

***Mycobacterium avium* complex引起之 皮膚類孢子絲菌病**

— 病例報告 —

陳冠宇^{1,3} 顏經洲² 曾興隆⁴ 許漢銘¹

國立成功大學醫學院附設醫院 皮膚部¹ 病理部²

國軍台中總醫院 皮膚科³ 書田泌尿科眼科診所 皮膚科⁴

Sporotrichosis-like Dermatitis Caused by *Mycobacterium avium* complex

— A Case Report —

Guan-Yu Chen^{1,3} Jing-Jou Yan² Heng-Leong Chan⁴ Hamm-Ming Sheu¹

We report a case of cutaneous atypical mycobacteriosis in a 30-year-old female due to *Mycobacterium avium* complex. The skin lesions were three enlarging subcutaneous tender nodules with ulceration over right thigh and knee in a sporotrichoid pattern. Histopathological examination revealed irregular epidermal hyperplasia with a dense mixed cell infiltrate composed of neutrophils, lymphocytes, plasma cells, eosinophils and multi-nucleated giant cells. The Gomori methenamine silver stain fails to detect spores in the dermis. The Acid-fast stain and Gram stain were also negative. Under the impression of sporotrichosis, the patient received oral potassium iodide 3 g/day for 1 month. However, her cutaneous lesions became worse gradually. The polymerase chain reaction-based method suggested an infection caused by an *M. avium* complex. Patient's skin lesions completely cured after receiving doxycycline 200 mg/day for one and half a year. There is no evidence of recurrence 8 months after stopping medication. (Dermatol Sinica 22 : 46-52, 2004)

Key words: Atypical mycobacteriosis, *Mycobacterium avium*, Sporotrichoid, Doxycycline

在本文中，我們報告一例三十歲女性在其右大腿及膝蓋出現類似孢子絲菌病樣分佈的三個會痛且變大的皮下結節及潰瘍。組織病理學可見不規則表皮增生且有緻密的發炎細胞及多核巨大細胞浸潤。使用特殊染色並無陽性變化。故將此病患視為孢子絲菌病的情形下，開始給予口服 potassium iodide 3 g/day 的治療，一個月後並無改善。因此懷疑是否為非典型結核

From the Departments of Dermatology¹ and Pathology², National Cheng-Kung University Hospital, Department of Dermatology³, Armed Forces Taichung General Hospital, and Department of Dermatology⁴, Shu-Tien Urology Ophthalmology Clinic

Accepted for publication: September 17, 2003

Reprint requests: Hamm-Ming Sheu, M.D., Department of Dermatology, National Cheng-Kung University Hospital, 138 Sheng-Li Road, Tainan, Taiwan, R.O.C.

TEL: 886-6-2353535 ext. 5417 FAX: 886-6-2004326 E-mail: hmsheu@mail.ncku.edu.tw

菌感染，經由連鎖聚合酶反應，顯示為 *Mycobacterium avium complex* 感染，開始給予口服 doxycycline 200mg/day。一年半後，皮膚症狀顯著改善，只剩下癒合後的疤痕，遂停藥；且在八個月後無復發的情形。(中華皮誌22:46-52, 2004)

前言

非典型結核菌 (atypical mycobacterium)，是一種伺機感染的抗酸菌，它通常與免疫機能不全的患者有關。Runyon 最早把非典型結核菌，依生長速度及是否產生色素分為四組^{1,2}(Table I)。大致上鑑定的條件包括生長速度，顏色，群落的顏色和型態，以及其他的生化學檢查。臨床上非典

型結核菌的皮膚感染會導致肉芽腫、膿瘍、或無痛性潰瘍等變化¹。近來文獻顯示，非典型結核菌感染的病人缺乏典型的致病因子，例如後天免疫不全症或器官移植，有逐漸增多的趨勢³。由於生長緩慢，非典型結核菌造成皮膚感染並不常見，臨床上病變具多樣性，加上培養不易，因此診斷較困難。我們提出一例三十歲健康女

Table I. The classification, cutaneous manifestations and treatment of nontuberculous mycobacteria ^{4,5,19}

classification	cutaneous manifestation	treatment
Slow-growing mycobacteria		
Group I Photochromogens		
<i>M. kansasii</i>	abscess, cellulitis, sporotrichoid	antituberculosis agents, amikacin, sulfonamides
<i>M. marinum</i>	nodule, ulcer, sporotrichoid	antituberculosis agents, minocycline, trimethoprim-sulfamethoxazole, thermotherapy
Group II Scotochromogens		
<i>M. scrofulaceum</i>	ulcer, cervical lymphadenitis	surgery
<i>M. goodii</i>	ulcer, cervical lymphadenitis	antituberculosis agents
Group III Nonphotochromogens		
<i>M. avium complex</i>	ulcer, granuloma, nodule, panniculitis	antituberculosis agents, surgery, minocycline, cycloserine, capreomycin, clarithromycin, roxithromycin, ciprofloxacin
<i>M. avium</i>	sporotrichoid	
<i>M. intracellulare</i>		
<i>M. haemophilium</i>	ulcer, granuloma, nodule	ciprofloxacin, clarithromycin, rifabutin, and rifampin
<i>M. ulcerans</i>	ulcer, granuloma, nodule	antituberculosis agents, surgery, minocycline, clarithromycin
<i>M. mageritensis</i>		trimethoprim-sulfamethoxazole, antituberculosis agents, amikacin
<i>M. malmoense</i>	ulcer, granuloma, nodule	
Rapidly growing mycobacteria		
Group IV		
<i>M. fortuitum</i>	abscess, nodule, cellulitis	surgery, amikacin, cefixitin, ciprofloxacin, clarithromycin, sulfonamide, minocycline
<i>M. chelonae</i>	abscess, granuloma, cellulitis, sporotrichoid	surgery, amikacin, cefixitin, ciprofloxacin, clarithromycin, sulfonamide, minocycline, thermotherapy
<i>M. abscessus</i>	abscess, sporotrichoid	amikacin, cefixitin, clarithromycin

性在外傷後感染局部 *Mycobacterium avium* complex，造成臨床上罕見的孢子絲菌病樣皮膚病變。

病例報告

一位無特殊病史的三十歲女性，在2000年6月發生車禍，造成右膝有一撕裂傷，經清瘡處理後縫合；三個月後，於右大腿距原本撕裂傷五指幅處，陸續長出三個壓痛的皮下結節，在其他醫院手術切除兩次。但於2000年11月，在右大腿及膝蓋上又出現孢子絲菌樣排列的三個壓痛，逐漸變大的皮下結節，一個月後，其中一個結節開始潰瘍 (Fig. 1A)。在外傷引起之孢子絲菌病 (sporotrichosis) 的診斷下，做一系列檢查。於右大腿結節之病理組織檢查發現不規則表皮增生，緻密的混合發炎細胞浸潤，包括嗜中性球，淋巴球，漿細胞，

嗜伊紅細胞和多核性巨細胞 (Fig. 2)，此病理檢查結果顯示為一肉芽腫性病變，疑為非典型結核菌或深部黴菌感染，因此做進一步之病理染色。Gomori methenamine silver (GMS) 染色，Acid-fast 革蘭氏染色為陰性。另外，細菌和黴菌培養並無發現致病菌，胸部X光也無異常。經由上述臨床表現、病理及實驗室檢查結果，我們初步認定為孢子絲菌病，開始給予口服 potassium iodide 3 g/day 的治療，但一個月後病灶並無改善，反而逐漸惡化。因此高度懷疑是否為非典型結核菌感染，故安排分子生物學技術來偵測是否有 *Mycobacterium tuberculosis* complex 和 Nontuberculous mycobacteria (NTM) 核酸存在於病灶。我們使用一對引子 (primer)，Tb11 (5'-ACCAACGATGGTGTGTCCAT-3') 與 Tb12 (5'-CTTGTCGAACCGCATACCCT-3')，此 primer 專門設

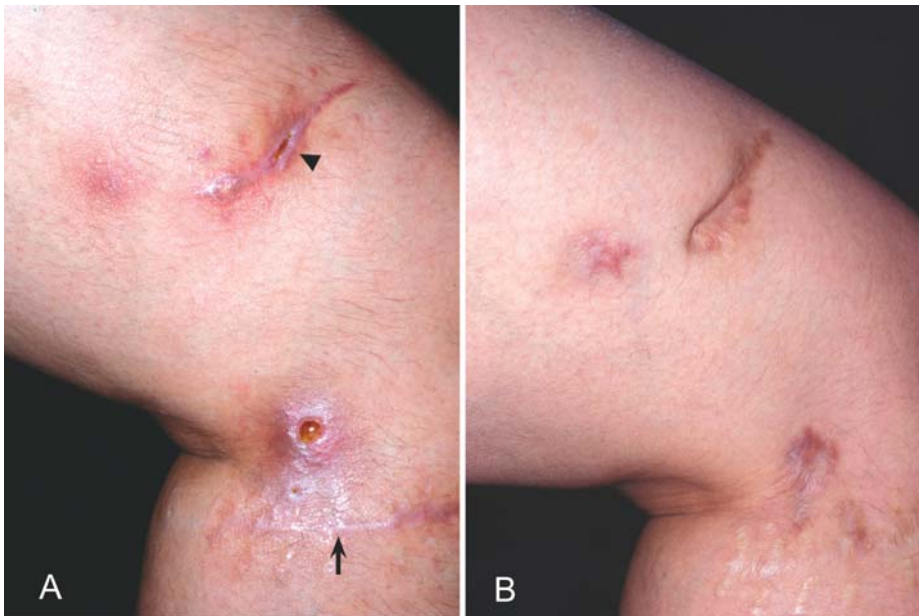


Fig. 1
(A) There were two subcutaneous tender nodules over right thigh and an ulcerated nodule over right knee in a sporotrichoid fashion. Besides, traffic accident scar (arrow) and excision scar (arrowhead) were noted.
(B) The residual scars were observed over right thigh and knee after treatment.

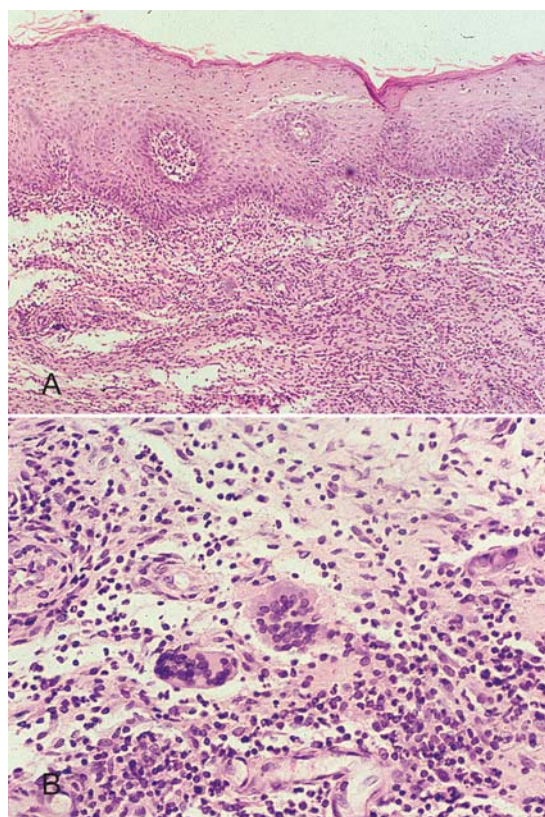


Fig. 2
(A) Histopathological examination revealed irregular epidermal hyperplasia with a dense mixed inflammatory cell infiltration in the dermis.(H & E; x40)
(B) The multi-nucleated giant cells were noted in the dermis.(H & E; x200)

計用來偵測分枝桿菌，運用聚合酶連鎖反應(PCR)放大位於 *hsp65* 基因內的一段 439-bp 大小的熱休克蛋白 (heat-shock protein)。聚合酶連鎖反應的過程包括，以結核桿菌 (H37Rv) 菌株作為陽性對照，以無菌水作為陰性對照，經由攝氏 94 度 1 分鐘加熱變性 DNA，攝氏 60 度 1 分鐘引子結合至 DNA 鏈上，攝氏 72 度 1 分鐘合成 DNA 鏈，共經 40 次的複製循環，最後再一次攝氏 72 度 10 分鐘放大 DNA 鏈，利用自動化核酸定序，鑑定這段被放大的聚合酶連鎖反應產物序列。把鑑定出來之序列與基因庫 (GenBank)

儲藏的序列進行比對，比對結果並無找到完全相同的已知序列，然而與之類似的全是分枝桿菌，其中與 *M. avium* 及 *M. paratuberculosis* (*M. avium* subsp.) 有 96% 的相似程度 (Fig. 3)，兩者皆屬於 *Mycobacterium avium* complex，與其他種 NTM 的差異則在 10% 以上，顯示病灶存在有與 *M. avium* complex 極為接近的 NTM。

因此在 *Mycobacterium avium* complex 感染的診斷下，開始口服 doxycycline 200 mg/day，治療開始後，不再有新的病變發生，六個月之後，皮膚病變開始改善，在治療過程中，也曾經加上 rifampin 300 mg/day，ciprofloxacin 1000 mg/day 治療四個月，但因療效沒有更加明顯，因而停藥，在持續給予 doxycycline 一年半後，皮下結節及潰瘍全部消失，只剩下癒合後的疤痕，遂停藥；在停藥後八個月之追蹤無復發的情形 (Fig. 1B)。

討論

Linell 和 Nnorden 最早在 1954 年提出在游泳池受傷後所長出由非典型結核菌所造成的疣狀肉芽腫的病例報告³。非典型結核菌通常會造成全身性疾病且出現原發性肺部感染，而皮膚病灶可以是最初或唯一感染的表現。非典型分枝桿菌皮膚病灶典型表現包括游泳池肉芽腫 (swimming pool granuloma)、魚缸肉芽腫 (fish tank granuloma)、孢子絲菌病樣分枝桿菌病 (sporotrichoid mycobacteriosis)、全身皮膚非典型分枝桿菌病、分枝桿菌性潰瘍 (mycobacterial ulcer)⁴，這些造成感染的生物被稱為 "non-tuberculous mycobacteria" (NTM)⁵。分枝桿菌感染傾向為零星病例，但有些感染會導致小部份的流行。非典型結核菌感染途徑

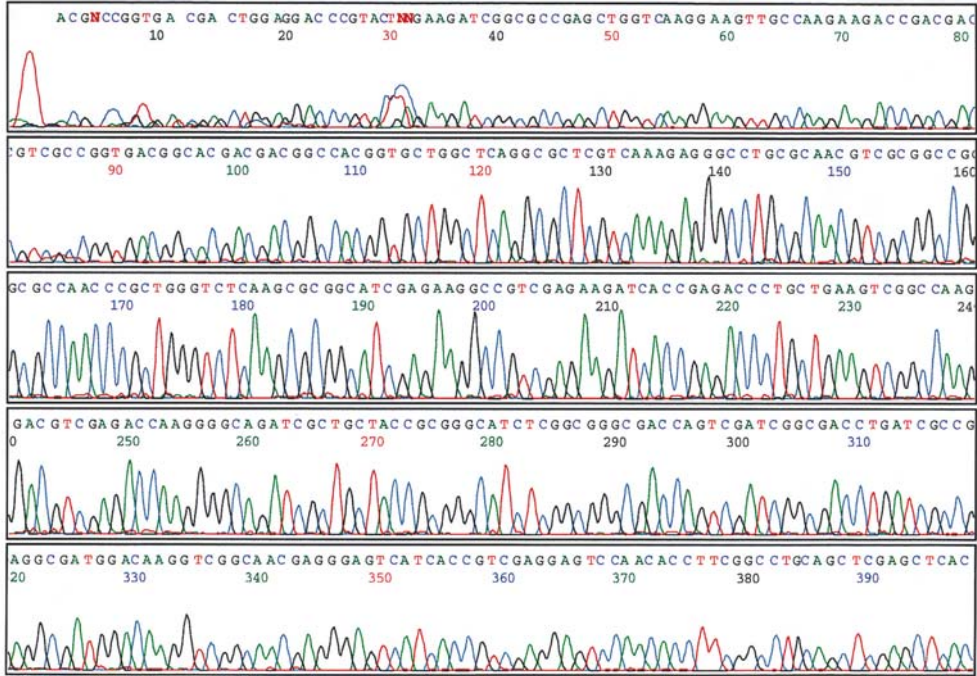


Fig. 3
The result of sequence analysis. The sequence was determined by PCR and nucleotide sequencing from the biopsy specimen.

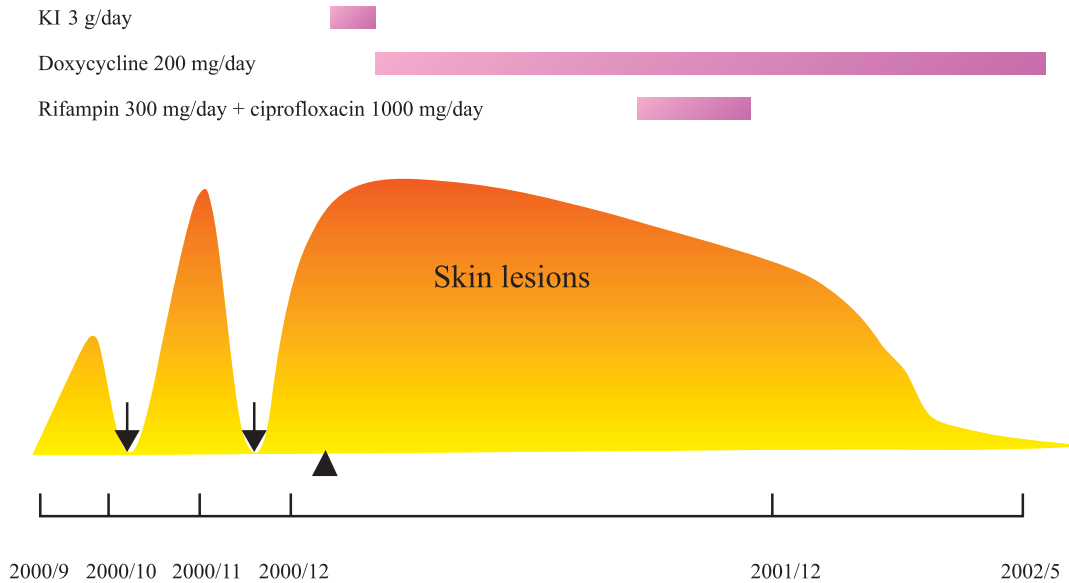


Fig. 4
Clinical course of the patient. She had received two excisions (arrows) and one biopsy (arrowhead) before receiving systemic therapy.

並非總是由人對人傳染。感染是無所不在且常常來自環境中，其感染原通常是共生或腐物寄生菌。非典型結核菌常發生在伺機性免疫抑制的宿主，如後天免疫不全症病人、器官移植患者，或之前有其他慢性病而併發本症之感染^{3,5}。健康人感染非典型結核菌，最常見的原因為外傷，我們的患者，胸部X光正常且無內因性疾患，因此認為應為車禍傷口造成的局部皮膚感染。

非典型結核菌所導致的孢子絲菌病樣病灶相當罕見，最多為發生在水族館工作感染 *M. marinum* 所造成的，另外 *M. chelonae*，*M. kansasii*，*M. abscessus* 也曾被報告過^{1,6}。本文報告之孢子絲菌病樣外觀尚無在健康成人感染 *M. avium* 上發現。*M. avium-intracellulare* 感染在健康人很罕見，通常是發生在免疫機能不全的宿主例如血液方面的惡性腫瘤，膠原血管疾病或接受類固醇或化學治療^{5,7}。

M. avium complex 屬 Runyon Group 第三群，不產生色素；廣泛分佈在環境中，土壤、家裡灰塵、水和寵物⁵。曾患肺部疾病的病人較容易發生 *M. avium-intracellulare* 感染⁵。除了肺部疾病 *M. avium-intracellulare* 也能影響淋巴結和骨頭⁸。由 *M. avium* 造成的原發性皮膚感染非常少見，皮膚的病灶包含皮下結節、膿瘍、潰瘍、脂層炎和滑膜炎等⁷。散佈性的疾病都是與後天免疫不全的病人有關⁹⁻¹¹，這些症狀包括發燒，夜汗，體重下降，骨痛和軟組織腫脹；肺部和腸胃道症狀很少被提到¹¹。本文所報告病例為一健康女性，其病灶局限於皮膚，且發病之早期即給予治療，因此沒有進一步擴散及惡化，但是即使治癒後，在原來之病變處亦留下不雅觀之疤痕，此

顯示早期診斷並給予適當治療之重要性。

利用聚合酶連鎖反應技術，我們偵測到有與 *M. avium complex* 最為接近的核酸存在於病灶。經與基因庫比對，與之類似序列者，全為分枝桿菌，而其他微生物沒有相似之序列存在，故未考慮其他之微生物。需要考慮的是，是否因環境中存在的 NTM 造成檢體污染而導致聚合酶連鎖反應陽性反應，因實驗室在這之前並無放大過相同的序列，因此結果應該比較不可能是聚合酶連鎖反應產物污染所造成。另外由患者臨床表現 (Fig. 4)，組織病理變化及治療的情形，皆強烈顯示此病灶為 NTM 感染所引起。雖然培養並無長出 NTM，根據分子生物學的研究結果，與 *M. avium complex* 有 96% 的相似程度，依 Pai 等人利用上述相同的方法來鑑定分枝桿菌，發現同種 (specie) 分枝桿菌的相似度可從 94 至 100% 不等¹²。因此，*M. avium complex* 應是最可能的致病原。

在治療上，因 *M. avium* 可生長於 45°C 的環境中，熱療法是無效的⁵。治療 *M. avium* 皮膚感染應使用各種的抗生素和手術切除¹³。可合併使用抗結核藥物，但通常無法治癒¹⁴⁻¹⁶。Naik 等人提出一些新的大環內酯 (macrolides) 例如 clarithromycin 和 roxithromycin 或新的 quinolones 比抗結核藥物還有效¹⁷。Hide 等人曾使用靜脈注射 minocycline 200 mg/day，但病人在兩個月後死於心臟衰竭¹⁸。從我們的病人來看，doxycycline 應是治療 *M. avium* 皮膚感染，除了切除之外，不錯的治療方式，但須長期的治療。非典型結核菌感染，包含 *M. avium complex*，應列入那些長期藥物治療無效的慢性肉芽腫性皮膚病的鑑別診斷。因此，早期診斷和適當的治療是可減少此症的致

病率和致死率。

REFERENCES

1. Glickman FS: Sporotrichoid mycobacterial infections. *J Am Acad Dermatol* 8: 703-707, 1983.
2. Mycobacterial diseases. In: Grekin RC, Samlaska CP, Vin-Christian K, *et al.*, eds. *Andrews' Disease of the Skin*. 9th ed. New York: W.B. Saunders Company, 426-429, 2000.
3. Lee WJ, Kim TW, Shur KB, *et al.*: Sporotrichoid dermatosis caused by *Mycobacterium abscessus* from a public bath. *J Dermatol* 27: 264-268, 2000.
4. 市小路公久：非定型抗酸菌皮膚感染症。皮膚臨床 29：1215-1224, 1987.
5. Street ML, Umbert-Millet IJ, Roberts GD, *et al.*: Nontuberculous mycobacterial infections of the skin. *J Am Acad Dermatol* 24: 208-215, 1991.
6. Pikettr C, Danic DL, Weiss L, *et al.*: Sporotrichosislike infection caused by *Mycobacterium avium* in the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Dermatol* 129: 1343, 1993.
7. Friedman BF, Edwards D, Kirkpatrick CH: *Mycobacterium avium-intracellulare*: cutaneous presentations of disseminated disease. *Am J Med* 85: 257-263, 1988.
8. Iseman MD, Corpe RF, O'Brien RJ, *et al.*: Disease due to *Mycobacterium avium-intracellulare*. *Chest* 87: 139S-149S, 1985.
9. Sanderson TL, Moskowitz L, Hensley GT, *et al.*: Disseminated *Mycobacterium avium-intracellulare* infection appearing as a panniculitis. *Arch Pathol Lab Med* 106: 112-114, 1982.
10. Zakowski P, Fligel S, Berlin GW, *et al.*: Disseminated *Mycobacterium avium-intracellulare* infection in homosexual men dying of acquired immunodeficiency. *JAMA* 248: 2980-2982, 1982.
11. Horsburgh CR Jr, Mason UG III, Farhi DC, *et al.*: Disseminated infection with *Mycobacterium avium-intracellulare*. A report of 13 cases and a review of the literature. *Medicine* 64: 36-48, 1985.
12. Pai S, Esen N, Pan X, Musser JM. Routine rapid *Mycobacterium* species assignment based on species-specific allelic variation in the 65-kilodalton heat shock protein gene(hsp65). *Arch Pathol Lab Med* 121: 859-864, 1997.
13. Kullavanijaya P, Sirimachan S, Surarak S: Primary cutaneous infection with *Mycobacterium avium intracellulare* complex resembling lupus vulgaris. *Br J Dermatol* 136: 264-266, 1997.
14. Cox SK, Strausbaugh LJ: Chronic cutaneous infection caused by *Mycobacterium intracellulare*. *Arch Dermatol* 117: 794-796, 1981.
15. Edelstein H: *Mycobacterium marinum* skin infections. Report of 31 cases and review of the literature. *Arch Intern Med* 154: 1359-1364, 1994.
16. Breathnach AS, Levell N, Munro C, *et al.*: Cutaneous *Mycobacterium kansasii* infection: case report and review. *Clin Infect Dis* 20: 812-817, 1995.
17. Naik S, Ruck R: In vitro activities of several new macrolide antibiotics against *Mycobacterium avium* complex. *Antimicrob Agents Chemother* 33: 1614-1616, 1989.
18. Hide M, Hondo T, Yonehara, S, *et al.*: Infection with *Mycobacterium avium-intracellulare* with abscess, ulceration and fistula formation. *Br J Dermatol* 136: 121-123, 1997.
19. Tappeiner G, Wolff K: Tuberculosis and other mycobacterial infections. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, *et al.*, eds. *Dermatology in General Medicine*. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 2274-2292, 1999.