



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Koch現象の解析的研究：特に結核アレルギーと免疫の関係に就いて
Author(s)	大原, 達; ÔHARA, Toru; 池端, 隆 他
Description	
Citation	結核の研究, 3, 70-78
Issue Date	1956-03
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/26582
Type	departmental bulletin paper
File Information	3_P70-78.pdf



Koch 現象の解析的研究

—特に結核アレルギーと免疫の關係に就いて—

大原 達・池端 隆・荻田友雄

(北海道大学結核研究所細菌部)

(受付 昭和30年11月30日)

1. まえがき

アレルギーと免疫とは同じ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な現象であるか? この問題は今日の免疫学における最も基礎的な命題の1つである。殊に結核の分野においては、アレルギーと免疫の關係を示す基礎実験として有名な Koch の現象¹⁾ が発見されて以来、今日まで非常に多くの学者によつて兩者の關係が追求され論議されて来たが、結局は冒頭に述べた2つの立場が夫々の根拠を以て対立したまま、未だに解決のいとぐちさえ見出されて居ない。先人の業績を通覧して見ると、大きく分けてかかる2つの見解(同じ機転に基くという説と別個の現象と見る説、以下前者を一元説、後者を二元説と略記する)の何れかに属するのであるが、同じような実験を行っているにも拘らずその data は実に区々であり、而も互に矛盾する事実が入り乱れてわれわれはその判断に苦しむを得ない。その原因を考えて見るに、1つにはこの問題が甚だ複雑難解な為でもあろうが、また1つにはこれまでの研究方法そのものについて深く反省して見る必要があるように思われる。免疫にせよアレルギーにせよ、それが抗原抗体反応に基くものである以上、その現われ方を規定するものはいふ迄もなく抗原と抗体の量的關係である。然るに従来の研究においては、アレルギー及び免疫なる2つの現象に与る抗原と抗体について、量的な factor を殆んど考慮していなかつたといつても過言ではない。従つて Koch 現象の追試に當つてもまた、かかる量的關係に着目してこれを解析的に追求した研究は無く、僅かに反省されて居るのは、再感染に用いられる菌量が Koch 現象の發現と深い關係を持つという事実だけである。即ち Koch 現象を追試した初期の研究においては必ずしも Koch の觀察と同じ結果が得られず (Charrin, Czaplewski, Roloff, Grammatschikoff, Strauss 等)、追試の方法が悪いのか、それとも Koch の觀察が誤りなのか問題となり、その後主として Römer,^{2) 3)} Hamburger⁴⁾、Lewandowsky⁵⁾

等の広汎な研究によつて上のことが指摘されるに至つた。即ち若し再感染に用いられる菌が極く少量ならば Koch 現象は認められず、局所に何等病變を見ないかあるいは辛うじて認め得る程度の病變に止まり、Bail¹⁰⁾ が行つたように 10~100 mg という非常に大量の菌を感染せしめれば急激なるショック死を起し、丁度 Koch が用いたような適当量によつてはじめて彼と同じ所見を得ることが出来る。およそ生体の示す反応において、用いられた菌の毒力乃至菌量が異なれば、これに対する反応の現われ方もまた違つてくるのは当然のことである。菌量を異にする実験成績は直接比較する事が出来ないし、また一見同じように見える実験から全く反対な結果の出ることもあり得ないことではない。このことを念頭に置いて従来の実験を眺めて見ると、ある学者の実験においては余りにも多過ぎる菌量が用いられ、あ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、という疑問が湧いて来る。勿論総ゆる実験において完全に毒力の等しい結核菌を用いるということは不可能であるから、菌量と同じでも条件が全く同じであるとは見做されないが、毒力と菌量という二元的な關係は、一応一元的な菌量の問題に還元して考えることが出来よう。従つて Koch 現象を正しく理解するためには、1つの実験において色々に菌量を変化させながら、夫々に対する生体の反応を連続的に觀察することが必要である。然しこれだけでは未だ十分といえない。抗原抗体反応に基く生体の反応は、抗原菌量ばかりでなく、これを受けいれる生体側の免疫学的な状態、いい換えれば広義の抗体と前者との相關關係によつて規定されるからである。即ち同じ菌量を用いた実験においても、生体の方の免疫学的な条件が異なれば現われる反応は同じでない。従つて冒頭の問題を解決するためには、抗原及び抗体の兩者についてその量的關係を解析し、かかる量的な抗原と抗体の色々な組合せに応じ、生体は夫々の場合にどのような表現を示すかを知らなければならない。このことが追求されてはじめて、Koch の現象、ひいてはアレルギー

一と免疫との関係の正しい把握が可能になつて来るとわれわれは考える。唯ここで問題になるのは抗体の解析であろう。この場合の抗体は曩に述べた如く²⁾ 広義のものである。いう迄もなく現在までの所、結核において免疫あるいはアレルギーに直接関与する抗体というものはその存在が確定されて居ない。然しわれわれは何とか免疫の程度を数字的に表わす方法はないかと検討して見た結果、沈降反応による「抗体価」が略々この目的にかなうものであることを知り得た。故にこの「抗体価」を1つの尺度として、Kochの現象を抗原と抗体との量的な関連において眺め、これから更に進んで結核におけるアレルギーと免疫との関係を論じて見度いと思う。Kochの現象から出発した従来の研究のうち、あるものは結核においてアレルギーと免疫とが平行すると唱え、あるものは解離すると唱えて一致した見解を見ていないが、かかる不一致の原因は、従来この現象に解析的な研究が欠如していた為と考えられる。

2. 実験方法

(i) 動物の群別。抗体の量的解析を行う目的から、BCGの種々なる量を家兎に接種して強弱色々な程度の免疫動物を作り、これを抗体価に従つて8群に分けた(免疫の強さは接種BCGの量に比例すること、及び免疫菌量の多いもの程高い抗体価を示すことについては前報³⁾において述べた)。Koch現象実施に先立つて調べた抗体価別の頭数は0のもの(無処置)3頭、1のもの1頭、2のもの2頭、4のもの8頭、8のもの8頭、16のもの5頭、32のもの3頭、64のもの3頭、128のもの3頭である(このうち抗体価1及び2のものは頭数が少ないので纏めて1群とし、従つて群の数は8つとなつた)。

(ii) Koch現象の実施。以上8群の動物の各々に対し、菌量を1mg, 10^{-1} mg, 10^{-2} mg, 10^{-3} mg, の4段階に分けてラテン方格法の配列により $4 \times 4 = 16$ 個所に接種した。用いた菌株は人型菌仲野株、接種菌量は1個所0.2ccである。これにより抗体量8種、抗原菌量4種、計 $8 \times 4 = 32$ 通りの組合せにおけるKoch現象が観察されることになる。尚Koch現象とはKochが観察した全体の経過を指すべきであらうが、ここでは便宜上習慣に従つて接種後3日目位までの早期に現われる局所反応をかく呼ぶことにした。

(iii) 局所病変の判定。Koch現象を観察した後、引き続き局所の変化を10日目毎に60日間、経過を追つて観察したが、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段階に分けて記載した。その判定基準は次の通りである。(-): 全く所見を認めないもの、

(+): 発赤のみのもの(5mm以下), (++): 発赤5mm以上または軽度の硬結を触れるもの, (+++): 稍大きな硬結を認めるもの, (####): 発赤硬結共に高度のもの, (#####): 軽度の結核性膿瘍を伴うもの, (#####): 可なり高度の膿瘍を形成するもの, (#####): 潰瘍を形成せるもの, (#####): 病変極めて強く特に高度の潰瘍を形成せるもの。更に以上と観点を異にするが、癩痕形成し治癒途上にあるものを(++)~(+)~(±), 完全に治癒したものを(-)と記載した。

3. 実験成績

上述の如きKoch現象の解析において、菌量0.01mgの仲野生菌を、色々な免疫度の家兎に接種した場合の成績は第1表に示した通りである。表から明らかなように正常家兎(抗体価0)及び免疫度の極く低いもの(抗体価1~2)においては注射後暫らくの間局所に何等の変化を認めない。然し動物がある程度以上免疫されていると注射後2日乃至3日の早期に所謂Koch現象として接種局所に発赤及び硬結を生ずる。第1表はその程度を抗体価別に平均して示した。即ち第1表の如く0.01mgの菌を接種した場合、Koch現象は抗体価32を示す動物において最も強く現われ、これより免疫度の高い動物、即ち抗体価64, 128等の家兎においては、かえつて反応の弱くなる傾向が見られた。然しKoch現象が最も強く現われる抗体価は何時も一定しているわけではなく、その価は抗原と抗体の量的なバランスによつて規定される。例えば0.001mgの菌を接種した場合には、第2表に示す如く抗体価8の附近に最も強い発赤、硬結が認められた。これより抗体価の高い動物において反応が弱まることは第1表の場合と同様である。尚1mg, 10mgの菌を接種した場合は菌量が多過ぎるため、抗体価128までの範囲では、抗体価の高いもの程Koch現象は一方向的に強く現われた。

次に局所病変のその後の推移を日を追つて観察してみると、同じく第1表、第2表に示した如き経過を辿る。表における病変の表示は、各家兎について実験方法の項記載の基準に従つて判定したものを、平均して示した。表で見ると、免疫度の低い動物(抗体価0~1~2)においては、菌接種当初Koch現象は見られないが、局所の変化は時日の経過と共に漸次強さを増し、遂には広汎な潰瘍形成にまで進展する。これに反し免疫度の稍高い動物は、仮令最初の間強いKoch現象を見たとしてもその後の変化は遙かに軽く経過し、抗体価128を示すような高度免疫動物の局所病変は、漸次軽快しつつ遂には癩痕を形成して完全に治癒する。かくの如く局所の病変を2ヶ月間観察して行くと、高度の潰瘍形成から完全治癒に至るまで軽重色々な変化を見るが、その最終的な結果は表に見る如く免

Table 1. Relationship between the intensity of local lesions and Koch's phenomenon (10⁻² mg)

Anti-body titers	Tuberculin reactions				Koch's phenomenon	Process of local lesions				
	10	50	250	1000		10th day	20th day	30th day	50th day	60th day
128	-	-	-	-						
64	+	-	-	-						
32	++	+	-	-						
16	+	+	-	-						
8	++	++	+	+						
4	+++	+++	++	+						
1-2	++	+	-	-						
0	-	-	-	-						

Legend for Table 1: (-), (+), (++)

Table 2. Relationship between the intensity of local lesions and Koch's phenomenon (10⁻³ mg)

Anti-body titers	Tuberculin reactions				Koch's phenomenon	Process of local lesions				
	10	50	250	1000		10th day	20th day	30th day	50th day	60th day
128	-	-	-	-						
64	+	-	-	-						
32	++	+	-	-						
16	+	+	-	-						
8	++	++	+	+						
4	+++	+++	++	+						
1-2	++	+	-	-						
0	-	-	-	-						

Legend for Table 2: (-), (+), (++)

疫度の高い動物程、いい換えれば抗体価の高いもの程軽くなつて居る。このことからわれわれの抗体価は結核の免疫度とよく平行するものであることが明らかであろう。一方 Koch 現象の強さは上述の如くこの抗体価と平行せず、抗体価中等度の部分に最強の反応を見た。これをツ反応の現われ方と比較して見るならば、本質的には全く同じ傾向

らかになつて来る。もう一度 Table によつてこの関係を見て行こう。抗体価0から2位までの動物においては接種後72時間経つても局所に何等変化が認められない。然しその後の病変は時間の経過と共に次第に増悪して60日目ごろになると遂に高度の潰瘍形成にまで発展する。この部分ではアレルギーも見られないが免疫もまた見られない。

が認められる。即ち抗体価が零(正常動物)または極めて低い場合ツ反応は現われないうが同様に Koch 現象も認められず、中等度の抗体価を示す動物において両者は共に最強となり、更に抗体価が高くなると再び反応は弱くなる傾向を示す。唯 Koch 現象の場合はツ反応に見られる程 data が定型的でなく、また抗体価の非常に高い部分において反応が完全に陰性にならなかつた。(然しこれはわれわれの観察した抗体価128までの範囲であるから、更に抗体価の高い動物、あるいは0.001 mg よりもつと少量の菌を用いた場合には陰性になるかも知れない)。

以上のような生体反応において局所における Koch 現象の発現は生体の示す「アレルギー」の表現であり、その後の経過において抗体価の高いもの程局所の病変が弱くなる事実が取りも直さず「免疫」の表現であるから、この実験からわれわれはアレルギーと免疫との関係を直接に眺めることが出来る。即ち表において Koch 現象の強弱はアレルギーの強弱を示し、病変の強弱は免疫の程度を示すものと解釈することが出来る。これによつてアレルギーと免疫の関係を見るならば、両者の関係は2つの Phase から成り立っていることが明

即ちノルメルギーの状態における反応が示されて居る。

これより抗体価が高くなると次第に Koch 現象の現われ方は強くなり、ある一定度の抗体価に至つて最強となる(最強の Koch 現象を示す抗体価はその時の抗原菌量とのバランスによつて定まる。本実験においては 0.01 mg を接種した場合抗体価32, 0.001 mg の場合は抗体価8の附近に最も強い反応が見られた)。接種局所のその後の経過を見て行くと抗体価の高いもの程病変の程度は軽くなつて居る。即ち抗体価中等度までの部分においては抗体価が上昇するにつれてアレルギーの強さも免疫の強さも共に増強する。いい換えると正常動物から中等度の抗体価を持つ免疫動物までに到る系列においては、菌に対する感染防禦力の大きいもの程 Koch 現象は強く現われる。同じことはツ反応の場合においても認められる。即ち抗体価中等度までの動物においては免疫とアレルギーとは平行するということが出来る。然し更に抗体価が上昇すると以上とは趣きを異にし、アレルギーと免疫の關係は解離して觀察されるようになる。即ち局所の病変は引続き抗体価の上昇と共に次第に軽くなり、抗体価 128 附近の動物においては病変が全く治癒して「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らない。ツ反応の場合も同様で遂には全く消失するに至る。即ちこの場合は、免疫の程度が強くなるにつれてアレルギーは反対に弱くなる。従来結核においてアレルギーと免疫とがあるいは平行すると云われあるいは解離すると唱えられて一致した見解を見ないが、以上の実験から見ると何れも現象の一部分を觀察したに過ぎない。免疫は抗体価の上昇と平行して強くなるが、アレルギーは一定抗原に対し抗体量が中等度に存する時最も強く、これより抗体(広義)が多くなれば反応はかえつて弱くなる。即ちアレルギーと免疫とは抗体価中等度の部分を境として、抗体価の低い部分で平行し、高い部分で逆行する。抗体価の低い動物において Koch 現象乃至ツ反応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動物においてこれが現われなくなるのは、アレルギーが一步前進して完全な免疫へと移行したことを示すものとわれわれは考える。即ちアレルギーとは未だ免疫の不十分な状態であり、ノルメルギーの状態から完全免疫に至る途中の一中間過程である。このことは第1表及び第2表において、ノルメルギーの状態(抗体価0)から完全免疫(この表においては抗体価128)へと進むにつれて局所病変の程度が次第に軽くなつて行く経過と、Koch 現象乃至はツ反応が最初陰性(ノルメルギー)から次第に強くなり(アレルギー)更に再び陰性化する(免疫)経過とを対比して眺めるならば容易に肯定することが出来るであろう。

4. 総括並びに考按

結核アレルギーと免疫の關係についての従来の学説が2つの見解に大別し得ることは衆知の通りである。前述した一元説及び二元説は夫々の根拠を持つて居るが、われわれは Koch 現象の現われ方を抗原と抗体の量的關係から解析することによつて、結核におけるアレルギーと免疫との關係について1つの新しい見方を導き出すに至つた。以下われわれの見解とこれ迄の学説との相違点を比較しつつこの問題を論じて行き度いと思ふ。

われわれは結論的にいつて既述の如くアレルギーと免疫を同一機転に基く現象と考えて居る。従つて両者を無關係な現象と考える二元説の主張とは結論において正反対である。然し同時にまた、われわれの結論には従来の一元説(この説を唱える有力な学者の1人として例えば Krause を挙げる事が出来よう)とは甚だ異つた内容が包含されている。結論的には一元説を撰ぶが、われわれはアレルギーを、ノルメルギーの反応から完全免疫に到る経過の1つの中間過程と見て居る。この意味においてアレルギーは免疫の1つの不完全な「現われ」である。従つてアレルギーと免疫とは、抗原を一定にして觀察すれば、決して Krause の主張する如く常に平行して消長するものではない。アレルギーを不完全な免疫と觀るならば原則として両者は平行しない筈である。即ち不完全な状態(アレルギー)と完全な状態(免疫)が平行して消長することは理論的に有り得ない。寧ろ反対にわれわれの実験においては、アレルギーの顕著な所に十分な免疫なく、免疫の十分強い所に顕著なアレルギーは認められなかつた。更に根本的にいうならば、そもそも2つの現象が平行するということは少しも機転が同じであるという理由にはならない。「平行する」ということと「機転を同じうする」ということは別なことである。のみならず後に詳しく述べるように、アレルギーと免疫とが離解して觀察される事実こそ、両者の機転を同一と見做すべき重要な根拠ではないか、とわれわれは考へて居る。かくの如く従来の一元説とわれわれの見解とは結論に到る道程が正反対である。これがわれわれの考へ方とこれまでの一元説との、相違する第1の点である。とはいえわれわれはアレルギーと免疫が平行するという Krause 等の data を総て否定しようとは思わない。確かに結核において免疫とアレルギーが平行する場合があるからである。例えば表に見る如く、正常動物においてはアレルギーも免疫も共に見られないが抗体価が高くなるにつれ、アレルギーが増強すると共に菌に対する抵抗力もまた次第に現われて来る。生体としての全体の免疫過程から見れば、この時期の免疫は未だ可なり程度の低いものである。然し仮令完全免疫には程遠い

ものであるにせよ、全く菌の感作を受けたことのない正常動物に較べれば兎に角ある程度の免疫を持つて居る。結核においてアレルギーと免疫とが平行するのはかかる意味においてであり、かかる時期においてである。この点においてのみ Krause 等の観察は正しいが、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履むべき Stadium に過ぎず、これだけでは全経過の一面しか見て居ない。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いって、これから直ちに両者は機転が同じであると結論するのは上に述べた如く論理の飛躍というべきであろう。

Krause 等の考え方とわれわれの見解と相違する第2の点は、「アレルギー」及び「免疫」の関係についての概念的な把握が多少異なることである。但しこれは表面的に現われたものではなく謂わば潜在的な違いというべきかも知れない。「アレルギーと免疫とが平行する」という一元説の表現のうちには「免疫」と「アレルギー」を概念として暗に向い合わせている傾向が認められる。然しわれわれの見解によればアレルギーと免疫は「向い合っている」現象でもなく、「背中合わせ」の現象でもない。いい換えれば「免疫」という状態と「アレルギー」という状態の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。両者の関係はあくまでも相対的なものである。このことを、ツ反応の現われ方を例にとつて説明して見よう。1頭の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。免疫動物において抗原量に比し抗体の著しく多い場合、免疫の1つの表現としてツ反応が現われなくなることをわれわれは以前の報告²⁾において示した。然しこの動物に、若しある程度以上濃いツベルクリンを用いるならば明らかにツベルクリン・アレルギーを惹起せしめることが出来る。かくの如く「アレルギー」または「免疫」という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いへば、菌によつて感作された(ただ一つ)の状態があるに過ぎない。即ち(1頭の)動物がある時期にもつている1つの状態、その同じ状態が観察方法によつてあるいは「免疫」あるいは「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。免疫とアレルギーとはかくの如く1つの状態の2つの姿である。然し又これと同時に、アレルギーと免疫とはすでに述べた如く連続した状態としても観察することが出来る。両者の関係を論ずるには眺める方向が関係する。アレルギーと免疫が1つの状態の2つの姿であると云見方は、抗体を一定にして抗原を変化せしめた場合の観察から導かれ、両者が連続した生体反応であると云見方は、抗原を一定にして抗体を動かした観察から

生れる。この2つの方向からの観察が相俟つてはじめて、アレルギーと免疫の関係を正しく把握することが可能になつて来る。これまで度々述べた如く抗原を一定にして論じた場合「アレルギーはノルメルギーから完全免疫に到る中間過程」であつた。こうい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。然しこの場合もまた、アレルギーという固定した状態と「免疫」という固定した状態と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ある量の抗原に対して「アレルギー」であると同時に、他の量の抗原に対しては「免疫」としても表現される。アレルギーも免疫もこのように相対的なものである。要約すれば、1つの状態が見方によつてアレルギーとも免疫ともなりながら、目的論的に見た生物の全体的経過から眺めれば、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。

次に従来二元説とわれわれの見解との相違点を比較して見よう。最大の相違点はいうまでもなく結論が正反対なことである。この説の主張は、アレルギーと免疫を全然背中合わせの生体反応と考えるもので、この主張を支えるものは結核に於て免疫とアレルギーとが別々に解離して観察されるという事実である。最初一元説を唱えた Selter の如きは、動物においてツ反応陰性にも拘らず強い免疫を有するもののあること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變つて居る。然し2つの現象が解離するということは何等機転を異にするという理由にはならない。アレルギーと免疫とが解離する事実はわれわれもまた同様に観察した所であるが、われわれの場合、このことこそ寧ろ両者が同一機転の現象であることを説明するに都合良いと考えて居る。同じ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に、われわれと二元説との間には考え方に3つの相異点が挙げられよう。第1に彼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実のみを強調し、他の半面を見落して居る。Koch 現象の解析から明らかかなように、アレルギーと免疫の関係は2つの Phase から成つて居る。而もこの実験がアレルギーの意義についてわれわれ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 Phase を通しての連続した過程から成つているという事実である。この何れの Phase を見落しても観察は不完全なものとなり従つて正しい解釈は下せなくなるであろう。この2つの Phase を総合した全体から生体の反応を眺めるならばアレルギーと免疫は同じ機転に基く現象であり、アレルギーは免疫の1つの不完全な表現と考えざるを得ない。このことを明らかにするため一応

アレルギーと免疫は別個の機転に基く無関係な現象であると仮定してわれわれの実験成績を眺め、その理論的な矛盾を指摘して見たいと思う。アレルギーも免疫も共に抗原抗体反応によるものであることは今日異論がないから、アレルギーと免疫が別個の機転に基くということは、アレルギーを起す抗原抗体系と免疫に与る抗原抗体系が異なるということに外ならない。即ち抗体の側についていえば、免疫に与る免疫抗体の他に、アレルギーを起すアレルギー抗体が別に存在するということである（結核における抗体とは体液性の狭い意味に限るべきではなく、組織性のものを考えるべきであろう。われわれのいう抗体の概念が広義のものであることはすでに述べた）。さて、免疫学の基礎的概念によればAという1つの抗原はこれに対応するaなる1つの抗体を作る。若しa, b, という2つの抗体が出来ればそれは抗原が単一なものではなくてA, B, という部分抗原から成るものであることも同じく免疫学の教える所である。従つてアレルギー抗体と免疫抗体が別々に存在するためにはこれに対応する夫々の抗原が存在しなければならない。而して結核においてこの2つの抗体が存在すると仮定するならば、結核菌自身に少くとも2つの部分抗原、即ち1つはアレルギー抗体を作り1つは免疫抗体を作る所の2つの部分がある筈である。今、結核菌の持つているかかる2つの部分抗原を夫々A, I, これに対応して生体内に生ずる抗体を夫々a, i, とし、A-aがアレルギーを起す抗原抗体系、I-iが免疫に参与する抗原抗体系としよう。以上の如き仮定の下にもう一度Table 1及び2を眺めることにする。（表において抗体価の高いもの程感染防禦力が強いことは既に述べた所である。一方また抗体価の高低は免疫に用いた菌量に比例することも以前に報告した）。Table 1及び2における動物は抗体価0から128に至るまで色々の免疫度のものが用いられているが、この表の動物は実際において抗体価の高いもの程多量の菌量を用いて免疫したものである。さて、免疫菌量が多い程それに含まれる部分抗原A及びIの量は多い。またa及びiは菌体の持つA及びIの刺戟によつて出来るものであるから、抗原菌量が多い程生ずるこれ等の抗体もまた当然多い。一方Table に示した抗体価は、その価が高いもの程多量の免疫菌量を接種したものであるから、抗体価が高い動物程a及びiの絶対量もまた多いことはいう迄もなからう。このような抗体を有する動物に抗原菌を接種すれば当然Aとa, Iとiの間に抗原抗体反応を起すが、この場合抗原菌量は一定で、Table 1においては0.01 mg, Table 2においては0.001 mgである。免疫抗体i (sessilの抗体と考えた方がよい) について考えれば抗体価が高いもの程強い免疫（抵抗）が認められることは容易に理解し得る。然し

アレルギーの発現については些か説明のつきにくい点が出て来る。第1表の場合では抗体価32までの部分は理解することが出来る。即ち免疫度の弱い動物においては、Aと反応すべきaの量が少いため弱いアレルギーしか見られないが、aの量が次第に増えて抗体価32を示す附近になるとAとaが十分に反応して弱いアレルギーを起すようになる。問題はこれより抗体価の高い動物において起る。Aとaが反応することによつてアレルギーが起ると仮定した以上、aの量がより多い所の抗体価64, 128の動物においては更に強いアレルギーを起さなければならない筈である。然るに事實はこれに反し、抗体価の高い動物において反対にアレルギーが弱くなることはすでに示した通りである。上の仮説によれば1個の菌は同時にAとIを持つのであるから、これに対応して（生ずるaとiの割合はどうであれ）一方の抗体が多く生ずる動物においては他方の抗体もまた必ず多く見られなければならない、従つて強い免疫の見られる場においては必ずアレルギーもまた強く現われなければならない。同様に免疫の弱い場においてはアレルギーもまた弱い筈である。このように免疫学の理論に従えば2つの現象が異つた抗原抗体系によつて起る場合にこそ、両者は平行して然るべきである。この実験における成績の如く、十分強い免疫が認められる場合にアレルギーが弱くなるかあるいは認められなくなるという事實は、両者が異つた機転によるものと考える限り、理論的に甚だ理解し難い現象となつて来る。事實が仮説に反するとすれば、われわれはその仮説を捨てるべきであろう。かく考えるならば、アレルギーと免疫は同一の機転に基く現象であり、完全なる免疫はアレルギーという免疫の1つの前段階を経て成立するものとするのが妥当ではなからうか？斯くの如くわれわれと二元説とは観察そのものにおいてさほどの相違はないにも拘らず、結論的には正反対なものに終つて居る。

二元説とわれわれが反対の結論に到達するに到つた第2の理由は、彼等がツ反応の現われ方を抗体価との関連において見ていないことである。従つてツ反応陰性時における解釈を誤つて居る。以前の研究²⁾において述べた如く、ツ反応が陰性になる場合は2つあつて (preallergic anergy と postallergic anergy), 各々の意義は全く異なる。然るに Rich一派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いう他の半面に思い到つて居ない。これがわれわれと見解を異にした最も大きな理由である。「脱感作によつて皮膚アレルギーを取り除いても、尚免疫は残されて居る」という Richの主張は二元説において有力な根拠になつていたものであるが、これが少しも理由にならないことはわれわれの脱感作の研究³⁾においてすでに反駁した通りである。

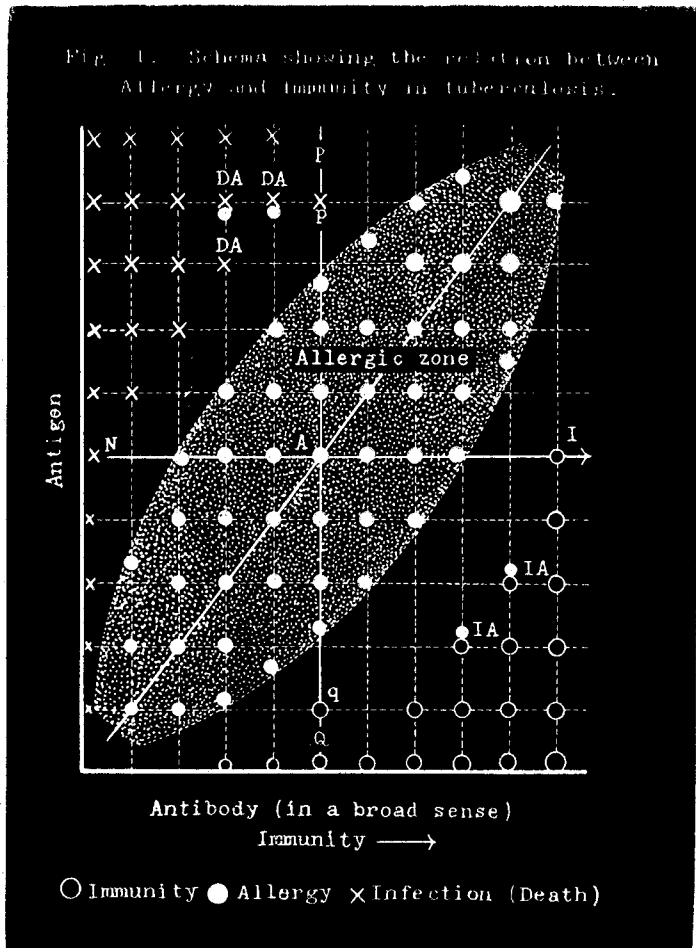
第3の相違点は **Koch** 現象、ひいてはアレルギー性炎症自体における免疫学的な解釈の違いである。二元説を唱えるものはアレルギー性炎症自体に少しも免疫的な色彩を認めず、中にはこれを免疫にとつて有害と考える者さえある。然し **Table 1** 及び2の成績から見れば、アレルギーが免疫の1つの表現であることは認めざるを得ないであろう。一定の抗原（この場合菌）に対し抗体が中等量存する時、生体はアレルギーの表現を取るが、これが不完全ながら免疫の一表現であることは、その後の病変が明らかに正常動物のそれに比して著しく軽快して居る点を観察すれば諒解出来るであろう。この意味からいつて、アレルギーはすでにその中に免疫的な色彩を内蔵していると断ぜざるを得ない。而もここに特記したい事実は二元説の代表的な論者 **Rich** といえども、極く少量の菌を注射した場合には、菌がアレルギー炎症部において消滅される事実を認めていることである。

同じくアレルギーと免疫を別個の機転によるものとする学者の中でも、最近の **Fourestier**¹⁾ 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、ツ反応が免疫の強い個体において認められなくなる事実（この状態を彼は **immuno-nergie** と命名した）に気が付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 **Fourestier** 及び彼によつて引用されたブラッセル学派の観察そのものはわれわれのそれに基だ近い。にも拘らず結論がわれわれと逆であるのは、実験の方法も観察の道すじも全くわれわれと違つているためであるが、根本的には彼等もまたアレルギーならびに免疫を抗原と抗体との量的関係を考慮に入れて眺めなかつたことに帰因するものと考えられる。これに加えて「脱感作」についての考え方が反対であることも原因として数えられよう。われわれすでに発表した脱感作の研究²⁾ において所謂「脱感作」は本質的には「超感作」の状態であると考えた。同じ結果を観察しても、その結果に至る **Process** が全く異なるならば、得たる結果自体の解釈が變つて来ることもあり得ないことではない。

結核アレルギー及び免疫の関係についてのわれわれの考え方は以上述べた所に尽きて居る。最後にわれわれは、われわれの考え方の体系を分り易く模型化して現わして見たい。第1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ように作つ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。従つて多少不備の点もあるが、結核におけるアレルギーと免疫の総てを1片の図にすることは甚だ困難であるのでこれは止むを得ないことであつた。また図におけるアレルギー帯は紡錘形を以て表わされているが、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ように境界の判然とした、形のあるものではなく、境界の無い一定の形を示さないものであることは容易に想像がつく。紡錘形に書いたのは単に便宜上のことである。

さて、図において縦軸を抗原、横軸を抗体とする。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自身と考えれば良い。何れを抗原とした場合も下から上に行くにつれその量が多くなるものとする。抗原はこれまで述べて来たような広義のもので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



と考える。図における記号は白い円が免疫、黒い円がアレルギー、×印が感染（または結核死）を夫々現わすものと定める。

さて図において、若し抗体が無いかあるいは甚だしい動物にに大量の菌が侵襲すれば感染が起り（図における×）、大量の抗体を持つ動物に僅かの菌（乃至は他の結核性抗原）が作用した場合には免疫として表現される（図における○）。而して斜の実線が示すよう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（図における紡錘形の部分）。アレルギーも免疫も相対的なものであるから、抗原と抗体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われわれは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垂直の線 PQ が示すような関係が見られる。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、菌が極めて少量ならば免疫として観察され（図における q）、中等量の菌を与えればアレルギー、大量ではショック死（図における p）を起す。嘗て Koch 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論議されたことは前にも述べたが、この垂直線の関係を見ればその原因は明らかであろう。即ち Bail が行つたように極めて大量の菌を注射すればショック死を起し Römer の観察したように極めて少量の菌では完全免疫が認められる。丁度 Koch が用いたような適当な菌量を与えた場合、所謂 Koch の現象が観察されるのである。この垂直の線は抗体が一定であることを示すものであるから、具体的にいえば「ある一定度に感作された」《1頭の動物》と考えることが出来る。この動物が持っている《1つの状態》がこのよう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。次に抗原を一定し、抗体を動かした場合の組合せにおける生体の反応を見ると水平の太い実線のような関係が成立する。（N—A—I を結ぶ線。N, A, I 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。即ちアレルギーは不完全な免疫であり、ノルメルギーから完全免疫に至る1つの過程と見做すことが出来る。尚アレルギー帯を便宜上紡錘形で表わしたが、前に断つたようにアレルギーと免疫との間にこのような判然たる境界があるわけ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1図において

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ような組合せの部分では純粋な意味での免疫のみではなく、動物を殺して組織学的に調べて見れば、結核に対する或る程度の免疫を示すと共に、アレルギー性の組織像も見られる。DA と記した部分も同様で、感染乃至は結核死とい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。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勿論あてはまるが、この場合感染ということはないから図において真中の水平線より上の部分は無いものと考えなければならない。

結核アレルギーと免疫の関係を論じた従来諸家の成績が区々なのは、1つには本問題が難解な為でもあろうがまた1つには抗原抗体の組合せの示す色々な点（図における縦線と横線の交叉点）がこれまで各自ばらばらに観察されて居たとい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われわれは思うのである。

結 論

抗原と抗体の色々な量的組合せによる Koch 現象の現われ方を追求し、同時に局所変化のその後の経過を観察することによつて、結核に於けるアレルギーと免疫の関係を直接に眺めることが出来る。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。即ち免疫の強さは抗体価の上昇と平行して増強するが、Koch 現象は抗体価が中等度の部分で最も強く、これより抗体が多くなれば反応はかえつて減弱する。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くなるのはアレルギーが一歩前進して完全な免疫へと移行したことを示すものである。即ちアレルギーとは、ノルメルギーの状態から完全免疫に到る生物学的な経過の途中において現われる1つの中間過程である。従つてアレルギーは免疫と同じ機転によるもので、免疫の前段階、あるいは免疫の1つの不完全な表現と見做すべきものとわれわれは考える。

引 用 文 献

- 1) Koch, R: Dtsch. med. Wschr., 17, 101, 1891.
- 2) Ohara, T. & Nakagawa, S.: Jap. J. Tuberc., 1(1), 32, 1953.
- 3) Ohara, T., Nakagawa, S. and Ikehata, T.: Jap. J. Tuberc., 2(1), 116, 1954.

附記 本論文の要旨は第2回日本アレルギー学会総会において述べた。尚本稿の一部は、原著として発表するに先立ち、既発表の綜説「結核におけるアレルギーと免疫の

關係について」（本誌第1集）及び「結核アレルギーと免疫の新しい問題」（アレルギー4巻1号）中に引用されている事を附記する。

- 4) Fourestier, M. et Blancque-Belair, A. : Presse Med., 60(31), 669, 1952.
- 5) Römer: Beitr. Klin. Tbk., 11, 79, 1908.
- 6) Römer: Beitr. Klin. Tbk., 13, 1, 1909.
- 7) Römer u. Joseph: Beitr. Klin. Tbk., 17, 279, 1910.
- 8) Hamburger: Beitr. Klin. Tbk., 12, 259, 1909.
- 9) Lewandowsky: Arch. Derm., 98, 355, 1909.
- 10) Bail: Cited from Urbach and Gottlieb, Am. Rev. Tuberc., 44, 298, 1941,
- 11) Rich, A. R.: Acta paediat, 16, 133, 1933.
- 12) Rich, A. R.: Bull. Johns Hopkins Hosp., 52, 203, 1933.
- 13) Rich, Jennings and Downing: Ibid., 53, 172, 1933,
- 14) Krause, A. K.: Tr. Nat. Tbc. Ass., 17th Meet 1921.
- 15) Assis, A. De: Congres Internat. du BCG, 205, 1949.
- 16) Assis, A. De: O. Hospital, 26, 801, 1949.
- 17) Assis, A. De: J. Am. Med. Assoc., 144, 1928, 1950.
- 18) Assis, A. De: Rev. de la Tuberc., 14, 1168, 1950.
- 19) Assis, Guedes et Pereira: O. Hospital, Decembre 1943.
- 20) Assis, A. De: O. Hospital, 38, 317, 1950.