

[総 説]

ヒト、動物、環境をとりまく非結核性抗酸菌の浸淫状況と宿主適応

和田崇之<sup>1)</sup>・吉田志緒美<sup>2)3)</sup>・柳井徳磨<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>長崎大学熱帯医学研究所国際保健学分野

<sup>2)</sup>長崎大学医歯薬学総合研究科国際保健学分野

<sup>3)</sup>国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター感染症研究部

<sup>4)</sup>岐阜大学応用生物学部獣医病理学教室

(平成 29 年 5 月 8 日受付)

抗酸菌属 (Mycobacterium) はヒト結核菌やらい菌をはじめ、多くの病原菌種を含む。近年、日本国内の結核罹患率は人口 10 万人に対して約 15 であり、漸減傾向にある一方で、非結核性抗酸菌 (Non-Tuberculosis Mycobacteria, NTM) 感染症が激増しており、新たな局面を見せている。とりわけ患者数が多い *Mycobacterium avium* complex のほか、主に皮膚症例が多い *M. marinum*、大気汚染との関連が示唆されている *M. kansasii* など、多様な菌種によるヒト感染の報告例はあるものの、それらの感染源については詳しくわかっていない。元来自然環境下で生育可能な菌種でもあり、加えて飼育動物、家畜などからも分離されるため、それらを遺伝子レベルで分析・比較し、近似度からその伝播経路を推定すること (分子疫学解析) が重要な手がかりとなる。しかし、これまでヒト症例以外からの分離菌株は、種同定を含めて詳しく分析されることが少なく、その生態学的知見は極めて限局的であり、今後の調査が待たれている。

本総説では、ヒトの起病菌として認識されているいくつかの抗酸菌種について、遺伝学的位置付け、動物・環境からの分離状況や症例について、筆者らの経験を交えて紹介する。また、細菌学、生態学的観点に基づいて抗酸菌症を俯瞰し、医学領域と獣医学領域の連動とその研究展開について概説する。

**Key words:** 抗酸菌属、非結核性抗酸菌 (NTM)、人獣共通感染症、One Health

はじめに

人と抗酸菌感染症の歴史は長く、中でも代表的な結核、ハンセン病では古くは数千年前の遺跡から出土する骨変性、遺体、さらにはミイラから痕跡を見出すことができる<sup>1)~4)</sup>。夥しい数の犠牲者がこれらの病に斃れたばかりでなく、様々な史実、犠牲となった偉人たち、文学作品を紐解くと、これまでの人類の歴史に色濃く影響を与えてきたことが窺われる。しかし、長い

感染症との戦いの果てに発見された抗生物質は細菌感染症の様相を一変させ、抗酸菌症に対しても極めて効果的に治療、対策が行われるようになった。日本では戦後すぐにストレプトマイシンが、1971年にはリファンピシンが医療の現場で用いられるようになり、罹患率は圧倒的に低下した。現在の結核罹患率は人口 10 万人に対し 14.4 (2015 年結核登録者情報調査年報集計) であり、半世紀前 (1966 年結核罹患率 = 289.4)<sup>5)</sup> と比べて約 20 分の 1 にまで下がっている。

病原体として明確に定義できる結核菌群 (*Mycobacterium tuberculosis* complex) の減衰に対し、非結核性抗酸菌 (Non-Tuberculosis Mycobacteria, NTM) 症の増加が近年大きな問題となりつつある<sup>6)</sup>。NTM は元々自然環境やヒト、動物の常在菌としても数多く確認される菌種であり、曝露を受けても必ずしも発症

著者連絡先：(〒852-8523) 長崎県長崎市坂本 1-12-4  
長崎大学熱帯医学研究所国際保健学分野  
和田崇之  
TEL: 095-819-7869  
FAX: 095-819-7869  
E-mail: twada@nagasaki-u.ac.jp

しないことがほとんどである。ヒトの生活圏に近い自然環境で生存し、動物に定着できる NTM は、時折ヒトにも感染を成立させ、発症(動物症例の場合は致死)という形で我々の目に留まり得る。さらには、一部の菌種は生存域(ニッチ)を自然環境から感染宿主へと徐々に変化させ、結核菌群と同じく、病原体としての性質を帯びつつあるものも存在する。細菌もまた生命であり、ニッチ獲得のために適応・進化することは自然の摂理でもある。すなわち、病原体として宿主に定着し、拡がっていくことが抗酸菌も含めた微生物の生存戦略上有利に働く限り、それを押しとどめることは難しいと言わざるを得ない。

### 細菌としての特徴

抗酸菌属は、細胞染色時において酸性条件下での脱色に抵抗性を示すことから命名された。この性質は、脂質成分に富み肥厚な細胞壁によるものであるとされている。また、糖鎖やリン酸などによって複雑に修飾された高分子脂質が強固な細胞壁を構成し、抗酸菌の特徴の一つである強い環境抵抗性を与えていると考えられる。このため、自然環境のみならず、ヒトの生活環境においても生存、定着が可能であり、実験室や医療現場での消毒、殺菌処理には充分留意する必要がある<sup>7)</sup>。

NTM の分類は、一般的に Runyon 分類に基づく 4 群<sup>8)</sup>が主流であるが、分子系統分類と明瞭に対応がつけられるのはそのうち迅速発育群と遅発育群である(図 1)。両者には分裂速度に大きな違いがある。迅速発育群は実験培養時において数日でコロニー形成するのに対し、後者は分裂に速くとも半日以上かかり、培地上でコロニーを観察できるまで数ヶ月以上を要する菌種も存在する。

こうした違いは、培養の条件設定が難しいことだけが理由ではない。一般的に、多くの病原体は増殖期においてできるだけ速く分裂するために、タンパク質の生合成を担うリボソーム遺伝子を複数保有している(表 1)<sup>9)</sup>。つまり、短時間のうちにより多くのリボソームを作ることによって、時間あたりに合成できるタンパク質を増やすことができる「瞬発力」が生存戦略として重要視されている。それに対して、ほとんどの抗酸菌ではリボソーム遺伝子を 1 組しか保有しておらず、対照的である。抗酸菌の生存戦略は「環境条件が整った場合においていち早く増殖する」という環境依存性を排し、緩やかに増殖することを選択し得たユニークなものであると言える。

感染した宿主の免疫応答を回避して増殖することが

できるならば、細菌にとっては宿主体内も生存環境として成立する。結核菌がマクロファージ内で死滅せずに増殖できることは同菌が感染する上で重要な点であるが<sup>10)</sup>、自然環境下においても、アメーバなどの原生動物の内部で抗酸菌が増殖する例<sup>11)~13)</sup>や、不特定の動物種が保菌宿主として生育環境を提供している例<sup>14)~16)</sup>がさまざまに存在する。

### 日本における NTM 症の増加

前述したように、特に先進国において、NTM 症に罹患する患者数が近年激増している。2014 年、Namkoong ら<sup>6)</sup>が全国 884 か所の医療機関を調査したところ、NTM による新規肺感染症例数は結核症例数(培養陽性)を既に超えており、1 年間あたりの新規罹患率は人口 10 万人に対して 14.7 であると推定された。NTM 症の増加は世界各地で報告されており、最も罹患率が高いアメリカでは約 10 年の間に倍化(罹患率が高い地域では 10 万人対 40 程度まで増加)し<sup>17)~19)</sup>、元々症例が少ないヨーロッパ、オセアニアでも増加の一途をたどっている<sup>20)~22)</sup>。

抗酸菌は現在 140 種以上が登録されており、ヒトからの分離例がある菌種はそのうち数 10 種に及ぶ<sup>23)24)</sup>。特に、臨床的によく分離される抗酸菌種は何らかの病原性を持つと考えられる。しかし、宿主の免疫応答によって肉芽腫や巨細胞が形成されるなどのほぼ共通する病理学的所見は見られるものの、詳しい分子生物学的機序はわかっていない。菌種ごとの分離傾向は世界地域によって若干異なる。日本では *M. avium* または *M. intracellulare* (*M. avium* complex, MAC) が大半を占め、続いて *M. kansasii*、*M. abscessus* が続く(図 2)。また、主要な感染部位が皮膚である菌種も存在し、外傷からの侵入が契機となる。これらは水棲動物に病原性を示すもの(*M. marinum* など)や自然環境から容易に分離されるもの(*M. arupense* など)が存在する。

NTM 症において最大の問題点の一つは、感染経路が未だ不明瞭であることである。共通感染源による集団事例はほとんど報告がなく、一般的に排菌患者からの直接的な伝播拡散が起こらないこと、暴露を受けても感染が成立しない場合が多いことが状況を難しいものにしていく。河川や土壌などの自然環境、浴室やエアコンフィルターなどの生活環境から高頻度に分離されることから<sup>25)26)</sup>、我々の日常生活において抗酸菌感染のリスクから完全に免れることは不可能であり、NTM 症と診断された場合にどこから感染したのかを推定することは困難である。こうした状況では、患者

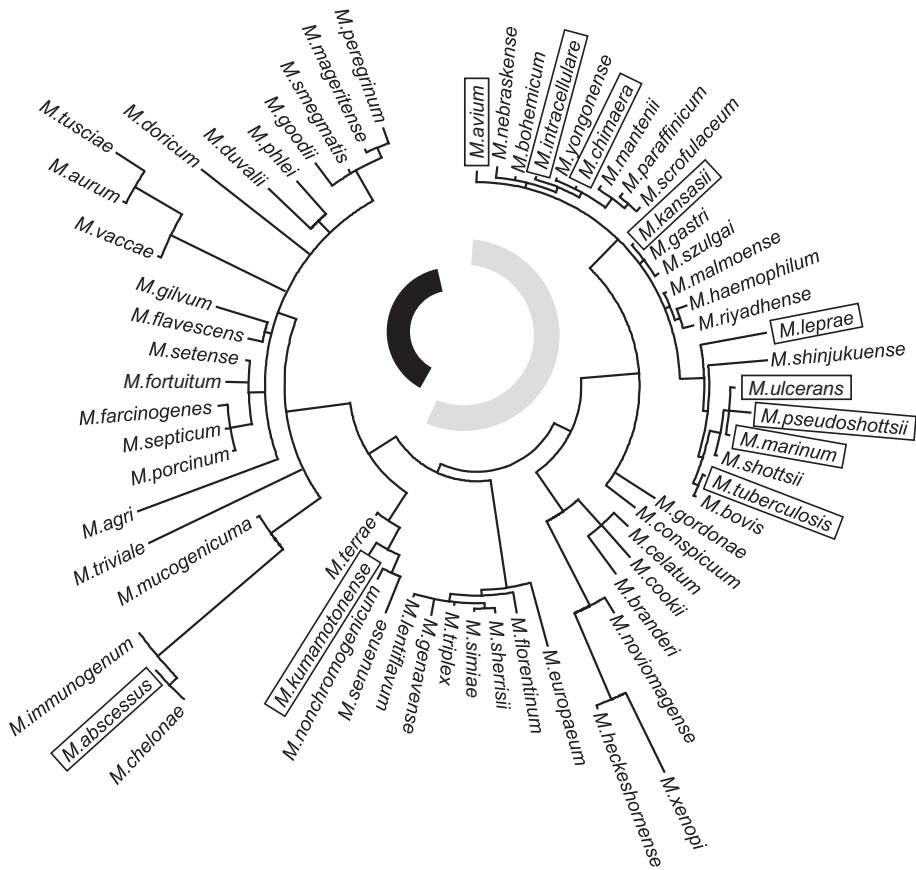


図1. 16S rDNA 塩基配列に基づく抗酸菌属 (65 種) の分子系統樹。データベースからダウンロードした配列を MAFFT によりアライメントし、MEGA (ver6.06) を用いて塩基置換モデルを選択し、最尤法によって作図した。用いる遺伝子、計算手法によって樹形が若干変化することに注意を要する (森田ら<sup>34)</sup>などを参照)。内側の同心円は迅速発育群 (黒色) と遅発育群 (灰色) を表している。本総論で触れた菌種は四角で囲み、強調した。

情報に基づく感染源調査に加えて、さまざまな環境、保菌動物などの浸淫状況を把握し、菌株の遺伝系統関係や相同性を由来ごとに比較する分子疫学解析が必要である。

#### 動物における NTM 症の実態は不明である

NTM における複雑な事情は、動物症例においてさらに顕著になる。ここで問題となるのは、抗酸菌の培養が他の病原体と比較して著しく煩雑な点である。抗酸菌は培養に要する時間が長く、他菌種によるコンタミネーションの影響を受けやすい上、自然環境下でも生存しているため、仮に培養に成功しても原因菌であることの証明が難しい。その結果、典型的な病変と抗酸菌染色による菌体検出をもって検査終了とする事例

がほとんどであり、一部の例外を除いて菌種まで決定されることは稀である。また、感染後の経過が慢性であるため、伴侶動物でも感染に気付かず斃死に至ることが多い。

ヒト症例から分離される NTM が動物からも高頻度で検出される場合、一般的に想定されるのは人獣共通感染症のリザーバーとしての可能性である。しかし、NTM が自然環境下に常在できることを踏まえると、必ずしも動物をヒト感染のリスク要因として捉えることが正しいとは限らない。正しく状況を把握するためには、理想的には、菌側の定着性や遺伝的多様性、生態を理解しなくてはならない。しかし、そうした知見はこれまで乏しく、フィールド調査、症例研究を積み重ねることが必要になる。

筆者らの研究グループでは、獣医学領域との連動により、動物における抗酸菌症例を対象とした調査研究を国内外で進めている。獣医病理学に基づく診断、臨床検査学に基づく分離培養、分子進化学・分子疫学に基づく遺伝子解析とデータ活用を連動させ、抗酸菌の実態把握と感染リスク評価、獣医学領域へのフィードバックを目指している。以下、本稿ではいくつか主要

な菌種を取り上げ、既知の重要な知見とともに簡潔に紹介する。

#### (1) *M. avium*

*M. avium* の重要なポイントとして、亜種分類と宿主選好性がある。動物への病原性が明瞭で、牛をはじめとした反芻動物にヨーネ病を引き起こす *M. avium* subsp. *paratuberculosis* (MAP)、鳥類を中心に感染する *M. avium* subsp. *avium* (MAA) および *M. avium* subsp. *silvaticum* (MAS) のほか、近年亜種として提案されている *M. avium* subsp. *hominissuis* (MAH) が認識されている<sup>27)28)</sup>。MAP が引き起こすヨーネ病は法定伝染病に指定されており、家畜衛生上において重要な病原体となっている。MAP には明確な適応宿主が存在し、過去に病原性を獲得した祖先系統から一気に拡散したことが分子系統樹から窺われるのに対し、MAH は進化上の系統分岐がはっきりしない (図3)。ヒト患者から主に分離されるのは MAH であり、ブタからも病原体として分離される他、ヒトの住環境、周囲の土壌からもよく分離される<sup>26)29)30)</sup>。過去における日本の動物、環境からの *M. avium* の分離状況は、森田らが精力的に行った事例報告<sup>31)~33)</sup>や総論<sup>34)</sup>に詳しいので参照されたい。

分子系統樹から見られる MAP の遺伝的均一性は病原体としての進化を示す重要な指標である (図3)。このような遺伝的均一性は、これらが病原体として確立した後、宿主間を伝播する際にきわめて効率よく拡散したことを反映しており、逆に MAH は未だ病原進化の途上にあることを示唆している。MAH の病原進化過程に関する考察は、これまで進められてきた分離菌株の遺伝多型解析から垣間見ることができ

表1. 様々な病原細菌の16Sリボソーム遺伝子コピー数

菌種	コピー数*
<i>Bartonella quintana</i>	2
<i>Bordetella pertussis</i>	3~4
<i>Campylobacter jejuni</i>	1~3
<i>Clostridioides difficile</i>	10~12
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	5
<i>Escherichia coli</i>	6~11
<i>Haemophilus influenzae</i>	6~7
<i>Legionella pneumophila</i>	3
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	4
<i>Staphylococcus aureus</i>	4~7
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4
<i>Treponema pallidum</i>	2
<i>Vibrio cholerae</i>	7~11
<i>Yersinia pestis</i>	6~7
<i>Mycobacterium leprae</i>	1
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1
<i>Mycobacterium ulcerans</i>	1

\**rrnDB* (<https://rrndb.umms.med.umich.edu/>)を参照して得られたrDNAセットのコピー数。

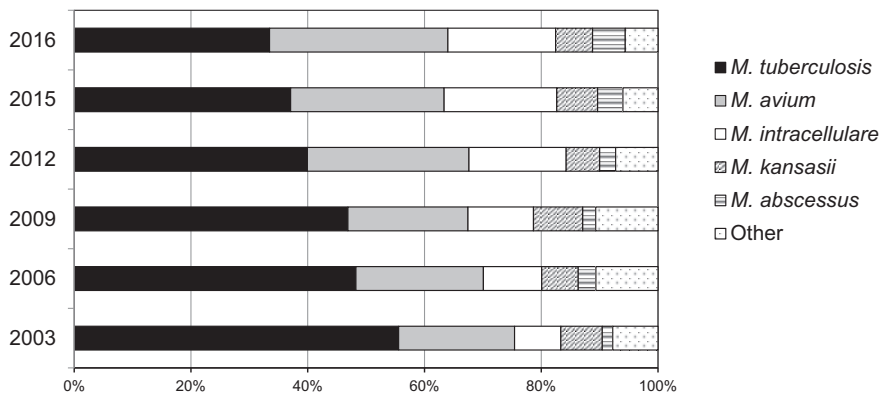


図2. 国立病院機構近畿中央胸部疾患センターにおける抗酸菌症患者の菌種別比率推移。同病院で分離同定された主要抗酸菌種の比率を3年ごとに示した(2016年のみ追記)。結核患者は年々減少しているものの、NTM症患者数は増加傾向にあるため、2006年には既にNTM患者数が結核患者数を上回っている。

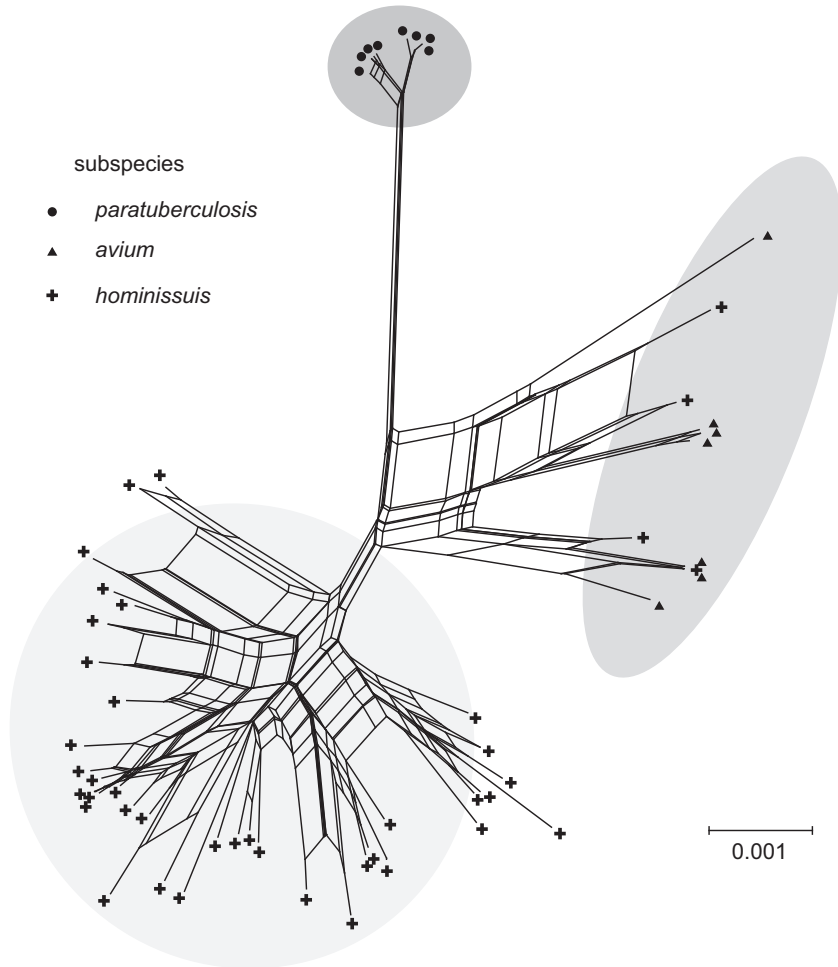


図3. *M. avium* の3亜種 (subsp. *paratuberculosis*, *avium*, および *hominissuis*) における遺伝的相関を示すネットワーク図。国際塩基配列データベースにおいて公開されている菌株 (*avium* 7株; *paratuberculosis* 34株; *hominissuis* 46株) のゲノム配列から9遺伝子を抽出し, SplitsTree4を用いて系統樹を作成した。*M. avium* subsp. *hominissuis* の46株はUchiyaら<sup>36)</sup>によって詳細に解析された国内患者由来株のデータを利用している。同文献ではコアゲノム(解析対象株が共有する全遺伝子セット)を用いた精巧な系統解析が行われているので参照されたい。*M. avium* subsp. *paratuberculosis* では菌株間の違いが小さく, 遺伝的均一性が高い(系統樹上部)のに対し, *M. avium* subsp. *hominissuis* では分岐がはっきりしない群(下部)と, *M. avium* subsp. *avium* が混在する群(中央部)を構成しており, 亜種として不明瞭な様子がわかる。

る<sup>29)30)35)36)</sup>。MAH菌株の比較から, 日本ではヒト患者と生活環境由来株で相同性が高く, ブタ患畜由来株とはある程度の違いが認められる一方で, 欧州では両者間の区別ができないという逆の結果が得られており, 複雑な様相を呈していることがわかる<sup>29)</sup>。

こうした遺伝子データを積み重ね, MAHがどのように分布し, どのように広がっていきこうとしているのかを推察することが重要である。筆者らは, 伴侶動物, 野生動物のMAH感染症例に着目し, 菌株の保管, 次

世代シーケンサーによるゲノムデータの獲得, 既存データとの比較を中心として情報の集積を行っている。

## (2) *M. marinum* およびその近縁菌種

2013年10月ごろ, ニューヨークの中華街で発生した患者約30名からなる集団皮膚症事例の原因菌として, *M. marinum* が同定された<sup>37)</sup>。患者聞き取り調査において全患者に鮮魚の加工処理または購入歴があり, そのうち約半数が取り扱い時に手指の怪我があっ



図4. *M. marinum* に感染し、斃死したモリアオガエルの解剖写真。肝臓に多数の白色眼斑が密在している(矢印)。皮膚にも潰瘍が認められる。詳細は Haridy ら<sup>45)</sup>を参照のこと。

たことを訴えている<sup>38)</sup>。

*M. marinum* は魚病の起病菌でもあり、ヒトに感染して発症する皮膚炎はアクアリウムや漁業関係者の職業病としても知られている<sup>39)40)</sup>。ヒトおよび魚の症例由来株を分析した Broutin ら<sup>41)</sup>の解析では、菌種内に認められる遺伝系統群ごとに分離傾向が異なっており、*M. avium* で見たのと同じく、徐々に宿主選好性を備えつつある様子がうかがえる。これとは別に、*M. marinum* の一部の系統では、マイコラクトンという毒素産生能を獲得しており、非産生株と異なる病原性を発揮することが知られている。これは、本菌がマイコラクトン産生遺伝子を外来的に獲得し、病原体化が進んだものと考えられている<sup>42)~44)</sup>。筆者らは2014年に水族館で飼育されていたモリアオガエルの斃死症例から本菌を分離し、報告した<sup>45)</sup>。その後の分析では、本事例の原因菌はマイコラクトン非産生型であり、*M. marinum* 本来の病原体としての性質に起因する事例であったと考えられる。*M. marinum* は分子系統上において結核菌群に非常に近く(図1)、結核感染モデルとして利用できる低病原性菌としても着目されている<sup>44)46)47)</sup>。自然水、土壌から広く分離されることもあり、その生態について体系的な調査が待たれる。

マイコラクトン産生性の高病原体として、*M. ulcerans* が知られている。本菌は無痛性の激しい皮膚炎症であるブルーリ潰瘍を引き起こす<sup>48)</sup>。ブルーリ潰瘍はアフリカを中心として途上国での被害が大きく、「顧みられない感染症(Neglected Tropical Diseases, NTD)」の一つに挙げられている。日本国内でも稀で

はあるが新規感染例が毎年確認されており<sup>49)~51)</sup>、何らかの保菌要因が自然界にあるものと考えられる。一方で、養殖魚などで魚病起病菌として時折分離される *M. pseudoshottsii* は同じくマイコラクトン陽性であるものの、ヒトや他動物での感染報告は皆無である<sup>52)</sup>。

これらの3菌種は極めて近縁な関係にあり、全ゲノムの塩基配列で97%以上の一致性があるため鑑別が難しいという側面を持つ。病原性、菌種と宿主の関係を正しく認識し、リスク評価することが重要である。

### (3) *M. kansasii*

*M. kansasii* は、水道水やシャワーヘッド、飲用水の供給システムから繰り返し分離される事例が複数報告されており、そうした設備からの吸入感染が引き起こされる可能性が考えられている<sup>53)~55)</sup>。同一家族内での感染症例も知られているが、これを直ちにヒト-ヒト感染とするには根拠に乏しい。

従来から肺 *M. kansasii* 症の分布は鉄鋼業の盛んな地帯の重工業労働者や鉱山に従事する鉱員との関連性が指摘されている<sup>56)</sup>。日本国内でも大阪湾沿岸部での好発や、岡山県倉敷市の水島工業地帯においては中心部ほど患者数が多いことが報告されており、環境要因との関連性が示唆されている<sup>57)58)</sup>。

このような状況に関連して、*M. kansasii* に感染する要因として粉塵吸入歴との関与が挙げられている<sup>59)60)</sup>。わが国での肺 *M. kansasii* 症の高罹患地域では、鉄工、建築、石工などの粉塵作業者が多い人口密集地であることに加えて、なんらかの地域産業が発症に絡んでいる可能性が懸念される。また、女性に比べて男性の発症率が有意に高く、喫煙との関わりが示唆されている<sup>61)</sup>。こうした傾向は肺 MAC 症と異なっており、本菌に特徴的である。

本菌による感染症の際立った特徴の一つに、化学療法の効果非常に高いことが挙げられる<sup>62)</sup>。NHO 近畿中央胸部疾患センターにおける同症の死亡率は0.5%と低く、肺結核の6.7%と比べても予後はかなり良好である<sup>61)63)</sup>。8年間(1997年から2004年)に同病院で検出された567株中、リファンピシン(RFP)耐性を獲得したのはわずか4株(0.71%)であったことから<sup>64)65)</sup>、薬剤耐性化が起きにくいことも要因として考えられる。

上述したように、*M. kansasii* の感染源については断片的な情報のみであるが、近年、ミュールジカやアカハナゲマといった野生動物や、アルパカといったヒトの使役動物からの症例報告が相次いでいる<sup>66)</sup>。同菌

種には現在7種類(タイプIからVII)の亜種が存在するが<sup>67)</sup>, 日本国内のヒト由来株はほとんどタイプIに属することが知られている<sup>68)</sup>。近年, 筆者らは動物園の展示動物(新世界ザル)の *M. kansasii* 症例を経験し, この症例でもタイプI株が起因菌であったことを確認した。さらにこの株では動物感染実験によって起病性を確認しており, 同事例が本菌株の病原性に基づく症例であることを裏付けている(投稿中)。

ここに挙げた抗酸菌種以外にも, 医療の現場で注目されている抗酸菌種は数多く存在する。迅速発育群の中で病原性と患者間伝播力を獲得した可能性が懸念されている *M. abscessus* complex は, 国内外で臨床報告が増えている<sup>69)</sup>。欧米で断続的に手術室汚染の報告が相次いだ *M. chimaera* は, 筆者らも医療機関における擬似的なアウトブレイクを学会報告しており, 滅菌水供給装置が汚染源であった可能性が示唆されている(投稿準備中)。2006年に新種として登録された *M. arupense* は, 手, 腕の滑膜炎を好発する菌種として知られている<sup>70)71)</sup>。国内ではやはり滑膜炎の起因菌として報告されている他, 熊本県で分離され新種登録された *M. kumamotonense* が近縁関係にある<sup>72)</sup>。

#### 結語: One Health のモデルとして

ここまで見てきたように, NTM は病原体としての感染源, リスク評価はもちろんのこと, 本来のニッチや生態など不明な点が多く, 研究対象として医学, 獣医学, フィールド調査, 分離培養, 遺伝子解析など, 幅広い分野の横断的連携が求められる。筆者らは, このような協働を, ヒト・動物・環境の保健と衛生を一つのものとして捉えるアプローチである“One Health”の好例として提示できると考えている。それぞれの研究志向を交えて互恵関係を築くことが重要であり, 広く緩く繋がる人間と動物, 人間と自然環境を俯瞰する視点から感染症の有り様を理解する手がかりを掴めればこの上ない喜びである。

**利益相反:** 本総説の執筆にあたって, 筆者らの研究内容の一部は科研費基盤(B)(JP15H05263)によって実施された。

#### 文 献

- 1) Bos, K.I., K.M. Harkins, A. Herbig, et al. 2014. Pre-Columbian mycobacterial genomes reveal seals as a source of New World human tuberculosis. *Nature* 514: 494-497.
- 2) Suzuki, K., A. Saso, K. Hoshino, et al. 2014. Paleopa-

thological evidence and detection of *Mycobacterium leprae* DNA from archaeological skeletal remains of Nabe-kaburi (head-covered with iron pots) burials in Japan. *PLoS ONE* 9: e88356.

- 3) Salo, W.L., A.C. Aufderheide, J. Buikstra, et al. 1994. Identification of *Mycobacterium tuberculosis* DNA in a pre-Columbian Peruvian mummy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 91: 2091-2094.
- 4) Schuenemann, V.J., P. Singh, T.A. Mendum, et al. 2013. Genome-wide comparison of medieval and modern *Mycobacterium leprae*. *Science* 341: 179-183.
- 5) 島尾忠男, 大森正子. 2011. 結核統計資料, その1. 性, 年齢階級別結核患者届出率の年次推移. *結核* 78: 21-26.
- 6) Namkoong, H., A. Kurashima, K. Morimoto, et al. 2016. Epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Japan (I). *Emerg. Infect. Dis.* 22: 1116-1117.
- 7) 小林寛伊. 2014. 消毒と滅菌のガイドライン(補訂版), へるす出版, 東京.
- 8) Runyon, E.H. 1959. Anonymous mycobacteria in pulmonary disease. *Med. Clin. North Am.* 43: 273-290.
- 9) Stoddard, S.F., B.J. Smith, R. Hein, et al. 2015. rrnDB: improved tools for interpreting rRNA gene abundance in bacteria and archaea and a new foundation for future development. *Nucleic Acids Res.* 43: D593-598.
- 10) Aderem, A., D.M. Underhill. 1999. Mechanisms of phagocytosis in macrophages. *Annu. Rev. Immunol.* 17: 593-623.
- 11) Cirillo, J.D., S. Falkow, L.S. Tompkins, et al. 1997. Interaction of *Mycobacterium avium* with environmental amoebae enhances virulence. *Infect. Immun.* 65: 3759-3767.
- 12) Gryseels, S., D. Amissah, L. Durnez, et al. 2012. Amoebae as potential environmental hosts for *Mycobacterium ulcerans* and other mycobacteria, but doubtful actors in Buruli ulcer epidemiology. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 6: e1764.
- 13) Ben Salah, I., M. Drancourt. 2010. Surviving within the amoebal exocyst: the *Mycobacterium avium* complex paradigm. *BMC Microbiol.* 10: 99.
- 14) Hardie, R.M., J.M. Watson. 1992. *Mycobacterium bovis* in England and Wales: past, present and future. *Epidemiol. Infect.* 109: 23-33.
- 15) Morris, R.S., D.U. Pfeiffer. 1995. Directions and issues in bovine tuberculosis epidemiology and control in

- New Zealand. *N Z Vet. J.* 43: 256-265.
- 16) Avanzi, C., J. Del-Pozo, A. Benjak, et al. 2016. Red squirrels in the British Isles are infected with leprosy bacilli. *Science* 354: 744-747.
  - 17) Adjemian, J., T.B. Frankland, Y.G. Daida, et al. 2017. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial lung disease and tuberculosis, Hawaii, USA. *Emerg. Infect. Dis.* 23: 439-447.
  - 18) Adjemian, J., K.N. Olivier, A.E. Seitz, et al. 2012. Prevalence of nontuberculous mycobacterial lung disease in U.S. Medicare beneficiaries. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 185: 881-886.
  - 19) Khan, K., J. Wang, T.K. Marras. 2007. Nontuberculous mycobacterial sensitization in the United States: national trends over three decades. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 176: 306-313.
  - 20) Rindi, L., C. Garzelli. 2016. Increase in non-tuberculous mycobacteria isolated from humans in Tuscany, Italy, from 2004 to 2014. *BMC Infect. Dis.* 16: 44.
  - 21) Thomson, R.M., NTM working group at Queensland TB Control Centre and Queensland Mycobacterial Reference Laboratory. 2010. Changing epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacteria infections. *Emerg. Infect. Dis.* 16: 1576-1583.
  - 22) Hoefsloot, W., J. van Ingen, C. Andrejak, et al. 2013. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. *Eur. Respir. J.* 42: 1604-1613.
  - 23) LPSN. List of prokaryotic names with standing in nomenclature. <http://www.bacterio.net/index.html>.
  - 24) 斎藤 肇. 1988. “非定型”抗酸菌. *結核* 63: 667-676.
  - 25) Ichijo, T., Y. Izumi, S. Nakamoto, et al. 2014. Distribution and respiratory activity of mycobacteria in household water system of healthy volunteers in Japan. *PLoS ONE* 9: e110554.
  - 26) Nishiuchi, Y., A. Tamura, S. Kitada, et al. 2009. *Mycobacterium avium* complex organisms predominantly colonize in the bathtub inlets of patients' bathrooms. *Jpn. J. Infect. Dis.* 62: 182-186.
  - 27) Rindi, L., C. Garzelli. 2014. Genetic diversity and phylogeny of *Mycobacterium avium*. *Infect. Genet. Evol.* 21: 375-383.
  - 28) Mijts, W., P. de Haas, R. Rossau, et al. 2002. Molecular evidence to support a proposal to reserve the designation *Mycobacterium avium* subsp. *avium* for bird-type isolates and '*M. avium* subsp. *hominissuis*' for the human/porcine type of *M. avium*. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 52: 1505-1518.
  - 29) Iwamoto, T., C. Nakajima, Y. Nishiuchi, et al. 2012. Genetic diversity of *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis* strains isolated from humans, pigs, and human living environment. *Infect. Genet. Evol.* 12: 846-852.
  - 30) Maekawa, K., Y. Ito, T. Hirai, et al. 2011. Environmental risk factors for pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* complex disease. *Chest* 140: 723-729.
  - 31) Morita, Y., S. Maruyama, F. Hashizaki, et al. 1999. Pathogenicity of *Mycobacterium avium* complex serovar 9 isolated from painted quail (*Excalfactoria chinensis*). *J. Vet. Med. Sci.* 61: 1309-1312.
  - 32) Morita, Y., H. Kimur, K. Kozawa, et al. 2003. Cutaneous infection in a cat caused by *Mycobacterium avium* complex serovar 6. *Vet. Rec.* 152: 120.
  - 33) Morita, Y., S. Maruyama, Y. Katsube. 1994. Prevalence of atypical mycobacteriosis in slaughtered swine in Gunma Prefecture and the serovars of the isolates. *J. Vet. Med. Sci.* 56: 475-479.
  - 34) 森田幸雄, 藤田雅弘, 丸山総一. 2006. 話題の感染症. 非定型抗酸菌と非定型抗酸菌症. *モダンメディア* 52: 57-66.
  - 35) Ogawa, K. 2013. Genetic research about *Mycobacterium avium* complex. *結核* 88: 17-22.
  - 36) Uchiya, K.I., S. Tomida, T. Nakagawa, et al. 2017. Comparative genome analyses of *Mycobacterium avium* reveal genomic features of its subspecies and strains that cause progression of pulmonary disease. *Sci. Rep.* 7: 39750.
  - 37) Internet New York City Department of Health and Mental Hygiene. 2014. Alert 6: Outbreak of mycobacterium infections after preparing live or raw fish or seafood.
  - 38) Sia, T.Y., S. Taimur, D.M. Blau, et al. 2016. Clinical and pathological evaluation of *Mycobacterium marinum* group skin infections associated with fish markets in New York City. *Clin. Infect. Dis.* 62: 590-595.
  - 39) Aubry, A., O. Chosidow, E. Caumes, et al. 2002. Sixty-three cases of *Mycobacterium marinum* infection: clinical features, treatment, and antibiotic susceptibility of causative isolates. *Arch. Intern. Med.* 162: 1746-1752.
  - 40) Gauthier, D.T. 2015. Bacterial zoonoses of fishes: a review and appraisal of evidence for linkages between fish and human infections. *Vet. J.* 203: 27-35.



- 41) Broutin, V., A.L. Banuls, A. Aubry, et al. 2012. Genetic diversity and population structure of *Mycobacterium marinum*: new insights into host and environmental specificities. *J. Clin. Microbiol.* 50: 3627-3634.
- 42) George, K.M., D. Chatterjee, G. Gunawardana, et al. 1999. Mycolactone: a polyketide toxin from *Mycobacterium ulcerans* required for virulence. *Science* 283: 854-857.
- 43) Yip, M.J., J.L. Porter, J.A. Fyfe, et al. 2007. Evolution of *Mycobacterium ulcerans* and other mycolactone-producing mycobacteria from a common *Mycobacterium marinum* progenitor. *J. Bacteriol.* 189: 2021-2029.
- 44) Stinear, T.P., T. Seemann, P.F. Harrison, et al. 2008. Insights from the complete genome sequence of *Mycobacterium marinum* on the evolution of *Mycobacterium tuberculosis*. *Genome Res* 18: 729-741.
- 45) Haridy, M., Y. Tachikawa, S. Yoshida, et al. 2014. *Mycobacterium marinum* infection in Japanese forest green tree frogs (*Rhacophorus arboreus*). *J. Comp. Pathol.* 151: 277-289.
- 46) Carlsson, F., J. Kim, C. Dumitru, et al. 2010. Host-detrimental role of Esx-1-mediated inflammasome activation in mycobacterial infection. *PLoS Pathog.* 6: e1000895.
- 47) Tobin, D.M., J.C. Vary Jr., J.P. Ray, et al. 2010. The *Ita4h* locus modulates susceptibility to mycobacterial infection in zebrafish and humans. *Cell* 140: 717-730.
- 48) van der Werf, T.S., W.T. van der Graaf, J.W. Tappero, et al. 1999. *Mycobacterium ulcerans* infection. *Lancet* 354: 1013-1018.
- 49) 東村道雄, 金田研司, 今枝 保, 他. 1989. 日本人女性に皮膚潰瘍を作った *Mycobacterium ulcerans* 類似菌. *結核* 64: 691-697.
- 50) Nakanaga, K., Y. Hoshino, R.R. Yotsu, et al. 2011. Nineteen cases of Buruli ulcer diagnosed in Japan from 1980 to 2010. *J. Clin. Microbiol.* 49: 3829-3836.
- 51) Tsukamura, M., H. Mikoshiba. 1982. A new *Mycobacterium* which caused skin infection. *Microbiol. Immunol.* 26: 951-955.
- 52) Nakanaga, K., Y. Hoshino, Y. Hattori, et al. 2012. *Mycobacterium pseudoshottsii* isolated from 24 farmed fishes in western Japan. *J. Vet. Med. Sci.* 74: 275-278.
- 53) Bailey, R.K., S. Wyles, M. Dingley, et al. 1970. The isolation of high catalase *Mycobacterium kansasii* from tap water. *Am. Rev. Respir. Dis.* 101: 430-431.
- 54) Engel, H.W., L.G. Berwald, A.H. Havelaar. 1980. The occurrence of *Mycobacterium kansasii* in tapwater. *Tubercle* 61: 21-26.
- 55) Engel, H.W., L.G. Berwald, B.W. Lindeboom, et al. 1981. *Mycobacterium kansasii* infections in the Netherlands: a brief summary. *Rev. Infect. Dis.* 3: 1024.
- 56) The Research Committee of the British Thoracic and Tuberculosis Association. 1975. Opportunist mycobacterial pulmonary infection and occupational dust exposure: an investigation in England and Wales. *Tubercle* 56: 295-313.
- 57) 吉田志緒美, 鈴木克洋, 斎藤 肇. 2011. *Mycobacterium kansasii* の疫学と分子疫学的研究の現状—(その1) 疫学について. *結核* 86: 515-521.
- 58) 三村公洋. 2002. 岡山県における *M. kansasii* 症の現状. *結核* 77: 665-669.
- 59) Marks, J. 1975. Occupation and *Kansasii* infection in Cardiff residents. *Tubercle* 56: 311-313.
- 60) Chobot, S., J. Malis, H. Sebakova, et al. 1997. Endemic incidence of infections caused by *Mycobacterium kansasii* in the Karvina district in 1968-1995 (analysis of epidemiological data—review). *Cent. Eur. J. Public Health* 5: 164-173.
- 61) 鈴木克洋. 2013. 肺 MAC 症診療 Up to Date. p. 179-184, 南江堂, 東京.
- 62) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会. 2012. 肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012年改訂. *結核* 87: 83-86.
- 63) 鈴木克洋, 吉田志緒美, 露口一成, 他. 2006. 肺カンサシ症の治療. *結核* 81: 41-43.
- 64) 鈴木克洋, 吉田志緒美. 2008. 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ 8 呼吸器症候群 (第2版). p. 87-89, 日本臨牀社, 東京.
- 65) Maliwan, N., J.R. Zvetina. 2005. Clinical features and follow up of 302 patients with *Mycobacterium kansasii* pulmonary infection: a 50 year experience. *Postgrad. Med. J.* 81: 530-533.
- 66) 吉田志緒美. 2016. ヒトと動物の共通感染症としての *Mycobacterium kansasii*—One Health Disease としての評価. p. 39-50, *結核・非定型抗酸菌症治療研究会*.
- 67) Tortoli, E. 2003. *Mycobacterium kansasii*, species or complex? Biomolecular and epidemiological insights. *結核* 78: 705-709.
- 68) 吉田志緒美, 鈴木克洋, 露口一成, 他. 2007. *Mycobacterium kansasii* 株における分子疫学的解明. *結核* 82: 103-110.

- 69) Prevots, D.R., P.A. Shaw, D. Strickland, et al. 2010. Nontuberculous mycobacterial lung disease prevalence at four integrated health care delivery systems. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 182: 970-976.
- 70) Cloud, J.L., J.J. Meyer, J.I. Pounder, et al. 2006. *Mycobacterium arupense* sp. nov., a non-chromogenic bacterium isolated from clinical specimens. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 56: 1413-1418.
- 71) Beam, E., S. Vasoo, P.J. Simner, et al. 2014. *Mycobacterium arupense* flexor tenosynovitis: case report and review of antimicrobial susceptibility profiles for 40 clinical isolates. *J. Clin. Microbiol.* 52: 2706-2708.
- 72) Masaki, T., K. Ohkusu, H. Hata, et al. 2006. *Mycobacterium kumamotonense* sp. nov. recovered from clinical specimen and the first isolation report of *Mycobacterium arupense* in Japan: Novel slowly growing, nonchromogenic clinical isolates related to *Mycobacterium terrae* complex. *Microbiol. Immunol.* 50: 889-897.

## Mycobacteriosis around human, animals, and environments

Takayuki Wada<sup>1)</sup>, Shiomi Yoshida<sup>2) 3)</sup>, Tokuma Yanai<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University

<sup>2)</sup>Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

<sup>3)</sup>Clinical Research Center, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center

<sup>4)</sup>Faculty of Applied Biological Sciences, Gifu University

Genus *Mycobacterium* includes many human pathogen species such as *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium leprae*. Recently, the prevalence of tuberculosis in the Japanese population has shown a gradual decreasing trend to approximately 15 in 100,000 people. In contrast, the incidence of Non-Tuberculosis Mycobacteria (NTM) infections is increasing dramatically. In addition to *Mycobacterium avium* complex (MAC), which infects a large number of patients, many bacterial species such as *M. marinum*, causing mainly skin symptoms, and *M. kansasii*, shown to be linked with air pollution, have been reported to infect humans, and details on the sources of these infections are unknown. These bacteria can essentially survive in the natural environment and can be also be isolated from domesticated animals and livestock. Important clues of pathways of propagation will be obtained from the analysis and comparison of these bacteria on the gene level in molecular epidemiological analysis. However, to date, there are few detailed analyses on bacterial strains isolated from non-human cases, which also include species identification. In this review, the genetic background and conditions of isolation of mycobacterial species from animals and the environment, and cases experienced by the authors are discussed for several acid-fast bacterial species known to infect humans. In addition, mycobacterial diseases are overviewed from bacteriological and ecological perspectives. Furthermore, coordination with fields of medicine, veterinary medicine, and ecology in the research in these fields are discussed.