

●症 例

Aggregatibacter aphrophilus による肺化膿症の1例

瀧口 恭男 石崎 俊介 松山 亘 小林 隆之

要旨：76歳，男性．喀血を契機に右S¹⁰の腫瘤影を指摘された．CTガイド下穿刺吸引で褐色の膿性分泌物が採取され，塗抹で多数の白血球とグラム陰性桿菌が認められた．分離されたグラム陰性桿菌は16S rRNA塩基配列解析で*Aggregatibacter aphrophilus*と同定され，これより肺化膿症の診断で抗菌薬治療を開始して腫瘤影は縮小した．本菌は感染性心内膜炎の原因菌として知られているが，呼吸器感染症の原因菌として分離されることはまれであり，我が国第1例として報告する．

キーワード：肺化膿症，*Aggregatibacter aphrophilus*

Lung abscess, *Aggregatibacter aphrophilus*

緒 言

Aggregatibacter aphrophilus は *Pasteurella* 科に属する通性嫌気性グラム陰性桿菌であり，ヒトの口腔内や上気道に常在する．感染性心内膜炎の原因菌として有名であるが，脳膿瘍，関節炎，脊椎炎などの原因菌としても報告されている^{1)~3)}．しかし，口腔内常在菌であるにもかかわらず呼吸器感染症の報告はまれであり，本菌による呼吸器感染症の臨床的特徴は明らかではない．今回，CTガイド下穿刺吸引で *A. aphrophilus* が分離同定された肺化膿症の1例を報告する．

症 例

患者：76歳，男性．

主訴：血痰，喀血．

既往歴：20歳，肺結核 [イソニアジド (isoniazid) とストレプトマイシン (streptomycin) で治療]．20歳代，幽門脱出症で胃部分切除術．

生活歴：飲酒なし．喫煙20本×50年．

現病歴：巨赤芽球性貧血と脂質異常症のために近医に通院し，メコバラミン (mecobalamin) 筋注とシンバスタチン (simvastatin) 内服を受けている．また，74歳から気管支拡張症に対して当院に通院し，カルボシステイン (carbocysteine) 内服を継続している．

半年ほど前から起床時の血痰が持続していたが，某年1月上旬に茶碗1杯の新鮮血を喀出して当院を受診した．その際に撮影した胸部CTで8ヶ月前にはみられなかった右S¹⁰の腫瘤影を指摘されたために精査目的に入院した．

来院時現症：意識清明．身長168cm，体重54kg (BMI 19.1 kg/m²)，体温37.0℃，血圧131/86 mmHg，脈拍数136/min，呼吸数18/min，酸素飽和度95% (大気下) であった．義歯を使用し，口腔内には歯槽膿漏がみられた．前胸部からの聴診で右中肺野に coarse crackles を聴取したが，ほかに異常所見は認めなかった．

来院時検査所見：血算は白血球8,870/μl，赤血球452×10⁴/μl，血色素量14.2 g/dl，ヘマトクリット42.7%，血小板21.1×10⁴/μlであった．LDHとCRPがそれぞれ230 IU/L，0.4 mg/dlと軽度上昇していたが，肝腎機能や電解質を含めてそのほかの異常所見は認めなかった．

画像検査：胸部X線写真で両側肺門の拳上と右下肺野の透過性低下が認められた．胸部CTでは右中葉と右下葉に広範なすりガラス影が認められた．右下葉気管支は広範に気管支拡張性変化を呈しており，一部では気管支内腔は分泌物で充満されていた．さらに右S¹⁰に8ヶ月前の胸部CTではみられなかった径33mmの境界明瞭な腫瘤影が出現しており，造影CTでは，この腫瘤影は辺縁のみに造影効果を示した (Fig. 1)．

経過：肺化膿症を強く疑ったが，腫瘤影は透視で確認できないため，CTガイド下で穿刺吸引を実施した．褐色の膿性分泌物が採取され，塗抹で多数の好中球を背景に細長いグラム陰性桿菌が認められた (Fig. 2)．抗酸菌や悪性細胞はみられなかった．チョコレート寒天培地でグラム陰性桿菌が培養され，IDテストNH-20ラピッド (日水製薬) とRap ID ナイセリアヘモフィルス菌同定用

連絡先：瀧口 恭男

〒260-0852 千葉県千葉市中央区青葉町1273-2

千葉市立青葉病院呼吸器内科

(E-mail: takiguchiyasuo@yahoo.co.jp)

(Received 1 Feb 2015/Accepted 6 Mar 2015)

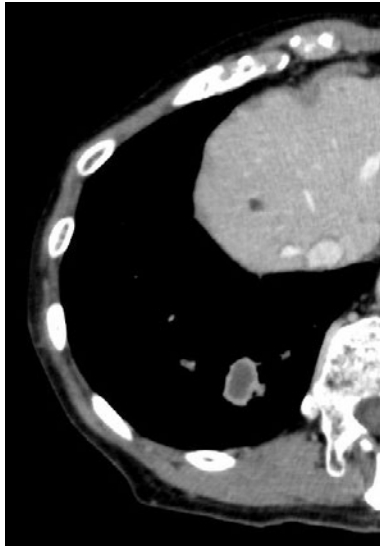


Fig. 1 Chest CT showing a 33-mm mass on the right lower lobe with contrast enhancement on its margin.

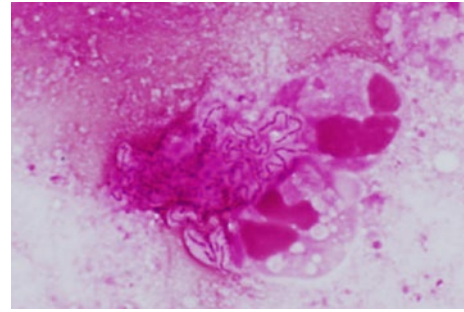


Fig. 2 Gram staining of pus showing Gram-negative rods with numerous leukocytes.

Table 1 Characteristics of patients with *Aggregatibacter aphrophilus* respiratory infection

Age/sex	Underlying disease	Specimen	Diagnosis	Antibiotics	Outcome	Reference
49/F	–	Pleural fluid	Empyema	not recorded	Recovery	5)
61/M	Lung cancer	Pleural fluid	Pneumonia	not recorded	Unknown	6)
30/F	Chronic sinusitis	Sputum	Pneumonia	tetracycline, erythromycin	Recovery	6)
47/M	–	Pus	Lung abscess	gentamycin, carbenicillin	Unknown	7)
69/F	–	Tissue	Pneumonia	cefazolin, cephalothin, cephalixin	Unknown	7)
60/M	Lung cancer	Pleural fluid	Empyema	penicillin	Unknown	7)
54/F	Breast cancer	Pleural fluid	Empyema	gentamycin, penicillin	Unknown	7)
9/F	–	Tracheal secretion	Pneumonia	cefotaxime, metronidazole	Recovery	8)
38/M	Intra-abdominal abscesses	Tracheal secretion	Lung abscess	amoxicillin	Recovery	9)
47/M	Post cardiac transplantation	Blood, pus	Mediastinitis	ampicillin	Death	10)
26/M	–	Pleural fluid	Empyema	amoxicillin/clavulanic acid	Recovery	11)
42/F	–	Pleural fluid	Empyema	ceftriaxone, vancomycin	Death	4)
65/F	–	Pleural fluid	Empyema	amoxicillin/clavulanic acid, clarithromycin	Recovery	12)
76/M	Bronchiectasis	Pus	Lung abscess	amoxicillin/clavulanic acid, amoxicillin	Recovery	Present case

キット（アムコ）で *Aggregatibacter* 属と判定された。確定診断のために 16S rRNA 塩基配列解析を施行したところ、*A. aphrophilus* 基準株（ATCC 33389：accession number NR_042876）と塩基配列が 99.55%（1,336/1,342 塩基対）一致したため本菌種と同定した。微量液体希釈法による最小発育阻止濃度はアンピシリン（ampicillin）0.25 µg/ml、ピペラシリン（piperacillin）≤0.12 µg/ml、セフトレンピボキシル（cefditoren pivoxil）≤0.03 µg/ml、アジスロマイシン（azithromycin）4 µg/ml、ミノサイクリン（minocycline）0.25 µg/ml、レボフロキサシン（levofloxacin）≤0.06 µg/ml であり、各種薬剤に良好な感受性を示した。

検査翌日からクラブラン酸/アモキシシリン（clavulanic acid/amoxicillin）375/750 mg/日 + アモキシシリン 750 mg/日の投与を開始した。その後、薬剤感受性試験の結果をもとにアモキシシリン 1,500 mg/日へ変更して治療を継続した。治療開始後は長期間持続していた血痰は速やかに消失し、1ヶ月後の CT で腫瘍影は径 10 mm に縮小した。しかし、その後は陰影の縮小傾向がみられなくなったために約 6ヶ月間抗菌薬投与を継続した。治療終了後は現在まで陰影の増大や血痰の再燃はみられず、外来で経過を観察している。

考 察

A. *aphrophilus* はヒトの口腔内常在菌であり、低病原性のため感染症の原因菌となることはまれである。以前は *Haemophilus aphrophilus* と呼ばれていたが、2006年に *Aggregatibacter* 属が新設されて A. *aphrophilus* と菌名が変更された^{1)~3)}。本菌は炭酸ガス要求性があり、35°C、5%炭酸ガスの環境下で良好に発育する。生化学的性状や市販の同定キットを用いた同定法では時に同定困難となることがあり、その際には遺伝子解析が有用である⁴⁾。

本菌は感染性心内膜炎の原因である HACEK (*Haemophilus aphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*) グループの一つとして古くから知られているが、他の口腔内常在菌と比べると呼吸器検体からの分離例は非常に少ない。我々が検索した範囲では、わずか13例が報告されていたに過ぎず^{4)~12)}、本症例を加えた14例をまとめた (Table 1)。年齢は9~76歳までに発症し、男女差はなく、約半数の症例は何らかの基礎疾患を有していた。膿胸が6例と最多であり、肺炎4例、肺化膿症3例、縦隔炎1例であった。複数菌感染は1例のみ報告されていた。明らかに本菌による感染症で死亡したと推測されるのは47歳・男性の心臓移植後の縦隔炎症例¹⁰⁾と42歳・女性の脳室膿瘍を伴った膿胸症例⁴⁾の2例のみであり、大多数の症例で抗菌薬治療に対する反応は良好であった。

A. *aphrophilus* は通常、多くの抗菌薬に感受性を有しており、本症例の分離菌も各種抗菌薬に対して良好な感受性を示していた。A. *aphrophilus* 感染症に対する治療は、ペニシリン系 (β-ラクタマーゼ阻害薬との合剤を含む)、第3世代セフェム系、キノロン系抗菌薬による治療成功例の報告が多いことから、これらの抗菌薬が推奨されている¹¹⁾。ただし、近年、β-ラクタマーゼ産生株も新たに報告された¹¹⁾。また、口腔内常在菌による呼吸器感染症では複数菌感染もまれではない。口腔内常在菌が感染症の原因菌として同定された場合には、同定された微生物の薬剤感受性試験の結果だけでなく、塗抹所見なども考慮して培養されなかった細菌との混合感染も念頭に置いた適切な抗菌薬選択が望まれる。

本症例は気管支拡張症のために通院していたが、咯血を契機に肺化膿症病変が発見された。気管支鏡検査は実施していないが、右下葉の広範囲の気管支拡張症の存在を考えると血痰や咯血は肺化膿症の病巣から出血したというよりも、右下葉の広範な気管支拡張症が原因である可能性が高い。

肺化膿症の至適治療期間については様々な意見がある。病態や原因微生物により異なるが、市中発症の肺化

膿症の多くは本症例と同様に口腔内常在菌が原因であることが多く、*Actinomyces*を除けば、通常、4~8週間程度が推奨される¹³⁾¹⁴⁾。しかし、A. *aphrophilus* 感染症での至適治療期間は感染性心内膜炎を除いて明らかでない。本菌による肺化膿症では、Arnebornら⁸⁾が4週間の静注抗菌薬による治療成功例を報告している。一方、膿胸の症例であるが、Ratnayakeら¹²⁾は2週間の静注抗菌薬と胸腔ドレナージで治療終了後に2度にわたって膿胸が再発し、それぞれ6週間の抗菌薬投与と胸腔ドレナージを要した症例を報告している。これらのことから、症例ごとの適切な判断が必要と思われた。

本症例では診断確定時に症状が軽快していたこともあって経口抗菌薬で外来治療を開始したが、治療開始約1ヶ月後以降は陰影の縮小傾向がみられなくなった。経口抗菌薬で治療を開始したために効果が不十分であった可能性が考えられた。また、肺化膿症の治療終了時期は陰影の癒着化や消失などの画像所見を判断材料の一つとすることが多いが、このことも治療の長期化の原因となったと考えられ、反省点としてあげられた。

A. *aphrophilus* は口腔内常在菌にもかかわらず、呼吸器検体から分離されることがきわめてまれであり、本菌による呼吸器感染症の臨床的特徴などは明らかでない。本症例では義歯の使用や歯槽膿漏などの口腔内衛生環境の問題に不顕性誤嚥が重なって、肺化膿症の発症に関与したと推測しているが、今後、高齢化に伴って、呼吸器感染症の原因菌としての口腔内常在菌や嫌気性菌はますます重要な地位を占めることが予測される。至適抗菌薬や至適投与期間を含め、本菌による呼吸器感染症について知見の集積が望まれる。

謝辞：細菌学的検査を実施していただいた当院臨床検査科 駿河洋介、秋葉容子、野本さとみ検査技師、および16S rRNA塩基配列解析を施行していただいた東京医科大学微生物学講座 大楠清文先生に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Lauritsen NN. Classification, identification, and clinical significance of *Haemophilus* and *Aggregatibacter* species with host specificity for humans. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27: 214-40.
- 2) Lauritsen NN, et al. Reclassification of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraphrophilus* and *Haemophilus segnis* as *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* gen. nov., comb. nov., *Aggregatibacter aphrophilus*

- comb. nov. and *Aggregatibacter segnis* comb nov., and emended description of *Aggregatibacter aphrophilus* to include V factor-dependent and V factor-independent isolates. *Int J Syst Evol Microbiol* 2006; 56: 2135-45.
- 3) Chambers ST, et al. HACEK infective endocarditis: characteristics and outcomes from a large. Multi-national cohort. *PLoS One* 2013; 8: e63181.
 - 4) Jung GW, et al. Pyogenic ventriculitis complicating *Aggregatibacter aphrophilus* infective endocarditis: A case report and literature review. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2009; 20: e107-9.
 - 5) Capelli JP, et al. *Haemophilus aphrophilus* empyema. *Ann Intern Med* 1965; 62: 771-7.
 - 6) Page MI, et al. Infection due to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Haemophilus aphrophilus*. *N Engl J Med* 1966; 275: 181-8.
 - 7) Bieger RC, et al. *Haemophilus aphrophilus*: a microbiologic and clinical review and report of 42 cases. *Medicine* 1978; 57: 345-55.
 - 8) Arneborn P, et al. Severe pulmonary infection by *Haemophilus aphrophilus* in a non-compromised child. *Scand J Infect Dis* 1985; 17: 327-9.
 - 9) Kiddy K, et al. *Haemophilus aphrophilus* as a cause of chronic suppurative pulmonary infection and intra-abdominal abscesses. *J Infect* 1987; 15: 161-3.
 - 10) Quirce R, et al. Detection of mediastinitis after heart transplantation by gallium-67 scintigraphy. *J Nucl Med* 1991; 32: 860-1.
 - 11) Haung ST, et al. Clinical characteristics of invasive *Haemophilus aphrophilus* infections. *J Microbiol Immunol Infect* 2005; 38: 271-6.
 - 12) Ratnayake L, et al. *Aggregatibacter aphrophilus* in a patient with recurrent empyema: a case report. *J Med Case Report* 2011; 5: 448.
 - 13) Desai H, et al. Pulmonary emergencies. Pneumonia, acute respiratory distress syndrome, and empyema. *Med Clin N Am* 2012; 96: 1127-48.
 - 14) Takayanagi N, et al. Etiology and outcome of community-acquired lung abscess. *Respiration* 2010; 80: 98-105.

Abstract

Lung abscess caused by *Aggregatibacter aphrophilus*

Yasuo Takiguchi, Shunsuke Ishizaki, Wataru Matsuyama and Takayuki Kobayashi
Department of Respiratory Medicine, Chiba Aoba Municipal Hospital

A 76-year-old man with periodontal disease was admitted to our hospital because of haemoptysis. His chest CT revealed a tumor in the right S¹⁰. Gram-negative rods were isolated from the aspiration specimen by CT-guided percutaneous needle aspiration. *Aggregatibacter aphrophilus* was identified using 16S rRNA gene analysis. He was diagnosed with lung abscess caused by *A. aphrophilus*, and the abscess was improved gradually with antibiotic treatment. Respiratory infection caused by *A. aphrophilus* is rare, and to our knowledge only 13 cases of pulmonary infection by this organism have been reported in the English literature, and this is the first case report in Japan.