

当院で経験した過粘稠性*Klebsiella pneumoniae*による 侵襲性肝膿瘍症候群の2例

洛和会音羽病院 総合診療科*

洛和会音羽病院 感染症科**

安富 義親*・吉田 敬普*・五島 裕庸*・池田 宜央*・林 理生*・吉川 玲奈**
井村 春樹**・青島 朋裕**・金森 真紀*・神谷 亨**

【要旨】

*Klebsiella pneumoniae*は尿路感染症や肺炎の起病菌として日常診療でよく遭遇する細菌の1種であるが、同菌による侵襲性肝膿瘍症候群が1980年代より台湾を含む東アジアで報告されている。この症候群は免疫不全の無い健常者にも発症し、中枢神経感染症や眼内炎を伴い、しばしば神経障害や失明など重大な後遺症を残す。病原性の強さはムコイド産生型の過粘稠性*K. pneumoniae*株との関連が示唆されており、細菌検査室では平板培地上のコロニーで過粘稠性を確認するstring testが有用である。当院でも過粘稠性*K. pneumoniae*による侵襲性肝膿瘍症候群を2例経験したので報告する。

Key words : 肝膿瘍、侵襲性肝膿瘍症候群、*Klebsiella pneumoniae*、髄膜炎、眼内炎、脳腫瘍

【症例①】

患 者 : 79歳、男性

主 訴 : 発熱

現病歴 :

来院1カ月前より倦怠感と発熱を自覚していたが放置していた。来院1週間前より経口摂取低下、腰背部痛が出現した。その後症状が増悪したため来院当日に救急要請し、当院救急外来に搬送された。来院時右上肢のしびれの訴えはあったが、排尿時痛、頻尿の症状はなかった

既往歴 : 腹部手術歴なし、胆道疾患の既往なし

生活歴 :

喫煙 : 40本/日を20年間、40歳から禁煙

アルコール : 以前は機会飲酒、1年前から禁酒

入院時現症 :

体温37.9℃、血圧162/88mmHg、脈拍125回/分、整、呼吸数28回/分、酸素飽和度97% (室内気)、GCS E4V4M6、眼球結膜黄染なし、眼瞼結膜蒼白なし、充血なし、頸部リ

ンパ節触知せず、甲状腺触知せず

心音 : 整、雑音聴取せず、右肺底部で水泡音を聴取

腹部 : 平坦、軟、圧痛なし、肝脾叩打痛なし、肋骨脊柱角叩打痛なし、脊柱叩打痛なし

右上肢 : 触覚の低下なし、筋力低下なし

右下肢 : 筋力低下あり、膝立て不能

入院時検査所見 :

WBC 10700/ μ l、Neut 93.2%、Hb 15.7 g/dl、Ht 43.1%、Plt 4.0×10^4 / μ l、TP 7.0g/dl、Alb 3.5g/dl、T-bil 2.4mg/dl、AST 108U/l、ALT 105U/l、ALP 608U/l、 γ GTP 100U/l、LDH 350U/l、BUN 51.6mg/dl、Cre 2.06mg/dl、CRP 31.0mg/dl、血糖180mg/dl、Na 133mmol/l、K 4.2mmol/l、Cl 93mmol/l、HbA1c 6.2%、INR1.09、APTT34.8sec、Fib 963mg/dl、尿定性 蛋白1+、糖-、ケトン1+、潜血3+、ビリルビン-、白血球1+、尿沈渣 赤血球5-9/HPF、白血球10-19/HPF、菌体3+

腹部超音波走査：肝内に異常を指摘せず、胆嚢壁肥厚を認める、胆管拡張なし

胸腹部単純CT（入院時）：

右下葉背側に浸潤影あり、肝S8に低吸収域を認める

腹部造影CT（第7病日）：

肝S8に辺縁の造影効果を伴い内部に隔壁を有する低吸収域（39mm×41mm）を認める（図1）



図1

経 過：

入院時の血液、尿および画像検査より、肝膿瘍、尿路感染症、肺炎疑いと診断し、各種培養提出後セフトリアキソン1回2g、24時間毎の点滴で加療を開始した。その後尿培養と血液培養からは感受性良好な*K. pneumoniae*が検出された。持続する右手のしびれ、身体診察上スパーリング徴候陽性にて、第5病日に頸椎MRIを施行したところC7/Th1に椎体椎間板炎を認めた。加療に伴い炎症反応は改善傾向を認めたが、胆道系酵素は徐々に増加した。右下肢の脱力も改善を認めなかった。第10病日に尿道バルーンを抜去したところ尿閉を認め、内服加療を行うも反応乏しく、尿道バルーンを再留置した。第17病日に腹痛が出現し、CTで無石性胆嚢炎を認め、また同日頸椎MRIを再検したところ、頸椎椎体椎間板炎の増悪とC7からTh2にかけての硬膜外膿瘍と同レベル両側縦隔に膿瘍の出現を認めた。（図2、3）*K. pneumoniae*による侵襲性肝膿瘍症候群が疑われたため頭部MRIを撮像したところ右前頭葉に径1cm大の膿瘍が認めら

れた。第19病日に硬膜外膿瘍に対して頸胸椎椎弓切除術、縦隔膿瘍に対して胸腔鏡下ドレナージ、無石性胆嚢炎に対して胆嚢摘出術が施行された。眼科的評価では眼内炎は認められなかった。その後長期の抗菌薬加療を行い、全膿瘍腔の消失を確認し第151病日に退院となった。退院時には軽度の右下肢の麻痺以外は神経学的異常を認めなかった。



図2

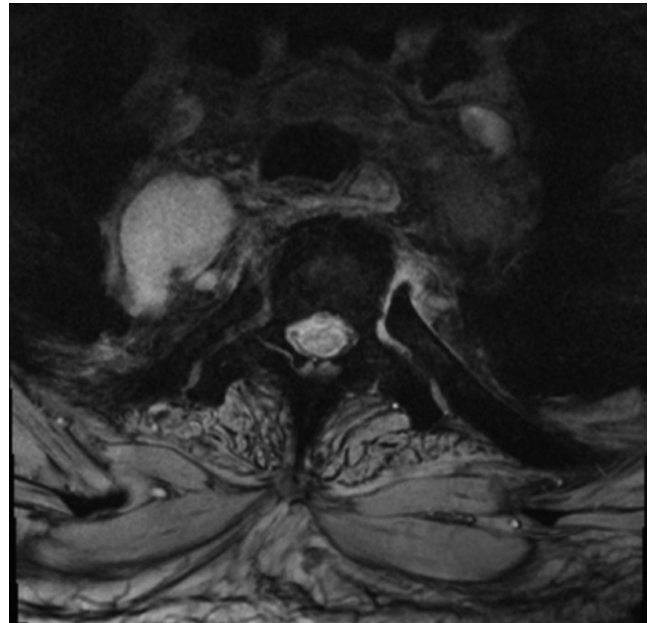


図3

【症例②】

患者：70歳女性

主訴：発熱、脱力、両眼の霧視

現病歴：

来院8日前に感冒症状と38℃台の発熱を認め、近医を受診した。インフルエンザの疑いにて抗ウイルス薬、抗菌薬にて加療されたが、その後も発熱は持続した。来院4日前、両眼の霧視が出現した。自宅で経過を見ていたが改善を認めなかったため、来院当日に救急要請し当院に搬送された。

既往歴：50年前虫垂炎手術、40年前に肺結核

内服薬：定期内服なし

8日前よりクラリスロマイシン、オセルタミビル、ロキソプロフェン、アセトアミノフェン、麻黄湯

生活歴：喫煙なし、飲酒なし

入院時現症：

体温38.9℃、血圧 137/87mmHg 脈拍85回/分、整、呼吸数26回/分、酸素飽和度100%（室内気）、GCS E4V5M6、瞳孔径 3mm/3mm 対光反射 +/- 眼球運動障害なし、視力は両側とも光角弁程度、角膜白濁あり、眼球結膜充血あり、頸部リンパ節腫脹なし、項部硬直なし、jolt accentuation of headache陰性

肺音：清、心音 整、心雑音聴取せず

腹部：平坦、軟、腸蠕動音良好、右季肋部圧痛及び肝叩打

痛あり、Murphy徴候陽性、脾臓叩打痛なし、肋骨脊柱角叩打痛なし、脊柱叩打痛なし、下腿浮腫なし、皮疹なし

入院時検査所見：

WBC 20000/ μ l、Neut 92.4%、Hb 11.3 g/dl、Plt 6.9×10^4 / μ l、TP 6.6g/dl、Alb 2.5g/dl、T-bil 1.7mg/dl、AST 37U/l、ALT 46U/l、ALP 1195U/l、 γ GTP 84U/l、LDH 337U/l、BUN 46.4mg/dl、Cre 0.78mg/dl、CRP 8.74mg/dl、血糖227 mg/dl、Na 140mmol/l、K 3.5mmol/l、Cl 105mmol/l、HbA1c 6.1%、INR1.27、APTT36.2sec、尿定性 蛋白1+、糖3+、潜血2+、ケトン-、ビリルビン-、白血球-、尿沈渣、RBC1-4/HPF、WBC1-4/HPF、菌体3+

胸腹部造影CT：

肝臓両葉に渡り辺縁の造影効果を伴い内部に隔壁を有する多発低吸収域あり（最大径87mm×66mm）。（図4）両側肺野末梢に5mm程度の結節影が散在。（図5）

経過：

肝膿瘍にて入院となり、アンピシリン・スルバクタム1回3g、8時間毎の点滴で加療を開始し、第2病日に肝膿瘍に対して経皮的ドレナージが施行された。また、眼科的評価では両側細菌性眼内炎と診断され、脳MRIでは多発脳膿瘍及び脳室炎の可能性が指摘された（図6）。第3病日より抗菌薬はメロペネム1回2g、12時間毎に変更した。第3病



図4

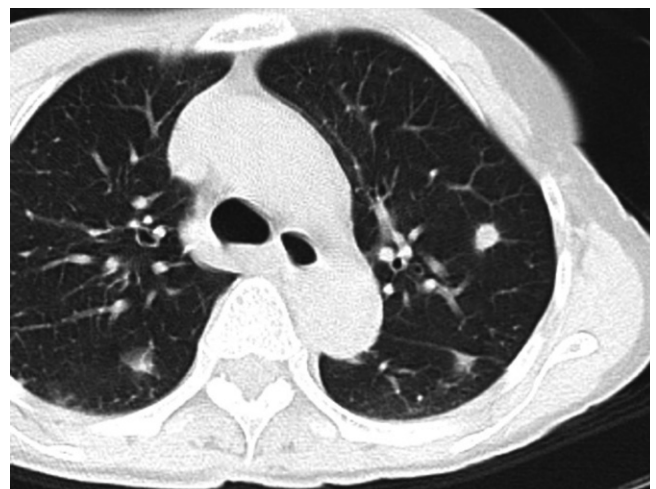


図5

日に入院時血液培養からグラム陰性桿菌の報告があり、最終的に血液培養及び膿瘍ドレナージ液から感受性良好な*K. pneumoniae*が検出された。

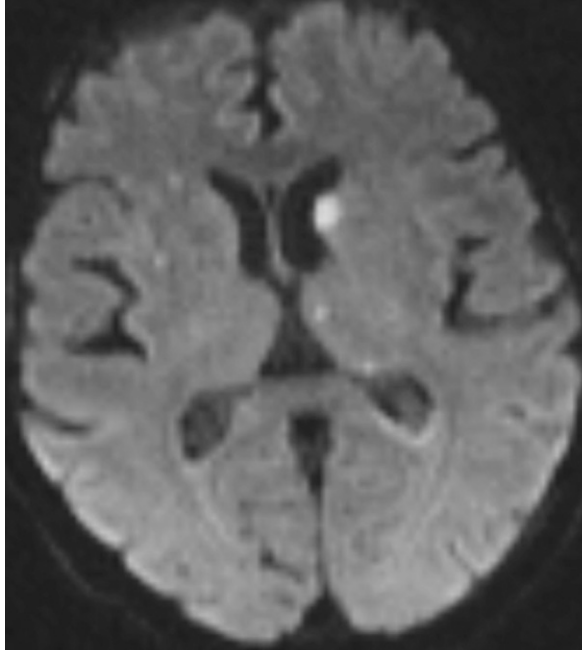


図6

第5病日より両側眼球の角膜混濁と結膜浮腫の増悪を認め、眼窩CTでも右側優位に眼球周囲への炎症波及と眼球の突出を認めた。(図7)。また項部硬直も出現したため、腰椎穿刺を施行したところ、混濁した髄液を認め、細胞数1280/ μ l、好中球93%、蛋白266mg/dl、糖41mg/dlであり、細菌性髄膜炎の合併が疑われた。第6病日、意識障害が出現した

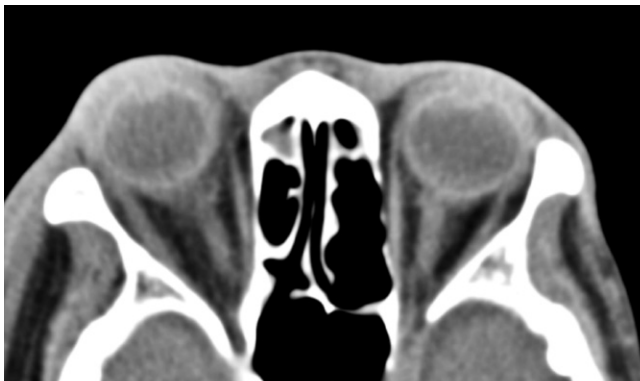


図7

ため頭部CTを施行したところ水頭症を認め、同日に脳室ドレナージおよび両側眼球摘出術が施行された。髄液培養は陰性であったが、脳室穿刺液及び眼球硝子体培養からは*K. pneumoniae*が検出された。術後はICU管理となり、脳室内へのアミノグリコシド投与及び複数回の肝膿瘍ドレナージ及び脳室ドレナージを行った後、抗菌薬の長期投与にて膿瘍の加療を終了した。意識レベルは回復せず、意思疎通はできない状態が持続し、気管切開及び経管栄養導入となった。

【考 察】

*K. pneumoniae*による侵襲性肝膿瘍症候群は1980年代より台湾を含め、東アジアから多く報告されている^{1) 2)}。起病因菌となる*K. pneumoniae*はムコイド産生型で、寒天培地上過粘稠を示す傾向にある。台湾からの報告ではムコイド産生型の*K. pneumoniae*は血清型K1株が多く、次いで血清型K2株が多かった³⁾。特にK1株からは肝膿瘍や転移性病変に関連する遺伝子として*magA*が同定されている⁴⁾。また*K. pneumoniae*の強毒性と関連している要素としてはその他に遺伝子*rmpA*や*aerobactin*が指摘されている。*rmpA*は莢膜合成⁵⁾、過粘稠性、二次性菌血症や膿瘍形成⁶⁾と関連が示唆されている。*aerobactin*は細菌の細胞内への鉄獲得系であり病原性に関連している⁵⁾。*magA*、*rmpA*、*aerobactin*の解析は専門施設でないと施行できないが、過粘稠性に関しては通常の検査室でも迅速に施行できる。過粘稠性を見る試験はstring testと言われており、血液寒天培地上のコロニーから粘糸が5mm以上伸びれば陽性とされる。Leeらの報告ではstring test陽性は陰性と比較して侵襲的な病態を引き起こしやすく、string test陽性株は陰性株と比較すると*magA*が検出されやすい⁷⁾。これらはstring testが侵襲的病態を起こしやすい*K. pneumoniae*、特にK1株またはK2株の推定に有用である可能性を示唆する。自験例では2症例ともstring test陽性であり、遺伝子検査で*magA*を認め、K1血清型であった。

血清型K1株を含む侵襲性肝膿瘍症候群の特徴として、免疫不全や胆道系疾患と相関なく発症すると考えられていたが⁸⁾、最近の見解では糖尿病が発症のリスク因子かつ視力の予後不良因子として考えられている⁹⁾。我々の2症例では、免疫不全や胆道系疾患、糖尿病の既往を認めなかった。

過粘稠性*K. pneumoniae*による侵襲性肝膿瘍症候群は東

アジアでの報告が多いことから今後本邦でも報告症例が増えていく可能性が憂慮される。過粘稠性*K. pneumoniae*による肝膿瘍を認めた際には眼症状や神経学的所見の評価が重要であり、異常を認めた際にはドレナージ等の外科的処置や中枢神経・硝子体への組織移行性を考慮した抗菌薬の選択が必要である。また毒性や合併症の予測には簡易的に施行できるstring testが有用である。

【参考文献】

- 1) Liu YC, et al. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess associated with septic endophthalmitis. Arch Intern Med. 1986 ; 146 : 1913-1916
- 2) Chung DR, et al. : Emerging invasive liver abscess caused by K1 serotype *Klebsiella pneumoniae* in Korea. 2007 ; J Infect. 54 : 578-583.
- 3) Fung CP, et al. A global emerging disease of *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: is serotype K1 an important factor for complicated endophthalmitis? Gut. 2002 ; 50 (3) : 420-4.
- 4) 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 (5) : 697-705.
- 5) Yeh KM, et al. Capsular serotype K1 or K2, rather than *magA* and *rmpA*, is a major virulence determinant for *Klebsiella pneumoniae* liver abscess in Singapore and Taiwan. J Clin Microbiol 2007 ; 45 : 466-71
- 6) Yu WL, et al. Association between *rmpA* and *magA* genes and clinical syndromes caused by *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan. Clin Infect Dis. 2006 ; 42 (10) : 1351-8.
- 7) Lee HC, et al. Clinical implications of hypermucoviscosity phenotype in *Klebsiella pneumoniae* isolates : association with invasive syndrome in patients with community-acquired bacteraemia. J Intern Med. 2006 ; 259 (6) : 606-14.
- 8) 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 (3) : 284-93.
- 9) Siu LK, et al. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess : a new invasive syndrome. Lancet Infect Dis. 2012 ; 12 (11) : 881-7.