



2013年6月26日放送

「肺炎クラミジア感染症の最近の話題」

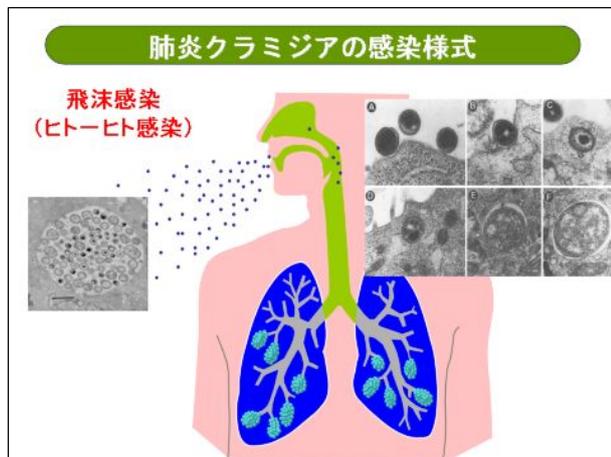
川崎医科大学 総合内科学1 准教授
宮下 修行

はじめに

クラミジアとは、RNA と DNA を保有するが純培養系では増殖できず、生きた動物細胞内でのみ増殖可能な一群の偏性細胞寄生性細菌の俗名です。クラミジアは 16S rRNA と 23S rRNA 遺伝子の全塩基配列に基づき、2 属 9 種に分類されていますが、このうち肺炎クラミジアとクラミジア・トラコマチスは主にヒトを自然宿主とし、ヒト-ヒト感染を起こします。また人獣共通感染症として報告されている種は、オウム病クラミジアとネコクラミジアですが後者によるヒトへの感染報告例はきわめて少ない状況です。いずれの病原体も呼吸器感染症を引き起こしますが、臨床上重要となるのは肺炎クラミジアです。

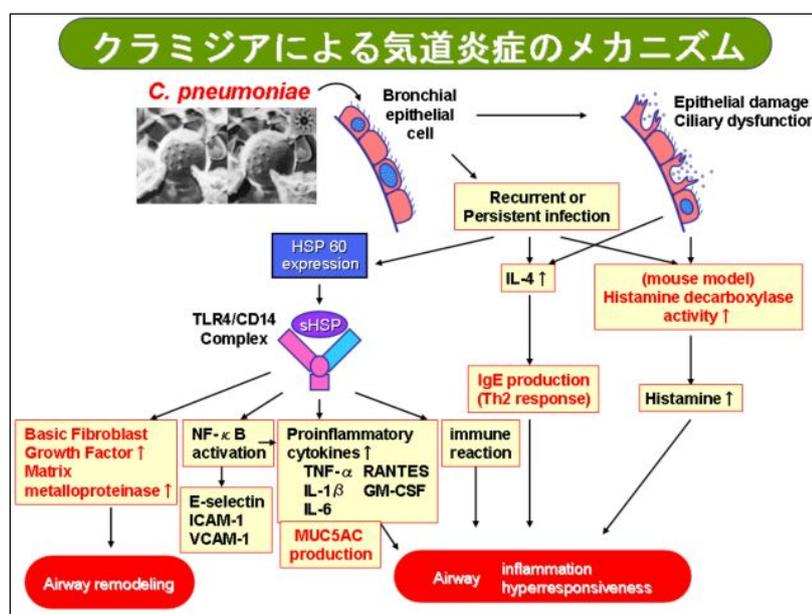
感染様式と気道炎症のメカニズム

肺炎クラミジアは飛沫感染によってヒトからヒトへ伝播し感染します。吸入されたクラミジアは上気道粘膜に接着し、宿主細胞内に貪食された後、増殖します。これまではウイルスと同様、気道での炎症細胞の活性化や炎症性サイトカインやケモカインの放出が気道炎症の主な機序と考えられていました。2000 年以降、動物感染実験で肺炎クラミジアが気道過敏性を亢進させることが証明され、また肺炎クラミジアが、蛋白レベル、mRNA レベルで気道上皮細胞からの気道ムチンを構成する主要な蛋白質である MUC5AC 産生を増加させることが確認されています。すなわち、肺炎クラミ



ジアでは、粘液過分泌や気道過敏性亢進が気道炎症や気流制限に重要な役割を担っていると考えられ、喘息患者や慢性閉塞性肺疾患の発症、急性増悪、難治化に関与することが示唆されています。肺炎クラミジアでは、咳嗽が遷延することが大きな特徴の1つですが、気道炎症にくわえ粘液過分泌や気道過敏性亢進がその要因と考えています。

細胞内で増殖した肺炎クラミジアは下気道へ浸潤するか、血行性に肺胞や網内系細胞など全身臓器に広がります。その後、気道や肺における免疫反応とリポ多糖や熱ショック蛋白などによる直接障害によって組織障害を引き起こし炎症が成立すると考えられています。



医療・介護関連肺炎と非定型病原体

肺炎クラミジアは、感染機会が多いにもかかわらずそのほとんどが不顕性感染であり、顕性感染であっても感冒様症状にとどまることが多いとされています。このため抗菌薬が投与されない症例が多く、小集団内でゆっくり蔓延することが大きな特徴です。流行事例は家族内や保育園、学校などさまざまな施設で報告されていますが、軽症が多いため、あまり社会的な問題とはなりません。集団感染事例での呼吸器感染症の病型としては上気道炎をきたすことが最も多く、気管支炎がこれに次ぎます。肺炎の重症度は軽症例が多いとされ、自然治癒する症例もみられます。

従来、肺炎は市中肺炎と院内肺炎に大別され、市中肺炎は病院外で日常生活していた人に発症した肺炎と定義されていました。この群別は、原因微生物や宿主状態が異なることに起因し、治療方針が大きく異なります。すなわち、市中肺炎では非定型病原体を考慮した抗菌薬選択が必要ですが、院内肺炎では考慮する必要がありません。では、在宅で介護を受けている寝たきり老人や誤嚥を繰り返す患者に発症した肺炎は市中肺炎ガイドラインに沿って治療すべきでしょうか？米国胸部学会と米国感染症学会は予後や耐性菌の観点から、定義上、市中肺炎に分類されるが院内肺炎に近い肺炎として「医療ケア関連肺炎」の概念を2005年に提唱しました。わが国でも独自の医療事情に則した「医療・介護関連肺炎診療ガイドライン」が公表され、市中で発症したが純粋な市中

肺炎とは異なる一群として分類しています。われわれの検討では、医療・介護関連肺炎では特殊な状況下を除いて非定型病原体を考慮する必要がない結果が得られています。ただし非定型病原体の関与は研究対象患者によって大きく異なることが予想され、抗菌薬の選択に際しての基準設定が望まれています。

| 医療・介護関連肺炎での非定型病原体の関与 | | | | | | |
|----------------------|--------|--------|---------|--------|--------|---------|
| 病原体 | 大学病院 | | | 市中病院 | | |
| | CAP | NHCAP | p値 | CAP | NHCAP | p値 |
| <i>C. pneumoniae</i> | 13(3) | 1(0.4) | 0.0222 | 10(2) | 4(1) | 0.1790 |
| <i>C. psittaci</i> | 4(1) | 0 | 0.3028 | 1(0.3) | 0 | 0.2499 |
| <i>M. pneumoniae</i> | 37(9) | 0 | <0.0001 | 34(9) | 0 | <0.0001 |
| Legionella spp. | 14(3) | 1(0.4) | 0.0129 | 9(2) | 1(0.2) | 0.0214 |
| Atypical pathogens | 88(16) | 2(0.8) | <0.0001 | 54(14) | 5(1) | <0.0001 |

Miyashita N. Int Med 2012

各種診断法の感度と特異度

検査法は、臨床検体中に存在する菌体あるいは菌体構成成分を検出する病原体検出法：例えば分離培養法、蛍光抗体法、酵素抗体法、遺伝子検出法などと、血清抗体価測定法に大別されます。このうちクラミジア・トラコマチス感染症診断には遺伝子検出法が、肺炎クラミジアとオウム病クラミジア感染症診断には抗体価測定法が主流となっています。

抗体検査には原則ペア血清を必要としますが、早期診断には IgM 抗体価の測定が有用です。しかし、本邦で使用可能なヒタザイム法の IgM は偽陽性が多く、診断基準が改訂されたものの偽陽性が完全に回避されず、今なお多くの問題を残しています。最近新しい抗体価測定法であるエルナス法が導入され、ヒタザイム法よりも特異度が優れた検査法とされています。

| 各種血清診断法の感度と特異度 | | | | |
|--------------------------------|--------|---------|----------------------|----------|
| - 2つ以上の診断法で陽性を gold standard - | | | | |
| 検査法 | 感度 (%) | 特異度 (%) | Predictive value (%) | |
| | | | Positive | Negative |
| MIF | 74.3 | 100 | 100 | 91.9 |
| エルナス | 97.1 | 100 | 100 | 99.0 |
| 補体結合反応 | 39.2 | 50.4 | 49.6 | 38.1 |
| 旧 ヒタザイム | 100 | 37.3 | 35.4 | 100 |
| 改訂 ヒタザイム | | | | |
| 前向き研究 | 33.3 | 89.7 | 29.4 | 91.3 |
| 後ろ向き研究 | 36.1 | 86.6 | 67.3 | 64.0 |

Miyashita N. Respiriology, 2008

IgG 抗体をクラミジア感染症診断の指標とした場合、ペア血清採取の間隔は少なくとも 4 週間以上ときに 8 週間が必要となり、しばしば長期間の経過観察が困難です。これに対し IgM 抗体は病初期に検出されることから、初感染例の診断には有用とされています。ただし、症状発現後 10 日以内では抗体が産生されないことが多く、迅速診断としての有用性は乏しいです。さらに再感染では IgM は上昇せず、小児や若年成人での診断の有用性はありますが、再感染例の多い高齢者では有用性が低いと思われます。

エルナス法を改良し 10 分で診断可能な迅速診断法が開発され、現在保険収載申請中です。本迅速診断法は検体に全血ないし血清 1 滴を用いる簡便な点が大きな特徴です。クラミジア肺炎患者から経時的に採取した血清の反応を比較した場合、エルナス法と

同じ推移を示し、世界標準法が陰性となる時点でも迅速診断法の陽性が確認され、感度が世界標準法より優れている可能性が示唆されました。一方、急性呼吸器感染症患者を対象にした各種検査法の比較検討では、迅速診断法は細菌性肺炎が確定した症例でも数例に陽性を示し、偽陽例の存在が明らかとなりました。マイコプラズマの迅速検査法と同様、偽陽性問題は簡便な検査法の限界かもしれません。



年齢別診断感度

非定型病原体は細菌と比較して感染様式や炎症の本体の違いに加え、細胞壁がないことや偏性細胞内寄生菌であることが臨床像の違いとして現れます。これら非定型肺炎の特徴を勘案して、日本呼吸器学会は臨床像から非定型肺炎を抽出する項目を作成し推奨しています。

しかし診断基準を用いても、しばしば非定型肺炎と細菌性肺炎の鑑別が困難なことがあります。一般に高齢者の肺炎は非典型例が多く、若年者に比べて鑑別し難いことが指摘されています。非定型肺炎を高齢者群と非高齢者群に分けて検討した我々の検討では、疾患重症度や予後は両群間で差はみられませんでした。高齢者群は非高齢者群と比べて基礎疾患保有例や他の病原微生物との合併例が多くみられました。また、

高齢者群では発熱や咳の程度も非高齢者群と比べて弱く、その臨床像から細菌性肺炎を疑わせる症例が多くみられました。その結果、鑑別項目の合致率を比較しても高齢者群では非高齢者群と比べて有意に低く、非定型肺炎を疑う感度は年齢が上昇するとともに低下することが判明しました。すなわち、

高齢者や慢性の心肺基礎疾患保有者では鑑別を行う必要がないと考えます。このため鑑別6項目から年齢因子（60歳未満）を省き、5項目での判定基準を再考すべきと考えています。さらに両者を鑑別する意義や必要性も議論する必要があります。また、重症化した症例も鑑別困難であるため鑑別を行う必要はありません。このような場合、当初からβ-ラクタム系抗菌薬とマクロライドの併用療法やレスピラトリー・キノロン、テ

年齢別診断感度

| 年齢群(歳) | 複数菌を除いた症例 | 全症例 |
|--------|-----------|------|
| 18-29 | 90 % | 87 % |
| 30-39 | 86 % | 79 % |
| 40-49 | 78 % | 66 % |
| 50-59 | 70 % | 57 % |
| 60-69 | 43 % | 32 % |
| 70-79 | 35 % | 25 % |
| >80 | 33 % | 16 % |

Miyashita N. Respiriology. 2012

リスロマイシンを考慮すべきです。

肺炎クラミジアは発見当初、急性呼吸器感染症の重要な病原体として研究が進められてきましたが、現在では持続感染による慢性炎症性疾患との関連性が注目されています。とくに喘息や動脈硬化症などとの関連性が明らかにされれば、胃・十二指腸潰瘍と同様、各種、慢性炎症性疾患の病因概念が大きく変わり、治療の進歩が期待されています。