

毒素産生性コリネバクテリウム・ウルセランス

花木賢一

国立感染症研究所動物管理室

要 約

コリネバクテリウム・ウルセランス (*Corynebacterium ulcerans*) (以下、「ウルセランス菌」と略す。) は自然界に常在している細菌で、そのごく一部はコリネバクテリウム・ジフテリア (*C. diphtheriae*) が産生するジフテリア毒素に類似の毒素 (ジフテリア様毒素) を産生する。この毒素産生性ウルセランス菌はイヌ、ネコ、ウシ、ブタをはじめ多くの動物種での保菌が報告されており、感染動物はくしゃみや鼻汁等の風邪様症状や皮膚病を示すことがある。また、毒素産生性ウルセランス菌は動物間水平感染も報告されている。わが国におけるヒトの毒素産生性ウルセランス菌感染事例は、国立感染症研究所が確認しているだけで25例あり、ネコとイヌからの感染が同定あるいは疑われる事例が含まれている。特に、2018年1月に厚生労働省が公表した60代の女性がネコから毒素産生性ウルセランス菌に感染して死亡した国内初の事例は、ニュース等で大きく報じられた。ヒトの毒素産生性ウルセランス菌感染リスクは動物に触れた後の手洗いを確実にを行う等の一般的な衛生管理により低減でき、感染しても早期に治療が行われるならば生命が脅かされるほど重篤になることは少ない。そのため、過度に神経質になる必要はないが、動物に接触する機会の多い実験動物関係者及び動物実験実施者は毒素産生性ウルセランス菌に留意する必要がある。

1. はじめに

コリネバクテリウム属菌は棍棒状や松葉状の形態を示すグラム陽性桿菌で、ヒトや動物の皮膚や口腔内の常在菌である。実験動物に関する同属の病原体としては、マウスとラットが感受性動物種であるネズミコリネ菌 (*Corynebacterium kutscheri*) が広く知られているが、コリネバクテリウム・ボビス (*C. bovis*) は免疫不全マウスに皮膚炎を引き起こすとして注目されている [1]。ヒトではジフテリアの原因菌であるコリネバクテリウム・ジフテリア (*C. diphtheriae*) (以下、「ジフテリア菌」と略す。) が最重要であるが、近年、世界的に毒素産生性のコリネバクテリウム・ウルセランス (*C. ulcerans*) (以下、「ウルセランス菌」と略す。) により引き起こされるジフテリア様症状を呈する患者が増加していることから、毒素産生性ウルセランス菌はジフテリア菌同様に注視されている。

ウルセランス菌は一般的なコリネバクテリウム属菌に比べて短い桿菌で、球菌に近い形態を呈することが多い。そして、ウシの乳房炎や各種動物の化膿性炎症を引き起こすことが知られている [2]。ほとんどのウルセランス菌は毒素非産生性であるが、ウルセランス菌の一部はジフテリア様症状を呈した患者から分離される、ジフテリア毒素に類似の毒素 (ジ

フテリア様毒素) を産生する毒素産生性菌である [3]。なお、毒素産生性ウルセランス菌の毒素とジフテリア毒素は抗原性が近似しており、毒素産生性ウルセランス菌感染患者の治療の選択肢の一つとしてジフテリア抗毒素療法が挙げられている [4, 5]。毒素産生性ウルセランス菌は、ジフテリア毒素類似遺伝子を有するバクテリオファージが毒素非産生性ウルセランス菌に溶原化することによって出現したと考えられている [6]。

わが国におけるヒトの毒素産生性ウルセランス菌感染事例は、国立感染症研究所が国内最初の症例が確認された2001年から2017年11月末までの調査により25例あることを報告している。その内19例については治療経過等が発表されており、12/19例でネコ、4/19例でイヌ、1/19例でネコ、イヌ及びヤギとの接触が確認され、さらに3/13例でネコから毒素産生性ウルセランス菌が分離されている [4, 5]。その中には、わが国最初の毒素産生性ウルセランス菌による死亡事例が含まれている [7]。海外では毒素産生性ウルセランス菌感染患者が接触しているネコ、イヌ及びウシ (生乳) からの菌分離が報告されている [3]。このように、毒素産生性ウルセランス菌はヒトとヒト以外の哺乳類からも分離されることから、毒素産生性ウルセランス菌感染症は人獣共通感染症に位置づけられている。

ヒトの毒素産生性ウルセランス菌感染症への対応は国により異なる。わが国ではジフテリア菌によるジフテリアは「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（感染症法）」で二類感染症に分類されており、ジフテリアを診断した医師は直ちに所管の保健所へ届け出ることが義務づけられている。しかし、毒素産生性ウルセランス菌によるジフテリア様疾患は感染症法の対象とはしておらず、所管の保健所へ届け出る義務はない。ただし、厚生労働省は地方自治体、日本医師会、日本獣医師会に対して毒素産生性ウルセランス菌感染症例に関する情報提供等を要請している [4]。一方、欧州連合の専門機関である欧州疾病予防管理センター（ECDC）は、ジフテリアを毒素産生性ジフテリア菌と毒素産生性ウルセランス菌によって引き起こされる疾病と定義している [8]。また、世界保健機関（WHO）はジフテリアを主に毒素産生性ジフテリア菌、稀に毒素産生性ウルセランス菌と毒素産生性ヒツジ偽結核菌 (*C. pseudotuberculosis*) により引き起こされる疾病と定義している [9]。

2. 動物の毒素産生性ウルセランス菌保有状況

a. サル

国立感染症研究所は所内で飼育中の国内 2 クロウズドコロニー由来のカニタイザルについて調査して報告している [10]。結果は A コロニー由来の 22/47 頭 (47%) がウルセランス菌陽性で、その内 3/22 頭 (全体の 6%) から毒素産生性ウルセランス菌が分離された。また、B コロニー由来の 9/21 頭 (43%) がウルセランス菌陽性で、その内 6/9 頭 (全体の 29%) から毒素産生性ウルセランス菌が分離された。さらに、感染履歴を明らかにするために血清中のジフテリア抗毒素を調べた結果、A コロニー由来の 11/47 頭 (23%) と B コロニー由来の 7/21 頭 (33%) が陽性であった。毒素産生性ウルセランス菌保菌個体数に対してジフテリア抗毒素陽性個体数が多いことは、毒素産生性ウルセランス菌が排除されて治癒している個体が存在していることを示している。また、B コロニーから分離された毒素産生性ウルセランス菌 6 株の DNA を制限酵素 *Sfi*I で切断してパルスフィールドゲル電気泳動解析を行うと、DNA 切断パターンはほぼ同一であった。このことから感染源は同一で、水平感染が起きたと考えられる。なお、毒素産生性ウルセランス菌を保菌しているサルに鼻炎、くしゃみ等の臨床症状は認められなかった。

b. ネコ及びイヌ

実験用ネコとイヌの毒素産生性ウルセランス菌に関する調査報告は無いが、家庭で飼育あるいは動物愛護センター等に収容されたネコとイヌの保菌または抗毒素の保有調査を自治体が実施して報告してい

る。大阪府は 2007 年 11 月 27 日から 2008 年 12 月 26 日の間、飼育放棄あるいは逸走により保護したイヌより咽頭スワブを採取してウルセランス菌の分離を行った結果、44/583 頭 (7.5%) が陽性であった。その内 42/44 頭 (全体の 7.2%) が毒素産生性ウルセランス菌陽性であった [11]。しかし、いずれの動物も臨床症状を示していなかった。愛媛県は 2010 年 5 月から 12 月の間に動物愛護センターへ収容されたネコとイヌについて喉頭スワブからウルセランス菌の分離を行った結果、ネコ 8/124 頭 (6.5%)、イヌ 3/124 頭 (2.4%) が陽性であった。その内ネコ 6/8 頭 (全体の 4.8%)、イヌ 3/3 頭 (全体の 2.4%) が毒素産生性ウルセランス菌陽性であった [12]。大阪市は 2011 年 6 月から 2014 年 2 月の間に動物管理センターへ収容されたネコとイヌについて喉頭スワブから毒素産生性ウルセランス菌の分離を行った結果、ネコ 5/137 頭 (3.6%)、イヌ 0/125 頭 (0%) が陽性であった。5 頭のネコは鼻炎、くしゃみ等の呼吸器症状を示さなかったが、健康状態は不良であった [13]。山形県は 2012 年 5 月から 7 月に県内 19 か所の動物病院を受診した飼いネコについて調査した。健康状態は何れも良好であったが、2/187 頭 (1.1%) で血清中ジフテリア抗毒素が検出された。このジフテリア抗毒素が検出された 2 頭のネコは、室内だけでなく屋外でも飼育されていた [14]。名古屋市は 2010 年 8 月 21 日から 10 月 8 日の間に市内の動物病院に来院した飼育ネコの喉頭スワブまたは鼻汁 96 検体について調べた結果、1 検体がウルセランス菌陽性であったが、毒素産生性ウルセランス菌ではなかった [15]。また、2018 年 10 月 1 日から 11 月 2 日の間に市内の動物病院に来院した飼育イヌの喉頭スワブ 128 検体について調べた結果、3 検体でコリネバクテリウム属菌が検出されたが、ウルセランス菌ではなかった [16]。山口県は 2018 年度に県内の行政機関で引き取られ、動物愛護センターへ搬入されたネコ 30 頭の口腔スワブについて菌分離と PCR によるジフテリア毒素類似遺伝子の検出を行ったが、何れも陰性であった [17]。神奈川県は 2010 年度より動物保護センターに収容されたネコとイヌについて、口腔スワブの毒素産生性ウルセランス菌検査を行っている [18]。そして、2018 年度までの 9 年間でネコ 202 頭、イヌ 492 頭を検査した結果はすべて陰性であった。

c. その他動物

大阪市は 2012 年 10 月から 2014 年 2 月の間に市内で捕獲したドブネズミ 27 匹とクマネズミ 2 匹の咽頭スワブからウルセランス菌の分離を行った結果、すべて陰性であった。また、ドブネズミ 20 匹とクマネズミ 1 匹の血清中ジフテリア抗毒素の検出を行ったが、すべて陰性であった [13]。

その他、国内外でリス、フェレット、カワウソ、ヤギ、ウシ、ブタ、ラクダ、ライオン、シヤチ等か

らウルセランス菌が分離され、その内、リス、カワウソ、ウシ、ブタ、シャチから分離されたものは毒素産生性ウルセランス菌であった [3, 19]。

3. 症状

毒素産生性ウルセランス菌に感染して発症した動物ではくしゃみ、鼻汁、眼脂等の風邪様症状、皮膚炎、皮膚や粘膜の潰瘍、元気消沈等がみられるが、2. で述べたように無症状の場合もある。なお、毒素産生性ウルセランス菌に感染したヒトではジフテリアに似た臨床症状を示し、初期に発熱、鼻汁といった風邪様症状、その後、咽頭痛や咳とともに扁桃や咽頭等に偽膜（線維素と壊死組織からなる滲出物が固まったもの）がみられ [20]、重症化すると呼吸困難により死に至ることがある [7, 21]。主には上気道粘膜疾患であるが、呼吸器以外では下頸部と前頸部に著しい浮腫とリンパ節の腫脹（牛頸：bullneck） [5]、皮膚疾患（膿瘍）、心筋炎等がみられる。

4. 診断

3. に挙げた症状が認められる動物について、または毒素産生性ウルセランス菌感染患者の感染源と疑われる動物について、咽頭や鼻腔から採取したスワブ、皮膚や眼脂等から採取した検体をヒツジ血液寒天培地あるいは垂テルル酸塩加血液寒天培地等の選択培地で培養する。発育したコロニーをグラム染色し、グラム陽性桿菌であれば生化学的試験によりウルセランス菌であるか否かを同定する。また、毒素産生性であるか否かの鑑別は、PCR 法によるジフテリア毒素類似遺伝子の検出、寒天内沈降反応法（Elek 法）や Vero 細胞法による毒素検出法により行う [4, 5]。なお、厚生労働省は開業獣医師に対し、細菌検査によってコリネバクテリウム属菌と判定された場合、毒素産生性ウルセランス菌であるか否かの鑑別のために専門家へ検査依頼することを通知している [4]。

5. 毒素産生性ウルセランス菌感染動物への対応

毒素産生性ウルセランス菌のヒト間水平感染は極めて希有であるが [22]、動物間では水平感染がみられる [10, 11]。そのため、多頭飼育群（おおむね 5 頭以上）において感染動物が確認された場合には、感染動物を隔離するだけでなく、飼育群全体について検査することが推奨される。感染動物の治療や世話で用いた手袋等は、可能であれば高圧蒸気滅菌後に感染性廃棄物として廃棄する。治療にはマクロライド系抗菌薬（エリスロマイシン、クラリスロマイシン等）が有効で、2 週間程度投与して行う。治療後の再検査により菌が分離されなければ、通常飼育へ戻してよいと考えられる [4, 5]。

6. おわりに

毒素産生性ウルセランス菌感染症は人獣共通感染症として近年世界的に話題となっている。しかし、2. で述べたように野外の動物でも毒素産生性ウルセランス菌の保有割合は低いことから、衛生管理の行き届いた実験動物では一部の霊長類を除いて保菌している可能性は極めて低いと考えられる。また、これまで実験動物からヒトへ感染した事例の報告がないことは、実験動物に接する動物実験従事者、飼養者が毒素産生性ウルセランス菌感染リスク低減に有効な个人防护具の装着、動物との接触後の手洗い等を励行しているためと考えられる。従って、実験動物関係者及び動物実験実施者は毒素産生性ウルセランス菌感染症について過度に神経質になる必要はないが、人獣共通感染症であることに留意する必要がある。

謝辞

本稿の執筆にあたり、校閲を頂いた国立感染症研究所 岩城正昭先生と国立研究開発法人理化学研究所 池郁生先生にお礼を申し上げます。

参考文献

1. 渡邊利彦. 2014. 実験動物感染症の現状, *Corynebacterium bovis* によるげっ歯類の皮膚炎について. 実験動物ニュース 63: 28-31.
2. Funke, G., von Graevenitz, A., Clarridge, J.E.III., and Bernard, K.A. 1997. Clinical microbiology of coryneform bacteria. *Clin Microbiol Rev.* 10: 125-159.
3. Dias, A.A., Santos, L.S., Sabbadini, P.S., Santos, C.S., Silva Junior, F.C., Napoleão, F., Nagao, P.E., Villas-Bôas, M.H., Hirata Junior, R., and Guaraldi, A.L. 2011. *Corynebacterium ulcerans diphtheria*: an emerging zoonosis in Brazil and worldwide. *Rev Saude Publica.* 45: 1176-1191.
4. 厚生労働省健康局結核感染症課長. 2018. 通知, コリネバクテリウム・ウルセランスによるジフテリア様症状を呈する感染症患者に関する情報について. 健感発 0110 第 2 号.
5. 厚生労働省. 厚生労働省ホームページ, コリネバクテリウム・ウルセランスに関する Q&A. https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou18/corynebacterium_02.html (Cited: October 29, 2019)
6. Sekizuka, T., Yamamoto, A., Komiya, T., Kenri, T., Takeuchi, F., Shibayama, K., Takahashi, M., Kuroda, M., and Iwaki, M. 2012. *Corynebacterium ulcerans* 0102 carries the gene encoding diphtheria toxin on a prophage different from the *C. diphtheriae* NCTC

- 13129 prophage. *BMC Microbiol.* 12: 72.
7. Otsuji, K., Fukuda, K., Endo, T., Shimizu, S., Hara-yama, N., Ogawa, M., Yamamoto, A., Umeda, K., Umata, T., Seki, H., Iwaki, M., Kamochi, M., and Saito, M. 2017. The first fatal case of *Corynebacterium ulcerans* infection in Japan. *JMM Case Rep.* 4: e005106.
 8. European Centre for Disease Prevention and Control. European Centre for Disease Prevention and Control homepage, Factsheet about diphtheria. <https://www.ecdc.europa.eu/en/diphtheria/facts> (Cited: October 1, 2019)
 9. World Health Organization. World Health Organization homepage, Vaccine Preventable Diseases Surveillance Standards: 4. Diphtheria. https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/standards/en/ (Cited: October 1, 2019)
 10. Hirai-Yuki, A., Komiya, T., Suzaki, Y., Ami, Y., Katsukawa, C., Takahashi, M., Yamamoto, A., and Yamada, Y.K. 2013. Isolation and characterization of toxigenic *Corynebacterium ulcerans* from 2 closed colonies of cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*) in Japan. *Comp Med.* 63: 272–278.
 11. Katsukawa, C., Komiya, T., Yamagishi, H., Ishii, A., Nishino, S., Nagahama, S., Iwaki, M., Yamamoto, A., and Takahashi, M. 2012. Prevalence of *Corynebacterium ulcerans* in dogs in Osaka, Japan. *J Med Microbiol.* 61: 266–273.
 12. 烏谷竜哉, 浅野由紀子, 田中 博, 岡 裕三, 土井光徳, 佐々木俊哉, 木村琴葉, 岩崎 靖, 豊嶋千俊, 薦田洋司, 小宮貴子, 高橋元秀. 2010. 愛媛県におけるイヌ・ネコのジフテリア毒素原性 *Corynebacterium ulcerans* 保菌状況 (第2報) 13: 1–6.
 13. 梅田 薫, 畠山理沙, 阿部拓人, 高倉耕一, 小宮貴子, 岩城正昭, 山本明彦, 真田秀一. 2015. 大阪市の犬・猫・ネズミにおけるジフテリア毒素産生性 *Corynebacterium ulcerans* の保有状況と分離株の性状. *日本獣医師会雑誌* 68: 765–769.
 14. 瀬戸順次, 安孫子千恵子, 小宮貴子, 山本明彦. 2014. 山形県における飼い猫のジフテリア毒素原性 *Corynebacterium ulcerans* 感染状況調査. *日本獣医師会雑誌* 67: 613–616.
 15. 名古屋市健康福祉局健康部食品衛生課獣医務係. 名古屋市役所ホームページ, 平成22年度人獣共通感染症調査事業 飼猫のジフテリア毒素産生性コリネバクテリウム・ウルセランス保有状況調査. <http://www.city.nagoya.jp/kenkofukushi/page/0000025355.html> (Cited: September 29, 2019)
 16. 名古屋市健康福祉局健康部食品衛生課獣医務係. 名古屋市役所ホームページ, 平成30年度人獣共通感染症調査事業 飼犬のジフテリア毒素産生性コリネバクテリウム・ウルセランス保有状況調査. <http://www.city.nagoya.jp/kenkofukushi/page/0000025355.html> (Cited: September 29, 2019)
 17. 山口県環境生活部生活衛生課. 山口県庁ホームページ, 平成30年度動物由来感染症予防体制整備事業報告書. <https://www.pref.yamaguchi.lg.jp/cms/a15300/zoonosis/zoonosis.html> (Cited: September 29, 2019)
 18. 古川一郎, 稲田貴嗣, 相川勝弘, 渡辺祐子, 高橋智恵子, 丹羽加代子. 神奈川県庁ホームページ, 過去10年間の神奈川県における動物由来感染症の検査について. <http://www.pref.kanagawa.jp/docs/v7d/cnt/f80192/p527145.html> (Cited: September 29, 2019)
 19. Marini, R.P., Cassiday, P.K., Venezia, J., Shen, Z., Buckley, E.M., Peters, Y., Taylor, N., Dewhirst, F.E., Tondella, M.L., and Fox, J.G. 2014. *Corynebacterium ulcerans* in ferrets. *Emerg Infect Dis.* 20: 159–161.
 20. 国立感染症研究所細菌第二部, 衛生微生物協議会ジフテリア・百日咳・ボツリヌスリファレンスシステムセンター. 国立感染症研究所ホームページ, *Corynebacterium ulcerans* とジフテリア. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/corynebacterium-m/1472-corynebacterium-ulcerans.html> (Cited: September 14, 2019)
 21. Wagner, K.S., White, J.M., Crowcroft, N.S., De Martin, S., Mann, G., and Efstratiou, A. 2010. Diphtheria in the United Kingdom, 1986–2008: the increasing role of *Corynebacterium ulcerans*. 2015. *Epidemiol Infect.* 138: 1519–1530.
 22. Konrad, R., Hörmansdorfer, S., and Sing, A. 2015. Possible human-to-human transmission of toxigenic *Corynebacterium ulcerans*. *Clin Microbiol Infect.* 21: 768–771.