

テリスロマイシンが有効であったレジオネラ肺炎の3例

¹⁾ 西神戸医療センター呼吸器科, ²⁾ 同 臨床検査技術部伊藤 明広¹⁾ 富岡 洋海¹⁾ 磯部 昌憲¹⁾ 山本 剛²⁾
大西 尚¹⁾ 多田 公英¹⁾ 岩崎 博信¹⁾

(平成 18 年 2 月 2 日受付)

(平成 18 年 2 月 20 日受理)

Key words: *Legionella*, pneumonia, telithromycin

序 文

レジオネラ肺炎は、1976 年に米国での集団感染が発生して以来、新興感染症として、海外では多数の事例が報告され、市中肺炎の 2~15% を占める¹⁾とされている。一方、本邦における発症頻度は、従来、市中肺炎症例の 1% に満たないとされていたが²⁾、いわゆる感染症新法における第 4 類の全数把握対象疾患に指定され、全国的なサーベイランスが行われるようになり、1999 年から 2002 年までの 3 年間では、465 例もの症例が報告されるようになった³⁾。この背景には、温泉を好む国民性を反映した新興温泉施設の循環式浴槽からの集団発生の多発や、より簡便で迅速な診断法である尿中抗原測定法の普及などがあり、重要な市中肺炎のひとつとして広く認識されるようになった。

本症は、胸部単純 X 線上、他の細菌性肺炎との鑑別は難しく、また、有効な抗菌薬投与の遅れが予後に関連することから、常に本症を疑い、早期に治療を開始することが重要である。さらにレジオネラは細胞内増殖菌であり、細胞内移行性の低い β -ラクタム剤やアミノ配糖体などは無効であり、薬剤の選択には注意を要する。2003 年 12 月に薬価収載されたケトライド系の新規経口薬である telithromycin (TEL) は、本邦において初めて適応菌種にレジオネラが含まれた薬剤であり、その有効性が期待されている。しかし、レジオネラ肺炎症例に対する TEL の有効性についての報告はいまだ少なく、特に本邦においては使用経験が少ないのが現状である。著者らは、この TEL が有効であったレジオネラ肺炎 3 例を経験したので、文献的考察を加え、報告する。

症 例

症例 1: 67 歳, 男性。

主訴: 発熱, 咳嗽, 喀痰。

既往歴として 66 歳時に中葉舌区症候群と診断されていた。1 日 5~10 本, 45 年間の喫煙歴あり。2000 年 3 月 25 日頃より膿性痰の増加を認め、27 日 38.1℃ の発熱もきたしたため当科外来を受診した。胸部聴診上 coarse crackle を聴取し、胸部レントゲン所見では、右下肺野に浸潤影を認めた (Fig. 1-a)。血液検査成績では、WBC 8,600/ μ L, CRP 19.6mg/dL と炎症反応を認め、2000 年日本呼吸器学会ガイドライン重症度分類⁴⁾による軽症市中肺炎として、TEL (当時は治験薬として HMR3647) 600mg/日の投与を外来で開始した。第 5 病日には、体温 36.5℃ と解熱し、WBC 5,400/ μ L, CRP 6.2mg/dL と炎症反応の改善も認め、第 7 病日には、WBC 4,800/ μ L, CRP 1.9mg/dL とさらに改善し、TEL の投与を終了した。第 19 病日 (4 月 14 日) の胸部レントゲン上右下肺野の浸潤影の消退を確認した (Fig. 1-b)。初診時の喀痰検査では有意菌の検出を認めず、後日、初診時に測定したレジオネラ血清抗体価 (間接蛍光抗体法) が 256 倍と判明し、単一血清によるレジオネラ肺炎の診断基準⁵⁾を満たし、レジオネラ肺炎と診断した。なお、血清抗体価は第 7 病日には 64 倍と低下を認めていた。

症例 2: 73 歳, 男性。

主訴: 発熱, 咳嗽, 食欲不振。

既往歴として、気管支喘息 (42 歳)、慢性腎不全 (68 歳)、糖尿病 (72 歳) あり。40 年前まで 1 日 20 本, 10 年間の喫煙歴と 40 年前まで 1 日 1 升の飲酒歴あり。2004 年 10 月 21 日から 39℃ の発熱, 咳嗽, 食欲不振を認め、同日近医を受診したが、高熱が続くため、24 日当院を受診した。理学所見では、脈拍 106/分、呼吸数 30/分、体温 39.0℃、右肺野で coarse crackle、両肺で rhonchi を聴取した。胸部レントゲン所見では、右中下肺野に浸潤影を認めた (Fig. 2-a)。血液検

別刷請求先: (〒653-0013) 神戸市長田区一番町2-4

神戸市立西市民病院呼吸器内科 富岡 洋海

Fig. 1 Chest X-rays in case 1 showing infiltrative shadows in the right lower lung field at the time of the first examination (a) and improvement in the shadows after telithromycin therapy (b).

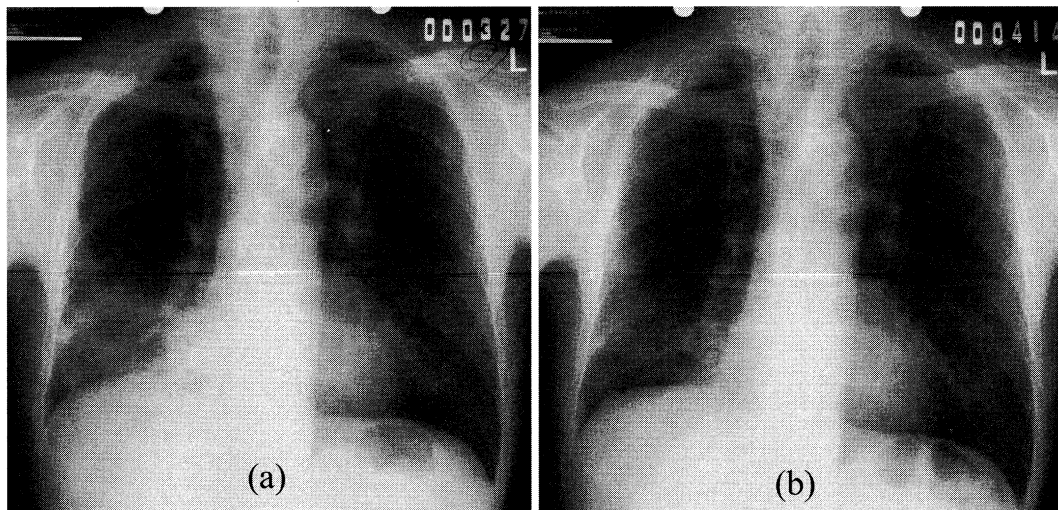
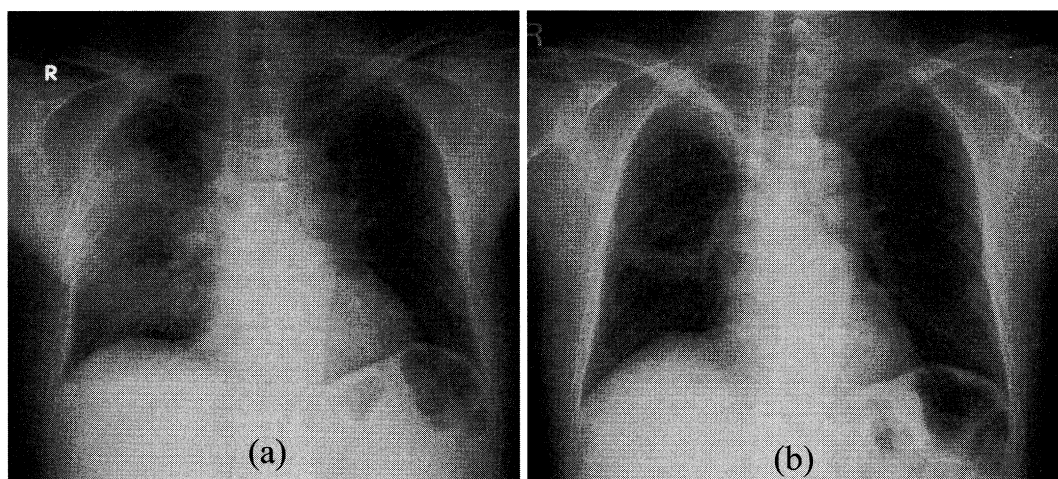


Fig. 2 Chest X-rays in case 2 showing infiltrative shadows in the right middle and lower lung field on admission (a) and improvement of these shadows after telithromycin therapy (b).



査成績では、WBC 16,100/ μ L、CRP 23.7mg/dLと著明な炎症反応を認め、また、肝機能・腎機能障害、CPK異常高値も認めた。重症市中肺炎として入院のうえ、TEL 300mg/日と imipenem/cilastatin (IPM/CS) 1g/日の投与を開始した。抗菌剤の投与量は、腎機能障害 (BUN 64mg/dL、Cr 2.9mg/dL) を合併していたため、TELは通常投与量の半量とし、第4病日からはIPM/CSの投与量も半量とした。入院後、数日で37℃前後にまで解熱し、第6病日にはWBC 7,400/ μ L、CRP 13.5mg/dL、CPK 66IU/Lと血液検査成績の改善を認め、第9病日には、胸部レントゲン上、経過中に出現した右上肺野の浸潤影は残存するものの、右中下肺野の浸潤影の消退を認めた (Fig. 2-b)。尿中レジオネラ抗原 (BioTest 社) が陽性と判明したため、レジオネラ肺炎と診断し、TEL (計6

日間投与) とIPM/CSの投与を終了後、clarithromycin (CAM) (400mg/日) に変更し、第12病日に退院となった。その後外来で7日間CAM投与を行った。なお、入院時の喀痰培養にて緑膿菌が検出されたが、本菌に対する感受性検査ではIPM/CS耐性であり、またTELの有効菌種ではなく、本症例における起炎菌である可能性は低いと考えられた。

症例3: 62歳、男性。

主訴: 発熱、頭痛、全身倦怠感。

既往歴として、虫垂炎 (19歳)、高脂血症 (50歳)、肝嚢胞 (55歳)、ヘルニア (56歳) がある。2005年4月21日から3日間、温泉旅行に行き、26日より微熱と倦怠感が出現、次第に症状進行し、全身倦怠感、頭痛、めまい、呼吸困難を自覚するようになり、5月2日当院を受診した。理学所見では、体温 39.2℃、脈拍

Fig. 3 Chest X-rays in case 3 showing infiltrative shadows in the right lower lung field on admission (a) and improvement of these shadows after telithromycin therapy (b).

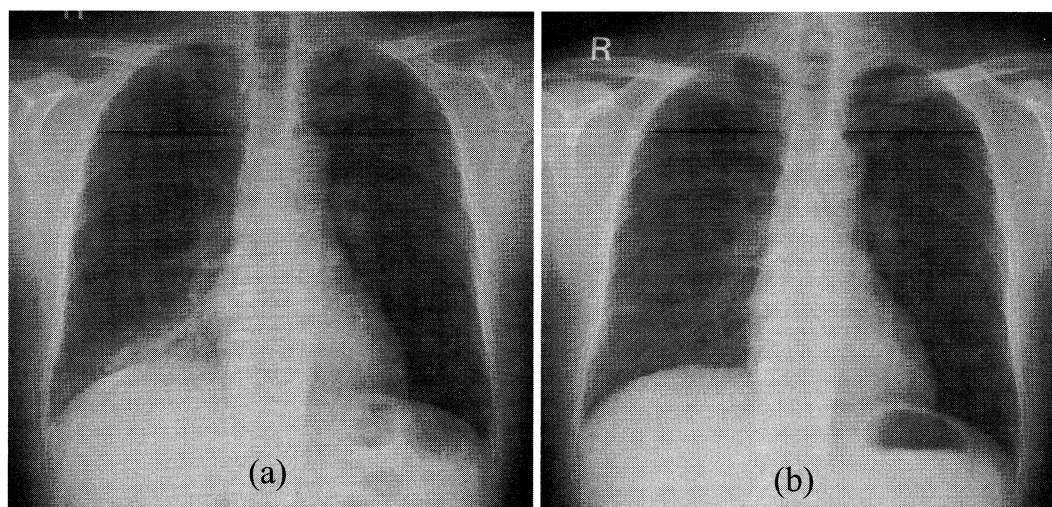


Table 1

	Case 1	Case 2	Case 3
WBC (/μL)	8,600	16,100	10,200
Hb (g/dL)	11.1	11.6	14.1
Plt ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	17	17.5	21.3
GOT (IU/L)	14	75	88
GPT (IU/L)	7	83	68
CPK (IU/L)	45	591	703
LDH (IU/L)	148	375	398
BUN (mg/dL)	12	64	25
Cr (mg/dL)	0.7	2.9	1
Na (mmol/L)	139	130	134
K (mmol/L)	4.1	4.9	4.6
CRP (mg/dL)	19.6	23.7	28.8
Sputum culture	Normal flora	<i>P.aeruginosa</i>	Normal flora

80/分と比較的徐脈を認め、胸部聴診上、呼吸音の減弱は認めるもラ音は聴取されなかった。胸部レントゲン所見では、右下肺野に浸潤影を認め (Fig. 3-a)、血液検査成績では、CRP 28.8mg/dLと上昇し、また、肝機能障害、CPK 異常高値を認め、中等症市中肺炎として、緊急入院となった。Sulbactam sodium/ampicillin sodium (SBT/ABPC) 6g/日の投与に加え、入院時のレジオネラ尿中抗原 (Binax 社) が陽性であったため、レジオネラ肺炎と診断し、TEL600mg/日の投与を開始した。その後、臨床症状はすみやかに改善し、CRP も第7病日には2.6mg/dLと低下を認め、画像所見でも右下肺野の浸潤像の消退を認めた (Fig. 3-b)。TEL、SBT/ABPCの投与を終了し、CAM 400mg/日に切り替えて、第9病日、CRP 1.4mg

/dLとなり退院となった。

考 察

今回、ここに報告した3例については、症例2と3で肝機能障害、CPK 異常高値、また症例3で温泉旅行後の発症、比較的徐脈といったレジオネラ肺炎を疑うべき所見を認めたが、症例1については、軽症市中肺炎であり、血清抗体価の結果報告を受けるまでは、レジオネラ肺炎の可能性は低いと著者らは考えていた。この点については、最近の循環式給湯方式公衆浴場での集団発生の報告⁶⁾から、軽症レジオネラ肺炎症例も比較的多いことが報告されており、注意が必要である。なお、3症例とも自宅での24時間風呂使用はなかった。診断に関しては、症例1は血清抗体価、症例2と3はレジオネラ尿中抗原によった。いずれの症例においても当科初診時よりTELを投与し軽快したが、症例2、3で併用したIPM/CS、SBT/ABPCはレジオネラ属に対しては抗菌活性が無く、TELが有効であったと考えられた。なお、現在、TELの投与期間は保険診療上最大7日までとされており、症例2と3では、後治療としてCAMの追加投与を行い、いずれも再燃は認めなかった。

重症レジオネラ肺炎は致死率が高く、原因菌不明の重症市中肺炎症例の治療に際しては、本症を想定した抗菌薬を必ず含めるべきであり、また、肺炎発症後早期に適切な抗菌薬を投与することが死亡率の低下につながるとの報告^{7,8)}からも、早期に治療を開始することが重要である。本症の治療薬としては、米国感染症学会⁹⁾ではfluoroquinolone、azithromycin、CAMの投与が推奨されており、特に注射用のニューキノロン薬が頻用され、本邦の最新の市中肺炎診療ガイドライン¹⁰⁾においても第一選択薬剤とされている。一方、本報告

で使用した TEL は、ケトライド系の新規経口薬であり、市中肺炎の原因微生物として頻度が高い肺炎球菌、インフルエンザ桿菌、肺炎クラミジア、マイコプラズマ、レジオネラの 5 菌種に抗菌活性を示す。特筆すべきは、本邦で初めてレジオネラ属が適応菌種に含まれている点であり、*in vitro*での検討では、TEL はレジオネラ菌種の標準株および本邦での臨床分離株に対し、良好な抗菌活性を示し、EM および AZM よりも強い活性を示すとされている¹¹⁾。しかし、実際の臨床の場でのレジオネラ肺炎に対する TEL の有効性についての報告は少ない。海外では、Rangaraju らが 8 例¹²⁾、Rensburg らが 4 例¹³⁾、Carbon らが 27 例¹⁴⁾のレジオネラ肺炎に対して TEL が有効であったと報告しているが、本邦での報告はいまだ乏しく、ここに報告した 3 例は貴重な症例と考えられる。また、先の最新市中肺炎診療ガイドライン¹⁰⁾では、ニューキノロン系薬の点滴静注を第一選択薬剤とし、本症の治療における TEL の位置づけとして、「軽症の場合」としているが、ここに報告した 3 例の肺炎重症度分類は 2000 年のガイドライン⁴⁾ではそれぞれ軽症、重症、中等症、最新の 2005 年ガイドライン¹⁰⁾に従うと、軽症、中等症、中等症となり、軽症のみならず中等症レジオネラ肺炎に対しても、本剤が有効である可能性が示唆された。使用上の注意事項として、高度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満）のある患者では、1 日の用量を半分に減量するよう考慮する必要があるが、症例 2 においては TEL の投与量を半分に減量することで、腎機能の悪化をきたすことなく安全に治療を行うことができた。なお、本剤の投与により意識消失をきたす場合があることが報告され、注意喚起がなされているが、ここに報告した 3 例では認められなかった。

以上、TEL が有効であったレジオネラ肺炎 3 例を報告した。本邦ではレジオネラ肺炎に対する TEL の使用経験はまだ少なく、その有効性と適切な投与期間については、さらに症例を集積しての検討が必要であると考えられた。

文 献

- 1) Butler J, Breiman R : Legionellosis In: In : Evans A, Brachman P (eds). Bacterial infections in humans : epidemiology and control, 3rd ed. Plenum Medical Book Company, New York, NY, 1998 : p. 355—76.
- 2) Ishida T, Hashimoto T, Arita M, Ito I, Osawa M : Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized patients : a 3-year prospective study in Japan. Chest 1998 ; 114 : 1588—93.
- 3) 病原微生物検出, No276, 2003 : レジオネラ症. 1999.4—2002.12 <http://idsc.nih.go.jp/iasr/24/276/tpc276-j.html>.
- 4) 日本呼吸器学会市中肺炎診療ガイドライン作成委員会 : 成人市中肺炎診療の基本的考え方. 日本呼吸器学会, 東京, 2000.
- 5) 斉藤 厚 : レジオネラ症. 感染症の診断・治療ガイドライン. 日医会誌 1999 ; 122 (suppl) : 178—81.
- 6) Yagyu H, Nakamura H, Tsuchida F, Sudou A, Kishi K, Oh-ishi S, et al. : Chest CT findings and clinical features in mild Legionella pneumonia. Int Med 2003 ; 42 : 477—82.
- 7) 斉藤 厚 : わが国におけるレジオネラ感染症の特徴と世界の動向. 日内会誌 2003 ; 92 : 1662—72.
- 8) Heath CH, Grove DI, Looke DFM : Delay in appropriate therapy of Legionella pneumonia associated with increased mortality. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996 ; 15 : 286—90.
- 9) Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, File TM Jr., Musher DM, Whitney C : Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. Clin Infect Dis 2003 ; 37 : 1405—33.
- 10) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会 : 成人市中肺炎診療ガイドライン. 日本呼吸器学会, 東京, 2005.
- 11) 斉藤 厚, 小出道夫, 新垣紀子 : Telithromycin の Legionella 菌種に対する *in vitro* 抗菌力—Legionella 菌種の標準株, 臨床分離株に対する抗菌力—. 日本化学療法雑誌 2003 ; 51 : 66—70.
- 12) Rangaraju M, Leroy B : Efficacy of telithromycin (HMR3647), a new ketolide antimicrobial, in community-acquired pneumonia caused by atypical or intracellular pathogens. Int J Antimicrob Agents 2001 ; 17 (Suppl. 1) : S68 (No. P17.020).
- 13) Van Rensburg DJ, Matthews PA, Leroy B : Efficacy and safety of telithromycin in community-acquired pneumonia. Curr Med Res Opin 2002 ; 18 : 397—400.
- 14) Carbon C, Nusrat R : Efficacy of telithromycin in community-acquired pneumonia caused by Legionella pneumophila. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004 ; 23 : 650—2.

Successful Telithromycin Therapy of *Legionella* Pneumonia
—Report of Three Cases—

Akihiro ITOH¹⁾, Hiromi TOMIOKA¹⁾, Masanori ISOBE¹⁾, Tsuyoshi YAMAMOTO²⁾,
Hisashi OHNISHI¹⁾, Kimihide TADA¹⁾ & Hironobu IWASAKI¹⁾

Department of Respiratory Medicine¹⁾ and Department of Clinical Laboratory²⁾, Nishi-Kobe Medical Center

Legionella species have been widely recognized as among the important causative organisms of community-acquired pneumonia in Japan. A delay in the start of adequate treatment has a negative influence on the outcome of the disease. Telithromycin, the first oral ketolide antibacterial, was developed for the treatment of community-acquired pneumonia, including *Legionella* pneumonia. However, few reports have indicated the efficacy of telithromycin in community-acquired pneumonia caused by *Legionella* species. We report three cases of *Legionella* pneumonia, that were improved by early telithromycin therapy. The first patient (67-year-old man) had bronchiectasis as an underlying disease, and the second patient (73-year-old man) had diabetes mellitus and chronic renal failure. The third patient (62-year-old man) developed pneumonia after a spa tour. The diagnosis of *Legionella* pneumonia was made on the basis of the presence of a single IgG titer of 1/256 in case 1 and positive antigenuria in cases 2 and 3. The patients were classified into a mild group (case 1) and a moderate group (cases 2 and 3) based on the severity of the community-acquired pneumonia according to the 2005 Japanese Respiratory Society Guidelines. The results support the efficacy of telithromycin in mild to moderate *Legionella* pneumonia.

[J.J.A. Inf. D. 80 : 418~422, 2006]