

厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
分担研究報告書

イヌ・ネコ由来感染症（カプノサイトファーガ等咬搔傷由来感染症）に関する研究

研究分担者 鈴木 道雄 国立感染症研究所 獣医科学部 主任研究官

研究要旨： イヌ・ネコ由来感染症であるカプノサイトファーガ感染症について、国内における発生状況を把握するとともに、病原性や薬剤感受性の解析を行った。依頼検査あるいは文献的情報収集によって新たに4例の*C. canimorsus*感染例を把握した。いずれも原因菌は*C. canimorsus*であった。莢膜多糖体合成関連遺伝子の解析を行った結果、国内臨床分離株では93%を占める莢膜型A～Cは、国内イヌ・ネコ口腔分離株6株および*C. canis*、*C. cynodegmi*国内臨床分離株計5株には検出されなかった。薬剤感受性試験を実施するとともに、薬剤耐性遺伝子の探索を行い、Class D β-ラクタマーゼを含む4種類の薬剤耐性遺伝子を同定した。

A．研究目的

カプノサイトファーガ属菌はヒトや動物の口腔内に常在するグラム陰性桿菌である。イヌ・ネコは*C. canimorsus*、*C. cynodegmi*の2種に加えて、2016年に新菌種として認められた*C. canis*を保菌している。公衆衛生の観点からは*C. canimorsus*が最も重要であるほか、*C. canis*による敗血症例も報告されている。ヒトがイヌやネコに咬傷・搔傷（以下、咬搔傷）を受けた際に感染するほか、傷口をなめられるなど非咬搔傷性の接触感染もある。発熱のほか、敗血症、多臓器不全、髄膜炎や播種性血管内凝固症候群（DIC）など、局所症状がみられないまま、急激に重篤な全身症状が現れることが多いのが特徴である。文献的には世界で500例ほどの患者が報告されており、敗血症を発症したときの致死率は約30%と、非常に危険な感染症である。

上記の3菌種の感染によるイヌ・ネコ由来感染症であるカプノサイトファーガ感染症について、今年度は、以下の研究を進めた。

- 1．カプノサイトファーガ感染症発生状況の調査、臨床分離株の収集
- 2．*Capnocytophaga*属菌国内分離株の遺伝子解析（莢膜型遺伝子タイピング）
- 3．臨床分離株の薬剤感受性試験（Etest）
- 4．ゲノム解析データからの薬剤耐性因子探索

B．研究方法

- 1．カプノサイトファーガ感染症発生状況の調査、臨床分離株の収集：医療機関から検査依頼や情報提供のあった症例に加えて、その他の国内症例報告を医中誌、各種学会抄録集、ウェブサイトを検索して集めた。
- 2．*Capnocytophaga*属菌国内分離株の遺伝子解析

（莢膜型遺伝子タイピング）：*C. canimorsus*以外の*Capnocytophaga*属菌国内臨床分離株計5株（*C. canis* 3株、*C. cynodegmi* 2株）および国内でイヌ・ネコ口腔から分離された*C. canimorsus*計6株（イヌ口腔分離株5株、ネコ口腔分離株1株）についてPCR法を用いた莢膜型遺伝子タイピング（莢膜型A～E）を実施した。

3．*C. canimorsus*および*C. cynodegmi*臨床分離株の薬剤感受性試験：計7剤に関して、Etestを用いてMICを測定し、各薬剤のMIC₉₀を算出した。

4．ゲノム解析データからの薬剤耐性因子探索：国内臨床分離株計13株（*C. canimorsus* 12株、*C. cynodegmi* 1株）および国内イヌ口腔分離株（*C. canimorsus* 2株）を次世代シーケンサーによって全ゲノム解析し、ドラフトゲノムを構築してアノテーションを行い、薬剤耐性遺伝子を探索した。

C．研究結果

1．カプノサイトファーガ感染症発生状況の調査：カプノサイトファーガ感染症について、依頼検査あるいは文献的情報収集によって新たに4例、2年間では計15例（うち死亡3例）を把握した。いずれも原因菌は*C. canimorsus*であった。1993年に最初の患者が報告されて以来、2018年末までに、計108例（イヌ咬搔傷61例、ネコ咬搔傷21例、動物との接触歴のみ21例、不明4例）を把握し、うち22例が死亡症例（イヌ咬傷12例、ネコ咬搔傷5例、動物との接触歴のみ4例、不明1例）であった（致死率20.4%）（表1）。患者の年齢は20～90代で、40代以上が96%を占め、平均年齢は約64歳であった。また、性別は男性79例、女性29例で男性が73%を占めた（表2）。症状は敗血症が80%超を占め、報告されている患者の大半が重症例であった。

2. *Capnocytophaga*属菌国内分離株の遺伝子解析（莢膜型遺伝子タイピング）：臨床分離株計5株（*C. canis* 3株、*C. cynodegmi* 2株）およびイヌ・ネコ口腔分離株（イヌ口腔分離株5株、ネコ口腔分離株1株）はいずれも莢膜型A～Eのいずれにも当てはまらず、Non-typeとなった。

3. *C. canimorsus*の薬剤感受性： *C. canimorsus*の国内臨床分離株について、7種の抗菌薬のMIC値を表3に示した。*C. canimorsus*（計23株）のMIC（ $\mu\text{g/ml}$ ）の範囲はそれぞれ、ペニシリン0.094- >256 （MIC₉₀: 12）、オージェメンチン0.125-0.5（MIC₉₀: 0.38）、セフトリアキソン0.38-4.0（MIC₉₀: 3.0）、イミペネム0.19-0.5（MIC₉₀: 0.38）、ゲンタマイシン8.0- >256 （MIC₉₀: >256 ）、ミノサイクリン <0.016 -0.75（MIC₉₀: 0.094）、シプロフロキサシン0.023-1.5（MIC₉₀: 0.5）であった。4株でペニシリン系のMICが8以上を示したが、いずれも β -ラクタマーゼ阻害剤との合剤のアモキシシリン/クラバン酸に対しては0.5以下の値を示した。

4. ゲノム解析データからの薬剤耐性因子探索：国内臨床分離株では、*C. canimorsus* 3株及び*C. cynodegmi* 1株の計3株からデータベース上の bla_{XA-347} 遺伝子が検出された。これら3株のうち、Etestでイミペネムに対してMIC: $2\mu\text{g/ml}$ 以上を示したのは*C. cynodegmi* 1株のみであった。また、1株から $YbxI$ 遺伝子が検出された。 bla_{XA-347} および $YbxI$ はいずれもクラスD β -ラクタマーゼに分類される耐性遺伝子である。このほか、*C. canimorsus*のイヌ口腔分離株では、クラスA β -ラクタマーゼ遺伝子である $cfxA$ 遺伝子が1株から検出されたほか、エリスロマイシン系に対する薬剤耐性遺伝子である $ermF$ 遺伝子が臨床分離株2株、イヌ口腔分離株1株から検出された。

D. 考察

本年度は新たに4例の*C. canimorsus*感染症例を把握した。国内症例数は累計で108例となったが、大半が敗血症を呈した重症例であり、致死率は依然として約20%という高さである。質量分析装置（MALDI-TOF MS）の普及により、菌種レベルでの同定が各病院の検査室で可能になるにつれて、感染症法による届出の義務のない本感染症の症例数把握は難しくなっている面もある。全体像の解明のために、軽症例を含めたさらなる症例情報の集積に努めることが重要である。

海外で、*C. canimorsus*のイヌ口腔内分離株では約8%（4/52株）を占めるに過ぎない莢膜型A～Cが、ヒトの臨床分離株では約90%（89/98株）を占めることが報告されたが、国内臨床分離株でも同様に莢膜型A～Cの3タイプが90%超（57/61株）を占めることを本研究班で明らかにした。さらにこれらの莢膜型は国内のイヌ・ネコ口腔分離株からは検出されず、国内分離株の解析結果からも、ヒトに

感染して重篤な症状に至らしめる菌株は、イヌ・ネコが保有する*C. canimorsus*の中のごく一部のタイプのものに限られている可能性が示唆された。また、臨床分離株であっても、*C. canis*および*C. cynodegmi*には莢膜型A～Cの株はなく、これらの菌種では、*C. canimorsus*では臨床分離株に多い莢膜型A～Cは共有されていないことが示唆された。しかしながらいずれも解析した株数が少なく、今後さらに多くの知見を積み重ねて検証していく必要がある。

薬剤感受性試験では、国内臨床分離株でペニシリン系耐性が2割程度検出されているが、今回耐性遺伝子の探索を行い、*C. canimorsus*および*C. cynodegmi*のペニシリン系耐性にはクラスD β -ラクタマーゼが主に関与していることが確認された。 bla_{XA-347} 遺伝子はこれまで海外で*C. cynodegmi*での検出が報告されていたが、より病原性の強い致死性の敗血症原因菌である*C. canimorsus*からのクラスD β -ラクタマーゼはこれが世界で初めての報告となる。クラスD β -ラクタマーゼはカルバペネム耐性をもたらす可能性もある薬剤耐性遺伝子であり、重大な潜在的脅威である。今後、PCR系を確立してより多くの株の薬剤耐性遺伝子保有状況を確認したい。

E. 結論

イヌ・ネコ由来のカブノサイトファーガ感染症は、把握される症例数は比較的少ないものの、致死率が高く、また治癒しても後遺症が残るケースも多く、さらには診断に至っていない症例も未だ相当数あると考えられる。我々の研究成果の学術論文・学会報告や、雑誌、新聞への掲載あるいは研究所HP等での広報活動など情報提供を積極的に実施し、さらに認知度向上をはかる必要があると思われる。

F. 健康危険情報

本感染症は、患者の平均年齢が高く、中高年層者がハイリスクグループである。今後の高齢化社会を見込むと、今後、ますます注意が必要な感染症である。また、本症に対する認知度は少しずつ上がってはきているものの、未だ十分であるとは言えない。今後、医療関係者や日常動物と接する飼い主、獣医療関係者、ペット動物関連業の従事者を中心に、咬傷事故に伴う感染症のリスクについて、幅広く啓発していく必要があると考えられる。

G. 研究発表等

1. 論文発表等

(1) 麻喜幹博, 増田崇光, 粂田和美, 安田和世, 鈴木道雄, 今岡浩一, 三木靖雄. 犬咬傷数日後に心肺停止で搬送された*Capnocytophaga canimorsus*

感染症による劇症型敗血症の一例. 日本救急医学会雑誌, 31(1): 29-34, 2020

(2) Igeta R, Hsu H-S, Suzuki M, Lefor AT, Tsukuda J, Endo T, Tanii R, Taira Y, Fujitani S. Compartment syndrome due to *Capnocytophaga canimorsus* infection: A case report. *Acute Medicine & Surgery*, 7(1):e474, 2020.

(3) Tani N, Nakamura K, Sumida K, Suzuki M, Imaoka K, Shimono N. An immunocompetent case of *Capnocytophaga canimorsus* infection complicated by secondary thrombotic microangiopathy and disseminated intravascular coagulation. *Internal Medicine*, 58(23):3479-3482, 2019.

2. 学会発表等

(1) 鈴木道雄, 今岡浩一, 久保田寛頭, 奥野ルミ, 黒沢未希, 大柳忠智, 橋本賢勇, 野田哲寛, 菅原正成, 栗田崇史, 前田健. *Capnocytophaga canimorsus*及び*Capnocytophaga cynodegmi*国内臨床分離株からの $bla_{OXA-347}$ の検出. 第31回日本臨床微生物学会総会、金沢、2020年2月

(2) 鈴木道雄, 木村昌伸, 森川茂, 今岡浩一, 前田健. *Capnocytophaga canis*のネコにおける保有状況. 第162回日本獣医学会学術集会、つくば、2019年9月

(3) 梅田薫, 鈴木道雄, 今岡浩一. イヌ・ネコから分離された*Capnocytophaga*属菌の薬剤感受性. 第162回日本獣医学会学術集会、つくば、2019年9月

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 感染経路

感染経路	人数(死亡数)
イヌ咬・搔傷	61 (12)
ネコ咬傷	21 (5)
動物との接触	21 (4)
不明	4 (1)

表2 患者の性別・年齢分布

年齢(代)	男	女	全体	%
0	0	0	0	0.0
10	0	0	0	0.0
20	1	0	1	0.9
30	2 (1)	1	3 (1)	2.8
40	6	1	7	6.5
50	21 (5)	7 (1)	28 (6)	26.0
60	30 (10)	3	33 (10)	30.5
70	15 (3)	7	22 (3)	20.4
80	4	9 (1)	13 (1)	12.0
90	0	1 (1)	1 (1)	0.9
計	79 (19)	29 (3)	108 (22)	100

表3 Etestを用いた*C. canimorsus*の薬剤感受性 (µg/ml)

分類	一般名	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ペニシリン系	ペニシリン	0.38	0.19	0.125	0.19	0.094	0.094	0.19	12	0.5	0.094	0.125	0.19
	オーグメンチン	0.19	0.25	0.125	0.19	0.125	0.125	0.19	0.25	0.25	0.094	0.19	0.19
セフェム系	セフトリアキソン	1.5	1.5	1.0	1.0	0.38	0.38	1.0	2.0	4.0	1.0	0.5	1.0
カルバペネム系	イミペネム	0.38	0.38	0.38	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5	0.19	0.19	0.25	0.25
アミノグリコシド系	ゲンタマイシン	96	>256	>256	>256	>256	>256	8.0	32	>256	>256	>256	>256
テトラサイクリン系	ミノサイクリン	0.75	0.047	0.047	0.032	0.032	0.032	0.047	0.5	0.032	0.032	<0.016	0.032
ニューキノロン系	シプロフロキサシン	0.38	0.38	0.38	0.032	0.032	0.032	0.5	1.5	0.064	0.023	0.032	0.032

分類	一般名	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	MIC ₉₀
ペニシリン系	ペニシリン	0.094	0.25	0.19	0.125	0.25	0.125	8	24	0.19	0.19	24	12
	オーグメンチン	0.125	0.19	0.094	0.125	0.19	0.19	0.19	0.5	0.25	0.38	0.5	0.38
セフェム系	セフトリアキソン	1.5	3.0	0.75	1.5	1.5	1.0	0.75	2.0	3.0	1.5	3.0	3.0
カルバペネム系	イミペネム	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.19	0.25	0.125	0.38	0.38
アミノグリコシド系	ゲンタマイシン	>256	>256	>256	>256	>256	192	>256	>256	>256	64	>256	>256
テトラサイクリン系	ミノサイクリン	0.023	0.032	0.016	0.023	0.032	0.032	0.047	0.094	0.016	0.032	0.064	0.094
ニューキノロン系	シプロフロキサシン	0.032	0.38	0.5	0.032	0.5	0.032	0.032	0.047	0.5	0.5	0.047	0.5