

—人と動物の共通感染症の最新情報 (X)—

カ プ ノ サ イ ト フ ァ ー ガ 感 染 症

鈴木道雄[†] (国立感染症研究所獣医科学部主任研究官)

1 は じ め に

わが国では、犬約890万頭、猫約960万頭（いわゆる外猫を除く）が飼育されていると推計されている [1]。犬・猫による咬傷・搔傷は、多くの人が日常的に遭遇し得る事故であり、さらに犬による咬傷の4~20%、猫による咬傷では20~50%が何らかの感染を伴うとされている [2]。パストレラ症や猫ひっかき病が比較的良好に知られた細菌性の犬・猫咬搔傷感染症であるが、*Staphylococcus* 属菌、*Streptococcus* 属菌などのグラム陽性菌や *Fusobacterium* 属菌などの嫌気性菌の感染も多い [3]。本稿にて概説する *Capnocytophaga* 属菌も、細菌性の犬・猫咬搔傷感染症の起因菌の一つである。広義のカプノサイトファーガ感染症には、犬・猫から感染するもののほかに、人がおもに自身の口腔内に保有する *Capnocytophaga* 属菌に自家感染するケースがあるが、本稿では、犬・猫に由来する3菌種の感染による「狭義の」カプノサイトファーガ感染症について、最近の新知見も交えて概説する。

2 犬・猫が保有する *Capnocytophaga* 属菌

Capnocytophaga 属菌は通性嫌気性のグラム陰性桿菌であり、1979年に新しい属となった時には3菌種であったが [4]、現在は計9菌種から成っている (表1)。このうち3菌種が犬・猫の口腔内に常在しており、その他の6菌種は人の口腔内常在菌である。犬・猫が保有する *C. canimorsus* と *C. cynodegmi* は、1990年に *Capnocytophaga* 属4番目と5番目の菌種として認められた [5]。さらに2016年に *C. canis* が9番目の菌種として認められている [6]。人の歯科医学領域では *Capnocytophaga* 属菌は、歯周病関連菌に位置づけられており、まれに日和見的に自家感染を起こして、敗血症、心内膜炎など重篤な症状に至ることもある [7]。犬・猫の口腔内に *Capnocytophaga* 属菌が常在していることの宿主動物への影響は明らかでない。犬・猫ともに、*C. canimorsus*、*C. cynodegmi* 及び *C. canis* の3菌種のいずれかを保有している割合は9割を超える。

表1 *Capnocytophaga* 属菌の分類

菌種名	常在する宿主	カタラーゼ試験	病原性
<i>C. ochracea</i> <i>C. gingivalis</i> <i>C. sputigena</i> <i>C. haemolytica</i> <i>C. granulosa</i> <i>C. leadbetteri</i>	人	陰性	歯周病に関連、まれに自家感染して心内膜炎、敗血症など
<i>C. canimorsus</i>			発症はまれだが重症化傾向、敗血症時の致死率約30%
<i>C. cynodegmi</i>	犬・猫	陽性	おもに創部の局所感染、まれに全身感染
<i>C. canis</i>			国内で3例の敗血症の報告 (<i>C. canimorsus</i> 並みの病原性?)

Capnocytophaga 属菌の特徴は二酸化炭素要求性を有すること、寒天培地上で滑走能を示すこと、栄養要求が厳しく、人工培地での増殖が遅いことである。グラム染色による鏡検では細長い、グラム陰性桿菌として認められる。生化学的性状では、人が保有する6菌種はすべてカタラーゼ試験陰性であるが、犬・猫が保有する3菌種はいずれもカタラーゼ試験陽性である [7, 8]。犬・猫保有の3菌種のコロニーは乳白色~灰白色で、コロニーが成長するとその辺縁に薄い膜のような拡がりを見ることがある。これは *Capnocytophaga* 属菌のもつ滑走能によるが、菌種、菌株や培養条件によって滑走性を示す程度には差異がある。培養条件は35~37℃、5~10% CO₂ 培養が基本であるが、微好気培養や嫌気培養でも生育する。培地は栄養を豊富に含んだ血液寒天培地が好適であり、5%血液加ハートインフュージョン寒天培地はその一つである。

3 犬・猫由来のカプノサイトファーガ感染症

文献的な報告は、現在までに世界で500例程度であ

[†] 連絡責任者：鈴木道雄 (国立感染症研究所獣医科学部)

〒162-8640 新宿区戸山1-23-1 ☎ 03-4582-2751 FAX 03-5285-1179 E-mail: michios@niid.go.jp

表2 カプノサイトファーガ感染症の感染経路 (n=93)

	症例数	%
犬咬傷・搔傷	52	56
猫咬傷・搔傷	20	22
犬・猫との密な接触	18	19
不明	3	3

る。この症例数は、症例・疫学報告として発表されたケースのみを数えたものであり氷山の一角であろうが、いずれにしても犬・猫咬傷の頻度に比べると、感染・発症することは非常にまれであると考えられる。

わが国における文献的報告は、医中誌等で検索できる限りにおいては、1993年の犬咬傷後の敗血症例が最初である [9]。この報告では菌種は不詳である。その後2002年には、猫咬傷によって *C. canimorsus* に感染した女性の、国内初の死亡例が報告されている [10]。感染原因としては犬咬搔傷が52例、猫咬搔傷が20例、犬・猫との接触歴のみ18例、不明が3例となっている (表2)。患者には免疫機能の低下要因となる基礎疾患、たとえば糖尿病、肝硬変などの慢性疾患や腫瘍性疾患を罹患した人あるいは脾摘を受けている人が多い一方、特記すべき基礎疾患を有さない患者も少なくない。これまでの国内報告例では、患者の男女比は約7:3で、年齢は22~95歳で40歳以上が95%超を占め、平均は約64歳である (表3)。国内の犬・猫由来のカプノサイトファーガ感染症93例 (うち死亡19例) のうち、*C. canimorsus* の感染例が88例 (うち死亡18例) とその大半を占めている。ほかに *C. cynodegmi* 感染2例、*C. canis* 感染3例の報告がある [11]。おもな感染経路は咬搔傷部位からの感染であるが、このほか、皮膚や粘膜に元々あった傷や潰瘍を舐められることによる感染、まれなケースとしては、犬の歯科治療の際に獣医師の角膜に感染した事例も報告されている。さらには特に動物との濃厚な接触歴がない (はっきりしない) 症例もあるため、感染の機会咬搔傷のみには限られない [12-16]。

4 *Capnocytophaga canimorsus* とその感染

犬の74~82%、猫の57~64%が保菌している [17-20]。

犬・猫由来のカプノサイトファーガ感染症を原因菌種別に分けた場合、*C. canimorsus* の感染例が海外、国内とも最も報告が多く、重症例の割合も高い。海外の報告において、患者数は人口100万人当たり0.5人、致死率は31% (デンマーク、1996年) あるいは最新の報告では同4.1人、5% (フィンランド、2016年) であり [12, 15]、近年は軽症例の把握によって患者数が増え、致死率は低下する傾向にあるが、重症例の発生状況はいずれの報告でもおおむね類似している。これらの疫学データからわが国での発生状況を推計してみると、年間数十か

表3 カプノサイトファーガ感染症患者の年齢・性別

年齢(代)	男	女	全体	%
0	0	0	0	0.0
10	0	0	0	0.0
20	1	0	1	1.1
30	1	1	2	2.2
40	6	1	7	7.5
50	18 (5)	5 (1)	23 (6)	24.7
60	23 (8)	3	26 (8)	28.0
70	14 (3)	6	20 (3)	21.5
80	4	9 (1)	13 (1)	14.0
90	0	1 (1)	1 (1)	1.1
計	67 (16)	26 (3)	93 (19)	100

() 内は死亡数

ら500人程度の患者が発生し、うち25人程度が死亡しているということになる。実際には海外でも把握されていない症例が相当数あると考えられるので、国内における患者数もこれよりさらに多いと推測される。

本症の潜伏期間は1~14日とされるが、国内症例では3日以内に発症しているケースが多い。発症初期には患者は発熱、悪寒、吐き気、筋肉痛あるいは意識混濁などの症状を示す [12-15]。症例の約3割に来院時症状に腹痛、下痢が認められる。小さな傷口からの感染例が多いが、そのような症例では、受傷直後には自分で消毒などの処置をするのみで医療機関を受診していないことが多く、結果的に抗菌薬の予防投薬などを受けていない。症例の8割超が敗血症例であり、最初の医療機関受診時にすでに敗血症の症候が認められることが多い一方で、創部には目立った病変を認めないことが多いのが *C. canimorsus* 感染症の特徴である。本症は発症すると非常に短時間で播種性血管内凝固症候群 (DIC) や敗血症性ショック、多臓器不全など救命治療の必要な重篤な症状に進行する傾向がある。重症例では急激かつ著しい血小板減少が認められることが特徴的で、通常、炎症のフォーカスは不明である。急性感染性電撃性紫斑病 (AIPF)、溶血性尿毒症症候群 (HUS) や血小板減少性紫斑病 (TTP) を発症する場合もある [14]。これまで報告されている症例の致死率は約26%であり [14]、救命例においても四肢末端等の壊死部の切断に至ったケースもある。本症の人一人感染の報告はない。近年、*C. canimorsus* の莢膜型が病原性に関連している可能性が報告され、今後の研究の進展が注目されている [21]。

5 *Capnocytophaga cynodegmi* とその感染

犬の86~98%、猫の84~86%が保菌している [17, 18]。

C. cynodegmi の感染例は国内の文献的報告としては2例のみであるが、創部の局所感染など軽症で報告されていない症例や起炎菌が同定されていない症例があると

考えられる。蜂窩織炎に続発した菌血症の国内症例を含め、全身感染した症例が世界で数例報告されているが [22, 23]、多くは局所感染であり、Zangenah らの報告にある *C. cynodegmi* 分離株はすべて創部から分離されている [24]。これらの疫学的データから *C. canimorsus* よりも人に対する病原性が低いと考えられるが、その差異は病原メカニズム的には明らかとなっていない。

6 *Capnocytophaga canis* とその感染

犬の 54% が保菌している (猫は調査中) [25]。

2011～2014 年に *C. canimorsus* 感染が疑われた国内の 3 例の敗血症患者から分離された菌株が、*C. canis* であることが後の解析によって明らかとなった [8]。2 例は猫から、1 例は犬からの感染であった。このうち犬から感染した 80 代の女性が敗血症により死亡している。なお、これらの症例は世界で初めての *C. canis* 感染による敗血症例の報告である。当初は *C. canimorsus* よりも病原性の低い菌種として報告された *C. canis* であるが、少なくとも一部の菌株は *C. canimorsus* 並みの致死的な病原性を有することが明らかとなり、今後その病原性についてさらに研究が進むことが期待される。

7 カプノサイトファーガ感染症の検査・診断

犬・猫による咬傷歴の有無や日常における動物との接触状況は、本症を含む犬・猫咬傷感染症を積極的に疑うカギとなる極めて重要な情報である。

本症の特徴として、咬傷による傷が小さいために当初は医療機関で診療を受けておらず、全身症状が発現して初めて医療機関を受診するケースが多い。その際、既に感染の原因となった傷自体は治癒している場合もあるため、患者本人あるいは家族や関係者などから、直近の動物による咬傷歴や日常生活における動物との接触の有無といった情報を得ることが重要であり、それによって初めて、犬・猫咬傷や接触による感染の可能性を疑うことができる場合も少なくない。

ほかの犬・猫咬傷感染症との鑑別点として、たとえばパストレラ症では早ければ受傷後数時間で創部に発熱や疼痛を伴う腫脹が認められたり [26]、猫ひっかき病では受傷した手足の付け根の局所リンパ節が腫脹したりと [27]、それぞれの起因菌に特徴的とされる局所病変があるが、上述したようにカプノサイトファーガ感染症で全身症状を呈するケースでは、通常受傷部位局所に目立った病変は認められない。

本症の確定診断には、菌の分離・同定が最も有用である。目立った局所病変を形成することなく、いきなり全身症状を呈することが多い *C. canimorsus* 感染例では、菌分離はそのほとんどが血液培養からである。*C. cynodegmi* 感染例では、血液培養から分離されるケースもあ

るが、創部局所からの分離が多い。

また、犬・猫咬傷感染症は多菌種の同時感染である場合も多く、受傷部位の局所からはパストレラ菌やブドウ球菌などが分離される一方で、血液培養からは *C. canimorsus* が分離されるケースなどもあることから、受傷部局所病変からの分離菌と血液培養からの分離菌は一致しないことがあることに留意する。

分離菌は簡易同定キットなどを用いた生化学的性状試験 [28]、PCR 法を用いた遺伝子検査などによって同定する。2011 年から国内に導入され、近年病院の臨床検査室にその導入が進みつつある微生物同定用質量分析装置 (MALDI-TOF MS) は、データベースに登録された細菌・真菌を簡便かつ迅速に同定することが可能であり、犬・猫由来の *Capnocytophaga* 属菌の検査にも有用であることが確認されている [24]。新菌種の *C. canis* に関しては、現状ではデータベースに収載されていないため、質量分析法では同定不能の結果となることには注意が必要である。PCR 法では、*C. canimorsus*、*C. cynodegmi* 及び *C. canis* の 3 菌種をそれぞれ特異的に検出することが可能であり [17, 25]、同検査は国立感染症研究所において実施可能である。

本菌は血液培養での検出に時間を要す傾向があり、検出の可能性を高めるため臨床科と検査科が緊密に連携することが重要となる。各検査室のルーチンの培養期間内には培養が陽性にならない可能性があるため、カプノサイトファーガ感染症を疑う場合は培養期間を延長することが検出率を高めるために役立つ。

また、血液塗沫のグラム染色等による直接鏡検や血液培養サンプルを用いて直接 PCR や質量分析法で検査することで早期に診断できることもある。好中球の細胞質内に *Capnocytophaga* 属菌の特徴的な形態である細長いグラム陰性桿菌を認めることが、鏡検の際の特徴的所見とされる。

8 カプノサイトファーガ感染症の治療

犬・猫咬傷傷に対しては、必要に応じて抗菌薬の予防的な投与を行うが、その際には *Capnocytophaga* 属菌のみならず、種々の細菌が起因菌である可能性を考えて、グラム陽性及び陰性菌をカバーできる、抗菌スペクトルの広い抗菌薬を選択する。いわゆる経験的抗菌薬投与として、予防投薬の第一選択としてはアモキシシリン/クラバン酸の経口投与が推奨されており [29]、あわせて破傷風トキソイドの接種や海外での咬傷傷事例に対しては、狂犬病に対する暴露後免疫も必要に応じて行う。重症例では、その進行が非常に急激であるため、起因菌の同定を待たずに敗血症に対する迅速な救命治療が必要とされる。経験的治療として広域なスペクトルを有する抗菌薬投与、種々の対症療法が行われる。起因菌の菌種

同定及び薬剤感受性試験結果が得られ次第、抗菌薬の De-escalation を行い標的治療へ移行する [30]。ヒトの口腔内に常在する菌種による自家感染例ではしばしば多剤耐性株が認められるのに対し、犬・猫が保菌する 3 菌種ではこれまで深刻な薬剤耐性は報告されていない。しかしながら海外ではカルバペネム耐性の *Capnocytophaga* 属菌も分離されており、犬・猫保有菌種の薬剤耐性獲得の傾向には常に注意を向けておくことが重要である。

9 おわりに

カプノサイトファーガ感染症の発生状況が国内においても次第に明らかになってきたが、これまでの報告の大半が重篤な敗血症例に偏っていることは、診断にいたっていない症例がまだ埋もれていることを示唆している。今後、質量分析法など革新的な検査法の普及が本症など稀少な感染症を診断するうえでますます大きな役割を果たしていくことが期待される。そして、本症の感染・発症メカニズムには未解明の点が多い。今後、より多くの症例情報を収集するとともに、*Capnocytophaga* 属菌の病原性について研究を進めていくことが重要な課題である。

カプノサイトファーガ感染症についての科学的知見を深めつつ、本症に関する情報提供・啓発活動を継続していくことが、医療関係者や一般の方々に犬・猫咬傷感染症の一つとしてのカプノサイトファーガ感染症についての知識を広め、そして深めていただくために重要と考えている。

特に犬・猫と日常的に接触する獣医療関係者は本症のハイリスク・グループに属すると考えられる。本症のみに限らないが、日頃から積極的に情報を得て、感染症防御対策への意識を高めておくことが大切であり、本稿がその一助となれば幸甚である。

本感染症に関する情報提供及び臨床分離菌株の分与にご協力いただいた各医療機関の先生方並びに犬・猫の保菌率調査にご協力いただいた自治体の職員の方々に深謝する。

本稿の内容の一部は厚生労働省及び日本学術振興会からの研究費、また AMED の課題番号 JP17fk0108315 及び JP18fk0108069 の支援を受けた。

参考文献

[1] 一般社団法人 ペットフード協会：平成 30 年全国犬猫飼育実態調査、一般社団法人 ペットフード協会 HP(2018)、(オンライン)、(<https://petfood.or.jp/data/chart2018/index.html>)、(参照 2019-03-31)

[2] Greene CE, Goldstein EJC : Bite wound infections, Infectious diseases of the dog and cat, Greene CE ed, 3rd ed, 495-510, Saunders Elsevier, St. Louis (MO) (2011)

[3] Talan DA, Citron DM, Abrahamian FM, Moran GJ, Goldstein EJC : Bacteriologic analysis of infected dog

and cat bites. Emergency Medicine Animal Bite Infection Study Group, New Engl J Med, 340, 85-92 (1999)

[4] Leadbetter ER, Holt SC, Socransky SS : *Capnocytophaga*: new genus of gram-negative gliding bacteria. I. General characteristics, taxonomic considerations and significance, Arch Microbiol, 122, 9-16 (1979)

[5] Brenner DJ, Hollis DG, Fanning GR, Weaver RE : *Capnocytophaga canimorsus* sp. nov. (Formerly CDC Group DF-2), a cause of localized wound infection following dog bite, and *C. cynodegmi* sp. nov., a cause of localized wound infection following dog bite, J Clin Microbiol, 27, 231-235 (1989)

[6] Renzi F, Dol M, Raymackers A, Manfredi P, Cornelis GR : Only a subset of *C. canimorsus* strains is dangerous for humans, Emerg Microbes Infect, 4, e48 (2015), (online), (<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1038/emi.2015.48>), (accessed 2019-03-31)

[7] Holt SC : *Capnocytophaga*. In Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria (2015), (online), (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781118960608.gbm00299>), (accessed 2019-03-31)

[8] Suzuki M, Imaoka K, Haga Y, Mohri M, Nogami A, Shimojima Y, Irie Y, Sugimura S, Morikawa S : Characterization of three strains of *Capnocytophaga canis* isolated from patients with sepsis, Microbiol Immunol, 62, 567-573 (2018)

[9] 田中利明, 岡本隆行, 坂野成宏, 香曾我部義則 : 犬咬傷から DIC・四肢動脈塞栓症を併発した *Capnocytophaga* 敗血症の 1 例, ICU と CCU, 17, 266 (1993)

[10] 菊池一美, 江原和志, 宮坂淳子, 小山 忍, 矢口勇治, 玉井清子, 三井真由美, 野竹重幸, 村松紘一, 柳沢英二, 川上由行 : *Capnocytophaga canimorsus* による菌血症の 1 症例, 日臨微生物誌, 15, 9-14 (2005)

[11] 厚生労働省 : カプノサイトファーガ感染症に関する Q&A, 厚生労働省 HP (2018), (オンライン), (<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou18/capnocytophaga.html>), (参照 2019-03-31)

[12] Pers C, Gahrn-Hansen B, Frederiksen W : *Capnocytophaga canimorsus* septicemia in Denmark, 1982-1995: review of 39 cases, Clin Infect Dis, 23, 71-75 (1996)

[13] Lion C, Escande F, Burdin JC : *Capnocytophaga canimorsus* infections in human: review of the literature and cases report, Eur J Epidemiol, 12, 521-533 (1996)

[14] Butler T : *Capnocytophaga canimorsus*: an emerging cause of sepsis, meningitis, and post-splenectomy infection after dog bites, Eur J Clin Microbiol, 34, 1271-1280 (2015)

[15] Hästbacka J, Hynninen M, Kolho E : *Capnocytophaga canimorsus* bacteremia: clinical features and outcomes from a Helsinki ICU cohort, Acta Anaesth Scand, 60, 1437-1443 (2016)

[16] de Smet MD, Chan CC, Nussenblatt RB, Palestine AG : *Capnocytophaga canimorsus* as the cause of a chronic corneal infection, Am J Ophthalmol, 109, 240-242 (1990)

[17] Suzuki M, Kimura M, Imaoka K, Yamada A : Prevalence of *Capnocytophaga canimorsus* and *Capnocytoph-*

- aga cynodegmi* in dogs and cats determined by using a newly established species-specific PCR, *Vet Microbiol*, 144, 172-176 (2010)
- [18] 石岡大成, 間瀬 徹, 丹羽祥一, 坂野智恵子, 高田勇人, 横田陽子, 小澤邦壽: 犬の *Capnocytophaga canimorsus* 保有状況および分子疫学的解析, 平成 23 年度大同生命厚生事業団地域保健福祉研究助成研究報告書, 51-55 (2012)
- [19] 赤地重宏, 山中良基, 千田明郎, 田沼正路, 片山正彦, 村田耕一郎: 収容犬を対象にした *Capnocytophaga canimorsus* 等保有状況調査, 日獣会誌, 65, 719 (2012)
- [20] 亀山光博, 富永 潔, 矢端順子, 野村恭晴, 鈴木道雄, 今岡浩一: 種特異的 PCR 法と分離培養法を用いた山口県内の犬・猫における *Capnocytophaga* 属菌の検出状況, 日獣会誌, 67, 929-933 (2014)
- [21] Hess E, Renzi F, Koudad D, Dol M, Cornelis GR: Identification of Virulent *Capnocytophaga canimorsus* Isolates by Capsular Typing, *J Clin Microbiol*, 55, 1902-1914 (2017)
- [22] Sarma PS, Mohanty S: *Capnocytophaga cynodegmi* cellulitis, bacteremia, and pneumonitis in a diabetic man, *J Clin Microbiol*, 39, 2028-2029 (2001)
- [23] 篠原 浩, 土戸康弘, 中遠 尚, 寺前晃介, 清水恒広: 蜂窩織炎に続発した, *Capnocytophaga cynodegmi* 菌血症の一例, 日本化学療法学会雑誌, 66, 359 (2018)
- [24] Zangenah S, Özenci V, Boräng S, Bergman P: Identification of blood and wound isolates of *C. canimorsus* and *C. cynodegmi* using VITEK2 and MALDI-TOF, *Eur J Clin Microbiol*, 31, 2631-2637 (2012)
- [25] 鈴木道雄, 今岡浩一, 木村昌伸, 森川 茂: *Capnocytophaga canis* のイヌにおける保有状況, 日本獣医学会講演要旨集, 161, 392 (2018)
- [26] Holst E, Roloff J, Larsson L, Nielsen JP: Characterization and distribution of *Pasteurella* species recovered from infected humans, *J Clin Microbiol*, 30, 2984-2987 (1992)
- [27] 丸山総一: 猫ひっかき病, *モダンメディア*, 50, 203-211 (2004)
- [28] 鈴木道雄, 木村昌伸, 今岡浩一, 山田章雄: *Capnocytophaga canimorsus* および *Capnocytophaga cynodegmi* 国内分離株の簡易同定キットを用いた同定法の検討, 日臨微生物誌, 21, 276-280 (2011)
- [29] Morgan M, Palmer J: Dog bites, *BMJ*, 334, 413-417 (2007)
- [30] 小田智三: カブノサイトファーガ感染症の現状と課題 動物由来カブノサイトファーガ感染症と動物咬傷の対応, 平成 30 年度日本獣医師会獣医学術年會年次大会講演要旨集, 138-139 (2019)