糸状虫仔虫の定期出現性に関する基礎的研究

Fundamental Studies on the Periodicity of the Microfilariae

東京農工大学農学部獣医学科（指導 久米清治教授）

大 石 勇

Isamu Ôishi

Department of Veterinary Medicine, Faculty of Agriculture, Tokyo

University of Agriculture & Technology

(Director · Prof. S. Kume)

目 次

- I. 緒 言
- II. 実験方法ならびに成績
 - 1) 犬糸状虫仔虫の定期出現性の実態
 - 2) 仔虫の末梢血出現と成虫との関係
 - 3) 仔虫の末梢血出現と宿主体内の仔虫分布との関係
 - 4) 仔虫の末梢血出現と好酸球との関係
 - 5) 諸種薬剤による仔虫誘出試験
 - 6) 仔虫誘出剤の定期出現性に及ぼす影響
 - 7) 自律神経と定期出現性との関係
 - 8) 網内系と定期出現性との関係
 - 9) 宿主体内ガス分圧と定期出現性との関係
 - 10) 下垂体副腎系と定期出現性との関係
- III. 総括ならびに考案
- IV. 結 論

I. 緒 言

Wuchereria bancrofti の仔虫が夜間にのみ末梢血管に出現し、昼間に消失することが Manson (1879) により発見されて以来、かかる特性は定期出現性として注目され、人畜に寄生する各種糸状虫仔虫について多くの報告^{1) 4) - 7) 11) 13) - 22) 24) - 34) 36) - 45) 47) 48) 54) 57) 59) - 66) 68) 69) 71)} がみられる。それら報告から定期出現性の原因として挙げられたものを大別すると、④ 寄生虫自体に求めるもの^{36) 37) 48) 60) 62)}、⑤ 宿主側の生理的变化^{4) 16) 19) 38) 39) 42) 71)} あるいは⑥ 外界の影響^{44) 45)} によるとするもの、または④ 中間宿主たる昆虫の刺咬に関係ありとするもの^{14) 34)} となるが、このうち④は⑤および⑥に関係しうるも直接の原

因とは考えられず、④は中間宿主の存在しない冬季にも定期出現性の発現することから、これまた直接の原因とはなりえない。故に定期出現性の原因は⑤または⑥に求めるべきと考えられる。

しかるに定期出現性の由来は、① 成虫の定期的仔虫産出（仔虫の定期的死滅に伴う）によるか、あるいは②同一仔虫の末梢血管への定期的出没によるかのどちらかであり、そのいずれかを支配するものとして、上述の④虫体（成虫または仔虫）自体の特性（昼夜における外界の変化に反応する場合も考えられる）による内因的なものと、⑥宿主側の昼夜における生理的変動（これに影響を及ぼすものとして昼夜における外界の変化も考えられる）による外因的なものとに大別することができるが、これらと定期出現性との関係はいずれも究明されずに今日に至った。

著者はかかる定期出現性の本態を究明すべく、犬糸状虫仔虫について研究を進め、その結果定期出現性は同一仔虫の末梢血管への定期的出没による現象であり、宿主側の昼夜におけるわずかな生理的変動のごときはこれを支配する決定的な原因とはならず、仔虫自体の内因的的特性に基づく特異現象と考へべき知見を得たのでその概要を報告する次第である。

II. 実験方法ならびに成績

1) 犬糸状虫仔虫の定期出現性の実態

犬糸状虫仔虫の定期出現性の実態を把握するため、自然感染犬28頭について定期出現性を調査するとともに、10月～3月を冬期とし、4月～9月を夏期として冬期（8例）と夏期（20例）における定期出現性の差異をも検討

した。

定期出現性の観察は 10 a.m. から 2 時間間隔で 24 時間おこない (以下定期出現性の観察はすべて同様), 仔虫数の算出は耳朶より 0.01 cc の濃厚塗抹血液標本 3 枚をつくり, 溶血後メチレンブラウ加温染色によつて仔虫数を算定しその平均値を求めた (以下仔虫数の算出はすべて同様)。

調査犬 28 頭の平均値から最高仔虫数を 100% として定期出現の消長を図示すると第 1 図のごとくである。すなわち 10 a.m. が仔虫数の最低時刻を示し, 12 p.m. が仔虫数の最高時刻であつた。なお各例について仔虫数の最低

第 1 図 犬糸状虫仔虫の定期出現性

および最高時刻をみると最高は 4 p.m. から翌日の 4 a.m. の間に現われ, 10 p.m. が 13 例 (46%) でもっとも多く, 仔虫数の最低は 2 a.m. ~ 2 p.m. の間に現われ, 12 a.m. が 13 例 (46%) でもっとも多かった。

各例の最低仔虫数に対する最高仔虫数は 2.4~16.7 (平均 6.5) 倍であり, 4 p.m. から 4 a.m. の間にみられた。28 例の調査犬を仔虫の最低数に対する最高増加の程度で区分すると, 5 倍以下 39%, 5~10 倍 50%, 10 倍以上 11% であつて 89% が 10 倍以下であつた。

夏と冬の定期出現性を比較すると最低仔虫数の時刻は夏冬ともに 10 a.m. であり, 最高仔虫数の時刻は夏期が 2 a.m., 冬期が 10 p.m. であつた。また最低仔虫数に対する最高仔虫数は夏期が 2.4~16.7 (平均 6.3) 倍, 冬期が 4.3~10.7 (平均 6.9) 倍で夏と冬の間に定期出現性の本質的相違はみられなかった。

夏と冬における仔虫実数値の比較は同一個体の成績でないため厳密な意味の比較はできないが, 両群の平均仔虫数を示すと冬期の仔虫数の最低は 16.3, 最高は 61.8 であり, 夏期では仔虫数の最低は 67.9, 最高は 243.6 であつて, 仔虫の実数は冬期よりも夏期に多くみられた。

以上の調査から犬糸状虫仔虫に明瞭な定期出現性を認めたので, その発現機構を解明すべく次の各実験をおこなつた。

2) 仔虫の末梢血出現と成虫との関係

定期出現性の究明にはその原因が成虫の定期的仔虫産出 (仔虫の定期的死滅を伴う) によるか, あるいは同一仔虫の末梢血管への定期的出沒によるかの根本から出発すべきであるが, かかる根本問題もまだ不明であるのでまずこの問題の解決を試みた。

すなわち, その方法として, 成虫を完全に殺滅して成虫の寄生しない状態をつくり, 成虫の死滅前と死滅後における仔虫の末梢血への出現状態を比較検討し, 成虫が

第 1 表 砒素剤による成虫死滅状態

実験大番号	種	性	年 齢	体 重	注 射 量 (As mg/kg × 回 数)	経過日数 (注 射 剖 検)	剖 検 成 績				備 考		
							右 心 室	肺 動 脈		そ の 他			
								生 虫	死 虫				
1	雑	牡	2	14	1×3 ^{*1}	17	0	0	3	0	*1 : ジ ン シ ン ロ ロ フ エ ナ	*2 : ジ ア セ ト ア ル サ	*3 : 内 に 仔 虫 に し て 子 宮
2	〃	牡	3	12	1×5 ^{*1}	20	0	0	数匹	0			
3	〃	牡	2	12	1×5 ^{*1}	27	0	0	多数	0			
4	〃	牡	3	15	1×5 ^{*1}	40	0	0	多数	0			
5	〃	牡	3	10	1×3 ^{*2}	10	0	0	12	0			
6	〃	牡	4	9	1×5 ^{*1}	22	0	5 ^{*3}	20	0			

第2図 成虫の死滅前後における仔虫の定期出現性

仔虫の出現現象に関係を有するか否かを調べた。そこでまず成虫の存在する状態で仔虫の定期出現性を調べるとともに、末梢血管への仔虫誘出作用を有するスパトインを投与して仔虫の誘出状態を観察し、続いて成虫を殺滅する目的から抗仔虫作用は認めないが抗成虫作用の著しい砒素剤³⁵⁾（ジクロロフェナルシン塩酸塩、ジアセトアルサマイド）を用い、第1表のごとき注射量と注射後の経過日数により、成虫が完全に殺滅されたと思われる状態で再び仔虫の定期出現性とスパトインによる誘出状態を観察した。その後実験犬は直ちに全例を剖検し、第1

表に記載のごとき成虫の完全死滅を確認した。

スパトインによる仔虫誘出の観察は定期出現性の最低時刻に当たる9.45 a.m. から1.50 p.m. の間におこなうこととし、9.50 a.m. にスパトイン35 mg/kg を経口投与して、投与前5分、投与後5分、15分、30分、45分、1時間、1時間30分、2時間、2時間30分、3時間、3時間30分、4時間におこなった。

6頭の実験犬における成虫の死滅状態は第1表のごくであり、6号犬を除いて成虫は全部死滅し生虫を認めなかった。6号犬にみられた生虫は全部幼虫で子宮内に

第 3 図 成虫の死滅前後に Supatonin 35 mg/kg 投与によつてみられる仔虫出現の消長

仔虫を認めないからその存在は仔虫の生産に関係がない。

成虫の存否による定期出現性の変動は第2図に示すごとくであり、成虫の死滅後においても定期出現性は死滅前と同様に明瞭な夜間出現性を示した。また定期出現性による仔虫の最高増加程度は最低仔虫数に対し、成虫の死滅前では4.4倍(5例平均)、死滅後では3.6倍(5例平均)であり、夜間出現の状態も両者間に大差を認めなかった。

成虫の死滅前および死滅後におけるスパトニンによる仔虫誘出現象は第3図に示すごとく、両者ともに全例に

仔虫誘出を認めた。おな仔虫の最高誘出程度は成虫の死滅前が7.8倍(5例平均)、死滅後が7倍(5例平均)であり、仔虫の誘出程度も両者間に大差を認めなかった。ちなみにスパトニンによる仔虫誘出現象の判定基準を得るため、8頭の感染犬を用い、スパトニン投与例と同一観察時刻(9.45 a.m.~1.50 p.m.)に無処置のままで延べ11回仔虫数の変動を調査した。その成績は第3図に示すごとくであり、同時刻における仔虫数変動に多少の増減をみるが、最少仔虫数に対し最多仔虫数はわずかに1.2倍(11例平均)であり、前述のスパトニン投与例に認めたとき仔虫変動はみられなかった。

第 2 表 定期出現性による末梢血液中仔虫数の減少、増多時刻ならびにスパトニン投与後の末梢血液中仔虫数増多時刻における体内仔虫分布の比較

	例数	各臓器の耳血仔虫数に対する倍率平均 (下段は最低~最高)						
		耳血	肺血	右心血	左心血	肝血	脾血	腎血
仔虫減少時刻	11	1	593 (32~4910)	23 (1~150)	66 (6~188)	6 (1~15)	10 (3~16)	2 (1~9)
仔虫増多時刻	6	1	28 (4~110)	8 (1~35)	9 (2~13)	5 (1~19)	11 (4~33)	1 (1~2)
スパトニン投与後仔虫増多時	7	1	10 (2~16)	4 (2~9)	11 (7~14)	5 (0.2~8)	6 (0.1~11)	5 (1~16)

第4図 感染犬における好酸球と定期出現性

以上の成績から成虫の存在は末梢血液中への仔虫出現と関係のないことが明らかとなった。

3) 仔虫の末梢血出現と宿主体内の仔虫分布との関係

前項において仔虫の末梢血出現と成虫との関係を検討した結果、定期出現性は成虫に無関係に現われることを知ったので、本現象は同一仔虫の末梢血への定期的出没と考えられるに至った。そこでこの考えを実験的に確認すべく、定期出現性による末梢血液中仔虫数の低下時(昼間)と増多時(夜間)ならびにスパトニンによる誘

出時の3者について宿主体内の仔虫分布の状態を調査した。

末梢血液中仔虫数の減少時における仔虫分布を知るためには、11頭の実験犬を10 a.m.~2 p.m.の間に検査し、仔虫の末梢血液中増多時の仔虫分布を知るためには、6頭の実験犬について各例ごとにあらかじめ定期出現性による仔虫増多時刻を調査し、各々仔虫数が最低仔虫数の約6~13倍と最高に達した8 p.m.~12 p.m.の間に検査した。スパトニンによる末梢血液中仔虫誘出時の宿主体

内仔虫分布は、7頭の実験犬について、定期出現性による仔虫数の低下時刻に当たる9.50 a.m. にスパトニン35 mg/kg を経口投与し、投与後30分～1時間を経過して末梢血液中に仔虫数が投与前の3～18倍と増加した時刻に検査した。

以上の各群の検査は各例とも上述の時刻に、まず耳朶より採血し、直ちに電殺してまだ心搏動の停止せぬ状態で各臓器から採血した。すなわち肺臓（左右横隔膜葉）、肝臓、脾臓、腎臓の各実質臓器は浅創を加え、心室（左心、右心）内血液の採取には眼科用小刀で心室穿刺をおこない、湧出する血液について仔虫数を測定した。

以上3群の各内臓血仔虫数を耳血中仔虫数を1とした場合の倍率平均値によって比較すると第2表のごとくであり、末梢血中の仔虫減数時（昼間）においては増数時（夜間およびスパトニン投与後）に比し著しく内臓とくに肺臓血中に仔虫が集積しており、末梢血液中への仔虫出現はこれら仔虫の移動によることが明らかとなった。

4) 仔虫の末梢血出現と好酸球との関係

前項の実験により、仔虫の末梢血中増加は内臓とくに肺臓血中における仔虫が末梢血に移動するため起きることを知ったので、その機構を解明する手段として好酸球の増減が仔虫の増減に一致するという報告に着目し、好酸球の増減機構の解明から仔虫増減機構の解明を期待し、まず両者の増減が真に一致するか否かを確認するため、次の実験をおこなった。①感染犬6頭と非感染犬2頭を使用し、8 a.m. から翌日の8 a.m. まで2時間間隔で仔虫数と好酸球数を測定した。②スパトニンで仔虫数を人為的に変化させ、これに伴う好酸球の態度を知るため6頭の感染犬を用い、仔虫数の低下時刻である9.50 a.m. に各々スパトニン35, 10, 2 mg/kg を投与し、投与前5分と投与後5分から4時間まで仔虫数と好酸球数を測定した。③アドレナリン、ACTHを注射し末梢血液中の好酸球を減数させ、これに伴う仔虫の態度を検討するため、仔虫の定期出現性と好酸球数の消長を観察し、その間12 a.m. に塩化アドレナリン 0.2 mg/kg の皮下注射と、4 p.m. にACTH 1 mg/kg を筋肉内注射した。

好酸球数の測定には Hinkleman 氏液を用い Bürker 氏計算盤によって直接算出をおこなった。

以上の実験の結果、①感染犬における仔虫の定期出現性と好酸球変動との関係は第4図のごとくであり、4例（1, 2, 3, 4号）は仔虫と好酸球の夜間増加が一致し、2例（5, 6号）は不確実であった。好酸球の夜間増加をみた例では好酸球数の最低値は最高値の約43%（4例平均）であった。非感染犬においても第5図のごとく、好酸球

第5図 対照犬における好酸球

第6図 スパトニンによる仔虫誘出と好酸球数の変動

の消長は感染犬と同様夜間増加する傾向にあり、最低値は最高値の約59%（2例平均）であつた。すなわち犬糸状虫に感染していると否とに拘らず好酸球は大体夜間に増数し、仔虫の定期出現性と平行関係を示した。

しかるに②スパトニンによる仔虫数変動と好酸球の関係は第6図のごとくであり、35 mg/kg 投与群（1~4号犬）では仔虫数は増加し、各例の最高増多はスパトニン投与前の2.7~20（平均7.7）倍であつた。これに反し好酸球数は全例が減少し、各例の最低数はスパトニン投与前の30~6（平均26.4）%に減少した。10mg/kg 投与

第7図 アドレナリンおよび ACTH による
好酸球の減数と定期出現性

例では仔虫数に認むべき変化はないが、好酸球数の最低は投与前の約34%に減少した。2 mg/kg 投与例も仔虫数に変化はないが好酸球数は投与前より約44%増加した。すなわちこれらのスパトニンによる仔虫数変動と好酸球との間に一致した増減関係を認めえない。

また③感染犬にアドレナリン、ACTHを注射すると第7図のごとく、好酸球はACTH注射後4時間（8 p.

m.）から6時間（10 p.m.）を最低として最高時の13%に減数したが、仔虫数は好酸球の変動になんら関係なく夜間出現がみられた。

以上の成績から定期出現性における仔虫数と好酸球数の増減が平行する現象は、両者の夜間に増加する特性が偶然一致したにすぎず、スパトニンにより仔虫を増数せしめても好酸球は反対に減数し、またアドレナリン、ACTHにより好酸球を夜間減数せしめても、その間における定期出現性による仔虫の増数に影響がみられない、すなわち仔虫と好酸球との間に密接な増減関係が認められぬことを知つた。

5) 諸種薬剤による仔虫誘出試験

前項の結果により好酸球増減機構の解明から定期出現性の本態に触れんとする試みを放棄し、次の手段として、スパトニンを含めた各種薬剤について仔虫誘出を試み、それより定期出現性解明の端緒を探らんとした。使用した薬剤は抗糸状虫剤であるピペラジン剤（スパトニン）、アンチモン剤（ダビオール）、砒素剤（フィラルゼン）、自律神経に作用する塩酸ピロカルピン、硫酸アトロピン、塩化アドレナリン、クロールプロマジン、網内系に作用すると考えられるコンムニン、墨汁、コロイド銀、副腎皮質ホルモンであるDOCA、コーチゾン、鎮静剤としてのメプロバメート、さらに酸素などである。

実験は定期出現性による仔虫数の低下時刻である9.45 a.m. から1.50 p.m.の間におこなうべく、9.50 a.m.に上記薬剤を投与し、投与前5分、投与後5分から4時間まで仔虫数の変動を観察した。各薬剤の投与量ならびに実験例数は第3表および第8、9図のごとくである。

なお同一実験時刻における無投与例の仔虫増数の最高は平均1.2倍であるが（第3表および第8、9図参照）、薬剤投与の場合は2.5倍以上の増数をもつて誘出と判定することとした。

その結果、仔虫誘出作用を認めたものはスパトニン、ダビオール、フィラルゼン、塩酸ピロカルピン、コンムニンであり、その他のものには仔虫誘出作用がみられなかった。これら薬剤による仔虫数変動および誘出率は第3表と第8、9図のごとくである。

とくにスパトニンでは20~35 mg/kg 投与で誘出率80（30および20 mg/kg 投与）~92%（35 mg/kg 投与）、最高誘出倍数は投与前の約7（35 mg/kg 誘出11例、20 mg/kg 誘出8例各平均）~9倍（30 mg/kg 誘出8例平均）であり、もつとも優れた誘出効果は30 mg/kg 投与により期待できる⁵⁰⁾。

塩酸ピロカルピンではもつとも顕著な誘出をみたもの

第 3 表 仔虫誘出をきたした薬剤

薬 剤	投与方法	投与量 (mg/kg)	判 定	例 数	仔虫数平均 投与前に対する倍数)														誘 出 率
					5分 前	5分 後	15	30	45	1時間	1.30	2	2.30	3	3.30	4			
ス パ ト ニ ン	経 口	35	誘 出	11	1	1.9	6.9*	6.5	6.3	6.4	6.1	5.5	6.2	5.1	3.6	5.2	92		
			非誘出	1	1	0.7	0.8	0.1	0.2	0.1	0.2	0.3	0.2	0.1	0.1	0.1			
		30	誘 出	8	1	1.8	6.1	8	8.7*	7.5	6.7	7.4	6.6	6.3	5.9	5.4	80		
			非誘出	2	1	1	1.2	1.2	1	1.2	0.9	0.8	0.9	1.1	0.9	0.9			
		20	誘 出	8	1	2.1	3.3	4.9	6.2	7.1	6.5*	4.7	6	5	4.2	3.8	80		
			非誘出	2	1	1	0.9	0.6	0.6	0.7	0.6	0.5	0.5	0.6	0.5	0.6			
10	非誘出	5	1	1	0.9	0.9	1.1	1.3	1.2	1.1	1	0.9	0.8	1.2	0				
1 % 塩酸ピロカルピン	皮 下 注 射	3	誘 出	4	1	2.6	9.2	10.2	11.3*	9.4	6.7	6.3	7.4	5.9	4.6	5.2	80		
			非誘出	1	1	1.2	1.45	1.8	1.3	1.7	1.3	1.4	1.5	1.1	1.3				
		2	誘 出	2	1	1.3	1.7	2.2	2.6*	2.3	1.9	1.3	1.6	1.3	1.6	2	50		
			非誘出	2	1	1.2	1.5	1.8	1.2	1.7	1.7	1.4	1.4	1.5	1.5	1.4			
		1	誘 出	2	1	1.4	1.3	1.7	1.9	1.9	2.8*	2.5	2.7	2.8	1.4	1.9	100		
		ア ン チ モ ン 剤 (スチボヘン)	静脈注射	1.5 Sb 1 Sb	非誘出	1	1	0.5	0.6	0.5	0.5	0.8	0.8	1.4	0.8			0.9	0
	2				1	1	1	1.2	0.7	0.8	1.4	1.1	1.1	1	1	1.2	0		
0.15 Sb	誘 出			2	1	2.2	3.1*	1.9	2.2	1.7	1.9	1.9	2.2	2.1	3.0	2.7	100		
砒 素 剤 (ジクロロヘナリン) 塩 酸 塩	静脈注射	1 As 0.3 As	非誘出	3	1	1.2	1.8	1.3	1.3	1.1	0.9	0.9	1	0.9	0.8	1	0		
				1	1	0.9	0.7	0.8	0.6	0.6	0.5	0.5	0.8	0.8		0			
		0.1 As	誘 出	1	1	4	3	2.5	4.5*	2.5	1.5	1.5	1.5	2.5	3		50		
			非誘出	1	1	0.6	0.6	0.6	0.8	0.5	0.5	0.5	1.1	1	0.9	0.8			
コ ン ム ニ ン	皮下静脈注	0.2 cc	誘 出	3	1	2	3.2	3.1	2.4	3.7*	3.2	2.9	2.8	3.1	2.7	3.8	75		
			非誘出	1	1	1	0.9	0.7	1.1	0.9	1.1	1	1.3	0.5	1.4				
対 照				11	1	1.1	1.2	1	1.1	1.1	1.1	1	1.1	1	1.2	1.1			

* 仔虫の最高誘出倍数値

は 3 mg/kg 注射群で、誘出率80%、最高誘出倍数は約11倍（4例平均）に達し、塩酸ピロカルピン、スパトニンとくに顕著な誘出作用のあることを知れた。

6) 仔虫誘出剤の定期出現性に及ぼす影響

前項の仔虫誘出試験からスパトニン、塩酸ピロカルピンに強い誘出作用を認めたので、両薬剤の定期出現性に

及ぼす影響を検討することとした。すなわち①スパトニンの場合は2頭の感染犬について定期出現性を観察し、仔虫数の低下時刻である4 a.m. (1号)と9.50 a.m. (2号)にもつとも仔虫誘出効果の優れると考えられた30 mg/kgを投与し、定期出現性への影響を観察した。②塩酸ピロカルピンの場合は2例について定期出現性を観察

第 8 図 仔虫誘出をきたした薬剤

し、仔虫の低下時刻に塩酸ピロカルピンを作用さすべく、1号犬は9.50 a.m. と翌日の3 a.m. に各々3 mg/kg を皮下注射し、2号犬は9.50 a.m. に2 mg/kg、3 p.m. に1 mg/kg、翌日の3 a.m. と7 a.m. に各々3 mg/kg を皮下注射して定期出現性への影響を観察した。

第 9 図 仔虫誘出をきたさざる薬剤

その結果①スパトニンでは第10図に示すごとく、1および2号犬ともに8~9 p.m. を中心に定期出現性による仔虫増加の山がみられるとともに、仔虫数の低下時にスパトニン投与による仔虫増加が認められた。この増加は投与後4~5時間て正常に復する傾向にあり、以後の定期出現性に強い影響を認めなかった(2号)。

②塩酸ピロカルピンでは第11図に示すごとく、1号犬は屋間における仔虫誘出のため夜間の出現性が不明瞭となり、定期出現性は破壊されたが、2号犬では繰り返し

多量の注射をおこなつても屋間における仔虫の誘出が起さず、夜間出現性を明瞭に認めた。なお2例とも注射後に強い嘔吐、悪心、流涎、排糞尿などの注射反応を認めた。

以上の成績から、薬剤により仔虫誘出を認めた場合には定期出現性は乱れるが、これと同量の薬剤を用い仔虫誘出の場合と同程度の強い注射反応を認めても仔虫誘出作用を認めない場合もあり、かかる際には定期出現性に影響を与えないことが明らかとなった。

第 10 図 スパトニンの定期出現性に及ぼす影響

第 11 図 塩酸ピロカルピンの定期出現性に及ぼす影響

第 12 図 アトロピンの定期出現性に及ぼす影響

第13図 アドレナリンの定期出現性に及ぼす影響

7) 自律神経と定期出現性との関係

以上の実験から、塩酸ピロカルピンに仔虫誘出作用と定期出現性への影響がある場合を認めたので、塩酸ピロカルピンに関連ある薬剤としてアトロピン、アドレナリンの定期出現性への影響を知らんとした。すなわち4例について定期出現性を観察し、その間に硫酸アトロピンまたは塩化アドレナリンを作用させた。①硫酸アトロピンの場合は、仔虫の夜間増加を認める時刻に注射して仔虫の減数をきたすか否かを知るべく、1号犬は7.40 p.m.に0.2 mg/kgを、2号犬は6 p.m.に0.5 mg/kgを皮下注射した。②塩化アドレナリンの場合も同じく仔虫が夜間増加しはじめる時刻と、翌朝の仔虫数が減少しはじめる時刻に薬物を作用させ、仔虫の減数が速やかにおこなわれるか否かを知るべく、1号犬は3 p.m.と翌朝9.30 a.m.に各々0.07 mg/kgを、2号犬は6 p.m.に0.3 mg/kgを皮下注射した。

成績は第12および13図のごとく、硫酸アトロピン、塩化アドレナリン注射の各例とも、無処置の場合と同様に定期出現性がみられ、両薬剤による仔虫数変動は認めなかった。なおアドレナリン0.3 mg/kg注射例(2号)に注射後1日間元氣、食欲の減少を認めた。

以上のごとく仔虫誘出作用を認めた塩酸ピロカルピンに関連あるアトロピン、アドレナリンには定期出現性への影響は認められず、さらに5)および6)項の実験においても、塩酸ピロカルピンにより宿主に著しい反応が

認められたにも拘らず仔虫誘出作用ならびに定期出現性への影響を認めぬ場合もあった。かかる所見から昼夜における生理的範囲内のわずかな自律神経機能の変化が定期出現性を支配する直接の要因とはなりえぬものと認められる。

8) 網内系と定期出現性との関係

先の5)の実験で網内系に作用すると考えられるコンムン(網内系機能亢進⁷⁾)に仔虫誘出作用を軽度にも認めたので、さらに網内系と定期出現性の関係を追究するため、網内系閉塞が定期出現性にいかなる影響を与えるか実験した。

すなわち4頭の実験犬についてあらかじめ定期出現性を確かめ、続いて網内系閉塞のために20%コロイド銀(1号)と墨汁(良質紅花墨の生理的食塩水浮遊液)を使用し、第14図のごとき注射量を静脈内に注射した。かくして網内系閉塞処置後の定期出現性の観察は最終注射の翌日におこない、注射前の定期出現性と比較した。

なお1および2号犬については、第15図のごとく網内系閉塞処置前および閉塞処置後において、仔虫数の低下時刻(9.50 a.m.)に塩酸ピロカルピン2 mg/kg(1号犬)とスバトニ35 mg/kg(2号犬)を投与し、網内系閉塞処置が薬物による仔虫誘出にいかん影響するかを検討した。

網内系閉塞処置の定期出現性に及ぼす影響は第14図のごとくであり、1および2号犬では網内系閉塞処置後に仔虫の定期出現性は乱れ昼夜の変動が複雑かつ不鮮明と

第 14 図 網内系閉塞処置の定期出現性に及ぼす影響

註	No. 1	20 % コロイド銀	23 cc/kg を 9 回に分けて静脈注射
	No. 2	墨汁	38 cc/kg を 9 回に分けて静脈注射
	No. 3	墨汁	18 cc/kg を 7 回に分けて静脈注射
	No. 4	墨汁	29 cc/kg を 14 回に分けて静脈注射

なつた。とくに顕著な変化は 2 号犬の仔虫実数の減少であり (第 16 図), 網内系閉塞処置前の約 $1/2$ (両者の最高仔虫数の比較) となつた。3 号犬では網内系閉塞処置後も不鮮明ながら定期出現性を認めるが, 仔虫数の昼夜の差が減少し最低数に対する最高数は閉塞処置前の 7.1 倍に対し 1.8 倍となつた。すなわち以上 3 例においては網内系閉塞処置が定期出現性に影響することを示すが, 4 号犬では体重 1 kg 当たり墨汁注射量が 3 号犬の 1.6 倍強であるにも拘らず網内系閉塞処置後も仔虫実数および定期出現性になんら変化を認めず, 網内系閉塞処置前と同様な定期出現性を示した。また網内系閉塞処置後も藥物 (塩酸ピロカルピンもしくはスパトニン) による仔虫誘出現象は閉塞前と同様 (1 号犬) もしくは顕著 (2 号犬) に認められ (第 15 図), 網内系と末梢血中の仔虫出現

との関連性を認めえなかつた。

したがつて網内系閉塞処置が定期出現性に影響を与える場合と与えない場合があることは, やはり網内系が定期出現性と本質的關係を有せず, 昼夜における網内系機能のわずかな生理的変動が定期出現性を発現させる真因とは考えがたい。

9) 宿主体内ガス分圧と定期出現性との関係

7) および 8) の成績から自律神経系あるいは網内系と定期出現性の間に本質的關係を見出しえないので, 次に先の 3) の実験から, 仔虫は昼間に内臓とくに肺に集まり夜間に末梢血管に移動することを知つたので, 昼夜における宿主体内ガス分圧の差がかかる仔虫移動を招来する原因すなわち定期出現性の原因となるかとも考え, 酸素吸入をおこない定期出現性への影響を検討した。

すなわち実験犬 1 頭につきあらかじめ定期出現性を観察し, 仔虫数の増加しはじめる 10 a.m. から 1 p.m. までと, 増加した仔虫が低下しはじめる 3 a.m. から 6 a.m. までの 2 回に, 実験犬を無保定状態で酸素吸入マスクを施して酸素吸入をおこない, 非吸入時の定期出現性と比較した。その結果は第 17 図に示すごとく酸素吸入による影響を認めず, 非吸入例と同様に定型的な夜間出現性を示し, 結局昼夜における宿主体内ガス分圧の差のごとき僅微な影響は定期出現性に直接關係のないことを知つた。

10) 下垂体副腎系と定期出現性との関係

以上の諸実験において, いずれも定期出現性と本質的關係を有すると思われるものを認めえない結果となつたので最後に下垂体副腎系について実験を試みた。すなわち 1 頭の感染犬について定期出現性を観察しつつ, その間 12 a.m. (昼) に塩化アドレナリン 0.2 mg/kg の皮下注射と 4 p.m. に A.C.T.H 1 mg/kg の筋肉注射をおこない, 仔虫数と好酸球数 (Hinkleman 氏液にて直接計算) の変動を観察した。すなわち仔虫数は注射に影響されず夜間出現性を認めたが, 好酸球は A.C.T.H 注射後減少し最低時においては最高時の 13% となつた (第 7 図参照)。

以上のごとく, アドレナリン, A.C.T.H 注射後に宿主体は明らかに強い反応を示したにも拘らず定型的な定期出現性が現われたことから, 宿主体における昼夜間の下垂体副腎系機能の生理的なわずかな差が定期出現性を発現せしめるとは考えられぬことを知つた。

III. 総括ならびに考案

糸状虫仔虫の特性たる定期出現性の発現機構を究明すべく犬糸状虫について実験をおこなつた。

犬糸状虫仔虫の定期出現性についてはすでに多くの報

第 15 図 網内系閉塞処置が薬物による仔虫誘出に及ぼす影響

第 16 図 網内系閉塞処置の定期出現性に及ぼす影響

告をみるが^{19) 21) 22) 24) 31) 32) 40) 45) 56) 68) 69)}、いずれも小数例についての報告であるので、著者は犬糸状虫仔虫の定期出現性の実態をより正確に把握するため、先人のいかなる調査例をもはるかに凌駕する28頭について定期出現性を検討したが、その結果仔虫数の最低時刻は10 a.m. (平均)であり、最高出現時刻は12 p.m. (平均)であつた (第1図)。また最低仔虫数に対する最高仔虫数の増加程度は6.5倍 (平均)であり明らかな定期出現性の存在を確認した。

について夏と冬とで定期出現性に差があるか否かを検討

第 17 図 酸素吸入の定期出現性に及ぼす影響

したが、仔虫の実数は夏よりも冬に減少する傾向にあつて、先人の報告^{22) 32) 45)}に一致するが、昼夜における仔虫数の比率の変化は夏も冬も同様であり、久保³²⁾、村田⁴⁵⁾が夏は冬よりも昼夜における比率の差が大きいと述べた事実はみられなかつた。また仔虫の最高出現時刻は村

田⁴³⁾の成績のごとく、冬は夏よりも若干早発する傾向にあった(第1図)。

以上のごとく犬糸状虫仔虫の定期出現性の実態を知ったが、かかる特異現象の発現機構の解明にはその根本原因が仔虫自体にあるものか、あるいは成虫側にあるものかのいずれかより出発すべきであると考えられる。仔虫の定期出現性と成虫との関係については、古くから Mayer, Lane³⁶⁾ 37), O'conner⁴⁸⁾, 菅沼⁶⁰⁾ らの報告があり、母虫の定期的仔虫産出と仔虫の定期的死滅により定期出現性が現われるものとし、本現象における成虫の役割を主張している。しかるに Hinman¹⁸⁾ 19), Knott⁴⁹⁾, 横川⁷¹⁾ らは未感染者、未感染犬あるいは家兎へと *W. bancrofti* または *D. immitis* の仔虫を移植すれば長く生存することから仔虫の定期死滅説に反対しているが、定期出現性と成虫との関係の有無についてはまだ決定的な証明はされていない。著者は定期出現性またはスパトーン投与後にみられる末梢血管への仔虫誘出現象と成虫との関係を検討し、成虫の死滅後も成虫の生存時と同様に仔虫の定期出現性ならびにスパトーンによる誘出現象を認めるところから(第2, 3図), その根本原因は仔虫側に求めるべきであることを実験的に証明した。

以上のごとく、定期出現性の根本原因が仔虫側にあることを知りえたので、定期出現性に伴う宿主体内の仔虫分布の変動について検討してみた。宿主体内の仔虫分布については *W. bancrofti*²¹⁾ 31) 17) 38) 42) 57), *D. immitis*²²⁾ 26) 27) 41) 66), 牛の *Setaria*¹⁷⁾, *D. repens*⁵¹⁾, *D. athiops*¹⁹⁾ について多くの報告があり、いずれの種類においても内部臓器に多数分布し、とくに肺への分布がきわめて顕著であることが一致している。しかるにこれら内部臓器とくに肺に多数の仔虫が分布する理由については、その原因を仔虫自体に求めるもの^{17) 26) 27)}, または宿主側に要因を求める^{18) 19) 38) 39) 51)} など種々推論されているが、定期出現性との関係については、Hawking¹⁵⁾ らが *D. repens*(犬), *D. athiops*(猿) について内部臓器の分布は夜より昼に多いと報告しているのみで、他の種類についてはなんら証明されていない。著者は今回の実験において、仔虫の定期出現性に伴う末梢血液中の仔虫減数時(昼間)と増数時(夜間)の各々について、宿主体内の仔虫分布を調べた結果、末梢血液中の仔虫数に対し、肺血中の仔虫数は昼間が 593 倍(末梢血中の仔虫減数時 11 例平均), 夜間が 28 倍(末梢血中の仔虫増数時 6 例平均)であり、また末梢血液中の仔虫減数時(昼間)にスパトーンにより末梢血管への仔虫誘出をおこなうと、肺血中の仔虫数は末梢血液中仔虫数の 10 倍(7 例平均)となり、定期出現性

による末梢血管への仔虫増数時(夜間)以上に肺血中の仔虫が減少をきたすことが知られた(第2表)。以上の事実から末梢血液中の仔虫減数時においては仔虫は内臓とくに肺に集まり、末梢血液中に仔虫の増加するときは内臓とくに肺血中の仔虫が著明に減少することを明らかにすることができ、末梢血管への仔虫数の増減は仔虫の宿主体内における分布の変動に由来することを実験的に証明しえた。

よつてかかる仔虫の移動を起させる原因を探り、定期出現性の解明に進むべく、その手段として仔虫と好酸球との関係より入らんとした。すなわち仔虫の定期出現性と末梢血液中好酸球数との関係については今までにいくつかの報告があり、*W. bancrofti* において両者の間に平行関係が存在するといわれる^{11) 25) 30) 43) 54) 59) 65)}。著者は仔虫の定期出現性と末梢血液中好酸球の増減関係が本質的に関連あるものであれば、好酸球増減機構を解明することにより、仔虫の定期出現機構をも詳かにしうと考え、両者間に真に密接な関係が存在するか否かを検討した。その結果、仔虫の定期出現性と好酸球数の変動との関係は、不確実な例もあるが大体において両者の夜間増加が一致して平行関係にあることを知りえたが(第4図), 他方非感染犬においても好酸球数は夜間増加する傾向を認めた(第5図)。また人体の健康者における好酸球数の日内変動についても多くの報告があり^{21) 31) 81) 101) 121) 45) 58) 67)}, これらを総合してみると、好酸球は夜間増加して昼間減少する傾向にある。以上のごとく、今回の著者の実験においてもまたは文献によつても、仔虫の定期出現性と好酸球の消長とは平行関係にあるごとくであるが、健康な人または動物においても夜間好酸球数が増加する傾向にあるところから、両者の平行関係は夜間増加が偶然一致したにすぎないと考えられる。

またスパトーン投与後にみられる仔虫誘出現象と好酸球の関係については、*W. bancrofti* の仔虫誘出に一致して好酸球は増加すると報告されており^{25) 28) 59) 65)}, 非感染者はスパトーンを投与するも好酸球数に変動をみないといわれる⁶⁵⁾ が、著者らは⁴⁹⁾, すでに *D. immitis* 仔虫について、スパトーン投与後の仔虫出現と好酸球変動との平行関係を否定するとともに、血液像に好酸球および淋巴球の減少、核形左方推移を伴う好中球増多を認め、この変化はスパトーンの生体に対する中毒所見であると報告し、人体投与例と逆な成績を得ている。今回の実験でも感染犬の場合好酸球数は仔虫の出現と反対に減少し(第6図), 既報⁴⁹⁾ の所見を確認しえたと考える。

さらに著者は感染犬にアドレナリン、ACTH を注射

し、好酸球減少をきたさせるとともに仔虫出現との関係を追究したが、両者の間に平行関係を認めなかった(第7図)。

以上のごとく仔虫の出現と好酸球数変動との間に本質的關係のないことがわかり、好酸球数変動の解明が仔虫出現機構の解明手段となりえないと考えるに至った。

よつて定期出現性を解明する次の手段として薬理作用の異なる各種薬剤を用い、あるいは宿主の生理的機能に影響を与えて、仔虫に及ぼす影響を検討し、常に末梢血液中の仔虫数を変化せしめる要因を得ることができれば、それより定期出現性を解明できるのではないかと考えた。

末梢血仔虫数の増減に影響を及ぼすものとしては、数種糸状虫についてすでに多くの成績が報告されてい

る^{1) 4) -7) 9) 11) 16) 20) 23) 25) 28) 38) 39) 44) 45) 49) 52) -54) 59) 61) -64)}。すなわち酸素^{6) 16) 39) 51) 61)}、炭酸ガス^{16) 39) 61)}、運動^{4) 6) 16) 39)}、睡眠^{38) 55)}、紫外線^{44) 45) 63)}、温度²⁰⁾、麻酔薬^{5) 16)}、ピペラジン^{23) 25) 28) 49) 53) 59) 64)}、アンチモン^{9) 11) 23) 52) 53)}、コンムニン^{23) 28) 64)}、クロールプロマジン⁷⁾、ニトログリセリン²⁸⁾、ビツイトリン^{28) 39)}、アドレナリン^{28) 39)}、塩化アンモニウム¹⁶⁾などである。著者は14種の薬剤(ピペラジン^{23) 25) 28) 49) 53) 59) 64)}、アンチモン^{9) 11) 23) 52) 53)}、砒素^{23) 25) 28) 49) 52) 53) 59) 64)}、塩酸ピロカルピン^{23) 25) 28) 49) 52) 53) 59) 64)}、硫酸アトロピン^{23) 25) 28) 49) 52) 53) 59) 64)}、塩化アドレナリン^{23) 25) 28) 49) 52) 53) 59) 64)}、クロールプロマジン⁷⁾、コンムニン^{23) 28) 64)}、墨汁、コロイド銀、DOCA、コーチゾン、メプロバメート、酸素)について仔虫に及ぼす影響を検討した結果、スパトニン、塩酸ピロカルピンに強い誘出作用を認め、コンムニン、アンチモン^{9) 11) 23) 52) 53)}、砒素^{23) 25) 28) 49) 52) 53) 59) 64)}の誘出作用があることを知った(第3表および第8、9図)。スパトニン、コンムニン、アンチモン^{9) 11) 23) 52) 53)}、砒素^{23) 25) 28) 49) 52) 53) 59) 64)}の誘出作用は従来の文献^{9) 11) 23) 25) 28) 49) 52) 53) 59) 64)}と一致するが、塩酸ピロカルピンに誘出作用を認めたのは著者が最初であり、健康体は夜間副交感神経緊張に傾く事実と合わせ考えきわめて注目すべき現象と考えた。

以上のごとく、スパトニンと塩酸ピロカルピンに強い誘出作用を認めたので、両薬剤の定期出現性に及ぼす影響を検討したが、スパトニンでは実験2例とも定期出現性が乱れ(第10図)、人体実験例^{28) 64)}と同じ成績が得られた。しかるに塩酸ピロカルピンの場合仔虫誘出を認めた1例では定期出現性が乱れたが、誘出を認めない1例では定型的な定期出現性を認めた(第11図)。そして仔虫誘出を認めない例でも塩酸ピロカルピン投与による宿主の反応は著明であり、流涎、嘔吐、排糞尿などの副交感神経刺激症状が激しく現われたが、定期出現性に影響をみないところから、副交感神経の緊張と定期出現性とは

本質的關係をもたないことが知られる。またスパトニン(30 mg/kg)の場合今回の実験(2例)ではともに定期出現性が乱れたが、先におこなった5)の仔虫誘出試験では30 mg/kgの誘出率は80%であり20%は仔虫誘出をみなかった。したがってかかる非誘出例では塩酸ピロカルピンの非誘出例の場合と同様に定期出現性は存続するものと思われる。すなわち塩酸ピロカルピン、スパトニンなどのごとく仔虫誘出を起す薬剤でも定期出現性を常に乱すものとは限らず、仔虫の誘出およびそれに続く定期出現性の乱れは薬物の刺激(仔虫に直接あるいは間接)に対する仔虫の一時的な反応にすぎず、定期出現性と本質的関連をもつとは考えられない。

塩酸ピロカルピンの仔虫誘出作用に関連して、アトロピン、アドレナリンの仔虫に対する作用を調べ特別影響のないことを知ったが(第12、13図)、文献によるとアドレナリンは *W. bancrofti* 仔虫に作用しないとするもの^{53) 59) 63)}、増加せしめるとするもの³⁸⁾、あるいは減少せしめるとするもの³⁹⁾とあり、犬糸状虫仔虫に対しては作用しないとするもの¹⁶⁾と、増加せしめるとするもの³⁸⁾がある。また *L. loa* の仔虫を減少せしめるとするものもある³⁹⁾。著者は両薬剤の定期出現性への影響を知るため、大量注射をおこなったが、定期出現性にならば変化を与えないことから、前述の塩酸ピロカルピンの成績をも合わせ考え定期出現性は昼夜における自律神経機能の相違により発現するものとは考えられず、最初夜間における副交感神経緊張(Vagotonie)が定期出現性の本質に關係するものと想像した期待ははずれた。

よつて次に定期出現性と網内系との関係について研究を進めることとした。両者の関係については仔虫の死滅との関係や³⁷⁾、仔虫により網内系が閉塞されるに及んで仔虫は末梢血液中に出現するとの報告⁷⁾があるが、著者はコロイド銀、墨汁を多量注射して網内系閉塞を試み、定期出現性に与える影響を検討した。その結果網内系閉塞処置の前およびその後において、仔虫数ならびに定期出現性に変化を認めた例もあるが、なんら影響を認めない例もあつた(第14図)。また薬物による仔虫誘出現象は網内系閉塞処置後も無処置例と同様に認められた(第15図)。かかる所見から今回のごとく人為的に網内系に強く作用すればその機能異常が仔虫の増減に影響を与える場合がありうるとしてもそれらは不確実であり、いわずや網内系機能の昼夜による生理的範囲のわずかな差が、定期出現性の原因になるとは考えられない。

ここにおいて定期出現性と酸素および炭酸ガスとの関係についてなんらかの手がかりを得ることを期待し実験

を進めた。すでに数種糸状虫につき酸素、炭酸ガスの仔虫への影響が報告され^{1) 6) 16) 39) 51) 61)}, 犬糸状虫については吸入酸素の増加あるいは減少により仔虫は増加し、炭酸ガス吸入では特異的な変化を認めないと報告され¹⁶⁾, また *W. bancrofti* 仔虫は酸素嗜好性により昼間は肺に集まり、夜間は動脈血中の酸素分圧較差の減少から仔虫は末梢血に遊出するとする報告がある⁵¹⁾。著者は今回の酸素吸入実験から、昼夜による酸素分圧の生理的差以上に強い変化を宿主に与えたと考えられるにも拘らず、定期出現性に影響を与えないことを知り(第17図)、宿主体内の昼夜によるガス分圧のわずかな差は定期出現性の原因とはなりえないと考える。

ここに至つてさらに研究の方向を変え、下垂体副腎系との関係を検討した。すなわち定期出現性との関係については、下垂体抽出液、アドレナリンに *W. bancrofti*, *D. immitis* 仔虫の増加を³⁸⁾、ピツイトリン、アドレナリンに *W. bancrofti*, *L. loa* 仔虫の減少を認め³⁹⁾、*D. athiops*, *D. immitis*, *D. repens* 仔虫について ACTH, コーチゾン、アドレナリンの影響を否定している報告がある¹⁶⁾。著者はアドレナリンと ACTH の定期出現性に及ぼす影響を検討しなから影響を認めなかつたが、注射後好酸球の著減をきたし(第7図)、生理的動揺範囲をはるかに越えて宿主に強い影響を与えたことは明らかであり、先に述べたコーチゾン、DOCA、アドレナリンによる仔虫誘出試験においても、仔虫に明らかな影響を認めなかつた事実(第9図)と合わせ考え、下垂体副腎系機能の昼夜における差が定期出現性に直接関係を有するとは考えられない。

以上の各種実験を総括すると、仔虫の定期出現性は成虫とは無関係であり、仔虫自体の宿主体内における分布移動により惹起されることが明らかになつたが、かくのごとき昼夜における仔虫の移動は、仔虫自体の内因的特性(昼夜における外界の変化に反応する場合も考えられる)によるものか、あるいは昼夜における宿主の生理的変動(昼夜における外界の変化による影響も考えられる)の影響によるものかのどちらかと考えるが、宿主側よりする影響が実験的にはなほだしく強められた場合には仔虫の増減を起しえても、昼夜間に起りうる宿主のわずかの生理的変動が定期出現性の本質的原因とは考えられず、その本態は仔虫自体の内因的特性に求めるのが妥当と考える次第である。

IV. 結 論

著者は糸状虫仔虫の定期出現性の基礎的研究をおこな

うため、犬糸状虫仔虫について定期出現性の実態を調査するとともに、定期出現性と成虫との関係、仔虫の体内分布との関係および好酸球との関係を追及し、さらに抗糸状虫剤、自律神経系、網内系、下垂体副腎系に作用する各薬剤、鎮静剤、酸素などを用いて定期出現性への影響を検討することにより定期出現性の機構解明を試み次の結論に達した。

1) 定期出現性による仔虫の最高出現時刻は12 p.m., 最低時刻は10 a.m., 最低仔虫数に対する最高出現数は6.5 倍であり、明らかな夜間定期出現性を認める。

なお、夏と冬においては定期出現性に本質的差異を認めないが、仔虫の実数は冬より夏に多い傾向にあつた。

2) かかる仔虫の定期出現性の発現は成虫とは無関係であり、仔虫自体の宿主体内における定期的移動によつて惹起される。

3) そして、かかる仔虫の定期的移動は、宿主側にはなほだしく強い影響を与えれば変動せしめることもできるが、昼夜間に起りうる宿主の生理的範囲内のわずかな変化に支配されて発現するものとは考えられず、定期出現性の本態は仔虫自体の内因的特性に求めるを妥当とするものである。

本論文要旨の一部は日本寄生虫学会第26回総会(1957), 同東日本支部第17回大会(1957), 同第27回総会(1958), 同第28回総会(1959)において発表した。

文 献

- 1) 吾河史郎：「フィラリア」仔虫の定期移動現象に関する疑義に就て。中外医事新報, 910; 196~202, 1918.
- 2) Best, W. R. & M. Samter: Variation and Error in Eosinophil Counts of Blood and Bone Marrow. Blood, 6; 61, 1951.
- 3) Bonner, C. D. & M. D. Boston: Eosinophil Levels as an Index of Adrenal Responsiveness. J. A. M. A., 148 (8); 634~637, 1952.
- 4) Boughton, D. C., E. E. Byad & H. O. Lund: Microfilarial Periodicity in the Crow. J. Parasitology, 24 (2); 161~165, 1938.
- 5) Duke, B. D. & F. Hawking: The Effect of Anaesthetics on the Migrations of the Microfilariae of *Loa loa*. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg., 51 (1); 88~90, 1957.
- 6) Edeson, J. F. B., F. Hawking & C. B. Symes: The Periodicity of Microfilariae. VI. The Response of Microfilariae of *Wuchereria malayi* and *W. bancrofti*, Pacific Type, To Various Stimuli. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg., 51 (4); 359~365, 1957.

- 7) 江良栄一: バンクロフト糸状虫仔虫の定期出現性に及ぼす Chlorpromazin の影響. 第10回日本寄生虫学会南日本支部大会講演要旨; 19~20, 1957.
- 8) Fisher, E. R.: Observation on the Eosinophil Count in Man, a Proposed Test of Adrenal Cortical Function. A. J. Med. Sci., 22(2); 121~132, 1951.
- 9) 北条円了: 薬物注射に依る「フィラリア」仔虫の屋間証明法. 実験医学雑誌, 21(5); 465~478, 1937.
- 10) 藤田栄一, 川口自由, 河南清八郎: 各種条件下に於ける好酸球の日内変動. 日本内分泌学会々誌, 30(8); 478, 1959.
- 11) 福田千代太: アンチモンコロイド剤 AMC に依るバンクロフト糸状虫仔虫の屋間末梢血液内誘致臨床と研究, 21(30); 944~945, 1944.
- 12) Halberg, F., E. B. Flink & M. B. Visscher: Alteration in Diurnal Rythm in Circulating Eosinophil Level in Adrenal Insufficiency. A. J. Physiology, 167(3); 791, 1951.
- 13) 浜田康治, 榎屋富一: フィラリア症の病態生理, 腹部臓器内に於ける Microfilariae の分布. 第10回日本寄生虫学会南日本支部大会講演要旨, 21, 1957.
- 14) Harley, G. W.: A Theory Regarding the Role of Insect Saliva in Filarial Periodicity. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg., 25; 487~491, 1932.
- 15) Hawking, F. & J. P. Thurston: The Periodicity of Microfilariae. 1. The Distribution of Microfilariae in the Body. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg., 45; 307~328, 1951.
- 16) Hawking, F.: The Periodicity of Microfilaria athiops, D. immitis, D. repens, Dipetalonaema blanci and Litomosoides carinii. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg., 50(4); 397~417, 1956.
- 17) 林郁彦: Bancroft 氏フィラリア仔虫 (Filaria sanguinis hominis, Lewis) の人体内分布並フィラリア性血乳糜尿症の病理解剖知見補遺. 長崎医学会誌, 3; 269~316, 1925.
- 18) Hinman, E. H., E. C. Faust & M. Debakey: Filarial Periodicity in the Dog Heartworm, D. immitis, after Blood Transfusion. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 31; 1043~1046, 1934.
- 19) Hinman, E. H.: Studies on the Dog Heartworm, Dirofilaria immitis, with Special Reference to Filarial Periodicity. A. J. Trop. Med., 15; 371~383, 1935.
- 20) Hinman, E. H.: Attempted Reversal of Filarial Periodicity in Dirofilaria immitis. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 33; 524~527, 1936.
- 21) 井上太郎: Dirofilaria immitis 仔虫の定期出現性. 慶応医学, 15(10); 1423~1432, 1935.
- 22) 板垣四郎, 久米清治: 犬糸状虫 Dirofilaria immitis の研究. 中央獣医学雑誌, 51; 1059~1263, 1938.
- 23) 片峰大助, 田村祐治, 森口義春: 2~3 の薬剤によるバンクロフト仔虫屋間末梢血誘出(予報). 長崎医学会雑誌, 27(4); 232~234, 1952.
- 24) 片峰大助, 江良栄一: D. immitis 成虫の移植実験 第10回日本寄生虫学会南日本支部大会講演要旨, 18~19, 1957.
- 25) 河北靖夫, 松原高賢, 山本重光, 橋本薫明, 平井俊明, 野津厚敏雄, 清田浩, 渡辺作吾, 沢田正臣, 山瀬秀夫, 由富章一: フィラリア症の臨床特に血液学的研究. 熊本医学会雑誌, 30(補冊 2); 498~509, 1956.
- 26) 川上漸: フィラリアイムミチスを宿せる犬の体内に於ける其仔虫の分布に就て. 日本病理学会誌, 9; 218, 1919.
- 27) 川上漸, 長沢透: フィラリアイムミチスを宿せる犬の体内に於ける其仔虫の分布に就て. 日本病理学会誌, 16; 304~306, 1926.
- 28) 北村精一, 片峰大助: 地方病としての糸状虫病. 長崎総合公衆衛生学雑誌, 3(2); 127~135, 1954.
- 29) Knott, J.: The Periodicity of the Microfilariae of Wuchereria bancrofti. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg., 29(1); 59~64, 1935.
- 30) 小宮悦造: 臨床血液学, 4版, 496, 1941.
- 31) Kosuge, I.: Beiträge zur Biologie der Mikrofilaria immitis. Arch. für Schi. u. Trop. Hyg., 28(8); 340~351, 1924.
- 32) 久保道夫: Microfilaria immitis の末梢血管内定期出現性及其季節的影響に就て. 日本寄生虫学会記事, 10; 33~37, 1938.
- 33) 久保道夫: Microfilaria immitis の末梢血管内季節的定期出現性及と蚊の唾液腺との関係に就いて. 日本寄生虫学会記事, 11; 36~38, 1939.
- 34) 久保道夫: Microfilaria immitis の末梢血管内定期出現性の本態に就いて. 日本寄生虫学会記事, 12; 37~38, 1940.
- 35) Kume, S. & I. Ohishi: Observations on the Chemotherapy of Canine Heartworm Infection with Arsenicals. A. V. M. A., 131(10); 476~480, 1957.
- 36) Lane, C.: The Mechanical Basis of Periodicity in Wuchereria bancrofti Infection. Lancet, 2; 399~404, 1933.
- 37) Lane, C.: Bancroftian Filariasis and the Reticulo-Endothelial-System. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg., 31(1); 61~80, 1937.
- 38) Lynch, K. M.: Filarial Periodicity. J. Amer. Med. Ass., 73(10); 760~763, 1919.
- 39) McFadzean, J. A. & F. Hawking: The Periodicity of Microfilariae. V. Stimuli Affecting the Periodic Migration of the Microfilariae of Wuchereria bancrofti and of Loa loa in Man. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg., 50(6); 543~562, 1956.
- 40) 前畠良秀: Dirofilaria immitis 仔虫の定期出現性に就いて. 長崎医学会雑誌, 20(3); 359~367, 1942.

- 41) 前島良秀：犬体内に於ける *Dirofilaria immitis* 仔虫の分布に就いて。長崎医学会雑誌，20(12)；2138～2147，1942.
- 42) Manson, P. : On Filarial Periodicity. The Brit. Med. Jour., 2 ; 644～646, 1899.
- 43) 榎屋富一，鮫島実俊，肥後正典：フィラリア症の血液学的研究（殊に白血球について）. 寄生虫学雑誌，4(2)；148, 1955.
- 44) 村田一：Microfilaria immitis の定期出現性に及ぼす紫外線の影響。日本寄生虫学会記事，10；32～33, 1938.
- 45) 村田一：犬糸状虫仔虫の末梢血管内定期出現性に関する実験的研究（第1報）. 福岡医科大学雑誌，32(4)；690～749, 1939.
- 46) 中村澄子：循環好酸球の日内変動および体位，精神および肉作作業による変動について。日新医学，42(7)；412～422, 1955.
- 47) 新美大四郎，中村憲雄，板垣四郎：緬羊腰麻痺調査第3回報告，21～43, 1941.
- 48) O'conner, F. W. & C. R. Hulse: Some Pathological Change Associated with W. bancrofti Infection. Trans. Roy. Soci. Trop. Med. & Hyg., 25 ; 445～454, 1932.
- 49) 大石勇，久米清治：糸状虫症の治療試験—犬糸状虫仔虫に対する Supatonin の作用。日本獣医師会雑誌，7(7)；318～322, 1954.
- 50) 大石勇，久米清治：犬糸状虫症の診断に関する研究. 1. スパトニン誘出法について。日本獣医師会雑誌，11(2)；69～72, 1958.
- 51) 桶谷巖，川崎兼陽，榎屋富一：フィラリア症の病態生理（定期出現性の機序に関する考察）. 第27回日本寄生虫学会総会講演.
- 52) 岡田侃三：血乳糜尿症の1例（Microfilaria 誘出法に就て）. 皮膚科紀要，39(5)；375～377, 1942.
- 53) 尾辻義人，松山国隆：諸種薬剤に依る屋間末梢血内仔虫誘発並に Supatonin に依る集団治療試験。鹿児島医学雑誌，26(6～7)；196, 1953.
- 54) 尾辻義人，松山国隆，上村光夫：Microfilaria の定期出現性。鹿児島医学雑誌，27(3～4)；74, 1954.
- 55) 尾辻義人：ミクロフィラリアの定期出現性に関する研究。寄生虫学雑誌，3(1)；57, 1954.
- 56) Rodenwaldt, E. : Die Verteilung der Mikrofilarien im Körper und die Ursachen des Turnus bei Mikrofilaria Nocturna und Diurna. Studien zur Morphologie der Mikrofilarien. Arch. für Schi. u. Trop. Hyg., 12, Beiheft 10 ; 389～418, 1908.
- 57) Rowlands, A. : The Distribution of Microfilariae of Wuchereria bancrofti in Human Organs. Trans. Roy. Soci. Trop. Med. & Hyg., 50(6)；563～564, 1956.
- 58) Rud, F. : The Eosinophil Count in Health and Mental Disease. Acta Psychiat. et Neurol., Supp. 40 : 1, 1947. [3] Bonner より引用]
- 59) 佐藤八郎，米沢藤士，尾辻義人，貴島享：ミクロフィラリアの昼間誘出について。日本内科学会雑誌，42(7)；483, 1953.
- 60) 菅沼清次郎：人体内「バンクロフトフィラリア」の仔虫産出に関する臨床的観察。日本内科学会雑誌，9(2)；135, 1921.
- 61) 菅沼清次郎：Filaria bancrofti の定期出現性問題に関する研究補遺(1)。東京医学会雑誌，35(5)；1～50, 1921.
- 62) 菅沼清次郎：Filaria bancrofti の定期出現性問題に関する研究補遺(2)。東京医学会雑誌，35(6)；44～83, 1921.
- 63) 菅沼清次郎：Filaria bancrofti の定期出現性問題に関する研究補遺(3)。東京医学会雑誌，35(7)；1～61, 1921.
- 64) 田村祐治：バンクロフト糸状虫仔虫の定期出現性に関する研究(2). 数種の薬物の末梢血内仔虫出現に及ぼす影響。長崎医学会雑誌，29(12)；890～898, 1954.
- 65) 田村祐治：バンクロフト糸状虫仔虫の定期出現性に関する研究(3). 仔虫出現と白血球像並にその機能。長崎医学会雑誌，29(12)；899～912, 1954.
- 66) 照井侃：実験的に輸入せられたフィラリアインミチス仔虫のマウス体内に於ける分布状態に就て。日本病理学会雑誌，16；300～303, 1916.
- 67) 鳥居敏雄，堀内淑彦，藤田敏郎，河野保，村中正治，横森周作：副腎機能検査法（ACTH 静注法に対する予備実験）. 内分泌のつどい，第3集，599～612, 1953.
- 68) Underwood, P. C. & W. H. Wright: Observation on the Periodicity of *Dirofilaria immitis* Larvae in the Peripheral Blood of Dogs. J. Parasitology, 20 ; 113, 1934.
- 69) Webber, W. A. F. & F. Hawking: Experimental Maintenance of *Dirofilaria repens* and *D. immitis* in Dogs. Exper. Parasitology, 4(2) ; 143～164, 1955.
- 70) 山形敏一，荒井一郎，鶴浦喜八，荒谷利夫，三浦清美：網内系機能に関する実験的研究。第2報。所謂肝機能と星細胞機能との関係，特に糖療法の影響に就て。日本内科学会雑誌，41(6)；341～345, 1952.
- 71) 横川定：糸状虫の生物学特にバンクロフト糸状虫 *Wuchereria bancrofti* の感染免疫及びミクロフィラリアの定期出現性に就て。東京医事新誌，3133；3～6, 1939.

(受付：1959年6月23日，特別掲載)