

アニサキス症の発症機序の解析

1. 消化管のアナフラキシー反応

佐藤 良也 山下 隆夫 大鶴 正満

新潟大学医学部医動物学教室

鈴木 俊夫

秋田大学医学部寄生虫学教室

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12月9日 受領)

緒言

アニサキス症の病理組織学的検討により、本症の成立には Arthus 型アレルギー反応が重要な因子として関与するだろうとした van Thiel *et al.* (1960) の想定は、その後に行なわれた症例の検討ないしは動物実験などから確かめられている (Kuipers, 1954; 小島ら, 1960; 白谷, 1966; 小柳, 1967; 吉村, 1967; 早坂ら, 1971)。しかしながら、同時に想定される消化管局所における機能的障害に着目した報告はなく、今回は本症の発症機序において従来の Arthus 反応の他にアナフィラキシー型アレルギー反応が関与する可能性を検討する目的で実験を行なった。

材料方法

1) 実験材料

Anisakis I 型幼虫 (Berland, 1961), *Contracaecum* A 型幼虫 (白木, 1969) および *Terranova* 幼虫 (白木, 1969) はいずれも北海道産スケソウダラの内臓から、ブタ回虫 (*Ascaris suum*) は屠場でブタの消化管内から得た。

2) 実験方法

a) 虫体全抽出液の作製

寄生虫体の全抽出液の作製は既報のごとく (佐藤ら, 1973), 乳鉢を用いて磨砕した虫体を凍結乾燥し、これにアセトンを加えて4°Cで10分間振盪脱脂したのち、8,000rpm, 30分遠心した沈渣にリン酸緩衝食塩水 (PBS), pH 7.2を充分量加えて、4°Cで48時間スターラを用い

て攪拌抽出を行なった。これを20,000rpm, 30分遠心した上清を濃縮し、PBSに2日間透析して用いた。

b) *Anisakis* 幼虫ヘモグロビンおよび角皮成分の抽出。

上記の各種寄生虫全抽出液のほか *Anisakis* 幼虫体腔液より抽出したヘモグロビン (Hb) および角皮部分より抽出した成分 (角皮抗原) を用いた。幼虫からの Hb および角皮抗原の抽出法は既報のごとく (鈴木ら, 1969; 白木ら, 1973), Hb の場合は、虫体を細断して少量の PBS とともに20,000rpm, 30分遠心した上清 (体腔液) に飽和硫酸を60%になるように加えて沈澱する成分を捨て、ついで75%飽和として沈澱する成分を集め、さらに DEAE-セルロースカラムクロマトグラフィーにより精製した。角皮抗原の場合には、体腔液を除去した体壁成分に大量の脱イオン水を加え乳鉢を用いてよく磨砕し、48,000rpm, 30分遠心上清を捨てる操作を数回くり返して易溶性成分を除去したのち沈渣をドライアイス-アセトンによる凍結融解を5回くり返し、さらに10 KC, 200W 超音波振動を60分加えて虫体の組織を完全に破壊し、その懸濁液を20,000rpm, 30分遠心して上清を採取した。この上清に飽和硫酸溶液を40%になるまで加えて遠心した沈澱物を捨てたあと、さらに80%飽和として遠心沈澱物を集め、DEAE-セルロースカラムクロマトグラフィーにより精製した。

これらの抗原はいずれも蛋白濃度を600 μ g/ml に調整して-20°Cに保存した。

c) 感染および免疫方法

27頭の体重300~500g のモルモットを用い、雌雄は考

慮しなかつた。

モルモット6頭に *Anisakis* 幼虫を25隻づつ経口投与し、他の6頭には幼虫10隻づつを手術的に皮下に埋没感染させた。また、ブタ回虫雌成虫より採取した受精卵を0.1N 硫酸溶液中で25°C, 40日間培養した仔虫包蔵卵を500個づつ4頭のモルモットに経口投与して感染させた。さらに7頭には *Anisakis* 幼虫の全抽出液(蛋白量10mg)を Freund's complete adjuvant (Difco) と混和し、背部および下腿の皮下に少量づつ注射して免疫した。残り5頭の無処置モルモットを対照群として用いた。

これらのモルモットは感染もしくは免疫後4, 8, 15, 30, 50, 70日目に各々1頭ずつ頸動脈を切断して全採血したあと回腸終末部を約5cm 摘出して実験に用いた。摘出した腸管は37°C に加温した Tyrode 液で内腔を充分洗い流したあと、直ちに実験に使用した。

d) Schultz-Dale 反応

実験は Nicoll & Campbell (1940) の方法に準拠して行ない、Magnus 装置は著者らが考案作製したものをを用いた (Fig. 1)。Magnus 管は直径1.7cm 高さ10cm で

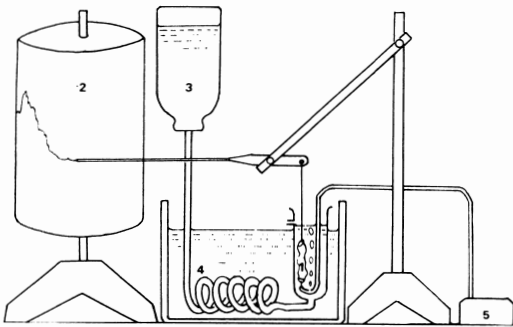


Fig. 1 Diagrammatic representation of the apparatus for Schultz-Dale reaction
1: segmented intestine; 2: kymographion; 3: Tyrode's solution;
4: water bath; 5: air pump

容量15ml のものを用い、これには下方より加温した Tyrode 液が流入して上方より流出できるようにし、またエアポンプを用いて通気できるようにした。その中に摘出したモルモットの回腸終末部を1.0~1.5cm の長さに切つて懸垂し、その運動をキモグラフィオンの煤紙面に記録した。腸管は Magnus 管に懸垂させてから約5分間、充分に通気と新鮮な Tyrode 液の入れ換えを行なつて安定したのちに実験を開始した。抗原は20 μ g/ml

濃度で作用するように、その0.5ml を添加した。また、腸管の収縮性を比較するために用いたアセチルコリンは100倍濃度に調整して-20°C に保存しておき、使用にあつては Tyrode 液で希釈して1万倍濃度で作用させた。抗原の添加時には、Tyrode 液の流入を止め、腸管の収縮が終つてヘーベルが基準線ちかくにもどつたらキモグラフィオンを一時停止し、再び Tyrode 液を流して5分間組織を洗い、安定したのちに次の抗原もしくはアセチルコリンの添加を行なつた。アセチルコリンは各種抗原に対する反応性を調べたのちの腸管にまだ収縮性があるかどうかの確認と、反応の強さを測定する指標とする目的で最後に作用させた。すなわち、抗原添加時の収縮がアセチルコリンに対する収縮の70%以上であれば強反応(++)、40~70%であれば中反応(+), 40%以下を弱反応(±)と判定した。

e) 間接赤血球凝集反応 (IHAT)

IHAT は幼虫から精製した Hb 抗原を用いて実施した。抗原のヒツジ赤血球への感作方法および抗体価の測定法は既に報告したごとく(佐藤ら, 1973), 蛋白濃度を100 μ g/ml に調整した精製 Hb を等量のタンニン酸処理ヒツジ赤血球の3%浮遊液と混じ、37°C で15分間反応させた感作赤血球を使用した。被検モルモット血清は PBS で4倍に希釈して非動化し、さらに3%の無感作ヒツジ赤血球浮遊液を等量加え4°C で1晩吸収して用いた。反応は小試験管を用い、2倍連続希釈した血清0.5ml に対して3%の感作赤血球浮遊液0.05ml を加え、よく混和して室温下4時間後の凝集を観察した。

f) Ouchterlony 法および免疫電気泳動法 (IEP)

Ouchterlony 法 (Ouchterlony, 1958) および IEP (Scheidegger, 1955) は既報のごとく(佐藤ら, 1974), いずれもペロナール-塩酸緩衝液 (pH 8.6, $\mu=0.1$) で1.2%になるように加熱溶解した Agarose (Behringwerke) を厚さ1.2mm になるようにガラス板上に流して固めた寒天平板を用いて行なつた。IEP は100V 定電圧で2時間行なつた。IEP の抗-*Anisakis* 免疫血清と *Anisakis* 幼虫感染血清は、全抽出液で免疫したモルモットと幼虫を経口投与したモルモットの50日目の血清をそれぞれ5倍に濃縮して用いた。

実験成績

1) 無処置モルモットにおける反応

対照実験として無処置のモルモット5頭より摘出した腸管について各抗原に対する反応性を検討したが、そのうちの一頭においてブタ回虫全抽出液に対して弱い反応

Table 1 Results of Schultz-Dale reactions with guinea-pig intestines and detection of serum antibodies in each animal

Animal groups	days after sensitization	Schultz-Dale reactions against :						Serum antibody	
		<i>Anisakis</i>		<i>A. suum</i>	<i>Terranova</i>	<i>Contracecaecum</i>	Ouchterlony's method	IHAT titers	
		(WWE)	(Hb)	(Cut.)	(WWE)	(WWE)	(WWE)		
(A)	4	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	<8
	8	(+)	(-)	(-)	(±)	(±)	(±)	(-)	64
	15	(+)	(+)	(±)	(+)	(±)	(+)	(+)	2048
	30	(+)	(+)	(±)	(+)	(±)	(+)	(+)	8192
	50	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	512
	70	(+)	(+)	(+)	(±)	(+)	(±)	(+)	1024
(B)	4	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	<8
	8	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	<8
	15	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	16
	30	(+)	(+)	(-)	(-)	(±)	(-)	(+)	256
	50	(+)	(+)	(+)	(±)	(±)	(±)	(+)	1024
	70	(+)	(+)	(±)	(+)	(±)	(±)	(+)	2043
(C)	4	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	<8
	8	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	<8
	15	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	32
	30	(+)	(+)	(-)	(-)	(±)	(-)	(+)	256
	50	(+)	(+)	(-)	(-)	(±)	(-)	(+)	256
	70	(+)	(+)	(±)	(±)	(±)	(±)	(+)	1024
(D)	7	(-)			(-)	(-)	(-)		
	10	(-)			(±)	(-)	(-)		
	20	(-)			(+)	(+)	(-)		
	30	(-)			(+)	(+)	(-)		

Each of three groups comprising six guinea-pigs was sensitized against *Anisakis* larvae by means of immunization with whole worm extract of *Anisakis* larvae (A) or infections with *Anisakis* larvae, subcutaneously (B) or orally (C), and a group of four guinea-pigs was infected with *Ascaris suum*.

WWE: whole worm extract; Hb: hemoglobin of *Anisakis* larvae; Cuti.: cuticular extract of *Anisakis* larvae.

が認められたほかは、いずれの抗原に対しても全く反応を示さなかった。他方、アセチルコリンに対しては全てが著しい収縮を示した。

2) *Anisakis* 幼虫全抽出液免疫モルモットにおける反応。

幼虫の全抽出液で免疫したモルモットでは免疫処理後4日目には、まだいずれの抗原に対しても腸管の反応が認められなかった。8日目に全抽出液に対して弱い反応が認められるようになったが、Hb や角皮抗原に対しては依然として反応は示されなかった。しかし、免疫後15日目になると、いずれの抗原に対する反応も認められるようになり、全抽出液に対する収縮の強さはアセチルコリン作用時のそれと大差がなかった。30, 50, 70日目においても腸管の収縮性は良く保たれていた (Table 1, A)。

Fig. 2は免疫後30日目のモルモットからの腸管について、対応 *Anisakis* 抗原に対する反応性を示したものである。Aは幼虫の全抽出液を一度作用させ、続いて通常の倍量の40 μ g/ml濃度を作用させた場合の収縮をみたものである。最初の全抽出液添加により強い収縮がおり、続く2回目の抗原作用時には倍量を作用させたにもかかわらず、その収縮は微弱であった。次いでアセチルコリンを作用させたところ強い収縮が認められ、この結果から2度目の抗原添加時における反応の減弱は初回の抗原作用による脱感作の成立によるものであることがわかった。Bは幼虫の全抽出液のほかHbおよび角皮抗原に対する反応を比較した結果である。最初に角皮抗原を作用させても反応は微弱であったが、続いてHbを添加することにより強い収縮がおり、さらに全抽出

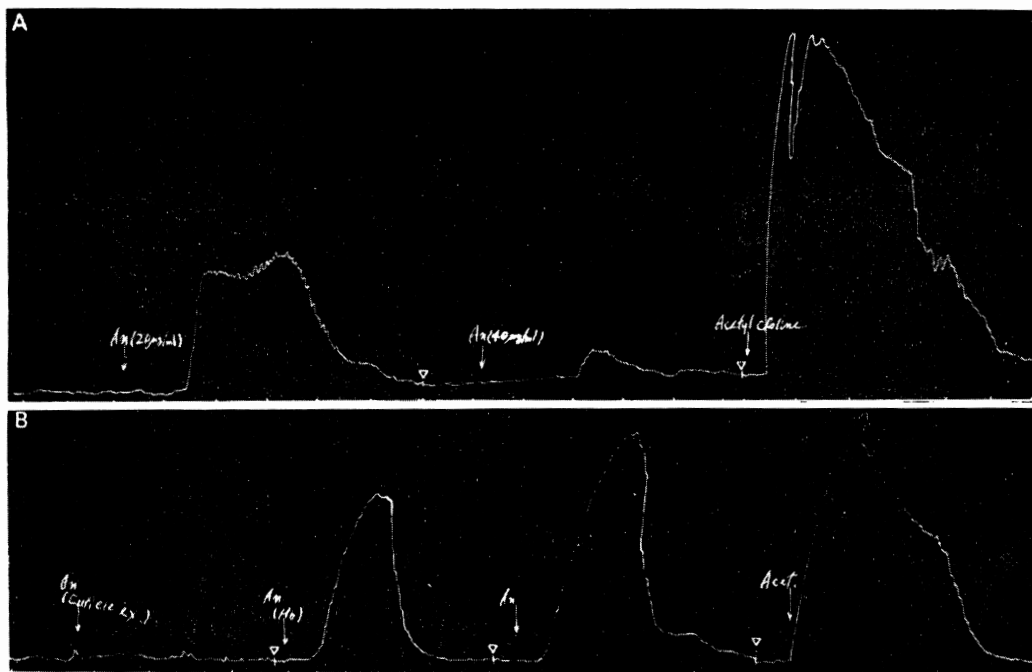


Fig. 2 The anaphylactic reactions of guinea-pig intestines at 30 days after sensitizing injection of whole worm extract of *Anisakis* larvae

An: whole worm extract of *Anisakis* larvae; An (Cuticle ex.): cuticular extract of *Anisakis* larvae; An (Hb): hemoglobin of *Anisakis* larvae; Acet.: acetylcholine; ↓: position at which each antigen or acetylcholine (1:10,000) was added; ▽: position at which kymographion was stopped and tissues were washed for 5 min.; time: 30sec.; All antigens were added at 20ug/ml except the 2nd addition of whole worm extract of *Anisakis* larvae in A.

液に対しても強い反応が示された。逆に全抽出液を作用させたのちに Hb を添加してみると、Hb に対する反応は著しく減弱した。

Fig. 3 は同じモルモットからの腸片について A は非対応のブタ回虫、B は *Terranova* 幼虫、C は *Contracaecum* 幼虫の全抽出液を最初に添加し、続いて対応 *Anisakis* 幼虫全抽出液を作用させた場合の反応を示したものである。最初に添加したいずれの全抽出液に対してもかなりの収縮がみられたが、ブタ回虫、*Terranova* 幼虫の場合、その後に加えた *Anisakis* 幼虫全抽出液に対してもなお強い収縮がおり、完全な脱感作はみられなかった。しかし、*Contracaecum* 幼虫の全抽出液添加後は、対応 *Anisakis* 幼虫全抽出液に対してほとんど反応を示さなくなり、ほぼ完全に脱感作が成立した。

3) *Anisakis* 幼虫皮下埋没モルモットにおける反応:

幼虫を皮下に手術的に埋没感染したモルモットでは免疫処理を行なったモルモットと異なり、埋没後 8 日目までは反応が全く認められなかった。感染 15 日目以降では

著明な収縮がみられるようになったが、この場合には Hb と全抽出液に対する反応は強く、角皮抗原に対する反応は 70 日目の個体においても明らかではなかった (Table 1, B)。また、非対応の全抽出液に対しては、いずれの個体においても反応はきわめて弱く、脱感作もみられなかった。

4) *Anisakis* 幼虫経口感染モルモットにおける反応:

幼虫を経口的に投与して感染させたモルモットにおいて得られた結果も、皮下埋没感染したモルモットのそれとほぼ同様であつた (Table 1, C)。すなわち、対応抗原に対する反応は 30 日目においてはじめて認められ、その後徐々に反応が増強した。この場合にも Hb に対する反応は強く、しかも早期に出現したが、角皮抗原に対しては 70 日目の個体においても反応は明らかではなかった。

Fig. 4 は *Anisakis* 幼虫を経口投与後 50 日目 (A) と 70 日目 (B) のモルモット腸管の収縮性について検討したもので、50 日目では最初 Hb を作用することにより

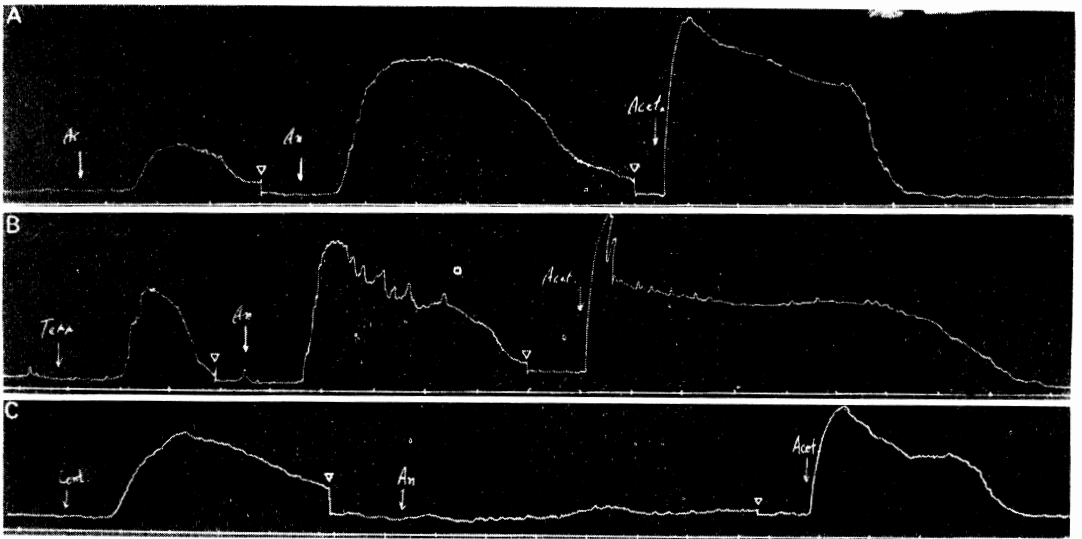


Fig. 3 The anaphylactic reactions of guinea-pig intestines at 30 days after sensitizing injection of whole worm extract of *Anisakis* larvae

An, As, Terr and Cont; whole worm extract of *Anisakis* larvae, *Ascaris suum*, *Terranova* larvae and *Contracaecum* larvae, respectively; Acet.: acetylcholine; ↓: position at which each antigen (20ug/ml) or acetylcholine (1:10,000) was added; ▽: position at which kymographion was stopped and tissues were washed for 5min.; time: 30sec.

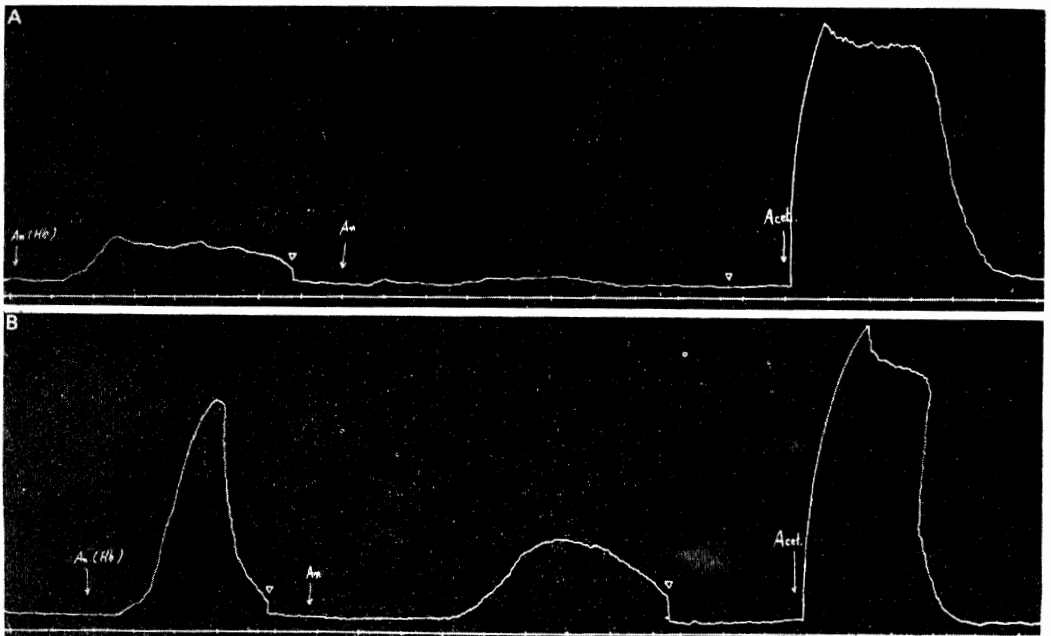


Fig. 4 The anaphylactic reactions of guinea-pig intestines at 50 (A) and 70 (B) days after sensitizing infection of *Anisakis* larvae, orally

An (Hb): hemoglobin of *Anisakis* larvae; An: whole worm extract of *Anisakis* larvae; Acet.: acetylcholine; ↓: position at which each antigen (20ug/ml) or acetylcholine (1:10,000) was added; ▽: position at which kymographion was stopped and tissues were washed for 5 min.; time: 30sec.

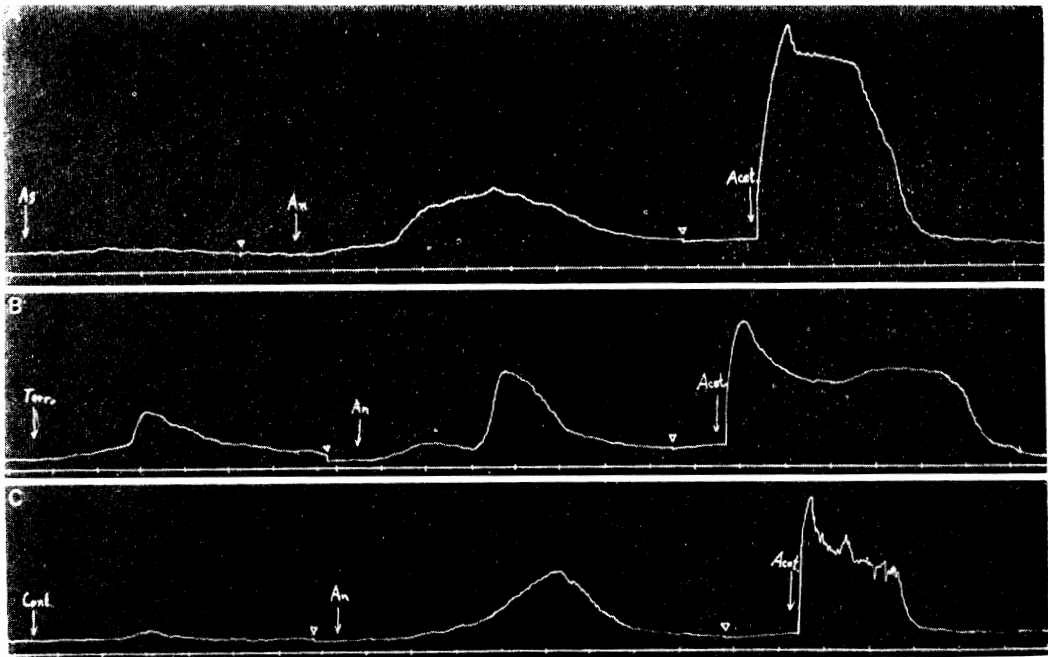


Fig. 5 The anaphylactic reactions of guinea-pig intestines at 50 days after sensitizing infection of *Anisakis* larvae, orally

An, As, Terr and Cont; whole worm extract of *Anisakis* larvae, *Ascaris suum*, *Terranova* larvae and *Contracaecum* larvae, respectively; Acet.: acetylcholine; ↓: position at which each antigen (20ug/ml) or acetylcholine (1:10,000) was added; ▽: position at which kymographion was stopped and tissues were washed for 5min.; time: 30sec.

強い収縮がみられ、その後に全抽出液を作用させても反応はおこらず Hb のみではほぼ完全な脱感作が成立した。しかし、70日目の個体では Hb を作用させたあとに全抽出液を添加すると弱い収縮が認められ、この時期における Hb による脱感作は完全ではなかつた。

Fig. 5 (A, B, C)は *Anisakis* 幼虫経口投与後50日目のモルモット腸管を用いて非対応の寄生虫全抽出液に対する反応を検討した結果である。いずれの非対応抗原に対しても腸管の反応は微弱であり、続いて対応 *Anisakis* 幼虫全抽出液を作用させると、腸管はなお充分な収縮を示した。

4) ブタ回虫感染モルモットにおける反応

ブタ回虫仔虫包蔵卵を経口投与したモルモットでは、感染7日目にはまだ反応がみられないが、10日目に対応するブタ回虫全抽出液に対して弱い収縮が認められた (Table 1, D)。20, 30日目の個体では対応抗原に対して強い反応を示したが、これらの腸管においても非対応の *Anisakis* 幼虫, *Contracaecum* 幼虫に対してはほとんど反応しなかつた。また、*Terranova* 幼虫全抽出液に

対しても、30日目以降の個体で若干反応が認められたほかは反応を示さなかつた。

Fig. 6 (A, B, C)はブタ回虫感染30日目のモルモットの腸管を用いて、非対応の全抽出液を作用後、続いてブタ回虫全抽出液を添加した場合の収縮を示したものである。*Terranova* 幼虫を除く他の2種寄生虫全抽出液に対しては、いかなる反応もみられず、また、その後に加えたブタ回虫全抽出液に対する収縮の減弱もみられなかつた。

5) 腸管の反応性と血清抗体との関係

Table 1には Schultz-Dale 反応による腸管の収縮性と Ouchterlony 法および IHAT による血清抗体検出成績との関係を示した。Ouchterlony 法によると、*Anisakis* 幼虫全抽出液で免疫したモルモットでは15日目の個体にはじめて沈降線の形成が認められ、同幼虫の皮下埋没、経口投与をうけた個体群では30日目以降の個体からそれがみられた。また、IHAT 値は免疫処理を行なつたモルモット群では8日目、皮下埋没、経口投与群では15日目から急速に上昇した。一般に、Ouchterlony

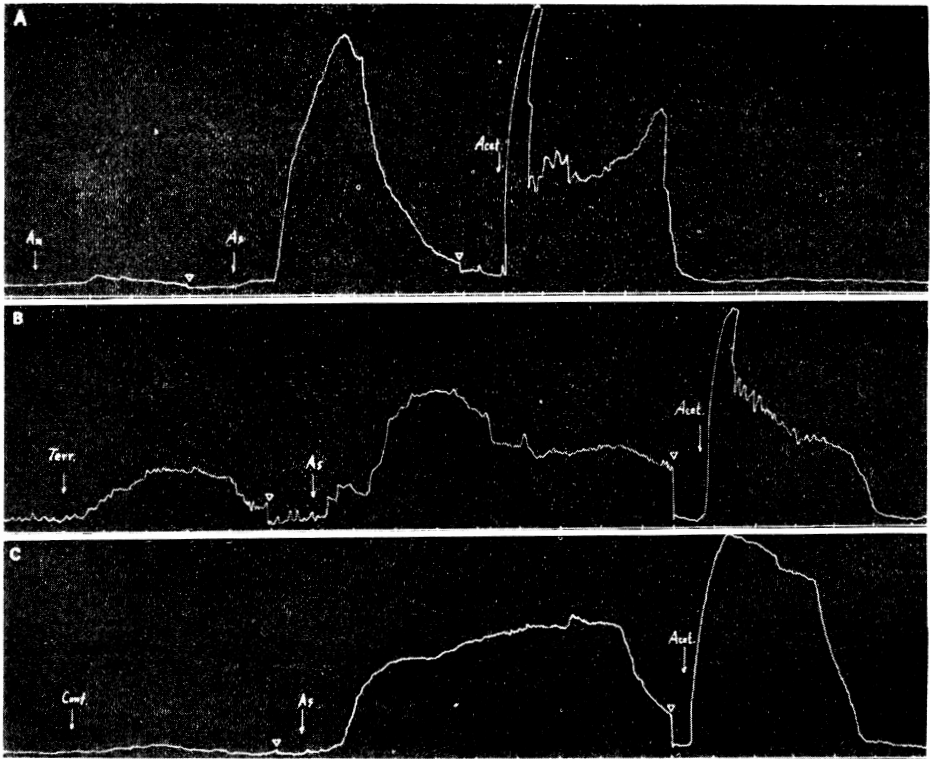


Fig. 6 The anaphylactic reactions of guinea-pig intestines at 30 days after sensitizing infection of *Ascaris suum*

An, As, Terr and Cont; whole worm extract of *Anisakis* larvae, *Ascaris suum*, *Terranova* larvae and *Contracaecum* larvae, respectively; Acet.: acetylcholine; ↓: position at which each antigen (20ug/ml) or acetylcholine (1:10,000) was added; ▽: position at which kymographion was stopped and tissues were washed for 5min.; time: 30sec.

法によつて抗体が検出される時期は腸管の収縮性発現の時期より多少遅れるが、IHATによる抗体の検出と収縮性発現の時期とはほぼ一致しており、またIHAT値と収縮の強弱の間にもある程度の相関がみられた。

6) 他種寄生虫抽出液との交差反応性の検討

今回実験に用いた4種寄生虫からの全抽出液間の交差反応についてIEPによつて検討した。Fig. 7には *Anisakis* 幼虫全抽出液で免疫あるいは同幼虫を経口投与して50日目のモルモット血清に対する各全抽出液のIEPパターンを示した。対応抗原は免疫血清との間に18本、また経口感染血清との間では2本の沈降線を形成した。他方、非対応の抗原の場合には、免疫血清に対してブタ回虫で5本、*Terranova* 幼虫で9本、*Contracaecum* 幼虫では14本の沈降線が観察された。しかし、経口感染血清との間にはいずれも著明な沈降線が形成されなかつた。

考 按

激症型アニサキス症の腹痛はかなり突発的でも激烈であり、切除消化管の病理組織学的所見も *Anisakis* 幼虫の侵入局所を中心とした著明な好酸球浸潤をともなう蜂窩織炎であるという臨床上不いしは病理組織学上の特徴が従来から指摘されていた。他方、*Anisakis* 幼虫を用いて感作した動物に再度幼虫を投与した際、幼虫穿入の消化管局所を中心に人体症例におけるとかなり類似した病変を起こすという動物実験成績などからも、アニサキス症は *Anisakis* 幼虫の反復侵入によつて惹起された消化管壁のArthus型のアレルギー性炎症であるとされ、臨床症状もそれによつて理解できるとされてきた。ところが、最近主として北海道から内視鏡を用いて胃壁に穿入している虫体を摘出した症例が多数報告されるとともに、その中には幼虫の穿入した粘膜局所の発赤

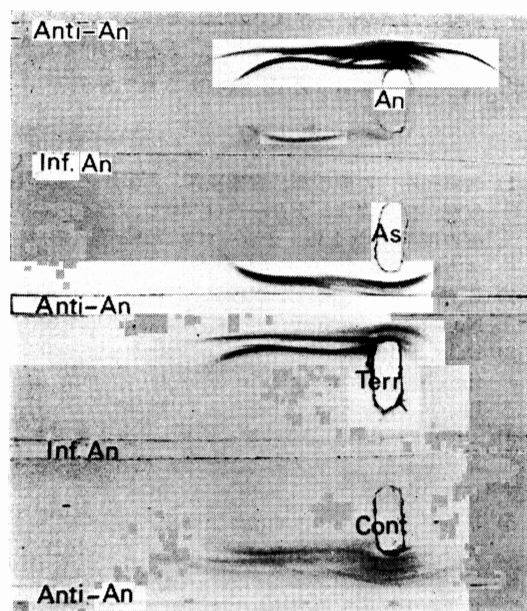


Fig. 7 Immunoelectrophoretic patterns of whole worm extract of *Anisakis* larvae (An), *Ascaris suum* (As), *Terranova* larvae (Terr) and *Contra-caecum* larvae (Cont) against the sera of guinea-pigs immunized with whole worm extract of *Anisakis* larvae (Anti-An) or infected with *Anisakis* larvae, orally (Inf. An).

ないしは浮腫がきわめて軽微か、ほとんど欠陥しており、臨床症状の程度とは必ずしも一致しない例もあることなどから、従来のアレルギー説を疑問視する研究者もでてきた(河内ら, 1973; 長野ら, 1973)。

即時型アレルギー反応には二つの表現型が知られており、その一つは流血中の抗体によって惹起される Arthus 型の反応であり、他は組織に固着した抗体が関与するアナフィラキシー型の反応である。著者らは、アニサキス症においても、Arthus 型の組織学的変化のほかアナフィラキシー反応としての消化管の機能的障害も本症発現の要因として関与する可能性を想定して実験を行なった。アナフィラキシー反応を調べるためのモデル実験として、Schultz(1910) および Dale(1913) によって考案された方法 (Schultz-Dale 反応) は今日いくつもの修飾をうけてはいるものの、過敏症の *in vitro* の測定方法としての価値は変っていない。この方法を寄生虫症の分野に応用した試みとしては、細谷(1957)、松村ら(1960)のアレルギーの立場からの回虫症の検討、ま

た Olson & Schulz (1963) の *Toxocara canis* を用いて行なった実験がある。

今回、著者らの行なった実験でも種々の方法で *Anisakis* 幼虫を感作したモルモットは30日目以降、全ての個体の腸管が対応 *Anisakis* 幼虫からの抗原に対して著るしいアナフィラキシー性収縮を示した。同幼虫の皮下埋没、経口投与をうけた個体群では幼虫から抽出した Hb 抗原に対する反応は早期に出現したが、角皮抗原に対する反応は感染後70日目においても明らかでなかった。また、感染初期には Hb 抗原による完全な脱感作が成立したが、感染後期には Hb 抗原のみでは脱感作が成立しなかった。このことは虫体の穿入と死滅後、その変性崩壊がすすむにつれて宿主側に産生される抗体に質的变化が起こってくることを示すものと考えられる。

このアナフィラキシー反応は感作に用いた虫種とは異種の寄生虫抗原に対しても反応するか否かについての検討も行なった。*Anisakis* 幼虫に対する過敏状態はこれと異種の寄生虫感染によっても成立すると考えている研究者もある(石倉ら, 1968)。また最近、北海道で、*Terranova* 幼虫による類似の症例が多数報告されており(土井, 1973; 長野ら, 1973)、さらに *Contra-caecum* 幼虫も動物実験では消化管壁への穿入が確認されており(大鶴ら, 1969)、将来人体症例も発見される可能性がある。それらの理由から、発症についてこれら寄生虫間相互の関係について検討することは重要なことと思われる。

今回、著者らの得た成績では、ブタ回虫感染によって生じた過敏状態は *Terranova* 幼虫抗原に若干反応したが、*Anisakis*, *Contra-caecum* 幼虫抗原には何ら反応性を示さなかった。一方、*Anisakis* 幼虫による感作状態は、同幼虫の全抽出液で免疫した個体群では他の3種寄生虫抗原に対してかなりの反応性を示し、とりわけ *Contra-caecum* 幼虫全抽出液の作用後では対応 *Anisakis* 幼虫に対する完全な脱感作の成立がみられた。この結果は両寄生虫の IEP による交差反応成分の検討結果において、かなり類似の抗原性が証明されたことと関係しているものと思われた。他方、*Anisakis* 幼虫を皮下に埋没、経口投与した個体群では、これら非対応の寄生虫抗原に対する反応は明らかではなく、感染後期において *Terranova* 幼虫全抽出液に対して若干反応したにすぎなかった。その理由として、このような感作方法では初期において関与する抗原が主として Hb であり、この Hb は *Anisakis* 幼虫の特異抗原と考えられること(鈴木,

1968; 鈴木ら, 1969; 鈴木ら, 1970; Suzuki *et al.*, 1971; 佐藤ら, 1973; 佐藤ら, 1974) があげられる。この事実と *Anisakis* 幼虫全抽出液で免疫した個体群にみられた著しい交差反応の結果とを考え合せると、感染後期に虫体の変性崩壊がすすむにつれて、これら非対応の寄生虫に対しても反応性を示すようになることが考えられるが、この点については今後さらに実験期間を延長して検討したい。

このアナフィラキシー反応の出現と血清抗体の出現とはほぼ対応していたが、これらの消退する時期については今回の実験期間内では検討することができなかった。一般に蠕虫感染をうけたヒトでのアナフィラキシー反応の皮膚における表現型である皮内反応の強さと血中抗体価とは必ずしも平行せず、血中抗体が消失したあとでも長期間皮膚の反応性が残っているということが良く知られており、著者らの行なつたアニサキス症についての疫学調査でも同様のことを経験した(浅石ら, 1974)。皮膚と消化管という反応の場の相違があつても同様の関係を想定すれば、既述したアレルギー説を疑問視する考えに対してある程度説明がつくと思われる。すなわち、流血抗体が消退したのちも消化管の過敏状態が維持されるならば、Arthus 型の組織病変を伴なわない腹部症状の発現が考えられる。しかしながら、モルモットにおけるこのようなアナフィラキシー反応発現に関与する因子がヒトを含むその他の動物のそれと同じものであるかどうかは目下否定的であり、従つてこのアナフィラキシー性反応をそのままヒトにおける本症発症の要因として考えることはできないが、作用因子(抗体分子種を含む)の差こそあれ同様の反応がヒトにおいても起こりうるかどうか興味ある点であり、今後さらに検討を加えたい。

結 語

アニサキス症の発症機序におけるアナフィラキシー反応の役割を知る目的で、*Anisakis* 幼虫によつて感作されたモルモットの回腸片を用いて Schultz-Dale 反応を行なつた。

1) *Anisakis* 幼虫の全抽出液を作用させると感作をうけたモルモット腸管では著しい収縮が認められた。この腸管に同一抽出液を再度作用させても収縮はみられず、脱感作が成立した。

2) 海産魚類に寄生する他の幼線虫 *Terranova* ならびに *Contraecaecum* の全抽出液に対する反応は、*Anisakis* 幼虫抽出液を作用させたときよりもかなり微弱であつた。

3) 同様の反応がアニサキス幼虫に感作されているヒトにおいても起こり得るかどうかは、本症における症状発現の機序を解析するうえで、興味ある点である。

文 献

- 1) 浅石和昭, 西野千郷, 古家隆司, 戸塚守夫, 早坂滉, 鈴木俊夫, 土井一彦(1974): アニサキス症の疫学, 第1報 オホーツク沿岸とくに網走地方における調査. 北海道外科雑誌, 19, 77-82.
- 2) Berland, B. (1961): Nematodes from some Norwegian marine fishes. Sarsia, 2, 11-50.
- 3) Dale, H. H. (1913): The anaphylactic reaction of plain muscle in the guinea-pig. J. Pharm. and Exp. Therap., 4, 167-223.
- 4) 土井一彦(1973): 急性胃ヘテロケイルス症(アニサキス症, テラノーバ症)の臨床. 胃と腸, 8, 1513-1518.
- 5) 早坂滉, 石倉肇, 水柿浩, 上野鉄, 内海昭彦, 佐藤喜三, 佐伯簡, 浅石和昭, 岩野英明(1971): アニサキス症の実験的研究—とくにその病態の免疫病理学的解析を中心として—. 最新医学, 26, 1786-1800.
- 6) 細谷隆(1957): いわゆる蛔虫毒に関するアレルギーの立場からの再検討, 第3報 腸管反応を指標としての研究. アレルギー, 5, 315-318.
- 7) 石倉肇(1968): アニサキス症について. 北海道医誌, 43, 1-17.
- 8) 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—特に胃壁入穿内幼虫の内視鏡およびレントゲン所見とその臨床. 胃と腸, 8, 31-38.
- 9) 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, 134-143.
- 10) Kuipers, F. C. (1964): Eosinophilic phlegmonous inflammation of the alimentary canal caused a parasitic from the herring. Path. Microb., 27, 952-930.
- 11) 松村龍雄(1960): 蛔虫アレルギー. アレルギー, 9, 99-121.
- 12) 長野一雄, 高木皇輝, 柳川一成, 大石圭一, 影井昇(1973): 急性胃ヘテロケイルス症—*Terranova decipiens* による—. 胃と腸, 8, 81-85.
- 13) 並木正義, 諸岡忠夫, 河内秀希, 上田則行, 関谷千尋, 中川健一, 古田豊治, 太黒崇, 鎌田等(1970): 急性胃アニサキス症の診断. 胃と腸, 5, 1437-1440.
- 14) Nicoll, P. and Campbell, D. H. (1940): *In vitro* anaphylaxis in the surviving intestine. J. Immunol., 39, 89-102.
- 15) Olson, L. J. and Schulz, C. W. (1969): Nematode induced hypersensitivity reactions

- in guinea-pigs: Onset of eosinophilia and positive Schultz-Dale reactions following graded infections with *Toxocara canis*. Ann. N. Y. Acad. Sci., 113, 440-453.
- 16) 大鶴正満, 白木公, 監物実(1969): 北日本近海の魚類における *Anisakis* 幼虫の分類, 形態および感染実験. 寄生虫誌, 18, 417.
- 17) Ouchterlony, Ö. (1958): Diffusion-in-gel methods for immunological analysis II. Prog. Allergy, 5, 1-78.
- 18) 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.
- 19) 佐藤良也, 鈴木俊夫, 山下隆夫, 白木公, 関川弘雄, 大鶴正満(1973): アニサキス症の免疫診断における蛍光抗体法の応用, (1) 抗原の作製法について. 寄生虫誌, 22, 249-258.
- 20) 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.
- 21) Scheidegger, J. J. (1955): Une micro-methode de l'immunoelectrophorese. Intern. Arch. Allergy Appl. Immunol., 7, 103-110.
- 22) Schultz, W. H. (1960): Physiological studies in anaphylaxis. 1 The reaction of smooth muscle of the guinea-pig sensitized with horse serum. J. Pharm. & Exp. Therap., 1, 549-567.
- 23) 白木公(1969): 消化管幼虫移行症(主としてアニサキス症)の病理組織学的診断について. 最新医学, 24, 378-389.
- 24) 白木公, 鈴木俊夫, 大鶴正満, 佐藤良也, 監物実, 浅石和昭(1973): アニサキス症の組織診断における蛍光抗体法の応用, 1 抗一粗抗原 IgG および抗一精製抗原 IgG の反応性. 寄生虫誌, 20, 131-140.
- 25) 鈴木俊夫(1968): アニサキス症の免疫学的診断法に関する研究, 1. 電気泳動法による抗原の分析. 寄生虫誌, 17, 213-220.
- 26) 鈴木俊夫, 白木公, 大鶴正満(1969): アニサキス症の免疫学的診断法に関する研究, 2. 抗原の分離, 製精. 寄生虫誌, 18, 232-240.
- 27) 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.
- 28) Suzuki, T., Shiraki, T. and Otsuru, M. (1971): Immunodiagnosis of anisakiasis, with special reference to purification of specific antigen. Chinese J. Microb., 4, 217-231.
- 29) 白谷直純(1966): アニサキス症の実験的研究——海産魚から得られたアニサキス幼虫に起因する組織病変について——. 四国医誌, 22, 486-503.
- 30) van Thiel, P. H., Kuipers, F. C. and Raskam, R. H. (1960): A nematode parasitic to herring, causing acute abdominal syndroms in man. Trop. Geog. Med., 2, 97-113.
- 31) 吉村裕之(1967): アニサキス症の臨床病理と発症機序. 医学のあゆみ, 61, 252-258.

Abstract

STUDIES ON THE ETIOLOGIC MECHANISM OF ANISAKIASIS

1. THE ANAPHYLACTIC REACTION OF DIGESTIVE
TRACT TO THE WORM EXTRACTS

YOSHIYA SATO, TAKAO YAMASHITA, MASAMITSU OTSURU

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

TOSHIO SUZUKI

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

KAZUAKI ASAISHI AND CHISATO NISHINO

*(First Department of Surgery, Sapporo Medical College,
Sapporo, Japan)*

In order to determine the role of anaphylactic reaction in the etiologic mechanism of anisakiasis, the *in vitro* anaphylaxis (Schultz-Dale reaction) with segmented ileums from guinea-pigs sensitized with *Anisakis* larvae was examined:

(1) The intestinal segments of guinea-pigs were contracted vigorously by treating with whole worm extract of *Anisakis* larvae, but no response was observed by repeating the same treatment.

(2) The response of the segmented intestines to the whole worm extracts of *Terranova* and *Contracaecum* larvae was lower than that to the *Anisakis* larval extract.

(3) It is quite interesting for the investigation on the etiologic mechanisms of anisakiasis whether the same anaphylactic contraction in the digestive tracts of human presensitized with the larval antigens.