

フィラリア浸淫の一指標としての皮内反応

多田 功*

九州大学医学部寄生虫学教室 (主任 宮崎一郎教授)

尾辻 義人

鹿児島大学医学部第2内科学教室 (主任 佐藤八郎教授)

(1967年2月27日受領)

序 論

フィラリア症の免疫学的診断法として、以前から皮内反応が着目されている。現在、フィラリア虫体からの抗原成分の分離・精製とそれをを用いる皮内反応については、注目すべきいくつかの研究がなされつつある。しかし、その実用化にはまだ多くの問題点があり、多方面からの検討がのぞまれている。

フィラリア感染が独自の性質のため、少なくとも臨床的な目的で、個々のフィラリア症、殊に仔虫保有者のみを診断することは困難であると考えられる。即ち、感染の媒介者である蚊の吸血に際して、フィラリア感染幼虫が人体内に侵入しても、すべての例が発病するものではなく、一定数以上の幼虫が侵入しなければ発病に至らないと考えられる。このため、幼虫侵入により感作を受け、皮内反応陽性を呈する例でも、感染が起こっていない場合がある。また感染者でもすでに成虫が死滅して急性症状を呈しないものも、長期間陽性反応を示すが、末梢血中に仔虫を見得ないであろう。従つて、皮内反応陽性者をもつて直ちにフィラリア症罹患者とは断定できない。Taliaferro & Hoffman (1930) によると、仔虫保有率10~13%の浸淫地の出身であり、感染を受けていると考えられた56名の被検者のうち52名までが陽性反応を示した。同様に、現在までの諸家の報告によつても、反応陽性率が数10%の集団の中で見出される仔虫保有率は数%~10%にすぎない。たとえば、片峰(1963)は浸淫地住民で反応陽性を示した456名のうち仔虫保有者は

17.4%を占めたにすぎないと述べた。しかし、皮内反応がもつこのような特性を異なった観点から考察すれば、ある地域住民が媒介蚊によりどの程度のフィラリア侵襲にさらされているかを推定できよう。このため、浸淫地域の住民集団における反応陽性者の状況を分析することにより、フィラリア浸淫の疫学的指標としての皮内反応の役割が期待できる。

皮内反応のこのような応用は、必ずしも皮内反応が将来も免疫診断に役立たないことを示すものではないであろう。フィラリア感染が起こる際に、抗体産生に特異的に関与する虫体成分(たとえば仔虫の成分)の免疫学的解明と、更には従来の抗原の分離・精製法を改良する事により皮内反応の将来に期待は持てよう。

この論文では、著者らがいくつかの住民集団について実施した皮内反応の成績を、疫学的な立場から整理して報告する。

皮内反応の方法・対象

皮内反応の方法や抗原などについてはすでに著者らが報告したものに拠つた。即ち、使用した抗原はFPT(多田・川島, 1962)であり、マーズニン(1:10,000)を加えた生理的食塩水中にFPTを20 μ g/ml含有せしめ、その0.05mlを被検者前腕に皮内注射した。更に、15分後に丘疹径(縦×横の平均値)を測定し、判定基準には9.0mmという著者ら(Tada & Kawashima, 1964)の基準を用いた。

皮内反応は夜間検血に並行して実施し、その対象地域

本研究の一部は第13回千代田生命社会厚生事業助成金の援助によりなされたのでこゝに明記して感謝の意を表す(宮崎一郎)

* 現所属: 鹿児島大学医学部医動物学教室 (主任 阿部康男教授)

Table 1 Areas, date and the numbers of persons examined by skin test, and the microfilaria positives in each area

Areas examined	Date	No. of persons examined	Frequency of microfilaria positives in percent
Iojima, Nagasaki (Fig. I-1, III-5)	1963	148	2.7
Nagate, Nagasaki (Fig. I-2, III-8)	1966	193	13.0
Nishinoura, Oita (Fig. I-6, III-1)	1965	440	0.0
Tanoura, Oita (Fig. I-7)	1964	50	0.0
Shiuchi, Oita (Fig. I-8, III-2)	1964	103	0.0
Ishima, Oita (Fig. I-9, III-3)	1964	207	0.0
Imuta, Kagoshima (Fig. I-3, II-1~8, III-4)	1966	628	2.9
Komuta, Kagoshima (Fig. I-4, III-6)	1966	95	2.1
Ashiken, Kagoshima (Fig. I-5, III-7)	1962	345	21.7
Higawa, Okinawa (Fig. I-10)	1964	56*	(26.0)
A Defense Base in Miiraku, Nagasaki (Table 3)	1964	135	0.7
A Defense Base in Shimokoshiki-jima, Kagoshima (Table 3)	1964	160	0.6

* School children. The rate of microfilaria positives demonstrated, was obtained from the inhabitants of Higawa village.

・人員・期日・対象集団の仔虫保有率については Table 1 に示した。このうち、長手部落住民については長崎大学医動物学教室により、また大分県の塩内・石間・田ノ浦・西野浦の住民については、大分県衛研と共同で、芦検については東大伝研寄生虫部により、他の地域については著者らにより検血が実施された。皮内反応はすべて著者らにより実施されたが、長手部落のみ長崎大学風研寄生虫部と共同で実施した。

皮内反応成績およびその考察

対象地域のうち、10地区の住民集団における皮内反応発現状況を Fig. 1 に示した。夫々の図は被検集団の皮内反応丘疹径 (mm) の度数分布 (%) を示したものである。また、図中に丘疹径 9.0mm に陽性判定限界を示す点線を入れた。石崎ら (1963, 1964) や著者ら (多田ら、

1963) がすでに述べているように、住民集団における皮内反応の度数分布は二峰性を示す事が知られていて、反応の判定境界を考察する上でも重要である。今回の成績の中では、蘭傘田 (I-3)、芦検 (I-5) などで殊に著明な二峰性分布が見出される。

丘疹径 9.0mm を境界にして、右側 (9.0mm 以上) に属する人員の割合が大きいほど、フィラリアによる感作を受けたものがその地域に多く、逆に、きわめて浸淫の低い集団では大部分が 9.0mm より左側 (即ち陰性反応域) に属するものである。後者の例として、図に示されるように、仔虫検出率 0 の大分県の 4 部落 (西野浦、田ノ浦、塩内および石間) の場合があげられよう (I-6~9)。一方、高い浸淫率を示す長手 (I-2)、比川 (I-10)、芦検 (I-5) などでは、9.0mm 以上を示す者の割合が大きい。中でも比川部落の場合、対象はすべて小学校児童であるにもかかわらず、56 名中 53 名 (94.6%) まだが陽性反応を示していた。この小学校の在る部落の住民間の仔虫保有率は 26.0% ときわめて高いため、すでに幼年令層においても、このように多くの者が感作を受けていることが推定されよう。

ここで問題となるのは、集団における反応陽性率は、その集団を構成する年令集団によって異なる事実である。これは、フィラリア感染は食習慣や年令・性などと無関係に、感染幼虫保有蚊の吸血という、えり好みなしの現象に付随して起ることに関連がある。このような理由のために、フィラリア感染の機会は年を経る毎に頻度が高く、従つて感作を受け、更には発病する者も年令の増加と共にたかまるものである。このために、一般に幼若年層における反応陽性者は青・壮年層の間のそれより少ない。従つて、一般的に幼若年者を多く含む集団では反応陽性率は低く、見かけ上のフィラリア浸淫は低く考えられよう。即ち、年令を考慮せずに、感作を受けたものの多少を論ずることはできない。

そこで、年令と皮内反応発現状況との関連を解明するために、蘭傘田部落住民 628 名を 10 才毎の 8 群に分け、夫々の群における丘疹径の度数分布を Fig. 2 に示した。これによると、0-9 才の群では大部分 (72.2%) が陰性反応を示しているが、年令が高い群では徐々に陽性者の割合が増加している。これを数値で示したのが Table 2 である。年令の上昇と共に感作を受けた者の占める割合が増大する事が明らかである。一方、反応陽性率を夫々の年令群における仔虫保有率と比較すると、0-9 才代で 0%、10-19 才で 1.2%、20-29 才で 4.8% と仔虫保有

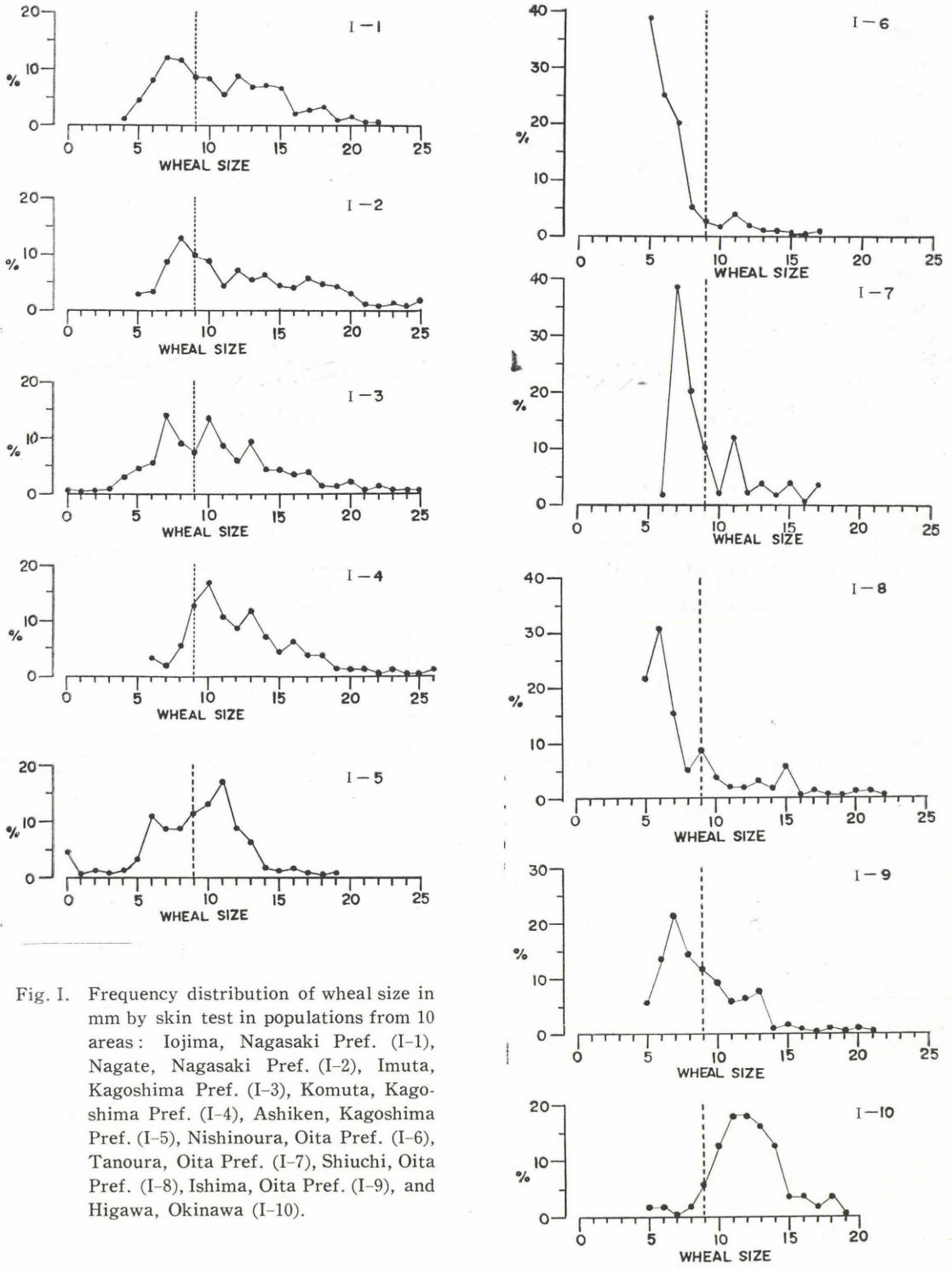


Fig. I. Frequency distribution of wheal size in mm by skin test in populations from 10 areas: Iojima, Nagasaki Pref. (I-1), Nagate, Nagasaki Pref. (I-2), Imuta, Kagoshima Pref. (I-3), Komuta, Kagoshima Pref. (I-4), Ashiken, Kagoshima Pref. (I-5), Nishinoura, Oita Pref. (I-6), Tanoura, Oita Pref. (I-7), Shiuchi, Oita Pref. (I-8), Ishima, Oita Pref. (I-9), and Higawa, Okinawa (I-10).

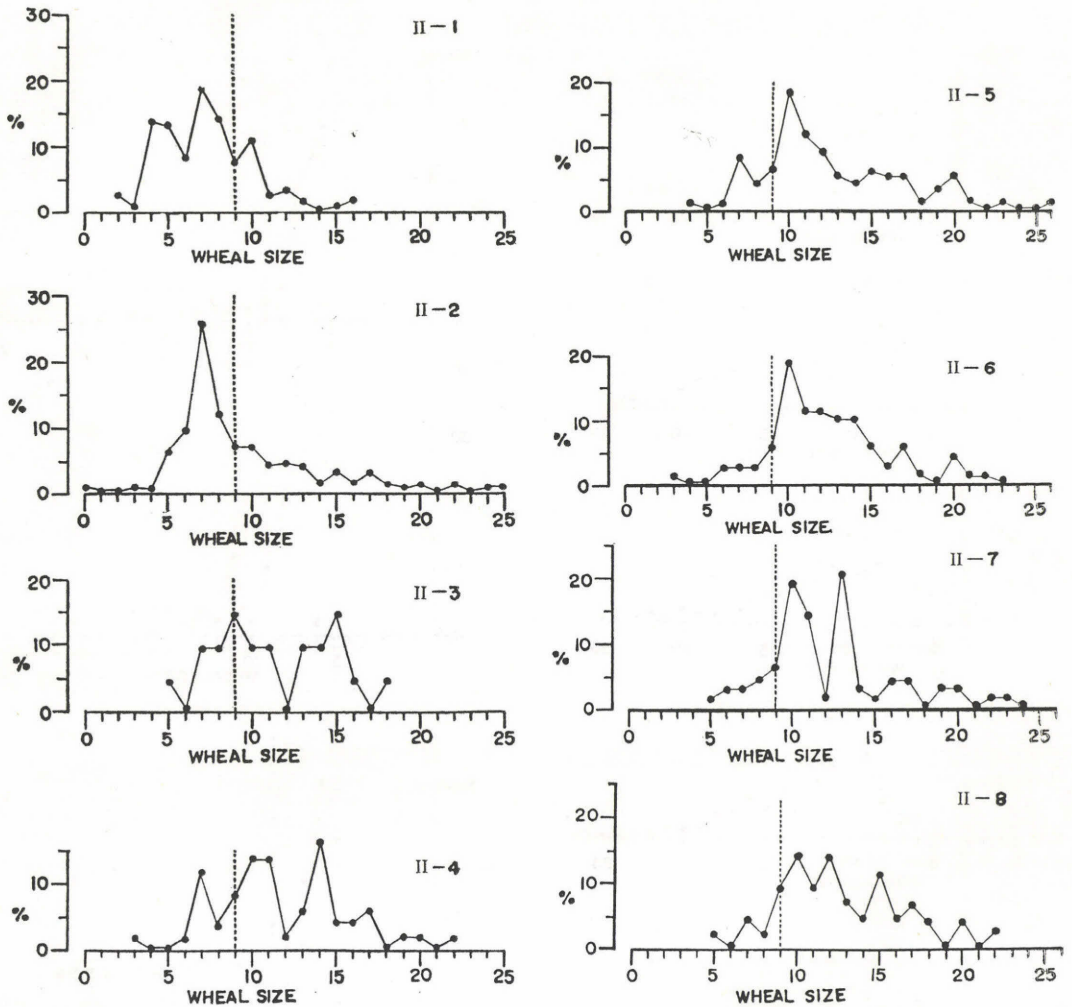


Fig. II. Frequency distribution of wheal size in mm by skin test in a population of Imuta village, Kagoshima Pref. arranged by age-groups. 0-9 years old (II-1), 10-19 (II-2), 20-29 (II-3), 30-39 (II-4), 40-49 (II-5), 50-59 (II-6), 60-69 (II-7), and 70-79 (II-8).

Table 2 Frequency distribution of positives in ages from the inhabitants of Imuta village (1966)

Age groups by years	No. persons examined	No. microfilaria positives (%)	Percent of positives by skin test
0-9	122	0 (0)	27.8
10-19	162	2 (1.2)	44.5
20-29	21	1 (4.8)	76.2
30-39	50	1 (2.0)	80.0
40-49	94	3 (3.2)	85.0
50-59	70	5 (7.1)	89.9
60-69	62	1 (1.6)	87.2
70-79	44	4 (9.1)	90.9

率は夫々の群における皮内反応陽性率と平行して上昇している。しかし30才代以上ではこの関係はくずれ、皮内反応陽性率は高いにもかかわらず仔虫保有率は必ずしもこれに対応して高くはない。このような差異が見られることについては、感作による過敏状態と個体内に仔虫が出現する期間とが必ずしも一致しないこと、即ちある時期をすぎると仔虫が消失する事があること、また感作は受けたが感染に至らず、従って仔虫の出現をみるに至らない個体のあること等を示すと考えられよう。

なお、石崎ら (1964) が愛媛県三崎町の住民について示した年令別の状況も著者らの場合と同様の年令的推移を示して興味深い。Ciferri *et al.* (1965) がサモア島民に

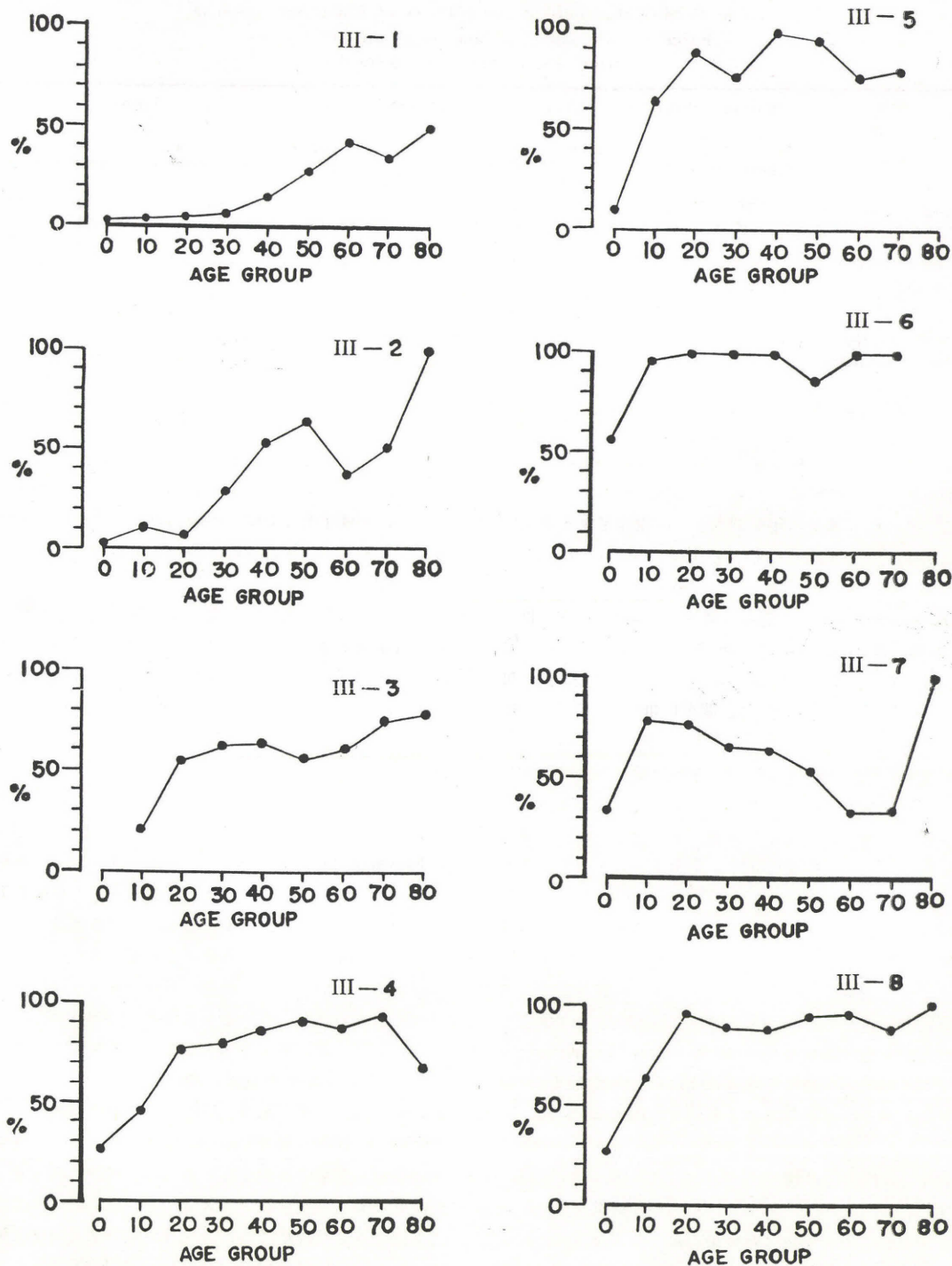


Fig. III. Frequency distribution of positives by skin test in 8 populations arranged by age-groups. Nishinoura (III-1), Shiuchi (III-2), Ishima (III-3), Imuta (III-4), Itojima (III-5), Komuta (III-6), Ashiken (III-7) and Nagate (III-8).

Table 3 Skin reactions of the soldiers of Japan Self Defense Force in two bases, in relation to the prefectures from which they were derived

Prefecture	Shimokoshikijima		Miiraku		Total	
	No. of the examined	No. of positives	No. of the examined	No. of positives	No. of the examined	No. of positives (%)
Kagoshima	51	21	18	3	69	24 (34.8)
Nagasaki	9	2	54	19	63	21 (33.3)
Oita	8	1	6	3	14	4 (28.6)
Kumamoto	23	2	16	4	39	6 (15.4)
Fukuoka	16	1	15	2	31	3 (9.7)
Miyazaki	16	1	15	0	31	1 (3.2)
Saga	8	0	11	0	19	0 (0.0)
Other prefectures except Kyushu	29	1	29	3	58	4 (6.9)

ついて犬フィラリア粗抗原を使用した成績によっても、年令増加と反応陽性率の上昇との相関が明らかである。

このような立場から年令群別の反応陽性率を8地域住民集団について集計したものを Fig. 3 に示した。年令の増加と共にきわめてゆるやかに陽性率が上昇する場合(西野浦, III-1), やや急な上昇を示す場合(塩内 III-2, 石間, III-3), および, 0-9才代で陽性率がすでに高く且つ年令と共に急に高くなっている場合(長手 I-III 8, 芦検 III-7, 小牟田 III-6, 蘭牟田 III-4)などに分類して考察することができよう。夫々の年令群における陽性率はその群の中に含まれる, 感作を受けて過敏状態を呈した者の割合を示すと考えられる。従つて, 年令別の陽性率のパターンは, その地域においてフィラリア感染の起こり方がどの程度であるかを示すと云えよう。西野浦(III-1)のように30才代でもなお5%程度で, 40才以上になると徐々に陽性率が高くなる地域では, 現在では殆ど新感染が起こっていないと考えてよいであろう。事実, この部落では以前にはフィラリア症状を呈した者が数例報告されているが現在の仔虫保有率は0である。また, 幼年層の陽性率がすでに高く, 且つ年令が高くなると急に陽性率が高まる地域では, その住民集団の仔虫保有率も高く, 症状所有者も多い(比川部落)。

フィラリア浸淫地住民集団内の仔虫保有率と皮内反応陽性率との間には相関があることについて, 片峰(1963)も FPT 抗原を用いて追求し, きれいな結果を得ている。殊に, 6才以下の児童は新感染の起こり方を反映しているとして両者の相関を求めると, 高浸淫地域ではその属する住民集団における新感染の密度や仔虫数の増大に比例して, 加速的に皮内反応陽性率が高まり, 従つてフィ

ラリアの蔓延が促進されていると述べている。すでに述べたように, フィラリア感染幼虫の侵入により感作を受けると, 免疫学的な記憶は過敏状態としてかなり長期間残る。このため, 皮内反応はその住民集団における疫学的な指標となり得よう。

次に, 長崎県五島の三井楽および鹿児島県の下甌島に在る自衛隊基地において, 夫々135名および160名の隊員につき皮内反応を実施した成績を述べる。被検者を出身地別に区分し, 夫々の群における反応陽性率を示したものが Table 3 である。最も陽性率の高いのは鹿児島県出身者で34.8%, ついで長崎県出身者で33.3%であつた。一般的に九州各県の出身者は本州出身者にくらべて陽性率が高い。後者における陽性率は, 先に著者ら(Tada & Kawashima, 1964)が述べた非流行地住民間の陽性率に近い。このように標本抽出的に各地からの被検者集団を皮内反応で検討した結果は, 夫々の背景地域のフィラリア浸淫状況を反映して興味ある成績であつた。

以上述べたことから, 著者らの皮内反応では, 感作を受けた者を受けない者の中から高率に識別することができる。従つて流行地の疫学的な考察上興味ある方法である。このような皮内反応の現われ方については, Sawada *et al.* (1962 a, b, 1965) が分離・精製している FSCD-I 分画の場合もほぼ同様であるといえる。この抗原は最も精製されたものであるが, 同氏の研究室, 長崎大学風研寄生虫部および著者らが, 長崎県・長手部落で共同研究した成績によると, 1) 年令別皮内反応陽性率, 2) 丘疹径別の度数分布などの点で FPT 反応ときわめてよく一致した(片峰ら, 1966)。殊に, 仔虫保有者に対する反応における両者間の一致率は93.3%であり,

全住民に対する一致率も 86.1 % と共に高い相関々係があることが観察された。このように異なつた抗原を用いた場合も、きわめて良く似た反応が観察された。皮内反応抗原の分離・精製の今後の方向として、フィラリア感染のどのような状況に対して、どのような抗原成分が対応するかを追求することは興味ある課題であろう。

総括

著者らは、FPT 抗原(多田・川島, 1962; Tada & Kawashima, 1964) を用いてフィラリア症浸淫地域 10 箇所において、住民集団につき皮内反応を実施し、その結果を疫学的な見地から検討した。その結果は次のように要約される。

1) 皮内反応の丘疹径度数分布において、9.0 mm 以上(陽性反応域)に属する者は、少なくとも、フィラリアによる感作を受けた者であり、それ以下(陰性反応域)の者は感作を受けていないと考えられる。仔虫保有者は殆ど陽性を呈するが、仔虫保有者のみを皮内反応で検出することはできない。従つて、現在の段階では皮内反応は対象集団がどの程度のフィラリア侵襲にさらされているかを推定するのに役立つ。

2) 一方、対象住民集団における皮内反応陽性率は、その集団を構成する年令集団によつても異なる。これは幼若年層においては、一般に感染にさらされる頻度が少なく、従つて反応陰性の者が多いことに由来する。一般的に年令増加に伴い陽性率は増大する。この傾向は、蘭牟田部落についての年令層別の検討によつて明らかにされた。

3) 年令別の反応陽性率を各地区について検討すると、仔虫保有率の低い住民集団においては、どの年令群でも陽性率が一般に低く、年令上昇に対応する陽性率の増加もよわい。しかし、フィラリア浸淫の濃厚な地域では幼年層でもすでに陽性率が高く、年令上昇と共に陽性率も急激に上昇する。

4) 鹿児島と長崎の 2 箇所の自衛隊基地隊員に皮内反応を実施した結果によると、夫々の出身地のフィラリア浸淫を背景とした陽性率を示した。鹿児島や長崎の出身者の陽性率は高く本州出身者ではきわめて低かつた。

本論文を作製するにあたり、長崎大学風土病研究所寄生虫部(主任 片峰大助教授)および群馬大学衛生学教室(主任 沢田利貞教授)の方々との討論により有益な示唆を受けたことを感謝する。また皮内反応実施にあたり、

り、お世話頂いた佐々学教授(東大伝研)、大森南三郎教授(長大医動物)、土屋六衛医博(佐伯保健所長)、池間栄三医博(沖縄・与那国島)、平島侃一医博(航空医研)、副島順造医博(日鉄鉱業所病院長)に深く感謝の意を表する。

原稿作成にあたりご尽力頂いた泉雅子、国科ケイ子嬢に感謝する。

本論文の内容は第 17 回および 19 回日本寄生虫学会南日本支部大会、第 8 回日本熱帯医学会総会でその一部を発表した。

文献

- 1) Ciferri, F., Kessel, J. F., Lewis, W. P. and Rieber, S. (1965): Immunologic studies in onchocerciasis and bancroftian filariasis. I. Intracutaneous tests with antigens extracted from *Onchocerca* and *Dirofilaria*. Amer. J. Trop. Med. & Hyg., 14, 263-268.
- 2) 石崎 達(1963): 即時皮内反応—陽性判定基準を中心にして—。アレルギー, 12, 14-30.
- 3) 石崎 達・久津見晴彦・熊田三由・村中正治・宮本昭正・牧野莊平・永井隆吉(1964): 犬糸状虫抗原による皮内反応の基礎的研究(1)陽性判定基準の設定と抗原濃度および注射液量に対する人体側の反応。寄生虫誌, 13, 43-50.
- 4) 片峰大助(1963): フィラリア症における免疫反応—とくに皮内反応について—。第 16 回日本医学会総会学術講演集, II, 790-796.
- 5) 片峰大助・今井淳一・多田 功・宮原道明・佐藤重房(1966): フィラリア皮内反応の検討(1)。第 8 回日本熱帯医学会総会(会)。
- 6) Sawada, T., Kono, M., Sato, S., Yamamoto, T. and Takei, K. (1962 a): Immunological studies on filariasis. I. Intradermal and precipitin tests with *Dirofilaria immitis* antigen in canine and human filariasis. Gunma J. Med. Sci., 11, 7-16.
- 7) Sawada, T., Kono, M., Sato, S., Yamamoto, T. and Takei, K. (1962 b): Immunological studies on filariasis. II. Intradermal tests with purified antigen in canine and human filariasis. Gunma J. Med. Sci., 11, 17-24.
- 8) Sawada, T., Takei, K., Katamine, D. and Yoshimura, T. (1965): Immunological studies on filariasis. III. Isolation and purification of antigen for intradermal skin test. Jap. J. Eptl. Med., 35, 125-132.
- 9) 多田 功・川島健治郎(1962): 糸状虫症の皮内反応に関する研究。I. 糸状虫抗原(FPT 抗原)の精製と皮内反応。医学と生物学, 63, 151-155.
- 10) 多田 功・川島健治郎・宮原道明・波多野精美・

- 小糸賢太郎・中村 勝(1963) : 糸状虫症の皮内反応に関する研究 Ⅲ. FPT 抗原による皮内反応の実用的基準とその特性. 医学と生物学, 66, 82-86.
- 11) Tada, I. and Kawashima, K. (1964) : Studies on the skin reaction in human filariasis with a purified antigen from *Dirofilaria immitis*. Jap. J. Parasit., 13, 427-434.
- 12) Taliaferro, W. H. and Hoffman, W. A. (1930) : Skin reactions to *Dirofilaria immitis* in persons infected with *Wuchereria bancrofti*. J. Prev. Med., 4, 261-280.

Abstract

SKIN TEST AS A METHOD OF EPIDEMIOLOGICAL SURVEY ON FILARIAL INFECTION

ISAO TADA

(Department of Parasitology, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka, Japan)

YOSHITO OTSUJI

(The Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kagoshima University, Kagoshima, Japan)

Skin test with antigens prepared from *Dirofilaria immitis* is considered to be valuable for the epidemiological survey of filariasis by the authors and some investigators. The authors have engaged in the skin test survey on 10 populations from endemic and non-endemic areas of bancroftian filariasis during the period from 1962 to 1966. In this report, the results obtained by skin test are shown to evaluate the filarial antigen as an epidemiological tool. The *D. immitis* antigen used in this survey is FPT antigen, which was previously reported by Tada and Kawashima (1964). The results obtained were summarized as follows :

1) Positive rate in skin test among the inhabitants in each endemic area was roughly correlated to the rate of microfilaria positives in respective population.

2) In a population of Imuta village, an endemic area of filariasis in Kagoshima, like that of other areas, the rate of positives in children was smaller than that of adult persons. The frequency of positive reactions to the antigen increased with age during the first 20 years. Furthermore, in young age-groups, the increase of positive rate roughly showed a correlation with the rise of the rate of microfilaria positives, as shown in Table 2. However, positive rate in adult was not necessarily parallel to the frequency of microfilaria positives in respective group. This discrepancy should be interpreted by the facts that microfilariae disappeared in relatively early period after infection, or filarial infection was not successful in spite of the sensitization by mosquito bites, and on the other hand, sensitized antibodies detected by the test remained for a long time.

3) It is estimated that the positive rate in skin test in populations arranged by age-groups should have reflected the degree of sensitization with filarial infection among the population of each group. Namely, in highly endemic areas, the positive rate is generally higher in every age-group especially in young ages. To the contrary, in areas where filariasis is lowly prevalent at the present time or was endemic in the past time, positive rate should be reduced in every age-group, especially in children or young ages. From the point of view mentioned above, skin test survey is considered valuable for epidemiological study of human filariasis in extensive areas.