

話題の感染症

ブルセラ症の最近の話題

Recent Topics of Brucellosis

いま おか こう いち
今 岡 浩 一
Koichi IMAOKA

要 旨

ブルセラ症 (Brucellosis) は、ブルセラ属菌 (*Brucella* spp.) により引き起こされる世界的に重要な人獣共通感染症である。食料や社会・経済面で動物への依存が強い国や地域、家畜衛生対策が進んでいない地域で非常に多くの患者・患畜が発生している。

日本国内では、感染症法により全数届出となった1999年4月1日～2008年12月31日に13例が届け出られている。うち4例は輸入例としての家畜ブルセラ菌感染、9例は国内でのイヌブルセラ菌感染と考えられている。主症状は発熱、倦怠感、関節痛などで特徴が少なく、症状のみでは診断が困難である。診断は主に血清抗体検査によるが、その他に、家畜ブルセラ菌感染症では、渡航歴と渡航先での飲食歴、動物との接触歴、イヌブルセラ菌感染症では、イヌとの接触歴の間診も診断上重要である。治療には抗菌薬を用いるが、細胞内寄生菌のため長期間の投与が必要であり、しばしば再発も見られる。

はじめに

ヒトブルセラ症は感染症法(感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律)で、家畜ブルセラ病は家畜伝染病予防法でそれぞれ対策が取られている。ただし、イヌブルセラ症は家畜伝染病予防法の対象外である。また、病原体は2007年6月1日から、感染症法により、その所持・保管、輸送等が厳しく制限されている。

* 感染症法及び施行令(参照:法第六条第五項、政令第一条)によりブルセラ症は四類感染症に指定されている。ゆえに、診断した医師は届出基準に基づいて、最寄りの保健所長を経由して直ちに都道府県知事に届け出なければならない(法第十二条)。

* 感染症法及び施行令(法第六条第二十一項、政令第二条)により、*Brucella melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, *B. canis*が三種病原体に指定されている。よって、これらの所持には厚生労働大臣への届出が必要であり、また、取扱施設が三種病原体等取扱施設基準を満たしている必要がある(法第五十六条の十六及び二十四、省令第三十一条の十七及び二十九)。

* 病院や病原体等の検査を行っている機関が、業務に伴い三種病原体を所持することとなった場合において、滅菌譲渡をするまでの間所持する場合は届出は不要である(法第五十六条の十六)。ただし、定められた基準(十日以内に滅菌する、もしくは遅滞なく譲渡する、など)に従う必要がある(省令第三十一条の十八)。

I. ブルセラ属菌の種類・特徴

19世紀中頃のクリミア戦争当時に英国軍兵士の間で流行したマルタ熱(波状熱)の原因菌として、1887年にBruceにより*Micrococcus melitensis* (*Brucella melitensis*) が分離され、その後種々のブルセラ属菌も発見された。ブルセラ属菌は一属一種で、*B. melitensis* biovar...と分類される。しかし、人や動物への病原性の違いなどから、従来通りの表記が、通常用いられる(表1)。人に病原性を持つ主なものは、その病原性の高い順に*B. melitensis*(自然宿主:ヤギ、ヒツジ)、*B. suis*(ブタ)、*B. abortus*(ウ

シ、水牛)、*B. canis* (イヌ) である。その他、海産ほ乳類の *B. pinnipedialis*、*B. ceti* も極めてまれだが、患者の報告がある。患者の報告はないが他に、家畜衛生学的に問題となる *B. ovis* (ヒツジ) や、げっ歯目の *B. neotomae*、*B. microti* (ユーラシアハタネズミ?) がある (表1)¹⁻³⁾。

ブルセラ属菌はグラム陰性、偏性好気性短小桿菌で、芽胞や鞭毛を持たず細胞内寄生性を持つ。特に新鮮分離株は、あたかも球菌であるかのように見える。家畜ブルセラ菌である *B. melitensis*、*B. abortus*、*B. suis* はいわゆる smooth-type (LPSがo-side chainを持つ) で、イヌブルセラ菌 (*B. canis*) は rough-type (LPSがo-side chainを持たない、もしくは不完全) である。

II. 感染の特徴と症状

通常、潜伏期は1～3週間だが、時に数カ月になることもある。軽症では単に風邪様の症状を示す。

総じて、他の熱性疾患と類似しているが、筋肉・骨格系に及ぼす影響が強く、全身的な疼痛、倦怠感を示す。発熱は主に午後から夕方に認められ、時に40℃以上となることもあるが、発汗とともに朝には解熱する。このような発熱パターン (間欠熱) が数週間続いた後、症状の好転が1～2週間認められるが、再び発熱を繰り返す (波状熱) こともある。非常に再発しやすい感染症として知られている。病気の期間は、数週間から数カ月、年余に及ぶこともある。臨床症状により、急性型、限局型、慢性型に分けられる (表2)。未治療時の致死率は5%程度とされ、その大半は心内膜炎である^{1,3,4)}。*B. melitensis* 感染者に見られた主な症状を表3に示したが、倦怠感、発熱、発汗、関節痛、悪寒など、これといった特徴的な症状は見られず、ひどい風邪様であることがわかる (表3)。すなわち、患者がまれにしか報告されない日本では、症状のみからブルセラ症を疑うことは難しい。

表1 ブルセラ属菌の種類

種	生物型・血清型	自然宿主	ヒトへの病原性
<i>B. abortus</i>	1-6, 9	ウシ、水牛	あり
<i>B. melitensis</i>	1-3	山羊、めん羊、ラクダ	あり
<i>B. suis</i>	1, 3	ブタ、いのしし	あり
	2	ブタ、野ウサギ	あり (極めてまれ)
	4 (<i>B. rangiferi</i>)	トナカイ、カリブー	あり
	5	げっ歯目	なし
<i>B. canis</i>	—	犬 (イヌ科)	あり
<i>B. ovis</i>	—	羊	なし
<i>B. neotomae</i>	—	げっ歯目	なし
<i>B. pinnipedialis</i>	?	鰭脚類 (アザラシ、アシカ)	あり (極めてまれ)
<i>B. ceti</i>	?	クジラ目 (クジラ、イルカ)	あり (極めてまれ)
<i>B. microti</i>	—	ユーラシアハタネズミ?	なし?

文献1他より改変

表2 感染の特徴と病型

(感染の特徴)	
潜伏期	1～3週間、時に数カ月。
症状	軽症では単に風邪様。筋肉・骨格系に及ぼす影響が強い。
発熱	午後・夕方～朝 (間欠熱)。時に40度以上。 波状熱：間欠熱 (数週間) — 症状好転 (1～2週間) — 間欠熱。
病気の期間	数週間から数カ月。
(病型による分類)	
急性型	発熱、悪寒、倦怠感、関節痛。 時に、脾腫、リンパ節腫脹、肝腫大。
限局型	心内膜炎、肺炎、骨髄炎、睪炎、精巣炎。 心内膜炎は死亡原因の大半を占める。
慢性型	発症後、1年以上にわたって脱力感や疲労感。

表3 *B. melitensis* 感染患者 500 人に見られた症状

症 状	患者数	%
倦怠感	473	95
発熱	464	93
痛み	457	91
発汗	437	87
関節痛・背部痛	431	86
悪寒	410	82
頭痛	403	81
食欲減退	388	78
体重減少	326	65
脊髄の圧痛	241	48
便秘	234	47
腹痛	225	45
関節炎	202	40
睡眠障害	185	37
リンパ節腫脹	160	32
その他、脾腫 (125), 肝腫 (97), 中枢神経障害 (20), 精巣上体炎・精巣痛 (62/男性 290) など。		

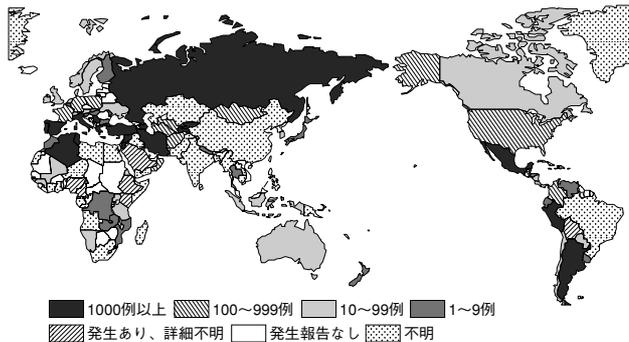
文献1より改変

Ⅲ. 疫学

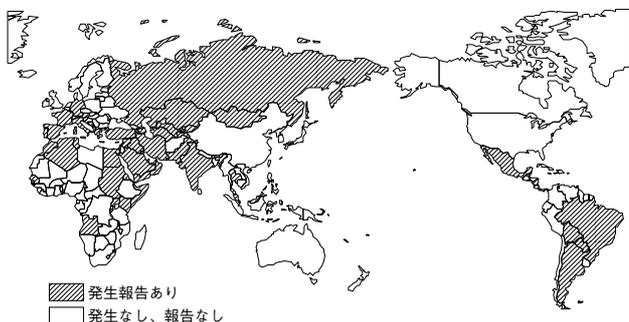
1. 世界における発生状況

世界におけるヒト (図 1-1) 及び家畜ブルセラ病 (図 1-2: *B. abortus*, 図 1-3: *B. melitensis*, 図 1-4: *B. suis*) の発生状況 (OIE に届け出られた) を示した。図中に「報告なし」となっている OIE に届出のない国々、たとえば中国やアフリカの一部の国々で

1. ヒト



3. ヤギ、ヒツジ (*B. ovis* を除く)



も実際は患者・患畜ともに発生している。

1) 家畜・イヌ

世界中で報告されており、特に食料や社会・経済面で家畜への依存度が高い国 (地中海地域、中近東、中央アジア、中南米、アフリカなど) で患畜も多い^{1,2,5)}。菌種別では、*B. abortus* (摘発数: 年間 17 万頭、90 カ国以上) と *B. melitensis* (年間 16 万頭、50 カ国以上) が多い^{1,2,5~7)}。

イヌブルセラ病も家畜ブルセラ病と同様にほぼ世界中で見られる。特に中南米 (メキシコ、ペルー、アルゼンチン) で多く、他にアメリカ、アジア (日本を含む)、ヨーロッパの一部 (ドイツ、スペイン、イタリアなど) でも報告されている⁸⁾。

2) ヒト

世界中で年間 50 万人を超える家畜ブルセラ菌感染患者が新規に発生している。家畜での発生が多い地域に一致して患者も多くなっている^{1,4,6)}。

中国では近年、主として *B. melitensis* による患者・患畜が急増し、患者は年間 2 万人を超えており、特に毎年 4~8 月に多く報告されている⁹⁾。ヒツジのように季節繁殖を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。家畜の発生が少ない米国でも患者が発生

2. ウシ



4. ブタ



図 1 人および家畜ブルセラ症の発生状況

国際獣疫事務局 (OIE)、Multiannual Animal Diseases Status (文献 5 他) より作成

している。1940年代は*B. abortus*感染者が多かったが、牛乳の殺菌処理の徹底などを含む根絶プログラムにより大幅に減少した。その後、1960年代半ばから1970年代初めにかけては、食肉センター従業員の*B. suis*感染が見られた。現在も毎年100名程度の患者が出ているが、これは主としてメキシコなどから輸入・持ち込みされたソフトタイプのチーズによると思われる*B. melitensis*感染者が多い。

*B. canis*は、感染しにくい、感染しても発症しない事が多い、発症しても軽微であるといわれている⁸⁾。したがって、*B. canis*感染者は、まれに家畜ブルセラ菌感染のように重い症状を示したケースの文献的報告も見られるが、実際の感染者数など詳細については不明である^{10~12)}。

2. 日本における発生状況

1) 動物

国内では牛の*B. abortus*感染は、1916年に最初に分離され、特に1953年から輸入牛が原因と考えられる流行以来、多発した。そこで、家畜衛生対策として摘発・淘汰の徹底(1947~1972年：4596頭)が行われ、近年ではごくまれに報告される程度である。*B. melitensis*感染家畜は、国内では発生報告はない。*B. suis*感染ブタも、1940年を最後に報告はない。すなわち日本は家畜伝染病予防法に基づく家畜対策が功を奏し、清浄化しており、国内の家畜から、家畜ブルセラ菌に感染することはないと考えられる⁷⁾。

一方、イヌにおける*B. canis*感染は1971年に実験動物用ビーグル犬繁殖施設で、輸入イヌが原因と考えられる集団発生が報告されて以来、現在もイヌ繁殖施設等における集団発生が、しばしば報告されている(表4)^{13,14)}。血清疫学調査によると国内の2

~5%程度のイヌが抗体陽性であり、*B. canis*はすでに国内に定着している^{14,15)}。

2) ヒト(感染症法指定以前：~1999.3.31)

感染症法に指定されるより以前(~1999.3.31)の患者報告を文献調査した(表5)。国内での最初の症例報告は、1933年に西川が報告した京都での牛乳による*B. abortus*感染と思われる症例である¹⁶⁾。その後、1962年に鶴見が1933~1962年までの報告を調査し、まとめて発表している¹⁷⁾。それによるとこの間に51例の報告があり、その内訳は国外感染・発症後帰国が3例、検査等に従事した実験室感染が13例、その他国内で感染したと推定されるものが35例である。また、このうち6例が死亡したとされている。症状は、波状熱、全身倦怠感などで、死亡例は心内膜炎、敗血症、脊椎ブルセラ症などであった。その後も報告が散見されるが、渡航歴がなく国内で感染したと考えられる*B. abortus*感染症例¹⁸⁾や、母親が妊娠中にペルーで感染・治療を受けた後、国内でその子供が発症するといった特異な症例も報告されている¹⁹⁾。一方、*B. melitensis*感染では、海外で感染し、帰国後に国内で発症した例が報告されている。渡航先はインドとイラクで、いずれもブルセラの常在地域である^{20,21)}。インドで感染した患者のケースでは、検査担当者が検査室感染を起こしている²⁰⁾。また、イラクで感染した患者の妻も発症しているが、これはヒト-ヒト感染であったと推定されている^{21,22)}。

*B. canis*感染は持続的発熱を示す1例の報告が見つかった²³⁾。しかし、前述のように1970年代に実施されたヒトの*B. canis*に対する抗体調査の報告によると、ヒトにおける抗体保有率は東京都民3.9%(40/1,017)、飼育管理者30.4%(7/23)であり、そ

表4 国内のイヌブルセラ症発生状況

1971：実験動物用ビーグル犬繁殖場で発生
70年代：実験動物用、訓練学校、ペット用繁殖場などで発生報告
70年代後半の抗体保有状況：調査報告の平均8.8%
現在：一般のイヌではほぼ2~5%程度の抗体保有率
(近年の集団発生)

発生年	地区	飼育場・用途	感染イヌ	陽性犬の処置	感染者の届出
2003	静岡	繁殖施設	51/114	不明	なし
2005~2006	沖縄	繁殖施設(2カ所)	16/83	安楽殺処分または投薬治療	なし
2006~2007	大阪	繁殖施設	139/263	安楽殺処分	なし
2008	愛知	ペットショップ・繁殖施設	15/37	安楽殺処分	飼育者2名
2008	東京・千葉	ドッグレンタル・ドッグカフェ等	18/59	去勢	なし

他の報告を含めても2.0% (69/3,440) となっている¹⁴⁾。また、報告としては残っていないが、当時は *B. canis* に実験室感染した例も少なからずあったと伝えられている。

3) ヒト (感染症法指定以降：1999.4.1～2008.12.31)

感染症法により四類感染症 (全数把握) に指定されて以降、ブルセラ症患者は13例が届け出られているが、このうち12例は2005年以降と近年に集中している (表6)。このことは、患者数自体の増加

というよりも、むしろ診断の際にブルセラ症が考慮されるようになってきたためと考えられる。これらの症例のうち4例は国外を推定感染地域とし、血清抗体検査で *B. abortus* (S-LPSを持つ) に反応する、家畜ブルセラ菌感染であった^{24, 25)}。*B. melitensis* 感染者2例は、シリア、エジプトといずれも海外で経口または吸入感染し、国内で発症した例で、血液培養から菌も分離されている^{26, 27)}。*B. abortus* 感染者2例は、いずれも外国人で、それぞれの母国で感

表5 ブルセラ症の国内事例 (感染症法指定前：～1999.3.31)

発生年	性 (年齢等)	報告地	推定感染地	推定感染経路	症状	同定 (推定) 菌種	検査	文献
1933	女 (32)	京都	渡航歴無し	牛乳?	弛張熱、悪寒	(<i>abortus</i>)	凝集	16
1933 ～ 1962	51例 (上記症例を含む) (男34名、女17名、 うち6名死亡)		外地発症後帰国-3名、 実験室感染-13名、 その他-35名		波状熱、弛張熱、 悪寒、全身倦怠感、 筋肉痛、心内膜炎	<i>melitensis</i> 、 <i>suis</i> 、 <i>abortus</i>		17
1976	少女	島根	渡航歴無し	不明		<i>abortus</i>	菌分離	18
1977	男 (41)	長崎	—	イヌ	発熱、波状熱、 頸部リンパ節腫脹	(<i>canis</i>)	凝集	23
1980	—	神奈川	インド出張	不明	発熱、慢性疲労	<i>melitensis</i>	菌分離	20
1981	— (検査従事者)	神奈川	検査室感染	上記患者検体	—	<i>melitensis</i>	菌分離	20
1993	男 (38)	札幌	渡航歴無し	不明	微熱、咳、胸痛	<i>abortus</i>	菌分離 PCR	19
1995	女兒 (1才7カ月)	静岡	妊婦ベレーで感染	母 (授乳?)	発熱	<i>abortus</i>	菌分離	18
1998	男 (64、夫)	東京	イラク	不明	発熱、腰痛、 脊椎炎	<i>melitensis</i>	菌分離 PCR	21
〃	女 (60、妻)	〃	渡航歴なし	ヒト-ヒト?	発熱、腰痛 鎖骨関節炎	<i>melitensis</i>	菌分離 PCR	22

表6 ブルセラ症の国内事例 (感染症法指定後：1999.4.1～2008.12.31)

診断年月	報告都道府県	推定感染地	推定感染経路	症状	血清抗体検査*		菌分離
					<i>abortus</i>	<i>canis</i>	
2002.1	東京都	不明	ペットの犬	発熱、食欲不振	—	陽性	(-)
2005.6	東京都	シリア	経口 (羊肉)	発熱、皮疹、脾腫、 腹部リンパ節腫大、関節痛	陽性	陽性	<i>melitensis</i>
2005.12	長野県	国内	不明	発熱、筋肉痛、腹痛	—	陽性	(-)
2006.2	東京都	エジプト	不明 (吸入疑い)	発熱、頭痛、肝脾腫	陽性	—	<i>melitensis</i>
2006.6	長野県	イタリア	不明	発熱、筋肉痛	—	陽性	(-)
2006.7	北海道 (外国人)	エジプト	経口 (ミルク)	発熱、頭痛	陽性	—	(<i>abortus</i>)
2006.9	長野県	長野県	不明	発熱、脾腫	—	陽性	(-)
2006.10	宮城県	宮城県	不明	発熱、中枢神経症状	—	陽性	(-)
2007.4	大阪府	大阪府	イヌ	リンパ節腫脹、倦怠感	—	陽性	(-)
2008.6	埼玉県	埼玉県	飼い犬	発熱、関節炎、筋炎	—	陽性	(-)
2008.7	静岡県 (外国人)	ベレー	経口感染	発熱、痛み、全身倦怠感	陽性	—	(<i>abortus</i>) 血液 PCR (+)
2008.8	愛知県	愛知県	繁殖犬	発熱、脾腫、肝腫大	—	陽性	<i>canis</i>
2008.8	愛知県	愛知県	繁殖犬	発熱	—	陽性	<i>canis</i>

*：試験管内凝集反応。抗原は *B. abortus* または *B. canis* を使用。 *B. abortus* は40倍、 *B. canis* は160倍以上が陽性。

(文献 24 他)

染・発症していたケースである。*B. melitensis* および *B. abortus* 感染は、輸入感染症としての注意が必要である。残りの9例は *B. canis* に対する抗体のみが陽性であることから、*B. canis* 感染であると考えられている。しかし、イヌが推定感染源として報告されているのは5例のみであり、残りの感染源は不明である^{24, 25)}。直近(2008年8月)の2例のみが、血液培養から *B. canis* が分離・同定されている。これは、患者が濃厚に感染し、その職業から *B. canis* 感染も疑われ、発症後、比較的早期(急性期)に血液培養がなされたことによると考えられる²⁸⁾。

3. 日本における症例

1) *B. melitensis* 感染症例(2005年6月)²⁶⁾

患者：30代、女性。発熱38～40℃、悪寒戦慄、膝関節腫脹。

検査・診断：血液培養からの菌の分離・同定(16S rRNAのシーケンス)、血清抗体陽性(試験管凝集反応、BA:160倍、BC:320倍)

推定感染経路：シリア旅行中(4/28～5/7)に屋台で数回食したヒツジ肉など、食品を介した経口感染。経過：6/2 膝関節腫脹。6/4 発熱。6/6 40℃の発熱。近医受診。6/13 A病院入院。6/25 東京女子医大病院受診。6/25の血液培養から菌分離。遺伝子検出によりブルセラ属菌と判明。7/29の血液培養からも同じ菌を分離。8/4 入院。

予後：ドキシサイクリン(DOXY)+ゲンタマイシン(GM)投与により解熱、改善。

2) *B. canis* 感染症例(2008年8月)²⁸⁾

患者1：70代、男性。発熱、脾腫、肝腫、肝機能障害(初診8/9、確定8/18)。

患者2：40代、男性。発熱、脾腫、肝腫(初診8/19、確定8/25)。

検査・診断：いずれも血液培養より *B. canis* を分離・同定(PCR)。*B. canis* に対する抗体陽性(凝集反応、患者1:1280倍、患者2:320倍)。

推定感染経路：犬の繁殖・販売業。抗体陽性犬から死産した子犬の処置(手袋・マスク等の防護手段を講じていなかった)。

予後：それぞれDOXY+ストレプトマイシン(SM)、DOXY+リファンピシン(RFP)により治療。症状は改善し、抗体価は低下してきている。

飼育犬の検討：繁殖施設の犬の調査を実施。全37

頭のうち、血液中の抗体、*B. canis* 遺伝子のいずれか陽性は14頭、うち5頭の血液から *B. canis* を分離。関係者の調査：施設従業員(患者家族を含む)、検査室職員、獣医師の抗体検査と遺伝子検出はいずれも陰性。検査室職員に予防投薬(DOXY + RFP)の実施。

行政対応：当該自治体から厚生労働省に報告があり、各自治体、日本獣医師会等、関連機関に注意喚起が行われた。

IV. 感染経路

1. 感染経路

ブルセラ属菌は非常に感染しやすく10～100個の菌で感染しうる。家畜ブルセラ菌感染では、感染動物の加熱(殺菌)不十分な乳・チーズなど乳製品や肉の喫食による経口感染が最も一般的である。また、流産時の汚物への直接接触、汚染エアロゾルの吸入によっても感染する。ヒト-ヒト感染は、授乳や性交などが報告されているが、まれである。家畜のブルセラ対策が進んだ国では、海外からの帰国者、危険食品の摂食者、および一部のハイリスク集団(酪農家、獣医師、と畜場従業員、実験室感染)に散発的に認められる(表7)^{1-4, 6)}。日本の家畜は清浄化しているため、輸入感染症としての注意が必要となる。*B. canis* については、国内に定着していることから、感染イヌとの過剰な接触やその流産時の汚物等に気をつける必要がある(表7)²⁵⁾。

また、ブルセラ属菌は環境・食品中で長期間、生残り、感染源となることが知られている(表8)。特にナチュラルチーズ中では、数カ月も生残することが知られている⁶⁾。流行地の露店などで売られている手作りナチュラルチーズなどは、加熱処理が不十分なことがあり、感染源となることがある²⁹⁾。

さらに、ブルセラ属菌は安全キャビネットが一般的になるまでは、実験室・検査室感染が最も多かった細菌の一つであった^{11, 30)}。安全キャビネットが普及した今日では、基本的な取り扱いを守れば、それほど実験室感染のリスクは高くない。しかし、日本のようにブルセラ症患者が少ない地域では、最初の検査依頼時にブルセラ症が考慮されないことが多く、ブルセラ症の危険性を認識しないまま臨床検体

表7 主要な感染経路

家畜ブルセラ菌感染症：輸入感染症としての注意必要	
1) 加熱不十分な乳・乳製品、食肉 — 最も一般的	
2) 直接接触（感染動物、流産時の汚物、死流産胎仔） — ハイリスク者：酪農家、と畜場従業員、獣医師	
3) 吸入感染（毛皮、粉塵）	
4) 検査室、実験室感染	
5) ヒト-ヒト感染（性交、授乳） — まれ	

<i>B. canis</i> 感染症：国内で感染	
1) 直接接触や吸入感染 （流産時の汚物、死流産胎仔、陰分泌物、尿、精液） — ハイリスク者：獣医師、ブリーダー、 イヌ取り扱い・販売業者	
2) 感染したイヌに顔や目・口の周りをなめさせる — ペットオーナーにおける感染リスク	
3) 検査室、実験室感染	

表8 ブルセラ属菌の生残期間

環境・食品	生残期間
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

冷凍肉	数カ月
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 （チェダーチーズ）	10～90日 （180日）

文献6他より改変

を取り扱いがちである。さらに、必ずしもすべての検体で安全キャビネットが使用されているわけでもなく、確定するまでに検査室感染してしまうリスクは依然高い。また、キットを用いた生化学的性状検査が菌の同定によく用いられるが、結果のプロファイルの類似性から *Moraxella phenylpyruvica* など他の菌と誤って同定されてしまうことがある。このような誤った同定は検査室感染のリスクをより高めることになる¹⁾。

V. 診断と治療

1. 診断・検査方法（図2）

診断は臨床症状と感染機会の有無、細菌学的検査、血清学的検査、遺伝子の検出を組み合わせで行われる（表9）^{1,3,7)}。ブルセラ症の感染症法における届

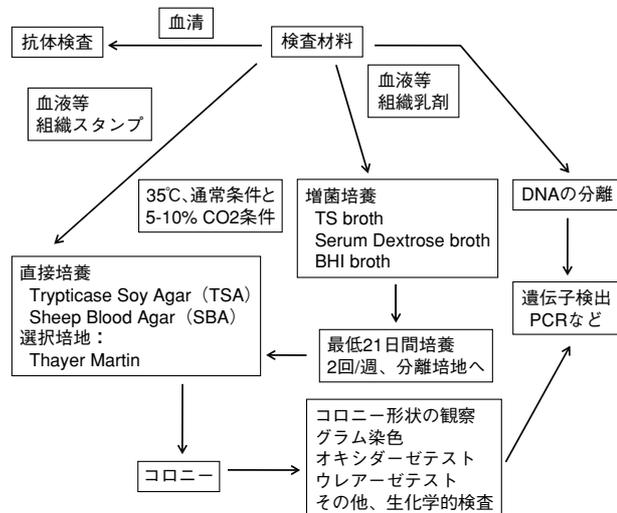


図2 ブルセラ症の検査・同定方法

表9 ブルセラ症の診断と感染症法における届出基準

臨床症状 感染機会の有無 など	+	細菌学的検査：分離・同定 血清学的検査：抗体の測定 遺伝子の検出：PCRなど
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
試験管凝集反応による抗体の検出 （抗原がアボルタスの場合は40倍以上、 カニスの場合は160倍以上の抗体価）		血清
補体結合反応による抗体の検出 （ペア血清による抗体陽転または 抗体価の有意の上昇）		血清

出基準を表9に示した。

1) 抗体検査

ブルセラ症は多くの場合慢性経過をたどり、有症状期（風邪様症状など）でもすでに抗体を保有していることが多い。また、検体からの菌の分離・培養は困難で、時間を要する。そのため、日常的な診断では多くの場合、血清診断として試験管内凝集反応（SAT）^{7,31)}が行われ、その結果をもとに届け出られることが多い（表6）。smooth-LPSを持つ家畜ブルセラ菌に対する抗体の測定には、*B. abortus*の死菌体（農業・食品産業技術総合研究機構）を用い、rough-LPSを持つ*B. canis*に対する抗体測定には、*B. canis*の死菌体（北里研究所）を用いる⁷⁾。発症初期の血清と、その後3～4週間後の血清を検査して抗体価の変化を見るとよい。野兎病菌、エルシニア菌、コレラ菌、バルトネラ菌との交差反応に注意が必要であり、特に *Yersinia enterocolitica* O9 とはほぼ

100%交差反応する。最近、ごくまれに日和見感染を起こす *Ochrobactrum intermedium* との交差反応も確認された。凝集反応による抗体の測定は、ヒト、イヌともに民間の臨床検査機関に検査依頼が可能である。われわれは、イヌの抗体検査の際には、マイクロプレートを用いた凝集反応 (MAT) を行っている。MATはSATに比べて、検体・抗原量が少量で済み、一度に多数の検体が検査可能である¹⁵⁾。結果はSATと整合性を持つ。

2) 菌の分離同定

菌分離のための検査材料としては発熱時の、なるべく抗生物質投与前 (急性期) の血液、リンパ節生検材料、骨髓穿刺材料などの無菌的に採取した組織、体液を対象とする^{1-3, 7, 8)}。菌数が少ないことが多いため、増菌培養を実施する必要がある。最低21日間培養し、週に2回程度、分離培地で菌の分離を確認する。培地はTrypticase Soy Agar (TS Agar)、5% Sheep Blood Agar (SBA)、Serum Dextrose Agar (5% v/v equine/bovine serum、1% w/v dextrose) などが用いられる。コロニーは、smooth-typeのブルセラ菌の場合、小さい正円形、半球状にやや隆起した表面平滑なコロニーである。rough-typeの場合は、辺縁が均一ではない。発育はやや遅く、3日以上培養で直径1.5~2mmになる。疑わしいコロニーについてはグラム染色 (0.4 x 0.8um) を行い、その他、運動性・生化学的性状 (オキシダーゼテスト、ウレアーゼテスト等) の検査を実施する。また、いわゆる生化学的性状検査キットも菌

の同定に用いられるが、まれに起こる誤同定は検査室感染のリスクを高めることになるので、あくまでも補足的な利用にとどめた方がよい^{1, 7)}。

3) 遺伝子検出

PCRを用いたブルセラ属菌特異的遺伝子の検出も診断に用いられる^{1, 2, 32, 33)}。*B. abortus* 細胞表面タンパク抗原 BCSP31をコードする遺伝子を標的としたPCRが最も広く用いられている³²⁾。これは、全てのブルセラ属菌に保存されている。その他、16S ribosomal RNA 遺伝子や IS711 領域遺伝子なども用いられる。われわれは BCSP31 と2種類の外膜タンパク (OMP2、OMP31) 遺伝子を標的にしたPCRを組み合わせて、ヒトに感染しうる主要4菌種を鑑別している^{7, 33)}。ただし、血液からの遺伝子検出は、基本的に菌血症を起こしていないと検出できないので、遺伝子検査が陰性だからといって感染していないという証明にはならない。あくまでも、一次診断ではなく分離菌の同定を目的として用いられるべきである。

2. 治療法

表10に抗菌薬による治療法を示した。治療は、ブルセラ属菌が細胞内寄生性を持つため、抗菌薬の長期間投与が必要である^{1, 34-36)}。

1986年のWHO専門家委員会による、成人に対する推奨療法はDOXY + RFPであった³⁴⁾。しかし、最近の報告^{1, 35)}では、RFPは血中からのDOXYのクリアランスを早めることや、脊椎炎などの合併症に

表10 ブルセラ症の薬物治療法

成人：2剤併用が基本 (テトラサイクリン系+アミノグリコシド系/リファンピシン)		
推奨 [#]	ドキシサイクリン ¹⁾ 100mg × 2回/日、42日間	+ ゲンタマイシン ²⁾ 5mg/kg/日、7~10日間、静注/筋注または ストレプトマイシン ³⁾ 1g × 1回/日、14~21日間、筋注
WHO ^{##} (1986)	ドキシサイクリン 100mg × 2回/日、42日間	+ リファンピシン ⁴⁾ 15mg/kg (600~900mg)/日、42日間
8才未満の子ども、妊婦：基本はST合剤		
子ども (推奨 [#])	トリメトプリム (8mg/kg) + スルファメトキサゾール (40mg/kg) ⁵⁾ × 2回/日、6週間	+ ストレプトマイシン (30mg/kg) または ゲンタマイシン (5mg/kg) または リファンピシン
妊婦 (推奨 [#])	トリメトプリム (8mg/kg) +スルファメトキサゾール (40mg/kg) × 2回/日、6週間 または リファンピシン 15mg/kg (600~900mg)/日、少なくとも45日間以上	
WHO ^{##} (1986)	リファンピシン 15mg/kg (600~900mg)/日、42日間	

#：文献1および文献35による推奨療法。##：文献34による推奨療法。

1)：ピブラマイシン錠 (ファイザー)、2)：ゲンタシン注 (シェリング・プラウ)、3)：硫酸ストレプトマイシン注射用 (明治製薬)、4)：リマクタンカプセル (サンド)、5)：パクタ錠・顆粒 (塩野義) 等。

対する治療効果から、DOXY + SM を推奨している。また、GMの方がSMよりも、治療の中断や変更をもたらすような副作用が少ないともいわれており、DOXY + GMが第一選択と考えられている。ただ、実際の治療では、注射（GM/SM）ではなく経口（RFP）で行える利便性は、無視できない点でもある³⁶⁾。いずれにしても、2剤もしくは3剤（DOXY + GM + RFP）併用が原則であり、単剤での治療やその他、治療が不十分な場合には再発のリスクが非常に高くなる¹⁾。

ヒト用ワクチンは、かつて旧ソ連、中国、およびフランスにおいて弱毒生菌ワクチンやペプチドグリカンワクチンが用いられたが、現在では用いられていない。

おわりに

家畜ブルセラ菌感染症については、現在、日本では家畜衛生対策が功を奏し、国内の家畜からブルセラ菌に感染することはないと考えて良い。しかしながら、世界では未だに非常に重要な人獣共通感染症の1つであり、今後も輸入感染症としての注意が必要である。一方、*B. canis*については、通常、一般の飼い主は繁殖業者や獣医師とは異なり、主要な感染源となる血液や胎盤などにふれる機会は少なく、感染リスクはさほど高くないと考えられる。しかしながら現実としては、一般飼育者の感染者の方が、動物取扱業者の感染者よりも多く報告されている。*B. canis*の国内への定着状況、近年のイヌの飼育形態（室内飼育、接触密度の濃さ）や飼育者の高齢化を考えると、適切なふれあい方、衛生的な飼育環境、疾患に関する正確な知識など、の情報提供が必要であると考えられる³⁷⁾。

実際の臨床においては、主症状にこれといった特徴が少なく、症状から診断するのは困難である。したがって、診断は主に血清抗体検査によるが、その他に、渡航歴と渡航先での飲食歴、動物（イヌを含む）との接触歴など、感染機会の有無も重要である。

文 献

1) Brucellosis in humans and animals. WHO/CDS/EPR/2006.7. (<http://www.who.int/csr/resources/publications>

/deliberate/WHO_CDS_EPR_2006_7/en/) WHO, 2006.

2) Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals 2008. (http://www.oie.int/eng/normes/mmanual/A_summry.htm) OIE, 2008.

3) Brucellosis. (<http://emergency.cdc.gov/agent/brucellosis/>) CDC, 2008.

4) Pappas G., Papadimitriou P., Akritidis N., et al.: The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis*, **6** : 91-99, 2006.

5) Multiannual animal disease status, Bovine brucellosis. Caprine and ovine brucellosis (excluding *B. ovis*). (<http://www.oie.int/hs2/report.asp?lang=en>) OIE, 2004.

6) Memish Z.A., H.Balkhy H.H.: Brucellosis and international travel. *J Travel Med*, **11** : 49-55, 2004.

7) 今岡浩一. ブルセラ病とその検査. in : 感染症検査実習マニュアル, 日本獣医師会, 95-108, 2008

8) Greene, C.E. and Carmichael, L.E. Canine brucellosis. pp369-381. in : Greene CE. (ed), *Infectious diseases of the dog and cat*, 3rd ed. Elsevier, Inc., Canada, 2006.

9) 中国におけるブルセラ症. in : 病原微生物検出情報, 国立感染症研究所, 厚生労働省健康局, **28** (8) : 228-229, 2007. (<http://idsc.nih.gov/jp/iasr/28/330/fr3301.html>)

10) Munford R.S., Weaver R.E., Patton C., et al.: Human disease caused by *Brucella canis*. A clinical and epidemiologic study of two cases. *JAMA*, **231** : 1267-1269, 1975.

11) Polt S.S., Dismukes W.E., Flint A., et al.: Human brucellosis caused by *Brucella canis*. Clinical features and immune response. *Ann Intern Med*, **97** : 717-719, 1982

12) Lucero N.E., Jacob N.O., Ayala S.M., et al.: Unusual clinical presentation of brucellosis caused by *Brucella canis*. *J Med Microbiol*, **54** : 505-508, 2005.

13) 山内忠平, 鈴木達雄, 野村達治ほか. ビーグルの繁殖コロニーに発生したイヌブルセラ病について. *日本獣医学雑誌*, **36** :175-192, 1974.

14) 伊佐山康郎. 犬のブルセラ症. *獣医畜産新報*, **47** : 97-101, 1994.

15) Kimura, M., Imaoka, K., Suzuki, M., et al.: Evaluation of a microplate agglutination test (MAT) for serological diagnosis of canine brucellosis. *J. Vet. Med. Sci*, **70** : 707-709, 2008.

16) 西川治良兵衛. 我國に於けるバング氏病の一例. *東京医事新誌*, **2843** : 23-24, 1933.

17) 鶴見等. ブルセラ症の疫学と臨床. II. 日本における人のブルセラ症. *日本伝染病学会雑誌*, **36** : 201-204, 1962.

18) 小久保稔, 西村豊, 岡本優子他. *Brucella abortus* 4型感染症の1例. *日本小児科学会雑誌*, **101** : 1067-1070, 1997.

19) Takahashi, H., Tanaka, S., Yoshida K., et al.: An unusual case of brucellosis in Japan : Difficulties in the differential diagnosis from pulmonary tuberculosis. *Internal Med.*, **35** : 310-314, 1996.

20) 伊佐山康郎, 杉本千尋, 中沢宗生他. 不明熱で経過した患者から分離された *Brucella melitensis* biotype 3. *日本細菌学雑誌*, **37** : 336, 1982.

21) 寺田一志, 鎌田憲子, 横山佳明. 脊椎に病変を生じたブルセラ症の2例. *臨床放射線*, **44** : 953-956. 1999.

- 22) Kato, Y., Masuda, G., Itoda, I., et al.: Brucellosis in a returned traveler and his wife : probable person-to-person transmission of *Brucella melitensis*. J. Travel Med., **14** : 343-345, 2007.
- 23) 室豊吉, 厨直美, 楠本征夫他. *Brucella canis* による人ブルセラ症の1例. 総合臨床, **30** : 549-552, 1981.
- 24) 今岡浩一他. ブルセラ症 (1999年4月~2007年3月31日現在). in : 病原微生物検出情報, 国立感染症研究所, 厚生労働省健康局, **28** (8): 227-228, 2007. (<http://idsc.nih.go.jp/iasr/28/330/kj3302.html>)
- 25) 今岡浩一. 人獣共通感染症としてのブルセラ症. Info Vets, **11** (8): 12-16, 2008.
- 26) 海外(シリア)で感染したブルセラ症事例. in : 病原微生物検出情報, 国立感染症研究所, 厚生労働省健康局, **26** (10): 273-274, 2005. (<http://idsc.nih.go.jp/iasr/26/308/kj3083.html>)
- 27) エジプトで感染したブルセラ症事例. in : 病原微生物検出情報, 国立感染症研究所, 厚生労働省健康局, **27** (5): 125-126, 2006. (<http://idsc.nih.go.jp/iasr/27/315/kj3153.html>)
- 28) 今岡浩一, 野村篤史, 今西一他. *Brucella canis* 感染症例とその背景, 事後対応. 第83回日本感染症学会総会, 東京, 2009年4月(予定).
- 29) A patient with prolonged fever in Germany. Eurosurveillance Weekly, **4** (34), 2000.
- 30) Sewell D.L.: Laboratory-associated infections and biosafety. Clin Microbiol Rev, **8** : 389-405, 1995.
- 31) MacMillan, A.: Conventional serological tests. pp153-197. In : Nielsen, K and Duncan, J.R. (eds), Animal brucellosis. CRC Press, Inc. Florida. 1990.
- 32) Baily, G.G., Krahan, J.B., Drasar, B.S. and Stoker, N.G. : Detection of *Brucella melitensis* and *Brucella abortus* by DNA amplification. J. Trop. Med. Hyg. **95** : 271-275. 1992.
- 33) Imaoka, K., Kimura, M., Suzuki, M., et al.: Simultaneous detection of the genus *Brucella* by combinatorial PCR. Jpn. J. Inf. Dis., **60** : 137-139, 2007.
- 34) Joint FAO/WHO expert committee on brucellosis 6th report. WHO, Geneva, 1986.
- 35) Skalsky K., Bishara J., Pitlik S., et al.: Treatment of human brucellosis : systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Br Med J, **336** : 701-704, 2008.
- 36) 今岡浩一. ブルセラ症の治療選択における重要な指針. MMJ, **4** (9): 774-775, 2008.
- 37) 愛玩動物の衛生管理の徹底に関するガイドライン2006—愛玩動物由来感染症の予防のために—. 厚生労働省健康局, 2006. (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/02.html#2>)