犬糸状虫変性卵の静脈内注入実験

木原滋陽*

（昭和62年1月30日受理）

Effect of Intravenous Injection with Degenerated Eggs of the Canine Heartworm on Dogs

SHIGEHARU KIHARA (Practitioner, 3-27 Kyomachi, Beppu, Oita 874)

SUMMARY

Degenerated eggs are always passed by all mature female heartworms, Dirofilaria immitis, together with microfilariae, and the rate of the eggs increases with the age of mother worms. This study was made to clarify the effect of degenerated eggs on host animals. A suspension of degenerated eggs was injected intravenously into uninfected dogs once to 72 times with doses ranging from 10^6 to 2 × 10^7 eggs. Clinical signs, such as vomiting and dullness, were observed in some dogs 8 to 9 days after the start of injection or at the time when the dose was increased. All those signs were transient. No thing abnormal was found in hematological findings. Histopathological findings of the lung were hardly detected in dogs injected once with 10^6 to 2 × 10^7 eggs. In the lungs of dogs injected for a long period were observed such histopathological findings as emboli with eggs in peripheral blood vessels, infiltration with macrophages, eosinophils and plasma cells, small granulomatous foci and proliferation of connective tissue. These histopathological findings were the same as observed in naturally infected dogs.
体破損による虫卵の流入によるものとは異なり、詳細はまったく不明である。変性卵による影響を調べるには、変性卵を長期にわたって静脈内に注入して、実験動物、ときに肺の変化を自然感染症例と比較する必要がある。

1. 材料と方法

1）変性卵浮遊液の作製と保存
大系状虫寄生以外の病名のみられない中高齢の捕獲犬から虫卵を採取して、その中に塩酸ヘマチン比色計の No.１（以下比色 No.と略）が No.11以上の虫卵を選出して生検系を取り出した。これのうち、子宮内変性卵のみを含むものを集めて、卵巣、受精卵を除き、子宮から変性卵を分離した。虫卵を生理食塩水で3回洗浄し、変性卵の形態を観察したのち、一定数の変性卵を含む生理食塩液浮遊液を作り、2～4℃に保存して使用した。以上の虫体採取から静脈内注入までの操作は無菌的に行った。保存変性卵は約7日ごとに更新した。なお、使用した生理食塩液の変性卵に対する影響を検討した結果、濃度を0.8%とした。

2）実験動物と実験方法
臨床上健康な犬を用い、実験前および実験終了後に体重、および尿に関する一般検査、血球計数、白血球数と百分比、血漿蛋白、GPT、GOT および TTT などをいて検査を行った。また、実験前にハンマー等の予防注射を行った。大系状虫寄生犬としては夏を経過していないう陰性の8カ月未満の健康な大系犬6頭。大系状虫寄生犬で mf 陰性の8カ月未満の健康な犬6頭、大系状虫寄生犬で mf は検出されているが、臨床症状のみられないもの2頭を用いた。実験犬は変性卵注入実験終了後に剖検して、肺、肝臓および腎臓を採取して病理組織学的検査を行った。なお、実験犬No.1とNo.2には変性卵の最終回注入前に血管拡張剤＝トロールをそれぞれ5mgおよび2.5mg投与した。

このほか、体重30g以上の成雄ラット6匹を用いた。
ラットは変性卵3×10^8 個を10回にわたって静脈内に注入した後に剖検して肝の病理組織学的検査を行い、さらに、肝臓および腎臓の末梢血管については検査した変性卵の有無を調べた。
実験期間、注入した変性卵の数量、注入回数、および臨床所見は表1に示した。すなわち、実験犬No.1は8ヶ月にわたり、月に4～22回、実験犬No.4は21日間に10回。実験犬No.6は13日間に9回注入したが、変性卵の採取量に応じてなるべく連日投与をおこし、また投与量を多くした場合がある。

2. 成績

1）臨床所見
（1）一般臨床所見：変性卵の静脈内注入によると思われる所見は、嘔吐、元気障害、食欲低下および排泄が少ない等を患者に常に観察した。変性卵寄生の No.7 では初期（4×10^6 倍）注入後、5～6 回目の注入後に元気障害、食欲の低下、No.8 では42×10^6 倍および6×10^7 倍注入後にそれぞれ軽い嘔吐がみられた。ラットは全例に変化はみられなかった。
（2）血液所見：実験前の成績と比べて、諸項目ともにわずかに上下変動はみられたが、変性卵注入によるものではなく、通常の変化にすぎなかった。好酸球の比率は実験犬No.1では7％が4ヶ月後（37回注入）に10.5％、6ヶ月後（58回注入）に13％に上昇したが、他の例では変動はみられなかった。

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>静 脈 内 注 入 実 験</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>犬 No.</td>
<td>大系状虫寄生</td>
</tr>
<tr>
<td>1</td>
<td>-</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>-</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>-</td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>-</td>
</tr>
<tr>
<td>5</td>
<td>-</td>
</tr>
<tr>
<td>6</td>
<td>-</td>
</tr>
<tr>
<td>7</td>
<td>+</td>
</tr>
<tr>
<td>8</td>
<td>+</td>
</tr>
</tbody>
</table>

注）実験犬 No.1 と No.2 は最終回の変性卵注入前に血管拡張剤（＝トロール）を投与
2) 主要組織、特に肺の組織学的検査
変性卵を注入した実験犬に対比するために、高齢虫体が多数寄生し、肺実質内に変性卵が認められた自然感染犬について肺の組織学的検査を行った。この自然感染犬では、肺全領域の肺胞壁毛細血管を含む小肉芽腫性炎症、末梢血管内膜の乳管様肉芽腫形成、結合組織の増生、検査卵に付着する形質細胞や大食細胞がみられ、したがって、検査した卵の検出は変性卵の形態を熟知したもので、注意深く調べた必要がある（写真 3-5）。

大糸状虫寄生犬の肺内変性卵を注入した例では、大糸状虫寄生による一見の病理組織像とともに、肺胞壁毛細血管内に検査した変性卵が前述の自然感染犬より多くみられ、これらの検査した変性卵に大食細胞が付着した像がみられた（写真 6-8）。非寄生犬に注入した例（実験犬 No.1）では好酸球の出現、小肉芽腫性炎症、小炎症の散在、変性卵の検査がみられた（写真 9-12）。

実験犬 No.2 では血管内に多くの変性卵の検査、検査変性卵を中心とすると思われる肉芽腫性病変の形成、大食細胞の出現、気管粘膜における分泌増加の像がみられた（写真 13-16）。

実験犬 No.4 では、No.1, No.2 と同様に肉芽腫が散在していた（写真 17・18）。また、腫脹に形質細胞の集まった小炎症像がみられ、これと変性卵注入との関連は不明であった。

実験犬 No.6 では、大食細胞を含む肺組織の小集団像が認められ、その肺胞壁毛細血管内にも大食細胞、および好酸球が多数みられた（写真 19・20）。肝臓および腎臓における未梢動脈に検査した変性卵はすべての例で認められなかった。

ラットの肺の組織所見としては、変性卵の核、小血管管内に肺管性の肉芽腫と炎症反応が肺全領域にみられた。このほか、毛細血管壁の増殖が著しく変性卵肺に出現すると思われる像もみられた。肝臓および腎臓などの肺以外の実質臓器の末梢血管には検査した変性卵は全く認められなかった（写真 21）。

3. 考 察

大糸状虫寄生による障害を虫体の発育期別に分類すれば、① mf によるもの、② 体内外移行中の幼虫によるもの、③ 循環系に寄生した未成熟虫および成虫によるものとなり、さらに、④ 死滅虫体、とくに肺動脈に流入した卵体によるもの、⑤ 虫体産出、排泄物によるものが加えられるよう。虫体の産出、排泄物では mf 以外のものについては報告は少なく、変性卵については報告されていない。

変性卵は mf とともに常時産出され、とくに高齢虫体では産出数が多く、また長径は 20～55μm であることから、他の産出物である卵殻の卵殻や変性卵の破砕物などより宿主に与える影響は異なるに大きいと思われる。

変性卵注入による直接的な臨床症状の発生は、今回の実験に用いた数値では極端にすぎなかったことから、自然感染例では変性卵の流入による直接的・短期間の症状は通常はほとんどないとと思われる。しかし、変性卵の流入が長期間にわたる自然感染犬において、ときに肺胞壁毛細血管を含む組織学的な変状が観察できない問題になるであろうが、今回の実験から示唆された。

血中に流入した変性卵は、すべて肺胞壁毛細血管に検査すると考えられる。正常発育卵の血中に注入実験13)、および今回の実験においても肺胞壁血管を通じて他の実質組織に至達した卵および変性卵は確認できなかった。今回の実験においても 1 回の注入数が少ない例（実験犬 No.1）では、肺胞壁毛細血管に検査した変性卵を組織学的検査に際して検出することは簡単にはいかなかった。また、多量（3×10^6 個/kg）の卵を注入すれば死亡率は高くなるので、注入量には留意があることが知られている13）。この点、ラットは人より体重あたり多量の変性卵の注入に耐え、しかも実質細胞が小さく組織検査も容易ため、肺胞壁毛細血管には多数の変性卵の検査がみられたが、肺胞血管を通じて肝臓や腎臓に到達した変性卵は認められなかった。

自然感染犬の肺動脈末梢血管内組織学的変状についての報告は多く13-5, 7, 8, 14, 15, 18, 27)，内壁の肥厚、経毛状・肺毛細血管の形成、結合組織増殖、浮腫などのによる管腔の狭窄、細胞浸潤などの新・旧病変像が報告されている。非寄生犬に変性卵を注入した例では、変性卵の検査、肉芽腫形成、小肉芽腫の形成、結合組織の増生、好酸球や大食細胞などの集族など、自然感染例と同様の組織像がみられた。この小血管をはじめとした変状の原因については多くの報告がある13, 15, 18, 26)，変性卵に触れたものではない。しかし今回の実験成績から、自然感染例の肺胞壁毛細血管を含む組織学的変状が、かなりの確率で変性卵の検査に原因するものとみてもさしきえないものと思われる。また、孵化後の卵殻、変性卵の崩壊物もその原因の一部を構成するであろう。

変性卵の検査に当たる一つと考えられる病変は、産出された変性卵を数に比例し、したがって、寄生数や寄生期間、虫体および体重に関する点を考慮する。多数寄生で、虫体の自然死亡がはじまる 5〜6 で以上の犬では、すでにかなり悪化した肺の変状を示すものが多くなかった。推定 5 での犬糸状虫非寄生犬と 6 で（察定）の多数寄生犬の肺動脈 X 線像（写真 1・2）を比較したところ、後者では末梢血管像の消失が著しかった。この年齢の犬では肺動脈に流入した死滅虫体は未だ多くはないのが普通で、上述の病変の原因として変性卵の検査によるものが多いと考えられる。

大糸樣虫寄生による肺の病変の形成は、免疫応答など
も関与して複雑であるが、今回の実験によって変性卵
が重要なる意義をもってであろうことが示唆された。
変性卵による肺の病変を最少限にとどめるには、変性
卵の生産の比率が高くなる以前に駅除することが必要であ
る。薬剤あるいは外科的な方法による駅除には多くの
制約があり、また完全な駅除は望めないため、感染防止
の徹底以外に安全な方法はない。犬系症状は犬系共通寄
生虫の一つであるが、幸いにも安全な予防薬が開発さ
れ、その作用が確立されたことから、この従来の徹底が
強く望まれる。

本研究に臨し、貴重なご指導を賜わたった筑波大学の坂
垣博教授に深甚の謝意を表します。また、研究当初よ
り終始ご助言をいただきたた筑波大学医学部の多田功
教授、故坂口祐二助教授、ならびに三森隆之、平井啓久、英永正教授、病理組織についてご指導をいただいた日立
大学医学部の佐藤昭夫教授、後藤真喜助教授、ならびに
終始数えられぬご鞭撻をいただいた永井良成広宮崎大学
教授らに感謝いたします。

また、材料採取にご協力をいただいた大阪府営犬管理
所の方々にお礼申し上げます。

この論文を卒業以来終始おたずねいただき指導いただいた
恩師、故一色範四郎大阪府立大学名誉教授の墓前に捧
げる。

引用文献
(1961).
3) Atwell, R. B., Sutton, R. H. and Moodie, E.
5) 浜崎英正, 保永茂, 小倉一雄, ほか: 日獣誌(学会
6) 早崎賢夫, 中垣和英, 小林茂雄, ほか: 日獣誌,
8) 岩上一雄, 大石男, 小林茂雄, ほか: 日獣誌(学会
号) 34, 72 (1972).
13) 木原滋陽, 木原輝久, 増原裕明, ほか: 日獣会誌, 
14) 小谷猛夫, 鳳村保, 小倉基治, ほか: 日獣誌(学会
号) 81, 86 (1976).
15) 大石 男: 動医臨床寄生虫学(編集委員編) 438–
450, 文永堂, 東京 (1979).
16) 大石 男, 小林茂雄, 久米清治: 日獣誌(学会号)
17) 大石 男, 小林茂雄, 久米清治: 日獣誌(学会号)
33, 250 (1971).
(1949).
20) Ott, G. F. and Bauman, P. M.: Vet. Med., 54,
328–334 (1951).
25) 田口賢生, 小国秀男: 日獣誌(学会号) 22, 443
(1960).
338 (1960).
28) 吉村裕: 寄生虫学新書, 6, 86–88, 文永堂, 東
京 (1978).

牧原滋陽

犬における副鼻腔の腫瘍瘤：10例の臨床病理学的研究
Paranasal Meningioma in the Dog: A Clinicopathologic Study of Ten Cases

10頭の犬において副鼻腔の腫瘍瘤が、肉眼的および光
学顕微鏡的検査から診断され、また1例については、電
子顕微鏡による検査が行われた。10頭中7頭の犬は、雌
で平均18歳であった。大部分の犬（10頭中7頭）は検
査中に顕微鏡の発症をおこした。鼻腔に腫瘍瘤が発生してい
る2頭の犬は鼻炎があり、1頭では鼻出血が見られた。
腫瘍は鼻腔・副鼻腔領域から由来するもの（8頭）と,
頭蓋腔の前方部領域から由来するものであった（2頭）。
組織形態としては、砂粒腫様腫瘍瘤（2頭）、黄色腫瘤
瘤（3頭）、腫瘤内性腫瘍（2頭）、線維芽細胞性腫
瘤（2頭）、血管性腫瘤（1頭）が存在した。腫瘤は
悪性で、8例では大脳まで及んでいた。これらの腫瘤は
頭蓋内の腫瘤瘤に比して、より未分化で侵襲的で強く点
で異なっていた。 （日本獣医師会雑誌編集委員会）
【写真説明】
＜写真1＞-2＞ 摘出肺の肺動脈造影X線像
1 大系状虫寄生犬の肺動脈
2 大系状虫多数寄生犬の肺動脈
＜写真3＞-5＞ 肺穿刺液に変性卵がみられた大系状虫多数寄生犬の肺の病理組織像
3 ミクロフィラリア（矢印mf）と変性卵（矢印）
4 可染活虫数にみられる小肉芽腫性炎症
5 形質細胞（矢印P）と細胞線維（矢印）
＜写真6＞-8＞ 大系状虫寄生犬に変性卵注入実験（実験犬No.8）
6・7 変性卵の肺管（矢印）および大系細胞（矢印M）
8 肺胞壁毛細血管内にみられる大系細胞の付着した多数の変性卵（矢印）
＜写真9＞-20＞ 大系状虫寄生犬における変性卵注入実験
9 変性卵の肺管（実験犬No.1）
10 好酸球（矢印E）の出現（実験犬No.1）
11 肉芽腫性炎症（実験犬No.1）
12 炎症症状の発症（実験犬No.1）
13 肺血管内にみられる多数の変性卵（矢印）（実験犬No.2）
14 肺穿刺液中に変性卵を中心に形成されたと思われる肉芽腫性病変（実験犬No.2）
15 大系細胞（矢印M）の出現（実験犬No.2）
16 肺穿刺液に見られる著明な粘液細胞像（実験犬No.2）
17・18 肺穿刺液中に変性卵を中心に形成されたと思われる肉芽腫（矢印）（実験犬No.4）
19 大系細胞を中心とする細胞小集団像（矢印）（実験犬No.6）
20 肺胞壁毛細血管内にみられる大系細胞（矢印M）と好酸球（矢印）（実験犬No.6）
＜写真21＞ ラットにおける変性卵注入実験：多数の変性卵（矢印）の検出