

第81回総会会長講演

細胞内寄生菌の臨床

—結核とQ熱—

渡辺 彰

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るが、病像は結核症と大きく異なり、急性かつ一過性に経過する。*C. burnetii* が結核菌と同様の細胞内寄生菌であるものの、世代時間が数十分単位と結核菌より極端に短いためと考えられている。欧米では市中肺炎の第4～5位を占めるが、無治療でも死亡率は1～2%と予後良好である。一方で遷延する例や予後不良な慢性型もあり、確定診断例や疑いの強い例は積極的に治療したい。血清抗体価の有意上昇で診断するが、上昇までに長期間を要する例が多いので経過を追う必要がある。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、リファンピシンなどが奏効するが、自然治癒例も多いためβ-ラクタム薬の投与で見かけ上は改善している例が多い。
キーワード：Q熱、人獣共通感染症、コクシエラ・バーネッティ (*Coxiella burnetii*)、細胞内寄生菌、非定型肺炎

Q熱と結核

Q熱は結核菌と同じ細胞内寄生性を有する *Coxiella burnetii* による感染症であるが、結核症と異なって臨床医の認識は薄く、「本邦にQ熱はない」と記載している教科書が未だにある。現実には多数発生しているのに実態が不明確な理由はひとえに診断の困難性にある。また、その病像が結核症と大きく異なるのは、本菌の世代時間が数十分単位と結核菌より極端に短いためと考えられる。以下、本稿では結核と対比しながらQ熱について述べる。

Q熱の歴史

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* (Fig. 1, 以下、Q熱コクシエラ) が、保菌動物の野生動物や家畜、ペットなどからヒトの主に気道系へ感染・発症する人獣共通感染症である。病名は、豪州ブリスベンの屠畜場で集団発生した原因不明(≡ Query)の熱性疾患が「Q fever」と報告されたりことに由来するが、現在では世界中に分布する

ことが知られている。また、菌名はその発見と疾患概念の確立に功績のあった米国のCoxとオーストラリアのBurnetに由来する²⁾。

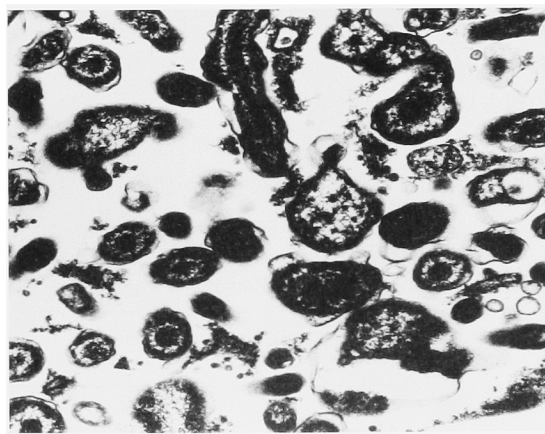


Fig. 1 Transmission electron microscopy of Nine Mile *Coxiella burnetii* strain (Presented by Professor emeritus Hirai K, Faculty of Agriculture, Gifu University). Note the cocco-bacilli-like structure of bacteria with polymorphism.

Q熱は、日本呼吸器学会の市中肺炎診療ガイドライン³⁾が取り上げてから本邦での理解が深まり始めたが、一般臨床医の認識はまだである。感染症法では全数報告が必要な4類感染症に規定されているが、本邦では年間に数十例の報告があるのみである。しかし、内外のサーベイランス成績に照らし合わせればこれはまさしく氷山の一角でしかない。

Q熱の感染様式

Q熱コクシエラはリケッチアやクラミジア、あるいは結核菌などと同じ細胞内寄生性を有するが、それらの多くがほぼ単一の宿主に寄生するのは異なって感染宿主域が広範なため、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が強い。本邦でも様々な野生動物⁴⁾、家畜やペット⁵⁾、鳥類におけるコクシエラ抗体陽性率や保菌率は高い (Table 1⁶⁾) が、動物自体はほぼ無症状である。通常、本菌は動物の妊娠時に胎盤で増殖し、分娩時に周囲に散布される。放置されて乾燥した排泄物や分泌物が崩壊して生ずるエアゾルをヒトが吸入するとQ熱を発症する。エアゾルは風に乗って飛散するため動物と接触しなくとも容易に感染するがヒト-ヒト間の感染はほとんどなく、結核症とは大きく異なる。

Q熱の疫学

市中肺炎原因菌の疫学に関する海外の多くの成績で肺炎球菌が第1位を占め、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き、Q熱は稀ではない。しかるに本邦では、肺炎球菌からレジオネラまではほぼ同様の順であるがQ熱の報告はほとんどない。1950年代前半に実験室内感染の報告^{7)~9)}があったが臨床例の報告はなく、「本邦にQ熱は存在しない」と多くの教科書が記載してきた。臨

床第1例は1989年¹⁰⁾であり、留学帰りの医師の例である。これを契機に retrospective ながら動物^{4) 5) 11)~13)}とヒトにおける疫学的な調査^{14)~17)}が始まり、近年の成績を総合すると欧米と同様に市中肺炎原因菌の4~6位を占める可能性が高い⁶⁾。本邦初のわれわれ¹⁸⁾の宮城県内での prospective なサーベイランスでは、市中肺炎120例中5例 (4.2%, Table 2) がQ熱であり、これは多くの海外の報告と同じレベルである。気管支炎なども含めればQ熱はわが国では数十万例単位で発症している可能性があり、発生頻度は結核症より高いと思われる。

Q熱の感染病態

Q熱には慢性型もあるが圧倒的に急性型が多く、ほとんどが慢性に経過する結核症とはその病像が大きく異なる。その理由としては、*C. burnetii*が結核菌と同様の細胞内寄生菌であるものの、世代時間が数十分単位と結核菌より極端に短いと考えられている。

急性Q熱は感染菌量によって無症候性の不顕性感染例から発症例まで様々あり、半数前後は不顕性感染で終わる。発症例の潜伏期間は1~3週間と幅広い¹⁹⁾。ほとんどがインフルエンザ様症状 (高熱、倦怠感、筋肉痛、関節痛など) で始まり、上気道炎や気管支炎、肺炎などの病態を呈するが、多くは一過性の熱性疾患として経過して予後良好である。一部は潜伏期後期に一過性の菌血症から各臓器に多彩な感染症を発症し、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²⁰⁾。一方、慢性Q熱には心内膜炎が多く、慢性肝炎や慢性骨髄炎、関節炎、慢性腎炎などもあるが、予後不良の例が多い。

Q熱の診断

Q熱の診断は未だ困難である。確定診断法の血清抗体価測定には後述する問題点があるので、症候の把握や病

Table 1 Prevalence and incidence of Q fever among community-acquired pneumonia

Author	Reported in	Total pneumonia cases	Q fever cases	Incidence of Q fever (%)	Ranking
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	—

歴聴取などを加えた総合対応が必要である⁶⁾。われわれの経験では、インフルエンザ様の症候が季節外れで見られ、 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したにもかかわらず病像が似ている肺炎マイコプラズマや肺炎クラミジア、レジオネラが証明されない、といった経過をとる例が多い。

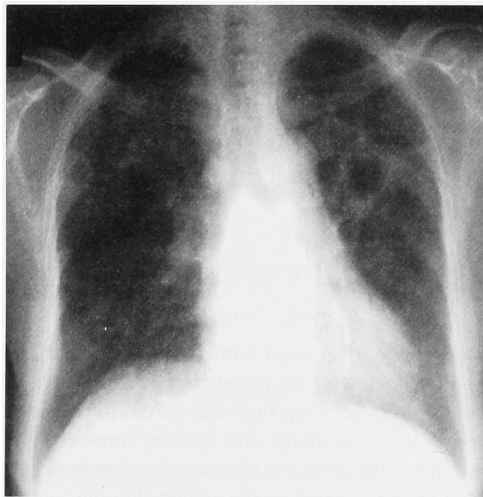
Q熱肺炎の胸部X線では多発性の肺野斑状影が多い^{20) 21)}が、間質性陰影、胸水貯留など多彩な陰影を呈する例も多い。自験例には非特異的な陰影を示す例が多く、画像所見のみから他の一般の肺炎と鑑別するのは困難であると思われる⁶⁾。症状が改善しても陰影の改善・吸収は遷延する例が多く、臨床的には器質化肺炎 (Organizing pneumonia: OP) との鑑別が必要となる例がある。Fig. 2の2例はそのような自験例である。

確定診断はペア血清抗体価の4倍以上の上昇によるが、抗体価の上昇までに数カ月を要する例も多く^{6) 18)}、これが第一の問題点である。急性期から治癒後まで長期間にわたる頻回の測定が望ましい。たとえば、Fig. 3は初診の2週間後には抗体価が有意に上昇した例であるが、Fig. 4は3カ月後によりやく上昇した例であり、われわれは後者のような例をむしろ多く経験している。抗体価の測定は通常、間接蛍光抗体法 (IFA法) を用い、急性Q熱ではコキシエラⅡ相菌に対するIgGおよびIgM

抗体価の上昇を確認する。しかし、海外から供給されているキットでは、国内発症例のIgM抗体価上昇は多くが鈍いのに対し、同じ日本人でも海外で感染・発症した例のIgM抗体価上昇はきわめて強く²²⁾、流行株が内外で若干異なっている可能性が考えられる²³⁾。これが第二の問題点である。その他、抗体価測定に保険承認はまだなく、国内で測定依頼が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

Table 2 Prevalence and incidence of anti-*Coxiella* phase 2 strain antibody in many type of animals in Japan

Pet	Cat	6.7 ~ 68.8%
	Dog	9.6 ~ 16.6
Cattle	Sheep	28.1
	Pig	0.0
	Goat	23.5
	Cow	16.2 ~ 46.6
Bird	Duck	1.3
	Chicken	2.0
	Quail	2.9
	Pigeon	6.0
	Crow	35.0
Mammalia	Bear	77.8
	Deer	68.9
	Monkey	27.8
	Fox	33.3
	Rabbit	62.5



Case 1



Case 2

Fig. 2 shows the chest X-rays of 2 cases in which *C. burnetii* gene was detected from the bronchoalveolar lavage fluid (BALF) samples. The X-rays in both cases demonstrate multiple patchy opacities. Cryopreserved BALF samples recovered from 59 cases that were not definitely diagnosed with Q fever by close examinations including bronchoscopy were thawed, and *C. burnetii* gene was detected by PCR method in the 2 cases shown in Fig. 2. Case 1 shown on the left had polycythemia vera and diabetes as underlying diseases. Beta-lactam was ineffective, but the patient had gradual and spontaneous remission. In the Case 2 shown on the right, beta-lactam was ineffective for the patient who was breeding cattle and chickens. The case was improved by minocycline but aggravated by its discontinuation. Both cases were then diagnosed with suspected organizing pneumonia (OP).

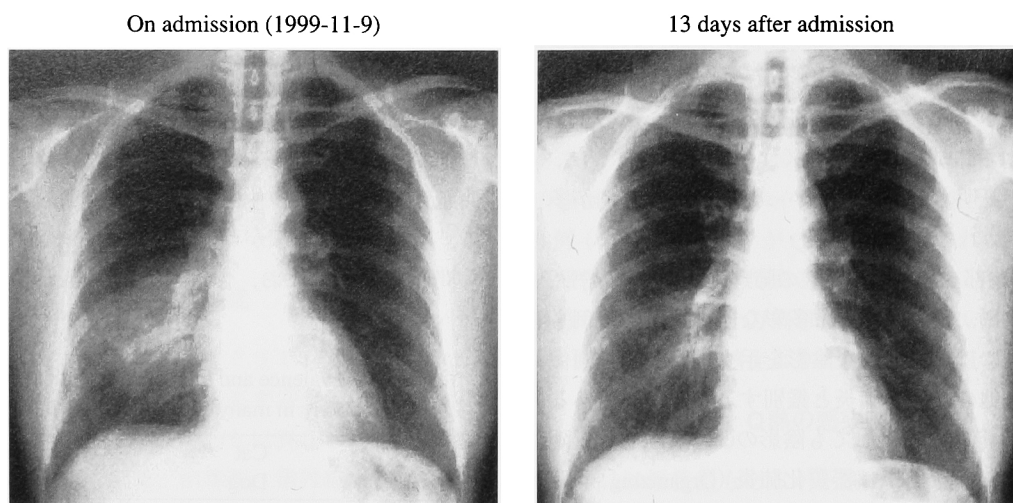


Fig. 3 shows the chest X-ray of 32-year-old female patient definitely diagnosed with Q fever by the significant increase in serum antibody titer. She tripped through the Abukuma range for bird watching three times (3, 2, and 1 week(s) ago) before Q fever occurrence. The X-ray shows groundglass opacities indicating pneumonia in the right lower lung field. In this case, IgG antibody titer to *C. burnetii* phase II antigen increased from 20-fold at the initial visit to 80-fold two weeks later, by which the diagnosis of Q fever was confirmed. The case was improved by combined administration of ampicillin and clarithromycin.

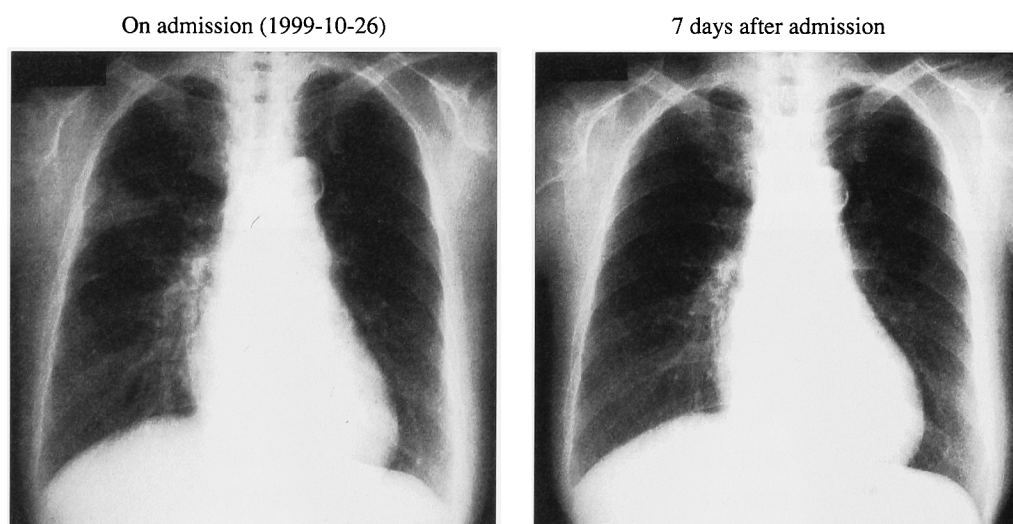


Fig. 4 shows the chest X-ray of 71-year-old female patient definitely diagnosed with Q fever by the significant increase in serum antibody titer during the follow-up period after treatment. At the initial visit, the X-ray showed subtle ground-glass opacities indicating infiltration outside the right upper lung field and partial thickening of the interlobar pleura. The patient developed Q fever with a fever of 38°C, coughing, and sputum, showing mild liver dysfunction. Though IgG antibody titer was negative 3 weeks later, the antibody titer was re-examined 3 months later because *C. burnetii* DNA had been detected by PCR from the pharyngeal swabs collected in the acute phase. The antibody titer was found to be increased from less than 40-fold in the last measurement to 160-fold, so the case was diagnosed with Q fever. Her many pet cats was estimated to be the source of the Q fever.

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るコクシエラ遺伝子の PCR 検出は有力な補助診断となる。われわれは、急性期の 2 ～ 3 週間の範囲内では血清抗体価の有意上昇が認められなかった例のうち、喀痰や咽頭拭い液などで

PCR が陽性となった 8 例の血清抗体価を追跡測定したところ、うち 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^{6) 18)}。Fig. 4 はそのような例である。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である。

Table 3 Clues to diagnosis of acute Q fever

◆ From clinical view points
1. Chance of contact to animals in recent days
1) Q fever infection would be occurred even after slight contact to animals
2) Q fever infection would be occurred in high-incidence on post-partum period of animals
3) Sporadic epidemic would be often observed in families and in workshops
2. Subjective symptoms
1) High-grade fever, arthralgia and general fatigue is usually observed in Q fever patient
2) Influenza-like symptoms not in winters commonly observed in Q fever patient
3. Response to antibiotics administered in Q fever patient
1) Fair response to β -lactam antibiotics is commonly observed
2) Remarkable response to tetracyclines or to macrolides or quinolones is commonly observed
3) Spontaneous improvement is often observed even after administration of β -lactams
◆ From pathological view points
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 for 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 for detection of <i>Coxiella</i> DNA
2) Various types of samples from patient would be helpful for PCR assay
3) Keeping of freezed samples from possible cases in acute phase is helpful for PCR assay
4) PCR assay is secondary means for confirmed-diagnosis of Q fever in present days
◆ Final diagnosis
1. Final diagnosis would be established from combination of clinical and pathogenic diagnosis
2. Differential diagnosis from <i>Mycoplasma</i> infection, <i>Chlamydia</i> infection and <i>Legionella</i> infection would be required

なお、本菌はP3レベルの管理を要するほど感染性の強い病原体なので病院検査室等での培養は危険であり、必要があれば専門施設に依頼すべきである。また、われわれがQ熱の診断ポイントと考えている項目⁶⁾をTable 3に示す。

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。無治療でも死亡率は1～2%と低い²⁾が、予後不良な慢性型への伸展を防止するために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る。

コクシエラは偏性細胞内寄生菌なので細胞内移行の良好な薬剤で治療する。ペニシリン系やセフェム系などの β -ラクタム薬は細胞内移行が不良のため原則として無効であり、第1選択薬は移行の良いテトラサイクリン薬である。同様に移行の良いマクロライド薬やキノロン薬、リファンピシンも有効であるが、他の非定型肺炎と同様、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、治療開始後数日で得られる解熱後も1～2週間の治療を続行する必要がある。 β -ラクタム薬は無効ではあるものの、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。

他方、慢性Q熱の予後は不良であり、長期の経過を示して死亡率は50%を超えるとされる。抗菌薬療法の有効性も低く、可能な例では外科的切除も考慮すべきである。欧米では通常、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にわたって行うことが推奨されているものの、有効率は低い。

今後の展望

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まだ不確実なことである。今後、本邦の主要な流行株を特定し、その株を用いた抗体価測定系の確立と共に、将来は迅速診断を目的としたコクシエラ特異抗原検出系の確立が望まれる。

文 献

- 1) Derrick EH: "Q" fever, new fever entity: clinical features, diagnosis and laboratory investigation. Med J Aust. 1937; 2: 281-299.
- 2) Maurin M, Raoult D: Q fever. Clin Microbiol Rev. 1999; 12: 518-553.
- 3) 松島敏春, 河野 茂, 斎藤 厚, 他: 日本呼吸器学会「呼吸器感染症に関するガイドライン」, 成人市中肺炎診療の基本的考え方. 日本呼吸器学会, 東京. 2000, 1-49.

- 4) Ejercito CL, Cai L, Htwe KK, et al.: Serological evidence of *Coxiella burnetii* infection in wild animals in Japan. J Wildl Dis. 1993; 29: 481-484.
- 5) Htwe KK, Amano K, Sugiyama Y, et al.: Seroepidemiology of *Coxiella burnetii* in domestic and companion animals in Japan. Vet Rec. 1992; 131: 490.
- 6) 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. 2003; 51: 461-469.
- 7) 田坂定孝, 為田 清: Q熱の1例. 日本内科学会雑誌. 1952; 41: 74-81.
- 8) 北岡正見: Q熱(上). 公衆衛生. 1954; 15: 2-10.
- 9) 北岡正見: Q熱(下). 公衆衛生. 1954; 15: 67-73.
- 10) 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. 1989; 33: 969-973.
- 11) 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. 1991; 35: 577-581.
- 12) Morita C, Katsuyama J, Yanase T, et al.: Seroepidemiological survey of *Coxiella burnetii* in domestic cats in Japan. Microbiol Immunol. 1994; 38: 1001-1003.
- 13) 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. 1997; 41: 73-75.
- 14) Htwe KK, Yoshida T, Hayashi S, et al.: Prevalence of antibodies to *Coxiella burnetii* in Japan. J Clin Microbiol. 1993; 31: 722-723.
- 15) To H, Kato N, Zhang GQ, et al.: Q fever pneumonia in children in Japan. J Clin Microbiol. 1996; 34: 647-651.
- 16) Nagaoka H, Akiyama M, Sugieda M, et al.: Isolation of *Coxiella burnetii* from children with influenza-like symptoms in Japan. Microbiol Immunol. 1996; 40: 147-151.
- 17) 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. 1996; 34: 824-827.
- 18) Takahashi H, Tokue Y, Kikuchi T, et al.: Prevalence of community-acquired respiratory tract infections associated with Q fever in Japan. Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases. 2004; 48: 247-252.
- 19) Marrie TJ: Acute Q fever. Q fever, vol.1. The disease, TJ Marrie ed, CRC Press Inc, Boca Raton, Fla. 1990, 125-160.
- 20) Marrie TJ: *Coxiella burnetii* (Q fever) pneumonia. Clin Infect Dis. 1995; 21 (Suppl 3): S253-S264.
- 21) Antony SJ, Schaffner W: Q fever pneumonia. Semin Respir Infect. 1997; 12: 2-6.
- 22) 小川基彦, 河本知秀, 川本 歩, 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. 2003; 77: 288-289.
- 23) 渡辺 彰: 肺炎; 診断と治療の進歩, VI. Q熱. 日本内科学会雑誌. 2005; 94: 2313-2318.

The 81st Annual Meeting President Lecture

CLINICAL MANIFESTATION OF Q FEVER AND TUBERCULOSIS,
SIMILARLY CAUSED BY INTRACELLULAR PARASITES

Akira WATANABE

Abstract Q fever is a generic term for pneumonia, bronchitis, etc. caused by infection with *Coxiella burnetii*, a rickettsia-related species of bacteria, in humans. Q-fever is a transient and acute febrile illness that takes a course similar to influenza, and its clinical picture greatly differs from that of tuberculosis that takes a chronic course. The reason for this is thought to be because the generation time of *C. burnetii* is extremely short (several tens of minutes) compared with *Mycobacterium tuberculosis*, though those are similar intracellular parasites. Q fever is fourth- or fifth-ranked among the community-acquired pneumonias in the United States and Europe but has a good prognosis with 1–2% of mortality even in the cases that follow a natural course without treatment. Meanwhile, there is a chronic type that follows a protracted course or has a poor prognosis. Therefore, cases definitely diagnosed with Q fever or strongly suspected of Q fever should seek aggressive treatment. Q fever is definitely diagnosed by confirming significant increase in serum antibody titer, but the patients should be followed because in many cases it takes a long time before serum

antibody titer increases. Beta-lactams are ineffective against *C. burnetii*, an obligate intracellular parasite. Although tetracyclines, macrolides, quinolones, rifampicin, etc. are used effectively in the treatment of Q fever, many cases appear to improve by beta-lactam administration because the illness often takes a natural course.

Key words: Q fever, Zoonosis, *Coxiella burnetii*, Intracellular parasite, Atypical pneumonia

Department of Respiratory Oncology and Molecular Medicine, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

Correspondence to: Akira Watanabe, Department of Respiratory Oncology and Molecular Medicine, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, 4–1, Seiryō-cho, Aoba-ku, Sendai-shi, Miyagi 980–8575 Japan.

(E-mail: akiwa@idac.tohoku.ac.jp)