

話題の感染症

Q熱診断の現状

Recent diagnosis for Q fever

こみやともよし
小宮智義
Tomoyoshi KOMIYA

I はじめに

Q熱は、偏性細胞内寄生菌 *Coxiella burnetii* によって起こる人獣共通感染症の一種で、世界に広く分布し、わが国においても多くの症例が蓄積されてきた。しかし、診断が困難であることから見落とされている症例は数多くあると推測され、実態が未だ不明である。

Q熱の多くは急性熱疾患の病型をとるが、心内膜炎など慢性の経過をとる場合もある。一般的に臨床症状は、多彩で特徴的でなく、鑑別診断が難しいため、病原学的・血清学的診断によらなければならない。

II 病原体・感染源・感染経路

病原体 *C. burnetii* はレジオネラ目コクシエラ科コクシエラ属のグラム陰性菌で、大きさは0.4～1.0μmで多形性を示す(図1)。本菌は、宿主細胞内のファゴリソゾーム内で増殖し、胞子様構造を持

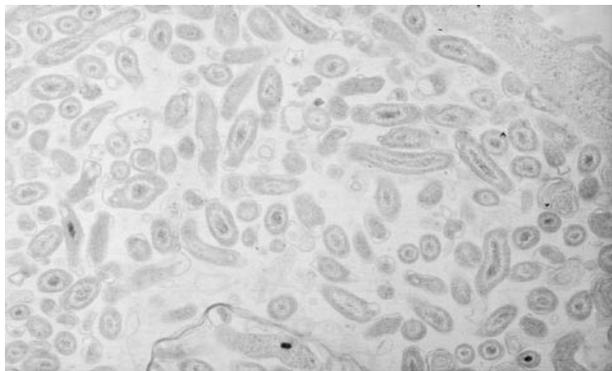


図1 *Coxiella burnetii* Nine Mile 株の電子顕微鏡写真

つ小型細胞(SCV)と母細胞の大型細胞(LCV)からなり、ともに感染性を有する。また、本菌はグラム陽性の腸内細菌のS-R変異に似た相変異を示し、IおよびII相菌が存在する。動物やヒトなどから分離される菌体はI相菌で、病原性・感染力が強く、細胞や鶏卵などで培養するとII相菌に変化し、病原性・感染力は低下する。IおよびII相菌に対する抗体反応の違いが、血清診断上極めて重要になる。I相菌とII相菌の違いは、LPSの分子量の違いで説明され、感染宿主ではII相菌に対する抗体が早期に検出され、I相菌に対する抗体が遅れて検出される。したがって、通常の診断ではII相菌に対する抗体を検出する。

C. burnetii は自然界の多種の哺乳動物および鳥類に不顕性感染の状態維持され、節足動物のベクターを介しても感染が広がる(図2)。一方、ベクターを介さない伝搬経路には、汚染環境からの感染、垂直感染、性交感染などが後述のように報告さ

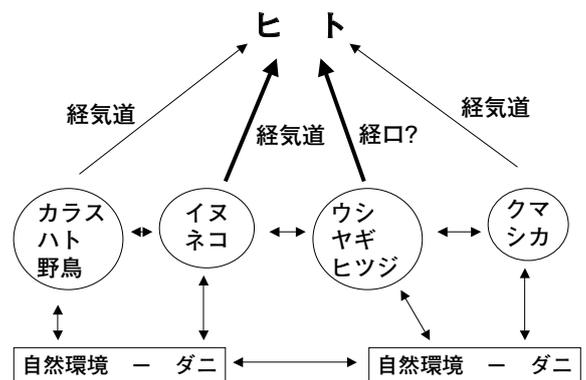


図2 Q熱の感染経路

C. burnetii は多種の哺乳動物、鳥類が不顕性感染の形で保有しており、病・保菌動物の排泄物など汚染された塵埃などがヒトへの感染源となる。ヒトはこれらを吸入することによる気道感染が主である。

れている。ヒトへの感染は、主に本菌に汚染された病・保菌動物の排泄物の乾燥粉塵を吸入することで起こる。海外での、ここ数年内に集団発生したアメリカ、フランスおよびドイツの事例をみても、感染源の多くは家畜との関連である。わが国においても、家畜と接触頻度の高い畜産・酪農関係者や獣医師に抗体保有率が高いことが明らかにされている。わが国における家畜の疫学調査では、健康ウシで1.9～46.6%、繁殖障害乳牛で28.1～84.3%、ヒツジで28.1%、ヤギで23.5%、その他野生動物からも抗体が検出されている¹⁾。一方で、家畜と接触頻度の低い都市在住者にも感染例があり、その感染源として愛玩動物が注目され、多くの調査成績がある中で、その一部を表1に示した。イヌで約10%、ネコで約15%、野良ネコで約40%に抗体が証明されている^{2,3)}。したがって、上記の疫学調査および感染経路から考えると、現在のところ、Q熱の感染源は、動物との接触歴が重要であり、本菌に汚染された乾燥粉塵の吸入により感染する 경우가最も多いが、非殺菌の生乳や乳製品による経口感染もまれにあるが⁴⁾、ダニやヒトからヒトへの感染はごくまれである。

Ⅲ 発生状況

わが国におけるQ熱の研究は、1988年に帰国直後発症した医学留学生の症例報告を契機に、広範囲な疫学調査が行われてきた。平井らにより、感染源と考えられる家畜、野生動物および愛玩動物において高率な抗体保有率が示され、これらと接触機会の多い獣医師は一般健康者に比べ、高い抗体陽性率を有意に示している⁵⁾。長岡らは、1992～1993年インフルエンザ様症状を呈した学童55名のペア血清を検討し、18名(32.7%)の抗体陽性者の存在を示

表1 イヌおよびネコの *C. burnetii* に対する抗体状況

動物	検体数	陽性数(%)	報告者(調査年)
イヌ	635	95 (15.0)	Htweら (1992)
	81	8 (9.9)	長岡ら (1992)
	252	27 (10.7)	小宮ら (1999)
ネコ	100	16 (16.0)	森田ら (1994)
	150	23 (15.3)	Nguyenら (1992)
	310	44 (14.2)	小宮ら (1999)
(野良ネコ)	36	15 (41.7)	小宮ら (1999)

平井克哉「Q熱に関する最近の知見」日獣会誌 vol.52 No.2 p80, 1999 一部改変

し、さらに、13名の急性期血清から本菌を分離した⁶⁾。また、平井らは、呼吸器疾患患者で異型肺炎患者に抗体保有率が高いことを指摘し、それらの患者より本菌分離も行っている。これらのことより、わが国における本症の蔓延が推察された。

感染症法施行後、本症の報告が増加傾向にある。その理由は診断方法の進歩と本症への関心の高まりによると思われる。

Ⅳ 病型

Q熱の病型は急性型と慢性型に分かれている。イスでの集団発生例時の調査結果で、感染確認された415名のうち、54%が不顕性感染であり、顕性感染者2%の8名が入院治療を受けたのみであった。このことから、感染後の経過はさまざまに重篤化

表2 Q熱の病型

急性 (85%)	慢性 (15%)
<ul style="list-style-type: none"> ・不顕性感染 ・一過性発熱 ・インフルエンザ様 ・不明熱～肺炎 ・肝炎(肉芽腫性) ・死亡率1%以下 ・II相菌に対しIgG, IgM, IgAの上昇 	<ul style="list-style-type: none"> ・心内膜炎 ・非特異的肝炎 ・死亡率 心内膜炎で60%以上 ・I相菌に対しIgGとIgAの上昇

表3 Q熱の病態

世界の症例	日本の症例
脳脊髄炎	呼吸器疾患
骨髄炎	異型肺炎
髄膜炎	壊死性血管炎—死亡
髄膜脳炎	小脳炎
脊髄炎	肉芽腫性肝炎
神経合併症	心内膜炎
多発性神経炎	壊死性リンパ節炎
動脈炎	皮疹
心嚢炎	不明熱
脈管炎	不定愁訴
葡萄膜炎(網膜脈管炎)	など
腎不全(増殖性肉芽腫性腎炎)	
壊死性気管支炎	
アミロイド症	
網状皮斑	
多発性関節炎	
ギラン・バレー症候群(無熱, 筋痛, 腱反射消失など)	
胎盤炎	
流産	など

する頻度は比較的低いと考えられる。表2に典型的な急性および慢性Q熱例を示し、表3に諸外国で報告されている症例とわが国の症例についての相異を示した。

1. 急性Q熱

潜伏期は約2～4週間で、暴露菌量が多いと短縮される傾向があるが、その多くが不顕性感染に終わる。本症特有な症状は認められず、病像は多彩で同時に重複することも知られている。(図3)主たる症状によって下記のような病型に分けられる。

1) インフルエンザ様疾患

急性Q熱で最も多く見られる臨床症状である。特徴は発熱で、インフルエンザ様症状すなわち、悪寒、頭痛、胸痛、筋肉痛、関節痛、食欲低下、嘔吐、咳などの非特異的の症状を示し、1～2週間程度で治癒するが、重症例や高齢者ほど有熱期間が長くなる傾向も見られる。

2) 肺炎

非定型肺炎が報告されており、さらにわが国の小児では異型肺炎の39.7%を占めるとの報告もある⁷⁾。市中肺炎におけるQ熱肺炎の頻度として、渡辺らが東北地方の肺炎120例中5例(4.2%)⁸⁾、沖本らが岡山市で284例中4例(1.4%)と報告している⁹⁾。本症はマイコプラズマ、クラミジアに並び異型肺炎の主要な原因とも考えるべきである。肺炎は後遺症なく治癒し、予後は良好である。

3) 肝炎

肝腫大を伴うが黄疸を多くの場合伴わないウイルス性肝炎に類似、無症状、不明熱を伴い病理学的に肝肉芽腫性病変が証明される場合の3つに分かれる。その他に、心筋炎、心外膜炎、髄膜脳炎などの報告がある。

2. 慢性Q熱

6カ月以上にわたる長期間の経過をとる*C. burnetii*感染症を慢性Q熱と呼び、その多くが感染後数カ月ないし数年の経過で、心内膜炎、動脈炎、骨髄炎、肝炎などの形で緩やかに発症する。慢性Q熱の60～70%で心内膜炎を呈し大半を占める。その場合、基礎疾患として弁膜症を有する患者が多く、心内膜炎の1～3%程度が慢性Q熱であると報告されている。しかし、わが国ではこのような典型的な慢性Q熱例の報告はされておらず、長期間にわたる不定愁訴の持続や、Marmionらが提唱したpost Q fever fatigue syndrome (QFS) 様症状を示す症例が多く見受けられる。この病態に類似した症例が、わが国にも存在し、また抗菌薬の長期投与により症状の改善が認められている¹⁰⁾。

V 診断方法

ヒトの症状には特徴的な臨床症状が認められず、病像が多岐にわたっているため、本症の臨床診断は難しく、その診断は病原学的または血清学的診断に

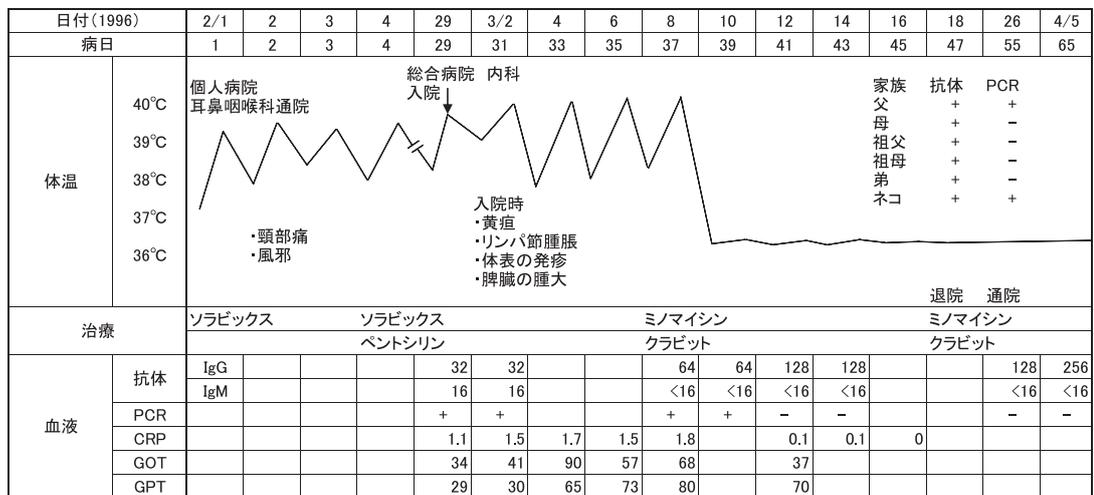


図3 Q熱の熱型および治療経過
埼玉県池袋病院内科の日高康雄医師の成績(1997), 17歳, 女子高生

表4 Q熱（コクシエラ症）の診断³⁾

病原体の分離	病原体の同定	遺伝子診断	血清学的診断
実験小動物 マウスやモルモット	抗原（菌体）検出 蛍光抗体法	各種プライマー <i>com1</i> 遺伝子	微量凝集反応 補体結合反応
発育鶏卵（SPF） 卵黄嚢内接種	Gimenez 染色 PCR 法による遺伝子検出	<i>icd</i> 遺伝子 <i>htpB</i> 遺伝子	間接蛍光抗体法 酵素抗体法
培養細胞 BGM や HEL 細胞など	電子顕微鏡による形態学的 観察	QpH1 プラスミド遺伝子 QpRS プラスミド遺伝子	イムノプロット法 高比重粒子凝集反応

よらなければならない（表4）。しかし、わが国では診断に使用する抗原や血清が普及していないため、一般の臨床検査センターでは実施されていない。現在Q熱を診断できる機関は限られており、北里研究所生物製剤研究所もその中の1つとして診断を受け入れている。

1. 臨床診断

急性Q熱を疑う場合、動物との接触歴、特に分娩前後の動物や新生仔との接触などの問診が重要である。しかし、感染経路の不明な症例もあるため、接触歴がなくても、テトラサイクリン薬やマクロライド薬などで著効を示した不明熱や、不定愁訴症例などには、Q熱の可能性を考慮して、病原学的または血清学的診断を試みるべきである。

2. 血清抗体価測定

Q熱の確定診断法は、通常血清抗体価の有意な上昇または下降をもって行う。*C. burnetii* に対する血清抗体価測定法は、精製菌体または感染細胞を用いた間接蛍光抗体法（IFA法）やELISA法が一般に用いられている。わが国においても*C. burnetii* II相菌に対するIgMおよびIgG抗体価をIFA法で測定している。IFA法でも、経時的な抗体価測定を試みて、確定診断とする。しかし、IgG抗体価の上昇が長期間有する症例も少なくなく、まれに1～2カ月間、それ以上の期間の経過を要する症例もある。IgM抗体価検出も指標の1つになるが、IgM抗体価が上昇を示す症例がわが国では少ないように見受けられる。慢性Q熱の場合は、I相菌に対する抗体価がII相菌に対する抗体価に比べ有意に上昇するのが特徴である。したがって、確定診断にはあくまでもペア血清を用いて行うが、単独血清の場合、弊所では疑い例としてIgG抗体価128倍以上またはIgM抗体価64倍以上で陽性と考えている。わが国

における抗体価の特徴として、諸外国に比べ低い抗体価の傾向が認められている。また、*Legionella pneumophila*, *Bartonella henselae*, *B. quintana* との間で交叉反応が認められることも報告されており、特に抵抗抗体価の場合はその可能性を含め診断する必要がある¹⁾。

ELISA法について、海外のヒト抗体価測定用キットが研究用として市販されているが、前述のように、わが国では低抗体価症例が多いため、使用と判定に際しては注意が必要である。

3. 遺伝子診断（PCR）

他の感染症と同様に、PCR法による特異的遺伝子診断はQ熱においても有用性が高い。これまでに多数の診断用プライマーが報告されているが（表4）、わが国においては*C. burnetii* 外膜糖タンパク質の一種である*com1* 遺伝子をターゲットとしたNested PCR法が一般的に使用されている。われわれは、同じ領域をターゲットにReal Time PCRを用いた方法でも行っている。

患者検体は、通常血液を用いるが、咽頭拭い液、胸水や組織検体などさまざまな生体材料も可能である。一般的に行われている方法と同じで、検体からDNAを抽出しPCRを行う。急性期検体や不定愁訴で症状が強く表れているときなどに陽性になることが多く、用いる検体によって補助的診断として非常に有効な方法であると考えられる。

わが国において血清抗体価検査、PCR法による遺伝子検査は保険適用が認められていないが、疑い症例については可能なかぎり検査を実施すべきである。

4. 病原体分離

検体より菌体が分離することが、*C. burnetii* 感染の直接的な証明になるが、*C. burnetii* はバイオセー

フティレベル (BSL) 3に分類される感染性の高い菌であるため特殊な施設が必要になる。さらに、分離には長期間有することもあり、診断には非現実的である。

C. burnetii の分離は、一般的にマウスを用いて行う。免疫抑制をしたマウス腹腔内に、患者検体などを接種し、数週間後に解剖を行い、脾臓での増殖を確認する。また、発育鶏卵や培養細胞も用いられる。

VI 北里研究所における診断の現状

感染症法施行後 Q 熱の届出報告疾患数は、1999年 12 例、2000 年 24 例、2001 年 42 例、2002 年 47 例と増加傾向にある。弊所ではそれ以前から血清および病原学的診断を行っており、最近では 2001 年 4 月～2002 年 9 月までの間に、ヒトおよび動物あわせて延べ 2,985 例の検査を行った。その中で比較的臨床背景の明らかな 983 例についての診断状況結果を示す。診断方法は、血液、組織や排泄物などからの遺伝学的診断 (PCR 法) と、IFA 法による血清抗体価測定により行った。依頼病院は、全国 86 病院で、約半数が不定愁訴様症状を呈している患者からの依頼であった。983 例中血清学および遺伝学的に Q 熱陽性と考えられたのは 124 例 (12.6%) であったが、依頼のほとんどが単一血清によるもので、ペア血清で 4 倍以上の有意な抗体価変動が認められた確定診断例は 33 例 (3.3%) であった。陽性者を症状別に見ると不定愁訴様患者の陽性率が顕著に高かったが、不顕性感染例が含まれているのも特徴であった (表 5)。また、陽性者に地域差および年齢差は認められなかった。

抗体価の推移を見ると、IgG 抗体価最高値 512 倍を示したのが 1 例のみであり、最高値 256 倍 13 例

表 5 北里研究所診断依頼時における臨床症状と陽性率

主訴	依頼数	陽性者数	陽性率
不明熱	273	29	10.6%
非定型肺炎	48	6	12.5%
慢性疲労症候群	21	1	4.8%
不定愁訴	500	86	17.2%
感染性心内膜炎	9	0	0.0%
その他	132	2	1.5%
	983	124	12.6%

以外は、そのほとんどが抗体価上昇最高値 128 倍であった。同様に、IgM 抗体価では、64 倍を示した 5 例以外、IgM 抗体価上昇が認められていないものがほとんどであった。ペア血清を用いず、仮に前述の単一血清による急性期抗体価基準案 IgM \geq 64 倍、IgG \geq 128 倍をそのまま今回の例にあてはめると、血清学的陽性例は 14 例 (1.4%) になる。また、長期間持続する不定愁訴症例の一部について、I 相菌に対する抗体価測定を実施したが、64 倍以上の抗体価を示す症例は認められなかった。

これら陽性者の臨床症状の特徴として、多くの検体は単一血清のみの診断ではあるが、高抗体価を示す症例がほとんどなく、急性 Q 熱症例は少なく、海外で報告されている特徴的な慢性 Q 熱症状でもない、不定愁訴症状を示す病態に陽性者が高かった。しかし、今後多くの症例について検討、解析する必要がある。

VII Q 熱の治療

テトラサイクリン系、ニューキノロン系の抗生剤が最も有効で、次にエリスロマイシンなどが有効である。急性および慢性 Q 熱の治療について表 6 に示した¹²⁾。本菌は偏性細胞内寄生菌で、症状回復

表 6 Q 熱の治療¹²⁾

		小児投与量		成人投与量	投与期間
急性 Q 熱	TC 系	Minocycline	2 ~ 4mg/kg/日	100 ~ 200mg/日	2 ~ 3週間
		Doxycycline	2 ~ 4mg/kg/日	100 ~ 200mg/日	2 ~ 3週間
	ニューキノロン系	Sparfloxacin		300 ~ 600mg/日	2 ~ 3週間
		ML 系	Erythromycin	30 ~ 50mg/kg/日	500 ~ 800mg/日
慢性 Q 熱	Doxycycline		2mg/kg/日	100mg/日	
		+ Chloroquine		200mg/日	最低 18 カ月
	Doxycycline		2mg/kg/日	100mg/日	
		+ Ofloxacin		300 ~ 600mg/日	最低 3 年間
	IFN γ				

一部改変¹²⁾

後も網内系細胞に長期生残すると考えられるため、症状改善後も長期間の投与が望ましい。Q熱は、ヒトからヒトへの感染は極めてまれであるが、院内感染を疑う症例も報告されており、患者への接触対策も考慮すべきだと考える。

おわりに

医師がQ熱の診断をする場合には、感染経路として、動物との接触歴、特に分娩前後の動物や新生仔との接触などの問診が重要である。しかし、感染経路の不明な症例も数多く報告されているため、発熱を主体とした原因不明の症状が持続するときには、本症の可能性を検討する必要がある。わが国では、診断体制が確立されておらず、未だ実態が把握されていない。客観性と再現性の高い診断システムの確立と簡易な診断キットなどの開発・早急な対策が必要である。この普及により、感染源や病態の詳細な解明が進展する。

なお、病原学的・血清学的診断が必要な場合は、弊所に連絡いただければ可能なかぎり対応したい。

文 献

- 1) Hirai K. To H.: Advances in the understanding of *Coxiella burnetii* infection in Japan. J Vet Med Sci 60(7): 781-790, 1998.
- 2) Komiya T. et al.: Seroprevalence of *Coxiella burnetii* infections among cats in different living environments. J Vet Med Sci 65(9): 1047-1048, 2003.
- 3) 平井克哉: Q熱に関する最新の知見. 日本獣医師会雑誌 52(2): 77-83, 1999.
- 4) Fishbein D.B. et al.: A cluster of *Coxiella burnetii* infection associated with exposure to vaccinated goats and their unpasteurized dairy products. Am J Trop Med Hyg 47: 35-40, 1992.
- 5) Htwe K.K. et al.: Prevalence of antibodies to *Coxiella burnetii* in Japan. J Clin Microbiol 31: 722-723, 1993.
- 6) Nagaoka H. et al.: Isolation of *Coxiella burnetii* from children with influenza-like symptoms in Japan. Microbiol Immunol 40: 147-151, 1996.
- 7) To H. et al.: Q fever pneumonia in children in Japan. J Clin Microbiol 34: 647-651, 1996.
- 8) 渡辺 彰: Q熱肺炎の疫学, 診断, 治療. 呼吸 22: 45-49, 2003.
- 9) 沖本二郎他: 岡山市近傍の市中肺炎におけるQ熱肺炎の頻度—第2報—. 感染症誌 77: 690-691, 2003.
- 10) Arashima Y. et al.: Improvement of chronic nonspecific symptoms by long-term minocycline treatment in Japanese patients with *Coxiella burnetii* infection considered to have post-Q fever fatigue syndrome. 43(1):2004.
- 11) Maurin M. and Raoult D.: Q fever. Clin Microbiol Rev 12: 518-553, 1999.
- 12) 前田明彦他: Q熱. 小児科 44(5): 771-780, 2003.