

[症 例]

結核性手関節炎の1症例

松下久美子¹⁾・津嶋かおり¹⁾・金子 優¹⁾・磯崎将博¹⁾・大楠清文²⁾¹⁾ 天草都市医師会立天草地域医療センター 検査部²⁾ 岐阜大学大学院医学系研究科 病原体制御学分野

(平成24年5月10日受付, 平成24年8月9日受理)

症例は85歳男性, 左手関節腫脹を自覚し, 半年後, 他院紹介により当院を受診した。初診時, 左手関節液の抗酸菌染色が陽性であったが, 塗抹による菌の形態や, 1年前に受傷した部位と同部位の腫脹であり, 創部からの感染を考え非結核性抗酸菌を疑った。迅速発育性抗酸菌も考慮し培養検査の経過を見たが, 2週間経過しても陽性にならなかった。このまま菌の発育を待ち同定検査に進んだのでは診断の遅れが懸念されたため, その時点で関節液の遺伝子検査を実施したところ, 結核菌のDNAが検出・同定された。この結果を受け, 肺結核の精密検査を施行してもらい, 後日肺結核と診断された。骨・関節結核は近年まれな疾患であり, 他疾患との鑑別も困難なために診断が遅れる傾向があるため, われわれ検査技師も今後さらなる注意が必要となる。

Key words: 肺外結核, 骨・関節結核, 結核性関節炎, 遺伝子検査

序 文

近年, 整形外科分野において, 脊椎や股関節をはじめとする骨・関節結核はまれな疾患となった。しかしながら, 結核病全体としては, 1997年に肺結核患者が上昇したことから¹⁾ 1999年, 当時の厚生省から「結核緊急事態宣言」が出され, 結核は再興感染症として再び注目されている。日本における結核症の2009年の統計²⁾では, 結核の新登録患者24,170名のうち肺結核が78.2% (18,912名)を占め, 肺外結核は5,258名, と全結核の21.8%にあたる。2005年の肺外結核は20.0% (5,664名), 2001年は18.7% (6,621名), と肺外結核の患者数は減少傾向にあるものの, 全結核患者に占める肺外結核の割合はむしろ増加している。何らかの肺外結核を持つ者の延べ数は, 2009年の統計³⁾では7,570名であり, 病類の内訳で最も多いのは胸膜炎で肺外結核の52.0%, その他の骨・関節結核は2.4%であった。当院における最近の5年間に保健所へ結核の発生届けを提出した患者54名のうち, 肺結核

は35名 (64.8%), 肺外結核は19名 (35.2%)であった。肺外結核の大半は胸膜炎が占め, 骨・関節結核はこれまで認めなかった。

今回, われわれは左手関節液から結核菌を検出・同定し, さらにそれを契機として肺結核が発見された症例を経験したので報告する。

症 例

I. 症例

患者: 85歳男性

主 訴: 左手関節腫脹

家族歴: 特記事項なし

現病歴: 2008年7月, バイクを運転中に転倒し左手を受傷した。2009年2月頃から左手関節腫脹に気づいたがそのまま様子を見た。しかし腫脹が軽減しないため, 7月近医を受診した。その後, 加療するも症状改善しなかったため, 8月5日当院整形外科を受診した。そのときに撮影した左手関節の単純X線の関節破壊像(図1)や, 左手関節液の抗酸菌染色が陽性であったことなどから化膿性手関節炎と診断された。8月19日, 手術目的で入院となり8月20日滑膜切除術が施行された。入院時の問診において結核症の既往はなかった。

初診時検査成績: 血液検査において, 白血球数

著者連絡先: (〒863-0046) 熊本県天草市亀場町食場854-1
(社)天草都市医師会立天草地域医療センター 検査部
松下久美子
TEL: 0969-24-4111 (内線164)
FAX: 0969-23-4496



図1. 左手関節単純X線写真

表1. 入院時関節液一般検査所見

外観	血性混濁
細胞数：WBC	多数／1視野
RBC	多数／1視野
TP	4.8 g/dl
GLU	42 mg/dl
リバルタ反応	(+)
結晶	尿酸結晶，CPPD結晶（-）

4,490/ μ l と増加は認められなかったものの CRP 0.60 mg/dl とわずかに炎症所見が認められた。関節液一般検査（表1）は、外観は血性混濁しており、白血球を多数認め、リバルタ反応（+）、糖42 mg/dl（血糖156 mg/dl）、と細菌による感染症が強く示唆された。

II. 微生物学的検査

8月5日の初診時に左手関節液の一般細菌検査が提出された。3,000 rpm, 5分間遠心した沈渣のグラム染色を直ちに鏡検したが、白血球は多数見られたものの細菌は陰性であった。しかし、関節液の糖値が42 mg/dl であり血糖値156 mg/dl の約4分の1と低値だったため、抗酸菌染色を追加した。Kinyoun法で染色して鏡検したところ1+（gaffky3号）であった。塗抹による菌の形態や、1年前に同部位を受傷していたという患者情報もあり、創部から環境中の非結核性抗酸菌が感染したと考え、当初は非結核性抗酸菌を疑った。2%ピット培地（極東製薬）、小川K培地（極東製薬）を用いて37°Cで培養開始した。8月20日、術中採取の左手関節液においても抗酸菌染色は1+（gaffky2

Position of base differences among *gyrB* gene of *Mycobacterium tuberculosis* complex

Species	Difference at position:			
	675	756	1410	1450
Patient specimen	C	G	C	G
<i>M. tuberculosis</i>	C	G	C	G
<i>M. bovis</i>	C	A	T	T
<i>M. africanum</i>	C	G	C	T
<i>M. microti</i>	T	G	C	T

図2. シークエンス解析による関節液からの菌種の同定



図3. 胸部CT写真

号）であった。しかし、初診時採取の培養は2週間経過しても菌の発育が認められなかった。このまま培養での菌の発育を待ち同定検査に進んだのでは診断の遅れにつながる事が懸念されたため、冷蔵保存していた手関節液を用いて抗酸菌全般を検索するPCRを実施したところ、8月21日結核菌群に特異的な遺伝子が検出された。さらに、Kasaiらの報告⁴⁾に基づき、*gyrB*遺伝子の増幅産物のシークエンス解析によってヒト型結核菌と同定された（図2）。その後、培養検査では、3週目にR型集落の発育（2+）が認められ、PCR法により結核菌群と同定された。

III. 臨床経過

8月21日に関節液から結核菌が検出された結果を受け、翌日に肺結核の精密検査を施行した。その結果、胃液の抗酸菌染色土（gaffky1号）、胸部CT（図3）で

は両肺野に粒状影や小結節影が散見されたことから肺結核が強く疑われた。結核病棟のある病院へ転院となり、後日肺結核と診断された。2次結核症例であるが、高齢者であること以外は免疫不全などを示唆する既往歴はなかった。なお、胸部CTにおいて陳旧性肺結核や脊椎カリエスの痕跡も認められ、過去に結核に感染していたことが示唆された。当院ではrifampicin (RFP), isoniazid (INH), ethambutol (EB) の3剤、転院後はRFP, INHの2剤で肺結核、左手関節結核に対して入院加療された。手関節炎の症状は改善してきたものの9月25日に再び発赤腫脹が認められたが経過観察となった。2カ月後の10月2日に退院、投薬は継続し1年後の2010年8月、肺結核、左手関節結核とも治癒し、その後再発は認めていない。

考 察

発症から診断まで約半年を要した結核性手関節炎の1例を経験した。その診断の発端となったのはグラム染色所見から積極的に抗酸菌染色を実施したこと、さらには、保存しておいた関節液の遺伝子検査を遂行したことである。すなわち、グラム染色では細菌を観察できなかったが、関節液の糖値が42 mg/dlであり血糖値156 mg/dlの約4分の1と低値であったことから、何らかの感染症の可能性が否定できなかった。そこで臨床医と相談して抗酸菌の塗抹と培養検査を追加してもらい、直ちに塗抹鏡顕したところ1+ (gaffky3号)と陽性であった。

一方、抗酸菌染色が陽性であったにもかかわらず、当初は結核性の可能性を強く想起してはいなかった。その理由としては、1年前に受傷した部位と同部位の腫脹であり、創部から環境中の非結核性抗酸菌が感染したと考えたこと、また塗抹による菌の形態も結核より非結核性抗酸菌のほうにより合致していたからである。そのため、迅速発育性抗酸菌の可能性も考慮し、培養検査の経過を見た。しかし培養開始2週間経過しても菌の発育は見られず、このまま菌の発育を待ち同定検査に進んだのでは、仮に結核菌だった場合、周囲への感染拡大の危険からも診断が遅れてしまう。さらに、正しい治療が行われないと関節破壊を起し後遺症を残す関節炎であるという病態を考慮し、その時点で、初診時に採取し保存しておいた関節液を用いて積極的にPCR検査を実施したところ、ヒト型結核菌に特異的なDNAが検出された。以前われわれは、*M. farcinogenes*による骨髄炎の症例について報告した⁵⁾。これは、分離当初からグラム陽性桿菌と抗酸菌との鑑別が困難であり、さらに骨髄炎という病態を考慮し、

遺伝子学的解析により迅速に同定された。*M. farcinogenes*は市販されている同定キットでも同定できない菌種であったこともあり、遺伝子検査が非常に有用であった症例であった。このような経験も踏まえて、関節液のグラム染色で白血球が多いにもかかわらず細菌が観察されない場合には、抗酸菌染色の追加や、結核菌など遅発性抗酸菌の可能性も考慮したうえで、遺伝子検査を積極的に活用し、検体から直接、起因菌の同定を行うことも重要である。

当院の過去10年間の整形外科材料から分離された抗酸菌6例の内訳は、*Mycobacterium tuberculosis* 1例(本症例・関節液)、*M. nonchromogenicum* 2例(左中指腫瘍1例、関節液1例)、*M. farcinogenes* 1例(開放骨折後、左下腿骨骨髓膿汁)、*M. intracellurae* 1例(右手滑膜)、*M. avium complex* 1例(左手背部滑膜)であった。いずれも無菌的部位からの検出であったが、*M. nonchromogenicum* 1例、*M. intracellurae*、*M. farcinogenes*が検出された症例は、起因菌であると判断され非結核性抗酸菌に対する治療が行われた。疾患との起因性はないと判断されたものもあるが、本症例を除くすべての症例が非結核性抗酸菌であり、日常の整形外科診療で結核に遭遇する頻度は非常に少ない。さらに、発症部位において、手関節は結核症と診断されるなかでも非常にまれである。すなわち、骨・関節に波及する結核の初発病巣は長骨の骨端部にできることが多い⁶⁾。これは血液中に入った結核菌は酸素分圧の高い血流が豊富な場所に定着し病巣を作りやすいからであり⁶⁾、加重骨である股関節と膝関節に好発する^{1),7)}とされている。藤田ら⁸⁾の骨・関節結核52例においても、手関節および周囲腱の結核は4例(7.7%)であり、本部位における発生頻度が低いことが報告されている。一方、生越らは、過去20年間の結核性脊椎炎を除いた骨関節結核の9症例中、入院時の肺結核の合併は3例(33%)に認められたと報告⁹⁾している。このことから、肺外結核が疑われる場合には結核の既往がない症例においても肺結核の検索を速やかに行う必要がある。逆に、結核患者の約14%に肺外病変があり、1~8%が骨病変を伴っている¹⁰⁾ことから、肺結核の既往や胸部X線像での石灰化病巣の存在は、骨・関節結核の診断根拠となることが示唆される。さらに、複数箇所の肺外結核を発症する場合¹¹⁾もあるため診断には注意が必要である。

リンパ節結核、粟粒結核、結核性髄膜炎などの肺外結核は小児に多いため、子どもの病気と考えられていた⁶⁾。しかしながら、昨今の肺外結核罹患率は高齢者になるほど高く、2009年の脊椎以外の骨・関節結核

患者の年齢分布³⁾では60歳以上が約8割を占めている。これは肺結核の60歳以上の割合が約6割であることと比較するとさらに高齢化が著しい。今後は、医療技術の向上に伴い、さらなる高齢化社会が到来するため、既感染者の再燃による肺外結核の発病にも十分な注意が必要である。そして、感染症の診断に携わるわれわれ微生物検査技師も「肺外での結核感染」の可能性を念頭におきながら検査にあたるのが重要である。

結 語

骨・関節結核は近年まれな疾患となり、鑑別疾患に本疾患が想起されないため、診断が遅れる傾向にある。本症例も発症から診断まで約半年を要していた。高齢者の関節液のグラム染色で白血球が多いにもかかわらず、細菌が観察されない場合には抗酸菌の可能性を念頭におき、抗酸菌染色の追加や、結核菌の可能性も考慮したうえで、迅速な遺伝子検査を積極的に活用することも重要である。さらに、骨・関節結核のケースでは問診で結核の既往がなくても肺結核などの精査を追加・実施するように臨床へ働きかけることが肝要である。なお、本論文の要旨は第21回日本臨床微生物学会において発表した。

謝 辞 本論文の投稿にあたり、診療経過をご教示いただいた健康保険天草中央総合病院内科の金子篤志先生に深謝いたします。

文 献

1) 斉藤正史, 町田正文, 山岸正明. 2007. 最近の

骨・関節結核の診断と治療. 関節外科26: 207-215.

- 2) 公益財団法人結核予防会 (編集). 2010. 新登録結核患者数および罹患の年次推移. p. 27, 結核の統計2010, 公益財団法人結核予防会, 東京.
- 3) 公益財団法人結核予防会 (編集). 2010. 新登録患者および罹患率. p. 40, 結核の統計2010, 公益財団法人結核予防会, 東京.
- 4) Kasai, H., T. Ezaki, S. Harayama. 2000. Differentiation of phylogenetically related slowly growing mycobacteria by their *gyrB* sequences. J. Clin. Microbiol. 301-308.
- 5) 磯崎将博, 松下久美子, 大楠清文, 他. 2011. 迅速発育性抗酸菌 *Mycobacterium farcinogenes* による骨髄炎の1症例. 日臨微誌21: 134-137.
- 6) 青木正和. 2009. I 肺外結核症. p. 1-45, 医師・看護職のための結核病学 6. 肺外結核症・非結核性抗酸菌症, 財団法人結核予防会, 東京.
- 7) 永島英樹, 豊島良太. 2007. 骨・関節結核の動向. 整形・災害外科50: 121-125.
- 8) 藤田正樹, 糸田端央, 近藤英司, 他. 2001. 骨関節結核 結核の現状も含めて. 関節外科20: 315-320.
- 9) 生越智文, 山下優嗣, 永島英樹, 他. 2006. 20年間の骨関節結核の動向. 整形・災害外科55: 247-249.
- 10) Canale, S. T. 2004. 結核とその他のまれな感染症. キャンベル整形外科手術書第2巻. p. 169 (藤井克之訳), エルゼビア・ジャパン株式会社, 東京.
- 11) Batra, S., M. Ab Naell, C. Barwick, et al. 2007. Tuberculosis pyomyositis of the thigh masquerading as malignancy with concomitant tuberculous flexor tenosynovitis and dactylitis of the hand. Singapore Med. J. 48: 1042-1046.

A Case of Tuberculosis Arthritis of the Wrist

Kumiko Matsushita,¹⁾ Kaori Tsushima,¹⁾ Yu Kaneko,¹⁾ Masahiro Isozaki,¹⁾ Kiyofumi Ohkusu²⁾

¹⁾ Department of Clinical Laboratory, Amakusa Medical Center

²⁾ Department of Microbiology, Gifu University Graduate School of Medicine

An 85-year old male who had been aware of swelling of his left wrist joint six months later was referred to our hospital by his physician. Acid-fast staining of aspirated synovial fluid from his left wrist joint was positive for acid-fast bacteria. An atypical mycobacterial infection was suspected by morphological and staining features of the acid-fast bacilli on microscopic examination as well as swelling of a same part injured one year ago. As culture was negative after two weeks of incubation, PCR was performed on the synovial fluid and found to be positive for *Mycobacterium tuberculosis* complex. Sequencing of the amplicon confirmed the presence of *Mycobacterium tuberculosis*. The PCR finding triggered a closer clinical evaluation which led to the detection of pulmonary tuberculosis. Bone and joint tuberculosis is uncommon in developed countries which increases the difficulty in differentiation from other diseases and can delay diagnosis.