トピックス

II. 人獣共通感染症

2. Q熱

渡辺 彰 高橋 洋

要 旨

Q熱は、リケッチア類似の*Coxiella burnetii*による肺炎や気管支炎等の総称であり、一過性熱性疾患である。欧米では市中肺炎の第4～5位を占めており、血清抗体価の有意上昇で診断する。無治療でも死亡率は1～2%と予後良好であるが、一部に遷延例や慢性型もあるので確定診断例や強い疑いの例では積極的に治療する。偏性細胞内寄生性の本菌にβ-ラクタム薬は無効であり、テトラサイクリン薬やマクロライド薬、キノロン薬が奏効する。

〔日内会誌 96：2406～2412, 2007〕

Key words：Q熱，人獣共通感染症，市中肺炎，細胞内寄生菌，コクシエラ・バーネッティ (*Coxiella burnetii*)

はじめに

Q熱の研究は欧米では進んでいるが、わが国での実態は不明確である。「本邦にQ熱はない」と記載している教科書がわが国にはつい最近まであったが、実際には多数発生していて多くの医師がそれと分からずに診療している。実態が不明確な理由は偏に診断の困難性にあるが、日本呼吸器学会の肺炎ガイドラインが非定型肺炎の一つとしてQ熱を取り上げてからわが国でも認識され始めた。年間に数十例の報告はあるが、内外のサーベイランス成績と比較すればこれはまさしく氷山の一角でしかない。以下、Q熱について概説する。

1. Q熱の病原体は何か？

Q熱は、リケッチアやレジオネラ、クラミジアに近縁のコクシエラ属の*Coxiella burnetii* (図1, 以下、Q熱コクシエラ)が、保菌動物(野生動物や家畜、ペットなど)からヒトの気道系へ感染して主に呼吸器症状を呈する人獣共通感染症である。それらの微生物と同様、本菌は通常の細菌より小さく(0.2～0.6×0.4～2.0μm)、ペプチドグリカン骨格とする細胞壁を持ち、グラム染色で陰性かつ多形性を示す。人工培地上では増殖できず、生きた動物細胞内でのみ増殖が可能であり(=偏性細胞内寄生性)、二分裂により増殖し、抗菌薬感受性を示す点も同様である。しかしながら、本菌以外の多くが特定の動物に寄生する特定のダニや節足動物の媒介によってヒトに感染するのに対し、Q熱コクシエラは種々の媒介動物を持つと共にそれらの媒介動物を介さ

わたなべ あきら：東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発研究部門
たかはし ひろし：坂総合病院呼吸器科・感染症科

図 1. Q 熱コキシエラ (*Coxiella burnetii*) の電顕像。多型性を有する球桿菌構造の菌体を多数観察する [岐阜大学農学部・平井克哉名誉教授提供]。

ずとも感染可能な点が最大の相違点である。

2. Q熱の疾患概念はどのように確立されたか？

Q熱という病名は、豪州ブリスベーンの屠畜場で集団発生した奇妙な(=query)熱性疾患をDerrickがQ feverと報告(1937年)してからであるが、Derrickは菌の分離や動物感染実験には失敗し、病原体をウイルスと考えた。Derrickから感染組織を分与されたBurnetは動物感染実験に成功し、マウス脾臓切片中に顆粒に満たされた細胞内の小胞体を多数観察して病原体をリケッチアと想定し、さらに、野生動物に寄生したダニや節足動物から家畜を経てヒトへ伝播する感染経路を推定した(1937年)が、ほぼ的を射ていたことになる。

一方、米国モンタナ州Nine Mileのロッキーマン研究所のDavisは同じ頃、ロッキーマン紅斑熱とはやや異なる病像を惹起する「病原体」を得て感染実験にも成功した(1938年)が、この株がQ熱病原体の標準株(Nine Mile株)である。Coxは、有精卵を用いてこの株の大量の組織培養に成功した(1939年)。しかるに、1938年に起こっ

たロッキーマン研究所の実験室内感染を契機に両グループの共同研究が始まり、上記2つの病原体がリケッチア類似で全く同一であると確認されてQ熱の疾患概念が確立された。その後の研究の進歩により、Q熱はニュージーランドを除くほぼ世界中に分布することも知られるようになっている¹⁾。なお、菌名の*Coxiella burnetii*は上記の研究者の内、CoxとBurnetに由来している。

3. Q熱の感染経路

Q熱コキシエラはリケッチアやクラミジアなどと同様に偏性細胞内寄生菌であるが、寄生の対象は大きく異なる。先述のように多くの寄生性細菌はほぼ単一の宿主に寄生するが、Q熱コキシエラの宿主域は極めて広範である。熱や乾燥、消毒剤、紫外線などに強いことと相俟ってヒトへの感染力は極めて強い。欧米と同様にわが国でも様々な野生動物、家畜やペット、鳥類におけるコキシエラ抗体陽性率や保菌率が高い²⁾ものの、感染動物の殆どは無症状であり、しかしながら保菌状態は長く続く。多くの場合、本菌は寄生動物の妊娠時に胎盤で増殖することが多く、これらの動物の流産の原因となることもある。流産時や出産時に本菌が周囲に散布され、さらに放置されて乾燥した排泄物や分泌物が崩壊するとエアゾルが生じ、それをヒトが吸入するとQ熱の感染が成立する。エアゾルは風に乗って飛散するため動物との接触がなくとも容易に感染は広まるが、一方でヒト-ヒト間の感染は極めて稀であり、これらは生物兵器としての要件を満たすものでもある。

4. 市中肺炎に占めるQ熱の頻度

海外の市中肺炎原因菌の疫学調査成績を見ると多くの報告で肺炎球菌が第1位を占めている。次いでインフルエンザ菌や肺炎マイコプラズマ、肺炎クラミジア、その後に本菌やレジオネラが

続いており、Q熱は稀な疾患ではない（表1）。しかるにわが国にQ熱の報告は乏しい。1950年代前半の実験室内感染例以降報告は全くなかったが、1989年に留学帰りの医師が発症した臨床第1例が報告された。これを契機に動物とヒトにおける後方視的な疫学調査が始まり、それらを総合するとQ熱は欧米と同様に市中肺炎原因菌

の4～6位に位置する可能性が高い²⁾。宮城県内におけるわが国で初めての前向きサーベイランス³⁾では市中肺炎120例中5例（4.2%）がQ熱である。さらに我々は5年間に経験した市中肺炎入院例（720例）中において原因菌が判明した398例中9例（2.3%）がQ熱の単独発症例であり、他に肺炎球菌などの他菌種との複数菌感染

表1. 国内外の市中肺炎患者中に占めるQ熱例の頻度と順位

報告者	報告年	症例総数	Q熱例数	頻度 (%)	順位
Marrie	1989	588	22	3.7	7
Albornoz	1991	225	18	8.0	4
Torres	1996	124	3	2.4	5
Marrie	1996	149	4	2.7	4
Koulla-Shi	1996	65	6	9.2	2
Zalacain	1997	106	19	17.9	1
Lieberman	1997	346	20	5.8	5
Sopena	1998	173	4	2.3	5
Ruiz	1999	395	11	2.8	9
Bochud	2001	170	4	2.4	10
Saito	2000	232	2	0.9	12
Takahashi	2004	120	5	4.2	? *

*自験成績³⁾。Q熱症例のみを探索したために相対順位は不明である

表2. 急性Q熱を診断するポイント

◆ 臨床的見地から	
1. 動物との接触機会の有無	1) 軽度の接触でも感染が成立し得る点に注意を要する 2) 動物の出産後には大量曝露の危険性が高い 3) 家庭内や職場内における集団発生もある
2. 自・他覚症状	1) 高熱、関節痛、倦怠感など全身症状が強い 2) 「季節はずれ」のインフルエンザ様症状
3. 抗菌薬への反応性	1) β-ラクタム薬は原則無効（投与中の自然軽快はあり得る） 2) テトラサイクリン薬やマクロライド薬、キノロン薬が有効
◆ 病原菌診断の見地から	
1. コクシエラⅡ相菌抗体価の測定	1) 急性期血清のみでは判断できない場合が多い 2) 抗体価の上昇には1～数カ月を要する例もある 3) 回復後まで抗体価を追跡することが重要
2. コクシエラ遺伝子のPCR検出	1) nestedPCRまで必要な例が多い 2) 気道系以外の様々な検体からも検出が可能である 3) 疑わしい症例では急性期検体を凍結保存しておく 4) 現時点ではPCRは補助診断法と考えるべき
3. 総合判断	1) 病像や抗体価推移、PCR成績を総合して判断する 2) マイコプラズマやクラミジア、レジオネラとの鑑別が必要

図 2. 気管支肺胞洗浄液 (BALF) から *Coxiella burnetii* 遺伝子を検出した 2 例の胸部 X 線写真を示す。いずれも多発斑状影を呈している。気管支鏡検査を含む精査を行っても診断が確定しなかった 59 例の凍結保存 BALF を解凍したところ、図に示す 2 例から PCR 法で *Coxiella burnetii* 遺伝子を検出した。左の例は基礎に真正多血症と糖尿病があり、 β -ラクタム薬は無効であったが、緩徐に自然軽快した。牛と鶏を飼育している右の例では β -ラクタム薬が無効を示し、ミノサイクリンに変更して改善したが、その中止で増悪した。当時の診断名は 2 例とも器質性肺炎 (OP) 疑いであった。

例が 2 例 (0.5%) あったことを報告したが、これらの成績は多くの海外の報告 (表 1) と同じ頻度を示している。

5. Q 熱には急性 Q 熱と慢性 Q 熱とがある

臨床における Q 熱の殆どは急性型である。急性 Q 熱には感染菌量の多少によって無症候性の不顕性感染例から発症する例まで様々あるが、半数前後は不顕性感染として終わる。発症する例の潜伏期間は 1~3 週間と幅広く⁴⁾、殆どがインフルエンザ様症状で始まって上気道炎や気管支炎、肺炎などの病態を呈するが、多くは一過性に経過して予後良好である。潜伏期後期に一過性の菌血症を呈して全身の各臓器に多彩な感染症を発症することが稀にあり、脳炎や髄膜炎、視神経炎、心筋炎、甲状腺炎、不明熱など多彩な病型を呈することがある¹⁾。一方、慢性 Q 熱には心内膜炎の形が多く、他には慢性肝炎や慢性骨髄炎、関節炎、慢性腎炎などもあるが、治療効果

は不十分であって予後不良となる例が多い。

6. Q 熱の診断はどのようにするか？

Q 熱の診断は未だに困難である。確定診断法とされている血清抗体価測定はわが国では後述する問題点があるので信頼性が低い。そのため症候の把握や病歴聴取などを加えた総合的な対応が必要である²⁾。我々の経験をまとめるとその病歴は、季節はずれのインフルエンザ様症候に始まり、 β -ラクタム薬が無効でテトラサイクリン薬やマクロライド薬、キノロン薬などが著効するにもかかわらず病像の似る肺炎マイコプラズマや肺炎クラミジア、レジオネラがいずれも証明されない、というような経過を取る例が多い。

肺炎例の胸部 X 線では多発性の肺野斑状影が多いが、間質性陰影、胸水貯留など多彩な所見を示す。自験例には非特異的な陰影の例が多く、画像所見から他の肺炎と鑑別するのは困難であった²⁾。症状が改善しても陰影の吸収は遅延しやすい

図 3. 血清抗体価の有意上昇で診断が確定した 32 歳，女性の胸部単純正面 X 線を示す。Q 熱を発症する 3，2，1 週間前の 3 回，野鳥観察の目的で阿武隈山系を縦走した。X 線では右下肺野にスリガラス様の肺炎陰影を認める。この症例の Q 熱コクシエラⅡ相菌に対する IgG 抗体価は初診時の 20 倍から 2 週間後に 80 倍へ上昇して診断が確定した。アンピシリンとクラリスロマイシンの併用投与で改善した。

図 4. 治癒後の観察期間に血清抗体価が有意に上昇して診断を確定した 71 歳，女性の胸部 X 線を示す。初診時には右上中肺野の外側に淡いスリガラス様の浸潤陰影と葉間胸膜の一部肥厚を認める。38℃台発熱と咳，痰で発症し，軽度肝機能障害を認めた。3 週間後の IgG 抗体価は陰性であったが，急性期の咽頭拭い液から PCR で *Coxiella* DNA を検出していたため，3 カ月後に抗体価を再測定したところ，前値の 40 倍未満から 160 倍に上昇しており，Q 熱と診断した。なお，感染源は多数飼育している猫と推定された。

く，器質化肺炎(organizing pneumonia：OP)との鑑別が必要な例も多い。図 2 の 2 例はそのような自験例である。

ペア血清抗体価の 4 倍以上の上昇で確定診断とするが，抗体価上昇まで数カ月を要する例が

多い^{2,3)}ので軽快後もしばらく頻回に測定する必要がある，これが最大の問題点である。図 3 は初診の 2 週間後に，図 4 は 3 カ月後に抗体価が有意に上昇した例であるが，我々は後者のように緩徐に上昇する例を多く経験している。抗体

価の測定には間接蛍光抗体法 (IFA法) を用い、急性Q熱ではコクシエラII相菌に対するIgG及びIgM抗体価の上昇を確認する。しかし、現行の海外製の抗体価測定キットでは国内発症例のIgM抗体価上昇が鈍いのに対し、海外で感染・発症した日本人例でのIgM抗体価上昇は極めて高い⁵⁾。流行株が内外で若干異なっている可能性が考えられ、これも大きな問題点である。また、抗体価測定に保険承認はまだなく、国内で測定可能な施設や検査会社が少ない点も問題である。なお、慢性Q熱では抗原性の異なるコクシエラI相菌に対する抗体価の高値が持続する。

一方、気道系の種々の検体を用いてのコクシエラ遺伝子のPCR (polymerase chain reaction) 検出は有力な補助診断である。我々は、発症後2～3週間の間には血清抗体価の有意上昇が認められなかった例の内、喀痰や咽頭拭い液などでPCRが陽性となった8例について血清抗体価を追跡測定したところ、内7例で1～数カ月後に抗体価が有意に上昇することを確認した^{2,3)}。図4はそうした例である。このことから、急性期のPCR陽性例は血清抗体価を追跡すべきと考えている。なお、表2に我々の考えているQ熱診断のポイント²⁾を示した。

7. Q熱の治療と予後

急性Q熱の予後は良好であり、多くは1～数週間で治癒する。無治療で終始しても死亡率は1～2%と低い¹⁾が、予後不良な慢性型への伸展を防止する意味でも診断が確定した例や疑いの強い例では積極的に治療すべきと考えている。

コクシエラは偏性細胞内寄生菌なので、細胞内移行の不良なβ-ラクタム薬は基本的に無効である。移行の良好なテトラサイクリン薬が第一選択薬であり、マクロライド薬やキノロン薬も有効であるが、他の非定型肺炎と同様にいずれの薬剤も2～3週間の投与期間を考慮する。すなわち、治療開始後早期に得られる解熱の後も1～2

週間の治療を続行する必要がある。なお、自然治癒の傾向が強い本症では、β-ラクタム薬が投与されても見かけ上は奏効したように見える例が多い。

慢性Q熱の予後は不良であり、長期の経過をとって死亡率は50%を超えるとされる。抗菌薬療法の有効性も低く、可能な例では感染病巣の外科的切除も考えるべきである。欧米では、テトラサイクリン薬を中心にキノロン薬ないしリファンピシン、あるいはクロロキンの併用投与を数年以上行うことが推奨されているものの、有効率は低い。

8. Q熱は予防できるか？

Q熱の予防は容易とは言えないが、欧米ではヒツジやヤギなどの家畜の流産防止や肥育等の目的で動物用ワクチンが使用されている¹⁾。ヨーロッパでは既に、本菌のワクチンとオウム病クラミジアのワクチンを併せて含む家畜用の製品が供給されている。

ヒトでは易感染集団のワクチン接種が効率的であり、オーストラリアではformalin処理の1相菌不活化ワクチン (Q-Vax; Commonwealth血清研究所) が使用されている。感染歴のない屠畜場従業員に対するQ-Vaxの比較試験⁶⁾では、接種群924名で接種後18カ月間にQ熱の発症はなかったが、非接種群1,349名中34例がQ熱を発症した。なお、接種群で接種部位の紅斑や疼痛、一過性の頭痛やインフルエンザ様症状が10～18%に見られた⁶⁾。結局、ヒトにおけるワクチンの適応は、牧場 (特にヒツジやヤギ) や屠畜場、酪農業の従業員、獣医や動物実験施設の従業員、及びペットを含む保菌動物との接触が多い集団であるが、Q熱感染の既往がある場合には副作用が強いため適応とはならない。わが国では、Q熱に対する認識自体が浅いためにワクチンは普及しておらず、今後の課題である。

9. Q熱コクシエラによる食品汚染

わが国では数年前に鶏卵とその加工製品であるマヨネーズがQ熱コクシエラに汚染されている可能性が報道されたが、これに関する検討成績はまだ少ない。しかしながら、PCR法で本菌の死菌断片のDNA (deoxyribonucleic acid) を検出したという報告はあるものの生菌の混入の報告は未だない。少なくとも牛乳に関してわが国は米国と同様に、本菌の殺菌条件に準拠した63℃、30分間以上の生乳の殺菌を行っているので、Q熱コクシエラによる汚染はないと考えてよい。

おわりに

Q熱診療の最大の問題点は現行の血清抗体価測定法による診断が不確実なことである。今後、

わが国の主要な流行株を特定してその株を用いた抗体価測定系を確立し、さらに将来は迅速診断を目的としたQ熱コクシエラ特異抗原検出系を確立することが望まれる。

文 献

- 1) Maurin M, Raoult D: Q fever. Clin Microbiol Rev 12:518-553, 1999.
- 2) 渡辺 彰, 高橋 洋: Q熱の疫学, 診断及び化学療法～common diseaseとしての新たな認識の必要性～. 日本化学療法学会雑誌 51:461-469, 2003.
- 3) Takahashi H, et al: Prevalence of community-acquired respiratory tract infections associated with Q fever in Japan. Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases 48:247-252, 2004.
- 4) Marrie TJ: Acute Q fever. Marrie TJ ed. Q fever, voll. The Disease, CRC Press, Boca Raton, Fla, 1990, 125-160.
- 5) 小川基彦, 他: 急性Q熱患者における血清抗体価の推移と *Coxiella burnetii* 遺伝子の検出. 感染症学雑誌 77:288-289, 2003.
- 6) Marmion BP, et al: Vaccine prophylaxis of abattoir-associated Q fever. Lancet ii:1411-1414, 1984.