



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	結核に於けるアレルギーと免疫の關係に就いて：抗原・抗体の量的關係解析によるアレルギーの新しい見方
Author(s)	大原, 達; 高瀬, 一; 池端, 隆 他
Description	
Citation	結核の研究, 1, 39-72
Issue Date	1954-02
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/26539
Type	departmental bulletin paper
File Information	1_P39-72.pdf



結核に於けるアレルギーと免疫の關係に就いて

抗原・抗体の量的關係解析による
アレルギーの新しい見方

大原 達・高瀬 一・池端 隆

萩田友雄・谷野政次・中川駿一郎

(北海道大学結核研究所細菌部)

I. 緒言——解析的研究の必要性について

結核に於けるアレルギーと免疫の關係に就いては過去40数年に亘つて色々な方面から追求されて居るが、長い間の研究にも拘らず今日尙最終的な解決に達して居ない。のみならずこの問題は近年益々複雑さを加え、年と共に混沌として来つたと云つても過言でない状態である。その原因は幾つかあるが、第1に挙げられるのは「アレルギー」と云う言葉自体の混乱である。この言葉は、云うまでもなく、von Pirquet によつて初めて提唱されたもので、もとの意味は *allos* = 「変つた」、*ergon* = 「はたらき」、即ち Pirquet の概念によれば “*veränderte Reaktionsfähigkeit*” と云う意味であるが、その後諸学者によつて色々な解釈せられ、今日この言葉には幾通りかの異なつた定義が与えられて居る。従つて、アレルギーと免疫の關係を論ずるには、先ずその概念を規定してかからなければ議論は出来ない訳であるが、「免疫」と云う言葉は大體異論がないとしても、「アレルギー」と云う言葉を簡単に統一し規定してしまうことは甚だ難かしい。極端に云うならば、アレルギー学者の各人が各々多少とも異なつた概念と定義を「アレルギー」と云う言葉に対して懐いている、と云つても良いからである。然し躊躇つて考えて見れば「アレルギー」はあくまでも現象論的に把握すべきであつて、その定義は、観察された現象に基づいて下されなければならない。

これには既に概念的に「既知」である免疫と、どの様な關係にあるかを追求する必要がある。アレルギーの現象的な觀察をあとにして、徒らに観念的な定義を先に振り廻すことは、問題の解決に少しも役立たない。アレルギーと云う言葉自体に混乱があるのも、逆に云えばアレルギーと免疫との關係が今日尙解決されていないからであつて、兩者の關係さえはつきりすれば、アレルギーの概念は或る程度自ら解決されるのではなからうか。この点から云えば、実験

する以前に既にアレルギーの定義を前提して置き、これと免疫との關係を求めようとするのは誤りであろう。

さて今日の所、結核アレルギーと免疫の關係に就いては、次章に述べる様に相反する2つの見解が対立して居る。その1つはアレルギーと免疫を同じ機転に基づく現象と観るものであり、他の1つは免疫とアレルギーを全然關係のない別個の現象と考えるものである。この問題に手を染めた先人の業績を通覽して見ると大きく分けてこの2つの説の何れかに属するのであるが、同じような実験を行つて居るにも拘らずそのデータは実に区々であり、而も互に矛盾する事実が入り乱れて我々はその解釈に困窮せざるを得ない。これが本問題に携る結核病学者、アレルギー学者をして、甚だ難解な問題であると嘆かしめ、両者を極めて複雑な相より成るものと考えしめている所以である。この様な混乱の大きな原因は、従来アレルギー及び免疫の、両現象に与る抗原と抗体の量的な factor について十分な注意が払われて居なかつた為である、と我々は考えて居る。Bessau⁽²⁾ 等の異論もないではないが、今日アレルギーを抗原抗体反応に基づく現象と考えることは、大方の一致した見解である。免疫もアレルギーも抗原抗体反応の現われである以上、これを正しく理解するためには、どうしても抗原及び抗体の量的な關係の解明が必要であり、抗原と広義の抗体との色々な組合せに応じて、生体はそれぞれの場合に如何なる表現をとるかを追求めなければならぬ。およそ抗原抗体反応に於て、抗原と抗体の量的關係が重要である事は、単に補体結合反応の如き複雑な試験管内反応の場合のみに限られた問題ではない。ツベルクリン反応(以下ツ反応と略記)の様な生体内反応に於ても同様な筈である。反応に用いたツベルクリンの濃度を顧慮することなしにツ反応を論ずる事は出来ない。後に示す様に(第2表、第3表)、ツベルクリンの濃度如何によつて同一個体のツ反応を陰陽何れにもなし得るからである。然るに現状ではツ反応実施に當つてこのことが殆んど考慮されて居らず、未

だにツベルクリンの規格に関して国際的な統一がない。例えば、1908年 Mendel-Mantoux 等が行つた原法では5000倍稀釈であつたが、英¹⁾では1万倍稀釈旧ツベルクリン液0.1 ccが用いられ、陰性者には千倍稀釈液0.1 ccを注射して同様の標準で判定し、尙且陰性のものには100倍、更には10倍で第4回目の検査を行つて居り、米²⁾国では以前1000倍ツベルクリンが用いられたが³⁾、現在は専ら PPD が使われて居る。その量は Aronson⁴⁾によると最初0.00002 mg (1 T. U., 旧ツ0.01 mg に相当)を用い、陰性者にはその250倍に当る0.005 mgを用いて再検を行う。我が⁵⁾国では以前100倍、1000倍なども用いられたが、後に厚生省、學術振興会第8小委員会及び全国公立療養所長会議の決議に基づいて2000倍に統一された。然しこれも昭和27年6月以降、2000倍ツベルクリンとして市販されているものは従来の1500倍に当ると云う複雑さである。判定方法についても同様に不統一で、現在我が⁶⁾国では発赤10 mm以上を陽性としているが、歴史的に見ると、これまで色々な判定規程が示されて居る。例えば、1939年の国民体力管理程度準備調査⁷⁾及び全国公立結核療養所長会議⁸⁾によると、発赤5 mm以上を陽性と定め、今村⁹⁾もこれを妥当と考えているが、一方宮川¹⁰⁾は発赤に重きを置かず硬結10 mm以上をもつて陽性として居り、この2つの中間に位する判定方法がまた2~3ある¹¹⁾。フランス及びドイツでは、5000倍ツベルクリンを、人によつて0.05 cc又は0.1 cc注射し、判定には検査者によつて可なりの相違がある様である¹²⁾。又硬結・浮腫に関し、野辺地・柳沢・他¹³⁾が計測個人差を比較研究した結果、これは誤差が甚だ大きいから、ツ反の判定は発赤の大きさに依らなければ正確な調査は出来ない、と述べて居るに反し、現在アメリカでは発赤を問題とせず、Furcolow¹⁴⁾もツ反応の判定に當つて、硬結を伴わない発赤は大きさに関係なく陰性として居る。この様に使用するツベルクリンの濃度、判定規程が一定して居ないから、諸處で発表された成績を比較検討すると云う事は不可能となつて来る。動物の場合に至つては、殆んど各人各様と云つても差支えなく、その発表の大部分は、使用したツベルクリン濃度の記載すらない状態である。ツ反応が抗原抗体反応であり、その成績が抗原と抗体の量的関係如何によつて定まるものである以上、かくの如き規程の欠陥と、それに対する反省の無さは、同時に又ツ反応そのものに対する正しい認識の欠陥を示すものである。アレルギーの標識として用いられるツ反応に於て既にこの様に不統一では、アレルギーと免疫の関係を論じた諸家の成績が実に区々なのは、蓋し当然であらう。ツ反応ばかりでなく、感染試験その他に用いられる菌の場合にも、同じ事が云える。生体の細菌に対する反応に於ては、当然用いられた菌の毒力と、

その量が問題になる。総ゆる実験に於て毒力の等しい結核菌を用いると云うことは勿論不可能であるが、毒力と菌量と云う二元的な関係は、究極に於て一元的な菌量の問題に還元して考えることが出来るであらう。こうして見ると或る学者の実験に於ては余りにも多過ぎる菌量が用いられ、或る学者のそれには余りにも少な過ぎる菌量しか用いられなかつたのではないか、と云う疑問が湧いて来る。菌量が異なればこれに対する反応が異なるのは当然で、この様な2つの実験成績を直接比較する事は出来ないし、同様な実験を行ひながら全く相反する結果が出て来ることもあり得る。これを解決するには、同一の実験に於て菌量を色々に変化させながら(毒力の強弱と考えることも出来よう)連続的な生体の反応を観察する事が必要であり、同時にこれに対する生体側の広義の抗体、即ち免疫学的な状態を考慮することによつて、生体は抗原抗体の量的な組合せに応じ、どのような表現を取るか、を知る事が出来る。アレルギーと免疫との関係を調べるに當り、この様な観点に立つて、我々は細菌学的、血清学的、病理学的の広い角度から抗原と抗体の量的関係を細かく解析して行く研究方法を取つた。この方法は本問題の研究に於て従来行われなかつた新しい方法であるが、これによつて生体の示す反応を立体的に眺める事が出来、従つてアレルギーと免疫の正しい把握がよじめて可能になると考えて居る。同時に又、この方法に拠つたことが結核アレルギーと免疫との関係に1つの新しい見方をひき出す結果となつたのであるが、我々の実験成績を記述する前に、これ迄の學説を大ざつぱりに振り返つて見度いと思ふ。

II. 結核アレルギーと免疫の關係に就いての從來の學説

Kochの有名な実験、即ちKochの現象¹⁵⁾が発表されて以來今日まで、多数の学者によつて両者の關係が研究され論議されているが、重要な問題であるだけにこれに関する綜説も亦非常に多い。我が¹⁶⁾国に於ては武田¹⁷⁾比企・羽生¹⁸⁾、久保¹⁹⁾、岡林²⁰⁾、馬杉²¹⁾、戸田²²⁾、渡会²³⁾、緒方²⁴⁾、中村(敬)²⁵⁾、前川²⁶⁾その他の優れた綜説がある。

A. アレルギーは免疫現象の最も重要な機軸であると云う説。

結核個体はアレルギーの作用によつてはじめて再感染に対する免疫力を発揮することが出来るのであつて、両者は不即不離の關係にあり、アレルギーなくして免疫なし、と唱ふるものである。即ちこの説はアレルギーも免疫も同一の機軸に基づく現象であると考えられる点に於て、次の第2の説に対し一元説と呼ぶ事が出来よう。この様な考え方をして居る代表的な学者としては、Römer²⁷⁾、Hambur-

ger^{34)~38)}, Krause^{39)~44)}などの外に, Willis^{45)~56)}, Kalló's⁷, Tytler⁴⁸⁾, 我が国では武田⁴⁹⁾, 緒方⁵⁰⁾などを挙げ得るが, この一派の主な論拠は, 結核の感染過程に於てアレルギーと免疫とが常に平行する, と云う点に置かれて居る。即ち Krause は Pirquet 以来の多数の実験者によつて行われた成績を総括して, 結核免疫の法則を次の様に述べて居る。

先ず結核病変と免疫の關係に就いては, (1). 結核結節の存在なくして特異的な結核免疫は無い。(2). 結核の免疫は認め得る結核性変化が発生して後にはじめて顯われる。(3). 結核病変が癒快すれば免疫性は減弱する。(4). 結核性の変化が完全に治癒すれば免疫も亦消失する。(5). 免疫の程度は菌の毒力に關係する。次に結核病変とアレルギーの關係に就いては, (1). 結核結節の存在なくしてアレルギーは無い。(2). 結核病変の発生とアレルギーの発現とは同時である。(3). 結核病変が治癒すればアレルギーも亦消失する。(4). アレルギーの強弱は病変の程度, 即ち菌の毒力に關係する。と。

この様に結節, アレルギー, 免疫の発現する時期が一致し, その消長が絶えず平行する事から, 彼は結核の免疫をアレルギーの作用によるものと結論して居る。

次に Koch 現象の意義についての考えを見ると, 一元説を唱える人々は何れもこれに抗菌的な意義を与えて居る。即ち Koch 現象は感染個体のアレルギーの現われで結核の免疫にはこのアレルギーの存在を必要とする, と説き, 色々な実験の結果 Koch 現象即ちアレルギー性炎症自体に, (a). 結核菌滅芽作用, (b). 結核菌の体内播布阻止作用, の2作用を認めて居る。例えば Rist and Rolland⁴⁶⁾は, 免疫海鼠の皮内に結核菌を注射して組織学的に検索し, 局所に於て溶菌作用の行われているのを認めたと云い, Lewandowsky^{47)~51)}は Koch 現象に於ける組織の壊死及び脱落によつて, 再感染の場合には大部分の菌が排出されるであろうと考え, この現象の意義の一部には機械的の結核菌排出作用が存すると説いた。Rössle⁵²⁾も組織学的見地から「アレルギー反応の本質は, 生体の一部を犠牲にして個体を有害作用から防禦しようとする所にあり, その目的論的意義は免疫を内容とするものである」と論じて居る。

この他主として臨牀的立場からアレルギーと免疫の平行を主張する学者には, Soper⁵³⁾, Long⁵⁴⁾, Manwarning and Bronfenbrenner⁵⁵⁾, Meyers⁵⁶⁾, Holmes⁵⁷⁾, Hayek⁵⁸⁾, Kraemer⁵⁹⁾, Wolf-Eisner⁶⁰⁾, Stoeltzner⁶¹⁾, Stetter⁶²⁾などが挙げられる。

B. アレルギーと免疫とは全く無關係であると云う説。

この説を唱える学者は, アレルギーと免疫の平行關係を単なる偶然に過ぎないと真向から反対し, アレルギーの

伴なわない免疫, 及び免疫の伴なわないアレルギーを色々な方面から觀察して両者の無關係なことを力説して居る。この説はアレルギーと免疫を別個の機軸に属する現象と見ている点に於て, 以下二元説と呼ぶことにする。この説を代表する学者は Rich^{63)~72)}, Selter^{73)~78)}, Calmette^{79)~80)}等であるが, その1人 Rich の見解を要約して見ると次の如くである。

(1). 獲得免疫はアレルギーの進展なしに成立し得る。(2). 免疫とアレルギーを示す動物から, アレルギーだけを除いて免疫性のみを受身に与える事が出来る。(3). 免疫とアレルギーを有する動物に於て, 後者は漸次消失しても前者は残る。(4). 結核動物を脱感作してアレルギーを消失せしめても, 免疫は失われずに残つて居る。(5). 細菌の周囲に起つたアレルギー性の炎症は, 特異的免疫がなければ細菌の拡がるのを防ぎ得ない, 即ち細菌の拡がりを妨げるものはアレルギーによるのではなく特異的抗体によるものである。(6). 人間に於ても動物に於ても, アレルギーの強さと免疫の強さの間には本態的な相互關係が認められない。

この様な見解は, どの項目を取つて見てもすべて前記一元説と正反対の立場をとるものである。この様な立場を証明する2~3の実験事実を拾つて見よう。Branch and Cuff⁸¹⁾は, 結核加熱死菌を用いて, アレルギーを起すことなしに免疫を賦与し得たと報じ, Weisfeiler⁸²⁾は逆に非病原性抗酸性菌で動物を感作すれば, 免疫を生ずることなしに結核菌に対してアレルギー性を獲得すると云う。Pagel¹²⁰⁾も同様に, ベプトンを溶媒とした結核菌加熱死菌ワクチンによつて, アレルギーを示すことなしに海鼠を免疫する事が出来た。Clawson^{121)~123)}は, 抗体量と免疫の間には關係があるが, アレルギーと抗体量の間には何等關係がないと述べ, Baker¹²⁴⁾は, アレルギーと補体結合反應の關係を調べた結果, BCG 生菌を皮下又は静脈内に用いればアレルギーも抗体産生も共に見られるが, 加熱死菌を静脈内に与えた場合には抗体産生のみあつてアレルギーが見られないことを觀察し, 同じくアレルギーと抗体量の間には關係がないと結論して居る。Dubos⁸³⁾も同様な実験からアレルギーのない免疫, 免疫のないアレルギーを觀察し, 炭疽及び連鎖状球菌感染に於ける同様な実験を引用しながら, 免疫とアレルギーとは區別して考えねばならぬ事を力説して居る。フランスでは Boquet⁸⁴⁾が, アレルギーを減弱又は消失せしめる事は結核の経過に寧ろ好影響を与えることを觀察し, Duprez^{85)~87)}は海鼠に BCG を反復注射してツベルクリン・アレルギーの現われ方を調べた所, アレルギーは最初増強するがその後次第に減弱して遂に消失するのを見, 而もかかる時期の海鼠は極めて結核菌に抗抵の強い事を知つた。同様な報告をアメリカでは Rothschild

et al⁸⁸), 殊に Birkhaug⁸⁹⁻⁹¹) が発表し, 第1の説とは反対に, 結核に最も抵抗の強いのは既にアレルギーを失つた海猿である, と唱えて居る。

この他, アレルギー・免疫間に何等平行性がないと主張する者には, Raffel⁹²), Corper⁹³), Lange⁹⁴⁻¹⁰³), Branch and Enders¹⁰⁴), Beitzke¹⁰⁵), Hübschmann¹⁰⁶), Liebermeister¹⁰⁸), Siegl¹⁰⁹), Weinzirl and Thayer¹¹⁰), Jennings and Downing¹¹¹), Nasta¹¹²), Julianelle¹¹³), Seibert and Smithburn¹¹⁴), Sabin and Geizer¹¹⁵), Thomsen and Pedersen-Bjergaard¹¹⁶), Couland¹¹⁷), Nagel¹¹⁹) 等が挙げられよう。

Koch 現象の意義に関してこの学派の人々が懐いている見解は, 前述の Rich の考えで代表されている様に, 現象自体に少しも免疫的な色彩を認めて居ない。のみならず, 中にはアレルギーを個体にとって有害なものとし, かえつて結核菌に対する感受性を亢進すると極言するものさえある。この点もアレルギーを免疫に必要であると考える一元説の人々とは正反対の考え方である。Rich は, 結核ばかりでなく, 肺双球菌及び雑コレラ菌による実験から見ても, アレルギー性炎症自体に何等感染防禦力なく, 寧ろ特異的抗体が存在しない場合には, 血漿の昂進により菌の播布が促進せられる場合もあると云う (但し彼も極めて微量の菌を炎症部に注射した場合には, 菌の該部に於て消滅されることを認めているが, これを余り問題とせず専ら大量感染の場合について論議して居る。—後述), A. Klopstock, Pagel und Guggenheim¹²⁵), F. Klopstock¹²⁶) 等は, Koch 現象を免疫とは関係のない一種の随伴現象であると唱え, Selter も Koch 現象の抗菌的意義を否定し, これは単なる組織変調に過ぎず免疫と混同してはならない, と強調して居る。Corper⁹³) はアレルギーを個体にとって有害と考へ, Canetti¹²⁷) は肺の実質に対するアレルギーの利害得失を検討して, 害の方が遙かに多いのを見て居る。

C. 最近のフランス・南米学派の考え方—Fourestier の論説。

茲に紹介しようと思ふ第3の説は, ごく最近「結核自然感染及び BCG 接種時に於けるアレルギーと免疫の批判的研究」なる標題のもとに *Présse médicale* 誌に発表された Fourestier et Blanque-Belair¹²⁸) の論文に基づくものである。これは Fourestier 等が主として最近の南米学派の仕事を紹介しつつ, その data からアレルギーと免疫との関係についての彼等の見解を述べた論説で, 今日フランスに於て一部の学者の間に唱えられている新しい考え方である。Fourestier はその論説に於て, De Assis 等によつて代表されるブラジル学派の業績を「真に革命的な仕事」と称讃しつつ引用して居るが, 新しい考え方と云つて

もアレルギーと免疫との関係には同一の機軸によるか別の機軸によるかの2つの解答しかあり得ず, 結論的に見れば, Fourestier の考えは単なる二元説に過ぎない。然し我々がここに Fourestier の論説, 殊に南米学派の業績を紹介しようとする所以は, 彼等の考え方がこれまでと違つた新しい観点に立つているからであり, 更に, 彼等の観察した所が後述する我々のそれと甚だ近いものを持つているからである。とは云つても, 勿論我々の実験は彼等と全然異なつた方法に基づいて居り, 得られた結果は似かよつていてもその拠つて立つ立場には可なりな開きがある。殊にアレルギーと免疫とを一元的に観る (後述) 我々の考え方とは, 結論的に見ると正反対でさえある。同じような data からこの様な差が生れたのは, やはり我々の取つた解析的研究方法に基づくものと云わなければならない。

Fourestier はその論説に於て先ずこれ迄の二元説のデータを色々と挙げ, 結核アレルギーと免疫の間には何等平行性がなく両者は相反する現象である事を強調した後, 次の様な南米学派の業績を紹介して居る。南米の学者たちが行つた仕事の獨創性は, 同時接種法 (vaccination concomitante) とも呼ばれるべき BCG 接種法を考へ, これを人間に実施したと云う点にある。ここに云う同時, Concomitante と云う言葉は「自然感染と同時の」と云う程の意味である。De Assis 等が行つたのは結核家族に生れた嬰兒を対象としたもので, 既に感染しているか或いは直ちに感染することが避けられない 61 名の新生児に対して, 隔離をせずに伝染源に接したまま BCG を強力に連続接種して行つた。この方法は丁度狂犬病に於て, 感染後に弱毒疫苗を連日連続投与して強力に免疫し, 以て発病を免かせるのと軌を一にして居る。彼は先ず生後 2 週間の間に BCG を 30 mg 宛 3 回与え, 次で毎月 1 回 100 mg 宛の BCG 経口投与を続けた。De Assis は約 1 g に及ぶ大量の BCG を用いたこの同時接種法によつて, 極めて優れた免疫効果を見て居り, 1 年以上の観察に於て結核に罹患した者は 1 人も無かつたと云う。これと共に彼は皮膚アレルギーの推移を詳細に調べて居るが, 大多数のものは 1000 倍ツベルクリン (0.1 mg) に対し反応陰性であつた。この様に, 強く免疫するとツ反応が現われなくなる事は, 極めて注目すべき事実である。ツ反応陽性者又は結核患者に対して BCG 接種を行うことは我々の通常の常識に反する事であるが, この事が差支えないかどうかには就ては主として南米・フランス学派によつて詳しく追求されて居る。即ち Levitan, Lokhoff et Kosmode-Mianski¹²⁹), Radossavlievitch¹³⁰), Négret et Bretey¹³¹), Coulaud¹³²), Balanescu¹³³), Nedelkovitch¹³⁴) 等は動物について, Silveira et Medeiros¹³⁵), Silveira¹³⁷), Rosemberg¹³⁸) 等は人間について, 詳細な研究を行

い、何れも、BCG はツ反応陽性者、結核患者に用いて何等の害なく、寧ろ優れた免疫効果のある事を認めて居る。同時に多くの学者は免疫効果と共に屢々ツ反応が消失するのを見た。

De Assis 等南米の学者たちは、この様に、同時接種法と云う独特な方法によつて、何等の副作用なしに優れた免疫効果を見たのであるが、この事は BCG 接種法と云う實際面に於て一進歩を遂げたばかりでなく、学理的に見ても一つの新しい問題を提示したのであつた。上述の様に De Assis 等の方法に依つて免疫した場合、ツ反応が減弱乃至消失して行くことから、Rosemberg 等は BCG の反覆接種は脱感作的に働くと考えた。Fourestier も彼と同じく、個体は BCG 接種を繰り返して受けるうちに次第に脱感作されて行くと考え、更に彼自身の経験をも織り交ぜて、「結核に於ける理想的な免疫状態は、脱感作によるアレルギーの状態、或いは少なくともヒポアレルギーの状態、通常のアレルギー状態は寧ろ危険信号であり免疫にとつて有害である」と云う注目すべき考えを述べて居る。彼はこのようなアレルギー状態を免疫アレルギー《immuno-anergie》と名付けて次の様に云う。「眞の結核免疫はツ反応陰性となつた新しいアレルギー状態、即ち、自然的或いは人工的脱感作によつて生じた免疫アレルギーとも呼ばるべき状態にまで達しなければ得られないものである」と。

この様な見解に立つて見ればアレルギーと免疫とは単に平行しないばかりでなく、前者は寧ろ結核過程に於て有害であり、アレルギーと免疫とは反対な現象となる。Fourestier の二元説は彼の云う斯くの如き“immuno-anergie説”を基盤として立つている点に於て、これ迄の二元説を一步前進せしめたものと云う事が出来よう。

D. 折衷説 以上の一元説と二元説を比較して見て分る様に、両説は總ての点に於て正反対の立場と実験成績を示して居る。我々は両説の主張を通読して見て、何れが眞なりやの判断にただ困惑するばかりである。従つて2,3の学者はこの問題に関し折衷説を取らざるを得なくなつて居る。例えば Pavetzky¹⁴⁰⁾ は、Krause, Rich の両説はその外見の如く正反対のものではなく、両者の間には深い関係があると称し、我が國では戸田¹⁴¹⁾²⁰⁾ 及び門下の渡会²¹⁾ などが折衷説を唱え、「アレルギーも免疫も共に極めて複雑なる相より成るもので、一元説、二元説の何れを肯定し、何れを否定することも不可能である。結核免疫には必ずしもアレルギーの存在を必要としないが、全然無意義のものと考えられることも出来ない。但しその作用は結核免疫の他の因子の有する作用を越すものではない」と述べて居る。又 Worringner and Adnot¹⁴²⁾ はアレルギー及び免疫を相互に己れの法則に従つて経過して行くものと考え、Rehberg¹⁴³⁾ は

アレルギーと免疫の何れかが主であつて他は従属現象であると考えた。然し問題の焦点が、煎じつめた所、アレルギーと免疫を同一機転に基づく現象と考えるか異なつた機転による現象と観るか、の2点にかかつて居る以上、一元説と二元説の主張は妥協の余地のないものであり、その何れが眞であるかを追求する事が我々に課せられた主題でなければならぬ。我々は、如何に問題が複雑であらうとも、適当な方法によるならばやがて解明さるべき問題であると信じて居り、以下述べる如き実験を企図したのも本問題の一端を解決しようとする目的に外ならない。

III. ツベルクリン反応の解析から見た結核免疫とアレルギーの関係

1. まえがき

ツベルクリン反応は結核に於ける皮膚アレルギーの表現であり個体のアレルギー状態を調べるには最も簡単容易な方法であるため、結核アレルギーと云えば直ちにツベルクリン・アレルギーを意味するかの如く考えられ勝ちな程、広く用いられ普及されている反応である。然し緒言の項で述べた様に、反応の実施に當つてこれ迄一定の規格がなく、結果の解釈に當つては単に成程の陰陽のみを云々するに止まり、使用したツベルクリンの濃度に対して殆んど考慮が払われて居なかつた、と云う感みがある。例えば先に述べた如く、アメリカで0.00002 mg の PPD に対し、反応陰性のものには0.005 mg を以て再検して居る如き、或いは英國に於て10000 倍ツベルクリンから始めて陰性者には次第に濃いもので再検しているが如き、何れもかかる考慮の欠除を示すものである。ツ反応の成績は抗原抗体の量的関係如何によつて左右されるものであるから、何れか一方の量が増減すれば成績は当然変り得る。上の場合は抗原、即ちツベルクリンの濃度が変化して居るので、うすいツベルクリンで陰性だつたものが濃いもので再検すると陽性になると云う事は屢々見られることであるが、この際の意義は全く變つて来る。高濃度のツベルクリンに対し陽性を示すと云う事と、低濃度のそれに於て陽性であると云う事の意義は同一でない。従つて再検に際し前と同じ判定規準で成績を定めているのは決定的な誤りである。これ迄の諸家の研究に於て、ツ反応に於ける抗原抗体の量的関係を調べた報告は未だ無いので、我々は先づツ反応自体の解析的研究から始めることにした。即ち抗原量(ツベルクリン)を色々に変化せしめると共に、これを受ける生体側の条件(抗原の抗体)を色々に変化せしめ、これ等抗原抗体の総ゆる組合せに応じてツ反応が如何に変化して行くかを調べた。

2. 實驗方法

(i) 動物の群別 1群16頭迄64頭の家兎を4群に分

ち、1~3群までを免疫群としてBCGによつて免疫し、第4群は生菌接種群とした。抗体の量的解析を行う目的から免疫の程度を強度、中等度、弱度の3種に分け、夫々BCGを第1群には300mg、第2群には10mg、第3群には0.01mg宛接種し、第4群には人型菌仲野株を0.02mg注射した。接種場所は何れも静脈内であるが、第1群は極めて接種量が多いので、この他に皮下、腹腔内、睪丸内等のルートを用いた。

(ii) ツ反応実施法(第1表) 動物の免疫度(感作度)を知る1つの尺度として沈降反応を用い、夫々の異なつた抗体価を示す家兎に色々な濃度のツベルクリンを組合せてツ反応を行った。即ち菌量を変えて免疫する事により個体的、時期的に種々なる抗体価を示す状態を得るが(抗体価0より128まで)、一方ツベルクリンの濃度も変えて10倍、50倍、100倍、250倍、500倍、1000倍の6種を用意し、これ等抗原抗体の総ゆる組合せによるツ反応をラテン方格法に準じて行つた。我々の用いた抗原は上述の6種、抗体は0, 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64, 128の9種であるから、その組合せは全部で6×9=54通りであるが、各々の兎について全部6×6方陣を行わず任意の組合せを撰んで各頭共3×3方陣を作らせた。実際に行つた動物の総数、内訳、実施要領は第1表に示す通りである。

第1表 ツ反応実施表

抗体価	動物数		用いたツベルクリン稀釋倍数 (3×3ラテン方陣)					
	合計	内訳	10倍	50倍	100倍	250倍	500倍	1000倍
0	2頭	1頭	○	×	○	×	○	×
		1頭	×	○	×	○	×	○
1	3頭	2頭	○	×	○	×	○	×
		1頭	×	○	×	○	×	○
2	7頭	4頭	○	×	○	×	○	×
		3頭	×	○	×	○	×	○
4	9頭	6頭	○	×	○	×	×	○
		3頭	×	○	×	○	○	×
8	14頭	5頭	○	×	○	×	×	○
		2頭	×	○	×	○	×	○
		7頭	○	×	○	×	○	×
16	5頭	2頭	○	×	○	×	×	○
		1頭	○	○	×	○	×	×
		1頭	○	×	○	×	○	×
		1頭	×	○	×	○	×	○

32	9頭	3頭	○	×	○	×	×	○
		4頭	○	×	○	×	○	×
		2頭	×	○	○	○	×	×
64	8頭	3頭	○	×	○	×	○	×
		2頭	○	○	×	○	×	×
		3頭	○	×	×	○	×	○
128	2頭	1頭	○	×	○	×	○	×
		1頭	×	○	×	○	+	○

○ 用いたツベルクリン濃度

× 用いながつたツベルクリン濃度

ツベルクリンには旧ツベルクリンを用い、接種量は1個所0.2cc宛。48時間後に発赤の直径を測り、3個所の平均値(3×3ラテン方格法を用いたので)を取つて1つのツベルクリン濃度に於ける反応の大きさとした。判定規準としては一応10mmに陽性限界を置き、9.9mm以下のものを(-)、10mm~15mm迄を(+), 15.1mm~20mm迄を(++), それ以上を(+++)と定めた。

(iii) 沈降反応実施法 (イ) 抗原の製法 人型菌H株を大量培養してアルコール、エーテルで脱脂乾燥し、粉末状になつた菌体を乳鉢で磨砕しつつ100倍量の中性蒸留水で乳剤とする。これを振盪しながら100°C 30分宛3~4回十分に加熱浸出後、更に一昼夜37°Cの孵卵機に放置した後上清をSeitz濾過管で濾し、得られた澄明な濾液を沈降反応用抗原として用いた。(ロ) 抗体 BCG免疫及び結核罹患家兎血清を用い、これを1.5%アラビアゴム溶液で階段的に稀釈し、型の如き重層法によつて2時間後に抗体価を測定した。

3. 實驗成績

實驗 1. 抗体価の消長と免疫度の関係に就いて(第1図)

上記4群の家兎から10日目毎に任意の數頭を撰んで採血し、各個体の示す抗体価の平均(幾何平均)を取つてグラフにして見ると第1図の如くなる。この表から明らかな様に、大量の菌を用いて強く免疫する程血中抗体価の現われ方は高い。例えば300mgのBCGで強度に免疫した第1群では、10日目に於て既に抗体価10を示して居るが、BCG 0.01mgによる弱い免疫の第3群ではこの時期に未だ血中抗体が證明されず、平均抗体価がこの値、即ち10を示す様になるのは50日目以後のことである。図に於て第1群と第3群を比較して見ると、同一時期に於ける抗体価は常に第1群の方が數倍も高く、同程度の抗体価を示すに要する期間で比較して見ると第1群の方が遙かに早い。第2群は丁度第1群と第3群の中間に位し、仲野株0.02mgを

接種された第4群はこの実験に於て略々第3群と同じ様な経過を示した。次に抗体価の到達し得る最高値を調べて見

の濃度のツベルクリンに対しては抗体価が高くなるにつれ、次第にツ反応は陰性化して行く。これを抗体価の側から見れば、中等度の抗体価を示すものが、どの稀釈のツベルク

第2表 抗原・抗体の各種組合せによるツ反応成績

ツベルクリン濃度	0	1	2	4	8	16	32	64	128
10倍	—	++	++	+++	+++	+	++	+	—
50倍	—	+	+	+++	+++	+	+	—	—
100倍	—	+	+	+++	+	+	+	—	—
250倍	—	—	+	+++	+	—	—	—	—
500倍	—	—	—	+++	+	—	—	—	—
1000倍	—	—	—	+	+	—	—	—	—

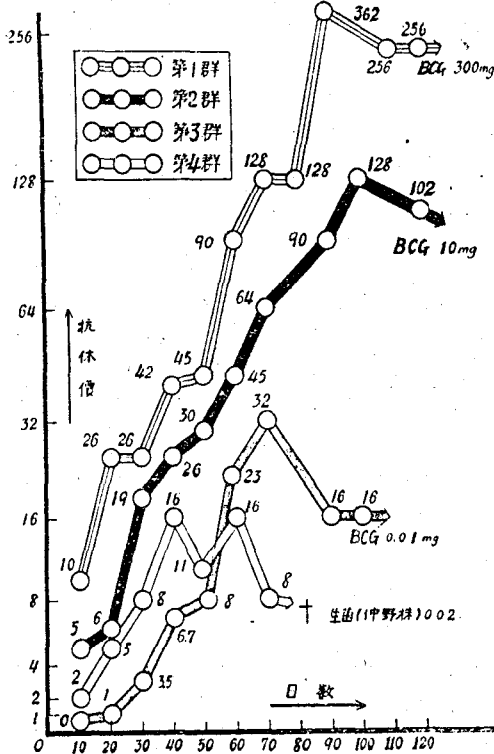
リンに対しても最も強く反応し、抗体価128位の高いものになるとかえつて反応が弱くなりこの実験では総てのツベルクリンに対して反応陰性であつた。又この表と第1図とを対照して見ると、各接種量に対するアレルギー発現の時期を知ることが出来る。例えば BCG 300 mg の接種を受けた動物の、10日目に於ける抗体価の平均値は第1図に於て10であるから、第2表の抗体価の欄で8と16の間にある訳であり、この様な菌量で免疫した動物は既に10日目に於て皮膚反応を示すことが分る。BCG 0.01 mg を接種した第3群は10日目に於て血中抗体を示さないから、この時期には未だツ反応が発現しない。かかる量で免疫した動物は20日目頃から漸くツ反応が現われ始めるが、平均抗体価が1であるから、第2表によつて1000倍ツベルクリンには反応せず、100倍以上のツベルクリンを用いた時のみ反応陽性となることが分る。これに反し BCG 10 mg を与えた第2群は10日目で既に1000倍ツベルクリンに反応し、上述の如くツ反応から見る時はこの群の反応性が最も

第3表 免疫度とツベルクリン反応の関係

ツベルクリン濃度	免疫度		
	A. 強度免疫	B. 中等度免疫	C. 弱度免疫
10倍	+++ 14.68(57)	+++ 20.98(54)	++ 15.91(21)
100倍	— 6.26(45)	++ 16.19(64)	++ 12.23(21)
1000倍	— 0.4(27)	++ 12.89(39)	— 5.3(15)

下: 動物、ツベルクリン濃度、接種回数、接種時期

大きい。300 mg の大量で強度に免疫した第1群は勿論10



第1図 各群抗体価の消長

ると、第1群は非常に高く、個体的には512と云う高い値を示したものもあり、平均最高値は362を示しているが、第3群では平均が高々32に過ぎない。一方次の章で述べる感染試験の解析的研究に於て、感染試験の結果、抗体価の高いものは低いものに比して高い免疫(抵抗)を示した(第4表参照)。従つてこの2つから、免疫の強さと抗体価との間には大体平行関係のあることが分る。即ち強く免疫(感作)された動物は抗体価が高く、逆に抗体価の高い動物は感染に対する抵抗が強い。結核免疫を沈降反応のみから論ずることの出来ないのは勿論であるが、免疫の強さを数字的に表わす1つの方法として我々は沈降反応による抗体価を用いて見た所、その力価の消長は略々免疫の強さと平行するものであり、これを以て免疫の程度を測る1つの尺度としても大きな誤りを犯すものでないことを此の実験から確かめる事が出来た。

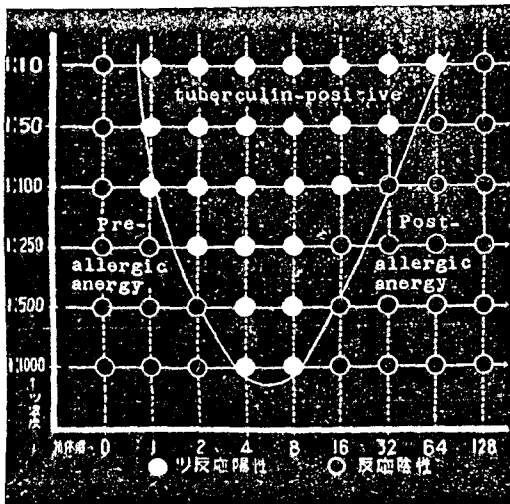
実験2 抗体価とツ反応の関係について(第2表、第3表)

色々な抗原・抗体の組み合わせで行つたツ反応の成績を調べて見ると第2表の通りである。これから分る様に1つ

日に於て皮膚反応を示すが、この群は濃度の高いツベルクリンに対して強い反応を示すけれどもすいものに対しては表の如くかえつて第2群よりも反応が弱い。以上の関係を更に簡単に観て見ると第3表の如くなる。即ち抗体価とツ反応の間には常に厳格な一定の関係があり、一定量の抗原に対しては、抗体が中等量存在する時ツ反応が最も強く、これより抗体が多くなると少なくなるとも反応は弱まる傾向を持つ。例えば第3表で見ると、1000倍ツベルクリンに対しては抗体量中等度のB群のみ陽性で、これより抗体の少ないC群、多いA群共に陰性であり、更に100倍ツベルクリンで調べてもB群は中等度陽性を示しているのに、これより抗体の多いA群が陰性であることは注目すべきである。即ち抗体が適度にある時生体はアレルギーの表現を取るが、更に十分抗体が増えれば免疫として表現され、ツ反応が消失する。然し免疫といふアレルギーと云つても何れも相対的なもので、中等量の抗原に対して免疫を示した個体も、更に大量の抗原に対しては再びアレルギーとして表現される。これは、例えば第3表に於て、A群の100倍ツベルクリンに対する態度と、10倍ツベルクリンに対する態度とを比較して見れば明らかである。

4. 實驗の1, 2の總括並びに考按 (第2図)

我々は先ず結核アレルギーの1表現としてツ反応を扱ひ、ツベルクリン・アレルギーを解析することによつて結核に於けるアレルギーと免疫との関係を窺ひ知ろうと試みた。過去長い間に亘つて両者の関係を追求しようと志した学者の数は極めて多いが、同様な実験を行いなからそのデータが不一致である事の原因の1つとして、かかるツ反応の解析的研究が行われて居らず、而も、アレルギーの標識となるべきツ反応の不統一について少しも反省されて居な



第2図 抗体価とツ反応の関係

かつた事を挙げ得ると思う。この実験が示す様にツ反応の成程は抗原と抗体の量的関係如何に応じて色々に変化するが、一定抗原について見ると、抗体が中等量の時のみ皮膚アレルギーが現われ、これより抗体が多くなると少なくなるとも反応は現われない。第2図は第2表を基としてツベルクリン・アレルギーと抗体との関係を図型化したものであるが、横線の矢印が示す様に、抗体価が零又は極めて低い時には反応が現われず (Normergy), 次第に抗体価が高くなるにつれて反応は強くなり (Allergy), 更に抗体価が高くなれば反応は再び消失する (免疫)。この関係はツベルクリンのどの稀釈に於ても見られるが、濃いツベルクリンを用いる程アレルギーを示す範囲が広がる。以上は抗原を一定にして眺めた場合であるが、次に抗体を一定にし抗原の量を変じて考えて見よう。これは図に於ける縦の線の関係で表わされる。免疫もアレルギーも相対的なものであるから、或る濃度のツベルクリンに対して陰性を示し、免疫として表現された個体も、それより濃度の高いツベルクリンを用いればアレルギーとして観察される。一般的傾向として、抗体価が高くなる程ツ反応が現われ難くなるのは事実であるが、これとても絶対的なものではなく、十分に濃度の高いツベルクリンで反応を行えば、容易にツ反応を陽性に出ることが出来る。免疫が絶対的な状態でないのと同じように、アレルギーも亦絶対的・固定的な状態ではなく、抗原とこれを受ける個体側の条件、即ち広義の抗体との量的関係如何によつて定まる相対的・連続的な状態である。云い換えると、アレルギーと免疫とは対立した2つの状態ではなく、1つの状態が見方により或いはアレルギーとして、或いは免疫として観察されるのである。従つてツ反応陰性の示す意義は、常にツベルクリン濃度と抗体価との関連に於て判断されなければならない。このことを考慮に入れず単に結果の陰陽のみについて判断すれば、大きな誤りを犯す恐れがある。

茲で問題となるのは、我々が結核免疫の程度を表わす1つの方法として沈降反応を採用したことであろう。我々の用いた抗原は結核菌の中性加熱浸出液で、その主な成分をなすものは polysaccharide である。菌体 polysaccharide が結核免疫にどれだけ関与しているかは疑わしく、これに対する抗体が果して結核免疫と何の関係を持つか、と云う点に疑問を持つ学者もあるであらう。然しかかる意味から云えば結核に於て如何なる血清反応を用いたとしても、同じ疑問が残ろう。結核に於て免疫と直接の関係を持つ抗体と云うものは存在しないからである。我々は抗原、抗体の解析的研究を始めるに當つて、結核免疫の程度を数字的に表わす方法はないかと色々な方法を比較して見た結果、沈降反応による抗体価の消長がよく結核免疫の程度と平行す

ることを知った。即ち強く免疫する程血中抗体価は高い値を示し、逆に抗体価の高い動物は低い動物よりも感染に対する抵抗が強い(第4表)。この2つの事実から結核免疫の強さと沈降反応による抗体価との間には、大体平行関係の成立する事が確かめられた。結核に於て免疫に直接参与する抗体、或いはツ反応に特異的に与る抗体と云うものの存在が確定されていない今日(将来に於てもかかる抗体が見出される可能性はないであろう)、少なくとも実験的結核症に関する限り、免疫の強さを数字的に表わす1つの尺度として抗体価を用いても大きな誤りはないようである。第4表に於て抗体価の高い動物は感染に対して抵抗が強いが、又現実にかかると抗体価の高い動物は相当強く免疫した動物であつた。従つて我々が本論文に於て用いる抗体と云う言葉は沈降素そのままを意味するのではなく、免疫と云う概念を代表しての広い意味のものである。云い換えれば「抗体価が高い」と云う事は「免疫度が高い」と云う事と同じ意味である。第1実験の目的は結核に於て免疫の程度を数字的に表わす尺度があるか否かを調べたのであつて、何が結核免疫を代表する抗体であるか、を調べたのではない。この目的からすれば用いられる抗原が結核免疫と直接関係を持つものでなければならぬと云う理由はないであろう。恰も梅毒と何の関係もないワッセルマン抗原で梅毒の診断が出来る様に、結核免疫と直接のつながりを持たない我々の抗原が、結核の真の免疫度と平行する抗体価を示したとしても不思議はない。この場合、抗体価は真の免疫度と平行すると云うだけであつて真の免疫度を現わしていると云う意味ではなく、更に沈降素が結核免疫を代表していると云う意味でもないのは勿論である。我々はこの様な意味から、単に免疫が「強い」或いは「弱い」と云う代りに、数字的にその程度を表わす尺度として今後この抗体価を用いて行き度いと思う。

第2に問題となるのは最近我が国の2,3の学者によつて、ツ反応にも Zone phenomenon が認められると唱えられて来た点であろう。即ち進藤^{(149)~(152)}、金子⁽¹⁵³⁾、降旗⁽¹⁵⁴⁾は通常用いられる2000倍稀釈のツベルクリンで反応陰性のものの中、これよりうすい12500乃至32000倍ツベルクリンに反応する者のあることを報告し、ツ反応に於て少なくとも2つの反応系が成立するものと考えた。假令 Zone phenomenon の現われる頻度は微々たるものであるにしても、若しこれが真であるならば我々の解析的研究はこの事を如何に説明すべきかが問題となつて来よう。この点に就いて著者等の1人荻田⁽¹⁵⁵⁾は進藤等が行つたと同じく小学校児童を対象として詳細に追試して見た。その結果は彼等のデータとは著るしく異なつて、3倍以上に及ぶ観察例数から唯の1例もこの現象を認めることが出来なかつた。

これは単に probability の問題で偶然そのようなチャンスにぶつからなかつただけだ、と云うかも知れない。故に少しく理論的にこれを考察して見よう。およそツ反応に限らずすべての皮膚反応に於て、最も正確な成績と結論を得るためにはラテン方格法を用いるべきである。この方法に拠つてはじめて個体差、接種場所による差、手技の誤差、その他未知の誤差を分析することが出来、これを除くことが出来る。然し人間に於てこれを実施する事は殆んど不可能であろう。その代り、人間に於てツ反応の大きさから何らかの結論を引き出そうとする時は、必ず上述の誤差を念頭においてその判定に慎重を期さなければならない。我々は動物のツ反応を行うに當つて常にラテン方格法に拠つてゐるが一度も Zone phenomenon を認めたことはなかつた。但し、異なつた濃度のツベルクリンによる発赤に就いて、強いて特定の2点を択んで比較すれば、高濃度のツベルクリンによる発赤がかえつて小さいと云う事も稀には有り得る。例えば $n \times n$ 方陣を作つてラテン方格法を行えば、同じ濃度のツベルクリンが n 個所に注射される訳であるが、勿論 n 個所とも同じ大きさの発赤を示すと云う訳には行かない。何に起因するのかは分らないが、時にはその中の1つが飛び離れて小さい値を取る事もある。特にこの様な1点を取つてより低濃度のツベルクリンによる発赤(而も大きいもの)と比較するならば上述のようなことも有り得ようが、かかる比較は許されない。 n 個所の平均を取つて比較し、而も諸変動を分析して検定するならば、ラテン方格法は、常にツベルクリン濃度が高い程発赤は大きい事、云い換えれば Zone phenomenon は認められないことを教えて居る。ツ反応の成績を云々するには、唯1個の偶然かも知れぬ値を取つて判断すべきでなく、常に全体の平均から判断しなければならない。人間の場合の様に1つの濃度について唯1個所しか接種出来ない場合(進藤氏等の実施したのはかくの如きものである)特に慎重を要する所以である。我々は、2000倍ツベルクリンに対し陰性にも拘らずこれよりうすい濃度に陽性であつたと云う彼等の観察そのものを否定するものではない(この事は我々も動物に於て局所的には経験して居る)。唯これを直ちに Zone phenomenon と結論する事には、上述の理由から賛成することが出来ないのである。

次に我々の実験から、実際問題として集団検診時及びBCG 予防接種に際してのツ反応の意義について論じて見たい。我が國の結核予防法によれば、ツ反応陰性者は強制的にBCGの接種を受けなければならない。この場合、陰性者は結核菌の感染を受けた事が無い、と云う考えが前提となつて居る。この考え方には少しく検討を加えて見る必要が無いだろうか? ツ反応陽性者が過去又は現在に於て、

例 (negative energy を除いて) を体験したものが、少なからずある筈である。これを Jakobsson¹⁷²⁾ などの如く technical error として片付けてはならない。文献を拾つて見ると、この様なツ反応陰性の結核患者について報告した次の様な例を挙げる事が出来る。Hart¹⁹¹⁾ は 1932 年結核患者 463 名中 2.7% がツベルクリン 1 mg (100 倍) に反応せず、3% が 3 mg に反応しなかつたと発表、1943 年 Hevall¹⁹²⁾ は一般状態良好で合併症を持たぬ結核患者 7 例についてこの様な case を詳細に報告し、最近では Kvinnsland¹⁹⁶⁾ が 4000 人中 2 名、Lichtenstein¹⁹⁷⁾ は 11749 名の患者中 (結核でない者も含めて) 0.03% に活動性結核患者のツ反応陰性例を見て居る。我が国では浅野¹⁹³⁾ (140 名の結核感染小児に 18 例の陰性例)、吉田¹⁹⁸⁾ (ツ反応陰性者 43 例中 25% に X 線所見を観察)、寺島¹⁹⁹⁾ (ツ反応陰性者 110 名中 X 線的に所見あるもの 30% を観察)、岡田²⁰⁰⁾ (1.64% に陰性例を観察)、後藤²⁰¹⁾、荒川²⁰²⁾、近藤²⁰³⁾、田川¹⁹¹⁾、砂川¹⁹²⁾、秋月²⁰⁴⁾、安宅²⁰⁵⁾、渋谷²⁰⁶⁾、大沢²⁰⁷⁾ 等の報告がある。特に大沢は 60 名の開放性結核患者中約 1/4 の高率に陰性例を体験した。以上の諸家の中、ツ反応を抗体価との関連に於て観察した者は 1 人もなく、大沢は、マンロー反応によつて結核未感染者と既感染者を区別することは困難であると述べ、里見²⁰⁸⁾ も同じ意見でツ反応自体に対し疑義を示して居る。然し我々の既に述べた所から見れば、結核患者と雖もツ反応が見られない場合があつて何等不思議はない。要するにツ反応の意義は、抗原と抗体の量的関係を考慮に入れて、もつと立体的に考えなければならぬのである。かくしてこそ、アレルギーと免疫との関係、及びこれに伴う色々な矛盾は、はじめて明らかにされて行くであろう。

5. 本章の結論

(1). 従来のツ反応は、成績の陰陽のみについて判断するに止まり、使用したツベルクリンの濃度に対して殆んど考慮が払われて居なかつた感みがある。然しアレルギーも抗原・抗体反応の現われである以上、その量的な解析が必要であつて、生体はその組み合わせ如何に応じ、或いはアレルギー、或いは免疫の表現を取る。従つてツ反応の陰陽のみを問題にするのは意味がなく、同一個体もツベルクリンの濃度如何によつて陰陽何れともなり得る。

(2). 一般にツ反応は抗体価が高くなるにつれ次第に現われ難くなる傾向がある。即ち抗体が適度にある時、生体はアレルギーの表現を取るが、更に十分抗体が増えれば免疫として表現され、ツ反応が消失する。然し免疫もアレルギーも相対的な状態であるから、或る量の抗原に対して免疫を示した個体も、更に大量の抗原に対しては再びアレルギーとして表現される。

(3). 従つて新しい観点からアレルギーを 2 種に区別す

る事が出来る。1 つは抗体が少な過ぎるために反応が現われないものであり、他は多過ぎるために現われないものである。我々は夫々これを preallergic energy 及び post-allergic energy と名付けたが、後者は新しい概念で結核に対し強い抵抗を示す。

(4). 抗原 (ツベルクリン) を一定にして論ずれば、抗体が中等量の時のみツ反応が現われ、これより抗体が多くても少なくとも皮膚アレルギーは見られない。即ち個体はノルメルギーの状態からアレルギーの状態を経て免疫へと進む。

IV. 感染試験から見た結核免疫とアレルギー

1. まえがき

前章に於て我々は、抗体価即ち免疫度とツ反応の関係を追求した。この際の抗原は感染能力を持たぬツベルクリンであつたから、次に我々は抗原として毒力生菌を用い、抗体価と感染防禦力の関係を調べて見た。即ち種々なる程度に免疫された動物に菌量を変じて感染試験を行い、抗原抗体のそれぞれの組合せに於ける動物の抵抗、病理組織学的変化を追求した。この実験は一方に於て、我々の用いた抗体価が、感染防禦力と云う意味に於ての眞の免疫と平行するものであるか否かを知らしめるものである。

2. 実験方法

(i). 動物の群別 体重 2 kg 前後の家兎を色々な量の BCG で免疫し、2 箇月後に抗体価 (方法は前実験と同じ) を測定する。はじめ免疫した頭数は 150 頭であるが、偶発的な事故死によるものを除いて実際に実験に使われたものは 133 頭であつた。その抗体価別の内訳は、抗体価 0 (免疫しない動物) のもの 15 頭、1 のもの 7 頭、2 のもの 14 頭、4 のもの 10 頭、8 のもの 12 頭、16 のもの 20 頭、32 のもの 20 頭、64 のもの 19 頭、128 及びそれ以上のもの 16 頭で、これを第 4 表の如く、各抗体価の家兎が各群路々同数に含まれるようにして 3 群に分けた (抗体価別の頭数の加減で各群が全く同数にならなかつたのは止むを得ない)。実際に実験に役立つ動物数は 1 群 32、2 群 43、3 群 52、計 133 である。

(ii). 接種菌量及び判定 人型結核菌 (仲野株) 生菌を第 1 群には 50 mg、第 2 群には 1 mg、第 3 群には $1/100$ mg 宛何れも静脈内に接種した。各群には抗体価 0 から 128 までの家兎が夫々 7 ~ 8 頭平均に含まれて居るがその内 1 部は放置して生存日数を調べ、1 部は 60 日目に屠殺して病理組織学的な変化を調べた。但し余り頭数が少なく 2 部に分け得ないものでは 60 日付近で結核死した生存日数調査動物の病理所見をそのまま観察して 60 日目屠殺のそれに

代えた。第4表に於て*印を付したものがそれである。病理組織学的な判定は全く所見のない(-)から(Ⅳ#)まで所見の程度を9つに分けたが判定基準は第4表下部に記入した通りである。

3. 実験成績

実験 3. 抗体価と感染防禦力の関係に就いて (第4表)

以上の如き抗原抗体の色々な組合せによる感染試験の結果を纏めて見ると第4表の如くなる。生物学的誤差を許

容する限りに於て表を見れば、抗体価は大体に於て結核の免疫(菌に対する抵抗)とよく平行すると云うことが出来る。即ち抗体価が高くなる程同じ量の菌に対しては生存日数も延び組織学的所見も軽くなる。1/100 mgの菌量を用いて感染試験を行つた第3群に於てこの関係は最も明瞭に認められた。表で見る様に免疫されて居ない動物は平均73.5日で何れも結核死を來たし、60日目に見た肺の所見も病巣が肺の大部分を占めているが、これより抗体価が上昇する

第4表 抗体価と感染防禦力の関係

抗体価 検査例	所見	50 mg		1 mg		1/100 mg	
		所見	平均	所見	平均	所見	平均
0	生存日数	47, 65, 52, 39	51.6	69, 70, 52, 59	62.5	81, 71, 74, 68	73.5
	剖見	++++	++++	++++	++++	++++	++++
1~2	生存日数	43, 51, 60, 71	56.3	78, 82, 69, 90	87.3	98, 81, 59, 86	81.0
	剖見	+++	+++	+++	+++	+++	+++
4~8	生存日数	31, 62, 47, 80	55.0	90, 96, 112, 89	96.8	106, 90, 126, 130	113.0
	剖見	+++	+++	+++	+++	+++	+++
16	生存日数	54, 72, 35,	40.3	119, 71, 95,	95.0	174, 91, 140, 131	134.0
	剖見	+++	+++	+++	+++	+++	+++
32	生存日数	22, 34, 70, 29	38.8	113, 85, 127, 98	105.7	180, 75, 152, 135	135.5
	剖見	++	++	++	++	++	++
64	生存日数	17, 14, 14, 16	15.3	96, 82, 90, 101	92.3	S, 175, 190, S	>182
	剖見	+	+	+	+	+	+
128	生存日数	13, 15, 12,	13.3	82, 73, 91,	82.0	S, S,	S
	剖見	-	-	-	-	-	-

— = 全く所見のないの、 ++ = 幸じて所見を認めぬもの、 + = 粟粒大程度の病巣を少数認めぬもの、 +++ = 粟粒大乃至米粒大の病巣を認むもの、 ++++ = 全肺の大部分の病巣を認めぬもの、 ++++ = 病巣更に肺の大部分融合しているもの、 ++++ = 病巣部の面積が全肺面の1/4内外に及ぶもの、 ++++ = 病巣部の面積が全肺面の1/2を占めるもの、 ++++ = 病巣部が全肺面の大部分を占めるもの、 S = 200日に経過して生存しているもの

につれて次第に菌に対する抵抗を増し、抗体価128に至ると完全に菌に抵抗して動物は斃死せず、病理学的所見も殆んど見られない様になる。第2群に於ても成績は同様であるが、第1群は著るしく廻きを異にする。即ち50mgと云う大量の菌を静脈内に感染せしめた場合は、免疫されて居ない動物よりもかえつて高度に免疫された動物の方が遙かに早期に死亡する。抗体価64乃至128のものでは、実験に用いた7頭の悉くが何れも僅か2週間内外で斃死した。然しこれは結核死によるものでなく、アレルギー性のショック死であると考えられる。尙、当然の事であるが、同じ抗体価の動物間に於ては感染菌量が少ない方が多いものより病変が軽い。

4. 考 按

色々の抗体価をもつた動物に菌量を変えて感染試験を行つて見ると、前実験に於ける抗体価とツ反応の関係に似た成績を見出すことが出来る。この実験から見れば、一定

の感染菌量に対し抗体が中等量存在する時にアレルギーが見られ、これより抗体が多ければ免疫、少なければ感染が起る。アレルギーの発現に関係しては(この実験よりも後章に於て尙一層はつきりするが)、第1群の成績から推測することが出来る。即ち生体は、抗原と抗体のバランスに依つて或いはアレルギー或いは免疫の表現を取るもので、感染菌量に対し反応すべき抗体(体液性の抗体のみを指すのではなく、免疫と云う概念を代表しての広い意味のものである事は前に断つた)が少ない場合乃至は抗体を持たない場合には感染が成立し(ノルメルギー反応)、菌量に比し抗体が非常に多量ならば生体は完全な免疫を示す。この実験の第1群に見られた様に、多量の抗体が存在する所に偶々非常に大量の菌が反応すれば、この時の強い抗原抗体反応が、アレルギーと云う不測の形をとつて我々に観察される。第4表に於て動物は2週間内外で斃死したが、これが結核死でなくアレルギー性のショック死である事は、時間的関

係ばかりでなく組織学的に結核病変が全く見られなかつた事からも明らかである。アレルギー有論を説ける学者もあるが、これを第1群の成績のみから結論する訳には行かない。アレルギーは第1群のみに起つていてではなく、第2、第3群にも等しく起つている筈である。アレルギーが抗原抗体反応である以上、抗原と抗体のお互の量的関係の多少に応じて、現われるアレルギーの程度に強弱があるのは当然であろう。第1群は感染菌量が多過ぎたために、他の群に見られる免疫の部分がか scale out したもので、若し菌量とのバランスに於て抗体がもつと多量であるならば、アレルギーの状態を経過して免疫の表現へと移つて行くであろう事は、第2、第3群の成績から推して必ずしも無理な考え方ではあるまい。この意味から、アレルギーは免疫に到る前段階と見る事が出来ようが、この様な考え方は後章に於て更に明らかになると思う。

5. 本章の結論

(1). 一般に抗体価が高い程度菌に対する抵抗も亦強い。この事と実験1の成績から、沈降反応による抗体価は結核免疫の程度を表わす1つの尺度として用い得る。

(2). 結核に於て感染試験を行つて見ると、抗体が中等量存在する時アレルギーが見られ、これより抗体が多ければ免疫、少なければ感染(ノルメルギー反応)が起る。

V. 脱感作による結核アレルギーと免疫との関係

1. まえがき

古くから、結核個体にツベルクリンのような物質を頻回注射して行くと次第にツ反応が現われなくなる事が知られて居たが、この様に脱感作された個体に於て、菌に対する抵抗は少しも失われていない事を観察して、アレルギーと免疫の解離を主張する学者は可なり多い。先に述べた Selter は、最初一元説を唱えて居たが、ツ反応陰性の動物に屢々強い免疫を有するものがある事を観察し、アレルギーと免疫とは関係のない別個の現象であると考えに至つた。二元説を唱える学者にはこのような観察から出発した者が多く、両者の解離を脱感作によつて実験的に証明した者として、Burnet²⁰⁹⁾、Birkhaug⁸⁹⁾、Branch and Knopp²¹⁰⁾、Derick, Branch & Crane²¹¹⁾、Clawson and Baker¹²³⁾、Duprez⁸⁶⁾、Friedenwald²¹²⁾、Manaud²¹³⁾、Pagel¹²⁰⁾、Rosch und Bierbaum²¹⁴⁾、Rothschild et al⁸⁸⁾、Schermann & Egbert²¹⁵⁾、Sorel¹¹⁶⁾、Siegl¹⁰⁶⁾、Weinzirl & Bohart²¹⁷⁾、Weinzirl & Thayer¹¹⁰⁾、Weinzirl, Thayer & Hirschmann²¹⁸⁾、Weinzirl & Weiser²¹⁹⁾、今村・貴島²²⁰⁾ その他を数え挙げることが出来る。然し結核に於て脱感作に伴う血中抗体価の消長を調べた文献は甚だ少なく、之と免疫との関係に触れた

ものとしては僅かに Higginbotham²²¹⁾ 外 2~3^{121, 125) 124) 222)} を挙げ得るに過ぎない。纏つて一方、同じくアレルギー反応である Arthus 現象と血清抗体量との関係に就いての業績を文献的に尋ねて見ると、この方面では可なり多数の研究が見出される。即ち皮膚の Arthus 現象の強さが血清抗体量と平行するか否かについて、Opie²²³⁾~²²⁵⁾、Grove²²⁶⁾、Kahn^{227) 228)} 以来活潑な論争がなされているが、Culbertson²²⁹⁾、緒方(富)他²³⁰⁾~²³⁴⁾、Cannon and Marshall²³⁵⁾ 等の広範な実験により、今日では大体両者の平行関係が成立すると見る者が多い。この平行関係は被動感作、脱感作の場合も成立するか^{229) 231)~234) 236)}、上述の脱感作は何れも大量抗原を短時間内に、又は一度に与える方法 (Besredka の Antianaphylaxis, 又は Urbach の Deallergisierung) が取られて居る。これに対し最近小野江²³⁷⁾、志田²³⁸⁾ は卵白アルブミンの増量的頻回注射によつて動物を脱感作し (Urbach の Desensibilisierung)、これによつて Arthus 現象の強さと血中抗体量の平行関係が解離することを観察した。Arthus 現象の場合に比較し、結核脱感作時のツ反応と抗体量との関係を論じた論文が極めて少ないのは寧ろ意外であるが、この点を調べた上記 Higginbotham 等 2, 3 の報告を通読して見ると、何れも血中抗体量とツベルクリン・アレルギー乃至は免疫との間に格別な関係を認めて居ない。但し彼等が血中抗体量を測る方法として何れも補体結合反応に拠つて居るのは些か無意味な様に思われる。これでは単に補体結合性抗体とアレルギーとの関係、乃至は前者と免疫との関係を調べるだけに止まり、更に進んでアレルギーと免疫との関係を論ずる事は出来ない。何となれば、補体結合性抗体が結核に於て免疫の程度を示すと云う保証はないからである。これに反し我々は既に、沈降反応による抗体価を用いればかかる難点は無いらぬ事を証明した。故に我々は脱感作の意義を追求せんとするに当り、この方法によつて脱感作に伴う血中抗体価の消長を調べ、更に、この消長は結核免疫と平行するものである事を手がかりにして、脱感作アレルギーと免疫との関係を追究せんと試みた。この様に、脱感作を、ツ反応、血中抗体価、免疫度の相関関係から眺める事は、結核に於けるアレルギーとの関係を解く上の一つの重要な鍵を与えるものと思う。

2. 実験方法

(i). 動物の群別 体重 3 kg 前後の健康な成熟家兎 48 頭を選び、夫々人型菌仲野株 1/50 mg を耳静脈より感染せしめた後これを 3 つの group に分けた。第 1 の群は結核死菌による脱感作群で、仲野株加熱菌 per cc 1/100 mg のもの 0.1 cc より始めて次第に増量し、最後には per cc 10 mg の菌液 0.5 cc に至る迄連日皮下に接種した。第 2 群はツベルクリン脱感作群とし、同じく漸増的に 1000 倍ツベルクリン

リン 0.1 cc から 10 倍ツベルクリン 0.5 cc に至る迄を連日皮下に接種して脱感作した。残る 16 頭の第 3 群は結核感染後脱感作を行わずにその儘放置し、脱感作群に対する対照とした。

以上の 3 群は 10 日目毎に採血して抗体価を測定し同時にツ反応も検査した。変動を避けるために採血の前日及び当日は脱感作を休んだ。我々はこれを感染後 120 日まで続けたが、経験上 10 日目毎に心臓穿刺による採血を繰返して行くと相当動物は衰弱し実験途中で死ぬものが出て来るので、1 回には任意の数頭を撰んで採血し、この平均を取つて群全体の消長を見る事にした。従つて 1 頭の兎は 4 ~ 5 回の採血で済み、事故死するものは無かつたが、終りに近づくにつれ結核死するものが増えて来て、採血頭数が減つて来たのは止むを得ない。尙対照の第 3 群は 70 日前後から結核のため斃死するものが急激に増加し、残り少なくなつたので血中側の測定は 70 日を以て打ち切つた。

以上と同時に、脱感作と云う操作が結核の進展乃至経過に如何なる影響を及ぼすか、を見る目的で、1 群 8 頭宛、上記と全く同じ 3 つの群を用意した夫々第 4、第 5、第 6 群とした。菌感染、脱感作法等何れも第 1、第 2、第 3 群と同様であるが、この群は脱感作によつてツ反応を陰性化せし

めるのが目的ではなく寧ろ脱感作療法の意味であるので、増量の仕方をより注意深く行つた。又ツベルクリンもアレルギーであるから、ツ反応を検する事自体が結核の経過に影響を及ぼさない様、この群はツ反応を実施しなかつた(ラテン方格法の方式でツ反応を行うと 1 回にかなりの量のツベルクリンが注射される)。即ち第 1 ~ 3 群はツ反応の現われ方と血中抗体量の関係に重点をおき、第 4 ~ 6 群は脱感作と免疫の関係を主として見ようとした、後者に於ては (a) 一定時日の後、殺して対照と比較し菌数、病理組織学的変化の差違を調べる事、(b) 放置して生存日数への影響を調べる事、(c) 脱感作動物の感染防禦力を見る事、等の方法があるが、今回は (b) のみを行つた。

(ii) ツ反応実施法 (iii) 沈降反応実施法
共に第 III 章に述べた所と同じ。

3. 実験成績

実験 4. 脱感作に伴なう血中抗体価の消長について (第 5 表、第 3 図)。

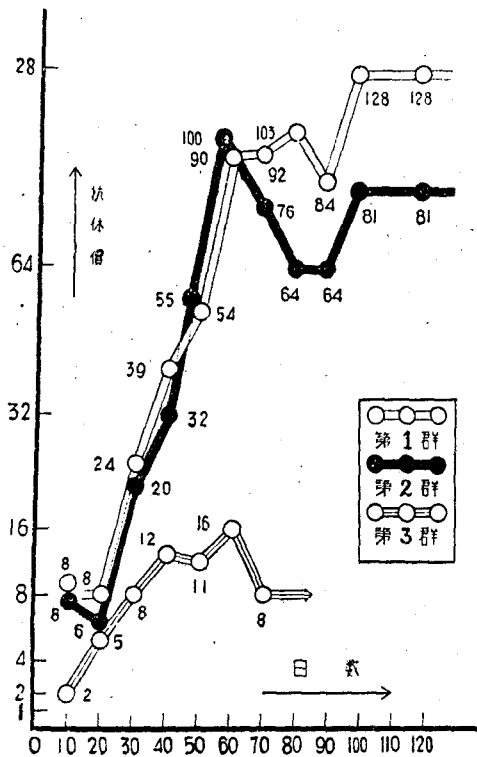
脱感作群及び対照群の家兎から任意の数頭を撰んで採血し、その抗体価を感染後 120 日迄 10 日毎に調べた結果は第 5 表の如くである。この表は各群家兎の血中抗体価の分布を示すものであるが、群毎に抗体価の平均を取り (幾

第 5 表 脱感作による血中抗体価の分布

抗体価	日 数											
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	120	
1												
2												
4	××××	××										
8	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
16												
32												
64												
128												
256												

○ : 第 1 群 (死菌脱感作) × : 第 3 群 (対 照)
● : 第 2 群 (ツベルクリン脱感作)

何平均), 日数を追つてこれを curve につないで見ると第3図の如き消長を示す。このグラフから明らかな様に20日頃までは各群にそれ程の差はないが1箇月を越す頃から脱感作群と無処置群との間には判然たる差が出はじめる。即ち、この頃から脱感作群は急激に抗体価が上昇し、概ね60~70日頃には最高値に達し、脱感作を行わない対照とは極めて顕著な差を示す。結核死菌による脱感作群とツベルクリン脱感作群との間には云うべき差がないが、我々が行つた実験の範囲では時日を経ると(80日以後)前者の方が平均値に於て後者より幾分高い抗体価を示す様に思われた。個々の兎について見れば、第5表の如く、脱感作群では最高256に及ぶ高い抗体価が見られ、脱感作2箇月以上になると128を示すものも可なり多いが、無処置の対照は高々抗体価16に止まり、32の値を示したものが1例あつたに過ぎない。即ちこの実験から、脱感作は血中抗体価を著明に上昇せしめる事が分る。尙第3図に於て、非脱感作群は、



第3図 脱感作による抗体価の消長

感染に用いた仲野株 $1/50$ mg のため70日前後から続々結核死するに反し、脱感作群はこの時期には殆んど死ぬものがない事は注目を要する。

實驗 5. 脱感作とツ反応の関係(第6表)

10日目毎に採血された兎について、抗体価測定と同時

にツ反応を調べた。用いたツベルクリンの濃度は実験2と同じく6種であるが、前の実験からツ反応の現われる範囲の見当が大体ついているので、適宜な3乃至4種を選び3×3又は4×4方陣を作つて平均を取つた。故に6種の中でも10倍, 100倍, 500倍, 1000倍の4種が大部分で50倍, 250倍は特定の場合に限つた。全部で延144頭についてツ反応を実施したが、各種稀釈濃度のツベルクリンによる反応の大きさは、専らその抗体価に關係する。例えば100倍ツベルクリンによる発赤を全例について比較して見ると、動物の群と脱感作回数とに關係なく、同程度の抗体価を有する家兎の発赤は略々等しい大きさを示す。反対に同じ群で同じ日数脱感作した兎同志でも、抗体価が著しく異なるればツ反応の現われ方にも亦差が認められた。かくの如きツ反応の大きさと抗体価の關係を表に纏めて、各ツベルクリン濃度による発赤の平均を下に書き込んだのが第6表であるが、この表は実験2に於ける第2表と驚くべき一致を示して居る。実測に於てはmm以下の單位は測らなかつたが、本表は平均値なので少数以下2桁まで出して見た。尙今回の実験では偶々抗体価1のものになつたので表に於けるこの欄には第2表のそれを参考までに掲げた。又抗体価256のものは2例しかないので表から省き、抗体価64, 128のものには1000倍ツベルクリンによる反応を実施しなかつたので同じく第2表の成績を入れて見た。これ等は参考の為なので何れも括弧の中に入れてある。

第6表 脱感作によるツ反応と抗体価の關係

抗体価 ツ濃度	1	2	4	8	16	32	64	128
1:10	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
1:100	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
1:500	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
1:1000	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
		12.58	22.24	18.10	18.52	14.43	10.66	4.85
		13.11	16.91	16.93	15.15	8.61	5.21	1.00
		5.55	15.66	14.20	11.25	7.66	0.00	0.00
		1.12	12.94	17.25	8.65	0.80		

第3図及び第6表から明らかな様に、動物は脱感作につれて抗体価が上昇し、これと共にツ反応も次第に減弱して行く。即ち脱感作によつて皮膚は anergy 化されるが、稀釈の高いツベルクリンを用いて検する程反応の消失は早い。1000倍ツベルクリンに対しては抗体価32になると殆んど反応せず、日数から見ると、大体40日以後確実に反応しなくなる。100倍ツベルクリンに対しては遙かに脱感作が遅れ、第6表から見れば平均値に於て抗体価32あたりから陰性化しているが個々の兎ではまだ陽性のものが多く、略々陰性に傾くのは64~128附近、日数にして70日前後である。これに反し10倍ツベルクリンのような高濃度の

もの（我々の接種量は1箇所0.2 ccであるから5倍ツベルクリン0.1 ccに匹敵する）に対しては最後まで陰性化されず、表の如く抗体価128以上に至つてはじめて10 mm以下となる。要するにこの実験からは、脱感作によつて血中抗体価とツ反応の強さが明らかに解離する、のを認める事が出来た。

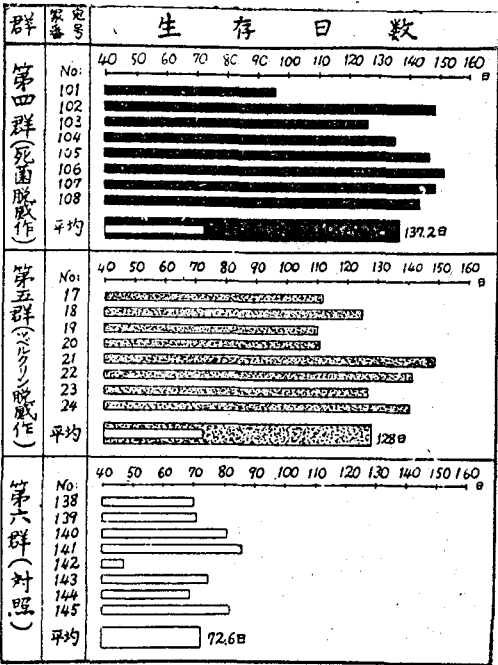
実験 6. 結核の経過に及ぼす脱感作の影響 (第4図)

第4群及び第5群の家兎に、仲野死菌、ツベルクリンを少量からはじめて注意深く増量的に連日接種し、かかる操作の家兎生存日数に及ぼす影響を調べた。結果は第4図

るのではないかと云う希望も出て来る。第4及び第5群の家兎は脱感作の途中、随時任意のものを撰んで試験的に抗体価を調べて見たが、抗体価の上り方に於て第1,2群のそれと大差ない様であつた。この実験の示す所は、脱感作が一方に於て血中抗体価を高めると共に、他方結核に対して良好な影響を及ぼし、生存日数を著明に延長すると云う事である。我々は実験2及び3から、抗体価が結核免疫の程度と平行し、抗体価の高いものは低いものより感染防禦力が強い事を知つたが、この実験に於ても抗体価の上昇は、明らかに結核に対する抵抗力の増進を示した。

4. 実験 4, 5, 6 の總括並びに考按

我々は本章に於て、アレルギーが結核に於て如何なる役割を演じているか、と云う問題の一端を脱感作の研究から眺めて見た。既にこの様な研究は多数の学者によつて行われて居るが、何れも脱感作成立の機構に関する研究ではなく、大体に於てツベルクリン・アレルギーと感染防禦力との関係のみを問題としたもので、アレルギーが消失しても尚強い免疫が残されている事実を観察して居る。而してこの事実こそは免疫とアレルギーが無関係であり、アレルギーの様なわなない免疫が成立し得る、と云う二元説の有力な根拠となつて居たものである。我々も本実験に於てこれ等先人と全く同じ事実を認めたが、彼等とは見方を変えて (i) 脱感作によつて抗体価はどの様な消長を示すか？ (ii) 脱感作に伴ないツ反応の現われ方はどの様な法則で変化するか？ (iii) 脱感作と云う操作は結核の経過にどの様な影響を与えるか？ と云う諸点を追求した。これに対して我々の知り得た実験データを、お互いの関連の下に眺めるならば、次の様な見方を引き出す事が出来よう。



第4図 脱感作の家兎生存日数に及ぼす影響

に示す通りで、対照の第6群は70日前後に於て結核のため続々斃れるが、脱感作群は感染後略々4箇月目頃まで生き延びる。その平均生存日数は第4群137.2日、第5群128日で対照の72.6日に比し2箇月以上延長が認められる（尚前述した様に第1,2群に於てもこれと同様な事が認められた）。我々の用いた結核菌仲野株は動物の passage を繰り返したもので、人型菌ではあるが家兎に相当毒力が強く、而も 1/10 mg と云う可なり大量を用いたので、結核死を免かれしめる迄には至らなかつたが、著明に死期を延長せしめたと云う点に於て、脱感作操作は結核症の経過に対し良好に作用したものと見る事が出来るであろう。仲野死菌、ツベルクリンは共に毒性があるから、もつと毒性の少ない弱毒乃至無毒死菌、BCG ツベルクリンのようなものを用い、感染菌量を適当にすれば、更に美事なデータが得られ

(i). 結核個体は脱感作によつて血中抗体価が著しく上昇する。この事は同時に結核の経過に対して良好に作用し、動物の生存日数を著明に延長せしめる。実験3から、血中抗体価の高い事は免疫の強いことを意味するものであるから本実験に於ける脱感作即ち Urbach の云う “Desensibilisierung” は、本態論的に見れば抗原の反復接種による “Überimmunisierung” と解釈するのが至当であろう。かかる操作は血中抗体価を著しく上昇せしめ、ひいては結核に対する抵抗力を増進せしめる。従つてかかる操作によつてアレルギーを消失せしめても尚強い免疫（感染防禦力）が残されている事は当然で、この事は必ずしも免疫とアレルギーの無関係を主張する根拠とはなり得ない。

(ii). 一般にツ反応は抗体価が高くなるにつれ次第に現われ難くなる事を我々はさきに観察した（実験2）。即ち一定濃度のツベルクリンで観察すれば、抗体価が零又は極めて低い時には反応が現われず次第に抗体価が高くなるにつれ反応は強くなり、更に抗体価が高くなれば反応は再び消

失する。この最後の状態を我々は免疫の表現と考へ、かかる時期にあるものは強い免疫(感染防禦力)を有する事を実験3に於て示した。この結論は本実験に於てそつくりその儘あてはまる。即ち脱感作に伴なつて抗体価が次第に上昇すると実験2に於て見たと同じ様な法則の下にツ反応は次第に消えて行く。この事は第2表と第6表を比較して見れば明らかである。

(iii). (i) と (ii) を綜合すれば、脱感作の機転は血中抗体価が上昇するためアレルギーとして表現されて居たものが次第に免疫として観察される様になつたに過ぎず、アレルギーは免疫の前段階(不完全な免疫)であり、ノルメルギーの状態から完全免疫に至る一つの過程であると云うこれ迄の成績を裏書きするものである。この際「脱感作」と云う言葉が不適當なのであつて、本態論的に見れば“Desensibilisierung”と呼ばれる概念とは反対の「超感作」の意に解した方が本質をついている様に思われる。元來アレルギー学には甚だ術語が多い。これはアレルギー学が比較的若い學問で、一つの學説が立てられる毎に発表者自身の新しい着想を盛つた新造語が提唱された為であるが、これが一面に於て無用の混乱を惹き起す原因となつている事是否定出来ない。「脱感作」と呼ばれる状態にしても、これを起すには衆知の如く大別して2つの方法がある。その一つは Otto, Besredka 等によつて体系付けられた Antianaphylaxis で、感動物に大量の抗原を一時に、又はごく短時間内に与える方法である。この大量の抗原を耐過した動物はその後再び抗原を注射してもショックを起さず、皮膚反応も示さない。この時の血清には抗体が証明されない。Urbach はこれをアレルギーそのものの除去された状態と考へ Deallergisierung と名付けた。もう一つの方法は抗原を微量から始めて連続的に増量して行く方法である。この方法によつても同じくアレルギー状態は除かれるのでアレルギー性疾患の治療に所謂特異的脱感作療法として応用される所以である。後者を Urbach は Desensibilisierung と名付けた。Kallos は Urbach の命名法に対し、未だ本態の不明な事象にこの様な名前を与えたことを非難しているが、我々もこの呼び方には賛成出来ないものがある。我が國に於ては前者を除感作、後者を脱感作と區別し、或いは夫々脱アレルギー、脱感作と呼び分ける人もあるが、両方共脱感作と呼ぶ學者も甚だ多い。前者は大量の抗原によつて一時的に抗体が中和吸収されて無くなつた状態であり、後者は逆に抗体の甚だ豊富になつた状態である。この様に正反對の現象を同じ言葉で呼んだり或いは非常にまぎらわしい名称で區別しているのは、アレルギー学の進歩にとつて惜しむべきである。抗体の無い場合も多過ぎる場合も、等しく皮膚アレルギーの起り難い事は既に屢々述べた。

Arthus 現象の強さと抗体量の平行説を唱える前記 Culbertson, 緒方, Cannon et al の成績と我々の成績が正反對なのは脱感作方法の違いによるものである。皮膚アレルギーの強さと抗体量との関係は後者を減少せしめる様な脱感作方法で観察すれば平行するであろうし、増加せしめて行く様な方法で観察すれば解離するであろう。何れの成績が正しいかを議論するのは意味のない事である。2つの data は同じ現象の両面を見ているのに過ぎない。ここで強調したい事は、何れの結果を得たにせよ、これからアレルギーと免疫の無関係を主張するのは早計であると云う事である。假令アレルギーと免疫とが解離して見られたとしても、その機転を考える事なしに直ちに兩者の無関係を結論する事は些か輕率と云わねばなるまい。二元説を唱える前記 Burnet 以下と我々は、同じ実験方法を取り同じ結果を得ているにも拘わらず、我々がアレルギーと免疫を結論に於て一元的に考へるのは次の理由による。

即ち脱感作によつてアレルギーが消失するためには抗体価の上昇を前提とする。抗体価の上昇は抵抗の増進を意味する故に、脱感作によるツ反応の消失は、アレルギーとして表現されて居たものが次第に免疫として観察される様になつたに過ぎない。アレルギーと免疫とは対立した概念ではなく互に相對的なもので、同じ一つの状態が抗原と抗体のバランスに応じて或いはアレルギーとして観察され或いは免疫として観察される。而して一定抗原のもとにこの関係を見れば、抗体過少の時にノルメルギー、中等量の時アレルギー、過剰の時に免疫が見られる。即ちアレルギーは免疫に到る道程ではあるが完全免疫に達しない不完全なものであり、この意味からアレルギーと免疫とは同じ機転に屬する一連の生物学的現象と考へ得る。

5. 本章の結論

結核家兎を死菌又はツベルクリンの頻回注射によつて脱感作して行くと血中抗体価が著明に上昇する。これと共にツ反応は次第に消失して行くが、同時に又抗体価の上昇は結核に対する抵抗の増進を意味し、脱感作アレルギーは免疫の1表現と考へる事が出来る。

VI. Koch 現象の解析によるアレルギーと免疫關係

1. まえがき

我々は III. に於て抗体価とツ反応との關係を調べ、IV. に於て抗体価と感染防禦力との關係を調べた。夫々の実験から免疫とアレルギーの關係を論じて来たが前者はツ反応即ちアレルギーの解析を主としたもので免疫については間接的な考察に止まり、後者に於ては感染防禦力から見た免疫の解析を主としたもので、アレルギーについては直接的

な観察をし得なかつた。結核に於て免疫とアレルギーを同時に、而も直接に分離して観察するには Koch 現象の解析的研究以外にない。故に本章に於て我々は、今までと同じく種々なる免疫度を示す家兎の皮膚に菌量を色々に変じて仲野株生菌を接種し、抗原抗体のそれぞれの組合せに於ける局所 Koch 現象の現われ方とその後の局所病変との関係を追求した。古来 Koch 現象の追試は非常に多いが、追試の初期には必ずしも Koch の観察と同じ結果が得られず (Charrin, Czaplewski, Roloff, Grammatschikoff, Straus 等)、実験方法が悪いのか観察が誤りなのか問題になつた事がある。Koch の現象を最初に確認したのは Detre-Deutsch²³⁶⁾と云われ、その後これを最も広汎に系統的に追試したのは前記 Römer, Hamburger, Löwenstein 等である。既に指摘されている様に、Koch 現象の発現には再感染に用いる抗原菌量が深い関係を持つ。例えば極く微量の菌では Koch 現象が見られず注射局所に殆んど肉眼的には証明し難い病変を示すに止まり、Bail が行つた様に 10 乃至 100 mg と云う大量を感染せしめれば急激なるショック死を起す。その適当量を用いてはじめて Koch と同じ所見を得るのである。然しこれだけでは未だ Koch 現象を識るに十分ではない。これ逆繰り返えし述べた様に、この現象も亦抗原抗体反応に基盤を置く以上、菌を受ける生体側の免疫学的な条件、云い換えれば広義の抗体との菌量関係を考慮に入れなければ、生体がその時々を示すアレルギー或いは免疫の表現を正しく把握する事は困難であろう。Koch 現象の研究から出発した学者の或る者はアレルギーと免疫を平行すると考え、或る者は逆行すると唱えて一致した見解に達して居ないのも、従来かかる解析的な研究が欠如していた事に原因を求め得る。

2. 実験方法

36 頭の家兎をこれまでの様に色々な量の BCG によつて免疫する。実験開始に當つて調べた抗体価は、0 のもの 3 頭 (無処置)、1~2 のもの 3 頭、4 のもの 3 頭、8 のもの 8 頭、16 のもの 5 頭、64 のもの 3 頭、128 のもの 3 頭であつた。その各々の皮膚に仲野株生菌を 1 mg, $1/10$ mg, $1/100$ mg, $1/1000$ mg の 4 段階に分けてラテン方格法の配列で接種する。これにより抗体量 8 種、抗原量 4 種、計 $8 \times 4 = 32$ 通りの組合せに於ける Koch 現象が観察されることになる。尙 Koch 現象とは Koch が観察した全体の経過を指すべきであろうが、ここでは便宜上習慣に従つて接種後 3 日目位までの早期の局所反応を斯く呼ぶ事にした。菌力菌を接種した局所のその後の病変は 10 日目毎に 60 日間経過を追つて観察した。病変の程度は大きさと性状を考慮に入れて (-) から (#####) までの 9 段階に分けたがその判定規準は次の通り。(-): 全く所見を認めないもの、(+): 発赤のみのもの

(5 mm 以下) ++: 発赤 5 mm 以上又は軽度の硬結を触れるもの (###): 稍大きな硬結を認めるもの (####): 発赤硬結共に更に高度のもの (#####): 軽度の膿瘍 (結核性) を伴うもの (#####): 可なり高度の膿瘍を形成せるもの (#####): 潰瘍形成のもの (#####): 病変非常に強く特に高度の潰瘍を形成せるもの。更に以上と視点を異にするか瘰癧形成し治療途上にあるものを (+)~(+)~(±), 完全に治癒したものを (-) と記載した。

3. 実験成績

実験 7. 局所 Koch 現象とその後の病変との関係 (第 7 表, 第 8 表)

第 7 表は抗体価 0 から 128 までの各種免疫度を持つ家兎に、菌量 $1/100$ mg の生菌を接種した場合の成績である。

第 7 表 局所 Koch 現象と病變の關係 ($1/100$ mg)

抗体価	Koch 現象	局所病變の経過				
		10日	20日	30日	50日	60日
128	●	++	++	++	++	++
64	●●	++	++	++	++	++
32	●●●	++	++	++	++	++
16	●●●●	++	++	++	++	++
8	●●●●●	++	++	++	++	++
4	●●●●●●	++	++	++	++	++
1-2	●	+	+	+	+	+
0	-	+	+	+	+	+

表で見る様に、抗体価 0 即ち正常家兎、並びに抗体価のごく低い兎では注射後暫くの間は局所に何等反応を認めないが、或る程度以上免疫された動物に於ては注射後 2 乃至 3 日のうちに所謂 Koch の現象として、接種箇所発赤及び硬結を生ずる。その強さはこの実験で見ると抗体価 32 のものに於て最強く、これより高い抗体価即ち 64, 128 の兎に於ては寧ろ反応の弱くなる傾向が見られた。 $1/1000$ mg の菌量に対する成績は第 8 表に示した通りで $1/100$ mg の場合と同様な関係が見られるが、この場合 Koch 現象の最も強く見られたのは抗体価 8 のあたりであつた。尙この実験に用いた 1 mg, $1/10$ mg の場合は、菌量が多過ぎてこの関係が明瞭でなく、Koch 現象は抗体価が高いもの程一方向的に強く現われた。この様に多い菌量ではアレルギーと免疫の解析が出来ないので (免疫の表現の部分が acal out して見られらいため) 図表は省略した。

次で局所病變のその後の経過を 10 日目毎に観察して行つたが、その成績は同じくこの表に示されて居る。表に於ける病變の表示は、各家兎について実験方法の項記載の規準に従つて判定したものを、平均して示した。表から分る様に、抗体価の低いものでは Koch 現象は著明でないが、

その後の病変は日と共に漸次強くなり潰瘍形成にまで發展する。これに反し抗体価の高いものでは局所病変が次第に寛伏し、遂には癒痕形成して完全に治癒する。即ち局所病変の経過は広範な潰瘍形成から完全治癒に至るまで軽重色

第8表 局所 Koch 現象と病變の關係 (1/1000 mg)

抗体価	Koch 現象	局所病變の経過				
		10日	20日	30日	50日	60日
128	○	++	++	+	—	—
64	○	++	++	+	—	—
32	○	++	++	+	+	—
16	○	++	++	++	+	+
8	○	++	++	++	++	++
4	○	++	++	++	++	++
1~2	—	—	++	++	++	++
0	—	—	++	++	++	++

々の程度を示すが、表で見る様に下から上に行く程、云い換えれば抗体価の高いもの程程度が軽くなつて居る。一方 Koch 現象の強さはこの抗体価と平行せず、中間の部分に最大の反応が認められた。如何なる抗体価に対して最強の反応を示すかは接種菌量によつて異なる。尙今回の実験から見た限りに於ては、1/100 mg を接種した場合局所の反応は2日目に左程強くなり、3日目になつて著明に現われたが、1/1000 mg の場合は2日目に最強で3日目は稍反応が弱くなる様に思われた。即ち接種菌量によつて反応の頂点に達する時間に遅延がある様である。

4. 總括並びに考按

所謂 Koch の現象が発表されたのは1891年の事で海豚を用いて観察されたが、我々は海豚の代りに家兎を用い、抗原菌量の変化のみならずこれを受ける生体側の条件(広義の抗体)をも考慮に入れてこの現象を解析的に研究した。この実験ばかりでなくこれまでの実験を通じて家兎を用いたのは、この動物の方が容易に抗体価が上り解析的研究に都合が良いからである(海豚は実験動物中結核に対して最も感受性が強いが抗体産生は極めて悪い)。尙抗体価を0から128まで配列したが、動物には個体差があり測定上の誤差もあるから余り細かく分ける事は意味がないかも知れない。然し一応形を整えるためこの様に並べて見た。又この値は云う迄もなく菌接種後、個体的に色々変動するであろう。然しこの事は本実験と特に関係はない。この実験に於ける抗体価は実験開始時に於ける動物の免疫の程度を数字として現わして配列しただけで、数字の絶対値そのものに重きを置いているわけではないから。

さてこの実験から Koch 現象の現われ方を見ると、実験2に於て我々がツ反応の現われ方を調べた場合の成績と

本質的には全く同じである。即ち抗体価が零(正常動物)又は極めて低い時にはこの現象が認められず、中等度の抗体価を示す動物に於て最強で、更に抗体価の高いものでは再び反応が弱まる傾向を持つ。但し Koch 現象の場合はツ反応の解析に於て見た程 data が定型的でなく、期待される線より多少はずれて居り、又抗体価の非常に高い部分でも決して反応が陰性にはならなかつた。然しこれは我々の観察した抗体価128までの範囲に於てであるから、更に抗体価の高い部分、或いは1/1000 mg より更に少量の菌を用いた場合などには陰性になるかも知れない。この様な組合せの scale out した部分は兎も角として、この実験から明らかなことは、確かに抗体量中等度の部分が最も反応の強い事である。第7表では抗体価32あたりにピークが見られ、1/1000 mg の菌量を用いた第8表の場合ではこれが下方にずれて8あたりに最高が認められた。

毒力菌接種局所のその後の経過と抗体価の關係はまた、実験3に於て調べた抗体価と感染防禦力との關係と本質的に同じである。即ち抗体価の高くなる程病變は軽くなり、第8表で見れば60日目に抗体価0のものでは(####)を示しているのに抗体価128によると(-)で病變は完全な治癒を示して居る(この表からも抗体価は眞の免疫度と平行するものである事が明らかである)。この様に抗体価が高い程再感染に対する病變が弱くなる事が取りも直さず「免疫」の表現であり、局所 Koch 現象の発現は「アレルギー」の表現であるから、我々は第7及び第8表から免疫とアレルギーとの關係を直接に眺める事が出来る。即ち表に於て Koch 現象の強弱はアレルギーの強弱を示し、病變の強弱は免疫の強弱を示すものと解釈することが出来る。これによつて見ると結核に於けるアレルギーと免疫の關係は2つの phase を持つて居る。第7表及び第8表によつてこの關係を見て行こう。抗体価0から2位までの兎では、接種後72時間経つても局所に何の変化も見られない。然し時間の経過と共に病變は次第に増悪して60日目になると遂に広範な潰瘍にまで進展する。この部分ではアレルギーも見られないが免疫も認められない。即ちノルメアレルギーの状態が示されて居る。これより抗体価が高くなると次第に Koch 現象の現われ方も強くなり、或る一定度の抗体価の点で最強となる(最強点はこの実験で見ると1/100 mg を接種した場合抗体価32、1/1000 mg を接種した場合抗体価8の附近に認められた)。接種局所の変化を續いて見て行くと、抗体価の高いもの程病變が軽くなつて居る。即ち抗体価中等度の部分までに於ては、抗体価の上昇と共にアレルギーの強さも免疫の強さも増強し、免疫とアレルギーとは平行する。然し更に抗体価が上昇するとこれとは趣きを異にし、アレルギーと免疫の關係が解離して観察せられる。即ち病

變の方は抗体価の上昇と比例して軽くなり、抗体価 128 附近になると完全免疫が認められるに反し、Koch 現象の方はこれと比例して強くなる。寧ろ反対に免疫が強くなるにつれアレルギーは弱くなる。従来結核に於てアレルギーと免疫とが或いは平行すると云われ或いは解離すると唱えられて一致した見解を見ないが、何れも現象の一部分を觀察したに過ぎない。一定抗原に対し抗体量が中等度の時にアレルギーは最も強く、この点を境にして抗体価の低い部分で免疫とアレルギーとは平行し、高い部分で逆行する。この関係は本実験に於て初めて觀察された事ではなく、既にツ反応の研究 (実験 2) 及び感染試験 (実験 3) の結果に於てもこの事は暗示されて居る。アレルギーと免疫とは対立した概念ではなく、抗原と抗体の量的組合せに応じて生体をとる連続した一連の反応で反応である。これまでに結論した様に生体はノルメルギーの状態からアレルギーの状態を経て完全免疫へと進むもので、この事は第 7 乃至第 8 表に於て局所病變の変化が無防禦の状態 (抗体価 0) から完全免疫 (抗体価 128) へと進む経過と、Koch 現象或いはツ反応が最初陰性から次第に強くなり更に再び弱化する経過とを対比する事によつて、容易に結論することが出来るであろう。

5. 本章の結論

抗原抗体の各種組合せによる Koch 現象の現われ方を追求し、局所変化のその後の経過を觀察することにより、結核に於けるアレルギーと免疫の関係を直接に眺める事が出来る。これによればアレルギーと免疫とは抗体価の低い部分で平行し、高い部分で解離する。免疫は抗体価の上昇と平行して増強するが、Koch 現象は抗体量中等度の部分で強く、これより抗体が多くなれば反応は減弱する。抗体価の低い部分で Koch 現象が現われないのはノルメルギーの状態を示すものであり、抗体価の高い部分でこれが現われないのはアレルギーが一步前進して免疫へと移行した事を示すものである。即ちアレルギーは免疫と同一機転によるもので、ノルメルギーの状態から完全免疫に至る途中の一過程である。

VII. 従來の學說と我々の見解の比較

結核に於てアレルギーと免疫とは同一機転に属する現象であるか、それとも機転を異にする別個の現象であるか？ この様な簡単な問いに対する解答が今日尙確立されて居ないのは、一つにはこの問題が複雑難解な為でもあろうが、一つには本問題に対する研究の方法が反省せられなければならないだろう。第 II 章に於て述べた一元説、二元説は何れも夫々の根柢を持つて居る。然しアレルギーと免疫

との関係には、その何れを取つても完全に説明する事の出来ない部分の存する事を見落してはならない。これが本問題を未だ解決せしめない所以でもあり、折衷説の生れざるを得ない理由でもある。而も結核に於てアレルギーと免疫は同じ機転によるのでなければ異なる機転による筈であり、異なる機転によるのでなければ同じ機転によると考えるべきである。両者の関係はこの 2 つの何れかでしかあり得ない。従つてこの様な正反対の立場に立つ見解を折衷することは議論の逃げ道に過ぎず、事実折衷説は一元説、二元説の何れが正しきやに対し何も答えて居ない。およそ生体の示す反応に於てそれが抗原抗体反応に基く限り、その現われ方を規定するものは抗原と抗体の量的関係である。我々はこの観点から以上述べて来た如き解析的な実験を計画し、これによつてアレルギーと免疫との関係に新しい見方を導き出した。以下我々の見解とこれ迄の學說との相違点を比較しつつ、両者の関係を纏めて行き度いと思う。

我々は結論的に見てアレルギーと免疫を同一機転に基づく一元的な現象と考へて居る。従つて二元説とは先ず結論に於て正反対である。然し同時に又、我々の結論には従來の一元説とは甚だ異つた内容が包含されて居る。第 1 にアレルギーと免疫とは、抗原を一定にして論ずれば決して Krause 等が主張する如く常に平行して消長するものではない。寧ろアレルギーの顯著な時期に十分な免疫なく、免疫の十分強い時期には顯著なアレルギーは見られない (この文章に於て「アレルギー」と云う言葉を「不完全な免疫」と云う言葉で置きかえて見ると、その意味が良く理解出来るよう)。然らば同一機転に基づきながら如何なる場合に生体はアレルギーと云う表現をとり、如何なる場合に免疫なる現象を示すか、と云う事が問題になる。これに対する解答は我々の研究から甚だ明瞭であつて、一定抗原に対し中等量の抗体が存在する時アレルギーが見られ、これより抗体が多ければ免疫、少なければ感染 (ノルメルギー) が成立する。皮膚反応の場合、或いは Koch 現象の場合について云えば、抗体が中等量の時のみ皮膚アレルギーが現われ、これより抗体が多くても少くてもアレルギーは現われない。即ちアレルギーとは不完全な免疫状態であり、ノルメルギーの状態から完全免疫に到る経過の 1 つの中間過程である。云い換えればノルメルギーの反応もアレルギーも免疫も、すべて生体の示す一連の反応で、この連続した反応過程に於てアレルギーは完全免疫にまで到らない中間の部分に見られる現象である。アレルギーと免疫とはこの様に連続的なものであり相対的なものである。従つて或る一定の実験条件のもとでは両者は当然解離して觀察するべきである。即ち上述の如く、アレルギーを免疫への過程或いは不完全な免疫と考へるならば、原則として両者は平行しない。或

る抗原に対して完全な免疫として現わされる状態は、同じ抗原に対して不完全な免疫即ちアレルギーを示す筈がないし、或る抗原に対しアレルギーとして表現された状態は未だ完全な免疫を意味して居ない筈である。一口に云えば「完全な」状態と「不完全な」状態とは時期的に異なる。同じ動物に於て「完全な」免疫状態と「不完全な」免疫状態とが平行して消長すると云う事は理論的にあり得ない。更に又異つた動物について比較した場合でも、上の意味（完全と不完全）では免疫とアレルギーは平行しない。即ち或る抗原に対し免疫の表現としてアレルギーを示さない動物は、同じ抗原に対してアレルギーの顕著な動物よりも感染に対する抵抗が強い（第7表、第8表）。アレルギーは個体に免疫の出来ている事を示すものではなくむしろ危険な状態である、と説く Fourestier の考え方にこの点に就いては賛意を表したい。

アレルギーと免疫の場合だけに限らず、そもそも2つの現象が平行すると云う事は、少しも機転が同じであると云う理由にはならない。機転を異にする2つの現象が平行すると云う事も有り得ようし、同じ機転の現象が平行しない事も有り得よう。寧ろ、生体がアレルギーから免疫へと移つて行くと共に、一定抗原に対して両者が解離して観察される事実こそ、これを同じ機転に属する現象と考えしめる所以である。この様に一元説と我々の見解とは結論に到る道程が正反對である。前者に於ては免疫とアレルギーが平行する事をその主な根拠とし、我々は寧ろ解離して観察出来る事から両者を一元的に考えたいと思う。とは云え、我々は一元説の実験 data を総て否定しようとは思わない。確かに結核に於て、アレルギーと免疫とが平行する時があるからである。第7表乃至第8表で見た様に、正常動物ではアレルギーも免疫も共に見られないが、感作が進むにつれ、アレルギーが増強すると共に菌に対する抵抗も亦次第に現われて来る。この時期は、全体の免疫過程から見れば未だ免疫の程度は弱い。然し仮令完全免疫からは程遠いものであつても、全く菌の感作を受けた事のない正常動物に較べれば、兎に角ある程度の抵抗を持つて居る。結核に於て免疫とアレルギーが平行するのはかかる意味に於てであり、かかる時期に於てである。この点に於てのみ一元説の観察は正しいが、これは生体が無防禦の状態から完全免疫へと進む最初の過程として当然の事であり、これだけでは全経過の一面しか見ていない。ましてアレルギーと免疫とが平行して観察されるからと云つて、これから直ちに両者は同一機転に属すると結論するのは論理の飛躍であらう。平行すると云う事と機転が同じと云う事は別な事である。

次に抗体を一定にして抗原を色々に変化させた場合についてアレルギーと免疫の関係を見て行こう（これまでは

抗原一定、抗体変量の組合せから両者の関係を論じて来た。この場合にも、我々の考え方と一元説の結論の間には内容的に1つの喰い違つた点が認められる。然しこれは表面に現われた相違ではなく、謂わば潜在的なものである。即ち一元説を唱える学者の一部には「アレルギーと免疫とが平行する」と云う表現のうちに「免疫」と「アレルギー」を暗に対立させている傾向のものが認められる。ここに云う「対立」と云う意味は概念的に両者を対等に見て向い合せて居ると云う意味である。然し我々の見解によればアレルギーと免疫とは「向い合つて居る」現象でもなく「背中合わせ」の現象でもない。云い換えれば「免疫」と云う状態と「アレルギー」と云う状態との2つがあつて、これが平行したり解離したりするのではない。この事を我々の実験から見て行こう。具体的にはある時期に於ける免疫動物の中《1頭だけ》を取つて考えて見るとよく分る。この動物が可なりの程度に免疫されて居る場合、(i) 少量の菌を接種しても感染は起らない。これが免疫である。然し接種菌量が多くなつて来ると感染防禦の程度も少し宛弱くなつて来る。(ii) 菌が中等量ならば(i)の時の様な完全な免疫は認められなくなり、その上抗原抗体反応の結果として或る種の症状を示す。これがアレルギーである。然しこの時期も対照の正常動物に較べれば確かに菌に対する抵抗力を持つて居る。即ち不完全な免疫である。(iii) 更に接種菌量が多い場合、若し動物が相当強く感作されて居るならば、劇しい抗原抗体反応の結果としてアレルギー・ショックと云う不測の結果を招く事になる。同様な事はツベルクリン抗原として皮膚反応を行つた場合にも云える。第2表で見た様に或る程度の免疫を持つた動物に於ては、ツベルクリン濃度が一定程度以下にうすければツ反応が現われて来ず、濃度がある程度に達してはじめて反応が陽性となる。免疫動物がツベルクリン・アレルギーを示すか否かは専らツベルクリンの濃度如何によつて決る。免疫動物の抗体(広義)に較べて抗原の著しく少い場合、これを云い換えれば両者の一定のバランスに於て抗体の著しく多い場合、ツ反応が現われないのは免疫の1つの表現である事を我々はこれ迄の実験で見て来た。1箇の生体はこの様に抗原の与え方によつて、アレルギーを示しもし免疫を示しもしする。この場合注意しなければならないのは、「アレルギー」又は「免疫」と云う2つの現象は単に抗原の量如何によつて定まる問題であつて、動物そのものの側から云えば、菌によつて感作された《ただ1つの》状態があるに過ぎないと云う事である。即ち《1頭の》動物がある時期にもつて居る1つの状態、その同じ状態が観察方法によつて或いは「免疫」或いは「アレルギー」として表現されるのであつて両者は2つのものではない。我々が一元的と云うのは

かかる意味に於てである。但し「免疫」と「アレルギー」とはこの様な1つの状態の2つの姿として眺め得るほかに、連続した状態としても観察する事が出来る。両現象の観察には眺める「方向」が関係する。前者(1つの状態の2つの姿)は抗体を一定にして抗原を動かした観察から生れ、後のような観察(連続した状態)は抗原を一定にして抗体を動かした場合に生れる。この2つの方向からの観察が相俟つてアレルギーと免疫との正しい関係が完全なものとなつて来る。これまで度々述べた様に抗原を一定にして抗体を動かした場合(即ち色々な抗体価の動物に同じ抗原を与えて比較するか、或いは同じ免疫動物に於て異つた時期に同じ抗原で較べた場合)、《アレルギーはノルメルギーから完全免疫に至る中間過程》であつた。こう云う見方に従えばアレルギーと免疫とは時期的に異つた状態である。然しこの場合にも亦、「アレルギー」と云う固定した状態と「免疫」と云う固定した状態があつて、前者から後者へ移つて行くのではない。例えばアレルギーとして観察された状態は、或る抗原に対して「アレルギー」であると同時に他の抗原に対しては「免疫」としても表現される。アレルギーも免疫もこの様に相対的なものである。何処から何処までがアレルギー、それから先が免疫、と云う様に固定した絶対的な状態ではなく、各々が見方によつて(抗原によつて)アレルギーともなり同時に又免疫ともなる。要約すれば1つの状態が見方によつてアレルギーともなり免疫ともなりながら、生物の全体的経過から見ればアレルギーから免疫へと移つて行く状態、これがアレルギーと免疫との関係である。我々もこれ迄習慣に従つて、アレルギーと免疫が平行する、とか、解離する、とか云う表現を用いて来たが、我々の両者に対する概念は上述の如きもので、「平行」乃至は「解離」と云う言葉のうちに概念としての対立を少しも含んで居ない。これが一元説を唱える一部の学者と異なる第2の点である。彼等の表現を借りれば《アレルギーのみが結核免疫の本態ではないが、免疫作用に於てアレルギーはその一役を演ずるもの》であつたり《免疫にはアレルギーの存在が必要》であつたりする。こう云う考えの中には、アレルギーと免疫が無意識のうちに対等の概念として取り扱われて居る。免疫過程に於てアレルギーは必然的に経なければならぬ一つの段階である、と云う意味に於ては免疫にアレルギーを必要としようが、免疫と云う表現自体にアレルギーを伴う必要は少しもない。アレルギーの見られない免疫も有り得るし、完全な意味での免疫はかかるものでなければならぬ。又アレルギーは免疫作用の一役を演ずる、と云う様な両者が対等に向い合つている概念でない事も、これまで述べた所である。

次に二元説との比較に進もう。これに就いてはこれま

で断片的に度々論じて来たが、第1に挙ぐべき大きな相違点は結論が正反対な事である。「アレルギーと免疫とは全然背中合わせの生体反応であり、両者は別々に独立に存在し得る」と唱える A. R. Rich の見解はこの説の主張を短的に代表して居る。而してこの主張を支えて居るものは、結核に於てアレルギーと免疫とが別々に解離して観察されると云う事実である。第V章に於て述べた様に、最初一元説を唱えた Selter も、動物に於て、ツ反応陰性にも拘らず強い免疫を有するもののある事を観察するに及んで、両者は別個の現象であるとの考えに変つて居る。この様な事実は我々も亦同様に観察した所であるが、これまで述べて来たような見解に従えば両者が解離する事は何等機転が異ると云う理由にならないばかりでなく、或る場合には、この事実こそ寧ろ両者の機転が同じであると考えしめた理由であつた。同様な観察からかくの如き反対の結論に到達した原因を考えて見ると、我々と彼等との間には、考え方に3つの相違点が挙げられよう。第1に、Rich等はアレルギーと免疫の関係を、抗原抗体の量的関係を考慮に入れて眺めて居ない。その結果として両者の解離する事のみを強調し、他の半面を見落して居る。Koch現象の解析(第7表、第8表)から明らかな様に、アレルギーと免疫との関係は2つの phase から成つて居る。アレルギーの意義を我々にはつきりと教えるものは、生体の示す反応が、この2つの相を通しての連続した過程から成つて居ると云う事実である。何れの面を見落しても観察は不完全なものとなる。従つて正しい解釈は下せなかつたらう。二元説に於ては、過程の半分しか見ていない事が(一元説もこの点同様であるが)アレルギーと免疫を全く関係のない現象と観ぜしめた理由の1つである。

第2に彼等はツ反応の現われ方を抗体価との関連に於て見て居ない。従つてツ反応陰性時に於ける解釈を誤つて居る。先に述べたようにツ反応が陰性になる場合は2つあつて(preallergic energy と postallergic energy)、各々の意義は全く異なる。にも拘らず二元説に於てはツ反応陰性について1つの意義しか考えず、免疫の表現としてこの反応が現われなくなると云う他の半面に思い到つて居ない。これが我々と見解を異にした最大の理由である。脱感作の実験は二元説に於て重要な根拠となつて居るものであるが、これが少しも根拠とならない理由は既に詳しく述べた通りである。

第3の相違点は Koch 現象についてはアレルギー性炎症自体に於ける免疫学的な解釈の違いである。二元説に於てはアレルギー性炎症自体に少しも免疫的な色彩を認めず、これを免疫にとつて有害とさえ考へて居る。然しこれまで我々が述べて来た実験のどれを取つて見ても、アレルギー

が免疫の1つの表現であることは動かすべからざる事実である。而も最も注目すべき事実は、Rich 自身といえども、極く少量の菌をアレルギー性炎症部に注射した場合には、菌が該部に於て消滅される事実を認めて居る事である。然るに彼はこの事を余り問題とせず、専ら大量感染の場合について議論を進めている。この様な片手落な観察から正しい見方が生れる筈はない。生体の示す反応はもう少し定量的に見る必要があり、少量、中等量、大量と各段階の菌量(乃至他の抗原)について観察して行けば、アレルギーと云う表現のうちに免疫的な色彩を認めざるを得ないであろう。これがアレルギーと免疫を一元的と見做すべき根拠の1つである。

同じく二元説のうちでも特に項を別にして述べた Fourestier 等の見解は、Rich 等のそれとは可なり異つた立場に立っている。殊に彼等所謂 immuno-energie として、ツ反応は免疫個体に於て認められなくなる事実気がついたのは大きな進歩であり、Rich 等の見解には見られなかつた新しい点である。従つて彼等の観察そのものは我々のそれに甚だ近い。にも拘らず結論が逆であるのは、結局 Fourestier の見解も亦我々の様な Systematic な解析的研究から得られたものでない事に原因を求め得る。同じ結果を観察しても、その結果に到るプロセスが異なるならば、得たる結果自体の解釈が變つて来る事も当然あり得よう。例えば Fourestier 等の云う immuno-energie の状態と我々の云う postallergic energy の状態は現象的には同じ状態を指したもので、共にこの状態は結核菌感染に対し甚だ抵抗が強いことを観察して居る。然し我々の場合はアレルギーを免疫に至る1つの過程と考え、生体は Normergy の状態から Allergy を経て完全免疫へと進むものと考えた。かかる一元的な見方に立つて Energy を眺めると、これには2つの状態、即ち Normergy に近い Energy 換言すれば Allergy 以前の Energy と、免疫に近い Energy 即ち Allergy を経ての Energy の2種を区別することが出来る。これを我々は夫々 preallergic energy 及び postallergic energy と命名した。Fourestier 等は免疫とアレルギーを異つた別個の現象と観ているので、我々の様な命名法は彼等にとつてあり得ない訳である。「免疫とアレルギーとは背中合わせの現象であり、アレルギーはかえつて有害である。従つてアレルギーの認められなくなつた所に眞の免疫がある」と云う様な観点から、このアレルギーの状態を immuno-energie と名付けたものであろうと想像される。Fourestier の観察は(彼ばかりでなく他の如何なる学者の観察も)、我々の行つた如き解析的研究から生れたものではない。そのために、折角「眞に革命的な仕事」とまで賞讃される新しいアレルギーの状態を観察してながら、こ

れを「脱感作」による状態と考えたのは彼等にとつて寔に惜しむべきである。若し Fourestier や南米の学者たちが、彼等の観察した新しいアレルギーの状態を抗体価との関連に於て眺めていたならば、これとは反対の考えを懐いたのであろう。この状態は實際的な操作から見れば、BCG を大量に繰り返し授与する事によつて得られた「超感作」(強度免疫)の状態であり、細菌学的、免疫学的に調べて見れば、我々が家兎に於て証明した様に、「抗体価の著しく上昇した」「菌に対して抵抗の強い」状態である。これこそ眞に、「高度に免疫された」状態である。然るに Fourestier にとつては脱感作によるアレルギーの状態若しくは少くともポエルギーの状態のみが理想的な免疫の状態であつた。

「脱感作」と云う言葉自体がこの場合、如何に不適当な表現であり本質から程遠いものであるかは既に第V章に於て述べた通りである。Fourestier はツ反応の現われ方と抗体価との関係(我々の実験2)を調べて居ないために、免疫の表現としてツ反応が現われなくなる事に気が付かず、免疫のすべてを「脱感作」で説明しようとして居る。例えば結核家族に生れた小児に屢々ツ反応陰性者が観察される事実を説明して曰く、「これは彼等が患者に接しながら偶然にも不感染であつた、と云う有り得ない可能性によるものではなく、断えず菌の少量感染を繰り返しているうちに脱感作され、結核に対して indifferent になつた状態、即ち眞の意味の免疫と考えるべきである」と。職業的に常に患者に接している医師にツ反応が出ないのも同様に脱感作と考え、第III章考按の項で述べた老人の場合も、皮膚の解剖学的特性に帰するよりも長年月の間繰り返し感染の機会に曝されているうちに脱感作されたもの、と説明して居る。彼の云う「脱感作」は、我々が観察した本態論的な「超感作」の状態を考えて居るのではなく、その言葉通りに「感作された状態の除かれたもの、感作の状態から脱した不反応の状態」を意味して居る。而してこの様な状態を「理想的な免疫の状態」とするならば、ツ反応の陽性に出る「tuberculin hyperergy の状態」は、かかる「理想的な免疫の状態」即ち彼の云う「脱感作によるアレルギーの状態若しくはヒポエルギーの状態」とは反対の状態であり、必然的に免疫とアレルギーとは背中合わせの現象となつて来る。かくて Fourestier は我々の見解と対立する正反対の結論に到達した。その原因は、勿論実験の方法も観察の道すじも全く違つていた為ではあるが、根本的には彼が、アレルギー並びに免疫を抗原と抗体との関連に於て眺めず、脱感作成立の本質的な機構を究明出来なかつた点にある。

更に Fourestier に於て疑問に思ふのは、「脱感作」と云う言葉の使い方についてである。彼の観察した「脱感作」は、操作上から見れば Urbach の云う “Desensibilisier-

ung” (抗原の頻回接種により、結果的には抗体の増量を来たす) であるが、彼は上述の如くその結果を Urbach の云う “Deallergisierung” (大量抗原により抗体が吸収され、無くなった状態) として解釈しているのは疑いない。この意味の「脱感作」ならば本論的に「高度に免疫された状態」とは反対の状態である。にも拘らず彼はかかる「脱感作された状態」を immuno-anergie と名付け、これを真の「免疫」と考えた。この見解は正に我々のそれと正面から対立するものであるが、これに近い考え方をする学者は決して少い訳ではない。ここで我々は「免疫」と云う状態を如何に考えるべきか、について少しく考究して見る必要がある様に思う。大体に於て「免疫」の定義自体にはさしたる混乱はないが、アレルギーと対比して論ぜられる場合に、「免疫」として表現される「生体反応」の解釈には、一部の学者の考えに概念的な誤りがある様に思われるし、この誤りを明かにする事はアレルギーと免疫との関係について我々の考えを明かにする所以でもあるからである。

我々はこの様な考え方として次に Doerr の定義を掲げ、これについて少しく私見を述べて見たいと思う。Doerr はアレルギーと免疫を論ずるに当つて (i) 「反応能力がかえつて減少して抗原に対する感受性が少なくなった場合、すなわち免疫現象を呈する場合」と、(ii) 「反応能力がかえつて異常に亢進して所謂過敏症、すなわちアナフィラキシーを呈する場合」とを分けた。ここに問題にしようと思うのは (i) の考え方である。然し元来「反応能力」「感受性」「免疫」と云うような言葉は、用いる人によつて多少概念的な差がある。従つて同じような表現をとつても内容が違ふこともあるし、一見違つた事を云つている様な表現を用いても、よく吟味して見ると内容的に同じ事を云つている場合もあり得る。そのため、往々にして言葉だけの議論になりかねない事は、Urbach も夙に指摘している所である。

一般に免疫は、「個体がある伝染病に対して感受性を有しない状態、Unempfindlichkeit を云う」と云う風に定義されて居る。我々も「現象」としての免疫をこの様に定義することに格別異論はない。然し免疫された個体と免疫されていない個体 (即ち正常の個体、ノルメルギーの状態) との間には、外から入つた抗原 (菌、毒素、その他) に対してどのような態度の差があるかをよく考えて見なければならぬ。我々が「免疫」に対して懐いている概念と Doerr の定義に見られるそれとの相違は、結局の所「反応能力」と云う表現の解釈如何に落付くのであるが、これを明らかにする為には少しく迂遠であつても具体的に例を挙げて我々の免疫に対する考えを述べて見る必要がある。ひいてはこれが本論文の主題に關しての我々の考えを明かにする事にもなるからである。記述を簡単にするため、茲ではアレ

ルギーを特に問題とする必要のない一般的な伝染病 (例えばチフスの場合などを考えると良い) に就いて考えて見たい。先ずチフスに一度も罹つた事のない生体に、チフス菌が侵襲して来た場合を考えよう。菌は生体に侵入すると直ちに増殖を開始しようとする。これに対し生体は侵入の当初何の反応も示さない。即ち増殖そのものに対しては可なり「鈍感」である。精密に云えば全く無反応ではないかも知れないが、少くとも認め得る様な防禦反応を示さず易々と菌の増殖を許してしまう。菌が次第に増殖してある程度に達すると、発熱、下痢等臨牀的な反応 (症状) を示して来る。然しこの時は既に遅く、個体はチフスに罹患してしまひ菌と生体との戦いの結果、菌に敗れば個体は死に至る。然るに、免疫された個体に於ては遙かに「敏感」に反応する。チフスを耐過した個体に若し菌が再び侵入して来る事があれば、生体は直ちにそのあらゆる機能を動員してこれに対抗する。或いは白血球が喰菌し、或いは網内系が防禦し、或いは血清が効くであろう。その機能の総ては未だ審らかでないにしても、兎に角菌の増殖を防ぐために生体はノルメルギーの個体とは異つた、極めて敏捷な活動を開始する。菌はこれによつて早期に殲滅され増殖する事を許されない。その結果生体は罹患せず (発病を免かれ)、外見上はチフス菌の侵襲がなかつた場合と同じように何の反応も見られない。この状態が「伝染病に対し感受性を有しない状態」であり、免疫をこの様に定義することは少しも差支えない。然しあくまでもこれは結果としての「不感受性」で、ここに至るまでの生体内に起つた過程を忘れては、「免疫」を正しく把握した事にはならないであろう。Doerr の云う様に個体の「反応能力」が減少若しくは無くなつた場合免疫を示すのではなく、寧ろ反対に、激しく菌と反応する事によつて菌の増殖を許さなくした場合「免疫」と云う表現がとられるのである。「反応能力」は免疫された個体に於ては決して低下して居らず、寧ろ正常の個体よりも遙かに昂進された状態にある。とは云つても前述の如く「反応能力」と云う概念に人による多少の開きがある事も考慮に入れなければならない。我々は茲で菌 (或いはこれに類するもの) に対する生体の《偽きかけ》を「反応」と解釈した。假令それが外見上目に見える形を示さなくても、生体が菌 (一般には抗原) に対し、何等かの方法でこれに偽らきかける事を「生体の反応能力」と考え度い。外見上の「無反応」と「反応能力」とを混同してはならない。然しここに用いた「無反応」と云う表現のうちに既に含まれている様に、「反応」と云う言葉には《偽きかけ》を問題とせず単に外観上に現われた眼に見える結果だけを「反応」と称する呼び慣しもある。この場合の「生体の反応」は “Symptome” に近い意味と考えられよう。

「反応」をこの様に定義するのは勝手であるが、この意味の「反応」*Reaktion* と「反応能力」*Reaktionsfähigkeit* とは概念的に全く異なる。ここまで来ると前に述べた様に問題は本質を離れて定義だけのことになった様な感もあるが、Doerr が「免疫現象を呈する場合」の「原因定義」に当つて、「働きかけ」と云う「原因」を見落し、「現われた結果 = 無反応」と云う「結果定義」をしたのは首肯出来ない点である。而も彼は「反応」と「反応能力」を混同して同意義に解釈して居る。「伝染病に感受性を有しない状態」を「免疫」と定義する事は差支えないが、「感受性を有しない」ことを直ちに「反応能力がない」と考えるのは、余りにも素材過ぎる概念ではないだろうか？ 従つて Normergy に対比して、減感性乃至無感性 (*Hypoergy, Anergy*) = 免疫、増感性乃至過敏性 (*Hyperergy*) = アレルギー・アナフィラキシーと云う考え方を、我々は採らない。これではノルメギーを間に置いて免疫とアレルギーは相対立する状態になつてしまう。前述の例で述べた様に、免疫は元来「昂進せる反応」と見做すべきである。アレルギーも勿論「昂進せる反応」であるが、この場合は菌と生体との戦いに於て勢力が相伯仲して居り、結果として生体にも或る種の *Symptome* を起す。「生体の反応能力」がこれより更に強く、結果としては症状の見られない状態、これを免疫と考えるべきである。この意味で、生体はノルメギーの状態からアレルギーを経て免疫に至るものである。ノルメギー・アレルギー、免疫の順に「反応能力」が強くなる事は、血清学的立場から云うと抗本価がこの順に高くなる事と合致して居る。

前に戻つて、Fourestier の免疫に対する考え方はこの様な Doerr の考え方と軌を一にするものである。即ち Fourestier によれば、「脱感作」によつて皮膚反応が出なくなり、菌に対しては *indifferent* になつた状態 (*un état d'indifférence vis-à-vis du Bacille de Kock*) が結核に於ける真の免疫である。彼が名付けた *immuno-energie* 即ち彼の云う真の免疫は、現象的には我々の云う *postallergic anergy* と同じ状態を指してはいるが、本態論的に云えば正反対の内容を持つて居る。所謂「脱感作」された状態は、我々によれば本態論的に「超感作」の状態であつてこの意味での免疫であり、Fourestier によれば字義通りの「脱感作」の状態であつた。Fourestier の見解と我々のそれとはかくの如く正反対であると云わねばならない。Fourestier に於ては、折角新しいアレルギー状態を観察しながら、これを脱感作によるものと考えた為、ありきたりの二元説から結論的には一步も出ないものになつてしまつたのである。

以上結核免疫とアレルギーの関係についての我々の見

解を、従来の学説と比較しつつ論じて来た。我々の見解は結論として一元説であるが、それはこれ迄のどの学説とも異つた内容を持つて居る。この点で両者の関係に就いての1つの新しい見方である。然し乍ら「アレルギーを経ての免疫」と云う概念は、茲に我々によつて新しく、而もはじめて採り上げられたものではなく、Rössle、更に古くは Pirquet の考えに於て既に萌芽を求め得るものである。然し彼等の考えも亦、我々の如き実験根拠から出発したものではない。従つて我々の云う意味とその内容が異なるばかりでなく、極めて矛盾に満ちたものとさえ云わなければならないものである。Pirquet は種痘の例、或いは Koch 現象の観察から、「不感受性」と云う絶対的な意味での免疫は存在しないと説き、「アレルギーを経ての免疫」と云う概念を初めて採りあげた。それにも拘らず彼は結論として、強められた反応能力 (アレルギー、アナフィラキシー) に対し、「弱められた、或いは無くなつた反応能力、減感性、無感性」が即ち「免疫」として定義して居る。これでは「アレルギーを経過しての免疫」と云う概念は全く意味をなさない。一方に於て「アレルギーを経ての免疫」を「免疫」として採り上げ、同時に又一方に於て「無くなつた反応能力」を「免疫」とする事は明らかな矛盾である。この矛盾に気が付かないのは彼の考えが単なる観念上のもので、我々が行つた如き *Systematic* な解析的研究に基礎を置くものでない事を示すものであろう。Pirquet の考えとは反対に、免疫を亢進せる反応と考えてはじめて「アレルギーを経ての免疫」と云う見方が理解し得るものとなつて来る。而も Pirquet は、反応能力の減少或いはヒポアレルギー乃至アレルギーが如何なる機序のもとに成立し、これを如何に考えるかについて少しも触れる所がない。こうなると彼の謂う「アレルギーを経ての免疫」は単に定義上の遊戯に過ぎないものとなつて来る。Rössle は前述の如くアレルギー性炎症の本質を「生体の一部を犠牲にして個体を有害作用から防禦せんとする」所に在りとし、目的論的な意義から「アレルギーは免疫を内容とする」と考えた。にも拘らず同時に又彼は、前記 Doerr や Pirquet と同じ立場に立つて、アレルギーを *Hyperergie* とすると共に免疫を *Anergie* に入れ、増感性 (過敏性) と減感性の対立を以てアレルギーと免疫を説明して居る。かかる見解と我々がこれ迄述べた所を比較して見ると、Pirquet にしても Rössle にしても「アレルギーを経ての免疫」と云う同じ表現を用いながら、その考え方の内容が如何に我々と違ふものであるかが背けると思う。

最後に、免疫とアレルギーが一元的であると結論するためには免疫抗体とアレルギー抗体が同一である事を証明しなければならぬ、と云う議論が出て来よう。確かにこ

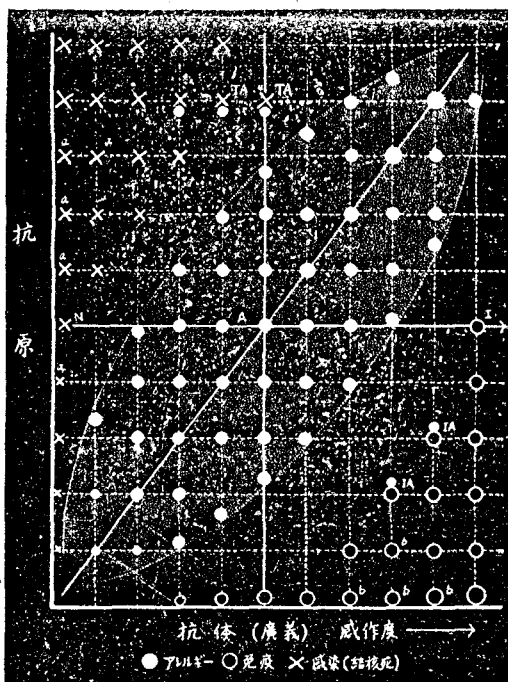
れは今後に残された課題である。本問題の研究は今後この方向に向って進められて行くであろうが、ただ、両抗体の同一性が確認されぬ限り免疫とアレルギーが一元的であると結論するのは早計であるとする偏狭な議論には組する事が出来ない。現象の証明には色々な方向があり色々な方法がある。實在論的に両抗体を取り出してその同一性を証明するのも1つの方法ではあるが、これのみが総てではない。現象論的に両者の関係を探求して行くのも1つの方法である。殊に「免疫」とか「アレルギー」は何れも“現象”に対して与えられた定義であるから、その実態は、これ迄の観察方法の如く、あくまでも現象論的に把握されなければ、正しいアレルギーと免疫の関係を追求する事は出来ないであろう。両抗体の同一性を証明するに当たっても、現象を離れて抗体を云々する事は無意味である。まして結核の眞の免疫を代表する抗体も、特異的なアレルギー抗体も、共にその存在が疑問である今日、従来の諸家及び我々の、現在の研究段階から一步前進する事は甚だ困難であると云わなければならない。「結核に於けるアレルギー免疫との関係」と云う様な大きな主題は、勿論これまで述べて来たような我々の研究で総てが解決された訳ではない。ただ我々の新しい見方は本問題の解決に1つの支点を与えるものであり、これによって従来の学説の矛盾がある程度解明されたと思うのである。

VIII. 結 び

結核アレルギー及び免疫に対する我々の考え方はこれまで述べた所に尽きて居る。故にここでは結論を繰り返すのを止め、我々の考え方の体系を分り易く模型化して現わして見よう。第5図がアレルギーと免疫の関係を示す模型図である。但しこの図は説明に便な様に作ったもので、実験データをそのまま図に直したものではない。従つて多少事実と相反する点もあるが、結核に於けるアレルギーと免疫の総てを1片の図にする事は甚だ困難であるのでこれは止むを得ない事であつた。然し多少の欠点はあつてもこの図から両者の関係に関する我々の考え方のアウトラインを理解する事は出来よう。又図に於てアレルギー帯を紡錘形に表わしたが、勿論本当の形がどのようなものであるかは分らない。理論的に考えて見てもこの様に境界の判然とした、形のあるものではなく、境界のない一定の形を示さないものである事は容易に想像がつく。紡錘形に書いたのは、単に便宜上の事である。

併、図に於て縦軸に抗原、横軸に抗体を取ろう、この抗原は結核性抗原の総てを意味し、ツ反応の場合はツベルクリン、感染試験の場合は結核菌と考えれば良い。何れを

抗原とした場合も下から上に行くにつれてその量が多くなるものとする。抗体はこれ迄述べて来た様な広義のもので、



第5図 結核アレルギーと免疫の関係を示す模型図

左から右に進むにつれて抗体の量が増し、従つて矢印の方向に向つて感作度乃至免疫度が漸次強くなるものとする。図に於ける記号は白い円がアレルギー、黒い円が免疫、×印が感染(或いは結核による斃死)を夫々現わすものと定める。

若し抗体が無い或いは殆んどない状態に大量の菌が侵襲すれば感染が起り(図に於けるa)、大量の抗体を持つ状態に僅かの菌乃至は抗原が作用した場合には免疫として表現される(図に於けるb)。斜の実線が示す様に丁度適量宛の抗原と抗体が反応し合った場合にアレルギーが認められる(図に於ける紡錘形の部分)。アレルギーも免疫も相対的なものであつて、抗原と抗体との量的な組合せに応じ、夫々の場合に生体は如何なる表現をとるかを観察しなければならない。今抗体を一定にして抗原を変化させて見ると真中の太い縦の実線が示す様な関係が見られる(一般に縦の線はすべて抗体一定を示す、即ち1本の縦の線はどの点をとつても抗体量は変らない。反対に横の線はすべて抗原一定を示す。何れも真中の線だけを実線とし他は点線で現わした)。即ち一定度に感作(免疫)された動物に色々な菌量を与えて見ると、中等量の菌を与えた時アレルギーが見られ、極めて少量では免疫、大量ではショック死を起す。かつて Koch の現象が追試された当初、必ずしも Koch と

同じ結果が得られないと議論された事は前に述べたが、この縦の線の間を見れば理由は明かとなる。即ち Bail の行つた様に(或いは我々の第4表で見た様に)、極めて大量を注射すればショック死を起し、Römer の観察した様に(或いは同じく我々の第4表で見た様に)、極めて少量の菌では完全免疫が認められる。丁度 Koch が用いた様な適當の菌量を与えた場合、所謂 Koch の現象が観察されるのである。この縦の線は抗体一定を現わすものであるから、具体的に云えば「ある一定度に感作された」「ある一定度の抗体を持つ」《1頭の動物》と考える事が出来る。この動物が持つている《1つの状態》がこの様に抗原の与え方如何によりアレルギーともなり免疫ともなる。次に抗原を一定にとり、抗体を動かした場合の生体の反応を見ると横の太い実線の様な関係が成立する(N-A-Iを結ぶ線。NAIは夫々 Normergy, Allergy, Immunity の頭文字である)。即ち左から右へと抗体量(広義)が増すにつれて、生体は Normergy の状態から Allergy の状態を経て免疫へと進む。この意味でアレルギーは不完全な免疫であり免疫に到る1つの過程と見做す事が出来る(尙前に断つた様にアレルギー帯を便宜上紡錘形で現わしたが、アレルギーと免疫との間にこの様な判然たる境界がある訳ではなく、お互の間は境界なしに自然に移つて行くものである。従つて図示すれば移行部分で両者が入り交る。第5図に於てIAと記号を附したのはこれを意味する。即ち具体的には、ある菌量を接種した場合この様な組合せの割合では完全な意味の免疫ではなく、動物を殺して組織学的に調べて見れば、結核に対するある程度の免疫を示すと共にアレルギー性の組織像も認められるであろう。TAと記した部分も同様で、感染と云つてもノルメルギーの状態の感染とは異り強いアレルギー性病変を伴つた症状乃至はアレルギー・ショック死を示す。又この模型図は抗原としてツベルクリンを用いた皮膚反応の場合にもあてはまる。但しこの場合感染と云う事はないから、図に於て真中の横線から上は無いものと考えなければならぬ。この様に、作つた模型図でなく実験 data をそのまま図にしたものは既に第2図として掲げた。両者を比較して見ると第2図は丁度第5図を横半分に切つたものに相当する)。

多少の不備はあるにしても、以上の模型図で我々の考え方は大体説明し得たと思う。細部に於ける図の不備は実験成績を以て補うより外ない。

結核アレルギーと免疫の関係を論じた従來の諸家の成績を通過してその data が実に区々なのは、1つには本問題が難解な為でもあろうが、又1つには抗原と抗体の組合せの示す色々な点(図に於ける縦線と横線の交叉点)がこれまで各個ばらばらに観察されて居たと云う憾みが無いでも

ない。かかる組合せによる総ての点の綜合が、はじめてアレルギーと免疫の關係の全貌を明瞭に示してくれるものと我々は思うのである。

附記 本論文は昭和25年秋季北海道醫學會(札幌)、第26回(東京)及び第27回(大阪)日本結核病學會總會、同第1回及び第2回北海道地方學會(札幌)、第24回日本細菌學會(東京)、第1回(東京)及び第2回(岡山)日本アレルギー學會總會、昭和26年「アレルギー・アナフィラキシー」班會議(東京)第1回結核談話會(金澤)に於て部分的に報告し、下記引用文献(240)~(247)の雑誌に夫々記載の標題を以て發表したものを、總括して1篇に纏め上げたものである。

尙本論文の一部は文部省科學研究費(昭和27年度)及び北海道科學研究費補助金(昭和27年度、28年度)の補助によつて成された。記して謝意を表する。

引用文献

- 1) Bessau, G.: Immunologie der Tuberkulose. 1. Teil. Tuberkulinempfindlichkeit und Spezifischer Tuberkuloseschutz. Klin. Wschr. 4(1), 337, 1925.
- 2) Bessau, G.: Über die Biologische Vorgänge bei der Tuberkulinbehandlung. 比企能達(文献15)137頁より引用。
- 3) Topley & Wilson: Princip. Bact. Immun. II. Ed. p. 1017, London.
- 4) Meyers: Tuberculosis among children and young adults. II. Ed. 61, 1933, Baltimore.
- 5) Aronson, J. D.: BCG vaccination among American Indians. Am. Rev. Tbc. 57, 96, 1943.
- 6) 厚生省体力局: 國民体力管理制度準備調査検査者必携 p. 21, 1937.
- 7) 第16回全國公立結核療養所長會議議事録速記録1939.
- 8) 今村荒男: ツベルクリン皮内反應について. 日本臨牀結核, 2, 597, 昭16.
- 9) 富川米次: 結核の榮養療法の標準としての体重. 臨牀内科, 3, 565, 1937.
- 10) 野邊地慶三・柳澤謙・益子義教・柄内寛・寺木忠・興謝野光: ツベルクリン反應検査方法に就いて(第1,2報), 厚生科學1(1), 16, 昭15, 厚生科學2(1), 41, 昭16.
- 11) Kolle, Kraus u. Uhlenhuth: Handb. d. Pathogenen Mikroorganismen. III. Abt. Bd 5, S 950, Berlin u. Wien.
- 12) Furcolow, Nelson & Palmer: Pub. Health Rep. 56, 1032, 1941.
- 13) Koch, R.: Fortsetzung der Mittheilung über ein Heilmittel gegen Tuberkulose. Dtsch. Med. Wschr. 17, 101, 1891.
- 14) 武田勝男: アレルギーと結核. 東西醫學社, 昭23.
- 15) 比企能達・羽生順一: 結核とアレルギー. 南山堂, 昭25.
- 16) 久保久俊: 結核研究の新しい展開——明日の免疫と

- アレルギーを示唆するもの. 南山堂, 昭23.
- 17) 岡林 篤: 免疫とアレルギー (感染の敗血症観). 永井書店, 昭25.
 - 18) 馬杉復三: 結核の病理とアレルギー. 聲響書房, 昭21.
 - 19) 戸田忠雄: 結核に於けるアレルギーと免疫との関係に就いて. 實地醫家と臨床, 14(11), 1157, 1937.
 - 20) 戸田忠雄: 結核免疫の本態とアレルギーとの関係. 實地醫家と臨床, 13(7), 626, 1936.
 - 21) 渡會 浩: 結核に於けるアレルギーと免疫の関係に就いて. 日新醫學, 28, 433; 605; 753; 935; 1045; 1307; 昭14.
 - 22) 緒方富雄: アレルギーと免疫との関係. 臨床醫學, 第25年(7), 903, 昭12.
 - 23) 中村敬三: アレルギーの本態. 診療醫學叢書4, 金芳堂昭26.
 - 24) 前川孫二郎: (a) 免疫とアレルギーに就いての提言. アレルギー性疾患に於ける臓器特異性の問題と純粹に起きたアレルギー性實驗的貧血症, 血液學討議會報告. 第1輯, 214, 昭23, 最近醫學社.
(b) 免疫とアレルギー (その新しき定義) 診断と治療, 36(4), 91, 昭23.
(c) アレルギーをどう考えるべきか, (免疫とアレルギーの定義に關する第二提言). 日本臨床, 8(1), 863, 昭25.
 - 25) Römer: Spezifische Überempfindlichkeit und Tuberkuloseimmunität. Beitr. z. kl. Tbk. 11, 79, 1908.
 - 26) Römer: Experimentelle Tuberkulosestudien. Beitr. z. kl. Tbk. 17, 281, 1910.
 - 27) Römer: Die tuberkulöse Reinfektion. Ibid. 17, 287, 1910.
 - 28) Römer: Das Wesen der Tuberkuloseimmunität-Antikörperstudien. Ibid. 17, 365, 1910.
 - 29) Römer: Tuberkuloseimmunität, Phthiseogenese und Praktische Schwindsuchtbekämpfung. Ibid. 17, 383, 1910.
 - 30) Römer: Tuberkulose und Tuberkulin-Reaktion. Ibid. 17, 427, 1910.
 - 31) Römer: Über Immunität gegen "natürliche" Infektion mit Tuberkelbazillen. Beitr. z. kl. Tbk. 22, 265, 1912.
 - 32) Römer: Über experimentelle kavernöse Lungentuberkulose. Berl. klin. Wschr. 46, 813, 1909.
 - 33) Römer: Kinderheftsinfektion und Schwindsuchtproblem im Lichte der Immunitätswissenschaft. Tuberkulosis. 9, 128, 1910.
 - 34) Hamburger: Über Tuberkuloseimmunität. Beitr. z. kl. Tbk. 12, 259, 1909.
 - 35) Hamburger: Über Immunität tuberkulöser Tiere gegen tuberkulöse Inhalationsinfektionen. Beitr. z. kl. Tbk. 18, 163, 1911.
 - 36) Hamburger: Infektion und Krankheit, Allergie und Immunität. Wien. klin. Wschr. 46, 9, 1933.
 - 37) Hamburger: Klinik der Allergie bei infektiösen Krankheiten. Med. Klin. 30, 353, 1934.
 - 38) Hamburger: Über Spätformen der Tuberkulose. Münch. Med. Wschr. 59, 631, 1912.
 - 39) Krause, A. K.: The significance of allergy in tuberculosis. Tr. Nat. Tbc. Ass 17th Meet. 1921.
 - 40) Krause, A. K.: Studies on tuberculous infection. IV. Tuberculosis in the guinea pig after subcutaneous infection, with particular reference to the tracheobronchial lymph nodes. Am. Rev. Tuberc. 4, 135, 1920.
 - 41) Krause, A. K.: a) Human Resistance to Tuberculosis at Various Ages of life. Am. Rev. Tuberc. 11, 303, 1925.
b) An Experimental Study of the Comparative Resistance of Young and Old Guinea pigs to Tuberculosis. Am. Rev. Tuberc. 11, 355, 1925.
 - 42) Krause, A. K. & Peters, D.: Studies on immunity to tuberculosis. A description of graphic records of the local allergic and immune reactions to tuberculous reinfection in guinea pigs. Am. Rev. Tbc. 14, 1926.
 - 43) Krause, A. K.: a) Factors in the Pathogenesis of Tuberculosis. With a Preliminary Discussion of Activity. Am. Rev. Tuberc. 18, 208, 1928.
b) Tuberculosis and Public Health. Am. Rev. Tbc. 18, 271, 1928.
 - 44) Krause, A. K.: The Anatomical Structure of Tubercle from Histogenesis to Cavity. Am. Rev. Tuberc. 15, 137, 1927.
 - 45) Willis, H. S.: Studies on tuberculous infection. X The early dissemination of tubercle bacilli after intracutaneous inoculation of guinea pigs of first infection. Am. Rev. Tuberc. 11, 427, 1925.
 - 46) Willis, H. S.: Studies on tuberculous infection. XI. The early dissemination of tubercle bacilli after intracutaneous inoculation of immune guinea pigs of reinfection. Am. Rev. Tuberc. 11, 439, 1925.
 - 47) Kallo's u. Kallo's-Deffener: Tuberkuloseallergie. Erg. d. Bakt. u. Immun. 17, 1935.
 - 48) Tytler: Allergy and Immunity in Tuberculosis. (A System of Bacteriology. Vol. 5, p. 228-284)
 - 49) Rist et Rolland: Etude sur la reinfection tuberculense, la reinfection cutanee et le phenomene de Koch. Ann. de Med. 1914-1915 II. 13 (cited from "A system of Bacteriology")
 - 50) Lewandowsky: Experimentelle Tuberkulide. Münch. Med. Wschr. 61, 961, 1914.
 - 51) Lewandowsky: Tuberkulose-Immunität und Tuberkulide. Arch. f. Derm. u. Syph 123, 1, 1916.
 - 52) Rössle: 武田勝男「アレルギーと結核」(東西醫學社) p. 466 より引用.
Die geweblichen Ausserungen der Allergie. Wien klin. Wschr. 45(1), 609, 1932.
 - 53) Soper: Experimental tuberculosis of the liver. Am. Rev. Tuberc. 1, 385, 1917.
 - 54) Long, E. R.: Tuberculosis reinfection and the tuberculin reaction in the testicle of the tuberculous

- guinea pig. *Am. Rev. Tuberc.* 9, 215, 1924.
- 55) Manwaring & Broonfenbrenner: Intra-peritoneal lysis of tubercle bacilli. *J. Exp. Med.* 18, 601, 1913.
 - 56) Meyers, J. A.: Tuberculosis among children. *Cherrier & Thomas, Springfield III.* p. 26, 1930.
 - 57) Holmes: Variation in tuberculin hypersensitiveness during the course of pulmonary tuberculosis. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 26, 12, 1915.
 - 58) Hayek: Tuberkuloseproblem. Berlin 1921.
 - 59) Kraemer: Gibt es mein Ausheilung der Tuberkulose? *Beitr. z. kl. Tbk.* 49, 239, 1921.
 - 60) Beitzke: Einteilung der Tuberkulose nach Ranke unter Berücksichtigung unserer heutigen Kenntnisse. *Erg. d. gesamer Tbkforschg.* 1937.
 - 61) Wolf-Eisner: Über Tuberkuloseimmunität und ihre Beziehungen Zum Krankheitsverlauf und zu den Ranke'schen Stadien. *Dtsch. Med. Wschr.* 54(2), 1455, 1928.
 - 62) Stoeltzner: 渡會 浩: 結核に於けるアレルギーと免疫の關係について. (日新醫學 28 卷 略 14) より引用.
 - 63) Stetter: 渡會 浩 (文献 21) より引用.
 - 64) Rich, A. R.: The role of allergy in tuberculosis. *Arch. Intern. Med.* 43, 691, 1929.
 - 64 a) Rich, A. R. & McCorde, H. A.: An enquiry concerning the role of allergy, immunity and other factors of importance in the pathogenesis of human tuberculosis. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 44, 274, 1929.
 - 65) Rich, A. R.: Observations on the relation of allergy to immunity. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 47, 189, 1930.
 - 66) Rich, A. R., Jennings, F. B. Jr. & Downing, L. M.: The persistence of immunity after the abolition of allergy by desensitization. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 53, 172, 1933.
 - 67) Rich, A. R. & Brown, J. H.: Dissociation of allergy from immunity in pneumococcus infection. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 27, 691, 1930.
 - 68) Rich, A. R.: *Trans. Nat. Tbc. Ass. N. Y.* 27, 149, 1931.
 - 69) Rich, A. R.: Experimental pathological studies on the nature and role of bacterial allergy. *Lancet*, 225, 521, 1933.
 - 70) Rich, Chesney & Turner: The mechanism responsible for the prevention of spread of bacteria in the immune body. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 52, 203, 1933.
 - 71) Rich, A. R.: Studies on the dissociation of hypersensitiveness from immunity. *Revue d'immunologie.* 3(1), 25, 1937.
 - 72) Rich, A. R.: The Pathogenesis of tuberculosis. 1944.
 - 73) Selter: Der Kochsche Grundversuch in seiner Beziehung zur Tuberkuloseimmunität. *Zschr. f. Tbk.* 67, 48, 1933.
 - 74) Selter: Ist die Tuberkulinempfindlichkeit (Tuberkulinallergie) für den Tuberkulosekranken nützlich? *Dtsch. Med. Wschr.* 62, 917, 1936.
 - 75) Selter: Was geschieht mit den bei immunisierten und normalen Meerschweinchen einverlebten Tuberkelbazillen? *Zbl. Bakt. I. Orig.* 132, 404, 1934.
 - 76) Selter: Über Umfang und Leistungsfähigkeit der Tuberkuloseimmunität beim Meerschweinchen. *Ibid.* 132, 45, 1934.
 - 77) Selter, Fetzner u. Weiland: Entstehung der Tuberkuloseimmunität beim Meerschweinchen. *Z. ges. exper. Med.* 93, 34, 1934.
 - 78) Selter u. Weiland: Zum Mechanismus der Tuberkuloseimmunität. *Klin. Wschr.* 14, 948, 1935.
 - 79) Calmette, Guérin, Boquet et Negre: La prémunition ou vaccination preventive des nouveaux-nés contre la tuberculose par le BCG. *Ann. l'Inst. Past.* 42, 1928.
 - 80) Calmette: La vaccination preventive de la tuberculose par le BCG (Bac. Calmette-Guérin). ebenda, supplement.
 - 81) Branch & Cuff: Allergic, anaphylactic and immune reactions in guinea pigs following inoculation with heat-killed tubercle bacilli. *J. Inf. Dis.* 47, 151, 1930.
 - 82) Weissfeiler: Der Unspezifische Mechanismus der Koch'schen Phänomens. *Zschr. f. Immun.* 83, 203, 1934.
 - 83) Dubos, R. J.: Immunological aspects of BCG vaccination. *Am. Rev. Tuberc.* 60, 670, 1949.
 - 84) Boquet, A.: Influence des réactions hyperergiques d'épreuve et de l'anergie provoquée (desensibilisation) sur l'évolution de la tuberculose expérimentale. *Compt. rend. de la Tuberc.* 112, 1168, 1933.
 - 85) Duprez, C.: Sur l'évolution de la sensibilité tuberculinique du cobaye au cours d'inoculations répétées de BCG. *Compt. rend. Soc. Biol.* 110, 127, 1932.
 - 86) Duprez, C.: Immunité antituberculeuse chez le cobaye per injections répétées de faibles doses de BCG. *Compt. rend. Soc. Biol.* 117, 832, 1934.
 - 87) Duprez, C.: Sur les réactions entre l'allergie et l'immunité dans l'infection tuberculeuse. *Compt. rend. Soc. Biol.* 117, 834, 1934.
 - 88) Rothschild, H., Friedenwald, J. S. & Bernstein, C.: The relation of allergy to immunity in tuberculosis. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 54, 232, 1934.
 - 89) Birkhaug, K.: Dissemination of tubercle bacilli in normal, allergic and desensitized guinea pigs. *Acta Tuberc. Scandin.* 11, 199, 1937.
 - 90) Birkhaug, K.: *Acta Tuberc. Scandin.* 13, 163, 1939.
 - 91) Birkhaug, K.: *Acta Tuberc. Scandin.* 14, 250, 1940.
 - 92) Raffel, S.: The relationship of acquired resistance, allergy, antibodies and tissue reactivities to the components of the tubercle bacillus. *Am. Rev. Tuberc.* 54, 564, 1946.
 - 93) Corper, H. J.: Analysis of the tubercle bacillus and its natural products by immune, allergic and

- anaphylactic tests. *J. Inf. Dis.* 66(1), 23, 1940.
- 94) Lange, B.: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Immunisierung gegen tuberkulöse Superinfektion. *Z. Hyg.* 110, 185 & 197, 1929.
- 95) Lange, B.: Die Bisherigen Ergebniss der Tuberkuloseimmunisierungsversuche am Meerschweinchen. *Zschr. Immun. forschg.* 66, 367, 1930.
- 96) Lange, B.: Natürliche Resistenz und Spezifische Immunität in ihrer Bedeutung für die Infektionskrankheiten des Menschen. *Ärztl. Fortbildg.* Okt. 1930.
- 97) Lange, B.: Die Bedeutung der spezifischen Immunität für Entstehung und Verlauf der Menschlichen Tuberkulose. *Med. Klin.* 26(1), 855, 1930.
- 98) Lange, B.: Allergie und Immunität bei Tuberkulose. *Klin. Wschr.* 11(2), 2017, 1932.
- 99) Lange, B.: Die Beziehungen Zwischen Allergie and Immunität bei der Tuberkulose. *Wien. Klin. Wschr.* 46(1), 358, 1933.
- 100) Lange, B.: Die Epidemiologie der Tuberkulose *Zbl. f. Bakt. I. orig.* 127, 25, 1933.
- 101) Lange, B.: Die quantitativen, qualitativen und zeitlichen Bedingungen der Infektion mit Tuberkelbazillen und ihre Bedeutung für die Krankheitsentstehung. *Dtsch. Med. Wschr.* 60(1), 197, 1934.
- 102) Lange, B.: Die Bedeutung exogener und endogener Faktoren für Entstehung und Verlauf der Tuberkulose. *Dtsch. med. Wschr.* 61(2), 1711, 1935.
- 103) Lange, B.: Die individuelle natürliche Widerstandsfähigkeit als Gestaltungsfaktor der Tuberkulose unter besonderer Berücksichtigung ihrer erblichen Grundlagen. *Ergeb. Hyg.* 18, 123, 1936.
- 104) Branch, A. & Enders, F.: The immunization of guinea pigs with heat-killed and formol-killed tubercle bacilli. *Am. Rev. Tuberc.* 32, 595, 1935.
- 105) Beitzke: Pathologische Anatomie, Resistenz und Allergie bei der Lungentuberkulose. *Wien. Klin. Wschr.* 36, 531, 1923.
- 106) Hübschmann: Zur Pathologie der Lungentuberkulose. *Münch. Med. Wschr.* 68(2), 1380, 1921.
- 107) Hübschmann: Pathologische Anatomie der Tuberkulose. Berlin. 1928.
- 108) Liebermeister: Über sekundäre Tuberkulose. *Med. Klin.* 8(1), 1018, 1912.
- 109) Siegl: Allergie und Immunität bei der Tuberkulose. *Beitr. z. Kl. Tbk.* 84, 311, 1934.
- 110) Weinzirl & Thayer: *Tubercle.* 12, 488, 1931.
- 111) Jennings & Downing: Cited from Rich.
- 112) Nasta: La réinfection avec des mélanges de bacille de Koch et de tuberculine, comme méthode d'analyse du mécanisme de l'immunité dans la tuberculose. *Compt. rend. Soc. Biol.* 112, 1019, 1933.
- 113) Julianelle, L. A.: Reactions of rabbits to intracutaneous injections of pneumococci and their Products. *J. Exper. Med.* 51, 625, 1930.
- 114) Seibert & Smithburn: Cited from Rich.
- 115) Sabin & Geizer: Cited from Rich.
- 116) Thomsen & Pedersen-Bjergaard: *Acta Path et Microbiol. Scand.* 1933.
- 117) Coulaud: Etude expérimentale des rapports entre l'allergie et l'immunité. *Revue de la Tbc.*
- 118) Coulaud: La valeur des réactions tuberculiques negatives. *Revue de la Tuberc.*
- 119) Nagel: Zur Frage der Immunität und Allergie bei der Tuberkulose. *Zschr. Tbk.* 79(4), 209, 1937-38.
- 120) Pagel: Experiments on "dissociation" of allergic hypersensitiveness and immunity. *J. Path. Bact.* 44, 643, 1937.
- 121) Clawson, B. J.: The relation of antibody content to allergy and resistance in animals vaccinated with BCG. *J. Bact.* 29, 32, 1935.
- 122) Clawson, B. J.: *Arch. Path.* 20, 343, 1935.
- 123) Clawson, B. J. & Baker, A. B.: Relation of allergy to the antibody content in animals vaccinated with BCG. *J. Inf. Dis.* 5, 297, 1935.
- 124) Baker, A. B.: Complement-fixation as related to resistance and allergy in experimental tuberculosis. *Am. Rev. Tbc.* 31, 54, 1935.
- 125) Klopstock, Pagel u. Guggenheim: Zum Problem der Beziehungen zwischen Allergische Entzündungen und tuberkulöser Infektion. *Kl. Wschr.* 11(2), 1826, 1932.
- 126) Klopstock, F.: Immunität und Allergie bei der Tuberkulose. *Zschr. f. Tbk.* 65, 275, 1932.
- 127) Canetti, G.: *L'allergie tuberculeuse chez l'homme.* Flammarion. 338 pages, 1946.
- 128) Fourestier, M. et Blancque-Belair, A.: Etude critique de l'allergie et de l'immunité dans l'infection tuberculeuse spontanée et après BCG (Perspectives d'avenir) *Presse Médicale* 60(31), 669, 1952.
- 129) Levitant, Lohhoff et Kosmode-Mianski: *Ann. de L'Inst. Past.* 45, 741, 1930.
- 130) Radossalievitch, A. et al: *Ann. de L'Inst. Past.* 45, 741, 1930.
- 131) Negre, L. et Bretey, J.: *Revue de la Tuberc.* 10, 694, 1946.
- 132) Coulaud, E.: *Revue de la Tuberc.* 5, 1234, 1939-40.
- 133) Coulaud, E.: *Revue de la Tuberc.* 8-9, 241, 1943-45.
- 134) Balanescu, I., Veber, T. et Gaspar, I.: *Revue de la Tuberc.* 1, 1024, 1935.
- 135) Nedelkovitch, Y.: *Congrès Internat. du BCG.* 291, 1948.
- 136) Silveira, J. et Medeiros, S.: *Arg. do Inst. Brasil p. Invest. da Tuberc.* 7, 58, 1948.

- 137) Silveira, J.: Poder Protetor do BCG nos Alergicos Tip Beneditina L. T. D. A., 364 pages, 1949.
- 138) Rosemberg, J.: O. Hospital 35, 35, 1949.
- 139) Rosemberg, J.: Revue de la Tuberc. 14, 490, 1950.
- 140) Assis, A. De: Congres Internat. du BCG. 205, 1949.
- 141) Assis, A. De: O. Hospital, 26, 801, 1949.
- 142) Assis, A. De: Journ. of Amer. Med. Assoc. (Lettre du Bresil) 144, 1281, 1950.
- 143) Assis, A. De: Rev. de la Tuberc. 14, 1168, 1950.
- 144) Assis, A. De, Guedes et Pereira, W.: O. Hospital, Décembre 1943.
- 145) Assis, A. De: O. Hospital, 38, 317, 1950.
- 146) Paretzky: The disappearance of specific hypersensitiveness in tuberculosis. (渡會澤(文献21)より引用).
- 147) Woringer et Adnot: Rapporte entre l'immunité et l'allergie dans l'infection tuberculeuse. Compt. rend. Soc. Biol. 99, 843, 1928.
- 148) Rehberg: Über den Fettstoffwechsel der Lungen mit besonderer Berücksichtigung der Pneumothoraxlunge. Beitr. z. Klin. Tbk. 64, 718, 1926.
- 149) 進藤宙二・金子康男・若倉和美・羽生順一: ツベルクリン皮膚反應の稀釋度と反應成績. 日本醫師會雜誌, 28(5), 185, 昭27.
- 150) 進藤宙二・金子康男: 高濃稀釋ツベルクリンの臨床的應用. 臨牀内科小兒科, 7(12), 541, 1952.
- 151) 進藤宙二・金子康男・若倉和美: ツベルクリン皮内反應に於ける Zone phenomenon. 結核研究の進歩. 1(1), 219, 1953.
- 152) 進藤宙二: 血清學の新しい見方と考え方(綜合醫學新書). 醫學書院, 昭27.
- 153) 金子康男・石井省吾・常泉興惣治・椎名富藏: ツベルクリン皮内反應に於ける Zone phenomenon. 第2回日本アレルギー學會, 昭28.
- 154) 降旗武臣・茅野博・中澤佐・高島三郎: Zone phenomenon を考慮した定量的ツベルクリン皮内反應に對する検討. 第2回日本アレルギー學會, 昭28.
- 155) 萩田友雄: ツベルクリン反應に於ける Zone phenomenon の存否について. 日本細菌學雜誌, 8(4), 407, 1953.
- 156) 黒丸五郎・佐々木忠郎・渡部三郎: 秋田縣龜田町の結核實態調査(第2回報告) B. C. G 反復再接種陽轉例の調査. 結核, 26, 497, 1951.
- 157) Chaussinand, R. R.: Rev. de la Tuberc. 5, 1234, 1939-40.
- 158) Mascher, W.: Tuberculin-negative tuberculosis. Am. Rev. Tbc. 63(5), 501, 1951.
- 159) Valtis, J. et Van Deinse, E.: Ann. de l'Inst. Past. 78, 281, 1950.
- 160) Saenz, A. et Canetti, G.: Compt. rend. Soc. Biol. 134, 38, 1940.
- 161) Sayé, L.: Congrès Intern. du BCG. 127, 1948.
- 162) Sayé, L.: Nuevos estudios sobre profilaxis de la tuberculosis. Anales del Departamento Cientifico del Ministerio de Salud Pública. Vol. 3, fasc 1, Montevideo 1939, 1934.
- 163) Ustvedt, H. J.: Congrès Intern. du BCG. 141, 1948.
- 164) Bloomfield & Mateer: Changes in skin sensitiveness to tuberculin during epidemic influenza. Am. Rev. Tbc. 3, 166, 1919.
- 165) Von Pirquet: Das Verhalten der kutanen Tuberkulinreaktion während der Masern. Dtsch. med. Wschr. 34, 1297, 1908.
- 166) Hellerström: Förh. vid. nord. tuberc-läk. fören: S 12-te möte 20, 1941.
- 167) Pilcher, J. D.: Diminution in the circulation of the skin a factor in decreasing the cutaneous tuberculin reaction. Am. Rev. Tuberc. 21, 669, 1930.
- 168) Lichtenstein: Tuberculin reaction in tuberculosis during pregnancy. Am. Rev. Tuberc. 46, 89, 1942.
- 169) Lemming: Om tuberkulinanergi vid olika former av tuberkulos. Förh v. nord. tuberk. läk. fören: S 12-te möte 6, 1941.
- 170) Pickrell: The effect of alcoholic intoxication and ether anesthesia on resistance to pneumococcal infection. Bull. John Hopk. Hosp. 63, 238, 1938.
- 171) Holm: Undersögelser over tuberculin, Kopenhagen. 1934.
- 172) Jakobsson: Can tuberculin sensitivity disappear in tuberculous infected subjects? Acta tuberc. Scandinav. 18, 2, 1944.
- 173) Keller, A. E. & Kampmeier, R. H.: Tuberculin survey. Am. Rev. Tuberc. 39, 657, 1939.
- 174) Dahlstrom: Am. Rev. Tuberc. 42, 471, 1940.
- 175) Lloyd, W. E. & McPherson, A. M.: A reinvestigation of children previously examined by tuberculin tests. Brit. Med. 1, 818, 1933.
- 176) Zacks & Sartwell: Am. J. Pub. Health. 32, 732, 1942.
- 177) Törnell: Acta tuberc. Scandinav. 17, 261, 1943.
- 178) Törnell: Förn. vid nord tuberk-läk. förens: S XII te möte 1941.
- 179) Andenaes: Acta tuberc. Scandinav. 23, 2, 1949.
- 180) 伊藤助雄: ツベルクリン反應の推移に關する研究. 福岡醫學雜誌, 39(4), 208, 昭23.
- 181) Tukey, J. W., Dufour, E. H. & Seibert, F.: Lack of sensitization following repeated skin tests with standard tuberculin (PPD-S). Am. Rev. Tbc. 62, 77, 1950.
- 182) 重松逸造: ツベルクリン反應陰轉に關する研究. 公衆衛生學雜誌, 6(6), 357, 昭24.
- 183) 重松逸造: ツベルクリン反應の變動殊に陰性轉化に關する研究. 結核, 25(9~11), 476, 昭25.
- 184) 重松逸造: ツベルクリン反應の變動と X 線所見との關係について. 結核, 25(9~11), 476, 昭25.
- 185) 重松逸造: ツベルクリン反應陰性轉化に關する研究

- (概報). 公衆衛生學雜誌, 9(1), 38, 昭26.
- 186) 重松逸造: 臨床, 4(4), 347, 昭26.
- 187) 重松逸造: ツベルクリン反應陰性轉化に關する研究. 第1報. 各集團のツ反應陰轉率と陽轉率との關係及びツ反應強度別に見た陰轉率について. 結核, 26(7), 346, 昭26.
- 188) 井上南次: 「ツベルクリン」皮内反應強度の個人的動搖並びに主として本反應を中心として見た結核の感染と發病について. 軍醫國雜誌, 351, 1174, 昭17下.
- 189) 楠井賢造: 日本臨床結核, 5(1), 49, 昭22.
- 190) 福田光雄: 体温, 赤血球沈降速度, 「ツベルクリン」皮内反應, 「レントゲン」線像等の推移を検査し得たる初期結核の3例. 結核, 21(1), 29, 昭18.
- 191) 田川恒夫: マンツー氏「ツベルクリン」皮内反應と小兒結核. 結核, 14(10), 1030, 昭11.
- 192) 砂川正亮: 奈良縣下中等學生及び小學兒童に於ける「ツベルクリン」皮内反應の推移. 結核, 16, 411, 昭13.
- 193) 淺野秀三: 「ツベルクリン」皮内反應に際して現れる非特異性反應について. 兒科雜誌, 47, 1516, 昭16.
- 194) Hart: Cited from Mascher (158).
- 195) Hevall: Acta tuberc. Scandinav. 17, 1, 1943.
- 196) Kvinnsland: Nord. Med. 21, 1655, 1943.
- 197) Lichtenstein, M. R.: Nonreactors to tuberculin. Am. Rev. Tbc. 56, 193, 1947.
- 198) 吉岡榮一: マントー反應陰性者の肺影像に就いて並びにB. C. G 施行後の變化. 日本放射線學會雜誌, 3, 286, 昭18.
- 199) 寺島正一: 看護婦に於ける「ツベルクリン」反應の推移と結核性疾患についての臨牀的「レントゲン」學的觀察. 結核, 11, 123, 昭8.
- 200) 岡田博・長屋文男: ツベルクリン反應陰性結核患者について (いわゆる陰性アレルギーと考えられない例) 結核, 27, 530, 1952.
- 201) 後藤正彦: ツベルクリン反應陰性者又は疑陽性者を結核症と診斷する場合について. 長崎醫學會雜誌, 25, 213, 昭25.
- 202) 荒川浩一: ツベルクリン反應陽性轉化の早期診斷的意義. 臨牀の日本, 10, 101, 294, 昭17.
- 203) 近藤宏二: 結核の豫防とその對策. 昭23.
- 204) 秋月正一: 猿に於ける結核の研究 (早期型肺結核の發生機轉に關する研究). 東北醫學雜誌, 23, 406, 昭13.
- 205) 安宅 進: 看護婦に於ける結核補體結合反應並びに「ツベルクリン」皮内反應検査の成績について. 十全會雜誌, 43, 2321, 昭13.
- 206) 渡谷正三: 初感染症患者に於ける「ツベルクリン」皮内反應の發現狀態について. 結核, 17(5), 472, 昭14.
- 207) 大澤 : 里見 (文獻208) より引用.
- 208) 里見三男: ツベルクリンの診斷的應用特にマントー反應に關する疑義. 日新醫學, 28(6), 727, 昭14.
- 209) Burnet: Résistance à la tuberculin provoquée chez le cobaye tuberculeux. Compt. rend. Soc. Biol. 65, 307, 1903.
- 210) Branch & Knopp: The desensitization of tuberculous guinea pig with unheated tuberculin. Am. Rev. Tuberc. 35, 247, 1937.
- 211) Derick, Branch & Crane: An attempt to "desensitize" tuberculous guinea pigs with dead vaccine and products of tubercle bacillus. Am. Rev. Tbc. 32, 218, 1935.
- 212) Friedenwald: Allergy and immunity in ocular tuberculosis. Arch. ophthalm. 9, 165, 1933.
- 213) Manaud: Sur la résistance des cobayes tuberculeux à la tuberculin. Compt. rend. Soc. Biol. 66, 502, 1909.
- 214) Rosch u. Bierbaum: Veröff. Kochstifg z. Bekämpfung d. Tbk. H 5/7.
- 215) Schermann & Egbert: Some clinical aspect of non-tuberculous allergy in tuberculosis. Am. Rev. Tuberc. 30, 561, 1934.
- 216) Sorel: Ann. l'Inst. Past. 23, 533, 1909.
- 217) Weinziel & Bohart: Concerning the desensitization of tuberculous guinea pigs. Am. Rev. Tuberc. 23, 393, 1931.
- 218) Weinziel, Thayer & Hirschmann: Tubercle, 14, 398, 1933.
- 219) Weinziel & Weiser: Tubercle, 15, 210, 1934.
- 220) 今村・貴島: 陽性「ツベルクリン」無反應の實驗的研究 (I~IV). 結核, 8卷, p. 1399, 1411, 1450, 1459, 1930年.
- 221) Higginbotham: A study of the heteroallergic reactivity of tuberculin desensitized tuberculous guinea pigs, in comparison with tuberculous and normal guinea pigs. Am. J. Hyg. 26(2), 197, 1937.
- 222) 磯 俊六: ツベルクリン・アレルギーに關する實驗的研究 (特にその抗原抗体反應に對する關係について). 東京醫學會雜誌, 55(4), 70, 1941.
- 223) Opie: Inflammatory reaction of the immune animal to antigen (Arthus phenomenon) and its relation to antibodies. J. Immunol. 9, 231, 1924.
- 224) Opie: Desensitization to local action of antigen (Arthus phenomenon). Ibid. 9, 247, 1924.
- 225) Opie: Acute inflammation caused by antibody in an animal previously treated with antigen (The relation of antigen to antibody in the Arthus phenomenon) Ibid. 9, 255, 1924.
- 226) Grove: Studies in anaphylaxis in the rabbit. A study of the factors concerned in the establishment of maximal hypersensitiveness in rabbits to egg white and horse serum. J. Immunol. 23, 101, 1932.
- 227) Kahn: Studies on tissue reactions in immunity (A quantitative measure of skin sensitivity). J. Immunol. 25, 295, 1933.
- 228) Kahn: Studies on tissue reactions in immunity. Quantitative relation between skin sensitivity and serumprecipitins. Ibid. 25, 307, 1933.
- 229) Cublbertson: The relationship of circulating antibody to the local inflammatory reaction to antigen (The Arthus phenomenon). J. Immunol. 29, 29,

- 1935.
- 230) 緒方富雄：血清學の領域から。(昭20), 327頁。
- 231) 緒方富雄・石田榮次郎：Arthus現象の強さと沈降素との關係の再検討。東京醫學會雜誌, 53, 1066, 昭12.
- 232) 緒方富雄：Arthus現象を規定する因子について。日本病理學會雜誌, 30, 386, 昭15.
- 233) 緒方富雄・石田榮次郎：Arthus現象を規定する因子の研究 第1報告 抗原と抗体と組織の反應性との相關性。血清學免疫學雜誌, 2(4), 453, 昭16.
- 234) 石田榮次郎：Arthus現象を規定する因子の研究(第2報告) 多種反應系に於けるArthus現象の觀察。血清學免疫學雜誌, 2(4), 487, 昭16.
- 235) Cannon & Marshall: J. Immunol. 40, 127, 1940.
- 236) 茂 貫：Arthus現象の研究。東京醫會誌, 52, 307, 昭13.
- 237) 小野江爲則・志田律三：脱感作處置による血清抗体とArthus現象の關係について。日本病理學雜誌, 37, 107, 1943.
- 238) 志田律三：脱感作時に於けるArthus反應と血清抗体量。北海道醫學雜誌, 24卷, 11號, 482頁, 1949.
- 239) Detre-Deutsch: 比企能達・羽生順一著「結核とアレルギー」(文獻15) 74頁より引用。
- 240) 大原達・中川駿一郎：ツベルクリン反應の検討とその新しい意義。東京醫事新誌, 68(12), 5, 昭26.
- 241) 大原達・中川駿一郎・池端隆：結核に於ける脱感作の研究——特に結核アレルギーと免疫の問題に關連して——。アレルギー, 1(1), 29, 昭27.
- 242) 大原達・中川駿一郎：結核アレルギーと免疫の關係に對する新しい見方。結核, 26, 502, 1951.
- 243) 大原達・中川駿一郎：結核に於ける免疫とアレルギーの關係について(第2報)。結核, 27, 104, 1952.
- 244) 大原達・中川駿一郎：結核に於けるアレルギーと免疫の關係について(第1報)。日本細菌學雜誌, 6(3), 176, 1951.
- 245) 大原達・中川駿一郎・高瀬一・池端隆：結核に於けるアレルギーと免疫との關係に就いて(第3報)。アレルギー, 1(2), 201, 1952.
- 246) Ohara, T. & Nakagawa, S.: A critical study of the tuberculin reaction, its new significance. Jap. Journ. Tbc. 1(1), 32, 1953.
- 247) Ohara, T., Nakagawa, S. & Ikehata, T.: Studies on the desensitization in tuberculosis, with special reference to the relation between allergy and immunity in tuberculosis. Jap. Journ. Tuberc. (to be published shortly).