

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

カプノサイトファーガ感染症等、犬・猫由来感染症に関する調査研究

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：** 犬・猫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14例（うち死亡1例）を把握した。原因菌は*C. canimorsus*が10例、*C. stomatis*が2例、*C. canis*及び*C. felis*が1例であった。*C. canis*感染例は0歳児の髄膜炎症例であり、*C. felis*感染症例は国内で初の発生報告である。今年度新たに解析した*C. canimorsus*臨床分離菌株4株の中には、ペニシリンGに対しMIC値：32 µg/mlを示す株が認められ、クラスD β-ラクタマーゼ遺伝子である*bla<sub>XA-347</sub>*が検出された。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8/80株、10.0%となった。これらのβ-ラクタマーゼ遺伝子保有株は全て2017年以降に分離されており、同年以降に分離された株の22.2%がβ-ラクタマーゼ遺伝子保有株であった。新たに5株の全ゲノム解析を行った。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*C. canimorsus*臨床分離菌株計81株において、莢膜型別はA型14%、B型46%、C型35%、D型4%、E型1%、Non-typable 1%であり、莢膜型A～Cが約95%を占めた。臨床分離株における主要な莢膜型別の患者の致死率は、A型36%、B型19%、C型11%であり、A型において高い傾向があった。

#### A. 研究目的

*Capnocytophaga canimorsus*、*C. cynodegmi*、*C. canis*及び*C. felis*は、犬・猫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・搔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、犬・猫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、臨床分離株や犬・猫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。

犬・猫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薬剤感受性試験及び薬剤耐性遺伝子の検出
3. *C. canimorsus*臨床分離株の莢膜型と病原性の解析

#### 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。また収集した分離菌株の解析を実施した。
2. 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。
3. *C. canimorsus*臨床分離株の莢膜型と病原性の解析： 収集した菌株についてPCRや次世代シーケンサーによる遺伝子解析を行い、莢膜型の決定及び莢膜合成遺伝子や病原遺伝子を探索した。

#### 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14例（うち死亡1例）を把握した。原因菌は*C. canimorsus*が10例、*C. stomatis*が2例、*C. canis*及び*C. felis*が1例であった。1993年に最初の患者が報告されて以来、2023年末までに、計146例（犬咬搔傷87例、猫咬搔傷31例、動物との接触歴のみ25例、不明3例）を把握し、うち27例が死亡症例（犬咬搔傷15例、猫咬搔傷6例、動物との接触歴のみ5例、不明1例）であった（致死率18.5%）（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64歳であった。また、性別は男性108例、女性38例で男性が約74%を占めた。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。今年度は新たに4株の*C. canimorsus*臨床分離株を収集し、以下に述べる薬剤感受性試験や遺伝子検査を行った。また、特記すべき症例として、猫搔傷に伴う*C. canis*感染による0歳児の髄膜炎症例及び国内で初となる猫咬傷に伴う*C. felis*感染例が挙げられる。

2. 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4株の中には、ペニシリンGに対しMIC値: 32 µg/mlを示す株が認められ、クラスD β-ラクタマーゼ遺伝子である*bla<sub>OXA-347</sub>*が検出された。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8/80株、10.0%となった。これらのβ-ラクタマーゼ遺伝子保有株は全て2017年以降に分離されており、同年以降に分離された株の22.2%がβ-ラクタマーゼ遺伝子保有株であった。

これまでに解析した*C. canimorsus*臨床分離株における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*C. canimorsus*臨床分離株43株(セフェピム、クリンダマイシンのみ21株)に対するMIC<sub>90</sub>)、ペニシリン0.032-64 (MIC<sub>90</sub>:16)、オーグメンチン0.047-0.5 (MIC<sub>90</sub>:0.38)、セフトリアキソン0.19-4.0 (MIC<sub>90</sub>:3.0)、セフェピム0.125-24 (MIC<sub>90</sub>:4.0)、イミペネム0.094-0.5(MIC<sub>90</sub>:0.38)、ゲンタマイシン8->256 (MIC<sub>90</sub>:>256)、ミノサイクリン<0.016-0.75 (MIC<sub>90</sub>:0.094)、シプロフロキサシン0.016-1.5 (MIC<sub>90</sub>:0.5)及びクリンダマイシン<0.016->256 (MIC<sub>90</sub>:>256)であった(表2)。

3. *C. canimorsus*臨床分離株の莢膜型と病原性の解析:新たに5株の全ゲノム解析を行った。PCR法による莢膜型タイプング結果を含め、これまでに解析した*C. canimorsus*臨床分離菌株計81株において、莢膜型別はA型14%、B型46%、C型35%、D型4%、E型1%、Non-typable 1%であり、莢膜型A～Cが約95%を占めた(表3)。中でも猫から感染した患者からの分離株は17株全て莢膜型Cであった。臨床分離株における主要な莢膜型別の患者の致死率は、A型36%、B型19%、C型11%であり、A

型において高い傾向があった。クラスD β-ラクタマーゼ遺伝子が検出された8株は全て莢膜型Bで犬から感染した患者から分離されており、薬剤耐性と特定の莢膜型、またその菌株の保有宿主との間に連関があることが示唆された。

#### D. 考察

本年度は新たに14例の犬・猫由来の*Capnocytophaga*属菌感染症例を把握した。国内症例数は累計で146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20%弱という高さである。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*の犬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95%を占めることが明らかとなり、ヒトに致命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*は犬・猫の多くが保有する口腔内常在菌である一方、咬搔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*高病原性株の犬・猫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、近年臨床分離株に占めるβ-ラクタマーゼ遺伝子保有株の比率が高まる傾向があり、また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いることから、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

犬・猫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犬・猫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、また救命でき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。*C. canimorsus*高病原性株の検査法の開発とともに、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。

**F. 研究発表等**  
なし

**G. 研究発表等**  
1. 論文発表等

(1) Daisuke Taniyama, Kazuya Imoto, Michio Suzuki, Koichi Imaoka. A Case of Uncomplicated Bacteremia Caused by *Capnocytophaga canimorsus* in an Immunocompetent Patient. *Cureus* 15(8): e

44293, 2023. doi:10.7759/cureus.44293

(2) Hiroshi Horiuchi, Michio Suzuki, Koichi Imaoka, Syo Hayakawa, Shoko Niida, Hiromu Okano, Tsuyoshi Otsuka, Hiroshi Miyazaki, Ryosuke Furuya. Non-severe Serovar Type E *Capnocytophaga canimorsus* Infection in a Post-splenectomy Male: A Case Report. *Cureus* 15(4): e37630, 2023. doi:10.7759/cureus.37630

(3) 鈴木道雄. 【怖い!からこそアップデートしておきたい 人獣共通感染症の今】カプノサイトファーガ感染症. *CAP: Companion Animal Practice* 38(4), 44-45, 緑書房, 2023

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
2. 実用新案登録
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・搔傷	87 (15)
ネコ咬傷	31 (6)
動物との接触	25 (5)
不明	3 (1)

表2 *C. canimorsus*臨床分離株の各薬剤に対する最少発育阻止濃度 (MIC)

一般名	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )														MIC <sub>90</sub>	
	<0.016	0.032	0.064	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128		>256
ペニシリン		1	7	20	5	1	1				3	3	1	1		16
オーゲメンチン		1	4	23	12	3										0.38
セフトリアキソン				1	5	7	20	8	2							3
セフェピム				3	7	4	2	1	2		2					4
イミベネム			2	13	25	3										0.38
ミノサイクリン	14	22	5			2										0.094
シプロフロキサシン	5	23	1		6	7	1									0.5
クリンダマイシン	16	2														3 >256
ゲンタマイシン										1	1	2	5	1	33	>256

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	63	11	37	11	3	1	0	
ネコからの感染例	17	0	0	17	0	0	0	
感染源不明	1	0	0	0	0	0	1	
計	81	11	37	28	3	1	1	

NT: Non-Typable