

第81回総会教育セミナーⅡ

肺炎クラミジア感染症

—急性感染と慢性感染が引き起こす病態とは?—

宮下 修行

要旨：肺炎クラミジアは呼吸器感染症の一般的な原因菌で、肺炎や気管支炎、咽頭炎、扁桃炎、副鼻腔炎、喘息発作、COPDの増悪などを起こす。その最大の特徴は症状が軽微または無症候で、終生免疫が成立しないため感染を繰り返しやすい点にある。増殖中の菌体はさまざまなストレスによって増殖しない大型の異常菌体 (AF, aberrant form) になって、宿主細胞質内に潜伏し持続感染が成立する。AFはインターフェロン γ などによって生じることが確認されているが、ストレスの種類によって差はない。持続感染では免疫原性の強い heat shock protein 60 (HSP 60) の産生が継続しており、HSP 60によって細胞質に存在する転写因子 NF- κ Bが活性化され炎症性サイトカインや接着分子の発現、誘導が起こる。また HSP 60は遅発型過敏反応を起こすことが分かっており、感染部位における自己免疫反応も局所炎症に重要な役割を担っていると考えられている。すなわち生体内での持続感染は、HSP 60による感作の持続亢進と AF保有細胞のサイトカイン合成が同時に起こり、これらが慢性炎症、組織障害を含む免疫学的障害の原因となる。

キーワード：呼吸器感染症、持続感染、無症候感染、III型分泌機構、動脈硬化症

はじめに

肺炎クラミジア (*Chlamydia pneumoniae*) は呼吸器感染症の重要な原因菌として認識されているが、その最大の特徴は症状が軽微または無症候で、終生免疫が成立しないため感染を繰り返しやすい点にある^{1)~8)}。したがって抗菌薬治療が行われていない症例が多数存在し⁹⁾、このことが病態形成に重要な役割を果たしていると推測されている。

増殖様式と形態

クラミジアの増殖は感染単位である基本小体 (EB, Elementary body) の宿主細胞膜へレセプター依存的吸着、宿主細胞の貪食作用による吸着 EB の侵入、EB の網様体 (RB, Reticulate body) への変換と 2 分裂増殖、分裂停止と EB への成熟変換という一連の複雑な過程をたどる (Fig. 1)^{10) 11)}。貪食胞に由来する胞体、すなわち封入体は菌体増加に伴って著しく拡大し、崩壊によって内部の

菌体は放出され、EB は再び感染して増殖サイクルを繰り返す。EB 貪食胞とリソソームの融合は起こらない。融合阻止にはきわめて初期のクラミジア蛋白合成が必要で、クラミジアは融合阻止のために積極的に貪食膜を修飾する。RB は 8~10 回の分裂後ゲノム DNA の凝集による核形成や外膜蛋白の外膜への組み込みを伴って EB に変換するが、RB 分裂の終息や成熟変換の機序は不明である¹¹⁾。

精製した菌体の超微形態を詳細に観察すると、表面には特異な突起群が偏在しており、突起の基部は内膜に結合しそこに核から伸長した DNA が結合している (Fig. 2)¹¹⁾。興味あることに封入体膜に接した RB の突起は、しばしば封入体膜を貫いて宿主細胞質に突出している^{10) 11)}。したがって RB が突起を介して宿主細胞質と連絡する事実は、突起が何らかの重要な役割を担っていることを強く示唆する。

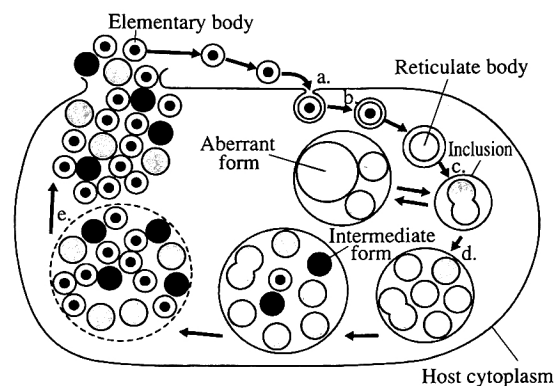


Fig. 1 A line drawing of a generalized *Chlamydia pneumoniae* developmental cycle. Infection begins when an infectious but metabolically inactive EB comes in contact with a host cell (a) and is endocytosed (b). The phagocytic vacuole migrates toward the Golgi apparatus and the EB differentiates into a noninfectious but metabolically active RB (c). RB division ensues and the inclusion increases in size (d). RBs then begin to reorganize back into EBs, and the inclusion grows until it occupies the entire cytoplasm of the infected cell (e). The inclusion lyses, the host cell lyses and EBs are freed to infect another cell. N, nucleus.

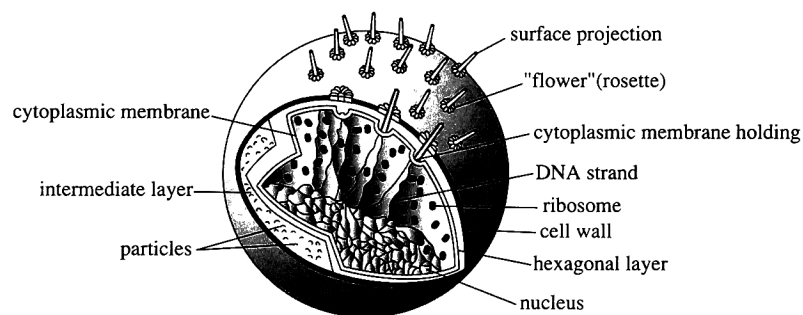


Fig. 2 Diagrammatic representation of the morphology of EBs of *Chlamydia pneumoniae*.

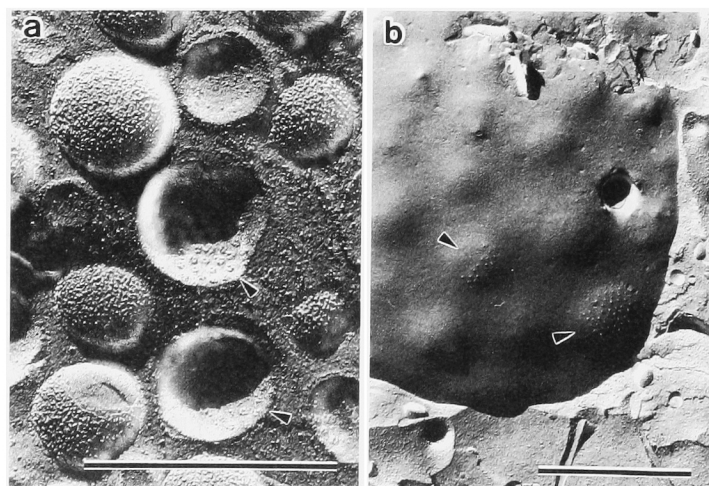


Fig. 3 Freeze-replica images of an in situ chlamydial inclusion membrane containing the *Chlamydia pneumoniae* KKpn-15 strain at 60 hr after infection. Fine particles in groups are indicated by arrowheads. The bar indicates 1 μ m.

外膜蛋白と抗原性

EBは代謝が休眠状態にある芽胞様菌体で細胞間あるいは個体間の伝播に機能し、それゆえに細胞外環境に耐える強靱な外膜で包まれている。外膜構成蛋白の約60%を占める主要外膜蛋白 (MOMP, major outer membrane protein), Omp2, Omp3と呼ばれる分子量それぞれ40 KDa, 60 KDa, 12 KDaの cystein rich proteinsの分子間あるいは分子内SS結合によってEBの剛性が保たれている。ペプチドグリカン合成遺伝子はあるが菌体にペプチドグリカンはない。MOMPとOmp2は宿主への吸着素でもあるが、MOMPの変換領域に対する抗体に中和能があることからワクチン候補蛋白として特に注目されている。成分ワクチンとしてのMOMPには立体構造の保存を要する。クラミジアの外膜に存在する蛋白質としては、Omp以外に polymorphic outer membrane protein (Pmp) が知られている。トラコマチスではMOMPの抗原性が強いが、肺炎クラミジアではMOMPの抗原性が弱い。このことは肺炎クラミジアとトラコマチス間で外膜表面の構造が異なることを示唆している。全ゲノム解析によると、肺炎クラミジアの *omp* と *pmp* 遺伝子の数はいずれもトラコマチスより多い^{12)~14)}。特に *pmp* 遺伝子は多重遺伝子としてファミリーを形成し、トラコマチスには9個、肺炎クラミジアでは28個もある。これらのことはPmpによって肺炎クラミジアのMOMPがマスクされた見かけ上の性質であるとされている。

III型分泌機構と封入体膜蛋白

III型分泌機構は細菌の蛋白分泌型の1つで、エルシニア属、サルモネラ属、緑膿菌、赤痢菌などに保存されており、クラミジアでも本遺伝子の存在が確認されている^{12)~14)}。III型分泌装置は針状の構造で、その針を通して蛋白質が宿主細胞に注入される。クラミジアでもEB, RBともに特異な表面突起集団をもち^{10) 11)}、封入体膜に接したRBは突起で封入体膜を貫いていることが電子顕微鏡で確認されている (Fig. 3) ことから、これがIII型分泌装置であると推測されている。したがって、クラミジアはIII型分泌で宿主細胞を制御していることや、封入体膜から突起が離脱することがEB変換のシグナルになるという仮説が提出されている¹⁵⁾。クラミジアの遺伝子産物、例えばInc Aをはじめとする封入体膜蛋白、*C. psittaci*封入体膜のミトコンドリア結合因子、クラミジアのリポ多糖体 (LPS) の宿主細胞膜への移行などはクラミジアから意外に多くの物質が宿主細胞へ移行していることを示している^{16) 17)}。Inc蛋白はIII型分泌によって移行する。これらの事実はIII型分泌を含め病原性や病原因子の観点に立った物質移動の検討の必要性を

示唆している。

感染の危険因子

現在までに世界各国で血清疫学調査が行われているが、その結果ある程度地域差はあるものの肺炎クラミジア感染症はほぼ全世界に存在することが明らかとなっている¹⁾。本邦における肺炎クラミジアに対する抗体保有率は、4歳までは低く、幼稚園、小・中・高校生時に急激に上昇して、健康成人で約60~70%の保有率に至る (Fig. 4)¹⁸⁾。興味あることに抗体保有率は、男性や喫煙者に有意に高い傾向がみられている^{1) 18)}。とくに喫煙との関連性については多くの報告があり、*in vitro*でのニコチン刺激によって有意に菌の増殖が促進され、受容体特異的拮抗剤存在下で促進効果が阻害されるデータも報告されている¹⁹⁾。さらに慢性喘息や慢性閉塞性肺疾患 (以下COPD) 患者では、年齢・性・喫煙歴を合致させたコントロール群と比べ、その抗体保有率や幾何学的平均値が高いことも確認されており、気道系に障害をもつ慢性肺疾患患者では健康者よりも感染率 (持続感染を含む) の高いことが示唆されている^{4)~6)}。

急性感染が引き起こす病態

呼吸器感染症の病型としては肺炎をきたすことが最も多く、気管支炎がこれに次ぎ、その他咽頭炎、喉頭炎、扁桃炎、副鼻腔炎、中耳炎、AIDS患者の慢性肺感染、喘息発作やCOPDの増悪などがある^{1)~8)}。市中肺炎の原因微生物としては、欧米では第2ないしは第4位にあるとする文献が多く、本邦でも6~8%に関与し上位に位置することが確認されている^{20) 21)}。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る²²⁾。われわれの検討でも入院治療群 (中等症~重症) よりも外来治療群 (軽症~中等症) に多くみられ、1978年の流行事

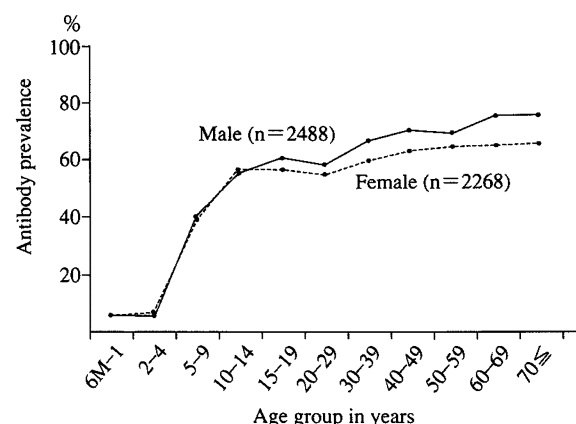


Fig. 4 Population prevalence of *Chlamydia pneumoniae* IgG antibody by age and sex in 4756 persons.

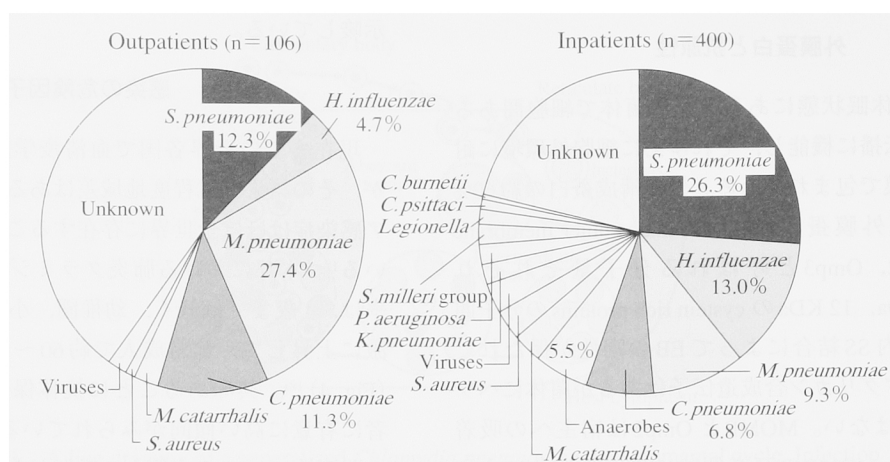


Fig. 5 Etiology of community-acquired pneumonia in 106 outpatients and 400 hospitalized patients.

Table 1 The magnitude in FEV_{1.0} after treatment with telithromycin and placebo in the subgroups with and without evidence of infection with *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, or both

	Telithromycin	Placebo	95% CI	p value
With evidence* (n=131)	0.67 L	0.38 L	0.11–0.47	0.002
Without evidence (n=82)	0.58 L	0.46 L	–0.21–0.43	0.486

*A total of 61% of patients met at least one criteria for infection with *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, or both.

(Johnston SL. N Engl J Med. 2006)

例をよく反映するものであった (Fig. 5)²¹⁾。また、他の病原微生物との複合感染が多いことも特徴の1つとして挙げられており、複合感染症例は同時感染細菌の臨床像を強く反映し、細菌性肺炎の臨床像と類似することも明らかとなった²³⁾。

喘息との関連性については急性増悪以外にも発症や慢性化・難治化にも関与する可能性が示唆されているが、その根拠はまだ不十分である²³⁾。最近、喘息の急性増悪に対するテリスロマイシンの有効性を評価する二重盲検無作為化プラセボ対照試験の結果が報告され、その有益性が示された²⁴⁾。この試験では患者の61%に肺炎クラミジアとマイコプラズマの単独感染または重複感染が確認されたが、感染の有無と喘息治療への反応とのあいだに関連性はみられなかった。しかし、感染群において治療の有無と呼吸機能の改善を解析した結果、テリスロマイシン治療群において有意に1秒量の改善がみられた (Table 1)²⁴⁾。

集団感染事例

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。このため抗クラミジア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とされている¹⁾。流行事例は家族内や保育園、幼稚園、小学校、中学校、軍隊などさまざまな施設で報告されているが、レジオネラなどの集団感染事例とは異なり軽症が多いため、あまり社会的な問題とはならない。しかし、高齢者入所施設での流行時には死亡例も報告されており、ハイリスク群への抗菌薬の選択には注意を要する²⁵⁾。

最近われわれも、長期療養型施設および関連病棟における肺炎クラミジア感染症の流行を経験し、早期の適切な抗菌薬の投与で流行を短期間に終息することに成功した (Fig. 6)²⁶⁾。日本呼吸器学会の呼吸器感染症に関するガイドラインでは、耐性菌の蔓延防止の目的からかぜ症候群には抗菌薬を不必要としており、適応症例を明示している。今回経験した事例は、ハイリスク群への早期の抗菌薬投与が有効であったことを証明した結果となり、ガイドラインの妥当性が示された。

慢性持続感染症

増殖中のRBはさまざまなストレスによって増殖しない大型の異常RB (AF, aberrant form) になって、宿主細胞質内に潜伏し持続感染が成立する。AFはペニシリン系やセフェム系などのβ-ラクタム系抗菌薬、インターフェロンγ (IFN-γ)、イソロキシシンやシステインなど

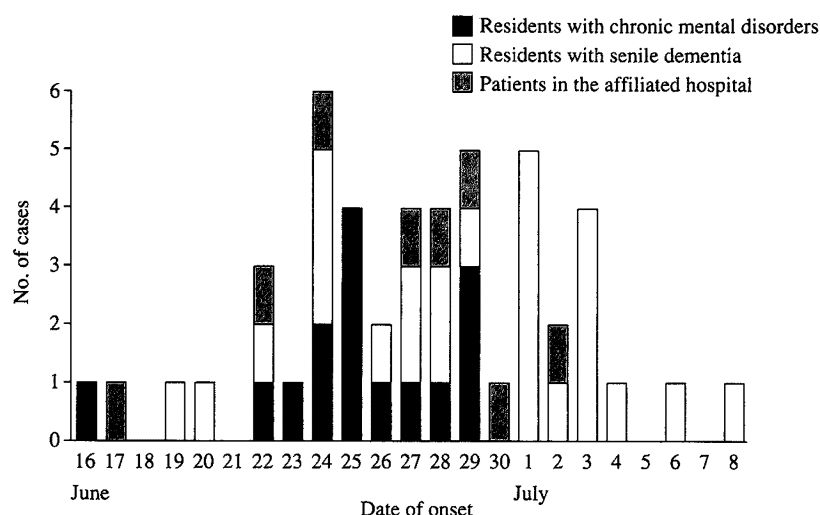


Fig. 6 Respiratory illness in the long-term care facilities and an affiliated hospital by date of onset.

のアミノ酸の欠如などによって生じることが確認されているが、ストレスの種類によって差はない²⁷⁾。すなわち異常に大型化したRBで、菌体構成蛋白 (MOMP, Omp2) や LPS などの産生はなく、菌体の分裂に必要な遺伝子 (*fts K*, *fts w*) の発現もない。これに反して免疫原性が強く、かつ属共通性の高い熱ショック蛋白 60 (HSP 60, heat shock protein 60) の産生は継続し、ゲノム複製や修復に機能する蛋白の産生は抑制されながらも継続している²⁸⁾。この持続感染が危惧される大きな理由は、代謝抑制状態にある AF は薬剤低感受性であり、標準的な薬剤投与による治療効果が期待できない点にある。

持続感染をもたらすストレスで最も注目すべきは IFN- γ である。IFN- γ で誘導される酵素インドールアミンデオキシナーゼ (IDO) によって、トリプトファンが分解枯渇するために AF の形成が起こるとされている²⁹⁾。*in vitro* では持続感染細胞に過剰のトリプトファンや IDO 阻害物質を添加すると、AF は正常 RB に戻り増殖が復活する。一方、この復活は生体内ではステロイド投与によって起こることが *in vitro* と *in vivo* で確認されている。これらの事実は抗炎症剤として投与されるステロイドの安易な投与によって持続感染が再活性化して感染巣が拡大し、これに伴う免疫学的障害の重篤化が想定される。逆にステロイド投与による AF 再活性化は、抗菌薬との併用によって持続感染組織あるいは細胞からのクラミジア排除に利用できるかもしれないことを意味している。

慢性炎症の成立

肺炎クラミジアの一次的感染部位はターンオーバーの活発な粘膜上皮細胞であり、ここでは持続感染は成立しない。マウスへの肺炎クラミジア感染実験では肺内病変

は自然治癒するものの、菌体は肺胞マクロファージに貪食ののち体内伝播され、主として IFN- γ によって持続感染状態となる。実際にヒト血液中の単核球から高頻度に肺炎クラミジアが検出されることや、動脈硬化病変部の平滑筋細胞や集簇したマクロファージ内からも検出されることから、ヒトの生体内でも同様の機序で感染が成立していると考えられている。

持続感染では前述のごとく免疫原性の強い HSP 60 の産生が継続している。この可溶性 HSP 60 の受容体が Toll-like receptor 4 と CD 14 の複合体であることが明らかとなり、持続感染時の HSP 60 産生亢進にともない細胞質に存在する転写因子 NF- κ B が活性化され炎症性サイトカインや接着分子の発現、誘導が起こる³⁰⁾。また HSP 60 は遅発型過敏反応を起こすことが分かっており、感染部位における自己免疫反応も局所炎症に重要な役割を担っていると考えられている。すなわち生体内での持続感染は、HSP 60 による感作の持続亢進と AF 保有細胞のサイトカイン合成が同時に起こり、これらが慢性炎症、組織障害を含む免疫学的障害の原因となる。

慢性感染が起こす病態

肺炎クラミジアによる慢性炎症が関与すると考えられている疾患は様々あるが、中でも動脈硬化症との関連性については多くのエビデンスが集積されている^{1) 31) 32)}。

動脈硬化の成因については、Ross の「Response to Injury 仮説：動脈硬化は炎症性疾患と類似性をもつ慢性炎症である」が広く受け入れられている。感染症は炎症を引き起こす重要な要因のひとつであり、動脈硬化症の「新しい危険因子」として注目されている。中でも肺炎クラミジアは血清疫学的検討や動脈硬化病変部からの菌

Table 2 Summary of clinical trials of antibiotics for the secondary prevention of coronary vascular disease

Trials	No.	Condition*	Antibiotic	Duration/follow-up	Result
London	60	Post MI	azithromycin	3–6 days/18 mo	Yes
ROXIS	202	Acute CS	roxithromycin	30 days/1 or 6 mo	Yes/No
ACADEMIC	302	Stable CAD	azithromycin	3 mo/2 yr	No
ISAR-3	1020	Post CS	roxithromycin	1 mo/6–12 mo	No
CLARIFY	148	Acute CS	clarithromycin	85 days/18 mo	Yes
Bangkok	84	Acute CS	roxithromycin	30 days	No
STAMINA	325	Acute CS	azithromycin	7 days	Yes
ANTIBIO	872	Acute MI	roxithromycin	6 wk/12 mo	No
AZACS	1450	Acute CS	azithromycin	5 days/6 mo	No
WIZARD	7724	CAD	azithromycin	3 mo/3 yr	No
ACES	4012	CAD	azithromycin	12 mo/4 yr	No
PROVE IT	4162	Acute CS	gatifloxacin	18 mo/2 yr	No

*MI, myocardial infarction; CS, coronary syndrome; CAD, coronary artery disease.

の検出、動物実験などの検討から慢性感染症が血管病変の形成、進展に何らかの役割を果たしている可能性が指摘され、世界的にも注目されている。

感染が動脈硬化症の発症や進展に関与する機序として、直接的な作用と全身的な免疫・炎症機転などを介する間接的な作用に分けられる。直接的な関与とは、病原体が血管内皮細胞や平滑筋へ感染し、局所での炎症性サイトカインの誘導や凝固能の亢進、線溶能の低下などにより機能障害を引き起こす。一方、間接的な作用でも直接作用同様、炎症性サイトカインの誘導や脂質代謝の変化、活性酸素の産生などを招くことにより、動脈硬化症の進展に関与すると考えられている。

もし肺炎クラミジアが動脈硬化症に関与しているのであれば、病変局所を含め体内から本菌を排除することにより、新たな心血管イベントを抑制できる可能性を意味している。すでにいくつかの小規模研究において抗クラミジア薬の使用者に心血管イベントを有意に低下させたとの報告もある (Table 2)。その関連性を明確にする目的で、数年前から3つの大規模二重盲検試験 (WIZARD, ACES, PROVE IT) が施行され、その結果が世界的に注目されていた。最近その全容が明らかにされたが、いずれの検討でも抗菌薬による予防効果はみられなかった (Table 2)^{33)~35)}。これは持続感染菌体が薬剤低感受性で標準的な抗菌薬治療では効果が期待できないこと、そして長期マクロライド投与にもかかわらず動脈硬化病変部から肺炎クラミジアを除菌できなかった治療不成功例があることなど、慢性持続感染症例に対する治療法が確立されていないことに起因するのかもしれない。今後、ワクチン開発も含めクラミジア感染症の予防面の重要性が強調されていくものと考えられる。

おわりに

肺炎クラミジアは種の確立以来17年が経過した。この間の基礎研究の進歩はめざましいもので、その成果は多岐にわたる。しかし、臨床面においては迅速に肺炎クラミジアを診断できる手法のないことが大きな問題点である。最近、臨床的特徴をもとに非定型肺炎と細菌性肺炎を簡便に鑑別する手法が呼吸器学会から提出されたが、肺炎クラミジアの診断には今なお感度の問題が残されている³⁶⁾³⁷⁾。したがって、肺炎クラミジア感染症の実態をより明らかにするためには、世界共通の迅速診断法の開発が急務といえよう。

文 献

- 1) Kuo CC, Jackson LA, Campbell LA, et al.: *Chlamydia pneumoniae* (TWAR). Clin Microbiol Rev. 1995; 8: 451–461.
- 2) Miyashita N, Fukano H, Okimoto N, et al.: Clinical presentation of community-acquired *Chlamydia pneumoniae* pneumonia in adults. Chest. 2002; 121: 1776–1781.
- 3) Miyashita N, Saito A, Kohno S, et al.: Community-acquired *Chlamydia pneumoniae* pneumonia in Japan: a prospective multicenter community-acquired pneumonia study. Intern Med. 2002; 41: 943–949.
- 4) Miyashita N, Kubota Y, Nakajima M, et al.: *Chlamydia pneumoniae* and exacerbations of asthma in adults. Ann Allergy Asthma Immunol. 1998; 80: 405–409.
- 5) Miyashita N, Fukano H, Matsushima T: *Chlamydia pneumoniae* and asthma. Recent Research Development Allergy, Asthma & Immunology. 2001; 1: 103–120.
- 6) Miyashita N, Niki Y, Nakajima M, et al.: *Chlamydia pneumoniae* infection in patients with diffuse panbronchiolitis and COPD. Chest. 1998; 114: 969–971.
- 7) Miyashita N, Fukano H, Yoshida K, et al.: *Chlamydia*

- pneumoniae infection in adult patients with persistent cough. J Med Microbiol. 2003 ; 52 : 265–269.
- 8) Miyashita N, Niki Y, Iwamoto A, et al.: Seroprevalence of antibodies to *Chlamydia* spp. in human immunodeficiency virus-infected subjects in Japan. Microbiol Immunol. 2000 ; 44 : 781–785.
 - 9) Miyashita N, Niki Y, Nakajima M, et al.: Prevalence of asymptomatic infection with *Chlamydia pneumoniae* in subjectively healthy adults. Chest. 2001 ; 119 : 1416–1419.
 - 10) Miyashita N, Kanamoto Y, Matsumoto A: The morphology of *Chlamydia pneumoniae*. J Med Microbiol. 1993 ; 38 : 418–425.
 - 11) Miyashita N, Matsumoto A: Morphology of *Chlamydia pneumoniae*. In: *Chlamydia pneumoniae* infection and disease. Friedman H, Yamamoto Y, Bendinelli M eds., Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, USA, 2004, 11–28.
 - 12) Stephens RS, Kalman S, Lammel C, et al.: Genome sequence of an obligate intracellular pathogens of humans: *Chlamydia trachomatis*. Science. 1998 ; 282 : 754–759.
 - 13) Kalman S, Mitchell W, Marathe R, et al.: Comparative genomes of *Chlamydia pneumoniae* and *Chlamydia trachomatis*. Nat Genet. 1999 ; 21 : 385–389.
 - 14) Shirai M, Hirakawa H, Kimoto M, et al.: Comparison of whole genome sequence of *Chlamydia pneumoniae* J138 from Japan and CWL 029 from USA. Nucleic Acids Res. 2000 ; 28 : 2311–2314.
 - 15) Bavoil PM, Hsia R.: Type III secretion in Chlamydia: a case of *deja vu*? Mol Microbiol. 1998 ; 28 : 860–862.
 - 16) Subtil A, Parsot C, Dautry-Varsat A: Secretion of predicted Inc proteins of *Chlamydia pneumoniae* by a heterologous type III machinery. Mol Microbiol. 2001 ; 29 : 792–800.
 - 17) Fields KA, Hackstadt T: Evidence for the secretion of *Chlamydia pneumoniae* CopN by a type III secretion mechanism. Mol Microbiol. 2000 ; 28 : 1048–1060.
 - 18) Miyashita N, Fukano H, Yoshida K, et al.: Seroepidemiology of *Chlamydia pneumoniae* in Japan between 1991 and 2000. J Clin Pathol. 2002 ; 55 : 115–117.
 - 19) Yamaguchi H, Friedman H, Yamamoto Y: Involvement of nicotinic acetylcholine receptors in controlling *Chlamydia pneumoniae* growth in epithelial HEp-2 cells. Infect Immun. 2003 ; 71 : 3645–3647.
 - 20) Miyashita N, Fukano H, Niki Y, et al.: Etiology of community-acquired pneumonia requiring hospitalization in Japan. Chest. 2001 ; 119 : 1295–1296.
 - 21) Miyashita N, Fukano H, Mouri K, et al.: Community-acquired pneumonia in Japan: a prospective ambulatory and hospitalized patient study. J Med Microbiol. 2005 ; 54 : 395–400.
 - 22) Miyashita N, Fukano H, Mouri K, et al.: Self-limiting pneumonia due to *Chlamydia pneumoniae*. Intern Med. 2005 ; 44 : 870–874.
 - 23) Johnston SL, Martin RJ: *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae*. A role in asthma pathogenesis. Am J Respir Crit Care Med. 2005 ; 172 : 1078–1089.
 - 24) Johnston SL, Blasi F, Black PN, et al.: The effect of telithromycin in acute exacerbations of asthma. N Engl J Med. 2006 ; 354 : 1589–1600.
 - 25) Troy CJ, Peeling RW, Ellis AG, et al.: *Chlamydia pneumoniae* as a new source of infectious outbreaks in nursing homes. JAMA. 1997 ; 277 : 1214–1218.
 - 26) Miyashita N, Obase Y, Fukuda M, et al.: Outbreak of infection in long-term care facilities and an affiliated hospital. J Med Microbiol. 2005 ; 54 : 1243–1247.
 - 27) Rockey DD, Matsumoto A: The chlamydial development cycle. In: Prokaryotic Development. Brum YV and Shimkets LJ, eds., ASM, Washington DC, 1999 ; 403–425.
 - 28) Byrne GI, Ouellette SP, Wang Z: *Chlamydia pneumoniae* expresses genes required for DNA replication but not cytokinesis during persistent infection of HEp-2 cells. Infect Immun. 2001 ; 69 : 5423–5429.
 - 29) Pantoja LG, Miller RD, Ramirez JA, et al.: Inhibition of *Chlamydia pneumoniae* replication in human aortic smooth muscle cells by gamma interferon-induced indoleamine 2, 3-dioxygenase activity. Infect Immun. 2000 ; 68 : 6478–6481.
 - 30) Xu Q: Role of heat shock proteins in atherosclerosis. Atheroscler Thromb Vasc Biol. 2002 ; 22 : 1547–1559.
 - 31) Miyashita N, Toyota E, Sawayama T, et al.: An association of an antibody against *Chlamydia pneumoniae* and coronary heart disease observed in Japan. Eur Heart J. 1998 ; 19 : 971.
 - 32) Miyashita N, Toyota E, Sawayama T, et al.: Association of chronic infection of *Chlamydia pneumoniae* and coronary heart disease in the Japan. Intern Med. 1998 ; 37 : 913–916.
 - 33) O'Connor CM, Dunne MW, Pfeffer MA, et al.: Azithromycin for the secondary prevention of coronary heart disease events. The WIZARD study : a randomized controlled trial. JAMA. 2003 ; 290 : 1459–1466.
 - 34) Grayston JT, Kronmal RA, Jackson LA, et al.: Azithromycin for the secondary prevention of coronary events. N Engl J Med. 2005 ; 352 : 1637–1645.
 - 35) Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al.: Antibiotic treatment of *Chlamydia pneumoniae* after acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2005 ; 352 : 1646–1654.
 - 36) Miyashita N, Fukano H, Yoshida K, et al.: Is it possible to distinguish between atypical pneumonia and bacterial pneumonia?: evaluation of the guidelines for community-acquired pneumonia in Japan. Respir Med. 2004 ; 98 : 952–960.
 - 37) Miyashita N, Matsushima T, Oka M: The JRS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: an update and new recommendations. Intern Med. 2006 ; 45 : 419–428.

The 81st Annual Meeting Educational Seminar

CHLAMYDIA PNEUMONIAE INFECTIONS

Naoyuki MIYASHITA

Abstract *Chlamydia pneumoniae*, an obligate intracellular human pathogen, causes infections of the respiratory tract. It is a significant cause of both lower and upper acute respiratory illnesses, including pneumonia, bronchitis, pharyngitis and sinusitis. Most respiratory infections caused by *C. pneumoniae* are mild or asymptomatic. Some studies have suggested a possible association of *C. pneumoniae* infection and acute exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Seroepidemiological studies showing antibody prevalence rates in a range of 50 to 70% suggest that *C. pneumoniae* is widely distributed and that nearly everybody is infected with the agent at some time.

C. pneumoniae can cause prolonged or chronic infections which may be due to persistence for months or years. These persistent infections have been implicated in the development of a number of chronic diseases including atherosclerosis, asthma and COPD. These persistent chlamydial infections can be established *in vitro* using several methods including cytokines, antibiotics and deprivation of certain nutrients. Despite differences in treatment, chlamydiae respond to form inclusions containing atypical reticulate bodies (RBs), which occasionally have been shown to be pleomorphic forms, termed aberrant form (AF). The AF is generally larger in diameter than typical RBs, and display a sparse densinometric appearance.

In general, it is likely that this aberrant developmental step leads to the persistence of viable but nonculturable chlamydiae within infected cells over long periods. Removal of several stress factors described above results in the condensation of nuclei, the appearance of late proteins, and the production of viable, infectious elementary bodies (EBs). Most of the major sequelae of chlamydial disease are thought to arise from either repeated or persistent chlamydial infection of an individual. The persistence would allow constant presentation to the individual immune response of these potentially deleterious immune targets. Since repeated infection can certainly be documented in many clinical settings, persistence is thought to also play a role.

Key words : Respiratory infection, Persistent infection, Asymptomatic infection, Type III secretion, Atherosclerosis

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School

Correspondence to : Naoyuki Miyashita, Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School, 577 Matsushima, Kurashiki-shi, Okayama 701-0192 Japan. (E-mail: nao@med.kawasaki-m.ac.jp)