

症例報告

斜台骨髄炎と海綿静脈洞部腫瘍性病変を呈し ステロイドが奏功した Lemierre 症候群の 1 例

高橋正太郎^{1)*} 伊藤 悟¹⁾ 田頭 秀悟¹⁾
安井 建一¹⁾ 渡辺 保裕¹⁾ 中島 健二¹⁾

要旨：症例は 73 歳男性である。発熱と後頭部痛，眼球運動障害，複視，右眼瞼下垂のために入院となった。入院後に頭痛と眼症状の増悪がみられ，意識障害を呈した。頭部 MRI では斜台部造影増強効果と鞍上部・海綿静脈洞部に造影増強効果をもつ腫瘍性病変をみとめ，頸部 CT では左内頸静脈の血栓性閉塞をみとめた。血液培養結果から *Fusobacterium nucleatum* による Lemierre 症候群と診断し，抗菌薬と経口ステロイド薬の併用による治療をおこなったところ症状は消失した。Lemierre 症候群に起因する斜台骨髄炎，海綿静脈洞病変はきわめてまれであるが，ステロイド併用によりすべての症状を治療しえた貴重な症例であった。

(臨床神経 2015;55:327-332)

Key words：Lemierre 症候群，ステロイド，斜台骨髄炎，clival 症候群，海綿静脈洞症候群

はじめに

Lemierre 症候群は，頸顔面部の感染を契機に，内頸静脈の血栓性静脈炎や敗血症，肺をふくむ多臓器の膿瘍形成を呈する症候群として 1936 年に Lemierre らにより報告された¹⁾。まれに頸椎領域の椎体炎をおこすとされるが²⁾，斜台骨髄炎を呈した成人例の報告はみられない。われわれは頭痛と複視で発症し，画像検査にて斜台骨髄炎と鞍上部をふくむ海綿静脈洞部腫瘍性病変，両肺菌塞栓症をみとめ，血液培養から *Fusobacterium nucleatum* が検出されたことにより本症と診断した 1 例を経験した。本症例の病態には，感染自体によるものと傍感染による炎症性腫瘍形成によるものの両者が関与していたものと推察された。抗菌薬とステロイド薬の使用により寛解にいたったという治療経過もふくめ，報告する。

症 例

症例：73 歳，男性

主訴：後頭部痛，複視，右眼瞼下垂

既往歴：2004 年に下咽頭癌に対して左頸部郭清術と放射線治療を受けた。

現病歴：2013 年 2 月下旬より頭痛が持続するため，3 月下旬に近医総合病院脳外科を受診した。対症療法を受けたが頭痛は持続し，同院受診の 10 日後には複視が出現したため，再度同科を受診し，このときに右眼球の外転制限を指摘された。原因精査のため頭部単純 MRI を施行されたが，明らかな異常

を指摘されず，デキサメタゾン (DEX) 4 mg/日とメチルコバラミンの内服で様子を見ることとなった。複視はいったん改善をみとめていたが，DEX 投与量の漸減にともない，4 月中旬から頭痛と複視の再増悪をみとめたため，当院脳神経外科と耳鼻咽喉科を受診した。頭部 MRI にて斜台の造影効果と，鞍背の骨溶解像をとまう鞍上部・海綿静脈洞部の腫瘍性病変をみとめ，造影 CT で左上・中咽頭部の造影病変と両肺多発結節影をみとめたために，咽頭癌再発による頭蓋底部腫瘍浸潤をうたがわれ当院耳鼻咽喉科へ入院した。

耳鼻咽喉科入院後の経過 (Fig. 1)：入院後，徐々に眼球運動障害と眼瞼下垂は両側性となっていった。入院時に発熱がみられたために，フロモキシセフ 3 g/日の点滴投与が開始されたが無効であり，入院 3 日目には意識レベルは JCS III-200 まで低下した。入院 5 日目，入院時に提出した血液培養から *Fusobacterium nucleatum* が検出されたため，敗血症の合併を考慮され感受性に合わせて抗菌薬をクリンダマイシン (CLDM) に変更されたところ，意識は JCS I-3 まで改善し，頭痛の訴えも減少していった。しかし，両側眼球運動障害と両側眼瞼下垂は改善をみとめず，蝶形骨洞と上咽頭・左頸部生検の結果からは悪性腫瘍をうたがう所見がみられなかったことから，入院 8 日目に当科紹介受診となった。

一般理学所見 (入院 1 日目)：右眼球結膜浮腫と，左頸部に鶏卵大の皮下腫瘍性病変を指摘されていた。

神経学的所見 (当科初診時)：JCSI-2。軽度の両側視力低下がうたがわれたが視野は正常であった。両側瞳孔は軽度散大し，対光反射両側緩慢，両眼瞼下垂，全方向性両眼球運動

*Corresponding author: 鳥取大学医学部医学科脳神経医学講座脳神経内科学分野 (〒 683-8504 鳥取県米子市西町 36-1)

¹⁾ 鳥取大学医学部医学科脳神経医学講座脳神経内科学分野

(受付日：2014 年 4 月 1 日)

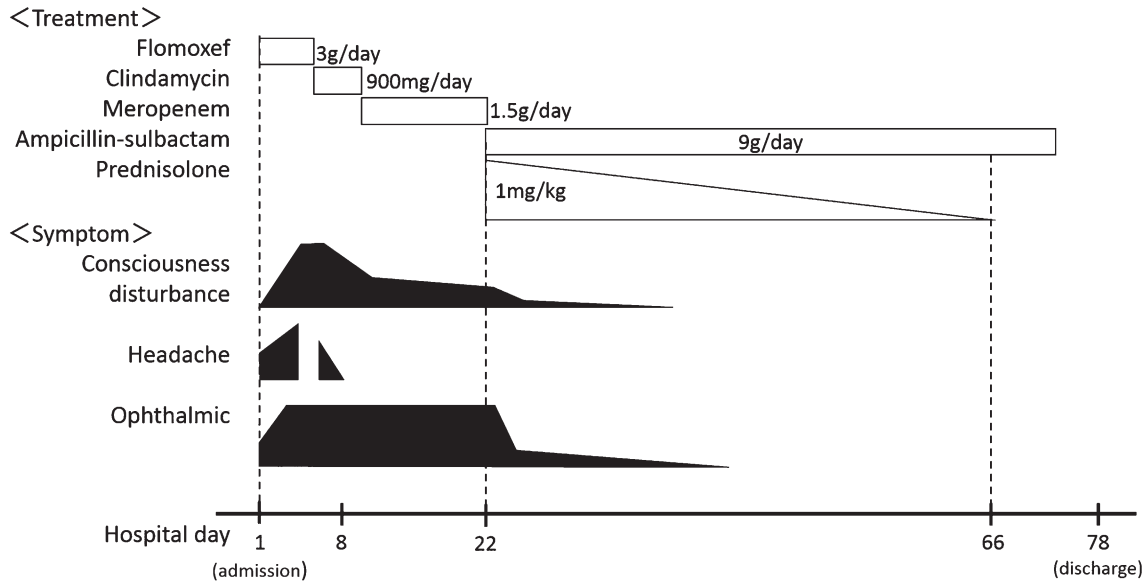


Fig. 1 Clinical course after admission.

After admission to the Department of Otolaryngology (day 1), his condition deteriorated. Administration of clindamycin gradually led to improvement except for his ophthalmic symptoms. After consultation with our department (day 8), he received continuous antibiotic treatment, but antibiotics alone were unable to improve the ophthalmic symptoms. We then administered prednisolone in combination with the antibiotics starting on day 22. His ophthalmic symptoms then improved.



Fig. 2 Gadolinium-enhanced brain magnetic resonance imaging (MRI) (pretreatment).

Gadolinium-enhanced T₁-weighted brain MRI (A: Sagittal, B: Coronal; 3.0 T; TR, 7.7 ms; TE, 2.3 ms) shows contrast enhancement of the clivus (A: white arrow) and contrast enhancement of the cavernous sinus-suprasellar region mass lesion (A and B: black arrow).

障害, 右上顎神経領域の軽度触覚鈍麻, 左中枢性顔面神経麻痺, 挺舌不良(歯列を越えず), 両側軟口蓋運動低下をみとめた。その他の脳神経領域には異常をみとめなかった。四肢では, 軽度の左片麻痺をみとめ, 左 Babinski 反射陽性であった。明らかな四肢感覚障害や小脳症状はみとめなかった。

入院後検査: 当科初診時の一般血液学的所見は白血球 13,800/ μ l (好中球 92%) であり, 血液生化学では, CRP 28.8 mg/dl と炎症反応高値をみとめた。 β -D グルカン < 2.9 pg/ml, カンジダ抗原陰性, アスペルギルス抗原陰性であり, 凝固系

や各種抗核抗体, ANCA, IgG4, 下垂体ホルモン, クオンティフェロンには異常をみとめなかった。脳脊髄液 (CSF) は水様透明で, 初圧 300 mmH₂O, 細胞数 11/ μ l (単核:多形核, 30:4), 糖 60 mg/dl (血糖 116 mg/dl), 蛋白 137 mg/dl であり, CSF 圧高値と蛋白増多, わずかな細胞増多をみとめた。CSF の培養と細胞診では明らかな異常をみとめなかった。入院時の頭部 MRI では Gd 造影 T₁ 強調画像にて鞍上部・海綿静脈洞部に造影増強効果をもつ腫瘍性病変をみとめ, 斜台部にも造影増強効果がみられた (Fig. 2)。頭部 CT では鞍背の溶骨性変化

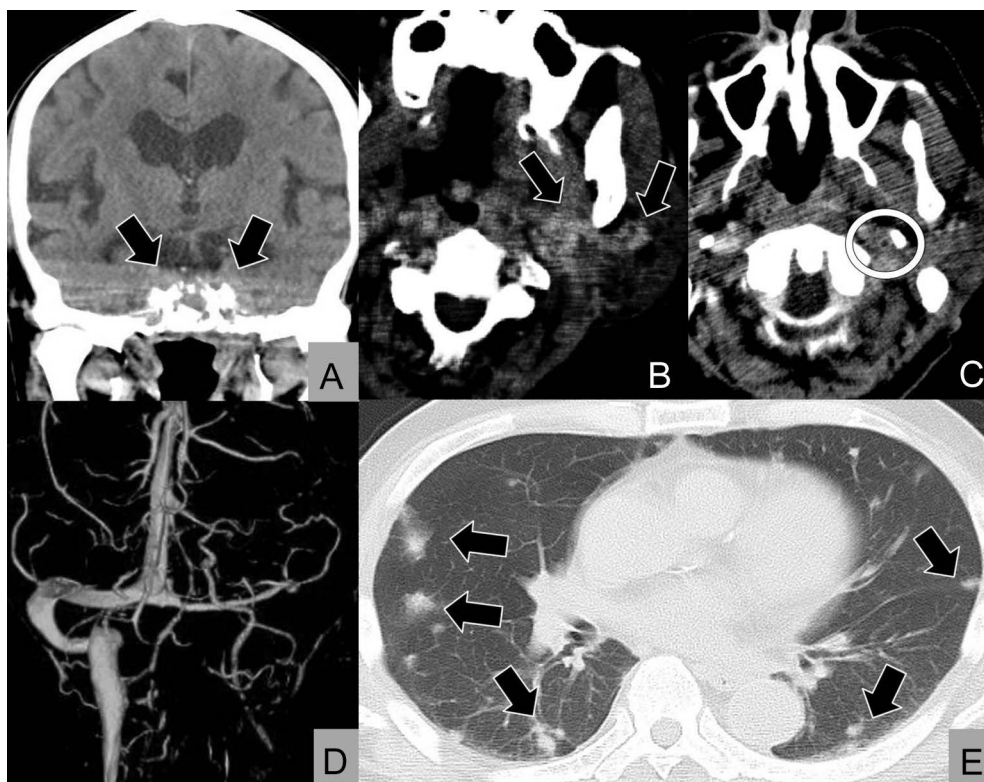


Fig. 3 Head, cervical and chest computed tomography (CT) image.

Head CT imaging shows osteolytic change of the dorsum sellae (A: black arrow). Contrast cervical CT imaging reveals a lesion with a contrast effect in the left pharynx (B: black arrow) and thrombotic occlusion of the left internal jugular vein (C: white circle). CT venography shows occlusions of the left lateral sinus and internal jugular vein (D). Chest CT shows multiple nodular lesions in the bilateral lung (E: black arrow).

がみとめられ (Fig. 3A), 頸部造影 CT にて左上・中咽頭部の造影効果 (Fig. 3B) と左内頸静脈の血栓性閉塞 (Fig. 3C, D) が確認された。胸部 CT では両肺野に多発性の結節影が散在していた (Fig. 3E)。

当科初診後の経過 (Fig. 1) : CLDM にて治療を継続されていたが、薬疹が出現したため入院 10 日目からメロペネム 1.5 g/日に変更となった。その後も鞍上部・海綿静脈洞部の腫瘍性病変の改善に乏しく、両眼瞼下垂と両眼球運動障害は残存していた。抗菌薬投与単独では脳神経症状の改善に乏しく、当院入院前の病歴から経口ステロイド薬の使用が一時的に複視を改善させていたことから、脳神経症状には何らかの非感染性炎症の関与が考えられた。そのため、入院 22 日目より敗血症に対してはアンピシリン/スルバクタム (ABPC/SBT) を最大投与量の 9 g/日に変更とし、経口プレドニゾロン (PSL) を 1 mg/kg (50 mg) で投与開始したところ、投与翌日より脳神経症状は著明な改善をみとめた。入院 24 日目には両側眼瞼下垂はほぼ消失し、眼球運動障害に関しても右眼球の外転制限が軽度残存する程度となった。両側不良であった挺舌も徐々に改善したが、数日間は舌の左偏倚が残存していた。また、軽度であるが遷延していた意識障害や、顔面をふくむ左片麻痺にも改善をみとめた。入院 24 日目より当科転科とな

り、抗菌薬点滴治療を継続しつつ、経口 PSL 用量の漸減をおこなった。経過中に血液検査上の炎症反応再燃はみられず、6 月下旬には神経症状はほぼ消失した。頭部造影 MRI でみとめていた鞍上部・海綿静脈洞部の腫瘍性病変と斜台部の造影増強効果も縮小が確認された (Fig. 4)。入院 66 日目に経口 PSL を終了し、諸検査で再燃徴候がみられないことを確認し、入院 73 日目に ABPC/SBT 点滴も終了した。その後も症状再燃なく、入院 78 日目に完全独歩にて退院した。以降、6 ヶ月間のフォローアップをおこなったが症状の再燃はみられなかった。

考 察

本症例は頭痛と複視で発症し、画像検査にて鞍上部・海綿静脈洞部の腫瘍性病変と斜台部の骨内造影病変、左内頸静脈の血栓性閉塞、両肺多発菌塞栓症をみとめ、血液培養から口腔常在菌である *Fusobacterium nucleatum* が検出され、Lemierre 症候群と診断した。

Lemierre 症候群は基礎疾患のない健康な若年者に多くおこり²⁾、ほとんどが 10 代~20 代の発症であるとされる³⁾。原因菌は *Fusobacterium necrophorum* の報告がもっとも多いが、本症例のように *Fusobacterium nucleatum* の報告もみとめられ

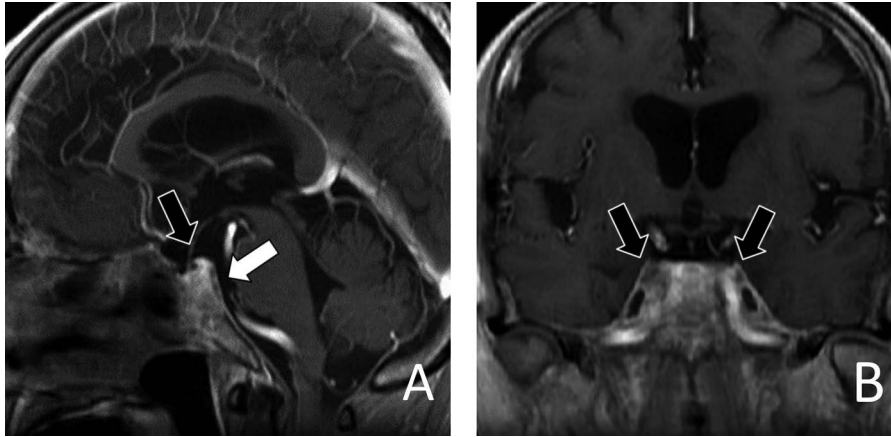


Fig. 4 Gadolinium-enhanced brain magnetic resonance imaging (MRI) (after treatment). Gadolinium-enhanced T₁-weighted brain MRI (A: Sagittal, B: Coronal; 3.0 T; TR, 7.3 ms; TE, 2.3 ms) was performed 7 weeks after the start of treatment. Mass lesions of the cavernous sinus-suprasellar region are reduced (A and B: black arrow). The contrast effect of the clivus has improved (A: white arrow).

る³⁾。致死率は0~18%と報告されており²⁾、適切な診断と抗菌薬治療のすみやかな開始が重要とされる⁴⁾。

本症例では発症時は海綿静脈洞症候群による外眼筋麻痺が主体であり、症状の進行にともない意識障害をきたしていた。当科初診時に両側の挺舌が不良であったこと、症状の回復期に舌の左偏倚が残存していたことから、両側舌下神経麻痺の合併が考えられた。また、軽度の顔面をふくむ左片麻痺もみとめられたが、諸検査の結果からは舌下神経麻痺や片麻痺の原因病巣は同定されなかった。Gd造影増強効果を呈した斜台部骨内病変に関しては、治療経過から骨髓炎であったと推察された。また、造影CTでみとめられた左側の上・中咽頭部の造影病変については、同部位の生検にて悪性所見をみとめず、咽頭部の上皮下リンパ球浸潤、左頸部リンパ節の好中球浸潤をみとめていたことから、Lemierre症候群の原因となった感染巣であった可能性が高いと考えられた。左内頸静脈から横静脈洞の閉塞については、Lemierre症候群では内頸静脈の血栓性静脈炎をおこすことが知られており²⁾、左頸部の感染が波及したために血栓性静脈炎による同側内頸静脈閉塞をきたしたと推察している。Lemierre症候群では血行性に肺の多発菌塞栓症をきたすことがあり、本症例で確認された両肺多発結節影は、左頸部感染からの血行性の波及と考えられた。

敗血症に関してはCLDM投与が有効であったが、鞍上部・海綿静脈洞部病変の改善に乏しかったことから、初診時は悪性腫瘍やTolosa-Hunt症候群をふくめた炎症性肉芽腫性病変なども鑑別にあげられた。鑑別のために開頭生検も考慮したが、全身状態が不良であったために生検は断念した。Tolosa-Hunt症候群に関しては、Huntらによる診断基準では全身性の炎症反応はみられないものとされており⁵⁾、再発がまれではないため長期の経口ステロイド内服治療が必要とされている⁶⁾。本症例は炎症反応高値を呈したこと、およびステロイド薬の比較的早い漸減と終了にもかかわらず症状の再燃をみ

とめなかったことから、少なくとも定型的なTolosa-Hunt症候群とはことなると考えた。抗菌薬とステロイド剤によって治癒にいたった経過からは、腫瘍性疾患についても否定的であると考えている。*Fusobacterium*属による鞍上部・海綿静脈洞部病変に肉芽腫を形成した症例の報告はみられないが、*Staphylococcus aureus*による骨髓炎周囲に炎症性肉芽腫性病変をきたした症例が報告されている⁷⁾。蝶形骨洞部の生検結果からは上皮下のリンパ球、形質細胞、マクロファージを中心とした炎症性背景をみとめたが肉芽腫形成はみられず、鞍上部・海綿静脈洞部病変の生検ができなかったことから、あくまで推察とはなるが、本症例もまれではあるが*Fusobacterium nucleatum*による斜台骨髄炎を契機に続発性肉芽腫を形成していたのではないかと思われた。腫瘍性病変が抗菌薬単独治療にて早期の改善をみとめなかったことは、腫瘍形成に炎症性サイトカインなどの抗菌薬無効の炎症性病態が関与していた可能性や、炎症性肉芽腫を形成したために抗菌薬が移行しにくい状態となっており、ステロイド薬が炎症性肉芽腫の縮小をうながすことで抗菌薬の移行性を高めた可能性が考慮された。

Lemierre症候群は、血栓性静脈炎形成後の感染波及先として肺がもっとも多く、ついで肝臓などの腹部臓器、骨髓、関節、皮膚なども挙げられる²⁾⁸⁾。骨病変については上腕骨、大腿骨、腸骨、椎体の骨髓炎や乳様突起炎などの報告がみられる²⁾⁹⁾。本症例では肺と斜台部に病変が確認されているが、Lemierre症候群による斜台骨髄炎の報告例は、Peer Mohamedらによる小児報告例のみであった¹⁰⁾。この小児例では斜台骨髄炎によるclival syndrome¹¹⁾により両側舌下神経障害をきたしており、両側舌下神経麻痺を呈した本症例と類似の病態であった。

本症例の意識障害は抗菌薬による敗血症治療で大部分が改善していたが、軽度の意識障害が遷延していた。また、原因

病巣不明の左片麻痺もみられていた。遷延性の意識障害や左片麻痺についてもステロイド反応性の改善がみられており、斜台骨髄炎の波及による脳幹網様体経路をふくむ脳幹障害による症状であった可能性が考慮された。ただ、脳幹部には画像上で同定可能な病変はみられず、炎症性サイトカインなどによる免疫性炎症がこれらの病態にもかかわっていた可能性はある。

Lemierre 症候群では適切な抗菌薬を使用し、症例によっては抗凝固薬の併用をおこなうことが一般的である。本症例で有効であったステロイド治療については、Lemierre 症候群の治療としては一般的ではないが、腫瘍形成病変や抗菌薬抵抗性の続発性炎症をうたがう状況であれば、その使用を考慮してもよいのではないかと思われた。

Lemierre 症候群に起因する斜台骨髄炎はきわめてまれであるが、斜台骨髄炎をとまなう症例では本症候群も考慮すべきと考えられた。また、本症例はステロイド反応性の斜台骨髄炎、海綿静脈洞病変を呈し、すべての症状を治療しえた貴重な症例であった。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Lemierre A. On certain septicemias due to anaerobic organisms. *Lancet* 1936;28:701-703.
- 2) Riordan T, Wilson M. Lemierre's syndrome: more than a historical curiosa. *Postgrad Med J* 2004;80:328-334.
- 3) Karkos PD, Asrani S, Karkos CD, et al. Lemierre's syndrome: A systematic review. *Laryngoscope* 2009;119:1552-1559.
- 4) 澁谷航平, 五十嵐修一, 佐藤朋江ら. 化膿性海綿静脈洞血栓症. 細菌性髄膜炎をきたした Lemierre 症候群の 33 歳男性例. *臨床神経* 2012;52:782-785.
- 5) 片田栄一. 海綿静脈洞症候群と Tolosa-Hunt 症候群. *神経内科* 2009;70:22-28.
- 6) Cakirer S. MRI findings in Tolosa-Hunt syndrome before and after systemic corticosteroid therapy. *Eur J Radiol* 2003;45:83-90.
- 7) Borjian A, Rezaei F, Eshaghi MA, et al. Xanthogranulomatous osteomyelitis. *J Orthop Traumatol* 2012;13:217-220.
- 8) 内藤 亮, 重城喬行, 黒田文伸ら. Lemierre 症候群の 1 例. *日呼吸会誌* 2011;49:449-453.
- 9) Gebhardt B, Giers A, Arens C, et al. *Fusobacterium necrophorum*—cause of a mastoiditis with skull- and mandibular joint osteomyelitis. *Laryngorhinootologie* 2011;90:403-408.
- 10) Peer Mohamed B, Carr L. Neurological complications in two children with Lemierre syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2010;52:779-781.
- 11) Keane JR. Combined VIth and XIIth cranial nerve palsies: a clival syndrome. *Neurology* 2000;54:1540-1541.

Abstract

A case of corticosteroid-responsive Lemierre syndrome with clivus osteomyelitis and a mass in the cavernous sinus-suprasellar region

Shotaro Takahashi, M.D.¹⁾, Satoru Ito, M.D.¹⁾, Shugo Tagashira, M.D.¹⁾,
Kenichi Yasui, M.D.¹⁾, Yasuhiro Watanabe, M.D.¹⁾ and Kenji Nakashima, M.D.¹⁾

¹⁾Division of Neurology, Department of Brain and Neurosciences, Faculty of Medicine, Tottori University

Lemierre syndrome is a clinical syndrome that presents with internal jugular thrombophlebitis, septicemia and systemic abscess formations. In general, the condition is preceded by oropharyngeal infections. We report a case of a 73-year-old man with Lemierre syndrome, clivus osteomyelitis and a steroid-responsive mass in the cavernous sinus-suprasellar region. He complained of fever, occipital pain, diplopia and right ptosis. Administration of oral steroids ameliorated the ophthalmic symptoms for a period before he was admitted to our hospital. After admission, the severity of his headache advanced, and his ophthalmic symptoms progressed bilaterally. Brain magnetic resonance imaging showed contrast enhancement of the clivus and revealed a mass lesion contrast-enhancement effect in the cavernous sinus-suprasellar region. *Fusobacterium nucleatum* was detected by blood culture, and computed tomography revealed multiple bacterial emboli in both lung fields and thrombosis of the left internal jugular vein; thus, he was diagnosed with Lemierre syndrome. After venous administration of antibiotics, his fever and headache markedly improved, but the ophthalmic symptoms did not. We prescribed an oral steroid because the cavernous sinus-suprasellar lesion was probably an inflammatory granuloma caused by a para-infectious mechanism rather than by infection. After the series of treatments, his ophthalmic symptoms improved, and the cavernous sinus-suprasellar region mass lesion decreased. He was eventually discharged in a fully ambulatory state and had no ophthalmic difficulties. We thought that the osteomyelitis of clivus was caused by Lemierre syndrome and its inflammatory processes formed the granuloma in the cavernous sinus-suprasellar region. This was a case of Lemierre syndrome with a rare combination of clivus osteomyelitis and a steroid-responsive tumour in the cavernous sinus-suprasellar region that was successfully treated.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2015;55:327-332)

Key words: Lemierre syndrome, steroid, clivus osteomyelitis, clival syndrome, cavernous sinus syndrome
