九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

レジオネラの細菌学と感染症

吉田，眞一
九州大学大学院医学研究院細菌学分野

https://doi.org/10.15017/18486

出版情報：福岡醫學雜誌. 97 (7), pp.192-199, 2006-07-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

福岡医誌　97(7)：192－199，2006

レジオネラの細菌学と感染症

九州大学大学院医学研究院 細菌学分野
吉　田　眞　一

はじめに

レジオネラ属菌はグラム陰性の通性細胞内寄生菌でヒトに急性肺炎を引き起こす．病原微生物検出情報によると，2002年1月より2004年12月までの3年間でレジオネラ症患者は471名であり，平均すると1年間に約150名の患者が発生していることになる．

2005年4月現在で，レジオネラ属菌は50菌種が正式に命名されている．しかし，レジオネラ症患者から分離される菌種の90%以上はLegionella pneumophilaで，その8割以上を血清群1に属する菌が占めている．そのため多くの研究がL. pneumophilaを使用して行われてきた．本菌が病原性を発揮するうえで最も重要な性質は，生体防御の第一線で働くマクロファージの殺菌に抵抗して増殖する細胞内増殖能であることが明らかとなった．本稿では，レジオネラの細菌学と生態，マクロファージ内増殖能と病原性，レジオネラに対する生体防御，レジオネラ感染の臨床（診断，予防，治療）についてレビューしたい．

1．レジオネラの細菌学

1）レジオネラ属菌の発見の歴史

1976年7月，アメリカ・フィラデルフィアのベルビュー・ストラットフォードホテルでペンシルベニア州の在郷軍人大会が開催された．大会後，参加者やホテル周辺の通行人などに原因不明の劇症肺炎が集団発生し，罹患者221名，うち29名が死亡したことが報告された[1]．この肺炎は在郷軍人大会にちなんで在郷軍人病と名付けられたが，アメリカ疾病予防センターCenters for Disease Control（CDC）の原因調査によって，新しい細菌による感染症であることが明らかになった．1979年，Brennerら[2]によってこの原因菌はLegionella pneumophilaと命名された．在郷軍人（Legionnaires）と肺を好む（pneumo-phila）に由来する．その後，L. micdadei，L. bozemanii，L. dumoffii，L. gormanii，L. feeleiiなど続々と新種が発見された．2005年4月現在で，レジオネラ属には50菌種が正式に命名されており，そのうち22菌種がヒトに病原性があることが報告されている．

2）分類と形態・性状[3]

レジオネラ科Legionellaceaeにはレジオネラ属Genus Legionellaのみ分類され，次のような共通性を持っている．

(a) 形態：0.3～0.9 x 2～5 μmのグラム陰性の好気性桿菌で，L. oakridgensis，L. londiniensis，およびL. nautarum以外の菌種は極単毛の鞭毛を持つ（図1）．L. pneumophilaは線毛も有している．

(b) 培養：Buffered charcoal yeast extract with α-ketoglutarate（BCYEα）寒天培地上で増殖する．通常の血液寒天，Mueller-Hinton培地上では増殖しない．増殖にはシステインと鉄を要求する．

(c) 抵抗性：酸に耐性である．60 Cでは32分，66 Cでは2分で殺菌される．

(d) 生化学的性状：エネルギー源，炭素源としてアミノ酸を利用する．糖の利用はstationary phaseで行われる．カタラーゼ陽性．硝酸塩を還元しない．ウレアーゼ陰性．

(e) 菌体成分の構成：細胞壁は他のグラム陰性菌と比較して分枝脂肪酸が優位である．ユビキノンのイソ

Shin-ichi YOSHIDA
Department of Bacteriology, Faculty of Medical Sciences, Kyushu University
Legionella and Its Infection

電子顕微鏡像（shadowing）

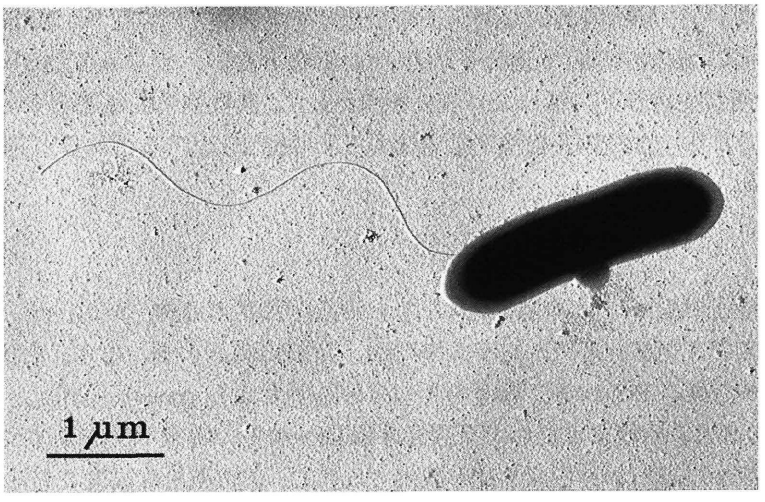

図1 *Legionella pneumophila* Philadelphia-1 株

プレン単位数が 9 ～14 と多い．

レジオネラ属菌は生化学的性状検査で陽性となる項目が少なく，また形態，構造も非常に似かよっているのでこれらをもとに分類することは困難である．レジオネラ属とその菌種の同定，新種の報告は培養方法，栄養要求性，DNA-DNA ハイブリダイゼーション，血清学，菌体脂肪酸組成(40～90％の分枝脂肪酸をもつ)，ユビキノンのイソプレン単位数をもとにして行われている．

BCYEα 寒天培地上でしか増殖せず，しかもその成分から L-システインを除くと増殖できなくなるという性質は属の分類上重要である．また人工培地での増殖可能な pH は多くの菌種で 6.90±0.05 付近に限られている．酸に耐性であることは環境からの本属菌の分離検出に利用される．またレジオネラ属菌の特徴として土壌，水中に棲息していること，自由生活原虫の中で増殖することもあげられる．これら共通の性質をもちレジオネラ属と同定された菌株は他の既知菌種基準株との DNA 相対類似度を基準として種のレベルの分類が行われる．PCR 法による迅速同定には，レジオネラ属特異的なプライマーとして 16S rRNA 遺伝子 の一部である LEG が，また L. pneumophila 特異的なプライマーとして mip が利用されている．

基準種は Legionella pneumophila である．

3）培養

BCYEα 培地が広く使用されている．一般の細菌検査用培地には発育しない．エネルギー源，炭素源として主にアミノ酸を利用する．特にシステインは不可欠の栄養素であり，また鉄の要求性も強い．そのため，酵母エキスにシステインと鉄を加え，pH を 6.90 ± 0.05 に調整した培地が用いられる．本属菌は寒天の中に含まれるオレイン酸やその他の脂肪酸により発育を阻害されるため，固形培地の場合には活性炭を加えこれらの発育阻害物質を吸着する必要がある．レジオネラ用培地を使用すれば通常の好気培養で十分に発育する．しかし，その世代時間は 2 ～ 4 時間と長く，コロニーが出現するまでに 3 ― 4 日かかる．試料からの検出を最終的に陰性と判定するには 7 日から 10 日間の培養，観察が必要である．

4）ゲノム[4)]

L. pneumophila の全ゲノム塩基配列は米国の研究グループにより Philadelphia-1 株が，フランスの研究グループにより Lens 株と Paris 株が解読され，2004 年に相次いで発表された．ゲノムサイズはいずれも約 3.5 Mb で大腸菌 K-12 株（4.6 Mb）より約 1 Mb 小さい．ゲノム配列のうち 88～90％が遺伝子をコードしている．機能が不明な遺伝子は約 43％を占め，これまでにゲノム配列が明らかにされた他の菌の場合

と同様である．L. pneumophila に特異的な遺伝子は約21%であり，菌株特異的な遺伝子がすべての遺伝子の10～14%を占めている．菌株特異的な遺伝子の割合はチフス菌では約2%，Helicobacter pylori では6～7%であり，本菌の菌株特異的な遺伝子の割合は非常に高い．ゲノム配列が決定された3株の L. pneumophila は全て同じ血清群1に属しているにも拘わらず，菌株特異的な遺伝子が全体の1割以上を占めている事実は驚きである．自然形質転換や染色体DNAの接合伝達[5]などにより遺伝子の水平伝播が活発に起こった結果であろう．

5）生態

本属菌は水のある場所や湿った土壌中に生息している．自然界では湖，河川，沼，温泉などである．また人工的な水利用設備では空調システムの冷却塔の水，24時間風呂の湯，噴水，給湯器，シャワー，加湿器，などから本属菌が分離培養される．環境中からの分離頻度は L. pneumophila が最も高い．

L. pneumophila の場合，増殖するための至適温度は35～46°C，増殖可能温度は20～50°Cといわれている．L.pneumophila は冷却塔の水からは冬でも検出されるし，また風呂の温度である42°C～43°Cでも菌は生息しており，その温度適応能力はかなりすぐれているといえる．

栄養源は主にアミノ酸と考えられる．

本属菌の生態の特徴として，細菌捕食性原虫に捕食されたのちその中で増殖しつつ自然界に生息しているということが挙げられる．これまで20種近い原虫の中で L. pneumophila が増殖することが報告されており，その他のレジオネラ属菌も原虫内で増殖できることが明らかにされつつある．細菌捕食性原虫は自然界でレジオネラ属菌のリザーバーになっていると考えられる．

バイオフィルムの形成は L. pneumophila のみに見られ他の菌種には見られなかった．本菌種が自然界からもっとも分離率が高い理由の一つかも知れない．37，42°Cではバイオフィルム中の菌体は繊維状に伸び，しかも多核であった[6]．

本属菌はあくまで環境中に生息しており，本属菌が鼻咽腔や上気道に常在しているということはない．

2．病原性，とくに細胞内寄生菌としてのレジオネラ

レジオネラ（Legionella）属菌はエアロゾル感染によりヒトに急性肺炎（在郷軍人病）やインフルエンザようの熱性疾患（ポンティアック熱）を引き起こす．その主たる要因は生体防御の第一線で働くマクロファージ（Mφ）の殺菌機構に抵抗し，感染後48時間で500～1000倍に増殖するという細胞内寄生能力である（図2，図3）．この能力は自然界でアメーバと遭遇したときに獲得されたものである．本稿では L. pneumophila を中心にレジオネラの病原性発現機構について細菌側因子と宿主側因子の両側から概説したい．

1）マクロファージ（Mφ）内増殖能

Mφ内増殖能について形態学的，生化学的，遺伝学的に多くの研究が行われ，本菌の細胞への付着・侵入・細胞内増殖・再感染のための感染細胞からの脱出などに関与するタンパク・遺伝子が明らかにされてきた．L. pneumophila は主に補体レセプターを介してMφに貪食され，菌体表層に分泌される Cu，Zn-SOD（superoxide dismutase）と Mip（macrophage infectivity potenciator）タンパクにより酸素依存性殺菌に抵抗する．その後，ファゴソームの酸性化やリソソームとの融合を阻害することで菌はリソソーム顆粒による酸素非依存性殺菌からエスケープする．電子顕微鏡でレジオネラ感染Mφを経時的に観察すると菌を貪食したファゴソームのまわりに小胞が集まってきて融合し，ファゴソーム膜は小胞体膜に置き換わること，粗面小胞体由来のリボソームが変容したファゴソームの周囲に集まってきてファゴソーム膜に付着すること，菌はリボソームが付着配列したファゴソームの中で増殖を開始する．弱毒株の場合はファゴソームとリソソームの融合が起こり菌は殺され，上述した細胞内小器官の集合も観察されない．強毒株の感染に伴うファゴソームの酸性化阻害やリソソームとの融合阻害，それに続く細胞内小器官の集合は

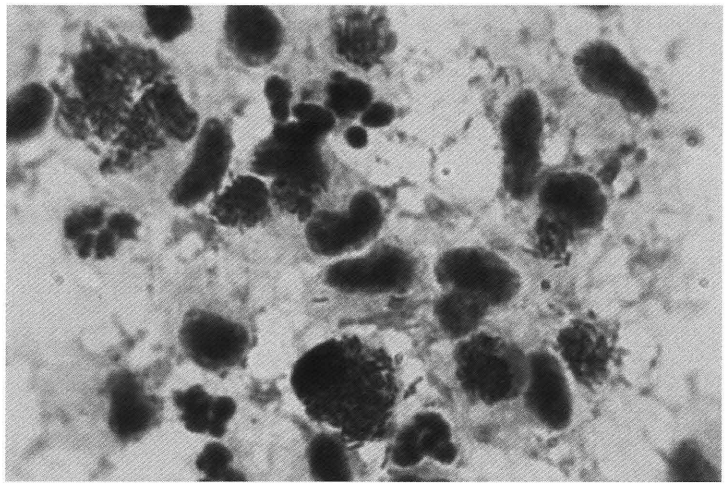

図 2 *Legionella pneumophila* Philadelphia-1 株
(*in vitro* phagocytosis)
A/J マウス腹腔マクロファージの中で増殖している.
(24 時間後のヒメネツ染色像)

Icm (intracellular multiplication)/ Dot (defects in organella trafficking) トランスポーターと名付けられた菌の分泌システムが深く関与している. Icm/Dot トランスポーターはタイプ 4 分泌系に分類され性線毛の構造と類似している. この分泌系を通してさまざまな分子群が菌側から Mφ 細胞質内へ分泌・送り込まれ, ファゴソームの酸性化阻害, ファゴソームとリソソームとの融合阻害, 細胞内小器官の集合が引き起こされる. Icm/Dot トランスポーターにより Mφ 内へ送り込まれる分子として現在のところ 20 種を越えるタンパクが報告されており, 現在レジオネラ研究の焦点となっている. 形態学的には細胞内で盛んに増殖中の菌には鞭毛が観察されないが, 細胞内増殖後期および, 感染細胞を殺して細胞外に出てきた菌には鞭毛が観察される. 前者は Replicative form, 後者は Tansmissible form と呼ばれている. これら 2 つの形態の菌は染色性, 呼吸活性, 細胞壁の形態的構造, 運動性, 細胞への感染性, 酸に対する感受性などが異なっていることが明らかにされた. この細胞内での分化様式はファゴリソソーム内で増殖する C. burnetii や Leishmania spp.に非常によく似ている. L. pneumophila は通性細胞内寄生菌であるが, 生体

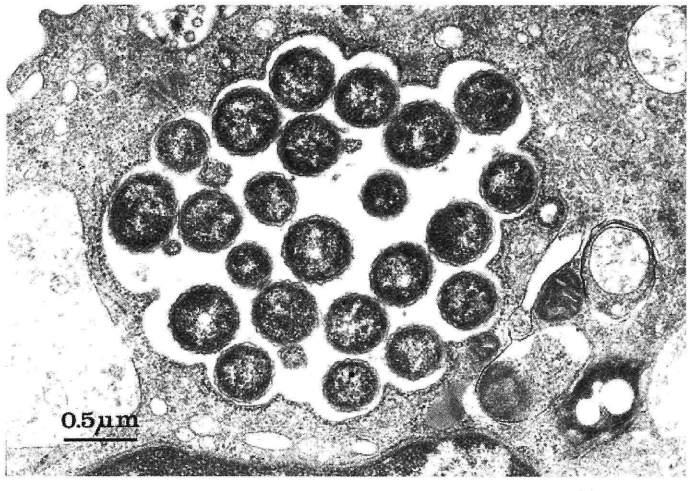

図 3 *Legionella pneumophila* Philadelphia-1 株
(*in vitro* phagocytosis)
モルモット腹腔マクロファージの食胞中で増殖している.
(24 時間後の電子顕微鏡像)

内では偏性細胞内寄生菌の如く振る舞っているようである．L. pneumophila 以外のレジオネラ属菌も icm/dot 相同遺伝子を保有しており，Legionella dumoffii では細胞内増殖に関与していることが明らかにされている．

2）アポトーシスの誘導による細胞傷害能

L. pneumophila が Mφ 内で増殖を開始する以前の感染1～8時間という急性期に Mφ および肺胞上皮細胞にアポトーシスが誘導されることが報告され，レジオネラ肺炎患者の強い低酸素血症や急性呼吸促迫症候群(ARDS)などの臨床症状を説明するメカニズムの1つとして注目されている．アポトーシスの誘導には既述の Icm/Dot トランスポーターの存在が必須である．アポトーシス誘導分子はまだ同定されていないが，Mφ の Caspase 3 が活性化される，Mitochondorial death pathway が活性化する，などの報告がされている．

3）肺胞上皮細胞内増殖能

肺胞上皮細胞内増殖能はレジオネラ肺炎の病態を修飾している．L. dumoffii は肺胞 Mφ だけでなく肺胞上皮細胞に高率に感染し，増殖するため肺炎の進行が早く劇症化すると考えられている．

4）その他の病原因子

線毛は気道への定着に役立つと考えられる．鞭毛はもともと水系に生息している本菌には必要であろう．莢膜はない．補体抵抗性とリゾチーム抵抗性がある．毒素および酵素としては 1.2 kDa の cytotoxin，メタロプロテアーゼ，レジオリジン（legiolysin)，ストレスタンパク，ホスホリパーゼ C がある．

3．レジオネラ感染に対する生体防御

1）レジオネラの細胞内増殖を制御する宿主側の遺伝子 Lgn1

L. pneumophila は A/J マウスの Mφ 内では増殖するが，C57BL/6 など多くのマウス系統の Mφ 内では増殖しないという Mφ 側のマウス系統差がある．この現象は Mφ の一遺伝子により支配されており Lgn1 と名付けられた[7]．Lgn1 はマウスでは第13染色体上にあり，ヒトではそのシンテニーが第5染色体上に位置している．Lgn1 は神経細胞のアポトーシスに関与する Naip5（Neuronal apoptosis inhibitory protein）遺伝子であることが明らかになった．アポトーシスと L. pneumophila の Mφ 内増殖コントロールおよび上述の細胞傷害性との関連が示唆されている．

本菌は好中球がもつ myeloperoxidase-H_2O_2-halide system には殺菌されるので，好中球内での増殖は Mφ 内ほどではない．好中球は重要な生体防御機構である．

2）ヒトの感受性

ヒトでは，高齢者に患者発生が多い．IFN-γ の産生が悪いためと考えられる．そのほか，喫煙，飲酒暦のあるヒトは感受性が高い．性差は明らかで女性は男性よりも抵抗性である．特異抗体はオプソニンとして機能するが，オプソニン化されても細胞内殺菌はほんのわずかしか亢進しないので，レジオネラ属菌の細胞内増殖を抑制することはできない．一方，ナチュラルキラー細胞や感作 T リンパ球が産生するインターフェロン γ によって活性化されたマクロファージは貪食したレジオネラ属菌の細胞内増殖を抑制することができる．フィラデルフィアの事例でホテルの従業員に肺炎の発症が少なかったのはそれ以前から少量ずつの菌の暴露があっており従業員が細胞性免疫を獲得していたためであった．ヒトには死菌刺激によるリンパ球のブラスト化などの細胞性免疫が成立する．レジオネラ感染に対する生体防御の主体は細胞性免疫である．

4．レジオネラ感染症

1）感染源と感染経路

前述のようにレジオネラは湿った土壌や河川，湖沼に生息している．主にアメーバなど細菌捕食性原虫の細胞内で増殖していると考えられ，また，他の細菌や自らが作ったバイオフィルム中に生息している．感染源になるのは人工的水利用設備であり，特に循環ろ過式浴槽，クーラーの冷却塔，その他，噴水などの修景水，加湿器が感染源となる．古畑[8]の総説を参考にその汚染率を示した（表1）．これら人工的水利用施設では，レジオネラの増殖をサポートする原虫が生息し，バイオフィルムの形成も見られる．加えてエアロゾルが発生する装置が付随しているので本属菌を含む水がエアロゾルとなって空中に浮遊し，ヒトがそれを吸入する．肺胞に到達したレジオネラは肺胞マクロファージの中で増殖し炎症を引き起こす．

2）ヒトのレジオネラ感染症

レジオネラ属菌による感染症をレジオネラ症（legionellosis）と呼び，肺炎型の在郷軍人病と非肺炎型のポンティアック熱がある．在郷軍人病（Legionnaires' disease）の致命率は約15%である．肺炎型は院内感染として免疫不全状態（癌，白血病，臓器移植，自己免疫疾患，免疫抑制剤投与，外科手術，抗癌剤投与）の患者が罹患しやすいが，最近市中感染の報告例が多くなっている．レジオネラ属菌は日和見病原菌的性格が強いといっても，曝露量によっては健康人も肺炎を発症する．市中感染の肺炎起炎菌としては肺炎球菌やインフルエンザ菌と並ぶかそれに次ぐ頻度である．報告例の8割以上がL. pneumophila 血清群1によるものである．L. pneumophila 以外にも多数のレジオネラ属菌が易感染宿主に肺炎を起こしたことをきっかけにして発見された．L. pneumophila 以外の感染例ではL. micdadei，L. bozemanii，L. dumoffi がそのほとんどを占めている．

肺炎の剖検時の所見は，マクロでは肺は腫脹し硬化がみられる．切断面では浮腫とうっ血が著明であり，時に膿瘍形成が認められる．胸水があることが多い．ミクロ的には急性フィブリン膿性肺炎で肺胞には好中球とマクロファージの浸潤，フィブリンの沈着が認められる．HE染色では本属菌はみつけることができず，鍍銀染色が必要である．敗血症となり，他の臓器にも炎症をおこしている症例もある．治癒機転には繊維化を伴う．

ポンティアック熱（Pontiac fever）は，発熱，筋肉痛に加え頭痛，全身倦怠感，咳，胸痛などを呈するインフルエンザ様の疾患である．自然治癒し，致死的ではない．また，潜伏期が36-48時間と短く，侵襲率attack rateが95%以上と非常に高いことが特徴である．これまでポンティアック熱の原因菌としてL. pneumophila 血清群1，6及び7，L. micdadei，L. feeleii，L. anisa が報告されている．L. pneumophila やL. micdadei など同じ菌種で肺炎の病型をとったり，非肺炎型のポンティアック熱の病型となったりする理由はまだわかっていない．

表1　我が国の水環境のレジオネラ汚染状況 a)

水利用設備	汚染率	備考
空調用冷却塔	40～70%	清掃，消毒など管理法により汚染率は変化
給湯水	10%	瞬間式では検出されず．低温の貯湯式，循環式からは検出される
水道水	10%	PCR 法により検出
修景用水	20%	噴水や滝
浴槽水	70～80%	24時間風呂
温泉水	30～40%	泉質により差あり
雑用水	3～20%	雨水の再利用など
プール水	0	塩素による消毒が効いている

a）文献8を参考にして平均的な数字を提示した．

3）レジオネラ症の診断

レジオネラ肺炎に特有な症状やX線像はないので，臨床的にはβ-ラクタム剤が有効でない肺炎としてマイコプラズマ肺炎，クラミジア肺炎などと共にレジオネラ肺炎の可能性を疑われることが多い．菌の分離は喀痰から成功する率が低いので，挿管時の気管支分泌物を検体として出すことが勧められる．PCRを用いた遺伝子診断は診断率をあげている．最近，患者尿中に排泄されるレジオネラ抗原を検出するキットが開発され保険にも適用された．このレジオネラ尿中抗原検出キットは特異性がL. pneumophila 血清群1のみに高いという限界はあるものの，高い診断率を上げている．抗体検査による診断もある．

ポンティアック熱の診断は集団発生した場合を除き，通常は困難である．

4）レジオネラ症の治療

治療には細胞内への浸透性がよく，かつ人工培地上で感受性のあるエリスロマイシンやリファンピシン，ニューキノロン系薬剤が第1選択薬となる．レジオネラ肺炎の進行は速いので，適切な抗生物質の選択と早期治療が必要である．レジオネラ属菌の発見のきっかけとなったフィラデルフィアの集団発生時に，治療薬としてエリスロマイシン，ペニシリン，セファロスポリン系薬剤，アミノグリコシド系薬剤が使われた．ペニシリン，セファロスポリン系薬剤を使用した場合，死亡率が16%～17%と高かった．この理由はレジオネラ属菌はβ-ラクタマーゼを産生し，β-ラクタム剤を分解，不活化すること，さらに，β-ラクタム剤の食細胞内への浸透性・透過性が低く，細菌が増殖している細胞内に到達しないからである．

5）予防

レジオネラ症の予防は感染源となる水利用設備の消毒や清掃と，空気中に飛散するエアロゾルの発生を防止することである．エアロゾルが発生しなければレジオネラ症はおこらないと考えられる．レジオネラ症はヒトからヒトへは伝染しないので，患者の隔離は必要ではない．

生物浄化を利用した循環ろ過式の浴槽は生物浄化槽がレジオネラ増殖の温床となったため，物理浄化に変えられ塩素消毒を行うようになった．イオウのにおいを楽しむはずの温泉がプールと同じように塩素消毒されているというのは残念である．クーラーの冷却塔水は清掃，循環水の入れ替え，消毒剤の使用により管理されるようになった．また，水冷式から空冷式に変わってきつつある．

6）レジオネラ症の発生の疫学

国外におけるレジオネラ肺炎の集団発生例の代表的なものを示すと，1985年のイギリスのスタフォードの事例は大規模な院内感染であり，163人がレジオネラ肺炎を起こし，46人が死亡した．ロンドンでは1988年にBBC放送の建物で集団発生が起こっている．このときは70人が肺炎にかかり，2人死亡している．この事例では冷却塔水が原因であることが疫学的に証明され，BBCは翌年に有罪判決を受けている．スペインのバルセロナではホテルで集団発生が起きており，7名が死亡している．1989年，ルイジアナでは店にあった超音波加湿器の水がレジオネラに汚染されており集団発生が発生した．

本邦においては1980年に福岡で冷却塔水を感染源とした院内感染があった[9]．さらに1996年，ある病院の新生児病棟で新生児のレジオネラ肺炎の集団発生があり，1名が死亡した．この病棟の給湯器などからレジオネラが検出された．最近では，2000年に静岡県掛川市，茨城県石岡市，2002年宮崎県日向市，鹿児島県東郷町でいずれも循環ろ過式浴槽を感染源とする集団発生があり，死者を出した．

ポンティアック熱の最初の集団発生事例は，病名の由来となったポンティアックの事例であり，ビルの蒸発型コンデンサーが原因となって1968年に144名の集団発生が起きた．レジオネラ属菌の発見のきっかけとなったフィラデルフィアの集団発生事例の8年前である．その後，バージニアではスチームタービン，イタリアではホテルのシャワー，カナダでは自動車組立工場の切削油が原因となってポンティアック熱が集団発生している．カリフォルニアではホテルの噴水が原因となった．1994年には東京の某企業研修センターにおいて本邦最初のポンティアック熱の集団発生が確認された．冷却塔水中で増殖したL. pneumo-

phila 血清群 7 が原因となって 45 名の会社研修生がポンティアック熱に罹患した．

イギリスの統計では，レジオネラ感染は市中感染とくに外国旅行後の集団発生が多く院内感染もコンスタントに見られている．都市型の感染症と言える．

おわりに―文明病としてのレジオネラ症[10)]

レジオネラ感染症は文明の発達がもたらした文明病と言える．もし，人間がクーラーの冷却塔や循環ろ過式浴槽などのシステムを作っていなければこんなにレジオネラ感染が問題になることはなかったであろう．レジオネラ感染症の出現の裏には，人工的な新しい製品やシステムを開発して，より快適で，より多くの利潤を生み出そうとする人間の勝手さが見えてくる．新しくつくられた物質が地球環境や生態や人間にどんな影響を及ぼすか予測がつかないように，新しい製品の開発は細菌にとってはいつも新しい生息場所の提供となることとなり，どんな感染症がおこるのか予測がつかないのである．

参 考 文 献

1) Fraser DW, Tsai TR, Orenstein W, Parkin, WE, Beecham HJ, Sharrar RG, Harris J, Mallison GF, Martin SM, McDade JE, Shepard CC, Brachman PS, and The Field Investigation Team.: Legionnaires' disease. Description of an epidemic of pneumonia. N. Engl. J. Med. 297: 1189-1197, 1977.
2) Brenner DJ, Steigerwalt AG, and McDade JE: Classification of the Legionnaires' disease bacterium: Legionella pneumophila, genus novum, species nova, of the family Legionellaceae, family nova. Ann. Intern. Med. 90: 656-658, 1979.
3) 吉田真一，宮本比呂志，小川みどり：レジオネラ属菌の比較生物学―宿主との相互関係を中心として―，日本細菌学雑紙 50 (3)：745-764，1995.
4) 宮本比呂志，吉田真一：菌側からみた新しい展開―レジオネラのゲノム解読からみえてきたもの―，臨床と微生物 32 (4)：315-320，2005.
5) Miyamoto H, Yoshida S, Taniguchi H, and Shuman HA: Virulence conversion of Legionella pneumophila by conjugal transfer of chromosomal DNA. J Bacteriol, 185: 6712-6718, 2003.
6) Piao Z, Sze C C, Barysheva O, Iida K, and Yoshida S. Temperature-regulated formation of mycelial mat-like biofilms by Legionella pneumophila. Appl. Environ. Microbiol. 72 (2): 1613-1622, 2006.
7) Yoshida S, Goto Y, Mizuguchi Y, Nomoto K, and Skamene E: Genetic control of natural resistance in mouse macrophages regulating intracellular Legionella pneumophila multiplication in vitro. Infect. Immun. 59,428-432, 1991.
8) 古畑勝則 (1997) 水環境におけるレジオネラ属菌の生息状況．防菌防黴 25 (6)：369-377.
9) 柏木征三郎，林 純，原 寛，武田 寛，梅崎輝男，中川征男，小川 巌，加地正郎，広松雄治，薮内英子，大山昭夫：在郷軍人病の病院内発生．日本医事新報，2986：15-20，1981.
10) 吉田眞一：文明病としてのレジオネラ感染症，日本の科学者 33 (7)：349-352，1998.