

原 著

マウスの実験的 *Mycobacterium intracellulare* 感染における加齢の影響

富岡 治明・斎藤 肇

島根医科大学微生物・免疫学教室

山田 義貴・地土井 襄 璽

同 大 皮膚科学教室

受付 平成元年3月2日

EFFECT OF AGING ON THE MODE OF *MYCOBACTERIUM*  
*INTRACELLULARE* INFECTIONHaruaki TOMIOKA, Hajime SAITO\*, Yoshitaka YAMADA  
and Joji JIDOI

(Received for publication March 2, 1989)

Effect of aging on the mode of *Mycobacterium intracellulare* infection was examined using female ddy strain mice of 6, 12, 24, 48, 64 and 80 weeks old. When mice were infected intravenously with *M. intracellulare* 31F093 ( $8 \times 10^7$ ) and the incidence and the degree of gross lesions in the lungs and viable number of the organisms in the lungs and spleen were studied at 8 weeks after bacterial challenge, there was no marked difference in the grade of pathological lesions by age. However, all the mice younger than 25-weeks of age survived over the period of 8 weeks after infection, whereas about 30% of mice older than 48-weeks of age died during the course of infection. Thus, it is thought that some parts of old mice were more susceptible to *M. intracellulare* infection than young mice on the basis of their survival.

**Key words :** *Mycobacterium intracellulare* infection, aging

**キーワード :** *Mycobacterium intracellulare* 感染症, 加齢

## 緒 言

すぐれた抗結核剤の開発や環境保健医学の進歩により、結核症は減少してきたが、他方、近年、欧米では非結核性抗酸菌、なかんずく *Mycobacterium avium* complex (MAC) による感染症が増加の傾向にあり<sup>1)~4)</sup>、

また本菌は AIDS 患者における日和見感染の主要原因菌の一つとして注目されているところである<sup>5)6)</sup>。

ところで、MAC 肺感染症患者が、他の非結核性抗酸菌感染症患者に比べて高齢者に多い傾向がみられることはよく知られているところである<sup>2)7)</sup>が、実験的 MAC 感染症において宿主の閏齢と MAC 感染に対する宿主

\* From the Department of Microbiology and Immunology Shimane Medical University, Izumo, Shimane 693 Japan.

の感受性との関係についての研究は少なく、われわれの蒐集した限りでは、わずかに Lorian ら<sup>8)</sup> のモルモットについての報告があるにすぎないようである。そこで、われわれは、実験的 *M. intracellulare* マウス感染症に対するマウスの閏齢による宿主の感受性の違いについて検討したので以下報告する。

## 材料と方法

### 1. 供試菌株

京都大学久世文幸教授より *M. avium* complex として分与を受け、われわれの研究室で Gen Probe<sup>®</sup> Rapid Diagnostic System for the *Mycobacterium avium* complex (Gen Probe 社, San Diego, Calif. U. S. A.) により *M. intracellulare* と同定された 31F093 株。

### 2. 供試動物

静岡実験動物農業協同組合より購入し、本学附属動物実験施設で飼育した 6, 12, 24, 48, 64 および 80 週齢の ddy 系雌マウス。

### 3. 感染実験

*M. intracellulare* 31F093 株の Dubos Tween<sup>®</sup> - albumin broth 中 37°C, 7 日培養菌 ( $8 \times 10^7$ ) をマウスの尾静脈内に接種し、8 週間にわたって動物の生死を観察後、屠殺剖検し、内臓病変の有無ないし程度を観察し、また肺並びに脾よりの還元生菌単位を Middlebrook 7H10 寒天培地 (Difco) 上 37°C, 2 週間培養後算定した。なお、肺の肉眼的病変所見の記載は工藤らの基準<sup>9)</sup> に従った。

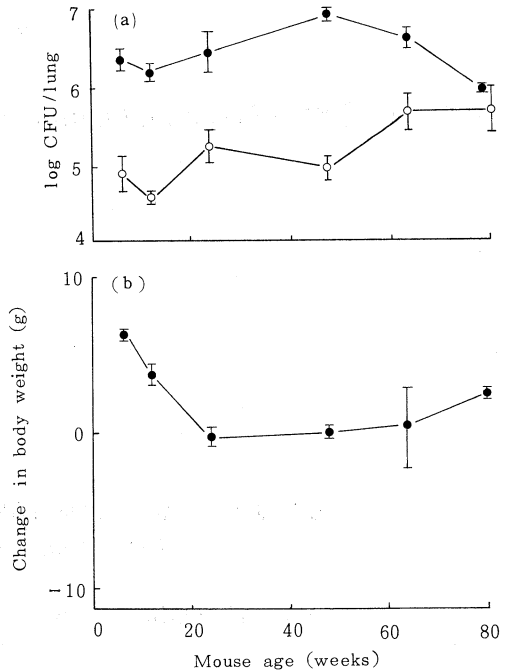
## 結 果

### 1. 体重の推移と転帰

感染後観察期間の 8 週間内におけるマウスの生死についてみると、24 週齢までの動物群には死亡したものはなかったが、48~80 週齢の動物群では約 30% の死亡がみられた (Fig. 1-a)。なお、非感染対照マウスでは、いずれの週齢のマウスでも 8 週間の観察期間中に自然死したものはみられなかった。次に体重の推移についてみると、6 および 12 週齢のマウスでは感染 8 週後における有意な増加がみられたが、24 週齢以降のマウスではさしたる変化はみられなかった。また 48~80 週齢のマウスで観察期間中に死亡したものでも体重変化はわずかであった (Fig. 1-b)。すなわち、本菌感染マウスでは感染時の閏齢の別なく経過中に著しい体重減少はみられないが、老齢マウスの中には致命的な状態へと感染が進行しているものもあることが分かった。

### 2. 肉眼的内臓病変

Table に示すように、供試いずれの閏齢の感染マウスでも、剖検時、全例の肺に結核様小結節がみられ、そ



### Legends to Figures

Fig. 1. Survival rate (a) and change in body weight (b) in *M. intracellulare*-infected mice at 8 weeks after infection. Change of body weight indicates difference between body weight before and that at 8 weeks after the infection. Each symbol indicates the mean  $\pm$  SEM ( $n=3\sim5$ ).

Table The degree of gross lesions in the lungs of *M. intracellulare*-infected mice at 8 weeks after infection.

Degree of lung lesions	mouse age (weeks)					
	6	12	24	48	64	80
1+	1/5	0/5	1/5	1/3	1/3	2/3
2+	3/5	3/5	3/5	1/3	2/3	1/3
3+	0/5	2/5	1/5	1/3	0/3	0/3
4+	1/5	0/5	0/5	0/3	0/3	0/3

の程度にも有意な閏齢差はみられなかった。なお、肝、脾および腎には肉眼的病変のみられたものはなかった。

### 3. 内臓よりの還元培養成績

脾よりの還元生菌単位 (Fig. 2-a) は、いずれの閏齢のマウスにおいても剖検時には有意な増加がみられ、なかんずく 48 週齢のマウスで最も高値を示したが、その程度には有意な閏齢差はみられないといってよいようであった。興味あることには、感染 1 時間後における肺

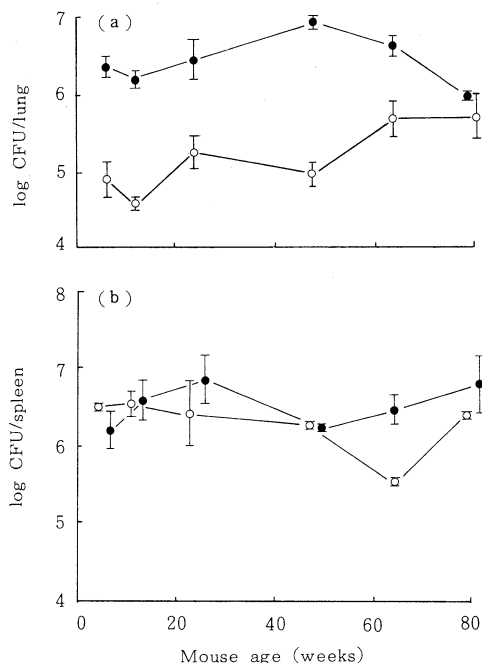


Fig. 2. The number of colony forming units (CFU) of organisms in the lungs (a) and spleens (b) of *M. intracellulare*-infected mice at 1 hour (○) and 8 weeks (●) after infection. Each symbol indicates the mean  $\pm$  SEM ( $n=3\sim5$ ).

での菌の trapping はマウスの閏齢が高くなるほど増加する傾向がみられた。

次に、脾よりの還元生菌単位 (Fig. 2-b) についてみると、いずれの閏齢マウスにおいても感染1時間および8週間後での生菌単位には大差はみられなかった。

### 考 察

非結核性抗酸菌感染症の原因菌としては MAC が最も多く、次いで *M. kansasii*, その他 *M. fortuitum*, *M. scrofulaceum*, *M. chelonae* などである<sup>7)10)</sup>。非結核性抗酸菌, なかなく MAC 肺感染症の疫学的調査報告<sup>2)7)</sup>によれば, 本感染症患者の年齢は *M. kansasii* あるいはその他の非結核性抗酸菌の感染症におけるよりも高い (50~59歳) という。他方, 加齢の非結核性抗酸菌感染症に及ぼす影響についての実験的研究報告は未だ少ない<sup>8)</sup>。今回のマウスを用いた実験では24週齢までの動物では *M. intracellulare* 感染後8週間の観察期間中に感染死したものはなく, 全例が持続感染の様相を呈し, また48~80週齢の動物では, 一部に感染死がみられたが, それを除く全例において同様持続感染がみられた。AIDS患者などの細胞性免疫不全患者では

MACによる播種性感染が招来されること<sup>5)6)</sup>, また, 実験的には *M. avium* のビルレンスは, T細胞を欠く BALB/c (nu/nu) マウスにおいて正常マウスにおけるよりもより強く発現される<sup>11)</sup> ことなどよりして, 宿主免疫能の低下が MAC 感染症の誘因ないし増悪因子となりうるであろうことが考えられる。また加齢により免疫能, 特に T細胞を中心とした細胞性免疫能が低下することは周知のところである<sup>12)</sup>。これらのことよりして, 今回の *M. intracellulare* についての検討で, 24週齢までのマウスでは本菌による慢性感染症の状態にあつたにもかかわらず, 免疫能が保たれていたために感染死に至るのが抑えられたのに対して, 48~80週齢の老齢マウスの一部では加齢による免疫能の低下, すなわち *M. intracellulare* 感染に対する抵抗力の減弱が原因となって, 致死的な感染症が招来されたものと思われる。

### 結 語

閏齢を異にする ddy 系雌マウスの *M. intracellulare* の静脈内感染に対する感受性差について検討した結果, 肺の肉眼的所見, 肺および脾内生菌単位ではマウスの閏齢による有意な差はみられなかったが, 老齢マウスでは30%程度が感染死し, *M. intracellulare* に対する感受性の増大がみられた。

### 文 献

- 1) Marks, K. : 'Opportunistic' mycobacteria in England and Wales, *Tubercle*, 50 (suppl) : 78-80, 1969.
- 2) Ahn, C. H., Lowell, J. R., Onstad, G. D. et al. : A demographic study of disease due to *Mycobacterium kansasii* or *M. intracellulare-avium* in Texas, *Chest*, 75 : 120-125, 1979.
- 3) Rosenzweig, D. Y. and Schlueter, D. P. : Spectrum of clinical disease in pulmonary infection with *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Rev Infect Dis*, 3 : 1046-1051, 1981.
- 4) du Moulin, G. C., Sherman, I. H., Hoaglin, D. C. et al. : *Mycobacterium avium* complex. An emerging pathogen in Massachusetts, *J Clin Microbiol*, 22 : 9-12, 1985.
- 5) Armstrong, D., Gold, J. W., Dryjanski, J. et al. : Treatment of infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome, *Ann Intern Med*, 103 : 738-743, 1985.
- 6) Young, L. S., Inderlied, C. B., Berlin, O. G. et al. : Mycobacterial infections in AIDS patients, with an emphasis on the *Mycobacterium avium* complex, *Rev Infect Dis*,

- 8 : 1024-1033, 1986.
- 7) O'Brien, R. J., Geiter, L. J., Snider, D. E. Jr. et al. : The epidemiology of nontuberculous mycobacterial diseases in the United States. Results from a national survey. *Am Rev Respir Dis*, 135 : 1007-1014, 1987.
- 8) Lorian, V., Matuck, N., Levy, J. et al. : Susceptibility of newborn and adult guinea pigs to *Mycobacterium intracellulare* and *M. kansasii*, *Scand J Resp Dis*, 56 : 103-108, 1975.
- 9) 工藤祐是, 大里敏雄, 高橋昭三他 : 結核菌の臨床細菌学, 結核予防会, 東京, 222~237, 1970.
- 10) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班 : 日本における非定型抗酸菌感染症の研究 (国療非定型抗酸菌症共同研究班 1986年度報告), *結核*, 63 : 493~499, 1988.
- 11) Collins, F. M. and Stokes, R. W. : *Mycobacterium avium*-complex infections in normal and immunodeficient mice, *Tubercle*, 68 : 127-136, 1987.
- 12) 谷内 昭 : 老化と免疫, 医科免疫, 菊地浩吉編, 南江堂, 東京, 323~328, 1981.