家族内に複数人感染がみられた 新規ブルセラ属菌感染症の1例

小野寺 翔 山本 智清 内坂 直樹 寺川 偉温

要 旨

長野県在住の40歳代女性が、1カ月間の増悪寛解を繰り返す発熱で受診した。血液培養からブルセラ属菌が検出されたが、このブルセラ属菌は既知のブルセラ属菌のいずれでもなく、2017年に同じく長野県内で発症した患者より分離されたブルセラ属菌と近縁であった。また、同様に発熱等を呈した家族も抗体検査で陽性を示し、ブルセラ属菌に感染していたことが判明した。長野県内に当該新規ブルセラ属菌の宿主動物の生息が推測される。

〔日内会誌 109: 590~597, 2020〕

ポイント

- ・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）により4類感染症と定められている疾患である。
- ・症状は、間欠的な発熱や関節痛を特徴とした疾患であり、特徴的な症状がないことから、診断に苦慮することがある。
- ・原因不明の発熱には、当疾患を鑑別に置く必要がある。

Key words ブルセラ, 不明熱, 家族内感染

はじめに

ブルセラ属菌 (*Brucella* spp.) は、4類感染症に指定されている人畜共通感染症であるブルセラ症の原因菌である。ブルセラ属菌は、細胞内寄生性を有するグラム陰性小桿菌で、数十~百個の菌でも感染する易感染性の病原体である。ヒトに感染する主要な4菌種は、病原性の高い順に *B. melitensis* (山羊, めん羊), *B. suis* (豚, 鹿, イノシシ), *B. abortus* (牛, 水牛), *B. canis* (イヌ) である。食料や社会経済的に家畜への依存度が高い地域 (中国, 西アジア, 中東, アフリカならびに中南米) で患者が多く発生している。しかし、日本では家畜の清浄化が進み、近

年では、家畜・ヒト共に家畜ブルセラ菌 (*B. melitensis*, *B. suis*ならびに *B. abortus*) の国内感染例はなく、患者も輸入症例に限られている。

今回、我々は、既知のブルセラ属菌とは異なるブルセラ属菌による感染が家族内で生じた症例を経験したが、当該ブルセラ属菌は、2017年に近隣地区で診断された別の患者より分離されたブルセラ属菌と近縁であった。ブルセラ属菌において、ヒト-ヒト感染は極めて稀であることから、当該ブルセラ属菌の宿主動物が長野県内に生息していると推測され、今後、同様のブルセラ症患者が発生することも懸念される。しかし、ブルセラ症の経過と症状は、一般的にはインフルエンザ様で、特異的な症状や徴候がな

〔第143回信越地方会 (2018/10/06) 推薦〕〔受稿2019/08/05, 採用2019/12/10〕

慈泉会相澤病院総合内科

Case Report: A case of newly-identified *Brucella* species infection with multiple infected family members.

Sho Onodera, Tomokiyo Yamamoto, Naoki Uchisaka and Ion Terakawa: Department of General Internal Medicine, Zisenkai Aizawa Hospital, Japan.

く、また、局所症状が多岐に亘ることもあり、日常的にブルセラ症を診断する環境にない本邦の医師にとって、ブルセラ症の診断は容易ではない。特に長野県及びその近隣県においては、不明熱患者の診療において、ブルセラ症も念頭に置いて診療にあたるのが今後重要であると思われ、ここに報告する。

症例

患者：40歳代、女性（日本人）。

主訴：発熱，倦怠感。

現病歴：2018年1月末から38℃の発熱が認められ、Aクリニックを受診し、血液検査で貧血が指摘されたが、その他の異常は指摘されなかった。解熱薬が処方され、数日で症状の改善がみられたが、微熱は継続していた。その後、症状の増悪寛解を繰り返していたが、2月下旬から再度38℃台の発熱が認められ、当院救急外来を受診した。熱以外の自覚症状として、発熱時に両膝関節痛が生じるという訴えがあったが、身体所見では、両膝に関節炎の所見は認められなかった。血液検査で、白血球数は正常範囲であるものの、CRP（C-reactive protein）11.6 mg/dlであった。熱源精査が行われたものの、初診時には熱源を同定できなかった。初診時に施行した血液培養において、採取3日後に、2セット4本のうち、好気ボトル2本からグラム陰性桿菌が検出され、菌血症治療目的に入院となった。

既往歴：特記すべき事項はなし。

内服薬：なし。

職業：会社員。

家族構成：本人は長女と同居。長男・次男は本人とは別居していて本人の実家に居住しているが、家族内での行き来はある。

初診時身体所見：意識清明。身長151 cm、体重71 kg。BMI 31.1。体温38.8℃。心拍124/分、整。血圧102/58 mmHg。呼吸数16/分。表在リ

ンパ節腫大なし。呼吸音清。心音は正常I音、II音。腹部は軟且つ平坦、圧痛はなく肝腫大もなし。両側下腿に軽度圧痕性浮腫あり。

検査所見：血液所見；赤血球479万/μl、Hb 9.4 g/dl、Ht 31%、MCV 65.1 fl、白血球5,920/μl（好中球65.9%、リンパ球29.4%）、血小板22.8万/μl、血糖104 mg/dl、TP 7.0 g/dl、Alb 3.3 g/dl、フェリチン203.7 ng/ml、BUN 11.2 mg/dl、Cr 0.64 mg/dl、総ビリルビン1.1 mg/dl、AST 130 IU/l、ALT 109 IU/l、LD 675 IU/l、ALP 67 IU/l、γ-GTP 26 IU/l、Na 130 mEq/l、K 3.4 mEq/l、Cl 93 mEq/l、TSH 1.04 μU/ml、FT₄ 0.18 ng/dl、CRP 11.6 mg/dl、プロカルシトニン0.439 ng/dl、抗核抗体40倍、C3 179 mg/dl、C4 72 mg/dl、PR3-ANCA<1.0 U/ml、MPO-ANCA<1.0 U/ml。尿所見；比重1.024、pH 6.5、蛋白2+、糖－、ケトン体2+、潜血1+、白血球5-9/1視野、赤血球5-9/1視野。胸部X線撮影：心拡大なし、肺血管陰影の増強なし、浸潤陰影なし。心電図：正常洞調律、ST変化なし。胸腹部単純CT（computed tomography）：肺野に異常陰影なし、リンパ節腫大なし、肝腫大なし、脾腫大なし。血液培養：グラム陰性桿菌（2セット4本のうち、好気性ボトルから3日後に検出された）。

一口メモ 中年女性の1カ月持続する発熱の原因としては、通常、膠原病や甲状腺機能亢進症（亜急性甲状腺炎）、ANCA（anti-neutrophil cytoplasmic antibody）関連血管炎等が考慮される。一般的な細菌による感染症では、1カ月の間に自然軽快するか全身状態が悪化する場合が多く、1カ月持続する不明熱の鑑別として、感染症は最上位とはならないと思われるが、血液培養は必須である（場合によっては、3回以上の複数回採取も行う）。

臨床経過

グラム陰性桿菌による菌血症に対して、セフトラジジムの投与を開始した。検出されたグラム

陰性桿菌について同定を試みたが、院内の検査室で行われる通常の生化学的なアプローチでは同定ができなかった。外部の検査機関に、血液培養から検出された菌の16S rRNA (ribosomal ribonucleic acid) 解析を依頼したところ、入院8日目に*Brucella* spp.と判定された。ブルセラ症を疑い、リファンピシン及びミノサイクリンに抗菌薬を変更したところ、同日より解熱が認められ、その後、症状の再燃もなく、全身状態良好となったため、入院13日目に退院となった。入院中に測定したブルセラ症の抗体価は*B. abortus*に640倍以上(基準値40倍以下)、*B. canis*に80倍(基準値160倍以下)という結果であったが、計6週間となるよう抗菌薬投与を行い、外来で経過観察を行ったところ、治療終了後も抗体価は低減していき、退院4カ月後には、それぞれ80倍、160倍以下となった。

【ケース】 成人の急性ブルセラ症に対する現在の標準治療は、200 mg/日のドキシサイクリンを6週間と、1 g/日のストレプトマイシンまたは5 mg/kg/日のゲンタマイシンを2〜3週間投与する方法である。代替治療として、600〜900 mg/日のリファンピシン及び200 mgのドキシサイクリンを6週間投与する方法があるが、有効性は前者の方が優れているとされる¹⁾。髄膜脳炎や心内膜炎等の合併症がある場合には、リファンピシン、テトラサイクリンならびにアミノグリコシド系薬を併用する。

ブルセラ症の確定診断のため、行政検査として、患者血清及び分離菌株を国立感染症研究所に送付した。PCR (polymerase chain reaction) 法による血液培養由来菌株の遺伝子検出では*B. suis*のパターンが示されたが、患者には6カ月以内の渡航歴がないことや*B. suis*は国内の家畜では既に清浄化されていることから、既知のブルセラ属菌とは異なる可能性が考えられた。そこで、16S rRNA遺伝子配列及び9座連結配列による系統樹解析を実施した結果、本菌は、2017年に長野県内でブルセラ症患者より分離・報告さ

れた新規ブルセラ属菌²⁾と同様に、一般的な家畜ブルセラ菌である*B. suis* biovar 1〜4とは遺伝的に大きく異なる*B. suis* biovar 5と非常に近縁であることが明らかとなった(図)。

家族歴等に関して再度詳細に聴取したところ、3人の子ども(長女とは自宅で同居し、長男と次男は本人の実家に居住)に関して、患者本人に症状が出現する約1カ月前に次男に同様の症状の出現があり、さらに、長男にも同様の症状がみられたとのことであった。そこで、検査時点では、これら家族の症状は軽快していたが、本人に先立って同様の症状を呈していた長男・次男、また、本人と同居し、同じく発熱のみられた長女について、行政検査として、国立感染症研究所にて血清抗体検査を実施した。その結果、3名とも*B. abortus*抗体640、160、320倍(陽性)、*B. canis*抗体は陰性と、やはりブルセラ症を疑わせる結果を示した(表)。

考察

ブルセラ症は、古典的に臨床上、急性、亜急性ならびに慢性の3群に分けられる³⁾。また、その症状は、一般的にはインフルエンザ様であるが、局所症状は多岐に亘り、肝腫大、脾腫、関節炎、脊椎炎ならびに肝炎等の症状を来すこともある。発熱は78〜91%と最も多くの患者で認められ^{4,5)}、発熱のパターンは、間欠的な発熱が数週間続いた後、一時的な改善を経て、再度発熱を繰り返す波状熱として知られている⁶⁾。本症例でも同様の発熱パターンや関節痛が認められ、急性ブルセラ症としては典型的な症状を呈していたと言えるが、ブルセラ症は疾患特異的な症状や所見に乏しく、日常的に診断を行う環境にない本邦では、これを疑うことは難しいと思われる。

ブルセラ属菌は細胞内寄生菌であり、抗体は菌の排除にはあまり役に立たないが、抗体の存在は、菌が存在し抗原刺激を与えている可能性

図 9座連結配列による系統樹解析

ST : sequence type, MEGA : Molecular Evolutionary Genetics Analysis, NJ : neighbor-joining

表 血清抗体検査

	本人	長女	長男	次男
<i>B.abortus</i> (倍)	640	320	640	160
<i>B.canis</i> (倍)	80	40	<20	40

を示唆することから, 抗体検査の診断的意義は非常に大きい^{5,6)}。そのため, 不明熱患者で診断がつかない場合, ブルセラ症の抗体を測定することも検討すべきである。本邦では, 抗体検査に試験管内凝集反応が用いられ, 家畜ブルセラ菌に対する抗体及び*B. canis*に対する抗体をセットで, 民間の臨床検査機関に保険適用で検査依頼をすることが可能である⁶⁾。一方, 血液培養は, 急性期のブルセラ症については分離

率・特異度とも良好であるが, 慢性化した症例では分離率は低い⁷⁾。また, 菌の発育に時間がかかることもあり, 少なくとも28日間は培養を継続すべきであるとされる⁴⁾。

血液培養は, 培養陽性となるには時間を要することもあり, 疑われる場合には早期に培地を棄却しないようにしなければならない。また, *B. abortus*は発育にCO₂ (carbon dioxide) を必要とするため, 好気及び炭酸ガス培養を行う必要がある。本邦では, 凝集反応による抗体検査が保険適用下で実施可能である。

ブルセラ症の感染経路としては, 感染動物由来する殺菌不十分な乳・肉製品の喫食, 感染動物及びその悪露・体液等との直接接触等がある。

り、宿主動物としては、ヤギ、ウシ、ブタならびにイヌ等が挙げられる。今回の症例で重要な点は、家族内で複数人の発症がみられたことである。ブルセラ症では、ヒト-ヒト感染は極めて稀であるものの、家族内発症に関しては、海外では20%程度の患者に家族歴があると言われる⁵⁾。これは、飲食物、職業、嗜好ならびに居住地域等を共にすることで、同じ感染機会を持つことによると考えられている。

今回発見された新規ブルセラ属菌は、既知の菌では、げっ歯目を自然宿主とする*B. suis* biovar 5と近縁であったが、患者にはげっ歯目との明らかな接触は確認されなかった。また、患者・家族共に、一般的なブルセラ属菌の宿主動物と日常的に接触する機会もなかった。しかし、先に長野県から報告されたブルセラ属菌と、本症例での新規ブルセラ属菌とは遺伝子的に非常に近縁であり、本菌及びこの近縁菌の報告地域が近隣（直線距離で約50 km。この地域は山林が非常に豊富）であること、本症例において、家族内で複数の患者が発生しているという事実から、この地域に宿主動物が生息していると推測される。

ただし、本症例の家族でもみられたように、感染・発症しても、診断がつかないうちに自然治癒してしまうこともあるため、これまで診断されずに見逃されているケースが他にもあると考えられる。

ブルセラ症は、未治療であった場合、現在でも死亡率は1%になる⁸⁾。現時点では、宿主動物は不明であり、もしこの宿主動物の活動範囲が広範であった場合、長野県以外でも発症する可能性がある。このため、長野県だけでなく、そ

の近隣県であっても、家族内発症の不明熱や同定困難なグラム陰性桿菌による菌血症の患者を診た場合は、ブルセラ症の可能性も念頭に置いて、外部検査機関と適切に連携し、可及的速やかに診断をつけ、最終的には、これら新規ブルセラ属菌の宿主動物の同定につなげていくべきと思われる。

最終診断

→ 新規ブルセラ属菌感染症

おわりに

不明熱として発症した新規ブルセラ属菌感染症を経験した。リファンピシン及びミノサイクリン投与で改善が得られたが、家族内発症しており、その感染契機は現時点では明らかになっておらず、何らかの宿主動物が存在し、それとの接触があったと推測される。

なお、本報告の一部は、病原微生物検出情報 (Infectious Agents Surveillance Report : IASR) に掲載された内容であり、許可を得て本誌に掲載している⁹⁾。

謝辞 ブルセラ属菌の系統樹解析及び患者家族の抗体検査は、国立感染症研究所獣医科学部第一室 今岡浩一室長に施行していただきました。この場を借りて御礼申し上げます。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Skalsky K, et al : Treatment of human brucellosis : systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 336 : 701-704, 2008.
- 2) 仲野 惟, 他 : 新規ブルセラ属菌によるブルセラ症と診断された日本人男性の一例. *IASR* 39 : 84-86, 2018.
- 3) Galińska EM, Zagórski J : Brucellosis in humans --etiology, diagnostics, clinical forms. *Ann Agric Environ Med* 20 : 233-238, 2013.
- 4) Pappas G, et al : Brucellosis. *N Engl J Med* 352 : 2325-2336, 2005.
- 5) Dean AS, et al : Clinical manifestations of human brucellosis : a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 6 : e1929, 2012.
- 6) 今岡浩一 : ブルセラ症. *臨と微生物* 42 : 27-32, 2015.
- 7) Franco MP, et al : Human brucellosis. *Lancet Infect Dis* 7 : 775-786, 2007.
- 8) Jia B, et al : The clinical features of 590 patients with brucellosis in Xinjiang, China with the emphasis on the treatment of complications. *PLoS Negl Trop Dis* 11 : e0005577, 2017.
- 9) 小野寺翔, 他 : 家族内に複数人の感染者をみた既存のブルセラ属菌とは異なるブルセラ属菌による感染事例. *IASR* 39 : 123-124, 2018.

症例掲載施設紹介

慈泉会相澤病院 総合内科

当院は、長野県松本市に位置する地域の中核病院で「24時間断らない救急医療」を実践し、救急隊からの応需率は常に99%を超え、ER (emergency room)を受診する患者数は年間3万人を超えます。

当院ERは救急医療が中心ではありますが、従来からの地域における位置付けから、発熱が主訴となる患者に限っても「1週間持続する発熱」や「発疹を伴う発熱」、「海外帰国者の発熱」といった内科専門医の診療でなければ解決困難な患者さんも多数来院されます。このような患者の診療に対応するために、2017年に総合内科がつくられました。総合内科スタッフは、消化器、小児科等、それぞれのサブスペシャリティ領域の診療も行いつつ、ERで内科系疾患の診療及びその後の入院診療を行っています。ERでの診療

は、開業医から紹介された内科系疾患患者の診療及び夜間祝日にERを受診した内科系疾患患者のフォローが中心ですが、入院での精査治療が必要となった場合でも、特殊な治療が必要なケース以外は当科で引き続き担当しています。診断に難渋するような稀少疾患もあり、2018年は、今回のブルセラ症をはじめとして、TAFRO (thrombocytopenia, anasarca, fever, reticulin fibrosis/renal dysfunction, organomegaly) 症候群、CVID (common variable immunodeficiency) 等の稀少疾患を経験しました。

当科のもう1つの役割として、研修医教育があり、総合内科をローテートする初期研修医に対しては、週3~4回、ERで指導医と共に診療を行い、入院を要する場合は、そのまま継続して担当してもらっています。研修医がローテ

トしてくる時期によりますが、常時5~10名程度の患者を入院で受け持ち、稀少症例や教育的な症例に関しては、学会発表を行うようにしています(2018年も、当科の指導下に初期研修医6件、専攻医1件の学会発表を行い、2名の初期研修医が表彰を受けています)。ローテート研修医だけでなく、初期研修医全体への教育として、毎昼30分を使って総合内科カンファレンスを行い、臨床医としての思考方法をより早く確立できるよう指導しています。また、内科全体

のカンファレンス(週1回)、県内他医療機関とのカンファレンス(信州GIM (general internal medicine))等も行い、診療技術の向上に努めています。

ホームページ

http://www.ai-hosp.or.jp/shinryo/dept_4.html

文責：山本 智清