症　例

過粘稠性 *Klebsiella pneumoniae subsp. ozaenae* による肺膿瘍の１例

[1] 鹿児島生協病院総合内科，[2] 鹿児島生協病院呼吸器内科
沖中　友秀[1]　山口　浩樹[1]　小松　真成[1]　佐伯　裕子[2]

（令和２年３月12日受付）
（令和２年８月３日受理）

Key words：hyperviscous *Klebsiella*, lung abscess, string test

序　文

string test 陽性の *Klebsiella* 肺炎は，陰性のものと比較して侵襲的な病態を引き起こしやすい．*Klebsiella* 属の中でも *Klebsiella pneumoniae subsp. ozaenae*（*K. ozaenae* による市中肺炎の頻度は低く，また，*Klebsiella pneumoniae subsp. pneumoniae*（*K. pneumoniae*）と同様の大葉性肺炎・肺膿瘍を生じたという報告例も少ない．今回 string test 陽性の過粘稠性 *K. ozaenae* による肺膿瘍を経験したため報告する．

症　例

患者：68 歳，女性

主訴：発熱，右肩痛

現病歴：20XX 年４月中旬に 38℃ の発熱と右肩痛が出現した．その４日後に整形外科を受診し胸部 X 線写真で右上肺野に浸潤影がみられた．同日，精査加療目的に当院紹介入院となった．

既往歴：特記すべき事項なし

生活歴：喫煙　子育て終了後から喫煙開始（5～10 本/日×28 年），飲酒なし

海外渡航歴：なし

入院時現症：身長 156cm，体重 47.6kg，BMI 19.56，JCS　0，体温 37.4℃，血圧 100/46mmHg，呼吸数 20 回/分，脈拍数 121 回/分・整，SpO_2 96%（室内気），眼瞼結膜に貧血なし，眼球結膜に黄染なし，頸部リンパ節腫脹なし，右呼吸音の減弱あり，crackles なし，深吸気時に右胸膜痛あり，心雑音なし，腹部は平坦，軟で圧痛なし，両側脊柱角の叩打痛なし，両側下腿浮腫なし，両上肢の挙上可能，皮膚に異常所見なし，神経学的に特記すべき異常所見なし

血液所見：WBC 13,610/μL，Neut 81.0%，Lymph 4.0%，RBC 467×10^4/μL，Hb 13.8g/dL，Plt 21.2×10^4/μL，BUN 21.2mg/dL，Cr 0.96mg/dL，AST 24IU/L，ALT 18IU/L，LDH 219IU/L，T-Bil 0.8mg/dL，ALP 282IU/L，γ-GTP 34IU/L，HbA1c 6.2%，Glu 123mg/dL，CRP 37.9mg/dL，T-spot 陰性，CEA 3.4ng/mL，CYFRA 1.3ng/mL，ProGRP 39ng/mL，β-D グルカン 5.2pg/mL，アスペルギルス抗原 0.2，クリプトコックス抗原　陰性，（入院後採血で WBC 5,370/μL，Lymph 38.7% 時），CD4 49.7%，CD8 42.0%，IgG 1828 mg/dL，IgM 151mg/dL，HIV 抗原・抗体 陰性．

尿所見：［尿中肺炎莢膜抗原］陰性．［尿中レジオネラ抗原］陰性．

インフルエンザ迅速検査：陰性．

12 誘導心電図：洞性頻脈，ST 変化なし．

微生物学的検査：喀痰塗抹，莢膜形成を伴う太くて短いグラム陰性桿菌が多数みられ好中球による貪食像あり．

画像所見：［胸部 X 線写真］右上肺野にシルエットサイン陽性の浸潤影あり．［胸部単純 CT］右 S3 域に区域性の浸潤影がみられ，腹側に辺縁が濃染される膿瘍あり，肺門リンパ節腫大あり．

入院後経過（Fig. 1）：右肺膿瘍の診断で初療医により ceftriaxone（CTRX）2g/day で治療が開始された．第２病日に発熱が持続していたため喀痰グラム染色を確認すると，莢膜を有する太くて短いグラム陰性桿菌が多数みられた．CTRX 継続としたが午後から大声で叫ぶ，暴言，暴力などの不穏言動が出現したため，頭部単純 CT で評価を行ったが頭蓋内に占拠性病変はみられなかった．同時に胸部単純 CT を再検したところ浸潤影と膿瘍腔の拡大がみられ，病状の悪化と判断し Extended-spectrum β-lactamase（ESBL）産生菌を想定して抗菌薬を meropenem（MEPM）3g/day に変更した．不穏言動は熱によるせん妄と判断した．第３病日に喀痰培養で発育したコロニーを用いて白金耳で釣菌を行ったところ，5mm 以上の粘糸を確認し string test 陽性と判断した（Fig. 2）．第４病日に菌種

別刷請求先：（〒891―0141）鹿児島市谷山中央 5―20―10
鹿児島生協病院総合内科　沖中　友秀

Fig. 1　Clinical course of the present case

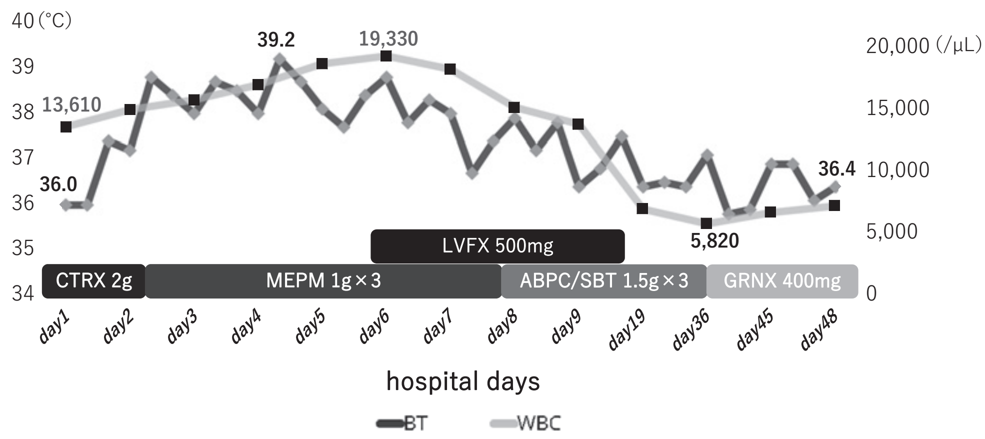


Fig. 2　Positive string test
Stretching *K. ozaenae* colonies isolated from a sample forming a string ≧5 mm long.

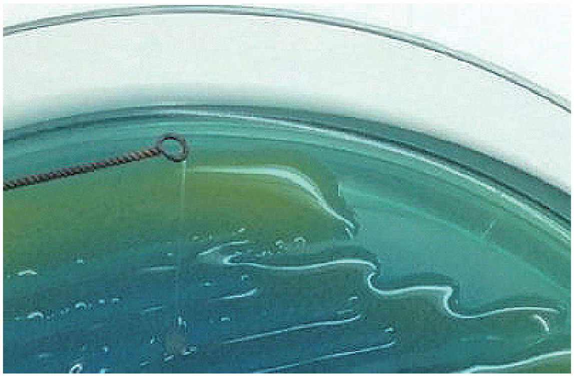


Table 1　Antimicrobial susceptibility test
Microscan WalkAway 96 SI (BECKMAN COULTER)

Antibiotics	MIC (μg/mL)	Susceptibility
ampicillin	≦8	S
cefazolin	≦4	S
cefotiam	≦8	S
cefmetazole	≦8	S
ceftriaxone	≦1	S
ceftazidime	≦4	S
cefepime	≦2	S
meropenem	≦1	S
ampicillin/sulbactam	≦8	S
piperacillin/tazobactam	≦16	S
amikacin	≦4	S
minocycline	≦2	S
levofloxacin	≦0.5	S
sulfamethoxazole-trimethoprim	≦2	S

が *K. ozaenae* と判明し過粘稠性 *K. ozaenae* による肺膿瘍と診断した．感受性はいずれの抗菌薬にも良好であった（Table 1）．しかし，発熱とせん妄は持続し採血データも炎症反応は上昇傾向であったことから，第6病日より膿瘍腔への組織移行性を考慮して levofloxacin（LVFX）500mg/day を追加したところ，第7病日に解熱しせん妄も落ち着いた．血液生化学所見上も炎症反応の改善が得られ，第8病日に MEPM から ampicillin/sulbactam（ABPC/SBT）4.5g/day へ de-escalation した．第9病日に胸部造影 CT を撮影したところ浸潤影の中に不整形の低吸収域がみられ肺膿瘍に矛盾しない所見であった（Fig. 3）．その後も経過は良好で第19病日に LVFX を終了し，第36病日に ABPC/SBT を終了した．第37病日より後療法として garenoxacin（GRNX）400mg/day に変更した．その後も症状再燃することなく第46病日に撮影した胸部X線写真でも陰影の改善を認め（Fig. 4），第48病日に軽快退院となった．

考　　察

本症例から感染症，患者背景，原因菌の3点について考察していく．

本症例のような肺膿瘍は慢性あるいは亜急性の経過をたどる肺感染症で，菌体に汚染された咽喉頭分泌物を誤嚥することにより生じる．そのため脳血管障害やアルコール依存症など誤嚥しやすい基礎疾患を有することがリスク因子となる．嫌気性菌や口腔内細菌が関与した複数菌感染が多いが，*K. pneumoniae* や *Staphylococcus aureus* は壊死を伴い単一菌でも成立すると言われている[1]．肺膿瘍の好発部位として約半数が上葉であったという報告[2]や誤嚥した内容物は典型的には上葉背側や下葉上部に移動するという報告がある[3]．本症例で問題となった S3 域は上葉前方に位置するため，肺膿瘍を引き起こす部位としては比較的稀と思われた．気管支鏡検査や上部消化管内視鏡検査を実施できていないため詳細は不明だが，臨床経過や腫瘍マー

Fig. 3　Contrast-enhanced CT image
The image shows an abscess in the upper lobe of the right lung.

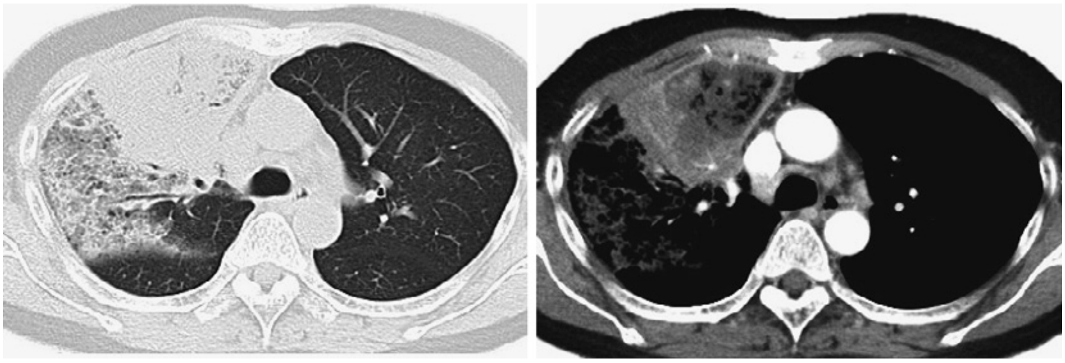
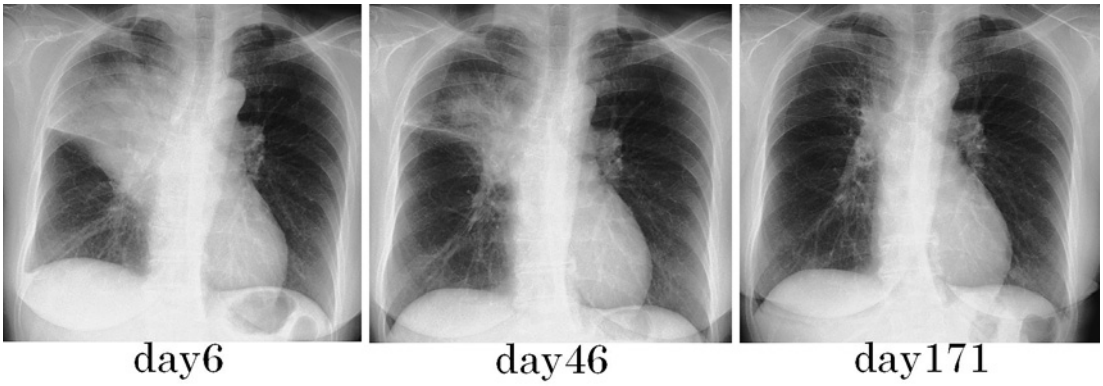


Fig. 4　Findings of chest X-ray after admission



カーから悪性腫瘍による気管支狭窄が存在していた可能性は低いと思われ，経口摂取開始後に肺病変が増悪した経過はなかったため食道気管支瘻が存在していた見込みも低い．また，血行性播種による敗血症性肺塞栓症では典型的には両肺に病変を認めることが多いとされ[4]，造影CT検査で明らかな原発巣はみられず血行性播種が存在していた可能性も低い印象である．通常市中肺炎の血液培養陽性率は低く，費用対効果の点から市中肺炎全例で血液培養を採取するかどうかは意見が分かれるが，永田らはCRP　16.3mg/dL以上の例や広範な浸潤影を要する例では血液培養の採取を推奨している[5]．本症例では血液培養未採取であったが難治化の病態を想定・評価する上で血液培養を考慮する必要があったと思われる．

本症例における肺膿瘍発症のリスク因子として喫煙が挙げられる．喫煙は気道上皮細胞を破壊し気道の粘液クリアランスを低下させる，歯周ポケット形成に寄与するなど感染防御に影響を及ぼすことが知られている[2]．今後同様の肺膿瘍性疾患再発防止のため，禁煙指導が重要であると思われた．

本症例ではCTガイド下経皮的穿刺や経気管支肺生検など感染巣の検体を直接採取できていないが，喀痰培養から *K. ozaenae* が単一で分離され原因菌と判断した．*K. ozaenae* は口腔や鼻咽腔，腸管に定着し，感染症の原因菌になることは稀とされるが，これまでに下気道感染，尿路感染，敗血症，鼻硬化症などを引き起こしたという報告がある[6)~8)]．*K. ozaenae* による鼻硬化症に対する治療としてキノロン系抗菌薬が第一選択とされるが[9]，肺膿瘍に対する標準的な抗菌化学療法は確立されていない．本症例では原因菌となった *K. ozaenae* がCTRXにもMEPMにも感受性を有していたにも関わらず改善に乏しかった理由として2つ考えた．1つ目は血流の乏しい膿瘍腔へ抗菌薬が浸透せず感染局所で十分な濃度に達していなかった，2つ目は静止期にある細菌ではペニシリン結合タンパク発現に乏しい[10]ため，βラクタム系薬の抗菌活性が不十分であった．一方，LVFXなどのニューキノロン系薬は膿瘍を含む肺組織への移行性に優れ[11)12)]，DNAジャイレースやトポイソメラーゼIVを阻害し静止期でも殺菌活性が期待できる[10]ことから，*K. ozaenae* による肺膿瘍に効果を示した可能性が示唆された．これまでの報告によれば[13)14)]，*Klebsiella* 属の中には高い粘稠性を示すムコイド産生株が存在し，血行性に播種して致死率の高い病態を引き起こすことが知られている．ム

コイド産生株の重症化の機序として，厚い莢膜により白血球やマクロファージからの貪食を逃れやすいことが挙げられるが，五来らの報告によると[16]ムコイド産生株と非ムコイド産生株との間で肺胞上皮細胞に対する傷害性や細菌の増殖速度に大きな差はみられず，肺胞上皮細胞に付着し気道外へ排泄されにくいことが局所での増殖を助長し重症化する要因と考えられている．また，ムコイド産生型の *K. pneumoniae* は血清型 K1，K2 が多く，強毒性と関連している遺伝子として *magA* や *rmpA* などが指摘されている．さらに，血清型 K1 の *K. pneumoniae* 感染症の特徴として，免疫不全や胆道疾患を基礎疾患に持たない健常者にも発症するが，糖尿病がリスク因子と言われ，特に視力の予後不良因子とされる[16]．過粘稠性を確認する方法として string test は特異度が 89.5% であるが感度は 69.2% と高くない点に注意が必要である[17]．*K. ozaenae* では血清型 K4，K5，K6 が多いようであるが[18]，病原遺伝子との関連について文献検索した範囲では見つけることができなかった．本症例では血清型や病原遺伝子検査を実施できていないため詳細は不明である．

台湾では *K. pneumoniae* は肺膿瘍の原因菌として約 30% を占めると言われ，急性の経過をたどり時に重症化しやすい[19]．一方 *K. ozaenae* は肺炎や肺膿瘍の原因菌として報告されるのは稀であり，臨床経過についても詳細は明らかにされていない．国内では *K. ozaenae* が大酒家に壊死性大葉性肺炎を引き起こしたという報告があり[20]，その臨床経過や治療については *K. pneumoniae* によって生じる壊死性大葉性肺炎と同様であったとされるが依然として症例数は少ない．そのため，*K. ozaenae* による肺炎や肺膿瘍などの呼吸器疾患について臨床経過の推定や治療法の確立のために今後の症例の蓄積が待たれ，本報告がその一助になれば幸いである．

なお，本論文の要旨は第 87 回日本感染症学会西日本地方会学術集会（2017 年 10 月 27 日，長崎）で発表した．

利益相反自己申告書：申告すべきものなし

文　献

1）David Schlossberg：肺化膿症．岩田健太郎監修，シュロスバーグの臨床感染症学　第 2 版．MEDSI，東京，2018；p. 189–91.
2）長島　修，佐々木信一，難波由喜子，桂　蓉子，竹川英徳，栗山祥子，他：肺膿瘍の起炎菌および臨床背景の検討．日呼吸会誌　2011；49（9）：623–8.
3）Moreira Jda S, Camargo Jde J, Felicetti JC, Goldenfun PR, Moreira AL, Porto Nda S：Lung abscess：analysis of 252 consecutive cases diagnosed between 1968 and 2004. J Bras Pneumol. 2006；32（2）：136–43.
4）Cook RJ, Ashton RW, Aughenbaugh GL, Ryu JH：Septic pulmonary embolism：presenting features and clinical course of 14 patients. Chest. 2005；128（1）：162–6.
5）永田一真，廣田哲也，藤原　寛：救急外来における市中肺炎患者に対する血液培養の検討．日呼吸会誌　2010；48（9）：661–7.
6）McCarthy VP, Hubbard VS：Klebsiella ozaenae in a patient with cystic fibrosis. Arch Intern Med. 1984；144（2）：408–9.
7）Themphachana M, Kanobthammakul S, Nakaguchi Y, Singkhamanans K, Yadrak P, Sukhumungoon P：Virulence characteristics and antimicrobial susceptibility of uropathogens from patients on Phuket Island, Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2014；45（5）：1090–8.
8）Gonzales Zamora J, Murali AR：Rhinoscleroma with Pharyngolaryngeal Involvement Caused by Klebsiella ozaenae. Case Rep Infect Dis. 2016；2016：6536275.
9）Borgstein J, Sada E, Cortes R：Ciprofloxacin for rhinoscleroma and ozena. Lancet. 1993；342（8863）：122.
10）Singla S, Harjai K, Chhibber S：Susceptibility of different phases of biofilm of Klebsiella pneumoniae to three different antibiotics Saloni. J Antibiot (Tokyo). 2013；66（2）：61–6.
11）藤田　敦，宮　敏路，田中良太，平山　伸，伊坂泰嗣，大野陽子，他：呼吸器における Levofloxacin の血清，喀痰および肺組織中濃度の検討：Breakpoint からみた有効性の評価．Jpn J Antibiot.　1999；52（11）：661–6.
12）Honeybourne D：Antibiotic penetration into lung tissues. Thorax. 1994；49（2）：104–6.
13）山中崇弘，新木健一郎，石井範洋，塚越真梨子，五十嵐隆通，渡辺　亮，他：侵襲性クレブシエラ感染症の 1 救命例．日腹部救急医会誌　2017；37（6）：931–4.
14）安冨義親，吉田敬普，五島裕庸，池田宜央，林　理生，吉川怜奈，他：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．洛和会病医誌　2015；26：39–43.
15）Lee HC, Chuang YC, Yu WL, Lee NY, Chang CM, Ko NY, *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.
16）五来美里，有賀　聖，藤田和恵，眞野容子，青木　渉，松田久仁子，他：過粘稠性肺炎桿菌感染症における重症化機構の解明．文京学院大保健医療技紀　2015；8：7–13.
17）Siu LK, Yeh KM, Lin JC, Fung CP, Chang FY：Klebsiella pneumoniae liver abscess：a new invasive syndrome. Lancet Infect Dis. 2012；12

（11）：881–7.

18）Harada S, Aoki K, Yamamoto S, Ishii Y, Sekiya N, Kurai H, *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（11）：e01206–19.

19）Fevre C, Passet V, Deletoile A, Barbe V, Frangeul L, Almeida AS, *et al.*：PCR-based identification of Klebsiella pneumoniae subsp. rhinoscleromatis, the agent of rhinoscleroma. PLoS Negl Trop Dis. 2011；5（5）：e1052.

20）Wang JL, Chen KY, Fang CT, Hsueh PR, Yang PC, Chang SC：Changing Bacteriology of Adult Community-Acquired Lung Abscess in Taiwan：Klebsiella pneumoniae versus Anaerobes. Clin Infect Dis. 2005；40（7）：915–22.

21）孫野直起，福田光輝，加藤友美，小野健太郎，齊藤隆一，竹田知史，他：*Klebsiella ozaenae* による壊死性大葉性肺炎を生じた大酒家の１例．日呼吸誌　2013；2（1）：8–12.

A Case of Lung Abscess Caused by Hyperviscous *Klebsiella pneumoniae subsp. ozaenae*

Tomohide OKINAKA[1], Hiroki YAMAKUCHI[1], Masanari KOMATSU[1] & Hiroko SAEKI[2]
[1]Department of General Medicine and [2]Department of Respiratory Medicine, Kagoshima Seikyo Hospital

Klebsiella pneumoniae subsp. ozaenae (*K. ozaenae*) has been reported to cause urinary tract infections and rhinosclerosis, but it has rarely been reported as a cause of lung abscess. Therefore, the clinical course and optimal antimicrobial treatment for lung abscess caused by *K. ozaenae* remain unclear. It has also been reported that infections caused by hyperviscous *Klebsiella* species are more likely to become invasive. We report a case of lung abscess caused by hyperviscous *K. ozaenae*. A 68-year-old woman presented with fever and right shoulder pain, and was referred to our hospital as a suspected case of pneumonia. Chest CT showed an abscess in the right S3, and we started the patient on intravenous ceftriaxone (CTRX) treatment. However, as the fever persisted and the patient became delirious, the antimicrobial agent was changed to meropenem (MEPM), based on the findings of sputum smear examination. *K. ozaenae* was isolated on sputum culture, with a positive string test. Although this bacterial strain is considered to be susceptible to CTRX and MEPM, the patient's fever and delirium failed to improve. The symptoms eventually improved with the addition of levofloxacin (LVFX). The patient was discharged without any sequelae on day 48 of hospitalization.

〔J.J.A. Inf. D. 94：839～843, 2020〕