

從結節性紅斑到阿米巴痢疾—國際醫療病例分析

黃崧溪¹ 陳宜君¹ 翁昭旻¹ 邱顯清²

台灣大學醫學院附設醫院 ¹內科部 ²皮膚部

摘要

基於全球化的影響，在台灣的醫師有越來越多的機會可能接觸到世界各地的傳染性疾病。本文描述一位58歲在台工作的德國人，因全身散發性疼痛紅色結節持續兩週就醫。A醫院投與類固醇，病灶初始有改善，但在類固醇使用中紅疹復發。至B醫院就醫後，詳細病史詢問，病人單身，之前被派駐印尼雅加達工作四個多月。檢查發現白血球18.45 k/ μ L，血小板538 k/ μ L，CRP 5.12 mg/dL，鹼性磷酸酶、麩胺醯轉胺酶也上昇。電腦斷層檢查橫結腸較為腫脹，黏膜顯影較為明顯。大腸鏡檢查發現在盲腸及升結腸多處表淺潰瘍伴隨有表面滲出物。病理切片發現結腸黏膜局部糜爛，滲出物中有阿米巴滋養體。血清之indirect hemagglutination for amoeba檢查陽性(1:256)。通報疾病管制署，送驗糞便檢體*Entamoeba histolytica* PCR陽性。病人接受口服metronidazole治療十天，接著使用七天paramomycin以廓清腸道阿米巴囊胞體。紅斑在針對阿米巴治療後也改善。以結節性紅斑來表現的阿米巴痢疾實屬罕見，文獻中僅有兩例。考量結節性紅斑多為免疫反應之表現，此等病人應積極針對潛在病因檢查。

關鍵詞：結節性紅斑 (Erythema nodosum)
阿米巴痢疾 (Entamoeba histolytica)
旅遊醫學 (Travel medicine)

引言

基於全球化的影響，在台灣的醫師有越來越多的機會可能接觸到世界各地的傳染性疾病。包括國人海外旅遊回國後出現症狀，或是因工作、就學或旅遊等來到台灣的外國人士生病就醫，國際醫療或旅遊醫學的診斷及治療已成為今日臨床醫學新挑戰。本文提出一位國際醫療門診的病人，探討臨床醫師評估病徵表現，同時加上病人基因背景和旅遊接觸史時，可能出現的難題。

案例分享

一位58歲的德國男性來到本院國際醫療門診，主訴近來兩周身上皮膚出現多處疼痛的紅色結節。這些紅斑出現在他的軀幹及四肢，大小不一，這是他第一次出現這樣的現象。他曾至某地區醫院門診就醫發現白血球上升，服用抗生素Augmentin (amoxicillin/clavulanic acid)未能見效。回診後醫師為他開立類固醇(methylprednisolone 4mg bid)以及非類固醇消炎藥(diclofenac 25mg bid)，然而，其症狀稍微緩解之後，又再度復發，於是來到本院就診。

來到本院就醫時，病人並沒有發燒、畏寒或呼吸道症狀，但他陳述有軟便及夜間盜汗之現象。除了服用 atorvastatin 控制高血脂及 15 年前椎間盤突出接受手術之外，他否認有任何內外科身體疾病之病史，也並未使用其他西藥、中藥或健康食品。進一步了解病人之個人、旅遊及接觸史發現：病人單身，之前被派駐印尼雅加達工作四個多月，期間曾有蚊蟲叮咬的狀況，此外並無重大外傷。居住於雅加達期間，曾有過腹瀉的症狀但後來自行緩解（約在至本院就醫前二到三個月時）。

理學檢查主要發現大小不一紅色的結節及斑塊，分佈在四肢和軀幹皆有，但以雙下肢為主，最大的一個斑塊在右小腿處約有掌腹大小，這些病灶處局部溫度較正常皮膚高，且按壓之後疼痛會有加劇之現象。這些表現符合結節性紅斑 (erythema nodosum) 之變化。此外，右上腹及右下腹有輕微壓痛 (若有似無) 的情形，肚子是軟的，沒有反彈痛。其餘身體檢查正常。

初步實驗室檢查發現明顯的白血球上昇 (18.45 k/ μ L)，而白血球分類上中性球增加 (87%)。另血小板也明顯上昇，達 538 k/ μ L。除此之外，發炎指數亦有上昇 (CRP, 5.12 mg/dL，正常值： < 0.8 mg/dL)。生化檢查中，鹼

性磷酸酶 (alkaline phosphatase)、麩胺醯轉肽酶 (γ -glutamyl transpeptidase) 及乳酸脫氫酶 (lactate dehydrogenase) 皆有上昇 (如表一)。其餘生化檢查及尿液檢驗皆為正常。胸部及腹部 X 光亦未見異常。由於懷疑浸潤性肝病變安排腹部電腦斷層的檢查。此時，病人出現糞便中輕微帶血，一周後追蹤的血紅素也從 14.6 g/dL 下降至 10.3 g/dL。

鑑別診斷

結節性紅斑是一種脂膜炎 (panniculitis)，通常以急性突發的疼痛對稱性紅腫來表現，好發於下肢的伸側 (extensor side)¹。結節性紅斑的病灶可以自行消退後又復發，但不會伴隨皮膚潰瘍、結疤或萎縮的情形。雖然以皮膚的症狀來表現，但一般認為它是由某種其他身體疾病或狀態所誘發的一種過敏反應 (hypersensitivity)，最常見的誘發因子如：感染 (如 A 型鏈球菌咽喉炎之後)、類肉瘤症 (sarcoidosis)、風濕免疫疾病、發炎性腸道疾病 (inflammatory bowel disease)、藥物 (磺胺類藥物及避孕藥最常見)、懷孕或惡性疾病等 (表二)²。

由於病人出現血便，同時有輕微腹痛，考慮結節性紅斑倘若伴隨腸胃道症狀，則最常見的疾病是發炎性大腸疾病或是貝塞特氏症

表一：結節性紅斑之實驗室檢查數值

檢驗項目	參考正常值	A 醫院 初診日 (D-12)	A 醫院 複診日 (D-10)	B 醫院 初診日 (D0)
White cell count (k/ μ L)	3.54-9.06	14.6	16.9	18.45
Neutrophil	41.2-74.7	80	85.8	87
Lymphocyte	21.2-51	7.8	6.4	13
Hemoglobin (g/dL)	13.2-17.2	15.8	15.1	14.6
Platelet count (k/ μ L)	148-339	299	348	538
Total bilirubin (mg/dL)	0.3-1			0.65
Aspartate aminotransferase (U/L)	8-31	47	67	14
Alanine aminotransferase (U/L)	0-41	31	37	25
Alkaline phosphatase (U/L)	34-104		433	616
γ -glutamyl transpeptidase (U/L)	9-64	320	455	295
Lactate dehydrogenase (U/L)	140-271			317
Creatine kinase (U/L)	30-223			39
C-reactive protein (mg/dL)	0-0.8			5.12

(Behcet's disease)³。然而，在診斷發炎性大腸疾病時，其他的腸胃道感染，如：沙門氏菌、*Yersinia spp.*、彎曲弧菌(*Campylobacter spp.*)、結核菌或是阿米巴感染等，則應積極檢驗加以排除。

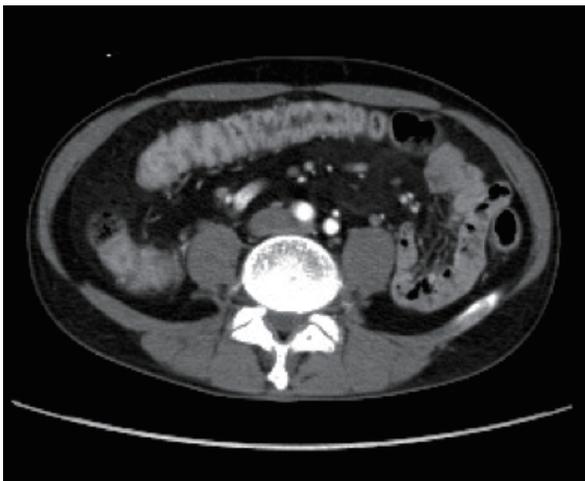
案例診斷及治療

胸部及腹部的電腦斷層檢查沒有肝膿瘍，意外發現橫結腸較為腫脹，注射顯影劑之後也發現其黏膜顯影較為明顯，影像上診斷懷疑是

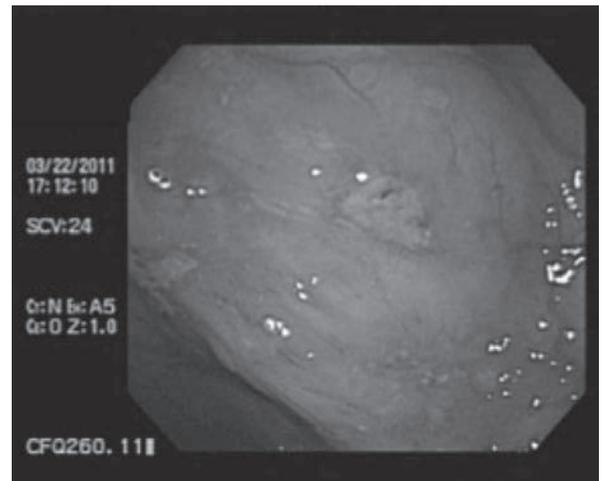
橫結腸發炎(圖一)。進一步安排之大腸鏡檢查則發現在盲腸及升結腸出現多處表淺潰瘍伴隨有表面之滲出物(圖二)。糞便培養並未發現沙門氏菌、志賀氏桿菌或是彎曲弧菌等。糞便之耐酸性染色及結核菌培養後續亦為陰性。病理切片則發現結腸黏膜發炎，且有局部糜爛(focal erosion)及滲出物，並且在滲出物當中發現阿米巴的滋養體(trophozoite)(圖三)。病人血清之 indirect hemagglutination for amoeba (IHA) 檢查則為陽性(效價為 1:256)。通報疾病管制局，送

表二：結節性紅斑之病因²

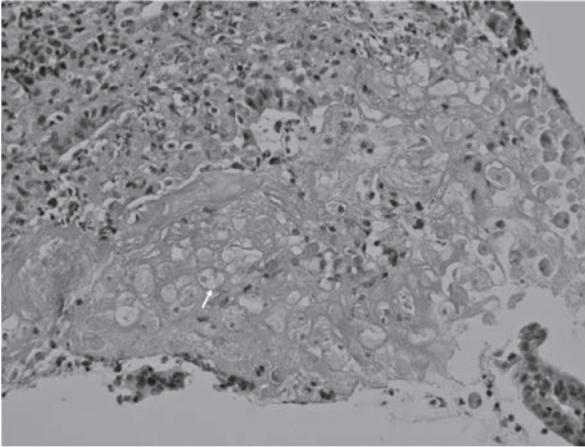
類別	說明
常見(大於1%)	
原發性(病因不明)	可達55%
感染症	鏈球菌咽喉炎(28-48%)、黴漿菌感染、披衣菌感染、分支桿菌感染、 <i>Yersinia spp.</i> (歐洲)、histoplasmosis、coccidioidomycosis
類肉瘤症(sarcoidosis)	11-25%，伴隨兩側肺門淋巴腫
藥物	3-10%，抗生素(磺胺類及 amoxicillin)、避孕藥
懷孕	2-5%
腸道疾病	1-4%，局部腸炎、潰瘍性結腸炎(ulcerative colitis)
罕見(少於1%)	
感染症	
病毒	人類疱疹病毒(HSV)、Ebstein-Barr 病毒、B型肝炎及C型肝炎病毒、人類免疫不全病毒(HIV)
細菌	<i>Campylobacter spp.</i> 、 <i>rickettsiae</i> 、 <i>Salmonella spp.</i> 、 <i>psittacosis</i> 、 <i>Bartonella spp.</i> 、 <i>syphilis</i>
寄生蟲	Amoebiasis、giardiasis
其他	淋巴瘤及其他腫瘤等



圖一：電腦斷層檢查發現橫結腸較為腫脹，且黏膜有明顯之顯影。



圖二：大腸鏡檢中發現多處升結腸黏膜之潰瘍。



圖三：病理切片檢查發現破損的腸道黏膜以及阿米巴之滋養體 (H & E stain 100X)。

驗糞便檢體 *Entamoeba histolytica* PCR 陽性，確診為阿米巴痢疾。

病人於確診後接受口服 metronidazole 的治療，每天三次，每次 750 毫克，總共十天的療程。接著使用七天的 paramomycin 將腸道的阿米巴原蟲之囊胞體 (cyst) 廓清。一個月後追蹤，病人的皮膚病灶在沒有使用類固醇或止痛藥的情況下大幅改善，同時病人也不再出現任何血便、腹瀉或是夜間盜汗之症狀，白血球、血小板及生化指數亦恢復正常。再次篩檢 HIV 仍為陰性。糞便 *E. histolytica* PCR 亦轉為陰性。

案例討論

阿米巴感染乃是由 *Entamoeba histolytica* 所造成，感染者中 80-90% 以無症狀或自限性的腹瀉表現，另外 10-20% 則可造成侵襲性的疾病，其中最常見的包括阿米巴痢疾及阿米巴肝膿瘍⁴。本案例之病人雖然只有輕微腸胃道症狀，但內視鏡檢查及病理切片確診為阿米巴痢疾。

臨床上面對結節性紅斑等主要是免疫反應的皮膚病灶時，醫師需要為病人尋找潛藏的誘發因子 (表二)。以此病人為例，雖然類固醇等抗發炎藥物可能使症狀改善，但倘若未針對病因加以治療，病情反倒可能因為類固醇的使用而加重 (這位病人在使用類固醇一段時間後，才出現血便)。因此，系統性詢問皮膚病灶發生前的呼吸道症狀，腸胃道症狀，相關的用藥史，

以及月經史等等皆是極為相當重要的臨床線索。當然，理學檢查，以及適時的檢驗及影像學輔助工具也能幫助釐清病因。當一位白人病患出現結節性紅斑合併腹瀉、血便等腸胃道症狀，臨床醫師合理聯想是否有發炎性腸道疾病的可能。然而，各大治療指引也提及，在診斷發炎性腸道疾病時，排除相關的感染症乃是至為重要^{5,6}。以此病案為例，假如他被當成發炎性腸道疾病來治療，則可能延誤正確診斷或甚至因治療方向錯誤造成病情的惡化。

以結節性紅斑來表現的阿米巴感染實屬罕見，過去文獻中也僅有兩例。一例是至東南亞旅遊的 29 歲英國醫師，表現為腹瀉三周後，出現下肢紅色結節狀病灶。乙狀結腸鏡發現直腸有數個潰瘍、糞便發現梨形鞭毛蟲的囊胞和滋養體以及吞噬紅血球的阿米巴原蟲，此外血清學的 indirect fluorescent antibody test 效價為 1:80 陽性，病人在接受 metronidazole 後症狀改善⁷。另一例是六歲的印度女孩發燒兩個月，伴隨一周的右腹疼痛及雙下肢結節性紅斑病灶。腹部超音波及電腦斷層發現數個肝臟膿瘍，抽吸引流液中發現有阿米巴滋養體，且有吞噬紅血球之現象，而細菌培養則為陰性。而皮膚切片則證實是結節性紅斑⁸。此兩例佐證說明阿米巴痢疾的確有造成結節性紅斑的少數案例。

值得一提的是，文獻中也報導過另一類阿米巴造成皮膚感染的少見案例，稱作 amoebiasis cutis⁹。此乃阿米巴原蟲經由腸道感染後轉移的腹外病灶，或是反覆接觸到阿米巴原蟲的傷口 (如：會陰部、腸胃道手術之傷口、腸造瘻口或是引流管周圍) 受到其侵犯所導致¹⁰。典型的病灶是境界分明的潰瘍性傷口，但也可以有其他表現，甚至出現類似結節性紅斑的病灶，必須切片才能證實¹¹。以文獻中報導出現皮膚轉移病灶的病人多半有明顯免疫不全之狀況，如同時合併患有愛滋病或接受移植之病人等等。本案例雖未接受切片檢查，但亦非明顯免疫不全之病人，此種遠端轉移的機會仍屬較低。

此外，此感染也造成病人的膽道酵素上昇、肝臟酵素卻是正常，這樣的肝臟浸潤性的病變，推測亦與阿米巴感染有關。阿米巴感染

所造成肝臟病變，較為人熟知便是肝膿瘍。根據臨床案例統計，阿米巴肝膿瘍的確造成膽道酵素上昇比肝臟酵素上昇來得明顯。然而，病人接受了電腦斷層檢查，並未發現肝膿瘍。究竟膽道酵素上昇是由阿米巴本身造成的傷害(類似於microabscesses，影像上未必可見)，亦或是與皮膚表現一樣是一種免疫的反應，恐怕無法區分。

針對阿米巴感染的首選治療為metronidazole每天三次、每次750毫克，持續十天的療程，或是tinidazole每天三次、每次800毫克，持續五天的療程。後續再接著使用paromomycin或diloxanide furoate廓清腸道中的阿米巴原蟲⁴。根據台灣疾病管制署的規定，目前阿米巴性痢疾為第二類法定傳染病，應於診斷後24小時內通報主管機關，並送驗相關檢體，俾利後續申請paromomycin。診斷同時，亦須評估病人罹患此症之危險因子。除了接觸不潔的食物、飲水等旅遊接觸史，或是長期照顧機構的住民之居住史之外，性行為接觸史亦需列入考慮¹²。在嚴重案例另需同時注意患者是否有營養狀況不良，或是免疫功能低下等情形。東南亞、中南美及非洲是阿米巴感染的高盛行區，病人於印尼工作的工作史，有機會接觸到不潔食物或飲水或許是他感染此症的來源。

結語

此案例以結節性紅斑之表現，最後診斷為阿米巴痢疾，呈現感染症疾病臨床表現之多樣性。此外，腸道等腹腔內感染的初期，可以僅見輕微腸胃道症狀，也值得我們留意。同時，此案例亦提醒臨床醫師，在考慮使用類固醇等免疫抑制劑前需完整評估，尤其當潛在病因有可能是感染症時，對於該疾病之診斷需要更為嚴謹。國際交流頻繁，臨床醫師面臨每日診治病人之挑戰，除釐清症狀、考量病人之背景資料，也應落實相關旅遊、暴露及接觸史做完整分析，提高警覺，以審慎的態度面對全球化感染症多樣貌之不同病情的挑戰，才不會有所疏漏或延誤病情。

參考文獻

- 1.Blake T, Manahan M, Rodins K. Erythema nodosum - a review of an uncommon panniculitis. *Dermatol Online J*. 2014; 20(4): 22376.
- 2.Schwartz RA, Nervi SJ. Erythema nodosum: a sign of systemic disease. *Am Fam Physician*. 2007; 75(5): 695-700.
- 3.Requena L, Yus ES. Erythema nodosum. *Dermatol Clin*. 2008; 26(4): 425-38- v. doi:10.1016/j.det.2008.05.014.
- 4.Haque R, Huston CD, Hughes M, Houpt E, Petri WA. Amebiasis. *N Engl J Med*. 2003; 348(16): 1565-1573. doi:10.1056/NEJMra022710.
- 5.Van Assche G, Dignass A, Panes J, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2010; 4(1): 7-27. doi:10.1016/j.crohns.2009.12.003.
- 6.Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2012; 6(10): 965-990. doi:10.1016/j.crohns.2012.09.003.
- 7.Harries AD, Taylor J. Erythema nodosum associated with invasive amoebiasis and giardiasis. *Br J Dermatol*. 1986; 114(3): 394.
- 8.Satish G, Rajam L, Regi S, Nazar PK. Multiple amoebic abscesses with erythema nodosum. *Indian J Pediatr*. 2012; 79(4): 532-534. doi:10.1007/s12098-011-0548-0.
- 9.Ramdial PK, Calonje E, Singh B, Bagratee JS, Singh SM, Sydney C. Amebiasis cutis revisited. *J Cutan Pathol*. 2007; 34(8): 620-628. doi:10.1111/j.1600-0560.2006.00672.x.
- 10.Verma GK, Sharma NL, Shanker V, et al. Amoebiasis cutis: clinical suspicion is the key to early diagnosis. *Australas J Dermatol*. 2010; 51(1): 52-55. doi:10.1111/j.1440-0960.2009.00594.x.
- 11.Yap FB-B, Lee BR. Erythema nodosum-like lesions in a renal transplant recipient. *Arch Dermatol*. 2011; 147(6): 735-740. doi:10.1001/archdermatol.2011.128-a.
- 12.Hung C-C, Deng H-Y, Hsiao W-H, et al. Invasive amoebiasis as an emerging parasitic disease in patients with human immunodeficiency virus type 1 infection in Taiwan. *Arch Intern Med*. 2005; 165(4): 409-415. doi:10.1001/archinte.165.4.409.

From Erythema Nodosum to Amoebiasis - A Case Learned from International Medicine Clinic

Sung-Hsi Huang¹, Yee-Chun Chen¹, Jau-Min Wong¹, and Hsien-Ching Chiu²

¹*Department of Internal medicine, national taiwan University Hospital*

²*Department of Dermatology, National Taiwan University Hospital*

A 58-year-old German working in Taiwan presented to this hospital with the complaint of painful erythematous nodules and plaques for more than 2 weeks. Steroid and non-steroidal anti-inflammatory drugs had been given at a regional hospital with transient partial response followed by rebound of local symptoms and progression of leukocytosis. He has been stayed for 4 months in Jakarta, Indonesia. He denied history of previous pharyngitis or sulfonamide exposure. Erythema nodosum was diagnosed and a diagnostic process for potential etiologies was began. An abnormal alkaline phosphatase and γ -glutamyl transpeptidase lead to an abdominal computed tomography, which disclosed edematous transverse colon with increased mucosal contrast enhancement. At the same time the patient reported new fresh-blood-tinged stool passage. A colonoscopy revealed multiple ulcers at ascending colon. Serum indirect hemagglutination test for amoeba was positive (titer 1:256). Biopsy of the colon revealed amoebic trophozoite with erythrocyte phagocytosis. Stool PCR for *Entamoeba histolytica* was positive at CDC laboratory. Amoebic colitis in a HIV-negative healthy adult was diagnosed. Erythema nodosum is a rare presenting symptom for amoebiasis. There were only two cases reported in the literature. Considering erythema nodosum is an immune-mediated presentation, diagnostic approach for underlying etiology is paramount important particularly when steroid therapy is considered. (J Intern Med Taiwan 2015; 26: 313-318)