

## ●症 例

大量咯血を生じた *Bacillus cereus* による壊死性出血性肺炎の1剖検例

加賀城美智子 安藤 守秀 白木 晶  
中島 治典 野田 純也 谷村 真依

要旨：67歳男性。小細胞肺癌に対するアムルビシン (amrubicin : AMR) 単剤療法14日目に発熱、右側胸部痛、咯血を主訴に救急外来を受診した。呼吸不全とショックバイタルを呈し、好中球減少および右肺浸潤影を認めた。咯血のため左片肺挿管下に全身管理を行うも同日死亡した。剖検で両肺の広範な壊死所見とグラム陽性桿菌の増殖を認め、血液培養から *Bacillus cereus* が検出され、同菌による壊死性出血性肺炎と診断した。*B. cereus* は重篤な感染症を引き起こすため化学療法中の好中球減少時には注意すべき起炎菌である。

キーワード：セレウス菌、咯血、発熱性好中球減少、壊死性出血性肺炎

*Bacillus cereus*, Hemoptysis, Febrile neutropenia, Necrotizing hemorrhagic pneumonia

## 緒 言

*Bacillus cereus* は芽胞形成性のグラム陽性桿菌で、自然界に広く分布する環境微生物である。化学療法中の悪性腫瘍患者においては血流感染の起炎菌として知られているが、稀に下気道感染症をきたし広域抗菌薬投与を行っても致死性的となることがある。今回我々は、化学療法中の肺癌患者で、発熱、右側胸部痛、咯血を主訴に来院し、高度の好中球減少を認め、敗血症性ショックおよび大量咯血による呼吸不全を呈し、集学的治療を行ったにもかかわらず死亡した *B. cereus* による壊死性出血性肺炎の症例を経験した。剖検所見を得ることができたので報告する。

## 症 例

患者：67歳、男性。  
主訴：発熱、右側胸部痛、咯血。  
既往歴：なし。  
家族歴：なし。  
喫煙歴：20～65歳、20本/日。  
飲酒：なし。  
職業：事務職。粉塵曝露歴なし。  
内服歴：なし。

現病歴：20XX年2月頃より咳嗽と呼吸困難が出現、3月中旬より血痰が出現し、3月27日当科受診した。胸部CTで気管分岐部～肺門部を取り巻き心臓背側まで連なる腫瘍性病変および右中等量胸水貯留を認め、また、ProGRPが高値であり、肺癌を疑った。経気管支生検および胸水穿刺、<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography computed tomography (FDG-PET/CT) 検査、頭部造影MRIを施行し、原発性小細胞肺癌 [cT4N2M1a, Stage IV (「肺癌取り扱い規約」改訂第7版)] と診断した。ECOG performance status (PS) 2と不良であり、シスプラチン (cisplatin : CDDP) の使用は困難と考え、1次治療はカルボプラチン (carboplatin : CBDCA) [AUC5, day 1] + イリノテカン (irinotecan : CPT-11) [60mg/m<sup>2</sup>, day 1, 8, 15] を選択し、4月5日より治療開始した。2コース目からはPSの改善を認めたため、CBDCAをCDDP [60mg/m<sup>2</sup>, day 1] に変更し、4コース目まで完遂した。3コース目にGrade 4の好中球減少を生じ顆粒球コロニー形成刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor : G-CSF) 製剤を使用した以外は目立った副作用は認めなかった。効果判定全身CTで完全寛解と判断し、8月より予防的全脳照射 (24Gy/12分割) を施行した。しかし、20XX+1年3月よりProGRPが再上昇傾向にあり、頭部造影MRIで両側大脳半球に多数の脳転移の出現を認め、再発と診断した。3月18日より全脳照射 (30Gy/15分割) を追加で施行した。また、2次治療として、当時は確立されたレジメンがなく、検討会で協議の結果、アムルビシン (amrubicin : AMR) 単剤療法 [40mg/m<sup>2</sup>, day 1～3] を選択し、入院のうえ、4月24日より治療開始した。入院中の経過は良好で、4月30日 (day 7) の時

連絡先：加賀城 美智子  
〒503-8502 岐阜県大垣市南類町4-86  
大垣市民病院呼吸器内科  
(E-mail: hilows1610@gmail.com)  
(Received 31 Oct 2018/Accepted 26 Feb 2019)

表1 来院時血液検査所見

血算		生化学		動脈血液ガス分析 (リザーバー付きマスク6L/min)	
WBC	450/μL	AST	15 U/L	pH	7.448
Neu	4.5 %	ALT	18 U/L	PaCO <sub>2</sub>	25.9 Torr
Lym	93.3 %	T-bil	0.5 mg/dL	PaO <sub>2</sub>	39.4 Torr
RBC	402×10 <sup>4</sup> /μL	ALP	168 U/L	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	17.9 mmol/L
Hb	11.9 g/dL	BNP	24.7 pg/mL	Lactate	39 mg/dL
Plt	15.3×10 <sup>4</sup> /μL	CPK	73 U/L		
		BUN	20.9 mg/dL		
凝固		Cre	1.07 mg/dL		
PT-INR	1.04	TP	6.4 g/dL		
APTT	22.7 秒	Alb	4.0 g/dL		
FDP	69.4 μg/mL	Na	134 mmol/L		
		K	3.7 mmol/L		
		Cl	101 mmol/L		
		Glu	221 mg/dL		
		CRP	1.01 mg/dL		

点で白血球数3,310/μL, 好中球数2,670/μLと骨髓抑制も軽度であり, 5月1日 (day 8) に退院し, 外来通院治療に移行する方針とした。5月7日 (day 14) 21時頃より悪寒, 発熱, 右側胸部痛を認め当院救急外来を受診され, 待合室で咯血を認めた。

来院時現症: 身長164cm, 体重60.4kg, 体温39.1°C, 血圧93/59mmHg, 脈拍数144/min, 呼吸数36/min, 経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) 87% (リザーバー付きマスク15L/min)。意識清明, 胸部聴診上両側でcoarse crackles聴取。心雑音なし。

来院時検査所見 (表1): 白血球450/μL, 好中球数20/μL, Hb 11.9 g/dL, 血小板数15.3×10<sup>4</sup>/μL, CRP 1.01 mg/dL, PT-INR 1.04, APTT 22.7 秒, FDP 69.4 μg/mL。

胸部単純X線写真 (図1A): 右下肺野に浸潤影を認める。

胸部CT (図1B): 右中下葉にかけて広範なすりガラス陰影を認める。

臨床経過: 診察中にも100mL程度の鮮血の咯血を複数回認め大量咯血による低酸素血症, 血圧低下を生じており, 救命のために気道確保を行う方針とした。胸部画像所見上, 右肺が出血源と考えられたため, 気管支鏡で血液を吸引しながら左片肺挿管とした。その後は, 挿管チューブ内からの出血は収まった。また, ショックに対しては, 出血性ショックの可能性を考え, 同時に細胞外液の補充, 濃厚赤血球輸血, 新鮮凍結血漿輸血を施行したが血圧が維持できず, カテコラミン (catecholamine) も併用した。さらに, 骨髓抑制が著明であり, 発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia: FN) に伴う敗血症性ショックも疑われたため, メロペネム (meropenem: MEPM) 1g/回の投与も行った。しかし血圧が維持できないまま来院から2時間半ほどで死亡確認した。原因究

明のため, ご家族の承諾の下, 剖検を施行した。

剖検所見: 肉眼的には, 両肺ともうっ血が高度で, 右肺1,095g, 左肺885gと重量を増しており, 断面では上葉・下葉の大部分は内部に凝血塊を含んでいた (図2A)。出血源の特定は困難であった。気管や近位気管支内腔に異常を認めなかった。

組織学的所見では, 両側肺が広範囲に壊死しており, 肺胸腔内には出血およびグラム陽性桿菌の増殖が観察された (図2B, C)。細菌や壊死に対する炎症性細胞浸潤はほとんどみられなかった。肺や肺門リンパ節などで異物型巨細胞の出現など組織球の集簇がみられ, 肺癌の癥痕であった可能性のある部位はあるものの, 明らかな悪性細胞の残存は認めなかった。肝臓および脾臓, 腎臓にうっ血所見を認めた。腸管には特記すべき異常を認めなかった。骨髓は低形成であった。なお, 頭蓋内病変については承諾が得られず剖検は実施できていない。

後日, 来院時に採取していた血液および喀痰培養から *B. cereus* が検出された。同菌のMEPMに対する薬剤感受性試験結果は良好であった。以上より, 小細胞肺癌化学療法に伴い骨髓の低形成をきたし, 免疫不全状態となり *B. cereus* 感染を生じた結果, びまん性の壊死性出血性肺炎および敗血症により死亡に至ったと考えられた。

## 考 察

*B. cereus* は芽胞形成性のグラム陽性桿菌で, 土壌, 埃, 汚水などの自然界に広く分布する環境微生物である<sup>1)</sup>。健常者に対しては, 腸管毒素産生株により食中毒を引き起こすことで知られている。一方で, 院内感染や日和見感染の起炎菌としても知られており, 入院患者に血管内留置カテーテルを介して血流感染を引き起こすことがあ

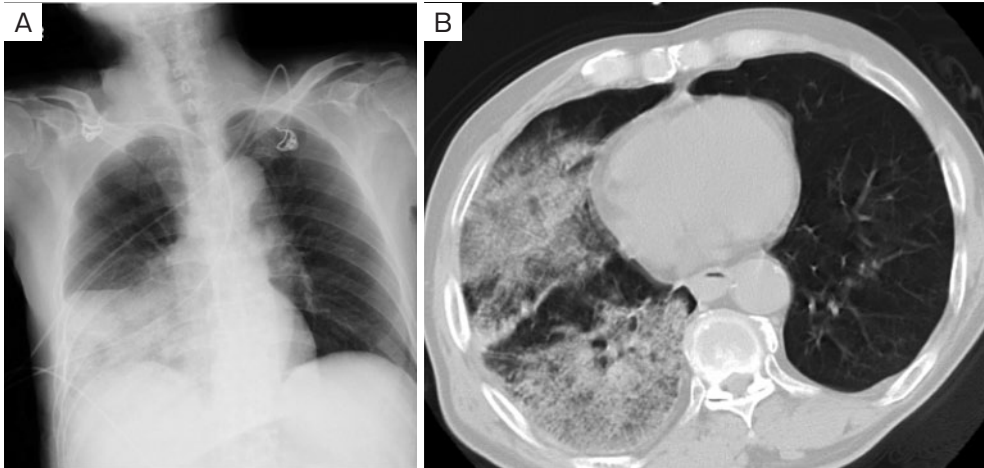


図1 来院時画像検査所見. (A) 胸部単純X線. 右下肺野に浸潤影を認める. (B) 胸部CT. 右中下葉にかけて広範なすりガラス陰影を認める.

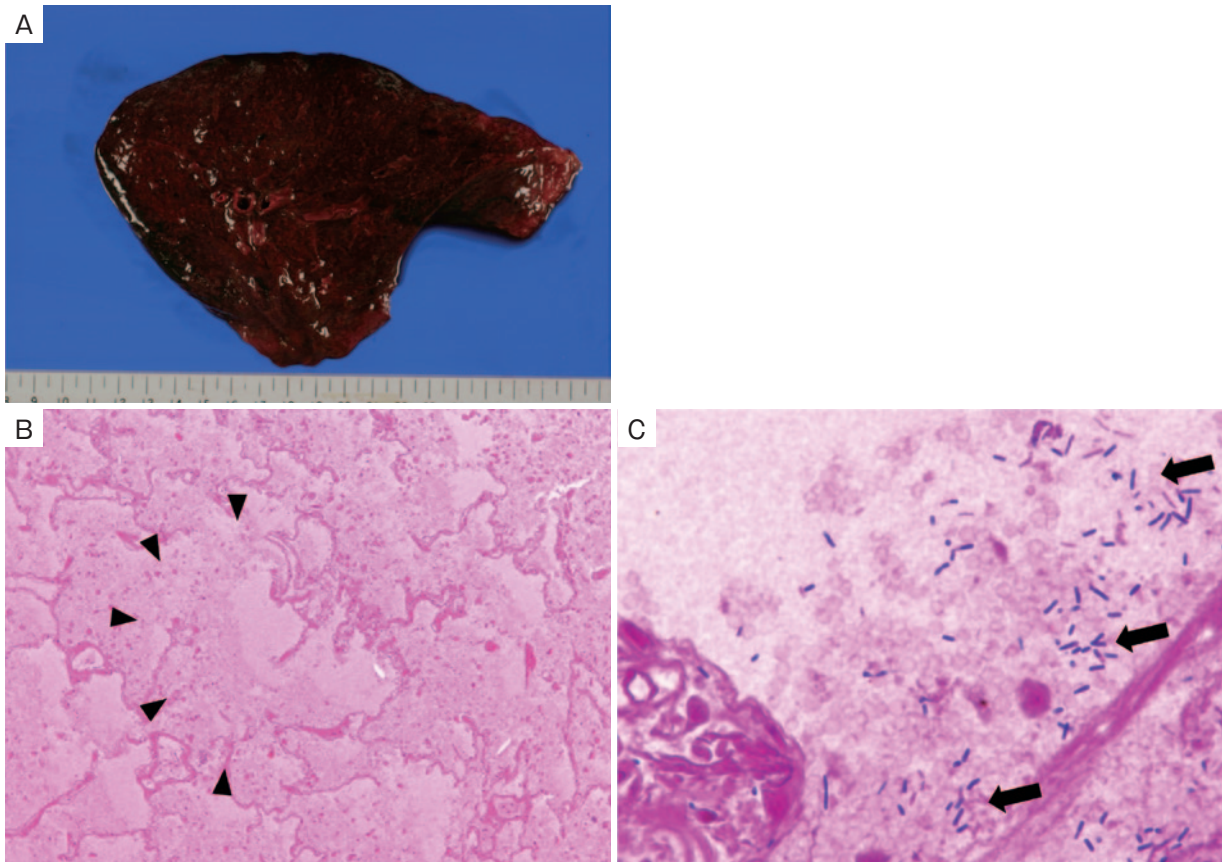


図2 剖検所見 (右下葉). (A) 肉眼所見 (剖面像). 肺実質は出血が強く凝血塊を観察する. (B) 病理組織所見. Hematoxylin-eosin (HE) 染色, 100倍. 肺胞構造が破壊されており (矢頭), 肺胞腔内には壊死様物質および赤血球を認める. (C) 同. Gram染色, 1,000倍. 肺胞腔内にグラム陽性桿菌を認める (矢印). 周囲に炎症細胞浸潤はほとんどみられない.

る. しかし, 本症例においては生ものの摂取歴はなく, 消化器症状も呈していなかった. また, 化学療法施行時は末梢血管ルートを3日間の短期間使用したのみであり, かつ, 発症から11日前に使用を終えており, 同部位から

の血流感染も否定的であった. したがって本症例では明らかな感染経路は特定できなかった. しかしながら*B. cereus*は, 稀に呼吸器感染症を引き起こすことが知られており, *B. cereus*肺炎を発症した報告例が散見される<sup>2)~5)</sup>.

呼吸器感染症を引き起こす経路としては、芽胞が口腔粘膜に接着しそこから侵入すると推測されている<sup>1)</sup>。また、血液疾患を含む悪性腫瘍の存在、免疫抑制剤使用、好中球減少、糖尿病や肝硬変の既往などの免疫不全を伴うことが多い<sup>6)</sup>。Miyataらの報告によると、過去16症例の*B. cereus*肺炎において、広域抗菌薬治療にもかかわらず10症例が死亡している<sup>5)</sup>。予後不良な原因として、*B. cereus*が産生するhemolysinなどの外毒素により、細胞膜の溶解が生じ出血性壊死が引き起こされるためと推測される。さらには、*B. cereus*による壊死性病変の特徴として炎症細胞浸潤をほとんど認めないことが報告されており<sup>7)</sup>、それが、生体反応が生じる前に外毒素により急速に組織壊死が進行することの裏づけになると考えられる。ただし、本症例の組織所見で炎症細胞浸潤をほとんど認めなかった理由としては、化学療法に伴い高度の骨髄抑制下にあったため好中球の浸潤が生じ得なかった可能性もあり得る。いずれにせよ、本症例では、初期抗菌薬により*B. cereus*のスペクトラムカバーはできていたものの、治療開始時点ですでに肺組織の破壊が広範に及んでいたと考える。

なお、G-CSF適正使用診療ガイドラインでは、FN発症率が10~20%のレジメンを使用する場合、重症化のリスクの高い症例では、G-CSFの1次予防投与が考慮される。今回使用したAMRは93%にGrade 3以上の骨髄抑制を生じ、発熱性好中球減少率は14%とされていることから、持続型G-CSF製剤の適応がある。しかし、本症例は、持続型G-CSF製剤の保険適用前の症例であり、現在であれば持続型G-CSF製剤を用いることで少なくとも高度の骨髄抑制は回避可能であったかもしれない。

本症例は大量咯血による呼吸不全と出血性ショックないしは敗血症ショックが合併した状態であったと考えられる。症状出現から数時間で救急外来を受診されているが、剖検にて広範囲な肺壊死が証明されており、きわめて進行が速く、来院時点での救命は困難であったと考え

られる。化学療法に伴う骨髄抑制の結果、*B. cereus*の肺炎、敗血症をきたすことがあることに留意し、FNの発症率が高い薬剤については、持続型G-CSF製剤の投与を行い、化学療法中への入念なフォローアップが必要であると考える。

謝辞：本症例の病理組織所見に関しご指導いただきました大垣市民病院臨床病理科 岩田洋介先生に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

## 引用文献

- 1) Bottone EJ. *Bacillus cereus*, a volatile human pathogen. Clin Microbiol Rev 2010; 23: 382-98.
- 2) Funada H, et al. *Bacillus cereus* pneumonia with empyema complicating aplastic anemia—a case report. Kansenshogaku Zasshi 1991; 65: 477-80.
- 3) Frankard J, et al. *Bacillus cereus* pneumonia in a patient with acute lymphoblastic leukemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004; 23: 725-8.
- 4) Katsuya H, et al. A patient with acute myeloid leukemia who developed fatal pneumonia caused by carbapenem-resistant *Bacillus cereus*. J Infect Chemother 2009; 15: 39-41.
- 5) Miyata J, et al. *Bacillus cereus* necrotizing pneumonia in a patient with nephrotic syndrome. Intern Med 2013; 52: 101-4.
- 6) Ikeda M, et al. Clinical characteristics and antimicrobial susceptibility of *Bacillus cereus* blood stream infections. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2015; 14: 43.
- 7) 植田勝廣, 他. *Bacillus cereus*敗血症で死亡した重症再生不良性貧血の一剖検例. 感染症誌 1998; 72: 1325-9.

Abstract

**Massive hemoptysis due to *Bacillus cereus* necrotizing hemorrhagic pneumonia**

Michiko Kagajo, Morihide Ando, Akira Shiraki,  
Harunori Nakashima, Jyunya Noda and Mai Tanimura  
Department of Respiratory Medicine, Ogaki Municipal Hospital

A 67-year-old man diagnosed with small cell lung cancer was managed with amrubicin as second-line treatment. He visited the emergency department because of fever, right-sided chest pain, and hemoptysis on the 14th day of treatment. He developed respiratory failure and shock. Laboratory studies showed severe neutropenia, and a chest X-ray image revealed right-sided lung infiltration. He received left-sided bronchial intubation and intensive care. He subsequently died on the same day. Autopsy specimens showed diffuse bilateral lung necrosis and invasion of Gram-positive rod-shaped microorganisms. *Bacillus cereus* was later isolated from the blood cultures. We concluded that the diagnosis was *B. cereus* necrotizing hemorrhagic pneumonia. *B. cereus* can cause fatal infections. Therefore, infection due to *B. cereus* should be considered in cases of chemotherapy-related febrile neutropenia.