

シンポジウム

レジオネラ感染症の最新の診断と治療

館田 一博

(東邦大学医学部・微生物学講師)



座長 別所正美 (埼玉医科大学第一内科学教授)

館田先生は、昭和60年長崎大学医学部卒業、平成2年東邦大学医学部の微生物学教室の助手になられています。その後、平成7年には同じく講師になられて、平成11年からはスイスのジュネーブ大学、それから米国のミシガン大学の呼吸器内科に留学されています。平成13年に東邦大学に復職され、現在に至っております。この間、館田先生は上田泰記念感染症化学療法研究奨励賞、それから、日本抗生物質学術協議会奨励賞を受賞されています。現在、感染症学会評議員・編集委員、あるいは日本臨床微生物学会の幹事や化学療法学会評議委員などを歴任されており、大変活躍をされています。

今日のテーマは「レジオネラ感染症の最新の診断と治療」ということです。それでは館田先生、よろしくお願いします。



過分なご紹介をありがとうございます。東邦大学の微生物学教室の館田です。よろしくお願いします。

今日は非常に大きなテーマですが、「新世紀の感染症学」というシンポジウムに参加させていただきまして、ありがとうございます。宮村先生、光山先生、生方先生とか、非常に有名

な先生の中で、私などが出てくるような立場にありませんが、今、ご紹介がありましたように、世話人の前崎と同級生ということで参加させていただいているものと思っています。

私は、今、紹介にありましたように、長崎大学の感染症内科の出身で、前崎先生と一緒に研修医をやっていました。そのときは私の方が優秀でしたが、今は立場が逆転してしまって非常に悔しい思いをしています。その悔しい思いを、今日の発表に込めてやっていきたいと思っています。よろしくお願いします。

今日のお話は今、何かと話題の「レジオネラ感染症の最新の診断と治療」ということでタイトルをいただき

ました。私の教室は基礎の教室ですが、実際には基礎と臨床の両方をやっているような教室ですので、そういう意味ではレジオネラ症の疫学、あるいは診断の部分についてもお話しさせていただければと思います。また、後半では基礎的なリサーチの部分についても、いくつかご紹介させていただきたいと思います。

レジオネラ菌はよくご承知かと思いますが、グラム陰性の細胞内寄生菌であり、自然界、特にその辺の水とか土壌とか、クーリングタワーを調べれば、ほとんどまちがいに検出されてくるような非常にポピュラーな細菌です。そして、その感染症は市中肺炎の3～16%。あるいは院内感染の原因としても重要であることが報告されています。また、インフルエンザ様の急性感染症としての *pontiac fever* の原因となることも知られています。

この菌は最近、いろいろと話題になっていますが、ルーチンの細菌検査では培養されてこない、そういう意味では、まだまだ見逃されている症例が多数ある感染症であると考えられます。

レジオネラを考えるうえで非常に重要なポイントは、その細胞内寄生性です。臨床的には、レジオネラ感染症に対して、細胞の中にいかないような薬剤、例えばβラクタムであったり、あるいはアミノグリコシドで

あったり、そのような薬剤が全く効かないということに関連します。また、先程から TH1-type 生体反応というお話が出ていますが、細胞内寄生菌に対する反応として、この TH1-type 生体反応が、レジオネラ症の病態を考えるうえで重要になってきます。

レジオネラ感染症の歴史は、1976 年のフィラデルフィアのホテルの宿泊客に、集団感染がみられたということにさかのぼります。この時、ホテルのクーリングタワーが汚染され、宿泊客、あるいは通りすがりの人の 221 人が肺炎に罹患し、34 人が死亡。そして、剖検肺の中から新しい属、レジオネラ・ニューモフィラという菌が分離されてきました。

レジオネラ感染症の感染源としては、最初のアウトブレイクの原因となったクーリングタワーに加え、あるいは最近では温泉や、24 時間風呂、循環式浴槽が重要であることが報告されています。いずれも大事なポイントは水の中で菌が増殖して、この場合にはアメーバの中での増殖が関与してきますが、それがエアゾールとなって、感受性宿主がそれを吸い込むというかたちで肺炎が発症してきます。

では、どのくらいのレジオネラ症が発症しているのかという点に関しては、まだわかっていない部分が多いようです。米国の CDC の報告によりますと、アメリカでは少なくとも年間 1 万から 1 万 5000 症例、本邦では平成 11 年の 4 月から感染症法によりその報告が義務づけられているわけですが、2 年 8 か月たった時点でたったの 294 症例が報告されているのみです。アメリカと日本では若干の違いはあるかもしれませんが、欧米において 90% 以上が見逃されているという事実を考えますと、日本でもかなりの症例が、診断がつかずに見逃されていると考えるのが妥当かと思います。

そのような状況の中で、私どもの施設は厚生省のレジオネラ感染症研究班の 1 施設として、レジオネラの診断を開始しました。これが約 10 年ほど前のことですが、いろいろな施設で発症した肺炎、疑わしい肺炎の症例および検体を送っていただき、その検査を実施してきました。以下、その成績について少しお示ししていきたいと思います。

調査期間は 92 年 10 月から 2001 年 9 月までの 9 年間ということで、875 症例を検討し、170 症例、陽性率が 19.4% でした。年度別のその報告数、検討症例数と陽性数というかたちで示していますが、このように検討症例数が増るに従い、陽性症例数も増えている傾向にあります。

167 症例の年齢性別分布を示していますが、40 代から 70 代に明らかなピークがあり、そして男女比は 4 対 1 で男性に多く見られています。この傾向は米国におけるそれとよく一致するものです。

起炎菌の内訳を示しています。起炎菌としては、

レジオネラ・ニューモフィラの serogroup1, これが約 50% で最も多く、それ以外の血清型タイプを合わせますと、レジオネラ・ニューモフィラで約 70% を占めています。それ以外に *L.bozemanii* や *L.micdadei*,

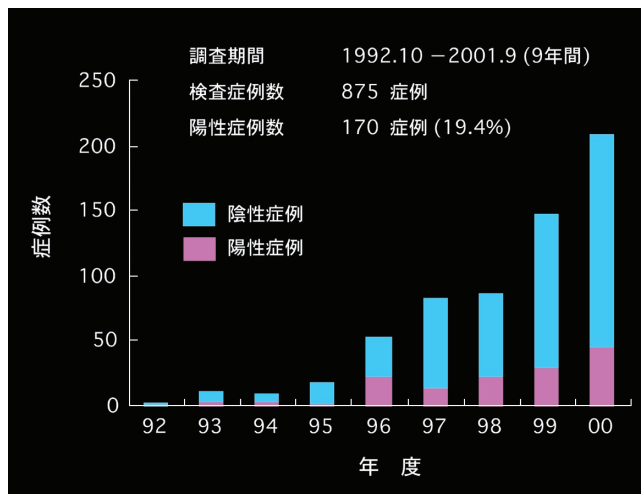


図 1. 調査期間および症例数。

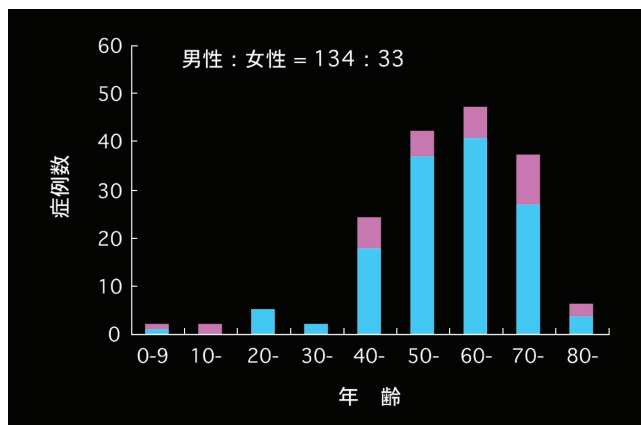


図 2. レジオネラ肺炎患者の年齢・性別分布 (167 症例)。

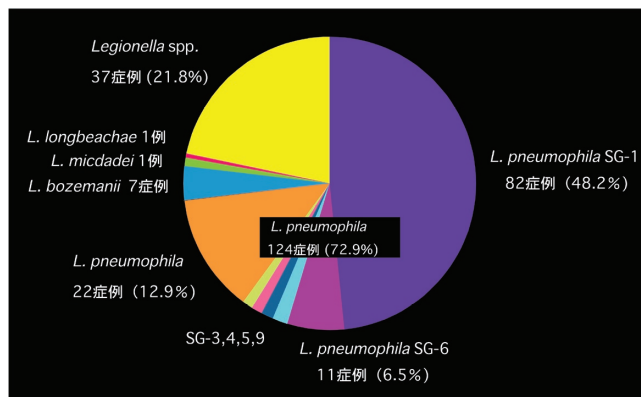


図 3. レジオネラ肺炎の起炎菌分布 -170 症例の解析 -。

L.longbeachae などがありますが、約 70% がレジオネラ・ニューモフィラであることは、これも欧米の成績とよく一致するものです。

症例をお示しします。42 歳の男性で、特に基礎疾患のない人です。1 週間ほど前から感冒様症状があって、近医を受診していたのですが、よくならないと思っているうちに、急激に病態が悪化して、当方の救急救命に運ばれてきました。このときに、すでに両肺野広範に浸潤影があって、低酸素血症が非常に強かったのですぐに挿管となりました。この時点ですぐにレジオネラを疑って、抗菌薬療法を開始しました。しかし残念ながら 1 週間後に亡くなるという経過を取っております。入院時に気管内採痰を行って培養しておきましたところ、約 5 日目でしょうか、レジオネラに特徴的なコロニーの発育が見られました。

レジオネラは先程申しましたように、一般の細菌培地には発育してきません。本症を疑ったうえで特殊な培地を使わないと培養することができない菌です。そして、このように 4～7 日で、大小不同の乳白色のコロニーを作ってくるわけです。

これは別の症例です。これは私が行っている 50 床ぐらいの病院で経験した症例です。46 歳の男性で、特に主な既往歴はありません。やはり感冒様症状があって近医受診、よくならないということで、再度、受診したところ左の下肺野胸壁に接して浸潤影を認めました。この時点で私が見させていただきましたが、いわゆる市中肺炎というかたちで治療を開始しました。治療として PIPC、の投与を開始しましたが、3 日後になって、明らかな陰影の拡大があり、全身症状の改善も見られないことから、おかしいと思いました。

そこですぐに、レジオネラの尿中抗原検査を実施しました。陽性結果が得られたために、レジオネラ肺炎の診断のもとに、PIPC から、クラリスロマイシンを含む抗菌薬療法に変更し、軽快したという症例です。このようにレジオネラの診断において、最近出てきた検査法ですが、尿中抗原検査が非常に効果的です。以下、少しそれについて触れていきます。

現在、いくつかの尿中抗原の検査法が利用可能となっていますが、その中でも特に免疫クロマトグラフィ法を用いたレジオネラ尿中抗原検出キットが非常に簡便で迅速です。患者尿をスワブで取って、キットに入れて試薬を 2 滴たらして、15 分後に陽性バンドの出現を見るだけです。ですから、これは本当に外来でもベッドサイドでも、どこでもだれでもいつでもできるという、非常に理想的な検査法の一つだと思います。

ここには私どもの施設で診断しました、レジオネラ肺炎症例の各種検査における陽性率をまとめて示し

ています。現在、培養検査と血清抗体価、尿中抗原、PCR 法等が利用できるわけですが、こちらに陽性率を示しています。尿中抗原、そして PCR における陽性率が 61% と良好な成績です。これは全症例で見えますが、さらに培養陽性、レジオネラ・ニューモフィラ血清型 1 に限ってみますと、尿中抗原における陽性率が 84.2% と上昇してきます。この結果からもわかりますように、この検査は非常に有用な検査法ですが、残念ながら、まだ保険点数が通っていないという問題があります。

肺炎診断における尿中抗原検出の有用性を、このレジオネラ肺炎診断キットを通してみんなが認識するようになってきました。その理由としては、呼吸器検体に比べますと、検体の採取が容易なことがあげられます。そして、口腔内常在菌の汚染を受けることがありません。また、血中抗原の濃縮を意味するもので、診断的意義が高く、また尿は大量に採取することができます。そして、それをいくらかでも、100 倍でも 1000 倍でも、やろうと思えば濃縮することができ、感度を高めることができます。また尿中抗原は、抗菌薬投与の影響を受けにくい、長期間にわたって排出されるという特徴があります。

実はこの感染症における尿中抗原の意義に関しては、すでに尿が病原体抗原のリザーバーになっているという報告が、1983 年の論文において報告されています。そのときに、いろいろな感染症における尿中抗原が検討されているわけですが、陽性を示すものとして肺炎球菌があり、レジオネラがあり、インフルエンザ桿菌、髄膜炎菌など報告されています。現在、先程のバイナックス社は、免疫クロマトグラフィ法によるレジオネラ、そして肺炎球菌の尿中抗原診断キットを開発している状況にあります。

さらに、それに続くものとしていろいろとやっていますが、特に臨床から見てみますと、なかなか診断の難しい感染症、急性期に診断をつけることの難



図 4. 免疫クロマトグラフィ法によるレジオネラ尿中抗原検出キット。

しい感染症として、肺炎マイコプラズマ、あるいは肺炎クラミジアなどがあるかと思います。現在、そういう病原体においても、尿中抗原が出ていないかどうかについて検討が進んでいます。

ただし、問題点もあります。レジオネラ・ニューモフィラの血清型 I 以外の感染症を対象として、それぞれ培養検査、血清抗体価、尿中抗原、PCR の陽性率を見てみますと、尿中抗原の陽性率がぐっと下がっています。これに対して、血清抗体価の陽性率が 85% になっています。ですから、それぞれの検査法の長所と短所をうまく考えながら、それらできるだけ並行して行っていくことが、レジオネラ症の診断において重要かと思われます。

もう一つの診断法、PCR 検査によるレジオネラ診断としては、現在、そのプライマーターゲットとして染色体 DNA、あるいは MIP、あるいはリボゾーマル RNA などが考えられています。特に肺炎の診断ということで考えますと、呼吸器検体を用いることが一般的であったわけですが、最近になってそれ以外、つまり血清や尿においても PCR 診断で陽性になることがわかってきました。

その代表的なデータをここにお示ししておりますが、血清、尿、PCR 陽性例をピンクで示しています。感染してから 5 あるいは 10 日目を超えても、陽性を示す症例がかなりの頻度で入ってきます。もちろん、これはまだプレリミナリーな実験であり、すぐに臨床応用できるわけではありませんが、血清や尿は非常に取り扱いやすい検体であることを考えますと、非常に重要な検査法になってくるのではないかと考えています。

今日のシンポジウムのテーマですが、「新世紀の感染症学」ということで、このレジオネラに代表される肺炎をどうやって診断していくか、その診断法はどのように変わっていくかを少し考えてみました。従来の呼吸器感染症の診断といいますと、喀痰や咽頭ぬぐいを用いた検査が一般的でしたが、そこにはどうしても大きな問題点がありました。すなわち常在菌の問題、あるいは汚染菌の問題です。

そういう中でレジオネラの例で見られますように、例えば無菌的な検体、BALF や胸水、特に血清や尿などに関しては、まさにこういうところに抗原が出ていることがわかれば、あとはどうやってその感度を高めていくかという問題になってきます。そういう意味では、新しいテクノロジーを用いて、これは日本が得意な分野でしょうが、いかに感度を高めるかによって、検査法が大きく変わってくる可能性があります。ここまで来ますと、ただ感度を高めるとのことですから、自動化がしやすい、迅速化も可能であるというメリットがあるかと思います。そういう意味では、いつになるかわかりませんが、肺炎球菌、レジオネラ肺炎に関しては、今の白血

球の数、あるいは CRP と同様に血清や尿を取って、それを検査部に提出し、数時間後にこの方の診断は何々です、という検査になってくるのではないかと考えております。

レジオネラ肺炎の臨床的特徴をまとめてお示しました。今回のサーベイの中で特別に新しいものはありません。従来から報告されていますように、市中肺炎として見られる症例がかなり多いです。レジオネラ肺炎というと、何となくコンプロマイズド・ホストにおける重症肺炎というイメージが強いのですが、その多くは市中肺炎として発症してきます。意識レベルの変化が約 30%、GOT、GPT、LDH、CPK の酵素異常もかなりの頻度です。そして陰影としては多発性陰影、肺泡性・混合性陰影の頻度が高いことも報告されているとおりです。また、胸部陰影に比して低酸素血症が強いことも特徴であり、その死亡率は約 20% でした。

これはペンシルベニア大学のエーデルスタイン教授から分けていただいた成績ですが、レジオネラ肺炎における死亡率をまとめて示しています。左には市中肺炎例、右には院内肺炎例を示しています。このように適切な治療が行われた症例における死亡率はそれぞれ約 10%、30% です。院内肺炎例ではそれぞれ 25%、75% になっています。このことから、まだまだレジオネラ症は治療の難しい感染症の一つであると考えなければいけません。

スライドにはレジオネラに対する各種抗菌薬の *in vitro* 抗菌活性、MIC の成績をお示しました。ニューキノロン系のスパルフロキサシンからカルバペネム系のイミペネムまでいろいろあるわけですが、ブレイクポイントから考えてみますと、いずれもほとんど 100% 感性と判断されます。ところが、実際にはニューキノロン系、あるいはエリストロマイシン、リファンピシンといった薬剤は効くわけですが、薬剤感受性では効くと判断されるイミペネムではほとんど有効性が認められません。すなわち最初に申しましたが、MIC はあくまでも *in vitro* での抗菌活性です。レジオネラ症の治療を考えるうえでは、細胞の中へ移行のいい薬剤を選択しなければ、その治療効果は期待できないということです。実際にはマクロライド剤、ニューキノロン剤、あるいはそれとの併用としてのリファンピシンが第 1 選択薬になってくるかと思います。

幸いなことに、レジオネラにおいては、耐性菌はほとんど出ておりません。したがって、最新の治療ということでテーマをいただきましたが、特にこれらに代わるものはなく、今の時点では正しく診断ができ、このような薬剤が投与されればそれで OK ということになります。

レジオネラ肺炎を疑うヒントをまとめてみました。温泉や循環式浴槽など、エアゾールへの曝露の既往が

ある人。大体、潜伏期間が1週間から10日ということを考えて、そのくらいの期間の中で、エアゾールへの曝露があった症例については注意して対応する必要があります。また、急激に進行する肺炎、 β ラクタム、アミノグリコシドが無効。グラム染色で有意な菌が見られない。これが、まず疑ううえで重要になってくるかと思いますが、グラム染色で陰性、なおかつヒメネス染色、あるいはアクリジンオレンジ染色で陽性という場合には、レジオネラ症を強く疑ってきます。

これはレジオネラ感染を受けたマクロファージですが、グラム染色では、ほとんどその菌を識別することができません。ところが同じ検体を、ヒメネス染色で染色してみますと、このように細胞内で盛んに増殖するレジオネラが観察されます。肺炎の患者さんの喀痰を取ったら、ベッドサイドで染めてみる。もしグラム染色で陰性の場合であっても、レジオネラを疑うようであれば、ヒメネス染色を実施して、検査をおこなっていくことが重要かと思います。

次に本邦におけるレジオネラの集団感染事例について、お話を移していきたいと思います。1995年から1996年にかけて、大学病院における新生児病棟において、院内感染事例が見られました。また、今年の7月から9月にかけて、宮崎県の日向市で患者数295人、死亡が7人という循環式浴槽を感染源とする非常に大きなアウトブレイクがありました。これは明らかにただただけのものですから、おそらくわからないところでのアウトブレイクは、かなりの頻度で起きていると考えられます。24時間風呂、あるいは温泉が感染源となった症例も多数報告されています。

新生児病棟における集団感染時の院内の環境調査を、私どもでさせていただきましたが、加湿器、ミルク加温器、蛇口、シャワーといった水に関連するところから、かなりの頻度でレジオネラが分離され、それがいずれもパルスフィールドで、同一の菌ということがわかっています。ですから、この場合はもともになる水系が、レジオネラで濃厚に汚染され、それが各蛇口からばらまかれていたと考えられます。

一つレジオネラの院内感染対策において大事なポイントは、95%以上が市中肺炎として起きてくるわけですが、もし院内肺炎としてレジオネラを見た場合には、おそらくその医療施設の中の水系が汚染している可能性が非常に高い。ですから、1例の院内感染型のレジオネラ肺炎であったとしても、その時点で環境調査を実施することが必要かと思います。

ここまでが臨床的なお話で、次に少し研究の分野について、いくつかご紹介してみたいと思います。

私どもは、ヒトのレジオネラ肺炎の臨床的なバックグラウンドを意識しながら、それをどうやって動物に持っていくか、そして病態を解析していくかということで、検討を行っています。そのうえで非常に大事な

論文がこれです。これは94年に“American Journal of Pathology”に報告された成績です。この論文の中で、A/Jマウスを用いることにより、ヒトの肺炎の病態に近いレジオネラ肺炎ができることが報告されました。

そこで、このモデルを使って検討を進めていったわけですが、実際にこのA/Jマウスにレジオネラを感染させますと、感染1日目から2日目にこのように肺内菌数の増加が見られます。そして、マクロファージを見てみますと、貪食空胞の中で増殖するレジオネラが観察されます。

これはヒトのデータですが、以前、レジオネラ肺炎患者の血清を用いてその中にどんなサイトカインが出ているのかを検討してみました。そうしたところ、IL-4、IL-10といった、TH2-type サイトカインがほとんど検出されないのに対して、インターフェロン γ 、IL-12が非常に高濃度で検出されることを確認しています。

では、このマウスモデルでどうかを検討してみましたところ、ヒトの病態と同じようにインターフェロン γ 、IL-12がDay2をピークに認められましたが、IL-4やIL-10はほとんど動きません。すなわち、ヒトもそうですし、このA/Jマウスモデルにおいても、TH1-typeの生体反応が生じていることがわかりました。

これは教科書から取ってきたレジオネラ肺炎におけるサイトカインネットワークを示しています。マクロファージの中でレジオネラが増殖し、そしてこのマクロファージがTH1-type サイトカイン(IL-12, 18)を産生します。それがエフェクター細胞からのインターフェロン γ の産生を誘導し、そしてインターフェロン γ 、TNF α 等がマクロファージの活性化を通して、貪食・殺菌、クリアランスを促進していきます。

しかし、実際の肺炎病巣部にはマクロファージだけではなく、非常にたくさんの好中球が遊走してきていることが確認されています。レジオネラ感染症におけるこの好中球の役割は、あまりないのではないかというのが一般的な考え方でした。というのは、*in vitro*の系で、好中球とレジオネラを混ぜて貪食・殺菌を見てみますと、レジオネラは殺菌されないというのがわかっていたからです。

そのような中で、私どもはもう少し違う角度から検討してみましたところ、好中球は、直接の貪食・殺菌という役割ではなくて、よりimmuno-modulatoryな作用として、レジオネラ感染症に関与していることがわかってきました。

どういう実験を行ったかといいますと、好中球を特異的に減少させる抗体を、先程のA/Jマウスの肺炎モデルに投与して検討したところ、好中球を減少させると、致死感受性が100倍にも亢進することが確認されました。この好中球を減少させる抗体は、感染する

1 日前に 1 回投与するだけで、実際に好中球が減少しているのは感染の当日と 1 日目で、2 日目にはほとんど正常のレベルまで好中球は戻ってきているという状況です。そのような状況の中で、肺内菌数を見ても、感染から 1 日目、2 日目まで、ほとんど肺内菌数において差が見られません。コントロールのマウスは、菌数が減少して助かっていくわけですが、この急性期に好中球を減少させたマウスは、このまま菌のクリアランスがうまくいかなくて死んでいきます。

そこで実際に、この Day1, Day2, Day3 を含めて、肺の中でどんなことが起きているのかを見てみたところ、非常におもしろいことに、この IL-12、インターフェロン γ の産生が、好中球減少マウスで有意に低下していることが確認されました。それとともに、IL-4, IL-10 といった TH2-type サイトカインが上昇するという現象が認められています。

すなわち、レジオネラ感染症においては、TH1-type の生体反応がその感染防御に重要でしたが、好中球を減少させるという状態において、そのバランスが微妙に変わってきます。すなわち、TH1-type から TH2-type にシフトするという現象が確認されたことになりました。

そこで、どうしてなのかなってなるわけですが、特にこの IL-12 がどうしてこのように下がってくる

のかということに焦点を当てながら、いろいろと検討をしていきましたところ、レジオネラ感染において好中球は、IL-12 の産生源としても需要であることがわかってきました。実際に感染 48 時間後の肺の BALF 細胞を抗 IL-12 抗体で染めてみますと、マクロファージは染まってきませんが、好中球が強く染まってくるという現象が確認されています。それとともに、この細胞を壊して、その中にどれだけ IL-12 があるかを確認しましたが、好中球数に応じた IL-12 の存在が確認されています。

すなわち、この結果からわかってきたことは、レジオネラ感染症においては、好中球が今までの貪食・殺菌細胞としての役割だけではなく、おそらく IL-12 産生細胞として、TH1, TH2 の生体反応に影響を与えていると思います。

以上ですが、この研究に関しては、東邦大学の微生物学教室の先生方、また疫学、細菌検査に関しては、検査部の村上、岩田などの共同研究です。また、後半部分に関しては、ミシガン大学の呼吸器内科の Prof. Standiford との共同研究により実施したものです。ご清聴ありがとうございました。

座長：館田先生、ありがとうございました。それでは、ご質問があれば受けたいと思いますが、いかがでしょうか。

前崎：学生時代は僕の方が成績がよかったと言いましたが、今は館田君の方が難しいことを言っていて、大変おもしろい話でした。ありがとうございました。

埼玉県は、実は日本で 2 番目に温泉が少ない県だそう。一番少ないのは沖縄で、その次が埼玉県だそうです。埼玉県はおそらく温泉が少ないので、レジオネラも少ないかもしれません。

いつも疑問に思っていますが、宮崎の場合はたくさんさんの症例が出ましたが、温泉というのは、普通は

表 1. レジオネラ肺炎の診断法

検査法	レジオネラ全症例		培養陽性 SG1	
	陽性/検査症例	(%)	陽性/検査症例	(%)
培養検査	28/104	(26.9)	—	—
血清抗体価	64/162	(39.5)	6/20	(30.0)
尿中抗原	94/154	(61.0)	16/19	(84.2)
PCR	61/100	(61.0)	10/16	(62.5)

表 2. レジオネラ肺炎の臨床的特徴のまとめ

- ・ 95%以上が市中肺炎として発症
- ・ 意識レベルの変化 (約30%)
- ・ GOT, GPT, LDH, CPKなどの酵素異常
- ・ 多発性陰影、肺胞性・混合性陰影の頻度が高い
- ・ 胸部陰影に比して低酸素血症が強い
- ・ 死亡率 約20%

表 3. レジオネラ肺炎を疑うヒント

- ・ 温泉、循環式浴槽などエアロゾルへの暴露
- ・ 急激に進行する肺炎
- ・ β ラクタム剤、アミノグリコシド剤が無効
- ・ グラム染色で有意な菌がみられない

* ヒメネス染色あるいはアクリジン・オレンジ染色が陽性
の場合にはさらに強く本症を疑う

まず疑うこと、そして特殊検査を実施

たくさんの方が入るのに、その中でレジオネラが発症する人は、ほんの数名です。臨床的に見ると、例えば50～60代の男の人で、たばこを吸っているような人を、リスクファクターだといいますが、どうして同じような菌を曝露しているのに、ある人は発症して、ある人は発症しないのかというのが、ホストの側から見ると、何か違いがあるのかどうか。いつも疑問に思っているのですが、その辺は実際にはどのように推測されているのでしょうか。

館田：それは非常に重要な問題ですが、まだ良くわかっていないというのが現状です。先程、TH1-type 生体反応が重要であると言いましたが、そのお風呂に入った人で、TH1-type 生体反応が弱い人が発症しているのかどうか。そのような検討が必要になってくるかもしれませんが、実際にはそれは不可能なことです。

ただ、一つ言えることは、最初にお話ししましたが、エアゾールを吸入するか、しないかが重要であると思います。また、その入ったときのお風呂の水の中のレジオネラの濃度に、非常に強く関係するのではないかと思います。

ですから、たまたまお湯をきれいにしたあとでしたら、菌数は少ないでしょうし、お湯の交換の前であれば、増えているかもしれない。そのようないろいろなファクターが重なって、起きたり、起きなかったりということが、起きているのではないかと思います。

前崎：先日、びっくりしましたが、ある患者さんから電話がかかってきて、温泉に行ったそうですが、その温泉からレジオネラが出ましたので、「症状があったら、すぐに受診してください」と手紙がきましたということなのです。今の温泉は非常にレジオネラに対して敏感ですから、検査も厳しくやっています。そうすると、ある程度の菌量は出ますが、その人が私に聞かれたのは、「いつごろまでに発症しなかったら、大丈夫なのか」。「温泉に行ったのはいつですか」ということで、「1か月ぐらい前に行ったのだ」。手紙をもらったのはもう1か月過ぎていたのですが、そうしたら先生、大丈夫なのではないかということを知られたのです。疫学的には1週間ぐらいが一番ピークで、3週間を過ぎれば大丈夫だといいますが、実際にそれで大丈夫なのではないでしょうか。

館田：潜伏期間というところから考えますと、1週間から10日というところでよろしいかと思います。ただ、1例か2例、HIVの患者さんで、細胞性免疫が強く抑制されている宿主においては、半年してから、あるいは1年してから、また同じ菌の再燃による感染症が起きたということが報告されています。しかし、基本的に健常人の場合には、それでよろしいかと思います。

藤原（埼玉医大第三内科）：24時間風呂に関してお伺い

しますが、例の新聞をにぎわしたあと、国あるいは先生方が中心になって、全国レベルで陽性率などを調査されたことはありますか。

館田：あの事例のあと、実は私どもの大学の学生と協力して24時間風呂のお水を集めて検査をしたら、かなりの頻度でレジオネラが出ます。この場合、レジオネラだけではなくて、緑膿菌とか大腸菌とか、とにかくいろいろな菌が出てきますが。

藤原：それは地方にかかわらずですか。

館田：東邦大学の学生の父兄ですので関東が中心になっていると思います。

藤原：僕も持っているものですから。もう一つ、呼吸不全が非常に強い場合には、酸素は、実際の現場ではどのようにするのですか。

館田：それは非常に難しい問題だと思います。低酸素血症が強ければ、それは致死的になるわけですから、酸素は与えなければいけません。ただ、このように高酸素療法がレジオネラ肺炎を憎悪するという事実が明らかになってきますとより注意深く観察しながら酸素を投与するということが必要になってくるものと思います。現在、酸素の濃度、あるいは時間との関係等で、さらに実験を行っている段階です。

参加者：先程、先生は適切に治療しても、死亡率が10%云々というデータをお示しになりましたが、あの適切というのは、どういうことですか。新薬を使ったら、まず問題はないというお話もありましたが。

館田：あの適切・不適切というのは、基本的にβラクタム剤、アミノグリコシド剤は無効であるという、そのような治療が行われた症例と、エリスロマイシンを含む、マクロライド系抗菌薬が投与された症例と理解していただければよいかと思います。

上原（埼玉医大・小児科）：小児科の上原です。大変興味深く拝聴しました。尿中の抗原を大切にするということは、私は大変賛成です。私たちも千葉大におりましたとき、中村あきらさん、共同研究者、髄膜炎とか、肺炎で尿中抗原、肺炎球菌、インフルエンザ菌などでもチェックしました。適切な治療をしても、二十数日ぐらいまで、尿中抗原がインフルエンザ菌の場合は証明できました。

レジオネラの場合は、どのくらいまで見つかるのでしょうか。

それから濃縮ですが、そのときは10倍ぐらいの濃縮でしましたが、先生は普通はどのくらいの濃縮に（今、いくらでもそれはやろうと思えばできますが）、ルーチンにはやっていらっしゃるのでしょうか。

館田：私どもの施設では濃縮はやっていません。

上原：私たちは全部、5倍ないし10倍に濃縮しておりました。

館田：たぶん、インフルエンザタイプBによる感染症でしょうか。その場合には、おそらく抗原量の問題が

あって、なかなか原尿では検出できないのかもしれませんが。そういう意味では、肺炎球菌やレジオネラに関しては、抗原量が多いのではないかと思います。

ただ、おそらく先程、ニューモフィラの1は検出できるが、1以外は検出できないという点を言いました。そのような病原体に対しては、濃縮してやることによって、さらに陽性率を高めることができると思います。

尿中抗原の推移に関しても同じです。やはり2週間、4週間も持続して陽性になるような傾向があります。

座長：それでは館田先生、ありがとうございました。

参考文献

- 1) 山口恵三 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;71:634-43.
- 2) Tateda K. et al. Evaluation of clinical usefulness of the microplate agglutination test for serological diagnosis of Legionella pneumonia. J. Med. Microbiol 1998;47:325-8.
- 3) Tateda K. et al. Serum cytokines in patients with Legionella pneumonia: relative predominance of Th1-type cytokines. Clin Diagn Lab Immunol 1998; 5:401.
- 4) Tateda K. et al. Early recruitment of neutrophils determines subsequent T1/T2 host responses in a murine model of Legionella pneumophila pneumonia. J Immunol 2001;166:3355-61.
- 5) Tateda K. et al. Chemokine-dependent neutrophil recruitment in a murine model of Legionella pneumonia: potential role of neutrophils as immunoregulatory cells. Infect Immun 2001;69: 2017-24.
- 6) Tateda K. et al. Hyperoxia Mediates Acute Lung Injury and Increased Lethality in Murine Legionella Pneumonia: The Role of Apoptosis. J Immunol 2003;170:4209-16.