別添４

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掻傷由来感染症）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8例（うち死亡2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莢膜型A～Cが約97%を占めるが、これらの菌株が保有する莢膜多糖体合成関連遺伝子であるWbjB、WbjC及びWbjDの3遺伝子は、*Bergeyella zoohelcum*が保有する同遺伝子と塩基配列が99%一致しており、これらの遺伝子群が*B. zoohelcum*から得られた遺伝子群である可能性が示唆された。9種の抗菌薬に対して薬剤感受性試験を行い、最小発育阻止濃度（MIC）を測定した。今年度解析した5株については特記すべき薬剤耐性は認められず、β-ラクタマーゼ遺伝子も陰性であった。しかしながら累計では*C. canimorsus*国内臨床分離株のβ-ラクタマーゼ遺伝子保有率は6/70株、8.6%となっており、今後も継続的に薬剤耐性獲得状況を注視していく必要がある。

Ａ．研究目的

Capnocytophaga canimorsus、C. cynodegmi、*C. canis*及び*C. felis*は、イヌ・ネコの口腔内常在菌であり、このうち臨床的に重要な*C. canimorsus*は、主に咬傷・掻傷によってヒトに感染し、致死率約26%と重篤な敗血症を引き起こす。これまで世界で500例以上が文献的に報告されており、国内でも100例を超える*C. canimorsus*感染症例（致死率約20%）を把握してきた。さらに、2016年に新菌種として認められた*C. canis*の感染による敗血症例3例（うち死亡1例）の国内発生が把握されたほか、*C. canimorsus*の国内臨床分離株の約97%が特定の莢膜型（A～C）に偏っていることが明らかとなった。これは莢膜型が病原性に関与している可能性を示唆した海外既報と同様の結果であった。薬剤耐性に関しては、*C. canimorsus*の国内臨床分離株から世界で初めてクラスD β-ラクタマーゼを検出しており、今後も継続的に耐性の獲得状況を注視していく必要がある。これらの背景を踏まえ、イヌ・ネコ由来カプノサイトファーガ感染症の発生状況を継続的に調査するとともに、臨床分離株やイヌ・ネコ分離株のゲノム解析、薬剤耐性試験及び病原性遺伝子タイピング法の開発等を行い、本感染症の感染・発症メカニズムの解明によりそのリスク評価を行うとともに、検査・診断法の改良及び抗菌薬の適正使用に寄与することを本研究の目的とする。

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患者発生状況の調査、臨床分離株の収集

２．カプノサイトファーガ属菌の比較ゲノム解析）

３．カプノサイトファーガ属菌の薬剤感受性試験及び薬剤耐性遺伝子の検出

Ｂ．研究方法

１．カプノサイトファーガ感染症患者発生状況の調査、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．カプノサイトファーガ属菌の比較ゲノム解析：　収集した菌株について次世代シーケンサーによる全ゲノム解析を行い、得られた配列をアッセンブリ、アノテーションして莢膜合成遺伝子や病原遺伝子の候補遺伝子を探索する。

３．カプノサイトファーガ属菌の薬剤感受性試験及び薬剤耐性遺伝子の検出：　収集した菌株について、計9剤の抗菌薬についてEtestを用いた薬剤感受性試験を行って最小発育阻止濃度（MIC）を測定し、耐性獲得状況を明らかにする。さらにPCR法に加えてゲノム解析情報も活用して薬剤耐性遺伝子の検出を行う。

Ｃ．研究結果

１．カプノサイトファーガ感染症患者発生状況の調査、臨床分離株の収集：　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8例（うち死亡2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、2021年末までに、計122例（イヌ咬掻傷72例、ネコ咬掻傷24例、動物との接触歴のみ22例、不明4例）を把握し、う

ち24例が死亡症例（イヌ咬掻傷13例、ネコ咬掻傷6例、動物との接触歴のみ4例、不明1例）であった（致死率19.5%) (表1)。患者の年齢は20～90代で、40代以上が97%を占め、平均年齢は約65歳であった。また、性別は男性88例、女性34例で男性が約72%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．カプノサイトファーガ属菌の比較ゲノム解析：　計10株の*C. canimorsus*の全ゲノム解析を行った。ゲノムアノテーションを行った結果、PCR法による莢膜型タイピング結果を含め、これまでに解析した70株において、莢膜型別はA型13%、B型49%、C型36%、D型1%、Non-type 1%であり、莢膜型A～Cが約97%を占めた。中でもネコから感染した患者からの分離株は15株全て莢膜型Cであった(表3)。また、pathway解析によって各ゲノムの莢膜多糖体合成関連遺伝子群を解析した結果、莢膜型によって保有遺伝子が異なり、臨床分離株の大半を占め、高病原性を有すると考えられる莢膜型A～Cの株が保有するWbjB、WbjC及びWbjDの3遺伝子は、属が異なる*Bergeyella zoohelcum*が保有する同遺伝子と塩基配列が99%一致しており、これらの遺伝子群が*B. zoohelcum*から得られた遺伝子群である可能性が示唆された。

３．カプノサイトファーガ属菌の薬剤感受性試験及び薬剤耐性遺伝子の検出：　今年度新たに解析した*C. canimorsus*臨床分離菌株5株の中には、ペニシリンに高いMICを示した株がなく、β-ラクタマーゼ遺伝子は検出されなかった。9種の抗菌薬のMIC（μg/ml）の範囲はそれぞれ(カッコ内はこれまでに解析した33株（セフェピム、クリンダマイシンのみ9株）に対するMIC80)、ペニシリン0.032-0.19（MIC80:8）、オーグメンチン0.047-0.25（MIC80:0.25）、セフトリアキソン0.25-1.0（MIC80:1.5）、セフェピム0.125-4.0（MIC80:3.0）、イミペネム0.094-0.19（MIC80:0.25）、ゲンタマイシン32->256（MIC80:>256）、ミノサイクリン0.023-0.38（MIC80:0.032）、シプロフロキサシン0.023-0.38（MIC80:0.5）及びクリンダマイシン0.016-0.023（MIC80:0.023）であった。なお、累計では*C. canimorsus*国内臨床分離株のβ-ラクタマーゼ遺伝子保有率は6/70株、8.6%となった。

Ｄ．考察

本年度は新たに8例の*C. canimorsus*感染症例を把握した。国内症例数は累計で122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あるいは受託検査会社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、その疫学的プロファイルをより広く、深く明らかにしていくことが今後の課題である。

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り、ヒトに致死的な敗血症など重篤な症状を引き起こす菌株は、特定の莢膜型にほぼ限られることが示唆された。これまで*C. canimorsus*はイヌ・ネコの多くが保有する口腔内常在菌である一方、咬掻傷に伴ってヒトに感染して重篤な症状を引き起こすことは極めて稀であると捉えられてきた。しかしながら高病原性株と低病原性株とが存在することが明らかとなりつつあり、高病原性株はその致死性の高さからも、動物由来感染症原因菌として公衆衛生上極めて重要な病原体である。*C. canimorsus*高病原性株のイヌ・ネコでの保有状況や病原性因子などについてより仔細に解析し、その公衆衛生上のリスクを明らかにしていくことが今後非常に重要であると考えられる。また、薬剤耐性については、現在のところ重大なリスクとなる多剤耐性は認められていないが、ヒトが口腔内に保有する*Capnocytophaga*属菌では多剤耐性株も認められており、継続的に薬剤耐性獲得状況を注視していく必要がある。

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。

Ｇ．研究発表等

１．論文発表等

（１）Koh Shinohara, Yasuhiro Tsuchido, Michio Suzuki, Kojiro Yamamoto, Yasutaro Okuzawa, Koichi Imaoka, Tsunehiro Shimizu. Putative Novel Species of Genus Capnocytophaga, Capnocytophaga stomatis Bacteremia in a Patient with Multiple Myeloma after Direct Contact with a Cat: A Case Report. Internal Medicine, Advance online publication: March 12, 2022. https://doi.org/10.2169/internalmedicine.7947-21

（２）Ryuichi Nakayama, Shuichi Miyamoto, Toshihiro Tawara, Arisa Aoyagi, Takeo Oguro, Nobumichi Kobayashi, Michio Suzuki, Yoshihiro Takeyama. Capnocytophaga canimorsus infection led to p

rogressively fatal septic shock in an immunocompetent patient. Acute Medicine & Surgery, 9(1): e738, 2022.

２．学会発表等
なし

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　動物由来カプノサイトファーガ感染症の感染経路

感染経路	人数（死亡数）
イヌ咬・掻傷	72 (13)
ネコ咬傷	24 (6)
動物との接触	22 (4)
不明	4 (1)

表2　動物由来カプノサイトファーガ感染症患者の性別・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	0.8
30	2 (1)	1	3 (1)	2.5
40	7	1	8	6.6
50	24 (7)	7 (1)	31 (8)	25.4
60	33 (10)	4	37 (10)	30.3
70	16 (3)	10	26 (3)	21.3
80	4	10 (1)	14 (1)	11.5
90	1	1 (1)	2 (1)	1.6
計	88 (21)	34 (3)	122 (24)	100

表3　*Capnocytophaga canimorsus*国内臨床分離株の莢膜型遺伝子タイピング

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	54	9	34	10	1	0	0
ネコからの感染例	15	0	0	15	0	0	0
感染源不明	1	0	0	0	0	0	1
計	70	9	34	25	1	0	1