

[症例報告]

Mycobacterium arupense による滑膜炎の一例

山本絢子¹⁾・齋藤芳弘²⁾・太田求磨³⁾・小泉雅裕⁴⁾・大楠清文⁵⁾

¹⁾ 新潟県立中央病院臨床検査科

²⁾ 新潟県立坂町病院検査科

³⁾ 新潟県立柿崎病院内科

⁴⁾ 新潟県立中央病院整形外科

⁵⁾ 東京医科大学微生物学分野

(平成 31 年 4 月 8 日受付, 令和 2 年 1 月 16 日受理)

Mycobacterium arupense による滑膜炎を経験したので報告する。症例は 80 歳代女性。骨髄異形成症候群, 糖尿病, リウマチ性多発筋痛症にて当院通院中。半年前より右手関節橈側に皮下結節を自覚, 膿瘍形成を認めため, 感染が疑われ治療が行われた。しかし, 症状が改善しないため, 膿瘍を穿刺し, 培養提出された。膿瘍穿刺液の抗酸菌検査にて培養陽性となったが, DDH 法で同定不能であった。その後も穿刺孔より排膿が続き, MRI にて屈筋腱鞘滑膜炎と診断され, 滑膜切除術が行われた。滑膜切除時提出の関節液および滑膜の抗酸菌培養は, DDH 法にて, *Mycobacterium nonchromogenicum* と同定された。DDH 法の結果が一定しなかったため, 精査目的で 16S rRNA 遺伝子解析を実施し, *M. arupense* と同定された。*M. arupense* は滑膜炎や骨髄炎での症例報告が多いが, 本邦での報告は稀である。また, *M. nonchromogenicum* に類縁の菌種のため, 本症例において DDH 法にて交差反応を示したと考えられた。非結核性抗酸菌 (non-tuberculosis mycobacteria: NTM) による滑膜炎では DDH 法にて *M. nonchromogenicum* や *Mycobacterium terrae* と同定された場合, 本菌の可能性も念頭に置き, 遺伝子解析も検討すべきである。

Key words: *Mycobacterium arupense*, 非結核性抗酸菌, 滑膜炎

序 文

非結核性抗酸菌 (non-tuberculosis mycobacteria: NTM) は土壌や水中など自然環境中に広く分布する弱毒菌である。NTM 症は呼吸器感染症が主であり, 稀に皮膚・軟部組織感染や骨・関節感染を引き起こす¹⁾。*Mycobacterium arupense* は 2006 年に Cloud, J.L らによって新菌種として提言された Runyon 分類 III 群に属する NTM¹⁾であり, 本邦での本菌による感染症の報告は稀である。今回, *M. arupense* による滑膜炎を経験したので報告する。

症 例

患者: 80 歳代 女性。

主訴: 右手関節の腫脹, 橈側穿刺孔からの排膿。

生活歴: 畑での農作業。

既往歴: 骨髄異形成症候群 (プリモブラン内服, 貧血に対し赤血球製剤の適宜輸血), 糖尿病, リウマチ性多発筋痛症 (11 年前に診断されプレドニゾロン内服, 2 年半前より 15 mg/day に増量), 高血圧症。

現病歴: 半年前より右手関節橈側に皮下結節を自覚し, 間

歇的に腫脹を繰り返していた。20XX 年 4 月末の内科受診時に膿瘍形成を認め, 感染症が疑われ, levofloxacin (LVFX) が 4 週間処方された。しかし, 症状が改善しないため, 5 月 28 日に 30 mm 大の膿瘍を穿刺し, 培養提出された。その後, 粉瘤として当院皮膚科にて処置が続けられたが, 穿刺孔より排膿が続いた。7 月末に実施した MRI にて屈筋腱鞘滑膜炎と診断され, 同年 8 月 17 日に当院整形外科に紹介された。整形外科紹介時, 右手関節橈側の穿刺孔より排膿を認めた (図 1)。同日直ちに手術となり, 右前腕を切開したところ, 腱周囲に異常に増生した滑膜が観察され (図 1), 腱滑膜および関節滑膜切除が行われた。

微生物学的検査

5 月 28 日にスワブ採取にて提出された膿瘍穿刺液検体を用いて一般細菌検査と抗酸菌検査を実施した。一般細菌検査のグラム染色塗抹鏡検では白血球と上皮細胞のみで菌は認めなかった。また, 培養は 5% ヒツジ血液寒天培地 (日本 BD), チョコレート寒天培地 (日水製薬), BTB 寒天培地 (日本 BD), プルセラ HKRS 寒天培地 (極東製薬) に発育は認めなかったが, ABCM 半流動培地 (栄研化学) による増菌培養 4 日目に *Staphylococcus schleiferi* および *Micrococcus* sp. が検出された。一方, 抗酸菌検査では Ziehl-Neelsen 染色で塗抹陰性であったが, 外部検査機関に依頼した液体培養 (MGIT 法) が培養 6 週目に陽性となった。培養液を使用した PCR 検査では結核菌群および MAC は陰性であり, DNA-DNA

著者連絡先: (〒943-0192) 新潟県上越市新南町 205 番地
新潟県立中央病院臨床検査科
山本絢子
TEL: 025-522-7711
FAX: 025-521-3720

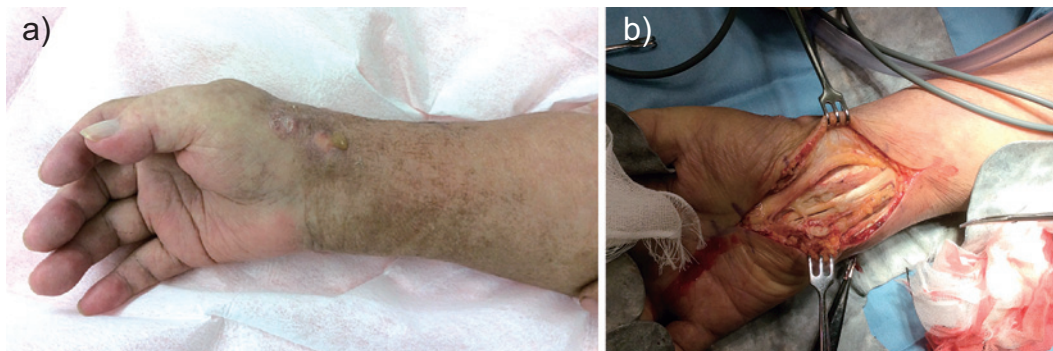


図1. 右前腕写真 a) 整形外科受診時 b) 手術時

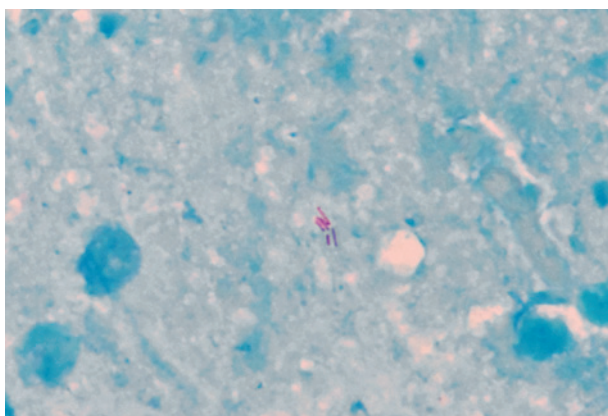


図2. 滑膜の Ziehl-Neelsen 染色像 (×1000)

hybridization 法 (DDH マイコバクテリア: 極東製薬) では菌種同定不能であった。

8月17日の滑膜切除時に提出された関節液および滑膜の抗酸菌検査では、直接塗抹で gaffky3 号であった (図2)。培養は外注検査の液体培養の他に、3% 小川培地 (水製薬)、工藤 PD 培地 (日本ビーシージー) の固形培地を用いて 35℃ で院内でも実施した。院内実施の固形培地による培養はいずれの培地も 1 週間で非光発色の S 型コロニーの発育を認め、液体培養でも 2 週間で陽性となった。再度実施した DDH 法では *Mycobacterium nonchromogenicum* と同定された。初回の DDH 法では同定不能であったことから、*M. nonchromogenicum* 以外の菌種を疑い、16S rRNA 遺伝子解析より *M. arupense* の基準株 (DSM 44942^T; accession no. NR_043588) に 99.7% (1464/1469) と高い相同性を示し、*M. arupense* と同定された。

5月の初回分離株に対しプロスミック NTM (極東製薬) を用いて薬剤感受性試験を実施した。*M. arupense* に対して薬剤の判定基準がないため MIC 値のみ報告した (表1)。

病理学的検査

20XX年8月17日の滑膜切除時提出の腱鞘組織が病理検査へ提出された。組織学的には融解壊死、フィブリンの析出、組織球の目立つ肉芽の形成を認めた。Ziehl-Neelsen 染色および抗結核菌ウサギ・ポリクローナル抗体 (abcam) による免疫染色は共に陰性であったが抗酸菌感染症も否定はできな

表1. *M. arupense* の薬剤感受性結果 (初回分離株)

抗菌薬	MIC (μg/ml)
streptomycin (SM)	4
ethambutol (EB)	32
kanamycin (KM)	8
rifampicin (RFP)	1
rifabutin (RBT)	0.25
levofloxacin (LVFX)	0.5
clarithromycin (CAM)	0.5
ethionamide (TH)	2
amikacin (AMK)	4

い病理所見であった。

臨床経過

整形外科紹介時には5月提出の膿瘍検体が抗酸菌培養陽性となっていたため、8月の術後、rifampicin (RFP) の投与が行われていた。しかし、浸出液が続くため、LVFX および clavulanate/amoxicillin (CVA/AMPC) が追加された。その後デブリードマンといった外科的処置と LVFX での治療が続けられ、9月中旬に一旦改善した。10月末に再度右手の腫脹を自覚し、尺骨頭周囲および手関節橈側同部の関節滑膜切除および部分関節固定術が行われた。その際術中採取した滑膜の抗酸菌検査にて再度塗抹陽性 (gaffky2 号) となり、培養でも本菌が検出された。再手術後は RFP および LVFX の併用により、改善を認めたため、12月初旬より LVFX 単剤に切り替えられた。その後、再燃を認めず経過は良好であったが、翌年1月末に肺炎により永眠された。

考察

Mycobacterium terrae complex である *M. arupense* は 2006年に新菌種として提言された Runyon 分類 III 群に属する NTM である¹⁾。*M. arupense* は Löwenstein-Jensen 培地において 30℃ で迅速発育 (5~7 日)、37℃ で遅発育 (10~12 日) を示し、42℃ では発育しないという培養上の特徴があり、培養の至適温度は 30℃ と報告されている¹⁾。また、土壌や水といった自然環境や哺乳動物からの分離報告があり¹⁰⁾¹¹⁾、他の NTM と同様に自然環境中に生息すると考えられる¹⁰⁾。本症例では膿瘍穿刺液や術中採取の関節液、滑膜と複数回に

表 2. M. arupense 感染症報告例

症例	年齢/性別	基礎疾患	感染部位	外科的処置	使用抗菌薬	参考文献
Tasai et al.	54, F	糖尿病	腱滑膜炎 (手)	有	clarithromycin, moxifloxacin, ethambutol, rifabutin	3)
Senda et al.	68, M	高血圧	腱滑膜炎 (手)	有	ethambutol, rifampicin	4)
Seidl et al.	69, F	膝関節術後	膝関節	有	ethambutol, rifampicin, azithromycin	7)
Neonakis et al.	62, M	高血圧, 腎がん	肺	無	clarithromycin, levofloxacin	9)
Lee et al.	56, F	高血圧	腱滑膜炎 (手)	有	azithromycin, ethambutol, rifabutin	8)
Beam et al.	58, M	記載なし	腱滑膜炎 (手)	有	clarithromycin, ethambutol, ciprofloxacin, amikacin	10)
Legout et al.	35, M	記載なし	骨髄炎 (手首)	有	clarithromycin, ethambutol, rifabutin	5)
小川ら	76, M	高血圧	腱滑膜炎 (前腕)	有	clarithromycin, streptomycin, rifampicin	11)
Lopez et al.	62, M	hyper IL-6 syndrome, Sweet 症候群	腱滑膜炎 (手・手首)	有	clarithromycin, ethambutol, rifabutin	6)
本症例	80, F	骨髄異形成症候群, 糖尿病, リウマチ性多発筋痛症	腱滑膜炎 (前腕)	有	levofloxacin, rifampicin	

わたり検出されており、かつ術中採取検体では直接塗抹においても菌を認めたことから *M. arupense* による滑膜炎であると判断した。一方で一般細菌培養にて *S. schleiferi* および *Micrococcus* sp. が検出されたが、菌種や検出までの培養期間が長いことからスワブ採取時の皮膚常在菌のコンタミネーションであると考えた。

表 2 に本症例を含む *M. arupense* の感染症報告例を示す³⁾⁻¹¹⁾。従来の報告 9 例のうち 8 例が手指や手首が感染部位であり、*M. arupense* は呼吸器感染症よりも滑膜炎の報告例が多い (表 2)。NTM による滑膜炎では手指や手首は感染の好発部位³⁾であり、感染部位への外傷やステロイド注射、免疫抑制状態がリスク因子となりうるが、*M. arupense* による滑膜炎でも同様である⁵⁾⁶⁾。本症例の患者は骨髄異形成症候群、リウマチ性多発筋痛症、糖尿病を基礎疾患として有しており、ステロイド内服中である事からも免疫抑制状態であったと推察される。また、糖尿病に関しては、インスリン抵抗性が強く、血糖値のコントロールが不良であった。*M. arupense* の感染症報告例の中には、糖尿病を基礎疾患に有する症例³⁾もあり、本症例においても易感染のリスク因子として作用したと考えられる。また、本症例での感染経路は不明ではあるが、土壌など自然環境中に本菌は存在すると考えられており、生活歴での農作業時の土壌が侵入門戸であった可能性が考えられる。

M. arupense は *M. nonchromogenicum* に類縁の菌種であり、この 2 菌種を区別するには 16S rRNA や *hsp65* の遺伝子解析が必要である⁸⁾。*M. terrae* complex による滑膜炎で

は *M. nonchromogenicum* や *M. terrae* が主要な原因菌として知られている¹²⁾。しかし、Vasireddy ら¹²⁾によると、*M. terrae* complex による滑膜炎や骨髄炎では遺伝子解析により同定検査を実施した場合、*M. nonchromogenicum* や *M. terrae* ではなく、*M. arupense* が主要な起炎菌として同定されており、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) によるミコール酸解析や生化学的試験といった遺伝子解析以外で同定を行った場合は、*M. nonchromogenicum* や *M. terrae* として誤って同定されている可能性があるとして報告している。

NTM の同定検査は、一般的に *M. avium* および *M. intracellulare* 以外の菌種については DDH 法によって行われている。DDH 法は被検菌株と基準株の一本鎖 DNA でハイブリダイゼーションを行うが、測定可能菌種は 18 菌種であり、その中に *M. arupense* は含まれていない。*M. arupense* は *M. nonchromogenicum* に類縁の菌種である¹⁾⁸⁾¹²⁾。そのため本症例では、2 回目の DDH 法にて類縁の *M. nonchromogenicum* に対し交差反応を示し、同菌と判定されたと考えられる。*M. terrae* complex による滑膜炎では *M. arupense* が主要な原因菌として考えられることから、NTM による滑膜炎では、DDH 法にて *M. nonchromogenicum* や *M. terrae* と同定された場合は菌種の確定には注意が必要である。また、近年、質量分析による菌種同定が普及しつつある。NTM の同定についても遺伝子解析に近い同定性能を持つとの報告があり¹⁴⁾、今後 DDH 法に替わる同定方法として期待される。

M. arupense の滑膜炎に対する治療は、今まで報告されたいずれの症例においても滑膜切除と複数の抗菌薬投与を併用

し治療が行われた(表2)。本症例においても抗菌薬投与単独では効果が乏しく、滑膜切除やデブリドマンといった外科的治療と併用することで改善を認めた。薬剤感受性検査では rifabutin (RBT), clarithromycin (CAM), ethambutol (EB) に感性を示す株が多いとの報告¹⁾¹⁰⁾があり、治療においても RBT, CAM, EB を併用する症例報告が多い³⁾⁵⁾⁶⁾。*M. arupense* は薬剤感受性の判定基準はないが、MIC から本症例では RBT, LVFX, CAM に対し感性があると考えられた。また抗菌薬は5月の初回分離株の薬剤感受性判明後は、LVFX 単剤または RFP との併用で行われ、過去の報告例(表2)と比較しても異なる抗菌薬選択であった。これは、治療当時 RBT は院内採用薬になく、本症例患者は高齢であり、基礎疾患に対し各診療科から内服薬も多く処方されており、CAM は服薬管理が困難と判断されたためである。そのため、RBT, LVFX, CAM に次いで MIC が低い RFP が LVFX と併用されたが、RFP 長期内服によるステロイド作用の減弱のリスクも考えられたため、症状改善後は LVFX 単剤での使用となった。こういった患者背景もあり、本症例では抗菌薬の選択に非常に苦慮した。

NTM による滑膜炎では、外科的治療や抗菌薬療法後の再発例の報告¹⁵⁾があるが、本症例でも一旦沈静化後、10月末に再燃を認めた。9月の軽快退院後、再燃までに肺炎での入院や骨髄異形成症候群による貧血の進行を経験している。これらの要因により患者自身の免疫状態が更に悪化し、LVFX 内服のみでは感染が抑えきれなかったと推察された。また、再燃時に分離された菌株では培養陽性時には外科的治療と抗菌薬投与により改善していたこともあり、薬剤感受性試験を実施しなかった。*M. arupense* の薬剤耐性化に関する報告はまだない^{3)~11)}が、本症例では RFP や LVFX の単剤投与や併用療法を行っており、薬剤感受性の変化による再燃の可能性も否定できない。そのため、再燃時には臨床側へ抗菌薬投与による薬剤耐性化の可能性を提示し、適切な抗菌薬選択のためにも薬剤感受性試験を実施すべきであると考えられた。

M. arupense による感染症の報告例はまだ少なく、治療方法も確立していない。今後のさらなる症例の集積による検討が必要と考えられる。

本論文の要旨は、第28回日本臨床微生物学会総会にて発表した。

利益相反：申告すべき利益相反なし

文 献

- 1) Cloud, J.L., J.J. Meyer, J.I. 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*

kumamotonense 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) Tasai, T. F., C.C. Lai, IC Tasai, et al. 2008. Tenosynovitis caused by *Mycobacterium arupense* in a patient with diabetes mellitus. *Clin Infect Dis* 47: 861-863.
- 4) Senda, H., H. Muro, S. Terada. 2011. Flexor tenosynovitis caused by *Mycobacterium arupense*. *J Hand Surg Eur* 36: 72-73.
- 5) Legout, L., N. Ettahar, M. Massongo, et al. 2012. Osteomyelitis of the wrist caused by *Mycobacterium arupense* in an immunocompetent patient: a unique case. *Int J Infect Dis* 16: 761-762.
- 6) Lopez, F.K., M. Miley, B. Taiwo. 2016. *Mycobacterium arupense* as an emerging case of tenosynovitis. *Emerg Infect Dis* 22: 559-561.
- 7) Seidl, A., B. Lindeque. 2014. Large joint osteoarticular infection caused by *Mycobacterium arupense*. *Orthopedics* 37: 848-850.
- 8) Lee, S. J., S. K. Hong, S. S. Park, et al. 2014. First Korean case of *Mycobacterium arupense* tenosynovitis. *Ann Lab Med* 34: 321-324.
- 9) Neonakis, I. K., 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.
- 10) Beam, E., S. Vasoo, P. J. Simner, et al. 2014. *Mycobacterium arupense* flexor tenosynovitis: case report and review of antimicrobial susceptibility profiles for 40 clinical isolates. *J Clin Microbiol* 52: 2706-2708.
- 11) 小川佳亮, 佐藤志律江, 古川政雄, 他. 2014. *Mycobacterium arupense* による前腕軟部腫瘍の1例. *日臨微誌* 24: 17-22.
- 12) Vasireddy, R., S. Vasireddy, B. A. Brown-Elliott, et al. 2016. *Mycobacterium arupense*, *Mycobacterium heraklionense*, and a newly proposed species, "*Mycobacterium virginense*" sp. nov., but not *Mycobacterium nonchromogenicum*, as Species of the *Mycobacterium terrae* complex causing tenosynovitis and osteomyelitis. *J Clin Microbiol* 54: 1340-1351.
- 13) Hamal, Z. A., M. Jordan, R. Y. Hachem, et al. 2016. *Mycobacterium arupense* in cancer patients: an emerging infection or a commensal organism. *Medicine* 95: e2691.
- 14) 鈴木弘倫, 吉田 敦, 樽川友美, 他. 2016. 比較的まれな非結核性抗酸菌臨床株を対象とした MALDI-TOF MS による同定性能の評価. *日臨微誌* 26: 105-111.
- 15) 江口 愛, 原田真一, 宮崎洋一, 他. 2005. 非定型抗酸菌症による滑膜炎の2例. *整形外科と災害外科* 54: 698-701.

A case of tenosynovitis of the wrist caused by *Mycobacterium arupense*Ayako Yamamoto¹⁾, Yoshihiro Saito²⁾, Kyuma Ota³⁾, Masahiro Koizumi⁴⁾, Kiyofumi Ohkusu⁵⁾¹⁾Department of Clinical Laboratory, Niigata Prefectural Central Hospital²⁾Department of Clinical Laboratory, Niigata Prefectural Sakamachi Hospital³⁾Department of Internal Medicine, Niigata Prefectural Kakizaki Hospital⁴⁾Department of Orthopedic Surgery, Niigata Prefectural Central Hospital⁵⁾Department of Microbiology, Tokyo Medical University

We report the case of tenosynovitis caused by *Mycobacterium arupense*.

An 80-year-old woman with myelodysplastic syndrome, diabetes mellitus, and polymyalgia rheumatica presented with a subcutaneous nodule in her right wrist that was more than half a year old. Because no improvement was observed after she received antibiotics, a punch biopsy specimen was submitted. A culture of the biopsy specimen grew acid-fast bacilli, but the bacilli could not be identified by DNA-DNA hybridization. Subsequently, the biopsy site began exuding pus. The patient was diagnosed with tenosynovitis of the flexor tendons by magnetic resonance imaging, and a synovectomy was performed. DNA-DNA hybridization of the synovial fluid and synovium, obtained from the synovectomy, revealed the presence of *Mycobacterium nonchromogenicum*. Thereafter, 16S rRNA gene sequencing was performed, which confirmed the isolate as *M. arupense*. In the literature, *M. arupense* is more often mentioned as the cause of tenosynovial and osteoarticular infections than of respiratory infections. *M. arupense* is closely related to *M. nonchromogenicum*; thus, in this case, a cross reaction occurred during DNA-DNA hybridization. Our report demonstrates that in cases of tenosynovitis in which *Mycobacterium terrae* complex is detected by DNA-DNA hybridization, sequencing methods should be considered.