

臨床病理検討会報告

長期間にわたる腸炎を繰り返した患者に
Bacillus cereus 菌血症を併発した一例

臨床担当：秋庭はづき (研修医)・畑中 一映 (消化器内科)
病理担当：下山 則彦 (病理診断科)

An autopsy case of bacillus cereus bacteremia in a patient
who had recurrent enteritis

Hazuki AKIBA, Kazuteru HATANAKA, Norihiko SHIMOYAMA

Key Words : Bacillus cereus - Enteritis - Vasculitis

要 旨

症例は80歳代女性。長期間にわたり消化管潰瘍をきたし増悪と寛解を繰り返していた。腹痛を認め当院入院となり、敗血症からの心不全により死に至った一例である。入院後、腸炎の所見を認め、抗生剤投与を開始したが改善せず、血液培養にて Bacillus cereus 菌が検出された。抗生剤を変更したが心不全を発症し死亡、直接的死因は Bacillus cereus 菌による敗血症から心不全に至ったことであった。剖検結果では多臓器に血管炎を認めており、全身性に血管炎症候群を発症していた可能性が示唆された。

I. はじめに

Bacillus cereus 菌は Bacillus 属のグラム陽性球菌で土壌などを中心に自然環境に広く分布し野菜や穀物などの農産物を汚染している。生じうる代表的感染症としては、菌血症、眼内炎、感染性心内膜炎、髄膜炎、感染性腸炎などが挙げられる。長期間にわたり腸炎を繰り返し、今回 Bacillus cereus 菌感染症を契機に心不全を発症し死亡の転帰となったが、病理解剖では最終的に全身で血管炎の所見を認めた症例を経験した。若干の文献的考察を加えて考察する。

II. 症 例

80歳代 女性

【主 訴】腹痛，下痢

【現病歴】X年8月23日，昼食後に腹痛と複数回の水様下痢を認めた。8月24日の朝に鎮痛薬と止痢薬を内服したが，症状が改善しないため救急外来を受診した。

【既往歴】帝王切開 (29歳)，子宮筋腫 (49歳)，
高血圧 (60歳)

【家族歴】弟が好酸球性胃腸炎 (フェキソフェナジン塩

酸塩内服にて治療中)，甥が Crohn 病にて若年で死亡
【入院時現症】JCS 0，BT 36.3℃，SpO₂ 96% (room air)，RR 20/min，HR 59/min，BP 126/68mmHg，腸蠕動音やや亢進，心窩部と下腹部全体に圧痛あり，反跳痛・筋性防御なし

【最終入院時までの病歴】X-13年8月，発熱・炎症反応高値で当院リウマチ科入院中，腹部精査目的に消化器内科初診。下部消化管内視鏡検査 (以下CS) を施行し，回腸末端の潰瘍を認めた (図1a)。アスピリン内服による薬剤性腸炎を疑い，同薬中止したところ症状は改善し，消化器内科にて経過観察としリウマチ科は終診とした。

X-13年10月，水様便頻回かつ下腹部痛を認め入院。CSで採取した回腸末端潰瘍の生検では病理組織学的に陰窩膿瘍を認め，感染性腸炎・潰瘍性大腸炎・ベーチェット病のいずれも否定できない所見であったため，メサラジン1500mgの内服を開始した (図1b)。その後，クロストリジウム・ディフィシル毒素陽性を認めたためメサラジンの内服を中止し，バンコマイシンにて治療を行った。

同年11月，フォローアップ目的に施行した小腸内視鏡で，潰瘍病変は癒痕化。以後，約2年は整腸剤にて症状は落ち着いて経過した。

X-11年6月，CSで回腸末端の潰瘍性病変の増悪を認めた (図1c)。再度炎症性腸疾患を強く疑い，8月からメサラジン1500mgの内服開始。9月のCSでも潰

(連絡先) 〒041-8680 函館市港町1-10-1

市立函館病院 研修担当 酒井 好幸

受付日：2020年12月10日 受理日：2021年2月15日

瘍病変認めたが (図1d), それ以後は症状安定し, 約9年間メサラジン内服通院にて経過観察を続けた。

X-2年11月, 腹痛認め来院. 上部消化管内視鏡検査 (以下GIS) で胃前庭部に多発びらんを認めた (図2). 胃薬をエソメプラゾールマグネシウム水和物 (ネキシウム®) からボノプラザンフマル酸塩 (タケキャブ®) に変更し, 内視鏡再検査で改善を認めた。

X-2年12月, 再び上腹部痛を認め, GISで胃前庭部に多発びらんを再度認めた. 病理生検・結核菌感染粘膜培養も行ったが特異的所見はなかった. ミソプロストール (サイトテック®) の内服を開始した. 同時期のCSでは下行結腸に軽度発赤を認めるのみであった。

X-1年1月, 入院継続中に施行したGISでびらんの改善・癒痕化認めた. 同時期より, 不明熱・炎症反応高値を繰り返して認めため, リウマチ・膠原病疾患も念頭に, リウマチ専門病院を紹介. 関節リウマチの診断となり, 同年3月よりプレドニゾロン5mgから内服を開始した。

X年2月, GISでは前庭部発赤性胃炎の所見を認めたが, CSでは特記すべき所見はなかった. 腹痛の継続を認めため, 小腸病変検査目的に他院を紹介し, カプセル内視鏡検査を施行した. 回腸から回盲部にかけて多発潰瘍を認めたが, 同院の検査でも原因特定に至らなかった. メサラジン1500mgから3000mg/日に増量し経過観察を続けた。

X年8月: 腹痛にて入院 (最終入院).

入院時検査所見:

<血液検査> (表1)

WBC 10700/ μ LとCRP 1.78mg/dLと, 炎症反応の軽度上昇を認めた. また, 低Na血症と軽度の貧血を認めた.

<腹部単純CT> (X年8月24日)

腸管に病的肥厚や拡張なし. 腸間膜リンパ節の軽度腫大はあるが, 病的腫大はなし.

表1 入院時血液検査所見

[生化学]		[血算]			
T-Bil	0.6 mg/dL	Na	123 mEq/L	WBC	10700/ μ L
TP	6.8 g/dL	K	4.9 mEq/L	RBC	333 $\times 10^4$ / μ L
Alb	3.4 g/dL	BUN	13.3 mg/dL	Hb	9.9 g/dL
ALP	294 U/L	Cr	1.01 mg/dL	Ht	28.1 %
AST	15 U/L	eGFR	39.9 ml/min/1.73m ²	Plt	2.67 $\times 10^4$ / μ L
ALT	8 U/L	Ca	8.8 mg/dL		
LDH	158 U/L	CK	56 U/L		
AMY	50 U/L	CRP	1.78 mg/dL		
γ GTP	10 U/L				

Ⅲ. 最終入院後の経過

第3病日, 下痢の症状を認めていたためクロストリジウム・ディフィシル検査を施行したが陰性であった. 第5病日に施行した腹部エコーでは回盲部リンパ節の軽度腫大10個以上, 回腸末端の壁肥厚, 小腸拡張像に加え, 下行結腸からS状結腸の壁肥厚を認めた. 第6病日に抗生剤セフトリアキソンの投与を開始. 第11病日に38.5°Cの発熱を認め血液培養を提出したところ, 第12病日に1キットからBacillus cereus菌が検出されたため, 抗菌薬をレボフロキサシンに変更した. 第17病日になっても解熱せず, 抗生剤をイミペネム・シラスタチン (チエクール®) に変更した. 第19病日には内服が困難となり中心静脈路を確保, 胸水を認めため利尿薬の点滴を開始した. 第20病日には循環器内科に依頼し, 胸水600mlの排液を施行した. 第21病日には酸素化が著しく低下し, 第22病日の20時40分頃から脈が不整となり21時45分に永眠した. ご家族の同意を得られ, 剖検を施行した。

Ⅳ. 剖検所見

身長157cm, 体重56.2kg. 黄疸・浮腫なし. 心臓は420g, 心肥大・左室拡張が認められた (図3). 左肺365g, 下葉無気肺があった. 右肺945g, うっ血と水腫があった (図4). 組織学的には左右共に肺水腫, 胞隔炎, 肺硝子膜症が認められた (図5). 小血管壁に肥厚を認める. 肝臓1165gで著変なし. 脾臓105g, 肉眼的に著変ないが, 組織学的には脾内血管炎が認められた (図6). 回腸は, 肉眼的にはsegmentalな循環障害を伴う回腸虚血性腸炎として矛盾しない所見であったが, 組織学的には粘膜融解が著明で炎症の解析は不可能であった. 腸間膜リンパ節腫脹著明. 萎縮性のリンパ濾胞が認められるにもかかわらず, リンパ節の腫大が認められることから, 免疫不全状態とも考えられる所見であった (図7).

肺の所見から呼吸不全が死因と思われた.

【病理解剖学的最終診断】

1. 左右肺水腫+左右胞隔炎+肺硝子膜症
2. 左右胸水
3. 心肥大, 左室拡張+右室血栓症
4. 胃粘膜多発性びらん+回腸虚血性腸炎
5. 腸間膜リンパ節腫脹
6. 脾内血管炎

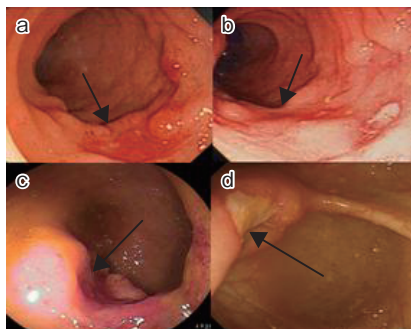


図1 小腸内視鏡像

a: X-13年8月回腸末端の潰瘍. b: X-13年10月の回腸末端の潰瘍. c: メサラジン内服休薬後に再増悪したX-11年6月の回腸末端の潰瘍. d: メサラジンの内服再開後X-11年9月の潰瘍.



図2 胃内視鏡像 X-2年11月
胃前庭部に多発のびらんを認めた.



図3 左室拡張を認める心臓
心肥大を認めた.

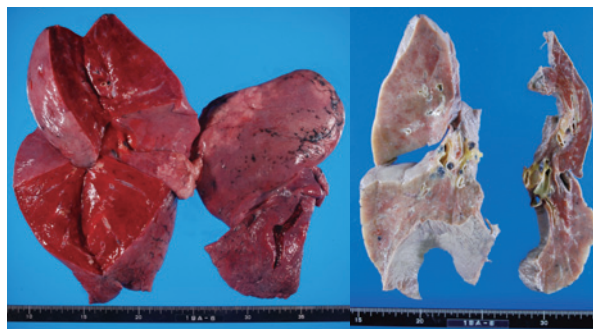


図4 腫大した右肺と虚脱した左肺

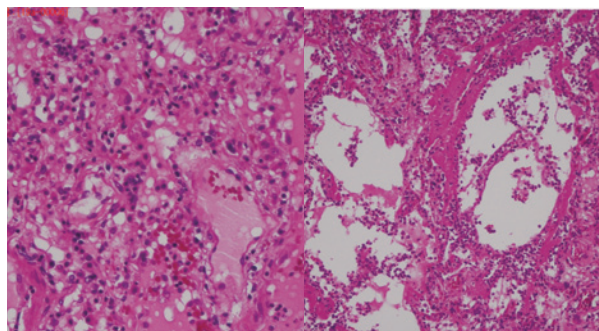


図5 肺の組織像

左側には右上葉肺水腫+胞隔炎, 右側には肺硝子膜を認める. (HE 染色 左: 対物20倍 右: 対物10倍)

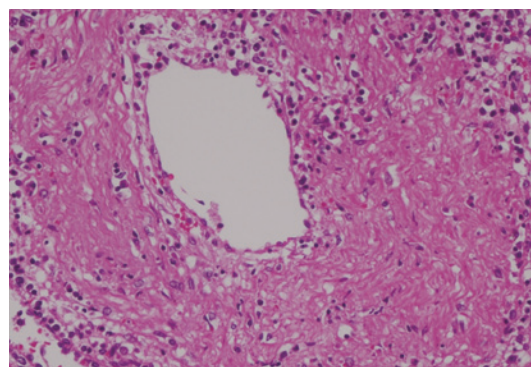


図6 脾臓の組織像
脾動脈炎を認めた. (HE 染色対物20倍)

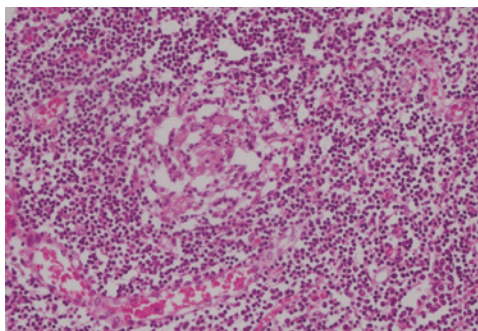


図7 腸管膜リンパ節組織像

腫大した腸間膜リンパ節には, リンパ濾胞の胚中心が萎縮していた. (HE 染色対物20倍)

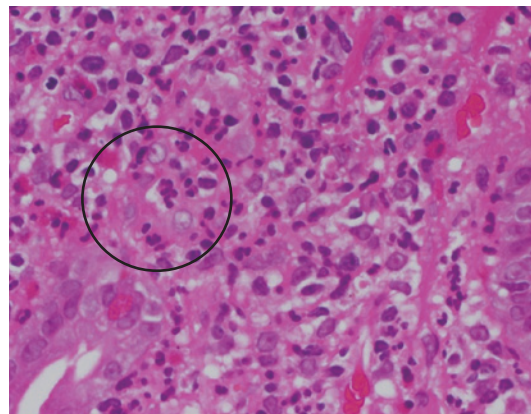


図8 X-13年の腸管粘膜生検

当初陰窩膿瘍と診断されたが, 再検討にて血管炎と考えられた. (HE 染色対物40倍)

V. 考 察

本症例は、10年以上の長期間にわたり消化管潰瘍をきたし、潰瘍性大腸炎に準じて治療をしたものの増悪と寛解を繰り返し、敗血症を発症後に心不全により死に至った一例である。剖検の結果、腸管の病態は虚血性腸炎で矛盾しないとのことであったが、多臓器に血管炎を認め、全身性に血管炎症候群を発症していた可能性を指摘された。

血管炎とは血管壁に炎症が起こり血管壁の構造が障害された結果、出血もしくは組織虚血をきたし、種々の症状を引き起こす症候群である。血管炎の分類は、主に関与する血管のサイズに基づいている。大血管炎には、高動脈炎や巨細胞性動脈炎が挙げられる。また、特発性孤立性大動脈炎など特定の名前が付いていない大血管性血管炎や、コーガン症候群や再発性多発性軟骨炎といった他の形態の血管炎も存在する。中血管炎には、結節性多発性動脈炎や川崎病、小血管炎には ANCA 関連性血管炎や顕微鏡的多発性汎血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性血管炎性肉芽腫症、免疫複雑性小血管性血管炎、抗糸球体基底膜疾患、クリオグロブリン血症性血管炎、IgA 血管炎、低補体性蕁麻疹性血管炎（抗 C1q 血管炎）などがある。多彩な血管での血管炎としては、ベーチェット病やコーガン病、単臓器血管炎、原発性中枢神経系血管炎など、その他全身性疾患に関連する血管炎や推定病因に関連する血管炎がある。多臓器及び多血管に血管炎を認める場合、1つのアルゴリズムで分類することは極めて困難である¹⁾。

血管炎の診断基準は、大血管と中小血管でも異なるが、血管炎と診断するための主要症状として、発熱、倦怠感、皮疹、関節痛、体重減少、末梢神経障害を示唆する感覚低下、運動麻痺、異常感覚などがある。また、多くの血管炎の随伴症状の一つに消化管症状がある。今回の症例において、生前に血管炎の診断に至らなかった原因としては大きく3つあると考えられる。

1つ目は、血液検査における血管炎を示す抗体が陰性であったことである。X-1年3月にMPO-ANCA抗体とPR3-ANCA抗体の検査を施行したが、いずれも陰性であった。後に関節リウマチと診断されたものの、抗CCP抗体も陰性であった。ANCA抗体の感度・特異度は高く、診断や活動性の指標に有用とされているが、感染症や炎症性腸疾患、悪性腫瘍などにより陰転化する場合がある。

2つ目は、血管炎で特徴的な発熱や皮膚症状、関節症状等がなかったことである。血管炎と診断する上で、消化器症状以外の症状がないことは全身性の血管炎における診断基準を満たさない¹⁾。一方で、血管炎に特異的な

抗体が陰性であっても、臨床症状から血管炎として治療が開始される場合もある²⁾。

3つ目に、最も重要であったのが病理生検結果である。血管炎に伴う消化器病変の消化管内視鏡所見は、びらん、点状出血、結節性変化、浮腫、粘膜下出血、潰瘍、穿孔などが挙げられる^{2) 3)}。これらの所見はいずれも非特異的所見であり、血管炎以外に薬剤やピロリ菌感染、その他感染性腸炎や炎症性腸疾患でも認めうる所見である。そのため、内視鏡検査での血管炎の診断率は低い。死亡後の病理解剖で初めて全身性に血管炎の病理所見を認めたものの、生前の生検結果では血管炎は指摘されておらず、非特異的な炎症性変化を認めるのみであった。しかし、当初陰窩膿瘍と診断されたものの中には再検討すると血管炎と思われるものが存在した(図8)。内視鏡的生検は、血管炎の診断において有用となり得るが、感度が高いものではない³⁾。

今回の症例において、以上3つの点から生前には血管炎と診断するのは困難であったと考えられた。

Bacillus cereus 菌とは、土壌などを中心に自然環境に広く分布し、野菜や穀物などの農産物を汚染している細菌である。人体にとっては食中毒をきたしうる細菌であり、セレウス菌中毒の症状では嘔吐型と下痢型の2つがある⁴⁾。代表的な感染症としては、外傷後の感染や眼内炎があるが、その他にも感染性心内膜炎、髄膜炎（多くは術後・シャント関連）、感染性腸炎などが挙げられる⁵⁾。生体弁留置後に *Bacillus cereus* 菌感染からの感染性心内膜炎を発症し、脳血管炎などの関連性を考察した症例などは報告されているが⁶⁾、*Bacillus cereus* 菌血症と全身性血管炎の直接な関連を示す論文は見つけられなかった。

今回の症例では、*Bacillus cereus* 菌血症から敗血症に至り、死因の一つとなったと考えられた。菌血症があったと考えられた理由は2つある。1つ目は臨床所見が菌血症および敗血症になっていたこと、2つ目は血液培養が陽性になるまでの時間が1日と短かったことが挙げられる。コンタミネーションでは菌量が少量であるため陽性になるまでに時間がかかり、一方で陽性になるまでの時間が短ければそれだけコンタミネーションでない可能性が高いとする考え方である⁷⁾。これは絶対の指標ではないが、臨床所見が伴っている場合使用される指標である。一方で、血液培養での陽性が1セットのみであったことは菌血症であったとする考えに疑問を残す部分である。今回の症例においては、腹痛や下痢などの腹部症状と発熱という臨床所見が伴っており *Bacillus cereus* 菌1セット陽性は有用な所見と考え、抗菌薬を選択した。感染経路については、血管炎により慢性的に脆弱化した腸管粘膜から感染し、菌血症に至ったと考えられた。

VI. まとめ

本症例は、長期間にわたり消化管潰瘍をきたし増悪と寛解を繰り返して、敗血症からの心不全により死に至った一例である。剖検結果では多臓器に血管炎を認めており、全身性に血管炎症候群を発症していた可能性が示唆された。血管炎症候群の診断は、複数の臨床所見から総合的に診断する症候群であるため、今回の症例では所見に乏しく診断に至るのは困難であった。原疾患の特定には至らなかったが、臨床では発見されなかった血管炎の病態を病理解剖を行ったことで発見できたことは、病態を知る上で剖検の意義があった症例であると考えらる。

【文 献】

- 1) 血管炎症候群の診療ガイドライン 2017年版 日本循環器学会他編.
- 2) Yukinobu Ito, Makoto Yoshida, Tatsuo Sugiyama, et al ; Multiple ulcerations and perforation in the small intestine after steroid treatment in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis : a case report and literature review *Cardiovasc Pathol.* 2019 18 : 47 : 107193.
- 3) Eun Jeong, Gong, Do Hoon kim, Joo Hyun Chun, et al ; Endoscopic Findings of Upper Gastrointestinal Involvement in Primary Vasculitis Gut Liver 2016 ; 10(4) : 542-548.
- 4) Jean L Schoeni, Amy C Lee Wong ; *Bacillus cereus* Food Poisoning and Its Toxins *J Food Prot.* 2005 ; 68(3) : 636-48.
- 5) Edward J. Bottone ; *Bacillus cereus*, a Volatile Human Pathogen *Clin Microbiol Rev.* 2010 ; 23(2) : 382-398.
- 6) Jemimah Nallarajah, M. I. Mujahieth ; *Bacillus cereus* Subacute Native Valve Infective Endocarditis and Its Multiple Complications *Case Rep Cardiol.* 2020 ; 2020 : 8826956.
- 7) Hall KK et al ; Update review of blood culture contamination. *J Clin Microbiol Rev.* 2006 ; 19 : 788-802.