

話題の感染症

非定型抗酸菌と非定型抗酸菌症

Atypical Mycobacteria and Atypical Mycobacteriosis

もり た ゆき お ふじ た まさ ひろ まる やま そう いち
 森 田 幸 雄¹⁾: 藤 田 雅 弘¹⁾: 丸 山 総 一²⁾
 Yukio MORITA Masahiro FUJITA Soichi MARUYAMA

要 旨

非定型抗酸菌 (Atypical Mycobacteria : AM) は結核菌群、らい菌、ヨーネ菌を除くミコバクテリウム属菌の総称であり、世界中の環境に広く分布している。ヒトおよび動物のAM症の主要な病原菌は *M. avium* complex (MAC) である。MACは *M. avium* と *M. intracellulare* からなるが、現在、*M. avium* は4つの亜種、すなわち亜種 *avium*、*hominissuis*、*silvaticum* と *paratuberculosis* (ヨーネ菌) に分類されている。MACは免疫力が低下した宿主 (AIDS患者等) から高率に分離される。また、MACは動物、特に鳥類や豚に病原性を示し、鳥類からは亜種 *avium* が、豚からは亜種 *hominissuis* が主に分離されている。豚AM症の疫学調査により、飼育時に使用されるオガクズ、そこに生息する昆虫・ミミズの体表や消化管内からAMが高率に分離できることから、これらは豚MAC感染症の重要な感染源であることが判明している。また、豚等の動物は環境中にMACを排出するものの、動物が直接ヒトの感染源であることを示した報告はない。したがって、ヒトは環境中に存在するAMに日和見感染するものと考えられている。

I. 非定型抗酸菌症とは

非定型抗酸菌 (Atypical Mycobacteria : AM) は結核菌群: *Mycobacterium tuberculosis* complex (*M. tuberculosis*、*M. bovis*、*M. africanum*、*M. microti*、*M. canettii*) を除くミコバクテリウム属菌の総称である。

しかし、従来から研究されている *M. laprae* (らい菌) および *M. avium* subsp. *paratuberculosis* (反芻獣のヨーネ菌) は、通常、AMから除外されている。AMは、結核病巣から結核菌群とともにまれに検出されることや、土壌、河川水、海水等の自然界から分離されること等から、非病原菌として扱われていた。1967年 Runyon⁵⁵⁾ は、結核菌 (*M. tuberculosis*) および牛結核菌 (*M. bovis*) を除く抗酸菌群を anonymous mycobacteria (未命名抗酸菌) と総称し、それらを発育速度、発育集落の色調ならびに光照射後の発色変化の性状により I~IV群に分類した。その後、これらの菌群は非定型抗酸菌と呼ばれるようになった。また、本菌群は非結核性抗酸菌 (Mycobacteria other than tubercule bacilli : MOTT) または Non-Tuberculous mycobacteria : NTM) とも称されている。

1986年に発行された Bergey's Manual of Systematic Bacteriology (Bergey's Manual)⁷⁵⁾ ではミコバクテリウム属は54菌種に分類されている。結核菌群の4菌種 (*M. tuberculosis*、*M. bovis*、*M. africanum*、*M. microti*)、と *M. laprae* および *M. avium* subsp. *paratuberculosis* を除く48菌種はAMに該当する。DNAハイブリダイゼーション法^{2,57)} を利用した市販キットやPCR法^{20,21,24,32,46,63,74)} の普及、*rpoB* 遺伝子配列²¹⁾ や *hsp65* 遺伝子配列²⁰⁾ の相同性解析を用いた同定手法が確立するにつれて、比較的難しく、長期間かかったミコバクテリウム属の菌種が簡単に同定または推定されるようになった。図1に *rpoB* 遺伝子の分子系統樹を示す。本法は、検体の *rpoB* 遺伝子配列を GenBank 上の登録遺伝子配列と比較し、高い相同性 (99%以上) を示した遺伝子配列を有する菌種を推

1) 群馬県衛生環境研究所
 ☎371-0052 群馬県前橋市上沖町 378
 2) 日本大学獣医公衆衛生学研究室
 ☎252-8501 神奈川県藤沢市亀井野 1866

1) Gunma Prefectural Institute of Public Health and Environmental Sciences
 (378, Kamioki, Maebashi, Gunma)
 2) Laboratory of Veterinary Public Health, Nihon University
 (1866, Kameino, Fujisawa, Kanagawa)

定する方法である²¹⁾。分類学上確立したものではないが、National Center for Biotechnology Information (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?id=1763>) 上にミコバクテリウム属は、約 150 菌種が登録されており (2006 年 1 月 31 日現在)、多数の菌種が AM に分類されている。

AM 症は AM を起因菌とする感染症の総称であるが、今日は非結核性抗酸菌症 (Non Tuberculous

Mycobacterial Infection) または、菌種が同定されたものは菌名を記した感染症名で報告される。現在まで、AM はヒトに日和見感染を起こすのみであり、結核菌群にみられるような、ヒトからヒト、動物からヒト、あるいはヒトから動物への感染の伝播は確認されていない。従って、AM 症はヒトと脊椎動物の間で相互に伝播する可能性は低く、広義の人獣共通感染症として扱われている^{3,31,56,69,75)}。

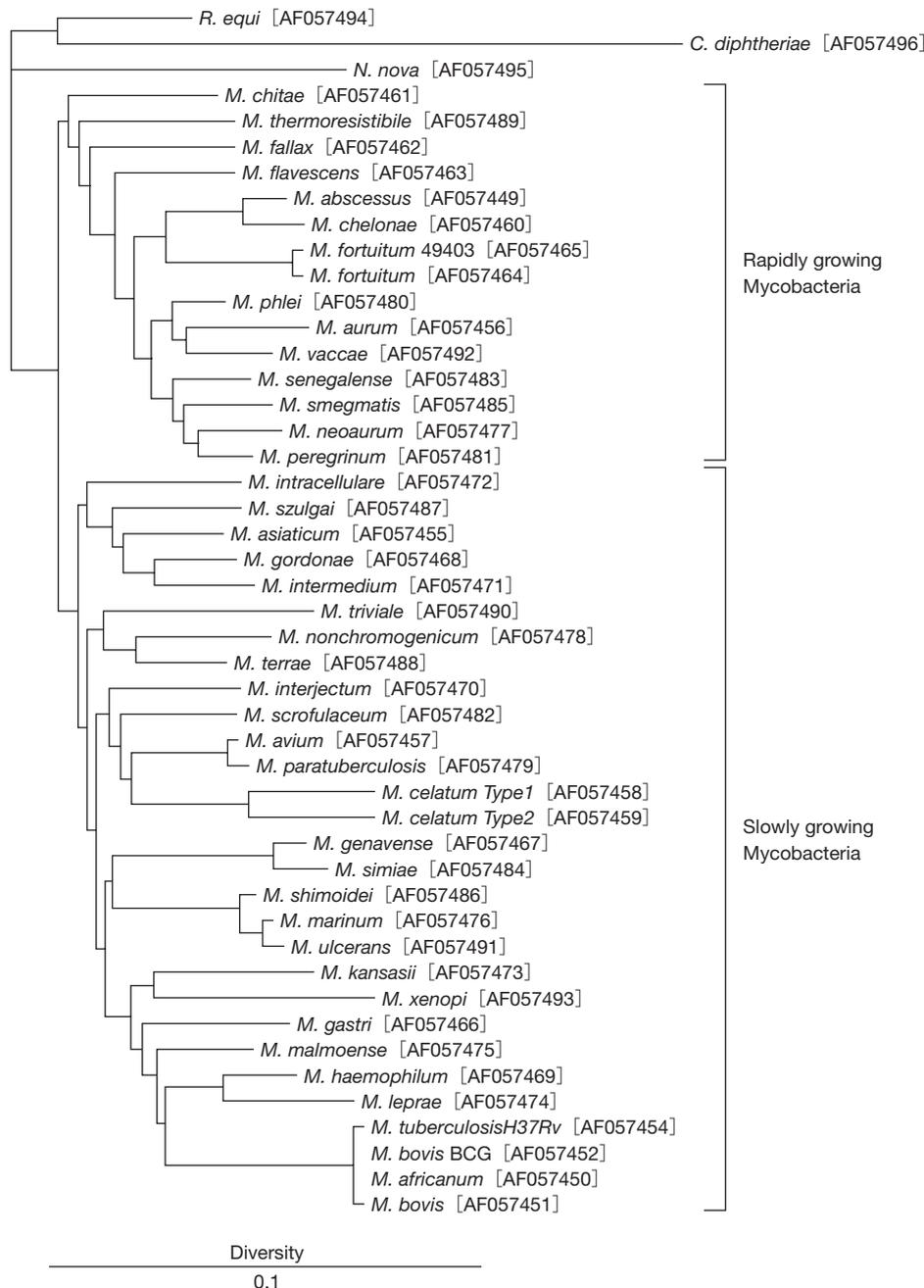


図1 *rpoB* 遺伝子の分子系統樹 (N-J法)

[]内は GenBank accession no を示す。*Rodococcus equi*, *Corinebacterium diphtheriae* および *Nocardia nova* を outgroup として設定。解析は DNA Data Bank of Japan の ClustalW、作図は TreeView により実施。(森田ほか)

II. 非定型抗酸菌はどこに分布しているのか？

AMは土壌、河川水、海水等の自然界から容易に分離される。表1および表2に自然環境等から分離されたAMを示した。わが国の土壌や海水・河川水からはMAC^{43,66)}、*M. scrofulaceum*^{43,71)}、*M. nonchromogenicum* (非病原株)⁶⁶⁾、*M. terrae*⁶⁷⁾等が、結核病棟の塵埃からは*M. intracellulare*と*M. scrofulaceum*が分離されている⁷¹⁾。また、東村⁷¹⁾は*M. scrofulaceum*は土壌から容易に分離できるが、*M. intracellulare*は分離できないことを報告している。わが国では、その後も、*M. intracellulare*が土壌から分離されたことを示す報告はないが、諸外国では、土壌、水、室内塵埃などから*M. intracellulare*や*M. scrofulaceum*が頻繁に^{13, 14, 23, 50~53, 73, 78)}、また、*M. avium*⁵³⁾がまれに分

離されている。日本の野鳥のふん便からはMAC、*M. kansasii*、*M. gordonae*、*M. flavescens*、*M. chelonae*等が分離されている⁴³⁾。さらに、環境由来と推定されるAMが乳児用調製粉乳1g中に約10⁵個混入した事例(調製粉乳中のAMは殺菌済み)³⁵⁾も報告されている。これらのことから、AMはわれわれの居住環境に広く分布しているものと考えられる。

MACは動物に結核様の感染をひき起こすことから、獣医学領域においても注目されている。家畜の敷床として使用されているオガクズ、そこに生息する昆虫・ミミズの体表および消化管内容、さらに飼料添加剤として給餌された泥炭中からMACが高率に分離されていることから、これらは動物のMAC感染症の主要な感染源であると考えられている^{3,9~11,25,26)}。

表1 自然環境等から分離された非定型抗酸菌

国	報告年	検体	分離菌種等 ^{a)}	文献番号
日本	1965	土壌	<i>M. avium</i> 、 <i>M. nonchromogenicum</i>	[66]
	1967	土壌	<i>M. terrae</i>	[67]
	1974	土壌	<i>M. scrofulaceum</i>	[71]
	1997	塵埃 (結核病棟)	<i>M. intracellulare</i> 、 <i>M. scrofulaceum</i>	[43]
		海水、河川水 と畜場浄化処理水	MAC血清型別不能、 <i>M. scrofulaceum</i> 、 <i>M. nonchromogenicum</i> など MAC血清型12型と型別不能、 <i>M. gordonae</i> など	
米国	1968	土壌	<i>M. intracellulare</i>	[78]
	1976	水	<i>M. intracellulare</i> 、 <i>M. scrofulaceum</i>	[13]
	1979	河口水、海水	<i>M. scrofulaceum</i> 、 <i>M. terrae</i> 、 <i>M. intracellulare</i> <i>M. nonchromogenicum</i> 、 <i>M. gordonae</i>	[14]
		砂	<i>M. scrofulaceum</i> 、 <i>M. gordonae</i> 、 <i>M. intracellulare</i>	
		海水 (海底)	<i>M. scrofulaceum</i> 、 <i>M. intracellulare</i>	
	1983	海水 (2~4マイル沖)	<i>M. gordonae</i> 、 <i>M. intracellulare</i> 、 <i>M. scrofulaceum</i> 、 <i>M. terrae</i>	[50]
海水滴 (エアロゾール)		<i>M. intracellulare</i> 、 <i>M. scrofulaceum</i>		
オーストラリア	1971	庭土、公園の土	<i>M. intracellulare</i> 血清型7, 12, 14, 18, 19型および型別不能株 <i>M. scrofulaceum</i> 血清型43型	[52]
	1974	土壌	<i>M. intracellulare</i> 、 <i>M. scrofulaceum</i>	[51]
	1980	水	<i>M. intracellulare</i> 、 <i>M. scrofulaceum</i>	[73]
	1980	塵埃	<i>M. avium</i> 、 <i>M. intracellulare</i>	[53]
		水	<i>M. intracellulare</i> 血清型8型	
ドイツ	1977	オガクズ中の昆虫	Runyon group II、III、IV	[31]
英国	1974	水	<i>M. kansasii</i> 、 <i>M. xenopi</i>	[29]
南アフリカ	1973	土壌、塵埃	<i>M. intracellulare</i> (特に血清型4型と8型が多い)	[23]
チェコ	2002	牛舎および家の飲み水	<i>M. gordonae</i>	[7]
		AM症患者の浴槽等	<i>M. gordonae</i> 、 <i>M. fortuitum</i>	
	2003	AM症患者の家の土やほこり	MAC (庭土：血清型2型、家のほこり：血清型9型)、 <i>Mycobacterium</i> spp.	[9]
		ミミズ、土壌	<i>M. avium</i> subsp. <i>hominissuis</i> 、 <i>M. abscessus</i> 、 <i>M. scrofulaceum</i> 、 <i>M. gastri</i> 等	
		昆虫	<i>M. avium</i> subsp. <i>hominissuis</i>	
		子豚飼料用泥炭	<i>M. avium</i> subsp. <i>hominissuis</i>	
2004	豚舎使用および未使用オガクズ	<i>M. avium</i> subsp. <i>hominissuis</i> (血清型6, 8型)、 <i>M. fortuitum</i>	[25]	
2004	豚舎使用および未使用オガクズ	<i>M. avium</i> subsp. <i>hominissuis</i> (血清型6, 8型)、 <i>M. fortuitum</i>	[26]	

a) *M. intracellulare* や MAC 等の記述は報告のとおり

表2 野鳥の糞便からの非定型抗酸菌分離状況⁴³⁾

Runyon の分類 ⁵⁵⁾	分離菌種	駅前ハト (n=240)	神社ハト (n=240)	食肉処理場ハト (n=240)	食肉処理場カラス (n=240)	合計 (n=960)
I	<i>M. kansasii</i>	—	—	1 ^{a)}	4	5
II	<i>M. gordonae</i>	—	—	2	3	5
III	MAC ^{b)}	—	—	2	13	15
	<i>M. nonchromogenicum</i>	—	—	—	3	3
	<i>M. gastri</i>	—	—	—	2	2
	同定不能	—	1	—	1	2
IV	<i>M. flavescens</i>	1	3	—	—	4
	<i>M. chelonae</i>	1	—	2	1	4
	<i>M. thermoresistivile</i>	1	—	—	—	1
	<i>M. obuence</i>	—	1	—	—	1
	同定不能	1	—	2	6	10
計		4	5	10	33	52

a) 分離菌株数

b) MAC: *M. avium* complex 食肉処理場ハトから血清型4型(1株)、6型(1株)が、食肉処理場カラスから血清型4型(2株)、6型(1株)、8型(4株)、型別不能(6株)が分離

Ⅲ. *M. avium* complex (MAC) の分類

ヒトと動物の双方に病原性を有し、かつ分離頻度が高いAMはRunyonの分類⁵⁵⁾でⅢ群(非光発色菌)に属する*M. avium* complex (MAC)、I群(好発色菌)に属する*M. kansasii*、*M. marinum*、II群(暗着色菌)に属する*M. scrofulaceum*等である。

MACは、Bergey's Manual⁷⁵⁾の*M. avium*と*M. intracellulare*から構成されている。*M. avium*は鳥結核に罹患した鳥から^{75,77)}、*M. intracellulare*はヒトの肺結核疾患患者から⁶⁾分離されたことから、当初はそれぞれ別菌種と考えられてきたが、生化学的性状が同一³⁰⁾であることからMACとなった。MACの菌種や血清型等の分類の変遷について表3に示す。1960年代、Schaefer^{60,61)}はMACの血清型別法を確立した。Bergey's Manualでは*M. avium*と*M. intracellulare*は血清型によってのみ区別可能であり血清型1~3型は*M. avium*に、4~28型は*M. intracellulare*に分類されている^{75,77)}。1970年、Anzら¹⁾はMACの各血清型の鳥に対する病原性を検討し、病原性の強い順に、Avium群、Intermediate群、Authentic群の3群に分類した。1980年代になり、*M. avium*および*M. intracellulare*に対する特異的なDNA probesを用いた解析により、*M. avium*と*M. intracellulare*は異なる菌種であり、血清型4~6、8~11および21型は*M. avium*に、血清型7、12~20ならびに25型は

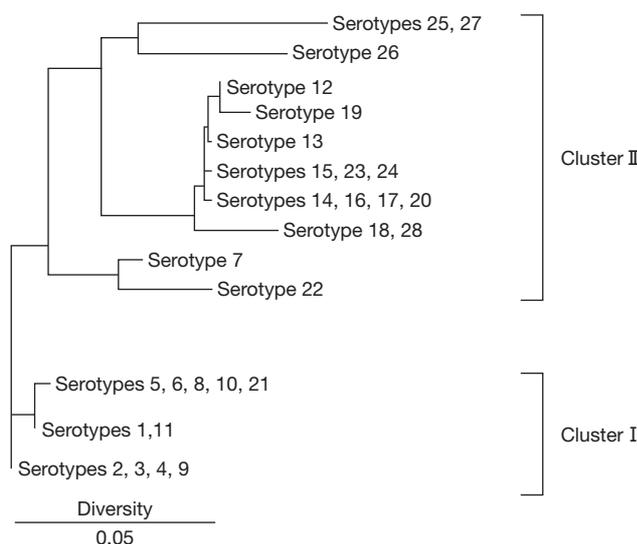
*M. intracellulare*に分類されることが明らかとなった。この方法では、血清型22~24、26~28型はいずれの菌種にも分類されない^{2,56,57)}。また、この分類法では、Anzら¹⁾のIntermediate群に属する血清型は*M. avium*に、Authentic群に属する血清型は*M. intracellulare*に同定され、鳥に対する病原性による分類と分子生物学的な分類が一致する。Heat Shock Proteinをコードする*dnaJ*の一部の遺伝子配列による系統樹解析においても血清型1~6、8~11、21型と7、12~20、22~28型はそれぞれ異なるクラスターに分類され、*M. avium*と*M. intracellulare*は分子生物学的にも異なる菌と考えられている(図2)³⁹⁾。このようにMACは分類方法により、菌種が異なる場合があることから、菌種を同定する際や、同定した菌種を過去の報告と比較する際には注意が必要である。現在*M. avium*は*M. avium* subsp. *avium*、*M. avium* subsp. *hominissuis*、*M. avium* subsp. *silvaticum*および*M. avium* subsp. *paratuberculosis*の4つの亜種に分類されている³²⁾。亜種*avium*は血清型1~3型が該当し、挿入遺伝子IS901とIS1245を保有し鳥に強い病原性を有す。亜種*hominissuis*は血清型4~6、8~11、21型が該当し、IS1245のみを保有し、鳥への病原性は弱く、環境から多く分離される。亜種*silvaticum*と*paratuberculosis*は発育にマイコバクチンが必要で、一般にミコバクテリウム属菌の分離に用いられる小川培地やMiddlebrook 7H10寒天培地等では発育しない。亜種*silvaticum*はIS901を有

表3 *M. avium* complex の菌種、血清型、遺伝子型別等の一覧

凝集反応による血清型を確立	鳥への病原性	菌種および血清型を整理		DNA による分類	IS901 と IS1245 の保有 ^{a)}
					16 S-23S rDNA internally transcribed spacer region 等
Schaefer ^{60,61)} (1965年、1968年)	Anz ¹⁾ (1970年)	Wolinsky and Schaefer ⁷⁷⁾ (1979年)		斎藤 ⁵⁷⁾ (1983年)	Roth ⁵⁴⁾ (2000年)、Mijis ³²⁾ (2002年)
血清型	分類	菌種	血清型	菌種	菌種および亜種
I	Avium	<i>M. avium</i>	1	<i>M. avium</i>	<i>M. avium</i> subsp. <i>avium</i>
II	Avium	<i>M. avium</i>	2	<i>M. avium</i>	<i>M. avium</i> subsp. <i>avium</i>
III	Avium	<i>M. avium</i>	3	<i>M. avium</i>	<i>M. avium</i> subsp. <i>avium</i>
IV	Intermediate	<i>M. intracellulare</i>	4	<i>M. avium</i>	<i>M. avium</i> subsp. <i>hominissuis</i>
V	Intermediate	<i>M. intracellulare</i>	5	<i>M. avium</i>	<i>M. avium</i> subsp. <i>hominissuis</i>
VI	Intermediate	<i>M. intracellulare</i>	6	<i>M. avium</i>	<i>M. avium</i> subsp. <i>hominissuis</i>
VII	Authentic	<i>M. intracellulare</i>	7	<i>M. intracellulare</i>	<i>M. intracellulare</i>
Davis	Intermediate	<i>M. intracellulare</i>	8	<i>M. avium</i>	<i>M. avium</i> subsp. <i>hominissuis</i>
Watson	Intermediate	<i>M. intracellulare</i>	9	<i>M. avium</i>	<i>M. avium</i> subsp. <i>hominissuis</i>
III a	Intermediate	<i>M. intracellulare</i>	10	<i>M. avium</i>	<i>M. avium</i> subsp. <i>hominissuis</i>
III b	Intermediate	<i>M. intracellulare</i>	11	<i>M. avium</i>	<i>M. avium</i> subsp. <i>hominissuis</i>
Howell	—	<i>M. intracellulare</i>	12	<i>M. intracellulare</i>	<i>M. intracellulare</i>
Chance	—	<i>M. intracellulare</i>	13	<i>M. intracellulare</i>	<i>M. intracellulare</i>
Boone	Authentic	<i>M. intracellulare</i>	14	<i>M. intracellulare</i>	<i>M. intracellulare</i>
Dent	—	<i>M. intracellulare</i>	15	<i>M. intracellulare</i>	<i>M. intracellulare</i>
Yandle	Authentic	<i>M. intracellulare</i>	16	<i>M. intracellulare</i>	<i>M. intracellulare</i>
Wilson	—	<i>M. intracellulare</i>	17	<i>M. intracellulare</i>	<i>M. intracellulare</i>
Altman	Authentic	<i>M. intracellulare</i>	18	<i>M. intracellulare</i>	<i>M. intracellulare</i>
Darden	Authentic	<i>M. intracellulare</i>	19	<i>M. intracellulare</i>	<i>M. intracellulare</i>
Arnold	Authentic	<i>M. intracellulare</i>	20	<i>M. intracellulare</i>	<i>M. intracellulare</i>
—	—	<i>M. intracellulare</i>	21	<i>M. avium</i>	<i>M. avium</i> subsp. <i>hominissuis</i>
—	—	<i>M. intracellulare</i>	22	同定不能	<i>M. intracellulare</i>
Brockett	—	<i>M. intracellulare</i>	23	同定不能	<i>M. intracellulare</i>
—	—	<i>M. intracellulare</i>	24	同定不能	<i>M. intracellulare</i>
—	—	<i>M. intracellulare</i>	25	<i>M. intracellulare</i>	<i>M. intracellulare</i>
Cox	—	<i>M. intracellulare</i>	26	同定不能	<i>M. intracellulare</i>
Harrison	—	<i>M. intracellulare</i>	27	同定不能	<i>M. intracellulare</i>
—	—	<i>M. intracellulare</i>	28	同定不能	<i>M. intracellulare</i>

a) subsp. *avium* は IS901 と IS1245 を保有し鳥に強い病原性を持つ。subsp. *hominissuis* は IS1245 のみ保有し、鳥への病原性は弱く、環境から多く分離される。*M. intracellulare* は IS901 および IS1245 を保有せず、鳥への病原性がない。

—：試験時に発見されていないもの

図2 *M. avium* complex 各種血清型菌株の *dnaJ* 遺伝子分子系統樹 (N-J 法)

GenBank accession no AB097876 ~ AB097903 を用いて作成。(森田ほか)

し、亜種 *avium* と同様に鳥への病原性を、亜種 *paratuberculosis* は IS900 を有し反芻獣に重度の腸炎を起こす。なお、*M. intracellulare* は血清型 7、12～20、22～28 型であり IS901 および IS1245 を保有せず、鳥に対する病原性もない³²⁾。今日、MAC は分子生物学的分類法が、迅速、簡便な方法として広く用いられるようになったが、Schaefer の血清型も過去に分類された株との比較をする上でいまだ貴重な情報となりうる。したがって、両者を併用して型別・分類することが望ましい。MAC の血清型別については群馬県衛生環境研究所および日本大学生物資源科学部獣医公衆衛生学研究室でも実施可能である。

IV. ヒトの非定型抗酸菌症

ヒトでは結核の減少とともに、AM による肺疾患の発生が多くなってきた。とくに免疫活性の低下した患者における主要な日和見感染症の原因菌となっている^{3,7,12,17)}。AM はリファンピシン、ストレプトマイシン、エタンブトールなどの抗結核剤に低感受性であるため、難治癒性疾患として医学的にも問題となっている^{68,72)}。

臨床材料から分離される AM では MAC および *M. kansasii* によるものが圧倒的に多く、①抗結核剤で治療中の肺結核患者から抗結核剤の耐性菌として AM が分離されることで AM 症と診断される場合と、②局所または全身的な感染防御能の低下した宿主における日和見感染のかたちで認められる場合がある⁵⁶⁾。わが国では、①の発生形態が多い。患者は主に呼吸器系症状を示し、まれにリンパ節・骨・皮膚などの肺外の感染も認められる。②は AIDS 患者の日和見感染症として発見される場合が多く、細胞性免疫、とくに T 細胞機能低下との関連性が指摘されている¹⁷⁾。AIDS 患者における MAC 感染症では、持続性の下痢や長期におよぶ腹部の鈍痛等が主な症状であり、非 AIDS 患者の病態と異なっている^{17,56)}。

わが国の AM 症患者から分離される AM は、MAC が最も多い⁶⁹⁾。米国の非 AIDS 患者からは MAC および *M. kansasii*、ついで *M. scrofulaceum* が多く分離されている^{3,7,77)}。米国の AIDS 患者の 50～60% は MAC 感染症を併発していることから^{12,16,17,28)}、今や MAC 感染症は HIV 患者にとって最大の危害要因となっている。

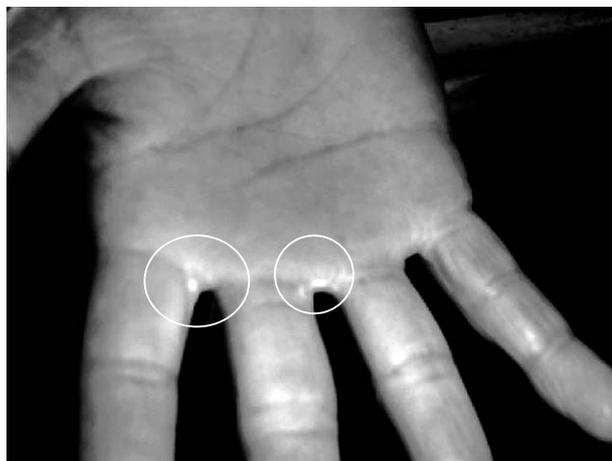


写真1 熱帯魚養殖場の労働者の手に形成した *M. marinum* 感染症と推定される病変 (東京海洋大学 延東真教授提供)

2～3カ月前より腫脹。写真撮影時は白色の小結節が2カ所確認された。

(巻末にカラーページ)

AM 症のうち、皮膚感染症の原因となる主な菌種は *M. marinum* である。本菌種は以前より Swimming-pool granuloma⁶⁵⁾、fish-tank granuloma²²⁾ とよばれる皮膚病変を形成することが知られていた。熱帯魚養殖場の労働者に本病変は頻発するが、皮膚の腫脹、小結節の形成および痒み程度の症状で経過することも多い(写真1)。病原体の暴露後、2～3週間の潜伏期を経た後に、感染部位に単一の小結節を形成する。その結節は化膿することもあるが、重症化することが少ないため⁴⁹⁾、見逃されることが多い。

V. 動物の非定型抗酸菌症

動物の AM 症の流行は鳥類や豚で多発する。特に、豚の MAC による感染症は世界各国で見られ、経済的に重要な問題となっている。豚の MAC 感染は主に経口感染により起こり、下顎リンパ節や耳下リンパ節および消化器系のリンパ節に結核様結節病変が形成される^{3,26)}。まれに肝臓、脾臓、肺にも本結節病変を認める場合があるが、臨床症状を示さないため、食肉検査時に発見されることが多い^{3,34,36,42)}。わが国では 1969 年に北海道で大規模な豚の AM 症の発生が初めて報告された³⁴⁾。その後、日本各地で豚 AM 症の発生が報告されるようになり、現在ではほぼ全国で発生が認められている。群馬県では、1979 年に、と畜豚 912,093 頭中 55 頭に本症が初めて確

認された後、毎年、0.13～0.28%の発生率で推移している^{36,42)}。

わが国の豚におけるAM症から分離された菌種のほとんどはMACで、血清型8、9、4型（亜種 *hominissuis* に該当）が優位を占め、血清型1、2、3型（亜種 *avium*）は、それぞれ1株、3株、9株が分離されたにすぎない^{18,41,42,70)}。これに対し、米国・ドイツ・デンマークでは亜種 *avium* の分離率が高く^{31,60,61)}、南アフリカ⁴⁴⁾、チェコ²⁵⁾ は日本と米国・ドイツ・デンマークとの中間型で亜種 *avium* と *hominissuis* の分離率が同程度である。このように、豚に分布するMACの血清型は、地理的な要因が大きく関係している。

豚以外の動物では、亜種 *avium* による鳥結核が問題となる。鳥結核に罹患した鳥類は、腸管に潰瘍を形成し、著しい消瘦、骨・関節の変形、腸・肝臓・脾臓に結核様結節を認める場合が多く^{19,37,40)}、また、皮膚に結核様結節が形成される例³⁷⁾もある。米国や英国では、動物園飼育鳥および死亡した野鳥を検死解剖した結果、0.5～9.2%が *M. avium* 感染症であったことが報告されている¹⁹⁾。このように、欧米では鳥結核は動物園の鳥類や野鳥では一般的な疾病とみなされている^{3,19)}。わが国の豚以外の動物では、鳥類^{37,40,59)}、犬⁶⁴⁾、猫³⁸⁾、牛^{45,47,58)}、山羊³³⁾等のAM症が報告されている。鳥結核は、動物園飼育鳥^{40,59)}、および輸入レース用鳩³⁷⁾で確認されたのみであり、わが国に生息する野鳥の感染例はいまだ報告されていないことから、わが国は鳥結核の極めて少ない特殊な地域であると思われる。乳用牛や山羊では *M. avium*⁴⁵⁾、*M. kansasii*^{33,58)} の感染は結核病巣を認めずツベルクリン反応を陽転させる、いわゆる無病巣反応動物 (No Visible Lesion Reactor) の原因となる。外国において、猿類から *M. simiae*⁷⁶⁾、*M. avium*⁶²⁾、魚類からは *M. marinum*⁴⁹⁾ 等が分離されているが、いずれも散発的な発生にとどまっている。

VI. 環境・ヒト・動物から分離される 非定型抗酸菌の関連性

ヒトのAM症から分離されるMACは環境や動物からも分離されるので、環境や動物の役割を解明することが本疫学上重要と思われる。MACはヒトと動物の主要なAM感染症起因菌であることから、分離株の血清型、挿入遺伝子の有無やRFLP解析

等^{4,7,24,27,28,46,52,60,61)}がAM症の疫学解明の手段として用いられてきた。環境や動物から分離されるMACはヒトから分離される株とほぼ同様な遺伝子学的特徴を有している。AIDS患者へのMACの感染ルートとして経口または飛沫感染が疑われている。しかし、AIDS患者間、または、動物からAIDS患者へのMACの伝播に関しての疫学的な証拠は得られていない^{3,4,5,15,28)}。

わが国は、AM症患者から分離されるMACと同様な分子生物学的特徴を保有した株が、豚から数多く分離されている。「AIDS患者が諸外国に比べて少なく」、しかも「野鳥の鳥結核が存在しない」という日本独特の環境のなかで、豚や環境に分布するMACが本当に患者から分離されるものと同一であるか、さらに検討する必要があると思われる。

AM症は結核菌群以外の抗酸菌により極めてまれに発症する疾病であることから、近年まであまり問題視されていなかった。しかし、AIDS患者や各種の免疫抑制剤の使用により免疫が低下した宿主が増加している今日、AM症は公衆衛生学的に関心が持たれている。今後、ヒトのAM症起因菌の大部分を占めるMACと動物や環境から分離されるMACの関係、宿主特異性や病原性を明らかにすることは疫学上重要な課題である。また、従来、動物のみに病原性があるとされ、AMからはずれていた *M. avium* subsp. *paratuberculosis* (反芻獣のヨーネ菌：症状としては慢性腸炎)の遺伝子断片がヒトのクローン病の病変部から検出されたことにより、本菌が人獣共通感染症の起因菌となる可能性を示す報告⁸⁾もある。いっぽう、クローン病は患者自身が保有する病原遺伝子により発症するという報告⁴⁸⁾もあり、クローン病と *M. avium* subsp. *paratuberculosis*との関連も究明しなければならない問題であろう。今後、広く環境、ヒト、動物から分離されるAMについて注目し、ヒトのAM症に対する環境・動物の役割を監視する必要があると思われる。

文 献

- 1) Anz, W., et al.: Vergleich von sensitin-testen an meerschweinchen mit serotyp und huhnervirulenz bei *M. avium*-und *M. intracellulare*-stammen, Zentrabl. Bakteriolog. Parasitenkd. Infektionskr Hyg, I, Orig., **215**: 536-549, 1970.
- 2) Baess, I.: Deoxyribonucleic acid relationships between

- different serovars of *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare* and *Mycobacterium scrofulaceum*, Acta. Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. B, **91** : 201-203, 1983.
- 3) Biet, F., et al.: Zoonotic aspects of *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC), Vet. Res., **36** : 411-436, 2005.
 - 4) Birkness, K. A., et al.: Observed differences in virulence-associated phenotypes between a human clonal isolate and a veterinary isolate of *Mycobacterium avium*, Infect. Immun., **67** : 4895-4901, 1999.
 - 5) Chin, D. P., et al.: *Mycobacterium avium* complex in the respiratory or gastrointestinal tract and the risk of *M. avium* complex bacteremia in patients with human immunodeficiency virus infection, J. Infect. Dis., **169** : 289-295, 1994.
 - 6) Crow, H. E., et al.: A limited clinical, pathologic, and epidemiologic study of patients with pulmonary lesions associated with atypical acid-fast bacilli in sputum, Am. Rev. Tuberc., **75** : 199-223, 1957.
 - 7) Dvorska, L., et al.: IS1311 and IS1245 restriction fragment length polymorphism analysis, serotypes, and drug susceptibilities of *Mycobacterium avium* complex isolates obtained from a human immunodeficiency virus-negative patient, J. Clin. Microbiol., **40** : 3712-3719, 2002.
 - 8) Filder, H. M., et al.: Specific detection of *Mycobacterium paratuberculosis* DNA associated with granulomatous tissue in Crohn's disease, Gut., **35** : 506-510, 1994.
 - 9) Fischer, O. A. et al.: Earthworms (Oligochaeta, Lumbricidae) and mycobacteria, Vet. Microbiol., **91** : 325-338, 2003.
 - 10) Fisher, O. A., et al.: Blowflies *Calliphora vicina* and *Lucilia sericata* as passive vectors of *Mycobacterium avium* subsp. *avium*, *M. a. paratuberculosis* and *M. a. hominissuis*, Med. Vet. Entomol., **18** : 116-122, 2004.
 - 11) Fischer, O. A., et al.: Beetles as possible vectors of infections caused by *Mycobacterium avium* species, Vet. Microbiol., **102** : 247-255, 2004.
 - 12) Good, R. C.: Opportunistic pathogens in the genus *Mycoacterium*, Annu. Rev. Microbiol., **39** : 347-369, 1985.
 - 13) Goslee, S., et al.: Water as a source of potentially pathogenic mycobacteria, Am. Rev. Respir. Dis., **113** : 287-292, 1976.
 - 14) Gruft, H., et al.: Postulated sources of *Mycobacterium intracellulare* and *Mycobacterium scrofulaceum* infection : isolation of mycobacteria from estuaries and ocean waters, Am. Rev. Respir. Dis., **120** : 1385-1388, 1979.
 - 15) Guthertz, L. S., et al.: *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* infections in patient with and without AIDS, J. Infect. Dis., **160** : 1037-1041, 1989.
 - 16) Horsburgh, C. R. Jr.: *Mycobacterium avium* complex infection in acquired immunodeficiency syndrome, N. Engl. J. Med., **324** : 1332-1338, 1991.
 - 17) Horsburgh, C. R. Jr., et al.: The epidemiology of disseminated nontuberculous mycobacterial infection in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), Am. Rev. Respir. Dis., **139** : 4-7, 1989.
 - 18) 勝部泰次：人畜共通伝染病としての豚の非定型抗酸菌症について、(財)伊藤記念財団、食肉に関する助成研究調査成果報告書、昭和58年度(Vo.2)、119-123, 1984.
 - 19) Keymer, I. F., et al.: A survey of tuberculosis in birds in the regent's parl gardens of the zoological society of London, Avian Pathol., **11** : 563-569, 1982.
 - 20) Kim, H., et al.: Differentiation of *Mycobacterium* species by analysis of the heat-shock protein 65 gene (*hsp65*), Int. J. Syst. Evol. Microbiol., **55** : 1649-1656, 2005.
 - 21) Kim, B. J., et al.: Identification of mycobacterial species by comparative sequence analysis of the RNA Polymerase gene (*rpoB*). J. Clin. Microbiol., **37** : 1714-1720, 1999.
 - 22) King, A. J., et al.: Disseminated cutaneous *Mycobacterium avium* infection, Arch. Dermatol., **119** : 268-269, 1983.
 - 23) Kleeberg, H. H., et al.: Occurrence of environmental atypical mycobacteria in South Africa. Ann. Soc. Belg. Med. Trop., **53** : 405-418, 1973.
 - 24) Kunze, Z. M., et al.: Biologically distinct subtypes of *Mycobacterium avium* differ in possession of insertion sequence IS901, J. Clin. Microbiol., **30** : 2366-2372, 1992.
 - 25) Matlova, L., et al.: Distribution of *Mycobacterium avium* complex isolates in tissue samples of pigs fed peat naturally contaminated with mycobacteria as a supplement, J. Clin. Microbiol., **43** : 1261-1268, 2005.
 - 26) Matlova, L., et al.: Impact of sawdust and wood shavings in bedding on pig tuberculous lesions in lymph nodes, and IS1245 RFLP analysis of *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis* of serotype 6 and 8 isolated from pigs and environment, Vet. Microbiol., **102** : 227-236, 2004.
 - 27) McFadden, J. J., et al.: The use of DNA probes identifying restriction-fragment-length polymorphisms to examine the *Mycobacterium avium* complex, Mol. Microbiol., **1** : 283-291, 1987.
 - 28) McFadden, J. J., et al.: Epidemiological and genetic markers, virulence factors and intracellular growth of *Mycobacterium avium* in AIDS, Res. Microbiol., **143** : 423-430, 1992.
 - 29) Mcswiggan, D. A., et al.: The isolation of *M. kansasii* and *M. xenopi* from water system, Tubercle., **55** : 291-297, 1974.
 - 30) Meissner, G., et al.: A co-operative numerical analysis of nonscoto- and nonphotochromogenic slowly growing mycobacteria, J. Gen. Microbiol., **83** : 207-235, 1974.
 - 31) Meissner, G., et al.: Sources of *Mycobacterium avium* complex infection resulting in human diseases, Am. Rev. Respir. Dis., **116** : 1057-1064, 1977.
 - 32) Mijs, W., et al.: Molecular evidence to support a proposal to reserve the designation *Mycobacterium avium* subsp. *avium* for bird-type isolates and '*M. avium* subsp. *hominissuis*' for the human/porcine type of *M. avium*, Int. J. Sys. Evol. Microbiol. **52** : 1505-1518, 2002.
 - 33) 宮下司ほか：輸出用山羊の *Mycobacterium kansasii* 感染例、日獣会誌、**39** : 453-456, 1986.
 - 34) 宮下司ほか：豚の淋巴節とくに腸間膜淋巴節に多発する結核様病変に関する病原学的研究、日獣会誌、**25** :

- 76-84, 1972.
- 35) Morita, Y., et al.: Acid-fast bacteria in the gastric contents of a neonate, *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **21** : 987-988, 2002.
 - 36) Morita, Y., et al.: Atypical Mycobacteriosis in Pig in Japan, *Vet. Rec.*, **153** : 220, 2003.
 - 37) Morita, Y., et al.: Avian tuberculosis occurred in an imported pigeon and pathogenicity of the isolates, *J. Vet. Med. Sci.*, **56** : 585-587, 1994.
 - 38) Morita, Y., et al.: Cutaneous infection in a cat caused by *Mycobacterium avium* complex serovar 6, *Vet. Rec.*, **152** : 120, 2003.
 - 39) Morita, Y., et al.: Genetic diversity of the *dnaJ* gene in *Mycobacterium avium* complex. *J. Med. Microbiol.*, **53** : 813-817, 2004.
 - 40) Morita, Y., et al.: Pathogenicity of *Mycobacterium avium* complex serovar 9 isolated from painted quail (*Excalfactoria chinensis*), *J. Vet. Med. Sci.*, **61** : 1309-1312, 1999.
 - 41) Morita, Y., et al.: Pathogenicity of *Mycobacterium avium* serovar 1 isolated from swine in Japan for the first time, *J. Vet. Med. Sci.*, **56** : 77-81, 1994.
 - 42) Morita, Y., et al.: Prevalence of atypical mycobacteriosis in slaughtered swine in Gunma prefecture and the serovars of the isolates, *J. Vet. Med. Sci.*, **56** : 475-479, 1994.
 - 43) 森田幸雄ほか：環境および野鳥に分布する非定型抗酸菌、日獣会誌、**50** : 407-410, 1997.
 - 44) Nel, E. E.: *Mycobacterium avium-intracellulare* complex serovars isolated in South Africa from humans, swine, and the environment, *Rev. Infect. Dis.*, **3** : 1013-1020, 1981.
 - 45) 根本久ほか：無病巣反応牛由来の抗酸菌5株について、日獣会誌、**22** : 114-117, 1969.
 - 46) Nishimori, K., et al.: Distribution of IS901 in strains of *Mycobacterium avium* complex from swine by using IS901-detecting primers that discriminate between *M. avium* and *M. intracellulare*, *J. Clin. Microbiol.*, **33** : 2102-2106, 1995.
 - 47) 萩野博明ほか：非定型抗酸菌が分離されたツベルクリン反応陽性牛の皮膚結核、日獣会誌、**44** : 148-152, 1991.
 - 48) Ogura, Y., et al.: A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease, *Nature*, **411** : 603-606, 2001.
 - 49) Palenque, E.: Skin disease and nontuberculous atypical mycobacteria. *Int. J. Dermatol.*, **39** : 659-666, 2000.
 - 50) Parker, B. C., et al.: Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. IV. Preferential aerosolization of *Mycobacterium intracellulare* from natural waters, *Am. Rev. Respir. Dis.*, **128** : 652-656, 1983.
 - 51) Reznikov, M., et al.: Examination of soil in the Brisbane area for organisms of the *Mycobacterium avium-intracellulare-scrofulaceum* complex, *Pathology*, **6** : 269-273, 1974.
 - 52) Reznikov, M., et al.: Investigation by seroagglutination of strains of the *Mycobacterium intracellulare* - *M. scrofulaceum* group from house dusts and sputum in Southeastern Queensland, *Am. Rev. Respir. Dis.*, **104** : 951-953, 1971.
 - 53) Reznikov, M., et al.: Mycobacteria of the intracellulare scrofulaceum group in soils from the Adelaide area. *Pathology*, **12** : 525-528, 1980.
 - 54) Roth, A., et al.: Novel diagnostic algorithm for identification of mycobacteria using genus-specific amplification of the 16S-23S rRNA gene spacer and restriction endonucleases, *J. Clin. Microbiol.* **38** : 1094-1104, 2000.
 - 55) Runyon, E. H.: *Mycobacterium intracellulare*, *Am. Rev. Respir. Dis.*, **95** : 861-865, 1967.
 - 56) 斎藤肇：“非定型”抗酸菌、結核、**63** : 667-676, 1988.
 - 57) 斎藤肇ほか：Gen-Probe®による*Mycobacterium avium-intracellulare* complexの鑑別・同定、結核、**63** : 261-264, 1983.
 - 58) 桜井健一ほか：ツベルクリン反応陽性牛からの*Mycobacterium kansasii*の分離、日獣会誌、**36** : 25-28, 1983.
 - 59) Sato, Y., et al.: An occurrence of avian tuberculosis in hooded merganser (*Lophodytes cucullatus*), *Avian Dis.*, **40** : 941-944, 1996.
 - 60) Schaefer, W. B.: Serologic identification and classification of the atypical mycobacteria by their agglutination, *Am. Rev. Respir. Dis.*, **92** : 85-93 (Suppl), 1965.
 - 61) Schaefer, W. B.: Incidence of the serotypes of *Mycobacterium avium* and atypical mycobacteria in human and animal diseases, *Am. Rev. Respir. Dis.*, **97** : 18-23, 1968.
 - 62) Smith, E. K., et al.: Avian tuberculosis in monkeys: A unique mycobacterial infection, *Am. Rev. Respir. Dis.*, **107** : 469-471, 1973.
 - 63) Sola, C., et al.: Molecular characterization of *Mycobacterium avium* complex isolates from Caribbean patients by DT1/DT6-PCR, nonradioactive Southern hybridization, and the Accuprobe system. *Curr. Microbiol.*, **33** : 352-358, 1996.
 - 64) Toda, T., et al.: Biologic properties of mycobacteria isolated from dogs, *Am. Rev. Respir. Dis.*, **82** : 414-415, 1960.
 - 65) Tolmach, J. A., et al.: Granuloma of skin with tubercle formation following swimming pool injury. *JAMA.*, **151** : 724-726, 1953.
 - 66) 東村道雄：土壌から分離された nonphotochromogen 類似の抗酸菌、医学と生物学、**71** : 110-113, 1965.
 - 67) Tsukamura, M.: Identification of mycobacteria, *Tubercle. Lond.*, **48** : 311-338, 1967.
 - 68) 東村道雄：*Mycobacterium avium* - *Mycobacterium intracellulare* 感染症(その1)、医療、**38** : 946-954, 1984.
 - 69) Tsukamura, M., et al.: Studies on the epidemiology of nontuberculous mycobacteriosis in Japan, *Am. Rev. Respir. Dis.*, **137** : 1280-1284, 1988.
 - 70) Tsukamura, M., et al.: A taxonomic study of *Mycobacterium intracellulare* isolated from swine, *Jpn. J. Microbiol.*, **17** : 91-98, 1973.
 - 71) Tsukamura, M., et al.: A comparative study of mycobacteria from patients' room dusts and from sputa of tuberculous patients, *Jpn. J. Microbiol.*, **18** : 271-277, 1974.
 - 72) 東村道雄ほか：試験管内感受性試験の結果から考えられる抗酸菌症化学療法、結核、**65** : 349-355, 1990.

- 73) Tuffley, R. E., et al.: Isolation of the *Mycobacterium avium* - *M. intracellulare* - *M. scrofulaceum* complex from tank water in Queensland, Australia, Appl. Environ. Microbiol., **39** : 48-53, 1980.
- 74) Valente, C., et al.: The polymerase chain reaction for the identification of different species of *Mycobacterium*, Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis., **20** : 233-239, 1997.
- 75) Wayne, L. G., et al.: MYCOBACTERIAEAE. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology (Vol.2), p1448-1457, Williams and Wilkins (Baltimore, U.S.A.), 1986.
- 76) Weiszfeiler, J. G., et al.: Study of mycobacteria strains belonging to the avian-intracellular group isolated from monkeys, Ann. Soc. Belg. Med. Trop., **53** : 315-320, 1973.
- 77) Wolinsky, E., et al. : Nontuberculous mycobacteria and associated diseases, Am. Rev. Respir. Dis., **119** : 107-159, 1979.
- 78) Wolinsky, E., et al. : Mycobacteria in soil and their relation to disease-associated strains, Am. Rev. Respir. Dis., **97** : 1032-1037, 1968.