

## アニサキス症の免疫学的診断法に関する研究

### 5. 胃アニサキス症についての皮内反応, 間接赤血球凝集反応 および生検粘膜の病理組織学的検査

鈴木俊夫 石田和人 石郷岡清基

秋田大学医学部寄生虫学教室

土井一彦

土井内科医院

大鶴正満 佐藤良也

新潟大学医学部医動物学教室

浅石和昭 西野千郷

札幌医科大学第一外科学教室

(昭和49年10月18日 受領)

先に土井(1973)は、海産魚類の生食後2~7時間して起こった心窩部痛、嘔吐などを訴えて訪れた患者について胃レントゲン二重造影ならびに内視鏡検査を行ない、それらの症例の半数以上にあたる35例に胃壁穿入中の *Anisakis* 亜科線虫の幼虫(幼虫と略す)を発見し、生検鉗子を用いて摘出することができたと報告した。

しかし、臨床像ならびに問診からではアニサキス症が疑われるのに、内視鏡検査では粘膜の出血斑ないしは出血性びらんのみで虫体は発見できず、病因を幼虫の侵襲とするのをためらう場合も間々ある。そうした疑似症を診断するための補助手段として、免疫反応や病変部からの生検粘膜の組織検査を役立てることができぬかどうかを知る目的で、北海道網走地方で発生した胃アニサキス症ならびに同地方一般住民などによつて若干の検討を行なつたので報告する。

#### 検査対象および検査方法

##### 1. 既往例についての検査

1971年9月より1973年12月までの期間に網走郡美幌町の土井内科医院を訪れ、内視鏡下に胃壁穿入中の幼虫の摘出を受けた症例のうち、要請に応じて1974年1月24日上記医院に来院してくれた21例について検査を行なつた(Table 1)。そのため、症例の全てが美幌町ないしはその近郊在存者である。また、これらの症例の大部分は土井(1973)が臨床上の観点からまとめて報告したものと

重複するが、報告後に来院した症例も数名含まれている。

各症例については、既報(鈴木ら, 1970)のごとく、*Anisakis* 幼虫I型(Berland, 1961)より抽出精製したヘモグロビンを用いて皮内反応を行なうとともに、約5 mlの静脈血を採取して血清を分離し、前報告記載の方法(佐藤ら, 1974)によつて幼虫ヘモグロビンを抗原とした間接赤血球凝集反応(IHA 反応と略す)で、血清希釈16倍より256倍までの抗体価を測定した。

##### 2. 初診症例についての検査

1974年6月より11月までの6カ月の間に、前記の症状を訴えて土井内科医院を受診し、内視鏡下に胃壁より幼虫の摘出を受けた9例について検査を行なつた(Table 2)。虫体摘出のさい同時に虫体穿入部より1 cm 以内の部より3個の粘膜片を生検して10%ホルマリンで固定した。また、約5 mlの静脈血も採取して血清を分離した。

固定した生検標本は脱ホルマリン、脱水後パラフィンに包埋して5 $\mu$ の厚さで連続切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施して観察した。血清は上記同様 IHA 反応によつて抗体価を測定した。

##### 3. 一般住民についての検査

1973年1月24日、25日の両日、美幌町およびそれに隣接した常呂、清里、小清水、津別町在住の一般住民658名について皮内反応を行なつた。さらに、前4町では皮

Table 1 Results of intradermal and indirect hemagglutination tests in cases having an anamnesis of gastric anisakiasis

Case	(Age, Sex)	Date of the 1st med. exam.	Intradermal test		Reciprocal IHA titer	Larva removed from stomach
			Wheal	Erythema		
1	N. O. (54, M)	1971, Sept. 13	14×12	55×45	128	
2	Y. N. (36, F)	Oct. 1	12×12	40×35	128	
3	M. T. (41, M)	1972, March 10	22×10	50×50	16	
4	T. M. (37, M)	Nov. 25	13×11	45×40	64	
5	G. T. (46, M)	1973, Feb. 7	20×13	45×45	≥256	
6	K. W. (37, F)	April 20	11×10	30×30	32	
7	F. U. (19, F)	April 20	11×10	25×20	32	<i>Anisakis</i>
8	T. M. (36, M)	May 11	20×10	45×40	32	
9	K. M. (33, M)	June 14	12×10	55×55	< 16	
10	T. S. (50, F)	July 30	20×10	40×40	16	
11	J. S. (31, M)	Oct. 30	17×10	45×40	≥256	
12	Y. Y. (27, F)	Dec. 13	22×12	40×40	64	
13	S. N. (24, F)	Dec. 13	15×10	45×45	32	
.....						
14	S. W. (38, M)	1972, May 19	13×12	45×40	≥256	
15	M. M. (43, F)	1973, March 28	16×15	50×40	≥256	
16	T. M. (44, F)	April 12	11×10	40×30	32	
17	K. N. (36, M)	July 18	15×10	50×45	64	
18	K. I. (34, M)	Oct. 12	20×10	35×35	≥256	<i>Terranova</i>
19	M. S. (61, F)	Nov. 21	12×12	35×35	16	
20	T. T. (17, F)	Dec. 25	11×10	50×22	64	
21	M. E. (42, F)	Dec. 27	15×12	40×35	≥256	

(The tests were performed at January 24, 1974)

Table 2 Results of indirect hemagglutination test in gastric anisakiasis patients

Case	(Age, Sex)	Date of the 1st med. exam.	Reciprocal IHA-titer	Larva removed from stomach
1	R. O. (37, F)	1974, June 19	32	
2	K. Y. (51, M)	June 21	128	
3	Y. S. (51, M)	July 17	< 16	<i>Anisakis</i>
4	I. T. (33, M)	Aug. 1	128	
5	S. I. (45, M)	Nov. 28	16	
.....				
6	T. I. (38, M)	1974, June 17	< 16	
7	K. T. (15, F)	June 24	64	<i>Terranova</i>
8	S. M. (58, F)	Aug. 24	64	
9	E. O. (34, F)	Nov. 27	≥256	

(The test was performed at the first medical examination)

内反応を行なった人の中から420名を選んで採血し IHA 反応により抗体価の測定を行なった。しかし、津別町では皮内反応を行なった人からの採血は時間的に困難であったので、同町にある道立病院に依頼し、同院外来患者

80名からの血清の供与を受けて抗体測定を行なった。

## 検査成績

## 1. 既往例における成績

Table 3 Results of intradermal and indirect hemagglutination tests on healthy adults residing in Abashiri district

Town	Intradermal test			IHA test		
	No. tested	No. positives	(%)	No. tested	No. positives	(%)
Bihoro	98	55	(57.1)	38	18	(47.4)
Tokoro	118	100	(84.8)	106	32	(30.2)
Kiyosato	126	98	(77.8)	106	26	(24.5)
Koshimizu	276	166	(60.2)	170	58	(34.1)
Tsubetsu	40	26	(65.0)	80	16	(20.0)
Total	658	441	(67.0)	500	154	(30.8)

Positive means that wheal size is 9 mm or over in intradermal test and reciprocal titer is 16 or over in IHA test

胃アニサキス症の既往者21名（そのうち *Anisakis* 幼虫によるもの13名, *Terranova* 幼虫によるもの8名）について行なった皮内反応ならびに IHA 反応の成績は Table 1 に示した. 皮内反応では全例が膨疹の最大, 最小径の平均値で10 mm を越える値を示し, 発赤の平均値でも20 mm 以上であった. IHA 反応でも Case 9 が血清希釈16倍で反応がみられなかつたほかは, 20例 (95.2%) が16倍ないしはそれ以上の抗体価を示した.

### 2. 初診例における成績

9名の初診患者（そのうち *Anisakis* 幼虫によるもの5名, *Terranova* 幼虫によるもの4名）について行なった IHA 反応の成績は Table 2 に示した. Cases 3 & 6 では抗体価が16倍以下であったが, 他の7例 (77.8%) ではいずれも16倍ないしはそれ以上の抗体価を示した.

各症例からの生検胃粘膜の連続切片について組織学的検索を行ない, 標本ごとに多少とも病変があるとみなされる部分を Photo. 1-9 に示した. しかし, Cases 1 & 5 からの切片標本中には著明な病変をみることができなかつた. Cases 2, 3, 4 & 6 からの生検組織中には粘膜筋板が含まれており, 粘膜固有層の粘膜筋板に近接した部分には多くの好酸球を含む著明な細胞浸潤がみられた (Photos. 2, 3, 4 & 6). Cases 7, 8 & 9 からの生検組織中には粘膜筋板は認められなかつたが, 粘膜固有層中の細胞浸潤は著明で, 深部になるにつれてその変化が強かつた (Photos 7, 8 & 9).

### 3. 一般住民についての検査成績

皮内反応による膨疹径の平均値9 mm 以上を陽性とする先の判定基準 (鈴木ら, 1970) によれば, 網走地区在住の658名では441 (67.0%) が陽性とされた. さらに, 同地区内でもオホーツク海に面した常呂, 清里町で

はやや内陸の美幌, 小清水, 津別町などより高い陽性率を示した.

また, IHA 反応によつて16倍以上の抗体価を示した人も500名中154名 (30.8%) あつた. しかし, 町別の IHA 反応と皮内反応の陽性率の間には必ずしも平行した関係はみられなかつた (Table 3).

### 考 察

激症型アニサキス症の成立のメカニズムにあつては *Anisakis* 亜科線虫幼虫の侵襲を受けた消化管局所における幼虫からの抗原物質に対するアレルギー反応が主要な役割を演じていると理解されているから, 幼虫の穿入によつて急性症状を現わしてくるための要因として人体には幼虫の抗原物質に対する反応性が形成されていると考えられる. それ故, 免疫反応によつてアニサキス症に特有な抗体が検出できることが確められたなら, 本症診断の補助手段として用いることも可能だろうとの考えから検討を続けている.

既報 (鈴木ら, 1970) では, 激症型アニサキス症のため外科的治療を受けたという病歴を持つた27例 (そのうち胃アニサキス症8例, 腸アニサキス症19例) を捜し出して, *Anisakis* 幼虫より分離精製したヘモグロビンによる皮内反応を行なつたところ, 術後の経過期間がそれぞれ9年6カ月と6年6カ月と著しく長い2例を除く25例 (92.6%) に陽性反応がみられた. これに対して, 新潟県内の一般住民1,548名では229名 (14.8%) にしか反応が現われなかつたことから, 本反応の臨床診断への利用もかなり有望であると述べた.

今回再び同様の検討を行なうことができたが, 対象の既往例のいずれも病歴が新しく, 最も古い例でも2年3カ月で, 多くは1年未満であつたこともあつて, 21例全

例が陽性反応を示した。しかし、対照として同時に行なった網走地区の一般住民658名についての調査でも441名(67.0%)もが陽性であったことから、皮内反応についての先の評価を訂正せざるをえないと考えられた。それ故、むしろ本症を否定するための陰性反応の値をみとめるといった程度に限定すべきだと思われた。

IHA 反応によつて血清希釈16倍以上で反応のみられる例を陽性と判定すると、今回検査した既往例の95.2%、発症直後の例の77.8%が陽性であった。陽性率からでは既往例が有症例より高くなっているが、調査対象数が少ないため有意の差とみなすことはできない。ただこの際考慮する必要のあるのは、動物実験では追加免疫後に一過性に抗体価の低下する現象が観察されることから、発症直後 IHA 反応が陰性であった例の中には一過性の陰転例も含まれている可能性もあるという点で、それについては将来検討してみたい。そうした発症よりの経過期間を考慮しなければ、激症型胃アニサキス症では全体として90.0%が IHA 反応で16倍以上の抗体価を示すことが知られた。一方、IHA 反応による網走地区一般住民の調査でも30.0%の人が陽性反応を示したことから、IHA 反応もまた皮内皮同様にそのみでは臨床診断への利用価値は高くはないと判断された。

臨床診断のためのより確実な資料を得る必要から、病変部からの粘膜生検による組織検索の価値についても検討してみた。

アニサキス症における消化管局所の組織所見についてはこれまで多くの研究者によつて記載されている (van Thiel *et al.*, 1960; 大鶴ら, 1965; Yokogawa and Yoshimura, 1965, 小島ら, 1966), また動物実験によつても人体症例にきわめて類似した病変を再現している (Kuipers, 1964; 小島ら, 1966; 小柳, 1967)。それらの知見から、アニサキス症は好酸球が著明に増加するという寄生性病変にかなり特徴的な修飾を受けてはいるが、本質的には Arthus 型のアレルギー性炎症のカテゴリーに入れられるべきものと理解されている。また、著者らと同様の発想から激症型胃アニサキス症の数例について病変部からの生検粘膜を調べたという報告 (河内ら, 1972; 長野, 1974) もあるが、いずれも粘膜固有層に軽度の好酸球浸潤ないしは浮腫をみるのみで、特徴的な所見を欠いていたと記載している。しかし、これらはいずれも胃粘膜のきわめて表層部を生検した場合の所見についてである。

たしかに著者らが検査した例についてみても、比較的

表層の組織しか採取されていない Cases 1 & 9 からの標本では、上記の記載と同様固有層にわづかな好酸球浸潤のみられる非特異的な胃炎の所見であった。それに対して、粘膜筋板までに達するほどの深さで採取されている生検標本では固有層の筋板と接する部分に著明な好酸球を主とする細胞浸潤がみられた。ただ、Case 5 からの標本では粘膜が十分な深さで採取されているにも拘わらず病変がみられないのは、幼虫の穿入部が生検鉗子の操作しにくい胃穹隆部であったことから、生検の際病変部に的中しなかつたとも考えられる。

以上に述べたごとく、激症型胃アニサキス症では生検によつて病変部より十分な深さで粘膜が採取されれば、粘膜固有層中への好酸球を主体とした著明な細胞浸潤がみられ、特に深部ほど著じるしいということが知られた。しかし、こうした所見もアニサキス症の特有なものではなく、他の病因でも起こりうるため、生検粘膜中にこうした所見を認めたとしてもそれを直ちにアニサキス症と診断することはできないわけである。

免疫反応の結果でも生検粘膜の検査成績によつても虫体ないしは虫体組織などの発見できない症例では激症型アニサキス症と断定することは勿論できないわけであるが、発症時の状況や自覚症状などの臨床上の特徴的な所見を備えた症例にあつては、これらの検査成績もまた本症を強く疑がわせる有力な根拠となると思われた。

## 結 語

臨床像からは胃アニサキス症が疑がわれるのに内視鏡検査では *Anisakis* 幼虫の胃壁穿入は認められず、そのため他の疾患との鑑別が問題となることがある。そこで *Anisakis* 幼虫より分離、精製したヘモグロビンを抗原として用いた皮内反応、間接赤血球凝集反応、さらには病巣粘膜生検による組織検査を本症の補助診断法として利用可能か否かを知る目的で、北海道網走地区で発生した激症型胃アニサキス症30例(既往者21名、発症直後の患者9名)と同地区在住の一般人658名について検討を行なつた。

(1) 皮内反応では21名の既往者の全てが膨疹径の平均値9 mm 以上であったが、一般住民でも658名中441名(67.0%)が9 mm 以上を示した。

(2) 間接赤血球反応では30名中27名(90.0%)が16倍以上の抗体価を示したが、一般住民でも500名中154名(30.0%)が16倍以上の陽性反応を示した。

(3) 幼虫穿入局所に近接した部分から生検した9例か

らの胃粘膜のうち粘膜筋板までの深さで採取されていたのが7例あつたが、その中の6例では粘膜固有層の筋板に接する部分に好酸球を主とした著明な細胞浸潤が認められた。

(4) 以上の成績から、今回検討したいずれの検査法によつても本症を診断するための決定的な資料を得ることは困難と思われたが、ただ本症に特有な臨床像を備いた疑似症についてのみはある程度の参考資料となしうると判断された。

#### 文 献

- 1) Berland, B. (1961) : Nematodes from some Norwegian marine fishes. *Sersia*, 21-50.
- 2) 土井一彦 (1973) : 急性胃ヘテロケイルス症 (アニサキス症・テラノーパ症) の臨床—とくにレ線的内視鏡的、鑑別診断を中心に—。胃と腸, 8, 887-892.
- 3) 河内秀希, 並木正義, 諸岡忠夫, 中川健一, 太黒崇 (1973) : 急性症状を呈する胃アニサキス症—とくに胃壁内穿入幼虫の内視鏡およびレントゲン所見とその臨床像—。胃と腸, 8, 31-38.
- 4) 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膿瘍の病理学的研究。日本臨床, 24, 2314-2323.
- 5) Kuipes, F. C. (1964) : Eosinophilic plegmonous inflammation of the alimentary canal caused by a parasite from the herring. *Pathologia et Microbiologia*, 27, 925-930.
- 6) 長野一雄 (1974) : テラノーパによる急性胃症状。水産学シリーズ (7) 魚類とアニサキス, 73-85, 恒星社, 東京.
- 7) 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.
- 8) 小柳武久 (1967) : アニサキス幼虫消化管移行症に関する実験的研究, 寄生虫誌, 16, 470-493.
- 9) 佐藤良也, 鈴木俊夫, 白木公, 山下隆夫, 大鶴正満 (1974) : アニサキス症の免疫学的診断法に関する研究. 4. 幼虫ヘモグロビンの抗原特異性ならびに immunoabsorbent を用いた非特異成分の吸収除去について。寄生虫誌, 23, 356-365.
- 10) 鈴木俊夫, 白木公, 関野敏, 大鶴正満 (1970) : アニサキス症の免疫学的診断法に関する研究. 3. 精製抗原を用いての皮内反応。寄生虫誌, 19, 1-9.
- 11) Yokogawa, M. and Yoshimura, H. (1965) : *Anisakis*-like larvae causing eosinophilic granulomata in the stomach of man. *Am. J. Trop. Med. & Hys.*, 14, 770-773.
- 12) van Thiel, P. H., Kuipers, F. C. and Roskam, R. T. (1960) : An nematode parasite to herring, causing acute abdominal syndromes in man. *Trop. Geog. Med.*, 2, 97-113.

**Abstract**

STUDIES ON THE IMMUNOLOGICAL DIAGNOSIS OF ANISAKIASIS  
 5. INTRADERMAL AND INDIRECT HEMAGGLUTINATION TESTS,  
 AND HISTOPATHOLOGICAL EXAMINATION OF BIOPSIED  
 MUCOUS MEMBRANES ON GASTRIC ANISAKIASIS

TOSHIO SUZUKI, KAZUTO ISHIDA, SEIKI ISHIGAOKA

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

KAZUHIKO DOI

*(Doi Clinic, Bihorh, Japan)*

MASAMITSU OTSURU, YOSHIYA SATO

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

KAZUAKI ASAISHI AND CHISATO NISHINO

*(1st Department of Surgery, Sapporo Medical College, Sapporo, Japan)*

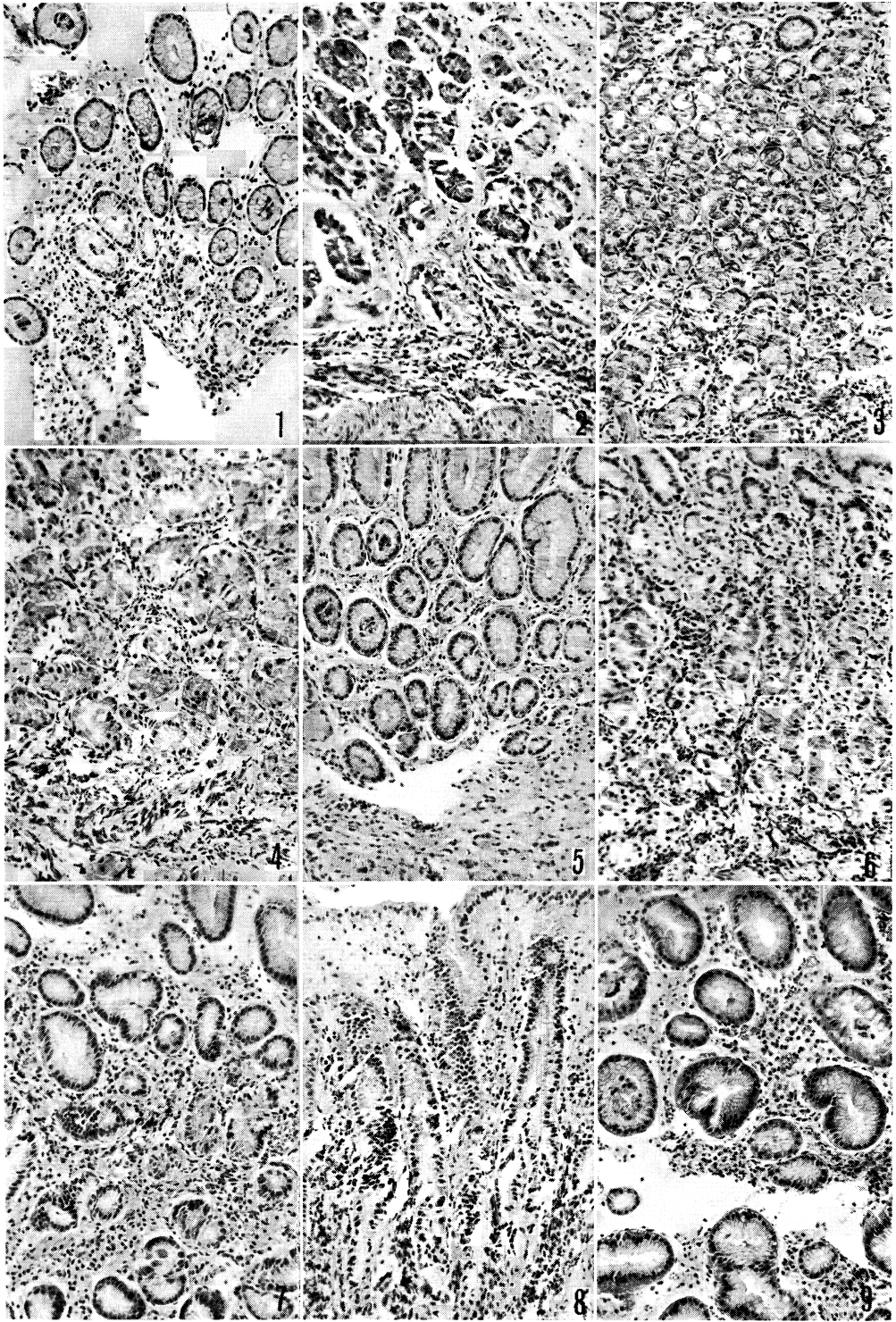
In order to determine whether the intradermal (ID) and the indirect hemagglutination (IHA) tests with *Anisakis* larva hemoglobin as an antigen and the histopathological examination of biopsied gastric mucous membranes can be available for the precise diagnosis on the suspected cases of gastric anisakiasis, a preliminary study was carried out on 30 confirmed gastric anisakiasis cases which occurred in Abashiri District, Hokkaido and 658 inhabitants of the same area.

(1) All of 21 cases having an anamnesis of gastric anisakiasis showed a positive reaction over 9 mm in the mean wheal size to the ID test, whereas 441 (67.0%) out of 685 inhabitants were positive.

(2) Twenty-seven (90.0%) out of 30 anamnestic or present gastric anisakiasis cases showed 16 or more in the reciprocal titer of the IHA test, whereas 154 (30.0%) out of 500 inhabitants showed the positive reaction.

(3) By the histopathological examination of biopsied gastric mucous membranes from larva-invading foci, an evident cell infiltration, mainly eosinophils, was demonstrated in the specimens from 6 out of 9 cases.

(4) The above results suggest that these tests may provide some supports for the clinical diagnosis of the suspected cases.



**Explanation of plates**

(Every Photograph No. correspond to Case No..)

- Photos. 1 & 9 In the biopsied tissues, the superficial mucous membranes were only seen, and a slight increase in cell elements was represented in the lamina propria.
- Photos. 2, 3, 4 & 6 In the specimens, the lamina muscularis mucosa were also involved, and a marked cell infiltration was demonstrated in the deep parts of lamina propria.
- Photo. 5 The lamina muscularis mucosa was seen in the specimen, but any patologic changes were not observed.
- Photos. 7 & 8 In the deep parts of the lamina propria, a marked cell infiltration was present.