各種近交系マウスの *Mycobacterium avium* に対する感受性

2) 皮下感染例について

種 村 睦 子

東京女子医科大学, 微生物学教室 (指導 吉岡守正教授)

(受付: 1980年2月23日)

各種近交系マウスの腹腔内に *M. avium* (鳥型菌) を接種すると, 病変の進展はマウスの系統により著しく異なり, KK 系などでは病変の進みが早く, 重篤な内臓病変により早期に死亡例がでるのに, C3H 系では菌の増殖が遅れ, その内臓病変は極めて軽微であるなど, 感受性に大きなマウス系統間差が認められることは前報⁽¹⁾に述べた通りである。

マウスの腹腔内に接種された鳥型菌は主として macrophage を中心に増殖する模様で, 重症例のスタンプ標本からは, 菌を多くとり込んだ単核細胞が極めて多数認められ, 鼠癩病変とよく似た病像を示した。しかし, 鼠癩菌に対し高度な感受性をもつ C3H 系において, 鳥型菌の増殖が著しく遅れるなど, 感受性のマウス系統間差は鳥型菌と鼠癩菌とはその様相を著しく異にすることも明らかになった。そこで, ここでは鼠癩菌感染実験で最も多く用いられている皮下接種法により, マウス対鳥型菌の関係を, 感受性の系統間差を中心に検討し, 鼠癩菌皮下接種例との比較を行った。

実験材料および方法

1) 使用マウス:

C3H, C57BL/6, DDD, BALB/c, KK の5系統, いずれも生後約6週, 各系とも雌雄それぞれ8匹を用いた。これらは総て東京大学, 医科学研究所由来のもので, 国立多摩研究所, 疫学研究室にて特殊繁殖用固型飼料 (オリエンタル) と水で繁殖, 維持しているものを入手し, 同条件で飼育して実験に用いた。

2) 使用鳥型菌と感染方法:

鳥型菌は Kirchberg 株, 国立予防衛生研究所, 結核部より分与されたもので, 1%小川培地に継代, 保存した。

この Kirchberg 株 1%小川培地13日培養菌を滅菌生理食塩水で0.1mg/ml の菌液とし, これの0.25ml (0.025 mg) を各マウスの胸部皮下に接種した。なお, 使用した菌液の生菌単位は, 定量培養法により概算すると, 1 mg 当り 8.8×10^8 であり, 接種菌の菌形はよく揃ったやや細長いもので, ビーズ状の染色像はみられなかった。

3) 観察方法:

接種後5週目より, 5週おきに, 50週目まで, 接種部に生ずる皮下病変の性状, 大きさを触診により観察するとともに, 適時各系2匹を殺し, 皮下病変の性状, 重量, さらに内臓諸臓器のスタンプ標本を検査した。また死亡例についてもその都度同様な検査を行った。

皮下病変判定の規準は次のように川口ら⁽²⁾の鼠癩における判定法に準じたもの〔A〕であり, 内臓病変の判定規準は下記の如く前報⁽¹⁾と同じ〔B〕である。

A. Criteria for nodules

Designation	Palpation
𠄎	The size of an apex of a thumb (1000 mg or more)
𠄎	The size of an apex of a forefinger (700 mg)
𠄎	The size of an apex of a little finger (400mg)
++	Pea-size (200mg)
+	Rice-size (50mg)
+	1/2 rice-size (20mg)

A: Alopecia, U: Ulcer, C: Crust, S: Scar

なお, 鳥型菌は培養可能であるから, マウスに対する病原性を還元培養の成績により検討するのが普通であるが, 鼠癩病変との比較が実験の主目的の一つでもあるの

B. Criteria for visceral lesions

Designation	Bacillus-containing cells in stamp smears ($\times 100$)	
卍	Numerous	50 or more cells in one field
卍	Many	About 30 cells in one field
卍	A large number	About 10 cells in one field
卍	A small number	About 3 cells in one field
+	A few	About 10 cells in whole field
+	Scanty	1 to 5 cells in whole field

○ : color change to white

で、鼠癩の観察方法に準じて行った。

実験成績

雄マウスの経過を Table 1 に、雌マウスの経過を Table 2 にまとめて示した。

先ず、Table 1 の雄マウスの経過を中心に述べる。

5週目には各系マウスとも、米粒程度の硬い限局性結節を触れ、なかには結節表面に脱毛をみた例もあった。これら結節は2～3週頃から触れることができたが、その後目立って大きくはならなかった。マウス系統間に大差はなく、C3H系の結節は幾分小さく、KK系のそれはやや大きい程度である。

5週目結節の病理組織標本の Ziehl-Neelsen 染色による所見について簡単に述べる。皮下病変 (Photos 1～5) はいずれの系統でもほぼ同じで、中心部に壊死があり、この部分に多数の菌がみられたが、構成する細胞の大部分は多核球であって、鼠癩細胞のような菌の充満した大きな単核細胞は認められなかった。この壊死部をとりまくように結合組織の増生がみられる。また、リンパ球、多核球などの浸潤が著明でその中に結合組織が密に入り込んでいる像もみられた。このように菌のある部分を中心に宿主側の強い防御反応が明らかにみられるが、その他の部分への菌の侵入はほとんどみられなかった。病変は限局的に処理され、排除されると思われ、鼠癩の病変 (Photo 6) とは全く異なる。

次に、接種局所の塗抹、抗酸性染色標本について述べる。結節に中心壊死がおこっているためか、見出される細胞は多核球が大部分で、抗酸菌もかなり多い。これらの菌は細胞内に入っているものもあるが、そのほとんど

が細胞外にあり、菌形はやや細長く、ビーズ状のものも多い。短い菌、充実した菌は少なく、接種材料の菌形に近いものであった。

その後10週目の肉眼的変化は、結節の大きさが僅かに増す例もあるが、大部分の結節にはあまり大きな変化はなく、脱毛のみられるもの、また痂皮、瘢痕がみられる例もあった。その後結節は縮小に向い、20週になると、ほとんど何も触れないか、やっと粟粒程度のものを触れるくらいに軽症となった。この時期の接種局所の直接塗抹標本上には、菌数は5週目よりは少ないが、まだかなりの数が検出された。大部分が細胞外の菌であり、時に単核細胞の核と思われるものの附近に多くの菌をみることはあっても、明らかに菌をとり込んだといえる単核細胞はみつからなかった。菌形はさらに細長くなり、ビーズ状のものが多くなった。しかし、針頭大の微小結節の塗抹標本上に、充実した菌を多く見出し、ビーズ状の菌がなかった例もあって、この時期の治癒傾向を菌形のみから判断することは無理なようである。

内臓病変をスタンプ標本により検討すると、5週目は勿論のこと20週目所見でも、各臓器内に抗酸菌をとり込んだ単核細胞 (菌保有細胞) はほとんど見出せず、僅かにDDD系2例の肺にやや多くの菌保有細胞を検出し得たに過ぎない。接種局所の病変が自然治癒に向うばかりでなく、この時期の所見からは、内臓への菌の伝播も少ないようである。

接種後35週目に各系の生残4例中2例を殺して検査した。Table 1 にみるように、接種局所の病変は引き続き明らかな治癒傾向をみせており、ほとんど触れない例が多く、局所の塗抹、抗酸性染色標本の所見は20週目の成績より幾分軽度であった。ただ、小さいながら結節として触れた例では、どれも充実した抗酸菌が認められ、菌形による治癒傾向の判断はこの時期になっても困難であった。

しかし、この時期になると内臓病変にマウス系統間差があらわれてきた。C57BL/6系の肺にやや多くの菌保有細胞がみられたし、KK系では肺に明らかな肉眼的変化があり、そのスタンプ標本においては菌の充満した単核細胞が多くみられ、脾からもかなりの数の菌保有細胞が検出された。肝では僅かな菌保有細胞がときに見られる程度であった。KK系の内臓病変は他系のそれより明らかに重いといえる。BALB/c系の35週目剖検例では、DDD、C3H系の例と同様に特別な所見はみられず、DDD系の41週目死亡例における病変も極めて軽いものであった。しかし、BALB/c系46週目死亡例では肺、肝、脾から極めて多くの菌保有細胞が見出された。

Table 1 Subcutaneous and visceral lesions in male mice subcutaneously infected with *M. avium*, strain Kirchberg.

Mouse strain	Weeks after inoculation & nodule size										Killed or died	Weight mg. of nodule	Visceral lesions			
	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50			Lung	Liver	Spleen	Kidney
C 3 H	+										K5*	20	-	-	-	-
	+										K5	20	+	-	-	-
	+	+A	-A	-A							K20	0A	-	-	-	-
	-?	-?A	-	-							K20	0	-	-	-	-
	-?	-?A	-	-	-	-	-				K35	0	-	-	-	-
	+	+A	-?A	-A	-	-A	-				K35	0	-	-	-	-
	+	+A	+	-	-	-	-	-	-	-	K50	0	-	-	-	-
	+	+A	-?A	-	-	-	-	-	-	-	K50	0	-	-	-	-
C57BL/6	+A										K5	40A	-	-	-	-
	+										K5	60	-	-	-	-
	+	+A	+C	-?S							K20	<20S	+	-	-	-
	+A	+A	+A	-?A							K20	<20A	++	-	+	-
	+	+A	+C	-?A	-A	-?A	-?				K35	0	+++	-	-	-
	+A	+A	-?A	-A	-A	-A	-A				K35	0A	+++	+	+	-
	+	+A	-?A	-A	-A	-	-	-?	-	-	K50	0	+++	++	+	-
	+	+A	+A	+A	-?A	+S	+S	+S	-?U	-?A	K50	0'A	+++	+	+	-
DDD	+										K5	30	-	-	-	-
	+										K5	50	-	-	-	-
	+	+A	+A	-							D20	0	+++	+	+	-
	+	++	+C	+U							K20	50U	++	-	+	-
	+	++A	+C	+S	+S	+S	+A				K35	20A	-	-	-	-
	+	++	+A	+	+	+A	+A				K35	70A	+	-	+	-
	+	+A	+S	+S	+S	-?A	-?A	-A			D41	0'A	+	-	+	+
	+	++A	++C	++A	++A	+S	+A	-?A	-?A	-?A	K50	<20A	++	++	++	-
BALB/c	+										K5	<20	-	-	-	-
	+A										K5	30A	-	+	-	-
	+A	+C	+C	+S							K20	<20S	+	+	+	-
	+	+A	+A	+A							K20	<20A	-	+	-	-
	+A	+U	+S	+S	+S	+U	-?A				K35	0'A	-	-	-	-
	++	++C	++C	++C	+C	++C	+C				K35	60C	+	-	+	-
	+	+A	+C	+S	+S	+U	+S	++S	+C		D46	<20C	+++	+++	+++	+
	+	++C	+S	+C	+S	+U	+C	+S	-?C	-?A	K50	30A	+++	++	+++	++
KK	+A										K5	40A	-	-	-	-
	++A										K5	200A	-	-	-	-
	++	+A									D12**	0'A	-	-	-	-
	++	+	+S	+S							K20	20S	+	-	-	-
	++	++S	++S	+S	+S	+S	-?S				K35	0'S	+++	+	+	-
	++C	+S	+S	-?S	-?A	-	-				K35	0	+++	+	++	-
	++A	++S	+S	+S	+S	+S	-?A	-?	-	-	K50	0'	+++	++	+++°	+
	++	+S	+S	+S	+S	-A	-A	-?	-	+S	K50	110S	+++	+++°	+++	++

* K5 : Mouse was killed 5 weeks after infection. Infection dose : 0.025 mg (V.U/mg : 8.8×10^6)

** D12 : Mouse died 12 weeks after infection. A : Alopecia, U : Ulcer, C : Crust, S : Scar.

Table 2 Subcutaneous and visceral lesions in female mice subcutaneously infected with *M. avium*, strain Kirchberg.

Mouse strain	Weeks after inoculation & nodule size										Killed or died	Weight of nodule mg	Visceral lesions			
	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50			Lung	Liver	Spleen	Kidney
C 3 H ♀	-?	-?									K10*	<20	-	-	-	-
	-?	-?A									K10	<20	+	-	-	-
	-?	-	-A	-A							K20	0A	-	-	-	-
	-?	-?A	-	-A							K20	0A	-	-	-	-
	+	+A	-A	-?A	-	-	-				K35	0	+	-	+	-
	+A	+A	-?	-?A	-A	-	-				K35	0'	+	-	-	-
	+	+	-?	-?A	-	-	-	-	-	-	K50	0	+	-	-	-
	+	+A	-A	-	-	-	-	-	-	-	K50	0	+	+	++	+
C57BL/6 ♀	+	+									K10	<20A	+	-	-	-
	+	+									K10	20A	+	-	-	-
	-?A	-?A	-?A	-A							K20	<20A	-	-	-	-
	+	-?S	+	+							K20	80S	-	-	-	-
	-?	-?	-	-	-	-	-				K35	0	++	-	-	-
	++	+A	+	-?	-?	-?	-?				K35	0'	++	-	+	-
	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	K50	0	+++	++	+++	+
	+A	+	-?	-A	-A	-A	-A	-	-	-	K50	0'	+++	++	++	-
DDD ♀	+	+									K10	20A	-	-	-	-
	+	+									K10	280A	+	-	-	+
	+	+	+	+							K20	<20S	-	-	-	-
	++	+	+	+							K20	50S	-	-	-	-
	++	+	-?A	-?A	+	-?	-?				K35	0'	+	-	-	-
	++	+	+	+	+	+	+	+			K35	<20S	+	-	+	-
	++	+	-A	-?	-	-	-	-	-	-?	K50	0'	+	++	++	+
	++	+	-?A	-?	-?	-?	-?	-?	-?	-?A	K50	0'A	++	++°	++°	+
BALB/c ♀	+	+									K10	20A	-	-	-	-
	+	+									K10	30A	-	-	-	-
	++	+	+	+							K20	20S	-	-	-	-
	++	+	+	+	+						K20	30S	-	-	+	-
	++	+	-?S	+	-?S	-?S	-?S				K35	20S	++	+	+++°	+
	++	+	+	+	+	+	+				K35	50S	++	+	+++°	-
	+	+	+	-?A	-A	-?A	-A	-	-	-	K50	0	++	+	+++°	++
	+	+	+	+	-?S	-?A	-A	-?	-A	-?A	K50	<20A	++	++	+++°	+
KK ♂	+	+									K10	70S	-	-	-	-
	++	+									K10	250C	-	-	+	-
	+	+	+	+							K20	30S	-	-	-	-
	+	+	+	+							K20	<20S	+	-	+	-
	++	+	+	+	+	+	+				K35	<20S	+	+	+	-
	++	+	+	+	-?A	-?A	-?A				K35	0'A	+++	++	+++°	+
	+	+	+	+	+	+	-?A	-?A	-?		D46**	0'	+++	++	+++	+
	+	+	+	+	+	-?A	-	-?	-		D47	0'	+++	++	+++	+

* K10: Mouse was killed 10 weeks after infection. Infection dose: 0.025 mg (V.U/mg: 8.8×10g)

** D46: Mouse died 46 weeks after infection. A: Alopecia, U: Ulcer, C: Crust, S: Scar.

接種後50週目に生残例の総てを剖検したが、C3H系では、この時期になっても、内臓のスタンプ標本から菌保有細胞を見出すことができないほどに病変は軽かった。DDD系では、肺、肝、脾からかなりの数の菌保有細胞が見出されたが、重症とはいえなかった。また、C57BL/6系においては肝、脾から僅かの菌保有細胞を見出しただけであったが、肺では著しく重い病変が認められた。これに対して、KK系、BALB/c系の病変は極めて重く、肺、肝、脾から多くの菌保有細胞が見出されている。とくにKK系の病変は重篤であったが、脾の病変についてだけいえば、KK系よりBALB/c系の方が重いものであった。

皮下接種例の感染後期にみられる内臓病変のマウス系統間差は腹腔内接種例⁽¹⁾のそれと同傾向を示し、C3H系の病変は著しく軽く、KK系の病変が5系統の中で最も重かった。なお、接種部皮下の病変は自然治癒傾向を示し、系統の如何にかかわらず軽度であった。

次に、Table 2 に示した雌マウスの経過について述べる。

Table 2 にみるように全般的に雌マウスにおける鳥型菌病変の進展経過は雄マウスのそれとほとんど変りはない。

なお、Plate II に雌マウスの35週目の病理組織標本所見を示す。C3H系とDDD系については、Table 2 にみるように、ほとんど変化を認めなかったで、これらについての写真は割愛した。

初めに接種部皮下の所見についてみると、C57BL/6系 (Photo 7)、KK系 (Photo 9) では菌保有細胞は全くといってよいほどみられず、少数の抗酸菌を認めるが、結合組織が入り込み、リンパ球浸潤も明らかに認められて、自然治癒に向うものと思われる。またBALB/c系 (Photo 8) では抗酸菌を多く含んだ壊死組織がみられるが、これをとりまいて厚い線維細胞層が認められ、早晚この壊死組織は吸収されるようである。このような成績の差はマウスの系統間差によるというよりは、個体差の範囲に入るように思われる。

肺についてみると、C57BL/6系 (Photo 10)、BALB/c系 (Photo 11) では、少数の菌保有細胞を認めるが、その大きさは小さく、細胞内の抗酸菌数も少なかった。その上、リンパ球を主体とした細胞反応も明らかに認められている。これらに比べてKK系 (Photo 12) では、大きな菌保有細胞が多数見出され、細胞内の菌数も多かった。しかも、その周辺にはリンパ球を主体とした細胞反応はほとんどみられなかった。

肝においても、KK系の病変 (Photo 15) が最も重い。その細胞構成は腹腔内接種時の病変⁽¹⁾とほぼ同様であって、菌保有細胞を中心にしてこれを取り囲んでリンパ球、線維細胞などを認める円形の特色ある病変が形成されている。BALB/c系の病変 (Photo 14) は線維細胞にとり囲まれた小さな円形の病変だが、細胞内の抗酸菌は極めて少ない。C57BL/6系の病変 (Photo 13) もまた軽く、抗酸菌はほとんどみられず、結合組織の増生が明らかに認められる。

脾においては、肺、肝の場合と異なって、BALB/c系の病変 (Photo 17) が最も重く、多数の菌保有細胞が見出される。これに比べてKK系の病変 (Photo 18) は軽度であり、C57BL/6系 (Photo 16) のそれはさらに軽度である。Haematoxylin-Eosin 染色の所見ではKK系とBALB/c系の間にあまり差はないが、Ziehl-Neelsen 染色標本により比較を行うと、KK系の菌保有細胞内には抗酸菌は極めて少なく、治癒機転が働いていると思われる。

以上の成績から、雌マウスの病変進展経過、および、その間のマウス系統間差は雄マウスの例と同様であって、性別の差は認められなかった。

考 察

前報⁽¹⁾では鳥型菌のマウスに対する感受性を腹腔内接種法により観察し、とくにマウス系統間の感受性差を鼠癰の場合と比較検討した。その結果、鳥型菌病変の進展はマウスの系統により一様でなく、鼠癰菌接種例よりも大きな系統間差を示したが、その系統間差の様相は異なっていた。すなわち、鼠癰の場合に極めて重症な例のみられるC3H系が、鳥型菌の例では、著しい抵抗性を示した。これは両者間で宿主対感染菌の関係が異なることを示し、鼠癰の場合、初期の菌増殖はマウスの系統間に大差がなく、病変の進展はその後の宿主体内に生ずる細胞性免疫の強弱に左右されるが⁽²⁾、鳥型菌の場合は、感染初期から菌の増殖速度が系統により大きな違いを示し、これが病変の進展に大きな影響を及ぼしているように思われる⁽¹⁾。

結核菌について、感受性のマウス系統間差をみる場合、感染方法としては静脈内接種が主に用いられ、時に腹腔内接種も行われるが、その他の方法を用いることは極めて少ない。これに比べて、鼠癰菌の場合はマウス系統間差が最もよくあらわれる皮下接種法が多く用いられる。このほかに腹腔内接種法、足趾内接種法なども行われ、系統間差が報告されているが、これらでは皮下接種時に

みられるほどの差はない。そこで前報⁽¹⁾の腹腔内接種法による検討に加えて、今回は鼠癩菌との比較のためにも皮下接種法による観察を行った。

鼠癩菌による皮下病変については、川口⁽²⁾の報告によれば、接種された鼠癩菌は、マウスの系統の如何にかかわらず、最初の3～4週間は macrophage 内ではほぼ同程度に増殖する。その後、宿主側の免疫が弱い C3H 系では菌の充満した単核細胞(鼠癩細胞)が著しく増加し、しかも宿主の防御反応ともいふべきリンパ球、多核球などの浸潤がほとんどない特色ある皮下病変がみられる。一方、強い免疫の生ずる C57BL/6 系などの系統では鼠癩細胞の周囲にリンパ球、多核球、線維細胞などの浸潤が著明で、結合織が入り込み、明らかな治癒傾向がみられる。この場合でも鼠癩細胞、すなわち、菌をとり込んだ単核細胞が病変の主体である。

これに対して、鳥型菌による皮下病変では、上記の実験成績が示しているように、系統間差はなく、最初の2～3週間に米粒大程度の硬い結節が生じ、以後幾分その大きさを増すが、一般に10週以降結節は縮小に向い、大部分の例ではほとんど触れなくなる。この間の経過が鼠癩の場合と大きく異なることを病理組織標本(Photos 1～6)によって裏付けた

また、30週を過ぎても、なお接種部に小結節として残った病変においても、これは結合織の増生が主体であって、菌を充満した単核細胞のほとんどない点が鼠癩病変と異なる大きな特色である。

次に鳥型菌の皮下接種局所の菌形は細く、長く、ビーズ状を示すものが多い。この傾向は週を追うごとに著明になり、菌数もまた減少を示した。一方、腹腔内接種の場合は時とともに菌数を増し、重症例では充実した菌が大部分で、脾ではほとんどが短く、肺ではやや長く、肝ではやや細長く、どれにもビーズ状の菌はみられない。このように臓器により幾分菌形に差はあっても、菌のさかんな増殖を思わせる例では、点状、断裂、濃淡など染色上の不揃いな像は認められない。大部分の皮下接種部にみられた菌形の不整はマウスの皮下が鳥型菌の増殖に好適な部とはいえないことを示唆している。しかし、前にも述べたように、染色性が均一の、いわゆる充実した菌を多くみる例もまれにあり、菌形だけから治癒傾向を判断するのは無理なようである。

さらに、皮下接種部で菌の増殖が限局性に処理されてしまうためか、内臓への菌の伝播も極めて少なく、遅いようで、20週頃までの内臓病変は、どの系統においても、極めて軽かった。

しかし、35週を過ぎる頃より、内臓病変にマウスの系統間差が認められるようになり、50週後になると、一層明らかになった。しかも、この時期にみられた系統間差は腹腔内接種例にみるそれとほぼ同傾向で、KK 系、BALB/c 系などに重い内臓病変がみられ、DDD 系、C3H 系では軽く、とくに C3H 系の病変は著しく軽いものであって、マウスの皮下に接種された鳥型菌は鼠癩菌とは全く異なる病変を作ることが示された。培養鼠癩菌の同定にはいろいろ問題もあり、マウス腹腔内接種法を用いるときは鳥型菌との鑑別に充分の注意を払わねばならないが、皮下接種法を行えば判別が容易であり、同定の参考となり得ると考える。

結 語

Mycobacterium avium (鳥型菌)、Kirchberg 株を5系統、C3H、C57BL/6、DDD、BALB/c および、KK 系の近交系マウスの胸部皮下に接種し、接種部皮下病変、および、内臓病変などを中心に、鳥型菌に対する感受性を観察し、あわせてマウス系統間差を検討した。

鳥型菌の接種部皮下病変は、感染初期から中期にかけて、各系統間に大差なく、極めて限局性で自然治癒傾向が強く、ついには皮下結節を全く触れなくなる例も多かった。

接種部病変が限局性に処理されるためか、どの系統においても、その内臓病変は極めて軽度であった。しかし、感染後期、接種後35週以降になると、内臓病変にマウス系統間差があらわれ、KK 系の内臓病変は極めて重く、そのほか BALB/c 系の脾、C57BL/6 系の肺にも重い病変がみられたが、C3H 系の内臓病変は極めて軽度であった。この点は腹腔内接種例の成績とほぼ同様であった。C3H 系における鼠癩菌感染像とは全く異なった。

終りに御指導、御校閲を頂いた東京女子医科大学、微生物学教室、吉岡守正主任教授、須子田キヨ教授に深く感謝するとともに、鳥型菌を分与下さった国立予防衛生研究所、結核部、小関勇一博士、また、この研究に終始御協力下さった国立多摩研究所、第2研究部、川口陽一郎部長、および、疫学研究室の方々に感謝いたします。

なお、本研究の要旨は第53回日本癩学会総会において発表した。また、この研究の一部は日米医学協力計画、らい専門部会、ならびに WHO より補助を受けた。記して謝意を表します。

文 献

- 1) 種村睦子：各種近交系マウスの *Mycobacterium*

- avium* に対する感受性, 1) 腹腔内感染例について, 日らい誌, **50**, 74-90 (1981).
- 2) Kawaguchi, Y., Matsuoka, M. and Kawatsu, K.: Pathogenicity of cultivated murine leprosy bacilli of Hawaiian-Ogawa strain in mice. 1. The pathogenicity of bacilli from rough colonies, Japan. J. Exp. Med., **48**, 17-26 (1978).
- 3) Kawaguchi, Y., Matsuoka, M., Kawatsu, K., Homma, J. Y. and Abe, C.: Susceptibility to murine leprosy bacilli of nude mice. Japan. J. Exp. Med., **46**, 167-180 (1976).

Susceptibility to *Mycobacterium avium* of Various Inbred Strains of Mice

II. On the Cases with Subcutaneous Infection

MUTSUKO TANEMURA

(Department of Microbiology, Tokyo Women's Medical College)

Avian tubercle bacilli, strain Kirchberg, were inoculated subcutaneously on the thorax of 5 inbred strains of mice, C3H, C57BL/6, DDD, BALB/c and KK, in order to examine the development of local and visceral lesions at varying time intervals.

In almost all the mice of each strain, a small, hard and sharply defined nodular infiltrate developed at the inoculation site within 2 to 3 weeks. At about 10 to 15 weeks, the nodule stopped growing and tended to regress spontaneously. And in all the mice examined the visceral lesions were slight at that time.

At the late stage of infection, however, there were remarkable differences in their visceral lesions among the tested strains of mice, while subcutaneous lesions were still slight. At 35 to 50 weeks, extensive involvement was found in the lung, liver and spleen of KK and BALB/c mice. And many bacilli-loaded cells were found in the lung of C57BL/6 mice. On the contrary, visceral lesions of C3H and DDD mice were very slight even in the late stage of infection.

Mouse strain differences in visceral lesions of the subcutaneously infected mice showed similar tendencies to those of the intraperitoneally infected mice.

Photo 1. C3H, 5 W, Kirchberg (*M. avium*)

Photo 2. C57BL/6, 5 W, Kirchberg (*M. avium*)

Photo 3. DDD, 5 W, Kirchberg (*M. avium*)

Photo 4. BALB/c, 5 W, Kirchberg (*M. avium*)

Photo 5. KK, 5 W, Kirchberg (*M. avium*)

Photo 6. C57BL/6, 30W, Hawaiian (*M. leprae-murium*)

Plate I Subcutaneous Lesions at the Inoculation Site (I) (Z-N stained, $\times 100$)
Photos 1 to 5: Nodular infiltrate at the inoculation site 5 weeks after subcutaneous infection of 0.025mg *M. avium*, showing central necrosis which is surrounded by several cellular zones.
Photo 6: Benign type leproma at the inoculation site 30 weeks after subcutaneous infection with 0.25ml of a 1:1000 murine leproma suspension.

Photo 7. Sub, Les., C57BL/6, 35W, SC.

Photo 8. Sub, Les., BALB/c, 35W, SC.

Photo 9. Sub, Les., KK, 35W, SC.

Plate II Subcutaneous Lesions at the Infection Site (II) (Z-N stained, $\times 100$)

Photos 7 & 9 : At the infection site of C57BL/6 and KK 35 weeks after subcutaneous infection with 0.025mg of *M. avium*, no typical bacilli-loaded cells were found in the lesions consisted of epithelioid cells, lymphocyte infiltration and connective tissue cells.

Photo 8 : At the infection site of BALB/c, there are necrotic lesions containing many acid-fast bacilli. However, these lesions seem to be absorbed sooner or later, because they are surrounded by clearly thickening cell layers.

These findings of the lesions are considered to be due to the individual differences in each mouse strain, regardless of mouse strain differences.

Photo 10. Lung Les., C57BL/6, 35W SC.

Photo 11. Lung Les., BALB/c, 35W SC.

Photo 12. Lung Les., KK, 35W SC.

Plate III Lung Lesions in Mice with the Subcutaneous Infection (Z-N stained, $\times 100$)

Photos 10 & 11 : In lung of C57BL/6 and BALB/c, small bacilli-loaded cells were found and number of the bacilli in these cells was smaller than that in the cells of KK. Lymphocytic cell reaction was clearly recognized.

Photo 12 : In lung of KK many, large and round-shaped, bacilli-loaded cells were found. Cellular reaction mainly composed of lymphocytic infiltration is rarely observed around these bacilli-loaded cells.

Photo 13. Liver Les., C57BL/6, 35W SC.

Photo 14. Liver Les., BALB/c, 35W SC.

Photo 15. Liver Les., KK, 35W SC.

Plate IV Liver Lesions in Mice with the Subcutaneous Infection (Z-N stained, $\times 100$)
Photos 13, 14 & 15 : The liver lesions of KK mice are found to be much more severe than those of C57BL/6 and BALB/c mice.

Photo 16. Spleen Les., C57BL/6, 35W SC.

Photo 17. Spleen Les., BALB/c, 35W SC.

Photo 18. Spleen Les. KK, 35W SC.

Plate V Spleen Lesions in Mice with the Subcutaneous Infection (Z-N stained, $\times 100$)

Photos 16, 17 & 18: The spleen lesions of BALB/c mice are very severe and those of C57BL/6 and KK mice are far less slight than those of the former.