

クラミジア肺炎

疫学・診断・治療の
現状について

岸本 寿男 きしもと としお

国立感染症研究所ウイルス第一部 第五室長

1980年 川崎医科大学 卒業
 1991年 同大学呼吸器内科 講師
 1993年 アメリカ・ワシントン大学 留学
 1994年 川崎医科大学呼吸器内科 講師
 2000年より現職

クラミジア肺炎の起因病原体

ヒトに呼吸器感染，特に肺炎を起こすクラミジアには肺炎クラミジア (*Chlamydomphila pneumoniae* ; *C. pneumoniae*) があり，ヒト→ヒト感染を起こします。市中肺炎の6～12%は *C. pneumoniae* が関与しているといわれています。クラミジア肺炎は *C. pneumoniae* だけでなく，オウム病クラミジア (*Chlamydomphila psittaci* ; *C. psittaci*) でも生じ，年間40～50例の発生がみられます。*C. psittaci* はトリ→ヒト感染を起こし，この数年来，動物園や展示場などで *C. psittaci* によるクラミジア肺炎の集団発生が3回ほど起こっています。それゆえ，クラミジア肺炎の場合，起因病原体として *C. pneumoniae* と *C. psittaci* の鑑別が必要になることがあります。

表1 *C. pneumoniae* 研究の主な歴史

1965年	台湾で眼から TW-183 分離 (Grayston)
1970年	micro-IF 法開発 (Wang)
1985年	フィンランド軍隊の肺炎の原因とわかる (Saikku)
1986年	世界中で抗体保有率が高い (Wang)
1988年	血清疫学調査で虚血性心疾患との関連を示唆 (Saikku)
1989年	<i>Chlamydia pneumoniae</i> と命名 (Grayston)
1992年	電顕で冠動脈アテローマに発見 (Shor)
1993年	冠動脈アテローマに PCR と免疫染色で検出 (Kuo)
1996年	冠動脈アテローマから <i>C. pneumoniae</i> 分離 (Ramirez)
1997年	抗菌薬による虚血性心疾患の予防効果 (Gupta, Gurfinkle)
1998年	動物実験で <i>C. pneumoniae</i> が動脈硬化症を促進し，抗菌薬で進展を予防 (Muhlestein, Fong)
2005年	ヒトでの抗菌薬による虚血性心疾患の予防試験では効果はなかった (Grayston)

さらに性器クラミジア (*Chlamydia trachomatis* ; *C. trachomatis*) による肺炎がありますが，成人で肺炎を起こすことはなく，感染妊婦からの垂直感染によるもので，新生児・乳児の肺炎が問題になります。その実態は把握されていませんが，1歳以下の新生児・乳児の肺炎をみた場合は *C. trachomatis* による肺炎も念頭に置く必要があります。

C. pneumoniae との関連疾患

C. pneumoniae との関連が確立されている疾患には，①急性上気道炎，②慢性扁桃炎，③気管支炎，④肺炎，⑤中耳炎，⑥副鼻腔炎，⑦ AIDS 患者の慢性肺感染などがあります。さらに関連が示唆される疾患として，現在話題の①動脈硬化症があります。これについては後半に詳述しますが，一般には気道感染で侵入した *C. pneumoniae* が動脈内に潜伏感染し，そこで増殖を起こし，何らかのリスクファクターが加わって動脈硬化症が増悪すると考えられています。その他に②喘息，③肺癌，④心内膜炎・心筋炎，⑤多発性硬化症，⑥結節性紅斑，⑦ Guillain-Barré 症候群，⑧虹彩炎，⑨関節炎，⑩ Reiter 症候群などとの関連が示唆されています。

C. pneumoniae の研究の歴史

研究の歴史を表1に示します。発端は1965年に台湾でワシントン大学のグループによりトラコーマの疫学調査が行われ，小児の眼から採

表2 クラミジアの分類

科	属	種	biovar	宿主域	旧分類
Chlamydiaceae	Chlamydia	<i>trachomatis</i>	Trachoma LGV	ヒト	<i>Chlamydia trachomatis</i>
		<i>muridarum</i>		マウスおよびハムスター	<i>Chlamydia trachomatis</i> biovar Mouse
		<i>suis</i>		ブタ	<i>Chlamydia trachomatis</i>
	Chlamydophila	<i>pneumoniae</i>	TWAR Koala Equine	ヒト コアラ ウマ	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
		<i>psittaci</i>		鳥類, 哺乳類	<i>Chlamydia psittaci</i>
		<i>pecorum</i>		哺乳類およびコアラ	<i>Chlamydia pecorum</i>
		<i>abortus</i>		鳥類および哺乳類	なし
		<i>caviae</i>		モルモット	なし
		<i>felis</i>		ネコ	なし

取された検体から TW-183 株が分離され、*C. trachomatis* ではないことがわかりました。1970 年には micro-IF 法による血清診断法が確立されました。1985 年、フィンランドの軍隊に非定型肺炎型の市中肺炎が蔓延し、CF 抗体が高いためオウム病を疑ったものの、トリとの接触歴はなく原因は不明でした。そこで、保存してあった TW-183 株を用いて抗原抗体反応を調べた結果、原因は TW-183 株と同一の病原体であることが判明しました。その後の疫学調査

により世界中で抗体保有率が高いことがわかり、1989 年に *C. pneumoniae* と命名されました。ですから、研究の歴史は 20 年程度と比較的新しく、新興感染症の病原体といえます。

クラミジアの分類

1980 年後半までクラミジアは *C. trachomatis* と *C. psittaci* の 2 種類しか知られていませんでした。しかし、1999 年にクラミジア目には 4 つのファミリーがあることがわかり、属も

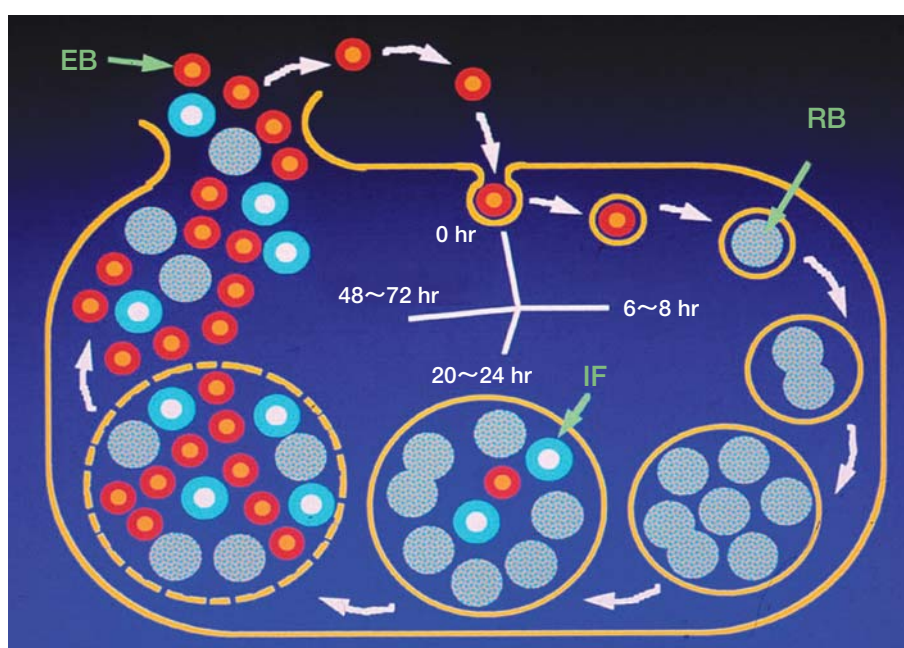


図1 *C. pneumoniae*の増殖環(松本原図)
EB：基本小体, RB：網様体

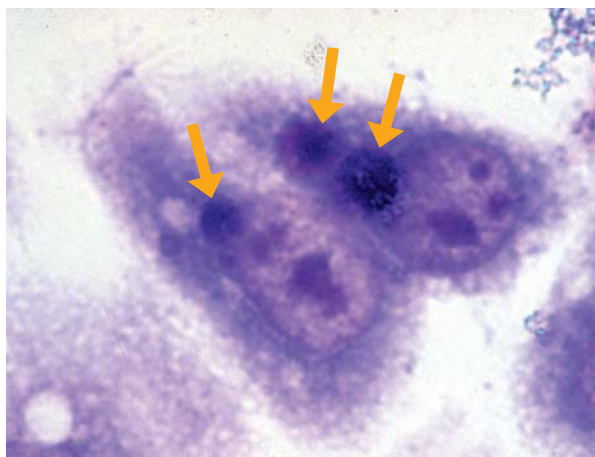


図2 ギムザ染色で暗紫色に染まる *C. pneumoniae* の封入体 (矢印)

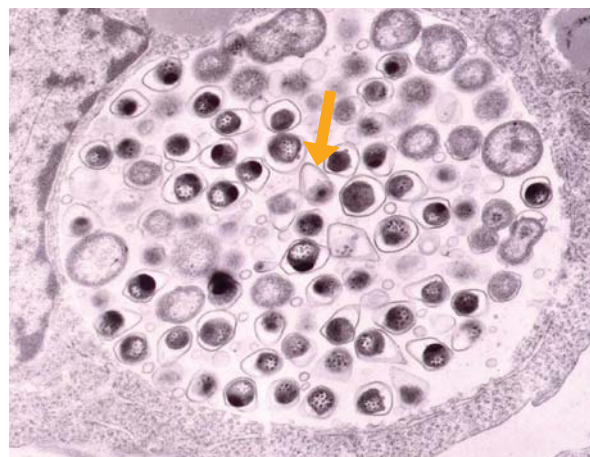


図3 *C. pneumoniae* 封入体の電子顕微鏡写真 (EBの膜が洋ナシ状: 矢印)

Chlamydia と *Chlamydophila* の2つに分かれました。 *Chlamydia* 属には *trachomatis*, *muridarum*, *sis* の3種が、 *Chlamydophila* 属には *pneumoniae*, *psittaci*, *pecorum*, *abortus*, *caviae*, *felis* の6種が入ります。この分類はあまりにも複雑すぎるため、再度見直しの方向にあります(表2)。

クラミジアの増殖環

クラミジアは扁平細胞寄生性の病原体で、細胞の中でエネルギーを摂取しながら増殖するという特殊な形態をとります。基本小体 (elementary body ; EB) が細胞内に取り込まれ、封入体の

中で分裂して網様体 (reticulate body ; RB) となり、網様体が成熟して中間体となり、最終的には封入体の中で3つの形態が混在します。至適細胞の中では *C. psittaci* は約48時間、 *C. pneumoniae* と *C. trachomatis* は約72時間で成熟します(図1)。抗菌薬、抗生物質が効くのは網様体の時期のみです。インターフェロンやペニシリンで増殖が阻害されると、潜伏感染につながるものと推測されます。

図2はHeLa細胞に感染した *C. pneumoniae* の封入体です。ギムザ染色で暗紫色に染まります。図3はその電子顕微鏡写真です。欧米の分

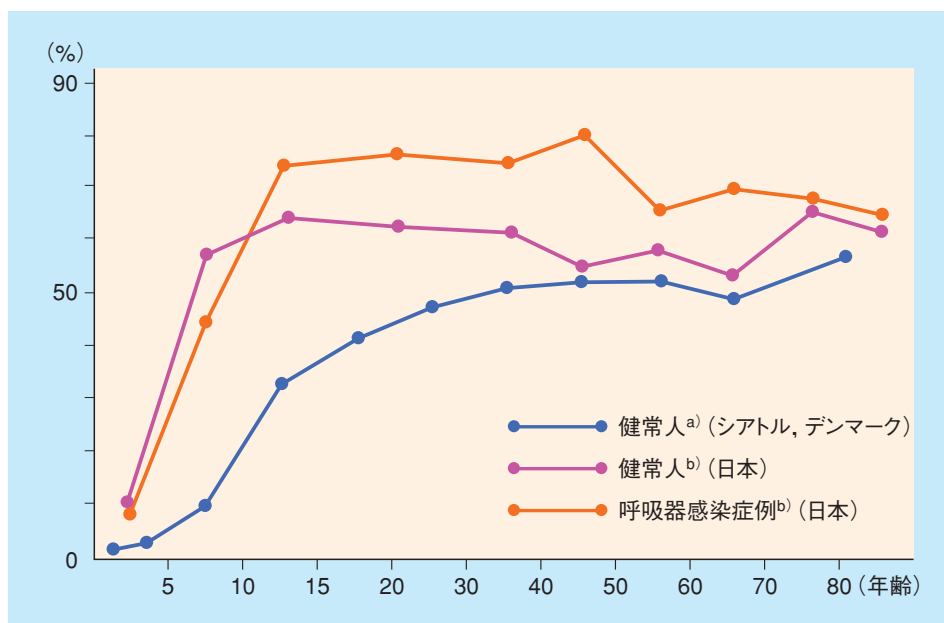


図4 年齢別 *C. pneumoniae* 抗体保有率(IgG)
a : Micro-IF法 (Graystoneら), b : MFA法 (岸本)

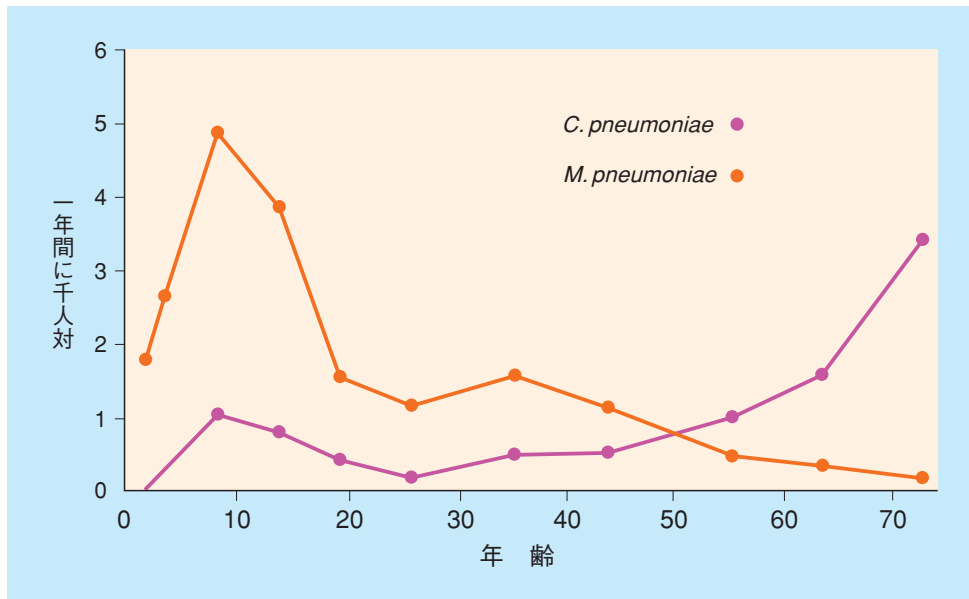


図5 C. pneumoniae肺炎と M. pneumoniae肺炎の年齢別発生頻度 (Grayston ら)

分離株の多くはEBの膜が洋ナシ状を示していますが、日本の分離株にはこのような形態を示すものはほとんどありません。ただし、この形態の違いは病原性とは関連がないようです。

C. pneumoniaeの感染様式と抗体保有率

感染様式は飛沫感染で、身近なヒトに咳嗽が飛び散り、上気道に接着・増殖して肺に落ち込む経路と、上気道・気道で増殖して血行性に肺に播種するという2つの経路が考えられています。その結果、肺の組織傷害、過敏性反応、免疫反応などが生じ、肺炎を呈するようになります。この点が細菌性肺炎などの発症機序と異なるところです。また、血行性播種により動脈などで増殖した場合、動脈硬化症の増悪につながるものと思われま。

図4は1990年代の古いデータですが、日本で2,000人を対象に血清学的な疫学調査を行った際の健康人と呼吸器感染症患者の年齢別C. pneumoniae抗体保有率です。わが国では3～15歳の間に急激に保有率が上昇しますが、これは幼稚園や小学校・中学校での集団の中での感染によるものと思われ、事実、集団発生事例が報告されています。おそらくヒトは一生のうち何度かC. pneumoniaeに感染するものと思われ、非常にありふれた病原体といえます。

肺炎起因病原体としてのC. pneumoniaeの関与

肺炎の場合、年齢によって起因病原体は異なるといわれています。図5に年齢別にみた1年間の人口1,000人対C. pneumoniaeとMycoplasma pneumoniae(M. pneumoniae)による肺炎の発生頻度を示します。10歳以下ではC. pneumoniae, M. pneumoniaeともに肺炎発生率は高いものの、M. pneumoniaeによる肺炎はそれ以降の年代では低下していきます。一方、C. pneumoniaeによる肺炎は10歳台をピークに低下していきませんが、50歳台から上昇傾向を示し、70歳台で再びピークを迎えています。同様の傾向は、私どもが1987～1999年まで川崎医科大学で調査した確診例41例でも、また感染症法施行後の報告でもみられます。

では、市中肺炎の起因病原体としてC. pneumoniaeはどの程度の比率を占めているかを調べたところ、日本では1999年の調査で18%と、病原体不明、Streptococcus pneumoniae(S. pneumoniae)に次いで3位でした。また、1993年のヨーロッパの調査では、ドイツは診断方法に問題はあるものの18%、スペインも14%と、かなりの比率を占めていました。次にC. pneumoniae単独ではなく、他の病原体との混合感染の割合を調べたところ、C. pneumoniaeの関与の割合は4～18%で、その他の病原体が33～74%も

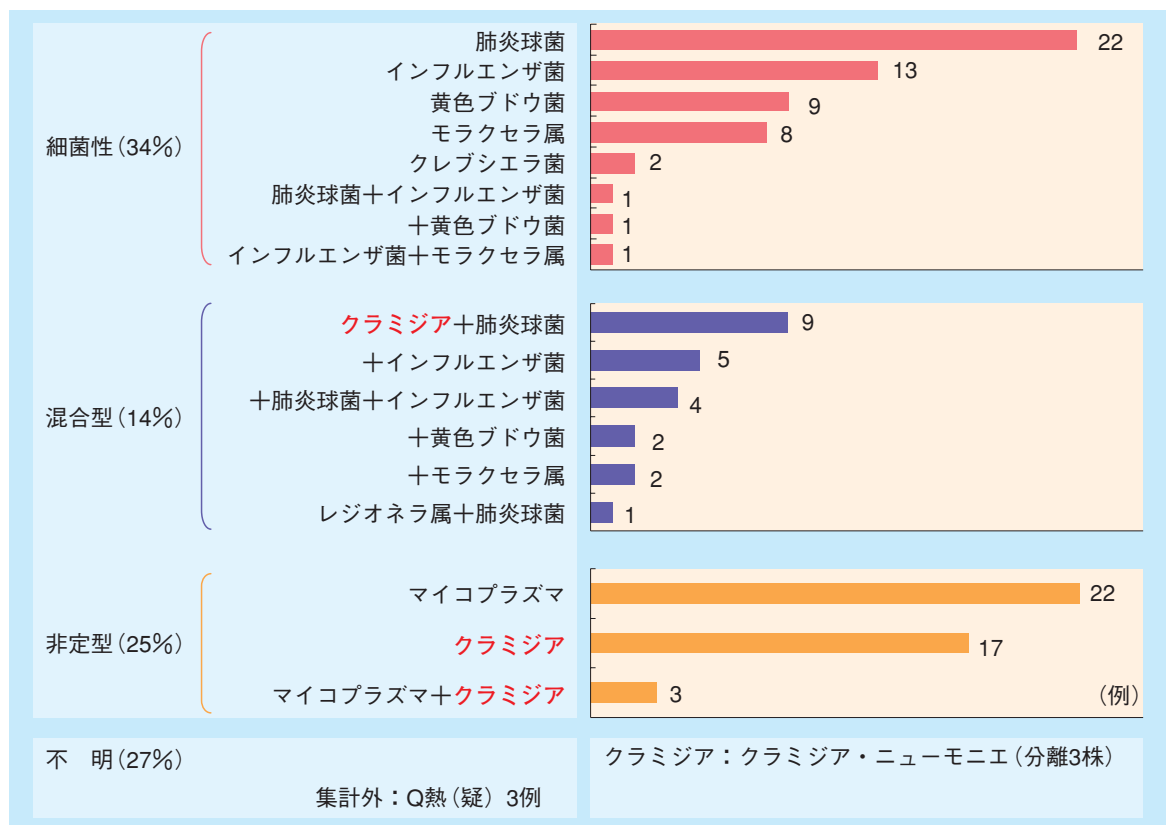


図6 市中肺炎の原因病原体：20施設・168例の検討成績(中浜ら，2003)

関わっていました。この数値もヨーロッパ、日本での市中肺炎に占める *C. pneumoniae* の比率と近似しています。おそらく先行感染として *C. pneumoniae* が関与し、引き続きその他の病原体が関与してくるものと思われます。

また、20施設が共同で168例の市中肺炎の原因菌を調査した結果を図6に示します。全体として細菌性34%、混合型14%、非定型型25%、病原体不明27%でした。一番多いのが *S. pneumoniae*、2番目が *M. pneumoniae*、*C. pneumoniae* は3位でした。ただ、他の原因菌との混合感染をみますと、やはり *C. pneumoniae* が一番多く関与していました。

C. pneumoniae の気道感染症増悪への影響

一方、1990年代半ばから *C. pneumoniae* は慢性気道感染症や気管支喘息増悪への関与が疑われていました。1995年には下気道感染症の小児449例で14例に属特異抗体が、3例に *C. pneumoniae* 特異抗体がみつかり、その3例のうち2例に気管支閉塞症状が生じたと報告されています。1996年の報告では急性呼吸器感染症の小

児210例のうち、PCRで陽性であった40例中8例が喘息をきたしています。1998年には気管支喘息の増悪をきたした33例中15例(45%)に *C. pneumoniae* 感染の急性期抗体が見つかったとの報告があります。

喘鳴が起こるメカニズムとしては、*C. pneumoniae* に限らず *M. pneumoniae* やウイルスの場合も同じですが、気道上皮に感染、傷害が生じてサイトカインを刺激し、炎症もしくは気道過敏が生じます。炎症は気道分泌物を増加させ、また気道過敏を促します。気道過敏は気管支平滑筋の攣縮を誘発します。このように、炎症による気道分泌物の増加と気道過敏による気管支平滑筋の攣縮が重なって気道狭窄が生じ、喘鳴をきたすと考えられます。また、喘息の場合、ステロイドの吸入を行います。また、*C. pneumoniae* が関与する喘息の場合、ステロイドは *C. pneumoniae* の封入体の増殖を促進させ、喘息が遷延するというデータもあります。さらに *C. pneumoniae* は気道上皮の繊毛運動を障害するといわれています。気道上皮を培養して *C. pneumoniae* を感染させると、*C. trachomatis* ではほとんど変化はみられませんが、*C. pneumoniae* では48時間で繊毛の

運動が停止してしまいます。これらの要因が重なって、喘息をさらに悪化させていると考えられます。

C. pneumoniae 感染症の集団発生

C. pneumoniae は比較的軽症の肺炎で集団発生がみられます。集団発生の場合、無症状でも咽頭から C. pneumoniae が検出されます。私どもも1987年の岡山の養護施設、1992～1993年にかけての岡山・倉敷での保育園・幼稚園の14家族、1995年の熊本の中学校と、3例の集団発生を経験しました。その概要を岡山・倉敷の保育園・幼稚園、熊本の中学校の例で紹介します。

岡山・倉敷の例ですが、28歳の主婦が1か月以上続く咳嗽で私どもの外来を訪れました。検査の結果、咽頭からPCR法で C. pneumoniae が検出されました。尋ねてみると、ご主人とお嬢さん2人にも同様の症状があるとのこと検査を行い、C. pneumoniae を分離できました。住環境を尋ねたところ、岡山に住んでいたのですが、倉敷に越してきてから、同居の甥や姪にも同じ症状がみられるといいます。やはり同居人全員から C. pneumoniae を検出できました。お嬢さん、甥・姪の方が通園している岡山・倉敷の保育園・幼稚園でも同様の症状が広がって

るとのことでした。そこで、保育園・幼稚園に協力を依頼して疫学的調査を行った結果、1クラスに在籍する患児に関わる家族からも C. pneumoniae が検出され、計14家族に感染が広がっていることが確認されました。潜伏感染の期間は3～4週間と推測されました。

熊本の事例は、14歳の中学生女児がマイコプラズマ肺炎様の症状で校医を受診しましたが、彼女の同級生、妹、妹の友人と、計4名に同様の症状があったため、M. pneumoniae を調べたところ陰性でした。念のため C. pneumoniae の検査を行ったところ陽性所見が得られました。そこで、中学校での集団感染を考えて調査したところ、C. pneumoniae が26例に検出されました。内訳は肺炎2例、気管支炎7例、上気道炎12例、無症状3例です。発端の2例の肺炎の胸部X線を示します(図7)。

また、カナダでは老人ホームスタッフが3つの施設に関わり、A施設では244名中165名に、B施設では172名中79名に、C施設では133名中58名に C. pneumoniae が検出され、3施設で計16名に肺炎が発症し、6名が死亡した事例があります。やはり高齢者では重篤例、死亡例もみられます。

同様の事例が日本でもみられました。1999

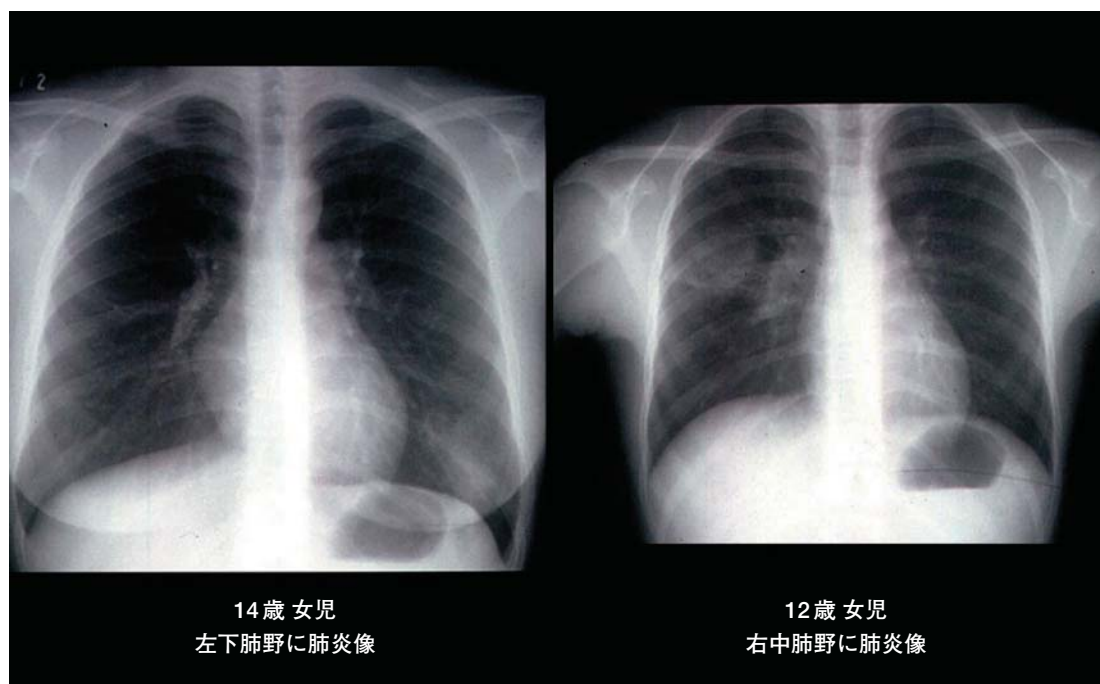


図7 クラミジア肺炎発端者2名の胸部X線写真

年末から2000年3月に山口県の特別養護老人ホームで入所者に原因不明の発熱、咳嗽が出現し、*C. pneumoniae*感染が疑われたため調査をしました。その結果、入所者59名中31名、職員41名中9名で*C. pneumoniae*感染が判明し、肺炎4名(うち1名死亡)、気管支炎9名、他は上気道炎等などでした。高齢者では肺炎を発症すると重篤化し、死亡する例もみられますのであなどれません。

*C. pneumoniae*感染症の臨床症状

私が経験した男性27例、女性14例、計41例の臨床像をまとめてみました。年齢層は図5に示したように低年齢層と高齢者に集積がみられます。基礎疾患の有無は「なし」が28例、糖尿病2例、肝硬変1例、慢性閉塞性肺疾患、肺癌、陳旧性結核が各3例、塵肺2例、肺線維症1例です。初発症状では咳嗽が80%、発熱が約70%にみられますが、38℃以上の発熱は30%以下と、マイコプラズマ肺炎に比して少なく、喀痰も30%と細菌性肺炎に比べて少ない傾向です。その他、咽頭痛、呼吸困難、胸痛、鼻汁などがあります。クラミジア肺炎は非定型肺炎のため、検査所見では白血球数は軽度上昇を示し、10,000 μ Lを超える例は4割以下です。また、CRP、赤沈の上昇は5~6割にみられます。胸部X線所見では上肺野より中・下肺野に淡い陰影がみられ、陰影の性状は実質性病変44%、間質性病変27%です。しかし、特に特徴的な所見はなく、胸部X線でのクラミジア肺炎の鑑別診断は困難といえます。治療薬を表3に掲げます。抗クラミジア薬が著効を示しますが、基礎疾患があって重篤化した場合は治療に抵抗を示すことがあります。 β -ラクタム薬のみで軽快した例もありますが、自然軽快と考えられます。

*C. pneumoniae*の検査

病原体の検査は一般的に難度の高い検査ですが、*C. pneumoniae*の検査の場合、鼻咽頭スワブ、喀痰、胸水、気管支肺胞洗浄液などを検体にして分離・同定したり、IDEIAや蛍光抗体法での抗原検出を行ったり、PCRを行う方法があります。検体として血液を用いる場合はペア血清でELISA、micro-IF、MFAなどによる抗体測定を行います。ただ、*C. pneumoniae*は細胞

表3 *C. pneumoniae*肺炎41例の治療薬と臨床効果

薬剤	治療効果		
	著効	有効	無効
1) 抗クラミジア薬(単独or併用)			
MINO	10	7	
DOXY		1	
CAM	6	3	
EM	3	3	
RXM		3	
RKM		3	
CLDM		2	
SPLX	1	1	
TFLX		1	
OFLX		1	
2) β -ラクタム薬のみ			
CAZ		1	
IPM		1	
3) 抗クラミジア薬+ β -ラクタム薬			1

寄生性の病原体であるため、一般に分離・同定は難しく、鼻咽頭後壁から綿棒で擦過しながらサンプルを採取し、それを細胞に感染させて培養し、属特異性の直接蛍光抗体法で染めると、図8のように封入体が染まります。

各種クラミジアの特異的な市販診断薬ですが、*C. trachomatis*は抗原・抗体検出系、遺伝子検出系ともに市販キットがあります。*C. psittaci*は抗原・抗体検出系ともに市販キットはなく、遺伝子検査も限られた施設でのみ行われています。*C. pneumoniae*ですが、抗原検出系は属特異的なものしかありません。抗体検出はELISA法で行われていますが、遺伝子検査のキットはありません。クラミジア抗体測定法の比較を表

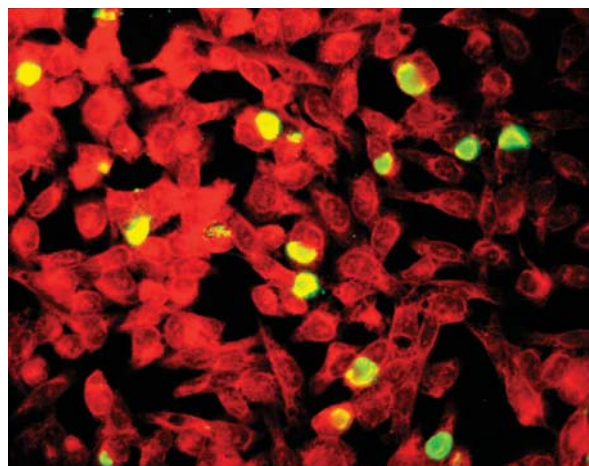


図8 蛍光染色による*C. pneumoniae*封入体の染色所見

表4 各種クラミジア抗体測定法

検査法	検査目的	使用抗原	所要時間	特徴
ELISA法	<i>C.pneumoniae</i> , IgG, IgA, IgM	基本小体の外膜複合体	4時間	感度高い, キットあり
間接蛍光抗体法 micro-IF法	<i>C.psittaci</i> , <i>C.trachomatis</i> , <i>C.pneumoniae</i> に対するIgG, IgA, IgM	3種の精製基本小体	4時間	蛍光顕微鏡による判定に 熟練を要する
MFA法	同上	3種の感染細胞	4時間	

表5 *C.pneumoniae*感染症の診断基準(ELISA法)

診断	血清	基準(ID)
急性感染症の 確認	シングル血清	小児 IgM ≥ 1.00 成人 IgM ≥ 1.60
	ペア血清	IgG 1.35以上の上昇 IgA 1.00以上の上昇
急性感染症の 疑診	シングル血清	IgG ≥ 3.00 IgA ≥ 3.00
慢性あるいは 過去の感染	シングル血清	$1.10 \leq \text{IgG} < 3.00$

現在, 主に用いられているものであるが, IgMについては見直しが検討中。

4に示します。*C.pneumoniae*の場合, 抗体価が高いからといって感染と診断はできません。6割の人が抗体を保有しているからです。したがって, 適切な診断には抗体価の推移パターンを知っておく必要があります。Micro-IF法で見ると, 初感染では感染2~3週頃にIgMが急激な上昇を示し, 5週頃から下がってきます。IgG, IgAは感染4週頃から上昇し, 8~9週頃から徐々に低下していきます。一方, 再感染の場合はIgMの上昇はないか, あっても低く, IgGは感染直後から, IgAは感染2週頃から上昇し, 4週頃にピーク値を示し, その値がともに10週以上継続します。現在汎用されているELISA法による*C.pneumoniae*感染症の診断基準を表5に示します。原則としてペア血清で判定をしますが, ペア血清でも上昇のタイミングをとらえることが難しいことなどの課題があります。また, IgM抗体の弱陽性者が比較的多いことからカットオフ値を見直そうという動きが出ています。

治療ですが, マクロライド系, テトラサイクリン系, ニューキノロン系の薬剤が奏効します。 β -ラクタム系, アミノ配糖体は効果がありません。具体的な処方例を表6に示します。先にも述べましたが, このような薬剤が効果を示す

表6 *C.pneumoniae*肺炎の具体的処方例(成人)

重症		
点滴静注	ミノサイクリン	100~200mg, 分2
軽症~中等度		
経口	クラリスロマイシン	400mg, 分2
	アジスロマイシン	500mg, 分1
	ミノサイクリン	100~200mg, 分2
	ドキシサイクリン	100~200mg, 分2
	ガチフロキサシン	400mg, 分2

のは網様体の時期だけです。したがって, 2週間程度の比較的長期間の投与が勧められています。

*C.pneumoniae*と動脈硬化症

最後にクラミジア慢性感染と動脈硬化症に触れます。*C.trachomatis*の慢性感染の場合にはトラコーマあるいは不妊につながる骨盤内の炎症を起こします。一方, *C.pneumoniae*の場合には動脈硬化症の増悪がみられます。実際に血清疫学的検討では, *C.pneumoniae*抗体保有者は無保有者に比べて動脈硬化性疾患の発症率が2倍程度高くなっています。また, 剖検例でアテローム病変を検索しますと, 7~8割に*C.pneumoniae*が検出されます。さらに*in vitro*の実験でも, マウスのマクロファージに*C.pneumoniae*を感染させるとマクロファージがLDLを取り込み, 泡沫細胞化することが報告されています。マウス, ラビットを使った動物感染モデルでも, *C.pneumoniae*を感染させると動脈硬化が促進することが知られています。ただ, 早期に治療すれば, 動脈硬化の促進は抑制されるといわれています。しかし, 治療が遅れると効果はないようです。実際にクラリスロマイシンを使って同様の実験を行い, その

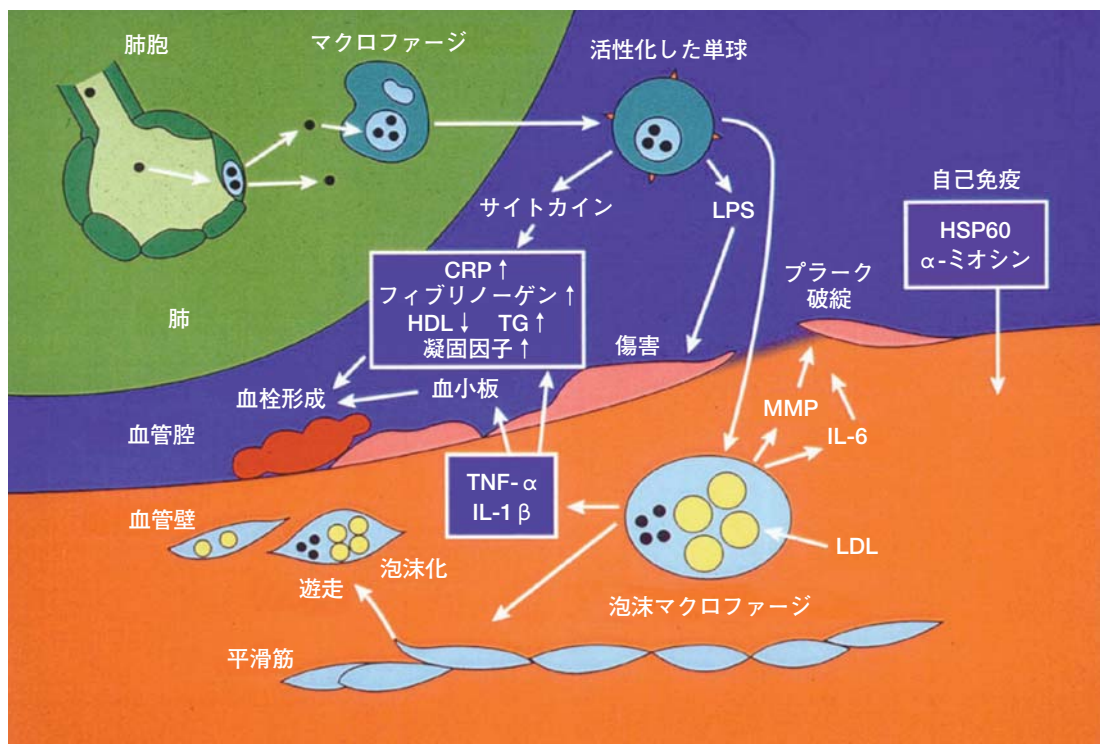


図9 *C. pneumoniae*による動脈硬化症の成立機序の仮説

効果が検証されました。その効果をヒトに応用できないかということで、4,000人規模のメガトライアルがいくつか行われましたが、ヒトではまったく効果がみられませんでした。その理由としては、すでに虚血性心疾患を起こしている人を対象としたこと、また *in vitro* の実験でリンパ球に感染を起こしている場合には薬物に耐性であること、潜伏感染して静止状態にあるときには薬物は無効であることが知られており、そのために薬物治療が無効であった可能性が考えられます。

*C. pneumoniae*による動脈硬化の成立機序の仮説を図9に示します。*C. pneumoniae*は肺に感染した後にマクロファージに取り込まれて活性化した単球となり、血流に乗りながらサイトカインやLPSを放出して血管壁を傷害し、さらに泡沫マクロファージとなってプラークの破綻をきたす一方、平滑筋の泡沫化、そして血栓形成へと進むのではないかと考えられています。

クラミジアの研究は開始から20年を経たばかりの新しい分野です。今後も新たな知見が次々に登場するものと思われます。一方、クラミジアは身近にいる病原体で、通常の医療現場でも遭遇する機会が多いと思われます。呼吸器感染症を呈する患者の中で、少しでもクラミジ

ア感染症を疑わせる所見があった場合は、クラミジアに関する検査も念頭に置いて診療されることをお勧めいたします。