

肝吸虫 (*Clonorchis sinensis*) の生物学的 ならびに病理学的研究

(1) 虫体のマウス体内における発育と運命

吉村 裕之 大森 康正 石郷岡 清基

秋田大学医学部寄生虫学教室

(昭和47年4月13日 受領)

はじめに

肝吸虫 (*Clonorchis sinensis*) の終宿主体内における発育については小林(1912, 1915)のモルモット、猫および家兎における観察をはじめ、多くの先人 (Faust & Khaw (1927), Komiya & Kawana-Tajimi (1953), Wykoff (1958), 横川ら (1965), 堀 (1965), 吉村ら (1965), 蔡 (1966), Rhee & Seo (1968) の報告がなされている。この中マウスにおけるそれについては Komiya & Kawana-Tajimi (1953) の排泄系を中心とした観察および Rhee & Seo (1968) の報告があるにすぎない。著者の1人吉村 (1972) は肝吸虫の宿主特異性という観点から各種の実験小動物に感染実験を行ない、宿主の肝吸虫に対する感受性を比較検討した。ことにマウスにおいては虫体の感染と発育について感染後30日より270日の長期間観察した結果について述べる。

実験材料と方法

肝吸虫メタセルカリア (以下 Mc と記す) : 韓国の肝吸虫流行地より空輸されたモツゴ (*Pseudorasbora parva*) から型の如く人工消化法により分離した。

マウス : ddy 系マウス雌, 体重25~30g のものを用いた。

感染方法と剖検 : モツゴより分離した Mc は十分成熟した健全なものであることを確め、毛細管ピペットで出来るだけ少量の水と共に経口投与した。予めマウスの口腔内の異物を除去し、マウスの口腔を半ば開口して、Mc を含む毛細管ピペットの先端を口角部より挿入し、静かに注入するとマウスは自発的に口なめおよび嚥下運動を行なつて Mc を確実に経口摂取した。剖検は感染

後30日より270日の間に実験計画に沿つて行ない、肝臓をシャーレ内微温生食水にとり出し、双眼実体顕微鏡下に眼科用小鉗をもつて胆嚢、総胆管を先ず開き、ついで肝門部より鉗で切開を加えつつ指頭で肝組織を圧して虫体の圧出をはかり、さらに切開を加えつつ同様操作により肝組織を細挫して肝内虫体の遺漏のないように努めた。

虫体の観察 : 剖検により得られた虫体は一部毀損したが、完全な虫体は型の如くカルノア液で固定後カルミン染色を行なつたのち大きさ (体長, 体幅, 口吸盤, 腹吸盤) の計測を行ない、形態学的所見を観察した。

病理学的観察 : 剖検例の1部肝臓は切開することなく、あるいは病巣部 (嚢腫様病変部または白色瘢痕部) を含めて、型の如くパラフィン包埋切片としてヘマトキシリン, エオジン染色, ワンギーソン染色, PAS 染色などにより組織学的所見を観察した。

実験成績

1. Mc 投与数と感染率, 回収率との関係
3~19匹のマウスを1群とした5群にそれぞれ5コ, 10コ, 30コ, 50コおよび100コの Mc を経口投与し、感染後30日より90日の間に剖検して感染状況を調べた。その結果は Table 1 に示したように感染率については5コ投与群では4匹中1匹, すなわち25%, 10コ群では13匹中5匹, 38.5%, 30コ群19匹中10匹, 52.6%, 50コ群10匹中6匹, 60%, 100コ群3匹中2匹, 66.7%であった。

これら各群の感染マウスの一匹当りの感染数はそれぞれ0~1, 0~2, 0~7, 0~10, 0~2の範囲で平均虫体数は表に示したように5コ群より順に0.3, 0.5, 1.5, 2.2

Table 1 Infection and recovery rates of the worm in mice fed with the various numbers of metacercariae of *Clonorchis sinensis*

No. of metacercariae given	No. of mice used	Infection rates (%)	Range of worm burden	Worm burden per mouse	Recovery rates (%)
5	4	25.0	0~1	0.3	5.0
10	13	38.5	0~2	0.5	4.6
30	19	52.6	0~7	1.5	4.9
50	10	60.0	0~10	2.2	4.4
100	3	66.7	0~2	1.0	1.0

Table 2 Infection and measurements of the worms recovered from mice fed with each 30~50 metacercariae of *Clonorchis sinensis* in the different stages of the infection

Duration of infection in days	No. of mice used	Infection rate (%)	No. of worms Recovered (adult)	Recovery rates of worms (%)	Average worm burden per mouse	Size of worms (mm)	
						Body length × Body width	Immature Mature
30	19	26.4	17 (3)	1.8	0.9	1.05 × 0.28	4.02 × 0.42
40	7	100.0	18 (1)	5.1	2.6	0.92 × 0.18	not examined
50	5	60.0	8 (1)	3.2	1.6	1.02 × 0.13	5.81 × 1.11
70	5	60.0	6 (2)	2.4	1.2	1.23 × 0.17	7.36 × 1.03
90	6	16.7	5 (1)	1.6	0.8	1.53 × 0.26	4.89 × 1.22
180	40	15.0	8 (5)	0.4	0.2	1.52 × 0.27	5.79 × 1.30
270	30	0	0	0	0		

および1.0虫となつた。すなわち感染率は投与 Mc の増加とともに増加し、また感染マウスの1匹当りの虫体数も100コ群を除いては同様順次増加した。他方虫体回収率(投与 Mc 数に対して検出された虫体数の百分率)をみると100コ群の1.0%を除いては5コより50コ群まではそれぞれ5.0%、4.6%、4.9%および4.4%とほぼ5%に近い値であつた。

2. 経時的にみた虫体の検出状況と発育

5~40匹を各群としたマウスに Mc を30コまたは50コ宛経口投与して感染後30日より270日に至るまでの長期間にわたつて感染状況を観察した結果は Table 2 に示したとおりである。30日後の剖検群では実験例19匹中5匹26.4%、以下40日群7匹中7匹100%、50日群5匹中3匹60%、70日群5匹中3匹60%、90日群6匹中1匹16.7%、180日群40匹中6匹15%、270日群30匹中0で0%であつた。すなわち感染後の経過日数とその感染率との間に一定の関係は認められなかつたが、90日以後急速に低下して180日で15%を最後にして270日後では全く虫体は検出されなかつた。このような傾向は各時期に感染のみとめられたマウス1匹当りの感染数においても40日

後の2.6虫を最高とし、90日に到り0.8虫と減少し、180日で0.2虫と著るしく減少した。他方虫体の回収率からみると40日群で5.1%と最高を示したが、30日群1.8%、50日群3.2%、70日群2.4%で90日以後減少し、180日で0.4%となり、270日では前述のように全く検出されなかつた。検出虫体の発育の程度をみると30日群の5匹の感染マウスから得られた17虫のうち3虫が子宮内虫卵をもつた成熟期に達した虫体であつたが残り14虫はきわめて小型で、生殖器官の発達は著るしく遅延した脆弱虫体であつた。以下40日群では18虫中1虫が成虫、50日群で8虫中1虫、70日群で8虫中5虫が成虫であつた。したがつて全期間を通じて検出された虫体数は計62虫であり、うち極めて未熟な虫体は49虫(79.3%)を占めていた。これら各群の幼弱虫体および成虫の大きさ(体長および最大幅径)を計測した値(平均値)は Table 2 に示した如くである。注目される点は幼虫成虫共にいずれの時期のものもその大きさの個体差が著明であつたことで、殊に未熟虫体では生殖器を中心とした虫体の発育程度は感染後180日に至つてもなお30日~40日後に検出された幼虫とほぼ同程度の発育を示すものが多

かつた。

後述するが、感染後90日以後の肝臓にはしばしば肝辺縁に嚢胞をみとめ、その中に成虫ときわめて未熟な虫体とが共存しており、同一宿主においても発育の不均等が著るしかつた。

いま未熟虫体の一部の形態学的所見を簡単に述べる。

70日虫体 (Plates I—4) : 体長 1.21 mm, 体幅 0.28 mm, 口吸盤 0.11mm, 腹吸盤 0.09mm. 口吸盤は腹吸盤より大きく、辜丸組織の原始細胞の出現は識別し得るが、未だ全く定型を示すことなく、卵巣、子宮原基と思われる十数箇のクロマチン豊富な細胞集団がみとめられるにすぎない。卵黄巣もまたその原基細胞を推察させる程度で腺様構造の形成は全く認められない。

180日虫体 (Plates II—9) : 体長 0.97 mm, 体幅 0.21mm, 口吸盤 0.84mm, 腹吸盤 0.83mm. わずかに辜丸原基細胞の集団をみとめ、これは島状の集族をなしているが典型には未だほど遠い。卵巣、子宮など雌性生殖器所見は前記70日虫体のそれと大差はない。

病理所見 :

感染初期 (30~70日) の肝臓および総胆管、胆嚢ともに肉眼的には著変をみとめず、組織学的に虫体寄生の確認せられた肝臓では胆管のカタール性、増殖性病変、傍胆管炎の所見がみとめられた。90日および180日後の虫体寄生のみとめられた肝臓ではしばしば辺縁部に帽針頭大あるいは小豆大の嚢胞をみとめ (Plates I—8) 内に成虫およびきわめて未熟な虫体とが共存しているものがあつた。組織学的には嚢胞内壁は胆管上皮細胞は中等度増殖を示し、内腔内には肝吸虫虫体の断面がみとめられるが、その多くは虫体内に大きい空胞を1~数コ形成し、体肉細胞は粘液腫様変性像を示し、明らかに虫体の崩壊像がみとめられるものがあつた (Plates II—1~4)。胆管周囲にはしばしばきわめて多数のリンパ球集積によるリンパ濾胞の形成が認められ (Plates II—5, 6), 同時に形質細胞、時に好酸球の中等度浸集を伴い線維芽細胞の増生と共に胆管壁の高度の肥厚像を認め、しばしば新生細血管の増生をみるが多かつた。これら肉芽組織により圧排された肝実質の正常構造は著るしく乱れ、肝細胞には種々の程度の変性像がみとめられた。以上の所見は明らかに感染後90日~180日以後主として幼若肝吸虫の死滅崩壊過程にあるものと考えられる。

考 察

著者の1人吉村 (1972) は肝吸虫の終宿主動物への感染実験によつてモルモット、ハムスター、家兎、犬、ラ

ットなどについて比較検討を行ない、マウスでは肝吸虫に対する感受性がきわめて低く、その発育が遅延することを報告し本吸虫の宿主特異性について述べた。マウス体内における肝吸虫の発育と運命については最近 Rhee & Seo (1968) の感染後60日以内の所見と著者らの本報告の他は見当らない。以下得られた結果について考察を加えたい。

1. マウスの肝吸虫に対する感受性について

マウスに5コより100コまでのMcを経口投与した場合の感染状況をみると仔細は先述したように感染率はMcの投与数の増加とともに25.0%から66.7%へと漸次増加しまた感染マウス1匹当たりの感染虫体数も0.3虫より2.2虫へと増加の傾向を示した。これに対して虫体回収率では5コより50コまでの投与群において著るしい差違はみとめられず、ほぼ5%前後であるという結果を得た。いまこれを蔡 (1966) がラットについて行なつた成績と比較してみるとラットの感染率では5コ群で80%, 以下100コ投与群まですべて100%を示しており、また回収率では100コ群の12.1%を除き、21.6~34.0%ときわめて高い値を示し、マウスの回収率のほぼ5~6倍である。他方また一匹当たりの虫体感染数についても同様マウスの6~7倍の高い値を得ている。このような結果からのみ見ても肝吸虫に対するマウスの感受性はラットに比べてきわめて低いと考えられる。他方 Rhee & Seo はマウスについて得た結果として感染率では5コ群で57.1%, 10コ群で87.5%, 20コ以上では100%であつたと述べており、回収率も著者の得た結果より甚だ高い。この点については氏らも指摘しているごとく (Seo, 1970), Mcの投与方法が著者らの経口的投与と異なり、ポリエチレンチューブを用いて胃内に直接注入する方法を採用していることと氏らの剖検時期がほぼ感染後40日前後と考えられることによるもので、著者らの本実験においても40日剖検で100%を得ていることから、感染方法と感染日数とが大きく関与しているものと思われる。さきに Wykoff (1958) は家兎、モルモット及びラットについて種々の数のMcを投与して、ラットでは投与Mcのほぼ6%が成熟したとし、肝吸虫はラットに対しては感受性が家兎、モルモットに比べて著るしく低いとしたが、吉村 (1965), 蔡 (1966) の結果からラットはきわめて安定した高い感受性を示すことを考えるとマウスとの比較考察は興味あると思われる。

2. 虫体の発育と運命について

マウス体内における肝吸虫の発育については小宮・多治見は感染後24日で産卵するものがあつたとした。

Rhee & Seo もまた検出虫体のほぼ 10%以下が感染後 30日以後において成熟していたと述べ、産卵の最も早期に認められたものは17日後であつたとしつつも同一時期で同一宿主でもなおその発育に著しい差異がみとめられ、多くの幼若期虫体が認められたと述べている。著者らはここに感染後 30日以後 270日のきわめて長期間の観察では感染後 180日まで虫体は検出されたが、虫体数のほぼ80%がきわめて幼若期にとどまる虫体であつて吉村 (1965)の先にラットについての感染実験からみるとほぼラット体内 5~6日虫体にとどまつていたことを明らかにすると共に、30日において1部は子宮内虫卵をもつた成熟虫体に発育するものも見出された。しかし感染後 90日以後急速にこれらの虫体の80%を占める幼若期虫体の検出率が減少したことはマウス内肝吸虫は90日以後次第に変性、死滅して消失していくものと考えられる。このような推察は病理組織学的所見によつて小胆管内肝吸虫が次第に崩壊しつつある像を確認することによつても裏付けされたことは甚だ興味深い。

3. 病理学的所見について

肝吸虫感染動物の肝臓における病理学的変化は投与 Mc 数、感染期間、その寄生部位はもとより宿主の動物種による差違など多くの諸条件によつて左右されるものであることは先人の指摘する通りである。マウスにおける所見については Rhee & Seo が感染後30日以内の虫体の分布を調べ、その病理所見について簡単にふれている。著者らは感染後長期間にわたり経時的にその病変を観察した結果、さきに述べたように感染後70日後までにおいては肝吸虫寄生のみとめられたものの総胆管の拡張および組織学的に肝内胆管を含めて増殖性胆管炎及び胆管周囲炎をみとめた。しかしながら感染後90日以後においては肝臓の病巣部は肉眼的にも識別し得る癥痕性あるいは囊腫様、水泡様病巣をみとめその所見は家兎、モルモットにみられるものと類似し、内に成熟虫体ときわめて未熟虫体とが同時に検出されるものがあつた。その組織学的所見の特徴も既述の如く著明に線維性肥厚を示す虫囊様胆管腔内に幼若虫体と思われる肝吸虫虫体が高度に変性崩壊しつつある像を90日以後、殊に 180日経過例にみとめられた。このような病巣部にはリンパ濾胞の形成が著明であつて近年リンパ球のもつ免疫学的研究から推察される免疫細胞としての役割から、ここに見られる組織反応は長期にわたる肝吸虫ことに幼若虫体の寄生にもとづく機械的な刺激によると考えるよりもむしろ、長期寄生もしくは虫体の崩壊死滅にともなう抗原性物質に対する免疫学的応答として理解されるものである。この

ような幼虫体の宿主体内寄生にもとづく組織反応はいわゆる幼虫移行症 (Visceral larva migrans) としてこれまで報告されている犬回虫幼虫 (Beaver, 1956)、動物性フィラリア幼虫 [熱帯性エオジノフィリーの起病体 (Dannaraj, 1959)] さらには吸虫類では住血吸虫幼虫 (Hsü *et al.* 1963, 1965) など数種蠕虫類について明らかにされている。蠕虫類の幼虫期虫体の組織内捕獲にともなう組織応答によつてえられる免疫性または抵抗性獲得につながる課題として注目すると共に肝吸虫の Host-Parasite relation の観点から甚だ興味深くさらに検討したい。

結 論

種々の数の肝吸虫メタセルカリアをマウスに経口投与し、感染後30日より 270日の期間マウス体内における虫体の発育状況とその運命について形態学的ならびに病理学的観点から検討し、下記の如き成績を得た。

1. 肝吸虫メタセルカリアを 5コ、10コ、30コ、50コおよび100コ経口投与後 30日より 90日までの感染率では 5コ投与群より 100コ投与群まで順次 25.0%、38.5%、52.6%、60.0%、および 66.7%、回収率ではそれぞれ 5.0%、4.6%、4.9%、4.4%および 1.0%であつた。感染したマウスの 1匹当りの検出虫体数も投与メタセルカリア数の増加と共に増加した。

2. 肝吸虫メタセルカリア 30~50コ経口投与による感染率では 30日より 270日まで順次 26.4%、100%、60.0%、60.0%、16.7%、15.0%および 0%となり、90日以後急速に低下し、270日でマウス内虫体が消失した。回収率もほぼ同様な傾向がみられた。

3. 感染後30日より 180日までに検出された虫体総数 62虫のうち、49虫 (79.3%) はきわめて小さい未熟な虫体で、長期間幼虫期のまま寄生を継続していることが明らかとなつた。残り 13虫は成熟型であつたが、発育程度の差が著しかつた。

4. 肝吸虫の感染したマウスの肝臓には限局性囊胞状病巣をみとめることが多く、内に成熟虫体ときわめて幼若な虫体とが共存する場合があつた。

5. 感染後90日以後の感染マウスでは囊腫状に拡張した肝内小胆管に変性、空胞化、または死滅過程の虫体がみとめられた。

6. 長期間幼虫期虫体の寄生していた肝内小胆管周囲にはリンパ濾胞の新生像がみとめられることから、これら組織反応の細胞病理学的意義を考察した。

本論文の要旨は第 41 回日本寄生虫学会大会宿題報告『肝吸虫症の実験病理学的研究』において内容の一部を報

告した。

なお本研究にご鞭撻をいただいた千葉大学医学部横川宗雄教授に深く謝意を表する。

文 献

- 1) Beaver, P. C. (1956) : Larva migrans. Exp. Parasit., 14, 402-412.
- 2) Danaraj, T. J., Silva, L. S. and Schacher, J. E. (1959) : Serological diagnosis of eosinophilic lung (Tropical eosinophilia) and its etiological implication. Amer. J. Trop. Med. & Hyg., 8, 151-159.
- 3) Faust, E. C. and Khaw, O. K. (1927) : Studies on *Clonorchis sinensis* (Cobbolt). Amer. J. Hyg., Monographic series, 8, 1-207.
- 4) 堀真智子(1965) : 肝吸虫の排卵数に関する研究. 新潟医学会雑誌, 79(2), 1-18.
- 5) Hsü, H. F., Hsü, S. Y. Li and Osborne, J. W. (1963) : Further studies on Rhesus monkey immunized against *Schistosoma japonicum* by administration of X-irradiated cercariae. Zeitschr. f. Tropenmed. & Parasit., 14(3), 402-412.
- 6) Hsü, S. Y. Li, Davis, J. R. and Hsü, H. F. (1965) : Histopathology in Rhesus monkey infected four times with the Formosan strain of *Schistosoma japonicum*. Zeitschr. f. Tropenmed., & Parasit., 16(3), 297-304.
- 7) 小林晴治郎(1912) : 肝臓ダストマの研究. 本報. 細菌学雑誌, 202, 1-66.
- 8) Kobayashi, H. (1915) : On the life-history and morphology of the liver-distome (*Clonorchis sinensis*). Mitt. Hochschule Keijo, 1, 252-284.
- 9) Komiya, Y. and Kawana-Tajimi, T. (1953) : The development of the excretory system of *Clonorchis sinensis* in its definitive host. Jap. J. Med. Sci. & Biol., 6, 571-575.
- 10) Rhee, C. H. and Seo, B. S. (1968) : The host-parasite relations of *Clonorchis sinensis* in the mouse. Studies on the development of *Clonorchis sinensis* in mouse. The Korean J. Parasit., 6, 101-109.
- 11) 蔡 昭雄(1966) : ラットにおける肝吸虫 [*Clonorchis sinensis* (Cobbolt, 1875) Looss, 1907] の感染実験. 寄生虫誌, 15, 246-254.
- 12) Wykoff, D. E. (1958) : Studies on *Clonorchis sinensis*. III. The host-parasite relations in the rabbit and observation on the route of migration in the definitive host. J. Parasit., 44, 457-460.
- 13) 横川宗雄・小山博誉・吉村裕之・蔡昭雄(1965) : 肝吸虫症の実験的治療, (1) 1,4-bis-trichloromethylbenzol の動物肝吸虫症に対する治療効果. 寄生虫誌, 14, 233-242.
- 14) 吉村裕之・荒木国興・蔡昭雄(1965) : 肝吸虫の生理, (1) 肝吸虫のラット体内における発育について. 寄生虫誌, 14, 437-444.
- 15) 吉村裕之(1972) : 肝吸虫症の実験病理学的研究. 寄生虫誌, 21補, 18-19.
- 16) Seo, B. S. (1970) : 私信.

Abstract

BIOLOGICAL AND PATHOLOGICAL STUDIES ON *CLONORCHIS SINENSIS*

I. DEVELOPMENT AND THE FATE OF THE WORM IN THE MOUSE

HIROYUKI YOSHIMURA, YASUMASA OHMORI and SEIKI ISHIGOOKA

(Department of Parasitology, School of Medicine, Akita University, Akita, Japan)

Little investigation concerned with the susceptibility, development and the fate of the liver fluke, *Clonorchis sinensis*, in the mouse host has been done, although the experimental infection in the laboratory animals as dogs, cats, rabbits, guinea pigs and rats has been established.

Mature metacercariae of *C. sinensis* isolated from *Pseudorasbora parva* were orally given to mice and studies were designed to clarify the morphological development of the worm and pathological findings in the mouse liver during the period from 30 to 270 days after infection.

The following results were obtained :

1) The metacercariae, 5, 10, 30, 50, and 100 were orally given to each mouse groups composed of 3 to 19, as shown in Table 1, and all infected mice were sacrificed 30 to 90 days after infection. The infection rates were 25.0%, 38.5%, 52.6%, 60.0% and 66.7% respectively. Average number of the worm burden per mouse also increased corresponding to the increase of the number of metacercariae given. However, recovery rates were almost equally around 5% in groups give 5 to 50 metacercariae, except for the group give 100 metacercariae.

2) Seven groups ranging 5 to 40 mice given 30 to 50 metacercariae were autopsied during the period from 30 to 270 days after infection. As shown in Table 2, infection rates were 26.4 to 100% in 30 to 70 days of infection, however, no worm was found at 270 days of infection. Recovery rates of each group were 1.8%, 5.1%, 3.2%, 2.4%, 1.6%, 0.4% and 0% respectively. Namely, the number of worms recovered decreased gradually from 90 days and finally no liver fluke was recognized at autopsy 270 days of infection.

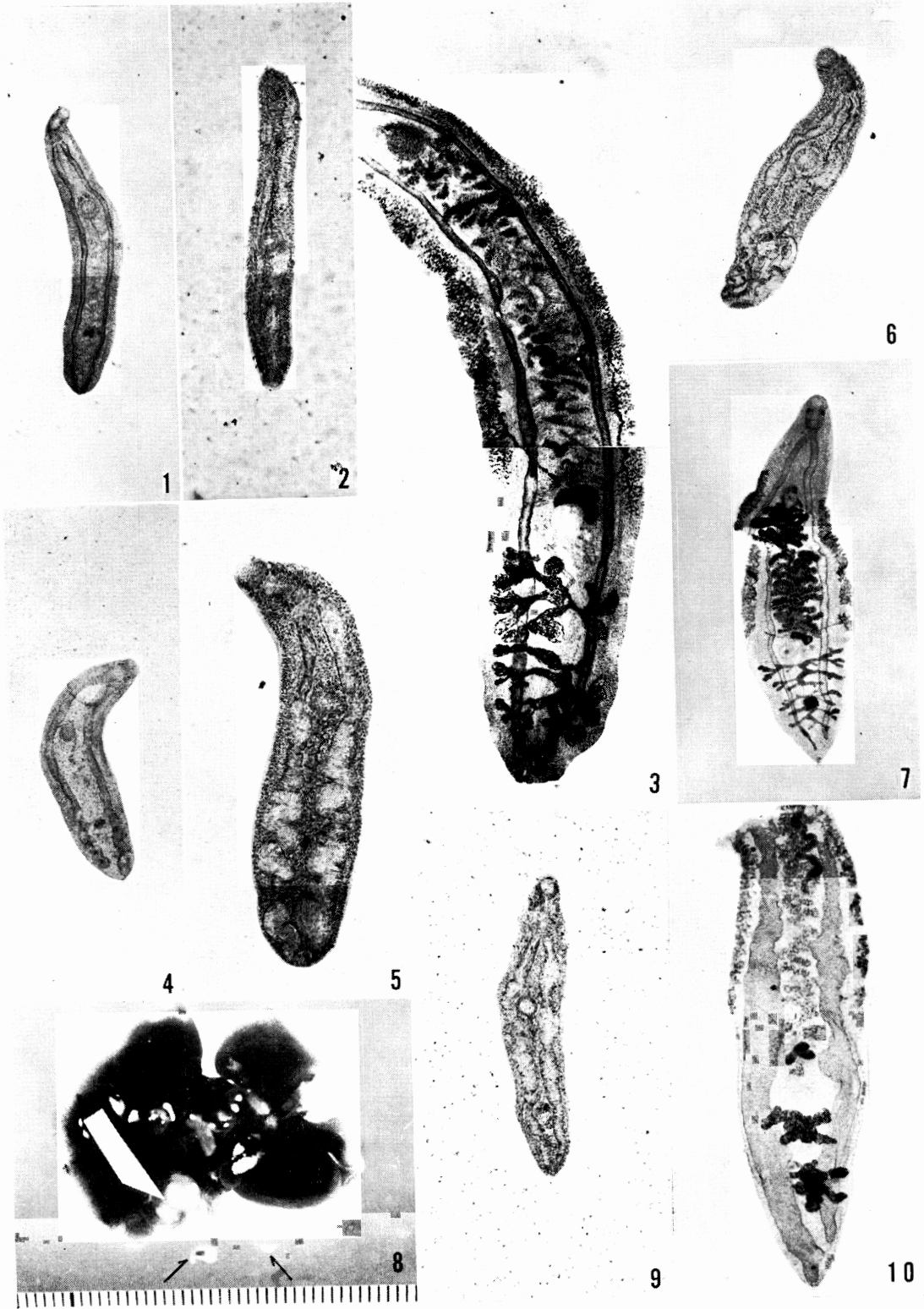
3) The total number of worms recovered was 62; 49 (79.3%) out of them were significantly small and immature. Some adult worms were always found in each group, however, a remarkable variation of the development of the immature or mature worms was found even in the same stage or host.

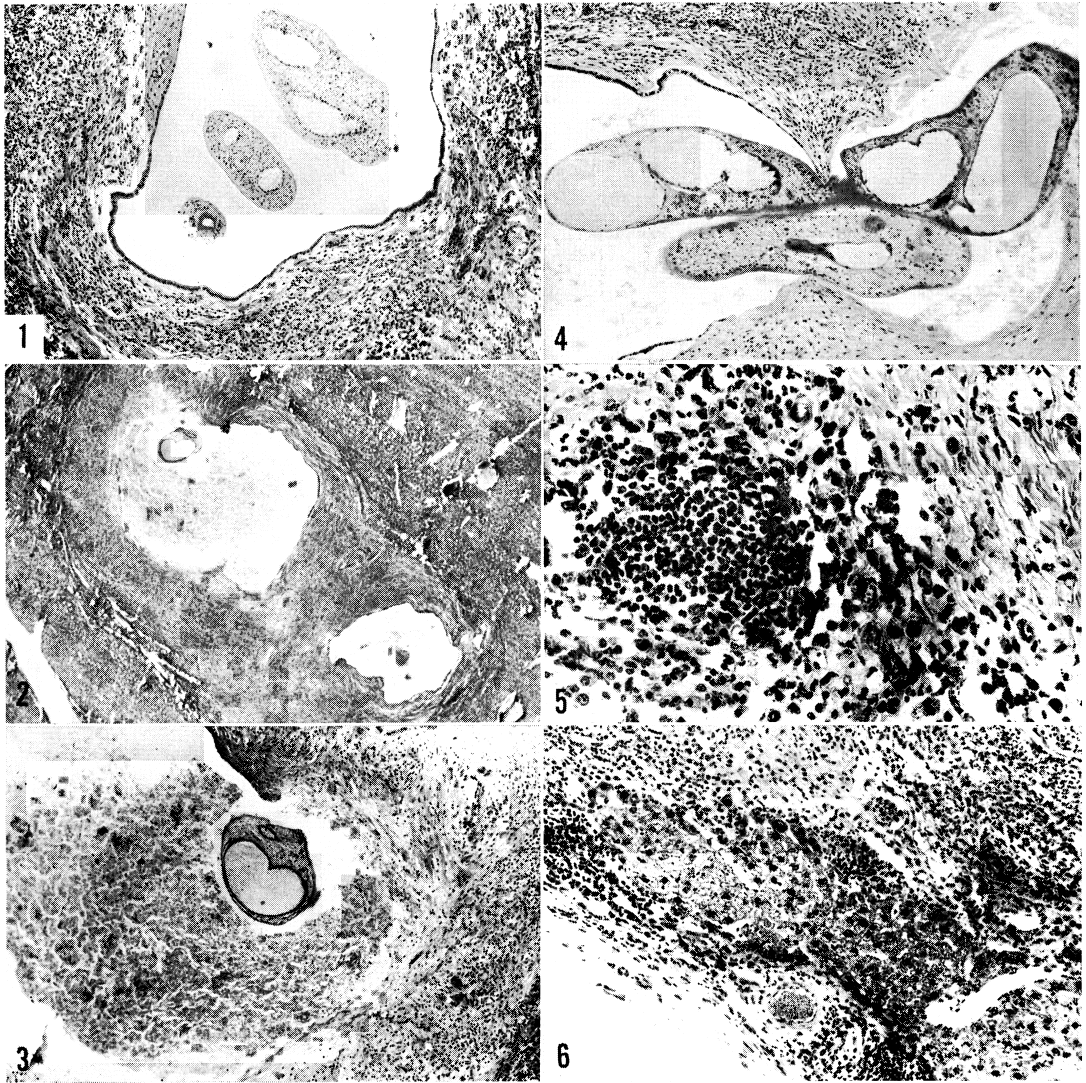
4) Histopathologically the cystic dilatation of the intrahepatic bile ductuli harboring the degenerating liver flukes were often seen from 180 days infection. The plasma cells, histiocytes and some eosinophils associated with the lymph follicules in the focus was found.

5) The discussion was made on the susceptibility of the mouse to *C. sinensis*, comparing to that of the other laboratory animals done by previous workers and also on the histopathologic characteristics due to the immature worm parasitic in the bile ductuli for a long period.

Plates I. The liver flukes recovered from mice sacrificed at the various stages ranging from 30 to 180 days after infection. (Body length×Body width)

1. Immature worm at 30 days of infection. (0.92×0.16mm)
2. Immature worm at 40 days of infection. (0.92×0.18mm)
3. Mature worm at 50 days of infection. (5.81×1.11mm)
4. Immature worm at 70 days of infection. (1.10×0.28mm)
5. Immature worm at 85 days of infection. (1.81×0.47mm)
6. Immature worm at 90 days of infection. (1.21×0.28mm)
7. Mature worm at 180 days of infection. (4.26×1.27mm)
8. Mature and immature worms (black arrows) from the cystic focus (white arrow) of the liver of mouse at 120 days of infection.
9. Immature worm at 180 days of infection. (0.97×0.21mm)
10. Mature worm but somewhat degenerated at 180 days of infection. (not measured because of defect of the anterior part of the body)





Plates II. Histopathological findings of the liver of mice sacrificed at 180 days of infection.

1. The transverse section of the disintegrated liver fluke in the bile duct, showing marked dilatation.
2. A transverse section of the degenerated worm in the cystic cavity of bile duct surrounded by the fibrous granulation tissues.
3. High power of 2. Cystic vacuole and myxomatous degeneration in the worm body.
4. The transverse section of degenerating worm and ulcerative change of bile duct.
5. Appearance of the lymph follicle surrounded by plasma cells, eosinophiles and new formed capillaries in the focus harboring degenerated worm.
6. Liver cirrhosis associated with the numerous lymphocytes, plasma cells and fibroblasts near by the bile duct.