

話題の感染症

コリネバクテリウム・ウルセランス感染症

Corynebacterium ulcerans human infectionいわ き まさ あき
岩 城 正 昭
Masaaki IWAKI

はじめに

コリネバクテリウム属 (genus *Corynebacterium*) はグラム陽性細菌の一部を構成する比較的大きい属で、*Corynebacterium glutamicum* のように工業的なアミノ酸醗酵に利用される有用細菌から、ヒトに重大な疾患を引き起こすジフテリア菌 (*Corynebacterium diphtheriae*) まで多様な菌種を含む。

Corynebacterium ulcerans は *C. diphtheriae* の類縁菌でありジフテリアと臨床的に区別が困難な感染症を引き起こす。本稿ではこの感染症について概説する。

I. ジフテリア

C. ulcerans 感染症について解説するには、まずジフテリアについて説明することが必要と思われる。ジフテリアは、ヒトのみを宿主とすると考えられる *C. diphtheriae* による感染症であり、伝播経路はヒトからヒトへに限られる。日本国内では今世紀に入って発生例がないため、注意を惹くことはほとんどないと思われるが、終戦直後には9万人近い患者数を国内で数えていた¹⁾。ジフテリアは今でも潜在的脅威となりうる感染症で、国内では2類感染症に指定されている。世界規模で見ると、1990年代には旧ソ連地域で大規模な流行(罹患者数157,000人以上、死者5,000人以上)がみられた。また、発展途上国においては現在も流行がみられ、ベトナム・ラオス国境地帯²⁾などで流行が報告されている。

ジフテリア菌の主な病原因子はジフテリア毒素である。ジフテリア毒素は最も古くから研究されてきた毒素の一つであり、この毒素に注目した治療法

(抗毒素療法)、予防法(トキソイドワクチン)は1900年代前半から行われている³⁾。毒素をホルマリン等で不活化して「ジフテリアトキソイド」が得られ、上述のワクチンの成分として使われる。また、毒素に対する抗体を動物(ウマが代表的)で作成し製剤化することで、治療の手段としての「ジフテリア抗毒素」が得られる。それ以来、抗菌剤が治療の有力な手段として加わったが、抗毒素とトキソイドワクチンに関しては現在も基本的に同じ考え方でつくられたものが利用されている。

ジフテリアにはいくつかの病形が認められる。代表的なのは上気道への感染によって引き起こされる「呼吸器ジフテリア」で、咽頭痛、偽膜の形成、首の腫脹などの症状を示す。偽膜による呼吸障害は重大な結果を招く場合がある。また、遅れて発症する心筋炎などにより重篤化し死亡につながる場合もある。もう一つの代表的な病型は「皮膚ジフテリア」で、国内ではほとんど発生がないが、熱帯地域などでは無視できない割合で発生している。

II. *C. ulcerans* について

C. ulcerans は *C. diphtheriae* と近縁のグラム陽性短桿菌である。染色体に毒素遺伝子を保持した菌株は、*C. diphtheriae* が産生するジフテリア毒素に極めて類似した毒素を産生する。この毒素の遺伝子は、溶原化したプロファージ⁴⁾にコードされ、*C. ulcerans* と *C. diphtheriae* の間でバクテリオファージによって媒介されていると考えられてきた。しかし、両菌のゲノムに溶原化されたプロファージの塩基配列は毒素遺伝子の部分を除き全く異なることが明らかにされた⁴⁾ことから、*C. ulcerans* と *C. diphtheriae*

の間で毒素遺伝子が必ずしもやり取りされているわけではないことが示された。さらに、プロフェージ領域ではない Pathogenicity island に毒素遺伝子がコードされる例も見出されている⁵⁾。実験的条件下では、*C. diphtheriae* が産生するジフテリア毒素に対する抗体は *C. ulcerans* の毒素を中和することができる⁶⁾ ことから、ジフテリアトキソイドが *C. ulcerans* 感染症の発症防御に有効であることが期待される。一方、*C. ulcerans* は、この毒素の他に、ホスホリパーゼ D (PLD) などいくつかの、病原因子として機能する可能性のある蛋白質を産生する⁷⁾。これらの因子の役割については、まだ不明の点が多い。

Ⅲ. 国内・国外におけるヒトの *C. ulcerans* 感染症の動向

WHO は *C. ulcerans* 感染症を、*C. diphtheriae* によるジフテリアおよびジフテリア毒素産生性 *Corynebacterium pseudotuberculosis* による感染症とともに「ジフテリア」の定義に含めている⁸⁾。*C. ulcerans* 感染症は、*C. diphtheriae* によるジフテリアの健康被害が比較的深刻でない先進国において特に注目されている⁹⁾。英国においてはとりわけ多数の症例が知られ^{10~13)}、2000 年から 2014 年までの間、ヒトからの毒素原性 *C. diphtheriae* の分離が 19 例にとどまっているのに対し、(ヒトからの) 毒素原性 *C. ulcerans* 分離が 33 例報告されている (<https://www.gov.uk/guidance/diphtheria-laboratory-isolates-of-c-diphtheriae-and-c-ulcerans>)。ドイツにおいても症例が報告され^{14~16)} 増加の傾向をたどっている。米国^{17~19)}、ブラジル²⁰⁾ においても症例が報告されている。

一方、日本においては、ヒトの毒素原性 *C. ulcerans* 感染症の最初の例は 2001 年であった²¹⁾。2 例目は 2002 年⁶⁾ で、それ以来 2016 年 5 月までの間に 19 例が認められている (厚生労働省「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/kekaku-kansenshou18/corynebacterium_02.html)。

2016 年 5 月には、国内初のヒト死亡例が発生した (<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000196831.pdf>)²²⁾。その後、この死亡例が大きく報道された (<https://www.sankei.com/life/news/180115/lif1801150015-n1.html>) こと

もあり、*C. ulcerans* 感染症に対する認知が高まったと思われる、2020 年現在、症例は継続して認められている。

Ⅳ. 動物由来 (人獣共通) 感染症としての *C. ulcerans* 感染症

C. ulcerans 感染症は動物由来 (人獣共通) 感染症である。ヒトからヒトへの感染の可能性が完全に否定されているわけではないが²³⁾、そのような可能性のある感染例の報告は、あるとしても極めて少数にとどまっている。動物由来感染症としてのあり方も時代とともに変化している。*C. ulcerans* はウシの乳房炎の原因菌でもあり、かつては乳房炎に罹患したウシ由来の生乳を飲用することによるヒト感染例が知られていた²⁴⁾。しかし、最近ではコンパニオンアニマル (ネコ、イヌ) を感染源とする症例が目立っている。特に日本国内^{22, 25~39)} ではほとんどの症例でコンパニオンアニマルからの感染が疑われ、実際に多数の症例でネコあるいはイヌと患者の間で菌の伝播があったことが示されている。

C. diphtheriae によるジフテリアが感染症法上の 2 類感染症であり届出が義務づけられているのに対し、*C. ulcerans* 感染症は現在は感染症法の対象外であるため届け出が必要ない (<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-02-03.html>)。しかし、両者を臨床的に区別することが困難であるため、届け出の要否を判断するためには、患者からの菌の分離と同定による実験室診断が極めて重要である。

菌の分離は、患者と動物から、咽頭スワブ、口腔スワブ等を採用し寒天平板に塗布することによって行われる。勝川変法荒川培地⁴⁰⁾ は、その選択性と *C. ulcerans* の良好な生育から、最も推奨される培地の一つである。疑わしいコロニーから菌を分離し同定試験を行う。API コリネキット、*rpoB* 遺伝子の塩基配列決定、質量分析器による同定が行われる。得られた患者分離菌と動物分離菌の比較は、分子タイピングによって行われる。タイピング法として、リボタイピング^{41~43)} が長く使われてきたが、近年では Mutilocus Sequence Typing (MLST)^{44, 45)} が広く使われるようになってきている。今後は全ゲノムシー

クエンスによるタイピングが普及していくことが期待される。

患者とコンパニオンアニマルにおいて同じ分子タイプの菌が分離された場合には、コンパニオンアニマルとヒトの間で菌伝播があったことが示唆される。分離菌に対して毒素原生試験を行うことで毒素産生性が確認される。毒素原生試験としては、培養濾液を Vero 細胞に加えて細胞毒性の有無を見る。細胞毒性があり、ジフテリア抗毒素により中和されればジフテリア毒素の存在が確認される。菌を平板培地内で培養し、培地内での免疫沈降により毒素を検出する Elek 試験^{46,47)} も用いられる。

V. 動物の調査

国内外において、動物における *C. ulcerans* の保菌状況の調査研究が精力的に行なわれてきた。国内において、無症状イヌ、ネコの調査が継続的に行われているが、2008年、国内で初めて *C. ulcerans* を保菌するイヌが見出された⁴⁸⁾。ネコからは頻繁に *C. ulcerans* が見出されており^{22,49,50)}、海外においても種々の動物で数多くの報告がなされている^{10,15,51-55)}。国内においては、動物愛護施設に収容されたイヌの保菌調査で、イヌとイヌの間で *C. ulcerans* の伝播が起こっていることが確認された⁴⁰⁾。さらに、動物園のシャチおよびライオンから *C. ulcerans* が分離され⁵⁶⁾、野生のフクロウとその餌となりうるヒミズ(モグラの仲間)にも *C. ulcerans* の保菌が示された⁵⁷⁾。また、猟犬にも保菌個体があることが見出され⁴⁴⁾、さらに、ホームレス男性の飼育犬にも保菌が確認された⁴⁴⁾。さらに、実験動物としてのサルからも *C. ulcerans* が分離された⁵⁸⁾。

動物の調査を通して集められた *C. ulcerans* 菌株について、複数の方法(パルスフィールドゲル電気泳動、リボタイピング、毒素遺伝子の塩基配列比較)で分子タイピングを行ったところ、どの方法でも同じように、分離株を大きく3つのグループに分けることが可能であった⁴⁴⁾。このうち2つのグループはヒト、およびヒト感染例関連のイヌ、ネコ分離菌で構成され、それ以外(野生動物、猟犬、ホームレス男性飼育犬からの分離菌)は、残った1つのグループに集中した。このことは、*C. ulcerans* が「ヒト犬猫圏」に分布するグループと「野生動物圏」に分

布するグループとして存在している可能性があることを示すと考えられる。この2つのグループの菌の間にどのような系統的な関係があるのかを解明してゆくことで、ヒトの生活圏への脅威としてどの範囲を考慮すべきかについての重要な情報が得られると期待される。

おわりに

C. ulcerans 感染症はジフテリアに類似した臨床症状を示し、時には命に関わるほど重篤になりうる感染症である。日本国内ではコンパニオンアニマルがもっぱら感染源として疑われる。この感染症に関する認知は徐々に拡がりをみせており、今後も多くの症例が認められてゆくと考えられる。感染症法の対象疾患に今後含めることが望ましい。

文 献

- 1) 病原微生物検出情報. ジフテリア(2006年現在). 病原微生物検出情報. 2006; 27: 331-332.
- 2) Kitamura N, Le TTT, Le LT, Nguyen LD, Dao AT, Hoang TT, et al. Diphtheria Outbreaks in Schools in Central Highland Districts, Vietnam, 2015-2018. Emerg Infect Dis. 2020; 26(3): 596-600.
- 3) World Health Organization. Diphtheria vaccine: WHO position paper - August 2017. Wkly Epidemiol Rec. 2017; 92(31): 417-435.
- 4) Sekizuka T, Yamamoto A, Komiya T, Kenri T, Takeuchi F, Shibayama K, et al. *Corynebacterium ulcerans* 0102 carries the gene encoding diphtheria toxin on a prophage different from the *C. diphtheriae* NCTC 13129 prophage. BMC Microbiol. 2012; 12: 72.
- 5) Meinel DM, Margos G, Konrad R, Krebs S, Blum H, Sing A. Next generation sequencing analysis of nine *Corynebacterium ulcerans* isolates reveals zoonotic transmission and a novel putative diphtheria toxin-encoding pathogenicity island. Genome Med. 2014; 6(11): 113.
- 6) Komiya T, Seto Y, De Zoysa A, Iwaki M, Hatanaka A, Tsunoda A, et al. Two Japanese *Corynebacterium ulcerans* isolates from the same hospital: ribotype, toxigenicity and serum antitoxin titre. J Med Microbiol. 2010; 59(12): 1497-1504.
- 7) Trost E, Al-Dilaimi A, Papavasiliou P, Schneider J, Viehoveer P, Burkovski A, et al. Comparative analysis of two complete *Corynebacterium ulcerans* genomes and detection of candidate virulence factors. BMC Genomics. 2011; 12: 383.
- 8) Vactine preventable diseases surveillance standards 4. Diphtheria_R2[Internet]. World Health Organization.

2018. Available from: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/WHO_SurveillanceVaccinePreventable_04_Diphtheria_R2.pdf.
- 9) Zakikhany K, Efstratiou A. Diphtheria in Europe: current problems and new challenges. *Future Microbiol.* 2012; **7**(5): 595-607.
 - 10) De Zoysa A, Hawkey PM, Engler K, George R, Mann G, Reilly W, et al. Characterization of toxigenic *Corynebacterium ulcerans* strains isolated from humans and domestic cats in the United Kingdom. *J Clin Microbiol.* 2005; **43**(9): 4377.
 - 11) Moore LS, Leslie A, Meltzer M, Sandison A, Efstratiou A, Sriskandan S. *Corynebacterium ulcerans* cutaneous diphtheria. *Lancet Infect Dis.* 2015; **15**(9): 1100-1107.
 - 12) Taylor J, Saavedra-Campos M, Harwood D, Pritchard G, Raphaely N, Kapadia S, et al. Toxigenic *Corynebacterium ulcerans* infection in a veterinary student in London, United Kingdom, May 2010. *Eurosurveillance.* 2010; **15**(31): pii=19634.
 - 13) Wagner KS, White JM, Crowcroft NS, De Martin S, Mann G, Efstratiou A. Diphtheria in the United Kingdom, 1986-2008: the increasing role of *Corynebacterium ulcerans*. *Epidemiol Infect.* 2010; **138**(11): 1519-1530.
 - 14) Sing A, Bierschen S, Heesemann J. Classical diphtheria caused by *Corynebacterium ulcerans* in Germany: amino acid sequence differences between diphtheria toxins from *Corynebacterium diphtheriae* and *C. ulcerans*. *Clin Infect Dis.* 2005; **40**(2): 325-326.
 - 15) Meinel DM, Konrad R, Berger A, König C, Schmidt-Wieland T, Hogardt M, et al. Zoonotic transmission of toxigenic *Corynebacterium ulcerans* strain, Germany, 2012. *Emerg Infect Dis.* 2015; **21**(2): 356-358.
 - 16) Wellinghausen N, Sing A, Kern WV, Perner S, Marre R, Rentschler J. A fatal case of necrotizing sinusitis due to toxigenic *Corynebacterium ulcerans*. *Int J Med Microbiol.* 2002; **292**(1): 59-63.
 - 17) McDonald S, Cox D, Allen R, Staggs W, Bixler D, Steele G. Respiratory diphtheria caused by *Corynebacterium ulcerans* -Terre Haute, Indiana, 1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1997; **46**(15): 330-332.
 - 18) Sangal V, Nieminen L, Weinhardt B, Raeside J, Tucker NP, Florea C-D, et al. Diphtheria-like disease caused by toxigenic *Corynebacterium ulcerans* strain. *Emerg Infect Dis.* 2014; **20**(7): 1257-1258.
 - 19) Tiwari T, S. P., Golaz A, Yu DT, Ehresmann KR, Jones TF, Hill HE, et al. Investigations of 2 cases of diphtheria-like illness due to toxigenic *Corynebacterium ulcerans*. *Clin Infect Dis.* 2008; **46**(3): 395-401.
 - 20) Mattos-Guaraldi AL, Sampaio JLM, Santos CS, Pimenta FP, Pereira GA, Pacheco LGC, et al. First detection of *Corynebacterium ulcerans* producing a diphtheria-like toxin in a case of human with pulmonary infection in the Rio de Janeiro metropolitan area, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2008; **103**(4): 396-400.
 - 21) Hatanaka A, Tsunoda A, Okamoto M, Ooe K, Nakamura A, Miyakoshi M, et al. *Corynebacterium ulcerans* diphtheria in Japan. *Emerg Infect Dis.* 2003; **9**(6): 752-753.
 - 22) Otsuji K, Fukuda K, Endo T, Shimizu S, Harayama N, Ogawa M, et al. The first fatal case of *Corynebacterium ulcerans* infection in Japan. *JMM Case Rep.* 2017; **4**(8): e005106.
 - 23) Konrad R, Hormansdorfer S, Sing A. Possible human-to-human transmission of toxigenic *Corynebacterium ulcerans*. *Clin Microbiol Infect.* 2015; **21**(8): 768-771.
 - 24) Galbraith NS, Forbes P, Clifford C. Communicable disease associated with milk and dairy products in England and Wales 1951-80. *Br Med J.* 1982; **284**: 1761-1765.
 - 25) Urakawa T, Seto J, Yamamoto A, Nakajima T, Goto S. Subcutaneous abscess formation in the upper extremity caused by toxigenic *Corynebacterium ulcerans*. *J Med Microbiol.* 2013; **62**(Pt 3): 489-493.
 - 26) 仲田ら. 病原微生物検出情報. 2013; **34**(12): 381-382.
 - 27) 吉村ら. 病原微生物検出情報. 2010; **31**(11): 331.
 - 28) 堀ら. 病原微生物検出情報. 2013; **34**(3): 71-72.
 - 29) 寺田ら. 病原微生物検出情報. 2014; **35**(9): 226-227.
 - 30) 尾辻 健, 福田 和, 小川 みり, 齋藤 光. 国内初となる *Corynebacterium ulcerans* による窒息死亡例の細菌学的解析. 第91回日本感染症学会総会・学術講演会; 東京2017. P2-056.
 - 31) 廣瀬ら. 病原微生物検出情報. 2013; **34**(5): 143.
 - 32) 朝倉ら. 病原微生物検出情報. 2006; **27**(5): 124-125.
 - 33) 杵渕貴洋, editor 飼い犬が感染源と考えられた *Corynebacterium ulcerans* による皮膚ジフテリア症の一例. 第28回日本臨床微生物学会総会・学術集; 2017年1月; 長崎.
 - 34) 畑中ら. 病原微生物検出情報. 2002; **23**(3): 61.
 - 35) 畑中ら. 病原微生物検出情報. 2011; **32**(1): 19-20.
 - 36) 石井ら. 病原微生物検出情報. 2014; **35**(10): 247-248.
 - 37) 石藤ら. 病原微生物検出情報. 2016; **37**(3): 56-57.
 - 38) 萩原ら. 病原微生物検出情報. 2006; **27**(12): 334-335.
 - 39) 野口ら. 病原微生物検出情報. 2009; **30**(7): 188-189.
 - 40) Katsukawa C, Komiya T, Yamagishi H, Ishii A, Nishino S, Nagahama S, et al. Prevalence of *Corynebacterium ulcerans* in dogs in Osaka, Japan. *J Med Microbiol.* 2012; **61**: 266-273.
 - 41) De Zoysa A, Hawkey P, Charlett A, Efstratiou A. Comparison of four molecular typing methods for characterization of *Corynebacterium diphtheriae* and determination of transcontinental spread of *C. diphtheriae* based on *BstEII* rRNA gene profiles. *J Clin Microbiol.* 2008; **46**(11): 3626-3635.
 - 42) Grimont PAD, Grimont F, Efstratiou A, De Zoysa A, Mazurova IK, Ruckly C, et al. International nomenclature for *Corynebacterium diphtheriae* ribotypes. *Res Microbiol.* 2004; **155**(3): 162-166.
 - 43) Regnault B, Grimont F, Grimont PAD. Universal ribotyping method using a chemically labelled oligonucleotide probe mixture. *Res Microbiol.* 1997; **148**: 649-659.
 - 44) Katsukawa C, Komiya T, Umeda K, Goto M, Yanai T, Takahashi M, et al. Toxigenic *Corynebacterium ulcerans*

- isolated from a hunting dog and its diphtheria toxin antibody titer. *Microbiol Immunol.* 2016; **60**(3): 177-186.
- 45) König C, Meinel DM, Margos G, Konrad R, Sing A. Multilocus Sequence Typing of *Corynebacterium ulcerans* provides evidence for zoonotic transmission and for higher prevalence of certain sequence types among toxigenic strains. *J Clin Microbiol.* 2014; **52**(12): 4318-4324.
 - 46) Engler KH, Glushkevich T, Mazurova IK, George RC, Efstratiou A. A modified Elek test for detection of toxigenic corynebacteria in the diagnostic laboratory. *J Clin Microbiol.* 1997; **35**(2): 495-498.
 - 47) Reinhardt DJ, Lee A, Popovic T. Antitoxin-in-membrane and antitoxin-in-well assays for detection of toxigenic *Corynebacterium diphtheriae*. *J Clin Microbiol.* 1998; **36**(1): 207-210.
 - 48) Katsukawa C, Kawahara R, Inoue K, Ishii A, Yamagishi H, Kida K, et al. Toxigenic *Corynebacterium ulcerans* Isolated from the domestic dog for the first time in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2009; **62**(2): 171-172.
 - 49) Saeki J, Katsukawa C, Matsubayashi M, Nakanishi H, Furuya M, Tani H, et al. The detection of toxigenic *Corynebacterium ulcerans* from cats with nasal inflammation in Japan. *Epidemiol Infect.* 2015; **12**(1-6).
 - 50) Yasuda I, Matsuyama H, Ishifuji T, Yamashita Y, Takaki M, Morimoto K, et al. Severe Pneumonia Caused by Toxigenic *Corynebacterium ulcerans* Infection, Japan. *Emerg Infect Dis.* 2018; **24**(3): 588-591.
 - 51) Anonymous. Toxigenic *Corynebacterium ulcerans* in cats. *Commun Dis Rep CDR Wkly.* 2002; **12**(11): 14 March 2002.
 - 52) Scottish Centre for Infection and Environmental Health. Toxigenic *Corynebacterium ulcerans* in cats. *SCIEH Weekly Rep.* 2002; **36**(2002/11): 69, 75.
 - 53) Contzen M, Sting R, Blazey B, Rau J. *Corynebacterium ulcerans* from diseased wild boars. *Zoonoses Public Health.* 2011; **58**: 479-488.
 - 54) Berger A, Dangel A, Peters M, Muhldorfer K, Braune S, Eisenberg T, et al. Tox-positive *Corynebacterium ulcerans* in hedgehogs, Germany (). *Emerg Microbes Infect.* 2019; **8**(1): 211-217.
 - 55) Sing A, Konrad R, Meinel DM, Mauder N, Schwabe I, Sting R. *Corynebacterium diphtheriae* in a free-roaming red fox: case report and historical review on diphtheria in animals. *Infection.* 2016; **44**(4): 441-445.
 - 56) Seto Y, Komiya T, Iwaki M, Kohda T, Mukamoto M, Takahashi M, et al. Properties of corynephage attachment site and molecular epidemiology of *Corynebacterium ulcerans* isolated from humans and animals in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2008; **61**(2): 116-122.
 - 57) Katsukawa C, Umeda K, Inamori I, Kosono Y, Tanigawa T, Komiya T, et al. Toxigenic *Corynebacterium ulcerans* isolated from a wild bird (ural owl) and its feed (shrew-moles): comparison of molecular types with human isolates. *BMC Res Notes.* 2016; **9**(1): 181.
 - 58) Hirai-Yuki A, Komiya T, Suzaki Y, Ami Y, Katsukawa C, Takahashi M, et al. Isolation and characterization of toxigenic *Corynebacterium ulcerans* from 2 closed colonies of cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*) in Japan. *Comp Med.* 2013; **63**(3): 272-278.