

# 寄生虫皮内反応の本質とその応用

石 崎 達

国立予防衛生研究所寄生虫部

(昭和47年10月1日 受領)

## 結 言

寄生虫の生体内侵入は抗原刺激として各種の抗体を作る。それらの内、皮膚感作抗体はほとんどの宿主に生成され、感染しなくても寄生虫の侵入だけで生成されることもある。この抗体は感染終了後も長期間皮膚組織から消失しない特徴のために、皮膚反応は診断その他の応用面に幾多の長所と短所をもっている。

私は多数の研究者各位の御協力をえて、寄生虫抗原による皮内反応の本質を皮膚反応自体の面から追求し、またその応用の利点と限界を検討してきたので今までの発表分を加えてここに総論的にまとめてみた(石崎ら, 1961, 1963, 1964, 1966, 1968, 1969, 1972)。

## 皮内反応の文献的考察

蠕虫類寄生抗原の反応は即時型反応が従来研究対象であつた。即時型反応抗体は皮膚感作抗体あるいはレアギン(Reagin)とよばれ、流血中と組織中に存在し、その特徴は組織中の細胞とくにマスト細胞表面に固着する能力(山村, 石坂1963)をもち、それは56°C加熱により3時間で完全に消失することである(抗原抗体結合力は存在)。

侵入した抗原がマスト細胞表面固着の皮膚感作抗体と結合すると脱顆粒現象がみられ、その結果顆粒中のヒスタミン、セロトニン、SRS-Aなどの化学的作働物質が活性化して組織内に放出され(山村, 石坂1963)、これらの物質は局所の細胞膜透過性を亢進、末梢血管拡張と血液成分(細胞と液成分)の組織内滲出、平滑筋の収縮、腺細胞の分泌亢進をおこさせる(木村義民, 1967)。これを皮内反応にあてはめると図1のように抗原抗体結合に続く化学的作働物質の作用でできた局所の浮腫が膨疹で、血管周囲の末梢血管神経の軸索反射による血管拡張が発赤(紅暈)である。つまり皮内反応は抗原抗体反応の間接的表現である。即時反応判定法は研究者によつて

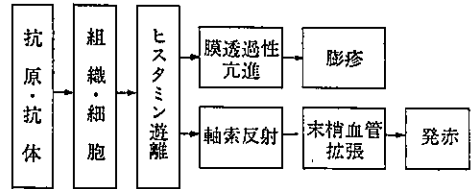


図1 皮内反応機構

区々である。

(1) 判定時間: Gay & Chaut (1927) は対照の生理的食塩水の反応が30分以内に消失するので、30分後もなお残る反応を特異反応とし、判定時間を30分とした。しかし一般には15~30分を判定時間としている研究者が多い。

(2) 注射量: 寄生虫学に関する限りわが国、外国とも大体0.01~0.05mlが使用され、現在は0.02 ml前後が多い。

(3) 判定目標: 膨疹と発赤のどちらが適当か。臨床アレルギー学者は両者の直径を測定し、寄生虫学者は外国でもわが国でも膨疹の大きさだけを計測している。すなわち横川(1955), Beye(1956), Hunter(1958), Kagan(1961)らは発赤を2次現象の理由で無視している。しかしHunsen(1957), Krapelin(1960)らは発赤の大きさを重視し、Histamineに対する反応と比較して分類している。

(4) 判定基準: Urbach(1935)は陽性反応の場合、注射直後より膨疹直径が増大し辺縁が明確であるが、生理的食塩水による膨疹は始めから消退傾向を示すとしている。そして膨疹直径を5mm間隔で5段階に区別している。また林(1966)は膨疹直径7mm以上を陽性とした。

Kagan(1961), Hunter(1958)らは膨疹面積を測定して1cm<sup>2</sup>を陽性限界とし、WHOもこれを採用している(1961)。横川(1955)は注射直後の膨疹直径を基

本に、15分後の膨疹との直径差をとり5 mm 以上を陽性とした。Beye (1956) は対照反応との膨張差4 mm 以上を陽性としている。発赤直径は Urbach (1935) をはじめ、一般に膨疹判定の補助手段としているものが多い。

基礎条件の検討

皮膚反応が各種の条件で大きく変動するのでは信頼性が低いので、各種の条件を検討すると次の通りである。

1. 皮内反応手技

規準とした皮内反応手技は被検者の前腕屈側皮膚を消毒して、目盛が0.01ml のツベルクリン注射器に抗原液

を入れ、皮内針を用いてほぼ0.02ml の抗原液を皮内注射した。

うまく液が皮内に入ると、直径4 mm 内外の膨疹ができる。陽性反応の場合は短時間内(5分後)に膨疹が増大し、辺縁がはつきりと目立ち、周辺に血管拡張による紅暈(発赤)があらわれる。このとき痒感を伴うことが多い。膨疹面積が著しく増大すると形がアメーバ状となりいわゆる偽足形成となる。さらに反応が大きいと、前腕屈側面から上腕にかけて赤い線が走る。これは淋巴管の反応で、このようなときは全身反応誘発の危険がある。

この皮内反応の計測に私達は膨疹と発赤の互いに直角

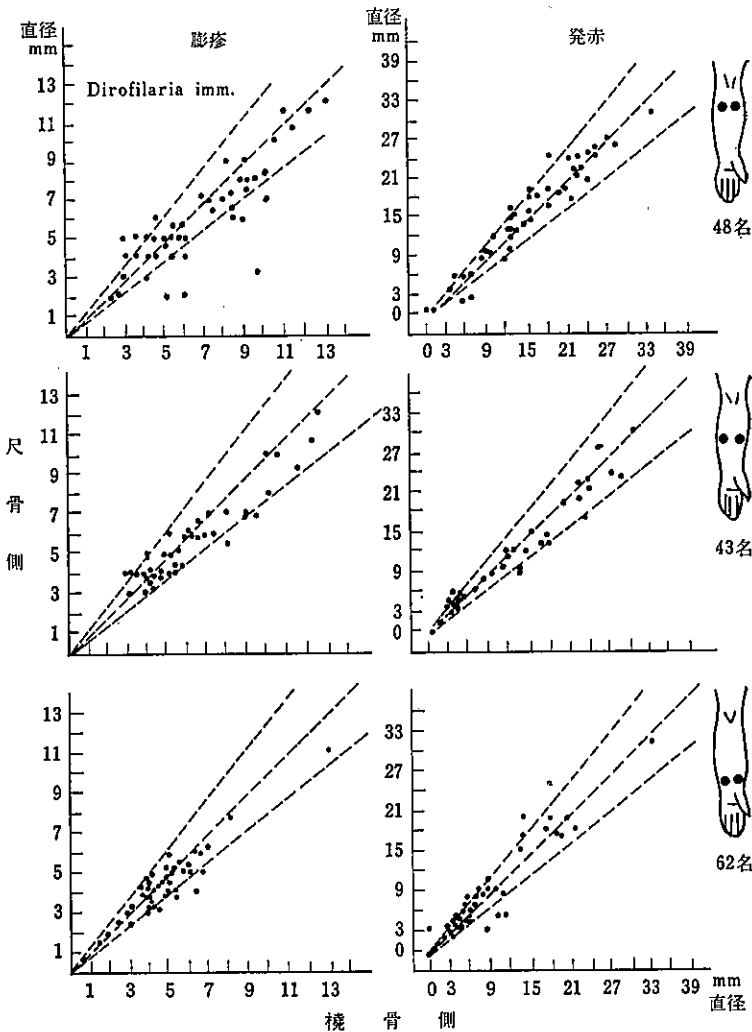


図2 イヌ糸状虫抗原による皮内反応の部位による差異(前腕屈側橈骨側, 尺骨側の比較)

に交わる2つの直径を測定し、その平均値をとった。

2. 判定時間

成人のアレルギー患者に室内塵とブタクサ花粉(各1000倍)抗原を用いてしらべた結果(石崎ら1963 C)によると、膨疹、発赤ともに5分以内に増大しはじめ、10~15分後に最大値に達し、30分後まではほぼ同様の状態を保ち以後消退した。そこで15分を判定時間(許容範囲15~30分)とした。

3. 皮膚温度の影響

皮膚は外界の影響で温度差が大きい。そこで常識的皮膚温を選び5人の対象者の前腕屈側皮膚を氷のう(水を入れた)で20°C、37°C、40°Cに保って同一抗原(室内塵抗原)による同一人の反応を比較した。その結果はほぼ一定で、発赤が低温時に縮小傾向があつた。37°Cと20°Cでは問題にする程の差はなかつた。

4. 皮内反応の日変動

同じく対象患者8名に5日間にわたり室内塵抗原0.02 mlを前腕屈側皮内に注射して日変動をみると、ほぼ一

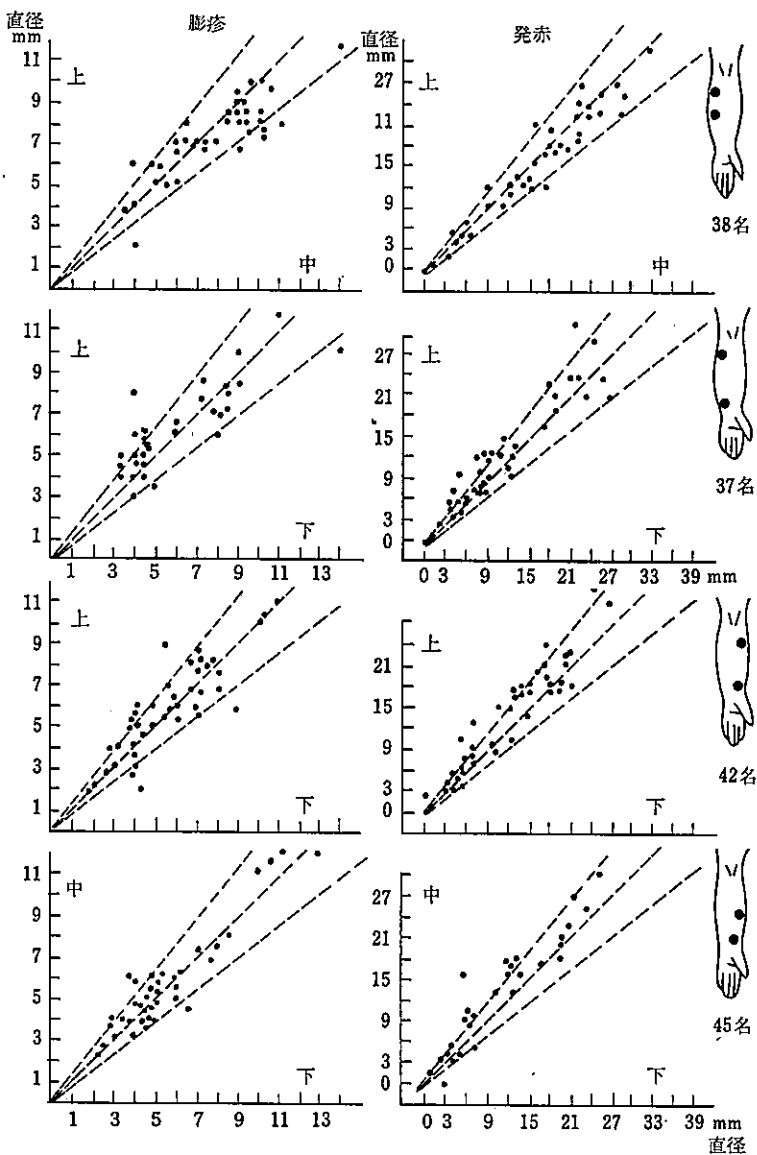


図3 イヌ糸状虫抗原による皮内反応の部位による差異(前腕屈側一上中下の比較)

定で特に考慮すべき程の変化はみられなかつた。

5. 注射部位による反応差

糸状虫症流行地の住民集団検診で犬糸状虫抗原液(DP抽出, 1万倍液)を0.02ml ずつ前腕屈側皮内に注射して部位による反応差をしらべた(石崎ら, 1964)。その結果は図2, 3のように橈骨側および尺骨側の比較でも肘関節に近い方より上・中・下に区分して比較しても膨疹および発赤直径の変動は10%以内にとどまつた。したがつて即時型皮内反応に関する限り, 注射局所による反応誤差をとくに配慮する必要は少ない。

陽性判定基準の決定

皮膚感作抗体は従来皮膚反応だけで証明されていたが, 最近石坂ら(1967)は免疫グロブリン IgE を検出しこれを皮膚感作抗体そのものであると発表した。しかしこの場合も抗体証明の有力な手掛りは皮膚反応である。

皮膚は各種の刺激に反応して一元的に膨疹と発赤を生ずるので, 反応をみて直ちにこれを非特異反応, 薬理反応, 免疫学的特異反応とに分けることはできない。この3種のうち免疫反応は結局遊離した化学的作働物質の薬理作用に帰するので, 検討の対象は物理的的刺激によるいわゆる非特異反応と, 原因が明らかな特異反応に分けられよう。

そこで寄生虫皮内反応の判定基準決定のため次の仮説が考えられる。寄生虫症流行地の住民集団は現在感染者, 過去の感染者, 幼虫侵入はあつたが感染しなかつた者, 全くの無感染者の4者の混合集団である。前3者の大部分は感作抗体を保有していて特異的に皮内反応が陽性(特異反応)を呈するであろう。無感染者は非特異的にしか反応しないであろう。そこでその反応成績は非特異と特異反応の混合したものと考えられる。この2反応が直径の大きさで分けられるか否かを検討するのである。実際に直径の大きさで反応を分類してみると膨疹および発赤分布曲線が両者ともに2峰性分布をしめた。

1. 2峰性分布の存在

住民集団検診(鉤虫症, ブタクサ繁茂地区)においてDP液抽出(石崎ら, 1961)の室内塵(1000倍), ブタクサ花粉(1000倍), アメリカ鉤虫成虫(1万倍)などの各抗原液および生理的食塩水各0.05mlを同時に同一対象者群に注射して15分後の膨疹直径(平均値)と発赤直径(平均値)を測定し, 縦軸に頻度, 横軸に直径の大きさをとつて作図すると図4のように各抗原分布で膨疹・発赤ともに2峰分布を示した。そして2峰性の谷間は3

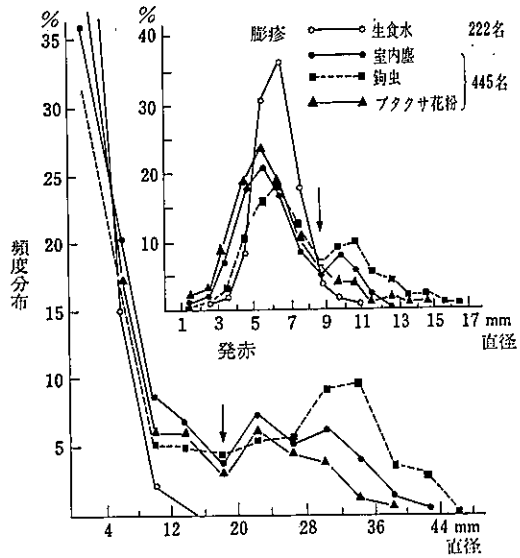


図4 皮内反応分布よりみた特異反応・非特異反応の境界点(液量0.05cc)

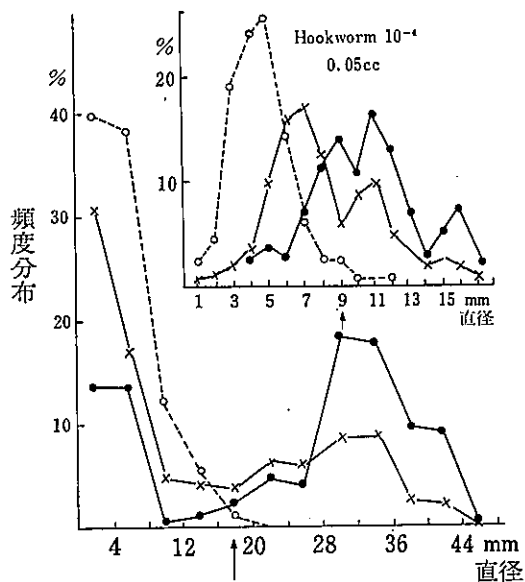


図5 条件を異にする集団の皮内反応分布比較(鉤虫) 注:(鉤虫)太線船橋集団118名(24%), 細線川尻集団445名(7%), 点線田子之浦151名(0%)

抗原ともに膨疹ではほぼ9mm, 発赤ではほぼ20mmの位置にあつた。

この2峰性分布で直径の小さい山は生理的食塩水分布とほとんどその分布が一致しているので, 一応大部分が

非特異反応と推定出来よう。そして直径の大きい第2の山は、抗原抗体反応に起因する特異反応の山とすることが出来れば都合がよい。

第2の山が特異反応の集合であるとすれば感染率の大小によりその大きさが変動するはずである。これをしらべると図5のようにアメリカ鉤虫成虫抗原液 (DP 液抽出1万倍) 0.05ml の皮内反応分布で、第2峰は感染率

の大きさに比例して船橋(感染率24%)、川尻 (7.5%)、田子之浦 (0%) の順に低くなっている。とくに田子之浦集団の第2峰は欠除している。

また2峰性分布の本質を別の角度からみるために食塩水・抗原溶媒・ヒト  $\gamma$  グロブリン 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  生食水溶液 (蛋白N量が抗原液とほぼ同じ) の反応、および鉤虫卵保有者、日本住血吸虫卵保有者および糸状虫マイクロフィ

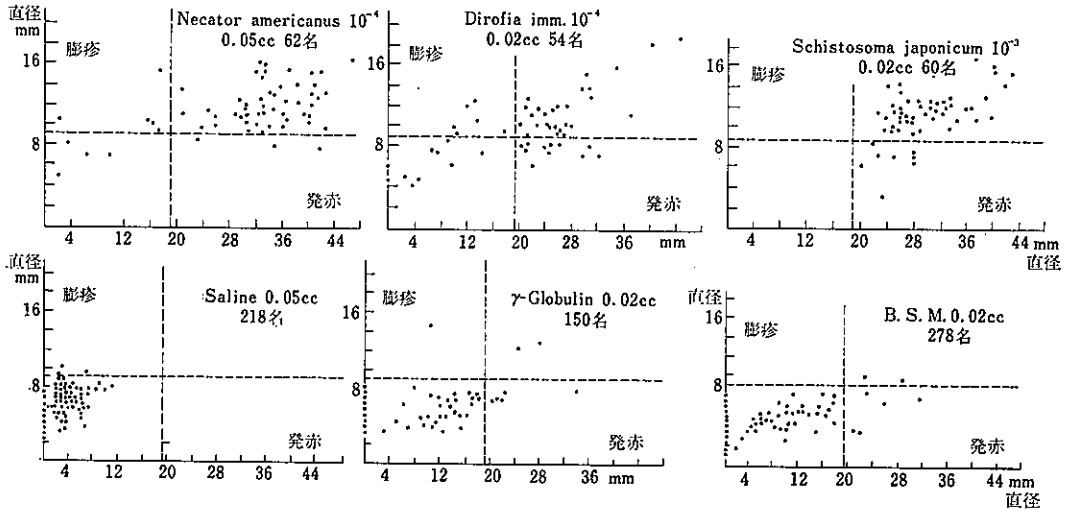


図6 寄生虫保有者 (鉤虫, フィラリア, 日本住血吸虫) 及び生食水, B.S.M. 液, 人  $\gamma$ -Globulin 液の皮内反応

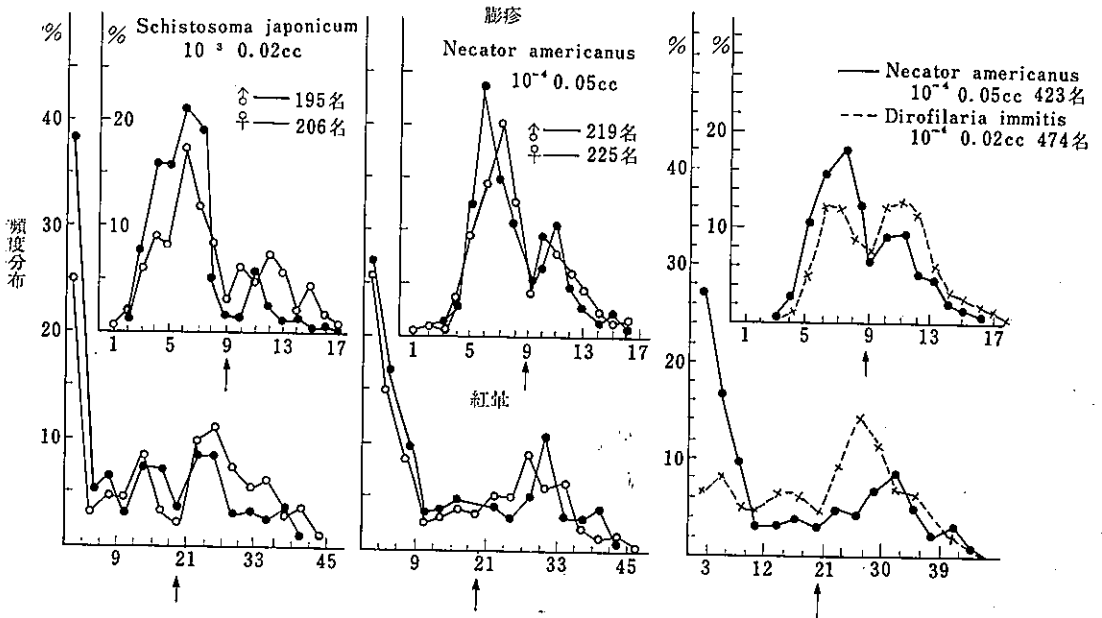


図7 各種抗原別, 性別による各種皮内反応分布液

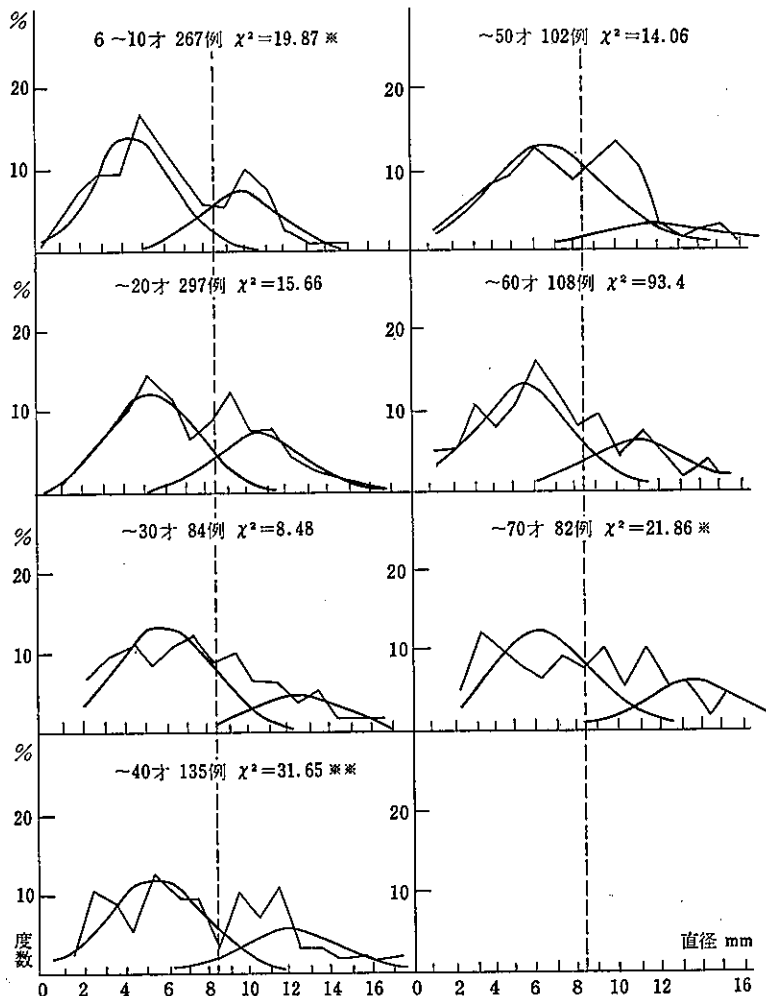


図8 犬糸状虫抗原反応（膨疹分布曲線）の二つの正規母集団分離法による解析  
（東大物療内科，井上）

ラリア保有者各集団の各該当抗原液反応をみた。これを膨疹・発赤の相関図でみると図6のように前3者の反応は大部分が膨疹9mm以内、発赤20mm限界内にあつた。ただしヒト $\gamma$ -グロブリンおよび日本住血吸虫抗原溶媒（merciolate 1万倍加磷酸緩衝液）では発赤において20mm限界をこしているものが少数あつた。一方、明らかに反応が陽性に出るであろう3群の抗原反応をみると、鉤虫および日本住血吸虫保有者はほとんど全部が膨疹9mm以上、発赤20mm以上の反応を示している。ただし糸状虫保有者では傾向としてそうであるが陰性的なものも目立つた。これは犬糸状虫抗原を使った点（交叉反応）を考慮しなければならない。

以上の解析から推測すると2峰性分布の第1峰は大部

分が非特異反応集団で、第2峰（大きい方）は大部分が抗原刺激による特異反応を現わすといえよう。しかしこの谷間を利用した陽性判定限界が条件により変化するか否かをみる必要がある。それを検討すると図7のように注射液量、抗原の差異、被検者の性別により膨疹9mm、発赤20mmの谷間の位置はほとんど変化しないことがわかつた。ただし年齢については次項に譲る。

## 2. 陽性判定基準の推計学的検討

私達の集団検診成績を使つて井上（1971）は犬糸状虫抗原皮内反応の2峰性分布の推計学的解析を行なつた。その考え方と結論をのべる。

実測度数分布曲線がいくつかの異なる母集団の混合とみられる場合、混合母集団を決定するのは一般には困難

である。しかし潜在母集団が2つでいずれもが正規型分布をすることが仮定出来ると各正規母集団のパラメータとその混合比率を同時に推定することは可能で、その場合分散が相等しなければ一義的な解が可能となる (Rao, 1952)。

井上は膨疹直径の2峰性分布の解析で2つの正規母集団の混合を考え、実測値から理論度数を計算し実測分布と理論分布の一致度を検定した。糸状虫流行地区集団の年齢別一致度検定が図8である。実測度数分布は細線、理論度数分布は太線で示した。 $\chi^2$ 検定によると6~10歳群, 31~40歳群および61~70歳群は5%以下の危険率で有意差を示したが、他の4群では有意差を示さなかつた。従つて全体としてみると傾向としては2つの正規母集団の想定が可能で、有意差を示さなかつた4群では理論値は実測度数分布の理想型であると考えることができる。そこで膨疹の陽性判定基準を2峰分布の谷間のどこかに置くすると2つの正規型分布の混合と考えることによつてその基準の得失を推計学的に論ずることができる。

図9は2つの正規型が互に混在する状態を示す。この場合或値を判定限界とすると第1峰(非特異反応)の一部はそれを超えて陰性を陽性と誤られる( $\alpha$ %), また第2峰で或値を判定限界とするとそれ以下では陽性を陰性と誤られる( $\beta$ %).

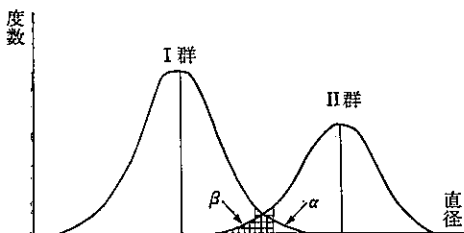


図9 膨疹直径頻度分布曲線模型

誤る確率を $\alpha$ ,  $\beta$ ともに5%とした場合の第1峰, 第2峰の判定限界は表1のように一致しないが, $\alpha$ ,  $\beta$ を10%にとると各年齢層において両者はほとんど一致した。全例の平均でこれを検討すると $\alpha$ 側は8.8mm, $\beta$ 側は8.9mmで私達が経験的に決めた膨疹判定基準9mmに一致している。従つて一般的には9mm限界では陽性群の10%を陰性と誤り, 陰性群の10%を陽性と誤ることがわかる。上記の年齢による判定限界は6~10歳の若年層では7.6mmであるが, 他の年齢層の変化は9mmを中心にした測定誤差範囲内と考えられる。

発赤の2峰分布は第1群は指数分布, 第2群は正規分

表1 イヌ糸状虫抗原皮内反応(膨疹)年齢別頻度分布より得た各測定値(欄内の単位mm)(井上)

歳	例数	数平均値 mm		片側10%		片側5%	
		I	II	I $\alpha$	II $\beta$	I $\alpha$	II $\beta$
6~10	267	5.0	10.1	7.4	7.8	8.0	7.2
~20	267	5.8	10.9	8.3	8.3	9.0	7.6
~30	84	6.1	11.4	9.0	9.5	9.8	8.7
~40	135	5.5	12.0	8.6	9.0	9.1	8.2
~50	102	7.2	12.8	10.7	9.3	11.7	8.3
~60	108	5.6	11.0	8.4	8.2	10.1	6.5
~70	82	6.3	13.7	9.3	10.3	10.1	9.8
平均		5.9	11.7	8.8	8.9		

布と想定された。この場合は $\alpha$ ,  $\beta$ をうまく一致させることはできないので, $\alpha$ を少なくし陰性を陽性とする誤りを減少させることにして発赤20mmの限界をとると, $\alpha$ は2%以下, $\beta$ は10%以下であつた。

なお,この対象群において膨疹と発赤の相関表を作ると表2のようになる。膨疹9mmで陽性反応をとると436名でこれを実際の陽性者の90%と考えると,残りの対象から発赤20mm以上をしらべて77名をえた。これは見逃しの陽性者10%より少し多い15%であつた。これはかなり井上理論を裏付ける。

一般に陽性反応の場合は手技上の欠点から膨疹が小さく出るときでも発赤は明瞭で,膨疹は小さいながらも辺縁がくつきりして痒感もある。

以上の事実から次のようにいえよう。皮内反応はまず膨疹でスクリーニングし,残りを発赤で取ると陽性反応のほとんど大部分を採用することができる。ただし陰性を陽性と判定する誤差 $\alpha$ がその中に含まれる(膨疹で10%以下,発赤で2%以下)。

### 3. 陽性反応判定基準の決定

上述の理由および後述の閾値の理論から表3のような即時皮内反応判定基準を作つた。

なお,膨疹9mm以上でも全く発赤を伴わない場合(70歳以上の老人,皮膚が乾燥し弾力を失つた者)は皮下に注入した液体の吸収能力の減弱によるので全く発赤を伴わない膨疹は陰性と判定すべきである。この場合,膨疹の辺縁はボヤケ,痒感も起らない。

### 陽性反応閾値とその意義

#### 1. 閾値の存在

寄生虫抗原皮内反応陽性者に該当抗原液の倍々稀釈系列を同時に注射すると図10のように,ある濃度以下で突

表 2 犬糸状虫抗原液 (1万倍) 皮内反応膨疹・発赤相関表

		膨 疹																		計	%	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19		
発	2	4	21	26	60	50	38	9	1	1											210	19.0
	4		1	33	19		1														54	4.9
	6		1	3	4	28	40	1													77	6.9
	8		1	1	3	7	15	32	9												68	6.1
	10		2	1	3	3	10	10	1	4	7										41	3.7
	12				3	3	11	10	9	5	2	1									44	4.0
	14			1		4	4	14	5	9	4		5	2	1						49	4.4
	16				2	3	7	16	10	5	18	2	2								55	5.0
	18				1	1	4	9	5	6	5	5	4	1							41	3.7
	20						2	9	10	10	9	2	1								43	3.9
赤	22					2	7	11	4	2	7	4	2		1					40	3.6	
	24				1	1	2	6	6	5	13	7	5	2		3				51	4.6	
	26			1				2	12	12	13	10	16	4	2		1	1		74	6.7	
	28								4	1	11	14	10	5	4		2	1		53	4.8	
	30						2	1	5	3	10	10	8	4	5	1	1		2	52	4.7	
	32							3	5	2	5	6	9	5	3	3	1			42	3.8	
	34									3	5	4	14	1	4	1	1			33	3.0	
	36										6	7	2	7	3	2	2	1	1	31	2.8	
	38							1	1	2	3	3	4	2	3	2		1		23	2.1	
	40					1						1	2	2			1	2		9	0.8	
	42								1	1		4	3		1	1				11	1.0	
	44												1	2						3	0.3	
	46															1		1		2	0.2	
	48																		1	1	0.1	
50																			0	0.		
52																1		1	2	0.2		
54																1			1	0.1		
計		4	26	66	96	100	139	130	95	73	103	88	87	38	25	16	9	6	7	2	1110	100.0
%		0.4	2.3	5.9	8.6	9.0	12.5	11.7	8.5	6.6	9.3	7.9	7.8	3.4	2.2	1.5	0.8	0.5	0.6	0.2		100.0

表 3 即時皮内反応判定基準

	反 応
陰 性(-)	膨疹 0 ~ 5 mm, 発赤 0 ~ 9 mm
疑陽性(±)	膨疹 6 ~ 8 mm, あるいは発赤 10 ~ 19 mm
陽 性(+)	膨疹 9 ~ 15 mm, あるいは発赤 20 ~ 40 mm
強陽性(++)	膨疹 15 mm 以上あるいは発赤 40 mm 以上偽足形成, 痒感あり

注: 膨疹, 発赤のどちらか一方で満足すれば陽性と判定する。  
疑陽性, 強陽性は経験的な分類である。

然反応が陰転する現象を視察しこれを陽性反応閾値と命名した。この現象は一般のアレルギー疾患抗原にもあてはまる(石崎ほか, 1966)。この閾値は日本住血吸虫卵陽性者で, 週1回約1ヶ月内外追跡して図11のようにその値は大体一定していた(石崎ら, 未発表)。

2. 閾値現象の本質

即時型皮膚反応では抗原・感作抗体結合物がマスト細胞に働いて脱顆粒現象を誘発しヒスタミンを主とする化

学的作働物質が活性化されて遊離し, その薬理作用で膨疹と発赤が起る(図1参照)。このことを考えながら皮内反応陽性閾値現象の解釈を試みた。

同一人に抗原(犬糸状虫, 日本住血吸虫), Compound 48/80 (マスト細胞に脱顆粒現象を起させ, ヒスタミンを遊離させる物 Feinberg, 1955), 塩酸ヒスタミンなどの倍々稀釈系列(溶媒は生理的食塩水)を注射し3者の皮内反応を比較した。図11のように抗原系列および Compound 48/80 系列では閾値現象があり, しかも閾値付近の反応の大きさは同一人では等しい。Compound 48/80 の作用機転は明白なので抗原系列の皮内反応は量的にみてマスト細胞よりの主としてヒスタミン遊離によるものと思われる(セロトニンなどでは反応が極めて弱い)。

皮内反応を起すヒスタミン遊離の主力がマスト細胞にあり(矢村, 1961)とすると抗原系列にしても Compound 48/80 系列にしてもその量が不十分のときは抗原抗体結合があつても脱顆粒が起らず, 従つて皮内反応は陰性に止まるものとする。ある程度以上の量が必要なことが陽性反応閾値の存在理由である。



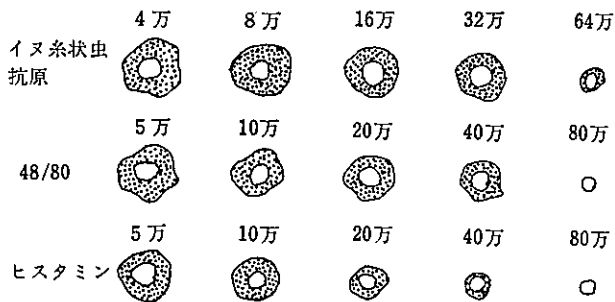


図 10 同一人の皮内反応比較 徳○某君, 20歳, 1965. 2.

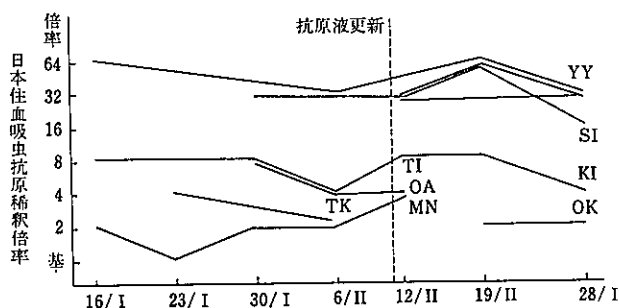


図 11 日本住血吸虫皮内反応閾値の週間変動 (入院患者10名) (山梨, 加茂)

同時に注射した塩酸ヒスタミン系列は注射液濃度に比例して反応が増大し閾値現象はない。そこで図11で閾値付近の皮内反応の大きさとヒスタミン反応を比較するとヒスタミンの5~10万倍程度の大きさに相当した。

上記閾値現象は多数例でも存在した。そこで日本住血吸虫保有者で閾値付近の皮内反応消失経過を90例で追求すると表4のように、倍々稀釈系列において陽性から完全陰性化する場合 (I型)、一度疑陽性を示してから陰性化 (II型)、2回疑陽性の後に陰性化 (III型)、3回疑陽性の後に陰性化 (IV型) および閾値現象の疑わしいも (異常型) に分けることができた。そしてその出現頻度は表5のように過半数がI型、残りの大部分がIIIII型

表 4 日本住血吸虫 Melcher 抗原による皮内反応の消失経過

	陽性 閾値	2×	2 <sup>2</sup> ×	2 <sup>3</sup> ×	2 <sup>4</sup> ×	2 <sup>5</sup> ×	2 <sup>6</sup> ×
		I 型 a	+	○	○	○	○
b	+	-	-	-	-	○	○
II 型	+	±	-	-	-	○	○
III 型	+	±	±	-	-	○	○
IV 型	+	±	±	±	-	-	-
異常型	+	-	+	±	○	○	○

(○は発赤のない陰性反応)

表 5 日本住血吸虫 Melcher 抗原による皮内反応閾値と反応の消失経過

陽性閾値 (倍率)	人 数	皮内反応消失型分類						
		I a	I b	合計	II	III	IV	異型
(-)	22	数 7	8	15	2	3	0	2
		% 32	36	68	9	14	0	9
基~2×	12	数 0	0	0	5	4	1	2
		% 0	0	0	42	34	8	16
2 <sup>2</sup> ×	21	数 5	8	13	5	3	0	0
		% 24	38	62	24	14	0	0
2 <sup>3</sup> ~2 <sup>5</sup> ×	18	数 5	8	13	1	3	0	1
		% 28	44	72	5	17		5
2 <sup>6</sup> ~2 <sup>13</sup> ×	17	数 4	2	6	4	6	1	0
		% 23	12	35	23	35	6	0
合計	90	数 21	26	47	17	19	2	5
		% 23	29	52	19	21	2.2	5.5

で、IV型と異常型はごく少数であつた。

そこで異常型5例の内容を検討すると表6のように上から2例は倍々稀釈系列の途中で疑陽性反応が出たもの、第3、第5例は倍々稀釈系列の途中において疑陽性を経て陰性化し再び疑陽性が出た例で井上の理論によれば当然この程度のことは多数例中に起りうる。

表 6 日本住血吸虫 Melcher 抗原による皮内反応の消失経過の異常型  
(出現率 5.5%, 高校生)

	閾値	閾値反応	抗 原 稀 釈 倍 率						判定
			2	2 <sup>2</sup>	2 <sup>3</sup>	2 <sup>4</sup>	2 <sup>5</sup>	2 <sup>6</sup>	
♂ MM	(-)	$\frac{4 \times 4}{8 \times 8}$	$\left(\frac{5 \times 7}{14 \times 15}\right)$	$\frac{3 \times 3}{0}$	$\frac{3 \times 3}{0}$	$\left(\frac{5 \times 5}{8 \times 8}\right)$	$\frac{3 \times 3}{0}$	$\frac{3 \times 3}{0}$	(±)
♂ TK	(-)	$\frac{4 \times 4}{6 \times 6}$	$\frac{2 \times 2}{0}$	$\left(\frac{7 \times 7}{17 \times 19}\right)$	$\frac{2 \times 2}{0}$	$\frac{4 \times 4}{0}$		$\frac{2 \times 2}{0}$	(±)
♀ KK	基	$\frac{8 \times 9}{21 \times 23}$	$\frac{4 \times 4}{16 \times 17}$	$\left(\frac{3 \times 3}{5 \times 5}\right)$	$\frac{5 \times 5}{16 \times 19}$	$\frac{3 \times 3}{0}$	$\frac{2 \times 2}{0}$	$\frac{4 \times 4}{0}$	基
♂ AK	?	$\frac{6 \times 6}{18 \times 18}$	$\left(\frac{3 \times 3}{0}\right)$	$\frac{7 \times 7}{21 \times 20}$	$\frac{5 \times 6}{18 \times 18}$	$\frac{2 \times 2}{0}$		$\frac{2 \times 2}{0}$	?
♂ KG	2 <sup>3</sup>	$\frac{7 \times 7}{21 \times 22}$	$\frac{7 \times 8}{18 \times 18}$	$\left(\frac{3 \times 3}{5 \times 5}\right)$	$\frac{6 \times 5}{15 \times 16}$	$\frac{3 \times 4}{0}$	$\frac{2 \times 3}{0}$		2 <sup>3</sup>

問題は第4例である。集団検診データなのでやり直しをしていない。これは発赤でやつと陽性限界に入る例で、非特異反応の陽性反応群への侵入例と考えられないこともない。以上の検討により90例の閾値測定において異常型は5%あつたが、いずれも閾値現象を否定するものではなかつた。

3. 閾値の意義

免疫学的に考えると皮内反応陽性反応閾値は、抗体一定で抗原を稀釈した場合の力価 (Titer) である。そこで抗原一定で抗体稀釈系列を考えてみるとそれは Prausnitz-Küslner 反応 (受働性感作) である。

該当抗原に対し皮内反応陰性の正常人の前腕屈側皮内に患者血清を注射し、24時間後に該当注射局所に抗原液 0.02ml を注射し即時反応の発現状況をしらべる反応である。

梶野 (1966) は PK 反応を利用して抗原一定で抗体稀釈系列の反応をしらべた。同一被検者の皮膚で3人の喘息患者血清系列の PK 陽性閾値 (横軸) と患者自身の皮内反応閾値 (縦軸) との相関をしらべ両者の間に直線相関をみとめた。この関係の意味は流血中の感作抗体と組織固着抗体がある種の平衡状態にあることを示す。PK 閾値は感作抗体の力価を表わすから、それと直線関係のある患者の皮内反応閾値は患者の持っている感作抗体の力価を表わす。

アレルギー疾患で取扱う感作抗体と同じ関係を私達は日本住血吸虫患者でもみとめた (石崎ら, 1968)。図12は日本住血吸虫抗原を使用し8人の保虫者血清を3人分ずつ組合せ、5人の PK 被検者の皮膚で PK 反応を行なつた成績の総合である。PK 被検者のヒスタミン感受

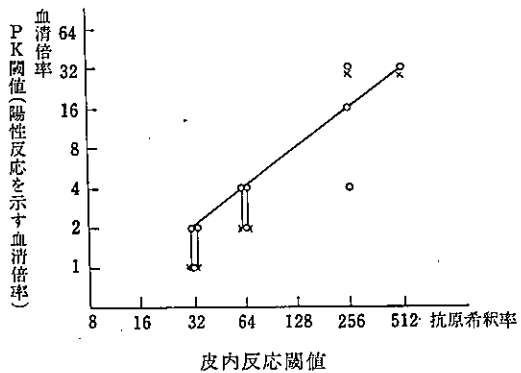


図 12 Carrier の皮内反応閾値 (基準液よりの倍率)  
O・×は同一血清の異なる PK 被検者における閾値を示す

性に差があるため同一人血清でも被検者の違いで PK 閾値に一段階程度の差がみられたが (図中で同一血清は O・×印でつないだ), PK 閾値と保虫者の皮内反応閾値との間にはやはり直線的関係を想定することができる。

4. 抗原基準液皮内反応と閾値の関係

塩酸ヒスタミン皮内反応は同一濃度の液を注射しても個人差が著しい。また表7のように皮内反応の非特異反応は対照の生理的食塩水に対する反応と正相関をもち、特異反応の大きさはその個人のヒスタミン感受性とある程度正相関がある (石崎ら, 1961)。したがつて皮内反応の大きさは感作抗体の多少 (閾値の大小) ばかりでなく、個人のヒスタミン感受性によつて影響を受ける。このような理由で皮内反応の大きさから直ちに感作抗体量の多少を云々することは無理である。しかし閾値の抗原稀釈倍率が高ければ反応は大きいはずなので、どの辺で

表 7 抗原反応と対照反応との相関係数

抗原の組合せ		膨 疹		発 赤 紅 腫	
		(-) 9mm>	(+) 9mm<	(-) 20mm>	(+) 20mm<
Saline	Neactor am.	+0.273** (146)	+0.116 (75)	+0.062 (139)	+0.193 (80)
	(House dust)	+0.305* (179)	+0.118 (45)	+0.150 (178)	+0.335 (46)
	(Ragweed)	+0.179* (187)	+0.347 (34)	+0.012 (182)	+0.282 (41)
Histamine 10 <sup>-6</sup>	Neactor am.	+0.189 (74)	+0.328 (43)	-0.004 (70)	+0.345* (52)
	(House dust)	-0.034 (95)	+0.262 (30)	-0.108 (93)	+0.330 (33)
	(Ragweed)	-0.213 (113)	+0.253 (12)	-0.096 (108)	+0.361* (30)

註：( ) 内は例数，\*\*は1%以下，\*は5%以上の危険率で有意差，参考のためアレルギー-抗原反応は付記した。

区別ができるかを検討する必要がある。

糸状虫症流行地検診で犬糸状虫 Polypeptide 抗原 (FPT) の基準液 (PN 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) の皮内反応とその人の陽性判定閾値をしらべた (石崎ら, 未発表) とところ図 13 のように膨疹 (縦軸), 発赤 (横軸) の直径の相関図において, 数字の位置は基準液での皮内反応の大きさを表わし数字はその人の皮内反応閾値 (2 の x 乗の場合の x) を表わすと膨疹直径15mm, 発赤直径40mm, より大きい反応ではその閾値も稀釈倍率でみて高いことがわかった。従つて膨疹15mm, 発赤40mm の限界以上を強陽性という分類にした。

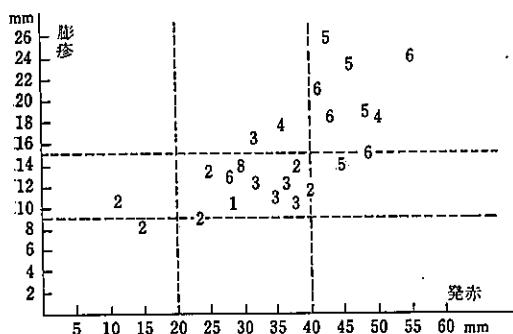


図 13 FPT 抗原皮内反応の閾値と基準液反応との相関 (数字は個人の閾値 2<sup>n</sup>)

#### 皮内反応は注射抗原量に左右されるか

従来, 皮内反応は注入される抗原量 (x  $\mu\text{g}$  など) が重要視された。この考えは基準液だけで研究している場合は妥当に思えて疑問が起らない。しかし研究上で稀釈倍率の異なる液を注射する場合は種々の矛盾がでてきて解釈に苦しむようになる。これらの矛盾を閾値現象を利

用して解釈してみたい。

#### 1. 注入抗原量一定の場合の皮内反応

抗原稀釈倍率の異なる液を使用し, 同一対象者に注入抗原量が一定になるように注射して反応を比較した。従来の考えでは抗原稀釈倍率とは無関係に同じ程度に反応するはずである。

犬糸状虫抗原 (FPT) を使用し閾値の異なる 8 人の対象者に注入抗原量が一定になるように異なる稀釈倍率液を 0.01, 0.04, 0.10ml と変化して皮内注射した。結果は図 14 のように 3 種の反応型式があらわれた。図中 I 型 (4 例) および II 型 (1 例) では注射液量が異なるのに同じ大きさの反応を示した。しかし II 型の更に大きい稀釈率および III 型 (3 例) では注入抗原量は一定であるのに, より大きい稀釈では反応は全く陰性化している。

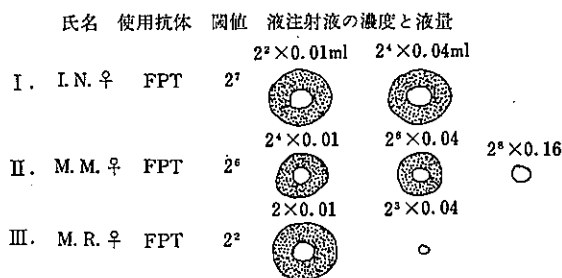


図 14 注射抗原量を一定にした場合の希釈度の差と皮内反応の変化

この現象の解明に閾値現象を利用すると, 稀釈度が違つても I 型, II 型で同じ大きさに反応したのは, 両者ともにその陽性反応閾値に達しない濃い濃度内で起つている現象である。II 型の更に大きい稀釈度および III 型で, 一方で反応が陰性化したのは一方が陽性反応閾値を越えた稀釈度であるからである。

既に述べたように皮内反応は抗原液の濃度に反応し、注入抗原量とは無関係である。

2. 同一稀釈液で注入液量を異にした場合

注入抗原量と皮内反応の次の問題は同一稀釈倍率で、注入量を増加させると抗原量が増加するから反応も大きくなり出なかつた反応が出るようになるという考え方である。

この問題の解明のために11例の対象者（陰性反応も含む）に犬糸状虫抗原液1種類（対象者により稀釈度が異なる）を皮膚面の異なる場所（3ヶ所）に量をかえて注射して反応の大きさを比較した。その結果の図15のように0.01ml では膨疹・発赤ともに反応はやや小さい。0.02 ml 以上では膨疹・発赤ともにほぼ大きさが一定していた。しいていえば膨疹は注射量が0.06以上の時やや増大する傾向があつた（表省略）。そこで膨疹については注射量が大きすぎると液量差の問題が無視出来なくなる。ただし陰性者にいくら量を増加しても陽性にはならないこともわかつた。上記の結果は更にくわしい検討を必要と

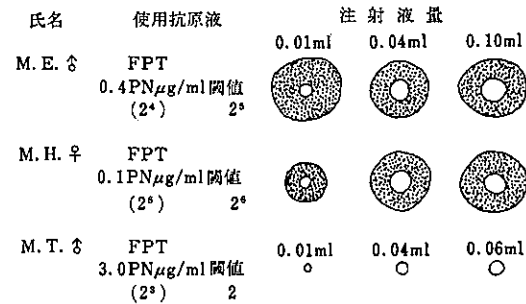


図 15 同一抗原液の異なる注射液量（抗原量変化）による皮内反応の差

するので横川教授の御好意により、肺吸虫 VBS 抗原を使用した膨疹のデータを借用させていただいて解析したのが図16である（横川、1955）。この図の考え方は皮内反応が注入液量（抗原量）に直接関係するならば、0.01 ml 注射の膨疹の大きさ（反応力の大小）を測定しておく増量（0.05, 0.5ml）した場合の膨疹の大きさが単純に面積の増加として計算出来るだろうというのである。

図上の太い曲線は0.01ml 注射時の膨疹の大きさ（面積→直径）から算出した予測面積の場合の膨疹直径である。理解しやすくするために3群（陰性、陽性、強陽性）に分けて作図した。注入液量（抗原量）の増加により膨疹直径は幾分増大するが、予測曲線に比較すると陽性、強陽性群では液量増加に比例して膨疹が増大することはなかつた。ただし陰性群は機械的な膨疹なのでそのまま

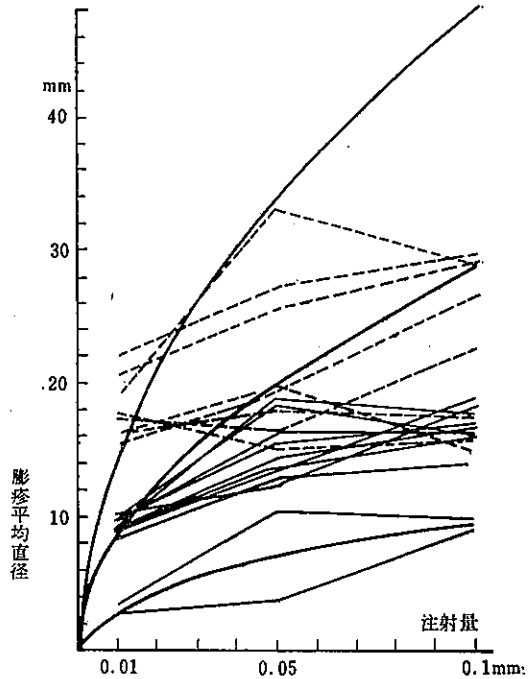


図 16 肺吸虫 VBS 抗原 1 万倍液による注射量の変化と反応差（横川）

一致した。

この事実は皮内反応の強さが主として注入抗原の濃度にだけ関係し、注入抗原量との関係が少ないことを物語る。

各種判定法との比較

寄生虫抗原による皮内反応の判定法は研究者により区々である。そこで本文の判定法と各種の判定法との差異をここで検討する。

1. 膨疹面積法

日本住血吸虫 Melcher 抗原による流行地住民の集団検診で膨疹の測定に WHO 方式の面積法（WHO, 1961）と本文の方法を同時に行なつて比較検討した。図17は面積法の場合の2峰性分布である。計測集計上第1峰は指数型を呈し、谷間は70mm<sup>2</sup> で同じ対象の直径測定分布では膨疹9 mm のところに谷があつた（図略）。図17の斜線部は虫卵陽性者の反応で、大部分が70 mm<sup>2</sup> 以上である。この70mm<sup>2</sup> を直径に直すと  $\pi/4(9.4\text{mm})^2 \approx 70\text{mm}^2$  となり、面積法からみても膨疹の陽性判定限界は直径9 mm が妥当であつた。ここで私達のいう互に直交する縦横直径の平均値を考えると、これは近似的に正方形になおした面積の一辺をとつていることになり

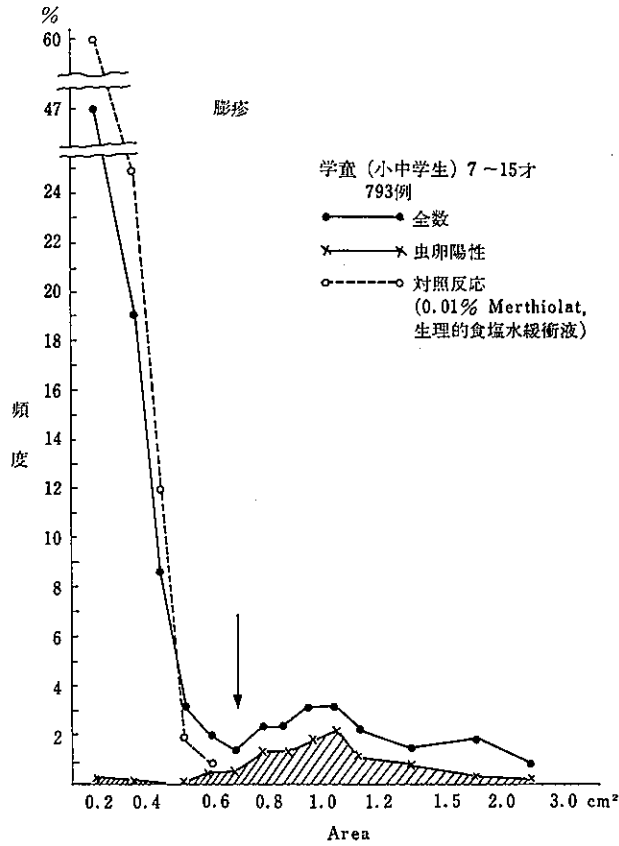


図 17 面積法による日本住血吸虫抗原 (N量30 $\mu$ g/ml) による膨疹分布

表 8 異なる判定方法による判定誤差(肺吸虫 VBS 抗原, 静岡県函南町流行地)

	石 崎 方 式			
	+	±	-	
横	42(a)	0(d)	0(g)	42
川	3(b)	2(e)	0(h)	5
方	4(c)	11(f)	88(i)	103
式	49	13	88	150(n)

- 1) 完全一致率  $\frac{a+e+i}{n} = \frac{132}{150} = 88(\%)$
- 2) (±)を(-)と合計した場合の一致率  $\frac{a+e+i+h+f}{n} = \frac{143}{150} = 95(\%)$
- 3) 不一致率  $\frac{g+c+d+b}{n} = \frac{7}{150} = 5(\%)$

一種の面積法である。

2. 膨疹直径の注射直後と15分値との腫脹差

横川 (1955) は肺吸虫 VBS 抗原 1 万倍液を前腕屈側皮内に注射し, 直径 3 mm 前後の膨疹を作り (0.01ml 内外) 15分後の膨疹直径と比較した腫脹差を判定の対象とし, 5 mm 以上 (+), 4 mm (±), 3 mm (-) とした。

そこで肺吸虫流行地 150名の検診で上記肺吸虫抗原ほ

ぼ0.02ml 皮内注射 (直径 4 mm 前後) して横川方式および本論文の双方で別の判定者が判定しその結果を表 8 のように相関表にした。両者の判定の完全一致率88%, ±をーとして合計した場合の一致率95%で, 両者の判定はかなりよく一致した。

不一致側 7名のデータは横川方式 (±) で石崎方式でも発赤直径ではじめて (+) の人達であつた。その閾値も大部分が基準液およびその付近で抗体力価は低い。

3. 膨疹直径限界7mm説, その他

林ら(1966)は私と同様に膨疹の2峰性分布の解析から陽性判定限界7mmを採用した(発赤はとらない)。林の対象は学童を含む一般住民であるが、使用抗原は犬糸状虫の精製抗原であった。まだ検討していない精製抗原使用の場合の差異であるかもしれない。

私達の結果で大人に7mm限界を採用すると表1のβ誤差5%以下の線を採用したことになり、陽性になるべきほとんどすべてを拾うことが出来る。しかし非特異反応を陽性とする誤りは10%より明らかに大きい。両者の差を表2で検討すると膨疹9mm限界で落ちたものを発赤20mmで拾っている。表2の全陽性者529名に対し林の7mm限界の全陽性者629名で19%の増加となる。そこで7mm限界では特異反応のすべてを拾っているのはいいが、非特異反応もかなり拾われることになる。

次に膨疹の長径だけを採用して陽性とした場合を考えて、日本住血吸虫症流行地、中・高校生581名のMelcher抗原基準液(PN 30μg/ml) 0.02ml注射時の反応を膨疹の長径短径相関表(表9)によつて検討した。長径9mm限界で陽性82名、うち短径で限界の満たぬもの12名(15%)であるが、発赤20mm以上で8名が私の規準でも陽性となり4名だけが長径判定で新しく陽性(5%)となる。膨疹の大きさとして長径と短径に差が出てくるのは直径7mm以上であるが、少なくとも9mmまでは正円に近いものが多いので長径だけを採用しても判定結果はあまり違はない。しかし平均直径という意味は膨疹面積の大きさがある意味で代表するので、理論

表9 膨疹長短径相関図(日本住血吸虫抗原)

短径 mm	長径 mm																	計	
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16		17
0																			1
1	4																		5
2	1	1																	29
3	26	2																	74
4	69	5																	102
5	90	7	4																124
6	103	12	2	2	1														103
7	76	3	1	7	7	1	1	1											62
8	30	8	1	13	9	9	4	4	1	1	1	1							11
9									0	1	1	1	1						19
10									11	2	4	2	2						17
11									5	9	2	2	1						17
12									4	8	2	1	1	1	1				11
13									4	6	4	1	1						6
計	1	4	27	71	96	114	102	62	22	20	9	18	16	9	6	2	1	1	581

註: 表中下に線を引いた数字は発赤で陽性と判定した件数。○印は膨疹は9mmあるが発赤を全く欠くために陰性と判定したもの。

的には平均直径を採用した方が合理的である。

他の血清反応との関係

日本住血吸虫症流行地の集団検診で皮内反応のほか血球凝集反応(Boyden法)、補体結合反応、Circumoval precipitation test(COP)、Miracidia immobilization test(MIT)の抗体価をしらべた(伊藤ら、未発表)。

皮内反応閾値とそれら血清反応 Titer との間にはいずれの反応とも量的に質的に相関々係を見出すことができなかった(図表省略)。従つて上記血清反応は互に独立しているので、諸反応を実施しえた日本住血吸虫の虫卵陽性者と陰性者について諸反応の陽性に出る組合せを調べてみると表10のようになる(伊藤ら、未発表)。この表

表10 各種検査結果の組合せによる総合判定

	例数	ST	COP	HA	CF	判定
虫陽性卵者	12	+	+	+	+	感染者
	5	+	+	-	+	
	1	+	+	-	-	
虫卵陰性者	7	+	+	+	+	感染者と推定される
	2	+	+	+	-	
虫卵陰性者	2	+	-	+	+	不明
	1	+	-	+	-	
虫卵陰性者	7	+	-	-	-	既往感染者 非感染者
	5	-	-	-	-	

をみると皮内反応は罹患者発見の為の第1スクリーニングでCOPは第2次スクリーニングの役を果たす。そして糞便内虫卵が陰性でも4反応全部の陽性例は現在罹患者の疑いのあることが推定できた。これは患者発見上有利な指標である。

皮内反応の応用とその問題点

1. 診断

寄生虫疾患において皮内反応が陽性とは該当寄生虫に対する感作抗体を有することで、過去にうけた抗原刺激で現在なお抗体産生をしている場合もあり、個人の現在罹患または治癒をきめられない。

鳥類住血吸虫セルカリア皮膚炎は感作だけである。従つて寄生虫抗原皮内反応は現在の罹患を問題にする臨床診断の手段としては完全でない。しかし皮内反応陽性限界閾値の概念を加えると若干違いが出てくる。

日本住血吸虫症流行地の集団検診で、皮内反応陽性者の閾値をしらべMIFC法検便により虫卵の有無に分けて閾値の頻度分布をみると図18のようになった。

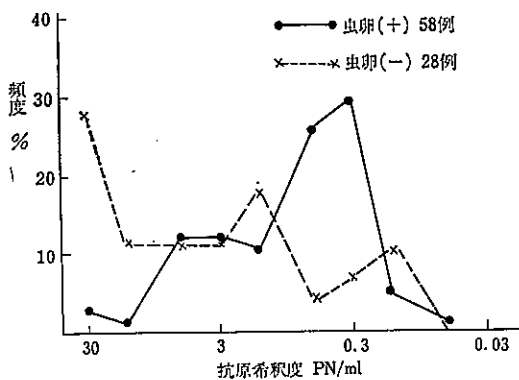


図 18 日本住血吸虫皮内反応陽性者の虫卵陽性・陰性別閾値分布曲線

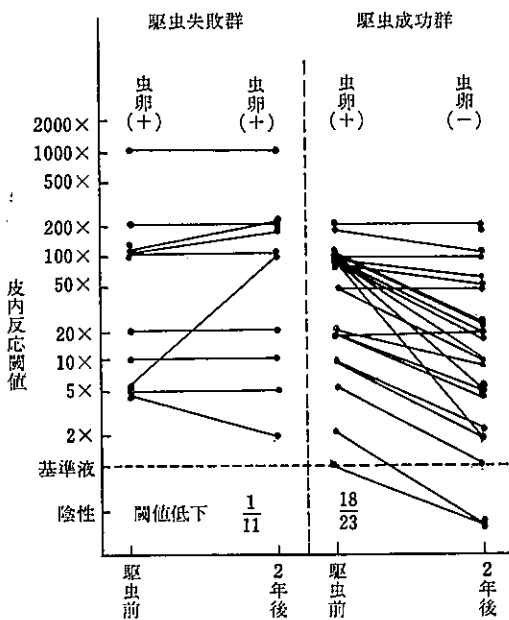


図 19 日本住血吸虫皮内反応閾値の変動と駆虫成功か否かとの関係

この図で虫卵 (+) 群の閾値のピークは稀積倍率で高い方 (濃度が低濃度) にあり, 虫卵 (-) 群のピークは稀積倍率で低い方 (濃度が高濃度) にある。すなわち感作抗体保有量は現在罹患患者側に多い。この事実から虫卵陰性でも Melcher 抗原 PN 0.6 $\mu$ g/ml 以下で陽性を示す個人は現在罹患中の疑いが濃厚である。

次に皮内反応閾値は駆虫効果の確認に利用できる。日本住血吸虫保有者 (中学生) を Stibnal で駆虫し, その後 2 年を経て皮内反応閾値の変化をみると図 19 のようになお虫卵陽性群では閾値は不変か上昇しているのに,

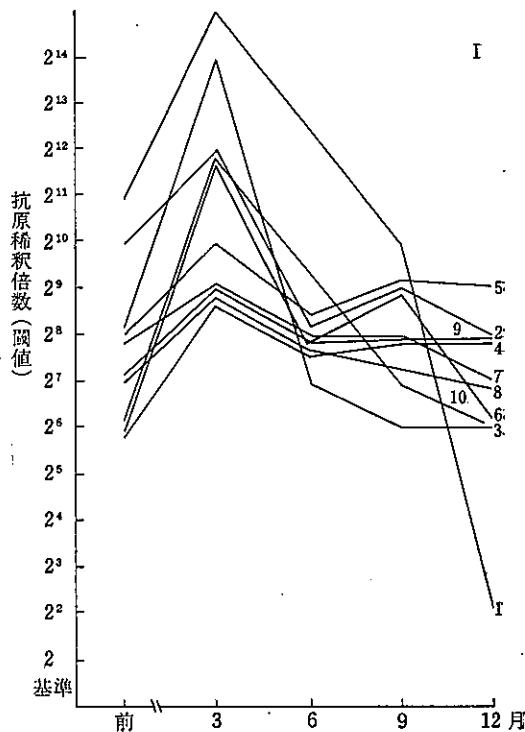


図 20 駆虫後の日本住血吸虫皮内反応閾値 1 の年間の変動

虫卵陰性例は 78% (18/23) に稀積倍率でみて閾値の低下がみられた。

そこで次の機会に駆虫直後より閾値の変動を 3 ヶ月毎に追求したところ図 20 のように駆虫後の閾値は一時稀積倍率でみて上昇し, 6 ヶ月以後漸減していくもののあることがわかった。日本住血吸虫の寄生部位の関係上駆虫直後は成虫体成分の破壊吸収の過程のため, かえって抗原刺激の上昇があると思われる (石崎ら, 未発表)。

## 2. 疫学的診断 (流行相の判定)

集団検診において該当寄生虫抗原皮内反応の陽性率を年齢別に比較すると, 陽性率曲線は若年層より漸次上昇して最大値に達する。図 21 は糸状虫現在流行地および過去の流行地の年齢分布は比較である (石崎ら, 1964b)。

これを見ると現在流行地であつても感染濃度がより濃厚地域では 20 歳以下で早くも最大値に達し, 現在流行地の特徴として最大値が高い。過去の流行地は最大値も低く最大値に達する年齢も遅い。例えば梅高部落は乳糜尿の患者がなお存在する部落で, 他は歴史的にだけ流行の証拠がある処である。梅高部落は 50 歳以上で始めて陽性率が 20% を越す。推計学的検討で非特異反応の混入の比

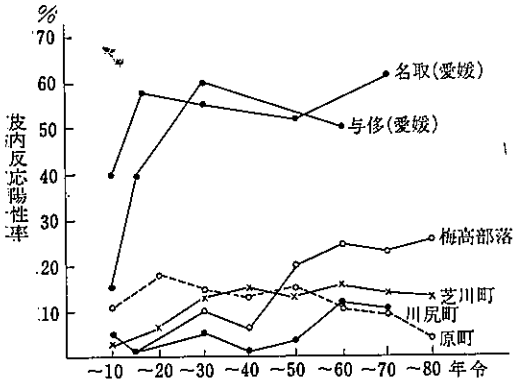


図 21 皮内反応の陽性率の地区別、年齢別分布の比較、ミクロフィラリア陽性率  
名取—10% 与修—7%

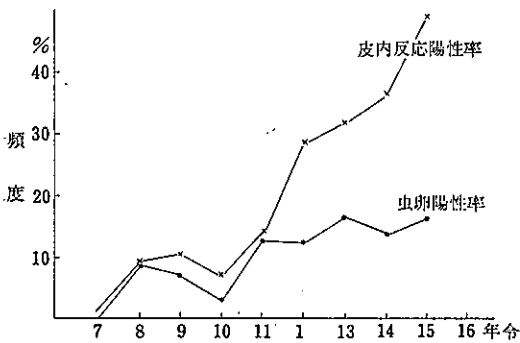


図 22 流行地の小学生及び中学生における年齢別虫卵陽性率と皮内反応陽性率の比較

率は膨疹 9 mm 限界で 10%以下であるとすると、真の陽性者がいなくても非特異的にこの程度に陽性に出る可

能性があり、従つて10%以下の陽性率は信頼性がうすい。そこで梅高では 50 歳未満では糸状虫症の感染はなく、50年前に消滅したと思われる。

このように皮内反応の年齢別陽性率は疫学上の流行相の判定に役立つ。なお過去の流行地の曲線で最高値が低いのは、寄生虫の体内からの消滅により皮膚感作抗体の力価が漸次減退していく過程にあるためである。

次に図22に示すように若年層では日本住血吸虫の感染(虫卵陽性)と皮内反応陽性ととはほとんど一致している。疫学的に若年層の皮内反応が何歳から陽性化するかは直接感染の指標として役立つ(石崎ら, 1964 c)。

3. 抗原エキスの力価検定

抗原エキスは作製法が一定でも作製時の状況、作製後の時間経過などにより力価が変化する。そこで力価の検定が必要になる。従来は抗原液内の蛋白窒素量  $\mu\text{g/ml}$  を測定して力価検定に代えていた。しかし皮内反応閾値現象を使用すると力価検定が容易になる。

肺吸虫抗原を予研では VBS 法で毎年同じ方法で製造している。そこで作製時の異なるロットの倍々稀釈系列を皮内反応陽性の対象者の前腕屈側皮内に 2 系列注射すると、両者の陽性閾値を直接比較することができる(石崎ら, 1969 a)。

その結果を両軸に両ロットの閾値をとつて比較すると、力価が同一ならば図 23 の右上部のように各点は原点を通る 45°線上にならぶ。しかし実際は図のように平行にズレを生ずる。これはズレを直すことにより等価とすることが出来る性質のものなので、ズレた線と横軸あるいは縦軸との交点と原点との距離から基準ロットとの力価

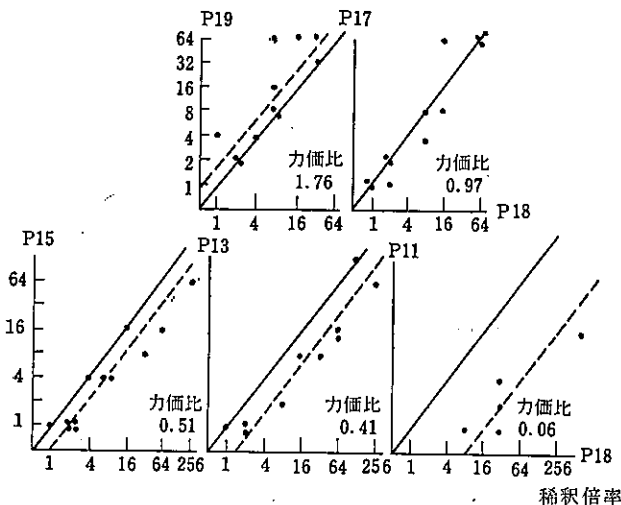


図 23 肺吸虫抗原の保存年数と力価比



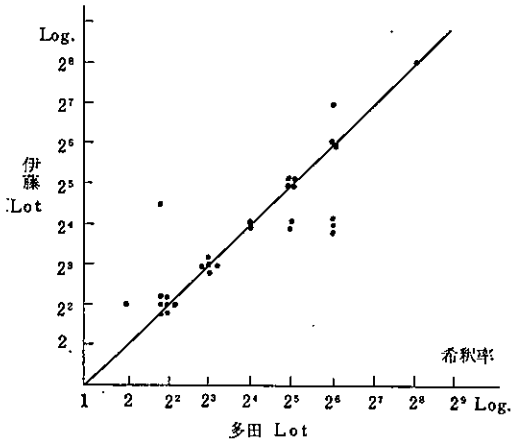


図 24 FPT 抗原の異なる Lot 間の力価比較

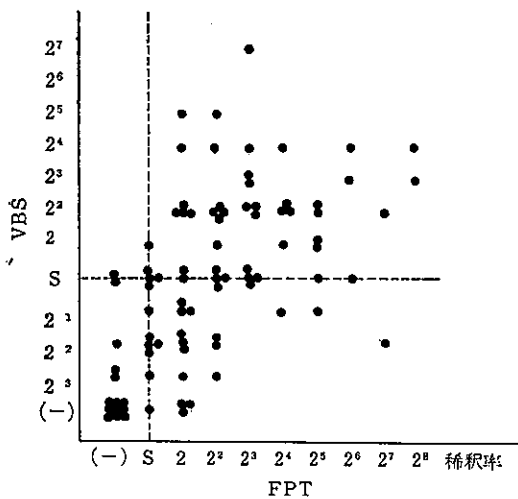


図 25 FPT 抗原と VBS 抗原の力価比較

比をしらべることが出来る(数式は原著、石崎ら、1969 a)。肺吸虫皮内反应用診断液の有効期間は2年以内で、5年で力価はほとんど消滅する結果を得た。

4. 作製法による抽出抗原の差異

従来から作製法を異にした同種寄生虫抗原が集団検診の場合に皮内反応の陽性率に差を生じ優劣が問題にされてきた。

そこで犬糸状虫を材料にして、時と処と作成者を異にした FPT 抗原(多田, 1964)の力価を前項の方法と比較してみた(伊藤, 未発表)。この場合、両者の抗原液の PN 量を測定し、基準液 PN 5.6 $\mu$ g/ml に補正して両者の皮内反応閾値の相関図を作ると図24のように、実測値はほとんど大部分が原点を通る45°線上に乗っており両

者が抗原成分および力価ともに同一であることを示した。別な見方では FPT 抗原作製法は量的、質的に再現性が良い。

一方同一人が同一材料から犬糸状虫成虫抗原を異なる方法で作製した、FPT 抗原と VBS 抗原(PN 5.2 $\mu$ g/ml)である。これを同様にして相関図に作ると図25のように両抗原間に有意の相関( $\gamma=+0.57$ )があるが、相関の有り方にかかなりバラツキがある。これは両抗原の成分が同一でないことを示している。

5. いわゆる非特異反応の検討

皮内反応陽性者の統計処理で問題となるのは明らかに出不はずのない抗原で陽性反応者が出ることである。その原因をすこし追求する。

(1) 非特異反応

ある寄生虫の非流行地で集団検診をしても何人かは皮内反応性になることは既に横川(1955)、林(1966)が指摘している。私達の成績も含めて非流行地の寄生虫皮内反応の陽性率を表11に示した。一般的に10%内外迄の陽性率を示す。

日本住血吸虫 Melcher 抗原の皮内反応の個人反応から膨疹・発赤直径の相関図を図26のように作った。上段は山梨県の流行地で下段は滋賀県の非流行地である。流行地における陽性反応は膨疹9mm、発赤20mmの限界を越すものが多いが、非流行地の陽性反応は膨疹あるいは発赤でわずかに限界を越えるものであつた。皮膚の反応性亢進による非特異反応が誤つて陽性と判定される場合も考えられよう(伊藤1972)。

(2) 共通抗原による反応

非特異反応の中には近縁種による共通抗原性が問題になる場合がかなり考えられる。糸状虫症に犬糸状虫抗原を使用するのはその共通抗原性を利用したためである。

そこで日本住血吸虫症流行地で、日本住血吸虫 Melcher 抗原(P 30 $\mu$ g/ml)、肺吸虫 VBS 抗原(1万倍)および犬糸状虫 FPT 抗原(PN 5 $\mu$ g/ml)の各0.02mlを同一対象者に同時に注射して反応の相関を調べた。肺吸虫、犬糸状虫抗原で各10%内外の陽性率を示したが、各抗原相互間で全く相関性を認めなかつた。従つて皮内反応だけからその原因の追求は出来なかつた。(表略)

結 論

寄生虫抗原反応は即時型反応でアレルギー反応の特徴をもっている。

統計学的方法で陽性判定基準を決定し、その普遍性お

表 11 非流行地の寄生虫皮内反応の陽性率

判定法	肺吸虫 VBS			犬糸状虫 FPT			日本住血吸虫 Melcher			
	検査数	+	%	検査数	+	%	検査数	+	%	
高 校 生 (山 梨)	WE W	90	15 8	16.1 8.8	90	13 9	14.4 10.0			
中 学 生 (滋 賀)	WE W				185	25 13	13.5 7.0	47	5 1	10.6 2.1
* 中 学 生 (静 岡)	WE				196	27	13.8			
横 川 論 文 (学 童)	W差	18598	119	0.6						
林 論 文 (小中学生)	W W差				195	10 6	5.1 3.1			

\* 糸状虫症 1 日流行地 (20年以前) W=膨疹, E=発赤

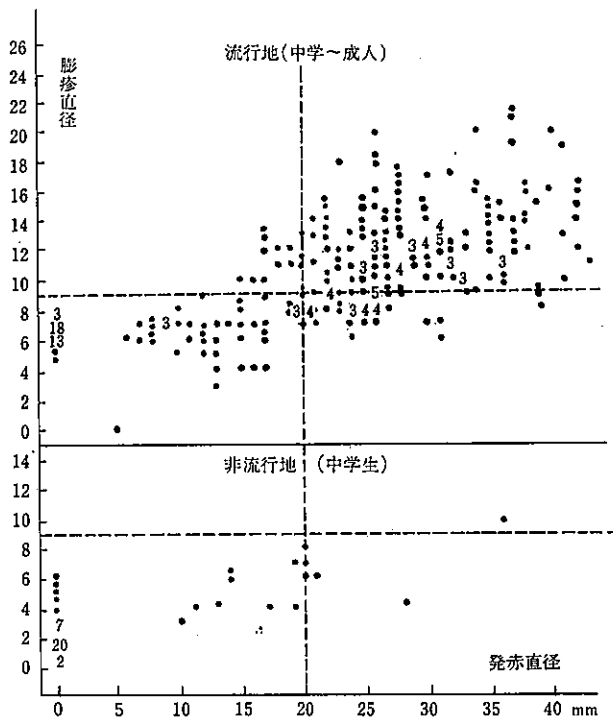


図 26 日本住血吸虫内反応の流行地と非流行地の比較

よび他の判定基準との差異を検討した。他の判定法は実用的にあまり差がなかった。

同一人に同一抗原液の倍々稀釈系列を注射するとある濃度で突然陰性化するという陽性反応閾値現象があり、これは皮膚の感作抗体価を相対的に表現する。皮内反応の大きさは注射液の濃度に比例し、注射した抗原量ない

し注射液量ではないことが閾値現象から証明された。

皮内反応抗体は他の免疫反応抗体とは質的にみて直接相関がない。

皮内反応は閾値現象も含めると疫学および診断的に利用価値が高くなる。抗原力価の生物学的検定、抗原間の同種性異種性の検討などにも利用できる。

本論文は昭和44年4月、第38回日本寄生虫学会総会(長崎市)における宿題報告として発表され、その要旨は寄生虫学雑誌18巻4号に発表した。

### 謝 辞

稿を終るに臨み、本研究の協同研究者各位及び本研究に貴重な資料を貸与下さった千葉大学医学部寄生虫学教室横川宗雄教授に深い感謝の意を表し、集団検診に御協力を賜った山梨県、愛媛県、静岡県、沖縄県、滋賀県下各保健所及び各町村衛生関係職員に感謝いたします。

### 協同研究者

久津見晴彦\*, 伊藤洋一, 保坂幸男, 安羅岡一男, 小林昭夫\*\*, 鈴木了司, 熊田三由, 小山力, 加藤桂子, 国立予防衛生研究所寄生虫部

宮本昭正, 牧野莊平, 荒木英斉, 村中正治, 梶野宗幹, 中沢浩亮, 井上喜美雄, 東京大学医学部物療内科.

飯島利彦\*\*\*, 葉袋勝, 三木阿い子, 斉藤一三\*\*\*\*山梨県衛生研究所地方病科

加茂悦爾, 山梨県, 巨摩共立病院

阿久沢実, 久留米大学医学部寄生虫学教室

多田功, 鹿児島大学医学部医動物学教室

永井隆吉, 横浜市立大学医学部皮膚科学教室

勝呂毅, 静岡県函南町

小糸賢太郎, 愛媛県西宇和郡三崎町

註: 現在勤務先, \*山梨県立衛生研究所地方病科,

\*\*慈恵医科大学寄生虫学教室, \*\*\*杏林大学医学部寄生虫学教室, \*\*\*\*横浜市立大学医学部寄生虫学教室

### 文 献

- 1) Burnet, F. M. and Fenner, F. (1949): The production of antibodies, 2nd Ed., Melbourne, Macmillan.
- 2) Beye, H. K., Mille, R., Theoris, G. & Tapu, J. (1956): Preliminary report on the use of the antigen of *Dirofilaria immitis* as an epidemiologic tool and as a therapeutic agent in *Wuchereria bancrofti* infections in French Oceania, Am. J. Hyg., 64, 23-39.
- 3) Feinberg, S. M. and Sternberger (1955): Action of histamine liberator compound <sup>49</sup>/<sub>60</sub> in the guinea pig, J. Allergy, 26, 170-179.
- 4) Gay, I. and Chant, E. (1927): Bull. Johns Hopkins Hosp., 40, 63.
- 5) Hansen, K. (1957): Allergy, 3rd Ed., Thieme Verlag, Stuttgart.
- 6) Hunter, G. V. III (1958): Skin testing for filariasis with an homologous antigen, Proc. Sixth Intern. Congress on Trop. Med., Malakal, II, 5-13.
- 7) 林滋生, 山本久 (1966): パンクロフト糸状虫浸淫地におけるフィラリア症用皮内反応の調査, 奄美大島の一部における住民の FSCD-1 抗原に対する反応について, 寄生虫学雑誌, 15, 4, 312-313.
- 8) 井上喜美雄 (1971): 即時型皮内反応の陽性判定基準についての数値解析的検討, アレルギー, 20, 5, 395-407.
- 9) Ishizaka, K. and Ishizaka, T. (1967): Identification of  $\gamma$ E as a carrier of reaginic activity, J. Immunol, 99, 1187.
- 10) 石崎達, 荒木英斉, 久津見晴彦 (1961): 皮内反応の基礎的研究 (1) 即時皮内反応陽性判定基準及び反応の特質に就て, アレルギー, 10, 5, 307-317.
- 11) 石崎達 (1963 a): 即時皮内反応一陽性判定基準を中心にして一, アレルギー, 12, 1-2, 14-30.
- 12) 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 b): 鉤虫皮内反応の諸性質, 寄生虫学雑誌, 12, 1, 77-81.
- 13) Ishizaki, T., Miyamoto, T., Araki, H. and Kutsumi, H. (1963c): Statistical studies on immediate intracutaneous reactions due to various antigens, (1) Determination of the boundary between positive and negative reactions, J. J. Med. Sci. Biol., 16, 199-211.
- 14) 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 a): 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, 寄生虫学雑誌, 13, 1, 43-50.
- 15) 石崎達, 久津見晴彦, 阿久沢実, 梶野宗幹, 高橋担, 浜田芳郎 (1964 b): フィラリア症消長の疫学的研究, (3) 静岡県芝川町及び原町における実態, 寄生虫学雑誌, 13, 2, 149-152.
- 16) 石崎達, 飯島利彦, 伊藤洋一 (1964 c): 日本住血吸虫病の診断法の研究, (2) 日本住血吸虫抗原皮内反応の判定基準と診断的価値, 寄生虫学雑誌, 13, 5, 387-396.
- 17) 石崎達, 伊藤幸治, 井上喜美雄, 飯島利彦, 伊藤洋一, 阿久沢実 (1966): 即時皮内反応の特性, アレルギー, 15, 6, 453-462.
- 18) 石崎達, 飯島利彦, 伊藤洋一 (1968): 日本住血吸虫抗原皮内反応及びその陽性限界閾値(稀釈法)の意義, 寄生虫学雑誌, 17, 1, 60-66.
- 19) 石崎達, 鈴木了司, 伊藤洋一, 加藤桂子, 勝呂毅, 本間達二, 小糸賢太郎 (1969 a): 肺吸虫皮内反應用診断液 (VBS 抗原) による皮内反応判定基準の検討とその力価の年次推移, 寄生虫学雑誌, 18, 6, 606-611.
- 20) 石崎達 (1969 b): 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.
- 21) 石崎達ほか(1972): 未発表.
  - 22) 伊藤洋一ほか(1972): 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, 寄生虫学雑誌, 21, 266-274, 1972.
  - 23) Kagan, I. G., Pellegrino, J. and Memoria, J. M. P. (1961): Studies on the standardization of the intradermal test for the diagnosis of Bilharziasis, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 10, 200-207.
  - 24) 梶野宗幹(1966): 気管支喘息患者における室内塵抗原皮内反応陽性限界濃度(閾値)の研究および Prausnitz-Rüstner 反応の検討, *アレルギー*, 15, 138-157.
  - 25) 木村義民(1967): アナフィラキシーの機序, *臨床アレルギー学*, 78-89, 朝倉書店.
  - 26) Krapelin (1960): Referenced from Van Der Bijl, studies on the technique of skin testing in allergp, 17.
  - 27) Rao, C. R. (1952): *Advanced statistical methods in biological statistics*, Wiley,
  - 28) 多田功, 川島健治郎(1964): 犬糸状虫精製抗原によるフィラリア症の皮内反応に関する研究, *寄生虫学雑誌*, 13, 5, 427-434.
  - 29) 田部浩(1951): 椋鳥住血吸虫症について, *公衆生*, 9, 4, 207-212.
  - 30) Urbach, E. (1935): *Klinik. u. Therapie der Allergischen Krankheiten*, Wilhelm Mandrin, Wien.
  - 31) W. H. O. report: Bilharziasis Research (1961): Sero-immunological programm for bilharziasis, *Ser/Inf./2*, March.
  - 32) 山村雄一, 石坂公成(1963): アナフィラキシー性反応の機序, *免疫化学*, 694-703, 朝倉書店.
  - 33) 矢村卓三(1961): 蕁麻疹の発現機序について, *アレルギー*, 10, 51-59.
  - 34) 横川宗雄, 大島智夫, 勝呂毅(1955): 肺吸虫症の皮内反応に関する研究(1) *寄生虫学雑誌*, 4, 3, 276-281.
  - 35) Yokogawa, M. and Tsuji, M. (1962): Immunological diagnosis as the screening method for paragonimiasis in the endemic area of paragonimiasis, *Proc. First Reg Symp. on Scientific Knowledge of Tropical Parasites at the Univ. of Singapore*, 194-206.

**Abstract**FUNDAMENTAL STUDIES ON THE SKIN TEST BY PARASITIC  
ANTIGENS AND THEIR APPLICATION

TATSUSHI ISHIZAKI

*(Department of Parasitology, National Institute of Health, Tokyo 141)*

The skin test by parasitic antigen has been investigated mainly in the field of skin physiology and immuno-response. The results from various studies were used for standardization of criterion of positive skin response, threshold phenomenon of positive reaction, bioassay and others.

The intracutaneous reaction in immediate type has reproducible stability in size of wheal and erythema by the same antigen solution in fixed quantity regarding the site of injection sex, age difference and difference of skin temperature.

Discovery of a bimodal distribution of diameter size of wheal or erythema due to various antigens has been analysed statistically and immunologically which concluded that new boundary for positive skin reaction was 9 mm in wheal or 20 mm in erythema regardless of difference of antigens, quantity and concentration of antigens, site of injection and others.

When a series of two fold dilutions of the same antigen was injected into the same subject, skin reaction turned to negative at a certain dilution in specific manner (threshold phenomenon). The reason of threshold phenomenon is due to histamine release from tissue mast cells degranulated by the antigenantibody combination. Threshold titer (in diluting grade of antigen solution) indicates a quantity of specific sensitising antibody in skin even though comparatively.

Skin test is applicable for epidemiological evaluation of certain parasitic endemic clinical diagnosis in consideration of threshold titer, bioassay of antigenicity, antigen specificity and so on.

Questions of skin reaction in practice were analysed in various aspects, e.g. in quantity, quality and non specific reactivity.