

である。これは、デンマークが小国で肺炎患者に対するレジオネラの検査体制が整っているからであるという。全症例の内、67.2%が尿中抗原陽性、11.2%が培養陽性、8.5%が血清抗体価の4倍以上の上昇で主として診断されている（確定診断は、培養陽性、*L. pneumophila* 血清型1に対して4倍以上の血清抗体価の上昇、尿中抗原陽性の3つのみ）。その他、単一血清の高力価で8.7%、PCR法や呼吸器系における抗原検出はわずかに0.7%以下である（これらは presumptive case とされる）。培養陽性の占める割合は、2000年から2002年にかけて、15.6%、11%、9.3%と、年々低下している。旅行関連のレジオネラ肺炎に限ったデータでは、2003年の培養陽性例はさらに7.6%まで低下し、一方尿中抗原陽性は81.2%まで上昇している⁶⁾。ここでも培養陽性例の低下が、感染源の把握に困難をきたすとして警告されている。*L. pneumophila* 血清型1感染は、全症例の76.5%に上り、培養陽性例に限っても74.3%である。培養陽性例では、その他、血清群不明の*L. pneumophila*が13.2%、*L. pneumophila* 血清型2～14が7.9%、*L. pneumophila*以外のレジオネラ（*L. micdadei*, *L. bozemanii*, *L. longbeachae*, *L. dumoffii*, *L. anisa*, *L. gormanii*が同定されている）が1.8%、2.9%が記載なしである。

2003年の旅行関連のレジオネラ肺炎632症例の統計によると、報告時の死亡例は6.0%（他に56.3%の不明あるいは病氣中あり）、71.8%が男性、年齢の把握できた631例について男女ともに50～59歳がピークとなっている⁷⁾。

(2) 米 国

Council of State and Territorial Epidemiologists (CSTE) との協力のもと、Centers for Disease Control and Prevention (CDC) により運営されている National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS) に、州保険局から報告が送られている。1980年から自主的に始められたが、1999年に届け出が義務化された。2003年は2232症例報告され⁸⁾、8月をピークとして夏に多いが、10～12月にも多数報告されている。40～64歳が1187例（10万人当たり1.32）、その前後の25～39歳が191例（0.31）、65歳以上が796例（2.24）と多く、全体の66%が男性だった。1976年からのレジオネラ症の報告推移を示す図8をみると、2003年のみ急増している。この原因は、報告数の多かった地域における降雨との関係が

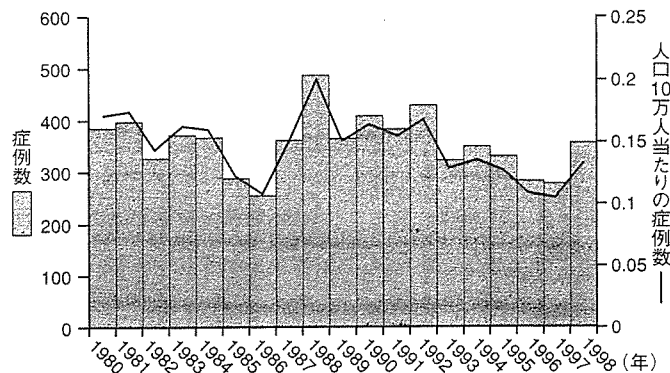


図9 ●米国のレジオネラ肺炎（年別件数，1980～1998年）

（文献9より改変）

疑われているが詳細は不明である。

レジオネラ肺炎に限ると，1980～1998年の受動的サーベイランス系により6757の確定診断例が報告された（中央値360例/年）（図9）⁹⁾。この間，診断法として，培養，直接蛍光抗体法，血清学的検査が減少し，尿中抗原検査が69%まで増加した。*L. pneumophila*血清型1以外の分離株は，38%から4%に減少した。致死率は34%から12%に著しく減少した。5歳毎の年齢群では，症例数は65～69歳がピークだが，人口10万人当たりでは80～84歳がピークとなった。

（3）オーストラリア

1991年からNNDSSにレジオネラ症として届けられて集計されている（図10）。1992年と2000年が突出しているが，これはシドニーのショッピングセンターおよびメルボルン水族館の冷却塔による集団発生による。1991年から2000年までの10年間で発症日の判明している2170の届け出があり，届け出の率は，人口10万人当たり0.6から2.5に増加した¹⁰⁾。1991年から1997年までは人口10万人当たり0.6から1.1だった。発症は秋（3～5月）に多い傾向にある。69%は男性である。届け出の73%が50歳以上である。男性は75～79歳の群がピークであるが，女性は明白なピークはない。届け出の基準には，培養陽性，抗原検出，ペア血清で4倍以上の抗体価の上昇で回復期128倍以上，さらに，単一血清で512倍以上の力価，がある。種名の届け出がなされるようになったのは1996年からだが，種名の

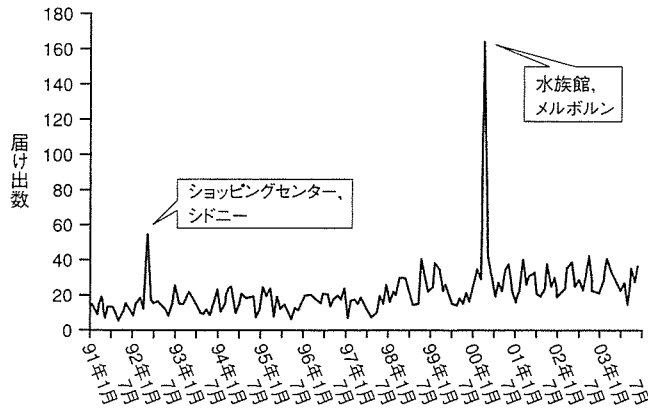


図10 ●オーストラリアのレジオネラ症（月別件数，1991～2003年，発症日による）

（文献11より改変）

記載があるのは48%で、内訳は、*L. pneumophila* 51%、*L. longbeachae* 42%、*L. bozemanii* 1%、*L. micdadei* 1%、unspecified species 4%だった。*L. longbeachae*が起因菌として多いという特色がある。この10年間に22の集団発生があり、少なくとも246症例が関係し、*L. pneumophila*血清型1によるものが最も多い。15の集団発生で冷却塔が感染源と推定されている一方、循環式プール（spa pool）が感染源と推定されるのは4集団発生にとどまる。集団発生の64%は夏から秋にかけて起こっている。1998年からの届け出の増加は、レジオネラ症に対する周知と尿中抗原検査の増加、*L. pneumophila*血清型1による集団発生、が原因と考えられている。男性患者が多い理由のひとつは、喫煙者が多いからではないかという。

2003年のレジオネラ症328症例の統計によると、報告時の死亡例は4.0%（他に31.7%の不明あり）、65.2%が男性、14歳以上にみられ、男性は70～74歳、女性は75～79歳がピークとなっている¹¹⁾。また人口10万人当たり1.6の罹患率である。起因菌の判明した320例をみると、*L. pneumophila*は41%、*L. longbeachae*は58%だった。致死率は*L. pneumophila*のほうが*L. longbeachae*に比べて高いが統計的有意差はない。他の起因菌は*L. micdadei*と*L. bozemanii*である。

3. 興味深い国内の届け出事例

1999年6月に家庭用24時間風呂の中で水中分娩により生まれた女児が*L. pneumophila*血清型6によるレジオネラ肺炎で死亡した¹²⁾。2000年の茨城県¹³⁾、静岡県、2002年の宮城県¹⁴⁾、鹿児島県における循環式浴槽を感染源とする*L. pneumophila*血清型1の集団感染事例があった。2003年1月、大型客船による台湾クルーズおよび国内のクルーズに参加した乗客3名が循環式浴槽を感染源として肺炎になった¹⁵⁾。これは、*L. pneumophila*血清型5が感染源であると分子疫学的に特定された最初の客船関連の報告となった。また、客船に関連したレジオネラ症は本邦で最初であった。腐葉土や庭土由来の感染例もみられ、患者と土から菌が分離されDNA型の一致した事例もあった¹⁶⁾。

なお、文献3にある報告以降の発生動向調査結果については、次回の病原微生物検出情報でレジオネラ特集号が出るまでの暫定的な紹介である。

文献

- 1) 国立感染症研究所感染症情報センター：感染症発生動向調査，感染症報告数1999-2005. (<http://idsc.nih.go.jp/idwr/ydata/report-Ja.html>), accessed June 2006.
- 2) 国立感染症研究所，厚生労働省保健医療局結核感染症課：＜特集＞レジオネラ症1999. 4～2000. 7. 病原微生物検出情報21：186-187, 2000.
- 3) 国立感染症研究所，厚生労働省健康局結核感染症課：＜特集＞レジオネラ症1999. 4～2002. 12. 病原微生物検出情報24：27-28, 2003.
- 4) Joseph CA：Legionnaires' disease in Europe 2000-2002. *Epidemiol Infect* 132：417-424, 2004.
- 5) Joseph C, Lee J, van Wijngaarden J, et al：European Guidelines for Control and Prevention of Travel Associated Legionnaires' Disease. January 2005. <http://www.ewgli.org>, accessed June 2006.
- 6) Ricketts K, Joseph C：Travel Associated Legionnaires' Disease in Europe：2003. *Euro Surveill* 9：40-43, 2004. <http://www.eurosurveillance.org/em/v09n10/0910-223.asp>, accessed June 2006.

- 7) Anonymous : Surveillance scheme annual results 2003. http://www.ewgli.org/data/data_data03g.asp, accessed August 2005.
- 8) Hopkins RS, Jajosky RA, Hall PA, *et al* : Summary of notifiable diseases-United States, 2003. *MMWR* 52 : 16-78, 2005.
- 9) Benin AL, Benson RF, Besser RE : Trends in legionnaires disease, 1980-1998 : declining mortality and new patterns of diagnosis. *Clin Infect Dis* 35 : 1039-1046, 2002.
- 10) Li JS, O'Brien ED, Guest C : A review of national legionellosis surveillance in Australia, 1991 to 2000. *Commun Dis Intell* 26 : 461-468, 2002.
- 11) Miller M, Roche P, Yohannes K, *et al* : Australia's notifiable diseases status, 2003 annual report of the National Notifiable Diseases Surveillance System. *Commun Dis Intell* 29 : 1-61, 2005.
- 12) Nagai T, Sobajima H, Iwasa M, *et al* : Neonatal sudden death due to *Legionella* pneumonia associated with water birth in a domestic spa bath. *J Clin Microbiol* 41 : 2227-2229, 2003.
- 13) 中村博幸, 柳生久永, 土田文宏 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* 41 : 325-330, 2003.
- 14) 岡田美香, 河野喜美子, 倉 文明 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* 79 : 365-374, 2005.
- 15) Kura F, Amemura-Maekawa J, Yagita K, *et al* : Outbreak of Legionnaires' disease on a cruise ship linked to spa-bath filter stones contaminated with *Legionella pneumophila* serogroup 5. *Epidemiol Infect* 134 : 385-391, 2006.
- 16) 嶋田直美, 倉園貴至, 小野冷子 他 : 自家用腐葉土が原因と考えられた *Legionella pneumophila* SG1 による感染事例——埼玉県. *病原微生物検出情報* 26 : 221-222, 2005.

レジオネラ

1 性状・形態

レジオネラ症は、レジオネラ・ニューモフィラ (*Legionella pneumophila*) を基準種とするレジオネラ属菌 (Genus *Legionella*) による呼吸器系の感染症である。レジオネラ属は2005年3月現在50菌種が報告されている (<http://www.bacterio.cict.fr/l/legionella.html>)。レジオネラ肺炎の起因菌の約9割は *L. pneumophila* で、そのうち約8割以上は血清群1である。

16S rRNA 遺伝子の塩基配列に基づく分類体系では、レジオネラは Gammaproteobacteria 綱 Legionellales 目 Legionellaceae 科に属し、この科にはレジオネラ属 Genus *Legionella* 1属のみ分類されているが、*Tatlockia* 属と *Fluoribacter* 属とを分けて3属に分類することも提案されている。同じ目には Coxiellaceae 科が分類され、その中には Genus *Coxiella* および Genus *Rickettsiella* が分類されている。現在までに、*L. pneumophila* 3菌株のゲノムの全塩基配列が決定され、そのサイズは 3.3~3.5 Mbp, GC 含量は 38% である^{1,2)}。これらの株のゲノムには約 3,000 個の蛋白がコードされていて、3つの rRNA オペロン, 43個の tRNA 遺伝子も含まれる。また、各々1つのプラスミドが含まれているが、プラスミドの長さやコードする遺伝子は異なっている。

レジオネラ属菌は $0.3 \sim 0.9 \times 2 \sim 5 \mu\text{m}$ のグラム陰性の好気性短桿菌で (図6-1)、寒天平板上で線維状になりやすい (図6-2)。極単毛の鞭毛を持つものが多い。*L. pneumophila* は線毛を有しているが、莢膜はない。また芽胞にはならない。本属菌はエネルギー源、炭素源として糖類を利用せずアミノ酸を利用するが、とくにシステインは不可欠の栄養素であり、また鉄の要求性も強いいため、通常の血液寒天、Mueller-Hinton 培地上では増殖しない。酵母エキスにシステインと鉄を加え、pH を 6.90 ± 0.05 に調整した Buffered Charcoal Yeast Extract with α -ketoglutarate (BCYE α) 寒天培地上で増殖する。本属菌は寒天の中に含まれるオレイン酸やその他の脂肪酸により発育を阻害されるため、固形培地の場合には活性炭を加えこれらの発育阻害物質を吸着する必要がある。また生理的な濃度のナトリウムイオンで発育が阻害される。BCYE α 培地を使用すれば通常の好気培養で十分に発育する。しかし、その世代時間は4~6時間と長く、コロニーが出現するまでに4~5日かか



図6-1 *L. pneumophila* のグラム染色像 (×1,000)
資料提供：吉田 真一教授
(九州大学大学院医学研究院細菌学分野)
(口絵 x ページ参照)

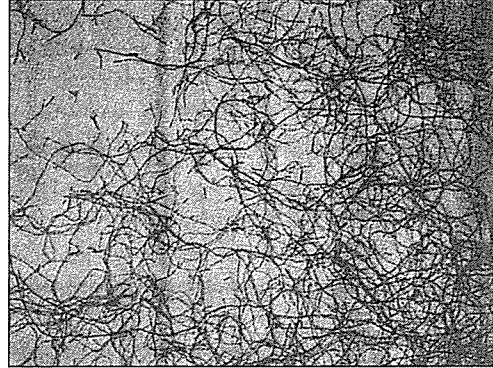


図6-2 *L. pneumophila* は寒天平板上で線維状になる (グラム染色：×1,000)
資料提供：吉田 真一教授
(九州大学大学院医学研究院細菌学分野)
(口絵 x ページ参照)

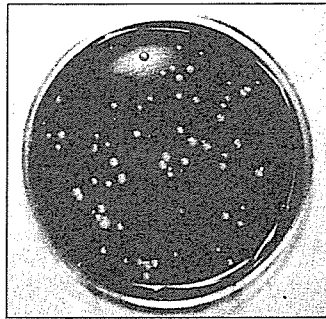


図6-3A *L. pneumophila* の BCYE α 培地上のコロニー (培養5日目)
資料提供：吉田 真一教授
(九州大学大学院医学研究院細菌学分野)
(口絵 x ページ参照)

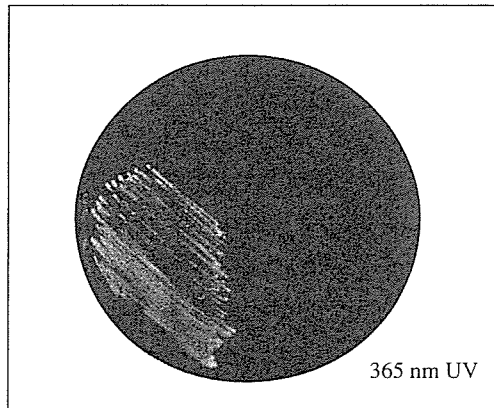
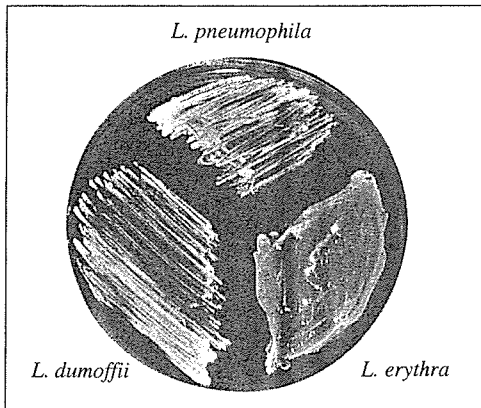


図6-3B *Legionella* 属菌の自発蛍光。長波紫外線照射下で青白色または暗赤色の蛍光を発する (右)
(口絵 x ページ参照)

る。直径3~4 mm の灰白色、光輝性、凸状、正円の集落を形成する (図6-3A)。コロニーに長波長の紫外線を照射すると、レジオネラ属菌は青白色の蛍光を示すもの、暗赤色の蛍光を示すもの、蛍光を示さないものの3種類に分けられる。この特徴はレジオネラ属菌

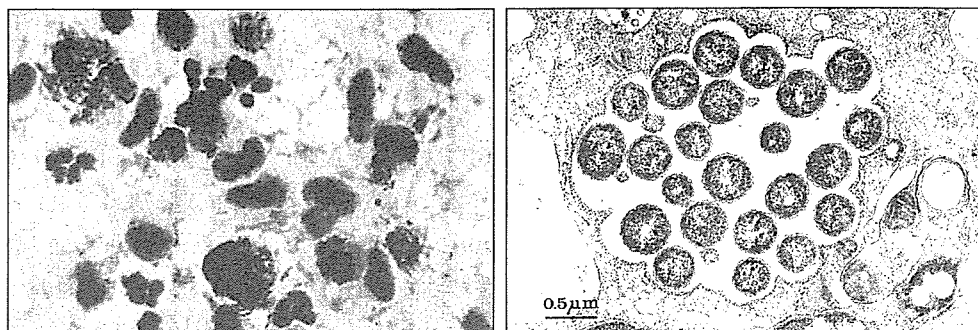


図6-4 *L. pneumophila* の腹腔マクロファージ中での増殖像 (24時間後)
 (左) ヒメネス染色像 (×1,000) 赤紫: *L. pneumophila* (口絵 xi ページ参照)
 (右) 電子顕微鏡像 Bar は 0.5 μm, 貪食したマクロファージは粗面小胞体の膜に覆われている

資料提供: 吉田 真一教授
 (九州大学大学院医学研究院細菌学分野)

の分類にも使われている (図6-3B)。

レジオネラは環境中では湿った土壌や淡水に生息し、自由生活するアメーバや繊毛虫など細菌捕食性原虫内で大量に増殖する。レジオネラで汚染された人工的水利用設備、とくに空調冷却塔、給水給湯設備、循環濾過式浴槽などがヒトへの感染源となる。本属菌は環境中では経気道感染後、ヒト肺内貪食細胞 (肺胞マクロファージ, $M\phi$) 内で増殖して、肺炎を引き起こす。レジオネラの多くはヒト、モルモットなどの単球, $M\phi$ 系細胞, 上皮系細胞の中で増殖することができる (図6-4)。 *L. pneumophila* について遺伝的、生化学的な解析が最も進んでいる。本菌は細胞内寄生菌であるので、病原性を発揮するために最も重要な性質は宿主細胞の殺菌に抵抗し、その中で増殖し、最後にその細胞を殺す能力を持っていることと考えられている。したがって本菌の細胞への付着・侵入・細胞内増殖・再感染のための感染細胞からの脱出などに関与する遺伝子はすべて結果的に病原性に関わってくる。この中で細胞生物学的に興味深く精力的に研究が進められているのは、IV型分泌機構およびその機構で細胞内に送り込まれるエフェクター分子の研究である。このIV型分泌機構は *L. pneumophila* の情報が宿主細胞側へ伝達される通路となるが、細胞内増殖に必要な約22 kb の遺伝子群により形成され、*icm* (intracellular multiplication) / *dot* (defect in organelle trafficking) complex と名付けられた³⁾。 *icm/dot* は、24個の遺伝子からなり、染色体上の2つの領域に分かれて存在している。この遺伝子群のうち17の遺伝子はプラスミドを接合伝達する *tra/trb* 遺伝子と相同性のある遺伝子である。この分泌系により細胞側へ送り込まれる約30個のエフェクター分子が報告されている。これらのエフェクター分子の宿主への分泌によって、細胞内小器官の細菌側への集合やファゴソーム膜が粗面小胞体の膜と入れかわることが引き起こされると考えられる。筆者らはエフェクター分子の1つ、LaiA が実際に *L. pneumophila* の接着および侵入に関与することを証明した⁴⁾。

*L. pneumophila*はA/JマウスのM ϕ 内では増殖するが、C57BL/6など多くのマウス系統のM ϕ 内では増殖しないというM ϕ 側のマウス系統差がある⁵⁾。この現象は宿主の*Lgn1*遺伝子支配であることが明らかにされた⁶⁾。*Lgn1*はマウスでは第13染色体上にあり、ヒトではそのシンテニー（相同な遺伝子構成）は第5染色体上にある。McGill大学のGrosらのグループとMITのDietrichらのグループにより遺伝子位置の同定が進められ、*Lgn1*は*Naip5* (Neuronal apoptosis inhibitory protein 5) 遺伝子であることが判明した。この部位には多様性に富む*Naip*が5つ反復して並んでおり、そのうち*Naip5*がレジオネラの遺伝子支配に関わることがわかった^{7,8)}。ヒトでは*Naip*が1つで、アポトーシスを抑制する機能がある。*Naip*はNOD (nucleotide-binding oligomerization domain) protein familyの一員であり⁹⁾、アポトーシスと*L. pneumophila*のM ϕ 内増殖コントロールとの関連が示唆されている。また、*Lgn1*遺伝子はレジオネラのmacropinocytotic uptakeおよびその後の細胞内の生活環にも関与していると報告されているので、レジオネラが貪食される時に始まり、細胞内での増殖までの過程を通じて細胞側に何らかの影響を与えていると考えられる^{10,11)}。一方、*Lgn1*遺伝子の支配をうけるレジオネラ属菌は*L. pneumophila*と*L. jordanis*だけであり、*L. pneumophila*にも血清型により支配を受けるものと受けないものがある¹²⁾。今後、菌側とM ϕ 側の両面から、この細胞内増殖のコントロールの機序が解明されるであろう。

2 疫学

レジオネラ症は1999年4月に施行（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4類全数把握感染症となった。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（2006年2月1日現在）のレジオネラ症患者が届けられた¹³⁾（図6-5、6-6に1999～2002年の

表6-1 国内の主なレジオネラ集団感染事例

年月	発生地	施設	感染源	患者数	確定症例数	死亡者数	起因菌等
1980.8～9	福岡	病院		7	7	1	<i>L. pneumophila</i> 血清群4
1994.8	東京	研修所	冷却塔	45	1	0	<i>L. pneumophila</i> 血清群7, ポンティアック熱
1996.1～2	東京	病院新生児病棟	給湯器, 加湿器	13	4	1	<i>L. pneumophila</i> 血清群1+6
2000.3	静岡	温泉施設	循環風呂		23	2	<i>L. pneumophila</i> 血清群1
2000.6	茨城	温泉施設	循環風呂	45	27	3	<i>L. pneumophila</i> 血清群1
2002.6～7	福島	乳児院	不明	21	8	0	<i>L. pneumophila</i> 血清群1
2002.7	宮崎	温泉施設	循環風呂	295	46	7	<i>L. pneumophila</i> 血清群1 + <i>L. dumoffii</i>
2002.8	鹿児島	温泉施設	循環風呂		9	1	<i>L. pneumophila</i> 血清群1

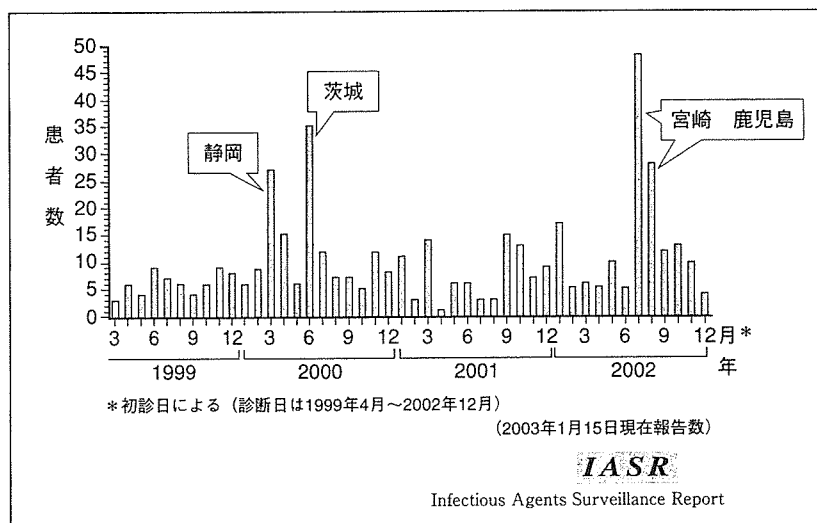


図6-5 レジオネラ症患者発生状況（初診年月日を月別に集計）
1999～2002年（感染症発生動向調査による）。県名は集団感染事例（表6-1に
記載）を示す

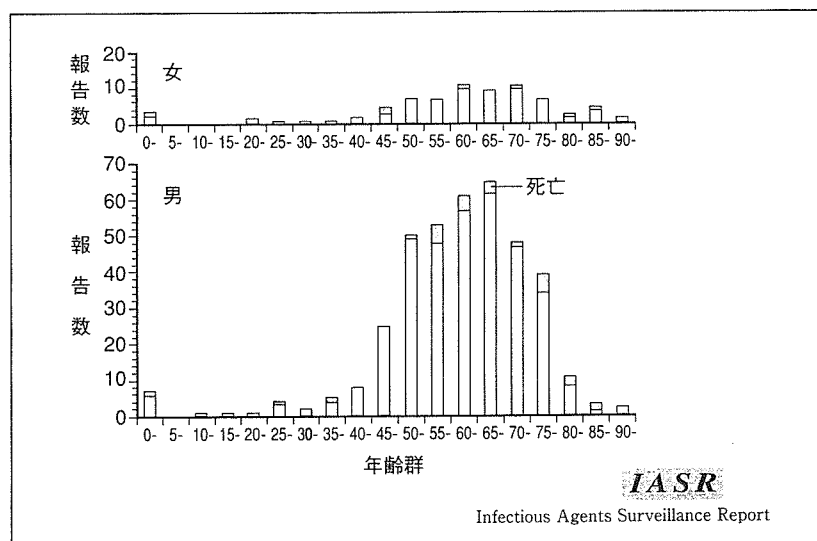


図6-6 レジオネラ症患者の性別年齢分布
1999～2002年（感染症発生動向調査による）。届け出の時点で死亡が報告され
たのは7.3%である

月別患者発生状況および性別年齢分布を、表6-1に国内の主なレジオネラ集団感染事例を示す。レジオネラ症には、予後良好なポンティアッ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、散発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感染源の多く

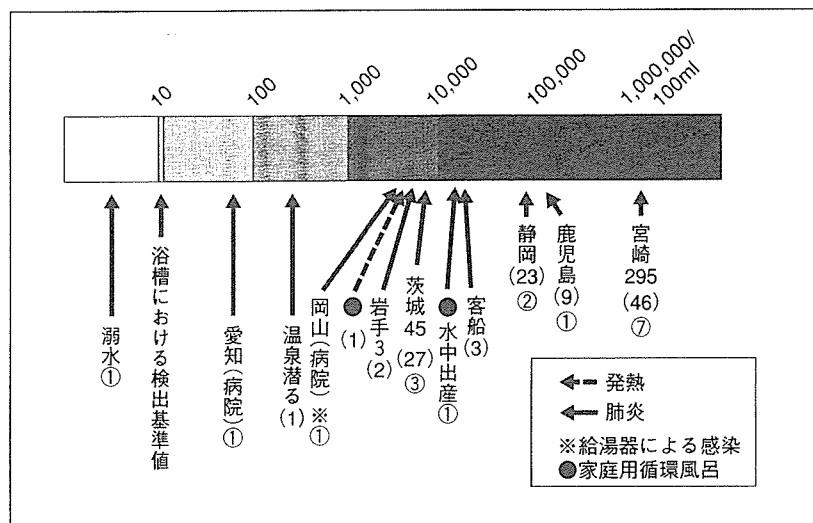


図6-7 循環風呂等によるレジオネラ感染事例と菌量との関係
事例下部の数字は発症数，かっこ数字は確定患者数，丸数字は死亡者数

は循環式浴槽であり，集団発生を除くとそのような季節変動はみられない。

レジオネラ属菌は土埃などとともに冷却塔，循環式浴槽，給湯設備，加湿器などの人工環境水系へ混入する。適当な温度に保たれた水環境ではレジオネラ属菌は宿主となるアメーバとの共存により急速に増殖する。エアロゾルを発生させる人工環境が屋内外に多くなっていることが感染する機会を増やしているものと考えられる。したがって，本症の予防には，人工環境水系の適切な換水や清掃，消毒が必要である。厚生労働省では公衆浴場等におけるレジオネラ症防止指針を定めている¹⁴⁾。この指針で示された浴槽水の水質基準ではレジオネラ属菌は冷却遠心濃縮法またはろ過濃縮法で検出されないこと（100 ml 当たり10 cfu未満）となっている。図6-7にレジオネラ感染事例と菌量との関係を示した。溺水事故の場合にはこの基準値未満の浴槽水でも肺炎発症例が報告されている。

レジオネラ肺炎の起因菌として最も重要な *L. pneumophila* 血清群1の環境由来株を多数比較すると，冷却塔水由来の菌株は入浴施設の浴槽水由来の菌株とは異なる特徴的な *flaA*（鞭毛タンパク質のサブユニットをコードする遺伝子）配列を持つことが筆者らの最近の研究で判明した¹⁵⁾。この遺伝子は感染源の疫学マーカーとして今後期待される。

3 臨床像

レジオネラという命名は，この病原体により1976年に米国の在郷軍人（the Legion）大会で多数の肺炎患者がでたことからきている¹⁶⁾。ポンティアック熱という命名は1968年米国ミシガン州ポンティアックで多数の急性の発熱患者がでたことによる¹⁷⁾。レジオネラ属

菌は、欧米では重要な市中肺炎の原因菌の1つとされている。肺炎球菌とともに市中肺炎において予後に重大な影響を与える起因微生物の1つである。

レジオネラ肺炎の潜伏期は2～10日である。一方、ポンティアック熱は、発病率が95%、潜伏期間が1～2日であるが、集団発生でないと報告されにくい。表6-2¹⁸⁾にこれまで世界で報告されたレジオネラ症に関連した21種のレジオネラ属菌を示した。日本では、*L. micdadei*, *L. bozemanii*, *L. dumoffii*, *L. longbeachae*, *L. gormanii*等の症例が報告されている。

レジオネラ肺炎は、臨床症状では他の細菌性肺炎との区別は困難である。全身性倦怠感、頭痛、食欲不振、筋肉痛などの症状に始まり、乾性咳嗽（数日後には、膿性痰の喀出）、高熱、悪寒、胸痛が見られるようになる。また下痢や、傾眠、昏睡、幻覚、四肢の振せんなどの中枢神経系の症状がみられるのも本症の特徴とされる。胸部X線所見では肺胞性陰影であり、その進行は速い。浸潤陰影の程度に比して低酸素血症が強い。ポンティアック熱は、突然の発熱、悪寒、筋肉痛、頭痛、咳嗽などの症状があるが¹⁹⁾、一過性のため対症療法により通常1週間以内に軽快する。表6-3¹⁸⁾のような危険因子、付随する基礎疾患が報告されている。

図6-8に2000年の茨城県、2002年の宮崎県における循環式浴槽を感染源とする*L.*

表6-2 レジオネラ症の起因菌種

菌種	血清群の数	肺炎	ポンティアック熱
<i>L. pneumophila</i>	15	x	x (1,6,7)
<i>L. micdadei</i>		x	x
<i>L. bozemanii</i>	2	x	x
<i>L. dumoffii</i>		x	
<i>L. gormanii</i>		x	
<i>L. longbeachae</i>	2	x	
<i>L. jordanis</i>		x	
<i>L. oakridgensis</i>		x	
<i>L. wadsworthii</i>		x	
<i>L. feeleii</i>	2	x	x
<i>L. sainthelensi</i>	2	x	
<i>L. anisa</i>		x	x
<i>L. maceachernii</i>		x	
<i>L. hackeliae</i>	2	x	
<i>L. cherrii</i>		x	
<i>L. cincinnatiensis</i>		x	x
<i>L. birminghamensis</i>		x	
<i>L. lansingensis</i>		x	
<i>L. tucsonensis</i>		x	
<i>L. parisiensis</i>		x	
<i>L. lytica</i>		x	

() は血清群。文献18より改変した。

表6-3 レジオネラ肺炎の危険因子・基礎疾患（文献18より引用）

高齢
 悪性疾患（悪性リンパ腫，急性リンパ球性白血病，子宮癌，肺癌，胃癌等）
 糖尿病
 高血圧・肝機能障害
 喫煙
 大酒豪
 AIDS
 腎不全末期（end-stage renal disease; ESRD）

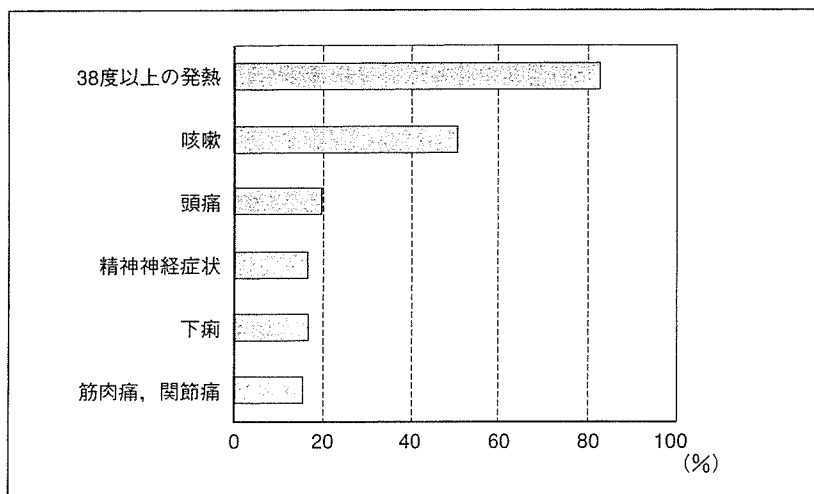


図6-8 レジオネラ肺炎患者の症状

pneumophila 血清群1の集団感染事例における71名のレジオネラ肺炎患者の症状を比率で示した^{20, 21)}。図6-8に示した症状以外には，悪寒，盗汗，比較的徐脈等も報告されている。胸部X線写真での陰影の広がり1側肺の2/3以上の重症が38%，1側肺の1/3までの軽症が52%であった。また，浸潤性の陰影が65%，すりガラス状の陰影が28%で残りは両方の陰影が認められた。茨城県の事例の検査所見では，BUN > 20 mg/dlが34人の肺炎患者の59%，CRP > 20 mg/dlが53%，PaO₂ < 60 Torrが26%であった²⁰⁾。

1999年6月に家庭用24時間風呂の中で水中分娩により生まれた女兒がレジオネラ肺炎で死亡した事例に，著者らは関わったので，その組織病理像を紹介する²²⁾。新生児は生後4日目に38℃，7日目に39℃の発熱があり，生後8日目に心肺停止で死亡した。剖検時には肺にびまん性に黄色小豆状の結節が多数みられ（図6-9），結節性の部分は肺化膿症の所見であり，肺胞腔には多数の白血球が浸潤していた。肺からは多量の*L. pneumophila* 血清群6が検出された（図6-10）。

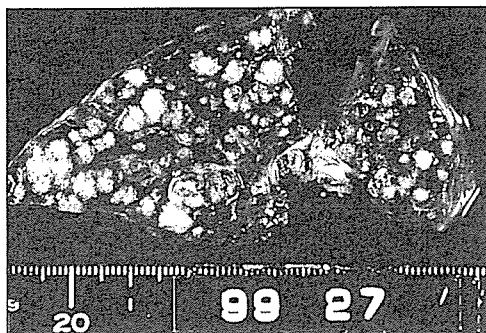


図6-9 剖検肺の肉眼的所見（びまん性に黄色小豆状の結節が多数みられ、結節性の部分は肺化膿症の所見を示す）

資料提供：都築豊徳博士
（名古屋第二赤十字病院病理部）
（口絵xiページ参照）

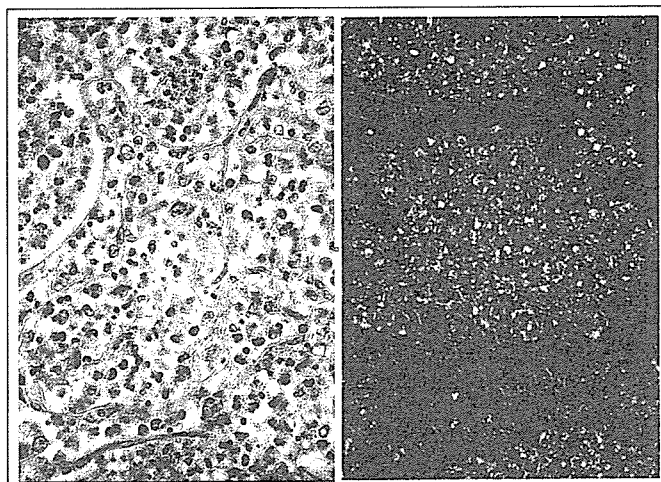


図6-10 肺腔の顕微鏡観察（左：HE染色。右：間接蛍光抗体染色）FITC標識した2次抗体により細胞内に取り込まれた *L. pneumophila* が緑色に見える。顕微鏡倍率：×400
（口絵xiページ参照）

4 治療

レジオネラは細胞内寄生細菌であるので、細胞内への移行が良好なマクロライド系（エリスロマイシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシン）、ケトライド系（テリスロマイシン）、ニューキノロン系（レボフロキサシン、ガチフロキサシン、パズフロキサシン、シプロフロキサシン）をレジオネラ肺炎の第一選択薬とする（表6-4）^{23, 24)}。軽症はマクロライド系、ニューキノロン系、ケトライド系の内服薬で、中等症以上では注射用のニューキノロン系、エリスロマイシンを選択し、リファンピシンを併用する²⁴⁾。従来、エリスロマイシンの静注が第一選択とされてきたが、その基本的作用は静菌的であり、単独投与では臨床効果が十分でないことも少なからずみられ、殺菌的に作用するリファンピシン等

表6-4 レジオネラ肺炎に対する抗菌薬療法例（文献23, 24より改変）

1)	アジスロマイシン あるいは クラリスロマイシン	500 mg/日 400～800 mg/日	1日1回内服 分2, 内服
2)	レボフロキサシン あるいは ガチフロキサシン	400～600 mg/日 400 mg/日	1回200 mg, 内服 分2, 内服
3)	1) と2) の併用		
4)	テリスロマイシン	600 mg/日	1日1回内服
5)	バズフロキサシン あるいは シプロフロキサシン	1000 mg/日 600 mg/日	1回500 mg, 30分～1時間かけて静注 1回300 mg, 1時間以上かけて静注
6)	エリスロマイシン	1.5 g/日	分3, 点滴静注
7)	5) と6) の併用		
8)	5) と併用 リファンピシン	300～450 mg/日	1日1回内服（保険適用外）
9)	6) と併用 リファンピシン	300～450 mg/日	1日1回内服（保険適用外）

との併用がなされる。リファンピシンは結核にしか保険適用がなく，単剤使用では耐性化する危険があるため，他の抗菌薬と併用して救命目的で短期間使用される。ニューキノロン系の抗菌薬は殺菌的に作用し治療効果がすぐれている²³⁾。テリスロマイシンは，わが国で初めてレジオネラ肺炎に対する保険適応が承認された抗菌剤である。シプロフロキサシンは血管痛や静脈炎を起こすことがあるために，30分以内の点滴静注は避けなければならない。

有効な抗菌薬の投与により，6～12時間以降に自覚症状の改善がみられる。しかし，有効な抗菌薬の投与がなされない場合は，7日以内に死亡することが多く，致死率は60～70%に達する。肺炎の進行が早くβ-ラクタム系薬が無効である場合，旅行歴や表6-3のような危険因子がある場合には，確定診断前でも，有効抗菌薬を十分量使用しなければならない。ヒトからヒトへの感染はないので隔離の必要はない。レジオネラ症のマウスモデルでは，好中球機能の低下で重症化することが判明している。

高齢者や新生児のみならず，細胞性免疫機能が低下した者では肺炎を起こす危険性が通常より高いので，近くの水環境の衛生管理にはとくに留意する必要がある。

5 実験室診断法

レジオネラ症の確定診断のためには、レジオネラ症の臨床的特徴があり、なおかつ、菌の分離、あるいはレジオネラ特異的な抗原、遺伝子、抗体などを検出することが必要である²⁵⁾。

(1) 染色

レジオネラ属菌は、培養菌ではグラム陰性桿菌として観察できるが、喀出痰、気管分泌物、肺組織などの臨床材料中ではグラム染色では染色されない。塗抹検鏡により、ヒメネス (Gimenez) 染色 (菌は赤色に染色される)²⁶⁾ あるいはアクリジンオレンジ染色²⁷⁾ により桿菌が認められた場合、レジオネラ属菌を疑う。ただし、レジオネラ属菌と特定できるわけではない。

(2) 分離培養

尿中抗原検出法の普及により、培養法による陽性率が低下傾向にあるが、感染源の解明など、疫学的にみて、起因菌の分離は重要である。

レジオネラ属菌の培養はBCYE α 寒天培地を用いる。とくに環境由来の検体など他の菌の混入が考えられる場合は検体を酸処理 (pH2.2緩衝液 (武藤化学, 日研生物医学より購入可能) にて, 室温で4分間処理) あるいは熱処理 (50℃, 20分間) し, 抗菌剤の添加されたGVPC培地 (ISO11731:1998(E), Water quality-Detection and enumeration of *Legionella*) やWYO培地²⁸⁾ などを用いる。35~36℃で7日以上培養する。48時間以上たつて出現した灰白色で大小不揃いのコロニーはレジオネラ属菌の可能性がある。レジオネラ属菌は一般的にシステイン要求性があるので, システイン不含BCYE α 寒天培地か血液寒天培地で増殖しないことを確認する。

(3) 分離菌の同定

1) 長波紫外線照射によるレジオネラ属菌の分類

レジオネラの50菌種のうち10菌種, *L. anisa*, *L. bozemanii*, *L. cherrii*, *L. dumoffii*, *L. gormanii*, *L. lytica*, *L. parisiensis*, *L. rowbothamii*, *L. steigerwaltii*, *L. tucsonensis* は蛍光物質レジオルリン²⁹⁾ を持っているので, それらのコロニーに長波紫外線を照射すると青白色の蛍光を発し, また*L. erythra*, *L. rubrilucens*, *L. taurinensis* の3菌種のコロニーは長波紫外線照射により暗赤色の蛍光を発する (図6-3B, 口絵xページ参照)。

2) 血清学的同定

L. pneumophila 血清群1~6およびレジオネラ属菌4種 (*L. micdadei*, *L. bozemanii* 血清群1, *L. dumoffii*, *L. gormanii*) に対するスライド凝集反応用抗血清 (デンカ生研) が市販さ

れている。さらに *L. pneumophila* 血清群7～15に対する抗血清（デンカ生研）も研究用試薬として入手できる。しかし、それ以外の種には対応しておらず、また、群別不能な *L. pneumophila* も多い。Oxoid レジオネラ・ラテックステスト（関東化学）は *L. pneumophila* 血清群1, *L. pneumophila* 血清群2～14, その他ヒト疾患に関連する7群（*L. longbeachae* 血清群1および2, *L. bozemanii* 血清群1および2, *L. dumoffii*, *L. gormanii*, *L. jordanis*, *L. micdadei*, *L. anisa*）の3種類の鑑別ができる。

3) DNA-DNAハイブリダイゼーション法による同定

マイクロプレートを用いたDNA-DNAハイブリダイゼーション法のキットが市販されている（DDHレジオネラ‘極東’、極東製薬）。*L. pneumophila*を含めて25菌種が同定できる（図6-11）。

4) PCRによる同定

分離されたコロニーがレジオネラ属菌であるか、また、*L. pneumophila*であるかどうかPCRを用いて鑑別できる。

①プライマー配列³⁰⁾

5S rRNA（レジオネラ属特異的）：

Forward primer（5-29 base）5'-GGCGACTATAGCGPTTTGGAA-3'

Reverse primer（91-112 base）5'-GCGATGACCTACTTTTCPCATGA-3'

mip（*L. pneumophila* 特異的）：

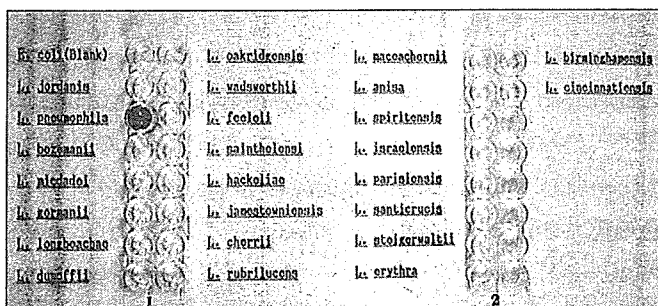
Forward primer（948-965 base）5'-GCATTGGTGCCGATTTGG-3'

Reverse primer（1092-1115 base）5'-GRTTTGCCATCAAATCTTTTRTGAA-3'

* P = A/G, R = C/T

②DNAの調製

プレート上のコロニーを爪楊枝の先で軽くつつき、20 μlの滅菌超純水に懸濁し、100℃で10分間加熱し、spin down（10,000 rpm数秒）した上清を使用する。この操作後には、すぐに③に進む（用時調製）。



資料提供：極東製薬工業株式会社

図6-11 DNA-DNAハイブリダイゼーションキット使用例
*L. pneumophila*と同定されている（口絵xiページ参照）

③ PCR 反応溶液

(最終反応液量 40 μ l)

Forward primer 100 pmol/ μ l	0.6 μ l
Reverse primer 100 pmol/ μ l	0.6 μ l
×10 Reaction buffer	4 μ l
2.5 mM dNTP mixture	3.2 μ l
chromosomal DNA	0.6 μ l
ultra-pure water	30.8 μ l
AmpliTaq DNA polymerase	0.2 μ l

④ 反応条件

(Perkin Elmer Model 2400)

前熱変性	95°C, 30秒
熱変性	95°C, 30秒
アニーリングおよび伸長	63°C, 45秒
熱変性とアニーリングおよび伸長を30サイクル	
最終伸長	72°C, 7分

⑤ 電気泳動

2% アガロースゲルでサンプル5 μ lを泳動すると、5S rRNAは108 bpのバンド, *mip*は168 bpのバンドとして、それぞれ検出される(図6-12)。

(4) 菌分離以外の確定診断のための検査

1) 尿中抗原の検出

尿中の *L. pneumophila* 血清群1のLPS抗原を検出するもので、本法を主とした確定診断が最も多い。酵素抗体法を用いたレジオネラ抗原「ミツピシ」(三菱化学ヤトロン, 図6-13) およびイムノクロマトグラフィー法を用いた NOW *Legionella* (三共, 図6-14) が体外診断薬として認可されている。前者は3~4時間, 後者にいたっては15分で判定可能で

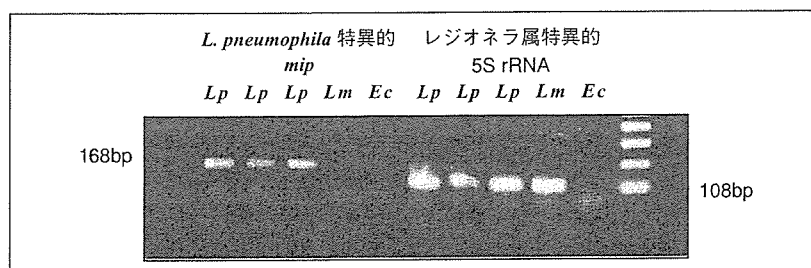


図6-12 PCRによる *Legionella* 属菌, あるいは *L. pneumophila* であるかどうかの検査
Lp: *L. pneumophila*, Lm: *L. micdadei*, Ec: *E. coli* (K-12)

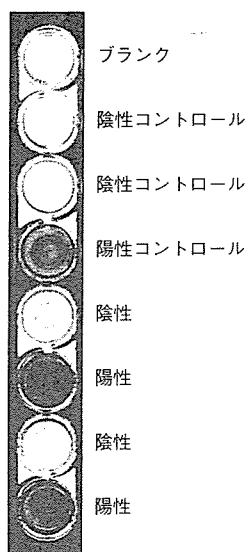


図6-13 尿中抗原検出キット
レジオネラ抗原「ミツビシ」による検査例
(口絵 xii ページ参照)

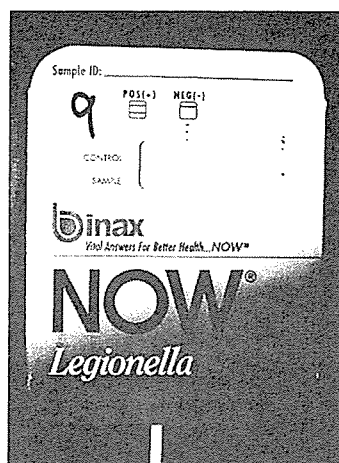


図6-14 尿中抗原検出キット
NOW Legionella による陽性例
(口絵 xii ページ参照)

ある。感度約80%，特異性はほぼ100%であるが，他のレジオネラ属菌，あるいは*L. pneumophila*の他の血清群ともまれに交差反応する。症状の出現後約3日で陽性になるので早期に診断できる。

2) 臨床検体からの遺伝子の検出 (PCR)

mip 遺伝子の *L. pneumophila* に特異的な塩基配列を用いたPCRによる診断が増えてきている³¹⁾。ホルマリン固定肺からも検出できる²²⁾。

3) 抗体の検出

血清抗体価の測定には間接蛍光抗体法が行われてきたが，熟練を要する。マイクロプレート凝集法はそれに比べると簡便である。*L. pneumophila* 血清群1～6，*L. micdadei*，*L. bozemanii*，*L. dumoffii*，および*L. gormanii*に対する抗体を検出するためのマイクロプレート凝集法のキットがデンカ生研より提供されている。抗体価が，ペア血清（1週間以内の急性期血清と間接蛍光抗体法では3～6週後，マイクロプレート凝集法では2～3週間後の回復期血清）で4倍以上の上昇で128倍以上，あるいは単一血清で256倍以上の凝集価を示す場合を陽性とする。

4) 蛍光抗体法による菌体の検出

ホルマリン固定した検体に抗レジオネラ家兔免疫血清を結合させ，さらに FITC 標識家兔ヤギグロブリンを結合させ，蛍光顕微鏡で観察する²²⁾。特異性の高い方法である（図6-15）。

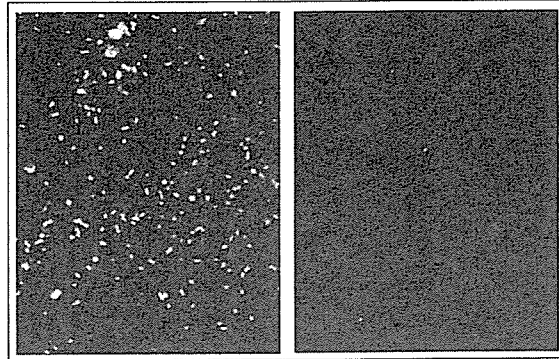


図6-15 間接蛍光抗体法によるホルマリン固定肺組織ホモジネートからの菌体の特異的検出
 同じ組織を、抗*L. pneumophila* 血清群6血清（左）、抗*L. pneumophila* 血清群1血清（右）
 で処理している（口絵xiiページ参照）

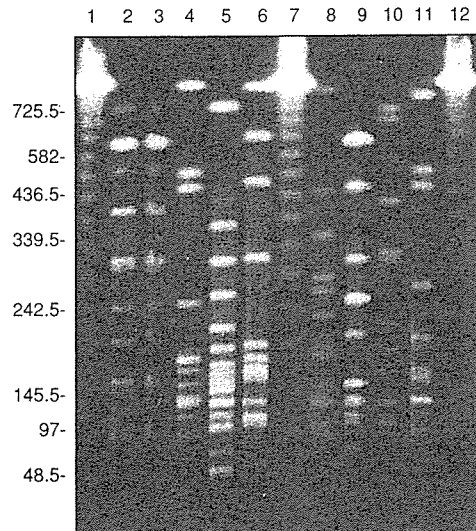


図6-16 PFGEの一例
 レーン2～6, 8～11: *L. pneumophila* 血清群1の臨床
 あるいは環境分離株。レーン1, 7, 12: 分子量マ
 ーカー。株によりバンドのパターンは多様である
 （口絵xiiページ参照）

(5) 分子疫学的解析

現在のところPFGE（パルスフィールドゲル電気泳動）法が患者およびその周辺環境から分離された菌株の比較を行うのに最も有用な分子疫学的手法である（図6-16）^{32, 33}。方法の一例を以下に述べる。

BCYE α 寒天培地上で35℃、3日間培養した菌体を爪楊枝の先でごく少量かきとり、200 μ lの超純水に懸濁し、等量の1% SeaKem Gold Agarose（Cambrex）と混ぜ、plug mold