

話題の感染症

レジオネラとレジオネラ症

Legionella and legionellosis

まえ かわ じゅん こ
前川 純子

Junko AMEMURA-MAEKAWA

はじめに

1976年夏、米国フィラデルフィアの在郷軍人大会の出席者の間で集団肺炎が発生した。患者数は221名、死者は34名に及んだ。米国CDCの研究者らにより、原因菌は、新種の *Legionella pneumophila* であることが明らかとなった。その属名レジオネラは在郷軍人 (The Legion) にちなみ、種小名は肺を好むという意味である。この年はエボラ出血熱が起きた年でもあり、レジオネラ症は、その後発生したエイズ、SARS、MARS、そして、COVID-19 などと同様に新興感染症の1つである。在郷軍人大会で集団感染が起きたのは、会場となったホテルの空調設備の冷却水が *L. pneumophila* で汚染されていたためと考えられた。その後も、大規模建築物の空調設備の冷却水の汚染に起因する、レジオネラ症の集団感染が欧米で相次いでいる。日本における最初のレジオネラ症例は、1981年、斎藤らによって報告された死亡症例である¹⁾。今世紀に入ってから、国内では入浴施設での集団感染事例が度々起こるようになった。欧米では、展示されていた渦流浴槽が原因となり、集団感染が起きた事例はいくつかあるが、入浴施設でレジオネラ症の集団感染が起きるのは、日本の特徴となっている。

I. レジオネラとは

レジオネラは通性細胞内寄生性のグラム陰性桿菌で、現在までに65菌種が知られていて²⁾、そのうち半数近くの菌種については臨床検体から分離されたり、菌に対する血清抗体価の上昇が認められたり

している。残りの半数強は環境からのみ分離されている(表1)が、当初環境から分離・同定され、その後臨床から分離されることもあるので、レジオネラ属菌全体がクラス2病原体となっている。代表菌種は最初に発見された *L. pneumophila* である。各レジオネラ属菌種は、その免疫原性から1つまたは2つの血清群に分かれるが、*L. pneumophila* だけは15の血清群に分けられている。

レジオネラは、本来河川、湖沼、土壌などに生息する環境細菌で、自由生活性アメーバなどの原生動物に寄生し増殖する。ソフトコンタクトレンズ装用者に角膜炎を起こすことがある病原性アメーバとして知られているアカントアメーバもレジオネラの宿主の1つである。本来、細菌捕食性原生動物であるアカントアメーバに、1個体の *L. pneumophila* が捕食されると、食胞で消化されることなく、逆に増殖し、1,000個程まで増殖するという³⁾。

われわれの周りには、さまざまな人工水系が存在する。そこに有機物がたまると、それを餌とする微生物が増え、それをアメーバが捕食し、そのアメーバの中でレジオネラが増殖する。入浴設備、空気調和設備の冷却塔、給湯・給水設備、加湿器、修景水などの人工水系において、衛生管理を怠るとレジオネラが増殖し、そこからエアロゾルが生じれば、それを人が吸い込み、経気道感染する。免疫力が落ちているような人に感染した場合、アメーバと同様の食作用をもつ肺胞マクロファージの中で増殖する。しかし、人から人へは感染しない。本来アメーバを宿主とするレジオネラは“偶発的な”病原菌であり、人工水系で増殖し、人に感染し、重篤な肺炎を起こしても、そこで行き止まりとなる。

表1 レジオネラ属菌 65 菌種の人への病原性、培地生育、自発蛍光

臨床検体から分離・抗体価上昇菌種		環境からのみ分離された菌種	
<i>L. anisa</i> *1	<i>L. lytica</i> *3	<i>L. adelaidensis</i>	<i>L. massiliensis</i>
<i>L. birminghamensis</i>	<i>L. maceachernii</i>	<i>L. antarctica</i>	<i>L. moravica</i>
<i>L. bozemanae</i> *1	<i>L. micdadei</i> *1	<i>L. beliardensis</i>	<i>L. nautarum</i>
<i>L. cardiaca</i>	<i>L. nagasakiensis</i>	<i>L. bononiensis</i>	<i>L. norrlandica</i>
<i>L. cherrii</i> *2	<i>L. oakridgensis</i>	<i>L. brunensis</i>	<i>L. qingyii</i>
<i>L. cincinnatiensis</i> *1	<i>L. parisiensis</i>	<i>L. busanensis</i>	<i>L. quateirensis</i>
<i>L. dumoffii</i>	<i>L. pneumophila</i> *1	<i>L. drancourtii</i> *3	<i>L. rowbothamii</i>
<i>L. feeleii</i> *1	<i>L. quinlivanii</i> *2	<i>L. dresdenensis</i>	<i>L. santicrucis</i>
<i>L. gormanii</i>	<i>L. rubrilucens</i> *2	<i>L. drozanskii</i>	<i>L. saudiensis</i>
<i>L. hackeliae</i>	<i>L. sainthelensi</i>	<i>L. erythra</i>	<i>L. septentrionalis</i>
<i>L. jamestowniensis</i>	<i>L. steelei</i>	<i>L. fairfieldensis</i>	<i>L. shakespearei</i>
<i>L. jordanis</i>	<i>L. tucsonensis</i>	<i>L. fallonii</i>	<i>L. spiritensis</i>
<i>L. lansingensis</i>	<i>L. wadsworthii</i>	<i>L. geestiana</i>	<i>L. steigerwaltii</i>
<i>L. londiniensis</i>	<i>L. waltersii</i>	<i>L. gratiana</i>	<i>L. taurinensis</i>
<i>L. longbeachae</i>	<i>L. worsleiensis</i> *2	<i>L. gresilensis</i>	<i>L. thermalis</i>
		<i>L. impletisoli</i>	<i>L. tunisiensis</i>
		<i>L. israelensis</i>	<i>L. yabuuchiae</i>
		<i>L. maioricensis</i>	

*1: ポンティアック熱集団発生例がある菌種

*2: 肺炎患者の抗体価上昇で起因菌とされる。

*3: アメーバ中で増殖するが培地で増殖しない。

□: 長波長紫外線照射により青白色の蛍光を発する。

■: 長波長紫外線照射により暗赤色の蛍光を発する。

II. レジオネラ症

1. レジオネラ症とは

レジオネラ症はレジオネラによる細菌感染症である。*L. pneumophila* が起因菌であることが多く、それ以外のレジオネラ属菌を起因菌とする症例は少ない。病型には、レジオネラ肺炎と感冒様のポンティアック熱とがある。レジオネラ肺炎は免疫力の低下した人が、感染 2-10 日後に発症する。ポンティアック熱は菌を多量に吸い込むと誰でも 1-2 日後に発症すると言われているが、診断につながらないことが多いと考えられ、症例としては少ない。レジオネラ肺炎の易感染者としては、高齢者、新生児、また糖尿病などの基礎疾患を持つ患者、あるいは喫煙家、大酒家、特に臓器移植患者、がん患者などの免疫不全者等が挙げられる。有効な抗菌薬の投与が治療には不可欠であり、レジオネラは細胞内寄生細菌のため、細胞内に浸透するキノロン系やマクロライド系の抗菌薬を使用する。細胞内移行性の悪いβラクタム系、アミノグリコシド系薬剤は無効である。各種抗菌薬に対する耐性菌は問題になっていない。これはレジオネラが本来環境細菌で、人から人へ感染することがないためと考えられる。

2. わが国におけるレジオネラ症

レジオネラ症は感染症法で四類感染症として定められており、全数報告対象であるため、診断した医師は直ちに最寄りの保健所に届け出なければならない。四類感染症の中では最も届出数が多い疾患で、届出数は年々増加傾向にある。新型コロナウイルス感染症の蔓延下で、多くの呼吸器感染症患者数の減少が認められたが、レジオネラ症患者の減少は限定的であった(図1)^{4,5)}。レジオネラ症が年々増加傾向にあるのは他国でも同様で、診断薬の普及により診断数が増加していることが一番の要因として挙げられるが、その他にも、基礎疾患を有するなど危険因子を持った人の増加、人口の高齢化、人工水系のさまざまな配管系の老朽化、地球温暖化などの影響が可能性として考えられる⁶⁾。2007～2016年の届出に基づくレジオネラ症の推定感染源は、水系感染が34%となっていて、その場合の推定感染源は、温泉などの入浴施設と思われる。塵埃感染の推定は5.3%であるが、患者職業を日本標準産業分類に従って分類すると、無職49.4%、分類不能・不明17.9%以外では、建設業9.2%、運輸業・郵便業5.0%の順に多く⁷⁾、実際は職業暴露による塵埃感染が推定より多いかもしれない。

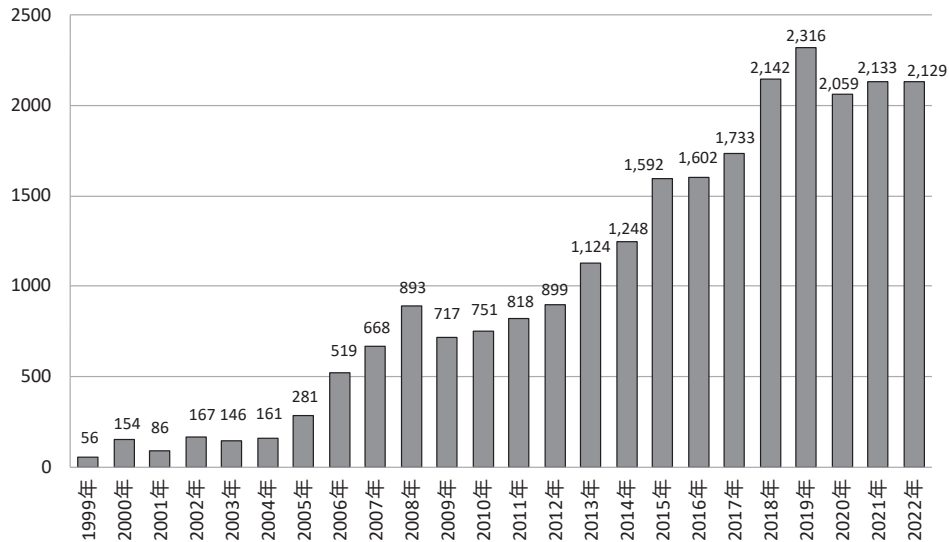


図1 感染症発生動向調査に基づく年別レジオネラ症報告数(1999年～2022年)

感染症法は1999年4月から施行されたため、1999年は4月以降の報告数である。
2022年の値は暫定値である。

「発生動向調査年別一覧(全数把握)」(国立感染症研究所)および「感染症週報」(厚生労働省/国立感染症研究所)より作成。
(<https://www.niid.go.jp/niid/ja/ydata/11529-report-ja2021-20.html>)
(<https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/idwr/IDWR2022/idwr2022-51-52.pdf>)

2011～2021年に報告された症例(16,841例)の集計⁸⁾によると、50歳以上が92.7%を占めた。男性の報告が多く、人口10万人当たり報告数は、男女ともに高齢になるほど増加した。病型は肺炎型が94.8%、ポンティアック型が4.3%、無症状病原体保有者が0.8%であり、肺炎型が大半を占めた。症状は、発熱が91.5%、咳嗽が41.1%、呼吸困難が34.4%、意識障害が15.6%、下痢が10.3%、腹痛が2.3%であった(重複あり)。届出時多臓器不全は7.9%で、届出時死亡は1.4%であった。

Ⅲ. レジオネラの検査

1. 臨床検査

感染症法において、レジオネラ症の届け出の際には、定められた検査方法により、確定診断がなされていなければならない。2011～2021年に報告された症例の診断方法は、尿中抗原の検出が95.5%と大半を占め、その他の検査診断方法は病原体遺伝子の検出(PCR法・LAMP法)が3.6%、分離・同定が2.3%、抗体検出が0.9%であった(重複あり)⁸⁾。イムノクロマトグラフィー法によるレジオネラ尿中抗原の検出は、患者尿を用いて15分で結果が得ら

れるので、広く使われている。従来のキットでは、患者数が最も多いとされる*L. pneumophila*血清群1の抗原しか検出できなかったが、2019年から*L. pneumophila*血清群1～15が検出できるキットが販売され、より多くのレジオネラ症患者の確定診断が可能になったと考えられる。届出時の分離・同定は2.3%と少なく、2021年に行われたレジオネラ症診断に関する全国医師アンケート調査によると、培養検査が可能であると回答した医師は17.5%にとどまっている⁹⁾。分離菌が解析できれば、疫学的情報が得られる。また感染源の解明のためには、臨床分離株と患者周辺の環境から分離された菌株の異同を確認することが不可欠である。病院や自治体によっては、尿中抗原による確定診断後、喀痰培養による起因菌の分離・同定が行われており、最終的には全症例の5%程度から菌分離がなされていると思われる。

2. 環境検査

入浴施設については、公衆浴場法に基づき公衆浴場における水質基準等に関する指針が出されていて、それによるとレジオネラ属菌の検査を1年に1回以上(施設形態によっては4回以上)行い、その基準は検出されないこと(10 CFU/100mL未満)と

なっている¹⁰⁾。それ以外の人工水系設備は、建築物衛生法に基づいて、レジオネラ症防止対策が求められており、検査の頻度や、検出基準等は定められていないが、定期的な検査が推奨されている。レジオネラ症防止指針¹¹⁾では、「エアロゾルを直接吸引する可能性の低い人工環境水」については、「 10^2 CFU/100mL以上のレジオネラ属菌が検出された場合には、直ちに清掃、消毒等の対策を講じ、検出菌数が検出限界以下（10 CFU/100mL未満）であることを確認」し、「エアロゾルを直接吸引する恐れがあるもの」については、「目安値を10 CFU/100mL未満」としている。レジオネラ症に対する衛生管理対策のため、環境検体のレジオネラ培養は一般的に行われており、臨床検体のレジオネラ培養より検査件数的には多いと考えられる。

レジオネラ培養検査は、検水を通常100倍に濃縮し、夾雑菌を抑制するために酸処理や熱処理を行い、専用の選択培地に0.1 mLを接種する。レジオネラは生育が遅いため、7日目まで培養・観察し、レジオネラ様コロニーが出現した場合、釣菌し、レジオネラの特性であるシステイン要求性について確認培養を行う。培養検査の結果が検査機関によって大きく異なることがないように、精度管理の実施が必須である。レジオネラ培養検査は、100倍濃縮検水を平板培地に0.1 mL接種し、培養するので、検出されない場合は「10 CFU/100mL未満」と記載される。それが上述の浴槽水の水質基準である。

2023年2月に、ある旅館の大浴場の湯から「基準値の3,700倍のレジオネラ属菌が検出された」という報道があったが、これは、浴槽水から37,000 CFU/100mLのレジオネラ属菌が検出されたことを意味する。このときには患者発生はなかったが、浴槽水のレジオネラ属菌が10,000 CFU/100mLを超え、エアロゾルが生じる状況だと集団感染事例が起こりうると考えられている。2017年に日帰り入浴施設において、確定患者数58名の本邦最大級のレジオネラ症の集団感染事例が起きた際、起因菌と考えられる *L. pneumophila* 血清群1の浴槽水からの検出菌数は110 CFU/100 mLであった。感染した時と検査日は異なるので、実際の状況を反映していない可能性がある。その一方、患者由来菌とは異なる血清群の *L. pneumophila* が、別の浴槽から最大で82,000 CFU/100mL検出されたことから、施設

の衛生管理が不十分であったことがわかる¹²⁾。

3. 感染源調査

レジオネラ症患者発生時には、感染の拡大を防止するため、感染源の特定が重要である。感染源の特定には、患者由来菌株と推定感染源から分離された菌株を比較し、遺伝的な違いが認められないことを確認する必要がある。そのために、保健所等の行政機関は感染症法に基づき、患者由来菌株あるいは喀痰等の検体を確保する。また、潜伏期間を考慮して発症前10日程度の患者の行動履歴を聞き取り、感染原因となりうる行動、場所、施設等を特定する。明らかとなった感染源と疑われる施設等については調査を行い、レジオネラが増殖しうる、エアロゾルが発生しうるような設備の有無を確認し、そこから、水や拭き取り検体を採取し、レジオネラ培養検査を行う。スクリーニングのために、レジオネラ遺伝子等を検出する迅速検査も有用である。患者由来株と環境由来株の菌種・血清群が一致した場合、分子疫学的解析を行う¹³⁾。患者喀痰や気管支分泌物等の患者検体がレジオネラ遺伝子陽性の時は、菌株分離ができなくとも、その検体由来のDNAを用いた遺伝子型別により、環境分離株の遺伝子型と比較できる場合がある^{14,15)}。菌株の異同の確認は、従来、パルスフィールドゲル電気泳動法により行われてきたが、近年の急速な全ゲノム解析の普及もあり、2022年3月に入浴施設で起きたレジオネラ症の集団感染事例については、「入浴施設由来の菌株と患者由来の菌株について遺伝子型の一致並びに全ゲノム解析の結果同一性を確認したことから¹⁶⁾、当該施設を原因施設と判断し、同施設に対して公衆浴場法に基づき、営業停止を命じました」との報道発表があった¹⁷⁾。これは入浴施設におけるレジオネラ症の集団感染事例で全ゲノム解析の結果に基づく行政処分が行われた初めての事例となった。

IV. レジオネラ対策

レジオネラ症の最終的な防止策は、レジオネラを含んだエアロゾルや塵埃を吸い込まないようにすることである。塵埃感染の事例は少ないが、腐葉土を取り扱った場合に、土壤に多く生息する *Legionella longbeachae* に感染することがある。個人が取りう

る防御策としては、マスクの着用は有用と思われる。水系感染を防ぐためには、レジオネラを含んだエアロゾルの発生を防止する必要がある。入浴設備、空気調和設備の冷却塔、給湯設備、加湿器等において、微生物が繁殖すると、バイオフィームが生成されることがある。バイオフィームには消毒剤が浸透しにくく、レジオネラが保護される。バイオフィームを生成させないために、それら設備の洗浄、消毒を徹底して行わなければならない¹⁸⁾。レジオネラが繁殖する20℃から45℃程度の温度を避けることも有効である。したがって、給水設備では、水温の上昇を避け、給湯設備では高温での給湯が望ましい。浴槽水はレジオネラが増殖しやすい水温での使用が避けられないので、消毒や頻繁な換水が必要となる。入浴施設は、浴槽以外にも濾過設備や貯湯槽、それらをつなぐ配管などバイオフィームが付く危険性のある付帯設備が多く、定期的な洗浄が必須である。

V. レジオネラの細菌学

レジオネラは公衆衛生上注目すべき細菌だが、細菌学的にも非常に興味深い細菌である。以下に2つトピックスを記す。

1. 細胞内増殖に必要なレジオネラ IVB 型分泌装置

レジオネラを始めとする細胞内寄生細菌は、宿主細胞内で増殖する環境を整えるために、細胞本来の機能を改変させるさまざまなエフェクター因子を自らを持つ分泌装置を通して、宿主細胞内へと分泌する。レジオネラがアメーバの食胞に取り込まれると、エフェクター因子の働きで、食胞の酸性化が起こらず、消化酵素をもつリソソームの融合が阻止され、さらに食胞に粗面小胞体がリクルートされ、LCV (*Legionella*-containing vacule) と呼ばれる膜小胞が形成される。膜上のリボソームからは栄養が供給され、LCV中でレジオネラは増殖する。*L. pneumophila* は、培地に0.6%程度のNaClを添加すると生育できないが、ミュラーヒントン寒天培地に継代を繰り返すことで、NaCl非感受性となった変異株は同時に病原性(=細胞内増殖性)を失っていた^{19,20)}。さらに、トランスポゾン(外来性の動く遺伝子)を染色体のランダムな位置に挿入することにより得られた変異株を解析すると、培養細胞中での増殖能を失っ

た変異株は同時にNaCl非感受性となっていた²¹⁾。米国の2つの大学の研究者たちが同時期に、宿主細胞内での増殖に必要な遺伝子群を同定した。それらの遺伝子が欠損していたり、変異が生じていたりすると、本菌を含む食胞に粗面小胞体等がリクルートされず(*dot*: defective in organelle trafficking)²²⁾、宿主細胞内で増殖(*icm*: intracellular multiplication)できないことから²³⁾、*dot* 遺伝子群と*icm* 遺伝子群とそれぞれ称されたが、その後その領域が重なることがわかり、*dot/icm* 遺伝子群と呼ばれるようになった。*dot/icm* 遺伝子群は染色体上の2つの領域に分かれて存在し、自身の膜と、宿主膜を貫通する分泌装置を構成するタンパク質群をコードしている。他の病原細菌でも、同様な機能を持つ分泌装置が見出されており、その構造の違いからいくつかの型に分類されていて、レジオネラの有する分泌装置はIVB型分泌系と称され²⁴⁾、その分泌装置により、300種類にも及ぶエフェクタータンパク質が宿主細胞中へ輸送される²⁵⁾。エフェクタータンパク質の働きで宿主細胞内での増殖に必要な栄養が供給されるメカニズムの解明は進んできたが、細胞内増殖性を失うとNaCl非感受性となる理由は明らかとなっていない。1981年の本邦最初の事例から、分離された菌株(80-045)を5年間継代維持して得られたavirulent株²⁶⁾についても、NaCl非感受性であることが判明したが、80-045株の全ゲノム配列を決定し²⁷⁾、avirulent株の変異部位を確認したところ、*dot/icm* 遺伝子群の*dotO* 変異体であった(未発表データ)。

2. レジオルリン

表1に示されているように、コロニーに長波長の光を照射すると青白色、あるいは暗赤色の蛍光を発する菌種がある。代表菌種である*L. pneumophila* は蛍光を発さないが、一部菌種が持つ蛍光を発する物質が、下村脩先生の発見されたGFPのようなタンパク質であれば、非常に有用であると筆者は考えた。しかし、青白色蛍光を発する*Legionella dumoffii* について、免疫血清による凝集試験を実施するために加熱死菌を調製した際、菌液を100℃、60分加熱した後も菌体が蛍光を発していたことから、蛍光物質はタンパク質ではなく、脂質であると考えられた。その蛍光物質を同定するため、*L. dumoffii* の菌体より総脂質を抽出し、HPLCで青白色蛍光物質を精製

した。マスペクトロメトリーおよびNMRを用いてその構造を決定したところ、新規イソクマリン化合物であることが判明した。青白い蛍光色が瑠璃という鉱物を想起させることから、レジオルリン(Legiolulin)と新規化合物を名付けた²⁸⁾。レジオルリン欠損株はその生育も病原性も野生株と変わらず(未発表データ)、その生物学的意義は明らかではない。レジオルリンについてはその後、生合成経路も解明された一方で²⁹⁾、*Legionella rubrilucens*の暗赤色の蛍光を発する脂質については、その菌種名の語源とも共通するルビーにちなみ、レジオルビン(Legiorubin)と密かに名付けてはいるが、その実体は不明である。

おわりに

近年の土地開発や利用により、未開の地にいた野生動物と人が出会って、動物由来ウイルスを原因とする多くの新興感染症が勃発したように、太古から、土壌や自然水に生息する原生生物の中で永らえていたレジオネラは、ここ数十年ほどの人間の産業活動により発達した人工水系中に潜む恐ろしい病原細菌として、白日の元にさらされることになった。レジオネラ症は先進国で問題となっている疾患であり、あらゆる生活面で快適を求めるために発達した人工水系がその感染源となる皮肉な結果をもたらしている。日本では伝統的な温泉文化、入浴文化が新しい技術と結びついた結果、レジャー施設としての大規模な入浴施設が誕生した。そのような施設では、お湯を循環させて濾過器で汚れを除去することは必然であり、衛生管理を怠っている場合、レジオネラの培養槽ともなりかねない。一方で、レジオネラの増殖、定着を抑える衛生管理手法についての知見も蓄積してきており、適切な衛生管理を行うことでレジオネラ症の抑制が期待される。水系施設を造るときには、レジオネラ症対策可能な設計であることが求められる。

謝 辞

本稿の作成に当たり貴重なご助言をいただきました国立感染症研究所細菌第一部 倉 文明客員研究員に感謝申し上げます。

文 献

- 1) 斎藤厚, 下田照文, 長澤正夫. 本邦で初めての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**(2): 124-128.
- 2) LPSN.dsmz.de. Genus *Legionella*
<https://www.bacterio.net/genus/legionella>
(引用2023/5/25)
- 3) 八木田健司, 泉山信司. 生活水の病原アメーバ汚染とその健康影響—水系環境のアメーバ汚染. モダンメディア. 2006; **52**(8): 252-259.
- 4) 国立感染症研究所, 「発生動向調査年別一覧(全数把握)」
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/ydata/11529-report-ja2021-20.html> (引用2023/6/28)
- 5) 厚生労働省/国立感染症研究所, 「感染症週報」
<https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/idwr/IDWR2022/idwr2022-51-52.pdf> (引用2023/6/28)
- 6) Garrison LE, Kunz JM, Cooley LA, et al. Vital Signs: Deficiencies in environmental control identified in outbreaks of legionnaires' disease — North America, 2000-2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016; **65**(22): 576-584.
- 7) 国立感染症研究所 感染症疫学センター. 我が国のレジオネラ症の発生動向調査における概要 2007.1.1~2016.12.31.
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/legionella-m/legionella-idwrs/7638-legionella-20171030.html> (引用2023/6/22)
- 8) 国立感染症研究所 感染症疫学センター. レジオネラ症の届出状況、2011年第1週~2021年第35週.
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/legionella-m/legionella-idwrs/10791-legionella-20211201.html> (引用2023/6/22)
- 9) Kinjo T, Ito A, Ishii M, et al. National survey of physicians in Japan regarding their use of diagnostic tests for legionellosis. J Infect Chemother. 2022; **28**(2): 129-134.
- 10) 公衆浴場における衛生等管理要領等について. 別添1 公衆浴場における水質基準等に関する指針. 令和元年9月19日食食発0919第8号 一部改正.
<https://www.mhlw.go.jp/content/11130500/000555445.pdf> 最新版は<https://www.mhlw.go.jp/content/000704519.pdf> (引用2023/6/22)
- 11) レジオネラ症防止指針(第4版). 公益財団法人 日本建築衛生管理教育センター. 2016. p54.
- 12) 三原市. 三原市内の公衆浴場施設におけるレジオネラ症集団発生事例報告書. 2020.
<https://www.city.mihara.hiroshima.jp/uploaded/attachment/59180.pdf> (引用2023/6/22)
- 13) 病原体検出マニュアル「レジオネラ症」. 2020.
<https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/Legionella20200904.pdf> (引用2023/6/22)
- 14) 小出道夫, 斎藤厚, 比嘉太他. Two step polymerase chain reaction法による*Legionella pneumophila*の検出. 感染症学雑誌. 1993; **67**(11): 1062-1067.
- 15) Seto J, Amemura-Maekawa J, Sampei M, et al. Investigation of a Legionnaires' disease outbreak using direct sequence-based typing in Yamagata City, Japan, 2019. Jpn J

- Infect Dis. 2021; **74**(5): 491-494.
- 16) Nakanishi N, Komatsu S, Tanaka S, et al. Investigation of a *Legionella pneumophila* outbreak at a bath facility in Japan using whole-genome sequencing of isolates from clinical and environmental samples. *Microorganisms*. 2022; **11**(1): 28.
 - 17) 神戸市健康局環境衛生課. 入浴施設におけるレジオネラ症の発生. 記者資料提供(令和4年4月14日)
 - 18) レジオネラ症を予防するために必要な措置に関する技術上の指針. 平成30年8月3日厚生労働省告示第297号により一部改正.
<https://www.mhlw.go.jp/content/11130500/rezionerashishin.pdf> (引用2023/6/22)
 - 19) Horwitz, M. A. 1987. Characterization of avirulent mutant *Legionella pneumophila* that survive but do not multiply within human monocytes. *J Exp Med*. 1987; **166**(5): 1310-1328.
 - 20) Catrenich CE, Johnson W. Characterization of the selective inhibition of growth of virulent *Legionella pneumophila* by supplemented Mueller-Hinton medium. *Infect Immun*. 1989; **57**(6): 1862-1824.
 - 21) Sadosky AB, Wiater LA, Shuman HA. Identification of *Legionella pneumophila* genes required for growth within and killing of human macrophages. *Infect Immun*. 1993; **61**(12): 5361-5373.
 - 22) Berger KH, Merriam JJ, Isberg RR, et al. Altered intracellular targeting properties associated with mutations in the *Legionella pneumophila dotA* gene. *Mol Microbiol*. 1994; **14**(4): 809-822.
 - 23) Brand BC, Sadosky AB, Shuman HA. The *Legionella pneumophila icm* locus: a set of genes required for intracellular multiplication in human macrophages. *Mol Microbiol*. 1994; **14**(4): 797-808
 - 24) 久堀智子, 北尾公英, 永井宏樹. レジオネラ病原因子輸送系の構造と機能. *生物物理*. 2019; **59**(1): 014-017.
 - 25) 永井宏樹. レジオネラと宿主真核細胞の相互作用. *日本細菌学雑誌*. 2014; **69**(3): 503-511.
 - 26) 斎藤 厚, 朝長昭光, 門田淳一, 他. レジオネラに対する貪食細胞の反応. *感染症学雑誌*. 1987; **61**(12): 1429-1442.
 - 27) Morita M, Harada N, Shinohara Y, et al. Complete genomic sequence of the clinical isolate *Legionella pneumophila* serogroup 1 strain 80-045 from Japan. *Microbiol Resour Announc*. 2021; **10**(44): e0082221.
 - 28) Amemura-Maekawa J, Hayakawa Y, Sugie H, et al. Legiolulin, a new isocoumarin compound responsible for blue-white autofluorescence in *Legionella (Fluoribacter) dumofii* under long-wavelength UV light. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004; **323**(3): 954-959.
 - 29) Ahrendt T, Miltenberger M, Haneburger I, et al. Biosynthesis of the natural fluorophore legiolulin from *Legionella*. *Chembiochem*. 2013; **14**(12): 1415-1418.