

SEROLOGICAL STUDY OF VIRUSES AND BACTERIAL ORGANISMS IN ACUTE UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS : A ROLE OF *CHLAMYDIA PNEUMONIAE*

K. Hashiguchi. & H. Ogawa

ENT Clinic, The Kitasato Institute Hospital, Tokyo

Y. Kazuyama

Research and Development Center of Hygienic Science, Kitasato University

ABSTRACT

The aim of this study was to elucidate the pathogenic role of *Chlamydia pneumoniae* in acute upper respiratory disease. We studied acute phase sera from thirty patients with acute upper respiratory infections for the evidence of acute infection with microbial pathogens. Microimmunofluorescent method was employed to detect IgG and IgM antibody to *Chlamydia pneumoniae*. Complement fixation tests were utilized to detect antibody to *Mycoplasma pneumoniae*, influenza A virus, influenza B virus, adenovirus, RS virus and Coxsackie A9 virus. And hemagglutinin inhibition tests were utilized to detect

antibody to parainfluenza 1 virus, parainfluenza 2 and parainfluenza 3 virus. Pharyngeal swab specimen were cultured for bacteria. Of the 30 patients, *C.pneumoniae* was found in 6 (20%) patients, viral agents was found in 5 (2 patients with influenza A and influenza B virus, 3 with parainfluenza 3 virus). However *M.pneumoniae* was not found in any of the patients.

The role of *C.pneumoniae* in upper respiratory tract diseases has not yet been elucidated, but our results in this study suggest that this organism may be an important and common pathogen.

急性上気道炎の病原体の血清学的検討 — *Chlamydia pneumoniae* の関与について —

橋口 一弘 小川 浩司

北里研究所病院耳鼻咽喉科

和山 行正

北里大学衛生科学検査研究センター

上気道の急性感染症は一般の耳鼻咽喉科を受診する患者のほぼ半数をしめると考えられ

る。なかでも急性上気道炎は、かぜ症候群のなかのひとつにあげられているくらいで、通

常少なくとも1回以上誰もが罹患する疾患である。原因としては大部分が呼吸器病原ウイルスであるとされており、そのほかに細菌、マイコプラズマ、クラミジア、真菌などがあげられている¹⁾。

Chlamydia pneumoniae は1989年に確認された第3のクラミジアである²⁾が、主として気道感染症をおこすことが知られている³⁾⁴⁾⁵⁾。われわれもこれまでに扁桃炎患者の扁桃陰窩や滲出性中耳炎患者の中耳液からこの病原体を分離培養し、これらの疾患との関連性を報告してきた⁶⁾⁷⁾。*C.pneumoniae*による気道感染症は、地域的、軍隊などの集団生活者間において流行したこと⁸⁾⁹⁾や、オウム病とは違い鳥などの動物との接触の既往がない人に発症したこと³⁾から、人から人への感染であることが予想されている。

今回急性上気道炎の原因病原体を探る目的で、本疾患患者の急性期血清の*C.pneumoniae*、*Mycoplasma pneumoniae*、ならびにウイルスについて抗体価を測定し、本疾患における*C.pneumoniae*のしめる役割について検討したので報告する。

対象患者および対象疾患

1990年3月から1991年1月までの10カ月間に、急性上気道炎症状を主訴に北里研究所病院耳鼻咽喉科を受診した患者を対象とした。年齢は20才から71才(平均年齢37.9才)であり、男性12名、女性18名の合計30名である。今回対象疾患とした急性上気道炎とは咽頭痛、軽度発熱、咳嗽、鼻症状を主症状とし、明らかな細菌感染はないものとした。従って喀痰や鼻汁はあっても膿性でないものとし、扁桃にも膿栓がないものとした。また喘鳴や呼吸困難などの重症の気管支炎や肺炎症状もないこととした。

検査方法

*C.pneumoniae*の血清抗体価測定は、Washington Reserch Foundationから入手した

*C.pneumoniae*の不活化基本小体を抗原とし、Wang¹⁰⁾のmicroimmunofluorescent(Micro-IF)法にてIgG、IgM抗体価を測定した。Micro-IF法による診断基準は、Grayston¹¹⁾に従った。すなわち急性期の診断は1) IgM抗体が16倍以上、2) IgG抗体が512倍以上、3) ペア-血清で抗体価に上昇が4倍以上のいずれかとした。

ウイルスは、Influenza AおよびB、Adenovirus、RS virus、Coxsackie A9、Parainfluenza 1,2、および3について調べた。抗原は前4者がビリオン社(スイス)製、後3者がデンカ生研(東京)製を使用し、ParainfluenzaはHI法で、それ以外のものについてはCF法にて測定した。

*M.pneumoniae*はデンカ生研製の抗原を使用し、CF法にて測定した。

また咽頭および扁桃より一般細菌検査も併せて行った。

結 果

全症例の結果をTable 1に示す。*C.pneumoniae*は5例に急性期抗体が陽性であり、さらに別の1例で血清学的には急性感染を示す抗体価を示さなかったが、扁桃からの分離培養にて*C.pneumoniae*が陽性であった。従って30例中6例(20%)に*C.pneumoniae*が陽性であった。

*M.pneumoniae*については全例陰性であった。

ウイルスについては3例(10%)にParainfluenza3の抗体価が高く、2例(6.7%)にInfluenzaAおよびInfluenzaBの抗体価が高値であり、これらのウイルスの感染があったものと考えられた。従って急性期血清でみる限り*C.pneumoniae*の抗体陽性率が最も高かった。

一般細菌検査では10例に起炎菌と考えられる細菌が検出された。

	Inf.A	Inf.B	Adeno	RS	Cox	Paral	Para2	Para3	Myco.	C.pneumoniae		Bacteria
										IgG	IgM	
1 54/F	16	16	<8	<8	<8	32	32	256	<8	16	<8	neg.
2 32/F	<8	<8	<8	<8	<8	128	32	64	<8	128	32	N.D.
3 30/F	<8	<8	<8	<8	<8	64	<8	128	<8	32	<8	H.influ. S.aureus
4 30/F	<8	<8	<8	<8	<8	64	<8	128	<8	256	8	B-β strep
5 46/M	<8	<8	<8	<8	<8	64	64	1024	<8	512	<8	N.D.
6 71/F	16	16	<8	<8	<8	<8	32	64	<8	32→128	8→<8	N.D.
7 42/F	<8	<8	<8	<8	<8	32	32	64	<8	<8	<8	H.influ.
8 30/F	<8	<8	<8	<8	<8	<8	64	128	<8	32→128	8→8	N.D.
9 33/F	<8	<8	<8	<8	<8	32	32	64	<8	<8	<8	N.D.
10 38/M	<8	<8	<8	<8	<8	<8	<8	128	<8	128	<8	K.pneum.
11 28/M	16	16	<8	8	<8	128	32	256	<8	32	<8	neg.
12 29/M	<8	<8	<8	<8	<8	32	<8	64	<8	8	8	B.catarr.
13 28/F	16	16	16	<8	<8	64	128	256	<8	<8	<8	N.D.
14 39/F	8	16	16	<8	<8	64	64	512	<8	<8	<8	N.D.
15 58/M	<8	<8	<8	<8	<8	<8	32	64	<8	64	<8	neg.
16 33/M	8	8	<8	<8	<8	32	32	128	8	512	<8	neg.
17 55/M	<8	<8	<8	<8	<8	32	<8	256	<8	<8	<8	S.aureus
18 31/M	<8	<8	<8	<8	<8	32	<8	256	<8	<8	<8	H.influ.
19 37/M	8	16	8	<8	<8	32	128	64	<8	32	<8	N.D.
※ 20 37/M	<8	<8	<8	<8	<8	128	256	128	<8	256	<8	neg.
21 44/F	8	<8	<8	<8	<8	64	128	512	<8	64	<8	neg.
22 28/M	16	16	16	<8	<8	64	128	256	<8	<8	<8	S.aureus
23 48/F	8	8	16	<8	8	<8	32	64	<8	<8	<8	N.D.
24 21/F	8	8	8	<8	<8	32	32	64	<8	<8	<8	N.D.
25 41/F	8	16	<8	<8	<8	<8	128	256	<8	<8	<8	H.influ.
26 57/F	8	8	<8	<8	<8	64	<8	128	<8	32	<8	N.D.
27 25/M	<8	<8	<8	<8	<8	64	64	64	<8	32	<8	N.D.
28 21/F	32	32	<8	<8	<8	<8	64	64	<8	<8	<8	neg.
29 28/F	32	32	8	8	16	64	64	128	<8	16	<8	S.aureus
30 49/F	<8	<8	<8	<8	<8	32	<8	128	<8	<8	<8	N.D.

Inf. A : Influenza virus A, Inf. B : Influenza virus B,
 Adeno : Adeno virus, RS : Respiratory syncytial virus
 Cox : Coxsakie A9 virus, Para : Parainfluenza virus,
 Myco : *Mycoplasma pneumoniae*, H. influ : *H. influenzae*
 K. pneum. : *K. pneumoniae*, B. catarr. : *B. catarrhalis*

※ *C.pneumoniae* was isolated by cultivated method

Table 1. Antibodies to viruses, *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in patients with acute upper respiratory infections

考 察

急性上気道炎は通常われわれがよく罹患する疾患であり、いわゆるかぜ症候群の一つに数えられている。一般に予後のよい疾患である。この疾患の原因病原体は呼吸器病原ウイルスが主として上げられており、細菌感染は二次的なものであるとされている。

C.pneumoniae は、1989年に確認された第3のクラミジア属の新種である²⁾が、主とし

て肺炎や気管支炎など気道感染症の原因病原体であることが示されている。Thomら^{1,2)}によるワシントン大学生667名の急性気道感染症についての報告では、血清学的に *C.pneumoniae* 感染であると診断されたのは、肺炎症例の9%、気管支炎症例の4%であり、下気道炎症状のない咽頭炎症例では1%のみであった。また Graystonら¹⁾によると、咽頭炎、副鼻腔炎といった上気道の炎症は下気道感染

に伴ってみられる重要な症状であるが、咽頭炎だけについてみると *C.pneumoniae* 感染の0.5~1%のみであるとしており、炎症は上気道だけに止どまらずに、下気道にまで波及しやすいことを述べている。しかしながら一方では下気道症状を伴った急性呼吸器感染症での *C.pneumoniae* の急性期抗体陽性率が9%程度であるのに対し、健康成人を含めた成人での血清学的検討では過去の感染を示す抗体の保有率は約50%と高いこと¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾が分かっている。このことより *C.pneumoniae* はだれもが罹患しやすい疾患において重要な役割をしているのではないかと考えられる。肺炎など下気道感染患者より上気道感染患者の方が多ことから考えると、こういった疾患と非常に関連性が高いものと予想される。われわれは反復性扁桃炎患者の扁桃陰窩から本病原体を検出し⁶⁾、また急性気管支炎患者の喀痰または扁桃陰窩からの分離培養および血清学的検討で *C.pneumoniae* が有力な原因菌であることを確認している¹⁶⁾。

今回われわれは急性上気道炎の急性期患者血清における呼吸器病原ウイルス、マイコプラズマ、および *C.pneumoniae* の血清抗体価を調べることにより、本疾患における *C.pneumoniae* の果たす役割について検討した。対象とした急性上気道炎は視診上明らかな細菌感染がなく肺炎や気管支炎といった重症の下気道感染のないものとしたが、それでも *C.pneumoniae* の急性期感染を示す血清抗体価が5例に認められた。また別の1例では *C.pneumoniae* の血清抗体価は急性期感染を示さなかったが、扁桃よりの分離培養で *C.pneumoniae* が検出された。この症例ではウイルスや一般細菌の検査でも原因菌がみつからなかったため、*C.pneumoniae* によるものであると診断した。従って急性上気道炎の20%に *C.pneumoniae* が関連していることがわかった。

一方マイコプラズマやウイルスについて、ペア血清で検討しておらず、単一血清のみの結果であるので、実際にこういった病原体による感染があったかどうか確実な診断はできないが、これらの感染があったかどうかの指標になりうると思われる。今回の検討症例では、インフルエンザA型、およびB型の感染があったと考えられた症例が2例、パラインフルエンザ3型の感染があったと考えられた症例が3例みられた。その他のウイルスについては感染があったとは考えにくい結果であった。

また一般細菌検査で、起炎菌と考えられる菌は10例に検出されたが、個々についてみると、*H.influenzae*、*S.aureus* がそれぞれ4例、B群β溶連菌、*K.pneumoniae*、*B.catarrhalis* がそれぞれ1例ずつであった。

このことより今回の検討症例では、急性上気道炎の原因病原体としては *C.pneumoniae* が最も頻度の高いものであった。

Huoveinenら¹⁷⁾は成人の咽頭炎患者106名についてウイルス、マイコプラズマおよびクラミジア感染について検討している。これによると、マイコプラズマでは10例、ウイルスではRSウイルスが9例、インフルエンザウイルスA型が5例、B型が2例、アデノウイルスが3例に、ライノウイルス、パラインフルエンザ1、2がそれぞれ1例ずつ証明されている。また *C.pneumoniae* については血清で9例(8%)に陽性であった。われわれの結果とは多少違うが、この報告が分離培養結果も含めた結果であることや我々の検討症例が咽頭炎だけに限らず、咳や痰のある患者も対象に入っていること、また検体採取の時期なども結果に影響を与える可能性がある。しかし咽頭炎に限った症例でも *C.pneumoniae* が8%に陽性であったこと、今回の検討で急性上気道炎の20%に陽性であったことを考えると、*C.pneumoniae* は上気道感染症におい

て重要な病原体であることが示唆された。

参 考 文 献

- 1) Cherry, J.D. : The Common Cold. Textbook of Pediatric Infectious Diseases, Feifeilin, R. D., Cherry, J. D. ed, pp155-161, Saunders Co, Philadelphia, 1987.
- 2) Grayston, J.T., Kuo, C.C., Campbell, L. A. & Wang, S.P. : *Chlamydia pneumoniae* sp. nov. for Chlamydia sp. Strain TWAR. Int. J. Syst. Bacteriol., 39 : 88-90, 1989.
- 3) Saikku, P., Wang, S. P., Kleemola, M., Brander, E., Rusanen, E. & Grayston, J. T. : An Epidemic of Mild Pneumonia Due to an Unusual Strain of *Chlamydia psittaci*. J. Infect. Dis., 151 : 832-839, 1985.
- 4) Grayston, J. T., Kuo, C. C., Wang, S. P. & Altman, J. : A new *Chlamydia psittaci* strain, TWAR, isolated in acute respiratory tract infections. N. Eng. J. Med., 315 : 161-168, 1986.
- 5) Grayston, J. T., Campbell, L. A., Kuo, C.C., Mordhorst, C. H., Saikku, P., Thom, D.H. & Wang, S. P. : A New Respiratory Pathogen : *Chlamydia pneumoniae* Strain TWAR. J Inf. Dis., 161 : 618-628, 1990.
- 6) 小川浩司, 橋口一弘, 和山行正 : *Chlamydia pneumoniae*と*Chlamydia trachomatis*が検出された滲出性中耳炎, 気管支炎を併発した習慣性扁桃炎症例. 感染症誌, 65 : 234-238, 1991.
- 7) Ogawa, H., Fujisawa, T. & Kazumasa, Y. : Isolation of *Chlamydia pneumoniae* from middle ear aspirates of otitis media with effusion : A case report. J. Infect. Dis., 162 : 1000-1001, 1990.
- 8) Marrie, T. J., Grayston, J. T., Wang, S.P. & Kuo, C.C. : Pneumonia Associated with the TWAR Strain of Chlamydia. Ann. Int. Med., 106 : 507-511, 1987.
- 9) Kleemola, M., Saikku, P., Visakorpi, R., Wang, S. P. & Grayston, J. T. : Epidemics of Pneumonia Caused by TWAR, a New Chlamydia Organism, in Military Trainees in Finland. J. Infect. Dis., 157 : 230-236, 1988.
- 10) Wang, S. P. & Grayston, J. T. : Immunologic relationship between genital TRIC, lymphogranuloma venereum, and related organisms in a new microtiter indirect immunofluorescence test. Am. J. Ophthalm., 70 : 367-374, 1970.
- 11) Grayston, J. T. : *Chlamydia pneumoniae*, Strain TWAR. Chest, 95 : 664-669, 1989.
- 12) Thom, D. H., Grayston, J. T., Wang, S. P., Kuo, C. C. & Altman, J. : *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR, *Mycoplasma pneumoniae*. and viral infections in acute respiratory disease in a university student health clinic population Am. J. demiol., 132 : 248-256, 1990.
- 13) Grayston, J. T., Wang, S. P., Kuo, C.C. & Campbell, L. A. : Current Knowledge on *Chlamydia pneumoniae*, Strain TWAR, an Important Cause of Pneumonia and Other Acute Respiratory Diseases. Eur. J. Microbiol. Infect. Dis., 8 : 191-202, 1989.
- 14) 尾内一信, 金本康生, 牛尾光宏 : 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.
- 15) Kobayashi, S., Morishita, T., Miyake, T. Fukushi, H., Hirai, k., Ishihara, Y. & Isomura, S. : Prevalence of *Chlamydia pneumoniae* in Japan. J. Infect. Dis.,

163 : 417-418, 1991.

- 16) 小川浩司, 橋口一弘, 和山行正 : 急性気管支炎患者における *Chlamydia pneumoniae* の分離培養ならびに血清学的検討. 感染症誌 (投稿中)
- 17) Huovinen, P., Lahtonen, R., Ziegler, T., Meurman, O., Hakkarainen, K., Miettinen, A., Pertti, A., Eskola, J. & Saikku, P. : Pharyngitis in Adults : The Presence and Coexistence of Viruses and Bacterial Organisms. Ann. Int. Med., 110 : 612, 1989.