

Litomosoides carinii の定量的接種法による

コトナラットの発症経過の観察

神 田 鍊 蔵・田 坂 定 晴

東京大学伝染病研究所寄生虫研究部 (部長 佐々学教授)

(1966 年 1 月 18 日受領)

はじめに

われわれはコトナラットフィラリア *Litomosoides carinii* (Travassos, 1919) を用い、中間宿主イエダニ *Ornithonyssus bacoti* (Hirst, 1913) の体内で感染幼虫に発育させた後、これを分離して、その一定数を終宿主コトナラット *Sigmodon hispidus* に接種し、発症経過と接種量の関係を比較した。その結果発現症候の経過を観察して得た諸所見は、フィラリアの感染量に深い関係があり感染量の多い場合には成虫およびマイクロフィラリア (以下 mf と略す) 相互の密度効果も明らかに関与していると思われる諸所見を得たので報告する。

材料および方法

1. イエダニの飼育とその感染方法

中間宿主であるイエダニを、この実験用に常時確保し供給するために、至適飼育条件を求めた。それによると飼育中の湿度は 85% RH、温度は 25°C が適当であることがわかった。定量接種に供するための約 1,000 匹のダニの成虫を同時に得るための飼育容器には、飽和塩化カリ溶液の約 2 立を底に入れた直径 50 cm のデシケータを使用した。その中のしきりの磁製板の上に青梅綿約 30 g を入れてイエダニの巣とした。容器と蓋の接触面には白色ワゼリンを塗布して蓋を密閉し、ダニの逃亡を防ぎ、かつ湿度を一定に保つように努めた。イエダニの繁殖のための吸血源として、マウスを金網に入れて固定したものをを用いた。

Kershaw *et al.* (1957) を報告したように、飼育の途中に大量のイエダニが死亡する事があるが、その原因を追求したところツメダニ類の侵入による被害と、発育中に

汚染された巣に発生するカビ類による被害の 2 つが主である事がわかった。これについては筆者等 (1962, 1964) が報告した。ツメダニ類の侵入を防ぐためにマウスを洗剤溶液で洗い、水洗の後に乾かしてから金網ケージに固定の上、ダニに吸血させた。マウスを巣の中に入れている間は、繁殖用容器の蓋を半ばあけたままにして、マウスによる湿度上昇を防いだ。次にカビ類の発生を極力避けるために容器の湿度を 85% RH に保つようにし、ダニの吸血によつて汚染された巣は 4-5 週毎に取換えた。

感染イエダニを分離してからの飼育用の容器としては、20×20×20 cm の大きさのプラスチック製容器の蓋に 10×10 cm の大きさの 200 メッシュのステンレス金網をはつたケージに青梅綿約 3 g を入れたものを用いた。

多数の感染ダニを得ることと、1 匹のダニの体内に含まれるフィラリア幼虫 (以下フィ幼虫と略す) の密度を高めるためには、次に述べる方法が好成績を収めた。これについては神田・田坂 (1966) の次報にて詳しく述べる。

すなわち末梢血内に 2,000 匹/2.5 mm³ 以上の高密度に mf を保有するコトナラットを選び、その全身を剃毛した上に、繁殖中のダニ約 1,000 匹を約 3 時間つけ、そのあと吸血満腹した成虫だけを分離した。同じコロニーのダニについてこのような操作を 3 ないし 4 日毎に反復することによつてダニのフィ幼虫保有数をふやすように努めた。

その後は 3-4 日毎にマウスを吸血させ、最後の吸血時期を最初の吸血分離日から 18-20 日とし、その後の 1 週間は完熟幼虫がダニから遊出するのを防ぐために吸血を中止した。未熟の成虫が新しく増えて混じるのを防ぐために、吸血したダニを選別する都度、巣に使用している

青梅綿とともに卵、幼虫および若虫をとりのぞいた。

2. 完熟フィラリア幼虫の接種法

初回の感染後 25-27 日目になったダニを、0.85%の滅菌食塩水約 2 ml を入れたホールガラスの中で、双眼顕微鏡の下で解剖して完熟幼虫を集めた。生後約 4 週のコトンラットの背側中央脊柱の 1 側に直径約 4 cm の円形剃毛を行った上、ヨードチンキによって消毒し、長さ 0.5 cm の切開を入れ、その部の皮下組織を直径約 3 cm の範囲にわたりはがしてポケットを作り、完熟幼虫の一定数をピペットにとつて注入し、切開口を縫合閉鎖した。

3. コトンラットの飼育と発症経過の観察

定量接種したコトンラットの事故死を防ぐために、なるべく雄雌 1 対づつ同一ケージに入れ、30×20×40 cm のモルモット飼育用金網ケージを用いて飼育した。

コトンラットの末梢血内 mf の検出には、尾先端をアルコール綿で消毒して注射針で刺し、自然に湧出する血液の 2.5 mm³ をピペットに吸つて、スライドガラスに塗抹後、ギムザ染色を行つて鏡検した。

実験成績

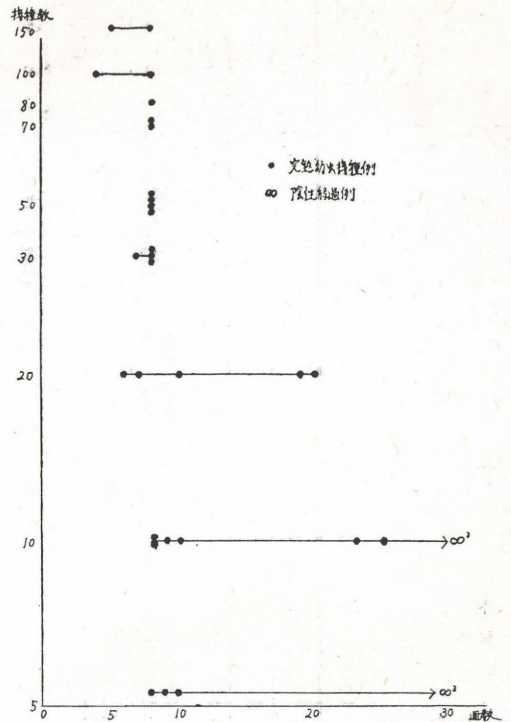
1. mf 陽転までの潜伏期間

1 匹のコトンラットに対する完熟フィ幼虫の接種数をいろいろかえて、毎週 1 回の定量検血を行い、mf が宿主末梢血内に検出される時期と密度の変化の状況を調べたのが第 1 図および第 1 表である。

完熟幼虫 5 匹づつを接種した 5 例のコトンラットのうち、mf 陽転したのは接種後第 8, 9, 10 週のそれぞれ 1 例で、のこりの 2 例は陰性のまま経過した。完熟幼虫を 10 匹づつ接種した 7 例のうち、8 週目に陽転したものが 2 例、9 週、10 週および 25 週のものそれぞれ 1 例で、残り 1 例は陰性のまま経過した。20 匹接種した 5 例においては、全例が陽転し、その時期は 6 週目、7 週目、10 週目、19 週目、20 週目であった。30 匹接種群では 7 週目に 1 例と 8 週目に 3 例が陽転した。50 匹接種群の 4 例、70 匹接種群の 2 例、80 匹接種群の 1 例はいずれも 8 週目に陽転した。100 匹接種群では、4 週目と 8 週目にそれぞれ 1 例、150 匹接種群では 5 週目と 8 週目にそれぞれ 1 例づつが陽転していた。

2. 血中 mf 密度の時間的経過

毎週 1 回の検血によつて血中 mf 密度の時間的な変化を追求したところ、5 匹接種群では、1 たび陽転した 3 例のいずれもが 2 回目から陰転してしまった。10 匹以上接種した群では第 1 表に示すように陽転後引続いて



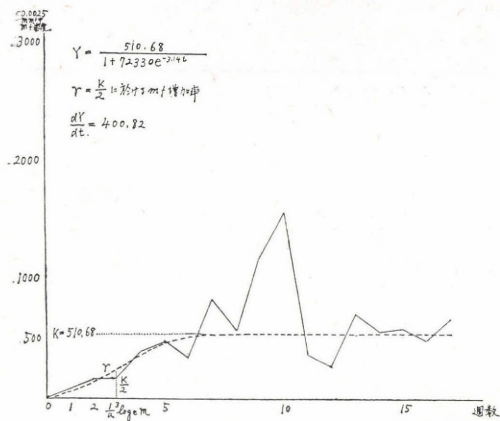
第 1 図 *Litomosoides carinii* 完熟幼虫接種数と宿主末梢血内ミクロフィラリア検出時期との関係

mf が検出され、不規則な変動を伴いながら時日の経過とともに次第に増加して、ある程度以上に達すると、それ以上に増えなくなり、次いで次第に減少している。そこで第 1 表に示すように、接種群別に週毎の mf 密度の平均値を計算して各症例の値とを比べたところ、10 匹接種群では変異の多いものがみられた。これは接種数の割に寄生した雌成虫数にかなり大きい違いがあつたためである。しかし接種数をこれよりも多くした群では、互いに近似した値を示した。この平均値の増加の状況を最高値に達する迄の変化は S 字状である事が知られた。Logistic 曲線 $Y=K/(1+me^{-at})$ に、それぞれの群の平均値から求めた数値を代入して、K, m, a の値を求めて表示したのが第 2 表である。これらの数値を代入した関係式によつて t に対応する Y の理論値と mf 密度の平均値を比べると、それぞれ近似的である事を知つた。すなわち第 2 図に示す通りである。

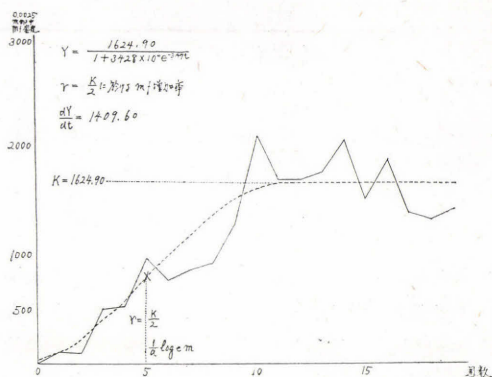
K の値との関係：mf 密度の理論的上界 K の値は、表に示したように 50 匹接種群は 3,427.0, 100 匹接種群は 2,337.6, 150 匹接種群は 2,454.2 と 50 匹以上接種する

第1表 感染幼虫接種後のミクロフライリア検出状況と剖検時成虫検出数

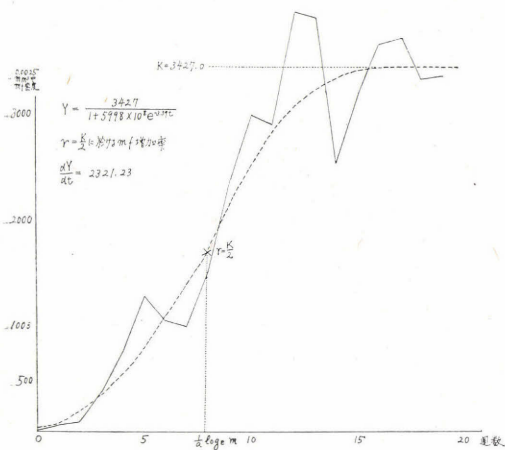
接種数	潜伏期(週)	ミクロフライリア検出後の密度の変化 (0.0025 mm ³ 中)															検出成虫数			
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	♀	♂	計	
10	1	9	53	75	69	156	202	94	558	248	247	209	824	252	372	625	2	5	7	
	2	79	181	452	207	593											7	2	9	
	3	29	129	25	296	517	315	750	266	631	1578	567	299	1385	864	1042	4	1	5	
	4	4	9	17	19	48	49	79	52	168	87	132	55	42	190	113	—	—	—	
\bar{x}	11.5	30.3	93.0	142.3	147.8	328.5	188.7	307.6	292.0	349.0	637.3	302.7	392.7	559.7	475.3	593.3				
5	7	4	42	19	157	315											2	2	4	
6	7	21	258	145	1348	705	1920	1458	1980								7	2	9	
20	7	11	145	199	721	820	584	528	244	810	1429	2522	1900	1650	1763	1561	7	2	9	
8	7	2	119	70	70												11	3	14	
9	6	4	6	200	188	793	790										7	3	10	
\bar{x}	8.4	114.6	126.6	496.8	658.3	1098.0	993.0	1112.0	810	1429	2522	1900	1650	1995	1763	1561				
10	7	17	109	160	164	55	613	251	1061	1008	1471						8	4	12	
11	7	8	72	83	236	122	659	1027	911	2068	3222	2585	3378	2417	5345	2171	2875	15	13	28
50	12	7	47	62	59	260	1934	1736									19	17	36	
13	7	18	37	75	794	1646	1682	1094									—	—	—	
\bar{x}	22.5	70.0	94.3	363.5	339.3	1172.5	790.7	986.0	1538.0	2346.5	2585	3378	2417	5345	2171	2875				
100	14	7	666	982	2124	1093	1102	3106	2915	3016	1954	2055	2305	2429	2364	2372	4	2	6	
	15	3	53	19	111	64	602	1046	1724	1634	2068	2164	2656	1555	2420	3321	33	22	55	
\bar{x}	8.0	359.5	500.5	1117.5	578.5	852.0	2076.0	2319.5	2325.0	2011.0	2109.5	2480.5	1992.0	2392.0	2846.5	2859.0				
150	16	7	62	114	867	1141	1696	2790	2081	1968	3064	1348	1930	2392			57	35	92	
	17	7	9	504	796	844	1572	1148	2330	2344	2366	2581	2884	2448	1848	2496	2148	48	32	80
\bar{x}	35.5	309.0	831.5	992.5	1634.0	1969.0	2205.5	2156.0	2715.0	1964.5	2407.0	2420.0	1894.0	1848	2496	2148				



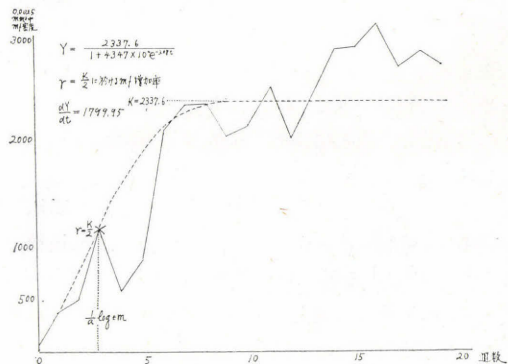
第2図 a. mf 検出後の mf 密度の週毎平均値の変化と Logistic 曲線 10匹接種



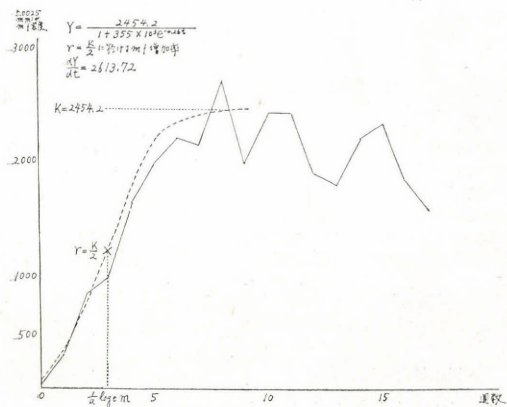
第2図 b. 20匹接種



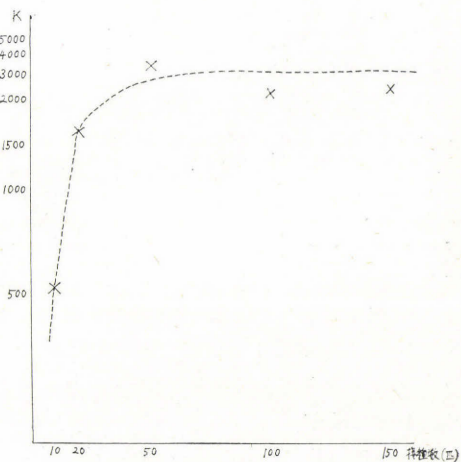
第2図 c. 50匹接種



第2図 d. 100匹接種



第2図 e. 150匹接種



第3図 完熟幼虫接種数とマイクロフィラリア密度限界 (K) との関係

第2表 宿主末梢血マイクロフィラリア密度の変化に対する logistic 曲線 $(Y = \frac{K}{1+me^{-at}})$

の当はめと諸理論値

接種数	mf 密度上界 K	変曲点 Y の値 $Y_r = \frac{K}{2}$	変曲点 t の値 $t_r = -\frac{1}{a} \log e m$	logistic 常数 a	母数 m	増加率 $\frac{dY}{dt} = \frac{aK}{4}$
10	510.68	255.34	3	3.14	72330	400.82
20	1624.90	812.45	5	3.47	3428×10^4	1409.60
50	3427.0	1723.50	8	3.39	5998×10^8	2921.33
100	2337.60	1168.80	4	3.08	4347×10^4	1799.95
150	2454.20	1227.10	3	4.06	355×10^5	2613.72

と mf 密度に多少の変動を示すが、mf が宿主末梢血内にはほぼ飽和状態となってしまう。一方 50 匹よりも少ない数の完熟幼虫を接種した場合、mf の密度の理論的上界 K は、10 匹、20 匹、50 匹と接種数を多くするにつれて急激に増加している。

そこで完熟幼虫接種数と mf 密度の上界との関係をグラフの上に示すと第3図のとおりである、

変曲点 r の比較： $Y = K / (1 + me^{-at})$ があてはまる場合変曲点 r は $Y_r = K/2$, $t_r = 1/a \log e m$ の位置にある。ここで $Y_r = K/2$ は K に比例し接種数との関係は前項同様である。

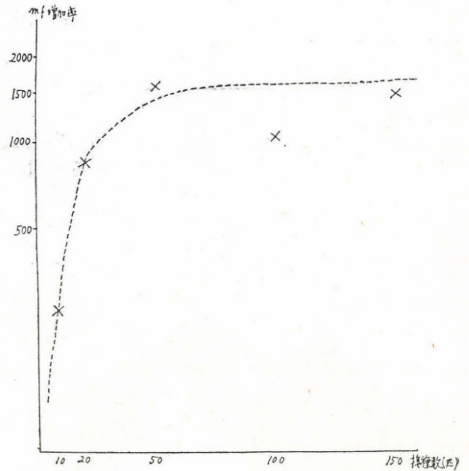
$t_r = 1/a \log e m$ において t_r の値、すなわち陽転して mf 密度が変曲点に達するまでの期間は、10 匹接種で 3 週、20 匹接種で 5 週、50 匹接種で 8 週、100 匹接種で 4 週、150 匹接種で 3 週となり、50 匹接種において最高値となり、これよりも少くあるいは多く接種しても、 t_r の値が少なくなった。

mf 密度の時間に関する増加率：mf が宿主血流内に出はじめてからは、時間とともにその密度の増加が速度を増して、のち次第に速度を減じ、mf 密度は一定の極限值に達する。その時増加率は 0 に接近する。

いまこの増加率を logistic 曲線の相対増加率が H 、Hotelling の線形変化をする性質を利用して導いた $1/Y \cdot dY/dt = a - Y \cdot a/K$ で表わすと、これが変曲点にきた場合 $Y_r = K/2$, $t_r = 1/a \log e m$ から $dY/dt = aK/4$ となる。

そこで簡単のために変曲点における増加率をとりあげてそれぞれ計算すると第2表に示すとおりである。これによると 50 匹接種した場合の理論値が最高で 2,921.3 を示し、100 匹接種群は 1,799.9、150 匹接種群は 2,613.7 であった。この増加率と接種数との関係を知るために、変曲点における増加率をプロットしたのが第4図である。

この場合も K の場合とほぼ同様の傾向がみられ、接種数の少い時は接種数の増加とともに増加率が急に上がるが、50 匹以上接種した場合は、接種数を 2 倍、3 倍と増やし



第4図 変曲点 $Y = \frac{K}{2}$, $t = -\frac{1}{a} \log e m$ における mf 増加率と接種数との関係

第3表 フィラリア完熟幼虫接種後の主要症状と剖検所見

接種数	検出成虫総数	雄	雌	宿主末梢血内 mf 密度、経過中最高値	死亡時 mf 数	接種後死亡までの日数
10	9	2	7	593	593	175
10	6	1	5	1924	632	330
20	9	2	7	2522	330	209
20	9	2	7	1980	1980	105
30	7	1	6	3066	3066	133
*50	28	13	15	4810	1265	230
*80	77	44	33	3018	1941	139
*100	55	22	33	3016	2060	164
*150	92	35	57	3064	2042	143

* 縦隔洞チヌテ形成、胸膜線維素性乃至線維性病変をも伴うもの、淋巴管の著明な拡大巣。

ても増加率は限度に近づいて、ほぼ同一の値を示した。

3. 接種幼虫数と成虫発育数の関係

各群における剖検時の病変と成虫検出数との関係につ

第4表 接種数によるコトナラットフィラリア成虫体長の比較 (1) 雌

接種数	10	20		30	50	80	100	150
検出した成虫数 (n) (♀)	4	7	7	6	15	36	33	57
平均値 (\bar{x})	11.1	9.63	10.1	10.9	9.52	8.09	8.37	7.89
標準偏差 (s)	2.27	1.860	0.342	0.697	0.913	0.485	1.451	0.711
接種後日数 (t)	330	209	105	133	230	139	203	143

第5表 接種数によるコトナラットフィラリア成虫体長の比較 (2) 雄

接種数	10	20		30	50	80	100	150
検出した成虫数 (n) (♂)	1	2	2	1	13	44	22	32
平均値 (\bar{x})	2.50	2.10	1.65	2.10	1.99	2.0	1.90	1.94
標準偏差 (s)	—	2.20	1.89	—	0.13	0.14	0.10	0.22
接種後日数 (t)	330	209	133	133	230	139	164	143

いて観察した結果を第1表および第3表に示す。第3表の観察は完熟幼虫を接種後それぞれ100日以上飼育して自然に死亡したコトナラットについて行つたものである。

その結果は10匹接種群は2例で、剖検成績は、検出成虫数雄2、雌7および雄1、雌5、発育率は75%、20匹接種群は2例でともに雄2、雌9発育率55%、30匹接種群は1例で雄1、雌6、発育率23%、50匹接種群は1例で雄13、雌15、発育率56%、80匹接種群は1例で雄22、雌33、発育率55%、150匹接種群は1例で雄22、雌33、発育率55%、150匹接種群も1例で雄35雌57、発育率61%であった。

すなわち接種数の多いほど検出成虫数が多くなる傾向は認められたが、接種数と発育率との間に相関は認められなかつた。

4. 宿主の病変と接種数との関係

接種数が30匹以下の群にみられた著明な剖検所見は、気管および気管支周囲リンパ腺におよぶ範囲の縦隔洞リンパ腺腫脹と、時にこれらのリンパ腺周囲のリンパ管の拡張浮腫であった。

50匹接種以上の群では、4頭の剖検例のすべてにこのような病変がさらに強く、その上に縦隔洞リンパ管の浮腫、リンパ液の貯留によるリンパ嚢腫の形成がみられ、その周囲は線維素性ないし線維性胸膜炎の像を呈していた。

嚢腫は1ないし数コで、留針頭大から大きいものは拇指頭大に至る多様の大きさで中に無色ないし帯黄色の透明ないし半透明のリンパ液を含み、mfがその液に多数みとめられ嚢腫壁は菲薄で表面は線維素性ないし線維性の絨毛状を呈し、周囲組織との癒着をみとめた。

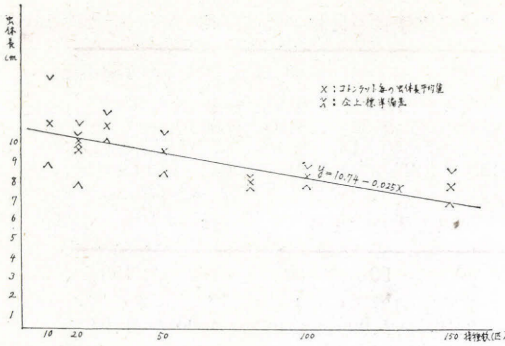
特に100匹、150匹接種群では胸腔内に浸出液の貯留が著明で、その中に多数の成虫が毬状にからみ合つてい

た。病変は主に胸廓にみとめられたが、時に腹腔、特に横隔膜下に成虫が発育し、これと少量の浸出液が見出される例もあつた。

5. 成虫の体長と接種数との関係

剖検時に検出し得た成虫をとり出し、グリセリン5%、アルコール70%、水25%を混じた溶液に1週間以上固定した。その後虫体の体表を測定するにあつてラクトフェノールに30分以上つけ、ガラス板上に延ばして測つた成績を第4表と第5表に示す、これによると雄成虫の場合は体長と接種数との間に相関はみられなかつた。これに対して雌成虫に関しては、10匹接種の場合4匹が見出されて、その平均体長11.1cm、標準偏差2.27であつた。20匹接種群では、第1例では11匹検出されて、平均体長10.97cm、標準偏差0.305、第2例では7匹検出して平均体長9.63cm、標準偏差1.860、第3例では7匹検出して平均体長10.1cm、標準偏差0.342であつた。30接種の1例では、6匹検出して、平均体長10.9cm、標準偏差0.697、50匹接種の1例では15匹検出して平均体長9.52、標準偏差0.913、80匹接種の1例では36匹検出して、平均体長8.09cm、標準偏差0.485、100匹接種では33匹検出して、平均体長8.37cm、標準偏差0.451、150匹接種では57匹検出して、平均体長7.89cm、標準偏差0.711であつた。いずれも接種してから100日以上経過しており、成虫として十分に発育したものと考える。

以上の数値を体長をy軸に接種数をx軸にとつてグラフにプロットしたものが第5図である。この関係は $y=10.74-0.025x$ なる直線に回帰し、回帰直線の勾配の有意性を検定したところ、 $t=b/Sb=8.96>t_{0.1}(7)=3.50$ で、この値は99%の水準で有意であつた。このことから接種数を10匹から150匹にまでふやしていくと、



第5図 実験的に接種した *Litomosoides carinii* のコトラット体内の成長と接種数との関係(雌の場合)(100日以上生存例)

その宿主体内に発育する寄生虫の体長は密度効果の影響によつて体長が短くなることがわかつた。

考 察

コトラットフィラリア症における定量的な感染に関する研究には Bertram (1949), Hawking (1948, 1950, 1954), Soctt (1946, 1953, 1958) 等の報告がある。しかし、これまでは感染量と発症経過の関係については詳しく調べられていない。

Scott 等 (1953, 1958) はダニが感染してからは寄生するフィ幼虫が完熟するまで、吸血をさしとめる方法をとつている。Hawking 等 (1948) はこのような方法によつて、4.3%ないし1.4%の感染ダニを得ている。しかし筆者等が行つた方法によると、78%以上の感染ダニを得、ダニ1匹平均の完熟幼虫保有数は少ない場合で1.5、多い場合で5.0に及んだ。また感染後のダニの死亡数は少かつた。

伊藤 (1964) は個体群の増殖に関する logistic 曲線の理論を説明しているが、宿主流血中の mf 密度の増加を観察するに、10匹接種群には変異が大きかつたが、他の群ではそれぞれ logistic 曲線に近似的であつた。しかしここで得た観察成績から、流血中の mf 密度の変化は、同時に接種した1世代の雌成虫の産生能力、mf の寿命、mf に対する環境抵抗等の要因が考えられる。mf が次第に増加蓄積され、ある程度以上に達すると、それ以上に増えない。この飽和状態における密度および接種数の多い群でも、ある程度以上にならず、ある意味の密度効果がみられた。一方、林等 (1965) は、流血中の mf 密度の最高値をとり上げて、寄生した雌成虫数との関係から、雌成虫1匹あたりの mf 産生能力は、寄生雌成虫が増え

れば増える程低下するという雌成虫相互の密度効果的現象を報じている。おそらく、こういった事も関係しているであろう。また筆者等は寄生雌成虫の体長にも表われている事実をつかんだ。

mf が流血中に出現して後の密度の変化が、週毎の検血で時にはかなり大きい変動を示して経過していた事は田中 (1965) が諸種の時間幅で観察した成績と似ていた。このような変化、全ぼうを観察するのに、森田 (1963) のような傾向変動の分析法をとり入れるのも便利であろう。

フィラリアが寄生してコトラットにおこる病変は、Wharton (1947), Hawking *et al.* (1948), 若杉 (1958), 田坂 (1965) によつて詳細に報告されているが、今回の実験でその病変の強さと感染量の間に関係があることが認められ、接種数を50匹以上に多くした場合には、リンパ嚢腫形成を主病変とした胸腔内リンパ系統の著明な病変がみとめられた。

ま と め

コトラットフィラリアの完熟幼虫を実験的にコトラットに定量接種して、mf 出現までの潜伏的と、その後の時間的経過による変化、病変の状況を比較観察した。

1) フィラリアの完熟幼虫をダニから取出し、それぞれ一定数をコトラットの皮下に作ったポケットに接種した。10匹以下の少数を接種した場合には、宿主末梢血内に mf が検出されるものと、全然検出されずに終つたものがあつた。20匹以下の接種群では、潜伏期が8週位のもの、20週以上におよぶものがみられた。30匹以上の接種群では、すべて潜伏期が8週以内であつた。

2) 5匹接種群では宿主末梢血内に mf が一旦陽転した場合でも、いずれもすぐに陰性となつた。10匹接種群では、その密度が他の群に比して低い値ではあつたが、実験例によつてかなりの変異がみられた。しかし、さらに接種数を多くした群では、ほぼ群毎に相似かよつた値をもつて時間的に経過し、毎週の mf 密度の平均値の時間変化は、logistic 曲線にかなりよく合つた。そこで各群の logistic 曲線から、mf 密度の上昇、変曲点における mf 密度の時間的な増加率をとりあげて比べた。すなわち mf 密度の上昇は、50匹接種群では3,427.0、100匹接種群では2,337.6、150匹接種群では2,454.2であり、変曲点における増加率は50匹接種群では2,921.3、100匹接種群では1,799.9、150匹接種群では2,613.7であつた。いずれも接種数の少い時は接種数の増加とともに

急に上昇するが、50匹以上接種した群では接種数を増やしても限度に近づいてほぼ同一の値であった。これは宿主体内の寄生虫の密度効果を示すものと考えられる。

3) 定量的に接種したコトラットのうち100日以上飼育したものについて剖検したところ、病変は多数接種したもの程著明で、50匹以上接種したものに、胸部リンパ系統の腫脹、浮腫等を主とした変化と、胸膜の線維素ないし線維性病変、リンパの貯留による嚢腫形成等をもとめた。

4) 剖検によつて検出した成虫数と接種数の関係は必ずしも平行しなかつた。これは接種した幼虫が全部成虫になり得なかつた事と、成虫になつていても検出されなかつたものがある事によると推定される。接種数が50匹以上になると、検出成虫数は接種数よりはたえず小であるが、接種数にほぼ比例して変わる事を知つた。

5) 検出した成虫の体長と接種数との関係は雌成虫では、接種数が少いと体長は比較的大きく、20匹、30匹、50匹、100匹と多く接種した場合には体長が次第に短くなり、たとえば10匹接種群では平均11.1cm、標準偏差2.27、150匹では平均7.89cm、標準偏差0.711であつた。これらの値は $y=10.74-0.025x$ に回帰する事を知つた。これは明らかに雌成虫相互の密度効果の表われである。一方雄については、このような関係はみられず、いずれの群も近似の体長を示した。

この研究は伝染病研究所寄生虫研究部に於けるコトラットフィラリアに関する共同研究の一部をなすもので佐々学教授、林滋生助教授、長沢ヤエ子氏及び当研究部の諸氏に多大の協力を得た。

文 献

- Bertram, D. S. (1949) : Studies on the transmission of cotton rat filariasis. I: The variability of the intensities of infection in the individuals of the vector, *Liponyssus bacoti*, its causation and its bearing on the problem of quantitative transmission. *Ann. Trop. Med. Parasit.* 43, 313.
- 福井正信他7名(1962) : コトラット糸状虫の中間宿主としてのイエダニの飼育条件その他について。第31回日本寄生虫学会記事。寄生虫誌, 11(4), 307.
- Hawking, F. & Sewell, P. (1948) : The maintenance of a filarial infection (*Litomosoides carinii*) for chemotherapeutic investigations. *Brit. J. Pharmacol.*, 3, 285-296.
- Hawking, F. (1950) : Some recent work on filariasis. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.*, 44(2), 153-186.
- Hawking, F. (1954) : The reproductive system of *Litomosoides carinii* a filarial parasite of the cotton rat. III; The number of microfilariae produced. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, 48, 382-385.
- 林滋生他(1965) : フィラリア寄生コトラットにおける流血中マイクロフィラリア数と寄生雌成虫数との関係について。寄生虫誌, 14(1), 15-19.
- 伊藤嘉昭(1964) : 個体群の増殖・密度効果。動物生態学入門, 第2刷, 107-160, 古今書院。
- 神田鍊蔵(1964) : イエダニの齡と体内におけるコトラット糸状虫の發育について。衛動誌, 14(2), 127.
- 神田鍊蔵・田坂定晴(1966) : イエダニの各發育期にとりこまれた *Litomosoides carinii* 幼虫の發育に関する観察(未発表)。
- Kershaw, W. E. & Williams, P. (1957) : Survival of the vector of cotton rat filariasis. (Laboratory demonstration) *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.*, 51, 296.
- 森田優三(1963) : 傾向変動の分析・定常変動の分析。経済変動の統計分析法。第7刷, 11-125, 岩波書店。
- Scott, J. A. & Cross, J. B. (1946) : A laboratory infection of the rat with filarial worms. *Am. J. Trop. Med.*, 26, 849-855.
- Scott, J. A., Etta Mae MacDonald (1953) : Experimental filarial infection in cotton rats. *Expt. Parasitol.*, 2(2), 129-140.
- Scott, J. A. (1958) : Maintenance of tropical rat mite and the quantitative transmission of cotton rat filariae. *Proc. International Congress of entomology.* 3(1958), 507-510.
- 田中英文(1964) : フィラリア実験動物としてのコトラットに関する研究。(2) *Litomosoides carinii* の感染経過について。寄生虫誌, 13(6), 507-513.
- 田坂定晴(1965) : コトラット糸状虫症の病理組織学的研究。寄生虫誌, 14(5), 414-425.
- 若杉幹太郎(1958) : コトラット糸状虫 *Litomosoides carinii* に関する研究。第2報。糸状虫感染コトラットの感染経過及び病変について。寄生虫誌, 7(1), 78-83.
- Wharton, D. R. A. (1947) : Pathological changes in natural and experimental filariasis in the cotton rat. *J. Infect. Disease.*, 80, 307-318.
- Williams, R. W. & Brown, H. W. (1945) : The development of *Litomosoides carinii*, filarial parasite of the cotton rat in the tropical rat mite. *Science*, 102, 482.

Abstract

STUDIES ON COTTON RAT FILARIASIS USING QUANTITATIVE INOCULATION WITH LARVAE OF *LITOMOSOIDES CARINII* (TRAVASSOS, 1919)

TOZO KANDA & SADAHARU TASAKA

(Department of Parasitology, Institute for Infectious Disease,
University of Tokyo)

The investigations on cotton rat filariasis were made by quantitative inoculations with the larvae of *Litomosoides carinii* (Travassos, 1919).

Observations were made on the incubation period and the pathological and clinical characters in the course of cotton rat filariasis, following quantitative inoculations. Following investigations were attempted to find quantitative interrelationships between the inoculations and the observed results.

Tropical rat mites, *Liponyssus bacoti* (Hirst, 1913), were dissected to obtain infective larvae; these were collected and inoculated with pipettes into the subcutaneous pocket on the dorsal surface of the chest near the backbone of the cotton rat.

1. Even with inoculations of as few as five larvae could mature and become adult worm which produced microfilariae evidency in the peripheral blood of the host. The incubation periods were 8 weeks or more of 20 weeks, but when less than 10 larvae were inoculated, some latent cases were seen. Eleven of the cases in which more than 30 larvae were inoculated were positive for microfilaria 8 weeks after the inoculations.

2. After the first appearance of microfilaria in the peripheral blood of host, the microfilaria density of each host could be classified into groups according to the quantity of the larvae inoculated. Then in each such group of the same inoculation level, the average density at the same week after the appearance of microfilaria was sought in order to obtain the maximum density of micro filaria during the clinical course. These average densities were represent the density level among member of each host group of the same inoculation level in a certain week, following appearance of the microfilariae.

The average count of each inoculation group closely fit the appropriate curve for that group. Logistic curves were sought for the average counts.

These logistic curves were fitted to each average count as follows; the logistic curve for the average count of the 10 larvae inoculation was $Y = \frac{510.68}{1 + 72330e^{-3.14t}}$; that of the 20 larvae inoculation was $Y = \frac{1624.90}{1 + 3428 \times 10^4 e^{-3.47t}}$; that of the 50 larvae was $Y = \frac{3427.00}{1 + 5998 \times 10^8 e^{-3.39t}}$; and that of the 100 larvae was $Y = \frac{2454.20}{1 + 4347 \times 10^4 e^{-3.08t}}$; and that of the 150 larvae inoculation was $Y = \frac{2454.20}{1 + 355 \times 10^5 e^{-4.26t}}$.

In these logistic curves the maximum limit of microfilaria density and the rate of increase of the microfilaria density at the reflecting point were also increased inoculations lower than 50 larvae; they increased to their limit in inoculations of 50 larvae; but did not increase further in inoculations exceeding 50 larvae.

3. Quantitatively inoculated cases which lived more than 100 days were pathologically observed by section. The pathological findings were especially marked in cases in which more than 50 larvae were inoculated. The main pathological findings were as follows: Swelling and the oedema of the lymphatic systems of the chest; fibrinous and fibrous inflammations of the pleura; strage of lymph; and cystic formations, etc.

4. Inoculations of fewer larvae, the number of filarial worms which were found in the host at autopsy did not parallel the number of inoculated larvae.

This may be due to non-maturation of all larvae inoculated, or to the possibility of some adult worms not being found because of their migration in to some organ. But in inoculations exceeding 50 larvae, they were in parallel relationship.

5. The measurement of female worm body length found in the hosts of the 10 larvae group was 11.10 cm on the average with a standard deviation(s) of 2.27; in groups with a higher number of larvae inoculated, the average length became shorter, and in the group of 150-larvae inoculation, it averaged 7.89 cm with $s = 0.711$. The regression line of $Y = 10.74 - 6.025 X$ fitted this relationship of body length and the number of larval inoculated. It is supposed that body lengths of the female worms were influenced by the density effect of the female worms, but that of the male worms was not influenced by this crowding effect, since there were no differences in the male lengths among groups of different inoculations.

Possible explanations of the failure of microfilarial density to rise above the level observed when so larvae were inoculated are: (1) reduction or limitation of female reproductive capacity as a crowding effect; or (2) a density limitation as a results of competition for space among microfilariae.