



— Zoonosis 各論 —

II . 不明熱を呈する Zoonosis

各論 2. 不明熱を呈した Q 熱

大柳玲嬢 北海道立子ども総合医療・療育センター

はじめに

Q 熱は 1935 年にオーストラリアの食肉加工従事者の間で流行した病原体不明の熱性疾患として発見され、後にリケッチアに分類されている *Coxiella burnetii* (以下 *Cb*) の感染によって起こる感染症であることが明らかにされた^{1)~3)}。その多くは急性熱性疾患 (急性 Q 熱) の型をとり、代表的な病型としてインフルエンザ様症状を呈する型、肺炎型、あるいは急性肝炎型などがある^{2), 3)}。*Cb* に感染したもののうち、60% は不顕性感染であり、38% は軽症、残りの 2% 程度が入院加療を受け、全体の 0.2% が慢性 Q 熱に至る⁴⁾ とされている。Q 熱は「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」によって四類感染症に分類されており、発生数を把握すべき感染症として位置付けられている。しかし、日本で報告されている症例数は少なく、著しい地域差があることから、見落とされている症例があると推測される⁵⁾。今回は急性気管支炎で発症し、気管支炎の症状が改善した後に稽留熱を呈し、不明熱の精査の結果、Q 熱と診断し得た 1 女児例を提示する。

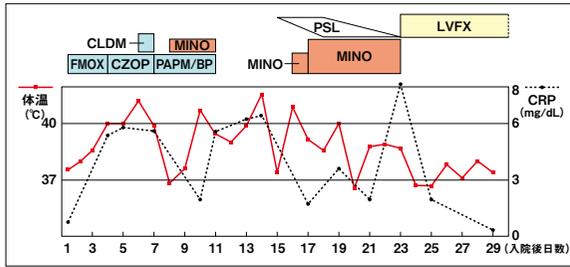
症例

症例 2 歳女児**主訴** 発熱**現病歴** 20XX 年 6 月 3 日より 39℃ 台の発熱、咳嗽・鼻汁出現。6 月 4 日よりほぼ連日当科を受診し、投

薬や点滴など受けていたが、解熱せず、耳痛も訴えたため、6 月 9 日 (第 7 病日) 再診し、発熱の精査加療目的で入院となった。

既往歴 特記すべきことなし**家族歴** おばに不明熱の既往あり (同おばの家で猫 3 匹飼育、ほぼ連日行き来あり)、祖父母宅で犬を 2 匹飼育。**入院時現症** 体重 13 kg、体温 37.8℃、肺音は荒く、咽頭に軽度発赤を認めた。また、右鼓膜に軽度発赤を認めた。**入院時検査所見** CRP 0.79 mg/dL、赤沈 29 mm (1 時間値) / 66 mm (2 時間値) と炎症反応は弱陽性であった。その他一般検血、血液生化学、免疫グロブリンなどに異常を認めなかった。胸部レントゲン写真にて明らかな浸潤影は認めなかった。**入院後経過 (図 1)** 急性気管支炎にて当科入院。入院後 FMOX 静注開始。入院後は解熱傾向を認め、咳嗽・鼻汁も改善傾向であった。しかし、入院 4 日目 (第 11 病日) より再び高熱となり、CRP 5.5 mg/dL、WBC 11900 まで上昇したため、抗生剤を CZOP に変更した。このころには呼吸器症状は改善しており、発熱以外の症状はなかったが、高熱は持続し、入院 6 日目に CLDM を追加投与した。しかし、入院 7 日目に CRP 5.86 mg/dL、WBC 9400 と改善傾向を認めず、PAPM/BP のみに変更し、入院 8 日目には MINO の静注を追加した。入院 8 日目、9 日目にはいったん解熱したように見え、入院 10 日目の血液検査では CRP 1.96 mg/dL まで低下し

図1 入院後経過



た。ここまでの経過から MINO により一時的に改善したかにみえた。ところが、この日より再び高熱が持続した。髄液検査、頭部 CT、腹部エコーも施行したが、いずれも異常を認めなかった。入院 11 日目からはいったん抗生剤を中止し、入院 15 日目に骨髓検査、ガリウムシンチ、各種培養検査を施行した。骨髓検査で異型性を認めないことを確認し、高熱による患児の体力の消耗が著明であったため、解熱効果を期待し、入院 15 日目より PSL の内服 (15 mg/kg/d) を開始したが、解熱傾向はみられなかった。入院 16 日目より MINO (3 mg/kg/d) の静注を再開したところ、CRP はいったん 2.35 mg/dL まで改善し、やはり MINO に反応するようにみえた。入院 17 日目 (第 24 病日) の血清検体で *Cb* に対する抗体価が上昇 (IgM 64 倍、IgG 16 倍) しており、Q 熱感染が疑われた (表 1)。このため、MINO を増量 (4 mg/kg/d) したところ、いったんは解熱し、CRP の低下傾向も認めるものの、入院 23 日目には再び CRP が 8.19 mg/dL まで上昇した。この時点で LVFX の内服に変更、この後より速やかに解熱した。入院 29 日目には CRP は 0.21 mg/dL まで低下し、入院 30 日目に退院、LVFX は 16 日間内服後中止としたが、中止後も再燃を認めなかった。なお、退院後 6 日目 (第 43 病日) の *Cb* に対する血清抗体価は IgM が 16 倍と低下し、IgG が 256 倍まで上昇していた (表 1)。

考察

Q 熱はその病原体がリケッチア科コクシエラ属の *Cb* である。小桿菌状を呈し、環境中で安定であるため、他のリケッチアと異なり、菌の伝播にダニなどの媒介を必要としない。また、本菌は腸内細菌に似た相変異を起こし、I 相菌および II 相菌と呼ばれて

表 1 患児、家族およびペットの Q 熱抗体価と PCR 検査

	I 相菌抗体価 (IFA)		II 相菌抗体価 (IFA)		PCR
	IgM	IgG	IgM	IgG	
患児 第24病日	<1:16	<1:16	1:64	1:16	陰性
患児 第43病日	<1:16	<1:16	1:16	1:256	陰性
母	<1:16	<1:16	<1:16	<1:16	陰性
おば	<1:16	<1:16	<1:16	<1:16	陰性
ネコ①	<1:16	<1:16	<1:16	1:128	陰性
ネコ②	<1:16	<1:16	<1:16	1:128	陰性
ネコ③	<1:16	<1:16	<1:16	<1:16	陰性

いる。I 相菌は野外 (病原) 株で菌体表面にリポ多糖 (LPS) を保有し、強毒型である。II 相菌は、I 相菌を発育鶏卵や培養細胞を用いて長期継代し弱毒化した株で、LPS を保有しない。この I 相菌および II 相菌が血清診断には重要である。

Cb の感染宿主はダニ類、家畜、ペット、野生動物など多岐にわたっており、これらの感染動物の糞便、尿、乳汁、胎盤、胎仔、羊水などに *Cb* が排泄され、乾燥に強いいため長期間生存し、環境を汚染する。ヒトへの感染経路は、*Cb* を含む土埃などのエアロゾルを吸入することによる経気道感染であり、次いで、非殺菌の生牛乳、チーズなどによる経口感染である。Q 熱はわが国においても家畜、野生動物、ペットおよびこれらと接触する獣医師において高率に抗体保有例があることが示されている^{6)~8)}。また、小児においては長岡ら⁹⁾や H.Toら¹⁰⁾がそれぞれインフルエンザ様症状を呈した学童 55 名のうち 18 検体 (32.7%)、異型肺炎の小児 58 例のうち 23 検体 (39.7%) に抗体価の上昇を認め、これらの抗体陽性例のうち、前者では 13 例で急性期血清から *Cb* が分離され、後者では 21 例で PCR 法での遺伝子の検出が報告されており、Q 熱が広く浸淫していることが明らかになってきている。

診断は病原体の分離、PCR 法による病原体遺伝子検査、血清抗体価測定などにより行われる¹¹⁾。病原体の分離は一般的にマウスを用いて数週間かけて増殖させるため、診断には向かない。病原体遺伝子検査は他の感染症と同様に Q 熱においても有用性が高く、PCR 法のための多数の診断用プライマーが報告されている。患者検体は、通常血液を用いるが、咽頭ぬぐい液、胸水や組織検体などさまざまな生体材料も可能であり、病原体遺伝子検査は急性期の補助的診断方法として非常に有用な方法で

ある。また、確定診断は通常血清抗体価の有意な上昇(4倍以上)をもって行うこととされている。*Cb* に対する血清抗体価測定法は間接蛍光抗体法(IFA法)やELISA法が一般的に用いられているが、日本ではIFA法が広く行われている。前述した通り、Q熱にはI相菌とII相菌があるが、急性Q熱ではII相菌のIgG、IgM抗体価が上昇する。また、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、優位に上昇するのが特徴である。確定診断はペア血清を用いて行うが、IgG抗体価の上昇を認めるのに長期間有する症例も少なくなく、またIgM抗体価の上昇を示さない症例もある。このため、単独血清の場合、疑診のための基準が定められており、IgG抗体価(IFA法)が128倍以上、IgM抗体価(IFA法)が64倍以上で陽性と考えられている。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おり、また*Cb*の抗体検査では*Bartonella henselae*、*Chlamydia pneumoniae*などとの交差反応が認められることも報告されており¹²⁾、特に低抗体価の場合はその可能性を含めて検討する必要がある、PCR法での補助診断やペア血清での抗体価上昇の確認が有用と考えられる。

本患児においてはPCR陰性であったが、急性期II相菌抗体IgMの高値、ペア血清でのII相菌抗体IgGの16倍の上昇を認め、急性Q熱感染と診断した。また、同時に検査した*Bartonella henselae*の抗体価はIgM、IgGとも上昇を認めなかった。今回は患児の母親、おば、猫3匹に関しても*Cb*のPCRと抗体価を検討した。これらのうち、猫2匹でII相菌のIgGの高値を認めたが、PCRは陰性であった。これらのことから、猫に感染性があつた時期があり、患児に感染した可能性が考えられた。しかし、出産を経験している母子の犬2匹に関しては今回検討しておらず、動物の胎盤や羊水に多数の*Cb*が含まれるとされるので、この2匹の犬からの感染の可能性もあると考えられた。

Q熱の治療は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

などが有効とされている。本症例ではMinomycinの一時的な効果が認められ、Q熱を疑わせる要因になったが、効果は不十分であり、診断確定後投与したニューキノロン系のLevofloxacinが著効した。

Q熱は急性感染症の経過をとることが多いが、急性Q熱はself-limitedの疾患であり、約半数は不顕性感染に終わる^{2), 3)}。顕性感染の場合、通常14~39日の潜伏期に続いて発熱などの多彩な病像を呈し得るが、特徴的な症状はなく、検査データについても同様である。このため、発熱を主体とした原因不明の症状が持続するときには、本症の可能性を積極的に検討する必要があると考えられる。まだまだわが国では実態が把握されていないのが現状であるが、これはQ熱診断のための抗体検査やPCR検査が保険適用になっておらず、診断体制が確立されていないことが原因として挙げられる。急性Q熱から移行する慢性Q熱は、治療抵抗性で致命率も高い。また、ペットを飼う家庭が多くなっている社会事情からも、信頼性が高く、迅速かつ簡便に行うことができる検査システムの確立が急務と考えられる。

文献

- 1) Derruck EH: Q fever, new fever entity: clinical features, diagnosis and laboratory investigations. *Med J Aust*; 1: 281-299, 1937
- 2) Reimer LG: Q fever. *Clin Microbiol Rev*; 6: 193-198, 1993
- 3) Fournier PE, Marrie TJ, Raoult D: Diagnosis of Q fever. *J Clin Microbiol*; 36: 1823-1834, 1998
- 4) Maurin M, Raoult D: Q fever. *Clin Microbiol Rev* 12: 518-553, 1999
- 5) 大西健児: Q熱、日本臨床 59 (Suppl 7): 148-153, 2001
- 6) Yoshiie K, Oda H, Nagano N, Matayoshi S: Serological evidence that the Q fever agent (*Coxiella burnetii*). *Microbiol Immunol* 35 (7): 577-581, 1991
- 7) Htwe KK, Amano K, Sugiyama Y, Yamgami K, Minamoto N, Hashimoto A, Yamaguchi T, Fukushi H, Hirai K: Seroepidemiology of *Coxiella burnetii* in domestic cats and companion animals in Japan. *Vet Rec* 1992 Nov 21; 131 (21): 490, 1992
- 8) Morita C, Katsuyama J, Yanase T, Ueno H, Muramatsu Y, Hohdatsu T, Koyama H: Seroepidemiological survey of *Coxiella burnetii* in domestic cats in Japan. *Microbiol Immunol* 38 (12): 1001-1003, 1994
- 9) Nagaoka H, Akiyama M, Sugieda M, Nishio T, Akahane S, Hattori H, Ho T, Fukushi H, Hirai K: Isolation of *Coxiella burnetii* from children with influenza-like symptoms in Japan. *Microbiol Immunol* 40 (2): 147-151, 1996
- 10) H.To, N.Kako, G. Q. Zhang, H. Otsuka, M. Ogawa, O. Ochiai, SA V. Nguyen, T. Yamaguchi, H. Fukushi, N. Nagaoka, M. Akiyama, K. Amano, K. Hirai: Q fever pneumonia in children in Japan. *J Clin Microbiol* 34 (3): 647-651, 1996
- 11) 平井克也: Q熱に関する最新の知見、日本獣医師学会雑誌 52 (2): 77-83, 1999
- 12) Tsuneoka H, Ouchi K, Nagaoka H, Ishida C, Iino H, Murakami K, Tsujino K, Umeda A, Tsukahara M.: Serological cross-reaction among *Bartonella henselae*, *Chlamydia pneumoniae* and *Coxiella burnetii* by indirect fluorescence antibody method. *Kansenshogaku Zasshi* 75 (5): 406-410, 2001