

レジオネラの診断と治療に関するアンケート調査結果

公益社団法人 日本化学療法学会 レジオネラ治療薬評価委員会

委員長：宮下 修行（川崎医科大学附属川崎病院内科）
調整委員：青木 洋介（佐賀大学医学部附属病院感染制御部）
菊地 利明（新潟大学医歯学総合病院呼吸器・感染症内科）
関 雅文（東北薬科大学病院呼吸器内科）
館田 一博（東邦大学医学部微生物・感染症学講座）
比嘉 太（国立病院機構沖縄病院呼吸器内科）
実務委員：牧 展子（大正富山医薬品株式会社安全性情報部）
内納 和浩（第一三共株式会社安全管理推進部）
小笠原和彦（元 第一三共株式会社）
顧問：渡辺 彰（東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発研究部門）

要 旨

公益社団法人日本化学療法学会では、厚生労働省医薬食品局審査管理課より、レジオネラ属の適応を取得した抗菌薬を製造・販売する製薬企業が実施する製造販売後調査への協力依頼を受け、2006年よりレジオネラ治療薬評価事業を行っている。本委員会では、これまで各製薬企業が製造販売後調査で収集した症例を中心に調査を行ってきたが、今回、実地医療におけるレジオネラの診断方法や治療の実態について、より多くの情報を収集することを目的に日本化学療法学会員を対象にアンケート調査を実施した。

本アンケートは日本化学療法学会員 3,867 名に発送し、322 名（回答率：8.3%）の医師から回答を得た。その結果、温泉や循環式浴槽等の入浴歴がある患者や肺炎の病態が急激に悪化した患者、 β -ラクタム系薬の効果が不十分（または無効）の患者に対しては、7~8割の医師がレジオネラ検査を実施し、約2割の医師では、高齢者や肺炎の患者には全例でレジオネラ検査が実施されていた。また、レジオネラ検査の種類は、ほとんどの医師が尿中抗原検査を実施し、培養検査、血清抗体価検査、PCR 検査は補足的に実施されていた。治療抗菌薬は、注射用キノロン系薬やマクロライド系薬が選択されており、レジオネラに効果が期待される抗菌薬が適切に選択されていると考えられた。さらに、レジオネラ検査の結果が陽性の場合だけでなく、陰性であった場合でも、レジオネラ肺炎が疑われる患者には、これらの抗菌薬で治療されていることが明らかになった。再燃予防には、キノロン系薬やマクロライド系薬の経口剤が処方され、治療効果判定には、臨床症状、胸部 X 線・CT 検査、臨床検査結果を指標とし、補足的に尿中抗原検査等のレジオネラ検査の結果が用いられていた。

序 文

レジオネラ肺炎は、1981年に斎藤らにより国内における1例目が報告¹⁾されて以降、多数報告されているが、レジオネラ肺炎に対して保険適応をもつ抗菌薬は、2003年10月にテリスロマイシンが承認取得するまでは存在せず、細胞内移行性が良好で抗菌力が優れる薬剤が適応外で使用されていた。

厚生省健康政策局研究開発振興課（当時）は、「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」（平成11年2月1日研第4号・医薬審第104号）に基づき、社団法人日本化学療法学会（当時）からレジオネラ症の効能・効果追加が要望された抗菌薬の製造元に対して効能・効果追加の打診を行った。その結果、メシル酸パズフロキサシンが2005年2月に、2006年2月にはレボフロキサシン、シプロフロキサシン等がレジオネラ属の適応を取得した。社団法人日本化学療法学会（当時）は、2005年2月に厚生労働省医薬食品局審査管理課より、レジオネラ属の適応を取得した抗菌薬を製造・販売する製薬企業が実施する製造販売後調査への協力依頼を受け、2006年にレジオネラ治療薬評価委員会を発足させた。本委員会にて、これまで各製薬企業が製造販売後調査で収集した症例報告を調査したところ、レジオネラ診断の多くが尿中抗原検査で行われており、ほとんどの患者が注射用キノロン系薬で治療され、治療効果の確認に臨床症状や臨床検査結果だけでなく、尿中抗原検査が使用されている等の実態が明らかになってきた。そこで、本委員会ではレジオネラの診断と治療の実態について、より多くの情報を収集することを目的にアンケート調査を実施した。

付録. レジオネラの診断と治療に関するアンケート質問項目

<p>【貴病院での診断について】</p> <p>Q1. どのような患者さんにレジオネラの検査を実施していますか？（複数回答可）</p> <p><input type="checkbox"/> 温泉や循環式浴槽等の入浴歴がある場合 <input type="checkbox"/> 肺炎の病態が急激に悪化した場合 <input type="checkbox"/> β-ラクタム系薬の効果が不十分（または無効）の場合 <input type="checkbox"/> 高齢者の場合 <input type="checkbox"/> 頑固な咳などが持続し、非定型肺炎が疑われる場合 <input type="checkbox"/> 肺炎の患者さんには、全例に検査を実施する。 <input type="checkbox"/> その他（ ）</p> <p>Q2. どのようなレジオネラ検査を実施していますか？（複数回答可）</p> <p><input type="checkbox"/> 尿中抗原検査 <input type="checkbox"/> 血清抗体価検査 <input type="checkbox"/> 遺伝子検査（PCR 検査） <input type="checkbox"/> 培養検査 <input type="checkbox"/> その他（ ）</p> <p>Q3. Q2 でご回答いただいた検査の実施頻度、検査場所、結果を入手するまでの時間についてご回答願います。</p> <p>①尿中抗原検査： 【実施頻度】 <input type="checkbox"/> 必ず実施 <input type="checkbox"/> 時々実施 <input type="checkbox"/> ほとんど実施しない <input type="checkbox"/> 実施しない 【実施場所】 <input type="checkbox"/> 院内で実施 <input type="checkbox"/> 院外で実施 【結果入手までの時間】 <input type="checkbox"/> 即日 <input type="checkbox"/> 1 日 <input type="checkbox"/> 2 日 <input type="checkbox"/> 3 日 <input type="checkbox"/> 4 日 <input type="checkbox"/> 5 日 <input type="checkbox"/> その他（ ）日</p> <p>②血清抗体価検査： 【実施頻度】 <input type="checkbox"/> 必ず実施 <input type="checkbox"/> 時々実施 <input type="checkbox"/> ほとんど実施しない <input type="checkbox"/> 実施しない 【実施場所】 <input type="checkbox"/> 院内で実施 <input type="checkbox"/> 院外で実施 【結果入手までの時間】 <input type="checkbox"/> 7 日以内 <input type="checkbox"/> 8～14 日以内 <input type="checkbox"/> 15 日～21 日以内 <input type="checkbox"/> 22 日以上 <input type="checkbox"/> その他（ ）日</p> <p>③遺伝子検査（PCR 検査）： 【実施頻度】 <input type="checkbox"/> 必ず実施 <input type="checkbox"/> 時々実施 <input type="checkbox"/> ほとんど実施しない <input type="checkbox"/> 実施しない 【実施場所】 <input type="checkbox"/> 院内で実施 <input type="checkbox"/> 院外で実施 【結果入手までの時間】 <input type="checkbox"/> 7 日以内 <input type="checkbox"/> 8～14 日以内 <input type="checkbox"/> 15 日～21 日以内 <input type="checkbox"/> 22 日以上 <input type="checkbox"/> その他（ ）日</p> <p>④培養検査： 【実施頻度】 <input type="checkbox"/> 必ず実施 <input type="checkbox"/> 時々実施 <input type="checkbox"/> ほとんど実施しない <input type="checkbox"/> 実施しない 【実施場所】 <input type="checkbox"/> 院内で実施 <input type="checkbox"/> 院外で実施 【結果入手までの時間】 <input type="checkbox"/> 7 日以内 <input type="checkbox"/> 8～14 日以内 <input type="checkbox"/> 15 日～21 日以内 <input type="checkbox"/> 22 日以上 <input type="checkbox"/> その他（ ）日</p> <p>【先生のご経験されたレジオネラ肺炎の患者さんについて】</p> <p>Q4. これまで何回くらいレジオネラ肺炎の患者さんを診断・治療したことがありますか？</p> <p><input type="checkbox"/> 例（年間 例くらい） <input type="checkbox"/> レジオネラ肺炎を診断した経験がない</p> <p>Q5. 昨年、ご経験された患者さんの「性別」、「年齢」、「基礎疾患」について、ご回答願います。</p> <table border="0"> <tr> <td>【性別】</td> <td>【年齢】</td> <td>【基礎疾患】</td> <td></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> 男性（ 例）</td> <td><input type="checkbox"/> 20 歳未満（ 例）</td> <td><input type="checkbox"/> 呼吸器障害（ 例）</td> <td></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> 女性（ 例）</td> <td><input type="checkbox"/> 20 歳代（ 例）</td> <td><input type="checkbox"/> 腎 障 害（ 例）</td> <td></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> 不明</td> <td><input type="checkbox"/> 30 歳代（ 例）</td> <td><input type="checkbox"/> 肝 障 害（ 例）</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td><input type="checkbox"/> 40 歳代（ 例）</td> <td><input type="checkbox"/> 心 疾 患（ 例）</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td><input type="checkbox"/> 50 歳代（ 例）</td> <td><input type="checkbox"/> 悪性腫瘍（ 例）</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td><input type="checkbox"/> 60 歳代（ 例）</td> <td><input type="checkbox"/> その他（ 例）</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td><input type="checkbox"/> 70 歳代（ 例）</td> <td><input type="checkbox"/> 基礎疾患なし（ 例）</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td><input type="checkbox"/> 80 歳代（ 例）</td> <td><input type="checkbox"/> 不明</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td><input type="checkbox"/> 90 歳以上（ 例）</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td><input type="checkbox"/> 不明</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	【性別】	【年齢】	【基礎疾患】		<input type="checkbox"/> 男性（ 例）	<input type="checkbox"/> 20 歳未満（ 例）	<input type="checkbox"/> 呼吸器障害（ 例）		<input type="checkbox"/> 女性（ 例）	<input type="checkbox"/> 20 歳代（ 例）	<input type="checkbox"/> 腎 障 害（ 例）		<input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 30 歳代（ 例）	<input type="checkbox"/> 肝 障 害（ 例）			<input type="checkbox"/> 40 歳代（ 例）	<input type="checkbox"/> 心 疾 患（ 例）			<input type="checkbox"/> 50 歳代（ 例）	<input type="checkbox"/> 悪性腫瘍（ 例）			<input type="checkbox"/> 60 歳代（ 例）	<input type="checkbox"/> その他（ 例）			<input type="checkbox"/> 70 歳代（ 例）	<input type="checkbox"/> 基礎疾患なし（ 例）			<input type="checkbox"/> 80 歳代（ 例）	<input type="checkbox"/> 不明			<input type="checkbox"/> 90 歳以上（ 例）				<input type="checkbox"/> 不明			<p>【先生のご経験されたレジオネラ肺炎の患者さんについて】</p> <p>Q6. レジオネラ肺炎が疑われる患者さんに対して、「レジオネラ検査」の結果が判明するまでの抗菌薬で治療していますか？（複数選択可）</p> <p><input type="checkbox"/> キノロン系薬 → <input type="checkbox"/> 注射 <input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> マクロライド系薬 → <input type="checkbox"/> 注射 <input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> セフェム系薬 → <input type="checkbox"/> 注射 <input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> ペニシリン系薬 → <input type="checkbox"/> 注射 <input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> カルバペネム系薬 <input type="checkbox"/> ケトライド系薬 <input type="checkbox"/> その他（ ）</p> <p>Q7. 「レジオネラ検査」の結果が判明した後、レジオネラ肺炎の初期治療として、どの抗菌薬で治療していますか？（複数選択可）</p> <p><input type="checkbox"/> キノロン系薬 → <input type="checkbox"/> 注射 <input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> マクロライド系薬 → <input type="checkbox"/> 注射 <input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> ケトライド系薬 <input type="checkbox"/> ミノサイクリン <input type="checkbox"/> リファンピシン <input type="checkbox"/> その他（ ）</p> <p>Q8. 初期治療には、上記抗菌薬を何日間くらい投与しますか？</p> <p>Q9. 「レジオネラ検査」の結果が「陰性」であった場合でも、レジオネラ肺炎が疑われる患者さんには、レジオネラ肺炎に効果が期待できる抗菌薬を処方しますか？</p> <p><input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ</p> <p>↳ どの抗菌薬を処方していますか？</p> <p><input type="checkbox"/> キノロン系薬 → <input type="checkbox"/> 注射 <input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> マクロライド系薬 → <input type="checkbox"/> 注射 <input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> ミノサイクリン <input type="checkbox"/> リファンピシン <input type="checkbox"/> その他（ ）</p> <p>Q10. レジオネラの初期治療後、再燃予防を目的に、抗菌薬を投与しますか？</p> <p><input type="checkbox"/> しない <input type="checkbox"/> する → 【治療内容】</p> <p><input type="checkbox"/> 初期治療と同じ抗菌薬を継続投与する。 <input type="checkbox"/> 初期治療に注射薬を使用している場合は、経口剤に切り替える。 ↳ どの経口薬に切り替えていますか？</p> <p><input type="checkbox"/> キノロン系薬 <input type="checkbox"/> マクロライド系薬 <input type="checkbox"/> ケトライド系薬 <input type="checkbox"/> その他（ ）</p> <p>Q11. 再燃予防を目的に上記抗菌薬を何日間くらい投与しますか？</p> <p>Q12. どの指標をもとに、レジオネラ肺炎の治療効果判定を行いますか？（複数回答可）</p> <p><input type="checkbox"/> 臨床症状（体温、喀痰等） <input type="checkbox"/> 胸部 X 線検査 <input type="checkbox"/> 臨床検査結果（WBC、CRP 等） <input type="checkbox"/> 治療後のレジオネラ検査の結果</p> <p>【検査方法】</p> <p><input type="checkbox"/> 尿中抗原検査 <input type="checkbox"/> 血清抗体価検査 <input type="checkbox"/> 遺伝子検査（PCR 検査） <input type="checkbox"/> 培養検査 <input type="checkbox"/> その他（ ）</p> <p><input type="checkbox"/> その他（ ）</p>
【性別】	【年齢】	【基礎疾患】																																											
<input type="checkbox"/> 男性（ 例）	<input type="checkbox"/> 20 歳未満（ 例）	<input type="checkbox"/> 呼吸器障害（ 例）																																											
<input type="checkbox"/> 女性（ 例）	<input type="checkbox"/> 20 歳代（ 例）	<input type="checkbox"/> 腎 障 害（ 例）																																											
<input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 30 歳代（ 例）	<input type="checkbox"/> 肝 障 害（ 例）																																											
	<input type="checkbox"/> 40 歳代（ 例）	<input type="checkbox"/> 心 疾 患（ 例）																																											
	<input type="checkbox"/> 50 歳代（ 例）	<input type="checkbox"/> 悪性腫瘍（ 例）																																											
	<input type="checkbox"/> 60 歳代（ 例）	<input type="checkbox"/> その他（ 例）																																											
	<input type="checkbox"/> 70 歳代（ 例）	<input type="checkbox"/> 基礎疾患なし（ 例）																																											
	<input type="checkbox"/> 80 歳代（ 例）	<input type="checkbox"/> 不明																																											
	<input type="checkbox"/> 90 歳以上（ 例）																																												
	<input type="checkbox"/> 不明																																												

対象と方法

本アンケート調査は、2012 年 3 月当時の公益社団法人日本化学療法学会の会員（3,867 名）を対象に、日本化学療法学会事務局からアンケート用紙（付録）を送付し、郵送による回答を依頼した。なお、本アンケート調査は、2012 年 4 月 1 日～2012 年 8 月 31 日までの期間に実施した。

結 果

1. 回答医師の背景

アンケート用紙を 3,867 名の医師に郵送し、322 名（回答率：8.3%）から回答を得た。そのうち、レジオネラ検査の経験がないため等の理由より、すべてのアンケート項目が未回答の 20 名を除いた 249 施設 302 名からの回答を有効回答とした。また、各設問ごとに未記載または不明の回答は集計から除外し、回答率を算出した。有効回答医師 302 名の所属診療科を Table 1 に示す。呼吸器（内）科が 46.2%と最も多く、次いで内科が 29.0%、感染症（内）科が 9.8%であった。また、有効回答医師の所属施設（249 施設）の内訳は、大学病院：55 施設（22.1%）、国公立・一般病院：174 施設（69.9%）、診療所：20 施設（8.0%）であり、病床数は 100 床未満：25 施設（10.0%）、100～199 床：25 施設（10.0%）、200～299 床：23 施設（9.2%）、300～399 床：43 施設（11.6%）、400～499 床：29 施設（11.6%）、500 床以上：104 施設（41.8%）であった。

2. レジオネラ検査の実施状況について

どのような患者にレジオネラの検査を実施するか調査した結果、「温泉や循環式浴槽等の入浴歴がある場合」と回答した医師が 82.7%（249 名）、「肺炎の病態が急激に悪化した場合」が 70.8%（213 名）、「 β -ラクタム系薬の効果が不十分（または無効）の場合」が 65.1%（196 名）、「胸部陰影の割に低酸素血症が高度の場合」が 57.1%（172 名）と高

Table 1. アンケート回答医師の所属診療科

診療科	医師数
呼吸器（内）科	132 (46.2%)
内科	83 (29.0%)
感染症（内）科	28 (9.8%)
外科	9 (3.1%)
検査科	6 (2.1%)
救急	6 (2.1%)
泌尿器科	5 (1.7%)
小児科	4 (1.4%)
総合診療科	3 (1.0%)
消化器科	3 (1.0%)
微生物学	2 (0.7%)
その他	5 (1.7%)
未回答	16 (—)

Table 2. レジオネラ検査を実施する患者背景

患者背景	回答数 ^{※1}
温泉や循環式浴槽等の入浴歴がある場合	249 (82.7%)
肺炎の病態が急激に悪化した場合	213 (70.8%)
β -ラクタム系薬の効果が不十分（または無効）の場合	196 (65.1%)
高齢者の場合	55 (18.3%)
頑固な咳などが持続し、非定型肺炎が疑われる場合	134 (44.5%)
大葉性肺炎の場合	121 (40.2%)
胸部陰影の割に低酸素血症が高度の場合	172 (57.1%)
高度の炎症反応を伴う肺炎の場合	126 (41.9%)
肺炎の患者さんには、全例に検査を実施する。	51 (16.9%)
その他	29 (9.6%)
未回答	1 (—)

※1：複数回答有

Table 3. レジオネラ検査の種類

検査の種類	回答数 ^{※1}
尿中抗原検査	297 (98.7%)
血清抗体価検査	158 (52.5%)
遺伝子検査（PCR 検査）	106 (35.2%)
培養検査	169 (56.1%)
その他	6 (2.0%)
未回答	1 (—)

※1：複数回答有

かった。また、「頑固な咳などが持続し、非定型肺炎が疑われる場合」、「高度の炎症反応を伴う肺炎の場合」、「大葉性肺炎の場合」も約4割の医師でレジオネラ検査を実施し、約2割の医師では「高齢者」や「肺炎」の患者には全例でレジオネラ検査を実施するとの回答であった（Table 2）。

実施するレジオネラ検査は、「尿中抗原検査」と回答した医師が98.7%（297名）と最も多く、「培養検査」、「血清抗体価検査」、「遺伝子検査（PCR検査）」と回答した医師は、それぞれ56.1%、52.5%、35.2%であった（Table 3）。

各レジオネラ検査の実施頻度、検査場所、結果入手までの時間の結果をTable 4に示した。「尿中抗原検査」の実施頻度は、「必ず実施」と回答した医師が52.8%、「時々実施」が42.1%であった。一方、他の検査では、「必ず実施」と回答した医師は、「血清抗体価検査」2.6%、「遺伝子検査（PCR検査）」1.0%、「培養検査」21.0%と少なく、「ほとんど実施しない」と回答した医師が39.5～70.5%であった。各レジオネラ検査の実施場所は、「尿中抗原検査」では「院内」と回答した医師が88.8%と多く、結果入手までの時間は「当日」が87.3%であった。「血清抗体価検査」の検査場

Table 4. 各レジオネラ検査の実施頻度, 実施場所, 結果入手までの時間

1) 尿中抗原検査		
	項目	回答数
実施頻度	必ず実施	153 (52.8%)
	時々実施	122 (42.1%)
	ほとんど実施しない	15 (5.2%)
	実施しない	0 (0%)
	未回答	7 (—)
実施場所	院内	254 (88.8%)
	院外	32 (11.2%)
	未回答	11 (—)
結果入手までの時間	当日	248 (87.3%)
	1日	7 (2.5%)
	2日	6 (2.1%)
	3日	11 (3.9%)
	4日	4 (1.4%)
	5日	7 (2.5%)
	6日	1 (0.4%)
	未回答	13 (—)
2) 血清抗体価検査		
	項目	回答数
実施頻度	必ず実施	4 (2.6%)
	時々実施	66 (42.3%)
	ほとんど実施しない	86 (55.1%)
	実施しない	0 (0%)
	未回答	2 (—)
実施場所	院内	9 (7.1%)
	院外	118 (92.9%)
	未回答	31 (—)
結果入手までの時間	7日以内	80 (64.5%)
	8～14日以内	36 (29.0%)
	15日～21日以内	6 (4.8%)
	22日以上	1 (0.8%)
	その他	1 (0.8%)
	未回答	34 (—)
3) 遺伝子検査 (PCR 検査)		
	項目	回答数
実施頻度	必ず実施	1 (1.0%)
	時々実施	30 (28.6%)
	ほとんど実施しない	74 (70.5%)
	実施しない	0 (0%)
	未回答	1 (—)
実施場所	院内	13 (15.9%)
	院外	69 (84.1%)
	未回答	23 (—)
結果入手までの時間	7日以内	43 (58.1%)
	8～14日以内	25 (33.8%)
	15日～21日以内	1 (1.4%)
	22日以上	2 (2.7%)
	その他	3 (4.1%)
	未回答	31 (—)
4) 培養検査		
	項目	回答数
実施頻度	必ず実施	35 (21.0%)
	時々実施	66 (39.5%)
	ほとんど実施しない	66 (39.5%)
	実施しない	0 (0%)
	未回答	2 (—)
実施場所	院内	104 (70.3%)
	院外	45 (30.4%)
	未回答	21 (—)
結果入手までの時間	7日以内	80 (56.7%)
	8～14日以内	51 (36.2%)
	15日～21日以内	8 (5.7%)
	22日以上	2 (1.4%)
	その他	0 (0%)
	未回答	28 (—)

Table 5. これまでに診断・治療したレジオネラ肺炎の患者数と年間の患者数

1) これまでにレジオネラ肺炎の患者を診断・治療した経験の有無

経験の有無	回答数
経験あり	217 (72.3%)
経験なし	83 (27.7%)
未回答	2 (—)

2) これまでに診断・治療したレジオネラ肺炎の患者数

患者数	回答数
1例	44 (21.2%)
2例	25 (12.0%)
3例	37 (17.8%)
4例	12 (5.8%)
5例	32 (15.4%)
6例	5 (2.4%)
7例	1 (0.5%)
8例	3 (1.4%)
9例	1 (0.5%)
10例	33 (15.9%)
15例	4 (1.9%)
16例	1 (0.5%)
20例	3 (1.4%)
30例	2 (1.0%)
40例	2 (1.0%)
50例	3 (1.4%)
不明または未回答	9 (—)

2) 年間のレジオネラ肺炎の患者数

患者数	回答数
1例未満	32 (19.6%)
1例	85 (52.1%)
2例	34 (20.9%)
3例	7 (4.3%)
4例	3 (1.8%)
5例	2 (1.2%)
不明または未回答	54 (—)

所は、「院外」が92.9%と多く、結果入手までの時間は「7日以内」が64.5%、「8～14日以内」が29.0%であった。「遺伝子検査 (PCR 検査)」の検査場所は、「院外」が84.1%と多く、結果入手までの時間は「7日以内」が58.1%、「8～14日以内」が33.8%であった。「培養検査」の検査場所は、「院内」が70.3%であり、結果入手までの時間は「7日以内」が56.7%、「8～14日以内」が36.2%であった。

3. レジオネラ肺炎の患者について

過去にレジオネラ肺炎の患者を診断・治療した経験があると回答した医師は72.3% (217名)であった。また、過去に診断・治療したレジオネラ肺炎の患者数は、多くの医師が10例未満であったが、最高で50例のレジオネラ肺炎を診断・治療した医師が3名いた。年間に診断・治療するレジオネラ肺炎の患者数は、1例と回答した医師が85名 (52.1%)と最も多く、次いで2例が34名 (20.9%)、1例未満が32名 (19.6%)であった (Table 5)。

さらに、昨年経験したレジオネラ肺炎の患者数は235名で、その患者背景をTable 6に示した。性別は男性が84.7% (199例)、女性が15.3% (36例)で男性が多かった。年齢は60歳代が31.2% (73例)と最も多く、60歳以上の高齢者が62.0% (145例)を占め、80歳代が7.3% (17例)、90歳以上が2.6% (6例)であったが、40歳代以下の若年者も13.7% (35例)に認められた。基礎疾患・合併症は「あり」が67.9% (152例)であり、呼吸器障害が23.2% (52例)と最も多く、心疾患が13.4% (30例)、糖尿病が11.2% (25例)、腎障害が10.3% (23例)、肝障害が8.0% (18例)、悪性腫瘍が7.6% (17例)、脳血管障害が3.6% (8例)、その他が6.7% (15例)であった。

Table 6. 昨年経験したレジオネラ患者の患者背景

	項目	回答数
性別	男性	199 (84.7%)
	女性	36 (15.3%)
年齢	20歳未満	1 (0.4%)
	20歳代	2 (0.9%)
	30歳代	11 (4.7%)
	40歳代	21 (9.0%)
	50歳代	54 (23.1%)
	60歳代	73 (31.2%)
	70歳代	49 (20.9%)
	80歳代	17 (7.3%)
	90歳以上	6 (2.6%)
	未回答	1 (—)
基礎疾患・合併症	基礎疾患なし	72 (32.1%)
	基礎疾患あり	152 (67.9%)
	呼吸器障害	52 (23.2%)
	糖尿病	25 (11.2%)
	心疾患	30 (13.4%)
	悪性腫瘍	17 (7.6%)
	腎障害	23 (10.3%)
	脳血管障害	8 (3.6%)
	肝障害	18 (8.0%)
	その他	15 (6.7%)
	未回答	11 (—)

Table 7. レジオネラ肺炎が疑われる患者に対する「レジオネラ検査」の結果が判明するまでの治療抗菌薬

抗菌薬	剤型	回答数 ^{*1}
キノロン系薬	全体	262 (90.0%)
	注射	239 (82.1%)
	経口	61 (21.0%)
	未回答	2 (0.7%)
マクロライド系薬	全体	113 (38.8%)
	注射	66 (22.7%)
	経口	67 (23.0%)
	未回答	2 (0.7%)
セフェム系薬	全体	23 (7.9%)
	注射	20 (6.9%)
	経口	3 (1.0%)
	未回答	1 (0.3%)
ペニシリン系薬	全体	24 (8.2%)
	注射	21 (7.2%)
	経口	2 (0.7%)
	未回答	1 (0.3%)
カルバペネム系薬		28 (9.6%)
ケトライド系薬		0 (0%)
ミノサイクリン		4 (1.4%)
リファンピシン		4 (1.4%)
テトラサイクリン系薬		1 (0.3%)
未回答		11 (—)

*1: 複数回答有

Table 8. 「レジオネラ検査」の結果が判明した後、レジオネラ肺炎の初期治療として使用する抗菌薬と投与日数

1) 初期治療抗菌薬			2) 初期治療抗菌薬の投与日数	
抗菌薬	剤型	回答数 ^{*1}	投与日数	回答数
キノロン系薬	全体	265 (92.3%)	3日	7 (2.4%)
	注射	252 (87.8%)	4日	2 (0.7%)
	経口	35 (12.2%)	5日	11 (3.8%)
	未回答	6 (2.1%)	7日	75 (26.2%)
マクロライド系薬	全体	86 (30.0%)	9日	7 (2.4%)
	注射	63 (22.0%)	10日	33 (11.5%)
	経口	33 (11.5%)	11日	17 (5.9%)
	未回答	4 (1.4%)	12日	16 (5.6%)
ケトライド系薬		0 (0%)	14日	100 (35.0%)
ミノサイクリン		22 (7.7%)	18日	9 (3.1%)
リファンピシン		29 (10.1%)	20日	1 (0.3%)
未回答		15 (—)	21日	7 (2.4%)
			28日	1 (0.3%)
			未回答	16 (—)

*1: 複数回答有

平均±SD = 10.9 ± 4.0 (日)

4. レジオネラ患者に対する治療方針について

レジオネラ肺炎が疑われる患者に対して、「レジオネラ検査」の結果が判明するまでの治療抗菌薬を調査した結果、「キノロン系薬」と回答した医師が90.0% (262名)と多く、そのうち「注射用キノロン系薬」が82.1% (239名)であった。「マクロライド系薬」と回答した医師は38.8% (113名)であり、「キノロン系薬」に次いで多かった。 β -ラクタム系薬である「セフェム系薬」、「ペニシリン系薬」、「カルバペネム系薬」と回答した医師はそれぞれ7.9% (23名), 8.2% (24名), 9.6% (28名)であった (Table 7)。

一方、「レジオネラ検査」の結果が判明した後、レジオネラ肺炎の初期治療として使用する抗菌薬は、「キノロン系

Table 9. 「レジオネラ検査」の結果が「陰性」であったが、レジオネラ肺炎が疑われる患者に対するレジオネラ肺炎に効果が期待できる抗菌薬の処方の有無と処方抗菌薬

1) 抗菌薬処方の有無		2) 処方抗菌薬		
抗菌薬処方の有無	回答数	抗菌薬	剤型	回答数*1
あり	275 (94.5%)	キノロン系薬	全体	239 (88.2%)
なし	16 (5.5%)		注射	212 (78.2%)
未回答	11 (—)		経口	60 (22.1%)
			未回答	9 (3.3%)
		マクロライド系薬	全体	109 (40.2%)
			注射	66 (24.4%)
			経口	62 (22.9%)
			未回答	0 (0%)
		ミノサイクリン リファンピシン 未回答		24 (8.9%)
				7 (2.6%)
				4 (—)

*1: 複数回答有

Table 10. レジオネラの初期治療後、「再燃予防」を目的とした抗菌薬の処方の有無と治療方針

1) 再燃予防を目的とした抗菌薬処方の有無

抗菌薬処方の有無	回答数
あり	77 (26.7%)
なし	211 (73.3%)
未回答	14 (—)

2) 1) で「はい」と回答した医師の治療内容

治療内容	回答数
①初期治療と同じ抗菌薬を継続投与する	9 (11.7%)
②初期治療に注射剤を使用している場合は、 経口剤に切り替える	66 (85.7%)
①, ②を両方選択	2 (2.6%)

3) 2) で「初期治療に注射剤を使用している場合は、経口剤に切り替える」と回答した医師の切り替え後の経口抗菌薬

経口抗菌薬	回答数*1
キノロン系薬	52 (76.5%)
マクロライド系薬	29 (42.6%)
リファンピシン	1 (1.5%)

*1: 複数回答有

薬」と回答した医師が92.3% (265名)で、その約9割が「注射用キノロン系薬」であった。「マクロライド系薬」は30.0% (86名), 「リファンピシン」は10.1% (29名), 「ミノサイクリン」は7.7% (22名)であった。一方、「レジオネラ検査」の結果が判明した後に、セフェム系薬等のβ-ラクタム系薬を使用する医師はいなかった。上記の初期治療抗菌薬の投与日数は、「14日」と回答した医師が35.0% (100名)と最も多く、次いで「7日」が75例 (26.2%)であり、平均処方日数は10.9±4.0日 (SD)であった (Table 8)。

さらに、「レジオネラ検査」の結果が「陰性」であった場合でも、レジオネラ肺炎が疑われる患者に対してレジオネラ肺炎に効果が期待できる抗菌薬を処方するか調査した結果、「処方する」と回答した医師は94.5% (275名)であった。その際の抗菌薬は、「キノロン系薬」が88.2% (239名), 「マクロライド系薬」が40.2% (109名), 「ミノサイクリン」が8.9% (24名), 「リファンピシン」が2.6% (7名)であり、初期治療で選択する抗菌薬とほぼ同様であった (Table 9)。

また、レジオネラの初期治療後、「再燃予防」を目的に抗菌薬を処方すると回答した医師は26.7% (77名)であった。治療内容は「初期治療に注射剤を使用している場合は、経口剤に切り替える」と回答した医師が85.7% (66名)

Table 11. 「再燃予防」を目的とした
抗菌薬の投与日数

投与日数	回答数
3日	1 (1.3%)
5日	3 (3.9%)
7日	38 (50.0%)
9日	1 (1.3%)
10日	1 (1.3%)
11日	10 (13.2%)
14日	17 (22.4%)
21日	1 (1.3%)
28日	2 (2.6%)
30日	2 (2.6%)
未回答	1 (—)

平均±SD=10.4±5.5 (日)

Table 12. レジオネラ肺炎の治療効果判定に用
いる指標

治療効果判定の指標	回答数*1
臨床症状	275 (97.2%)
胸部 X 線・CT 検査	259 (91.5%)
臨床検査結果 (WBC, CRP 等)	247 (87.3%)
治療後のレジオネラ検査の結果	50 (17.7%)
尿中抗原検査	33 (11.7%)
血清抗体価検査	20 (7.1%)
遺伝子検査 (PCR 検査)	8 (2.8%)
培養検査	15 (5.3%)
未回答	19 (—)

*1: 複数回答有

であり、多くの医師が注射剤から経口剤へ切り替えていた。その際の経口抗菌薬は、経口キノロン系薬が76.5% (52名)、経口マクロライド系薬が42.6% (29名)、リファンピシムが1.5% (1名)であった (Table 10)。「再燃予防」を目的とした上記抗菌薬の投与日数は、「7日間」が50.0% (38名)であり、次いで「14日」が22.4% (17名)であった。また、平均投与日数は10.4±5.5日 (SD)であり、初期治療抗菌薬の投与日数とほぼ同様であった (Table 11)。

5. レジオネラ肺炎の治療効果判定について

レジオネラ肺炎の治療効果判定に用いる指標について調査した結果を Table 12 に示した。「臨床症状」と回答した医師が97.2% (275名)、「胸部 X 線・CT 検査」が91.5% (259名)、「臨床検査結果 (WBC, CRP 等)」が87.3% (247名)であり、多くの医師がこれらの指標を複数用いて治療効果を判定していることが明らかとなった。一方、17.7% (50名)の医師は、尿中抗原検査等のレジオネラ検査の結果を治療効果判定に用いていた。

考 察

今回、実地医療におけるレジオネラの診断方法や治療方針等の実態を把握するため、公益社団法人日本化学療法学会の会員を対象にアンケート調査を実施した。アンケートの回答率は8.3% (322/3,867名)と低かったが、これはアンケート対象医師の所属診療科を限定せず、日本化学療法学会に所属する全医師を対象に調査したため、レジオネラ症の経験がない医師からの回答が困難であったためと考えられる。なお、アンケート回答医師の診療科は呼吸器 (内)科、内科、感染症 (内)科が多く、全体の8割以上を占めていた。

レジオネラ肺炎の危険因子として、温泉、循環式浴槽、プール等が知られており²⁾、今回の調査でも、レジオネラの検査を実施する患者は、「温泉や循環式浴槽等の入浴歴がある場合」と回答した医師が82.7%と最も多かった。また、「肺炎の病態が急激に悪化した場合」、「β-ラクタム系薬の効果が不十分 (または無効) の場合」と回答した医師はそれぞれ70.8%、65.1%であり、レジオネラ肺炎に特徴的な背景を有する患者に対して、レジオネラ検査が実施されていることが明らかになった。一方、約2割の医師が、高齢者や肺炎の患者には全例でレジオネラ検査を実施すると回答しており、これらの施設ではレジオネラ検査が肺炎患者におけるルーチン検査として実施されていると考えられた。

実施するレジオネラ検査の種類は、「尿中抗原検査」と回答した医師が98.7%であり、ほとんどの医師で「尿中抗原検査」が実施されていた。一方、「培養検査」、「血清抗体価検査」、「遺伝子検査 (PCR 検査)」に関しては、それぞれ56.1%、52.5%、35.2%の医師が実施するとの回答であったが、これら検査の実施頻度を見ると「ほとんど実施しない」との回答が39.5~70.5%と高かった。感染症法での届出症例の報告³⁾によると、レジオネラの診断比率は、「尿中抗原検査」96.0%、「培養検査」2.8%、「血清抗体価検査」1.7%、「PCR 検査」1.5%であったことから、実地医療では、多くのレジオネラは「尿中抗原検査」で診断されており、「培養検査」、「血清抗体価検査」、「PCR 検査」が実施されるケースは少ないか、実施したとしてもレジオネラの特異にはいたっていないと考えられた。

レジオネラ検査の実施場所は、「尿中抗原検査」では約9割が「院内」で、当日に検査結果が判明していたが、他の検査では「院外」で実施される割合が尿中抗原検査に比べ高く、約4割が結果入手までに8日以上を要していた。レジオネラ症は、症状の進行が早く、予後不良となる場合が少なくないため、迅速かつ正確な診断と適切な抗菌薬の早期治療が重要となるが^{2,4,5)}、「培養検査」、「血清抗体価検査」、「遺伝子検査 (PCR 検査)」では、迅速な診断は困難で

あり、「尿中抗原検査」がレジオネラ肺炎診断の基本になると考えられる。しかし、レジオネラ肺炎診断を「尿中抗原検査」のみで行うことの問題点は、尿中抗原検査は多くの場合、*Legionella pneumophila* 血清群 (SG) 1のみしか検出できない点である。衛生微生物技術協議会レジオネラ・レファレンスセンターの報告⁶⁾によると、感染症法で届けられた2008年以降の培養陽性261株のうち、*L. pneumophila* SG1は81% (216株)であったことから、「尿中抗原検査」で診断可能なレジオネラ肺炎は8割程度であり、約2割は診断が見逃されている可能性がある。したがって、尿中抗原検査はレジオネラ肺炎の有用な手段の一つではあるが、陰性の場合でも、温泉や循環式浴槽の入浴歴等があるレジオネラ肺炎が疑われる患者には、培養検査や2011年10月に保険適用されたLAMP法 (loop-mediated isothermal amplification) を用いたレジオネラ迅速診断検査等を実施する必要があると考えられる。

レジオネラ尿中抗原検査の臨床導入により、レジオネラ肺炎の患者数は増加しており、感染症法に基づく感染症発生病動向調査では、2013年には1,111例のレジオネラ症が届出されている⁷⁾。また、Ishiguroらの報告⁸⁾によると、2002~2011年に検討された1,032例の市中肺炎症例におけるレジオネラ肺炎の頻度は5.1% (53例)であり、現在では決してまれな感染症ではない。今回のアンケートにおいても、約7割の医師がレジオネラ肺炎の診断・治療の経験があり、アンケート実施の前年 (2011年) に経験したレジオネラ肺炎の患者数は235例であった。感染症発生病動向調査では2011年の届出例数は819例であり、約3割のレジオネラ肺炎は、今回アンケートに協力いただいた医師により診断・治療された患者と推察された。本アンケートで収集したレジオネラ肺炎 (235例) の患者背景について調査した結果、男性が84.7%と大半を占め、年齢は60歳以上が62.0%と高齢者が多く、諸家の報告^{7,9)}と同様であった。また、合併症は呼吸器障害が23.2%と最も多く、腎障害や悪性腫瘍もそれぞれ10.3%、7.6%の患者が合併していた。Marstonらは、腎疾患・悪性疾患の存在がレジオネラ肺炎の予後不良因子の一つと報告¹⁰⁾しているが、今回の結果から、腎疾患や悪性疾患を合併するレジオネラ肺炎患者はおおの10%程度と推測された。

レジオネラ肺炎が疑われる患者に対して、レジオネラ検査の結果が判明するまでの治療抗菌薬は、「キノロン系薬」と回答した医師が90.0%と最も多く、次いで「マクロライド系薬」が38.8%であり、この傾向はレジオネラ検査の結果が判明した後の治療抗菌薬でも同様であった。レジオネラ肺炎の治療抗菌薬としては、キノロン系薬、マクロライド系薬、テトラサイクリン系薬等が推奨されており¹¹⁾、多くの医師はレジオネラ肺炎に対して適切な抗菌薬を選択していると考えられた。また、レジオネラは細胞内寄生菌であるため、細胞内移行が不良のβ-ラクタム系薬は無効であるが、レジオネラ検査の結果が判明するまでの治療抗菌薬として約10%の医師は、セフェム系薬等のβ-ラクタム系薬を処方すると回答した。しかし、β-ラクタム系薬を処方すると回答した医師は、キノロン系薬、マクロライド系薬も同時に選択されていたことから、レジオネラ以外の原因菌を想定し、β-ラクタム系薬単独ではなく、キノロン系薬等との併用治療を行っている可能性が考えられた。一方、レジオネラ検査結果の判明後はβ-ラクタム系薬を処方すると回答した医師はいなかった。さらに、「レジオネラ検査」の結果が「陰性」であった場合でも、レジオネラ肺炎が疑われる患者には、レジオネラ肺炎に効果が期待できる抗菌薬を処方すると回答した医師は94.5%と高かった。前述のとおり、尿中抗原検査では*L. pneumophila* SG1のみしか検出できないことや培養が困難であること等、これらのレジオネラ検査には限界があり、そのことを念頭においた治療が行われていると考えられた。また、抗菌薬の投与日数については、呼吸器感染症治療ガイドライン¹¹⁾では約14日を目安にすると記載されている。今回のアンケート結果でも、投与日数は14日と回答した医師が最も多かった。レジオネラ肺炎はしばしば再燃がみられるが、再燃予防を目的に抗菌薬を処方する医師は26.7%であり、その9割の医師が注射剤から経口剤へ切り替え、キノロン系薬やマクロライド系薬の経口剤が処方されているという実態が明らかになった。

レジオネラ肺炎の治療効果判定に用いる指標は、「臨床症状」、「胸部X線・CT検査」、「臨床検査結果 (WBC, CRP等)」と回答した医師が多く、すべての医師がこの3指標のいずれかを選択していた。一方で、約2割の医師は、尿中抗原検査等のレジオネラ検査の結果を治療効果判定に用いていた。尿中抗原検査では、治療後も体内に菌体抗原が残存することにより長期間尿中抗原が陽性を示す場合もあることに留意すべきであるが、「レジオネラ検査」のみを選択した医師はおらず、補足的に治療効果判定に用いているものと考えられた。

以上、本アンケート調査から、実地医療においてレジオネラ肺炎が疑われる患者に対する検査は、尿中抗原検査が実施され、培養検査、血清抗体価検査、PCR検査は補足的に実施されていることが明らかとなった。また、レジオネラ検査の結果が陽性の場合だけでなく、陰性であった場合でも、レジオネラが疑われる患者に対しては、治療効果が期待されるキノロン系薬やマクロライド系薬の注射剤が選択され、一部の医師では再燃予防を目的としてキノロン系薬やマクロライド系薬の経口剤が処方されていることが明らかになった。当委員会では、現在、各製薬企業が製造販売後調査で収集した約150例のレジオネラ肺炎症例の成績を集計しており、レジオネラの感染要因や感染症発症から治療開始までの期間等の背景ならびに各レジオネラ検査の陽性率、各抗菌薬の治療成績等を報告する予定である。

謝 辞

本調査の実施にあたり、アンケートにご協力いただき、貴重な情報をご提供いただきました先生方に心より深謝いたします。

利益相反自己申告：宮下修行は、アステラス製薬株式会社、第一三共株式会社、ファイザー株式会社、大正富山医薬品株式会社より講演料を受けている。渡辺彰は、アッヴィ合同会社、小林製薬株式会社、塩野義製薬株式会社、第一三共株式会社、田辺三菱製薬株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社、ユーシービージャパン株式会社より講演料および指導料を受けている。渡辺彰は、MSD 株式会社、大正富山医薬品株式会社、中外製薬株式会社、ファイザー株式会社より講演料を受けている。渡辺彰は、アステラス製薬株式会社、第一三共株式会社、大日本住友製薬株式会社より奨学寄付金を受けている。渡辺彰は、杏林製薬株式会社、塩野義製薬株式会社、第一三共株式会社、大正製薬株式会社、大正富山医薬品株式会社、大鵬薬品工業株式会社、富士フィルムファーマ株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社より寄付講座の資金援助を受けている。青木洋介は、MSD 株式会社より講演料を受けている。青木洋介は、塩野義製薬株式会社より奨学寄付金を受けている。舘田一博は、ファイザー株式会社、MSD 株式会社、大日本住友製薬株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社、大正富山医薬品株式会社より講演料を受けている。舘田一博は、バレクセル・インターナショナル株式会社、マルホ株式会社、日水製薬株式会社、栄研化学株式会社より研究費を受けている。舘田一博は、大正富山医薬品株式会社、日本血液製剤機構、旭化成ファーマ株式会社、大日本住友製薬株式会社、塩野義製薬株式会社より奨学寄付金を受けている。舘田一博は、Meiji Seika ファルマ株式会社、杏林製薬株式会社、第一三共株式会社、アステラス製薬株式会社、大正富山医薬品株式会社、MSD 株式会社より寄付講座の資金援助を受けている。菊地利明、関雅文、比嘉太、小笠原和彦は申告すべきものなし。牧展子は、大正富山医薬品株式会社の社員である。内納和浩は、第一三共株式会社の社員である。

引用文献

- 1) 斎藤 厚, 下田照文, 長沢正夫, 田中 光, 伊藤直美, 重野芳輝, 他: 本邦ではじめての Legionnaires' disease (レジオネラ症) の症例と検出菌の細菌学的性状。感染症誌 1981; 55: 124-8
- 2) 斎藤 厚: レジオネラ症。日本医師会感染症危機管理対策室・厚生省保健医療局結核感染症課監修, 感染症の診断・治療ガイドライン, 日本医師会, 東京, 1999; 178-81
- 3) レジオネラ症 2008.1~2012.12。IASR 2013; 34: 155-7
- 4) 平松啓一, 山西弘一: レジオネラ属菌と感染症。標準微生物学, 第7版, 医学書院, 東京, 2000; 206-8
- 5) 小出道夫, 斎藤 厚: レジオネラ症。臨床検査 1998; 42: 523-8
- 6) レジオネラ症臨床分離株の型別: レファレンスセンター活動報告として。IASR 2013; 34: 161-2
- 7) 国立衛生研究所: 感染症発生動向調査 (2014 年第 25 週) 最近のレジオネラ症の発生動向。IDWR 2014; 16: 7-9
- 8) Ishiguro T, Takayanagi N, Yamaguchi S, Yamakawa H, Nakamoto K, Takaku Y, et al: Etiology and factors contributing to the severity and mortality of community-acquired pneumonia. Intern Med 2013; 52: 317-24
- 9) 高柳 昇, 石黒 卓, 松下 文, 吉井 悠, 鍵山奈保, 宮原庸介, 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
- 10) Marston B J, Lipman H B, Breiman R F: Surveillance for Legionnaires' disease; Risk factors for morbidity and mortality. Arch Intern Med 1994; 154: 2417-22
- 11) JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会 呼吸器感染症ワーキンググループ: 呼吸器感染症治療ガイドライン, 日本感染症学会・日本化学療法学会, 東京, 2014; 16-7