

●症 例

Lemierre 症候群の 1 例

内藤 亮¹⁾²⁾ 重城 喬行²⁾ 黒田 文伸²⁾
 小園 高明²⁾ 櫻井 隆之²⁾ 巽 浩一郎²⁾

要旨：症例は 20 歳男性。発熱・右頸部違和感・胸痛，胸部 X 線写真での浸潤影に対してセフェム系抗菌薬処方されるも改善せず，当科紹介受診。胸部 CT では空洞を伴う多発結節影を認め，敗血症性肺塞栓症が疑われた。レボフロキサシン (Levofloxacin；LVFX) と薬にても改善が得られず当科入院。血液培養にて嫌気性菌である *Fusobacterium necrophorum* を検出した。また右頸部違和感に対して頸部造影 CT を施行，右内頸静脈内血栓を認めた。以上の所見より Lemierre 症候群と診断し抗菌薬を変更，また抗凝固療法を併用した。炎症所見の改善は得られたが内頸静脈内血栓は残存した。頸部痛を伴う肺の多発性結節影を認める感染症として，Lemierre 症候群も考慮すべきと考えられた。

キーワード：レミエール症候群，フソバクテリウムネクロフォルム，血栓性静脈炎

Lemierre's syndrome, *Fusobacterium necrophorum*, Thrombophlebitis

緒 言

Lemierre 症候群は 1900 年に咽頭痛後の嫌気性菌による菌血症として Courmont ら¹⁾によって初めて報告され，その後 1936 年 Lemierre²⁾が咽頭痛後に嫌気性菌による菌血症をきたし，内頸静脈内血栓と他臓器での多発性膿瘍の形成を伴った自験例 20 例を報告したことから命名された感染症である。Lemierre らが報告した時代は抗菌薬が普及しておらず，治療としては患側内頸静脈結紮・切除が主に行われていたが死亡率は極めて高かった³⁾。1960 年代に入り咽頭炎に対し広く抗菌薬が使用されるようになって以降，罹患率・死亡率ともに“forgotten disease”と言われるまでに減少した⁴⁾。一方 1990 年代に入りウイルス性咽頭炎に対する抗菌薬の使用が制限されるようになって以降，症例報告も散見され疾患頻度の増加の可能性も報告されている³⁾。しかし本邦にて原因菌が細菌学的検査により確定された報告は少ない。今回われわれは Lemierre 症候群の 1 例を経験し，血液培養により細菌学的な確定診断を得られたため文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：20 歳，男性。

〒260-0852 千葉市中央区青葉町 1273-2

¹⁾千葉市立青葉病院呼吸器内科

〒260-8670 千葉市中央区玄鼻 1-8-1

²⁾千葉大学医学部呼吸器内科

(受付日平成 22 年 11 月 22 日)

主訴：発熱，右頸部違和感，胸痛。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴・飲酒歴なし，大学生，築 8 年木造アパート居住，海外渡航歴なし，ペット飼育歴なし。

現病歴：某年 1 月 14 日頭痛，発熱，右頸部違和感を自覚。市販の感冒薬を服用し自宅にて休養するも改善せず。1 月 19 日近医初診。40.2℃ の発熱認めたもののインフルエンザウイルス迅速診断キット陰性であり，セフカペン・ピボキシル (Cefcapene pivoxil；CFPN-PI) 処方され帰宅。1 月 21 日左胸痛自覚し近医再診。胸部 X 線写真にて両側下肺野に浸潤影の存在が疑われ，1 月 22 日精査加療目的にて当科紹介受診。肺炎を疑われ入院勧めるも希望されず，LVFX 処方し帰宅とした。1 月 28 日当科再診。発熱の持続，左胸痛の持続，血液検査上の著明な炎症所見を認めたため，精査加療目的に同日緊急入院となった。

入院時現症：身長 167.0cm，体重 66.8kg，体温 39.2℃，血圧 82/47mmHg，脈拍 137 回/分，SpO₂ 94% (room air)。意識清明，GCS E4V5M6。眼瞼結膜やや充血，眼球結膜黄染なし，右頸部圧痛あり。左下肺野にて湿性ラ音を聴取したが心雑音は認めなかった。腹部に異常所見なし，神経学的に異常所見なし，四肢体幹に浮腫・皮疹なし。

入院時検査所見：高度の炎症所見 (白血球数 30,900/μl，CRP 26.4mg/dl) を認めたが DIC を疑う所見はなかった。肝機能，腎機能，電解質に特記所見なし。PaO₂ 69 Torr，PaCO₂ 41Torr と酸素分圧の軽度低下を認めた。

入院時胸部単純 X 線写真 (Fig. 1)・胸部 CT 写真 (Fig.

2) : 胸部単純 X 線写真では両下肺野を中心に多発性結節影を認めた. 胸部 CT では左 S⁵ を主体とした両側中肺野~下肺野に 15~20mm の空洞を伴う結節影が散在. 辺縁は不整であるが周囲との境界は比較的明瞭であった. 有意な縦隔リンパ節腫脹は認めなかった.

入院時心エコー所見: 心収縮能は正常~やや hyperdynamic. 明らかな疣贅, 逆流所見なし.

気管支鏡検査所見 (入院第 2 病日): 気管支内腔の吸引痰を培養に提出し左 S⁵ より TBLB を施行した. 吸引痰からは *α-Streptococcus*, *Neisseria* 等の口腔内常在菌が検出されたのみで, TBLB で採取された肺胞組織は肺胞マクロファージ, 好中球の増加を認めるのみであった.

入院後経過 (Fig. 3): 高熱の持続と胸部画像所見等から敗血症性塞栓症を疑い, 血液培養 (2 セット) を採取

後, メロペネム (Meropenem; MEPM) 1.5g/日とミノサイクリン (Minocycline; MINO) 200mg/日の併用療法を開始した. 翌日より解熱傾向得られ, 第 3 病日には体温 37°C 台への解熱を示した. 第 5 病日には入院時に採取した血液培養の嫌気ボトル (2/2 セット) より *Fusobacterium necrophorum* (Fn) が検出されたため (Table 1), Lemierre 症候群を疑い内頸静脈血栓その他全身の膿瘍の検索目的に頭部~骨盤部造影 CT を施行した. 頭蓋内, 骨盤内には有意な所見を認めなかったものの, 右内頸静脈の C₂~Th₁ のレベルに血栓を認め (Fig. 4), Lemierre 症候群と診断した. 検出した Fn はニューキノロン系抗菌薬以外には良好な感受性を示したためアンピシリン/スルバクタム (Ampicillin/Sulbactam; ABPC/SBT) 4.5g/日とクリンダマイシン (Clindamycin; CLDM) 1,200mg/日の併用療法に変更した.



Fig. 1 Chest X-ray film on admission showed infiltrative shadows.



Fig. 2 Chest CT on admission showed multiple nodules with cavity formation, suggesting septic embolization.

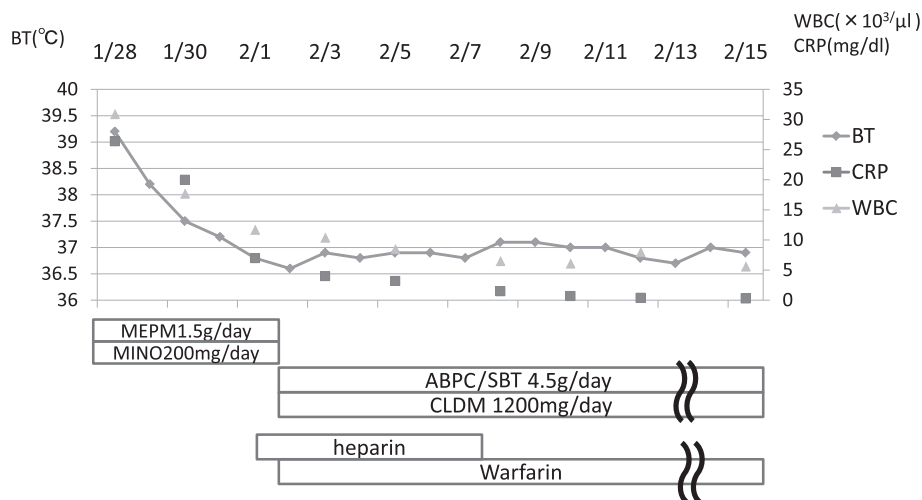


Fig. 3 Clinical Course. Antibiotics and anticoagulants ameliorated symptoms (high fever, right neck discomfort and chest pain) and inflammatory findings in blood.

Table 1 Drug sensitivity and MIC ($\mu\text{g/ml}$) of *F. necrophorum*. It is susceptible to penicillin, clindamycin but shows resistance to sparfloxacin.

<Blood Culture >		
<i>Fusobacterium Necrophorum</i> (anaerobic bottle)		
<Drug Sensitivity >		
Benzympenicillin	≤ 0.06	S
Ampicillin	0.12	S
Amoxicillin/clavulanic acid	≤ 0.12	S
Cefmetazole	≤ 0.5	S
Imipenem/cilastatin	≤ 0.12	S
Clindamycin	≤ 0.06	S
Minocycline	≤ 0.12	S
Sparfloxacin	≥ 16	R

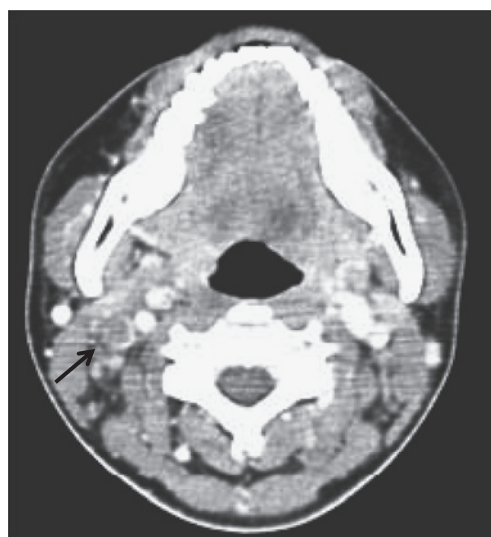


Fig. 4 The black arrow shows internal jugular vein thrombosis on enhanced CT of the neck.

第6病日にはヘパリン (heparin), ワーファリン (warfarin) を用いて抗凝固療法を開始, APTT 基準対照比 2.0, PT-INR2.0 を目安にコントロールした。第12病日以降はワーファリンのみで抗凝固療法を継続した。抗菌薬により血液検査上の炎症所見も速やかに消退し, 第22病日には抗菌薬をスルタミシリン (Sultamicillin; SBTPC) 1,125mg/日と CLDM600mg/日の内服に切替えたが発熱等症状の再燃は見られなかった。内頸静脈の血栓に関しては抗凝固療法とともに週1回ドップラーエコーにて経過観察したが, 血流は途絶したままであった。第26病日に治療効果判定のため頭部~胸部造影CTを施行したが, 胸部病変の消退・癒着化を認める一方で, 右内頸静脈血栓は頸椎 C₂ 下縁~右鎖骨上縁の高さまで残存した。抗菌薬は内服に切換え後4週間で終了としたが, 抗凝固療法はその後にも継続した。

考 察

Lemierre 症候群は咽喉頭領域の先行感染の後に, 内頸静脈の血栓性静脈炎・嫌気性菌 (主として Fn) による菌血症・肺を初めとした全身の膿瘍形成をきたす感染症である。Lemierre らによって報告された当時の治療としては患側内頸静脈結紮・切除しかなく死亡率も 90% 以上と高かったが, 1960~70 年代に入り咽頭炎に対しペニシリンをはじめとする抗菌薬が広く使われるようになって以降, “forgotten disease” として扱われるほど疾患頻度は激減していた。1990 年代頃より罹患率の増加の報告が見受けられるようになり, その原因として咽頭炎に対する抗菌薬使用の制限が考慮されている³⁾。疫学的な特徴としては 10 代~20 代の健常者に多く, 2:1 でやや男性に多いとされている。具体的な罹患率の報告は少ないが, 100 万人に 0.6~2.3 人との報告がある⁴⁾。

先行感染としては咽頭炎・扁桃炎が 7 割前後を占めるが, 菌性感染や耳下腺炎, 乳突洞炎, 副鼻腔炎の報告もある。この時期の臨床症状は感染巣により異なるが, 咽頭炎が最も多いことから咽頭痛を訴える頻度が多い⁵⁾。

先行感染巣から内頸静脈に波及する経路は正確には解明されていない。かつては経静脈的に波及すると考えられていたが, 筋膜を介した直接波及やリンパ系を介する経路も存在すると考えられている⁶⁾。血栓性静脈炎形成後の感染波及先としては肺が最も多く, ついで関節・肝臓・脾臓・骨髄等があげられる。まれであるが眼内炎や脳膿瘍の報告もある。抗菌薬の普及とともに肺以外への波及は減少したが, 軽度肝機能障害や肝脾腫は頻度の高い所見である⁶⁾。これら特徴的な臨床像を呈する理由として強い leukotoxin 産生能を有すること⁷⁾・血小板凝集能を有すること⁸⁾が指摘されているが, 病態の解明は今後の研究に期待される場所である。

治療としては原因菌に対する抗菌薬治療と血栓に対する抗凝固療法が行われる。内頸静脈の血栓性静脈炎に対する抗凝固療法に関しては, 疾患頻度から無作為比較試験はなく結論は得られていない⁹⁾。抗凝固薬により速やかな改善や新たな転移巣を予防できると提唱する報告もあるが, 血栓が逆行性に頭蓋内に進展する場合・48~72 時間の抗菌薬治療で臨床的改善を得られない場合・血栓形成傾向を示す場合にのみ施行するという意見もある⁹⁾¹⁰⁾。抗凝固療法の期間についても統一された見解はないが, 同療法が施行された 8 例の報告では平均 3 カ月 (7 週から 1 年) であったとされている¹¹⁾。本症例では肺に多発性の梗塞巣を認めたため確定診断時にヘパリン・ワーファリンによる抗凝固療法を開始したが, 血栓は残

存し現在もワーファリンによる抗凝固療法を継続中である。近年にも内頸静脈結紮術を施行した報告があり¹²⁾、血栓性静脈炎に対する治療指針の確立は今後の重要な課題である。

抗菌薬治療に関して、原因菌としては7割以上の例でFnが検出される⁸⁾。Fnは無芽胞グラム陰性偏性嫌気性菌で、口腔・下部消化管・陰等に常在しており、扁桃周囲膿瘍・膿胸・胆管炎・肝膿瘍・虫垂炎等の原因菌としてしばしば検出される¹³⁾。抗菌薬としてはペニシリン系、CLDM、メトロニダゾール (Metronidazole) の感受性が良好とされ、サンフォードガイド¹⁴⁾では第一選択薬としてペニシリンG (Benzylpenicillin ; PCG) が推奨されている。実際本症例で検出したFnはペニシリンGに感受性を示した (Table 1) が、β-ラクタマーゼ産生株も報告されていること⁹⁾¹⁵⁾、混合感染の報告もある *Streptococcus* spp. や *Staphylococcus* spp. がβ-ラクタマーゼ産生を否定できないことから、β-ラクタマーゼ阻害薬を併用することが薦められる⁸⁾。興味深い報告として、川村らは検出されるFnがβ-ラクタムに高感受性を示す理由の一つとしてβ-ラクタマーゼ産生菌と共存して分離される頻度が極めて高いことを指摘している¹³⁾。尚、本症例では感受性結果 (Table 1) を受けてABPC/SBT 4.5 g/日+CLDM 1,200mg/日に変更したが、Lemierre 症候群はバイオフィルム感染と捉えることもできるため、腎機能障害等抗菌薬を減量すべき理由がない限りは最大量 (ABPC/SBT であれば6g/日) 使用すべきであったと考えられる。

他の系統の抗菌薬に関しては、株・薬剤により差が大きいと考えられる。田中らはLVFXに対しては耐性である一方でモキシフロキサシン (Moxifloxacin ; MFLX) には感受性が良好と報告している¹⁶⁾。本症例の感受性結果ではスパロフロキサシン (Sparfloxacin ; SPFX) に耐性を示しており、少なくとも全てのニューキノロン系抗菌薬が確実な感受性を有するとは言い難い。Jensenらはイミペネム・シラスタチン (Imipenem/Cilastatin ; IPM/CS) には耐性である一方でMEPMには感受性良好であったと報告している¹⁷⁾。尚前2者ともにクラリスロマイシン (Clarithromycin ; CAM) に対しては耐性を報告しており、JensenらはCAMを使うべきではないと忠告している。

近年そのスペクトラムの広さからニューキノロン系抗菌薬が汎用される傾向にあるが、血液培養でFnが検出された場合や若年健常者が敗血症性肺塞栓を呈した場合は、本症も念頭に置いて造影CTや超音波検査を行い、確定診断のもとペニシリン系を中心とした抗菌薬治療を行うことが重要と考えられた。

引用文献

- 1) Courmont P, Cade A. Sur une septico-pyohemie de l'homme simulant la peste et causee par un streptobacille anaerobie. Arch Med Exp Anat Pathol 1900 ; 4 : 393—418.
- 2) Lemierre A. On certain septicaemias due to anaerobic organisms. Lancet 1936 ; 230 : 701—703.
- 3) Ramirez S, Hild TG, Rudolph CN, et al. Increased Diagnosis of Lemierre Syndrome and Other Fusobacterium necrophorum Infections at a Children's Hospital. Pediatrics 2003 ; 112 : 380—385.
- 4) Karkos PD, Asrani S, Karkos CD, et al. Lemierre's Syndrome : A Systematic review. Laryngoscope 2009 ; 119 : 1552—1559.
- 5) Syed MI, Baring D, Addidle M, et al. Lemierre Syndrome : Two Cases and a Review. Laryngoscope 2007 ; 117 : 1605—1610.
- 6) Chirinos JA, Lichtstein DM, Garcia J, et al. The evolution of Lemierre Syndrome. Medicine 2002 ; 81 : 458—465.
- 7) Tan ZL, Nagaraja TG, Chengappa MM, et al. Fusobacterium necrophorum infections : virulence factors, pathogenic mechanism and control measures. Veterinary Research Communications 1996 ; 20 : 113—140.
- 8) Forrester LJ, Campbell BJ, Berg JN, et al. Aggregation of Platelets by Fusobacterium necrophorum. Journal Of Clinical Microbiology 1985 ; 245—249.
- 9) 川島篤志. Lemierre 症候群. 呼吸 2008 ; 27 : 898—901.
- 10) Lu MD, Vasavada Z, Tanner C, et al. Lemierre Syndrome Following Oropharyngeal Infection. J Am Board Fam Med 2009 ; 22 : 79—83.
- 11) Goldenberg NA, Knapp-Clevenger R, Hays T, et al. Lemierre's and Lemierre's-like syndromes in children : survival and thromboembolic outcomes. Pediatrics 2005 ; 116 : 543—548.
- 12) 大塚尚志, 西村幸司, 横山哲也, 他. 内頸静脈結紮術を行ったLemierre 症候群例. 耳鼻臨床 2006 ; 99 : 759—762.
- 13) 川村千鶴子, 中村敏彦, 渡邊邦友, 他. 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. 感染症学雑誌 2002 ; 76 : 23—31.
- 14) 戸塚恭一, 橋本正良. サンフォード感染症治療ガイド2010 (第40版). ライフサイエンス出版, 2010 ; 80—81.
- 15) Golpe R, Marin B, Alonso M. Lemierre's syndrome (necrobacillosis). Post Grad Med J 1999 ; 75 : 141—144.

- 16) 田中香お里, 渡邊邦友. 嫌気性菌および通性嫌気性菌に対する moxifloxacin の in vitro 抗菌力. 日本化学療法学会雑誌 2005; 53: 21—26.
- 17) Jensen A, Kristensen LH, Nielsen H, et al. Minimum

requirements for a rapid and reliable routine identification and antibiogram of *Fusobacterium necrophorum*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008; 27: 557—563.

Abstract

A case of Lemierre syndrome

Akira Naito¹⁾²⁾, Takayuki Jujo²⁾, Fuminobu Kuroda²⁾, Takaaki Kozono²⁾,
Takayuki Sakurai²⁾ and Koichiro Tatsumi²⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine, Chiba Municipal Hospital

²⁾Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University

Classic Lemierre syndrome is a septic internal jugular venous thrombophlebitis secondary to oropharyngeal anaerobic infection in adolescents and young adults. Upper respiratory tract infection is the most common antecedent. We report a case of Lemierre syndrome as a rare infectious disease. A 20-year-old man complained of high fever, right neck discomfort and chest pain. Chest X-ray revealed infiltrative shadows, suggesting bacterial pneumonia. Although cefcapene pivoxil hydrochloride hydrate (CFPN-PI) was given in a local clinic, his symptoms did not improve. Then he was referred to our hospital. Chest CT findings showed bilateral multiple nodular shadows with small cavities, suggesting septic embolization. *Fusobacterium necrophorum* was cultured from specimen of the blood, and an enhanced neck CT scan showed thrombosis in the right internal jugular vein. These findings led us to a diagnosis of Lemierre syndrome. Four weeks of antibiotics and anticoagulants ameliorated inflammatory findings in blood, but internal jugular vein thrombosis remained. Currently, there is no consensus opinion on the use of anticoagulation in patients with Lemierre syndrome complicated by septic internal jugular thrombosis and embolism. Early and effective antibiotics therapy may prevent the development of the syndrome and its associated complication, although it is unclear whether the outcome will be favorable.