

[症例報告]

Mycobacterium arupense による前腕軟部腫瘍の1例

小川佳亮¹⁾・佐藤志律江¹⁾・古川政雄¹⁾・峰岸正明¹⁾

吉川弥須子²⁾・田中孝昭³⁾・中永和枝⁴⁾・石井則久⁴⁾

¹⁾ 独立行政法人国立病院機構宇都宮病院臨床検査科

²⁾ 独立行政法人国立病院機構宇都宮病院呼吸器内科

³⁾ 独立行政法人国立病院機構宇都宮病院整形外科

⁴⁾ 国立感染症研究所ハンセン病研究センター

(平成 25 年 6 月 26 日受付, 平成 25 年 11 月 5 日受理)

本邦 3 例目にあたる *Mycobacterium arupense* 感染症の 1 例を経験した。症例は 76 歳男性, 右前腕掌側の腫脹, 疼痛を主訴に近医から当院紹介された。関節リウマチ (RA) と診断し治療開始後, 症状は一旦改善したが, 約 2 年後に腫脹の増悪を認め, 創部から *M. arupense* を検出した。非結核性抗酸菌 (NTM) 症の診断で, 化学療法及び外科的療法により治癒した。NTM による滑膜炎は RA と臨床所見が酷似するため, 診断に苦慮することが多く, 菌の分離同定後に治療が開始されることが多い。本症例は数回にわたり抗酸菌検査が実施されたが, 培養検査で本菌を分離できずに診断の遅れを招いた。これは, *M. arupense* が 37°C では発育し難い菌であることが要因であり, 30°C と 37°C の両温度下で抗酸菌培養を実施することの重要性が示唆された症例であった。

Key words: 抗酸菌, 非結核性抗酸菌, *Mycobacterium arupense*, 関節リウマチ, 滑膜炎

序 文

非結核性抗酸菌 (NTM) は, 結核菌群とらい菌を除いた抗酸菌群を一括した総称であり, 水中や土壌などの自然界に広く存在する弱毒菌である。現在では, 遺伝子学的解析の進歩により 100 種類以上の菌種が同定されている。NTM 感染症は, これらの NTM を起炎菌とする感染症であり, 主に呼吸器に病変を形成するが, 皮膚や骨関節などの肺外病変を生じることが稀にある。

今回, 遺伝子学的解析により *Mycobacterium arupense* と同定された NTM による前腕軟部腫瘍を生じた 1 例を経験した。本菌は, 2006 年に提言されたばかりの希少種であり¹⁾, 本邦では 2 例の感染症を認めるのみである²⁾³⁾。我々は, 本邦 3 例目にあたる

M. arupense 感染症の 1 例を文献的考察を加えて報告する。

1. 症例

患者: 76 歳, 男性

主訴: 右前腕掌側の腫脹, 疼痛

職業: 調理師

既往歴: 高血圧

現病歴: 2009 年 12 月に右前腕掌側の腫脹, 疼痛が出現したため近医を受診し, 腱滑膜炎と診断された。2010 年 1 月 20 日精査, 加療目的で当院整形外科へ紹介となった。

初診時身体所見: 右前腕掌側の腫脹 (20 mm × 15 mm)。右前腕掌側以外の関節で腫脹などの症状を認めなかった。

血液検査所見: リウマチ因子及び抗シトルリン化ペプチド抗体陰性, その他は血沈の軽度高値を認める以外特記すべき異常値を認めなかった。

臨床経過: 初診当時, 関節リウマチ (RA) が疑われたが診断にいたらず, 2010 年 7 月 30 日滑膜組織の

著者連絡先: (〒329-1193) 栃木県宇都宮市下岡本町 2160

国立病院機構宇都宮病院臨床検査科

小川佳亮

TEL: 028-673-2111

FAX: 028-673-2354

生検を施行した。病理診断にて RA の滑膜炎に矛盾しない結果であったため RA と診断し、ステロイド剤＋非ステロイド性抗炎症薬を開始した。症状は治療により改善し約 1 年間はコントロールされていたが、腫脹、疼痛が出現したため methotrexate の投与を開始した。しかし、徐々に腫脹の増悪 (50 mm×40 mm) を認め (図 1)、2012 年 2 月 28 日右前腕軟部腫瘍切除術 (滑膜切除術) を施行した。この手術で得た組織並びに術後 1 週の創部から、抗酸菌塗抹検査にて菌を (2+) 認めたが、PCR 検査が陰性であったため培養、同定、薬剤感受性検査結果を待った。3 月 14 日創が閉鎖しないため創閉鎖術を施行し、3 月 20 日退院となった。4 月 5 日に *Staphylococcus aureus* による創部混合感染を併発したため再入院となり、imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) の投与を開始し、4 月 24 日病巣搔爬術を施行した。5 月 2 日 *S. aureus* による感染は沈静化したが、創部から浸出液が見られ、創も閉鎖しないため NTM 症と診断し、clarithromycin (CAM) の投与を開始した。5 月 14 日 IPM/CS を中止し、本人の承諾を得て CAM, rifampicin (RFP), streptomycin (SM) の多剤併用療法に変更した。5 月 24 日再度病巣搔爬術を施行し、この手術で採取した組織と抗酸菌前処理済み凍結保存検体を国立感染症研究所に送付し精査を依頼した。6 月 20 日 *M. arupense* と同定され、6 月 30 日退院した。3 剤投与開始後、約 3 ヶ月で創は閉鎖、腫脹も消失した。*S. aureus* による感染により屈節腱の一部が消失したが、約 9 ヶ月間の 3 剤投与にて治癒し、現在まで再発を認めていない (図 2)。臨床経過を図 3 で示す。

II. 微生物学的検査

創部及び膿検体が無菌的に採取されていない可能性を考慮し、スワブ及びガーゼで提出された検体は、滅菌蒸留水中に附着膿を浮遊させ、スワブ及びガーゼを取り出した後、N-アセチル-L-システイン・水酸化ナトリウム (日本製薬) を用いて、喀痰と同様の処理を結核検査指針 2007⁴⁾ に準じて行った。塗抹検査は、オーラミン・ローダミン法で染色した標本を鏡検した。培養検査は、Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT, 日本 BD) を BACTEC MGIT960 システム (日本 BD) で 6 週間培養、2% 小川 PS 培地 (日本製薬) を 37°C で 8 週間培養を行った。PCR 検査は、コバス TaqMan48 (ロシユ・ダイアグノスティックス) を用いて結核菌群と *Mycobacterium avium intracellulare* complex を対象に施行した。抗酸菌検査では、塗抹検査で菌を認めたが、培養検査及び PCR 検査は陰

性であった。このため、*Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium ulcerans* など 37°C では発育し難い菌の可能性を強く疑い、国立感染症研究所ハンセン病研究センターに精査を依頼した。検体は、抗酸菌前処理済み塗抹陽性凍結保存検体及び 5 月 24 日の手術から採取した組織を送付した。国立感染症研究所では、DNA 依存性 RNA ポリメラーゼ β サブユニット遺伝子の解析を行い、組織検体は抗酸菌陰性であったが、凍結保存検体から *M. arupense* DSM 44942^T (AR30097^T = ATCC BAA-1242^T) に 100% (306/306) の相同性を示した菌が検出された。

III. 病理学的検査

2010 年 7 月 30 日に施行した生検組織の病理所見は、リンパ球の浸潤などを認める慢性滑膜炎であり、2012 年 2 月 28 日に施行した滑膜切除術で得た組織の病理所見は膿瘍と壊死を認めた。*M. arupense* 感染症と診断後、生検組織及び滑膜切除術で得た組織のホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 切片を Ziehl-Neelsen 染色し、抗酸菌の検出を試みたところ、生検組織からは検出されず、滑膜切除術で得た組織から検出された (図 4)。

IV. 考察

M. arupense は、2006 年米国の Cloud J.L ら¹⁾ によって *Mycobacterium* 属の新種として提言された Runyon 分類 III 群に属する NTM である。本菌の生息場所は、土壌、水、小型哺乳類などから分離されていることから⁵⁾⁶⁾、他の NTM と同様に自然界に広く存在する菌と考えられる。感染症例は、これまでに報告されている症例と本症例を含め、表 1 に示す^{3)7)~9)}。本菌は、光発色性を欠く集落を形成し¹⁰⁾、Lowenstein-Jensen 培地もしくは 2% 小川培地で 30°C 培養では 5 日から 7 日で発育、37°C 培養では 10 日から 12 日で発育、42°C 培養では発育しないとされており¹²⁾、至適発育温度は 30°C である¹⁾。生化学性状は、ツイーン 80 水和試験陽性、硝酸塩還元試験、アリルスルファターゼ試験、ウレアーゼ試験は陰性を呈する¹²⁾¹⁰⁾。DNA-DNA hybridization 法 (DDH マイコバクテリア、極東製薬) では、測定可能菌種に含まれていないため判定不能となるか、もしくは近縁の菌種である *Mycobacterium terrae* と判定される場合がある¹¹⁾。

本菌の感染経路は不明であるが、Tsai ら⁷⁾ の症例では症状出現から 1 年以内にオートバイ事故歴があり、Legout ら⁹⁾ の症例では、大量の泥に汚染されたガラス片で左手関節を負傷した経緯がある。このことから、



図1. 2012年2月28日 滑膜切除術前の右前腕



図2. 治癒した右前腕

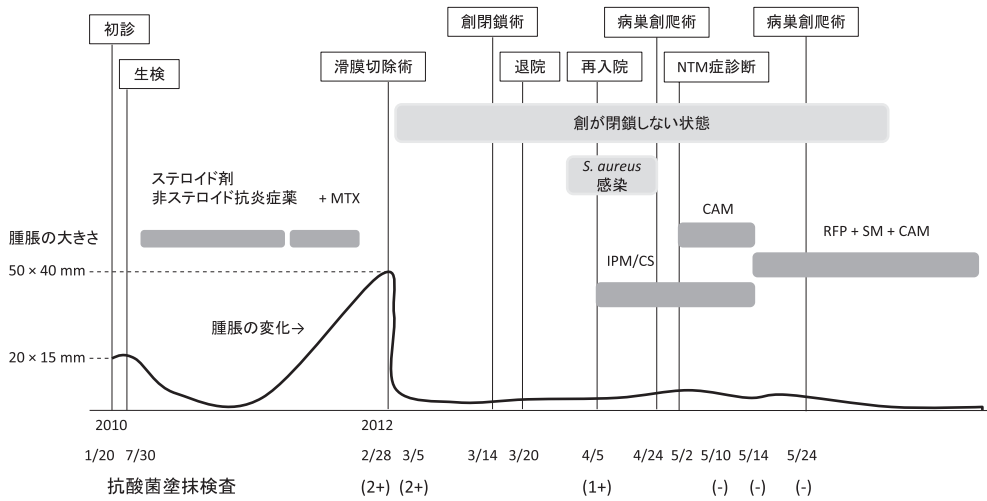


図3. 臨床経過

MTX : methotrexate, IPM/CS : imipenem/cilastatin sodium, RFP : rifampicin, SM : streptomycin, CAM : clarithromycin, S. aureus : Staphylococcus aureus, NTM : 非結核性抗酸菌

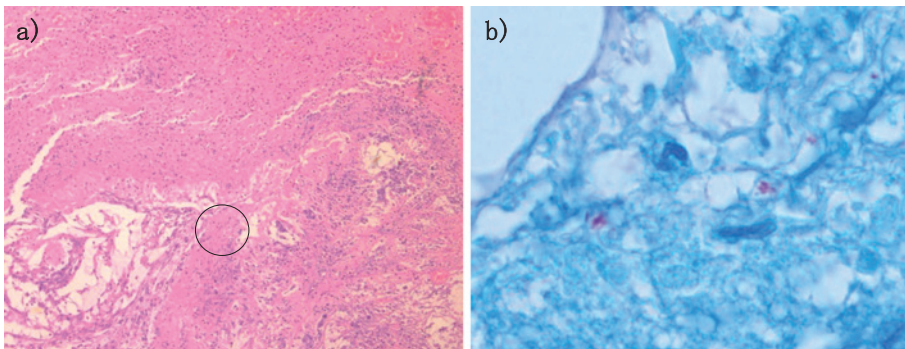


図4. 滑膜組織標本

a) HE 染色 ×100 b) Ziehl-Neelsen 染色 ×1000
a) の黒丸内に抗酸菌を認めた

表 1. *M. arupense* 感染症例

症例	Tsai ⁽⁷⁾	Neonakis ⁽⁸⁾	Senda ⁽³⁾	Legout ⁽⁹⁾	本症例
患者/性別	54 歳/女性	62 歳/男性	68 歳/男性	35 歳/男性	76 歳/男性
合併症	糖尿病	腎がん, 高血圧	高血圧	特になし	高血圧
主訴	左中指の腫脹, 疼痛	熱, 呼吸困難, 血痰	右示指の腫脹, 疼痛	左手関節の腫脹, 疼痛	右前腕掌側の腫脹, 疼痛
感染部位	手指 (腱滑膜)	肺	手指 (腱滑膜)	手関節	前腕 (腱滑膜)
症状出現から1年以内に外傷の有無	有	なし	なし	有	なし
症状出現から来院するまでの期間	5 ヶ月	1 ヶ月	5 ヶ月	8 ヶ月	1 ヶ月
初診時診断	腱鞘炎	記載なし	腱鞘炎	記載なし	関節リウマチ
初診時ステロイド剤投与の有無	無	無	有	有	有
初診からNTM症と診断するまでの期間	2 ヶ月	記載なし	記載なし	1 年 5 ヶ月	2 年 3 ヶ月
菌分離の有無	有	有	有	有	無
抗酸菌培養検査方法	記載なし	37°C 液体培養 ^{*1} , 固形培養 ^{*2}	記載なし	記載なし	37°C 液体培養, 固形培養
外科的処置	有	無	有	有	有
治療期間	6 ヶ月	記載なし	14 ヶ月	12 ヶ月	9 ヶ月
治療薬	clarithromycin moxifloxacin ethambutol rifabutin ciprofloxacin	clarithromycin levofloxacin piperacillin/tazobactam	rifampicin ethambutol	clarithromycin ciprofloxacin ethambutol (2 ヶ月間) amikacin (1 ヶ月間)	rifampicin streptomycin clarithromycin
治療結果	治癒	治癒	治癒	治癒	治癒

※1 液体培養: BacT/Alert3D, ※2 固形培養: Lowenstein-Jensen 培地
文献 9 を一部改変して引用

皮膚 NTM 症と同様に外界から菌が侵入し感染病巣を形成すると考えられる。また、病変部位が手指、前腕に多いのは、皮膚の露出が多く、外傷を受けやすい部位であり、その創傷に感染源になりうる土壌などが付着しやすい部位であることが要因と考えられる。本症例は、職業が調理師であることから、野菜などに付着した土壌を扱う際に皮膚の微小な創傷から菌が侵入した可能性が高いと推察した。

本菌を含め NTM による滑膜炎を呈する症例では、症状及び好発部位の点から整形外科医が診断に直面することが多い。診療上、手掌から前腕の腫脹を認めた症例の鑑別疾患としては、感染症、RA、軟部腫瘍などがあげられるが¹²⁾、NTM による滑膜炎は非特異的な臨床所見をきたすため診断が困難である^{12)~17)}。また、その症状は RA と酷似しており、実際 RA として治療された症例も報告されている¹²⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。さらに Scott¹⁸⁾ は、初診から NTM 症診断までに 1 ヶ月から 8 年、平均 1 年と報告している。我々の症例では初診から NTM 症診断まで 2 年 3 ヶ月を要した。これは、初

診時に抗酸菌検査を実施していなかったことが大きな要因と思われた。しかし、初診時に施行した生検組織の FFPE 切片から菌は検出されていないため、初診当時の腫脹が本菌による病変であったかは不明である。また、Legout⁹⁾ の症例では、初診時に施行した抗酸菌検査は陰性であるため、初診時病変との関連性は示されていない。しかし、本症例及び Legout⁹⁾ の症例ともに初診時と数年後に菌が検出された腫脹部位が同部位であることから、初診当時から本菌の感染症であった可能性が高いと推察した。

本症例のように原因不明な滑膜炎を呈する場合、または典型的な RA 所見でない場合、抗酸菌症を積極的に疑うべきである。当院では前腕の腫脹のみを主訴に来院され、RA が疑われていた患者に抗酸菌検査を実施したところ、*M. intracellulare* が検出され NTM 症と診断がついた症例も経験している。本菌も含め NTM による滑膜炎を呈した症例は、培養にて菌の検出及び菌の同定後に治療が開始されており^{3)7)8)12)~17)}、これは NTM 症を疑ったとしても菌が分離される前に

表2. M. arupense の薬剤感受性報告

薬剤	Cloud ¹⁾			Masaki ²⁾		Neonakis ⁸⁾		Senda ³⁾
	8株測定			2株測定				
	MIC	判定	株数	MIC	判定	MIC	判定	判定
streptomycin (SM)	32->64	R	8	0.25-0.5	S	1	S	R
ethambutol (EB)	0.5-1.0	S	8	0.5-1	S	0.032	S	R
isoniazid (INH)				>32	R			S
rifampicin (RFP)	8->16	R	8	0.12-8		0.5		R
levofloxacin (LVFX)				0.25-4		4	R	
clarithromycin (CAM)	0.5-4	S	7	<0.03	S	0.25	S	
	64	R	1					
ethionamid (TH)				2-4		0.25	S	
amikacin (AMK)	16->128		8	<0.5	S	1	S	
ciprofloxacin (CPFXX)	>8	R	8			4	R	
linezolid (LZD)	64->128	R	8			8	S	
Trimethoprim/ sulfomethoxazol (ST 合剤)	1/19-2/36	S	2			>32	R	
4/76->8/152	R	6						
enviomycin (EVM)								R
kanamycin (KM)								S
rifabutin (RBT)	0.12-0.5	S	8					
gatifloxacin (GFLX)	>16	R	8					
moxifloxacin (MFLX)	>16	R	8					

S, Rの判定は、各報告で示されたカテゴリーを提示した

臨床症状だけで化学療法を開始するのは難しいとの意見に一致する¹⁵⁾。本症例でも塗抹検査で抗酸菌を検出してから診断及び治療開始するまでに2ヵ月を要した。

一般的に抗酸菌培養検査は、37°Cで実施されるが、皮膚抗酸菌症の原因となる抗酸菌には、発育至適温度が30°C前後の菌が存在するため、検査材料が皮膚、膿、組織の場合は30°Cと37°Cの両温度下での培養が望ましいとされている⁴⁾。しかし、施設によっては30°C培養が困難な場合があることが予想される。その場合には室温など37°Cより低温での培養を追加実施することで検出感度を上げることができる。また低温培養を実施する際には小川培地などの固形培地だけでなく、MGITなど液体培地や発育にヘモグロビンを要求する*Mycobacterium haemophilum*なども考慮し、血液寒天培地の併用も有用と考えられる。多種類の抗酸菌に適した培養法を追加することで早期の診断、治療に結びつけることが重要である。

NTMによる滑膜炎の治療は、外科的療法と多剤併用療法が基本とされており¹⁴⁾、本菌は、CAM, rifabutin, ethambutolに感受性を示す株が多くみられる(表2)。本症例は、外科的療法及びIPM/CS+CAMの併用により塗抹検査で菌消失を認め、その後

CAM, SM, RFPの多剤併用療法によって治癒となった。表1の症例においても各種治療により治癒となっているが、未だ治療方針は確立されておらず、更なる症例の蓄積が重要となる。また、NTM感染症は、化学療法及び外科的療法を行い一旦沈静化した後に数年を経て再発した報告もあるので¹⁴⁾¹⁹⁾、数年経過を観察する必要があると考える。

本論文の要旨は、第62回日本医学検査学会において発表した。

文 献

- 1) Cloud, JL, JJ Meyer, JL Pounder, et al. 2006. *Mycobacterium arupense* sp. Nov., a non-chromogenic bacterium isolated from clinical specimens. Int J Syst Evol Microbiol. 56: 1413-1418.
- 2) Masaki, T, K Ohkusu, H Hata, et al. 2006. *Mycobacterium kumamotoense* Sp. Nov Recovered from Clinical Specimen and the First Isolation Report of *Mycobacterium arupense* in Japan: Novel Slowly Growing, Nonchromogenic Clinical Isolates Related to *Mycobacterium terrae* Complex. Microbiol Immunol. 50: 889-897.

- 3) Senda, H, H Muro, S Terada. 2011. Flexor tenosynovitis caused by *Mycobacterium arupense*. J Hand Surg Eur. 36: 72-73.
- 4) 日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会. 2007. 結核菌検査指針 2007, 結核予防会, 東京.
- 5) Durnez, L, M Eddyani, GF Mgode, et al. 2008. First Detection of Mycobacteria in African Rodents and Insectivores, Using Stratified Pool Screening. Appl Environ Microbiol. 74: 768-773.
- 6) SLANY, M., J. SVOBODOVA, A. ETTLOVA, et al. 2010. *Mycobacterium arupense* among the isolates of non-tuberculous mycobacteria from human, animal and environmental samples. Veterinarni Medicina. 55: 369-376.
- 7) Tsai, TF, CC Lai, IC Tsai, et al. 2008. Tenosynovitis Caused by *Mycobacterium arupense* in a Patient with Diabetes Mellitus. Clin Infect Dis. 47: 861-863.
- 8) Neonakis, IK, Z Gitti, F Kontos, et al. 2010. *Mycobacterium arupense* pulmonary infection: Antibiotic resistance and restriction fragment length polymorphism analysis. Indian J Med Microbiol. 28: 173-176.
- 9) Legout, L., N. Ettahar, M. Massongo, et al. 2012. Osteomyelitis of the wrist caused by Myobacterium arupense in an immunocompetent patient: a unique case. International Journal of Infectious Diseases 16: 761-762.
- 10) Tortoli, E. 2006. The new mycobacteria: an update. FFMS Immunol Med Microbiol. 48: 159-179.
- 11) 長野 誠, 市村禎宏, 伊藤伸子, 他. 2008. 16s rRNA 遺伝子および ITS-1 領域をターゲットとした Invader 法による 23 菌種の抗酸菌の同定. 結核 83: 487-496.
- 12) 坪内英樹, 池田和夫. 2011. 手指非結核性抗酸菌症—その病態と軟部腫瘍との鑑別点. 整形・災害外科 54: 1243-1251.
- 13) 井上三四郎, 菊池直士, 宮崎幸政, 他. 2013. 関節リウマチと鑑別を要した手の非定型抗酸菌症の 1 例. 整形外科 64: 58-59.
- 14) 江口 愛, 原田真一, 宮崎洋一, 他. 2005. 非定型抗酸菌症における滑膜炎 2 例. 整形外科と災害外科 54: 698-701.
- 15) 森下 実, 平井 博, 吉岡太郎, 他. 2009. 関節リウマチに合併した非定型抗酸菌感染による手関節腱鞘滑膜炎の 1 例. 日医大医学会誌 5: 172-175.
- 16) 砂川秀之, 金谷文則, 普天間朝上, 他. 2000. 非定型抗酸菌による骨関節炎の 2 例. 整形外科と災害外科 49: 1011-1014.
- 17) 柳川哲司, 辻村知夫. 2011. 関節リウマチと鑑別を要した手関節部非結核性抗酸菌症. 日手会誌 28: 72-75.
- 18) Kozin, SH, AT Bishop. 1997. Atypical mycobacterium infections of the upper extremity. J Hand Surg. 19A: 480-487.
- 19) McLaughlin, J.R, M Tierney, W.H Horris. 1994. *Mycobacterium avium intracellulare* Infection of Hip Arthroplasties in an AIDS Patient. T. Bone Joint Surg. 76-B: 498-499.

A case of flexor tenosynovitis caused by *Mycobacterium arupense*

Keisuke Ogawa¹⁾, Shidue Satou¹⁾, Masao Hurukawa¹⁾, Masaaki Minegishi¹⁾,
Yasuko Kikkawa²⁾, Takaaki Tanaka³⁾, Kazue Nakanaga⁴⁾, Norihisa Ishii⁴⁾

¹⁾Department of Clinical Laboratory, National Hospital Organization Utsunomiya National Hospital

²⁾Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Utsunomiya National Hospital

³⁾Department of Orthopedic Surgery, National Hospital Organization Utsunomiya National Hospital

⁴⁾Leprosy Research Center, National Institute of Infectious Diseases

We report the third case of infection caused by *Mycobacterium arupense* in Japan. A 76-year-old man presented with swelling and pain of the right forearm, and was diagnosed as rheumatoid arthritis originally. Approximately 1 year later, swelling increased and surgical treatment was therefore scheduled. The lesion was exposed and *M. arupense* was identified from the affected tenosynovium. We failed in the culture of *M. arupense* at 37°C, because the optimal temperature in the culture of *M. arupense* was at 30°C. Thus, it was suggested that culture of *Mycobacterium* species should be performed at both 30 and 37°C.