

# Q熱（コクシエラ症）起因菌 *Coxiella burnetii* の最近の知見

Up-to-date knowledge of Q fever (coxiellosis) agent, *Coxiella burnetii*

あん どう まさ こ  
安 藤 匡 子  
Masako ANDOH

## 要 旨

Q熱（コクシエラ症）は、偏性細胞内寄生性の細菌 *Coxiella burnetii* (*C. burnetii*) による人獣共通感染症である。人においては「Q熱」、動物においては「コクシエラ症」であるが、最近はどちらにおいても「Q熱」とよばれることが多い。世界各国に分布し、諸外国では散発例だけでなくアウトブレイクの報告もある。日本での報告数は少なく、国内の実態は不明な部分が多い。血清疫学調査では健康人の10～20%が抗体を保有し、動物にかかわる職業（臨床獣医師、酪農・羊毛業、食肉加工業など）に従事する集団では陽性率はさらに高くなる。これは、諸外国と同様の傾向であり、国内にも *C. burnetii* が広く存在することを示している。わが国の感染症法（2006年12月改正）では、Q熱は四類感染症（全数把握）、*C. burnetii* は第3種病原体等に指定され、所持等の届け出が義務づけられている。人と動物が安心して生活するために、まずは病気を良く知ることが大切である。

## はじめに

*C. burnetii* は、構造的にグラム陰性菌であるが、グラム染色では難染性～不染性である。光学顕微鏡での観察には、Giménez（ヒメネス/ギメネッツ）染色が適している。スタンプ標本などを染色すると、菌体は赤紫色に染まり、宿主細胞が青緑色に染まる（写真1）。宿主細胞の細胞質内で増殖し、人工培地での培養は成功していない。初代分離は困難であるが、分離後の培養は比較的容易である。上皮系細胞、

線維芽細胞、単球系細胞（ヒト由来 HE 細胞、マウス由来 L929 細胞、ミドリザル由来 BGM 細胞・Vero 細胞など）が用いられる（写真2）。この他にも、ほ乳類、鳥類、昆虫の初代培養および株化細胞において培養できる。発育鶏卵の卵黄内に接種すると、卵黄囊膜細胞において盛んに増殖し、大量培養に適している。免疫不全マウス（ヌードマウス、SCID マウス）に感染させると全身で大量に増殖し、特に肝臓および脾臓では著しい。分裂速度は遅く、ダブリングタイムは24時間以上である。

## I. 病原体の発見史

1935年、オーストラリア・クイーンズランド州・ブリスベンにおいて原因不明の熱病のアウトブレイクが報告された。同年、米国・モンタナ州・ハミルトンにおいて Nine Mile Creek で採集されたダニ

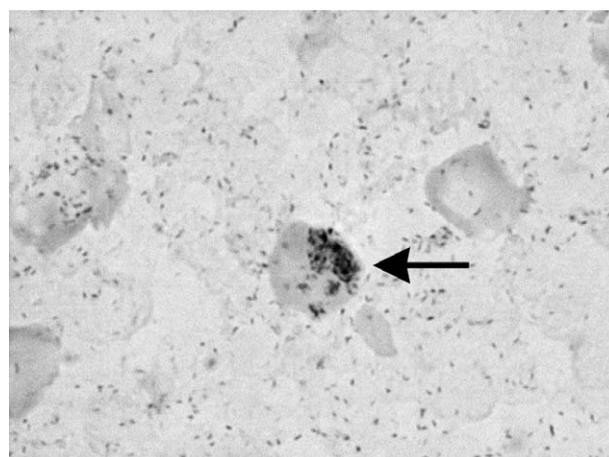


写真1 *C. burnetii* 感染 SCID マウスの肺スタンプの Giménez 染色\*

菌体が赤紫色に、宿主細胞が青緑色に染まっている。細胞内で菌が増殖している（矢印）。

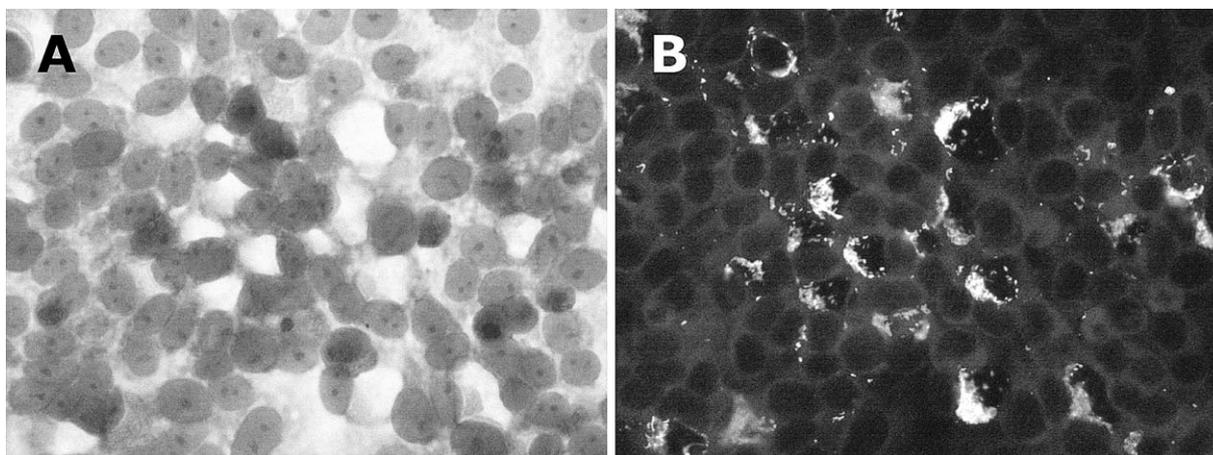


写真2 *C. burnetii* 感染 BGM 細胞の蛍光抗体染色\*

- A**：光学顕微鏡観察。エバンスブルーにより細胞の核が青く、細胞質が薄青に染まっている。菌が増殖している細胞質内空胞が、白く抜けて見える。  
**B**：蛍光顕微鏡観察。空胞内の菌体が緑色蛍光に染まっている。

(*Dermacentor andersoni*) から新しい病原微生物がモルモットを用いて分離された。オーストラリアの人の熱病は「Q 熱 (Query fever ; Q fever)」と名付けられ原因病原体が分離され、やがて、米国での新しい病原微生物と同一であることが判明した。この微生物は、細菌学的手法による培養ができず濾過性であることから、当初はウイルスであると考えられた。やがて、Burnet 博士によりリケッチアであることが明らかになり、彼の功績から *Rickettsia burnetii* と命名された。アメリカでは、Cox 博士がダニから分離された病原体 Nine Mile 株の解析に貢献し、濾過性病原体であることから *Rickettsia diaporica* (*diaporica* : ギリシャ語に由来し「通過する能力を持つ」ことを意味する) と名付けられた。その後、この病原体はそれまでのリケッチア群とは異なる特徴を持つことから新しい属が提案され、Cox と Burnet の両博士にちなんで *Coxiella burnetii* となった<sup>1)</sup>。

## II. 微生物学的分類

*C. burnetii* の発見以来、その分類は波瀾万丈である。発見当初はウイルスと考えられたが、細胞質内空胞内で増殖すること、菌体の大きさ、節足動物が媒介するなどの性状からリケッチアに分類された。近年、16S リボソーム RNA 遺伝子の系統解析に基づいた微生物の再分類が行われた。リケッチアの類においては激動の再分類である。最新の Bergey's

Manual of Systematic Bacteriology では、*C. burnetii* は一般細菌も属する  $\gamma$  プロテオバクテリアに分類され、レジオネラ目・コクシエラ科・コクシエラ属となった (図 1)。他のリケッチア類は、 $\alpha$  プロテオバクテリア・リケッチア目・リケッチア科に、リケッチア属 (発疹チフス群および紅斑熱群) およびオリエンチア属 (ツツガムシ群) が分類された。リケッチア目・アナプラズマ科には、アナプラズマ属、エーリキア属、ウォルバキア属がある。また、 $\alpha$  プロテオバクテリアにはリゾビア目・バルトネラ科・バルトネラ属も分類されている。コクシエラと増殖環が似るクラミジアは、プロテオバクテリアから離れ、独立した分類とされている<sup>2)</sup> (図 1)。

コクシエラ科には、コクシエラ属の他に、リケッチエラ属がある。リケッチエラは、昆虫類、甲殻類、クモ形類などの無脊椎動物の病原体/共生体である。偏性細胞内寄生性で *C. burnetii* と同様の増殖環であり、発見当初はクラミジアに分類されていた。*R. gryllis* はフタホシコオロギ (*Gryllus bimaculatus*) の病原体であり、脊椎動物への病原性はない<sup>3)</sup>。

リケッチエラの他に、16S リボソーム RNA 解析では、ダニ (*Rhipicephalus sanguineus*, *Haemaphysalis longicornis*, *Haemaphysalis concinnae*, *Ornithodoros moubata*) の共生微生物が *C. burnetii* に最も近縁である<sup>4)</sup>。また、オーストラリア産の青いザリガニであるレッドクロー (*Cherax quadricarinatus*) から分

\*写真 1 ~ 3 は本誌の最終ページにカラーで掲載しています。



離されたリケッチア様微生物の16SリボソームRNA遺伝子は、*C. burnetii*と95.6%の相同性でありコクシエラ科の新しい種である可能性がある<sup>5)</sup>。しかしながら、現在認められているコクシエラ科の微生物は*C. burnetii*の一種のみである。

レジオネラ目・レジオネラ科の*L. pneumophila*などは、*C. burnetii*と増殖環が似ており共通点も多いが、通性細胞内寄生性であるなど相異も大きい。遺伝学的に類似しているため、レジオネラ研究で構築された分子生物学的手法を*C. burnetii*に応用する試みが盛んであるが、険しい道のりである。

### Ⅲ. 増殖環

*C. burnetii*菌体は多形性で、球桿菌～桿菌の不均一な形態を呈する(写真3)。菌体の長さが1μm以上にもなる大型のLarge cell variants (LCV)、直径0.2～0.5μmの小型のSmall cell variants (SCV)、小型で特に圧力耐性があるSmall dense cells (SDC)に分類できる<sup>6～8)</sup>(図2)。LCVの内部に、芽胞に似た構造のSpore like particles (SLP)が観察されることがある。SLPは、全てのLCVの中に観察されるものではなく、抗原性がSCVとは異なり、これがSCV/SDCになるのか不明である。*C. burnetii*は芽胞形成に関する遺伝子は保有しておらず、細胞外での生残にはSCVの状態ですufficientなことから、SLPの存在理由は不明である。

LCVとSCVは、微細構造、抗原性、代謝機能、物理的・化学的抵抗性、タンパク質構成が異なる<sup>9)</sup>。

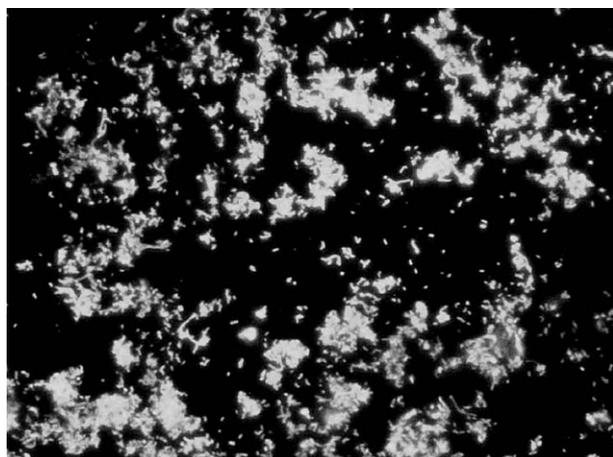


写真3 *C. burnetii*菌体の蛍光染色※  
多形性である。

どちらも*in vivo*と*in vitro*における感染性が確認されている<sup>10)</sup>。LCVは、典型的なグラム陰性菌に似た構造で、代謝活性が高く、浸透圧感受性である。SCVは、電子密度が高く凝縮されたクロマチンが特徴的で、熱、乾燥、紫外線、化学消毒剤などに抵抗性である。*C. burnetii*と他のリケッチアとの相異点である熱抵抗性と宿主細胞外での生残性は、このSCV(およびSDC)の形態によるものである。*C. burnetii*は、乾燥状態のダニ糞内で586日以上、生乳や脱脂粉乳で4℃前後で約42カ月、その他未滅菌のバターやチーズでも長期間生残する記録がある<sup>11)</sup>。このため、食品衛生の観点から、乳の殺菌基準(温度、時間)は結核菌から本菌に変わり、乳等省令が改正された(平成14年12月)。

*C. burnetii*は、食作用により細胞内へ取り込まれ、そのファゴソームがparasitophorus vacuole (PV)となる(図3)。SCVを培養細胞に感染させると、PV内で6～8時間後にSCVからLCVへの変化が起こる。1つの細胞に複数の菌が取り込まれた場合には、複数のPVが形成され融合していく。PVは、まずオートファゴソームと融合する。オートファジーは、細胞の恒常性を保つために異物を分解・排除する機構であり、これと関わることにより、PVは*C. burnetii*にとってより快適な空間となる。その後、PVとリソソームが融合するので、通常ファゴリソソーム融合よりも時間がかかる。ファゴリソソームとなったPVの内部が酸性(pH5以下)になると、*C. burnetii*の代謝が活性化しLCVとなって活発に増殖するようになる。感染2日後には、PV

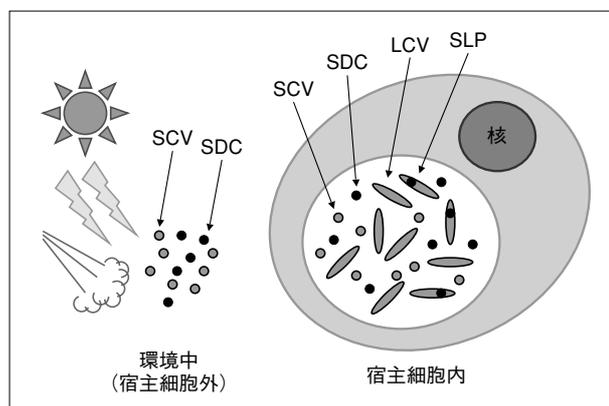


図2 *C. burnetii*の増殖環

Small cell variant (SCV), Small dense cell (SDC)は、環境中および細胞内でみられる。Large cell variant (LCV)とその内部のSpore like particle (SLP)は、細胞内だけでみられる。

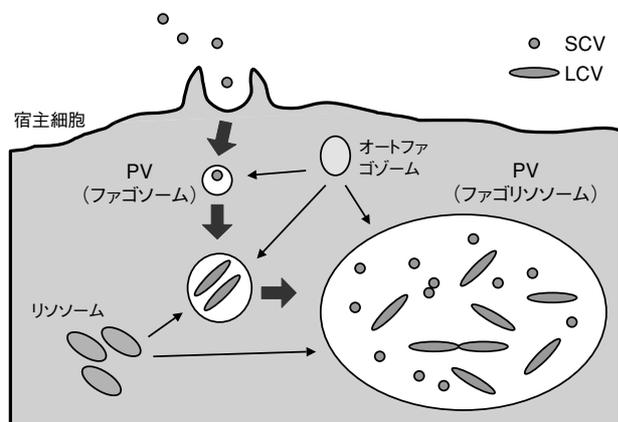


図3 *C. burnetii* の細胞内動態

食作用により細胞内へ取り込まれ、parasitophorus vacuole (PV) が形成される。

は光学顕微鏡で観察できるほどの大きさになる。約4日間 LCV の状態で増殖し続け、さらに2日ほどで再度 SCV に変化する<sup>12)</sup>。*C. burnetii* 感染細胞は死滅することなく、感染していない細胞と同じように分裂・増殖する<sup>13)</sup>。細胞内寄生性の病原体は、感染を拡大するために宿主細胞を殺して細胞外に出ることが多い。しかし、*C. burnetii* は感染細胞のアポトーシスを抑制するなど<sup>14)</sup>、細胞内になるべく長く留まることを目指しているようである。

本菌の小型細胞から代謝活性の高い大型細胞へ変化する増殖環は、クラミジアの基本小体から網様体への変化に似る。しかし、クラミジアの網様体は感染性を持たない、クラミジアは細胞内で増殖した後に感染細胞を溶解して細胞外へ放出されるなどの点で異なる。クラミジアの詳細については、モダンメディア 51 巻 7 号 (2005) の「オウム病の最近の知見」を参照されたい<sup>15)</sup>。

#### IV. 相変異

*C. burnetii* は、相変異という菌体表面の構造変化を起こす。腸内細菌の S-R 変異に似ており、I 相菌および II 相菌がある。I 相菌は、野生型の完全な LPS 鎖を保有する強毒菌である。II 相菌は、LPS が不完全 (*O* 抗原などが欠失) で、宿主免疫のない状態で長期間継代することにより出現する弱毒菌である。LPS は、唯一明らかになっている *C. burnetii* の病原性関連因子であり、相変異に伴う病原性の変化は劇的であるが、単独で病原性を担っているとは考

えられない。強毒の I 相菌 LPS においても、大腸菌やサルモネラ菌の LPS に比べて pyrogenicity は著しく低い<sup>16)</sup>。なお、LCV・SCV の形態的变化は、I・II 相菌のどちらにおいても観察される。

I 相菌は I・II 相菌の両方の抗原を、II 相菌は II 相菌抗原だけを持つ。人や動物が I 相菌に感染すると、まず II 相菌抗原に対する抗体が産生される。IgG は感染後 2~3 週間で検出できる。I 相菌抗原に対する抗体は遅れて産生され、抗体価は II 相菌抗体価よりも低い。このため、急性 Q 熱の診断は、II 相菌抗原に対する抗体価を測定する。慢性 Q 熱では、I 相菌抗原に対する抗体価も高くなる。II 相菌感染は、野外の報告はなく、動物実験では、II 相菌抗原に対する抗体のみ産生され、その抗体価は I 相菌感染の場合よりも低い。

I 相菌 LPS は、宿主の免疫から逃れる“隠れ蓑”の役割を持つようである。血中の補体により、II 相菌は殺菌されるが、I 相菌はされない<sup>17)</sup>。宿主細胞内への取り込みは、食細胞だけでなく繊維芽細胞や上皮細胞においても I 相菌よりも II 相菌の方が効率がよい<sup>18~20)</sup>。感染細胞内における PV とオートファゴソームの融合も、I 相菌は II 相菌より遅い<sup>21)</sup>。抗原提示細胞である樹状細胞は、II 相菌を捕獲すると成熟するが、I 相菌では成熟が阻害される。樹状細胞は病原体感染により活性化されると MHCII および T 細胞共刺激分子を発現し、ナイーブ T 細胞を刺激活性化する。ところが、I 相菌感染では CD86、CD83、CD80、HLA-DR (MHC-II)、CD40 の発現増強はない。細胞内寄生性病原体に対して重要な炎症性サイトカインである TNF $\alpha$ 、細胞内寄生性病原体のクリアランスに重要である Th1 免疫を活性化するサイトカイン IL12 の産生も認められない<sup>22)</sup>。II 相菌は、このように生体内で速やかに殺菌されるため病原性がない。

I 相菌は、*in vitro* 継代により II 相菌へ移行するが、I・II 相菌が混在した状態が維持され全菌相が変異するわけではない。長期継代株は、純粋な II 相菌ではないので注意が必要である。連続的に 10 年間 *in vitro* 継代した *C. burnetii* を調べたところ、I 相菌の混在が証明された。このような長期継代株を動物に感染させると、II 相菌は宿主免疫により廃絶され I 相菌だけが増殖し、動物体内で II 相菌が I 相菌に復帰したような誤解が生じる。I 相菌は Bio

Safety Level 3 (BSL3) 病原体であるが、II 相菌は諸外国では BSL2 とされている。米国の American Type Culture Collection (ATCC) に保存されている Nine Mile RSA 439 株は、クローン化された II 相菌 (Nine Mile phase II, clone 4) であり、LPS 遺伝子の欠失により不可逆的な相変異が確認されている<sup>23)</sup>。この株は病原性復帰の危険性がなく、アメリカ合衆国 US Center for Disease Control and Prevention (CDC) の select agent regulations 指定病原体リストから除外されている (<http://www.selectagents.gov/exclusions.htm>)。一般的な BSL2 施設で扱えるため、研究用や診断用抗原として研究/検査機関に広く普及している。これまでに、Nine Mile RSA 439 株による感染事故は報告されていない。Nine Mile RSA 439 株は、実験的にもモルモット、マウスに対して病原性がない<sup>20, 24, 25)</sup> (表 1)。免疫正常動物だけでなく、T 細胞、B 細胞、NK 細胞、IFN $\gamma$ 、TNF $\alpha$  を欠損する免疫不全マウスにおいても、II 相菌の病原性は極めて低い<sup>25)</sup>。日本においては I・II 相菌ともに BSL3 である。社会の安全・安心確保のために病原体の管理は極めて重要な課題であるが、診断抗原の普及や新しい診断・治療・予防法の研究開発のために、弱毒菌は BSL2 となることを期待している。

## V. 病型

### 1) 人の病型

*C. burnetii* に曝露されると、約半数の人が急性に発症し、残り的人々は無症状に経過する。ごく一部

の人が慢性の経過をとる。発症には、感染菌量と宿主因子が影響する。菌量が多いと発症する確率が高い。感染経路、菌株の特異性なども病型に影響すると考えられる<sup>26~28)</sup>。人の病型は、急性 Q 熱および慢性 Q 熱に大別され、極めて多彩である。急性 Q 熱からの回復後に Post Q fever syndrome (Q 熱後症候群) と呼ばれる不定愁訴を呈することもある<sup>29, 31)</sup>。慢性疲労性症候群となることもある。

急性 Q 熱は、肺炎および/あるいは肝炎が多く、発熱、頭痛、悪寒、倦怠感、筋肉痛などの症状を示す。その他にも、髄膜炎、髄膜脳炎、眼神経炎、神経症状、皮疹、腎炎、などの報告がある<sup>32, 33)</sup>。潜伏期間は 2~4 週間で、2 週間以内に自然治癒することが多く、一般に予後は良い。テトラサイクリン系、ニューキノロン系の抗生剤が有効であり、静菌作用であるので 2~3 週間投与する必要がある。

慢性 Q 熱は、心内膜炎が圧倒的に多く、他に脈管炎、肝炎などがある。心臓の基礎疾患、妊娠による生理的な免疫抑制、他の疾病治療のための免疫抑制剤投与による免疫不全などの宿主因子が誘因となる<sup>33~35)</sup>。症状が非特異的であり、一般的な細菌学的検査は陰性であるために診断が遅れて重症化する場合が多く、予後が悪い。治療には急性 Q 熱と同様の抗生物質を用いるが、数カ月~数年の長期間投与が必要である。抗生剤だけでなく、クロロキンなど感染細胞の空胞内をアルカリ化する薬剤を併用することにより病原体の増殖を抑える治療も有効である<sup>36)</sup>。

### 2) 動物の病型

動物は、感染しても無症状の場合が多いが、妊娠

表 1 実験動物における I 相菌および II 相菌の病原性比較

動物	評価項目	I 相菌 Nine Mile RSA 493	II 相菌 Nine Mile RSA 439	参考文献
モルモット	発熱 脾臓からの再分離	あり あり	なし なし	20
免疫正常マウス	脾腫 体重減少 臓器からの菌 DNA 検出 組織病変 (肉芽腫)	軽度 一過性 少量 なし~軽度	なし なし なし なし	24, 25
免疫不全マウス*	脾腫 体重減少 臓器からの菌 DNA 検出 組織病変 (肉芽腫)	重度 持続的 多量 重度	軽度 なし なし~少量 なし~軽度	24, 25

\* SCID マウス (T および B 細胞不全)

動物では流産することがある。その他に妊娠率の低下などの繁殖障害がある<sup>37)</sup>。不顕性感染による保菌動物は、乳汁、流産胎仔、胎盤、羊水、糞、尿から病原体を排泄する。排菌期間、量などは不明である。流産では菌が大量排出されるのでアウトブレイクの原因となる。ウシ、ヤギ、ヒツジなどの家畜が人への感染源として注目されるが、犬や猫など愛玩動物の出産に伴うアウトブレイクも報告がある<sup>38, 39)</sup>。動物種による感受性の相異は不明であるが、人の身近なところで繁殖を繰り返す動物（乳牛やブリーダー犬など）には注意が必要である。動物の流産に出会った際には、Q熱に限らずその他の人獣共通感染症の可能性もあることから、素手での作業や粉塵の吸入を避けるなど気遣いが必要である。飼育動物の場合には、流産胎児や後産の速やかな処理など周辺の衛生管理が重要である。抗体陽性の動物が必ずしも保菌動物とは限らないので、愛玩動物の抗体検査が陽性であっても、むやみに恐れる必要はない。

## VI. 診断・治療・予防

いずれの病型においても、症状は非特異的で重複することも多く、臨床症状だけでは鑑別診断できない。病原学的/血清学的診断を行うが、一般健康人も抗体を保有することが多いため、症状と検査結果を総合的に判断する必要がある。

最も一般的な血清診断方法は、蛍光抗体法による抗体価の測定である<sup>40, 41)</sup>。精製菌体を抗原とする間接蛍光抗体法 (IFA) が世界的に最も普及しており、ELISA や感染細胞を抗原とした IFA も用いられている。急性感染では、ペア血清の II 相菌に対する IgM および IgG を測定することが望ましい。ペア血清の場合には IgG の上昇が 4 倍以上、シングル血清の場合には IgM 32 ~ 64 倍、IgG 64 ~ 128 倍以上を陽性とする。慢性感染の場合には、I 相菌に対する IgG が 512 ~ 1024 倍を陽性とする。しかし、日本国内では症例数が少なく、陽性基準は今後も検討するべきであろう。

PCR 法による病原体遺伝子の検出も有用である。診断用に特異的なプライマーが多数報告されており、標的遺伝子は *com1*, *icd*, *IS1111* などが適している<sup>42 ~ 45)</sup>。血液、咽頭拭い液、バイオプシーなど

さまざまな生体材料が検査可能である。血液は、全血あるいはバフィーコートからの検出効率が良いが、血清から検出されることもある。いずれの場合にも DNA を抽出後、PCR を行う。ただし、体内で菌が十分に増殖しているとは限らず、急性期血液や患部バイオプシーであっても PCR 陰性になることがある。

病原体分離や生体材料の免疫組織化学染色も有用であるが、一般的ではない。分離は、特に危険であり時間もかかることから、ほとんど行われていない。

Q熱の積極的な予防法はない。人用のワクチンが切望されているが、副作用の問題が解決できず実現されていない。*C. burnetii* に対する免疫を既に保有する場合、接種部位の硬結から全身性ショック反応など副作用が起こる。世界で唯一、オーストラリアにおいて Q-VAX (R) という不活化ワクチンが認可されている。オーストラリアでは Q 熱の発生が多く、牛・綿山羊に関わる人々の職業病として広く認識されており、ハイリスクの人々を対象としたワクチン接種が実施されている。事前の入念な検査により、Q 熱ワクチン接種歴がないこと、抗体陰性、皮内反応陰性であることを確認し、ワクチンを接種する。子供、卵アレルギー、免疫低下/不全の場合には接種できない。サブユニットワクチンなど副作用のないワクチン開発が進められているが、十分な防御効果は得られていない。動物用のワクチンは、人への感染源を減らすために有用性が高いと考えられるが、コスト面の問題から実現されていない。

## VII. 感染源・感染経路

*C. burnetii* の感染環は、人をはじめ多種多様な生物 (クマ、シカ、ネズミなどの大型/小型野生動物、ハトやカラスなどの野鳥、マダニ、ヒメダニなどの節足動物、家畜、愛玩動物) と環境中において維持されている (図 4)。家畜では、ウシ、ヤギ、ヒツジとこれらに由来する乳肉製品が人への感染源として重要である。また、敷き藁や動物製品 (革皮・毛など) も感染源となる。人は、菌体を含むエアロゾルを吸入することによる感染が最も多い。人から人への感染はほとんどない。感染源の特定は、散发例では特に困難である。*C. burnetii* は感染性が極めて高く、1 ~ 10 菌体で感染が成立する<sup>20)</sup>。動物が身近に

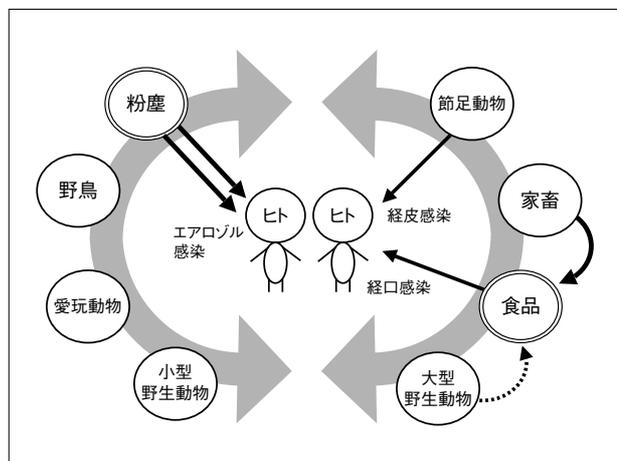


図4 *C. burnetii* の感染環

人は、汚染粉塵によるエアロゾル感染が多い。食品からの経口感染、節足動物の咬傷からの経皮感染もある。

いなくても、風に運ばれた汚染粉塵から感染することもある。直接的な証拠はないが、疫学的に汚染食品からの感染が強く疑われ、経口感染も重要視されている。スペインやフランスにおけるQ熱は肝炎が多く、これは経口感染によるものと考えられている<sup>46)</sup>。残念ながら、食品汚染の実態と汚染食品からの感染リスクは分かっていない。動物実験では、マウスへの精製菌液の経口投与による感染効率は悪い。しかし、*C. burnetii* 汚染が危惧される食品は、乳・乳製品や肉など人が生涯にわたって日常的に食べるものであり、感染効率が悪くても安全とは言い切れない。1970年代に米国のボランティア34人が汚染牛乳を一か月間飲用したが、急性発症者はなく血清抗体価の上昇も認められなかった<sup>47)</sup>。慢性の経過については不明である。食品を介した感染は、今後明らかにしていかなければならない問題である。保菌ダニの咬傷による経皮感染もあるが、Q熱にはベクターは必須ではない<sup>46)</sup>。動物への感染源は不明であるが、汚染粉塵の吸入、保菌ダニによる咬傷、保菌動物の補食によって感染すると考えられる。また、垂直感染もある。

## VIII. 分離株の病原性

世界各国において、さまざまな材料から多くの株が分離されている。日本においても、不明熱患者、ウシ生乳、ウシ流産胎児、ダニ、イヌ、ネコなどから分離されている<sup>48-51)</sup>。日本では、抗体陽性率は

諸外国と同程度であるが病気の発生は少ない。これは、診断方法が普及していないためなのか、日本分離株の特異性によるものなのか不明である。アジア地域の分離株の知見は少なく、日本分離株は貴重な研究材料である。菌株により病原性の相異（強弱）があることは明らかであり<sup>26-28)</sup>、日本分離株の病原性解析は興味深い研究テーマである。

分離株は、宿主の種類、人への病原性、抗原性などによっても分類できるが、遺伝子による型別が進んでいる。*C. burnetii* は、37～55kbの環状の自律複製プラスミド、あるいは染色体上にプラスミド様配列を保有し、4種類のプラスミド型がある<sup>52)</sup>。また、ゲノムDNAの制限酵素切断パターン（RFLP）により6つの遺伝子型（I～VI）がある<sup>53)</sup>（表2）。この分類は、宿主・地理条件・分離時期との相関性はないが、人への病原性に注目すると急性由来株と慢性由来株はそれぞれ同一のグループに分類されている。このことから、遺伝子型に特異的な病原性の存在が考察された。近年、新しい分子生物学的手法により多くの分離株が遺伝子型別されている。DNAマイクロアレイでは、Nine Mile I相菌の全open reading frameを鋳型として24株が比較解析された<sup>54)</sup>。タンDEM配列の繰返しを解析するmultiple loci variable number of tandem repeats (VNTR) analysis (MLVA) では、16株および42株がそれぞれ解析された<sup>55, 56)</sup>。遺伝子間の非コード領域（スペーサー）をターゲットにしたmultispacer sequence typing (MST) では、世界各国の分離株173株が解析された<sup>57)</sup>。いずれの解析結果もRFLPによる分類（I～VI遺伝子型）と一致し、さらに詳細に分類され、遺伝子型に特異的な因子や分子メカニズムの存在が強く示唆される。

2003年に*C. burnetii* 標準株であるNine Mile株I相菌の全ゲノム塩基配列が解読され、さらに表2に示す分離株についても全ゲノム塩基配列の解読が進行している<sup>58, 59)</sup>。現在、K Q154株、G Q212株、Dugway 5J108-111株のゲノム解読が終了している。これら4株のゲノムサイズは、Nine Mile < G Q212 < K Q154 < Dugway 5J108-111であることが明らかになった<sup>60)</sup>。*C. burnetii* は未だに遺伝子工学的技術が応用できないため、分離株のバイオインフォマティクス解析に大きな期待が寄せられている。

表2 全ゲノム解読が進行中～終了した *C. burnetii* 分離株

RFLP 型*	プラスミド**	分離株	由来			
			国	材料	年	病気 (人)
I	QpH1	Nine Mile RSA493	アメリカ合衆国	ダニ	1935	急性
		African RSA334	中央アフリカ	ヒト (血液)	1949	急性、コンゴ発疹熱
II	QpH1	RSA331	イタリア	ヒト (血液)	1945	急性
IV	QpRS	MSU Goat Q177	アメリカ合衆国	ヤギ (胎盤)	1980	流産
		K Q154	アメリカ合衆国	ヒト (心臓弁)	1976	心内膜炎
V	なし	G Q212	カナダ	ヒト (心臓弁)	1981	心内膜炎
VI	QpDG	Dugway 5J108-111	アメリカ合衆国	野ネズミ	1958	不明

\*参考文献53、\*\*参考文献52。

## おわりに

*C. burnetii* は環境中に広く存在し、健康人であれば感染しても不顕性であることが多く、日和見感染菌とも考えられる。目立たないが、忘れてはいけない存在である。病名の奇怪さから不安がつものかもしれないが、有効な抗生物質があり、やみくもに恐れる病気ではない。日本においては不明な部分が多いので、発生動向のモニタリングは重要である。不明熱などでは「Q熱」を思い出し速やかに診断・治療が行われるように、啓発活動も大切である。本菌はユニークな生き物であり、その性状解析は微生物学・免疫学の発展にも貢献するであろう。人獣共通感染症は、複雑な問題でありひとつの方向から解決できるものではない。医学・獣医学の綿密な協力が必須であり、さらに、疫学、環境学、昆虫学など幅広い分野との連携も必要である。

## 文 献

- 1) McDade JE. Historical aspects of Q fever. Q fever. Volume I: The Disease. T. Marrie. Boca Raton, CRC Press. 1 : 5-21, 1990.
- 2) Garrity GM, Brenner DJ, et al., Eds. BER-GEY'S MANUAL OF Systematic Bacteriology. Second Edition. New York, Springer, 2005.
- 3) Weiss E, Dasch GA, et al. Rickettsiella. Ber-gey's Manual of Systemic Bacteriology. N. R. Krieg. Baltimore, MD, Williams and Wilkins : 713-717, 1984.
- 4) Noda H, Munderloh UG, et al. "Endosymbionts of ticks and their relationship to Wolbachia spp. and tick-borne pathogens of humans and animals." Appl Environ Microbiol 63 (10) : 3926-3932, 1997.
- 5) Tan CK, Owens L. "Infectivity, transmission and 16S rRNA sequencing of a rickettsia, *Coxiella cheraxi* sp. nov. from the freshwater crayfish *Cherax quadricarinatus*." Dis Aquat Organ 41 (2) : 115-122, 2000.
- 6) McCaul TF, Williams JC. "Developmental cycle of *Coxiella burnetii* : structure and morphogenesis of vegetative and sporogenic differentiations." J Bacteriol 147 (3) : 1063-1076, 1981.
- 7) Heinzen RA, Hackstadt T, et al. "Developmental biology of *Coxiella burnetii*." Trends Microbiol 7 (4) : 149-154, 1999.
- 8) Samuel JE, Kiss K, et al. "Molecular pathogenesis of *Coxiella burnetii* in a genomics era." Ann N Y Acad Sci 990 : 653-663, 2003.
- 9) Seshadri R, Hendrix LR, et al. "Differential expression of translational elements by life cycle variants of *Coxiella burnetii*." Infect Immun 67 (11) : 6026-6033, 1999.
- 10) Heinzen RA. Intracellular development of *Coxiella burnetii*. Rickettsial infection and immunity. B. Anderson, H. Friedman and M. Bendinelli. New York, Plenum Press : 99-129, 1997.
- 11) Williams JC. Infectivity, virulence, and pathogenicity of *Coxiella burnetii* for various hosts. Q Fever : The Biology of *Coxiella burnetii*. J. C. Williams and H. A. Thompson. Boca Raton, CRC Press, Inc.: 21-71, 1991.
- 12) Coleman SA, Fischer ER, et al. "Temporal analysis of *Coxiella burnetii* morphological differentiation." J Bacteriol 186 (21) : 7344-7352, 2004.
- 13) Baca OG, Crissman HA. "Correlation of DNA, RNA, and protein content by flow cytometry in normal and *Coxiella burnetii*-infected L929 cells." Infect Immun 55 (7) : 1731-1733, 1987.
- 14) Voth DE, Heinzen RA. "Lounging in a lysosome : the intracellular lifestyle of *Coxiella burnetii*." Cell Microbiol 9 (4) : 829-840, 2007.
- 15) Fukushi H. "オウム病の最近の知見." モダンメディア 51 (7) : 149-159, 2005.
- 16) Hackstadt T, Peacock MG, et al. "Lipopolysaccharide variation in *Coxiella burnetii* : intrastain heterogeneity in structure and antigenicity." Infect Immun 48 (2) : 359-365, 1985.
- 17) Vishwanath S, Hackstadt T. "Lipopolysaccharide phase variation determines the complement-mediated serum susceptibility of *Coxiella burnetii*." Infect Immun 56 (1) :

- 40-44, 1988.
- 18) Capó C, Lindberg FP, et al. "Subversion of monocyte functions by *Coxiella burnetii* : impairment of the cross-talk between alphavbeta3 integrin and CR3." *J Immunol* **163** (11) : 6078-6085, 1999.
  - 19) Baca OG, Klassen DA, et al. "Entry of *Coxiella burnetii* into host cells." *Acta Virol* **37** (2-3) : 143-155, 1993.
  - 20) Moos A, Hackstadt T. "Comparative virulence of intra- and interstrain lipopolysaccharide variants of *Coxiella burnetii* in the guinea pig model." *Infect Immun* **55** (5) : 1144-1150, 1987.
  - 21) Gutierrez MG, Vazquez CL, et al. "Autophagy induction favours the generation and maturation of the *Coxiella* replicative vacuoles." *Cell Microbiol* **7** (7) : 981-993, 2005.
  - 22) Shannon JG, Howe D, et al. "Virulent *Coxiella burnetii* does not activate human dendritic cells : role of lipopolysaccharide as a shielding molecule." *Proc Natl Acad Sci U S A* **102** (24) : 8722-8727, 2005.
  - 23) Hoover TA, Culp DW, et al. "Chromosomal DNA deletions explain phenotypic characteristics of two antigenic variants, phase II and RSA 514 (crazy) , of the *Coxiella burnetii* nine mile strain." *Infect Immun* **70** (12) : 6726-6733, 2002.
  - 24) Andoh M, Russell-Lodrigue KE, et al. "Comparative Virulence of Phase I and II *Coxiella burnetii* in Immunodeficient Mice." *Ann N Y Acad Sci* **1063** : 167-170, 2005.
  - 25) Andoh M, Zhang G, et al. "T cells are essential for bacterial clearance, and gamma interferon, tumor necrosis factor alpha, and B cells are crucial for disease development in *Coxiella burnetii* infection in mice." *Infect Immun* **75** (7) : 3245-3255, 2007.
  - 26) Kazar J, Lesy M, et al. "Comparison of virulence for guinea pigs and mice of different *Coxiella burnetii* phase I strains." *Acta Virol* **37** (6) : 437-448, 1993.
  - 27) Stein A, Louveau C, et al. "Q Fever Pneumonia : Virulence of *Coxiella burnetii* Pathovars in a Murine Model of Aerosol Infection." *Infect Immun* **73** (4) : 2469-2477, 2005.
  - 28) Kocianova E, Kovacova EI, et al. "Comparison of virulence of *Coxiella burnetii* isolates from bovine milk and from ticks." *Folia Parasitol* **48** (3) : 235-239, 2001.
  - 29) Ayres JG, Flint N, et al. "Post-infection fatigue syndrome following Q fever." *Qjm* **91** (2) : 105-123, 1998.
  - 30) Ayres JG, Wildman M, et al. "Long-term follow-up of patients from the 1989 Q fever outbreak : no evidence of excess cardiac disease in those with fatigue." *Qjm* **95** (8) : 539-546, 2002.
  - 31) Wildman MJ, Smith EG, et al. "Chronic fatigue following infection by *Coxiella burnetii* (Q fever) : ten-year follow-up of the 1989 UK outbreak cohort." *Qjm* **95** (8) : 527-538, 2002.
  - 32) Marrie TJ. Acute Q fever. Q fever. Volume 1 : The disease. T. J. Marrie. Boca Raton, CRC Press : 125-160, 1990.
  - 33) Raoult D, Marrie T, et al. "Natural history and pathophysiology of Q fever." *Lancet Infect Dis* **5** (4) : 219-226, 2005.
  - 34) Raoult D. "Host factors in the severity of Q fever." *Ann N Y Acad Sci* **590** : 33-38, 1990.
  - 35) Raoult D, Raza A, et al. Q fever endocarditis and other forms of chronic Q fever. Q Fever. Boca Raton, CRC Press. **1** : 179-199, 1990.
  - 36) Maurin M, Benoliel AM, et al. "Phagolysosomal alkalization and the bactericidal effect of antibiotics : the *Coxiella burnetii* paradigm." *J Infect Dis* **166** (5) : 1097-1102, 1992.
  - 37) Lang GH. Coxiellosis (Q fever) in animals. Q fever. Volume 1 : The Disease. T. J. Marrie. Boca Raton, CRC Press : 23-48, 1990.
  - 38) Embil J, Williams JC, et al. "The immune response in a cat-related outbreak of Q fever as measured by the indirect immunofluorescence test and the enzyme-linked immunosorbent assay." *Can J Microbiol* **36** (4) : 292-296, 1990.
  - 39) Buhariwalla F, Cann B, et al. "A dog-related outbreak of Q fever." *Clin Infect Dis* **23** (4) : 753-755, 1996.
  - 40) Andoh M, Hirai K. "Q 熱診断—今後の問題点." *臨床医 (Rinsyo-i)* **29** (10) : 1819-1823, 2003.
  - 41) Komiya T. "Q 熱診断の現状." *モダンメディア* **50** (6) : 127-132, 2004.
  - 42) Brennan RE, Samuel JE. "Evaluation of *Coxiella burnetii* antibiotic susceptibilities by real-time PCR assay." *J Clin Microbiol* **41** (5) : 1869-1874, 2003.
  - 43) Zhang GQ, Hotta A, et al. "Direct identification of *Coxiella burnetii* plasmids in human sera by nested PCR." *J Clin Microbiol* **36** (8) : 2210-2213, 1998.
  - 44) Nguyen SV, Hirai K. "Differentiation of *Coxiella burnetii* isolates by sequence determination and PCR-restriction fragment length polymorphism analysis of *isocitrate dehydrogenase* gene." *FEMS Microbiol Lett* **180** (2) : 249-254, 1999.
  - 45) Klee SR, Tyczka J, et al. "Highly sensitive real-time PCR for specific detection and quantification of *Coxiella burnetii*." *BMC Microbiol* **6** : 2, 2006.
  - 46) Maurin M, Raoult D. "Q fever." *Clin Microbiol Rev* **12** (4) : 518-553, 1999.
  - 47) Krumbiegel ER, Wisniewski HJ. "Q fever in the Milwaukee area. II. Consumption of infected raw milk by human volunteers." *Arch Environ Health* **21** (1) : 63-65, 1970.
  - 48) Hirai K, To H. "Advances in the understanding of *Coxiella burnetii* infection in Japan. *J Vet Med Sci* **60** (7) : 781-790, 1998.
  - 49) Ho T, Htwe KK, et al. "Isolation of *Coxiella burnetii* from dairy cattle and ticks, and some characteristics of the isolates in Japan." *Microbiol Immunol* **39** (9) : 663-671, 1995.
  - 50) Nagaoka H, Akiyama M, et al. "Isolation of *Coxiella burnetii* from children with influenza-like symptoms in Japan." *Microbiol Immunol* **40** (2) : 147-151, 1996.
  - 51) Nagaoka H, Sugieda M, et al. "Isolation of *Coxiella burnetii* from the vagina of feline clients at veterinary clinics." *J Vet Med Sci* **60** (2) : 251-252, 1998.
  - 52) Samuel JE, Frazier ME, et al. "Correlation of plasmid type and disease caused by *Coxiella burnetii*." *Infect Immun* **49**

- (3) : 775-779, 1985.
- 53) Hendrix LR, Samuel JE, et al. "Differentiation of *Coxiella burnetii* isolates by analysis of restriction-endonuclease-digested DNA separated by SDS-PAGE." J Gen Microbiol **137** (Pt 2) : 269-276, 1991.
  - 54) Beare PA, Samuel JE, et al. "Genetic diversity of the Q fever agent, *Coxiella burnetii*, assessed by microarray-based whole-genome comparisons." J Bacteriol **188** (7) : 2309-2324, 2006.
  - 55) Svraka S, Toman R, et al. "Establishment of a genotyping scheme for *Coxiella burnetii*." FEMS Microbiol Lett **254** (2) : 268-274, 2006.
  - 56) Arricau-Bouvery N, Hauck Y, et al. "Molecular characterization of *Coxiella burnetii* isolates by infrequent restriction site-PCR and MLVA typing." BMC Microbiol **6** : 38, 2006.
  - 57) Glazunova O, Roux V, et al. "*Coxiella burnetii* genotyping." Emerg Infect Dis **11** (8) : 1211-1217, 2005.
  - 58) Seshadri R, Paulsen IT, et al. "Complete genome sequence of the Q-fever pathogen *Coxiella burnetii*." Proc Natl Acad Sci U S A, 2003.
  - 59) Seshadri R, Samuel J. "Genome analysis of *Coxiella burnetii* species : insights into pathogenesis and evolution and implications for biodefense." Ann N Y Acad Sci **1063** : 442-450, 2005.
  - 60) Beare PA, Unsworth N, et al. "Comparative genomics reveal extensive transposon-mediated genomic plasticity and diversity among potential effector proteins within the Genus *Coxiella*." Infect Immun **77** (2) : 642-656, 2009.