肺炎クラミジアと五大疾病との関係

下津浦内科医院
ORT生命科学研究所

五大疾病 （成人病）

肺炎クラミジア

1. ガン
2. 脳卒中（脳梗塞・脳出血）
3. 心筋梗塞（狭心症・高血圧）
4. 糖尿病（←栄養障害）

※膵臓部にｸﾗﾐｼﾞｱとCMVの感染

5. 認知症（←血管障害・ウイルス感染）

学習能力⇓

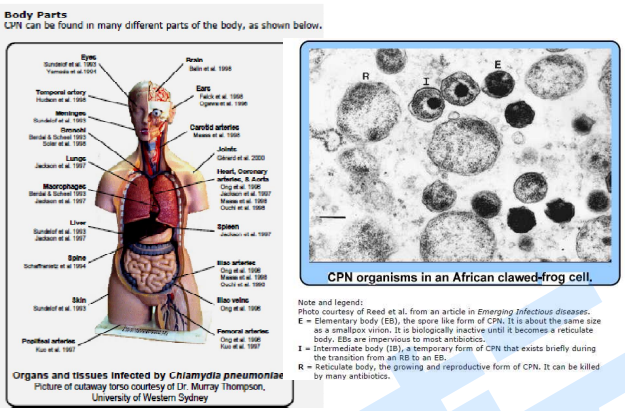
熱のない風邪

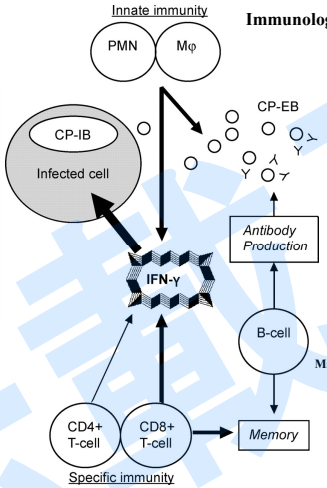
症状）きつい、から咳、イガラッポイ、モヤモヤ → アレルギー、PM2.5

Chlamydophila-related disorders

Here's a short list of diseases that have been linked to CPN:

- Alzheimer's
- Arthritis
- Asthma
- **Atherosclerosis**
- Atrial fibrillations
- Benign prostatic hyperplasia
- Bronchitis
- CFIDS
- COPD
- **Type 2 Diabetes**
- Earache
- Encephalitis
- Endocarditis
- Erythema nodulosum
- Eye problems
- Giant-cell arteritis
- Guillain-Barre syndrome
- Hypertension
- Immune suppression
- Interstitial cystitis
- Kidney failure
- Lung cancer
- Meningitis
- Morgellons
- Multiple sclerosis
- Myocarditis
- **Obesity**
- Pericarditis
- Pharyngitis
- Pneumonia
- Porphyria
- Prostate cancer
- Prostatitis
- Pyoderma gangrenosum
- Sinusitis
- SUDS--Sudden unexpected death syndrome
- Syndrome X
- Vasculitis





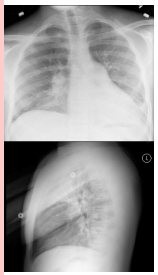
Immunological reaction to C. pneumoniae infection

Immunological reaction to C. pneumoniae infection. The innate immunity, represented by polymorphonuclear cells and macrophages, plays an important role in the first days of infection. Subsequently, CD8+T lymphocytes are predominant, mainly by stimulating the powerful antichlamydial cytokine IFN-γ. Antibody production by B lymphocytes plays a minor role (see also text). Abbreviations: PMN=polymorphonuclear cell, Mφ=macrophage, CP-IB=C. pneumoniae inclusion body (intracellular), CP-EB=C. pneumoniae elementary body (extracellular).

Martijn D. de Kruif et al. Cardiovasc Res 2005;65:317-327

*C. pneumoniae*肺炎

- ***C. pneumoniae* 肺炎**：急性上気道炎、急性副鼻腔炎、急性気管支炎、また慢性閉塞性肺疾患（COPD）を主とする慢性呼吸器疾患の感染増悪、および肺炎である。
- ***C. pneumoniae***は市中肺炎の約1 割に関与するが、発症年齢がマイコプラズマ肺炎と異なり、小児のみならず、高齢者にも多い。性差ではやや男性が多い。また、他の細菌との重複感染も少なくない。
- 家族内感染や集団内流行もしばしば見られ、集団発生は小児のみならず高齢者施設でも報告される
- 感染既往を示す*C. pneumoniae* IgG 抗体保有率は小児期に急増し、成人で5～6 割と高い。この抗体には感染防御の機能はなく、抗体保有者も何度でも感染し発症し得る。



Part1: クラミジアとガンの関係の論文

クラミドフィラ肺炎は 肺癌のリスクを上昇させる

タイトルはクラミジア肺炎となっているが、現在ではクラミドフィラ肺炎である。

クラミジア肺炎は、基本的に新生児にしか起こらないと思っておいた方がよい。
成人呼吸器内科領域における、カリニ肺炎もクラミジア肺炎も過去の病名なので、個人的には慣習的に使わないように意識している。
CHSP-60は発癌の分野で有名であり、産婦人科領域でもメジャーな言葉である。
日本語に直すと、クラミジア熱ショック蛋白質60と言うらしいが
個人的にはほとんど耳にしたことがない。

Chlamydia pneumoniae Infection and Risk for Lung Cancer
Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention May 25, 2010; doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-1261

結論：

CHSP-60 IgG抗体のタイター高値は、肺癌のリスクに関連する。
C. pneumoniaeの肺における発癌が示された。

Cardiovascular Research

Serological evidence of an association between *Chlamydia pneumoniae* infection and lung cancer

Aino L. Laurila[1,*], Tarja Anttila[1], Esa Läärä[2], Aini Bloigu[1], Jarmo Virtamo[3], Demetrius Albanes[4], Maija Leinonen[1] and Pekka Saikku[1]

International Journal of Cancer Volume 74, Issue 1, pages 31–34, 20 February 1997

Abstract

Epidemiological evidence suggests that airway obstruction is an independent risk factor for lung cancer and that this cannot be explained by active or passive smoking alone. *Chlamydia pneumoniae* infection has been associated with chronic bronchitis and its exacerbates. Our aim was to evaluate the association between chronic *C. pneumoniae* infection and risk of lung cancer among male smokers. Smoking males with lung cancer (n = 230) and their age- and locality-matched controls were selected among participants of the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. The presence of *C. pneumoniae* infection was assessed by analyzing specific antibodies and immune complexes in 2 serum samples collected with a 3-year interval before the lung cancer diagnosis. The diagnosis of chronic infection was based on stable levels of positive specific IgA antibody (titer ≥ 16) and immune complex (titer ≥ 4). Relative risks were estimated by odds ratios (OR) adjusted for age, locality and smoking history by a conditional logistic regression model. Markers suggesting chronic *C. pneumoniae* infection were present in 52% of cases and 45% of controls and hence were positively associated with the incidence of lung cancer (OR 1.6; 95% confidence interval [CI] 1.0–2.3). The incidence was especially increased in men younger than 60 years (OR 2.9; 95% CI 1.5–5.4) but not in the older age group (OR 0.9; 95% CI 0.5–1.6). Before concluding that ***C. pneumoniae* infection is a new independent risk factor for lung cancer, corroboration from other studies with larger number of cases and longer follow-up is needed.** *Int. J. Cancer 74:31–34. © 1997 Wiley-Liss,*

Review Chlamydia pneumoniae and Lung Cancer: Epidemiologic Evidence

Alyson J. Littman,[1,2] Lisa A. Jackson,[1,3] and Thomas L. Vaughan[1,2]

[1]Department of Epidemiology, University of Washington; [2]Division of Public Health Sciences, Fred Hutchinson Cancer Research Center; and [3]Center for Health Studies, Group Health Cooperative, Seattle, Washington

Abstract

Chlamydia pneumoniae is a common cause of acute respiratory infection and has been hypothesized to cause several chronic diseases, including lung cancer. The purpose of this article is to identify, describe, and critically examine the published studies on the association between *C. pneumoniae* infection and risk of lung cancer. In the six studies identified, previous *C. pneumoniae* infection was defined on the basis of serologic criteria, which varied between studies. All studies reported elevated relative risk estimates for the association of serologic evidence of infection and risk of lung cancer. The three studies in which past infection was defined based on testing of prediagnostic blood specimens tended to have weaker results (odds ratio range, 1.2-2.1) than those based on postdiagnostic blood specimens (odds ratio range, 1.4-9.9). Selection bias, measurement error, and inadequate control for confounding are concerns in some of these studies. Nevertheless, results were relatively consistent, supporting a causal association. Inflammation caused by chronic infection with *C. pneumoniae* may be involved in the carcinogenic process but this relationship will be difficult to further define through serologic data. To better understand the nature of this association, both experimental study designs, such as those based on animal models or randomized controlled antibiotic treatment trials in humans, and observational study designs (e.g., studies that involve detection of *C. pneumoniae* in pulmonary specimens obtained before cancer onset) could be explored and may shed additional light on this important association. (Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14(4):773–8)

Summary and Conclusions

Observational studies using other methods (such as PCR or immunohistochemistry)to detect C. pneumoniae in relevant tissues (such assputum or lung biopsies) in samples taken before diagnosis could also provide useful information by showing that C.pneumoniae is more likely to localize in tumor tissue relative to normal tissue and that organisms found in tumor tissues are viable. Findings from these studies, in combination withthe existing serologic studies, may help scientists to better understand the role that C. pneumoniae may play in the etiology of lung cancer, and potentially lead to earlie rdetection or prevention.

Chlamydia pneumoniae Infection and Risk of Lung Cancer

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev October 2004 *13;* 1624

Abstract

Infection with *Chlamydia pneumoniae* may be associated with an increased risk of lung cancer. We conducted a matched case-control study (508 pairs) nested within a large prospective study to investigate whether IgA antibody titers to *C. pneumoniae* measured by the microimmunofluorescence test are associated with lung cancer risk after controlling for confounders. Individuals with antibody titers ≥16 had 1.2 times the risk of lung cancer (95% confidence interval, 0.9-1.6) compared to those with lower titers. There was a significant trend ($P = 0.007$) of increasing odds ratios with increasing IgA titers primarily due to an odds ratio of 2.8 (95% confidence interval, 1.1-6.7) associated with titers ≥256. Lung cancer risk associated with IgA titers ≥16 was stronger among former smokers. To better understand predictors of IgA seropositivity, we also examined demographic, lifestyle, dietary, and medical correlates of IgA titers ≥16 among controls. Those with race not classified as White or Black were more likely to have IgA titers ≥16; there were no significant differences in seropositivity by smoking behaviors. In summary, the adjusted odds ratio for lung cancer associated with IgA titers ≥16 was compatible with a weakly positive association, although nondifferential measurement error of antibody titers may have resulted in a conservative bias. Future studies using precise measures of chronic *C. pneumoniae* status are needed to better determine the role of this organism in the etiology of lung cancer.

Association of *Chlamydia pneumoniae* Immunoglobulin A Seropositivity and Risk of Lung Cancer

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev November 2000 *9;* 1263

Chlamydia pneumoniae infection and the risk of female early-onset lung cancer

International Journal of CancerVolume 107, Issue 4, pages 681–682, 20 November 2003

Chlamydia trachomatis infection as a risk factor for invasive cervical cancer

International Journal of Cancer Volume 85, Issue 1, pages 35–39, 1 January 2000

Chlamydia pneumoniae Infection and Risk for Lung Cancer

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev June 2010 *19;* 1498

Part2: 脳卒中(Stroke)・脳梗塞

Chlamydia pneumoniae infection. A novel risk factor for stroke.

Recently, Chlamydia pneumoniae (C pneumoniae) has been noteworthy to be linked to an atherosclerotic disease and clinical evidence that C pneumoniae infection contributes to atherosclerosis is accumulating. We clarified the detail distribution of C pneumoniae infection in the atherosclerotic carotid artery by immunohistochemistry and electron microscopy. Twenty-seven specimens of carotid atheromatous plaque were obtained during carotid endarterectomy in 26 patients with severe carotid artery stenosis. **Immunoreactivity for the C pneumoniae-specific antigen was observed in 55% of patients, and intense immunoreactivity was observed in 35% of patients.** C pneumoniae infection was observed in endothelial cells, macrophages and smooth muscle cells that had migrated into the atheromatous plaque, as well as in smooth muscle cells and small arteries in the media underlying the atheromatous plaques. C pneumoniae infection was most prominently observed in smooth muscle cells. In electron microscopy, a pear-shaped elementary body of C pneumoniae was observed. Macrophages in the intima produce some cytokines and growth factors, and elicit migration of smooth muscle cells from the media to the intima as well as an inflammatory response which subsequently leads to atherosclerosis progression. Chronic infection of C pneumoniae may enhance the proliferative and inflammatory processes of atherosclerosis by inducing some cytokines and lipoproteins through activation of transcription factors such as nuclear factor (NF)-kB.

山下 勝弘[1], 米田 浩[2] 1) 大野田市立病院脳神経外科 2) 山口大学脳神経外科

脳卒中 21(4), 463-466, 1999 一般社団法人 日本脳卒中学会

虚血性脳血管障害の新たな危険因子「肺炎クラミジア菌感染症」

山下 勝弘 米田 浩 小野田市立病院脳神経外科,口 大学脳神経外科

Key words:肺炎クラミジア菌,脳卒中,動脈硬化,炎症,転写因子

1.はじめに 肺炎クラミジア菌(Chlamydia pneumoniae)は,1980年代半ばに同定されたグラム陰性菌であり,極めて特異な生活環を有している.また宿主細胞に寄生し,エネルギー代謝を宿主細胞に依存している点が,とりわけ他の細菌と異なっている.この肺炎クラミジア菌感染症が虚血性心疾患と極めて深く関係していることが最初に報告されたのは1985年であり,著者のSaikkuらは,およそ考えられるすべての感染症の血清抗体価と虚血性心疾患との関係を検討した結果,この肺炎クラミジア菌のみが虚血性心疾患と有意な関係を有することを見い出した.その後,血清抗体価の検討による同様の報告が相次ぎ,また冠動脈硬化の病巣に肺炎クラミジア菌が実際に存在することを病理学的に証明した研究結果が発表されるようになった.1990年半ばには,虚血性心疾患と同様に脳卒中と肺炎クラミジア菌感染症が密接な関係を有することが報告されるようになり,脳卒中に関わる多くの医師の関心を集めるようになった.本論文では,我々の施設における肺炎クラミジア菌の血清学的検査と病理学的検査の研究結果を報告し,肺炎クラミジア菌感染症がどのように動脈硬化の進展と虚血性脳血管障害の発生に関与するのかについて考察する.

脳卒中 Vol. 21 (1999) No. 4 P 463-466

日本人における脳卒中の予防

亀山 正邦 (日老 医誌 2000; 37: 111-120)

肺炎クラミジア感染

肺炎クラミジア (Chlamydia pneumoniae) と将来の心血管疾患, 脳卒中との関連を指摘した Fagerberg らの報告は重要である. これは, 中・高年者で, 高血圧をコントロールしている群についての調査成績である. 慢性の肺炎クラミジア感染は, 検索対象の半数以上にみられ, 感染群では, 将来, 心血管疾患, ことに脳卒中を起こすリスクが有意に大であったことを指摘している.

Part3:心筋梗塞・高血圧

アテローム血栓症における炎症性因子の関与

畠山, 金太; 浅田, 祐士郎 内分泌・糖尿病科, 24(3): 298-303

図2 内皮細胞障害と動脈硬化の発生・進展の関連性

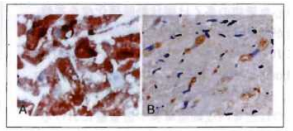


図4 冠動脈プラークにおけるCRP発現(A)と肺炎クラミジアの持続感染(B)
A:マクロファージや細胞外基質にCRP陽性像を認める.
B:平滑筋細胞に肺炎クラミジア陽性像を認める.

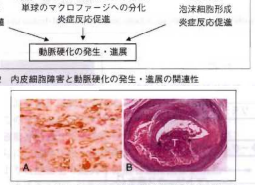


図5 冠動脈プラークにおける組織因子発現(A)とプラーク破綻に伴う血栓形成(B)
A:平滑筋細胞(褐色)やマクロファージ, 細胞外基質に組織因子陽性像(赤色)を認める(平滑筋細胞と組織因子の二重染色).
B:プラーク破綻(*)に伴い大きな血栓形成(T)を認める.

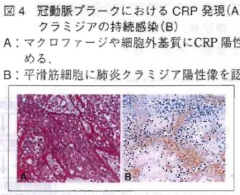


図6 心筋梗塞患者の冠動脈から吸引された血栓
A:フィブリンとともに多数の活性化血小板を認める.
B:血栓中には多数の好中球と単核球(単球とリンパ球)を認める. 血小板はP-セレクチン陽性である(免疫染色).

Chlamydia pneumoniae and Cardiovascular Disease

Lee Ann Campbell, Cho-Chou Kuo, and J. Thomas Grayston
University of Washington, Seattle, Washington, USA

Table. Studies of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic tissue

Source of specimens (reference)	Artery	Type of specimen	Atherosclerotic tissue[a] (% positive)
South Africa (7)	Coronary	Autopsy	20/36 (56)
PDAY[b] study (8)	Coronary	Autopsy	8/18 (44)
Univ. Washington (9)	Coronary	Atherectomy	20/38 (53)
Alaskan Natives (10)	Coronary	Autopsy	23/59 (39)
Louisville, Kentucky (11)	Coronary	Vascular surgery	7/12 (58)
Japan (12)	Coronary	Atherectomy	20/29 (69)
Salt Lake City, Utah (13)	Coronary	Atherectomy	71/90 (79)
India (14)	Coronary	Coronary artery bypass	4/40 (10)
California & Univ. Washington (15)	Carotid	Endarterectomy	37/61 (61)
Germany (16)	Carotid	Endarterectomy	7/50 (14)
Canada (17)	Carotid	Endarerectomy	54/76 (71)
Univ. Washington (18)	Aorta	Autopsy	7/21 (33)
Finland (19)	Aorta	Vascular surgery	12/12 (100)
Italy (20)	Aorta	Vascular surgery	26/51 (51)
United Kingdom (21)	Aorta, femoral, iliac	Vascular surgery	15/33 (45)
California (22)	Popliteal femoral	Vascular bypass	10/23 (43)
Finland (23)	Aortic valve	Autopsy	25/46 (54)
Sweden (24)	Aortic Valve	Surgery	19/39 (49)

[a]Number positive by immunocytochemical staining and/or polymerase chain reaction over number tested.
[b]PDAY, pathobiological determinants of atherosclerosis in youth.

Hyperhomocysteinemia associated with Chlamydia pneumoniae infection in ischemic stroke: A hospital based study from South India

VCS Srinivasarao Bandaru MSc PhD, 1 Subhash Kaul MD DM, 1 Demudu Babu Boddu MD DM, 2 Laxmi Vemu, 2 M Neeraja MSc, 1 Suvarna Alladi DM **Neurology Asia 2009; 14 : 1 – 5**

Table 1: Comparison of baseline characteristics between *C. pneumoniae* negative and positive stroke patients

Parameters	*C. pneumoniae* positive N=72	*C. pneumoniae* negative N=128	p value
Men, no. (%)	49 (68)	100 (78.1)	0.6
Women, no. (%)	23 (32)	28 (21.9)	0.3
Mean age in years (SD)	48.8 (15.1)	47 (17.4)	0.5
Age range in years	10-76	18-82	
Hypertension, no. (%)	40 (55.5)	61 (47.6)	0.3
Diabetes, no. (%)	15 (20.8)	27 (21)	0.8
Smoking, no. (%)	26 (36.1)	18 (14)	<0.001
Alcoholism, no. (%)	14 (19.4)	24 (18.7)	0.9
Hypercholesterolemia, no. (%)	30 (41.6)	23 (17.9)	0.005
Hyperhomocysteinemia, no. (%)	30 (41.6)	20 (15.6)	<0.001
CRP positive, no. (%)	35 (48.6)	4 (3.1)	<0.001

CRP: C-reactive protei

Table 2: *C. pneumoniae* antibodies associated with hyperhomocysteinemia

	Hyperhomocysteinemia (N=50)	Normal homocysteine (N=150)	p value
C. pneumoniae IgG positive, no. (%)	26 (42%)	38 (25.3%)	<0.001
C. pneumoniae IgA positive, no. (%)	12 (24%)	8 (5.3%)	0.004

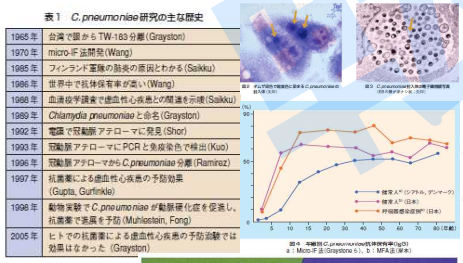


表1 *C. pneumoniae* 研究の主な歴史

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	*Chlamydia pneumoniae* 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*C.pneumoniae*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*C.pneumoniae*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効果では効果はなかった(Grayston)

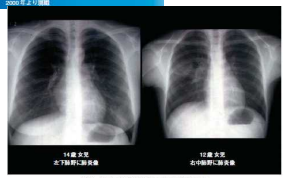


図7 クラミジア肺炎罹患者2名の胸部X線写真

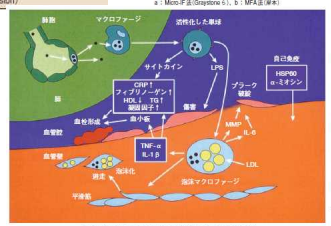


図9 *C.pneumoniae* による動脈硬化症の成立機序の模式

心筋組織内の Chlamydophila pneumoniae の存在とクラミジアストレス蛋白（HSP-60）の発現

工藤 幸子1）尾内 一信2）麻生 晃3）長尾 孝一3）
1）千葉県衛生研究所，2）済生会下関総合病院，3）帝京大学医学部附属市原病院病理部

1992 年以降，動脈硬化巣の macrophage，血管平滑筋細胞各内部に Chlamydophila pneumoniae の存在が 確認されてから動脈硬化巣形成との関連が話題となっている．しかし，動脈硬化巣以外の組織での存在の報告は殆ど認めない．今回，虚血性心疾患症例 10 例と，対照として心疾患以外の症例 10 例計 20 例の心筋組織について検索 した．その結果，虚血性心疾患 10 例中 9 例（90.0%）と高率に C. pneumoniae の存在を免疫組織化学染色 によって証明し得た．一方，心疾患以外の症例では 10 例中 2 例（20%）で陽性であった．又，クラミジ アの産性するストレス蛋白（Chlamydia HSP-60）は，虚血性心疾患症例 10 例中 6 例（60.0%）で確認し た．今回の検討により**，虚血性心疾患患者の心筋組織に高率に C. pneumoniae が存在し，クラミジアストレ ス蛋白が発現していることが判明した**．したがって，C. pneumoniae と心筋障害との関連についても興味 が持たれる．〔感染症誌 75：562～567，2001〕

その結果心筋巣への感染率は虚血性心疾患症例で90.0% と非常に高率であり，また60.0% の症例がC. HSP-60 を産生していることが明らかになった．このことは，虚血性の心筋障害の他に，心筋壊死，変性，炎症を起こす大きな要因となっている可能性がある．今まで，*C. peumoniae*感染症としては呼吸器系疾患が有名であり，さらに最近になって動脈硬化症との関係が注目されているが，今回の結果よりさらに心疾患との関係も注目される．最近，ヒト心筋特異ミオシン重鎖と60KD の*Chlamydia 外膜蛋白の構造相同性による心筋障害*も病的因子として注目されている15）．*Chlamydia が種々のサイトカインの働きによって*，持続感染型となり，大型の網様体に変化してC. HSP-60 を持続的に産生することが*in vitro* で証明されている16）．また，人の動脈硬化巣部位に於いては*C. pneumoniae とC. HSP-60 が存在することが既に報告され*，その病原性への関与が推測されている．今回，我々は初めて心筋組織にも高頻度に*C. pneumoniae と C. HSP-60 の存在を確認した*．しかし，今回の検討では症例数が少なく，*C. pnumoniae 及びC. HSP-60 の存在と特定の心疾患*との関連性を明らかに出来なかった．今後症例数を増やして検討したい．

Part4：糖尿病・肥満

肺炎クラミジアとメタボリック症候群の連関

廣松 賢治ヒロマツ ケンジ　福岡大学医学部教授

廣松賢治・伊. 藤竜太（医学部微生物免疫学）らは、動脈硬化病巣. の80%以上に検出され、心筋梗塞との関連も世界的. に注目されている**肺炎クラミジア**を取り上げ、細胞. 内寄生性細菌クラミジアが感染細胞内で宿主免疫

Chlamydia pneumoniae infection in adolescents with type 1 diabetes mellitus

Antonietta Rizzo,13 Rossella Paolillo,13 Dario Iafusco,2 Francesco Prisco2 and Caterina Romano Carratelli1

Journal of Medical Microbiology (2012), 61, 1584–1590

Table 1. Clinical characteristics of study population

NS, Not applicable; –, indicates a value of zero.

	Patient group	Control group
No. of individuals	73	76
Age (years)	14.0 (IQR=12.0–15.0)	14.0 (IQR=12.8–15.0)
Male/female	39:34	35:41
Diabetes duration (years)	5.2 (range 3.4–7.0)	NS
HbA1c ≤5.9%	–	76
HbA1c 6–6.9%	13	–
HbA1c 7–7.9%	14	–
HbA1c 8–8.9%	25	–
HbA1c 9–10%	21	–
C. pneumoniae DNA (%)	34 (46.5)	8 (10.5)

Table 2. Association between serological status and *C. pneumoniae* DNA and chronic chlamydial infection

	No. of individuals (%)					
		IgG ≥128	IgA ≥64	IgM ≥20	DNA	IgG/IgA
Patients	73	45 (61.6)*	40 (54.8)*	12 (16.4)*	34 (46.5)*	40 (54.8)*
Controls	76	9 (11.8)	2 (2.6)	0 (0)	8 (10.5)	1 (1.3)

*P<0.05 Patients versus controls (Bonferroni's correction applied).

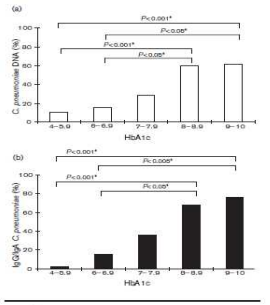


Fig. 1. (a) Relationship between HbA1c and *C. pneumoniae* DNA. (b) Relationship between HbA1c and IgG/IgA *C. pneumoniae*. *Fisher's exact test. Bonferroni's correction applied.

Part5: 認知症（Alzheimer病）

Identification and localization of *Chlamydia pneumoniae* in the Alzheimer's brain

Brian J. Balin, Hervé C. Gérard, E. James Arking, Denah M. Appelt, Patrick J. Branigan, J. Todd Abrams, J. A. Whittum-Hudson, A. P. Hudson

Medical Microbiology and Immunology　August 1998, Volume 187, Issue 1, pp 23-42

Abstract
We assessed whether the intracellular bacterium *Chlamydia pneumoniae* was present in post-mortem brain samples from patients with and without late-onset Alzheimer's disease (AD), since some indirect evidence seems to suggest that infection with the organism might be associated with the disease. Nucleic acids prepared from those samples were screened by polymerase chain reaction (PCR) assay for DNA sequences from the bacterium, and such analyses showed that brain areas with typical AD-related neuropathology were positive for the organism in 17/19 AD patients. Similar analyses of identical brain areas of 18/19 control patients were PCR-negative. Electron- and immunoelectron-microscopic studies of tissues from affected AD brain regions identified chlamydial elementary and reticulate bodies, but similar examinations of non-AD brains were negative for the bacterium. Culture studies of a subset of affected AD brain tissues for *C. pneumoniae* were strongly positive, while identically performed analyses of non-AD brain tissues were negative. Reverse transcription (RT)-PCR assays using RNA from affected areas of AD brains confirmed that transcripts from two important *C. pneumoniae* genes were present in those samples but not in controls. Immunohistochemical examination of AD brains, but not those of controls, identified *C. pneumoniae* within pericytes, microglia, and astroglia. Further immunolabelling studies confirmed the organisms' intracellular presence primarily in areas of neuropathology in the AD brain. Thus, *C. pneumoniae* is present, viable, and transcriptionally active in areas of neuropathology in the AD brain, possibly suggesting that infection with the organism is a risk factor for late-onset AD.

Chlamydia pneumoniae induces Alzheimer-like amyloid plaques in brains of BALB/c mice

C.Scott Little, Christine J Hammond, Angela MacIntyre, Brian J Balin, Denah M Appelt
Received: February 19, 2003; Received in revised form: April 25, 2003; Accepted: May 28, 2003;

Abstract
Amyloid deposits resembling plaques found in Alzheimer's disease (AD) brains were formed in the brains of non-transgenic BALB/c mice following intranasal infection with *Chlamydia pneumoniae*. The mice were infected at 3 months of age with *C. pneumoniae* isolated from an AD brain. Infection was confirmed by light and electron microscopy in olfactory tissues of the mice. *C. pneumoniae* was still evident in these tissues 3 months after the initial infection indicating that a persistent infection had been established. Amyloid beta (Aβ) 1–42 immunoreactive deposits were identified in the brains of infected BALB/c mice up to 3 months post-infection with the density, size, and number of deposits increasing as the infection progressed. A subset of deposits exhibited thioflavin-s labeling. Intracellular Aβ1–42 labeling was observed in neuronal cells. Experimental induction of amyloid deposition in brains of non-transgenic BALB/c mice following infection with *C. pneumoniae* may be a useful model for furthering our understanding of mechanisms, linked to infection, involved in the initiation of the pathogenesis of sporadic AD.

The load of *Chlamydia pneumoniae* in the Alzheimer's brain varies with *APOE* genotype

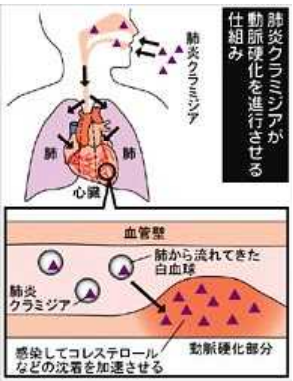
Hervé C. Gérard[a], Kristin L. Wildt[a], Judith A. Whittum-Hudson[a], Zongshan Lai[b], Joel Ager[b], Alan P. Hudson[a, c]

Microbial Pathogenesis　Volume 39, Issues 1–2, July–August 2005, Pages 19–26

Abstract
Studies from this laboratory have indicated that the intracellular eubacterial respiratory pathogen*Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae* is commonly found in brain regions displaying characteristic neuropathology in patients with late-onset Alzheimer's disease (AD) but not in congruent samples from non-AD control individuals. In later work, we provided evidence suggesting that some relationship exists between the *APOE* ε4 gene product and the pathobiology of this organism. In the present report, in situ hybridization analyses indicated that the number of *C. pneumoniae*-infected cells in affected brain regions of ε4-bearing AD patients was higher overall than that in congruent brain regions from AD patients lacking that allele. Quantitative real-time PCR analyses of AD brain tissue samples demonstrated that actual bacterial burden in those samples varied over several orders of magnitude, but that samples from ε4-bearing patients did have significantly higher bacterial loads than did congruent samples from patients without the allele (ANOVA, p<0.05). These results may explain in part the observations that ε4-bearing individuals have a higher risk of developing AD, and that such patients progress more rapidly to cognitive dysfunction than do individuals lacking this allele.

Keywords　Alzheimer's disease; *Chlamydia pneumoniae*; Apolipoprotein E; Pathogenesis; Inflammation; Bacterial infection

動脈硬化が進むワケ　細菌の関与濃厚



肺炎クラミジアは、人の細胞内に寄生するタイプの細菌で、白血球に食べられても、その中で生き残ることが可能だ。

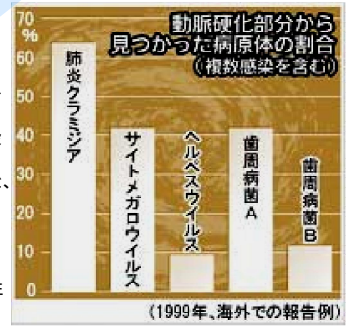
これに寄生された細胞は、悪玉コレステロール（LDL）を活発に取り込み、血栓ができやすくなるような化学物質を放出する。こうした性質を考え合わせ、次のような仮説が一般的になっている。

〈1〉高脂血症の状態で血管の壁に傷がつくと、その傷に血小板やLDLなどが集まってかゆ状の沈着物がたまり、初期の動脈硬化が始まる

〈2〉白血球に潜んだ肺炎クラミジアが血液に乗ってこの病変部に運ばれ、住みついて慢性的な炎症を起こす

〈3〉免疫反応で生み出された様々な化学物質が、沈着物の蓄積を早め、動脈硬化を進展させる――。

動脈硬化のウサギでの試験.



米国で開催された化学療法会議で、トロント大学のホングFong教授は、ウサギに肺炎クラミジアを感染させたところ、その三分の一以上のウサギに動脈硬化を発生させられたと発表しました。このようなウサギに抗生物質を早期に投与したら動脈硬化を発症したのはわずか8.3%のみであり、抗生物質を遅れて投与したウサギでも12.5%に動脈硬化の発生が認められたのみであったそうです。

クラミジア肺炎・レジオネラ肺炎・Q熱

北海道大学病院第一内科　南須原康行

平成17年11月1日北海道医報告

表1　IgGとIgAの組み合わせによる診断

ヒタザイムC.ニューモニエの判定

a：判定基準

判定		インデックス	測定結果
陽性	強陽性	3.00以上	++
	弱陽性あるいは中等度陽性	1.10～2.99	+
判定保留		0.90～1.09	±
陰性		0.90未満	−

b：IgGとIgAの組み合わせ判定の解釈

IgG	IgA	判定の解釈
++	++	急性あるいは現在の感染の疑いが非常に高い
+	++	
++	+	
−	++	
++	−	
+	+	感染の疑いが高いが、抗体価上昇の途中である可能性もあるので、再検査が必要
−	+	
+	−	感染の疑いがあるが、感染既往の場合もあるので、再検査が必要
−	−	感染の疑いは低いが、抗体価上昇前である可能性もあるので、再検査が必要

注：bの解釈は臨床症状のある被検者を対象としている。また、被検者が16歳以上の場合、小児（15歳以下）に比べ感染既往抗体により弱陽性を示す頻度が高くなる。インデックスとしてIgA：3.00以上、あるいはIgG：3.00以上を“現在の感染”の一応の目安とするとともに、臨床症状や他の検査結果と合わせて総合的に診断する。

表2　IgMの判定基準

インデックス	測定結果
1.10以上	(+)
0.90～1.09	(±)
0.90未満	(−)

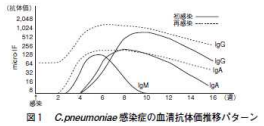


図1　*C.pneumoniae* 感染症の血清抗体価推移パターン

再感染では上昇しないとされており（図1）、その有用性が期待されている。しかし、リウマチ因子による偽陽性も多く、IgMの陽性基準を1.6以上とすべきとの報告もあり、IgMのみでの診断は難しいと考えられる。よって、ペア血清を用いたIgMとIgGの組み合わせを用いた判定が必要となる。再感染ではIgGは感染後2週間の比較的早期から急上昇することより（図1）IgGがペア血清にて2週後に急性期より1.35以上の上昇を示した場合に感染があったと判断し、急性期のIgMの上昇があれば初感染、なければ再感染と判断するのが妥当と考えられる。喀痰、肺胞洗浄液などを用いたPCR法による診断も可能であるが、保険適応外であり一般的ではない。

MBC Forum 2006　古くて新しい呼吸器感染症

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

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	*C.pneumoniae*, 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	*C.psittaci*, *C.trachomatis*,*C.pneumoniae* 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 ≦ 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。

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

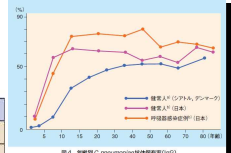


図4　年齢別*C.pneumoniae*抗体保有率(IgG)
a：Micro-IF法(Graystone ら)，b：MFA法(岸本)

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法でみると，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．