

# 菊地氏病 ( Kikuchi's Disease ) 之介紹與回顧

李雅鈴 施智源<sup>1,2</sup>

嘉義榮民醫院 內科部

<sup>1</sup> 台中榮民總醫院 感染科

<sup>2</sup> 陽明大學

## 摘 要

菊地氏病 ( Kikuchi's disease ) 是一種自限性壞死淋巴腺炎 ( necrotizing lymphadenitis ) ，通常發生在年輕成人身上，目前致病原因並不確定，病例以亞洲國家或亞裔人氏居多。臨床表現以頸部淋巴結腫大及發燒為主，其病程多為自限性，通常不需藥物治療，預後良好，復發率低。但是少數病人在數月或數年後可能會發生紅斑性狼瘡，應該持續追蹤。確定診斷需要做淋巴結病理切片。因其治療方式與預後大不相同，需與結核性淋巴病變、淋巴瘤及紅斑性狼瘡做鑑別診斷。臨床醫師應參考臨床表現及其他實驗室檢查，並與病理醫師多加討論，方能得正確診斷。

關鍵詞：Kikuchi's disease

壞死性淋巴腺炎 ( Necrotizing lymphadenitis )

頸部淋巴結病變 ( Cervical lymphadenopathy )

不明熱 ( Fever of unknown origin )

## 前言

Kikuchi 與 Fujimoto 等人在 1972 年首度報告組織壞死性淋巴腺炎 ( histiocytic necrotizing lymphadenitis, HNL )<sup>1,2</sup>，後來亦稱之為菊地氏病 ( Kikuchi's disease )。Kikuchi's disease 是一種自限性壞死淋巴腺炎 ( necrotizing lymphadenitis )，到目前病因仍不清楚。臨床上可能會被誤診為結核性淋巴病變，淋巴瘤或紅斑性狼瘡；有時因長時間的發燒，而被視為不明熱<sup>3,4</sup>。病人因錯誤的診斷及治療而得不到改善，導致病人反覆到急診

的情形也可能發生。淋巴結腫大合併發燒的病人，在急診室並不少見<sup>5</sup>，但其診斷並不見得容易。淋巴腺炎 ( lymphadenitis ) 可能與感染有關，也可能是自體免疫反應或是腫瘤等原因引起。這些疾病都可以合併發燒表現，而使得鑑別診斷更為複雜。依據病人的年紀，過去病史，及身體檢查，通常可提供臨床醫師初步的鑑別診斷方向<sup>6</sup>：病人是否有性接觸史？是否有結核的過去病史或接觸病史？是否有動物的接觸史？梅毒，愛滋病，結核病，貓抓病及其他細菌感染均須列入考量。除了感染症之外，其他疾病如淋巴瘤，

Kawasaki disease, Kikuchi's disease 及其他自體免疫疾病也要列入鑑別診斷。本文對 Kikuchi's disease 做一個全面性的回顧，並統整歷年較大型的研究，綜合其臨床特徵，期能對臨床醫生在診斷及治療上有所幫助。

## 致病原因

關於 Kikuchi's disease 的成因，包括病毒、細菌 (*Yersinia enterocolitica*)、寄生蟲 (*Toxoplasma*)、腫瘤、免疫…等等原因都被懷疑過。Kikuchi 本人當初認為它是一種弓形蟲感染 (toxoplasmosis) 的表現，但至今尚無定論<sup>7,8</sup>。因為其病程是自限性的，對抗生素沒有反應，部分病人出現上呼吸道症狀、白血球降低、或不典型淋巴球增加的現象，以及從患者淋巴結的細胞激素及組織變化，目前很多人推論可能是病毒造成的<sup>4,8,9</sup>。許多病毒都曾被懷疑是致病原，尤其是疱疹病毒科 (Herpesviridae)。但是近年陸續發表的研究，使用 PCR 檢驗 HSV1、HSV2、VZV、CMV、EBV、HHV6、HHV8，都未能在病人的淋巴結裡偵測到病毒的存在<sup>10-14</sup>。另外，也有人假設 Kikuchi's disease 並不是感染直接造成的疾病，而是一種病毒引起的自體免疫反應或因不特定刺激

引起的 T 細胞過度反應<sup>4,15</sup>。除了感染及免疫等因素之外，從病理組織的發現，Kikuchi's disease 也可能與細胞凋亡失常有關<sup>8,15,16</sup>。

Kikuchi's disease 的病例報告主要都是亞洲國家或亞裔，但在歐美也有零星報告<sup>8,15,17-27</sup>。Tanaka 等人曾報告 HNL 病人帶有 DPA1\*01 及 DPB1\*0202 等位基因 (allele) 較多，而高加索人及黑人的 DPB1\*0202 等位基因非常少 (法國 0.4%，義大利 0.8%，南非 0%)；相對而言，亞洲人的 DPB1\*0202 等位基因較多，韓國人有 9.9%，日本人為 4.5%<sup>25</sup>。基因可能是 Kikuchi's disease 的原因之一。

## 臨床表現

Kikuchi's disease 通常發生在年輕成人身上，尤其以女性居多，男女比約為一比四<sup>17</sup>，但最近的研究發現男女比例趨近一比一<sup>4,15,28</sup>。Kikuchi's disease 最常見的表現為單側淋巴結腫大 (79%)，但也可能是全身性淋巴結病變。有 56%-98% 的淋巴結病變部位在頸部，以頸部後三角居多 (90%)<sup>15,17-19</sup>。淋巴結腫大的大小約為 0.5~4 公分，很少大於 6 公分。病程通常非急性，病人經常在症狀出現後二至三週才來求診。高達 50%

表一：Kikuchi's disease 研究結果的比較--特徵及預後

Reference	15(n=58)	18(n=23) <sup>#</sup>	20 (n=52)	21 (n=64) <sup>##</sup>	22 (n=23)	26 (n=79)	27(n=75)	28(n=61)	30(n=108)
發表國家	台	台	中	台	新	台	港	台	美
Female	64%	35%	79%	45%	78%	52%	73%	56%	79%
Age* (median or mean)	9-54(24.9)	6-16 (12.8)	14-51 (21.7)	2-18 (16)	13-52 (31)	9-54 (26)	14-57(25)	6-46(20.9)	11-75 (30)
Fever	43%	30%	100%	33%	39%	48%	38%	30%	33%
Cervical lymphadenopathy	-	100%	96%	98%	100%	99%	91%	100%	-
Tender lymphadenopathy	50%	21.7%	35%	50%	-	59.2%	-	-	12%
Rash	3%	-	35%	6%	4%	-	-	-	4%
Leukopenia	29%	21.7%	67%	44%	-	42.9%	45%	23%	8/?
Leukocytosis	3%	4.4%	-	3%	-	3%	-	1.6%	-
Atypical lymphocyte	-	4.4%	-	15%	-	25%	-	3.3%	-
Raised ESR	14%	72.7%	100%	41.7%	35%	-	-	-	-
Recurrence	0	0	6%	3%	-	3%	3%	0	5%
SLE( <sup>**</sup> )	-	1(5y)	1 (3 yr)	1 (5 yr)	-	-	-	2 (1m, 5yr)	2

\*年齡以年為單位

\*\*在 Kikuchi's disease 發生後，診斷為 SLE 的時間

<sup>#</sup>所有病例皆小於或等於 16 歲

<sup>##</sup>所有病例皆小於或等於 18 歲

的病人會發燒，因而至感染科求診<sup>4,19</sup>。高雄榮總的研究裡，84.5%的病人在症狀出現一個月或一個月後才求診，大部分的病人會先去看耳鼻喉科(45%)，一般外科(22%)，或感染科門診(12%)，發燒會持續2~11天<sup>15</sup>。有些病人會先出現上呼吸道的前驅症狀。其他較少見的症狀包括皮膚紅疹，肝脾腫大，體重減輕，夜間盜汗，關節痛等<sup>15,17,19,20,28-30</sup>。Kikuchi's disease很少復發，但也有12年後復發的病例報告<sup>31</sup>。實驗室檢查方面，病人可能會有白血球降低(但是很少小於1000/mm<sup>3</sup>)，淋巴球增加，erythrocyte sedimentation rate (ESR)上升，肝功能輕微異常的情形<sup>4,7,10,15</sup>。

筆者搜尋PubMed，歷年來病例數目大於20例的研究，可得的資料有九篇，大部分為亞洲國家發表，統整其臨床表現，平均年齡約在20~30歲，女性約佔52~79%，小兒科的病例女性反而略少，只佔35~45%。最常見的症狀是淋巴結腫大，尤其在頸部，其中有12~59%會疼痛；發燒的比例在不同研究變異度很大，從30%到100%不等；有22~67%的病人白血球會降低；其他的症狀如皮膚紅疹，上呼吸道症狀，及實驗室表現，如肝功能異常，ESR上升，非典型淋巴球增升等，則只有少數研究有統計。復發率極低，介於0~6%之間(表一)。

兒童的Kikuchi's disease病例報告較少，與成人的表現亦有些許不同。長庚醫院在2005年報告64名小於18歲罹患Kikuchi's disease的兒童，有21人合併長時間發燒(32.8%)，長期發燒的病童較容易出現白血球過少(leukopenia)的情形( $p < 0.05$ )，其他表現則與成人相似<sup>21</sup>。Hemophagocytic syndrome可能跟Kikuchi's disease有關，尤其在兒童身上，而這些病人的預後似乎會比其他Hemophagocytic syndrome的病人好<sup>32</sup>。

## 診斷

Kikuchi's disease主要是由淋巴結切片(excision biopsy)來診斷。在台灣的淋巴結病理研究裡發現，Kikuchi's disease佔了淋巴結切片檢體的5.7%<sup>26</sup>。而高雄長庚在1986年1月到2002年5月，共有189例兒童頸部淋巴結切片，其中有23例(12.2%)被診斷為Kikuchi's disease。由於沒

有特定的症狀，也沒有可靠的實驗室檢查，診斷需要依賴臨床醫生的高度懷疑，最後從病理切片才能做確切診斷。其病理組織特徵亦須與其他疾病，如感染、自體免疫及淋巴增生疾病做區分<sup>33</sup>。Kikuchi's disease典型的病理特徵為皮質旁區塊性的淋巴組織球聚集，摻雜著核崩解(karyorrhexis)，含有大量的T細胞，而少有B細胞及顆粒球的浸潤。病理切片可能被誤認為惡性淋巴瘤或狼瘡性淋巴腺炎，鑑別診斷須特別小心<sup>4,8,17,26,34</sup>。SLE病人可能會出現類似Kikuchi's disease的淋巴病變(KD-like lymphadenitis)，在診斷Kikuchi's disease前，應與SLE區分，可從臨床其他症狀，血清學抗體補體檢查鑑別診斷。

## 治療

在治療方面，可以給予一些退燒止痛藥緩和症狀，類固醇的療效則尚未證實<sup>4</sup>。在嚴重的Kikuchi's disease治療，可以考慮打靜脈免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin)<sup>35</sup>。也有人試著用chloroquine和hydroxychloroquine治療復發的Kikuchi's disease，兩者效果都不錯<sup>23</sup>。

## 預後

一般來說，Kikuchi's disease是一種自限性的疾病，通常不需要特別治療，預後良好，淋巴腺腫在一至四個月內會自行消失，目前並未觀察到家族遺傳的現象<sup>4,17</sup>。有病例報告在紅斑性狼瘡或白血病的病人身上合併出現Kikuchi's disease<sup>36</sup>。而少數Kikuchi's disease的患者，在約六個月後發生紅斑性狼瘡<sup>29</sup>，也有數年後才發生的病例<sup>18,21</sup>。高雄長庚在2003年發表一篇61個Kikuchi's disease病例的研究。頸部淋巴結腫大通常在診斷六個月內自行消退，但是有三個病人在一年後其淋巴結才消退。有兩個病人在一個月後及五年後發現紅斑性狼瘡。在61個病人中，無人復發<sup>28</sup>。Kikuchi's disease很少復發，若復發要考慮是否有紅斑性狼瘡的可能，需要長期追蹤<sup>29</sup>。目前並未證明Kikuchi's disease與SLE或其他自體免疫疾病有絕對相關。

雖然Kikuchi's disease預後良好，但有少數病人會合併腦膜炎的表現，這些病例報告主要都

是日本發表的。1999年之前，有11個Kikuchi's disease併發腦膜炎的案例<sup>37</sup>，其中10個都是日本人，病人年紀分佈在8-38歲，無性別差異，頭痛持續2~6週，5個病人(45%)並未出現頸部僵硬或Kernig's sign。腦壓在15~30公分水柱之間，腦脊髓液白血球49-1685 cells/ $\mu$ L，蛋白質0.26~2 g/L，腦脊髓液與血漿葡萄糖比例(CSF:plasma glucose ratio)為0.32~0.6，大部分的病人都不須治療，症狀在2~6週後自行緩解，無病例復發或後遺症。當病人有淋巴結病變，發燒，還合併腦膜炎症狀時，尤其在東南亞國家，結核性腦膜炎通常要列入考慮，但是Kikuchi's disease也要列入考慮，所以，淋巴結切片是必要的。而對於類固醇是否要用於經驗性治療結核性腦膜炎，需要審慎評估，以免掩蓋住其他疾病造成誤診。

## 結論

菊地氏病(Kikuchi's disease)是一種預後良好的自限性疾病，但症狀易與其他嚴重疾病混淆，如淋巴瘤，紅斑性狼瘡或結核病，治療方式及預後均大不相同，臨床醫師應參考臨床表現及其他實驗室檢查，並與病理醫師多加討論，方能得正確診斷。

## 參考文獻

1. Kikuchi M. Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytes: a clinicopathological study [in Japanese]. *Acta Hematol Jpn* 1972; 35: 379-80.
2. Fujimoto Y, Kozima Y, Yamaguchi K. Cervical subacute necrotizing lymphadenitis: a new clinicopathologic entity. *Naika* 1972; 20: 920-7.
3. Kapadia V, Robinson BA, Angus HB. Kikuchi's disease presenting as fever of unknown origin. *Lancet* 1989; 2: 1519-20.
4. Bosch X, Guilbert A. Kikuchi-Fujimoto disease. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 18.
5. Schofer JM, Tong TC, Tanen DA. Kikuchi's disease: a rare cause of cervical lymphadenitis and fever. *J Emerg Med* 2005; 29: 151-3.
6. Mark S, Pasternack, Morton N, Swartz. Lymphadenitis and Lymphangitis. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone. 2005; 1204-14.
7. Charalabopoulos K, Papalimneou V, Charalabopoulos A, et al. Kikuchi-Fujimoto disease in Greece. A study of four cases and review of the literature. *In Vivo* 2002; 16: 311-6.
8. Felgar RE, Furth EE, Wasik MA, Gluckman SJ, Salhany KE. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease): in situ end-labeling, immunohistochemical, and serologic evidence supporting cytotoxic lymphocyte-mediated apoptotic cell death. *Mod Pathol* 1997; 10: 231-41.
9. Sumiyoshi Y, Kikuchi M, Takeshita M, Ohshima K, Masuda Y. Alpha-interferon in Kikuchi's disease. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1991; 61: 201-7.
10. Huh J, Kang GH, Gong G, Kim SS, Ro JY, Kim CW. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in Kikuchi's disease. *Hum Pathol* 1998; 29: 1091-6.
11. George TI, Jones CD, Zehnder JL, Warnke RA, Dorfman RF. Lack of human herpesvirus 8 and Epstein-Barr virus in Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Hum Pathol* 2003; 34: 130-5.
12. Martinez-Vazquez C, Potel C, Angulo M, et al. Nosocomial Kikuchi's disease--a search for herpesvirus sequences in lymph node tissues using PCR. *Infection* 2001; 29: 143-7.
13. Huh J, Chi HS, Kim SS, Gong G. A study of the viral etiology of histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease). *J Korean Med Sci* 1998; 13: 27-30.
14. Sumiyoshi Y, Kikuchi M, Minematu T, Ohshima K, Takeshita M, Minamishima Y. Analysis of herpesvirus genomes in Kikuchi's disease. *Virchows Arch* 1994; 424: 437-40.
15. Yu HL, Lee SS, Tsai HC, et al. Clinical manifestations of Kikuchi's disease in southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2005; 38: 35-40.
16. Iguchi H, Sunami K, Yamane H, et al. Apoptotic cell death in Kikuchi's disease: a TEM study. *Acta Otolaryngol Suppl* 1998; 538: 250-3.
17. Kikuchi's disease. *Lancet* 1990; 335: 1563.
18. Lin HC, Su CY, Huang SC. Kikuchi's disease in Asian children. *Pediatrics* 2005; 115: e92-6.
19. Noursadeghi M, Aqel N, Pasvol G. Kikuchi's disease: a rare cause of meningitis? *Clin Infect Dis* 2005; 41: e80-2.
20. Xu LQ, Han YM, Li YW, Sun DB. The clinical and pathological characteristics of histiocytic necrotizing lymphadenitis: analysis of 52 cases. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2006; 45: 127-9.
21. Chuang CH, Yan DC, Chiu CH, et al. Clinical and laboratory manifestations of Kikuchi's disease in children and differences between patients with and without prolonged fever. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 551-4.
22. Poulouse V, Chiam P, Poh WT. Kikuchi's disease: a Singapore case series. *Singapore Med J* 2005; 46: 229-32.
23. Rezai K, Kuchipudi S, Chundi V, Ariga R, Loew J, Sha BE. Kikuchi-Fujimoto disease: hydroxychloroquine as a treatment. *Clin Infect Dis* 2004; 15: 39: e124-6.
24. Lien CH, Yang W, Tsai YC, Huang PH. Kikuchi's disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis): report of one case. *Acta Paediatr Taiwan* 1999; 40: 344-7.
25. Tanaka T, Ohmori M, Yasunaga S, Ohshima K, Kikuchi M, Sasazuki T. DNA typing of HLA class II genes (HLA-DR, -DQ

- and -DP) in Japanese patients with histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). *Tissue Antigens* 1999; 54: 246-53.
26. Kuo TT. Kikuchi's disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis). A clinicopathologic study of 79 cases with an analysis of histologic subtypes, immunohistology, and DNA ploidy. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 798-809.
27. Tsang WY, Chan JK, Ng CS. Kikuchi's lymphadenitis. A morphologic analysis of 75 cases with special reference to unusual features. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 219-31
28. Lin HC, Su CY, Huang CC, Hwang CF, Chien CY. Kikuchi's disease: a review and analysis of 61 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 128: 650-3.
29. Goteri G, Filosa A, Pieramici T, Fioravanti P, Barocci G, Bearzi I. Cutaneous Kikuchi's disease: report of a new case and review of the literature *Histopathology* 2004; 45: 300-1.
30. Dorfman RF, Berry GJ. Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis: an analysis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 1988; 5: 329-45.
31. Blewitt RW, Kumar SN, Abraham JS. Recurrence of Kikuchi's lymphadenitis after 12 years. *J Clin Pathol* 2000; 53: 157-8.
32. Kim YM, Lee YJ, Nam SO, Park SE, Kim JY, Lee EY. Hemophagocytic syndrome associated with Kikuchi's disease. *J Korean Med Sci* 2003; 18: 592-4.
33. Magnani G, Cocca G, Mezzadri S, Pilato FP. Kikuchi's disease: an uncommon cause of fever of unknown origin. *Ann Ital Med Int* 1999; 14: 205-8.
34. Thongsuksai P, Kayasut K. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease): clinicopathologic characteristics of 23 cases and literature review. *J Med Assoc Thai* 1999; 82: 812-8.
35. Noursadeghi M, Aqel N, Gibson P, Pasvol G. Successful treatment of severe Kikuchi's disease with intravenous immunoglobulin. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 235-7.
36. Gerritsen A, Lam K, Marion Schneider E, van den Heuvel-Eibrink MM. An exclusive case of juvenile myelomonocytic leukemia in association with Kikuchi's disease and hemophagocytic lymphohistiocytosis and a review of the literature *Leuk Res.* 2006; 30: 1299-303.
37. Sato Y, Kuno H, Oizumi K. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease) with aseptic meningitis. *J Neuro Sci* 1999; 163: 187-91.

## Review of Kikuchi's Disease

Lee Ya Ling, and Zi-Yuan Shi<sup>1,2</sup>

*Division of Infectious Disease, Department of Internal Medicine,  
Chiayi Veterans Hospital, Chiayi, Taiwan;*

<sup>1</sup>*Division of Infectious Disease, Department of Internal Medicine,  
Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan;*

<sup>2</sup>*National Yang-Ming University*

Kikuchi's disease (KD) is a self-limited necrotizing lymphadenitis, and occurs predominantly in female of 20-30 years old and may present with cervical lymphadenopathy (91%-100%), fever (30%-100%), and leucopenia (22-67%). The diagnosis of KD is based on clinical manifestations and excision biopsy. The pathologic characters include patchy paracortical lymphohistiocytic aggregates with variable karyorrhexis and absence of granulocytic infiltration. These symptoms would remit within 6 months spontaneously. Antibiotics are not helpful. It is proposed that viral infection or related autoimmune response may contribute to the pathogenesis of KD, but the detailed mechanisms have not been established yet. KD could be misdiagnosed as tuberculous lymphadenopathy, malignant lymphoma or systemic lupus erythematosus (SLE). Exclusion of these diseases is mandatory to confirm the diagnosis of KD. ( *J Intern Med Taiwan* 2008; 19: 148- 152 )