



2019年1月9日放送

「ブルセラ症の現状と対応」

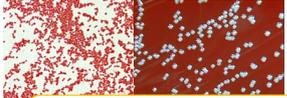
国立感染症研究所 獣医科学部第一室長 今岡 浩一

ブルセラ属菌とブルセラ症

ブルセラ症 (Brucellosis) は、ブルセラ属菌 (*Brucella* spp.) による人獣共通感染症です。食料や社会・経済面で動物への依存度が強く、家畜ブルセラ病が発生している国や地域に患者が多く見られます。中国、西アジア、中東、アフリカや中南米を中心に、毎年 50 万人以上の新規患者が発生していると言われます。ブルセラ属菌はグラム陰性、偏性好気性短小桿菌で、細胞内寄生性を持ち、易感染性です。ヒトに感染する主要な 4 菌種は、ヒトへの病原性の高い順に *B. melitensis* (山羊、めん羊)、*B. suis* (豚、しか、イノシシ)、*B. abortus* (牛、水牛)、*B. canis* (イヌ) です。ヒトのブルセラ症は、1999 年 4 月 1 日施行の感染症法に基づく感染症発生動向調査では 4 類感染症として、診断した医師に全数届出が義務付けられています。また、3 種特定病原体に指定されており、その所持や輸送が厳しく制限されています。なお、*B. melitensis*、*B. suis*、*B. abortus* は、ヒトへの病原性のない *B. ovis* (めん羊) とともに、家畜伝染病予防法では家畜伝染病に指定されています。また、米国では、*B. melitensis*、*B. suis*、*B. abortus* がバイオテロ及びアグリテロに用いられうる病原体として、Overlap Select Agents に指定されています。

ブルセラ属菌 (genus *Brucella*)

グラム陰性
偏性好気性短小桿菌
芽胞および鞭毛なし
細胞内寄生性
易感染性



病院や検査機関：業務に伴い所持する場合
-届出不要。しかし、10日以内に滅菌、
または3種病原体等取施設に譲渡

日本

ヒト：感染症法
4類感染症（全数把握）、3種病原体（特定病原体）
(*B. melitensis*, *B. suis*, *B. abortus*, *B. canis*)

家畜：家畜伝染病予防法
家畜伝染病（監視伝染病） --- BM, BS, BA, *B. ovis*
(ウシ、めん羊、山羊、ブタ、水牛、しか、いのしし)

米国：CDC (HHS) / APHIS (USDA)
Overlap Select Agents --- BM, BS, BA

バイオテロやアグリテロに用いられ得る

NIID
Dept. Vet. Sci.
Lab. Res. Unit, Biosources

ヒトブルセラ症の症状

潜伏期は 2 週間前後ですが、数ヶ月以上の場合もあります。症状は原因不明熱が主で、倦怠感、疼痛、悪寒、発汗などインフルエンザ様ですが、腰背部痛など筋骨格系の症状

が出る事が多く、脾腫や肝腫が見られる事があります。発熱は、数週間の間欠熱の後、一時、軽快するものの、再度、間欠熱を繰り返す、いわゆる波状熱として知られています。合併症は、骨関節症状が最も多く、中でも仙腸骨炎が一般的です。その他、肺炎、胃腸症状、ブドウ膜炎、まれに中枢神経障害を示し、男性では精巣炎や副精巣炎も認められます。未治療時の致死率は約5%で、心内膜炎が原因の大半を占めます。一方、*B. canis* 感染は一般に症状は軽く、気がつかないケースも多いですが、濃厚感染すると家畜ブルセラ菌感染のような急性症状を示すこともあります。

ヒトブルセラ症の症状

潜伏期：1～3週間、時に数ヶ月

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、発汗、倦怠感、頭痛、筋肉痛、腰背部痛、
脾・肝腫、致死率 = < 5% (心内膜炎)

発熱：特徴的
午後・夕方～朝 (間欠熱) 時に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：数週間から数ヶ月

***B. canis*感染の時は、軽症・気がつかない場合が多いと考えられている**

ヒトへの病原性：
B. melitensis
> *B. suis*
> *B. abortus*
> *B. canis*

インフルエンザ様

NIID
Nippon Institute of Infectious Disease Control

日本における患者発生状況

1999年4月1日から2018年11月30日までに、ブルセラ症患者は43例が届け出られています。うち14例は家畜ブルセラ菌 (*B. melitensis*, *B. abortus*) 感染、29例は *B. canis* 感染です。現在では国内の家畜は清浄化していることから、家畜ブルセラ菌感染例はすべて輸入症例です。ブルセラ症流行地域からの訪日者や、日本在住の外国人が、流行地域である母国に一時帰国した際に感染してくるケースなど、外国人の症例がほとんどです。一方、国内のイヌは約3%が *B. canis* 感染歴を持つため、ヒトの *B. canis* 感染はすべて国内感染です。近年、イヌの取扱者が健康診断時に抗体検査で陽性となり届出られた例など、無症状病原体保有者が多く報告されています。1970年代には一般人の *B. canis* に対する抗体保有率2%との報告がありましたが、我々が2013～2014年の全国の一般成人1,000人を調査したところ、6名、0.6% (6/1,000) が抗体陽性でした。依然として国内に潜在的感染者が存在していることがわかります。なお、これらの抗体陽性者は届け出られてはいません。 *B. canis* 感染の特異な例として、動物専門学校在学中に発症し、繰り返す発熱や倦怠感など19年間に及ぶ罹病の末、ブルセラ症に対する治療により、ようやく軽快した症例が近頃報告されました。一般的に症状が軽微とか無症状であると言われますが、重症例や慢性長期化の報告も有り、 *B. canis* 感染も注意を払うべき感染症の一つである

年	推定感染地・経緯	菌種
2005	シリア 渡航	BM
2006	エジプト 渡航	BM
2006	エジプト 来日	BA
2008	ヘルー 来日	BA
2009	インド 来日	BM
2010	ヘルー 来日	BM
2011	中国 一時帰国	BM
2014	中国 来日	BM
2015*	フランス 渡航	BM
2015	マダガスカル 渡航	BAorBM
2015	カメルーン、スーダン 来日	BM
2015	ソマリア 来日	BM
2016	タンザニア 来日	BA
2017	中国 一時帰国	BA

年	報告数	年	報告数
2002～2006	5	2014	9 (4)
		2015	2 (1)
		2016	1
2007～2012	7(1)	2017	1
		2018	3

()内は無症状病原体保有者

ことに変わりはありません。

ブルセラ症の感染経路

家畜ブルセラ菌は少数の菌でも非常に感染しやすく、感染動物の加熱殺菌が不十分な乳・乳製品や肉の喫食による経口感染が最も一般的です。家畜が流産した時の汚物・流産胎仔への直接接触、汚染エアロゾルの吸入によっても感染します。ただ、国内の家畜は家畜ブルセラ菌フリーです。そのため、国内で遭遇する家畜ブルセラ菌感染者は、流行地への旅行者や、それらの国からの訪問者です。一方、*B. canis* 感染は、特にブリーダーや獣医療関係者がハイリスクと考えられますが、広く一般飼育者を含めた国内感染に注意が必要です。なお、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ますが極めてまれです。

日本で想定される感染機会

家畜ブルセラ菌 (BM, BS, BA) 感染症: Test & Slaughterによる感染牛の排除

国内の家畜は清浄＝国内感染リスクは少ない。 **輸入感染症**

ハイリスク者: 流行地への旅行者、流行地からの訪問者

- 1) 加熱不十分な乳・乳製品、食肉の喫食 - 最も一般的
- 2) 直接接触 (感染動物、流産時の汚物、死流産胎仔)
- 3) 吸入感染 (毛皮、粉塵)
- 4) 検査室、実験室感染
- 5) ヒト-ヒト感染 (性交、授乳) - 非常にまれ

***B. canis* 感染症: 国内で感染 (国内の犬が保菌)** 3-5%の犬に感染歴

- 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)
- 2) 検査室、実験室感染

ハイリスク者: 獣医師、ブリーダー、イヌ取扱・販売業者

ペットオーナーにおける感染リスクはあまり大きくない? - でも、患者は報告されているので、注意は必要

NIID Dept. Vet. Sci. Laboratory Center

検査室・実験室感染

ブルセラ属菌は、検査室・実験室内感染が最も多い細菌でした。今日では、安全キャビネットを使用して、基本的な取扱いを守っている限り、検査室内感染のリスクは高くはありません。しかし、医療機関や検査機関等では、必ずしもすべての検体で安全キャビネットを使用するわけではなく、確定までに検査室内感染してしまうリスクが依然としてあります。実際に国内でも、検査担当者に予防投薬を行うケースが多くなっています。報告されている検査室感染の大半は、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、個人用防護具 (PPE) を使用しない、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ます。残念なことに、“口でピペット”を除けば、これらは現在でも国内の医療機関等で普通に行われていることではないでしょうか。また、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ますが、*Moraxella* 属菌などに誤判定される事があります。このような検査上の誤判定は、検査室内感染

検査室、実験室感染事故

感染症	事例数	U.S., World (1976)
ブルセラ	423	10.8 (%)
0熱	278	7.1
チフス	256	6.5
肝炎	234	6.0
野兎	225	5.7
結核	176	4.5
皮膚真菌症	161	4.1
サルモネラ症	48	1.2
細菌性赤痢	58	1.5
その他	2,062	52.6
合計	3,921	

D. L. Sewell, Clin. Microbiol. Rev. 8: 389-405, 1995より改変

NIID Dept. Vet. Sci. Laboratory Center

日本: 流行地でないことによるリスク

感染原因

1. 検体 (血液等) の取り扱い
一般的に血液中には菌は少ない
→ 増菌培養によりリスクUp
2. 暴露 (直接接触、エアロゾル)
ボトルの破損、培養液をこぼす、臭いをかぐ、遠心、攪拌、素手
3. 経口
口でのピペッティング、飛沫、施設内での喫食
4. 針刺し事故
5. 経粘膜
飛沫、汚染器具への接触
- 口や目に手を持って行く

安全キャビネット・PPEの使用

のリスクを高めることになり注意が必要です。

ブルセラ症の検査・診断

診断では、症状が不明熱など特徴に乏しいことから、流行地への渡航歴や居住歴、現地での喫食歴、動物との接触歴など、感染機会の有無を把握することが重要です。ブルセラ症では発症初期でも、すでに抗体を保有していることが一般的です。また、ブルセラ菌は細胞内寄生菌であるため、抗体は菌の排除には余り役に立ちません。逆に、抗体の存在は、「菌がリンパ節など、どこかに潜伏していて、時折、抗原刺激を与えている = 感染が継続している」、と考えることができます。そのため、抗体検査の診断的意義は非常に大きくなります。日本では抗体検査に試験管内凝集反応が用いられますが、家畜ブルセラ菌に対する抗体と *B. canis* に対する抗体をセットで、民間の臨床検査機関に保険適用で検査依頼が可能で、日本のようにブルセラ症患者が少ない地域では、最初の検査依頼時にブルセラ症が考慮されないことが多く、ブルセラ症の危険性を認識しないまま臨床検体を取扱いがちです。医師は、ブルセラ症流行地域への渡航後や流行地域から来日後に不明熱を呈した患者を診断し、患者の臨床検体の検査や菌の分離・同定を検査室に依頼するときには、ブルセラ症も考慮に入れ、その可能性があること、そのため取扱いに特に注意を要することを、同時に伝えておく配慮が必要です。

ブルセラ症の検査・診断

臨床症状 感染機会の有無 など	+	細菌学的検査：分離・同定 血清学的検査：抗体の測定 遺伝子の検出：PCR など
-----------------------	---	---

ブルセラ症の感染症法における届出基準

	検査方法	検査材料
診断上の 意義高い	分離・同定による病原体の検出	血液、骨髄
	試験管凝集反応による抗体の検出 (抗原がアボルタスの場合は40倍以上、 カニスの場合は160倍以上の抗体価)	血清

医師は、 患者の渡航歴・母国が流行地 + 不明熱を呈する場合は、ブルセラ症も疑いがあるので、検査担当者に一声かける！

検査担当者は、 PPEと安全キャビネットを使用
フタ開けてプレートの匂いを嗅いじゃダメ！

NIID
National Institute of Infectious Diseases
Department of Laboratory Medicine
Laboratory of Bacteriology

ブルセラ症の治療

ブルセラ症の治療は、2剤併用が原則で、単剤での治療や治療期間が不十分な場合には、再発のリスクが非常に高くなります。1986年のWHO専門家委員会による、成人に対する推奨療法はドキシサイクリン (DOXY) +リファンピシン (RFP) でした。しかし、RFPは血中からのDOXYのクリアランスを早めること、他の抗菌薬と比べて耐性菌の報告が多いこと、脊椎炎などの合併症に対してはDOXY+ストレプトマイシン (SM)の方が効果的であったことなどから、RFP

ブルセラ症の治療

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 100 mg x 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) ストレプトマイシン (1 g x 1回 / 日、2-3週間、筋注) リファンピシン (15 mg/kg (600-900 mg) / 日、6週間、経口) 上記のいずれかとの2剤併用
2：8才未満の子ども - 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 (40 mg/kg / 日) x 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) ストレプトマイシン (30 mg/kg / 日、2-3週間、筋注) リファンピシン (15 mg/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 (15 mg/kg (600-900 mg) / 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 (40 mg/kg / 日) x 2回 / 日、6週間	
PEPの場合は通常3週間	

Brucellosis in humans and animals. WHO/CDS/EPR/2006.7
および BMJ. 336: 701-4, 2008

NIID
National Institute of Infectious Diseases
Department of Laboratory Medicine
Laboratory of Bacteriology

の使用には注意が必要です。また、SM については、ゲンタマイシン (GM) よりも、治療を中止せざるを得ない副作用が多いと言われていています。そこで、現在では、DOXY+GM が第一選択と推奨されています。しかしながら、RFP は経口で使用できることから、その利便性は無視できません。いずれにしても、2 剤 (DOXY+GM / RFP) もしくは 3 剤 (DOXY+GM+RFP) 併用が原則です。

おわりに

家畜ブルセラ菌感染症については、現在の日本では家畜衛生対策が功を奏し、国内の家畜から感染することはないと考えて良いでしょう。しかし、世界では未だに非常に重要な人獣共通感染症の 1 つであり、今後も輸入感染症としての注意が必要です。近年の海外からの旅行者の増加、また、2020 年のオリンピックでは、ブルセラ症の流行地を含む世界各国から多くの人を訪れます。ブルセラ症も他の輸入感染症と同様に鑑別対象に入れておく必要があるでしょう。なお、今回は、触れませんでした。2017、2018 年に長野県内の 2 カ所の医療機関で、臨床的にブルセラ症類似症状を示す不明熱患者の血液培養より、それぞれグラム陰性短小桿菌が起原因菌として分離され、これまで国内で報告されたことがないブルセラ属菌である事がわかりました。本件については、現在も菌の遺伝子解析や性状検討、その他、宿主動物や感染経路の特定につながる調査を実施中です。個々の情報については、病原微生物検出情報月報 (IASR) 2018 年 5 月及び 7 月号に掲載されています。感染研ホームページでご覧いただけます。

参考文献

1. Brucellosis in humans and animals. WHO/CDS/EPR/2006. 7. (http://www.who.int/csr/resources/publications/deliberate/WHO_CDS_EPR_2006_7/en/) WHO. 2006.
2. 特集：ブルセラ症 1999 年 4 月～2012 年 3 月. 病原微生物検出情報 (国立感染症研究所, 厚生労働省健康局), 33, 183-184 (2012)
3. Skalsky K, Yahav D, Bishara J et al. Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Br Med J, 336, 701-704 (2008)