

# アニサキス幼虫消化管移行症に関する実験的研究

小 柳 武 久

新潟大学医学部医動物学教室 (主任 大鶴正満教授)

(1967年10月20日 受領)

## I 緒 論

近年、わが国や西ヨーロッパ方面においてある種の幼線虫が主として胃腸壁へ移行迷入して、蜂窩織炎、膿瘍、肉芽腫などを生じた症例が次々に報告されるようになった。これらは組織学的には高度の好酸球浸潤を来し、従来好酸球形肉芽腫あるいは単に虫性膿瘍とされていたものである。本症には臨床的に特有な所見がなく、経過も急性から慢性にわたり、この間に主として消化管壁に腫脹、潰瘍、腫瘤などを生じ、急性腹部症状あるいは不定の胃腸症状を呈する。末梢血の好酸球増加は比較的少なく、レントゲン写真では Nische、陰影欠損が認められて胃潰瘍、胃癌または胃腫瘍などと診断されたり、急性腹部症状を呈したものと重急性に経過したものは虫垂炎、Crohn氏病と診断され、しかも術後始めて本症と診断されることが多い。組織学的には、高度の好酸球浸潤を主とし、出血、浮腫、結合織線維の類線維素性膨化、変性などを来し、蜂窩織炎、膿瘍ないし肉芽腫が形成され、それらの中心に寄生虫性の異物を認めることも少なくない。

消化管の好酸球形肉芽腫については、中馬 (1951) が胃における症例を紹介して以来、毎年全国的に報告がみられる。これらの中には寄生虫性異物を中心とした好酸球浸潤を認め、一部に幼若回虫と推定されたものもあるが、一般には単に虫性膿瘍とされ、それ以上の追求は行われなかった。

大鶴ら (1957) は幼若回虫様線虫の腸壁迷入による局所性腸炎の2例を報告し、そのさい組織内に認められた虫体の輪切像について始めて詳細な寄生虫学的検索を行ない、また Beaver らの新しい内臓幼虫移行症 (Visceral larva migrans) の考え方に立脚して、これらの虫体が

人間以外の他の動物を終宿主とするある種の線虫の移行迷入である可能性についても触れた。やがて西村 (1963)、浅見ら (1964) は相前後して同様自験例から得られた幼線虫について詳細な検討を行ない、ある種海産魚類に寄生するアニサキス型幼虫であるとし、吉村・横川 (1964) も同様の幼線虫による症例を報告した。大鶴 (1964) も上記2例をアニサキス型幼線虫によるものとし、他に同様の線虫によるもの11例を追加 (1965) した。さらに1965年寄生虫学者、病理学者、動物学者など15名からなる文部省総合研究「寄生虫性肉芽腫に関する研究」(代表者：大鶴正満教授) が結成され、各方面からの活発な研究が行われるようになった。ひきつづき西村ら (1965)、森下薫・西村 (1965)、岡村・西岡 (1965)、遠城寺・海江田 (1965)、大鶴ら (1966)、田中・西村 (1966)、稲臣ら (1966)、浅見 (1966)、横川・吉村 (1966)、飯野・宗 (1966) 等によって同様症例が報告されるようになり、また石倉 (1966) は北海道岩内地方に多発した小腸にみられる同様症例を紹介し、北村・小島 (1966)、小島ら (1966) は自験34例の組織像にシュープとみなすべき増悪所見を認め、治療の遷延している症例のあることを指摘した。その後も山際ら (1967)、熊田 (1967)、吉村・横川 (1967)、稲臣ら (1967) の症例報告があいついだ。

外国では Kaijser (1937) が消化管に好酸球浸潤と浮腫を伴ったアレルギー病変とみなされる3例を報告して以来、多くの同様症例が報告され、本症に関してわが国にやや先行し、あるいは時を同じくして注目すべき研究が行われた。すなわち Hitchcock (1950) はアラスカのエスキモー人の糞便内に *Anisakis*, *Porrocaecum* 幼虫の自然排泄を認め、また Buckley (1951) はロンドンで *Porrocaecum* の人からの吐出を記載した。Van Thiel

本研究は昭和40年度、41年度文部省総合研究「寄生虫性肉芽腫に関する研究」(代表者：大鶴正満教授) の補助を受けた。

ら(1960)はオランダで急性腹部症状を呈して開腹手術を受けた11名の病巣部に高度の好酸球性蜂窩織炎および幼線虫を発見し、初めニシンに寄生する *Eustoma rotundatum* と同定したが、さらに検討して *Anisakis sp.* の幼線虫と訂正(1962)し、これによる疾患をアニサキス症(anisakiasis)と称した。Ashby(1964)は英国における自験2例の検討にさいして、過去25年以上にわたり広く文献を渉猟し、89例の臨床的、病理学的再考を行ない、その発症機転に局所アレルギーの関与を示唆した。

以上の経緯からもわかるように、かかる方面の最近の研究により、胃腸壁にみられる好酸球性肉芽腫の大部分はある種海産魚類にみられるアニサキス幼虫に原因することが次第に明らかとなってきたのであるが、その感染経路、発症機転などには依然として解明を要する点が少ない。著者はその発症機転についてアレルギーの立場からの解析を試みる目的で、ホンサバから採集したアニサキス幼虫を用いて家兎および幼犬に対する実験を行った。

すなわち、その要因を宿主側と虫体側に分け、宿主側として、本幼虫による感作の有無による病理組織像の差異、特に人体例との類似性の追求、虫体側の要因として、その反応の起因物質を初期には虫体の分泌物、排泄物を想定し、さらにその脱皮および感作との関係について知るために、虫体を個別培養し、その脱皮前・中・後液を感作群・非感作群家兎皮内に注入した。次に後期には死虫体の異種蛋白としての作用を考え、すりつぶし虫体を感作群・非感作群家兎胃壁に注入しその反応をみた。

以下、それらに関する成績を報告し、諸家の批判に供したい。

## II 実験材料および方法

### アニサキス幼虫 (*Anisakis larvae*)

実験にはすべてホンサバ (*Scomber japonicus*) から採集したアニサキス幼虫を用いたが、ここで本虫について少しく述べてみたい。

*Anisakis* 属は Yorke & Maplestone (1926) によれば *Ascaris* 属と共に *Ascaroidea* (回虫上科) に属し、後者(人回虫その他)とは形態的に近似している。しかし、その生活史は全く異なり、現在次のように推定されている。成虫はクジラ、イルカなどの海産哺乳動物の胃に寄生しており、ここで排泄された虫卵が海中でフ化し、ミジンコ、オキアミなどの小動物(第一中間宿主)に摂

取される。さらにこれらはサバ、アジ、タラ、イカなどの海産魚介類(第二中間宿主)にとられ、それらの腹腔諸臓器、筋肉内に見出される幼虫は第3期幼虫と推定される。これらは通常上記の海獣(終宿主)にとられ、ここで成虫となるが、たまたま人が飲みこむことによって、上述のような発症をみることになる。本虫の形態は、影井・大島(1966)、小林(1967)によるとイルカに寄生する *Anisakis simplex* では体長 ♀ 79~200 mm, ♂ 37~130 mm, 体幅 ♀ 2.2~2.75 mm, ♂ 0.9~2.5 mm である。著者の得たホンサバ寄生の幼虫は主として腹腔内諸臓器の被膜下に一般に被のう(直径 3~4 mm) して見出された。その体長は 15~35 mm, 体幅 0.3~0.7 mm であり、頭部は三唇状で、boring tooth を有し、食道には筋肉質部に続く胃部(腺様部)がある。附图(写真1)胃部から続く中腸部は単純であり、盲のう(caecum, appendix)はなく、尾端に近い肛門部で終る。尾端は比較的鈍で先端に小突起(mucron)がある。角皮は微細な輪状構造とそれに直角に交わるきわめてせん細な線状構造がある。輪切像では腸管は体腔を大きく占め、一層の背の高い円柱上皮からなり、管腔は狭い。左右の側腺は二葉状を呈し、左側腺に接してその腹側にある種の排泄腺(renette cell)がある。体壁の角皮下層には比較的良く発達した筋肉層がある。生殖器は発達しておらず雌雄の判別は出来ない。この幼虫を 37°C, 抗生物質加減菌生理的食塩水で培養するとまもなく脱皮するが、脱皮後の虫体は角皮の輪状構造が頭部から中腸部前半にかけて著しく鋸歯状となり、頭部の boring tooth は取れ、三唇は明瞭化し、また腸管が複雑となる。かくて本幼虫は一見して人回虫の幼虫に近似しているが、以上の特徴から容易に区別される。なお海産魚介類には *Anisakis* 属以外にその近縁属線虫 (*Contracaecum*, *Raphidascaris*, *Porrocaecum*, *Terranova*, etc) が発見されるが、最も近似して同属と考えられる *Anisakis* II 型幼虫 (Berland) が稀であるが、腹腔諸臓器のみから検出された。これは着色状態、胃部の長さ、尾端の状態などにより本実験に用いたアニサキス幼虫とは明らかに区別された。

各種海産魚介類からのアニサキス幼虫検出成績は第1表の如くである。検査方法は諸臓器ならびに筋肉を適当な大きさに切った後、2枚のガラス板にはさみ、透過光線をあてて調べた。1964年3月から1967年2月までに主として日本近海の27種を検索したところ、ホンサバ、スルメイカ、スケトウダラ、ニシン、カツオ、ホッケ、

第1表 アニサキス幼虫の各種海産魚介類検査成績  
(1964. 3~1967. 2)

種 類	検査数	陽性 (%)	検出 虫数	内 訳	
				内臓, その他	筋 肉 (%)
ホンサバ	1,302	1,202 (92.5)	10,786	8,229	2,557 (23.7)
スルメイカ	114	18 (15.8)	42	40	2 (4.8)
マアジ	40	4 (10.0)	8	8	0
スケトウダラ	33	33 (100.0)	1,639	1,610	29 (1.2)
ヤナギカレイ	26	5 (19.4)	30	30	0
サンマ	11	2 (18.2)	5	5	0
ニシン	7	7 (100.0)	49	43	6 (12.3)
ヒラメ	7	1 (14.3)	1	1	0
ホッケ	3	2 (66.7)	3	3	0
マス	2	1 (50.0)	1	1	0
カナガシラ	2	1 (50.0)	1	1	0
カツオ	1	1 (100.0)	33	33	0

- 注 1) その他佐渡近海の次の魚類はすべて陰性、( )内は検査数  
イナダ(ブリ)(15), キス(15), トビウオ(6), マイワシ(5), ハタハタ(5), アラ(5), インモチ(5), マダイ(3), コダイ(2), アマダイ(テンス)(3), コハダ(コノシロ)(3), マゴチ(3), スズキ(3), ウマヅラハギ(3), サヨリ(2)
- 2) ホンサバのごく一部とカツオの大部分はアニサキスII型幼虫(Berland)であった。

第2表 ホンサバ寄生アニサキス幼虫の魚体重別検出成績  
(1964. 3~1967. 2)

重量(g)	検査数	陽性数(%)	検出 虫数	最 少	最 高	平均
200~399	39	22(56.4)	97	0	12	2.5
400~599	343	298(86.9)	1,826	0	35	5.3
600~799	713	675(94.7)	6,029	0	78	8.5
800~999	178	178(100.0)	2,366	1	80	13.3
1,000~1,300	29	29(100.0)	468	1	62	16.1
計	1,302	1,202(92.3)	10,786	0	80	8.3

サンマ, マアジ, ヤナギカレイ, ヒラメ, カナガシラ, マスの12種に陽性であった。ホンサバ1,302中1,202尾(92.5%), 平均寄生虫体数8.3匹, スルメイカ114中18尾(15.8%), 同2.4匹, スケトウダラ33中33尾(100%), 同49.7匹などで, それぞれ検出虫数の23.7%,

第3表 ホンサバ寄生アニサキス幼虫の月別検出成績  
(1964. 3~1967. 2)

月	検査 数	陽性数(%)	検出 虫数	最 少	最 高	平均	魚体 1 kg 当り 虫数
1	249	227(91.2)	1,578	0	28	7.0	9.2
2	214	198(92.5)	1,324	0	27	6.7	8.7
3	101	101(100.0)	946	1	28	9.4	8.3
4	22	20(91.0)	86	0	12	3.9	8.9
5	64	56(87.5)	702	0	80	11.0	16.1
6	130	117(90.0)	1,315	0	72	10.0	16.7
7	101	79(78.2)	1,005	0	72	10.0	14.8
8	32	31(96.9)	326	0	38	10.2	13.5
9	3	1(33.3)	9	0	9	3.0	5.9
10	167	164(97.6)	1,563	0	40	9.4	12.7
11	77	69(89.6)	701	0	57	8.9	12.2
12	142	139(97.9)	1,231	0	43	8.3	12.8
計	1,302	1,202(92.3)	10,786	0	80	8.3	14.1

4.8%, 1.2%が筋肉内附図(写真2)から見出された。ホンサバの検出状況を魚体重別にみると第2表の如くである。200~400gでは平均2.5匹であるが, 1,000g以上になると平均17.5匹となり, 魚体重が増加するにつれて, 検出虫数が増加した。また月別にみると第3表の如くであるが, 5, 6, 7, 8月に高かった。

#### 実験動物

下痢, 妊娠をしていない体重2,000~3,000gの幼犬(雑犬)14頭, 1,500~3,000gの家兎65羽を用いた。

#### 経口投与方法

ネラトシカテール12号を胃内へ挿入し, 虫体を生理的食塩水と共に駒込ピペットに取り投与した。投与後嘔吐したものは再投与した。

#### 虫体培養液

すべて無菌的操作のもとに, アニサキス幼虫を100u/ml Pn.+100γ/ml St. 加減菌生理的食塩水中で6回洗浄し, 同液0.1ml中に虫体1匹を入れ, 37°Cにおいて個別に培養し, 培養液は毎日取り換えた。実験に用いた培養液は脱皮前液は培養開始後2日目の液を, 脱皮中液は脱皮した日の液を, 脱皮後液は脱皮後2日目の液を用い, それぞれ0.1mlを別々の家兎の背部皮内に注入し2日後に剖検した。なお脱皮中液は1日間で脱皮したもののみで, 角皮の剥離が遅れて脱皮が数日にわたっているものは用いなかった。

#### 虫体すりつぶし液

すべて無菌的操作のもとにアニサキス幼虫を100u/ml Pn.+100γ/ml St. 加減菌生理的食塩水中で6回洗浄し, 同液0.1mlに虫体1匹の割合で乳鉢で虫体をすりつぶ

し、その 0.1 ml を注射器で感作群・非感作群家兎の胃壁粘膜下に約 2 cm の間隔で 3 個所に、その反対側に対照として抗生物質加減菌生理的食塩水 0.1 ml を注入し、3 日後、7 日後に剖検した。

**検査方法**

剖検時の肉眼所見を観察すると共に、組織標本を作製して検鏡した。組織標本はすべてヘマトキシリン・エオジン染色を行なったが、必要に応じて鍍銀染色、エラスチカ・ワンギーソン染色、パス染色、フィブリン染色、アザン・マロリー染色を行なった。

**感作方法**

実験に供したアニサキス幼虫は被のうから取り出した活発に運動する無傷のものをを選び、100 u/ml Pn.+100 γ/ml St. 加減菌生理的食塩水中で 6 回洗浄した後、すべて家兎 1 羽あたり本虫 30 匹を無菌的操作のもとに開腹して腹腔内へ投与した。投与 2 週間後に各種の実験を行ない、非感作群と比較した。

**III 実験成績**

**A 経口投与実験 (非感作群)**

**1. 家兎における成績 (第 4 表)**

第 4 表 アニサキス幼虫 30 匹家兎経口投与実験  
非感作群の組織所見

剖検までの間	家兎番号	好酸球	偽好酸球	出血	浮腫	静脈炎	フィブリン変性	巨細胞	膿瘍	虫体	病変の程度
24時間	1	-	-	+	+	-	-	-	-	鮮明	±
	46	+	+	++	+	-	-	-	±	鮮明	±
	81	±	-	±	+	±	±	-	±	鮮明	±
48時間	10	-	±	±	+	-	-	-	-	鮮明	±
	47	±	+	+++	++	+	+	-	±	鮮明	±
	48	±	-	+++	++	+	+	-	±	鮮明	±
72時間	22	+	±	+	+	-	-	+	-	変性鮮明	+
	32	+	±	±	±	-	-	-	+	鮮明	+
	82	+	-	+	+	+	+	-	+	鮮明一部変性	+
1週間	61	±	-	-	±	±	-	+	-	変性鮮明	+
	83	±	-	-	±	±	-	-	-	鮮明	+
	84	+	-	-	±	±	-	-	-	鮮明一部変性	+
2週間	91	+	-	-	-	±	-	+	±	変性	+
	92	++	-	-	±	-	+	++	±	変性	+
	101	+	-	-	-	-	-	+	±	変性	±
1月	98	±	-	-	-	±	-	++	-	変性	±
	99	±	-	-	±	-	-	++	-	変性	±
	100	+	-	-	-	-	-	++	+	変性	±

家兎 1 羽あたり虫体 30 匹を経口投与し、24 時間、48 時間、72 時間、1 週間、2 週間、1 月後に剖検した。それぞれ家兎 3 羽を用いたが、1 月後のものは 5 羽行ない、併せて末梢血中の好酸球数も調べた。

**24 時間後剖検 (No. 1, 46, 81) :**

**肉眼所見** 虫体は主として胃噴門部、体部のほぼ同一個所に虫体のおよそ食道部までを侵入させていたが、幽門部にもみられた。主な所見は出血であり、No. 46 では体部に 13 匹侵入して同部の強い出血を来していた。No. 1 では航跡状、線状の出血も認められた。いずれも硬結はみられなかった。3 羽の虫体侵入数の計は胃壁 39 匹、小腸壁 1 匹、合計 40 匹 (44.4%)、この他に胃腸管内に遊離していたもの計 11 匹であり、いずれも生きていた。腹腔内に異常は認められなかった。

**組織所見** 虫体は粘膜面にもみられたが、大部分は粘膜下組織にあり、1 カ所に多数の虫体が侵入した部位では高度の出血を来していたが、多くは出血、浮腫共に軽度、もしくは認められなかった。好酸球の浸潤は軽度であり、偽好酸球、円形細胞浸潤はほとんどなかった。附图 (写真 3) 虫体はすべて鮮明で、生きていたと推定される。脱皮所見はみられなかった。一般に虫体の食道部輪切像の認められた部分は他の部位の輪切の部分より強い細胞浸潤が認められた。また虫体食道輪切像の出ている一部の標本には、その周囲の組織にエオジンに一樣に染まる物質を認めた。

**48 時間後剖検 (No. 10, 47, 48) :**

**肉眼所見** 24 時間後と同様に虫体は胃噴門部、体部のほぼ同一個所に侵入し、同部に高度の出血ならびに粘膜の荒廃がみられた。No. 10 では 3 匹の虫体全部が胃壁内に埋没した所見が漿膜面から透いてみえた。No. 48 では腸間膜根部リンパ節の腫脹、リンパのうっ滞が認められたが、虫体との関連性は不明であった。侵入虫体の計は胃壁 29 匹、小腸壁 1 匹、盲腸壁 2 匹、合計 32 匹 (35.6%)、胃腸管内に遊離していたもの計 6 匹で、いずれも生きていた。

**組織所見** 虫体は粘膜下組織に位置し、多数侵入している部位は比較的高度の出血と浮腫を来していた。全例に好酸球、偽好酸球の浸潤を認めたが、24 時間後のものとほとんど変わらず軽度で、一部にごく軽度の静脈炎、フィブリン変性が認められた。No. 47 の一部で虫体に近接して偽好酸球の集積があり、虫体の侵入による細菌感染を疑わしめた。虫体はすべて鮮明で脱皮所見はみられなかった。食道部と中腸部が近接して認められたも

ので明らかに食道部の周辺の組織に強い反応を示すものがあった。また食道部に均質物質の認められる像もあった。

#### 72時間後剖検 (No. 22, 32, 82) :

肉眼所見 No. 32, 82 では胃噴門部、体部のほぼ同一個所に侵入していることは前例と同様であったが、その数は少なく、出血も軽度であった。数個所では虫体を欠き、出血斑のみが認められた。いずれもわずかに浮腫状であるが硬結はなかった。No. 22 は2~3匹ずつ胃壁の数個所に侵入していた。その他腸管壁には全く異常を認めなかった。侵入虫体の計は胃壁のみ27匹 (30.0%) であった。盲腸内に遊離した虫体3匹を認めたが、ようやく運動している程度であった。

組織所見 虫体は粘膜下組織に位置し、虫体を中心にごく小さな好酸球性膿瘍があり、周囲に軽度の出血、浮腫、好酸球、線維芽細胞の浸潤を認めた。附図(写真5) No. 82 には虫体の輪切像があり、そこから5mm位離れたところに脱皮殻を認め、その周囲は軽度の好酸球浸潤、出血を来していた。一部に虫体食道部で強い細胞浸潤、均質物質も認められた。No. 32 の虫体は鮮明であるが、No. 22, 82 の一部はごく軽度の変性におちいつていた。輪切像からは脱皮の所見は認められないが、上記脱皮殻の近くの虫体は脱皮しているものと考えられる。

#### 1週間後剖検 (No. 61, 83, 84) :

肉眼所見 侵入しつつある虫体はないが、いずれも胃体部計5カ所に米粒大からアズキ大の腫瘤を認めた。噴門部に古い出血の跡があり、粘膜は荒廃萎縮していた。腸管壁には全く異常なく、遊離した虫体も認められなかった。No. 83, 84 の腸管膜根部リンパ管に高度のリンパのうっ滞を認めたが、虫体との関係は不明であった。

組織所見 No. 61, 83 では虫体を中心格子状線維の増殖があり、周囲に線維芽細胞、組織球、一部に巨細胞の浸潤があり、修復されつつある像を示した。好酸球はほとんど浸潤していなかった。附図(写真7) No. 84 は前二者とほぼ同様であったが、周囲の好酸球浸潤が比較的強く、特に虫体食道部に著明であった。虫体のほとんどは脱皮後の所見を示し、No. 61 は変性、No. 83, 84 は一部に変性が認められたが、他は比較的鮮明であった。

#### 2週間後剖検 (No. 91, 92, 101) :

肉眼所見 主として胃噴門部にアズキ大から小指頭大の腫瘤計4個と線状の腫瘤1個を認め、同部の粘膜はい

ずれも萎縮していた。出血は認められなかった。その他の腸壁、腹腔諸臓器には異常が認められなかった。

組織所見 虫体を中心に組織球、線維芽細胞、異物巨細胞の浸潤、鍍銀染色で格子状線維の増殖がみられ肉芽を形成し始め、周囲に軽度のびまん性の好酸球浸潤を認めた。No. 91, 101 の3個所の虫体は、いずれもリンパ濾胞に侵入したもので、上記細胞浸潤の他に多数のリンパ球がみられた。No. 92 では3カ所に虫体があり、このうち1個所は中等度の好酸球性膿瘍を形成していた。虫体はすべて脱皮後で、変性しており、一部の角皮は断裂あるいは膨化変形しているが崩壊はなく、一部に均質物質の認められたものもあった。

#### 1カ月後剖検 (No. 96, 97, 98, 99, 100) :

肉眼所見 No. 98, 99, 100 はいずれも胃噴門部に1個ずつ米粒大の腫瘤があり、同部の粘膜は萎縮していたが出血はなかった。その他の腸管、腹腔諸臓器は異常がなかった。No. 96, 97 はどこにも腫瘤、虫体が認められなかった。

組織所見 虫体はいずれもリンパ濾胞に侵入しており、周囲に組織球、線維芽細胞、異物巨細胞の浸潤、その外側に多数のリンパ球を認めた。好酸球浸潤はほとんどなかった。No. 100 のみ虫体の側に均等化の進んだ好酸球性膿瘍が認められた。虫体には角皮の膨化変形があるが断裂崩壊はなく良く形態が保たれていた。脱皮は不明。

この実験で末梢血中の好酸球数を調べた。経口投与後2週間は毎日、その後3~7日間隔で行なった。その結果投与後5~6日で最高に達し、10日位から投与前値に復したが、投与前0.5%から3%に増加したのが最高で、一般に増加率は低度であった。

#### 2. 幼犬における成績 (第5表)

幼犬1頭あたり虫体20~50匹経口投与して、30分、1時間、3時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間後に剖検した。

#### 30分~6時間後剖検 (No. 7, 8, 9, 10) :

肉眼所見 虫体20~50匹を投与し、30分後から侵入を認めたが、出血、浮腫はほとんどなかった。侵入率は投与数計210匹に対し、胃壁13匹 (6.2%)、腸壁18匹 (8.6%)。計31匹 (14.6%) であった。以下の幼犬の実験に共通することであるが、腸管壁に侵入したほとんどは集合リン110濾胞(パイエル板)であった。また6時間後に剖検したものでは大腸壁に3匹侵入し、このうち2匹は漿膜面から頭端を出して腹腔へ穿通しつつあった。なお大多数の虫体は腸管内に遊離していた。

第5表 アニサキス幼虫の幼犬経口投与実験の組織所見

剖時 検 ま で の 間	幼 犬 番 号	好 酸 球	好 中 球	出 血	浮 腫	静 脈 炎	フ イ ド 変 性 傷	膿 瘍	虫 体	病 変 の 程 度
30分	7	-	±	-	-	-	-	-	鮮明	±
1時間	8	-	±	-	-	-	-	-	鮮明	±
3時間	9	-	±	±	-	-	-	-	鮮明	±
6時間	10	-	+	-	-	-	-	-	鮮明	±
24時間	4 5	+	+	±	±	-	-	+	鮮明 時間	+
48時間	1	+	+	-	-	-	-	-	鮮明	+
	6	+	+	-	-	-	-	+	鮮明	+
	13	+	+	-	-	-	-	+	鮮明	+
72時間	14	+	+	+	-	-	-	-	鮮明	+
	2 16	+	±	-	±	±	±	-	鮮明 鮮明	+

組織所見 一部の虫体は粘膜下組織にまで達していたが、ほとんどは粘膜面にあり、ごく軽度の好中球、リンパ球の浸潤があったが、出血、浮腫、好酸球浸潤は認められなかった。

#### 12時間後剖検 (No. 11):

肉眼所見 虫体30匹を経口投与したが、胃噴門部に4匹、幽門部に1匹侵入し、同部に軽度の出血を認めた。ほぼ同一個所に侵入することは家兎と同様であった。腸管壁に12個の出血点を認めたが、虫体は発見されなかった。また腸管内に遊離している虫体はなかった。

組織所見 虫体は粘膜下組織にあり、軽度の好中球、リンパ球、ごく少数の好酸球浸潤、出血を認めた。浮腫はなかった。

#### 24時間後剖検 (No. 4, 5):

肉眼所見 経口投与数はそれぞれ50匹であるが、両者を併せた侵入率は胃壁5匹(5%)、腸壁11匹(11%)、合計16匹(16%)であった。また胃腸壁を穿通した虫体もあり、腸間膜、大網、膀胱壁に計5匹の活発に運動する虫体の侵入を認め、腸管内に計10匹の遊離した虫体があった。

組織所見 12時間後の所見とほぼ同様であったが、筋肉層にもごく軽度の好中球、リンパ球、好酸球浸潤を伴った虫体を認めた。

#### 48時間後剖検 (No. 1, 6, 13, 14):

肉眼所見 経口投与数は20~50匹で、虫体侵入部位に軽度の出血と浮腫を認めた。4例を併せた侵入率は投与数計130匹に対し、胃壁15匹(11.5%)、腸壁13匹

(10.0%)、合計28匹(22.5%)であった。他に大網、腸間膜に5匹、腸管内に遊離した虫体11匹を認めた。

組織所見 No. 6, 13 では粘膜下組織の虫体を中心に軽度から中等度の好酸球性膿瘍を形成し、特に後者では膿瘍内に虫体の脱皮殻と思われるものがあり、膿瘍が二分されているかのようであった。No. 14 では虫体を中心にびまん性の好酸球浸潤があり、24時間後のものより強かった。出血、浮腫はごく軽度であった。

#### 72時間後剖検 (No. 2, 16):

肉眼所見 経口投与数は20, 30匹で、その所見は48時間後と同様であった。両者の侵入率は投与数計50匹に対して、胃壁6匹(12.0%)、腸壁1匹(2.0%)、合計7匹(14.0%)であった。他に腎周囲の脂肪組織に1匹、腸管内に3匹を認めた。

組織所見 粘膜下組織の虫体を中心に軽度から中等度のびまん性好酸球浸潤、軽度の浮腫があったが、出血はなかった。脱皮中、脱皮後の虫体で頭端から均質物質の出ていた像もみられた。附図(写真9)

#### 96時間後剖検 (No. 3):

肉眼所見 虫体および出血点はもとより、侵入したと思われる痕跡も得られなかった。

なお以上剖検した幼犬のすべてにイヌ回虫、イヌ鉤虫の寄生があった。また多くの腸間膜根部リンパ節に発赤、腫脹がみられたが剖面では古い出血と考えられた。

### 小 括

家兎20羽、幼犬14頭を用い、それぞれにアニサキス幼虫を1回経口投与し、その肉眼所見ならびに組織所見を経時的にみると共に、家兎および幼犬における所見を可能な範囲で比較してみた。その成績を要約すると次の通りである。

肉眼所見において、幼犬では投与30分後から虫体の侵入が認められ、12時間後までは増加するが、その後は減少する傾向にあった。家兎では24時間以前は実験がなく、24時間に最も多く、その後減少し、1週間以後になると虫体は完全に胃腸壁内に侵入して小腫瘤を形成していた。次に侵入部位、侵入率を家兎、幼犬の24時間~72時間後と比較してみると第6表の如くである。すなわち家兎では胃:腸=23.8:1と圧倒的に胃に多いが、幼犬では1:1とほぼ同数で、しかも小腸壁の侵入部位はほとんど集合リンパ濾胞(バイエル板)であった。胃壁では両者共に噴門部のほぼ同一個所に侵入する傾向が認められた。胃腸合計の侵入率は家兎の方が幼犬の約2倍を示した。

第 6 表 アニサキス幼虫消化管壁侵入部位  
幼犬と家兎の比較

剖検までの時間	家 兎					幼 犬				
	番号	投与数	侵 入 数			番号	投与数	侵 入 数		
			胃壁	腸壁	計 (%)			胃壁	腸壁	計 (%)
24 時 間	1	30	10	0	10(33.3)	4	50	3	6	9(18.0)
	46	30	15	1	16(53.3)	5	50	2	5	7(14.0)
	81	30	14	0	14(46.7)					
48 時 間	10	30	6	3	9(30.0)	1	20	4	1	5(25.0)
	47	30	11	0	11(36.7)	6	50	6	6	12(24.0)
	48	30	12	0	12(40.0)	13	30	1	4	5(16.7)
72 時 間	22	30	10	0	10(33.3)	14	30	4	2	6(20.0)
	32	30	7	0	7(23.3)	2	20	4	1	5(25.0)
	82	30	10	0	10(33.3)	16	30	2	0	2( 6.7)
計			95	4				26	25	
胃 : 腸			23.8	1				1	1	

組織所見については、幼犬で投与 12 時間後からわずかながら好酸球の出現を来し、48 時間で増強し、一部に好酸球性膿瘍の形成を認めたと、一般に軽度のびまん性浸潤で、出血、浮腫も少なかった。また虫体は 72 時間後までであるが、すべて鮮明で生きていたと考えられ、48 時間後で 1 例に脱皮殻を認めた。家兎では 24 時間後にごく軽度のびまん性好酸球浸潤が認められ、72 時間後まではやや増加するが、1 週間後になると虫体の周囲に組織球、線維芽細胞、異物巨細胞の浸潤、格子状線維の増殖を来し、好酸球の浸潤は少なく肉芽性治癒の傾向を示した。2 週間後では一般に 1 週間後の延長と考えられるが、一部に中等度の好酸球性膿瘍を形成していたものもあった。1 カ月後になると虫体の認められた部位はすべてリンパ濾胞内であり、虫体周囲の変化はほぼ同様に好酸球はほとんど認められなかった。虫体は 72 時間後、1 週間後では一部、2 週間以後はすべて変性していたが形態の特徴は良く保たれていた。一部に虫体頭部から食道部にかけて中腸部より強い細胞浸潤を、また均質物質を認めた。この均質物質は家兎、幼犬において感作・非感作に関係なく認められ、その所見の詳細については後述する。

要するに家兎と幼犬では侵入部位、侵入率について著明な差がみられ、また好酸球の浸潤は 48 時間後、72 時間後では幼犬の方に多く、その他の周囲の反応は一般に家兎の方に強かった。

投与 2 週間後に同虫 30 匹を経口投与し、24 時間、48 時間、72 時間、1 週間、2 週間後に剖検した。2 週間後に剖検した家兎については末梢血中の好酸球数も調べた。成績は第 7 表に示す如くである。

24 時間後剖検 (No. 36, 37, 65)

第 7 表 アニサキス幼虫 30 匹家兎経口投与実験  
感作群の組織所見

剖検までの時間	家兎番号	好酸球	偽好酸球	出血	浮腫	静脈炎	フィイド変性	巨細胞	膿瘍	虫体	病変の程度
24 時間	36	++	±	+	++	+	+	-	±	鮮明	++
	37	++	±	+	++	+	+	-	±	鮮明	++
	65	++	-	++	++	+	+	-	±	鮮明一部変性	+
48 時間	7	++	-	++	++	+	+	-	±	鮮明一部変性	++
	12	++	±	+	++	±	-	-	±	鮮明一部変性	++
	42	++	-	++	++	+	-	-	±	鮮明	++
72 時間	8	++	±	+	++	+	+	±	++	鮮明一部変性	++
	43	++	±	-	++	+	-	-	±	鮮明一部変性	++
	44	++	±	+	++	++	-	-	±	鮮明一部変性	+
1 週間	38	++	±	+	++	++	+	±	++	鮮明一部変性	++
	39	++	±	-	++	++	+	±	++	鮮明一部変性	++
	41	++	±	+	++	++	+	-	++	鮮明一部崩壊	++
2 週間	86	++	-	-	±	±	+	±	++	鮮明一部変性	++
	87	++	-	-	±	±	±	±	++	鮮明一部変性	++
	88	++	-	-	-	±	±	±	++	鮮明一部変性	++

**B 感作後の経口投与実験**

すべて家兎を用い、アニサキス幼虫 30 匹を腹腔内へ

肉眼所見 虫体は主に胃噴門部、体部のはほぼ同一個所に侵入し、同部に強い出血を来していることは非感作例ならびに以下の例でも同様であった。No. 36 では胃体部に虫体の体長の約 2/3 が侵入して同部にアズキ大の腫瘤を形成していたが、腸管壁には異常を認めなかった。虫体侵入数は胃壁計 29 匹 (32.2%)、その他胃腸管内に遊離していたものが計 12 匹で、いずれも生きていた。感作の目的で腹腔内へ投与した虫体の大部分は大網に侵入し、アズキ大あるいは線状の硬結を形成していた。No. 65 では腸間膜根部リンパ節ならびに腸間膜リンパ管にリンパのうったいが認められた。

組織所見 粘膜下組織の虫体を中心に好酸球性的小膿瘍を作り、周囲に出血、浮腫が強くなり、また軽度の静脈炎、フィブリノイド変性もみられた。偽好酸球浸潤は少なく、虫体は 1 個所で軽度の変性が認められたが、他は鮮明で生きていたと考えられる。脱皮はしていなかった。虫体食道部の輪切像の周囲に他の中腸部より明らかに強い反応がみられた。附図 (写真 4) また頭部から食道部にかけて均質物質の出現したものもあった。この均質物質は一般に内側の比較的淡染する放射線状構造を持った部分および外側の均質で、ごく少数の核を持ち組織と仮足状に融合している二層からなっていた。また内外層共にフィブリン染色で紫色に、アザンマローリー染色で紅色に染ったが、内層はやや淡染していた。エラスチカワンギンソン染色では内層は一樣に黄色に、外層は赤く線維状に染り、附図 (写真 10) 鍍銀染色では内層は一樣に淡黒色に、外層は黒く線維状に染った。

48 時間後剖検 (No. 7, 12, 42) :

肉眼所見 虫体侵入部位に強い出血があり、虫体は前端部を侵入させているのみであったが、その大部分に米粒大から帽針頭大の硬い腫瘤を触れた。虫体侵入数は胃壁計 11 匹 (12.0%)、腸壁計 3 匹 (3.3%)、合計 14 匹 (15.5%)、他に胃腸管に遊離していたものが計 9 匹あった。腹腔へ投与したものは、2 匹を除き死滅して腫瘤を作っていた。

組織所見 No. 7, 12 では 24 時間後より好酸球性膿瘍がやや大きくなったが、その他の病変は同様であった。No. 42 では膿瘍がほとんどなく、びまん性の好酸球浸潤が強かった。一部の虫体は軽度の変性を来していた。脱皮はなかった。虫体食道部に強い反応を認めた。

72 時間後剖検 (No. 8, 43 44)

肉眼所見 胃噴門部を中心に虫体侵入部位に強出血、浮腫を伴う米粒大からアズキ大の腫瘤を認めた。胃全体

にカタル性炎を起していた。また胃壁内に虫体全部が侵入しているものが漿膜面から透いてみえた。虫体侵入数は計 21 匹 (23.3%)、他に胃腸管内に遊離したものが計 12 匹あった。

組織所見 粘膜下組織の虫体を中心に好酸球性膿瘍が増大し、静脈炎、浮腫も強かった。附図 (写真 6) 虫体の多くはごく一部が軽度の変性におちいていたが、No. 8 では膿瘍が大きく変性も強く脱皮所見がみられた。

1 週間後剖検 (No. 38, 39, 41) :

肉眼所見 胃壁計 8 個所にアズキ大から小指頭大の腫瘤を認め、そのうち 1 個所は虫体が半分位まで侵入しつつあり、他の 7 個所は腫瘤のみであった。腸管に異常を認めず遊離した虫体もなかった。

組織所見 粘膜下組織にいずれも大きな好酸球性膿瘍を形成していたが、No. 38 では特に大きかった。附図 (写真 8) No. 41 では好酸球性膿瘍があり、鍍銀染色でその周囲に格子状線維の増殖を認め、肉芽が形成され始めていたが、H E 染色で肉芽の部分に軽い壊死が認められ、周囲の蜂窩織炎像も比較的強かった。一方膿瘍内の虫体は完全に変性崩壊していた。また静脈炎、フィブリノイド変性も認められた。

2 週間後剖検 (No. 86, 87, 88) :

肉眼所見 虫体はなく、胃壁の計 6 個所に帽針頭大の腫瘤を認め、粘膜面は発赤、萎縮状を呈していた。

組織所見 虫体は粘膜下組織にあり、多くはリンパ瀰染細胞に侵入し、そこに均等化しつつある大きな好酸球性膿瘍を形成し、周囲に組織球、異物巨細胞、線維芽細胞、

第 8 表 アニサキス幼虫の家兎消化管壁侵入状況 感作群と非感作群の比較

剖 検 ま での 時 間	非 感 作 群 (経口投与30匹)			感 作 群 (経口投与30匹)				
	番号	壁侵入数	%	平均	番号	壁侵入数	%	平均
24時間	12	11	36.7	44.4	36	7	23.3	32.2
	46	15	50.0		37	10	33.3	
	81	14	46.7		65	12	40.0	
48時間	10	9	30.0	35.6	7	6	20.0	15.6
	47	11	36.7		12	1	3.3	
	48	12	40.0		42	7	23.3	
72時間	22	10	33.3	30.0	8	9	30.0	23.3
	32	7	23.3		43	6	20.0	
	82	10	33.3		44	6	20.0	

注 1 週間以後はすべて腫瘤を形成して虫数の算定が困難であるため本表から除いた。



格子状線維の増殖を認めた。虫体はすべて変性し、多くは脱皮後で、角皮の膨化変形が著明であったが形態は比較的良く保たれていた。一部虫体の頭部から食道部にかけて均質物質の出現をみた。

なお感作群 (No. 86, 87, 88) の末梢血好酸球数は、非感作群と同様に投与 5~6 日で最高に達し、10~11 日で投与前値に復し、一般に非感作群より高かったが、最高は 1% から 4.5% に増加した程度であった。

以上家兎における感作群、非感作群別の虫体侵入率は第 8 表に示す如くであるが、感作群に侵入率の低下が認められた。

### 小 括

家兎 15 羽を用い、アニサキス幼虫 30 匹を腹腔内へ投与 2 週間後に同虫 30 匹を経口投与し、その肉眼および組織所見を観察した。それらの成績を要約すると次の通りである。

肉眼所見で虫体はほとんど胃壁に侵入し、しかも噴門部の同一個所に群をなして認められ、同部に強い出血を来すことは非感作例、感作例ほぼ同様であった。しかしその侵入率をみると感作群は非感作群の約 2/3 であった。これは感作群では侵入しても、そこに強い細胞浸潤が起り、虫体の組織内における存続に不利な条件となるので早く死滅あるいは排除されるものと推定される。腹腔内へ投与した虫体のほとんど全部は死滅し、帽針頭大あるいは線状の腫瘤を作り、その中に形態の良く保たれた虫体がみられた。これとは別に予備的にアニサキス幼虫を腹腔内へ投与したものでは、1 週間後で半数以上、2 週間後ではほとんど全部死滅していたが、虫体が漿膜を穿通して胃腸壁の方へ侵入してくることはなかった。

組織所見では 24 時間後から高度の出血、浮腫、静脈炎、フィブリノイド変性ならびに多数の好酸球浸潤を来し、強い蜂窩織炎の像を示し、一部に好酸球性膿瘍を作ったものもあった。その後時間の経過と共にこの膿瘍はますます大きくなり、一週間後で最大となった。非感作群の一週間後では組織球、線維芽細胞の浸潤が著明で、好酸球は少なく肉芽性治癒の傾向を示し、感作群と大きな相違がみられた。かかる感作群は後述する人体例の所見とはほぼ一致するものであった。なお感作群、非感作群を通じて軽度のリンパ球、形質細胞の出現をみたが、これは一般の炎症のさいと同程度のものであった。

組織内の虫体については、感作群では 24 時間後から一部に変性が始まり、1 週間後では完全に崩壊した虫体も認められ、非感作例より変性の速さ、程度が著明であ

った。さらに上記の崩壊例では肉芽の軽度の壊死と周囲の蜂窩織炎の増悪所見から、虫体の崩壊によって虫体の内部組織が異種蛋白として宿主組織に作用し、あらためて炎症の起ったこと (シュープ) を疑わしめた。また、感作群、非感作群共に組織内虫体輪切像の一部で、頭端から食道部に他の中腸部の輪切像より強い細胞浸潤を認めた例や虫体の頭部から食道部の周囲に内外二層に分れエオジンに染る均質物質の出現した例もあった。なおこの均質物質は前述のように家兎、幼犬において感作、非感作に関係なく出現した。その成因については、現在のところ外層の組織と仮足状に融合している部分はフィブリノイド変性、内層の放射線構造を持った部分は虫体からの分泌物あるいは排泄物と推定している。

末梢血中の好酸球数は、投与後 5~6 日で最高に達し、10~11 日から投与前値に復したが、いずれも軽度で、感作群にやや高い値を示すに止まった。

感作の目的で腹腔内へ投与した虫体は、ごく一部を除いて死滅し、主に大網、腸間膜にアズキ大あるいは線状の腫瘤を作り、組織的には非感作経口投与の 2 週間以後の例に似ていた。しかし一部には中等度の好酸球性膿瘍を作っていたものもあった。

なお人体例との関連性については後述する。

## C 虫体培養液の家兎皮内注入実験 (第 9 表)

### 脱皮前液注入実験

非感作群 (No. 15, 75, 78)

肉眼的には著変を認めず、組織的にごく軽度の好酸球、偽好酸球浸潤、出血を認めたが浮腫はほとんどなく、静脈炎もなかった。附図 (写真 11)

感作群 (No. 59, 66, 67)

肉眼的には著変を認めないが、組織的には軽度の好酸球浸潤、出血、浮腫があり、いずれも非感作群より強かった。ごく軽度の偽好酸球浸潤があるが、静脈炎、フィブリノイド変性はなかった。附図 (写真 12)

### 脱皮中液注入実験

非感作群 (No. 76, 79, 102)

肉眼的に著変を認めないが、組織的に中等度びまん性の好酸球浸潤、軽度の偽好酸球浸潤、一部に出血を認めたが、浮腫、静脈炎はなかった。附図 (写真 13)

感作群 (No. 60, 68, 69)

肉眼的に発赤はないが、米粒大の腫瘤を触れた。これを皮下面からみると高度の出血が認められた。組織的にはいずれも好酸球性膿瘍を形成し、周囲の好酸球浸潤、

第9表 アニサキス幼虫個別培養液の家兔皮内注入実験  
脱皮前・中・後液について感作群と  
非感作群の組織所見

培養液	感作	家兎番号	好酸球	偽好酸球	出血	浮腫	静脈炎	病変の程度
脱皮前	有	59	++	+	+	+	-	+
		66	++	+	+	+	-	+
		67	+	+	-	-	-	+
脱皮中	無	15	+	+	+	-	-	+
		75	+	+	+	+	-	+
		78	+	+	+	-	-	+
脱皮後	有	60	+++	++	+	+	+	+++ (膿瘍)
		68	+++	++	+	+	+	+++ (膿瘍)
		69	+++	+	+++	+	++	+++ (膿瘍)
脱皮後	無	76	++	+	+	-	-	++
		79	+++	+	±	-	-	+++
		102	+	+	-	-	-	+
脱皮後	有	70	+++	+	++	±	+	+++
		71	+++	+	+	±	±	+++
		89	+	+	-	-	+	+
脱皮後	無	77	++	+	+	-	-	++
		80	++	+	++	±	±	++
		103	±	±	-	-	-	±

出血，浮腫，静脈炎が最も強かった。他に軽度の偽好酸球浸潤を認めた。附図（写真14）

脱皮後液注入実験

非感作群 (No. 77, 80, 103)

肉眼的に著変を認めないが，組織的に中等度びまん性の好酸球浸潤，一部にごく軽度の出血，静脈炎を認めた。偽好酸球浸潤も軽度であった。これらは非感作脱皮中の病変よりやや弱かった。附図（写真15）

感作群 (No. 70, 71, 89)

肉眼的に一部の皮下面にごく軽度の出血が認められた。

組織的には高度のびまん性好酸球浸潤，軽度の出血，浮腫，静脈炎，偽好酸球浸潤があった。附図（写真16）

以上の実験で対照として家兎皮内に注入した 100u/ml Pn.+100γ/ml St. 加減菌生食水では，一部にごく軽度の偽好酸球浸潤，出血，浮腫が認められた。

またかかる個別培養による虫体の脱皮状況を示すと第10表の如くである。脱皮は3日目から始まり，5日目で最も多く，10日目までに約半数が脱皮した。

小 括

本実験は虫体の分泌物・排泄物が生体反応の起因となり得るか，さらにそれらの脱皮および感作との関係を知るために行なわれた。

肉眼的には感作・脱皮中に米粒大の硬結と皮下面からの出血がみられた。感作・脱皮後の一部にも皮下面から軽度の出血が認められたが，その他は著変を認めなかった。

組織的には全例に好酸球の浸潤をみたが，感作・脱皮中に最も強く，好酸球性膿瘍を形成し，出血，浮腫も強かった。他はすべてびまん性の好酸球浸潤で軽度の蜂窩織炎の病像を呈していた。これらを病変の強い順にならべると，感作・脱皮中>感作・脱皮後>非感作・脱皮中>非感作・脱皮後>感作・脱皮前>非感作・脱皮前となった。

D すりつぶし虫体の胃壁内注入実験 (第11表)

非感作群

3日後剖検 (No. 24, 93, 94) :

肉眼的にすりつぶし虫体注入部位に帽針頭大からアズキ大の硬い腫瘤を認めたが，周囲に発赤，腫脹はなかった。組織的には軽度から中等度の好酸球と多数の好酸球から成る膿瘍を形成していた。軽度の組織球の浸潤を来

第10表 アニサキス幼虫個別培養による初回脱皮成績

総数	脱皮数	脱皮数の内訳												
		1日	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
50	26	0	0	0	4	14	4	3	1	0	0	0	0	0 (12)
40	22	0	0	0	2	8	6	2	4 (10)					
25	20	0	0	0	2	9	7	1	1	0	0 (3)			
25	10	0	0	1	4	1	2	2	0 (10)					
28	17	0	0	0	4	5	4	2	2	0	0 (2)			
34	26	0	0	0	9	7	1	7	1	1	0	0	0	0 (0)
10	6	0	0	0	1	3	2	0	0	0	0	0	0	0 (0)
212	127	0	0	1	26	47	26	17	9	1	0	0	0	0

注 ( )内は非脱皮生残数を示す。

第11表 アニサキス幼虫すりつぶし虫体家兎胃壁内注入実験

		感作群と非感作群の組織所見								
感作	剖の検時 まで間	家兎 番号	好 酸 球	偽 好 酸 球	出 血	浮 腫	巨 細 胞	静 脈 炎	病 巣 の 大 き さ	
有	3日	72	卅	+	+	卅	-	±	卅	
		73	卅	+	卅	卅	-	+	卅	
		74	卅	+	+	卅	-	±	卅	
	7日	63	卅	+	+	卅	±	±	卅	
		64	卅	+	卅	卅	±	±	卅	
		95	卅	-	-	+	±	±	卅	
無	3日	24	卅	+	-	+	±	-	卅	
		93	+	卅	+	卅	-	±	卅	
		94	+	卅	-	+	±	±	卅	
	7日	26	+	+	+	+	卅	-	卅	
		27	+	+	+	+	卅	-	卅	
		90	卅	+	+	+	卅	-	卅	

し、出血は No. 94 にのみみられた。一般に浮腫は少なかった。附図(写真19)

7日後剖検 (No. 26, 27, 90) :

肉眼的には3日後と変りなかった。組織的には好酸球は3日後と同程度であったが、偽好酸球は少なくなり、多数の組織球、線維芽細胞、異物巨細胞の出現を認めたが、出血、浮腫は軽度であった。附図(写真21, 23)

#### 感作群

3日後剖検 (No. 72, 73, 74) :

肉眼的には注入部位に帽針頭大からアズキ大の腫瘤を認め、その周囲に小指頭大までの発赤、腫脹があった。組織的には非感作例より大きな好酸球性膿瘍を形成し、特に浮腫が強く非感作例と著明な差がみられた。全例に軽度の出血と静脈炎が認められたが、偽好酸球は非感作例より少なかった。附図(写真20)

7日後剖検 (No. 63, 64, 95) :

肉眼的には3日後と同様か、やや小さい腫瘤、発赤、腫脹附図(写真24)を認めた。1個所に粘膜のびらんがあった。組織的には好酸球浸潤は3日後よりやや多く、附図(写真22)出血、浮腫も強いが偽好酸球は少なかった。軽度の組織球浸潤、一部に初期の異物巨細胞が出現していたが、いずれも非感作例より少なかった。肉眼所見でびらんの認められた部位は、すりつぶし虫体が粘膜筋板から粘膜に入っていた。

#### 小 括

前節の分泌物・排泄物の実験につづき、虫体そのものの起因性を調べる目的で本実験を行なった。

肉眼的に注入部位にそれぞれ感作、非感作群いずれも帽針頭大からアズキ大の腫瘤を形成し、特に感作群ではその周囲に小指頭大の発赤、腫脹を認めた。

組織的には3日後の感作群、非感作群共にすりつぶし虫体を中心に好酸球の浸潤を来し、膿瘍を形成していたが、感作群では好酸球を、非感作群では偽好酸球を主としていた。また感作群では強い浮腫が認められ、病巣も大きかった。7日後になると感作群、非感作群の差はさらに著明となり、非感作群では浮腫、出血はごく軽度で、病巣も小さく、組織球、異物巨細胞の反応が強く、肉芽の形成もあり、より異物的な反応であった。これに対して感作群では好酸球浸潤、浮腫、出血が強く、病巣も大きかった。異物巨細胞はほとんどなく、肉芽の形成もごく軽度であった。

このように虫体そのものでも好酸球性膿瘍肉芽を形成し、感作により強い反応がみられた。

#### IV 総括ならびに考按

Beaver (1956) は元來人を個有宿主としない各種の蠕虫類、特に線虫類の卵や幼虫が偶然人体に摂取され、あるいは侵入することによって、そこに種々の病変を来す移行性幼虫症 (larva migrans) を提唱した。そのさい、一般に不適当な宿主であるため成虫になり得ず、皮膚や内臓に本来の宿主より強い病変をひき起す傾向があり、内臓へ移行するものを内臓幼虫移行症 (Visceral larva migrans) と呼び、*Toxocara canis*, *Toxocara cati* などを代表的なものとした。近年、消化器の好酸球性肉芽腫の原因の大部分とされ、しかも海産魚介類に寄生するアニサキス幼虫の移行症とされる寄生虫症もこのカテゴリーに入るものであり、特に寄生虫学者の間で研究が活発となってきた。かくてアニサキス幼虫の分類、生態、新しい症例の報告、従来と同様症例の再検討、その発症機転に関する研究などがさかんに行なわれるようになった。

大鶴・小柳 (1966) は過去15年間に消化器の好酸球性肉芽腫として報告された52症例を文献的に渉猟し、これらと著者らの経験例ならびに寄生虫学的検討の詳細に行なわれた諸家の症例計19例との比較検討を行なった。それによると寄生虫性異物の発見されたものは前者で18例 (34.6%)、後者で17例 (89.5%) となり、しかも後者の17例のうちアニサキス幼虫と同定されたもの8例、その疑いを持たれたもの2例で、他の7例は変性崩壊が強く、同定困難であったが、アニサキス幼虫を

否定することはできなかった。これらの事実から過去の症例も寄生虫学的に詳細な検討が加えられるならば、さらに寄生虫性、すなわちアニサキス幼虫の要素が増えるものと推定された。さらにこれらの計71症例を臨床的にみると、職業には特別な傾向がみられず、性別では68.3%が男性であり、しかも40代に多発した。術前診断では胃潰瘍(25.8%)、胃癌(19.4%)、Crohn氏病(14.4%)、胃腫瘍(6.5%)、胃ポリープ(6.5%)、虫垂炎(4.8%)となった。末梢血好酸球数について記載されているものは19例、そのうち5%以上示したものが6例(31.6%)、最高は12%であった。

吉村(1966)もアンケートによって、各地から好酸球性肉芽腫の89例を集め、主として臨床的検討を加えたが、術前の診断は胃癌または胃潰瘍の疑いが持たれたものの36%、胃または十二指腸潰瘍19%、急性虫垂炎または急性腹症17%、その他となった。性別では男は女のほぼ2.5倍で、男女とも30~50代に最も多かった。糞便内寄生虫卵検査では25例中すべて陰性、同潜血反応では26例中18例(69.2%)陽性、胃液潜血反応も7例中5例(71.4%)陽性であった。胃液酸度は8例中5例(62.5%)に低酸または無酸であった。末梢血好酸球数は17例中数例を除いて、一般に中等度または高度の増多を認め、全例の平均は10.3%であり、一般に好酸球増多の認められた症例では、その組織内切片中に虫体の存在するものが多かった。さらに89例中81例に虫体組織が認められたとしている。以上のことから明らかのように、消化器の好酸球性肉芽腫を術前に診断することは困難であるが、最近皮内反応、その他の免疫学的研究が進められており、また石倉はレントゲン写真で腸管のものはかなり診断可能であるとしている。

本症の病理組織学的所見について北村・小島(1965)、小島ら(1966)は消化器の好酸球性肉芽腫、あるいは虫性膿瘍と病理学的に診断された34例について詳細に検討した。それによると臨床経過は数日から年余にわたるが、虫体の認められた29例についてみると典型的な肉芽腫を形成しているものではなく、蜂窩織炎型(5例)附図(写真17)、膿瘍型(17例)附図(写真18)、膿瘍肉芽腫型(7例)に分けられ、数例を除いて高度の好酸球浸潤、出血、浮腫、静脈炎が強く、一部に線維の膨化、フィブリノイド変性も認められ、アルツス現象のそれに類似しているとした。また特異的なこととして、膿瘍の均等化が遅く、周囲の肉芽が次々に壊死におちいり、再び早期例にみられたような浮腫、出血、びまん性好酸球

浸潤などを来し、チューブとみなされる例が多かった。さらにこのような例ではチューブで始めて臨床症状を呈したと考えられる例も多数認められた。

著者は以上の経緯から、その発症機転をアレルギーに求め、さらに直接の要因として初期には虫体の分泌物・排泄物、後期(チューブ)には死虫体の崩壊による組織と虫体内部の接触を想定して、本実験を行なった。なお本文中に引用する人体例は、すべて上述の34例中のものである。

まず経口投与実験において、家兎と幼犬について両者の間の反応の差異、感作の有無による人体例との類似性を検討した。1回投与の幼犬ではアニサキス幼虫投与30分後から胃壁への侵入が認められ、大部分は胃腸壁にとどまるが、一部壁を穿通して腹腔内の大網、腸間膜、腎周囲脂肪組織、膀胱壁などへ達したのもあった。しかし横隔膜を穿通して上方へ行ったものはなかった。侵入率の最高は24時間後で約16%、その後時間の経過と共に少なくなり、96時間後では胃腸壁、腹腔内共に見出されず、出血点もなかった。胃と腸の割合はほぼ1:1であった。一方家兎では腹腔内へ穿通したものはなく、侵入率も24時間で約44%と多く、しかもほとんど胃壁であった。時間の経過と共に侵入数が少なくなることは幼犬と同様であったが、これは虫体が完全に粘膜下組織に埋没してしまうことも考えられ、透過光線を当てると虫体の認められることもあった。しかしこのような虫体は非常に少なかったので、一度侵入した虫体の多くは時間の経過と共に再び管腔へ落ちていくと考えられた。虫体の存在する場合、1週間以後では帽針頭大からアズキ大の腫瘤として認められた。

組織所見では、幼犬で12時間後からごく軽度の好酸球浸潤、出血を来し、72時間後で最も強かった。家兎でも好酸球浸潤、出血、浮腫を来したが、一般に軽度で1週間以後では肉芽性治癒の傾向を示した。これらの反応は一般に家兎において強かったが、出血については1個所に侵入する虫体数が家兎に多いことによる機械的障害と考えられる。このようにその侵入率、侵入部位、組織所見において、家兎および幼犬の間で差異が認められた。

次に家兎において感作群、非感作群の比較を行なった。感作方法は生虫体30匹を腹腔内へ投与し、2週間後経口投与を行なったが、これは経口投与で感作すると、初回投与と再投与されたものとの区別が困難になることを

さけるのが主な目的であった。

非感作・感作両群の組織像を比較してみると非感作群では好酸球、偽好酸球浸潤、浮腫などが軽度であり、1週間後からは異物巨細胞、組織球、線維芽細胞の出現が多く肉芽性治癒の傾向を示し、1カ月後になると好酸球はほとんどなく肉芽を形成していた。ただ2週間後の1例のみ中等度の好酸球性膿瘍を形成していた。一方、感作群では24時間後から高度の好酸球浸潤を来し、浮腫、静脈炎、フィブリノイド変性も強く、1週間後では巨大な好酸球性膿瘍を形成し、異物巨細胞、組織球はほとんどみられなかった。組織内の虫体も感作群では早くから変性を来し、1週間後では虫体が変性崩壊し、形成された肉芽が軽い壊死におちいり、周囲の蜂窩織炎像も比較的強く、シューブを疑わしめた。感作群に虫体変性の早いことは、その細胞反応が早く、強く起ることによって虫体が早くから死滅排除されるためと推定される。また虫体侵入率で感作群が非感作群の約2/3と少なくなっていることも、これと同様の現象と考えられる。出血については一般に感作群に強かったが、非感作群でも比較的強く、これは前述のように虫体が多数1個所に侵入する機械的作用が大きな原因と思われる。以上のような感作群の反応は人体例の蜂窩織炎型、膿瘍型、膿瘍肉芽腫型のそれとほぼ同様であり、一方非感作群の反応はより異物的で、この反応と人体例のような強い反応を直接結びつけることは困難である。従って高度の臨床症状を呈し、手術によって摘出された人体例の多くは反復感染によるアレルギー反応と著者は推定したい。

Hitchcock (1950) はアラスカのエスキモーの10%に糞便内から *Anisakis*, *Porrocaecum* の幼虫が排泄され、しかも無症状に経過していることを認め、Kuipers (1964) はアニサキス幼虫を家兎に経口投与し、血清補体結合反応を行なっているが、これによると投与後3～5日で陽性となり、2～3週間で最高、その後減少して約4カ月後に陰性となった。かくて人体では本反応は約1年間陽性であろうと推定している。

以上のことからわかるように、単に通過するものや、感染しても反応が弱いため発症しないものもあると考えられ、本虫の摂取が直接感染発症に結びつくとは思われない。また人体例のほとんどは高度の好酸球浸潤、出血、浮腫、静脈炎などを呈しているが、一部には比較的弱い反応のものもみられた。この差は再感染時における生体側の抗体価の高低によるものかもしれない。先に膿瘍肉芽腫型とした中の1例は胃癌で死亡、剖検時に偶然発見

されたもので、病巣は小さく、好酸球浸潤、シューブも少なく、本実験の非感作例の延長と一応考えられる。換言すれば適当な抗体価の時に再感染を受けたもののみ強い臨床症状を呈して手術され、実験で作り得たようなアレルギー病変として認められ、抗体価の適当でなかったものや、初感染のものでは、単に不定の胃腸症状を呈したり、あるいは無症状に経過し、偶然に発見される程度に止まるものと推定される。

アニサキス幼虫を実験的に各種の動物に経口投与した報告をみると、Myers (1963) はモルモットに投与し、2時間毎に剖検して胃腸管や腹腔臓器、甲状腺、皮下組織などへの移行を認めた。組織的には軽度の白血球浸潤と出血があったが、6日後には虫体は全く認められず、しかもその痕跡さえもなかったとした。浅見ら (1964, 1965, 1966) はアニサキス幼虫をモルモットに経口投与し、胃液分泌や胃腸運動を抑制するとその感染率が上昇するとし、組織的には好中球浸潤の強い炎症性変化を来した。西村ら (1966) はモルモットに経口投与実験を行ない、同じアニサキス幼虫でも寄生していた魚種によって、感染しやすいもの、胃壁に侵入後比較的長く止まるものなど、その感染態度が異なるとした。横川・吉村 (1965, 1966) は家兎で、大鶴ら (1965, 1966) は幼犬、家兎で、山口 (1965, 1966)、白谷 (1966) は家兎で経口投与実験を行ない、それぞれ軽度の好酸球浸潤を認めた。

感作実験については、腹腔内感作法による報告例はないが、アニサキス幼虫を経口的に反復投与した報告例は、大鶴ら (1966) は幼犬で、横川・吉村 (1966)、山口ら (1966)、白谷 (1966) は家兎で行ない、いずれも強い好酸球浸潤を認めた。Kuipers (1964) は家兎に同様反復経口投与し、再投与した虫体が最初に侵入した虫体の1 cm 以内の部分に侵入した場合のみ強い好酸球浸潤をともなったアレルギー性反応がみられたが、間隔が長くなったり、初回から4カ月以後に再投与したものでは、初回の反応と変らなかったとした。著者の実験では、初回に腹腔内投与を行ない、その後経口投与したものは胃壁に侵入し、初回の腹腔内諸臓器の表面に腫瘤を作ったものとは離れた位置にあったが、いずれも非感作群より強い反応を示した。他方虫体の頭部に強く、中腸部に比較的弱い所見が得られた。

次に虫体側の直接の要因として、初期にはその分泌液・排泄物を、後期には崩壊虫体の異種蛋白としての作用を想定して実験を行なったのが、虫体培養液の皮内注

入らばに虫体すりつぶし液の胃壁粘膜下注入実験である。皮内注入は虫体個別培養液の脱皮前、中、後液 0.1 ml (虫体 1 匹 1 日分) を感作群、非感作群家兎の背部に行なった。結果は全例に好酸球浸潤を来し、しかもその程度は感作・脱皮中>感作・脱皮後>非感作・脱皮中>非感作・脱皮後>感作・脱皮前>非感作・脱皮前の順となった。特に感作脱皮中では好酸球性膿瘍を形成し、出血、静脈炎も強かった。また感作群の反応は、一般に出血、浮腫、静脈炎などが強く、人体例の蜂窩織炎型、膿瘍型に近いものであった。しかし脱皮前液では感作群でも反応が弱かった。人体例では脱皮前の虫体の周囲に強い反応を起しているものがあるが、これは皮内と胃腸壁の反応の場や、宿主の差が一応考えられる。また脱皮後液で比較的強い反応が現われたが、これは脱皮後 2 日目の液を用いたため、脱皮中の影響が残っていたことも考慮しておかねばならない。さらに分泌物・排泄物の関与を疑わしめる所見が先の幼犬、家兎の経口投与実験で得られている。すなわちアナサキス幼虫の頭部、食道部の輪切像あるいは縦切像のみられる組織像にエオジンに均質に染まる物質が認められるものがあった。これは前述のように内外二層に分れ、諸種の染色法により、外層は組織のフィブリノイド変性、内層は一応虫体側の分泌物・排泄物が考慮される。現在アナサキスのように、比較的大きな食道部を持っている寄生虫は、ここからある種の消化酵素を分泌し、組織を消化して再び摂取するいわゆる腸管外消化が推定されている。またアナサキスでは排泄腺 (renette cell) が 2 個の subventral lips の間近くに開口しているが、そこからの排泄物がこのことに関連しているかもしれない。Taliaferro (1939) は *Nippostrongylus muris* で免疫状態にあるものに均質物質を認め、これは抗原抗体反応による沈降物であるとしているが、本実験では、その頻度、強さ共に感作とは無関係であった。また前述のように一部の虫体で、食道部と中腸部が相接してみられ、しかも食道部の方に好酸球浸潤が明らかに強いものがあつた。

以上のように虫体の分泌物・排泄物、特に脱皮中のものが初期の反応の起因となる可能性のあることは興味深い。著者の知る限り、寄生虫の培養液を使って直接その組織反応をみた報告例はないが、回虫では古くからその体腔液、あるいは飼養液を実験動物に静注した場合に中毒症状を起すことが知られていた。小泉 (1954) は単なる化学的中毒ではなく、アナフィラキシーショックとの類似性を強調した。松村 (1960, 1965) は免疫学的研究

により、回虫の体腔液を無感染動物に静注したが、ほとんど変化がなく、以前に感染を受けている動物に静注した場合にのみ中毒症状を起したことから、これをアレルギー反応と考えた。脱皮の Mechanism についての研究は少ないが、Soulsby (1963, 1966) は免疫学的研究を行ない、*Haemoncus contortus* で脱皮時に酵素の分泌が行なわれ、これが特異的な抗原性を持つものとした。Rogers (1960, 1966) は生化学的研究を行ない *Haemoncus contortus*, *Trichostrongylus colubriformis* などで、38°C において宿主の胃液、特に溶解性炭酸ガス、不溶性炭酸などによって、虫体の食道基底部と排泄孔間の受容器が刺激され、排泄腺から leucine aminopeptidase なる酵素が分泌され、これが角皮を融かすことによって脱皮が始まるとした。これは虫卵からフ化する時も同様で、この場合は主に chitinase, esterase を含む物質が卵殻を融かすと述べた。本実験では脱皮中に最も強い反応が起ったが、単に新陳代謝がさかんになるだけでなく、このような特殊物質の分泌も予想されるわけである。

次に後期に起ると思われる変性崩壊虫体の内部と組織の接触による反応性を追求するため、すりつぶし虫体を感作群、非感作群家兎胃壁粘膜下に注入した。それによると 3 日後剖検例では両群共にすりつぶし虫体を中心に膿瘍を形成していたが、感作群では病巣も大きく、浮腫が強く、主として好酸球からなるが、非感作群では偽好酸球が多かった。この差は 7 日後になるとさらに著明で、前者では依然として浮腫、出血、静脈炎、好酸球浸潤が多く、異物巨細胞はほとんどなかったが、後者では浮腫、出血はほとんどなく、好酸球浸潤も少なく、多くの異物巨細胞、組織球を認めた。すなわち非感作例はより異物反応に近く、感作例は人体例にみられるような特異的なものであつた。かくて変性崩壊虫体自身による反応が、感作によってさらに増悪する成績は、前記のシュープの原因を変性崩壊虫体に求めた推定をある程度支持し、ここでも本症にアレルギーの関与を示唆するものと考えられる。死虫体を使った新野 (1966) の実験によると、あらかじめアナサキス幼虫を経口投与、あるいは虫体抽出液を静注し、その後熱湯で殺した虫体を胃壁に包埋すると、好酸球浸潤の強い成績が得られた。

近年、寄生虫の免疫学的分野において、metabolic antigen と somatic antigen に分けた実験が行なわれている。(Oliver-Gonzales, 1943; Otto, 1940; Sadun, 1949)。しかし現在のところこれらは明確に分れるもの

ではなく、松村 (1960, 1965) は回虫体腔液と飼養液に共通抗原を認め、Sadun & Norman (1956) は *Trichinella spiralis* について実験感染家兎血清の沈降反応を観察し、一般に metabolic antigen が somatic antigen よりも鋭敏で、高度の反応を示したが、この間にかかなりの交叉反応があり、しかも muscular phase を感染させたものでは metabolic antigen による反応は感染の初期に、somatic antigen は後期に高い価を示したという。

以上のことから、従来消化器の好酸球肉芽腫、あるいは単に虫性膿瘍とされていたものの大部分は、海産魚介類に寄生するアニサキス幼虫によるもので、その発症は、頻回摂取によるアレルギーによる可能性が高い。その起因は初期には虫体の分泌物・排泄物、後期には変性崩壊虫体と推定され、この崩壊虫体の作用によって、いわゆるシューブを起し治癒が遅延するものと考えられる。

もとより本虫の摂取が直ちに感染発症に結びつくものではないが、本虫は日本近海の魚介類に広く寄生しており、魚類生食の習慣を持つ日本人にとって本症は、临床上、公衆衛生上重要な問題として考えておかねばならない。

## V 結 論

従来、消化器の好酸球性肉芽腫、あるいは単に虫性膿瘍とされていたものの大部分は、海産魚介類に寄生するアニサキス幼虫に原因が求められるようになった。さらにその病理組織像にはアレルギーを推定させる所見や、一たん肉芽で囲まれた病巣が拡大、増悪するいわゆるシューブと見なされるべき所見が認められた。

著者はその感染源となる魚介類の検索に努めると共に、その発症機転をアレルギーの立場から解析を試みる目的で、経口投与実験、さらに反応の起因として、初期には虫体の分泌物・排泄物、後期には虫体の変性崩壊産物を想定し、幼犬、家兎計 79 頭 (羽) を用いて実験を行なった。得られた成績を要約すると次の通りである。

1) 日本近海で捕獲された 27 種の魚類について検索したところ、12 種にアニサキス (*Anisakis*) 幼虫が見出された。ホンサバ 1,302 尾の調査では 5, 6, 7, 8 月に多く、魚体重が増えるにつれて寄生数も増加した。

2) アニサキス幼虫を無処置の家兎、幼犬 (非感作群) に経口投与した実験では、両者の間に著明な差異がみられた。すなわち胃腸壁侵入率では家兎は幼犬の約 2 倍、侵入部位では家兎はほとんど胃であるのに対して、

幼犬は胃と腸がほぼ同数であった。組織反応は両者共に軽度の好酸球浸潤を来したが、家兎にやや強かった。

3) 家兎感作群 (生虫体 30 匹を手術的に腹腔内注入) にアニサキス幼虫を経口投与した例では、いずれも初期から高度の好酸球浸潤、浮腫、静脈炎などがみられ、1 週間以後では大きな好酸球性膿瘍を形成し、それぞれ人体例とほぼ同様の所見を示した。他方、上記の家兎非感作群では軽度の好酸球浸潤を認めたのみで、1 週間以後では肉芽性治癒の傾向にあった。

4) 家兎の虫体侵入率は感作群が非感作群の約 2/3 であった。これは感作群が非感作群より虫体の変性崩壊が早くから起り、程度も強いためと考えられた。

5) 虫体の頭部から食道部にかけて輪切像のみられる組織像において、虫体周辺に内外二層に分れる均質物質が認められた。これは各種染色により外層は組織のフィブリノイド変性、内層は虫体由来の物質と考えられた。また虫体の頭部と中腸部が相接して切れているところでは、一般に頭部に強い反応がみられた。このような所見から虫体の分泌、排泄物が反応にあずかると推定された。

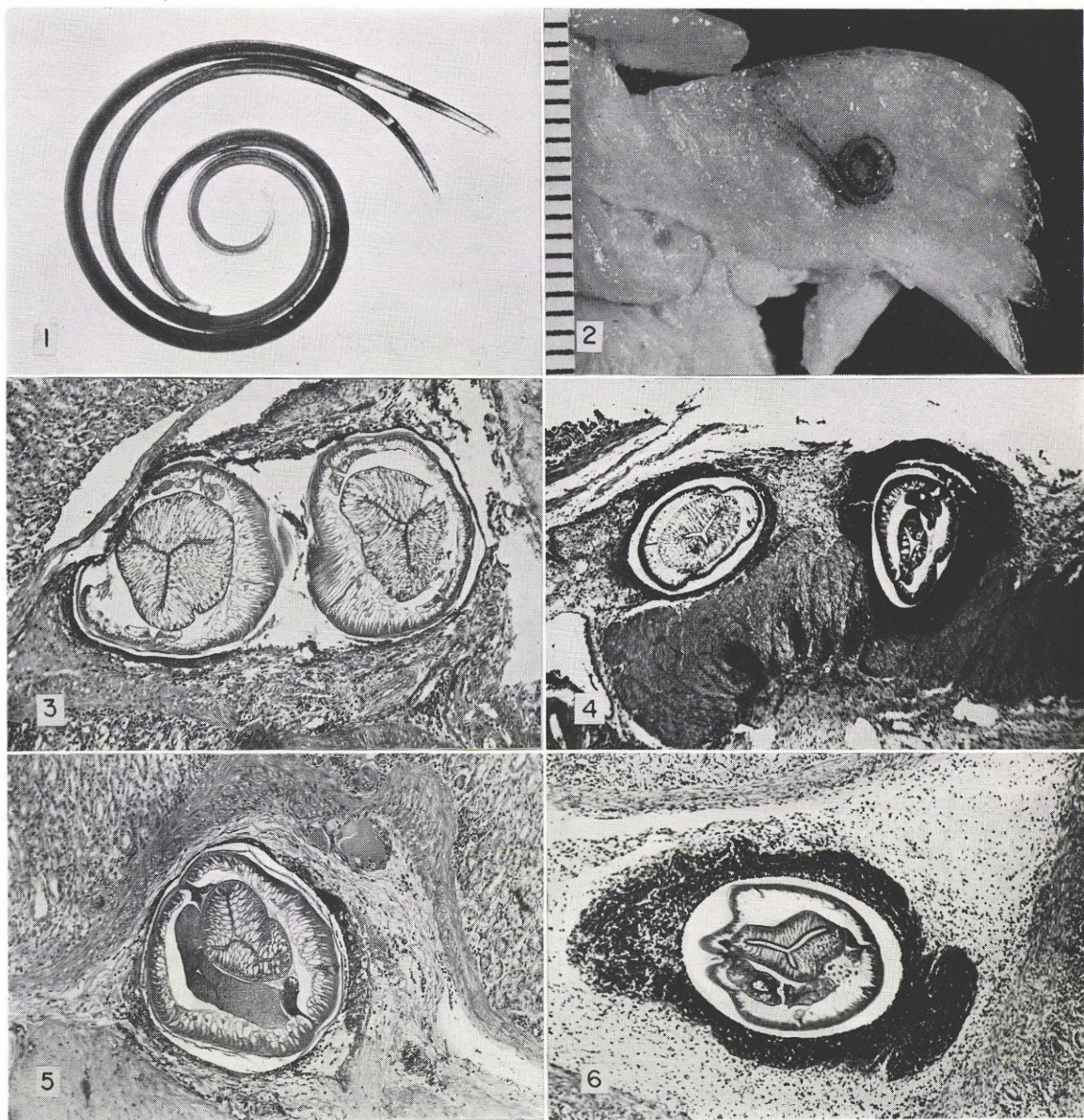
6) アニサキス幼虫を抗生物質加減菌生理的食塩水中で個別に培養したところ、3 日目から脱皮がみられ、5 日目に最も多く、およそ 10 日までに約半数が脱皮し、前後に著明な形態的差異が認められた。

7) 上記培養液の脱皮前、中、後液を感作群、非感作群家兎皮内に注入し、2 日後に剖検したところ、いずれも軽度から高度の好酸球浸潤を来し、その強さは感作・脱皮中 > 感作・脱皮後 > 非感作・脱皮中 > 非感作・脱皮後 > 感作・脱皮前 > 非感作・脱皮前の順となり、特に感作・脱皮中に著明な好酸球性膿瘍が形成された。このことも虫体の分泌、排泄物が反応に関与することを示唆した。

8) 虫体をすりつぶし、家兎の感作群、非感作群胃壁粘膜下に注入したところ、いずれも膿瘍を形成したが、非感作群は偽好酸球、異物巨細胞が多く、感作群はほとんど好酸球で、浮腫も強く、人体例に類似していた。

9) 以上のことから、本発症はアニサキス幼虫頻回摂取によるアレルギーが主役をなすと推定され、しかもその起因は初期には虫体の分泌、排泄物、後期には変性崩壊虫体が関与すると考えられた。

もとより本虫の摂取が直ちに感染発症につながるものではないが、海魚の生食を好む日本人にとって、本症は临床上、公衆衛生上重要な問題と考えられる。



1. ホンサバから採集したアニサキス幼虫。

3. 家兎 No. 46, 非感作経口投与 24 時間後剖検, 少数の好酸球浸潤。

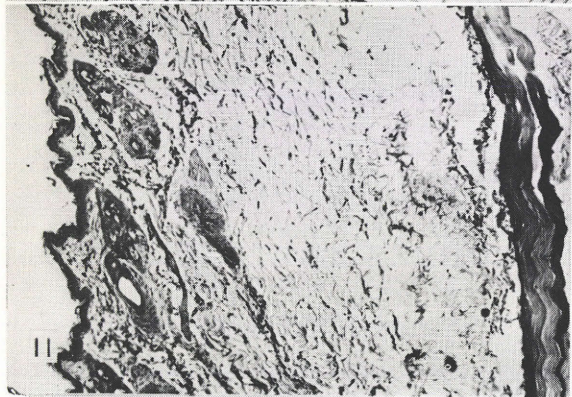
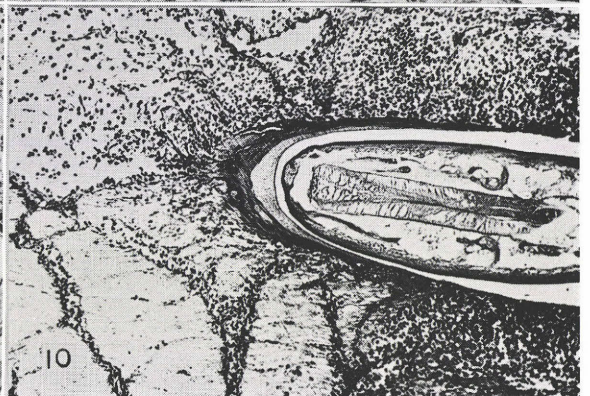
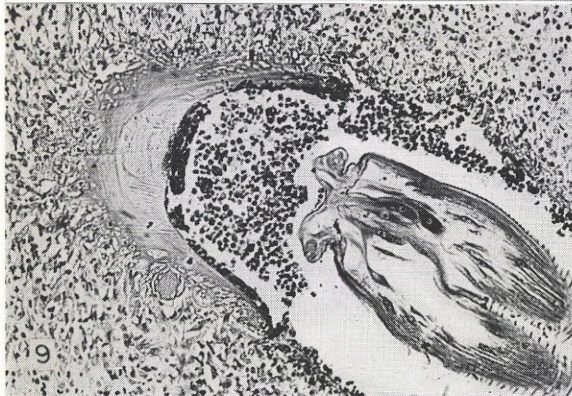
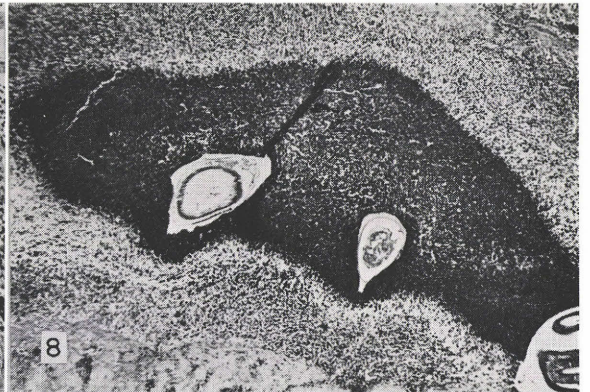
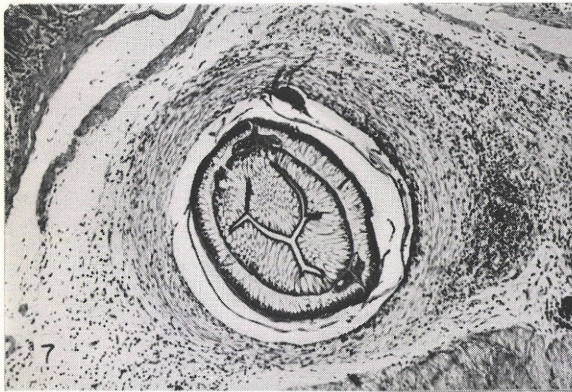
5. 家兎 No. 82, 非感作経口投与 72 時間後剖検, 少数の好酸球浸潤。

2. ホンサバ筋肉内のアニサキス幼虫。

4. 家兎 No. 65, 感作後経口投与 24 時間後剖検, 中等度好酸球性膿瘍ならびにまん性浸潤, 虫体食道周囲に強い。

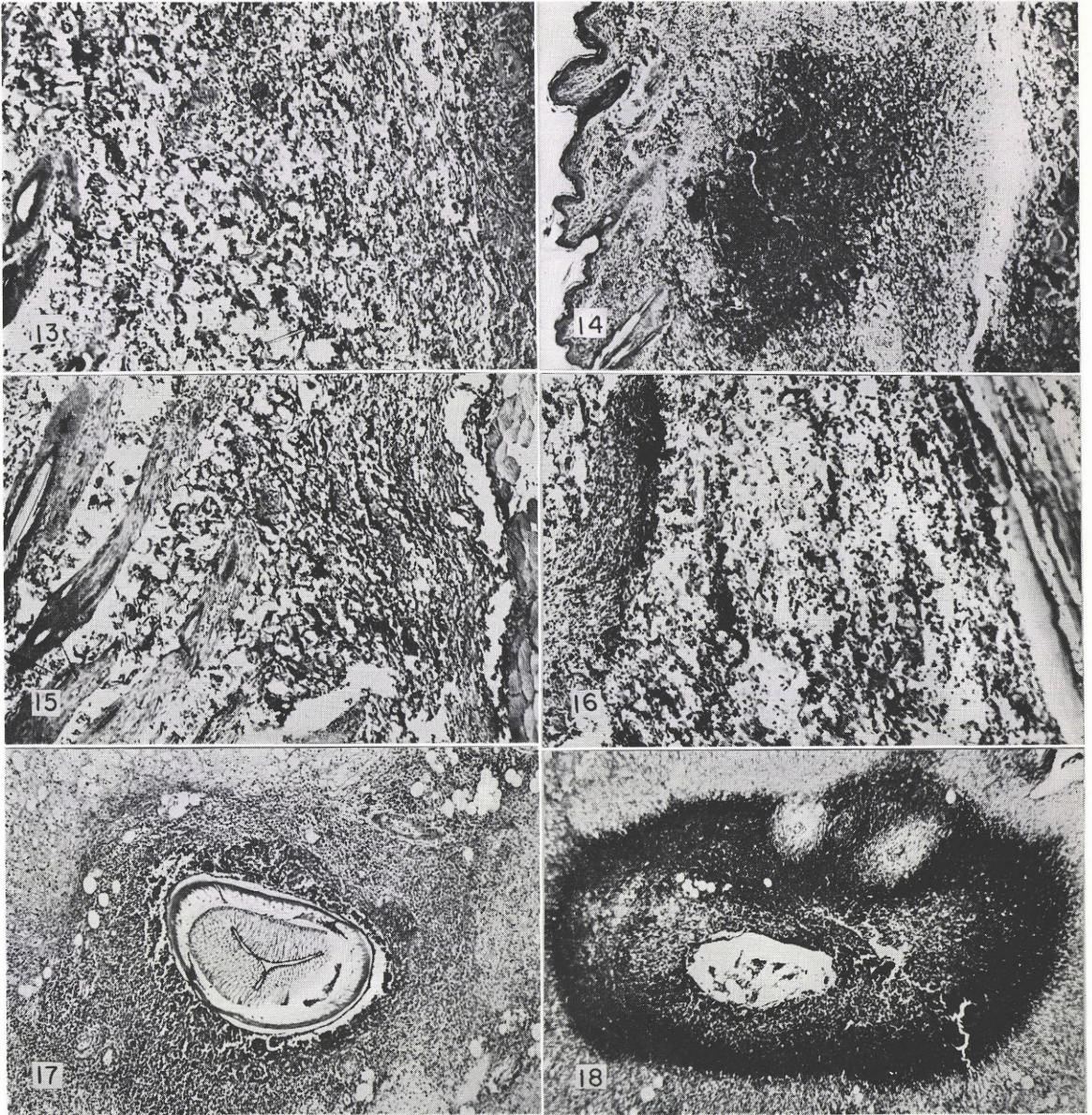
6. 家兎 No. 43, 感作後経口投与 72 時間後剖検, 中等度好酸球性膿瘍。





7. 家兎 No. 61, 非感作経口投与1週間後剖検, 少数の好酸球浸潤と肉芽形成。  
 9. 幼犬 No. 2, 非感作経口投与72時間後剖検, 脱皮と均質物質 (H. E. 染色)。  
 11. 家兎 No. 75, 非感作・脱皮前液皮内注入, ごく軽度の好酸球浸潤。

8. 家兎 No. 38, 感作後経口投与1週間後剖検, 大きな好酸球形膿瘍。  
 10. 家兎 No. 65, 感作後経口投与24時間後剖検, 均質物質 (E. W. 染色)。  
 12. 家兎 No. 59, 感作・脱皮前液皮内注入, 軽度の好酸球浸潤。



13. 家兎 No. 79, 非感作・脱皮中液皮内注入, 中等度の好酸球浸潤.

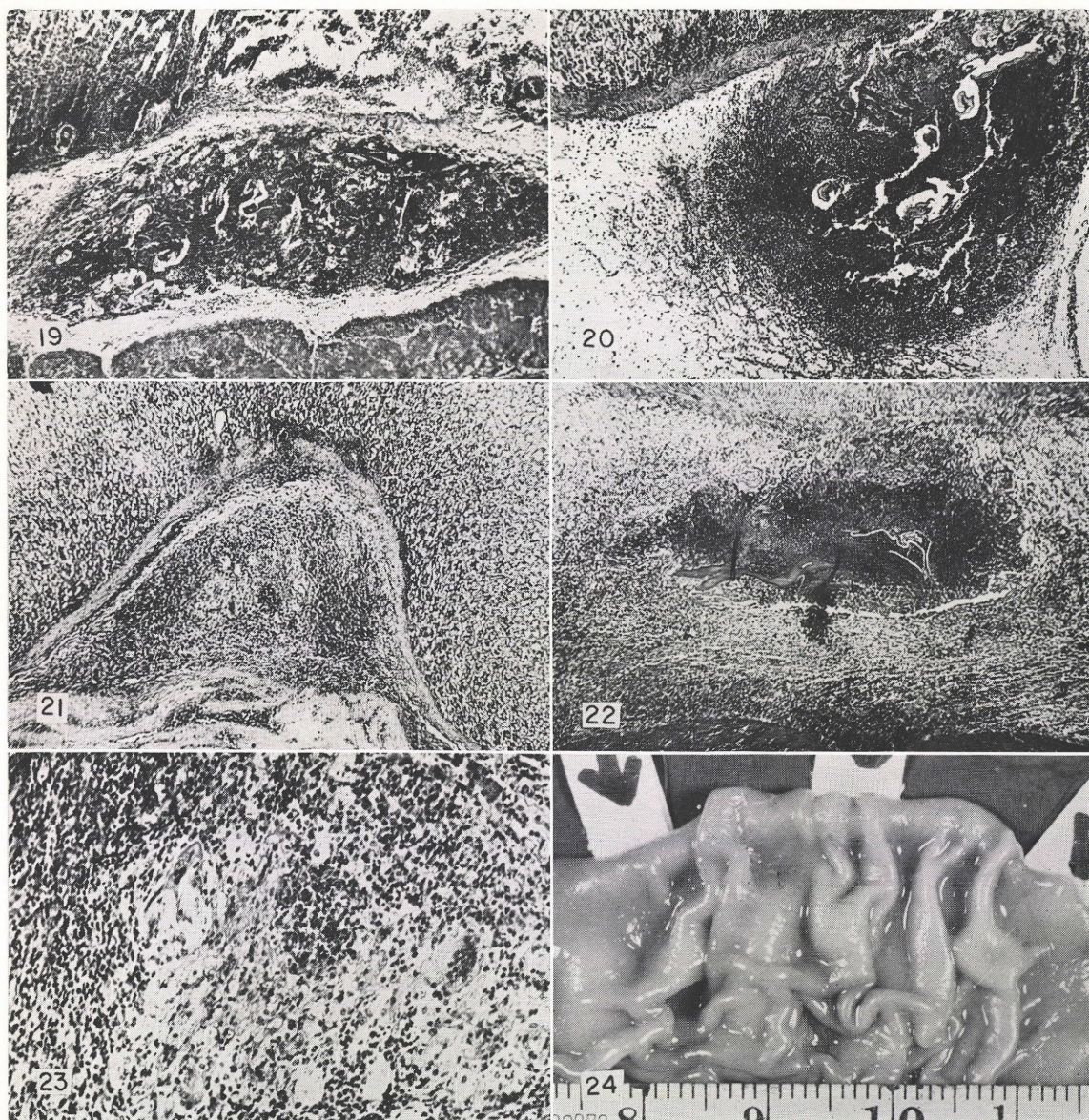
15. 家兎 No. 77, 非感作・脱皮後液皮内注入, 中等度好酸球浸潤.

17. 人体例, 蜂窩織炎型, びまん性好酸球浸潤と浮腫.

14. 家兎 No. 69, 感作・脱皮中液皮内法入, 好酸球性膿瘍の形成.

16. 家兎 No. 71, 感作・脱皮後液皮内注入, 高度好酸球浸潤.

18. 人体例, 膿瘍型, 好酸球性膿瘍の形式.



19. 家兎 No. 24, 非感作・すりつぶし虫体 注入 3 日後剖検. 主として偽好酸球からなる膿瘍.

21. 家兎 No. 27, 非感作・すりつぶし虫体 注入 7 日後剖検. 主として偽好酸球からなる膿瘍. 浮腫も少ない.

23. 附図写真, 21 の拡大. 異物巨細胞と組織球の浸潤.

20. 家兎 No. 73, 感作・すりつぶし虫体 注入 3 日後剖検. 主として好酸球からなる膿瘍と浮腫.

22. 家兎 No. 63, 感作・すりつぶし虫体 注入 7 日後剖検. 主として偽好酸球からなる膿瘍と浮腫.

24. 附図写真, 22 の肉眼所見. 注入部位の硬結.

稿を終るに当り、ご校閲ならびに終始ご指導をいただいた大鶴正満教授に深く感謝すると共に、ご助言をいただいた新潟大学医学部病理学教室小島国次助教授に感謝する。

### 主要文献

- 1) 浅見敬三・今野宏・綿貫勤・酒井元(1964): アニサキス? の感染による肉芽腫症例. 寄生虫誌, 13, 325-326.
- 2) 浅見敬三・堀川利昌・井下好喜(1965): アニサキス仔虫の動物感染実験. 寄生虫誌, 14, 360.
- 3) 浅見敬三(1966): アニサキス症の感染発症機序. 41年度文部省研究報告集録(医学及び薬学編), 311.
- 4) Ashby, B. S., Appleton, P. J. and Dawson, I. (1964): Eosinophilic granuloma of gastrointestinal tract caused by herring parasite *Eustoma rotundatum*. Brit. med. J., 5391, 1141-1145.
- 5) Beaver, P. C. (1956): Parasitological reviews, Larva migrans. Exp. Parasit., 5, 587-621.
- 6) Beaver, P. C. (1957): Wandering nematodes as a cause of disability and disease. Amer. J. Trop. Med. Hyg., 6, 433-437.
- 7) Berland, B. (1961): Nematodes From Some Norwegian Marine Fishes. Sarsia, 2, 1-50.
- 8) Buckley, J. J. C. (1951): Immature *Porrocaecum* recovered from the human mouth. Trans. Royal Soc. Trop. Med. & Hyg., 44, 362.
- 9) Chiuma, E. (1951): A case of eosinophilic-infiltration. Med. J. Osaka Univ., 2, 71-74.
- 10) Dent, J. H., Nichols, R. L., Beaver, P. C., Carrera, G. M. and Staggers, R. J. (1956): Visceral larva migrans with a case report. Amer. J. Path., 32, 777.
- 11) 遠城寺宗知・海江田統(1965): larva migrans と類似病変の鑑別. 寄生虫誌, 14, 657.
- 12) Feyster, F. (1953): Über die chirurgisch bedeutsamen Neurome des Magen-Darmschlau-ches. Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir., Bd. 274, 320-325.
- 13) Grainger, J. N. R. (1959): The identity of the larval nematodes found in the body muscles of the cod (*Gadus Callarias* L.), Parasit. 49, 121-131.
- 14) 浜島房則・川島健治郎(1966): アニサキス幼虫の解糖および呼吸代謝に対する Allyl および Phenylisothiocyanate の作用. 寄生虫誌, 14, 348.
- 15) Harshman, S. and Najjar, V. A. (1963): The theory of subcomplementarity as it pertains to the mechanism of antibody-antigen Reaction. Am. J. Hyg. Monographic series, 22, 20-29.
- 16) Hitchcock, D. J. (1950): Parasitological study on the Eskimos in Bethel area of Alaska. J. Parasit., 36, 232-234.
- 17) Hoeppli, R. (1932): Tissue reactions due to parasites. Transactions of the Far Eastern Association of Tropical Medicine, Congr. 8th, 2, 173-183.
- 18) 飯野治彦・宗典郎(1966): 胃寄生虫性肉芽腫の2症例. 寄生虫誌, 15, 582.
- 19) 稲臣成一・伊藤義博・作本台五郎・板野一男・草浦勉・岡林清・神原武志(1966): *Anisakis (Filocapsulalia) type* 幼線虫による肉芽腫の一例. 岡山医誌, 78, 1-6.
- 20) 石倉肇・菊地由生子・相沢幹・武田勝男(1966): 北海道岩内地方の急性局所性腸炎と *Anisakis* 症との関係. 寄生虫誌, 15, 353-354.
- 21) 石崎達(1963): 寄生虫アレルギー. 最新医学, 18, 300-304.
- 22) 石附福衛・初鹿野高好(1957): 幼若回虫の腸壁迷入による局所性腸炎の1例, 幼若回虫の形態に関する知見補遺. 新潟医誌, 71, 988-991.
- 23) 影井昇・大島智夫・小宮義孝・小林昭夫・小山力・熊田三由(1966): スジイルカの胃より見出したアニサキス属線虫について. 寄生虫誌, 15, 346-347.
- 24) Kaijser, R. (1937): Zur Kenntnis der allergischen Affektionen des Verdauungskanal von Standpunkt des Chirurgen aus. Archiv f. Klinische Chirurgie. Bd. 188, 37-64.
- 25) 菊地由生子・吉木敬・上田峻弘・相沢幹・武田勝男・石倉肇(1966): 腸アニサキス症の研究(2), 病理学的研究. 寄生虫誌, 15, 598.
- 26) 北村二郎・小島国次(1966): 消化管壁における寄生虫膿瘍の研究. 41年度文部省研究報告集録(医学及び薬学編), 309-310.
- 27) 小林昭夫(1967): アニサキスの分類と形態. 医学のあゆみ, 16, 247-252.
- 28) 小林正礼・上田正昭(1958): 所謂 Crohn 病の概観と自験例. 治療, 40 (5), 576-581.
- 29) 小島国次・小柳武久・白木公(1966): アニサキス症(消化管の寄生虫性膿瘍)の病理学的研究. 日本臨床, 24, 2314-2323.
- 30) 小宮義孝・小林昭夫(1965): 寄生虫(原虫, 蠕虫)症の免疫現象. 日本臨床, 23 (8), 1537-1541.
- 31) 近藤力王至: 移行性幼線虫症の治療に関する実験的研究(4). 寄生虫誌, 14, 621-622.
- 32) Kuipers, F. C. (1964): Eosinophilic phlegmonous infiltration of the alimentary canal caused by a parasite from the herring. Path. Microbiol., 27, 925-930.

- 33) 熊田信夫・竹内和夫・窪田博行(1967): 生きているアニサキス I 型幼虫を見出した急性腹症の 1 例. 第36回日本寄生虫学会総会プログラム要旨, 36.
- 34) 松村竜雄(1960): 蛔虫アレルギー (第 9 回日本アレルギー学会特別講演). アレルギー, 9, 99-121.
- 35) 松村竜雄(1965): 日本小児科全書, 第XII編, 小児の寄生虫性疾患 (蛔虫症). 第 1 版, 100頁, 金原出版KK, 東京, 京都.
- 36) 松岡義雄(1966): 実験的アニサキス症における血液所見 (Larva migrans の研究 4). 四国医誌, 22, 556-580.
- 37) Melcher, Leo R. (1943): An antigenic analysis of *Trichinella spiralis*. J. Inf. Dis., 73, 31-39.
- 38) Mercer, R. D., Lund, H. Z., Bloomfield, R. A. and Caldwell, F. E. (1950): Larval ascariasis as a cause of chronic eosinophilia with visceral manifestations. Amer. J. Dis. Child., 8, 46-54.
- 39) Michel, J. F. (1952): Self cure in infections of *Trichostrongylus retortaeformis* and its causation. Nature, 4308. 881.
- 40) 森下薫・西村猛(1965): *Anisakis*-type worm の研究 (2), 人体頰部粘膜より得られた *Anisakis* 幼虫について. 寄生虫誌, 17, 640-641.
- 41) Myers B. J. (1960): On the morphology and life history of *Phocanema decipiente* (Krabbe, 1878) Myers, 1959. (Nematoda *Anisakinae*). Can. J. Zool., 38, 331-344.
- 42) Myers, B. J. (1963): The migration of *Anisakis*-type larvae in experimental animals. Can. J. Zool., 41, 147-148.
- 43) 長洲光太郎(1961): Crohn 病急性期について. 臨床の日本, 7, 113-118.
- 44) 長洲光太郎・高橋正司・根岸浩司・三須暎(1962): 開腹術の前後 (その13) 一急性局所性腸炎について. 治療, 44, 846-852.
- 45) 長洲光太郎・高橋正司・石塚慶次郎・校谷嘉夫・松本俊一・富永忠彦(1963): 急性局所性腸炎. 日臨外会誌, 24, 148-155.
- 46) 西村猛(1963): 人体腸間膜の小膿瘍内から見出された幼若な一線虫について. 日本寄生虫学会西日本支部第19回大会講演抄録, 27.
- 47) 西村猛・奥村利夫・松本弘(1965): *Anisakis*-type worm の研究 (5), 胃ポリープ中の虫体について. 寄生虫誌, 14, 619-620.
- 48) 西村猛・奥村利夫・森下吉数・稲本孝夫(1966): *Anisakis*-type worm の研究 (5), 各種魚類より得た *Anisakis* 幼虫のラットにおける感染態度について. 寄生虫誌, 15, 350.
- 49) 岡村一郎・西岡忠祐(1965): Larva migrans の 1 例. 寄生虫誌, 14, 657.
- 50) Oliver-Gonzalez (1943): Antigenic analysis of the isolated tissues and body fluids of the round worm, *Ascaris lumbricoides* var suum. J. Inf. D., 72, 202-212.
- 51) 大島智夫(1964): 移行性幼虫症 Larva migrans 日本における寄生虫学の研究IV, 第一版, 目黒寄生虫館, 東京. 517-548.
- 52) 大島智夫(1966): 海産魚およびイカ類に由来する新しい寄生虫病—アニサキス症—について. 食品衛生と環境衛生, 243-252.
- 53) 大鶴正満(1961): 回虫および毛様線虫の移行性幼虫症に関する研究. 36年度文部省研究報告集録 (医学及び薬学編), 190.
- 54) 大鶴正満・初鹿野高好(1962): 同上, 37年度文部省研究報告集録 (医学及び薬学編). 165-166.
- 55) 大鶴正満(1964): 浅見ら「アニサキス? 感染による胃肉芽腫症例」の追加. 寄生虫誌, 13, 326.
- 56) 大鶴正満・初鹿野高好・堀田猛雄・監物実(1965): 幼線虫の消化管壁迷入症について. 寄生虫誌, 14, 326-327.
- 57) 大鶴正満・初鹿野高好・小柳武久・監物実(1965): 幼線虫の消化管移行症について. 寄生虫誌, 14, 542-555.
- 58) 大鶴正満・小柳武久(1965): 消化器のいわゆる好酸球性肉芽腫. 日医事新報, 2167, 26-30.
- 59) 大鶴正満・初鹿野高好・小柳武久・監物実(1965): 寄生虫性肉芽腫の研究. 40年度文部省研究報告集録 (医学及び薬学編), 301.
- 60) 大鶴正満・小柳武久(1966): 消化器の好酸球浸潤性肉芽腫 (いわゆる好酸球性肉芽腫) について. 総合臨床, 15, 154-162.
- 61) 大鶴正満・小柳武久・白木公・監物実(1966): アニサキス様幼虫のウサギおよびイヌ感染実験. 寄生虫誌, 15, 546.
- 62) 大鶴正満・白木公・小柳武久・初鹿野高好(1966): 消化器の寄生虫性膿瘍にみられた虫体の小観察. 寄生虫誌, 15, 546-547.
- 63) 大鶴正満・小柳武久・白木公・堀田猛雄・初鹿野高好・監物実(1966): 寄生虫性肉芽腫の研究. 41年度文部省研究報告集録 (医学及び薬学編), 309.
- 64) Otto, G. F. (1940): A serum antibody in dogs activity immunized against the hookworm *Anchyllostoma caninum*. Amer. J. Hyg., 31, 23-27.
- 65) Perlingiero, J. G. and György, P. (1947): Chronic eosinophilia; report of a case with necrosis of the liver, pulmonary infiltrations, anemia and ascaris infestation. Amer. J. Dis. Child., 73, 34-40.
- 66) Rogers, W. P. and Sommervielie, R. I. (1960): The physiology of the second ecdysis of parasitic nematodes. Parasit., 50 329-349.
- 67) Sadun, E. H. (1949): The antibody basis of immunity in chickens to the nematode, *As-*

- caridia galli*. Amer. J. Hyg., 49, 101-116.
- 68) Sadun, E. H. and Norman (1957): Metabolic and somatic antigens in the determination of the response of rabbits to graded infectors with *Trichinella spiralis*, J. Parasit., 43, 263-245.
- 69) Scott, D. M. (1955): On the early development of *Porrocaecum decipiens*. J. Parasit., 41, 321-322.
- 70) 塩田広重(1940): 非特異性回腸炎, 特に局所性腸炎, 急性腸炎について. 臨床医学, 28, 728-742.
- 71) 塩田広重(1940): 同上(承前). 臨床医学, 28, 857-868.
- 72) Soulsby (1957): Studies on the serological response in sheep to naturally acquired gastrointestinal nematodes. J. Helmith., XXXI, 145-160.
- 73) Soulsby (1962): Antigen-antibody reactions in helminth infections. Advances in immunology, 2, 265-308.
- 74) Soulsby (1963): The relative value of differences in antigens from various stages of helminth parasites as used in diagnostic tests. Amer. J. Hyg., Monographic series, 22, 47-59.
- 75) Sprent, J. A. F. (1954): The life cycle of nematodes in the family *Ascaridae* Blanchard, 1896. J. Parasit., 40, 608-617.
- 76) 砂原右欣 (1954): Crohn 病の病理組織学的研究. 外科の領域, 2, 384-405.
- 77) 高山担三・早坂滉・宮城秀文・上野鉄・石倉肇 (1966): アニサキス症の診断について. 寄生虫誌, 15, 597.
- 78) 田中英雄・西村猛(1966): 人アニサキス症ならびに海産魚類のアニサキス型虫体について. 41年度文部省研究報告集録(医学及び薬学編), 313.
- 79) Thomas, L. J. (1937): On the life cycle of *Contracaecum spiculigerum* (Rud), J. Parasit., 23, 429-431.
- 80) Thomas, L. J. (1937): Life cycle of *Raphidascaris canadensis* Smedley, 1933, a nematode from the pike, *Esox lucius*. J. Parasit., 23, 572.
- 81) Thorson, R. E. (1963): The use of "metabolic" and somatic antigens from various stages of helminth parasites as used in diagnostic tests. Amer. J. Hyg., Monographic series 22, 60-67.
- 82) Tiner, J. D. (1953): The migration, distribution in the brain, and growth of ascarid larvae in rodents. J. Infect. Dis., 92, 105-113.
- 83) 常松之典(1965): 原虫感染症の免疫. 医学のあゆみ, 53, 33-38.
- 84) 白谷直純(1966): アニサキス症の実験的研究, 一海産魚から得られたアニサキス様幼虫に起因する組織病変について— (Larva migransの研究3). 四国医誌, 22, 486-503.
- 85) Van Thiel, P. H., Kuipers, F. C. and Roskam, R. H. (1960): A nematode parasitic to herring, causing acute abdominal syndromes in man. Trop. geogr. Med., 2, 97-113.
- 86) Van Thiel, P. H. (1962): Anisakiasis. Parasit., 52, 16-17.
- 87) Walton, A. C. (1937): A suggested life cycle for *Multicaecum tenuicolle* (Rue., 1819) Walton, 1927. J. Parasit., 22, 537.
- 88) Williams, H. H. (1965): Roundworms in fishes and so-called "Herringworm disease". Brit. med. J., 5440, 964-967.
- 89) 山口富雄・柳川弘・国重昭雄・白谷直純(1964): Larva migrans の研究 (12), *Anisakis* の感染症例. 寄生虫誌, 13, 589.
- 90) 山口富雄(1965): 寄生虫性肉芽腫の本態の細胞病理学的検討. 40年度文部省研究報告集録(医学及び薬学編), 305.
- 91) 山口富雄(1966): アニサキス症の実験的研究, 41年度文部省研究報告集録(医学及び薬学編), 314.
- 92) 山際裕央・志佐滉・瀬尾末雄・伊藤勝也・大西長昇・寺田紀彦・大西信行・荒木京二郎(1967): *Anisakis* type? 幼線虫の迷入した胃肉芽腫の5症例. 三重医学, 215-220.
- 93) 横川宗雄(1956): 公衆衛生と家畜寄生虫(visceral larva migrans を中心として), 日本公衆衛生雑誌, 3, 563-567.
- 94) 横川宗雄(1964): 寄生虫の免疫学的研究. 内科, 13, 92-93.
- 95) 横川宗雄・吉村裕之・辻守康(1965): アニサキス型幼虫感染症の臨床病理学的ならびに実験的研究. 40年度文部省研究報告集録(医学及び薬学編), 302.
- 96) 横川宗雄・吉村裕之(1966): アニサキス様幼虫感染症の臨床病理学的ならびに実験的研究. 41年度文部省研究報告集録(医学及び薬学編), 310-311.
- 97) Yorke, W. and Maplestone, P. A. (1926): The nematode parasites of vertebrates. I & II, J. & A. Churchill, London, 536pp.
- 98) 吉村裕之・横川宗雄(1964): アニサキス様幼虫 (*Anisakis*-like larva) による人胃壁内好酸球性肉芽腫の症例. 寄生虫誌, 13, 559-560.
- 99) 吉村裕之(1966): アニサキス様幼虫 (*Anisakis*-like larva) の消化管移行症. 日医事新報, 2204, 10-16.
- 100) 吉村裕之(1966): 人消化管の好酸球性肉芽腫を起因するアニサキス様幼虫移行症について. Minophagen Medical Review, 11 (4), 105-114.
- 101) 吉村裕之・横川宗雄(1967): アニサキス様幼虫移行症に関する研究. 第36回日本寄生虫学会総会プログラム要旨, 36.

## Abstract

### EXPERIMENTAL STUDIES ON THE VISCERAL MIGRANS OF GASTRO- INTESTINAL WALLS DUE TO *ANISAKIS* LARVAE

TAKEHISA OYANAGI

(*Department of Medical Zoology, Niigata University, School of Medicine, Niigata, Japan*)

Recently, *Anisakis*-like larvae which parasitize sea fishes have been histologically found in many cases of eosinophilic phlegmone, abscess or granuloma of gastro-intestinal walls, sometimes showing lesions magnified and deteriorated with necrosis of granulation.

The primary scope of the present experiments was to analyse the mechanism of its onset from the standpoint of allergy owing to the worm migration, and it seemed to the author that, as to the direct causative agents of the tissue reaction, secretion and/or excretion of the worm might be concerned at the beginning of infection when larvae were still alive, and that the crumbled tissue of the dead larvae could exert action later on.

The results so far obtained are as follows :

1) *Anisakis* larvae obtained from mackerels (*Scomber japonicus*) were orally given to rabbits and dogs. Histologically, eosinophilic infiltration was slightly found in both animals, and such lesions were recovering with granulation after one week.

2) For the purpose of sensitization, living larvae were put into abdominal cavity of rabbits. After two weeks, other living larvae were given orally. Histologically, massive eosinophilic infiltration, edema, bleeding and phlebitis were found at the beginning, and the large eosinophilic abscess was followed in general. Such histological appearances were almost the same as those of human cases.

3) Invasion rate of the larvae into gastro-intestinal walls in the sensitized rabbit was about two thirds as many as that of the control group, indicating that, on account of massive cell infiltration in sensitized rabbits, degeneration and crumbling of the larvae took place earlier and stronger than in the control.

4) Mainly around the anterior end of the larvae the homogenous area which was divided into two layers of tissue was seen histologically, having no relation with sensitization. By means of various stainings, its external layer seemed to be fibrinous degeneration of tissue, while internal layer to be a sort of substances originated from the larvae.

5) *Anisakis* larvae were moulted by keeping them in individual small test tube with 0.1 ml physiological saline containing antibiotics at 37°C. The culturing solutions were collected before, during and after moulting respectively, and each 0.1 ml was injected into skin of sensitized and non-sensitized (control) rabbits. They were killed after two days, and eosinophilic infiltration was found in foci of all cases, indicating that the sensitized group was stronger than the control in reaction. Besides, eosinophilic abscess was seen in sensitized rabbits with the solution of the moulting period.

6) When the larval substance homogenized in physiological saline containing anti-

biotics was injected into stomach walls, the abscess was formed. In general massive eosinophilic leucocytes and edema were seen in the sensitized group, while pseudo-eosinophilic leucocytes and foreign body giant cells in the control.

7) In view of those findings, it was considered that the pathological changes seen in human cases might be resulted from allergic reaction owing to repeated infection of *Anisakis* larvae, and the direct causative agents of tissue reaction could be secretion and/or excretion of the larvae at the beginning and crumbled bodies of the larvae themselves might play an important role of inflammation after they were killed in the tissue.