

## ●原 著

## 広島県東部におけるレジオネラ症集団発生事例の郵送調査報告

尾下 豪人<sup>a</sup> 磯山 正子<sup>a</sup> 由田 彩佳<sup>a</sup> 児玉 堯也<sup>a</sup>  
大崎 慶子<sup>a</sup> 川崎 広平<sup>a</sup> 奥崎 健<sup>a</sup> 有田 健一<sup>b</sup>

要旨：2017年3月に発生した広島県三原市の温泉入浴施設を感染源とするレジオネラ症集団発生では58人の発症届出があった。我々は近隣病院に対して郵送調査を実施し、12病院からレジオネラ肺炎39例の臨床情報を得た。平均年齢は70.7歳で、31人が男性だった。29人が尿中抗原検査にて診断され、他検査で診断された症例より、診断に要した時間が短かった。過去の集団発生事例と比べて確定診断例が増加していた。治療では抗菌薬に加えて、主に低酸素血症をきたした症例では副腎皮質ステロイド薬が使用された。

キーワード：レジオネラ肺炎，集団発生，郵送調査，尿中抗原検査

*Legionella pneumoniae*, Outbreak, Mail survey, Urinary antigen test

## 緒 言

レジオネラ属菌は土壌、河川など自然界に広く生息し、レジオネラ肺炎やポンティアック熱の原因菌として知られている<sup>1)</sup>。レジオネラ肺炎は市中肺炎の約4%を占め<sup>2)</sup>、高い致死率を示す重要な呼吸器感染症である。尿中レジオネラ抗原検査の普及によって市中肺炎としての散発例も数多く診断されるようになったが<sup>2)3)</sup>、以前から入浴施設に関連した集団発生事例が報告されていた<sup>4)5)</sup>。

2017年3月に広島県三原市の温泉入浴施設を感染源としたレジオネラ症集団発生が起こった<sup>6)</sup>。本事例の経緯を概説すると、3月18日に三原市内の医療機関から1例目のレジオネラ肺炎患者が届け出された。20日に三原市内の別の医療機関から2例の患者発生が届け出され、いずれの症例も同一の温泉入浴施設を利用していることが判明したため、当該施設に立ち入り調査が実施された。21日に当該施設の温泉水からレジオネラ属菌の遺伝子が検出され、後に患者検体のレジオネラ属菌と遺伝子型の一致が判明している。22日に周辺医療機関へ注意喚起が出されて以降は続々と発生届出があり、25日には患者1人の死亡が報告された。広島県感染症・疾病管理センターの発表によると、最終的な届出患者は58人にのぼ

り、培養検査で陽性となった22人はすべて *Legionella pneumophila* 血清群1であった。本事例は2003年にレジオネラ属菌感染防止対策が強化されて以降<sup>7)</sup>、わが国で最大規模の集団発生となった。我々は郵送調査によって本事例におけるレジオネラ肺炎症例の情報を収集し、その臨床的特徴やレジオネラ症診療の現状について検証した。

## 対象と方法

感染源となった温泉入浴施設近隣の入院病床を有する医療機関（19病院）に対して郵送調査を行った。郵送物内に調査用紙を同封し、2017年3月から4月に診療したレジオネラ肺炎症例について、1症例につき1枚の調査用紙を記載して返送するように依頼した。調査には患者の基本背景（年齢、性別、生活歴、基礎疾患）、初診時所見（症状、検査所見、画像所見）、治療内容についての質問が含まれ、回答形式は大半を選択式とした。必要と判断した場合には回答内容について電話、郵送による追加調査を行い、収集した症例情報を解析した。A-DROPは初診時の所見から算出した。統計解析はMedCalc<sup>®</sup> 10.0 for Windows (MedCalc<sup>®</sup> Software, Belgium) を使用し、Studentのt検定または $\chi^2$ 検定を行った。 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。なお、本調査は三原市医師会病院（当院）の倫理委員会の承認を得た。収集した情報は本研究のみで使用するものとし、個人が特定されうる形式での取り扱いを禁じた。

## 結 果

当院を含む12病院から、レジオネラ肺炎患者39例の臨床情報を得た（表1）。すべての症例で発症前3週間以内

連絡先：尾下 豪人

〒723-0051 広島県三原市宮浦1-15-1

<sup>a</sup>三原市医師会病院内科

<sup>b</sup>三原赤十字病院呼吸器内科

(E-mail: oshita1978@gmail.com)

(Received 15 Sep 2017/Accepted 22 Nov 2017)

表1 患者背景 (n=39)

男性, n (%)	31 (79.5)
年齢 (歳)	70.7 ± 10.8
喫煙歴, n (%)	21 (61.8)
飲酒歴, n (%)	15 (45.5)
潜伏期間 (日)	7.2 ± 3.5
発症～初診の期間 (日)	3.9 ± 2.1
初診～診断の期間 (日)	1.7 ± 3.4
外来加療, n (%)	2 (5.1)
入院加療, n (%)	37 (94.9)
入院日数 (日)	14.6 ± 10.4
入院患者の転帰, n (%)	
軽快退院	34 (91.9)
調査時入院中	2 (5.4)
死亡退院	1 (2.7)
基礎疾患 (重複あり), n (%)	
糖尿病	8 (20.5)
心疾患	6 (15.4)
COPD	4 (10.3)
脳血管障害	3 (7.7)
気管支喘息	2 (5.1)
肝疾患	1 (2.6)
腎疾患	1 (2.6)
治療中の悪性腫瘍	1 (2.6)

年齢, 潜伏期間, 発症～初診の期間, 初診～診断の期間, 入院日数は平均値 ± 標準偏差で示す. COPD: chronic obstructive pulmonary disease.

表2 初診時の症状および検査所見 (重複あり)

		n = 39	%
症状	発熱	31	79.5
	咳嗽	18	46.2
	呼吸困難	9	23.1
	食欲不振	9	23.1
	頭痛	7	17.9
	歩行障害	7	17.9
	脱力	7	17.9
	喀痰	6	15.4
	頻呼吸	3	7.7
	胸痛	3	7.7
検査所見	意識障害	3	7.7
	下痢	2	5.1
	嘔気・嘔吐	2	5.1
	CRP 高値 (10mg/dL 以上)	34	87.2
	白血球増多 (10,000/μL 以上)	20	51.3
	ALT 高値 (50 U/L 以上)	13	33.3
	BUN 高値 (21 mg/dL 以上)	12	30.8
	低酸素血症 (SpO <sub>2</sub> 90% 未満)	7	17.9
	CPK 高値 (1,000 U/L 以上)	6	15.4
	低Na血症 (130mmol/L 未満)	5	12.8
	血小板減少 (10 <sup>4</sup> /μL 未満)	1	2.6

に当該温泉入浴施設の利用歴があった。初診時症状・検査所見では呼吸器外症状や肝機能障害、横紋筋融解症などがみられた (表2)。初診時画像所見では、両肺に陰影を認めたのが15例 (38.5%)、右肺のみが14例 (35.9%)、左肺のみが10例 (25.6%) であった。また、陰影の性状としては浸潤影が30例 (76.9%)、すりガラス影が19例 (48.7%) で認められた (重複あり)。診断根拠となった検査は、尿中レジオネラ抗原検査が29例 (74.4%)、血清抗体価が2例 (5.1%)、遺伝子増幅法2例 (5.1%)、培養検査1例 (2.6%) であり、臨床診断例は5例 (12.8%) だった。尿中抗原検査で診断された症例とその他の検査にて診断された症例の臨床情報を比較したところ、前者では初診から診断までの期間が有意に短かった (表3)。全例で抗菌薬治療が行われ、ニューキノロン系抗菌薬が36例 (92.3%)、マクロライド系抗菌薬が18例 (46.2%)、テトラサイクリン系抗菌薬が7例 (17.9%) で使用された。抗菌薬以外の治療としては、酸素療法が13例 (33.3%)、侵襲的人工呼吸器管理が4例 (10.3%) で行われた。副腎皮質ステロイド薬は11例 (28.2%) で使用されたが、使用症例と未使用症例の比較において、低酸素血症を認めた症例の割合、酸素療法を要した症例の割合、侵襲的人工呼吸器管理症例の割合、入院日数、初診時 A-DROP スコアで有意差を認めた (表4)。

## 考 察

本事例において、発症者の診療に関わった医療機関は三原市内にとどまらなると予想されたため、我々は三原市および近隣の竹原市、尾道市、東広島市、世羅町の病院に対して調査を行うこととし、方法としては郵送調査を選択した。調査内容は詳細であることが望ましいが、回収率が低下することが懸念されたため、回答のしやすさを意識して調査用紙を作成した。その結果、全発症届出数の約2/3に相当する症例の情報を得ることができた。また、郵送調査法の問題点として面接調査法と比較して内容が不正確になりうるとの意見もあるが<sup>8)</sup>、必要に応じて追加調査を行うことで正確性の向上に努めた。

わが国では2002年に宮崎県の温泉入浴施設を感染源とする最大規模の集団発生があり、300人近い発症者と7人の死者を出した<sup>4)</sup>。その後の規制強化もあり、本事例まで長く大規模な集団発生は起こっていなかったが、その間に尿中レジオネラ抗原検査の保険適用化や市中肺炎ガイドラインの改訂といった変化があった。また、尿中抗原検査の普及を背景として、市中肺炎としての散发例の報告も増えている<sup>2)3)9)</sup>。過去の集団発生事例や市中肺炎例と比較し、本調査結果を考察した。

### 1. 本事例のレジオネラ肺炎の臨床的特徴

レジオネラ肺炎は女性に比べて男性で約3倍多いとき

表3 尿中抗原検査診断例とその他の検査での診断例の比較

	尿中抗原検査で診断	その他の検査で診断*	p 値
n	29	5	
年齢 (歳)	70.9±11.6	72.8±10.7	0.739
男性, n (%)	23 (79.3)	4 (80.0)	0.573
潜伏期間 (日)	6.9±3.7	7.5±1.0	0.762
発症～初診の期間 (日)	4.4±2.1	3.2±1.3	0.222
初診～診断の期間 (日)	1.2±2.4	6.6±6.1	0.001
入院日数 (日)	15.6±11.5	13.8±6.8	0.735
A-DROP	1.3±1.1	1.2±1.0	0.365

\*臨床診断例は除く。男性以外はt検定で比較し、平均値±標準偏差で示す。

表4 副腎皮質ステロイド薬使用症例と未使用症例の比較

	使用症例	未使用症例	p 値
n	11	28	
年齢 (歳)	70.5±15.1	70.9±8.9	0.918
男性, n (%)	7 (63.6)	24 (85.7)	0.273
基礎疾患, n (%)	3 (27.3)	16 (57.1)	0.186
呼吸困難, n (%)	5 (45.5)	4 (14.3)	0.093
低酸素血症, n (%)	5 (45.5)	2 (7.1)	0.019
酸素療法, n (%)	7 (63.6)	6 (21.4)	0.033
侵襲的人工呼吸器管理, n (%)	4 (36.4)	0 (0)	0.005
入院日数 (日)	20±15.3	12.3±6.6	0.039
A-DROP	1.6±1.5	0.9±0.8	0.037

年齢, 入院日数, A-DROPはt検定で比較し、平均値±標準偏差で示す。

れているが<sup>10)</sup>, 本調査でも男性が約8割を占めていた。男性に多い理由について明確に述べた文献は見当たらないが, 男女間で臨床情報を比較したところ, 年齢や基礎疾患の有無に有意差はなかったが, 喫煙歴に有意差を認めた(男性71.4% vs 女性16.7%,  $p=0.041$ )。喫煙歴はレジオネラ肺炎発症の有力な危険因子(odds比3.48~7.49)であり<sup>11)</sup>, 男性における喫煙率の高さが一因と考えられた。また, レジオネラ肺炎は若年発症も多く, 平均年齢は50~60歳代とする報告が多いが<sup>3)4)9)</sup>, 本調査では70.7歳とやや高齢であり, 当該温泉入浴施設の利用者の年齢層が高かったためと思われる。

レジオネラ肺炎では呼吸器以外の症状が高頻度に現れるとされており, このような臨床的特徴は受診や診断の遅れにつながりかねない。本調査でも頭痛, 脱力, 歩行障害といった症状がそれぞれ2割弱の患者で観察された。検査所見においては, 肝機能障害, 横紋筋融解症, 低Na血症を呈した症例の頻度は過去の報告と同程度であった<sup>3)</sup>。レジオネラ肺炎は, 肺炎球菌性肺炎と同様に肺胞性肺炎パターンを呈する。浸潤影とすりガラス影の混在が高頻度に認められ, また両肺に広範な病変を認める頻度も高いとされる<sup>12)</sup>。本調査でも浸潤影, すりガラス影が多く認められ, 両者の混在も11例で観察された。両肺

に陰影を認めた症例も4割近くあった。

レジオネラ肺炎の予後不良因子としては, 高齢者, 男性, 院内感染, 腎疾患合併, 免疫抑制状態, 血清型6, 低Na血症などの報告がある<sup>13)14)</sup>。本調査では重症化した症例が少数のため, 予後不良因子の検討は困難だったが, 侵襲的人工呼吸器管理を要した4例(死亡例含む)はすべて男性の喫煙者であった。

## 2. レジオネラ症診療の現状

尿中レジオネラ抗原検査は2003年の保険収載後, 検体採取の容易さや測定の簡便さから急速に普及した<sup>3)</sup>。本調査でも多くの症例が尿中抗原検査で診断されたため, 臨床診断は5例のみであった。2002年の宮崎における集団発生事例では<sup>4)15)</sup>, 発症者295人のうち, 確定診断が36例(尿中抗原陽性24例, 抗体陽性9例, 培養陽性4例, 重複例あり)のみであり, 残りが臨床診断であったことと比較すると, 尿中抗原検査普及による確定診断例の増加が顕著であった。また, 尿中抗原検査陽性例においては初診から1日程度で診断可能だったが, 未検例および陰性例では外注検査に頼ることになるため, 当然のことながら診断までにより長い時間を要した。なお, 本事例における届出第1例目は, 受診後2時間以内に尿中抗原検査によって診断された当院の患者であった。初期の発症

患者が尿中抗原検査によって迅速に診断されたことが、感染源特定や一般市民・医療機関への注意喚起など、行政の速やかな対応につながった可能性がある。さらに本調査において病院規模ごとに、診断に要した日数、尿中抗原による診断率、臨床診断率に有意差はなく、特別な設備を必要としない尿中抗原検査が病院規模によらず、迅速な確定診断を可能にしていた。血清型1以外では感度が極端に低下するという注意点はあるものの<sup>16)</sup>、尿中抗原検査の迅速性、簡便性は現在のレジオネラ症診療において欠かせないものになっている。

治療において、すべての症例でレジオネラ属菌に対して有効なニューキノロン系、マクロライド系、テトラサイクリン系の抗菌薬のいずれか、あるいは複数が投与されていた。同じく有効なリファンピシン (rifampicin: RFP) は一般診療医にとって使い慣れない薬剤であるためか、使用症例がなかった。また、副腎皮質ステロイド薬については、奏効例の報告は散見されるものの<sup>17)</sup>、レジオネラ肺炎に対する有効性は明らかではない。市中肺炎全体においてもステロイド薬の是非は古くから議論されているテーマであり、いまだ結論は出ていないものの、少なくとも短期間の投与であれば有害事象を増加させることなく、抗菌薬治療期間や入院期間の短縮に寄与するといった効果が示唆されている<sup>18)</sup>。本調査では主に呼吸不全を呈する重症のレジオネラ肺炎に対して、ステロイド薬が頻用されている実態が明らかになったが、その意義についてはさらなる検討が待たれる。

2017年に広島県東部で起こった集団発生事例におけるレジオネラ肺炎症例の郵送調査結果について報告した。レジオネラ属菌がヒト-ヒト感染を起こさないことから大きな混乱は生じなかったものの、本事例では多数の発症者と、誠に遺憾ながら1人の死者を出すに至った。世界有数の温泉大国であるわが国では、今回のような入浴施設を感染源とする集団発生の潜在的リスクが常にあるため、レジオネラ症についての正しい知識を備えておき、日頃からしっかりとした問診を心がける必要がある。また、本調査は医療者側からの検証であり、あくまで本事例の一側面をみているにすぎない。過去の集団発生事例でもなされたように<sup>4)15)</sup>、全発症者を追跡し、発生の経緯の全体を俯瞰した、行政機関からの検証にも期待したい。

謝辞：本調査にご協力くださった興生総合病院、三菱三原病院、JA尾道総合病院、三原赤十字病院、東広島医療センター、三原城町病院、松尾内科病院、本郷中央病院、安田病院、呉共済病院忠海分院、因島総合病院の先生方、広島県東部保健所、三原市医師会の関係者各位に深く感謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

## 引用文献

- 1) Stout JE, et al. Legionellosis. N Engl J Med 1997; 337: 682-7.
- 2) 高柳 昇, 他. 市中肺炎入院症例の年齢別・重症度別原因微生物と予後. 日呼吸会誌 2006; 44: 906-15.
- 3) 高柳 昇, 他. レジオネラ肺炎65例における重症合併症とその治療成績. 日呼吸会誌 2009; 47: 558-68.
- 4) 岡田美香, 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.
- 5) 中館俊英, 他. 温泉を感染源としたレジオネラ肺炎の集団発生例. 日呼吸会誌 1999; 37: 601-7.
- 6) 広島県感染症・疾病管理センター (ひろしまCDC). レジオネラ症の集団発生について (2017年4月18日). <https://www.pref.hiroshima.lg.jp/site/hcdc/rejionera.html>. (accessed on January 26, 2018)
- 7) 厚生労働省健康局長. 公衆浴場における衛生等管理要領等の改正について (2003年2月14日). <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/legionella/030214-1.html> (accessed on January 26, 2018)
- 8) 林 英夫. 郵送調査法の再評価と今後の課題. 行動計量学 2010; 37: 127-45.
- 9) Viasus D, et al. Community-acquired *Legionella pneumophila* pneumonia: A single-center experience with 214 hospitalized sporadic cases over 15 years. Medicine (Baltimore) 2013; 92: 51-60.
- 10) Doebbeling BN, et al. The epidemiology of *Legionella pneumophila* infections. Semin Respir Infect 1987; 2: 206-21.
- 11) Straus WL, et al. Ohio Legionnaires Disease Group. Risk factors for domestic acquisition of legionnaires disease. Arch Intern Med 1996; 156: 1685-92.
- 12) Sakai F, et al. Computed tomographic features of *Legionella pneumophila* pneumonia in 38 cases. J Comput Assist Tomogr 2007; 31: 125-31.
- 13) Marston BJ, et al. Surveillance for Legionnaires' disease. Risk factors for morbidity and mortality. Arch Intern Med 1994; 154: 2417-22.
- 14) el-Ebiary M, et al. Prognostic factors of severe *Legionella* pneumonia requiring admission to ICU. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 1467-72.
- 15) 福田祐典. 宮崎県におけるレジオネラ症集団感染と健康危機管理. 保健医療科 2003; 52: 126-9.
- 16) 松本哲哉. III. 肺炎診断の進歩と実際-2. 尿中抗原診断法の実際. 日内会誌 2011; 100: 3516-21.
- 17) 石川 章, 他. 家庭用24時間風呂が感染源と特定できたレジオネラ肺炎の1例. 感染症誌 2004; 78:

898-904.  
18) Wan YD, et al. Efficacy and safety of corticosteroids

for community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Chest* 2016; 149: 209-19.

### Abstract

#### Report on a mail survey of an outbreak of Legionnaires' disease in the eastern area of Hiroshima Prefecture

Hideto Oshita<sup>a</sup>, Shoko Isoyama<sup>a</sup>, Ayaka Yoshida<sup>a</sup>, Takaya Kodama<sup>a</sup>,  
Keiko Osaki<sup>a</sup>, Kohei Kawasaki<sup>a</sup>, Ken Okusaki<sup>a</sup> and Ken-ichi Arita<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Department of Internal Medicine, Mihara Medical Associations Hospital

<sup>b</sup> Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Mihara Hospital

From March to April 2017, an outbreak of Legionnaires' disease occurred in the eastern area of Hiroshima Prefecture, Japan. We administered a mail survey in May 2017 and obtained clinical information from 39 patients with *Legionella* pneumonia (5 probable and 34 confirmed cases, including 1 mortality) from 12 hospitals. Twenty-nine patients were diagnosed via urinary antigen test, which requires less time for diagnosis than other tests, such as antibody titer, polymerase chain reaction (PCR), and culture. Because of the widespread use of the urinary antigen test, the proportion of confirmed cases was markedly increased relative to the proportion in past outbreaks. Corticosteroids were used mainly in patients with hypoxia.