HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	ツベルクリン型アレルギーの本質：アルチユス型反應と比較して
Author(s)	森川, 和雄
Description	
Citation	結核の研究, 3, 1-12
Issue Date	1956-03
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/26573
Type	departmental bulletin paper
File Information	3_P1-12.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

総　説

ツベルクリン型アレルギーの本質
—アルチユス型反應と比較して

森川和雄
(北海道大学結核研究所病理部)

まえがき

アレルギーなる概念が病理組織学的展開によつて，素晴しい発展と隆盛をもたらしたことは衆知のことである。しかし Koch 現象の解明に端を発した結核アレルギーの研究は，その歴史の古さにもかかわらず，未解のものが多く，獨断的解釈も決して少くないようである。例えばアレルギー実験で，全く正反對の結果が出ているにもかかわらず，または全く同一結果を全く正反對に解釈しているにもかかわらず，格別大事件にも感ぜられない位で，アレルギー程非常に複雑な概念のものは一寸ないであろう。実際的な例としては，アレルギー学の最も特徴とするその理論的解釈の最尖端にあると考えられる免疫とアレルギーの問題について見ると，A学者は(+)という成績を出している。これとほとんど同じ実験条件でBは(−)という成績を出している。所がCはAと同様(+)という成績を出しているにもかかわらず，CはAと全く考え方が正反對である。このような事実は決して少くない。アレルギーの見方または考え方が何れも違つているから，それぞれがそれぞれの信念に従つて，正反對の意見を戰わせている現況であり，多くの混乱ととまどいを感じさせるのである。

所で著者もまたこの論文で，その様に，既成概念への若干の疑心と，ささやかな根據とを述べたい思うのである。

さて，アレルギー反応にはいろいろの種類があるが，その根本をなすものは Arthus 型と Tuberculin 型であることは衆知である。それではその差異はどんな点にあるか。これについてはすでに 1925 年 Zinsser が発表している。[1] これをそのまま記載すると

	Arthus 型	Tuberculin 型
1) 皮膚反応	迅速，一時的	遅発，潜延性
2) 血清抗体	證明できる	證明できない
3) 血清による被働感作	できる	できない
4) 抗原静脈内注射	急性ショツク	遅延性ショツク
5) 感作抗原の性状	普通の蛋白，菌及びその蛋白	生菌又は死菌（但し肉芽性組織反応を呈する場合に限る）
6) 反応原	蛋白，菌の多糖類画分	菌蛋白

その後更に数々の差異が加えられたが，これをまとめると

7) 皮膚反応	滲出性，多核白血球性，	増殖性，単球性，
8) 細胞が試験管内で抗原に接觸	変化ない	壞死を起す
9) 生体無血管組織に對し	作用しない	細胞壞死を起す
10) 生体内，試験管内の不隨意筋の痙攣性収縮	陽性	陰性

大体以上のようなものがあげられる。なおこの両型のほかに anaphylactic type および pollen type のアレルギーも区別できるようであるが，これらはいずれもほとんど Arthus 型と同様なのでここでは一切ふれないこととする。

さてこのようにあげられた数々の両アレルギー反応型の区別法について立てられた金字塔が，数多くの研究者によつて，いろいろに検討され，数多くの例外とか，反対があげられている。この論文においてはそのようなものを中心として，最近のツベルクリン型アレルギー（以下「ツ」型アレルギーと略する）学の進歩の跡をたどりつつ，われわれの研究室においてあげた，ささやかな実験成績を紹介してみたいと思う所存である。なお本論文においては，免疫の問題については一切ふれず，Arthus 型アレルギーとの差異だけについて述べる所存である。

免疫血清について

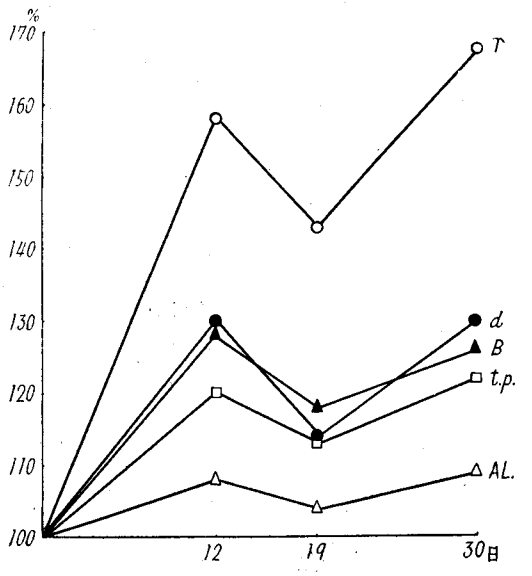
結核患者の血清に，他のある種の伝染性疾患のごとく免疫抗体が見出されないかという問題は，診断または血清療法等の面から，ずいぶん追求されたわけである。しかしこれについては，結核免疫には体液性抗体は参与しないという鉄則があり，また前述のごとく「ツ」型アレルギーに

血清抗体は見出され難いという定説がおかれていたわけである。ところがこの問題も検査方法一主として抗原一改良につれて，沈降素，凝集素，補体結合性抗体，その他が見出されていることは事実である。しかも動物実験の範囲では，立派に「ツ」反応の強さと並行する沈降素量が確認したという報告も少くない。ただし抗体といつても，ある限られた範囲の，しかも一般に量の少いものにすぎない。だから抗菌作用を血清抗体に求めることはたしかに無理なことに変りはない。なおこのことについては後述する。さてこの項で，著者は免疫血清の蛋白分屑について述べたい。

まず最初に考えねばならないことは，**Arthus** 型アレルギーに類を同じくして，血清 **globulin** 分屑に，抗体に相当した増量が起らないかということである。

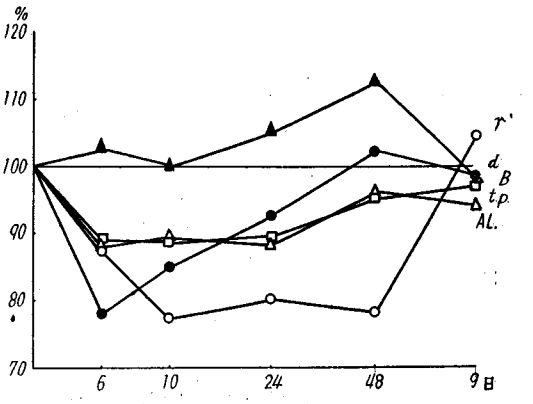
結核患者の電気泳動的研究は実に多く，ここにそのすべてをとりあげるのは全く不可能である。人体結核症について，**albumin** の減少，**α-globulin** の増加をみた報告，[2] **β-globulin** がふえるというもの，[3] **γ-glibulin** がふえるという者，[4] いずれも多種多様で，**α-**, **β-globulin** の増量は滲出型結核患者に多く，**γ-gloulin** の増量は硬化性病巣を多く持つている者に多く，また **β-globulin** の増量は乾酪性病変を持つ患者に多くみられると述べる報告[5,6] もある。しかしいずれも非特異的で，一般にその傾向が強いというに過ぎないと結んでいるものが多い。

それでは動物実験ではどうか。これもまちまちであつて，一概には述べられない。**γ-globulin** のふえるという者，**α-globulin** のふえるという者，**γ-globulin** のふえるという者と，その成績は全くまちまちであるが，報告の多くは，**γ-globulin** の増量を認めている。



第 1 図　B C G 感染（皮内　15 mg）

われわれも，これらの成績を再検討すべく，**BCG** 乃至毒力人型菌を接種した家兎について，**Tiselius** 装置および濾紙電気泳動装置を用いて血清蛋白分屑の変動を追求してみた。[7] なお従来の報告では，一般に蛋白分屑おのおのの百分率について云々し，おのおのの相対的変動をみるにすぎない傾向があるが，われわれは，**Mikro-Kjeldahl** 法によつて計つた総蛋白量から，単位血清内の各分屑の絶対量の変動を調べたのである。すると B C G 接種後，総蛋白量は次第に増量した。この中で著明な増量をしたのは第 1 図のごとく **γ-globulin** で，一方 **α-**, **β-globulin** の増量は余り著明ではない。また一方血清の旧「ツ」または菌体食塩水抽出抗元に対する沈降価も経過とともに上昇し，また

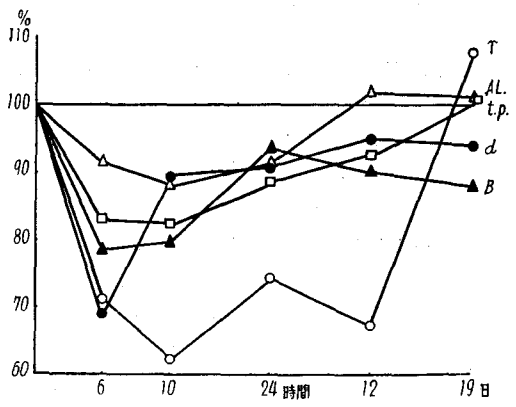


第 2 図　脱感作実験（傳研舊ツ　10倍 4cc）

「ツ」反応も強陽性となつて行つた。次に毒力菌を接種した場合も，変化はほぼ同様であつて，感染菌量によるのかもしれないが，**γ-globulin** の増量は B C G の場合とそれ程違つているようには思われない。ただごく大量を接種した場合は，蛋白分屑にはほとんど有意な変動を示さずに死亡してしまつた。

以上の成績を見ると，**γ-globulin** 分屑に「ツ」アレルギーに特異的な抗体が含まれるという想像が成立つわけである。つまりこれらの動物に特異的抗原を注射すれば，脱感作現象が成立するのではないという推察である。特異的抗原としては，まず旧「ツ」をとりあげてみた。**γ-globulin** 増量の著明な免疫家兎の静脈内に大量の旧「ツ」を注射した。ところが第 2 図のごとく，6 時間目に **α-** が，10 時間目に **γ-globulin** が著しい低値を示し，**α-** は急速に恢復するに反し，**γ-globulin** は少くも 48 時間までは低値を保つた。

次に菌体成分に対する抗体を除去する目的で，加熱死菌を同様に静脈内に注射すると，全蛋白分屑に減少が，お



第3図　人型菌再感染（静脈内　1 mg）

のおの同程度に起つたが，その程度は軽く，著明な変動を認めることができなかつた。しかしながら，これと同量の生菌を，同様に注射すると**第3図**のごとく，死菌とは全く異つて，6時間でやはり α-globulin の減少がみられ，また γ-globulin はこれに少しおくれて，10時間を最低値とする著しい減少がみられた。α- はまもなく恢復するが，γ-globulin の恢復はずつと遅れ，接種12日後にもまだ低値を示している。一方沈降価も同様に低下し，6～10時間ごろが最低値を示した。また「ツ」脱感作の際は「ツ」反応は一時陰性化した。これは大体予想通りの成績であつて，「ツ」抗体が「ツ」，生菌によつて急激に消耗せられたと考えるのが一番妥当であろう。この考えを更に裏付けるために，免疫血清を試験管内で吸収してみた。すると「ツ」によつては γ- が一番多く，また生菌によると α-globulin も著しく吸収されることがわかつた。ただここで問題になるのは，この「ツ」抗体という意味である。衆知のごとく旧「ツ」は単なる培養濾液そのものであつて，その有効物質は「ツ」の蛋白成分にみられることがわかつている。それでは，その蛋白成分はどこからくるか。もちろん無蛋白培地であるから，菌から由来するとしか考えられない。だから菌体蛋白とは抗原性を共通にすることも間違いない。従つて Arthus 型の蛋白感作例の血清を同じ抗原で脱感作あるいは吸収した場合と同一視すべき反応は必らず起つているに違いない。しかし，われわれの成績では，菌体蛋白成分を目標とした死菌脱感作では，余り著明な変化はみられなかつた。だから「ツ」による γ-globulin の低下は，菌体蛋白のみによる吸収結果とは考え難い。また生きた菌体によつて，多量に吸収された成績は，体内に入れた菌が急激に増量した結果であると考えるのは少し不合理である。一般に BCG 免疫家兎に感染を行つた場合，菌は急激に局所的捕捉を受けると考えるのが常識であるからである。このようなことから，菌体蛋白アレルギーの参与は，たしかにあるには違いないが，それは余り大きなものでないことはたしかである。

以上を総合的に考えると，感染による γ-globulin の増量，脱感作または吸収によるその減少等，その間の事情はほとんど Arthus 型アレルギーと同様である。Arthus 型アレルギーでは，Deutsch et al[8] は人体の γ-globulin で感作した動物を，同一抗原で生体内，試験管内吸収を行い，α- と γ-globulin の著しい減量を認めているし，また著者らも卵白アルグミンで同様な成績を得ている。更に Seibert ら[9] は「ツ」蛋白感作家兎に，著しい α-globulin の増量を認め，同一蛋白で *in vitro* の吸収を行つて，この増量した α-globulin の著しい減少を認め，「ツ」蛋白抗体は α-globulin と同じか，または非常に似た移動度をもつた分屑に含まれると発表している。このように Arthus 型と「ツ」型とを問わず，α- 及び γ-globulin が感染あるいは感作に影響されるのであるが，それではこれらの増量した分屑には，防衛反応に参与する抗菌免疫抗体が含まれないかという問題が容易に考えだされる。

前述のごとく，従来から結核患者血清の抗菌性はほとんど認めるに足らないという定説が控えているが，若干の陽性成績も見出される。例えば Myrvik & Weiser[10] は Freund の adjuvant を用いて免疫した兎の血清内に強い抗菌性を認めた。ただし活性物質は抗体とか補体に関係なく作用し，lysozyme 様の物質であると報じ，松岡[11] は slide cell culture 法で，γ-globulin の結核菌増殖阻止作用を，西谷ら[12] も，同分屑の同様作用を認めている。また Emmart & Seibert[13] は PPD 感作動物の γ-globulin が孵化鶏卵漿尿膜上の結核結節形成を強く抑制すると報告している。なおわれわれの成績では，後述の精製 γ-globulin を 600 γ/cc の割合に培地に混合し，0.05 mg の H37Rv を接種した場合では，その抗菌作用を認めることはできなかつた。しかしながら免疫血清の抗菌作用は全然ないと否定するのは少し早すぎるような気もする。試験管内においてさえ，少数ながら抗菌作用を認めた報告があるのであるから，生体内の humoral の成分は多分に抗菌性に作用しているのではなかろうか。

こう考えるとき，Lurie[14] の体液性因子に関する実験が想起せられる。彼は絹の袋のなかに，結核菌を入れ，この袋を免疫動物の腹腔に挿入した。同様な実験を最近，辻[15] は独特の装置を考案して行つた。結果としては細胞の参与なしに，体液性因子だけでも強力な抗菌作用が表わされる事実が認められた。

このような事実に考えを進めると，抗菌作用はともかくとして，「ツ」アレルギーにおいては humoral の抗体

の作用も決してないがしろにはできないと考えねばならない。つまりわれわれとしては，「ツ」アレルギーにおける血清蛋白の役割を追求せずにはおられなくなつたのである。

被動感作について

この問題は前項の抗体の問題につながつているわけであつて，従来免疫血清によつては「ツ」アレルギーは被動性に移行させえないといわれていたものである。

1942 年 **Landsteiner & Chase**[16] は，薬物アレルギーの実験で「ツ」型のアレルギーが免疫モルモットの滲出細胞によつて被動性に移行できると報じ，続いて 1945 年 **Chase**[17] が流動パラフィン加結核死菌で免疫したモルモットの腹水細胞を正常動物の腹腔に入れることによつて，1～3 日後に「ツ」に反応するようになると発表している。そしてこの際，被動性移入に参与すると考えられる白血球は，生きた細胞でなければいけないといつている。次いで **Kirchheimer & Weiser,**[18] **Cummings, Hoyt & Gottschall,**[19] **Stavitzky**[20] らはこの観察を確認した。

しかし，細胞性移入の方法は決して **Chase** らに始まつたわけでなく，すでに古く **Helmholz**[21] は 1909 年脱線維素結核モルモット血液で成功しているし，また **Bail**[22] は同年結核モルモットの脾，肝，リンパ節をすりつぶした材料で正常モルモットを感作し，大多数の動物に 24 時間後の「ツ」注による死亡を認めている。また **Massol, Breton & Bruyant** ら[23] は 1913 年結核モルモットのクエン酸加血液で，逆性被動性移行を試み，体温の上昇から陽性成績と判断している。またこれは純然たる逆説であるが，**Zinsser & Müller**[24] が正常モルモットに結核家兎血清で，「ツ」感受性を―全例ではないが―与ええたという報告も有名である。

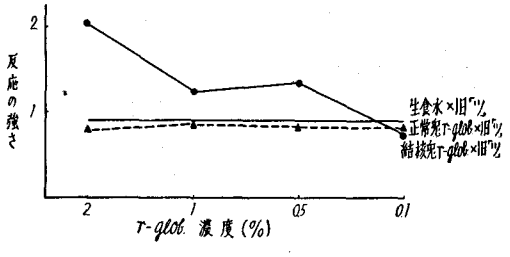
ただここで考えねばならないことは，まずこのようにして与えられる「ツ」アレルギーの発現には若干の潜伏時間が必要であるということと，賦与された感受性は数日しか保ちえないということである。「ツ」抗体という特殊のものの存在を疑う学者もないわけではないが，このようにして一時的ながら定型的「ツ」型アレルギーが移入されることは間違いない事実と考えられる。ただいかにして，またいかなる機転で移されるかは，今日の研究状態では解決の困難な問題であろう。**Kirchheimer**[18] は移入前に作られていた抗体による反応というよりも，むしろ移入後移入された細胞によつて新に作られた抗体による反応であろうと考えている。これも想像の世界にすぎない。

次に **Chase** の実験は更に免疫動物の，いろいろの細胞にまで追試がのびて，脾，肝，リンパ節の細胞についても確められている。従つて，末梢血の白血球がこれらと同様の態度を示すことは当然であろう。すると「ツ」陽性者の血液を陰性の患者に輸血した場合―これは決して珍らしいことではないと考えられるが―「ツ」アレルギーが移入されるであろうか。**Lawrence**[25] は人体で「ツ」反応陽性者の白血球を用い，**Prausnitz-Kustner** 法で陽性成績を出しているし，また **Schlange**[26] は「ツ」反応陽性者の血液を乳児に **Austauschtransfuion** を行つたところ，乳児は「ツ」反応強陽性となり，この反応性は約 3 ヶ月継続した。しかも興味あることは，この輸血後 5 週目に **BCG** 接種を行つたところ，他の非接種例と同様，輸血後11週で「ツ」感受性は消失し，新に **BCG** によると思われる「ツ」感受性が，接種後 9 週目に発現したと報じている。これらからも想像されるとおり，輸血の際の被動性移入は，よほど大量の白血球が移入されないかぎり，あまり著明には陽性に表われないのではないかと考えられる。例えば **Kirchheimer** ら[27] によると，腹水細胞でも 90 %が顆粒球からなるものを用いた場合には，被動性移行は成功できていないし，また **Sandage & Birkeland**[28] によれば，「ツ」蛋白を結核兎の静脈内に注射した後ただちにとつた血液でのみ，正常動物に被動感作しえたと報じているが，この現象を **Kirchheimer**[27] は，「ツ」注射によつて結核動物のリンパ球の崩壊が起り，**"sensitizing agent"** が血中に遊離する結果であろうといつている。つまり移入される血球の量的問題が一番関係していると考えられる。

以上は **Chase** の実験の延長成績のようなものであるが，一方彼の実験を別の意味で批判している論文もみられる。例えば **Osgood & Favour**[9] は「**Chase** の被動感作実験で惹起される皮膚反応は，普通の「ツ」反応に比し，若干発赤帯がせまい。これから考えて腹腔内注射という外傷が，この反応の発生に，ある **limiting effect** を持つのではないか。丁度 **ACTH** が同様の作用をもつている。だから「ツ」反応に必ずしも特異的とはかぎらない」と述べている。しかし **Favour** らのこの言葉は必らずしもあたらない。例えば **Prausnitz-Küstner** 法で **Chase** の方法を変えて行つた多くの実験―われわれも後述のごとくやつてみたが―でも立派な陽性成績がえられているわけで，皮内注射という侵襲も同様に考えるならば問題は別であるが，大きな外傷―すなわち彼らにいわせると下垂体，副腎系を刺戟するという意味の―だけが **Chase** 法陽性の一原因とみるのは行きすぎではなかろうか。

さてわれわれは，前項で免疫動物血清中に異種蛋白アレルギー同様，**γ-globulin** の増量を認めたわけであるが，この増量した **γ-globulin** 分屑を用いて，果して被動性のアレルギー移入ができないかと考えた。[30] それにはまず，この

分屑の抽出，精製法が問題になる。血清蛋白の分画法には数々の方法が従来よりあげられ，それぞれの方法の良否が云々されているが，われわれは蛋白変性の一番少いと考えられる **Cohn** の **alcohol** 低温処理分画法[31]をまずとつた。この法で正常兎および **BCG** 免疫兎の **γ-globulin** 分屑をとりだし，これを **Tiselius** および濾紙電気泳動で調べると，ほとんど他の分画を含まないことを知つた。またこの免疫兎の **γ-globulin** 分画を用いて旧「ツ」ならびに菌体加熱抽出液との沈降反応を行うと，計算量で結核動物血清と同価の抗体価を有することを確めた。つぎにこの分画の種々の濃度のものについて，**Prausnitz-Küstner** 法に準じて，正常動物に「ツ」感受性を与ええないかを調べた。なお対照としては，**γ-globulin** 稀釈に用いた **Tyrode** 液のみをあらかじめ注射しておき，その場所に同様に同量の旧「ツ」を注射した。すると，結核兎分画の1～2%以上のものを注射しておいた部位には，正常兎分画の場合はもちろん，旧「ツ」のかわりに **Tyode** を後処置した場所よりも強い陽性反応が「ツ」注射によつて起された。この関係は**第4図**のごとくで，つまり結核家兎血清 **γ-globulin** に



第 4 図

よつて，ある程度の被動性移入が成立つたと考えることができる。更にわれわれは，この **alcohol** 分画法でえた材料と比較する目的で，濾紙電気泳動法で抽出してみた。この法でえた材料で，前記と同じ実験を行つたところ，まつたく **alcohol** 法でえた材料による成績と一致した。

つぎに従来から抗元性の低い材料の感作の際に吸着抗原の形にして感作を行うと高い抗血清がえられるという報告[32]があるが，これに準じて精製各グロブリン分屑を水酸化アルミニウムに吸着し，それについて前法同様に皮膚反応をみたわけである。すると，**γ-globulin** 分屑については，「ツ」注射によつて特に強い反応がみられた。なお水酸化アルミニウムという異物による非特異的反応の介入はまぬがれ難く，対照部位にも若干の陽性反応がみられたが，これはあまり強いものではなかつた。この関係は**第1表**のごとくである。つまり **haptene** 等において吸着抗元の形にすると，特に強い抗元性がえられたと同様な現象が **γ-globuin** 分屑についてはいえたと考えることができる。

第 1 表　結核家兎血清蛋白分画による皮膚反応

（単位：発赤直徑2×浮腫の強さ/100 mm）

前注射＼後注射		旧「ツ」	生理的食塩水
吸着剤添加	α-glob. (0.4%)	0.2	0.2
	β-glob (1.0%)	0.4	0.5
	γ-glob (1.1%)	2.6	0.3
	結核血清(原液)	0.9	0.1

なお前項の吸収，脱感作試験において大きな役割を演じた **α-globulin** 分屑には一低濃度で試験したという原因があるかもしれないが一まつたく「ツ」抗体と考えられるものの存在は認められなかつた。つまり **α-globulin** は抗原抗体反応の場において直接その反応の主役を演じてはいないが，この反応の際になにか補助的役割としてこの反応に参加し，沈降反応の場合は沈降物の中に入りこむか，あるいはそれとは別に本来の特性を失つて，その減少が結果されるもののようである。それではその補助的役割としては，いかなるものが考えられるか。これは現在まだ追求中であつて，ここに結果を述べられないのは残念である。

ただしごく最近 **Cole & Favour**[33]の興味ある報告に接した。これによると結核モルモットには，二種類のそれぞれ異つた型のアレルギー反応を呈する血漿分画がある。すなわち結核菌多糖類に対する抗体は主として **γ-globulin** 分屑に含まれ，これを被動性に正常モルモットに移入すると特異抗原に対し迅速型のアレルギー反応を起す。一方結核菌蛋白に対する抗体は主として **α-globulin** 分屑に含まれ，これを被動性に移入すると，同蛋白に対し遅延性反応を起す。そして両者を混じて移入させると遅延性の反応はおさえられてしまうというのである。これはわれわれの成績とは若干異るようであるが，血清蛋白がこのようにして，「ツ」型アレルギーに役割を演じているという事実の発表として興味あるものである。しかしその報告をみると，遅延型の反応であると認めた根拠が充分とはいえないようで，生きた細胞でなければ遅延型の反応は被動性に移入できないという従来の考え方を極めてあつさりと否定するに充分な資料を書いていないのは残念である。

遅延性反応及び単球性反応について

ツベリクリン型アレルギー反応の最も特徴とする性格の一つは，その反応がこの遅発，遷延性の反応であることである。つまり **Arthus** 型アレルギーが6時間を最高とし，爾後比較的急速に減弱する反応であるのに比し，「ツ」型反応は24，48時間を最高とし，爾後比較的ゆつくりと消褪する反応である。「ツ」型アレルギーの同定には，ど

うしてもこの遅延性の性格を確める必要があるのである。したがつて「ツ」型アレルギーの研究は，この遅延性の反応の研究につきるといつても過言ではあるまい。

生菌感染以外の方法で遅延性の反応を起させようと試みられたのはずいぶん古いことであるが，成功したのは1923年死菌を接種してえた成績が最初であろう。その後菌体成分の研究が盛んになり，遅延性の反応を起させるものは菌体蛋白であると考えられた。例えば1932年 **Seibert**[34] は動物に菌蛋白の大量を注射した後に，おなじ蛋白を再注射すると「結核動物におけるとまつたくおなじ反応を起し，また結核生菌を注射した時と同じ型の，またおなじ様に強い感作が生じた」といつている。**Smithburn & Sabin** も同様に菌蛋白の頻回注射で動物を感作させうると云い，また **Reichle & Goldblatt**[36] はモルモットに旧「ツ」を種々の添加剤と一諸に皮内注射すれば「旧「ツ」に対し細菌性アレルギーの典型的な様式で反応する」感作ができるといつている。その他同様な報告は多数みられるが，種々の追試によれば，これらの反応は決して完全な「ツ」型の反応ではない。むしろ **Arthus** 型の反応であると否定されるに至つている。また一方 **Sabin** らの菌体燐脂質も遅延性反応を起させるには充分ではなかつた[37]。

ところが最近になつて **Choucroun**[38] は，菌体の流動パラフィン抽出分画2種のうち，感作原性分画―これには菌蛋白が主として含まれる―が著明な「ツ」型アレルギーの抗原になることを報告している。またこの法を改変したと思われる **Raffel** 一派の興味ある報告[39]がある。すなわちかれは **Anderson** にならつて菌体の **wax** 分画をとりだし，この **wax** に菌体蛋白を混じて正常動物に注射すると，定型的「ツ」型感受性を賦与しうるといつている。しかもその後の報告[40]によれば，この **wax** を添加しさえすれば，菌蛋白だけでなく，結核菌となんの関係もない異種抗原である卵白とか馬血清等でも，それぞれの抗原に対し遅延型の反応を起すというのである。

すでに古く **Dienes** ら[41]は，結核動物に結晶卵白アルブミンを注射して6日目に，同一抗原を再注射すると，強い壊死性の反応が起る。この反応は遅延性のもので，明らかに迅速性のものと区別できる。そしてこの様な皮膚においては強い反応が起るが，この時期には循環性抗体はみられないために，大量の抗原を静脈内に注射してもショックは起らない。しかし血中にこの抗原に対する沈降素ができ上ると，定型的アナフイラキシーショックを起し，またその感受性を正常動物に移入できるといつている。前述の **Raffel** の成績はこの **Dienes** のものとは根本的に異るはずであるが，**Raffel** は彼の **wax** の役割が **adjuvant** 的なものでないことを強調してから，更に従来結核動物にみられた種々の異常現象，例えば **Lewis & Loomis**[42] または **Weisfeiler**[43] らの認めた現象の原因をこの **wax** で説明しようとしたわけで，確かに **Dienes** らの考え方と若干の共通性を認めないわけにはいかない。**Raffel** の成績を彼のいうように結核菌体 **wax** の特殊作用にのみ帰すると「ツ」型反応を呈する他の伝染性アレルギーの説明が困難になつてくる。**Raffel** 自身もいつているように，この **wax** に関してはのちに残された沢山の研究があるようである。

これに関連して最近の柳沢[44]の研究が興味あるものとしてあげねばならない。**Choucroun** の追試として，まず菌体の流動パラフィン抽出液―これは蛋白反応陽性―はモルモットに定型的「ツ」アレルギーを賦与させうることを知り，更に精製「ツ」を **oil in water** 乳剤とすると，結核感染モルモットにおける「ツ」反応と少しも変るところのない「ツ」感受性を与えうると共に，また抗菌免疫をも賦与しうるといつている。このように今や菌体成分のみによる「ツ」型アレルギーの賦与は問題でなくなつたかにみえるのである。

つぎに遅延性反応の問題と直接連るものとして「ツ」反応の組織学的研究に端を発した細胞反応の形式という問題を考えてみよう。

Dienes & Mallory[45] は「ツ」型の炎症で，比較的弱い反応では単球性反応が主体となり，**Arthus** 現象では多核球性反応が主体を演ずるといつた。すなわち2時間ですでに反応にあずかる細胞は「大単核性食細胞からなり，多核球が混在することなく」48時間になると多核球は増加してくるが優位を占めることは稀であるという。

Laporte[46] も「ツ」反応の組織学を詳しく報告し，弱い反応ではすべての時間に単核性細胞が優位を占めると述べているが，**Rich**[47] によれば「彼のプロトコールのどれをみてもそうではない。結論として彼の述べていることは『すべての例に最初の数時間には多核球の滲出があり，のちに大食細胞の反応が起る』というのである」と記している。

このように，**Dienes** らの成績に反対をとなえる者は実に数多く，**Follis, Jr.,**[48] **Holley,**[49] **Angevine & Seastone**[50] さらに本邦において，小野江，仙場[51]の詳細な「ツ」反応の組織学的研究にも初期から単球性反応は起らないと否定している。また江頭[52]も同様の報告をだしている。炎症の際の基本的な細胞反応形式は新保，塚田の報告[53]に詳しくのべられており，初期の多核球性反応，後期の単球性反応は，用いられる起炎物質の種類によつて数量的差異はもちろんあるが，いかなる場合にもいえることである。ただ「ツ」反応においては，後期の単球性反応が他の場合よりはるかに強いことは確かである。

しかしここで考えねばならないことは，この強い単球性反応が後期だけにみられるにすぎないものにせよ，それが「ツ」型反応に特異的なものであるかという問題である。例えば天野ら[54]は蛋白感作実験で弱感作動物における **Arthus** 現象は単球性であるといい，さらに **Gell & Hinde**[55]は **Arthus** 現象には急性の滲出性反応とさらに遅延性の単球反応の2つの成分が認められるといつている。後者の報告は若干興味があるので，ここにもう少し詳細にのべると，第1のは急性滲出性血管性期で8～12時間後に頂点に達する主として多核球性の反応であり，第2は遅延性増殖性単球性反応で，これも第1と同時に始まり5～6日位は頂点に達しない。だから24～72時間の像は同時期の「ツ」反応の像とまつたく一致する。ところが3日以後になると形質細胞系の細胞増加と分化が **Arthus** 現象では著明となり，1週間ではまつたく形質細胞のみからなるのに反し，「ツ」反応ではこのような形質細胞反応は若干あるが，ごく軽度で，ここに明かな差となつて表れる。しかし両者は本質的に異るものでない。例えば蛋白感作動物の血清または細胞を正常動物に被動感作すると，能動感作例よりも単球性反応が強く，また被動感作に用いた血清と細胞とを比較すると細胞感作の方がさらに強い単球性反応を示す。また蛋白感作後血中抗体が表われる前の時期には主として単球性の反応が表われる。というような成績から，単球性反応は免疫の程度の低い表現であるとして，「ツ」型の反応は不完全免疫の状態における反応にすぎないと結論している。

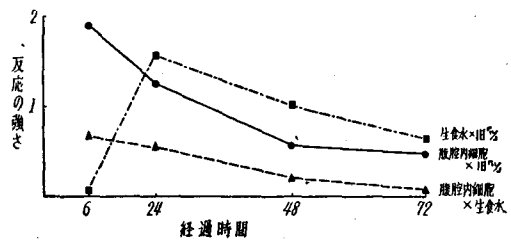
以上のように古くから最近までの報告をみると，単球性反応は「ツ」型アレルギーに特異的とはいえないようになつてきたようでもあるし，またさらにつつこんで考えを進めると，「ツ」型アレルギーは **Arthus** 型アレルギーと本質的には一少くも細胞反応の面においては一まつたく異る性質のものではないということができよう。

さてわれわれは前項までにおいて，結核家兎からえた血清 **γ-globulin** が「ツ」抗体を含むということを一応認めたわけであるが，ここでその際に起る反応がはたして遅延性のものであるかどうか，検討を要するわけである。

ところで「ツ」型アレルギーの被動性移入を行つた際の細胞反応を追求した報告はあまり多くはみられない。ただ最近 **Wesslen**[56]の発表が注目される。これは結核家兎の胸管からとつたリンパ液を，正常家兎の皮内に注射し，24時間後におなじ場所に旧「ツ」を注射して，時間的に皮膚を切取り観察したものであるが，結論として「この反応は結核動物における「ツ」反応と本質的におなじであり，また初期の単核細胞の優位は「ツ」反応の特性であるという従来の観察を確認した」といつている。しかしこの論文をよくみると，初期の単核細胞の優位と結論した理由がわからない。被動性移入例でも真の「ツ」反応例でも，24時間以前は多核球のほうが多いと明瞭に記されているからである。

そこでわれわれは，**γ-globulin** の実験をやるまえにまず，この **Wesslen** に類した実験を行つて，対照実験としたのである。[57] 結核家兎の腹腔に流動パラフィンを注入して，腹水から細胞成分をとりだし，この生理的食塩水浮游液を正常家兎の皮内に注射し，24時間後に旧「ツ」あるいは **PPD** を注射し，時間的に反応の強さを肉眼的および組織学的に検査した。

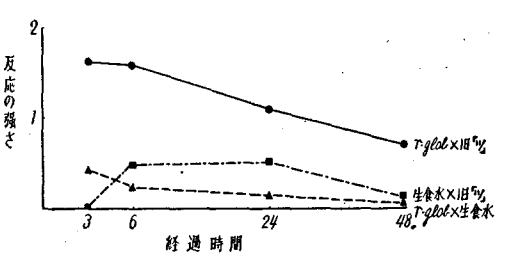
まず興味あることは，細胞を注射した場所に「ツ」を注射した場合，6時間目の反応は実に強烈で，以後次第に減弱した。ところが細胞を大量に皮内に注射した兎の，注射場所から離れた部にあらかじめ食塩水を注射したのちに「ツ」を注射した場合の反応は，24時間を最高とする，



第 5 図

肉眼的には遅延性の反応であつた。（**第5図**参照）細胞反応をみると，初期は絶対的に多核球性反応で，後期には著明な単球性反応に変つた。つまり細胞浮游液による非持異炎の見られない場所における反応は，明らかに，いままで考えられてきたような遅延性のものであつた。

つぎにわれわれの結核兎 **γ-globulin** を水酸化アルミニウムとともに，前記細胞浮游液のかわりに，これとまつたく同様に正常家兎を皮内注射し，旧「ツ」および **PPD** に対する感受性を調べた。**第6図**にみるごとく，**γ-globulin** 前処置後旧「ツ」を注射した部位の反応経過は，ほとんど細胞注射実験のそれと同様である。ただ予め生理食塩水で注射しておいて，のちに旧「ツ」で **challenge** した場合の



第 6 図

反応は，6時間から若干強く，24時間までその強さを保持した結果となつた。つぎにこの細胞反応を細胞浮游液感作実験例に比べると，一般に後期の単球性反応は弱い。しかし，γ-globulin のみの非特異的反応に比べるとはるかに単球性性格は強かつた。

さてこのような成績からすると，γ-globulin による反応は定型的の遅延性の反応とはいえないかもしれない。さりとて Arthus 型の反応というには数多くの不都合があるわけで，この反応の定性にはさらに再検討が必要になつてくるわけである。それにつづく成績は，まだまとめていないので，つぎの機会にゆずりたい。

以上は局所的な遅延性の反応についての記載であるが，これに関連してもう一つの考えたいことは，全身性の反応としてショックの問題である。「ツ」によるショックは遅延性のものとされているが，本質は「ツ」蛋白によるアナフィラキシーショックと同一規範のものと考える人も少くない。われわれは，一般にショックそのものが起り難いとされている兎に，総計 40 例におよぶ「ツ」型のショック死をみた。[57] これは静脈内 BCG 免疫兎に再び静脈内に毒力菌を接種した例，および BCG を皮内，腹腔内，静脈内に注射した免疫兎に再び BCG の大量を静脈内に接種した例，さらに BCG または毒力菌免疫兎に大量の旧「ツ」の注射を静脈内に行つた例等が含まれ，いずれも時間的には 10 時間から 48 時間ぐらいまでの間に死亡した遅延性のショック死であつた。これを組織学的に調べると，肺には充血，血栓形成，気管支筋の攣縮，肺胞内滲出性変化等の高度の変化を認めたが，普通のアナフイラキシーショックと根本的に異る差を見出すことは非常にむずかしかつた。この問題に関する検討はここで省略する。

さてこの項を終るにあたり，遅延性の原因について若干考按してみよう。

まず Rich[47] もいつているが，遅延性と称せられる反応を組織学的に調べると，決して反応惹起処置後に潜伏期に相当する時期を認めるような所見はまつたくみられないことである。例えば遅延性皮膚反応の典型的な「ツ」反応をみると，「ツ」注射直後から細胞反応または組織の変化は起つているのである。だから肉眼的に反応の極期が Arthus 型より遅延して表れるという意味である。それではなぜ Arthus 現象のごとく，迅速に反応が高度に進展しないか。「ツ」反応の活性物質である蛋白質は組織や細胞に働きかけることができなくて，ある変化を受けて始めて活性となるのか。それともそのまま作用するのだが，作用力が弱いために，病変の進展が遅れるのか。要するに正確な判断は困難である。ただ次項に述べるごとく，「ツ」は免疫動物細胞に毒性に働く。つまり抗体は細胞と密接な関係にある。だから，血管系の変化，すなわち充血および滲出現象等を指標とする肉眼的変化を来すのには若干の時間を要するという考えもある。しかし「ツ」反応も血管系を中心にした反応であることには変りなく，注射直後の滲出現象も前記のごとく確かに認められるのである。また「ツ」は一種のハプテンであるから体内のなにかの蛋白と結合して始めて作用が表れる。したがつて強い反応に達するのにやはり時間を要するという考えもある。しかし，それ自身立派に抗原性をもつている蛋白，PPD によつて「ツ」反応は確かに起されるのであるから，これも不合理である。Rich[58] は「ツ」感受性細胞の「ツ」による壊死をみると，最初の数時間はこれら細胞はある程度増殖する。やがて運動が止り，細胞は死滅していく，と述べて，組織障碍が即時性のものでないことを強調している。もともと，抗原抗体反応の組織的表現の機序が，どのようにして行われるものかに関する定説がない以上，この遅延性の原因の解決は，まだ遠いものと思われる。

つぎに細胞反応については，前述のごとく初期の単球性反応説は今や支持が弱くなつているが，総体的には単球性性格が強いということは一般に認められている。それではなぜ単球が多くなるか。これについても全くわからないのであるが，小野江，仙場[51] も述べている通り，反応の場における抗原と抗体の量的問題が大きな役割を演ずるようである。つまり両者のいろいろな組合せのうち，割合に温和な刺戟が働く場合に単球性性格が表れる。Gell ら[55] は，「ツ」抗体は Arthus 型抗体と異り，ごく少量しかない。そこに抗原抗体反応が起れば，たしかに激しいアレルギー炎は起りえない，つまり弱い反応に特異的な現象と理解している。また前にも記したが，「ツ」型アレルギーは細胞性のもので，抗体は細胞に拘着しているとの考えから，Chase は，抗原に接触すると単球は障碍を受け，これが刺戟となつて単球の増殖を起す。これが単球性性格の原因であるといつている。また反応局所の pH の問題，Menkin[62] の leukotaxin の問題も考えられているが，Rich[47] は結核症には単球増多症がつきもので，血液成分に多い以上，単球は沢山出るのが当然であるともいつている。

次に非特異的な単球の活性という事項が考えられる。結核動物の単球は Lurie[60] の実験が示す如く，結核菌またはその代謝産物に対してだけでなく，炭末その他の非特異的な刺戟に対しても活性であるという事実である。これは *in vivo* だけでなく，*in vitro* でも見られ，つまり生理的活性の増強が見られる。こういつた意味で，結核動物の細胞反応は一般に単球性性格が強いと考えることも出来る。こういつた考えも「ツ」反応の性格の理解にある程度

役立ちはしまいか。

以上遅延性の反応と，それに関連した単球性細胞反応について記したが，遅延性の原因は，ただ弱い反応ということだけに求めるのは少し不十分ではないかと考える。しかし見方を変えて，前述の **Arthus** 型の反応で遅延性の反応を起しえた数々の報告に接すると，またここにおいても「ツ」型反応型式の特異性の土台が幾分ぐらつくのではないかと考えられる。

特異的細胞壊死について

前項に記載した如く「ツ」型抗体は，細胞拘着性のものであるという説が，天野，**Rich** らを中心としてひろげられているが，その考えの根拠を示す事実として，これらの抗体を担うた細胞に抗原を接触させると，細胞は壊死を起すことが見られている。実験方法としては，2種類があげられる。その一つは **Rich & Lewis** によつて始められた組織培養を行つた免疫動物の組織についての実験であり，他の一つは **Favour** らによつて最近報告された試験管内の細胞壊死の実験である。

従来，*in vivo* の実験として，「ツ」型反応は細胞性のもので，細胞壊死が一次的であり，**Arthus** 型の血管障碍を一次的変化とするものと対立するという考え方が広められており，その典型的表現として角膜における実験成績が報告されたのである。つまり無血管組織においては，細胞障碍を一次的変化とする「ツ」反応は惹起されるが，血管障碍を一次的変化とする **Arthus** 現象は起きないという成績が報告された。そこで *in vitro* で，この事実を証明出来ないかと試みたのが前述の **Rich & Lewis**[58] である。すなわち結核動物からとつた脾，骨髄を培養する際「ツ」を培養液に添加すると，この組織増殖及び細胞遊出が特異的に抑制される。これに反し **Arthus** 型に感作した動物の組織に特異抗原を添加しても，この抑制現象は見られない。この事実を **Aronson**[61] は確認し，またさらに **Moen & Swift**[62] は，この特性は培養数代の組織にも見出されるといつている。**Rich**[47] はこの特性が実に強力で，「ツ」型アレルギーの同定には絶好の方法であるといつている。その後 **Rich** のいう通りに，これを「ツ」型アレルギー実験に大いに利用したのは **Seibert** 一派であろう。組織培養を用いた一連の実験成績が報告されている。[63]~[65] われわれ[65] も **Aronson** の追試実験を行つて，高濃度の旧「ツ」は，結核兎単球の増殖を抑制することを確めている。

次に **Favour** 一派の実験であるが，これは免疫動物白血球浮游液に「ツ」を添加すると細胞壊死が起るという成績である。ここに彼らの一連の実験成績をのべると，結核マウスのリンパ球は「ツ」で融解されるが，[67] 多核球はされない。一方人間ではリンパ球も多核球も融解する。[68] これはマウスのリンパ球は「ツ」を吸着するが多核球はしない。所が人間ではどちらも吸着するためである。[69] さらに結核患者の白血球を十分に洗滌して「ツ」反応陰性者の血漿に浮游させると，「ツ」の融解作用は認められない。[70] 所がその試験管に患者血漿を加えるか，易熱性グロブリン分屑を添加すれば融解作用が起つて来る。[71] また予め補体を除いた患者血漿中ではやはり融解が起らない。[72] これに「ツ」陰性者からとつた補体を加えるとそれが起つてくる。また採血を行う前48時間に予め「ツ」を皮内に注射しておくと，これから分離した白血球では，特に著明な「ツ」融解が起る。[73] また免疫動物リンパ球を正常動物血漿中に保ち，7時間以上たつとこの血漿は結核動物リンパ球はもちろん，正常動物のそれも「ツ」による融解を示すに至る。[74] しかしこの細胞または血漿提供者の「ツ」融解作用の強さと，その個体の皮膚「ツ」反応の強さとの間には相関性が認められない。[75] 以上が代表的な成績である。

この成績についての忠実な追試は後述 **Waksman** 以外見られないが，しかしその一部について臨床的方面からの追試は行われ，陽性成績が出されている。ここで以上の二種類の実験から，細胞壊死の問題全般に亘つて調べて見ると，ここにもまた，随分多数の反論が認められる。極端なのは **Lasfargues**[76] の考えで，「ツ」の感受性細胞に対する作用は単に，結核動物の示す全身的な **vulnerability** にすぎない。結核症という変化が，いろいろの刺戟に対する細胞の抵抗性を減退させたにすぎない。だから「ツ」の特異性と認めるに当らないという説である。たしかに結核感染という事実は，個体の種々の条件を非特異的に変化させる。しかし前述の数多くの事実，例えば異種蛋白抗体が出来やすい。細胞の生理的機能が亢進する等の事実は，決して免疫動物細胞の脆弱性を物語るものでないことはたしかである。だから細胞の抵抗性の減弱にもつて行つてしまうのは行き過ぎであると考えたい。しかしながら，前記組織培養実験を繰返して行つた **Seibert** は，彼女のもとで実験した **Fabrizio**[77] をして「このような「ツ」感受性は決して強力なものではなく，陽性に認められるにしても，せいぜい対照の2倍位にしかすぎない」といわせているし，また **PPD** の3種の分画で感作した動物は **Arthus** 現象を全分画の皮内注射で表すが，その培養添加試験ではたしかに細胞増殖抑制が認めたと報じている。また **Baldridge**[78] は1951年 **PPD** によつて完全に不成功であつたという報告をしている。そこへ **Waksman**[79][80] は，**Favour** らと同様の *in vitro* の抗元添加実験で，卵白アルブミン系を用いて確実な細胞壊死を認めた報告も加わつて

来る。また本邦においては妹尾,[81] 及び武田教室[82] の成績が思いあたる。これは動物の腹腔を用いた *in vivo* の実験で，異種蛋白感作動物の腹腔に抗原を注入すると，腹水細胞または腹腔に増殖した肉腫細胞は著明な変性壊死，凝集を起す。また *in vitro* でも同様変化が認められるという成績である。

Favour, Waksman らの成績が補体を必要とする **cytolysis** に関する成績であり，**Rich, Aronson** の組織培養実験と本質的に異なると考えるべきものであろうか。ここで組織，細胞と，及びこれと「ツ」の接触する舞台とを考えて見よう。衆知の如く，一般の組織培養の際にはヘパリン加血漿が用いられているが，初期の **Aronson, Rich, Lewis** らは，細胞が結核動物のであれば，これに加える血漿は正常動物のでも，また結核動物のそれでも大きな差がないといつており，また 1950 年 **Langner**[83] は正常動物と結核動物の細胞及び血漿の組合せで出来る種類の内，「ツ」の増殖抑制作用を一番強く認めるのが，結核動物細胞＋結核動物血漿の組合せである。しかし結核動物細胞＋正常動物血漿でもまた，正常動物細胞＋結核動物血漿という組合せでも，どちらにもほぼ同じ位の抑制作用が見られたと述べ，このことからこの増殖抑制作用は血漿と細胞の両方にある因子の総計であると結論している。また **Aronson**[61] のやうた馬血清感作動物組織の培養には正常動物にしろ，免疫動物にしろ，抗原と免疫動物組織接触の舞台として，血漿が入つている以上，補体の介入は認めねばならない。しかるに組織は障碍を受けないのである。**Waksman** は，培養組織増殖抑制は「ツ」型のみに起り，**cytolysis** は「ツ」型でも，**Arthus** 型でも起ることについて増殖抑制は大食細胞，線維芽細胞，肝細胞等について見られるが，**cytolysis** は常に血球，すなわちリンパ球，多核球だけに見られると述べている。前者は細胞性抗体に関係するものであり，後者は血清中の，溶血素の如く補体を必要とする一種の抗体が細胞を舞台として起るものであるとの見解である。つまりこの 2 つの現象は全く違つた現象であると考えねばならないが，従来の組織培養実験には，後者の **cytolysis** の現象も参与する場合が決して少くなく，理解に困難を来すのである。

次に，「ツ」型に特異とされている組織培養実験でなぜこのような増殖抑制現象が起るかについて考えて見よう。

「ツ」型アレルギー抗体は細胞性のものである。だから「ツ」が添加されれば細胞は抗原抗体反応によつて障碍を受け，増殖が抑制されると考えるのが一応の定説である。それでは脱感作動物においては，どのような修飾を受けるかが問題となろう。所がこの脱感作動物の組織培養実験は，**Rich** も要望している通り[47]，あまり多くは発表せられていないようである。ここに 2 つの相反する成績を取上げて見よう。**Kirchheimer**[84] は少量から著しく大量にさたる「ツ」注射を，結核モルモットに頻回に行い，皮膚の「ツ」反応が低下すると共に，「ツ」に対する培養組織の感受性も低下したといつている。一方，小野江，相沢[85] は「ツ」の少量頻回注射を連日行うと，皮膚の「ツ」反応は低下するが，培養組織の「ツ」感受性は決して低下しないと報告している。前者は脱感作により抗体の中和が起り，もはや細胞性抗体は存在しなくなつたために，「ツ」感受性は低下したと考え，後者は脱感作処置は細胞の抗体負担の増量を来し，ために皮膚反応は限局性となり，弱化した如く見えるのであつて，だから組織の「ツ」感受性は低下しないのだと考えている。しかし，この両者の実験条件には，いろいろの差異が認められるので，一概にはいえないが後者の脱感作処置は血中抗体の増量を来たすことは，著者が確めているのであるから，理論的には後者の成績をとりたい。しかしながら前記 **Seibert** がのべる如く，この培養組織の「ツ」感受性は比較的弱いものであるので，その実験条件には十分の吟味を要し，慎重な検討が必要ではないかと考える。これはこのような脱感作のみでなく，広く一般にいえることであるが，「ツ」型抗体の存在場所を確実に認めることが先決問題であろう。ただ「ツ」型抗体は細胞の糸粒体に密接な関係を有すると聞いているが，被動性移入が生きた細胞でしか出来ないという **Chase** の考え方からすれば，磨砕物から遠心分離法によつてとり出した糸粒体に抗体の存在をいかにして確めるかということが少し疑問になつてくる。しかし最近螢光蛋白とか同位原素等の研究が盛んになつて来ているので，これらの応用によつて，「ツ」型抗体に関する論争も一応の結着を見るのではないかと期待するのである。

むすび

以上をふりかえつて見ると，従来の「ツ」型アレルギーの本質に対する考え方は，次第に変りつつあるのではないかと思われるし，またさらに従来のままを受取ることは正しくない部分もあるようである。「ツ」アレルギーに **humoral** の因子の参与は確かにある程度認めねばならない。また「ツ」型アレルギーは **Arthus** 型のアレルギーと，本質的に全く対立するものであるとは，次第にいい難くなつて来たようにも感ぜられる。

以上われわれの小さな実験をたどつて，いろいろと数多くの文献から「ツ」アレルギーの本質を再検討したわけであるが，期せずして既成概念への反論に関するものだけを集計した嫌いが少くないかも知れない。しかしながら，

その対照は内容の複雑多岐なアレルギーである。今までの歩みを見てもわかる通り，多数の激しい論争の間に自然と一本の道が開かれて行つているようであつて，これらの諸成績は貴重な歩みとなるものであることは確実であり，またその歩みがさらに解結の面倒な結核症の免疫機構の解結に役立つであろうことを信じてやまないものである。

稿を終るに当り，われわれの実験遂行上多大の援助を給わつた恩師，札幌医大小野江教授に深甚の謝意を表する。

引 用 文 献

1) Zinsser, H.: J. Exp. Med., **34**, 495 (1921).
2) Magistretti, M. & Scolari, M.: Ann. Villaggio Sanat. di Sandalo, **2**, 73 (1954).
3) Seibert, F. B.: Amer. Rev. Tuberc., **47**, 66 (1943).
4) Alvalez-Sala Moris, J. L. & Alvalez, J. G.: Enferm. Torax., **3**, 289 (1954).
5) Lazic, E.: Med. Preg., **6**, 413 (1953).
6) Caspani, R., Masera, N. & Bullerini, G.: Minerva Chir., **1953**, 827 (1953).
7) 奥山，森川：結核の研究，**3**，99 (1955).
8) Deutsch, H. E., Nichol, J. C. & Cohn, M.: J. Immunol., **63**, 195 (1949).
9) Seibert, F. B. & Nelson, J. W.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **49**, 77 (1942).
10) Myrvik, Q. & Weiser, R. S.: Amer. Rev Tuberc., **64**, 609 (1951).
11) 松岡：結核，**29**，42 (1954).
12) 西谷，浅野：医学と生物学，**23**，104 (1952).
13) Emmart, E. W. & Seibert, F. B.: J. Immunol., **50**, 143 (1945).
14) Lurie, M. B.: J. Exper. Med. **69**, 555 (1939).
15) 辻：第5回結核談話会に発表
16) Landsteiner, K. & Chase, M. W.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **49**, 688 (1942).
17) Chase, M. W.: Ibid. **59**, 134 (1945).
18) Kirchheimer, W. F. & Weiser, R. S.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **65**. 166 (1947).
19) Cummings, M. M, Hoyt, M. & Gottschall, R. Y.: Pub. Health Rep., **62**, 994 (1947).
20) Stavitsky, A. B.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **67**, 225 (1948).
21) Helmholz, H. F.: Ztsch. Immunitatsforsch., **3**, 371 (1909).
22) Bail, O.: Ibid., **1**, Orig. IV, 470 (1909).
23) Massol, L., Breton, M. & Bruyant, L.: Compt. rend. Soc. biol., **74**, 185 (1913).
24) Zinsser, H. & Müller, J.H.: J. Exper. Med., **41**, 195 (1935).
25) Lawrence, H. S.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **71**, 516 (1949).
26) Schlange, H.: Arch. Kinderheilk., **148**, 12 (1954).
27) Kirchheimer, W. F., Hess, A. R & Spears, R.G.: Amer. Rev. Tuberc., **64**, 516 (1951).
28) Sandage, C. N. & Birkeland, J. M.: Amer. Rev. Tuberc, **61**, 556 (1950).
29) Osgood, C. K & Favour, C. B.: Advance in Tuberc. Res., IV, 219 (1951).
30) 奥山，森川：結核の研究，**3**，105 (1955).
31) Cohn, E. J.: J. Amer. Chem. Soc., **63**, 459 (1941).
32) Glenny, A. T. et al.: J. Path. & Bact., **29**, 31 (1926).
33) Cole, L. R. & Favour, C. B.: J. Exper. Med., **101**, 391 (1955).
34) Seibert, F. B.: J. Infect. Dis., **51**, 383 (1932).
35) Smithburn, K. C. & Sabin, F. R.: J. Exper Med., **68**, 641 (1938).
36) Reichle, H. S & Goldblatt, H.: Amer. Rev. Tuberc., **27**, 291 (1933).
37) Sabin, F. R.: Amer. Rev. Tuberc., **44**, 415 (1941).
38) Choucroun, N.: Amer. Rev. Tuberc., **56**, 203 (1947).
39) Raffel, S.: J. Infect. Dis., **82**, 267 (1948).
40) Raffel, S., Arnaud, L. E., Dukes, C. D. & Huang, J.S.: J. Exper. Med., **90**, 53 (1949).
41) Dienes, L. & Schönheit, E. W.: J. Immuol., **14**, 9 (1927).
42) Lewis, P. & Loomis, D.: J. Exper. Med., **40**, 503 (1924).
43) Weisfeiler, J.: Amer. Rev. Tuberc., **32**, 719 (1935).
44) 柳沢：アレルギー，**4**，73 (1955).
45) Dienes, L. & Mallory, T. B.: Amer. J. Path., **8**, 689 (1932).
46) Laporte, R.: Ann. Inst. Pasteur. **53**, 598 (1935).
47) Rich, A. R.: Pathogenesis of Tuberculosis, IInd Ed., C. C. Thomas, N. Y. (1951).
48) Follis, R. H. Jr.: Bull. Johns Hopkins Hosp., **66**, 245 (1940).
49) Holley, S. W.: Amer. J.Path., **11**, 937 (1935).
50) Angevine, D. M. & Seastone, C. V.: Amer. J. Path., **26**, 1011 (1950).
51) 小野江，仙場：札医紀要，**2**，133 (1951).
52) 江頭，桜林：日病会誌，**43**，(EG) 422 (1954).
53) 新保，塚田：Acta Path. Jap, **1**, 247 (1951).
54) 天野，平田，藤井：日病会誌，**43**，28 (1944).
55) Gell, P. G. H. & Hinde, I. T.: Int. Arch. Allergy, **5**, 23 (1954).
56) Weeslén, T.: Acta tuberc. Scandinav., **26**, 175 (1952).
57) 奥山，時田，森川：第6回結核病学会北海道地方会総会に発表
58) Rich, A. R. & Lewis, M. R.: Bull. Johns Hopkins Hosp., **50**, 115 (1932).
59) Menkin, V.: Amer. J. Path., **10**, 193 (1934).
60) Lurie, M. B.: J. Exper. Med., **69**, 579 (1939).
61) Aronson, J. D.: J. Immunol., **25**, 1 (1933).
62) Moen, J. K. & Swift, H. F.: J. Exper. Med., **64**, 339 (1936).
63) Heilman, D. H. & Seibert, F. B.: Amer. Rev.

Tuberc., **53**, 71 (1946).
64) Heilman, D. H., Feldman, W. H. & Mann, F. C.: Amer. Rev. Tuberc., **50**, 344 (1944).
65) Heilman, D. H. & Feldman, W. H.: Ibid., **54**, 312 (1946).
66) 森川外：日病会誌，**41**, (EG) 241 (1952).
67) Favour, C. B.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., **65**, 269 (1947).
68) Fremont-Smith, P. & Favour. C. B.: Ibid., **67**, 502 (1948).
69) Favour, C. B.: Ibid., **70**, 369 (1949).
70) Miller, J. M., Favour, C. B., Wilson, B. & Umbarger, M. A.: Ibid., **70**, 738 (1949).
71) Miller, J. M., Favour, B. A. & Umbarger, M. A.: Ibid., **71**, 287 (1949).
72) Miller, J. M., Vaughan, J. H & Favour, C. B.: Ibid., **71**, 592 (1949)
73) Favour, C. B., Harrison, B. A. & Osgood, C. K.: Ibid., **73**, 122 (1950)
74) Miller, J. M. & Favour, C. B.: Federation Proc., **9**, 388 (1950).
75) Favour, C. B., Fremont-Smith, P. & Miller, J. M.: Amer. Rev. Tuberc., **60**, 212 (1949).
76) Lasfargues, E., Boquet, P. & Delaunay, A.: Ann. Inst. Pasteur, **73**, 169 (1947).
77) Fabrizio, A. M.: Amer. Rev. Tuberc., **65**, 251 (1952).
78) Baldridge, G. D. & Klingman, A. M.: Amer. Rev. Tuberc., **63**, 674 (1951).
79) Waksman, B. H.: Amer. Rev. Tuberc., **68**, 746 (1953).
80) Waksman, B. H.: J. Immunol., **70**, 331 (1953).
81) 林外：日病会誌，**41**, (EG) 235 (1952).
82) 武田外：日病会誌，**42**, (EG) 140 (1953).
83) Langner, K.: Klin. Wschr., **28**, 177 (1950).
84) Kirchheimer, W. F. & Weiser, R. S.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., **68**, 407 (1948).
85) 小野江，相沢：日本病理学会秋期総会（1955年）に発表