

마우스에서 *Capillary hepatica* 감염에 의한 간섬유증의 병리학적 연구

신은경·한정희

강원대학교 수의학과
(1997년 10월 24일 접수)

Pathological studies on the hepatic fibrosis induced by *Capillaria hepatica*

Eun-kyung Shin, Jeong-hee Han

Department of Veterinary Medicine, Kangwon National University
(Received Oct 24, 1997)

Abstract : This study was performed to investigate the pathogenesis of hepatic granuloma and hepatic fibrosis induced in mice infected with *Capillaria(C) hepatica* and treated cyclophosphamide.

The results were as grossly well-defined yellowish white spots and small nodules at the surface of the liver were scattered.

Histopathologically, there were numerous granulomas composed of eggs and fragments of *C hepatica* surrounded by heavy infiltration of inflammatory cells. Severe fibrosis was observed around granulomas.

Pathological lesions of group infected with *C. hepatica* and then injected with cyclophosphamide were most severe than those of other groups.

Therefore this study suggested that hepatic fibrosis induced by *C hepatica* in mice would be useful for animal model of hepatic fibrosis in human.

Key words : *Capillaria hepatica*, cyclophosphamide, granuloma, hepatic fibrosis.

서 론

*Capillaria(C) hepatica*는 Nematoda강, Aphasmidia아강, Trichurate목, Trichocephalidae과, Trichinelloidea아과, *Capillaria* 속의 길고 실같은 선충류이다¹.

*C hepatica*는 사람을 포함한 포유동물의 간에서 성충으로 존재하고², 북미에서는 7개목에 개, 고양이, 코요테, 스킵크 등을 포함한 37종에서 자연감염예가 보고되었다³⁻⁵.

*C hepatica*는 직접적인 생활사를 가지며, 충란이 외계로 나오면 적당한 온도, 습도, 산소 등의 조건에서 처음으로 난세포 분열을 개시하고 점차 발육하여 난각내에 자충을 가지는 자충포장란(embryonated egg)으로 된다. 또한 이것이 오염된 토양이나 분변을 통해 경구적으로 숙주의 소화관에 섭취되어 장에서 부화, 탈각한 자충은 문맥을 통하여 간으로 이동, 성장하여 성충으로 되어 자충과 웅충이 교접한 후 수많은 충란을 산란하게 된다. 숙주가 여러 원인에 의하여 죽으면 분해(decomposition), 식육작용(cannibalism), 포식(predation), 썩은 고기를 먹는 방식(necrophagy) 등에 의하여 간에 기생하고 있던 충란이 외계에 노출된다⁶⁻⁹.

이¹⁰는 감염된 숙주의 간표면에서 간피막아래에 직경 0.1-0.5mm의 백색 또는 황백색 반점 혹은 황백색의 용기반점을 볼 수 있다고 하였다. *C hepatica*의 발달에 따라 충란과 충체 주위에 호중구, 호산구, 조직구, 상피양 세포, 거대세포, 림프구, 형질세포 등의 세포침윤으로 형성된 육아종성 결절과 시간경과 후에는 섬유화, 석회화 등의 병변을 볼 수 있다^{6,8-12}.

인체감염예는 MacArthur¹³가 농혈증으로 사망한 시체 해부시 간에서 발견된 충란이 *C hepatica*라고 동정함으로써 최초로 보고된 이래 세계각국에서 약 30개가 보고되어지고 있다¹⁴. 인체감염에서 주요한 소견은 호산구의 증가, 간종대 등이 관찰되어 *Toxocara canis*와 *Toxocara cati*의 자충감염으로 오는 유충내이행증의 증후와 비슷하다고 보고되었다^{10,15}.

Cyclophosphamide (CY)는 알킬화 제제로 guanine의 7 nitrogen에 결합하여 알킬화 반응을 일으킴으로써 세포의 분열과 성장 및 대사기능을 억제하기 때문에 종양치료제로 사용되지만¹⁶⁻¹⁹, 정상세포에 독작용을 야기시킨다고 알려져 있다²⁰. CY는 면역억제제로서도 잘 알려져

있으며, 실험동물에 있어서 투여시기와 투여량에 따라 지연성 과민반응을 현저히 증가시키기도 하고 반대로 억제시키기도 하는 면역조절작용을 나타낸다²¹.

본 연구는 마우스에서 *C hepatica*의 감염력을 증가시키기 위해서 CY로 인한 면역억제와 *C hepatica* 감염으로 인한 간의 형태학적 변화를 관찰하여 사람 간염유와의 병인에 관한 기초자료를 제공하고자 실시하였다.

재료 및 방법

실험동물 및 처치 : 실험동물은 한림대학교 실험동물부에서 7주령의 ICR계 마우스 수컷 75마리를 분양받아 1주일간 실험실 적응기간을 거친 후 사용하였다. 실험동물은 polycarbonate cage에 넣어 실험기간 동안 사육하였으며 실험동물용 사료와 음수를 자유로이 공급하였다. 사육환경은 자연채광하에서 23±2℃로 유지하였다.

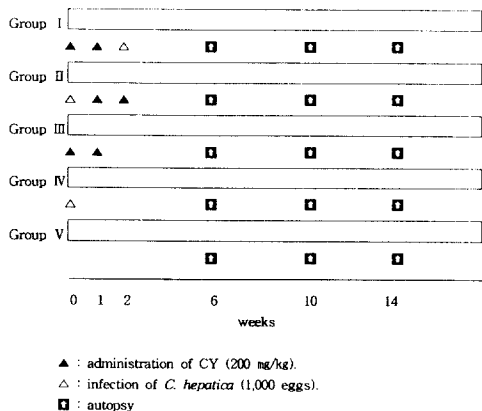
춘천시 근교에서 포획한 야생쥐 10마리중 *C hepatica*에 감염된 4마리의 간표면에 충란이 축적되어 있는 백색내지 황백색 반점이 있는 조직부위를 압평법으로 확인한 후 채취하여 실험에 사용하였다.

자충포장란의 배양은 이¹⁰의 방법에 의하여 충란이 있는 조직을 채취한 후 분쇄하거나 잘게 자른 후 신선한 0.6% pepsin 용액에 넣어 26℃에서 24시간 소화시켰다. 소화된 간조직에서 분리한 충란을 여러번 생리식염수로 씻은 다음 0.5% formalin 용액이 들어 있는 삼각플라스크에 넣어 27℃로 유지되는 항온기에서 산소공급기를 설치한 후 4주간 배양하였다. 충란이 자충포장란으로 된 것을 현미경으로 확인한 후 생리식염수로 여러번 세척하여 formalin을 제거한 다음 감염시키는데 사용하였다.

Cyclophosphamide(Sigma Co, USA)는 마우스의 체중 kg당 200mg을 생리식염수로 희석하여 복강내 주사하였다.

실험설계 : 75마리의 마우스는 15마리씩 5개군으로 나누었으며, 각 군마다 체중의 합이 비슷하도록 배치하였다. I군은 실험개시일과 실험개시 1주에 체중 kg당 200mg의 CY를 복강내 주사한 후, 실험개시 2주에 마리당 1000개의 *C hepatica* 자충포장란을 경구감염시켰다. II군은 실험개시일에 마리당 1000개의 *C hepatica* 자충포장란을 감염시킨 후 실험개시 1주와 2주에 각각 체중 kg당 200mg의 CY를 복강내 주사하였다. III군은 체중 kg당 200mg의 CY만을 복강내 주사하고, IV군은 마리당

1000개의 *C hepatica* 자충포낭관을 감염시켰다. V군은 대조군으로 사용하였다. 실험기간은 총14주였으며, 실험개시일과 실험개시후 1주 간격으로 체중을 측정하였으며, 실험개시 6주와 10주 그리고 14주 후에 각각 5마리씩 부검을 실시하였다(Text-fig 1).



Text-fig 1. Experimental design.

육안 및 조직학적 관찰 : 실험개시후 6주와 10주 그리고 14주 후에 마우스를 부검한 후 간을 적출하여 육안적으로 병변을 관찰한 다음, 10% 중성포르말린에 고정하였다. 고정된 간은 조직처리과정을 거쳐 파라핀 포매한 후 4 μ m 두께로 조직절편을 제작하여 hematoxylin-eosin (H&E) 염색을 실시하였고, 교원섬유의 확인을 위해 van Gieson 염색과 세망섬유의 확인을 위해 Gomori's silver 염색을 실시한 후 광학현미경으로 관찰하였다.

결 과

육안적 소견 : 간의 육안소견은 임의로 *C hepatica* 감염에 의해 형성된 유백색의 반점과 소결절이 전체 간표면적의 1/3 이하에서 관찰되는 것은 가벼운 병변, 1/3~2/3에서 관찰되는 것은 중등도 병변, 2/3 이상 관찰된 것은 심한 병변으로 분류하였다.

실험개시 6주 후에 각 군당 5마리의 마우스를 부검하여 관찰된 육안적 소견은 I군과 IV군에서 가벼운 정도, 중등도, 심한 정도가 5마리 전부에서 병변을 보였으며, II군은 중등도 2마리, 심한 정도 3마리로 5마리 전부에서 병변을 보였으며, 대부분이 모든 간엽의 표면에 한계가 명확한 유백색 반점과 소결절과 우곡반점이 산재되

어 있었다(Fig 1). 대부분이 II군에서 보다 경미한 유백색 반점과 소결절을 관찰할 수 있었다. II군이 가장 심하게 관찰되었으며, 다음은 I군과 IV군 순으로 관찰되었다. III군과 IV군에서는 아무런 육안소견을 관찰할 수 없었다(Table 1).

Table 1. Gross lesions in the liver of mice sacrificed at 6 week post infection

Group	No. of mice			No. of mice with lesions(%)
	mild	moderate	severe	
I	1	3	1	*5/5(100)
II	0	2	3	5/5(100)
III	0	0	0	0/5(0)
IV	2	2	1	5/5(100)
V	0	0	0	0/5(0)

* : No. of mice with lesions/No. of mice sacrificed.

실험개시 10주 후에 각 군당 5마리의 마우스를 부검하여 관찰된 육안소견은 I군에서 중등도 4마리와 심한 정도 1마리로 5마리 전부에서 병변을 보였으며, II군은 중등도 2마리와 심한 정도 3마리로 5마리 전부에서 병변을 보였으며, IV군은 가벼운 정도 2마리와 중등도 1마리, 심한 정도 1마리로 5마리 전부에서 병변을 보였으며, 실험개시 10주에도 병변은 II군이 가장 심했고, 다음은 I군과 IV군 순으로 관찰되었다. III군과 IV군에서는 아무런 육안소견을 관찰할 수 없었다(Table 2).

Table 2. Gross lesions in the liver of mice sacrificed at 10 week post infection

Group	No. of mice			No. of mice with lesions(%)
	mild	moderate	severe	
I	0	4	1	*5/5(100)
II	0	2	3	5/5(100)
III	0	0	0	0/5(0)
IV	2	2	1	5/5(100)
V	0	0	0	0/5(0)

* : No. of mice with lesions/No. of mice sacrificed.

실험개시 14주 후에 각 군당 5마리의 마우스를 부검하여 관찰된 육안소견은 I군에서 중등도 3마리, 심한 정도 2마리로 5마리 전부에서 병변을 보였으며, 이중 2마리의 간에서 간농양 소견이 보였다. II군은 중등도 3마리와 심한 정도 2마리로 5마리 전부에서 병변을 보였으

며, 대부분의 경우 6주 시기 보다 간표면이 유백색 결절들에 의해 거칠어진 양상을 관찰할 수 있었으며, IV군은 중등도 4마리와 심한 정도 1마리로 5마리 전부에서 병변을 보였고, 간표면이 유백색 반점들에 의해 불규칙한 양상으로 관찰되었으며(Fig 2), 1마리의 간에서 크기 2×2cm의 유백색의 돌출물이 관찰되었다. I군과 II군의 육안적 소견은 IV군보다 심한 것이 관찰되었으며, III군과 IV군에서는 아무런 육안소견을 관찰할 수 없었다(Table 3).

Table 3. Gross lesions in the liver of mice sacrificed at 14 week post infection

Group	No. of mice			No. of mice with lesions(%)
	mild	moderate	severe	
I	0	3	2	*5/5(100)
II	0	3	2	5/5(100)
III	0	0	0	0/5(0)
IV	2	2	1	5/5(100)
V	0	0	0	0/5(0)

* : No. of mice with lesions/No. of mice sacrificed.

조직학적 소견 : 각 군에 대한 간의 특징적인 조직학적 소견은 다음과 같다. 실험개시 6주 후에 I군의 관찰된 조직학적 소견은 총체 및 총관이 존재하는 부위 주위로 간세포의 괴사, 호산구, 호산구, 림프구의 침윤을 볼 수 있었고, 담관의 증식은 중등도로 나타났으며, 총체나 총관 주위에는 거대세포가 동반되는 육아종이 소수 관찰되었고, 주위에는 결합조직의 증식이 경미하게 나타났다. II군에서 육안적으로 유백색 반점과 결절을 보이는 곳의 조직학적 소견은 간세포의 괴사와 정맥주위에 광범위한 염증세포의 침윤과 소수의 육아종이 관찰되었

다. 감염된 총체주위에는 간세포의 괴사와 염증세포의 침윤, 동양혈관의 확장이 관찰되었으며, 총체 주위에 총관이 둘러싸고 있는 것과 총관만이 모여있는 주위로 간세포의 괴사, 결합조직의 증식과 염증세포의 침윤이 관찰되었다. 문맥역의 담관상피의 심한 증생과 염증세포의 침윤이 관찰되었다(Fig 3). IV군의 조직학적 소견은 동양혈관에 염증세포의 국소적 침윤과 손상받은 막을 가진 *C hepatica* 성충에 의한 간세포의 괴사가 관찰되었고(Fig 4), III군과 V군에서는 특징적인 조직학적 변화가 관찰되지 않았다(Table 4).

실험개시 10주 후의 I군의 조직학적 소견은 실험개시 6주 후에 나타난 소견에 비해 염증세포의 침윤과 담관의 증식은 감소된 반면 육아종 형성이 더욱 뚜렷하였고, 섬유조직의 증식이 관찰되었다. II군의 소견은 총관과 총체주위에 염증세포의 침윤과 결합조직의 증식이 특징인 전형적 육아종이 관찰되었으며, 침윤된 염증세포의 대부분은 호산구였으며, 문맥역의 담관상피의 증생이 6주후 보다 감소되었고, 주위에 간질조직과 거대세포가 관찰되며, van Gieson 염색시 양성을 보이고, Gomori 은침전 염색에서도 양성을 보이는 섬유조직의 증식이 관찰되었다. IV군의 조직학적 소견은 작은 육아종내 총관의 불규칙한 형태와 경미한 석회화가 관찰되었다. III군과 V군에서는 특징적인 조직학적 변화가 관찰되지 않았다(Table 5).

실험개시 14주 후에 조직학적 소견은 I군에서 실험개시 10주 후에 나타난 소견보다 더욱 감염부위가 국소화된 소견을 보였으며, 더욱 진행된 육아종 형성과 섬유조직의 증식이 관찰되었으며, *C hepatica* 총체와 총관의 괴사와 석회화 소견을 보이는 육아종과 섬유조직의 증식이 더욱 증가한 것이 관찰되었으며, II군에서는 문맥

Table 4. Histopathological findings in the liver of mice sacrificed at 6 week post infection

Group	Lesion	Hyperplasia of bile duct	Infiltration of inflammatory cells	Granuloma	Fibrosis	Necrosis and calcification of egg and adult
I		++	+++	+	+	-
II		++	+++	+	++	±
III		-	-	-	-	-
IV		+	++	+	++	+
V		-	-	-	-	-

The degree of histopathological changes.

- : Within normal limits, ± : Slight, + : Mild, ++ : Moderate, +++ : Severe.

Table 5. Histopathological findings in the liver of mice sacrificed at 10 week post infection

Group	Lesion	Hyperplasia of bile duct	Infiltration of inflammatory cells	Granuloma	Fibrosis	Necrosis and calcification of egg and adult
I		+	++	+++	++	±
II		±	++	+++	++	+
III		-	-	-	-	-
IV		-	+	+	+	++
V		-	-	-	-	-

The degree of histopathological changes.

- : Within normal limits, ± : Slight, + : Mild, ++ : Moderate, +++ : Severe.

Table 6. Histopathological findings in the liver of mice sacrificed at 14 week post infection

Group	Lesion	Hyperplasia of bile duct	Infiltration of inflammatory cells	Granuloma	Fibrosis	Necrosis and calcification of egg and adult
I		±	+	+++	+++	+
II		±	+	+++	+++	+
III		-	-	-	-	-
IV		-	+	+	+	+++
V		-	-	-	-	-

The degree of histopathological changes.

- : Within normal limits, ± : Slight, + : Mild, ++ : Moderate, +++ : Severe.

역의 담관상피의 증생이 감소되었고, 소수의 호산구와 호중구의 침윤이 관찰되었다. *C hepatica* 충란을 포함한 전형적인 육아종과 주위에 결합조직의 심한 증식이 관찰되었고(Fig 5), van Gieson 염색과 Gomori 은침전 염색 시 뚜렷한 반응을 보였다(Fig 6, 7). IV군에서의 조직학적 소견은 I군과 II군에서 보다 훨씬 심한 *C hepatica* 충란의 괴사와 석회화 소견을 보이는 육아종이 관찰되었다(Fig 8). III군과 V군에서는 특징적인 조직학적 변화가 관찰되지 않았다(Table 6).

고 찰

*C hepatica*는 포유동물 특히 설치류에 기생하는 선충류로서 서식분포지역이 넓고 출현빈도가 높은 기생충이나 감염시기와 면역과의 관계와 감염력과 그에 따른 병변의 정도와 진행과의 관계는 연구된 바가 없다.

본 연구는 ICR계 마우스에서 CY로 인한 면역억제와 *C hepatica* 감염으로 인한 간병변에 대하여 형태학적 특성을 관찰하였던 바 간에서 전형적인 육아종과 섬유화

가 관찰되었다.

노²²에 의한 *C hepatica*에 감염된 랫드의 간에서의 육안적 변화는 실험개시 7주에는 dimethylnitrosamine을 개시제로 *C hepatica*를 촉진제로 한 군에서 60%, *C hepatica*를 개시제로 dimethylnitrosamine을 촉진제로 사용한 군에서 20%, *C hepatica*만을 단독감염시킨 군에서 60%의 감염율을 보였고, 감염정도는 전반적으로 경미한 소견을 보였는데, 실험개시 12주에는 dimethylnitrosamine을 개시제로 *C hepatica*를 촉진제로 사용한 군에서 80%, *C hepatica*를 개시제로 dimethylnitrosamine을 촉진제로 사용한 군에서는 40%의 병변을 보였으며, 감염정도는 전반적으로 중등도 병변을 보였다고 하였다.

본 실험에서 실험개시 6주와 10주, 14주 후에 CY로 면역을 억제시킨 후 *C hepatica*를 감염시킨 군, *C hepatica*를 감염시킨 후 CY로 면역을 억제시킨 군, *C hepatica*만을 단독감염시킨 군 모두에서 100%의 병변이 나타났으며, 실험개시 6주 후 보다 실험개시 10주 후에 병변이 훨씬 심했으며, 실험개시 14주 후에는 감염의 정도가 약간 감소하였으나 노²²가 랫드에서 관찰한 병변보다 훨씬 심

하게 나타났는데, 이는 Luttermoser⁷가 마우스보다 랫드에서 병변이 신속하고 특징적인 소견을 보인다고 보고한 것과 다소 상이한 결과이다. 이러한 결과는 본 실험이 마우스에서 면역억제제의 사용과 집중된 자충포장란의 수에 따라 *C hepatica*에 의한 병변이 심하게 나타났다고 사료된다.

본 실험에서 CY로 면역을 억제시킨 후 *C hepatica*를 감염시킨 군과 *C hepatica*를 감염시킨 후 CY로 면역을 억제시킨 군 및 *C hepatica*만을 감염시킨 군에서는 실험개시 6주 후의 병리조직학적 소견은 호중구, 호산구, 림프구, 대식세포의 침윤이 나타났으며, 소수의 육아종도 관찰되었다. 실험개시 10주 후에 CY로 면역을 억제시킨 후 *C hepatica*를 감염시킨 군과 *C hepatica*를 감염시키고 CY로 면역을 억제한 군 및 *C hepatica*만을 감염시킨 군에서 실험개시 6주 후보다 심한 육아종이 나타난 반면 호산구 침윤은 감소하였다. 실험개시 14주 후의 특징적인 소견은 *C hepatica*만을 감염시킨 군에서 총란의 괴사 또는 석회화된 소견을 볼 수 있었으며, CY로 면역을 억제시키고 *C hepatica*를 감염시킨 군과 *C hepatic*를 감염시키고 CY로 면역을 억제시킨 군에서는 더욱 증가된 육아종을 관찰할 수 있었고, 실험 전기간에 걸쳐 *C hepatica*만을 감염시킨 군에서 염증세포의 침윤과 육아종의 형성은 경미하게 나타났다.

이러한 육아종은 *C hepatica* 총란이 항원으로 작용하여 형성된 것으로 사료되며, Solomon과 Soulsby²³가 기술한 육아종의 형성소견과 유사함을 보였고 *C hepatica* 감염 전·후에 CY를 처리한 군이 *C hepatica*만을 감염시킨 군보다 심한 육아종의 소견을 나타내는 것은 CY로 인한 숙주의 질병에 대한 면역작용이 감소되었기 때문이라고 할 수 있다. Luttermoser⁷는 육아종 병변이 점차적으로 반흔조직과 칼슘침착에 의해 석회화 등으로 대체되었으며 감염이 오래된 병변내의 총란은 생존력이 점차 감소된다고 하였다. 총란이 존재하지 않는 성충 주위에는 염증세포의 침윤과 빠른 결합조직의 증식이 나타나기 때문에 총란이 부화되기 전에 반흔조직과 석회침착이 일어난다고 하였다. 본 실험에서 *C hepatica*만을 단독감염시킨 군에서 이와 유사한 반응으로 실험개시 6주 후에는 총체와 주위 간세포의 괴사가 관찰되었고, 실험개시 10주 후에는 총체와 총란의 구조가 불규칙하게 관찰되었고 소수에서 석회화 소견을 보였다. 실험개시 14주 후에는 더욱 많은 총란과 총체의 괴사와 석회화를

관찰할 수 있었던 것은 Luttermoser⁷가 관찰한 소견과 일치하며, 이러한 것은 숙주의 병원체에 대한 면역작용에 의한 것이라고 사료된다.

*C hepatica*와 관련되어 발생하는 간섬유증(hepatic fibrosis)과 간경변(hepatic cirrhosis)은 사람을 포함한 다양한 숙주에서 보고되었다²⁴⁻²⁶. 간섬유증은 간세포의 손상에 자극받아 형성되며, 섬유모세포(fibroblast)의 자극, 섬유(fiber)의 축적, 섬유의 이화작용 단계로 구분되고, 간세포의 영양대사의 국소적 방해나 중격형성을 특징으로 하는 간경변을 초래한다고 하였다²⁷.

본 실험에서 실험개시 6주 후에 CY로 면역을 억제시킨 후 *C hepatica*를 감염시킨 군과 *C hepatica*를 감염시킨 후 CY로 면역을 억제시킨 군, *C hepatica*만을 감염시킨 군에서 교원섬유와 세망섬유의 증식이 관찰되었고, 실험개시 10주 후에는 실험개시 6주 후보다 현저한 섬유증식이 관찰되었다. 실험개시 14주 후에는 실험개시 10주 후보다 훨씬 심한 소견이 관찰되었다.

앞으로 마우스에서 *C hepatica* 감염에 대한 간경변의 병리조직학적 소견은 마우스 간에 나타난 섬유증에 동반된 섬유조직의 종류와 type을 알기 위해 면역조직화학염색법이나 전자현미경을 이용한 연구가 시행되어야만 된다. 따라서 본 연구는 *C hepatica*에 의한 간의 형태학적 변화와 사람에서 섬유증을 동반하는 간경변의 형태학적 면에 기초적 자료로 이용되리라 사료된다.

결 론

본 연구는 ICR계 마우스에서 CY로 인한 면역억제와 *C hepatica* 감염으로 인한 간경변에 대하여 형태학적 특성을 관찰하였던 바 간에서 전형적인 육아종과 섬유화가 관찰되었다. 특징적인 소견은 다음과 같다.

육안적으로 간장의 표면에 한계가 명확한 유백색의 반점과 소결절들이 불규칙하게 산재해 있었고, 시간이 경과되면서 간표면이 울퉁불퉁하게 되었다.

병리조직학적 소견으로 *C hepatica* 총체분절과 총란 주위에 호산구, 호중구, 거대세포, 대식세포가 둘러싸고 있는 전형적 육아종이 형성되었고, 육아종 주위에는 다수의 섬유조직의 증식에 따른 섬유화가 관찰되었다.

C hepatica 감염시킨 후 CY를 처리한 군이 다른 군에 비해 병변이 심했다.

이상의 결과 마우스에서 *C hepatica* 감염에 의해 형성

된 간섬유증은 사람 간섬유증의 실험동물모델로 이용될 수 있으리라 사료된다.

Legends for figures

- Fig 1. At 6th week. Note yellowish white spots and small nodules on the surfaces of the liver of mouse infected with *C hepatica* and then injected with CY.
- Fig 2. At 14th week. Note the surface of the liver of irregular appearance with yellowish white spots in mouse infected with *C hepatica*.
- Fig 3. At 6th week. Note severe epithelial hyperplasia of the bile duct, infiltration of eosinophil, neutrophil and macrophage and fibrosis of mouse infected with *C hepatica* and then injected with CY. HE, $\times 200$.
- Fig 4. At 6th week. Note focal infiltration of eosinophil, neutrophil and macrophage and hepatic necrosis(N) around the adults of *C hepatica* having damaged membrane of mouse infected with *C hepatica*. HE, $\times 200$.
- Fig 5. At 14th week. Note severe fibrosis(CT) around the granuloma(G) containing eggs of *C hepatica* of mouse infected with *C hepatica* and then injected with CY. HE, $\times 100$.
- Fig 6. At 14th week. Note severe accumulation of collagen fiber of mouse infected with *C hepatica* and then injected with CY. van Gieson, $\times 100$.
- Fig 7. At 14th week. Note severe proliferation of reticular fiber of mouse infected with *C hepatica* and then injected with CY. Gomori's silver impregnation, $\times 200$.
- Fig 8. At 14th week. Note granuloma containing necrotized and calcified eggs of *C hepatica* of mouse infected with *C hepatica*. HE, $\times 200$.

1



2



GATE





참 고 문 헌

1. Calle S. Parasitism by *Capillaria hepatica* . Pediatrics, 27:648-655, 1961.
2. Wright KA. Cephalic sense organs of the parasitic nematode *Capillaria hepatica* (Bancroft, 1893). *Can J Zool* , 52:1207-1213, 1974.
3. Barrett MW, Chalmers GA. *Capillaria hepatica* (Nematoda : Trichuridae) in pronghorn antelope(*Antilocarpa americana americana Ord*) in Alberta. *J Will Dis* , 8:332-334, 1972.
4. Layne JN. Host and ecological relationships of the parasitic helminth *Capillaria hepatica* in Florida mammals. *Zoologica* , 53:107-123,1968.
5. Solomon GB, Handley CO. *Capillaria hepatica* (Bancroft, 1893) in Appalachian mammals. *J Parasitol* , 57:1142-1141, 1971.
6. Fülleborn F. Ueber den Infektionsweg bei *Hepaticola hepatica*. *Arch Schiff-u Tropen-Hyg* , 28:48-61, 1924.
7. Luttermoser GW. An experimental study of *Capillaria hepatica* in the rat and the mouse. *Am J Hyg* , 27:321-340, 1938.
8. Momma K. Notes on mode of rat infestation with *Hepaticola hepatica* . *Ann Trop Med Parasitol* , 24: 109-113, 1930.
9. Nishigori M. On the life history of *Hepaticola hepatica* . *J Forosan Med Assoc(2nd rept)* , 247:3-4, 1930.
10. 이찬욱. *Capillaria hepatica* 에 관한 실험적 연구. 기생충학잡지, 2:63-80, 1964.
11. Crowell WA, Klei TR, Hall DI, *et al* . *Capillaria hepatica* infection in coyotes of Louisiana. *J Am Vet Med Assoc* , 173:1171-1172, 1978.
12. Shorb DA. Experimental infestation of white rats with *Hepaticola hepatica* . *J Parasitol* , 17:151, 1931.
13. MacArthur WP. A case of infestation of human liver with *Hepaticola hepatica* (Bancroft, 1893) Hall, 1916 ; with sections from the liver. *Proc Roy Soc Med* , 17: 83-84,1924.
14. Attah EB, Nagarajan S, Obineche EN, *et al* . Hepatic capillariasis. *Am J Clin Pathol* , 79:127-130, 1983.
15. Beaver PC. Larva migrans : Parasitological reviews. *Exp Parasit* , 5:587-621, 1956.
16. Genka S, Deutsoh J, Stahle PL, *et al* . Brain and plasma pharmacokinetics and anticancer activities of cyclophosphamide and phosphoramidate mustard in the rat. *Cancer Chemother Pharmacol* , 27:1-7, 1990.
17. Mainland D, Sutcliffe MI, Decker JL, *et al* . A controlled trial of cyclophosphamide in rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* , 383:883, 1970.
18. Novack SN, Pearson CM. Cyclophosphamide therapy in Wegener's granulomatosis. *New Engl J Med* , 284: 938, 1971.
19. Steinberg AD, Kaltredier B, Staples PJ, *et al* . Cyclophosphamide in lupus nephritis : A controlles trial. *Ann Internal Med* , 75:165, 1971.
20. Yl stalo P, Kauppila A, Jouppila P, *et al* . Hepatic and adrenocortical function during cyclo-phosphamide therapy. *Acta Stet Gynecd Scand* , 52:299-300, 1973.
21. Asherson GL. Cyclophosphamide. *Blackwell Scientific Publications* , London, 325, 1984.
22. 노인순. 랫드에서 *Capillaria hepatica* 감염에 의해 발생하는 중격성 간경변에 관한 연구. 강원대학교 대학원 석사학위 논문, 1996.
23. Solomon GB, Soulsby Ej. Granuloma formation to *Capillaria hepatica* eggs. *Exp Parasitol* , 33:458-467, 1973.
24. Cochrane JC, Sagorin L, Wilcocks MG. *Capillaria hepatica* infection in man. *S Afr Med J* , 31:751-755, 1957.
25. Ewing GM, Tilden IL. *Capillaria hepatica* . *J Pediatrics* , 48:341-348, 1956.
26. Ward BL, Dent JH. *Capillaria hepatica* infection in a child. *Bull Tulane Med Fac* , 19:27-33, 1959.
27. Popper H, Udenfriend S. Hepatic fibrosis : Correlation of biochemical and morphologic investigations. *Am J Med* , 49:707-721, 1970.