

# *Mycobacterium avium* complex 感染症の病態と進展機序

日比谷健司 比嘉 太 健山 正男 藤田 次郎

**要旨:** *Mycobacterium avium* complex (MAC) は容易にエアロゾル化し経気道的にヒトに感染, 末梢気道や肺胞に定着し, その後, 気道粘膜下に肉芽腫性病変を形成する。しかし, AIDS 患者のような細胞性免疫の低下した宿主やブタのような動物では腸が primary の感染病巣であり, 肺病変を認めることはあっても経気道感染は稀である。近年 Th1 カスケード内因子の遺伝的欠損宿主や IFN- $\gamma$  に対する自己抗体高値の宿主で MAC に対する感受性が高く全身播種することが明らかにされてきた。しかし, その播種性病変は, 主に肺や軟部組織に形成されることから, その進展様式に関して HIV 感染に伴う播種性 MAC 症とは異なる可能性が考えられる。本稿では, MAC 症に関する近年の知見を通して, 播種性 MAC 症の病態・進展機序に関して考察している。

**キーワード:** AIDS, ブタ, *Mycobacterium avium* complex, 播種, 病態, 進展機序

## 1. はじめに

*Mycobacterium avium* complex 感染症 (以下 MAC 症) は, 近年の呼吸器および日和見感染症領域において常に念頭に置かなければならない感染症である<sup>1)~3)</sup>。本症の病原体である MAC は温水環境中に偏在し<sup>4)</sup>, ヒトをはじめとし多くの動物は環境から直接感染することが知られている<sup>4)5)</sup>。ヒトでは, 経気道的に感染する肺 MAC 症, 小児におけるリンパ節炎, および肺病巣もしくは腸感染病巣から進展する播種性 MAC 症が知られている<sup>6)</sup>。

肺 MAC 症の病態・進展機序に関しては近年の研究により明らかになりつつあるものの, 播種性 MAC 症の病態・進展機序に関しての理解は十分ではない。HIV 感染による CD4 + T 細胞の欠陥や Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) をはじめとする T helper (Th) 1 カスケード因子の産生および応答の遺伝的欠損は播種性 MAC 症を引き起こす<sup>6)</sup>。しかし, HIV 感染例と先天的な免疫機構の障害例で, 播種性 MAC 症の進展様式を比較した研究は少ない。

一方で, ブタは主に経腸感染し, 肝臓をはじめとした諸臓器およびリンパ節に, 播種性病変を形成する<sup>7)8)</sup>。しかしながら, ヒトの播種性 MAC 症と同様にその病態・進展機序に関しては十分に理解されていない。

本総説の目的は, 播種性 MAC 症の進展様式を近年の知見を通して明らかにすることにある。そこで, まずは免疫学的な障害に起因する抗酸菌症の病態・進展機序に関して述べ, その上で局所感染としての肺 MAC 症そして播種性 MAC 症に関して検討していきたい。

## 2. Interferon- $\gamma$ response pathways (Th1 サイトカインとその受容体) の遺伝的欠損宿主および抗 Interferon- $\gamma$ 自己抗体高値保持宿主における抗酸菌感染症

近年, 様々な抗酸菌の細胞性免疫に関連する責任遺伝子の同定, 自己抗体の発見, 免疫機序を標的とした生物製剤の開発等により先天的あるいは後天的免疫異常による新しい抗酸菌感染が知られるようになってきた<sup>9)</sup>。これらは HIV 感染例をはじめとする播種性抗酸菌症を引き起こす重要な要因ともなる。そこで以下に免疫学的異常による播種性 MAC 症の感染経路に関してまとめておきたい。

IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  は抗酸菌感染症に対する宿主の生体防御反応において中心的役割を果たす<sup>10)</sup>。Th1 カスケード内因子の遺伝的欠損宿主や IFN- $\gamma$  に対する自己抗体高値の宿主では, MAC に対する感受性が高いことが知られている<sup>11)~18)</sup>。Newport らは, IFN- $\gamma$  受容体 (IFN- $\gamma$

R) の特定の遺伝子の変異が、白血球上の細胞表面受容体の欠損を引き起こし、マクロファージより TNF- $\alpha$  産生増強が生じないことを証明した<sup>11)</sup>。IFN- $\gamma$  R 遺伝子変異を有する宿主にとって、Bacille Calmette-Guérin (BCG) や環境由来抗酸菌は最も頻度の高い感染性病原体である<sup>11)14)</sup>。Dorman らは、IFN- $\gamma$  R 遺伝子完全欠損 (劣性遺伝) 22例および部分欠損 (優性遺伝) 38例における、環境由来抗酸菌に対する感染性を比較した。その結果、両群間で有意差なく共に70%以上が罹患するが、劣性遺伝例は MAC 以外に迅速発育菌に対する感染率が高い (41%) ことを報告した<sup>14)</sup>。その上で、劣性遺伝例は、優性遺伝例に比べより早期に発症し、重症度が高く、予後不良であることを示した<sup>14)</sup>。播種性 MAC 症を呈した9例では、リンパ節 (90%以上) や肺 (70%以上) そして肝臓 (60%以上) で特に高い感染率が示されている<sup>14)</sup>。このことからその感染経路は呼吸器感染に継発的なものである可能性が示唆されるものの、今後より多くの症例の集積が必要である。

IFN- $\gamma$  に対する自己抗体は、結核患者や *Mycobacterium chelonae* 感染者で検出され、抗酸菌に対する感受性を高めるとされてきたが、明らかな関連性は証明されていなかった<sup>16)19)</sup>。Patel らは、両者の関係をコホート研究により初めて関連づけた。彼らの研究では、人種、民族または国籍に非帰属的なコホート集団で、播種性非結核性抗酸菌症患者でのみ IFN- $\gamma$  に対する自己抗体が高値であった<sup>18)</sup>。MAC に感染した5症例では、主に肺、頸部リンパ節、皮膚を含めた軟部組織に感染を認めている<sup>18)</sup>。Kampmann らは基礎疾患のない MAC 感染2例を報告しており、1例は46歳女性で頸部軟部組織に多発性の腫瘍および気管支の肉芽腫を有し、1例は32歳男性で、頸椎部の腫瘍を認めている<sup>17)</sup>。すなわち、抗 IFN- $\gamma$  自己抗体高値である宿主に発症した MAC 症は、播種性病変に加えて、肺病変および軟部組織感染を伴う傾向にある。

また近年 TNF- $\alpha$  のモノクローナル抗体 (adalimumab, または infliximab) や可溶性 TNF- $\alpha$  受容体 (etanercept) が開発され関節リウマチやクローン病の治療に応用されてきた。しかし、その長期使用により潜伏感染している結核菌の再燃化が生じることが報告されている<sup>20)~22)</sup>。infliximab の治療に伴う日和見感染症としては、結核が最も頻度が高い<sup>6)20)</sup>。Keane らは infliximab 治療を受けた後、結核症を生じた70症例を解析し、40症例で肺外結核を発症、うち17症例は播種性であったと報告している<sup>20)</sup>。一方、MAC 感染報告例として、1例のみが報告されている<sup>23)</sup>。症例は50歳女性、関節リウマチ治療のため prednisone と methotrexate による治療を5年間受けていたが、etanercept による治療に変更され、2カ月後、

患者は疲労感と倦怠感を自覚した。胸部単純写真でびまん性の網状浸潤影を認め、high-resolution computed tomography (HRCT) にて中葉、下葉に有意な中隔の肥厚を伴うスリガラス状陰影を呈した。気管支鏡による生検組織で非乾酪性肉芽腫 (抗酸菌染色陰性) を認め、肺胞洗浄液で MAC が検出された。しかし、本症例は感染性ではなく colonization と考察し、肺傷害の原因を薬剤性や他の要因に求めている<sup>23)</sup>。実際に etanercept の投与を中止し、prednisone 使用4週間後、呼吸器症状と共に胸部陰影も改善を認めている。ヒトにおける TNF- $\alpha$  と抗酸菌感染の防御効果はいまだ確立されておらず<sup>20)</sup>、TNF- $\alpha$  中和剤の使用と MAC を含めた非結核性抗酸菌症発症との関係に関してはまだ不明である。

近年 interleukin (IL)-23 や IL-17 の細菌感染防御に対する役割が *Klebsiella pneumoniae* や *Toxoplasma gondii* 等で指摘されてきた<sup>24)~26)</sup>。結核菌の感染モデルにおいても、IL-23 を欠損した p19 欠損マウスで感受性が亢進することが知られており、抗酸菌感染防御に対する IL-23 の役割が示唆されている<sup>27)28)</sup>。

### 3. 経気道感染としての MAC 症

水質環境に生息する MAC は容易にエアロゾル化することが知られている<sup>29)30)</sup>。このためヒトや動物は、環境中から病原体を経口摂取、あるいは菌体を含むエアロゾルとして吸入することにより感染する<sup>31)32)</sup>。これら2つの感染経路が存在するが、ヒト免疫応答宿主では生体内に侵入した菌は排除されるか、限局された呼吸器病変を形成するにすぎない。さらに既存の肺病変または気道病変を有するなど局所の免疫応答が低下した宿主では、呼吸器病変が形成されやすい<sup>3)33)</sup>。

肺に限局した病変を有する MAC 症の病型として、i) fibrocavitary lung disease, ii) nodular bronchiectatic disease, および iii) hypersensitivity pneumonitis (hot-tub lung)-related disease が挙げられている<sup>6)</sup>。i) は結核に類似した病型であり、主として高齢者、喫煙者、あるいは塵肺など既存の肺疾患を有するものに多く認められる<sup>3)34)35)</sup>。従来、肺 MAC 症は、この病型が主体であったが、最近では減少しつつある<sup>36)</sup>。病変の分布は上肺野優位であり、かつ空洞形成の頻度の高いことが示されている<sup>35)</sup>。ii) の病型は、中年女性の中葉、または舌区を主体に発症し、画像上小葉中心性粒状陰影と気管支拡張像が特徴的所見である<sup>37)~40)</sup>。本病型は現在の肺 MAC 症において急激な増加を示してきた病型であり<sup>36)</sup>、臨床的に重要である。iii) の病型は、ここ数年明らかとなってきた病型であり、hot-tub の使用と関連が指摘されてきた<sup>41)42)</sup>。画像上、過敏性肺臓炎様の所見を呈し、症状は急性から亜急性に移行する病態である<sup>43)</sup>。しかし、単に菌体抗原

による宿主の生体反応なのか、hot-tubに含まれる有機または無機の補因子、あるいは宿主素因によって引き起こされるのか明らかでない<sup>6)</sup>。

こうした肺病変を優位に形成するMAC症の多くは、nodular bronchiectatic diseaseであり、i)やiii)の病型に比較すれば緩徐な慢性経過をたどるものの、気管支拡張による破壊性病変の病態を呈する<sup>44)</sup>。以下に本病型の経気道感染に関する病態を概説したい。

結核では、初感染結核をはじめ、経気道的に菌が散布された場合、病変は肺胞道から始まることが多い<sup>45)</sup>。しかし、MACに関して初期感染病巣は必ずしも明らかではない。CT画像上、小粒状陰影は、末梢気道、すなわち細気管支レベルを中心に観察される<sup>40)46)</sup>。症例によっては末梢領域の浸潤影を呈する<sup>47)48)</sup>。こうした病巣を病理学的に調べると、気管支粘膜下に特異的に肉芽腫性病巣を認め、病巣は細気管支から気管支レベルまで広汎に局在する<sup>49)</sup>。画像上、浸潤影を呈した症例では、肺腔内を肉芽腫が占拠し、肺胞壁の炎症性肥厚を認める<sup>48)</sup>。器官培養による研究から、MACは気道の粘液細胞や線毛上皮には感染せず、線毛を有さない細気管支上皮細胞に感染することが明らかにされている<sup>50)</sup>。肺胞上皮細胞に対する感染性を調べた研究では、ヒト肺胞II型上皮細胞であるA549細胞に対して感染および増殖することが示されている<sup>51)52)</sup>。すなわちMACの経気道感染初期の病態の主座は、終末細気管支より末梢にあると考えられる<sup>40)</sup>。

次に肺MAC症の病態・進展機序を検討してみたい。肺MAC症では画像上、気管支病変、特にbronchiectasisが特徴的所見であるが<sup>38)40)</sup>、同時にCT画像上、気管支狭窄(含bronchial wall thickening, bronchial impaction)やair trapping所見も認められる<sup>53)54)</sup>。気管支拡張は、最低でも5次気管支以降、最も多いのが9次であったとされている<sup>55)</sup>。気管支狭窄は細気管支レベルで生じていることが報告されている<sup>49)</sup>。Okumuraらによる切除肺を用いた病理組織学的研究では、粘膜上皮で類上皮細胞性肉芽腫の増殖が生じており、気管支腔内にはしばしば上皮細胞で被覆されたポリープ状の肉芽腫性病変が観察されている<sup>56)</sup>。このことから気管支狭窄はこうした肉芽腫の発達により形成され、それより末梢側にair trappingが形成されることが理解される<sup>56)</sup>。また肉芽腫性病変がさらに発達した場合、気管支の基本構造を破壊し、気道は拡張に転ずる<sup>44)48)</sup>。

一方、Yamazakiらは細気管支から気管支の上皮にかけて上皮細胞に菌が直接侵入しtranslocationして新たな病変を作る可能性を極性化された気管支上皮細胞(Beas-2B)を用いて証明した<sup>57)</sup>。菌が粘膜バリアを越える際、強い炎症反応や細胞傷害を引き起こすことはない

とされている<sup>58)59)</sup>。しかし、上皮下で肉芽腫病巣が形成され、顕著に発達した場合上皮は剝離し、潰瘍化していることが組織学的に観察される<sup>56)</sup>。潰瘍病変から肉芽腫が形成されることも考えられるが、現在までその点を検討した報告はなされていない。ただMiddletonらは変性細胞や傷害された気道上皮ではMACが接着することを報告している<sup>50)</sup>。

これらの知見を土台に経気道感染としてのMACの動きをまとめてみたい(Fig. 1)。まず気道上皮あるいは肺胞上皮に感染し、菌は細胞をtranslocationして粘膜下に侵入する<sup>51)52)57)</sup>。気道では上皮下で粘膜を押し上げるように菌に対して肉芽腫性病巣が形成され、上皮を突き破り、管腔内に隆起する<sup>47)48)56)</sup>。顕著に増殖した肉芽腫は気管支の内腔を維持するための構造を破壊し、気管支は拡張する<sup>44)</sup>。一方、上皮細胞内で増殖した菌は管腔側に脱出、管内転移により他の上皮細胞に感染していく<sup>44)57)</sup>。上皮から粘膜下に脱出した菌の一部はマクロファージにより貪食されリンパ節に移行する<sup>57)58)</sup>。そこでは抗原提示がなされ免疫応答が引き起こされると同時に、菌は細胞内で増殖し、肉芽腫性病巣が形成される<sup>3)58)</sup>。

しかし、上皮細胞に対する傷害性、機能抑制やアポトーシス誘導に関しては菌株による相違も考えられるため、さらに検討が必要である。マクロファージに対する研究では、結核菌に比較して細胞傷害性はMACのほうが明らかに少なく、apoptosisを誘導するTumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )刺激への対応はMAC感染マクロファージで抑制されることが示されている<sup>58)</sup>。

#### 4. HIV感染に伴う播種性MAC症の進展機序

HIV感染者や先天的易感染宿主等の生体内では、MACにより消化器病変が優位に形成され<sup>4)60)61)</sup>、通常、画像上で肝脾腫や腹腔リンパ節腫大を呈することが多い<sup>62)63)</sup>。TorrianiらはAIDS関連播種性MAC 10症例の解析で腸間膜リンパ節に最も多く病巣を認め、8例の腸間膜リンパ節と肝臓から菌を分離している<sup>64)</sup>。すなわちHIV感染者の播種性MAC症例ではその90%以上で腸が病原体の最初の侵入経路とされている<sup>61)</sup>。Sunらは、胃腸感染を呈したAIDS関連播種性MAC症に関する55症例を総括し、内視鏡所見から十二指腸(76%)が最も多い罹患部位であるとし、次いで直腸(24%)、回腸(6%)、大腸(4%)であったとしている<sup>65)</sup>。剖検例での検討では、60%の症例(10例中6例)において回腸に肉芽腫性病巣を観察している<sup>64)</sup>。このように十二指腸、小腸を中心として初感染病巣が形成されることが理解される。

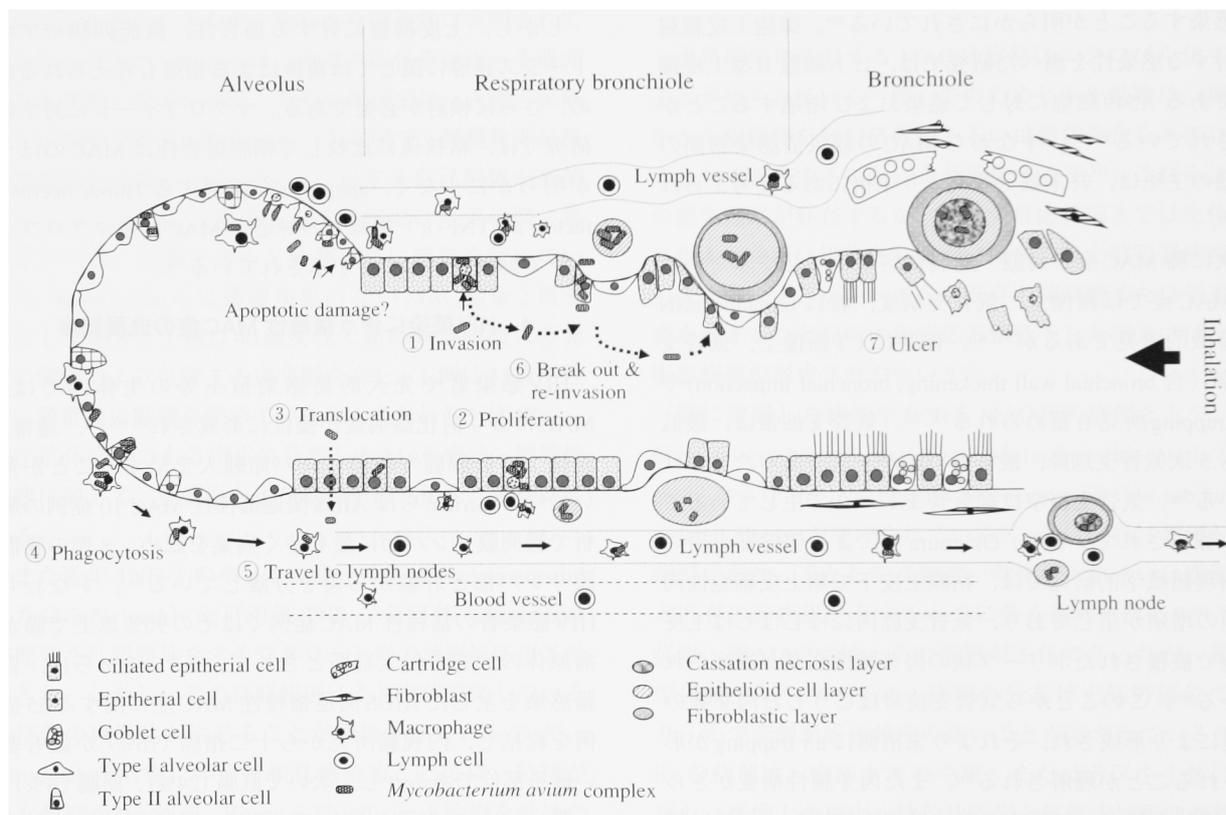
HIV感染に伴う播種性MAC症では、肝障害あるいは胆道系の異常を示唆する生物学的所見を得ることが多い。例えば、肝腫大は腹部CT所見でMAC感染者21症

例中15例(71%)に認めている<sup>66)</sup>。他の報告でも45~63%と高率である (Table 1)<sup>62) 63) 68) 69)</sup>。Klattらは12例中10例において組織学的に肉芽腫性病巣を観察している<sup>70)</sup> (Table 2)。Glassgowらは、8例を報告し、その全例で肝腫大を認め、胆道系酵素である alkaline phosphatase (ALP) の上昇と関係していたことを報告している<sup>71)</sup>。ALPの上昇は他の研究者からも報告されており、播種性MAC症で比較的共通した所見と考えられる<sup>61) 64) 72) 73)</sup>。Glassgowらは、ALP値に関して詳述しており、138~620 U/L (参考値30~105 U/L) の範囲であり、最頻値は約200 U/Lであったとしている<sup>71)</sup>。Horsburghによれば播種性MAC症の患者の約5%がALPの異常を呈している<sup>61)</sup>。一方でビリルビンや他の肝機能の生化学的指標は正常範囲から軽度上昇を示すにすぎない<sup>61) 69)</sup>。剖検例に関する肝臓での有病率に関しては前述したとおりであり、いずれも50%を超えて高率である (Table 2)。これらのことから播種性MAC症では肝臓は主要な標的臓器であり、何らかの機能障害を起していると考えられる。肉芽腫の肝組織内における局在に関して Klattらは、

肉芽腫を広範囲に散在性に認めたと記載しているが、その肝細胞あるいは小葉構造との関係は明らかでない<sup>70)</sup>。Farhiらは、非AIDS症例の播種性MAC症の組織所見を個々の症例において詳細に検討しており、肝臓では多数の非乾酪性肉芽腫が小葉内に分布することを示している<sup>74)</sup>。Glassgowらは、肝類洞内における泡沫状組織球の存在および少数の炎症細胞の浸潤を伴いながら門脈域や肝実質内に未熟な肉芽腫が存在することを報告した<sup>71)</sup>。このことからMAC感染病巣の肝臓における局在は門脈域あるいは小葉内に散在性に分布し、肝臓へはリンパ行性、血行性に菌が散布している可能性が示唆される。

### 5. ブタの播種性MAC症と経腸感染

ブタは集団で飼育され、感染ブタから排泄された糞便で汚染された環境からブタは経口感染により伝播すると考えられてきた<sup>75) 76)</sup>。感染ブタは不顕性に移行し、食肉解体の段階で初めて抗酸菌性感染が証明されることが多く、顎下リンパ節と腸間膜リンパ節が局所感染部位としてコンセンサスが得られている<sup>71) 81) 77)</sup>。実験的にブタに



**Fig. 1** A picture explaining MAC pathology in the lower respiratory tract. ① Some organisms infect the alveolar epithelia or epithelial cells of the respiratory bronchiole. ② Then, organisms can proliferate in epithelial cells. ③ Some organisms translocate from lumen to sub-mucosal tissue through the epithelia. ④ Organisms reaching the sub-mucosal tissue are ingurgitated or phagocytized by macrophages. ⑤ Macrophages immigrate to regional lymph nodes. ⑥ In the respiratory bronchiole, the proliferated organisms break out of the lumen and spread to the next target cells. In sub-mucosal areas along the airway, many granulomas are formed as aggregated macrophages transformed into epithelioid cells. Some granulomas cause a narrowing of the lower respiratory tract. ⑦ In the bronchiole, well-developed granulomas destroy the existing airway structure which may cause bronchiectasis.

**Table 1** Computed tomography findings in systemic *Mycobacterium avium* complex (MAC) infections

First author (investigated period)	Pursner (1990-98) <sup>62)</sup>	Pantongrag-Brown (1991-95) <sup>63)</sup>	Koh (1995-99) <sup>66)</sup>	Radin (1985-90) <sup>66)</sup>	Radin (1990-93) <sup>69)</sup>
	HV-infected patients				
Study region	New York	Baltimore	London	South California	South California
Number of cases	16	24	21	44	30
Diagnosis	Blood culture/ Biopsy <sup>d)</sup>	Culture <sup>b)</sup>	Blood culture <sup>c)</sup>	Culture <sup>d)</sup>	Culture/ Histology <sup>e)</sup>
Adenopathy	16 (100%)	10 (42%)	19 (90%)*	44 (100%)	30 (100%)
Chest	6%				
Abdomen	10%				
Hepatomegaly	10 (63%)	12 (50%)	15 (71%)	20 (45%)	18 (60%)
Splenomegaly	9 (56%)	11 (46%)	NA	10 (23%)	7 (23%)
Gastrointestinal thickening	6 (38%)	4 (17%)	NA	8 (18%)	3 (10%)
Gallbladder thickening	4 (25%)	NA	NA	NA	NA
Cystic/ cavitory lung lesion	6 (38%)	NA	NA	NA	NA
Bronchiectasis	7 (44%)	NA	NA	NA	NA

<sup>a)</sup> All 16 patients were either blood- or biopsy-proven to have MAC infection.

<sup>b)</sup> In addition to positive blood culture for MAC, 15 of 24 patients were also culture positive from at least one other site (bone marrow, stool, sputum, and/or bronchial alveolar lavage).

<sup>c)</sup> MAC infection was diagnosed by blood culture (n = 13), abdominal lymph node biopsy (n = 5), sputum culture (n = 2), and bone biopsy (n = 1).

<sup>d)</sup> Organisms were isolated from the specimens from lymph nodes, bone marrow, or blood.

<sup>e)</sup> In the 30 patients with MAC infection, the diagnosis was made by means of culture of a specimen of a lymph node obtained with percutaneous fine-needle aspiration (18 patients) or of a blood specimen (7 patients), a bone marrow biopsy specimen (3 patients), or a pleural fluid or stool specimen (1 patient each).

\* The mean of size of mesenteric lymph nodes was 20 mm.

NA: not assessed

MACを経口感染させると、感染後6週で扁桃腺に肉芽腫性病巣が形成され、10～12週で小腸粘膜、粘膜関連リンパ組織および腸間膜リンパ節に発達した肉芽腫が形成される<sup>75) 78) 79)</sup>。in vitroの実験でも、ブタ分離株は、腸上皮細胞に対する感染性が証明されている<sup>80)</sup>。全身感染症例での検討においても呼吸器よりも消化器に有意に感染病巣を認める<sup>8)</sup>。以上のことからブタでは、MACは経口的に感染し、扁桃腺や腸が最初の侵入経路であることが理解される。またブタでは扁桃腺や顎下リンパ節に病巣を認めることは、非結核性抗酸菌感染による小児のリンパ節炎の進展機序を説明する可能性がある。扁桃腺のような粘膜関連組織では、抗酸菌の取り込みや上皮の基底膜側への排泄が知られており<sup>81)</sup>、体内播種への関与が指摘されている<sup>81)</sup>。

HIV感染に伴う播種性MAC症と同様に、ブタにおいても腸が初感染病巣であるなら、腸からどのような経路で他臓器へ播種されるのであろうか。全身感染症例では、消化管と腸管膜リンパ節に次いで肝臓に多くの肉芽腫性病巣を認めることから<sup>8)</sup>、腸から肝臓への菌の移行が考えられる。

ブタ播種性MAC症例の肝臓病変においては、ほとんどの症例で門脈域に局限して肉芽腫性病巣が形成される<sup>8)</sup> (Fig. 2A)。しかし、いくつかの症例では、小葉内に偏在する場合 (Fig. 2B) や門脈域の拡大を示し、肝小葉内

に浸潤性に進展している (Fig. 2C)。詳細に調べると、多くの場合炎症は門脈域に局限し、線維化と細胞性反応が強く、次第に肝境界板は不規則となり、削り取り壊死を認める (Fig. 2D)。門脈域での結合織の増生は著明であっても、原発性胆汁性肝硬変の前硬変期に見られる小葉を分割するような線維の小葉内への進展は見られない。肉芽腫性病巣内には、肝細胞索が残存し、周囲に偽胆管の増勢を認める (Fig. 2E)。また門脈域に発達した増殖性肉芽腫は、削り取り壊死を示すことなく肝境界板が保たれたまま、周囲の肝細胞を圧迫し、肝細胞の萎縮や類洞およびDisse腔の拡張を引き起こす (Fig. 2F)。門脈域には、門脈域辺縁の結合織と肝境界板との間にMoll腔が存在し<sup>82)</sup>、Disse腔からのリンパ液はMall腔を通過して門脈域辺縁部の終末リンパ管へ流入する<sup>82) 83)</sup>。このことから門脈域に肉芽腫性病巣が局在することは、リンパ行性の進展を意味する可能性が高い。

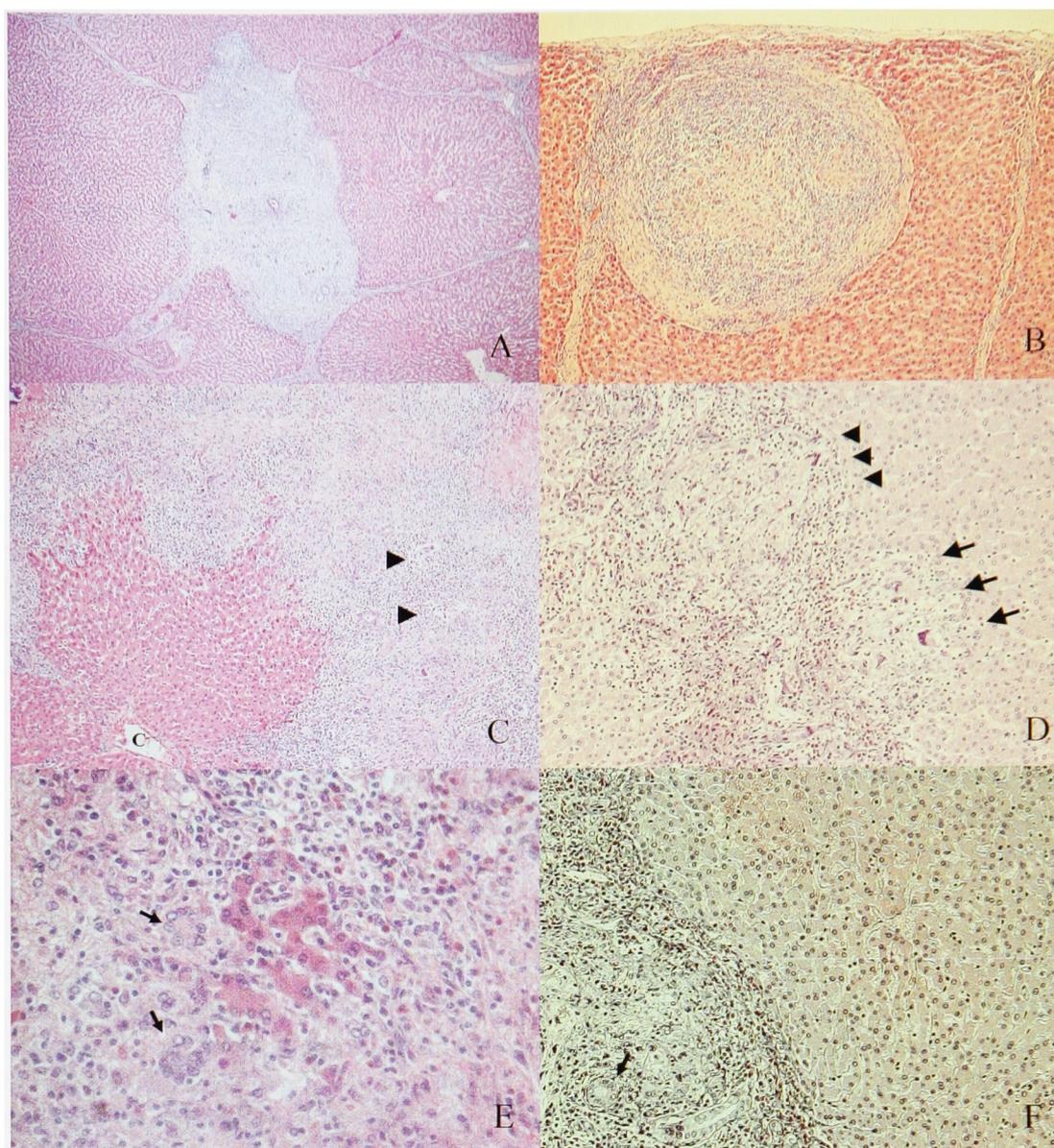
## 6. ヒト播種性MAC症とブタMAC症の肉芽腫性病巣の相同性

これまでのHIV感染に伴う播種性MAC症の病理組織学的解析の集積により、その組織像は組織球の集積した滲出性病巣を特徴とすることが明らかにされている<sup>70) 74) 84) 85)</sup>。KlattらはAIDS関連MAC症12例の組織像の特徴をまとめ、90%の組織で淡青色の組織球 (striated

**Table 2** Distribution of the granulomatous lesion in systemic *Mycobacterium avium* complex (MAC) infections

	Human						Pig
	HIV-infected patients			Non HIV-infected patients			
First authors (periods)	Torriani (1993-94) <sup>(4)</sup>	Torriani (1988-92) <sup>(7)</sup>	Klatt (1982-86) <sup>(20)</sup>	Abdel-Dayem (1990-94) <sup>(10)</sup>	Modilevsky (1985-86) <sup>(11)</sup>	Farhi (unknown) <sup>(24)</sup>	Hibiya (2002-04) <sup>(8)</sup>
Study region	California	California	California	New York	California	Colorado	Okinawa
Number of cases	10	31*	12	54**	55	11***	276
Diagnostic methods	Blood culture/Histology	Blood culture/Histology	Culture <sup>a)</sup>	Culture <sup>b)</sup>	Culture/Histology <sup>c)</sup>	Culture <sup>d)</sup>	PCR/Culture/Histology <sup>e)</sup>
<b>Organ involved:</b>							
Lymph nodes	8 (80%)	80%	12 (100%)	40 (74.0%)	7 (12.7%)	3 (27%)	276 (100%)
Spleen	7 (70%)	90%	12 (100%)	40 (74.0%)	NE	2 (18%)	16 ( 5.8%)
Liver	8 (80%)	61%	10 (83%)	28 (51.9%)	NE	4 (36%)	273 (98.9%)
Lung	0 ( 0%)	29%	2 (17%)	12 (22.2%)	31 (56.4%)	5 (46%)	12 ( 4.3%)
Small intestine	Ileum: 6 (60%)	52%		13 (24.1%)	15 (27.3%)	NE	NE
Colon	4 (40%)	32%	GI: 7 (58%)		NE	NE	NE
Stomach	NE	6%			NE	NE	NE
Adrenals	NE	13%	4 (33%)	3 ( 5.6%)	NE	NE	NE
Pancreas	NE	NE		2 ( 3.7%)	NE	NE	NE
Kidney	NE	NE		1 ( 1.9%)	NE	NE	NE
Blood	NE	100%		NE	47 (85.5%)	NE	NE
Bone marrow	1 (10%)	32%	6 (50%)	5 ( 9.3%)	10 (18.2%)	6 (55%)	NE
Others	Mycocardium: 0 (0%)	CNS: 6%	Kidney: 2 (17%) Meninges: 1 (8.3%) Parathyroid: 1 (8.3%) Heart: 1 (8.3%)			Bone: 3 (27%) Pericardium: 1 (9%)	

<sup>a)</sup> The infection was diagnosed by a premortem culture of blood (8), sputum (1), bronchial washings (4), bone marrow aspirate (2), gastric aspirate (1), or spleen (1).  
<sup>b)</sup> The organisms were grown from blood cultures (30), bone marrow (7), lymph node biopsy (3), liver (1), and cerebrospinal fluid (1). Seven patients had the diagnosis confirmed from two sites and one patient had the diagnosis confirmed from three sites.  
<sup>c)</sup> Cases were defined as patients with positive mycobacterial cultures from blood, body fluids, pulmonary secretions, or tissue biopsy specimens. Isolation of MAC from sputum, bronchial washings, or brushings was not considered indicative of disease unless the organism was also obtained in culture from another site.  
<sup>d)</sup> Disseminated mycobacteriosis was defined as present when positive cultures were obtained from two or more sites at least one of which was extrapulmonary.  
<sup>e)</sup> For all pig MAC gene of the isolates was confirmed by PCR.  
 \*Precise figures were not shown, however a percentage bar chart was shown in the article.  
 \*\*Of the 54 cases where the organism was cultured, an ante-mortem diagnosis of disseminated MAC was established in 28 (52%) cases. Opportunistic infections were also identified at autopsy in 40 (74%) of the 54 cases, and the diagnosis of one patient was confirmed from three sites. MAC was identified alone without any opportunistic infections in 14 cases (26%).  
 \*\*\*Objects were non-HIV patients included 11 immunosuppressed hosts with steroids administration (5), leukemia (2), dysmyelopoiesis (1), multiple myeloma (1), anthrascosilicosis (1), and chronic renal failure (1).  
 GI: gastrointestinal tract  
 NE: not examined  
 CNS: central nervous system



**Fig. 2** Histopathological pictures of a pig with disseminated MAC. HE stain. (A) Epithelioid cell granuloma in Glisson's capsule displaces the lobule structure (liver,  $\times 40$ ). (B) A proliferative reaction with capsulization develops in the lobule (liver,  $\times 40$ ). (C) Epithelioid granuloma with severe lymphocytes and eosinophils infiltration invades the lobule. "C" indicates a central vein, and arrowheads indicate the dilations of lymphatic vessels (liver,  $\times 100$ ). (D) Disappearance of the outer limiting plate (piecemeal necrosis). Infiltration of lymphocytes and eosinophils destroy the continuity of a boundary line between hepatocytes and Glisson's capsule (Arrows). Arrowheads indicate the remaining section of the outer limiting plate (liver,  $\times 400$ ). (E) Hepatic cells trapped in granuloma. Arrows indicate pseudo-bile ducts (liver,  $\times 400$ ). (F) Exudative reaction with an epithelioid cell. Extended sinusoids and Disse's spaces are shown in the lobule. An arrow indicates pseudo-bile ducts (liver,  $\times 200$ ).

blue histiocyte) の集簇を認めている<sup>70)</sup>。この組織球の記載は Ziehl-Neelsen 染色で青く染色された抗酸菌で満たされた組織球の像である<sup>71)</sup>。すなわち AIDS 関連播種性 MAC 症の肉芽腫の組織学的特徴は、炎症細胞の浸潤に乏しく類上皮細胞への分化度の低いマクロファージを主体とした非壊死性の滲出性炎である。そうした肉芽腫の構成細胞に関する記載は少なく、Klattらの報告によれ

ば、12 例中、類上皮細胞が 33%、リンパ球浸潤 31%、壊死 21%、線維化 17%、石灰化 4%、Langhans 型巨細胞 2% の割合で組織に認めている<sup>70)</sup>。

一方、播種性 MAC 症の原因として先に述べた先天的免疫異常宿主の肉芽腫病巣に関しては、詳細な報告があるので、その特徴を簡単にまとめておく。例えば、IL-12 受容体 (IL-12R) 欠損例や IFN- $\gamma$  R1 部分欠損例で

は比較的成熟した肉芽腫が形成されることが知られている<sup>(12) (86) ~ (88)</sup>。Altareらは、BCGあるいは*M. avium*に感染したIL-12R $\beta$  1欠損4症例を対象に、その肉芽腫病巣を解析し、類上皮細胞や巨細胞を中心に多くのCD4陽性細胞に囲まれた肉芽腫が見られることを示した<sup>(12)</sup>。一方でLammasらは、過去の症例を含め計36症例のTh1カスケード欠損例を組織学的にtuberculoid-like (Type-1)とlepromatous-like (Type-2)に分け、臨床的予後と関連付けた<sup>(88)</sup>。つまりType-1はType-2に比較し十分に被包化された肉芽腫形態を示し、類上皮細胞、巨細胞、中心部の壊死を認め、少菌性であること、そして予後良好であったと報告している<sup>(88)</sup>。さらに彼らは、肉芽腫形成能は宿主のIFN- $\gamma$ 産生能力に依存するとし、細胞内寄生細菌に対する遺伝的な感受性のスペクトルを示した。すなわちIFN- $\gamma$  R1/R2完全欠損はType-2に最も傾き、成熟した肉芽腫形成能を失い、IL-12p40, IL-12R $\beta$  1完全欠損およびIFN- $\gamma$  R1/R2部分欠損はType-2の極に向けて幅広い肉芽腫の組織型をとることを示している<sup>(88)</sup>。

これまでブタMAC症の組織学的研究は比較的多く行われてきた<sup>(7) (8) (78) (79) (89) ~ (91)</sup>。過去の論文を総括すると、ブタでは、強い石灰化と乾酪壊死を伴う類上皮細胞性肉芽腫を感染臓器に認めることが多い<sup>(7) (8) (79)</sup>。しかし播種性MAC症に限れば、滲出性反応が目立つ組織像を形成する傾向にある。Ellsworthらは流産を呈した全身感染の繁殖豚で、びまん性に巣状に分布する非被包化肉芽腫を報告している<sup>(92)</sup>。全身感染276個体の病理組織学的特徴を集積した研究においても、滲出性反応を主体とした組織像(exudative reaction with epithelioid cell)を多くの個体で認めている<sup>(8)</sup>。その組織像は、被包化しない類上皮細胞がリンパ球と好酸球と共にびまん性に浸潤した特徴的

像を示す<sup>(8)</sup>。個体によっては顕著なLanghans型巨細胞の浸潤を伴う<sup>(8)</sup>。しかし、986組織中51%で増殖性反応を主体とするproliferative reaction with capsulizationの組織型を認めている<sup>(8)</sup>。さらにその両者の組織像を併せもつmixed granulomaは15%であり、ブタでは滲出性炎から硬化性反応まで幅広い組織像を呈するものと考えられる<sup>(8) (93)</sup>(Fig. 2)。

このように肉芽腫の組織学的特徴においてAIDS症例とブタで炎症性反応や肉芽腫の発達度などにおいては異なることが理解された<sup>(94)</sup>(Table 3)。現在のところブタのMACに対する生体防御機構に関する理解は不十分である。しかしながら、Hinesらは、実験的に*M. avium*をブタに感染させ、リンパ節病巣においてTNF- $\alpha$ に対するmRNAの発現の増加を認めている<sup>(94)</sup>。Iwakiriらは、感染ブタで浸潤性組織像を呈した個体由来の末梢リンパ球と限局性病変を呈した個体由来の末梢リンパ球の各種抗原に対する反応性を調べた<sup>(95)</sup>。その結果、浸潤性病巣を有する個体から分離されたリンパ球は、非特異抗原に対しては反応性を示さず、特異抗原に対しては強い反応を示した<sup>(95)</sup>。これらのことから浸潤性病巣を呈した個体では、細胞性免疫能は維持されているが何らかの機序により非特異抗原に対する反応性の低下があることが考えられている<sup>(95)</sup>。

## 7. 経腸感染の感染機序

マウスを用いた感染実験において、*M. avium*を経口感染させた際、菌は回腸末端部と上行結腸で腸粘膜上皮と作用することが示されている<sup>(96)</sup>。ヒト剖検例による報告を総括すれば少なくとも大腸よりも小腸優位であることが理解される(Table 2)。腸結核やウシのヨーネ病にお

**Table 3** Features of granulomatous lesion in systemic *Mycobacterium avium* complex infections between immunocompromised humans and immunocompetent pigs<sup>(82)</sup>

	Human <sup>(3) (6) (1) (70) (74) (84) (85)</sup>	Pig <sup>(8)</sup>
Immunological status	Immunocompromised	Immunocompetent
Pathological morphology	Granuloma (lepromatous-like) <sup>(70) (74) (84) (85)</sup>	Granuloma (lepromatous-tuberculoid like)
Component cells of the epithelioid cell layer	Histiocytes <sup>(61) (70)</sup>	Epithelioid cell/Histiocytes
Epithelioid cells	Low (33%) <sup>(70)</sup>	Comparatively high (67%)
Caseation necrosis	Low (21%) <sup>(70)</sup>	Comparatively moderate (38%*)
Fibrosis	Low (17%) <sup>(70)</sup>	High (64%)
Calcification	Rare (4%) <sup>(70)</sup>	Moderate (47%)
Granuloma edge	Ill-defined <sup>(70)</sup>	Well-circumscribed/ill-defined
Lymphocytes	Low (31%) <sup>(70)</sup>	Less ~ numerous lymphocyte (95%)
Granulocytes	Neutrophils/Eosinophils <sup>(74)</sup>	Neutrophils/Eosinophils
Giant cells	Rare (2%) <sup>(70) (74)</sup>	Comparatively high (28%)
Lymphadenopathy	Rare <sup>(3) (61)</sup>	Usual
Effusion	Yes <sup>(6)</sup>	No/Yes
Acid-fast-rods	Multibacillary <sup>(70) (93)</sup>	Paucibacillary

\* This percentage term was calculated preclusively the necrosis with exudative reaction.

いても回腸を含む小腸が好発部位であり、その背景にリンパ組織の豊富なことが考えられている<sup>97)~99)</sup>。MACの腸上皮細胞への感染機序は Bermudez らの一連の研究により明らかになってきた<sup>96) 100)~103)</sup>。 *Salmonella typhimurium*, *Mycobacterium bovis* BCG strain や *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* ではパイエル板の M 細胞が主要な侵入部位であることが知られている<sup>98) 104)~106)</sup>。しかしながら、Sangari らはマウスを用いた *in vivo* の実験で腸上皮細胞への感染を経時的に観察し、パイエル板含有腸粘膜部と非含有腸粘膜部との比較から、M 細胞による菌の取り込みは *M. avium* の感染成立に対する寄与が低いことを証明した<sup>102)</sup>。このことから腸上皮 (先端細胞膜) が主な侵入経路であることが理解された<sup>101) 102)</sup>。ここで興味深いことは、Horsburgh が、粘膜上皮の傷害を起こすことなしに粘膜上皮下に孤立性の菌を認めていることである<sup>61)</sup>。Kim らはマウスに *M. avium* を経口投与後、1 週間後まで宿主の炎症が怠起されなかったことを報告している<sup>107)</sup>。また Sangari らは、腸上皮細胞に *M. avium* を感染させ、interleukin-8 や RANTES といった chemokine 産生が感染後 7 日でも対象群に対し有意に上昇しないことを証明している<sup>108)</sup>。これらのことから、MAC は腸上皮細胞に生体の反応を起こすことなく感染し、粘膜下に移行することが考えられる<sup>58) 102)</sup>。こうした腸上皮細胞は、細胞内寄生細菌としての MAC にとって本来の増殖の場とは考えられていない。

## 8. 全身播種の感染経路

HIV 感染者の MAC 感染症では、前述した経腸感染後、どのような経路で全身に播種するのであろうか。Horsburgh はその総説の中で、粘膜下に侵入した菌は、その後マクロファージに貪食され、細胞内の殺菌機構に抵抗し増殖、マクロファージと共にリンパ流に乗り腹腔リンパ節に到達し、最終的に血流に入り全身感染が成立するとしている<sup>61)</sup>。Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) 患者の剖検例の解析では、網内皮系臓器において最も多く病原体の集積が認められている<sup>64)</sup>。他の剖検症例の報告を総括すれば、脾臓や骨髄といった網内系を侵しやすいことが理解され (Table 2)、血行性に全身に播種していることが示唆される。マウスを用いた感染実験においても、経口感染 2 日後、回盲部と共に脾臓から菌が分離されている<sup>102)</sup>。このことから腸への感染後、まもなく血行性播種が生じていると考えられる。

一方、非 AIDS 症例の播種性 MAC 症では、肺と骨髄の有病率が高い<sup>74)</sup>。前述した AIDS 症例の剖検例の臓器分布をよく比較すると、脾臓に比べ骨髄の感染率の低いことが理解される (Table 2)。同様なことは、Dorman らの IFN- $\gamma$  R 欠損例の研究でも示されている<sup>14)</sup>。すなわち

重症度の高い IFN- $\gamma$  R 完全欠損例では脾臓の感染率が高いが骨髄の感染率が低く、部分欠損例では脾臓の感染率は低いものの骨髄の感染率が高い (22/28 例)、他臓器の感染を認めない多巣性の骨髄炎症例 (9/28 例) を多く認めている<sup>14)</sup>。また AIDS 症例であっても免疫再構築症候群の場合、非播種性に骨髄炎を発症するとした報告がある<sup>109)</sup>。Abereg らの報告した 3 症例は、いずれも CD4 値は 100 cells/ $\mu$ L 以上に回復した症例で、1 例は播種性 MAC 症の既往があるものの骨髄炎発症前には血液培養陰性であった<sup>109)</sup>。これらのことから、比較的細胞性免疫能が高く保たれている場合、肺や骨髄といった特定の臓器に播種しやすいが、細胞性免疫が低下した際には、AIDS 症例のように脾臓をはじめとし多臓器へ播種が生じやすい可能性が考えられる (Table 2)。

一方、リンパ節の有病率は、脾臓と同等あるいはそれ以上に高くリンパ行性経路が存在することが示唆され、MAC 症進展において重要な役割を果たしていると考えられる (Table 2)。Abdel-Dayem らは、AIDS 関連播種性 MAC 32 症例に対して Gallium citrate (Ga-67) と Thallous chloride (Tl-201) によるシンチグラフィを行い、Ga-67 は肺実質で 18.7%、大腸で 53.1%、小腸で 18.7% に集積を認めたと報告している<sup>110)</sup>。さらに、上腹部大動脈周囲リンパ節に 31.2% の症例で集積を認め、鎖骨上窩リンパ節 (全例左側) で 28.1% の症例に集積を示している<sup>110)</sup>。腹部 CT による研究においても、小腸壁の肥厚 6/16 (38%)、腹部リンパ節の腫大 16/16 (100%) および肝腫大 10/16 (69%) を認めている<sup>62)</sup>。Koh らは、AIDS 関連 MAC 症 (21 例) と結核との鑑別を目的とし CT 画像の有用性を挙げているが、その研究の中でも腸間膜リンパ節の顕著な腫大 (平均 20mm) (57%) および肝腫大 (71%) を認めている<sup>66)</sup>。Abdel-Dayem らの報告した 1 症例に、胸部 X 線画像で肺に異常はなく、左鎖骨上窩リンパ節と上腹部リンパ節にのみ 24 時間後の Ga-67 の取り込みの上昇を認めている<sup>110)</sup>。以上の所見から、腸から菌は侵入し、後腹膜リンパ節に移行し、その後、左鎖骨上窩リンパ節に達した後、血流に入り多臓器に播種する経路が存在すると考えられている<sup>110)</sup>。

それでは、AIDS 発症者やブタにおいて経気道感染からの全身播種は全くないのであろうか。Torriani らの AIDS 患者 44 症例の剖検での解析では、29% の症例で肺に病変を認め<sup>73)</sup>、他の剖検例でも 0~46% の範囲で肺病変を認めていることから、否定はできない (Table 2)。しかしながら、AIDS 症例の胸部画像では、その粒状陰影は肺 MAC 症で見られるような小葉中心性結節影ではなく<sup>40)</sup>、血行性散布像であることが多いことから<sup>85) 111) 112)</sup>、肺病変があっても他臓器からの血行性播種の可能性が高いことが考えられる。一方、Modilevsky らは、HIV 感染

者の MAC 症例の画像所見を結核と分けて記載しており、肺の感染病巣を認めた MAC 28 症例の解析において、cavity 1 例 (4%), hilar adenopathy 3 例 (11%), alveolar infiltration 6 例 (21%), interstitial infiltrate 14 例 (50%) であったが miliary pattern と pleural effusion を呈した症例はない<sup>113)</sup>。この結果から、少なくとも血行性による粟粒性播種を起こした症例はなかったと考察している<sup>113)</sup>。このことは、前述の考察と矛盾を生じるものの、Modil-evsky の提示した肺病巣を有する症例は、肺から経リンパ血行性に全身に播種したと考えられる。一方画像上、血行性散布像を示す播種性 MAC 症例では、腸など他臓器が初感染病巣であり、肺へは血行性に播種したと考えられる。

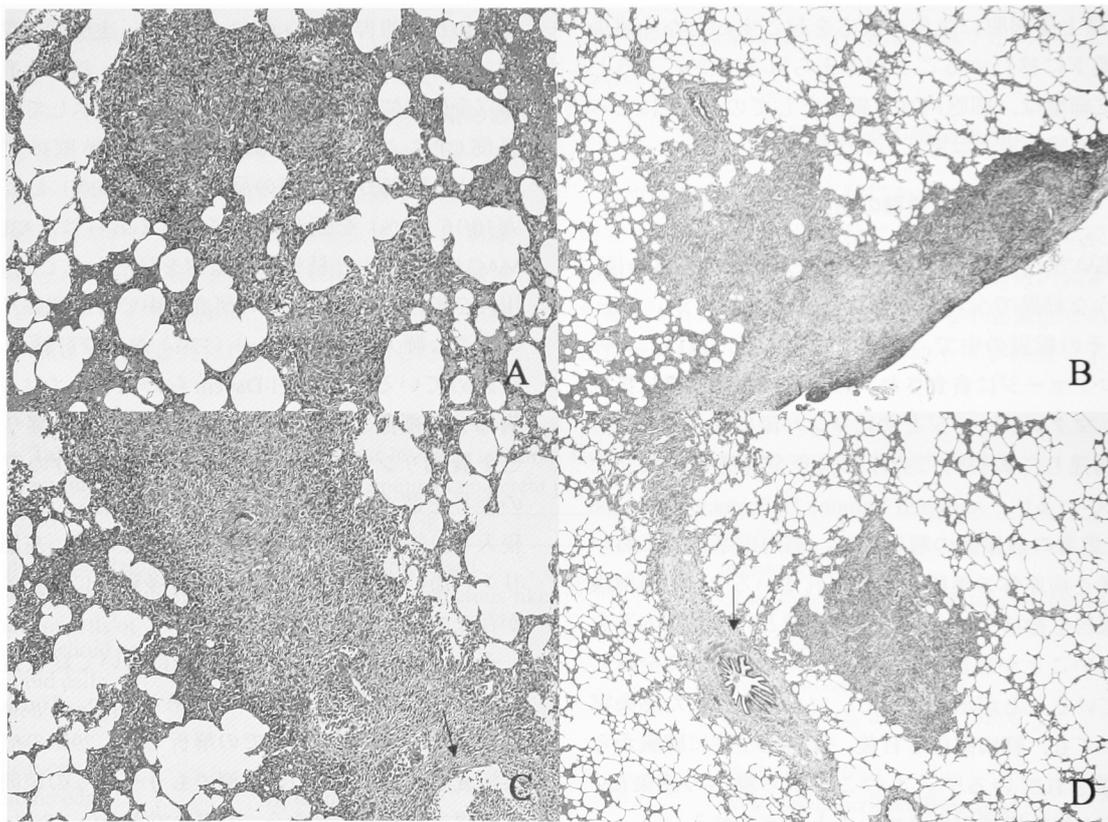
ブタの播種性 MAC 症の病理組織学的検討では、肺有病率はきわめて低いものの、肺門あるいは気管支リンパ節の有病率は高い<sup>8)</sup>。筆者らは、276 個体中、肺で 12 個体 (4.3%)、肺門リンパ節 85 個体 (30.8%) に肉芽腫性病巣を観察している<sup>8)</sup>。また筆者らの経験した症例では肺胞間質領域 (Fig. 3A)、胸膜直下 (Fig. 3B)、小葉中隔

(Fig. 3C) に類上皮細胞性肉芽腫性病変が局在していた。小葉内の分布は気管支との関連性の比較的少ないびまん性の散布像であり (Fig. 3D)、経気道感染を否定する所見であった。また脈管の豊富な場所である胸膜下や小葉中隔領域に広範囲な肉芽腫性病巣を認めたことから、リンパ行性あるいは血行性散布の可能性が示唆される。ただし肺に顕著な病巣を有する全身感染例も報告されていることから、経気道感染が全く否定されるわけではない<sup>114)</sup>。

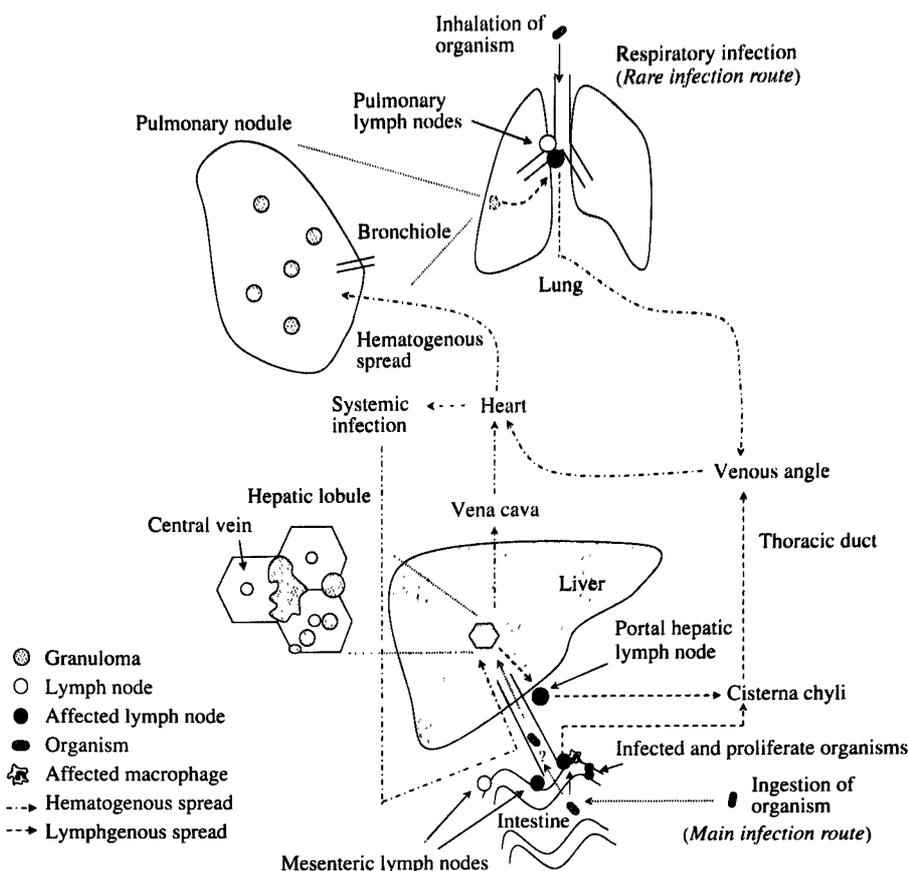
以上の知見をもとに MAC 症の全身播種の進展機序を図示した (Fig. 4)。

### 9. 感染経路と菌側要因

最後に感染経路に対する菌側の要因の関与について考察したい。*in vitro* の実験で、肺胞 II 型上皮細胞 (A549) と腸上皮細胞 (INT407) に *M. avium* を感染させたところ、寒天培地希釈培養法で A549 細胞では 10~100 倍コロニー数が少なかったことから<sup>115)</sup>、*M. avium* はもともと腸上皮細胞に対する affinity が高い可能性がある。しかし、



**Fig. 3** Histological pictures of a lung in a pig with disseminated MAC. HE stains. (A) Epithelioid cell granuloma in alveoli. Inflammatory cells aggregate in an alveolar septal wall with hemostasis (lung,  $\times 100$ ). (B) The epithelioid cell granuloma was formed directly beneath the pleura (lung,  $\times 40$ ). (C) Ethelioid cell granuloma was formed in the septum of a lobule. The arrow indicates a vein in the septa (lung,  $\times 100$ ). (D) Epithelioid cell granuloma in the alveolar area, but it does not involve the bronchiole. The arrow indicates the bronchiole (lung,  $\times 40$ ).



**Fig. 4** Schema of generalized dissemination of systemic *Mycobacterium avium* complex disease in a human with AIDS. MAC infects to intestinal epithelium cells and translocates from the lumen to sub-mucosal tissue. Organisms reaching the sub-mucosal tissue, are phagocytized by macrophages. The macrophages immigrate to regional lymph nodes. Other organisms may enter the portal vein. In the liver, most granulomas develop in relation to those organisms in Glisson's capsule, but some granulomas develop secondarily in the lobule. Phagocytized organisms in the terminal of lymph vessel in Glisson's capsule and those organisms are transported to the hepatic portal lymph node. Organisms that have escaped the host regional defense system enter the blood circulation through a thoracic duct. In the lung, granulomas are formed by hematogenously disseminated organisms.

中年女性を中心とした肺 MAC 症 (nodular bronchiectatic disease) では肺が主要な罹患部位である。この discrepancy の説明として、AIDS 患者から分離される MAC ではその 95% 以上が *M. avium* であり、血清型では 4 型と 8 型が多いことが知られている<sup>116) 117)</sup>。一方、非 AIDS 患者では 4, 8 型以外にも異なる血清型が分離され、地域によっては *M. intracellulare* の感染が多い<sup>118) ~ 120)</sup>。この *M. intracellulare* は腸上皮に対する感染能力が低いことが知られている<sup>121)</sup>。Bermudez と Young は腸上皮細胞に異なる血清型 (1, 4, 8 型 [AIDS 患者由来株], 16 型) を感染させ、細胞への接着能力が AIDS 患者由来株で高いことを証明している<sup>100)</sup>。また Birkness らは INT407 細胞を用いて血清 4 型が血清 2 型よりも感染性・増殖能が高かったが、A549 細胞ではその差は小さかったことを報告している<sup>115)</sup>。さらに最近の研究により、腸上皮に対

する侵入と関連する *M. avium* の遺伝子が同定された<sup>103)</sup>。こうした遺伝子の発現が、菌株ごとの腸上皮と呼吸上皮への感染性の差 (invasive phenotype の発現) に関与している可能性が示唆されている<sup>122)</sup>。

## 10. まとめ

これまでの検討を通して明らかになったことは、HIV 感染者、ブタ、Th1 カスケード遺伝的欠損宿主、あるいは抗 IFN- $\gamma$  自己抗体高値宿主においては主な感染経路やその後の進展様式が異なることである。そのことは菌株の差や、宿主の細胞性免疫能の状態によって規定されている。今後そうした因子を各要因で解析・比較することで、播種性 MAC 症の病態・進展機序が明らかにされることが期待される。

## 文 献

- 1) du Moulin GC, Stottmerier KD, Pelletier PA, et al. : Concentration of *Mycobacterium avium* by hospital hot water system. JAMA. 1988 ; 260 : 1599-1601.
- 2) Falkinham JO III : Epidemiology of *Mycobacterium avium* infections in the pre- and post-HIV era. Rec. Microbiol. 1994 ; 145 : 169-172.
- 3) Inderlied CB, Kemper CA, Bermudez LE : The *Mycobacterium avium* complex. Clin Microbiol Rev. 1993 ; 6 : 266-310.
- 4) von Reyn CF, Maslow JN, Barber TW, et al. : Persistent colonisation of potable water as a source of *Mycobacterium avium* infection in AIDS. Lancet. 1994 ; 343 : 1137-1141.
- 5) Biet F, Boschirolu ML, Thorel MF, et al. : Zoonotic aspects of *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC). Vet Res. 2005 ; 36 : 411-436.
- 6) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. : An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2007 ; 175 : 367-416.
- 7) Windsor RS, Durrant DS, Burn KJ, et al. : Avian tuberculosis in pigs: miliary lesions in bacon pigs. J Hyg (Lond). 1984 ; 92 : 129-138.
- 8) Hibiya K, Kasumi Y, Sugawara I, et al. : The histopathological classification of systemic *Mycobacterium avium* complex infections in slaughtered domestic pigs. Comp Immunol Microbiol Infect Dis. 2007 ; 30 (in press).
- 9) Ottenhoff TH, Verreck FA, Lichtenauer-Kaligis EG, et al. : Genetics, cytokines and human infectious disease: lessons from weakly pathogenic mycobacteria and salmonellae. Nat Genet. 2002 ; 32 : 97-105.
- 10) Sugawara I : Interleukin-18 (IL-18) and infectious diseases, with special emphasis on diseases induced by intracellular pathogens. Microbes Infect. 2000 ; 2 : 1257-1263.
- 11) Newport MJ, Huxley CM, Huston S, et al. : A mutation in the interferon-gamma-receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. N Engl J Med. 1996 ; 335 : 1941-1949.
- 12) Altare F, Durandy A, Lammas D, et al. : Impairment of mycobacterial immunity in human interleukin-12 receptor deficiency. Science. 1998 ; 280 : 1432-1435.
- 13) Dorman SE, Holland SM : Mutation in the signal-transducing chain of the interferon-gamma receptor and susceptibility to mycobacterial infection. J Clin Invest. 1998 ; 101 : 2364-2369.
- 14) Dorman SE, Picard C, Lammas D, et al. : Clinical features of dominant and recessive interferon gamma receptor 1 deficiencies. Lancet. 2004 ; 364 : 2113-2121.
- 15) Döffinger R, Dupuis S, Picard C, et al. : Inherited disorders of IL-12-and IFN gamma-mediated immunity: a molecular genetics update. Molecular Immunology. 2002 ; 38 : 903-909.
- 16) Döffinger R, Helbert MR, Barcenás-Morales G, et al. : Autoantibodies to interferon-gamma in a patient with selective susceptibility to mycobacterial infection and organ-specific autoimmunity. Clin Infect Dis. 2004 ; 38 : e10-14.
- 17) Kampmann B, Hemingway C, Stephens A, et al. : Acquired predisposition to mycobacterial disease due to autoantibodies to IFN-gamma. J Clin Invest. 2005 ; 115 : 2480-2488.
- 18) Patel SY, Ding L, Brown MR, et al. : Anti-IFN-gamma autoantibodies in disseminated nontuberculous mycobacterial infections. J Immunol. 2005 ; 175 : 4769-4776.
- 19) Madariaga L, Amurrio C, Martin G, et al. : Detection of anti-interferon-gamma autoantibodies in subjects infected by *Mycobacterium tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis. 1998 ; 2 : 62-68.
- 20) Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. : Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. N Engl J Med. 2001 ; 345 : 1098-1104.
- 21) Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al. : Anti-tumor necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. Lancet Infect Dis. 2003 ; 3 : 148-155.
- 22) Mutlu GM, Mutlu EA, Bellmeyer A, et al. : Pulmonary adverse events of anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy. Am J Med. 2006 ; 119 : 639-646.
- 23) Peno-Green L, Lluberás G, Kingsley T, et al. : Lung injury linked to etanercept therapy. Chest. 2002 ; 122 : 1858-1860.
- 24) Lieberman LA, Cardillo F, Owyang AM, et al. : IL-23 provides a limited mechanism of resistance to acute toxoplasmosis in the absence of IL-12. J Immunol. 2004 ; 173 : 1887-1893.
- 25) Happel KI, Dubin PJ, Zheng M, et al. : Divergent roles of IL-23 and IL-12 in host defense against *Klebsiella pneumoniae*. J Exp Med. 2005 ; 202 : 761-769.
- 26) Iwakura Y, Ishigame H : The IL-23/IL-17 axis in inflammation. J Clin Invest. 2006 ; 116 : 1218-1222.
- 27) Chackerian AA, Chen SJ, Brodie SJ, et al. : Neutralization or absence of the interleukin-23 pathway does not compromise immunity to mycobacterial infection. Infect Immun. 2006 ; 74 : 6092-6099.
- 28) Happel KI, Lockhart EA, Mason CM, et al. : Pulmonary interleukin-23 gene delivery increases local T-cell immunity and controls growth of *Mycobacterium tuberculosis* in the lungs. Infect Immun. 2005 ; 73 : 5782-5788.
- 29) Parker BC, Ford MA, Gruft H, et al. : Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. IV. Preferential aerosolization of *Mycobacterium intracellulare* from natural waters. Am Rev Respir Dis. 1983 ; 128 : 652-656.
- 30) Kirschner RA Jr, Parker BC, Falkinham JO 3rd : Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, and *Mycobacterium scrofulaceum* in acid, brown-water swamps of the southeastern United States and their association with environmental variables. Am Rev Respir Dis. 1992 ; 145 : 271-275.

- 31) Wendt SL, George KL, Parker BC, et al. : Epidemiology of infection by nontuberculous Mycobacteria. III. Isolation of potentially pathogenic mycobacteria from aerosols. *Am Rev Respir Dis.* 1980 ; 122 : 259-263.
- 32) Meissner PS, Falkinham JO 3rd : Plasmid DNA profiles as epidemiological markers for clinical and environmental isolates of *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, and *Mycobacterium scrofulaceum*. *J Infect Dis.* 1986 ; 153 : 325-331.
- 33) Field SK, Cowie RL : Lung disease due to the more common Nontuberculous Mycobacteria. *Chest.* 2006 ; 129 : 1653-1672.
- 34) Rodgers RF, Applebaum MI, Heredia RM : Esophageal compression in association with silicosis and *Mycobacterium intracellulare*. *Chest.* 1979 ; 76 : 701-703.
- 35) Fujita J, Kishimoto T, Ohtsuki Y, et al. : Clinical features of eleven cases of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex pulmonary disease associated with pneumoconiosis. *Respir Med.* 2004 ; 98 : 721-725.
- 36) 露口一成 : 非結核性抗酸菌症の疫学。呼と循。2004 ; 52 : 561-574.
- 37) Prince DS, Peterson DD, Steiner RM, et al. : Infection with *Mycobacterium avium* complex in patients without predisposing conditions. *N Engl J Med.* 1989 ; 321 : 863-868.
- 38) Hartman TE, Swensen SJ, Williams DE : *Mycobacterium avium-intracellulare* complex: evaluation with CT. *Radiology.* 1993 ; 187 : 23-26.
- 39) Swensen SJ, Hartman TE, Williams DE : Computed tomographic diagnosis of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex in patients with bronchiectasis. *Chest.* 1994 ; 105 : 49-52.
- 40) Fujita J, Higa F, Tateyama M : Radiological findings of mycobacterial diseases. *J Infect Chemother.* 2007 ; 13 : 8-17.
- 41) Kahana LM, Kay JM, Yakus MA, et al. : *Mycobacterium avium* complex infection in an immunocompetent young adult related to hot tub exposure. *Chest.* 1997 ; 111 : 242-245.
- 42) Embil J, Warren P, Yakus M, et al. : Pulmonary illness associated with exposure to *Mycobacterium-avium* complex in hot tub water. Hypersensitivity pneumonitis or infection? *Chest.* 1997 ; 111 : 813-816.
- 43) Hartman TE, Jensen E, Tazelaar HD, et al. : CT findings of granulomatous pneumonitis secondary to *Mycobacterium avium-intracellulare* inhalation: "hot tub lung". *AJR Am J Roentgenol.* 2007 ; 188 : 1050-1053.
- 44) 藤田次郎 : 非破壊性抗酸菌症の機序—肺の破壊性病変進行の機序—。呼と循。2004 ; 52 : 583-587.
- 45) 真鍋俊明 : 「組織パターンからせまる炎症性肺疾患の診断」。金芳堂, 京都, 1991 : 181.
- 46) Moore EH : Atypical mycobacterial infection in the lung: CT appearance. *Radiology.* 1993 ; 187 : 777-782.
- 47) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班 : 非定型抗酸菌症の X線学的研究。結核。1975 ; 52 : 391-398.
- 48) Fujita J, Ohtsuki Y, Suemitsu I, et al. Pathological and radiological changes in resected lung specimens in *Mycobacterium avium intracellulare* complex disease. *Eur Respir J.* 1999 ; 13 : 535-540.
- 49) Fujita J, Ohtsuki Y, Shigeto E, et al. : Pathological findings of bronchiectases caused by *Mycobacterium avium intracellulare* complex. *Respir Med.* 2003 ; 97 : 933-938.
- 50) Middleton AM, Chadwick MV, Nicholson AG, et al. : The role of *Mycobacterium avium* complex fibronectin attachment protein in adherence to the human respiratory mucosa. *Mol Microbiol.* 2000 ; 38 : 381-391.
- 51) Bermudez LE, Goodman J : *Mycobacterium tuberculosis* invades and replicates within type II alveolar cells. *Infect Immun.* 1996 ; 64 : 1400-1406.
- 52) Sato K, Ogasawara K, Akaki T, et al. : Internalization and replication of *Mycobacterium tuberculosis* and *M. avium* complex within type II alveolar epithelial cell line. *Kekkaku.* 1999 ; 74 : 655-660.
- 53) Kubo K, Yamazaki Y, Masubuchi T, et al. : Pulmonary infection with *Mycobacterium avium-intracellulare* leads to air trapping distal to the small airways. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 ; 158 : 979-984.
- 54) Arakawa H, Webb WR : Air trapping on expiratory high-resolution CT scans in the absence of inspiratory scan abnormalities: correlation with pulmonary function tests and differential diagnosis. *AJR Am J Roentgenol.* 1998 ; 170 : 1349-1353.
- 55) 蛇澤 晶, 田村厚久, 相良勇三, 他 : 肺非定型 (非結核性) 抗酸菌症の病理—中葉舌区型 *Mycobacterium avium* complex 症を中心に—。日胸。2000 ; 59 : 565-577.
- 56) Okumura M, Iwai K, Ogata H, et al. : Pulmonary *Mycobacterium avium* complex (MAC) disease showing middle lobe syndrome — pathological findings of 2 cases suggesting different mode of development. *Kekkaku.* 2002 ; 77 : 615-620.
- 57) Yamazaki Y, Danelishvili L, Wu M, et al. : The ability to form biofilm influences *Mycobacterium avium* invasion and translocation of bronchial epithelial cells. *Cell Microbiol.* 2006 ; 8 : 806-814.
- 58) Danelishvili L, Bermudez LE : Role of type I cytokines in host defense against *Mycobacterium avium* infection. *Curr Pharm Des.* 2003 ; 9 : 61-65.
- 59) Huttunen K, Jussila J, Hirvonen MR, et al. : Comparison of mycobacteria-induced cytotoxicity and inflammatory responses in human and mouse cell lines. *Inhal Toxicol.* 2001 ; 13 : 977-991.
- 60) Damsker B, Bottone EJ : *Mycobacterium avium-Mycobacterium intracellulare* from the intestinal tracts of patients with acquired immunodeficiency syndrome: concepts regarding acquisition and pathogenesis. *J Infect Dis.* 1985 ; 151 : 179-181.
- 61) Horsburgh CR Jr. : The pathophysiology of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in AIDS. *J Infect Dis.* 1999 ; 179, Suppl 3 : S461-465.

- 62) Pursner M, Haller JO, Berdon WE : Imaging features of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC) in children with AIDS. *Pediatr Radiol.* 2000 ; 30 : 426-429.
- 63) Pantongrag-Brown L, Krebs TL, Daly BD, et al. : Frequency of abdominal CT findings in AIDS patients with *M. avium* complex bacteremia. *Clin Radiol.* 1998 ; 53 : 816-819.
- 64) Torriani FJ, Behling CA, McCutchan JA, et al. : Disseminated *Mycobacterium avium* complex: correlation between blood and tissue burden. *J Infect Dis.* 1996 ; 173 : 942-949.
- 65) Sun HY, Chen MY, Wu MS, et al. : Endoscopic appearance of GI mycobacteriosis caused by the *Mycobacterium avium* complex in a patient with AIDS: case report and review. *Gastrointest Endosc.* 2005 ; 61 : 775-779.
- 66) Koh DM, Burn PR, Mathews G, et al. : Abdominal computed tomographic findings of *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium intracellulare* infection in HIV seropositive patients. *Can Assoc Radiol J.* 2003 ; 54 : 45-50.
- 67) Nyberg DA, Federle MP, Jeffrey RB, et al. : Abdominal CT findings of disseminated *Mycobacterium avium-intracellulare* in AIDS. *AJR Am J Roentgenol.* 1985 ; 145 : 297-299.
- 68) Radin DR : Intraabdominal *Mycobacterium tuberculosis* vs *Mycobacterium avium-intracellulare* infections in patients with AIDS: distinction based on CT findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1991 ; 156 : 487-491.
- 69) Radin DR : HIV infection: analysis in 259 consecutive patients with abnormal abdominal CT findings. *Radiology.* 1995 ; 197 : 712-722.
- 70) Klatt EC, Jensen DF, Meyer PR : Pathology of *Mycobacterium avium-intracellulare* infection in acquired immunodeficiency syndrome. *Hum Pathol.* 1987 ; 18 : 709-714.
- 71) Glasgow BJ, Anders K, Layfield LJ, et al. : Clinical and pathologic findings of the liver in the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Am J Clin Pathol.* 1985 ; 83 : 582-588.
- 72) No authors listed : Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. This official statement of the American Thoracic Society was approved by the Board of Directors, March 1997. Medical Section of the American Lung Association. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 ; 156 : S1-25.
- 73) Torriani FJ, McCutchan JA, Bozzette SA, et al. : Autopsy findings in AIDS patients with *Mycobacterium avium* complex bacteremia. *J Infect Dis.* 1994 ; 170 : 1601-1605.
- 74) Farhi DC, Mason UG 3rd, Horsburgh CR Jr. : Pathologic findings in disseminated *Mycobacterium avium-intracellulare* infection. A report of 11 cases. *Am J Clin Pathol.* 1986 ; 85 : 67-72.
- 75) Ellsworth S, Kirkbride CA, Johnson DD : Excretion of *Mycobacterium avium* from lesions in the intestine and tonsils of infected swine. *Am J Vet Res.* 1980 ; 41 : 1526-1530.
- 76) Hibiya K, Kasumi Y, Sugawara I, et al. : Descriptive analysis of the prevalence and the molecular epidemiology of pigs infected with *Mycobacterium avium* complex that were slaughtered on the Okinawa main islands. *Epidemiol Infect.* (submission for publication).
- 77) Morita Y, Maruyama S, Katsube Y : Prevalence of atypical mycobacteriosis in slaughtered swine in Gunma Prefecture and the serovars of the isolates. *J Vet Med Sci.* 1994 ; 56 : 475-479.
- 78) Acland HM, Whitlock RH : *Mycobacterium avium* serotype 4 infection of swine: the attempted transmission by contact and the sequence of morphological changes in inoculated pigs. *J Comp Pathol.* 1986 ; 96 : 247-266.
- 79) Nakamura K, Yokomizo Y, Okutomo M, et al. : Light and electron microscopic observations on granulomatous lesions in pigs dosed with *Mycobacterium intracellulare*. *J Comp Pathol.* 1984 ; 94 : 509-519.
- 80) Mapother ME, Songer JG : In vitro interaction of *Mycobacterium avium* with intestinal epithelial cells. *Infect Immun.* 1984 ; 45 : 67-73.
- 81) Lugton I : Mucosa-associated lymphoid tissues as sites for uptake, carriage and excretion of tubercle bacilli and other pathogenic mycobacteria. *Immunol Cell Biol.* 1999 ; 77 : 364-372.
- 82) Trutmann M, Sasse D : The lymphatics of the liver. *Anat Embryol (Berl).* 1994 ; 190 : 201-209.
- 83) Matsuno K, Ezaki T : Dendritic cell dynamics in the liver and hepatic lymph. *Int Rev Cytol.* 2000 ; 197 : 83-136.
- 84) Liu D, Lin CS : Clinicopathological study of 34 autopsy cases of mycobacteriosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* (Chinese journal of tuberculosis and respiratory disease) 1996 ; 19 : 136-139.
- 85) 蛇澤 晶, 土屋香代子, 田村厚久 : 肺 *Mycobacterium avium* complex 症. *病理と臨床.* 2005 ; 23 : 501-508.
- 86) Döffinger R, Altare F, Casanova JL : Genetic heterogeneity of Mendelian susceptibility to mycobacterial infection. *Microbes Infect.* 2000 ; 2 : 1553-1557.
- 87) Jouanguy E, Lamhamedi-Cherradi S, Lammas D, et al. : A human IFNGR1 small deletion hotspot associated with dominant susceptibility to mycobacterial infection. *Nat Genet.* 1999 ; 21 : 370-378.
- 88) Lammas DA, De Heer E, Edgar JD, et al. : Related Articulo-Heterogeneity in the granulomatous response to mycobacterial infection in patients with defined genetic mutations in the interleukin 12-dependent interferon-gamma production pathway. *Int J Exp Pathol.* 2002 ; 83 : 1-20.
- 89) Savov N, Pavlov N : Swine infected with atypical mycobacteria. *Vet Med Nauki.* 1976 ; 13 : 83-90.
- 90) Margolis MJ, Hutchinson LJ, Kephart KB, et al : Results of using histologic examination and acid-fast staining to confirm a diagnosis of swine mycobacteriosis made on the basis of gross examination. *J Am Vet Med Assoc.* 1994 ; 204 : 1571-1572.
- 91) Sigurdardottir OG, Nordstoga K, Baustad B, et al. : Granulomatous enteritis in a pig caused by *Mycobacterium avium*. *Vet Pathol.* 1994 ; 31 : 274-276.

- 92) Ellsworth SR, Kirkbride CA, Johnson DD, et al. : *Mycobacterium avium* abortion in a sow. *Vet Pathol.* 1979 ; 16 : 310–317.
- 93) Hibiya K, Higa F, Tateyama M, et al. : Mycobacteriosis as zoonotic disease — Comparative pathological study of *Mycobacterium avium* complex infection —. *Kekkaku.* 2007 ; 82 : 539–550.
- 94) Hines ME 2nd, Frazier KS : Expression of inflammatory cytokine mRNA in lymphoid tissue from swine experimentally infected with *Mycobacterium avium* serovar 2. *Am J Vet Res.* 2000 ; 61 : 1487–1491.
- 95) Iwakiri A, Toshimasu M, Xu DL, et al. : Lymphoproliferative responses in pigs infected with *Mycobacterium avium*. *J Vet Med Sci.* 2001 ; 63 : 827–829.
- 96) Bermudez LE, Petrofsky M, Kolonoski P, et al. : An animal model of *Mycobacterium avium* complex disseminated infection after colonization of the intestinal tract. *J Infect Dis.* 1992 ; 165 : 75–79.
- 97) Van Kruiningen HJ, Chiodini RJ, Thayer WR, et al. : Experimental disease in infant goats induced by a *Mycobacterium* isolated from a patient with Crohn's disease. A preliminary report. *Dig Dis Sci.* 1986 ; 31 : 1351–1360.
- 98) Momotani E, Whipple DL, Thiermann AB, et al. : Role of M cells and macrophages in the entrance of *Mycobacterium paratuberculosis* into domes of ileal Peyer's patches in calves. *Vet Pathol.* 1988 ; 25 : 131–137.
- 99) Engin G, Balk E : Imaging findings of intestinal tuberculosis. *J Comput Assist Tomogr.* 2005 ; 29 : 37–41.
- 100) Bermudez LE, Young LS : Factors affecting invasion of HT-29 and HEP-2 epithelial cells by organisms of the *Mycobacterium avium* complex. *Infect Immun.* 1994 ; 62 : 2021–2026.
- 101) Sangari FJ, Goodman J, Bermudez LE : *Mycobacterium avium* enters intestinal epithelial cells through the apical membrane, but not by the basolateral surface, activates small GTPase Rho and, once within epithelial cells, expresses an invasive phenotype. *Cell Microbiol.* 2000 ; 2 : 561–568
- 102) Sangari FJ, Goodman J, Petrofsky M, et al. : *Mycobacterium avium* invades the intestinal mucosa primarily by interacting with enterocytes. *Infect Immun.* 2001 ; 69 : 1515–1520.
- 103) Miltner E, Daroogheh K, Mehta PK, et al. : Identification of *Mycobacterium avium* genes that affect invasion of the intestinal epithelium. *Infect Immun.* 2005 ; 73 : 4214–4221.
- 104) Fujimura Y : Functional morphology of microfold cells (M cells) in Peyer's patches — phagocytosis and transport of BCG by M cells into rabbit Peyer's patches. *Gastroenterol Jpn.* 1986 ; 21 : 325–335.
- 105) Jones BD, Ghorri N, Falkow S : *Salmonella typhimurium* initiates murine infection by penetrating and destroying the specialized epithelial M cells of the Peyer's patches. *J Exp Med.* 1994 ; 180 : 15–23.
- 106) Neutra MR, Frey A, Kraehenguhl JP : Epithelial M cells: gateways for mucosal infection and immunization. *Cell.* 1996 ; 86 : 345–348.
- 107) Kim SY, Goodman JR, Petrofsky M, et al. : *Mycobacterium avium* infection of gut mucosa in mice associated with late inflammatory response and intestinal cell necrosis. *J Med Microbiol.* 1998 ; 47 : 725–731.
- 108) Sangari FJ, Petrofsky M, Bermudez LE : *Mycobacterium avium* infection of epithelial cells results in inhibition or delay in the release of interleukin-8 and RANTES. *Infect Immun.* 1999 ; 67 : 5069–5075.
- 109) Aberg JA, Chin-Hong PV, McCutchan A, et al. : Localized osteomyelitis due to *Mycobacterium avium* complex in patients with Human Immunodeficiency Virus receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2002 ; 35 : 8–13.
- 110) Abdel-Dayem HM, Omar WS, Aziz M, et al. : Disseminated *Mycobacterium avium* complex. Review of Ga-67 and Tl-201 scans and autopsy findings. *Clin Nucl Med.* 1996 ; 21 : 547–556.
- 111) Teirstein AS, Damsker B, Kirschner PA, et al. : Pulmonary infection with *Mycobacterium avium-intracellulare*: diagnosis, clinical patterns, treatment. *Mt Sinai J Med.* 1990 ; 57 : 209–215.
- 112) D'Arienzo P, Giampalma E, Lavecchia MA, et al. : Role of HRCT in the identification of atypical pulmonary mycobacteriosis. *Radiol Med (Torino).* 2002 ; 103 : 158–170.
- 113) Modilevsky T, Sattler FR, Barnes PF : Mycobacterial disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med.* 1989 ; 149 : 2201–2205.
- 114) Ono K, Ikeda K, Onodera Y, et al. : Case report: Porcine atypical mycobacteriosis with pulmonary lesions. *Annual report of Kyoto City Institute of Health and Environmental Sciences.* 2005 ; 71 : 127–129.
- 115) Birkness KA, Swords WE, Huang PH, et al. : Observed differences in virulence-associated phenotypes between a human clinical isolate and a veterinary isolate of *Mycobacterium avium*. *Infect Immun.* 1999 ; 67 : 4895–4901.
- 116) Horsburgh CR Jr, Selik RM : The epidemiology of disseminated nontuberculous mycobacterial infection in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Am Rev Respir Dis.* 1989 ; 139 : 4–7.
- 117) Yakurus MA, Good RC : Geographic distribution, frequency, and specimen source of *Mycobacterium avium* complex serotypes isolated from patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Microbiol.* 1990 ; 28 : 926–929.
- 118) De Smet KA, Hellyer TJ, Khan AW, et al. : Genetic and serovar typing of clinical isolates of the *Mycobacterium avium-intracellulare* complex. *Tuber Lung Dis.* 1996 ; 77 : 71–76.
- 119) Maekura R, Okuda Y, Hirotani A, et al. : Clinical and prognostic importance of serotyping *Mycobacterium avium-Mycobacterium intracellulare* complex isolates in human immunodeficiency virus-negative patients. *J Clin Microbiol.* 2005 ; 43 : 3150–3158.
- 120) Sakatani M : The non-tuberculous mycobacteriosis. *Kekkaku.* 2005 ; 80 : 25–30.

121) McGarvey JA, Bermudez LE: Phenotypic and genomic analyses of the *Mycobacterium avium* complex reveal differences in gastrointestinal invasion and genomic composition. *Infect Immun.* 2001 ; 69 : 7242-7249.

122) Bermudez LE, Shelton K, Young LS: Comparison of the ability of *Mycobacterium avium*, *M. smegmatis* and *M. tuberculosis* to invade and replicate within HEP-2 epithelial cells. *Tuber Lung Dis.* 1995 ; 76 : 240-247.

————— Review Article —————

THE PATHOGENESIS AND THE DEVELOPMENT MECHANISM OF  
*MYCOBACTERIUM AVIUM* COMPLEX INFECTION

Kenji HIBIYA, Futoshi HIGA, Masao TATEYAMA, and Jiro FUJITA

**Abstract** *Mycobacterium avium* complex (MAC) causes respiratory tract infections and develops granulomatous lesions in the alveolar areas and bronchioles in humans. In contrast with the above, the intestinal tract is the primary infection site of immunocompromised hosts, such as patients with acquired immune deficiency syndrome (AIDS), or animals, such as pigs. Recent studies have revealed that hosts with hereditary dysfunction of mediators in the Th-1 cascade as well as hosts with a high titer of auto-antibodies against interferon- $\gamma$  are susceptible to MAC, and such hosts facilitate dissemination of MAC. However, their disseminated lesions are formed mainly in the lung or in soft tissues, and the mechanism of development of MAC in such host may be different from that of AIDS-related MAC infection. In this review, we specifically discuss the development mechanism of disseminated MAC disease in recently-identified several

pathological conditions.

**Key words:** Acquired Immune Deficiency Syndrome, Pigs, *Mycobacterium avium* complex, Dissemination, Pathogenesis, Development mechanism

Department of Medicine and Therapeutics, Control and Prevention of Infectious Diseases, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus.

Correspondence to: Kenji Hibiya, Department of Medicine and Therapeutics, Control and Prevention of Infectious Diseases, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus, 207 Uehara, Nishihara-cho, Okinawa 903-0215 Japan.

(E-mail: k068736@eve.u-ryukyu.ac.jp)