

原 著

当院におけるレジオネラ市中肺炎症例の後方視的検討

岡山赤十字病院 呼吸器内科

山田光太郎*, 佐久川 亮, 梅野 貴裕, 狩野 裕久,
萱谷 紘枝, 細川 忍, 別所 昭宏

(令和3年8月25日受稿)

要 旨

レジオネラ肺炎では適切な初期抗菌薬の選択が重要である。当院におけるレジオネラ市中肺炎32例の初期治療について後方視的な検討を行った。26例で初回抗菌薬からレジオネラがカバーされていたが、6例ではβラクタム系抗菌薬が選択されていた。6例で侵襲的人工呼吸管理が行われたが死亡例はなかった。診断の遅れは初診時にレジオネラ肺炎が想起されていなかった、夜間に尿中抗原が実施できる体制でなかった、尿中抗原陰性の結果よりレジオネラを否定したことが原因と考えられた。レジオネラスコアでは大半の症例においてレジオネラ肺炎の特徴的臨床像を有していた。市中肺炎診療の際には常にレジオネラ肺炎の可能性を想起し、レジオネラスコアや尿中抗原を積極的に用いる必要がある。また特徴的な臨床像を呈する症例では尿中抗原陰性であってもレジオネラをカバーした初期治療を速やかに行うことが重要と考えられる。

Key words : *Legionella*, Community-acquired pneumonia, Urinary antigen, Diagnostic predictors, Rapid diagnosis

背 景

レジオネラ肺炎は市中肺炎のうちの2.7%を占める肺炎であり¹⁾、急激な呼吸状態の悪化をきたすことが知られている。入院患者の10~15%、ICU入室患者の15~33%が死亡すると報告されている²⁾³⁾。βラクタム系抗菌薬が無効であるため、適切な初期診断および初回抗菌薬の選択が極めて重要である。従来の尿中レジオネラ抗原検査は迅速性の面で優れており、有用な検査ではあるが、*Legionella pneumophila* 1型のみしか検出することができず、この方法だけではその他の菌種によるレジオネラ肺炎の多くは見逃されてしまう可能性がある。そのような背景から、近年、微生物学的検査以外の臨床所見からレジオネラ肺炎を予測するためのスコアリングシステムとして Fiumefreddo score⁴⁾ と Miyashita score⁵⁾ が報告されている。

当院は救命救急センターを有しており、集中治療を要する重症市中肺炎を診療する機会は少ない。当院におけるレジオネラ肺炎診断の現状と問題点を把握することを目的として後方視的な検討を行った。

対 象 と 方 法

2012年5月から2020年5月の間に当院でレジオネラ尿中抗原検査もしくは喀痰 Loop-Mediated Isothermal Amplification (以下 LAMP) 法の結果をもとにレジオネラ市中肺炎と診断した32症例を対象とした。患者背景、自覚症状、診断方法、市中肺炎重症度 (A-DROP <Age, Dehydration, Respiration, Orientation, Blood Pressure の略> および Pneumonia severity index)、胸部画像所見、初期治療、標的治療、転帰について後方視的に検討した。また、初回抗菌薬の選択においてレジオネラをカバーしなかった症例を診断 delay 症例と定義し、診断が遅れた要因についても検討した。

*現 金田病院 内科

各症例における Fiumefreddo score, Miyashita score を各項目 1 点として後方視的にスコアリングし、診断における有用性を検討した。また、受診前の転倒、転落、交通事故のエピソードの有無についても後方視的に検討した。

なお、当院におけるレジオネラ尿中抗原検査は、尿中肺炎球菌抗原との同時測定が可能なクイックチェイサー® (レジオネラについては *Legionella pneumophila* 1 型のみを検出) を用いている。2016 年 10 月 5 日以前は平日日勤帯のみの測定、同日以降は夜間休日にも測定可能な体制となっていた。また、新しいレジオネラ尿中抗原検査法であり、2019 年 2 月より上市されたりボテスト®レジオネラ (*Legionella pneumophila* 1 ~ 15 型を検出可能) については本検討結果には含まれていない。喀痰 LAMP 法については当院では外注での測定となっており、結果判明まで 1 週間程度を要するため初回抗菌薬の選択には反映されない。

結 果

・患者背景

患者背景を表 1 a に示す。32 症例中 29 例が男性、3 例が女性であった。年齢の中央値は 67 歳 (範囲 42 ~ 95 歳) であった。喫煙歴のある症例は 19 例、ない症例が 7 例、不明が 6 例であった。主な併存症として高血圧症を 12 例、糖尿病を 9 例、心疾患を 6 例、肺気腫を 5 例で認めた。

・自覚症状

38 度以上の発熱 29 例 (90.6%)、咳嗽 14 例 (43.8%)、喀痰 6 例 (18.8%)、呼吸困難 3 例 (9.4%)、消化器症状 8 例 (25%)、何らかの中樞神経症状をきたしていた症例が 13 例 (40.6%) であった。咳嗽および喀痰のいずれも見られなかった症例は 18 例 (56.3%) であった。

・診断方法

全 32 症例における尿中抗原検査と喀痰 LAMP 法の結果を表 1 b に示す。32 症例中、尿中抗原検査

表 1 a 患者背景 (n=32)

性別	男性/女性	29/3	(90.6%/9.4%)
年齢	中央値 (範囲)	67	(42-95)
喫煙歴	current	16	(50.0%)
	former	3	(9.3%)
	never	7	(21.8%)
	unknown	6	(18.7%)
	飲酒習慣	あり	8
併存症	高血圧	12	(37.5%)
	糖尿病	9	(28.1%)
	心疾患	6	(18.7%)
	肺気腫	5	(15.6%)
	膠原病・リウマチ疾患	3	(9.3%)
	間質性肺炎	2	(6.2%)
	肝疾患	2	(6.2%)
	慢性腎臓病	1	(3.1%)
	ステロイド常用	2	(6.2%)

表 1 b レジオネラ尿中抗原検査と喀痰 LAMP 法検査結果の対比

		喀痰 LAMP 法			
		(+)	(-)	n.d.	Total
レジオネラ尿中抗原	(+)	14	3	11	28
	(-)	4	0	0	4
	n.d.	0	0	0	0
	Total	18	3	11	32

n.d.: not done

査は全例で実施されていたが、喀痰 LAMP 法が実施されたのは21例のみであった。尿中抗原検査陽性は32例中28例（87.5%）であり、喀痰 LAMP 法のみで診断が得られた症例が4例（12.5%）であった。

・重症度

A-DROP システムを用いた重症度評価では、32症例のうち軽症11例（34.3%）、中等症16例（50.0%）、重症4例（12.5%）、超重症1例（3.1%）であった。Pneumonia severity index ではクラスⅠが0例（0%）、クラスⅡが5例（15.6%）、クラスⅢが13例（40.6%）、クラスⅣが8例（25.0%）、クラスⅤが6例（18.8%）であった。

・胸部画像所見

孤発性浸潤影（大葉性肺炎を含む）を呈した症例が29例、多発浸潤影を呈した症例が3例、レジオネラ以外の異型肺炎や間質性肺疾患との鑑別を要するようすりガラス様陰影を呈した症例は認められなかった。

・初期治療、標的治療および転帰

初期治療（初回抗菌薬）としてレジオネラをカバーできていた症例が32例中26例（81.3%）であり、選択された抗菌薬の内訳は Levofloxacin（以

下 LVFX）単剤が21例、LVFX + Azithromycin（以下 AZM）が2例、LVFX + Ceftriaxone（以下 CTRX）が1例、Moxifloxacin（以下 MFLX） + CTRX が1例、Minocycline（以下 MINO） + CTRX が1例であった。レジオネラをカバーできていなかった診断 delay 症例は6例（18.7%）であり、初回抗菌薬の内訳は Sulbactam（以下 SBT） / Ampicillin（以下 ABPC）が3例、CTRX が2例、Tazobactam（以下 TAZ） / Piperacillin（以下 PIPC）が1例であった（表2a）。

標的治療については初回抗菌薬でレジオネラをカバーしておりそのまま継続した症例が20例、レジオネラをカバーしていたが薬剤を変更または追加した症例が6例であった。診断 delay 症例の6例については全例でフルオロキノロン系抗菌薬に変更されていた。標的治療の内訳は LVFX 単剤が23例、LVFX + AZM が3例、Ciprofloxacin（以下 CPFX）が3例、MFLX が3例であった。LVFX の投与量は26例中22例で750mg/日、4例で500mg/日が選択されていた。なお、喀痰 LAMP 法のみが陽性となった4例においては後述の1例を除く3例で初期治療からレジオネラがカバーされていた。

侵襲的人工呼吸管理を要したのは初回治療から

表 2 a 初回治療と転帰 (n=32)

レジオネラカバー	初回抗菌薬	人工呼吸管理	死亡
あり：26例	LVFX	21	5例（19.2%）
	LVFX + AZM	2	
	LVFX + CTRX	1	
	MFLX + CTRX	1	
	MINO + CTRX	1	
なし：6例	SBT/ABPC	3	1例（16.6%）
	CTRX	2	
	TAZ/PIPC	1	

表 2 b 診断 delay 症例 (n=6)

症例	尿中抗原		喀痰 LAMP 法	最適治療開始までの期間
	初診時	入院後		
1	n.d.	day7 (+)	n.d.	6日
2	n.d.	day4 (+)	(+)	4日
3	n.d.	day2 (+)	n.d.	20時間
4	n.d.	day2 (+)	n.d.	10時間
5	(-)	day5 (+)	n.d.	5日
6	(-)	n.d.	(+)	8時間

n.d. : not done

レジオネラをカバーしていた群では26例中5例(19.2%)であり、カバーしていなかった群では6例中1例(16.6%)であった。死亡例はいずれの群でも認められず、全例で救命可能であった。

・診断 delay 症例

初期治療でレジオネラがカバーできていなかった6症例について診断が遅れた要因を分析した(表2b)。症例1, 2では初診時にレジオネラ肺炎が想起されておらず、初期治療が無効の段階で初めてレジオネラ尿中抗原が提出され診断に至ったため、標的治療が開始されるまでに4~6日間を要した。症例3, 4はまだ当院で夜間休日にレジオネラ尿中抗原検査が施行できる体制でなかった時期に夜間休日の救急外来を受診した症例であった。入院翌日にレジオネラ尿中抗原検査が陽性と判明し、24時間以内の遅れで標的治療が開始された。症例5, 6は初診時にレジオネラ尿中抗原検査が提出されたものの、陰性であったためにレジオネラが初期治療でカバーされなかった症例であった。症例5では初期治療が無効であり、入院5日目に再度施行されたレジオネラ尿中抗原検査が陽性となったため、5日間の遅れで標的治療が開始された。症例6では夜間に非専門医が初期対応し、レジオネラ尿中抗原陰性の結果からSBT/ABPCが選択されたが、翌日引き継いだ専門医が臨床的にレジオネラ肺炎を疑いLVFXに変更された。後日喀痰LAMP法でレジオネラ肺炎の確定診断に至った。

・レジオネラスコア

Fiumefreddo score と Miyashita score を各症例で後方視的にスコアリングし、症例ごとに2つのスコアを対比させ、32症例を縦に並べたものを図1に示す。28症例で両スコアとも3点以上であり、*で示す診断 delay 6症例についても同様であった。

・受診前の転倒、転落、交通事故のエピソード

全32症例中、転倒7例、転落1例、交通事故2例、転倒と交通事故の両方が1例であり11例(34.3%)で少なくとも一つのエピソードが見られた。このうち直接の受診動機となっている症例は7例であり、救急外科が初療科であった症例が2例であった。

考 察

レジオネラ肺炎は急速に進行し重症化しうるため、有効な抗菌薬投与の遅れが死亡率の上昇につながるとされている⁶⁾。Falconeらは入院後24時間以内のフルオロキノロン系もしくはマクロライド系抗菌薬の投与がICU入室リスクを、GacouinらはICU入室後8時間以内のフルオロキノロン系抗菌薬の投与が死亡リスクを減少させると報告している⁷⁾⁸⁾。本検討では32症例中、レジオネラを初期治療からカバーできていなかった症例が6例であった。標的治療を開始するまでに数日の遅れを要した症例もあり、適切な初期治療を行う上で改善の余地があるものと考えられる。診断が遅れた

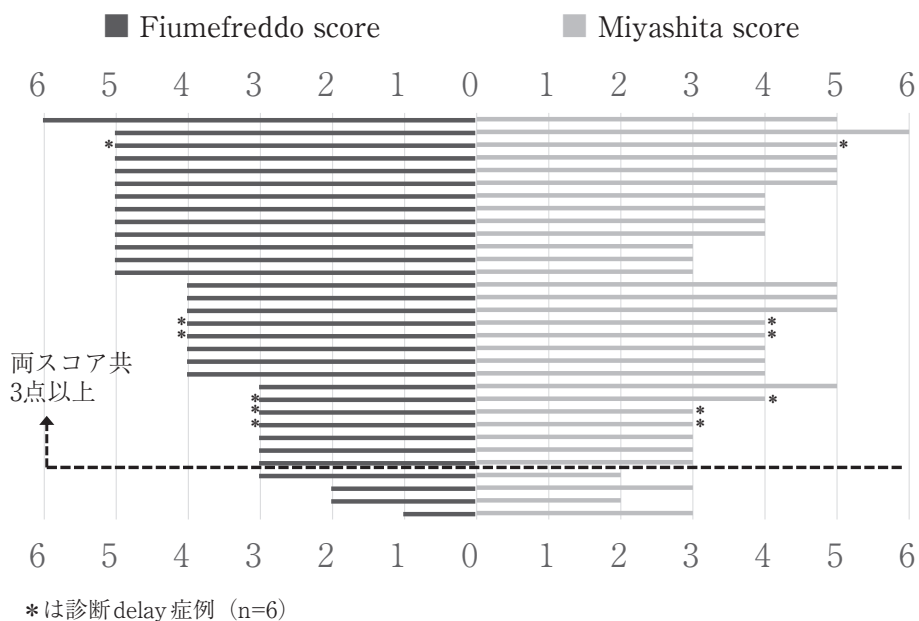


図1 各症例におけるレジオネラスコアの対比 (n=32)

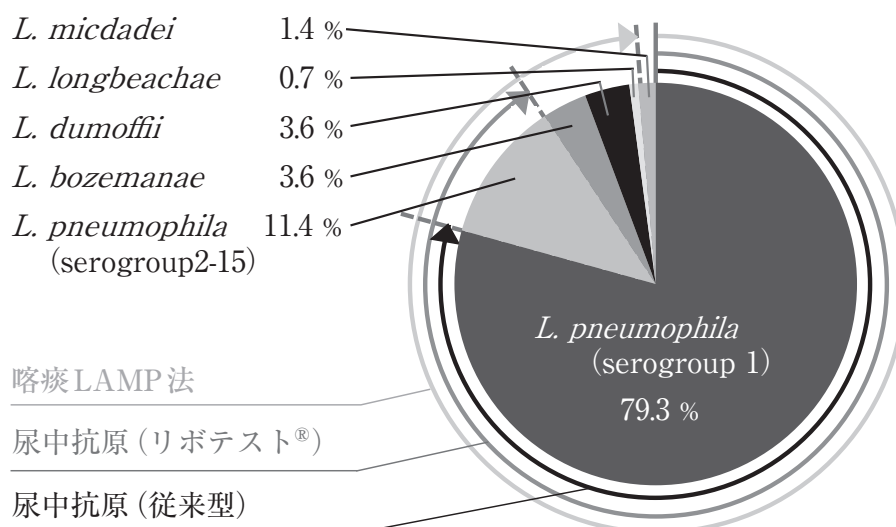
要因は、1) 初診時にレジオネラ肺炎の可能性が想起できていなかった、2) 検査体制の問題で夜間および休日にレジオネラ尿中抗原を実施することができなかった、3) レジオネラ肺炎に特徴的な臨床所見を呈しているにも関わらずレジオネラ尿中抗原陰性の結果をもってレジオネラ肺炎を否定してしまった、の3つに大別される。1) に関しては救急および内科診療に関わる医師全員が市中肺炎診療の際にレジオネラ肺炎を鑑別すべき疾患として常に留意しておくことが重要である。2) に関してはすでに夜間休日であってもクイックチェイサー[®]が実施可能となっている。3) に関しては後述する。

本検討の対象症例は従来型のレジオネラ尿中抗原もしくは喀痰 LAMP 法で診断したものとしているが、LAMP 法は結果判明まで数日を要するため、レジオネラ尿中抗原の結果と臨床所見のみで適切な初回抗菌薬を選択する必要がある。成人肺炎診療ガイドライン2017では市中肺炎の全例に肺炎球菌とレジオネラの尿中抗原検査を行うことを弱く推奨しているが⁹⁾、従来の尿中抗原検査で検出できるのは *Legionella pneumophila* のうちの血清型 1 型のみであり、他の血清型や他のレジオネラ属を検出することができない。近年 *Legionella pneumophila* の血清型 1～15 型を検出可能なリボテスト[®]レジオネラが保険収載され、当院でも平日日勤帯での測定が可能となっている。なお、喀痰 LAMP 法については本邦で近年起炎菌として報

告されているレジオネラ属¹⁰⁾のうち、*Legionella micdadei*を除くすべてのレジオネラ属の検出が可能であり¹¹⁾、確定診断の点では有用性が高い(図2)。日常診療の現場では検査室のマンパワーなども考慮しつつこれら3つの検査法と臨床所見を有効に組み合わせて適切な初期診断、確定診断を行っていく必要がある。当院で実施しているクイックチェイサー[®]は肺炎球菌とレジオネラの同時測定が可能なキットであり、簡便性の面で有用性が高い。従って夜間休日など検査室のマンパワーが少ない時間帯においてはクイックチェイサー[®]でスクリーニングを行い、レジオネラ肺炎が疑わしい症例に関しては喀痰 LAMP 法を提出しつつ平日にリボテスト[®]レジオネラを追加するのが当院の診療体制においては妥当な方法であると考え

では、3) に述べたようなレジオネラ尿中抗原陰性の場合、どのような症例に対して初期治療からレジオネラをカバーした抗菌薬を投与すれば良いのだろうか？一つは近年報告された2つのレジオネラスコアリングシステムが有用であると考えられる。表3に Fiumefreddo score⁴⁾、Miyashita score⁵⁾を示す。3点以上ではそれぞれ感度63.6%、特異度85.7%¹²⁾、感度93%、特異度75%となっている。当院の症例においても大半の症例で両スコア共に3点以上であり、診断上有用である可能性が示唆された。

さらに今回我々は各症例の診療録から、多くの症例において受診前に転倒、転落、交通事故のエ



10, 11) をもとに作成

図2 国内での原因菌種と各検査の検出範囲

表3 レジオネラスコアの対比

Fiumefreddo score			Miyashita score		
体温	>	39.4 ℃			男性
喀痰なし					咳嗽なし
PLT	<	17.1 万/μL			呼吸困難
Na	<	133 mEq/L	≐	Na	< 134 mEq/L
LDH	>	255 IU/L	≐	LDH	≤ 260 IU/L
CRP	>	18.7 mg/dL	≐	CRP	≥ 18 mg/dL
各項目を1点として 3点以上:				各項目を1点として 3点以上:	
感度		63.6%		感度	93%
特異度		85.7%		特異度	75%

4), 5), 12) より引用

ピソードを有していることを見出した。11例(34.3%)において少なくともいずれか一つのエピソードを有しており、直接の受診動機となっている症例も7例含まれていた。これらのエピソードはレジオネラ肺炎において比較的良好に見られる中枢神経症状に起因するものと考えられた。通常市中肺炎の場合には咳嗽や喀痰などの呼吸器症状を主訴として医療機関を受診することが多いと思われるが、前述のFiumefreddo scoreやMiyashita scoreを見てもわかるように、肺炎の割には咳嗽や喀痰などの呼吸器症状が乏しいこともレジオネラ肺炎の特徴的臨床像の一つと考えられる。そのために患者本人や医療者に肺炎の存在が気づかれにくいことも上述のようなエピソードが直接の受診動機となる理由の一つと考えられる。本検討の症例においても咳嗽、喀痰のいずれも認めない症例が過半数を占めていた。中枢神経症状の有無については2つのレジオネラスコアの項目には含まれていないものの、転倒、転落、交通事故のような中枢神経症状を疑うエピソードがあり、画像検査の結果により肺炎が見つかったような症例においてはレジオネラ肺炎の可能性を積極的に疑う必要があるのかもしれない。このような場合、救急外科を受診する可能性もあるため内科医のみならず救急診療に関わる外科系医師にとっても認識しておくべき疾患であると考えられる。

本検討のlimitationとしては、後方視的検討であるため症例選択にバイアスがかかっている可能性があること、確定診断症例のみを扱っているため、見逃された症例の存在が否定できないことが挙げられる。しかしながら、当院におけるレジオネラ肺炎確定診断例の特徴的臨床像を把握し、今

後の診療にフィードバックする上では有用な検討であると考えられる。

市中肺炎を診療する際にはレジオネラ肺炎の可能性を常に想起し、2種類のスコアリングシステムやレジオネラ尿中抗原検査を積極的に用いるべきであると考えられる。また、スコアリングシステムや中枢神経系症状を疑わせるエピソードの存在からレジオネラ肺炎が疑われる場合には、従来型のレジオネラ尿中抗原が陰性であっても、喀痰LAMP法やリボテスト®レジオネラを提出の上、速やかにレジオネラをカバーした抗菌薬を開始することが重要と考えられる。

論文内容に関連する著者の利益相反:

別所 昭宏(研究費等:アストラゼネカ(株), アッヴィ合同会社, 中外製薬(株), 小野薬品工業(株), MSD(株))

参 考 文 献

- 1) Marchello C, Dale AP, et al: Prevalence of atypical pathogens in patients with cough and community-acquired pneumonia: A meta-analysis. *Ann. Fam. Med.* **14**: 552-566, 2016.
- 2) Chidiac C, Che D, et al: Factors associated with hospital mortality in community-acquired legionellosis in France. *Eur. Respir. J.* **39**: 963-970, 2012.
- 3) Dominguez A, Alvarez J, et al: Factors influencing the case-fatality rate of Legionnaires' disease. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* **13**: 407-412, 2009.
- 4) Fiumefreddo R, Zaborsky R, et al: Clinical predictors for Legionella in patients presenting

- with community-acquired pneumonia to the emergency department. *BMC Pulm. Med.* **9** : 4, 2009.
- 5) Miyashita N, Horita N, et al : Diagnostic predictors of Legionella pneumonia in Japan. *J. Infect. Chemother.* **24** : 159-163, 2018.
 - 6) Heath CH, Grove DI, et al : Delay in appropriate therapy of Legionella pneumonia associated with increased mortality. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **15** : 286-290, 1996.
 - 7) Falcone M, Russo A, et al : Predictors of intensive care unit admission in patients with Legionella pneumonia : role of the time to appropriate antibiotic therapy. *Infection* **49** : 321-325, 2021.
 - 8) Gacouin A, Tulzo YL, et al : Severe pneumonia due to Legionella pneumophila : prognostic factors, impact of delayed appropriate antimicrobial therapy. *Intensive Care Med.* **28** : 686-691, 2002.
 - 9) 日本呼吸器学会成人肺炎診療ガイドライン2017作成委員会 : 成人肺炎診療ガイドライン2017 2017.
 - 10) Miyashita N, Higa F, et al : Distribution of Legionella species and serogroups in patients with culture-confirmed Legionella pneumonia. *J. Infect. Chemother.* **26** : 411-417, 2020.
 - 11) 安中敏光, 吉野 学, 他 : Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 法によるレジオネラ属菌の検出. *日本臨床微生物学雑誌* **13** : 19-25, 2003.
 - 12) Bolliger R, Neeser O, et al : Validation of a prediction rule for legionella pneumonia in emergency department patients. *O.F.I.D.* **6** : ofz268, 2019.

<Abstract>

A retrospective analysis of patients with community-acquired Legionella pneumonia at our institute

Kotaro Yamada, Makoto Sakugawa, Takahiro Umeno, Hirohisa Kano,
Hiroe Kayatani, Shinobu Hosokawa and Akihiro Bessho
Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Okayama Hospital

Prompt treatment with the appropriate antibiotics is essential for Legionella pneumonia patients. Thirty-two patients with community-acquired Legionella pneumonia at our institute were retrospectively analyzed to evaluate their initial treatment. Twenty-six patients were initially treated with antibiotics against *Legionella spp.*, and six patients were initially treated with β -lactam antibiotics. Six of the 32 patients required mechanical ventilation, but none of them died. Factors associated with delayed diagnosis were as follows; the possibility of Legionella pneumonia was overlooked at the first visit to our hospital, the result of the urinary antigen test for diagnosing Legionella pneumonia in urine samples

obtained at night could not be quickly obtained, and the possibility of Legionella pneumonia was initially ruled out due to a negative result on the urinary antigen test. Most patients were found to have characteristic features of Legionella pneumonia by Legionella scoring systems. Legionella pneumonia should be included among the differential diagnoses in patients with community-acquired pneumonia. Legionella scoring systems and the urinary antigen test should also be actively performed. Immediate treatment with empiric antibiotics against *Legionella spp.* should be started for patients with clinically characteristic features of Legionella pneumonia even if the urinary antigen test is negative.