

【総 説】

Q 熱の疫学、診断と化学療法

—Common disease としての新たな認識の必要性—

渡 辺 彰¹⁾・高 橋 洋²⁾

¹⁾東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野*

²⁾坂総合病院呼吸器科・感染症科

(平成 15 年 5 月 26 日受付・平成 15 年 6 月 20 日受理)

急性 Q 熱は、リケッチア科に近縁のコキシエラ属の偏性細胞内寄生体である *Coxiella burnetii* が主に経気道感染して発症する肺炎や気管支炎などの総称である。臨床病像のみでは他の呼吸器感染症との鑑別が困難であり、肝炎や不明熱などの病型も見られる。急性 Q 熱の多くは、夏季を中心に発熱や倦怠感、関節痛などのインフルエンザ様の症状を呈する一過性熱性疾患であり、予後良好な self-limiting disease であるが、心内膜炎などの形で慢性化して予後不良の慢性 Q 熱となる例もあり、確定診断した例や疑いの強い例では積極的な治療が望ましい。現時点での確定診断は複数回測定した血清抗体価の有意上昇によるが、抗体価が上昇するまでに長期間を要する例も多いので頻回に測定する必要がある。急性期の気道系検体を用いた PCR 法の成績も診断にとって有用であるが、将来は迅速で高感度、かつ簡便な診断法の開発が望まれる。治療面では、細胞内への移行が低率な β -ラクタム薬は無効であり、テトラサイクリン薬が第一選択薬となる。マクロライド薬やニューキノロン薬、リファンピシンも有効であるが、治療開始後数日で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。

Key words: Q 熱, *Coxiella burnetii*, 非定型肺炎, 血清抗体価

Q 熱 (Q fever) は、その病原体が炭疽菌と同様にバイオテロに利用されやすく、特異的な疾患名称 (Query fever: 謎の熱性疾患) や人畜共通感染症であることなどから、重症かつ難治性の特殊な感染症であるように思われている。しかし、Q 熱の多くは予後良好な self-limiting disease である。本邦でも欧米と同様に一般的な気管支炎や市中肺炎の形で多数の例が発生していると思われるが、他の呼吸器感染症との鑑別が困難な臨床像を示すことから、その多くが見逃されている疾患でもある。一方では、一部に重症化したり慢性化したりする予後不良の例も見られ、本邦においても慢性例や脳炎の例、多臓器不全例、死亡例などが報告されはじめていますので、疫学情報を広く知るとともに診断および治療の基準を早急に確立する必要があります。

I. Q 熱病原体の臨床細菌学および感染経路

Q 熱は、コキシエラ属に属する *Coxiella burnetii* のヒトへの感染に起因する人畜共通感染症の総称である。本菌は大きさが $0.4\sim 1.0\ \mu\text{m}$ で多形性を有するグラム陰性菌であり (Fig. 1)、宿主の食細胞内の phagolysosome 内においてよく増殖する。すなわち、リケッチアやクラミジアなどと同様に偏性細胞内寄生性を有するが、他のリケッチアともっとも異なる点は感染宿主域がきわめて広範なことと自然界での安定性が高いこと、およびヒトへの感染性がきわめて強いことである。細胞内寄生菌ではあるが、細胞外の環境中でも熱や乾燥、消毒剤や紫外

線などに対して抵抗性が強く、また、ヒト感染性が強いいため、生菌を操作する場合は P3 レベルでの管理を必要とする。他のリケッチア科の菌種、すなわちロッキー山紅斑熱の病原体の *Rickettsia rickettsii* や日本紅斑熱の病原体の *Rickettsia japonica*、ツツガムシ病の病原体の *Orientia tsutsugamushi* などの多くでは、感染宿主

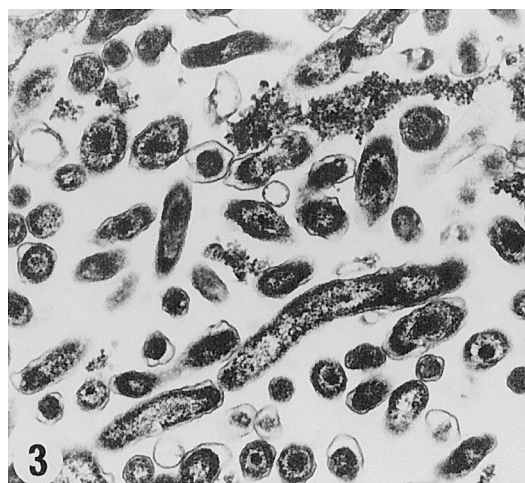


Fig. 1. Transmission electron microscopy of Nine Mile *Coxiella burnetii* strain (Presented by Professor Hirai K, Faculty of Agriculture, Gifu University). Note the cocco-bacilli-like structure of bacteria with polymorphism.

Table 1. Reservoir animals for *Coxiella burnetii* and mode of transmission

Animal	cattle	cow, sheep, goat, etc
	pet	cat, dog, rabbit, etc
	mammalia	deer, bear, monkey, fox, etc
	bird	crow, pigeon, etc
Mode of transmission	primary	aerosol route (inhalation of infected secretion or excrement)
	secondary	ingestion (mainly drinking raw milk) is a minor factor person-to person transmission is extremely rare

域がそれぞれダニなどの節足動物の類に限定されるのに対し、自然界における本菌の感染宿主域はきわめて広範であり、さまざまな野生動物、家畜、ペット、鳥類などが本菌の宿主となって本症の感染源となり得る (Table 1)。

本邦における動物の調査では、イヌ、ネコ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、クマ、シカ、ウサギ、ハト、カラスなどさまざまな動物においてコクシエラに対する抗体陽性や保菌が報告されている^{1,2)}。保菌動物はほとんど無症状であるが、周囲の環境への排菌が長期間持続する。特に本菌は宿主動物の胎盤細胞内でよく増殖するので、保菌動物の出産後に高濃度の曝露が生じやすい。ヒトへの感染は、宿主動物からの排泄物や分泌物から生ずるエアゾルの経気道吸入によって成立するが、エアゾル中の感染性粒子は風に乗って広範囲に飛散するため、動物と直接接触しなくとも周囲で動物が飼育されていたり、たまたま餌を与えたりしても感染が成立する危険性がある。ところが、ヒトへの感染性がきわめて強い一方で、ヒトからヒトへの感染がまれにしか成立しないことも特徴的であり、これは炭疽菌の場合と同様の性質である。他の感染経路としては、滅菌されていない乳製品や肉類を介した経口感染も報告されているがまれである。

以上見たように、ヒトへの感染に際してダニなどの介在宿主を必要としない点が本菌と他のリケッチア科との重要な相違点であり、これは本菌の外界での高い安定性と強い感染性に起因するものと考えられる。

II. 海外における Q 熱の疫学

疾患単位としての Q 熱の最初の報告は 1935 年に発生したオーストラリアのブリスベーンの屠殺場におけるアウトブレイク³⁾であり、この報告ではすでにこの疾患を Q 熱と呼称している。Q 熱の原因病原体は 1937 年に発見されている⁴⁾が、同じ頃、米国モンタナ州のハミルトンでもロッキー山紅斑熱とはやや異なる疾患とその病原体が発見され、両者が同一のものであることも確認されている⁵⁾。当初、この病原体はリケッチア科の新種として *Rickettsia burnetii* とされたが、1938 年に Cornelius B. Philip が、病原体の発見に功績のあった Herald Rea

Cox と Macfarlane Burnet を記念してこの病原体を *Coxiella burnetii* と呼称することを提唱し、以後これが定着した。

その後、研究は着実に進んでおり、現在では、リケッチア科に属するというよりもグラム陰性菌である *Proteobacteria* のなかの γ subgroup に属し、*Legionella pneumophila* にもっとも近縁な菌種と考えられるようになった。また臨床面では、Q 熱は特殊な感染症ではなく、市中肺炎の数%を占める普遍的な感染症として認識されるとともに、急性上気道炎や急性気管支炎の段階で治癒する例の多いことや不顕性感染の例が多いことも知られるようになった。また、広範囲なサーベイランスなどによって疫学的な解析も精力的に進められている⁵⁾が、特徴的なこととして、ヒトからヒトへの感染が成立しないためにインフルエンザのような大流行を起こすことはないが、保菌動物の周囲における小規模で散発的な集団発生などがしばしば報告されている。アルプスにおいて放牧されているヒツジなどを農民が山と里の間で移動させる春と秋に、その移動経路沿いに小規模な集団発生が多発することなどはその代表的な事例である。

Table 2 に、市中肺炎の起因微生物に関する最近の欧米の調査成績⁶⁻¹³⁾から Q 熱の頻度を引用した。1989 年の Marrie と 1991 年の Albornoz 以外は最近 10 年以内の成績であり、欧米においても近年ようやく認識されてきた疾患といえるが、市中肺炎起因微生物の数%を占めるとともにその順位としておおよそ 4~6 位を占めるこ

Table 2. Prevalence and incidence of Q fever in community-acquired pneumonia

Author	Reported in	Total pneumonia cases	Q fever cases	Incidence of Q fever (%)
Marrie	1989	588	22	3.7
Albornoz	1991	225	18	8
Torres	1996	124	3	2.4
Marrie	1996	149	4	2.7
Zalacain	1997	106	19	17.9
Lieberman	1997	346	20	5.8
Sopena	1998	173	4	2.3
Ruiz	1999	395	11	2.8

とが知られる。肺炎球菌が第1位であることはすべての成績に共通し、2位以下はおおむねインフルエンザ菌が第2位、肺炎マイコプラズマが第3位であり、その後肺炎クラミジアや本菌が続いている。

ところで、Table 2のスペインのZalacainの報告¹⁰⁾では本菌が第1位を占めている。この報告はスペイン北部のバスク地方におけるサーベイランス成績であるが、この地域ではQ熱肺炎の多いことが以前から知られている。ところが、同じスペイン国内でもアンダルシアやカタロニアなどの南部地域では肺炎型は少なく、むしろ肝炎型の多いことが知られており、病型に地域差のあることも本疾患の特徴である。これは、地域ごとの菌株の毒力の相違、主な宿主動物の相違、あるいは生乳の摂取などの生活習慣の相違によるものと考えられている。

III. 本邦におけるQ熱の研究

本邦におけるQ熱の研究は遅れた。最初の報告は1952年に*Coxiella burnetii*の研究に従事していた研究員7名がQ熱に罹患した例^{14,15)}である。血清疫学的な成績も一報あった¹⁶⁾が、以後、臨床例の報告は35年以上まったくなかったため、本邦にQ熱はないともいわれるようになっていた。しかし、1989年に報告された自然感染の第1例目¹⁷⁾以後研究が進み、Q熱が広範に存在する可能性が考えられはじめた。すなわち、欧米と同様に家畜や野生動物とともにネコなどのペットにおける抗体価陽性の動物の高頻度の存在が次々と判明した^{1,2,18-20)}のであるが、ヒトへの感染が広範に起こっていることが当然考えられる。

Htweら²¹⁾は、1978~1991年に日本国内で集積した626名の血清IFA抗体価を検討したところ、275名の獣医の22.5%が陽性であり、同様に食肉加工場の従業員107名中11.2%ならびに呼吸器疾患患者184名中15.2%が陽性であったが、一方の健康人60名では1.6%のみが陽性であったことを報告した。Toら²²⁾は1982~1983年に経験した2~10歳の非定型肺炎と診断された患児58名の血清をretrospectiveに検討したところ、58名中20名(34.5%)で特異的IgM抗体価の上昇があり、Q熱肺炎と診断するとともに、23名(39.6%)でPCR法が陽性を示したことを報告した。また、Nagaokaら²³⁾は、1992~1993年のシーズンのインフルエンザ様疾患の7~11歳の学童55名のペア血清を検討し、18名(32.7%)でIFA抗体価が陽性を示し、かつ急性期血清をマウスに接種して13名から本菌を分離したことを報告した。以上より、本邦にもQ熱感染症が蔓延していることが強く推察された。

われわれが本邦ではじめて行った市中発症の呼吸器感染症に関する多施設共同サーベイランス²⁴⁾では、ペア血清抗体価の有意上昇を見たのは肺炎120例中5例(4.2%)、気管支炎131例中3例(2.3%)、上気道炎149例中2例(1.3%)、合計400例中10例(2.5%)であり、

急性Q熱と判断したが、ペア血清を測定し得たのは半数に満たなかったので実際にはさらに頻度が高いものと考えている。なお、Yuasaら²⁵⁾は、欧米でも頻度が少ない慢性Q熱の本邦第1例目を報告した。血液培養陰性のこの例の切除心内膜と肝組織のパラフィン包埋切片からPCR法で*Coxiella burnetii*が証明されており、本邦における慢性Q熱の存在も明らかになった。

IV. Q熱感染症の臨床像

Q熱は多彩な臨床像を示す熱性疾患であり、Table 3に各種病型を示した。Q熱の多くは急性Q熱の病型を示すが、もっとも代表的な病型はインフルエンザ様の上気道炎や気管支炎、肺炎、急性肝炎などである。無治療時の有熱持続期間は5日~2か月間と幅広く、発熱のみが持続して不明熱として扱われるような例もまれではない。好発季節は動物との接触が多い夏を中心に春から秋にかけてである。曝露から発症までの潜伏期間は2~3週間が多いが、感染が成立しても発症に至る例は約50%といわれ、残りの半数は不顕性感染にとどまると考えられている。

急性Q熱による肺炎例の自覚症状には発熱や乾性咳嗽が多く、その他に倦怠感や筋肉痛、頭痛などの全身症状もよく見られる。一方で、呼吸器症状に乏しい肺炎の例も散見される。急性期の検査成績では一過性肝機能障害の併発が多く見られ、CPK上昇や血小板減少を伴う例も見られる。白血球増加は見られないか、あっても軽度にとどまる場合が多い。Q熱では他のリケッチア感染症において特徴的に見られる刺し口や皮疹、リンパ節腫脹を伴うことはなく、その他の症状も非特異的であるため、臨床像のみから本症の可能性を考えることは困難である。われわれのサーベイランスで見出した症例においても高熱、乾性咳嗽、倦怠感などの全身症状、軽度の肝機能障害、夏季中心の発生などが共通しており、欧米の報告とおおむね合致したものの非特異的な症状・所見が多く、臨床像から本症を疑うことは困難であった^{24,26)}。

急性Q熱の多くは予後良好な一過性の熱性疾患であるが、一部に脳脊髄膜炎、心筋炎などに進展して重症となる例や死亡例も報告されている。われわれのサーベイランスにおいても、呼吸不全と血小板減少、黄疸と胸水を伴って当科に転送された重症例を1例経験した^{24,26)}が、幸いにこの例は順調に改善して治癒した。なお、われわれのサーベイランスでは可能な限り追跡調査を広範に行ったが、後遺症が残存した例や慢性Q熱への移行例は1例も見出されなかった^{24,25)}。また、推定保菌動物はイヌおよびネコが大部分を占めていた^{24,26)}。

定型的なQ熱肺炎の胸部レントゲン陰影には多発性の肺野斑状影が多い^{27,28)}とされるが、間質性陰影、胸水貯留など多彩な陰影を呈することも多い。われわれの経験した国内発症例ではむしろ非特異的な陰影を示す例が多く見られ、画像所見のみから他の一般の肺炎と鑑別す

Table 3. Types of Q fever disease

Acute Q fever
common clinical presentation
influenza-like symptoms/acute upper respiratory infection
atypical pneumonia
acute hepatitis
fever unknown origin
less common manifestations
encephalitis, meningitis, optic neuritis
myocarditis, pericarditis
renal disorder, acute renal failure
thyroiditis
skin rash
Chronic Q fever
common clinical presentation
endocarditis
osteomyelitis, arthritis
less common manifestations
lymphadenitis
chronic hepatitis
chronic nephritis
prolonged central nervous infection
necrotizing bronchitis
chronic pulmonary infection
inflammatory pseudotumor
vascular infections
chronic fatigue syndrome
Post-Q fever fatigue syndrome
Q fever during pregnancy

るのは困難であると思われた²⁶⁾。また、陰影の改善・吸収は症状が改善した後まで長期間遷延する例が多く見られ、臨床的にはBOOP（閉塞性細気管支炎器質化肺炎）との鑑別が問題となる例がある。

以上のような急性型感染例の他に本疾患では、心内膜炎や骨髄炎、リンパ節炎、血管炎などの病態を呈する慢性型感染例が存在することも知られている。本邦においても慢性Q熱の症例が報告されており、起因菌が不明の重症心内膜炎などの例では本疾患の可能性をも考慮する必要がある。この慢性Q熱は、抗菌薬を含む各種の治療に抵抗性で致命率の高い特殊な病態であるが、急性Q熱症例の一部が慢性Q熱に移行するとする考えが多いものの、急性型とは別の独立した病態とする報告もあり、その詳細についてはいまだに不明の点が多い。

V. Q熱の診断

1. 臨床診断

急性Q熱を疑う最初のポイントは、患者の現病歴を聴取して動物との接触の機会がなかったかどうかを聞き出すことである。ただし、Q熱は動物との接触が濃厚でなくとも感染が成立するので、病歴の聴取は詳細に行う必要がある。前項までに述べたように急性Q熱の自覚症状や一般検査所見は特異的なものに乏しいので診断に役立つものは少ないが、季節はずれの夏などに受診す

るインフルエンザ様の熱性疾患、 β -ラクタム薬が無効を示したもののテトラサイクリン薬やマクロライド薬が著効を示したような起因菌不明の肺炎例、あるいは不明熱の症例などでは急性Q熱の可能性をも考慮して以下の検査を適宜試みる。

2. 血清抗体価の測定

Q熱の標準的診断法は血清抗体価の測定であり、通常はその有意上昇をもって確定診断とする。一般的には間接蛍光抗体法（IFA）を用いて *Coxiella* II 相菌に対するIgGおよびIgM抗体価を測定するが、ELISAや補体結合反応（CF）を用いる場合もある。急性Q熱においては、経時的に抗体価測定を試みて、*Coxiella* II 相菌に対する抗体価の4倍以上の有意上昇が確認できれば確定診断としてよい。しかしながら、急性Q熱におけるIgG抗体価の上昇には長期間を要することが多く、発症から1~2か月、あるいはそれ以上の期間が経ってからようやく抗体価が上昇するような例もある。また、いったん上昇した抗体価は高値のまま長期間持続する傾向がある。したがって、急性Q熱の可能性が高い症例においては、症状のある急性期だけでなく回復期以降まで数回にわたって抗体価を追跡する必要がある。IgM抗体の検出も診断指標のひとつであるが、急性期における1回の測定だけではその上昇を確認できない症例が

多い。なお、初回の測定時にIgG抗体価が高値を示す急性症例では既往の感染との鑑別が困難であるが、われわれはそのような例でさらに経過を追って抗体価を測定したところさらなる抗体価の上昇を認めて確定診断し得た例を経験しており、このことから可能な限り経過を追うべきであると考えている。一方、慢性Q熱の症例においては急性Q熱とは抗原性の異なる *Coxiella* I 相菌に対する血清抗体価の持続高値が観察される。

3. 遺伝子診断

PCR法を用いて患者検体からコクシエラ遺伝子を検出できることが報告²⁹⁾されており、喀痰や咽頭粘液、気管支肺泡洗浄液、胸水などの呼吸器系の検体、血液、血漿、全血、組織検体など各種の検体からの検出が可能である。現実に患者の検体を用いる場合には、nested PCRまで施行しないと検出できない場合が多いので手技は煩雑にはなるが、われわれが急性期の例の各種呼吸器系検体や血液を用いて検討した成績では、急性期検体のいずれかひとつがPCRで陽性となった症例について追跡調査を極力行ったところ、ほとんどの症例で抗体価の有意上昇が確認された。このことから、急性期検体を用いたPCR診断は補助診断として非常に有効であると考えられる。もちろん、抗体価検査やPCR法は本邦では保険適用がまだ認められておらず、また、国内で検査の可能な施設も少ないが、Q熱の可能性が強い症例では可能な限り測定するべきである。

4. 分離培養法

Coxiella burnetii は偏性細胞内寄生性を有する菌なので、培養細胞、発育鶏卵、感受性マウスへの接種などを

行って直接の分離培養を行うことができる。ただし、前述のように本菌はP3レベルの管理を要する感染性の高い病原体なので、取り扱いが可能な国内の施設は限られる。また、専門技術と設備、さらには時間と費用が必要なことから分離培養法の一般臨床への導入はいまのところ非現実的である。

5. その他の検査法

得られた病理組織標本の品質がよければヒメネス染色、免疫染色、電子顕微鏡などによって直接、本菌の菌体を確認できる可能性が高い。Table 4には、われわれの考える急性Q熱診断に有用なポイント^{24,26)}を示したが、将来は、現在実用化されているインフルエンザウイルスやレジオネラ、肺炎球菌、溶連菌の抗原検出法などのような迅速で高感度、かつ簡便な診断法の開発が望まれる。

VI. Q熱の治療

1. 治療の是非

急性Q熱は本来 self-limiting disease の性格を有し、無治療でもその死亡率は数%以下と予後は良好であるが、まれに脳脊髄膜炎、心筋炎、腎不全などを併発する重症例が見られる。また、慢性Q熱という予後不良な特殊病態へ進展する例も見られるので、確定診断の得られた例や疑いの濃厚な例においては早期から積極的な抗菌薬の投与を行うことが推奨される。

2. 急性Q熱に対する治療

急性Q熱の治療における第一選択薬はテトラサイクリン薬である。耐性株の存在も報告されているが、標準的な治療薬として doxycycline, あるいは minocycline (MINO) が推奨されており、もっとも確実な臨床効果

Table 4. Clues to diagnosis of acute Q fever

Clinical
1. Chance of recent animal contact
1) Q fever infection would occur even after slight contact with animals
2) Q fever infection would occur in high incidence in post-partum animals
3) Sporadic epidemics would be observed in families and workshops
2. Subjective symptoms
1) High-grade fever, arthralgia, and general fatigue is usually observed in Q fever patient
2) Influenza-like symptoms are commonly observed in Q fever patient but not in winter
3. Response to antibiotics administered in Q fever
1) Fair response to beta-lactam antibiotics is commonly observed
2) Remarkable response to tetracyclines or to macrolides is commonly observed
3) Spontaneous improvement is often observed even after administration of beta-lactams
Pathological
1. Measurement of anti- <i>Coxiella</i> phase 2 strain antibody titers
1) Seroconversion would be often observed one or two months after acute infection
2) Measurement many times is necessary after acute infection
2. Detection of <i>Coxiella</i> DNA using PCR assay
1) Nested PCR assay would be required in many cases to detect <i>Coxiella</i> DNA
2) Various type of samples from patients would be helpful for PCR assay
3) Keepnig frozen samples from possible cases in the acute phase is helpful for PCR assay
4) PCR assay is secondary for confirmed-diagnosis of Q fever
5) Final diagnosis would be established from a combination of clinical and pathogenic diagnosis

が期待できる^{5,30)}。マクロライド薬も有効であるが、重症例に対する臨床効果がテトラサイクリン薬よりも劣るという報告があり、注意したい。その他の系統ではニューキノロン薬や rifampicin の *in vitro* 抗菌力が優れていて臨床効果も期待できるが、ニューキノロン薬に対しては DNA ジャイレース変異による耐性株の存在も報告されている。さらに他の系統では、chloramphenicol, sulfamethoxazole-trimethoprim 合剤, lincomycin などが有効であったとする報告があるが、アミノ配糖体薬は無効である。また、本菌は偏性細胞内寄生体であるため、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が、急性 Q 熱自体の臨床像が非特異的で self-limiting であるため β -ラクタム薬のみが投与される例が実際には多く見られ、しかもその場合であっても病状の改善を見る例も多く、われわれもそのような例を経験している。なお本症においては、有効な抗菌薬が投与されれば数日以内に速やかな解熱の得られることが多いが、解熱後も血液中から菌が分離される場合がある。また、主な治療薬が静菌的な薬剤であることや慢性型への移行を防止する観点からも、解熱しても 1~2 週間程度の抗菌薬投与の続行を勧める報告が多い。

3. 慢性 Q 熱に対する治療

慢性 Q 熱においては抗菌薬治療への反応は芳しくないことがわめて多く、心内膜炎などでは外科的切除を行うこともある。しかし、一般的には抗菌薬療法を試みるべきであり、標準的な治療法としてはテトラサイクリン薬を中心にニュー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を数年間以上の長期にわたって継続することが推奨されている。

VII. 自 験 例

われわれのサーベイランス²⁴⁾で経験した症例、および紹介されて確定診断した症例のなかから代表的な Q 熱感染症の例を以下に示す。

症例 1. 急性肺炎, 32 歳, 女性

39°C 台の発熱と咳, 痰, 全身倦怠感を主訴として A 病院を受診し, 胸部 X 線で異常陰影を認めた (Fig. 2 の左) ため急性肺炎として入院した (1999 年 11 月 9 日)。Ampicillin と clarithromycin (CAM) の併用投与により順調に改善した (Fig. 2 の右) が, 経過中に一過性の肝機能障害を併発した。Coxiella II 相菌に対する IgG 抗体価 (IFA 法) が入院時の 20 倍から 13 日後 (同年 11 月 22 日) に 80 倍へ上昇しており, 急性 Q 熱と

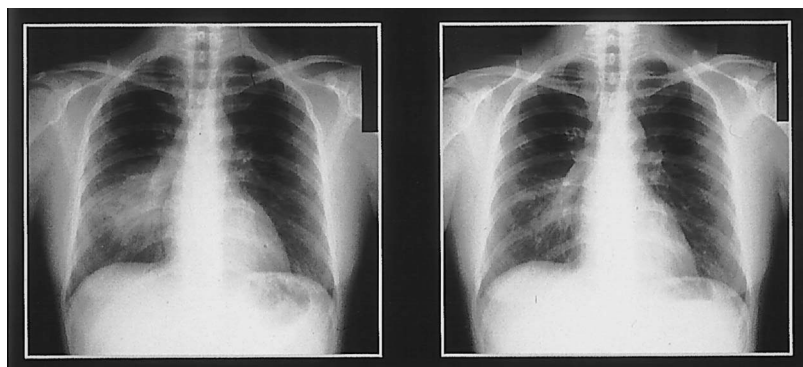


Fig. 2. Chest radiography of case no. 1, a 32-years-old woman. The image at left was taken November 9, 1999, on admission, and that at right was taken November 22, 1999, when Ig-G antibody titer in her serum was significantly elevated.

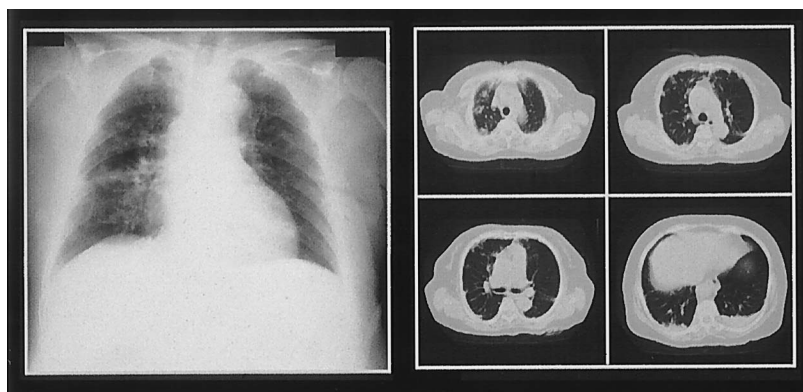


Fig. 3. Chest radiography and CT of case no. 2, a 72-years-old woman, on admission.

診断した。なお、趣味の野鳥観察のために発症の3週間前、2週間前、および1週間前の毎週、山中を歩いて大量の野鳥と接触していた。

症例2. 急性肺炎, 呼吸不全, 72歳, 女性

1999年10月末, 39°C 台発熱と全身痛, 呼吸困難で発症, B病院に入院したが, その際の白血球数は16,200/mm³, CRPは30 mg/dLであった。入院後に咳と痰が出現し, 胸部X線で肺炎陰影を認めたため抗菌薬を開始したが改善せず, 1週間後には血小板数が60,000/mm³, 血中総ビリルビン2.6 mg/dL, 鼻カニューラ6 L/minで動脈血PaO₂が77.5 Torrとなったためわれわれの病院に紹介されて転入院した(1999年11月10日)。転入院後の胸部X線および胸部CTでは多発斑状影と胸水貯溜を認めた(Fig. 3)。MeropenemとMINOの併用投与を開始して緩やかに改善したが, *Coxiella* II相菌に対するIgG抗体価(IFA法)が入院時の20倍から2週間後に160倍へ上昇しており, 急性Q熱と診断確定した。本例では, 発症前に近隣のイヌやネコの接触があり, 特にネコは本症例の自宅の納屋で出産していた。

症例3. 急性気管支炎, 39歳, 女性

咳嗽と咽頭痛, 頭痛, 37°C 台発熱が出現したためC病院を受診したが, 胸部X線では異常を認めず, 急性気管支炎としてCAM 400 mg/日の投与を受けて順調に改善した。急性期の*Coxiella* II相菌に対するIgG抗体価(IFA法)は40倍未満と陰性であったが, PCR解析でこの時期の血清が*Coxiella* DNA陽性となったため1か月後に同意を得て再検したところ, IgG抗体価は160倍まで上昇しており, seroconversionが確認された。本例は室内犬を愛玩しており, このイヌの口腔粘液もPCR陽性を示したことから感染源と推定された。

症例4. 急性肺炎, 34歳, 男性

40°C 台の発熱と咳, 痰, 頭痛が出現したためD病院を受診したところ, 胸部X線および胸部CTで右下肺野内側前方の心陰影近傍に異常陰影が認められ(Fig. 4), 急性肺炎として入院した(1999年10月18日)。入院時のAST(GOT)は92 IU/L, ALT(GPT)は103 IU/Lであり, β-ラクタム薬の投与により肺炎は順調に改善した。急性期の*Coxiella* II相菌に対するIgG抗体価

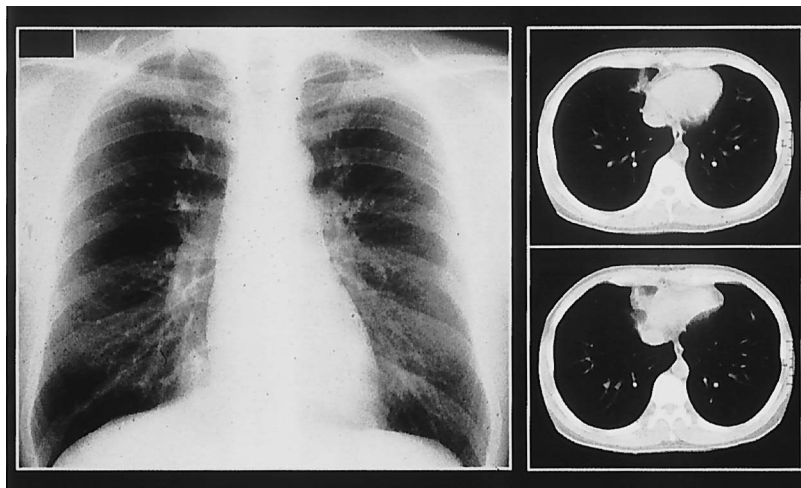


Fig. 4. Chest radiography and CT of case no. 4, a 34-years-old man, admission October 18, 1999.

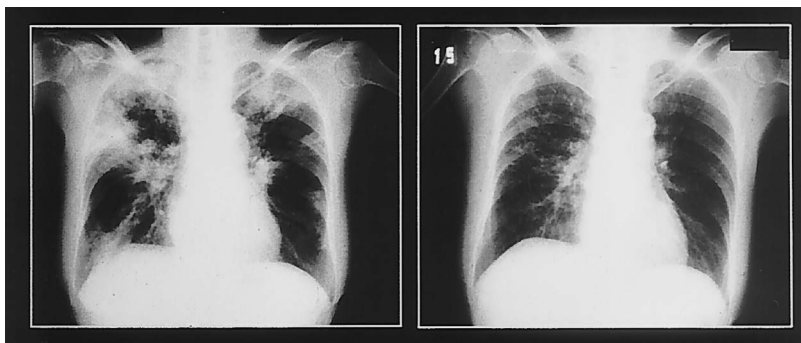


Fig. 5. Chest radiography of case no. 5, a 77-year-old woman. The image at left taken October 15, 1998, on admission, and that at right was taken April 13, 1999, at an out-patient clinic 4 months after discharge.

(IFA法)は40倍未満と陰性であったが、PCR解析でこの時期の喀痰が *Coxiella* DNA陽性となったため2か月後に同意を得て再検したところ、抗体価は80倍まで上昇しており、seroconversionが確認された。本人は動物を飼育していないが、実家にイヌが複数おり、頻回の接触があったことを確認した。

症例5. 急性肺炎, 77歳, 女性

咳や痰などの気道感染症状が続くため近医を受診し、胸部X線で両肺野に多発する斑状影を認めた (Fig. 5の左) ため急性肺炎としてE病院に入院した (1998年10月15日)。急性期の白血球数は11,800/mm³, CRPは7.1 mg/dLであった。非定型肺炎疑いとしてMINO 200 mg/日の点滴投与を行ったところ、症状はゆっくり改善したので投与を終了して退院となった。しかし、退院後の初回受診時に症状とともに検査成績および胸部X線陰影が再燃していたためCAM 400 mg/日の経口投与を行った。ふたたび改善傾向となり、その後は順調な改善が得られた (Fig. 5の右, 1999年4月13日)。マイコプラズマやクラミジアなどの抗体価は退院時にも陰性であったが、入院時の *Coxiella* II相菌に対するIgG抗体価 (IFA法) が320倍と高値を示しており、臨床像とあわせてQ熱肺炎の例と判断した。本例も自宅でイヌを飼育していた。

以上が代表的な症例である。整理すると、症例1, 2は、サーベイランスで設定した観察期間である入院後3週間以内に血清抗体価が上昇した確定診断例であり、いずれも動物との接触が確認されたが、症例2は重症例であった。症例3, 4は設定した3週間以内では血清抗体価が上昇しなかったが、いずれにおいてもその期間内に採取した検体が *Coxiella* DNA陽性となったため、同意を得て後日、血清を採取し、2例ともに血清抗体価の有意上昇が確認されて確定診断した例であるとともに、いずれにおいても動物との接触が確認された例である。症例5はサーベイランス以外の症例であるが、前医の開業医ですでに2週間以上を経過したためか紹介入院時の血清抗体価は320倍と高かった。また、適切な治療の開始が遅れたためと思われるがMINOの投与を打ち切ると発熱・増悪することが繰り返し見られた例である。

VIII. おわりに

本邦のQ熱についてはいまだに不明の点が多く、その解明のためには臨床例の蓄積が重要である。症例の蓄積のためには、確定診断までに長期間を必要とする血清抗体価よりも迅速で高感度かつ簡便な診断法の開発が必要である。その実現にはなお長時間を要するが、臨床ではQ熱の病型中もっとも多い呼吸器感染症以外にも肝炎や不明熱の例をも含めて検索すべきである。われわれもそのような例でretrospectiveな解析を行って抗体価高値や有意上昇、PCR陽性などで確定診断を得た例を

見出している。Q熱はこれまで考えられてきたよりもはるかに高頻度で本邦において発生しているのである。

文 献

- 1) Ejercito C L, Cai L, Htwe K K, et al.: Serological evidence of *Coxiella burnetii* infection in wild animals in Japan. *J Wildl Dis* 29: 481~484, 1993
- 2) Htwe K K, Amano K, Sugiyama Y, et al.: Seroepidemiology of *Coxiella burnetii* in domestic and companion animals in Japan. *Vet Rec* 131: 490, 1992
- 3) Derrick E H: "Q" fever, new fever entity: clinical features, diagnosis and laboratory investigation. *Med J Aust* 2: 281~299, 1937
- 4) Cox H R, Bell E J: The cultivation of *Rickettsia diapolica* in tissue culture and in the tissues of developing chicken embryos. *Public Health Rep* 54: 2171~2175, 1939
- 5) Maurin M, Raoult D: Q fever. *Clin Microbiol Rev* 12: 518~553, 1999
- 6) Marrie T J, Durant H, Yates L: Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: 5-year prospective study. *Rev Infect Dis* 11: 586~599, 1989
- 7) Albornoz M M C, Heredia J H P, Alvarez J S, et al.: Epidemiology of community-acquired pneumonia in the health area I from Navarra. *Med Clin (Baec)* 97: 50~52, 1991
- 8) Torres A, Dorca J, Zalacain R, et al.: Community-acquired pneumonia n chronic obstructive pulmonary disease: a Spanish multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 154: 1456~1461, 1996
- 9) Marrie T J, Peeling R W, Fine M J, et al.: Ambulatory patients with community-acquired pneumonia: the frequency of atypical agents and clinical course. *Am J Med* 101: 508~515, 1996
- 10) Zalacain R, Talayero N, Achotegui V, et al.: Community acquired pneumonia, Reliability of the criteria for deciding ambulatory treatment. *Arch Bronconeumol* 33: 74~79, 1997 (in Spanish)
- 11) Lieberman D, Schleaffer F, Boldur I, et al.: Multiple pathogens in adult patients admitted with community-acquired pneumonia: a one year prospective study of 346 consecutive patients. *Thorax* 51: 179~184, 1996
- 12) Sopena N, Sabria-Leal M, Pedro-Botet M L, et al.: Comparative study of the clinical presentation of *Legionella* pneumonia and other community-acquired pneumonias. *Chest* 113: 1195~1200, 1998
- 13) Ruiz M, Ewig S, Marcos M A, et al.: Etiology of community-acquired pneumonia: Impact of age, comorbidity, and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 160: 397~405, 1999
- 14) 田坂定孝, 為田 清: Q熱の1例. *日本内科学会雑誌* 41: 74~81, 1952
- 15) 北岡正見: Q熱 (上). *公衆衛生* 15: 2~10, 1954
- 16) 北岡正見: Q熱 (下). *公衆衛生* 15: 67~73, 1954
- 17) Oda H, Yoshiie K: Isolation of a *Coxiella burnetii* strain that has low virulence for mice from a patient with acute Q fever. *Microbiol Immunol* 33: 969~973, 1989
- 18) Yoshiie K, Oda H, Nagano N, et al.: Serological

- evidence that the Q fever agent (*Coxiella burnetii*) has spread widely among dairy cattle of Japan. *Microbiol Immunol* 35: 577~581, 1991
- 19) Morita C, Katsuyama J, Yanase T, et al.: Seroepidemiological survey of *Coxiella burnetii* in domestic cats in Japan. *Microbiol Immunol* 38: 1001~1003, 1994
 - 20) Yanase T, Muramatsu Y, Ueno H, et al.: Seasonal variations in the presence of antibodies against *Coxiella burnetii* in dairy cattle in Hokkaido, Japan. *Microbiol Immunol* 41: 73~75, 1997
 - 21) Htwe K K, Yoshida T, Hayashi S, et al.: Prevalence of antibodies to *Coxiella burnetii* in Japan. *J Clin Microbiol* 31: 722~723, 1993
 - 22) To H, Kato N, Zhang G Q, et al.: Q fever pneumonia in children in Japan. *J Clin Microbiol* 34: 647~651, 1996
 - 23) Nagaoka H, Akiyama M, Sugieda M, et al.: Isolation of *Coxiella burnetii* from children with influenza-like symptoms in Japan. *Microbiol Immunol* 40: 147~151, 1996
 - 24) 渡辺 彰, 平井克哉, 白石廣行, 他: Q熱による呼吸器感染症の国内での発症状況および病像に関する研究。厚生科学研究・研究費補助金, 新興・再興感染症研究事業, 平成12年度研究報告書ならびに平成10~12年度総合研究報告書 p. 1~144, 2001年3月発行
 - 25) Yuasa Y, Yoshiie K, Takasaki T, et al.: Retrospective survey of chronic Q fever in Japan using PCR to detect *Coxiella burnetii* DNA in paraffin-embedded clinical samples. *J Clin Microbiol* 34: 824~827, 1996
 - 26) 高橋 洋, 渡辺 彰: Q熱。感染症 32: 18~22, 2002
 - 27) Marrie T J: *Coxiella burnetii* (Q fever) pneumonia. *Clin Infect Dis* 21 (Suppl 3): S 253~S 264, 1995
 - 28) Antony S J, Schaffner W: Q fever pneumonia. *Semin Respir Infect* 12: 2~6, 1997
 - 29) Zhang G Q, Nguyen S V, To H, et al.: Clinical evaluation of a new PCR assay for detection of *Coxiella burnetii* in human serum samples. *J Clin Microbiol* 36: 77~80, 1998
 - 30) Raoult D: Treatment of Q fever. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 1733~1736, 1993

Epidemiology, diagnosis, and treatment of Q fever

Akira Watanabe¹⁾ and Hiroshi Takahashi²⁾

¹⁾Department of Respiratory Oncology and Molecular Medicine, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, 4-1 Seiryochō, Aoba-ku, Sendai, Japan

²⁾Department of Respiratory Diseases and Infectious diseases, Saka General Hospital

Acute Q fever is the generic name for febrile diseases such as pneumonia and bronchitis mainly occurring after transtracheal infection of *Coxiella burnetii*, an obligate intracellular parasite of *Coxiella* belonging to the Rickettsia family, in a broad sense, and difficult to differentiate from other respiratory infections by clinical features alone. In addition to respiratory ailments, diseases including hepatitis and fever of unknown origin are also observed. In many cases, acute Q fever is transient and febrile, showing influenza-like symptoms such as fever, malaise, and arthralgia mainly in summer, and is self-limiting with a good prognosis. Because it may lead to chronic Q fever and a poor prognosis in the form of endocarditis, it is desirable to progressively treat patients upon strong suspicion or definite diagnosis of the disease. Definite diagnosis is currently based on a significant increase in serum antibody titer, but many cases take a long time to achieve a sufficient increase in antibody titer, so it must be determined several times. The results of PCR using respiratory tract specimens in the acute phase are also very useful for diagnosis, but development of a rapid, highly sensitive, simple diagnostic method is much desired. In treatment, β -lactam antibiotics with low cell penetration are ineffective and tetracyclines is the drug of first-choice. Macrolides, new-quinolones, and rifampicin are also effective, but treatment must be continued one or two weeks after fever subsides in a few days after treatment is started.