

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6例の*C. canimorsus*感染例を把握した。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97%を占める莢膜型A～Cは、国内イヌ・ネコ口腔分離株計26株からは検出されなかった。多糖類利用能関連遺伝子座は菌株によって保有する数や組み合わせが異なることが明らかとなった。また、シアリダーゼの遺伝子型はイヌ由来株とネコ由来株で異なっていた。薬剤感受性試験の結果、*C. canimorsus*国内臨床分離株からのβ-ラクタマーゼ遺伝子検出率は9.2%であった。

### 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。ヒトは*C. ochracea*など計6菌種を保有する一方、イヌ・ネコは*C. canimorsus*、*C. cynodegmi*及び*C. canis*を保菌しており、さらに2020年にはネコの口腔から分離された*C. felis*が新菌種として認められた。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例以上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26%と、非常に危険な感染症である。イヌ・ネコに常在する菌種によって引き起こされ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. *C. canimorsus*国内分離株の莢膜型遺伝子タイプング
3. *C. canimorsus*臨床分離株の薬剤感受性試験（E test）
4. ゲノム解析データからの多糖類利用能関連遺伝子及び薬剤耐性遺伝子探索

### 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. *C. canimorsus*国内分離株の莢膜型遺伝子タイプング：*C. canimorsus*国内臨床分離株計2株及び国内でイヌ・ネコ口腔から分離された*C. canimorsus*計26株（イヌ口腔分離株21株、ネコ口腔分離株5株）についてPCR法を用いた莢膜型遺伝子タイプング（莢膜型A～E）を実施した。
3. *C. canimorsus*臨床分離株の薬剤感受性試験（E test）： 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多糖類利用能関連遺伝子及び薬剤耐性遺伝子探索：*C. canimorsus*国内臨床分離株5株及び国内イヌ・ネコ口腔分離株5株の計10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、多糖類利用能関連遺伝子座及び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6例、3年間では計21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、2020年末までに、計114例（イヌ咬搔傷66例、ネコ咬搔傷23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19.3%）（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65歳であった。また、性別は男性84例、女性30例で男性が74%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. *C. canimorsus*国内分離株の莢膜型遺伝子タイプ

ピング： *C. canimorsus*臨床分離株計2株は、イヌ咬傷例からの分離株は莢膜型B、ネコ咬傷例からの分離株は莢膜型Cであった。3年間の解析結果の累計では、臨床分離株では莢膜型A～Cの3タイプが約97% (63/65株) を占めた。ネコから感染したと考えられる症例からの分離株 (14株) は全て莢膜型Cであった。一方、イヌ・ネコ口腔分離株26株 (イヌ由来株21株、ネコ由来株5株) では莢膜型D型が3株、non-typeが23株で、A～C型は検出されなかった (表3)。

3. *C. canimorsus*臨床分離株の薬剤感受性試験 (E test) : *C. canimorsus*国内臨床分離株3株について新たに試験を行った。同分離株累計26株について、7種の抗菌薬のMIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) の範囲はそれぞれ、ペニシリン0.094-24 (MIC90: 12)、オーグメンチン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。本年度試験した1株を含む計5株でペニシリン系のMICが8以上を示したが、いずれも $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤との合剤のアモキシシリン/クラブリラン酸に対しては0.5以下の値を示した。

4. ゲノム解析データからの多糖類利用能関連遺伝子座及び薬剤耐性遺伝子探索 : *C. canimorsus*国内臨床分離株及びイヌ・ネコ口腔分離株について、ゲノム上の多糖類利用能関連遺伝子座 (PULs) の探索をおこなった。参照ゲノムの*C. canimorsus* Cc5株には13種類のPULsが存在するが、このうち、鉄の利用に関係するとされるPUL3は全ての菌株に存在した。一方で保有する菌株が最も少なかったPUL11は3株のみに認められるなど、各菌株のゲノム上のPULsの存在は菌株によってかなり差異が認められた。また、シアリダーゼ遺伝子はイヌ由来株とネコ由来株とでクレードが分かれる傾向が認められた。薬剤耐性遺伝子については、国内臨床分離株では、新たに*C. canimorsus* 1株からクラスD  $\beta$ -ラクタマーゼ遺伝子であるblaXA-347が検出され、累計では5株となった。このほか、*C. canimorsus*のイヌ口腔分離株では、クラスA  $\beta$ -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、blaXA-347が1株から、YbxI遺伝子が2株から検出された。今回検出されたcfxA遺伝子は $\beta$ -ラクタマーゼデータベース (BLDB) に収載がなく、新規の $\beta$ -ラクタマーゼであることが明らかとなった。3年間の解析結果の累計では、国内臨床分離株65株のうち、6株からクラスD- $\beta$ -ラクタマーゼ遺伝子が検出され、検出率は9.2%であった。一方、*C. canimorsus*イヌ・ネコ口腔分離株20株中4株からクラスAあるいはクラスB  $\beta$ -ラクタマーゼ遺伝子 (1株からはその両方) が検出され、検出率は20.0%であった (表4)。

## D. 考察

本年度は新たに6例の*C. canimorsus*感染症例を把握した。国内症例数は累計で114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%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%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タイプが約97%を占めることが明らかとなった。さらにこれらの莢膜型は国内のイヌ・ネコ口腔分離株26株からは検出されず、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。しかしながらイヌ・ネコ分離株については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。

多糖類利用能関連遺伝子座 (PULs) は、菌株によって保有する数や組み合わせが異なることが明らかとなった。また、シアリダーゼ遺伝子のシーケンスはイヌ由来株とネコ由来株で差異が認められたが、その差異が病原性に関与するかは不明である。

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約1割検出されているが、今回耐性遺伝子の探索を行い、*C. canimorsus*臨床分離株のペニシリン系耐性にはクラスD  $\beta$ -ラクタマーゼが主に関与していることが確認された。blaOXA-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  $\beta$ -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  $\beta$ -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因子であり、重大な潜在的脅威であることから、今後も菌株の薬剤耐性獲得状況を継続的にモニタリングしていくことが重要と考えられた。

## E. 結論

イヌ・ネコ由来のカプ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。本感染症の発症メカニズムの解明を進め、予防・治療法の開発に貢献す

ると共に、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、中高年齢者がハイリスクグループである。このことから、今後我が国の高齢化社会が進む中で、益々注意が必要となる感染症である。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、獣医療関係者及びペット動物関連業の従事者を中心に、咬搔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) Suzuki M, Umeda K, Kimura M, Imaoka I,

Morikawa S, Maeda K. *Capnocytophaga felis* sp. nov. isolated from the feline oral cavity. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 70(5): 3355-3360, 2020

### 2. 学会発表等

(1) 安田和世, 甲田賢治, 鈴木道雄. 犬咬傷4日後に死亡したカプノサイトファーガ・カニモルサス感染症の1剖検例. 第110回日本病理学会, 東京, 2020年7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)
イヌ咬・搔傷	66 (12)
ネコ咬・搔傷	23 (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	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)	2.6
40	7	1	8	7.0
50	22 (5)	6 (1)	28 (6)	24.6
60	32 (10)	4	36 (10)	31.6
70	16 (3)	7	23 (3)	20.2
80	4	10 (1)	14 (1)	12.3
90	0	1 (1)	1 (1)	0.9
合計	84 (19)	30 (3)	114 (22)	100
%	73.7	26.3	100	

表3 *C. canimorsus*国内分離株の莢膜型遺伝子タイピング

国内臨床分離株

分離株の由来	株数	莢膜型					
		A	B	C	D	E	NT
イヌからの感染例	50	9	31	9	1	0	0
ネコからの感染例	14	0	0	14	0	0	0
感染源不明	1	0	0	0	0	0	1
計	65	9	31	23	1	0	1

国内イヌ・ネコ口腔分離株

分離株の由来	株数	莢膜型					
		A	B	C	D	E	NT
イヌ口腔分離株	21	0	0	0	3	0	18
ネコ口腔分離株	5	0	0	0	0	0	5
計	26	0	0	0	3	0	23

※NT: Non-Type

表4 *C. canimorsus* 国内分離株からのβ-ラクタマーゼ検出状況

	β-ラクタマーゼ 検出数	菌株数	検出率
臨床分離株	6	65	9.2%
イヌ・ネコ口腔分離株	4	20	20.0%

