

●原 著

レジオネラ肺炎：市中肺炎としての散発 25 例の臨床的検討

高柳 昇 松島 秀和 徳永 大道 生方 幹夫 佐藤 長人
倉島 一喜 柳沢 勉 杉田 裕 金沢 実

要旨：市中肺炎散発例として当院で診療したレジオネラ肺炎 25 例の、臨床・検査所見、胸部 X 線所見、治療成績と推定される感染源について報告した。男性 21 例、女性 4 例、平均年齢 60.1 歳、喫煙者 12 例、大酒家 5 例、基礎疾患を有するもの 18 例であった。軽症 3 例、中等症 7 例、重症 15 例であった。本症に特徴的とされる 40℃ 以上の発熱を 6 例、精神神経症状を 10 例、下痢を 8 例、比較的徐脈を 8 例、低 Na 血症を 5 例、低リン血症を 4 例、CPK 1,000 IU/l 以上の横紋筋融解症を 5 例に認めた。7 例は前医での β ラクタム薬投与中に急速に陰影が拡大した。来院時すでに敗血症性ショックであった 1 例を除き救命した。培養可能であった 9 例の菌はマクロライド薬、キノロン薬に薬剤感受性であった。感染源は温泉・公共入浴施設が 13 例であった。市中肺炎で上記所見のある例では積極的に本症を疑って診断し、早期治療に努めるべきであると考えた。

キーワード：レジオネラ肺炎，市中肺炎，ヒメネス染色，気管支肺胞洗浄，パルスフィールド・ゲル電気泳動法

Legionella pneumonia, Community-acquired pneumonia, Gimenez stain, Bronchoalveolar lavage, Pulsed-field gel electrophoresis

緒 言

厚生省レジオネラ症研究班により確認された本邦でのレジオネラ肺炎症例は、1979 年から 1992 年までの 14 年間に 86 例のみであり¹⁾、比較的まれな感染症であると考えられていた。Ishida ら²⁾は市中肺炎入院例に占めるレジオネラ肺炎の頻度は 0.6% と報告しており、欧米での 2~15% より³⁾明らかに低い。しかし、本邦で少ない理由の一つとして、見逃されている症例が多く存在する可能性も指摘されている⁴⁾。実際、感染症法により本症の届け出が全例義務化された 1999 年 4 月から 2000 年 7 月までの 16 カ月間に 145 例が報告されている⁵⁾。

上述した研究班が 86 例を、山口ら⁴⁾が多施設から依頼された患者検体で確定診断した 18 例を、山城ら⁶⁾が同様の 15 例をそれぞれ報告しているが、本邦において一施設で臨床所見を詳細に検討した多数例の報告はまだ少ない^{7,8)}。当院では市中肺炎として散発的に発生したレジオネラ肺炎 25 例を経験した。そこで、当院でのレジオネラ肺炎例の臨床的特徴を明らかにし、市中肺炎鑑別の指針とすることを目的に報告する。

研究対象，方法

対象は 1995 年以降当院で診断したレジオネラ肺炎 25 例である。診断は 4 日後に死亡した 1 例は培養で、8 例は培養と間接蛍光抗体法による抗体価上昇で、13 例は経過中の抗体価の 4 倍以上への上昇で、3 例は抗体価の 1/4 以下への低下で行った。抗体価の 1/4 以下への低下は診断基準に含まれていないが、抗体価の最高値がそれぞれ、512 倍、1,024 倍、2,048 倍であり、3 例とも今回が初めての肺炎であること、3~7 カ月の経過で抗体価が低下したことよりレジオネラ肺炎と診断した。

レジオネラ肺炎に特徴的であると報告されている臨床・検査所見、胸部 X 線所見について検討した。重症度判定は、日本呼吸器学会市中肺炎診療の基本的考え方に従った⁹⁾。横紋筋融解症に腎不全を合併した例を経験したため、血清 CPK と血清クレアチニンの値が比例するか否かを検討した。統計学的検討は、スピアマンの順位相関係数を用いて行った。胸部 X 線所見については、著者と胸部の放射線専門医が個別に読影し、意見の一致しなかった点については再読影し意見のすり合わせを行った。レジオネラ肺炎の迅速診断としてヒメネス染色を用いた。レジオネラ菌の培養は BCYE-α 培地を用いて行った。培養された菌の同定は、レジオネラ免疫血清「生研」(デンカ生研)による凝集の確認により行った。

〒360-0105 埼玉県大里郡江南町板井 1696

埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科

(受付日平成 14 年 5 月 29 日)

Table 1 Characteristics and backgrounds in 25 patients with *Legionella pneumonia*

Sex (M/F)	21/4
Men age $\pm$ SD (yr)	60.1 $\pm$ 13.1 (range, 19 ~ 80)
Smoking history	12 (48%)
Alcoholism	5 (20%)
Underlying disease	
Systemic disease	18 (72%)
Diabetes mellitus	6 (24%)
Hypertension	5 (20%)
Chronic liver disease	5 (20%)
CVD sequelae	4 (16%)
Others	9
Respiratory disease	9 (36%)
Emphysema	3 (12%)
Bronchiectasis	2 (8%)
Bronchial asthma	2 (8%)
IIP	2 (8%)
Atypical mycobacteriosis	1 (4%)
None	7 (28%)

CVD: cerebrovascular disease

IIP: idiopathic interstitial pneumonia

また、患者より培養された菌の薬剤感受性測定として、E test (AB BIODISK, アスカ純薬)を用いて Erythromycin (EM), Clarithromycin (CAM), Azithromycin (AZM), Minocycline (MINO), Ciprofloxacin (CPFX), Levofloxacin (LVFX) の計 6 薬剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。次に治療成績と予後について検討した。

最後に、推定された感染源について検討した。また、分離された患者由来 9 株、県内の他施設からの環境由来株、感染源と考えた公共入浴施設から培養された菌株について、制限酵素 *SfiI* で切断し、パルスフィールド・ゲル電気泳動パターンが一致するか否かを検討した。

成 績

1. 患者背景 (Table 1)

レジオネラ肺炎 25 例中 21 例が男性、4 例が女性、年齢は 19~80 歳、平均 60.1 歳であった。喫煙者 12 例、大酒家 5 例であった。全身の基礎疾患を 18 例に、肺の基礎疾患を 9 例に認めた。基礎疾患のない例が 7 例であった。

2. 症状、身体所見、重症度 (Table 2)

24 例に発熱を認め、うち 40°C 以上の例は 6 例であった。見当識障害、歩行障害を中心とする精神神経症状を 10 例に、下痢を 8 例に認めた。比較的徐脈を 8 例に、昇圧剤を必要とする血圧低下を 2 例に認め、うち 1 例はショック状態であった。重症度判定では、軽症 3 例、中

Table 2 Prevalence of symptoms and signs at presentation and diagnosis

	No. of patients (%)
Fever	
$\geq 40^\circ\text{C}$	6 (24%)
39.0 ~ 39.9°C	14
38.0 ~ 38.9°C	4
<37°C	1
Dyspnea	20 (80%)
Cough	18 (72%)
Sputum	11 (44%)
Neurological symptoms	10 (40%)
Diarrhea	8 (32%)
Anorexia	4 (16%)
Chest pain	4 (16%)
Relative bradycardia	8 (32%)
Shock	1 (4%)
Hypotension (BP < 90 mmHg)	2 (8%)
Severity of illness	
mild	3 (12%)
moderate	7 (28%)
severe	15 (60%)
Diagnosis	
Culture positive	1
Culture and a fourfold increase in antibody titer	8
A fourfold increase or decrease in antibody titer	16

等症 7 例、重症 15 例であった。

3. 検査所見 (Table 3)

白血球が 10,000/ μl 以上の例は 10 例であった。Na 130 mmol/l 以下の低 Na 血症を 5 例に、GPT 50 IU/l 以上の肝機能障害を 11 例に、CPK 1,000 IU/l 以上の横紋筋融解症を 5 例に、リン 2.5 mg/dl 以下の低リン血症を 5 例に認めた。血小板が $10 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以下に低下した例が 5 例、FDP 10 $\mu\text{g/ml}$ 以上の例が 5 例であった。血清クレアチニン値が 1.5 mg/dl 以上に上昇した例は 5 例で、10 例に蛋白尿と血尿を認めた。KL-6 を測定した 9 例中 3 例で上昇を認めた。しかし 1 例は、特発性間質性肺炎で経過観察中の値と同程度であったため、レジオネラ肺炎のために上昇したと判断した例は 2 例であった。この 2 例の KL-6 の値は 663 U/ml, 1,749 U/ml であった。エンドトキシンを測定した例は 6 例のみであるが、昇圧剤を必要とした 2 例では高値を示した。PaO₂ が 60 Torr 以下の呼吸不全を 14 例に認めた。

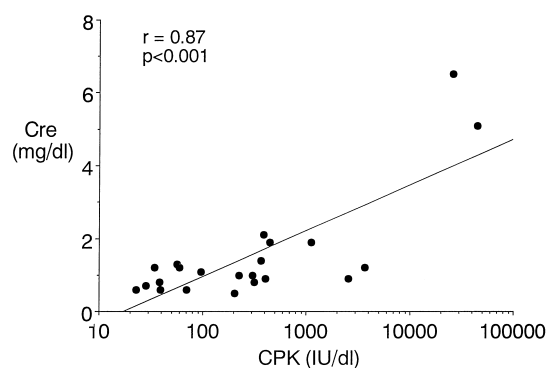
血清クレアチニンと血清 CPK は有意な ($r=0.87$, $p < 0.001$) 正の相関関係を認めた (Fig. 1)。

4. 胸部 X 線所見 (Table 4)

治療開始までの陰影の推移を確認できた例が 12 例あった。7 例は平均 4.6 日後に陰影が急速に拡大してい

Table 3 Laboratory data in 25 patients with *Legionella pneumonia*

	No. tested	Mean	Range	No. of arbitrary limits
WBC (/μl)	25	11,464	1,500–30,400	10 (≥10,000)
ESR (mm/hr)	24	91.9	24–132	13 (≥100)
CRP (mg/dl)	25	20.0	0.3–59.1	10 (≥20)
Na (mmol/l)	25	135.8	126–142	5 (≤130)
GPT (IU/l)	25	85.2	7–623	11 (≥50)
CPK (IU/l)	23	3,686	23–44,650	5 (≥1,000)
P (mg/dl)	16	2.9	1.5–6.5	4 (≤2.5)
Plt (×10 ⁴ /μl)	25	21.4	1.3–53.1	5 (≤10)
FDP (μg/ml)	13	24.2	4.9–155	5 (≥10)
Cre (mg/dl)	25	1.4	0.5–6.5	5 (≥1.5)
Proteinuria and hematuria	21			10 (positive)
KL-6 (U/ml)	9	510.9	179–1,749	3 (≥500)
Endotoxin (pg/ml)	6	1,073.6	1.0–6,407	2 (≥10)
PaO ₂	No. of patients (%)			
>70 or SpO ₂ ≥95%	7 (28%)			
60.1–70	3 (12%)			
50–60	8 (32%)			
<50	6 (24%)			

**Fig. 1** Serum creatinine level in patients with *Legionella pneumonia* was positively correlated with the serum creatinine phosphokinase.

た。初診時胸部 X 線で両肺に陰影を認めた例が 9 例、右肺が 10 例、左肺が 6 例であった。陰影の拡がり、1 側肺の 1/3 以下が 5 例、1/3～2/3 が 9 例、2/3 以上が 11 例であった。空洞を 1 例に、胸水を 9 例に認めた。大葉性肺炎を呈した例は 14 例であった。陰影の性状としては、コンソリデーションのみの例が 11 例、コンソリデーションとスリガラス影の混合した例が 10 例、この所見に線状影の加わった例が 2 例、さらに結節影の加わった例が 1 例であった。抗レジオネラ薬投与後も陰影が一時的に悪化した例は 15 例、1 カ月以上陰影が残存した例は 9 例であった。

代表例の胸部 X 線所見を Fig. 2 に示した。この症例は 52 歳の男性で、会社のすべての空調設備を点検後に

発症した。前医入院時は右下葉の肺炎であったが (Fig. 2a)、Cefmetazole (CMZ) 投与 4 日後に急速な陰影の拡大があり (Fig. 2b) 当院に転院した。入院当日より EM と Rifampicin (RFP) の投与を行ったが、進行性に悪化した。3 日後には (Fig. 2c) 人工呼吸管理下 100% 酸素でも PaO₂ が 49 Torr に低下したため、メチルプレドニソロン 1 g で 3 日間のパルス療法を行った。7 日後改善が得られ抜管した (Fig. 2d)。

5. ヒメネス染色、レジオネラ菌培養 (Table 5)

ヒメネス染色を 13 例に行い、5 例が陽性であった。この 5 例とも培養陽性であり偽陽性例はなかった。ヒメネス染色陽性であった検体は気管支肺胞洗浄液 (BALF; 生理食塩水 50 ml で肺炎に關与する気管支肺胞領域を 3 回洗浄) のみであり、気管支洗浄液 (生理食塩水 20 ml で肺炎に關与する気管支を 1 回洗浄)、気管支内採痰、喀痰での陽性例はなかった。レジオネラ菌の培養を 15 例に行い 9 例が陽性であった。検体別の成績では、BALF は 7 例中 7 例、気管支洗浄液は 4 例中 2 例、気管支内採痰は 5 例中 2 例、喀痰は 3 例中 2 例陽性であった。

培養陽性であった 9 例の起炎菌はすべて *L. pneumophila* serogroup 1 であった。

6. 薬剤感受性試験 (Table 6)

6 薬剤に対し薬剤感受性試験を行った。EM, CAM, AZM, CPFX, LVFX の MIC は全例 0.38 μg/ml 以下であった。MINO の MIC は 0.75～4 μg/ml であり、比較的高い値を呈した。

Table 4 Chest roentgenographic findings in 25 patients with *Legionella pneumonia*

	No. of patients (%)
Available for evaluation of the changes in radiological findings before the appropriate antibiotic therapy	12
rapidly progressive	7 (58%)
stable	5 (42%)
Location	
bilateral infiltrates	9 (36%)
right lung infiltrates	10 (40%)
left lung infiltrates	6 (24%)
Extent of radiographic shadow expressed as percent area of one lung field	
<1/3	5 (20%)
1/3 ~ 2/3	9 (36%)
2/3 <	11 (44%)
Cavity	1 (4%)
Pleural effusion	9 (36%)
Lobar pneumonia	14 (56%)
Characteristics of opacities	
Air-space consolidation	11 (44%)
Mixed air-space consolidation and ground glass opacities	10 (40%)
Mixed air-space consolidation, ground glass opacities, and linear shadow	2 (8%)
Mixed air-space consolidation, ground glass opacities, linear shadow, and nodules	1 (4%)
Progression of infiltrates on chest radiographs despite appropriate antibiotic therapy	15 (60%)
Prolonged radiographic resolution (more than one month)	9 (36%)

7. 抗体価上昇時期 (Table 7)

症状出現から抗体価が4倍以上に上昇するまでの時期 (上昇を確認できた21例での検討) は、2週以内2例、4週以内15例、8週以内2例、12週以内2例であった。

8. 治療

当院初診までの治療として、10例がβ-ラクタム薬やアミノグリコシド薬無効で悪化し、5例がキノロン薬の数日間の投与で軽度改善していた。当院でのレジオネラ菌に有効な抗菌薬開始日は、21例で初診日、4例では当初のセフェム系薬が無効であった後の入院3日目であった。初診日より有効な抗菌薬を投与した21例中17例はレジオネラ肺炎を強く疑っての治療であり、他の4例はいずれかの非定型肺炎であるとの診断での治療であった。

レジオネラ肺炎に対する抗菌薬として、重症でも経口摂取が可能な7例にはCAMとRFPを、重症で経口摂取が困難な7例にはEMの点滴とRFPの投与を行った。CAM単独が3例、CAMとキノロン薬の併用が3例、MINO単独が1例、その他の組み合わせが4例であった (Table 8)。

補助療法としては、人工呼吸管理5例、メチルプレドニソロンによるパルス療法7例であった。パルス療法を行った症例の内訳は、人工呼吸管理を必要とするほど肺炎が重症であった4例、人工呼吸管理への移行を回避す

ることを目的とした1例、血清クレアチニンがそれぞれ6.5 mg/dlと5.1 mg/dlに上昇した腎不全の2例であった。パルス療法を行うことにより、腎不全の2例は人工透析を導入することなく改善した。血圧が90 mmHg以下に低下した2例では昇圧剤の投与を行った。メシル酸ガベキサートと血小板輸血を2例に行った。人工呼吸管理を行っても動脈血酸素分圧の上昇が得られなかった1例に体外膜型肺 (extracorporeal membrane oxygenator; ECMO) を使用した (Table 8)。

9. 予後

当院の死亡例は25例中1例 (4%) のみであった。死亡した症例は56歳の男性で、来院時すでに敗血症性ショック状態 (血圧80/38 mmHg, 脈拍135/分, 体温39.2°C) であった例である。ヒメネス染色で迅速診断を行い直ちに抗レジオネラ薬の投与、人工呼吸管理に加えECMOによる治療を行ったが救命できなかった。

10. 推定された感染源 (Table 9)

温泉が7例 (28%)、健康ランド等の公共入浴施設 (循環式浴槽) が6例 (24%) であった。空調が感染源と考えられた例は1例 (4%) のみであった。他の例の感染源は不明であった。

11. DNA 分析 (Fig. 3, 4)

県内で培養された *L. pneumophila* serogroup 1 群の6株のパルスフィールド・ゲル電気泳動パターンを Fig. 3

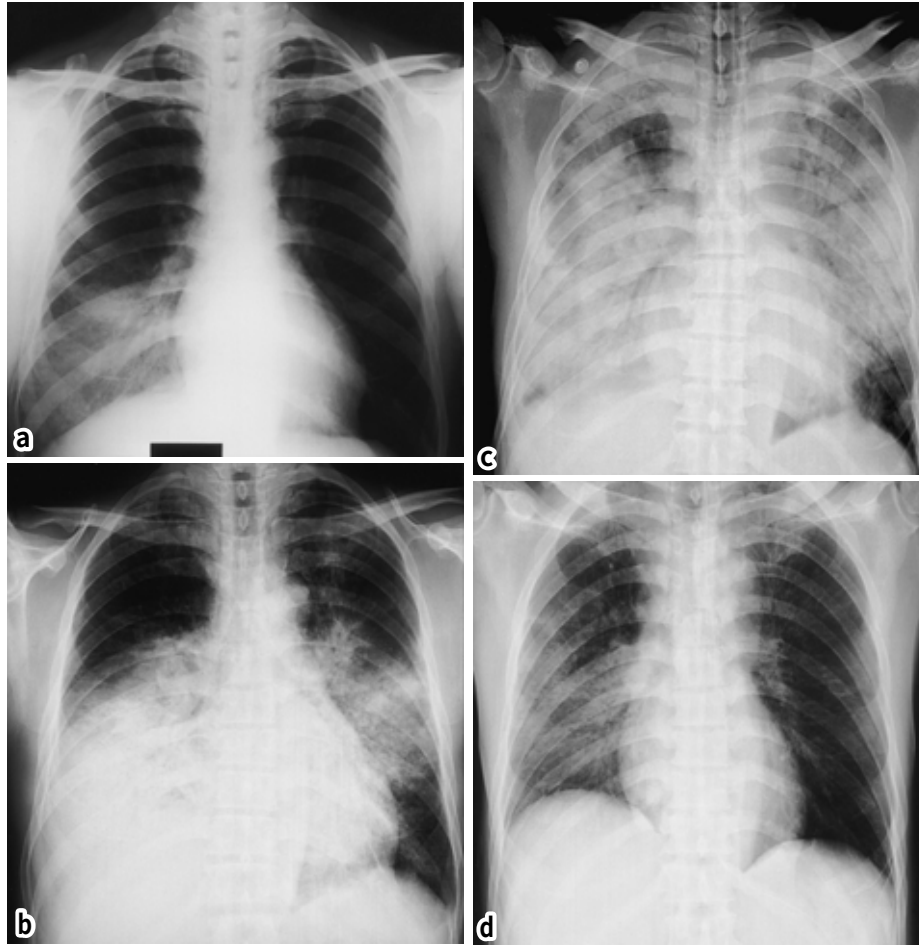


Fig. 2 (a) Chest radiograph on admission to the previous hospital, showing right lower lobe infiltration shadow
 (b) Chest radiograph on admission in our hospital, showing consolidation in the right middle, lower and left middle lung fields
 (c) Chest radiograph 3 days after admission, showing worsening of the infiltration despite appropriate antimicrobial therapy
 (d) Chest radiograph 7 days after admission, showing marked regression of the infiltrates.

Table 5 Gimenez stain and culture of the Legionella

	Gimenez stain positive cases	Culture positive cases
BAL	5/7	7/7
Bronchial washing	0/4	2/4
Endobronchial aspirates	0/4	2/5
Expectorated sputum	0/2	2/3
Overall	5/13 (39%)	9/15 (60%)

BAL: Bronchoalveolar lavage

に示した。1～3は当院の患者が発症前に入浴した公共入浴施設の3つの浴槽より培養された菌であり、4はこの患者からの菌、5と6は他の施設よりの菌である。1, 3, 4が一致しており、公共入浴施設が感染源であると

考えた。

当院の患者より培養された9株のレジオネラ菌のパルスフィールド・ゲル電気泳動パターンは大きく3つに分かれた (Fig. 4)。別々の温泉が感染源であると考えた3

Table 6 MIC50, MIC90 and MIC ranges for 6 antimicrobial agents tested by E test

Antimicrobial agent	MIC (μ g/ml)		Range
	MIC50	MIC90	
EM	0.064	0.19	0.047—0.19
CAM	0.023	0.047	0.016—0.047
AZM	0.047	0.19	0.032—0.38
MINO	2	4	0.75 —4
CPFX	0.19	0.19	0.125—0.19
LVFX	0.047	0.064	0.047—0.064

Table 7 Time to a fourfold rise in antibody after the onset of the symptoms in 21 patients with Legionella pneumonia

Weeks	No. of patients
2	2 (10%)
4	15 (71%)
8	2 (10%)
12	2 (10%)

Table 8 Treatment in 25 patients with Legionella pneumonia

Antimicrobial agents administered	No. of patients
CAM + RFP	7
EM + RFP	7
CAM	3
CAM + Fluoroquinolone	3
MINO	1
Other combinations	4
Supportive therapy	No. of patients
Mechanical ventilation	5
Methylprednisolone (pulse therapy)	7
Pressor	2
Gabexate mesilate	2
Platelet transfusion	2
ECMO	1

ECMO: Extracorporeal membrane oxygenator

例 (No. 7~9) は、全く独自の泳動パターンを呈した。次に、Fig. 3 で示した公共入浴施設が感染源であると考えた 2 例 (No. 1, 2) は、同一の泳動パターンを呈した。最後に、感染源不明と考えていた 4 例 (No. 3~6) の泳動パターンが完全に一致した。この結果を得た後に 4 症例の背景を再検討したが感染源は特定出来なかった。

考 察

レジオネラ肺炎では、有効な抗菌薬の投与の遅れが、

Table 9 Suspected sources of infection

	No. of patients (%)
Hot spring	7 (28%)
Public bath	6 (24%)
Air-conditioning systems	1 (4%)
Unknown	11 (44%)

死亡率の上昇に直結するため¹⁰⁾、早期診断を行うか、本症が疑われるすべての症例に抗レジオネラ薬を開始しておく必要がある。まず、過去の報告で³⁾⁴⁾¹¹⁾レジオネラ肺炎を疑うべき臨床検査所見とされている点につき検討した。当院の 25 例では、温泉・公共入浴施設利用後の発症、40℃ 以上の発熱、精神神経症状、下痢、比較的徐脈、低 Na 血症、横紋筋融解症、低リン血症、 β -ラクタム薬無効などの特徴的所見をそれぞれ 20~56% に認めた。実際 25 例中 24 例は上記 9 項目の一つ以上を満たした。これらの所見があれば、本症を疑って診断に努めるべきであると考えた。

レジオネラ肺炎における KL-6 値について斉藤らは¹²⁾、補助診断として有用であるのみならず、15 例中死亡した 3 例のみが 1,300 U/ml 以上であり、予後の予測にも有用であると述べている。そこで当院の 9 例で測定したところ、2 例が高値であった。当院の 1,749 U/ml の症例は幸運にも治癒した。今後も症例の集積が望まれる。

CPK と血清クレアチニンの値に正の相関を認めた。CPK の高い症例では腎機能に注意すべきであると考えた。

レジオネラ肺炎を胸部 X 線所見で他の肺炎と鑑別することは困難であるとされている³⁾。今回治療開始までの陰影の推移を確認できた 12 例中 7 例は平均 4.6 日後に陰影が急速に拡大していた。短期間に陰影の拡大する例ではレジオネラ肺炎を疑ってみるべきであると考えた。一方、レジオネラ肺炎では適切な抗菌薬の投与にもかかわらず半数以上の症例で陰影が一時的に悪化すると

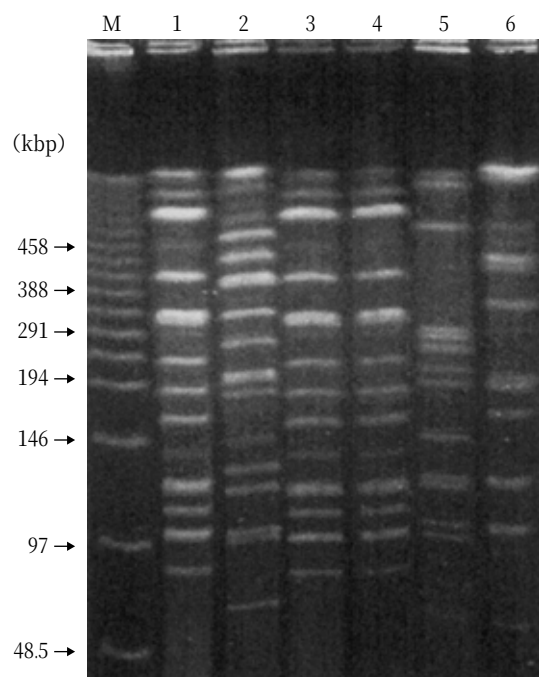


Fig. 3 Pulse-field gel electrophoresis DNA fingerprints of *Legionella pneumophila* serogroup 1 strains. Lanes : M, Lambda ladder (Bio-Rad) as a DNA size standard ; 1, Le 395 ; 2, Le 402 ; 3, Le 403 (lanes 1 to 3 are isolates from the water of the public bath used by the patients) ; 4, SIPH 40 (isolate from the patient) ; 5, Le 094 (isolate from another public bath) ; 6, Le 205 (isolate from air-conditioning cooling tower).

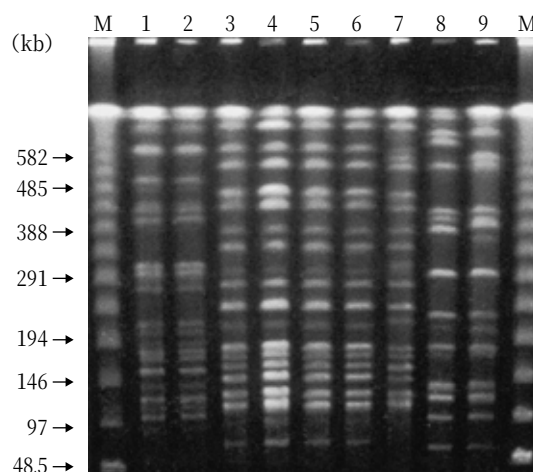


Fig. 4 Pulse-field gel electrophoresis DNA fingerprints of *Legionella pneumophila*. Lanes : M, Lambda ladder as a DNA size standard ; 1, SIPH 40 ; 2, Se 70 ; 3, Se 66 ; 4, Se 74 ; 5, Se 73 ; 6, Se 75 ; 7, SIPH 53 ; 8, Se 71 ; 9, Se 72 (lanes 1 to 9 are isolates from 9 patients).

されている¹³⁾。当院の60%の症例でこのことが確認された。空洞を合併することは免疫能の低下した症例やステロイド投与例以外では稀とされている³⁾。我々は1例に空洞を認めた。この例は喀痰から緑膿菌が検出され、レジオネラ菌と緑膿菌の混合感染が疑われた。空洞を合併する場合一般細菌との混合感染の可能性も考慮すべきであると考えた。

レジオネラ尿中抗原測定 of 早期診断における有用性は確立しており欧米では広く普及している³⁾。本邦でも最近測定は可能となったが、まだ保険適応となっておらず一般の病院には普及していない。当院では検査が施行できなかったため、迅速診断目的にヒメネス染色を導入した¹⁴⁾。その結果5例のBALFで陽性であった。喀痰、気管支採痰、気管支洗浄でヒメネス陽性であった例はなかった。BALFの検出率が高い理由として、肺炎の部位より直接検体が得られること、遠心後に染色するため、より多くのレジオネラ菌が集められること等が考えられた。BALFのヒメネス染色は迅速診断に有用であると考えた。培養は15例に行い9例で陽性であった。レジオネラ肺炎を疑ってBALを行った7例では全例培養陽

性であった。しかし、他の検体でも培養陽性となることがあるためレジオネラ肺炎を疑った場合必ず培養を試みるべきであると考えた。

レジオネラの抗体価上昇までに3カ月間を必要とする例が存在することが報告されている³⁾。当院の2例でもやはり3カ月間を必要とした。1例は培養陽性であったため必ず抗体価が上昇するものと考え定期的に抗体価の測定を行ったところ3カ月目に4倍に上昇した。レジオネラ肺炎を疑った場合3カ月間は抗体価を測定する必要があることを示唆した。

培養陽性であった9例でレジオネラ菌に有効とされる6薬剤のMIC測定を行った。村上らは、1999年11月までに分離された23株のマクロライド薬、キノロン薬に対するMICは全て $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ であったと述べている¹⁵⁾。当院でも同様の結果であった。今回CPFXのMICも測定できたが、全例 $\leq 0.19 \mu\text{g/ml}$ であり、良好な結果であった。CPFXは現在本邦で点滴投与可能な唯一のキノロン薬であり、今後使用頻度が増すものと思われる。MINOのMICは $0.75 \sim 4 \mu\text{g/ml}$ と比較的高い値であり、第一選択薬とはすべきでないと考えた。今後も可能なかぎり培養に努め薬剤耐性菌が出現しないか監視していく必要があろう。

レジオネラ肺炎の抗菌薬治療は耐性菌の報告のない現在では従来通りEM,CAM,RFM等で可能と考えた。当院では21例で初診日より、他の4例でも入院3日目より有効な抗菌薬を投与し、死亡は1例(4%)のみであった。しかし、死亡した1例は入院当日にBALFのヒメネス染色で診断し直ちに抗菌薬治療を開始したが救命で

きなかった。死亡率を低下させるには抗菌薬に加え補助療法も重要と考えた。重症レジオネラ肺炎を、人工呼吸器と ECMO を併用し救命したことが報告されているため¹⁶⁾、当院でも 1 例に用いたが救命できなかった。本例は敗血症性ショックを合併していたため、ECMO 使用時の血圧の低下に苦労した。敗血症性ショックを合併した重症レジオネラ肺炎を、エンドトキシン等を吸着するポリミキシン B 固定化繊維カラムを用いた血液浄化療法を併用することにより救命したことが報告されている¹⁷⁾。当院の死亡した 1 例のエンドトキシンの値が 6,407 pg/ml であると判明したのは死亡後であったこともあり血液浄化療法は行わなかった。臨床的に敗血症性ショックが疑われたら直ちに試みられるべき補助療法の一つであると考えた。

呼吸不全が著明なレジオネラ肺炎例に対してステロイド剤が有効か否かは議論のあるところである。米丸ら¹⁸⁾ステロイド剤が有効であった 1 例を報告して以後、本邦での報告例の多くは重症例の場合ステロイド剤を併用している。一方高田らは⁷⁾、4 例に投与し、2 例は改善したが、他の 2 例は二次感染を誘発し死因につながった可能性があるため、ステロイド剤の投与は慎重に行うべきであると述べている。当院では肺炎が重症であることによりステロイド剤のパルス療法を行った例は 5 例である。3 例有効、2 例無効の印象であった。

Nishitarumizu らは¹⁹⁾レジオネラ肺炎に伴う横紋筋融解症、腎不全例に対してステロイド剤を投与したところ、腎機能の改善が得られたと報告している。当院の同様の 2 例でもステロイド剤のパルス療法後に腎機能の改善が得られた。レジオネラ肺炎に伴う横紋筋融解症、腎不全にステロイド剤は有効である可能性があり、試みられてよい治療法であると考えた。しかし、呼吸不全、腎不全に対してステロイド剤を使用する場合の量と期間に関しては今後の検討課題と考えた。

レジオネラ肺炎の予防には感染源の特定が必須である。これには患者分離株と感染源からの菌が遺伝的に同一であることの証明が必要となる。実際、本邦の温泉・公共入浴施設が感染源であったことを示した幾つかの報告がある⁵⁾²⁰⁾。当院で培養された 9 例の菌の相同性を、パルスフィールド・ゲル電気泳動を用いて検討した。2 年の隔たりはあるが同じ健康ランドで入浴した 2 例の菌ならびに発症後に行った浴槽よりの菌は全く同一であった。別々の温泉が感染源であると考えた 3 例は、独自の泳動パターンであった。入浴歴がなく感染源不明と考えていた 4 例の泳動パターンが一致したことは意外な結果であった。4 例の背景を再検討したところ、4 例とも当院から比較的離れた同一の市の住人であり、40 から 50 代の男性で、1 年の隔たりはあるがいずれも 8 月、9 月

の発症であることが判明した。同一施設の空調や噴水等が感染源である可能性を考えたが、この結果が判明したのがかなり時間を経過した後であったため特定にまでは至らなかった。今後も可能な限り菌の培養に努め、その都度パルスフィールド・ゲル電気泳動を行い感染源の特定をしていきたいと考えている。

本邦では同一地区での散発例を多数集積した報告は少なく、レジオネラ肺炎の実態が明らかでない。今後も症例の集積を通じて本邦でのレジオネラ肺炎の特徴を明らかにしていき、ひいては温泉以外の感染源を特定していく必要があると考えた。

謝辞：パルスフィールド・ゲル電気泳動を行って頂きました埼玉衛生研究所：山口正則専門調査員、嶋田直美主任、近真理奈主任ならびにヒメネス染色、薬剤感受性テストを行って頂きました当院検査部：森田明夫主任、藤田恵美子主任、小西光政主任、胸部 X 線の読影を行って頂きました当院放射線科叶内 哲医長に心よりお礼申し上げます。

本論文の要旨は、第 41 回日本呼吸器学会総会（2001 年・東京）、第 42 回日本呼吸器学会総会（2002 年・仙台）にて発表した。

文 献

- 1) 荒川迪生, 稲松孝思, 江崎孝行, 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.
- 2) Ishida T, Hashimoto T, Arita M, et al: Etiology of Community-acquired Pneumonia in Hospitalized Patients, A 3-Year Prospective Study in Japan. Chest 1998; 114: 1588—1593.
- 3) Stout JE, Yu VL: Legionellosis. N Engl J Med 1997; 337: 682—687.
- 4) 山口恵三, 館田一博, 石井良和, 他：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 1997; 71: 634—643.
- 5) 厚生省感染症発生動向調査：〈特集〉レジオネラ症。病原微生物検出情報 2000; 21: 1—8.
- 6) 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—。感染症学雑誌 1994; 68: 1256—1263.
- 7) 高田信和, 相馬一玄, 土橋ゆかり, 他：重症呼吸不全を呈したレジオネラ肺炎の検討—北里大学病院における 7 例を中心として—。日胸疾会誌 1994; 32: 138—145.
- 8) 橋爪洋一, 山内常男, 松尾耕一, 他：レジオネラ肺炎 7 例の診断と経過。日胸 1998; 57: 385—392.
- 9) 松島敏春, 河野 茂, 齊藤 厚, 他：日本呼吸器学会（呼吸器感染症に関するガイドライン）成人市中肺炎診療の基本的考え方。総務担当常務理事, 安藤

- 正幸. 日本呼吸器学会市中肺炎診療ガイドライン. 株式会社杏林舎, 東京, 2000; 20—21.
- 10) Heath CH, Grove DI, Looke DFM: Delay in appropriate therapy of *Legionella pneumonia* associated with increased mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 286—290.
 - 11) Sopena N, Sabria-Leal M, Pedro-Botet ML, et al: Comparative Study of the Clinical Presentation of *Legionella Pneumonia* and Other Community-Acquired Pneumonias. *Chest* 1998; 113: 1195—1200.
 - 12) 斉藤 厚, 健山正夫, 仲本 敦, 他: レジオネラ肺炎の予後と補助診断における血清 KL-6 の有用性の検討. 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. 厚生科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業, 平成 10 年度研究報告書. 厚生省 2000; 20—24.
 - 13) Tan MJ, Tan JS, Hamor RH, et al: The Radiologic Manifestation of Legionnaire's Disease. *Chest* 2000; 116: 398—403.
 - 14) 松島秀和, 高柳 昇, 川田一郎, 他: 気管支肺胞洗浄液のヒメネス染色で入院当日に診断し救命した重症レジオネラ肺炎の 2 例. *気管支学* 2001; 23: 49—54
 - 15) 村上日奈子, 松本哲哉, 小林隆夫, 他: わが国における *Legionella* 臨床分離株の薬剤感受性の検討. *感染症誌* 2001; 75: 1—6.
 - 16) 中嶋治彦, 大平徹郎, 斉藤亮彦, 他: 体外膜型肺 (ECMO) によって救命し得た重症レジオネラ肺炎による急性呼吸不全の 1 例. *日胸疾会誌* 1997; 35: 1363—1367.
 - 17) 松原紳一, 赤司祥子, 内藤恵子, 他: 血液浄化療法にて救命し得た重症 *Legionella micdadei* 肺炎の 1 例. *日呼吸会誌* 1998; 36: 886—890.
 - 18) 米丸 亮, 本間聡起, 山澤文裕, 他: エリスロマイシンとステロイド剤の併用治療が奏効した肺炎型レジオネラ症の 1 例. *日胸疾会誌* 1991; 29: 1499—1504.
 - 19) Nishitarumizu K, Tokuda Y, Uehara H, et al: Tubulointerstitial Nephritis Associated with *Legionnaires Disease*. *Internal Medicine* 2000; 39: 150—153.
 - 20) Miyamoto H, Jitsurong S, Shiota R, et al: Molecular Determination of Infection Source of a Sporadic *Legionella Pneumonia* Case Associated with a Hot Spring Bath. *Microbiol. Immunol.* 1997; 41: 197—202.

Abstract

Legionella Pneumonia : Report of 25 Community-Acquired Cases

Noboru Takayanagi, Hideki Matsushima, Daidou Tokunaga, Mikio Ubukata, Nagato Sato, Kazuyoshi Kurashima, Tsutomu Yanagisawa, Yutaka Sugita and Minoru Kanazawa
Department of Respiratory Medicine, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center, 1969 Itai, Kohnan, Ohsato, Saitama, Japan

We assessed clinical, laboratory and radiologic findings in 25 patients (21 men and 4 women; mean age 60.1 years) with *Legionella pneumonia*. The diagnosis was confirmed from the isolation of *Legionella pneumophila* in respiratory samples (nine cases), or by a fourfold increase or decrease in antibody titers in the paired serum samples (16 cases). Twelve patients were smokers, 5 patients were chronic alcoholics and 18 patients had underlying diseases. Regarding severity, the illnesses were mild (three patients), moderate (seven patients) and severe (fifteen patients). The following presenting symptoms and findings that characterize *Legionella pneumonia* were seen: a temperature of more than 40°C (six patients), disorientation or gait disturbances (ten patients), diarrhea (eight patients), relative bradycardia (eight patients), hyponatremia (five patients), and a high creatinine phosphokinase suggesting rhabdomyolysis (five patients). Rapid progression of infiltrates on chest radiographs before appropriate antibiotic therapy was observed in seven of the twelve patients whose previous chest films were available. Only one patient, who was in endotoxin shock on admission, died. Suspected sources of infection for 13 patients were a hot spring and a public bath. We conclude that a detailed analysis of the above clinical features makes possible the diagnosis of *Legionella pneumonia*.