

原 著

経気管感染によるマウス *M. intracellulare* 症
実験モデル作成の試み

李 英 徹

京都大学結核胸部疾患研究所内科学第 I
(主任教授：前川暢夫)

受付 昭和 57 年 11 月 4 日

A TRIAL OF INTRATRACHEAL INFECTION WITH
MYCOBACTERIUM INTRACELLULARE TO CONVENTIONAL MICE

Youngchol LEE*

(Received for publication November 4, 1982)

A trial to induce *Mycobacterium intracellulare* infection in white conventional mice suitable for the evaluation of experimental chemotherapy was presented. *Mycobacterium intracellulare*, TMC 1469 strain (provided by the U.S.-Japan Cooperative Medical Science Program-NIAID in 1975), grown in modified Dubos Tween albumin liquid medium for ten days was used for intratracheal instillation. For comparison, *Mycobacterium tuberculosis* (H37Rv strain) was also inoculated to mice by the same method.

Each inoculum was administered by a syringe into the cervical trachea of the mouse which had been slightly anesthetized with chloroform and secured supine to expose cervical trachea through a small skin incision. Mice were sacrificed at two days, one week, three weeks, six weeks, nine weeks, twelve weeks and twenty weeks after the infection and quantitative cultures as well as histopathological examinations of lungs, spleen, liver and kidney were performed.

Seven mice infected with *M. intracellulare* and eighteen mice infected with *M. tuberculosis* died during the experimental period with a mortality rate of 13.5% and 31.6%, respectively. Increase of body weight was suppressed until three weeks after *M. intracellulare* infection and until nine weeks after *M. tuberculosis* infection, when compared to those of mice which administered either Dubos Tween albumin liquid medium or normal saline by the same route. In the mice infected with *M. intracellulare*, the viable units of bacilli in 10 mg of lung was 2.9×10^5 at the second day, 4.5×10^4 at the third week and 2.7×10^2 at the twentieth week after the infection, and failed to show a phase of logarithmic multiplication which was seen in the mice infected with *M. tuberculosis* between the first to third week (1.0×10^4 to 8.4×10^6 v.u.) after the infection. Histopathological changes became remarkable three weeks after the infection. In the mice infected with *M. intracellulare*, fairly extensive infiltrations of mononuclear cells in the lungs were observed in approximately one half of the mice and epithelioid cell granulomas in the lungs were seen in four mice. While, in the mice infected with *M. tuberculosis*, almost all the mice sacrificed between the third to twentieth week after the infection showed severe extensive infiltrations of mononuclear cells and macrophages in the lungs, as well as epithelioid cell granulomas in the liver which were not recognized in the mice infected with *M. intracellulare*.

By this intratracheal instillation method, it was possible to administer a large size of in-

* The First Department of Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto 606, Japan.

oculum of *M. intracellulare* to lungs, and the viable units of bacilli in the lungs were higher than the viable units of bacilli in spleen. In this regard, the intratracheal route of infection was thought to be superior to the ordinary intravenous route. However, in view of these results, it was again evident that *M. intracellulare* is considerably less virulent than *M. tuberculosis*. Studies on colony morphology of *M. intracellulare* might contribute to obtain virulent strains. Further endeavors and mandatory to obtain a suitable experimental model of *M. intracellulare* infection.

序 論

本邦における非定型抗酸菌症の大部分は *Mycobacterium intracellulare* によるものであり、抗結核薬の多剤併用が内科的治療の主体をなしているが、その薬剤感受性の低さのために治療効果は充分なものではない。よりよい治療術式の検討のために治療効果の評価を可能にするような実験的 *M. intracellulare* 症の作成は、マウスを対象とした実験的結核症が臨床上の治療術式の決定に重要な役割を果たしてきたと同様重要であると考えられる。著者らはマウスを対象とした *M. intracellulare* 吸入感染の成績¹⁾をさきに報告したが、肺からの還元生菌数は比較的低値にとどまり、かつ肺の病変は軽度であった。今回は多量の菌を経気道的に接種できる方法として、*dd-white conventional mice* で頸部気管より直接 *M. intracellulare* 菌液を注入する方法を用い、主として臓器内生菌数および臓器の病理組織所見を同様な方法を用いた結核菌 (H37Rv) 感染群における所見と比較検討したのでその成績を報告する。

I. 実験材料ならびに方法

1) 実験動物

均一系 *dd-white conventional mice* で雄の生後6週、体重29~30gのものを使用し、飼料は市販の固型飼料を用いた。

2) 接種菌株

今回使用した *M. intracellulare* は1975年7月に Trudeau Institute より供与された Trudeau Mycobacterial Collection (TMC) に含まれる TMC 1469株で、1960年に *M. intracellulare* 症患者の喀痰から分離されたものであり、先に報告した吸入感染¹⁾に使用したものと同一の菌株である。今回の実験では Dubos Tween albumin 液体培地で10日間培養した菌液を使用した。なお使用菌液の生菌単位数は約 1.4×10^7 V.U./ml であった。

結核菌は研究室保存の H37Rv 株で 1% 小川培地で継代を重ね、20°C で保存されてきたもので、*M. intracellulare* と同様 Dubos Tween albumin 液体培地で10日間培養した菌液を使用した。使用菌液の生菌単位数は約 3.0×10^6 V.U./ml であった。

3) 菌接種方法およびその後の操作

マウスをクロロホルムで麻酔し、四肢を仰臥位で固定した後、前頸部正中線上で皮膚に小切開を加え、無菌的に気管を露出した。次に 0.25ml の注射器を用いて菌液 0.01ml を気管内に注入した後、皮膚を縫合した。なお対照として菌を含まない Dubos Tween albumin 液体培地および生理的食塩水を、それぞれ 0.01ml ずつ同様の方法で気管内に注入した。

接種後は 2 日、1 週、3 週、6 週、9 週、12 週、20 週目に表 1 に示したように各群 2~6 匹ずつ屠殺剖検した。剖検時に体重を測定し、肺・脾・肝・腎臓の重量を記載するとともに肉眼的病変を観察した。*M. intracellulare* および *M. tuberculosis* 接種群では 2~3 匹を用い肺の定量培養を実施した。さらに 3 または 6 週目より脾・肝・腎臓の一部で定量培養を行なった。2% NaOH で臓器を 10 倍に磨碎希釈 (日本精機製ユニバーサル・ホモジナイザー使用) し、さらに同様 2% NaOH を用いて臓器懸濁液の 10 倍希釈系列を作成しこれを 1% 小川培地で培養し臓器内生菌単位数を算定した。残余の 2~3 匹および対照群の Dubos Tween albumin 液体培地、生理的食塩水注入群の全てのマウスは肺・脾・肝・腎臓をホルマリン固定後、Hematoxylin-Eosin 染色を行なって光学顕微鏡下での病理組織学的検索に使用した。

II. 実験成績

1) 気管内注入処置による死亡マウス

204 匹のマウスで前述のごとく気管内注入を試みた。このうち 9 匹が麻酔中に、2 匹が出血によりそれぞれ死亡し、残余の 193 匹 (94.6%) で気管内注入が成功している。

2) 実験経過中の死亡マウス

図 1 に実験経過中に死亡したマウスの匹数と死亡時期を示した。*M. intracellulare* 接種群では 52 匹中 7 匹 (13.5%)、*M. tuberculosis* 接種群では 57 匹中 18 匹 (31.6%)、Dubos Tween albumin 液体培地注入群では 45 匹中 9 匹 (20.0%)、また生理的食塩水注入群では 39 匹中 7 匹 (17.9%) がそれぞれ死亡した。

3) 体重の推移

剖検時のマウスの平均体重を図 2 に示した。対照群の Dubos Tween albumin 液体培地および生理的食塩水注入群では 1 週以後より良好な体重増加がみられた。

Table 1. Numbers of Sacrificed Mice

Intratracheal instillation	Days, Weeks after instillation						
	2 d	1 w	3 w	6 w	9 w	12 w	20 w
<i>M. intracellulare</i>	6 (3)	6 (3)	6 (3)	5 (2)	6 (3)	6 (3)	5 (3)
<i>M. tuberculosis</i>	6 (3)	6 (3)	5 (3)	5 (3)	5 (2)	5 (3)	4 (2)
Dubos Tween albumin liquid medium	5	5	5	5	5	5	5
Normal saline	5	5	5	5	5	5	2

The numbers in the parentheses denote the numbers of mice examined for viable units of lungs.



Fig. 1. Number of mice died during the experiment. Each symbol represents one dead mouse.

M. intracellulare 接種群では3週まで、また *M. tuberculosis* 接種群では9週までそれぞれ体重増加が抑制されていた。

4) 臓器の肉眼的所見

M. tuberculosis 接種群では3週目の剖検時より両肺に高度の粗大結節性病変が全例に認められ、青木らの分類²⁾によるIV、IVbまたはVにそれぞれ相当する病変であった。*M. intracellulare* 接種群、Dubos Tween albumin 液体培地注入群さらに生理的食塩水注入群では3週目以後の剖検例の一部に肺の充血や部分的な肺炎様変化がみられたにとどまった。脾・肝・腎には全群、全経過を通じ特記すべき所見はなかった。

5) 各臓器重量とルート比肺重およびルート脾指数

表2に各群の肺・脾・肝・腎臓の平均重量とルート比肺重およびルート脾指数のそれぞれ平均値を示した。

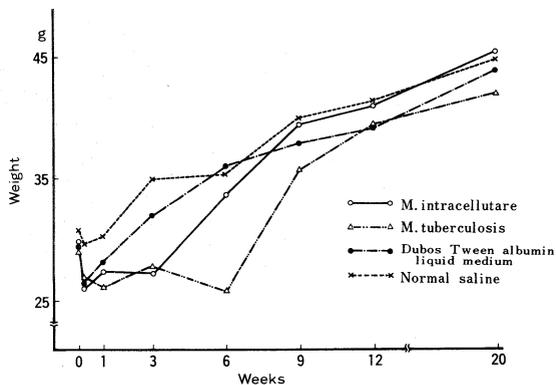


Fig. 2. Body weight.

Table 2. Mean Weights of Organs (g), and Root Indices of Lung and Spleen

Intratracheal instillation	Organs Parameters	2d	1w	3w	6w	9w	12w	20w
M.intracellulare	Lu*	0.19	0.19	0.30	0.27	0.25	0.28	0.22
	$\sqrt{\text{Lu}}^*$	8.99	8.36	10.55	8.86	7.88	8.25	6.99
	S*	0.04	0.06	0.14	0.13	0.14	0.12	0.14
	$\sqrt{\text{S}}^*$	0.40	0.44	0.72	0.62	0.58	0.52	0.55
	Li*	1.36	1.59	1.48	1.66	1.88	2.0	2.12
	K*	0.65	0.69	0.48	0.52	0.64	0.68	0.77
M.tuberculosis	Lu	0.19	0.20	0.63	0.65	0.41	0.58	0.93
	$\sqrt{\text{Lu}}$	8.47	8.70	15.09	15.84	10.69	12.09	14.80
	S	0.06	0.11	0.20	0.16	0.24	0.39	0.30
	$\sqrt{\text{S}}$	0.43	0.64	0.87	0.77	0.82	0.95	0.84
	Li	1.61	1.61	1.74	1.52	2.02	2.34	2.41
	K	0.65	0.65	0.52	0.48	0.60	0.73	0.75
Dubos Tween albumin liquid medium	Lu	0.20	0.19	0.30	0.21	0.24	0.26	0.24
	$\sqrt{\text{Lu}}$	8.83	8.17	9.74	7.68	7.98	8.09	7.50
	S	0.05	0.08	0.13	0.10	0.26	0.13	0.12
	$\sqrt{\text{S}}$	0.41	0.54	0.65	0.54	0.81	0.58	0.53
	Li	1.57	1.63	1.65	1.80	1.87	1.84	1.96
	K	0.66	0.58	0.60	0.58	0.67	0.72	0.73
Normal saline	Lu	0.20	0.21	0.23	0.29	0.21	0.23	0.19
	$\sqrt{\text{Lu}}$	8.27	8.32	8.14	8.92	7.31	7.39	6.52
	S	0.06	0.10	0.20	0.11	0.12	0.11	0.11
	$\sqrt{\text{S}}$	0.44	0.59	0.72	0.55	0.53	0.52	0.49
	Li	1.92	1.91	1.88	1.42	1.83	2.13	2.0
	K	0.71	0.74	0.56	0.47	0.64	0.69	0.68

*: Lu=Lung, S=Spleen, Li=Liver, K=Kidney.

$$\sqrt{\text{Lu}} = \sqrt{\frac{\text{Lung (mg)}}{\text{Body weight (g)}} \times 10}, \quad \sqrt{\text{S}} = \sqrt{\frac{\text{Spleen (g)}}{\text{Body weight (g)}} \times 100}.$$

青木³⁾によるルート比肺重 ($\sqrt{\frac{\text{肺(mg)} \times 10}{\text{体重(g)}}}$) はマウスの実験的結核症で、ルート脾指数 ($\sqrt{\frac{\text{脾重(g)} \times 100}{\text{体重(g)}}}$) はモルモットでの実験的結核症でそれぞれ病変の客観的評価に有効とのことである。*M. intracellulare* 接種群ではルート比肺重が3週目に10.55と比較的高値を示した以外は全て10以下にとどまった。これとは対照的に *M. tuberculosis* 接種群では3週目より20週目までルート比肺重は全て10以上の高値を示した。Dubos Tween albumin 液体培地および生理的食塩水注入群ではルート比肺重は全経過を通じそれぞれ7.50~9.74, および6.52~8.92の間であった。ルート脾指数に関しては3週目以後で *M. tuberculosis* 接種群は0.77~0.95を示し他の3群と比較し高値を示した。

6) 臓器内還元生菌数の推移

表3および図3, 図4に *M. intracellulare* 接種群と *M. tuberculosis* 接種群での肺・脾・肝・腎臓10mg中の還元生菌単位数を示した。肺からの還元生菌数は *M. in-*

tracellulare 接種群では接種後2日に最高値 2.9×10^5 V.U.が還元されたが、それ以後は多少の増減はみられるもののいずれも2日目よりは低値で20週目では 2.7×10^2 V.U.が還元された。一方, *M. tuberculosis* 接種群では接種後2日に 5.0×10^3 V.U.が還元され, 1週後も 1.0×10^4 V.U.とほぼ同程度の還元生菌数がみられたが, 3週後では 8.4×10^6 V.U.と著しい増加がみられ, 20週後でも 10^5 台の還元生菌数が保たれていた。脾および肝臓からの還元生菌数は *M. intracellulare* 接種群では *M. tuberculosis* 接種群に比べ, いずれも低値であった。さらに接種後12週, 20週に腎臓での定量培養を行なったが, *M. tuberculosis* 接種群では少数ながら菌は還元されたが, *M. intracellulare* 接種群では菌は還元されなかった。

7) 病理組織学的所見

表4に肺・脾・肝臓の病理組織学的所見のうち主要ものを示した。肺病変に関しては, 対照とした Dubos

Table 3. Average Viable Counts of Mycobacteria from 10mg of Organs of Mice Infected with *M. intracellulare* (TMC 1469) and *M. tuberculosis* (H 37Rv)

Intratracheal instillation	Organs	2 d	1 w	3 w	6 w	9 w	12 w	20 w
<i>M. intracellulare</i>	Lung	2.9×10^5 (3)	6.7×10^2 (3)	4.5×10^4 (3)	5.5×10^2 (2)	2.6×10^3 (3)	2.4×10^3 (3)	2.7×10^2 (2)
	Spleen	—	—	—	1.5×10^2 (1)	6.0×10 (1)	1.6×10 (2)	5.6×10 (2)
	Liver	—	—	—	—	3.3 (1)	1.3×10 (2)	2.0 (2)
	Kidney	—	—	—	—	—	0 (2)	0 (2)
<i>M. tuberculosis</i>	Lung	5.0×10^3 (3)	1.0×10^4 (3)	8.4×10^6 (3)	1.6×10^6 (3)	2.2×10^5 (2)	1.4×10^5 (3)	2.4×10^5 (2)
	Spleen	—	—	1.0×10^3 (1)	6.6×10^3 (2)	1.7×10^3 (2)	1.2×10^4 (3)	2.9×10^3 (2)
	Liver	—	—	—	—	4.5×10^2 (2)	2.0×10^2 (3)	3.9×10^2 (2)
	Kidney	—	—	—	—	—	4.0 (3)	1.3 (2)

The numbers in the parentheses represent the numbers of mice sacrificed at each homogenization for viable units of bacilli.

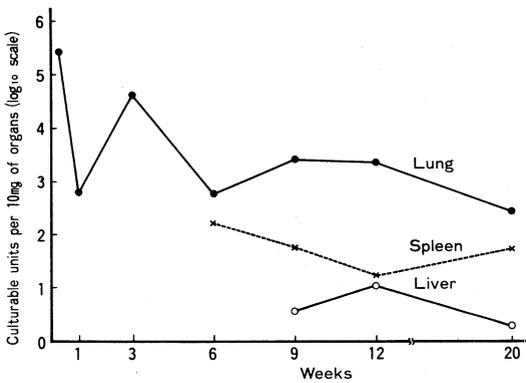


Fig. 3. Average viable counts of mycobacteria from organs of mice infected with *M. intracellulare* (TMC 1469).

Tween albumin 液体培地および生理的食塩水注入群でそれぞれ1週および2週以後に好中球・単核球の胞隔内や気管支・血管周辺への軽度の浸潤がみられた。これに対して *M. intracellulare* 接種群では3週より単核球の中等度の浸潤(図5)や軽度ながら肺胞 macrophage の出現がみられている。さらに類上皮細胞性肉芽腫 (epithelioid granuloma) (図6) の形成が、3週、12週、20週目に計4匹でみられた。*M. tuberculosis* 接種群では1週目の1匹で好中球・単核球の浸潤による胞隔の軽度の肥厚(図7)がみられ、6週目以後ではほぼ全例で単核球・肺胞 macrophage の混在したびまん性繁殖性(図8)、一部限局性の肉芽腫病変(図9)がみられた。

脾では *M. intracellulare* 接種群の6週以後のマウス少数で、また *M. tuberculosis* 接種群では3週以後の全

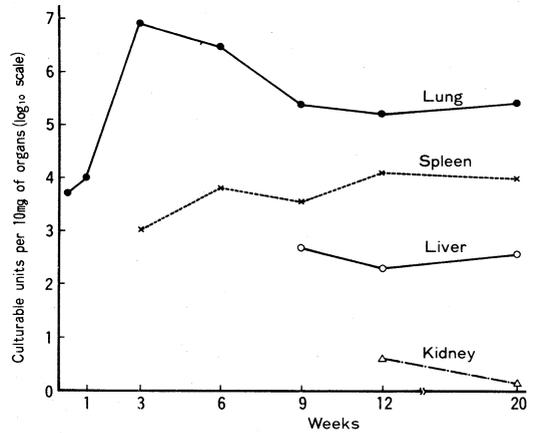


Fig. 4. Average viable counts of mycobacteria from organs of mice infected with *M. tuberculosis* (H 37Rv).

例で明るい細胞質をもった大型の単核球 (epithelioid cell) の小集合がみられた。

肝では *M. tuberculosis* 接種群の6週以後の全例に小さな類上皮細胞性肉芽腫が多数認められた。その他、対照を含め少数のマウスで軽度の脂肪変性や中心性壊死がみられた。

腎では2日、1週目のほとんどのマウスで尿管内の hyaline 円柱の形成がみられた。さらに6週以後の一部のマウスで尿管上皮の変性、血管周辺への単核球の浸潤および軽度の間質性腎炎等がみられたが、これらの所見は両菌種を接種した以外のマウスにも認められたので有意の所見ではないと考えられた。

Ziel-Nelsen 法による抗酸菌染色では、*M. intracellulare* 接種群においては肺の類上皮細胞性肉芽腫の部位にのみ少数の抗酸菌が認められた(図10)。*M. tuber-*

Table 4. Histopathological Findings

Days, Weeks after instillation	Intra-tracheal instillation	Lung						Spleen	Liver	
		Infiltrating cells				Broncho-pneumonia	Epithelioid granuloma	Epithelioid cell aggregate	Mononuclear cell aggregate	Epithelioid granuloma
		Neutrophil	Mono-nuclear	Macrophage	Epithelioid					
2 days	I* (3) [†]	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	T (3)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	D (5)	—	—	—	—	(+,2)	—	—	—	—
	N (5)	(+,1)	(†,1) ^{‡‡}	—	—	—	—	—	—	—
1 week	I (3)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	T (3)	(#,1)	(+,1)	—	—	—	—	—	(+,1)	—
	D (5)	(+,1)	—	—	—	(#,1)	—	—	—	—
	N (5)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3 weeks	I (3)	(+,1)	(#,2)	(+,2)	(#,1)	—	(+,1)	—	—	—
	T (2)	—	(+,1)	—	—	(#,1)	—	(+,2)	(+,1)	(+,1)
	D (5)	—	(+,1)	(+,1)	—	(#,3)	—	—	—	—
	N (5)	—	(+,1)	—	—	—	—	—	—	—
6 weeks	I (3)	(+,1)	(#,2)	(+,1)	(+,2)	—	—	(+,1)	—	—
	T (2)	(#,1)	(#,2)	(#,2)	(#,2)	—	—	(#,2)	—	(#,2)
	D (5)	—	(+,3)	—	—	(+,1)	—	—	—	—
	N (5)	—	(+,2)	—	—	(#,2)	—	—	—	—
9 weeks	I (3)	—	(#,1)	(#,1)	—	—	—	—	—	—
	T (3)	(+,3)	(#,3)	(#,3)	(#,3)	—	—	(#,3)	(#,1)	(#,2)
	D (5)	—	(+,2)	—	—	—	—	—	—	—
	N (5)	—	(+,2)	—	—	—	—	—	—	—
12 weeks	I (3)	—	(#,2)	—	—	(+,1)	(#,2)	—	—	—
	T (2)	(+,1)	(#,2)	(#,2)	(#,2)	—	—	(#,2)	—	(#,2)
	D (5)	—	(+,2)	—	—	—	—	—	—	—
	N (5)	—	(+,1)	—	—	(#,1)	—	—	—	—
20 weeks	I (2)	—	(+,1)	(+,1)	—	—	(+,1)	(+,1)	(+,1)	—
	T (2)	—	(#,2)	(#,2)	(#,2)	—	—	(#,2)	—	(#,2)
	D (5)	—	(+,3)	—	—	(+,1)	—	—	(+,2)	—
	N (2)	—	(+,1)	—	—	—	—	—	—	—

* : I=M. intracellulare. T=M. tuberculosis.

D=Dubos Tween albumin liquid medium. N=Normal saline.

† : The number of mice examined for histopathology.

†† : +, #, ## : Grades of pathological findings.

‡ : The number of mice which showed the respective pathology.

culosis接種群では肺の種々の病変部位に多数の抗酸菌が認められ(図11), さらに肝での類上皮細胞性肉芽腫や脾での類上皮細胞の集合を示す部位でも抗酸菌が少数認められた。

III. 考 察

経気管感染による本実験の成績を同一菌株(TMC 1469)について吸入感染装置を使用したマウス吸入感染の成績¹⁾と比較すると, 肺内還元生菌数は感染後6週以後で多数回吸入感染の場合とほぼ同様の $10^2 \sim 10^3$ 台であり, 今回行なった気管内接種が肺内生菌数の維持・増殖に特に優れていたとは思われない。しかし6週および9週以後で脾・肝臓でそれぞれ少数ながら菌が還元されたこと, さらに病理組織所見で一部のマウスに脾臓で類上皮細胞の集合がみられたり, 肺で単核

球および類上皮細胞のびまん性浸潤がみられた点から吸入感染での肺病理組織所見に比べびまん性繁殖性変化⁴⁾の傾向が強い印象を得た。気管内接種により肺に比較的高濃度の菌が投与できたことが大きな要因であったと考えられる。

感染経路による差異を臓器還元生菌数からみると, 久世ら⁵⁾の *M. intracellulare* (TMC 1469) のマウス経尾静脈感染では脾臓で 10^4 台, 肺で $10^2 \sim 10^3$ 台と脾臓からの還元生菌数が肺からの還元生菌数より多かったが, 今回の気管内接種では肺内還元生菌数の方が脾臓よりも約 $10 \sim 10^2$ 多かった。さらに脾重量では使用菌株は異なるが久世ら⁶⁾の *M. intracellulare* のマウス経尾静脈感染マウスでルート脾指数が0.69~1.4であったのに対し今回の実験では0.4~0.72と比較的低値であった。このように経静脈感染に比べ, 気管内接種では肺から

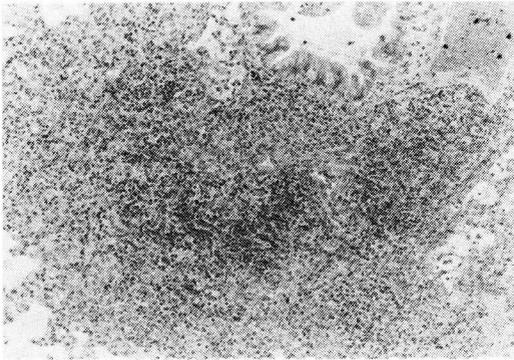


Fig. 5. Lung, 3 weeks after intratracheal infection with *M. intracellulare* (TMC 1469). A large aggregation composed of proliferating small round cells and large mononuclear cells with light cytoplasm in the peripheral area. (H.E. $\times 100$)

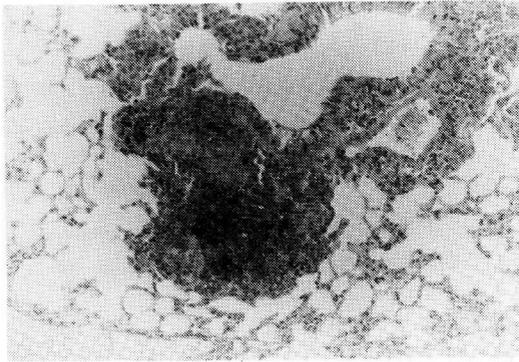


Fig. 6. Lung, 12 weeks after intratracheal infection with *M. intracellulare* (TMC 1469). Showing peribronchial epithelioid granulomas. (H.E. $\times 100$)

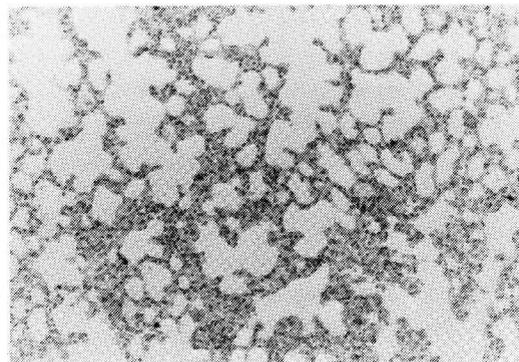


Fig. 7. Lung, one week after intratracheal infection with *M. tuberculosis* (H37Rv). Showing slight septal thickening. (H.E. $\times 100$)

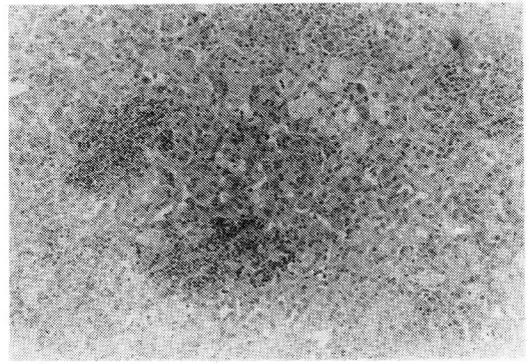


Fig. 8. Lung, 6 weeks after intratracheal infection with *M. tuberculosis* (H37Rv). Diffuse, extensive infiltration of large mononuclear cells and macrophages, including aggregates of small round cells. (H.E. $\times 100$)

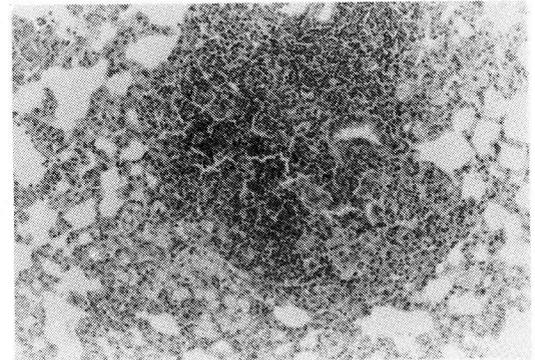


Fig. 9. Lung, 9 weeks after intratracheal infection with *M. tuberculosis* (H37Rv). A large tubercle with proliferation of mononuclear cells. Macrophages show abundant foamy cytoplasm. (H.E. $\times 100$)

berculosis 接種群の成績を比較することにより、*M. intracellulare* の病原性の程度を *M. tuberculosis* と対比してあらためて認識することができた。即ち前者では肺還元生菌数は接種後2日が最高であったのに対し、後者では人工培地での菌の増殖曲線に類似しており、接種後1週より3週の間約 10^3 倍の著明な増加を示す log phase がみられ、佐藤ら⁷⁾の経気管感染によるハツカネズミの実験的結核症と同様の成績であった。さらに肺病理組織では *M. intracellulare* 接種群のわずか半数に単核球を主体とした浸潤がみられたのに対し、*M. tuberculosis* 接種群では6週以後の全マウスで単核球・肺胞 macrophage を混じりたまん性浸潤、一部結節状の集合から成る強度のびまん性繁殖型の所見がみられており *M. intracellulare* の病原性が *M. tuberculosis* に比べ、はるかに弱いことが改めて認識された。

今回の実験での *M. intracellulare* 接種群および *M. tu-*

今回の *M. intracellulare* 経気管感染では経静脈感染の場合と同様に動物モデルとして使用するには肺病理組織所見は充分なものではなかった。しかし多量の菌を肺に投与でき、さらに肺での還元生菌数を脾臓での

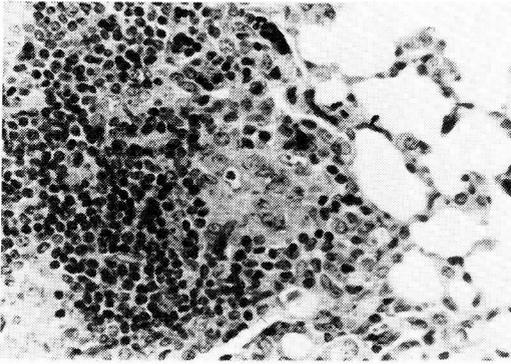


Fig. 10. A small number of acid fast bacilli presented in a epithelioid granuloma of the lung. The same mouse shown in figure 6.

(Acid fast and Hematoxylin stain, x400)

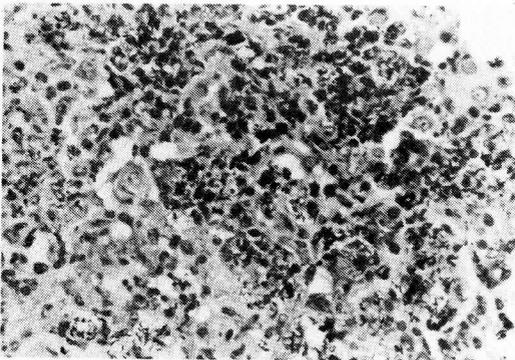


Fig. 11. A large number of acid fast bacilli presented in a tubercle of the lung. The same mouse shown in figure 9.

(Acid fast and Hematoxylin stain, x400)

それよりも多量に保つことができるという点では有用であろう。今後、実験的 *M. intracellulare* 症作成にあたっては、*M. intracellulare* の集落形態^{8)~10)} を中心とした病原性の高い菌株の確立や、実験動物の *M. intracellulare* に対する抵抗力の減弱化の工夫が課題と考えられる。

IV. 結 論

M. intracellulare TMC 1469株(米国株)をマウスに経気管的に感染させ実験的 *M. intracellulare* 症の作成を試みた。同時に *M. tuberculosis* についても同様の実験を行ない両者の病原性を比較検討した。

1) 肺還元生菌数は菌接種後2日に最高値 2.9×10^5 V. U.を示したが以後20週までこれより増加することはなかった。これに対し *M. tuberculosis* 感染群では感染後1週より3週の間約 10^3 倍の著明な還元生菌数の増加がみられた。

2) 経静脈感染と異なり肺からの還元生菌数は脾から

のそれより約 $10 \sim 10^2$ 倍高値であった。

3) 肺病理組織所見では感染後3週以後の一部のマウスで単核球を主とした浸潤がみられ、4匹で類上皮細胞性肉芽腫の形成がみられたが、*M. tuberculosis* 感染群での強度のびまん性繁殖性変化と比較すると病変は軽度であった。

4) 多量の菌を肺に投与できしかも肺還元生菌数を脾でのそれよりも多く保てる点では有用な感染方法と考えられたが、今回の試みでは充分な動物モデルは作成できなかった。今後、実験動物と菌株の病原性の両方の条件の改良に関してさらに検討が必要であると考えられた。

稿を終るにあたり、終始御指導を頂きました前川暢夫教授をはじめ当研究室の各位、さらに病理部門・鈴木康弘助手の各氏に深謝いたします。

(本論文の要旨は第58回日本結核病学会総会において発表した。)

文 献

- 1) 李英徹他：実験的非定型抗酸菌症に関する研究。3. マウスを対象とした *Mycobacterium intracellulare* 吸入感染の試み, 結核, 56: 513, 1981.
- 2) 青木正和他：マウス実験的結核症の病変度判定方法について, 結核, 36: 355, 1961.
- 3) 青木正和：結核菌の毒力。その測定法と臨床的意義, 結核, 42: 301, 1967.
- 4) 上田雄幹：抗酸菌の細胞内寄生性と組織反応の型—マウスの実験結核を中心として, 結核, 51: 491, 1976.
- 5) 久世文幸他：実験的非定型抗酸菌症に関する研究, 2. *Mycobacterium intracellulare* (米国株) 感染マウスに対する抗結核薬の併用効果—経尾静脈感染の成績—, 結核, 54: 453, 1979.
- 6) 久世文幸他：実験的非定型抗酸菌症に関する研究, 1. 非定型抗酸菌のマウスに対する病原性について (i)—経尾静脈感染の成績—, 結核, 53: 39, 1978.
- 7) 佐藤直行・岡本茂広：経気道感染によるハツカネズミの実験的結核症, 胸部疾患, 4: 943, 1960.
- 8) Dunbar, F. P. et al.: *Mycobacterium intracellulare* maintenance of pathogenicity in relationship to lyophilization and colony form, Scand J Resp Dis, 49: 153, 1968.
- 9) 久世文幸他：非定型抗酸菌の性状(II)—平板培地上における集落観察の試み(i), 京大胸部研紀要, 8: 99, 1975.
- 10) Kajioka, R. and Hui, J.: The pleiotropic effect of spontaneous single-step variation production in *Mycobacterium intracellulare*, Scand J Resp Dis, 59: 91, 1978.