

原 著

慢性下気道感染症の急性増悪における Q 熱の関与

沖本 二郎 木林 隆 三村 公洋 大和 健司 栗原 武幸
本多 宣裕 大崎 幸七 浅岡 直子 大場 秀夫

要旨：慢性下気道感染症の急性増悪における Q 熱の関与について検討を行った。2002 年 3 月から、2004 年 10 月までに治療を行った慢性下気道感染症の急性増悪 80 例を対象とし、Q 熱の診断は、PanBio 社の ELISA キットを用いて行った。2 例 (2.5%) が *Coxiella burnetii* の IgM が陽性であり、急性感染と診断した。76 歳と 82 歳の気管支拡張症の女性で、猫や犬の繁殖期である 6 月と 3 月に発症した。76 歳例は、*Pseudomonas aeruginosa* と、82 歳例は、*Haemophilus influenzae* との混合感染であった。以上より、*C. burnetii* は、慢性下気道感染症の急性増悪をきたす起炎菌の一つであり、それら症例は *C. burnetii* と他の細菌との混合感染の多いことが示唆された。

キーワード：慢性下気道感染症，気管支拡張症，Q 熱，*Coxiella burnetii*

Chronic lower respiratory tract infection, Bronchiectasis, Q fever, Coxiella burnetii

緒 言

Q 熱は、*Coxiella burnetii* の感染によっておこる人畜共通感染症である。犬や猫などのペット、牛、山羊、羊などの家畜や様々な野生動物が人への感染源になる。感染動物体内の *C. burnetii* は、妊娠中に再活性化され胎盤で急激に増殖する。これが分娩時にまき散らされ、人が吸入することにより感染する¹⁾。*C. burnetii* は、欧米では市中肺炎の主要な起炎菌の一つとして、また本邦でも日本呼吸器学会の市中肺炎診療ガイドライン²⁾において、非定型肺炎の起炎菌の一つとして認識されている。

私どもは、すでに、Q 熱肺炎³⁾や、喘息増悪における Q 熱の関与⁴⁾について、報告してきた。今回は、慢性下気道感染症の急性増悪における Q 熱の関与について検討を行ったので報告する。

対象と方法

1. 対象

2002 年 3 月から、2004 年 10 月までに、川崎医科大学附属川崎病院呼吸器病センターで治療を行った慢性下気道感染症の急性増悪 80 例を対象にした。慢性下気道感染症の急性増悪とは、発熱、咳嗽の増強、膿性痰、CRP 上昇を認めた場合とした。疾患の内訳は、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 44 例、気管支拡張症 18 例、陳旧性肺結核 11 例、肺線維症 7 例であり、男性 38 例、女性 42 例、年齢 73.4 ± 10.5 歳 (36~93 歳) であった。

〒700 8505 岡山市中山下 2 1 80

川崎医科大学附属川崎病院呼吸器病センター

(受付日平成 17 年 1 月 31 日)

2. 方法

Q 熱の診断は、急性期と 2~4 週後のペア血清を、オーストラリア PanBio 社の ELISA キット (IgM⁵⁾, IgG⁶⁾) を用いて測定し、急性期の IgM のインデックス値 (ID) が 11 以上の場合、もしくは IgG の抗体陽転 (ID > 11) を経時的に確認した場合を、*C. burnetii* の急性感染と判定した^{5,6)}。

ついで、*C. burnetii* の急性感染例の臨床所見、検査成績、治療、転帰などについて検討を行った。

結 果

1. 慢性下気道感染症の急性増悪に Q 熱が関与していた頻度

慢性下気道感染症の急性増悪 80 例中 2 例 (2.5%) に、*C. burnetii* の IgM が陽性であり、急性感染と診断した。

Table 1 Clinical findings of patients with acute exacerbation of chronic lower respiratory tract infection by Q fever

Patient	1	2
Age	76	82
Gender	F	F
Underlying diseases	bronchiectasis	bronchiectasis
Occupation	housewife	housewife
Pet	(-)	(-)
Overseas voyage	(-)	(-)
Onset	June 2002	March 2004
Temperature	37.6	37.2
Pulse rate	90/min	92/min

Table 2 Laboratory data and mixed infection of patients with acute exacerbation of chronic lower respiratory tract infection by Q fever

Patient	1	2
WBC (/ μ l)	10,300	8,600
ESR (mm/h)	103	34
CRP (mg/dl)	5.15	1.07
GOT (U/l)	24	28
GPT (U/l)	13	13
γ -GTP (U/l)	29	20
AIP (IU/l)	334	319
BUN (mg/dl)	8.2	9.8
Crn (mg/dl)	0.59	0.65
Amy (IU/l)	92	145
CPK (IU/l)	56	93
Na (mEq/l)	143	143
K (mEq/l)	3.6	3.6
Cl (mEq/l)	107	109
Mixed infection	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>

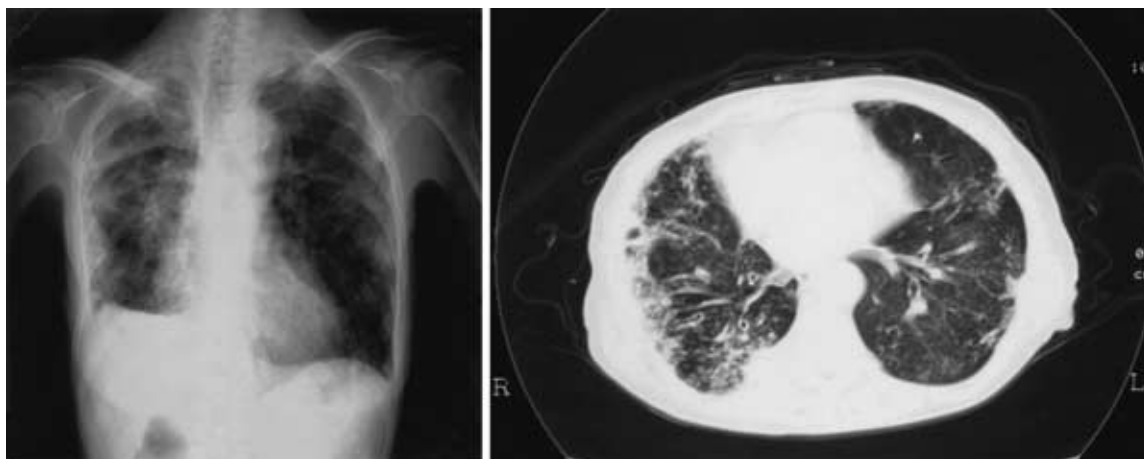


Fig. 1 Patient with acute exacerbation of bronchiectasis by Q fever (76-year-old woman)
Chest radiograph and CT scan showing bronchiectasis with post infectious organizing change in both lungs.

2. 慢性下気道感染症の急性増悪に Q 熱が関与していた症例の臨床像

①背景と臨床所見 (Table 1)

76 歳と 82 歳の気管支拡張症の女性 (主婦) であり, ペット歴も海外渡航歴もなかった.

発症 (急性増悪) 時期は, 76 歳例が 6 月, 82 歳例が 3 月であった.

2 例とも, 発熱時には脈拍数は 90/分をこえており, 比較的徐脈は呈さなかった.

②検査成績と混合感染 (Table 2)

症例 1 (76 歳例) の白血球数は 10,300/ μ l, 症例 2 (82 歳例) は 8,600/ μ l と増加していた. ESR は 103 と 34 mm/h であり 2 例とも亢進し, CRP も 5.15 と 1.07 mg/dl と 2 例とも陽性を示した.

肝機能障害, 腎機能障害, 膵機能障害, CPK の上昇, 電解質の異常は 2 例とも認めなかった.

症例 1 では, 喀痰培養にて *Pseudomonas aeruginosa* が (+ + +) 検出され, 症例 2 では *Haemophilus influenzae* が (+ +) 検出された.

③胸部画像所見

症例 1 (76 歳例) では, 両肺びまん性に気管支拡張像と, それに伴う感染後の器質化像を認めた (Fig. 1).

症例 2 (82 歳例) では, 中葉, 舌区の軽度の気管支拡張像を認めた (Fig. 2).

④臨床経過

症例 1 (76 歳例) (Fig. 3) は, Ciprofloxacin 600 mg/日を, 14 日間投与したところ, 解熱, 咳, 痰の減少を認め, 白血球 10,300/ μ l から 6,200/ μ l へ, CRP も 5.15 mg/

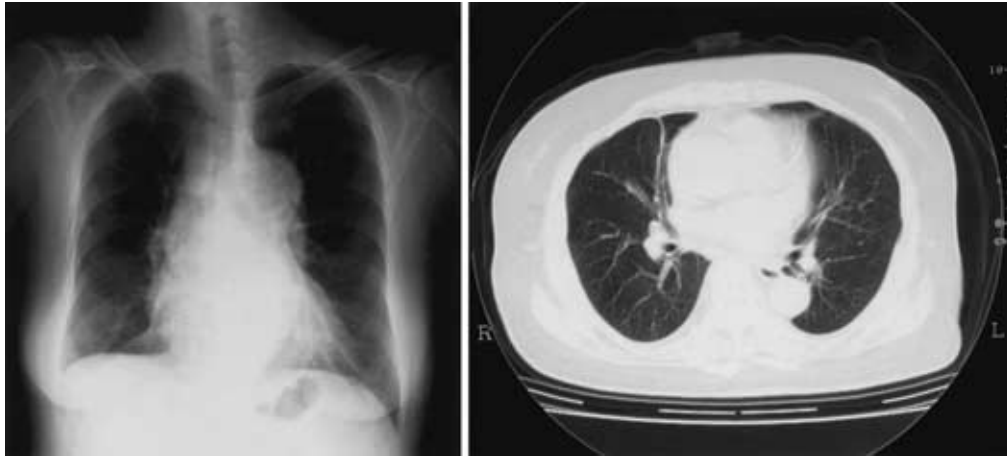


Fig. 2 Patient with acute exacerbation of bronchiectasis by Q fever (82-year-old woman)
Chest radiograph and CT scan showing bronchiectasis in the middle lobe and lingular division.

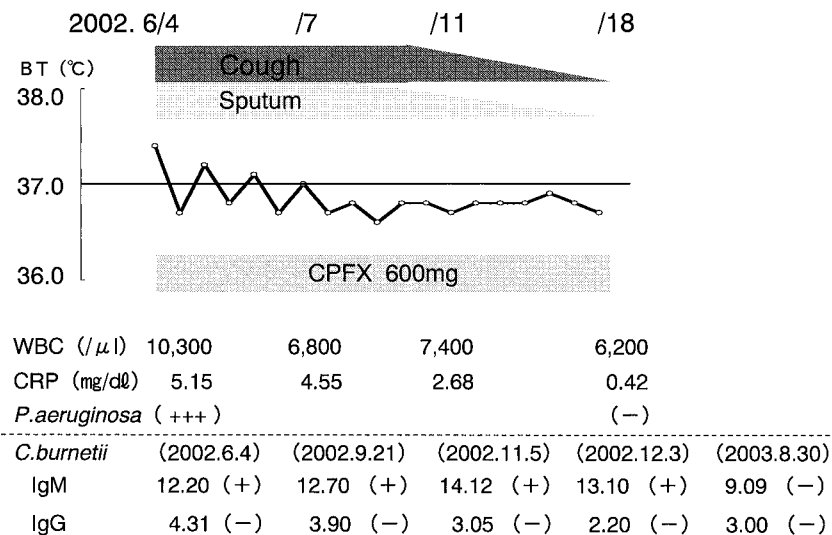


Fig. 3 Patient with acute exacerbation of bronchiectasis by Q fever (76-year-old woman)

dl から 0.42 mg/dl へと改善した。喀痰中の *P. aeruginosa* も除菌された。

C. burnetii は 2002 年 6 月 4 日の IgM が 12.20 であり、6 カ月後の 2002 年 12 月 3 日でも 13.10 と高値であったが、12 カ月後の 2003 年 8 月 30 日には、9.09 と低下していた。IgG の上昇は、認められなかった。

症例 2 (82 歳例) (Fig. 4) では、cefditoren pivoxil 300 mg/日を、7 日間投与したところ、解熱、咳、痰の減少を認め、白血球 8,600/μl から 5,000/μl へ、CRP も 1.07 mg/dl から 0.26 mg/dl へと改善した。喀痰中の *H. influenzae* も除菌された。

C. burnetii は、IgM が 12.53 から 3 週間後には 7.43 と低下し、IgG は、1.43 から 10.42 と上昇していたが、ID > 11 以上への抗体陽転の診断基準は満たさなかった。

考 察

Q 熱の診断は、現時点では国際標準法である間接蛍光抗体法によってなされる。その他、遺伝子診断は有力な補助診断法とされ、分離培養法も専門施設で行われている⁷⁾。今回の研究は、PanBio 社の ELISA キット^{5,6)}を用いた。本キットと間接蛍光抗体法を比較すると、IgM では相関係数 0.77 であったとの報告⁸⁾や、間接蛍光抗体法に比し鋭敏で、インデックス値 (ID) が 10~16 を low positive と判定しようとの意見⁹⁾もみられる。内外の流行株の違いも考えられており、国内発症多数例での検証により、我が国での診断基準の策定が望まれている¹⁰⁾。しかし、本研究では、仕様書に準じて、急性期の IgM のインデックス値 (ID) が 11 以上の場合、もしくは IgG

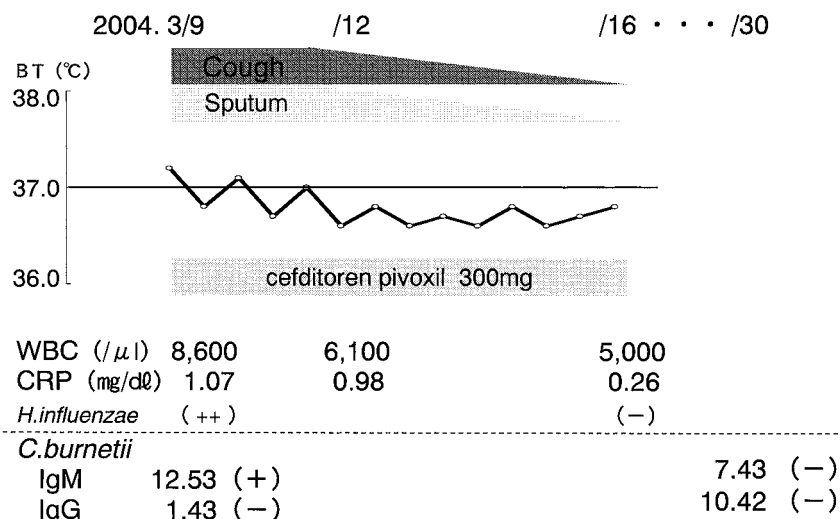


Fig. 4 Patient with acute exacerbation of bronchiectasis by Q fever (82-year-old woman)

の抗体陽転 (ID > 11) を経時的に確認した場合を, *C. burnetii* の急性感染と判定して検討を行った^{5,6)}.

慢性下気道感染症の急性増悪における起炎菌としての Q 熱の頻度は, 今回の検討では 2.5% であった. Garilli ら¹¹⁾は, 慢性気管支炎の感染増悪 46 例中 2 例 (4.3%), Lieberman ら¹²⁾は, COPD の感染増悪 240 例中 1 例 (0.4%) と報告している. 症例報告では, COPD における Q 熱感染症の 2 例¹³⁾, 陳旧性肺結核に発症した Q 熱感染症の 1 例¹⁴⁾がみられる. *C. burnetii* は, *Mycoplasma pneumoniae*¹⁵⁾, *Chlamydia pneumoniae*¹⁶⁾, *Legionella* spp.¹²⁾ などの非定型病原体と同様に, 慢性下気道感染症の急性増悪をきたす起炎微生物の一つであることがうかがえた.

私どもが経験した 2 例は, ペット歴も海外渡航歴もなく, 感染源は特定できなかった. 分娩時にまき散らされたエアゾル中の *C. burnetii* は, 風に乗って広範囲に拡散するため, 動物と直接接触しなくても感染が成立する¹⁾といわれている.

Q 熱の好発時期は, 動物の繁殖期である 2 月から 6 月とされる¹⁷⁾が, 今回の 2 例も 6 月と 3 月であった. この時期は, 非定型肺炎のみならず, 慢性下気道感染症の急性増悪でも, *C. burnetii* 感染を考慮すべきと考えられた.

また, 諸外国の報告¹⁾では, Q 熱は約 50% と高率に肝機能障害を起こすといわれているが, 今回の 2 例とも肝機能障害を認めなかった.

症例 1 (76 歳例) は *P. aeruginosa* と, 症例 2 (82 歳例) は *H. influenzae* と *C. burnetii* との混合感染と考えられた. 症例 2 は cefditoren pivoxil にて改善していることより, 混合感染というよりも, Influenza virus のように, 他の細菌の先行感染の役割を担っているものと推察

された.

C. burnetii の抗体価の推移をみると, 症例 1 (76 歳例) では, 6 カ月後でも IgM の上昇が続いており, IgG の抗体陽転は証明されなかった. 症例 2 (82 歳例) では, 3 週間後には IgM が低下し, IgG の上昇も確認できた. 私どもが経験した Q 熱肺炎³⁾や Q 熱によって喘息増悪をきたした症例⁴⁾では, IgM は 2 週間の経過で低下しており, 症例 1 (76 歳例) のように 6 カ月も IgM の上昇が続くのは, 極めて興味深い. *C. burnetii* の持続感染による慢性 Q 熱¹⁾や, 慢性疲労症候群の報告¹⁸⁾もあり, 抗体価の推移についてもさらに症例の蓄積が必要である.

以上をまとめると, Q 熱は, 慢性下気道感染症, 特に気管支拡張症の急性増悪の起炎菌になる場合があり, それら症例は *C. burnetii* と細菌との混合感染であった.

文 献

- 1) Maurin M, Raoult D: Q fever. Clin Microbiol Rev 1999; 12: 518-553.
- 2) 日本呼吸器学会市中肺炎診療ガイドライン作成委員会: 成人市中肺炎診療の基本的考え方. 杏林社, 東京, 2000.
- 3) Okimoto N, Asaoka N, Osaki K, et al: Clinical features of Q fever pneumonia. Respirology 2004; 9: 278-282.
- 4) Okimoto N, Asaoka N, Yamato K, et al: Q fever (*Coxiella burnetii* infection) and acute exacerbation of bronchial asthma. Int Med 2005; 44: 79-80.
- 5) Field PR, Mitchell JL, Santiago A, et al: Comparison of a commercial enzyme-linked immunosorbent assay with immunofluorescence and complement fixation tests for detection of *Coxiella burnetii* (Q fever)

- immunoglobulin M. J Clin Microbiol 2000; 38: 1645-1647.
- 6) Field PR, Santiago A, Chan SW, et al: Evaluation of a novel commercial enzyme-linked immunosorbent assay detecting *Coxiella burnetii*-specific immunoglobulin G for Q fever prevaccination screening and diagnosis. J Clin Microbiol 2002; 40: 3526-3529.
- 7) 渡辺 彰: Q熱肺炎の疫学, 診断, 治療. 呼吸 2003; 22: 45-49.
- 8) 小宮智義, 貞升健志, 新開啓行, 他: Q熱血清診断におけるELISAキットの有用性に関する検討. 感染症誌 2004; 78(増刊): 173.
- 9) Setiyono A, 小川基彦, 岸本寿男, 他: Q熱の血清診断におけるIF法とELISA法の診断基準設定の検討. 感染症誌 2004; 78(増刊): 173.
- 10) 渡辺 彰: Q熱診断のポイント 抗体価測定の時期を考える. 齋藤 厚編. 感染症診療のコツと落とし穴. 中山書店, 東京, 2004; 172-173.
- 11) Garilli AD, Gohd RS, Gordon W: A virologic study of chronic bronchitis. N Engl J Med 1964; 270: 123-127.
- 12) Lieberman D, Lieberman D, Ben-Yaakov M, et al: Infectious etiologies in acute exacerbation of COPD. Dia Microbiol Infect Dis 2001; 40: 91-94.
- 13) Garilli AD: Q fever infection in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1969; 99: 940-942.
- 14) 安部 崇, 堀場通明, 進藤 丈, 他: 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. 日呼吸会誌 2004; 42: 195-199.
- 15) Lieberman D, Lieberman D, Ben-Yaakov M, et al: Serological evidence of *Mycoplasma pneumoniae* infection in acute exacerbation of COPD. Dia Microbiol Infect Dis 2002; 44: 1-6.
- 16) Blasi F, Legnani D, Lombardo VM, et al: *Chlamydia pneumoniae* infection in acute exacerbations of COPD. Eur Respir J 1993; 6: 19-22.
- 17) Fabrice C, Claude NJ, Pierre I, et al: Acute Q fever pneumonia. A review of 80 hospitalized patients. Chest 1998; 114: 808-813.
- 18) Marmion BP, Shannon M, Maddocks I, et al: Protracted debility and fatigue after acute Q fever. Lancet 1996; 347: 977-978.

Abstract

Q fever in acute exacerbation of chronic lower respiratory tract infection

Niro Okimoto, Takashi Kibayashi, Kimihiro Mimura, Kenji Yamato, Takeyuki Kurihara,
Yoshihiro Honda, Kohichi Osaki, Naoko Asaoka and Hideo Ohba
Center of Respiratory Diseases, Kawasaki Medical School Kawasaki Hospital

We studied the effect of Q fever in acute exacerbation of chronic lower respiratory tract infection. The subjects consisted of 80 cases with acute exacerbation of chronic lower respiratory tract infection treated during the period from March 2002 till October 2004. Q fever was diagnosed using a PanBio *Coxiella burnetii* ELISA test kit. Two cases (2.5%) were positive for IgM in the acute stage, and were diagnosed as having acute infection by *C. burnetii*. They were elderly women with bronchiectasis, aged 76 and 82. They had no history of keeping cats or dogs, but the onset of acute exacerbation of chronic lower respiratory tract infection was June and March which is the breeding seasons for cats and dogs. Acute exacerbation of chronic lower respiratory tract infection were considered to be a mixed infection with *Pseudomonas aeruginosa* (the 76-year-case) and *Haemophilus influenzae* (the 82-year-case). It is concluded that *C. burnetii* can induce exacerbation of chronic lower respiratory tract infection, their cases were considered to be mixed infection with *C. burnetii* and other bacteria.