

当院における *Bacillus subtilis* 菌血症の症例報告 および自験例 10 例の臨床的検討

¹⁾ 国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院国際感染症センター, ²⁾ 同 細菌検査室

橋本 武博¹⁾ 早川佳代子¹⁾ 目崎 和久²⁾ 忽那 賢志¹⁾
竹下 望¹⁾ 山元 佳¹⁾ 片浪 雄一¹⁾ 大曲 貴夫¹⁾

(平成 28 年 7 月 1 日受付)

(平成 28 年 12 月 5 日受理)

Key words: *Bacillus subtilis*, bacteremia

序 文

Bacillus subtilis はグラム陽性の両端鈍円の桿状菌であり, 菌体中央付近に楕円形の芽胞を有し, 莢膜はない. クレーター状の特徴のあるコロニーを呈する. 一般に病原性は低く¹⁾, 臨床検体から検出された場合コンタミネーションのことが多いとされている²⁾. 今回我々は, 発熱を主訴に受診した 59 歳男性の *B. subtilis* 菌血症の 1 例を経験した. *B. subtilis* 菌血症の臨床像については国内外での知見が限られている. このため過去 5 年間の自験例の検討及び文献的考察を行った.

症 例

症例: 59 歳, 男性.

主訴: 発熱.

既往歴: 高血圧.

内服歴: カンデサルタンシレキセチル 4mg/day.

生活歴: 喫煙: なし, アルコール: ビール 350mL/day, アレルギー: なし.

現病歴: 20XX 年 5 月 6 日から 6 月 4 日まで国際協力事業の仕事のためスリランカのキリノッチへ渡航していた. 7 月 11 日の夜に悪寒戦慄を伴う 39℃ の発熱が出現した. 7 月 13 日の朝に再度悪寒戦慄を来とし, 近医を受診した. 白血球 2,100/μL, CRP 5.9mg/dL と炎症反応の上昇を伴っていたため, セフカペンピボキシル 100mg/回, 1 日 3 回, アセトアミノフェン 1 回 400mg の屯用を処方された. しかし, 発熱が持続するため 7 月 14 日に当院を受診した. 渡航の際にワクチンは接種していなかった. 生野菜の摂取歴はあったが, スリランカでは蚊には刺されておらず, 動物・

淡水曝露は明らかでなかった. 診察及び胸部レントゲン検査, 尿検査では発熱の原因となる感染巣は特定されず, 身体所見では皮疹や皮下および結膜下の出血斑, 心雑音は認めなかった. 帰国後 1 カ月以上経過しており Dengue 熱や Chikungunya 熱は否定的と考えられ, 外来初診時の検査所見では, マラリア塗抹検査は陰性であった. 腸チフス・パラチフスなどの輸入感染症の鑑別のため, 血液培養 2 セットの採取を行いセフカペンピボキシルは中止とした. 7 月 15 日に血液培養好気ボトル 2 セットでグラム陽性桿菌 (Gram positive rod: GPR) が検出され, 発熱の持続, 倦怠感の悪化のため入院となった. 初診時の血液検査では白血球 7,010/μL (好中球 83%), CRP 13.7mg/dL と炎症反応の上昇, 肝胆道系酵素の軽度上昇 (AST 62IU/L, ALT 85IU/L, ALP 533IU/L, γGTP 529IU/L) を来していた.

入院後経過: Fig. 1 に血液培養から検出された GPR のグラム染色所見を示す. 入院後, バンコマイシンを開始するとともに血液培養 3 セットの再検を行った. 入院 2 日目には解熱し, 入院 3 日目に入院前後に採取した血液培養 5 セットすべてで (5 セットのうち 1 セットは好気・嫌気ボトルともに陽性, 4 セットは好気ボトルのみ陽性), 細菌同定検査キット API 50 CH (シスメックス・ビオメリュー) にて *B. subtilis* と判明した. 追加問診では現地滞在中及び帰国後も, 納豆は食べておらず整腸剤も内服していなかった. 入院 6 日目に血液培養陰性化を確認し, 入院 8 日目に薬剤感受性結果より抗菌薬をバンコマイシンからレボフロキサシン 500mg/day へと変更した. 入院中, 経胸壁心エコー, 胸腹部造影 CT, 上部・下部内視鏡検査を施行するも *B. subtilis* の侵入門戸は明らかにならなかつ

別刷請求先: (〒162-8655) 東京都新宿区戸山 1-21-1
国立研究開発法人国立国際医療研究センター病
院国際感染症センター 橋本 武博

た。経過良好のため退院となり、抗菌薬は計14日間投与した。その後約1年間、*B. subtilis* 菌血症の再燃・再発は認められていない。

自験例の検討：2010年から2014年までに血液培養から*B. subtilis*が検出された80例について臨床的に検討した。このうち、2セット以上から*B. subtilis*が検出された真の菌血症は本症例報告例も含め10例(12.5%)であり、いずれも発熱や炎症反応の上昇を伴っていた。また先行する*B. subtilis*による腸炎などの症状はなく、多くの症例では消化管穿孔やイレウスが生じたのちに、障害された腸管粘膜からの*B. subtilis*の血行路への侵入が起こったものと考えられた。Table 1に10例の概要を示す。*B. subtilis*以外の細菌が血液培養から検出された症例はcase 1の消化管穿孔、case 3の腸閉塞、case 9の憩室炎の3例であり、検出菌はcase 1では*Bacteroides* species、case 3では*Micrococ-*

cus species、case 9では*Clostridium perfringens*であった。中心静脈カテーテル使用例はなかった。*B. subtilis*菌血症発症時に末梢静脈カテーテルが入っていた例は2例であった。免疫不全に関する危険因子に関しては、2例(case 2のHIV症例のCD4数は112/ μ L、case 9の大動脈炎に対してプレドニゾン5mg/日およびタクロリムス0.5mg/日使用)で認めた。消化管穿孔や腹膜炎、イレウス、憩室炎など消化管が侵入門戸と考えられた症例が7例/10例(70%)であった。case 1, 5, 6では消化管穿孔後に菌血症を来たし、case 3, 4ではイレウス後に菌血症を来たした。このように、自験例の検討において菌血症の原因として消化管穿孔やイレウス後の二次的な発症が多いことが判明した。また、侵入門戸が不明な症例は3例/10例(30%)であった。

抗菌薬の感受性は、不明であった1例を除き、9例とも良好であった(Table 2)。血液培養のフォローが行われた7例において抗菌薬投与開始数日以内(中央値：4日、範囲：2~5日)に血液培養の陰性化を認めた。院内死亡が認められたものは1例/10例であり、*B. subtilis*菌血症の死亡への関与は否定的であった。

考 察

*B. subtilis*菌血症の潜伏期間について文献の検索を行ったが、潜伏期について記載されたデータは既存のものがなく、不明であった。また詳細な精査にても感染経路は不明であり、最終的に本症例とスリランカ渡航歴には関連がないものと考えた。

*B. subtilis*は土壌、食物、院内環境に存在し³⁾、また、一時的に皮膚や消化管にも存在する⁴⁾。頭部外傷や髄液穿刺後の髄膜炎、中耳炎、乳様突起炎、創部感染、菌血症、肺炎、感染性心内膜炎、シャント感染、食中

Fig. 1 Gram stain of Gram positive rod (*Bacillus subtilis*) isolated from blood culture

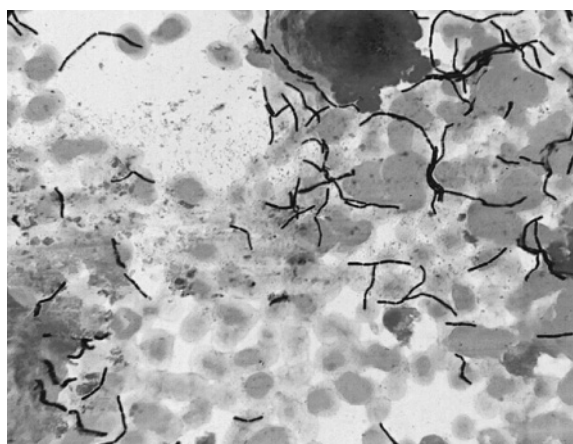


Table 1 Cases with bacteremia due to *Bacillus subtilis*, Jan/2010-December/2014

Case	Age	Sex	Reason for admission	Probable portal of entry	Underlying disease	Antimicrobial treatment	Device	Outcome
1	72	male	Cecal perforation	Gastrointestinal tract	Hypertension	Meropenem	×	improved
2	41	male	Lung abscess	Unknown	HIV infection	Sulbactam/Ampicillin	×	improved
3	96	female	Ileus	Gastrointestinal tract	Postoperative appendicitis	Sulbactam/Ampicillin	×	improved
4	58	male	Ileus	Gastrointestinal tract	Hypertension	Doripenem	○ ^a	improved
5	88	female	Colon perforation	Gastrointestinal tract	Hypertension	Sulbactam/Ampicillin	×	improved
6	77	female	Colon perforation	Gastrointestinal tract	Lung carcinoma	Meropenem	×	improved
7	82	female	Generalized peritonitis	Gastrointestinal tract or Intraabdominal cavity	Hypertension	Meropenem	×	improved
8	91	female	Heart failure	Unknown	Angina pectoris	Vancomycin	×	died
9	85	male	Diverticulitis	Gastrointestinal tract	Aortitis syndrome	Tazobactam/Piperacillin	○ ^a	improved
10	59	male	Prolonged fever	Unknown	Hypertension	Vancomycin → Levofloxacin	×	improved

a. Peripheral venous line

Table 2 MIC ($\mu\text{g/mL}$) and susceptibility interpretation of *Bacillus subtilis*^a

Case	Ampicillin		Cefazolin		Imipenem		Gentamycin		Erythromycin		Clindamycin		Vancomycin		Levofloxacin	
1	≤ 0.12	S	≤ 0.5	S	≤ 0.25	S	≤ 0.25	S	0.25	S	0.12	S	≤ 0.5	S	≤ 0.25	S
2	≤ 0.12	S	≤ 0.5	S	≤ 0.25	S	≤ 0.25	S	≤ 0.12	S	0.5	S	≤ 0.5	S	≤ 0.25	S
3	≤ 0.12	S	≤ 0.5	S	≤ 0.25	S	≤ 0.25	S	≤ 0.12	S	1	S	≤ 0.5	S	≤ 0.25	S
4	≤ 0.12	S	≤ 0.5	S	≤ 0.25	S	≤ 0.25	S	≤ 0.12	S	1	I	≤ 0.5	S	≤ 0.25	S
5	≤ 0.12	S	≤ 0.5	S	≤ 0.25	S	≤ 0.25	S	≤ 0.12	S	1	I	≤ 0.5	S	≤ 0.25	S
6	≤ 0.12	S	≤ 0.5	S	≤ 0.25	S	≤ 0.25	S	≤ 0.12	S	0.5	S	≤ 0.5	S	≤ 0.25	S
7	≤ 0.12	S	≤ 0.5	S	≤ 0.25	S	≤ 0.25	S	≤ 0.12	S	0.5	S	≤ 0.5	S	≤ 0.25	S
8	≤ 0.12	S	≤ 0.5	S	≤ 0.25	S	≤ 0.25	S	≤ 0.12	S	0.5	S	≤ 0.5	S	≤ 0.25	S
9	0.25	S	≤ 0.5	S	≤ 0.25	S	≤ 0.25	S	≤ 0.12	S	0.12	S	≤ 0.5	S	≤ 0.25	S

a. Bacteria were identified to the species level, and susceptibilities to predefined antimicrobials were determined by using an automated broth microdilution system (MicroScan WalkAway; Siemens AG, Germany) and in accordance with Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) criteria (M45)

毒の報告がある⁵⁾。整腸剤の投与が感染と関与しているとも言われている⁶⁾。しかし、*B. subtilis* 菌血症の侵入門戸等に関する臨床的検討に関する英文・和文での報告は我々の検索する限り、認められなかった。*Bacillus* 属は血液培養から検出された場合、コンタミネーションのことが多く、真の菌血症の割合は6.4%と報告されている²⁾。しかし、*Bacillus* 属に関するデータはあるものの、*B. subtilis* に限った真の菌血症の頻度に関する文献は認められなかった。本検討では、真の菌血症の割合は12.5%とより高かった。したがって、本研究の結果、従来考えられていたよりも *B. subtilis* 菌血症では真の菌血症が多いものと考えられた。

Bacillus 属に対する抗菌薬治療に関してはバンコマイシン、クリンダマイシンが教科書的には記載されているものの⁷⁾、*B. cereus*、*B. subtilis*、その他の *Bacillus* 属を含む包括的な記載である。*B. subtilis* に関しては報告数が極めて少ないこともあり、特定の抗菌薬の推奨は明確にされていない。*B. subtilis* はクリンダマイシン、エリスロマイシン、ゲンタマイシン、テトラサイクリン、バンコマイシン、シプロフロキサシンに対して感受性は良好とされている^{3,8)}。しかし11例中3例でエリスロマイシンに耐性、11例中1例でバンコマイシンに耐性であったという報告⁹⁾、*B. cereus* 以外の多くはクリンダマイシンに耐性であるという報告もある²⁾。ペニシリン系に対しては報告により異なる。ペニシリン系への感受性は不良（例：アンピシリン感受性 [16.2%]）とする報告もある一方で³⁾、ペニシリン系の感受性は良好であるという報告もある^{9,10)}。本検討ではペニシリン系を含む抗菌薬の感受性は良好であった（Table 2）。本検討において、臨床的改善を認めた9例のうち、8例はベータラクタム剤にて加療されていた（Table 1）。またレボフロキサシンにより *B. subtilis* の菌体の伸長化、球形化、溶菌像が見られ細胞壁の切断も認められたという報告があり¹¹⁾、キノロ

ン系に対する感受性を検討した報告も多い^{3,8,12)}。このため、本症例ではレボフロキサシンに対して感受性があつたことから後療法として用いた。*B. subtilis* は芽胞形成能を有するが、芽胞形成を行う場合でも抗菌薬の感受性は良好であることが示されており¹³⁾、本検討での Table 2 に示した通り、薬剤感受性に基づいて選択されたベータラクタム薬やグリコペプチド薬にての治療の可能性が示された。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- Oggioni MR, Pozzi G, Valensin PE, Galieni P, Bigazzi C : Recurrent Septicemia in an immunocompromised Patient Due to Probiotic Strains of *Bacillus subtilis*. *Journal of Clinical Microbiology* 1998 ; 36 (1) : 325—6.
- Weber DJ, Saviteer SM, Rutala WA, Thomann CA : Clinical significance of *Bacillus* species isolated from blood cultures. *South Med J* 1989 ; 82 : 705—9.
- Yassin NA, Ahmad AM : Incidence and Resistotyping Profiles of *Bacillus subtilis* Isolated from Azadi Teaching Hospital in Duhok City, Iraq. *Master Sociomed* 2012 ; 24 (3) : 194—7.
- Garcia-Arribas ML, de la Rosa MC, Mosso MA : Characterization of the strains of *Bacillus* isolated from orally administered solid drugs. *Pharm Acta Helv* 1986 ; 61 : 303—7.
- Mandell, Douglis, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (8th).
- Richard V, Van der Auwera P, Snoeck R, Daneau D, Meunier F : Nosocomial bacteremia caused by *Bacillus* species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988 ; 7 : 783—5.
- David NG, Henry FC, George ME, Michael SS : The SANFORD GUIDE to antimicrobial therapy 2014 (44th edition).
- Adimpong DB, Sorensen KI, Thorsen L, Stuer-Lauridsen B, Abdelgadir WS, Nielsen DS, et

- al.* : Antimicrobial susceptibility of *Bacillus* strains isolated from primary starters for African traditional bread production and characterization of the bacitracin operon and bacitracin biosynthesis. *Appl Environ Microbiol* 2012 ; 78 (22) : 7903—14.
- 9) Balakrishnan S, John KR, George MR : Antibiotic susceptibility of *Bacillus* spp. Isolated from shrimp (*Penaeus monodon*) culture ponds. *Indian Journal of Marine Sciences* 2003 ; 32 (1) : 81—4.
- 10) Green DH, Wakeley PR, Page A, Barnes A, Bacigalupi L, Ricca E, *et al.* : Characterisation of two *Bacillus* probiotics. *Appl Environ Microbiol* 1999 ; 65 : 4288—91.
- 11) 田中真由美, 大槻雅子, 西野武志 : Levofloxacin による *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* および *Bacteroides fragilis* の形態変化について. *CHEMOTHERAPY* 1992 ; 40 (3) : 51—6.
- 12) Andrews JM, Wise R : Susceptibility testing of *Bacillus* species. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2002 ; 49 : 1040—2.
- 13) Sreekumar G, Krishnan S : Isolation and characterization of probiotic *Bacillus subtilis* SK09 from daily effluent. *Indian Journal of Science and Technology* 2010 ; 3 (10) : 863—6.

Bacteremia Due to *Bacillus subtilis* : A Case Report and Clinical Evaluation of 10 Cases

Takehiro HASHIMOTO¹⁾, Kayoko HAYAKAWA¹⁾, Kazuhisa MEZAKI²⁾, Satoshi KUTSUNA¹⁾,
Nozomi TAKESHITA¹⁾, Kei YAMAMOTO¹⁾, Yuichi KATANAMI¹⁾ & Norio OHMAGARI¹⁾

¹⁾Disease Control and Prevention Center, National Center for Global health and Medicine,

²⁾Microbiology Laboratory, National Center for Global Health and Medicine

A 59-year-old male presented with fever, and was admitted for bacteremia due to gram-positive rod. All 5 sets of blood cultures obtained prior to the initiation of vancomycin tested positive for *Bacillus subtilis*. Based on the susceptibility test result, the antibiotics were changed to levofloxacin to complete a total of fourteen days treatment. The patient recovered without relapse over one year. Despite thorough examinations, the portal of entry of *B. subtilis* remained unclear.

We retrospectively reviewed ten cases of bacteremia due to *B. subtilis* over 5 years in our hospital. The cases with positive *B. subtilis* blood cultures which were evaluated as contamination were excluded from the review. The most common portal of entry of *B. subtilis* was secondary bacteremia due to perforation or ileus (70%), followed by an unknown site (30%). *B. subtilis* should be considered not only as a contaminant but also as a true pathogen of bacteremia.

[J.J.A. Inf. D. 91 : 151~154, 2017]