

## レジオネラ病（セミナー） The Lancet, Jan.23,2016

西伊豆健育会病院 西伊豆早朝カンファランス H28.11 仲田和正

### Legionnaires' disease (Seminar)

著者

Prof. Burke A Cunha, Winthrop 大学病院、感染症科、Mineola, NY

Almudena Burillo MD,

Prof. Emilio Bouza, 臨床微生物学感染症部門、

Hospital General Universitario Gregorio Marañon, Madrid, Spain

The Lancet, Jan.23,2016 にレジオネラ病のセミナーがありました。

著者は Burke A Cunha、ペンシルバニア大学出身で現在ニューヨーク州の Winthrop 大学感染症科教授です。

西伊豆は温泉地でありレジオネラ肺炎は時々遭遇しますのでまとめてみました。レジオネラはいまだに見逃しが多いのだそうです。

最重要点は下記 16 点です。

The Lancet, 「レジオネラ病」の最重要点厳選 16。

- ・肺炎だけでなく胃腸、神経症状もあるのでレジオネラ「病」という。
- ・診断は米国では 97%尿中抗原使用しこれが最速！
- ・旅行（ホテル、クルーズ）後 2 週以内の肺炎はレジオネラ考えよ！
- ・マクロファージの phagosome 内に取り込まれるが分解されず増殖！
- ・レジオネラは細胞内寄生なので  $\beta$  ラクタム無効！
  
- ・ヒト-ヒト感染はないので隔離不要。
- ・レジオネラはアミノ酸のシステインが必須、Ph6.7-7.0 で生息。
- ・水が必要で至適温度 36 度、夏から初秋にエアロゾル吸入で発症！
- ・タイルがヌメヌメした不潔な温泉の泡風呂、シャワーは要注意！
- ・比較的徐脈、胃腸症状は下痢、嘔気、嘔吐、腹痛！
  
- ・神経症状は頭痛、痙攣、神経巣症状、意識低下など。
- ・低 Na、低 P、CPK 高値、フェリチン高値、ミオグロビン尿も。
- ・Pontiac 熱は肺炎のない熱、風邪症状のレジオネラ、治療不要。
- ・血清抗体は当てにならず PCR は感染の今昔判らず感受性は解釈難しい。
- ・治療は Azithromycin、Levofloxacin 静注、軽症は経口。
- ・レジオネラ見たら保健所に届け出（届け出伝染病第 4 類）！

この著者はペンシルバニア大学出身ですが、ペンシルバニア大学といえば、トランプの娘さん、ファッションモデルの Ivanka Trump もペンシルバニア大の出身です。

演説が実に堂々として見事なので調べてみたところ彼女は大学を cum laude (優等：上位 25%以内) で卒業していました。

下記が共和党大会での Ivanka Trump の演説 (15分)、you tube です。

<https://www.youtube.com/watch?v=0JdxeWyL8VU>

(Watch Ivanka Trump's full speech at the 2016 Republican National Convention)

トランプの演説は聞くに堪えないのですが、この娘さんの演説は誠に素晴らしいのです。我々が考えていたトランプと、家族として身近で見ていたトランプとでは大きなギャップがあります。

トランプが末端の従業員の話もよく聞き現場主義である事、トランプの会社の重役は男性より女性が多いことなど、初めて知りました。意外にまともなようです。

他の政治家だったら「I feel for you.」と言うかもしれないけど、トランプだったら「I'll fight for you.」と言うとのこと。

トランプが大統領になれたのは、この娘さんの演説が大きかったのではないかと小生は思います。この演説だけ聞いたら小生だってトランプの熱狂的ファンになってしまいます。

お手本のような名スピーチですので、是非お聞きください。

トランプの奥さんの Ivana Trump はチェコの出身です。イワンも Ivan も「John」のスラブ語読みであり、Ivana はその女性形で英語の Jane に相当するようです。

ヘブライ語で「神の贈り物」という意味もあるそうです。

Ivanka はちっちゃな Ivana みたいな意味です。

だけどトランプの奥さんがチェコ出身となるとトランプの民族差別と矛盾するよなと思いました。

なお、米国の大学の成績で cum laude (with honor)は優等で上位 25%以内、 magna cum laude (with great honor)が超優等で上位 10%、 summa cum laude (with highest honor)が上位 5%、首席です。

ER やジュラシックパークの作者マイケル・クライトンはハーバード大学生物人類学科を *summa cum laude* (首席) で卒業後、ハーバード大学医学部に入学しました。

この総説の筆者のいる Winthrop 大学内に医師検索サイトがあります。たまげたのは *background check* があってこの Burke A Cunha 医師が医療訴訟 (*malpractice claims*)、制裁 (*sanctions*)を受けたかどうかチェックできてしまうことです。

また家族、友人にこの医師を勧めるかどうかの評価も、3.7/5 点とシビアに点が付けられ、また「食べログ」みたいに患者評価も読むことができます。次男の話だと食べログで 3.5 以上は超お勧めなのだそうです。

こんなに徹底的に医師がチェックされるなんて、つくづくアメリカはすごいなあと驚きました。

Cunha なんて初めて聞く姓なので調べたところポルトガルかスペイン西北部の出身で先祖は 13 世紀まで遡るようです。

## 1. レジオネラは水環境で分離、旅行後 2 週以内の肺炎はレジオネラ考えよ！

レジオネラ病は 1977 年に初めて報告されました。

1976 年 7 月 21 日、独立記念日 200 周年に合わせて 3 日間、フィラデルフィアの Bellevue- Stratford ホテルで退役軍人 (ベテラン) の会合があり 2,000 人以上が参加しました。

ベテランは日本ではエキスパートみたいな意味ですが英語では普通、退役軍人あるいは在郷軍人のことです。

日本では在郷軍人会は昭和 21 年に解散になりましたが地方では昭和 40 年頃まで存在していました。

小生が小学生の頃、祖父がよく「ザイゴウグンジンカイに行ってくる」と言っていたのを覚えております。当時、小生意味が解りませんでした。

アメリカ在郷 (退役) 軍人会 (American Legion) は 2013 年に 230 万人の会員がおり米国の政界の大きな圧力団体となっています。

またボーイスカウトのような活動をする *boys state*, *girls state* があり、野球、青少年射撃大会、バイク大会、また奨学金支給など多様な活動をしているようです。

また在郷軍人に対し、U.S. Department of veterans affairs という省庁があり、1700 の VA(veterans affairs) hospital, クリニックを運営しています。全米のレジデントの 6 割は何等かの形で VA hospital のお世話になっているのだそうです。

そう言えば、以前我が家にジョージア州の 80 歳の GP が泊まりました。第二次大戦中は軍医でヨーロッパ戦線に従軍し、今回日本には軍用機を利用して横田基地まで格安で来たとのことでした。そんな特典もあるようです。

2014 年米国で病院やクリニックを利用している Veteran (退役軍人) は 6,616,963 人です。

またこの省庁の HP を見ると年金、家のローン、保険、葬式なども執り行っています。

葬式は、135 の国立墓地に埋葬されるのですが、大統領の署名の入った presidential memorial certificate が発行されます。

Ray Brennan は 61 歳、元空軍大尉でしたが 1976 年 7 月 21 日フィラデルフィアの Bellevue- Stratford ホテルでの在郷軍人大会で熱、疲労を感じて 24 日家に戻り、27 日に死亡しました。これがヒトで初めてのレジオネラ肺炎アウトブレイクの端緒でした。結局 182 人が感染、29 人 (16%) が死亡したのです。死亡率 16%には驚きです。

CDC (Center for disease control and prevention) により患者の肺からグラム陰性桿菌が検出され退役軍人 (legionnaire)に因んで Legionella pneumophila と名付けられました。それまでこの菌はヒトでなく動物感染症と思われていました。「legio」はラテン語で軍団のことです。

フィラデルフィアのホテルでは当初、いったいどうしてこの菌のアウトブレイクが起こったのかわかりませんでした。そして翌 1977 年 1 月になってついにホテルの空調システムの冷却塔でこの菌が増殖したことが突き止められたのです。このホテルはレジオネラ発生 4 ヶ月後に倒産しました。

レジオネラ病はビルの中央配管の空調システムの水などが感染の原因になります。ホテル、クルーズ船も要注意です。ですから旅行から帰って 2 週間以内の肺炎ではレジオネラを考える必要があります。

2011年、ヨーロッパでのレジオネラの報告 4897 例で市中肺炎 67%、旅行関連 24%でした。レジオネラの 24%は旅行関連なのです！！  
また米国でのレジオネラ診断の 97%は尿中抗原によります！！  
培養での確定は 5%に過ぎませんでした。培養は難しいのです。  
ですから疑ったら必ず尿中抗原テストを行う必要があります。

小生、空調のしくみがよくわからなかったので、調べてみました。  
一般家庭のエアコンは室内機と室外機がありフロンガスがパイプで流れています。室外機にはコンプレッサーがあり室内機からのフロンガスに圧をかけ液体にします。するとフロンは高熱となり夏の外気温よりも温度が高くなります。

すると熱は低い方に移動しますから熱エネルギーを室外機のファンの力も借りて大気中に放出します。それで室外機にはファンが回っているのかあと納得しました。そのあとフロンの圧を下げると液体がガスになって気化熱を奪われフロンガスの温度が低下して室内機へ入り室内の空気を冷却します。エアコンって物理学そのものなんだなあと感心しました。

一方、ビルの冷房は一般家庭のものとはかなり異なります。  
ビルでは全館一斉に冷房すればよいので屋上に直方体か円筒状の冷却塔を設けます。当西伊豆健育会病院では全室エアコン装備なので冷却塔はありません。たぶん冷却塔の方が安上がりなのでしょう。  
冷却塔内では屋内から来た温水を上から充填剤に散水し下からは空気を取り入れ冷却塔の上のファンで空気を上へ誘導して外へ逃がします。

充填剤は水と空気の接触面積を広げるためのものです。  
こうして水は空気中で冷却され冷却塔の下に集められ各部屋へ流れていくという仕組みです。国内でははやくも明治 40 年に富士紡績保土ヶ谷工場で日本初の空調が使われています。  
冷却塔の中で空気は外界と接していますから細菌が侵入すれば容易に繁殖します。

ただ小生、不思議に思ったのは、冷却塔の水の中でレジオネラが増殖するのはわかりますが、冷却水はパイプの中を流れており各部屋で水が散布されるわけではありません。フィラデルフィアのホテルの場合、部屋の空調のパイプが破損していてファンにより空中に出たということでしょうか？

1998年の米国の報告で病院の配水システムのなんと 12-70%で Legionella が見つかったそうです。現在は米国でも日本でも衛生管理が厳しいですから改善されているのでしょう。

レジオネラは自然界で水が必要で、アメーバ、繊毛原虫 (ciliated protozoa)、粘菌 (slime mould)の細胞内に生息します。  
粘菌は知の巨人、南方熊楠の研究テーマでした。  
感染したアメーバは biofilm を作ります。

biofilm 形成は水分内の栄養、湯垢 (scale)、腐食、温水、水の滞留などで促進されます。ですからヌメヌメしたタイル (biofilm)があるような温泉は要注意です。

レジオネラは 50 度でも数時間生存でき 20 度以下では増殖できません。  
35 度位が至適温度ですのでレジオネラ発生は夏から初秋が多いのです。

Legionella は 58 種、亜系 3 種いますが全て水環境で分離されたのだそうです。  
マクロファージに貪食されますが、何とその中で破壊されずに増殖し  
マクロファージを破壊してその外へ出ると他のマクロファージに感染します。

昨年、日本の JAMSTEC (海洋研究開発機構) の探査船「地球」が青森沖で、  
水深 1,180m の海底から更に 2.5 km 地中をボーリングした地層から何と  
生きたバクテリアが発見され雑誌 Science に投稿されました。  
大古、中生代に形成された海底の植物石炭層で見つかったもので  
膨大な年代を生き延びていたのです。  
栄養が極めて乏しいことから繁殖も極めて遅く一説には 1000 年に 1 回分裂  
するとも言われます。

何億年も前のバクテリアの遺伝子を得ることができるということです。  
またバクテリアと有核生物の中間のアーケアなども見つかればこれらは化学物質  
を使って生き延び、またメタンガスなどを産生します。  
こんなところから生物が見つかったということは、惑星でも水さえあれば生物が  
発見される可能性が高いということです。

## 2. レジオネラはマクロファージ内で増殖、βラクタム無効!

細菌はマクロファージに取り込まれると細菌の周囲に phagosome (食胞)  
が形成されその中に取り込まれます。  
今年ノーベル医学賞を取った東工大の大隈良典氏はオートファジーを研究  
されましたがまさにこの辺の話です。

phagosome (食胞) は分解酵素の入った lysosome (水解小体) と結合し  
phagosome 中の細菌が lysosome に投入され分解されます。  
ところがレジオネラは何と、phagosome と lysosome の結合を妨げ、  
phagosome 内の中で生活するというのです。phagosome を

生活の niche (適所) に変えてしまうのです。  
居直り強盗のようなものです。

レジオネラはアメーバやマクロファージ内で細胞内寄生するので  
細菌の細胞壁を破壊する  $\beta$  ラクタム系抗菌薬が効きません。  
細胞内の DNA、RNA 合成を阻害するキノロンや、蛋白合成阻害の  
マクロライド、テトラサイクリンが有効なのです。

ヒトーヒト感染は起こしませんので隔離は不要です。  
だけどレジオネラは飛沫感染なのになぜヒトーヒト感染を起こさない  
のだろうと不思議に思いました。

なお飛沫感染とは細菌の周囲に飛沫がついていて咳やくしゃみでヒトに  
感染することを言います。飛沫が重くてすぐに床に落ちますから  
2, 3m 離れれば感染しません。  
一方結核菌は空気感染で、周囲の飛沫がなく軽いので室内の空中を漂います  
から室内に入れば感染します。

空気感染を起こすのは、結核、麻疹、水痘で、当西伊豆健育会病院の内科医は  
「ケツに麻酔」と覚えております。下品ですがくやしいけど一発で覚えられます。  
結核は空気感染であって接触感染ではないので個室隔離した場合、医療者は  
N96 マスク、患者にはサージカルマスクをさせますが、手袋、ゴーグル、  
ガウン等は不要です。

### 3. レジオネラは限られた Ph、温度で生存、泡風呂・シャワーに注意！

またレジオネラ菌はブドウ糖を利用することができぬ為、普通の培地で  
生育しません。エネルギー源としてアミノ酸、すなわちシステイン、  
セリン、スレオニンや、また鉄も追加する必要があり、特にシステインは  
必須でこれは鑑別に使えます。  
この総説によると培地をシステイン有無の 2 種用意し発育を比較するのだそうです。  
システイン不含培地で生育しなかったらレジオネラ疑いです。

また Ph6.7-7.0 でないと増殖できず培養が難しいのだそうです。  
限られた Ph の範囲でしか培養できないということで思い出すのが  
マイケル・クライトンの大ヒット作「アンドロメダ病原体」です。

ジュラシックパークやテレビドラマ「ER」の作者マイケル・クライトンは 1964 年、  
ハーバード大学生物人類学科を首席 (summa cum laude) で卒業、  
 $\phi \beta \kappa$  (ファイ・ベータ・カッパ：全米の学生上位 2% に与えられる称号) を

授与されたのち、ハーバード大学医学部に入学しました。  
summa は頂点、laude は賞賛する (laudo, 第 1 活用動詞) という  
意味です。summa は summit や summary の語源です。

彼が医学生の時、学費稼ぎに SF 小説「アンドロメダ病原体：  
The Andromeda Strain」を書いたところこれがベストセラーになり  
映画化もされました。これで学生にして億万長者になった  
マイケル・クライトンは医者になるのをやめて作家になったのです。

小生、学生の時、この The Andromeda Strain を夢中で読みました。  
アメリカの田舎町にある日、人工衛星が落ちてきました。  
しかし衛星に病原菌が付着していて、ただ二人の生存者を除いて村人の  
全員が死亡したのです。

生存者の 1 人は重症糖尿病の老人、もう一人は泣いていた赤ん坊です。  
実は、この病原菌は非常に限られた Ph の中でしか生存できなかったのです。  
重症糖尿病患者は ケトアシドーシス、泣いていた赤ん坊は 呼吸性  
アルカローシスになっていたため助かったというわけです。  
いかにも医学生が考えそうなからくりです。

レジオネラも非常に限られた Ph6.7-7.0 でしか培養できないのです。  
アンドロメダ病原体も実際にあり得る話だったんだなあと思いました。  
アンドロメダ病原体の出版が 1969 年、レジオネラ発生が 1977 年ですから  
まるで予言するような話です。

マイケル・クライトンの「ジュラシックパーク」は、琥珀（こはく：  
松ヤニの化石）の中の蚊の血液から恐竜の DNA を取り出します。  
欠損 DNA はカエルの DNA を使用して恐竜を作り上げる話です。  
今年の夏休み、家内とロシアのサンクトペテルブルグに行きました。

バルト海の海岸では琥珀が取れ、サンクトペテルブルグの名産になっています。  
ネフスキー大通りでは琥珀専門店があり、昆虫が入った琥珀もたくさん  
売っていてジュラシックパークを思い出しました。  
日本国内では岩手県久慈に琥珀の鉱山がありました。  
家族旅行で行った時、久慈の琥珀博物館で家内が琥珀のイヤリングを  
買ってきました。

小生、いつも手元にアンモナイトの化石を置いています。  
古生代シルル紀、4 億 2500 万年前から中生代白亜紀、6550 万年前のはるか  
過去に存在した一個体を手にすると、どんなにつらくて大変なことが  
あっても（能天気でそんなくないけど）悩むのが馬鹿馬鹿しくなります。



精神衛生的にとっても良いので皆様もお手元にアンモナイト化石をおひとつ是非どうぞ！

レジオネラの培養は下記の国立感染症研究所のサイトを見ると国内では BCYE $\alpha$  培地 (buffered charcoal-yeast extract agar with 0.1%  $\alpha$ -ketoglutarate) が最も優れているそうです。Ph6.9、36 度、十分な酸素下で分離には 3 日以上かかるとか。  
培養至適温度が 36 度なのでレジオネラの流行は夏から初秋が多いのです。

この集落を取り出しシステイン要求性を確認するか、あるいは斜光法とかいう実体顕微鏡でレジオネラであることを確認、またはコロニーPCR を行ないます。

斜光法とは集落に斜光を当て実体顕微鏡で見るとレジオネラはモザイク様の特徴的な外観を呈するのだそう。

下記サイトの一番最後のあたりにこの斜光法の写真があります。  
集落の中心が綿様で周辺がモザイク様になっています。

[http://www.nih.go.jp/niid/images/lab-manual/legionella\\_2012.pdf](http://www.nih.go.jp/niid/images/lab-manual/legionella_2012.pdf)

レジオネラ症・国立感染症研究所 (斜光法の写真あり)

Legionella は 58 種、亜系 3 種いますが全て水環境で分離されたそうです。

レジオネラ菌は原虫に接着して細胞内に侵入しますが、菌表面に mip 蛋白があり mip gene が細胞感染に必要なのだそうです。

核酸増幅による分子生物学的同定はこの mip gene を確認するのですが喀痰で感度 80-100%、血清 30-80%、尿で 0-90% だそうです。  
ただし拡散増幅は新たな感染なのか以前なのかはわかりません。

レジオネラは風呂にただ入浴しただけでは感染しませんが、泡風呂やシャワーなどで水がエアゾールとなりこれが肺に吸引されて肺炎を起こします。  
循環式浴槽の温泉では塩素消毒、定期的清掃が必須です。  
また湯の循環は水面より上から湯が落ちてくるとエアゾールになるので水面より下で循環させよとのこと。

また露天風呂は常時、レジオネラ汚染の危険があるので常に満杯とし毎日完全換水せよとのこと。

源泉かけ流しの温泉であっても安心はできません。浴場がヌメヌメしているとそこにアメーバがいるからです！

皆様、「タイルがヌメヌメした不潔な温泉での泡風呂やシャワーは要注意」です！！

西伊豆は温泉地ですので、ときどきレジオネラ肺炎に遭遇します。  
小生の家も温泉を引いております。お湯にミネラルが入っていると湯冷めがしにくいようです。伊豆の温泉地は全て泉質が異なります。家に温泉があるので、温泉旅行に行こうなんて考えたこともありません。月間 15 トンの契約ですがとても使い切れません。  
子供らも実家に帰ってくるとホッとするようでいつも長風呂してます。  
下記は厚労省の「循環式浴槽におけるレジオネラ症防止対策マニュアル」です。

<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000085122.pdf>  
(厚労省：循環式浴槽におけるレジオネラ症防止対策マニュアル)

#### 4.肺炎で胃腸症状、神経症状があるときレジオネラ疑え！

この The Lancet 総説が「レジオネラ肺炎」でなく「レジオネラ病」である理由はレジオネラは肺炎だけでなく胃腸症状、神経症状を起こすからにほかなりません。「肺炎患者で胃腸症状、神経症状がある時、レジオネラ疑え」というわけです。症状は潜伏期 2-14 日、頭痛、筋肉痛、疲労、食欲不振、発熱があります。ポイントは普通やや徐脈であることです！！

胃腸症状は下痢、嘔気、嘔吐、腹痛です。  
神経症状は頭痛、痙攣、神経巣症状、意識低下 (obtundation) などです。  
50%で膿性痰あり、胸膜痛も起こります。

症状の頻度順位は以下の通りです。

- ①38.8 度以上発熱 (67-100%)
- ②咳 (41-92%)
- ③悪寒 (15-77%)
- ④呼吸困難 (36-56%)
- ⑤40 度以上発熱 (21-62%)
- ⑥神経所見 (38-53%)
- ⑦筋肉・関節痛 (20-43%)
- ⑧下痢 (19-47%)
- ⑨頭痛 (17-43%)
- ⑩嘔気嘔吐 (9-25%)

X 線で肺炎像が見られますが特異的所見はありません。胸水は 15-50%あります。免疫不全でのレジオネラ肺炎では円形結節影、空洞化などが見られます。また非特異的な症状として低 Na 血症、低 P 血症、CPK 高値、myoglobulinuria、白血球増加 (比較的リンパ球減少)、血沈高値、CRP 高値、フェリチン高値

(2倍以上)、顕微鏡的血尿など多彩です。

その他に脾腫、脾破裂、心膜炎、心筋炎、創感染、心内膜炎、関節炎、中枢神経感染などがあります。

また Pontiac fever というのがあり、これは Legionella による良性発熱で肺炎はなく抗菌薬不要です。

1968年にデトロイト近くのミシガン州の Pontiac で肺炎を伴わぬ熱と軽度の風邪症状の発生がありました。

1976年のレジオネラ病発生後に1968年のその検体を調べてみたところレジオネラであったことがわかりました。

Pontiac fever の存在は環境がレジオネラで汚染されていることを意味します。

Pontiac って聞いたことがあるので調べたらゼネラルモーターズの車でした。

1763年に Pontiac という北アメリカインディアンの首長が部下300人と共にデトロイト砦を襲いこれを Pontiac war と言うのだそうです。

GMの車はこの Pontiac のことです。

Pontiac fever の診断が可能なのはレジオネラに暴露された患者群で抗体が陽性になった場合です。

レジオネラの感染は主に感染エアロゾルの吸入によりますが外傷創への直接接触で起こることもあるそうです。

また Legionella longbeachae は土から感染し園芸作業後、手を洗わなかったり水の滴るハンギングの花ポットなどで感染することがあります。

#### 5. 診断は尿中抗原が最速、重症ほど陽性に出やすい。確定は保健所連絡！

レジオネラの診断には尿中抗原が第1選択であり最速の診断法です。

2006年、ヨーロッパでレジオネラ診断の90%は尿中抗原によるのだそうです。

これはレジオネラ細胞壁 lipopolysaccharide 成分で発症48-72時間で陽性化し数週から数ヶ月持続します。

感度56-99%なので40%は診断できませんから万能ではありません。

感度は重症度に比例し重症ほど陽性に出やすいそうです。

外来治療で反応しない肺炎、重症肺炎、免疫不全、アル中の肺炎、過去2週間の旅行歴、50歳以上、レジオネラのアウトブレイク、HCAP

(health-care-associated pneumonia)ではレジオネラ尿中抗原を調べよとのことです！

Pontiac fever で尿中抗原陽性に出ることがあり肺炎がなければ治療は要りません。

喀痰検査ですがレジオネラ患者の痰は薄く (thin waterly sputum)好中球が少ないとのこと。

レジオネラの形は球桿菌から短桿菌で Gram 染色では見つけにくいそうです。safranin より 0.1% basic fuchsin solutionの方が判りやすいそう。

6. PCRは感染の今昔不明、抗体当てにならず培養難しく感受性解釈難しい。

喀痰、尿、血液の拡散増幅法もレジオネラ同定に優れますが、これは *L pneumophila* の mip gene の同定で行い喀痰で感度 80-100%、血清 30-80%、尿で 0-90%だそうです。

定量的 (quantitative)PCR は *Legionella* 同定には感度が高く陰性予測的中率は高いのですが生菌と死菌の区別はできません。SRL社のHPで調べたところレジオネラ核酸テストもありました。

血清の抗体テストは以前の subclinical な感染の可能性があり当てになりません。培養でレジオネラ確定した患者で抗体陽性となるのは感染3週以後で、1/4は陽性になりません。

Pontiac feverの診断が可能なのはレジオネラに暴露された患者群で抗体陽性になった場合です。

レジオネラ確定したら第4類届け出伝染病になっていますので直ちに保健所へ知らせなければなりません。

喀痰培養はいまだにレジオネラ病診断の gold standard です。

培養で全レジオネラ種の診断が可能であり感受性検査もでき、アウトブレイク調査もできるのでルーチンに行うべきだそうです。

培地には buffered charcoal-yeast extract medium を使用し

L-cysteine、iron、 $\alpha$ -ketoglutaric acidが必要で35度、高湿度が必要、2-5%CO<sub>2</sub>で成長加速となかなかやっかいです。

培養の感度は20-80%、重症度と培養陽性率は相関します。

レジオネラのアウトブレイクでは尿中抗原だけでなく喀痰も調べて genotype を確認せよとのこと。

レジオネラ株が得られたら typing を行います。

アウトブレイクで genotyping ができれば生活環境でのサンプルの調査が可能です。

レジオネラの感受性検査はスタンダードの方法がなく解釈が難しいのだそうです。 vitro の結果と臨床結果が食い違うこともよくあります。というのは、培地でのレジオネラ感受性が陽性であっても菌は細胞内にいるので実際に効くとは限らないからです。

感受性検査には 3 つのモデルがあります。

- ①細胞外での感受性（標準的な培地法）
- ②in-vitro での細胞内モデル
- ③動物感染モデル（リサーチでしか行われぬ）

上記②の in-vitro 細胞内モデルは抗菌薬の細胞内濃度を考慮するものです。肺胞マクロファージ、単球、好中球、HeLa cell または HL-60 cell などを使用します。HeLa（ヒーラ） cell って何だろうと調べたみたところ、1951 年子宮頸がん患者の Henrietta Lacks の癌細胞だそうです。

それまでヒト細胞の継代培養はことごとく失敗していました。

HeLa 細胞は、パピローマウイルスの遺伝子の一部がヒト細胞染色体に組み込まれ何と不死化したもので増殖性が極めて高いのだそうです。

現在世界中でヒト継代細胞として使われています。

Henrietta Lacks の子供は 20 年後に偶然自分の母の細胞が世界中で使われているのを知ったのですが利益は得ていません。

細胞にレジオネラを感染させ抗菌薬を追加、細菌濃度を測定することにより菌成長が阻止されたかわかります。

また抗菌薬を中止して菌の再増殖までの時間で抗菌薬の細胞内活動がわかります。レジオネラの感受性テストがこんなにやっかいなものだったとは思いませんでした。

6. 治療はクラビット 5-10 日、アジスロマイシン 3-5 日。

レジオネラは細胞内病原菌ですから、抗菌薬は細胞内に集積、bioactive でなければなりません。

macrolides, tetracycline, ketolides, quinolones が有効であり、 $\beta$ -lactams や aminoglycosides は無効です。

Azithromycin（ジスロマック）、doxycycline(ビブラマイシン)、levofloxacin(クラビット) が第 1 選択です。

British Thoracic Society では重症レジオネラには fluoroquinolone 静注、軽症には経口としています。

IDSA (Infectious Diseases Society of America)では良い結果を得るには levofloxacin(クラビッド) の初期量が重要で 750 mg/日で 5-10 日を推奨です。Azithromycin は 500 mg/日で 3-5 日です。重症例では延長です。サンフォードでは、Azithromycin 500mg iv か Levofloxacin 750 mg iv または Moxifloxacin 400mg iv で 7-14 日となっていました。

ただし理想的治療についてはいまだ clinical trial がないので不明です。また今後、レジオネラは macrolides、quinolones に耐性となる可能性があります。

古い macrolides (エリスロマイシンなど) は p-450 系を通して tacrolimus や ciclosporin と反応することがあるのでこれらを使っている場合は azithromycin、quinolone、doxycycline にした方がよいそうです。

レジオネラのアウトブレイクでは予防的な抗菌薬投与することがあります。なお FDA は 2013 年に fluoroquinolone の副作用に重症の多発神経炎、azithromycin の副作用に abnormal electrical heart activity を追加しました。

では最後に最重要点 16 の怒涛の反復です！

The Lancet, 「レジオネラ病」の最重要点は厳選下記 16 点です。

- ・肺炎だけでなく胃腸、神経症状もあるのでレジオネラ「病」という。
- ・診断は米国では 97%尿中抗原使用しこれが最速！
- ・旅行（ホテル、クルーズ）後 2 週以内の肺炎はレジオネラ考えよ！
- ・マクロファージの phagosome 内に取り込まれるが分解されず増殖！
- ・レジオネラは細胞内寄生なので  $\beta$  ラクタム無効！
  
- ・ヒト-ヒト感染はないので隔離不要。
- ・レジオネラはアミノ酸のシステインが必須、Ph6.7-7.0 で生息。
- ・水が必要で至適温度 36 度、夏から初秋にエアロゾール吸入で発症！
- ・タイルがヌメヌメした不潔な温泉の泡風呂、シャワーは要注意！
- ・比較的徐脈、胃腸症状は下痢、嘔気、嘔吐、腹痛！
  
- ・神経症状は頭痛、痙攣、神経巣症状、意識低下など。
- ・低 Na、低 P、CPK 高値、フェリチン高値、ミオグロビン尿も。
- ・Pontiac 熱は肺炎のない熱、風邪症状のレジオネラ、治療不要。
- ・血清抗体は当てにならず PCR は感染の今昔判らず感受性は解釈難しい。
- ・治療は Azithromycin、Levofloxacin 静注、軽症は経口。
- ・レジオネラ見たら保健所に届け出（届け出伝染病第 4 類）！