

その2つのどちらよりも低くなることを踏まえている。

1.2 ハザード同定

Q熱は、Derrickによって最初に報告された。Derrickは、オーストラリア（クイーンズランド州ブリズベン）の屠畜場の作業員からこの疾患を発見したが、その原因が不明だったため、これを「query fever」つまり「未知の熱病」と呼んだ [Derrick 1937]。Q熱の病原菌は、Burnet [Burnet 1937]によって同定された。同時にアメリカで、Coxは、モンタナ州ナインマイルクリーク（Nine Mile Creek）の研究施設の職員の間を高熱を伴う疫病が流行したとき、採集したマダニから病原バクテリアを同定した [Cox 1938]。この病原菌は、発見者の名にちなんで、*Coxiella burnetti* と命名された [McDale 1990]。

1.2.1 病原体

Q熱は動物原生感染症であり、自然界に広く存在する。その病原菌 *Coxiella burnetti* は、微細で多形性を有する（幅 0.2~0.4 μm 、長さ 0.4~2 μm ）偏性細胞内寄生細菌である。Q熱の病原菌は、さまざまな点でリケッチアと性質が似ているが、系統発生的研究により、*Coxiella* は *Rickettsiae* と区別され、*Proteobacteria* 綱 *Legionellales* 目 *Coxiellaceae* 科に区分され [Bergey 2003, Stein et al. 1993, Weisburg et al. 1989, Wilson et al. 1989]、*Legionella* 属、*Francisella* 属、*Rickettsiella* 属に近い。これらのバクテリアのエンベロープは、グラム陰性染色を示すバクテリアの構造的特徴を示すが、グラム染色法により染色することは困難なため、染色法としては、Gimenez 法、改良 Ziehl-Neelsen 法、Stamp 法、Giemsa 法、Macchiavello 法、および改良 Koster 法が最もよく使用される。

Nine Mile リファレンス株の完全なゲノムの塩基配列決定は、2003年に完了した [Seshadri et al. 2003]。ゲノムは、1つの染色体と時に4~5コピーのみ存在するプラスミドに分かれる。染色体は環状であり、その大きさは株によって1.5ないし 2.4×10^6 塩基対である。プラスミドは、QpH1、QpRS、QpDVの3種類が知られている [Minnick et al. 1990, Samuel et al. 1983, Savinelli and Mallavia 1990, Lautenschlager et al. 2000]。これらのプラスミドはそれぞれ大きさが異なり、保存された共通塩基配列を持つ。この塩基配列は、プラスミドを持たない株の染色体にも見られる。

Coxiella burnetti は、細胞内でのみ増殖する。保菌動物は主に反芻動物であるが、大部分の哺乳類（特に出産時）、トリ、一部の節足動物（マダニ）も、このバクテリアを排泄することがある。感染時に動物中で、*Coxiella* が主にターゲットとする細胞は、単球およびマクロファージである。最も一般的な *Coxiella* の同定・培養方法は、受精卵または培養細胞（P388D1、J774などのマクロファージ系細胞、L929またはHELなどの線維芽細胞）への感染である。また実験動物も、Q熱の病原菌の解明・調査のために使用される。マウスに *Coxiella burnetti* の腹腔内接種を行うと、脾腫が現れる。

1.2.1.1 バクテリアの抗原変異および感染力

Coxiella burnetti は、*Enterobacteriaceae* に見られる S-R 変異 (smooth-rough variation) に似た抗原変異を示す。この変異段階は、菌体表面のリポ多糖 (LPS) の変異に関係している。I 相は、ヒトおよび感染動物 (節足動物) に見られる自然な相である。ここでは、完全な LPS が存在する。I 相菌は “smooth” 段階にある。II 相菌は、毒性・感染力ともに弱く、実験室での培養細胞や受精卵 (つまり、免疫が保たれていない生体) においてのみ得られる。II 相菌は “rough” 段階にあり、不完全な LPS、外膜タンパク質の一部欠失を示し、大きな染色体欠失を伴うことがある [Thompson *et al* 2003, Vodkin and Williams 1986] 。

生体内で、II 相菌は、補体の作用に感受性を示し、マクロファージによって直ちに除去される。I 相菌は、マクロファージによる殺菌に耐える。感染したヒトおよびあらゆる哺乳類において、抗体反応は、一般に、II 相菌からなる抗原に対してより迅速で大きい。逆に、抗 I 相菌抗体の保護力は、抗 II 相菌抗体のそれを明確に上回る。宿主におけるこのような相変化の存在や役割には、まだ不明な点がある。

I 相の *Coxiella burnetti* は、他の病原菌と比べ空気感染力が非常に強い [Hackstadt 1996, Tigertt *et al.* 1961]。一方、モルモットまたはマウスへの腹腔内接種による感染、受精卵および培養細胞への感染を起こすには、I 相菌 5 個未満で十分である [Ormsbee *et al.* 1978]。バクテリア 4 個を含む接種材料をモルモット腹腔内に接種すると、セロコンバージョンおよび高熱が生じ、さらに 30 日後には脾臓にバクテリアが認められた [Moos and Hackstadt 1987] 。

ただし、この菌が生物兵器開発に応用可能な細菌 10 種類のうちの 1 つとされているのは、感染力が強いためであり、毒性が強いためではない。ヒトへの毒性は際だったものではない [Center for Disease Control, 2000] 。

1.2.1.2 細胞内の状態

Coxiella burnetti の増殖サイクルは、細胞分裂段階および胞子形成段階に分かれる。*Coxiella burnetti* は、宿主内で、形態・代謝的に明確に異なる 3 形態で存在する。LCV (Large Cell Variant ; 大型菌体) と呼ばれる大型の形態は、活発な代謝を行い、LPS (リポ多糖) をほとんど含まない。SCV (Small Cell Variant ; 小型菌体) は、活発な代謝を行わず、電子密度が高く、外界で耐性を示す [Melnicakova *et al.* 2003]。SDC (Small Dense Cell) は、SCV より小型で、グラム陽性染色を示すバクテリアから作られる胞子とは異なる疑似胞子 (pseudo-spore) に類似すると思われる (ジピコリン酸の欠如およびシステインの豊富なエンベロープの欠如、DNA をコンパクト化するヒストン様タンパク質の存在) [McCaul *et al.* 1991] 。

菌の増殖中、LCVは、孢子形成に近い現象を示すことができるようである。隔膜が、細胞の細胞質を不均等な2区画（それぞれが完全な核物質を内包している）に分割するのが確認できるからである。小さい方の細胞区画は、LCVの端に内生孢子を作り出すようである [McCaul and Williams 1981, Norlander 2000]。これらの疑似孢子は、LCV内部だけでなく、*Coxiella burnetii*に感染した心臓弁でも発見された [McCaul et al. 1994]。アメーバ (*Acanthamoeba castellanii*) もまた、*Coxiella burnetii* が疑似孢子を形成し環境中で存続するための細胞内ニッチである可能性がある [La Scola and Raoult, 2001]。

この後LCVは、LCV溶解時、または不均等な分割時に、SCVに移行する。現在のところ、SDCのSCVへの変化機序は不明である。孢子形成サイクルの存在は、Nine Mile株から、*Bacillus subtilis*の孢子形成に必須の遺伝子 *spoIII*E と高い相同性を示す 1741塩基対の塩基配列が決定されたことにより裏付けられた [Oswald and Thiele, 1993]。

ただし孢子形成は、研究者すべてが認めているわけではない。LCVは、SDCを介さない凝縮によりSCVとなる可能性もある。

LCVおよびSCVは共に感染力を有する [Wiebe et al. 1972] が、LCVは浸透圧ショックへの抵抗性を示さないことから、SCVだけが細胞外環境において存続でき、伝播を起こす要因となっている可能性がある。一方LCVは、感染組織におけるバクテリア拡散の原因となっているようである。これら2つの菌体 (variant) は、タンパク質、特に細胞外膜によって区別できる。たとえば、29 kDaのタンパク質P1はLCVに豊富に含まれるが、SCVには実質的に存在しない。OMP34 (34 kDの外膜タンパク質) では、これとは反対の現象が見られる。

*Coxiella burnetii*の真核細胞中の増殖サイクルは、抗原の相に従って異なる受容体を要する細胞へのSCVの付着、そして侵入へと続く。I相とII相における*Coxiella burnetii*の挙動の違いから、I相菌のみが感染性を有することがわかる。

*Coxiella burnetii*は、II相において、CR3受容体 (補体フラグメント iC3b に対する受容体) に付着する。バクテリアは細胞内に容易に侵入するが、すぐにファゴリソソーム系によって破壊される [Mege et al. 1997]。

反対に、バクテリアの感染可能形態 (I相) は、CR3受容体を遮断し、インテグリン系の受容体であるLRI (白血球応答インテグリン、 $\alpha v \beta 3$) -IAP (インテグリン結合タンパク質) 複合体を使用する [Mege 1997]。I相菌は、*Salmonella*のようにアクチンフィラメントの再構成と仮足形成を誘導し、貪食によってマクロファージに侵入する [Honstetter et al. 2004]。その結果、CR3は仮足外に局在するが、インテグリン $\alpha v \beta 3$ は仮足に存在する。バクテリアは、かろうじて細胞に取り込まれ、生存・増殖を続けられる [Mege et al. 1997, Capo et al. 2003]。

侵入後、SCVは、特にV-H+-ATPaseの獲得により酸性化するファゴソーム内に局所化される [Ghigo et al. 2002]。SCVは、ファゴソームとリソソームとの融合を遮断する要因を生み、ファゴソームの酸性環境 (pH 5.5) によって活性化され、LCVに転換される。続いて、マクロファ

ージにおいてファゴソームはリソソームと融合し、ファゴリソソームを形成するが、この融合は、単球内の毒性の強いバクテリアによって抑制される [Howe et al. 2002]。次にこれらのファゴリソソームは、*Coxiella burnetti* のタンパク質 (未特定) 合成によって単一の液胞になる [Hackstadt and Williams 1981, Howe et al. 2003]。サイクルの最終段階で、LCV は、SCV に凝縮されるか、胞子生殖を開始し、SDC の形成に至る [McCaul and Williams 1981, Mc Caul 1991]。*Coxiella burnetti* は、真核細胞のファゴリソソーム内で生存し続けるための適応を行い [Hackstadt and Williams 1981]、酸性環境 (pH 4.7~5.2) で適正な代謝を行うようになる [Akporiaye et al. 1983, Maurin et al. 1992b]。酸性環境の必要性は、無べん毛型 *Leishmania* sp. においても見られるが、2 種類の細菌 *Coxiella burnetti* および *Francisella tularensis* に関してのみ報告されている。

①付着・侵入

②リソソームとの融合

③細胞外への放出

④LCV の増殖

⑤疑似胞子形成

図 2 : *Coxiella burnetti* の増殖サイクル

1.2.2 動物の疾患

1.2.2.1 家畜反芻動物における臨床所見

Coxiella burnetti の主要侵入経路は呼吸である。感染時にバクテリアの最初の標的となるのは、肺胞マクロファージおよびクッパー細胞である。バクテリアは、これらのマクロファージ、単球、および、その他多数の組織内マクロファージ (脾臓、リンパ節、骨髄、脾臓、心臓など) に認められる [Baumgartner et al. 1993]。しかし反芻動物では、未経産雌牛 12 頭に *Coxiella burnetti* の真皮内接種を行って肺炎を惹起した感染実験以外、肺または心臓への感染症例の報告はほとんどない [Plommet et al. 1973]。未経産雌牛の 1 頭が、接種後 3 カ月で心機能低下により死亡したが、この実験により初めて、心筋層の変質・硬化部位が明らかになった。さらに、その他の 11 頭のうち 2 頭については、心電図の軌跡が平坦であったことから、心臓・心膜への付着、心膜滲出が認められた。接種から 17 カ月後に屠殺したところ、2 頭から血管に亀裂が見つかり、その他の 1 頭には肺の左側全体に硬化が認められた。ヒツジおよびヤギが感染すると、妊娠後期の流産、早産、発育不全、死産を起こすことがある [Palmer et al. 1983, Waldham et al. 1978]。ウシが感染すると、子宮炎 [Tainturier 1987] や流産を起こすほか、低体重の子牛の出産や不妊あるいは肺炎を起こすことがある [Ho et al. 1995, Plommet et al. 1973, Schmeer et al. 1987, Wittenbrink et al. 1994]。

Coxiella burnetti に感染したウシ、ヒツジ、ヤギの多くは、血清学的反応を伴うことも伴わないこともあるが、外見上の変化は示さない。また、バクテリアを排泄することがある。バクテリ

アの排泄経路に関する知識は、限定的であり、中には陳腐化しているものもある。排泄経路に関する正確な知識の中には、PCRによる分子的技術によって初めて明らかになったものもある。そうした技術は、当初は患者を診断するための技術であったが、最近では、動物から採取した標本の研究用にも用いられるようになった。一般的に、バクテリアの蓄積が多いのは、胎盤、出産に伴う物質、膣分泌物であり、乳、(ほとんど知られていないが)糞便、尿、精液には少ない(1.3.2参照)。

1.2.2.2 感染動物におけるバクテリアの存続

反芻動物における実験的研究で、バクテリアの存続に関するものはほとんどない。マウスおよびモルモットに *Coxiella burnetti* を接種すると、感染初期に肝臓、脾臓内にバクテリアが大量に蓄積し、続いてその減少が始まるが、腎臓および生殖器にはバクテリアが6カ月以上存続する [Kazar and Kovacova 1983]。本症は、妊娠によって再発し、繰り返し早産を起こす。反芻動物では雌が感染しやすい。妊娠中に再活性化した微生物が増殖し、胎盤へ侵入・定着するためである [Baca and Paretsky 1983, Luoto and Huebner 1950, Plommet et al. 1973, Welsh et al. 1957]。流産または出産後の子宮および膣からは、長期間バクテリアが排泄される。ヒツジでは70日以上 [Berri et al. 2001]、ウシでは110日以上 [Rodolakis, 未発表] 続く。反対に、反芻動物は、*Coxiella burnetti* によって、妊娠期間中の不調が繰り返されることはないようであり、ヒトやマウスもこれと同様である。これらの雌は1回しか流産せず、バクテリアの排泄も、何回もの出産の際にごくまれに見られるだけである [Berri et al. 2002]。乳腺および乳腺後のリンパ節は、特に慢性感染を生じる部位である [Behymer et al. 1977, Bell et al. 1949, Moretti 1984]。たとえばウシにおいて、*Coxiella burnetti* は、感染から20カ月以降もさまざまな器官、特に乳腺後のリンパ節などのリンパ節において認められる [Plommet et al. 1973]。

1.2.2.3 群間の感染

流産・出産時、*Coxiella burnetti* は空気中へ拡散し、しばらく空気中にとどまることから、飛沫が、動物間の汚染、群から群への伝播の主要因となっている。*Coxiella burnetti* は、暑さ・乾燥に対する抵抗性を有し、土壌で150日間生存できる [Welsh et al. 1957]。感染した胎盤を牧場に放置したり、汚染された堆肥または液肥を野原に散布すると、数km先の群にも感染することがある。

マダニによる伝播の可能性もある。呼吸が主な菌の侵入経路であるが、ブルセラ症およびクラミジア症に主に関係している目からの汚染は、Q熱においては指摘されていない。我々の知る限り、*Coxiella burnetti* を汚染された胎盤から摂取することによる汚染は、現在研究されておらず、重要な感染経路とは見なされていない。というのも、マウスのこの経路からの感染率は、腹腔内感染の10,000分の1なのである [Durand 1993]。しかし、この意見には含みを持たせる必要がある。感染した胎盤1g中には、 10^9 個の *Coxiella* が含まれると推測されるからであり [Babudieri 1959]、ネコヤイヌがそれらを摂取して汚染されることは昔から認められているからである

[Maurin and Raoult 1999]。したがって、群内の胎盤感染について研究する必要があるだろう。

従ってしたがって群から群への伝播を防ぐために不可欠なのは、どの動物が *Coxiella burnetti* を、胎盤、陰分泌物、糞便に大量に排泄するのかを特定することである。

1.2.2.4 獣医学的診断手段

Q熱の診断手段は、直接・間接的なものを含めて多数存在するが、多くは反芻動物を対象とするものである。これらの方法は、群内で流産が生じた際に頻繁に使用される。この場合、集団的診断を実施し、他の流産菌 (*Brucella*、*Chlamydia abortus*、*Toxoplasma*、*Salmonella* など) の調査も実施すべきである [Sanchis et al. 1997]。Q熱が動物原生感染症として重視されるにつれて、汚染源の特定、危険地帯・期間の評価、および疫学の理解のために、新たな手段が開発されるようになった [Rousset et al. 2004]。

血清学的手段

FCおよびELISA

血清学において、補体結合 (FC) は、現在も OIE の中心的技術である [Herr et al. 1985, Peter et al. 1985]。この技術の規格化は「COFRAC 109 計画」において、フランス全国レベルで提唱された (AFNOR “フランス規格化協会” 規格 NFU47-006)。Q熱における研究所間適性試験 (EILA) が、補体結合について、AFNOR 準拠技術に基づき実施された。ごく最近実用段階に入った ELISA は、次第に使用されるようになった [Kovacova et al. 1987, Peter 1988, Uhaa et al. 1994, Waag et al. 1995, Williams et al. 1986]。

ヒトを対象とする血清学にならい、動物においても I 相菌に対する抗体価と II 相菌に対する抗体価を区別できる血清学的技術を持つことが有用と考えられる。

フランスで使用可能な ELISA は、*Coxiella burnetti* の全抗体 (I 相菌および II 相菌に対する抗体) の検出を可能にしているが、FC では II 相菌から調製された抗原を使用する。

IFI およびその他の技術

間接免疫蛍光法 (IFI) は、例外的に使用される [Boni et al. 1998, Hatchette et al. 2002, Martinov et al. 1989, Meskini et al. 1995, Muramatsu et al. 1997, To et al. 1998]。

その他の血清学的技術である、微小凝集法 [Fiset et al. 1969, Kazar et al. 1981, Nguyen et al. 1996]、放射免疫測定法 (RIA) [Doller et al. 1984]、間接的溶血法 [Tokarevich et al. 1990]、酵素免疫蛍光測定法 (ELIFA) [Schmeer et al. 1988]、ドットプロット法・ウエスタンプロット法 [Blondeau et al. 1990b, Willems et al. 1992] は、現在ほとんど注目されていない。

一般的な Q 熱診断においては、FC よりも感度・特異性が高い ELISA の使用が望ましい。

細菌学的手段

バクテリア染色法

最もよく使用される方法は、胎盤絨毛叢部、発育不全器官、または陰分泌物からなる塗抹標本または下敷き上で染色する方法である。顕微鏡で *Coxiella burnetti* を確認できる染色法は、Stamp 法、改良 Ziehl-Neelsen 法、Gimenez 法、Giemsa 法、および改良 Koster 法である。フランスでは Stamp 法が最も一般的である [Gimenez 1964, Quinn et al. 1994, Russo et al. 1997]。

バクテリア検出

直接的診断においては、免疫蛍光法も使用できる [Brouqui et al. 1994]。この方法は、*Coxiella burnetti* のあらゆる株に対する特異抗体を用いている。しかし、これらの抗体が一般に流通していないことから、日常的な診断法とは考えられていない。ELISA-capture 法も開発された [Thiele et al. 1992]。これは特に、4000 個/mL の感度で、*Coxiella burnetti* を乳から直接検出するためのものであった [Dackau 1993] が、結局実用には至らなかった。

バクテリア DNA の検出

ごく最近、PCR による *Coxiella burnetti* DNA の遺伝子増幅によって、採取標本から直接、バクテリア DNA を検出できるようになった。このアプローチは将来性があると今日では考えられている。本法は、極めて多様な性質を有する採取標本に対応できる [Berri et al. 2000]。また、高感度で迅速であり、フランスの診断施設において一般化しつつある設備で実施できる。

バクテリアの定量

接種体および実験結果を明確に表すために、動物モデルにおいてさまざまな方法が用いられた。これは、*Coxiella burnetti* を信頼性の高い方法で定量することが極めて困難であったことを物語っている（アクリジンオレンジによるバクテリアの計数、卵、EID50%、モルモット、マウスに関する感染量の中央値の決定）。*Coxiella burnetti* を計数する最も良い方法は、接種体を希釈し、それをシェルバイアルの細胞上に広げることである [Raoult et al. 1991]。免疫蛍光法によりバクテリアを明示し、液胞を数え上げる。

現在 PCR 法は発展中であり [Brennan and Samuel 2003, Harris et al. 2000]、特に乳などの採取標本から *Coxiella burnetti* を定量できるよう改良が進められている [Stemmler and Meyer 2002]。

株の分離

バクテリア株を採取標本から分離することも可能である。細胞内バクテリアの培養方法は 3 種類ある。動物（モルモットやマウス）または受精卵上で行うか、あるいはシェルバイアルでの細胞培養である [Ormsbee 1952, Perrin and Bengtson 1942, Williams et al. 1986a, Raoult et al. 1990]。しかし、こうした技術は煩雑で、結果が出るまでに時間がかかる。株の分離・培養時、および感染標本（特に多量の *Coxiella burnetti* が存在する可能性のある胎盤）取り扱い時には、実施者と

環境を保護するため、微生物学的安全レベル3 (NSB3) が要求される。実施者へのリスクが低いのは、シェルバイアルでの細胞培養である [Raoult et al. 1990] が、これは、多くの競合する細菌叢を含む採取標本 (チーズ、堆肥など) には適さない。実験動物はこの場合も有効である。多数の菌が分離されたが、そのほとんどは研究活動の一環として行われた。CNR は、世界最大の株保有施設を持つ。ヒト由来の 114 株と動物由来の数株が保有されている。

バクテリアの分類

バクテリアの分類に有効な手段は、まだ研究段階にある。モノクローナル抗体の中には、分離株の区別 [Sekeyova et al. 1996, Wen et al. 1991] や、バクテリアの発育段階の区別 [Seshadri et al. 1999] が可能なものもある。

Coxiella burnetti 株を区別できるマーカーや分子的戦略を発見するために、さまざまな試みが行われた。高い変異度を示す可能性のある遺伝子の配列決定や PCR-RFLP による分析が、有望な結果を示した [Sekeyova et al. 1999, Zhang et al. 1997]。その他の遺伝子分類方法は、染色体全体の分析、パルスフィールドゲル電気泳動 (PFGE) による DNA 断片の制限酵素処理および分離、および分析結果の特徴比較である。遺伝子の多様性への対応が本法の特徴であり、同一の地理的空間から得られた類似する分離株の性質を区別できる [Heinzen et al. 1990, Jäger et al. 1998, Thiele et al. 1993, Vodkin et al. 1986]。しかし、遺伝子型は疾患の急性・慢性に関係せず、特定の臨床的形態や宿主の種にも関係しない。

解釈

血清学

方法論的相違は後に触れる。また FC は、ELISA よりも感度・特異性に劣るとされている。

様々さまざまな技術の比較検討により、抗原 (株、調製法) および検出される抗体の型 (免疫グロブリンのクラス、補体を固定するまたはしない抗体) が血清学的結果に与える大きな影響が明らかになった [Peter et al. 1985, Worswick and Marmion 1985]。

交差反応は、血清学的試験の解釈を困難にする原因でもあり、技術により異なる。*Coxiella burnetti* との主な交差反応は、*Legionella pneumophila* [Dyer et al. 1988, Finidori et al. 1992]、*Legionella micdadei* [Dobija-Domaradzki et al. 1984, Musso et al. 1997]、*Bartonella quintana*、*Bartonella henselae* [La Scola et al. 1996] との反応である。この反応は、特に低い抗体価において、結果に影響を及ぼすことがある。

全体的に血清学は、個体レベルでの血清学的反応が各特徴を示すものではないため、解釈に大きな困難がある。これらの困難の原因は、感染経路、感染に至る量、または妊娠の段階、年齢、種といった宿主の要因 (抗体の潜伏期間、挙動、および生存期間など) により変化する血清学的反応の知識不足に関係している。バクテリアの排泄と相関関係を示すものは、今のところ見つかっていない。血清学的陽性の動物が、必ずバクテリアを排泄するというわけではない。また動物の中には、血清中の *Coxiella burnetti* 抗体レベルが低いときに排泄するものもある [Adesiyun et al.

1985, Berri et al. 2001, Muramatsu et al. 1997]。これに対して、全頭が血清学的陰性である群は、バクテリアを排泄する可能性がなく、感染していないと考えてよい。

従ってしたがって、感染が最近か過去かという区別や、潜伏状態か発症しているかという区別はできない。さらに、感染抗体からワクチン抗体を区別することもできない。群レベルで血清学的有病率が高い、あるいは高抗体価集団の割合が大きいのは、Q熱による流産を起こした群に関連するとされた。しかしこれは、対照群が不足していたり、サンプリングが限定的すぎたことから、はっきり証明されたわけではない [Sanford et al. 1994]。

使用可能な血清学的手段から言えることは、全頭陰性の群は、調査時点で菌を排泄していることではないということである。これ以外については、血清学的手段だけでは、排泄リスクまたは他の家畜への感染リスクを評価することはできない。

細菌学

Coxiella burnetti の明示について、染色法には迅速さという長所があるものの、その結果は推測的である。染色法は特異性を欠くため、*Coxiella burnetti* が *Brucella* や *Chlamydochila* と混同される可能性がある。この方法の感度は低く、採取標本の質に左右される。免疫蛍光法は、特異性・感度がより高く、組織学的病変の評価を可能にすることから利用価値があるものの、規格化された試薬がない。

PCR 技術による遺伝子増幅技術も、利用価値があり、直接診断を確定できる。この技術は、分離法以上に高感度・迅速であり、感染症の急性段階においては血清学的反応よりも早い [To et al. 1996]。しかし、PCR 法の感度は、*Coxiella burnetti* の計数が困難であることから、明確にはなっていない。INRA では、*Coxiella burnetti* のトランスポゼースをコードする遺伝子を標的として確立された PCR 技術により、およそ 500 個/mL の感度で乳中のバクテリアを検出することができる [A. Rodolakis, 未発表]。

ふつう通常、PCR 技術は、直接観察法より感度ははるかに高く、また培養に頼らずに採取標本から直接バクテリアゲノムの断片を検出できる。したがって、この技術は、乳、膺分泌物、さらに糞便、マダニ、埃から *Coxiella burnetti* を検出する手段として有効であろう [Berri et al. 2000, Spitalska and Kocianova 2003, Yanase et al. 1998]。

PCR キットには、阻害剤を検出するための対照が含まれており、そのため偽陰性結果を避けることができる。この対照は、反芻動物の 20 株以上でテストされ、現地で、乳の採取標本 1500、膺挿入棒ブラシ 600、およびこれと同量の糞便で試験されたものである。流産性の病原バクテリア約 10 個を特異的に増幅することが確認された。ただし、研究所で増幅させたものに起因する偽陽性反応を避けるため、使用条件は厳格でなければならない [A. Rodolakis, 未発表]。

PCR による分子的検出技術に関する主要な問題は、この技術により死菌の DNA も生菌の DNA

も検出されてしまうということである。*Listeria* のようなバクテリアについては、バクテリアを増殖させることで簡単に生菌を検出することができるが、*Coxiella burnetti* にはこの方法が使えない。死菌に関するこの問題を回避する1つの手段は、mRNA の検出に基づく分子生物学的技術である。mRNA はコピー数が多く、生菌の内部にのみ存在する。しかし、PCR 技術の使用にあたっては、診断に役立つ採取標本を解釈困難なものから区別することが重要である。診断に役立つ採取標本とは、直接動物に由来するものであり、可能な限り無菌的な技術環境の下に置かれた標本（膣分泌物、糞便、乳）のことである。*Coxiella burnetti* の DNA 検出は、バクテリアが宿主の細胞内で増殖する場合にのみ、それが由来する動物を示すことができる。反対に、標本を混合した乳中から採取した場合は、この標本が環境に汚染されていないことが確かめられないため、解釈にずれが生じる。検出およびサンプリングの限界を考慮すれば、PCR が外的な汚染を検出できるのは、環境が高度に汚染されている場合に限られる。

ここ数年、診断施設において、特に乳中の *Coxiella burnetti* 研究のために PCR がますます実施されているが、この手段の価値が低くなる状況にはまだない。したがって、家畜の病原菌循環を確かめるためにも、*Coxiella burnetti* に特異的な抗体の存在を確認しなければならない。

従ってしたがって、血清学においても解釈には限界がある。単一の技術で限られた個体数の動物から得られた結果を元になんらかの結論を導くことはできない。

応用分野

様々さまざまな分野への応用が可能である。

- 流産時の臨床診断

現場では、血清学的検査が、反芻動物における流産性の病原菌診断に使用できる唯一のものであることが多い。血清学的技術の FC や ELISA は、反芻動物の流産時の診断用に流通している。群の診断により、Q 熱による流産の診断が可能となった。

検査結果は推定的なものにとどまるため、感染性の病原菌の研究には応用されなかった。検査は鑑別的であるため、主に複数の流産性病原菌の研究に使用できる。

- 動物の感染検診

最も有効な技術は血清学的 ELISA であり（特異性の高い技術であり、大量の血清の迅速処理が可能 [Behymer et al. 1985] ）、陽性結果時には膣挿入棒ブラシまたは乳中からの PCR による検出を併用する。

獣医学における診断手段に関する結論

Q 熱の診断技術は複数必要であり、群レベルでのみ有効な解釈が可能である。

ある動物の血清学的陽性結果は、この動物がQ熱の病原菌と接触したことを示しているが、現在の血清学的技術では、感染時期の特定や、病原菌排泄の有無の判断は不可能である。

ある群について、これが病原菌を排泄する、あるいはそのリスクがあるかどうか調査するためには、十分な個体数の動物から継続的に標本採取を行うといった煩雑な手順が必要である。反対に、全個体が血清学的陰性である群は、病原菌を排泄しておらず、感染していないと考えてよい。

診断手段の限界および伝播要因の多さを考慮すると、群から群への伝播のシナリオを断定的に予測することは、現在のところ不可能である。したがって作業部会は、血清学的陽性家畜から他の家畜への汚染の可能性については何も述べなかった。

1.2.3 ヒトの病気

Q熱の最大の特徴は、臨床的発現の多様性であり、これが診断を困難にしている。一般的な病気の進行過程は、免疫のないヒトと *Coxiella burnetii* との接触から始まる。推定[Raoult et al. 2000]によると、感染の第一段階では、無症候性の場合（患者の60%）と、急性Q熱症状を現す症候性の場合（患者の40%）がある。急性Q熱の最も多い臨床的発現は、自然治癒する流行性感冒に似た症状である。しかし、急性Q熱の症候性患者のうち4%は、症状が重く入院を要した[Dupuis et al.1985]（図3）。症候学的には、主に、肝炎、肺疾患、または髄膜炎などに似ている。

患者によって、*Coxiella burnetii* は、感染の初期症状が無症候性か症候性かにかかわらず増殖する可能性がある。免疫系が感染を制御できないときには、慢性的症状が進行する。この説は、ヒトまたはマウスにおけるあらゆる研究によって裏付けられている [Maurin and Raoult 1999]。

慢性的症状は、悪化要因を持つ一部の患者において起こる。そのような患者とは以下の患者である。

- ・ 心臓弁膜症患者
- ・ 投薬または慢性疾患による免疫機能低下患者（癌患者、HIV感染者など）
- ・ 妊婦

以上のデータは、多くの研究者、特にマルセイユ CNR の研究者が行った調査から明らかになった。例として、以下の結果報告がある。

- マルセイユでの献血者 924 人における血清学的有病率（18～65 歳の健康な人）は、II 相 IgG 抗体の閾値を 25 とすると、4.03%（38/924）であった [Tissot Dupont 1992]。
- これらのデータは、以前フランスで実施されたその他の調査結果と符合する。フランス南部では 5%、ブルゴーニュ地方では 4.4%であった。閾値 25 での抗体の持続存年数は約 10 年である。この血清学的有病率で、18～65 歳のマルセイユ市民が 500,000 人であるとすれば、マルセイユでは、毎年約 2,000 人が新たに感染していることになる。
- 一方、マルセイユにおいて毎年約 20 の入院事例が CNR で報告される（年次報告）。これは、

マルセイユの大学病院センター (CHU) 管轄区域の感染事例より年間 1,000 人少ないことになる。

- 最近 5 年間の平均では、年間 170 症例が、フランスの大部分の CHU や、多数の総合医療センター (CHG) から CNR に報告されている (したがって、報告されるのは入院事例)。この罹患率は、多くの症例が CNR での診断から漏れているため実際より低いが、フランスにおける年間の感染患者数が 8,500 人であることを表しており、*Coxiella burnetti* による感染症の年間罹患率は、1,000 分の 0.14 となる。

- 1996 年 3 月から 5 月にかけて、プロヴァンス・アルプ・コートダジュール (PACA) 地域圏の妊婦 12,716 人、およびブーシュ＝デュ＝ローヌ県 (Bouches-du-Rhône) のマルティグ (Martigues) の妊婦 1,834 例について 1 年間にわたる調査を実施したところ [Rey et al., 2000]、血清学的有病率 (感染後 1 年未満に相当する、II 相菌 IgG 抗体、閾値 400) は、それぞれ 1,000 分の 0.8、1,000 分の 1.3 であった。

フランスにおける正確な Q 熱有病率は、その診断に必要な試験が統一的に行われていないため不明であるが、こうしたデータから、年間罹患率を 1,000 分の 0.1 から 1,000 分の 1 と推定することができ、これは、1,000 分の 0.5 と発表された数値を裏付けている [Maurin and Raoult 1999, Tissot-Dupont et al. 1992]。この推定では、フランスの年間感染者数は、6,000～60,000 であり、症候性事例は 2,400～24,000、入院事例は 120～1,200 となる [Raoult et al. 2000]。

①無症候性：60%

②心内膜炎、血管への感染など

③潜伏期間：2～3 週間

④*Coxiella burnetti* への感染

⑤感染症の 2 %は、次の状態へ

⑥慢性疾患

⑦症候性：40%

流行性感冒様症状

肝炎

肺疾患

髄膜脳炎など

急性疾患

⑧そのうちの 4%は、

重症、

要入院

⑨妊娠の不調

- 自然流産

- 子宮内胎児死亡

- 早産

図 3 ヒトにおける *Coxiella burnetti* による感染症の推移

1.2.3.1 急性 Q 熱

臨床像

フランスでは、2つに大別されるケースから、次の臨床像を描くことができる[Raoult et al. 2000, Tissot-Dupont et al. 1992]。症状は一般的に突然現れ、臨床像として、高熱 (91%)、頭痛 (51%)、筋痛 (37%)、関節痛 (27%)、および咳 (34%) を示す。また、発疹 (11%) または腰椎穿刺が有効な髄膜刺激症候群 (4%) もまれに認められる。非特異的な生物学的症状としては、血小板減少症 (35%)、肝酵素値上昇 (62%)、赤血球沈降速度の加速 (55%) が見られる。

臨床的発現の変異度は大きく、国により異なるだけでなく、同一国内の地域によっても異なる。その原因は明確になっていないが、臨床像に対する臨床医の関心の偏り、株の変異度、または宿主の特異性が関係していると言われている。

主な臨床像は3つある。

- ・ 発熱のみの症状 (肝炎、肺疾患なし) は、通常激しい頭痛を伴い、長期間継続し、不明熱と診断される。発熱は、年齢が高いほど長期間続く [Clark 1951a, b]。頻繁に、発疹 (20%) およびその他の臨床的症状を伴う。肝炎または肺疾患の症状を示さない患者の多くは、女性である [Raoult et al. 2000]。
- ・ 肺疾患は、ニュー・スコットランド (カナダ)、スペインバスク地方、およびイギリスにおいて最も頻繁に見られる臨床像である。肺疾患患者には、人口統計・臨床上的の特徴がある。この患者は、発熱のみの症状を呈する患者と比べ、より年齢が高く、しばしば免疫機能低下患者であり、熱が低く、頭痛・筋痛を伴うことが少なく、心電図に異常を示し、血小板減少症を伴うことが少ない [Raoult et al. 2000]。
- ・ 肝炎は、フランスからオーストラリアまで世界中に最も広く見られる臨床像である。肝炎は、アミノ基転移酵素の上昇を示すことが最も多いが、患者によっては、黄疸および (または) 肝腫脹を伴う。肝生検によって、肉芽腫性肝炎特有の病理解剖学的病変が確認できる [La Scola et al. 1997]。肝炎患者は、若年者が多く、免疫機能低下患者は少なく、熱が高く、頭痛、筋痛、血小板減少症、赤血球沈降速度上昇を示すことが多い。

その他の臨床的症状も、まれではあるが昔から存在する。

- ・ 妊娠時の異常：栄養障害、未熟児、自然流産、または子宮内胎児死亡
- ・ 心臓における徴候：心筋炎は、死亡原因として最も多い [Fournier et al. 2001]。心疾患は、病態生理学的に証明されていないが、実験データから、心筋炎の発症と接種量との間に関係があることがわかった [La Scola et al. 1997]。一般的に心膜炎も特異的ではない。しかし、*Coxiella burnetti* はマルセイユで最も多い心膜炎の原因であり [Levy et al. 1999]、スペインおよびイギリ

スにおいても大きな原因である。心膜炎患者のうち 10%は、慢性心膜炎に進行し、原因不明なまま回帰熱を示す。

・ 神経学的症状は例外的であるが、髄膜炎、髄膜脳炎、および末梢神経疾患を伴う [Bernit et al. 2002, Derrick 1973]。

急性 Q 熱の推移

慢性的な疲労症状への進行は、オーストラリア [Ayres et al. 1998] およびイギリス [Penttila et al. 1998] 全体の集団で認められた。患者は、発汗、息切れ、視覚障害、および異常疲労を訴えることが最も多い [Ayres et al. 1998]。しかし通常予後は良好で、後遺症もなく回復する。心臓弁膜症、動脈瘤、または人工脈管を持つ患者、および急性 Q 熱患者は、慢性化するリスクが高い [Raoult et al. 2000]。

1.2.3.2 慢性 Q 熱

一番最も多くまた有名な臨床像は、心内膜炎であり、治療を行わない場合の致死率が 25~60% に達する重症のケースである。1949 年から 2000 年にかけて実施されたさまざまな研究の中で、800 例以上が報告された [Boyle and Hone 1999, Brouqui et al. 1993, Duroux-Vouilloz et al. 1998, Raoult et al. 2000, Sanchez-Recalde et al. 2000, Siegman-Igra et al. 1997]。フランスでは、5%の心内膜炎が、*Coxiella burnetti* を病因論的原因としており、有病率は、集団 100 万人あたり年間 1 例と推定され、これはスイスおよびイスラエルの有病率に近い。Q 熱による心内膜炎は、その他の心内膜炎よりも若年者（平均年齢 48 歳）に多く、すでに心臓弁膜疾患、または人工心臓弁を持つ者が罹患しやすい [Brouqui and Raoult 2001]。

もう 1 つの慢性 Q 熱の臨床像は、血管への感染である [Fournier 1998 et al., Raoult et al. 2000]。大動脈瘤ができる可能性もあり、これは腸瘻または脊椎炎を併発することもある。さらに人工脈管は、*Coxiella burnetti* に感染する可能性がある。治療を行わない場合の予後は良好とは言えない。

慢性 Q 熱のその他の症状として、骨髄炎 [Cottalorda et al. 1995]、アルコール中毒患者の慢性肝炎 [Raoult et al. 2000]、脾臓または肺の偽腫瘍、心室腹膜ドレーン [Lohuis et al. 1994] も報告されている。

1.2.3.3 臨床的発現の多様性

年齢および性別

小児科における症例は、最近、雑誌で 46 例 [Maltezon et al. 2002a, 2002b] が発表されたのみに過ぎず、非常に少ない。しかし、血清・疫学的研究により、小児も頻繁にリスクにさらされていることがわかった [Dupuis et al. 1985a]。したがって、小児は成人と比べてより無症候的であることが多く、臨床症状がより少ない。11 歳から 14 歳までの小児は、臨床所見を示す可能性が、それ以下の小児より 12 倍高く、肺疾患の症状を示すことが多い [Maltezon et al. 2002a, 2002b]。

主な臨床的症例の男女別の比率は、ほぼ女性 1 例に対して男性 2.5 例である [Raoult et al. 2000, Tissot-Dupont et al. 1992]。一方、血清学的有病率については、男女とも同程度である。小児については、臨床的症例も有病率も、男女別の比率は 1 である。思春期以降の男性の率が高いことから、臨床的症例に対して女性ホルモンが保護的な役割を担っていると想像される。この仮説は現在研究中である [Leone 2004]。

従ってしたがって、臨床像および入院例の多くが 30 歳から 70 歳まで、特に 50 歳から 59 歳までの男性に多く見られるのは、当然のことといえる [Raoult et al. 2000]。

重症化要因を示す患者

・ 免疫機能低下患者

免疫機能低下患者に関する Q 熱の研究が、癌患者 [Raoult et al. 1992] および HIV 感染者 [Raoult et al. 1993] を対象として実施された。この研究から、そうした患者では再発または慢性化するリスクが高いことがわかった。特に HIV 感染者およびリンパ腫感染者は、心臓弁膜疾患を抱えていない場合、Q 熱による心内膜症を進行させる可能性がある [Raoult et al. 1995, Raoult et al. 2000]。

・ 妊婦

最近、フランスおよび外国（イギリス、アメリカ、チェコ、イスラエル、およびカナダ）で、妊娠期間中に Q 熱に感染した 27 例に関する調査 [Raoult et al. 2002] が行われ、その結果、予定日に健康に生まれた子供は、5 例に過ぎないことが判明した。

- ・ 未熟児 8 例が報告された
- ・ 妊娠後 3 カ月の自然流産 6 例が報告された
- ・ 子宮内胎児死亡（妊娠後 3 カ月）2 例も報告された

Stein and Raoult によると [Raoult et al. 2002, Stein and Raoult 1998]、妊娠期間中に感染した患者の半数以上は、早産または自然流産に至る。調査体制は確立していないが、マルティグ地方における妊婦の年間の罹患率評価が、この地方における出産届出数に基づき始まった（3 年間の届出出産数 2700 のうち 5 例）。マルティグ地方における妊婦の年間 Q 熱罹患率は、1/540 と推定される。しかし、この数字をフランス全土に適用することはできない。報告事例が少なく、また地理的条件が考慮されていないためである。

これらの症例およびその他の文献における 18 例を分析した結果、こうした事故（未熟児、自然流産）は、以下の症状として生じることがわかった。

- ・ 妊娠中生じた急性 Q 熱（感染第一段階）に随伴する症状
- ・ 慢性的感染症の血清学的特徴を示す患者の妊娠中に再発した症候学的症状

従ってしたがって、妊娠期間中の感染者のうち 50% は、慢性的感染症の血清学的特徴を示すと推定される。治療を実施しない場合、流産の繰り返しおよび未熟児出産が、妊娠後期に起こる

可能性がある。反対に、妊娠期間中以外に Q 熱が進行した女性は、その後妊娠しても症状が再発することはない [Raoult et al. 2002, Stein and Raoult 1998]。

- 心臓弁膜症患者

Coxiella burnetti への感染による心臓弁膜症患者の 38%は、2 年以内に心内膜炎を発症する [Fenollar et al. 2001]。集団の 1~2%が心臓弁膜症を示す場合、急性 Q 熱 1,000 例のうち 3~6 例は、心内膜炎に進行する。したがって、急性 Q 熱症例について心臓弁膜症検診を実施し、発熱または異常な疲労を示す心臓弁膜症患者に対して Q 熱診断を実施する必要がある [Fenollar et al. 2001]。

感染経路および感染に至る量

最も多い自然感染経路は、呼吸である。

臨床的発現の多様性は、感染経路に原因があると当然考えられる。マウス [Marrie 1996] では、腹腔内感染は鼻孔内感染と同様に肺疾患を起こす。また、腹腔内感染のみの場合は肝脾腫が生じ、鼻孔内感染では気道に病変が生じる。

接種量の役割は、動物において明らかになった [La Scola et al. 1997]。接種量が最大の場合のみ、モルモットに心筋炎および菌血症を起こすことができる。接種量は、ヒトにおいて特に心筋炎の臨床的発現の程度を左右すると推測される [Fournier et al. 2001]。

1.2.3.4 診断

国立リファレンスセンターにおける Q 熱診断の基本は、現在でも血清学である。参照試験は免疫蛍光法であり、これによって *Coxiella burnetti* の 2 つの相に対する抗体の検出が可能になる。(血清学が定量的である場合) 交差反応は大きくないため、セロコンバージョンまたは抗体価の 4 倍の上昇で、Q 熱陽性と考えられる。さらに、診断は一般的に 1 つの血清を対象とする [Dupuis et al. 1985, Field et al. 1983, Peacock et al. 1983, Peter et al. 1985, Tissot-Dupont et al. 1994]。IgG anti-phase II=100 は、診断についてあまり蓋然性がないことを示す。急性症状における主な問題は、セロコンバージョンの期間である。確定診断が可能なのは、臨床所見から 1.5 カ月後以降である。急性症状の値 (IgG phase II=200、および IgM phase II=50) は、予測可能値 100%である。これは、臨床所見から 2 週間後以降の患者の 10%、3 週間後以降の患者の 50%、および 4 週間後以降の患者の 70%にのみ見られる。中間の値は、2 週間以上後に 2 回目の血清検査を要する。慢性症状について、IgG anti-phase I=800 は予測可能値 98%であるが、1600 ならば 100%予測可能である。慢性症状の診断に使用された IgA anti-phase I は、現在、治療の調査についてのみ用いられる。

血液又生検血液および生検からの *Coxiella burnetti* の分離法は低感度であるが、バクテリアの

株集積、および抗生物質感受性試験について有効である。

分子生物学的技術（PCR によるゲノム増幅）は、生検の断片に用いられ、培養試験が陰性であるとき診断を確定することができる。早い段階（セロコンバージョン前）で、血液に対して行うこの技術は、現在開発段階にある [Fournier et al. 2003]。

1.2.3.5 治療

以下の治療法は、悪化要因を持つ患者に対するものである。

特異的治療の目的は、臨床像と関係していない。免疫正常患者の急性 Q 熱の場合は、静菌的な抗生物質治療だけで、免疫組織が感染を迅速に制御することができる。自己抗体を伴う肝炎のように免疫反応がより激しいときは、抗生物質治療だけでは感染を制御できないが、ステロイド療法を併用することで、患者を迅速に治癒させられる。免疫機能低下患者、妊婦、または心臓弁膜や血管に疾患を持つ患者は、一般的に、*Coxiella burnetii* による感染を制御できない。こうした条件で理想的な治療法は、殺菌剤使用である（追加情報は、CNR のインターネット・サイト上で入手可能である：<http://ifr48.free.fr/recherche/labo/rickettsies/rickettsies.html>）。

急性 Q 熱治療

普通、この疾患は、多数の無症候型の経過が良好であることから、一般的に自然に治癒する（無症候型は臨床型ではない）。しかし、病気の急性段階で診断を実施した場合、治療を勧めてもよい。ある研究で、テトラサイクリンによる治療は、治療を行わなかった場合よりも有効であることがわかった。残念ながら、診断が確定したときには、すでに患者は治癒しているため、急性 Q 熱治療の効果を評価した研究はほとんどない [Raoult 1993a]。

慢性 Q 熱治療

ドキシサイクリンを、フルオロキノロン、リファンピシン、コ・トリモキサゾールなどと併用して、3 年以上使用すると有効である。同様に、ドキシサイクリン-ヒドロキシクロロキンの組み合わせを 18~36 カ月使用することも有効であり [Raoult et al. 1999]、これは現在、リファレンス治療法となっている。いずれの場合も、治療は、非慢性的な血清学的特徴に戻るまで中断してはならない。

1.2.3.6 ヒトへのワクチン接種

オーストラリアで、Q-Vax の名称で流通しているワクチン（Commonwealth Serum Laboratories 社、Parkville, Victoria, Australia）は、ATU 以外フランスでは使用できないが、受精卵（第 2 期）で培養し、ホルマリンにより不活化し、分画および遠心分離によって精製した、Henzerling 株の *Coxiella burnetii* I 相菌から構成される。これには微量の卵タンパク質が含まれる。*Coxiella burnetii* に事前に接触していた場合、このワクチンを接種してはならない。そのため、注射前には、血清学的検査および皮膚試験（過敏症リスク）を実施しなければならない。抗原 25 μ g を含むワク

チン 0.5 ml を皮下注射する。指示は、職業的曝露（屠畜場、獣医学実施場所、研究所）ごとに示す。禁忌は、Q 熱の病歴、卵アレルギー、および免疫機能低下である。潜伏期間中のワクチン接種は、Q 熱の進行を防止しない。有効性については、職業的に接触する者（事前の免疫性 24～47%）において、ワクチン接種者では 2,716 例中 3 例が Q 熱を発症したのに対し、非ワクチン接種者では 2,012 例中 52 例であった。定期的に接触する者（事前の免疫性 12～13%）において、ワクチン接種者では 292 例中 4 例が Q 熱を発症したのに対し、非ワクチン接種者では 150 例中 26 例であった。これら 2 群について、Q 熱を発症したワクチン接種者は、潜伏期間中にワクチン接種を受けた者であったことを追記する。最後に、散発的に接触する者（事前の免疫性 9%）において、ワクチン接種者では 524 例中誰も Q 熱を発症しなかったのに対して、非ワクチン接種者では 150 例中 19 例が発症した。セロコンバージョン率は 50～80% である（IgM anti-phase I）が、細胞性免疫は有効である。

1.2.3.7 ヒトにおける Q 熱に関する規則

フランスでは、Q 熱のヒトへの感染を届け出る義務はない。しかし、「リケッチアによる感染症、特に Q 熱」は、2 つの規定（一般規定の表 53 および農業規定の表 49）において、職業性疾患として認識されている。社会保障の対象となるのは、期間 21 日の急性症状、および、期間 10 年の慢性症状の心内膜炎および肉芽種性肝炎である。確定診断は、研究所における特異性試験に基づくものでなければならない。

疾患を発症する可能性のある作業は、ウシ、ヤギ、ヒツジ、その内臓または糞便に曝露される作業、および Q 熱診断または獣医学的生物学研究を実施する研究所での作業である。

1.3 放出

放出は、ウイルス構成物質源、および Q 熱の有病率（図 1）に関連し、動物の種によってさまざまに異なる。

1.3.1 病原性物質の発生源

ウイルスを含む病原性物質の発生源は、感染した保菌動物に由来する。

1.3.1.1 動物の種類

全てすべての動物が *Coxiella burnetti* の保菌動物となりうる [Babudieri 1959, Lang 1990]。全世界的に見て、家畜反芻動物が、ヒトへの感染源であると同定されることが最も多く、最も多くの患者がかかわる感染症の原因となっている [Norlander 2000, Marrie 1990]。こうした動物と直接接触を持つ集団は、一般的に血清学的有病率が高い [Thibon et al. 1996]。

家畜反芻動物

かつて、研究で使用された検出法は、動物モデル、特にモルモットに基づくものであった。こ

の方法は、定性的情報（生きた *Coxiella burnetti* の調査）、および定量的情報（感染に至る最小量）を得られる利点がある。

PCR 技術に基づく迅速な検査法は、次第に頻繁に用いられるようになったが、検出したバクテリアの状態について、数値化することも、情報を得ることもできない。

したがって、過去の研究結果を最近発表された結果と比較することは難しい。

- 胎盤

バクテリアは、妊娠最終段階も含め、ウシ [Luoto and Huebner 1950, Plommet et al. 1973]、ヒツジ [Zeman et al. 1989]、ヤギ [Marmion and Watson, 1961] の胎盤に認められる。感染したヒツジの胎盤には、1 g 中に 10^9 個以上のバクテリアが含まれる [Babudieri 1959, Welsh et al. 1951]。

- 膣分泌物

- ウシ

トゥール INRA は、感染実験をウシについて実施し、*Coxiella burnetti* が膣分泌物中に存在することを報告した [Plommet et al. 1973]。ロット数 3 の未経産雌牛を、*Coxiella burnetti* に感染させ、その 5 カ月後に人工授精を行った。感染に至る量は、ロット数と共に増加するが、その差異は明確になっていない。しかし、*Coxiella burnetti* は受精前のすべての膣分泌物に認められた。最近、生殖障害を示す群におけるウシ (13/61, 21.3%) の膣分泌物から *Coxiella burnetti* が分離された。また、36/214 (16.8%) のウシの乳からこの菌が分離された [To et al. 1998]。

- ヒツジ

流産が複数発生したヒツジの群 34 頭に関する Berri らの研究は、妊娠期間後の 15 頭の膣分泌物に *Coxiella burnetti* が存在することを明らかにした [Berri et al. 2002]。分娩から 10 週間後、2 頭のみが膣分泌物中にバクテリアを排泄し続けていた。

- ヤギ

同一の手順（妊娠中期以降、1 回あたり 10^4 個のバクテリアを皮下接種）に沿って、2 つの感染実験が Q 熱に感染していないヤギに対して実施された。その結果、ほぼ全頭が流産した（第 1 の実験では 100%、第 2 では 75%）。流産日以降、PCR による *Coxiella burnetti* 調査が行われ、全頭が、3 日から 5 週間継続的に膣分泌物中に排泄した（第 1 実験、7/7、第 2 実験、12/12）。1 mL 中 $10^5 \sim 10^8$ 個のバクテリアが陽性標本中に存在すると推定され、これらのバクテリアはマウスに感染する種類であることが明らかになった [Arricau-Bouvery et al. 2003, Arricau-Bouvery, 発表準備中]。

- 乳

乳房経路での *Coxiella burnetti* の排泄は、ウシ、ヒツジ、ヤギについて確認された。

- ウシ

ウシの乳中に *Coxiella burnetti* が存在することは、最近および過去の研究によって明らかになった [Arricau-Bouvery et al. 2001, Durand and Limouzin 1983, Lorenz et al. 1998, Schaal 1977]。排泄は断続的に行われ、その期間もさまざまであるが、群の中で長期間（2年間）生存すると報告されている [Becht and Hess 1964]。産褥期に短期間の排泄が観察された動物もあった。

臨床所見の発現と排泄との間に規則的な関係はない [Schaal, 1982]。流産したウシは、必ずしも菌を排泄するわけではない。排泄したとしても、短期間で終わることがある。子宮炎が進行した場合、排泄が長期的に続くと思われているが、これについては確認されていない [Arricau-Bouvery et al. 2001]。

血清学的陽性を示す群では、ウシの血清学的陽性反応と、乳への *Coxiella burnetti* の排泄との間に明確な関係はない。

- ヒツジ

ヒツジの乳中の *Coxiella burnetti* の存在に関する文献類は少ない。1977年の Schaal は、ヒツジ 31 頭に対する感染実験に基づく研究に基づき、*Coxiella burnetti* は、子宮内に存在するが、乳房および乳からは検出されなかったことを示した。これとは反対に、出産後 1 日、2 日、8 日のヒツジにおいては、乳中にその存在が確認され、その際、糞便による排泄または乳房からの排泄との間の相関関係が確認された [Berri et al. 2001]。

現在進行中の研究 (INRA Nouzilly) でも、ヒツジの膣分泌物中に *Coxiella burnetti* が存在することが確認されたが、乳への排泄の頻度および期間（初乳期以外）に関する情報は、まだ入手できていない。

- ヤギ

2 つの感染実験は、56 日間、すなわち最初の実験の終了まで、*Coxiella burnetti* が乳に排泄される可能性があることを示した [Arricau-Bouvery et al. 2003]。第 2 の実験は最初の実験結果を支持しており、ある動物については 3 日、その他の動物については 9 週間、排泄が継続したことを示した。進行中のその他の研究は、感染した状態で放置すると 4~5 カ月間継続することを示している [Rodolakis, 未発表]。

ヤギにおいて、流産は、長期にわたる排泄を必ずしも起こさないとされている。しかし、この観察結果も、ウシの場合と同様に、確認されていない。

膣挿入棒ブラシにおける *Coxiella burnetti* の存在と乳中のその存在との間の相関関係はまだまったく確認されていない。

乳中の *Coxiella burnetti* を除去する I 相菌ワクチンは、有効であることが証明された。結論として、反芻動物が *Coxiella burnetti* を乳へ排泄することが証明された。排泄期間は、種、感染部位、および慢性状態によってさまざまに異なり。効果を期待できる株については、現在ほとんど