

人獣共通感染症としての抗酸菌症

— 特に *Mycobacterium avium complex* 症の比較病理 —

日比谷健司 比嘉 太 健山 正男 藤田 次郎

要旨: 近年, *Mycobacterium avium complex* (MAC) 感染症は, 人々の健康に対する大きなインパクトをもち始めている。本感染症は人獣共通感染症であり, ブタとヒトの関係が指摘されてきた。しかし, 両者の関係やヒトとの疾病特性, 病理特性に関しての相違は十分に明らかでない。養豚場ではしばしば集団感染を経験し, 経済的損失となる。同時に, 感染個体からヒトへの感染も懸念される。そのためブタ MAC 感染症流行を制圧することは畜産, 公衆衛生両立場にとって重要な課題である。われわれは特定の菌株がブタの移動によって地域に拡散し, 種間伝播により集団感染を引き起こすことを明らかにした。一方ブタ MAC 感染症では, 経口感染し, リンパ節病巣の形成, リンパ行性, 血行性に全身播種し, 組織学的には感染後, 数カ月で石灰沈着を伴う増殖性病変を多く認める。このことは呼吸器感染で肺に非乾酪性肉芽腫を形成し, リンパ節病巣形成を認めないことが多いヒト肺 MAC 症とは明らかに異なる所見である。ヒト MAC 症の発症機序に関しては, まだ課題が残されており, その意味でもブタ MAC 症の病理機序解明はわれわれに解決のヒントを与えてくれるかもしれない。

キーワード: 人獣共通感染症, *Mycobacterium avium complex*, ブタ, 病理, 肉芽腫

はじめに

抗酸菌は一般的に結核菌とらい菌, それ以外の非結核性抗酸菌に分類される。結核菌 (*Mycobacterium [M] tuberculosis complex*) は *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti* に分類される¹⁾。*M. tuberculosis* はヒトが宿主であり, ヒト間でのみ伝播が成立している。しかし, 偶発的に反芻獣や伴侶動物に感染することが報告されていることから人獣共通の病原体とされる²⁾。*M. bovis* は反芻獣や野生動物など広く宿主を有する³⁾。ウシからヒトへの感染経路は, 病原体を含んだ牛乳や乳製品といった食品を介する経口感染が主であり, 感染牛の淘汰や生乳の殺菌により世界的には減少した⁴⁾。しかし, 近年, 英国では牧野に生活するアナグマやフクロネズミ等の野生動物に感染が拡大したことや感染牛の移動に伴い, ウシでの感染率は大幅に上昇し, ヒトへの暴露のリスクが高まっていることが指摘されている^{4)~6)}。さらに *M. bovis* の弱毒菌株である Bacille de Calmette et

Guérin (BCG) を膀胱癌の免疫増強剤として用いたことによる感染例も報告されており, 人獣共通感染症として新たな様相を見せている^{7)~10)}。*M. africanum* はヒトを自然宿主とし, アフリカの一部の地域で *M. tuberculosis* よりも数多く検出される結核菌である¹¹⁾。また, ブタやウシでの感染例が報告されている¹²⁾。*M. microti* は, ハタネズミをはじめとし, 広く野生げっ歯類を宿主としている¹³⁾。ヒトに対する病原性は *M. tuberculosis* に比べ弱い, ヒトへの感染例がある¹⁴⁾。*M. canetti* の宿主は明らかでないが, アフリカの一部の地域に局限して存在し, ヒトへの感染例が報告されている¹⁵⁾。

らい菌 (*M. leprae*) はヒト間で感染が維持されている病原体である。しかし, アルマジロ, 類人猿の自然感染例が報告され¹⁶⁾, その後マウスやアルマジロなどに実験的に感染が成立することが確認された¹⁷⁾。このことから現在, 人獣共通感染症に分類される。

非結核性抗酸菌はその多くが環境に常在し, ヒトや動物にとって日和見感染菌であり, 結核が蔓延していた時

代には問題となることは少なかった。しかし、Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) の世界的な流行によりその状況は変化した。現在、結核の罹患率の減少に並行して、非結核性抗酸菌症 (Nontuberculous Mycobacterial Infection: NTM) が台頭して増加傾向にある^{18) 19)}。ヒトの疾患との関連が確定している菌種は限られており、英国胸部学会のガイドラインでは17種、米国胸部疾患学会ガイドラインで26種が取り上げられている^{20) 21)}。ヒトへの局所感染部位は、主に皮膚、リンパ節または肺に分けられる。このうち皮膚に感染するものは、*M. marinum*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*がその代表的な原因菌種であり、*M. marinum*が最も感染頻度が高い^{20) 22)}。魚を扱う職業や魚を飼育している者に多く認められており、わが国の皮膚感染症例を集計した報告では、感染例の90.9%で魚との関わりを認め、動物との接触感染が1つの感染経路として考えられる抗酸菌のひとつである^{22) 23)}。魚からの直接的な創傷感染が少数ながら報告されている²⁴⁾。リンパ節に感染する菌種には *M. avium* complex (MAC), *M. scrofulaceum*, *M. malmoense*等が知られている^{21) 22)}。小児における NTM ではリンパ節炎が最も頻度が高く、頸部リンパ節が主な罹患部位である²¹⁾。MAC に関しては呼吸器感染で述べることにし、ここでは *M. scrofulaceum* と *M. malmoense* について触れる。*M. scrofulaceum* は、天然の水から分離されることから、水と接触した子供にリンパ節炎を引き起こすと考えられてきた²²⁾。しかし、近年の研究では水からの菌分離率は低く、植物や生乳等他の感染源が考えられている²²⁾。*M. malmoense* は天然水や土壌といった環境中から分離されるが、動物が感染源となる報告は見当たらない²²⁾。呼吸器に感染する非結核性抗酸菌は、*M. kansasii* と MAC が重要であり、前者はヒトへの病原性が非結核性抗酸菌の中でも強い²¹⁾。しかし、MAC は抗菌剤に対する耐性を有し、しばしば治療に難渋し、わが国の NTM 起因菌の70%以上が MAC であることから臨床的な重要性が高い^{21) 25)}。加えてわが国では、結核対応専門機関よりも一般病院での比率が高く、MAC 症は common disease 的要素が高いと考えられる²⁵⁾。

現在 MAC は、遺伝子学的に *M. avium* と *M. intracellulare* に分類され、前者はさらに4種の亜種に分類される^{1) 26)}。すなわち *M. avium* spp. *avium* (Maa), *M. avium* spp. *paratuberculosis* (MAP), *M. avium* spp. *hominissuis* (Mah) および *M. avium* spp. *silvaticum* (Mas) である。このうち Maa は、トリがその主要な感染源であり、病原性も強い^{1) 27)}。しかし、ヒトからの分離例は少なく、ヒトから分離された157株すべてトリに対する病原性を認めなかったとした報告もある^{26) ~ 28)}。その一方で、ドイツではブタとウシ分離株の55%を Maa が占めるとした報告もされている²⁸⁾。MAP は主に反芻獣に慢性的な下痢を

引き起こすヨーネ病の病原体として認識され、ヒトへの感染例はあるが、その病原性については明らかでなく、臨床的には特に問題とされていない²²⁾。しかし、以前よりその病態がヒトのクローン病と類似することから、その原因のひとつとして考えられてきた。最近、クローン病患者の血液から菌が分離され、さらに Nakase らにより菌特異的な挿入配列である IS900 を癒合させたグルタチオン-S-トランスフェラーゼを抗原として用いて、抗体保有率を調べた研究がある^{29) 30)}。その結果、クローン病患者の48%に抗体 (IgG) を認めたことを報告している³⁰⁾。現在わが国ではウシのヨーネ病とヒトのクローン病が共に増加傾向にあり、地域集積例での遺伝子解析などが今後期待される。Mah は、ブタを中心とした家畜およびその飼育環境から分離されることが多いと同時にヒトからも多く分離される^{26) ~ 28) 31)}。*M. avium* の中で最もヒトとの関連が指摘されている亜種である²⁸⁾。Mas はトリから分離されるが、ヒトからの分離率や病原性は明らかでない^{27) 28)}。

M. intracellulare と *M. avium* は生化学的性状が類似するが、ヒトに対する病原性は後者が強いとされ、AIDS 患者由来の MAC の96~98%を占める^{32) ~ 34)}。しかし、*M. intracellulare* の重要性は低いものではなく、わが国では、1998年の報告でヒト MAC 症患者の33%から分離され、地理的な分布では西日本優位性が知られている^{25) 35)}。またブタ分離株の34.6%は *M. intracellulare* である³⁶⁾。これらのことから MAC では、トリやウシそしてブタが重要な感染動物と考えられるが、トリは菌の拡散媒体となりうるが、ヒトへの感染に関与する割合は低いと考えられる¹⁾。また MAP を除けばウシでの MAC 感染は獣医臨床的な問題性は低く、ウシは一般的に MAC に抵抗性であることが知られている³⁷⁾。よって公衆衛生上特に重要とされるのは、ブタの MAC 症である。本総説では、ヒトへの感染が明らかな Maa と Mah を含めた MAC 感染症を中心に、ヒトとブタでの疾病特性と病理像の相違に関して述べる。

1. MAC 症の疾病特性

(1) ヒト MAC 症の疾病特性

ヒト肺 MAC 症の病型として fibrocavitary disease, fibronodular disease および hypersensitivity disease に分類される³⁸⁾。このうち hypersensitivity disease は1997年に最初の報告がなされ、以降、hot tub からの菌体を含んだ飛沫の吸入やエアロゾル暴露との関連で注目されてきた疾患である^{39) 40)}。Hanak らは、本病型の21例を解析し、平均年齢46歳、男性罹患率43%、非喫煙者で62%に認めたと報告している⁴¹⁾。新しい疾患概念でありヒト MAC 症に占める割合は、必ずしも明確ではない。fibrocavitary

disease は、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、従来、肺 MAC 症は、この病型が主体であった^{38) 42)}。喫煙行動や基礎疾患の比率を反映して男性に多く認める²⁵⁾。その臨床像から判断して、その発病機序としては、塵肺に結核を合併しやすいと同様に、局所の細胞性免疫の低下が関与しているものと考えられる⁴²⁾。最近、特に症例数が急激に増加しているのが fibronodular disease である^{22) 43)}。Prince らは 1989 年に、何ら基礎疾患のない患者に発症した MAC 症 21 症例を集積し、その特徴を明示した⁴³⁾。すなわち、患者の平均年齢は 66 歳であること、21 症例中、17 例が女性であること、臨床症状として慢性の咳、および膿性痰を認めること、進行はきわめて緩徐であること、および 21 症例中 4 例が死亡したことを報告した⁴³⁾。この Prince らの報告により、中年女性における多発結節型の MAC 症の存在がクローズアップされはじめることになる。

一方で MAC は易感染宿主にとって、日和見感染の原因菌として重要であり、特に AIDS 患者ではその末期、すなわち CD4 数が $< 50/\mu\text{l}$ 以下で発症リスクが高く、全身播種することが知られている^{21) 38)}。HIV 感染の Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART) 療法が世界的に普及する以前は、AIDS に伴う播種性 MAC 症がヒトの

MAC 症の中心を占めていたが、HAART 療法の導入や予防法の確立により、HIV 感染者の免疫レベルが改善し、播種性 MAC 症は全体的に減少し、先の fibronodular disease の病型が主流を占めるようになった^{25) 44) 45)}。ただし免疫再構築症候群としての MAC 症の問題が顕在化していることは危惧すべきことである^{46) 47)}。ここでの問題は、播種性 MAC 症は、肺 MAC 症と疾病特性が異なる点である (Table)。AIDS 患者に発症した 34 症例の MAC 症では、平均年齢 38 歳、男性が 94% と報告されている⁴³⁾。さらに Field らがその総説の中で述べているように、AIDS 患者の播種性 MAC 症では、臨床的に問題となるような肺病変をもつ患者は少ない^{21) 45)}。Kalayjian らは播種性 MAC 症 200 症例中 5 人 (2.5%) に肺感染を認めたとしている⁴⁸⁾。さらに AIDS 患者のうち肺に局限した MAC 感染症の発症頻度は 5% 未満であることから考えても、HIV 感染者と免疫正常者の MAC 症では何かが違うことが推測される⁴⁸⁾。播種性 MAC 症では、経口感染により腸上皮より感染し、血行性あるいはリンパ行性に播種することは意見の一致を見ている⁴⁹⁾。

MAC 症の予後は、結核に比べその病原性が低いことから良好である。しかし、一般に空洞を形成するタイプで予後が悪いとされている⁵⁰⁾。fibronodular disease では

Table Comparison of disease features in *Mycobacterium avium* complex infection between immunocompetent humans, immunocompromized humans and immunocompetent pigs.

	Human		Pig ⁵⁶⁾
	Pulmonary infection (Immunocompetent)	Disseminated infection (Immunocompromised)	Immunocompetent
Sex	Female ¹⁰⁷⁾	Male ^{43) 108)}	Female (castrated male)
Age	Middle age ^{25) 50) 51) 107)}	Young age ^{51) 108)}	6 months (young age)
Route	Inhalation ²¹⁾	Inhalation/Ingestion ⁷³⁾	Ingestion
Source	Environmental materials ⁴⁹⁾	Water ⁴⁹⁾	Environmental materials
Spreading mechanism	Infiltrative, Intracanal ^{51) 107)}	Hematogenous ⁷³⁾	Hematogenous/Lymphogenous
Resistance for antibiotics	Resistant ^{21) 50) 110)}	Resistant ^{21) 110)}	Sensitivity
Interspecies infection	Rare ²¹⁾	Rare ²¹⁾	Frequent
Prognosis	Favorable outcome (under treatment) ¹¹⁰⁾	Poor prognosis ^{21) 108)}	Favorable outcome
Pathological morphology	Granuloma (tuberculoid-like) ⁶⁵⁾	Granuloma (lepromatous-like) ^{69) 70) 107)}	Granuloma (tuberculoid/lepromatous-like)
Caseation necrosis	Rare ¹⁰⁷⁾	Low ¹⁰⁹⁾	Moderate
Fibrosis	Low ^{62) 107)}	Low ^{70) 109)}	High
Calcification	Rare ^{106) 107)}	Rare ^{70) 109)}	High
Granuloma edge	Well-circumscribed ^{63) 106) 107)}	Ill-defined ^{70) 108)}	Well-circumscribed/ill-defined
Component cell of epithelioid cell layer	Epithelioid cell ^{63) 65)}	Histiocytes ^{70) 73)}	Epithelioid cell/Histiocytes
Lymphocytes	Numerous lymphocytes ⁵¹⁾	Less lymphocytes ^{70) 109)}	Less- numerous lymphocyte
Granulocytes	Neutrophils ¹⁰⁵⁾	Neutrophils/Eosinophils ⁶⁹⁾	Neutrophils / Eosinophils
Giant cells	Many (without caseous necrosis) ^{51) 62)}	Rare ^{69) 70) 109)}	Comparatively high
Lymphadenopathy	Rare ^{49) 68)}	Rare ^{49) 73)}	Usual
Effusion	Rare ²¹⁾	Yes ¹⁰⁹⁾	No/Yes
Acid-fast-rods	Paucibacillary ¹⁰⁷⁾	Multibacillary ^{65) 70)}	Paucibacillary

気管支拡張が肺の破壊性病変につながり、予後を悪化させる⁵¹⁾。またMACは環境中、生体内で容易に生物膜を形成し、消毒剤や抗菌剤の効果を低下させることが報告されている^{52),53)}。播種性MAC症は直接の死因となることは少ないが、AIDS患者の予後を悪化させる²¹⁾。

(2) ブタMAC症の疾病特性

ブタのMAC症は米国、欧州、日本で散発的に集団発生が報告されてきた^{31),36),54)~56)}。最近、分子疫学的手法により床敷材が養豚場でのMAC感染源と考えられた³¹⁾。Gardner & Hirdは共通の環境に頻繁に暴露されることが、ブタMAC症の伝播において最も重要な因子であることを示した⁵⁵⁾。沖縄県のブタMAC症流行の疫学調査から、ブタの流通に伴う感染個体の移動により個々の農家における飼育環境に特定の菌株がもち込まれることがMAC症流行の基本的要因であり、集団発生の起きる可能性が示された⁵⁶⁾。同種間の伝播の可能性は、同じ豚房で飼育された個体が、菌を含む糞便を介した経口感染により成立することが言われてきた。実際に、Aclandらは実験的に同種間の感染を証明している⁵⁷⁾。沖縄県の調査では、同一飼育環境下で飼育されたブタ集団から分離された菌株は、すべて相同性の高い1つのクラスターに集約されたことから、ブタ個体間で伝播している可能性を分子疫学的に証明している⁵⁶⁾。同時に、同一農家の繁殖用ブタと子豚から分離された菌株の遺伝子型も同一であったことから、分娩豚舎環境が感染源である可能性も示唆されている⁵⁶⁾。

ブタ個体への感染経路として、ヒト肺MAC症とは異なり、その病巣の体内分布から経口感染と考えられてきた^{36),58)}。ブタ全身感染276例を用いた解析においても、腸間膜リンパ節と肝臓に有意に病巣を認め、同様の結論を得ている⁵⁹⁾。しかし、肺に顕著な病巣を有する全身感染例が報告されていることから、気道感染が全く否定されるわけではない⁶⁰⁾。

ブタの罹患年齢は、不顕性感染であること、そのほとんどが生後約6カ月例で屠畜されることから自然感染例を用いた解析は困難である。Aclandらの実験では、生後4週齢から20週齢までの子豚で検討したところ8週齢が最も発達した肉芽腫性炎を呈したとしている⁵⁷⁾。罹患しやすい性別は肉質改善のためオスは繁殖用以外、生後まもなく去勢されてしまうため統計学的に正確に捉えることは難しく、これまで性別を詳細に検討した論文は認めていない。

体内での病巣の転移機序は、内臓の所属リンパ節や体表リンパ節に病変を形成することから、リンパ行性に播種すると考えられ、肝臓で門脈を経てGlisson鞘に限局して病巣を形成することから血行性感染の存在も示唆されている (Fig. 1)^{36),59)}。

ブタMAC症は不顕性感染であるため、予後に影響は少ないと考えられる。ただ小野らの報告のように肺に活動的な病巣を形成する場合は、呼吸機能に影響を及ぼし、予後も不良になると考えられる⁶⁰⁾。

2. MAC症の病理

(1) ヒトMAC症の病理

ヒトMAC症は、生検や外科的に病巣が切除される症例が少ないことから病理学的検討は限られてきた。しかし、近年high-resolution computed tomography (HRCT)や胸腔鏡下手術の導入・普及により、画像所見に対比した病理像が明らかとなりつつある^{51),61)~64)}。

前述のヒト肺MAC症の病型分類におけるfibrocavitary diseaseの特徴的画像所見は肺尖部を中心とした空洞を伴う結節影である³⁸⁾。空洞形成は肺の破壊そのものであり、臨床所見にも大きな影響を与える重要な所見である。病理組織学的には、空洞内には多数の抗酸菌を含む壊死物質が含まれ、壁の内層に類上皮細胞性肉芽腫の層を認める⁶¹⁾。空洞周囲には散布性病変としての被包乾酪巣や肉芽腫性病変が形成される。この被包乾酪巣は強く石灰化、もしくは骨化することは稀である⁶⁵⁾。一方fibronodular diseaseの画像所見は結節性陰影が主体であり空洞形成は稀である^{43),51)}。Kubらは呼吸器系に既往歴のない53症例を用いたHRCTの解析で、小葉中心性結節(≤5mm)を100%、気管支拡張(小気管支~細気管支)所見を98%、空洞形成を13%に認めている⁶⁶⁾。病理学的には、胸膜病変がほとんどなく、末梢病変の多くは小葉大から細葉大の被包乾酪巣もしくは類上皮細胞性肉芽腫からなる。壊死に軽度の石灰化をきたす被包乾酪巣も認めるが、高度な石灰化や骨化は稀である⁶⁶⁾。hypersensitivity diseaseの画像所見は、小粒状影やスリガラス影を主として小葉中心性にびまん性に分布する⁶⁷⁾。そのCT像は過敏性肺臓炎の像に類似するが、被包化された肉芽腫の形成率が高い^{38),67)}。病理学的特徴は、病巣は気管支周囲に分布し、比較的小型の非乾酪性の類上皮細胞性肉芽腫であり、肉芽腫周囲には小円形細胞が浸潤している^{65),67)}。肉芽腫の線維性癒着は報告されていない。ヒト肺MAC症に共通して言えることは、結核では特徴的に認めるリンパ節の腫脹や胸膜病変が稀であることである^{64),68)}。播種性MAC症の病理組織学的解析は比較的多く行われている^{69)~71)}。その組織像は、抗酸菌を貪食する組織球の集積した滲出性病巣を特徴とする⁶⁹⁾。播種性MAC症では、肺病変が形成された場合は肺門リンパ節に病巣が形成される⁶⁹⁾。しかし、AIDS患者に発症した29症例の結核と23症例のNTM(うちMAC症20例)の画像所見を比較した報告では、NTMで空洞形成(22%)、結節陰影(65%)、気管支拡張(22%)を結核と同

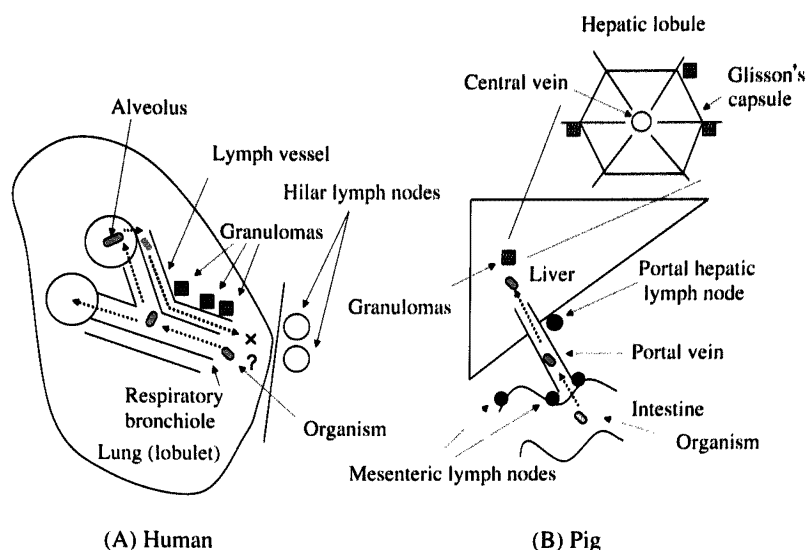


Fig. 1 Comparison of development patterns of granulomatous lesion in *Mycobacterium avium* complex infection between humans and pigs. (A) The initial infectious lesion is formed in alveolus in human. Secondly, extensive granuloma formation is observed throughout the airways. However, the granulomatous lesion does not progress to hilar lymph node in humans. (B) The initial infectious lesion formed on intestinal wall and the lesions make progress to mesenteric lymph nodes in pigs. Furthermore, granulomatous lesion disseminate hematogenously and lymphogenously to liver.

等に認め、肺門リンパ節腫脹は、NTM (43%) に比べ結核 (76%) で有意に認めている⁷²⁾。

局所感染の肺 MAC 症と播種性 MAC 症ではその病巣の進展様式は異なると考えられる。肺 MAC 症では初感染病巣から進展した肉芽腫病巣内の壊死物質が気道散布され、連続性転移および管内転移することがその病理学的研究から明らかにされている (Fig. 1A)⁵¹⁾。一方播種性 MAC 症では主に腸粘膜より感染し、リンパ行性、血行性に菌が全身に播種し、病巣が形成されると考えられている (Fig. 1B)^{49) 73)}。

(2) ブタ MAC 症の病理

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^{57) ~ 60) 74) ~ 76)}。しかし、ヒト肺 MAC 症で見られるような体系だった組織学的特徴は知られていない。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肉芽腫を感染臓器に認めることが多い (Fig. 2A)^{59) 74)}。初期感染病巣は感染後 6 週で扁桃腺に形成され、発達した肉芽腫は感染後 12 週で腸間膜リンパ節に形成されることが実験的に示されている^{57) 74)}。Ellsworth らは流産を呈した全身感染の繁殖豚で、びまん性で巣状に分布する非被包化肉芽腫を報告している⁷⁷⁾。筆者らは、ブタの全身感染 276 個体の病理学的特徴を集積し、個体により肉芽腫の進展様式に従う滲出性反応から増殖性反応までの幅広い組織象を呈することを報告し、感染時期の相違が背景にある可能性を指摘した^{59) 78)}。Acland らは形態学的な変化を連続的に感染から 28 週ま

で追跡し、類上皮細胞の集積した初期病巣から厚く被包化された石灰化を伴った肉芽腫まで変化すること、巨細胞の顕著な所見は、感染後 6 週から 12 週の間で認めると報告している⁵⁷⁾。このような組織像の変化の背景に病期の相違以外に免疫応答の変化や菌株による変化を考察することができる。MAP に感染したヨーネ病感染個体では、宿主の免疫学的な変化に伴い感染初期の tuberculoid granuloma の組織像は、感染後期に lepromatous granuloma へ変化し、免疫学的なスペクトルがあるとされている⁷⁹⁾。現在までのところ、ブタ MAC 感染症では、このような組織像と免疫学的な背景に関しては知られていない。また筆者らの研究では、ブタ分離株の遺伝子型と組織像の関連を調べたが、両者に相関性は認めていない⁵⁹⁾。Fig. 2 の A ~ C は、ブタ MAC 感染個体のいくつかの典型的な組織像の例を提示した。A は乾酪壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫の例である。B は非乾酪性肉芽腫の例であり、肝臓の Glisson 鞘に局限して存在するが、組織球がリンパ球と好酸球を伴って滲出性病巣を形成している (Fig. 2B)。小葉間胆管と膠原線維の増生を認めている (Fig. 2B)。また滲出性病巣と増殖性病巣を同時に認める個体も少なからず存在し、初感染病巣では、石灰化を伴った乾酪性肉芽腫周囲に浸潤性に組織球や顆粒球を伴う滲出性炎を認める (Fig. 2C)。ブタで MAC 感染性肉芽腫を構成する細胞の割合を調べた研究では、好酸球浸潤は全体で約 39% に認め、特に滲出性病巣では、51.7% と高い割合を示している⁵⁹⁾。また巨細胞も滲出性病巣で 40.7%

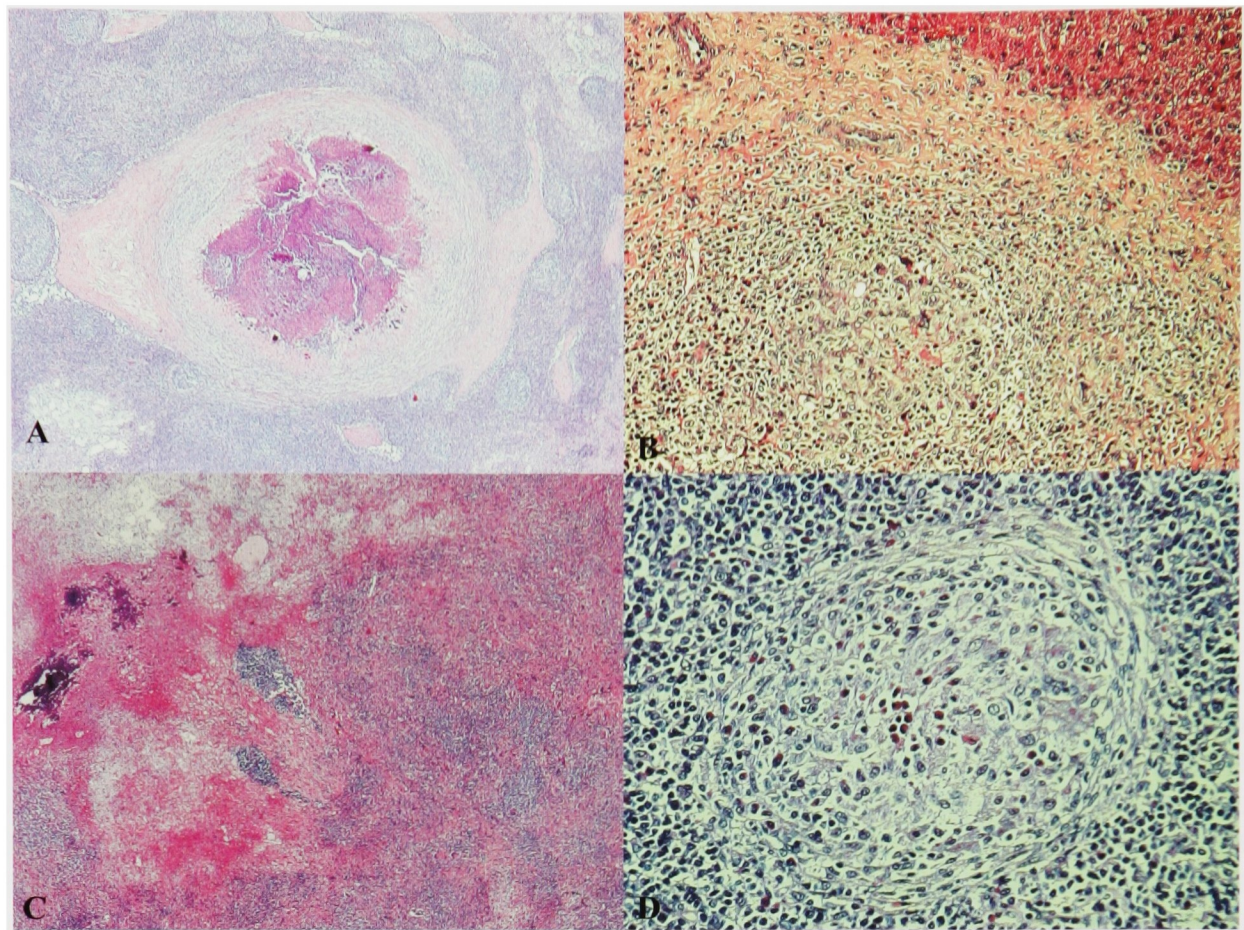


Fig. 2 Typical histological findings of granulomatous regions in slaughtered pigs. (A) Typical tuberculoid granulomas consisted of well-circumscribed proliferated epithelioid cells, caseous necrosis, and partial calcification (HE. Inguinal lymph nodes, $\times 40$). (B) Non-encapsulated epithelioid granulomas with filtration of inflammatory cells as lymphocytes, eosinophils (HE. Liver $\times 200$). Granulomas exist locally in Glisson's capsule. (C) Exudative reaction with lymphocytes, eosinophils, numerous giant cells and fibroblast spread around the outside of extensive necrotizing granuloma. (HE. Mesenteric lymph nodes $\times 40$). Necrotizing granuloma lacked absolutely capsulation. (D) Epithelioid granuloma with eosinophils (HE. Mesenteric lymph nodes $\times 400$).

と特に多く認めている⁵⁹⁾。これらのことから、滲出性病巣における好酸球浸潤や巨細胞浸潤はブタ MAC 症のひとつの特徴的組織所見と考えられる (Table)。

3. ヒト MAC 症とブタ MAC 症の疾病特性と病理の対比

これまでの議論から、ヒト肺 MAC 症とブタ MAC 症は、明らかに異なる疾病特性および病理特性を有すること、播種性 MAC 症は、腸上皮より感染し、全身播種する点からブタ MAC 症に類似していることが理解された (Table)。では、両者は本当に類似するのか、菌側要因と宿主要因の観点から考えてみたい。AIDS 患者および家畜より分離された MAC 株は、共にヒト腸上皮細胞に対して侵入性を有するが、トリやブタ由来の菌株は、その感染性はヒト分離株に比べて低いことが知られている⁸⁰⁾⁸¹⁾。さらに AIDS 患者由来株は、環境分離株や非 AIDS

患者分離株に比べより毒性が強いとした報告がある⁸²⁾。AIDS 患者由来の MAC 株は特定の血清型 (4 型と 8 型) が多いことが知られている⁸³⁾⁸⁴⁾。Maekura らは、非 HIV 感染者の MAC 症の臨床経過と分離株の血清型の関係を詳細に追跡し、血清 4 型が最も予後が悪かったと報告している⁸⁵⁾。こうした 4 型の菌株は、ブタからも分離されており、Ikawa らはブタより分離された 136 株の血清型を調べた結果、4 型が 24.3%、8 型が 62.5%であったとし、Morita らは 336 株のうち 4 型が 8.6%、8 型が 21.8%と報告している³⁶⁾⁸⁶⁾。これらのことから、AIDS 患者と同じ血清型をもつ MAC 株はブタにも感染し、ブタ分離株の病原性は必ずしもヒト肺 MAC 症患者由来株より劣るものではない可能性が考えられる。また前述したように AIDS 患者とブタでは共に肺の有病率が低く、消化管や肝臓等に病変を形成しやすい⁴⁵⁾⁴⁸⁾⁵⁹⁾。しかし、MAC は容易にエアロゾル化することから、気道に対しても菌

は常時侵入していると考えるのが妥当である²²⁾。実際、ブタでは肺病変を認めなくとも、菌が肺から高率に分離される⁸⁷⁾。このため今後、AIDS患者やブタ分離株で気道上皮と腸上皮への親和性（感染性、増殖性等）の比較といった検討が必要と考えられる。

宿主要因側からAIDS患者とブタのMAC症を考えた場合、両者は免疫応答性において相違すると考えられる。すなわちブタでは不顕性感染であり、全身の免疫状態は比較的保たれていると考えられるためである⁹⁰⁾。実際、感染ブタでは、ツベルクリン反応を認めることや、全身感染個体と局所感染個体とで*M. avium*からの精製抗原に対する宿主リンパ球増殖性応答を比較した場合、全身感染個体でコントロール群に比べ有意に高いことが示されている⁵⁴⁾⁸⁸⁾。ではなぜブタでは播種するのか。その説明として、感染時期が、免疫構築が未完な幼弱期に起きている可能性と宿主の感受性が高いために容易に播種することが考えられる。ブタは生後、母親の初乳を直接飲むことで受動免疫を得る。このため感染制御を目的とした分娩豚舎と離乳期以降の豚舎を分けて飼育するmultiple siteシステムであっても、分娩後一定時期は母親と接触している。このため、母ブタあるいは分娩豚舎環境からの感染の可能性が指摘される⁵⁶⁾。またヒトの播種性MAC症の発症のしやすさが結核と同様に患者のHuman Leukocyte Antigen (HLA) Class IIの特定の対立遺伝子が関与しているとの報告もあるが、ブタではこうした遺伝子の関与はまだ知られていない⁸⁹⁾。今後、宿主の免疫応答全体に関わる研究と同時に、腸上皮と気道上皮の局所免疫応答の差も考慮していく必要がある。

ヒトMAC症とブタMAC症の組織学的相違のひとつは、ブタで石灰化を高率に認めることである。結核症での検討では、石灰化は少なくとも1~2年以上で生じると言われている⁹⁰⁾⁹¹⁾。一方ブタを用いたMACの感染実験では、12週以内に石灰化が生じている⁵⁷⁾。このことを考えると、ブタでは石灰化がヒトの結核症やMAC症に比べ早期に生じることが理解される。石灰化は巨細胞により形成され、そこには様々なサイトカイン、ケモカイン、接着分子が関与していることが知られている^{92)~94)}。相対的に石灰化はTh1系サイトカインにより形成され、線維化はIL-4やTGF- β 等のTh2系サイトカインにより誘導される^{95)~97)}。このことから両者のバランスあるいはその誘導時期がMAC感染時にヒトと異なることが推測される。

肺結核においては、初期感染病巣より結核菌貪食マクロファージが肺内のリンパ流に乗り、肺門リンパ節あるいは縦隔リンパ節において抗原提示をするとともに肉芽腫性病巣を形成する。ヒト肺MAC症においては肺門リンパ節に病巣を形成することは稀である⁶⁸⁾。しかし、ブ

タでは腸を初期感染病巣とすればその所属リンパ節である腸間膜リンパ節に肉芽腫性病巣を形成する。この相違を説明する知見として、蛇澤らはAIDS患者に発生した結核とMAC症の肉芽腫性病巣を比較し、類上皮細胞への分化度がMAC症でより乏しいことから、MACはもともと免疫原性が弱いと考察している⁶⁵⁾。このことから、ヒトにとっては比較的MACの免疫原性は弱いですが、ブタでは感受性が高いために免疫原性が強くなるのではないかと考えられる。

ヒトMAC症では好酸球が肉芽腫に集簇してくることは少ないが、ブタでは特徴的に好酸球の集簇を認める⁹⁹⁾。*M. tuberculosis*を感染させたモルモットでは、好酸球の集簇は初期に出現することが知られている⁹⁸⁾。Castroらは、マウスで*M. avium*が好酸球を誘導することを証明した⁹⁹⁾。最近の研究では、好酸球性顆粒がペルオキシダーゼ活性を有し、抗酸菌を殺傷する能力を有すると報告されている¹⁰⁰⁾。これらの研究からブタでのMAC感染病巣での好酸球集簇に関しても抗酸菌による可能性が示唆されるが、なぜブタで特徴的なのは明らかにされていない。好酸球は、喘息のようなallergicな疾患の病態と関係しており、Th2系サイトカインにより誘導される¹⁰¹⁾。結核菌感染においてもTh2優位の抗体産生系の免疫反応が働くことが知られており、特定の遺伝子型の菌株(non-Beijing株)はTh2系サイトカイン産生を強く誘導する¹⁰²⁾¹⁰³⁾。これらのことからブタMAC症の背景にはallergicな反応があるのではないかと考えられる。興味深いことにブタの抗酸菌感染性肉芽腫病巣では好酸球集簇を増殖期や硬化期まで認めている (Fig. 2D)⁹⁹⁾。Sunらの研究では、non-Beijing株はTh1レベルを抑制することなく、相対的にIL-4産生によりTh2レベルを上げるとしている¹⁰³⁾。このことからブタでも細胞性免疫(Th1系)が保たれた状態で増殖期、硬化期に移行するが、全体を通してTh2系が関与している可能性が考えられる。そのことをブタが感染する菌株が特異的に誘導しているのであれば興味深いですが、ブタ分離株をモルモットに感染した実験では肉芽腫性病巣に好酸球の集簇を認めていない⁵⁹⁾。

ヒトMAC症では、巨細胞は非乾酪性肉芽腫の類上皮細胞層で多く認め、巨細胞の減少とともに発達した肉芽腫へと移行する⁵¹⁾⁶²⁾。ブタでも非乾酪性肉芽腫(特に滲出性病巣)で有意に巨細胞を認める⁵⁹⁾。巨細胞はTh1系サイトカインによりマクロファージより分化、増殖するため、細胞性免疫が亢進していることを示す。よってブタの巨細胞を伴う滲出性病巣は、Th1系の反応が存在し、増殖性肉芽腫へ移行する一時点を示すものと考えられる。

4. ブタからヒトへの MAC 感染の可能性について

これまでブタがヒトへの直接の感染源となった報告はない。Komijnらは、ブタ分離株とヒト分離株は少なくとも75%の遺伝子学的相同性を有すると報告している¹⁰⁴⁾。また Möbiusらはヒトより分離された45株の遺伝子型を含むすべてのクラスター内にブタより分離された29株は幅広く混在することを示した²⁸⁾。これらのことからヒトとブタは共通の感染源を有し、ブタは重要な菌の媒介者となりうる可能性を示すと考えられる。Bietらはその総説の中で、MACに汚染された環境から病原体を運ぶ媒介者として(アメーバ、昆虫、ミミズ、線虫等)の役割を指摘している¹⁾。ブタの飼育環境とヒトの生活環境が分離した近代畜産の成立した社会では、ブタの媒介者としての役割は小さいかもしれない。しかし、ブタ集団でMAC感染の流行が起きれば、労働者や食品を介する感染が予想され、その役割は大きなものとなる。本文中で引用したように *in vitro* ではブタ分離株がヒト由来細胞に感染性を示している⁸¹⁾。これらのことから、ブタにおけるMAC症の存在を無視することはできないであろう²⁸⁾。

おわりに

これまで述べてきたように、ブタとヒトではMAC症の病理特性に大きな相違を見た。このことは、MACに対する免疫応答性や肉芽腫形成機序が両者で異なることが予想される。今後、ヒトMAC症とブタMAC症の肉芽腫形成機序に関しての免疫学的な検討が望まれる。そうした研究が、結核とは異なるヒトMAC症の発症機序の解明につながることを期待したい。

文 献

- 1) Biet F, Boschirololi ML, Thorel MF, et al.: Zoonotic aspects of *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC). *Vet Res.* 2005; 36: 411-436.
- 2) Oceppek M, Pate M, Zolnir-Dovc M, et al.: Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from human to cattle. *J Clin Microbiol.* 2005; 43: 3555-3557.
- 3) Erwin PC, Bemis DA, McCombs SB, et al.: *Mycobacterium tuberculosis* transmission from human to canine. *Emerging Infectious Disease.* 2005; 10: 2259-2260.
- 4) de la Rúa-Domenech R: Human *Mycobacterium bovis* infection in the United Kingdom: Incidence, risks, control measures and review of the zoonotic aspects of bovine tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb).* 2006; 86: 77-109.
- 5) Gilbert M, Mitchell A, Bourn D, et al.: Cattle movements and bovine tuberculosis in Great Britain. *Nature.* 2005; 435: 491-496.
- 6) Donnelly CA, Woodroffe R, Cox DR, et al.: Positive and negative effects of widespread badger culling on tuberculosis in cattle. *Nature.* 2006; 439: 843-846.
- 7) Kesten S, Title L, Mullen B, et al.: Pulmonary disease following intravesical BCG treatment. *Thorax.* 1990; 45: 709-710.
- 8) Hakim S, Heaney JA, Heinz T, et al.: Psoas abscess following intravesical bacillus Calmette-Guérin for bladder cancer: a case report. *J Urol.* 1993; 150: 188-189.
- 9) Aust TR, Massey JA: Tubercular prostatic abscess as a complication of intravesical bacillus Calmette-Guérin immunotherapy. *Int J Urol.* 2005; 12: 920-921.
- 10) Thoen C, Lobue P, de Kantor I: Importance of *Mycobacterium bovis* as a zoonosis. *Vet Microbiol.* 2006; 112: 339-345.
- 11) Niemann S, Rusch-Gerdes S, Joloba ML, et al.: *Mycobacterium africanum* subtype II is associated with two distinct genotypes and is a major cause of human tuberculosis in Kampala, Uganda. *J Clin Microbiol.* 2002; 40: 3398-3405.
- 12) Alfredsen S, Saxegaard F: An outbreak of tuberculosis in pigs and cattle caused by *Mycobacterium africanum*. *Vet Rec.* 1992; 131: 51-53.
- 13) Cavanagh R, Begon M, Bennett M, et al.: *Mycobacterium microti* infection (vole tuberculosis) in wild rodent populations. *J Clin Microbiol.* 2002; 40: 3281-3285.
- 14) Niemann S, Richter E, Dalugge-Tamm H, et al.: Two cases of *Mycobacterium microti* derived tuberculosis in HIV-negative immunocompetent patients. *Emerg Infect Dis.* 2000; 6: 539-542.
- 15) Miltgen J, Morillon M, Koeck JL, et al.: Two cases of pulmonary tuberculosis caused by *Mycobacterium tuberculosis* subsp *canetti*. *Emerg Infect Dis.* 2002; 8: 1350-1352.
- 16) Walsh GP, Meyers WM, Binford CH, et al.: Leprosy as a zoonosis: an update. *Acta Leprol.* 1988; 6: 51-60.
- 17) Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, et al.: The continuing challenges of leprosy. *Clin Microbiol Rev.* 2006; 19: 338-381.
- 18) Marras TK, Daley CL: Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria. *Clin Chest Med.* 2002; 23: 553-567.
- 19) Field SK, Cowie RL: Lung disease due to the more common nontuberculous mycobacteria. *Chest.* 2006; 129: 1653-1672.
- 20) Subcommittee of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society Management of opportunist mycobacterial infections: Joint Tuberculosis Committee guidelines 1999. *Thorax.* 2000; 55: 210-218.
- 21) 米国胸部疾患学会: 「米国胸部学会ガイドライン 結核・非結核性抗酸菌症診療ガイドライン」, 第2版, 泉孝英監修, 医学書院, 東京, 2004, 145-186.
- 22) Falkingham JO 3rd.: Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. *Clin Microbiol Rev.* 1996; 9: 177-215.
- 23) 石井則久, 新井裕子, 山田利恵, 他: 「皮膚抗酸菌症」. 中嶋弘監修, メジカルセンス, 東京, 1998, 80-85.
- 24) Decostere A, Hermans K, Haesebrouck F: Piscine myco-

- bacteriosis: a literature review covering the agent and the disease it causes in fish and humans. *Vet Microbiol.* 2004 ; 99 : 159–166.
- 25) 露口一成, 鈴木克洋, 坂谷光則: 非結核性抗酸菌症の疫学. *呼吸と循環.* 2004 ; 52 : 561–564.
 - 26) Turenne CY, Semret M, Cousins DV, et al.: Sequencing of hsp65 distinguishes among subsets of the *Mycobacterium avium* complex. *J Clin Microbiol.* 2006 ; 44 : 433–440.
 - 27) Pavlik I, Svastova P, Bartl J, et al.: Relationship between IS901 in the *Mycobacterium avium* complex strains isolated from birds, animals, humans and environment and virulence for poultry. *Clin Diag Lab Immunol.* 2000 ; 7 : 212–217.
 - 28) Möbius P, Lentzsch P, Moser I, et al.: Comparative macrorestriction and RFLP analysis of *Mycobacterium avium* subsp. *avium* and *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis* isolates from man, pig, and cattle. *Vet Microbiol.* 2006 ; 117 : 284–291.
 - 29) Naser SA, Ghobrial G, Romero C, et al.: Culture of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* from the blood of patients with Crohn's disease. *Lancet.* 2004 ; 364 : 1039–1044.
 - 30) Nakase H, Nishio A, Tamaki H, et al.: Specific antibodies against recombinant protein of insertion element 900 of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* in Japanese patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2006 ; 12 : 62–69.
 - 31) Matlova L, Dvorska L, Palecek K, 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 serotypes 6 and 8 isolated from pigs and environment. *Vet Microbiol.* 2004 ; 102 : 227–236.
 - 32) Crowle AJ, Ross ER, Cohn DL, et al.: Comparison of the abilities of *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* to infect and multiply in cultured human macrophages from normal and human immunodeficiency virus-infected subjects. *Infect Immun.* 1992 ; 60 : 3697–3703.
 - 33) Guthertz LS, Damsker B, Bottone EJ, et al.: *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* infections in patients with and without AIDS. *J Infect Dis.* 1989 ; 160 : 1037–1041.
 - 34) Horsburgh CR Jr.: *Mycobacterium avium* complex infection in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1991 ; 324 : 1332–1338.
 - 35) Saito H, Kai M, Kobayashi K: Geographical distribution of *Mycobacterium avium* complex in environment and serovars of *Mycobacterium avium* complex isolates from patients with and without AIDS. *Kekkaku.* 1998 ; 73 : 379–383.
 - 36) 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.
 - 37) Dvorska L, Matlova L, Bartos M, et al.: Study of *Mycobacterium avium* complex strains isolated from cattle in the Czech Republic between 1996 and 2000. *Vet Microbiol.* 2004 ; 99 : 239–250.
 - 38) Griffith DE, Wallace RJ: Pathogenesis of nontuberculous mycobacterial infections. *UpToDate ONLINE* 14.2, 2006
 - 39) Kahana LM, Kay JM, Yakrus MA, et al.: *Mycobacterium avium* complex infection in an immunocompetent young adult related to hot tub exposure. *Chest.* 1997 ; 111 : 242–245.
 - 40) Embil J, Warren P, Yakrus 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.
 - 41) Hanak V, Kalra S, Aksamit TR, et al.: Hot tub lung: presenting features and clinical course of 21 patients. *Respir Med.* 2006 ; 100 : 610–615.
 - 42) 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.
 - 43) 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.
 - 44) Tumbarello M, Tacconelli E, de Donati KG, et al.: Changes in incidence and risk factors of *Mycobacterium avium* complex infections in patients with AIDS in the era of new antiretroviral therapies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001 ; 20 : 498–501.
 - 45) Field SK, Cowie RL: Lung disease due to the more common Nontuberculous Mycobacteria. *Chest.* 2006 ; 129 : 1653–1672.
 - 46) Shelburne SA 3rd, Hamill RJ: The immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS Rev.* 2003 ; 5 : 67–79.
 - 47) Battegay M, Nüesch R, Hirschel B, et al.: Immunological recovery and antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *Lancet Infect Dis.* 2006 ; 6 : 280–287.
 - 48) Kalayjian RC, Toossi Z, Tomashefski JF Jr, et al.: Pulmonary disease due to infection by *Mycobacterium avium* complex in patients with AIDS. *Clin Infect Dis.* 1995 ; 20 : 1186–1194.
 - 49) Inderlied CB, Kemper CA, Bermudez LE: The *Mycobacterium avium* complex. *Clin Microbiol Rev.* 1993 ; 6 : 266–310.
 - 50) Kurashima A: Clinical study for development of nontuberculous mycobacterial lung disease. *Kekkaku.* 2004 ; 79 : 737–741.
 - 51) 藤田次郎: 非結核性抗酸菌症の機序. *呼吸と循環.* 2004 ; 52 : 583–587.
 - 52) 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.
 - 53) Steed KA, Falkinham JO 3rd: Effect of growth in biofilms on chlorine susceptibility of *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare*. *Appl Environ Microbiol.* 2006 ; 72 : 4007–4011.

- 54) Songer JG, Bicknell EJ, Thoen CO : Epidemiological investigation of swine tuberculosis in Arizona. *Can J Comp Med.* 1980 ; 44 : 115-120.
- 55) Gardner IA, Hird DW : Environmental source of mycobacteriosis in a California swine herd. *Can J Vet Res.* 1989 ; 53 : 33-37.
- 56) 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. *Epidemiology and Infection.* (submission for publication)
- 57) 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.
- 58) Windsor RS, Durrant DS, Burn KJ, et al. : Avian tuberculosis in pigs: miliary lesions in bacon pigs. *Hyg (Lond).* 1984 ; 92 : 129-138.
- 59) Hibiya K, Kasumi Y, Sugawara I, et al. : The histopathological classification of systemic *Mycobacterium avium* complex infections in slaughtered domestic pigs. *The Comparative Immunology Microbiology and Infectious Disease.* (in press)
- 60) 小野耕介, 池田幸司, 小野寺佳隆 : 肺病変を伴ったブタの全身性非定型抗酸菌症, 京都市衛生公害研究所年報. 2005 ; 71 : 127-129
- 61) 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.
- 62) Fujita J, Ohtsuki Y, Suemitsu I, et al. : Immunohistochemical distribution of epithelioid cell, myofibroblast, and transforming growth factor-beta1 in the granuloma caused by *Mycobacterium avium intracellulare* complex pulmonary infection. *Microbiol Immunol.* 2002 ; 46 : 67-74.
- 63) Fujita J, Ohtsuki Y, Shigeto E, et al. : Pathological analysis of the cavity wall in *Mycobacterium avium intracellulare* complex pulmonary infection. *Intern Med.* 2002 ; 41 : 617-621.
- 64) Fujita J, Ohtsuki Y, Shigeto E, et al. : Pathological findings of bronchiectases caused by *Mycobacterium avium intracellulare* complex. *Respir Med.* 2003 ; 97 : 933-938.
- 65) 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.
- 66) Kubo K, Yamazaki Y, Hachiya T, et al. : *Mycobacterium avium-intracellulare* pulmonary infection in patients without known predisposing lung disease. *Lung.* 1998 ; 176 : 381-391.
- 67) Marras TK, Wallace RJ Jr, Koth LL, et al. : Hypersensitivity pneumonitis reaction to *Mycobacterium avium* in household water. *Chest.* 2005 ; 127 : 664-671.
- 68) Moore EH : Atypical mycobacterial infection in the lung: CT appearance. *Radiology.* 1993 ; 187 : 777-782.
- 69) 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.
- 70) Klatt EC, Jensen DF, Meyer PR : Pathology of *Mycobacterium avium-intracellulare* infection in acquired immunodeficiency syndrome. *Hum Pathol.* 1987 ; 18 : 709-714.
- 71) 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 diseases).* 1996 ; 19 : 136-139.
- 72) Laissy JP, Cadi M, Cinqualbre A, et al. : *Mycobacterium tuberculosis* versus nontuberculous mycobacterial infection of the lung in AIDS patients: CT and HRCT patterns. *J Comput Assist Tomogr.* 1997 ; 21 : 312-317.
- 73) Horsburgh CR Jr. : The pathophysiology of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in AIDS. *J Infect Dis.* 1999 ; 179 : S461-S465.
- 74) 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.
- 75) 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.
- 76) Sigurdardottir OG, Nordstoga K, Baustad B, et al. : Granulomatous enteritis in a pig caused by *Mycobacterium avium*. *Vet Pathol.* 1994 ; 31 : 274-276.
- 77) Ellsworth SR, Kirkbride CA, Johnson DD, et al. : *Mycobacterium avium* abortion in a sow. *Vet Pathol.* 1979 ; 16 : 310-317.
- 78) 岩崎龍郎 : 結核病変の基本的様相とその成立. 「改訂結核の病理」, 結核予防会, 東京, 1997, 23-28.
- 79) Gonzalez J, Geijo MV, Garcia-Pariente C, et al. : Histopathological classification of lesions associated with natural paratuberculosis infection in cattle. *J Comp Pathol.* 2005 ; 133 : 184-196.
- 80) 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.
- 81) Mapother ME, Songer JG : In vitro interaction of *Mycobacterium avium* with intestinal epithelial cells. *Infect Immun.* 1984 ; 45 : 67-73.
- 82) Reddy VM, Parikh K, Luna-Herrera J, et al. : Comparison of virulence of *Mycobacterium avium* complex (MAC) strains isolated from AIDS and non-AIDS patients. *Microb Pathog.* 1994 ; 16 : 121-130.
- 83) Horsburgh CR Jr, Cohn DL, Roberts RB, et al. : *Mycobacterium avium-M. intracellulare* isolates from patients with or without acquired immunodeficiency syndrome. *Antimicrob Agents Chemother.* 1986 ; 30 : 955-957.

- 84) Yakus 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.
- 85) Maekura R, Okuda Y, Hirofumi 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
- 86) Ikawa H, Oka S, Murakami H, et al. : Rapid identification of serotypes of *Mycobacterium avium-M. intracellulare* complex by using infected swine sera and reference antigenic glycolipids. *J Clin Microbiol.* 1989 ; 27 : 2552-2558.
- 87) 井田富有子, 盛 信博, 高橋徳行, 他 : 限局型と診断された豚の抗酸菌症例における病変と抗酸菌の分布調査. *日本獣医師会雑誌.* 2004 ; 57 : 49-53.
- 88) Iwakiri A, Toshimasu M, Xu DL, et al. : Lymphoproliferative responses in pigs infected with *Mycobacterium avium*. *J Vet Med Sci.* 2001 ; 63 : 827-829.
- 89) Naik E, LeBlanc S, Tang J, et al. : The complexity of HLA class II (DRB1, DQB1, DM) associations with disseminated *Mycobacterium avium* complex infection among HIV-1-seropositive whites. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003 ; 33 : 140-145.
- 90) 千葉保之, 所沢政夫 : 「結核初感染の臨床的研究」. 保健同人社, 東京, 1948.
- 91) Corrin B : *Pathology of the lung.* Churchill Livingstone, 2000, 177-192.
- 92) Chensue SW, Warmington K, Ruth J, et al. : Cytokine responses during mycobacterial and schistosomal antigen-induced pulmonary granuloma formation. Production of Th1 and Th2 cytokines and relative contribution of tumor necrosis factor. *Am J Pathol.* 1994 ; 145 : 1105-1113.
- 93) Kaji Y, Ikeda K, Ikeda T, et al. : IL-4, but not vitamin D (3), induces monoblastic cell line UG3 to differentiate into multinucleated giant cells on osteoclast lineage. *J Cell Physiol.* 2000 ; 182 : 214-221.
- 94) Barros SS, Soares MP, Gimeno EJ : Macrophages and giant cell proliferation associated with bone protein synthesis and calcification in the trachea and bronchi of rabbits intoxicated with *Solanum glaucophyllum*. *Vet Pathol.* 2006 ; 43 : 494-499.
- 95) Desmouliere A, Geinoz A, Gabbiani F, et al. : Transforming growth factor-beta 1 induces alpha-smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts. *J Cell Biol.* 1993 ; 122 : 103-111.
- 96) Hesse M, Modolell M, La Flamme AC, et al. : Differential regulation of nitric oxide synthase-2 and arginase-1 by type 1/type 2 cytokines in vivo: granulomatous pathology is shaped by the pattern of L-arginine metabolism. *J Immunol.* 2001 ; 167 : 6533-6544.
- 97) O'Regan A : The role of osteopontin in lung disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003 ; 14 : 479-488.
- 98) Lasco TM, Turner OC, Cassone L, et al. : Rapid accumulation of eosinophils in lung lesions in guinea pigs infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun.* 2004 ; 72 : 1147-1149.
- 99) Castro AG, Esaguy N, Macedo PM, et al. : Live but not heat-killed mycobacteria cause rapid chemotaxis of large numbers of eosinophils in vivo and are ingested by the attracted granulocytes. *Infect Immun.* 1991 ; 59 : 3009-3014.
- 100) Borelli V, Vita F, Shankar S, et al. : Human eosinophil peroxidase induces surface alteration, killing, and lysis of *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun.* 2003 ; 71 : 605-613.
- 101) Wardlaw A : Eosinophil trafficking: new answers to old questions. *Clin Exp Allergy.* 2004 ; 34 : 676-679.
- 102) 露口泉夫 : 結核菌に対する液性免疫. 「結核の免疫」. 結核予防会, 東京, 1998, 50.
- 103) Sun YJ, Lim TK, Ong AK, et al. : Tuberculosis associated with *Mycobacterium tuberculosis* Beijing and non-Beijing genotypes: a clinical and immunological comparison. *BMC Infect Dis.* 2006 ; 6 : 105.
- 104) Komijn RE, de Haas PE, Schneider MM, et al. : Prevalence of *Mycobacterium avium* in slaughter pigs in The Netherlands and comparison of IS1245 restriction fragment length polymorphism patterns of porcine and human isolates. *J Clin Microbiol.* 1999 ; 37 : 1254-1259.
- 105) Yamazaki Y, Kubo K, Takamizawa A, et al. : Markers indicating determination of pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 ; 160 : 1851-1855.
- 106) Lynch DA, Simone PM, Fox MA, et al. : CT features of pulmonary *Mycobacterium avium* complex infection. *J Comput Assist Tomogr.* 1995 ; 19 : 353-360.
- 107) 蛇沢 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. *日胸.* 2000 ; 59 : 565-574.
- 108) 味澤 篤 : エイズにおける非定型 (非結核性) 抗酸菌症. *日本胸部臨床.* 2000 ; 59 : 578-583.
- 109) 桜井考規, 真鍋俊明 : 非定型抗酸菌とらい. *病理と臨床.* 1997 ; 15 : 417-424.
- 110) 阿部千代治, 小山 明, 杉田博宣, 他 : 「非結核性抗酸菌症 (非定型抗酸菌症)」. 結核予防会, 東京, 1998.

Review Article

MYCOBACTERIOSIS AS ZONOTIC DISEASE

— Comparative Pathological Study on *Mycobacterium avium* Complex Infection —

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

Abstract *Mycobacterium avium* complex (MAC) infection has been giving major impact on human health. MAC infection is also one of zoonosis transmittable from environmental reservoirs to domestic animal such as pig, and from wildlife to human. Although the relationship between pig MAC infection and human MAC infection has been suggested, it has not been clarified about difference of pathogens, differences in the pathogenesis of the disease, and differences in pathological findings between them. As one of zoonosis, hog farms suffer from the epidemic in pig population and it may causes huge economical loss. At the same time, from pig to human transmission of MAC has been worried. Therefore, the control of MAC infection among hog farms is a very important issue both for pig industries and for human public health. We have demonstrated that the specific MAC strains can spread through pig market in the main island of Okinawa. In pig MAC infection, pathogens are infected orally, and granulomatous lesions are formed in abdominal lymph nodes. Subsequently, it spreads lymphogenously or hematogenously and forms disseminated disease. Pathologically, calcified lesion was formed within several months. These findings are quite different from human

MAC disease, in which the infection was caused by inhalation, and form granulomatous lesions in lungs, and rarely cause lymph node swellings. Since the pathogenesis of human MAC respiratory infection has not been well clarified, it may be very important to examine the mechanism of pig MAC infection to find out some clues to explain the mechanism of human MAC infection.

Key words: Zoonosis, *Mycobacterium avium* complex, Pig, Pathology, Granuloma

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)