症　例

有効な抗菌薬治療下で高病原性 *Klebsiella pneumoniae* 菌血症に続発した壊死性筋膜炎の１例

[1] 横浜市立市民病院感染症内科，[2] 東京大学医学部附属病院感染制御部
堀内　弘司[1]　佐々木裕明[1]　宮田　順之[1]
吉村　幸浩[1]　原田　壮平[2]　立川　夏夫[1]

（令和２年８月31日受付）
（令和３年１月21日受理）

Key words：bacteremia, *Klebsiella pneumoniae*, necrotizing fasciitis

序　文

Klebsiella pneumoniae は菌血症により播種性病変を形成しやすく，特に高病原性肺炎桿菌（hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*：hvKp）は重症感染症，播種性感染症との関連が示されている．また，単独で壊死性筋膜炎の原因菌となる場合があり，予後不良であることが知られているが[1]，菌血症による壊死性筋膜炎発症までの詳細な臨床経過に関しては知られていない[2]．今回，hvKp 菌血症に対して有効と考えられた抗菌薬加療を行なったにもかかわらず，初診時に明らかでなかった左下腿の壊死性筋膜炎が第６病日に顕在化した症例を経験した．高病原性肺炎桿菌感染症では適切な抗菌薬使用下においても続発性病巣（壊死性筋膜炎）が出現しうることが認められ，重要な臨床経過の観察が可能であった．

症　例

患者：65歳，韓国人，女性　主訴：発熱，嘔気，全身倦怠感，食思不振．既往歴：肝脾腫（肝硬変の疑い）．生活歴：機会飲酒のみ．喫煙歴：なし．常用薬：なし．現病歴：韓国在住．来日２カ月前に韓国で肝硬変の疑いとされていたが自覚症状を伴わず経過観察されていた．2018年Ｘ－11日に訪日した際には無症状であったがＸ－６日に40℃の発熱および嘔気が出現．その後全身状態が悪化しＸ日（第１病日）に前医を受診された．肝酵素上昇，胆石および腹水の存在が確認され，胆管炎疑いとして血液培養の提出無くセフトリアキソン投与が開始され，同日当院に転院搬送となった．

責任著者：（〒245-8575）神奈川県横浜市戸塚区原宿３丁目60番２号
横浜医療センター救急科　堀内　弘司
E-mail：jevousremerciebeaucoup@hotmail.co.jp

入院時身体所見：GCS：E4V4M6，体温：40.2℃，心拍数：112bpm，血圧：147/74mmHg，呼吸数：24/min，SpO_2：93%（O_2：2l/min），158cm，58kg．眼瞼結膜充血あり，咽頭著変なし，頸部リンパ節腫脹なし，心音：リズム整　心尖部最強の Levine III/VI 収縮期雑音あり，肺音：左下肺野に coarse crackles あり，腹部軽度膨満あり，腹部軟，圧痛明らかでなし，筋性防御なし，肋骨脊柱角打痛明らかでなし，末梢温感著明，peripheral sign なし，全身黄疸あり，陰部に皮膚変化なし，左鼠径に4～5cm の掻把痕様の紫斑あり，左下腿の皮膚変化なし．

初診時検査所見：Table 1に示す．

初診時単純 CT 画像所見：表面の凹凸を伴う肝腫大および脾腫大あり，腹水貯留あり，数 mm 大の胆嚢内結石複数あり．

入院後経過：当院救急外来での処置中にショックバイタルとなり気管挿管の上 ICU 入室し，メロペネム 1g q8h，ダプトマイシン 350mg q24h，ミカファンギン 150mg q24h による加療が開始された．特発性細菌性腹膜炎が疑われ第２病日に腹水穿刺されたが腹水多核球数の増加は認められなかった．入院前に糖尿病の指摘はなく，入院後１月７日に HbA1c：5.6% であったが，入院後の血糖測定で糖尿病の診断基準は満たした．第１病日に提出した尿培養からは感受性良好の *K. pneumoniae* が検出され，同日提出の血液培養２セット中１本が第６病日に陽性と判明し第７病日に *K. pneumoniae* と同定された．同日に感受性が良好であったセファゾリン 2g 8h に de-escalation された．しかし，入院時には認められなかった左下腿遠位の紫斑が第６病日より出現，増悪傾向となり，第８病日に施行した皮膚生検により壊死性筋膜炎と診断された

Table 1　Laboratory data on day 1 of admission

		Blood		Urine	
Blood GLUCOSE	109 mg/dL	WBC	890 /μL	Urine SG	1.020
T-BIL	14.7 mg/dL	Neutro	47 %	PH	5.5
D-BIL	7.8 mg/dL	Lymph	51 %	Protein	(−)
γ-GTP	47 IU/L	Mono	2 %	Glu	(−)
ALP	262 IU/L	Eosino	0 %	Ketone body	(−)
AST (GOT)	166 IU/L	Baso	0 %	OB	(1+)
ALT (GPT)	92 IU/L	Hb	9.9 g/dL	Urobilinogen	(+/−)
LDH	328 IU/L	MCV	93.3 fL	Bilirubin	(2+)
CK	315 IU/L	PLT	81,000 μL	Nitrate	(+)
TP	5.0 g/dL			RBC	1-4 /HPF
ALB	2.5 g/dL	PT-INR	3.14	WBC	1-4 /HPF
BUN	23.9 mg/dL	PT%	18	Squamous epithelium	1-4 /HPF
CRN	1.02 mg/dL	APTT	3.08	Tubular epithelium	1> /HPF
UA	4.8 mg/dL			Bacteria	(1+)
Na	133 mEq/L	HBs Ab	(−)		
K	4.1 mEq/L	HBs Ab	(−)	Ascites (day 2)	
Cl	104 mEq/L	HBc Ab	(−)	SG	1.011
Ca	8.3 mg/dL	HCV Ab	(−)	Protein	1.2 g/dL
CRP	3.8 mg/dL	RPR	(−)	Mononuclear cell	89 %
PCT	5.07 ng/mL	TPAb	(−)	Polynuclear cell	10 %
		HIV Ag/Ab	(−)	Others	1 %
		HTLV Ab	(−)	Cell count	144 /μL

(Fig. 1)．同部位の創部培養により血液培養検出菌と同じ感受性を有する *K. pneumoniae* が検出され string test は陽性であった．臨床症状として頭蓋内および眼病変は明らかではなく，胆管炎，肺炎はいずれも確定には CT 画像所見が乏しかった．初診時以降の血液培養は陰性であり経胸壁心エコー検査で感染性心内膜炎を示唆する所見は得られなかった．尿培養で *K. pneumoniae* が検出されたが，腎盂腎炎を明確に示唆する画像所見および尿沈渣での白血球増加を認めなかったことから尿路感染症は否定的であり，感染巣の明らかでない *K. pneumoniae* 菌血症に伴う壊死性筋膜炎が生じたものと考えられた．筋膜切開部の切開洗浄を施行後患者は軽快し，抗菌薬は第 12 病日よりセファレキシン 2,000mg 分 4 内服に変更された．第 19 病日に好中球数が 710/μL まで低下し 38.2℃ の発熱が認められたため，発熱性好中球減少症の疑いでレボフロキサシン 500mg 分 1 内服の追加投与が開始された．その後解熱傾向となり，好中球減少症は肝硬変の影響と考えられたため，第 22 病日より抗菌薬はクラブラン酸アモキシシリン 375mg/1,500mg 分 3 内服単剤に変更され第 25 病日に退院し韓国に帰国された（Fig. 2）．後日，血液培養から検出された *K. pneumoniae* の，Miseq（Illumina）を用いて得られたドラフトゲノムデータを，Kaptive（https://kaptive-web.erc.monash.edu/）および *K. pneumoniae* 遺伝子データベース（https://bigsdb.pasteur.fr/klebsiella/klebsiella.html）を用いて解析したところ，同菌株は莢膜遺伝子型 K1，Multilocus sequence typing で ST23 に属し，高病原性株に特徴的な病原遺伝子である *iroBCDN*，*iucABCD*，*iutA*，*rmpA*，*rmpA2*（frameshift あり）を有していることが確認された．

Fig. 1　Left lower leg appearance on day 8 of admission

考　察

本症例では，初診時に重症であったにもかかわらず顕在化していなかった壊死性筋膜炎が，起因菌である hvKp に対して有効な抗菌薬治療を第 1 病日から行ったにもかかわらず第 6 病日に顕在化した．本症例のような K1-ST 23 株の hvKp は 1990 年代以降台湾および韓国から肝膿瘍の起因菌としての報告が多く，台湾の肝膿瘍由来の菌株が全て K1-ST 23 株であったとする報告，韓国の市中肝膿瘍由来の K1 株 73 株中 71 株が ST 23 株であったとする報告がある[3)4)]．本症例の

Fig. 2　Clinical course

BT: body temperature; WBC: white blood cell; ICU: intensive care unit; CTRX: ceftriaxone; CHDF: continuous hemodiafiltration; ECUM: extracorporeal ultrafiltration method; MEPM: meropenem; DAP: daptomycin; MCFG: micafungin; MINO: minocycline; CEZ: cefazolin; CVA/AMPC: clavulanate/amoxicillin; LVFX: levofloxacin; CEX: cephalexin

ような東アジア出身者や string test 陽性の *K. pneumoniae* 菌血症では，初期に病変が認められない場合にも壊死性筋膜炎が生じうるため皮膚軟部組織の所見に留意する必要性が示唆された．

本症例は初診時に敗血症性ショックの状態であったにもかかわらず左下腿の自覚的および他覚的所見は乏しく，*K. pneumoniae* に対して感受性が良好であったメロペネムの投与下で壊死性筋膜炎が顕在化した．皮膚からの侵入門戸が不明瞭な壊死性筋膜炎は発症直後に皮膚所見が乏しいとされるが[5]，本症例では少なくとも左下腿の疼痛の訴えがなかったことから第 1 病日には発症していなかったものと考えられた．グラム陰性桿菌単独による壊死性筋膜炎はリスク因子として免疫不全，糖尿病，肥満，慢性臓器障害，手術後などが報告されている[5]．本症例では下腿の外傷歴および入院後の同部位への医療処置は無く，肝硬変の存在が指摘されていたこと，および入院後に糖尿病の診断基準を満たしたことから，肝硬変および糖尿病を背景とした一次性菌血症により続発的に壊死性筋膜炎が生じた可能性が高いものと考えられた．白血球数は当院初診時に 890/μL であり，筋膜切開を行った第 8 病日に最高値 11,090/μL となり，その後低下し退院直前には 2,000/μL 程度で推移した．これは，当院初診時に敗血症性ショックの状態であり，肝硬変のためにベースラインの白血球数が低値であったためと考えられた．

腸内細菌科細菌単独による壊死性筋膜炎は，従来の 1 型および 2 型壊死性筋膜炎と比較し 3 倍以上の死亡率と報告されている[1]．これは，腸内細菌科細菌単独による壊死性筋膜炎が，何らかの理由で非穿通性に損傷した筋組織に対し菌血症による細菌感染が生じることで発症するため[5]，すなわち菌血症が筋組織への感染に先行することが一因と考えられる．

免疫不全ではない患者に対して菌血症の結果播種性病変を形成することは，高病原性ではない *K. pneumoniae* やその他の腸内細菌科細菌には認められない hvKp の特徴とされている[2]．hvKp による播種性病変として，眼内炎，髄膜炎，脳膿瘍，壊死性筋膜炎，脾膿瘍，硬膜外膿瘍などが報告されているが[2]，本症例で明らかであった播種性病変は壊死性筋膜炎のみであった．播種性病変が primary な血流感染の生じた際に形成されるのか，肝膿瘍などの感染源が生じた後に形成されるのかは定かではないとされている[2]．本症例に関しては，自覚症状および時間経過より当院初診時に既に壊死性筋膜炎による敗血症性ショックを呈

していたとは考えにくく，播種性病変としての壊死性筋膜炎がprimaryな血流感染の結果生じた可能性が高いものと考えられた．

K1-ST 23株の高病原性は，コロニーの高粘稠性と関連する*rmpA*遺伝子や細胞内への鉄取り込みに関与するsiderophoreをコードする*iuc*，iroなどの遺伝子との関連が指摘されており[6]，本症例の菌株解析でもこれらの病原遺伝子の存在が確認されている．2013年から2014年の症例を対象とした日本の多施設研究でも肺炎桿菌血流感染症例140例中26例が高病原性であったことから[7]，国内発症例でも*K. pneumoniae*による壊死性筋膜炎の発症には同様に留意する必要があると考えられた．

重篤な菌血症に続発する壊死性筋膜炎の詳細な疫学データは現時点で存在せず今後のデータ集積が期待される．

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文　献

1) Lee CY, Huang TW, Wu MH, Huang TJ, Li YR, Huang EJC, *et al.*：Risk factors of synchronous multifocal necrotizing fasciitis：a case control study in comparison with monofocal necrotizing fasciitis in Taiwan. BMC Infect Dis. 2019；19：513.
2) Russo TA, Marr CM：Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. Clin Microbiol Rev. 2019；32：e00001-19.
3) Brisse S, Fevre C, Passet V, Issenhuth-Jeanjean S, Tournebize R, Diancourt L, *et al.*：Virulent clones of *Klebsiella pneumoniae*：identification and evolutionary scenario based on genomic and phenotypic characterization. PLoS One. 2009；4（3）：e4982.
4) Chung DR, Lee HR, Lee SS, Kim SW, Chang HH, Jung SI, *et al.*：Evidence for clonal dissemination of the serotype K1 *Klebsiella pneumoniae* strain causing invasive liver abscesses in Korea. J Clin Microbiol. 2008；46：4061-3.
5) Stevens DL, Bryant AE：Necrotizing soft-tissue infections. N Engl J Med. 2017；377：2253-65.
6) Yu VL, Hansen DS, Ko WC, Sagnimeni A, Klugman KP, von Gottberg A, *et al.*：Virulence characteristics of Klebsiella and clinical manifestations of K. pneumoniae bloodstream infections. Emerg Infect Dis. 2007；13：986-93.
7) 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：e01206-19.

Necrotizing Fasciitis Developing in Association with Bacteremia Caused by Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* Even under Effective Antibiotic Therapy：A Case Study

Hiroshi HORIUCHI[1], Hiroaki SASAKI[1], Nobuyuki MIYATA[1], Yukihiro YOSHIMURA[1], Sohei HARADA[2] & Natsuo TACHIKAWA[1]

[1]Department of Infectious Diseases, Yokohama Municipal Citizen's Hospital,
[2]Department of Infection Control and Prevention, The University of Tokyo Hospital

Klebsiella pneumoniae independently causing necrotizing fasciitis in patients with *Klebsiella pneumoniae* bacteremia is known and has mainly been reported from East Asia, especially Taiwan and Korea. The clinical course of necrotizing fasciitis developing in association with *K. pneumoniae* bacteremia has not yet been clearly described. We report a case of lower leg *K. pneumoniae* necrotizing fasciitis in a patient with following *K. pneumoniae* bacteremia, which was unrecognized on day 1 of admission. The necrotizing fasciitis, which necessitated surgical treatment, became clinically evident only after the bacteremia diagnosis. A 65-year-old Korean woman who presented with a history of fever and malaise developed septic shock of unknown origin. Although effective antimicrobial therapy was initiated soon after she was admitted to us, purpura and pain in the left lower leg appeared on day 6 of admission, and necrotizing fasciitis was suspected. The patient recovered after surgical treatment and was discharged on day 25 of hospitalization. The isolated *K. pneumoniae* showed a positive string test, and genetic analysis identified it as the K1-ST23 strain, which is known to be a hypervirulent *K. pneumoniae* (hvKp) strain. It has been suggested that hvKp bacteremia can cause necrotizing fasciitis even during effective antimicrobial therapy, and because of the need for immediate surgical treatment, clinicians should be very attentive to the appearance of a new skin or soft tissue lesion in patients with *K. pneumoniae* bacteremia. The index of suspicion should be even higher in patients from East Asia and for *K. pneumoniae* strains that are string test-positive.

〔J.J.A. Inf. D. 95：324～327, 2021〕

令和3年5月20日