

したウシを移動させ、ワクチン接種し、行ったテストから、I相菌のワクチン接種が、流産、乳への細菌の排泄、および胎盤の感染に有効であると考えられる [Behymer *et al.* 1976, Biberstein *et al.* 1977, Sadecky *et al.* 1975 a, Sadecky *et al.* 1975 b, Sadecky and Brezina 1977]。細菌を排泄するウシをなくすため、I相菌ワクチンまたはII相菌ワクチンを数年にわたりウシの群れに併用接種した結果、細菌の排泄は皆無となった。一方、II相菌ワクチンのみ、またはテトラサイクリンを併用投与した場合、細菌の排泄量が減少するに留まった [Durand 1993, Schmeer *et al.* 1987b]。ただし、時間が限定された研究もあり、病原体との実際の接触が証明されておらず、乳中の細菌の排泄の抑制を、これら動物におけるQ熱の通常の推移によるものとも考えることもできる。Behymerの研究 [1976] のみがウシ3頭について、病原性の強い細菌に対して、Nine Mile株I相菌ワクチンの有効性を試験し、ワクチン接種後に乳中の細菌の排泄量が著しく減少することを証明した。

#### 2.4.2 ヤギ

ヤギについては、*Coxiella burnetii* II相菌と *Chlamydomphila* の二価ワクチンのみについて、特殊抗体の誘導能力に関する試験が行われた [Schmeer *et al.* 1987b]。ヌーズィリー（トゥール）のINRAにおいて、I相菌不活化ワクチンの有効性と、*Coxiella burnetii* II相菌の混合不活化ワクチンの有効性を比較するため、妊娠期のヤギの実験感染試験を行った。

2ロットのヤギに、交尾前6週間に一方にI相菌ワクチンを接種し（これをLot 1とする）、もう一方にII相菌ワクチン接種し（これをLot 2とする）、最初の注射の3週間後に1回追加接種を行った。これら2ロットのヤギ、および第3のロットとしてワクチン接種していない（Lot NV）ヤギに対して、84日の妊娠期間に $10^4$ 個の *Coxiella burnetii* CbC1株を前肩甲骨に皮下注射し、安全レベル3の閉鎖された羊小屋に置いた。

I相菌ワクチンを接種したヤギの病的出産率（流産、死産）は植菌していないロット（Lot NI）と同じであり、この2種類のロットのヤギにおける胎盤の感染は、Lot 2およびLot NVのヤギのそれにくらべて著しく少なかった。なお、Lot 2とLot NVのヤギにおける胎盤の感染は同様であった（胎盤においてバクテリア数 $10^6 \sim 10^7$ の減少）（表XV）。Lot 1では、膣分泌物および糞便中のバクテリアの排泄は著しく減少し（膣分泌物においてバクテリア数 $10^4 \sim 10^5$ の減少）、乳の採取サンプルはすべて陰性であった。Lot 2では、バクテリアの排泄はLot NVと同様であった。Lot 1のヤギはワクチン接種後血清学的反応を示し、その後抗体率は下がった（図4）。ヤギは植菌後、平均的に中程度の血清学的反応を示したが、これはバクテリア増加を抑制したものと解釈できる。Lot 2のヤギは、ワクチン接種後低い血清学的反応しか示さなかったが、これはII相菌の抗原がI相菌の抗原よりも免疫原性が弱いことを証明している。植菌後に*Coxiella burnetii*抗体価が急速かつ一定に増加したが、これは*Coxiella burnetii*が大きく増加したことを意味する。Lot NVの抗体率は植菌後および6週間後徐々に増加し、II相菌ワクチンを接種したヤギの抗体価と同様であった。

表XV：非ワクチン接種（Lot NV）、I相ワクチン接種（Lot I）、II相ワクチン接種（Lot II）を行った妊娠ヤギに*Coxiella burnetii* CbC1株 $10^4$ 個を植菌した後の病的出産、胎盤・子ヤギ・ヤギの感染、糞便・膣分泌物・乳におけるバクテリア排泄。植菌していないヤギのロット（Lot NI）との比較。

*Coxiella*の検出はPCR法を使用して行った。

	Lot NV	Lot 2	Lot 1	Lot NI
ヤギの数	12	15	16	27
妊娠期間	141 (±8)	134 (±15)	153 (±3)	150 (±1.8)
病的出産 (%)	75	87	6*	15
胎盤の陽性率 (%) (PCR法)	100	90	30*	
胎児の陽性 (%) (PCR法)	62	44	8*	
陽性組織が1つ以上あるヤギの数	0	6*	0	
菌バクテリア排泄の平均期間 (日)				
糞便	27	28	10*	
膣分泌物	22	16	1.5*	0*

乳	17	14	0*	0*

ワクチン接種      追加接種植菌      流産・出産

DOの陽性率

ワクチン接種後の日数

ワクチン接種を行っていないヤギのロット (▲)

I I相菌ワクチン (CEVA社製) でワクチン接種したヤギのロット (■)

II II相菌ワクチン (Merial社製) でワクチン接種したヤギのロット (●)

\*3群間に有意差あり (P<0.01)

\*: 他のロットに比べ有意差あり (Kruskal-Wallis検定による)

図4：ワクチン接種および植菌後のヤギの血清学的反応。抗体価は、ELISAキット（CHEKIT Q 熱用酵素免疫測定キット、スイスBommeli diagnostic社製）を使用して測定。同キットによりI相菌抗体、II相菌抗体を検出可能。

臨床的結果および細菌学的結果から、妊娠中期に*Coxiella burnetii* CbC1に感染したとき、I相菌ワクチンがヤギの流産および乳におけるバクテリアの排泄を予防すること、また、糞便および膈分泌物中のバクテリアの排泄を著しく減少させること、そして、II相菌ワクチンがこうした効果をもたらさないことが明確に示された。上記の二価のII相ワクチンを接種したヤギとの直接接触、あるいはヤギの生乳チーズの摂食後、障害者センターの複数の者がQ熱に感染した。つまり、乳中にバクテリアを排泄していた可能性も考えられる [FishbeinおよびRaoult 1992]。このことから、自然感染の場合にも、このII相菌ワクチンはヤギの*Coxiella burnetii*排泄を防げないと考えられる。

#### 2.4.3 ヒツジ

ヒツジについては複数の研究が行われているが、ここでは血清学的反応だけを考慮した。Brooks et al. [1986]の研究では、100日の妊娠期間中に $10^4$ の*Coxiella burnetii* Nine Mile株を植菌後、WC I相ワクチンおよびCMRの2種のワクチン接種が胎盤の感染の減少と、初乳におけるバクテリアの排泄の抑制に効果があったことを証明している。他の研究では、6頭のヒツジに7週間の妊娠期間中I相ワクチンを接種し、自然感染した群れに移った後、ヒツジの乳におけるバクテリアの排泄を予防したことが証明されている [Sadeky et al.1977]。

#### 2.4.4 結論

ワクチン接種は、曝露の可能性のあるヒトおよび動物に対して、最も論理的なQ熱予防戦略である。*Coxiella burnetii*のI相菌ワクチンはII相菌ワクチンよりも、マウスやヤギに有効であり（実験においてはII相菌ワクチンは効果がなかった）、血清学的に陰性の動物は陽性の動物に比べ、あまり2次反応を生じない。ウシおよびヒツジにおいては、前記2種類のワクチンの比較研究はまったくなされていないが、ヤギの研究同様の結果が得られるものと考えられる。

抗生物質投与も、使用可能なII相菌ワクチンも、反芻動物の乳、糞便、膈分泌物中の*Coxiella burnetii*排泄を妨げない。しかし、I相菌ワクチンはこれらの予防が可能である。実験ではI相菌不活化ワクチンは非常に効果的に流産の頻度や乳中のバクテリアの排泄を減少させている。同ワクチンは著しく糞便および膈排泄物中のバクテリアの排泄期間および排泄量を減少させる。II相菌不活化ワクチンは流産数や、乳、膈排泄物、糞便中のバクテリアの排泄数を減少させない。

### 3 勧告

Q熱は間違いなく、動物の健康のためというよりもむしろ、公衆衛生にとってより重要な課題である。したがってリスク管理措置は基本的にヒトへの感染リスクの軽減を目指さねばならない。

#### *Afssaの指摘 n°1*

*Afssa*は、本報告書に記す状況を考慮すると、今日まで動物における本疾患症例の正確な評価が欠如していたことから、「Q熱は間違いなく動物の健康のためというより、公衆衛生にとってより重要な課題である。」という認識について含みを持たせるべきだと考える。その主な理由を以下に記す。

- ・動物における臨床所見に関する知見が不完全（ヒトにおいても同様）（§ 1.2.2.1.参照）
- ・現場における、信頼のおける、検証可能な診察手段の不足（§ 1.2.2.4.参照）
- ・いくつかの動物の病理学的状態（流産など）について、一律的な調査の欠如（§ 1.3.2.参照）

*Philippe Vannier*および*Muriel Eliazewicz*

ヒトへの感染は、大部分が家畜反芻動物に由来する。ただし、感染動物との直接接触以外に、ヒト集団の主要な曝露リスクとして、その監視が難しい空気感染を強調することが重要であろう。食品由来の感染については監視が比較的簡単であると考えられるが、主要な感染方法ではない（2003年11月付「Q熱病原体*Coxiella burnetii*に対する乳の加熱殺菌の有効性に係る諮問に対する微生物学専門委員会（CES）の結論」参照）。なお、感染の影響は、集団の種類により異なる（例：免疫機能低下患者、心臓弁膜症患者、妊婦）。

フランスにおいて、反芻動物に由来するヒトへの感染リスクをなくすためには、当該種における感染の根絶によってしか達成できない。しかし現実的には、現在、根絶が可能であるとは考え難い。

- ・あまり知られていないものの、動物の感染症の有病率はおそらくかなり高い。
- ・現在、使用可能な検診技術手段が不十分である。
- ・必要な人的・金銭的手段が莫大と考えられる。
- ・達成に至るまで、非常な年数を要すると考えられる。
- ・特に疫学的知見の少なさから、一度健康になった家畜が再感染するリスクが高い。
- ・動物における細菌の排泄を抑制するワクチンが十分でない。また、感染環境におけるワクチンの有効性を評価せねばならない。
- ・愛玩肉食動物および野生動物に関するリスクが残る。

したがって、優先順位として、反芻動物における本疾患の疫学的知見の獲得、特に悪化要因を呈する者の感染リスクの削減に関して努力を払うべきである。

以上を鑑み、専門家は以下の勧告を行っている。

- ・反芻動物における疫学的知見の向上を目指す調査ならびに研究を実施する。
- ・Q熱感染源となる反芻動物による外部環境汚染のリスクを抑制するための新規措置を設置する。特に早期の飼育場認証措置の設置に関する調査を実施する。
- ・対象を絞った予防措置、また感染のよりよい検出を目指し、医師団体や悪化要因保有者に情報を提供する。
- ・バクテリアおよびその伝播に関する知見改善を目指した調査ならびに研究を実施する。

### 3.1 反芻動物におけるQ熱疫学をより良く知るための勧告

反芻動物における疫学的状況はまだよく知られていないことから、衛生に関する詳細な決定ができない。適切な管理措置を提案するため、公衆衛生上のリスクとなる、バクテリアを排泄する飼育場を特定することが望ましい。

こうした方針に基づき、作業部会では以下の考察を行う。

- ・届出制度における動物疾患リストにQ熱を登録する場合の利点と問題点（表XVI）。
- ・生乳または生乳由来製品を販売する農家に全体的措置を課すタイミング。

#### 3.1.1 届出制度における動物疾患リストにQ熱を登録する場合の利点および問題点

表XVI: MADO（動物疾患届出制度）リストに反芻動物のQ熱を登録する場合の利点および問題点

利点	問題点
動物原生感染症リスクの抑制のため、Q熱感染源が同定できる。	飼育者による申告について、感染した飼育場由来の乳および生乳製品についての現在の規則が抑止的である（費用および制約）。
フランスにおける疫学的状況の知見が向上する。	菌バクテリアを排泄する飼育場の診断技術手段の検証がない。
公衆衛生の保護に関して、本動物原生感染症についての当局の利益が提示できる。	リスク管理手段（ワクチン接種を含む）がまだ検証されていない。
	飼育業界では一般的に届出制度に否定的な捕らえ方があり、症例の申告が妨げられる。

専門家は、届出制度における疾患リストへのQ熱登録の利点を認識しつつも、この措置の実施は時期尚早と考えている。検証にあたっての科学的・技術的手段が欠如しているほか、規則も不適切であり、逆にこうした措置が、感染源特定に関する情報提供を制限するおそれがある。

したがって、以下の下記の考察を行う。

- ・表XVIに記す通り、現在Q熱を登録した場合、皮肉にも目標に相反する効果が生じるおそれがある。逆に奨励的措置を実施することで（診断やワクチン接種に対する援助）、飼育業者の届出制度に対する否定的な捕らえ方が改善できるものとする。

・現在の生乳に関連する規則は申告への大きな足かせとなっている。主要なリスクは空気感染であり、同規則は再検討すべきである（指令も同様）。

診断・管理手段を事前に現場で検証すべきである。「試験的」管理段階を設けることで、感染リスクを抑制するにあたっての、現場での適切な予防・監視措置を段階的に推奨できると考える。

移行段階における衛生状況に関する情報収集のため、全国で行う農業団体および獣医団体の研究を国レベルで収集できるようにする。



そのため、専門家は下記の事項が可能となるような飼育場証明書の措置の実施にあたっての条件を直ちに調査するよう勧告している。

- ・診断および対策手段の現場での評価。
- ・証明書の全国レベルの参考技術を定義。
- ・Q熱抑制措置への飼育者の参加。
- ・データの集中化による疫学的状況の知見向上。

### 3.1.2 生乳または生乳由来製品を販売する農家に全体的措置を課すタイミング

食品感染が主要な感染経路ではないことから、生乳に関する一律的な適用措置を推奨することは、望ましくも正当でもない。実際、特定されてはいないものの、飼育場においてはおそらく多くの細菌を排出する動物があり、乳中の*Coxiella burnetii*を全体的に追求することは非現実的である。このような措置は必ず抑制となり、差別的性格を帯び、感染源に関する情報提供が減少し、公衆衛生の保護の観点からは否定的な結果を生じると考える（空気感染による伝播リスクが軽減されない）。

むしろ、生乳または生乳製品を販売する飼育者が証明書のプロセスを受け入れられるよう、奨励措置を実施すべきである。

## 3.2 反芻動物におけるQ熱感染源に関する勧告

保菌体および媒介体が多様であること、主に空気伝播すること、そして菌の乾燥への耐性が高いことなどから、根絶政策の検討は難しい。

ヒトへの感染起源は主として反芻動物であるため、感染した家畜反芻動物の細菌の排泄を減少させるための措置の有効性を検証せねばならない（衛生措置、抗生物質投与、I相菌ワクチン接種）。

感染した飼育場において、細菌を排出する動物としていない動物を区別することは難しいが、当初は、ヒトへの感染があつたり、臨床所見を伴う群れに技術的措置を適用し、これを検証することを勧告する。

実際には、*Coxiella burnetii*の感染源がある場合（PCR法およびELISA法により同定された、ヒトへの感染があつた、または臨床所見を伴う群れ）、他の群れやヒトへの感染リスクを軽減するため、専門家は今日までに以下の勧告を行っている。

- ・上記（§ 2.3.1.2）の衛生措置を適用する。

- ・ *Coxiella burnetii*に作用する抗生物質を、妊娠最終月の間ウシに投与する。（§ 2.2）
- ・ バクテリアの伝播を抑制するため、必要期間の間、感染した群れに隣接する群れや動物すべてに対してI相ワクチンを接種する。（§2.4）
- ・ 感染源周辺において、ヒトの健康保護のための勧告を適用する（§ 1.3.1.3）。

上記の観点から「完全な衛生状態の動物の乳のみをヒトの飲用として提供せねばならない」との規則がある（農村法R224条ノ60）。

また、専門家は感染した群れに対する衛生化計画について、現場の農業・獣医学関係者との協力の下、全国レベルの実施方法を定め、これを検証するよう勧告している。

### Afssaの指摘 n°II

Afssaは以下の勧告を行う。

- ・Q熱衛生化計画の設置にあたって、規則や契約を通じて段階的に設置していく。
- ・現存の診断・予防手段の検証ができるよう、現場でのパイロット調査を設置する。
- ・生乳・生乳チーズを生産する飼育場において、信頼できる検診ができるようになった場合、直ちに証明書プロセスを開始し、診断手段の進化に合わせて証明書も変化させる。
- ・リスクの高い者に生乳および生乳製品を消費させない（現在すでに勧告済み）。ヒトにとって、最も重大かつ頻度の高い感染方法は、感染動物が排泄した細菌の経気道感染であることがわかっているが、感染動物の乳は、モルモットの感染量の1,000倍の濃度の*Coxiella burnetii*を含むことがあることに留意する（報告書補遺I参照）。実際、生乳の消費者中に、空気感染による感染が考え難い条件下で、定期的にセロコンバージョンの臨床所見が見られる（報告書補遺I参照）。
- ・*Coxiella burnetii*を排泄すると特定された飼育場の衛生化対策として報告書に記す推奨措置に加え（衛生措置、抗生物質投与、ワクチン接種など）、これら飼育場を起源とする乳を殺菌する（加熱殺菌：15秒間、72°Cを基本とする）。

Philippe Vannier

### 3.3 ヒトの健康保護に関する勧告

ヒトのQ熱有病率は過少評価されており、本疾患の呈しうるさまざまな臨床病態について、医療関係者に対して、より多くの情報を与えることが優先課題となる。

国立リファレンスセンター（Centre national de référence）では、下記のウェブサイトにおいて情報提供を行っている。

<http://ifr48.free.fr/recherche/labo/rickettsies/rickettsies.html>.

上記の医療業界向けの情報とは別に、悪化要因を呈する人に、直接情報提供する手段も設置せねばならない。

- ・本報告書で区別する3集団間で（「一般集団」、「集団 農村」、「反芻動物と直接接触する集団」）*Coxiella burnetii*の曝露に関して大きな差があることがわかっている。
- ・影響の大小が、個人的な悪化要因の有無により変化することがわかっている（心臓弁膜症患者、免疫機能低下患者、妊婦）。

上記の各個人の曝露や健康上の要件を考慮しつつ、医師向け、悪化要因を呈する集団向けの勧告を策定するのが妥当である。

### 3.3.1 医療関係者に向けた情報

一般集団の場合、医師はインフルエンザ様症状（発熱、筋肉痛、関節痛、倦怠感）、肺疾患、比較的軽度の肝炎、または原因不明の発熱のみなどの症状がある場合、Q熱を疑うようにねばならない。特に、患者が反芻動物の近くにいたり、流産した動物と接触したことがわかった場合には特に注意する。

妊婦に原因不明の発熱があったり、周産期に異常を呈する場合（死産、胎児栄養失調）、一律にQ熱血清検査を行う。

人口弁または人口血管を使用する心臓弁膜症患者に原因不明の発熱があったり、倦怠感を訴える場合、一律にQ熱血清検査を行う。

急性Q熱患者に対して、慢性への移行を防ぐため一律に心臓弁膜症の検診を行う。

「農村集団」および「反芻動物と直接接触する集団」の症例の場合、医師は、患者への情報通知や、定期的追跡調査を可能とする、心臓弁膜症に関する一斉臨床検診を行わねばならない。

多少でも疑いが感じられる場合、一律にQ熱血清検査を行わねばならない。妊婦に対しては、妊娠初期に必ずQ熱の血清学上の検診を行う。

医師はQ熱血清検査の結果が陰性であった、悪化要因を呈する者全員に対して、潜在的感染源を避けるため、流産した動物や哺乳類の新生児を触らないこと、狩猟鳥獣を取り扱わないこと、教育用農園などを含む飼育・農場施設に立ち入らないこと、生乳または生乳製品の摂取を避けること（特にリステリア症対策の一環として、現在も妊婦に対する予防措置として行われている）などの注意を与えねばならない。

Q熱の発生源を確認した場合、獣医も上記の禁止事項に留意する。

なお、ヒトへのワクチンが使用可能となった場合、各人の曝露やリスクに応じた指示事項を再度議論せねばならない。

#### *Afssaの指摘 n°III*

*Afssaは、InVSやフランス公衆衛生高等評議会（CSHPPF）感染症課などの機関に対してハイリスク集団の境界の定義、および直接・間接的に農村に接する集団と習慣的に密接な接触があるとされる集団への勧告事項を同一とすることについて諮問を行い、さらに明確にすべきと考える。*

*Muriel Eliazewicz*

#### 3.3.2 悪化要因を呈する者への情報通知

予防措置として、上記情報を悪化要因を呈する者に与えることが妥当であると考える。

心臓弁膜症、免疫機能低下患者、妊婦に対して、潜在的感染源を避けるため、流産した動物や哺乳類の新生児を触らない、狩猟鳥獣を取り扱わない、教育用農園などを含む飼育・農場施設に立ち入らない、生乳または生乳製品の摂取を避けるなどの注意を与えねばならないと考える。

上記のリスクを呈さない集団には、特別な勧告を行わない。

#### 3.4 バクテリアの知見改善のための調査・研究、および制御に必要な手段に関する勧告

専門家は以下の特定を行った。

- ・リスクの特定の妨げとなる知見の欠如および議論すべき点。

- ・管理に必要な手段の不完全さ、または検証の欠如。

菌バクテリアおよびその伝播に目標を定めた研究を喚起せねばならない。また、質が高く、衛生化計画の有効性を条件付ける、信頼に足る手段を迅速に設置することが重要である。

### 3.4.1 バクテリアおよびその伝播に関する研究

#### バクテリアの生態学

伝染リスクを抑制しうる適切な予防措置措置を提案するには、さまざまな生態学的条件における *Coxiella burnetii* の生存性を正確に知ることが不可欠である。環境、土壌、堆肥、液肥、さまざまな製造技術による生乳製品、および他の生鮮食品における、*Coxiella burnetii* の生存性の調査を行わねばならない。

また、バクテリアの非常に高い耐性が、その「孢子様」構造に厳密に起因するののかについても確認せねばならない。

こうした研究にあたっては、環境や食品中に存在するバクテリアの濃度を定義する定量試験や、迅速な生死判別試験を事前に調整しておかねばならない。*Coxiellaburnetii* の生存力を調べるための現在の技術は、実験動物、受精卵、細胞培養の植菌が必要であり、実施するには大掛かり過ぎる。

#### 株の病原性

ヒトの疾患が呈しうる重大性や病態（心内膜炎、流産、慢性疲労）、あるいは他の地域の感染源と比較して、ある地域における感染反芻動物の病態の特徴は、株の病原性の違いに起因する場合がある。したがって、宿主の要因に従って、株ごとの病原性の相違があれば、これを調査せねばならないと考える。

宿主の種類との関係（保菌体内の病原性の緩和または増長の可能性）も分析せねばならない。

また、宿主内での生存性や環境中の耐性に影響を与える、孢子形成や生存性に関する特徴についても調査せねばならない。

こうした調査は病原性の測定モデルに関する事前調整を必要とする。

#### 病因論

今日、家畜反芻動物3種においては、流産があった場合のみ、動物疾患を疑うことができるが、他の臨床所見によるQ熱の診断方法を考慮せねばならない。経済的影響が大きく、数年来話題に上っているウシの不妊問題に特別な注意を払うべきであろう。

免疫病原性のよりよい知見には、さまざまな感染段階の詳細を含む（最近の感染か、過去に感染

したのか、顕在性または不顕性)、感染宿主におけるバクテリアの循環および持続場所(組織、細胞の種類)、反芻動物3種における排泄の方法、挙動、期間を知らねばならない。そのため、Q熱感染源において疫学的調査を実施する際、特に乳、糞便、膣分泌物における*Coxiella burnetii*の調査を行わねばならない。

これらの知見は感染やバクテリア排泄の調節要因を検知したり、現場でのリスク管理を最適化するため重要である。

### 3.4.2 制御手段に関する研究

#### 間接的診断

・反芻動物において：Q熱に起因する流産の診断は、他の病因の検討を行わないことが多いことから、しばしば推定的であることに留意する必要がある。血清学的有病率と*Coxiella burnetii*排泄の関係はまだよくわかっていない。

将来使用可能となる、あるいは設置する手段の精度や特徴を明確にし、また、臨床診断や、感染の検診適用対象を絞り(1.2.2.2. 獣医学において使用可能な手段)、これら手段を評価することが不可欠である。したがって以下の血清学的試験を発展させる。

- 最近の感染か過去の感染かを区別する。
- バクテリアを排泄する動物の検診を可能とする。



- ワクチン接種動物と感染動物の区別を可能とする。
- ・ 他の種類の動物：血清学的技術を反芻動物以外の種にも適用する必要があると考えられる。

#### 直接診断

また、孢子様構造を含む、環境中の*Coxiella burnetii*の調査手段を発展させ、その検証を行わねばならない。疫学監視の設置は、その信用性やコストに左右される。獣医学において、使用可能な手段を評価するほか、周知の保菌動物だけでなく（ヒツジ、ヤギ、ウシ）、あまりこの種の調査が対象としない種（イヌ、ネコ、鳥類、ウサギ類、小型齧歯類、マダニ類）について、有病率や*Coxiella burnetii*の伝播方法について調査を行うための手段を緊急に開発しなければならない。PCR法による技術を優先的に使用するが、結果の検証にあたっては、偽陰性（阻害剤の存在や遺伝子多型の可能性）や偽陽性（研究所内での感染、他の菌種との交差反応など）と判断しないよう注意を払わねばならない。

#### 株の分子マーカーの研究

菌種内で株を区分するため、抗原マーカーのおよびゲノムマーカーを探さねばならない。これらマーカーは、感染源を同定するのに便利であるほか、関与する保菌動物や媒介体の特定、感染方法の調査、患者の株と潜在的感染源の株の比較などに役立つ。これにより、症例対照研究を深め、特に経口感染など、異なる感染方法の役割を把握することが可能となる。また、感染監視戦略の有効性や、特にワクチン株との抗原の違いを示す株について、ワクチンの有効性を測定することが可能となる。

#### ワクチン接種

感染環境においてワクチン接種した群れの血清学的調査および細胞媒介性反応を調査することで、ワクチン接種により得られる免疫期間が把握でき、また群れ全体を保護するのに必要な方法を一層正確にできる（ワクチン接種年数、動物全体または若い動物だけへのワクチン接種、追加接種の必要性）。理論上は、適用するワクチン戦略を定義するにあたって、伝染率、つまり感染した各個が感染させうる動物数がわかるようにする。例えば、感染がゆっくり進行するのであれば、Q熱が発生したときに特定範囲でのワクチン接種を行うのが妥当である。

## 資料 補遺I

生乳による *Coxiella burnetii* の伝染

微生物学専門委員会 (CES microbiologie) 報告書の抜粋

「歴史的には、本疾患は1935年、オーストラリアの屠畜場の従業員に関して初めて記録が登場し、その際Q熱と名づけられた（英語で「不明」を意味する「query」という語の頭文字）。同年、アメリカでもマダニ類により感染した疾患が発見され、ロッキー山紅斑熱（fièvre éruptive des Montagnes Rocheuses）、ついで「Nine Mile」熱と命名された。そして、原因となる病原体がオーストラリアとアメリカで同一であるということがすぐに判明した [Marrie and Raoult 1997]。後に、Q熱症例の原因が生乳に帰され（後記参照）、現在 *Coxiella burnetii* の名で知られる病原体の熱耐性が熱心に研究された。後述するが殺菌基準は1957年以降、アメリカでより厳密になった [Anonyme 1957]。これは、それまで基準とされていた *Mycobacterium bovis* よりも *C. burnetii* の方が熱耐性が高いことがわかったためである。以来、国際酪農連盟（Fédération internationale） [Staal 1986]、その後のコーデックス委員会（Codex alimentarius） [Anonyme 2003c] の乳の殺菌基準として *C. burnetii* が参考とされるようになった。また、Q熱対策として乳を殺菌する、あるいは生乳や生乳製品を摂取してはならないなどの情報が一般的に聞かれるようになった [Kazar and Brezina 1991, Brouqui *et al.* 1993, Hahn and Koch 1993, Tissot-Dupont and Raoult 1993, Vincent and Desjardins 2001, Kotton 2002, Maltezos and Raoult 2002, Anonyme 2003d, Rousset, Arricau Bouvery *et al.* 2003]。 *C. burnetii* は多くのダニ類および昆虫類が保有するリケッチアであり、ニュージーランドを除く世界各地において、大部分の家畜や、野性哺乳動物において観察された (Marrie T. *et Raoult* 1997)。その寄生性のため、従来より、モルモット、マウス、ハムスターなどの研究所動物に移動したものについて、研究や測定が行われている。ヒトにおける最も頻繁な徴候は、発熱、肺炎、肝炎であり、合併症を伴うこともある。疾患が現れた場合、致死率は1%である (Raoult *et al.* 2000)。しかし、感染はセロコンバージョンによってのみ発現するため、感染していることがわからないことも多い。動物において、本疾患はコクシエラ症と名づけられ、複数の病態を伴う。たとえば流産や死産もそうであるが、この場合、飼育者にとっては重大な問題となる (Marrie and Raoult 1997, Rousset *et al.* 2001)。動物の感染乳はモルモットの感染量の1,000倍の *C. burnetii* を含む場合がある (Enright, Sadler *et al.* 1957a)。最も頻繁な *C. burnetii* の感染方法は経気道感染である。本疾患は飼育場や屠畜場、または動物や動物組織の研究所などにおいて、感染した家畜や愛玩動物（ウシ、ヤギ、ヒツジ、ウサギ、イヌ、ネコ）由来のエアロゾルを吸入した後に発症する。エアロゾルは、尿、分娩液、乳などの感染した液体に由来することもある (Anonyme 2002c)。感染動物への接近や直接接触、あるいは移牧の見学などの際、感染した群れの近く、あるいは風下にいるだけで感染することもある。こうしたことから、飼育関連者

や獣医に多い疾患である [Acha et Szyfres 1989, Jorm *et al.* 1989, Connolly *et al.* 1990, Connolly *et al.* 1990, Fishbein and Raoult 1992, Brouqui *et al.* 1993, Thomas *et al.* 1995, Manfredi *et al.* 1996, Pebody *et al.* 1996, Armengaud *et al.* 1997, Lyytikäinen O *et al.* 1997, Serbezov *et al.* 1999, Tissot-Dupont *et al.* 1999, Baret *et al.* 2000, Norlander 2000, Petersen *et al.* 2000, Hatchette *et al.* 2001, Hellenbrand *et al.* 2001, Ebreda *et al.* 2001, Rousset *et al.* 2001, Vincent C and Desjardins 2001, Anonyme 2002e b a c, Benoist *et al.* 2002, Carrieri *et al.* 2002, Cekanac al. 2002, Kotton 2002, Kovacova and Kazar 2002, Maltezos and Raoult 2002, Stiles 2002, Anonyme 2003a de, Rey *et al.* 2003, Rousset *et al.* 2003, Weise 2003] 。

疾患リスト中に「心内膜炎、肉芽腫性肝炎の急性臨床徴候、慢性徴候」として登録されており、またQ熱を引き起こしうるに限定的労働リストとして「ウシ、ヤギ、ヒツジとの接触、あるいはこれら動物の内臓または排泄物にさらされる労働。Q熱の診断、または動物の生物学研究を行う研究所での労働」が指定されている（参考ウェブサイト：

[perso.wanadoo.fr/mgd/epipath/doc/MalPro\\_RGeneral.pdf](http://perso.wanadoo.fr/mgd/epipath/doc/MalPro_RGeneral.pdf)、  
[perso.wanadoo.fr/mgd/epipath/doc/MalPro\\_RAgricole.pdf](http://perso.wanadoo.fr/mgd/epipath/doc/MalPro_RAgricole.pdf)）。

その他の感染経路として、吸血性節足動物の刺咬による感染があげられる [Wegener 1957, Kazar and Brezina 1991, Tissot-Dupont and Raoult 1993, Domingo *et al.* 1999, Baret *et al.* 2000, Kotton 2002, Anonyme 2003d] 。

ヒトからヒトへの感染はほとんどないと考えられている (Marrie and Raoult 1997) 。

経口感染については議論の対象となっている。経口感染の重大性を確信している者もいる一方、経口感染によるセロコンバージョンがあるとしてもQ熱自体を引き起こすことはないため、公衆衛生上の問題はないと考える者もいる。また、当然中間的な意見も存在する。以下にこれらの見解を列記する。

40年前の一般的見解は、KH Wegenerの論文にうまくまとめられている (参考文献246件) [Wegener 1957] 。

「動物製品中では乳が最も著しい感染源である。(中略) アメリカ、北イタリアなどの問題地域において、生乳の取り扱いに関わる酪農家およびその家族の感染率が非常に高い。」

Wegenerは、生乳の消費群1,701人中10.7%が血清学的に陽性で、一方殺菌乳のみの消費群では、陽性率は0.7%に過ぎなかったとする北アメリカで行われた研究を引用している。*C. burnetii*の生存日数を、非加熱クリームを使用したバターにおいて41日としている。また、カッテージチーズにおいては42日としている。しかし発酵乳、ケフィール（訳注：kéfir、おもに牛乳から作る微生物性乳酸菌飲料）、ホエーなどでは2日のみとしている [Sipka 1959, Lerche 1965, Mitscherlich and Marth 1984]。ここでは同時代の関連出版物がほぼ一律に引用されている [Marmion B and Stoker 1958, Connolly *et al.* 1990]。以下、これらの著者が使用した論証を全体的に引用する。

「家畜の所有者や獣医以外に、ウシの出産を見学した者において1、2の発症例もあったが、イギリスでは、家畜からヒトへのQ熱の伝染の主要な媒介体は乳と考えられていた。

ケント州第8地方の2都市における証明により、Q熱の原因を乳に帰すこととなった。同2都市において、他の疾患による発熱または肺炎患者の比較群より、Q熱患者群には生乳飲用者が多かった。同2都市におけるQ熱症例の大部分、また感染の血清学的証拠が示された健康な成人の非常に多くが、地域に計16、17件ある乳販売店のうち5件の顧客であった。そしてこの5件のうち2件が提供する乳中にリケッチアの存在が証明された。

比較群よりも、Q熱患者群において、職業上、動物や動物性製品との接触、あるいは動物と接触する職種で働く者との定期的な接触がより頻繁であるとは言えないことから、この2都市においては、感染が乳以外に由来するとは考えられない。

ケント州全体、およびイースト・アングリア地方の複数の郡において、健康な成人を対照とした調査結果から、乳由来の感染の重要な確信が得られた。同2地域において、1942～1953年の時期のすべてあるいは一部について、他の手段による曝露も考慮した後に、Q熱抗体を持つ健康な成人の比率が、家庭で殺菌乳のみを飲用する群よりも、生乳の飲用群において有意に高いことがわかった。」

上記の論文には、リスク要因に関する数量的データが欠如していることがわかる。報告者が紹介する文献において、経口感染を支持する堅固な理論を示すのは1件のみであった [Brown *et al.* 1968]。これは、刑務所におけるエピソードを調べたものであった。

「受刑者24名および職員5名に発熱があった。受刑者19名および5名の職員に血清検査を行ったが、いずれも陽性であった。受刑者は感染動物との接触は一切なかった。しかし、朝食時、穀物と一緒に刑務所の付設農園の生乳が週1～2回摂取されていた。職員は紅茶に生乳を入れていたことから、バクテリアが紅茶の熱に耐えることが認められる。