

敗血症性肺塞栓症を伴った Lemierre 症候群の 1 例

埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科

小林 洋一 高柳 昇 杉田 裕

(平成 25 年 12 月 16 日受付)

(平成 26 年 3 月 11 日受理)

Key words: Lemierre's syndrome, *Fusobacterium necrophorum*, septic pulmonary embolism (SPE)

序 文

Lemierre 症候群は扁桃・咽頭炎や口腔内感染症に引き続いて、内頸静脈の血栓性静脈炎、さらに全身性の敗血症性塞栓を来し、様々な遠隔感染膿瘍を呈する症候群である。抗菌薬治療の発達により“forgotten disease”と呼ばれるようになった¹⁾が、近年症例報告数が増加に転じている。今回我々は、咽頭炎で発症し敗血症性肺塞栓症を来した 1 例を経験した。本邦報告例の特徴を明らかにするため、海外の報告例との比較検討も加え、報告する。

症 例

患者：41 歳。男性。

主訴：発熱、倦怠感。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：現喫煙者。15 本/日。21 年間。飲酒歴は缶ビール 350mL/日。内服薬なし。

現病歴：2012 年 12 月下旬に悪寒、発熱が出現、翌日には咽頭痛を認め、3 日後に近医を受診した（第 1 病日）。急性咽頭炎の診断で総合感冒剤を処方されたが改善なく第 4 病日に同院より、クラリスロマイシン（Clarithromycin；CAM）400mg/日を処方された。また第 4、6、10、15 病日にアンピシリン/スルバクタム（Ampicillin/Sulbactam；ABPC/SBT）1.5g/日（単回投与）の点滴投与を受けた。一時的な解熱が得られたものの再燃し、第 11 病日から左頸部の腫脹、疼痛が出現した。第 16 病日の胸部単純 X 線写真、および胸部 CT 検査で、両肺野に多発する不整形の結節影を認めたため、同日当センターへ紹介受診した。

入院時身体所見：身長 179cm、体重 55kg（発症後 5kg 減少）、意識清明、体温 37.5℃、脈拍 97 回/分・整、血圧 118/71mmHg、SpO₂ 97%（室内気）、悪寒

戦慄なし、盗汗なし、齲歯なし、咽頭および扁桃の腫大・発赤なし、嚥下時痛なし、左頸部に腫脹・圧痛あり、左頸部中部頸静脈領域に 10mm 大、弾性硬、可動性のあるリンパ節を複数触知する。胸痛（深吸時、咳嗽時を含め）なし、喀痰なし、肺音清、心音純、腹部平坦・軟、圧痛なし、肝・腎・脾触知せず、腋窩及び鼠径部リンパ節触知せず、四肢の浮腫なし、ばち指なし、チアノーゼなし、皮疹なし、神経学的異常所見なし。

入院時検査所見：（Table 1）

動脈血ガス分析（室内気）は pH 7.54、PaCO₂ 37.7 Torr、PaO₂ 79.8 Torr、HCO₃⁻ 32.0 mmol/L であった。白血球数は 18,800/μL（好中球分画 89.6%）、CRP は 18.6 mg/dL と上昇していた。D ダイマーは 1.2 μg/mL と上昇していた。プロテイン C および S、抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラントは正常範囲内であった。抗エプスタイン・バーウイルス抗体は既感染パターンで、抗サイトメガロウイルス抗体は IgG および IgM が陰性であり伝染性単核球症を疑う検査結果はなかった。

胸部 X 線検査：両側多発性に不整形結節を認めた。

頸部～骨盤部 CT 検査：両肺野に、内部に壊死や空洞を伴う多発結節影を認めた（Fig. 1）。左内頸静脈の静脈壁はリング状に造影され、内腔は血栓で完全閉塞していた（Fig. 2）。

頸静脈超音波検査：左内頸静脈は血栓で完全閉塞していた。周囲のリンパ節は腫脹しており、一部膿瘍を認めた。

入院後の経過：健常な成人で、急性咽頭炎の後に内頸静脈の化膿性血栓性静脈炎を呈し、敗血症性肺塞栓症を疑う画像所見であったため、Lemierre 症候群と診断し²⁾、ピペラシリン/タゾバクタム 18g/日（4.5g、6 時間毎）と未分画ヘパリン 15,000 単位/日の投与を開始した。頸部膿に対しエコー下で穿刺しドレナージ

別刷請求先：(〒369-1901) 埼玉県秩父市大滝 925

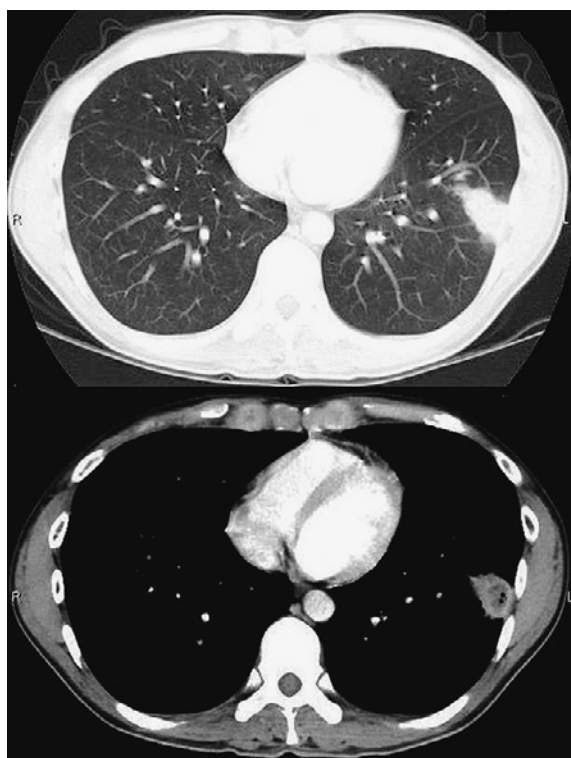
秩父市大滝国民健康保険診療所 小林 洋一

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry		Coagulation	
WBC	18,800 / μ L	TP	7.1 g/dL	PT%	72 %
Neut	89.6 %	Alb	2.4 g/dL	PT-INR	1.25
Eosino	0 %	BUN	11 mg/dL	APTT	37.4 sec.
Baso	0.1 %	Cre	0.6 mg/dL	Fib	768 mg/dL
Mono	5.5 %	AST	53 IU/L	FDP	3.8 μ g/mL
Lymph	4.8 %	ALT	57 IU/L	D-dimer	1.2 μ g/mL
RBC	435×10^4 / μ L	ALP	245 IU/L	AT-III	89 %
Hb	13.2 g/dL	LDH	159 IU/L	Protein-C	72 %
Ht	38.6 %	CK	64 IU/L	Protein-S	101 %
Plt	47.2×10^4 / μ L	CRP	18.7 mg/dL		
HbA1c (NGSP)	5.8 %	BNP	6 pg/mL		

Fig. 1 Contrast-enhanced CT scan of the chest on admission

Nodules with necrosis and cavities are shown in both lower lung fields.



を試みたが、2mLの緑黄色の膿が引けるのみであった。それ以降はドレナージを行わず抗菌薬および抗凝固薬の経静脈投与のみで加療した。その後速やかに解熱し、頸部腫脹は徐々に軽減した。頸部膿のグラム染色でグラム陰性桿菌を認め、頸部膿および血液より *Fusobacterium necrophorum* が分離された。薬剤感受性はペニシリン G には耐性であったが、セフェム系（セフメタゾール、フロモキセフ）、カルバペネム系（イミペネム）、 β ラクタマーゼ阻害剤配合薬（アモキシシリン/クラブラン酸）、クリンダマイシン、ニューキノロン系（トスフロキサシン）に感受性があった。岐

阜大学生命科学総合研究センター嫌気性菌研究分野に菌株を送付し再度同定していただいたところ、16S rRNA 塩基配列で *F.necrophorum* と 99.7% 一致しており、 β ラクタマーゼは陰性（ニトロセフィンディスク法）だった。症状と陰影の改善を認めたため 21 日間の投与で抗菌薬の投与を終了した。血栓の退縮をめどに抗凝固薬は計 15 日間使用した。第 31 病日の CT 検査および第 39 病日の頸静脈超音波検査では、左内頸静脈の血栓および周囲リンパ節の縮小は認めるものの血流は再開していなかった。全身状態良好のため第 40 病日に退院し、その後外来で経過を観察しているが再発の徴候はない。左内頸静脈は 6 カ月後の CT でも閉塞したままで萎縮していた。

考 察

Lemierre 症候群は、先行する咽頭および扁桃炎の後に内頸静脈の血栓性静脈炎を来し、さらに他臓器（肺、肝、骨など）に敗血症性塞栓症を引き起こす症候群である^{2)~5)}。1936年にLemierreにより報告された⁶⁾。健康な若年者に発症することが多く、嫌気性菌（特に *F. necrophorum*）による報告が多い。発症機序として、中咽頭部の細菌感染が咽頭傍間隙へ進展し、さらに頸動脈鞘への進展により内頸静脈の血栓性静脈炎を発症、その血栓から経静脈性に様々な臓器の遠隔感染膿瘍を来すと考えられている⁵⁾。抗菌薬のない時代には致死率の高い疾患であり報告数も多かったが、抗菌薬の普及により報告数は激減し“forgotten disease”と呼ばれたことがある¹⁾。本症の報告は再び増加しているが、これには抗菌薬の適正使用の推奨により、咽頭炎や扁桃炎に対し抗菌薬を使用しない傾向となったこと、血液培養検査頻度が上昇したこと、嫌気性菌の検出技術が向上したことなどが理由として想定されている⁷⁾。

今回我々は、Sinave らの基準（①中咽頭部の先行感染がある、②少なくとも 1 回の血液培養陽性、③内頸静脈の血栓性静脈炎がある、④ 1 カ所以上の遠隔感染巣がある、の 4 つ全てを満たすというもの²⁾に沿っ

Fig. 2 Contrast-enhanced CT scan of the neck on admission
Left internal jugular vein thrombus with ringed enhanced venous wall is shown.

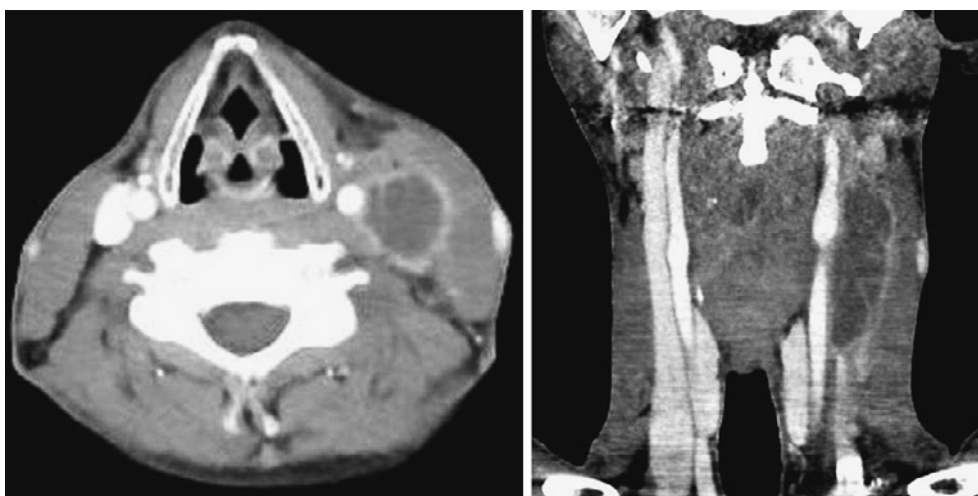


Table 2 Characteristics of reported cases of Lemierre's syndrome in Japan

Year of publication	Age/Sex	Primary infection in the oropharynx	Bacteria isolated from blood cultures	Thrombophlebitis of the internal jugular vein*	Site of metastatic infection	Main antibiotics	Anticoagulant therapy	Outcome	Comorbidity	Reference
1993	24/M	yes	<i>Fusobacterium sp.</i>	yes**	Lungs	ABPC, CLDM	no	recovered	no	8)
2000	25/M	yes	<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>	yes	Lungs	IPM/CS	yes	died	no	9)
2001	53/M	yes	<i>Streptococcus intermedius</i>	yes	Lungs	CEZ, LVFX	yes	recovered	no	10)
2005	32/M	yes	<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>	yes	Lungs, Liver	BIPM, CLDM	yes	recovered	no	11)
2009	30/M	yes	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	yes	Lungs	ABPC, CLDM, MNZ	yes	recovered	no	12)
2010	51/F	yes	<i>Streptococcus constellatus</i>	yes**	Lungs	ABPC/SBT	no	recovered	no	13)
2010	39/F	yes	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	yes	Lungs	SBTPC	no	recovered	not mentioned	14)
2013	37/F	yes	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	yes	Lungs	ABPC	yes	recovered	no	15)
2013	25/M	yes	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	yes	Lungs	ABPC/SBT, CLDM	yes	recovered	no	16)
2013	35/M	yes	<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>	yes	Lungs	ABPC/SBT	no	recovered	no	17)
Present case	41/M	yes	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	yes	Lungs	PIPC/TAZ	yes	recovered	no	

Abbreviations: M, male; F, female; ABPC, ampicillin; ABPC/SBT, ampicillin/sulbactam; BIPM, biapenem; CEZ, cefazolin; CLDM, clindamycin; IPM/CS, imipenem/cilastatin; LVFX, levofloxacin; MNZ, metronidazole; PIPC/TAZ piperacillin tazobactam; SBTPC, sultamicillin

*Cases in Reference 10 and 15 were diagnosed only from the symptoms

て本例を Lemierre 症候群と診断したが、Lemierre 症候群には確立された診断基準がなく、その定義は報告によって様々である。先行感染に関しては中咽頭とするもの^{2,3)}、postanginal（軟口蓋および扁桃の急性炎症後）に限局するもの⁴⁾、内頸静脈の血栓性静脈炎を必須とするもの^{2,4)}、しないもの³⁾。血液培養に関して、菌血症であればよいとするもの²⁾、*F.necrophorum* のみに限定するもの^{3,4)}、敗血症性塞栓症に関して、1臓器以上であればよいもの^{2,3)}、肺病変を必須とするもの⁴⁾など様々である。Lemierre 症候群の特徴を論じる

際に、文献集計に用いた定義をはっきりとさせておく必要がある。

今回我々は、本邦の Lemierre 症候群の特徴を検討するために文献を検索したところ、医科中央雑誌および PubMed にて 1993 年 4 月から 2013 年 11 月までに Lemierre 症候群およびその疑いとして報告された症例は自験例を含め 43 例あった（商業誌を除く）。そのうち、Sinave らの診断基準を満たす症例は自験例を含め 11 例^{8)~17)} (26%) のみであった（Table 2, 3）。

この 11 例と Sinave らの論文²⁾とを比較した（Table

Table 3 Comparison of the features of Lemierre's syndrome

	Japanese cases*1	Sinave, et al	p value
Number of cases	11	38	
Median age (range)	35 (24-53)	20 (2-38)	<0.001
Male (%)	8 (73)	23 (61)	0.724
IJV thrombophlebitis (%)	9 (82)	10 (26)	0.002
<i>F. necrophorum</i> in blood culture (%)	5 (45)	23 (61)	0.494
Septic pulmonary embolism (%)	11 (100)	37 (97)	1.000
Other septic embolism (%)	1 (9)	13 (34)	0.143
Septic shock (%)	2 (18)	5 (13)	0.647
Clinical DIC (%)	3 (27)	0 (0)	0.009
Mortality (%)	1 (9.1)	2 (5.3)	0.542

Abbreviations: IJV, internal jugular vein

*1: Japanese reported cases who met the diagnostic criteria by Sinave

3). 統計学的処理はカテゴリ変数に対してはフィッシャーの直接確率計算法を、連続変数に対してはMann-Whitney U検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差とした。上記解析はStatView ver.5.0 (SAS Institute Inc.)によって行った。本邦では発症年齢(中央値35歳)、画像で確認しうる内頸静脈血栓の比率(82%)、播種性血管内凝固症候群の合併率(27%)が有意に高かった。ただし、Sinaveらの報告は1989年であり、現代とは医療事情が異なることを考慮する必要がある。

抗菌薬治療に関しては、 β ラクタマーゼ阻害剤配合薬やカルバペネム系、クリンダマイシンの使用頻度が高かった。本邦のLemierre症候群の原因菌の82%は嫌気性菌であり、嫌気性菌をカバーした抗菌薬を用いる必要がある。また分かる範囲内での投薬期間は21~80日(中央値38.5日)であった。抗菌薬の投薬期間は4週間以上を推奨している報告が多いが、本症例ではやや短期間の投与で加療した。本症例は前医にて嫌気性菌をカバーする β ラクタマーゼ阻害剤配合薬を投与されていたが、2日から5日おきに単回投与するという不適切な加療であったため、改善に寄与しなかったと思われる。また、本症例の菌株は β ラクタマーゼ非産生株であった。海外では*F.necrophorum*の22.7%に β ラクタマーゼ産生株を認めたという報告がある¹⁸⁾が、本邦ではそういった報告はなく β ラクタマーゼ阻害剤に関する感受性が極めて高いと考えられている¹⁹⁾。しかし川村らは*Fusobacterium*属分離例の約半数で β ラクタマーゼ産生の嫌気性菌や*Staphylococcus*属がともに分離されたと報告している¹⁹⁾。本来は感受性が判明した時点で抗菌薬のde-escalationを行うべきであったが、本症例でも β ラクタマーゼ産生菌との混合感染の可能性を考慮して初期治療薬であるピペラシリン/タゾバクタムを継続投与した。

抗凝固療法を行うべきであるかは結論が出ていないが、本邦の報告例では64%の症例で行われていた。分かる範囲で、抗凝固療法の投薬期間の中央値は15日

であり本例とほぼ同等であった。致死率に関しては1例(9%)で海外の報告と同様に低かった。

今回の検討で、本邦から報告されているLemierre症候群およびその疑い例で、Sinaveらの基準を満たすものの比率が低かった原因の一つとして、血液培養陽性を満たさぬものが多いことが挙げられる。血液培養陽性以外の3項目を満たすものは43症例中20例と47%を占めた。これは本邦では先行感染の時期より抗菌薬が投与され、血液培養検査の陰性例が多くなるためかもしれない。一方、Sinaveらの基準を全て満たさないLemierre症候群は潜在していると考えられる。

敗血症性肺塞栓を伴った、Lemierre症候群の1例を報告した。Lemierre症候群は対応を誤ると多臓器不全から死亡に至りうる疾患であり、敗血症性肺塞栓症例を見た際は積極的に検索する必要がある。

謝辞: 本症例の培養検査および診断に関しご協力をいただきました。岐阜大学生命科学総合研究センター嫌気性菌研究分野、渡邊邦友先生、田中香お里先生に深謝いたします。

利益相反自己申告: 申告すべきものなし

文 献

- 1) Moore-Gillon J, Lee TH, Eykyn SJ, Phillips I: Necrobacillosis: a forgotten disease. Br Med J 1984; 288: 1526-7.
- 2) Sinave CP, Hardy GJ, Fardy PW: The Lemierre Syndrome: Suppurative Thrombophlebitis of the Internal Jugular Vein Secondary to Oropharyngeal Infection. Medicine 1989; 68: 85-94.
- 3) Moreno S, García Altozano J, Pinilla B, López JC, deQuirós B, Ortega A, et al.: Lemierre's Disease: Postanginal Bacteremia and Pulmonary Involvement Caused by *Fusobacterium necrophorum*. Rev Infect Dis 1989; 11: 319-24.
- 4) Riordan T, Wilson M: Lemierre's Syndrome: more than a historical curiosa. Postgrad Med J

- 2004 ; 80 : 328—34.
- 5) 川島篤志 : Lemierre 症候群. 呼吸 2008 ; 27 : 898—901.
 - 6) Lemierre A : On certain septicaemias due to anaerobic organisms. Lancet 1936 ; 1 : 701—3.
 - 7) Hagelskjaer KL, Prag J : Human necrobacillosis, with emphasis on Lemierre's syndrome. Clin Infect Dis 2000 ; 31 : 524—32.
 - 8) 与那嶺毅, 金城 進, 長嶺栄三郎, 喜舎場朝和 : Postanginal septicemia (Lemierre's syndrome) の 1 例. 沖縄医学会雑誌 1993 ; 31 : 205—7.
 - 9) 佐々木艶子, 岩田広香, 木下牧子, 隅谷護人 : 広範な静脈血栓症を呈した Lemierre 症候群の 1 例. 日内会誌 2000 ; 89 : 2174—6.
 - 10) 百島尚樹, 坪田 大, 光澤博昭, 氷見徹夫 : 敗血症性肺塞栓症を合併した内頸静脈血栓症例. 耳鼻臨床 2001 ; 94 : 1033—7.
 - 11) Morizono S, Enjoji M, Sonoda N, Fukushima M, Kuniyoshi M, Kotoh K, *et al.* : Lemierre's Syndrome : *Porphyromonas asaccharolytica* as a Putative Pathogen. Intern Med 2005 ; 44 : 350—3.
 - 12) Takazono T, Izumikawa K, Tsurutani J, Tanaka A, Kakugawa T, Fukuda Y, *et al.* : Lemierre's Syndrome Followed by Acute Respiratory Distress Syndrome Successfully Rescued by Antibiotics and Hemoperfusion with Polymyxin B-Immobilized Fiber. Jpn J Infect Dis 2009 ; 62 : 133—6.
 - 13) Yamaguchi M, Nishizawa H, Yasumoto T, Kimura T, Takeuchi Y, Takeshita A, *et al.* : Lemierre Syndrome with Blepharoptosis. Intern Med 2010 ; 49 : 753—7.
 - 14) Nakayama M, Tabuchi K, Nomura M, Murashita H, Komeno M, Yamaguchi T, *et al.* : Thrombophlebitis of head and neck: Report of two cases. Auris Nasus Larynx 2010 ; 37 : 651—5.
 - 15) Murata Y, Wada M, Kawashima A, Kagawa K : Early diagnosis of Lemierre's Syndrome Based on a Medical History and Physical Findings. Intern Med 2013 ; 52 : 285—8.
 - 16) 西尾真也, 中野悠平, 佐藤洋志, 増山 敦, 鶴田信慈, 原岡ひとみ : 抗リン脂質抗体の一過性の上昇を認めた重症 Lemierre 症候群の 1 例. 日内会誌 2013 ; 102 : 966—8.
 - 17) Takeda K, Kenzaka T, Morita Y, Kuroki S, Kajii E : A rare case of Lemierre's syndrome caused by *Porphyromonas asaccharolytica*. Infection 2013 ; 41 : 889—92.
 - 18) Appelbaum PC, Spangler SK, Jacobs MR : Beta-lactamase production and susceptibilities to amoxicillin, amoxicillin-clavulanate, ticarcillin, ticarcillin-clavulanate, cefoxitin, imipenem, and metronidazole of 320 non-Bacteroides fragilis Bacteroides isolates and 129 fusobacteria from 28 U.S. centers. Antimicrob Agents Chemother 1990 ; 34 : 1546—50.
 - 19) 川村千鶴子, 中村敏彦, 渡邊邦友, 貝森光大 : 5 年間で経験した *Fusobacterium* が関与する感染症 108 例の臨床細菌学的解析. 感染症誌 2002 ; 76 : 23—31.

A Case of Lemierre's Syndrome with Septic Pulmonary Embolisms

Yoichi KOBAYASHI, Noboru TAKAYANAGI & Yutaka SUGITA

Department of Respiratory Medicine, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

A 41-year-old-man with sore throat and fever visited a nearby clinic. He was given antibiotics, but on disease day 11, the left side of his neck had swollen. Because chest CT on disease day 16 showed bilateral multiple pulmonary nodules, he was admitted to our hospital. He had septic pulmonary embolisms and thrombophlebitis of the left internal jugular vein, and *Fusobacterium necrophorum* was isolated from the blood and neck pus culture, and we diagnosed him as having Lemierre's syndrome. We administered piperacillin/tazobactam and heparin, and his symptoms improved thereafter. Lemierre's syndrome is relatively rare but is increasing in recent years. We report herein this case and compare reported cases in Japan with those from overseas.

[J.J.A. Inf. D. 88 : 695~699, 2014]