

## ●症 例

インフルエンザ後に *Fusobacterium* による敗血症性肺塞栓症を合併した1例

山川 英晃 高柳 昇 米田紘一郎  
石黒 卓 柳澤 勉 杉田 裕

要旨：症例は基礎疾患のない25歳男性。発熱を主訴に近医を受診し、迅速抗原検査によりB型インフルエンザと診断された。オセルタミビル (oseltamivir) を内服したが解熱せず胸部X線写真で浸潤影を認められ、インフルエンザの診断4日後に当センターへ紹介受診した。胸部CT検査では両肺に多発する結節影を認め敗血症性肺塞栓症の診断で入院した。血液培養で *Fusobacterium necrophorum* が同定されたため、同菌によるインフルエンザウイルス感染後の敗血症性肺塞栓症と診断した。有癭性膿胸を合併したが抗菌薬投与と胸腔ドレナージにより改善した。*F. necrophorum* は Lemierre 症候群の原因菌として有名であるが、本症例は静脈血栓症はなく、インフルエンザによる咽頭炎から感染が波及したと推定された。インフルエンザ後の敗血症性肺塞栓症の原因菌として *F. necrophorum* を考慮する必要がある。

キーワード：*Fusobacterium necrophorum*, 敗血症性肺塞栓症, インフルエンザ, 敗血症  
*Fusobacterium necrophorum*, Septic pulmonary embolism, Influenza, Sepsis

## 緒 言

*Fusobacterium* spp. は、口腔内や消化管、女性外性器の常在菌であり、本菌による敗血症としては扁桃・咽頭炎から波及する内頸静脈の血栓症静脈炎を伴った Lemierre 症候群が有名である。*Fusobacterium* spp. による敗血症には、①Lemierre 症候群、②健常人における静脈血栓症のない敗血症、③分娩感染、④基礎疾患のある人での敗血症、の4病型があることが知られている<sup>1)</sup>。今回我々は、静脈血栓症のない *Fusobacterium necrophorum* による敗血症性肺塞栓症の若年男性例を経験した。その感染経路としてインフルエンザウイルスによる咽頭炎からの感染波及が考えられた。Epstein-Barr (EB) ウイルスによる伝染性単核球症と *Fusobacterium* spp. 敗血症を合併した症例の報告はあるが<sup>2,3)</sup>、我々が検索したかぎりインフルエンザと *Fusobacterium* spp. 敗血症を合併した症例は報告されていない。また、本例では抗菌薬投与後も急速に悪化して有癭性膿胸を合併した。貴重な症例と考え臨床経過を中心に報告する。

## 症 例

患者：25歳、男性。  
主訴：発熱、全身倦怠。  
既往歴：特記事項なし。  
家族歴：特記事項なし。  
生活歴：喫煙歴は1日10本を7年間（18～25歳）。  
職業歴：会社員（粉塵吸入歴なし）。  
現病歴：2011年3月初旬に全身倦怠、咽頭痛が出現した。夜に38.8℃まで発熱し、市販の総合感冒薬を内服した。第2病日に近医を受診し、インフルエンザ迅速抗原検査でB型陽性であった。オセルタミビル (oseltamivir) 150 mg/日を内服したが解熱せず胸痛も出現。第6病日に胸部X線写真で浸潤影を認められ当センターを紹介受診した。胸部CT検査では両肺に多発する結節影を認め、敗血症性肺塞栓症を疑われて入院した。  
入院時現症：身長172 cm、体重62.9 kg。体温39.5℃と発熱を認めた。血圧109/72 mmHg、脈拍105回/min・整、呼吸回数23回/minであった。眼瞼結膜に貧血はなかったが、眼球結膜に黄染を認めた。咽頭は発赤していたが扁桃腫大はなく、歯肉炎や歯槽膿漏、齦歯はなかった。発疹はなく、表在リンパ節を触知しなかった。頸静脈は怒張しておらず、心音は純・整であった。胸部聴診上、右肺野に coarse crackles を聴取した。肝・脾腫はなく、四肢に浮腫はなかった。神経学的に異常所見はなかった。

連絡先：山川 英晃  
〒360-0197 埼玉県熊谷市板井1696  
埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科  
(E-mail: hide1144@jikei.ac.jp)  
(Received 24 Nov 2011/Accepted 17 Feb 2012)

入院時検査所見：室内気での動脈血液ガス分析では、pH 7.51, PaO<sub>2</sub> 57.3 Torr, PaCO<sub>2</sub> 34.0 Torr, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 26.8 mmol/L と低酸素血症を認めた。白血球 12,100/mm<sup>3</sup> (好中球 92.6%, リンパ球 3.3%, 好酸球 1.3%, 単球 2.7%, 好塩基球 0.1%), 血小板は  $4.9 \times 10^4$ /mm<sup>3</sup> と低下していた。AST 53 IU/L, ALT 37 IU/L, LDH 338 IU/L,  $\gamma$ -GTP 69 IU/L, 総ビリルビン 3.2 mg/dl, 間接ビリルビン 2.2



Fig. 1 Chest X-ray on admission showed infiltration and nodules in both lower lung fields.

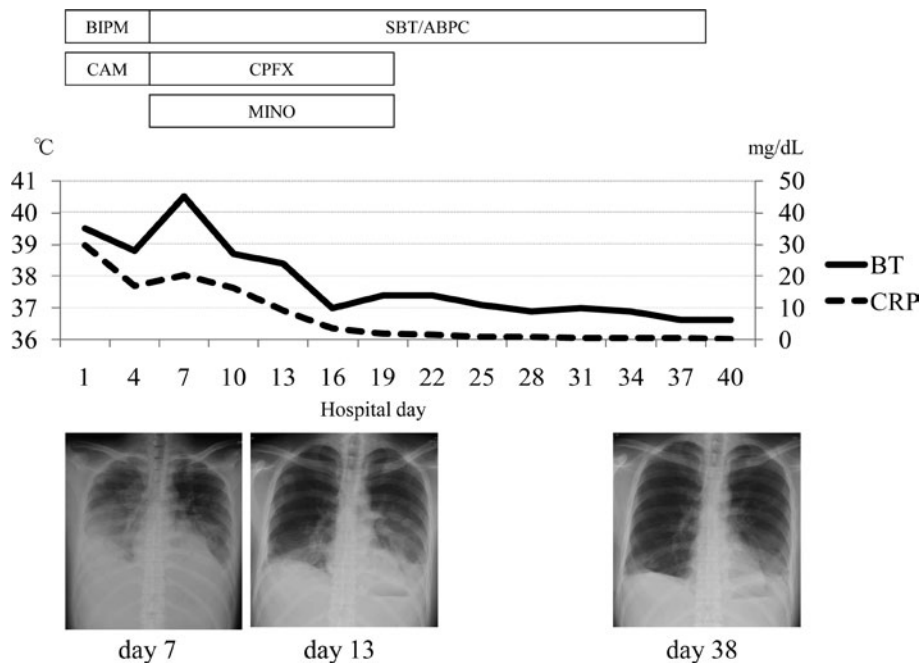
mg/dl と、肝胆道系酵素が高値であった。CK は 291 IU/L と軽度上昇していた。CRP は 29.8 mg/dl と高値であった。血中エンドトキシンは 1.0 pg/ml 未満であった。尿検査では異常を認めなかった。また、HIV 抗体は陰性であった。なお、心電図・経胸壁心臓超音波検査では右心負荷所見や心臓弁の疣贅・破壊所見を認めなかった。

入院時胸部 X 線写真では両側中下肺野に浸潤影を認めた (Fig. 1)。入院時胸部 CT 検査では両側肺に 1 cm 未満から 3 cm 台までの多発結節影を認め、左側胸水貯留を認めた (Fig. 2)。腹部超音波検査では肝臓内の腫瘍や膿瘍、また胆管の拡張はなく、脾臓の軽度腫大を認めたのみであった。

入院後経過 (Fig. 3)：インフルエンザウイルス感染後の敗血症性肺塞栓症と診断し、ピアペネム (biapenem : BIPM) 1.2 g/日とクラリスロマイシン (clarithromycin : CAM) 400 mg/日で治療を開始した。第 3 病日に、頭部・頸部の造影 MRI 検査および頸部から骨盤部・下肢まで造影 CT 検査を施行したが、明らかな静脈内血栓や他臓器の膿瘍形成を認めなかった。両側の多発結節影はいずれも入院時と比べて増大し、内部は壊死していた。新たな結節も出現し、両側胸水が急速に増加していた (Fig. 4A~C)。入院第 6 病日に入院時の血液培養より *F. necrophorum* が検出された。高熱が持続し同日の胸部 X 線写真では結節影の増大および胸水の増加が認められた



Fig. 2 Chest computed tomography on admission showed multiple nodules of various sizes in both lungs.



**Fig. 3** Clinical course. Biapenem (BIPM) and clarithromycin (CAM) were initially administered after patient admission, but the fever did not resolve. These antibiotics were substituted with sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC), ciprofloxacin (CPFX), and minocycline (MINO) on the 6th hospital day, and on the 7th day, bilateral pleural effusion developed; thus right thoracic drainage was started. On the 13th day, left empyema with fistula developed, and left thoracic drainage was started, after which the body temperature (BT) gradually improved. CPFX and MINO were stopped from the 18th hospital day, and BT, C-reactive protein (CRP) level, cavitated nodules, and pleural effusion improved.

め、抗菌薬をスルバクタム/アンピシリン (sulbactam/ampicillin : SBT/ABPC) 6.0 g/日, シプロフロキサシン (ciprofloxacin : CPFX) 0.6 g/日, ミノサイクリン (minocycline : MINO) 100 mg/日に変更した。胸水は膿性であり入院第7病日に右胸腔ドレナージを開始し, さらに入院第13病日には左胸水中に液面像が認められ有膿性膿胸と判断し, 左胸腔ドレナージを開始した (Fig. 4D)。その後徐々に熱型, 肝胆道系酵素異常, CRP 値, 画像所見はどれも改善し, 入院第18病日からは SBT/ABPC の単独投与とし, 入院第24病日の胸部 CT 検査では両肺の多発結節影はいずれも縮小していた。入院第38病日に抗菌薬の投与を中止し, 入院第40病日に退院した。その後, 外来で経過観察したが再燃はなかった。なお本症例の血液培養で得られた *F. necrophorum* について, 薬剤感受性検査を岐阜大学生命科学支援センターに依頼し, SBT/ABPC に対して良好な抗菌活性を示していたことを確認した (Table 1)。

## 考 察

*Fusobacterium* spp. は, 無芽胞グラム陰性嫌気性桿菌の一つであり, 口腔内や消化管, 女性外性器に常在して

いる。*Fusobacterium* spp. には *F. necrophorum*, *F. nucleatum*, *F. mortiferum*, *F. varium* の4種があるが, *F. necrophorum* と *F. nucleatum* がヒトに侵襲性の感染症を引き起こすものとして重要である<sup>4)5)</sup>。*Fusobacterium* spp. による敗血症には, ①Lemierre 症候群, ②健康人における静脈血栓症のない敗血症, ③分娩感染, ④基礎疾患のある人での敗血症, の4病型がある<sup>1)</sup>。Nohrström の報告では①と②のタイプは全例が *F. necrophorum* が原因菌であり, 若年者に多い傾向であった。③は血栓症や膿瘍を形成した症例はなく, 予後良好であった。④は *F. nucleatum* によるものが多く, 50歳以上に多かった。Huggan らの検討でも, 頭頸部からの重篤な *Fusobacterium* spp. 感染は *F. necrophorum* がほとんどであり, 50歳以上はまれであった<sup>6)</sup>。

Lemierre 症候群は, ①傍咽頭間隙の化膿, ②菌血症, ③内頸静脈の感染性血栓性静脈炎を伴う「急性の口腔咽頭部の感染症」であり, 1936年に Lemierre により報告された<sup>7)</sup>。原因菌のほとんどは *F. necrophorum* であり, 肺病変の発生頻度は79~100%と報告されている<sup>8)</sup>。*F. necrophorum* は他の嫌気性菌と異なり, それまで健康であった人の感染源となることが知られ, 一般に *Fuso-*

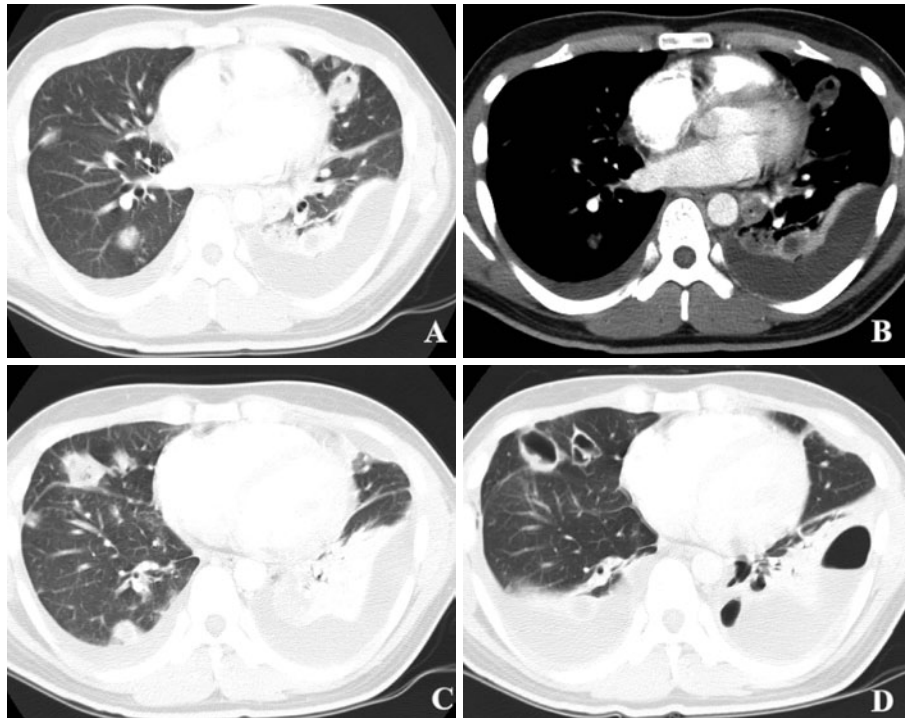


Fig. 4 Chest computed tomography (CT) performed on the 3rd and 13th hospital days. Chest CT performed on the 3rd hospital day showed development of low-density areas in each nodule, indicating necrosis (A) and the presence of cavitated nodules. Bilateral pleural effusion also developed (B). On the 13th hospital day, CT showed apparent cavitation of nodules (C) and development of left empyema with fistula (D).

Table 1 Minimum inhibitory concentration (MIC) of *Fusobacterium necrophorum*

| Antibiotics | MIC    |
|-------------|--------|
| PCG         | 0.032  |
| PIPC        | <0.016 |
| SBT/ABPC    | 0.023  |
| MEPM        | 0.004  |
| CLDM        | 0.016  |
| CAM         | 1      |
| MINO        | <0.016 |
| CPFX        | 1.5    |

PCG, penicillin G; PIPC, piperacillin; SBT/ABPC, sulbactam/ampicillin; MEPM, meropenem; CLDM, clindamycin; CAM, clarithromycin; MINO, minocycline; CPFX, ciprofloxacin. Value was expressed as µg/ml.

*bacterium* spp. が有する脂質多糖体の内毒素に加えて、白血球毒と溶血素を産生し、血球を破壊、血小板や細菌を凝集し敗血症性血栓を形成する性質を有していると考えられている<sup>9)</sup>。

本症例は、入院時の胸部CT検査で大小不同の散在する多発結節を認め、大きいものは不整な形であり、中心部が淡く一部に含気があるように見えた。含気のある不

整形影は経気道性の肺炎の可能性もあると考えたが、入院2日後の胸部CT検査では内部に壊死が出現しており、肺陰影のすべてがインフルエンザウイルス感染後の敗血症性肺塞栓症と診断した。一方、血液培養から *F. necrophorum* が検出され若年者であることから Lemierre 症候群を疑ったが、入院時に頸部腫脹はなく、頸部の造影CT検査や造影MRI検査でも咽頭・頸部に膿瘍はなく頸静脈血栓症も認めなかった。以上より Lemierre 症候群は否定的であり、Nohrström らの病型のうち静脈血栓症のない病型と考えた。

本症例では、インフルエンザウイルス感染による咽頭炎が *F. necrophorum* の侵入門戸と考えた。今までに、EBウイルスによる伝染性単核球症と合併した Lemierre 症候群や *Fusobacterium* spp. 敗血症の報告は、散見される<sup>2)3)</sup>。EBウイルス感染を起こすと咽頭・扁桃粘膜のIgGやIgAといった免疫グロブリン分泌が低下することが知られており、そのため咽頭・扁桃表面に常在する免疫グロブリンにコーティングされている細菌が破綻し、二次性の細菌感染を引き起こすと推定されている<sup>10)11)</sup>。一方、インフルエンザウイルスは正常な上皮細胞に付着して破壊し、上皮の線毛クリアランスが低下して二次的な細菌感染を引き起こすことが知られている。さらにウ

イルスの赤血球凝集素やノイラミニダーゼ、核蛋白質により単球の生産を抑制し、単球自身の増殖や免疫機能のシグナル伝達が低下、白血球の化学走性や貪食能の低下を導き、好中球自身のアポトーシスを促進させ宿主の免疫能を低下させる<sup>12)13)</sup>。しかし、インフルエンザウイルスに合併した *F. necrophorum* 敗血症の報告は我々の検索した範囲ではこれまでになく、インフルエンザウイルス感染後の Lemierre 症候群合併例の報告は1例あるがその症例では原因菌が不明であった<sup>14)</sup>。また、当センターのインフルエンザ肺炎136例の報告でも *Fusobacterium* spp. が関与していたものはなかった<sup>15)</sup>。

*F. necrophorum* は、ペニシリン (penicillin)、クリンダマイシン (clindamycin)、メトロニダゾール (metronidazole) に感受性が良好とされているが<sup>16)</sup>、本菌の20%以上がβ-lactamase 産生株であったとの報告がある<sup>17)</sup>。加えて、嫌気性菌感染症は混合感染の率が高くβ-lactamase 産生菌との混合感染も否定できないことから、β-lactamase 阻害薬を併用することが望ましいかもしれない。一方、カルバペネム系やニューキノロン系抗菌薬に関しては、それぞれの抗菌薬により感受性が異なっていることが報告されている<sup>18)19)</sup>。本症例ではBIPMを投与中に悪化の経過を示したため、BIPM耐性を考慮しSBT/ABPCに変更した。BIPMの薬剤感受性検査は施行しておらず、本菌がBIPM耐性かは不明であった。

本症例では、入院第6病日から抗菌薬をSBT/ABPCに変更したが、第7病日には40℃を超える発熱を認め、入院第10病日まで39℃の発熱が持続した。さらに入院第13病日には結節内部が空洞化し、有癭性膿胸を合併した。感受性が確認された抗菌薬に変更後も治療抵抗性を示したように思われた。当センターの市中感染型の肺化膿症205例中7例が *Fusobacterium* spp. が原因菌であったが<sup>20)</sup>、それらの症例に比較して治療に難渋した。経気道性の感染と血行性の敗血症性肺塞栓症という発症様式の違いによりこのような経過の違いが出たのか、インフルエンザウイルス感染後であったことが原因であったのかなどは、今後の検討課題である。

基礎疾患のない若年男性でインフルエンザウイルス感染後に *F. necrophorum* による敗血症性肺塞栓症を発症した1例を経験した。肺病変は進行し有癭性膿胸を合併したが適切な抗菌薬投与および胸腔ドレナージにより改善した。インフルエンザウイルス感染後の敗血症性肺塞栓症の原因菌として *F. necrophorum* を考慮する必要がある。

本症例の要旨は、第197回日本呼吸器学会関東地方会で発表した。

謝辞：*Fusobacterium necrophorum* の抗菌薬感受性検査を施行していただきました岐阜大学生命科学支援センター嫌気

性菌研究分野 田中香お里先生、渡邊邦友先生に、紙面をお借りして深謝いたします。

## 引用文献

- 1) Nohrström E, Mattila T, Pettilä V, et al. Clinical spectrum of bacteraemic *Fusobacterium* infections: From septic shock to nosocomial bacteraemia. *Scand J Infect Dis* 2011; 43: 463-70.
- 2) Dalamaga M, Karmaniolas K, Chavelas C, et al. *Fusobacterium necrophorum* septicemia following Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Anaerobe* 2003; 9: 285-7.
- 3) Chacko EM, Krilov LR, Patten W, et al. Lemierre's and Lemierre's-like syndromes in association with infectious mononucleosis. *J Laryngol Otol* 2010; 124: 1257-62.
- 4) Brazier JS. Human infections with *Fusobacterium necrophorum*. *Anaerobe* 2006; 12: 165-72.
- 5) Bolstad AI, Jensen HB, Bakken V. Taxonomy, biology, and periodontal aspects of *Fusobacterium nucleatum*. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 55-71.
- 6) Huggan PJ, Murdoch DR. Fusobacterial infections: Clinical spectrum and incidence of invasive disease. *J Infect* 2008; 57: 283-9.
- 7) Lemierre A: On certain septicaemias due to anaerobic organisms. *Lancet* 1936; 28: 701-3.
- 8) Riordan T, Wilson M. Lemierre's syndrome: more than a historical curiosa. *Postgrad Med J* 2004; 80: 328-34.
- 9) Golpe R, Marin B, Alonso M. Lemierre's syndrome (necrobacillosis). *Postgrad Med J* 1999; 75: 141-4.
- 10) Stenfors LE, Bye HM, Räisänen S. Bacterial coating with immunoglobulins on the palatine tonsils during infectious mononucleosis: immunocytochemical study with gold markers. *J Laryngol Otol* 2001; 115: 101-5.
- 11) Stenfors LE, Bye HM, Räisänen S. Noticeable differences in bacterial defence on tonsillar surfaces between bacteria-induced and virus-induced acute tonsillitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003; 67: 1075-82.
- 12) Treanor JJ. Influenza virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ed. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2005; 2066-7.
- 13) Colamussi ML, White MR, Crouch E, et al. Influenza A virus accelerates neutrophil apoptosis and markedly potentiates apoptotic effects of bacteria. *Blood* 1999; 93: 2395-403.

- 14) Porquet-Bordes V, Guillet E, Cammas B, et al. Lemierre syndrome and influenza A (H1N1). *Arch Pediatr* 2011; 18: 413-5.
- 15) 石黒 卓, 高柳 昇, 米田紘一郎, 他. 成人における新型インフルエンザ肺炎と季節性インフルエンザ肺炎の比較検討. *日呼吸会誌* 2011; 49: 255-65.
- 16) Sinave P, Hardy J, Fardy W, et al. Lemierre syndrome: suppurative thrombophlebitis of the internal jugular vein secondary to oropharyngeal infection. *Medicine* 1989; 68: 85-94.
- 17) Applebaum PC, Spangler SJ, Jacobs MR. Beta-lactamase production and susceptibilities to amoxicillin, amoxicillin-clavulanate, ticarcillin, ticarcillin-clavulanate, ceftiofloxacin, 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.
- 18) 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. *日化療会誌* 2005; 53: 21-6.
- 19) Jensen A, Hagelskjaer KL, 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: 557-63.
- 20) Takayanagi N, Kagiya N, Ishiguro T, et al. Etiology and outcome of community-acquired lung abscess. *Respiration* 2010; 80: 98-105.

### Abstract

#### Septic pulmonary embolism resulting from *Fusobacterium necrophorum* after influenza virus infection

Hideaki Yamakawa, Noboru Takayanagi, Koichiro Yoneda, Takashi Ishiguro,  
Tsutomu Yanagisawa and Yutaka Sugita  
Department of Respiratory Medicine, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

A 25-year-old man with no underlying diseases presented to a local physician because of fever. He was diagnosed by rapid diagnostic test as having type B influenza virus infection. The fever did not resolve, and chest X-ray revealed infiltrative shadows; so he was referred to our hospital on the 4th day after presentation. Computed tomography findings showed bilateral multiple nodules, suggesting septic embolization, and he was admitted. *Fusobacterium necrophorum* was cultured from a blood specimen, and the diagnosis was established. Although empyema combined with fistula developed, the patient improved with antibiotics and chest drainage. *F. necrophorum* is the most common pathogen isolated in patients with Lemierre syndrome. Venous thrombosis was not present in our patient, so we surmised that the *F. necrophorum*-related sepsis occurred during pharyngitis of influenza infection. In patients who develop septic pulmonary embolism after influenza virus infection, *F. necrophorum* should be considered as a possible pathogen.