

●症 例

急激な経過をたどり死亡した高病原性肺炎桿菌による市中肺炎の1例

蛭名 広貴^a 近藤 友喜^b 久野 泰雅^c
井上 正英^c 宮崎 晋一^c 山下 良^c

要旨：症例は生来健康な59歳男性。来院2時間前より右胸痛，呼吸困難が出現し，当院救急外来を受診した。発熱，低酸素血症を呈し，胸部画像にて右肺上葉に浸潤影を認め，市中肺炎の診断に至った。当科入院後，呼吸不全は急激に増悪し，挿管人工呼吸管理を行った。集中治療室入室後，敗血症性ショックを呈し，多臓器不全を合併した。昇圧薬，腎代替療法などの支持療法を行ったが，来院31時間後に死亡した。喀痰，血液培養より肺炎桿菌が検出され，string testは陽性であった。遺伝子解析の結果，高病原性肺炎桿菌の同定に至った。

キーワード：市中肺炎，高病原性肺炎桿菌，莢膜型K2，シークエンスタイプ86

Community-acquired pneumonia (CAP), Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*,
Capsular serotype K2, Sequence type (ST) 86

緒 言

肺炎桿菌 *Klebsiella pneumoniae* は，尿路や呼吸器系において日和見感染症の代表的な起炎菌である。一方，健康者に肝膿瘍や髄膜炎，肺炎などを引き起こす高病原性肺炎桿菌の存在が1980年頃から東アジアを中心に報告されている。その経過は重篤で，致死率は3～42%と報告されている¹⁾。わが国では高病原性肺炎桿菌 莢膜型K2 sequence type 86 (K2-ST86) による市中肺炎は稀で，報告例は数例に留まり，いずれも重篤な経過であった^{2)~4)}。今回，急激に進行し死亡に至った，高病原性肺炎桿菌K2-ST86による重症市中肺炎を経験したので，報告する。

症 例

患者：59歳，日本人男性。

主訴：右胸痛，呼吸困難。

既往歴：特記事項なし。

生活歴：既喫煙者（20本/日×30年）。飲酒習慣なし。海外渡航歴なし。

職業歴：セラミックを扱う工場勤務。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：来院2時間前より右胸痛，呼吸困難が出現し，来院当日午前3時，当院救急外来を受診した。来院時，発熱，低酸素血症，胸部画像上，右肺上葉に浸潤影を認め，市中肺炎にて当科入院となった。

来院時現症：意識清明，体温37.1℃，血圧108/56 mmHg，脈拍150回/分，呼吸数35回/分，SpO₂ 89%（室内気）。心音に異常はなく，呼吸音は右肺野で吸気時に crackles を聴取した。

検査所見（Table 1）：血算では血小板数 $13.2 \times 10^4/\mu\text{L}$ と減少し，生化学検査ではCRP 0.64 mg/dLと上昇を認めた。動脈血液ガス分析は経鼻酸素2L/min投与下で，PaO₂ 69.3 Torr，PaCO₂ 41.4 Torrで，I型呼吸不全を呈した。喀痰グラム染色では白血球とともにグラム陰性桿菌，グラム陽性球菌を認めた。肺炎球菌，レジオネラの尿中抗原はいずれも陰性であった。

来院時胸部単純X線写真（Fig. 1a）：右上中肺野にすりガラス陰影が認められた。

来院時胸部CT像（Fig. 2）：肺気腫を背景に，右肺上葉背側を主体に均一な硬化像を認めた。硬化像は気管支透亮像を有したが，低吸収領域はなかった。その他，病変は認めなかった。

入院後経過：大葉性肺炎としてセフトリアキソン（ceftriaxone：CTR）2g，アジスロマイシン（azithromycin：AZM）500mgの点滴を開始した。入院後，経鼻酸素2L/min投与下でSpO₂ 95%にて推移したが，午前6時45分，

連絡先：宮崎 晋一

〒510-8567 三重県四日市市芝田2-2-37

^a市立四日市病院内科

^b名古屋大学大学院医学系研究科呼吸器内科

^c市立四日市病院呼吸器内科

(E-mail: miyazaki.sin1@gmail.com)

(Received 6 Jan 2023/Accepted 12 May 2023)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry		Infection		
WBC	3,800/ μ L	TP	6.9 g/dL	Sputum culture	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
Neut	83%	Alb	4.27 g/dL	Blood culture	<i>K. pneumoniae</i>	
Lymp	14%	T-bil	1.0 mg/dL	Antibiotic sensitivity testing		
Mono	3.0%	AST	38 U/L		Sputum culture	Blood culture
RBC	581×10^4 / μ L	ALT	22 U/L	ABPC	16 I	16 I
Hb	15.6 g/dL	ALP	93 U/L	PIPC	≤ 4 S	≤ 4 S
Ht	48.4%	γ -GTP	126 U/L	CEZ	≤ 1 S	≤ 1 S
Plt	13.2×10^4 / μ L	LDH	259 U/L	CTM	≤ 8 S	≤ 8 S
Coagulation		CK	95 U/L	CTRX	≤ 0.5 S	≤ 0.5 S
PT-INR	0.96	BUN	24.7 mg/dL	CAZ	≤ 1 S	≤ 1 S
APTT	34 sec	Cr	0.74 mg/dL	CFPM	≤ 1 S	≤ 1 S
Fibrinogen	344 mg/dL	Na	137 mmol/L	IPM	1 S	1 S
D-dimer	< 0.5 μ g/mL	K	4.3 mmol/L	MEPM	≤ 0.25 S	≤ 0.25 S
Arterial blood gas analysis (O ₂ 2L/min)		Cl	101 mmol/L	AZT	≤ 1 S	≤ 1 S
pH	7.371	Ca	9.1 mg/dL	GM	≤ 2 S	≤ 2 S
PaO ₂	69.3 Torr	CRP	0.64 mg/dL	AMK	≤ 8 S	≤ 8 S
PaCO ₂	41.4 Torr	Glucose	114 mg/dL	LVFX	≤ 0.12 S	≤ 0.12 S
HCO ₃ ⁻	24 mmol/L	HbA1c	6.0%	CPFx	≤ 0.5 S	≤ 0.5 S
Lac	18 mg/dL	HIV antibody	(-)			

ABPC: ampicillin, PIPC: piperacillin, CEZ: cefazolin, CTM: cefotiam, CTRX: ceftriaxone, CAZ: ceftazidime, CFPM: cefepime, IPM: imipenem, MEPM: meropenem, AZT: aztreonam, GM: gentamicin, AMK: amikacin, LVFX: levofloxacin, CPFx: ciprofloxacin.

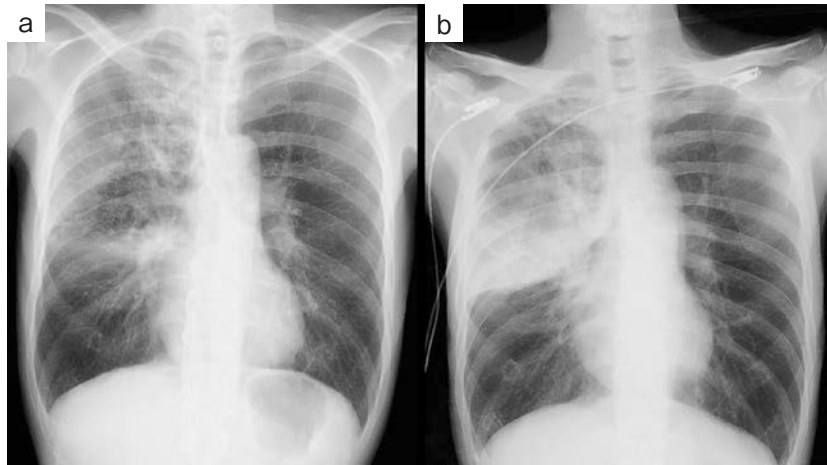


Fig. 1 A chest radiograph on admission (a) indicated ground-glass opacification in the right upper and middle lung. Four hours after hospitalization (b), the abnormal shadow had exacerbated.

トイレ歩行後、患者は呼吸困難の増悪を訴えた（リザーバーマスク 10L/min 投与下、SpO₂ 97%、呼吸数 48 回/分）。胸部単純 X 線写真上、肺炎像は悪化し（Fig. 1b）、動脈血液ガス分析は pH 7.10、PaO₂ 126.0 Torr、PaCO₂ 64.1 Torr、HCO₃⁻ 20.1 mmol/L を呈し、挿管人工呼吸管理へ移行した。集中治療室入室後、血圧を維持するため大量輸液、ノルアドレナリン（noradrenaline）に加えて、アドレナリン（adrenaline）、バソプレシン（vasopressin）

の投与を要した。その後、PaO₂/FiO₂ 200 Torr（PEEP 10 cmH₂O）、平均動脈圧 70 Torr にて推移したが、乏尿が持続した。入院翌日午前 3 時 30 分、採血上、播種性血管内凝固症候群（platelet 3.9×10^4 / μ L、fibrinogen 419 mg/dL、PT-INR 2.29、D-dimer 1.0 μ g/mL）、肝障害（total bilirubin 1.8 mg/dL、AST 14,573 U/L、ALT 2,867 U/L）、腎不全（BUN 45.8 mg/dL、creatinine 3.76 mg/dL）を呈し、血清カリウム濃度は上昇傾向であった。午前 5 時、モ

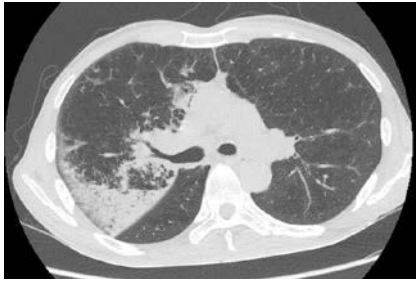


Fig. 2 A chest computed tomography scan on admission revealed right upper lobe consolidation against a background of emphysema.



Fig. 3 The positive string test is depicted, indicated by the production of a viscous string ≥ 5 mm in length when bacterial colonies on an agar plate are stretched by an inoculation loop.

ニター上、徐脈から心静止に至り、蘇生処置を直ちに施行した。採血上、高カリウム血症 (10mmol/L) を認め、グルコン酸カルシウム (calcium gluconate) 静注、グルコース・インスリン (glucose insulin : GI) 療法、および蘇生処置を行いつつ、持続的腎代替療法を速やかに開始した。血清カリウム濃度は9mmol/L前後を推移し、心静止に対する蘇生処置を繰り返し要した。午前9時、心静止に至り、蘇生処置を行ったが、心拍は再開せず、午前10時、死亡した。喀痰、血液培養 (Table 1) より *K. pneumoniae* が検出され、最小発育阻止濃度測定法にて判定した薬剤感受性検査はアンピシリン (ampicillin : ABPC) 以外、すべての抗生物質に感受性がみられた。String test (Fig. 3 : 羊血液寒天培地で一夜培養したコロニーを釣菌し、5mm以上の糸を引く場合、陽性と判定する) が陽性であったため高病原性肺炎桿菌の可能性が示唆され、次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析を施行した。結果、sequence type (ST) 86に属する菌株で、荚膜遺伝子型はK2であった。 *rmpA*, *rmpA2*, *iroBCDN*, *iucABCD*, *iutA* 遺伝子が検出され、高病原性肺炎桿菌の同定に至った。

考 察

高病原性肺炎桿菌は従来の細菌株より病原性遺伝子保有率が高く、健常者であっても重篤な経過をきたしうる。消化管に保菌された肺炎桿菌⁵⁾が血流を介して、肝臓、眼、肺、中枢神経などの多臓器に播種することが特徴であり、致死率が高く、世界的な問題となっている。既報では、*rmpA*, *rmpA2*, *iroBCDN*, *iucABCD*, *iutA*のいずれかの遺伝子を保有する株が高病原性肺炎桿菌と定義されている⁶⁾。*rmpA*, *rmpA2*は荚膜の産生を亢進させ、高病原性肺炎桿菌に特徴的なコロニーの高粘稠性に寄与する。*iroBCDN*, *iucABCD*, *iutA*は鉄を外部環境から効率よく捕捉するシデロフォアシステムを構成し、細菌の増殖に関係する。また、高病原性肺炎桿菌は、荚膜の構成多糖体の抗原性と multilocus sequence typing (MLST)

により分類される。中国浙江省の大学病院で肝膿瘍から検出された高病原性肺炎桿菌56株の検討⁷⁾では、荚膜型はK1 (36/56株), K2 (11/56株), およびnon-K1/K2 (9/56株)であった。荚膜型K1では、ST23 (34/36株)が主であったが、荚膜型K2の場合、STは多彩で、ST65 (3/11株), ST86 (3/11株), ST375 (3/11株)などであった。

高病原性肺炎桿菌のスクリーニング検査として、string testが報告されている⁸⁾。固形培地上のコロニーを微生物用のループで触れて牽引した際、5mm以上の糸を引いた場合、陽性と判定される。近年の研究では、感度70%、特異度90%程度と報告されており⁹⁾、判定基準の定量性が低く、検査自体が菌株の保管条件や培養条件、実施環境によって影響を受けることが問題とされる¹⁰⁾。

高病原性肺炎桿菌は多剤耐性肺炎桿菌と遺伝的背景が大きく異なり、薬剤感受性は一般に良好とされていた¹¹⁾。しかし、2010年代以降、中国などから高病原性肺炎桿菌における多剤耐性株の増加が報告されるようになった。2010年から2012年にかけて中国の単施設で行われた研究では、高病原性肺炎桿菌株の17% (5/29株)がextended-spectrum β -lactamases (ESBL) 産生菌であった¹²⁾。わが国でも尿路感染症由来のIMP型カルバペネマーゼ産生K1-ST23株が検出され、全ゲノム解析の結果、IMP-6遺伝子とCTX-M-2 (ESBL) 遺伝子を持つプラスミドを獲得したことが耐性機序として確認された¹³⁾。

K2-ST86株による感染症33例の報告の集計では東南アジアからの報告が多く、中国9例、日本5例などで、大部分が入院症例であった。肺炎が主で、その内訳は、市中肺炎 (9例)、院内肺炎 (4例)、菌血症 (3例)、肝膿瘍 (3例)、などであった⁴⁾。また、患者背景等が記述されている高病原性肺炎桿菌K2-ST86株による市中肺炎の報告はこれまで9例ある^{2)~4) 9) 14) 15)}。平均年齢は59歳で、男女比は6 : 1であった。基礎疾患はアルコール依存症 (3例)が最も多く、他、悪性腫瘍、糖尿病、関節リウマチが各

2例, 1例, 1例であった。菌血症 (7例), 敗血症性ショック (6例) を合併したが, 播種性病変は認めなかった。抗生物質は第3世代セファロsporin系製剤が主に選択され (7例), 薬剤感受性検査はABPC以外に耐性を示さなかった。致死率は60%で, 死亡例は多臓器不全, 播種性血管内凝固症候群を合併し, 入院後24時間以内に死亡していた。

本例は抗菌薬の投与歴, 入院歴などがなかったため耐性菌のリスクが低く, 抗生物質投与6時間後に採取した喀痰グラム染色では観察できるグラム陰性桿菌が減っていたため, 抗生物質は変更しなかった。既報と同様に, 起炎菌は感受性菌であったが, 敗血症性ショックを合併し短期間に死亡した。ST86株による市中肺炎の死亡例は年齢, 基礎疾患にかかわらず認めており, 救命には集中治療室での集学的治療を早期に行うことの重要性が示唆された。

謝辞: 菌株の遺伝子解析にご協力いただいた東邦大学医学部微生物・感染症学講座感染制御学分野 石井良和先生に感謝いたします。

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

引用文献

- 1) Shon AS, et al. Hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*: a new and dangerous breed. *Virulence* 2013; 4: 107-18.
- 2) 三崎貴子, 他. 川崎市において短期間に経験した過粘稠性クレブシエラ・ニューモニエ感染症6例の検討. *感染症誌* 2019; 93: 319-25.
- 3) Yamamoto H, et al. Fatal fulminant community-acquired pneumonia caused by hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* K2-ST86: case report. *Medicine* 2020; 99: e20360.
- 4) Hirai J, et al. The first case of community-acquired pneumonia due to capsular genotype K2-ST86 hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in Okinawa, Japan: a case report and literature review. *Infect Drug Resist* 2020; 13: 2237-43.
- 5) Gorrie CL, et al. Gastrointestinal carriage is a major reservoir of *Klebsiella pneumoniae* infection in intensive care patients. *Clin Infect Dis* 2017; 65: 208-15.
- 6) Holt KE, et al. Genomic analysis of diversity, population structure, virulence, and antimicrobial resistance in *Klebsiella pneumoniae*, an urgent threat to public health. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112: E3574-81.
- 7) Shi Q, et al. Diversity of virulence level phenotype of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* from different sequence type lineage. *BMC Microbiol* 2018; 18: 94.
- 8) Fang CT, et al. A novel virulence gene in *Klebsiella pneumoniae* strains causing primary liver abscess and septic metastatic complications. *J Exp Med* 2004; 199: 697-705.
- 9) Harada S, et al. Clinical and molecular characteristics of *Klebsiella pneumoniae* isolates causing bloodstream infections in Japan: occurrence of hypervirulent infections in health care. *J Clin Microbiol* 2019; 57: e01206-19.
- 10) Walker KA, et al. The intersection of capsule gene expression, hypermucoviscosity and hypervirulence in *Klebsiella pneumoniae*. *Curr Opin Microbiol* 2020; 54: 95-102.
- 11) Fang CT, et al. *Klebsiella pneumoniae* genotype K1: an emerging pathogen that causes septic ocular or central nervous system complications from pyogenic liver abscess. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 284-93.
- 12) Li W, et al. Increasing occurrence of antimicrobial-resistant hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae* isolates in China. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 225-32.
- 13) Harada S, et al. Emergence of IMP-producing hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* carrying a pLVPK-like virulence plasmid. *Int J Antimicrob Agents* 2019; 53: 873-5.
- 14) Decré D, et al. Emerging severe and fatal infections due to *Klebsiella pneumoniae* in two university hospitals in France. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 3012-4.
- 15) Rafat C, et al. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, a 5-year study in a French ICU. *J Med Microbiol* 2018; 67: 1083-9.

Abstract

Fatal fulminant community-acquired pneumonia due to hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*

Hiroki Ebina^a, Yuki Kondo^b, Yasumasa Kuno^c, Masahide Inoue^c,
Shinichi Miyazaki^c and Ryo Yamashita^c

^aDepartment of Internal Medicine, Yokkaichi Municipal Hospital

^bDepartment of Respiratory Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine

^cDepartment of Respiratory Medicine, Yokkaichi Municipal Hospital

A healthy 59-year-old man who had been experiencing right chest pain and dyspnea for two hours went to the emergency room. He had fever, hypoxemia, and right upper lobe consolidation on chest imaging. He received a diagnosis of community-acquired pneumonia (CAP). After hospitalization, his respiratory failure worsened rapidly, necessitating intubation and mechanical ventilation. After admission to the intensive care unit, he developed septic shock complicated by multiorgan failure. Despite supportive care (large volume fluid resuscitation, vasopressor therapy, and renal replacement therapy), he died 31 hours after presentation. Cultures of sputum and blood grew *Klebsiella pneumoniae*, and the string test was positive. Subsequently, based on genetic analyses, CAP induced by hypervirulent *K. pneumoniae* was diagnosed.