

[症 例]

白血病患者に発症した劇症型 *Bacillus cereus* 敗血症の 1 例

稲垣健二¹⁾・稲本賢弘²⁾・福島庸晃²⁾・大塚喜人^{3),4)}・柳沢千恵⁴⁾
 花木秀明⁴⁾・森川英典¹⁾・藤本洋平¹⁾・片山孝文¹⁾・石川実枝子¹⁾
 鬼頭淳子¹⁾・杉浦立尚²⁾・津下圭太郎²⁾・園田信五¹⁾

¹⁾ 社会保険中京病院検査部

²⁾ 社会保険中京病院血液科

³⁾ 社会保険中央総合病院臨床検査部

⁴⁾ 北里研究所抗感染症薬研究センター

(平成 18 年 11 月 1 日受付, 平成 19 年 3 月 28 日受理)

白血病患者に発症した劇症型 *Bacillus cereus* 敗血症を経験したので報告する。症例は 51 歳女性。全身倦怠感を主訴に近医受診し、汎血球減少を認め当院紹介入院となる。骨髄検査所見より急性骨髄性白血病 (M2) と診断し、寛解導入療法を開始した。治療 7 日目に発熱と下痢が出現し cefepime 投与にて改善した。血液培養は陰性であった。治療 15 日目に再度 40°C の発熱、激しい腹痛を訴え、意識障害、肝障害も出現した。抗菌薬を meropenem へ変更するも改善なく、治療 17 日目に永眠された。後日、治療 16 日目に採取された血液培養より *B. cereus* が分離され、臨床経過から劇症型 *B. cereus* 敗血症と診断した。本症例分離菌は、メタロ-β-ラクタマーゼ非産生菌でありながらすべての β-ラクタム薬に耐性であった。

Key words: *Bacillus cereus*, fulminant, sepsis, leukemia

序 文

Bacillus cereus は芽胞形成性のグラム陽性桿菌で、土壌や水系環境など自然界に広く分布する。穀物などを介した食中毒の原因菌として知られているが、免疫不全患者においてはまれに、菌血症、敗血症、心内膜炎、髄膜炎、気管支肺炎を起こす^{1)~3)}と報告されている。今回我々は、寛解導入療法施行中の白血病患者で、β-ラクタム薬耐性 *B. cereus* 感染により敗血症を併発し、急激な経過をたどり死亡した 1 例を経験したので報告する。

I. 症 例

患 者: 51 歳, 女性。

主 訴: 全身倦怠感。

既往歴: 特になし。

現病歴: 平成 18 年 2 月頃より全身倦怠感あり、5 月近医受診。血液検査にて汎血球減少を認め、骨髄検査施行。急性骨髄性白血病の疑いのため当院紹介入院となった。

入院時所見: 身長 161 cm, 体重 58 kg, 体温 36.5°C, 血圧 119/64 mmHg, 脈拍 81/分。胸部、腹部に異常所見なく、皮膚に出血斑なし。

入院時検査所見: (Table 1) 血液検査では、白血球数 1,200 / μ l で芽球を 1% 認めた。また、貧血および血小板の減少を認めた。骨髄検査では、M/E 比 0.4, 分化傾向の見られる芽球を 49.6% 認めた。アウエル小体を有する細胞を少数認め、ペルオキシダーゼ染色は腫瘍細胞の約 60% で陽性、エステラーゼ染色は陰性であった。フローサイトメトリーにて CD13, CD33, CD34 陽性、キメラスクリーニングでは WT1 のみ陽性で、G-band は 46, XX [20/20] であった。血清生化学検査では LDH の上昇を認めた。凝固系は異常を認めなかった。

臨床経過: (Fig. 1) 骨髄検査より急性骨髄性白血病 (AML) M2 と診断された。入院後 2 日目より idarubicin と cytarabin の併用による寛解導入を開始し

著者連絡先: (〒457-8510) 愛知県名古屋市南区三条
 1-1-10
 社会保険中京病院検査部
 稲垣健二
 TEL: 052-691-7151 内線 5224
 FAX: 052-698-1651

Table 1. Laboratory findings on admission

Peripheral blood		Bone marrow	
WBC	1,200/ μ l	myelo	3.6%
stab	10.0%	meta	2.0%
seg	39.5%	stab	3.0%
mono	4.5%	seg	3.0%
lym	45.0%	mono	1.2%
blast cell	1.0%	lym	2.4%
erythro	6.5/100 W	baso	1.0%
RBC	$207 \times 10^4/\mu$ l	eosino	1.2%
Hb	7.3 g/dl	erythroid	32.6%
Hct	21.1%	blast cell	49.6%
Plt	$4.0 \times 10^4/\mu$ l		
Blood chemistry		Coagulation test	
AST	30 IU/L	PT	0.99 (INR)
ALT	19 IU/L	APTT	25.6 sec
ALP	205 IU/L	Fib	234 mg/dl
LDH	496 IU/L	ATIII	111%
BUN	19 mg/dl	FDP	< 3.0 μ g/ml
Cre	0.54 mg/dl		
UA	3.8 mg/dl		
Na	139 mEq/L		
K	3.9 mEq/L		
Cl	106 mEq/L		
CRP	< 0.05 mg/dl		

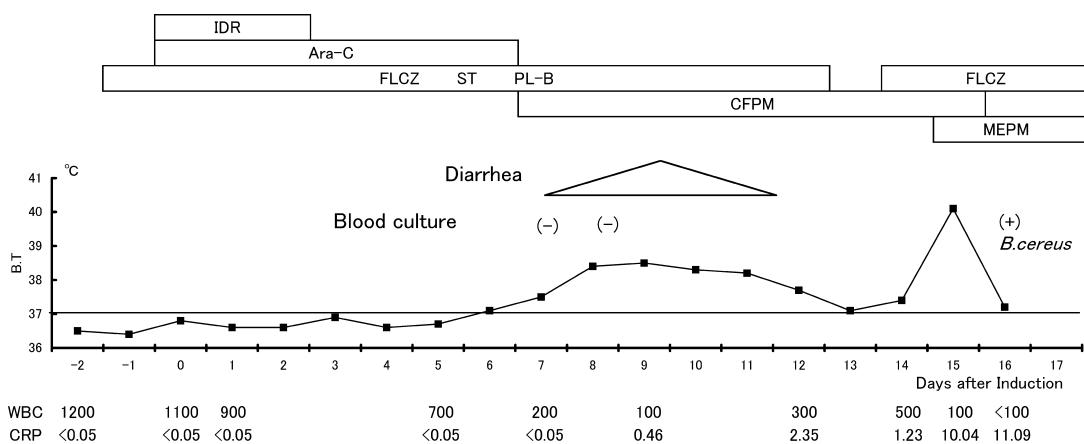


Fig. 1. Clinical course

IDR: idarubicin, Ara-C: cytarabin, FLCZ: Fluconazole, ST: Sulfamethoxazole/Trimethoprim, PL-B: Polymyxin B, CFPM: Cefepime, MEPM: Meropenem

た。治療7日目に37.5°Cの発熱とCRPの増加が見られたためcefepime(CFPM)2g×2/dayを開始した。同時に下痢(4~9回/日)が始まったが数日で改善し、解熱、CRPの低下も見られた。この間血液培養は陰性であった。治療15日目朝に40.1°Cの発熱と激しい腹痛が出現したため、日本血液学会のガイドライ

ンに従い、抗菌薬をmeropenem(MEPM)2g/dayへ変更した。腹部CTでは明らかな異常を認めないが、AST252IU/L、ALT164IU/Lと肝機能障害が認められた。腹痛は改善なく、夕方に腹部CTを再検査したが変化は見られなかった。しかし、検査結果はAST591IU/L、ALT441IU/Lと上昇しており肝障

Table 2. Laboratory findings on 16 days after induction

Peripheral blood	
WBC	< 100/ μ l
RBC	219×10^4 / μ l
Hb	6.8 g/dl
Hct	19.4%
Plt	1.2×10^4 / μ l
Blood chemistry	
AST	614 IU/L
ALT	414 IU/L
ALP	1416 IU/L
LDH	1334 IU/L
BUN	36 mg/dl
Cre	1.51 mg/dl
CRP	11.09 mg/dl
Coagulation test	
PT	1.47 (INR)
APTT	40 sec
Fib	318 mg/dl
ATIII	61%
FDP	181.4 μ g/ml

害は悪化していた。夜になり突然意識を消失し、右共同偏視と大呼吸が出現し、呼吸状態不安定のため挿管し人工呼吸管理を施行した。この時点で FDP が 26.5 μ g/dl と上昇し DIC の合併も考えられた。治療 16 日目の検査結果 (Table 2) はさらに悪化し septic shock などの治療にもかかわらず、多臓器不全が進行し治療 17 日目の早朝に永眠された。後日、治療 16 日目の血液培養から *B. cereus* が検出され、劇症型 *Bacillus* 感染症による死亡と診断した。剖検は施行されなかった。

II. 細菌学的検査

血液培養は、自動血液培養装置バクテアラート 3D にて、好気培養 (SA) ボトル、嫌気培養 (SN) ボトル

Table 3. Biochemical characteristics

Crystal GP (Becton Dickinson)	
<i>Bacillus cereus</i>	Biotype validity; 1 Confidence value; >0.9999
Catalase	(+)
Nitrate reduction	(+)
V-P test	(+)
Motility	(+)
Lecithinase reaction	(+)

(日本ビオメリュー) を用いて検査した。治療 16 日目に実施した血液培養は、培養 18 時間後、SA, SN ボトルとも陽性となった。グラム染色所見はグラム陽性大桿菌で縦の連鎖状配列をもち、芽胞形成が見られた。5% 羊血液寒天培地 (Becton Dickinson), 37°C, 24 時間培養での集落の性状は、強い β 溶血を示す直径 1.5~7.0 mm の、表面は粗で中心部がやや隆起したほぼ平坦な極めて薄い黄緑色の集落であった。辺縁は中心部から運動性を伴った拡散生育を示しやや粗であった。生化学的性状を (Table 3) に示す。以上、グラム染色所見、集落所見、生化学的性状から *Bacillus cereus* と同定した。

薬剤感受性試験は、Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) の腸内細菌科の検査法に準拠した微量液体希釈法であるドライプレート栄研 (栄研化学) を用いた。判定は 35°C の好気培養で 18 時間後に行った。結果を (Table 4) に示す。 β -ラクタム薬は、panipenem/betamipron (PAPM/BP) の MIC 8 μ g/ml 以外すべて高度耐性を示した。 β -ラクタマーゼ産生で、メルカプト酢酸には阻害されなかった。

III. 考察

Bacillus cereus は、芽胞形成性のグラム陽性桿菌で土壌や水系環境に広く分布する環境微生物であり腸管

Table 4. Antimicrobial susceptibility test of *Bacillus cereus*

		MIC (μ g/ml)	
Ampicillin	>64	Levofloxacin	≤ 0.25
Piperacillin	>64	Ciprofloxacin	≤ 0.25
Cefazolin	>32	Minocycline	≤ 0.5
Cafotiam	>32	Clindamycin	1.0
Cefmetazole	>32	Fosfomycin	4.0
Ceftazidime	>32	Erythromycin	≤ 0.25
Panipenem/Betamipron	8.0	Gentamicin	≤ 0.5
Meropenem	>32	Amikacin	1.0
Sulbactam/Ampicillin	16	Vancomycin	1.0
Sulbactam/Cefoperazone	>32	Teicoplanin	≤ 0.5

毒素産生株による食中毒事例を除けばヒトの病原菌となることは極めてまれとされている⁴⁾。厚生労働省の院内感染サーベイランスのデータでは、血液培養で *Bacillus* 属が検出される頻度は全国平均検出率 3~4% であり、そのほとんどは検体採取時の汚染菌と認識されている⁵⁾。しかし、*B. cereus* は免疫不全患者において、病院感染としての菌血症、敗血症、心内膜炎、髄膜炎、気管支肺炎を起因することがあり^{1)~3)}、本菌検出時の起炎性の判断には慎重を要する。特に、白血球治療時のような白血球数が著しく減少した場合には、致命的になることがある⁶⁾。Akiyama らは、白血病患者の *B. cereus* 敗血症は、臨床症状、病理組織学的所見から、2 タイプに分類することができるとしている。すなわち、食中毒様の初期症状が見られ、急激な経過をたどり 5 日以内に死亡し、脳や脊髄に壊死性の病変が見られるタイプと、腹部症状がなく、転帰も回復するか、6 日以上経過後に死亡し、壊死病変の見られないタイプである。そして、前者のタイプは劇症型 *B. cereus* 敗血症と名づけることを提案している⁷⁾。

今回の症例は、初期症状として下痢が見られ、好中球数が検出限界以下になった直後に発熱を伴った激しい腹痛へと急変した。さらに神経症状も出現し、容態急変後 2 日で死亡している。このような臨床経過は、Akiyama らの提唱する劇症型 *B. cereus* 敗血症の典型的な臨床経過であり、血液培養から分離した *B. cereus* を起炎菌と判断し、劇症型 *B. cereus* 敗血症と診断した。

また、劇症型 *B. cereus* 敗血症は、*B. cereus* が腹腔臓器へ直接浸潤をきたす非常に侵襲性の高い感染症である⁷⁾。今回の症例で治療 15 日目に出現した腹痛、肝障害は、腹腔臓器への急激な感染によるものと考えられる。

治療に際しては、1998 年に日本血液学会から発表された、好中球減少性発熱における抗菌薬使用の勧告⁸⁾に従って、CFPM および MEPM を選択した。しかし、本症例の分離菌株は、すべての β -ラクタム薬に耐性であったため無効であった。本菌分離時には、すでに患者は亡くなっており、抗菌薬選択に際して、カルバペネム耐性 *B. cereus* 感染症の可能性を考慮した抗菌薬の選択が必要であったと考えられる。

B. cereus の産生する β -ラクタマーゼには、クラス A と B が知られている^{9), 10)}。クラス A β -ラクタマーゼはペニシリンを良く分解するためペニシリナーゼとも呼ばれ、ペニシリン系および第 1, 第 2 世代セファロスポリン系薬を分解するが、カルバペネム系薬は分解されず感受性を示す。クラス B β -ラクタマーゼは酵素

活性中心に亜鉛イオンをもつためメタロ- β -ラクタマーゼとも呼ばれ、カルバペネム系薬をも分解する¹¹⁾。メタロ- β -ラクタマーゼは、メルカプト酢酸等のチオール化合物に阻害されることが知られており、その検出に応用されている¹²⁾。

今回の検出菌株は、カルバペネム系薬を含むすべての β -ラクタム薬に耐性を示した。しかし、メルカプト酢酸に阻害されず、メタロ- β -ラクタマーゼの産生は否定された。*B. cereus* の産生するクラス A β -ラクタマーゼで、カルバペネム系薬まで分解するという報告は、検索し得た範囲では見られなかった。本菌株の耐性機序については、現在精査中である。

本症例の感染経路は不明であるが、患者療養環境中からカルバペネム耐性 *B. cereus* は検出されておらず、同時期に下痢症状を呈した患者も見られなかったことから、本症例は個別的な感染であったと考えられる。

B. cereus は、あらゆる食品に広範囲に分布しており、食品への汚染を防止することは極めて困難である¹³⁾。また、*Bacillus* 芽胞は熱抵抗性が高く加熱処理によっても生存できることから、免疫不全患者において下痢が見られる場合には、便培養なども実施し *B. cereus* 感染にも注意を払う必要がある。

今回我々は、白血病患者に発症した劇症型 *B. cereus* 敗血症を経験したので報告した。本症例分離菌は、メタロ- β -ラクタマーゼ非産生でありながらカルバペネム系薬耐性であった。好中球減少患者においては、感染予防に多くの抗菌薬が使用されることから、多剤耐性菌が出現しやすいことが知られており、有熱時には耐性菌を考慮に入れた培養検査と抗菌薬の選択が必要になる。また、劇症型 *B. cereus* 敗血症は、急激な臨床経過をたどり予後不良のため、免疫不全患者に対する感染防止に注意する必要がある。*B. cereus* にはすべての β -ラクタム系薬に耐性を示す菌株が存在するため、好中球減少時の発熱で胃腸症状が見られる場合には、便培養を行うと同時に β -ラクタム系薬耐性 *B. cereus* も考慮し、キノロン系薬あるいはマクロライド系薬の追加治療が必要であると考えられる。

引用文献

- 1) Carretto, E., D. Barbarini, F. Poletti, et al. 2000. *Bacillus cereus* fatal bacteremia and apparent association with nosocomial transmission in an intensive care unit. *Scand. J. Infect. Dis.* 32: 98-100.
- 2) Matsumoto, S., H. Suenaga, K. Naito, et al. 2000. Management of suspected nosocomial infection: An audit of 19 hospitalized patients with

- septicemia caused by *Bacillus* species. Jpn. J. Infect. Dis. 53: 196-202.
- 3) Drobniowski, F. A. 1993. *Bacillus cereus* and related species. Clin. Microbiol. Rev. 6: 324-338.
 - 4) Lund, B. M. 1990. Foodborne disease due to *Bacillus* and *Clostridium* species. Lancet 336: 982-986.
 - 5) 井沢義雄, 伊藤 誠. 2005. *Bacillus cereus* による偽アウトブレイクと清拭タオルの管理について. 日本臨床微生物学雑誌 15: 82-89.
 - 6) Ginsburg, A. S., L. G. Salazar, L. D. True, et al. 2003. Fatal *Bacillus cereus* sepsis following resolving neutropenic enterocolitis during the treatment of acute leukemia. Am. J. Hematol. 72: 204-208.
 - 7) Akiyama, N., K. Mitani, Y. Tanaka, et al. 1997. Fulminant septicemic syndrome of *Bacillus cereus* in a leukemic patient. Intern. Med. 36: 221-226.
 - 8) Masaoka, T. 2004. Evidence-based recommendations for antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan: Executive summary. Clin. Infect. Dis. 39: 49-52.
 - 9) 八木哲也, 一山 智. 1999. メタロ- β -ラクタマーゼ産生菌. 臨床と微生物 26: 127-131.
 - 10) Sabath, L. D., E. P. Abraham. 1966. Zinc as a cofactor for cephalosporinase from *Bacillus cereus* 569. Biochem. J. 98: 11-13.
 - 11) Nordmann, P., L. Poirel. 2002. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. Clin. Microbiol. Infect. 8: 321-331.
 - 12) Akiyama, Y., N. Shibata, K. Shibayama, et al. 2000. Convenient test for screening metallo-beta-lactamase-producing gram-negative bacteria by using thiol compounds. J. Clin. Microbiol. 38: 40-43.
 - 13) 品川邦汎. 2000. *Bacillus cereus*. 臨床と微生物 12: 284-290.

A Case of *Bacillus cereus* Sepsis in a Patient with Acute Myeloid Leukemia

Kenji Inagaki,¹⁾ Yoshihiro Inamoto,²⁾ Nobuaki Hukusima,²⁾ Yoshihito Otsuka,^{3), 4)}
 Chie Yanagisawa,⁴⁾ Hideaki Hanaki,⁴⁾ Hidenori Morikawa,¹⁾ Yohei Fujimoto,¹⁾
 Takafumi Katayama,¹⁾ Mieko Ishikawa,¹⁾ Atsuko Kito,¹⁾
 Tatsunao Sugiura,²⁾ Keitaro Tsushita,²⁾ Shingo Sonoda¹⁾

¹⁾ Laboratory of medicine, Social Insurance Chukyo Hospital

²⁾ Department of Hematology, Social Insurance Chukyo Hospital

³⁾ Laboratory of medicine, Social Insurance Central General Hospital

⁴⁾ Kitasato Research Center for Anti-infection Drugs

Bacillus cereus can cause fatal sepsis in an immunocompromised patient. A 51-years-old female with acute myeloid leukemia (M2) received remission-induction therapy. On day +7, moderate fever and diarrhea developed, and cefepime was instituted. Symptoms were improved, and blood culture was negative. However, severe abdominal pain developed on day +15, followed by high fever. Cefepime was changed to meropenem, but she became comatose with rapidly progressing liver dysfunction. She died on day +17. *Bacillus cereus* was detected from the blood culture on day +16. This isolate was resistant to all types of β -lactams, but did not produce metallo- β -lactamase.