

症 例

Q 熱感染により慢性呼吸不全の急性増悪をきたした 1 例

安部 崇¹⁾ 堀場 通明¹⁾ 進藤 丈¹⁾ 木村 智樹¹⁾
 小宮 智義²⁾ 山木 健市³⁾ 久米 裕昭⁴⁾ 下方 薫⁴⁾

要旨：我々は、我が国の呼吸器感染症における Q 熱の頻度を検討するため、幅広く血清学的な検討を行っている。そのなかで、Q 熱感染により慢性呼吸不全の急性増悪をきたした 1 例を経験したので報告する。症例は 73 歳男性。既往症は肺結核症・高血圧症で通院加療中。発熱と咳嗽・喀痰が出現し、労作時呼吸困難が増悪したため受診し、低酸素血症を認め感染を契機とした呼吸不全・右心不全として入院となる。Azithromycin 投与により感染症状は軽快した。しかし、もともと陳旧性肺結核による混合性換気障害が存在しており、この感染を契機として慢性呼吸不全の長期管理のため、在宅酸素療法が導入された。ペア血清で Q 熱抗体価を測定したところ、入院時陰性であった抗体価が回復期に有意に上昇しており、急性 Q 熱と診断した。Q 熱感染が慢性呼吸不全の急性増悪の契機となり、臨床的にも重要と考えられた。

キーワード：Q 熱, *Coxiella burnetii*, 慢性呼吸不全, 急性増悪, 間接蛍光抗体法

Q fever, Chronic respiratory failure, Acute exacerbation, Indirect immunofluorescence assay (IFA)

はじめに

Q 熱はリケッチア科コキシエラ属の *Coxiella burnetii* による人獣共通感染症で、世界各国で広く認識されている。一方、わが国においては歴史的にほとんど関心がはらわれてこなかったが、最近になって Q 熱の症例が報告されるようになり、諸外国と同様に Q 熱が広く潜在していると考えられるようになった¹⁾。しかし、いまだ我が国では研究の歴史が浅く、不明な点が多いのが実情である。

最近、我々は大規模な疫学調査を行い、日本人の抗体保有率について血清学的に検討した²⁾。無症状の日本人健康供血者では、抗体価陽性率は 3.6% であり、それに比べて職業上伴侶動物と接触している小動物臨床獣医師では 13.5% と有意に高率であった。この結果は、我が国でも諸外国と同様に *C. burnetii* が小動物などに感染していることを示唆している。しかし、元来 Q 熱には疾患特異的な症状や検査所見に乏しく、また診断手技が普及していないため、我が国では今まで多くの症例が Q 熱と診断されないまま治療されてきたと考えられている³⁾。

そこで、我々は我が国における Q 熱の頻度について検討するため、特に Q 熱の主要症状である呼吸器症状のある患者について幅広く血清学的スクリーニングを行っている。そのなかで、Q 熱感染が急性増悪の契機となった慢性呼吸不全の 1 例を経験したので、文献的考察も加えて報告する。

症 例

症例：73 歳，男性。

主訴：呼吸困難感。

既往歴：22 歳時に肺結核症。

家族歴：特記すべきことなし。

職業歴：塾講師。

生活歴：喫煙歴なし。動物との接触歴なし。

その他、特記すべきことなし。

現病歴：45 歳時より高血圧症と診断され、名古屋大学医学部附属病院循環器内科に通院加療中であった。2000 年 12 月 7 日頃より発熱、咽頭痛を認め、12 月 14 日から咳嗽、喀痰が出現した。翌 15 日に受診し、上気道炎と診断され erythromycin (EM) 等が投与されたが、その後も膿性痰が増悪し、労作時呼吸困難が出現した。12 月 18 日、呼吸困難感が増悪したため再受診し、低酸素血症、高炭酸ガス血症を認め、感染を契機とした呼吸不全として呼吸器内科に入院となった。

入院時現症：体温 37.1，血圧 158/100 mmHg，脈拍 70/分，呼吸数 20/分，SpO₂ 79%(Room air)，結膜や胸

〒503 8502 岐阜県大垣市南類町 4 86

¹⁾大垣市民病院呼吸器科

²⁾北里研究所生物製剤研究所

³⁾刈谷総合病院東分院

⁴⁾名古屋大学呼吸器内科

(受付日平成 15 年 9 月 2 日)

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry	
WBC	8,200/ μ l	Na	136 mEq/l
seg	93.0%	K	3.8 mEq/l
mono	3.0%	Cl	96 mEq/l
lymph	3.0%	BUN	10.0 mg/dl
eosino	1.0%	Cre	0.5 mg/dl
baso	0%	TP	6.9 g/dl
RBC	$541 \times 10^4/\text{mm}^3$	Alb	3.2 g/dl
Hb	16.8 g/dl	GOT	14 IU/l
Ht	51.2%	GPT	17 IU/l
Plt	$20.0 \times 10^4/\text{mm}^3$	ALP	154 IU/l
		LDH	150 IU/l
		CRP	2.6 mg/dl
		Glu	81 mg/dl



Fig. 1 Chest radiograph on admission showing pleural thickening in the apex of the right lung and dilatation of both pulmonary arteries. No new infiltrative shadows were detected on comparison with the previous chest radiograph.

部聴診所見などの理学的所見に異常を認めなかった。

入院時検査所見：動脈血液ガス分析 (Room air): pH 7.398, PaO₂ 43 Torr, PaCO₂ 61.8 Torr.

血液検査：WBC 8,200/ μ l, CRP 2.6 mg/dl. そのほかの血液生化学検査では異常を認めなかった (Table 1).

胸部 X 線写真：右肺尖部に胸膜肥厚を認め、両側肺動脈の拡張を認めた。以前の胸部 X 線との比較読影で、新たな浸潤影は認めなかった (Fig. 1)。

胸部 CT：右上葉を中心に索状影、結節影、胸膜肥厚を認め、陳旧性肺結核の所見と考えられた。両側性に少量の胸水認めた。肺炎像はなかった。

喀痰細菌検査：3日間の連日検痰で、*Haemophilus parainfluenzae*, *Streptococcus α -haemolyticus* などが検出されたが、起病菌として有意な菌と考えられるものはなかった。

抗酸菌塗抹検査で菌体を認めず、後に培養陰性が確認された。

心臓超音波検査：右室が拡大し、右室圧の増大を認め、呼吸不全による右心負荷所見と考えられた。

入院後臨床経過：ただちに酸素投与が開始され、右心不全に対して利尿剤が投与された。セフェム系抗生剤に対するアレルギー歴があったため、Azithromycin (AZM) を投与したところ、入院第3病日には感染症状は軽快し、経過良好であった。しかし、Table 2 に示すように、高炭酸ガス血症を伴う低酸素血症が遷延し、この感染による入院を契機として、呼吸不全の再評価がなされた。もともと高血圧症の外来通院中から陳旧性肺結核による混合性換気障害が存在し、経過観察されていたが、慢性呼吸不全の長期管理のため、在宅酸素療法が導入され、第23病日に退院した。

入院直後 (第3病日) と退院直前 (第18病日) の血清学的検査結果を Table 3 に示す。入院時には *Chlamy-*

dia pneumoniae および parainfluenza virus に対する血清抗体価の高値を認めたが、ペア血清での変化は認められず、今回のエピソードの原因微生物とは考えられなかった。

我々は、Q熱の起病菌である *C. burnetii* に対する抗体価を間接蛍光抗体法 (IFA 法) により測定した^{2,3)}。抗原には *C. burnetii* の標準株である Nine Mile 株の II 相菌を精製して使用し、二次抗体には FITC 標識された抗ヒト IgG および抗ヒト IgM ヤギ抗体を用いて、蛍光顕微鏡で観察した。PBS で血清を 16 倍に希釈してスクリーニングを行い、陽性検体は倍々希釈することにより抗体価を決定した。入院直後では IgG, IgM 抗体がともに 16 倍であったが、退院直前に採血した検体ではそれぞれ 256 倍、64 倍と上昇していた (Table 3)。ペア血清での抗体価の有意な上昇が退院後に判明し、今回の感染を Q 熱と診断した。現在、在宅酸素療法 (O₂ 1.5 l/min) を継続しながら外来通院加療中である。

考 察

C. burnetii の感染を契機として、慢性呼吸不全の急性増悪をきたした 1 例を経験したので報告した。この症例は、呼吸器感染症における Q 熱の頻度について検討することを目的とした幅広い血清学的スクリーニングによって、*C. burnetii* に対する抗体価がペア血清で上昇していることが判明し、Q 熱と診断された。もともと Q 熱は特異的な臨床症状や検査所見が乏しく、臨床的に Q

Table 2 Clinical course about respiratory function

	2 years before admission (Nov. 17, 1998)	On admission (Dec. 18, 2000)	Before discharge (Dec. 27, 2000)	1 year after discharge (Nov. 16, 2001)
Spirographm				
VC (l)	1.73		1.91	2.17
%VC (%)	49.1		55.2	63.8
FEV1.0 (l)	0.84		0.81	0.85
FEV1.0% (%)	54.9		43.5	39.7
Blood gas analysis	(Room air)	(Room air)	(Room air)	(O ₂ 1.5 l/min)
pH	7.363	7.398	7.381	7.358
PaCO ₂ (Torr)	66.4	61.8	68.3	68.3
PaO ₂ (Torr)	63.8	43.0	52.2	76.8

Table 3 Serological findings of the paired serum samples

	Methods	Acute phase (Dec. 20, 2000)	Convalescent phase (Jan. 4, 2001)	Normal value
influenza A	CF	× 4	× 4	× 4 <
influenza B	CF	× 4	× 4	× 4 <
parainfluenza 1	HI	× 160	× 160	× 10 <
parainfluenza 2	HI	× 20	× 20	× 10 <
parainfluenza 3	HI	× 640	× 1,280	× 10 <
RS virus	CF	× 8	× 8	× 4 <
adenovirus 3	CF	× 8	× 8	× 4
herpes simplex virus	CF	× 32	× 32	× 4 <
varicella-zoster virus	CF	× 4	× 4	× 4 <
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	CF	× 4 <	× 4 <	× 4 <
<i>Chlamydia pneumoniae</i> IgG	ELISA	2.605	2.386	0.900 <
<i>Chlamydia pneumoniae</i> IgA	ELISA	2.884	2.714	0.900 <
<i>Coxiella burnetii</i> IgG	IFA	× 16	× 256	× 32
<i>Coxiella burnetii</i> IgM	IFA	× 16	× 64	× 32

熱を疑うことは難しい⁴⁾とされている。我々は、動物との接触歴がある症例や、集団感染例では臨床的にQ熱感染を疑うが、この例では動物との接触歴がなく、事前にQ熱を疑うことはできなかった。この症例のように、感染経路が不明であるQ熱感染例は海外でも数多く認められている。

C. burnetii は偏性細胞内寄生体であるため、通常の無細胞培地では発育することができない。このため、通常の細菌学的検査では *C. burnetii* を検出できず、Q熱と診断することができない。Q熱と診断するには、Q熱を疑って、特異的な微生物学的検査を行うことが不可欠である⁴⁾が、臨床医がQ熱を疑うということが非常に難しい点だが、いままで我が国ではQ熱が診断されずに放置されてきた原因と思われる。

Q熱の診断法は、迅速診断法がまだ確立していないため、血清中の抗 *C. burnetii* 抗体価を測定し、ペア血清での4倍以上の上昇を有意とする血清学的診断が一般的である。抗体価の測定法にはさまざまなものがあるが、我々は抗原として *C. burnetii* の標準株である Nine Mile

株のII相菌を用いた間接蛍光抗体法(IFA法)により測定している^{3,5)}。我々は臨床においてQ熱を診断するために、起炎菌不明の感染症で初診時に血清を保存しておき、経過によってQ熱感染の可能性があれば、2週間以上(できれば4~8週間)の間隔をあけて採血し、ペア血清でQ熱特異的な血清学的検査を行っている。

Q熱の臨床像は極めて多彩であるが、なかでも最も重要なものとして呼吸器感染症状があげられる。諸外国では、Q熱は市中肺炎などの呼吸器感染症における重要な原因菌の一つとされている。今までにさまざまなサーベイランスが行われており、呼吸器感染症におけるQ熱の頻度が報告されている。Marrieらはスペインにおける5年間のprospective studyで、入院を要した市中肺炎719例のうち、Q熱は22例(3.1%)であったと報告しており⁶⁾、他の報告でもほぼ同様の結果である。本邦では、Miyashitaらが入院を要した市中肺炎200例のなかで、Q熱は1例であったと報告している⁷⁾のみで、我が国におけるQ熱の実態には、いまだ不明な点が多く残されている。

呼吸器感染症の治療は、さまざまな市中肺炎の治療ガイドラインが整備され、empiric therapy が広く行われている。2000年に日本呼吸器学会から出された「呼吸器感染症に関するガイドライン」⁸⁾では、成人の市中肺炎は患者の重症度分類と細菌性肺炎か非定型肺炎かの鑑別のため初期治療としての抗菌薬の選択することが推奨されている。Q熱は非定型肺炎の臨床像をとることが多く、ガイドラインに示されるような empiric therapy で十分に効果が期待できる。実際の臨床では、非定型肺炎患者のなかで *Mycoplasma pneumoniae* や *Chlamydia pneumoniae* などが否定され原因菌が不明である症例においても、マクロライド系薬などの治療に反応して軽快する例がみられることがあるが、そのような症例の中にQ熱が潜在しているものと我々は考えている。

Q熱の治療は、*C. burnetii* に対する感受性のあるテトラサイクリン系抗生剤、マクロライド系抗生剤、ニューキノロン系抗菌剤などの薬剤を使用する。この症例では、原因菌不明の気道感染に対して empiric therapy として当初 EM が投与され、入院後は AZM に変更された。これらの治療により、感染症状はQ熱と診断する前の入院後比較的早い時期に改善した。入院時にはEMの効果は不十分と思われたが、マクロライド系抗生剤は静菌的に作用し、効果発現に時間がかかることを考えると、今回の感染に対するEMの効果はなかったと言いきれない。

今回の感染は、画像診断のうえでは浸潤影を認めず、器質的な変化をとらえることはできなかった。また、Table 2に示されたように、この感染によるスパイログラム検査での増悪は認められなかった。この症例では、呼吸不全は以前から潜在していたものと考えられ、今回の感染が呼吸機能に及ぼした影響については明らかではない。しかし、感染がコントロールされ症状が安定した後も低酸素血症を認め、また、労作による酸素飽和度の低下を認めた。このため今回の感染による入院を契機として、慢性呼吸不全に対する長期的な管理として包括的呼吸リハビリテーションが導入され、在宅酸素療法が開始された。

COPDなどの慢性呼吸器疾患において、さまざまな起因菌による感染を契機とした急性増悪が知られているが、*C. burnetii* もその一つに挙げられる。Liebermanらは入院を要したCOPDの急性増悪240例の起因菌を検索し、そのうち1例が*C. burnetii*によるものであったと報告している⁹⁾。また、Torresらはスペインでの多施設共同研究において、COPD患者における市中肺炎124

例のうち3例が*C. burnetii*によるものであったと報告している¹⁰⁾。*C. burnetii*は比較的感染力が強く、宿主側の基礎疾患とは無関係に感染が生じる。しかし、慢性呼吸器疾患などの基礎疾患がある場合には呼吸不全などの重篤な症状が起こりやすいため、臨床的にはより重要と思われる。Q熱は、我が国ではいまだ広く知られてはならず、また診断手技が普及していないためQ熱の診断は非常に難しいが、呼吸器領域における重要な感染症の一つとして認識する必要があると思われた。

謝辞：稿を終えるにあたり、御指導いただいた岐阜大学農学部の中井克哉先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Hirai K, To H: Advances in the understanding of *Coxiella burnetii* infection in Japan. J Vet Med Sci 1998; 60: 781-790.
- 2) Abe T, Yamaki K, Hayakawa T, et al: A seroepidemiological study of the risks of Q fever infection in Japanese veterinarians. Eur J Epidemiol 2001; 17: 1029-1032.
- 3) 安部 崇, 山木健市, 下方 薫: 病気のはなし Q熱. 検査と技術 2002; 30: 1194-1199.
- 4) Fournier PE, Marrie TJ, Raoult D: Diagnosis of Q fever. J Clin Microbiol 1998; 36: 1823-1834.
- 5) Philip RN, Casper EA, Ormsbee RA, et al: Micro-immuno-fluorescence test for the serological study of Rocky mountain spotted fever and typhus. J Clin Microbiol 1976; 3: 51-61.
- 6) Marrie TJ, Durant H, Yates L: Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: 5-year prospective study. Rev Infect Dis 1989; 11: 586-599.
- 7) Miyashita N, Fukano H, Niki Y, et al: Etiology of community-acquired pneumonia requiring hospitalization in Japan. Chest 2001; 119: 1295-1296.
- 8) 日本呼吸器学会市中肺炎診療ガイドライン作成委員会: 「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人市中肺炎診療に基本的考え方. 杏林舎, 東京, 2000; 22-24.
- 9) Lieberman D, Lieberman D, Ben-Yaakov M, et al: Infectious etiologies in acute exacerbation of COPD. Diag Microbiol Infect Dis 2001; 40: 95-102.
- 10) Torres A, Dorca J, Zalacain R, et al: Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 1456-1461.

Abstract

A case of Q fever infection causing acute exacerbation of chronic respiratory failure

Takashi Abe¹⁾, Michiaki Horiba¹⁾, Joe Shindo¹⁾, Tomoki Kimura¹⁾,
Tomoyoshi Komiya²⁾, Ken-ichi Yamaki³⁾, Hiroaki Kume⁴⁾ and Kaoru Shimokata⁴⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine, Ogaki Municipal Hospital

²⁾Research Center for Biologicals, The Kitasato Institute

³⁾Toyota Medical Corporation Kariya General Hospital

⁴⁾Department of Respiratory Medicine, Nagoya University School of Medicine

Department of Respiratory Medicine, Ogaki Municipal Hospital

86-4 Minaminokawa-chou, Ogaki city, Gifu, Japan

The authors report a case of Q fever infection that caused acute exacerbation of chronic respiratory failure, which had developed as a sequela of pulmonary tuberculosis. This case was found on wide-ranging serological screening for respiratory infection performed in order to investigate the prevalence of Q fever in Japan.

A 73-year-old man who had been treated for hypertension and sequelae of pulmonary tuberculosis was admitted to our hospital because of fever, productive cough, and dyspnea on effort. Hypoxia and right heart failure were detected on arterial blood analysis and ultrasonography. The acute exacerbation was triggered by respiratory infection and although the infection improved on azithromycin treatment after admission, respiratory failure continued for the period of admission. Home oxygen therapy was required for the management of chronic respiratory failure on discharge.

Paired serum samples were tested for antibodies against *Coxiella burnetii* by indirect immunofluorescence, showing an elevated antibody titer in the convalescent phase. We believe that Q fever infection caused acute exacerbation of chronic respiratory failure, and that *C. burnetii* is an agent that might influence the clinical course of chronic respiratory failure.