症例報告

血液透析患者に発症したレジオネラ肺炎の診断に、血清を
代用した尿中抗原検出試薬による検査が有用であった 1 例

木村 真依子¹ 川口 武彦¹ 首村 守俊¹ 熊倉 慧¹
 岡田 絵里¹ 上原 正樹¹ 岡島 真理¹ 山川 貴史¹
 西村 元伸² 石川 哲³ 今澤 俊之¹
¹千葉東病院腎臓内科 ²千葉東病院糖尿病・内分泌内科 ³千葉東病院呼吸器内科

キーワード：血液透析，感染症，肺炎，レジオネラ，診断

〈要旨〉

71 歳男性。透析歴 2 年。発熱，前胸部痛を主訴とし，酸素化低下と胸部単純 X 線で左肺野の浸潤影を認め，肺炎の診断で緊急入院となった。細菌性肺炎を疑い，セフトリアキソンの投与を開始したが，第 4 病日，炎症反応の上昇，浸潤影の拡大を認めた。非定型肺炎の合併を疑い，シプロフロキサシン（CPFX）を追加した。第 5 病日，無尿のため血清を代用した尿中レジオネラ抗原検出試薬による検査（抗原検査）を行ったところ，陽性であった。導尿にて少量の尿が採取され，尿中抗原陽性も確認した。レジオネラ肺炎と診断し，CPFX からレボフロキサシンへの変更にて軽快，治癒し，血清の抗原検査で陰性化を認めた。透析患者は，レジオネラ肺炎の診断に用いられる尿の採取が困難であることが多い。無尿の透析患者においては，レジオネラ肺炎の診断に，血清を代用した抗原検査が有用である可能性が示された。

Diagnosis of *Legionella pneumonia* based on *Legionella* urinary antigen testing of serum instead of urine in a hemodialysis patient

Maiko Kimura¹, Takehiko Kawaguchi¹, Moritoshi Kadomura¹, Satoshi Kumakura¹, Eri Okada¹, Masaki Uehara¹, Mari Okajima¹, Takafumi Yamakawa¹, Motonobu Nishimura², Satoshi Ishikawa³, Toshiyuki Imasawa¹

¹Department of Nephrology, National Hospital Organization Chiba-East-Hospital

²Department of Diabetes and Endocrinology, National Hospital Organization Chiba-East-Hospital

³Department of Pneumology, National Hospital Organization Chiba-East-Hospital

Keywords: hemodialysis, infectious disease, pneumonia, *Legionella*, diagnosis

〈Abstract〉

A 71-year-old male, who had been receiving dialysis for 2 years, presented with a fever and precordial pain. He was diagnosed with left-sided pneumonia and was admitted to our hospital. He was assumed to have bacterial pneumonia and so was treated with ceftriaxone. The antibacterial therapy was not effective, and an inflammatory reaction and pulmonary infiltration developed. *Legionella pneumonia* was considered during the differential diagnosis of atypical pneumonia. As a *Legionella* urinary antigen test would have been difficult to perform as the patient was anuric, a serum sample was used instead of a urine sample for the test. The result was antigen-positive. Thereafter, the *Legionella* urinary antigen test was performed again using a small amount of urine (collected via a urethral catheter), and the result was also antigen-positive. The patient was finally diagnosed with *Legionella pneumonia*. He was administered levofloxacin, and he recovered immediately. It has been reported that hemodialysis patients are at risk of developing *Legionella pneumonia*, but it is often difficult to collect urine samples for examination from such patients. *Legionella* urinary antigen testing using serum samples instead of urine might be useful for diagnosing *Legionella pneumonia* among anuric dialysis patients.

木村 真依子 現 聖隷佐倉市民病院 〒285-8765 千葉県佐倉市江原台 2-36-2

Maiko Kimura Tel: 043-486-1151 Fax: 043-486-8696 E-mail: maikoco1005@gmail.com

〔受付日：2017 年 3 月 13 日，受理日：2017 年 8 月 10 日〕

緒 言

感染症は透析患者の死亡原因の第2位であり, そのうち約4割が肺炎である¹⁾. 透析患者における肺炎での死亡率は非透析患者よりも高いことが知られており²⁾, 中でもレジオネラ肺炎は, 早期に診断し, 適切な抗菌薬を開始しないと高率に死亡する³⁾. レジオネラ肺炎の早期診断には, 尿中抗原検査が有用であることが知られているが, 血液透析患者においては尿の採取が困難であることが多い. 今回, 血液透析患者に発症したレジオネラ肺炎に対し, 血清を代用した尿中抗原検出試薬による検査(抗原検査)が診断に有用であった1例を経験したので, 報告する.

I. 症 例

患者: 71歳, 男性.

主訴: 発熱, 左前胸部痛, 食欲低下.

現病歴: 腎硬化症による末期腎不全に対し, 2年前に血液透析導入となった. 入院数日前から全身倦怠感が出現し, 入院前日に38℃台の発熱, 入院当日朝からの食欲低下, 左前胸部痛があった. 酸素化低下, 胸部単純X線で左肺野に浸潤影を認め, 肺炎の診断で同日緊急入院となった.

既往歴: 50歳: 高血圧症, 69歳: 器質化肺炎(ステロイド治療中), 69歳: ステロイド性糖尿病, 70歳: アルコール性肝硬変.

生活歴: 喫煙30本/日×35年(16年前に禁煙), 飲酒現在はなし.

内服薬: プレドニゾロン6mg/日, 他.

入院時現症: 身長161.2cm, 体重46.3kg, 血圧180/62mmHg, 脈拍119/分, 体温37.7℃, 呼吸数24回/分, SpO₂92%(room air), 意識清明, 聴診にて左中肺野に吸気終末にcoarse cracklesを聴取, 腹部は平坦で軟らかく, 圧痛なし. 自覚症状として, 前胸部痛と食欲低下を認めていたが, 咳嗽や喀痰, 下痢や腹痛はなく, 中枢神経症状は認めていなかった.

入院時検査所見: 血液検査所見(表1)では, 好中球優位の白血球増多とCRPの上昇を認めた. 低ナトリウム血症を認めていたが, LDHの上昇や血小板低下は認めなかった. 無尿のため, 尿中レジオネラ抗原検査は施行できなかった. 胸部単純X線(図1)では, 左中肺野に浸潤影を認めた. 胸部CT(図2)では, 左舌区にair-bronchogramを伴い, 胸膜に接する浸潤影を認めた.

入院後経過(図3): 周囲の流行や温泉・循環式浴槽の使用はなく, 肺外症状はないことから, 非定型肺炎は積極的に疑われず, 細菌性肺炎を想定し, セフトリアキソン(ceftriaxone: CTRX)の投与を開始した. 第4病日, 臨床経過の改善を認めず, 非定型肺炎の合併を疑い, シプロフロキサシン(ciprofloxacin: CPMX)を追加した. 喀痰採取され, グラム染色で緑膿菌感染が疑われたため, CTRXからメロペネム(meropenem: MEPM)へ変更した. 第5病日, イムノクロマト法による尿中レジオネラ抗原検出試薬(BinaxNOW® レジオネラ, アリーアメディカル)を用い, 無尿のため血清を代用して検査を実施した. 血清を代用する方法は, 採血, 静置し, 3,500rpmで5分間遠心分離後, 血清部分に検査キット付属の綿棒を浸

表1 入院時血液検査所見

血算		生化学		動脈血ガス (O ₂ 4 L)	
WBC	25,400/ μ L	TP	6.0 g/dL	pH	7.478
Ne	89.5%	Alb	3.1 g/dL	PaO ₂	96.6 Torr
Ly	5.6%	GOT	12 IU/L	PaCO ₂	37.5 Torr
Mo	4.9%	GPT	10 IU/L	HCO ₃	27.2 Torr
Eo	0.0%	LDH	215 IU/L	AaDO ₂	130 Torr
Ba	0.0%	BUN	56.6 mg/dL	感染症関連	
RBC	428×10 ⁴ / μ L	Cre	7.54 mg/dL		
Hb	11.9 g/dL	Na	136 mEq/L	β -D-glucan	9 pg/mL
Hct	37.4%	K	5.5 mEq/L	Endotoxin	1.1 pg/mL
Plt	27.4×10 ⁴ / μ L	Cl	101 mEq/L	カンジダマンナン抗原	陰性
その他		Ca	9.2 mg/dL	アスペルギルス抗原	陰性
		P	4.9 mg/dL	クリプトコッカス抗原	陰性
		CRP	23.53 mg/dL	サイトメガロウイルス抗原	陰性
		Glu	86 mg/dL		
		IgG	833 mg/dL		
		GA	15.3%		
KL-6	330 U/mL				
SP-D	17.2 ng/mL				
抗核抗体	40倍

図 1 胸部単純 X 線写真

a: 第 1 病日, b: 第 6 病日, c: 第 26 病日

図 2 胸部 CT

a: 第 1 病日, b: 第 104 病日

図 3 入院後経過

図 4 尿中レジオネラ抗原検査 (BinaxNOW® レジオネラ)

表 2 レジオネラ肺炎の診断法

	感度・特異度	診断に要する時間	特記事項	文献
培養検査	感度 <10~80% 特異度 100%	3~14 日	BCYE α などの特殊培地を要する.	8)
直接蛍光抗体法	感度 33~68% 特異度 99~100%	1 時間	判定には熟練を要する.	8)
喀痰 PCR 法	感度 80~100% 特異度 >90%	数時間	コストが高い.	8)
血清抗体価測定法	感度 60~80% 特異度 >95%	3~10 週間	健常人・透析患者ともに非感染時でも 5~8% 程度は陽性. ペア血清での診断が望ましい.	8) 9) 10)
尿中抗原検査	(<i>L. pneumophila</i> 血清型 1 に対する) 感度 74% 特異度 99%	1 時間以内	<i>L. pneumophila</i> 血清型 1 以外は検出不能である. 発症後, 数日で陽性となり, 2~4 週間続く. 治療後も陽性が持続する.	11)
尿中抗原検出試薬による検査 (血清を代用)	不明	3 時間以内	無尿の透析患者においても検査可能である.	21) 22)

し, キットの綿棒挿入口に挿入, その後は尿を用いて行う方法と同様に行った. 結果は 15 分後では陰性であったが, 3 時間後に陽性であった (図 4). そのため導尿にて少量の尿を採取し, 尿中抗原陽性を確認した. レジオネラ肺炎と診断し, CPMX からレボフロキサシン (levofloxacin: LVFX) へと変更した. その後, 酸素化改善, 胸部単純 X 線でも肺炎の改善を認めた (図 1). 経過中, 血清レジオネラ抗体の有意な上昇は認めず, 喀痰培養は陰性, 喀痰 PCR 法は陰性であった. 患者自宅の浴槽水などの培養検査を行ったが, レジオネラ菌は検出されなかった. 治療後に再度, 患者血清を用いて, 抗原検査を行い, 15 分後, 3 時間後の結果がともに陰性であることを確認した.

II. 考 察

レジオネラ肺炎は市中肺炎の約 2~9% に認められる⁴⁾. レジオネラ肺炎での死亡率は高く, 18~40% にも及ぶ³⁾ため, 早期診断, 早期治療が不可欠である. レジオネラ症の報告は近年増加しており, 海外・本邦ともに約 96% が尿中抗原検査によって診断されている^{4,5)}. *Legionella* 属は細胞内増殖菌であり, 発症危険因子として細胞性免疫の低下した患者, 免疫抑制患者, 透析患者, 糖尿病患者, 高齢者, 喫煙家, 大酒家, 肺疾患の基礎疾患を有するものが知られている⁶⁾.

レジオネラ肺炎の診断法としては, 培養検査, 直接蛍光抗体法, 喀痰 PCR 法, 血清抗体価測定法, 尿中抗原検査などがある^{7~11)}. 各診断法の特徴を表 2 に示し

た。尿中抗原検査は最も迅速であり、特異度が高い¹¹⁾。レジオネラ肺炎の診断に広く使われており、進行が速く治療の遅れが致命的になり得る本肺炎³⁾の診断には有用であると考えられる。尿中抗原検査は、*Legionella pneumophila* 血清型1以外の菌種に対して感度が低いという限界があるため、ほかの検査と組み合わせることが望まれる³⁾。

透析患者では免疫抑制状態であることから症状が非典型的であり⁴⁾、尿の採取が困難であることから診断の遅れが致命的になりうる³⁾。報告されているレジオネラ肺炎の末期腎不全患者16症例^{12~26)}のうち、10症例が尿中抗原検査にて診断^{12~20,25)}、そのうち2症例は血清を代用した抗原検査にて診断している^{19,20)}。本症例でも無尿であったため、血清を代用して抗原検査を実施したところ、15分後では陰性であったが、3時間後に陽性であった。導尿にて少量の尿を採取し、尿中抗原検査陽性を確認した。コントロールとして、当院で維持透析中の男性に対し、同様に血清を代用した抗原検査を実施したが、15分後、3時間後ともに陰性であった(図4)。レジオネラ抗原は血清中にも検出されるが、その濃度は尿中よりも低い²⁷⁾。尿を濃縮すると、レジオネラ抗原検査の感度は上昇するが特異度に変化はないことが知られている²⁸⁾。これより、尿を使用した場合と比較して、血清を代用した抗原検査は感度が低いことが推察される。尿中レジオネラ抗原検査において、判定時間が長くなるほど、感度は上昇するが、偽陽性は増えないとの報告があり²⁹⁾、本症例においても3時間での陽性は、真の陽性と考えられた。治療後に、再度血清を代用した抗原検査を実施したところ、15分後、3時間後ともに陰性であった。本症例は、血清を代用した抗原検査の3時間での効果判定の有用性を示唆した最初の報告となる。尿の採取が困難である透析患者においては、血清を代用した抗原検査が、レジオネラ肺炎の早期診断、治療に有用である可能性が示唆された。ただし、血清を代用した抗原検査の妥当性の検証はなされておらず、確定診断においては、尿中抗原検査での診断時と同様に、臨床経過やほかの診断法と合わせて総合的に判断する必要がある。

結 語

血液透析患者に発症したレジオネラ肺炎に対し、血清を代用した抗原検査が診断に有用であった1例を経験した。無尿の透析患者において、血清を代用した抗原検査が診断に有用である可能性が示唆された。

開示すべきCOI関係にある企業などはない。

文献

- 1) 若杉三奈子, 川村和子, 風間順一郎, 成田一衛. わが国の透析患者における感染症死亡率. 透析会誌 2013; 46: 183-4.
- 2) Wakasugi M, Kawamura K, Yamamoto S, Kazama JJ, Narita I. High mortality rate of infectious diseases in dialysis patients: a comparison with the general population in Japan. Ther Apher Dial 2012; 16: 226-31.
- 3) Levkovich A, Lazarovitch T, Moran-Gilad J, et al. Complex clinical and microbiological effects on Legionnaires' disease outcome: A retrospective cohort study. BMC Infect Dis 2016; 16: 75.
- 4) Cunha BA, Burillo A, Bouza E. Legionnaires' disease. Lancet 2016; 387: 376-85.
- 5) 国立感染症研究所. レジオネラ症 2008. 1-2012. 12. IASR 2013; 34: 155-7.
- 6) Marston BJ, Lipman HB, Breiman RF. Surveillance for Legionnaires' disease. Risk factors for morbidity and mortality. Arch Intern Med 1994; 154: 2417-22.
- 7) Cunha BA. Legionnaires' disease: clinical differentiation from typical and other atypical pneumonias. Infect Dis Clin North Am 2010; 24: 73-105.
- 8) Waterer GW, Baselski VS, Wunderink RG. Legionella and community-acquired pneumonia: a review of current diagnostic tests from a clinician's viewpoint. Am J Med 2001; 110: 41-8.
- 9) Elverdal P, Jørgensen CS, Uldum SA. Comparison and evaluation of four commercial kits relative to an in-house immunofluorescence test for detection of antibodies against Legionella pneumophila. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008; 27: 149-52.
- 10) Ongut G, Yavuz A, Ogunc D, et al. Seroprevalence of antibodies to legionella pneumophila in hemodialysis patients. Transplant Proc 2004; 36: 44-6.
- 11) Shimada T, Noguchi Y, Jackson JL, et al. Systematic review and metaanalysis: urinary antigen tests for Legionellosis. Chest 2009; 136: 1576-85.
- 12) 満生浩司, 藤方史朗, 江里口雅裕, 木村廣志, 原田篤実, 後東久嗣. 透析導入期に発症した重症レジオネラ肺炎の1例. 透析会誌 2004; 37: 257-61.
- 13) 高桑修, 山本俊信, 川合淳郎, 鳥居正芳, 中村敦. 血液透析患者に発症したレジオネラ肺炎に対し moxifloxacin が奏効した1例. 日呼吸会誌 2009; 47: 625-30.
- 14) 西村広行, 竹内敏明, 生田目剛, 上野勢津子, 松本茂登子. 診断に難渋し重症化した, 透析患者に発症したレジオネラ肺炎の1例. 透析会誌 2006; 39(Suppl 1): 751.
- 15) 高橋進, 鈴木泰, 松本尚也, 他. 慢性透析患者に発症し, 導尿による尿中抗原検出が有用だった重症レジオ

- ネラ肺炎の1例. 日呼ケアリハ学誌 2010; 20: 277s.
- 16) 上田久巳, 吉林護, 青山雅博, 潮正輝, 森田善方. 比較的徐脈によりレジオネラ肺炎を早期に診断しえた透析患者の1例. 滋賀医学 2015; 37: 131.
 - 17) 伊藤えりか, 高桑修, 川合淳郎, 鳥居正芳, 山本俊信. 維持透析患者に発症したレジオネラ肺炎に MFLX が有効であった1例. 感染症誌 2008; 82: 274-5.
 - 18) 竹内茂, 坂入徹, 桜井則之, 他. 透析患者に発症したレジオネラ肺炎の1例. 透析会誌 2004; 37(Suppl 1): 820.
 - 19) 高橋篤史, 会澤昌代, 牧石徹也, 北村洋, 藤田芳正, 横山建二. 血中抗原の同定により早期診断しえた重症レジオネラ肺炎の血液透析患者の1例. 透析会誌 2006; 39(Suppl 1): 752.
 - 20) 浅野学, 関口嘉, 岩渕仁, 小口健一, 館田一博, 山口恵三. 血液透析患者に発生したレジオネラ肺炎の1例. 透析会誌 2004; 37: 1317-21.
 - 21) 目黒真理子, 大島直紀, 宮木大, 山川弘, 村上円人. レジオネラ肺炎による ARDS を救命し得た透析患者の1例. 透析会誌 2006; 39(Suppl 1): 752.
 - 22) 松田航, 萩原章嘉, 稲垣剛志, 他. レジオネラ肺炎により集中治療管理を要した人工透析患者の1例. 日救急医会関東誌 2013; 34: 249-51.
 - 23) 原田有香, 吉本明弘, 久保田未央, 他. 末期腎不全患者に発症し, 原因菌が同定できたレジオネラ肺炎の1例. 透析会誌 2006; 39(Suppl 1): 655.
 - 24) 佐貫仁宣, 福田雄一, 青木志保, 他. 透析患者に発症し全血 PCR にて診断したレジオネラ肺炎の1例. 感染症誌 2004; 78: 356.
 - 25) Bernat A, Garrigos E, Martin J, Moll R, Perez A. Legionnaires' disease outbreak in a haemodialysis unit. Nephrol Dial Transplant 1994; 9: 217-8.
 - 26) Shimizu Y, Nagase K, Kadono KN, et al. The haemodialysis patient who developed acute respiratory distress syndrome after a trip to a hot spring spa. Nephrol Dial Transplant 1999; 14: 455-7.
 - 27) Bibb WF, Arnow PM, Thacker L, McKinney RM. Detection of soluble Legionella pneumophila antigens in serum and urine specimens by enzyme-linked immunosorbent assay with monoclonal and polyclonal antibodies. J Clin Microbiol 1984; 20: 478-82.
 - 28) Guerrero C, Toldos CM, Yagüe G, Ramírez C, Rodríguez T, Segovia M. Comparison of diagnostic sensitivities of three assays (Bartels enzyme immunoassay [EIA], Biotest EIA, and Binax NOW immunochromatographic test) for detection of Legionella pneumophila serogroup 1 antigen in urine. J Clin Microbiol 2004; 42: 467-8.
 - 29) Held J. Increasing the sensitivity of the BinaxNOW Legionella urinary antigen immunochromatographic test by additional readings at later time points. J Med Microbiol 2012; 61: 884-5.