

*Capnocytophaga* 感染症 10 例の検討<sup>1)</sup> 千葉市立青葉病院呼吸器内科, <sup>2)</sup> 同 臨床検査科,<sup>3)</sup> 千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学, <sup>4)</sup> 国立感染症研究所獣医科学部第一室瀧口 恭男<sup>1)</sup> 駿河 洋介<sup>2)</sup> 秋葉 容子<sup>2)</sup>  
内藤 亮<sup>3)</sup> 鈴木 道雄<sup>4)</sup> 今岡 浩一<sup>4)</sup>

(平成 28 年 11 月 9 日受付)

(平成 29 年 1 月 10 日受理)

Key words: *Capnocytophaga* spp, *Capnocytophaga canimorsus*, *Capnocytophaga sputigena*, bacteremia, lung abscess

## 要 旨

2004 年から 2015 年までに当院で診断した *Capnocytophaga* 感染症を検討した。男性 9 例, 女性 1 例の 10 例が診断され, 年齢は 26~79 歳 (中央値 53.5 歳) であった。症例は化学療法中に歯肉炎を合併した血液悪性腫瘍患者に発症した菌血症 (Group A, n=6), 健康人に発症した肺化膿症 (Group B, n=2), 人獣共通感染症としての菌血症 (Group C, n=2) の 3 群に大別された。Group A と Group B の原因菌は 8 例全例が *Capnocytophaga sputigena* であり, Group C の原因菌は 2 例とも *Capnocytophaga canimorsus* であった。ディスク法で実施した薬剤感受性試験では piperacillin, imipenem, meropenem, doxycycline, minocycline, rifampicin に対しては全ての菌株が感受性であったが, gentamicin, polymyxin B, sulfamethoxazole-trimethoprim に対しては全ての菌株で耐性を示した。その他の抗菌薬に対しては菌株によって異なる感受性を呈したが, Group A から分離同定された菌株は Group B, C から分離された菌株に比べて penicillin G, ampicillin, amoxicillin, ceftriaxone, cefotaxime, ciprofloxacin などの薬剤に対して耐性を示す菌株が多かった。*Capnocytophaga* 感染症は稀であるが, 多彩な臨床像を呈し, 薬剤感受性も菌株によって異なっていた。適切な抗菌薬治療のためにも積極的な原因菌検索が必要と考えられた。

〔感染症誌 91 : 387~391, 2017〕

## はじめに

*Capnocytophaga* は動物やヒトの口腔内などに常在するグラム陰性桿菌であり, 菌名は Capnophilic (二酸化炭素要求性) に由来し, 1979 年に新設された<sup>1)</sup>。現在, 8 菌種が知られており, *Capnocytophaga canimorsus* と *Capnocytophaga cynodegmi* は主にイヌやネコの口腔内に存在し, *Capnocytophaga sputigena*, *Capnocytophaga gingivalis*, *Capnocytophaga ochracea*, *Capnocytophaga granulosa*, *Capnocytophaga haemolytica*, *Capnocytophaga leadbetteri* はヒトの口腔内常在菌である。

*C.canimorsus* は動物咬傷の原因菌として知られており, ヒト由来の *Capnocytophaga* sp. は歯肉炎などの口腔内感染症の原因のひとつであるが, 稀に菌血症など

の原因菌となることが報告されている。しかし *Capnocytophaga* 感染症の本邦での多数例での検討は少なく, 今回当院で診断された *Capnocytophaga* 感染症を検討した。

## 対象と方法

2004 年 1 月から 2015 年 12 月までに当院で血液などの無菌検体から *Capnocytophaga* sp. が分離同定された症例を感染症症例と定義して, 後ろ向きに検討した。血液培養は BacT/Alert システム (SYSMEX bioMerieux Co. France) 等で培養した。穿刺検体の培養は血液寒天培地とチョコレート寒天培地を使用し, 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 環境下で培養した。*Capnocytophaga* sp. を疑うグラム陰性桿菌が培養された場合, 嫌気性細菌同定キット Rap ID ANAII SYSTEM (アムコ) で同定を試みた。*Capnocytophaga* sp. と同定された場合, 菌種

別刷請求先 : (〒260-0852) 千葉市中央区青葉町 1273-2

千葉市立青葉病院呼吸器内科 瀧口 恭男

Table 1 Characteristics of patients with *Capnocytophaga* infection

Group	Case	Age/Sex	Underlying disease	WBC (/mL)	Isolated organism	Diagnosis	Prognosis
A	1	30/F	AML	400	<i>C. sputigena</i>	Bacteremia	Survived
	2	44/M	AML	600	<i>C. sputigena</i>	Bacteremia	Survived
	3	26/M	ALL	271,610	<i>C. sputigena</i>	Bacteremia	Dead
	4	79/M	AML	460	<i>C. sputigena</i>	Bacteremia	Survived
	5	56/M	ALL	190	<i>C. sputigena</i>	Bacteremia	Survived
	6	54/M	MPAL	170	<i>C. sputigena</i>	Bacteremia	Dead
B	7	76/M	Bronchiectasis	12,800	<i>C. sputigena</i>	Lung abscess	Unkown
	8	27/M	-	9,500	<i>C. sputigena</i>	Lung abscess	Survived
C	9	53/M	-	6,070	<i>C. canimorsus</i>	Bacteremia	Survived
	10	72/M	OMI, DM	10,650	<i>C. canimorsus</i>	Bacteremia	Survived

AML: acute myelogenous leukemia

ALL: acute lymphocytic leukemia

MPAL: mixed phenotype acute leukemia

OMI: old myocardial infarction

DM: diabetes mellitus

同定および薬剤感受性試験を国立感染症研究所で実施した。生化学的性状とβ-ラクタマーゼ検査はIDテスト・HN-20ラピッド(日水製薬)で行い、その後、ユニバーサルプライマーセット(27f-1492r)を用いて遺伝子シーケンス解析で菌種同定を実施した。薬剤感受性試験は栄研化学のポアメディア血液寒天培地(E-MP23)を使用し、ベクトン・ディッキンソン社のセンシ・ディスクを用いてディスク法で行った。培養48時間後に判定し、S(感性)、I(中間)、R(耐性)で判定した。

### 結 果

男性9例、女性1例の10例が*Capnocytophaga*感染症と診断された。年齢は26~79歳(中央値53.5歳)で、Case 1から6までの6例は血液悪性腫瘍に対して化学療法を受け、歯肉炎を合併していた。Case 7, 8は胸部異常陰影として無症状で発見された。Case 9はイヌにしばしば顔をなめられるといった濃厚接触歴があり、Case 10はイヌの咬傷歴があった。なおCase 8は既報告例である<sup>2)</sup>。

*Capnocytophaga* sp.は8例(Case 1~6, 9, 10)が血液培養から、2例(Case 7, 8)でCTガイド下穿刺吸引物から培養され、8例が菌血症、2例が肺化膿症と診断された。8株が*C. sputigena*、2株が*C. canimorsus*と同定された。複数菌感染は2例にみられ、Case 5は血液培養から嫌気性グラム陽性桿菌が、Case 6は血液培養から*Fusobacterium* sp.が同時に分離培養された。

上記の所見を踏まえ、10症例を病態により、Group A: 化学療法中に歯肉炎を合併した血液悪性腫瘍患者に発症した菌血症(Case 1~6)、Group B: 健常者に発症した肺化膿症(Case 7, 8)、Group C: 動物との接触歴を有する人獣共通感染症としての菌血症(Case

9, 10)、と3群に分類した(Table 1)。Case 1~6(Group A)は過去6カ月間にペニシリン系、セフェム系、カルバペネム系抗菌薬など複数の抗菌薬投与歴があった。一方、Case 7~10(Group B, C)に抗菌薬投与歴はなかった。また、Group Aの患者は全例好中球減少症を呈していたが、好中球が減少してから感染症発症までの期間は2~21日と一定の傾向はみられなかった(Table 2)。

薬剤感受性試験ではpiperacillin, imipenem, meropenem, doxycycline, minocycline, rifampicinに対しては全ての菌株が感受性であった。一方、gentamicin, polymyxin B, sulfamethoxazole-trimethoprimに対しては全ての菌株で耐性を示した。その他の抗菌薬に対しては菌株によって異なる感受性を呈していた(Table 3)。ペニシリン系、セフェム系、キノロン系抗菌薬のうち使用頻度の高い8薬剤に対する薬剤感受性はGroup Aの菌株はGroup B, Cの菌株に比べて耐性を示す菌株が多かった(Table 4)。

検査実施後に未受診のCase 7を除いた9例に抗菌薬治療が行われた。7例は感染症から回復したが、Case 3とCase 6は原疾患の進行のために死亡した。

### 考 察

*Capnocytophaga* 感染症はヒト由来の菌種による内因性感染症と動物由来の菌種による人獣共通感染症の2つの側面がある。今回の検討ではGroup A(Case 1~6)とGroup B(Case 7, 8)がヒト由来の菌種による内因性感染症であり、Group C(Case 9, 10)は動物由来の菌種による外因性の人獣共通感染症であった。

ヒト由来の*Capnocytophaga* sp.はときに免疫能が低下した患者に日和見感染として菌血症などの原因となる。菌血症症例の多くは傷ついた口腔粘膜などが細菌の侵入門戸となると考えられ、血液悪性腫瘍に対して

Table 2 Characteristics of patients with hematological malignancy (Group A)

Case	Type of treatment	Prior antibiotics therapy (last 6 months)	Duration of neutropenia (days)
1	Induction chemotherapy	ceftazidime, clindamycin, levofloxacin	12
2	Post BMT, relapse	ceftazidime, ceftazopran,	2
3	Reinduction chemotherapy	panipenem/betamipron, teicoplanin	21
	Post BMT (GVHD), relapse	tazobactam/piperacillin, ceftriaxone,	
4	Palliative chemotherapy	ceftazidime, sulfamethoxazole-trimethoprim	7
5	Consolidation chemotherapy	ceftazidime, meropenem, vancomycin,	5
6	Consolidation chemotherapy	clindamycin, sulfamethoxazole-trimethoprim	
6	Induction chemotherapy	ceftazidime, sulfamethoxazole-trimethoprim	>25

BMT: bone marrow transplantation  
GVHD: graft-versus-host disease

Table 3 Antimicrobial susceptibility of *Capnocytophaga* species

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
β-lactamase	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
penicillin G	R	R	R	R	R	I	S	S	I	S
ampicillin	R	R	R	R	S	R	S	S	S	S
amoxicillin	R	S	I	R	S	I	S	S	S	S
amoxicillin/clavulanic acid	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S
piperacillin	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
cefazolin	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R
latamoxef	I	R	I	I	I	I	S	I	I	R
ceftriaxone	R	R	R	R	I	S	S	S	S	S
cefotaxime	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S
imipenem	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
meropenem	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
gentamicin	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
streptomycin	I	R	R	R	R	R	R	R	R	R
azithromycin	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S
erythromycin	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S
tetracycline	S	I	I	S	S	S	S	S	S	S
doxycycline	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
minocycline	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
nalidixic acid	R	R	R	R	R	S	R	S	R	S
ofloxacin	S	R	R	R	R	S	R	S	S	S
ciprofloxacin	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S
clindamycin	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S
chloramphenicol	S	I	S	I	I	S	S	S	S	S
polymyxin B	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
rifampicin	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
sulfamethoxazole-trimethoprim	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R

Table 4 Antimicrobial susceptibility of 10 strains of *Capnocytophaga* species

Antibiotics	Group A (n=6)			Group B (n=2)			Group C (n=2)		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R
penicillin G		1	5	2			1	1	
ampicillin	1		5	2			2		
amoxicillin/clavulanic acid	5		1	2			2		
cefazolin			6	1		1			2
ceftriaxone		1	5	2			2		
cefotaxime	2		4	2			2		
ofloxacin	2		4	1		1	2		
ciprofloxacin	1		5	2			2		

大量化学療法を行って好中球減少症を呈した小児患者での報告が多い。また、しばしば複数菌感染を呈することが報告されており<sup>3)~7)</sup>、今回も2例で複数菌感染を認めた。血液悪性腫瘍患者などでは、化学療法中に口腔内常在菌による菌血症を合併することがあり、レンサ球菌や嫌気性菌などが従来から原因菌として知られているが<sup>8)9)</sup>、*Capnocytophaga* sp.も原因菌として考慮する必要がある。なお*Capnocytophaga* 菌血症の原因菌としては*Capnocytophaga ochracea*の頻度が高いとの報告があるが<sup>3)4)</sup>、今回の検討では6例全例が*C.sputigena*であった。

免疫能が正常な患者にもヒト由来の*Capnocytophaga* sp.感染症を発症することがあり、電撃性紫斑病、敗血症、心内膜炎、肺化膿症、膿胸、分娩関連感染症、腎盂腎炎、骨髄炎、化膿性関節炎などが報告されている<sup>2)7)10)~13)</sup>。今回の検討で2例の肺化膿症がみられたが、これまで呼吸器感染症の報告は少ない<sup>2)</sup>。これは培養上の問題に加え、ヒト由来の*Capnocytophaga* sp.が口腔内常在菌であるために喀痰などの検体から培養されても原因菌と判断できないことも原因のひとつと思われる。

一方、人獣共通感染症としての*C.canimorsus*感染症はイヌ咬傷後に発症した髄膜炎・敗血症として1976年にはじめて報告された。これまでに約300例報告されており、動物咬傷による感染症の原因菌として注目されている。健常人にも発症するが、脾臓摘出、糖尿病、アルコール多飲、ステロイド投与、高齢などの免疫機能低下状態が発症のリスク要因であり、中高年男性の報告が多い。菌血症、髄膜炎、心内膜炎などの原因となり、ひとたび発症すると敗血症性ショックや多臓器不全に陥ることも稀でなく、死亡率は約30%と高率であることから動物咬傷の際には常に鑑別すべき疾患である<sup>5)14)15)</sup>。

従来、*Capnocytophaga* spp.は多くの抗菌薬に感受性を示していたが、近年、キノロン耐性菌や多剤耐性菌が報告されている<sup>3)4)16)17)</sup>。また、β-ラクタマーゼ産生株も増加傾向を示し<sup>4)18)</sup>、基質拡張型β-ラクタマーゼ(ESBL)産生菌も報告されている<sup>19)</sup>。

*Capnocytophaga* sp.に対して標準化された薬剤感受性測定法はなく、今回われわれはディスク法で測定した薬剤感受性試験結果で検討した。血液悪性腫瘍患者の菌血症の症例(Group A)から分離培養された株はGroup B, Cの症例から分離された株に比べて、一部のペニシリン系やセフェム系、キノロン系抗菌薬に耐性を示す菌株が多かった(Table 3, 4)。Group Aの症例は過去6カ月間に複数の抗菌薬使用歴があったのに対して、Group B, Cの症例に抗菌薬使用歴はなかった。これまでも抗菌薬投与歴のある患者から薬剤耐

性の*Capnocytophaga* spp.が検出されたとの報告があるが<sup>3)16)17)</sup>、今回の結果も抗菌薬投与歴と耐性株の関連を示唆していると考えられた。

ヒト由来*Capnocytophaga* 感染症の治療は、従来からペニシリン系、セフェム系、カルバペネム系、テトラサイクリン系抗菌薬、クリンダマイシンなどで治療されてきたが、薬剤耐性菌の増加している現状ではそれぞれの薬剤感受性に基づいた適切な抗菌薬選択が理想であり、薬剤感受性試験の標準化や臨床知見の集積が望まれる。

*C. canimorsus* 感染症に対しては、ペニシリン系、第3世代セフェム系、カルバペネム系抗菌薬などが推奨されているが、β-ラクタマーゼ産生株や混合感染を考慮してβ-ラクタマーゼ阻害薬の合剤も推奨されている<sup>5)14)20)</sup>。

*Capnocytophaga* 感染症は比較的稀であるが、化学療法中に歯肉炎を合併した血液悪性腫瘍患者に発症した日和見感染症としての菌血症(Group A)、健常人に発症した局所感染症としての肺化膿症(Group B)、人獣共通感染症としての菌血症(Group C)と多彩な臨床像を呈していた。薬剤感受性も概ね良好であったが、抗菌薬投与歴のある血液悪性腫瘍患者(Group A)からの分離株は耐性を示す傾向がみられた。薬剤感受性試験結果に基づいた適切な治療のためにも、積極的な原因菌検索が必要と考えられた。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

#### 文 献

- 1) Leadbetter ER, Holt SC, Socransky SS: *Capnocytophaga*: new genus of gram-negative gliding bacteria. I. General characteristics, taxonomic considerations and significance. Arch Microbiol 1979; 122: 9—16.
- 2) 内藤 亮, 瀧口恭男, 秋葉容子, 駿河洋介, 鈴木道雄, 今岡浩一: *Capnocytophaga sputigena* による肺化膿症の1例. 日本呼吸器学会誌 2013; 2: 157—61.
- 3) Martino R, Rámila E, Capdevila JA, Planes A, Rovira M, Ortega Md, et al.: Bacteremia caused by *Capnocytophaga* species in patients with neutropenia and cancer: results of multicenter study. Clin Infect Dis 2001; 33: e20—2.
- 4) Maury S, Leblanc T, Rousselot P, Legrand P, Aelet G, Cordonnier C: Bacteremia due to *Capnocytophaga* species in patients with neutropenia: high frequency of β-lactamase-producing strains. Clin Infect Dis 1999; 28: 1172—4.
- 5) Jolivet-Gougeon A, Sixou JL, Tamanai-Schacoori Z, Bonnaure-Mallet M: Antimicrobial treatment of *Capnocytophaga* infections. Int J Antimicrob Agents 2007; 29: 367—73.
- 6) Bonatti H, Rossboth DW, Nachbaur D, Fille M, Aspöck C, Hend I, et al.: A series of infections

- due to *Capnocytophaga* spp. in immunosuppressed and immunocompetent patients. Clin Microbiol Infect 2003 ; 9 : 380—7.
- 7) Parenti DM, Snyderman DR : *Capnocytophaga* species : infections in nonimmunocompromised and immunocompromised hosts. J Infect Dis 1985 ; 151 : 140—7.
  - 8) Lark RL, McNeil SA, VanderHyde K, Noorani Z, Uberti J, Chenoweth C : Risk factors for anaerobic bloodstream infections in bone marrow transplant recipients. Clin Infect Dis 2001 ; 33 : 338—43.
  - 9) Han XY, Kamana M, Rolston KVI : Viridans Streptococci isolated by culture from blood of cancer patients : clinical and microbiologic analysis of 50 cases. J Clin Microbiol 2006 ; 44 : 160—5.
  - 10) Lorenz KA, Weiss PJ : Capnocytophagal pneumonia in a healthy man. West J Med 1994 ; 160 : 79—80.
  - 11) Thirumala R, Rappo U, Babady NE, Kamboj M, Chawla M : *Capnocytophaga* lung abscess in a patient with metastatic neuroendocrine tumor. J Clin Microbiol 2012 ; 50 : 204—7.
  - 12) Li A, Tambyah P, Chan D, Leong KK : *Capnocytophaga sputigena* empyema. J Clin Microbiol 2013 ; 51 : 2272—4.
  - 13) Desai SS, Harrison RA, Murphy MD : *Capnocytophaga ochracea* causing severe sepsis and purpura fulminans in an immunocompetent patient. J Infect 2007 ; 54 : e107—9.
  - 14) Gaastra W, Lipman LJA : *Capnocytophaga canimorsus*. Vet Microbiol 2010 ; 140 : 339—46.
  - 15) Butler T : *Capnocytophaga canimorsus* : an emerging cause of sepsis, meningitis, and post-splenectomy infection after dog bites. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2015 ; 34 : 1271—80.
  - 16) Geisler WM, Malhotra U, Stamm WE : Pneumonia and sepsis due to fluoroquinolone-resistant *Capnocytophaga gingivalis* after autologous stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2001 ; 28 : 1171—3.
  - 17) Gomez-Garces JL, Alos JJ, Sanchez J, Cogollos R : Bacteremia by multidrug-resistant *Capnocytophaga sputigena*. J Clin Microbiol 1994 ; 32 : 1067—9.
  - 18) Jolivet-Gougeon A, Tamanai-Shacoori Z, Desborders L, Gandemer V, Sixou JL, Morvan-Graveline N, et al. : Prevalence of oropharyngeal beta-lactamase-producing *Capnocytophaga* spp. in pediatric oncology patients over a ten-year period. BMC Infect Dis 2005 ; 5 : 32—7.
  - 19) Matsumoto T, Matsubara M, Oana K, Kasuga E, Suzuki T, Hidaka E, et al. : First case of bacteremia due to chromosome-encoded CfxA3- $\beta$ -lactamase-producing *Capnocytophaga sputigena* in a pediatric patient with acute erythroblastic leukemia. Eur J Med Res 2008 ; 13 : 133—5.
  - 20) Jolivet-Gougeon A, Sixou JL, Tamanai-Shacoori Z, Bonnaure-Mallet M : Antimicrobial treatment of *Capnocytophaga* infection. Int J Antimicrob Agent 2007 ; 29 : 367—73.

### Capnocytophaga Species Infection : A Report of Ten Cases

Yasuo TAKIGUCHI<sup>1)</sup>, Yosuke SURUGA<sup>2)</sup>, Yoko AKIBA<sup>2)</sup>, Akira NAITO<sup>3)</sup>,  
Michio SUZUKI<sup>4)</sup> & Koichi IMAOKA<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Respiratory Medicine and <sup>2)</sup>Department of Laboratory Medicine, Chiba Aoba Municipal Hospital,

<sup>3)</sup>Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University,

<sup>4)</sup>Laboratory of Reservoir Control of Zoonoses, Department of Veterinary Science,  
National Institute of Infectious Diseases

Patients definitively diagnosed as having *Capnocytophaga* infection at our hospital between January 2004 and December 2015 were retrospectively investigated. Nine men and one woman (10 in total) were diagnosed as having *Capnocytophaga* infection. Their age ranged from 26 to 79 years (median : 53.5 years).

Patients were divided into three groups : (1) bacteremia in patients with hematological malignancies (Group A), (2) lung abscess in healthy persons (Group B), and (3) bacteremia as zoonoses (Group C).

Eight strains of *Capnocytophaga sputigena* and 2 strains of *Capnocytophaga canimorsus* were isolated. All strains were susceptible to piperacillin, imipenem, meropenem, doxycycline, minocycline, and rifampicin, but resistant to gentamicin, polymyxin B, and sulfamethoxazole-trimethoprim. Susceptibility to other antibiotics varied. Some strains, especially those isolated from Group A patients' were resistant to antibiotics such as penicillins, cephalosporins, and fluoroquinolones.

Although *Capnocytophaga* infection is relatively rare, clinicians should be aware that prompt diagnostic procedure and appropriate treatment are required in the management of these infections.