

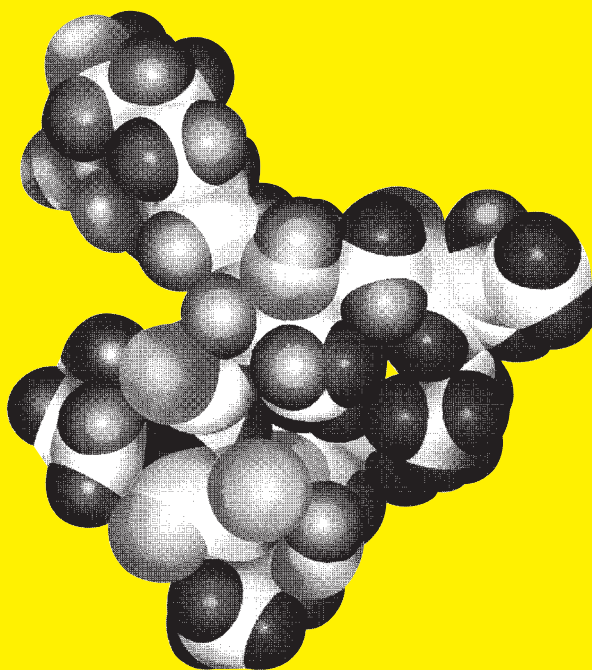
THE JAPANESE JOURNAL OF ANTIBIOTICS

Macrolides Update

マクロライドの新作用研究 2019

「第 26 回マクロライド新作用研究会」記録集

開催日: 2019 年 7 月 13 日



後援：厚生労働省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班
公益財団法人日本感染症医薬品協会

Published by JAPAN ANTIBIOTICS RESEARCH ASSOCIATION

Editorial Office : Japan Antibiotics Research Association

2-20-8 Kamiosaki, Shinagawa-ku, Tokyo, Japan

第26回 マクロライド新作用研究会

2019年7月13日
(北里大学薬学部2号館2201)

当番世話人

和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・
頭頸部外科学教室

保富 宗城

目 次

ミニシンポジウム

Azithromycin, a 15-membered macrolide antibiotic, inhibits influenza A (H1N1)pdm09 virus infection by interfering with the virus internalization process	Tran huu Dat	4
マクロライド系薬投与による細菌叢への影響と腸管粘液産生性の評価	武 優 希	5
AzithromycinはRAW264.7細胞からのLPS誘導HMGB1の放出を抑制する	吉 川 裕 喜	6
高齢者の肺炎抑制におけるクラリスロマイシン長期投与の効果：ランダム化比較試験	山 末 ま り	7
マクロライドは就学前児に於ける反復性喘鳴／喘息発作を阻止できるか	松 谷 敏 郎	9

特別講演

<i>Chlamydia pneumoniae</i> 感染症の基礎と臨床	宮 下 修 行	12
---	---------	----

コーヒブレイクセミナー

肺炎マイコプラズマの関連病態について—話題提供—	渡 邊 秀 裕	16
--------------------------------	---------	----

教育セミナー

誤嚥性肺炎という概念の意義	小 宮 幸 作	17
---------------------	---------	----

ミニシンポジウム

Azithromycin, a 15-membered macrolide antibiotic, inhibits influenza A(H1N1)pdm09 virus infection by interfering with the virus internalization process

Tran huu Dat

抄 録

The pandemic influenza 2009 (A(H1N1)pdm09) virus currently causes seasonal and annual epidemic outbreaks. The widespread use of neuraminidase inhibitors has resulted in the emergence of drug-resistant influenza viruses. In this study, we aimed to determine the anti-influenza A(H1N1)pdm09 virus activity of azithromycin (AZM), a re-positioned macrolide antibiotic with potential as a new anti-influenza candidate, and to elucidate its underlying mechanisms of action. Our in vitro approaches indicated that progeny virus replication was remarkably inhibited by treatment of viruses with AZM before infection; however, AZM administration after infection did not affect virus repli-

cation. Further studies elucidated that AZM did not affect attachment of viruses onto the cell surface, but blocked internalization into host cells during the early phase of infection. This unique inhibitory mechanism by AZM has not been observed in other anti-influenza drugs, indicating the potential activity of AZM before and after influenza virus infection. We performed intranasal administration of AZM into mice infected with A(H1N1)pdm09 virus. Single treatment with AZM via the intranasal route reduced viral load in the lungs and relieved hypothermia induced by infection. Our findings show that AZM is an effective macrolide for the treatment of human influenza.

ミニシンポジウム

マクロライド系薬投与による細菌叢への影響と腸管粘液産生性の評価

武 優希 森永芳智 佐々木大介 賀来敬仁 小佐井康介 坂本 啓 宇野直輝
長谷川寛雄 柳原克紀

講演要旨

マクロライド系薬による細菌叢の影響をみるためにマウスを用いてクラリスロマイシン、ジョサマイシンの2剤の影響について評価した。両薬剤投与により、腸内細菌叢は変容が起きる一方で、

下気道細菌叢の変化は見られなかった。クラリスロマイシンにより結腸の粘液産生が増加した。腸管バリア機能を修飾することによる免疫系への影響も示唆された。

ミニシンポジウム

AzithromycinはRAW264.7細胞からのLPS誘導HMGB1の放出を抑制する

吉川裕喜 小宮幸作 門田淳一

【背景】

マクロライド系抗菌薬は抗菌作用以外にも抗炎症作用や免疫調節作用を有している。AZMの長期投与はCOPD急性増悪の頻度を減少し、Cystic fibrosis患者の肺機能の改善と増悪の軽減に効果的である。High Mobility Group Box 1 (HMGB1)は核内に存在するタンパクで、活性化されたmacrophagesや壊死細胞から放出されてRAGE, TLR4, TLR2といった受容体に結合してサイトカインとして働く。COPD患者のBALF中HMGB1濃度は高値であり、Cystic fibrosis患者の喀痰中HMGB1の高値は肺機能低下のリスクを10%増加させ、急性増悪発症までの期間を短縮して生存率を低下させることが報告されている。AZMがHMGB1の細胞外への放出を抑制する効果を検証した。

【方法】

RAW264.7細胞をDMEM+10% FBS+penicillin/streptomycinで37℃, 5%CO₂インキュベーターで培養した。RAW264.7細胞を12wells plateで一晩培養し、血清フリーの培地で洗浄したのちに、LPS (E. coli O111 : B4)で刺激して放出されたHMGB1をWestern blotで評価した。またAZM添加でHMGB1が抑制されるかどうかを評価し

た。

【結果】

100, 500, 1000ng/ml LPSはRAW 264.7細胞の細胞死を誘発せずにHMGB1を細胞外へ放出させた。1, 5 μ g/ml AZMは100ng/ml LPS induced HMGB1の放出を抑制した。10 μ g/ml AZMはHMGB1の抑制効果はなく、100 μ g/ml AZMはHMGB1の放出を増強させた。100 μ g/ml AZMではRAW264.7細胞の生存率が低下した。

【考察】

100, 500, 1000 ng/ml LPSはRAW 264.7細胞の細胞死を誘発せずにHMGB1を細胞外へ放出させ、HMGB1のActive releaseをもたらすことが確認できた。低濃度AZMがRAW 264.7細胞からのLPS誘導HMGB1の放出を抑制した。100 μ g/ml AZMでは細胞生存率の低下も来しており、HMGB1放出増強はPassive releaseによるものと考えられる。以上からAZMの抗炎症効果に関してHMGB1が関与する可能性が示唆された。今後はその機序を解明するためにHMGB1放出に重要な役割を果たしているHMGB1のアセチル化や細胞内シグナルである転写因子などへAZMがどのように作用するかを検討する。

ミニシンポジウム

高齢者の肺炎抑制におけるクラリスロマイシン長期投与の効果：ランダム化比較試験

山末まり¹⁾ 小宮幸作¹⁾ 吉川裕喜¹⁾ 門田淳一¹⁾ 重永武彦²⁾ 大谷哲史³⁾
井手口周平⁴⁾ 今村圭文⁴⁾ 迎 寛⁴⁾ 野口慎吾⁵⁾ 矢寺和博⁵⁾

発表要旨

【背景と目的】

肺炎は本邦の死因第5位であり、その97%以上が65歳以上で占められる。高齢者における肺炎の殆どは誤嚥性肺炎であり、繰り返しやすい病態の特徴から、誤嚥を予防するためにについて様々な介入が検証されてきた。マクロライド系抗菌薬は、抗菌活性以外に免疫調整作用や粘液線毛機能の改善作用を有し、慢性呼吸器疾患の増悪や進行を抑制する効果が報告されている。肺炎の発症を抑制する効果への拡大も期待され、吉川らの報告では、過去1年間に肺炎の既往のある高齢者において、マクロライド系抗菌薬の長期投与があると、その後の肺炎の再発が抑制傾向にあることが示唆された。しかし、これは後ろ向き研究であり多くのバイアスが含まれているため、前向き介入試験による検討が望まれた。本研究の目的は、マクロライド系抗菌薬の一つであるクラリスロマイシンを用いて、その長期投与による高齢者肺炎の抑制効果を実験室ランダム化比較試験にて検証することである。

【研究対象と方法】

3か月以内に肺炎の治療歴がある65歳以上の高齢者を対象とした。対象をクラリスロマイシン少量長期投与群(200mg/日内服)と非投与群の2群にランダム化して振り分けを行い、その後1年間の肺炎の発症頻度、肺炎発症までの期間、肺炎の重症度について比較した。(2016年4月大分大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会にて承認、UMIN臨床試験登録ID:000023355)

認, UMIN臨床試験登録ID:000023355)

【結果】

2016年12月1日から2018年12月31日までに28名の患者が組み入れられ、クラリスロマイシン投与群に13名、非投与群15名が振り分けられた。両群の臨床背景を表1に示す(Table 1)。両群の観察期間に統計学的有意差は認めなかった(投与群:251日(95%CI, 171-330日), 非投与群:132日(95%CI, 67-196日), $p=0.627$)。肺炎の発症は、投与群で2例(15%), 非投与群で5例(33%), 肺炎発症までの期間は、投与群で315日(95%CI 249-382日), 非投与群で260日(95%CI 184-335日)であり(Figure 1), 投与群で発症が低く、発症ま

Table 1. Baseline patient characteristics

Characteristic	CAM (n = 13)	Control (n = 15)	p
Age-yr	77 (67, 78)	73 (70, 83)	0.315
Gender-male	10 (77)	12 (80)	0.843
BMI-kg/m ²	21.1 (17.5, 21.8)	20.1 (17.1, 23.5)	0.758
Smoking	9 (69)	10 (67)	0.884
Vaccination	7 (54)	4 (27)	0.162
Chronic respiratory disease	11 (85)	14 (93)	0.461
COPD	8 (61)	9 (60)	0.652
Asthma	1 (8)	1 (7)	0.859
Interstitial pneumonia	2 (15)	1 (7)	0.399
Other	0 (0)	3 (20)	0.230
Cerebrovascular disease	0 (0)	1 (7)	1.000
Diabetes mellitus	2 (15)	4 (27)	0.468

Values are median (interquartile range) or number (%).

CAM, clarithromycin; BMI, body mass index; COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

¹⁾大分大学医学部 呼吸器・感染症内科学講座, ²⁾大分赤十字病院, ³⁾大分県立病院, ⁴⁾長崎大学病院 呼吸器内科・感染症内科(第二内科), ⁵⁾産業医科大学病院 呼吸器内科

での期間が長い傾向があったが、統計学的有意差は認めなかった($p=0.268$ および $p=0.260$)。肺炎の重症度については発生数が少なく比較が出来なかった。

【結論】

クラリスロマイシンの長期投与による高齢者の肺炎発症の抑制効果は、統計学的に有意ではなかった。症例数が28例と少数の試験となり、介入

による効果の検出力が低かったことが考えられる。本効果を正確に評価するためには、より適した症例数を組み入れた大規模な比較試験が必要である。

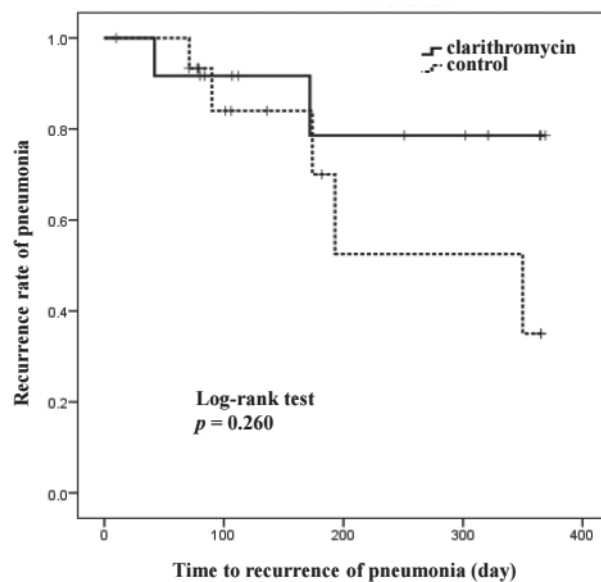


Figure 1.

ミニシンポジウム

マクロライドは就学前児に於ける反復性喘鳴／喘息発作を阻止できるか

松谷敏郎¹⁾ 井手 忍²⁾

【背景】

長びくカゼ(以降カゼと略す)を反復する患者にマクロライド(EM)が効くのを知った。そこで、カゼを繰り返す乳幼児、成長するにつれ症状は軽くなり、就学前には受診しなくなる患児にマクロライド早期投与を行った。いつも同じ経過をとり、3週間程続くのに、数日で治っていた。その中に、症状がひどくなると、喘鳴／喘息発作を反復していた患児がいた。反復性喘息児にマクロライド早期投与すれば、ウイルス誘発性喘息を阻止できると考えた。EMは効かず、同じ14員環のCAMや15員環のAZMが効く患児もいた。

【対象と方法】

対象はカゼを繰り返し、症状がひどくなると、喘鳴／喘息も反復する乳幼児(3回以上)H21年1月～H23年6月の2年6か月間

上気道炎～喘息発作で受診した患児。鼻汁よりウイルスを検索しマクロライドの早期投与を試みた。薬手帳を参考に、まず14員環のEM、CAMのいずれかを投与した。それでも無効なら15員環のAZMを投与した。

【結果】

協力して貰った患児は14名。連絡がとれなかった5名を除き、対象者は9名。男女比は6対3平均年齢5.8才。

検査は9名中3名に複数回行い、13検体中9検体(69%)にウイルスが検出された。

内訳 HRV7検体、CoV2検体、Flu、AdV各1検体、重複感染は2名 HRV + FluとHRVC + AdV2が検出された。

マクロライドは4名にEM、5名にCAMを投

与した。

表 カゼを反復する乳幼児を対象にマクロライド投与を行った間欠型喘鳴／喘息児

HRV ライノウイルス

CoV コロナウイルス

Flu インフルエンザウイルス

AdV アデノウイルス

静岡市環境保健研究所 井手 忍

【考察】

小児喘息の多くは乳幼児早期に発症する。

小学生を対象とした疫学調査では、小児喘息の約60%が2才までに発症し、6才までに80～90%が発症している。¹⁾

RSV感染では乳児早期、下気道感染に伴い、喘鳴を呈することが多い。

Sigursらの調査では乳児期にRSV感染による細気管支炎で入院した群は対照群と比較し、13才時点で喘息罹患率は有意に高い傾向が認められたと報告している。²⁾

RSV感染はその後の反復性喘鳴の主要な原因ウイルスの1つとされている。

またLemanskeらの出生コホート研究では、RSウイルス感染よりライノウイルスの感染の方が、その後の喘鳴、喘息発症との関連性が高いことが示唆された。³⁾

我が国の小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2歳未満児気道感染の有無にかかわらず、明らかな呼気性喘息を3エピソード以上繰り返した場合(広義の)乳児喘息と診断している。¹⁾

¹⁾まつや小児科, ²⁾静岡市環境保健研究所

カゼをひくと咳は1ヶ月、長びくと2ヶ月位続く患者さんから、マクロライド(EM)が効くのを教えてもらった事から、この研究を始めた。

そこで、長引くかぜを繰り返す乳幼児にマクロライド早期投与を試みた。

確かに効く患児はいて、数日で症状はみられなくなっていた。

効いたマクロライドはEM以外に、14員環のCAMと15員環のAZMも効いていた。

その中に喘息発作も反復していた患児がいた。

マクロライド早期投与すると、かぜの症状はすぐなくなり、発作で来院した患児でも症状は軽くなっていた。

喘息児は減らせるのではと、呼吸器感染症を呈する喘鳴/喘息乳幼児(少なくとも3回以上)にマクロライド早期投与を試みた。

かぜで受診した患児4名中3名は当院でフォローしていた。

症例⑥妹と⑧兄 妹は鼻症状がひどくなると中耳炎も反復していた。

EMが効き、3年間かぜをひき始めると、予備に持っていたEMでかぜはすぐ治っていた。

症例⑦は姉もいて、同時期に他の医療機関にも受診していて、喘息発作は時々みられていたが、当院ではCAMを投与すると、いつも症状はすぐなくなっていた。

抗生剤1～2日投与では耐性菌の問題はないと思われた。

喘鳴/喘息発作で受診した5名は全員初診者のため、14員環のマクロライド(EM, CAM)の何れかを振り分けた。

症例⑤はCAMでは喘息発作は阻止できなかった。

症例②は2度診られたが、はっきりしなかった。

症例③は5ヶ月間で3回受診し、CAMが効いていたようだ。3回目は軽い発作で来院し、主治医に戻った患児。

症例①3才男児に、発作重症度がHRV-A, Bに比較し、有意に高いといわれるHRVCが検出された。EMで発作は軽くなり、翌日症状はなくなった。最近かぜもひかなくなった。

症例④ 7才男児 救急当番日の夕方、喘息発作で受診した患児。

猫アレルギーがあり、猫に触れて発作が起きたと思う。

しかし今回は一番ひどいと、夕方旅行の帰路立ち寄った患児。

急いでいたため、 β 2刺激薬の吸入と同経口薬。CAMを投与して帰した。

あとで聞いたところ、しばらくして症状は軽くなり、2日目には症状はなくなっていた。

ウイルス検査の結果は1年後に判明し、ライノウイルスが検出されていた。

猫に触れて発作獲得免疫による
Th2↑

HRVが検出され自然免疫により増悪
Th1↑ではなくTh2↑

マクロライドにより症状は軽減
サイトカインTh2↓

以前、長びくかぜを繰り返す乳幼児にウイルス検査を行った所、ライノウイルスが半数以上みられ、いわゆるかぜ症候群と変わらなかった。

両親のどちらかに、かぜも長びき、マクロライドも効くことから、感染受容体の遺伝子変異により、宿主の過剰な生体反応が考えられ、マクロライドによりサイトカインTh2阻止したと考えた。

従来から知られていたT細胞等の獲得免疫に関与している細胞だけでなく、Group2 innate lymphoid cell (ILC2)と名付けられた新しい自然免疫細胞がIL-33, TSLPに強く反応し、Th2系のサイトカインを大量にかつ早急に放出することが報告されている。

また、上皮細胞由来のサイトカインはB細胞の制御と抗体産生に深く関わっているFollicular T cellをも活性化させる。

抗原特異的なIgE抗体が検出されない非アトピー型喘息の乳幼児期の喘息児、症例数は少ない

が、ウイルス誘発性喘鳴/喘息はマクロライドで発作を阻止～症状増悪を軽減できた。

インフルエンザウイルスやライノウイルスの起動感染でもIL-25やIL-33の放出を介してILC2が活性化され、ウイルス感染に伴う喘息増悪にもILC2が関与している。

マクロライドはどこに？

【結語】

カゼに効くマクロライド早期投与でウイルス誘発性喘鳴/喘息を阻止～症状の増悪軽減，期間短縮が出来る。

文 献

- 1) 日本小児アレルギー学会：小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2012. 協和企画，東京，2012
- 2) Sigurs, Gustafsson PM, Bjarnason R, et al. Severe respiratory syncytial Virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Respir Crit Care Med* 2005 ; 171 : 137～141.
- 3) Lemanske RF Jr, Jackson DJ, Gangnon RE, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2005 ; 116 : 571～577.
- 4) Leonard B, Bacharier, et al. Wheezing Kids with respiratory infections May benefit from early antibiotics. SOURCES : [http : //bit.ly/1MT7z0p](http://bit.ly/1MT7z0p) and [http : //bit.ly/1MzCDa](http://bit.ly/1MzCDa) *JAMA*. 2015 ; 314(19) : 2034～2044. doi : 10.1001/jama.2015.13896

特別講演

*Chlamydia pneumoniae*感染症の基礎と臨床

宮下修行* 尾形 誠 福田直樹

1. 微生物学的特徴

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ある。宿主である真核細胞の菌体取り込み胞(封入体)内で独特の機能的・形態的変換、即ち基本小体(EB, elementary body)の網様体(RB, reticulate body)への変換、RBの二分分裂増殖、EBへの成熟変換、宿主細胞外放出という特異なサイクルを通じて増殖する(図1)¹⁾。ヒトに呼吸器感染症を引き起こすクラミジアは主に*C. pneumoniae*と*C. psittaci*である。ゲノムサイズ、GC含量および遺伝子コード領域は*C. pneumoniae* AR-39株で1,229 kbp, 40.6%, 1,130個、*C. psittaci* 6 BC株で1,172 kbp, 39.1%, 967個である(表1)。

両群に遺伝子レベルでは異なるものの、クラミジアの表現型、とくに増殖には時間的経過に多少の差はあるものの、電子顕微鏡レベルでの基本的な相違はない。その一段増殖曲線は、宿主細胞への吸着から次代感染価が上昇するまで、ウイルスの増殖曲線に極めて類似している²⁾。すなわちウイルス増殖のエクリプスに相当する時期を経た後、感染価の上昇に伴ってEBが出現する。

2. EB, RBの基本形態と外膜構造

EB, RB両菌体はグラム陰性菌のLPSのO抗原多糖とコアの一部を欠いたケトデオキシオクトン酸(Kdo, 3-deoxy D manno-oct-2-ulopyranosic acid)とリピドAからなるLPS(クラミジア共通抗原、内毒素作用は細菌LPSの約1/10、TLR4を刺激してIL8を産生させる)、種々の蛋白と脂質からなるユニット膜状の外膜、ペリプラズマ間隙、

図1. クラミジア基本小体の侵入と菌体変換。A.感染と吸着, B.貪食, C.移行体への変換

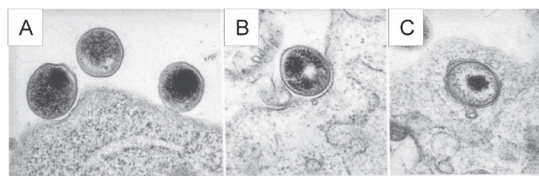
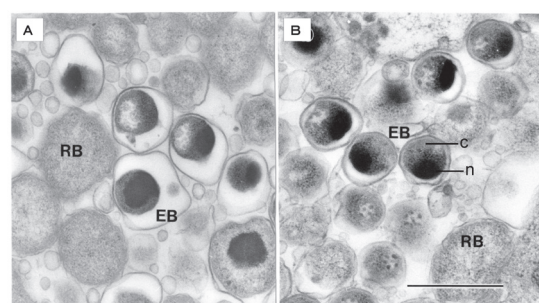
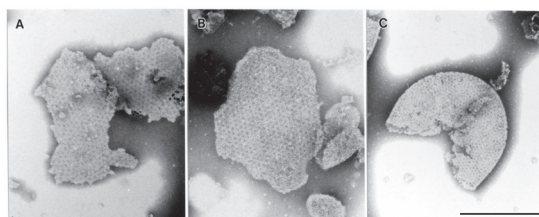


図2



ユニット膜状の内膜の3層が遍在性の核・細胞質を包んでおり、基本形態はグラム陰性菌に似ている。但しRBでは核は分散しているため形態的には認められない。両菌体の形態はクラミジア種間で大差ないが、*C. pneumoniae*には株によって広いペリプラズマ間隙のため西洋梨状を呈するEBがある(図2)^{3), 4)}。菌体の物理的強度はEB, RB共に外膜に依存し、EB外膜にはシステイン高含有蛋白(CRP, cysteine rich protein)として外膜構成蛋白の60%を占める分子量40kDaの主要外膜蛋白(MOMP, major outer membrane protein)と呼ばれる糖蛋白、12kDaの外膜複合体蛋白A(Omc A, outer membrane complex A), 60kDaの Omc

図 3



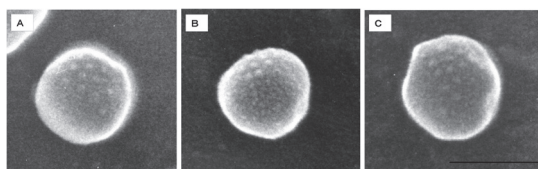
B があり、それらの分子内、分子間のSS結合によって剛性が保たれている^{1), 2)}。EB外膜内面にある六角配列構造(HAS, hexagonally arrayed structure)はOmc Bとされ、RB外膜にはない(図3)。規則構造の周期性は172 ~ 176Åにまたがるが、クラミジア種間で有意差はなく、かつ*C. pneumoniae*株間でも球形EBと西洋梨状EBとの間で大差はみられない⁴⁾。MOMPはEBでは3量体で血清型抗原、ポーリン機能(直径約2nm)、宿主への吸着機能をもつ多機能糖蛋白であるが、RBでは単量体。Omc AはEBでは2量体、RBでは単量体。RB外膜はSS結合に乏しく、物質透過性に富む言わば細胞内環境に適応した増殖型菌体である。一方、EBは代謝が休眠状態、物質透過性の乏しい剛直な外膜を持った菌体で細胞間・個体間伝播に関わる。細菌の剛性を担うペプチドグリカン(PG, peptidoglycan)はその合成に関わる遺伝子はあるが検出されない。PG合成阻害剤であるペニシリンは宿主細胞へのEBの吸着・侵入、RBへの変換に影響しないが、2分裂、EBへの成熟変換を阻害し、その結果、RBは巨大RB(AF, aberrant form)になるが、ペニシリンを除くと正常なRBに戻り、EBへ成熟変換する¹⁾。

外膜蛋白としてMOMPの他にPro-B (secondarily found protein having porin functionの意)、Omp85 (outer membrane protein with 85 kDaの意)やPmp(polymorphic membrane protein)が全ゲノムの塩基配列の解析で見出されている。なかでもPmpは極めてユニークな外膜蛋白である。分子量100kDa前後の極めて免疫原性が高い。*C. pneumoniae* AR-39株では21、*C. psittaci* 6BC株では22のPmpファミリーをコードしている(表1)。種間のPmpの相同性は比較的高いが、他の

表 1. ゲノム配列の解読された代表的なクラミジア種。 *C. psittaci*は株間で遺伝子配列は似通っているものの、種間では、全く異なる。

病原体株	<i>C. pneumoniae</i> AR-39	<i>C. psittaci</i> 6BC	<i>Chlamydia</i> D/UW-3	<i>C. felis</i> Fe/C56	<i>C. caviae</i> GPIC	<i>C. abortus</i> S26/3
ゲノム (kbp)	1,229	1,172	1,042	1,166	1,173	1,144
由来	ヒト	インコ	ヒト	ネコ	モルモット	ヒツジ
GC含量 (%)	40.6	39.1	41.3	39.4	39.2	39.9
遺伝子コード領域	1,130	967	894	1,005	1,009	961
tRNA	38	38	37	38	38	38
rRNAオペロン	1	1	2	1	1	1
多型膜蛋白質	21	22	9	20	18	18

図 4



遺伝子に比べて変異が多いことから生体の防御反応などの高い選択圧力に対抗するための抗原変異や毒性あるいは病原性に関する重要な役割が想定される。かつて*C. pneumoniae*ではMOMPに対する患者血清の反応性が低く、そのため*C. pneumoniae*のMOMPの免疫原性は弱いと考えられたが、後にPmpの被覆による反応阻害であることが判明した。

3. 表面突起

表面突起群(SP, surface projections)が電顕的に発見され、*Y. enterocolitica*, *S. typhimurium*, *S. flexneri*などのSPとの形態の類似性や、*C. caviae* GPICの遺伝子塩基配列と*Yersinia*のその類似性などにより、クラミジアのSPが増殖環境を整えるために宿主細胞にエフェクターを分泌注入するIII型分泌(T3S, Type III Secretion)の機能をもった小器官であるとされている(図4)^{1), 4)}。この装置を形成する蛋白は*Yersinia*のT3S蛋白との類似性に基づいて同定され、少なくとも14種類ある。この内CopBとCopDはT3Sによって封入体膜にSPの貫く小孔を形成する。超微形態的には個々のSP構造は、一端は内膜に結合し他端はペ

リプラズマ間隙を通り、外膜の小孔を貫いて表面に突出した外径6 nm, 全長45nmの円筒状で、突出した先端部は尖っている。EBでは遍在する核の遠位表面にあり、SPが結合した内膜部に核から伸長したDNAが結合している¹⁾。種、株によってSP数は異なり、EB表面の一領域内で六角形状に規則配列している。

RBにもSPは存在するが、その数は感染後、経時的に変動する。T3S阻害剤INPO400存在下では次代EBの産生が顕著に抑制されるが、阻害効果は宿主侵入時なのか成長時期なのか明らかでない。

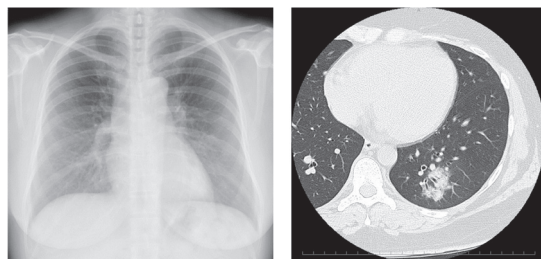
4. 感染様式と病態

*C. pneumoniae*は主にヒトを自然宿主としヒ飛沫感染によってヒトからヒトへ伝播する。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する。気道炎症は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、上皮細胞からのMUC5AC(気道ムチンを構成する主要な蛋白質)産生増加や気道過敏性亢進によると考えられている。また、気道で持続感染を起こすことから喘息や慢性閉塞性肺疾患などとの関連性も指摘されている⁵⁾⁻⁸⁾。

クラミジアによる呼吸器感染症は主に市中での感染症で、院内肺炎や医療・介護関連肺炎への関与はきわめて低い⁹⁾。*C. pneumoniae*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¹⁰⁾⁻¹²⁾。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とされている。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るが、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ぐ¹²⁾。

*C.pneumoniae*肺炎の報告は、1978年にフィンランドでの結核検診の際に偶然発見されたのが最初である。肺炎患者は咳嗽や微熱などの有症状者のみならず無症状者も存在し、肺炎重症度はきわめて軽症であった。われわれの検討でも典型的な*C.pneumoniae*肺炎は、外来で治癒可能な超軽症

図5. 超軽症典型的*C. pneumoniae*肺炎の胸部画像



42歳の女性。左S10に限局した円形浸潤陰影がみられ、胸部CTでは内部にair-bronchogramをともっている。

肺炎で、胸部単純X線写真で陰影検出の困難なことが多く、胸部CTを撮影して初めて肺炎の存在を明らかに出来る症例が多い(図5)¹³⁾⁻¹⁹⁾。また、自然治癒する症例もみられる²⁰⁾。臨床症状では咳嗽が遷延することが特徴で病初期には高熱を呈することが少なく、ここがマイコプラズマと異なる点と考えている^{21), 22)}。

引用文献

- 1) Miyashita N, Matsumoto A. Morphology of *Chlamydia pneumoniae*. " *Chlamydia pneumoniae* infection and disease" (Friedman H, Yamamoto Y, Bendinelli M eds.) Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, USA, 2004, p11-28.
- 2) Miyashita N, Kubota Y, Kimura M, et al. Characterization of *Chlamydia pneumoniae* strain isolated from a 57-year-old man. *Microbiol Immunol* 38:857-864,1994.
- 3) Miyashita N, Matsumoto A. Establishment of a particle counting method for purified elementary bodies of chlamydiae and evaluation of sensitivities of the IDEIA Chlamydia kit and DNA probe by using the purified elementary bodies. *J Clin Microbiol* 30:2911-2916, 1992.
- 4) Miyashita N, Kanamoto Y, Matsumoto A. The morphology of *Chlamydia pneumoniae*. *J Med Microbiol* 38: 418-425, 1993.
- 5) Miyashita N, Kubota Y, Nakajima M et al. *Chlamydia pneumoniae* and exacerbations of asthma in adults. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 80:405-409, 1998.
- 6) Miyashita N, Niki Y, Nakajima M et al. *Chlamydia pneumoniae* infection in patients with diffuse pan-bronchiolitis and COPD. *Chest* 114:969-971, 1998.
- 7) Miyashita N, Matsumoto A, Kubota Y et al. Continuous isolation and characterization of *Chlamydia pneumoniae* from a patient with diffuse pan-bronchitis. *Microbiol Immunol* 40:547-552, 1996.

-
- 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* 44:781-785, 2000.
 - 9) Miyashita N, Kawai Y, Akaike H, et al. Clinical features and the role of atypical pathogens in nursing and healthcare-associated pneumonia (NHCAP): differences between teaching university hospital and community hospital. *Intern Med* 51: 585-594, 2012.
 - 10) Miyashita N, Niki Y, Nakajima M, et al. Prevalence of asymptomatic infection with *Chlamydia pneumoniae* in subjectively healthy adults. *Chest* 119: 1416-1419, 2001.
 - 11) Miyashita N, Fukano H, Yoshida K, et al. Seroepidemiology of *Chlamydia pneumoniae* in Japan between 1991 and 2000. *J Clin Pathol* 55: 115-117, 2002.
 - 12) Miyashita N, Ouchi K, Shoji H, et al. Outbreak of infection in long-term care facilities and an affiliated hospital. *J Med Microbiol* 54: 1243-1247, 2005.
 - 13) Miyashita N, Fukano H, Okimoto N et al. Clinical presentation of community-acquired *Chlamydia pneumoniae* pneumonia in adults. *Chest* 121: 1776-1781, 2002.
 - 14) Miyashita N, Saito A, Kohno S, et al. Community-acquired *Chlamydia pneumoniae* pneumonia in Japan: A prospective multicenter community-acquired pneumonia study. *Intern Med* 41:943-949, 2002.
 - 15) Miyashita N, Fukano H, Mouri K, et al. Community-acquired pneumonia in Japan: a prospective ambulatory and hospitalized patient study. *J Med Microbiol* 54:395-400, 2005.
 - 16) 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* 98: 952-960, 2004.
 - 17) Miyashita N, Kawai Y, Akaike H, et al. Influence of age in the clinical differentiation of atypical pneumonia in adults. *Respirology* 17: 1073-1079, 2012.
 - 18) Miyashita N, Kawai Y, Tanaka T, et al. Antibody responses of *Chlamydia pneumoniae* pneumonia: why is the diagnosis of *C. pneumoniae* pneumonia difficult? *J Infect Chemother* 21: 497-501, 2015.
 - 19) Miyashita N, Fukano H, Hara H, et al. Recurrent pneumonia due to persistent *Chlamydia pneumoniae* infection. *Intern Med* 41: 30-33, 2002.
 - 20) Miyashita N, Fukano H, Mouri K, et al. Self-limiting pneumonia due to *Chlamydia pneumoniae*. *Intern Med* 44: 870-874, 2005.
 - 21) Miyashita N, Fukano H, Yoshida K, et al. *Chlamydia pneumoniae* infection in adult patients with persistent cough. *J Med Microbiol* 52:265-269, 2003.
 - 22) Miyashita N, et al. Diagnostic value of symptoms and laboratory data for pertussis in adolescent and adult patients. *BMC Infect Dis* 13, 129, 2013.

コーヒブレイクセミナー

肺炎マイコプラズマの関連病態について—話題提供—

渡邊秀裕

講演要旨

2006～7年, 2011～12年(大流行), 2016～17年にも流行が見られ, 2020～21年が心配される。マクロライド耐性は2011～12年に80%に達したが,

2015年以降感受性が増加してきた。P1型の変化が関与している。興味ある関連病態など話題提供してみたいと思う。

教育セミナー

誤嚥性肺炎という概念の意義

小宮幸作

講演要旨

超高齢社会を背景に、日本呼吸器学会は成人肺炎診療ガイドライン2017において、繰り返す誤嚥性肺炎は老衰と判断できる場合があることを示し、積極的治療を控える選択肢も示した。しかし、

「誤嚥性肺炎」という病名は診断のためのゴールドスタンダードが存在しない。それに関わらず、私たちはその病名を汎用している。近年の「誤嚥性肺炎」に関する報告をもとに、その概念が存在し続ける意義について考察する。

マクロライド新作用研究会会則

1. 総 則

本会は「マクロライド新作用研究会」と称する。

2. 目 的

本会はマクロライド骨格を有する薬剤の、直接抗菌作用以外の薬理作用機序の解明を主眼とする研究会で、構成員相互の忌憚のない討論を通して、臨床へ反映させることにより、治療技術の向上を図り、国民医療に寄与することを目的とする。

3. 事 業

本会は2.の目的を達成するため下記事業を行う

- (1) 原則として年1回の講演会または研究会を開催する。
- (2) 研究成果を年1回専門誌に掲載する。
- (3) 本研究会ホームページを設置し広く活動内容を開示する。
- (4) 本研究に対する研究資金及び研究資材を援助する。

4. 会員(構成員)

本会は、2.の主旨に賛同する医師および研究者によって構成する。

5. 役 員

- (1) 本会には次の役員をおく。

世話人	若干名
当番世話人	世話人の中から1名
運営委員	若干名
会計監事	世話人の中から2名
- (2) 世話人会を本会の議決機関とし、年1回開催する。
- (3) 世話人の中から当番世話人を1名選出する。その任期は1年とするが、再任を妨げない。当番世話人は本会の運営の責任を負う。
- (4-1) 当番世話人は会員の中から運営委員を若干名選出する。
- (4-2) 運営委員は当番世話人を補佐するとともに、世話人会の運営に当る。また、本会主催の講演会ならびに研究会の企画を行う。
- (5) 世話人の中から2名の会計監事を選出する。その任期は1年とするが、再任を妨げない。
- (6) 世話人は会員の中から選出される。

6. 顧 問

- (1) 本会は顧問をおくことができる。
- (2) 顧問は本会の運営・活動に助言を加え、本会の発展向上に寄与する。

7. 奨 励 賞

優秀な研究を行った個人に対して、表彰ならびに副賞を贈り研究を奨励する。年次研究会に発表された演題について、奨励賞選考委員が選考し、翌年の年次研究会において授与する。選考委員は当該年次研究会当番世話人および歴代当番世話人で構成する。

8. 事 務 局

本会の事務局を次におく。事務局は本会の事務ならびに会計処理を行う。

〈事務局〉 東京都文京区本郷3-353 本郷ucビル4F 株式会社コンベンションアカデミア内
日本医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学分野

9. 集 会

本会が主催する講演会は、研究会の期日、開催場所及びその内容は運営委員が企画し、世話人会の承認を経て決定する。

10. 会 計

- (1) 本会の会計年度は、毎年4月1日から翌年3月31日までとし、世話人会は会計監事の監査報告を受ける。
- (2) 本会の会計は、本会主催の講演会、研究会への参加費および寄付金ならびにその他の収入をもって充当する。

11. 補 則

- (1) 本会の会則は、世話人会の過半数の決議を経て改正することができる。
- (2) 初年度の講演会、研究会は、5および8項の規定にかかわらず、本会の発起人(3名)が当番世話人を代行する。
- (3) 研究会会費を年5千円定め、学術集会参加の際に支払うものとする。

12. 付 則

本会則は平成 6 年 4 月 1 日より施行する。

第 1 回改訂：平成 8 年 7 月 5 日(世話人会)

第 2 回改訂：平成 9 年 7 月 18 日(世話人会)

第 3 回改訂：平成 11 年 7 月 9 日(世話人会)

第 4 回改訂：平成 14 年 7 月 19 日(世話人会)

第 5 回改訂：平成 18 年 7 月 14 日(世話人会)

第 6 回改訂：平成 19 年 7 月 13 日(世話人会)

第 7 回改訂：平成 23 年 7 月 16 日(世話人会)

第 8 回改訂：平成 27 年 7 月 18 日(世話人会)

2019年度 役員一覧

顧問	安藤 正幸	済生会熊本病院医療技術顧問
	大村 智	北里大学北里生命科学研究所所長
	清水喜八郎	北里研究所顧問
	高坂 知節	東北大学名誉教授
	中島 重徳	近畿大学医学部奈良病院名誉教授
	永井 博弼	岐阜薬科大学薬理学講座教授
	馬場 駿吉	名古屋市立大学名誉教授
	松本 慶蔵	長崎大学名誉教授
	山木戸道郎	呉共済病院院長
監事	松島 綱治	東京大学大学院医学系研究科分子予防医学教授
	後藤 元	公益財団法人結核予防会複十字病院院長
代表世話人	工藤 翔二	公益財団法人結核予防会理事長
世話人	赤川 清子	北里大学北里生命科学研究所客員教授
	浅野 和仁	昭和大学保健医療学部生理学研究室教授
	吾妻安良太	日本医科大学武蔵小杉病院呼吸器内科教授
	足立 満	国際医療福祉大学臨床医学研究センター教授/山王病院アレルギー内科
	飯野ゆき子	東京北医療センター耳鼻咽喉科
	石井 誠	慶應義塾大学医学部呼吸器内科
	大石 和徳	国立感染症研究所感染症疫学センターセンター長
	門田 淳一	国立大学法人大分大学副学長/医学部附属病院院長
	金ヶ崎史朗	株式会社ECI
	川内 秀之	島根大学耳鼻咽喉科教授
	川並 汪一	日本医科大学名誉教授
	喜多 英二	市立奈良病院臨床検査科
	木戸 博	徳島大学疾患酵素学研究センター生体防御・感染症病態代謝研究部門特任教授(名誉教授)
	黒野 祐一	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教授
	慶長 直人	公益財団法人結核予防会結核研究所副所長
	後藤 元	公益財団法人結核予防会複十字病院院長
	佐藤 圭創	九州保健福祉大学薬学部臨床生化学講座教授・感染症治療学研究室教授
	佐藤 吉壮	SUBARU健康保険組合太田記念病院病院長
	清水 猛史	滋賀医科大学耳鼻咽喉科学教室教授
	新海 正晴	東京品川病院副院長/治験開発・研究センター長
	菅 守隆	社会福祉法人恩賜財団済生会熊本病院呼吸器センター顧問/予防医療センター長
	杉山幸比古	練馬光が丘病院呼吸器内科
	洲崎 春海	昭和大学名誉教授
	砂塚 敏明	北里大学北里生命科学研究所教授/北里大学大学院感染制御科学府教授
	滝澤 始	杏林大学医学部呼吸器内科教授
	竹内 万彦	三重大学大学院医学系研究科病態修復医学講座耳鼻咽喉・頭頸部外科学教授
	舘田 一博	東邦大学医学部医学科微生物・感染症学教授/感染病態・治療学講座教授
	玉置 淳	東京女子医科大学内科学第一講座主任教授
	千田 金吾	医療法人豊岡会理事長
	東田 有智	近畿大学医学部呼吸器・アレルギー内科教授
	長井 苑子	財団法人京都健康管理中央診療所臨床研究センター所長
	貫和 敏博	公益財団法人結核予防会結核研究所
	野村 暢彦	国立大学法人筑波大学生命環境系教授
	羽柴 基之	はしば耳鼻咽喉科・内科クリニック院長
	保富 宗城	和歌山県立医科大学医学部耳鼻咽喉科学講座教授

運営委員	堀 誠治	東京慈恵会医科大学感染制御部
	本間 栄	東邦大学医学部医学科内科学講座呼吸器内科・教授
	間島 雄一	三重大学名誉教授
	松島 綱治	東京大学大学院医学系研究科分子予防医学教授
	松根 彰志	日本医科大学武蔵小杉病院教授耳鼻咽喉科部長・教授
	三笠 桂一	奈良県立医科大学附属病院感染症センター教授
	迎 寛	長崎大学第二内科教授
	八木澤守正	慶應義塾大学薬学部共同研究員(非常勤、元教授)
	柳原 克紀	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学分野(臨床検査医学)教授
	山口 恵三	東邦大学名誉教授
	山谷 睦雄	東北大学大学院医学系研究科先進感染症予防学寄附講座教授
	赤川 清子	北里大学北里生命科学研究所客員教授
	浅野 和仁	昭和大学保健医療学部生理学研究室教授
	吾妻安良太	日本医科大学武蔵小杉病院呼吸器内科教授
	石井 誠	慶應義塾大学医学部呼吸器内科
	臼杵 二郎	日本私立学校振興・共済事業団東京臨海病院副院長・内科部長
	門田 淳一	国立大学法人大分大学副学長／医学部附属病院院長
	工藤 翔二	公益財団法人結核予防会理事長
	慶長 直人	公益財団法人結核予防会結核研究所副所長
	後藤 元	公益財団法人結核予防会複十字病院院長
	佐藤 圭創	九州保健福祉大学薬学部臨床生化学講座教授・感染症治療学研究室教授
事務局長 副事務局長	清水 猛史	滋賀医科大学耳鼻咽喉科学教室教授
	新海 正晴	東京品川病院副院長／治験開発・研究センター長
	菅 守隆	社会福祉法人恩賜財団済生会熊本病院呼吸器センター顧問／予防医療センター長
	洲崎 春海	昭和大学名誉教授
	砂塚 敏明	北里大学北里生命科学研究所教授／北里大学大学院感染制御科学府教授
	滝澤 始	杏林大学医学部呼吸器内科教授
	竹内 万彦	三重大学大学院医学系研究科病態修復医学講座耳鼻咽喉・頭頸部外科学教授
	舘田 一博	東邦大学医学部医学科微生物・感染症学教授／感染病態・治療学講座教授
	玉置 淳	東京女子医科大学内科学第一講座主任教授
	野村 暢彦	国立大学法人筑波大学生命環境系教授
	廣瀬 友靖	北里大学北里生命科学研究所准教授
	保富 宗城	和歌山県立医科大学医学部耳鼻咽喉科学講座教授
	本間 栄	東邦大学医学部医学科内科学講座呼吸器内科・教授
	松島 綱治	東京大学大学院医学系研究科分子予防医学教授
	松根 彰志	日本医科大学武蔵小杉病院教授耳鼻咽喉科部長
	三笠 桂一	奈良県立医科大学附属病院感染症センター教授
	山谷 睦雄	東北大学大学院医学系研究科先進感染症予防学寄附講座教授
	吾妻安良太	日本医科大学武蔵小杉病院呼吸器内科教授
	臼杵 二郎	日本私立学校振興・共済事業団東京臨海病院副院長・内科部長

モーニング・コーヒブレイクセミナー 共催会社

大正富山医薬品株式会社
ファイザー株式会社
マイランEPD合同会社

〈事務局〉 〒113-0033 東京都文京区本郷3-53-3 本郷UCビル 4 階
株式会社コンベンションアカデミア
TEL：03-5805-5261 FAX：03-3815-2028

THE JAPANESE 第73巻 増刊号 A 2020年 3 月25日印刷
JOURNAL OF 2020年 3 月30日発行
ANTIBIOTICS

編 集 日本医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学分野
マクロライド新作用研究会 事務局長 吾妻安良太

発行所 公益財団法人日本感染症医薬品協会
東京都品川区上大崎2-20-8 郵便番号 141-0021
URL <http://www.antibiotics.or.jp>

印刷所 共立印刷株式会社
東京都杉並区和田1-14-13 郵便番号 166-0012