

る。渡航先はインドとイラクで、いずれもブルセラの常在地域である 6,7)。インドで感染した患者のケース (1980 年) では検査担当者が検査室感染を起こし、それぞれ 2 カ月、4 カ月にわたり血液から菌が分離されている (IASR 16: 127, 1995 参照)。抗体価も高値を示したが、菌が分離された期間を過ぎると下降していった 6)。

イラクで感染した患者の場合 (1998 年) は、夫婦で感染するという特異な感染事例となった 7,8)。夫は、イラク旅行の 1 カ月後より発症し、発症後 3 カ月目に検査したところ抗体陽性であったことからブルセラ症と診断された。妻は、夫の発症から約 2 カ月遅れて発症し、受診時には夫が診断後であったため即時にブルセラ症を疑い確定している。ただ、妻には海外渡航歴が無く、本症例は、非常にまれとされているヒト-ヒト感染であったと推定されている 7,8)。その後、どちらの症例からも菌が検出され、同定されている。

さらに特異な感染事例として、母親が妊娠中にペルーで発症・治療 (3 週間の投薬) を受けた後、日本国内でその子供が発症するといった症例 (1995 年) が報告されている 5)。患児は 1 歳 7 カ月の時に発症 (高熱) し、血液および骨髄液から *B. abortus* が分離された。27 週、916g という早産・低出生体重ではあったが、出生時からそれまでには、持続する発熱など明らかな異常は見られていなかった。先天性のブルセラ症か経乳感染したのかは明らかにはなっていない。凝集反応では患児、母親ともに疑似と判定され、抗体価は高くなかったが、母親の方が若干、高値を示していた。投薬により寛解している。

*B. canis* 感染については持続的発熱、体重減少、頸部リンパ節腫脹を示し、*B. canis* に対する抗体が陽性となった報告が 1 例のみ見つかった 9)。しかし、繁殖施設でイヌのブルセラ病の流行が多発した 1970 年代 (表 2) に実施された、ヒトの *B. canis* に対する抗体調査の報告によると、ヒトにおける抗体保有率は東京都民 3.9% (40/1,017)、飼育管理者 30% (7/23) であり、その他の報告を含めても 2.0% (69/3,440) となっている 10)。また、報告としては残っていないが、当時は *B. canis* に実験室感染した例も少なからずあったと伝えられている。

\**B. canis* は、米国のビーグル犬繁殖施設で流産が多発し、1966 年に Carmichael によりその原因菌として分離・報告された。日本でも最初は実験用ビーグルの繁殖施設で流行したが、その後、一般のイヌでも感染が見られるようになっていった。

#### 参考文献

- 1) 西川治良兵衛, 東京医事新誌 2843: 23-24, 1933
- 2) 鶴見等, 日本伝染病学会雑誌 36: 201-204, 1962
- 3) 武田 勇, 他, 病理臨床 23: 486, 1975

- 4)Takahashi H, et al., Internal Med 35: 310-314, 1996  
 5)小久保稔, 他, 日本小児科学会雑誌 101: 1067-1070, 1997  
 6)伊佐山康郎, 他, 日本細菌学雑誌 37: 336, 1982  
 7)寺田一志, 他, 臨床放射線 44: 953-956, 1999  
 8)Kato Y, et al., J Travel Med 14: 343-345, 2007  
 9)室豊吉, 他, 総合臨床 30: 549-552, 1981  
 10)伊佐山康郎, 獣医畜産新報 47: 97-101, 1994

国立感染症研究所獣医科学部第1室 今岡浩一 木村昌伸

表1. 感染症法届出疾患指定以前のブルセラ症事例報告

発生年	性(年齢等)	報告地	推定感染地	推定感染経路	症状	同定(推定)菌種	菌分離等	引用文献
1933	女(32)	京都	渡航歴無し	牛乳?	弛張熱、悪寒	( <i>abortus</i> )	凝集	1
1933 ~ 1962	51例(上記症例を含む) (男34名、女17名、 うち6名死亡)		外地発症後帰国:3名 実験室感染:13名 その他:34名		波状熱、弛張熱、 悪寒、全身倦怠感、 筋肉痛、心内膜炎	<i>melitensis</i> , <i>suis</i> , <i>abortus</i>		2
1974	少女	島根	渡航歴無し	不明	頭痛、嘔吐、髄膜炎	<i>abortus</i>	菌分離	3
1977	男(41)	長崎	-	イヌ	発熱、波状熱、 頸部リンパ節腫脹	( <i>canis</i> )	凝集	9
1980	-	神奈川県	インド出張	不明	発熱、慢性疲労	<i>melitensis</i>	菌分離	6
1981	-(検査従事者)	神奈川県	検査室感染	患者検体	微熱	<i>melitensis</i>	菌分離	6
1983	男(38)	札幌	渡航歴無し	不明	微熱、咳、胸痛	<i>abortus</i>	菌分離、 PCR	4
1985	女児(1歳7ヵ月)	愛知	妊婦ベルーで感染	母(授乳?)	発熱	<i>abortus</i>	菌分離	5
1988	男(64、夫)	東京	イラク	不明	発熱、腰痛、 腎椎炎	<i>melitensis</i>	菌分離、 PCR	7
	女(60、妻)	東京	渡航歴なし	ヒト-ヒト	発熱、腰痛、 胸鎖関節炎	<i>melitensis</i>	菌分離、 PCR	8



表2. 国内のイヌにおけるブルセラ病集団発生の報告  
(初報告から1982年まで)

調査期間	地区	飼育場・用途	流産	感染
1971.8 ~73.4	静岡	ビーグル犬 繁殖施設	実験動物 37/220	オス:16 メス:116
1973.3 ~74.1	東京	ビーグル・雑種犬 繁殖施設	実験動物 2/6	16/25
1974.4 ~74.7	東京	イヌ訓練学校		8/63
1977.10 ~77.12	東京	ビーグル犬 繁殖施設	実験動物 7/56	26/85
~1980	関東地方	イヌ繁殖施設	ペット 16/69	36/79

1974.4~1982.10の報告における抗体保有率: 1,385 /15,490 (8.9%)



台湾におけるブルセラ症 —33年ぶりの患者報告と届出疾患へ—

Resurgence of brucellosis in Taiwan—five imported cases reported in 2011 after 33 years of absence

(IASR Vol. 33 p. 193-194: 2012年7月号)

はじめに

台湾では、1978年の実験室感染患者を最後にブルセラ症患者報告がなかった。しかし、2011年、実に33年ぶりに、相次いでブルセラ症患者5例が報告され(表1)、ブルセラ症は2012年には届出疾患となった(表2)。本稿では、台湾CDCウェブページに報告されている情報を中心に、その経緯をまとめた。台湾では日本と同様に、国内の家畜における感染は確認されておらず、いずれのケースも輸入感染症例であった。

第1例

2011年5月17日に、33年ぶりにブルセラ症の患者が確認された。女性(患者)は同年2～3月にかけて、いとこと北アフリカ(モロッコ、アルジェリア)を旅行し、現地でラクダと接触、牛肉やラム肉の生食やチーズ等酪農製品を喫食した。帰国後4月に発熱と肝機能の異常で、いとことともに医療機関を受診し、ブルセラ症疑い2例として台湾CDCに報告された。台湾保健当局は23名の旅行同行者に連絡し、健康状態を確認したが、女性とそこのいとこ以外に異常を示す者はいなかった。最終的にいとこの感染は確認されず、女性のみがブルセラ症と確定された。

第2例

確定は2011年5月24日であるが、2010年の感染症例である。患者は2010年2～3月にかけてマレーシアにいる家族を訪れた。その際、ペナンを訪れ、現地のヤギの乳製品を喫食した。4月になって発熱と脊椎痛を訴え医療機関を受診し、背景から疑い例として保健当局に報告され入院治療を受けた。報告を受け、台湾CDCはペナンでの疫学的調査を実施し、農場のヤギの感染と、その農場の乳製品を喫食した現地の住民にも患者が発生していたことを確認した。2011年になりブルセラ症の第1例が確定されるにあたり、本例もブルセラ症例として確定された。

第3・4例

2011年7月5日に3例目が確定された。それを受けて、3例目の患者と一緒に同年3～4月にかけてマレーシア・ペナンの寺院を訪れた人々に対して、地方保健所は疫学的調査を

実施した。その結果、同行者で現地の農場で生産された感染ヤギの乳を飲み、感染したと思われる4例目の患者が見つかり、9月14日に確定された。マレーシア保健当局は同農場のヤギでのブルセラ症の発生を4月に確認・公表し、農場を閉鎖した。

#### ブルセラ症の届出疾患への追加

2011年10月21日に中国からの輸入感染例も確定され、台湾では33年ぶりに発生したブルセラ症の輸入患者は5例となった。そこで、ブルセラ症の伝染のリスクを低減するためにも本疾患の発生動向を監視する必要があると考え、2012年2月7日にブルセラ症をカテゴリⅣの届出疾患とした。医師はブルセラ症の患者を診断もしくは疑ったときには、1週間以内に所管官庁に届出なければならないとされ、違反に対して罰金が課せられることとなった。

\*台湾では届出疾患は、カテゴリⅠ～Ⅴまでに分類されている(表2)。カテゴリⅠ～Ⅲは致死率、発生率、感染の拡大しやすさを基準に分類されている。カテゴリⅣはそれらとは異なるが、台湾CDCにより監視する必要があると考えられた疾患が分類されている。

台湾CDCでは、海外に旅行する2～4週間前までに、国際的な流行と目的地の伝染病情報を、旅行者診療所やCDCのウェブサイトで入手するよう推奨し、家畜ブルセラ症の発生国では動物との接触や生肉・非殺菌乳・乳製品の喫食を避けるようアドバイスしている。また、旅行者が旅行中や帰国時に異常を感じた場合は、空港検疫所を訪れるように勧めている。さらに、医療機関に対しては、疑わしい患者の血清を実験室診断のために台湾CDCに提供するよう求めている。

#### 参考文献

- 1)<http://www.cdc.gov.tw/english/info.aspx?treeid=bc2d4e89b154059b&nowtreeid=EE0A2987CFBA3222&tid=125EFC214A377A25>
- 2)<http://www.cdc.gov.tw/english/info.aspx?treeid=bc2d4e89b154059b&nowtreeid=EE0A2987CFBA3222&tid=10EAD851323432C8>
- 3)<http://www.cdc.gov.tw/english/info.aspx?treeid=bc2d4e89b154059b&nowtreeid=EE0A2987CFBA3222&tid=B2E73D60C5C43433>
- 4)<http://www.cdc.gov.tw/english/info.aspx?treeid=bc2d4e89b154059b&nowtreeid=EE0A2987CFBA3222&tid=B683846D89977643>

国立感染症研究所獣医科学部第1室 今岡浩一 鈴木道雄

台湾行政院衛生署疾病管制局研究検験中心

腸道及新感染症細菌実験室 慕蓉蓉

**Table 1. Imported brucellosis cases in Taiwan after unseen for 33 years**

Year	Age	Sex	Disease onset	Symptoms	Confirmed date	Affected region	Infection route
2011	54	F	24-Apr.	fever, abnormal liver function	17-May	Morocco, Algeria	raw meat, dairy products
2011	72	F	April (2010)	fever, spinal pain	24-May	Malaysia	goat's milk
2011	59	F	28-Apr.	fatigue	5-Jul.	Malaysia	goat's milk
2011	28	M	30-Aug.	fever	14-Sep.	Malaysia	goat's milk
2011	58	M	19-Jul.	fever sweating	21-Oct.	China	unknown

by Taiwan CDC



Infectious Agents Surveillance Report

**Table 2. Notifiable Infectious Diseases in Taiwan**

Classification	Infectious Diseases
Category I	Anthrax Plague SARS H5N1 Influenza Rabies Smallpox
Category II	Acute Flaccid Paralysis and Poliomyelitis Amoebiasis Cholera Dengue Hemorrhagic Fever/Dengue Shock Syndrome Enterohemorrhagic <i>E. coli</i> Infection Hantavirus Pulmonary Syndrome Malaria Meningococcal Meningitis Paratyphoid Fever Rubella Typhoid fever Acute Viral Hepatitis type A Chikungunya Fever Dengue Fever Diphtheria Epidemic Typhus Fever Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Measles Multi-drug Resistant Tuberculosis Poliomyelitis Shigellosis West Nile Fever
Category III	Acute Viral Hepatitis type B Acute Viral Hepatitis type D Acute Viral Hepatitis untype Congenital Rubella Syndrome Gonorrhea Hansen's Disease Japanese Encephalitis Mumps Pertussis Tetanus Acute Viral Hepatitis type C Acute Viral Hepatitis type E AIDS Enteroviruses Infection with Severe Complications Invasive <i>Haemophilus influenzae</i> Type B Infection HIV Infection Legionellosis Neonatal Tetanus Syphilis Tuberculosis
Category IV	Botulism Cat-scratch Fever Creutzfeldt-Jakob Disease Herpesvirus B Infection Leptospirosis Meliodosis Q Fever Toxoplasmosis Varicella Brucellosis Complicated Influenza Endemic Typhus Fever Invasive Pneumococcal Disease Lyme Disease New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase -1 Enterobacteriaceae Scrub Typhus Tularemia
Category V	Ebola Hemorrhagic Fever Marburg Hemorrhagic Fever Yellow Fever Lassa Fever Rift Valley Fever

Conduct based on the "Communicable Disease Control Act" amended and promulgated on July 18, 2007, and the "Category IV and Category V Communicable Diseases Preventive and Control Measures" announced on October 9, 2007.



Infectious Agents Surveillance Report

# 血液培養から分離された *Brucella melitensis* の一症例

麻生さくら<sup>1)</sup> 渡部 信栄<sup>1)</sup> 中村 望<sup>1)</sup> 細貝みゆき<sup>1)</sup>  
 今岡 浩一<sup>2)</sup> 野本 優二<sup>3)</sup> 手塚 貴文<sup>4)</sup> 塚田 弘樹<sup>5)</sup>

A case of *Brucella melitensis* isolated from blood culture

Sakura ASO<sup>1)</sup> Nobuei WATABE<sup>1)</sup> Nozomi NAKAMURA<sup>1)</sup> Miyuki HOSOKAI<sup>1)</sup>  
 Koichi IMAOKA<sup>2)</sup> Yuji NOMOTO<sup>3)</sup> Takafumi TETSUKA<sup>4)</sup> Hiroki TSUKADA<sup>5)</sup>

1) Department of Clinical Laboratory, Niigata City General Hospital (463-7, Shumoku, Chuo-ku, Niigata-shi, Niigata, 〒950-1197, Japan)

2) Department of Veterinary Science, National Institute of Infectious Disease 3) Division of General Internal Medicine, Niigata City General Hospital

4) Division of Infectious Disease, Niigata City General Hospital 5) Division of Respiratory Medicine, Niigata City General Hospital

## Summary

Here, we report a case in which *Brucella melitensis* was isolated from blood culture. The patient was a 41-year-old woman who received outpatient treatment after presenting with a headache and fever. Four months later, she became sick again and was in serious condition. She was transferred to the life-saving emergency center in our hospital. Four days later, gram-negative coccobacilli were detected on a blood culture smear. These results were reported and Ceftriaxone was prescribed. Two days later, the biochemical profile of the isolate produced by VITEK 2 identification system disclosed *Brucella melitensis*. As such, Doxycycline and Gentamicin were prescribed. The patient recovered gradually and left the hospital after 22 days.

Oral Doxycycline use was discontinued 55 days after the first visit. The bacteria were detected in the early stage and the antibiotic agents were changed appropriately in accordance with the findings of the blood culture extraction. Blood culture extraction proved very helpful in the treatment of this patient who had fever of unknown origin.

## キーワード

ブルセラ症 血液培養 人獣共通感染症 *Brucella melitensis*

ブルセラ症はブルセラ属菌によって引き起こされる人獣共通感染症であり、第四類感染症に指定されている。ブルセラ症はわが国での報告例は少ないが、世界中で発生している。ヒトへの感染は保菌動物との接触や動物由来製品の摂取、粉塵等の吸入感染による。ブルセラ属菌は10～100個の菌で感染し、環境・食品中で長期間生残することが知られている<sup>1)</sup>。主症状は間欠熱、倦怠感、関節痛などで数週間から数か月、時には数年に及ぶこともある。症状に特徴が少ないため症状のみでの診断は困難である。また再発しやすく抗菌薬治療も長期間にわたる。

今回われわれは、中国から帰国後に不明熱の患者

の血液培養から *Brucella melitensis* を分離した症例を経験したので報告する。

## I 症 例

患者：41歳，女性(中国国籍で現在日本在住)。

既往歴：慢性腎炎，2型糖尿病。

現病歴：2011年3月中国黒竜江省に帰省し，6月に帰国。この際家畜との直接接触はなかった。7月頃より頭痛，眼痛，間欠熱，食欲低下による体重減少があり，8月当院外来受診。その後全身の関節痛，突然の発汗や四肢の冷感，めまい等も伴ったため鎮痛

1) 新潟市民病院医療技術部臨床検査科 (〒950-1197 新潟県新潟市中央区鐘木 463 番地 7) 2) 国立感染症研究所獣医科学部

3) 新潟市民病院総合診療内科 4) 同感染症内科 5) 同呼吸器内科 (平成 24 年 4 月 4 日受付・平成 24 年 4 月 23 日受理)

表1 髄液検査所見

髄液検査			
白血球	2/3 $\mu$ l	蛋白定量	34 mg/dl
リンパ球	2/3 $\mu$ l	糖定量	67 mg/dl
好中球	0/3 $\mu$ l	クロール	122 mEq/l
単球	0/3 $\mu$ l		
好酸球	0/3 $\mu$ l		

剤内服等で対処され、外来で経過観察された。

11月中旬から39.0℃の発熱、頸、肩、背中の痛みも出現し、症状悪化のため当院救急外来受診、入院した。来院時体温37.8℃。その後上昇し、血液培養2セット採取した。また頸部造影MRI施行するも異常病変は見当たらず、髄液所見でも異常を認めなかった(表1)。鎮痛剤内服後も痛みと間欠的な発熱は持続していた。

5病日に血液培養からグラム陰性桿菌検出。尿検査で白血球、細菌尿を認めた。尿路感染症疑いでCeftriaxone 1g $\times$ 2/日を2日間投与。7病日、血液培養で検出されたグラム陰性桿菌は*B. melitensis*と同定された。ブルセラ症と診断されDoxycycline 200mg, Gentamicin 200mg開始。解熱後も局所の疼痛は継続していたため、鎮痛剤、漢方薬の内服が開始された。21病日にMRI検査にて第5、6頸椎椎体椎間板炎所見が認められた。痛みは徐々に軽減しCRPも改善傾向であった。多臓器感染を示唆するような所見はみられなかったため、同日退院した。Gentamicinは14日間で終了、Doxycyclineは外来で56日間で終了した。

## II 検査所見

### 1. 入院時血液検査

CRPの上昇がみられたが、WBCの上昇はみられず、プロカルシトニンは0.5 ng/ml未満であった(表2)。

## III 細菌学的検査所見

### 1. 培養検査

血液培養は92F好気用レズンボトルと93F嫌気用レズンボトル(日本ベクトン・ディッキンソン)を用いて、BACTEC™FX(日本ベクトン・ディッキンソン)で培養。培養3日目提出された2セットのうち、

表2 入院時血液検査所見

生化学検査		血液検査	
AST	33 IU/l	WBC	6.1 $\times 10^3/\mu$ l
ALT	18 IU/l	RBC	4.21 $\times 10^6/\mu$ l
ALP	715 IU/l	Hgb	12.6 g/dl
LDH	225 IU/l	Hct	36.6 %
CPK	19 IU/l	MCV	86.9 fl
T-bil	0.7 mg/dl	MCH	29.9 pg
T・P	7.5 g/dl	MCHC	34.4 %
Alb	4.5 g/dl	PLT	250 $\times 10^3/\mu$ l
S-AMY	56 IU/l	Neut	60.3 %
Na	135 mEq/l	Lymph	31.8 %
K	4.0 mEq/l	Mono	7.4 %
Cl	96 mEq/l	Eosino	0.3 %
BUN	9.2 mg/dl	Baso	0.2 %
Cre	0.58 mg/dl	凝固検査	
CRP	5.53 mg/dl	APTT	32.9 秒
Glu	221 mg/dl	APTT 対照	34.3 秒
		PT	98 %
			12.4 秒
		PT-INR	1.01
		FDP	3.2 $\mu$ g/ml
		Dダイマー	1.1 $\mu$ g/ml
免疫学的検査			
PCT	<0.5 ng/ml		

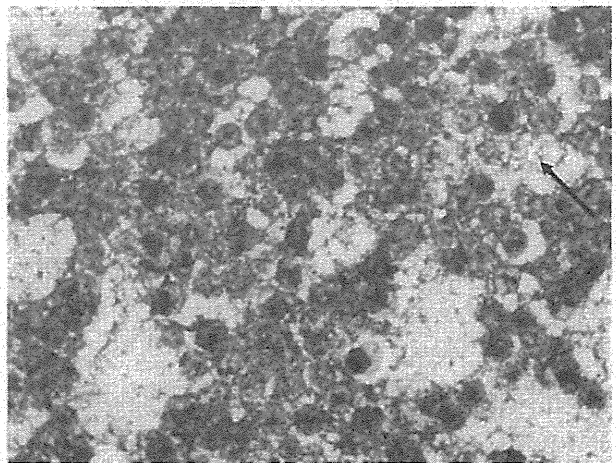


図1 好気ボトルのグラム染色像( $\times 1,000$ )

好気ボトル2本の陽性が確認され、グラム染色でグラム陰性小桿菌(図1)が認められた。サブカルチャーは5%ヒツジ血液寒天培地(極東製薬工業)、チョコレート寒天培地(栄研化学)で5%CO<sub>2</sub>条件下37.0℃で培養、GAM半流動培地、BTB寒天培地(極東製薬工業)で36.0℃好気培養を行った。培養1日目には発育が認められず、2日目に血液寒天培地、チョコレート寒天培地、BTB寒天培地で微小なコロニーの発育を認め、GAM半流動培地では好気部分に発育がみられ

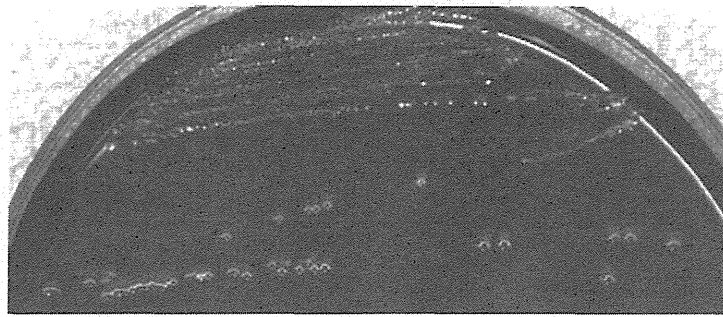


図2 5% ヒツジ血液寒天培地, 3日間培養(37.0°C, CO<sub>2</sub>条件下)

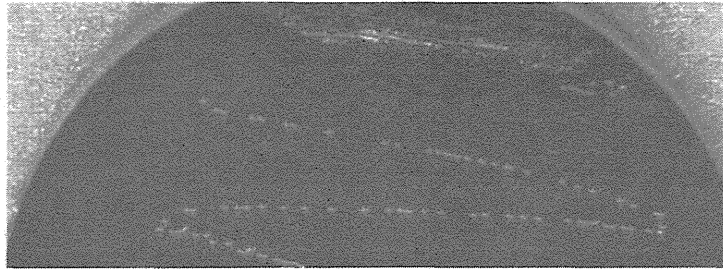


図3 5% ヒツジ血液寒天培地, 2日間培養(37.0°C, 好気培養下)

た。培養3日目には直径2mm程度の正円形、灰白色のS型コロニーの発育が認められた(図2, 3)。

## 2. 同定検査

カタラーゼ試験陽性、オキシダーゼ試験陽性、VITEK 2(シスメックス)のGNカードを用いて同定検査を実施した結果、*B. melitensis* (同定確率99%)と同定された(表3)。追加試験としてウレアーゼ試験陽性、VP反応陰性を確認した。またアピ20E(シスメックス・ピオメリユー)では*Brucella* spp.の可能性と注釈されたが、同定には至らなかった。

分離菌株と患者血清を国立感染症研究所獣医科学部に送付し、菌株の同定とブルセラ特異的抗体の測定を行政検査として依頼した。分離菌株の同定は、4種類のPCR法の増幅パターンの違いにより菌種を同定するブルセラ遺伝子特異的検出法により実施された<sup>2)</sup>。その結果、分離菌株は*B. melitensis*の増幅パターンを示した(図4)。ブルセラ特異的抗体の測定には、ブルセラ病診断用菌液(*B. abortus*菌液、農業・生物系特定技術研究機構製)および*B. canis*凝集反応用菌液(北里研究所)を用いて、それぞれに添付のプロトコールに従い、試験管内凝集反応を実施した。ここで使用した*B. abortus*菌液は、*B. abortus*、*B. melitensis*、*B. suis*に対する抗体に反応する。結果は、*B. abortus*菌液に対して1:80と抗体陽性を示した。以上の結

果から患者は*B. melitensis*に感染していると判定された。

## 3. 薬剤感受性試験

薬剤感受性試験はドライプレート栄研(栄研化学)DP31を用い、ミューラーヒントンプイオン(栄研化学)使用、好気条件下で36.0°Cで培養した。24時間では菌の発育が悪く判定できなかったため、48時間培養し微量液体希釈法でMICを測定した(表4)。*Brucella* spp.の薬剤感受性試験はサプリメント無ブルセラブロス使用、好気条件下・48時間培養とあるが(CLSIより)、菌が同定されたため再検査することは不可能であった。

## IV 考 察

ブルセラ属菌は細胞内寄生性のグラム陰性偏性好気性小桿菌で、極染性や多形性を示し、芽胞を作らず鞭毛ももたない。ヒトに感染を起こす主な菌種は病原性の強い順に*B. melitensis*(自然宿主:ヤギ, ヒツジ)、*B. suis*(ブタ)、*B. abortus*(ウシ)、*B. canis*(イヌ)である<sup>3)</sup>。

ブルセラ症は世界的に発生し、西アジア、地中海周辺地域、アフリカ、中近東、南アメリカ、アラビア半島などの家畜対策が不十分な地域では、年間数



表3 同定検査結果(VITEK 2 使用)

バイオナンバ 0000001300001000

	成分	結果
2	アラニル-フェニルアラニル-プロリル-ジクロロアミノフェノール(APPA)	-
3	アドニトール(ADO)	-
4	p-グルタミル-ジクロロアミノフェノール(PyrA)	-
5	D-アラビトール(IARL)	-
7	D-セロビオース(dCEL)	-
9	p-ニトロフェニル-β-D-ガラクトピラノシド(BGAL)	-
10	チオ硫酸ナトリウム(H 2 S)	-
11	p-ニトロフェニル-N-アセチル-グルコサミニド(BNAG)	-
12	II-グルタミル-p-ニトロアニリド(AGLTp)	-
13	ブドウ糖(dGLU)	-
14	γ-グルタミル-p-ニトロアニリド(GGT)	-
15	ブドウ糖(OFF)	-
17	p-ニトロフェニル-β-D-グルコピラノシド(BGLU)	-
18	マルトース(dMAL)	-
19	D-マンニトール(dMAN)	-
20	D-マンノース(dMNE)	-
21	p-ニトロフェニル-β-D-キシロピラノシド(BXYL)	-
22	β-アラニル-p-ニトロアニリド(BAap)	-
23	プロリル-ジクロロアミノフェノール(ProA)	+
26	5-ブromo 3-インドキシル ノナン酸(LIP)	-
27	パラチノース(PLE)	-
29	チロシル-ジクロロアミノフェノール(TyrA)	+
31	尿素(URE)	+
32	D-ソルビトール(dSOR)	-
33	白糖(SAC)	-
34	タガトース(dTAG)	-
35	D-トレハロース(dTRE)	-
36	クエン酸ナトリウム(CIT)	-
37	マロン酸ナトリウム(MNT)	-
39	5-ケトグルコン酸(5 KG)	-
40	乳酸(LLATk)	-
41	p-ニトロフェニル-α-D-グルコピラノシド(AGLU)	-
42	コハク酸(SUCT)	-
43	p-ニトロフェニル-N-アセチル-β-D-ガラクトサミニド(NAGA)	-
44	p-ニトロフェニル-β-D-ガラクトピラノシド(AGAL)	-
45	p-ニトロフェニルリン酸 2 シクロヘキシルアンモニウム(PHOS)	-
46	グリシル-p-ニトロアニリド(GlyA)	+
47	L-塩酸オルニチン(ODC)	-
48	L-塩酸リジン(LDC)	-
53	L-ヒスチジン(IIISa)	-

56	p-クマル酸(CMT)	-
57	p-ニトロフェニル-β-D-グルクロニド(BGUR)	-
58	2,4-ジアミノ-6,7-ジイソプロピル-プテリジン(O129R)	-
59	グルタリル-グリシル-アルギニル-p-ニトロアニリド(GGAA)	-
61	dl-リンゴ酸(IMLTa)	-
62	5,5'-ジチオービス(2-ニトロベンゾイン酸)(ELLM)	-
64	乳酸(LLATa)	-

表4 薬剤感受性試験結果(36.0℃, 48時間, 好気培養)

薬剤名	MIC(μg/ml)
Piperacillin(PIPC)	16
Cefazolin(CEZ)	>16
Cefotiam(CTM)	4
Cefotaxime(CTX)	32
Ceftazidime(CAZ)	8
Cefepime(CFPM)	4
Flomoxef(FMOX)	4
Cefpodoxime proxetil(CPDX-PR)	2
Sulbactam/ampicillin(SBT/ABPC)	≤2
Aztreonam(AZT)	>16
Imipenem/cilastatin(IPM/CS)	2
Meropenem(MEPM)	≤0.25
Gentamycin(GM)	1
Amikacin(AMK)	4
Minocycline(MINO)	≤0.25
Fosfomycin(FOM)	>128
Sulfamethoxazole/trimethoprim(ST)	≤10
Levofloxacin(LVFX)	1

百～数千症例のヒト患者が報告されているが、実際の患者数はその10～25倍以上と推定されている<sup>3)</sup>。わが国では、1999年4月1日に感染症法により第四類感染症に指定されて以来、日本の症例数は家畜ブルセラ菌感染7例、イヌブルセラ菌感染11例であり、家畜ブルセラ菌感染のすべてが輸入症例であり、イヌブルセラ菌感染は国内感染例である(国立感染症研究所より)。B. melitensis 感染者は2例報告されており、1例はシリアで羊肉からの経口感染、もう1例はエジプトでの吸人感染疑いである<sup>4)</sup>。

本症例は中国黒竜江省出身であった。中国では2001年から2006年にかけて養畜関係者の感染報告が増加しており、2005年には患者は年間2万人を超え、毎年4～8月に多く報告されている<sup>5)</sup>。患者は頭痛で入院外来を受診する前月までの約3か月間、中国に帰国していた。中国ではヤギ・イヌ・鶏・鳩等を飼育しており、ヤギの小屋が家屋に近く、2、3年程前に

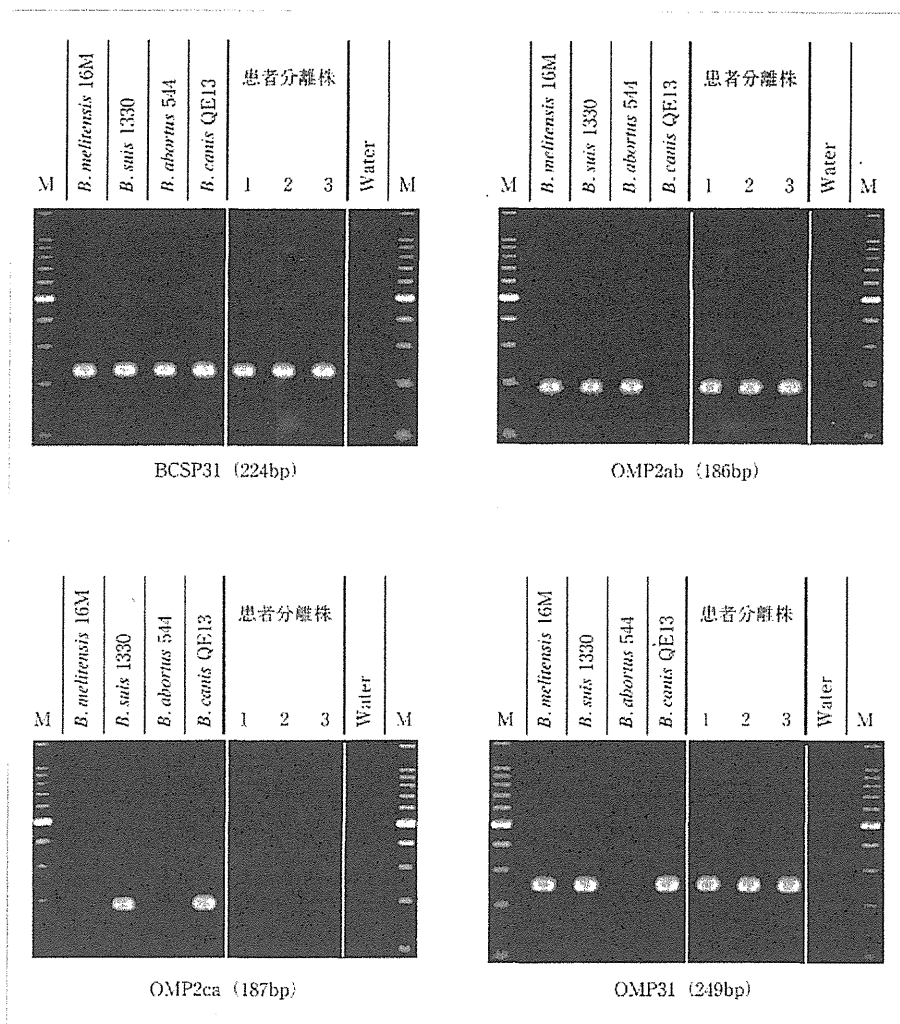


図4 PCR検査結果(国立感染症研究所より)

実兄がブルセラ症に罹患していた。滞在中にヤギの肉や乳製品の摂取はなかったが、このような患者背景から感染の危険性は高かったと考えられる。

ブルセラ属菌は日本では家畜対策がなされているため、家畜から感染する可能性は低い。家畜対策が不十分な地域への渡航や汚染食品等による輸入感染症としての注意が必要である<sup>4)</sup>。海外渡航歴等がある場合はマラリアや腸チフス等の熱帯感染症と不明熱の鑑別が必要となってくる<sup>5)</sup>。ブルセラ症は症状や血液検査結果に特徴があるわけではないため患者情報や菌の分離が重要である。日本で報告されている2例の *B. melitensis* 感染例も血液培養から菌が分離されている<sup>4,5)</sup>。血液培養は採取が容易にでき、早い段階で菌を分離することができるため、本症例のように不明熱が継続する場合は外来においても積極的な血液培養採取が望ましく有効である。

本例の塗抹検査では *Haemophilus influenzae* よりも小さなグラム陰性小桿菌が認められ、形態が特徴的であった。同定検査での生化学的性状反応が少なかった。検査を進めるなかで、菌の形態、海外渡航歴の有無、動物との接触等がある場合、ブルセラ属菌の可能性を考慮することも重要である。ブルセラ属菌を疑う際には培養日数の延長や、同定キットでの同定結果のみではなく追加試験として生化学的性状検査を行い確認することが必要である。また現在この菌を同定できる自動機器は VITEK 2 のみであり、他の同定キットでは誤同定の可能性もあるため、ブルセラ属菌の疑いがある時は総合的に判断し保健所や国立感染症研究所に同定依頼する。

本症例は当初、尿路感染症を疑い Ceftriaxone による治療が開始されていた。ブルセラ症治療では細胞内移行性の高い抗菌薬を含めた2剤併用が用いられ

る。ブルセラ属菌の疑いを速やかに臨床側へ報告することで Doxycycline と Gentamicin に抗菌薬変更がなされ、臨床に貢献できた。

またブルセラ属菌はヒト-ヒト感染の確率は非常に低いとされているが、院内感染対策チームと病棟と連携し、標準予防策の徹底を促すなど院内感染対策にも迅速に対応することができた。

## V 結 語

今回血液培養から *B. melitensis* を分離した症例に対し適正な抗菌薬変更ができ、血液培養の有用性を改めて感じた。*B. melitensis* は感染症法で三種病原体に指定されており検査室感染の報告もある。検査室内は常に感染の危険と隣り合わせであるということ意識しなければならない。また検査を進めるうえでの患者情報や臨床症状など臨床側との情報共有が不

可欠であり、普段から連携を密にしていくことが重要である。

## 謝辞

菌株を解析して頂きました国立感染症研究所獣医学部 木村昌伸先生、論文作成の際にご指導いただきました山田舞乃先生に深謝致します。

## 文献

- 1) 今岡浩一：ブルセラ症の最近の話題, Modern Media 2009; 55: 18-27.
- 2) Imaoka K *et al.*: Simultaneous detection of the genus *Brucella* by combinatorial PCR, Jpn J Inf Dis 2007; 60: 137-139.
- 3) 今岡浩一：ブルセラ症(1999年4月～2007年3月31日現在), 病原微生物検出情報 2007; 28: 227-228.
- 4) 菊地 賢ほか：海外(シリア)で感染したブルセラ症事例, 病原微生物検出情報 2005; 26: 273-274.
- 5) 中村ふくみほか：エジプトで感染したブルセラ症事例, 病原微生物検出情報 2006; 27: 125-126.
- 6) 中国 CDC：中国におけるブルセラ症, 2001～2006年, 病原微生物検出情報 2007; 28: 228-229.

## ブルセラ症の現状

### Current trends in brucellosis

今岡 浩一\*

ブルセラ症 (Brucellosis) はブルセラ属菌による世界的に重要な人獣共通感染症であり、毎年 50 万人以上の新規患者が報告されている。わが国では感染症法の四類感染症となった 1999 年 4 月 1 日以降、19 例が届出られ、うち 7 例は輸入例としての家畜ブルセラ菌感染、12 例は国内でのイヌブルセラ菌感染である。主症状は、発熱、倦怠感、関節痛など特徴が少なく、症状のみでは診断は困難である。診断はおもに血清抗体検査によるが、その他に、家畜ブルセラ菌感染症では、渡航歴と渡航先での喫食歴、動物との接触歴、イヌブルセラ菌感染症ではイヌとの接触歴など、感染機会の有無を把握することが重要である。治療には抗菌薬を用いるが、細胞内寄生菌のため長期間の投与が必要であり、しばしば再発もみられる。

**Key Words** : 輸入感染症 / 乳製品 / 不明熱 / 家畜 / 犬

### I はじめに

ブルセラ症 (Brucellosis) はブルセラ属菌 (*Brucella* spp.) により引き起こされる人獣共通感染症である。特に、食料や産業面で家畜に依存度が強く、家畜でブルセラ病が<sup>3</sup>発生している国や地域で多くの患者が発生している。公衆衛生面のみならず社会経済面でも重要な感染症のひとつである<sup>1)~4)</sup>。

わが国では家畜のブルセラ病対策が功を奏し、家畜は清浄化している<sup>5)</sup>ことから、家畜ブルセラ菌 (通常は、*Brucella melitensis*, *Brucella suis*, *Brucella abortus*, *Brucella ovis* を言うが、*Brucella ovis* はヒトに感染しないことから、本稿では除外する) 感染患者も輸入患者に限られている。一方、イヌブルセラ菌 (*Brucella canis*) は国内に定着しており、イヌの 3~5% が感染歴をもっている。し

たがって、患者も国内のイヌから感染したと考えられる<sup>6)</sup>。

なお、ブルセラ症は感染症法 (感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律) による四類感染症として、診断した医師はただちに最寄りの保健所への届出が義務づけられている。

### II ブルセラ属菌

紀元前 400 年頃のヒポクラテス著「Of the Epidemics」にブルセラ症と思われる疾患が記載されており、ヤギなどの家畜化にともない、古くからヒトの感染症として問題になっていたと考えられる。しかし、世界的に注目されたのは 19 世紀中頃のクリミア戦争当時、英国軍兵士のあいだでマルタ熱 (波状熱) が流行したことによる。1887 年、Bruce により、その原因菌として *B. melitensis* が分離され、その後、種々のブルセラ属菌

\*国立感染症研究所・獣医科学部 第一室長 Koichi Imaoka

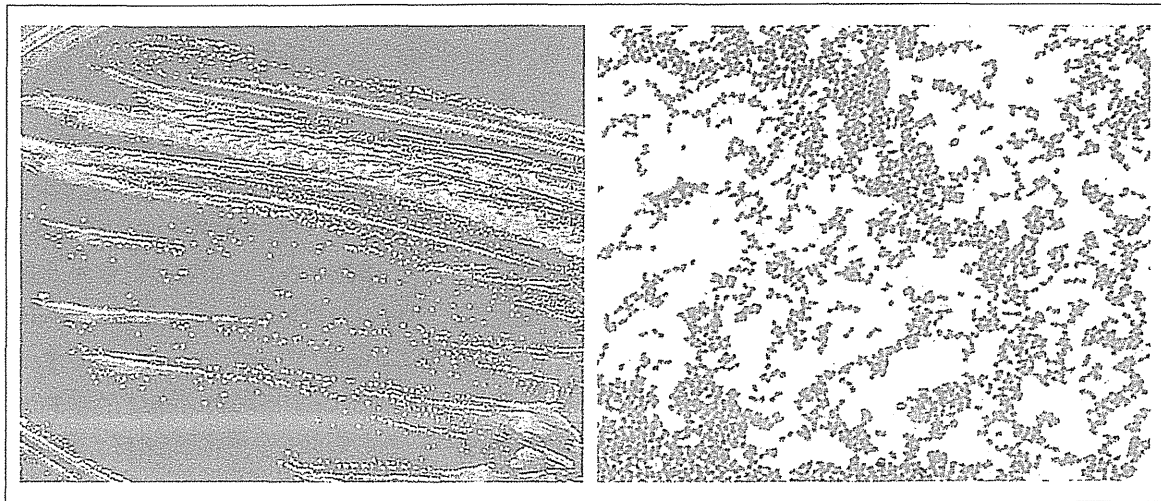


図1 羊血液寒天培地上の *B. canis* コロニーとグラム染色像  
死流産イヌ胎仔より国立感染症研究所にて分離。

(筆者提供)

表1 ブルセラ属菌の種類

種	生物型・血清型	自然宿主	ヒトへの病原性
<i>B. abortus</i>	1-6, 9	ウシ, 水牛	あり
<i>B. melitensis</i>	1-3	山羊, めん羊, ラクダ	あり
<i>B. suis</i>	1, 3	ブタ, いのしし	あり
	2	ブタ, 野ウサギ	—
	4 ( <i>B. rangiferi</i> )	トナカイ, カリブー	あり
	5	げっ歯目	—
<i>B. canis</i>	—	犬 (イヌ科)	あり
<i>B. pinnipedialis</i>	?	鯨脚類 (アザラシ, アシカ)	あり
<i>B. ceti</i>	?	クジラ目 (クジラ, イルカ)	あり

その他, ヒトへの病原性がない, もしくは定かでないもの:

*B. ovis* (羊, 家畜伝染病), *B. neotomae* (げっ歯目), *B. microti* (ハタネズミ, アカギツネ)

*B. inopinata* (?)

ヒトの感染が報告されているおもなものは, その病原性の順に, *B. melitensis*, *B. suis*, *B. abortus*, *B. canis* の4菌種である。*B. melitensis*, *B. suis*, *B. abortus* は *B. ovis* とともに家畜伝染病予防法による家畜伝染病である。“Brucella” は *B. melitensis* を発見した Sir David Bruce にちなんで命名された。

(文献1, 8より改変)

が発見されるに至った。ブルセラ属菌は細胞内寄生性のグラム陰性, 偏性好気性短小桿菌で, 芽胞や鞭毛はもたない<sup>1)~3)</sup> (図1)。

ブルセラ属菌でヒトの感染が報告されているお

もなものは, その病原性の順に, *B. melitensis* (自然宿主: ヤギ, ヒツジ), *B. suis* (ブタ), *B. abortus* (ウシ), *B. canis* (イヌ) の4菌種である (表1)。その他, 海産ほ乳類の, *B. pinnipedialis* (アザラシ),

*B. ceti* (クジラ, イルカ) もきわめてまれだが数例の患者報告があり, 2012年, 米国 CDC (疾病予防管理センター) より注意が提示された<sup>7)</sup>。その他, 患者報告がないものでは, 家畜衛生学的に問題となる *B. ovis* や, げっ歯目の, *B. neotomae*, *B. microti* などがある (表1)。分類学上は *B. melitensis* ただ1菌種であり, 本来は *B. melitensis* biovar *melitensis* などと表される。しかしながら, 病原性の違いなど1菌種表記には問題も指摘されていることから, 従来の菌種名がおもに使用されている<sup>1)~4) 8)</sup>。

*B. melitensis*, *B. suis*, *B. abortus* は米国 CDC によるバイオテロに用いられ得る病原体カテゴリー B であり, 家畜への影響の大きさからアグリテロ

に用いられ得る病原体としても注意が必要である。わが国では, *B. melitensis*, *B. suis*, *B. abortus*, *B. canis* はバイオセーフティーレベル3であり, 病原体管理上は三種病原体 (所持には厚生労働大臣への届出と, 施設が三種病原体等取扱施設基準を満たしていることが必要。病院や病原体等の検査機関が業務にともない所持することになった場合, 届出は不要だが, 十日以内に滅菌または三種病原体取扱施設への譲渡が必要<<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou17/03.html>>) に指定され, その取扱い・所持が厳密に管理されている。また, *B. melitensis*, *B. suis*, *B. abortus*, *B. ovis* は家畜伝染病に指定されている。

表2 感染の特徴と菌種による病型

感染の特徴		
潜伏期	1～3週間, ときに数カ月	
症状	軽症では単に風邪様。筋肉・骨格系に及ぼす影響が強い	
発熱	午後・夕方～朝 (間欠熱)。ときに40度以上 波状熱: 間欠熱 (数週間) - 症状好転 (1～2週間) - 間欠熱	
病気の期間	数週間～数カ月, ときに年余にわたる 治療が不完全な場合, 再発を起こしやすい	
菌種による病型		
菌種	症状・特徴	
家畜ブルセラ菌 ( <i>B. melitensis</i> , <i>B. suis</i> , <i>B. abortus</i> )	急性型	発熱, 悪寒, 倦怠感, 背部痛, 関節痛 ときに, 脾腫, リンパ節腫脹, 肝腫大
	慢性型	1年以上にわたる発熱のくり返し (波状熱), 脱力感や慢性的な疲労感
	その他の病型 (Complication)	骨関節症状 (もっとも多い。なかでも仙腸骨炎が一般的) 心内膜炎 (心内膜炎は死亡原因の大半を占める) 肺炎, 脾炎, 精巣炎, ブドウ膜炎, 中枢神経障害など
イヌブルセラ菌 ( <i>B. canis</i> )	風邪様 (発熱, 悪寒, 倦怠感)。まれに家畜ブルセラ菌感染様の症状 感染に気がつかない (発症しない) ことも多い	

潜伏期は長い場合は半年以上になることもあり, 感染源が確定できないことがある。わが国では, 家畜ブルセラ菌感染では急性型, イヌブルセラ菌感染では原因不明熱として見つかることが多い。

(文献1～3, 9, 10より)

### III 感染の特徴と症状

通常、潜伏期は1～3週間であるが、ときに数カ月になることもある。症状に特異的なものはなく、軽症では単に風邪様である。総じて他の熱性疾患に似ているが、筋肉・骨格系に及ぼす影響が強く、全身的な疼痛、倦怠感を示す。発熱はおもに午後～夕方にかけて起こり、ときに40℃以上となることもあるが、発汗とともに朝には解熱する。このような発熱パターン(間欠熱)が数週間続いた後、症状の好転が1～2週間認められるが、ふたたび発熱をくり返すことがある(波状熱)。病気の期間は数週間～数カ月、年余に及ぶこともあり、非常に再発しやすい感染症としても知られる<sup>1)～3) 9) 10)</sup>(表2)。

家畜ブルセラ菌感染では臨床症状により、急性型、慢性型に分けられ、その他、局所症状を示す

表3 *B. melitensis* 感染患者 500 人にみられた症状

症状	患者数	%
倦怠感	473	95
発熱	464	93
痛み	457	91
発汗	437	87
関節痛・背部痛	431	86
悪寒	410	82
頭痛	403	81
食欲減退	388	78
体重減少	326	65
脊髄の圧痛	241	48
便秘	234	47
腹痛	225	45
関節炎	202	40
睡眠障害	185	37
リンパ節腫脹	160	32

その他、脾腫(125)、肝腫(97)、中枢神経障害(20)、精巣上体炎・精巣痛(62/男性290)など

ヒトに対してもっとも病原性の強い *B. melitensis* 感染でも、その症状はインフルエンザ様である。わが国の症例でも同様であるが、腸腰筋膿瘍を呈した1症例が報告されている。

(文献1より改変)

場合がある。急性型では、発熱、悪寒、倦怠感、関節痛などを示し、脾腫、リンパ節腫脹、肝腫大を認めることもある。慢性型では発症後1年以上にわたって脱力感や疲労感が続く。その他、ときおり合併症として認められる局所症状は多岐にわたるが、骨関節症状がもっとも多く、なかでも仙腸骨炎が一般的である。その他、吸入感染による肺炎や、経口感染にともなう胃腸症状、ブドウ膜炎、発疹などの皮膚症状、まれに中枢神経障害を示すこともある。生殖器官では精巣炎や副精巣炎が認められる。ヒトもそのリスクはあると考えられているが、動物では一般的な流産については、他の感染症と比較してどうかは定かでない。未治療時の致死率は5%程度とされ、その大半は心内膜炎である<sup>1)～3)</sup>(表2)。

*B. melitensis* 感染者にみられたおもな症状を表3に示したが、倦怠感、発熱、発汗、関節痛、悪寒など、これといった特徴的な症状はみられず、ひどい風邪様であることがわかる。すなわち、患者がまれにしか報告されないわが国では症状のみからブルセラ症を疑うことは難しい<sup>1)～3)</sup>。

*B. canis* はヒトへの感染力が弱く、感染・発症しても気がつかない、もしくは軽い風邪様の症状を示すにとどまることが多い。ただ、濃厚感染例では家畜ブルセラ菌感染様の症状を示すこともある<sup>1)～13)</sup>。

### IV 感染経路

家畜ブルセラ菌は非常に感染しやすく、10～100個の菌で感染しうる。もっとも一般的な感染源は加熱不十分な汚染した乳や乳製品の喫食である。ブルセラ菌は環境・食品中で長期間、生残り、感染源となることが知られており、特に汚染ナチュラルチーズ中では数カ月も生残する。その他、加熱不十分な汚染食肉の喫食、感染動物との直接接触によっても感染する。流産胎仔やその際の汚物でも適度な温度と水分があれば、その中で菌は数月生残り、他の動物やヒトへの感染源となり得る。動物のブルセラ病対策が進んだ国では、海外の流行地域からの帰国者、危険食品の喫食者、および一部のハイリスク集団(酪農家、獣

表4 主要な感染経路

<p>家畜ブルセラ菌感染症：輸入感染症としての注意が必要</p> <p>①加熱不十分な乳・乳製品，食肉：もっとも一般的</p> <p>②直接接触（感染動物，流産時の汚物，死流産胎仔）                  -ハイリスク者：酪農家，と畜場従業員，獣医師</p> <p>③吸入感染（毛皮，粉塵）</p> <p>④検査室，実験室感染</p> <p>⑤ヒト-ヒト感染（性交，授乳）：まれ</p>
<p><i>B. canis</i> 感染症：国内で感染しうる</p> <p>①直接接触や吸入感染                  （流産時の汚物，死流産胎仔，膣分泌物，尿，精液）                  -ハイリスク者：獣医師，ブリーダー，イヌ取扱・販売業者</p> <p>②検査室，実験室感染</p>
<p><i>B. melitensis</i>, <i>B. abortus</i> 感染は汚染（加熱殺菌の不十分な）乳・乳製品の喫食によることもっとも多い。<i>B. suis</i> は“と殺時”に感染することが多い。感染動物は流産・死産を起こすことが多く，畜産農家ではその汚物の処理を通じて感染することも多い。（文献1～3, 11より）</p>

医師，と畜場従業員，実験室感染）に散発的に認められる。ヒト-ヒト感染は，授乳，性交，臓器移植による事例が報告されているがきわめてまれである<sup>11)~3)</sup>（表4）。

イヌブルセラ菌は国内感染が主で，流産時の汚物や死流産胎仔中には非常に多く排菌され，主要な感染源となる。また，尿や精液中にも排菌され，一般飼育者の感染源になり得る<sup>3) 11)</sup>（表4）。

ブルセラ菌は安全キャビネットが一般的になるまでは，実験室・検査室感染がもっとも多かった細菌であった<sup>14)</sup>。通常の検査室で行う操作，すなわち血液培養など増菌培養，培養液の攪拌や遠心，継代培養，カタラーゼテストや，その他の生化学的性状検査を実施するだけでも，エアロゾルの発生や，予期せずこぼしてしまう危険性を高める。ただ，報告されている感染経路については試験管や血液培養ボトルの破損によるエアロゾルが原因と考えられるものは約20%程度と，思いのほか低い。大半は，たとえば培養プレートの臭いをかぐ，生菌を安全キャビネットの外で取扱う，手袋やマスクなどを着けていない，口でピペット操作をするなど不適切で危険な取扱いをしたことに起因している。特に，コロニー（培地）にお

いを嗅ぐという行為は生育している菌に関する情報を与えてくれる場合もあり，日常的に行われている可能性もあるが，このような行為は検査担当者に感染リスクをもたらす，予防投薬を行う結果に至る<sup>12) 15)</sup>。

## V 疫学

世界中で毎年50万人を越える家畜ブルセラ菌感染患者が新規に発生している。本症のおもな分布域は，中国，西アジア，中東，地中海地域，およびアフリカとラテンアメリカの一部等で，これらの地域では患者数は増加傾向にあるとされる。流行地で報告される発生数には大きな幅があるが，動物に対するブルセラ症対策が行われていない地域での報告が多い。すなわち，家畜での発生が多い地域に一致して患者も多くなっている<sup>11)~4)</sup>。

中国では近年，主として *B. melitensis* による患者・患畜が急増し，報告患者は東北部を中心に年間3.5万人を越えている。新規患者は毎年4～8月に多いが，これは，ヒツジのように季節繁殖をする動物が原因である場合，患者発生はその出産シーズンの1～2カ月後にピークを迎えることによる<sup>16)</sup>。



家畜の発生が少ない米国でも患者が発生している。1940年代は *B. abortus* 感染者が多かったが、牛乳の殺菌処理の徹底などを含む根絶プログラムにより大幅に減少した。しかし、現在も毎年100名程度の患者が出ており、主としてメキシコなどから輸入・持ち込みされたソフトタイプのチーズによると思われる *B. melitensis* 感染者が多い。また米国では、野生豚（いわゆるイノシシは米国にはいない）の *B. suis* 感染、エルクやバイソンの *B. abortus* 感染など、野生動物の感染がヒトや家畜への感染源になりうるとして問題となっている<sup>17)</sup>。

一方、国内家畜対策が進み、家畜で発生のみられない台湾でも2011年に33年ぶりとなる患者が輸入例として5例報告された。うち3例はマレーシアのペナン島で加熱不十分なヤギ乳を喫食したことにより感染している<sup>18)</sup>。

ブルセラ症がわが国の感染症法により全数届出（四類感染症）となる以前（～1999年3月31日）の患者報告を文献調査したところ<sup>17)19)</sup>、最初の報告は1933年に西川が報告した京都での *B. abortus* 感染と思われる女性の症例であった。わが国では1916年に最初に菌が分離されて以降、牛の *B. abortus* 感染が広く流行していた<sup>5)</sup>。患者は牛乳を温めて飲用していたが殺菌目的の加熱は行っておらず、そのため感染したと考えられた。その後、1962年の鶴見の報告によると、1933～1962年のあいだに51例の症例報告があり、その内訳は、国外感染・発症後帰国が3例、検査等に従事した実験室感染が13例、その他、国内で感染したと推定されるものが35例であった。また、このうち6例が死亡したとされている。症状は、波状熱、全身倦怠感などで、死亡例は、心内膜炎、敗血症、脊椎ブルセラ症などであった。

その後も報告が散見されるが特異な感染事例として、母親が妊娠中にペルーで発症・治療（3週間の投薬）を受けた後、日本国内でその子どもが発症するといった症例（1995年）が報告されている。患児は1歳7カ月のときに発症（高熱）し、血液および髄液から *B. abortus* が分離された。異常早産・低出生体重ではあったが、出生時からそれまでには持続する発熱など明らかな異常はみ

られていなかった。ヒト→ヒト感染が疑われるが、その感染経路が先天性か経乳感染かは明らかにはなっていない。

*B. melitensis* は過去～現在まで国内の家畜で感染報告はないため、患者も海外で感染した輸入症例として報告されている。インドで感染した患者のケース（1980年）では検査担当者が検査室感染を起こしている。さらに1998年には、夫婦で感染する、まれな事例が報告されている。夫はイラク旅行の1カ月後より発症し、発症後3カ月目に検査したところ、抗体陽性であったことからブルセラ症と診断された。妻は夫の発症から約2カ月遅れて発症したが、妻には海外渡航歴がなく、本症例も非常にまれとされているヒト→ヒト感染であったと推定されている<sup>20)</sup>。

感染症法により四類感染症として、診断した医師に全数届出が義務づけられた1999年4月1日以降、ブルセラ症患者は19例が届出られている<sup>3)</sup>（表5）。うち7例は家畜ブルセラ菌感染、12例は *B. canis* 感染である。現在では、家畜衛生対策（摘発と淘汰、輸入検疫など）の徹底によりわが国の家畜は清浄化している<sup>5)</sup> ことから、家畜ブルセラ菌感染7例（*B. melitensis* 感染5例、*B. abortus* 感染2例）はすべて輸入症例である<sup>3)</sup>。

近年の特徴として、日本在住の外国人がブルセラ症流行地域である母国に帰国した際に感染してくるケースなど、外国人の症例が多い。症状は、一般的な発熱、頭痛、脾腫などだが、1例、特殊なケースとして腸腰筋膿瘍を示している<sup>15)</sup>。感染経路は乳製品の喫食が多いが吸入感染が疑われるものもある。*B. melitensis* 感染例ではいずれも菌が分離されているが、*B. abortus* 感染2例では菌が分離されていない。これは、*B. abortus* が培養時にCO<sub>2</sub>を必要とするため一般的な血液培養（好気条件と嫌気条件）では菌の増殖が悪く、分離されにくいと考えられる。

残り12例は国内のイヌによる *B. canis* 感染である<sup>3)</sup>。わが国では1970年代に実験用イヌ繁殖施設でイヌブルセラ病が流行し、その後、ペット用のイヌにも流行が拡大した。結果、近年でもペット用イヌ繁殖施設では時折流行が認められて

表5 わが国の届出患者：1999年4月～2012年3月

家畜ブルセラ菌感染									
診断年	年齢	報告 都道府県	推定感染地	推定 感染経路	症状	血清抗体検査*		菌分離	
						BA	BC		
2005	30代	東京都	シリア (Travel to)	経口 (羊肉)	発熱、皮疹、脾腫、腹部 リンパ節腫大、関節痛	陽性	陽性	(+) <i>B. melitensis</i>	
2006	50代	東京都	エジプト (Travel to)	不明 (吸入疑い)	発熱、頭痛、肝脾腫	陽性	—	(+) <i>B. melitensis</i>	
2006	20代	北海道	エジプト (Visit from)	経口 (ミルク)	発熱、頭痛 (エジプトにて <i>B. abortus</i> 感染・治療歴あり) - 再発	陽性	—	(-)	
2008	60代	静岡県	ペルー (Visit from)	経口	発熱、腰背部痛、全身倦怠感	陽性	—	(-) (PCR法で <i>B. abortus</i> 陽性)	
2009	10代	東京都	インド (Visit from)	経口 (チーズ)	発熱、脾腫、リンパ節腫脹、 関節炎、肝腫大	陽性	陽性	(+) <i>B. melitensis</i>	
2010	40代	愛知県	ペルー (Visit from)	経口 (チーズ)	発熱、胃腸炎、腹痛、腰痛 (腸腰筋膿瘍)	陽性	陽性	(+) <i>B. melitensis</i>	
2011	40代	新潟県	中国 (Homecoming to)	不明 (吸入疑い)	発熱、頭痛、後頭部痛	陽性	—	(+) <i>B. melitensis</i>	
イヌブルセラ菌感染									
診断年	年齢	報告 都道府県	推定感染地	推定 感染経路	症状	血清抗体検査*		菌分離	
						BA	BC		
2002	40代	東京都	東京都?	ペットの犬	発熱、食欲不振	—	陽性	(-)	
2005	10代	長野県	長野県?	不明	発熱、筋肉痛、腹痛	—	陽性	(-)	
2006	20代	長野県	(イタリア?)	不明	発熱、筋肉痛	—	陽性	(-)	
2006	60代	長野県	長野県	不明	発熱、脾腫	—	陽性	(-)	
2006	70代	宮城県	宮城県	不明	発熱、中枢神経症状	—	陽性	(-)	
2007	40代	大阪府	大阪府	イヌ	リンパ節腫脹、倦怠感	—	陽性	(-)	
2008	10代	埼玉県	埼玉県	飼い犬	発熱、関節炎、筋炎	—	陽性	(-)	
2008	70代	愛知県	愛知県	繁殖犬	発熱、脾腫、肝腫大	—	陽性	(+) <i>B. canis</i>	
2008	40代	愛知県	愛知県	繁殖犬	発熱	—	陽性	(+) <i>B. canis</i>	
2009	30代	埼玉県	埼玉県	繁殖犬	(無症状病原体保有者として届出)	—	陽性	(-)	
2010	60代	栃木県	栃木県	不明	発熱	—	陽性	(-)	
2011	60代	島根県	島根県	不明	発熱、中枢神経症状(脳脊髄炎)	—	陽性	(-)	

\*試験管内凝集反応。抗原として *B. abortus* (BA) または *B. canis* (BC) 死菌体を使用。BA は 40 倍、BC は 160 倍以上が陽性

家畜ブルセラ菌感染 7 例はすべて輸入症例である。日本在住の外国人がブルセラ症流行地域である母国に帰国した際に感染してくるケースなど、外国人の症例が多い。*B. canis* 感染 12 例は国内のイヌから感染したと考えられる。

PCR：ポリメラーゼ連鎖反応

(文献3より改変)

いる。そのため現在、国内のイヌの3~5%が抗体陽性、すなわち感染歴をもっている<sup>6)17)</sup>。患者は大半が不明熱で抗体陽性のみによる診断だが、イヌ繁殖施設でのブルセラ病流行による従業員の急性感染例では菌も分離されている<sup>6)12)13)</sup>。

## VI 検査・診断

臨床症状と感染機会の有無、細菌学的検査、血清学的検査、遺伝子の検出を組み合わせで行われる(図2)。

### 1. 抗体検査

ブルセラ症は多くの場合、慢性経過をたどり、有症状期(風邪様症状など)でもすでに抗体を保有していることが多い。また、細胞内寄生菌であるため“抗体陽性=保菌が疑われる”とも考えられ、抗体測定は診断意義はきわめて大きい<sup>11~3)</sup>。そのため日常的な診断では多くの場合、まず血清診断

として試験管内凝集反応(SAT)<sup>3)17)</sup>が行われる。smooth-LPSをもつ家畜ブルセラ菌に対する抗体は*B. abortus*の死菌体、*B. canis*に対する抗体には*B. canis*の死菌体を用いる。野兔病菌、エルシニア菌、コレラ菌などとの交差反応に注意が必要であり、特に*Yersinia enterocolitica* O9と家畜ブルセラ菌はほぼ100%交差反応する。最近、ごくまれに日和見感染を起こす*Ochrobactrum intermedium*との交差反応も確認された。SATによる抗体検査は民間の臨床検査機関に保険適用で依頼が可能である<sup>3)</sup>。

### 2. 菌の分離同定

菌分離のための検査材料としては発熱時の、なるべく抗生物質投与前(急性期)の血液、リンパ節生検材料、骨髄穿刺材料などの無菌的に採取した組織、体液を用いる。菌数が少ないことが多いため増菌培養を実施する必要がある<sup>1)~4)</sup>。その場

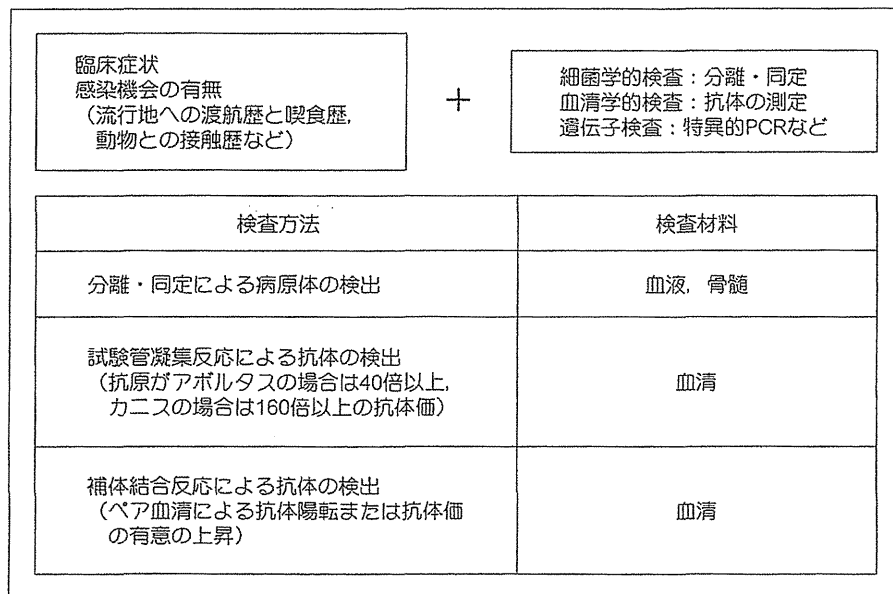


図2 ブルセラ症の診断と感染症法における届出基準

試験管凝集反応(SAT)による抗体の検出が診断では重要で、SATによる抗体検査は民間の臨床検査機関に保険適用で依頼が可能である。現状、補体結合反応は患者診断には利用されていない。

PCR：ポリメラーゼ連鎖反応

(厚生労働省ホームページ：「感染症法に基づく医師の届出について」 < <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-04-28.html> > より)

SAT (試験管内凝集反応)

合、*B. abortus* は生育に CO<sub>2</sub> を必要とすることから通常培養とともに炭酸ガス培養も実施する必要がある。最低 21 日間の培養が推奨されており、週に 2 回程度、分離培地で菌の分離を確認する。サブカルチャーでも 3 日以上で直径 1.5 ~ 2 mm と発育はやや遅い(図 1)。疑わしいコロニーはグラム染色を行い、その他、運動性・生化学的性状の検査を実施する。また、いわゆる生化学的性状検査キットや血液培養自動分析装置も菌の同定に用いられるが、まれに起こる他の菌であるとの誤判定は検査室感染のリスクを高めることになる。

### 3. 遺伝子検出

PCR (ポリメラーゼ連鎖反応) 法を用いたブルセラ属菌特異的遺伝子の検出も診断や分離菌の同定に用いられる。ただし、血液からの遺伝子検出は基本的に菌血症を起こしていないと検出できな

いため、遺伝子検査が陰性であっても感染は否定できない。あくまでも補助的検査か分離菌の同定を目的として用いられるべきである。*B. abortus* 細胞表面タンパク抗原 BCSP31 をコードする遺伝子を標的とした PCR がもっとも広く用いられている<sup>21)</sup>。これは、すべてのブルセラ属菌に保存されている。その他、16S ribosomal RNA 遺伝子や IS711 領域遺伝子なども用いられる。我々は BCSP31 と 2 種類の外膜タンパク (OMP2, OMP31) 遺伝子を標的にした PCR を組み合わせて、ヒトに感染しうる主要 4 菌種を鑑別している<sup>3) 22)</sup>。

## VII 治療

2 剤併用が原則である<sup>1)~3) 23)</sup> (表 6)。単剤での治療や治療が不十分な場合には再発のリスクが非常に高くなる。たとえば、ドキシサイクリン

表 6 ブルセラ症の推奨治療法

1. 成人：2 剤併用が原則 (テトラサイクリン系 + アミノグリコシド系 / リファンピシン)、3 剤併用もあり	
ドキシサイクリン 100mg × 2 回 / 日、6 週間	+ ゲンタマイシン (5 mg/kg/ 日、7 ~ 10 日間、静注 / 筋注) streptomycin (1 g × 1 回 / 日、2 ~ 3 週間、筋注) リファンピシン (15mg/kg (600 ~ 900mg) / 日、6 週間、経口) 上記のいずれかとの 2 剤併用
2. 8 歳未満の子ども：基本は ST 合剤	
トリメトプリム (8 mg/kg/ 日) + スルファメトキサゾール (40mg/kg/ 日) × 2 回 / 日、6 週間	+ ゲンタマイシン (5 mg/kg/ 日、7 ~ 10 日間、静注 / 筋注) streptomycin (30mg/kg/ 日、2 ~ 3 週間、筋注) リファンピシン (15mg/kg/ 日、6 週間、経口) 上記のいずれかとの 2 剤併用
3. 妊婦	
リファンピシン (15mg/kg (600 ~ 900mg) / 日、少なくとも 45 日間以上 または、トリメトプリム (8 mg/kg/ 日) + スルファメトキサゾール (40mg/kg/ 日) × 2 回 / 日、6 週間	

ドキシサイクリン + ゲンタマイシンがもっとも推奨されている。可能ならば、ドキシサイクリン + ゲンタマイシン + リファンピシンの 3 剤併用がもっとも効果があるとされる。使用が長期間になるため副作用に対する注意が特に必要である。治療中断や中止は再発リスクを格段に高める。

(文献 1, 23 より改変)

PCR (ポリメラーゼ連鎖反応) 法	DOXY (ドキシサイクリン)
RFP (リファンピシン)	SM (ストレプトマイシン)
GM (ゲンタマイシン)	ST (トリメトプリム - スルファメトキサゾール)

MIC (minimum inhibitory concentration ; 最小発育阻止濃度)

146 (2466)