原　著
第92回日本感染症学会総会学術講演会座長推薦論文

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

[1] 川崎市健康安全研究所，[2] 川崎市立川崎病院感染症内科，[3] 川崎市立井田病院感染症内科，
[4] 川崎市立多摩病院脳神経外科，[5] 聖マリアンナ医科大学感染症学，[6] 聖マリアンナ医科大学病院感染制御部
三﨑　貴子[1]　窪村亜希子[1]　丸山　　絢[1]　細田　智弘[2]
坂本　光男[2]　中島由紀子[3]　長島　悟郎[4]　國島　広之[5]
竹村　　弘[6]　岡部　信彦[1]

（平成30年7月26日受付）
（平成31年3月8日受理）

Key words：hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, liver abscess, genetic analysis

要　旨

肝膿瘍や転移性膿瘍を特徴とし，過粘稠性を示すhypervirulent *Klebsiella pneumoniae*（hvKP）を原因とする侵襲性感染症は，台湾をはじめとするアジア諸国を中心に世界的に報告がみられるが，国内では地域におけるまとまった報告は少ない．2017年1～4月に，川崎市内の3医療機関から6例のhvKP感染症例の報告があったため，川崎市健康安全研究所で菌の遺伝子解析を実施し，収集した情報を用いて疫学的解析を実施した．

6例は70～85歳（年齢中央値73歳）の男性で，症例間の疫学的関連はなかった．敗血症が4例（肝膿瘍3例，肺炎1例），敗血症を伴わない肺炎が2例であった．基礎疾患や既往は癌（胃癌及び前立腺癌）の術後2例，胃潰瘍2例，糖尿病及び高血圧1例，関節リウマチ1例，B型肝炎ウイルス（HBV）及びHTLV-1キャリア1例であり，1例に肝膿瘍の既往があった．初発症状は発熱が4例，右季肋部痛と食事摂取困難が各1例で，特徴的なものはなかった．死亡例は，HBV及びHTLV-1キャリアで糞線虫症と髄膜炎を合併した肝膿瘍の1例と，胃癌の術後で関節リウマチのある重症肺炎の1例であった．粘稠性関連遺伝子*rmpA*は全例陽性，うち4例が*magA*陽性（capsular serotype K1）でMultilocus Sequence Typing（MLST）は23であった．*magA*陰性の2例（K2）のMLSTは86及び380であった．死亡例のMLSTは23及び380であった．これらは全てアジア地域で既に報告されている株と類似しており，薬剤への感受性については概ね良好であった．

国内におけるhvKP感染症の疫学情報は明らかでないが，すでに地域で循環している可能性もあり，今後，耐性を獲得する可能性も考慮すると，適切なサーベイランスが必要と考える．

〔感染症誌　93：319～325，2019〕

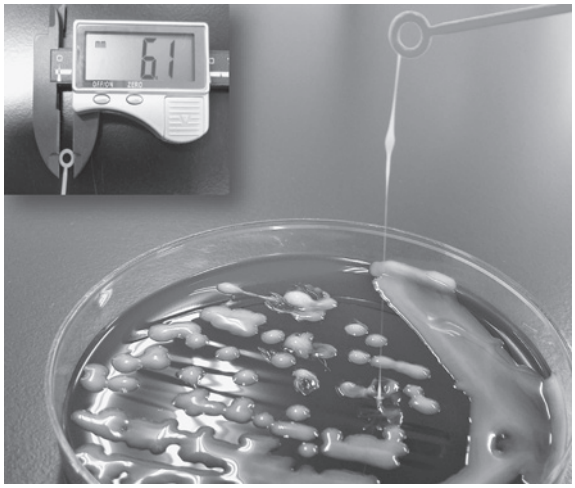
序　文

Klebsiella pneumoniae（KP）は，口腔や腸管に常在するグラム陰性桿菌で，しばしば菌交代現象を起こし，肺，尿路，手術部位，血管内デバイスなどの感染に続発する敗血症の原因ともなることから，医療機関や長期療養型施設における感染症の原因としてよく知られている[1]．免疫不全などの基礎疾患をもつ集団においては感染のリスクが高いとされるが，1980年代半ばから1990年代にかけて，独特な病態を示すKP感染症が市中感染症として台湾から複数報告された[2]．細菌性肝膿瘍が特徴的であるが，若年の健常者であっても眼内炎や髄膜炎を含む激烈な転移性の感染症を併発することがあり，これら侵襲性KP感染症に関連する

別刷請求先：（〒210-0821）神奈川県川崎市川崎区殿町3―25―13
川崎市健康安全研究所　　三﨑　貴子

令和元年5月20日

Fig.　Positive string test
Hypermucoviscosity (HV) was defined by the formation of viscous strings 5 mm in length when a loop was used to stretch the colony on an agar plate[5].



KPの株は寒天培地で独特な過粘稠性を示すため，hyper-virulent（hypermucoviscous）*Klebsiella pneumoniae*（hvKP）と定義された[3)4)]．当初は台湾や大韓民国，東アジア地域での報告が中心であったが，その後は世界的に報告患者数が増加している[5)]．我が国においても，散発例の報告や全国から収集した菌株の分子疫学解析結果の報告はあるが[6)7)]，法的な届出対象疾患ではないため全国的な疫学情報は不明な部分も多い．

今回，4カ月間に川崎市内の複数の医療機関からhvKP感染症の症例に関する相談が保健所に入り，地方衛生研究所の一つである川崎市健康安全研究所にhvKPの菌株が搬入された．短期間に市中で複数発生していることを鑑み，疫学調査とhvKPの遺伝子検査を実施し特徴をまとめた．

対象と方法

2017年1月1日から4月30日までに，神奈川県川崎市内の3医療機関から報告されたhvKP感染症6例について，川崎市健康安全研究所でhvKPの菌株の遺伝子学的検査を行政検査として実施し，収集した疫学情報を用いて疫学解析を行った．

医療機関におけるhvKPの表現型の同定にはstring test[3)4)]を用い，羊血液寒天培地で培養したKPのコロニーを白金耳で釣菌した際に＞5mmの伸展がみられた陽性株を分子疫学解析の対象とした（Fig.）．各医療機関において，血液，髄液もしくは喀痰から検出されたstring　test陽性の菌株は川崎市健康安全研究所に搬入し，病原性に関する遺伝子，capsular serotyping，MLST（multilocus sequence typing）法による遺伝子型別及び薬剤感受性検査を実施した．

病原性に関する遺伝子は，粘稠性に関与する*magA*，*rmpA*の他，*iutA*，*fimH*，*mrkD*，*aerobactin*，*iroN*の5種類を，Polymerase Chain Reaction（PCR）法を用いて検出した[8)~10)]．K1，K2 capsular serotypingも，PCR法を用いて検出した[8)]．また，K1を規定する配列の中には，病原遺伝子の一つであり粘稠性にも関与する*magA*が組み込まれていることから，*magA*陽性例は全例がK1に分類された．MLST（multi-locus sequence　typing）法による遺伝子型別は，7カ所のハウスキーピング遺伝子座（gapA，infB，mdh，pgi，phoE，rpoB，tonB）を増幅し，オンラインデータベースであるPasteur Institute MLST website（http://www.pasteur.fr/recherche/genopole/PF8/mlst/Kpneumoniae.html）の登録情報から決定した[11)]．

薬剤感受性検査は，Clinical and Laboratory Standard Institute（CLSI）の実施基準に準拠し，M100-S25に従って，BDセンシ・ディスク（Japan Becton Dickinson, Tokyo, Japan）を使用したディスク拡散法を用いて判定した．供試薬剤は，ampicillin（ABPC）；cefotaxime（CTX）；sulfamethoxazole-trimethoprim（ST）；tetracycline（TC）；streptomycin（SM）；gentamicin（GM）；kanamycin（KM）；ciprofloxacin（CPFX）；norfloxacin（NFLX）；nalidixic acid（NA）；chloramphenicol（CP）；fosfomycin（FOM）の12種類とした．

本検討は川崎市健康安全研究所倫理審査委員会の承認を得て個人情報保護に配慮し行った（審査番号：30-5）．

結　　果

対象6例は70～85歳（年齢中央値73歳）で，全例が男性であった．全て市中感染で，症例A，症例B及びC，症例D，E及びFは，それぞれ異なる地域に所在する医療機関からの報告であり，同一医療機関でも発症時期や入院時期も異なることから，症例間の疫学的関連は証明できなかった（Table）．病型は，敗血症が4例，肝膿瘍及び肺炎が各3例，髄膜炎が1例で，敗血症4例中3例は肝膿瘍を併発（1例は髄膜炎も合併）し，1例は肺炎を合併していた．血液培養が陰性の2例は，臨床症状と画像所見から肺炎と診断された．いずれも眼科的検査は未実施であるが，視力障害や眼の痛み，羞明感などを訴えた症例はいなかった．全例が経過中に発熱を認めたが，初発症状に発熱を伴わない症例（A，C）もあった．死亡例は2例（A，E）であった．

症例Aは右季肋部痛が初発症状で，第3病日に下痢と食欲低下，第6病日に発熱を認めたため，当初は胃腸炎と診断された．第8病日に会話が困難であることを主訴に救急外来を受診し，腹部造影CT所見から

Table　Clinical and microbiological characteristics of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* isolates

Characteristic	Patient					
	A	B	C	D	E	F
Age (yr)	71	71	85	84	75	70
Gender	Male	Male	Male	Male	Male	Male
Hospital	I	II	II	III	III	III
Underlying disease	HBV carrier HTLV-1 carrier Strongyloidiasis Excessive alcohol intake		Paroxysmal atrial fibrillation	Parkinson's disease Dementia	Cancer (postoperative) Rheumatoid arthritis	Diabetes mellitus Hypertention
Past history		Cancer (postoperative) Liver abscess**	Gasrtic ulcer (gastrectomy)	Gasrtic ulcer		
Initial symptom	Hypochondralgia	Fever Abdominal pain	Feeding difficulty	Fever	Fever	Fever
Clinical diagnosis*	Meningitis Septicemia Liver abscess	Septicemia Liver abscess	Pneumonia	Pneumonia	Pneumonia Septicemia	Septicemia Liver abscess
Clinical outcome	Died	Survived	Survived	Survived	Died	Survived
Patient isolate:						
Specimen type	Blood Spinal fluid	Blood Liver aspirate	Sputum	Sputum	Blood	Blood Liver aspirate
Microbiological features						
Hypermucoviscous phenotype						
string test	+	+	+	+	+	+
Capsular serotyping	K1	K1	K1	K1	K2	K2
Virulence gene						
magA	+	+	+	+	−	−
rmpA	+	+	+	+	+	+
iutA	+	+	+	+	+	+
fimH	+	+	+	+	+	+
mrkD	−	−	−	−	−	−
aerobactin	+	+	+	+	+	+
iroN	+	+	+	+	+	−
MLST	ST23	ST23	ST23	ST23	ST86	ST380
Antimicrobial susceptibility***						
Ampicillin	R	R	R	R	R	R
Cefotaxime	S	S	S	S	S	S
Sulfamethoxazole-trimethoprim	S	S	S	S	S	S
Tetracycline	S	I	S	S	S	S
Streptomycin	S	S	S	S	S	S
Gentamicin	S	S	S	S	S	S
Kanamycin	S	S	S	S	S	S
Ciprofloxacin	S	S	S	S	S	S
Norfloxacin	S	S	S	S	S	S
Nalidixic acid	S	S	S	S	S	S
Chloramphenicol	S	S	S	S	S	S
Fosfomycin	I	I	I	I	I	I

*: no ocular symptoms related to endophthalmitis with no ocular examinations
**: no detailed information
***: S, susceptible; I, intermediate; R, resistant

肝膿瘍と診断され入院となった．その後急速に意識障害が進行し，肝膿瘍の穿刺はできなかったが，入院時の血液培養及び髄液培養から hvKP が検出された．本症例は HBV 及び HTLV-1 のキャリアであるとともに大酒家で，南西諸島出身かつ沖縄県やソロモン諸島への複数回の旅行歴があった．入院当日より ABPC，meropenem（MEPM），vancomycin（VCM）及び metronidazole（MNZ）で治療を開始し，経過中に糞線虫症の合併も判明したため ivermectin も併用されたが，敗血症及び髄膜炎も併発しており治療に反応せず，第 14 病日に髄膜炎による脳浮腫のため死亡した．

症例 B は，前立腺癌の摘出術後（7 年前）で，5 年前に他院で肝膿瘍による入院歴があったが詳細は不明であった．4〜5 日続く発熱及び右下腹痛を主訴として救急外来を受診し，腹部 CT 所見で肝膿瘍を認めたため入院となり，同日の血液培養及び入院 5 日目（第

9病日）の肝膿瘍穿刺液培養でhvKPが検出された．肝膿瘍は多発性であり穿刺ドレナージを実施した．抗菌薬投与にもかかわらず発熱が持続し，第17病日に髄液検査や頭部MRI検査を実施したが髄膜炎や脳膿瘍は認めなかった．

症例Cの初発症状は食事摂取困難で，第3病日に発熱と膿性痰がみられ，第4病日に血圧低下及び酸素飽和度低下のため入院となり，画像所見から肺炎と診断された．血液培養は陰性で，喀痰からhvKPが検出された．のちに発作性心房細動から脳梗塞を発症し，経過が長かったものの肺炎は徐々に改善した．

症例Dは基礎疾患にパーキンソン病及び認知症があり，目覚めが悪いことを主訴に近医を受診したところ，発熱及び意識レベルの低下を認めたため紹介入院となった．同日の血液培養は陰性で，喀痰からhvKPが検出された．当初インフルエンザを疑われたが迅速診断キットは陰性で，第3病日に酸素化が不良となり，胸部CT所見から誤嚥性肺炎と診断され，piperacillin/tazobactam（PIPC/TAZ）で治療を開始された．

症例Eは早期胃癌の術後で基礎疾患に関節リウマチがあった．倦怠感と発熱がみられ，術後検診を目的に受診した第3病日には，すでに血圧低下と炎症反応の高値を認め，胸部画像所見から肺炎と診断され入院となった．ceftriaxone（CTRX），azithromycin（AZM），MEPMで治療が開始されたが，急速な経過を辿り，入院から約10時間後の第4病日に死亡した．のちに入院時の血液培養からhvKPが検出されたことが判明したが，肝膿瘍の有無については検索ができていない．

症例Fは発熱と全身倦怠感，節々の痛みが続くため，第5病日に近医を受診した．腹部エコー検査で肝膿瘍を疑われ紹介入院となり，cefoperazone（CPZ），PIPC/TAZで治療が開始された．入院当日の血液培養及び第15病日に施行された経皮経肝膿瘍ドレナージ（PTAD：percutaneous transhepatic abscess drainage）からの排液培養でhvKPが検出された．本症例には糖尿病と高血圧の基礎疾患があった．

菌株の遺伝子学的検査では，粘稠性に関するプラスミド性遺伝子*rmpA*を全例に認めた．染色体性遺伝子*magA*を認めたのは症例A～Dの4例で，全てcapsular serotype K1に分類されMLSTもST23であった．病原性に関する遺伝子も同じパターンを示し，*mrkD*を除く4遺伝子（*iutA*，*fimH*，*aerobactin*，*iroN*）が陽性となった．このパターンは，敗血症を併発し肺炎で死亡した症例Eも同様であったが，本症例は*magA*が陰性でcapsular serotypeはK2，MLSTはST86であった．敗血症を併発した肝膿瘍（PTAD施行）の症例Fも*magA*が陰性でcapsular　serotypeがK2であったが，MLSTはST380であり，病原遺伝子の検出パターンは*mrkD*の他*iroN*も陰性であった．

薬剤感受性は全例がABPC耐性，FOM中等度耐性で，他の供試薬剤には，症例Bの株におけるTC中等度耐性を除き全て感受性を示した．

考　察

hvKP感染症は，台湾で初めて報告されて以来，市中型の重症感染症として環太平洋地域を中心に多数の報告がみられる[3)5)6)12)]．細菌性肝膿瘍の報告や疫学調査が多いが，厚い莢膜を有するために膿瘍を形成しやすく，敗血症，肺炎，眼内炎に加え全身性の転移性膿瘍を伴って重篤な経過を辿るケースもある[3)6)12)]．報告数は世界的に増加しており，米国やヨーロッパからの報告も相次いでいる[5)12)]．特に肝膿瘍を伴うhvKP感染症のアジア地域における罹患率は他の地域よりはるかに高く，米国における推定罹患率が30～40%であるのに対し，台湾においては80～90%とされている[13)]．アジアにおける高い罹患率にもかかわらず，我が国におけるhvKP感染症の罹患状況は不明な部分が多い．国内での侵襲性hvKP感染症の症例報告は台湾と同様に1990年代から散発的にみられるが，医療機関からのまとまった報告は少ない．川崎市においても短期間に複数のhvKP感染症事例を経験したことはなく，今回は複数の医療機関から死亡2例を含む6例の報告が相次いだため，行政による調査に制限はあるものの，遺伝子検査を実施し必要な情報を収集した．

一般的に，hvKP感染症は腸管内における保菌から感染に至るとされる．菌の獲得から発症までに時間差があるため，感染の機序や時期については不明であるが[1)4)]，今回の対象6例は院内での接触はなく，調査する限り接点はないため，症例間での水平伝播は考えにくい．hvKPによる侵襲性感染症のリスク因子は40歳代の男性であるとの海外からの報告があるが[10)]，国内における報告例の年齢は60～80歳代と比較的高い[7)8)]．今回の調査でも全例が70歳以上であり，理由は不明であるが，いずれも男性であった．半数にあたる3例が肝膿瘍を発症し，肺炎で死亡した1例と合わせて計4例が敗血症を合併していたが，特徴的な初発症状はなく発熱後1～4日で急速に悪化がみられた．

死亡例2例のうち，症例AはHBV及びHTLV-1のキャリアで糞線虫症の合併もあり，細胞性免疫の抑制に関わる複数の要因が重症化に関与して[14)]，hvKP髄膜炎による致死的な経過をとった特殊なケースであったと考えられる．また，アルコール依存は好中球の誘導や貪食能の低下とも関連し免疫抑制に結びつくとされており[1)]，本症例が大酒家であったことも重症化の要因の一つかもしれない．症例Eは基礎疾患に

関節リウマチがあり，肺炎に敗血症を合併していた．市中型のKPによる菌血症のリスクは糖尿病や悪性腫瘍の患者で高く[1]，本症例は早期胃癌の術後でもあった．hvKP感染症のリスク因子とされる肝膿瘍や糖尿病，高血圧はなかったが[10]，消化器外科手術は腸内細菌叢の変化を引き起こし感染に関与するとの報告もある[15]．生存例4例のうち，症例B，Fにも癌，肝膿瘍の既往や高血圧，糖尿病といった基礎疾患があり，症例C（胃切除）及びDには胃潰瘍の既往があった．hvKP感染症は重症度にかかわらず初期の自覚症状に乏しい場合もあり，複数の因子を用いて早期に総合的にリスクを評価することが望ましい．HBVキャリアや関節リウマチなど宿主の免疫能と関連する因子については今後検討が必要と考える．

hvKPの病原性は，capsular serotypeと他の病原遺伝子との組み合わせにより決定されると言われている[4]．市中型の肝膿瘍の場合，capsular serotypeは分離されたhvKP菌株の2/3程度がK1あるいはK2に属するとされ，今回は肝膿瘍の有無にかかわらず全例がK1もしくはK2であった．病原遺伝子については，hvKPで検出率が高く特に病原性に関与すると言われる*rmpA*[16]や生体内での菌の増殖に必須である鉄の取り込み促進に関与する*aerobactin*及び*iutA*遺伝子[4)12)16)17]は，本調査においても全例で検出された．Aerobactinは菌が産生する鉄キレート剤siderophoreの一つであり，*aerobactin*遺伝子陽性のhvKPは，特に台湾や南アフリカにおける市中型のhvKP感染症で検出率が高いとされ[18]，これらの地域に流行するhvKPがすでに国内で循環している可能性も考えられる．同じく鉄の取り込み促進に関与する*iroN*遺伝子は症例Fのみ陰性であった．本症例は基礎疾患にリスク因子である糖尿病や高血圧があったが，肝膿瘍に対しPTADが施行された後に回復した．ドレナージの実施が重症化のリスクを下げるという報告もあり[3)5)10)13]，第15病日ではあったがPTADを実施したことや*iroN*が陰性であったことが，本症例の予後に関与した可能性も考えられる．細胞間接着因子である*fimH*は全例が陽性，*mrkD*は全例が陰性で，*iroN*を除く他の病原遺伝子と同様に症例間での違いはなく，今回の調査では病原性への関与は不明であった．

MLST法による遺伝子型別では，ST23がhvKPの中で最も一般的にみられる型であり，capsular serotype K1及び肝膿瘍とも強い関連があると言われている[10]．我が国においても全国から収集した259株のKPのうち，capsular serotype K1のhvKP 14株は全てST23であった[7]．Guoらの報告では，ST23が検出された17株のhvKPは全てK1で，うち15株が肝膿瘍を発症していた[10]．我々の調査ではST23は6例中4例を占め，いずれもcapsular serotype K1で病原遺伝子の保有状況も一致し薬剤感受性もほぼ同じパターンを示した．肝膿瘍は死亡1例を含む2例であったが，他の2例は敗血症合併のない肺炎例であり，特定できていない病原因子や宿主要因など，さらに解明すべき点があると考える．ST23以外の2例はST86とST380で，いずれも関連が深いとされるK2に属していた．ST86（症例E）は肺炎に敗血症を合併し急激な経過で死亡しており，Zhangらの報告にあるCapsular serotype K2のST86株により急速に進行し致死的な経過をとった重症肺炎例[19]に類似している．さらなる病原因子の検索とともに，肝膿瘍の有無にかかわらず，capsular serotype K1もしくはK2で敗血症を合併する場合は，重症化の可能性を念頭におく必要がある．

今回の調査では供試薬剤への感受性は概ね良好で，hvKPの薬剤耐性率は通常のKP感染症と比べて有意に低いとするGuoらの報告と一致した[10]．しかし，hvKPの中にもextended-spectrum-beta-lactamase（ESBL）産生菌やカルバペネム耐性を示す菌が存在し[12]，中国ではカルバペネム耐性ST11株による院内感染も報告されている[20]．我が国でもhvKPが市中型の感染症として定着し耐性を獲得すれば，同様のアウトブレイクを引き起こす可能性も否定できない．hvKPの適切なサーベイランスは公衆衛生の向上に重要であり，疫学的な情報からリスク因子や早期発見に繋がる特徴などが判明すれば，患者の適切な診断や治療に寄与すると考える．

謝辞：疫学情報の収集や菌株採取に際してご尽力頂きました関係各機関の皆様に深謝いたします．

本論文の要旨は第92回日本感染症学会総会・学術講演会（2018年5月，岡山）で発表した．

利益相反自己申告：申告すべきものなし．

文　献

1) Paczosa MK, Mecsas J：*Klebsiella pneumoniae*：Going on the Offense with a Strong Defense. Microbiol Mol Biol Rev 80：629—61.
2) Wang JH, Liu YC, Lee SS, Yen MY, Chen YS, Wang JH, *et al.*：Primary liver abscess due to *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan. Clin Infect Dis 1998；26（6）：1434—8.
3) Lee SS, Chen YS, Tsai HC, Wann SR, Lin HH, Huang CK, *et al.*：Predictors of septic metastatic infection and mortality among patients with *Klebsiella pneumoniae* liver abscess. Clin Infect Dis 2008；47（5）：642—50.
4) Shon AS, Bajwa RP, Russo TA：Hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*：a new and dangerous breed. Virulence 2013；4（2）：107—18.
5) Rahimian J, Wilson T, Oram V, Holzman RS：Pyogenic liver abscess：recent trends in etiol-

ogy and mortality. Clin Infect Dis 2004；39（11）：1654—9.
6) Namikawa H, Yamada K, Fujimoto H, Oinuma K, Tochino Y, Takemoto Y, *et al.*：Two unusual cases of successful treatment of hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* invasive syndrome. BMC Infect Dis 2016；16（1）：680.
7) Harada S, Ishii Y, Saga T, Aoki K, Tateda K：Molecular epidemiology of *Klebsiella pneumoniae* K1 and K2 isolates in Japan. Diagn Microbiol Infect Dis 2018 pii：S0732-8893(18)30100-7.
8) Turton JF, Baklan H, Siu LK, Kaufmann ME, Pitt TL：Evaluation of a multiplex PCR for detection of serotypes K1, K2 and K5 in *Klebsiella* sp. and comparison of isolates within these serotypes. FEMS Microbiol Lett 2008；284（2）：247—52.
9) Nadasy KA, Domiati-Saad R, Tribble MA：Invasive *Klebsiella pneumoniae* syndrome in North America. Clin Infect Dis 2007；45（3）：e25—8.
10) Guo Y, Wang S, Zhan L, Jin Y, Duan J, Hao Z, *et al.*：Microbiological and Clinical Characteristics of Hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* Isolates Associated with Invasive Infections in China. Front Cell Infect Microbiol 2017；7：24.
11) Diancourt L, Passet V, Verhoef J, Grimont PA, Brisse S：Multilocus sequence typing of *Klebsiella pneumoniae* nosocomial isolates. J Clin Microbiol 2005；43（8）：4178—82.
12) Lee CR, Lee JH, Park KS, Jeon JH, Kim YB, Cha CJ, *et al.*：Antimicrobial Resistance of Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*：Epidemiology, Hypervirulence-Associated Determinants, and Resistance Mechanisms. Front Cell Infect Microbiol 2017；7：483.
13) Yun Liu, Ji-yao Wang, Wei Jiang：An Increasing Prominent Disease of *Klebsiella pneumoniae* Liver Abscess：Etiology, Diagnosis, and Treatment. Gastroenterol Res Pract 2013；2013：258514.
14) Shimasaki T, Chung H, Shiiki S：Case Report：Five cases of recurrent meningitis associated with chronic strongyloidiasis. Am J Trop Med Hyg 2015；92（3）：601—4.
15) Lederer AK, Pisarski P, Kousoulas L, Fichtner-Feigl S, Hess C, Huber R：Postoperative changes of the microbiome：are surgical complications related to the gut flora? A systematic review. BMC Surg 2017；17（1）：125.
16) Russo TA, Olson R, Macdonald U, Metzger D, Maltese LM, Drake EJ, *et al.*：Aerobactin mediates virulence and accounts for increased siderophore production under iron-limiting conditions by hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*. Infect Immun 2014；82（6）：2356—67.
17) Candan ED, Aksöz N：*Klebsiella pneumoniae*：characteristics of carbapenem resistance and virulence factors. Acta Biochim Pol 2015；62（4）：867—74.
18) Yu VL, Hansen DS, Ko WC, Sagnimeni A, Klugman KP, von Gottberg A, *et al.*：International Klebseilla Study Group. Virulence characteristics of *Klebsiella* and clinical manifestations of *K. pneumoniae* bloodstream infections. Emerg Infect Dis 2007；13（7）：986—93.
19) Zhang Y, Sun J, Mi C, Li W, Zhao S, Wang Q, *et al.*：First report of two rapid-onset fatal infections caused by a newly emerging hypervirulent *K. pneumonia* ST86 strain of serotype K2 in China. Front Microbiol 2015；6：721.
20) Zhan L, Wang S, Guo Y, Jin Y, Duan J, Hao Z, *et al.*：Outbreak by Hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* ST11 Isolates with Carbapenem Resistance in a Tertiary Hospital in China. Front Cell Infect Microbiol 2017；7：182.

A Small Cluster of Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* Cases in Kawasaki City

Takako MISAKI[1], Akiko KUBOMURA[1], Aya MARUYAMA[1], Tomohiro HOSODA[2],
Mitsuo SAKAMOTO[2], Yukiko NAKAJIMA[3], Goro NAGASHIMA[4],
Hiroyuki KUNISHIMA[5], Hiromu TAKEMURA[6] & Nobuhiko OKABE[1]
[1]Kawasaki City Institute for Public Health, [2]Department of Infectious Disease, Kawasaki Municipal Kawasaki Hospital, [3]Department of Infectious Disease, Kawasaki Municipal Ida Hospital, [4]Department of Neurosurgery, Kawasaki Municipal Tama Hospital, [5]Infectious Diseases Specialty and [6]Department of Infection Control, St. Marianna University School of Medicine

Invasive infection caused by hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae* (hvKP) characterized by liver abscess and/or metastatic abscess syndrome was first reported in Taiwan. Although it is now recognized world-wide, and not only in Asian countries, there are few epidemiological investigation reports in Japan. In 2017, the unusual number of six cases of hvKP infection were reported from different 3 hospitals in Kawasaki city during a 4-month period (Jan-Apr). We collected the epidemiological information of these cases and conducted a genetic analysis of the hvKP strains.

All 6 patients were males, 70-85 (median 73) years of age, with no epidemiological link. Septicemia occurred in 4 cases with a liver abscess accounting for 3 cases and with pneumoniae accounting for one case. The other two cases without septicemia developed only pneumoniae. All cases had some kind of underlying disease or medical history, including 2 cases of postoperative cancer (stomach and prostate), 2 cases of gastric ulcer, one case of diabetes mellitus and hypertension, one case of rheumatoid arthritis and one case of both hepatitis B virus (HBV) and HTLV-1 carrier. One of the liver abscess cases also had a history of liver abscess in the past. The initial symptoms were fever which developed in 4 cases, with hypochaondralgia and feeding difficulty developing in one case each. There were no characteristic differences between the initial symptoms. One fatal case suffering from a liver abscess and septicemia was the HBV and HTLV-1 carrier, and disseminated strongyloidiasis occurred complicated with hvKP meningitis. In another fatal case with postoperative cancer and rheumatoid arthritis, severe pneumoniae develped with septicemia. According to the molecular analysis, 6 strains and 4 strains were positive for *rmpA* (regulator of mucoid phenotype and *magA* (mucoviscosity-associated gene A), respectively. Four *magA*-positive strains were classified into capsular serotype K1 with the polymerase chain reaction (PCR) method and sequence type (ST) 23 with Multilocus sequence typing (MLST). Two *magA*-negative strains were capsular serotype K2, and ST86 or ST380. The hvKP isolates in this investigation were susceptible to almost all antibiotics tested. Similar characteristic strains have already been reported in Asian countries.

Even though the epidemiology of hvKP infection in Japan is yet unclear, it is probable that the hvKP strain has already been endemic around Kawasaki city. We should conduct appropriate surveillance to identify the incidence of invasive hvKP infection, considering the possibility that hvKP strains will acquire extreme antimicrobial resistance.