

## 話題の感染症

## 本邦の医療者に向けたブルセラ症のまとめ

## Review of Brucellosis for the health care provider in Japan

た なか まさ し<sup>1,2,3)</sup> : さ とう あき ひろ<sup>1)</sup>  
 田 中 雅 之<sup>1,2,3)</sup> : 佐 藤 昭 裕<sup>1)</sup>  
 Masashi TANAKA Akihiro SATO

## はじめに

ブルセラ症は、世界で最も一般的な人獣共通感染症であり、多くの発展途上国で重要な公衆衛生上の問題となっている病気である。一方で、日本の医療現場で本疾患を経験することは極めてまれであり、あまり知られていない病気でもある。しかし、近年の外国人の観光者数増加あるいは近隣中国での流行などの観点から、今後日本で遭遇するかもしれない感染症として今回まとめておきたい。

ブルセラ症は、グラム陰性短桿菌であるブルセラ属による人畜共通感染症のことである。波状熱、マルタ熱、地中海熱などとも呼ばれる。食料や社会・経済面で動物への依存度が強く、家畜ブルセラ病が発生している国や地域に患者が多く見られる。中国、西アジア、中東、アフリカや中南米を中心に、毎年50万人以上の新規患者が発生していると言われて

いる。本邦では感染症法において4類感染症(全例報告)に指定されており、診断した医師に全数届出が義務付けられている。また、病原体は所持に許可が必要、あるいは、輸送が厳しく制限される第三種病原体となっている。

届け出された症例は、1999～2019年にかけて45例だった<sup>1)</sup>。直近10年では、2014年に年間10例の報告が最多となっている。その増加の原因の一つとして、COVID-19流行前の本邦への外国人入国者数との関連が指摘されている。令和元年における本邦への外国人入国者数は、3,118万人以上と過去最多

となっていた。加えて、オリンピックを迎える2020年に向けてさらに増加することが見込まれていた。近年、最多の入国者数を誇った国が、中国である。令和元年の中国から本邦への入国者は、月に最大80万人以上となっていた。全ての外国人入国者数の1/4程度の人が中国から入国していたことになる<sup>2)</sup>。その中国で、ブルセラ症が年々増加していたため、日本の医療現場にも影響を及ぼしてきているのではないかと懸念がある。COVID-19のパンデミックによって、海外からの人の行き来が大幅に制限されているが、今後のCOVID-19流行状況やワクチン接種の進み具合で、渡航に関する状況は大きく変わるだろう。再び、中国やその他ブルセラ症の流行地域からの人の行き来が多くなれば、本邦でブルセラ症の症例数も増加する可能性がある。

## &lt;種類&gt;

ブルセラ属には多くの菌種が含まれており、自然宿主は *Brucella abortus* がウシや野牛、*B. melitensis* がヒツジやヤギ、*B. suis* がブタ、これらは家畜ブルセラ症とも言われている。他にも、*B. ovis* がヒツジ、*B. canis* がイヌ、*B. neotoma* がネズミ、*B. mari* が海洋の哺乳類が宿主である。病原性が高い順に並べると、*B. melitensi*, *B. suis*, *B. abortus* および *B. canis* とされている。なお、*B. ovis* は人への病原性は特にないとされている<sup>3)</sup>。

## &lt;感染経路&gt;

ブルセラ症のヒトへの感染経路として、次の3つが代表的である<sup>4-5)</sup>。

1) KARADA内科クリニック  
 ☎150-0041 東京都渋谷区神南1-23-13  
 2) 東京医療センター臨床疫学研究室  
 ☎152-0021 東京都目黒区東が丘2-5-1  
 3) 東北大学大学院医療倫理学分野  
 ☎980-8575 仙台市青葉区星陵町2-1

1) KARADA Internal Medicine Clinic  
 (1-23-13, Jinnan, shibuya-ku, Tokyo 150-0041, Japan)  
 2) Division of Clinical Epidemiology, National Tokyo Medical Center, National Hospital Organization  
 (2-5-1 Higashigaoka, Meguro-ku, Tokyo 152-0021, Japan)  
 3) Department of Medical Ethics, Tohoku University Graduate School of Medicine  
 (2-1 Seiryō, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8575, Japan)

### 1. 経口感染（感染動物の加熱殺菌が不十分な乳・乳製品や肉の喫食による感染）

低温殺菌されていない乳製品（特に生乳、ソフトチーズ、バター、アイスクリーム）の消費は、最も一般的な感染経路である。一方で、生または加熱が不十分な肉あるいはホルモン（肝臓や脾臓など）の摂取での感染は一般的ではないとされている<sup>6~8)</sup>。ナチュラルチーズや生乳の摂取増加をきたすような食文化の多様化も症例が増加する可能性の一因として懸念されている。

### 2. 接触感染（感染した動物の胎盤や血液・尿などの体液が皮膚や粘膜へ接触することによる感染）

感染した動物組織（胎盤または流産製品など）との接触または感染した動物の体液（血液、尿、牛乳など）との接触による感染である。10～100個という少ない菌数で容易に感染が成立しうするため、菌と接触回数が多い職業や汚染食品の摂取が感染のリスクとなり、職業別にみると農業従事者や羊飼いにみられる。なお、季節的偏りがあり3～8月に発生すると言われている。これは山羊、羊のように季節繁殖する動物が原因である場合、患者発生はその出産シーズンの1～2カ月後にピークを迎えるためである。

### 3. 実験室・検査室内での感染

検体の取り扱い時や、コロニーの匂いを嗅ぐなどの行為により、エアロゾル化粒子による感染が起こっている。検体の取り扱いなど、ブルセラ症を疑ってからの医師や検査技師などの医療者が注意すべき事項については後述する。

他にも、食肉処理場労働者、獣医、乳業専門家、および動物用のブルセラ症ワクチンを調製する労働者を含む職業関連での感染が報告されている。輸血、組織移植、母乳育児、性的接触、先天性感染、院内感染による人から人への感染のまれな症例の報告もある<sup>9~12)</sup>。

#### <生存期間>

ブルセラ属菌の生存期間について言及する。環境・食品中で長期間、生存し感染源になることが知られており、注意が必要である（表1）。特にナチュラルチーズの中では数か月に渡り生存することが知られている。したがって、流行地域で製造され購入した手作りのナチュラルチーズなどは、加熱処理が不十分で、感染源として特に注意したい<sup>13)</sup>。

表1 ブルセラ属菌の生存期間

環境・食品	
直射日光下	4～5時間
土壌中(秋、水分90%)	2～3カ月
糞尿中(21～24℃, 液状)	3～5カ月
流産胎仔中(日陰)	6カ月
動物の飲水中	<4カ月
貯蔵庫の羊毛中	<4カ月
食品	
塩漬け肉	3カ月<
ミルク(71.1℃)	5～11秒
(38℃)	<9時間
(25～37℃)	24時間
(0℃)	18カ月
生クリーム(4℃)	6週
バター(8℃)	3～4カ月
ナチュラルチーズ	10～90日
チェダーチーズ	6カ月

J Travel Med, 11 : 49-55, 2004. (文献14)を参考に作成)

#### <流行状況>

世界で毎年約50万人の新規患者が発生している<sup>15)</sup>。ブルセラ症の流行地域には、地中海沿岸、中東、西アジア、中国、南米の国々が含まれるが、これらは世界で動物感染が流行しているとみなされている地域と合致している<sup>16,17)</sup>。推定にはなるが、24億人がリスクにさらされている<sup>18)</sup>。年齢や性別問わずに感染リスクがあり、また有病率は、国際的な観光業の成長と移民の影響で増加している<sup>16,19)</sup>。そのため今後も流行地域の拡大や変化する可能性が十分あるだろう。

#### I. 米 国

毎年100～200例のヒトブルセラ症が報告されている。それらのほとんどは*B.melitensis*によるものである<sup>16)</sup>。近隣諸国（特にメキシコ）から輸入された、新鮮な山羊や羊のチーズなどの低温殺菌されていない乳製品は重要な感染源と指摘されている<sup>16,20,21)</sup>。ブルセラ症は、いくつかの地域の野生生物の間で報告されている。米国（オーストラリアも同様）では、*B.suis*は野生豚の約20%で観察され、そのハンターの感染が報告されている<sup>22,23)</sup>。

#### II. 中 国

ブルセラ症は、1905年に中国で初めて報告された病気である<sup>24)</sup>。2004年以降The National Notifi-

able Disease Surveillance System (NNDSS) を通じて中国の CDC へ報告することが必要になり、現在も届出が必要な疾患である。現在までに、ブルセラ症は中国の 32 の省または自治区のうち 30 箇所まで報告されている<sup>25, 26)</sup>。

2019 年甘粛省蘭州市で、動物用のブルセラ症ワクチン工場から滅菌が不十分な排気が流出し、現地衛生当局によると 3,245 人がブルセラ菌に感染していたことが報道された<sup>27)</sup>。このニュースは日本でも大きく取り上げられたが、中国でのブルセラ症の報告は一時的なものではない。実際に発生率そのものが毎年急激に増加している<sup>28, 29)</sup>。全国調査によれば、中国本土におけるブルセラ症の総発生率は、2004 年の 0.92 例/100,000 人から、2014 年には 4.2 例/100,000 人に増加したことが報告されている<sup>30-32)</sup>。現在も、ヒトブルセラ症は中国の主要な公衆衛生問題の 1 つであると言えるだろう。これに対して、ブルセラ症の制御プログラムに基づく多くの対策がなされるものの、状況は大きく変わらないことも報告がなされている<sup>33, 34)</sup>。

2010 年から 2018 年までの中国のブルセラ症の発生率の高い 11 の省を図 1 にまとめた。

2018 年に報告されたシステマティックレビューでは、中国でのブルセラ症の発生地域は、pastoral 地域、つまり、羊飼いやなど牧畜を営むことが主流の地域からの報告が 57%、沿岸部やその他の地域からの報告が 43% だった<sup>36)</sup>。ブルセラ症は、これまで指摘されてきた流行地域からの動物性食品の入手が容易になったことなどを理由に、非職業性暴露も一般的に生じていることから流行地域が拡大しているようである。一部の地域では家畜の有病率が牧畜地域のそれを上回っていると言われている。また、方角的には東から西へ、北から南へと徐々に広がっていることが示されている。その他の特徴として、流行時期が 5 月をピークに 3～7 月までに多いとされている。羊の分娩期が大きく影響していると考えられている。また、患者の年齢別の特徴は、就労年齢である 20～60 歳が多く、特に 40～45 歳が最多で、男女比は 2.8:1 と男性に多いようである。

まとめると、現在の中国では、黒竜江省、吉林省、内モンゴル自治区、寧夏回族自治区、青海省、チベット、新疆ウイグル自治区、河南省が深刻な流行地域である。陝西省、甘粛省、四川省、河北省、丁寧省、

山東省、山西省、広東省、広西チワン族自治区も一般的な流行地域と認識されている。ただし、牧畜地域での流行だけではなく、農村地域および都市地域へと広がりを見せており、中国全土での感染のリスクがある。そのため、中国におけるブルセラ症の各流行地域での感染の経路や、その広がりの特徴を捉えることが、感染制御のために重要なことであり、公衆衛生上の緊急課題だと報告されている<sup>35)</sup>。

ブルセラ症は中国で流行が年々増加し続ける感染症の 1 つであることから、COVID-19 収束以降日本への渡航者が再度増加することを前提とすれば、今後注意していきたい感染症と言えるだろう。また、中国へ渡航する人を診療する機会があれば、医療者は積極的に事前に、未殺菌羊乳あるいは牛乳の摂取に関しても注意喚起を促していきたい。

### Ⅲ. 日 本

1999～2019 年にかけて 45 例の報告が確認された<sup>1)</sup>。直近 10 年としては、2014 年に年間 10 例の報告が最多となっている。2019 年に 2 例報告されており、その感染経路に関しては確認できなかった。1999 年から 2018 年までの 43 例に関しては、うち 14 例は家畜ブルセラ菌 (*B.melitensis*, *B.abortus*) 感染、29 例は *B.canis* 感染である。現在では、国内の家畜は清浄化していることから、家畜ブルセラ菌感染例はすべて輸入症例となっている。ブルセラ症流行地域からの訪日者や、日本在住の外国人が、流行地域である母国に一時帰国した際に感染してくるケースなど、外国人の症例がほとんどである。一方、国内のイヌは約 3% が *B.canis* 感染歴を持つため、ヒトの *B.canis* 感染は全て国内感染である。以前、イヌの取扱者が健康診断時に抗体検査で陽性となり、届出られた症例など、無症状病原体保有者が多く報告されている状況があった。1970 年代には、一般人の *B.canis* に対する抗体保有率 2% との報告もあり、国立感染症研究所の全国調査で 2013～2014 年の全国の一般成人 1,000 人の調査で、0.6% (6/1,000) が抗体陽性だったと報告されている<sup>37)</sup>。依然として、国内の潜在的感染者の存在は明らかであり、これらの抗体陽性者は届け出には至らず、把握されていないことが懸念される状況にある。

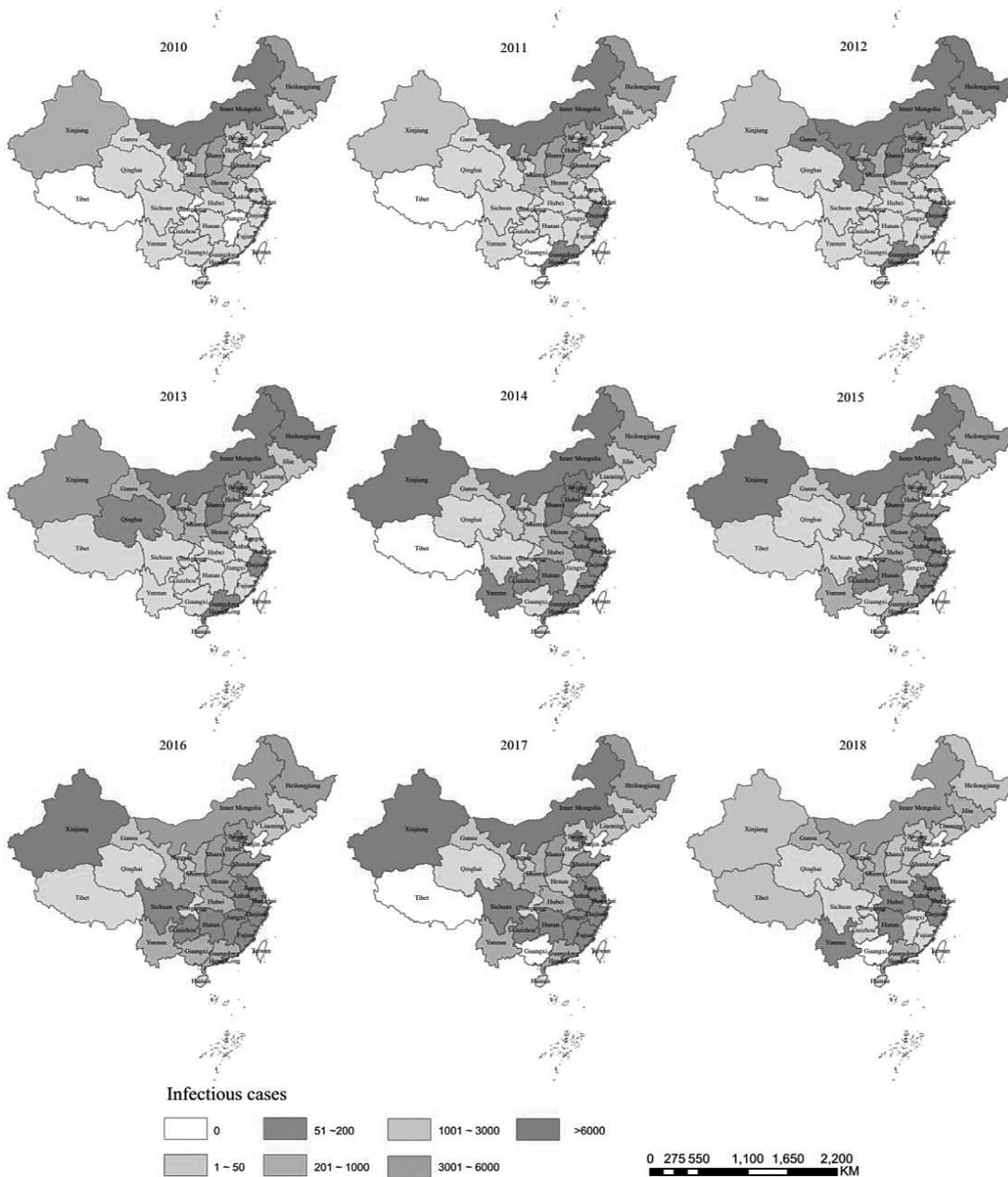


Fig. 2. Spatiotemporal distribution of annual human brucellosis cases, by province of China in 2004–2018.

図1 中国の各省ごとの年間ブルセラ症発症分布  
(文献35)を一部改変)

(図1は巻末にカラーで掲載しています)

## 1. 症状・所見・血液検査

潜伏期は、2～4週間と言われているが、数か月以上の場合もある。原因不明の発熱の鑑別疾患、あるいは渡航歴など、詳細な把握を怠り診断に時間がかかることもある。

症状は発熱、倦怠感、疼痛、悪寒、発汗(独特のカビ臭があると言われている)などである<sup>3, 38)</sup>。イ

ンフルエンザ様の症状と言われることもある。発熱のパターンとして、数週間の間欠熱の後、一時軽快するものの、再度間欠熱を繰り返すことがある。これは、波状熱と言われる。腰背部痛など筋骨格系の症状が出ることも多い。身体的所見も非特異的で肝腫大、脾腫、および/またはリンパ節腫脹が確認されることがある。このように、ブルセラ症として診断特異性の高い症状や所見が特にない。丁寧な病歴

聴取や次に示すような合併症から、鑑別としてブルセラ症を想起して診断への道を切り開いていくことが重要である。

ブルセラ症の合併症には、1つまたは複数の限局性部位に生じることがあり、さらにその範囲もあらゆる臓器系が影響を受ける可能性がある。中でも、骨関節疾患は、限局性ブルセラ症の最も一般的な形態であり、ブルセラ症の患者の最大70パーセントで発生すると言われている。骨関節症状の中でも、仙腸骨炎が一般的である。その他、肺炎、胃腸症状、ブドウ膜炎、まれに中枢神経障害を示し、男性では精巣炎や副精巣炎も認められる。

未治療時の致死率は約5%で、心内膜炎が原因の大半を占める<sup>16)</sup>。一方、*B.canis*の感染は一般に症状は軽く、気がつかないケースも多いが、濃厚感染すると家畜ブルセラ菌感染のような急性症状を示すこともある。

ブルセラ症の血液検査所見には、トランスアミンナーゼの上昇をはじめ、貧血、白血球減少症または相対的なリンパ球増加症を伴う白血球増加症、および血小板減少症が確認されることがある。

## 2. 検査

ブルセラ症診断時の届出基準は、菌の分離・同定または試験管凝集反応による抗体陽性である<sup>39)</sup>。症状の有無を問わず、ブルセラ症罹患を疑い、下記の表の検査異常があれば、医師は速やかに届け出なければならない。以上より、ブルセラ症の検査は、抗体検査ならびに培養検査が重要である(表2)。

### ・抗体検査

ブルセラ症は通常、慢性経過をたどり、有症状期に抗体を保有していることが多い。また、細胞内寄生菌のため“抗体陽性=保菌が疑われる”と考えられ、血清抗体検査の診断意義はきわめて大きい。検査では、死菌体を用いた試験管内凝集反応が行われることもある。患者の血清を56℃、30分間加熱後、その5倍希釈液から0.5mlずつの2倍の希釈系列を

作り、それに*B.abortus*の濃厚菌液の10倍希釈液を0.5mlずつ加えて振り、37℃の恒温器に24時間保存し凝集の有無を判定する。50%の凝集を示す最高希釈倍数を凝集価とし、10倍以下を陰性、20倍は判定保留、40倍以上を陽性とする。腸炎エルシニア菌O9、大腸菌O157、ビブリオ・コレラ、カンピロバクターなどとの交差反応に注意が必要である。これらの抗体検査は、民間の臨床検査機関に保険適用で依頼可能である。

### ・菌の分離と同定

血液培養瓶を用いた患者の血液培養では、最低21日間の培養が推奨されている。週2回、血液寒天培地などにサブカルチャーを行うが、3日以上で直径2mm程度と発育はやや遅い。疑わしいコロニーはグラム染色や運動性・生化学的性状の検査を行う。ブルセラ症の診断における血液培養の感度は15~70%と、報告にばらつきがあることには注意が必要である<sup>40)</sup>。さらに、慢性疾患があると、血液培養はしばしば陰性になるという問題がある<sup>3)</sup>。一方で、骨髄培養は血液培養より感度が高く、ブルセラ症診断のゴールドスタンダードと考えられている<sup>41)</sup>。ブルセラ症と診断された50人の患者を対象とした1つの研究では、92%の症例で骨髄培養が陽性だった。骨髄培養は血液培養より検出までの時間が短く、以前の抗生物質の使用によって感度が低下することはない<sup>42)</sup>。また、分離菌株の同定にはPCRによる遺伝子検出も有用である。すべてのブルセラ属菌に保存されている細胞表面タンパクBCSP31の遺伝子を標的としたPCRが最も広く用いられている。国立感染症研究所ではPCRを組み合わせて、ヒトに感染しうる主要4菌種を鑑別・同定している<sup>43)</sup>。

加えて、検査の際の検体の取り扱いにも触れておきたい。全てのブルセラ属菌は国立感染症研究所バイオセーフティーレベル3(BSL3)に分類されている。ブルセラ症の疑われる臨床材料の取扱いは、まず、BSL2内の安全キャビネットで行う。ブルセラ属菌が確認もしくは非常に強く疑われた場合、以降の検討はすべてBSL3実験室内で行う。過去(安全キャビネットが普及するまで)には、ブルセラ属菌は実験室内感染が極めて多い病原体であった。安全キャビネットを用いて適切に処理すれば、実験室感染のリスクは少なくなる。感染経路は主として皮膚、吸入、眼、口である。作業は、ガウン、マスク、

表2 ブルセラ症の検査

検査方法	検査材料
分離・同定による病原体の検出	血液、骨髄膿瘍
試験管凝集反応による抗体の検出(抗原がアポルタスの場合は40倍以上、カニスの場合は160倍以上の抗体価)	血清

手袋を装着する。また、使用した器具等は、70%エタノールで消毒する。オートクレーブ可能な器具、および、汚物はオートクレーブ(121℃、20分)で処理をする。大切なことは、診療の中ではじめにブルセラ症を疑ったのが医師である場合、検体を検査室に搬送する際に必ず事前にその旨を伝えておくべきであるということだ。検査室側においても、渡航歴など事前に確認し、ブルセラ症を考えたら、検体の取り扱いに気をつけ、医師と連携をしながら診断と治療につなげていきたい。

#### ・画像評価

画像検査は、ブルセラ症の徴候や症状のある患者の評価に役立つ場合があるが、確定診断をすることはできない。脊椎炎の評価として、MRIが有用な検査である。所見としては、Pons徴候(前上部の椎骨縁の階段状のびらん)は特徴的な徴候として知られている<sup>44)</sup>。原因不明の発熱を呈するブルセラ症の患者でCTスキャンを行うと、限局性石灰化を伴う肝脾疾患が認められることもある<sup>45)</sup>。また、心内膜炎の合併を疑う場合には、心エコー検査も検討すべきである。

### 3. 鑑別診断

ブルセラ症は本邦では非常にまれな病気であり、想起しないと診断がかなり難しいと思われる。鑑別になり得る病気をまとめておく。いずれの疾患も症状だけで、鑑別することは困難である。ただし、下記の病気の多くが流行地域の確認や感染経路の確認、つまり問診を行うことである程度鑑別が可能になるだろう。

- マラリアーほとんどの熱帯地域で流行している。
- 結核：空気感染、インドを筆頭に、次いで、インドネシア、中国、フィリピン、パキスタン、ナイジェリア、南アフリカ共和国の7か国で、全体の64%を占めている。
- 内臓リーシュマニア症ー流行地域には地中海、中東、アフガニスタン、イラン、パキスタン、東アフリカ、インド、ネパール、バングラデシュ、ブラジルが含まれる。
- HIV感染ー性感染症であり、世界中で確認されている。
- 腸チフスー発生率が最も高い地域には、南アジア、東南アジア、南アフリカが含まれる。

- 反応性関節炎ー反応性関節炎を引き起こす可能性のある腸内および尿生殖器の病原体には、クラミジア・トラコマチス、エルシニア、サルモネラ菌、赤痢菌、カンピロバクター、クロストリジウム・ディフィシル、および肺炎クラミジアが含まれる。滑液の所見は、いずれもブルセラ症を伴う関節炎の患者に見られる所見と類似しているため鑑別を要する。
- その他、敗血症性関節炎・心内膜炎・サルコイドーシス・悪性腫瘍 脊椎関節炎なども鑑別として挙げられることがある。

上記と鑑別を有することがある。本邦では、これらの疾患の方が頻度高く遭遇するため、むしろこれらの疾患を疑って診療する際の渡航歴や生活歴を確認していく中で、ブルセラ症を鑑別の一つとして、頭に置いておくことが重要と考える。

### 4. 診断

診断につながるポイントをまとめておく。

#### ・丁寧な病歴聴取

病歴がなければブルセラ症を想起することは困難である。非加熱の乳製品の喫食歴、動物との接触歴、職業歴、渡航歴、渡航者との接触などの問診が重要である。

#### ・細菌学的検査、血清学的検査

診断につながる主たる検査である。詳細な問診による病歴聴取でブルセラ症を疑ったら必ず実施しておきたい検査である。なお、試験管凝集反応によるブルセラ属菌に対する抗体検査が診断に対して有用である。

#### ・培養検査

血液・骨髄・膿瘍などの培養検査にて、病原体を分離培養する際に、菌の発育を認めるのに、2週間程度を要するためブルセラ症を疑うことを検査室に検体提出時に連絡する、また、その検体には感染性があるため取り扱いに注意を要することも伝える。

#### ・遺伝子検査

ブルセラ属菌の特異的遺伝子をPCRで検出する方法もあるが、一般的には普及していない。

本邦で遭遇する頻度が著しく低いこと、加えて、特異的な症状が乏しいことから、診断が難しい感染症の一つと言える。診断のためのポイントは二つ、一つは、渡航歴を含めた詳細な問診、もう一つが鍵となる培養あるいは抗体の各種検査の実施である。

どちらも感染症診療における基本かもしれないが、この二つの要素が本疾患の診断に大きく寄与するものだ。

#### IV. 感染症専門医へのコンサルトに関して

感染症専門医でも、実際にブルセラ症を診療したことのある医師は本邦でも少ないかもしれない。ただし、次に挙げるリスクなどの情報を把握することができれば、これらはブルセラ症を想起するには十分な情報であり、適切な診断と治療につなげてもらえることだろう。コンサルトを検討する病歴としては、発熱の経過（期間や熱型など）、感染危険因子（非加熱の乳製品の喫食歴、動物との接触歴、職業歴、流行地域への渡航あるいはその関係者との接触歴）を注意深く患者さんに問診しておくことは大切である。

##### 1. 治療

ブルセラ症の治療は、2剤併用が原則である。後ほど詳細を記述するが、単剤での治療や治療期間が不十分な場合には、再発のリスクが非常に高くなる。治療のレジユメに関して、表にまとめた（表3）。基本的には2剤（DOXY+GM/RFP）もしくは3剤（DOXY+GM+RFP）併用が原則となっている。

リファンピシン（RFP）の使用に関していくつかの特徴を記述する。まず経口で使用できることから、長期間の治療において大変有用なケースがある。一方で、RFPは血中からのドキシサイクリン（DOXY）のクリアランスを早めること、他の抗菌薬と比べて耐性菌の報告が多いこと、脊椎炎などの合併症に対

してはDOXY+ストレプトマイシン（SM）の方が効果的であったことなどから、RFPの使用には注意が必要である。

また、SMについては、ゲンタマイシン（GM）よりも、治療を中止せざるを得ない副作用が多いと言われている。そこで、現在では、DOXY+GMが第一選択と推奨されることが多いようである。

ブルセラ属菌は細胞内寄生であるため、細胞内移行に考慮した抗菌薬を選択する。再発することもあるために、長期間投与が推奨され、症状や病態に応じて治療薬の選択、治療期間が異なる。成人で特定の病巣が認められない場合は、表の通り、ドキシサイクリンをKeyDrugとして、もう1剤追加して2剤での併用療法を6週間行う。脊椎炎を合併している場合は投与期間を長期にわたって内服することが推奨されている。脳脊髄膜炎・心内膜炎を合併している場合も3剤での治療やさらに長期の治療期間を行うこともある。適正な治療方法が確立しているとは言いがたい状況にあり、合併症や基礎疾患など考慮した上で、適正な治療期間や治療選択を行いたい。

再発に関して、ブルセラ症は治療後の再発が5～15%程度生じる<sup>47)</sup>。もっとも、暴露が継続している地域では、再発なのか再感染かを区別することが困難である。再発は通常、治療終了後最初の6か月以内に発生するが、最大12か月後に発生することもある<sup>48～50)</sup>。再発の原因には、抗菌薬の内容・使用期間・アドヒアランスが指摘されており、抗菌薬の耐性による再発は希とされている。再発抑止効果に関して、あるメタアナリシスおよび前向き研究の報告では、経口テトラサイクリンとストレプトマイシン筋肉注射の併用の方がドキシサイクリンとリファ

表3 ブルセラ症の治療

成人 2剤併用が推奨
ドキシサイクリン(DOXY)200mg 6週間+ゲンタマイシン(GM)5mg/kg/day 7-10日間、静注/筋注)
or
ドキシサイクリン(DOXY)200mg 6週間+ストレプトマイシン(SM)1g/1回/day、2-3週間、静注/筋注)
or
ドキシサイクリン(DOXY)200mg 6週間+リファンピシン(RFP)15mg/kg(600-900mg/day)6週間経口
8歳未満の子供 Key DrugはST(スルファメトキサゾール、トリメトプリム)合剤
トリメトプリム8mg/kg/day +スルファメトキサゾール40mg/kg/day × 2回/day × 6週間
妊婦
リファンピシン(RFP)15mg/kg(600-900mg/day)少なくとも45日間以上
or
トリメトプリム8mg/kg/day +スルファメトキサゾール40mg/kg/day × 2回/day × 6週間

(文献46)を参考に作成)

ンピシンの組み合わせよりも再発は少なかったという報告もあるため、再発をより懸念する状況にあれば、治療の選択肢として考慮しても良いだろう<sup>51)</sup>。

## V. 患者への説明のポイント

本邦ではブルセラ症はまれな病気であるが、海外ではとても感染者数が多い。そのためどうして感染したのか、それを把握するために詳細に病歴(特に、食事、渡航歴、動物との接触など)を確認することを説明する。また、治療後の再発することが多い疾患であるため、長期間治療が必要になってくることを説明する。

## おわりに

感染症診療に携わる医師でも教科書や参考書などでよく登場することがあっても、実際の診療で携わることもほとんどないブルセラ症である。しかし、COVID-19で国際的な人流は抑えられていることは明らかであるが、いつくらいに再開することになるのか、そのタイミングや勢い次第で、今後私たちはブルセラ症だけではなく多くの感染症と突然向き合わなければならないことになるかもしれない。それは、むしろ感染症診療のやりがいのひとつなのかもしれない。このような時代だからこそ、自国のみならず、周辺各国、さらには世界の感染症に目を向けながら、いつか遭遇するかもしれない、自国でまれな病気に関する情報も収集し、勉強を怠らざらにありたいと今回の記事を執筆して実感した。

## 文 献

- 国立感染症研究所, 発生動向調査年別報告数一覧(全数把握)  
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/ydata/10067-report-ja2019-20.html> (2021/6/24 引用)
- 法務省  
<http://www.moj.go.jp/isa/content/930005063.pdf>  
(2021/6/24 引用)
- World Health Organization: Brucellosis in humans and animals. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241547130>
- Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. *N Engl J Med* 2005; **352**: 2325.
- WHO/CDS/EPR/2006.7. Brucellosis in humans and animals Geneva: World Health Organization, 2006.
- Mantur BG, Amarnath SK, Shinde RS. Review of clinical and laboratory features of human brucellosis. *Indian J Med Microbiol* 2007; **25**: 188.
- Bosilkovski M, Krteva L, Dimzova M, Kondova I. Brucellosis in 418 patients from the Balkan Peninsula: exposure-related differences in clinical manifestations, laboratory test results, and therapy outcome. *Int J Infect Dis* 2007; **11**: 342.
- Bosilkovski M, Krteva L, Dimzova M, et al. Human brucellosis in Macedonia - 10 years of clinical experience in endemic region. *Croat Med J* 2010; **51**: 327.
- Poulou A, Markou F, Xipolitos I, Skandalakis PN. A rare case of *Brucella melitensis* infection in an obstetrician during the delivery of a transplacentally infected infant. *J Infect* 2006; **53**: e39.
- Mesner O, Riesenberk K, Biliar N, et al. The many faces of human-to-human transmission of brucellosis: congenital infection and outbreak of nosocomial disease related to an unrecognized clinical case. *Clin Infect Dis* 2007; **45**: e135.
- Mantur BG, Mangalgi SS, Mulimani M. *Brucella melitensis*-a sexually transmissible agent? *Lancet* 1996; **347**: 1763.
- Wang W, Liao Q, Wu X, et al. Potential risk of blood transfusion-transmitted brucellosis in an endemic area of China. *Transfusion* 2015; **55**: 586.
- Memish ZA, H.Balkhy H.H.: Brucellosis and international travel. *J Travel Med*, **11**: 49-55, 2004.
- J Travel Med*, **11**: 49-55, 2004.
- Bosilkovski M, Dimzova M, Grozdanovski K. Natural history of brucellosis in an endemic region in different time periods. *Acta Clin Croat* 2009; **48**: 41.
- Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, et al. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis* 2006; **6**: 91.
- Seleem MN, Boyle SM, Sriranganathan N. Brucellosis: a re-emerging zoonosis. *Vet Microbiol* 2010; **140**: 392.
- Jennings GJ, Hajjeh RA, Girgis FY, et al. Brucellosis as a cause of acute febrile illness in Egypt. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007; **101**: 707.
- Greenfield RA, Drevets DA, Machado LJ, et al. Bacterial pathogens as biological weapons and agents of bioterrorism. *Am J Med Sci* 2002; **323**: 299.
- Pappas G, Panagopoulou P, Christou L, Akritidis N. *Brucella* as a biological weapon. *Cell Mol Life Sci* 2006; **63**: 2229.
- Young EJ. Brucellosis: current epidemiology, diagnosis, and management. *Curr Clin Top Infect Dis* 1995; **15**: 115.
- Eales KM, Norton RE, Ketheesan N. Brucellosis in northern Australia. *Am J Trop Med Hyg* 2010; **83**: 876.
- Robson JM, Harrison MW, Wood RN, et al. Brucellosis: re-emergence and changing epidemiology in Queensland. *Med J Aust* 1993; **159**: 153.
- S.Dequiu,X.Donglou,andY.Jiming, "Epidemiologyandcon-

- trol of brucellosis in China,” *Veterinary Microbiology*, vol. 90, no. 1-4, pp. 165-182, 2002.
- 25) Zhong Z, Yu S, Wang X, Dong S, Xu J, Wang Y, et al. Human brucellosis in the People’s Republic of China during 2005-2010. *Int J Infect Dis*. 2013; **17**(5): e289-292.
  - 26) Liu F, Li JM, Zeng FL, Zong Y, Leng X, Shi K, et al. Prevalence and risk factors of brucellosis, Chlamydiosis, and bluetongue among sika deer in Jilin Province in China. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2018; **18**(4): 226-230.
  - 27) SankeiBiz, 「中国でずさん管理によりブルセラ症菌漏洩 3000人が感染」  
<https://www.sankeibiz.jp/macro/news/200916/mcb2009161301010-n1.htm> (2021/6/24 引用)
  - 28) J. Zhang, “Reasons and prevention and control measures for the high brucellosis incidence,” *Disease Surveillance*, vol. 25, pp. 341-342, 2010.
  - 29) G. Gao, X. Jie, K. E. Yue-Hua et al., “Literature analysis of brucellosis epidemic situation and research progress in China from 2000 to 2010,” *Chinese Journal of Zoonoses*, pp. 1178-1184, 2012.
  - 30) *BMJ Open*, vol. 4, no. 4, Article ID e004470, 2014.
  - 31) S. Lai, H. Zhou, W. Xiong et al., “Changing epidemiology of human brucellosis, China, 1955-2014,” *Emerging Infectious Diseases*, vol. 23, no. 2, pp. 184-194, 2017.
  - 32) *BMC Infectious Diseases*, vol. 13, no. 1, article no. 547, 2013.
  - 33) *Int J Infect Dis* 2013; **17**: 289-92.
  - 34) *BMC Vet Res*. 2018 Dec 12; **14**(1): 393.
  - 35) *Comput Struct Biotechnol J*. 2020; **18**: 3843-3860.  
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)
  - 36) *Biomed Res Int*. 2018 Apr 22; **2018**: 5712920.
  - 37) ラジオ NIKKEI 感染症 TODAY, 「ブルセラ症の現状と対応」  
[http://medical.radionikkei.jp/kansenshotoday\\_pdf/kansenshotoday-190109.pdf](http://medical.radionikkei.jp/kansenshotoday_pdf/kansenshotoday-190109.pdf) (2021/6/24 引用)
  - 38) CDC, Brucellosis  
<https://www.cdc.gov/brucellosis/symptoms/index.html> (2021/6/24 引用)
  - 39) 厚生労働省, ブルセラ症  
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-04-28.html> (2021/6/24 引用)
  - 40) *J Infect*. 2000 Jan; **40**(1): 59-63. doi: 10.1053/jinf.1999.0586.
  - 41) *N Engl J Med*. 2005 Jun 2; **352**(22): 2325-36. doi: 10.1056/NEJMra050570.
  - 42) *J Infect Dis*. 1986 Jan; **153**(1): 122-5. doi: 10.1093/infdis/153.1.122.
  - 43) [http://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/brucellosis\\_2012.pdf](http://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/brucellosis_2012.pdf)
  - 44) *Indian J Pathol Microbiol*. Jan-Mar 2011; **54**(1): 183-4.
  - 45) *Infect Dis*. 2001 Apr 1; **32**(7): 1024-33. doi: 10.1086/319608. Epub 2001 Mar 19.
  - 46) *BMJ*. 2008 Mar 29; **336**(7646): 701-704.
  - 47) Ariza J, Bosilkovski M, Cascio A, et al. Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: the Ioannina recommendations. *PLoS Med* 2007; **4**: e317.
  - 48) Ariza J, Corredoira J, Pallares R, et al. Characteristics of and risk factors for relapse of brucellosis in humans. *Clin Infect Dis* 1995; **20**: 1241.
  - 49) Roushan MR, Gangi SM, Ahmadi SA. Comparison of the efficacy of two months of treatment with co-trimoxazole plus doxycycline vs. co-trimoxazole plus rifampin in brucellosis. *Swiss Med Wkly* 2004; **134**: 564.
  - 50) Solera J, Martínez-Alfaro E, Espinosa A. Recognition and optimum treatment of brucellosis. *Drugs* 1997; **53**: 245.
  - 51) *Expert Rev Anti Ther* 6: 109-120, 2008.

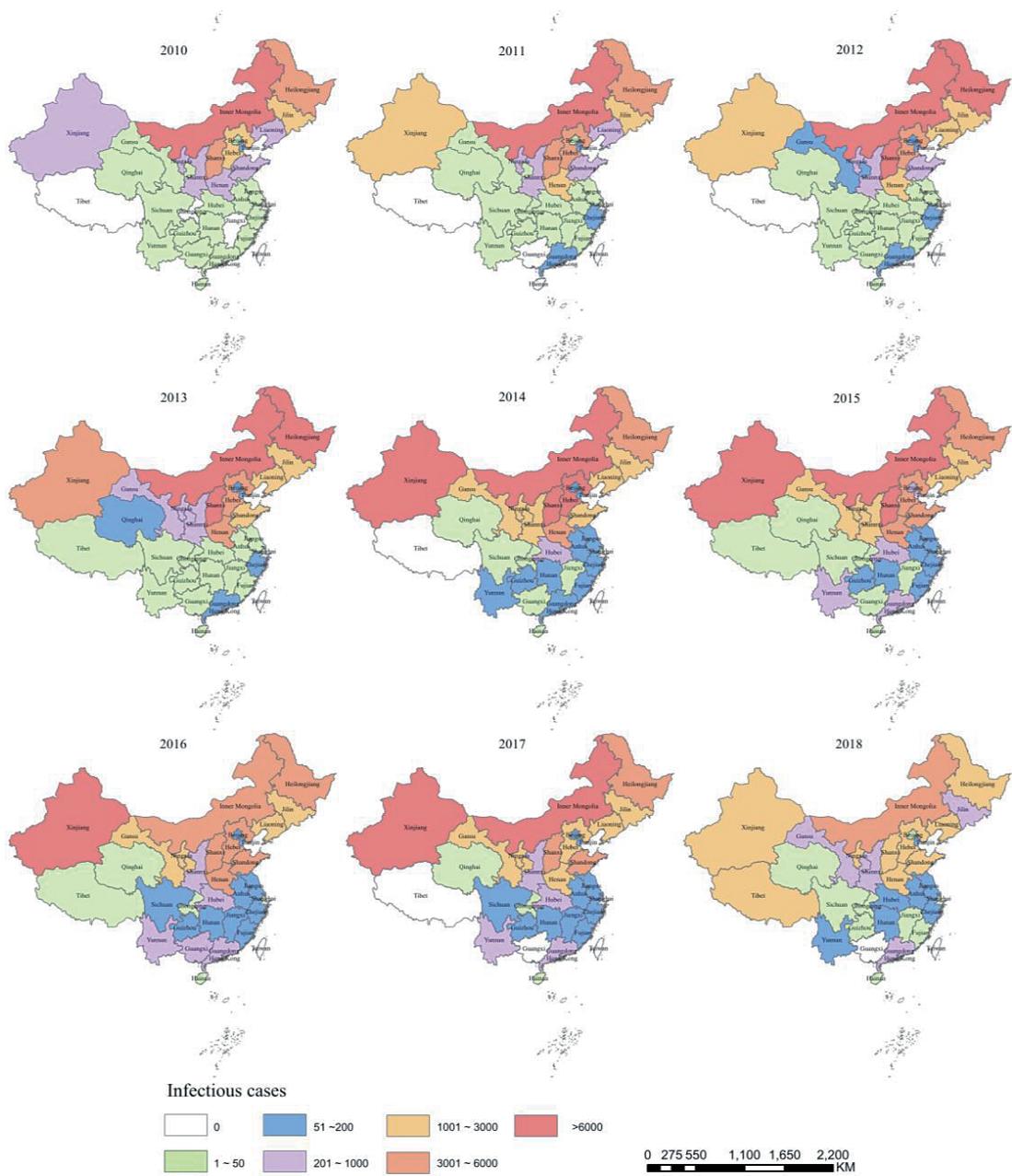


Fig. 2. Spatiotemporal distribution of annual human brucellosis cases, by province of China in 2004–2018.

図1 中国の各省ごとの年間ブルセラ症発症分布  
(文献35)を一部改変)