

診断に難渋した *Candida parapsilosis* による 真菌性腱鞘滑膜炎の一例

奈良県立医科大学 感染症センター

西村 知子, 酒井 勇紀, 山口 尚希, 吉原 真吾,
平位 暢康, 小川 拓, 小川 吉彦, 大森 慶太郎,
三笠 桂一, 笠原 敬

奈良県立医科大学 健康管理センター

古西 満

A CASE OF FUNGAL TENOSYNOVITIS CAUSED BY *CANDIDA PARAPSILOSIS* THAT WAS DIFFICULT TO DIAGNOSE

TOMOKO NISHIMURA, YUKI SAKAI, NAOKI YAMAGUCHI, SHINGO YOSHIHARA,
NOBUYASU HIRAI, TAKU OGAWA, YOSHIHIKO OGAWA, KEITARO OMORI,
KEIICHI MIKASA and KEI KASAHARA
Center for Infectious Diseases, Nara Medical University

MITSURU KONISHI

Center for Health Control, Nara Medical University

Received August 19, 2022

Abstract

A 59-year-old woman presented with swelling of the distal interphalangeal (DIP) joint to base of the distal phalanx of the left middle finger for more than 2 years. The patient was suspected to have infectious tenosynovitis, but the causative microorganism could not be identified. The patient was treated diagnostically with antimicrobial agents, but the condition worsened again during treatment, and *Candida parapsilosis* was detected in the joint fluid culture. Although it took some time to make a definite diagnosis due to prior antimicrobial therapy at another hospital and failure to promptly perform a third debridement, a diagnosis of fungal tenosynovitis was finally made based on culture and histopathological findings.

Key word : infectious tenosynovitis, *Candida parapsilosis*

緒 言

感染性腱鞘滑膜炎は、近接する他の腱鞘や滑液包に炎症が波及すると機能を破壊しうることから、整形外科的緊急疾患とされる。今回われわれは、慢性的な経過をたどり、診断に難渋して確定診断まで約2年を要した *Candida parapsilosis* による真菌性腱鞘滑膜炎を経験した。病原微生物の同定は感染症診断の根本であり、抗菌薬治療に反応が乏しい慢性の腱鞘滑膜炎では、真菌性腱鞘滑膜炎も鑑別に挙げて積極的な培養検査、組織診断を試みるのが重要である。

症 例

患者：59歳，女性

主訴：左手掌側の中指基部から近位指節間関節（PIP関節）にかけての腫脹

既往歴，併存疾患：高血圧症

常用薬：アムロジピン OD錠 2.5mg 1錠分1 朝食後

職業：主婦

生活歴：週1～2回程度ジムで運動（ウォーキング・ウエイトトレーニングなど，スイミングプールは利用していない），園芸や農作業従事歴はなし

現病歴：高血圧症で内服治療中である以外は，特記すべき既往歴，併存疾患なし。当科受診2年以上前から，特に誘因なく左手中指 PIP 関節から基部にかけての腫脹を認めた。近医整形外科を受診しステロイド腱鞘内注射など施行されたが改善しなかったため，前医に紹介となった。MRIにて左中指屈筋腱周囲の滑膜増生を認め，感染性腱鞘炎の可能性を疑われ腱鞘滑膜切除術を施行された。病理組織上は非特異的な慢性滑膜炎の所見のみで，組織の一般細菌培養検査では病原微生物は検出されなかったが，経過や所見から抗酸菌感染症含む何らかの細菌感染の可能性を否定できないと判断され，術後8週間余りにわたってクラリスロマイシン 200mg 2錠分2を投与されていた。しかし抗菌薬服用中に左手中指基部から手掌にかけての腫脹が再燃し，この時点で当院整形外科に紹介となり2回目の滑膜切除術を施行された。病理組織所見では慢性炎症性変化のみで手術検体の一般細菌，抗酸菌培養検査はともに陰性であったが，抗菌薬の先行投与もあり何らかの感染性腱鞘滑膜炎の可能性があったため，精査加療

目的で当科に紹介となった。

当科受診時現症（Fig. 1）：

左中指手掌側の基部から PIP 関節にかけて，発赤・腫脹あり，左手掌から中指遠位指節間関節（DIP 関節）にかけて手術痕と色素沈着を認める，熱感なし



Fig.1. Clinical features of the left hand at first visit
The left middle finger PIP joint to the palm was swollen and erythematous.

血液検査所見：

WBC：3800 /ul (Seg：56.3%，Lym：33.9%，Mono：7.2%，Eos：2.0%，Baso：1.6%)

RBC：495 × 10⁴ /ul Hb：13.8 g/dl Ht：44.1 %

Plt：18.9 × 10⁴ /ul

CRP：0.22 mg/dl BUN：17 mg/dl Cre：0.85 mg/dl AST：25 IU/l ALT：21 IU/l ALP：488 IU/l LDH：225 IU/l 抗核抗体：40倍 (Homogenous pattern, Speckled pattern) 抗セントロメア抗体：123 index リウマチ因子：5 U/ml 抗CCP抗体<4.5 U/ml

画像所見：

X線画像：左中指基部の軟部組織の肥厚あり，明らか

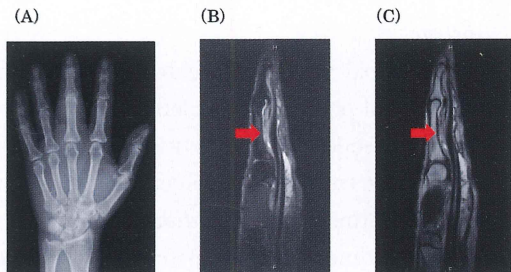


Fig.2. Plain radiography and MRI of the left hand

A: Hand X-ray shows soft tissue thickening of the left middle finger. No obvious bony findings.

B: MRI (STIR) C: MRI (T2WI)

The left metacarpal flexor tendon is swollen, and there is a moderately high signal on STIR and partially high signal on T2WI (arrow). There is fluid accumulation around the flexor tendon and no abnormal signal areas in the metacarpals or the proximal phalanx.

な骨の異常なし (Fig. 2A) .

MRI 画像: 左中指屈筋腱は腫脹し STIR (脂肪抑制法) で中等度高信号, T2 強調像 で一部高信号を呈する. 屈筋腱周囲に液貯留あり, 中手骨や基節骨に異常信号域なし (Fig. 2B,C) .

経過: 左手の腫脹や画像所見, 経過からは感染性腱鞘滑膜炎が疑われたが, 血液検査で抗セントロメア抗体が陽性であり, 自己免疫疾患など非感染性の腱鞘滑膜炎の可能性もあった. 診断のために組織の培養検査や病理組織学的検査の施行を検討したが, この時点では腫脹の程度からも滑液穿刺は困難であり, 3 回目の外科的手術は機能障害発生の危険性もあり避けたいという整形外科や患者本人の意向もあり, まずは感染性腱鞘滑膜炎として診断的治療を行う方針とした. 経過や先行抗菌薬投与歴から非結核性抗酸性菌性腱鞘滑膜炎の可能性を考慮し, 診断的治療としてクラリスロマイシン 200mg 4 錠分 2, エタンプトール 250mg 2 錠分 1, リファンピシン 150mg 3 カプセル分 1 の 3 剤での治療を開始し経過を見る方針とした.

しかし抗菌薬内服開始後も左中指の所見に変化がなく治療効果は乏しい状況であったため, 治療中断の上での再精査を検討していたところ, 内服開始から約

12 週間経過した後急速に左中指基部から PIP 関節にかけての腫脹がさらに増悪し発赤, 熱感も伴うようになった. 整形外科で滑液穿刺を施行したところ, 穿刺液のグラム染色では多数の好中球以外には明らかな菌体は確認できなかったが (Fig. 3A), 培養検査より *Candida parapsilosis* が同定され真菌性腱鞘滑膜炎の可能性が疑われたため, フルコナゾール 300mg/ 日内服を開始した.

デブリドマンのため 3 回目の腱鞘滑膜切除術を施行したところ, 滑膜の一般細菌培養・抗酸菌培養検査では真菌含め有意な菌は同定されなかったが, 滑膜の病理組織検査で血管の増生と線維化, 単核球主体の炎症細胞診潤, 多核巨細胞や部分的な類上皮肉芽腫形成など真菌性腱鞘滑膜炎として矛盾しない所見であり (Fig. 3B,C), 総合的に *C. parapsilosis* による真菌性腱鞘滑膜炎と診断した. 骨髄炎を積極的に疑う所見は認めなかったが, 骨髄炎に準じて手術後 6 ヶ月間の FLCZ 内服を継続した. 3 回の手術の後遺症で左手中指の癒痕拘縮と運動制限が残存したが, 抗真菌薬治療終了後も腱鞘滑膜炎の再発は認めていない.

考 察

腱鞘は手足に存在する関節包が長く腱を取り巻いた構造で, 骨から腱が浮き上がるのを防ぎ, 筋力を有効に伝える滑車の役目を果たしている. 腱鞘に感染を生じると, 近接して存在する他の腱鞘や滑液包に炎症が波及し機能を破壊しうるため, 感染性腱鞘滑膜炎は整形外科の緊急疾患とされ, 速やかな外科的減圧, 抗微生物薬の使用, ドレナージなど治療介入が必要である¹⁾³⁾. 本症例も当科紹介時点で感染性腱鞘滑膜炎が疑われ, 抗菌薬治療とともに 2 回にわたって外科的デブリドマンが施行されていたが, 病原微生物は同定されず改善も乏しい状況であった.

腱鞘滑膜炎自体は感染症以外にも関節リウマチ, 強皮症, 乾癬などの自己免疫疾患の一症状としても生じ, ばね指やド・ケルバン病, 痛風, 偽痛風なども腱鞘滑膜炎の鑑別疾患としてあげる必要がある⁴⁾⁷⁾. 本症例は, 当科受診時に内科的疾患の鑑別目的で施行した血液検査にて, 抗セントロメア抗体が陽性であった. 抗セントロメア抗体はセントロメア領域を抗原とする抗体であり, 限局性強皮症である CREST 症候群やレイノー

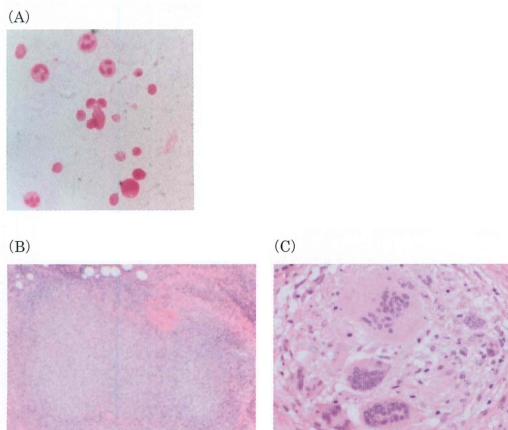


Fig.3. Direct smear examination and pathological findings
A: Gram staining of puncture fluid showed numerous neutrophils. No obvious bacterial organisms were identified. (1000 ×)
B,C: Hematoxylin-eosin (HE) staining. B: 200 ×, C: 1000 ×. Histopathology demonstrated hypervascularization and fibrosis, mononuclear inflammatory cells. Epithelial granulomas and multinucleated giant cells were observed in some areas.

病, 原発性胆汁性胆管炎などで陽性となる⁸⁾¹⁰⁾. CREST 症候群では, 皮膚硬化や肥厚, 多発関節炎を合併することが知られており, 本症例も感染性ではなく自己免疫性疾患の一症状としての腱鞘滑膜炎の可能性も疑われた¹¹⁾. しかし左手中指周囲のみという局所的な症状であること, 他に CREST 症候群を含め自己免疫疾患を示唆する症状を全く認めないこと, などから総合的に今回の病態については抗セントロメア抗体の関与は乏しいと判断した.

感染性腱鞘滑膜炎の感染経路としては, ①直達性(植物の棘や枝による刺し傷, 動物咬傷などの外傷, 外科的処置), ②周辺軟部組織感染からの波及, ③血行散布性(菌血症)の3つの経路があり, 原因微生物としては, 黄色ブドウ球菌や連鎖球菌などの皮膚常在菌, グラム陰性桿菌, 真菌, 抗酸菌, 淋菌などの報告がある¹²⁾¹⁷⁾. 本症例は, 全身状態は良好で菌血症も呈しておらず, 血行性散布からの腱鞘滑膜炎の可能性は否定的であった. また症状出現前には, 明らかな外傷受傷歴はなく, 動物との接触や飼育歴, 園芸や農作業従事歴など明らかな感染の原因となりうるような生活歴は確認できなかった. ただ経過中に複数回のステロイド腱鞘内注射施行歴や滑膜除去術など処置や外科的手術の施行歴があり, 処置や手術が病原体の侵入門戸となった可能性が疑われた.

本症例は経過が長く, 病原微生物として, 皮膚常在菌などの一般細菌以外に, 亜急性~慢性の経過をとる真菌や抗酸菌感染の可能性も疑われた¹⁸⁾¹⁹⁾. 特にマクロライド系抗菌薬のクラリスロマイシン単剤の先行投与歴があったことから, クラリスロマイシン感性の一般細菌や非結核性抗酸菌感染の可能性を疑い, 経験的治療としてクラリスロマイシン, リファンピシン, エタンプトールの3剤併用治療を施行した. 滑液培養より *C. parapsilosis* が同定され, 真菌性腱鞘滑膜炎と診断した時点で抗菌薬治療は終了としたが, 治療終了後も腱鞘滑膜炎の再発は認めていない. また抗 MAC 抗体, 結核特異的 IFN- γ など血清マーカーは陰性であり, 複数回施行した抗酸菌培養検査からも有意な菌は認めなかったことから, 抗酸菌性腱鞘滑膜炎の可能性はほぼ否定的であると判断している. ただ抗酸菌は増殖が非常に緩徐であり, 抗酸菌性腱鞘滑膜炎は診断まで時間を要したと報告¹⁹⁾もあることから, ひきつづき慎重に経過観察を行う予定である. マクロライド系

薬やキノロン系薬は抗酸菌に効果があるため使用により感染がマスクされることがしばしばあり, また単剤使用では高率に耐性化するため, 安易な使用は慎むべきである.

真菌性腱鞘滑膜炎は, 亜急性~慢性の経過をとり細菌性腱鞘滑膜炎と比較し症状も軽微なことが多いとされる. *Candida* 属の *C. albicans* や *C. parapsilosis* による腱鞘滑膜炎の報告²⁰⁾²¹⁾がある他, *Scedosporium abiospernum*²²⁾, *Histoplasma capsulatum*²³⁾なども原因微生物として報告がある. 免疫不全患者や流行地への渡航後・居住者での報告が多いが, 免疫が正常な患者でも外傷後などに発症しうることから, 免疫状態にかかわらず抗菌薬に反応しない腱鞘滑膜炎の鑑別疾患として挙げる必要がある. 本症例も明らかな免疫不全を呈する疾患や内服歴はなく, 流行地への渡航歴もなかったが, 外科的処置や手術施行歴があった.

C. parapsilosis は皮膚の常在菌で非病原性と考えられていたが, 1940年に静注薬使用者の心内膜炎の原因菌として同定され²⁴⁾, non albicans の *Candida* 属の菌の中で血液培養からの検出頻度が高いことから²⁵⁾²⁶⁾, 無菌検体から *C. parapsilosis* が検出された場合は, 原則的に感染症として対応が必要である. *C. parapsilosis* はキャンディン系抗真菌薬の最小発育阻止濃度(MIC)が高いことが知られており²⁶⁾²⁷⁾, 治療にはアゾール系抗真菌薬が選択される場合が多く, 本症例もアゾール系抗真菌薬のフルコナゾールでの治療を行った. 治療期間は, 明確に骨髄炎を示唆する所見は認めなかったものの, 経過が長く再燃を繰り返していることも加味して, 骨髄炎の治療に準じて6ヶ月間のフルコナゾール内服での治療を行った²⁶⁾²⁸⁾.

10例の真菌性腱鞘滑膜炎の検討¹⁴⁾で, 診断までに要した期間の中央値は6ヶ月(0~48ヶ月), 30~50%の症例が再発し複数回外科的デブリドマンの施行を要した症例も認めたと報告があり, 真菌性腱鞘滑膜炎は診断までに時間を要し, 治療にも難渋する傾向がある. 本症例は合計3度のデブリドマン目的の滑膜切除術を施行したが, 有意な病原微生物が検出されず, 確定診断まで2年以上要した. ここまで時間を要した理由としては, (1)当初はばね指など非感染性の疾患, もしくはクラリスロマイシンに感性の細菌による感染性腱鞘滑膜炎であったが, 経過中に施行したステロイド腱鞘内注射からの影響. または滑膜切除術の手術部

位感染 (SSI) として真菌性腱鞘滑膜炎を発症した。(2) 当初から真菌性腱鞘滑膜炎をきたしていたが、慢性的な経過であり、かつ経過中にデブリドマン目的で複数回の滑膜切除術を行ったことにより菌量が物理的に減少し確定診断まで時間を要した、などの可能性を考える。真菌性腱鞘滑膜炎は、外科的デブリドマンと感受性のある抗真菌薬での治療が重要であり、抗菌薬治療に反応が乏しい場合は、確実な診断のために培養検査と病理組織検査を積極的に検討する²⁹⁾。

結 論

今回われわれは診断に難渋した *C. parapsilosis* による亜急性の真菌性腱鞘滑膜炎を経験した。抗菌薬の先行投与があったことや、3 回目の手術が速やかに施行できなかったことで確定診断まで時間を要したが、最終的に培養検査と病理組織学的所見から真菌性腱鞘滑膜炎と診断が可能であった。抗酸菌感染症が否定できない場合は安易な抗菌薬の単剤治療 (特にマクロライド系、キノロン系) は避けること、亜急性～慢性の経過をたどる腱鞘滑膜炎で抗菌薬治療に反応が乏しい場合は、真菌性腱鞘滑膜炎も鑑別に挙げて積極的な培養検査、組織診断を試みる事が重要である。

利 益 相 反

論文内容に関連し、開示すべき COI 関係にある企業などはない。

文 献

- Giladi AM, Malay S, Chung KC: A systematic review of the management of acute pyogenic flexor tenosynovitis. *J Hand Surg Eur* 40: 720-728, 2015.
- Franko OI, Abrams RA: Hand infections. *Orthop Clin North Am* 44: 625-634, 2013.
- Pang HN, Teoh LC, Yam AK, Lee JY, Puhaindran ME, Tan AB: Factors affecting the prognosis of pyogenic flexor tenosynovitis. *J Bone Joint Surg Am* 89: 1742-1748, 2007.
- Hastings DE, Evans JA: Rheumatoid wrist deformities and their relation to ulnar drift. *J Bone Joint Surg Am* 57: 930-934, 1975.
- Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, de Vlam K, Fiorentino D, Fitzgerald O, Gottlieb AB, McHugh NJ, Nash P, Qureshi AA, Soriano ER, Taylor WJ, Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 68: 1387-1394, 2009.
- Menendez ME, Thornton E, Kent S, Kalajian T, Ring D: A prospective randomized clinical trial of prescription of full-time versus as-desired splint wear for de Quervain tendinopathy. *Int Orthop* 39: 1563-1569, 2015.
- Kostman JR, Rush P, Reginato AJ: Granulomatous tophaceous gout mimicking tuberculous tenosynovitis: report of two cases. *Clin Infect Dis* 21: 217-219, 1995.
- Reveille JD, Solomon DH: Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum* 49: 399-412, 2003.
- Yang WH, Yu JH, Nakajima A, Neuberger D, Lindor K, Bloch DB: Do antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis patients identify increased risk for liver failure? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2: 1116-1122, 2004.
- Hossny E, Hady HA, Mabrouk R: Anti-centromere antibodies as a marker of Raynaud's phenomenon in pediatric rheumatologic diseases. *Pediatr Allergy Immunol* 11: 250-255, 2000.
- Schanz S, Fierlbeck G, Ulmer A, Schmalzing M, Kümmerle-Deschner J, Claussen CD, Horger M: Localized scleroderma: MR findings and clinical features. *Radiology* 260: 817-824, 2011.
- Small LN, Ross JJ: Suppurative tenosynovitis and septic bursitis. *Infect Dis Clin North Am* 19: 991-1005, 2005.
- Baskar S, Mann JS, Thomas AP, Newton P: Plant thorn tenosynovitis. *J Clin Rheumatol* 12: 137-138, 2006.

- 14) O'Shaughnessy MA, Tande AJ, Vasoo S, Enzler MJ, Barbari EF, Shin AY: A Rare Diagnosis: Recognizing and Managing Fungal Tenosynovitis of the Hand and Upper Extremity. *J Hand Surg Am* 42: e77-e89, 2017.
- 15) Anim-Appiah D, Bono B, Fleegler E, Roach N, Samuel R, Myers AR: Mycobacterium avium complex tenosynovitis of the wrist and hand. *Arthritis Rheum* 51: 140-142, 2004.
- 16) Baidoo PK, Baddoo D, Ocloo A, Agbley D, Lartey S, Baddoo NA: Tuberculous tenosynovitis of the flexor tendons of the wrist: a case report. *BMC Res Notes* 11: 238-242, 2018.
- 17) García-De La Torre I, Nava-Zavala A: Gonococcal and nongonococcal arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 35: 63-73, 2009.
- 18) Johnson MD, Perfect JR: Fungal Infections of the Bones and Joints. *Curr Infect Dis Rep* 3: 450-460, 2001.
- 19) Napaumpaiporn C, Katchamart W: Clinical manifestations and outcomes of musculoskeletal non-tuberculous mycobacterial infections. *Rheumatol Int* 39: 1783-1787, 2019.
- 20) Fichadia H, Layman C: *Candida parapsilosis* Tenosynovitis in an Immunocompetent Patient: Case Report and Review of Literature. *J Hand Surg Am* 40: 993-996, 2015.
- 21) Townsend DJ, Singer DI, Doyle JR: Candida tenosynovitis in an AIDS patient: a case report. *J Hand Surg Am* 19: 293-294, 1994.
- 22) Kim C, Lim S, Kim J, Jang H, Chung J, Yun N, Kim D, Jha P, Jha B, Kim S, Jang S, Shin J: Tenosynovitis caused by *Scedosporium apiospermum* infection misdiagnosed as an *Alternaria* species: a case report. *BMC Infect Dis* 17:72-76, 2017.
- 23) Riaz T, Collins M, Enzler M, Rizzo M, Schuetz AN, Lehman JS, Osmon D, Sia IG: Left hand extensor tenosynovitis due to *Histoplasma capsulatum* complicated by immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Bone Jt Infect* 6: 355-361, 2021.
- 24) Joachim H, Polayes SH: Subacute endocarditis and systemic mycosis (monilia). *JAMA* 115: 205-208,1940.
- 25) Weems JJ: *Candida parapsilosis*: epidemiology, pathogenicity, clinical manifestations, and antimicrobial susceptibility. *Clin Infect Dis* 14: 756-766, 1992.
- 26) Trofa D, Gácsér A, Nosanchuk JD: *Candida parapsilosis*, an Emerging Fungal Pathogen. *Clin Microbiol Rev* 21: 606-625, 2008.
- 27) Fleck R, Dietz A, Hof H: In vitro susceptibility of *Candida* species to five antifungal agents in a German university hospital assessed by the reference broth microdilution method and Etest. *J Antimicrob Chemother* 59: 767-771, 2007
- 28) Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ, Zaoutis TE, Sobel JD: Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 62: e1-50, 2016.
- 29) Amirtharajah M, Lattanza L: Fungal infections of the hand. *Curr Orthop Prac* 21: 564-567, 2010.