

## *Brugia pahangi* 感染ハムスターの睪丸における 感染初期病変の病理組織学的研究

—睪丸内感染法を用いた実験—

重野 鎮義<sup>1</sup>, 鳥山 寛<sup>2</sup>, 藤巻 康教<sup>1</sup>,  
坂本 信<sup>1</sup>, 木村 英作<sup>1</sup>

<sup>1</sup>長崎大学熱帯医学研究所寄生虫学部門

<sup>2</sup>長崎大学熱帯医学研究所病理学部門

Histopathological Changes of The Testes of Hamsters at Early Stages of Infection with *Brugia pahangi* —Experiment Using Intratesticular Inoculation of Larvae—

Shizugi Shigeno<sup>1</sup>, Kan Toriyama<sup>2</sup>, Yasunori Fujimaki<sup>1</sup>, Makoto Sakamoto<sup>1</sup> and Eisaku Kimura<sup>1</sup>

(Department of Parasitology<sup>1</sup> and Department of Pathology<sup>2</sup>, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University)

**Abstract:** In a separate paper (Kimura *et al.*, 1984), we demonstrated that the intratesticular inoculation of infective larvae into inbred GN hamsters was a useful method for the chronological studies on *Brugia pahangi* infection. Using this method, we studied the sequence of the histopathologic changes of the testes caused by *B. pahangi* at the early stages of infection. Effects of the treatment with diethylcarbamazine (DEC) and superinfection of *B. pahangi* were also studied using the same inoculation method. The first group of 8 hamsters was inoculated directly into their testes with infective larvae of *B. pahangi*. The animals were necropsied between 3 and 36 days postinoculation. After fixation in 10% formalin, the testes were embedded in paraffin, sectioned and stained by routine hematoxylin and eosin staining. The second group of 8 hamsters was infected similarly, treated with DEC (300 mg/kg/day for 5 days), and the pathological preparations were made as above. The third and fourth groups were first infected subcutaneously, reinfected intratesticularly 5 months later, and then examined as above or treated with DEC as in the second group before being examined pathologically. During the study period, most of the inoculated larvae were found intact and free in the interstitium of testes in all animals. At 7 days postinoculation, localized acute inflammatory cell infiltration characterized mainly by neutrophils was observed at surrounding tissue of some larvae in the interstitial tissue. No lesions were seen in the interstitium where there was no parasite. At 9 days, chronic inflammatory changes showing lymphocyte and plasma cell infiltration with slight or moderate infiltration of macrophages,

epithelioid cells and giant cells were observed. After 11 days, granuloma formation was observed. At any stage of experiments, eosinophilic cell infiltration was slight. Administration of DEC produced acute inflammatory reactions which appeared a few days earlier than in the non-treated group, but did not enhance histopathologic changes around the larvae. Also, in the testes of reinfected animals, the DEC treatment resulted in almost the same changes as those seen in animals with only the primary inoculation of larvae into the testes and the DEC treatment. Our present findings suggest that histological features of inflammatory reactions in the testes of hamsters inoculated with *B. pahangi* are fundamentally the same as in the lymphatic system. The intratesticular inoculation of infective larvae can be a convenient and useful method to study early pathological changes produced by lymphatic filariae.

**Key words:** *Brugia pahangi*, hamster, testis, histopathology, diethylcarbamazine.

Trop. Med., 29 (1), 37-45, March, 1987

## 緒 言

リンパ系寄生性糸状虫症の病理組織学的研究は、糸状虫症患者の剖検材料および動物モデルを用いて数多くの報告がなされている。しかしそれらの多くは糸状虫が成熟し、仔虫が末梢血中に見られる時期、即ち patent infection となった時期、更には慢性期におけるリンパ管・リンパ節・血管およびその他の組織の病変についての記載であり、感染初期即ち幼虫の発育途中の時期の組織学的研究はほとんどなされていない。その理由としては、ネコ・イヌを用いる場合、感染幼虫の足跗間皮下接種法 (Ewert, 1971) によると、幼虫は膝窩リンパ節付近のリンパ管に集まるので幼虫寄生リンパ管の組織像の観察は可能であるが、リンパ管の剖検に熟練した技術が必要であり、一方ゲッ歯類を用いた場合、跗間接種法は技術的に困難で、一般に行われる鼠径部皮下接種法では、幼虫は接種部位よりすみやかに体内各部位に分散することにより、幼虫の寄生部位の組織反応を追求することが困難であるためである。

先に著者らは近交系 GN ハムスターの辜丸内へ、リンパ系寄生性糸状虫の一種である *Brugia pahangi* 感染幼虫を直接接種すると、大部分の幼虫は他の組織に移行することなく辜丸内にとどまり成虫に発育し、仔虫を産出することを報告した (Kimura *et al.*, 1984)。この動物モデルを用いると感染初期・中期の病理組織学的研究も可能と考え

られるので、著者らは GN ハムスター辜丸内に *B. pahangi* 感染幼虫を接種し、感染後36日 (感染日を第1日とする) まで適時動物を屠殺し、辜丸を摘出、病理組織標本作製し、幼虫に対する宿主の反応を観察した。またこの所見をもとに、抗糸状虫剤 diethylcarbamazine (DEC) を投与した場合にみられる虫体に対する組織反応の変化と、更に糸状虫の重感染に於ける宿主の幼虫に対する反応を辜丸について病理組織学的に検討した。

## 実験材料と方法

*B. pahangi* 感染幼虫の *Aedes aegypti* よりの回収は Ash & Riley (1970) の方法によった。多数の感染幼虫を滅菌ハンクス液 (1 ml 中ペニシリン G 200 U, 硫酸ストレプトマイシン 200  $\gamma$  を含む) で5回洗浄滅菌した。感染幼虫を0.05 ml 中300隻となる様滅菌ハンクス液中に懸濁し、生後5カ月 (135-165 g) の16匹の近交系 GN ハムスターの左辜丸に300隻宛の感染幼虫を無菌的に21ゲージ針を用いて接種した。右辜丸には滅菌ハンクス液0.05 ml を注入した。これらの動物の内8匹を感染後3, 5, 7, 9, 11, 17, 26, 36日目に1匹づつ屠殺し、辜丸を摘出し、10%ホルマリン液で固定、パラフィン包埋後、5  $\mu$ m 厚さの連続薄切標本作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色を行い、組織像を観察した。残り8匹へは感染後2日目より

5日間毎日1回 diethylcarbamazine (DEC, スパトニン® 田辺) 300 mg/kg を腹腔内へ投与し、前群の屠殺日と合わせて1匹づつ屠殺し、同様に組織標本を作成した。

糸状虫の重感染時に於ける宿主の幼虫に対する反応を観察するための実験は下記のごとく計画した。まず10匹の GN ハムスターの鼠径部皮下に *B. pahangi* 感染幼虫100隻宛を接種した。接種後5カ月経過した時点(この時点でのこれらのハムスターの血中仔虫密度は3-128隻/20 cmm であった)で、左睾丸に前の実験と同様300隻の感染幼虫を接種した。これらの中5匹は重感染後3, 5, 7, 9, 11日目に屠殺し、睾丸を摘出し標本を作製した。残り5匹は重感染後、2日目より前述の実験と同じ処方DEC投与を行い、感染後3-11日間に各々1匹屠殺後、組織標本を作製した。なお右側睾丸については、ハンクス液0.05 ml 注入による睾丸組織の変化と、DEC投与群ではDECの睾丸組織におよぼす影響を検索した。

## 実験成績

### 1 ハンクス液のみ注入による睾丸組織像

ハンクス液0.05 ml 注入後3日目の睾丸組織を観察すると、睾丸周辺部精細管の圧排像と部分的な精細管の破壊像および間質組織間隙の拡大がみられる。これらの変化は液注入による睾丸内圧上昇と、注射針による裂傷と思われる。液注入後3日目には精細管破壊部に組織球、リンパ球などの炎症性細胞浸潤が観察され、5日目にはこの部は不完全な肉芽組織に変化する。しかし7日目以降屠殺の各動物の標本では何らの病変もみられなかった。おそらくたまたま注入時に於ける精細管の損傷がなかったためと思われる。

### 2 *B. pahangi* 感染幼虫を接種した睾丸組織像

睾丸内に注入された幼虫の大部分は睾丸間質にみられた。しかし非常に稀ではあるが精細管内にも幼虫がみられる。感染後3, 5日目の標本では観察された全ての幼虫に対して宿主の組織反応は全くみられなかった。7日目以降も多くの幼虫に対して組織反応はみられない(Fig. 1)が、一部の虫体には

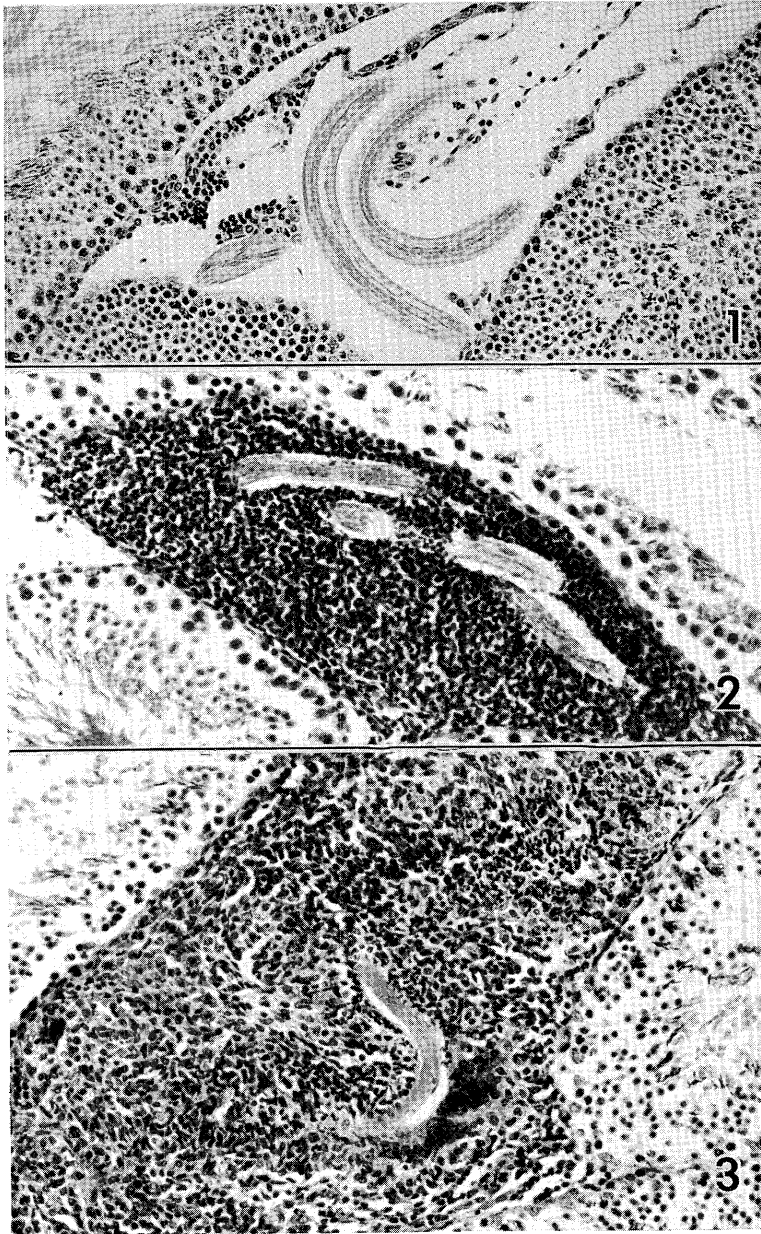
下記のごとき変化が観察された。即ち7日目では幼虫の周囲に好中球を主体とする急性の炎症性細胞浸潤(この像を呈する反応を  $S_1$  と略す)がみられたり(Fig. 2)、或は虫体周囲にリンパ球、形質細胞を主体とし、組織球、類上皮細胞、異物巨細胞を混じた病変(この像を以後  $S_2$  と略す)がみられた(Fig. 3)。

好酸球の浸潤は  $S_1$ ,  $S_2$  に軽微にみられたにすぎない。これらの組織反応の中心にある虫体の生死の判断は組織像からは困難であった。9日目の標本にみられた病変はすべて  $S_2$  の像を呈していた。11日目では  $S_2$  の像もみられたが、虫体の周囲に類上皮細胞、異物巨細胞を主体とし、リンパ球、形質細胞からなる周囲組織と境界不明瞭な肉芽組織形成(この像を  $S_3$  と略す)が観察された(Fig. 4)。17日目の標本では、上記  $S_2$ ,  $S_3$  の像に加え周囲組織より明瞭に区別される肉芽腫(この像を  $S_4$  と略す)が観察された(Fig. 5)。

36日目では  $S_1$ ,  $S_2$ ,  $S_4$  の像が観察された。36日目までの観察では、幼虫が存在しないと思われる部位には、前述した液注入による機械的損傷と思われる病変を除いては特記すべき組織の変化は認められなかった。

### 3 DEC投与時にみられる幼虫に対する睾丸組織像

先に著者らはDECは睾丸内 *B. pahangi* 幼虫に対しても殺虫作用を有することを報告した(Kimura *et al.*, 1985)。そこで本研究では虫体に対する睾丸の組織反応がDECによりどの様な変化を受けるかについて観察した。感染後2日目より、DECを投与し3日目の第2回DEC投与後に剖検したハムスター睾丸では、好中球を主体とする急性炎症性細胞浸潤  $S_1$  が観察された。またなら組織反応を受けない虫体も多数存在する。5日目(DECを4回投与されたハムスター)でも同様な像が観察された。9日目および11日目(DECを5回投与終了後3日, 5日目)に肉芽形成像  $S_3$  および  $S_4$  が観察された。幼虫が存在しない部位では、前述した機械的損傷と思われる病変以外は認められなかった。ここでみられる急性炎症像、肉芽形成の



- Fig. 1. *Brugia pahangi* larvae in the interstitial tissue of the testis. 16 days after infection. (H. E. staining, original magnification  $\times 100$ ).
- Fig. 2. Neutrophilic leucocyte exudation around larvae in the testicular interstitial tissue. 7 days after infection. (H. E. staining, original magnification  $\times 100$ ).
- Fig. 3. Leucocyte, histiocyte and epithelioid cell infiltration with multinuclear giant cells around larvae. 7 days after infection. (H. E. staining, original magnification  $\times 100$ ).

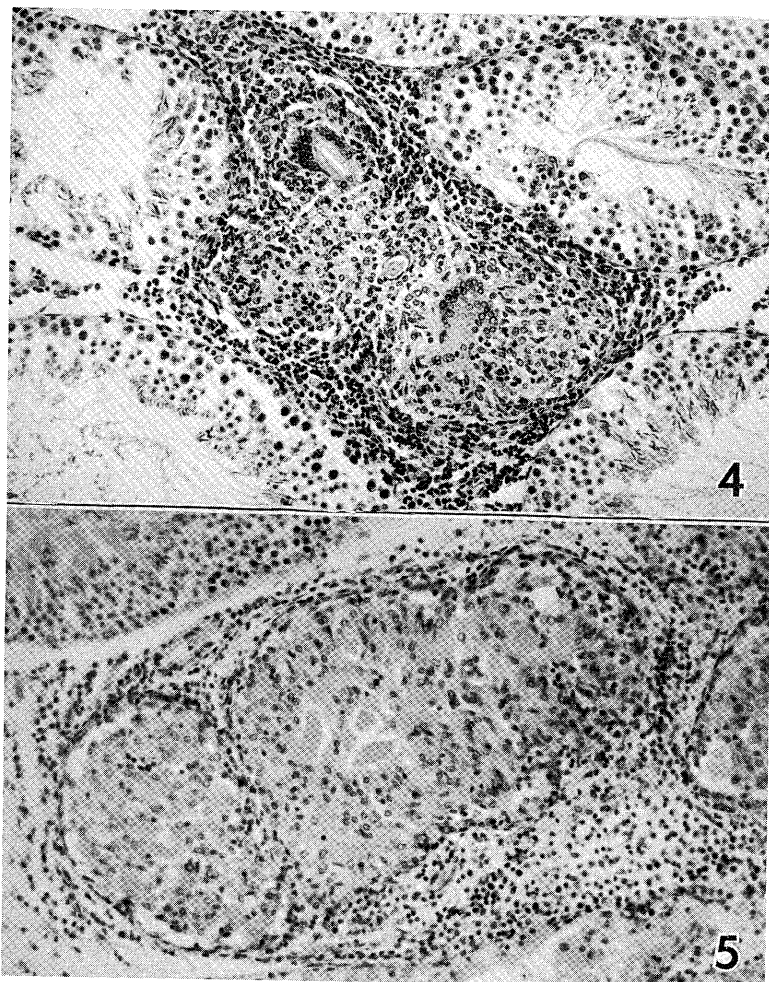


Fig. 4. Incomplete granuloma formation with multinuclear giant cells around larvae. 11 days after infection. (H. E. staining, original magnification  $\times 100$ ).

Fig. 5. Granuloma around larvae. 17 days after infection. (H. E. staining, original magnification  $\times 100$ ).

組織像は前述した非治療群の病変とほぼ同様であった。なお右睾丸組織の観察により、DECの睾丸組織に与える影響を調べたが、何ら特記すべき変化は認められなかった。

#### 4 重感染時にみられる幼虫に対する睾丸組織像

この実験に用いたハムスターの中には睾丸内にごく僅かではあるが成虫及び仔虫が存在するものがあった。これは5カ月前に鼠径部皮下に接種した初感染のためである。

本項では重感染時にみられる幼虫に対する組織反応を知ることを目的としているため、幼虫の存在が確認された病変の組織像についてのみ記載することにする。感染後11日目まで、組織反応を伴わない多くの幼虫が睾丸間質に認められた。しかし重感染後3-7日の睾丸には、一部の幼虫を中心として好中球を主体とする急性炎症性細胞浸潤、及びリンパ球、形質細胞を主体とし、組織球、類上皮細胞、異物巨細胞を混じた病変 ( $S_1$ ,  $S_2$ ) が観察された。また11日目の標本には境界明瞭な肉芽組織  $S_4$  の形成が観

察された。この様に幼虫の周囲に浸潤する細胞の種類並びに組織反応の程度は前述した初感染群のものと異なる点はみられなかった。

#### 5 重感染後 DEC 投与を受けた時にみられる幼虫に対する睪丸組織像

重感染後の時間の経過に伴う組織像の変化は DEC を投与しても、全く投与しない前述した重感染非治療群の変化と同一であった。

### 考 察

*B. malayi* あるいは *B. pahangi* の仔虫血症を呈しているスナネズミ・ハムスター・ネコにおけるリンパ管、リンパ節の病変については多くの記載がある (Schacher and Sahyoun, 1967; Ewert *et al.*, 1972; Ah and Thompson, 1973; Schacher *et al.*, 1973; Gooneratne, 1973; Malone and Thompson, 1975; Malone *et al.*, 1976; 坂本, 1980; Vincent *et al.*, 1980; Klei *et al.*, 1981, 1982; Sakamoto *et al.*, 1985). 多様な病変が記載されているが、成虫、仔虫に対する組織反応は基本的には肉芽腫形成であるといわれる (Klei *et al.*, 1981).

本研究では先に著者ら (Kimura *et al.*, 1984) が報告した *B. pahangi* 幼虫の GN ハムスター睪丸内接種法を用いて、現在までほとんど観察の報告のない感染初期の組織像を追求した。なお睪丸は *B. pahangi* にとって生理的な寄生部位と考えられる (Shigeno *et al.*, 1983; Ash and Riley, 1970; Malone and Thompson, 1975).

感染後36日目までの観察の結果、幼虫に対する睪丸の組織の反応は、急性炎症性反応とそれに続く肉芽腫の形成であることが明らかとなった。我々が観察した肉芽腫の形成に至る浸潤細胞の動態は、Klei *et al.* (1982, 1986b) の *B. pahangi* スナネズミを用いてのリンパ管内及び腹腔内の成虫、仔虫を中心に形成された肉芽腫形成過程とほぼ一致する。しかし本研究では Klei らの記した初期反応とは異なる好中球を主体とする炎症反応が先ず虫体に対しての組織反応として起こることを明らかにした。Klei らは慢性期の動物を用いたため、好中球を主体とする初期の組織反応が見過ごされたためか、或は

Klei らが観察したリンパ管、腹腔組織の虫体に対する組織反応と、我々が観察した睪丸の虫体に対する組織反応はいくぶん異なるのかも知れない。

糸状虫感染においても好酸球による殺虫メカニズムが考えられている。しかし本研究では虫体周囲の好酸球の浸潤は軽微で、DEC 投与時、重感染時にも好酸球の病変部への高度な浸潤は認められなかった。Vincent *et al.* (1979) もスナネズミを用いた場合、*B. malayi* 虫体を中心とする肉芽腫形成過程に好酸球の浸潤はなかったと述べている。本研究の観察結果より好中球が殺虫に関与していることも十分考えられる。あるいは何らかの原因で傷害されたフィラリア幼虫から好中球遊走因子 (Horii *et al.*, 1986) が放出され二次的に好中球が集まるという可能性も否定できない。

リンパ管に形成される肉芽腫の大部分は変性した虫体を中心に惹起される (Vincent *et al.*, 1980)。本研究では睪丸組織中の虫体の生死を判断することは出来なかった。しかし概して全く組織反応を伴わない虫体は角皮内部器官が容易に確認でき、炎症性細胞が周囲に浸潤した虫体では器官の確認は困難であった。このことにより我々の標本中にみられた周囲に炎症性細胞の浸潤を伴った虫体は一部変性あるいは死滅したものと考えている。従って36日目までの観察で何れの時期でも一部の虫体を中心とした急性炎症像が観察されたのはこのことは感染後時間の経過とともに徐々に幼虫が死滅し、それに対する組織反応が起こったためと考えられる。

リンパ管では管内の変性虫体を中心とした肉芽腫以外にリンパ栓塞、リンパ管炎、リンパ管周囲炎など多様な病変が、虫体の寄生部位あるいは虫体の生死に関係なく惹起されることが報告されている。これらは DEC による治療や虫体抗原による感作により増強される (坂本, 1980; Vincent *et al.*, 1980; Klei *et al.*, 1982)。我々のモデルでは幼虫注入時におこる睪丸組織の注射針による機械的損傷と虫体を中心とする肉芽腫形成を除いては、初感染群、DEC 治療群、いずれの例においても虫体と直接関係のない部位の精細管および間質には組織学的に異常は認められなかった。

今回著者らが報告した所見 (睪丸組織内に多くの

組織反応を伴わない虫体の存在と、一部の幼虫を中心とした肉芽形成)は、リンパ管内で成虫、仔虫を中心に形成される肉芽腫とほぼ同じ経過で睪丸組織にも肉芽が形成されることを示している。今後このモデルは観察に際して困難のともなうリンパ管を用いての病理組織学的研究の代わりに利用され得るものである。

DEC は *B. pahangi* のⅢ期、Ⅳ期幼虫に対しても殺虫作用を有する (重野ら, 1983; Kimura *et al.*, 1985; Suwanto *et al.*, 1985)。そこで著者らは *B. pahangi* 幼虫の睪丸内接種を受けた GN ハムスターに DEC を投与し、幼虫に対する組織反応を観察した。DEC を投与したハムスターの組織反応の形態は、対照非治療群と違いはないが反応が対照群より数日早くみられた。これは、DEC による殺虫作用の結果、或は DEC による細胞附着促進作用 (Chandrasekaran *et al.*, 1980; King *et al.*, 1983)によるものかもしれない。今後追求すべき問題である。

坂本 (1980) はネコを用いた実験で DEC 投与はリンパ管の病変を激化すると報告している。バンクロフト糸状虫症患者では DEC 投与により精系リンパ管に強い炎症反応が惹起されることも知られている (片峰, 1952)。しかし我々の実験系では DEC を投与した初感染ハムスター、重感染ハムスターはともに睪丸組織に非治療群に比し特に異なる反応は認められなかった。坂本 (1980) の述べる如く DEC による炎症反応の増悪は DEC の強力な殺虫効果によるものか或はリンパ管に特有な反応であろう。

糸状虫症の流行地の住民は、再感染、重感染の繰り返しの中で発症にいたるので、実験動物を用いて多重感染による組織学的観察もなされている。しかし一定した結果は得られておらず、初感染よりも重感染による病変が軽度の例 (Klei *et al.*, 1981)、差の認められない例 (Klei *et al.*, 1986a)、重感染により悪化する例 (Simpson and Neilson, 1976) 等が報告されている。本研究では前記研究とは目的を少し異にし、初感染と重感染の感染ルートを違えることで新たに侵入する幼虫に対する patent in-

fection となった宿主の反応を睪丸組織で観察した。その結果重感染時に見られる急性炎症像から肉芽腫形成までの各ステージに於ける組織像は初感染にみられる像とほぼ一致していた。しかし急性炎症像は初感染例より早く惹起されている。観察症例数が少ないためにこの現象が宿主が patent infection にあるための免疫応答によるものか否かは今後検討すべき問題である。

## 結 論

GN ハムスター睪丸内に *B. pahangi* 感染幼虫を直接接種して、感染後36日まで適時動物を屠殺、睪丸を摘出し、組織標本を作製し、感染初期、中期における睪丸組織の幼虫に対する反応を観察した。

睪丸組織内の多くの幼虫には全く組織反応はみられなかった。一部の虫体の周囲には、感染後7日目より好中球を主体とする急性炎症性細胞浸潤がみられた。以後時間の経過とともにリンパ球、形質細胞を主体とし、組織球、類上皮細胞、異物巨細胞を混じた病変 (慢性炎症性病変)、更に肉芽腫形成へと進行する。しかしいづれの時期でも好酸球の浸潤は軽微であった。幼虫の存在しない部位には幼虫接種にともなう機械的損傷以外には特記すべき組織の変化は認められなかった。

このモデルを用いて、抗糸状虫剤 DEC を投与した場合にみられる幼虫に対する反応と重感染時における宿主の幼虫に対する反応も観察したが、基本的には初感染非治療群と組織学的には違いは認められず免疫反応の関与は明確でなかった。

GN ハムスター睪丸内に *B. pahangi* 幼虫を接種すると、虫体は睪丸内にとどまるので、この感染法は経時的研究を行う場合非常に便利である。今回、リンパ管でみられる様な多様な病変 (特に虫体の存在と直接関係ない病変) は観察されなかったが、睪丸組織では、リンパ管内で成虫、仔虫を中心に形成される肉芽腫とほぼ同じ経過で幼虫に対して肉芽腫が形成されることが明かとなった。したがって虫体そのものに対する組織反応を観察するには単純な実験系として睪丸は格好の臓器であると考えられる。

## 謝 辞

稿を終るに臨み、終始御懇切なる御指導、御校閲を頂いた熱帯医学研究所病理学部門、板倉英世教授、ならびに寄生虫学部門、青木克己教授に深甚なる感謝の意を表します。

## 文 献

- 1) Ah, H-S. & Thompson, P. E. (1973): *Brugia pahangi*: Infections and their effect on the lymphatic system of Mongolian jirds (*Meriones unguiculatus*). *Exp. Parasitol.*, 34, 393-411.
- 2) Ash, L. R. & Riley, J. M. (1970): Development of *Brugia pahangi* in the jird, *Meriones unguiculatus*, with notes on infections in other rodents. *J. Parasitol.*, 56, 962-968.
- 3) Chandrasekaran, B., Ghirnikar, S. N. & Harinath, B. C. (1980): Effect of diethylcarbamazine and diethylcarbamazine N-oxide on microfilariae in vitro in the presence of immune sera and leukocytes. *Indian J. Exp. Biol.*, 18, 1179-1180.
- 4) Ewert, A. (1971): Distribution of developing and mature *Brugia malayi* in cats at various times after a single inoculation. *J. Parasitol.*, 57, 1039-1042.
- 5) Ewert, A., Balderach, R. & Elbihari, S. (1972): Lymphographic changes in regional lymphatics of cats infected with *Brugia malayi*. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 21, 407-414.
- 6) Gooneratne, B. W. M. (1973): A chronological lymphographic study of cats experimentally infected with *Brugia* filariasis from 5 days to 5 years. *Lymphology*, 6, 127-149.
- 7) Horii, Y., Fujita, K. & Owhashi, M. (1986): Purification and characterization of a neutrophil chemotactic factor from *Dirofilaria immitis*. *J. Parasitol.*, 72, 315-320.
- 8) 片峰大助 (1952) : 「スバトニン」に依るフィラリア症の治療 長崎医学会誌, 27, 219-225.
- 9) Kimura, E., Aoki, Y., Shigeno, S., Sakamoto, M. & Nakajima, Y. (1984): Intra-testicular inoculation of *Brugia pahangi* infective larvae into inbred GN hamsters. *J. Parasitol.*, 70, 1011-1012.
- 10) Kimura, E., Aoki, Y., Shigeno, S. & Sakamoto, M. (1985): The effect of diethylcarbamazine citrate on the 3rd- and 4th- stage larvae of *Brugia pahangi* inoculated intratesticularly into inbred GN hamsters. *Tropical Medicine*, 27, 109-112.
- 11) King, C. H., Greene, B. M. & Spagnuolo, P. J. (1983): Diethylcarbamazine citrate, an antifilarial drug, stimulates human granulocyte adherence. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, 24, 453-456.
- 12) Klei, T. R., Enright, F. M., Blanchard, D. P. & Uhl, S. A. (1981): Specific hypo-responsive granulomatous tissue reactions in *Brugia pahangi*-infected jirds. *Acta Tropica*, 38, 267-276.
- 13) Klei, T. R., Enright, F. M., Blanchard, D. P. & Uhl, S. A. (1982): Effects of presensitization on the development of lymphatic lesions in *Brugia pahangi*-infected jirds. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 31, 280-291.
- 14) Klei, T. R., Dennis, V. A., McVay, C. & Coleman, S. U. (1986a): Kinetics and effects of multiple infection on the pathogenesis of lymphatic lesions in *Brugia pahangi* infected jirds. pp 13-14. In abstract of paper, 21st Joint Conference on Parasitic Diseases, 1986. Jpn-US Cooperative Medical Science Program.
- 15) Klei, T. R., Jeffers, G. W. & Enright, F. M. (1986b): The relationship of *Brugia* induced intraperitoneal granulomatous inflammatory responses to lymphatic filariasis. pp 15-16. In



abstract of paper, 21st Joint Conference on Parasitic Diseases, 1986. Jpn-US Cooperative Medical Science Program.

- 16) Malone, J. B. & Thompson, P. E. (1975): *Brugia pahangi*: Susceptibility and macroscopic pathology of golden hamsters. *Exp. Parasitol.*, 38, 279-290.
- 17) Malone, J. B., Leininger, J. R. & Chapman, W. L. Jr. (1976): *Brugia pahangi*: Histopathological study of golden hamsters. *Exp. Parasitol.*, 40, 62-73.
- 18) 坂本信 (1980) : 実験的フィラリア症に於けるリンパ系の変化. *熱帯医学*, 22, 223-236.
- 19) Sakamoto, M., Meier, J. L., Folse, D. S. & Ewert, A. (1985): Perturbation of lymphatic endothelial cells in experimental *Brugia malayi* infections. *Microcirculation, Endothelium & Lymphatics*, 2, 487-498.
- 20) Schacher, J. F. & Sahyoun, P. F. (1967): A chronological study of the histopathology of filarial disease in cats and dogs caused by *Brugia pahangi* (Buckley and Edeson, 1956). *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 61, 234-243.
- 21) Schacher, J. F., Edeson, J. F. B., Sulahian, A. & Rizk, G (1973): An 18-month longitudinal lymphographic study of filarial disease in dogs infected with *Brugia pahangi* . (Buckley and Edeson, 1956). *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 67, 81-94.
- 22) 重野鎮義, 木村英作, 坂本信, 青木克己, 中島康雄 (1983) : スナネズミ体内の *Brugia pahangi* 3期・4期幼虫に対する diethylcarbamazine の効果, *寄生虫学雑誌*, 32, 465-473.
- 23) Shigeno, S., Yamashita, S., Takahashi, H., Kimura, E., Aoki, Y. & Nakajima, Y. (1983): Studies on *Brugia pahangi* in inbred hamsters. 1. Susceptibility of inbred GN and APG hamsters. *Southeast Asian J. Trop. Med. Pub. Hlth.*, 14, 407-412.
- 24) Simpson, C. F. & Neilson, J. T. M. (1976): The pathology associated with single and quadruple infections of hamsters with *Dipetalonema viteae*. *Tropenmed. Parasit.*, 27, 349-354.
- 25) Suwanto, Kimura, E., Shigeno, S., Shimada, M. & Aoki, Y. (1985): Studies on *Brugia pahangi* in inbred hamsters. 3. The susceptibility of CBN hamsters and treatment experiment with diethylcarbamazine. *Tropical Medicine*, 27, 101-107.
- 26) Vincent, A. L., Ash, L. R., Sodeman, W. A. Jr., & Rodrick, G. E. (1979): Pathology of intratesticular *Brugia* in jirds. *J. Parasitol.*, 65, 990.
- 27) Vincent, A. L., Ash, L. R., Rodrick, G. E. & Sodeman, W. A. Jr. (1980): The lymphatic pathology of *Brugia pahangi* in the mongolian jird. *J. Parasitol.*, 66, 613-620.