

抗酸菌属に潜む分類学と臨床現場の乖離

—医学・薬学などとの発展的融合を模索

和田 崇之 *Takayuki Wada*

長崎大学 热帯医学研究所 助教

吉田 志緒美 *Shiomii Yoshida*

NHO国立病院機構 近畿中央胸部疾患研究センター 流動研究員
長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科 大学院生

山本 太郎 *Taro Yamamoto*

長崎大学 热帯医学研究所 /
長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科 教授

ヒト結核菌を代表とする抗酸菌属は真性細菌の一群であり、多様な病原体を含んでいる。菌種分類は診断の上で重要な情報源として活用されるが、治療方針を左右する事情が先行するため、正確な分類が医療の現場で必ずしも容易に受け入れられるとは限らない。本稿では病原性抗酸菌に関する事例を通して、分類学という自然科学がもたらす恩恵が、臨床応用からかえって乖離してしまう状況について概論する。

1 抗酸菌属とは

抗酸菌属 (*Mycobacteria*) といわれてピンとくる読者は少ないかもしれない。同属は真性細菌の1グループであり、感染症の原因となる病原体を数多く含んでいる。一方で、抗酸菌は土壤や河川、水道水など、極めて広範な自然環境にも普通に存在しており^{1,2)}、増殖速度は遅い面、消毒には比較的強く、なかなか死がない。熱にも強く、給湯設備の取水口やシャワーヘッドに付着した抗酸菌は高温環境にも殺菌されずに生存できる³⁾。菌体表面が脂質成分で覆われていて、専門書などでは「ろうそくで覆われたような」と表現されることもある変わったグループである。

最も有名(?)な病原体はヒト結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) である(図1)。主に肺に感染し、飛沫核^{*}となっ

て空気中を漂うため感染力が高い。エイズ、マラリアとともに三大感染症の一つとして途上国を中心に猛威を振るつ

ているが、日本も患者数は多く、世界的には「中蔓延国」とされている⁴⁾。それ以外にも、ハンセン病の原因となる

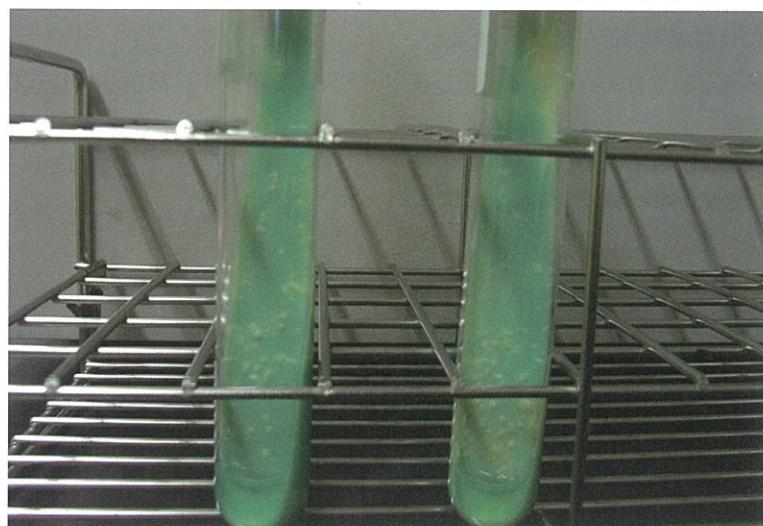


図1 ヒト結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)

液体培地 (Middlebrook 7H9) で前培養した患者由来喀痰を小川固体培地上に塗布し、37°Cにて約3週間培養した。抗酸菌属は増殖速度が遅く、培養の判定結果に数ヶ月を要することも少なくない。

表1 日本でヒト感染症が報告されている非結核性抗酸菌 (NTM)

しばしば認められる菌種	<i>M. avium</i> [*] , <i>M. intracellulare</i> [*] , <i>M. kansasii</i> , <i>M. abscessus</i>
比較的稀に認められる菌種	<i>M. fortuitum</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. szulgai</i> , <i>M. xenopi</i> , <i>M. nonchromogenicum</i> , <i>M. terrae</i> , <i>M. scrofulaceum</i> , <i>M. gordonaiae</i> , <i>M. simiae</i> , <i>M. shimoidei</i> , <i>M. thermoresistibile</i> , <i>M. heckeshornense</i> , <i>M. intermedium</i> , <i>M. lentiflavum</i> , <i>M. ulcerans</i> , <i>M. malmoense</i> , <i>M. branderupi</i> , <i>M. celatum</i> , <i>M. genavense</i> , <i>M. haemophilum</i> , <i>M. triplex</i> , <i>M. goodii</i> , <i>M. marinum</i> , <i>M. mageritense</i> , <i>M. mucogenicum</i> , <i>M. peregrinum</i>

**M. avium*, *M. intracellulare*は性状が類似しており、一括して*M. avium complexi* (MAC) とよぶことが多い。

らの菌 (*M. leprae*) や、激しい皮膚炎 (ブルーリ潰瘍) を発症するマイコバクテリウム・ウルセラヌス (*M. ulcerans*) など、抗酸菌にはさまざまな病態を引き起こす厄介な菌種がひしめいている。近年では、結核のような呼吸器症状を起こすが、結核菌とは異なる「非結核性抗酸菌症 (Non-Tuberculosis Mycobacterium, NTM症)」が増加の一途をたどっており^{5,6}、私たちの健康な生活にひっそりと影を落としつつある。

NTM症は不明な点が非常に多く、どこから感染するのか、なぜ病気を起こすのか、といった基本的なことさえまだよくわかっていない⁷。また、感染患者のリスク要因(既往歴や家族性、生活習慣など) もはつきりしない。一般的には抗結核薬^{*}が処方されるが、いまだ決定的な有効治療薬は存在しない。菌種によっては複数の薬剤を併用することによりある程度の薬効が期待できることから、多剤併用療法が標準的治療とされているのが現状である⁸。しかし、いったん排菌が治まつても再発するケースが後を絶たないことから、重症化を防ぐために外科治療(感染巣の切除)に踏み切ることも少なくない。再発時には薬剤耐性化して治りにくくなる傾向があり、さらに長期にわたる経過観察が強いられる。総じて、NTM症は難治性の感染症であるといえる。

臨床の現場では、まず患者の症状、

菌体性状ともによく似たヒト結核菌と区別する必要がある。次に、患者から分離培養された菌種名を病名とし、できるだけ効果が見込まれる治療薬の選択がおこなわれる。免疫力や年齢など、さまざまな患者要因が重なり合うため、はつきりした予後の傾向は認められないものの、原因菌種によってある程度見通し立てることができる。菌種分類・鑑別が治療方針を決定づける情報として利用されるという側面がそこに生まれ、迅速な菌種同定と、その基盤となる明確な定義が臨床の現場に求められる。

2 抗酸菌の菌種分類と医学

病気を起こす抗酸菌、特にNTMにはどのようなものが存在するのだろうか。実はこれには枚挙に暇がないほど、さまざまな菌種が患者から分離される

ことが知られている(表1)。日本において結核に次いで感染を引き起こすのはマイコバクテリウム・アビウム (*M. avium*) である。地域間で若干の差はあるが、*M. avium*は全国的に常に増加傾向にあり、筆者らの院内集計において抗酸菌症全体の約1/4を占めるようになった(図2)。その後、マイコバクテリウム・イントラセルラーレ (*M. intracellularare*)、マイコバクテリウム・カンザシ (*M. kansasii*) という耳慣れない菌種名が続く。こうした菌種による抗酸菌症は、主として肺に感染し、結核と同様の咳や痰、発熱といった呼吸器症状を呈するが、ヒト-ヒト間の伝播は起こらないとされている^{9,10}。一般的に、菌種の違いは共通遺伝子の塩基配列、特に比較しやすい16Sリボソームをコードする遺伝子(16SrDNA)によって鑑別されることが多く、ここに分子遺伝学的な種分類と医学領域の接点が見えてくる。

用語解説 Glossary

【飛沫核】

ほか、麻疹ウイルスなどが飛沫核を形成でき、ヒト-ヒト間を容易に伝播する。

【抗結核薬】

主に結核症において処方される抗生物質。リファンピシン、イソニアジド、ビラジナミドなど。抗酸菌症は、効果がある抗生物質が通常の細菌感染症とは大きく異なるため、抗酸菌の検出、診断が治療上重要なステップとなる。

元来、抗酸菌の菌種分類には人間の医学史と深い関係がある。抗酸菌の発見は遺伝子(DNA)の発見よりも歴史が古く、コッホによる結核菌の発見(1882年)が最初であるから、その後続々と定義された菌種が塩基配列による定義と一致しないことはやむを得ないところがある。特に顕著な例は、主に家畜牛から分離される結核菌が「ウシ結核菌 (*M. bovis*)」と定義され、その弱毒性が古くから認められてきたことである。ジェンナーによる牛痘の接種実験が天然痘ワクチンとして確立していくように、結核ワクチン株(BCG)の樹立にはこのウシ結核菌が親株として利用された¹¹。こうした試みと医学上

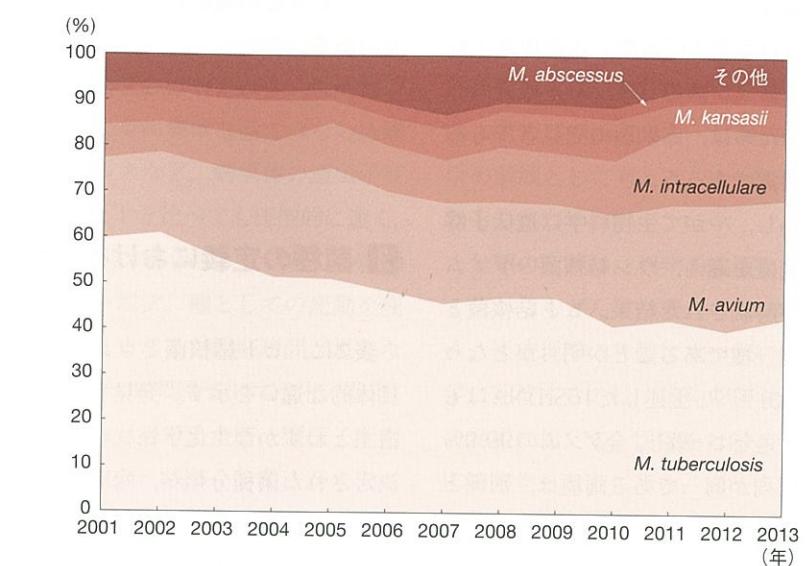


図2 NHO近畿中央胸部疾患センター(大阪府堺市)における抗酸菌症の原因菌推移
NTM症が徐々に増加傾向にある。

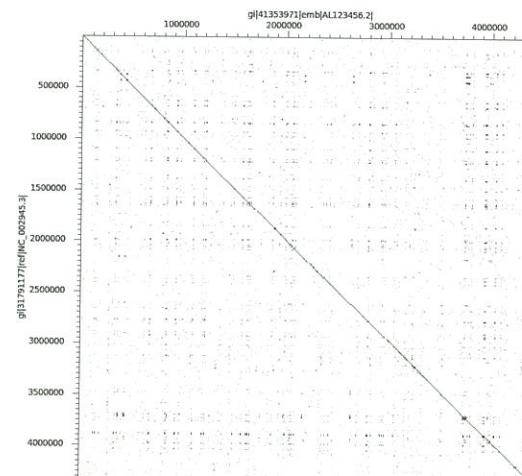
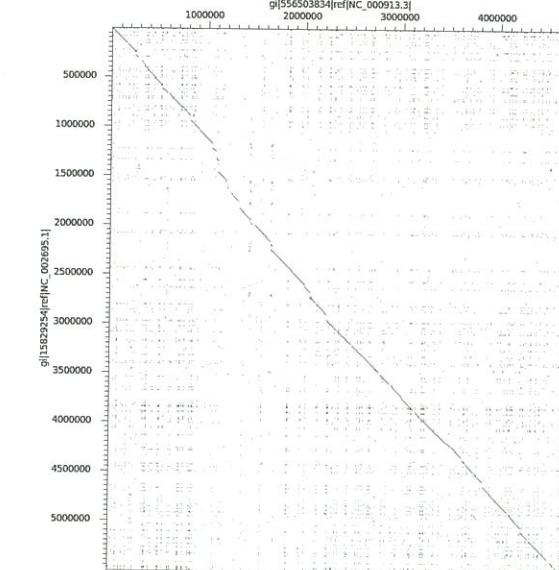


図3 ドットプロットによる2株間のゲノム配列比較

この図では、異なる塩基配列を横軸(左から右)、縦軸(上から下)で表し、両者の配列間で相同性が高い点をプロットすることにより、相同な領域が斜線として出現する。ドットプロットは遺伝子の塩基配列やタンパク質のアミノ酸配列をコンピューター上で解析するバイオインフォマティクスにおいてよく用いられる手法であり、配列間の未知の相同性を調べるときに役立つ。

(a) ヒト結核菌H37Rv株(横軸)とウシ結核菌AL2122/97株(縦軸)の全ゲ



ノム塩基配列。図に現れている対角線上の線は、両者が全長にわたって一致度が高いことを示している。

(b) 実験室でよく使われる大腸菌K12株(横軸)と腸管出血性大腸菌O157 Sakai株(縦軸)の全ゲノム塩基配列。対角線上に長い直線が現れるのは(a)と同じだが、Sakai株に存在する病原遺伝子がK12株では欠損しているため、同一種間の解析ではあるが、ところどころで破線する。

の成果は当時の細菌学研究の最先端であり、いち早くこれを日本に取り入れるべくフランスのパストール研究所へと赴いたのは、赤痢菌の発見者でもある志賀潔であった。

しかし、やがて生物科学は遺伝子解析の全盛を迎える、ウシ結核菌のゲノム配列が解読された結果、ヒト結核菌とほぼ同一種であることが明らかとなつた（図3）¹²⁾¹³⁾。上述した16SrDNAはもとより完全に一致し、全ゲノムの99.9%もの配列が同一である両種は、別種とする根拠を失ってしまったともいえる（皮肉なことに、病原性や宿主域が異なる理由はいまだに不明瞭である）。こうした状況を科学的に受け止めるな

ら、これらを同種として再定義する必要がある。

しかし、そのようなことが可能だろうか。

3 菌種の定義における混乱

表2に、ヒト結核菌とウシ結核菌の具体的な違いを示す。発見当初に感染宿主とわずかな生化学性状の違いから決定された菌種分類が、臨床の現場のみならず、取り扱いを規定する法律と管轄する省庁をも分け隔てる仕組みになつており、正当に再分類することがかえって混乱を生むほどに浸透してしまつた。

まっているのがわかるだろう。確かに遺伝子から見れば、ヒト結核菌とウシ結核菌を別種として識別することは、ある意味「ルール違反」かもしれない。しかし、病原菌に関していえば、種名が臨床の現場で利用される限り、そちらの都合を優先するのが常であるといわざるを得ない。より繊細で精密な医療が可能になった現代では、むしろそうした状況が根深く現れる傾向すらあるといえる。

具体的な例を見てみよう。マイコバクテリウム・アブセッサス（*M. abscessus*）は近年増加している抗酸菌症起因菌の一つであり、抗酸菌の中でも増殖が速いグループ（迅速発育群）に属する病原体である。他の菌種と同様、病原性や感染源はわかっていない。臨床現場では予後不良の経過をたどることが多いため、積極的な菌種鑑別が推奨されている¹⁴⁾。*M. abscessus*には、近縁種にマイコバクテリウム・マシリエンセ（*M. massiliense*）とマイコバクテリウム・ボレッティ（*M. bolletii*）があり、前者は投薬治療による予後が良く、後者は*M. abscessus*と同等に治療がうまくいかないことが多いことから、これらの菌種鑑別が重要な役割を果たす。つまり、これらの菌種分類は薬の効果や治療経過の推定に役立ち、治療方針を決定するための判断材料として利用価値が高いものであった。

ところがその後、これらは遺伝子解析に基づく分類学上の提案によって単一菌種（*M. abscessus*）にまとめられてしまい、現場の混乱をきたしている（図4）¹⁵⁾¹⁶⁾。*M. massiliense*は一般的に「薬が効く」ため、臨床の現場としては残しておきたい定義だったが、*M. bolletii*と合わせて一つの亜種（*M. abscessus* subsp *bolletii*）となり、分類上区別できなくなつ

た。また、独立した1菌種であった*M. abscessus*も、亜種*M. abscessus* subsp. *abscessus*として再定義されることとなり、やはり不明瞭になってしまった。医療方針に決定権を持つ医師は必ずしも菌種の分類に明るいわけではなく、こうした状況が少なからず混乱を招いている。

科学的に誠実な姿勢を貫き、種分類を定義、あるいは再定義していくことと、患者を治す使命を担う医学の要望に真摯に応えること。それぞれ相反することではないはずだが、なかなかうまくいかないものである。

4 生物学的「種」と臨床現場が求める便宜的「種」のジレンマ

やや抽象的になるのだが、何が本質なのかを少しだけ議論しておきたい。繰り返しになるが、臨床の現場では、個々の状況の下で患者の健康と生命を守ることが最も重要視され、より良い治療を選択するための正確な診断が何よりも優先される。病巣から分離された病原体の名前はそのまま診断名となり、同時に治療選択の根拠となることが望まれる。つまり、病原菌の種名は、より良い治療方針の選択と直結したものであつてほしいわけである。逆にい

うと、菌種分類が治療に寄与しないのであれば、それは副次的な情報にしかならず、両者の主張は拮抗してしまう。臨床の現場から病原体の新種・亜種が提起されると、それが科学的には不充分であったとしても受け入れられてしまうケースが散見されるのは、必ずしも分類学への無関心からではなく、分類という明快な方法が医療にとっても

高い利用価値を持っているからにほかならない。

しかし残念ながら（？）、微生物の分類はそんなに簡単な話ではない。細菌やウイルスなど、病原体の遺伝子変異速度はヒトと比べても圧倒的に速く、DNAの発見からわずか半世紀しか経過していない現状、種としての変動を理解するにはまだまだ観察時間が足りない。病原体が時間をかけて変化（進化）していくことを考えた時、遺伝子配列の単純な違いに基づく分類法が未来にわたって持続可能であるとは到底考えられず、新たな方策が求められる時代が訪れるのかもしれない。そのとき、臨床応用に即した分類方法が果たして生まれうるのか？ それを見届けるには私たちヒトの寿命はあまりに短く、ただそうであることを願うのみである。

難しいだろう。科学に立脚した種分類と、病原体の治療・制圧を目指す上で利用される種分類、これらの接点をどこに求めるのかもまた、広義的に分類学の領域として考えることができるのかもしれない。

分類の定義は、科学の進展とともにこれからもどんどん変わっていくだろう。医療現場の片隅に立つ筆者が分類学に期待するのは、純粋な科学としての発展に加えて、医学をはじめとした応用科学とともに歩み、考えることができる未来である。その中に両者の発展的融合が生まれることを願っている。

〔謝 辞〕
本稿に用いた写真などの撮影について、NHO近畿中央胸部疾患センター 臨床検査科の細菌室スタッフの方々と、大阪市立環境科学研究所 山本香織氏にご尽力を賜りましたことを厚く御礼申し上げます。

5 おわりに

病原微生物の分類はその発見経過、病原性、治療方針に引きずられ、種名が与えられてきた。そうした中、遺伝子に基づく菌種の理解と再定義は現場の混乱を引き起こし、誤った治療に結びつく可能性さえ懸念される。分類学的には、速い変異速度ゆえに菌種を明瞭に定義できず、多様性・相同性を加味せざるを得ない状況が混乱を助長する。つまり、菌種の決定によって治療方針を導きたい現場の意向と、分類学者の科学的な誠実さは、ときおり相反することがある。

ピュアサイエンスとして位置づけられる分類学と、臨床医学の現場が求めるものは必ずしも一致しない。とりわけ種定義が既成である場合、このジレンマを解消し、再定義を求ることは

表2 ヒト結核菌（*M. tuberculosis*, Mtb）とウシ結核菌（*M. bovis*, Mbo）の違い

項目	両菌種の違い
病原性	Mtb: 病原性高 Mbo: ヒトへの病原性はMtbよりも低いとされる。
伝播、宿主	Mtb: ヒト-ヒト間で飛沫核拡散するが、動物もたまに罹る。 Mbo: 人獣共通感染症。イギリスなど、ヒトでの流行地域もある。
治療方針	同じ
遺伝子（ゲノム）	ほぼ同一
主な生化学性状	Mtb: ナイアシン検査陽性、カタラーゼ易熱性（熱分解する） Mbo: ナイアシン検査陰性、カタラーゼ耐熱性
日本国内の現況	Mtb: 年間患者数16.1/100,000人（H26現在、なお中蔓延状態） Mbo: 近年は感染事例報告無し（ヒト・動物ともに）
主要な関連法律	Mtb: 感染症法（厚生労働省） Mbo: 家畜伝染病予防法（農林水産省）

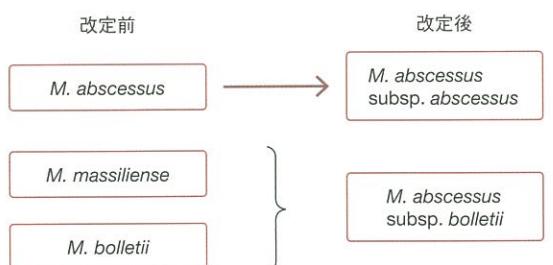


図4 *M. abscessus*とその近縁種における分類定義の変更

改定後は3種が2亜種1種に統合された。

- 9) Olivier, K. N., Weber, D. J., Wallace, R. J. Jr., Faiz, A. R., Lee, J. H., et al. *Am J Respir Crit Care Med.* **167**, 828–834, doi:10.1164/rccm.200207-678OC (2003).
- 10) von Reyn, C. F. Arbeit, R. D., Horsburgh, C. R., Ristola, M. A., Waddell, R. D., et al. *J Infect.* **44**, 166–170, doi:10.1053/jinf.2001.0950 (2002).
- 11) Albert, C. *La Vaccination Preventive Contre la Tuberculose* (Masson, Paris, 1927).
- 12) Garnier, T., Eiglmeier, K., Camus, J. C., Medina, N., Mansoor, H., et al. *Proc Natl Acad Sci USA.* **100**, 7877–7882, doi:10.1073/pnas.1130426100 (2003).
- 13) 和田崇之, 前田伸司. ゲノム配列にもとづく結核菌群の発生と進化の理解. 化学療法の領域 **27**, 25–31 (2011).
- 14) 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. 肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針—結核 **83**, 525–526 (2008).
- 15) Leao, S. C., Tortoli, E., Euzeby, J. P. & Garcia, M. J. *Int J Syst Evol Microbiol.* **61**, 2311–2313, doi:10.1099/ijss.0.023770-0 (2011).
- 16) Yoshida, S., Arikawa, K., Tsuyuguchi, K., Kurashima, A., Harada, T., et al. *J Med Microbiol.* **64**, 254–261, doi:10.1099/jmm.0.000016 (2015).



和田 崇之 *Takayuki Wada*

長崎大学 热帯医学研究所 助教

略歴：1997年、京都大学理学部卒業。1999年、京都大学大学院理学研究科前期課程修了後、大阪市立環境科学研究所に奉職し、2013年より長崎大学熱帯医学研究所助教。

専門：微生物学、分子疫学、公衆衛生学

受賞歴：日本結核病学会研究奨励賞受賞（2014年）

著書：ゲノム配列に基づく結核菌群の発生と進化の理解. 化学療法の領域. **27-6**, 25–31 (2011) など。



吉田 志緒美 *Shiomi Yoshida*

NHO国立病院機構 近畿中央胸部疾患研究センター 流動研究員／

長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科 大学院生

略歴：1988年、大阪府立公衆衛生専門学校臨床検査科卒業。1989年、奈良県立医科大学を経て、2002年、NHO近畿中央胸部疾患センター勤務。2013年より長崎大学大院医歯薬学総合研究科大学院博士課程に在籍（社会人）。

専門：分子疫学、臨床検査学

受賞歴：日本結核病学会研究奨励賞（2006年）、日本結核予防会結核研究奨励賞（2014年）

著書：肺 MAC 症診療 Up to Date (南江堂, 2013) など。



山本 太郎 *Taro Yamamoto*

長崎大学 热帯医学研究所／長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科 教授

略歴：1990年、長崎大学医学部卒業。医学博士、国際保健学博士。長崎大学熱帯医学研究所助教、京都大学大学院医学研究科助教授などを務め、2007年より現職。

専門：国際保健学、災害医療支援など。

受賞歴：武見生存科学奨励賞（2007）

著書：感染症と文明一共生への道（岩波書店, 2011）、ハイチ いのちとの闘い（昭和堂, 2008）、新型インフルエンザ 世界がふるえる日（岩波書店, 2006）など。