

# 紅斑性狼瘡合併下頷骨放線菌骨髓炎——一病例報告

林仙明 江國華\* 林靖南\*\*

財團法人天主教聖馬爾定醫院 風濕免疫科  
台南奇美醫學中心 胸腔內科\* 病理部\*\*

## 摘 要

下頷骨放線菌骨髓炎是一種少見之感染性疾病。本文報告一位 44 歲男性紅斑性狼瘡病人近十天來因右側下頷骨處第一臼齒下方口腔潰瘍及疼痛不適，至本院接受檢查與治療。該病人有嚼食檳榔及抽煙習慣。口腔有嚴重齲齒及牙周病。下頷骨放射線檢查發現右側第一臼齒處下方之下頷骨有一骨質溶解性病灶。經齲齒拔除，局部病灶刮術後。病理組織學證實為放線菌性骨髓炎，經四週 Penicillin G Sodium 18 million units/day 靜脈注射及口服 clindamycin 300mg q6h 六週後，門診追蹤並無復發。

放線菌骨髓炎臨床診斷不易，臨床上該厭氧菌分離陽性率偏低。正確的診斷端賴臨床醫師有高度警覺性及病理組織檢查。在回顧文獻，在紅斑性狼瘡病人併發下頷骨放線菌骨髓炎，本文為首例報告。

**關鍵詞：**放線菌感染 (Actinomycosis)

紅斑性狼瘡 (Systemic lupus erythematosus)

下頷骨骨髓炎 (Mandibular osteomyelitis)

## 前言

放線菌是一種厭氧性格蘭氏陽性菌，在外觀呈分枝狀，是人體口腔中固有細菌之一。臨床上可以造成頭頸部、胸部及腹部的伺機性感染症。其中發生於頭頸部較多佔 55%<sup>1</sup>。在頭頸部的伺機性感染症，常併發於拔牙、齲齒或其他外傷性的口腔黏膜破損後<sup>1</sup>。放線菌的感染症一般以軟組織感染較多，骨感染較少，只佔 1-15%<sup>2</sup>。頭頸部放線菌感染的臨床表現為多樣化，以無痛性腫塊或化膿性瘻管表現較多<sup>1</sup>。由於臨床表現不具特異性，細菌培養的陽性率較低，該疾病較少見及臨床醫師缺乏警覺性，故診斷不容易。本文報告一位紅斑性狼瘡病人，平常有抽煙及嚼食檳榔習慣，口腔衛生欠佳，同時併發右側下頷骨處口腔黏膜破損及下

頷骨放線菌骨髓炎，並討論其致病機轉。

## 病例報告

這是一位 44 歲男性病人，主訴在右側第一白齒下方舌側牙齦處有一口腔潰瘍，疼痛異常十天之久。病人在三年前因為多發性關節炎，兩側肋膜積水，面頰有蝴蝶斑，白血球過低，Anti-nuclear antibodies ( ANAs ) 及 Anti-double stranded-deoxyribose nucleic acid antibody ( Anti-ds-DNA ) 均為陽性，血清補體過低，尿液常規檢查發現尿蛋白及血尿，臨床診斷為紅斑性狼瘡，並以 azathioprine 100mg/day，prednisolone 10 mg/day，hydroxychloroquine 400 mg/day 口服藥物治療，病情好轉後門診追蹤。該病人平常有抽煙及嚼食檳榔習慣。住院時理學檢查發現血壓 120/80mmHg，脈博每分鐘 80 次，體溫 37°C，右側下頷下淋巴腺腫大，有壓痛。口腔檢查發現右側第一白齒下方舌側牙齦處有一口腔潰瘍約 1cmX1cm，且有壞死骨突出形成。口腔有嚴重齲齒及牙週病，在疑是下頷骨骨髓炎下，予以局部病灶刮術治療。術後組織切片檢查發現骨髓組織內有白血球及淋巴球細胞浸潤並有硫黃顆粒(Sulfur granules) 及放射狀菌絲，病理診斷為放線菌骨髓炎 ( 圖一 )。

住院時實驗室檢查：白血球 6000 cells/cmm，血色素 14 gm/dl，血小板 137000 cells/cmm，ANAs1:80 (+)( speckled pattern )( 正常<1:40 )，C3 83 mg/dl ( 正常 90-180mg/dl )，C4 8 mg/dl ( 正常 10-40mg/dl )，anti-dsDNA1 : 20(+)( 正常<10 )，尿液常規檢查發現 protein +、RBC:2- 4 cells/HPF，血液及口腔病灶細菌培養皆呈陰性。口腔的齒顎全景放射線學 ( panoramic radiography ) 檢查發現右側下頷骨有一處 1.5cmX1.5cm 骨質溶解性病灶 ( 圖二 )。

藥物治療給予靜脈注射 penicillin G Sodium 18 million units/day 連續 4 週，繼續口服 clindamycin 300 mg q6h 六週後，在門診繼續追蹤並無復發現象。

## 討論

放線菌本身因缺乏組織分解酵素:玻尿酸酵素 ( hyaluronidase )，無法穿透完整口腔黏膜，故此黏膜損傷是造成感染必要因素之一<sup>2</sup>。放線菌在臨床上具混合性感染傾向，特別是葡萄球菌及鏈球菌，藉此可以改善其在組織中的生長環境。外傷可以間接造成組織的氧氣濃度下降，提供放線菌更佳的生長環境。一般細菌引起骨髓炎是經由細菌毒素破壞血管所致，但放線菌引起骨髓炎之機轉至今未明。抽菸及嚼食檳榔塊與口腔的衛生及健康有密切關係。嚼食檳榔會造成口腔黏膜病變如口腔黏膜下纖維化、口腔白斑和口腔癌、牙齦纖維母細胞增殖或細胞毒性<sup>3</sup>，而抽菸易引起口腔及喉部癌症<sup>4</sup>，故抽菸及嚼檳榔塊均會造成口腔組織傷害，提供口腔內放線菌伺機感染機會。

引起細菌性骨髓炎致病機轉有三，即血行感染、鄰近病灶感染以及外傷性感染引起。一般發生在快速生長的骨頭，如脛骨或大腿骨。故此病人 80%年齡少於 10

歲。在小孩骨髓炎，85%為血行性感染引起。而感染的菌種以金黃色葡萄球菌最多，在成人約佔 65%，而小孩則佔 75%<sup>5</sup>。但下頷骨細菌性骨髓炎則以鄰近組織如牙齒感染性疾病（牙週病或牙髓疾病）引起最多，次之為外傷性骨折，血行性感染則佔少數<sup>6</sup>。

在一篇 475 例放線菌骨髓炎臨床報告指出，放線菌骨髓炎發生在下頷骨最多佔 46%（218 例）、脊椎 25%（119 例）、肋骨 12%（57 例）、頭蓋骨 7%（31 例）、長骨 2%（10 例）、骨盤 2%（10 例）、手或足 2%（10 例）、胸骨 1%（5 例）、肩胛骨 0.8%（4 例）、鎖骨 0.4%（2 例）、其他骨頭 0.4%（2 例）。但有趣的是真正從細菌分離而獲得正確診斷只有 15%（71 例），其餘的 85%（404 例）的正確診斷都依靠臨床或病理診斷<sup>7</sup>。

一般牙髓或牙週感染性疾病，宿主以形成膿瘍壁將發炎反應局部化。但若宿主的抵抗力降低，或骨髓之血管分佈減少，感染性疾病會繼續進行而造成骨髓炎。故此下頷骨細菌性骨髓炎與宿主免疫力下降及血管分佈減少性疾病較有關連。在宿主免疫不全性疾病合併下頷骨骨髓炎如糖尿病、粒性白血球缺乏症、白血病、嚴重貧血、酒精中毒、鎌狀細胞性貧血、後天免疫不全性疾病、心肺移植術後等疾病。但亦有免疫良好宿主之報告。在血管分佈不良性疾病併發下頷骨骨髓炎如放射線治療後、Paget's disease、骨質疏鬆症、骨惡性腫瘤、骨質石化病（osteopetrosis）、纖維性發育不良（fibrous dysplasia）、汞、鉍、砷中毒引起骨壞死等疾病<sup>7-9</sup>。在回顧文獻，本文提出在紅斑性狼瘡病人出現放線菌下頷骨骨髓炎屬首例報告。其可能致病機轉有二，一、宿主因素：在紅斑性狼瘡造成宿主免疫缺陷，無法阻止放線菌局部入侵骨髓；二、局部因素：因檳榔及抽菸對口腔組織的化學傷害，造成口腔內的放線菌有機可乘。

下頷骨細菌性骨髓炎之症狀包括疼痛、患部腫脹、壞死骨及在口腔內或從口腔外瘻管形成，若病灶在下頷骨後方，則會引起牙關緊閉<sup>6</sup>。

在診斷下頷骨放線菌骨髓炎必需要依賴細菌培養陽性，醫學造影以及病理組織符合下頷骨放線菌骨髓炎的變化。由於傳統 X 光出現骨皮質破壞，以及廣泛性骨溶性病灶，一般要在感染後 10 至 14 天後才會出現<sup>6</sup>，無法滿足臨床上迫切診斷的需求。核子醫學檢查如 <sup>99m</sup>Tc-MDP 骨骼掃描，必需要在感染後 3 天才會出現陽性反應。且只能告知平面的病灶位置，卻無法告知深處病灶的相關構造變化，而致無法確實診斷。電腦斷層攝影在診斷細菌性骨髓炎的敏感度與核子醫學素描相似。其主要表徵為骨質糜爛及海綿骨骨溶性病灶。但無法在早期診斷，因為早期並無骨皮質破壞。核磁共振造影可更早期偵測到細菌性骨髓炎病灶訊號。因為在 T2 時，病灶的自旋回波波序（spin echo sequences）訊號增強，而在 T1 則變弱，易於辨別<sup>10</sup>。

但影像醫學顯示出病灶並無法確實診斷，最終需要病理組織學或細菌培養確實診斷。在被感染組織生長的放線菌，在顯微鏡或外觀上出現是一團糾纏的菌絲（tangled filaments）放射狀排列且被白血球所包圍。這些顆粒外觀上為淡黃色，故又稱硫磺顆粒（sulfur granules）。有時硫磺顆粒分佈鬆散，在一般

Hematoxylin-eosin 染色下不易察覺，需要特殊染色如：Grocott-Gomori methenamine-silver nitrate，p-aminosalicylic acid，MacCallen- Goodpasture 或 Brown-Brenn 染色區分。外觀相似的所謂硫磺顆粒並非放線菌感染症所特有，在 nocardiosis、chromomycosis、eumycetoma、botryomycosis 亦會出現 11。因為下頷骨放線菌骨髓炎並非血行性感染，血液之細菌培養常為陰性，而放線菌屬厭氧性菌種，且常會合併其他厭氧性或嗜氧性細菌生長，培養時常因這些細菌過度生長導致放線菌培養極為不易 6。依據文獻報告培養成功率只有 15% 7。另外細菌培養是否成功與培養前是否有用過抗生素，及不當的細菌培養技術，正確收集及運送技術有關 7。

治療上應予手術清創並給予抗生素治療。以 penicillin-G Sodium 靜脈注射為首選用藥，每天每公斤體重給 16 萬-24 萬單位四至六週，繼之以口服 penicillin-V，每天每公斤 25-30 毫克，約六至八週，然後視臨床的效果考慮停藥與否。若對 penicillin 過敏病人可改用 tetracycline，erythromycin，clindamycin，或 cephalosporins 等。因為放線菌容易形成癥痕組織，抗生素很難穿透病灶，故此建議長期使用抗生素約二至三個月 11。

本文強調，在紅斑性狼瘡病人，口腔衛生不佳者，特別有抽煙及嚼檳榔塊的病人，需要加強口腔衛生教育的重要性，對於化膿性潰瘍或瘻管，需做厭氧菌或病理組織學檢查，臨床醫師需提高警覺性方能有正確的診斷與治療。

## 參考文獻

1. Brow JR. Human actinomycosis: a study of 181 subjects. *Human Pathol* 1973;4:319-30.
2. Ohlms LA, Jones DT, Schreiber J, Ferraro N. Sclerosing osteomyelitis of the mandible. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;109:1070-3.
3. Osler M, Kirchhoff M. Smoking behavior in Danish adults from 1982 to 1992. *Public Health* 1995;109:245-50.
4. Ma RH, Tsai CC, Shieh TY. Increased lysyl oxidase activity in fibroblasts cultured from oral submucous fibrosis associated with betel nut chewing in Taiwan. *J Oral Pathol Med* 1995;24 :407-12.
5. Schmid FR. Principles of diagnosis and treatment of bone and joint infections. In: McCarty DJ, ed. *Arthritis and allied conditions*. 11th ed. Philadelphia: Lea and Febiger 1989;1863-91.
6. Topazian RG. Osteomyelitis of the jaws. In: Topazian RG, Goldberg MH, eds. *Oral and maxillofacial infections*. Philadelphia; W. B. Saunders company 1994;251-88.
7. Nakata MM, Lewis RP. Anaerobic bacteria in bone and joint infections. *Rev Infect Dis* 1984;6, Suppl 1:165-70.
8. Bassiri AG, Girgis RE, Theodore J. *Actinomyces odontolyticus* thoracopulmonary

infections. Two cases in lung and heart-lung transplant recipients and a review of the literature. *Chest* 1996;109:1109-11.

9. Manfredi R, Mazzoni A, Marinacci G, Nanetti A, Chiodo F. Progressive intractable actinomycosis in patients with AIDS. *Scand J Infect Dis* 1995.;27:405-7.

10. Modic MT, Feiglin DH, Pirairo DW. Vertebral osteomyelitis: assessment using MR Radiol 1985;157:157-66.

11. Smego RA Jr, Foglia G. Actinomycosis. *Clin Infect Dis* 1998;26: 1255-63.

## **Actinomycotic Mandibular Osteomyelitis In A Patient With Systemic Lupus Erythematosus**

Sin-Ming Lam, Kuo-Hwa Chiang\*, Gin-Nan Lin\*\*

Section of Allergy, Immunology and Rheumatology

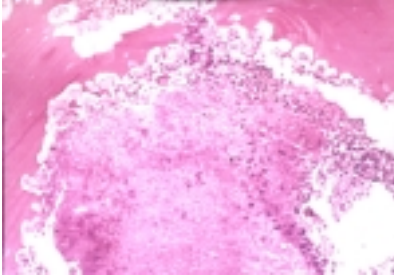
St Martin De Porres Hospital, Chia-Yi, Taiwan

Section of Chest Medicine\* Department of Pathology\*\*

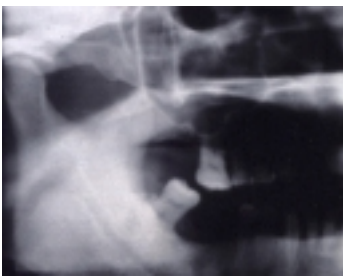
Chi-Mei Medical Center, Taiwan

Actinomycotic mandibular osteomyelitis is a rare infectious disease. We describe a 44-year-old male lupus patient presented with a painful ulcer on the lingual surface of buccal mucosa below the right mandibular first molar area of 10 days' duration. He had habit of betel quid chewing and smoking. Oral examination showed multiple dental caries and profuse periodontitis. An osteolytic lesion in the right mandible was seen in the panoramic view. Curettage of the affected region of the mandible was performed with an open biopsy of the mandible. Microscopic examination of the bone lesion showed evidence of actinomycotic osteomyelitis. Penicillin G sodium 3 million unit every 4 hour was administered intravenously for 4 weeks, followed by clindamycin 300mg q6h orally for 6 weeks. The right mandibular pain was subsided after this treatment.

Actinomycotic mandibular osteomyelitis is often difficult to diagnose because of the rarity of the disorder and the relatively low isolation rate of this anaerobic pathogen. Early recognizing this complication is dependent on a high index of clinical suspicion combined with the pathologic diagnosis. A review of the literature showed actinomycotic mandibular osteomyelitis associated with lupus patient has not been reported previously. ( *J Intern Med Taiwan* 2001;12: 200-204 )



圖一：在下頷骨組織切片中可見一個放線菌菌落(硫磺顆粒)，菌落邊緣有放射絲狀菌體排列且被白血球所包圍（Hematoxylin and Eosin 染色，400X）。



圖二：部份口腔的齒顎全景放射線學(panoramic radiography)檢查顯示在右側下頷骨第一臼齒下方有一骨溶性病灶 1.5cm × 1.5cm，中央有一島狀正常骨（箭），提示為下頷骨骨髓炎（R=右側）。