

スナネズミ体内の *Brugia pahangi* 3期・4期 幼虫に対する diethylcarbamazine の効果

重野 鎮義* 木村 英作* 坂本 信*
青木 克己* 中島 康雄†

(昭和58年7月4日 受領)

Key words: diethylcarbamazine, *Brugia pahangi*, Mongolian jird, chemotherapy, effects on larvae

緒 言

近年数多くの新しい抗糸状虫剤が開発されている中であつて、Diethylcarbamazine (DEC) は、今なお最も安全且つ有効な薬剤として主としてリンパ系糸状虫症の治療に広く用いられている。一般に、DEC には抗仔虫作用と、抗成虫作用があると言われるが、終宿主内の発育期幼虫（特に侵入直後の幼虫）に対する殺虫効果もみられ、DEC は *Loa loa*, *Dirofilaria immitis* 感染に対しては有効な予防治療薬であると報告されている (Duke, 1961, 1963; Kume *et al.* 1962 a, b). 又近年、Ewert and Emerson (1975, 1979) は DEC がネコに感染させた *Brugia malayi* 幼虫に対しても有効であることを証明した。

一方、ネコ-*B. malayi* 系とともに、リンパ系寄生性糸状虫症の動物モデルとして広く用いられているスナネズミ-*B. pahangi* 系を用いた実験では、DEC は仔虫、成虫いずれに対しても無効であつたと報告されている (Denham *et al.* 1978). 今回我々は、スナネズミ体内の *B. pahangi* 3期及び4期幼虫に対して DEC 治療を試み、その殺幼虫効果を確認したので報告する。

実験材料と方法

DEC の抗幼虫効果を調べるために、下記の2つの実験を行った。

1. 感染初期に DEC 投与を受けたスナネズミの仔虫

本研究は文部省科学研究費補助金による研究、特別研究促進費：課題番号57123117, “熱帯寄生虫病の対策に関する基礎的研究”の助成による。

* 長崎大学熱帯医学研究所寄生虫部門

† 山梨医科大学寄生虫学教室

血症と寄生成虫数の観察

Ash and Riley (1970) の方法に準じて、感染蚊 (*Aedes aegypti*, Liverpool strain) より集めた *B. pahangi* 感染幼虫 100 隻ずつを31匹の雄スナネズミのソケイ部皮下に接種し、無作為に3群に分けた。

第1群 (9匹) は、DEC 投与を行わない非治療群とした。第2群 (11匹) は、3期幼虫治療群として、感染幼虫接種後2日目より5日間毎日1回体重1kg 当り300mg の DEC を腹腔内に注入した。第3群 (11匹) は、4期幼虫治療群として、感染幼虫接種後11日目より5日間毎日1回体重1kg 当り300mg の DEC を腹腔内に注入した。なお、DEC の投与量及び投与回数は Denham *et al.* (1978) の実験結果をもとに決定した。感染後7週 (49日) より、Knott 法 (変法) を用いスナネズミの眼窩静脈叢より得た血液40cmm 中の仔虫の検索を開始し、潜伏期間 (prepatent period) と、仔虫密度を調べた。仔虫検索は20週まで行い、以後感染後146日より164日まで各群のスナネズミを Ash and Riley (1970) の方法により剖検し、成虫の寄生数、寄生部位を調べた。回収された成虫の体長を顕微鏡投影装置を用いて測定した。

2. DEC 投与を受けたスナネズミ体内における *B. pahangi* 幼虫の生存状況と虫体の発育の観察

前記と同様に *B. pahangi* を感染させた雄スナネズミ29匹を3群に分け、第I群 (11匹) を非治療群、第II群 (8匹) を3期幼虫治療群、第III群 (10匹) を4期幼虫治療群とした。第II群は感染後7, 9, 11, 13日目 (治療終了後1~7日目) に、第III群は感染後18, 21, 24, 28, 30日目 (治療終了後3~15日目) に各1匹が剖検され、生きた虫体が回収された。この際対照として第I群のスナネズミが毎回1匹宛剖検された。また感染後45~

47日目には、第Ⅰ群2匹、第Ⅱ群4匹、第Ⅲ群5匹が剖検された。回収された虫体については、虫体体長の計測を行うとともに、Schacher (1962) の分類により虫体の発育ステージを決定した。

なお使用した DEC は動物用スパトニン注射液 (田辺) で、生食水で30mg/ml に希釈しスナネズミに注入した。投与量はクエン酸塩で表わした。

実験成績

1. 感染初期に DEC 投与を受けたスナネズミにおける末梢血中仔虫出現状況と寄生成虫数

〔仔虫陽性率と潜伏期間〕

非治療群 (第1群) では感染後8週で9例中7例に仔虫が出現し、9週では全例が仔虫陽性となった。一方、3期幼虫治療群 (第2群) では感染後9週で11例中1例が初めて仔虫陽性となり、11週迄に4例、13週迄に9例が陽性となったが、残り2例は20週迄の観察で仔虫を認めなかった。4期幼虫治療群 (第3群) では、感染後12週で初めて11例中1例が仔虫陽性となり、15週迄に4例が陽性となったが、残り7例は20週迄の観察で仔虫は認められなかった (Table 1)。

〔仔虫密度〕

Table 1 Effects of DEC treatment given against 3rd- and 4th- stage larvae in Mongolian jirds* on pre-patent period and microfilarial density

Jird group†	Jird No.	Microfilarial count at weeks														
		7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
group 1	1	0	3	6	30	—‡	63	—	103	—	174	—	—	—	244	
	2	0	1	12	70	—	167	—	186	—	432	—	—	—	969	
	3	0	3	6	28	—	128	—	108	—	360	—	—	—	533	
	4	0	1	4	12	—	36	—	101	—	172	—	—	—	188	
	5	0	1	2	7	—	32	—	88	—	115	—	—	—	275	
	6	0	9	5	31	—	94	—	148	—	197	—	—	—	213	
	7	0	5	5	14	—	62	—	88	—	181	—	—	—	437	
	8	0	0	2	12	—	132	—	159	—	233	—	—	—	693	
	9	0	0	8	24	—	45	—	144	—	69	—	—	—	75	
group 2	1	0	0	1	0	2	9	25	21	—	39	—	72	—	42	
	2	0	0	0	2	12	12	31	21	—	61	—	37	—	25	
	3	0	0	0	0	4	6	20	14	—	37	—	51	—	78	
	4	0	0	0	0	2	9	46	12	—	8	—	7	—	11	
	5	0	0	0	0	0	5	10	22	—	39	—	38	—	58	
	6	0	0	0	0	0	1	4	2	—	5	—	1	—	0	
	7	0	0	0	0	0	3	9	5	—	32	—	28	—	38	
	8	0	0	0	0	0	1	0	2	3	0	—	0	—	0	
	9	0	0	0	0	0	0	0	3	6	8	9	—	1	—	1
	10,11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	0
group 3	1	0	0	0	0	0	4	1	7	16	14	2	29	—	49	
	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	—	0	
	3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	—	0	
	4	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	—	0	
	5,6,7,8,9,10,11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	0

* each jird was inoculated subcutaneously with 100 infective larvae in the inguinal region.

† group 1: non-treated control group.

group 2: treated with 300 mg/kg/day DEC, on days 2,3,4,5 and 6 after infection.

group 3: treated with 300 mg/kg/day DEC, on days 11,12,13,14 and 15 after infection.

‡ not examined.

非治療群では経時的に仔虫密度が増加する傾向が明らかで、第20週で仔虫密度は75~969/40cmm (平均403) に達した。第2群では一部は経時的に増加するが、密度の低いものや増加のみられないものがあり、第20週に於ける仔虫陽性スナネズミの仔虫密度は1~78/40 cmm (平均36.1) であった。第3群では1例に仔虫密度の増加がみられたが、他の3例 (No. 2, 3, 4) では一過性に1隻の仔虫が認められたにすぎない (Table 1)。

〔寄生成虫数と寄生部位〕

感染後146~164日の剖検による成虫の回収率 [(回収虫体数/接種虫体数)×100]、及び回収部位をそれぞれ Tables 2, 3 に示す。

第1群よりの回収率は平均27.8%、第2群14.5%、第3群3.5%で、第2群は第1群に比し ($P < 0.01$)、さらに第3群は第2群に比し ($P < 0.001$) 有意に低く、治

療による効果が認められた。

非治療群 (第1群) では虫体の多く (53%) は雄生殖器 (周囲の脂肪組織を含む) に寄生し、次いで心・肺 (22%)、屍体 (頭部、皮膚、内臓を除いたすべて) (18%) から多く回収された。これに対し治療群 (第2, 第3群の平均) では生殖器の寄生数は少なく (10%)、心・肺、屍体により多く寄生していた (それぞれの約30%)。又非治療群では屍体・臓器洗浄液 (肝、腸間膜より回収された少数の虫体を含む) には、わずかの虫体 (3.6%) がみられたにすぎなかつたが、治療群では実に回収虫体の30%がこの洗浄液より回収された。

回収された成虫体の平均体長 (±SD) は非治療群 (第1群) 雄15.2±1.5mm, 30.9±7.3mm, 3期幼虫治療群 (第2群) 雄17.6±2.3mm, 雌36.8±7.1mm, 4期幼虫治療群 (第3群) 雄18.1±2.9mm, 雌35.8±11.6

Table 2 Recovery of *B. pahangi* adults after DEC treatment against 3rd- and 4th- stage larvae in Mongolian jirds*

	Jird group†		
	group 1	group 2	group 3
No. of animals necropsied	5	11	11
No. of worms recovered on days 146-164	25, 37 22, 19 36	13, 17, 21 13, 5, 25 20, 9, 12 10, 15	2, 3, 1, 4 6, 2, 5, 2 5, 1, 7
average % recovery	27.8	14.5	3.5

*† *vide note* (*, †) in Table 1.

Table 3 Distribution of *B. pahangi* adults after DEC treatment against 3rd- and 4th- stage larvae in Mongolian jirds*

Day of necropsy after infection	Jird group†	No. of animals	Total No. of worms recovered	Pelt	Heart and lungs	Genital organs‡	Adipose tissue		Carcass	Washings of carcass and visceral organs
							inguinal and axillar	perirenal		
146-153	group 1	5	139 (100)	0 (0.0)	31 (22.3)	74 (53.2)	1 (0.7)	2 (1.4)	26 (18.7)	5 (3.6)
151-164	group 2	11	160 (100)	0 (0.0)	42 (26.3)	17 (10.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	51 (31.9)	49 (30.6)
146-158	group 3	11	38 (100)	0 (0.0)	13 (34.2)	3 (7.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (28.9)	11 (28.9)

*† *vide note* (*, †) in Table 1.

‡ include cranial adipose tissue of testes.

() percentage to the total number of worms recovered in each treatment group.

mm で、第2群の成虫は雄雌ともに第1群のそれより (P<0.05), また第3群の雄も第1群のそれに比し (P<0.05) 有意に長かった。しかし第2群と第3群の間には差が認められなかった。

2. DEC 投与を受けたスナネズミ体内での幼虫の生存状況と虫体の発育

DEC が *B. pahangi* 幼虫の生存と発育に及ぼす影響をより詳しく調べるため、治療終了直後より6週まで前述の計画に従がい経時的にスナネズミの剖検を行って幼虫を回収し、非治療群と比較した。

感染後7~47日の間に剖検した非治療群(第I群)よりの虫体の回収率は、平均43.1%(31~55%)であつたが、治療群よりの虫体回収率は低く、3期幼虫治療群(第II群)では平均9.1%(2~14%), 4期幼虫治療群(第III群)では平均4.9%(2~10%)で、第II, III群の回収率は第I群に比し有意に低かつた (P<0.001)。しかし第II群と第III群の間に有意差は無かつた (Table 4)。

次に、回収された幼虫の体内分布 Table 5 をみると剖検日によつて虫体寄生部位が異なることがわかる。非治療群では雄生殖器に次々に幼虫が集積する傾向があり、(7~13日目13.2%, 18~30日目25.8%, 45~47日目43.0%), 逆に屍体からは時間の経過とともに幼虫が減少する傾向がみられる(7~13日目32.3%, 18~30日目

Table 4 Recovery of *B. pahangi* larvae after DEC treatment against 3rd- and 4th-stage larvae in Mongolian jirds*

Day of necropsy after infection	No. of larvae recovered/jird†		
	group I	group II	group III
7	39	14	
9	44	4	
11	40	13	
13	44	4	
18	45		10
21	55		4
24	47		4
28	31		3
30	43		3
45-47	36, 50	2, 11, 13, 12	4, 7, 2, 7, 5
average	43.1	9.1	4.9

* each jird inoculated subcutaneously with 100 infective larvae.

† group I. non-treated control group.

group II. treated with DEC at 300mg/kg/day on days 2, 3, 4, 5 and 6 after infection.

group III. treated with DEC at 300mg/kg/day on days 11, 12, 13, 14 and 15 after infection.

Table 5 Distribution of *B. pahangi* larvae after DEC treatment against 3rd- and 4th-stage larvae in Mongolian jirds*

Day of necropsy after infection	Jird group†	No. of animals	Total No. of worms recovered	Pelt	Heart and lungs	Genital organs‡	Adipose tissue		Carcass	Washings of carcass and visceral organs
							inguinal and axillar	perirenal		
7-13	group I	4	167 (100)	5 (3.0)	4 (2.4)	22 (13.2)	30 (18.0)	38 (22.8)	54 (32.3)	14 (8.4)
	group II	4	35 (100)	0 (0.0)	11 (31.4)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (22.9)	15 (42.9)
18-30	group I	5	221 (100)	6 (2.7)	29 (13.1)	57 (25.8)	11 (5.0)	43 (19.5)	41 (18.6)	34 (15.4)
	group III	5	24 (100)	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)	5 (20.8)	12 (50.0)
45-47	group I	2	86 (100)	0 (0.0)	20 (23.3)	37 (43.0)	1 (1.2)	5 (5.8)	11 (12.8)	12 (14.0)
	group II	4	38 (100)	0 (0.0)	7 (18.4)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (13.2)	25 (65.8)
	group III	5	25 (100)	1 (4.0)	7 (28.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (16.0)	5 (20.0)	8 (32.0)

† vide note (, †) in Table 4. ‡ including cranial adipose tissue of testes. () %

Table 6 Developmental stages of *B. pahangi* larvae recovered from treated and non-treated jirds* at different times after infection

Non-treated (group I †)						Treated (groups II and III †)							
Day after infection	Sex of worm	3rd stage	3rd molt	4th stage	4th molt	5th stage	Day after infection	Sex of worm	3rd stage	3rd molt	4th stage	4th molt	5th stage
7	M F	1	1 3	10 15			7	M F	2 5	3	2 1		
9	M F	1	2	21 18			9	M F	1		3		
11	M F		1	14 21			11	M F		1	3 8		
13	M F			15 29			13	M F			3 1		
18	M F	1	1	19 23			18	M F			8 2		
21	M F			25 27			21	M F			2 2		
24	M F			8 20	1	8	24	M F			1 1		
28	M F			12		8 3	28	M F			3		
30	M F			1 17		20 1	30	M F			1		1
45-47	M F			4	1	41 24	45-47	M F			2	1	27 25

† vide note (, †) in Table 4.

18.6%, 45~47日目12.8%). 同様の集積は心・肺において、又減少は脂肪組織においても認められる。之に対し、治療群(第II, 第III群)では剖検日にかかわらず雄生殖器よりの回収率が極めて低く(0~4.2%), 逆に屍体臓器洗浄液より最も多くの幼虫(32.0~65.8%)が回収された。

Table 6 に回収された幼虫の発育ステージを示す。感染後7日目に非治療群(第I群)より回収された幼虫(30隻)では約83%(25隻)が4期幼虫であつたが、3期幼虫治療群(第II群)より回収された幼虫(13隻)では4期幼虫は23%(3隻)にすぎなかつた。11日目を降は両群とも少数の例外(3期幼虫1, 脱皮中3)を除き4期幼虫のみが回収された。5期幼虫は非治療群(第I群)では24日目、治療群(第III群)では30日目にはじめて検出された。45~47日目では、治療群、非治療群とも回収虫体の93%以上が5期幼虫であつた。比較的回収虫体数の多かつた11日目(4期雌のみ)、18日目(4期雄のみ)、45~47日目(5期の雄雌)について虫体の体長を計測した。11日目雌虫体の平均体長(±SD)は非治療群 3.9 ± 0.7 mm, 治療群 3.6 ± 0.7 mm, 18日目雄虫体で非

治療群 5.5 ± 1.1 mm, 治療群 4.6 ± 0.9 mm, 45~47日目虫体では非治療群雄 15.1 ± 3.4 mm, 雌 25.1 ± 0.6 mm, 治療群雄 16.2 ± 1.5 mm, 雌 28.1 ± 6.2 mmであつた。これらの計測値は治療群、非治療群で有意差を認めない。

考 察

終宿主内の糸状虫幼虫に対するDECの効果についてはすでにいくつかの報告がある。Duke (1961, 1963)は、サル及びヒトのロア糸状虫症においてDECが皮膚侵入後の感染幼虫に対し殺虫的に作用することを示し、ロア糸状虫症の予防のためDEC投与(月1回5mg/kg/dayを3日間連続投与)を推奨した。Kume *et al.* (1962 a, b; 1964), Tulloch *et al.* (1970), Aubrey and Copeman (1972)は犬に接種した*D. immitis*の感染幼虫に対してDEC治療を行いその予防効果を認めている。しかし*Onchocerca volvulus*の感染幼虫に対するDECの殺虫効果は認められずオンコセルカ症に対する予防効果はないとされている(Duke, 1968)。最近Ewert and Emerson (1975, 1979)はネコに感染させた*B. malayi*幼虫に対してDEC治療を行い、短期間

後にネコを剖検して幼虫の回収を試み、DEC に抗幼虫（3期，4期）効果があることを明かにした。以上の報告はヒト，大型中型実験動物を用いた成績であり，実験モデルとして扱いやすい小動物をモデルとした DEC 抗幼虫効果についての報告はない。我々はリンパ系寄生性糸状虫症の動物モデルとして最もよく用いられているスナネズミ-*B. pahangi* 系を用いて実験を行い，DEC が宿主体内の *B. pahangi* 幼虫に対しても効果があることをはじめて明かした。

本研究では DEC の抗幼虫効果を宿主内における虫体の生存と発育の面から観察した。

DEC 300mg/kg/day 5日間投与後適時剖検し虫体を回収した結果，幼虫回収率は，非治療群（第Ⅰ群）の31～55%（平均43.1%）に対し，3期幼虫治療群（第Ⅱ群）は2～14%（平均9.1%），4期幼虫治療群（第Ⅲ群）は2～10%（平均4.9%）で，治療群で有意な低下をみた。又第Ⅲ群は第Ⅱ群に比し回収率がやや低い傾向がみられた（0.05-p-0.10）。

一方，スナネズミの剖検数が少ないため確定的な判断はしにくい，少なくとも感染後11日目迄には，第Ⅰ，Ⅱ，Ⅲ群ともほとんどが4期幼虫に達しており，更に45～47日目の全回収虫体数に占める5期幼虫の割合も全群93%以上で，治療群，非治療群で虫体の発育速度に差は認められない。更に補助的データとして，虫体の体長の計測を行い統計的な比較を試みたが，治療群，非治療群の間では差は認められなかった。以上のことから，DEC は投与後のある短い期間で殺幼虫効果を示すが，その後の生存幼虫の発育には何ら影響を与えぬものと考えられる。

これらの事実は感染初期に DEC 治療を受けたスナネズミの末梢血中の仔虫出現状況，及び寄生成虫体数の観察結果と直接的に結びついていると思われる。即ち殺幼虫効果の結果として，非治療群（第Ⅰ群）と，治療群（第Ⅱ，Ⅲ群）の間には成虫回収率に明白な差が生じる（平均回収率第Ⅰ群27.8%，第Ⅱ群14.5%，第Ⅲ群3.5%）。この場合第Ⅱ群と第Ⅲ群の間にも有意差を認めた。治療による仔虫血症出現の遅延，仔虫密度の低下等は，成熟に達した虫体総数の減少及びその結果として交接機会が減ることによって説明されるであろう。興味深いのは，治療群，非治療群に於ける虫体回収部位のきわだつた相違である。即ち非治療群では雄生殖器よりの回収が多いのに対し，治療群では生殖器からはほとんど虫体の回収がなく，逆に屍体・臓器洗浄液よりの回収がきわめて多い。この理由は明かではないが DEC による治療時

期（感染後2～15日）は幼虫がソケイ皮下接種部位より体内各部に移動している時期であることを考慮すると，治療によつて“正常”の移動が乱された可能性を否定できない。回収された成虫の計測の結果，雄の体長は治療群で非治療群より有意に大きく，雌でも同様な傾向が認められた，この理由は全く不明である。

DEC の抗フィラリア作用はその投与量に影響されるため DEC の抗幼虫作用をみる上では，治療に使用する DEC 量を考慮する必要がある。今回の治療実験では DEC 1日量300mg 5日間連続投与を試みた。この量は Denham *et al.* (1978) がスナネズミを用いた *B. pahangi* の治療実験で仔虫，成虫のいずれに対しても無効と報告した量である。この DEC 総量1500mg/kg はヒトでは極めて非生理的な量（バンクロフト糸状虫症の治療では一般に総量72mg/kg）であるが，我々は Denham らの成績と比較するためにこの量を用いた。一方我々はガスクロマトグラフィーを用いた実験で，スナネズミ腹腔内へ DEC 300mg/kg を投与すると，DEC の血中濃度は投与後10～30分で37～60 μ g/ml に上昇，その後急激に減少し，4時間で0.1～0.3 μ g/ml に，8時間では血中に検出されなくなることを観察している（未発表）。又ヒトへ DEC 200mg を経口投与すると DEC の血中濃度は24時間でも0.2 μ g/ml ほど維持されるといわれる（Ree and Hall, 1977）。スナネズミを用いる DEC 治療実験ではすみやかな排泄を考慮する必要があるだろう。

B. pahangi の DEC に対する感受性は，虫体の発育ステージ，或は宿主のちがいにより著明な差が認められている。Denham *et al.* (1978) は我々と同じスナネズミ-*B. pahangi* 系を用いて実験し，DEC 300mg/kg 連続5日間投与（腹腔内及び経口投与）は仔虫，成虫に無効であつたと報告している。一方宿主としてネコを用いると仔虫，成虫の両方に対し強くはないが明白な抗フィラリア作用が認められている（Edeson and Laing, 1959）。又我々の成績では4期幼虫治療群（第Ⅲ群）からの虫体回収率が3期幼虫治療群（第Ⅱ群）より低く，4期幼虫は3期幼虫に比し，DEC に対する感受性がやや高いことが示唆されたが，ネコ-*B. malayi* 系を用いた Ewert and Emerson (1975, 1979) の報告では逆に3期幼虫は，4期幼虫より DEC に対して遙かに強い感受性を示している。これ等の差異は寄生虫側の要因（例えば虫体発育ステージによる代謝や抗原性の相違）と，宿主側の要因（例えば免疫反応性や DEC 吸収排泄等に於ける相違）が複雑にからみ合った結果として生じるものであろう。

DEC には抗成虫, 幼虫, 仔虫作用が認められるが, その作用については不明な点が多く, このため多くの研究が特に免疫学的な立場よりなされている. 小林ら (1969) は, コットンラットに感染させた *Litomosoides carinii* を用い DEC の抗仔虫作用は, 宿主側に抗体が存在することが重要であるとした. 又, 藤田ら (1970), Tanaka *et al.* (1977), 高岡・田中 (1978) も同じコットンラット—*L. carinii* 系で細胞性免疫の重要性を指摘した. 一方, 野上ら (1982) はヌードマウスを宿主とした場合でも DEC の抗仔虫効果が認められることから, この場合は細胞性免疫は必要でないとした. 今回我々が示した DEC の抗幼虫効果を考えると, この様な免疫機構がどのようにかかわっていたのか興味深い. 本研究に用いたスナネズミ—*B. pahangi* 系は取扱が容易で今後 DEC の殺幼虫効果の機序解明に利用し得るモデルであることが明らかとなった.

ま と め

スナネズミ体内の *B. pahangi* 3期, 4期幼虫に対する DEC の効果を調べ, 下記の成績を得た.

1) 感染幼虫の皮下接種後 2~6日の5日間, または 11~15日の5日間 DEC 300mg/kg/day の腹腔内投与を受けた雄スナネズミ (3期幼虫期治療群と, 4期幼虫期治療群) では, 非治療群に比し, 仔虫陽性率, 仔虫密度の低下, さらに潜伏期間の延長がみられた. また治療群よりの成虫体の回収率も低かった.

2) 幼虫に対する DEC の効果をより直接的に観察するため治療終了後, 短期間 (1~47日) にスナネズミを剖検し幼虫を回収した結果, 3期幼虫期治療群, 4期幼虫期治療群ともに生存虫体数が減少していることが明らかとなった. なお治療群より回収した虫体と非治療群より回収した虫体の発育状況を形態学的に観察したが, 治療による虫体の発育の遅れはみられなかった.

以上の事から DEC にはスナネズミ体内の *B. pahangi* 幼虫に対する殺幼虫効果があることがわかった. しかし, DEC は生存虫体の以後の発育には影響を及ぼさない.

スナネズミ—*B. pahangi* 系は DEC の抗幼虫作用の機序解明に役立つモデルである.

なお, この論文の要旨は, 第35回日本寄生虫学会南日本支部大会, 及び 52回日本寄生虫学会総会にて発表した.

文 献

- 1) Ash, L. R. and 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.
- 2) Aubrey, J. N. and Copeman, D. B. (1972): Canine dirofilariasis—an evaluation of bi-monthly diethylcarbamazine therapy in prophylaxis. *Aust. Vet. J.*, 48, 310-312.
- 3) Denham, D. A., Suswillo, R. R., Rogers, R. and McGreevy, P. B. (1978): Studies with *Brugia pahangi* 17. The anthelmintic effects of diethylcarbamazine. *J. Parasitol.*, 64, 463-468.
- 4) Duke, B. O. L. (1961): Studies on the chemoprophylaxis of loiasis. I.—Experiments on monkeys, with special reference to diethylcarbamazine (Banocide). *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 55, 447-451.
- 5) Duke, B. O. L. (1963): Studies on the chemoprophylaxis of loiasis. II.—Observations on diethylcarbamazine citrate (Banocide) as a prophylactic in man. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 57, 82-96.
- 6) Duke, B. O. L. (1968): Experiments on the chemoprophylaxis of *Onchocerca volvulus* infection. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 39, 179-186.
- 7) Edeson, J. F. B. and Laing, A. B. G. (1959): Studies on filariasis in Malaya: The effect of diethylcarbamazine on *Brugia malayi* and *B. pahangi* in domestic cats. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 53, 394-399.
- 8) Ewert, A. and Emerson, G. A. (1975): Effect of diethylcarbamazine on third stage *Brugia malayi* larvae in cats. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 24, 71-73.
- 9) Ewert, A. and Emerson, G. A. (1979): Effect of diethylcarbamazine citrate on fourth stage and adult *Brugia malayi* in cats. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 28, 496-499.
- 10) 藤田紘一郎・小林準三・橋田淳一・篠田恵子・工藤美子 (1970): Diethylcarbamazine の作用機序, 特に細胞性抗体の関与について. *寄生虫誌*, 19, 402.
- 11) Hawking, F. (1979): Diethylcarbamazine and new compounds for the treatment of filariasis. In *Advances in Pharmacology and Chemotherapy*, Vol. 16, ed. by Garattini, S., Goldin, A., Hawking, F., Kopin, I. J., and Schnitzer, R. J. Academic Press, London and New York, 145-164.

- 12) 小林準三・松田 肇・藤田紘一郎・酒井健夫・篠田恵子 (1969) : コットンラットフィラリア *Litomosoides carinii* に対する diethylcarbamazine citrate の作用機序に関する実験. 寄生虫誌, 18, 563-574.
- 13) Kume, S., Ohishi, I. and Kobayashi, S. (1962a) : A new approach to prophylactic therapy against the developing stages of *Dirofilaria immitis* before reaching the canine heart. Am. J. Vet. Res., 23, 81-84.
- 14) Kume, S., Ohishi, I. and Kobayashi, S. (1962b) : Prophylactic therapy against the developing stages of *Dirofilaria immitis*. Am. J. Vet. Res., 23, 1257-1260.
- 15) Kume, S., Ohishi, I. and Kobayashi, S. (1964) : Extended studies on prophylactic therapy against the developing stages of *Dirofilaria immitis* in the dog. Am. J. Vet. Res., 25, 1527-1530.
- 16) 野上貞雄・田中 寛・松田 肇 (1982) : スードマウスに感染した *Litomosoides carinii* に対する diethylcarbamazine の抗マイクロフィラリア効果. 寄生虫誌, 31, 415-422.
- 17) Ree, G. H. and Hall, A. P. (1977) : Plasma levels of diethylcarbamazine in man (Brief Communications). Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 71, 542-543.
- 18) Schacher, J. F. (1962) : Developmental stages of *Brugia pahangi* in the final host. J. Parasitol., 48, 693-706.
- 19) 高岡正敏・田中 寛 (1978) : コットンラットフィラリアにおける diethylcarbamazine の作用機序に関する脾臓細胞の関与. 寄生虫誌, 27, 57-63.
- 20) Tanaka, H., Eshita, Y., Takaoka, M. and Fujii, G. (1977) : Suppression of microfilaricidal activity of diethylcarbamazine by anti-lymphocyte serum in cotton rat filariasis. Southeast Asian J. Trop. Med. Pub. Hlth., 8, 19-26.
- 21) Tulloch, G. S., Pacheco, G., Casey, H. W., Bills, W. E., Davis, I. and Anderson, R. A. (1970) : Prepatent clinical, pathologic and serologic changes in dogs infected with *Dirofilaria immitis* and treated with diethylcarbamazine. Am. J. Vet. Res., 31, 437-448.

Abstract

EFFECT OF DIETHYLCARBAMAZINE ON THIRD
AND FOURTH STAGE LARVAE OF *BRUGIA*
PAHANGI IN MONGOLIAN JIRD

SHIZUYOSHI SHIGENO, EISAKU KIMURA, MAKOTO SAKAMOTO,
YOSHIKI AOKI

(Department of Parasitology, Institute for Tropical Medicine,
Nagasaki University, Nagasaki 852 Japan)

AND YASUO NAKAJIMA

(Department of Parasitology, Yamanashi Medical College,
Nakakoma-gun, Yamanashi 409-38 Japan)

A study was made on the effect of diethylcarbamazine (DEC) on developing larvae of *Brugia pahangi* in Mongolian jird (*Meriones unguiculatus*). Thirty-one male jirds were each given subcutaneous inoculation of 100 infective larvae in the inguinal region. The animals were randomly divided into the following three groups: Group 1: non-treated control group, Group 2: received intraperitoneal injections of DEC at a daily dose of 300 mg/kg body weight on days 2,3,4,5 and 6 after inoculation, when larvae in jirds are expected to be in the 3rd stage, and Group 3, treated as Group 2 on days 11, 12, 13, 14 and 15, when larvae in jirds are expected to be in the 4th stage. Between 7th and 20th week after infection, 40 cmm of orbital sinus blood were examined for microfilarial counts. The DEC treatment reduced the rate of patent infection (100% in Group 1, 1% in Group 2 and 36.4% in Group 3), microfilarial density (average number of microfilariae/40 cmm at 20th week: 403 in Group 1, 36.1 in Group 2 and 12.2 in Group 3), and prolonged the prepatent period of microfilaraemia (8.2 weeks in Group 1, 11.3 weeks in Group 2 and 13.3 weeks in Group 3). On days 146-164 after infection, the jirds were sacrificed and adult worms were recovered. The treatment diminished recovery rates, too (27.8% in Group 1, 14.5% in Group 2 and 3.4% in Group 3).

Another experiment was carried out to confirm more directly the effect of DEC on 3rd- and 4th-stage larvae in jirds. The jirds were sacrificed in a short period after treatment and recovered larvae were examined morphologically. The methods of infection and treatment were the same as in the previous experiment. Group I was a control group, sacrificed in pairs with treated jirds. Group II was treated as Group 2, sacrificed on days 7, 9, 11, 13, and 45-47 after infection. Group III was treated as Group 3, sacrificed on days 18, 21, 24, 28, 30 and 45-47 after infection. The DEC treatment reduced the rate of larval recovery (43.1% in Group I, 9.1% in Group II and 4.9% in Group III). However, the development of larvae did not seem to be affected by the treatment, i. e., the recovered larvae from the treated jirds showed the same developmental stages as in the control group. Morphometric studies on larval length also suggested no growth arrest by the treatment.

The following conclusions appear justified: DEC treatment is effective against 3rd- and 4th-stage larvae of *Brugia pahangi* in jird, but it does not affect survived larvae in their further development.