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

4) *M. avium* 4 菌株の菌力の比較

川 口 陽 一 郎 松 岡 正 典
(国立多摩研究所)

須 子 田 キ ヨ 種 村 睦 子
(東京女子医科大学, 微生物学教室)

(受付: 1981年2月25日)

各種近交系マウスに *Mycobacterium avium* (鳥型菌), Kirchberg 株を感染させ, 長期間観察したところ, C3H 系マウスのみが, 他系に比し, 鳥型菌に対して著しい抵抗性を示した。他系のマウスが肺, 肝, 脾などに重篤な病変を呈し, 結果として死に至るのに反して, C3H 系マウスでは何等鳥型菌感染の影響はみられず, その健康状態に全く異常を示さなかったことは既に種村^{1,2)}の報告したところである。

ただ, 既報^{1,2)}の実験は Kirchberg 株についてのみ行ったものであるから, そこにみられる C3H 系の鳥型菌に対する著しい抵抗性が他の鳥型菌感染例においても認められるとは断言し難い。そこで, Kirchberg 株と他の3株の鳥型菌を用いて, 既報の実験と同じ方法により, 近交系マウスにおける鳥型菌感染後の病変進展経過を観察し, 鳥型菌4菌株に対する C3H 系と他系の病変を比較するとともに, 各菌株間の菌力の違いについても検討した。

実験材料および方法

1) 使用マウス:

実験に用いた系統は C3H, C57BL/6, DDD, BALB/c, KK 系の5系統で, いずれも東京大学, 医科学研究所, マウス繁殖施設より入手し, 国立多摩研究所, 疫学研究室において, 特殊繁殖用固型飼料 (オリエンタル) と水で繁殖, 飼育しておいたものである。

供試マウスの週齢は実験開始時約6週齢であった。

2) 使用鳥型菌

実験に用いた菌株は Kirchberg, Nagoya #59, Fl-

amingo, ATCC 19075 の4菌株で, 前3菌株は国立予防衛生研究所, 結核部より, ATCC 19075 株は大阪大学, 微生物病研究所, 癩部門より分与されたものである。

4菌株とも, 1%小川培地, 14日培養菌より生理食塩水菌浮游液を作り, これを接種実験に使用した。これらの菌の生菌単位は mg につき, Kirchberg: 3.5×10^8 , Nagoya #59: 3.8×10^8 , Flamingo: 2.5×10^8 , ATCC 19075: 4.6×10^8 であった。

3) 鳥型菌接種法と観察方法:

a) 腹腔内接種: 4菌株とも 1 mg/ml 菌液の0.5ml (0.5mg) を各系統8匹の雄マウスに腹腔内接種した。

この実験群では一応途中の殺解剖は行わず, 死亡例について, その肺, 肝, 脾, 腎より, スタンプ標本を作り, Ziehl-Neelsen 染色を施して鏡検し, 検出される菌保有細胞の数より, 内臓病変の重篤度を既報⁽¹⁾の規準に従って記載するとともに, 明らかに鳥型菌感染により死亡したと思われる例について, 最初と最後の死亡例を除いた中間死亡例から平均生存週数を算出して, 各系統間の病変進展度を比較検討した。なお, 健康状態に全く異常がみられなかった C3H 系については, 途中少数の殺解剖を行って, 病変進展検討の参考とした。

b) 皮下接種: 4菌株とも 0.1 mg/ml 菌液の0.25ml (0.025mg) を各系統8匹の雌マウスの胸部皮下に接種した。なお, Flamingo 株接種は DDD, BALB/c, KK 系の3系について行い, C3H 系と C57BL/6 系には接種していない。

この皮下接種群については, 感染後5週目より, 5週

Table 1 Intraperitoneal infection with *M. avium*, strain Kirchberg.

Mouse strain	Weeks after infection										Average survival time of median 6 mice	Visceral lesions			
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	Lung		Liver	Spleen	Kidney	
C 3 H ♂	<div>K 40</div> <div>K 40</div> <div>K 40</div> <div>K 50</div> <div>K 50</div> <div>K 50</div> <div>K 50</div> <div>K 50</div>										>50.0 W	+	—	+	—
												—	—	+	—
												+	+	+	—
												—	+	+	—
												+	+	+	—
												+	+	+	—
												+	+	+	—
												+	+	+	—
												+	+	+	—
												+	+	+	—
C57BL/6 ♂	<div>D 24</div> <div>D 25</div> <div>D 26</div> <div>D 29</div> <div>D 30</div> <div>D 31</div> <div>D 32</div> <div>D 34</div>										28.8 W	###	###°	###	+
												###	###	###	##
												###	###°	###	+
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	##
												###	###°	###	

Inoculum dose : 0.5 mg (1.8×10⁸ bacilli)

Table 2 Intraperitoneal infection with *M. avium*, strain Nagoya #59.

Mouse strain	Weeks after infection										Average survival time of mean 6 mice	Visceral lesions			
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	Lung		Liver	Spleen	Kidney	
C 3 H ♂	D35 K 40 K 40 K 40 K 50 K 50 K 50 K 50										>50.0 W	## + + ++ + + + +	++ ++ ++ ++ ++ ++ ++ ++	++ ++ ++ ++ ++ ++ ++ ++	++ ++ ++ ++ ++ ++ ++ ++
C57BL/6 ♂	D20 D21 D21 D21 D23 D24 D24 D26										22.3 W	### ### ### ### ### ### ### ###	###° ###° ###° ### ### ###° ###° ###	###° ###° ###° ### ### ###° ###° ###	## ++ ++ ++ + ## ++ ##
DDD ♂	D21 D21 D22 D23 D23 D23 D32 D38										24.0 W	### ### ### ### ### ### ### ###	### ### ### ## ### ###° ### ###	### ### ### ### ### ### ### ###	++ ++ ++ ++ ++ ++ ++ ++
BALB/c ♂	D23 D24 D24 D25 D26 D26 D26 D28										25.2 W	### ### ### ### ### ### ### ###	### ### ### ###° ### ### ### ###	###° ###° ### ### ### ### ### ###	++ + ++ + + ++ ++ ++
KK ♂	D24 D24 D26 D26 D27 D28 D28 D28										26.5 W	### ### ### ### ### ### ### ###	### ### ### ### ### ### ### ###	### ### ### ### ### ### ### ###	## ## ++ ## ++ ++ ++ ++

Inoculum dose : 0.5 mg (1.9×10⁸ bacilli)

Table 3 Intraperitoneal infection with *M. avium*, strain Flar

Mouse strain	Weeks after intraperitoneal infection										Average survival time of median mice
	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	
C 3 H ♂							K 50 K 50				>60.0 W
C57BL/6 ♂							D 44 D 47 D 48				about 56.0 W
DDD ♂			D 29 D 29								>60.0 W
BALB/c ♂			D 28								45.0 W
KK ♂			D 28 D 28								39.0 W

Inoculum dose : 0.5 mg (1.3×10^8 bacilli)

Table 4 Intraperitoneal infection with *M. avium*, strain ATCC 19075

Mouse strain	Weeks after intraperitoneal infection									Visceral lesions			
	15	20	25	30	35	40	45	50	55	Lung	Liver	Spleen	Kidney
C 3 H ♂						K 40				—	—	—	—
						K 40				—	—	—	—
							K 50			—	—	—	—
							K 50			—	—	—	—
							K 50			—	—	—	—
							K 50			—	—	—	—
							K 50			+	+	—	—
C57BL/6 ♂						K 40				+	—	+	—
						K 40				++	+	++	+
							K 50			—	—	—	—
							K 50			—	—	—	—
							K 50			—	+	—	—
							K 50			+	+	—	—
							K 50			+	—	+	—
DDD ♂						K 40				+	—	—	—
						K 40				+	+	+	—
							K 50			—	—	—	—
							K 50			—	—	—	—
							K 50			—	—	—	—
							K 50			—	—	—	—
							K 50			+	—	—	—
BALB/c ♂				D 30						+	+	—	—
					D 32					+	+	+	—
					D 32					+	+	+	+
							D 46			+	+	—	—
							K 50			—	—	—	—
							K 50			+	—	—	—
							K 50			++	—	—	—
KK ♂							K 50			+++	+	—	+
						D 36				+	+	—	—
						D 39				—	—	—	—
							D 41			—	—	—	—
							D 42			—	—	—	—
							D 49			—	—	—	—
							K 50			+	—	—	—
♂							K 50			++	—	—	—
							K 50			+	—	—	—
							K 50			+	—	—	—

Inoculum dose : 0.5 mg (2.3×10^8 bacilli)

Table 5 Subcutaneous infection with *M. avium*, strain Kirchberg

Mouse strain	Weeks after infection & 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
C3H ♀	±	±A	-A	-							K20	0	-	-	-	-
	+	±A	±A	-							K20	<20	-	-	-	-
	+A	±A	-?	-?A	-A	-	-				K35	0'	+	-	-	-
	+	±A	-A	-?A	-	-	-				K35	0	+	-	+	-
	-?	-?A	-	-	-	-	-	-	-	-	K50	0	+	+	-	-
	±	±	-?	-	-	-	-	-	-	-	K50	0	+	+	+	+
	±	±A	-A	-	-	-	-	-	-	-	K50	0	+	+	+	+
	+A	+A	+A	-A	-	-	-	-A	-	-	K50	0	+	+	+	+
C57BL/6 ♀	-?A	-?A	-?A	-A							K20	<20A	-	-	-	-
	±A	-?S	±S	±S							K20	80S	-	-	-	-
	±A	+A	±A	±U	±S	±S	±S				K35	20S	+	+	-	-
	±	-?A	-?	-?S	-?A	-?A	-?A				K35	<20A	+	-	+	-
	-?A	-?A	±A	±A	-?A	-?A	-?A	-?A	-?A	-?	K50	0'	+	+	+	+
	±A	+C	±C	+U	±U	±U	±S	-?A	-?S	-A	K50	0A	+	+	+	+
	-?A	-?	-A	-A	-A	-A	-A	-A	-A	-A	K50	0A	+	+	+	+
	+	±	-	-	-	-	-	-	-	-	K50	0	+	+	+	+
DDD ♀	±A	+A	±S	±S							K20	<20S	-	-	-	-
	±A	+A	+A	±S							K20	50S	-	-	-	-
	±A	±A	-?S	-?A	±S	-?	-?				K35	0'	+	-	-	-
	±A	+A	±A	±S	±S	±S	±S				K35	<20S	+	-	+	-
	±A	±A	-?A	-?	-?	-	-	-	-?	-?	K50	<20	+	+	+	-
	±A	+A	-?A	-?	-?	-	-	-	-?	-?	K50	<20	+	+	+	-
	±A	±A	-A	-?	-	-	-	-	-	-?	K50	0	+	+	+	+
	±A	±A	-?A	-?	-?	-?	-?	-?	-?	-?A	K50	0'A	+	+	+	+
BALB/c ♀	±A	±S	±S	±S							K20	20S	-	-	-	-
	±U	+U	+U	±S							K20	30S	-	-	+	-
	±A	±A	-?S	±S	-?A	-?A	-?S				K35	20S	+	+	+	+
	±A	±A	±A	+A	±S	+A	±S				K35	50S	+	+	+	-
	+A	±S	-?A	-?A	-A	-?A	-?S	-?			D43	20A	+	+	+	+
	+S	±S	-?S	±S	-?A	-?A	-?S	±C			D43	20C	+	+	+	+
	±A	±A	-?A	-?A	-?A	-?A	-A	-	-	-	K50	0	+	+	+	+
	+	±A	±S	±S	±S	-?A	-A	-?	-A	-?A	K50	<20A	+	+	+	+
KK ♀	+A	±S	±S	±S							K20	20S	-	-	-	-
	±U	±S	±S	±S							K20	30S	-	-	-	-
	±U	±U	+U	±C	±S	±C	±S				K35	<20S	+	+	+	-
	±U	+U	±S	±S	-?A	-?A	-?A				K35	0'A	+	+	+	+
	+S	+S	±S	±S	±S	-?S	-?S	-?S	±C	±C	K50	100C	+	+	+	-
	±S	+S	±S	±S	±S	±S	±S	±S	±C	±C	K50	140C	+	+	+	+
	±	+S	±S	±S	±S	-?S	-?S	-A	-A	-?A	K50	0'A	+	+	+	+
	+A	+A	±A	±S	-?A	-?A	-?A	-A	-?A	-?A	K50	0'A	+	+	+	+

Inoculum dose: 0.025 mg (8.8×10^6 bacilli)

Table 6 Subcutaneous infection with avian tubercle bacilli, strain Nagoya #59.

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
C3H ♀	—	—									D 4	—				
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	K10	0	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	K35	0	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	K35	0	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	K35	0	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	K50	0	—	—	+	—
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	K50	0	+	—	+	—
C57BL/6 ♀	+	-?A	—	-A	-?	+	-?	—	—	—	K50	0	+	+	+	—
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	K10	30S	—	—	—	—
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	K10	40S	—	—	—	—
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D35	30A	+	+	+	+
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	K35	0'A	+	+	+	+
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	K35	0A	+	+	+	+
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	K35	0A	+	+	+	+
DDD ♀	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D48	0	+	+	+	+
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D50	0'	+	+	+	+
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D50	0'	+	+	+	+
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	K50	<20	+	+	+	+
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	K10	30A	—	—	—	—
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	K10	50A	—	—	—	—
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	K35	0A	+	+	+	+
BALB/c ♀	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	K35	20S	—	—	—	—
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	K35	30S	+	+	+	+
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D42	0'	+	+	+	+
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D44	0'A	+	+	+	+
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D44	0'A	+	+	+	+
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D45	<20C	+	+	+	+
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D45	<20	+	+	+	+
KK ♀	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	K10	50C	—	—	—	—
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	K10	60S	—	—	—	—
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D32	—	—	—	—	—
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D35	80	+	+	+	+
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	K35	20	+	+	+	+
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D39	0'A	+	+	+	+
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D47	20	+	+	+	+
KK ♀	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D49	0'	+	+	+	+
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D49	0'	+	+	+	+
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D49	0'	+	+	+	+
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D49	0'	+	+	+	+
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D49	0'	+	+	+	+
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D49	0'	+	+	+	+
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D49	0'	+	+	+	+

Inoculum dose: 0.025 mg (9.5×10^6 bacilli)

Table 7 Subcutaneous infection with *M. avium*, strain Flamingo.

Mouse strain	Weeks after subcutaneous infection & nodule size												Killed or died	nodule of mg.	Weight	Visceral lesions				
	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60				Lung	Liver	Spleen	Kidney	
DDD ♀	—?	—?	—?	—	—	—	—?						K35	0	—	—	—	—		
	+	+	+	A	—?	—?A	—?A	—?						K35	0'	—	+	+	—	
	+	—?A	—?A	—	—A	—	—	—	—	—				K50	0	—	—	—	—	
	+	+	—?	—?	—	—?	—?	—?	—?	—				K50	0	—	—	—	—	
	+	+	—?	—?	—	—	—	—	—	—	—	—	K60	0	—	—	—	—		
	+	A	—?A	—?A	—?	—?	—?	—?	—?A	—?A	—?	—	—	K60	0	—	—	—	—	
	+	A	+	A	+	S	—?	—?A	—?A	—	—	—	—	K60	0	—	—	—	—	
	+	+	A	+	+	+	+	+	+	+	—?	+	C	—	K60	0	—	—	—	
BALB/c ♀	—	—	—	—	—	—	—						K35	0'	+	—	+	+		
	—	+	+	A	+	A	+	A	+	+	+	+	K35	30A	—	+	+	—		
	—	—?	+	A	—?A	—?A	+	+	A	+	A	—?	K50	0'	—	—	—	—		
	—	—	—?	—?A	—A	—?A	—A	—?	—?A	—A				K50	0'A	—	—	+	—	
	—?	+	+	+	A	+	A	+	+	A	+	S	D59	180C	+	+	+	+		
	—	—	—?	—?	—	—	—?	—	—	—?	—?A	—?A	K60	0'A	—	—	—	—		
	—	+	+	A	—?A	—?A	+	A	+	+	—?	+	—?	+	S	K60	40S	—	—	
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	K60	0	+	—	—	—		
KK ♀	—	—	—	—	—	—	—						K35	0	—	—	—	—		
	—	—	—?	—?	—	—A	—A						K35	0'A	—	—	—	—		
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—				D47						
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—				D48	0	?	—	—	—	
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—				D54	0	+	+	+	+	
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—				D55	0	—	—	—	—
	—	—	—?	—?	—?	—?	—A	—?A	—	—	—	—	K60	0	—	—	—	—	—	
	—A	—?	+	A	+	A	+	A	—?	+	+	+	—?	—	K60	0	—	—	—	—

Inoculum dose: 0.025 mg (6.3×10^6 bacilli)

おきに、50週から60週まで、接種部の皮下病変を触診により観察するとともに、適時各2匹を殺し、その皮下病変の性状、重量を調べ、さらに肺、肝、脾、腎のスタンブ標本より内臓病変の進展度も観察した。死亡例についても同様な検査を行っておいた。病変判定の評価は既報(2)の規準によっている。

実験成績

a) 腹腔内接種例

成績は菌株別にまとめ、表1から表4に記載した。

i) Kirchberg 株: 表1にみる通り、C3H系は著しい抵抗性を示し、50週までに死亡例はなく、その剖検時内臓所見も極めて軽微であった。一方、他の4系は重篤な内臓病変のために死亡し、C57BL/6, DDD, BALB/

c, KK系それぞれの平均生存週数は28.8, 26.5, 29.2, 20.8であって、KK系が他3系より幾分早く死亡している。この間DDD, C57BL/6系の中に胸水、腹水の著しい増量をみた例のあったこと、BALB/c系に巨脾を呈するものがあったことなど、その多くの所見は第1報(1)に示した成績とほぼ同じであった。詳細は第1報を参照されたい。

ii) Nagoya #59株: 成績は表2に示した。C3H系が著しい抵抗性を示したこと、他の4系のマウスが重篤な内臓病変を呈し、総て死亡したことなどはKirchberg株接種群とよく似ている。ただ、この場合C57BL/6, DDD, BALB/c, KK系の平均生存週数はそれぞれ22.3, 24.0, 25.2, 26.5であって、4系ほぼ同じであり、Kirchberg株接種群にみるようなKK系の感受性

Table 8 Subcutaneous infection with *M. avium*, strain ATCC 19075.

Mouse strain	Weeks after subcutaneous infection & 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
C3H ♀	—	—	—	—	—	—					D32	0	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—	—				D39	0	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	K50	0	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	K50	0	—	—	—	—
	—	—?	—	—	—	—	—	—	—	—	K50	0	—	—	—	—
	—	—?	—	—	—	—	—	—	—	—	K50	0	—	—	—	—
	—?	—?	—?	—	—?	—	—	—	—	—	K50	0	—	—	—	—
	+	+	A	—?	—?	—?	—?	—	—	—	K50	0	—	—	—	—
C57BL/6 ♀	—	—?	—	—	—	—	—	—			K40	0	—	—	—	—
	+	—?	A	—?	—?	—?	—	—	—		K40	0	—	—	—	—
	—?	—	—	—	—	—	—	—	—	—	K50	0	—	—	—	—
	—?	—?	—?	A	—?	A	—	—	—	—	K50	0	—	—	—	—
	+	—?	—	—	—	—	—	—	—	—	K50	0	—	—	—	—
	+	—?	—?	—?	—	—	—	—	—	—	K50	0	—	—	—	—
	+	+	A	+	A	—?	A	—?	—?	—	K50	0 A	—	—	—	—
	+	—?	—?	—?	—?	—	—	—	—	—	K50	0	+	—	—	—
DDD ♀	+	—?	—	—	—	—	—	—			K40	0	—	—	—	—
	+	A	—?	A	—	A	—	+	A	—?	K40	<20	—	—	—	—
	+	A	—?	A	—	A	—	—	—	—	K50	0	—	—	—	—
	+	—?	—	—	—	—	—	—	—	—	K50	0	—	—	—	—
	+	+	A	—	—	—	—	—?	—	—	K50	0	—	—	—	—
	+	+	A	—?	A	—	—	—?	—?	—?	K50	0'	—	—	—	—
	+	+	—?	—	—?	—?	+	A	+	A	—?	K50	<20	—	—	—
	+	+	A	+	—?	—?	—?	+	—?	—?	K50	<20	+	—	—	—
BALB/c ♀	—?	—	—								D15	0	—	+	—	—
	—?	A	—?	A	—?	A	—				D21	0	+	—	—	—
	—?	—?	—?	S	—	A	—				D25	0	+	—	—	—
	+	+	—?	C	—	—					D25	0	+	—	—	—
	+	A	—?	A	—	—	—	—	—	—	K50	0	—	—	—	—
	+	—?	A	—?	—?	—	—	—?	A	—?	K50	0	—	—	—	—
	+	—?	A	+	A	—	—	—	—	—	K50	0	—	—	—	—
	—?	—?	A	—?	—	—	+	—?	—	—	K50	0	+	—	—	—
KK ♀	—?	—	—	A	—	A	—				D25	0	+	—	—	—
	—?	—?	—	A	—	—					D27	0	—	—	—	—
	—?	A	—?	A	—	A	—	—	A	—	D33	0	+	—	—	—
	—?	+	—?	+	A	—?	A	—			D37	0	+	+	+	+
	—?	A	—?	—	A	—	—	—	—	—	K50	0	—	—	—	—
	—?	A	—?	—	—?	—	—	—	—	—	K50	0	—	—	—	—
	+	A	—?	—?	A	—	—	—	—	—	K50	0	—	—	—	—
	+	A	—?	—	—?	—	—?	—	—	—	K50	0	—	—	—	—

Inoculum dose : 0.025 mg (1.2×10^7 bacilli)

の強さは目につかなかった。DDD, C57BL/6系に胸水、腹水の増量を示した例があったり、BALB/c系の脾に大きなものが多かったことなどは、この場合もKirchberg株の場合と同じであった。

iii) Flamingo株：この成績は表3に示した。この場合、病変の進展が前2群に比べて幾分遅れたので、観察期間を60週までのばしたが、C3H系は期間中に死亡例がなかったばかりか、健康状態もよく、剖検所見も極めて軽微で、スタンプ標本上に極く少数の菌保有細胞をときに検出するに過ぎなかった。またKK系では死亡例が28週から46週にわたってみられ、その内臓病変は肺、脾ではかなり重篤であったが、肝では意外に軽かった。なお8例中1例は死亡することなく、その内臓病変も軽度であった。その平均生存週数は39.0でかなり長い。BALB/c系もほぼ同様で、死亡例はまとまった時期にはみられず、平均生存週数も45.0と極めて長かった。C57BL/6系では47週頃に3例が死亡し、その内臓病変も極めて重篤であったが、以後死亡した例はなかった。しかし、剖検例の約半数が重篤な内臓病変を示したことから、あとしばらくすれば死亡例がでたであろうと思われ、その平均生存週数は56.0前後と推定される。またDDD系では死亡例もあったが、その内臓病変は重いものではなく、鳥型菌感染による死亡とは思われなかったし、60週目の剖検所見も3例とも重くはなかった。DDD系のFlamingo株に対する抵抗性は、C3H系ほどではないが、かなり強いといえる。全般的にFlamingo株のマウスにひきおこす病変は前2株、Kirchberg, Nagoya #59, のそれよりかなり軽度といつてよい。

iv) ATCC 19075株：成績は表4に示した。表4に明らかなように、どの系統のマウスもこの株による感染で全身的に重篤な病変を示したものはなく、BALB/c系1例の肺に重篤な病変を示したにとどまった。この成績と前3株のそれとは大きな違いがある。

b) 皮下接種例

この成績も菌株別にまとめ、表5から表8までに記載した。

i) Kirchberg株：表5に明らかなように、接種部皮下病変は自然治癒傾向が強く極めて軽い。また内臓病変は感染末期に重篤になるものもあり、その傾向は腹腔内接種例とよく似ている。ただ死亡例は50週の観察期間中に極く少数みに過ぎない。このような成績は第2報⁽²⁾の例とほぼ同じであったので、詳細はそれを参照されたい。

ii) Nagoya #59株：この場合の病変進展経過がKi-

rchberg株接種例とよく似ていることは、表5と表6を比較すれば、よくわかる。ただ、この群では、C3H系の病変こそ軽い、他の4系では時とともに重い内臓病変がみられ、各系とも45週から50週にかけて数例がこの株の感染により死亡したと考えられる。内臓における病変の進行速度はこの株の方がKirchberg株より明らかに早いといえる。

iii) Flamingo株：成績は表7に示した通りで、DDD, BALB/c, KK系の3系について観察したが、重篤な病変はほとんどみられず、この株は前2株より明らかに菌力が弱い。

iv) ATCC 19075株：成績は表8に一括した。この場合、途中死亡例はあっても、それはこの株の感染によるものとはいえず、50週目の剖検成績は、Flamingo株の例と比べても、さらに軽微であった。

考 察

ここでは鳥型菌4株の菌力を、5系統の近交系マウスについて、鳥型菌病変のマウス系統間差を中心に検討した。もともと鳥型菌の菌力を調べる際は、Schaeferら⁽³⁾が集落性状を異にする多くの変異株について、それらの病原性を検討し、その差の大きなことを報告しているように、鳥型菌の集落性状、その他の生物学的性状を充分観察し、これらの変化と菌力のかかわり合いを論じてゆくのが一般的な方法である。しかし、既に報告したように⁽¹⁾、Kirchberg株を5系統(C3H, C57BL/6, DDD, BALB/c, KK)のマウスの腹腔内に多量接種するとC3H系のみが著しい抵抗性を示し、他の4系のマウスが総て重篤な内臓病変を伴って20週から30週頃に死亡するのに、C3Hマウスは50週を過ぎても何等異常をみせなかった。そこで、このC3H系の著しい抵抗性はKirchberg株に対してのみ見られる特異的なものなのか、それとも鳥型菌一般にみられるものなのかを知りたいと思い、この実験を計画した。従って、ここでは入手した菌株をそのまま用い、集落性状、その他の生物学的性状と菌力の関係はまた別の機会に検討することにした。

今回の全実験を通してみると、ほとんど無毒に近いようなATCC 19075株の場合は別として、他の3菌株における実験成績から、C3H系の示す著明な鳥型菌抵抗性は、とくにKirchberg株に対してのみあらわれるものではなく、恐らくマウスに病原性のある鳥型菌に対して一般的にみられるものと推定できる。

さて、各種近交系マウスの腹腔内に多量の鳥型菌を接種すると、菌は着実に増殖し、どの系統も、C3H系を

除いて、ほぼ同時期に死亡する。これは別報⁽⁴⁾にも述べたように、宿主体内に生ずる細胞性免疫の力が終始菌の増殖力に及ばず、その進行を抑えきれなかったためと考えられる。この間の関係は鼠癩菌の場合⁽⁵⁾にもよくみられる。このように、病変の進展は、多量菌腹腔内接種例では、細胞性免疫とのかかわり合いはうすく、その感受性は宿主体内での菌の増殖速度が問題となるように思われる。このようにみると、この場合、C3H 系だけが明らかに他系と大きな差を示す現象を細胞性免疫の影響によるものとは断じ難い。

これまでは多量の菌を接種した例について述べてきたが、鼠癩菌の場合、少量を腹腔内に接種した例では、皮下接種例⁽⁶⁾ほどではないが、宿主の細胞性免疫が病変の進展に影響を及ぼしてくる⁽⁵⁾。そこで、鳥型菌の場合も少量腹腔内接種例について細胞性免疫の影響を観察したところ、平均生存週数の上に明らかなマウス系統間差がみられ、C3H 系を別にすれば、系統間の病変進展に細胞性免疫の影響を無視できないことがわかった⁽⁷⁾。

実験成績にみるように、Flamingo 株は菌力が弱いので、同じ菌量を接種した場合、Kirchberg, Nagoya #59 株の菌量を減じた時と似た経過をとるとも考えられる。Flamingo 株接種例にみられる系統間差は Kirchberg 株少量接種例のそれ⁽⁷⁾とよく似た傾向がみられた。ただ、Flamingo 株に抵抗性を示した C3H 系と DDD 系では剖検所見が全く異なり、C3H 系では臓器からの菌保有細胞がほとんど検出できなかったのに、DDD 系からはかなりの数の菌保有細胞が肺、肝、脾などから検出されている。DDD 系にみられた Flamingo 株に対する抵抗性と C3H 系のそれとは質的に違いがあると思われる。

最後に使用した菌株の集落性状についてふれると、Kirchberg, Nagoya #59 の両株は smooth であったが、Flamingo 株からは rough 集落がみられた。菌力の比較には Flamingo 株の smooth 集落の菌について再度検討する必要がある。ただ菌力の違いを集落性状からのみ判断することにはまだ疑念が残る。それは最も菌力の弱かった ATCC 19075 株の集落が小さくはあっても、rough ではなかったからである。マウスに病原性の強い菌株から、smooth, rough の両集落を得て比較検討した後にこれについて報告する機会をもちたいと思っている。

結 語

Mycobacterium avium の 4 菌株, Kirchberg, Na-

goya #59, Flamingo, ATCC 19075 株の菌力を、5 系統の近交系マウス、C3H, C57BL/6, DDD, BALB/c, KK 系を用いて、腹腔内接種法および皮下接種法により、各系マウスの平均生存週数と皮下病変性状、および内臓病変の重篤度を中心に、長期にわたり比較検討した。

実験の結果、Kirchberg, Nagoya #59 の両菌株はほぼ同程度の菌力をもち、C3H 系を除く他の 4 系のマウスに重篤な内臓病変をひき起し、宿主を死に至らしめた。両株の間では Kirchberg 株の菌力がやや弱いように思われる。Flamingo 株の例ではマウスの平均生存週数も長く、とくに DDD 系からこの株による死亡例がなかったことなどから、Flamingo 株は前 2 株より菌力が劣るように思う。ATCC 19075 株はどのマウスにも重い病変をつくることがなかった。この株の菌力は極めて弱い。

また、C3H 系マウスがどの鳥型菌株に対しても強い抵抗性を示したことは注目に値する。

終りに、Kirchberg, Nagoya #59, Flamingo 株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、ATCC 19075 株を分与下さった大阪大学、微生物病研究所、癩部門、高坂健二博士に厚く感謝する。また、本研究の一部は WHO および日米医学協力計画、癩専門部会よりの補助をうけた。記して謝意を表する。

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) 種村睦子：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、日らい誌、50, 116-127(1981)。
- 3) Schaefer, W. B., Davis, C. L. and Cohn, M. L.: Pathogenicity of transparent, opaque, and rough variants of *Mycobacterium avium* in chickens and mice, Am. Rev. Resp. Dis., 102, 499-506(1970)。
- 4) 川口陽一郎、松岡正典、須子田キヨ、種村睦子：C3H/He マウスの *Mycobacterium avium* に対する感受性、日らい誌、50, 128-134(1981)。
- 5) 川口陽一郎：近交系マウスの鼠癩菌感受性、とくに腹腔内接種例について、レプラ、42, 238-244(1973)。
- 6) 川口陽一郎：実験鼠癩の病型とマウスの系統、日細菌誌、31, 681-694(1976)。
- 7) 種村睦子、須子田キヨ、川口陽一郎、松岡正典：各種近交系マウスの *Mycobacterium avium* に対する感受性、3) 少量腹腔内感染例について、日らい誌、50, 169-172(1981)。

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

**IV. Comparative Observations on Virulence of
four Strains of *M. avium***

YOICHIRO KAWAGUCHI, MASANORI, MATSUOKA

KIYO SUSHIDA* and MUTSUOKO TANEMURA*

(*National Institute for Leprosy Research and *Department of
Microbiology, Tokyo Women's Medical College*)

Comparative observations were made on the virulence of four strains of *M. avium*, Kirchberg, Nagoya #59, Flamingo and ATCC 19075, in five inbred strains of mice, C 3 H, C 57 BL/6, DDD, BALB/c and KK. The virulence was evaluated by the average survival time and also by the grade of visceral lesions following intraperitoneal infection with 0.5 mg and subcutaneous infection with 0.025 mg of 14 day-culture of *M. avium* grown on 1 % Ogawa's medium, as described in Parts 1 and 2 of this report.

Following the intraperitoneal infection, two strains, Kirchberg and Nagoya #59, were highly pathogenic for four strains of mice, C 57 BL/6, DDD, BALB/c and KK, causing a more severe infection than the others. Strain Flamingo was pathogenic for three strains, C 57 BL/6, BALB/c and KK, but slightly pathogenic for DDD strain. In contrast, in all the mice infected with ATCC 19075, only a few bacillus-containing cells were occasionally detected from their visceral organs even at 50 weeks, the end of this experiment. It is noted that C 3 H mice were very resistant to the infection with all the strains of *M. avium* tested, throughout the observation period.

The similar tendencies on the pathogenicity of *M. avium* were also demonstrated in the cases with subcutaneous infection.

The results of these experiments revealed that Kirchberg and Nagoya # 59 were highly virulent, Flamingo was moderately virulent and ATCC 19075 was low virulent.