

新しいクラミジア感染症

— *Chlamydia pneumoniae* 呼吸器感染症 —

金本 康生

Current knowledge on *Chlamydia pneumoniae*
respiratory tract infection

YASUO KANAMOTO

(Received Oct. 29, 1993)

緒 言

偏性細胞寄生性の微生物であるクラミジアは世界的に広く分布しており、その感染による疾病は鳥類や哺乳類などに普遍的に認められ、最も罹患率の高い感染症のひとつといわれている。ヒトの感染症の歴史は古く、紀元前より *Chlamydia trachomatis* による眼の疾患であるトラコーマの記載がある。また、最近では sexually transmitted disease (STD) の中で最も患者数の多い非淋菌性尿道炎は大部分が *C. trachomatis* によるものであることが明らかにされている。*Chlamydia psittaci* によるオウム病は鳥類あるいはヒト以外の哺乳類からヒトに感染する人畜共通伝染病としてよく知られている。1989年、これらの2種クラミジアと異なる新しいクラミジアが見出され、*Chlamydia pneumoniae* と命名された[1]。当初、*C. pneumoniae* は肺炎など重篤な呼吸器疾患[2,3]を引き起こす病原体として注目を集めたが、その後の研究から健康者の半数が抗体を保有しており、一般的なかぜ様疾患にもかなり関与している可能性が指摘されるようになった[4-7]。また、呼吸器感染症以外に心筋炎や心筋梗塞などの心疾患[8,9]、喘息[10]などとの関連性も指摘され、重要な病原微生物として関心が高まっている。しかしながら、この微生物を患者から分離することが極めて困難なことや、一般の病院検査室では *C. pneumoniae* 感染症の診断ができないことなどから、本菌感染症については一般にはほとんど知られていない。

本稿では *C. pneumoniae* について、生物学的特徴、疫学、検査法および治療法について、これまでに得られた著者らの成績を含めて概説する。

1. クラミジアの分類

クラミジア属は現在のところ、*C. psittaci*, *C. trachomatis* と、最近新たに命名された *C. pneumoniae* と *C. pecorum* の2種を加えて4種に分類されている。*C. pecorum*[11]は Fukushi らによって1992年に報告されたクラミジアで、牛やヒツジに肺炎、関節炎、下痢などを引き起こす病原体である。*C. pneumoniae*[1]は、1989年に認知されたヒトの呼吸器感染症の起原菌であるが、その歴史は古く、今からおよそ30年前にさかのぼる。それは1965年に、ワシントン大学の Wang らがトラコーマワクチンの研究の過程で、台湾の児童の結膜から分離したクラミジア TW-183 株に始まる。この株は生物学的に *C. psittaci* と類似するため、当時は *C. psittaci* の1亜種と考えられていた。その後、フィンランドや米国でこの TW-183 株に類似したクラミジアに感染したと思われる肺炎、気管支炎などの呼吸器感染症患者が確認された[2,12]。さらにワシントン大学のグループによってモノクローナル抗体やDNAの相同性の検討[13]から、これまで *C. psittaci* の1亜種と考えられていたこの株[14]は第3種の新しいクラミジアとして分類されるようになった。

1) *C. pneumoniae* の生物学的特徴

クラミジアの特徴は偏性細胞内寄生体であり、宿主細胞の代謝に頼って増殖するため、細胞外では単独で増殖することができない。また、自ら宿主細胞の中へ入って行くことができないため、感染性のある直径約300nmの基本小体 (elementary body; EB) が宿主細胞に吸着し、細胞のファゴゾームに取り込まれ、やがて代謝活性が活発な大型の網様体 (reticulate body; RB) となり、それが分裂増殖し、再びEBが出現するという独特の感染・増殖環を持った微生物である (図

表1 クラミジアの生物学的性状

| 性 状 | <i>C. pneumoniae</i> | <i>C. trachomatis</i> Trachoma/LGV | <i>C. psittaci</i> | <i>C. pecorum</i> |
|-----------------------|----------------------|---------------------------------------|--------------------|-------------------|
| 自然宿主 | ヒト | ヒト | 鳥類, 哺乳動物 | 牛, 羊 |
| EBの形態 | 洋梨状 | 球状 | 球状 | 球状 |
| 封入体の形態 | 密な円形 | 粗な円形 | 密で不定型 | 密な円形 |
| 封入体内のグリコーゲン | — | + | — | — |
| 葉酸合成能 | — | + | — | — |
| 血清型 | 1 | 12/3 | ? | 3 |
| DNAのMo1% G+C | 40.3 | 39.8 | 39.6 | 39.3 |
| DNAホモロジー | | | | |
| <i>C. pneumoniae</i> | 94~96 | 1~7 | 1~8 | 10 |
| <i>C. trachomatis</i> | | 92 | 1~33 | 1~10 |
| <i>C. psittaci</i> | | | 14~95 | 1~20 |
| <i>C. pecorum</i> | | | | 88~100 |

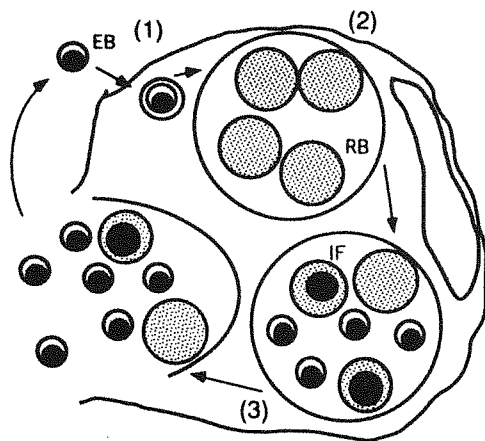


図1 クラミジアの増殖環.

- (1) クラミジアの増殖は基本小体 (EB) の宿主細胞への吸着と侵入で始まる。
- (2) クラミジアは網様体 (RB) に変換し, 封入体内で2分裂増殖を繰り返す。
- (3) RBは中間体 (IF) を経てEBへと変換する。感染細胞は破壊され, EBは次の感受性細胞に感染する。

1). 表1に*C. pneumoniae*, *C. trachomatis*, *C. psittaci* および*C. pecorum*の生物学的性状の相違を示す。*C. pneumoniae*はヒトを感染母体とし, ヒト以外の自然感染は起こさないとされている。また, 宿主細胞内に封入体を形成して増殖する点は他のクラミジア種と同様であるが, *C. trachomatis*とは異なり, 封入体内へのグリコーゲン顆粒の蓄積がなく, *C. psittaci*や*C. pecorum*と同様にヨード染色では染まらない。葉酸合成能はなく, サルファ剤感受性は陰性である。また, 血清型は単一であるといわれている[1]。電子顕微鏡による観察で, EBは広いペリプラズマ間隙を有し, 洋梨状を呈することが分類学上の特徴とされている

[15]。しかし, 著者らが急性気管支炎患者から分離したYK-41株[16]は他種クラミジアと同様に丸いEBの形状をしており[17,18], *C. pneumoniae* TW-183株や米国由来株のそれとは大きく異なっていた(図2)。EBの同様な形状はイランで分離されたIOL-207株[19]やフィンランドで分離されたkajani株[20]でもすでに報告されており, *C. pneumoniae*の分類学上の特徴のひとつであるEBの形態的特異性は訂正されるものと思われる。

2) *C. pneumoniae* の抗原性

*C. pneumoniae*の抗原性は十分に検討されているといえない[21-25]。著者らは1991年6月に広島県内在住の急性気管支炎患者から*C. pneumoniae* (YK-41株)を分離し, 免疫電気泳動による蛋白の解析と患者血清を用いたWestern blotによる抗原性の解析を行った[24]。それには*C. pneumoniae*のYK-41株, Washington Research Foundationから分与された標準株のTW-183株とAR-39株, ならびに対照として*C. psittaci* Budgerigar株, Cal 10株, *C. trachomatis* L2株を供試した。その結果, *C. pneumoniae*株は*C. psittaci*や*C. trachomatis*株とは明らかに異なるペプチドパターンを示した。供試した*C. pneumoniae*の3株のペプチドパターンにはかなりの類似性が認められたものの, 部分的な差異もみられた。*C. pneumoniae*の3株すべてに主要外膜蛋白(major outer membrane protein; MOMP)と呼ばれる蛋白が40kDaに認められた。一方, TW-183株とAR-39株では98kDaにバンドが強く認識されたが, YK-41ではこのバンドは極めて薄いものであった。YK-41株は200kDa以上にバンドがひとつ認められた

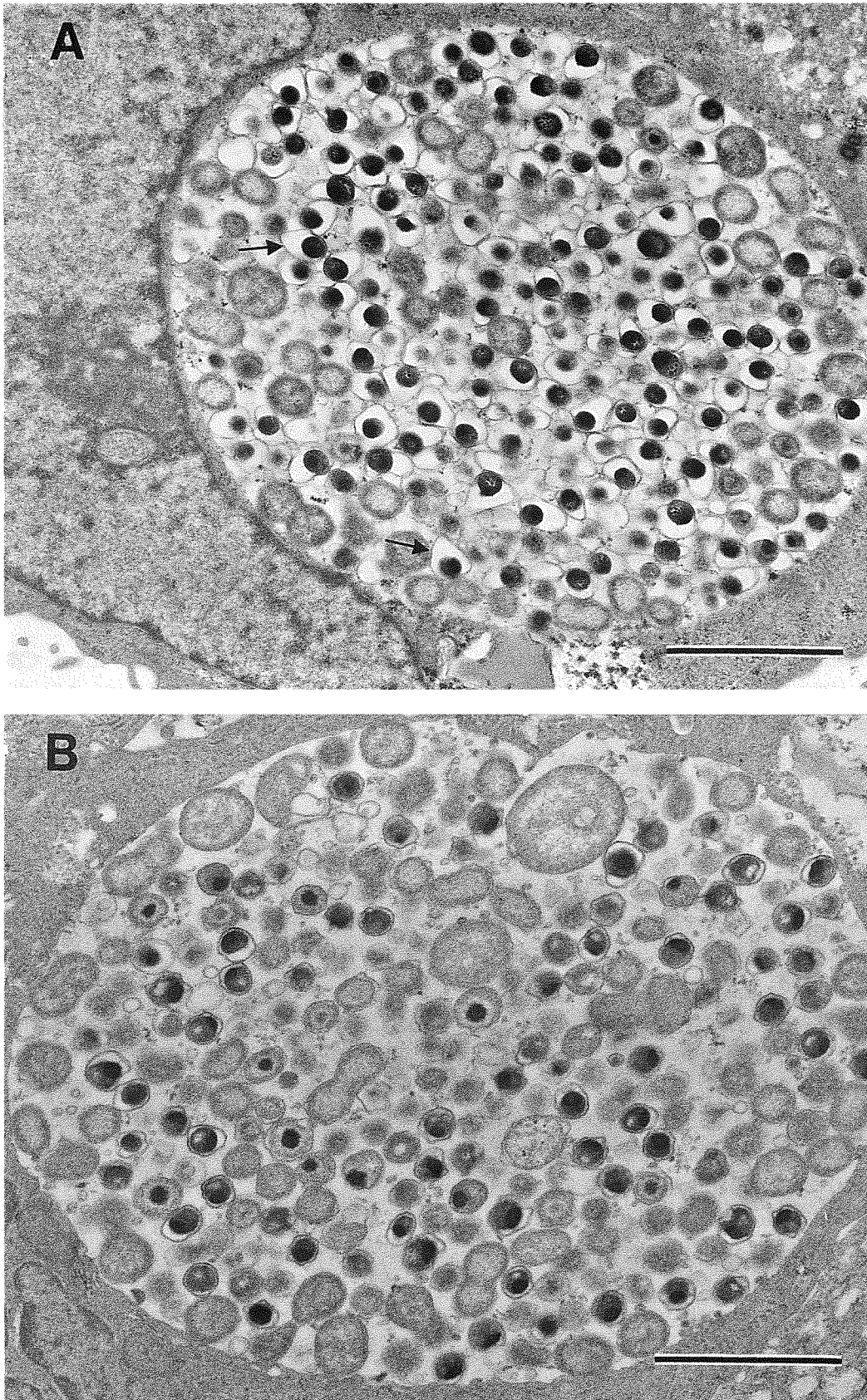


図2 *C. pneumoniae* 封入体の電子顕微鏡写真.

(A) TW-183株：基本小体 (EB) は広いペリプラズマ間隙をもち、洋梨状 (矢印) を呈している。
(B) YK-41株：EBのペリプラズマ間隙はそれほど広くなく、類円形である。
Bar = 2 μ m.

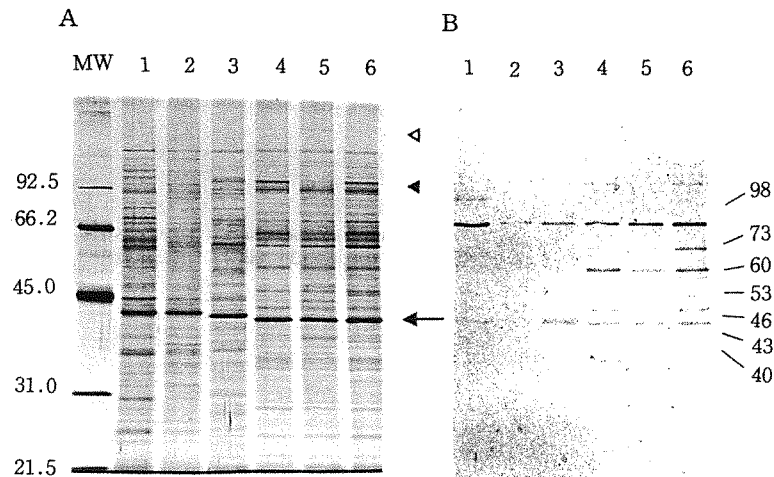


図3 各種クラミジア基本小体 (EB) の蛋白プロフィール

- (A) SDS-PAGE (10% SDS).
 Lane 1: *C. psittaci* Cal 10, Lane 2: *C. psittaci* Budgerigar, Lane 3: *C. trachomatis* L2, Lane 4: *C. pneumoniae* TW-183, Lane 5: *C. pneumoniae* YK-41, Lane 6: *C. pneumoniae* AR-39.
 △: Lane 5 (YK-41) に 200 kDa のバンドが認められる。
 ▲: YK-41 は他の *C. pneumoniae* に比べて 98 kDa のバンドが極めて薄い。
 ←: 40 kDa に主要外膜蛋白 (MOMP) のバンドが認められる。
 左端は蛋白のサイズマーカー (kDa).
- (B) YK-41 が分離された患者の血清によるウエスタンブロット.

が、TW-183株やAR-39株ではこれはみられなかった。また、YK-41株については42kDaから50kDaの間に特有なバンドが2～3本認められた。(図3-A)。

患者の回復期血清を用いたWestern blotによる解析では、クラミジア属に共通のバンドがMOMPの39.5kDaと73kDaとに確認された。これまで*C. pneumoniae* に特異的な蛋白は98kDaに存在するといわれていたが[22]、著者らの研究でこの蛋白に加えて43kDa, 46kDa, 51kDa, 53kDaおよび60kDaにも*C. pneumoniae* に特異的な蛋白の存在する可能性が明かとなった。(図3-B)。最近、分離株と患者血清を追加して再度実験を試み、ほぼ同様の成績が得られており[26]、これらの蛋白を指標とした*C. pneumoniae* 感染症の新しい診断法の開発に期待が持たれる。

C. pneumoniae 株の抗原性を比較する目的で、YK-41株が分離された患者の急性期と回復期の血清について、抗原にYK-41株とTW-183株を用いた場合のmicro-immunofluorescence (MIF) [27]抗体価を測定した。患者血清は抗原にYK-41株を用いた場合に2～4倍高い抗体価を示した(表2)。しかし、保存血清50例について、YK-41株とTW-183株の両株間に抗体価の差はほとんどみられず、YK-41株とTW-183株とに抗原性の明瞭な違いは認められなかった。YK-41株を抗原とした場合、患者血清が高い抗体価を示したのはおそらくhomologousなためと思われる。*C. pneumoniae* には生物型や血清型はないといわれており[1]、血清

学的診断を行う場合に単一抗原、主として標準株のTW-183株が抗原として使用されている[4,28]。しかし最近、Blackら[23]はノルウェーで分離された株について抗原分析をしたところ、TW-183株とは抗原性が異なっており、TW-183株を抗原として用いた血清反応では抗体価の上昇を確認できない場合があったとし、複数の血清型が存在する可能性を示唆している。一方、山崎ら[25]は、千葉で分離したAC-43株について著者らと同様な方法で蛋白の解析を試みたところ、米国分離株との間には泳動パターンに差異はみられなかったと報告している。広島で分離されたYK-41株は、TW-183株とはペプチドパターンが若干異なるものの、抗原性に違いはほとんど認められなかった。今後、各地域からの*C. pneumoniae* 分離株が収集され、株間の検討が加えられれば、複数の血清型の存在が明らかになる可能性も考えられる。

2. *C. pneumoniae* 感染症の疫学

C. pneumoniae は成人肺炎の約10%に関与しているとされ、米国、パナマ、台湾、デンマーク、フィンランドなどの疫学的調査[4]では、成人で40～55%と非常に高い抗体保有率が認められている。性差は男性が女性よりも10～25%高率であるといわれている。

著者らは広島県内に在住する病院受診者730名、健康者600名を対象としてMIF法により*C. pneumoniae* に対するIgG抗体価を測定した[29,30](表3)。*C.*

表2 YK-41株が分離された*C. pneumoniae*感染患者についてのTW-183株とYK-41株を抗原に用いた場合の抗体価の比較

| 血清 | 抗体クラス | 抗体価(MIF) | |
|-------------------|-------|----------|--------|
| | | YK-41 | TW-183 |
| 急性期 | IgM | 320 | 160 |
| | IgG | 160 | 40 |
| | IgA | 40 | 20 |
| 回復期 ^{a)} | IgM | <10 | <10 |
| | IgG | 320 | 160 |
| | IgA | 20 | 20 |

a)治療後71日経過.

表3 広島県民の年齢別*C. pneumoniae*抗体保有率

| 年齢 (歳) | 病院受診者 | | 健常者 | |
|-----------|-------|---------|-----|---------|
| | 検査数 | 陽性数(%) | 検査数 | 陽性数(%) |
| 臍帯血 | 70 | 36(51) | | |
| 6ヶ月~3 | 119 | 5(4) | | |
| 4~7 | 82 | 11(13) | | |
| 8~11 | 62 | 27(44) | | |
| 12~15 | 59 | 27(46) | | |
| 16~19 | 78 | 42(54) | 100 | 59(59) |
| 20~29 | 60 | 27(45) | 100 | 50(50) |
| 30~39 | 50 | 23(46) | 100 | 43(43) |
| 40~49 | 50 | 25(50) | 100 | 48(48) |
| 50~59 | 50 | 22(44) | 100 | 56(56) |
| ≥60 | 50 | 24(48) | 100 | 61(61) |
| 合計(平均) | 730 | 269(37) | 600 | 310(52) |

*pneumoniae*抗体保有率は4~7歳より急激に上昇して、8~11歳で44%に達し、以後50%前後で推移した。また、臍帯血の抗体保有率も51%とほぼ妊婦と同世代の抗体保有率と同様であった。病院受診者と健常者の抗体保有率もほぼ同様であった。欧米の調査でも4~7歳より抗体保有率は上昇をはじめが、広島に比べ上昇の程度は緩徐であり成人になっても上昇を続け、30~40歳代で約半数が抗体を保有するようである。Wangら[31]は欧米に比べ台湾の高い抗体保有率を、Saikkuら[32]はフィリピンの小児の高い抗体保有率を、Forseyら[33]はイランでの高い抗体保有率をそれぞれ報告している。広島での小児期の急激な抗体保有率の上昇の知見を含めると、欧米に比べてアジアにはより高率に侵淫しているものと考えられる。

3. *C. pneumoniae* 感染症の臨床

これまでの症例報告の臨床像をみると、主症状は乾性咳嗽、発熱、咽頭痛などでマイコプラズマ感染と類似のものであって、臨床的にはほとんど鑑別は困難である。Graystonらのシアトルでの調査[2]では、肺炎の12%、気管支炎の5%、咽頭炎の1%がこれに該当し、Marrieらのカナダでの調査[3]では、全肺炎事例のうちの5.9%が*C. pneumoniae*肺炎であったと報告している。*C. pneumoniae*感染症は肺炎や気管支炎との関連が強調されているが、一方では*C. pneumoniae*が健常者から分離[34,35]されたり、健常者の50%以上に抗体を認める点などを考慮すると、感冒様症状のみならず、不顕性感染もかなり高率である可能性が考えられる。著者らの*C. pneumoniae*による呼吸器感染症

表4 FITC標識各種モノクローナル抗体に対する染色

| Chlamydia | カルチャーセット | RR-402 | マイクロトラック |
|-----------------------|----------|--------|----------|
| YK-41 | + | + | - |
| <i>C. pneumoniae</i> | + | + | - |
| <i>C. trachomatis</i> | + | - | + |
| <i>C. psittaci</i> | + | - | - |

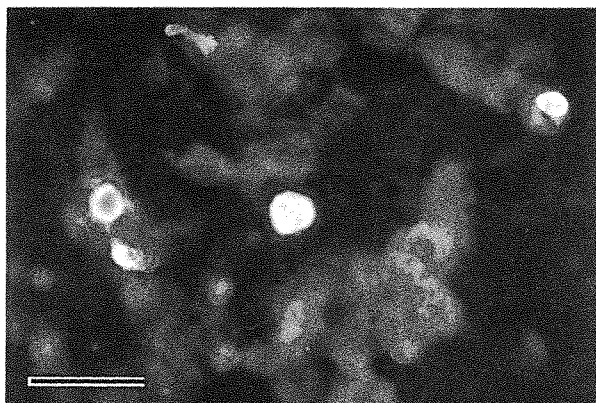


図4 48時間培養後にFITC標識モノクローナル抗体(RR-402)で染色された*C. pneumoniae* YK-41株の封入体(用いた細胞はHL細胞)。Bar=50 μ m。

への関与の検討[36]では、急性呼吸器感染症患者87例中4例(4.6%)が血清学的に*C. pneumoniae*による感染症と推察された。

著者らが経験した*C. pneumoniae*感染症と確定診断された症例を提示する[16]。患者は15歳の男子で、1991年5月17日より乾性咳嗽ならびに38 $^{\circ}$ Cの発熱を生じ、5月20日解熱するも胸部痛と咳嗽は消えず、5月29日県内の総合病院の小児科で受診した。受診時の理学的所見で肺野聴診上ラ音を認めなかったが、胸部レ線写真にて肺紋理の増強が認められ、急性気管支炎と診断された。Cefaclor (CCL)800mg/日の投与で2日後に症状は軽快した。赤沈26mm/h,CRP陰性、*Mycoplasma pneumoniae*抗体陰性、各種ウイルスの分離はいずれも陰性であった。急性期(5月29日)と回復期(8月8日)との2回、咽頭スワブと血清を採取し、クラミジアの分離培養と*C. pneumoniae*に対するIgM, IgGおよびIgA抗体価をMIF法により測定した。クラミジアは急性期(5月29日)のサンプルから分離された。また、*C. pneumoniae* (TW-183株)に対するIgM抗体は、急性期血清にすでに160倍の抗体価が認められたが、71日後には抗体価10倍にまで低下した。一方、IgG抗体価は急性期に40倍、71日後には160倍まで上昇した。IgA抗体には変動は認められなかった(表2)。*C.*

*psittaci*に対するIgMとIgG抗体は僅かながら認められた。*C. trachomatis*に対する抗体価はいずれも10倍以下であった。本症例に投与されたCCLは細胞壁合成を阻害することにより殺菌的に作用するセフェム系薬剤[37]であり、細胞壁を持たないクラミジアには、CCLは有効とは考えにくい。しかしながら、CCL投与後、患者は快方に向い、完治後、再度*C. pneumoniae*の分離を試みたが、分離されなかった。したがって、本症例は自然治癒した可能性が強いものと考えられた[38]。

4. 検査法

*C. pneumoniae*感染症の診断は他の感染症の場合と同様に、患者からの菌の分離培養または抗原の検出、抗体価の上昇を確認しなければならない。クラミジアは先に述べたように偏性細胞寄生性であるため、分離培養には感受性細胞が必要である。細胞培養施設は一般の診療機関、検査室では取入れにくく、また血清学的診断は技術的にも熟練を要する。*C. pneumoniae*に特異的な診断キットは今のところない。このような状況下での診断法と問題点について述べる。

1) 分離培養法

初期には、*C. trachomatis*の分離に使用されているHeLa229細胞が代用されていた。*C. pneumoniae*はfastidiousな微生物なためか、*C. psittaci*や*C. trachomatis*と異なり、臨床材料からの菌の分離は極めて困難である。やがてHL細胞[39,40]が*C. pneumoniae*に感受性の高いことが認められ、さらに最近、HEp-2細胞がより感受性の点で優れていることが報告[41,42]され、現在では*C. pneumoniae*の分離にはHL細胞かHEp-2細胞のどちらかが使用されている。著者の経験では、HEp-2細胞による増殖率が高く、臨床材料からの分離にはHEp-2細胞を使用している。

分離されたクラミジアの同定は各種のモノクローナル抗体に対する染色性で行う。現在市販されているモノクローナル標識抗体としては、*C. pneumoniae*種特

異モノクローナル抗体を用いたRR-402 (Washington Research Foundation) と Chlamydia-Cel TWAR I. F. test (CelLabs Diagnostics社), *C. trachomatis* 種特異モノクローナル抗体を用いたマイクロトラック (Syva社), クラミジア属特異モノクローナル抗体を用いたカルチャーセット (Ortho Diagnostic Systems社) などがあり, これらの組合せにより種の鑑別が可能である. 表4に各種クラミジアのモノクローナル標識抗体に対する染色性を示す. YK-41株ではカルチャーセットとRR-402とによる染色で細胞内に特異的に蛍光を発する封入体が認められる (図4) が, マイクロトラックでは染色されない.

2) 抗原検出法

C. pneumoniae に対するモノクローナル抗体を用いた直接蛍光抗体法や酵素免疫測定法などの簡易測定キットはまだ開発されていない. *C. trachomatis* 抗原の検出キットであるIDEIAクラミジアは, *Chlamydia* 属の共通の耐熱抗原であるlipopolysaccharideに対するモノクローナル抗体を使用していることから, *C. pneumoniae* の抗原検出にも応用が可能と考えられている[43,44]. 著者らの検討[36]では, 急性呼吸器感染症で*C. pneumoniae* に対するIgM抗体が認められた症例の50% (2/4) にIDEIAクラミジアで陽性が確認されたことから, IDEIAクラミジアで*C. pneumoniae* 抗原を検出した可能性が高いものと思われる. しかしながら, IDEIAクラミジアはクラミジア種の確定診断は不可能であり, また, 検出限界個数は*C. trachomatis* L2株の 9.6×10^2 EBs/ assayに比べて*C. pneumoniae* (TW-183) 株では 6.5×10^3 EBs/ assay [44]とやや精度が悪く, スクリーニング法として使用する際には, 菌量の少ないサンプルではIDEIAクラミジアでは検出されない可能性もあり, 注意を要する.

3) PCR法

臨床材料からの*C. pneumoniae* の分離は極めて困難であることから, PCR法を用いた検出法の研究[45]が進められている. これまでの基礎的・臨床的検討では分離培養法よりも優れた成績が得られており, 今後の普及が期待される.

4) 血清抗体価測定法

C. pneumoniae 感染症における抗体測定はMIF法[27]で行われている. 本法は各種のクラミジアのEBを抗原とする間接蛍光抗体法であり, 現時点では種特異抗体を測定できる最も良い方法とされている[28]. また,

封入体を抗原として用いるmicroplate immunofluorescence technique (MFA)法[46]はMIF法に比べて特異性がやや劣るものの, 3種のクラミジア抗原を用いて同時に測定し, 抗体価の比較を行い, クラミジア種を鑑別することが可能である. 表5にMIF法による*C. pneumoniae* 感染症の血清診断のcriteria [4]を示す. *C. pneumoniae* に対するIgG抗体価が512倍以上に上昇していれば最近の感染とされているが, 著者らが病院受診者で高抗体価を示した人の血清採取日より3か月以内の病歴を検討した結果, 必ずしも本菌との関連性が認められない例も存在した. したがって, ペア血清で4倍以上のIgG抗体価の上昇またはIgM抗体の確認が是非とも必要であり, 単一血清による診断は慎重であらねばならない.

クラミジアによる呼吸器感染症が疑われる場合の血清診断は, 大部分の病院ではオウム病に対する補体結合 (CF) 抗体の測定が行われている. このCF法の抗原はクラミジア属特異性であるため, *C. pneumoniae* 感染症の診断はできない. 岸本ら[47]は, CF抗体陽性の血清についてMIF法とMFA法とにより測定した結果, *C. psittaci* に対する抗体陽性例は32~38%であり, 47~50%の症例は*C. pneumoniae* に対する抗体陽

表5 MIF法による*C. pneumoniae* 感染症の診断基準

| |
|---------------------------------|
| 急性感染 |
| ペア血清: 4倍以上のIgG抗体価の上昇 |
| 単一血清: IgM抗体価16倍以上, IgG抗体価512倍以上 |
| 感染既往 |
| 単一血清: IgG抗体価16倍から512倍 |

イバザイム

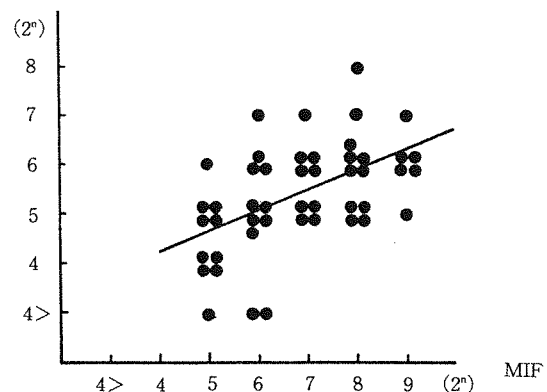


図5 MIF法とイバザイムとによる*C. pneumoniae* IgG抗体価の比較.

性例であり、オウム病と診断され事例中に*C. pneumoniae*による感染例があった可能性を示唆している。

一方、*C. pneumoniae*に対する抗体の存在が*C. trachomatis*感染症の血清診断に誤った判定をくだす可能性もあり得る。これまでは*C. psittaci*による感染症が比較的希な疾患であるため*C. trachomatis*の未精製抗原を用いてそれに対する抗体保有を*C. trachomatis*感染症としても問題ないように思われていた。しかしながら、*C. pneumoniae*抗体をおよそ半数のヒトが保有していることが明かとなり、クラミジア属全種に交差性のある未精製抗原を利用した検査法では*C. trachomatis*抗体と同時に*C. pneumoniae*抗体も測定している可能性が考えられる。著者らはMIF法で*C. pneumoniae*に対するIgG抗体価が32~512倍で、しかも*C. trachomatis*と*C. psittaci*に対するIgG抗体価が共に8倍以下の血清について*C. trachomatis*感染症の抗体測定試薬であるイパザイム(Savyon Diagnostics社)によりIgG抗体を測定したところ、MIF法で*C. pneumoniae*に対する抗体価の高い血清ではイパザイムによる測定でも抗体価は高く、*C. pneumoniae*抗体の影響が明らかに認められた[48](図5)。イパザイムは*C. trachomatis*L2株の封入体を抗原とした酵素抗体法であるが、封入体は属共通抗原を多く含むため*C. trachomatis*のみならず*C. pneumoniae*抗体に対しても反応性があるものと考えられる。このような交差性の問題から、最近では精製した抗原を用いて*C. trachomatis*抗体に対する特異性を高めた測定試薬が開発されている。

5. *C. pneumoniae*感染症の治療

一般にクラミジア感染症の治療の第一選択剤はテトラサイクリンおよびマクロライド系薬剤であり、ペニシリン系やセフェム系などの β -lactum系ならびにアミノ配糖体はほとんど無効である[49,50]。YK-41株とTW-183株について、日本化学療法学会標準法[51]に従って8薬剤の最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。供試したテトラサイクリン系とマクロライド系の薬剤は*C. pneumoniae*の2株に対していずれも強い抗菌力を有し、特にニューマクロライド系薬剤であるclarithromycin(CAM)は非常に優れた抗菌力を示した。ニューキノロン系薬剤のtosufloxacin(TFLX)とofloxacin(OFLX)はマクロライド系薬剤やテトラサイクリン系薬剤に比べてMICが劣っていた(表6)[52]。YK-41株は急性気管支炎患者の咽頭から分離された新鮮な分離野生株であり、TW-183株は正常な眼結膜から30年以上前に分離された長期継代株であるが、この2株にMICの差はほとんど認められなかった。クラ

ミジア感染症は有効な薬剤の投与がなされれば十分治癒し得るものであるが、抗生剤による治療にもかかわらず患者の咽頭から持続的な*C. pneumoniae*の検出を認めたという報告[53]もあり、薬剤の選択を誤れば症状の遷延、肺炎等の重篤化を招くおそれもあり、適切な早期治療が必要である。

表6 *C. pneumoniae* TW-183株とYK-41株の薬剤感受性

| 抗生物質 | MIC(μ g/ml) | |
|---------------------|------------------|-------|
| | TW-183 | YK-41 |
| Clarithromycin(CAM) | 0.008 | 0.008 |
| Rokitamycin (RKM) | 0.031 | 0.063 |
| Roxithromycin(RXM) | 0.031 | 0.031 |
| Minocycline (MINO) | 0.031 | 0.031 |
| Doxycycline (DOXY) | 0.063 | 0.063 |
| Tosufloxacin (TFLX) | 0.125 | 0.125 |
| Ofloxacin (OFLX) | 1.0 | 1.0 |
| Cefaclor (CCL) | >128 | >128 |

おわりに

以上、これまでに*C. pneumoniae*感染症について著者が報告したものを中心に概説した。本菌感染症の研究は緒についたばかりであり、伝播様式、流行期、病原性の程度、潜伏感染の有無など未解決の問題を多数かかえている。今後、これらの点を解明していくには、本菌感染症に対する関心と認識、検査体制の確立、特異性の高い検査キットの開発など、医療従事者が一致団結して取り組むべき課題は多い。

本稿の内容については第59回日本感染症学会西日本地方会総会(1989年12月,大分市),第64回日本感染症学会総会(1990年4月,松山市),第61回日本感染症学会西日本地方会総会(1991年11月,岡山市),第66回日本感染症学会総会(1992年4月,東京都),第10回中国四国ウイルス研究会(1992年5月,岡山市),第40回日本化学療法学会総会(1992年5月,名古屋市),2nd European Society for Chlamydia Research(1992年9月,Stockholm)において発表した。

謝 辞

川崎医科大学の松本明教授，飯島義男博士，宮下修行博士，岸本寿男博士，県立広島病院の坂野堯小児科部長，済生会下関総合病院・小児科の尾内一信博士，広島大学医学部の碓井亜教授の各位からは多大の御援助と御教示をいただいた。記して万謝の意を表します。御校閲を賜った恩師広島中央女子短期大学西尾隆昌教授に厚く感謝致します。また，本研究の機会を与えて下さり終始御鞭達を賜りました元広島県衛生研究所海佐裕幸所長（現当センター・医監），微生物第2部徳本静代部長ならびに部員の諸兄に心から御礼申し上げます。

文 献

- [1] Grayston, J. T., Kuo, C. C., Campbell, L. A., and Wang, S. P.: *Chlamydia pneumoniae* sp. nov. for *Chlamydia* sp. strain TWAR. Int. J. Syst. Bacteriol., 39: 88-90, 1989.
- [2] Grayston, J. T., Kuo, C. C., Wang, S. P., and Altman, J.: A new *Chlamydia psittaci* strain, TWAR, isolated in acute respiratory tract infections. N. Engl. J. Med., 315:161-168, 1986.
- [3] Marrie, T. J., Grayston, J. T., Wang, S. P., and Kuo, C. C.: Pneumonia associated with the TWAR strain of *Chlamydia*. Ann. Inter. Med., 106:507-511, 1987.
- [4] Grayston, J. T., Wang, S. P., Kuo, C. C., and Campbell, L. A.: Current knowledge on *Chlamydia pneumoniae*, strain TWAR, an important cause of pneumonia and other acute respiratory diseases. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 8:191-202, 1989.
- [5] 金本康生, 坂野 堯, 牛尾光弘: 小児急性上気道感染症患者からの *Chlamydia pneumoniae* の分離と血清抗体価. Prog. Med., 11:1992-1995, 1991.
- [6] Saikku, P.: The epidemiology and significance of *Chlamydia pneumoniae*. J. Infect., 25:Supplement I, 27-34, 1992.
- [7] Grayston, J. T.: *Chlamydia pneumoniae*, strain TWAR pneumonia. Annu. Rev. Med., 43:317-323, 1992.
- [8] Saikku, P., Leinonen, M., Tenkanen, L., Linnanmäki, E., Ekman, M. R., Manninen V., Mänttari, M., Frick, M. H., and Huttunen, J. K.: Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki heart study. Ann. Inter. Med., 116:273-278, 1992.
- [9] Shor, A., Kuo, C. C., and Patton, D. L.: Detection of *Chlamydia pneumoniae* in coronary arterial fatty streaks and atheromatous plaques. S. Afr. Med. J., 82:158-161, 1992.
- [10] Hahn, D. L., Dodge, R. W., and Golubjatnikov, R.: Association of *Chlamydia pneumoniae* (strain TWAR) infection with wheezing, asthmatic bronchitis, and adult-onset asthma. J. A. M. A., 266:225-230, 1991.
- [11] Fukushi, H., and Hirai, K.: Proposal of *Chlamydia pecorum* sp. nov. for *Chlamydia* strains derived from ruminants. Int. J. Syst. Bacteriol., 42:306-308, 1992.
- [12] Saikku, P., Wang, S. P., Kleemola, M., Brander, E., Rusanen, E., and Grayston, J. T.: An epidemic of mild pneumonia due to an unusual strain of *Chlamydia psittaci*. J. Infect. Dis., 151:832-839, 1985.
- [13] Campbell, L. A., Kuo, C. C., and Grayston, J. T.: Characterization of the new *Chlamydia* agent, TWAR, as a unique organism by restriction endonuclease analysis and DNA-DNA hybridization. J. Clin. Microbiol., 25:1911-1916, 1987.
- [14] Kuo, C. C., Chen, H. H., Wang, S. P., and Grayston, J. T.: Identification of a new group of *Chlamydia psittaci* strains called TWAR. J. Clin. Microbiol., 24:1034-1037, 1986.
- [15] Chi, E. Y., Kuo, C. C., and Grayston, J. T.: Unique ultrastructure in the elementary body of *Chlamydia* sp. strain TWAR. J. Bacteriol., 169:3757-3763, 1987.
- [16] 金本康生, 坂野 堯: 急性気管支炎患者からの *Chlamydia pneumoniae* の分離と血清抗体価, 感染症誌, 66:637-642, 1992.
- [17] Kanamoto, Y., Miyashita, N., Iijima, Y., and Matsumoto, A.: Characterization of *Chlamydia pneumoniae* isolated in Hiroshima, Japan. Proceedings of 2nd European Society for Chlamydia Research. Stockholm, 176, 1992.
- [18] Miyashita, N., Kanamoto, Y., and Matsumoto, A.: The morphology of *Chlamydia pneumoniae*.

- J. Med. Microbiol., 38:418-425, 1993.
- [19] Carter, M. W., Al-Mahdawi, S. A. H., Giles, I. G., Treharne, J. D., Ward, M. E., and Clarke, I. N.: Nucleotide sequence and taxonomic value of the major outer membrane protein gene of *Chlamydia pneumoniae* IOL-207. J. Gen. Microbiol., 137:465-475, 1991.
- [20] Popov, V. L., Shatkin, A. A., Pankratova, V. N., Smirnova, N. S., von Bonsdorff, C. H., Ekman, M. R., Mörttinen, A., and Saikku, P.: Ultrastructure of *Chlamydia pneumoniae* in cell culture. FEMS Microbiology Letters, 84: 129-134, 1991.
- [21] Campbell, L. A., Kuo, C. C., Wang, S. P., and Grayston, J. T.: Serological response to *Chlamydia pneumoniae* infection. J. Clin. Microbiol., 28:1261-1264, 1990.
- [22] Campbell, L. A., Kuo, C. C., and Grayston, J. T.: Structural and antigenic analysis of *Chlamydia pneumoniae*. Infect. Immun., 58:93-97, 1990.
- [23] Black, C. M., Johnson, J. E., Farshy, C. E., Brown, T. M., and Berdal, B. P.: Antigenic variation among strains of *Chlamydia pneumoniae*. J. Clin. Microbiol., 29:1312-1316, 1991.
- [24] Kanamoto, Y., Iijima, Y., Miyashita, N., Matsumoto, A., and Sakano, T.: Antigenic characterization of *Chlamydia pneumoniae* isolated in Hiroshima, Japan. Microbiol. Immunol., 37:495-498, 1993.
- [25] 山崎 勉, 桜井信清, 本多昭仁, 中田博一, 吉沢花子, 橋爪 壮: 本邦より分離された *Chlamydia pneumoniae* 株の性状および患者血清反応について. 感染症誌, 67:535-540, 1993.
- [26] Iijima, Y., Miyashita, N., Kishimoto, T., Kanamoto, Y., Soejima, R., and Matsumoto, A.: Characterization of *Chlamydia pneumoniae* species-specific proteins immunodominant in humans. J. Clin. Microbiol. (in press)
- [27] Wang, S. P., Grayston, J. T., Kuo, C. C., Alexander, E. R., and Holmes, K. K.: Serodiagnosis of *Chlamydia trachomatis* infection with the micro-immunofluorescence test. In Nongonococcal urethritis and related infections. (Hobson, D., and Holmes, K. K., eds.), p. 237-248, American Society for Microbiology, Washington, D. C., 1977.
- [28] Barnes, R. C.: Laboratory diagnosis of human chlamydial infections. Clin. Microbiol. Rev., 2:119-136, 1989.
- [29] Kanamoto, Y., Ouchi, K., Mizui, M., Ushio, M., and Usui, T.: Prevalence of antibody to *Chlamydia pneumoniae* TWAR in Japan. J. Clin. Microbiol., 29:816-818, 1991.
- [30] 尾内一信, 金本康生, 牛尾光弘: 日本における *Chlamydia pneumoniae* とその他のクラミジアの年齢別抗体保有率の検討. 感染症誌, 65:19-25, 1991.
- [31] Wang, S. P., and Grayston, J. T.: Micro-immunofluorescence serological studies with the TWAR organism. In Chlamydia infections. (Oriel, J. D., Ridway, G., Schachter, J., Taylor-Robinson, D., and Ward, M., eds.), p. 329-332, Cambridge University Press, Cambridge, 1986.
- [32] Saikku, P., Ruutu, P., Leinonen, M., Panelius, J., Tupasi, T. E., and Grayston, J. T.: Acute lower-respiratory-tract infection associated with chlamydial TWAR antibody in Filipino children. J. Infect. Dis., 158:1095-1097, 1988.
- [33] Forsey, T., Darougar, S., and Treharne, J. D.: Prevalence in human beings of antibodies to *Chlamydia* IOL-207, an atypical strain of chlamydia. J. Infect., 12:145-152, 1986.
- [34] Gnarpe, J., Gnarpe, H., and Sundelöf, B.: Endemic prevalence of *Chlamydia pneumoniae* in subjectively healthy persons. Scand. J. Infect. Dis., 23:387-388, 1991.
- [35] Bauwens, J. E., Gibbons, M. S., Hubbard, M. M., and Stamm, W. E.: *Chlamydia pneumoniae* (strain TWAR) isolated from two symptom-free children during evaluation for possible sexual assault. J. Pediat., 119:591-593, 1991.
- [36] 金本康生: *Chlamydia pneumoniae* 感染症の診断における IDEIA クラミジアの有用性について. Prog. Med., 12:983-986, 1992.
- [37] Silver, M. S., Counts, G. W., Zeleznik, D., and Turch, M.: Comparison of in vitro antibacterial activity of three oral cephalosporins: cefaclor, cephalexin, and cephadrine. Antimicrob. Agents Chemother., 12:591-596, 1997.
- [38] Kanamoto, Y., Sakano, T., and Usui, T.: Spontaneous cure of acute bronchitis caused by *Chlamydia pneumoniae* in a 15-year-old boy.

- Hiroshima J. Med. Sci., 42:121-123, 1993.
- [39] Kuo, C. C., and Grayston, J. T.: A sensitive cell line, HL cells, for isolation and propagation of *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR. J. Infect. Dis., 162:755-758, 1990.
- [40] Cles, L. D., and Stamm, W. E.: Use of HL cells for improved isolation and passage of *Chlamydia pneumoniae*. J. Clin. Microbiol., 28:938-940, 1990.
- [41] Wong, K. H., Skelton, S. K., and Chan, Y. K.: Efficient culture of *Chlamydia pneumoniae* with cell lines derived from the human respiratory tract. J. Clin. Microbiol., 30:1625-1630, 1992.
- [42] Roblin, P. M., Dumornay, W., and Hammerschlag, M. R.: Use of HEp-2 cells for improved isolation and passage of *Chlamydia pneumoniae*. J. Clin. Microbiol., 30:1968-1971, 1992.
- [43] Sillis, M., and White, P.: Rapid identification of *Chlamydia psittaci* and TWAR (*C. pneumoniae*) in sputum samples using an amplified enzyme immunoassay. J. Clin. Pathol., 43:260-262, 1990.
- [44] Miyashita, N., and Matsumoto, A.: Establishment of a particle-counting method for purified elementary bodies of chlamydiae and evaluation of sensitivities of the IDELA chlamydia kit and DNA probe by using the purified elementary bodies. J. Clin. Microbiol., 30:2911-2916, 1992.
- [45] Campbell, L. A., Melgosa, M. P., Hamilton, D. J., Kuo, C. C., and Grayston J. T.: Detection of *Chlamydia pneumoniae* by polymerase chain reaction. J. Clin. Microbiol., 30:434-439, 1992.
- [46] 別所敏子, 松本 明: *Chlamydia psittaci*の封入体を抗原とした簡単な抗体測定法—microplate immunofluorescence technique. 医学のあゆみ, 135:665-666, 1985.
- [47] 岸本寿男, 木村雅司, 多田羅 治, 角 優, 沖本二郎, 副島林造: クラミジア 呼吸器感染症における各種血清診断の検討, 第61回日本感染症学会西日本地方会抄録, 感染症誌, 66:815, 1992.
- [48] 金本康生, 尾内一信: *Chlamydia trachomatis* 血清診断キットの *Chlamydia pneumoniae* 感染症への応用, 第64回日本感染症学会総会抄録, 感染症誌, 70:215, 1991.
- [49] Kuo, C. C., and Grayston, J. T.: In vitro drug susceptibility of *Chlamydia* sp. strain TWAR. Antimicrob. Agents Chemother., 32:257-258, 1988.
- [50] Chirgwin, K., Roblin, P. M., and Hammerschlag, M. R.: In vitro susceptibilities of *Chlamydia pneumoniae* (*Chlamydia* sp. strain TWAR) Antimicrob. Agents Chemother., 33:1634-1635, 1989.
- [51] Kumamoto, Y., Matsumoto, A., Nagayama, A., Soejima, R., Hirai, K., Hashizume, S. and Hagiwara, T.: Method for *in vitro* determination of chlamydial susceptibility (minimum inhibitory concentration; MIC) to antimicrobial agents, standard method of Japan Society of Chemotherapy. Chemotherapy, 40:308-314, 1992.
- [52] 金本康生, 坂野 堯: 呼吸器感染症患者から分離された *Chlamydia pneumoniae* YK-41 株の薬剤感受性, 第40回日本化学療法学会総会講演抄録. 182, 1992.
- [53] Hammerschlag, M. R., Chirgwin, K., Roblin, P. M., Gelling, M., Dumornay, W., Mandel, L., Smith, P., and Schachter, J.: Persistent infection with *Chlamydia pneumoniae* following acute respiratory illness. Clin. Infect. Dis., 14:178-182, 1992.

