

日本住血吸虫症及びウエステルマン肺吸虫症 流行地及び非流行地住民における各種 寄生虫皮内反応の特性について

伊藤 洋一 保阪 幸男 石崎 達

(国立予防衛生研究所寄生虫部)

久津見 晴彦

(山梨県立衛生研究所)

(昭和47年7月7日 受領)

寄生虫抽出抗原を用いての皮内反応の信頼性については古くから多くの報告が行なわれているが、未だ明確な結果が得られていない。

最近、森下ら(1969a, b, 1970)はドロレス顎口虫抗原、ゴキブリ抽出抗原を健康人に皮内注射し、それぞれ25%、50%の陽性率を得たこと、顎口虫抗原による皮内反応を同症非流行地の住民105名を対象として行ない23名(21%)の、肺吸虫症流行地および非流行地の住民を対象に肺吸虫抗原による皮内反応を実施し、各々60%、21%の陽性率を得たことから、寄生虫皮内反応の特異性につき種々の疑問を提出している。

一方、横川ら(1962)は肺吸虫VBS抽出抗原を用いて、各地の肺吸虫流行地および非流行地の学童および一般成人115,866名に皮内反応を実施した結果、流行地においては皮内反応陽性者4.2%、疑陽性者1.7%、両者を対象とした虫卵検査では12.5%の虫卵陽性者を得ている。これに対し、非流行地においては皮内反応陽性者0.6%、疑陽性者0.7%を得たが、陽性者、疑陽性者を対象とした虫卵検査では虫卵陽性者が検出されなかつた。このことから、横川らは寄生虫皮内反応は感染者のスクリーニングの一方法として有効であると述べている。

また、石崎(1968)は皮内反応における種々の基礎条件を検討し、反応測定値の統計的処理により、皮内反応が感染者のスクリーニングや駆虫剤投与後の治療効果判定に応用できることを報告している。

筆者らはこれら寄生虫皮内反応の特異性に関する問題を解明するため、日本住血吸虫、ウエステルマン肺吸虫、犬糸状虫の各種抗原を用いて、それぞれの流行地お

よび非流行地の住民を対象に皮内反応を実施し、若干の知見を得たので報告する。

方 法

対象：山梨県中巨摩郡・農業高校生徒91名、同地区一般住民303名、滋賀県甲賀郡・中学校生徒181名、同地区一般住民215名、静岡県田方郡・一般住民236名を対象とした。山梨県中巨摩郡は日本住血吸虫症、静岡県田方郡はウエステルマン肺吸虫症の流行地として知られているが、滋賀県甲賀郡はこれら寄生虫疾患のみ見られない地区である。

抗原：皮内反応抗原は現在日本で使用されているものを選んだ。すなわち、日本住血吸虫抗原は同成虫体のMelcher抗原(蛋白窒素量30 μ g/ml)、肺吸虫抗原はウエステルマン肺吸虫成虫体のペロナール緩衝生理食塩水(V.B.S.)抽出抗原(成虫乾燥重量の10,000倍液)、糸状虫抗原は犬糸状虫成虫体のFPT抗原(蛋白窒素量5 μ g/ml)を用いた。

皮内反応術式：皮内反応の術式は石崎ら(1968)の方法にしたがつた。すなわち、皮内反応抗原液を前腕内側皮内に直後膨疹が3~4mm(液量はほぼ0.02ml)になるように注射し、15分後の膨疹および発赤の縦横直径を測定し、平均直径が膨疹9mm以上、あるいは発赤20mm以上である場合に陽性と判定した。

対象者には同一人に対し前記抗原を1種類若しくは3種類注射し、反応を観察した。また、一部の対象者には抗原の倍々稀釈系列を同一人に注射し、石崎ら(1963)による閾値を求めた。さらに、滋賀県一般住民につい

Table 1 Results of the intradermal test with schistosome, paragonimus and filaria antigens on inhabitants in the endemic and the non-endemic area of schistosomiasis and paragonimiasis

District	Objective	No. examination	Test antigen	No. positive (%)
None-endemic area (Shiga)	Middle school students	97	schistosome	19 (17.6)
		87	filaria	25 (29.8)
	Inhabitants	115	schistosome	14 (12.5)
			paragonimus	3 (2.6)
Endemic area of schistosomiasis (Yamanashi)	High school students	83	schistosoma	59 (71.1)
	Inhabitants	303	paragonimus	17 (20.5)
			schistosoma	228 (75.2)
Endemic area of paragonimiasis (Shizuoka)	Inhabitants	236	paragonimus	78 (33.1)

て、日本住血吸虫、肺吸虫抗原による皮内反応と同時にヒスタミン50万倍稀釈液0.02mlを皮内に注射し、ヒスタミンに対する感受性を調べた。

寄生虫検査：対象者全員に対しMIF集卵法または厚層塗抹法による検便を実施し、寄生虫疾患の有無を調べた。山梨県一般住民については虫卵周囲沈降反応(COP-T)も同時に実施した。

結 果

流行地および非流行地における各種皮内反応の陽性出現状況を第1表に示した。すなわち、流行地においては、日本住血吸虫抗原で75.2% (山梨・一般住民)、71.1% (山梨・高校生徒)、肺吸虫抗原で33.1% (静岡・一般住民)の陽性率が得られた。一方、非流行地においては、日本住血吸虫抗原で17.6% (滋賀・中学校生徒)、12.5% (滋賀・一般住民)、肺吸虫抗原で2.6% (滋賀・一般住民) 20.5% (山梨・高校生徒)、糸状虫抗原で29.8% (滋賀・中学校生徒)、15.7% (山梨・高校生徒)の結果が得られた。

次いで、陽性反応の内容を調べるため、まず、流行地および非流行地における皮内反応の膨疹・発赤の大きさを第1～第6図に図示した。図に示したように、流行地における陽性例では膨疹・発赤ともに陽性判定規準を超えるものが大部分であり、したがって、陰性例と陽性例の区別が判然としている。それに対し、非流行地における反応では膨疹・発赤のいずれかがわずかに陽性判定基準を超えた例が多く、特に発赤が陽性判定基準を超えたことにより陽性と判定された例が数多くみられた。ま

た、膨疹・発赤ともに陽性と判定された例でも、その膨疹の平均直径で12mmを超えたものは認められなかった。

第3図は日本住血吸虫症の流行地である山梨県中巨摩郡の一般住民について、同一人に日本住血吸虫抗原による皮内反応、虫卵周囲沈降反応およびMIFC法による3回繰返し糞便検査を実施し、その結果を図示したものである。虫卵および虫卵周囲沈降反応がともに陽性、あるいは虫卵周囲沈降反応が陽性であった例は大部分が皮内反応で膨疹・発赤ともに陽性の範囲に含まれ、皮内反応で発赤のみが陽性判定基準を超えたことにより陽性と判定された群からはわずかに1名の虫卵陽性者を認めたにすぎなかった。

第7図は日本住血吸虫基準抗原(蛋白窒素量30 μ g/ml)の倍々稀釈液を作製し、基準抗原で陽性であったものがどの稀釈濃度まで陽性を示すか、すなわち、皮内反応における閾値を流行地および非流行地において調査したものである。図に示されるように、日本住血吸虫症流行地の山梨県での調査では、閾値値の高い(低濃度の抗原液にも陽性反応を呈する)例が多数認められたのに対し、非流行地の滋賀県・一般住民の調査では基準抗原液の64倍まで陽性反応を示した1例を除き、その閾値値は低かった。

第2表および第3表は日本住血吸虫症の流行地である山梨県内の農業高校生徒を対象に、同一人に対して日本住血吸虫抗原、肺吸虫抗原、犬糸状虫抗原による皮内反応を同時に実施し、各抗原による陽性出現状況を調べた結果である。表に示したように、3種の抗原全てで陽性

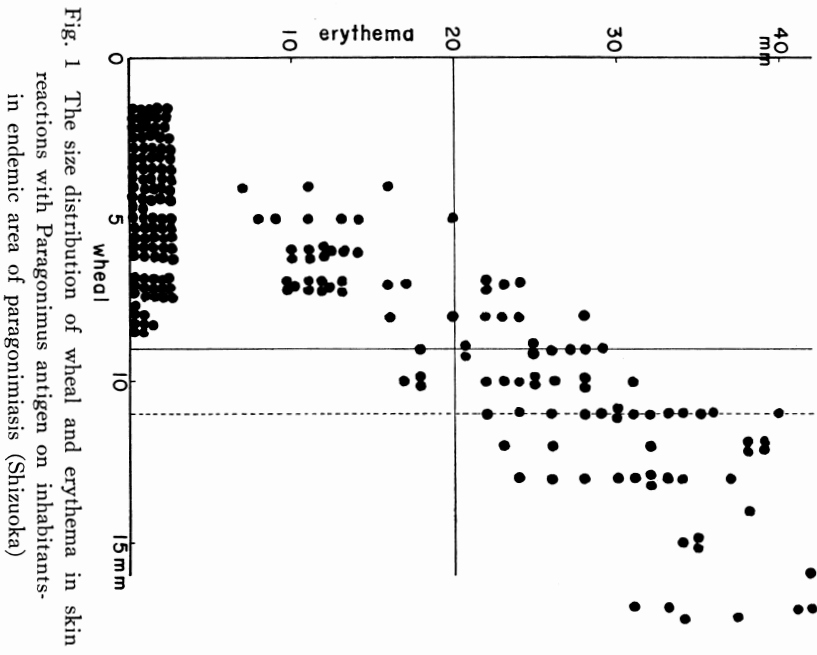


Fig. 1 The size distribution of wheal and erythema in skin reactions with *Paragonimus* antigen on inhabitants in endemic area of paragonimiasis (Shizuoka)

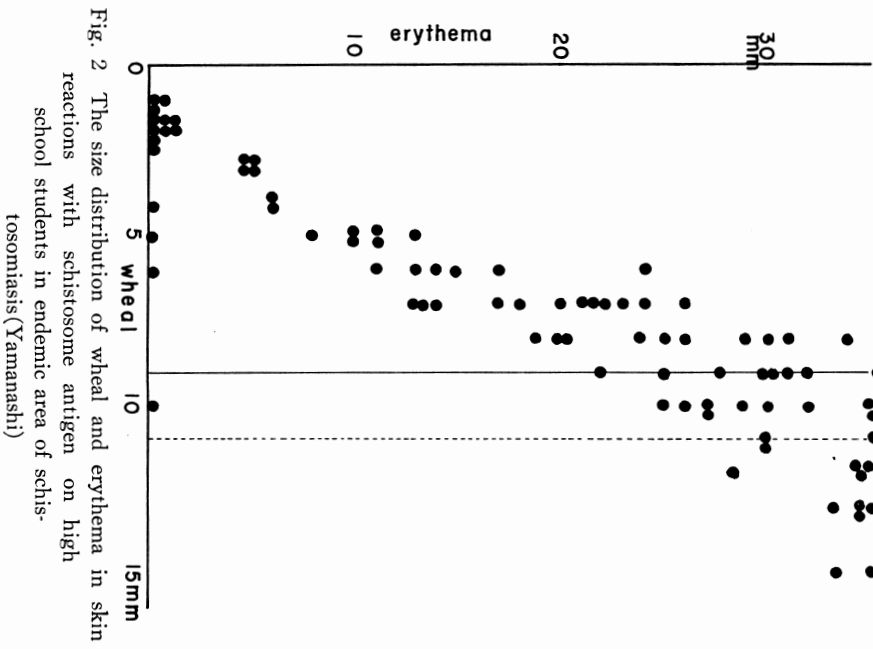
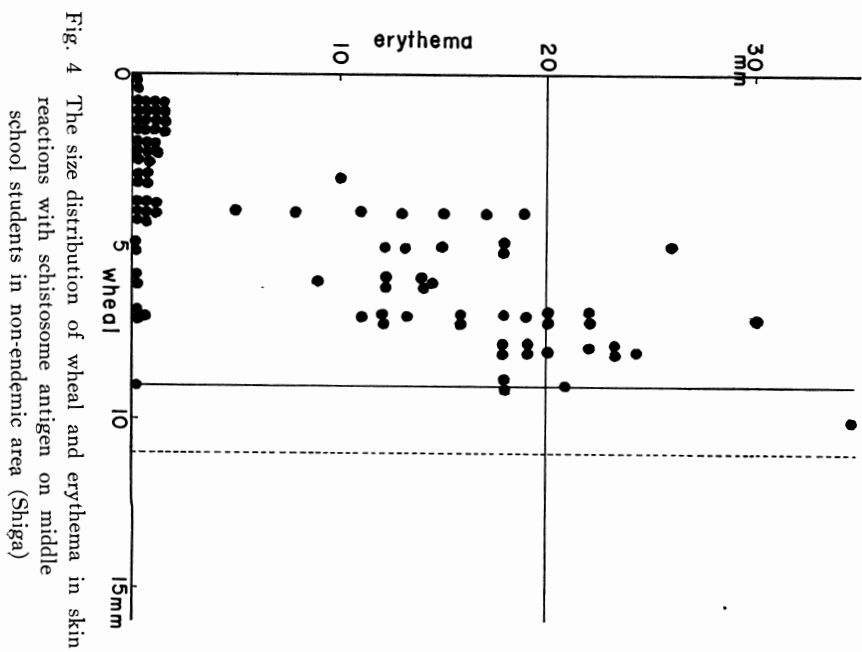
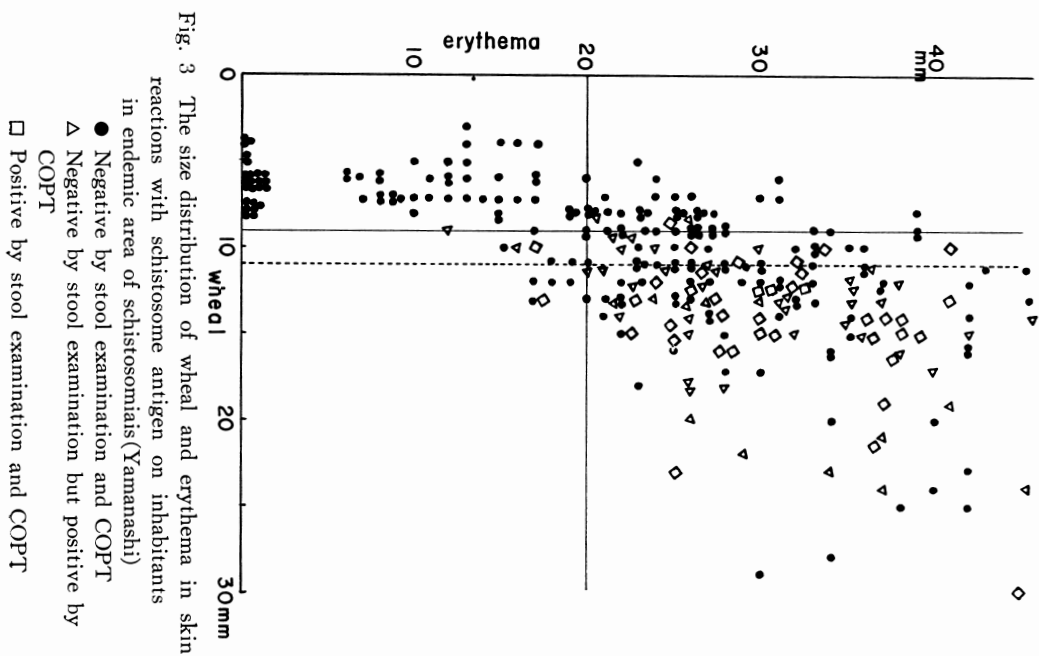


Fig. 2 The size distribution of wheal and erythema in skin reactions with schistosome antigen on high school students in endemic area of schistosomiasis (Yamanashi)



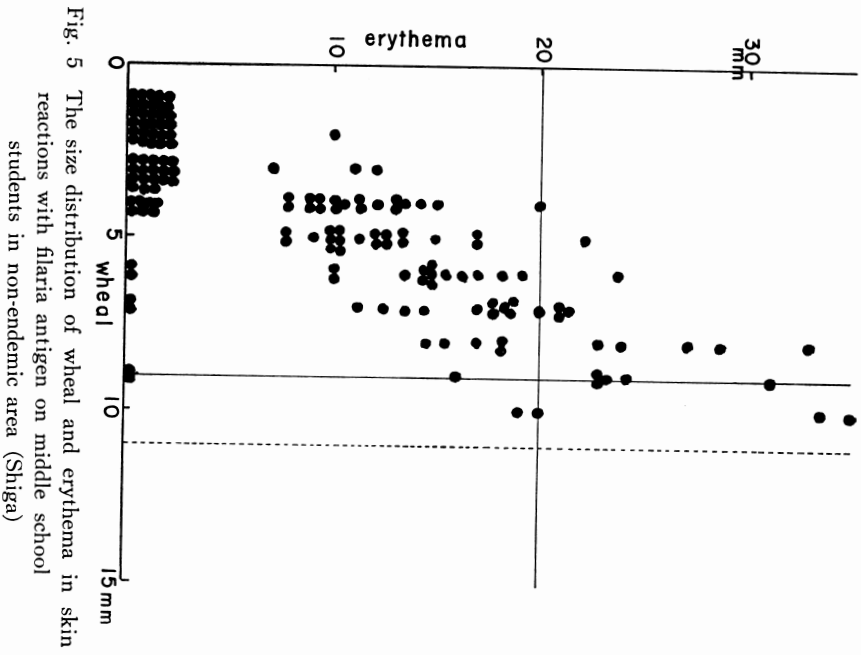


Fig. 5 The size distribution of wheal and erythema in skin reactions with filaria antigen on middle school students in non-endemic area (Shiga)

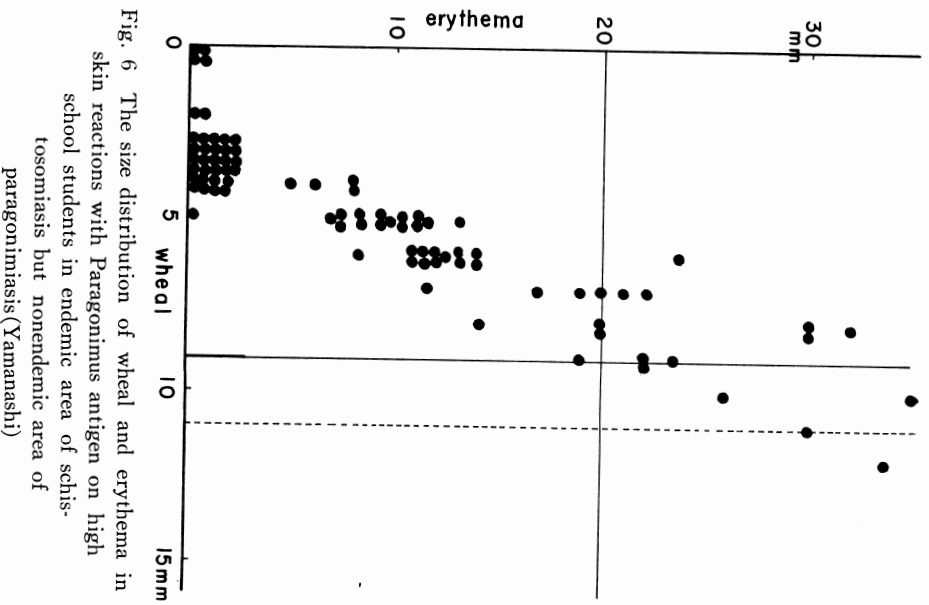


Fig. 6 The size distribution of wheal and erythema in skin reactions with Paragonimus antigen on high school students in endemic area of schistosomiasis but non-endemic area of paragonimiasis (Yamanashi)

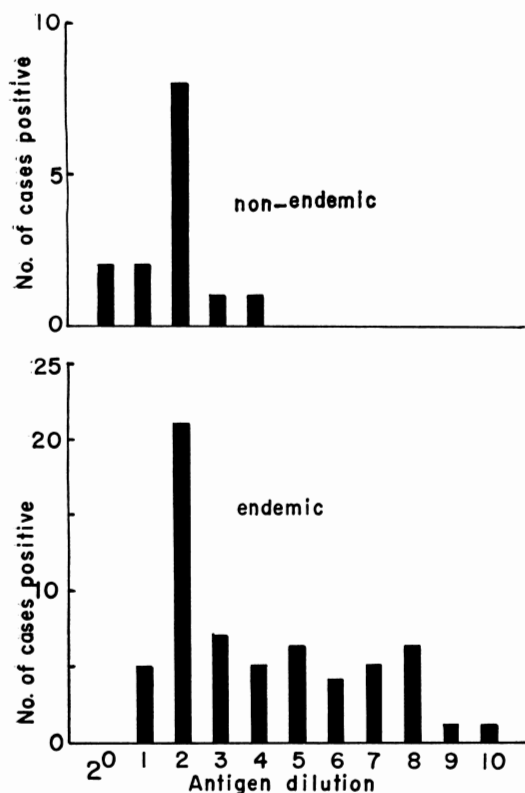


Fig. 7 The distribution of threshold value with schistosome antigen on inhabitants in endemic and non-endemic areas of schistosomiasis

であつた例は 2 例にすぎず、日本住血吸虫抗原に対し陽性を示した 59 名中肺吸虫抗原での陽性者 14 名 (22%), 糸状虫抗原での陽性者 10 名 (17%) であつた。一方、日本住血吸虫抗原に対し陰性を示した 24 名については、肺吸虫抗原での陽性者 3 名 (12.5%), 糸状虫抗原での陽性者 3 名 (12.5%) であり、統計的には有意の交叉反応は

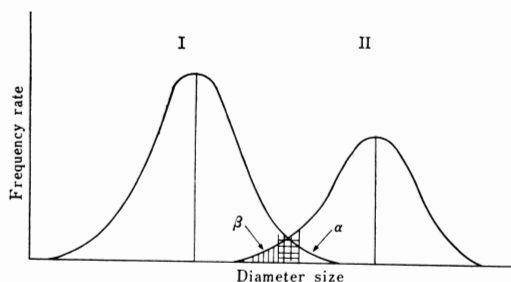


Fig. 8 The model of two normal frequency distributions calculated from the distribution of wheal diameters produced by the intradermal reaction with filaria antigen (1,110 persons)
 I : Negative group II : Positive group
 α : false positive group
 β : false negative group

Table 2 The intradermal reaction with schistosome, paragonimus and filaria antigens on individuals in endemic area of schistosomiasis (High school students, Yamanashi)

Test antigen			No. of cases	%
Schistosome	Pargonimus	Filaria		
+	+	+	2	2.4
+	+	-	8	9.6
+	-	+	12	14.5
+	-	-	37	44.6
-	+	+	1	1.2
-	-	+	2	2.4
-	+	-	2	2.4
-	-	-	19	22.9

認められなかつた。

ヒスタミン感受性と非特異皮内反応との関係については、非流行地の滋賀県甲賀郡一般成人 115 名を対象に

Table 3 The statistical analysis between intradermal reactions with two kinds of antigens to individuals in endemic area of schistosomiasis (High school students, Yamanashi)

		schistosome				schistosome				paragonimus	
		+	-			+	-			+	-
paragonimus	+	10	3	filaria	+	14	3	filaria	+	3	14
		49	21			45	21			10	56
			P=0.62				P=0.25				P=0.94

日本住血吸虫抗原、肺吸虫抗原およびヒスタミン50万倍稀釈生食水を同一人に同時に皮内注射して調べた。その結果、全員のヒスタミン皮内反応膨疹平均直径が9.7mmであつたのに対し、日本住血吸虫抗原陽性者14名におけるヒスタミン反応のそれは10.4mm、肺吸虫抗原陽性者3名におけるそれは13.7mmであり、寄生虫抗原に非特異的に反応したグループのヒスタミンに対する反応は、寄生虫抗原に反応しないものにくらべ、その膨疹平均直径において若干大きい値を示した。しかし、統計的には有意の結果は得られなかつた。

また、他種寄生虫感染によつておこる、いわゆる交叉反応についても調べたが、非流行地において陽性反応を呈した者の糞便検査の結果は必ずしも特定の寄生虫感染が認められなかつた。

考 察

日本住血吸虫抗原、肺吸虫抗原、糸状虫抗原による皮内反応を、これらの寄生虫の流行地および非流行地で実施し、非流行地の学童および一般成人で2~30%の陽性率が得られた。この陽性率は流行地のそれと比較し明らかに低率ではあるが、非特異と考えられる反応がこのように高率に出現することは、寄生虫皮内反応の信頼性の点で問題である。

井上(未発表)は犬糸状虫抗原による皮内反応の膨疹直径の分布曲線を統計的に解析し、その分布は近似的に第8図に示すような2つの正規分布の合成と考え、その谷間を陽性判定基準にすると、図のようにI群(陰性群)の一部 α は陽性と判定され、II群(陽性群)の一部 β は陰性と判定され、判定はその一部で誤りの生ずることを指摘している。そこで井上はこの結果を年齢別に調べ、誤り率を片側10%にとると、その判定基準値は20歳以下では膨疹8mm、成人では9mmとするのが妥当であろうと述べている。石崎(1968)は各種寄生虫皮内反応を実施して得た結果とこの井上の結果より膨疹9mm以上または発赤20mm以上を陽性判定基準とした。このことは、本来は陰性群に属するはずの対象者に皮内反応を実施しても、9mm以上の膨疹直径を示し、陽性であると判定されるものが10%出現することを意味する。しかし、膨疹の大きさで陽性と判定された陰性者群と本来の陽性者の反応の間に何らかの差を認められ得るものと思われる。

そこで、今回の調査で得られた反応の膨疹・発赤の大きさについてみると、流行地では膨疹・発赤ともに陽性

で、膨疹直径が13mmを越すものが多数認められたのに対し、非流行地においては発赤は陽性判定基準を越すが、膨疹は陽性値に達しない例が多く、膨疹が陽性の例でもその平均直径が12mmを越えるものは全くみられなかつた。このことは、流行地と非流行地における陽性反応に質的な差があり、非流行地において陽性反応を示す例は、本来は陰性に属すべきものが統計的な処理により陽性と判定された反応(第8図のI群 α)に属するものと解釈される。

また、抗原濃度との関係でみると、流行地においては低濃度の抗原を用いても陽性反応を呈する例が多数認められたのに対し、非流行地においては基準抗原液の8倍稀釈以上で陽性反応を示すものはほとんどなかつた。このことも流行地と非流行地における反応が違つたものであることを示唆するものと思われる。

以上のことから、非流行地における“みかけの陽性反応”は、陽性とすべき膨疹直径を大きくとり、陽性判定基準を上げるか、あるいは抗原濃度を低くすることにより、大部分が正しく陰性と判定されることになる。いま仮に、膨疹平均直径11mm以上を陽性判定の基準とした場合には第4図~第6図に破線で示したように、山梨県高校生徒の肺吸虫抗原による皮内反応の2例を除き、非流行地における皮内反応は全て陰性と判定されることになる。しかしながら、流行地において、この判定基準を使用することは妥当ではない。第3図に示したように、多くの虫卵陽性者が皮内反応陰性と判定されることになり、皮内反応をスクリーニングの手段として用いる意味がなくなる。また、膨疹のみを判定基準として用い、発赤を無視した場合には同じく第3図に示される如く、わずかではあるが感染者を見落す危険性がある。今後非流行地における皮内反応であらわれる非特異反応を除外し、特異反応を適確に把握するためには、抗原の精製、抗原の使用濃度などについてさらに検討を加える必要がある。しかし、現在のところスクリーニングの一手段として皮内反応を用いる場合、発赤も考慮に入れた従来の判定基準を用いるのが妥当であろう。また、皮内反応を特定地域が流行地であるか否かの手段として用いることも可能であり、その場合には陰性群における皮内反応において出現した膨疹直径頻度分布曲線の最大値、すなわちここで用いた抗原では直径11mmを判定基準として用いることが妥当と思われる。

他の寄生虫あるいは細菌性疾患との間の交叉反応については多くの報告があり、ここで各種用いた寄生虫抗原

についても種々の寄生虫疾患との間に交叉反応の存在することが報告されている。しかし、今回日本住血吸虫症流行地内の高校生徒に対し3種の抗原を同時に注射し、その反応を観察した結果を統計的に検討したが、交叉反応は認められなかった。

森下ら(1969, a)は稀釈液中に含まれるマーズニンや食塩水によつても陽性反応の示される可能性を論じている。今回の調査で用いた抗原のうち、日本住血吸虫抗原および肺吸虫抗原には1万倍稀釈のマーズニンが含まれ、糸状虫抗原にはそれが含まれていなかった。皮内反応の結果は、全ての抗原で同時に陽性反応を示したり、マーズニンを含む二種類の抗原で特に陽性反応を示し易いという現象は認められず、このことから、非流行地における陽性反応が、森下らのようにマーズニンや生理食塩水によつて起つたものとは考え難い。

石崎(1963)は鉤虫抗原による皮内反応の膨疹の直径と100万倍液ヒスタミン反応の直径の間に正の相関を認めているが、今回の調査では少数例のため、非流行地における陽性反応とヒスタミン反応の関係について明確な結果が得られなかった。

要 約

寄生虫抽出抗原を用いての皮内反応の特異性の問題を解明するため、日本住血吸虫症および肺吸虫症の流行地、非流行地の住民を対象に皮内反応を実施した。抗原は日本住血吸虫成虫体 Melcher 抗原(蛋白窒素量 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$)、ウェステルマン肺吸虫成虫体 VBS 抗原(乾燥重量の10,000倍抽出液)、犬糸状虫成虫体 FPT 抗原(蛋白窒素量 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$)を用いた。判定は15分後の膨疹直径 9 mm または発赤直径 20 mm 以上を陽性とした。

1) 流行地住民では、日本住血吸虫抗原で 75.7% (山梨・一般), 71.1% (山梨・高校)、肺吸虫抗原で 33.1% (静岡・一般) の陽性率を得た。一方、非流行地住民では、日本住血吸虫抗原で 17.6% (滋賀・中学), 12.5% (滋賀・一般)、肺吸虫抗原で 2.6% (滋賀・一般), 20.5% (山梨・高校)、糸状虫抗原で 29.8% (滋賀・中学), 20.5% (山梨・高校) の陽性率を得た。

2) 陽性反応の膨疹の大きさは流行地住民では直径 11 mm を超える例が多くみられたのに比し、非流行地住

民の膨疹は直径 11 mm を超えるものはほとんどなかった。

3) 糞便検査による日本住血吸虫卵陽性者および虫卵周囲沈降反応陽性者は全て日本住血吸虫抗原による皮内反応陽性者群に認められた。

4) 同一人に同時に3種類の抗原で皮内反応を行なつた結果、各抗原の陽性反応の出現の間に交叉反応は認められなかった。

5) 以上の結果より、皮内反応をスクリーニングの手段として用いる場合には従来の石崎の判定方法が妥当であることを確認した。また、皮内反応を流行地であるか否かの判定に同いる場合には判定基準を膨疹直径 11 mm 以上にすることが妥当であると思われた。

稿を終るにあたり、種々御協力をいただいた東京慈恵医科大学・小林昭夫教授ならびに杏林大学医学部・飯島利彦教授に感謝の意を表します。

文 献

- 1) 石崎達・久津見晴彦・熊田三由・荒木英斉・宮本昭正・広瀬俊一・高橋担(1963): 鉤虫皮内反応の諸性質. 寄生虫誌, 12, 77-81.
- 2) 石崎達(1968): アレルギー性皮内反応の本質とその応用. 日本医師会雑誌, 62(8), 761-772.
- 3) 森下哲夫・小林瑞穂・長瀬啓三・西田侑三・岩永大・鷺見方孝・加藤信博・奥田嘉也・川合幸夫・篠田寛・細井達夫・堀場通明(1969a): プタ回虫からえられた起炎症性分画. 附, 寄生蠕虫症の皮内反応の特異性への疑問. 寄生虫誌, 18, 71-76.
- 4) 森下啓夫・小林瑞穂・長瀬啓三・西田侑三・岩永大・鷺見方孝(1969 b): 顎口虫皮内反応の非特異性. 寄生虫誌, 18, 120-122.
- 5) 森下啓夫・小林瑞穂・長瀬啓三・堀場通明・岩永大・鷺見卓郎・西田侑三・竹内敦敏・鷺見方孝・加藤信博・岩岡清水(1970): 肺吸虫 VBS 抗原による皮内反応. 寄生虫誌, 19, 477-481.
- 6) Yokogawa, M. and Tsuji, M. (1962): Immunological diagnosis as the screening method for paragonimiasis in the endemic area of paragonimiasis, The Proceedings of the First Regional Symposium on Scientific Knowledge of Tropical Parasite (Singapore).

Abstract

SPECIFICITY OF THE INTRADERMAL TEST ON THE PARASITIC DISEASE,
WITH THE REACTION ON INHABITANTS IN THE ENDEMIC OR
NON-ENDEMIC AREAS OF SCHISTOSOMIASIS
AND PARAGONIMIASIS

YOUICHI ITO, YUKIO HOSAKA AND TATSUSHI ISHIZAKI
(*Department of Parasitology, National Institute of Health, Tokyo*)
HARUHIKO KUTSUMI
(*Yamanashi Prefectural Institute for Public Health, Kofu*)

It is generally agreed that the intradermal test with parasitic antigen is useful as a method of screening test for parasitic infections. But there has been some argument about the specificity of the reaction, especially the rate of false positive reaction on residents of non-endemic areas of the parasitic diseases. To obtain more information on this reaction, intradermal tests, using Melcher's antigen of *Schistosoma japonicum* (30 µg PN/ml), Chaffee's antigen of *Paragonimus westermani* (1:10,000 dilution) and Tada's FPT antigen of *Dirofilaria immitis* (5 µg PN/ml.), were carried out on inhabitants in endemic and non-endemic areas of schistosomiasis japonica or paragonimiasis westermani. Ishizaki's criteria (1963) for reading the intradermal test reactions were adopted, by which wheal with a diameter of 9.0 mm. or greater and/or erythema with a diameter of 20.0 mm. or greater were determined as the positive reaction. Results obtained were as follows;

1) Fifty nine (71.1%) out of 83 high school students and 228 (75.2%) out of 303 inhabitants in an endemic area of schistosomiasis japonica showed positive dermal reaction with the schistosome antigen, and 78 (33.1%) out of 236 inhabitants in endemic area of paragonimiasis westermani also showed positive skin tests with Paragonimus antigen. On the other hand, in non-endemic areas 17.6% and 12.5% of the inhabitants showed positive dermal reaction with schistosome antigen, 2.6% and 20.5% with Paragonimus antigen, and 29.8% and 15.7% with filaria antigen.

2) The size distributions of wheal and erythema are shown in Fig. 1-6. More intense positive reactions appeared among persons in the endemic area and some of the positive cases showed 12.0 mm. or greater in the diameter of wheal. Whereas reactions in all persons in non-endemic areas showed 11.0 mm. or less in the size of wheal.

3) The intradermal test with schistosome antigen, circumoval precipitin test (COPT) and stool examination with MIFC method were performed on 303 inhabitants in endemic area of schistosomiasis japonica and results are shown in Fig. 3. More than 50% of positive cases for stool examination and/or COPT were found in the positive group of the intradermal test, but no positive case was found in the negative group.

4) These results suggest that the intradermal test with the parasite antigen can be used as a screening test in the endemic area of certain parasitic diseases. When the intradermal test is used to distinguish an endemic area of parasitic diseases from non-endemic one, the diameter size of a wheal with 11.0 mm. or greater should be adopted as the criteria of a positive case.