

第84回総会特別講演

I. 人獣共通感染症としての結核

¹鈴木 定彦 ²松葉 隆司 ¹中島 千絵

要旨：環境、野生動物、家畜およびヒトの間を伝播する病原体によって引き起こされる人獣共通感染症はヒトおよび家畜の健康に対して大きな影響をもつばかりでなく、農業の持続性や野生動物保護の観点からも非常に大きな問題を抱えている。人獣共通感染症を引き起こす病原体の中で *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium* 等が含まれる *Mycobacterium* 属菌は重要なものと考えられる。これら抗酸菌のうちでも人獣共通感染症病原体として特に重要と考えられるのが *M. bovis* である。*M. bovis* は結核菌群菌に属すウシ結核起因病原体であり、野生動物、家畜、ヒト以外の霊長類およびヒトと広い宿主域をもつ。自然界では野生動物がリザーバーとして存在し、ヒトと家畜の感染源として重要な役割を担うとともに、ヒトの健康に対して大きな影響力をもつ。本総説では、人獣共通感染症としての結核の制圧のための対策についても考察する。

キーワード：人獣共通感染症、結核菌群菌、*M. bovis*、野生動物

1. はじめに

近年、結核、ペスト、レプトスピラ症、重症急性呼吸器症候群（SARS）、新型インフルエンザウイルス感染症、エボラ出血熱、伝達性ウシ海綿状脳症などの新興・再興感染症が世界各地で人類を脅かしている。これらの多くは、野生動物を自然宿主としてこれまで長い間存続してきた微生物が、家畜、家禽、さらにはヒトへ侵入・伝播して感染症を引き起こしている人獣共通感染症である。近年の著しい社会発展による急激な環境変化は、上記病原体の自然宿主の生態と行動範囲に多大な影響を及ぼし、その結果として、野生生物と人間社会の境界を消失させ、人獣共通感染症の多発を招いている。一方、地球規模へと拡大した貿易は、食肉、飼料、野生動物およびペットの流通を容易とし、これらを介した人獣共通感染症の輸入という問題を引き起こした。また、交通機関の著しい発達も海外渡航者の数を激増させたという点で人獣共通感染症の地球規模伝播の危険度を増加させた。

抗酸菌属に分類される細菌には、人獣共通感染症起因病原体が数多く含まれている。ヒトの結核は主に結核菌（*Mycobacterium tuberculosis*）によって引き起こされる

が、結核菌と性状が酷似した結核菌群菌の1種である *M. bovis* もウシに結核を引き起こすのと同時にヒトの結核起因病原体の一つであり、人獣共通感染症起因病原体として重要である¹⁾。*M. bovis* による感染症は国際獣疫事務局（OIE）によりリストBの疾病に分類されており、社会・経済的および公衆衛生上重要である。また、家畜・畜産物の国際防疫にとっても重要な疾病として位置づけられている。*Mycobacterium* 属菌には他にも数多くの種が知られており、これらは非結核性抗酸菌と呼ばれている。非結核性抗酸菌は、通常環境保菌体に生息し、ヒトおよび動物の疾病を引き起こすことがよく知られている²⁾。

本総説では、人獣共通感染症についてまずご理解いただき、その後、*M. bovis* を起因病原体とする人獣共通感染症について解説したい。

2. 人獣共通感染症

2-1. 人獣共通感染症の分類

ヒトおよびそれ以外の脊椎動物の両方に感染・寄生する病原体により引き起こされる感染症を総称して人獣共通感染症と呼ぶ。人獣共通感染症はその伝播様式から

¹北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター国際疫学部門、

²鳥取大学医学部基盤病態学講座細菌学分野

連絡先：鈴木定彦，北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター国際疫学部門，〒001-0020 北海道札幌市北区北20条西10丁目（E-mail: suzuki@czc.hokudai.ac.jp）

（Received 6 Nov. 2009）

Direct zoonosis, Cyclo-zoonosis, Meta-zoonosisおよびSapro-zoonosisの4つに分類される。Direct zoonosisとは同種の脊椎動物間で伝播が成立し、感染動物から直接あるいは媒介動物を介して機械的に感染するものをいい、これはさらに動物からヒトへと伝播するZooanthroponoses、ヒトから動物へと伝播するAnthropozoonoses、およびヒトと動物双方に伝播するAmphixenosesに分けられる。一方、Cyclo-zoonosisとは病原体の感染環の成立のために複数の脊椎動物を必要とするもので、寄生虫症が代表的な例である。また、マラリアおよびトリパノソーマ症のようなMeta-zoonosisでは脊椎動物、無脊椎動物間で感染環が成立する。Sapro-zoonosisにおいては病原体が発育・増殖の場として、有機物・植物・土壌などの動物以外の環境を必要とする。本総説で解説する*M. bovis*によって引き起こされる結核はDirect zoonosisに分類される。

2-2. 細菌を病原体とする人獣共通感染症

人獣共通感染症は病原体によってもプリオン性、ウイルス性、細菌性、寄生虫・原虫性および真菌性の5種に分類できる (Table 1)。これらの中で細菌を病原体とする人獣共通感染症として特に重要と考えられるものには抗酸菌症、炭疽、ペスト、レプトスピラ症、ブルセラ症がある。抗酸菌はその菌種によって疾病を引き起こす対象が魚類から哺乳類と多岐にわたっている。主として呼吸器においてその病原性を発揮するのが特徴である。炭疽菌は元来ヒツジ、ヤギ等の家畜や野生動物に感染する病原体であるが、ヒトにも伝播し、皮膚炭疽、肺炭疽、腸炭疽等を引き起こし、時としてヒトを死に至らしめる。ペストは元来齧歯類に流行する病気で、ネズミなどの間に流行が見られた後にヒトでの流行が起こるのが通常である。菌を保有したネズミの血を吸ったノミがヒトの血を吸った場合にその刺し口から菌が侵入する。感染者の

血痰などに菌が放出され、これに曝露されたヒトが感染・発症する場合もある。リンパ節壊死、膿瘍が起こった後、リンパ流、血流を介して脾臓、肝臓、骨髄に達し、最終的に心臓、肺臓など全身に伝播して敗血症を引き起こす。レプトスピラ症は黄疸出血性レプトスピラ、秋季レプトスピラ、イヌ型レプトスピラ等に分類される。レプトスピラに感染した動物の尿に汚染された土壌や水を感染源として経口あるいは経皮的に感染が成立する。わが国では海外旅行者による輸入感染症が時として見られる。また海外からの動物の輸入によって持ち込まれる可能性もあるため注意が必要である。急性の発熱、頭痛を伴う軽い風邪のような症状を呈する患者もあれば、肝障害、黄疸、出血、腎障害を起こして重症化する患者もある。ブルセラ菌は世界各地に分布しており、ウシ、ブタ、ヤギ、ヒツジ、イヌ等に感染を起こすことが知られている。ヒトへの主な感染経路は、家畜等の動物との接触、非加工乳製品の摂取、海外旅行、汚染エロゾールの吸引である。一般的には発熱、発汗、疲労、体重減少、うつ状態などの症状を呈する。

3. *M. bovis* を病原体とする人獣共通感染症

3-1. 結核菌群菌

抗酸菌属にはヒトおよび動物に病原性を示す多くの菌種が含まれている^{2)~4)}。ヒトの結核は主に*M. tuberculosis*によって引き起こされるが、ウシ結核の病原因子である*M. bovis*も時としてヒトに病原性を発揮する。一方、*M. tuberculosis*も時として、ウシ等の家畜、シカ等の野生動物および犬等の愛玩動物に感染することから、人獣共通感染症の起因病原体と考えられている。*M. avium* ssp. *paratuberculosis*はウシにヨーネ病を引き起こす病原体であるが、ヒトのクローン病との関連が議論されている。また、*M. avium* ssp. *hominissuis*はブタおよびヒトから共

Table 1 Sort of pathogens and zoonoses

Prion	Virus	Bacteria	Protozoa
Mad Cow Disease	Influenza	Tuberculosis	Sleeping sickness
	SARS	Anthrax	Chagas' disease
	West Nile fever	Plague	Leishmaniasis
	Ebola hemorrhagic fever	Pasteurellosis	Cryptosporidiosis
	Marburg fever	Salmonellosis	
	Newcastle disease	Listeriosis	
	Japanese encephalitis	Campylobacteriosis	
	Tick-borne encephalitis	Leptospirosis	
	HFRS	Lyme disease	
	B virus disease	Swine erysipelas	
	Monkeypox	Shigellosis	
		Tularemia	
		Rat-bite fever	
		Brucellosis	

通に分離される。これらの抗酸菌中で特に *M. bovis* は人獣共通感染症起因病原体として重要と考えられる。

M. bovis は結核菌群菌に属する菌種である。同群に属する菌としては他に、*M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. pinnipedii*, *M. caprae*, *M. microti* および *M. canettii* がこれまでに種として報告されている。これらの菌は病原性、宿主特異性および表現形質においてそれぞれ異なった特徴を示すのにもかかわらず、ハウスキーピング遺伝子のほとんどが非常によく保存されている。結核菌群菌内の99.9%という高い塩基配列の相同性は、結核菌群菌が一つの共通祖先から宿主に適応した生態型として進化したことを示すものである。結核菌群菌の共通祖先として最初に候補にあがったのは *M. bovis* であった⁵⁾。その説は、ヒトが畜産と呼ぶべき行為を始めた時期に *M. bovis* が種の壁を越えてウシ科の動物からヒトに感染し、やがてヒトに適応した結果現在の *M. tuberculosis* と呼ばれる種が生まれたというものであった。最近、結核菌群菌のうちのいくつかの菌種においてその全ゲノム塩基配列が決定された。塩基配列の比較研究からは、現在ではあまり分離されることのない結核菌群に属する平滑かつ光沢のあるコロニー性状を示す“*M. canettii*”に類似した菌種が2万年から3万5000年前に祖先として存在し、その他の結核菌群菌がこの祖先菌種から分化している可能性が示唆された⁶⁾。この説を基にした結核菌群菌の模式的な系統樹をFig. 1に示す。現存する *M. canettii* を含む古代グループに属する菌種がヒトの病原体として東アフリカに存在すること、また、初期の人類がこの地域で約300万年前に出現したことを考えあわせると、結核菌群菌がヒトの系統と共進化している可能性が示唆される⁷⁾ が、結核菌群菌の進化上の詳細な起源については未だに謎が残されていると言わざるをえない。

3-2. 宿主適応のための *M. bovis* の戦略

感染過程、臨床症状および病状の進展は宿主動物に

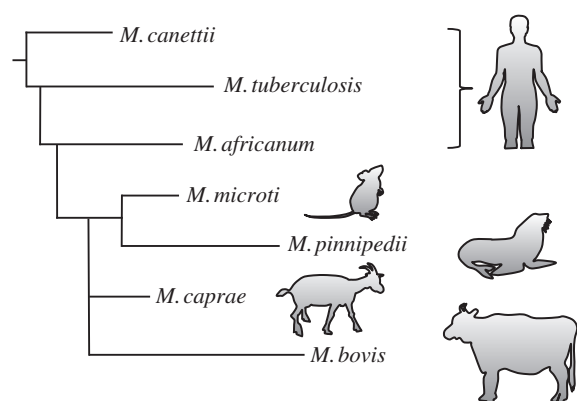


Fig. 1 Phylogenetic tree of *Mycobacterium tuberculosis* complex species and predominant hosts

よって様々であるが、感受性宿主が感染・発病するための菌側の生理学的特徴は共通であると考えられる。全ゲノム配列の解析⁸⁾により、*M. bovis* の生理学的特徴の詳細な研究が可能となった。ファゴソーム-リソソーム融合を阻害し、マクロファージ内に感染・存続する能力を得たことは *M. bovis* において最も重要な生理的特徴の一つであった⁹⁾。*M. bovis* の細胞壁は細菌を厳しい環境から守るのみならず細胞内存続を可能としている¹⁰⁾。*M. leprae*¹¹⁾ および *M. marinum*¹²⁾ にも見られる酸性でグリシンに富んだ蛋白質である PE および PPE ファミリー蛋白質は *M. bovis* においても毒性にもかかわっていると考えられ重要である。*M. bovis* には見られ、ワクチン株である *M. bovis* BCG 株においては欠落している RD1 領域は *M. bovis* の病原性にかかわっていると考えられている。この領域に存在する遺伝子は新規の分泌系に關与する蛋白質群をコードしていることが報告されている。潜伏感染という事象は *M. bovis* の病原性に関する重要な特徴の一つである。これらに寄与する因子に関する研究は最近になって始まったばかりで確かなデータは未だ得られていないが、今後の研究の進展が期待される。肉芽腫形成は *M. bovis* 感染においては典型的な事象である。*M. bovis* は細胞壁成分の一つである脂質を宿主組織内へ放出し肉芽腫形成を誘導することにより感染状態の維持をはかる。これが *M. bovis* による能動的な宿主操作の一つである。肉芽腫は感染巣を壁でしきり、原因菌の移動を制限するものとして存在する。しかしながら、この現象は原因菌を殺すのに重要なマクロファージの活性化をも大きく制限するため、感染状態が維持されることとなる。

3-3. 動物の *M. bovis* 感染症

M. bovis は直接的な接触を最も有効な感染手段とする偏性細胞内病原体である¹³⁾ が、この菌が動物宿主外で長期間生存できる実験的証拠も報告されており、*M. bovis* を含む排泄物により直接的あるいは間接的に汚染された環境が他の感染経路になりうるものとの考え方もある。しかしながら、重症の結核に罹患したウシであってもその糞便中に *M. bovis* を頻繁に放出することはないため、土壌由来の微粒子を吸入することによる径気道感染が日常的に起こっているものとは考えにくい¹⁴⁾。結核菌群菌は透過性の悪い細胞壁を有するという性状と発育が著しく遅いという性質から環境中で長期にわたって生存できる¹⁵⁾ 可能性があると言われている場合もあるが、一般的に MAC に比べて pH に対する感受性が高い¹⁶⁾ 等の性状を有しており、環境中で長期間生存しにくいものと考えられる。

Table 2 にはヒト、家畜および野生動物の *M. bovis* に対する宿主としての位置づけと感染経路をまとめた。家畜およびその他の動物は *M. bovis* の保有宿主あるいは溢流

宿主のどちらかであると考えられる。保有宿主においては *M. bovis* 感染は他の感染源なしに水平伝播により持続的に起こり、同時に周りの他の感受性宿主にも伝播する。一方、溢流宿主は *M. bovis* に感染し、本来の保有宿主がその溢流宿主が接触する生態系に存在した場合のみに感染は集団の中で散発的に起こるかあるいは維持される。感染源が除去された場合には、集団内での流行は減少し、他の感染源からの再感染があった時にのみ長期間維持される。*M. bovis* の主な特徴は他の結核菌群菌に比べてその広い宿主域にある。*M. bovis* は広く家畜に病気を起こすだけでなく種々の野生動物、さらにはヒトにも病気を引き起こすが、これらの動物種の一部のみがこの病原体の保有宿主となりうる。動物種における保有宿主、溢流宿主を決定する因子の探索は非常に意味深いものと考えられる。*M. bovis* の排出能、群れを作る動物であるかそうでないか、栄養摂取のための挙動、集団の密度および他の動物種との接触の可能性等が *M. bovis* 保有宿主としての能力を決定する。

家畜の *M. bovis* 感染制圧プログラムにおける最も大きな障壁は、制御不能で、しかも家畜の再感染の原因となり、ひいてはヒトへの伝播をも引き起こすと考えられる野生の保有宿主である。最も典型的な例として英国とアイルランドにおいて重要な感染源として考えられている

アナグマ (*Meles meles*) があげられる¹⁷⁾。一方、ニュージーランドではフクロギツネ (*Trichosurus vulpecula*) がウシ結核撲滅の脅威となっている¹⁸⁾。オジロジカ (*Odocoileus virginianus*) における *M. bovis* 感染が米国ミシガン州においてウシ結核制圧・撲滅計画の大きな脅威となっているのも事実である¹⁹⁾。南アフリカ・クルーガー国立公園ではスイギュウ、クーズー、ライオン、ヒヒおよびレイヨウへと *M. bovis* 感染が種を超えた広がりを見せ、この地域の生物多様性に著しい被害をもたらしている^{20) 21)}。フランスでは、ウシの *M. bovis* 集団感染が見つかった地域において驚異的な割合で感染アカシカ (*Cervus elaphus*) が見つかり、野生動物からウシへの感染伝播が疑われている。

3-4. 家畜内の蔓延

家畜の中ではウシ、飼育水牛およびヤギは *M. bovis* の保菌宿主、ブタ、ネコ、イヌ、ウマおよびヒツジは溢流宿主と考えられている。上述のように、野生動物の *M. bovis* 感染がウシ感染の撲滅に大きな影をおとしている²²⁾ ことから、野生動物集団内での適切な監視プログラムを通じた野生動物結核の知識が家畜結核の完全な排除における研究戦略にとって重要なものと考えられている。しかしながら、国際獣疫事務局 (OIE) の動物衛生データベース (WAHID Interface, <http://www.oie.int/wahis/public.php?page=home>) によると、2005~2008年の間に155の国のうち128カ国においてウシ結核が報告されている。英国を例にとると、ツベルクリン反応を用いた免疫診断により陽性牛を処分し、同一の群の牛を厳しい監視下におくことにより、1979年には一時的に陽性群が全体の0.49%にまで減少したが、それ以降は同様の対策をとっているにもかかわらず発生数が徐々に増加し、2006年末には4%の群がコントロール下におかれた。わが国におけるウシの *M. bovis* 感染は1992年に195例、1993年に203例が見られた後は低値を示し、2000年以降2008年までは年間発生例が2例以下で推移してきており (Fig. 2)、適切に制御されているものと考えられる (独立行政法人農業・食品技術総合研究機構動物衛生研究所 家畜伝染病発生情報データベース <http://kdh.dc.affrc.go.jp/kdh/find.php>)。

3-5. ヒトの *M. bovis* 感染症

新石器時代までさかのぼったヒトの骨格から典型的な結核病変が見いだされたことから明らかなように、結核菌は有史以前から人類を苦しめてきた病原体である。これまでの多くの研究から、一定の条件さえそろえば骨に残存している結核菌のDNAから遺伝子断片がリメラーゼ連鎖反応 (PCR) 法により増幅できることは明らかである。また、1塩基多型、regions of difference (RDs) の存在の有無および直列反復 (DR) 領域の多型により

Table 2 Maintenance and spill over host of *M. bovis*

Status	Animal species	Transmission route
Maintenance host	Cow	Respiratory
	Goat	Respiratory
	African buffalo	Respiratory
	Bison	Respiratory
	Badger	Respiratory
	Brush-tail possum	Respiratory
	Deer	Respiratory
	Feral pig	Oral
	Ferret	Oral
Spill over host	Human	Oral/Respiratory
	Baboon	Oral/Respiratory
	Black bear	Oral
	Bobcat	Oral
	Cheetah	Oral/Respiratory
	Leopard	Oral/Respiratory
	Lion	Oral/Respiratory
	Coyote	Oral
	Deer	Oral/Respiratory
	White-tailed deer	Oral
	Feral pig	Oral
	Warthog	Oral/Respiratory
	Ferret	Oral
	Greater kudu	Scarification/Oral
	Raccoon	Oral
	Red fox	Oral
	Cat (pet animal)	Oral/Respiratory
	Dog (pet animal)	Oral/Respiratory

結核菌群菌を分類できることも明らかになっている (Table 3)。Taylorらは、PCR法を用いた解析により南シベリアの共同墓地から回収した遺体の神経病変から *M. bovis* を検出したと報告した²³⁾。彼らが分析した5遺体のうち4遺体において結核菌群菌共通配列を標的としたPCRが陽性となり、さらなる遺伝子型の解析から陽性4例すべてが *M. tuberculosis* ではなく *M. bovis* 感染によるものであることを明らかにした。これは *M. bovis* に起因する考古学上の脊椎カリエスの最初の報告である。さらに、本報告では古典的 *M. bovis* を定義づけるRD4の欠失が既に2000年以上前に起こっていたことも示された。

M. tuberculosis と *M. bovis* によって引き起こされるヒトの結核は臨床的にも、放射線医学的にも、さらには病理学的にも識別が不可能である²⁴⁾。ウシ結核がコントロールされていない国や厳しい制圧プログラムと牛乳の低温殺菌が励行される以前の先進国においては、ヒトの *M. bovis* 感染症例のほとんどは *M. bovis* に汚染された牛乳の未滅菌摂取の結果として若年層に多く見られていた。この伝播経路により感染・発病した場合は頸部リンパ節、稀に腋窩のリンパ節に感染巣を形成し、時として慢性の皮膚結核をもたらしことが知られている²⁵⁾。一方、獣医師、農民あるいは食肉解体場の労働者は一般に感染したウシに由来するエーロゾルを介した経路によって感染し、肺結核を発症する。近年、ミルクの低温殺菌とウシ結核撲滅キャンペーンは大きな成果をもたらした。先進国における *M. bovis* によるヒトの結核発症は、非常に稀な事象となった。また、*M. bovis* によるヒト-ヒト感染は非常に特殊なケースとして免疫不全の場合にのみ見られるのみである²⁶⁾。これとは全く対照的にラテンアメリカ諸国では現在でも約7000例もの *M. bovis* による新規結核患者が発生していると推測されている²⁷⁾。アフリカ諸国においても同様で、結核患者由来喀痰分離菌の0.4~10%が *M. bovis* であるという報告もなされている。全結核のうちの *M. bovis* 感染症例はメキシコで13.8%²⁸⁾、ウガンダで6.9%²⁹⁾、ラテンアメリカ諸国で0~2.5%³⁰⁾ といった具合で国と地域によって様々である。また、発展途上国においてはさらに農村部と都市部において *M. bovis* 感染率に大きく差があることも報告されている。実際に、タンザニアの農村部でのヒトから分離された結核菌群菌の18~30%が *M. bovis* であった³¹⁾ のに対して、ウガンダの都市部での *M. bovis* 分離率は非常に低いことが報告されている³²⁾。

3-6. 伝播と感染経路

Fig. 3に予想される感染経路をまとめた。一般的に斃死した動物における病変のパターンから伝播経路が推測できる。病変が胸腔に局限している場合はエーロゾルの吸入による感染が推定されるが、腸管膜リンパ節に病変

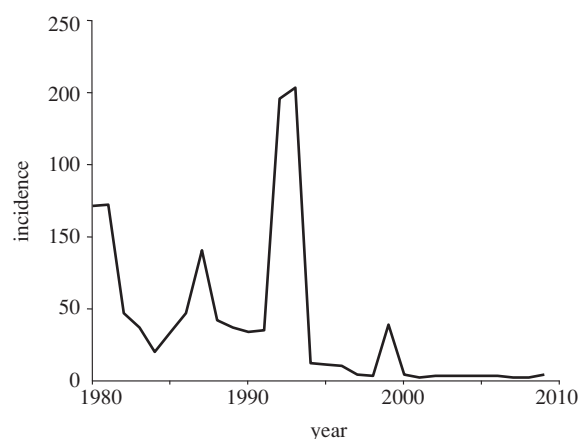


Fig. 2 Transition of bovine tuberculosis cases in Japan

Table 3 Differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* complex species by RD and spacer sequence of direct repeat loci

	RD4	RD9	RD12	spacer 39-43 in Spoligo type
<i>M. canettii</i>	+	+	-	+
<i>M. tuberculosis</i>	+	+	+	+
<i>M. africanum</i>	+	-	+	+
<i>M. microti</i>	+	-	+	-
<i>M. pinnipedii</i>	+	-	+	-
<i>M. caprae</i>	+	-	-	-
<i>M. bovis</i>	-	-	-	-

を有する動物は食物摂取を介して感染したものと考えられる³³⁾。ウシの症例における病変の多くは上部および下部呼吸器とそれに関連したリンパ節に見られることが多いことから、吸入が *M. bovis* の感染経路として最も重要なものと考えられる^{34) 35)}。事実、気道を侵す結核病変の進展には *M. bovis* の能動的な排出とエーロゾルを介した伝播の促進が必要と考えられている³⁶⁾。汚染水の小滴、汚染された牧草を反芻中の暖気や汚染された塵粒子の吸入も空気感染の原因となりうる。これはウシがアナグマの排泄物によって汚染された環境で感染を受ける場合の最も可能性の高い経路である³⁷⁾。一方、ウシの感染において腸管膜リンパ節からの *M. bovis* の検出が少ないことから考えると、感染動物から直接に *M. bovis* を摂取すること、汚染した牧草、水または他の媒介物を摂取することによる感染は、主要なものではないと考えられる³⁶⁾。野生動物間では、経気道感染の他にミルクを介した垂直感染が考えられる。また、肉食動物においては *M. bovis* 感染動物の捕食による感染例も報告されている。人間へはエーロゾルまたは汚染された未滅菌ミルクの消費を介して伝播するものと考えられている。エーロゾルは動物の排泄物や斃死した死体の処理³⁸⁾ によって発生する。

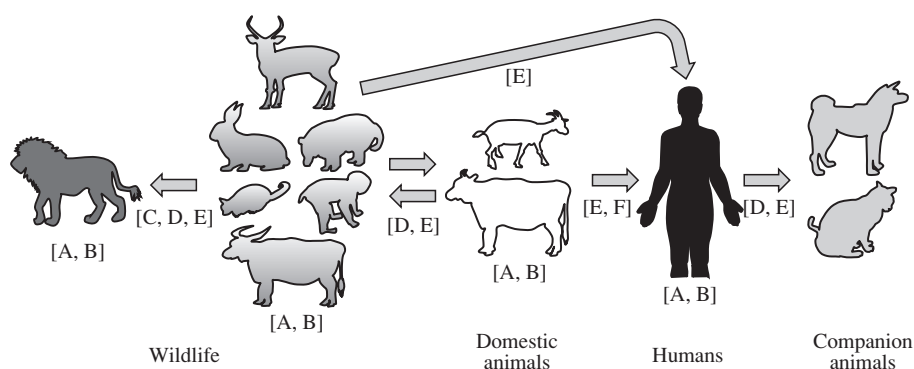


Fig. 3 Predicted route of the transmission and infection of *Mycobacterium bovis* between mammals. Schematic expression of possible transmission route of *Mycobacterium bovis* between wild life, domestic animals, companion animals and humans.

A: Vertical transmission, B: horizontal transmission, C: Predation, D: Contaminated materials, E: Aerosol, F: Ingestion of products.

このルートを紹介して感染した場合にはヒトは呼吸器に結核を発症する。*M. bovis* のヒトからヒトへの伝播は健康者間では稀で、通常は免疫不全状態にあるヒトへの伝播が主である³⁹⁾。

4. 人獣共通感染症としての結核の制圧に向けて

ヒトに結核を引き起こしている結核菌群菌において *M. bovis* は *M. tuberculosis* に比べると非常に少ないものといっても過言ではない。しかしながら、高いリスクの下にいる人々への影響は決して無視すべきものではない。高リスク下の地域においてエーロゾル由来の *M. bovis* 感染は農民、獣医関係者および食肉解体場関係者に大きな影響を及ぼしている。現在のウシ結核制御・撲滅プログラムは、野生生物および保有宿主が存在するために非常に難しいものになっている。適切にコントロールしてゆくためには潜在感染源、感染ルート、病原体の能力等、異なった多くの要因を考慮に入れるべきである。保有宿主中の病原体の疫学調査は撲滅プログラムを成功に導くためには最も重要な要素の一つであると考えられる。野生生物および環境中の *M. bovis* の疫学調査を実施するためには、多検体を迅速かつ正確に検査できる診断法が必要である。*M. bovis* 感染の診断法として従来より用いられてきているツベルクリン反応がある。しかしながら、この方法では、結核菌群菌のどの菌種に感染しているか鑑別ができないばかりか、感染と発病の判別やワクチン接種動物と感染動物の判別もできない⁴⁰⁾。一方、近年開発されたウシ用の Bovigam 試験とヒト用のクォンティフェロン試験に代表される γ インターフェロン濃度を測定する細胞性免疫応答測定法はウシのみでなく野生動物の *M. bovis* 感染を初期に判別できる点で優れたものである。特に ESAT-6 と CFP-10 を抗原とする新しい方法で

はその特異性も向上しており、感染とワクチン接種も判別できるようになっている⁴¹⁾。最も直接的な *M. bovis* 感染診断法は塗抹法あるいは培養法による細菌学的検査である。培養法は未だに標準的方法として頻用されているが、環境や野生動物からの抗酸菌の培養は特に困難で長期間を要することはよく知られた事実である。これに対して迅速性および感度の面で群を抜いているのは細菌の遺伝子配列を基にした遺伝子増幅法である。これまでに遺伝子増幅法を用いて数多くの有望な検査法が開発されてきている。また、*M. tuberculosis* において開発された繰り返し DNA 配列を対照とした高分解能、高再現性で簡便な遺伝子型別法が *M. bovis* にも応用されている⁴²⁾。上述の様々な検査法を駆使して疫学調査を実施し、早期に患畜、患獣を見だし、適切な対策をとることにより *M. bovis* に起因する動物の結核をコントロールしてゆくことができるものと考えられる。それが、人獣共通感染症としての結核の制圧に向けた重要な礎となる。

5. おわりに

上述したように、家畜および野生動物における *M. bovis* 感染例数は国と地域により大きく異なっているものの、ほぼ全世界的に広がっている。また、家畜および野生動物における *M. bovis* 感染例数にはほぼ比例する形でヒトの *M. bovis* 感染例が見られている。また、エイズ、高齢化、移植後の免疫抑制個体等においては *M. bovis* 感染・発病リスクがさらに増大しており、人獣共通感染症の見地から見ると非常に大きな問題である。人獣共通感染症としての結核を制圧するために現在われわれがなすべきことは、ヒトの感染源となっていると考えられる家畜および野生動物における *M. bovis* 感染症を撲滅することである。大規模な疫学調査により発症の早期に感染獣を

摘発し、これを淘汰することができれば *M. bovis* 感染症の撲滅は現実のものとなる。そのためには免疫学的診断法、細菌学的診断法に加えて遺伝子診断法を駆使して患獣を見つけ出してゆく必要がある。また、必要に応じてこれら診断法を改良して、迅速性、簡便性および感度の向上を図ってゆく必要もある。大規模な疫学調査により *M. bovis* 感染動物の摘発・淘汰が可能になり、ひいては人獣共通感染症としての結核を地上から撲滅することにつながるものと考えられる。

文 献

- 1) Cosivi O, Grange JM, Daborn CJ, et al.: Zoonotic tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* in developing countries. *Emerg Infect Dis.* 1998 ; 4 : 59–70.
- 2) Primm T, Lucero P, Christie A, et al.: Health impacts of environmental mycobacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2004 ; 17 : 98–106.
- 3) Raviglione MC, Snider DEJ, Kochi A: Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a world wide epidemic. *JAMA.* 1995 ; 273 : 220–226.
- 4) Smith I: *Mycobacterium tuberculosis* pathogenesis and molecular determinant of virulence. *Clin Microbiol Rev.* 2003 ; 16 : 463–496.
- 5) Stead WW, Eisenach KD, Cave MD, et al.: When did *Mycobacterium tuberculosis* infection first occur in the New World? An important question with public health implications. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 ; 151 : 1267–1268.
- 6) Gutierrez MC, Brisse S, Brosch R, et al.: Ancient origin and gene mosaicism of the progenitor of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog.* 2005 ; 1 : e5.
- 7) Brosch R, Gordon SV, Marmiesse M, et al.: A new evolutionary scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002 ; 99 : 3684–3689.
- 8) Garnier T, Eiglmeier K, Camus JC, et al.: The complete genome sequence of *Mycobacterium bovis*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003 ; 100 : 7877–7882.
- 9) Deretic V, Fratti RA: *Mycobacterium tuberculosis* phagosome. *Mol Microbiol.* 1999 ; 31 : 1603–1609.
- 10) Brennan PJ, Nikaido H: The envelope of Mycobacteria. *Annu Rev Biochem.* 1995 ; 64 : 29–63.
- 11) Cole ST, Eiglmeier K, Parkhill J, et al.: Massive gene decay in the leprosy bacillus. *Nature.* 2001 ; 409 : 1007–1011.
- 12) Ramakrishnan L, Federspiel NA, Falkow S, et al.: Granuloma-specific expression of *Mycobacterium* virulence proteins from the glycine-rich PE-PGRS family. *Science.* 2000 ; 288 : 1436–1439.
- 13) Menzies FD, Neill SD: Cattle-to-cattle transmission of bovine tuberculosis. *Vet J.* 2000 ; 160 : 92–106.
- 14) Flynn JL, Chan J: Immunology of tuberculosis. *Annu Rev Immunol.* 2001 ; 19 : 93–129.
- 15) Gonzalez-y-Merchand JA, Garcia MJ, Gonzalez-Rico S, et al.: Strategies used by pathogenic and nonpathogenic mycobacteria to synthesize rRNA. *J Bacteriol.* 1997 ; 179 : 6949–6958.
- 16) Chapman JS, Bernard JS: Tolerances of unclassified mycobacteria. I. Limits of pH tolerance. *Am Rev Respir Dis.* 1962 ; 86 : 582–583.
- 17) Clifton-Hadley RS, Wilesmith JW, Richards MS, et al.: The occurrence of *Mycobacterium bovis* infection in cattle in and around an area subject to extensive badger (*Meles meles*) control. *Epidemiol Infect.* 1995 ; 114 : 179–193.
- 18) Corner LA, Stevenson MA, Collins DM, et al.: The re-emergence of *Mycobacterium bovis* infection in brushtail possums (*Trichosurus vulpecula*) after localised possum eradication. *N Z Vet J.* 2003 ; 51 : 73–80.
- 19) Payeur JB, Church S, Mosher L, et al.: Bovine tuberculosis in Michigan wildlife. *Ann NY Acad Sci.* 2002 ; 969 : 259–261.
- 20) Weyer K, Fourie PB, Durrheim D, et al.: *Mycobacterium bovis* as a zoonosis in the Kruger National Park, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999 ; 3 : 1113–1119.
- 21) Michel AL, Bengis RG, Keet DF, et al.: Wildlife tuberculosis in South Africa conservation areas: implication and challenges. *Vet Microbiol.* 2006 ; 112 : 91–100.
- 22) Delahay RJ, De Leeuw AN, Barlow AM, et al.: The status of *Mycobacterium bovis* infection in UK wild mammals: a review. *Vet J.* 2002 ; 164 : 90–105.
- 23) Taylor GM, Murphy E, Hopkins R, et al.: First report of *Mycobacterium bovis* DNA in human remains from the Iron Age. *Microbiology.* 2007 ; 153 : 1243–1249.
- 24) Wedlock DN, Skinner MA, de Lisle GW, et al.: Control of *Mycobacterium bovis* infections and the risk to human populations. *Microbes Infect.* 2002 ; 4 : 471–480.
- 25) Moda G, Daborn CJ, Grange JM, et al.: The zoonotic importance of *Mycobacterium bovis*. *Tuberc Lung Dis.* 1996 ; 77 : 103–108.
- 26) Sunder S, Lanotte P, Godreuil S, et al.: Human-to-human transmission of tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis* in immunocompetent patients. *J Clin Microbiol.* 2009 ; 47 : 1249–1251.
- 27) de Kantor IN, Ritacco V: An update on bovine tuberculosis programmes in Latin American and Caribbean countries. *Vet Microbiol.* 2006 ; 112 : 111–118.
- 28) Pérez-Guerrero L, Milián-Suazo F, Arriaga-Díaz C, et al.: Molecular epidemiology of cattle and human tuberculosis in Mexico. *Salud Pública de México.* 2008 ; 50 : 286–291.
- 29) Oloya J, Opuda-Asibo J, Kazwala R, et al.: Mycobacteria causing human cervical lymphadenitis in pastoral communities in the Karamoja Region of Uganda. *Epidemiol Infect.* 2008 ; 136 : 636–643.
- 30) de Kantor IN, Ambroggi M, Poggi S, et al.: Human *Mycobacterium bovis* infection in ten Latin American countries. *Tuberculosis.* 2008 ; 88 : 358–365.
- 31) Cleaveland S, Shaw DJ, Mfinanga SG, et al.: *Mycobacterium bovis* in rural Tanzania: risk factors for infection in human and cattle populations. *Tuberculosis.* 2007 ; 87 : 30–43.

- 32) Asiimwe BB, Koivula T, Källén G, et al.: *Mycobacterium tuberculosis* Uganda genotype is the predominant cause of TB in Kampala, Uganda. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008 ; 12 : 386–391.
- 33) Pollock JM, Neill SD.: *Mycobacterium bovis* infection and tuberculosis in cattle. *Vet J.* 2002 ; 163 : 115–127.
- 34) Neill SD, Pollock JM, Bryson DB, et al.: Pathogenesis of *Mycobacterium bovis* infection in cattle. *Vet Microbiol.* 1994 ; 40 : 41–52.
- 35) Kaneene JB, Pfeiffer D: Epidemiology of *Mycobacterium bovis*. In: *Mycobacterium bovis* Infection in Animals and Humans. Thoen CO et al. eds., Blackwell, Ames, Iowa. 2006, 34.
- 36) Menzies FD, Neill SD: Cattle-to-cattle transmission of bovine tuberculosis. *Vet J.* 2000 ; 160 : 92–106.
- 37) Phillips CJ, Foster CR, Morris PA, et al.: The transmission of *Mycobacterium bovis* infection to cattle. *Res Vet Sci.* 2003 ; 74 : 1–15.
- 38) Neill SD, Hanna J, O'Brien JJ, et al.: Transmission of tuberculosis from experimentally infected cattle to in-contact calves. *Vet Rec.* 1989 ; 124 : 269–271.
- 39) Grange JM, Yates MD: Zoonotic aspects of *Mycobacterium bovis* infection. *Vet Microbiol.* 1994 ; 40 : 137–151.
- 40) de la Rua-Domenech R, Goodchild AT, Vordermeier HM, et al.: Ante mortem diagnosis of tuberculosis in cattle: a review of the tuberculin tests, gamma-interferon assay and other ancillary diagnostic techniques. *Res Vet Sci.* 2006 ; 81 : 190–210.
- 41) Buddle BM, Livingstone PW, de Lisle GW: Advances in ante-mortem diagnosis of tuberculosis in cattle. *N Z Vet J.* 2009 ; 57 : 173–180.
- 42) Roring S, Scott AN, Glyn Hewinson R, et al.: Evaluation of variable number tandem repeat (VNTR) loci in molecular typing of *Mycobacterium bovis* isolates from Ireland. *Vet Microbiol.* 2004 ; 101 : 65–73.

The 84th Annual Meeting Special Lecture

ZOOTIC ASPECTS OF TUBERCULOSIS CAUSED BY *MYCOBACTERIUM BOVIS*

¹Yasuhiko SUZUKI, ²Takashi MATSUBA, and ¹Chie NAKAJIMA

Abstract Pathogens transmitting between the environment, wildlife, livestock and humans are major health concerns for human and domestic animal and in addition, for the sustainability of agriculture and the conservation of wildlife. Among pathogens causing zoonosis, Genus *Mycobacterium* including *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium* is thought to be important. The most important bacteria as an etiological agent of zoonosis in Genus *Mycobacterium* is *M. bovis*. *M. bovis* is the causative agent of bovine tuberculosis, which belongs to the *M. tuberculosis* complex and has a broad host range including wildlife, domestic livestock, non-human primates and humans. The reservoirs of *M. bovis* in wildlife have their own role as sources of infection in humans and domestic animals and have their health impact on humans. The approaches for the control and management of *M. bovis*

infections are also discussed in this review.

Key words: Zoonoses, *Mycobacterium tuberculosis* complex, *Mycobacterium bovis*, wildlife

¹Department of Global Epidemiology, Hokkaido University Research Center for Zoonosis Control, ²Division of Bacteriology, Department of Microbiology and Immunology, Faculty of Medicine, Tottori University

Correspondence to: Yasuhiko Suzuki, Department of Global Epidemiology, Hokkaido University Research Center for Zoonosis Control, Kita-20, Nishi-10, Kita-ku, Sapporo-shi, Hokkaido 001–0020 Japan.

(E-mail: suzuki@czc.hokudai.ac.jp)