

### III 研究成果の刊行に関する一覧表

1. 河野喜美子、岡田美香、倉 文明、前川純子、渡辺治雄：循環式入浴施設における本邦最大のレジオネラ症集団感染事例 II. 診断検査法の比較. 感染症学雑誌. 81, 173-182, 2007.
2. 倉 文明、登坂直規、渡辺治雄：5章 日本と世界のレジオネラ感染症情報、わが国の感染症法に基づいた届け出の現状、レジオネラ感染症ハンドブック（斉藤 厚編）、254-66 日本医事新報社、東京、2007.
3. 倉 文明、常 彬、前川純子（アイウエオ順）：レジオネラ、図説 呼吸器系細菌感染症：疫学、診断、治療（荒川宜親、渡辺治雄監修、佐々木次雄編集）、105-22, じほう、東京、2006.
4. 藤井明、河合自立、松田和也、杉山寛治、大畑克彦、鈴木光彰、加藤宏一：循環ろ過式モデル浴槽系内におけるバイオフィルム形成とその洗浄・殺菌について. 生活と環境. 51, 67-73, 2006.
5. Junko Amemura-Maekawa, Fumiaki Kura, Bin Chang, and Haruo Watanabe: Pulsed-field gel electrophoresis analysis and sequence-based Typing of *Legionella pneumophila* serogroup 1 isolates from Japan. pp159-162. In *Legionella; state of the art 30 years after its recognition* (Edited by Nicholas P. Cianciotto *et al.*) ASM Press, Washington, D. C., 2006.
6. Katsuhiko Ohata, Kanji Sugiyama, Mitsuaki Suzuki, Rieko Shimogawara, Shinji Izumiyama, Kenji Yagita, and Takuro Endo: Growth of *Legionella* in Non-sterilized, Naturally Contaminated Bath Water in a Facility Which Mechanically Circulates and Purifies the Water. pp431-435. In *Legionella; state of the art 30years after its recognition* (Edited by Nicholas P. Cianciotto *et al.*) ASM Press, Washington, D. C., 2006.
7. Kanji Sugiyama, Katsuhiko Ohata, Mitsuaki Suzuki, Rieko Shimogawara, Shinji Izumiyama, Kenji Yagita, and Takuro Endo: Inhibition of *Legionella* Growth in Circulating Bathing Water by Filter Refreshment Method Using High Concentration Chlorine. pp.497-500. In *Legionella; state of the art 30years after its recognition* (Edited by Nicholas P. Cianciotto *et al.*) ASM Press, Washington, D. C., 2006.
8. Kura F, Amemura-Maekawa J, Yagita K, Endo T, Ikeno M, Tsuji H, Taguchi M, Kobayashi K, Ishii E, Watanabe H: Outbreak of legionnaires' disease on a cruise ship linked to spa-bath filter stones contaminated with *Legionella pneumophila* serogroup 5. *Epidemiol Infect* 134:385-91, 2006..

## 循環式入浴施設における本邦最大のレジオネラ症集団感染事例

## II 診断検査法の比較

<sup>1)</sup> 宮崎県衛生環境研究所, <sup>2)</sup> 国立感染症研究所細菌第一部

河野喜美子<sup>1)</sup> 岡田 美香<sup>1)</sup> 倉 文明<sup>2)</sup>

前川 純子<sup>2)</sup> 渡辺 治雄<sup>2)</sup>

(平成 18 年 9 月 7 日受付)

(平成 18 年 12 月 18 日受理)

Key words: legionellosis, *Legionella pneumophila*, *Legionella dumoffii*, spa bath

## 要 旨

2002 年 7 月、宮崎県の循環式入浴施設において、レジオネラ症集団感染事例が発生した。発熱、肺炎、咳、頭痛などを呈した 295 名の発症者（患者および疑いを含む）が報告され、37% が入院し、そのうち 7 名が死亡した。我々は入院患者を中心に 95 名について細菌学的検査を実施した。その結果、24 名の喀痰を検査し、検体採取時に有効な薬剤が投与されていなかった 3 名から *Legionella pneumophila* 血清群 (SG) 1 を分離した。75 名の尿を EIA あるいはイムノクロマト法で検査し 23 名を尿中抗原陽性と判定した。また、66 名の血清抗体価を、マイクロプレート凝集法および間接蛍光抗体法により測定し、それぞれ 5 名（1 名は混合感染で合計 9 名）を *L. pneumophila* SG 1 および *Legionella dumoffii* による感染陽性と判定し、計 32 名をレジオネラ症と診断した。他の検査機関で診断された 14 名を加え、合計 46 名が確定症例となった。

尿中抗原測定キットのうち Binax イムノクロマト法による陽性率 31% は、Biotest EIA の 16% より高かった。2 種のキットともに、通常の方法では、尿中抗原は発症後 4 週以内の患者にしか検出されなかったが、尿を濃縮することにより、陽性率はそれぞれ、58%、51% と上昇し、5 週以上の尿でも陽性がみられた。

また、*L. pneumophila* SG 1 および *L. dumoffii* いずれの菌種に対する抗体価も、発症後 3 週までは、90% 以上の血清が 16 倍未満で、128 倍以上の高抗体価を示す血清は 1.6% しかなかった。さらに 4~6 週目、7 週目でも、128 倍以上の高抗体価を示す血清は、それぞれ 10% 未満、8~25% にとどまった。

なお、事件後、参考のため実施した喀痰の PCR により、17 名中 5 名が *L. pneumophila* による感染と判定され、このうち 3 例は PCR のみによる陽性であった。以上のように、尿中抗原検出や PCR は、培養や血清抗体価測定よりも陽性率が高く検査法として有用であった。しかし、培養法は感染源の特定のために公衆衛生上重要である。

[感染症誌 81: 173~182, 2007]

## 序 文

レジオネラ症は、1976 年に米国フィラデルフィアで大規模な集団感染が発生して以来、欧米では、数多くの集団感染事例が発生し、また、入院を要した散発の市中肺炎の 2~15% がレジオネラ属菌による肺炎であったとされている<sup>1)</sup>。一方、日本では 1990 年代まで、レジオネラ症の発生報告は欧米に比べて明らかに少な

く<sup>2)</sup>、大規模な集団発生も 1994 年のポンティアック熱の集団事例<sup>3)</sup>が報告されていただけであった。しかし、2000 年には静岡県<sup>4)</sup>、茨城県<sup>5)</sup>で循環式浴槽を発生源とした集団事例が発生し、その後も、各地で発生の報告がなされている。このように、レジオネラ症への関心が高まってきている中、2002 年 7 月、宮崎県において、循環式入浴施設を原因施設としたレジオネラ症集団感染が発生した。我々は、本事例発生の概要および環境調査について、別の論文<sup>6)</sup>で報告したが、ここでは、発症者のレジオネラ症診断検査の結果について報告する。

別刷請求先: (〒889-2155) 宮崎県宮崎市学園木花台西 2-3-2

宮崎県衛生環境研究所微生物部細菌科

河野喜美子

平成 19 年 3 月 20 日

## 材料と方法

### 1. 患者材料

2002年6月20日のプレオープン日及び7月1日から7月23日までの営業日に本循環式入浴施設を利用後、発熱、肺炎、咳、頭痛などを呈し、医療機関でレジオネラ症および疑い患者と診断された295名（発症者）が保健所に報告された。このうち、127名（43.1%）にレントゲン検査で胸部異常影が認められ、109名（37%）が入院し、7名が死亡した。

我々は入院患者を中心に95名（肺炎83名、87.4%）の材料について細菌学的検査を実施した。すなわち、24名の喀痰25検体をレジオネラ属菌の分離に、75名の尿81検体をレジオネラ尿中抗原測定に、66名の血清124検体をレジオネラ血清抗体価測定（マイクロプレート凝集法および間接蛍光抗体法）に用いた。さらに上記66名の血清は、*Mycoplasma* 血清抗体価および *Chlamydia pneumoniae* 血清抗体価測定にも用いた。また、参考として、17名の喀痰について、*Legionella pneumophila* を標的とした nested PCR を実施した。

また、発症者の一部は民間の検査機関で検査が実施されたが、その検査件数は不明である。

### 2. レジオネラ属菌の分離

発症者からのレジオネラ属菌の分離は、レジオネラ症検査・診断マニュアル<sup>7)</sup>およびレジオネラ症防止指針<sup>8)</sup>に準じて行った。すなわち、発症者の喀痰約1mLをスプタザイム（極東）処理し、そのまま、および等量のHCl-KCl液（pH 2.2）を加えて雑菌を処理後に、それぞれ2枚のWYO- $\alpha$ 寒天培地（榮研化学）に接種し、37°Cで7~10日間培養した。培地に発育し、レジオネラ属菌が疑われた集落について、システイン要求性試験、グラム染色、血清型別試験（デンカ生研）、PCR、およびDNA-DNAハイブリダイゼーションを実施し同定した。

### 3. レジオネラ尿中抗原測定

尿中抗原はEIA (*Legionella* Urine Antigen EIA, Biotest) および Immunochromatographic test (Now *Legionella*, Binax) を用い、それぞれキットに添付されているマニュアルに従って測定した。

尿は原則として採尿後2週間までは冷蔵保存（4°C）し、それ以降は冷凍保存（-20°C）した。冷凍保存した尿は、解凍後、非特異反応を除くため、煮沸処理<sup>9)</sup>（5分間煮沸後1,000×g、15分間遠心分離して上清を採取）を行った。

実際の本事例の検査では、Biotestキットが事例発生後すぐに入手できたため、採取後8日以内（4°C保存）の尿をそのまま用い、Binaxキットは後日入手されたので、-20°Cで約半年間保存した尿を用いた。

また、検出感度を上げるために実施した尿の濃縮に

は、Ultrafree-15 centrifugal filter (MILLIPORE) を用い、15mLの尿を約1mLに濃縮後<sup>10)</sup>、同様に尿中抗原を測定した。ただし濃縮尿での結果は、キットの使用書で判断基準が示されていないため、患者の確定診断には用いず、参考とした。

### 4. レジオネラ血清抗体価測定

血清抗体価はマイクロプレート凝集法（MAT）<sup>10)</sup>および間接蛍光抗体法（IFA）<sup>7)</sup>により測定した。MATは、デンカ生研から提供された試薬および抗原液（*L. pneumophila* serogroup (SG) 1-6, *Legionella dumoffii*, *Legionella bozemanii*, *Legionella gormanii*, および *Legionella micdadei*）を用い、レジオネラ症検査・診断マニュアル<sup>7)</sup>に準じて実施した。

IFAは、本事例の発症者から分離された *L. pneumophila* SG1、浴槽から分離された *L. pneumophila* SG8, *L. dumoffii*, *Legionella londiniensis* および日本の臨床分離株 *L. pneumophila* SG1 (NIIB 58), *L. dumoffii* (NIIB 91) のホルマリン死菌を抗原とし、FITC標識抗ヒトIgG+IgM+IgA (TAG) を2次抗体として用い、レジオネラ症検査・診断マニュアル<sup>7)</sup>に準じて実施した。

検査はいずれの方法でも、原則として急性期と回復期（約4週後）のペア血清で実施することとした。判定は、IFAについては、CDCの判定基準に従い、ペア血清の場合は急性期から4倍以上の抗体価の上昇かつ回復期が128倍以上、単一血清の場合は256倍以上を陽性とした。MATについては、検査時点で体外診断薬として承認されていないなかったこと、かつ集団感染内の検査であることから、藪内ら<sup>10)</sup>、小出ら<sup>11)</sup>、Tatedaら<sup>12)</sup>の報告を参考とし、ペア血清の場合は急性期から4倍以上の抗体価の上昇かつ回復期が64倍以上、単一血清の場合は128倍以上を陽性と判定した。

### 5. PCR

分離菌をレジオネラ属菌と同定するためのPCR（LEG遺伝子の検出）<sup>13)</sup>、*L. pneumophila*と同定するためのPCR（Lmip遺伝子の検出）<sup>14)</sup>、及び喀痰から直接 *L. pneumophila* 遺伝子を検出し同定するための nested PCR<sup>15)</sup>を実施した。nested PCRは、事件後、参考のために行ったので、本方法による単独陽性例は、確定診断症例46例には含まれていない。

### 6. DNA-DNAハイブリダイゼーション

発症者から分離されたレジオネラ属菌は、菌種を決定するため、DNA-DNAハイブリダイゼーションを実施した（DDHレジオネラ、極東）。方法は添付マニュアルに従った。

### 7. *Mycoplasma* および *Chlamydia pneumoniae* の血清抗体価測定

セロディア-MYCO II（富士レビオ）、ヒタザイム C. ニューモニエ（日立化成）を用い、それぞれ *Myc-*

plasma, *C. pneumoniae* 血清抗体価を測定した。方法は各キットの添付マニュアルに従った。

### 成 績

#### 1. レジオネラ症に関する細菌学的検査結果

発症者についての細菌学的検査結果を Table 1, 2 に示した。我々は入院患者を中心とした 95 名を対象に、レジオネラ属菌の分離、尿中抗原測定、血清抗体価測定の 3 方法による検査を実施し、合計 32 名のレジオネラ症を確定した。他の民間検査機関で診断された 14 名と合わせて、本事例全体で 46 名がレジオネラ症と確定された。なお、そのうち 2 名は我々および他の検査機関で、異なる複数の検査により確定された (Case No. 19: 当所で Binax キットによる尿中抗原陽性、他検査機関で *L. pneumophila* SG 1 血清抗体価陽性。Case No. 32: 当所で *L. dumoffii* 抗体価陽性、他検査機関で、*L. pneumophila* SG 1 血清抗体価陽性)。

また、後日実施した PCR で、17 名中 5 名が陽性となり、その結果、本事例で 3 名が新たにレジオネラ症と診断された。

なお、死亡した 7 例のうち 6 名は細菌学的検査によりレジオネラ症であることが確定された (1 名は未検査)。

#### 1) 喀痰からのレジオネラ属菌の分離、および nested PCR による *L. pneumophila* 遺伝子の検出

24 名の発症者の喀痰についてレジオネラ属菌の分離を行った結果、3 名から *L. pneumophila* SG 1 が分離された (Table 3)。分離陽性の 3 名のうち、2 名は肺炎を呈し、他の 1 名は咽頭炎、痰のみの発症者で、それぞれ、第 3, 5, 22 病日に検体が採取された。また、24 名中 13 名について、薬剤投与についての情報が得られ、13 名中 6 名は検体採取前にすでに有効な薬剤が投与されていたことが確認された。これらの 6 名からはレジオネラ属菌は分離されず、検体採取時にまだ有効な薬剤が投与されていなかった残りの 7 名中 3 名から菌が分離された。

なお、他の民間検査機関において 1 名から *L. pneumophila* SG 1 が分離され、事例全体では *L. pneumophila* SG 1 が 4 株分離された。

また、17 名の喀痰について実施した nested PCR により、5 名から *L. pneumophila* 遺伝子が検出された (Table 2, 3)。菌が分離された 3 名 (Case No. 1, 2, 3) の喀痰の PCR 検査結果は、2 名が PCR 陽性、1 名が陰性であった。陰性であった 1 名については、喀痰の粘張性が非常に強く菌が分散しにくかったことが陰性を示した原因と推測された。また、培養陰性かつ PCR 陽性の 3 名 (Case No. 33-35) のうち、2 名の薬剤投与に関する情報が得られたが、1 名はレジオネラ感染に無効とされる  $\beta$ -ラクタム系薬剤のみが投与され、他

の 1 名は有効なマクロライド系抗菌剤投与開始後 3 日目の材料であることが確認された。

#### 2) 尿中抗原

発症者の尿中抗原の検査結果のまとめを Table 4 に示した。Biotest キット (採尿後すぐの未処理の尿を使用) および Binax キット (約半年間冷凍保存され、解凍後煮沸処理された尿を使用) で検査した結果は、用いられた検体が同一状態ではないことを考慮しなければならないが、Biotest キットで 75 名中 12 名 (16.0%)、Binax キットで 74 名中 23 名 (31.1%) が陽性と判定された。Biotest キット陽性例はすべて Binax キットでも陽性であった。なお、予備的実験において、採取後 2 週以内の凍結していない尿 10 検体の尿中抗原を、Biotest キットと Binax キットで検査した結果、それぞれ 3 検体、6 検体が陽性であったが、 $-20^{\circ}\text{C}$  で半年間保存した尿でも Binax キットの結果は同一であった。

また、尿中抗原陽性者はすべて肺炎を呈した発症者であったことから、被検者中肺炎を呈した発症者 64 名を対象にした場合の尿中抗原陽性率をみると、Biotest キットで 18.8%、Binax キットで 35.9% となった。

濃縮尿では、Biotest キットで 72 名中 37 名 (51.4%)、Binax キットで 72 名中 42 名 (58.3%) が陽性と判定され、普通尿に比べ高い陽性率が得られた。

また、発症後の経過による尿中抗原の検出状況を Fig. 1 に示した。いずれのキットによっても、発症後 1 週以内で約 20% (濃縮法では約 50%) の発症者から検出され始め、2 週目以後検出率がわずかに上昇したが、4 週以後は検出されなかった (濃縮法では、Binax キットのみで 1 例検出)。

なお、他の民間検査機関においても 11 名が陽性と診断され、本事例全体では、34 名が尿中抗原陽性と診断された。

#### 3) 血清抗体価測定

急性期の血清しか得られなかった例、および急性期と回復期の間隔が短い血清しか得られなかった例をも含む計 66 名からの 124 血清について、レジオネラ属菌に対する血清抗体価を測定した結果、5 名が *L. pneumophila* SG 1 による感染 (4 名は MAT, IFA とともに陽性、1 名は MAT 陽性および IFA 陰性)、5 名が *L. dumoffii* による感染 (4 名は MAT 陰性で IFA 陽性、1 名は MAT 陽性で IFA 陰性) であると判定された。このうち 1 名は *L. pneumophila* SG 1 と *L. dumoffii* による混合感染で、合わせて 9 名が血清抗体価陽性となった (Table 5)。なお、*L. pneumophila* SG 1, *L. dumoffii* 以外の抗体価は上昇していなかった。

さらに、発症後の経過による抗体価の上昇をみるた

平成19年3月20日

Table 1 Results of diagnostic tests for legionellosis

Method	Our laboratory		Other laboratories *1	Total *1 of Positive cases
	Number of		Number of	
	Cases	Positive cases (%)	Additional positive cases	
Sputum culture	24	3 (12.5)	1	4
Urinary antigen	EIA	75	12 (16.0)	11
	Immunochromatographic test	74	23 (31.1)	
Serum antibody	MAT, IFA	66	9 (13.6)	3
Total *2	95	32 (33.7)	14	46

\*1: Reference data.

\*2: The total does not agree with the actual sum, because some patients were diagnosed by more than 1 methods at laboratories. *Legionella pneumophila* DNA was detected in sputum from 5 of 17 cases (29.4%) by PCR. Three cases found positive by PCR alone were not included in the 46 confirmed cases.

Table 2 Legionellosis confirmed in 32 cases by several diagnostic tests and 3 extra cases diagnosed through PCR alone being positive.

Case No.	Culture of sputum	PCR for <i>L.pneumophila</i>	Urinary antigen	Serum antibody against <i>L.pneumophila</i> SG1	Serum antibody against <i>L.dumoffii</i>	Pneumonia by X-ray
1	+	+	-	-	-	+
2	+	+	-	-	-	+
3	+	-	NT	NT	NT	-
4	-	NT	+	+	-	+
5	NT	NT	+	+	-	+
6	-	NT	+	-	-	+
7	-	-	+	-	-	+
8	NT	NT	+	-	-	+
9	NT	NT	+	-	-	+
10	NT	NT	+	-	-	+
11	NT	NT	+	-	-	+
12	NT	NT	+	-	-	+
13	NT	NT	+	-	-	+
14	NT	NT	+	- *1	- *1	+
15	NT	NT	+	-	-	+
16	NT	NT	+	-	-	+
17	NT	NT	+	-	+	+
18	-	NT	+	NT	NT	+
19	-	NT	+	NT *2	NT	+
20	-	NT	+	NT	NT	+
21	NT	NT	+	NT	NT	+
22	NT	NT	+	NT	NT	+
23	NT	NT	+	NT	NT	+
24	NT	NT	+	NT	NT	+
25	NT	NT	+	NT	NT	+
26	NT	NT	+	NT	NT	+
27	NT	NT	NT	+	+	+
28	NT	NT	NT	+	-	+
29	NT	NT	NT	+	-	+
30	-	NT	-	-	+	+
31	NT	NT	-	-	+	+
32	-	-	NT	- *2	+	+
-----						
33 *3	-	+	-	-	-	+
34 *3	-	+	-	NT	NT	+
35 *3	-	+	-	-	-	+

NT: not tested

+, -: Testing resulting in positive or negative.

\*1: Acute phase serum collected within two weeks after onset.

\*2: These cases were diagnosed as having legionellosis due to *L.pneumophila* SG1 through a serological test at other laboratories.

\*3: Reference data.

Table 3 Sputa culture and PCR

Case No.	Days after onset	Sputum culture	PCR for <i>L.pneumophila</i>	Pneumonia by X-ray	Treatment effective with antibiotics at sputa collection
36	1	-	NT	+	-
37	2	-	-	+	unknown
2	3, 4	+, -	NT, +	+	-, +
18	3	-	NT	+	unknown
7	4	-	-	+	-
38	4	-	-	+	-
39	4	-	-	+	unknown
40	4	-	-	+	unknown
1	5	+	+	+	-
33	5	-	+	+	+
41	5	-	NT	+	unknown
35	13	-	+	+	-
6	15	-	NT	+	+
32	16	-	-	+	+
42	19	-	-	+	unknown
43	19	-	NT	+	unknown
34	20	-	+	+	unknown
44	20	-	-	+	+
45	20	-	-	+	+
3	22	+	-*	-	-
4	23	-	NT	+	+
46	27	-	NT	+	unknown
47	31	-	-	+	unknown
48	unknown	-	-	+	unknown

\* : Sputum was strongly viscous.

Table 4 Detection of *Legionella* urinary antigen by *Legionella* Urine Antigen EIA (Biotest) and NOW *Legionella* immunochromatographic test (Binax) in concentrated and nonconcentrated urine samples

Urine sample *1	Test Kit	No. of cases (no. of cases with pneumonia)	No. of positive cases (no. of positive cases with pneumonia)	Positive rate : no. of positive cases/no. of cases (in cases with pneumonia)
Nonconcentrated urine	Biotest	75 (64)	12 (12) *2	16.0% (18.8%)
	Binax	74 (64)	23 (23)	31.1% (35.9%)
Concentrated urine *3	Biotest	72 (63)	37 (35)	51.4% (55.6%)
	Binax	72 (64)	42 (39)	58.3% (60.9%)

\*1 : All positive urinary antigen cases were associated with pneumonia.

\*2 : All Biotest-positive cases were Binax-positive.

\*3 : Urine was concentrated 15 times by selective ultrafiltration.

め、病日が明らかな 114 血清について、病日群ごとに一定の抗体価を示す血清数を集計した (Table 6)。発症後 3 週までは、*L. pneumophila* SG 1, *L. dumoffii* いずれの抗体価も、血清の 90% 以上は <16 で、また抗体を保有していても、128 倍以上の高抗体価を示す検体は 1.6% と僅かであった。4~6 週目、7 週目は、それぞれ 17~30%、33~50% の血清から抗体が検出されたが、128 倍以上の高抗体価を示す血清は、それぞれ僅かに 10% 未満、8~25% であった。

なお、他の民間検査機関において、3 名が *L. pneumophila* SG 1 血清抗体価陽性と診断され、細菌学的確定患者として追加された。その他、当所で *L. dumoffii* 抗体価陽性と判定された 1 名 (Case No. 32) は、他機

関で *L. pneumophila* SG 1 抗体価陽性と判定され、2 菌種の混合感染と診断された。従って、本事例全体では、血清学的診断により 12 名が陽性と診断された (Table 1) が、その内訳は 9 名が *L. pneumophila* SG 1 による感染、5 名が *L. dumoffii* による感染 (2 名の混合感染者を含む) であった。

#### 2. *Mycoplasma* および *Chlamydia pneumoniae* 血清抗体価測定

今回我々が検査を実施した 95 名の発症者のうち、細菌学的にレジオネラ症と証明されたのは、その約 3 分の 1 (32 名) にすぎない。このため異型肺炎の起炎菌として頻度の高い *Mycoplasma* および *C. pneumoniae* の集団感染への関与の有無を検討するため、血清が得ら

平成19年3月20日

Table 5 Antibody titers against *Legionella pneumophila* serogroup 1 and *Legionella dumoffii* by microplate agglutination test and indirect fluorescent assay in sera from patients diagnosed with legionellosis.

Case no. *	Days after onset	Antibody titer against <i>L. pneumophila</i> SG1				Antibody titer against <i>L. dumoffii</i>			
		MAT	Diagnosis	IFA	Diagnosis	MAT	Diagnosis	IFA	Diagnosis
4	12	< 16		< 16		< 16		< 16	
	28	256	+	512 ≤	+	32	-	64	-
5	5	< 16		< 16		< 16		< 16	
	16	16	+	64	+	32	-	32	-
	43	64		128		32		32	
27	3	< 16		< 16		< 16		< 16	
	9	< 16	+	< 16	+	< 16	+	< 16	-
	43	256		512 ≤		128		64	
28	25	128		128		16		32	
	28	128	+	128	-	16	-	32	-
	41	128		128		16		16	
29	10	< 16		< 16		< 16		< 16	
	46	64	+	128	+	32	-	32	-
17	8	< 16		< 16		< 16		< 16	
	44	< 16	-	< 16	-	32	-	256	+
30	3	< 16		< 16		< 16		< 16	
	13	< 16	-	< 16	-	< 16	-	128	+
	44	< 16		< 16		< 16		128	
31	25	< 16	-	< 16	-	64	-	512 ≤	+
32 *2	34	32	-	64	-	32	-	512 ≤	+

\*1: All cases had pneumonia.

\*2: This case was diagnosed as having legionellosis due to *L. pneumophila* SG1 through a serological test at another laboratory.

Table 6 Number of samples showing serum antibody titers in days after onset of illness

Days after onset	Antibody titer	Number of cases (%)			
		Total	<i>L. pneumophila</i> SG1 MAT	<i>L. pneumophila</i> SG1 IFA	<i>L. dumoffii</i> IFA
1-21	< 16	61	58 ( 95.1%)	56 ( 91.8%)	58 (95.1%)
	16		2 ( 3.3%)	1 ( 1.6%)	0 ( 0.0%)
	32		0 ( 0.0%)	2 ( 3.3%)	1 ( 1.6%)
	64		1 ( 1.6%)	1 ( 1.6%)	1 ( 1.6%)
	128		0 ( 0.0%)	1 ( 1.6%)	1 ( 1.6%)
22-42	< 16	41	31 ( 75.6%)	29 ( 70.7%)	34 (82.9%)
	16		2 ( 4.9%)	2 ( 4.9%)	0 ( 0.0%)
	32		4 ( 9.8%)	4 ( 9.8%)	2 ( 4.9%)
	64		0 ( 0.0%)	2 ( 4.9%)	2 ( 4.9%)
	128		3 ( 7.3%)	3 ( 7.3%)	0 ( 0.0%)
	256 ≤		1 ( 2.4%)	1 ( 2.4%)	3 ( 7.3%)
43-49	< 16	12	8 ( 66.7%)	7 ( 58.3%)	6 (50.0%)
	16		1 ( 8.3%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
	32		0 ( 0.0%)	1 ( 8.3%)	3 (25.0%)
	64		2 ( 16.7%)	1 ( 8.3%)	1 ( 8.3%)
	128		0 ( 0.0%)	2 ( 16.7%)	1 ( 8.3%)
	256 ≤		1 ( 8.3%)	1 ( 8.3%)	1 ( 8.3%)
50-65	< 16	7	7 (100.0%)	7 (100.0%)	6 (85.7%)
	16		0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 (14.3%)

れた上記 66 名について、これらの病原体に対する血清抗体価を測定したが、全例において有意な抗体価上昇は認められなかった。

## 考 察

レジオネラ症には、レジオネラ肺炎と風邪様のボンティアック熱がある。今回の事例では、肺炎を呈した者（重症者 127 名）と、呈さなかった者（軽症者 168



名)を含む295名の発症者が報告された。295名は、共通の施設を利用していたことから、全員を調査対象とし、我々はこのうち入院患者を中心とした95名の細菌学的検査を実施した。

今回我々が実施した各検査法での発症者の陽性率は、培養12.5% (3名/24名)、尿中抗原30.7% (23名/75名)、血清学的診断13.6% (9名/66名)であった。陽性率の低かった理由として、対象に疑い患者を含んでいることがまず挙げられるが、我々が対象とした発症者は入院を必要とした重症者が中心であり、その87.4%が肺炎を呈していることから、レジオネラ症感染の疑いが強い群である。

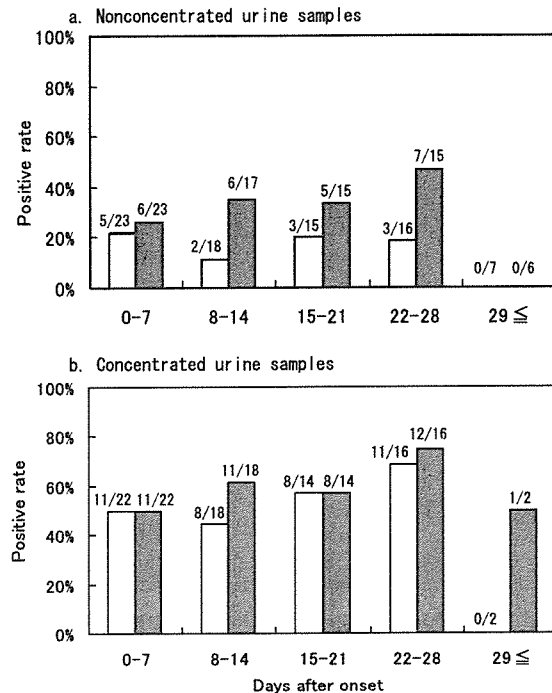
培養では有効な薬剤が投与される前に採取できた検体が少なかったことが、分離率が低かった原因の一つと考えられた。

一方、文献的に感度がよいとされている尿中抗原測定陽性率が30.7%にとどまったことは、意外な結果であったが、尿中抗原量は治療の経過とともに低下すること、集団発生においてはポンティアック熱を含む軽症者の検体も多く集まり、時間が経つと陰性となる検体が多い<sup>10)</sup>こと、さらに、今回の集団感染事例が*L. dumoffii*との混合感染であったにも関わらず、この尿中抗原測定キットが*L. dumoffii*抗原を検出できない<sup>11)</sup>こと等が尿中抗原測定における陽性率の低下の原因と考えられた。今回の事例でも、64名の肺炎患者に限ると尿中抗原の陽性率は35.9%に上昇する (Table 4)。また発症29日以降の検体はすべて陰性であった (Fig. 1)。

Biotest EIAキットとBinaxイムノクロマト法キットを比較すると、Biotestキットで75名中12名(16.0%)、Binaxキットで74名中23名(31.1%)が陽性と判定され、結果的にBinaxキットの陽性率が高かった。我々の予備的な実験結果で確認されたように、尿中抗原は-20℃で6カ月保存しても陽性率はほとんど変わらず<sup>10)</sup>、加熱処理にも安定であると報告されている<sup>10)</sup>。このため、保存条件の異なる尿の測定であってもBinaxキットの相対的に高い陽性率は、今回の集団感染事例において揺るがないと考える。しかし、培養あるいは血清学的に確定診断された症例で、尿中抗原も測定できた症例が4例と少なかったため、正確な感度の比較はできていない。

また、尿の濃縮により特異性を保ったまま尿中抗原の感度が上昇することが報告<sup>9)</sup>されているため、尿を濃縮後、尿中抗原を測定することを試みた。基礎実験として10名の健康成人の濃縮尿について尿中抗原を測定したところ全例陰性であったが、追加の健康者や他の原因菌による肺炎患者を対象とした詳細な基礎実験が実施できなかったため、今回、濃縮法の結果は診

Fig. 1 Detection of *Legionella* urinary antigen in concentrated and nonconcentrated urine samples from days after onset. □ : Biotest EIA, ■ : Binax immunochromatographic assay. The antigen present in urine was concentrated 15-fold by selective ultrafiltration. Positive/Sample numbers in each group are shown above each bar.



断のために使用せず、参考データとして掲載した。尿中抗原の陽性率は、尿の15倍濃縮により約2倍に上昇し、今後検討する価値のある方法であると考えられた。しかし、濃縮後の尿中抗原は長期間陽性が持続することもあり、診断に影響する場合も考えられる。新垣ら<sup>10)</sup>は、尿を10倍濃縮することにより33日の検出限界が73日までのびた1症例を報告しており、濃縮した場合、どの程度陽性率が持続するか検討する必要がある。

血清診断法としては、事例発生初期からMATによる検査を実施したが、当時は体外診断薬として承認された判定基準が定められていなかったため、判定基準を、IFAより1穴低い基準とした。その理由は、集団感染事例内での検査であること、また本事例の患者で上昇していた抗体価は*L. pneumophila* SG1aと*L. dumoffii*に対してであったことである。藪内ら<sup>10)</sup>は、*L. pneumophila* SG1aや*L. dumoffii*と、レジオネラ以外の細菌性肺炎、マイコプラズマ肺炎、*C. pneumoniae*肺炎患者由来の血清との非特異的反応は32倍以下であったと報告した。一方、小出ら<sup>11)</sup>はIFAと同じ判定基準ではIFA陽性症例のうち47%しかMAT陽性

平成19年3月20日

ならず、MATの感度は低かったという。Tatedaら<sup>12)</sup>も培養、尿中抗原、PCRのいずれかが陽性であるレジオネラ肺炎症例のうち、35%しかMATで陽性にならなかったため、MATの判定基準が厳しすぎると指摘している（実際、我々のように判定基準を1穴下げると、TatedaらのMATの感度は59%に上昇する）。我々はMATにより、6名の陽性例（*L. pneumophila* SG1及び*L. dumoffii*抗体陽性例の合計）を得た。このうち4例は後日実施したIFAにより陽性が確認されたが、2名についてはIFAでは128、64倍にとどまり陽性と判定できなかった。山口ら<sup>21)</sup>は、培養、尿中抗原、PCR法のいずれかで陽性を示したレジオネラ肺炎患者15例中10例が血清抗体価陰性を示したことを報告しており、その理由として、現在の判定基準が厳しいこと、あるいは血清採取時期が適切でなかった可能性を挙げている。また、荒川ら<sup>2)</sup>も、培養、尿中抗原でレジオネラ肺炎と確定された10症例の患者において、抗体産生に十分な日数を経た後の血清でも、基準に合う血清抗体価の上昇が見られず、その意味付けができなかったと報告している。このように、血清抗体価による診断は、レジオネラ症の有力な診断法であることは間違いないが、早期診断が難しい上に、判定基準が一律に厳しすぎのではないかという懸念が残った。また、血清学的診断においては、肺炎の急性期に使用されるステロイド剤が血清抗体価の上昇を遅らせ、発症後6~7週でも抗体価の上昇が見られない場合がある<sup>12)</sup>ことも陽性率を低下させる原因の一つと考えられたが、このことについては調査できなかった。

一方、本事例で、環境（浴槽水など）中に*L. londinensis*が多かったことをすでに報告している<sup>9)</sup>。しかし、この菌種に対する血清抗体価が上昇していなかったことから、菌種による病原性の違いが示唆された。

また、喀痰のPCRで17名中5名の陽性が確認され、しかも1例ではあるが、有効な薬剤投与後の検体が陽性と判定されたことは、PCRが有効な検査法であることを示唆する。

各検査法による確定診断結果を比較した（Table 2）。レジオネラ属菌が分離された3名のうち2名は尿中抗原および血清抗体価測定を実施したがいずれも陰性で、また尿中抗原陽性であった23名のうち14名について血清抗体価（SG1）を測定したが、陽性と判定されたのは僅かに2名であった。このことから、レジオネラ感染症でありながら、尿中抗原が検出されない例や血清抗体価が有意に上昇しない例が存在する可能性が示唆され、複数の検査を併用することが診断のために重要と思われた。

このように、レジオネラ症の検査法が感度の面で満

足できるものではない現状では、肺炎症状および入浴施設利用歴などの背景があれば、たとえ細菌学的に証明されなくても、本症を否定することはできないと考えられた。

レジオネラ症が疑われる疾患が発生した場合、尿中抗原測定は、発症後2、3日目から、簡便に、他の方法よりも感度良く陽性判定ができる方法であるため、診断の現場ではまず実施しなければならない検査である。また喀痰のPCR<sup>19)</sup>は早期診断可能な有効な検査法である。一方、喀痰培養や血清抗体価測定は早期診断には適していない。しかし、尿中抗原測定法が診断法として最も有効とはいえ、医療機関が尿中抗原検査だけしか実施しなくなると、原因菌としてのレジオネラ属菌が得られず、その後の感染源究明のための疫学的解析に支障を来すことになる。そのため、原因菌を分離することの重要性を十分に再認識しておくべきと考ええる。

謝辞：本研究にあたり、検査材料の提供にご協力いただいた各医療機関ならびに宮崎県内各保健所の皆様、疫学調査資料を提供していただいた宮崎県庁関係各課の皆様へ深謝いたします。また、抗生物質投与状況および*Mycoplasma*、*C. pneumoniae*血清抗体検査にご協力いただいた平成14年度厚生労働科学研究班（分担研究者：宮崎医科大学公衆衛生学講座加藤貴彦教授、レジオネラ症集団感染事例の疫学調査部会）関係の皆様、検査試薬を提供していただいたデンカ生研の権平文夫氏、およびクラミジア肺炎の確認検査（Micro IF）をしていただいた国立感染症研究所ウイルス第一部岸本寿男博士及びスタッフの皆様へ深謝いたします。本研究の陣頭指揮をとられ発表を待たずに急逝された鈴木泉前宮崎県衛生環境研究所長に深謝するとともにご冥福をお祈りいたします。

#### 文 献

- 1) Stout JE, Rihs JD, Yu VL : *Legionella*. In : Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (ed). *Manual of Clinical microbiology* 8<sup>th</sup> ed. ASM Press, Washington, DC, 2003 : p. 809—23.
- 2) 荒川迪生, 稲松孝思, 江崎孝行, 大井田隆, 斎藤厚, 副島林造, 他 : 本邦レジオネラ肺炎患者について—1979年から1992年まで—. *日環感* 1993 ; 8 : 1—10.
- 3) 森 正道, 星野啓一, 園田久子, 吉田広海, 藪内英子, 山城祐子, 他 : *Legionella pneumophila* serogroup 7によるPontiac feverの集団発生例 I. 臨床所見. *感染症誌* 1995 ; 69 : 646—53.
- 4) 杉山寛治, 西尾智裕, 郷田淑明, 張 凡非, 増田敦子, 秋山真人, 他 : 生活環境水のレジオネラ汚染およびレジオネラ症患者調査—循環濾過式浴槽水を感染源とするレジオネラ症集団感染事例と検査—. *静岡県環境衛生科学研究所報告* 2000 ; 43 : 1—4.
- 5) 中村博幸, 柳生久永, 土田文宏, 須藤晃彦, 渡辺治, 来生 研, 他 : 循環式給湯方式公衆浴場が原因

- と考えられた本邦で最大のレジオネラ症の集団発生—肺炎型の臨床所見—, 日呼吸会誌 2003; 41: 325—30.
- 6) 岡田美香, 河野喜美子, 倉 文明, 前川純子, 渡辺治雄, 八木田健司, 他: 循環式入浴施設における本邦最大のレジオネラ症集団感染事例 I. 発症状況と環境調査. 感染症誌 2005; 79: 365—74.
  - 7) 地方衛生研究所全国協議会, 国立感染症研究所: レジオネラ検査・診断マニュアル. 病原体検査マニュアル. 2002.
  - 8) 厚生省生活衛生局企画課監修: 新版レジオネラ症防止指針. ビル管理教育センター, 東京, 1999.
  - 9) Dominguez JA, Gali N, Pedroso P, Fargas A, Padilla E, Manterola JM, 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 nonconcentrated urine samples. J Clin Microbiol 1998; 36: 2718—22.
  - 10) 藪内英子, 齋藤 厚, 二本芳人, 田口善夫, 山口恵三, 河野 茂, 他: 抗レジオネラ血清抗体価診断基準値の設定—マイクロプレート凝集反応法—. 感染症誌 1997; 71: 116—24.
  - 11) 小出道夫, 齋藤 厚, 山城祐子, 草野展周: 微量定量凝集法による Legionella 感染症の診断—間接蛍光抗体法との比較—. 感染症誌 1996; 70: 1254—8.
  - 12) 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 pneumonia. J Med Microbiol 1998; 47: 325—8.
  - 13) 山本啓之: PCR 法による Legionella 属細菌の検出・同定. 日本臨床 1992; 50 (特別号): 394—9.
  - 14) Mahhubani MH, Bej AK, Miller R, Haff L, DiCesare J. Atlas RM: Detection of Legionella with polymerase chain reaction and gene probe methods. Mol Cell Probes 1990; 4: 175—87.
  - 15) 小出道夫, 齋藤 厚, 比嘉 太, 山城祐子, 伊志嶺朝彦, 普天間光彦, 他: Two step polymerase chain reaction 法による Legionella pneumophila の検出. 感染症誌 1993; 67: 1062—7.
  - 16) Gent N: Legionnaires' disease update: Barrow-in-Furness outbreak. Update Letter sent to Primary Care staff. <http://www.healthprotection.org.uk/Barrow/GP%20update%2014-8-021.pdf>.
  - 17) Okada C, Kura F, Wada A, Inagawa H, Lee GH, Matsushita H: Cross-reactivity and sensitivity of two Legionella urinary antigen kits, Biotest EIA and Binax NOW, to extracted antigens from various serogroups of L. pneumophila and other Legionella species. Microbiol Immunol 2002; 46: 51—4.
  - 18) Rigby EW, Plouffe JF, Hackman BA, Hill DS, Benson RF, Breiman RF: Stability of Legionella urinary antigens over time. Diagn Microbiol Infect Dis 1997; 28: 1—3.
  - 19) Kohler RB, Zimmerman SE, Wilson E, Allen SD, Edelstein PH, Wheat LJ, et al.: Rapid radioimmunoassay diagnosis of Legionnaires' disease: detection and partial characterization of urinary antigen. Ann Intern Med 1981; 94: 601—5.
  - 20) 新垣紀子, 比嘉 太, 小出道夫, 新里 敬, 健山正男, 草野展周, 他: 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意義. 感染症誌 1999; 73: 421—8.
  - 21) 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, 他: Legionella 肺炎の診断法と臨床的特徴に関する検討. 感染症誌 1997; 71: 634—43.

## Largest Outbreak of Legionellosis Associated with Spa Baths: Comparison of Diagnostic Tests

Kimiko KAWANO<sup>1)</sup>, Mika OKADA<sup>1)</sup>, Fumiaki KURA<sup>2)</sup>, Junko AMEMURA-MAEKAWA<sup>2)</sup>  
& Haruo WATANABE<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Miyazaki Prefectural Institute for Public Health and Environment,

<sup>2)</sup>Department of Bacteriology, National Institute of Infectious Diseases

In July 2002, a large outbreak of legionellosis occurred in a bathhouse with spa facilities in Miyazaki Prefecture. Among the visitors, 295, including suspected cases had pneumonia and/or symptoms of fever, coughing, etc. Of these, 37% were hospitalized and 7 died. Clinical samples from 95 mainly inpatients were collected and microbiologically tested at our laboratory. *Legionella pneumophila* serogroup (SG) 1 was isolated from 3 of 24 in sputum culture, and none of the 3 had been treated effectively with antibiotics at sputa collection. *L. pneumophila* antigen in urine was detected by using enzyme immunoassay and/or immunochromatographic kits in 23 of 75 patients. Serum antibodies to *L. pneumophila* SG1 and *Legionella dumoffii* were detected in 5 each of 66 patients—9 cases including a case at mixed infection—by microplate agglutination test and/or indirect immunofluorescence assay. At our laboratory, 32 were diagnosed with legionellosis. In this outbreak, 14 were diagnosed at other laboratories, resulting in 46 confirmed cases.

Urine antigen was detected more frequently by Binax NOW immunochromatographic assay than by Biotest EIA—31% versus 16% of cases tested. Both assays detected urine antigen only in samples collected within 4 weeks after onset. Antigen concentration in urine enhanced sensitivity—58% and 51%—and extended the period of antigen detection beyond 5 weeks.

Both antibody titers to *L. pneumophila* SG1 and *L. dumoffii* in more than 90% of sera collected within 3 weeks after onset were <1:16. The rate of serum antibody titer to  $\geq 1:128$  within 3 weeks was 1.6%, during 4 to 6 weeks less than 10%, and after 7 weeks or more 8 to 25%.

After an administrative report was published, *L. pneumophila* DNA in sputa was detected in 5 of 17 patients by nested PCR, resulting in extra 3 cases. Altogether, urinary antigen detection and PCR were more effective in laboratory diagnostic tests than culture and serology. Culture combined with molecular epidemiology is critical, however, for confirming the source of infection.

1

## わが国の感染症法に基づいた 届け出の現状

倉 文明, 登坂直規, 渡辺治雄

point

- ◆レジオネラ症は四類の全数把握の感染症として診断後直ちに届ける義務がある。この発生動向調査により年間約150例が届け出られている。
- ◆2003年以来、届け出数が増加した。これは、尿中抗原検査の保険収載によるところが大きいと思われる。
- ◆診断法として、尿中抗原陽性の症例比率が急増し、培養陽性の症例比率が減少しているが、菌の分離は感染源の解明のために重要である。
- ◆年間症例数は、人口100万人当たり最近の米国で7.7人の罹患率であるので、日本の症例数予測は約1000人となる。まだまだ見逃されている症例が多いと思われる。

### 1. 日本における届け出の現状

レジオネラ症は、1999年4月に施行され2003年11月改正された「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（感染症法）」において、全臨床医に診断後直ちに届け出義務のある四類全数把握感染症となった（表1）。届出基準は、診断した医師の判断により、症状や所見から当該疾患が疑われ、かつ、表2の区分のように検査され診断がなされたものである（2006年4月1日より変更）。

その結果、1999年に56例、2000年に154例、2001年に86例、2002年に167例、2003年に146例、2004年に161例、2005年に280例のレジオネラ症患者が診断され、感染症法施行後、総計1050例となった（2005年の報告数は2006年2月1日現在の暫定値である）（図1）<sup>1~3)</sup>。レジオネラ症には、予後良好なポンティアッ

表1 ●レジオネラ症発生届

レ ジ オ ネ ラ 症 発 生 届

都道府県知事（保健所設置市・特別区長） 殿

感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律第12条第1項（同条第4項において準用する場合を含む。）の規定により、以下のとおり届け出る。

報告年月日 平成 年 月 日

医師の氏名 \_\_\_\_\_ 印  
(自書又は記名押印のこと)

従事する病院・診療所の名称 \_\_\_\_\_

上記病院・診療所の所在地（※） \_\_\_\_\_

電話番号（※） ( ) \_\_\_\_\_

(※病院・診療所に従事していない医師にあっては、その住所・電話番号を記載)

1 診断（検査）した者（死体）の種類 ・患者（確定例） ・無症状病原体保有者 ・感染症死亡者の死体 ・感染症死亡疑い者の死体					
2 当該者氏名	3 性別	4 生年月日	5 診断時の年齢（0歳は月齢）	6 当該者職業	
	男・女	年 月 日	歳（ 月）		
7 当該者住所			電話（ ） —		
8 当該者所在地			電話（ ） —		
9 保護者氏名		10 保護者住所（9、10は患者が未成年の場合のみ記入）			
		電話（ ） —			

病 型		18 感染原因・感染経路・感染地域
1) 肺炎型 2) ボンティアック型		①感染原因・感染経路（確定・推定）
11 症 状	<ul style="list-style-type: none"> <li>・発熱 ・咳嗽 ・呼吸困難 ・腹痛</li> <li>・下痢 ・意識障害 ・肺炎 ・多臓器不全</li> <li>・その他（ ）</li> <li>・なし（ ）</li> </ul>	1 水系感染（水の種類・状況： ） 2 塵埃感染（吸入物の種類・状況： ） 3 その他（ ）
12 診断方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・分離・同定による病原体の検出 検体（ ）</li> <li>・蛍光抗体法による病原体抗原の検出 検体（ ）</li> <li>・尿中の病原体抗原の検出 検査法（酵素抗体法・イムノクロマト法）</li> <li>・検体から直接のPCR法による病原体遺伝子の検出 検体（ ）</li> <li>・間接蛍光抗体法による血清抗体の検出 結果：ペア血清での抗体陽転（少なくとも1回は128倍以上）・ペア血清での抗体価の有意上昇（少なくとも1回は128倍以上）・単一血清で256倍以上</li> <li>・マイクロプレート凝集法による血清抗体の検出 結果：ペア血清での抗体陽転（少なくとも1回は128倍以上）・ペア血清での抗体価の有意上昇（少なくとも1回は128倍以上）・単一血清で256倍</li> <li>・その他の方法（ ） 検体（ ） 結果（ ）</li> </ul>	②感染地域（確定・推定） 1 日本国内（ 都道府県 市区町村） 2 国外（ 国 詳細地域）
13 初診年月日	平成 年 月 日	19 その他感染症のまん延の防止及び当該者の医療のために医師が必要と認める事項
14 診断（検査（※））年月日	平成 年 月 日	
15 感染したと推定される年月日	平成 年 月 日	
16 発病年月日（*）	平成 年 月 日	
17 死亡年月日（※）	平成 年 月 日	

この届出は診断後直ちに行ってください

・1、3、11、12、18欄は該当する番号等を○で囲み、4、5、13から17欄は年齢、年月日を記入すること  
 ・（※）欄は、死亡者を検案した場合のみ記入すること。（\*）欄は、患者（確定例）を診断した場合のみ記入すること  
 ・11、12欄は、該当するものすべてを記載すること

表2 ●レジオネラ症の届出基準（検査方法と材料）

検査方法	検査材料
分離・同定による病原体の検出	肺組織、喀痰、胸水、血液、 その他の無菌的部位、気道 分泌物
蛍光抗体法による病原体の抗原の検出	尿
酵素抗体法またはイムノクロマト法による病原体の抗原の検出	尿
PCR法による病原体の遺伝子の検出	肺組織、喀痰、胸水、血液、 その他の無菌的部位、気道 分泌物、尿
間接蛍光抗体法またはマイクロプレート凝集反応による抗体の検出（ペア血清による抗体陽転または抗体価の有意の上昇で、少なくとも1回は128倍以上、または単一血清で256倍以上）	血清

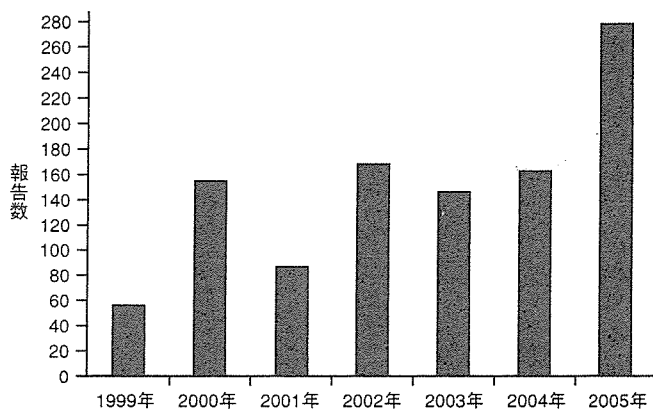


図1 ●年度別報告状況

- ・ 1999年の報告数は4～12月までの数値である
- ・ 2005年の報告数は2006年2月1日現在の暫定値である

ク熱型と重症例の多い肺炎型の2つがある。ポンティアック熱は集団発生等で発見されるが、散发例での診断は困難で、届け出患者のほとんどは肺炎型と思われる。欧米では冷却塔の稼働に伴い夏季に患者が多く冬季に少ないという季節変動がみられる。わが国においてはレジオネラ症の推定感染源の多くは循環式浴槽であり、4つの集団発生を除くとそのような季節変動はみられない(図2)。

1999年4月から2002年12月までの465例(暫定値)をみると<sup>3)</sup>、届け出の時点で死亡が報告されたのは34例(7.3%)であった。特定の地域に集中する傾向はみ

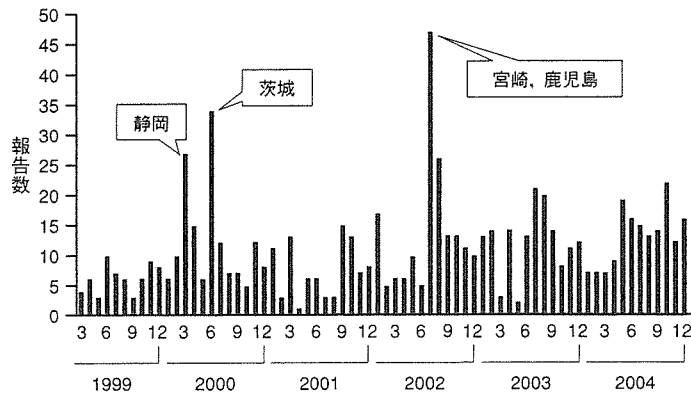


図2 ●レジオネラ症患者発生状況（初診年月日を月別に集計），  
1999～2004年（感染症発生動向調査による）

県名は集団感染事例を示す

られない。都道府県別の件数は、集団発生があった都道府県に多い傾向にある。患者の平均年齢は60.8歳で、小児では少なく、成人では60歳代をピークに20～95歳に広く分布している。性別は、男性患者が全体の83%を占めている。確定診断に用いた検査法が記載されていた448症例中、尿中抗原検出が51%、血清抗体価の測定29%、培養20%であった。

1999年4月から2004年12月までの770症例（暫定値）をみると、届け出の時点で死亡が報告されたのは44例（5.7%）であった。この率は後出のようにヨーロッパの6.0%<sup>6)</sup>、オーストラリアの4.0%<sup>11)</sup>に近い値である。患者の平均年齢は61.9歳（男性61.9歳、女性62.2歳）で、小児では少なく、成人では60歳代をピークに広く分布している（図3）。40歳以上の年齢群の患者が、全患者あるいは全男性患者の95%以上を占める。性別は、男性患者が全体の86%を占めている。男性の比率は、ヨーロッパの71.8%<sup>7)</sup>、米国の66%<sup>8)</sup>、オーストラリアの69%<sup>10)</sup>より高い。年齢分布、男性比率とも2002年12月までの集計と同様の傾向である。

2004年までの症例で報告時の診断法の変化をみると、尿中抗原検出が増加し、血清抗体価の測定、培養が減少してきており、2004年にはそれぞれ90%、4%、5%となった（図4～6、暫定値）。PCR法によるDNAの検出は、3.4～7.8%と低いままである。



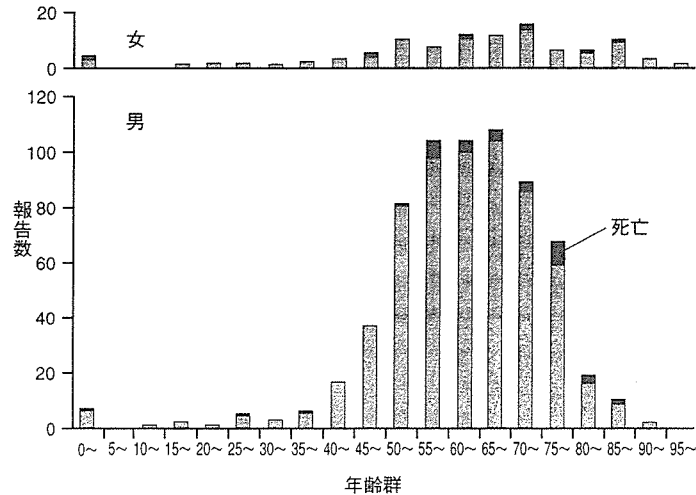


図3 ●レジオネラ症患者の性別年齢分布，1999～2004年（感染症発生動向調査による）

届け出の時点で死亡が報告されたのは5.7%である

2004年12月までに培養陽性と報告された68症例では，82%が*L. pneumophila*を起因为とし，その内血清群の記載された例では58%が血清型（SG）1であった。その他のレジオネラ属菌としては，*L. micdadei*，*L. longbeachae*，*L. gormanii*等の症例が報告されている（表3，暫定的）。

デンマークでは患者の検出が上昇傾向の後に安定期に達した場合には，人口100万人当たり20人の罹患率であり，ヨーロッパではその水準まで増加すると考えられている<sup>4)</sup>。最近のデータでは，人口100万人当たり，ヨーロッパで10人（図7），米国で7.7人（図8）である。少ないほうの米国の数字を2005年3月1日の日本の人口確定値1億2760万4000人に当てはめても，日本のレジオネラ症患者は983人となる。とすると2005年の届け出の約3.5倍の患者数になり，まだまだ見逃されている症例が多いと思われる。

## 2. 海外における届け出の現状

### (1) ヨーロッパ

1986年にEuropean Working Group for Legionella Infections (EWGLI) が設

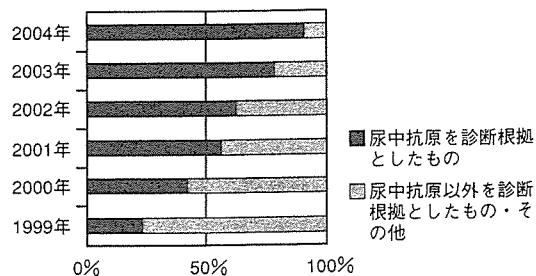


図4 ●診断根拠に尿中抗原陽性を含むもの

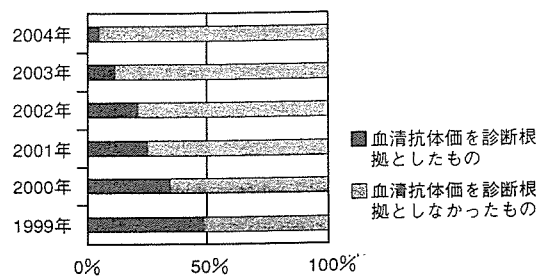


図5 ●診断根拠に血清抗体価を含むもの

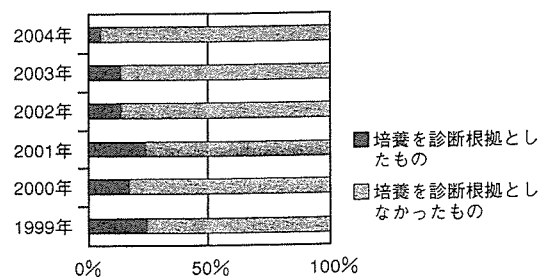


図6 ●診断根拠に培養を含むもの

立され、翌1987年からEuropean Surveillance Scheme for Travel Associated Legionnaires' Disease (EWGLINET) が導入された。旅行に関連しない症例を含めて、レジオネラ肺炎の症例数が報告され集計されている<sup>4)</sup>。1993年には参加国

表3 ●起因菌（培養，記載のあったもの）（1999年4月～2004年12月）

<i>Legionella pneumophila</i>		56
<i>Legionella pneumophila</i>	血清型1	(23)
<i>Legionella pneumophila</i>	血清型2	(4)
<i>Legionella pneumophila</i>	血清型3	(4)
<i>Legionella pneumophila</i>	血清型4	(3)
<i>Legionella pneumophila</i>	血清型5	(2)
<i>Legionella pneumophila</i>	血清型6	(4)
<i>Legionella pneumophila</i>	血清型記載なし	(16)
<i>Legionella micdadei</i>		2
<i>Legionella longbeachae</i>		2
<i>Legionella gormanii</i>		1
<i>Legionella</i> spp.		7
	計	68

（感染症発生動向調査：2005年1月28日現在報告数）

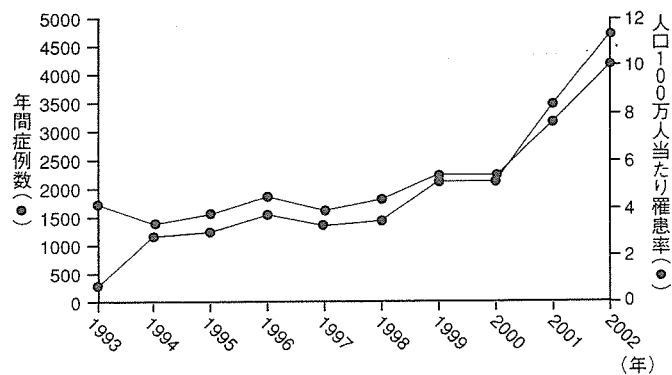


図7 ●ヨーロッパのレジオネラ肺炎（年別件数1993～2002年）

（文献6より改変）

数は19であったが、2002年には32まで増加した。その10年間の症例数は20481である。近年、尿中抗原の検出の増加という診断法の変化と、サーベイランスが改善されて症例数が増加した（図7）。この増加にはいくつかの大集団発生も関係している。

EWGLINETでは、症例は、クラスターあるいはその他の散発例として報告さ

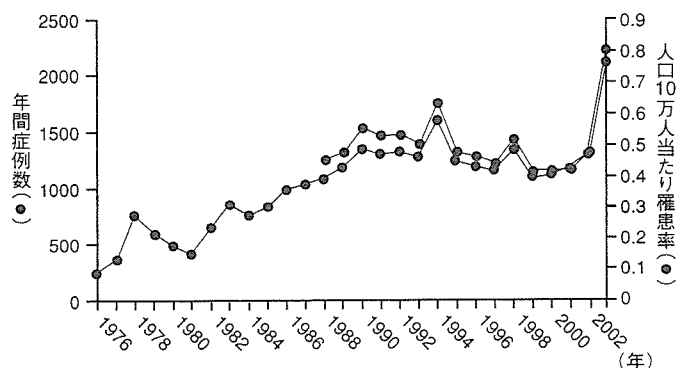


図8 ●米国のレジオネラ症 (年別件数, 1976～2003年)

(文献8より改変)

れる<sup>5)</sup>。クラスターとは、発症10日以内に同一の施設を訪問したり滞在した症例が2年(2001年1月に、それまでの半年から変更された)以内に2人以上であった場合と定義されている。集団発生は、単一の感染源に対してより限定された時空間における曝露による2人以上の発生の場合を言う。EWGLINETは、2カ国以上の国に関連するクラスターの発見に寄与し、個々の国で検出される症例数に比べ、30%も多くの旅行に付随した症例を把握可能にしている。死亡数の正確な数は把握できていないが、近年の大規模な集団発生における致死率は低下している。レジオネラ感染に対するマスコミの関心の高まりにより、医師が、レジオネラ感染に留意するようになり、早期の段階で簡便な尿中抗原検査を行い、治療に結びつけているためであろうと推定されている。一方、散发例では、診断の遅れから死亡率が高くなり10～40%というが、これも尿中抗原検査の普及で低下するだろう。

2000～2002年には、1万322症例に上り、その15.3%が189の集団発生あるいはクラスターとして報告された<sup>4)</sup>。集団発生あるいはクラスターを院内感染、市中感染(以下を除く)、海外旅行、国内旅行、一般家庭に分けると、それぞれ、36, 38, 75, 38, 2だった。旅行に関連した症例は、全症例の内20.5%で、その約1/7が集団発生あるいはクラスターである。どの国でも症例数は増加してきていて、平衡状態に達したと思われるのはデンマーク(100万人当たり20人の罹患率)