

日本住血吸虫症患者の血清 IgE 値について

石 崎 達 小 早 川 隆 敏
伊 藤 洋 一 保 阪 幸 男
(国立予防衛生研究所寄生虫部)

久 津 見 晴 彦 薬 袋 勝
梶 原 徳 昭 三 木 阿 い 子
(山梨県立衛生研究所地方病科)

(昭和49年5月1日 受領)

緒 言

寄生虫感染症において患者血清中の IgE 値が著しく上昇することは既に多数の学者により報告されている。

すなわち Johansson ら (1968 b) は Ethiopia の小児回虫症で, Hogarth-Scott ら (1969) は *Toxocara canis* の幼虫迷入症で数千 ng/ml に及ぶ IgE の著しい上昇を報告した。また鉤虫症 (Arbesman ら, 1972), 腸カピラリア症 (Rosenberg ら, 1970) などの報告もある。

とくに住血吸虫症においては外国では Ball ら (1971: 1) の報告があり, わが国では1971年以後に各種寄生虫症の患者血清 IgE 値の報告が相次いだ。すなわち伊藤ら (1972), 小島ら (1972) および石崎ら (1973) の測定値がそれである。更に伊藤ら (1973 a), 宮本ら (1973) は RAST 法により特異的 IgE の測定も報告している。これらの報告により日本における日本住血吸虫症患者の IgE level が漸次解明されてきているが, それぞれの報告者は研究の立場が少しずつ異なるので若干データの解析に差を生じている。

そこで私たちは先に学会に報告 (石崎ら, 1973) した

データを更に検討して, 日本住血吸虫症患者の IgE 値の変動に特徴を認めたのでここに報告する。

研究対象と研究方法

1. 研究対象: 昭和47年3月, 山梨県下の日本住血吸虫症流行地の3部落の住民検診を行ない, MIFC 集卵法により糞便検査を3回行なつて抽出した虫卵陽性者とその家族合計39名を研究対象とした。対象者の地域, 年齢, 性別は Table 1 の通りである。

2. 研究方法

(1) 検便: MIFC 集卵法の山梨医研改良法 (太田ら, 1957) を用いて同一対象に7日間隔で3回検便し, 日本住血吸虫卵の陽性・陰性を決定した。

(2) 皮内反応: 日本住血吸虫を材料とし Melcher 法 (Melcher, 1943) により acidic soluble protein fraction を抽出し, 生理的食塩水稀釈でその protein 30 $\mu\text{g/ml}$ 含有液を基準液とした。ツベルクリン注射器と皮内針を用い前腕屈側皮内にこの基準液を略0.02 ml (直径約4 mm の膨疹形成) 注射し, 15分後の膨疹と発赤の直径 (互に直角に交る2直径の平均値) を計測し, 石崎

Table 1 Subjects for the investigation

District of inhabitants	Total	Male (ages)					Female (ages)				
		20~	30~	40~	50~	60~	20~	30~	40~	50~	60~
Tatomi	10	1(1)*	1	1(1)	1	2(1)	2(1)		1(1)	1	
Shikishima	15		2(2)	1(1)	2(1)	1(1)	2	1	6(4)		
Nirasaki	14		1(1)	1(1)	2	2(1)	1(1)	3	2(1)	2	
Total	39	1(1)	4(3)	3(3)	5(1)	5(3)	1(1)	7(1)	1	9(6)	3

* Number in parentheses indicate the number of people positive for eggs of *S. japonicum*

(1961) の判定基準により 膨疹 9 mm 以上または発赤 20 mm 以上を陽性と判定した。

なお、陽性者については更に同抗原液の倍々稀釈系列を注射して、陽性皮内反応閾値 (石崎, 1963) を測定した。

(3) COP test (circumoval precipitin test) Oliver-Gonzalez (1955) が考案した方法で、日本住血吸虫卵については横川ら (1966, 1967), 久津見 (1968), 蒲池 (1969) の報告がある。感染後 40~50 日のマウスの肝と小腸を trypsin による消化法 (横川ら, 1966) で消化し虫卵を遊離する。被検血清と上記虫卵の含有液を等量に混合し、38°C 24 時間保存したのちに検鏡する (最近はこの操作をスライドガラス上で行なう)。陽性の場合虫卵の周囲に明瞭な絮状沈降物を形成する。虫卵 100 個を鏡検して 5 個以上絮状物をみとめた場合陽性とした。

(4) 血清 IgE の測定 (Johansson ら, 1968 a, b; Gleich ら, 1971)

シオノギ製薬より提供を受けた Pharmacia 社の Kit を用い ^{125}I -IgE による radio immunoassay 法を行なった。

既知濃度の standard IgE 液系列 (0.1, 2.5, 5, 25, 100, 200, 400 ng/ml) と ^{125}I -IgE を遠沈管内で混和し、次にこれに sephadex-anti IgE complex を加えて密栓し、室温で 24 時間回転 incubation を行なった。固相である sephadex 粒子は管底に集まるので必然的に sephadex-anti IgE と結合した standard IgE と ^{125}I -IgE は管底に集められる。

Sephadex-anti-IgE に結合する ^{125}I -IgE と standard IgE 量は互に反比例するので上清を吸引除去し、standard IgE 濃度 0 のときの ^{125}I のカウント値を 2 とすると、各 standard IgE 濃度液のカウントを 2 で除しこれを片対数グラフにのせ standard curve を求めると Fig. 1 のようになった。

そこで次に standard IgE 液の代りに被検血清を入

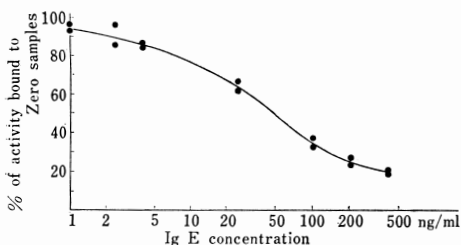


Fig. 1 Standard curve of IgE titer by RIST

れ同じ操作を行ない standard curve から被検血清中の IgE 値を測定した。

(5) データ解析方針

日本住血吸虫抗原による皮内反応, COP test, 糞便内虫卵検査の成績を組合せると、石崎 (1973) が解析したように全部陰性群, 皮内反応だけ陽性群 (日本住血吸虫既往感染者, 現在罹患の可能性がほとんどなし), 皮内反応と COP test 陽性群 (感染の事実はあるが, 現在なお罹患中かどうか不明), 全部陽性群 (現在罹患中) に分けられるので、この報告ではこの 4 群を比較検討した。

研究成績

1. 血清 IgE 値と日本住血吸虫感染との関係

方法論でのべたように、日本住血吸虫抗原による皮内反応成績, COP test 成績, 糞便内虫卵検査成績を組合せて、表 2 のように 4 群に分けた。

この 4 群の血清 IgE 値を比較したのが Table 2 である。この場合 IV 群は 1000 ng/ml 以下と以上に明らかに群別できるのでこれを IV 1 群, IV 2 群に分けた。

Table 2 Difference of IgE levels in 4 groups classified by the results of three different examinations.

Groups	Cases	Skin test	C.O.P	Eggs-in feces	IgE Mean \pm ng/ml SD
I	5	-	-	-	212 \pm 196
II	6	+	-	-	256 \pm 133
III	9	+	+	-	455 \pm 86
IV	a	+	+	+	336 \pm 185
	b				2006 \pm 952

表の如く、I 群は正常人群と考えられるが IgE は平均 212 ng/ml と低く、この値は従来発表されている正常値とほとんど同じである。この正常人群の値に対し、過去に住血吸虫感染はあつても現在はほとんど全部が感染していないと考えられる II 群は、正常群とほとんど同じ IgE 値を示した。しかし、皮内反応陽性の外に COP 反応陽性なので、現在罹患中の疑もある。III 群の IgE 値は平均 455 ng/ml で若干高値を示した。この値は一元配置法検定で 5% 以下の危険率で有意差を示した。

また、皮内反応, COP 反応, 糞便内虫卵のすべてが陽性、すなわち現在罹患が確認された群の IgE 値は、正常値から 4000 ng/ml まで広く分布した。これを仮に 1000 ng/ml で分けてみると半数がこの限界を越し、半

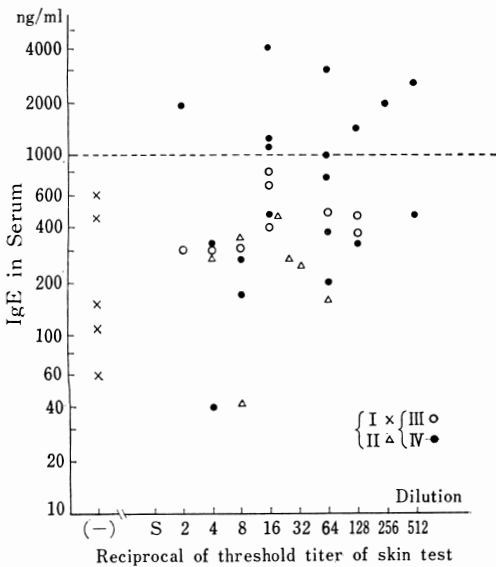


Fig. 2 Correlation between IgE values and threshold titers of skin test by the antigen of *S. japonicum*

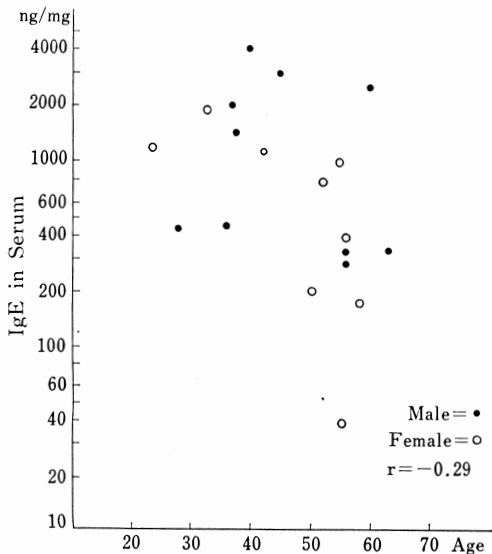


Fig. 3 Correlation between IgE values and ages (sex) of patients in IV group

数がそれ以下にとどまつた、この分布の関係は後述の Fig. 2 をみれば明らかなように、正常値範囲内にあるものと (IV a), 明らかに著増している群 (IV b) に分けられる。

2. 皮内反応閾値と血清 IgE 値との関係

日本住血吸虫 Melcher 抗原による皮内反応閾値と血

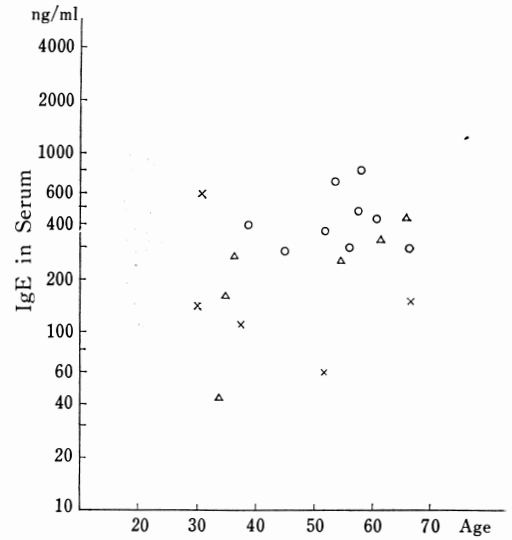


Fig. 4 Correlation between IgE values and ages in II and III Groups

清 IgE 値の相関図を作ると Fig. 2 の如くなる。前節でのべた 4 群の分布をこの図でみるとたしかに I, II 群の IgE 値分布は差がなく、III 群, IV 群では、I, II 群に比して高い IgE 値に分布している。

一方、日本住血吸虫抗原皮内反応閾値（稀釈倍率）と血清 IgE 値の間には有意の相関がみとめられなかつた。しかし IgE 値 1000 ng/ml をこえる場合は大部分 (8/9) が皮内反応基準液の 16 倍以上の閾値を示した。

3. 血清 IgE 値と性別、年齢との関係

IV 群 19 名だけについて年齢、性別と血清 IgE 値の変動をみると Fig. 3 のように性別による差はみとめられないが、若年齢層で高い IgE 値を示すように思われる結果をえた。χ² テストで 1% 以下の危険率で有意差を示した。しかし相関係数 $r = -0.29$ であまり高い相関ではない。

I ~ III 群 20 名につき年齢と血清 IgE 値の変動をみたのが Fig. 4 である。これでは全く何らの相関がない。

考 按

本研究の対象者のうち皮内反応、COP、検便すべて陰性のものは非感染者（あるいは免疫学的にも完全治癒者）と考えられる。Johansson (1968 a) は RIST 法で 125 例の正常人あるいは輸血供血者の血清 IgE 値をしらべ平均 248 ng/ml で正常範囲 (96% 信頼限界) 56.1 ~ 1000 ng/ml としている。この値は研究者および測定法によつて差があるが日本人を対象とした伊藤 (1972) の成

績は平均 298 ng/ml, 小島ら (1972) の健康成人男女 40 例の血清 IgE 値は 300 ng/ml であった。私達の I 群もこの範囲に入る。すなわち I 群は本研究の対照として役立つと考えられる。

伊藤 (1973 b) によれば日本住血吸虫症患者の血清 IgE 値は駆虫成功により短期間 (1 年前後) に対照群に近くという。とすれば現在は罹患していないと考えられる II 群の IgE 値が対照群と差のないことは伊藤の報告を裏付けるものと思う。

問題は III 群と IV 群である。IV 群は糞便内に虫卵を証明しているので、現在罹患と考えてよい。この群 (19 例) は IgE 値上昇群と正常範囲群 (1000 ng/ml 以下) に分けられた。集団検診で 1 回だけの検査であるから IgE 値 1000 ng/ml 以下の人達がつねに低値とはいえない。これは IgE 値が感染との関係で変動する 1 断面をみた結果であると考えべきだろう。しかし、とに角、同じ現在罹患者でも増加している者といない者があることは確認できる。この考え方で III 群をみると、この群は糞便内虫卵が陰性であるから現在なお罹患者も含まれる可能性もあるが過去の罹患者もあると考えられる。しかし COP 反応が陽性ということは短期間に消失傾向を示す COP 抗体が存在することで感染の有無は別として IgE 以外の抗体産生活動がなお行なわれていることを示し、かかる群では正常人対照群 (I 群) に比して IgE 値がふえていると考えてもいいのではあるまいか。

血清 IgE 値と皮膚組織固着 IgE を示す皮内反応閾値との関係に相関がみとめられなかつたのは total IgE を測定したためと思われる。これは次の報告にゆずる。

しかし現在感染者 (IV 群) において IgE 値が年齢の若い者に高く出るとは、感染がより新しいこと、生体反応が活発であるなどの要素を示すものとして興味がある。

総括と結論

山梨県の日本住血吸虫症流行地の 3 部落住民検診において MIFC 集卵法 (3 回) により抽出した虫卵陽性者 19 名およびその家族 20 名につき Johansson 法 (RIST) による血清 IgE 値の測定および日本住血吸虫 Melcher 抗原皮内反応と同閾値、COP 反応、検便を行なった。

その結果を解析すると、正常群 (5 名) と皮内反応だけ陽性群 (6 名) では IgE 値は正常範囲、皮内反応と COP 反応陽性群 (9 名) の IgE 値は 800 ng/ml 以下であるが、前記 2 群より高い平均値を示した。皮内反応、

COP 反応、検便の 3 者陽性群 (19 名) は 9 名が 1000 ng/ml を越え、10 名がそれ以下にとどまった。すなわち現在罹患者では IgE の増加者と正常範囲にとどまる者がある。

血清 IgE 値 (total IgE 値) と皮内反応閾値 (稀釈倍率として) は相関がみとめられないが、1000 ng/ml 以上では一般に高い閾値を示した。

現在感染者 (皮内反応、COP 反応、検便陽性) において年齢の若い層に血清 IgE 値が高かつた。

文 献

- 1) Arbesman, C. E., Ito, K., Wypych, J. I., Wicher, K. (1972): Measurement of serum IgE by a one-step single radial radio diffusion method, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 49, 2, 72-80.
- 2) Ball, P. A. J., Vollep, A. and Taffs, L. F. (1971): Hypersensitivity to some nematode antigens. *Brit. Med. J.* 1, 210-211.
- 3) Gleich, G. J., Averbek, A. K. and Swedlund, H. A. (1971): Measurement of IgE in normal and allergic serum by radioimmunoassay, *J. Lab. Clin. Med.*, 77, 4, 690-698.
- 4) Hogarth-Scott, R. S., Johansson, S. G. O. & Bennich, H. (1969): Antibodies to *Toxocara* in the sera of visceral larva migrans patients: The significance of raised levels of IgE, *Clin. Exp. Immunol.*, 5, 619-625.
- 5) 石崎 達, 荒木英斉, 久津見晴彦 (1961): 皮内反応の基礎的研究 (1). 即時皮内反応陽性判定基準及び反応の特質について, *アレルギー*, 10, 5, 307-317.
- 6) 石崎 達 (1963): 即時皮内反応一陽性判定基準を中心にして, *アレルギー*, 12, 1-2, 14-30.
- 7) 石崎 達 (1973): 寄生虫皮内反応の本質とその応用, *寄生虫学雑誌*, 22, 1, 13-33.
- 8) 石崎 達, 小早川隆敏, 伊藤洋一, 保阪幸男, 久津見晴彦, 葉袋 勝, 梶原徳昭, 三木阿い子 (1973): 日本住血吸虫感染者の IgE レベルと皮内反応閾値の関係, *寄生虫学雑誌*, 22, 1, 東日本支部大会記事特集, 補頁, 17.
- 9) 伊藤幸治, 沢田利貞, 佐藤久美子 (1972): 各種寄生虫疾患における血清 IgE 値と IgE 抗体に関する研究. *寄生虫学雑誌*, 21, 増刊号, 31.
- 10) 伊藤幸治, 松橋 直, Woodfield, P. C. (1973 a): Polystyrene Rast による抗寄生虫抗体, 特に IgE 抗体の測定について, *寄生虫学雑誌*, 22, 増刊号, 66.
- 11) 伊藤幸治, 沢田利貞, 松橋 直 (1973 b): 寄生虫疾患における血清 IgE レベルと IgE 抗体, *アレルギー*, 22, 1, 29-30.
- 12) Johansson, S. G. O., Bennich, H. & Wide

- L. (1968 a) : A new class of immunoglobulin in human serum, *Immunol.*, 14, 265-272.
- 13) Johansson, S. G. O., Mellbin, T. & Vahlquist, B. (1968 b) : Immunoglobulin levels in Ethiopian preschool children with special reference to high concentrations of immunoglobulin E (Ig ND), *Lancet*, 1968, 1, 1118-1121.
- 14) 蒲池純久(1969) : 日本住血吸虫症既往者の Circumoval precipitin test, *寄生虫学雑誌*, 18, 404-405.
- 15) 小島莊明, 横川宗雄, 多田富雄(1972) : 寄生蠕虫症におけるレアギン型抗体に関する研究(3). 蠕虫症患者の血清 IgE 値の上昇について. *寄生虫学雑誌*, 21, 増刊号, 32.
- 16) 久津見晴彦(1968) : 住血吸虫卵による COP 反応の研究(1), 虫卵周囲沈降物形成の観察. *寄生虫学雑誌*, 17, 285-286.
- 17) Melcher, L. D. (1943) : An antigenic analysis of *Trichinella spiralis*, *J. Infect. Dis.*, 73, 31-39.
- 18) 宮本昭正, 真野健次, 伊藤幸治, 富谷百合子, 堀内淑彦(1973) : Paper disc を用いての Radioallergosolvent Test (RAST) に関する研究, *アレルギー*, 22, 9, 584-593.
- 19) Oliver-Gonzalez, J., Ramos, F. L. and Coker, C. M. (1955) : Serological reactions against egg antigens as an aid in the evaluation of therapy in schistosomiasis, *Am J. Trop. Med. & Hyg.*, 4, 908-912.
- 20) 太田秀浄, 佐藤重房(1957) : 寄生虫卵各種集卵法についての研究, 特に日本住血吸虫卵の MIFC 法による集卵法について, *北関東医学雑誌*, 7, 68.
- 21) Rosenberg, E. R., Whalen, G. E., Bennich, H. & Johansson, S. G. O. (1970) : Increased circulating IgE in a new parasitic disease—human intestinal capillariasis, *New Engl. J. Med.*, 283, 1148.
- 22) 横川宗雄, 佐野基人(1966) : 日本住血吸虫症の免疫血清学的診断法に関する研究(2), Circumoval Precipitation Test (COPT) に使用する感染マウス臓器内虫卵の分離集卵法について, *寄生虫学雑誌*, 15, 394-398.
- 23) 横川宗雄, 佐野基人, 荒木国興(1967) : 日本住血吸虫症の免疫血清学的診断法に関する研究(3) Circumoval Precipitation Test (COPT) に関する研究, *寄生虫学雑誌*, 16, 77-84.

Abstract

DETERMINATION OF IgE VALUES IN SERA FROM PATIENTS OF
SCHISTOSOMIASIS JAPONICA

TATSUSHI ISHIZAKI, TAKATOSHI KOBAYAKAWA, YOICHI ITO,
YUKIO HOSAKA

Department of Parasitology, National Institute of Health, Tokyo 141

HARUHIKO KUTSUMI, MASARU MINAI, NORIAKI KAJIHARA

AND AIKO MITSUGI

Yamanashi Prefectural Institute for Public Health, Kofu 400

Serum IgE values were measured by the RIST method on the inhabitants of 3 districts in an endemic area of Yamanashi Pref. Stool examinations by the MIFC method 3 times per examinee, intradermal test with the Melcher's antigen and the circumoval precipitin (COP) test were also performed.

The subject consisted of 19 egg positive cases and 20 persons from their families.

The results revealed that IgE values for the normal group were 212 ng/ml on an average. The group showing only a positive skin reaction but negative for ova and COP test were all within normal limits. The group positive for both skin and COP tests but negative for ova had IgE values less than 800 ng/ml, the mean values, however, appearing higher than those of the above two groups. Of the 19 cases which gave all the positive results in the immunological tests and stool examination, 9 had IgE values exceeding 1000 ng/ml, while the remaining 10 cases had lower values. Of those currently infected (i.e. positive skin reaction, COP test and stool examination), those in the younger age bracket had relatively high serum IgE values. Thus, it should be noted that an elevated IgE value may not necessarily be expected in sera from such patients with current infection.

No correlation was found between serum IgE levels (expressed as total IgE) and the threshold titers of the intradermal test (expressed as the antigen-dilution factor), although there was a tendency to parallelism between both in the group where extremely high IgE values (1000 ng/ml or more) were shown.