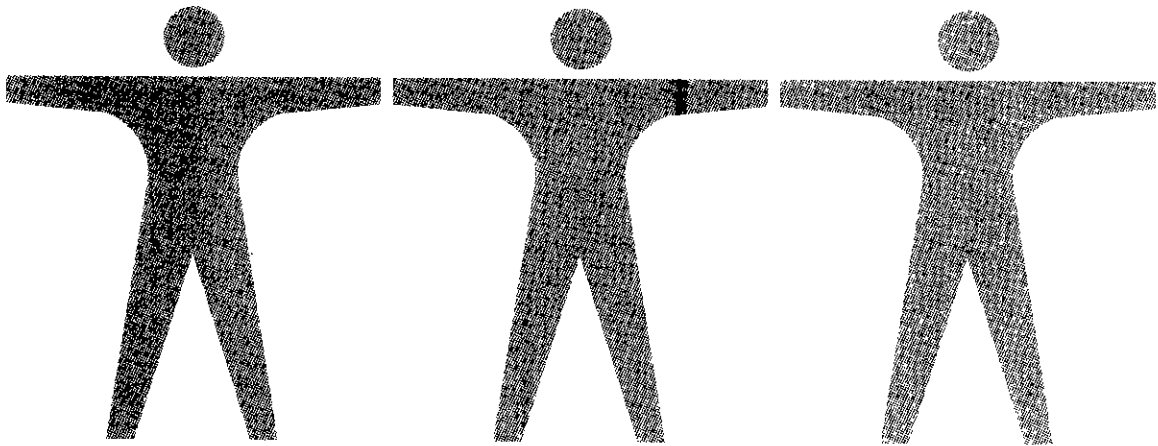


厚生科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業

# レジオネラ感染症の新しい診断技術の 開発とその標準化に関する研究

平成10年度 研究報告書



主任研究者

齋藤 厚

琉球大学医学部内科学講座第一

厚生省

厚生科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業

レジオネラ感染症の新しい診断技術の  
開発とその標準化に関する研究

平成10年度 研究報告書

## まえがき

新興感染症の一つとして重要なレジオネラ感染症の診断法と標準化を目的に組織された本研究班は2年目を迎えて大いなる研究の進展がみられた。

臨床研究としてはレジオネラ肺炎の臨床診断に有用なCT所見の特徴や血清中KL-6の予後判定への有用性および各施設における症例の臨床像の解析などが行われた。このような検討はかなりの症例数の蓄積がなされてはじめて可能となるものである。通常の検査体制では殆ど確定診断が不可能なレジオネラ感染症が、この様に多数集積されたことは勿論各研究班施設での症例も蓄積されているが、本研究班の活動が広く各医療施設へ認識されて、確定診断依頼の増加によってもたらされたものであろう。非典型症例の報告も多数例にのほり、本症は極めて多彩な臨床像を呈することが明らかにされた。

昨年度から2年間でかなりの症例の集積が行われ、この間にわが国で確定診断された症例の殆ど全例を本研究班で網羅することができたと思われる。

本症発症の特異的な一面である温泉や24時間風呂に関しては、本研究期間中にも基礎的臨床的研究が行われた。特に24時間風呂と同様の構造を有する循環式浴槽からのレジオネラ感染症例がはじめて見いだされたことは従来危惧されていた事が現実のものとなったものであり特記すべき事である。

一方、その標準化を視野に入れた診断法の検討では、遺伝子増幅診断法(PCR法)と尿中抗原検出法の優れた成績が複数施設から報告され、今後の本症診断法としての位置が確定されたと評価することができる程であった。また、新しい診断法として蛍光染色法が開発され、その実用化に向けての継続研究が大いに期待される結果であった。

臨床研究と共に本疾患と病原微生物の特性を解明する基礎的研究は本年度も精力的に行われ、大きな成果が得られた。レジオネラは食細胞増殖菌であり、その治療薬は試験管内抗菌活性の測定のみでは不十分であるが、細胞内感受性測定法の開発は昨年度に引き続き検討された。本症の病態解明のための動物実験モデルやレジオネラの病原因子の解析など、その成果は本報告書に詳細に記載されている。

本年度も本研究班会議と連動して第2回レジオネラ感染症研究会を開催した。PHLS Central Public Health Laboratory Prof. Timothy G Harrisonを招聘して、本症の英国における診断法の現状を講演していただいた。これは本研究でこれから行われるわが国の診断法策定に大いに参考となるものであった。

ここに示された研究成果は今後のレジオネラ感染症の研究に大いに寄与することを確信し、それによる国民の福祉に役立つことを期待する。各研究班員と研究協力者の方々のご努力に深甚の謝意を表します。

平成11年4月

主任研究者：齋藤厚  
琉球大学医学部内科学講座第一

## 厚生科学研究補助金新興・再興感染症研究事業

### 「レジオネラの新しい診断法の確立と その標準化に関する研究」

平成10年度 班の構成

主任研究者

齋藤 厚 琉球大学医学部内科学講座第一・教授

分担研究者

河野 茂 長崎大学医学部内科学講座第二・教授

嶋田 甚五郎 聖マリアンナ医科大学微生物学講座・教授

二木 芳人 川崎医科大学呼吸器内科学講座・講師

藪内 英子 愛知医科大学微生物学講座・客員教授

山口 恵三 東邦大学医学部微生物学講座・教授

渡辺 治雄 国立感染症研究所細菌部・部長



<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <i>Legionella pneumophila</i> 感染によるヒト単球系 THP-1細胞由来マクロファージのapoptosis ..... 44</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>長崎大学医学部内科学講座第二 河野 茂</li> <li>長崎大学医学部臨床検査医学 泉川公一, 宮崎義継, 上平 憲</li> <li>同 内科学講座第二 朝野和典</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ レジオネラ肺炎のCT所見 ..... 49</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>倉敷チェストカンファレンスグループ 松島敏春、中島正光、宮下修行</li> <li>吉田耕一郎、沖本二郎、原 宏紀</li> <li>石田 直、里見和彦、杉村 悟</li> <li>川崎医科大学呼吸器内科学講座 二木芳人</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ わが国の腐葉土からのレジオネラの分離 ..... 59</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>琉球大学医学部内科学講座第一 斎藤 厚、小出道夫、新垣紀子</li> <li>新里 敬、健山正男、草野展周</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 循環式浴槽における自由生活性アメーバと<i>Legionella</i>属菌の生息状況 ..... 63</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>神奈川県衛生研究所細菌病理部 黒木俊郎、佐多辰、山井志朗</li> <li>国立感染症研究所寄生動物部 八木田健司、遠藤卓郎</li> <li>日本大学生物資源科学部獣医公衆衛生学研究室 勝部泰次</li> <li>琉球大学医学部内科学講座第一 斎藤 厚</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 間質性陰影が遷延化したレジオネラ肺炎の一例 ..... 71</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>焼津市立総合病院呼吸器科 鈴木和恵、立花昭生、畠山 忍</li> <li>焼津市立総合病院病理 佐々木學</li> <li>東京大学医学部病理学教室 岡 輝明</li> <li>琉球大学医学部内科学講座第一 斎藤 厚</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 温泉で溺水後に発症した重症肺炎の一例 ..... 76</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>長野県衛生公害研究所感染症部 小山敏枝</li> <li>長野県厚生連佐久総合病院 ICU 村哲郎、岡田邦彦</li> <li>同臨床検査科 羽毛田牧夫</li> <li>国立感染症研究所細菌部 前川純子、倉 文明</li> <li>国立感染症研究所細菌部 渡辺治雄</li> </ul>

- ・循環式浴槽が感染源と考えられたレジオネラ肺炎の1例 ..... 80
- |               |                |
|---------------|----------------|
| 三宿病院呼吸器科      | 峯下昌道、中森祥隆、庄田慎一 |
|               | 清田 康           |
| 同研究検査科        | 樋渡節子           |
| 東邦大学医学部微生物学講座 | 館田一博、山口恵三      |
- ・血液浄化療法併用にて救命し得た重症 *Legionella micdadei* 肺炎の1例 ..... 83
- |                |                |
|----------------|----------------|
| 佐賀医科大学内科学講座    | 松原紳一、赤司祥子、内藤恵子 |
|                | 中原快明、林真一郎      |
| 琉球大学医学部内科学講座第一 | 斎藤 厚           |
- ・横紋筋融解症を合併したレジオネラ肺炎の1例 ..... 87
- |                |            |
|----------------|------------|
| 健康保険南海病院 内科    | 玄同淑子、北川和生  |
| 大分医科大学内科学講座第二  | 山上由理子、那須 勝 |
| 琉球大学医学部内科学講座第一 | 斎藤 厚       |
- ・大脳及び小脳機能障害を合併した重症レジオネラ肺炎の1例 ..... 92
- |                |                 |
|----------------|-----------------|
| 熊本大学医学部内科学講座第一 | 藤井一彦、平田奈穂美、江副康正 |
|                | 溝部孝則、興梠博次、菅 守隆  |
|                | 安藤正幸            |
| 同集中治療部         | 久木田一郎、岡元和文      |
| 国分生協病院         | 山下義仁            |
| 琉球大学医学部内科学講座第一 | 斎藤 厚            |
- ・複数の *Legionella* 菌の重複感染が疑われた *Legionella* 肺炎の1例 ..... 96
- |                |                |
|----------------|----------------|
| 国立姫路病院内科       | 吉本健朗、河村哲治、中原保治 |
|                | 望月吉郎           |
| 天理よろづ相談所病院細菌室  | 小松 方、相原雅典      |
| 琉球大学医学部内科学講座第一 | 斎藤 厚           |

# レジオネラ肺炎に対する早期診断法 としての尿中抗原検出法の検討

主任研究者：

琉球大学医学部内科学講座第一

斎藤 厚

研究協力者：

琉球大学医学部内科学講座第一

新垣紀子、比嘉 太、小出道夫  
新里 敬、健山正男、草野展周

分担研究者：

愛知医科大学微生物免疫学講座

藪内英子

Evaluation of urinary antigen detection methods for rapid diagnosis of *Legionella pneumonia*

Atushi Saito<sup>1)</sup>, Noriko Arakaki<sup>1)</sup>, Futoshi Higa<sup>1)</sup>, Michio Koide<sup>1)</sup>, Masao Tateyama<sup>1)</sup>, Takashi Shinzato<sup>1)</sup>, Nobuchika Kusano<sup>1)</sup>, and Eiko Yabuuchi<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus, <sup>2)</sup>Department of Microbiology and Immunology, Aichi Medical University,

## 研究要旨

1990年4月から1998年12月までの8年間に、当教室に検査依頼のあったレジオネラ肺炎疑診例を対象に、*Legionella pneumophila* serogroup 1 (*L. pneumophila* SG1)の尿中抗原を検出するEIAキット(Binax社)、及び*Legionella* spp. の尿中抗原を検出するEIAキット(Biotest社)の有用性を検討した。尿検体は126症例、198検体であり、Binaxにて8症例、Biotestにて10症例が陽性となった。従来の検査方法との比較では培養法、PCR法、IFA法に対する本検査法との陽性一致率がそれぞれ100%、100%、50%であり、陰性一致率がそれぞれ95.0%、97.4%、92.2%であった。両者の一致率は95.4%、97.6%、89.2%であり尿中抗原検出法はレジオネラ症の診断に高い感度および特異性を有することが示唆された。また尿検体を濃縮することで測定感度の上昇が認められた。American Type Culture Collection (ATCC) の*L. pneumophila* SG1-14のパイロット株および*L. pneumophila*、*L. bozemanii*、*L. dumoffii*、*L. micdadeii*、*L. longbeachae* の基準株から作成した可溶性抗原液は両EIAキットで*L. pneumophila*血清群1-14、*L. bozemanii*が検出可能であった。レジオネラ症の診断にはBinax EIAはBiotest EIAと同様に*L. pneumophila*血清群1以外の血清型および他のレジオネラ属菌種によるレジオネラ感染症の診断に対しても有用であることが示唆された。また発症から3カ月にわたり尿中に抗原を排出する症例もあり陽性結果の判定には既往歴についての検討が必要と思われた。尿中抗原検出法は簡便かつ迅速な検査法で発症早期から陽性となり、高い感度、特異度を有していた。今後本症の確定診断法の有力な検査方法として検討していく必要があると思われた。





## はじめに

レジオネラは重症肺炎の重要な起因菌の一つであるが、その早期診断は困難な場合が少なくない<sup>1,3)</sup>。本邦の厚生省の診断基準<sup>3)</sup>では、BCYE  $\alpha$  培地またはこの培地に抗菌薬や抗真菌薬を加えた選択培地での培養でレジオネラが検出されること、*L. pneumophila* SG1に対する抗体価がペア血清で4倍以上の上昇、単一血清で256倍以上の上昇を認めることとされている。しかしながら培養法の感度は喀出痰の検査で40~80%、侵襲的な検査である経気管支吸引、気管支肺胞洗浄液の検査で80~90%と報告されており、結果の判定までに4~5日以上を要する<sup>1,2)</sup>。また、血清抗体価測定法の感度は40~60%<sup>1,2)</sup>と低く、陽性化までに2~4週間を要し<sup>1,2,4)</sup>、結果の判定にも熟練が必要であり早期診断には適していない。

近年ではレジオネラ症の早期診断法として polymerase chain reaction (PCR) 法<sup>5)</sup>、尿中可溶性抗原検出法<sup>2, 6-9, 14, 15, 20)</sup>などが報告され、その有用性が認識されつつあるが尿中抗原検出のための試薬はわが国では未だ実用には供されていない。

今回私達はレジオネラ肺炎疑診例の尿検体について *L. pneumophila* SG1の尿中抗原を検出する米国の Binax社製のEIAキット (*Legionella* Urinary Antigen EIA)、および *Legionella* spp. の尿中抗原を検出するドイツの Biotest社製のEIAキット (*Legionella* Urin Antigen EIA) を用いて検査を施行し、その有用性を検討した。



## 対象と方法

### 1. 対象

臨床検体：1990年4月から1998年12月までの8年間に、当教室に検査依頼のあったレジオネラ肺炎疑診例の尿検体（126症例、198検体）を対象とした。1997年8月以前の症例に関しては-70℃に保存していた検体を用いた。

可溶性抗原液：両キットの測定感度を比較するた

め、Table 1 に示した18菌株を用いた。

### 2. 方法

上述2種類のキットを用いてレジオネラ尿中可溶性抗原の検査を行った。両キットともマイクロプレートを用いたサンドイッチEIA法にて尿中の可溶性抗原を検出するものである。Binax社のキットでは各ウェルに抗 *L. pneumophila* SG1ポリクローナルウサギ抗体、Biotest社のキットでは各ウェルに *L. pneumophila* SG1-14、およびその他のレジオネラ菌種にも広く反応すると報告されたポリクローナルウサギ抗体がコーティングされている。以下にその手順の概略を示す。

1) *Legionella* Urinary Antigen EIA kit (Binax) では、陽性対象、陰性対象および患者検体を各ウェルに分注した。これに抗レジオネラ horseradish peroxidase (HRP) 標識ウサギ抗体を加えて混和し室温にて2時間反応させた。洗浄液を用いて3回洗浄した後、暗所で発色試薬 (tetramethyl benzidine; TMB, hydrogen peroxide) を加え15分間反応させ、最後に反応停止液 (1N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) を加えた。450 nmで吸光度を測定し、陰性検体の平均OD値より3倍以上の吸光度を示す検体を尿中抗原陽性と判定した。

2) *Legionella* Urin Antigen EIA kit (Biotest) では、陽性対象、陰性対象および患者検体を各ウェルに分注し37℃で1時間反応させ、その後洗浄液で3回洗浄した。これに抗レジオネラHRP標識ウサギ抗体を加えて混和し室温にてさらに1時間反応させた。洗浄液を用いて3回の洗浄を行った後、暗所にて発色試薬(TMB, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)を加え10分間反応させ、反

Table 1. Reference strains used in this study

Species	Serogroup	Strain designation	ATCC strain no.
<i>L. pneumophila</i>	1	Philadelphia 1	33152
	1	Knoxville	33153
	2	Togus 1	33154
	3	Bloomington 2	33155
	4	Los Angeles 1	33156
	5	Dallas 1E	33216
	6	Chicago 2	33215
	7	Chicago 8	33823
	8	Concord 3	35096
	9	IN-23-G2-C2	35289
	10	Leiden 1	43283
	11	797-PA-H	43130
	12	570-CO-H	43290
	13	82A3105	43736
14	1169-MN-H	43703	
<i>L. bozemanii</i>	1	WIGA	33127
<i>L. dumoffii</i>		NY-23	33279
<i>L. micdadeii</i>		TA'LOCK	33218
<i>L. longbeachae</i>	1	Long Beach 4	33462

応停止液(1N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)を加えた。ブランクの参照波長を595nmとし、450nmで吸光度を測定した。カットオフ値が陰性対象の平均OD値に0.200を加えた値と設定されており、カットオフ値以上を尿中抗原陽性とした。

臨床検体は判定結果が偽陽性と思われる場合には再検査し、さらに以後の検体についても検査を実施した。

3) 可溶性抗原液: 1x10<sup>9</sup> CFU/mlに調製した菌液を100℃、2時間熱処理を加えた後、4000 rpm、15分遠心し上清を孔径0.2μmのミリポアフィルターで濾過し、その濾過液を用いた。

## 成績

### 1. Legionella Urinary Antigen EIA kit (Binax) と Legionella Urin Antigen EIA kit (Biotest) の比較と尿中抗原陽性症例

両キットを用いた成績をTable 2に示した。Binaxにて8症例(検体)、Biotestにて10症例(検体)が陽性であった。両キットとも陽性であったものは7症例、一方のみ陽性であったものが4症例であった。

Table 2. Comparison between Biotest and Binax EIA kit

Binax	Biotest	
	positive	negative
positive	7 cases (16specimens)	1 case ( 5 specimens)
negative	3 cases ( 8specimens)	115 cases (169 specimens)

以上の11症例について、他の検査法との比較をTable 3に示した。症例1、3は*L. pneumophila* SG1が検出され、尿中抗原は両法で陽性であったが、症例2はBinaxのみ陽性であった。症例4は*L. pneumophila* SG3が検出されており、Binaxは陰性、Biotestは陽性であった。尿中抗原と共に培養検査、PCR法、IFA (indirect fluorescent antibody)法が施行された10症例でみると培養陽性例の6症例はいずれも尿中抗原およびPCR法は陽性であったが、IFA陽性例は3例であった(症例11は現在検査中である)。IFAのみ陰性となった3症例は、死亡および、

Table 3. Positive cases for urinary antigen detection test

Case	Urinary Antigen		Culture	IFA	PCR
	Binax	Biotest			
1. Y.T. 42 M	+	+	+( <i>L. pneumophila</i> SG1)	+(x64-x256)	+
2. M.M. 48 F	+	-	+( <i>L. pneumophila</i> SG1)	+(x32-x512)	+
3. U.T. 72 M	+	+	+( <i>L. pneumophila</i> SG1)	-(x32-x64)*	+
4. Y.T. 81 M	-	+	+( <i>L. pneumophila</i> SG3)	-(x32-x32)*	+
5. H.S. 65 M	+	+	-	-(x32-x64)*	+
6. I.M. 63 M	+	+	-	-(x64-x128)*	+
7. M.F. 77 F	-	+	-	-(x32-x64)*	-*
8. M.K. 78 M	-	+	( no sample )	( )	-
9. U.T. 69 M	+	+	+( <i>L. pneumophila</i> SG1)	-(x32-x32)*	+
10. M.H. 47 M	+	+	-	+(x32-x128)	+
11. O.Y. 51 M	+	+	+( <i>L. pneumophila</i> SG127)	-	+

Days after onset: \* 8-33, 65-22, 61-47, 49-180, 89-20, 05-22  
Days after antibiotic for Legionellosis started: \* 16-16 ( bronchoal lavage), \*\* 16 ( sputum)

追跡調査の中断などで発症3週から4週目までの血清診断結果であり、陰性の判定としては不十分であった。尿中抗原のみが陽性となった症例が2例認められたが、いずれも臨床経過はレジオネラ症に矛盾しないものであった。

なお、PCR法は当教室で開発した*L. pneumophila*の種特異的なmip geneをターゲットとした2 step法<sup>5)</sup>を用いており、IFAは*L. pneumophila* serogroup 1~6および*L. micdadei*、*L. bozamanii*、*L. dumoffii*に対してルーチンに行った検査結果である。

### 2. 尿中抗原検出法と他の診断法の一致率

尿中抗原陰性症例126症例を含めて、他の診断法との比較を行った。

尿中抗原と培養検査の両者が施行された87症例の相関をTable 4に示した。尿中抗原陽性で培養陰性の培養検体はいずれも喀出痰または気管内採痰であり、培養陽性検体では気管内採痰3例、BALF

Table 4. Comparison between culture method and urinary antigen EIA

urinary antigen	culture		total
	positive	negative	
positive	6	4	10
negative	0	77	77
total	6	81	87

Sensitivity: 100% (6/6)  
Specificity: 95.0% (77/81)  
Overall agreement to culture: 95.4%(83/87)

(bronchoalveolar lavage fluid)で3例であった。尿中抗原陰性、培養陽性という症例は存在せず陽性

一致率は100%、陰性一致率が95.0%、両者の一致率が95.4%であった。

尿中抗原とIFAおよびPCR法ではそれぞれ陽性一致率50%、100%、陰性一致率92.2%、97.4%、両者の一致率が89.2%、97.6%とIFAとは低い相関であったが、PCR法に高い相関が見られた (Table 5、Table 6)。

臨床的にレジオネラ症が十分疑われ、培養法、血清抗体価測定法、PCR法のいずれかの検査で陽性となった症例に対し、本検査法の感度は100%、特異度98.2%、全体的一致率が98.2%と非常に優れた成績であり、本症の診断に有用であることが示された (Table 7)。

Table 5. Comparison between IFA and urinary antigen EIA

urinary antigen	IFA		total
	positive	negative	
positive	3	6	9
negative	3	71	74
total	6	77	83

Sensitivity : 50.0% (3/6)  
 Specificity : 92.2% (71/77)  
 Overall agreement to IFA : 89.2% (74/83)

Table 6. Comparison between PCR and urinary antigen

urinary antigen	PCR		total
	positive	negative	
positive	8	2	10
negative	0	76	76
total	8	78	86

Sensitivity : 100% (8/8)  
 Specificity : 97.4% (76/78)  
 Overall agreement to PCR : 97.6% (84/86)

### 3. 尿中抗原の推移

症例3は発症後26日目、症例6は30日目まで陽性であった。以後の検体は送付されていなかった。症例4は発症後19日目まで陽性であったが死亡したためその後の追跡はできなかった。症例10は入院当日の尿検体で極めて迅速に診断し得た症例で入院後33

日目まで陽性、またその後の検体を15倍に濃縮したところ73日目まで陽性が確認されている (Fig. 1)。症例2は成人T細胞性白血病の急性発症に伴いレジオネラ肺炎、カリニ肺炎を合併した1例であるが、肺炎の改善した後も発症から約3ヶ月目まで持続して尿中抗原陽性であった (Fig. 2)。

Fig. 1 Change of urinary antigen excretion : Case10

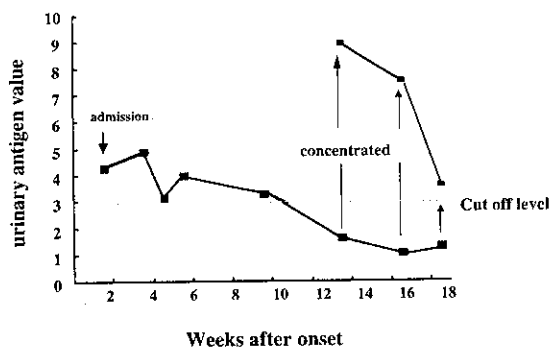
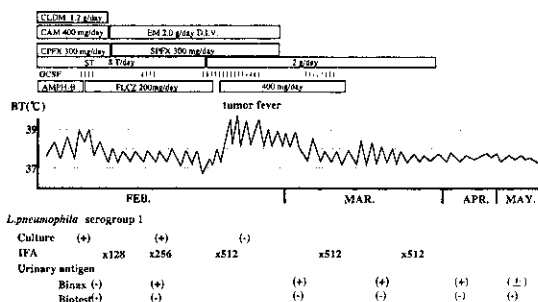


Fig. 2 Clinical course of Legionella pneumonia : case 2



### 4. 可溶性抗原液の検討

*L. pneumophila* SG1-14とさらに前述の抗原液を10倍に濃縮した検体で*L. bozemanii*が、両キットで陽性となった。

## 考 察

レジオネラ尿中抗原検出 (EIA法) を施行され初めて陽性を示した症例は、1979年血清学的にレジオネラ症と診断された症例<sup>7)</sup>であった。さらに1976年のフィラデルフィアでの集団発症症例の発症初期に採取した尿検体もEIA法による尿中抗原陽性が確認

された<sup>8)</sup>。この検査法の開発初期にはKohlerら<sup>9)</sup>によりRadioimmuno assay (RIA) 法も施行され、レジオネラ症患者でエリスロマイシン開始後2日から10日まで尿中抗原が検出されることも報告された。このレジオネラ尿中抗原の性状としては、分子量が約8,000から10,000のリポ多糖で、100℃、30分の熱処理にも安定であり、さらにトリプシン、ペプシン、proteinase K処理に影響を受けない<sup>9, 10)</sup>ということなどが報告されている。

尿中抗原の陽性化時期およびその期間に関しては、発症3日以内に陽性となり、治療開始から約42日間にわたり陽性を示した症例や、最長326日間陽性となった症例<sup>10)</sup>などが報告されている。

*L. pneumophila* SG1の抗原を検出する RIA *Legionella* Urinary Antigen Kitの感度、特異度についての報告では、感度90%以上、特異度100%と培養法に匹敵する特異度であり、さらに尿を濃縮することで感度が上昇することが報告されており<sup>11)</sup>、現在RIA法またはEIA法による尿中抗原検出法は、CDCのレジオネラ症診断基準の1項目<sup>12)</sup>となっている。RIA法にはラジオアイソトープの取り扱いの点で制約があるためSathpatayavongsら<sup>13)</sup>がEIA法の検討を行った。現在米国、ドイツで市販されているキットではEIA法はRIA法に匹敵する感度、特異度を示し、さらに尿検体を濃縮することで測定感度が上昇することが報告されている<sup>14, 15)</sup>。今回我々の検討でも症例10のように濃縮尿では測定感度が上昇することが確認され、今後は通常の検体処理においても尿を濃縮する必要があると考えられた。

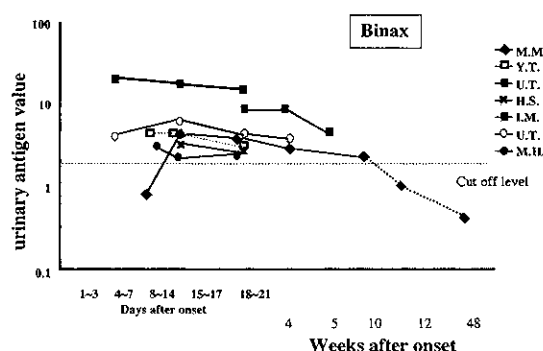
今回の*L. pneumophila* SG1のみを検出するBina xEIA、*Legionella* spp. を検出するBiotest EIAを用いた検討では、*L. pneumophila* SG1が培養法で検出された4例中1例で、Biotest EIAで陰性となり、*L. pneumophila* SG3が培養法で検出された1例はBinax EIA陽性、Biotest EIA陰性であった。現在までに*L. pneumophila* SG1-14によるモルモットレジオネラ感染モデルの尿検体および*L. pneumophila* SG1、3、4、6、8によるレジオネラ症患者の尿検体は全てBiotest EIAで陽性と報告されている<sup>16)</sup>。したがって*L. pneumophila* SG1以外の血清群や他のレジオネラ菌に対する感度はBiotest社のキットが高いことが予想された。しかし、*L. pneumophila* SG1-14、*L. bozemanii*、*L.*

*dumofii*、*L. micdadeii*、*L. longbeache*から作成した可溶性抗原液について両キットで比較した結果、ほぼ同様の感度を有していることが示唆された。

我々の臨床例の検討では尿中抗原陽性11例中4例がどちらか一方のキットで陰性であった。このような検査結果の解離は欧米でも報告されているが、培養陽性例でさらに尿を濃縮した場合には同一の結果を示す<sup>17)</sup>ことが報告されている。

尿中抗原陽性例が11症例と少数ではあったが、培養法およびPCR法との陽性一致率が100%、陰性一致率が95%以上と両検査に匹敵する有用性の高い検査方法であることが示唆された。尿中抗原の陽性化時期の検討では自覚症状出現後、平均11.7日目(6~18日)、入院後平均8.1日目(1~13日)と欧米の報告と比較しかなり遅れたが(Fig. 3)、これは本邦でこの検査方法が普及していないため検体の採取時期が遅れたためと考えられた。症例の中には入院当日、入院3日目に尿中抗原陽性となったものや、症例2、症例4のように入院早期の検体(それぞれ入院3日目、6日目)で陰性、その後の(9日後、6日後)の検体で陽性となったものもあり陽性となる時期は一定ではなかった。尿中抗原の検出感度に関しては発症後1~7日目の感度が高くて、その後も経時的に低下し28日目以後は32%であったとの報告<sup>18)</sup>や発症極早期の感度は82~100%と高いがその後4日目から7日目に感度が一時低下し8日目から21日目まで86~100%の高い測定感度を示すとの報告もある<sup>10)</sup>。さらにin vivoにおいて感染後24時間で最高値に達し、一時低下した後6~8病日に再び上昇する傾向も示唆されている<sup>19)</sup>。この機序としては初期においては接種された菌が血中に大量に崩壊流出する、その後感染が肺内で成立し、食細胞で増殖、破壊された菌体の一部が血中に放出さ

Fig. 3 Change of urinary antigen excretion



れるため第二のピークを形成するとの推測もある<sup>19)</sup>。したがってレジオネラ症が強く疑われる場合には尿検体を繰り返し採取することや濃縮を行う必要もあると考えられた。

菌体抗原は発症後長期にわたり疾患が治癒した後も尿中に排泄されるが、今回の検討でも発症から約3カ月間尿中抗原陽性となった症例が認められた。レジオネラ菌以外には*Cryptococcus neoformans*や*Salmonella typhi*、肺炎球菌などの病原体においてもその感染後長期に尿中に抗原が排出されることが知られており、この機序に関しては菌体のpoly saccharideの消退が非常にゆっくりと進行する<sup>20)</sup>との推測、生菌が持続して潜伏する<sup>20)</sup>などの推測もあるが明らかではない。したがって尿中抗原陽性例の判定にあたっては、既往歴の有無なども充分に考慮する必要がある。

今回の検討例の中でBinax、Biotestの両法で尿中抗原が陰性となり、IFAのみ陽性となった症例が3症例認められた。その内訳は*L. pneumophila* SG1に対する抗体価の上昇を認めたものが単一血清で2例(512倍)、*L. dumoffii*、*L. bozamanii*に対する抗体価の上昇を認めた症例がペア血清で1例であり、前者は入院直後の尿検体で尿中抗原陰性、後者は入院4日目、14日目、26日目と経時的に採取した尿検体で尿中抗原陰性であった。この3例はそれぞれ入院早期の喀痰、気管支肺胞洗浄液、胸水が培養およびPCR検査に供されていたが全て陰性であった。Plouffeら<sup>6)</sup>は臨床的、画像的にレジオネラ肺炎が疑われる704人の市中肺炎患者を検討し、培養陰性、尿中抗原陰性、かつ急性期の血清抗体価が256倍以上の患者は極めて稀であり(2例:0.3%)、培養陰性、尿中抗原陰性、かつペア血清で4倍以上の上昇を認めた症例も14例(2%)と少数であることを報告した。さらに最終的に他の病原体による肺炎と診断された636例のなかで、尿中抗原陰性、かつ急性期の血清抗体価が256倍以上の患者が35例存在(5.0%)することも報告した。このため、単一血清抗体価の256倍以上がレジオネラ症の確定診断の1項目としては適切ではなく逆に尿中抗原検出結果の信頼性が高いと報告しており、IFAのみ陽性で他の陰性であった症例に関してはさらに検討が必要と考えられた。

尿中抗原検出法は迅速性、高感度、高特異性、さ

らにEIA法では簡便性にも優れ欧米ではその有用性について多くの検討がなされている<sup>7,11,13-15)</sup>。さらに、CDCはRIA法またはEIA法による*L. pneumophila* SG1の尿中可溶性抗原の検出を確定診断基準の1項目としており<sup>12)</sup>その評価は高い。

今回の私達の検討でもEIA法による尿中抗原検出法が培養法、PCR法に匹敵する有用性の高い検査方法であることが示唆された。今後もレジオネラ症確定診断の検査法のひとつとしてさらに症例を蓄積して検討していく必要があると考えられた。

## 文 献

- 1) Yu VL: *Legionella pneumonia* (Legionnaires' disease). Principles and practice of infectious disease. 4th ed., 1995;2087-2097, Mandell GL, Bennet JE, Dolin R eds. Churchill Livingstone, New York, 1995.
- 2) Kashuba AD, Ballow CH: *Legionella* urinary antigen testing: Potential impact on diagnosis and antibiotic therapy. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996;24:129-139.
- 3) 厚生省レジオネラ肺炎診断基準と診断・検査及び治療指針. 厚生省レジオネラ研究班, 1992.
- 4) 山城祐子、比嘉太、小出道夫、他: レジオネラ肺炎の血清診断—当科における最近3年間の検査成績. *感染症誌*1994;68:1256-1263.
- 5) Koide M, Saito A: Diagnosis of *Legionella pneumophila* infection by polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis* 1995;21:199-201.
- 6) Plouffe JF, File TM Jr, Breiman RF: Reevaluation of the definition of Legionnaires' disease: use of the urinary antigen assay. *Clin Infect Dis* 1995;20:1286-91.
- 7) Tilton RC: Legionnaires' disease antigen detected by enzyme-linked immunoassay. *Ann Int Med* 1979;90:697-698.
- 8) Berdal BP, Farcy CE, Feeley JC: Detection of *Legionella pneumophila* antigen in urine by enzyme-linked immunospecific assay. *J Clin Microbiol* 1979;9:575-578.

- 9) Kohler RB, Zimmerman SE, Wilson E, et al: Rapid diagnosis of Legionnaires' disease; detection and partial characterization of urinary antigen. *Ann Intern Med* 1981;94:601-605.
- 10) Kohler RB, Winn WC, Wheat LJ: Onset and duration of urinary antigen excretion in Legionnaires' disease. *J Infect Dis* 1984;20:605-607.
- 11) Edelstein ME, Edeldtein PH: Retrospective evaluation of the Du Pont Radioimmunoassay Kit for detection of *Legionella pneumophila* serogroup 1. *J Clin Microbiol* 1988;26:1775-1778.
- 12) Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. *MMWR* 1997;46:1-79.
- 13) Sathapatayavongs B, Kohler RB, Wheat LJ, White A: Rapid diagnosis of legionnaires' disease by urinary antigen detection; comparison of ELISA and radioimmunoassay. *Am J Med* 1982;72:576-582.
- 14) Hackman BA, Plouffe JF, Benson RF, et al: Comparison of Binax *Legionella* urinary antigen EIA kit with Binax RIA urinary antigen kit for detection of *Legionella pneumophila* serogroup 1 antigen. *J Clin Microbiol* 1996;34:1579-1580.
- 15) Dominguez JA, Matas L, Manterola JM, et al: Comparison of radioimmunoassay and enzyme immunoassay kit for detection of *Legionella pneumophila* serogroup 1 antigen in both concentrated and non-concentrated urine samples. *J Clin Microbiol* 1997;135:1627-1629.
- 16) Sonneborn HH, Backes M, Hartlaub A, et al: EIA assay for the detection of *Legionella* antigen in urine. 8th European Congress of clinical microbiology and infectious disease, 1997.
- 17) 小出道夫、斎藤厚: レジオネラ症. *臨床検査* 1998;425:523-528.
- 18) Dominguez JA, Gali N, Pedroso P, et al: Comparison of the Binax *Legionella* urinary antigen enzyme immunoassay (EIA) with the Biotest *Legionella* urine antigen EIA for detection of *Legionella* antigen in both concentrated and non-concentrated urine samples. *J Clin Pathol* 1998;36:2718-2722.
- 19) Birtles RJ, Harrison TG, Samuel D, et al: Evaluation of urinary antigen ELISA for diagnosing *Legionella pneumophila* serogroup 1 infection. *J Clin Pathol* 1990; 43: 685-690.
- 20) 中里博子: ELISA法による尿中*Legionella*抗原の検出—その基礎的検討—. *感染症誌* 1988;62: 921-930.
- 21) 山口恵三、館田一博、石井良和、他: *Legionella*肺炎の診断方法と臨床的特徴に関する検討. *感染症誌* 1997;71:634-643.

# レジオネラ肺炎の診断学的・臨床的特徴に関する検討 — 過去 6 年間における 66 症例の解析 —

分担研究者：

東邦大学医学部微生物学講座

山口恵三

研究協力者：

東邦大学医学部微生物学講座

舘田一博、石井良和、松本哲哉、古谷信彦、宮崎修一

東邦大学医学部附属病院検査部

村上日奈子

Clinical and Diagnostic Characteristics in *Legionella* Pneumonia

- Analysis of 66 cases during 6 years period -

Keizo Yamaguchi<sup>1)</sup>, Kazuhiro Tateda<sup>1)</sup>, Yoshikazu Ishii<sup>1)</sup>, Tetsuya Matsumoto<sup>1)</sup>,  
Nobuhiko Furuya<sup>1)</sup>, Syuichi Miyazaki<sup>1)</sup>, Hinako Murakami<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Microbiology and <sup>2)</sup>Microbiology Section, Clinical Laboratory  
Department, Toho University School of Medicine

## 研究要旨

1992年10月～1998年9月の6年間に確定診断のつけられた66症例を対象にその診断学および臨床的特徴について解析した。患者の平均年齢は57.9歳、性差は49：17で男性に多くみられた。60例が市中肺炎、1例が院内肺炎として発症しており、基礎疾患としては高血圧（9例）、糖尿病（5例）が多かったが、34症例では明らかな基礎疾患が認められなかった。*Legionella*肺炎の診断は血清抗体価測定で20例、尿中抗原検出で41例、PCR法で20例が陽性を示した。推定起炎菌は*L. pneumophila*が48例、*L. bozemanii*が3例であり、*L. pneumophila*肺炎のうち血清型が判明したものでは血清型1が25症例と最も多かった。胸部X線に関する情報が得られた48症例の解析では、39例が多発性陰影、32例が肺胞性陰性を示しており、12例で胸水の貯留が確認された。入院時に11例がPaO<sub>2</sub> 50mmHg未満の強い低酸素血症を示しており、23例が挿管・人工呼吸器管理、25例でステロイドパルス療法が施行されていた。ほとんどの症例で入院経過中にマクロライド剤が投与されていたが、10例が死亡の転帰をとっていた。



## 研究目的

*Legionella*肺炎の診断は、B-CYE  $\alpha$  などの特殊培地による培養法に加え、肺組織における菌の証明、あるいは間接蛍光抗体法による抗体価の測定などにより行われている。しかし、これら検査法は一般細菌検査室レベルにまで普及しておらず、*Legionella*感染症は依然として診断の難しい感染症の1つに数えられている。最近、凝集法による血清抗体価測定、ELISA法による尿中抗原検出、あるいはPCR法による特異遺伝子検出などの診断法が開発され、臨床における有用性が報告されている。私達は、1992年10月から1998年9月までの6年間の間に*Legionella*肺炎を疑って送られてきた検体に対してこれら診断法を応用し66症例の*Legionella*肺炎を診断し得た。今回、これら症例における*Legionella*肺炎の臨床的特徴を解析するとともに、本菌肺炎の診断における培養法、血清抗体価測定、尿中抗原検出、PCR法の有用性、特徴について報告する。



## 材料および方法

### 1. 患者

1992年10月から1998年9月までの6年間に*Legionella*肺炎を疑い東邦大学医学部微生物学教室に送られてきた約260症例の検体を対象に細菌学的検討を行った。当教室で行われた培養法、血清抗体価測定、尿中抗原検出、PCR法の何れかに陽性を示した66症例を*Legionella*感染症として解析した。このうち11症例は東邦大学医学部関連施設の症例、

表1 検体および患者情報提供施設

多野総合病院、	湘南鎌倉総合病院、	東京医科大学第五内科、
都立駒込病院、	みさと健和病院、	虎ノ門病院呼吸器内科、
三宿病院、	茅ヶ崎徳洲会病院、	自治医科大学呼吸器内科、
都立墨東病院、	相模原協同病院、	社会保険中央総合病院、
都立府中病院、	石川県立中央病院、	横浜市立大学浦舟病院、
関東通信病院、	健和会柳原病院、	帝京大学感染化療研究室、
佐久総合病院、	川崎製鉄千葉病院、	東京都老人医療センター
九段坂病院、	焼津市立総合病院、	都立墨東病院
都立大久保病院、	北里大学医学部、	東邦大学佐倉病院、
東邦大学第一内科、	東邦大学第二内科、	東邦大学第三内科

残りの55症例は表1に示した施設において発症した肺炎症例であった。*Legionella*肺炎と診断された症例に関しては、診断確定後に担当医師に症例調査票を送付し患者情報を収集した。

### 2. 培養検査

喀痰および気管洗浄液・吸引液を対象に培養検査を実施した。検体を常法に従い熱処理および酸処理したのち、無処理検体とともに血液寒天培地（ニッスイ）、チョコレート寒天培地（BBL）、B-CYE  $\alpha$  寒天培地（栄研化学）、WYO  $\alpha$  寒天培地（栄研化学）に接種した。培養3日目以降に出現したコロニーで、特徴的な形態、臭いを示すものを釣菌し、再び血液寒天培地、B-CYE  $\alpha$  寒天培地に接種しその発育性を確認した。この時点で*Legionella*属細菌が疑われた場合には診断用抗血清（レジオネラ免疫血清「生研」：デンカ生研）にて凝集を確認するとともに、カタラーゼ試験、チトクロームオキシダーゼ試験、ウレアーゼ産生試験、ゼラチン液化試験などの生化学的性状について検討を行った。

### 3. 血清抗体価の測定

血清抗体価の測定はデンカ生研により開発中である「*Legionella*症血清抗体価測定（定量凝集法）」を用いて行った。すなわち、96穴マイクロプレート上にて患者血清を8倍から512倍まで希釈したのち、熱処理死菌菌液25 $\mu$ lを添加、室温で一晩静置したのち凝集を判定した。血清抗体価の測定は、*L. pneumophila* serogroup 1—6、*L. bozemanii*、*L. dumoffii*、*L. gormanii*、*L. micdadei*を対象に行った。なお今回の集計においては抗原液添加前の血清希釈系列をもとに、単一血清で256倍以上、またはペア血清で4倍以上の上昇をもって128倍以上の抗体価を示したものを陽性と判定した<sup>1)</sup>。

### 4. 尿中抗原の測定

尿中抗原の検出は、Binax社の*Legionella* urinary antigenキットおよびBiotest社の*Legionella* Urin Antigen EIAを用いて行った。前者は*L. pneumophila* serogroup-1抗原を検出、後者は*Legionella*属抗原を広く検出できることが報告されている。



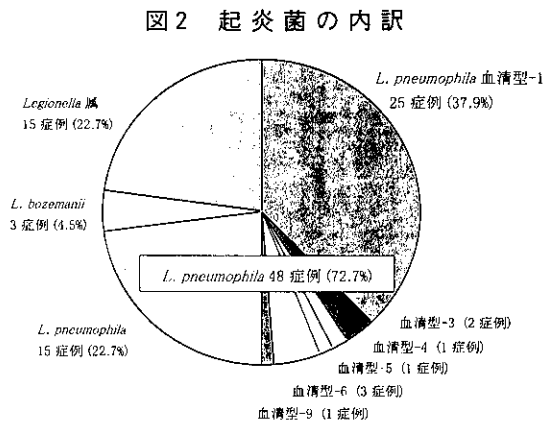
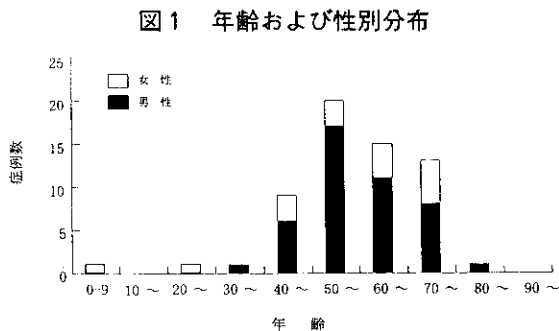
## 5. PCR法による*Legionella*遺伝子の検出

喀痰および気管支洗浄液・吸引液からの*L. pneumophila*特異遺伝子の検出は、Englebergらの報告に従い行った<sup>2)</sup>。

# 結果

### 1. 性別、年齢分布および起炎菌の内訳

図1に*Legionella*肺炎と診断された66症例の年齢分布を示した。平均年齢は57.9歳であり40代～60代にピークがみられ、性別では49：17で男性に多くみられた。図2にこれら66症例における起炎菌の内訳



を示した。*L. pneumophila*が45例、このうち血清型1が24症例と最も多かった。*L. pneumophila*のその他の血清型としては血清型3、4、6、9による肺炎がみられ、また*L. bozemanii*肺炎が3例みられた。

### 2. 検討症例数の月別推移および各種検査法における陽性分布

図3に調査期間中における症例数および陽性症例

図3 症例数および陽性症例数の月別推移

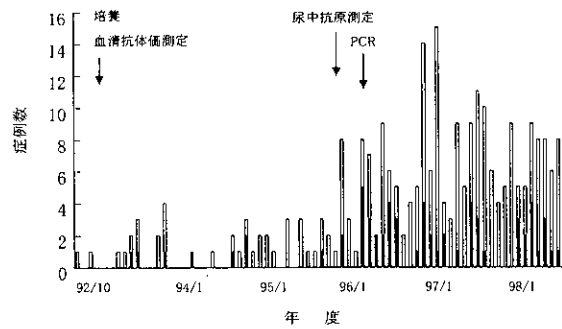


図4 各種検査法における陽性頻度の比較

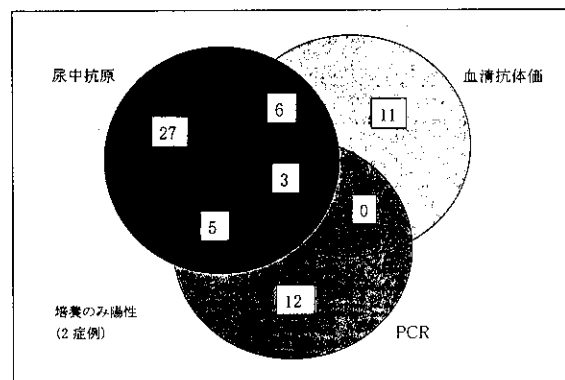
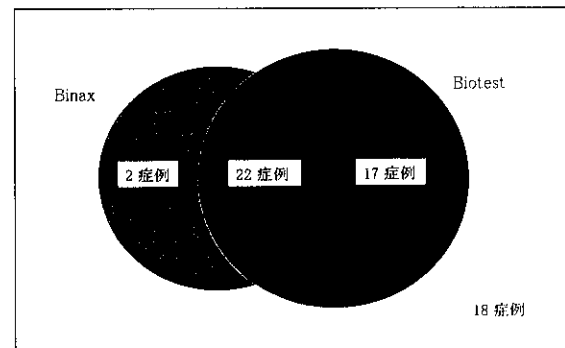


図5 Binax およびBiotest キットにおける尿中抗原結果の比較



数の分布を、図4に各種検査法における陽性数を示した。今回の検討では尿中抗原による陽性が41症例と最も多く、PCR法(20例)、血清抗体価測定(20例)がこれに続いてきた。培養法により診断された症例は9例のみであった。ただし、PCR法のみ陽性(12例)、血清抗体価のみ陽性(11例)も多数存在していたことから、本症の診断にはこれら検査法を併用して実施する必要があると考えられた。

図5にBinaxおよびBiotestの尿中抗原検出法における陽性分布を示した。今回の結果では22例が両検

査で陽性を示したものの、Biotestのみ陽性が17例、Binaxのみ陽性が2例認められた。ただし、培養陽性で診断された*L. pneumophila* 血清型3および5の症例においてBiotestによる尿中抗原が陰性となっていることから、本試験がどのような*Legionella*属、血清型による感染症を診断できるのかについては慎重に検討していく必要があると思われた。

### 3. 胸部X線、血液ガス所見

胸部X線に関する情報が得られた48症例の解析では、39例が多発性陰影、32例が肺胞性陰性を示しており、12例で胸水の貯留が確認された。入院時に11例がPaO<sub>2</sub> 50mmHg未満の強い低酸素血症を示しており、23例が挿管・人工呼吸器管理、25例でステロイドパルス療法が施行されていた。

### 4. 臨床検査値における特徴

末梢血白血球数では約半数の症例で10,000/ml以上の高値が認められており、その分画ではほとんどが好中球80%以上を示していた。CRPは20mg/dl以上の高値を示す症例が多く、また生化学的検査ではGOT、GPT、LDHの高値を示す症例が多く見られた。

### 5. 使用抗菌薬および予後

入院直後に投与された抗菌薬で最も多かったものは、マクロライド剤+リファンピン+βラクタム剤の組み合わせであり、ほとんどの症例で入院経過中にマクロライド剤が投与されていた。今回の症例の中では10例が死亡の転帰をとっていたが、このうち6症例ではマクロライド剤の投与時期が遅れていた。

## 考 察

1981年に斎藤らにより*L. pneumophila*肺炎の第1例が報告されて以来<sup>3)</sup>、*Legionella*感染症の報告が全国でみられている。厚生省レジオネラ症研究班は1990年までの10年間に培養陽性により診断された*Legionella*肺炎症例が28例であったことを報告している<sup>4)</sup>。しかし、欧米においては市中肺炎の2.0-16.2%が*Legionella*肺炎であるとされており<sup>5-8)</sup>、

またCDCは1980-1989年の10年間に900症例以上の*Legionella*肺炎が米国において発症したという事実を報告している<sup>9)</sup>。これらと比較した場合、本邦における*Legionella*肺炎の発症頻度は明らかに低く、まだまだ見逃されている症例が多く存在するものと考えられるのが妥当である。

山城らは臨床的に*Legionella*肺炎が疑われた105症例中15例(14.3%)が間接蛍光抗体法により陽性を示したことを報告している<sup>10)</sup>。また、田代らは剖検肺を用いてretrospectiveに致死性肺炎196症例を直接蛍光抗体法で検索し、このうち41症例(20.9%)が*Legionella*感染症であったとしている<sup>11)</sup>。今回の私達の検討では、臨床的に*Legionella*感染症が疑われた約260症例中66例(25.3%)が*Legionella*肺炎であり、その頻度は前2者よりやや高いものであった。

*Legionella*肺炎の臨床的および検査データにおける特徴に関してはすでに多くの報告がある<sup>12-14)</sup>。今回の66症例の解析から得られた臨床検査成績、胸部X線における特徴は基本的にこれら既報の結果と同じであった。胸部X線における特徴では、情報が得られた48症例中39例が多発性陰影、32例が肺胞性陰性を示しており、12例において胸水の貯留が確認された。また、入院時に11例がPaO<sub>2</sub> 50mmHg未満の強い低酸素血症を示しており、23例が挿管・人工呼吸器管理、25例でステロイドパルス療法が施行されていた。この事実は、以前から指摘されているように、本症における特徴として強い低酸素血症が重要であるものと考えられた。また、部位的にははっきりとした偏りは見られなかったものの、80%以上で多発性陰影が認められたことは本菌肺炎を疑う上で重要なポイントになると考えられた。また、その陰影では間質性変化の頻度は低かったにもかかわらず、全症例においてA-aDO<sub>2</sub>の異常をともなう低酸素血症が観察された。この事実は、*Legionella*肺炎においては胸部X線上にみられる肺胞性病変以外に広範に間質性変化が潜在している可能性を示すものである。田口ら<sup>10)</sup>は、本菌肺炎において初回の胸部X線像で間質性陰影を呈していた18症例中5例が経過とともに肺胞性陰影に移行したことを報告している。また、本菌肺炎後に肺胞隔壁の線維化がみられ、これにステロイド剤が有効であったという報告がある<sup>15)</sup>。私達経験した症例においても剖検肺で広範な

肺胞隔壁の破壊・線維化を観察している。これらの事実は、*Legionella*肺炎においては潜在的に広範な間質性変化が存在している可能性を支持するものである。今後、*Legionella*肺炎にみられる多発性病変、A-aDO<sub>2</sub>異常を伴う低酸素血症などの臨床的特徴と潜在の間質性病変の関連について検討を行う必要があると考えられた。

今回、BinaxおよびBiotest社の尿中抗原検出法キットによる結果を比較したところ、22例が両検査で陽性、17例がBiotestのみ陽性、2例がBinaxのみ陽性という結果が得られた。この結果は*Legionella*属の尿中抗原を広く検出できるとされるBiotestキットの高い有用性を示すものである。しかし、培養陽性で診断された*L. pneumophila*血清型3および5の症例でBiotestによる尿中抗原が陰性となった事実を確認していることから、本試験がどのような*Legionella*属、血清型による感染症を診断できるのかについては慎重に検討していく必要があると思われる。

以上、*Legionella*肺炎66症例の診断学および臨床的特徴についてまとめて報告した。*Legionella*属細菌は一般細菌に用いられている培地には発育せず、その培養にはB-CYE  $\alpha$ などの特殊な培地を必要とする。従って、その診断には臨床サイドがまず本菌感染症を疑い、細菌検査室にその情報を提供し、適切な特殊検査を行うことが必須である。 $\beta$ ラクタム剤が無効な肺炎で、多発性肺胞性陰影、肺拡散障害をともなう低酸素血症、特徴的な臨床検査値異常（肝機能障害、LDH高血、CPK高値など）を呈する肺炎を見た場合には、*Legionella*肺炎を鑑別診断の1つに加え、培養、血清抗体価、尿中抗原あるいはPCR法などを実施することが必要であると考えられた。

## 文 献

- 1) 厚生省レジオネラ肺炎診断基準と診断・検査及び治療指針。厚生省レジオネラ症研究班。1992.
- 2) Engleberg NC, Carter C, Weber DR et al. DNA sequence of mip, a *Legionella pneumophila* gene associated with macrophage infectivity. *Infect. Immun.* 1989; 57: 1263-1270.
- 3) 齋藤 厚、下田照文、長沢正夫他：本邦ではじめてのLegionnaire disease (レジオネラ症)の症例と検出菌の細菌学的性状。感染症誌。1981; 55: 124-128.
- 4) 荒川迪生、中浜 力、田口善夫他：培養陽性本邦レジオネラ肺炎症例について、1980年から1990年まで。感染症誌。1992; 66: 1513-1523.
- 5) Bohte R, von Furth R, van den Broek PJ: Aetiology of community-acquired pneumonia: a prospective study among adults requiring admission to hospital. *Thorax.* 1995; 50: 543-547.
- 6) Lieberman D, Porath A, Schlaeffer F, et al: *Legionella* species community-acquired pneumonia. A review of 56 hospitalized adult patients. *Chest.* 1996; 109: 1243-1249.
- 7) stergaard L, Andersen PL: Etiology of community-acquired pneumonia. Evaluation by transtracheal aspiration, blood culture, or serology. *Chest.* 1993; 104: 1400-1407.
- 8) Potgieter PD, Hammond JMJ: Etiology and diagnosis of pneumonia requiring ICU admission. *Chest.* 1992; 101: 199-203.
- 9) Marston BJ, Lipman HB, Breiman RF: Surveillance for Legionnaires' disease. Risk factors for morbidity and mortality. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154: 2417-2422.
- 10) 山城祐子、比嘉 太、小出道夫他：レジオネラ肺炎の血清診断。-当科における最近3年間の検査成績- 感染症誌。1994; 68: 1256-1263.
- 11) 田代隆良、藤田紀代、重野芳輝他：Nosocomial pneumoniaとしてみられたレジオネラ症41例の病理学的検討。日胸疾会誌。1985; 23: 456-462.
- 12) Edelstein PH, Meyer RD: *Legionella* pneumonia. *Respiratory infections; Diagnosis and management.* 3d edition. Pennington J.E. Raven Press, Ltd. New York. 1994.
- 13) Kirby BD, Snyder KM, Meyer RD, et al: Legionnaires' disease: Report of sixty-five

- nosocomially acquired cases and review of the literature. *Medicine*. 1980 ; 59 : 188-205.
- 14) 田口善夫、中浜 力、稲松孝思 他: 培養陽性本邦レジオネラ肺炎の胸部X線像の検討、1980年から1990年まで. *感染症学雑誌*. 1992 ; 66 : 1580-1586.
- 15) Hurter T, Rumpelt HJ, Ferlinz R : Fibrosing alveolitis responsive to corticosteroids following Legionnaires' disease pneumonia. *Chest*. 1992 ; 101 : 281-283.
- 9) Tateda K, Matsumoto T, Ishii Y, Furuya N, Ohno A, Miyazaki S, Yamaguchi K: Serum cytokines in patients with *Legionella pneumoniae*: Relative predominance of Th1-type cytokines. *Clin. Diag. Lab. Immunol.* 5(3):401-403, 1998
- 10) 館田一博: レジオネラ症. *臨床検査 増刊号「感染症診断へのアプ<sup>o</sup>ローチ*」 42(11):1477-1478、1998

## 発表

### 論文発表:

- 1) 館田一博: レジオネラとレジオネラ感染症. *Guardian Angel*. 2(3):28-31、1996
- 2) 館田一博、山口恵三: レジオネラ感染症. —見逃されている感染症の1つとして—. *Labeam*. 8(11): 1-3, 1996
- 3) 館田一博、山口恵三: レジオネラ感染症. *Bio-industry*. 14; 18-25, 1997
- 4) 山口恵三、館田一博、石井良和、村上日奈子、松本哲哉、古谷信彦、櫻谷綾子、内田 耕、生方幹夫、木村一博、田中江里、土田文宏、西耕一、橋爪洋一、本間 栄、平潟洋一、山本博之、渡 雅文: *Legionella*肺炎の診断法と臨床的特徴に関する検討. *感染症学雑誌*. 71 : 634-643、1997
- 5) 館田一博、山口恵三: 肺炎の病原はどこまで分かるか. *臨床と研究*. 74 : 2973-2977、1997
- 6) 遠藤日奈子、館田一博、山口恵三. レジオネラ属菌とレジオネラ症. 最近の知見. 患者検体からの分離法. *臨床と微生物*. 25 : 3-5、1997
- 7) 館田一博、山口恵三. レジオネラ属菌とレジオネラ症. 最近の知見. 国内・国外における院内感染例. *臨床と微生物*. 25 : 53-57、1997
- 8) Tateda K, Murakami H, Ishii Y, Furuya N, Matsumoto T, Yamaguchi K: Evaluation of clinical usefulness of the microplate agglutination test for serological diagnosis of *Legionella pneumoniae*. *J. Med. Microbiol.* 47:325-328, 1998
- 11) 館田一博、山口恵三: 院内感染対策. 6. レジオネラの検出と院内感染対策. *内科*82(4) : 727-732、1998
- 12) 山口恵三、館田一博、石井良和、村上日奈子: レジオネラ肺炎. *日本臨床*. 56:2707-2717、1998
- 13) 館田一博、山口恵三: 血清学的診断. *総合臨床*. 47 : 3091-3094、1998
- 14) 館田一博、山口恵三: レジオネラ肺炎. *Bio-Clinica* 14:18-22、1998
- 15) 館田一博: レジオネラ症. *臨床検査* 42:1477-1478、1998
- 16) 館田一博、山口恵三: レジオネラ肺炎. 新興再興感染症. P6-13. 日本医事新報社. 東京. 1997

### 学会発表:

- 1) 山口恵三、館田一博、石井良和 他: 過去3年間におけるレジオネラ肺炎の解析—各種診断法と臨床的特徴の検討—. *感染症学会総会*. 札幌、1997.4
- 2) 館田一博、松本哲哉、古谷信彦 他: レジオネラ肺炎患者における各種サイトカインの解析—IFN- $\gamma$ 、TNF $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-10、IL-12—. *感染症学会総会*. 札幌、1997.4
- 3) 館田一博、松本哲哉、古谷信彦 他: A/Jマウスを用いたレジオネラ肺炎の発症病態および治療法に関する検討. *日本化学療法学会総会*. 東京、1997.6
- 4) K. Tateda, T. Matsumoto, Y. Ishii et al: Direct evidence of interleukin-12 as a critical mediator in patients with *Legionella pneumoniae*. 37th ICAAC. Toronto, Ontario, Canada. 1997.9