

2002 年の感染症発生動向調査における Q 熱疑い症例の検査結果について

貞 升 健 志*, 新 開 敬 行*, 中 村 敦 子*, 山 崎 清*, 小 宮 智 義***
吉 田 靖 子*, 鎌 田 信 一****, 村 田 以 和 夫*, 諸 角 聖**

The results of serological and PCR tests on suspect Q fever cases for Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases in Tokyo(2002)

Kenji SADAMASU*, Takayuki SHINKAI*, Atuko NAKAMURA*, Kiyoshi YAMAZAKI*, Tomoyoshi Komiya***,
Yasuko YOSHIDA*, Shin-ichi KAMATA****, Iwao MURATA* and Satoshi MOROZUMI*

Keywords : コクシエラ菌 *Coxiella burnetii*, Q 熱 Q fever, 抗体検査 serological test, 遺伝子検査 PCR test

緒 言

Q 熱はリケッチア属に属する 0.3-1.0 μm の *Coxiella burnetii* を病原体とする人獣共通感染症である。感染症法では第四類感染症に分類され、全数報告が義務付けられている。海外においては猫を介した集団発生事例¹⁾や、と畜場などでの集団発生例^{2,3)}が報告されており、全国および東京都の感染症発生動向調査においても、近年報告数が増加している^{4,5)}。しかしながら、ほとんどが散发発生事例であり、感染経路や本症の実態は明らかにされてはいない。

2002 年 3 月および 9 月に Q 熱の特集を取り上げたテレビ番組が放映された後、定点病院からの Q 熱検査依頼件数が一過性に増加した。東京都における Q 熱の実態把握を目的に、これらの Q 熱疑い症例の年齢層、臨床症状および検査結果を解析した結果、若干の知見を得たのでその概要を報告する。

材料および方法

- 2002 年に都内の感染症発生動向調査病原体定点病院から、Q 熱検査依頼のあった男性 26 例、女性 35 例に由来する血液検体 61 件を供試材料とした。
- 61 件の調査票をもとに、年齢別、臨床症状、臨床経過について解析を行った。
- Focus 社製の間接蛍光抗体法キット(Q FEVER IFA IgM および IgG)を用い、血清中の IgM、IgG 抗体価測定を実施した。血清は、56 30 分で補体非動化後、リン酸緩衝液にて 16 倍から 256 倍まで 2 段階階希釈で抗体価を測定した。検査結果の判定は、リケッチア感染症検査マニュアル⁶⁾に準じて行った。
- 間接蛍光抗体法で非特異反応が認められた症例については、COXIELLA BURNETII(Q FEVER)IgM ELISA

TEST および IgG ELISA TEST (PanBio 社) を用いて再度抗体検査を実施した。検査方法及び検査結果の判定は添付の使用説明書に従った。また、IFA 法で非特異反応を示した血清 200 μl より、セパジーン (三光純薬) を用いて DNA を抽出し、得られた DNA を材料として Zhang らの報告に準じたプライマー OMP1,2,3,4⁷⁾ および OMP45(GCAGCGCGTTCGTGGAAAGC)を用いて、94 1 分、53 2 分、72 2 分、30cycles の条件の nested-PCR 法により遺伝子増幅を行い、アガロース電気泳動により 438bp(OMP3/45 を使用した場合には 307bp)の特異バンドを認めた例を陽性と診断した。

結 果

1. 検査受診者の男女年齢別構成

検査受診者のうち、男性は 26 例、女性は 35 例と女性の検体数やや多かった。各年齢別内訳は、表 1 に示すとおり、男性では、21-30 歳が最も多く、次いで 41-50 歳、31-40 歳、61 歳以上の順であった。女性では、31-40 歳が最も多く、21-30 歳、41-50 歳、51-60 歳の順であった。21-30、31-40 歳の年齢階層は、全体のほぼ半数を占めていた。

表 1. 感染症発生動向調査における Q 熱検査実施者の年齢別構成

	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61 歳以上	計
男性	1	0	7	5	6	3	4	26
女性	0	2	8	10	6	5	4	35
計	1	2	15	15	12	8	8	61

* 東京都健康安全研究センター微生物部ウイルス研究科 169-0073 東京都新宿区百人町 3-24-1

* Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

3-24-1, Hyakunincho, Shinjuku-ku, Tokyo, 169-0073, Japan

** 東京都健康安全研究センター微生物部

*** (社) 北里研究所 生物製剤研究所

**** 日本獣医畜産大学 大学院 獣医学研究科

表2. Q熱検査対象者の調査票上における臨床症状・徴候の内訳

	発熱	倦怠感	肝機能障害	呼吸器症状	Q熱心配	関節・筋肉痛	動物との接触	計
男性	14	10	2	4	8	2	3	26
女性	18	11	5	6	9	7	8	35
計	32(52.5%)	21(34.4%)	7(11.5%)	10(16.4%)	17(27.9%)	9(14.8%)	11(18.0%)	61(100.0%)

表3. Q熱検査対象者の主訴とする症状の臨床経過日数

	1週間以下	2週間	1ヶ月以上	3ヶ月以上	6ヶ月以上	1年以上	2年以上	不明/Q熱心配	計
男性	0	1	0	3	5	4	3	10	26
女性	3	5	4	3	2	2	7	9	35
計	3(4.9%)	6(9.8%)	4(6.6%)	6(9.8%)	7(11.5%)	6(9.8%)	10(16.4%)	19(31.1%)	61(100.0%)

表4. Q熱検査対象者における間接蛍光抗体(IF)法の検査結果

検査対象数	陽性反応				非特異反応			
	IgM		IgG		IgM		IgG	
	I相菌	II相菌	I相菌	II相菌	I相菌	II相菌	I相菌	II相菌
男性	26	0	0	0	0	4	0	3
女性	35	0	0	0	1	4	0	9
計	61	0	0	0	1	8	0	12

2. 臨床症状・徴候の内訳

臨床症状で男女ともに主訴として最も多く認められたのは37-39の発熱(52.5%)であり、次いで倦怠感(34.4%)であったが、発熱と倦怠感を同時に訴えている例は1例のみであった。さらに、呼吸器症状(16.4%)、肝機能障害(11.5%)、関節・筋肉痛(14.8%)を訴えた症例は20%に満たなかった(表2)。また、27.9%の症例はQ熱が心配で自ら検査を希望しており、臨床医からの検査要望でないことが明らかとなった。なお、犬猫などの動物との接触経験のある者は18.0%にとどまった。

3. 臨床経過日数

表3に主訴とする症状の臨床経過日数を示す。臨床経過が1週間ないし2週間とされている例は男女合わせて9例(14.7%)であったが、1ヶ月以上が4例(6.6%)、3ヶ月以上が6例(9.8%)、6ヶ月以上が7例(11.5%)、1年以上が6例(9.8%)、2年以上が10例(16.4%)と多くは慢性経過の症例であることが明らかとなった。その一方、臨床経過が不明またはQ熱が心配という例は19例(31.1%)を占め、最も多かった。

4. 間接蛍光抗体法による検査結果

検査の際、使用した陽性コントロールと同等の蛍光を発する検体は認められず、抗体陽性と診断できた例は一例も無かった(表4)。なお、一部の検体ではIgMおよびIgG抗体測定で主としてII相菌に対し16倍の低希釈倍率で微弱な蛍光を認める例もあったが、菌体のみが特異的に発している蛍光でないこと、低力価であること、ELISA法ですべて陰性であったことから非特異反応と判断し抗体陰性と

した。さらに、これら21例の非特異反応を示した血清からDNAを抽出し、nested-PCR法による検査を実施したが、全例で特異バンドが認められず陰性と判断した。

考 察

Q熱は1935年にオーストラリアで最初に報告された感染症である⁸⁾。日本においても1999年以降全国で平均30例程度感染症例が報告されてきているが⁹⁾、同じ4類感染症であるインフルエンザやエイズと比較すると、感染者数も少なく、本症の実態についてあまり良く知られていないといえる。今回、テレビ報道をきっかけに都内で検査希望者が急増し、また、感染症対策課が都立病院での検査受け入れを広報した結果、都立病院に受診希望者が集中した。明確な臨床症状に乏しく、約半数は発熱もなく臨床的にQ熱と判定するのは極めて困難であり、さらに、Q熱検査を実施できる民間検査機関が少ないことなどの理由で、多くの検体が当研究科に搬入されたものと思われる。

一般にQ熱は2週間程度の急性経過をとり、その後5-10%が慢性型に移行するとされている²⁾。急性Q熱患者の場合、88%以上に発熱、97%に倦怠感、68-88%に頭痛が同時に認められるとされるが²⁾、今回検査を実施した検体の調査票の記述内容を解析した結果、0-2週間の臨床経過を示した例は9例のみであり、そのうち発熱と倦怠感を同時に示した例は1例のみで、頭痛を示した例は一例も無かった。

また、慢性Q熱の場合、60-70%に心内膜炎が認められ、その他骨関節炎や慢性疲労症候群などの症状が認められる

と報告されている²⁾。今回の検査を行った 61 例中で心内膜炎や骨関節炎の症状の記載は全く認められなかった。

日本における抗体検査の検査基準⁶⁾では、急性・慢性の区別なく、ペア血清で 4 倍以上の抗体価の上昇が認められるか、シングル血清では IgM 抗体価が 16-32 倍以上, IgG 抗体価が 128-256 以上を陽性としている。一方、海外では急性 Q 熱の場合には II 相菌に対する抗体価が IgM で 50 倍以上, IgG で 200 以上を陽性とし、慢性 Q 熱の場合 I 相菌に対する抗体価が 800-1600 倍以上を陽性としている。しかしながら、今回の検体 61 例のうち、国内と海外の診断基準のいずれにも合致する症例は認められなかった。

今回、マスコミ報道により、多くの検体が感染症発生動向調査の定点病院から搬入されたが、すべての検体で Q 熱が否定され、都内における本症の感染例はほとんど無いものと推測された。一方で、東京都内における、定点病院以外からの保健所届出により全数報告症例として Q 熱症例が 2002 年には 35 例程挙がってきていることから⁵⁾、Q 熱症例を報告した医療機関における診断方法の調査を行うなど、都内における感染実態解明のため、今後も調査を続行して

いく必要がある。

文 献

- 1) Pinsky, R-L., Fishbein, D-B., Greene, C-R., et al: *J. Infect. Dis.*, **164**, 202-204, 1991
- 2) Maurin, M. and Raoult, D.: *Clin. Microbiol. Rev.*, **12**, 518-553, 1999
- 3) To, H., Kako, N., Zhang, G., et al: *J. Clin. Microbiol.*, **34**, 647-651, 1996
- 4) 感染症発生動向調査週報, <http://idsc.nih.go.jp/kanja/idwr/idwr-j.html>
- 5) 東京都感染症発生動向調査週報 (TIDWR), <http://idsc.tokyo-eiken.go.jp/weekly/index-j.html>
- 6) リケッチア感染症検査マニュアル (平成 12 年版) 全国地方衛生研究所全国協議会編
- 7) Zhang, G.Q., Nguyen, S-V., To, H., et al: *J. Clin. Microbiol.*, **36**, 77-80, 1998
- 8) Fournier, P-E., Marrie, T-J. and Raoult, D.: *J. Clin. Microbiol.*, **36**, 1823-1834, 1998