

アニサキス虫体成分によつて惹起された好酸球增多

岩 永 大

岐阜大学医学部寄生虫学教室 (主任 森下哲夫教授)

(1970年 3月 8日 受領)

実験材料および方法

ヒトのアニサキス症に見られる好酸球性肉芽腫はその病理組織像からアレルギー反応によるものと考えられている。Dent (1953) によれば好酸球増多性疾患の中で寄生蠕虫症の場合はとりわけ末梢血中の好酸球増多が高値を示す傾向があると述べている。現在まで好酸球の生物学的役割についてはいろいろの説がある。Litt (1964) は抗原抗体結合物を特異的に好酸球が摂取するのであると考えている。一方 Hudson (1966) は宿主体内に挿入された異種蛋白によつて好酸球性肉芽腫が作られると考えている。そのほか好酸球症に関する論文は多数あるが Campbell (1942) は異種蛋白を正常モルモットにただ一回注射することによつても末梢血中の好酸球増多を示すことを述べ異種蛋白に対する response として好酸球増多を考えている。さらに川野(1957)は正常人血清を一回だけモルモットに静注することによつて末梢血好酸球増多を示したと報告している。Vaughn (1952) はブタ回虫体成分から抽出したペプチドや多糖体をモルモットに注射することによつて末梢血好酸球増多症を認めて報告した。また小林 (1969) はブタ回虫のペプチド分画に同様の末梢血好酸球増多症を起させる活性のあることを報告している。また勝沼ら (1960) は神経性体液性血球調節も好酸球増多に関係するとして、人工太陽燈照射や、異種蛋白の注射で好酸球増多を示した動物でこれらの刺戟が一次的刺戟となり血中好酸球の増多を促し、これが中枢を刺戟して肝におけるエオジノポエチンの産生を促進しこれによつて二次的な好酸球増多が見られるという。川野 (1957) によれば寄生性好酸球増多はこのエオジノポエチンの産生が著明である点をあげ、人血清のモルモットへの注入では寄生虫の場合のようなエオジノポエチンの産生がないことを報告している。

以上述べたように寄生性好酸球増多の本質的な諸問題の解明はまだ充分でなく、何故寄生性疾患に高値の好酸球増多が招来されるかについて著者はアニサキスを材料としてその解明を試みたのでここに報告する。

1. アニサキスアセトン乾燥末の作製

アニサキス (*Anisakis* sp.) は捕獲されたマイルカ (*Delphinus delphis*) の胃内から採取された成虫で、生理食塩水で良く洗滌した虫体をガラス磨砕器で磨砕しこれに3倍容のアセトンを加え出来た沈澱を遠心沈澱により集め、この沈澱をアセトンで3回洗滌し、さらにエーテルで洗つて減圧乾燥したものをアセトン乾燥末とした。

2. 実験動物

体重300~400g のハートレー系雄モルモットを用いた。これらの動物は隔離された飼育室で固型飼料により累代飼育されたものであり本実験中も固型飼料を用いた。このものの末梢血好酸球は1%以内である。

3. 生理食塩水抽出液の調製

アセトン乾燥末1.0gにつき20.0ml の割合に生理食塩水(純水1.0l に1.163モルの NaCl と2.081モルの $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ と0.003モルの $\text{KH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{PH } 7.2$) を加え磨砕器で磨砕したのち12,000 rpm, 30分間冷凍遠心沈澱しその上清をミリポアフィルターで無菌化したものを stock-solution とした。また蛋白濃度は $280\text{m}\mu$ 吸光度法で測定した。希釈には滅菌食塩水を用い、実験には主として30mg. P/ml の割合に蛋白質を含む抗原液を用いた。

4. 感作方法

1) 原則として30mg. P/ml の濃度の生理食塩水抽出液1.0ml を心臓内に注射の時には直接穿刺により、腹腔内注射の時には1.0ml を下腹部正中線で腹腔内に、皮内注射は背腹部に0.1ml ずつそれぞれ注射した。経口投与にはアセトン乾燥末100mg を用いた。

2) 人工血管またはビスキングチューブによる腹腔内感作法は前述のアセトン乾燥末をさらにワーリングブレンダーで細末とし100メッシュ以下の粉末としたもの70

mg を、径5.0mm のテフロン製人工血管またはビスキングチューブのそれぞれを2.5cm に切断したものの一端をナイロン糸で結紮した管の中に乾燥末をつめたのち他端も同様な方法で結紮した。これをオートクレープで130°C、15分間滅菌し、モルモットをエーテル麻酔下で無菌的に開腹して腹腔内に挿入縫合した。

5. 末梢血好酸球の算定

モルモットの耳静脈から採血し、普通塗染染色標本を作製し全白血球数に対する好酸球百分率(%)をもとめた。なお染色はギムザ染色で行った。図に示した好酸球%は各実験例での平均値で表した。

6. アレルギー剤

アレルギー反応の chemical mediator として、ヒスタミン(半井化学薬品)、0.5mg/kg、アセチルコリン(第一製薬)0.01mg/kg を用いた。

7. 抗アレルギー剤

ネオレスタミンコーワ(興和薬品)25mg/kg シエリゾン(シエリング社)40 γ /kg およびホモクロミン(エーザイ)25mg/kg を使用した。

実験成績

1. アニサキス生理食塩水抽出液を皮内に注射した場合の末梢血好酸球の変動。

1) アニサキス成虫生理食塩水抽出液を2匹の正常モルモットの背側皮内に、初回は0.1ml ずつ15カ所に注射し、隔日に1カ所ずつ注射箇所を切除してへらしながら15回の注射を行った。なお切除した皮膚標本は後日局所好酸球浸潤の傾向を観察する目的で保存した。なおこの所見は後の報告に譲る。

注射による末梢血好酸球の変動を6日間隔で調べると、初回すなわち6日目から12日にかけて4%の値を示し以後30日にかけて、2~3.5%の範囲に留まった。そこでさらに2日後同一モルモットに対して2倍量の0.2ml に増量したものを腹壁皮内15カ所、計3.0ml を隔日に5回注射した結果は翌日から好酸球は急に上昇し8日目に14%となり10日目で10.5%となった。

このことは Fig. 1 のAおよび A' で示した。

つぎにアニサキス成虫生理食塩水抽出液0.1ml をそれぞれ3匹の正常なモルモットの腹壁皮内10カ所に隔日注射したときの末梢血好酸球の変動は2日目から30日にかけて2%に過ぎなかった。このことは Fig. 2-B に示してある。

さらにアニサキス成虫生理食塩水抽出液0.1ml を2匹

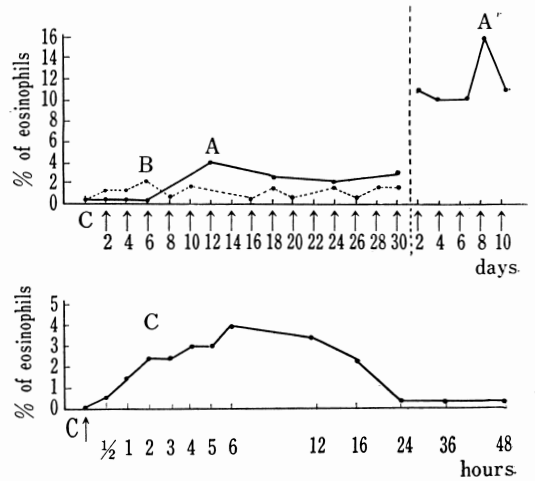


Fig. 1 Eosinophilis in peripheral blood of guinea pigs after intradermal injection of *Anisakis* saline extract.

- A) The case of intradermal injections of 0.1ml (30mg.P./ml) of *Anisakis* saline extract in every other day on definite 15 positions of back, intradermal injections of 0.2ml (30mg.P./ml) of *Anisakis* saline extract in every other day on indefinite 15 positions of abdomen. (A')
- B) The case of intradermal injections of 0.1ml (30mg./ml) of *Anisakis* saline extract in every other day on indefinite 10 positions of abdomen.
- C) The case of intradermal injections of 0.1ml (30mg.P./ml) of *Anisakis* saline extract on 10 positions of back.
 injection on abdomen.
 — injection on back.
 ↑ shows injection.

の正常モルモットの背側皮内に10カ所に分けて計1.0ml を1回だけ注射したときの末梢血好酸球の変動は30分後から増加を示し2時間目で2.5%、6時間目で4%を示しながら次第に低下し24時間から48時間にかけて正常に戻った。このことは Fig. 1-C に示してある。

2. アニサキス成虫生理食塩水抽出液を腹腔内に注射した場合の末梢血好酸球の変動。

1) アニサキス成虫生理食塩水抽出液1.0ml を正常モルモット3匹を1群として、第1群には週1回の注射、第2群には週3回注射後1週間休止してのち週3回の注射を行ない隔日に末梢血好酸球の変動を調べて見た結果は、Fig. 2 に示す通りである。

第1群では Fig. 2-A に示すように3日目に2%を示

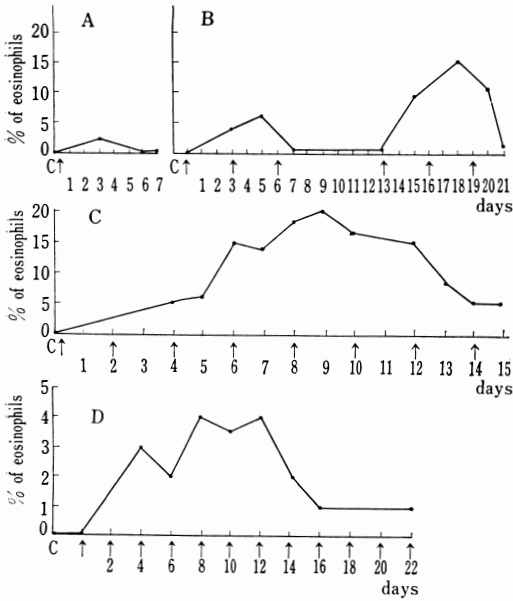


Fig. 2 Eosinophils in peripheral blood of guinea pigs after intraperitoneal injection of *Anisakis* saline extract. ↑ shows intraperitoneal injections of 1.0ml. (30mg.P./ml) of *Anisakis* saline extract.

すのみであつた。第2群では Fig. 2-B に示すように初回の注射で4%に、2回目で7%に3回目の注射では著明に低下を示し1%となつた。その後休止期間は1%であつたが再注射の第1回目で9%となり、2回目で15%、3回目で11%となつた。しかし最後の注射から4日目には2%となりほぼ正常値を示した。

2) つぎに正常モルモット3匹を1群としてアニサキス成虫生理食塩水抽出液1.0mlを隔日に注射し末梢血好酸球の変動を調べた結果は Fig. 2-C に示すように、初回から5回迄の注射では回を重ねるごとに好酸球は増多を示し5回目で20%となつたがしかし以後の注射では次第に好酸球は低下し8回の注射で5%まで低下を示した。

3) ついで同様の条件で連日注射をした結果は Fig. 2-D に示すように、6回の注射までは多少の上昇率の変動が見られたが相対的に見て上昇傾向を示し4%に達した以後の注射では回を重ねるごとに低下し8回目の注射で1%となり以後の注射では1%を持続した。

3. アニサキス成虫生理食塩水抽出液を心臓内に注射した場合の末梢血好酸球の変動。

正常なモルモット3匹と、すでに腹腔内注射で感作し好酸球増多(平均15%)を示したモルモット2匹とのそれぞれに、アニサキス成虫生理食塩水抽出液1.0mlを直

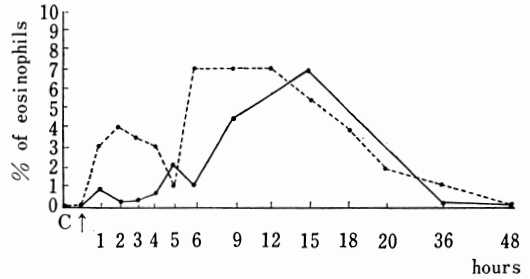


Fig. 3 Intracardiac injection of 1.0 ml of *Anisakis* saline extract. — The guinea pigs which had just been recovered from eosinophilia induced by intraperitoneal injection with *Anisakis* saline extract. (30mg/P.ml) ··· normal guinea pigs.

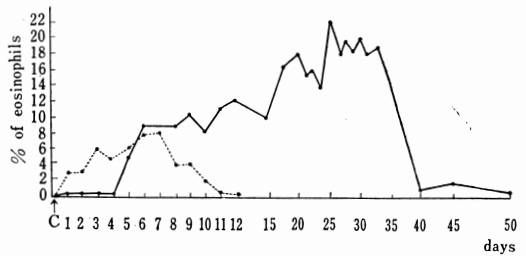


Fig. 4 Eosinophils in peripheral blood of guinea pigs after intraperitoneal injection of 70mg of *Anisakis* acetone-dry powder packed in artificial blood vessel and Visking tube. — artificial blood vessel. ··· Visking tube. ↑ shows insertion.

接心臓内に注射し、以後の末梢血好酸球増多の変動を随時的にしらべた結果は Fig. 3 に示すように、正常群では2時間に4%、6時間から12時間にかけて7%の2峯性の好酸球増多を示して、48時間で正常に戻つた。感作群では正常群に見られた2時間目の小さな好酸球増多の峯は明瞭でなく、多少の変動を示しながら15時間目まで上昇傾向を示し、7%に達し以後36時間で正常に戻つた。

4. アセトン乾燥末を人工血管およびビスキングチューブにつめて腹腔内に挿入した場合の末梢血好酸球の変動。

正常モルモット3匹を1群とし、第1群にはアニサキス成虫アセトン乾燥末70mgを人工血管に封入し、第2群には同乾燥末70mgをビスキングチューブに封入し、それぞれ腹腔内に挿入して以後の末梢血好酸球の変動を

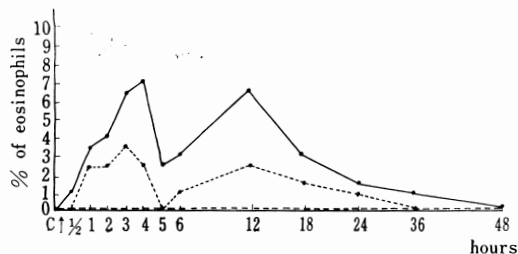


Fig. 5 Eosinophils in peripheral blood of guinea pigs after intracardiac injection of 1.0ml of eosinophilotactic serum from other guinea pigs sensitized by peritoneal injection of *Anisakis* saline extract.

- injecting the serum of guinea pigs with high eosinophilia.
- injecting the serum of guinea pigs which had ever shown high eosinophilia.
- - - injecting the serum of normal guinea pigs.
- ↑ shows injection.

観察した結果は Fig. 4 に示すように第1群（人工血管封入群）では挿入後5日目から末梢血好酸球の増多が見られ、変動を示しながら25日に22%に達し、以後同様の変化をとりながら低下し40日目に1%となった。以後は著明な増多を示さなかつた。

これに対して低分子分画のみを対象としたビスキングチューブ封入群の第2群は挿入後翌日から上昇傾向を示し6日目に8%に達し以後低下傾向を示し11日目に0%となった。

5. 好酸球増多モルモットの血清を正常モルモットに注射したときの末梢血好酸球変動。

人工血管にアセトン乾燥末70mgを封入したものを正常モルモットの腹腔内に挿入する方法で好酸球増多を示したモルモット（採血時好酸球40%、18%）、およびアニサキス成虫生理食塩水抽出液で1回感作して一過性に好酸球増多を示し1週を経過したモルモット（採血時好酸球0%）から採取した血清1.0mlを正常モルモットの心臓内に注射し以後の末梢血好酸球の変動を経時的に示らべたのが Fig. 5 である。

いずれも2峯性の好酸球増多を示し、採血時に高い好酸球増多を示していた群の方が、好酸球増多も高値を示した。

なお対照正常モルモットの血清を同様条件で正常モルモットに注射した場合には全く見るべき好酸球の増多は示さなかつた。

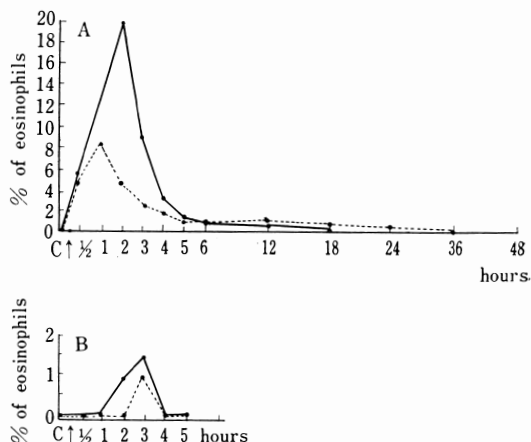


Fig. 6 Effect of histamine and acetylcholine on the experimental eosinophilia guinea pigs.

- A) In the case of guinea pigs which had once shown eosinophilia and recovered by intraperitoneal injection of *Anisakis* saline extract.
- B) In the case of normal guinea pigs.
- histamine. (0.5mg./kg.) (Nakarai)
- acetylcholine. (0.01mg./kg.) (Daiichi)

6. アレルギーの chemical mediator であるヒスタミン、アセチルコリンの末梢血好酸球増多におよぼす影響について。

人工血管に70mgのアニサキス成虫アセトン乾燥末を封入し、腹腔内に入れて好酸球増多を起させたのち、好酸球が正常に戻ったモルモット4匹を2群に分け、そのそれぞれにヒスタミン0.5mg、アセチルコリン0.01mgを投与し末梢血好酸球の変動をしらべた結果は Fig. 6 のようで、注射後ヒスタミンでは2時間後に、アセチルコリンでは、1時間後に一過性の著明な好酸球増多を示した。また対照の正常モルモットに同様ヒスタミン、アセチルコリンを投与しても見るべき好酸球増多を示さなかつた。

7. 抗アレルギー剤の末梢血好酸球増多におよぼす影響について。

抗アレルギー剤として、ネオレスタミンコーワ25mg/kg、ホモクロミンを25mg/kg、またシエリゾロン40 μ g/kgを連日腹腔内投与し、人工血管にアニサキス成虫アセトン乾燥末を70mg封入し、正常モルモット腹腔内に挿入する方法で、末梢血好酸球の増多を刺激し抗アレルギー剤の影響をしらべた結果は Fig. 7 に示すようにネオレスタミンコーワ、ホモクロミンでは Fig. 2 を対象として

総括および考案

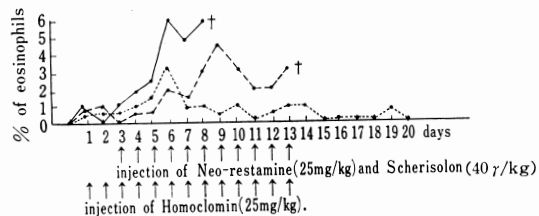


Fig. 7 Effect of continuous and subcutaneous injections of antiallergic agents on the guinea pigs to be expected allergic conditions by intraperitoneal inset of 70mg of *Anisakis* acetone-dry powder.

— Neo-restamine (Kowa)
 Scheristolon (Schering)
 --- Homoclomin (Eisai)

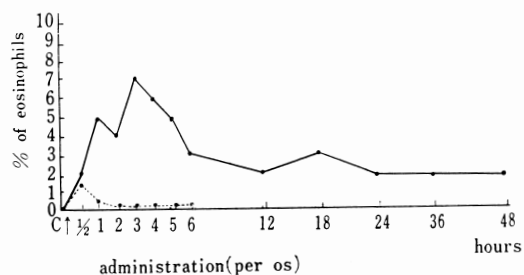


Fig. 8 Effect of administration (per os) of 100mg of *Anisakis* acetone-dry power on the guinea pigs shown eosinophilia by intraperitoneal injections of 1.0ml (30mg.P./ml) of *Anisakis* saline extract.

— sensitized guinea pigs.
 normal guinea pigs.

比較すると、その上昇は少々劣るが、いずれも好酸球増多を示したのに対し、ステロイド・ホルモン投与群ではほとんど完全に抑制された。このことは Fig. 7 に示してある。

8. アニサキス成虫アセトン乾燥末を経口投与した場合の末梢血好酸球の変動。

アニサキス成虫生理食塩水抽出液を、腹腔内に注射することによって感作され高値の好酸球増多を示したが現在全く正常に戻ったモルモット3匹にアニサキス成虫アセトン乾燥末100mg を経口的に投与したあと末梢血好酸球の経時変動は Fig. 8 に示すように、30分より上昇を示し3時間にかけて7%を示し、その後低下しながら48時間までは2%の持続であった。なお正常モルモットによる結果には認めるべき増多は示さなかつた。

外科領域で胃癌、クローン氏病などの診断名で摘出した胃、また小腸の好酸球性肉芽腫の中に小線虫の断端を見出した例が昔から多数報告されていた。オランダの Van Thier et al. (1960) が激しい腹痛を訴えて開腹手術をした局所性腸炎の症例の病巣中に幼線虫を見出しアニサキス幼虫によるものと同定した。浅見 (1963) は胃粘膜下の好酸球性肉芽腫中のアニサキス幼虫を報告してから大鶴ら (1963)、横川ら (1963) は、症例を追加し、さらには従来報告されていた好酸球性肉芽腫はアニサキスによるものであつたことを解明した。北海道で石倉 (1968) が外科的に沢山の腸好酸球肉芽腫を報告していたものもアニサキス症であつたことをまとめて報告した。

アニサキス症の場合、局所好酸球増多も見られるが、これらはすべて局所性アレルギーが関与しているとの報告が多い (新野, 1966; 石倉, 1968)。この好酸球性肉芽腫形成は、前述の諸報告に見られるように一般に陳旧な病巣が多い。腸アニサキス症については石倉 (1965) が岩内地方で多発した急性局所性腸炎の特徴として、発症12時間以内のものに腸粘膜下層に滲出液が著明に見られ、組織が粗鬆となり滲潤細胞はすべて好酸球である点を述べ、発症24時間では局所に強いフィブリンの析出と少数の浸潤性好酸球を認め、ついで線維細胞が出現するが、この滲出性炎は速やかに一過性に消滅し、決して肉芽腫形成の傾向がないことを報告している。同氏はこれはある不明な原因による循環障害の惹起にアレルギーが関与していることを想定している。

すなわちアニサキス症の病型の2つの組織像の差が明白に述べられ、好酸球性肉芽腫形成に一過性滲出性炎が直接的に関与しないことを人体例で報告している。好酸球増多がすべてアレルギー反応の場においてのみ認められるとすれば、アニサキスの感染でアレルギー反応を惹起した抗原抗体反応が一体何であつたかが非常に重大な問題となる。そこで Fig. 3 に示すようにアニサキスで免疫したモルモットにアニサキス抗原で感作して末梢血好酸球を見ると末梢血好酸球増多が著明に惹起される。

しかしこのことはなにも免疫モルモットにのみ特徴的な現象ではなく、無免疫の正常モルモットに同一抗原で感作しても2峯性の著明な末梢血好酸球増多が観察された。また皮内 (Fig. 1) や、腹腔内 (Fig. 2) に1回または連続的に感作をつづけると末梢血好酸球は上昇

し、次第に低下して行く。また一定の休止後に再感作すると、著明な上昇を示し (Fig. 2-B) 動物の免疫との相関の高いことがうかがわれるが、初回感作で、無免疫の動物にもきわめて短時間に好酸球増多が惹起される原因をただちにアレルギーに結びつけて良いかという点には問題が残る。

アニサキス症に見られる滲出性炎は明らかに一過性の反応であり、特異的な好酸球増多が特徴的である点を考慮して、Fig. 4 に示すようにアニサキス成虫アセトン乾燥末を、一方には高分子物質の通過可能な状態のテフロン製人工血管を用い、他方では低分子物質のみ通過可能なビスキングチューブを用いそれぞれに前記乾燥末を封入したものをモルモット腹腔内に挿入して末梢血好酸球の変動をを観察したが、前者では後者に比して好酸球増多が遅れるが、その増多の程度は後者よりも著明で長期持続し、しかもその増減がときどき見られた。

前者では免疫等の諸現象が考えられるが、後者では、その分子量から見て急速な免疫の発生は考え難くやはり或る種の遊出因子を考えるべきではないかと思われる。

以上きわめて不十分な所見であるが、初回感作で即時型の好酸球増多にはアニサキス虫体による遊出因子の存在を想定したい。

ついで免疫との関連であるが川野 (1957) は、好酸球増多を起した動物の血清を正常な同種の動物に注射することによつて、正常動物にも好酸球増多を惹起させることを見出しこの成分にエオジノポエチンという名称を与え後これが、勝沼ら (1962)、によりペプチド様物質であることが証明された。最近吉元 (1969)、は IgG. が白血球増多因子の前駆体であり、これに SH プロテアーゼが働きその分解物質が白血球増多因子となることを報告している。白血球増多もまた免疫と密接な関係にあり、好酸球と免疫グロブリンとの関連もまた重要な課題である。

しかし Fig. 5 に示すように感作モルモットの血清を正常モルモットに注射することにより正常モルモットに 2 峯性の好酸球増多が見られ、また感作された状態で末梢血中に好酸球増多のないモルモットにアレルギーの chemical mediator であるヒスタミン、アセチルコリンを投与すると一過性に著明な好酸球増多が見られること、またアレルギー反応の抑制剤の投与で好酸球増多に抑制傾向がみられることなどから想定しても、これらの諸現象にアレルギー性反応の関与していることは否定出

来ない。しかしその組織反応や mediator がアルサス反応と異なることからみて、これと異なる抗原抗体反応を想定しなければならないようにも思われる。

さらに Fig. 8 に示すように感作モルモットにアニサキス成虫アセトン乾燥末を経口投与しても末梢血好酸球が短時間に増加することからしてもアレルギー性反応の介在がうかがわれる。

以上アニサキス症の病型を好酸球肉芽腫と好酸球滲出性炎の 2 つの臨床例の存在することから、実験動物で末梢血好酸球の変動を示標として若干の解析を試みたが、初期の好酸球滲出性炎には虫体由来の物質の関与が其の主導をなすと考えられるし、また陳旧な病巣に見られる好酸球性肉芽腫の形成にはアニサキスの特異抗原抗体反応としてのアレルギー反応が主体をなすと考えられる。

結 語

アニサキス (*Anisakis* sp.) の虫体成分をモルモットの皮内、腹腔内、および心臓内に注射することにより末梢血に好酸球増多のおこることを知った。

1) アニサキス成虫生理食塩水抽出液を末処置のモルモットの皮内に注射すると数時間以内に末梢血好酸球増多を起し、連続注射でも増加傾向を示した。

2) アニサキス生理食塩水抽出液を腹腔内に注射した場合の末梢血好酸球の変動は翌日から上昇を示し、6 回目の注射以後では低下を示した。また一定期間休止後再注射すると、其の際の上昇は著明である。

3) 正常モルモット、およびアニサキス成虫生理食塩水抽出液で好酸球増多を惹起させたのち正常に戻つたモルモットに同抽出液を心臓内に注射した場合、両者とも 2~5 時間から末梢血好酸球は上昇を示し 36 時間から 48 時間にかけて好酸球増多が見られ前者では後者に比して 2~5 時間に高値の好酸球増多を示した。

4) アニサキス成虫アセトン乾燥末封入の人工血管、またはビスキングチューブを用いた感作を行つた場合、テフロン製人工血管では高分子物質の通過可能な場合であり、一方ビスキングチューブでは低分子物質のみ通過可能であると想定した。腹腔内に人工血管を挿入した結果では末梢血好酸球増多の出現は遅れるが持続的でその過程に多少の増減が認められ 40 日間持続した。しかしビスキングチューブの場合は速やかに上昇を示す反面前者より低値を続けた。しかも 11 日後には好酸球増多は見られなくなった。

5) アニサキス成虫生理食塩水抽出液を用いて感作されたモルモットの血清を正常モルモットの心臓内に注射

したときは、採取時好酸球増多を示していたモルモットの血清でも、正常に復したモルモットの血清でも同様に2峯性の好酸球増多を示したが前者の方が高値の好酸球増多を示した。

6) アレルギー剤を用いた実験では chemical mediator であるヒスタミン、アセチルコリンを用いて一過性の著明な好酸球増多を認めた。

7) 抗アレルギー剤を用いた実験では、ネオレスタミン、ホモクロミン、シエリゾロンを投与した結果ではネオレスタミン、ホモクロミンでは好酸球増多を示すがステロイドホルモン剤では、抑制傾向が認められた。

8) 経口投与による感作では早期に好酸球増多を示し、3時間目の7%を示した以後48時間にかけて低下の傾向を示した。

稿を終るにあたり岐阜大学医学部寄生虫学教室小林瑞穂助教授の御指導を深謝する。

引用文献

- 1) 浅見敬三・今野宏・綿貫勘・酒井元(1963)：肉芽腫症例。寄生虫誌，13，325-326.
- 2) Campbell, D. H. (1942)：Experimental eosinophilia with keratin from *Ascaris suum* and other sources. J. Inf., Dis., 71, 270-276.
- 3) Campbell, D. H. (1943)：Relationship of the eosinophil response to factors involved in anaphylaxis. J. Inf. Dis., 73, 42-48.
- 4) Campbell, D. H. (1968)：Morphological changes in eosinophils in allergic disease. J. Allergy, 41, 1-9.
- 5) Dent, J. H. and Canera, G. M. (1953)：Eosinophilia in childhood caused by visceral larva migrans. J. Lastate. M. Sec., 105, 276-280.
- 6) Hudson, G. (1966)：Eosinophil granules and the cell maturity Electron microscopic observation on guinea pig marrow. Acta Haemat., 36, 350-360.
- 7) 石倉肇(1965)：岩内で多発した急性局所性腸炎の特徴。北海道外科雑誌，10，29-38.
- 8) 石倉肇(1968)：アニサキス症について。北海道医誌，43，1-17.
- 9) Kova'cs, A. (1950)：Anti histamine effect of eosinophil leucocytes, Experimentia. 6, 349-350.
- 10) 川野太郎(1957)：好酸球増多の中枢神経性調節並に其の発生機転に就いて。日本血液学誌，20，99-110.
- 11) 勝沼英宇・杉本民雄・野田実・川下典夫・星和男・佐藤蓄・米山弥一郎・遠藤輝男・本島元義・川久保亮・芝本源治(1960)：神経性体液性血球調節について。臨床血液誌，1，813-823.
- 12) 小林瑞穂・山田稲好・松浦聡照・細井達夫・西田侑三・鷲見方孝・岩永大・加藤信博・堀場通明・篠田寛(1969)：寄生虫性好酸球症に関する研究。(1)好酸球遊出因子。寄生虫誌，18，141-148.
- 13) Litt, M. (1860)：Studies in experimental eosinophilia(I) Repeated quantitation of peritoneal eosinophilia in guinea pig by method of peritoneal lavage, Blood. 16, 1318-1329.
- 14) Litt, M. (1964)：Studies in experimental eosinophilia(VI)Uptake of immune complex by eosinophils. J. Cell Biology, 23, 355-361.
- 15) Menkin, V. (1955)：Factors concerned in the mobilization of leucocytes in information. Ann. New York. Acad. Sci. 59, 956-985.
- 16) 新野和夫(1966)：Anisakis 幼虫による消化管壁好酸球肉芽腫の実験的形成。四国医誌，22，581-595.
- 17) 大鶴正満(1964)：「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.
- 18) Van Thier, P. H., Kuipers, F. C. and Roskany, R. H. (1960)：A nematode parasite to herring, causing acute abdominal syndromes in man, Trop. Geog. Med., 2, 97-113.
- 19) Vaughn, J. (1952)：The stimulation of the eosinophil leucocytes. J. Path. & Bact., 64, 91-102.
- 20) 横川宗雄・吉村裕之(1963)：胃潰瘍を思わせた寄生虫性線虫移行症。千葉医誌，38，516-522.
- 21) 吉元秀・真弓忠・山本俊輔・林秀夫(1969)：免疫グロブリンの新しい生物学的機能，炎症巣の多核白血球遊走因子 (Leucoegresin) の前駆物質としての意義。アレルギー，18，臨時増刊号，144-145.

Abstract

STUDIES ON THE EOSINOPHILIA IN THE GUINEA PIG SENSITIZED
WITH *ANISAKIS* SALINE EXTRACT

HIROSHI IWANAGA

(*Department of Parasitology, School of Medicine, Gifu University, Gifu, Japan*)

Guinea pigs were examined for the occurrence of eosinophilia in the blood after injection with saline extract of *Anisakis* sp. Results obtained are summarized as follows ;

1) When the saline extracts of acetone-dry powder of adult *Anisakis* was injected to normal guinea pigs intradermally, eosinophilia was induced in the peripheral blood within several hours. A tendency to increase the eosinophil count was shown by consecutive injections.

2) When the extract was injected to the animals intraperitoneally, the eosinophil count in the blood began to increase on the following day of the injection but decreased after 10-12 days. When these injections were suspended for a certain period of time and then resumed, the eosinophil count began to increase markedly.

3) When the extract was injected to the animals by intracardiac route, eosinophilia appeared immediately after the injection and lasted for 36 to 48 hours. Such immediate response was particularly conspicuous in normal animals than in those pre-sensitized but just recovered from eosinophilia.

4) An artificial blood vessel made of Teflon or Visking tube packed with acetone-dry powder of the adult worm was inserted into the peritoneal cavity of the animal. The Teflon may allow high-molecule substances to pass and the Visking tube may pass only low-molecule substances. By the application of the Teflon vessel eosinophilia appeared after 5 days and lasted for 40 days with a maximum value at 25-30th day. In case of applying the Visking tube, eosinophil count increased more rapidly but in lesser grade.

5) In the transfer test, non-immunized guinea pigs were injected with serum from other animals sensitized with *Anisakis*-antigen by intracardiac route. Eosinophilia occurred with two peaks, at 3-4 and 12 hours after sensitization.

Similar phenomenon was recognized after injection with the guinea pig serum that had once shown eosinophilia.

6) When guinea pigs which had once shown eosinophilia and recovered were injected with allergic chemical mediators such as histamine and acetylcholine, transient pronounced eosinophilia was observed.

7) A tendency to inhibit the occurrence of eosinophilia was observed when anti-allergic agents such as Neo-restamine (Kowa) and Scherisolon (Schering) were applied. The inhibiting effect was especially marked by the use of adrenocortical hormone.

8) When guinea pigs which had once produced eosinophilia by injecting *Anisakis* antigen were administered by oral route 100 mg of acetone-dry powder of *Anisakis*, the eosinophilia occurred within a very short period of time.