

獣医学術学会年次大会 平成30年2月11日

ワンヘルスに関する連携シンポジウム

「ヒトと動物の共通感染症」

～国内初の *Corynebacterium ulcerans*

感染による死亡例を経験して～

産業医科大学病院集中治療部、産業医科大学微生物学

尾辻 健

* 演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などはありません



高度医療を提供する
基幹病院として

産業医科大学病院



別府

本日の内容

- ① **ネコから感染したと考えられた国内初の死亡例**
- ② **コリネバクテリウム・ウルセランスの診断と治療について**

本日の内容

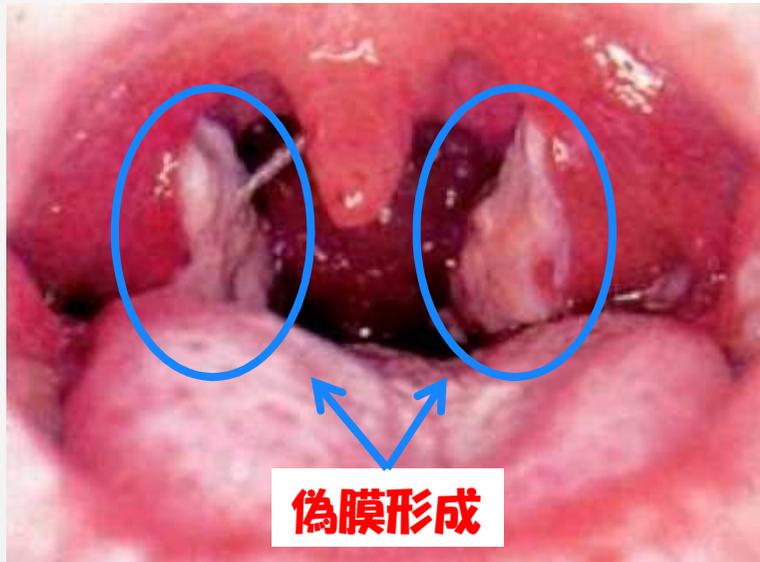
- ① **ネコから感染したと考えられた国内初の死亡例**
- ② **コリネバクテリウム・ウルセランスの診断と治療について**

コリネバクテリウム・ウルセランス (以下、ウルセランス菌)とは

- * **ジフテリア菌** (*Corynebacterium diphtheriae*)
と同様にコリネバクテリウム属に分類される。
- * ジフテリア菌と似た症状を示す。

ジフテリア菌とは

- * **ジフテリア毒素**を産生することがある。
- * ヒトに風邪症状、扁桃や咽頭に**偽膜形成**、皮膚病変、
頸部の浮腫やリンパ節腫脹(牛頸:**ブルネック**)、心筋炎などを示す。



日本医師会雑誌 67巻7号



日本医師会雑誌 67巻7号

- * 以前国内では、1940年代は年間8万人が罹患し、**約10%死亡**。
- * ワクチンの導入により、**1999年以降、国内での感染報告はない**。

症例、60歳代女性

【生活歴】 屋外で**野良猫3匹に餌やり**

【現病歴】

うつ病、糖尿病、高血圧、高脂血症に対して通院中。

当院搬送4日前、外出先で**呼吸困難**となり、近医を受診。発熱、軽度の炎症反応上昇を認めるも、レントゲン写真で明らかな異常所見なく、咽頭炎の診断で帰宅。

搬送当日、自宅で呼吸困難が増悪し、**体動困難**となり、当院へ搬送。

到着後、**心肺停止状態**へ。気道内に**白色の異物多量**。気管内挿管したが、換気困難のため体外循環を導入。

胸部レントゲン写真

当院搬送4日前



CRP : 3mg/dl
(正常値:0.3以下)

当院搬送日



CRP : 43mg/dl

気道内の異物

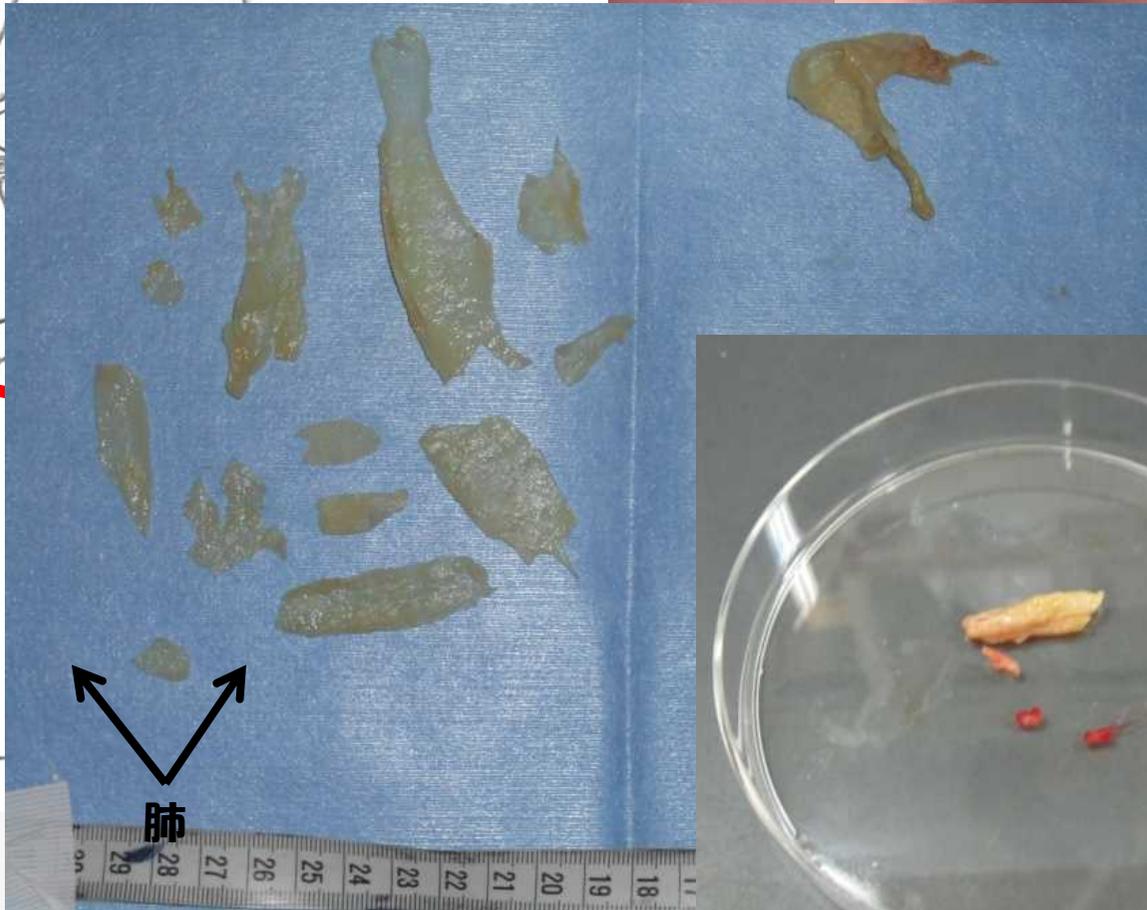
挿管チューブ



カメラ
先端



肺



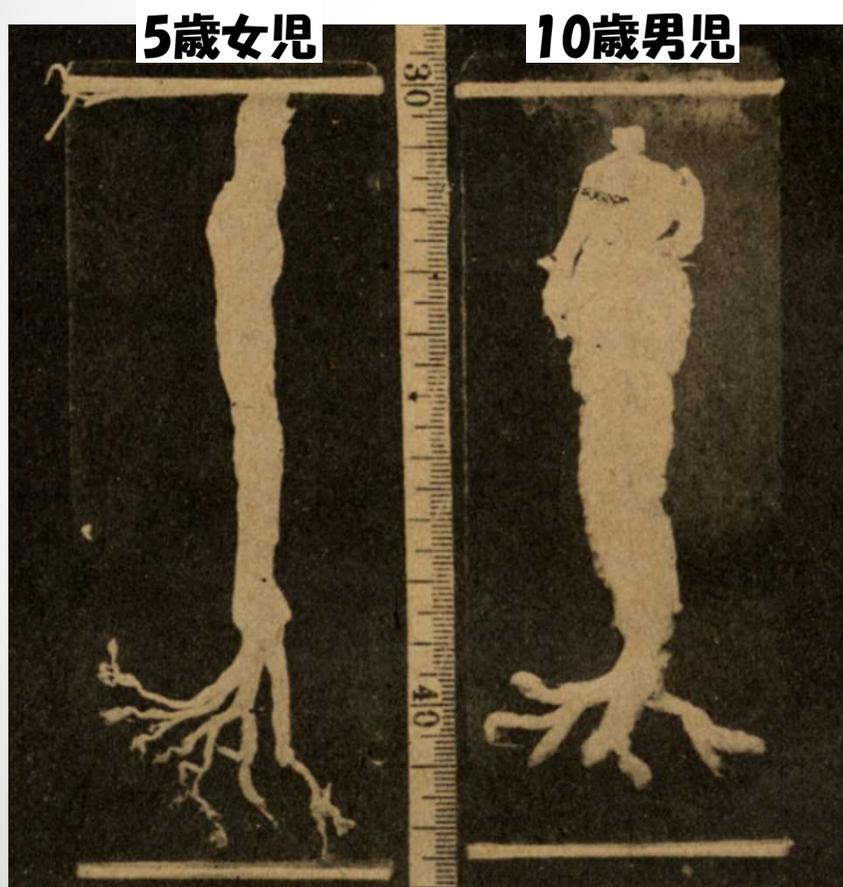
内腔



鉗子

気道内の異物は？

うどん？ ガス吸入？ 特殊な感染症？



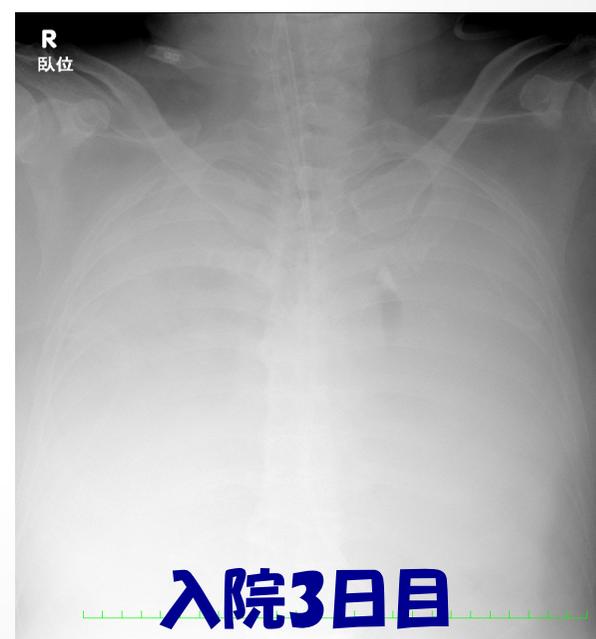
- ・酷似したジフテリア菌の症例報告
- ・近年増えているジフテリア類縁疾患である、ウルセランス菌の存在

ジフテリア症では？

(女子医学研究・第13巻第5号 頁267-271 昭和18年)

治療経過

- 抗菌薬治療開始(SBT / ABPC + AZM + PCG)
- 偽膜を可能な限り除去
- しかし、敗血症、呼吸器病変(一回換気量50ml程度)の制御困難
- **ジフテリア抗毒素(国有)**考慮→もはや効果ない？
- 入院3日目、全身状態悪化し**死亡**



検査結果

- **偽膜、血液**から菌を検出
- **コリネバクテリウム・ウルセランス**と同定
(アピコリネ[®], シスメック・ビオメリュー)
- **ジフテリア毒素(DT)産生性あり**
(PCR, Vero cell法, Westernblotting)
- **抗菌薬はCLDM以外に感受性あり**

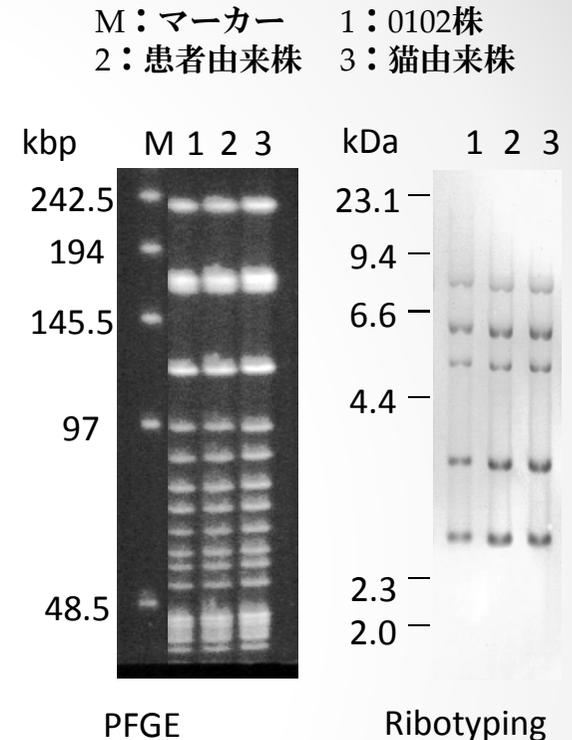
抗菌薬感受性結果

抗菌薬	MIC ($\mu\text{g/ml}$) (最小発育阻止濃度)	判定
TAZ/PIPC	4.5	
ABPC	≤ 0.25	
PCG	0.5	S
CEZ	0.5	
CTM	0.5	
CTX	0.5	S
CTRX	0.5	S
CDTR	0.25	
PAPM/BP	≤ 0.12	
MEPM	≤ 0.12	S
CAM	≤ 0.25	
AZM	1	
CLDM	4	R
MINO	≤ 0.12	
GRNX	≤ 0.25	
LVFX	≤ 0.25	

ネコ由来株と0102株

- 餌やりしていたネコ3匹とも抗DT抗体価が上昇
- そのうちネコ1匹からウルセランス菌を検出
- 患者由来株と猫由来株は、16S rRNA遺伝子とDT遺伝子の塩基配列, PFGE, Ribotypingが一致

→**感染源はネコであることを示唆**
(おそらく飛沫感染)



Otsuji et al. JMM Case Reports. 2017.

- 同様に、国内初の臨床分離株（2001年、千葉）である0102株とも一致
- 同様のタイプのウルセランス菌は、全国様々な場所で7例報告されている

→**同じタイプのウルセランス菌が国内で伝播して**
いる可能性がある

症例のまとめ

- 偽膜のため窒息死した症例より分離された菌は、**ジフテリア毒素を産生するコリネバクテリウム・ウルセランス**であった
- CLDM以外の抗菌薬に感受性であった
- 感染源は**ネコ**と考えられた
- 今回と同じタイプのウルセランスが**国内で伝播している**可能性が考えられた

本日の内容

- ① **ネコから感染したと考えられた国内初の死亡例**
- ② **コリネバクテリウム・ウルセランスの診断と治療について**

診断について

症状

発熱、扁桃・咽頭の偽膜(白苔)
頸部の浮腫やリンパ節腫脹(フルネック)
皮膚炎、心筋炎、神経障害などあり

診断

咽頭や鼻腔検体から本菌の分離培養・同定
ジフテリア毒素遺伝子のPCR法による検出
ジフテリア毒素の検出(Vero細胞法)

届け出

ジフテリア菌は届け出義務あり(2類感染症)。
ウルセランスは義務ではないが、国立感染症研究所
が情報提供を求めている。

感染が疑われるペットの検査は？

ウルセランス菌に感染したペットは、くしゃみ、鼻水、眼脂、皮膚疾患が認められたり、元気がなくなったりします。当該感染症に感染した患者がペットを飼育している場合、症状の有無に関わらず、ペットの咽頭、皮膚、眼脂等から採取した検体において、Q10に記載のある検査を行い、ウルセランス菌が分離された場合は、患者から分離された菌と比較することで、感染経路が推定可能です。

- 
- ・分離培養
 - ・PCRによる毒素遺伝子の検出
 - ・Vero細胞法による毒素の検出

ウルセランス菌 感染源

- 本菌は**種々の動物が保菌** (牛、ヤギ、豚、イヌ、ネコ、シカ、リス、カワウソ、ラクダ、サル、イルカ、猪、フェレット、ネズミ、フクロウなど)

Future Microbiol 2016

- **ネコやイヌ**からの感染報告が多い

- 大阪の疫学調査では、イヌ583匹中(捨てイヌや飼い主から逃走したイヌ) **7.5%**においてウルセランス菌を保菌(咽頭スワブ、ほとんど毒素+)

J Med Microbiol 2012

- 特に**感冒症状がある野良猫や野良犬は要注意!**

国内での報告例

No.	発症年月	患者	臨床経過等	その他	参考文献
1	2001年2月	50歳代、女性、千葉県	呼吸困難、嘔声、上咽頭と喉頭前庭に白色偽膜形成	飼育している猫20匹飼育のうち1匹で皮膚炎	[10, 11]
2	2002年10月	54歳、男性、千葉県	同上	1例目の患者と同地区に住居	[12]
3	2005年9月	50歳代、男性、岡山県	左耳下腺部腫脹、軽度の咳等	飼育していた犬が皮膚炎(犬死亡後に患者が発症)	[13]
4	2005年10月	50歳代、男性、大分県	肺に多発性空洞病変、咳、痰、発熱等	猫を12匹飼育	[14]
5	2006年7月	50歳代、女性、神奈川県	呼吸困難、嘔声等、上咽頭と喉頭前庭に白色偽膜形成。ジフテリア抗毒素使用により加療	その後患者は重症肺炎の増悪により死亡	[15]
6	2009年1月	50歳代、女性、東京都	咽頭痛、嘔声等、上咽頭と喉頭前庭に白色偽膜形成	自宅で餌やりをしている猫5匹中2匹から菌分離。	[16]
7	2010年7月	50歳代、男性、神奈川県	腋下膿瘍(穿刺液より菌分離)	猫10匹飼育。屋外でも猫に餌やりを行う	[17]
8	2010年10月	50歳代、女性、茨城県	咽頭痛、嘔声等、上咽頭と喉頭前庭に白色偽膜形成	猫1匹飼育	[18]
9	2011年4月	50歳代、女性、滋賀県	同上	猫14匹、犬7匹、ヤギ2匹飼育	[19]
10	2011年12月	30歳代、女性、山形県	右肘膿瘍(穿刺液より菌分離)	猫6匹飼育	[20]
11	2012年1月	30歳代、男性、香川県	腋下リンパ節膿瘍(穿刺液より菌分離)	親戚家で犬3匹飼育	[21]
12	2012年11月	70歳代、女性、埼玉県	呼吸困難、嘔声等、上咽頭と喉頭前庭に白色偽膜形成	飼育している猫4匹中1匹から菌分離	[22]
13	2013年4月	20歳代、女性、埼玉県	呼吸困難、嘔声等、喉頭前庭に白色偽膜形成	猫18匹飼育	[23]
14	2014年4月	6歳、女児、徳島県	頸部リンパ節膿瘍(穿刺液より菌分離)	猫1匹飼育(発病時皮膚病)	[24]
15	2015年9月	60歳代、女性、東京都	発熱、鼻汁等、気管支に黄白色偽膜形成	猫3匹飼育(うち1匹に皮膚疾患あり)。屋外でも猫に餌やりを行う	[25]
16	2016年2月	17歳、女性、北海道	皮膚病変	犬飼育	[26]
17	2016年3月	63歳、女性、栃木	咽頭痛、呼吸困難	猫7匹飼育	
18	2016年3月	岡山	2016年	猫飼育(患者発症2ヶ月後に死亡)	
19	2016年5月	60歳代、女性、福岡県	呼吸困難。救急搬送されて3日目に死亡。偽膜と血液から菌検出。	屋外で猫3匹に餌やり	[27]

厚生労働省HPより抜粋

国立感染症研究所への報告例

- 2001年をはじめ、現時点で25例の報告
- 2016年以降は10例と増加傾向
- イヌ、ネコからの感染が多い
- 40~60代の成人に多い
- 高齢者は少ない(以前の流行で抗体+)

本症例のジフテリアワクチン接種歴は不明

日本でのワクチン

1期(0-1歳), 2期(11-13歳)で終了

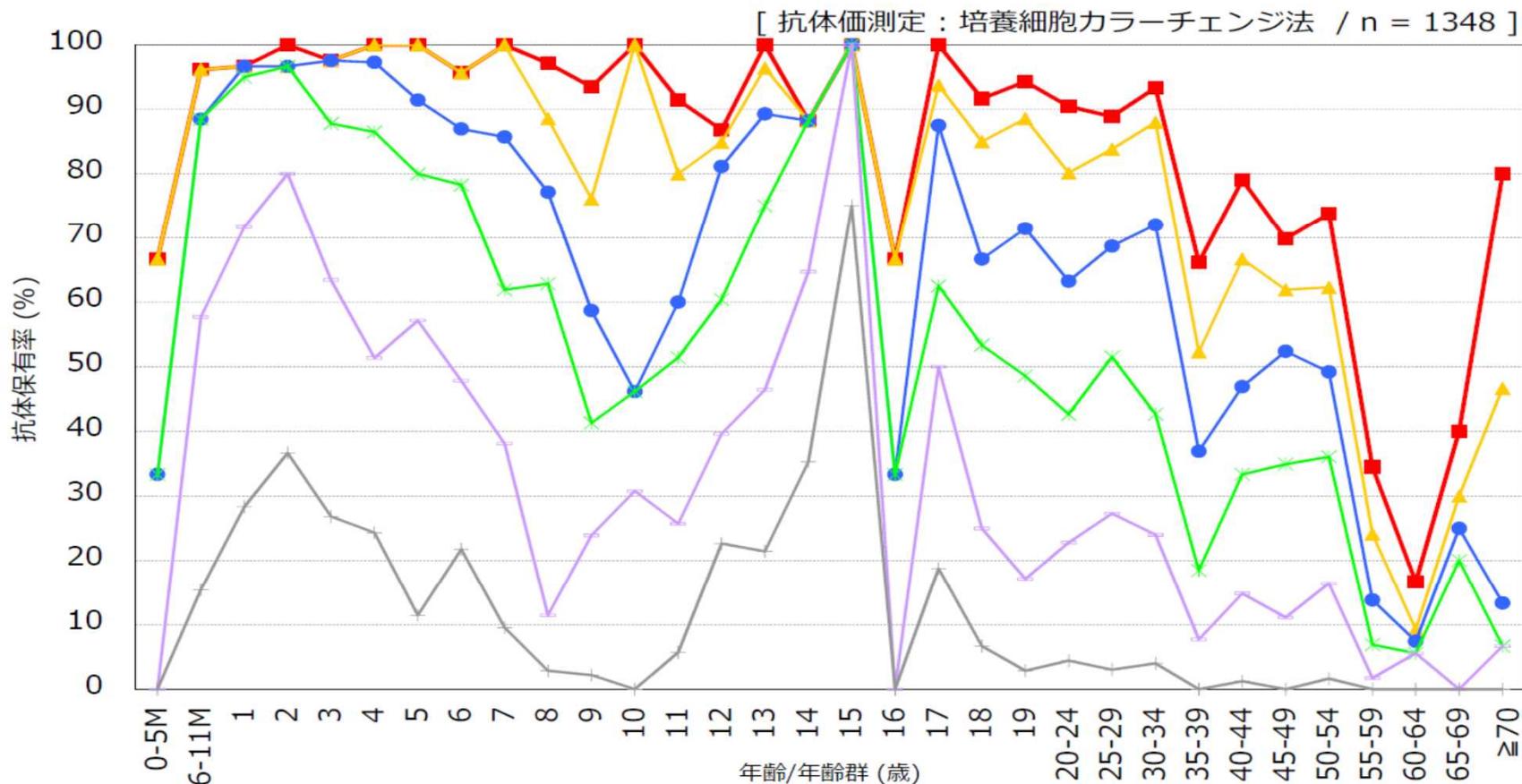
10年間くらいで抗体価↓

多くの成人は十分な抗体価を持っていない!?

ジフテリア抗体保有状況

～ 2013年度感染症流行予測調査より ～

※1 主に2013年7～9月に採取された血清の測定結果



※0-5か月群, 15歳, 16歳は10名未満の結果

抗体価 ■ ≥0.01 ▲ ≥0.032 ● ≥0.1 × ≥0.32 + ≥1 — ≥3.2 (IU/mL)

流行予測2013

治療について

抗菌薬治療

- ・マクロライド系やペニシリン系が推奨。
(14日間、培養陰性となるまで)

抗毒素治療 (国立感染症研究所HPに投与方法、保管場所の記載あり)

- ・呼吸器ジフテリア (ウルセランス菌含む) を強く疑う場合、
診断を待たずに投与を検討。
- ・アナフィラキシーに注意(ウマ血清過敏症試験を行う。
添付文書参考)。

抗毒素保管連絡先

保管場所	住 所	T E L	F A X
(株) ほくやく	〒063-0830 北海道札幌市西区発寒10条3-1-1 札幌西業務センター	011-665-0989	011-671-0989
(株) バイタルネット	〒981-3698 宮城県黒川郡大和町小野字明通40-7	022-344-7575	022-344-7635
デンカ生研 (株)	〒959-1834 新潟県五泉市木越字鏡田1359-1 物流センター	0250-42-0712	0250-43-8811
北里第一三共ワクチン (株)	〒364-0026 埼玉県北本市荒井6-111	048-593-3937	048-593-3968
(財) 阪大微生物病研究会 (大阪)	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-1	06-6877-4807	06-6877-4847
(財) 阪大微生物病研究会 (観音寺)	〒768-0061 香川県観音寺市八幡町2-9-41	0875-25-4171	0875-25-4830
武田薬品工業 (株)	〒743-8502 山口県光市大字光井字武田4720	0833-71-5529	0833-71-5593 0833-71-5665(夜間・休日)
(財) 化学及血清療法研究所	〒860-8568 熊本県熊本市北区大窪1-6-1	096-345-6500	096-344-9269
(株) 琉薬	〒901-2686 沖縄県浦添市牧港5-6-5	098-878-3314	098-870-1749

早期診断・早期治療が重要

- 本症例の直接の死因は、**偽膜による窒息死**
- 過去のうつ病治療で辛い経験があり、**病院受診を拒否して**おり診断および治療介入が遅れた
- 本菌の感染報告の多くは上気道に限局しており、**抗菌薬への感受性も良好**で早期の治療介入が出来れば治癒が見込める



早期発見および**早期治療介入**
が極めて重要

Take Home Message

- **コリネバクテリウム・ウルセランス感染**は国内外で感染報告が増加している
- 感染源として**ネコやイヌ**が重要である
- 本感染症は**早期診断・早期治療介入**が重要である