

オウム病について

大阪母子医療センター研究所免疫部門 柳原 格

健康危険情報の事務連絡への経緯

我々の部門では、大阪府内を中心に国内外の小児、周産期医療施設から、年間 500～800 件ほどの同定困難な遺伝子検索依頼を受けている。今回の血球貪食症候群で死亡した妊婦の起因微生物の検索については、妊産婦死亡症例検討評価委員会（池田智明教授）から病理診断科の竹内真部長を通じて依頼があり、当センター倫理委員会の承認を受け解析を行った。なお、妊婦や小児の生体組織からの病原体核酸分析に関しては、日本医療研究開発機構（AMED）研究班「日本におけるトキソプラズマの分子疫学調査と新規診断法の開発」（国立感染症研究所：永宗喜三郎班長）の中でその解析システムを構築した。胎盤標本では、絨毛間腔に激しい炎症を認めたが、その割に絨毛膜羊膜炎は認めず、細菌感染を示唆する典型的な母体血行感染像を認めた。一方で、胎盤のグラム染色では菌体を検出できず、血液培養などの一般細菌検査では菌が検出されなかったとの報告から、難培養性でグラム染色不染性の細菌が標的であると判断した。網羅的な病原体遺伝子解析の予備段階でクラミドフィラ属細菌が高頻度に検出されたので、クラミドフィラ属に絞り詳細解析を行った。数カ所の遺伝子配列情報からオウム病病原体 *Chlamydophila psittaci* と同定し、AMED 研究班の永宗班長に直ちに報告、AMED 研究のルールに従い班長から健康危険情報として厚労省に通報した（平成 29 年 3 月 7 日）。厚労省結核感染症課では、オウム病の報告数や死亡数など、従来からオウム病の危険性は把握していた。国内においてオウム病による妊婦の死亡例報告が初めてであると、研究班からの情報提供があったため、厚労省は平成 29 年 3 月 17 日日本医師会あてに情報提供の事務連絡を行った。

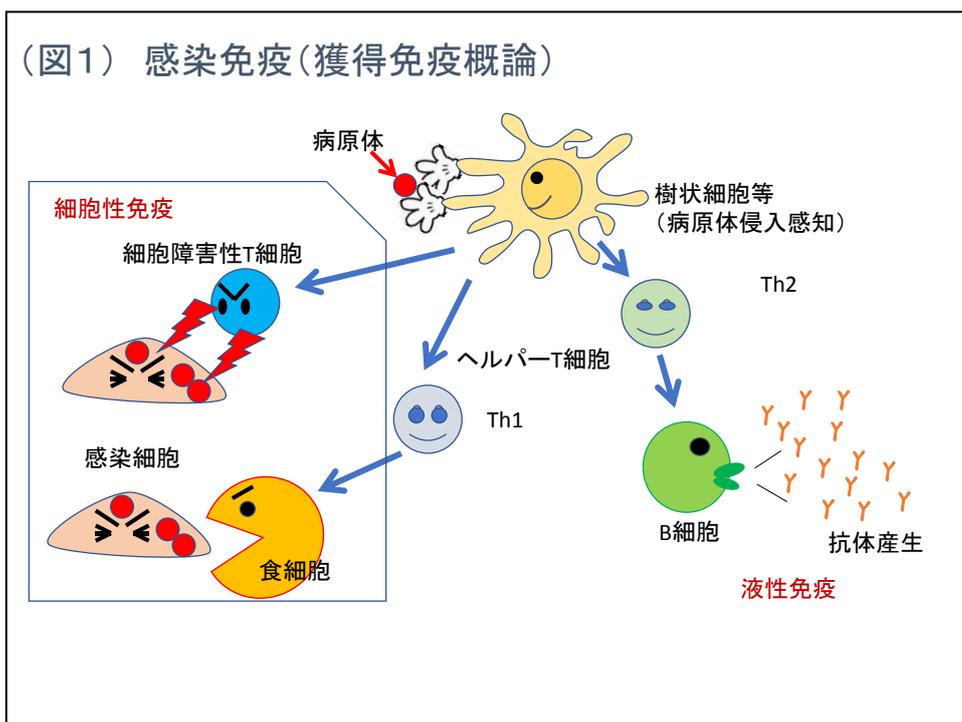
Gestational psittacosis

クラミドフィラ属は、かつては性器クラミジア感染症の起因菌である *Chlamydia trachomatis* と同じクラミジア科クラミジア属に分類されていた。現在は、異なる属としてクラミドフィラ属に分類されている。ヒトに病原性を示すクラミドフィラ属細菌には、*Chlamydophila pneumoniae*、*Chlamydophila psittaci*（以下 *C. psittaci*）、*Chlamydophila abortus* が知られている。ちなみに *C. psittaci* と *C. abortus* は遺伝学的には近縁種であるが、*C. abortus* の宿主動物は鳥類よりも哺乳動物（ヤギ、ヒツジなど）が多かったという歴史的な背景から、遺伝学的に区別されている。文献的には *Chlamydia psittaci* と表記されているものや、*C. abortus* と *C. psittaci* の区別がなされていない場合もある。妊婦の感染例では *C. abortus* と *C. psittaci* 感染症を合わせ gestational psittacosis（妊娠期オウム病）として報告されているものもある。ヒト妊婦感染者の報告では、治療法や臨床経過にこれら 2 菌種による明らかな差異を議論できるほどの症例数はない。Gestational

psittacosis をまとめた文献では、妊婦 8 例中 1 例が死亡、胎児死亡は 6 例 (Janssen MJ, Int J Fertil, 51(1), 17-20, 2006) や、妊婦感染例 14 例のまとめで母体死亡 1 例、11 例で胎児死亡と報告されている (Hyde SR, Modern Pathology, 10(6), 602-607, 1997)。Hyde らの論文では、全例で発熱を認めた他、頭痛 (9 例 64%)、肝機能異常 (軽度～肝炎まで 11 例、78%)、播種性血管内凝固症候群 (12 例 86%)、呼吸器障害 (12 例 86%うち肺浮腫、呼吸不全 6 例 43%)、動物との接触歴 (12 例 86%) が記載されている。

病原体排除機構概論

ヒトの免疫系が病原体に対抗するには、2つの柱 (自然免疫、獲得免疫) があり、3つの方法がある。①自然免疫とは、マクロファージや好中球などの食細胞が病原体を取り込み、病原体を分解する方法である。一方、獲得免疫には、大きく2通りの方法がある (図1)。②細胞性免疫：樹状細胞などから抗原提示を受けた細胞障害性 T 細胞 (CTL) が T 細胞レセプターを介して感染細胞を見つけ出す、あるいはヘルパー T 細胞 (Th1) を介して食細胞を活性化し、感染した細胞を破壊する。Th1 は IL (インターロイキン) -2 や IFN (インターフェロン) - γ などのサイトカインを産生し、CTL、マクロファージなどを活性化する。このことによって、細胞内寄生細菌や、ウイルス感染細胞を処理するのである。③液性免疫：抗原提示を受けたヘルパー T 細胞 (Th2) を介して B 細胞を刺激し、抗体を産生させる。Th2 細胞は、IL-4, IL-5, IL-13 等のサイトカインを産生するが、IL-4 は B 細胞を活性化し、免疫グロブリン IgM から IgG へのクラススイッチを促す。産生された抗体は、毒素などの病原因子を中和し、オプソニン化により食細胞の病原体分解を促し、あるいは補体を活性化し病原体に孔を形成し、病原体及び病原因子を制御する。



妊娠期の免疫学的な特徴

妊娠は免疫学最大の神秘である。免疫学の分野では寛容（トレランス）という用語がしばしば用いられる。妊娠期においては、セミアログラフトである胎児に対して細胞障害性を回避するトレランスの機構が働く。T細胞の中には免疫反応を抑制する制御性T細胞がある。ヒトでは特に子宮内膜に制御性T細胞が増加すること、流産例では末梢血及び子宮内膜の制御性T細胞が減少すること等が知られている（齋藤滋他、Jpn J Clin Immunol, 35(5), 424-428, 2012）。また、妊婦においては、免疫学的にはTh2優位な状態を保つことで、Th1から始まる胎児への細胞障害性を減弱させている。妊娠の維持にとって重要なこれらの妊娠期特異的免疫状態も、病原体排除に際しては負に働くと考えられる。Th2優位な状況は、抗体産生を主体とする病原体排除には有利に働くが、細胞性免疫を基とした細胞内寄生細菌・ウイルス感染に対する防御には不利に働くだらう。特に、妊娠期にこれらの病原体に初感染した場合、抗体の動員までには時間がかかるため、取りうる排除手段は、非妊娠時に比べると脆弱である。また、病原体がヒトの細胞内で増殖するクラミジア科の細菌は、血中を巡っているIgGでは補足することが難しい。一般に妊娠期、母体は免疫学的には寛容な状態にあり、細胞内寄生細菌やウイルスの初感染には、特に注意が必要な時期と言える。

症例解析

胎盤での炎症細胞浸潤に比べ、肺では炎症細胞浸潤は少なかった。リアルタイムPCR法を用いた相対的な病原体量の定量では、胎盤>>肝臓>肺>脾臓の順となっていた。特に胎盤から多量の病原体が検出されたことは、病理的な炎症の程度と一致するものであった。過去のオウム病感染胎盤の報告では、合胞体栄養膜細胞に*C. psittaci*による封入体が認められた（Hyde SR, Mod Pathol, 10(6), 602-606, 1997）。胎盤は*C. psittaci*の標的臓器である可能性がある。妊婦がオウム病罹患のハイリスクであるとする明白なエビデンスはこれまでのところないが、一般的な妊娠期の免疫学的特徴と合わせ、厚労省への健康危険情報通報の根拠とした。

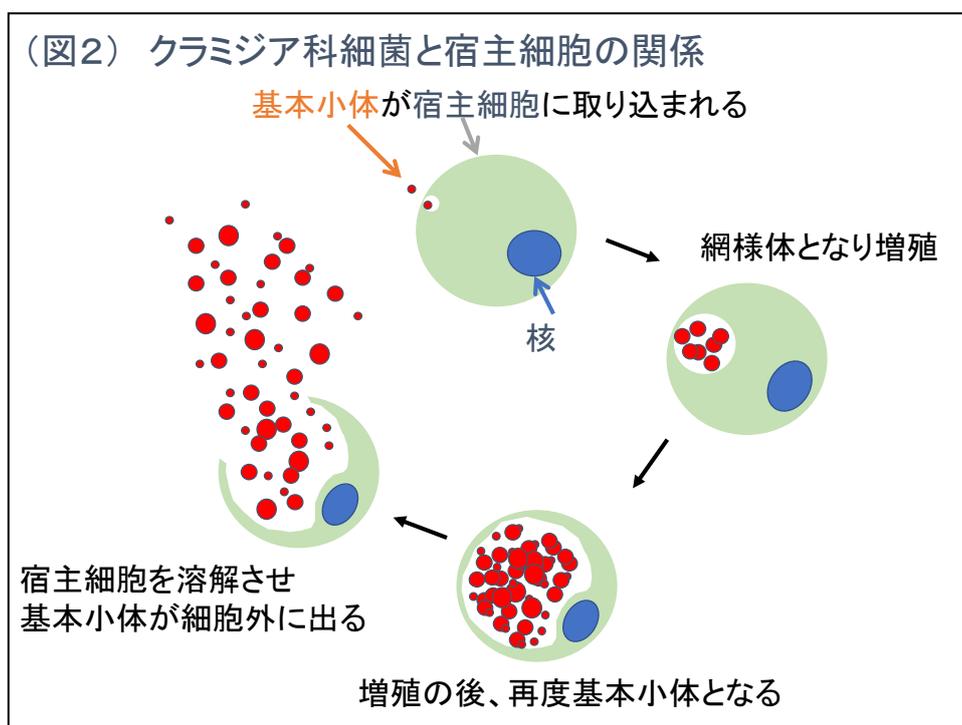
病原体説明および感染様式

人獣共通感染症であるオウム病の病原体は*C. psittaci*である。感染症法では、4類感染症に指定されており、診断した医師は直ちに届け出ることが義務付けられている（厚労省HP <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-04-06.html> 参照）。

*C. psittaci*はクラミジア科の偏性細胞内寄生性原核生物であり、細菌であるが、通常の細菌培養用の培地では増殖せず、ウイルスと同様にマウスやヒトなどの培養細胞内で増殖する。いわゆる難培養性細菌である。感染培養細胞では、接種後数日で細胞変性が見られ、細胞内に封入体が、培養上清に基本小体（elementary body）が認められる。感染性粒子は、基本小体と呼ばれる直径約300 nmの球形で、細胞内に取り込まれ、網様体（reti-

culate body) に変化し分裂増殖を開始し、封入体として観察される。網様体はさらに中間体 (intermediate body) を経て、再び基本小体となり、宿主細胞の破壊と共に細胞外に放出され、感染を拡大する (図 2)。 *C. psittaci* のゲノムサイズは 1.2Mb 程度で大腸菌の 4 分の 1 ほどである。一般的な細菌に比べ、重要な代謝経路の多くを失っており、より宿主に依存する形で進化したと考えられる (退行進化)。 *C. psittaci* ゲノムの G+C コンテントは 40%程度 (Voigt A, PLoS One 7(4), e35097, 2012) で、我々が主に解析している流早産起因菌で細胞内侵入性のあるマイコプラズマ科ウレアプラズマ (ゲノムサイズ 0.7Mb, G+C コンテント 25%) (Nishiumi F, MicrobiologyOpen, 2017, Wu HN, Genome Announc, 2(3), 2014) と比べると、ゲノムとしては比較的安定して維持されていると想像される。また、 *C. psittaci* には、高病原性株が存在することが知られており (Miyairi I, J Infect Dis, 204, 654, 663, 2011)、今後詳細な解析が望まれる。

C. psittaci の宿主域は広く、オウム・インコ類、ハト等、実に 140 種を超える鳥類から検出されている。ヒトへの感染源としては、インコ、オウム、ハトが多い (国立感染症研究所、感染症情報センター、感染症週報第 51 号、2003)。鳥類における伝搬様式は接触、吸入、経口による水平伝搬である。ヒトは乾燥した鳥類の糞・排泄物の埃塵を吸引することにより感染するとされている (福士秀人「オウム病」、改訂版人獣共通感染症、医薬ジャーナル社、343-356、2011)。



臨床症状および検査、治療

潜伏期間 1 ~ 2 週間の後、発熱で発症するものが多く、軽度のインフルエンザ様症状から、多臓器不全を伴う劇症型まで存在する。非定形肺炎を伴う肺炎型と、肺病変は顕著で

ない敗血症型がある。これまでオウム病の合併症として、心筋炎、心内外膜炎など心臓病変、脳炎、髄膜炎、溶血性貧血、出血傾向、肝脾腫、糸球体腎炎、睪炎などの重篤な報告もある。診断には、抗体価測定、抗原検出、遺伝子解析などにより病原体の確認を行う。病初期には抗体価が上昇していない可能性もあり、注意が必要である。周産期、小児領域の病原体遺伝子診断に関しては、大阪母子医療センター研究所免疫部門で遺伝子検索が可能である。まずは、ご相談いただきたい。治療には、テトラサイクリン系や、ニューキノロン系が用いられるが、妊婦や小児では、副作用の問題もありマクロライド系抗菌薬が推奨される。劇症型を疑う場合には、検体採取後、速やかに治療を開始すべきである。

検査については、オウム病病原体の検査はSRL（CF法：補体結合反応、FA法：間接蛍光抗体法）やBML（CF法、PCR法）等で測定が可能であり、詳しくは検査会社パンフレットやホームページでご確認いただきたい。またCF法は、他のクラミジア科細菌との交差反応の可能性が指摘されている。

厚生労働省のオウム病届け出診断の基準は下記に示すとおりである。

検査方法	検査材料
分離・同定による病原体の検出	咽頭拭い液、
PCR法による病原体の遺伝子の検出	喀痰、血液
間接蛍光抗体法による抗体の検出（単一血清でIgM抗体の検出若しくはIgG抗体256倍以上、又はペア血清による抗体陽転若しくは抗体価の有意の上昇）	血清

※厚生労働省ホームページより転載

なお、妊婦の診療に際しては、下記の点を参考にしていただきたい。

- ①本疾患は一般的には頻度の低い疾患である。発熱などで医療機関を受診した妊婦には、鳥類との接触歴を確認する。
- ②妊娠期オウム病に対しては、妊婦に使用可能な抗菌薬がある。担当医師には治療が必要と判断された場合には、患者に十分説明を行った上で、抗菌薬の使用を推奨する。

感染経路については日本産婦人科医会が調査中であり、妊婦への危険性に関しては専門家が検証を行っている。

お問い合わせ先：大阪母子医療センター研究所免疫部門

（担当）柳原格（やなぎはら いたる）、吉村芳修（よしむら みちのぶ）

電話：0725-56-1220（代）

お問い合わせ先：国立感染症研究所

（研究支援係）info@niid.go.jp