



2019年9月25日放送

「レジオネラ感染症のトピックス」

関西医科大学 呼吸器感染症・アレルギー科教授 宮下 修行

レジオネラ

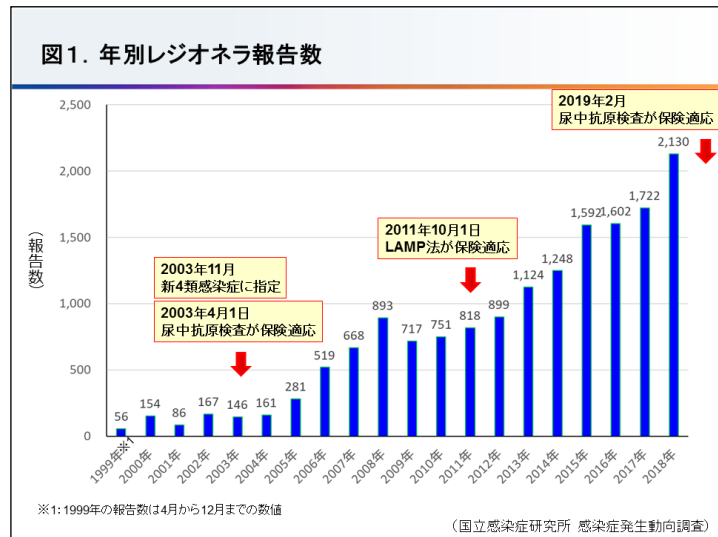
レジオネラは全数把握疾患で、1999年の感染症法施行以来、年々増加傾向にあり、2018年には2,130例が報告されています（図1）。しかし、検査法の感度の低さから、診断されていない症例が多数存在すると推測されています。

レジオネラは集中治療室で治療が必要な重症肺炎の中で、肺炎球菌に次いで頻度の高い病原体です。軽症例も約1/3

程度ありますが、適切な抗菌薬が選択されなかった場合、急速に進行して死に至る症例があります。死亡率は16～30%と報告されており、欧米の肺炎診療ガイドラインでは、肺炎球菌とともに重要な病原体に位置付けられています。レジオネラ肺炎発症の要因には、①宿主要因として男性、喫煙者、慢性心・肺疾患、糖尿病、末期腎不全患者、移植患者、免疫抑制状態にある患者、がん患者、50歳以上、②暴露因子として最近の1泊以上の旅行、井戸水の使用、上水道の破損、温泉、生活環境の近くに冷却塔、などがあります。

感染と重症化

レジオネラは感染源から発生するエアロゾルの吸入によって、末梢気道に到達し、感染が成立すると推測されています。肺に侵入した細菌は、肺胞マクロファージに貪食さ



れます。通常の細菌はマクロファージ内で消化・殺菌されますが、レジオネラはマクロファージの殺菌機構に抵抗するだけでなく、マクロファージを増殖の場所として利用します。増殖したレジオネラは、感染細胞を傷害し、感染細胞を脱出、放出され、その後、近隣のマクロファージへ再感染し、傷害を拡大します。

重症化の機序については不明な点が多く、高菌量のレジオネラは、リソソーム酵素であるカテプシン B 依存性にネクロシス様細胞死を誘導し、炎症メディエーターならびにネクロシスのマーカーである HMGB-1 の放出を伴うことが明らかとされています。HMGB-1 は強力なメディエーターであることから、本細胞死が肺炎の重症化に関与している可能性が示唆されています。

レジオネラ肺炎と他の市中肺炎の比較

レジオネラ肺炎と他の市中肺炎を比較した場合、消化器症状や精神症状、高熱、筋肉痛など多くの点で差異があると報告されています。このため臨床像から鑑別を試みる Winthrop-University Hospital Criteria や Community-Based Pneumonia Incidence Study Group Scoring System があります。残念ながら感度および特異度とも高くなく、エンピリック治療に直結するような臨床診断を行うには十分ではありません。

その後の臨床評価研究で Rico らは、多変量解析で6つの独立した診断因子を抽出し4項目以上なら66%の確率でレジオネラ、逆に1項目以下なら3%の確率であることを報告しました(図2)。その後、他のグループが1,939例の市中肺炎を対象にRicoらの6つの因子を検証し、2項目未満の場合、レジオネラを除外する感度99.4%、陰性的中率99.6%

図2. レジオネラ診断予測因子のAUC, 感度, 特異度

	AUC	95% CI	p 値	カットオフ値	感度	特異度
複数項目	0.86	0.81-0.90	<0.0001	>2	770.08.0	78.8
体温	0.74	0.63-0.78	<0.0001	>39.4℃	48.1	84.4
喀痰なし	0.68	0.61-0.74	<0.0001	-	-	-
Na	0.71	0.63-0.78	<0.0001	<133	64.6	70.8
LDH	0.62	0.53-0.71	<0.0001	>225	67.1	58.1
CRP	0.76	0.70-0.82	<0.0001	>18.7	71.6	64.7
血小板数	0.71	0.64-0.78	<0.0001	<17.1万	45.7	83.6

Fiumefreddo R, et al. BMC Pulm Med 2009; 9: 4

であることを報告し、除外診断として有用な指標である可能性を示唆しました。以降、我が国ではRicoらのスコア・モデルを使用した報告が増えましたが、日本での大規模な検証研究は行われてきませんでした。

日本化学療法学会では、我が国のレジオネラ肺炎の実態、とくに抗菌薬の有効性を評価する目的で、2006年にレジオネラ治療薬評価委員会を発足し、全国からレジオネラ症例ならびに臨床分離株を集積し、解析を行ってきました。集積されたレジオネラ肺炎176例を肺炎球菌性肺炎217例、マイコプラズマ肺炎202例と比較検討した結果、これまでの報告と同じく、背景因子、臨床症状、検査成績、肺炎重症度、予後など、多くの

点でレジオネラ肺炎群と非レジオネラ肺炎群で異なっている結果となりました (図3)。しかし、レジオネラ肺炎に特徴とされてきた精神状態の変化、下痢などの消化器症状、高CK、比較的徐脈などは、肺炎群間で有意差がみられませんでした。日本呼吸器学会の肺炎診療ガイドラインが推奨している細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別モデルでは、マイコプラズマ肺炎の多くは非定型肺炎に、レジオネラ肺炎の多くは細菌性肺炎に分類され (図4)、本鑑別表を使用するとレジオネラ肺炎を不適切な治療群に導くことが判明しました。

レジオネラ肺炎診断に有用な因子の多変量解析

我が国のレジオネラ肺炎の独立した診断因子を抽出する目的で多変量解析を行った結果、男性、咳嗽なし、呼吸困難、CRP 高値、LDH 高値、Na 低値に有意差が認められ (図5)、本6項目でスコア・モデルを作成しました。CRP 値、LDH 値、Na 値の最適カット・オフ値を Youden index で算出し、CRP 値 \geq 18 mg/dL、LDH 値 \geq 260 U/L、Na 値 $<$ 134 mmol/L を基準とした場合、スコアの中央値はレジオネラ肺炎で 4 点、肺炎球菌性肺炎で 2 点、マイコプラズマ肺炎で 1 点と有意にレジオネラ肺炎で高値となりました。

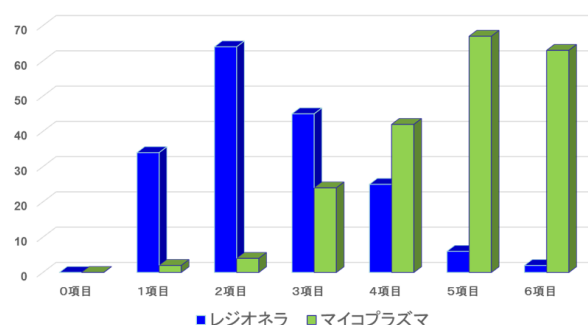
図3. レジオネラ肺炎群と肺炎球菌+マイコプラズマ肺炎群の比較

	レジオネラ N = 176	肺炎球菌+マイコ N = 419	P 値
背景因子 年齢(歳)	67 (59-75)	54 (30-72)	<0.001
性(男性)*	154 (87)	228 (54)	<0.001
臨床症状 呼吸困難感*	120 (68)	98 (23)	<0.001
精神症状*	62 (35)	42 (10)	<0.001
咳嗽*	123 (70)	390 (93)	<0.001
体温, °C	39.0 (38.4-39.7)	38.9 (38.2-39.3)	0.002
検査成績 WBC, /mm ³	11,450 (9,400-14,300)	9,000 (6,300-12,600)	<0.001
CRP値, mg/dL	25.3 (19.7-32.0)	10.0 (4.1-17.5)	<0.001
AST, U/L	59 (34-104)	23 (17-33)	<0.001
LDH, U/L	302 (240-458)	221 (180-266)	<0.001
Cre, mg/dL	1.00 (0.81-1.21)	0.75 (0.6-0.96)	<0.001
Na, mEq/L	133 (131-139)	138 (136-139)	<0.001

Median (IQR) *n (%)

Miyashita N. J Infect Chemother 2017; 23 (11): 727-732.

図4. 細菌性肺炎と非定型肺炎鑑別6項目の合致数比較



Miyashita N. J Infect Chemother 2017; 23 (11): 727-732

図5. レジオネラ肺炎診断に有用な因子の多変量解析

Variables	Odds ratio (95% CI)	P 値	sprc
年齢 (10 year)	1.02 (1.00-1.04)	0.075	0.37
男性	3.79 (1.84-7.77)	P<0.001	0.64
現喫煙者	3.04 (1.56-5.93)	0.001	0.49
既喫煙者	1.32 (0.63-2.77)	0.467	0.11
体温 (°C)	1.34 (0.91-1.98)	0.134	0.24
咳嗽	0.21 (0.09-0.47)	P<0.001	-0.54
喀痰	0.62 (0.33-1.18)	0.145	-0.23
呼吸困難感	6.41 (3.52-11.67)	P<0.001	0.90
胸痛	0.72 (0.26-1.96)	0.518	-0.10
精神症状	1.30 (0.64-2.64)	0.473	0.10
頭痛	0.96 (0.41-2.24)	0.926	-0.01
消化器症状	1.03 (0.38-2.79)	0.950	0.01
白血球数 (1,000/ μ L)	1.03 (0.98-1.08)	0.291	0.15
血小板数 (10,000/ μ L)	1.00 (0.96-1.04)	0.878	-0.02
C-reactive protein (mg/dL)	1.08 (1.05-1.12)	P<0.001	0.93
AST (10 U/L)	0.98 (0.93-1.02)	0.313	-0.22
LDH (10 U/L)	1.05 (1.02-1.08)	P<0.001	0.94
Creatinine (mg/dL)	0.81 (0.56-1.18)	0.280	-0.14
Na (mmol/L)	0.85 (0.80-0.91)	P<0.001	-0.69
CK (100 U/L)	1.03 (1.00-1.07)	0.069	0.46

Miyashita N. J Infect Chemother 2019; 25 (6): 407-412.

このため、本スコア・モデルの有用性を検証する目的で、Development cohort とは異なる肺炎群を対象に validation cohort を実施しました。

25 施設から集積されたレジオネラ肺炎 109 例と原因菌不明の肺炎症例を含む非レジオネラ肺炎 683 例とを比較検討した結果、レジオネラ・スコアの中央値はレジオネラ肺炎群で 4 点、非レジオネラ肺炎群で 2 点と、Development cohort と同様、有意にレジオネラ肺炎群で高値を示していました。スコア 3 点をカット・オフ値とした場合、レジオネラ肺炎を診断する感度 93%、特異度 75%で、これまで報告されている他の臨床診断法も検証しましたが、本法の感度、特異度がもっとも優れている結果となりました。

治療

続いて治療につきましてお話いたします。レジオネラは細胞内増殖菌であり、治療に際し重要なことは抗菌薬が細胞内に十分移行することです。試験管内では第三世代セフェム系薬もカルバペネム系薬も抗菌力を示しますが、細胞内のレジオネラには効果がありません。レジオネラに対する臨床効果は、キノロン系薬やマクロライド系薬が有効と報告されていますが、ガレノキサシンやパズフロキサシンなど、我が国でしか発売されていない抗菌薬の効果を確認する必要があります。また、オランダでは低感受性株も報告されており、耐性株の存在も確認する必要があります。2008 年から 2016 年に国内で分離されたレジオネラ臨床分離株に対する各種抗菌薬の感受性試験では、測定したキノロン系薬であるシプロフロキサシン、パズフロキサシン、レボフロキサシン、ガレノキサシン、レボフロキサシン、マクロライド系薬であるクラリスロマイシン、アジスロマイシン、そしてリファンピシンに良好な抗菌活性を示し、耐性株は認められませんでした (図 6)。同時に測定した細胞内活性は細胞外活性同様、測定したキノロン系薬やマクロライド系薬、リファンピシンに良好な抗菌活性を示し、臨床的有用性が期待されました (図 7)。検討した株はレジオネラ・ニューモフィラ血清群 1 が多かったのですが、他の血清群も同様の抗菌活性が示され、血清群間や種間での差は

図 6. レジオネラ臨床分離 58 株の薬剤感受性 (細胞外: MIC)

抗菌薬	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
シプロフロキサシン	0.008 – 0.03	0.015	0.03
パズフロキサシン	0.008 – 0.06	0.03	0.03
レボフロキサシン	0.004 – 0.03	0.015	0.015
モキシフロキサシン	0.004 – 0.03	0.015	0.03
ガレノキサシン	0.002 – 0.03	0.008	0.015
クラリスロマイシン	<0.0005 – 0.12	0.015	0.03
アジスロマイシン	0.001 – 0.12	0.03	0.06
リファンピシン	0.002 – 0.03	0.008	0.015
ミノサイクリン	0.12 – 2	0.5	1

Miyashita N. J Infect Chemother 2018; 24 (5): 325-329.

図 7. レジオネラ臨床分離 58 株の薬剤感受性 (細胞外: MIC)

抗菌薬	MIEC (µg/mL)			MIC ₅₀ / MIEC ₅₀	MIC ₉₀ / MIEC ₉₀
	Range	MIEC ₅₀	MIEC ₉₀		
シプロフロキサシン	0.008 – 0.06	0.015	0.03	1	1
パズフロキサシン	0.008 – 0.12	0.03	0.06	1	2
レボフロキサシン	0.002 – 0.03	0.008	0.015	0.5	1
モキシフロキサシン	0.004 – 0.03	0.008	0.03	0.5	1
ガレノキサシン	0.002 – 0.03	0.008	0.015	1	1
クラリスロマイシン	0.00025 – 0.12	0.015	0.03	1	1
アジスロマイシン	0.001 – 0.12	0.03	0.06	1	1
リファンピシン	0.008 – 0.5	0.06	0.12	8	8
ミノサイクリン	0.008 – 0.25	0.06	0.12	0.125	0.125

Miyashita N. J Infect Chemother 2018; 24 (5): 325-329.

ないと考えられます。一方、レジオネラ肺炎に対する各種抗菌薬の臨床効果の解析では、検討した注射用キノロン系薬2剤、経口キノロン系薬4剤、クラリスロマイシンはいずれも良好な臨床効果を示しました（図8）。

図8. レジオネラ肺炎に対する各種抗菌薬の臨床効果

薬剤	総計	有効	無効	判定不能	有効率
合計	172	152	8	12	95.0
注射薬	98	88	5	5	94.6
シプロフロキサシン	55	49	3	3	94.2
バズフロキサシン	43	39	2	2	95.1
経口薬	74	64	3	7	95.5
シプロフロキサシン	6	6			6/6
レボフロキサシン	15	11	1	3	91.7
ガレノキサシン	38	36		2	100
モキシフロキサシン	3	2		1	2/2
クラリスロマイシン	12	9	2	1	81.8