

アニサキス症の発生機序の解析

2. 不溶化虫体抽出物投与による抗体産生と消化管の病理組織学的変化

浅石 和昭† 西野 千郷† 戸塚 守夫† 早坂 滉†
鈴木 俊夫§ 佐藤 良也† 監物 実† 大鶴 正満†

(昭和52年12月8日 受領)

緒 言

アニサキス症における幼虫穿入局所消化管の病理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おり (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観察している (Kuipers, 1964; 小島ら, 1966; 小柳, 1967). それらの知見から急性症状をしめすアニサキス症における病変は, *Anisakis* 亜科線虫幼虫の消化管壁穿入局所を中心とした著明な好酸球浸潤をともなうアレルギー性炎で, Arthus 型の炎症のカテゴリーに入れるべき疾患と理解されている. しかし, 発症に先行する幼虫に対する過敏状態は, いかなる過程を経て形成されたかという点については現在なお確実な知見はない. 本報においては, この問題を解決する試みとして行なつた2つの動物実験について述べる. 実験1では, *Anisakis* 幼虫の抽出液またはそれより分離精製した幼虫固有のヘモグロビン (幼虫ヘモグロビンと略す) を家兎の胃壁, 腹腔内, 皮下などに注射してそれによる抗体産生の推移を追跡した. さらに一定期間後, これらの家兎に幼虫を経口的に投与して, 穿入した胃壁での組織反応性を比較した. 実験2では, 他の寄生虫 (特に線虫) との交叉反応によつて, 同様の組織所見を起し得るか否かを知るため, *Anisakis* 幼虫感作家兎の胃に Agarose 粒子に化学的に結合させた他の線虫抽出液を注射しその反応

を観察した.

実験材料ならびに方法

1. 実験材料

a) 虫体全抽出液の作製

Anisakis I型幼虫 (Berland 1960) および *Terranova* 幼虫はいずれも北海道産スケトウダラの内臓より採取した. プタ蛔虫 (*Ascaris suum*) 成虫は屠場にてブタの消化管より得た. イヌ蛔虫 (*Toxocara canis*) 成虫は幼犬の小腸内より採取した. これら寄生虫体からの全抽出液の作製方法は, 前報に詳述したとおりである (佐藤ら, 1975).

b) *Anisakis* 幼虫ヘモグロビン成分の精製

既報 (鈴木, 1968; 鈴木ら, 1969; 浅石, 1974) のごとく, 体腔液より硫酸塩析法, DEAE-cellulose カラムクロマトグラフィーの組合せにより精製した.

これらの試料はいずれも0.15M リン酸緩衝食塩水 pH 7.0 (PBS と略す) で蛋白濃度 600 μ g/ml に調製して-20C に保存した.

c) 実験動物

23羽の2,500g 前後の家兎を用い, 雌雄は考慮しなかつた.

2. 虫体抽出物質と Sepharose の結合

上記の虫体抽出試料および対照として牛血清アルブミン (BSA と略す) を Sepharose 粒子に化学的に結合させたものを実験に用いたが, 結合法は Porath *et al.* (1967) に準じて全て同一条件で行なつた (Fig. 1). すなわち, CNBr 活性化 Sepharose 4B (Pharmacia Fine Chemical) 1g に約200ml の0.001M 塩酸溶液

† 札幌医科大学第1外科学教室

§ 秋田大学医学部寄生虫学教室

† 新潟大学医学部医動物学教室

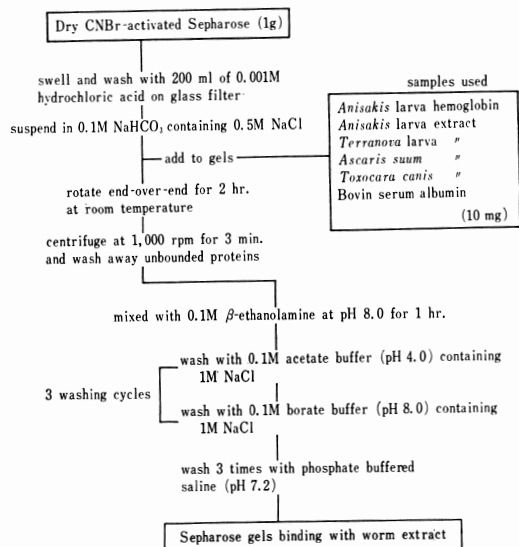


Fig. 1 Diagrammatic representation of coupling process of protein to Sepharose gels.

を加えて充分膨潤させたあとガラスフィルターを用いて吸引洗浄した。次いで約50mlの0.1M NaHCO₃加0.5M NaClで同様洗浄した後、あらかじめ0.1M NaHCO₃加0.5M NaClに溶解した各種虫体抽出液を、含有蛋白量として約10mg混合し、室温で24時間反応させた。Gelの攪拌は、Sepharose粒子の破壊を防ぐために、栓をつけた試験管を用いて時々上下反転を繰り返すことによつて混合した。さらに、Gelの表面の活性基を遮蔽する目的で、塩酸でpH 8.0に調製した1Mのモノエタノールアミンを加えて1時間反応させた。反応後は4℃の1M酢酸緩衝液(pH 4.0)加1M NaClと0.1M硼酸緩衝液(pH 8.0)加1M NaClで交互に3回洗浄し、さらにPBSで3回洗浄したあと、沈渣の4倍量のPBSを加えて20%浮遊液とした。

3. Sepharose 粒子結合抗原の家兎への注入

実験(1)では、無感作の9羽の家兎に *Anisakis* 幼虫全抽出液またはヘモグロビンを結合した Sepharose を、胃壁、腹腔内、皮下に注入した。全抽出液感作群には各2羽、ヘモグロビン感作群には各1羽を用い、家兎各1羽あたり乾燥重量0.1gのSepharoseに上記抗原(蛋白量で1g)をそれぞれ結合したものを各々の部位に注入した。注入には、23 gaugeの注射針をつけた2mlの注射器を用いた。皮下へは背部の皮膚をつまんで持ちあげ直接注射したが、腹腔へは、エーテル麻酔下に腹部中央の腹壁に小切開を加えて注入した。胃壁へは、エーテ

ル麻酔下に胃前壁中央部の粘膜下に注射針を刺入し注入した。注入した家兎については毎週採血し、間接赤血球凝集反応(IHAと略す)により血中抗体価を測定した。全抽出液感作群の腹腔内感作、皮下感作、胃壁内感作の各1羽と、ヘモグロビン感作群の家兎は4週目に胃チューブを用いて *Anisakis* 幼虫を25隻ずつ経口投与し、24時間後剖検した。したがって、これらは4週目まで血中抗体を測定した。残りの家兎については7週後まで血中抗体の推移を観察した。

実験(2)では、*Anisakis* 幼虫あるいはブタ蛔虫感染による感作家兎12羽と、対照として3羽の無感作家兎を用いた。すなわち、第1群は *Anisakis* 幼虫25隻を胃チューブを用いて投与した。第2群はエーテル麻酔下で *Anisakis* 幼虫25隻を腹腔内に挿入した。第3群は磨砕した25隻の *Anisakis* 幼虫虫体成分を、Freund's complete adjuvantとともに背部皮下に注射した。第4群はブタ蛔虫幼虫包臓卵約2500個を経口投与した。以上各群各3羽、計12羽の感作家兎について6週後抗体価の上昇を確認してから Sepharose 結合各虫体抽出液を家兎の胃壁に注入した。すなわち、胃前壁の噴門側から幽門側にかけて各4cmの間隔で、イヌ蛔虫、*Terranova* 幼虫、ブタ蛔虫、*Anisakis* 幼虫の全抽出液、BSA、幼虫ヘモグロビンの各結合粒子浮遊液の順に約0.3mlずつ注入した(Fig. 2)。

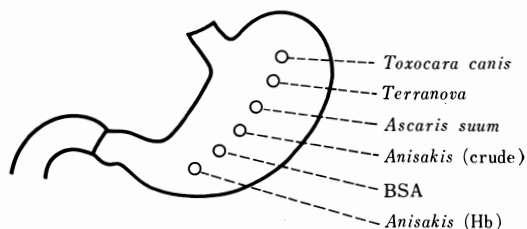


Fig. 2 Injection sites of Sepharose gels coupled with worm extracts to stomach wall of rabbit.

注入部から約3mm離れた小彎側に黒糸で漿膜を軽く結紮し、抗原注入部位の目印とした。抗原を注入してから24時間後に剖検して胃をとり出し、大彎側を開いて胃内容を洗い流したあと、10%ホルマリン液で固定した。充分固定した胃を、目印にしたがい切り出し脱水してパラフィン包埋したあと7μの組織切片を作製して調べた。注入に際しての注射針による血管損傷にもとづくと思われる、著明な漿膜下の血種のあるものとか、注入部の間隔が近すぎ、組織反応が重複したものなどは成績

より除外した。

4. 抗体価の測定

血中抗体価の測定は IHA により行なった。抗原は *Anisakis* 幼虫のヘモグロビンを使用した。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前報と同様である (佐藤ら, 1975)。

実験成績

〔実験 1〕

1. *Anisakis* 幼虫全抽出液およびヘモグロビン注入例 (No. 1) では 2 週後に 256 倍になったがその後抗体価の上昇はみられず 4 週目まで抗体価は変動しなかった。全抽出液注入例中, No. 2 でもヘモグロビン注入例と全く同じ抗体価の推移を示した。No. 3 は 2 週後に 128 倍を示し以後 4 週まで変動がなく, 5 週目から抗体価は下降した (Fig. 3)。

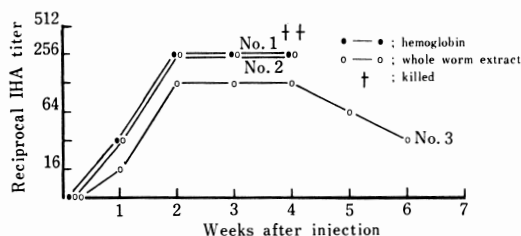


Fig. 3 IHA titers in the sera of rabbits injected with the larval hemoglobin and whole worm extract of *Anisakis* larva.

Antigen bound Sepharose gels were injected in the submucosal tissue of rabbit stomach.

腹腔内注入群についてみると、ヘモグロビン注入例 (No. 4) では 2 週後に 1,024 倍となりその後も上昇し、4 週目には 8,192 倍の高値を示した。一方、全抽出液注入例では、No. 5, No. 6 とともにそれぞれ 2 週目に 512 倍、256 倍を示した後はほとんど変動なく、No. 6 では 6 週後 128 倍とやや低下していた (Fig. 4)。

皮下注入群についてみると、ヘモグロビン注入例 (No. 7) では、2 週後に 512 倍となりその後も上昇し 3 週目では 2,048 倍に達し、4 週後も同一の抗体価を示した。全抽出液注入例中 1 羽は感作後 1 週以内に死亡したためこれを除き、残りの 1 羽 (No. 8) について観察したが、2 週後では 128 倍を示し以後 4 週目まで変動なく、その後下降し 6 週目では 16 倍に低下していた (Fig. 5)。

2. *Anisakis* 幼虫侵入局所の組織反応

皮下注入群においては、全抽出液注入例 1 羽が死亡し

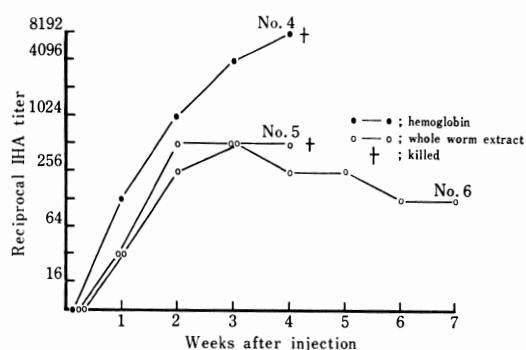


Fig. 4 IHA titers in the sera of rabbits injected with the larval hemoglobin and whole worm extract of *Anisakis* larva. Antigen bound Sepharose gels were injected in the peritoneal cavities of rabbits.

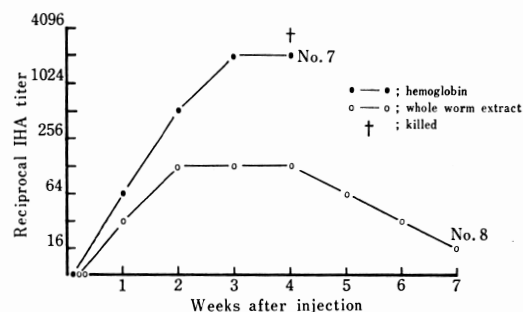


Fig. 5 IHA titers in the sera of rabbits injected with the larval hemoglobin and whole worm extract of *Anisakis* larva. Antigen bound Sepharose gels were injected in the subcutaneous tissue of rabbits.

ため、ヘモグロビン注入例とその組織反応を直接比較できなかったが、胃壁注入群、腹腔内注入群では、ヘモグロビン注入例と全抽出液注入例との間では、ともにヘモグロビン注入例の方が全抽出液注入例に比し組織反応が強かった。ヘモグロビン注入例について、腹腔内、胃壁内、皮下の各感作例における虫体再感染時の組織反応についてみると、腹腔内感作例では剖検胃体部前壁および大彎側の 2 カ所に漿膜下の出血浮腫が認められ、その粘膜面では虫体は既に脱落していたが著明な粘膜下出血と浮腫がみられた。同部の組織切片では、浮腫、フィブリン析出、好酸球を主体とした著明な細胞浸潤が粘膜に認められ、浮腫、細胞浸潤は筋層にまで達している (Fig. 6)。一方胃壁内感作および皮下感作例における虫体感染時の組織所見では、虫体穿入部位においても組織所見はほぼ粘膜面に中等度の細胞浸潤と軽度の浮腫が

Table 1 Difference in gastric stomach tissue reactions of the sensitized rabbits against BSA

Sensitization	Edema	Cell infiltration			Fibrinoid degeneration	
		Grade	Eosinophil	Pseudoeosinophil		Neutrophil
<i>Anisakis</i> larva						
Oral	—	++	+	+	++	—
Intraperitoneal						
Subcutaneous (Extracts)	—	+	+	+	++	—
<i>Ascaris suum</i>	—	—	—	—	+	—
Control	—	—	—	—	—	—

Table 2 Difference in gastric stomach tissue reactions of the sensitized rabbits against larval hemoglobin of *Anisakis*

Sensitization	Edema	Cell infiltration			Fibrinoid degeneration	
		Grade	Eosinophil	Pseudoeosinophil		Neutrophil
<i>Anisakis</i> larva						
Oral	+	+++	+++	+	+	+
Intraperitoneal	+	+++	+++	+	+	+
Subcutaneous (Extracts)	+++	++	++	+	+	+++
<i>Ascaris suum</i>	—	+	+	++	+	—
Control	—	+	—	—	+	—

みられるにすぎなかつた (Fig. 7, Fig. 8).

〔実験2〕

1. *Anisakis* 幼虫およびブタ 蛔虫感染家兎胃壁における, BSA 注入部位の組織反応

対照として, BSA 投与の組織反応をみた (Table 1). *Anisakis* 経口感作例に中等度の好中球浸潤と軽度の好酸球浸潤をとまう異物炎が認められたが, ブタ 蛔虫感作例ではごく軽度の異物炎の所見を呈した (Fig. 9).

2. 同様家兎胃壁における, 幼虫ヘモグロビン注入部位の組織反応

Anisakis 幼虫ヘモグロビン投与では (Table 2), ブタ 蛔虫感作例および対照例ともに軽い異物炎をしめしたが, *Anisakis* 感作例はいずれも中等度以上の好酸球を主体とした細胞浸潤, 浮腫, 線維膨化などがみられたが, 浮腫, 線維膨化の程度は, *Anisakis* 幼虫の経口投与あるいは同幼虫の腹腔内投与 (Fig. 10) に比べ, 虫体抽出液によつて免疫した例が著明であり (Fig. 11), 細胞浸潤の程度は逆に前二者の方が著明であつた.

3. 同様家兎胃壁における, *Anisakis* 幼虫全抽出液注入部位の組織反応

Anisakis 幼虫全抽出液投与では (Table 3), ブタ 蛔虫感作例は無感作例とほぼ同一の軽い異物炎の所見のみしかしめしていなかつたが, *Anisakis* 感作例ではいずれも強い細胞浸潤がみられ, その程度は腹腔内投与例 (Fig. 12) と虫体抽出液により免疫した例が, 経口投与例 (Fig. 13) に比べて強く, また浮腫, 線維膨化等を含めた組織反応の強さは腹腔内投与例が最も著明であつた.

4. 同様家兎胃壁における, *Terranova* 幼虫全抽出液注入部の組織反応

Terranova 幼虫全抽出液投与では (Table 4), ブタ 蛔虫感作例では無感作例とほぼ同程度の異物炎の所見をしめすだけであつたが, *Anisakis* 感作例では, 経口投与 (Fig. 14), 虫体全抽出液により免疫した例のいずれでも中等度以上の細胞浸潤と著明な浮腫, 線維膨化が認められ, とくに腹腔内投与例での細胞浸潤が強かつた.

5. 同様家兎胃壁における, ブタ 蛔虫全抽出液注入部の組織反応

Table 3 Difference in gastric stomach tissue reactions of the sensitized rabbits against whole worm extract of *Anisakis* larva

Sensitization	Edema	Cell infiltration			Fibrinoid degeneration	
		Grade	Eosinophil	Pseudoeosinophil		Neutrophil
<i>Anisakis</i> larva						
Oral	++	++	###	+	+	++
Intraperitoneal	###	###	###	+	+	###
Subcutaneous (Extracts)	++	###	###	+	+	++
<i>Ascaris suum</i>	-	+	+	++	++	-
Control	-	+	-	+	++	-

Table 4 Difference in gastric stomach tissue reactions of the sensitized rabbits against whole worm extract of *Terranova* larva

Sensitization	Edema	Cell infiltration			Fibrinoid degeneration	
		Grade	Eosinophil	Pseudoeosinophil		Neutrophil
<i>Anisakis</i> larva						
Oral	++	++	++	+	+	++
Intraperitoneal	++	###	###	+	+	++
Subcutaneous (Extracts)	++	++	++	+	+	++
<i>Ascaris suum</i>	-	+	+	++	+	-
Control	-	+	+	+	++	-

Table 5 Difference in gastric stomach tissue reactions of the sensitized rabbits against whole worm extract of *Ascaris suum*

Sensitization	Edema	Cell infiltration			Fibrinoid degeneration	
		Grade	Eosinophil	Pseudoeosinophil		Neutrophil
<i>Anisakis</i> larva						
Oral	-	+	-	+	+	-
Intraperitoneal	-	+	-	+	+	-
Subcutaneous (Extracts)	-	+	-	+	+	-
<i>Ascaris suum</i>						
Control	-	+	-	+	+	-

ブタ蛔虫全抽出液では (Table 5), ブタ蛔虫感作例で中等度の細胞浸潤と軽度のアレルギー炎の所見をしましたが, *Anisakis* 感作例はごく軽度の浮腫がみられるのみであった。

6. 同様な兎胃壁における, イヌ蛔虫全抽出液の組織反応

イヌ蛔虫全抽出液投与では (Table 6), *Anisakis* 幼虫感作例はいずれも偽好酸球, 中性球の軽度の浸潤をと

もなう軽い異物炎の所見をしめすにとどまった。

考 察

激症型のアニサキス症の病像は, 消化管壁の幼虫穿入局所を中心とした著明な好酸球浸潤をともなう Arthus 型のアレルギー性炎症としての器質的な変化と, 腹痛, 下痢等の臨床症状で表現される消化管平滑筋の緊張性収縮 (tonic contraction) による機能的な変化の両面から

Table 6 Difference in gastric stomach tissue reactions of the sensitized rabbits against whole worm extract of *Toxocara canis*

Sensitization	Edema	Cell infiltration				Fibrinoid degeneration
		Grade	Eosinophil	Pseudoeosinophil	Neutrophil	
<i>Anisakis</i> larva						
Oral	—	+	+	+	+	—
Intraperitoneal	—	+	+	++	+	—
Subcutaneous (Extracts)						
<i>Ascaris suum</i>	+	++	++	++	+	+
Control	—	+	—	+	+	—

検討されるべきであると著者らは考えている。後者の機能的な変化については、前報において（佐藤ら、1975）感作モルモットの腸管を用いた Schultz-Dale 反応により検討し、*Anisakis* 感作動物の腸管がアナフィラキシー性反応による異常収縮をひき起すことを明らかにした。本実験では、局所への抗原投与による全身的な反応性の出現と、反対に全身感作での局所投与の反応性を検討しようと試みた。そのためには、虫体抽出物を溶液の状態と与えたのでは局所投与の効果としてとらえられることはできないだろうとの考えから、これらを Agarose 粒子に化学的に結合させ家兎に投与した。Lichtenberg *et al.* (1971), Borros and Warren (1971), Dunsford *et al.* (1974) などは、Bentonite や Latex に可溶性の住血吸虫抗原を吸着させてマウスの静脈内に注入して肺に肉芽を形成させている。しかし、著者らは CNBr 活性化 Sepharose を用いて化学的に強固に結合させたものを用いた。

動物実験でも明らかなように、非感作動物への本幼虫経口投与例では、その組織像は偽好酸球、組織球、異物巨細胞の浸潤をともなう異物炎が主体で炎症の程度も強くはない。一方、感作動物のそれは、本症に特徴的な幼虫穿入局所を中心とした著明な浮腫と好酸球浸潤をともなうアレルギー性炎症像である。以上の事実から、ヒトの場合も初感染または感作が成立していない状態では、単純な異物炎を主体とし臨床的には大多数が無症状に経過すると考えられる。

アニサキス症が発症するための要因となる *Anisakis* 幼虫に対する感作が、どのようなメカニズムで形成されてきたのかという点については、未だ不明の部分が多い。発症の契機となつた幼虫の侵襲に先行して、幼虫が体内のいずれの部位かに侵入して抗原刺激を与え過敏状態を成立させたとみるのが最も妥当と思われるが、それ

を裏付ける症例のみつかっていない現時点では推測の域を出ない。

人体が幼虫によって感作され、過敏状態が形成される場合に、反復して同時に多数の幼虫の侵襲を受けるとは考え難い。むしろ、1ないし数隻の幼虫によって感作されると考えられるから、少数の幼虫でしかも一度の抗原刺激で最も効果的に感作される場合を推定することは、より妥当と考えられる。幼虫が経口的に摂取された際、侵襲する部位として消化管壁、腹腔内、さらには腹壁および腹腔内諸臓器などが考えられるが、それら各部に幼虫が穿入した場合を想定したモデル実験として、胃壁、腹腔内、皮下に幼虫抽出液を投与し、感作の指標として IHA 反応による血中抗体ならびに幼虫穿入による胃の病変をみたのが第一の実験である。その結果を総括すると腹腔内に抗原が投与された場合、胃壁ならびに皮下に投与された場合よりはるかに強い抗体産生がみられ、しかも幼虫に対する反応性も強いということが知られた。このことは幼虫が消化管に穿入してとどまっている場合より、穿通して腹腔内に侵入した場合の方がより強く感作が起ることを示唆しているものと思われた。

一方、Kuipers *et al.* (1964) は、初感染時虫体の刺入した近くに再度虫体の刺入した場合にのみ局所に急性病変がみられるとし、これを Double Hit Theory と称して本症の発症機序における局所性アレルギー説を提唱した。それによれば、再感染時の刺入部位は初感染時虫体刺入部位から 1 cm 以内で、しかも初感染後 4 カ月以内においてこの反応がみられると述べている。しかし、その後の本邦における多くの研究者の実験や、著者らの今回の実験においてもみられるように、胃壁内感作はもとより、腹腔内、皮下感作例でも、ともに動物は感作され、さらに腹腔内感作例の方が胃壁内感作例よりも抗体価の著しい上昇がみられることなどの実験結果を考

慮すれば、この Double Hit Theory は否定される。

最近、北海道において、*Terranova* 幼虫によるアニサキス症類似の症例が多数報告されている(土井, 1973; 長野ら, 1973)。さらに *contra-caecum* 幼虫も動物実験において、消化管壁への穿入が確認されている(大鶴ら, 1969)。今回、著者らは *Anisakis* 以外の寄生虫、とくに他の線虫の感染によつて交叉反応としての過敏状態が成立するか否かを組織反応の面から検討する目的で *Anisakis* で感作した家兎の胃壁に、*Terranova* 幼虫、イヌ蛔虫、ブタ蛔虫の全抽出液を Sepharose 粒子に結合させ不溶性として注入し、感染初期における組織反応をみたのが第二の実験である。今回の実験では感作および非感作による組織反応の違い、および感作家兎におけるヘテロの抗原刺激が与えられた場合の組織反応等に関して、できるだけ同一の条件で実験を行なうためにまず実験動物である家兎の個体差による感作状態や反応性の差、および侵入臓器の違いによる反応性の差等を除くために、同一家兎の胃粘膜下に Sepharose 結合各種抗原液を注入し、その組織反応について検討した。各組織反応を比較する基準として、感作家兎に BSA を投与したが、*Anisakis* 幼虫経口感作家兎で異物反応が幾分強くみられるのみで、アレルギー性の変化はみられなかつた。今回、著者らの得た成績では、*Anisakis* 幼虫の各種感染方法による過敏状態に本幼虫全抽出液を投与すると、腹腔内感作例に最も強いアレルギー反応がみられ、次いで免疫処理群がほぼ同様の反応をしめしたが、経口投与では幾分前二者に比し弱かつた。さらに、*Anisakis* 幼虫ヘモグロビン投与の場合でも、免疫処理群が強いアレルギー反応をしめした。しかし好酸球浸潤の程度は経口および腹腔内感作群の方が強かつた。*Anisakis* 幼虫全抽出液の成分としては、体腔液、中腸成分、筋細胞成分が多く含まれており、これらはいずれも比較的早期に吸収され、また抗原性も高いことが明らかであり、したがつて腹腔内投与群や免疫処理群ではこれらの成分に対する抗体産生が容易と考えられる。一方、経口感作群では虫体が必ずしも消化管に穿入死滅するとは限らず、粘膜に穿入し、体腔液成分のみの抗原刺激を加えるだけで、消化管内に脱落し排泄されることも起り得る。このことから、ヒトにおいても腹腔内に穿入死滅した場合の方が、消化管壁に穿入しアレルギー反応を起す例よりも抗体産生の刺激という点ではより可能性が高いと推測される。さらに *Anisakis* 幼虫の過敏状態に *Terranova* 幼虫全抽出液を投与すると、*Anisakis* 幼虫全抽出液におけるほぼ同様の反応がみられた。*Anisakis* 幼虫の

それとの間に共通成分がみられることは、蛍光抗体法により明らかであり(浅石ら, 1970; 白木ら, 1973a)、また *Terranova* は *Anisakis* とは極めて近縁でもあることから、多くの共通抗原を有することが考えられる。したがつて、どちらかの一方で感作されていれば、他の一方が感染しても全く同じようなアレルギー反応が起るものと考えられ、アニサキス症もテラノーバ症も臨床的には同一の疾患として扱われるべきものであろう。*Anisakis* 幼虫の過敏状態に対し、ブタ蛔虫およびイヌ蛔虫の全抽出液を投与しても異物反応が主で、アレルギー反応は軽度であつた。またブタ蛔虫全抽出液による過敏状態に対し、*Anisakis* 幼虫全抽出液、*Anisakis* 幼虫ヘモグロビン、*Terranova* 幼虫抽出液を投与してもアレルギー反応は軽度であつた。したがつて、これまで考えられているように、ヒト蛔虫に感染していても、*Anisakis* 幼虫や *Terranova* 幼虫に対しては、アレルギー反応はほとんど起らないものと考えられる。

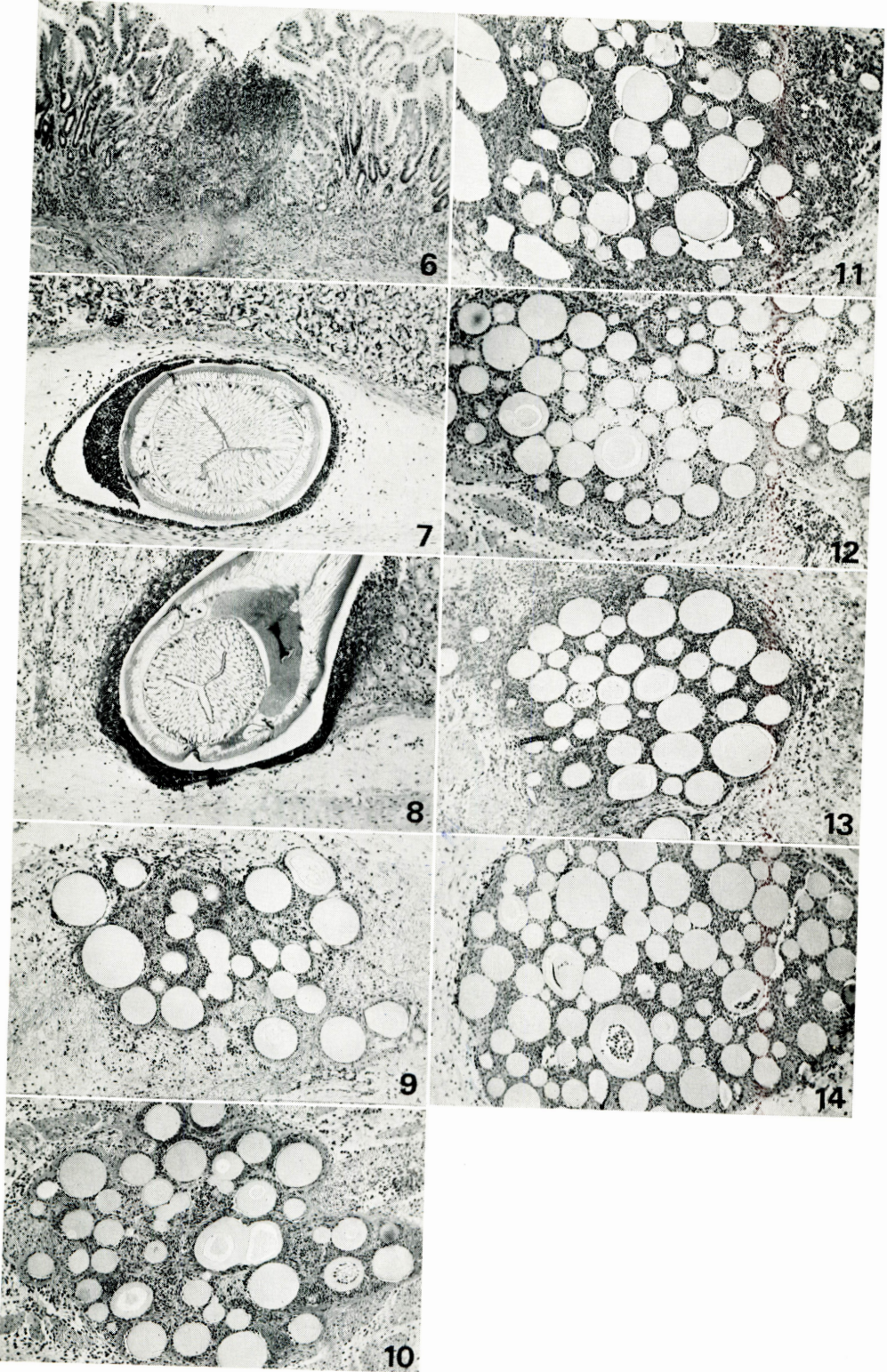
結 語

アニサキス症の発症機序を解明する試みとして家兎を用い、Sepharose 粒子に化学的に結合させた各種虫体抽出物を注入して反応をみるという実験によつて、次のごとき結果を得た。

- 1) *Anisakis* 幼虫全抽出液およびヘモグロビン結合 Sepharose 注入による血中抗体価の推移についてみると、腹腔内、皮下注入例では、ヘモグロビン投与例の方が全抽出液投与例に比し、高い血中抗体価をしめした。
- 2) 抗原の投与部位別の抗体産生の差では、腹腔内注入例が最も高く、次いで皮下注入例で、胃壁内注入例は前二者に比し低かつた。ただし、全抽出液投与例では、三群における著明な差はみられなかつた。
- 3) 胃壁に *Anisakis* 幼虫全抽出液やヘモグロビンを注入した際、正常家兎のしめす所見は異物反応が主であり、*Anisakis* 感作家兎では Arthus 型のアレルギー反応に類似した所見が主であると思われた。
- 4) *Anisakis* 感作家兎の胃壁への *Terranova* 幼虫全抽出液の注射では、*Anisakis* 幼虫感染時とほぼ同様の所見をしめした。
- 5) *Anisakis* 幼虫感作家兎にイヌ蛔虫やブタ蛔虫の全抽出液を注射した場合には、反応は軽度であつた。
- 6) 同様にブタ蛔虫感作家兎に *Anisakis* 幼虫や、*Terranova* 幼虫の全抽出液を注射した場合もやはり反応は軽度であつた。

文 献

- 1) 浅石和昭・石倉肇・早坂滉・白木公・鈴木俊夫・大鶴正満(1970) : アニサキス症の組織診断に対する蛍光抗体法の応用 (II). 寄生虫誌, 19, 341-342.
- 2) 浅石和昭(1974) : アニサキス幼虫体構成成分の分画と組織診断における蛍光抗体法の応用. 札幌医誌, 43, 104-120.
- 3) Berland, B (1961) : Nematodes from some Nerwegian marine fishes. Sarsia, 2, 1-50.
- 4) Boros, D. L. and Warren, K. S. (1971) : Specific granulomatous hypersensitivity elicited by bentonite particles coated with soluble antigen from schistosome eggs and tubercle bacilli. Nature, 299, 200-201.
- 5) 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.
- 6) Dunsford, H. A., Lucia, H. L., Doughty, B. L. and Von Lichtenberg, F. (1974) : Artificial granulomas from bentonite and latex carrier particles. Amer. J. Trop. Med. Hyg., 23, 203-217.
- 7) 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.
- 8) Kuipers F. C. (1964) : Eosinophilic phlegmonous inflammation of the alimentary canal caused by a parasite from the herring. Path. Microbiol. 27, 925-930.
- 9) 長野一雄・高木輝・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.
- 10) 大鶴正満・初鹿野高好・小柳武久・監物実(1965) : 幼線虫の消化器移行症について. 寄生虫誌, 14, 542-555.
- 11) 大鶴正満・白木公・監物実(1969) : 北日本近海産の魚介類における *Anisakinae* 幼虫の分類, 形態および感染実験. 寄生虫誌, 18, 417-418.
- 12) 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.
- 13) Porath, J., Axen, K. and Ernback, S. (1967) : Chemical coupling of proteins to agarose. Nature, 215, 1491.
- 14) 佐藤良也・大鶴正満・鈴木俊夫・浅石和昭・西野千郷(1975) : アニサキス症の発症機序の解析, 1. 消化管のアナフィラキシー性反応. 寄生虫誌, 24, 192-202.
- 15) 白木公・鈴木俊夫・大鶴正満・佐藤良也・監物実・浅石和昭(1973a) : 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, 22, 131-140.
- 16) 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.
- 17) 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, 精製. 寄生虫誌, 18, 232-240.
- 18) Van Thiel, P. H., Kuipers, F. C. and Roskam, R. H., (1960) : A nematode parasitic to herring, causing acute abdominal syndromes in Man. Trop. Geog. Med., 2, 97-113.
- 19) Yokogawa, M. and Yoshimura, H. (1965) : Anisakis like larvae causing eosinophilic granuloma in the stomach of men. Amer. J. Trop. Med. Hyg., 14, 770-773.



Explanation of Figures

- Fig. 6 The histological finding of rabbit stomach invaded by the live *Anisakis* larva. The animal was previously sensitized by the intraperitoneal administration of *Anisakis* hemoglobin-coupled sepharose. Although the larva fell off from stomach wall, allergic reactions i. e. edema, fibrinoid degeneration and marked cell infiltration mainly eosinophil were recognized.
- Fig. 7 The finding in rabbit sensitized via submucosal route by the same preparation. A mild reaction surrounding the invaded larva was observed.
- Fig. 8 The finding in rabbit sensitized subcutaneously by the same preparation. A moderate reaction in tissue was also observed.
- Fig. 9 The finding in rabbit which was previously infected by embryonated eggs of *Ascaris suum* and then injected to the stomach wall by the BSA-coupled sepharose. A mild reaction against foreign body was seen in the submucosal layer.
- Fig. 10 The finding in rabbit which was previously infected by the intraperitoneal administration of live *Anisakis* larva and then injected to the stomach wall by the larval hemoglobin of *Anisakis* coupled sepharose. A marked reaction was seen in the submucosal layer.
- Fig. 11 The finding in rabbit which was previously infected by the subcutaneous administration of whole worm extract of *Anisakis* larva and then injected to the stomach wall by the hemoglobin of larval *Anisakis* coupled sepharose. A moderate reaction was seen in the submucosal layer.
- Fig. 12 The finding in rabbit which was previously infected by the intraperitoneal administration of live *Anisakis* larva and then injected to the stomach wall by the whole worm extract of *Anisakis* larva coupled sepharose. A marked reaction was seen in the submucosal layer.
- Fig. 13 The finding in rabbit which was previously infected by oral administration of live *Anisakis* larva and then injected to the stomach wall by the whole worm extract of *Anisakis* larva coupled sepharose. A marked reaction was seen in the submucosal layer.
- Fig. 14 The finding in rabbit which was previously infected by oral administration of live *Anisakis* larva and then injected to the stomach wall by the whole worm extract of *Terranova* larva coupled sepharose. A moderate reaction was seen in the submucosal layer.

Abstract

STUDIES ON THE ETIOLOGIC MECHANISM OF ANISAKIASIS. ANTIBODY
PRODUCTION AND HISTOLOGICAL CHANGES OF DIGESTIVE
TRACT INDUCED BY INJECTION OF THE
INSOLUBILIZED WORM EXTRACTS

KAZUAKI ASAISHI, CHISATO NISHINO, MORIO TOTSUKA, HIROSHI HAYASAKA
(*First Department of Surgery, Sapporo Medical College, Sapporo, Japan*)

TOSHIO SUZUKI

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

YOSHIYA SATO, MINORU KENMOTSU AND MASAMITSU OTSURU

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

In an attempt to determine the etiologic mechanism of anisakiasis, the general as well as local responses induced experimentally by the injection of various worm extracts which were converted into insoluble form by the chemical coupling with sepharose gels were observed in rabbits. The results obtained were as follows:

1) By the intraperitoneal or subcutaneous injections a much remarkable antibody production was recognized in rabbits administered to the hemoglobin than in those to the whole worm extract of *Anisakis* larva.

2) When the degree of antibody production was estimated by the titer of indirect hemagglutination test, the highest degree was shown in the intraperitoneally, the intermediate was in the subcutaneously injected rabbits and the lowest was in the rabbits injected into the submucosal tissue of stomach.

3) The histological changes in stomach wall induced by the injection of *Anisakis* extracts were mostly a foreign body reaction in the normal rabbits while of an immediate-type reaction similar to the Arthus type in the rabbits sensitized with *Anisakis* larva.

4) The responses in the *Anisakis* sensitized rabbits to the extract of *Terranova* larva were also similar to the finding induced by the *Anisakis* extract.

5) The responses in the *Anisakis* sensitized rabbits to the *Toxocara canis* or *Ascaris suum* extracts were much weaker than that to the *Anisakis* extract. Similarly, the *Ascaris suum* sensitized rabbits showed a slight reaction to the extracts of *Anisakis* or *Terranova* larvae.