



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	アレルギー研究における実験成績の解釈について：結核アレルギーと免疫に関する我々の実験dataを中心に
Author(s)	大原, 達; OHARA, Tohru
Description	
Citation	結核の研究, 15, 1-9
Issue Date	1961
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/26716
Type	departmental bulletin paper
File Information	15_P1-9.pdf



アレルギー研究における実験成績の解釈について

— 結核アレルギーと免疫に関する我々の実験 data を中心に —

大 原 達

(北海道大学結核研究所細菌部)

(昭和 36 年 6 月 30 日受付)

結核免疫の理解を困難ならしめている最大の要因は、この疾患におけるアレルギーの関与である。従って、アレルギーについての正しい解釈と意義づけとが得られなければ、結核免疫の特殊な性格を理解することは出来ない。然しながら、結核におけるアレルギーと免疫の関係ほど論議が錯綜し、紛糾している問題は他にないであろう。これには色々な原因が考えられる。先ず第 1 にアレルギーの定義に関する混乱を挙げなければならない。Pirquet の提唱したアレルギーの概念があまりにも広義のものであったため、その後多くの学者はこの概念を幾分狭げ、**「免疫」**と対立する概念としてこれを取り上げるようになった。然し、これには原因のはっきりした細菌性アレルギーの他に、原因不明の所謂アレルギー性疾患や体質の問題もからみ、またアレルギー現象自体も複雑な様相を持っている為、各学者の定義は必ずしも一致していない。極端に云うならば、アレルギー学者の各人はそれぞれ多少とも異なった概念と定義とをアレルギーに与えており、現在ではこれを統一する事は困難な状態となっている。アレルギーと免疫との関係を論ずる以前に既にこのようなスタートの違いがあつては、一致した見解が得られないのも当然である。第 2 に、この問題を追究するに当たっての研究方法乃至実験条件の不統一があげられる。従って得られる成績が学者によって非常に違ったものになるのも止むを得ない事であり、時には同じような実験から反対の結果が生まれる事も有り得る。かくて我々はその取捨に迷わざるを得ない事が屢々である。第 3 に同じ実験 data に対する解釈の相違が挙げられる。仮令同じ成績を得たにしても、之を如何に解釈するかにより、導びかれる結論が正反対のものとなる事はあり得る。具体的に言えば、実験的にツ反応検査を行なった場合、陰性に終った動物を高度免疫の表現と考える学者もあれば之を免疫の無い証拠と考える学者もあり、かかる解釈の相違は直ちに正反対な結論につながるものである。以上述べた点のうち、第 1 の点については既に成書

にも数多く論ぜられているし、ここにアレルギーの定義を羅列する事はあまりにも煩わしい。従って本論文においては、特に定義の問題について論ずる事は割愛したいと思う。第 2 の点については教室の一連の研究において屢々之を指摘し、アレルギーと免疫の関係を論ずるには、抗原と抗体との量的関係を考慮に入れた立体的な研究が必要な事を繰り返して述べて来た。従ってここでは主として焦点を第 3 の点にしぼり、我々の実験 data を中心にアレルギーを如何に解釈すべきかを論じ、最後にこれより得た我々のアレルギーの定義を述べてみたいと思う。

周知の如く、結核アレルギーと免疫の関係については先人諸家の学説を大別して 2 つに分ける事が出来る。その 1 つは、アレルギーと免疫を同じ機転に基ずく現象と考えるもので、アレルギー無くして結核免疫なしと主張するものである。かかる見解を以下一元説と呼ぶ事にしよう。他の 1 つはアレルギーと免疫を全然関係のない現象とみるもので、この説を唱える学者の一部には、単に両者が無関係であるのみならずアレルギーは免疫にとって有害であると説く者さえある。一元説に対し、かかる見解を二元説と呼ぶ事にする。これら 2 つの説は何れもそれぞれ多角的な実験成績に基ずくものであるが、煎じつめれば、一元説は結核におけるアレルギーと免疫との平行関係に主な論拠をおき、二元説は逆に両者が解離して観察される事を主な論点としているようである。次に両者の主張をごく簡単に要約してみよう。

一元説を唱える者はアレルギー性炎症自体に抗菌的な意義を認め、例えば Krause¹⁾-⁵⁾ は 30 年間に亘る多数の実験成績を纏めて、結核アレルギーと免疫発現の法則を次のように述べている。(i) 結核免疫は認め得べき結核性変化が顕われて後にはじめて発現するが、アレルギーも同様に、結核病巣の発生と共に現われる。(ii) 病巣が完全に治癒すれば免疫は消失するが、同時にアレルギーもまた無くなる。(iii) 免疫の強さは用いた菌の毒力に影響されるが、アレルギーの強弱もまた結核菌の毒力に

左右される場合が多い。(iv) 結核の末期になるとアレルギーは消失するが(所謂“Negative Anergie”)かかる時期には免疫性もなくなる。以上のような結核病変、アレルギー、免疫の三者間にみられる平行性から、結核の免疫はアレルギーの1作用であり、両者は機転を同じくする現象であると推論している。

これに対し二元説を唱える学者はアレルギー性炎症の抗菌的意義を真向から否定し、この説の代表者の1人、Rich⁽¹⁵⁾は、次の如き観察から免疫とアレルギーの無関係を強調している。(i) 獲得免疫はアレルギーの進展なしに成立し得る。(ii) 動物において、アレルギーの発現なしに免疫だけを賦与する事が出来る。(iii) 免疫とアレルギーとを共に示す動物において、アレルギーは漸次消失しても免疫は残る。(iv) 免疫とアレルギーとを有する動物に脱感作操作を施してアレルギーを消失せしめても免疫性は失われない。(v) 菌の周囲に起ったアレルギー性炎症は、特異的免疫がなければ菌の拡がる事を防ぎ得ない。(vi) 人においても動物においても、アレルギーの強さと免疫の強さとの間には本態的な相関関係を認め得ない。

一元説に対しても二元説に対しても、上に述べたような実験の根拠はそれぞれ枚挙に遑ないほど報告されているが、これ等を一々紹介する煩はさけない。ただ諸家の報告を通覧して驚く事は、同じように計画された実験からかくも正反対な2つの結果が得られる事で、我々はその何れが真なりやに困惑せざるを得ない状態である。このような成績の混乱が起る原因について論ずる事は本稿の目的でないが、一言にして云うならば研究者ごとに実験条件が違っているからである。アレルギーにせよ免疫にせよ、共に抗原抗体反応に基盤をおく現象である以上、当然その現われ方は抗原と抗体の量的関係によって左右される。嘗て有名な「Koch 現象」が発表された際、この報告は多くの学者によって追試検討されたが、初期の研究においては必ずしも Koch の観察と同じような成績は得られていない。例えば Charrin, Czaplewski, Roloff, Grammatschikoff, Straus 等はこの現象において Koch の云うような免疫的作用を立証する事が出来ず、寧ろ大多数の動物は結核菌の再感染によって急速に斃死すると云う逆の現象を観察したのであった。然し Koch の現象を最初に確認した Detre-Deutsch の如く、中には Koch と同じ所見を得る者もあって、要するに追試の方法が悪いのか Koch の観察が誤りなのか分らなくなった事がある。この点を明らかにしたのは Römer^{(16)~(21)}、Hamburger^{(22)~(25)}らの広範な研究で、彼等は Koch と同じ観察を得るには色々な条件を守らなければならない事を明ら

かにした。これには初感染に用いた菌量、再感染の時期及び再感染の菌量等が問題になる。最後の再感染菌量だけに限ってみても、若しこの量が極めて少量ならば、Koch の観察したアレルギー性変化は認められず局所には何の病変も見ないであろうし、Bail⁽³⁰⁾の用いたように10~100 mg と云う非常に大量の菌を感染せしめた場合には、当然急激なショック死を起すであろう。丁度 Koch が用いたような適当量によって、はじめて彼と同じ所見を得ることが出来るのである。これと同様な事は、この問題に関するすべての報告について言い得る。研究者ごとに用いた菌株、菌量は区々であり、ツ反応を検査するツベルクリン濃度、量なども区々である。また仮令用いた菌量は同じであっても、その菌の毒力、病原性、免疫賦与力等がすべて同じであると云う保証は無いから、同じ結果が得られなかったとしても何ら不思議はない。極端に言うならば、我々が同じ研究室において同じ菌株を使った場合ですら、菌の毒力は実験の都度違っている。結核菌の毒力は subculture によってある程度までは漸次減弱して行く事が知られているから、我々は実験に先立って動物通過を行ない、菌力の安定したものを使うように心掛けてはいる。然しそれにも拘わらず、ある時には可なり少量の菌で全動物が斃死する事もあるし、ある時には可なり大量の菌が実験動物の半分すら斃さない事もある。従って用いる菌株、菌量を一定にしたとしても常に同じ条件で実験をしている事にはならない。かく考えれば、実験者相互間と同じ実験条件を望む事は不可能であろう。感染に用いる菌量ばかりでなく、これを受け入れる動物側の免疫学的な条件についても同じ考慮が払われなければならない。我々は実験に当って動物を生菌又は死菌によって免疫するが、免疫菌量、免疫方法、使用菌株等は研究者によってさまざまである。従って単に「免疫動物」と云ってもその免疫の強さは強弱色々で、実験者ごとに免疫学的に異なった条件の「免疫動物」を取り扱っている事になる。結核免疫に直接関与する抗体(特に体液性抗体)の存在は認められていないが、組織の変調を含む全身的な抵抗を広義の「抗体」と云う言葉で現わす事が許されるならば、このような広義の抗体量とこれに反応する抗原量との量的関係によって、生体の示す「反応」(ここでは response の意)は決定される。而してかかる抗原と抗体の量比に応じて生体の示す反応は甚だ微妙である。従って同じような実験を行なってもその結果は研究者のとった免疫学的な条件(抗原、抗体の量比)に応じて、或る時はアレルギーとして表現され或る時は免疫として表現される。故に先人諸家の互に矛盾する実験 data を前にして、何れが正しいか論ずる事は意

味がない。如何に相反する成績であっても、それは何れもその実験条件に応じた正しい生体の response と考えるべきである。

問題はこればかりではない。アレルギーと免疫の平行性を観察する事も、両者を分離せしめる事もある程度恣意的なのである。多くの場合、免疫とアレルギーとは次元の異なる方法によって判定されるからである。結核アレルギーも免疫も共に全身的な反応である事は云う迄もないが、実験的には限られた方法を以てこれを観察するのが通常である。即ち生菌に対しては Koch 現象として現われ、菌体成分乃至培養濾液に対してはツベルクリン反応として現われる反応を我々は結核アレルギーの表現と考え、菌の感染に対する抵抗の獲得を我々は免疫として理解する。然し我々が既に報告している如く、ツ反応の成績は用いたツベルクリンの濃度により陰陽何れにもなり得る。この際如何なる濃度の場合に如何なる成績が得られるかが問題なのである。何となれば、上述の如く、陰陽何れの成績もその時の正しい生体の反応だからである。一方感染試験を行なって免疫の有無、強弱を調べる場合に、用いられた菌の毒力、菌量によって成績が異なる事は上にも述べた。例えば、アレルギー炎症の持つ抗菌的な意義を全く否定する Rich ですら、ごく少量の菌を炎症部に注射した場合には、菌が該部において、消滅せしめられる事を実験的に認めている（然し彼はこれを敢えて問題とせず、専ら大量感染の場合を主として論議を進めている）。我々は感染試験を判定する場合、動物の生存日数を対照と比較したり、動物を屠殺して生体内生菌数の増減を調べたり色々な方法を取るが、かかる成績と、次元の異なるツ反応の成績とを比較する事に、どれだけの意義があるのでしょうか？ 極端に言えば、免疫動物の生存日数を対照より延長せしめる事も短縮せしめる事も、我々は意のままに出来る。大量菌を challenge すればアレルギーショックによって免疫動物を対照より早く斃す事が出来るし、少量菌の感染に対しては対照よりも長く生き延びる。かくの如く、生体が如なる response を示すかは一にかかって抗原と広義の抗体との量比にある。しかもこの量比は我々の任意に扱ひ得るものであり、アレルギーと免疫とが上述の如く多くの場合次元の異なる方法で観察されるものである以上、両者の成績を対比してアレルギーと免疫とが平行するか解離するかを論じても意味がない。結核の研究に携わる多くの学者をして、結核アレルギーは複雑なる相よりなるものであり甚だ難解な問題であると嘆かせしめる所以はここにある。

以上において我々は、これまでの報告にみられた成績

の矛盾が如何にして生じたかを考究して来た。我々は更に進んで、これらの data を整理し、これを如何に解釈すべきかと云う本稿の主題に入りたいと思う。

一元説、二元説の主張は何れも相反する観察の上に立って進められているものだけに、その論争はどこまでも平行線上にあるが、それぞれの実験成績は、如何に相反するものであっても共に正しい生体の response として受けとらなければならない事は既に述べた。ここにおいて、2,3の学者は折衷説を取らざるを得なくなっている。例えば Paretzky²¹⁾ は、Krause, Rich の両説はその外見の如く正反対なものではなく、両説の間には深い関係があると称し、我が国では戸田²²⁾ 及び門下の渡会²³⁾ 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なるもので、一元説、二元説の何れを肯定し、何れを否定する事も不可能である。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、全然無意義なものとも考えられない。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」と述べている。然しアレルギーと免疫が同じ機転に基づくという一元説の主張と、異なった機転に基づくという二元説の主張とは妥協の余地のないものである。従って我々は、両説の提出する実験 data そのものは尊重しても、これより導かれた正反対の結論を共に認めるわけには行かない。

さて、アレルギーと免疫の関係を追究するに当って、実験はどのように行なわなければならないであろうか？ 既に繰り返して述べたように、最も大切な問題は抗原と抗体（広義）の量的関係である。勿論我々は先人の個々の報告と同じ実験条件を作り出す事は出来ないが、諸家の実験条件のすべてを包括した1つの実験を考える事は出来る。それは実験に用いる菌量やツベルクリン量（濃度）を固定せしめずに、1つの実験の中で可能な限りこれらの量を色々に変じ、抗原と抗体（広義）とを量的に色々組み合わせさせて生体反応を観察する事である。具体的に云えば、強弱色々な免疫度を持つ多数の動物群を用意し、個々の動物に対しては少量から大量に至る色々な量の抗原をそれぞれ別個に接種して、各動物の示す雑多な response の中から1つの法則を見出す事である。これには極めて多数の動物と多大な労力を必要とするが、かかる実験のうちには多数の先人がこれまで行なった実験条件のすべてが網羅されているから、得たる data を解析し綜合する事によって、はじめて結核アレルギーと免疫との関係を誤りなく理解し得るものと我々は考える。この方法によれば、アレルギーと免疫との関係は従来の報告にみる如き複雑無秩序なものではなく、抗原と抗体の量比を念頭に置くならば、両者の間に一定の法則を見出

す事はさほど困難でない。

我々の教室においては既にこの問題に関し 20 編以上に及ぶ論文^{34)~38)}を発表して来たが、data の詳細は原著に譲り、ここでは 1 例としてツ反応発現の法則を説明し、これと免疫との関係を考えてみたいと思う。

先ず我々は、予備実験において、免疫に用いた菌量と獲得免疫との間には平行関係がある事を知った。即ち、動物を BCG (生菌又は死菌) で免疫する場合、極少量の BCG では弱い免疫しか得られず、中等量の BCG では中等度の免疫、大量の BCG で免疫すれば強度の免疫が得られる。但しこれには一定の限界があり無限に BCG の免疫菌量を増やしても、無限に強い免疫が得られる訳ではない。又個々の動物について一定の実験誤差や個体差を認めなければならぬ事も勿論である。然し多数の動物についての平均値をみれば、免疫菌量を多くするほど個体の獲得する免疫度もこれと平行して強くなる。故に我々は免疫菌量を加減する事により、強弱色々な免疫度を持つ動物を自由に作る事が出来る。さて、これらの動物の血清を取って沈降反応 (抗原は人型菌 H₂ 株の中性水加熱菌体抽出液。詳細は教室の原著 34, 39 参照の事) を行なってみたところ、偶々免疫度の強さと沈降反応の抗体価とは極めてよく平行する事を知り得た。従ってこの抗体価は、免疫の強弱を示す 1 つの尺度と考える事が出来る。但しこの場合、抗体価は単に免疫の強弱と偶々平行すると云うだけで、沈降素そのものを、免疫に直接関与する抗体と考えているものでない事は特に断っておく。沈降素のみならず、凝集素、補体結合性抗体、オプソニンその他結核において見出される体液性抗体のうち結核の免疫に直接役立っている抗体はないであろう。この意味において、沈降反応の抗体価が免疫の強弱と平行すると云うのは偶然であるかも知れない。然し顧って考えてみるに、これら体液性の抗体はすべて菌に対する response として生じたものである。従って、たとえ直接免疫に役立つものではないにせよ、免疫学的に全く意味の無いものとは考えられないし、これが偶々獲得免疫の強さと平行して消長したとしても敢えて不思議な事ではなからう。この場合にも勿論実験誤差や個体差はある。同一菌量接種してもすべての動物が同一の抗体価を示す訳ではなく、上下にある程度のずれはある。又抗体価 128 の動物は抗体価 64 の動物の 2 倍免疫が強いと云う意味でもない。場合によっては、抗体価 16 を示すウサギのうち、あるものは抗体価 32 のあるものより抵抗が強いと云う場合もあり得よう。然し上述したと同様に、多数の動物について平均値をとってみれば、常に抗体価の高い動物ほど菌に対する抵抗は強い事がわかる。これを要約す

るに、免疫菌量、抗体価、獲得免疫の三者間には、一定の誤差を認める限り常に平行関係が成立する。云い換えれば**免疫に用いる菌量が多い場合ほど動物の抗体価は高く、獲得免疫の程度も強い**。これはアレルギーと免疫の関係論ずるに当って 1 つの基礎的な予備知識であり、基本的な原則である。

ここに結核アレルギーの現われ方を説明するために、我々の教室で得た結果を敷衍して述べてみたい。説明の便宜上強弱色々な免疫度をもつ動物にアルファベットの記号を附し、丁度 A から Z までの 26 頭の動物が横一列に並んでいるものと仮定しよう。この系列において、アルファベットの番号が進むほど免疫は強くなるものとする。即ち動物 A は正常動物で結核菌の感作を受けた事がなく、従って菌に対する抵抗を全く持たないものとして以下 $B < C < D \cdots$ と弱いながらも免疫は少しずつ進み、系列の真中に並んだ動物 M は免疫が中等度、一番最後の動物 Z は最高の免疫度を持つものと定める。今このような動物に対し、すべて同じ濃度のツベルクリン (仮りにこの濃度を m とする) を同じ量 (0.1 cc) だけ皮内に接種して、ツ反応の現われ方を見て行こう。結果は次の如きものとなる。先ず動物 A 及びこれに続く数頭の動物はツベルクリン・アレルギーを示さない。A は結核菌の感作を全く受けた事のないもの、云い換えれば抗体 (広義) を持たないものであるから、ツ反応を現わさないのは当然でこの場合の皮膚反応は完全に零である。これに続く 2, 3 の動物 B, C, D に反応がみられないのは、抗体量が極めて少ないため、抗原抗体反応が起ってもその結果が肉眼的に認め得るまでに至らないためである。然し感作 (免疫) の程度が少しずつ進むにつれ、痕跡程度の発赤から疑陽性の反応を示す動物が若干続き、遂に一定の動物 (仮りに H からとす) から以後、はっきりした陽性のツ反応が現われるようになる。而して H から後に並んだ動物は、以下アルファベット順に次第に反応が強くなっていくのを観察する事が出来る。若し用いたツベルクリンの濃度 m がこの系列の動物に対して理想的なもの (系列の真中の動物 M の保有する抗体量と丁度釣り合いのとたもの) であるならば、動物 M において最強のツ反応が見られる事になる。ここまでは甚だ常識的であるが M から後に続く動物、云い換えれば中等度以上の免疫を持った動物におけるツ反応の現われ方は、特に注目する必要がある。M から Z に到る動物の系列においては、免疫度と平行してツ反応も又次第に強くなるのではなくこれまでと全く反対の成績が得られる。即ち $M > N > O \cdots$ とアルファベット番第が進むほど反応は次第に弱くなって行き、最高度に免疫された動物 Z (及び少し前の

若干の動物)には全く反応が現われない。上述の実験からアレルギーと免疫の関係をみるならば、両者の関係は全く違った2つの相よりなっている事が明かになる。即ち A から M に到る動物の系列においては、免疫が強くなる程ツ反応も強くなり、免疫とアレルギーは平行する。これに反し、M から Z に到る動物の系列においては、免疫が強くなる程アレルギーは弱くなり、両者の関係は逆行乃至解離する。云い換えれば、中等度の免疫を示す動物 M を分岐点として、これより免疫度の低い動物群においてはアレルギーと免疫は平行し、免疫度の高い動物群について観察すれば、アレルギーと免疫とは解離する。従って如何なる免疫度の動物を実験の対照に択んだかにより、得たる成績は反対なものとなる。

次に上に述べた 26 頭について、先に用いたツベルクリン濃度 m の代りにこれよりは遙かにうすい濃度のツベルクリン (仮りにこの濃度を h とする) を用いてツ反応を調べたら、どのような成績が得られたであろうか? ツ反応の現われ方が前の場合よりも弱いものになるであろう事は想像に難くないが、反応の陰陽をそのままにして全体的に反応が小さくなるのではなく、反応の peak が左の方、即ちアルファベット番号の若い方にずれてくる。最大の皮膚反応は先程の M には見られず、もっと前の方、例えば H に移り、最大の反応自体も前よりは弱くなる。H より後に並んだ動物は次第に反応が小さくなり、濃度 m のツベルクリンを用いた場合よりも陰性化する動物の数は多くなる。これと逆に、最初のツベルクリン濃度 m の代りにこれよりも遙かに濃いツベルクリン (仮りにこの濃度を r とする) を同じ量を用いて皮膚反応を行なった場合には、反応の peak がアルファベットの後の方、例えば R に移り、同時に反応の強さは全体的に著しく強められる。この結果、ツベルクリン濃度 m を用いた場合に陰性に終わった動物も、この場合には陽性に出て来る事になる。

かくの如く、ツ反応の現われ方は用いたツベルクリンの濃度とこれを受け入れる動物の免疫学的な条件によって、1匹の動物が陰陽何れの成績をもとり得る。ツベルクリンの濃度を考慮に入れず単に結果のみを問題にするならば、免疫の強い動物の方がアレルギーの強い事もあれば逆の事もあり、アレルギーと免疫は平行する場合もあれば逆行する場合もあって、これらの成績は何れも正しい。然し個々の観察のみを基として全体を論ずるならば、これは象を撫でる群盲に等しいと云わなければなら

ない。先人諸家の報告したこれまでの data は、ここに述べた抗原抗体の量的組み合わせのうち、その一部が各個ばらばらに観察されていたもので、それ故に得たる成績は甚だ無秩序であった。しかるに上述した我々の成績をみれば、如何なる濃度のツベルクリンを用いた場合にも、ツ反応の現われ方には常に一定の法則のある事に気が付くであろう。即ちツ反応は免疫が中等度の動物にもっとも強く現われ、免疫度の微弱な動物及び最高度に免疫された動物においては、共にアレルギーは出現しない。云い換えれば一定量の抗原(ツベルクリン)に対し、広い意味での抗体が丁度釣り合った量比にある動物においてツ反応は最も強く、抗体がこれよりも多くても少なくとも反応は漸次弱まる傾向をもつ。

さて、ここに述べた 26 頭の動物が示すツ反応の成績は、これを1個の生体が示す免疫過程の進展を、ツ反応の上から経時的に観察したものと考える事が出来る。即ち A から Z まで少しずつ免疫度の進む動物の系列において、各動物はそれぞれ免疫過程の色々を時期を示すものと見做し得る。かかる免疫過程においてツ反応の現われない時期は2つある。1つは菌に対する抵抗力の未だ微弱な免疫の初期であり、他の1つは免疫の完結期、即ち菌に対して最高度の抵抗を示す時期である。この意味から我々は tuberculin negativity に2つの category を区別すべきであると考え、前者を pre-allergic anergy、後者を post-allergic anergy と呼ぶべき事を先に提唱した。その名の示す如く、前者はアレルギーが発現する時期以前における皮膚反応陰性期であり、後者はアレルギーを経過して後の陰性期である。云い換えれば、無免疫の状態(ノルメギー)から完全免疫へと進展する生体の反応過程において、アレルギーはその中間にのみ認められ、高度に免疫された個体(乃至時期)にあつては見られない現象である。然しこれだけでは個体の免疫過程中に偶発する随伴現象に過ぎないのか、或いは免疫学的に意義をもった必然的な現象であるのかははっきりしない。即ち上の実験においてツベルクリンは結核を起す能力を持たないから、ツベルクリン・アレルギーと免疫との関係は間接的にしか把握出来なかつたが、これに代りそれ自身病原性をもつ結核菌を皮膚に接種して同じ観察を行なえば、直接両者の関係を知る事が出来る。抗原がツベルクリンから結核菌に代つても、生体の response には本質的に何ら変つた所はない。結核菌接種によって局所に惹き起されるアレルギー即ち Koch 現象*の現われ方はツ反応

* Koch 現象とは、本来の意味から云えば、Koch の観察した現象の全体を指すべきであろうが、ここでは慣習に従って狭義に解釈し、皮膚に菌を接種してから 2~3 日以内の早期に局所に起るアレルギー変化をかく呼ぶ事にする。

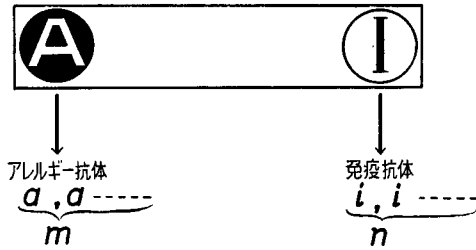
出現の法則と全く同じである。ただツベルクリン反応の場合には、陰性の反応を示した皮膚局所が最後まで陰性に止まるのは言うに及ばず、陽性を示した個所も何れ時日の経過と共に消褪してしまうに反し、生きた結核菌が皮膚に接種された場合はこれが長く局所に止まり、反応は好悪両面に向って漸次変化して行く。我々の言う pre-allergic anergy の状態にある動物では、結核菌接種後 72 時間経っても局所には何の変化も見られない。然し時間の経過と共に、局所には結核菌による病変が現われ、これは次第に増悪して 60 日目になると遂に広範な潰瘍にまで進展する。この動物においては、アレルギーも見られないが免疫もまた認められない。即ち pre-allergic anergy は、ノルメルギー乃至これに近い状態を意味するものである。中等度に免疫された動物においては、ツ反応と同様に Koch 現象も強く出現するが、Koch 現象を示した個所の変化をその後 2 ヶ月に亘って観察して行くと、対照 (ノルメルギーの動物) に比べ究極の病変は明らかに軽い。この事はアレルギー自体に免疫的な色彩が内蔵されている事を示すものである。同様に高度に免疫された動物においては、ツ反応が現われなかった如く Koch 現象もまた発現しない (但し、ツ反応の場合と異なり、反応は完全に零にはならなかった)。而してこの局所を続いて観察して行くと、一時増悪する事はあっても、結局は瘰癧を形成して完全に治癒する。従って我々の言う post-allergic anergy は高度の免疫の表現である。これを要するに、Koch 現象から眺めた場合にも、アレルギーは生体の免疫過程においてその中間に現われる現象である事が分る。しかもこれは単なる随伴現象ではなく、完全免疫の前段階であり免疫の「不完全な現われ」である事を知り得る。

さて、免疫とアレルギーとの関係が平行する phase と解離する phase との 2 つの相からなるものであるならば我々は一元説と二元説の何れをとるべきであろう? これまで述べて来たところから明らかなように、一元説も二元説も共に現象の一部分のみを見て他の反面を見落している。この事が従来論議を紛糾せしめて来た原因であり、折衷説の生まれざるを得ない理由でもあった。然し結核において、アレルギーと免疫とは若し同じ機転による現象でなければ異なった機転によるものであり、逆に後者でなければ前者であるべきである。従ってこのような正反対の立場に立つ見解を折衷する事は理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對し何も答えていない。

結論を急ぐならば我々は一元説を採る。然し我々の論拠は従来のそれと全く異なるものである。ここで一元説

二元説の主張を振り返ってみるに、一元説の論拠はアレルギーと免疫とが常に平行して消長すると云う点にあり二元説のそれは両者が解離して観察されると云う点にある。然しこの論拠には両説共に大きな誤謬のある事を指摘しなければならない。敢えてアレルギーと免疫の場合に限らず、そもそも 2 つの反応が平行すると云う事は、少しもその機転が同じであると云う理由にはならない。**平行すると云う事と機転が同じであると云う事は、理論的に云って全く別な事である。**同様に、2 つの反応が解離して観察されたからと云って、直ちにこの 2 つの反応は機転が異なると結論する事もまた余りに素朴過ぎる論理である。我々はこので、「機転が同じである」とか「機転が異なる」とか云う表現の意味をはっきりさせておかなければならない。アレルギーも免疫も共に抗原抗体反応に基づく現象である事は今日異論が無いから、「機転が異なる現象」と云う事は「**異なった抗原抗体系による現象**」と云う事であり、「同じ機転の現象」と云う事は「**同一の抗原抗体系による現象**」と云う意味である。換言すれば、二元説とはアレルギーに与かる抗原抗体と免疫に關与するそれとが**別個に存在する**と考える説であり、一元説とは、**免疫に關与する抗体が同時にまたそのままアレルギーにも關与するもの**と考える説である。従って最近二元説を唱えるものの研究は、結核菌を化学的に分析して色々な fraction に分け、免疫に与かる菌体成分とアレルギーを惹起せしめる菌体成分とを分離しようとする事に努力がかたむけられている。若しアレルギーを惹起せしめる物質と免疫に關与する物質とが独立して分離出来ればこの説の優位は確定するであろう。然し Raffel⁵⁹⁾をはじめ 2, 3 の学者はこれに成功したようであるが、反対の成績を示すものも可なりあり、未だ決定的なものとは云い難い。一方一元説を唱える者は、菌の側よりも抗体の側、即ち動物側からこの問題を追究せんとする者が多く、分析的な研究よりも現象論的に把握せんとする傾向が多いのは、結論の性質上当然な研究立場であろう。然し免疫抗体 (体液性ものでなく、細胞的存在と考えるのが常識であろう) を *in vitro* に取り出し得ないため、成功した場合の二元説ほどの説得力に欠ける憾みはあるが、教室の石山⁶⁵⁾は孵化鶏卵を用いたモデル実験において、ただ 1 つの抗体が、量を変えるだけによって chick embryo にアレルギーも免疫も起し得る事を観察し、アレルギーに与かる抗体と免疫に与かる抗体の同一性を証明している。

さて、免疫とアレルギーに關与する抗原抗体系が 1 つのものであるか別個のものであるかを問題とする限り、遺憾ながら従来の論理は正に正反対であったと云わな



ればならない。免疫学の教える所に従えば、免疫とアレルギーに関与する抗原抗体系が違う場合こそ2つの現象は平行して然るべきであり、逆に両者が同一の抗原抗体系に基づく限り両者は原則として平行しない筈であると我々は考える。かかる論理の相違は結論に重大な影響を及ぼすものであるから、先ず二元説を例にとって我々の見解を詳細に説明したいと思う。

二元説の立場に立てば、結核菌にはアレルギーを惹起せしめる菌体成分と免疫に関与すべき菌体成分とがある。上の模式図に示す如く前者を A (Allergy の頭文字)、後者を I (Immunity の頭文字) としよう。A は生体内において、これと反応してアレルギーを発現せしめる抗体 a 即ちアレルギー抗体を作り、I はその抗原刺激によってこれと対応する免疫抗体 i (protecting antibody と云う表現を用いば更に適切であるかも知れない) を作る。一般的に云って A と I とが同じ数だけの抗体分子をつくると限らないから、X 個の結核菌によって生ずるアレルギー抗体の数を m 、免疫抗体の数を n とする。 m と n とは何れが大であるか分らないが、この事はこの際さほど問題ではない。重要な事は、 a と i の何れが多量に出来るにせよ、それぞれの量は免疫に用いた菌数に比例する事である。即ち免疫菌量が 10 倍になれば生ずる a も i も共に 10 倍になる筈で、一方だけが 10 倍になり他方が $1/10$ になると云うような事は考えられない。何となれば、抗体の産生は抗原刺激の強さに比例するもので、免疫菌量が多くなるほど抗体の産生が少なくなるという事は免疫学上あり得ないからである。ここで再び A から Z までの記号を付した先程の 26 頭の動物を例にとろう。A から Z までの動物はアルファベットの順番が進む程少しずつ免疫の程度が強くなって行く事、及びこのような動物の系列は免疫菌量を少しずつ多くして行く事によって得られる事は既に述べた。A は正常動物であるから a も i も共に保有しないが、B から Z までの動物は免疫度と平行して免疫抗体 i が多くなるのは勿論のこと、アレルギー抗体 a もまたこれと比例して多くなって行く。これはアレルギーに与かる菌体部分 A の存在を仮定した以上、二元説の立場としては認めざるを得ない

ところである。かかる動物の系列にそれぞれ一定量の結核菌を接種した場合には、当然アレルギーと免疫とは平行しなければならない。何となれば免疫抗体の多い動物程アレルギー抗体も多く、従って強い免疫の観察される所必然的に強いアレルギーが出現すべき筈だからである。但し抗体産生の刺激となる菌量には一定の限度がありこの限度を越えた免疫菌量を与えても抗体は無限に増すものではなからう。而して A, I の抗原刺激の極限は一般的に云って同じであるとは限らないから、アレルギー抗体の方は Z まで到らない途中で maximum に達してしまい、それ以後の動物においては免疫抗体の如く一方的には増えて行かないのかも知れない。然しそれにしても、アレルギーの強さが一定の強さに達したのち不変のまま同じ強さの反応が続くだけで、一旦強陽性に達したものが以後陰性に転化する事はあり得ない。換言すればアレルギーと免疫とを異なった抗原抗体系による現象と考える限り、両者が逆行すると云う事は無い筈である。

かくて我々の観察した実験事実は、二元説の立場によっては説明出来ない事が明らかである。既に繰り返した述べたように、アレルギーと免疫との関係は一元、二元の両説以外にはあり得ないから、我々は実験事実を説明し得ない二元説を捨て、一元説を採らなければならない。而して一元説の立場を採るならば、我々の adta には何等矛盾はない事になる。アレルギーはその外観の示す如く生体にとって有害な現象ではなく、免疫の 1 つの表現である。この事は先に述べた実験において、強い Koch 現象を示した皮膚局所はこれを示さない正常動物 (ノルメギー反応) のそれよりも病変が遙かに軽く経過する事をみても容易に首肯し得るものと思う。ここで比喻を用いて我々の見解を明らかにしてみたい。菌と生体との戦いは上陸作戦における戦闘と比較する事が出来る。若し上陸地点が全く無防備であるならば、敵は容易に侵入しやがて全土に亘って破壊力を振うであろう。然し、上陸地点には味方の兵力がないのでここで戦闘は起らず、従って上陸地点そのものには一応何の損傷もみられない。この事はノルメギーの動物乃至免疫の極く微弱な動物において、皮膚局所に Koch 現象は見られないがその後局所が漸次増悪して遂には広範な潰瘍形成にまで進展する事実と軌を一にしている。この場合、上陸地点に損傷がなかったのは無防備だった為であり、皮膚局所に当初 Koch 現象が現われなかったのは無免疫 (または免疫微弱) の為である。然らば上陸地点に敵と拮抗する程度の味方の兵力があったらどうであろうか? 上陸地点をめぐって激しい戦闘が行なわれ、辛うじて敵を撃退したと

しても彼我多数の死傷を生じ、局地には砲撃、爆撃による多大の損傷が残るであろう。これが生体の場合におけるアレルギーである。然しアレルギーの意義は、これによって其の後続いて起る敵の破壊を防ぎ(或いは弱め)、全体としての戦禍を最小限に喰い止めんとする点にある。この意味において、アレルギーの発現は免疫の現われとして理解しなければならない。最後に上陸地点の防備が敵に百倍するものであったらどうであろうか? 敵は水際に撃滅されて上陸する事が出来ないばかりか、圧倒的な防御力があれば砲爆撃も不可能であろう。かくて上陸地点に何の損傷も起らないのみならず、その後も完全に敵の破壊から免かれる。これが完全免疫である。従って我々の云う post-allergic anergy は高度な免疫の表現である。かくの如く、アレルギーは完全免疫の前段階であり、「不完全なる免疫」の状態であると考えれば我々の data には少しも矛盾がない。我々の実験において、アレルギーの顕著な時期に充分な免疫なく、免疫の充分強い時期にアレルギーは見られなかったが、試みにこの文章において「アレルギー」と云う言葉を「不完全な免疫」と云う言葉で置き換えてみると、如何にこれが当然な事であるかに気が付くであろう。即ち一元説の立場に立つ限り「アレルギー」と「免疫」即ち「不完全な免疫」と「完全なる免疫」とは原則として平行し得ない筈である。

我々はこれまで述べてきた理由により、アレルギーと免疫とが逆行(解離)する phase をもつ故にこそ、両者の機転は二元的なものであり得ないと考える。かくて我々は従来の考え方とは全く逆の論理に立ったが、これによって先人諸家に見られた論議の混乱は氷解するものであり、この意味において我々の論理は免疫学の教える所を忠実に理解したものと信じている。

最後に、教室の一連の研究^{34)~58)}から我々はアレルギーを次のように定義したいと考える。即ちアレルギーとは、生体の反応過程においてノルメアレルギーの状態から完全免疫に至るまでの中間に現われる1つの現象で、不完全な免疫の現われとして外見上病的な経過を示すものである。更にこれを簡潔に云うならば次の定義が生まれる。「アレルギーは不完全なる免疫現象である」と。但し本論文に言うアレルギーは原因のはっきりした細菌性アレルギーに限るもので、原因のはっきりしない所謂アレルギー性疾患、例えば喘息やペニシリンアレルギーの如きものは含んでいない事を特に附記しておく。

参考文献

- 1) Krause, A. K.: Tr. Nat. Tuberc. Ass. 17 th Meet, (1921).
- 2) Krause, A. K.: Am. Rev. Tuberc. **11**, 303 (1925).
- 3) Krause, A. K.: Am. Rev. Tuberc. **11**, 355 (1925).
- 4) Krause, A. K. & Peters, D.: Am. Rev. Tuberc. **14**, (1926).
- 5) Krause, A. K.: Am. Rev. Tuberc. **18**, 208 (1928).
- 6) Rich, A. R.: Arch. Intern. Med, **43**, 691 (1929).
- 7) Rich, A. R. & McCordock, H. A.: Bull. Johns Hopk. Hosp. **44**, 274 (1922).
- 8) Rich, A. R.: Ibid., **47**, 189 (1930).
- 9) Rich, A. R.: Jennings, F. B. Jr. & Downing, L. M.: Ibid, **53**, 172 (1933).
- 10) Rich, A. R. & Brown, J. H.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **27**, 691 (1930).
- 11) Rich, A. R.: Trans. Nat. Tuberc. Ass. N. Y. **27**, 149 (1931).
- 12) Rich, A. R.: Lancet. **225**, 521 (1933).
- 13) Rich, A. R. Chesney & Turner: Bull Johns Hopk. Hosp. 52203 (1933).
- 14) Rich, A. R.: Rev. d'immunol. **3** (1), 25 (1937).
- 15) Rich, A. R.: The pathogenesis of Tuberculosis. (1944).
- 16) Römer: Beitr. Z. Kl. Tbk, **11**, 79 (1908).
- 17) Römer: Beitr. Z. Kl. Tbk. **17**, 281 (1910).
- 18) Römer: ibid, **17**, 287 (1910).
- 19) Römer: ibid, **17**, 365 (1910).
- 20) Römer: ibid, **17**, 383 (1910).
- 21) Römer: ibid, **17**, 427 (1910).
- 22) Römer: Beitr. Z. Kl. Tbk, **22**, 265 (1912).
- 23) Römer: Berl. Klin. Wschr, **46**, 813 (1909).
- 24) Römer: Tuberkulosis, **9**, 128 (1910).
- 25) Hamberger: Beitr. Z. Kl. Tbk. **12**, 259 (1909).
- 26) Hamberger: Beitr. Z. Kl. Tbk. **18**, 163 (1911).
- 27) Hamberger: Wien, Klin. Wschr. **46**, 9 (1933).
- 28) Hamberger: Med. Klin. **30**, 353 (1934).
- 29) Hamberger: Med. Wschr. **59**, 631 (1912).
- 30) Bail: Cited from Urbach & Gottlieb. Am. Rev. Tuberc. **44**, 298 (1941).
- 31) Paretzky: 渡会 浩(文献33より)引用.
- 32) 戸田忠雄: 実地医家と臨床, **14**(11), 1157 (1937).
- 33) 渡会 浩: 日新医学, **28**, 433, 605, 753, 935, 1045, 1307 (昭14).
- 34) 大原, 中川: 東京医事新誌, **68**(12), 5 (昭26).
- 35) 大原, 中川: 結核, **26**, 502 (1951) (抄録).
- 36) 大原, 中川: 日本細菌学雑誌, **6** (3), 176 (1951) (抄録).
- 37) 大原, 他3: アレルギー, **1**(1), 29 (昭27).
- 38) 大原, 中川: 結核, **27**, 104 (1952) (抄録).
- 39) 大原, 他5: 結核の研究, **1**, 39 (昭28).
- 40) 大原, 他3: 日本細菌学雑誌, **9** (8), 664 (1954) (抄録).

- 41) 大原, 他 3: アレルギー, **2**(5), 268 (1954) (抄録).
- 42) 大原 達: アレルギー, **4**(1), 1 (1955).
- 43) 大原, 他 3: アレルギー, **4**(2), 177 (1955) (抄録).
- 44) 大原, 他 2: 結核の研究, **3**, 70 (1955).
- 45) 大原 達: 結核の臨床, **3**(9), 528 (1955).
- 46) 大原 達: 臨床の日本, **2**(4), 279 (1956).
- 47) 荻田友雄: アレルギー, **5**(1), 30 (1956).
- 48) 大原 達: 最新医学, **11**(7), 1518 (1956).
- 49) 大原 達: アレルギー, **5**(1), 30 (1956).
- 50) 大原, 他 2: アレルギー, **5**(6), 374 (1958) (抄録).
- 51) Ohara, T. et al.: Jap. J. Tuberc. **1**(1), 32 (1953).
- 52) Ohara, T. et al.: Jap. J. Tuberc. **2**(1), 116 (1954).
- 53) Ohara, T. et al.: Jap. J. Tuberc. **3**(3~4), 101 (1955).
- 54) 信太隆夫: アレルギー, **7**(6), 485 (1958).
- 55) 石山司浪: アレルギー, **9**(6), 515 (1960), (昭 35).
- 56) 平野五郎: アレルギー, **9**(11) 845 (1960), (昭 35).
- 57) 藤本 哲: 結核の研究, **12**, 53 (1960).
- 58) 谷野政次: 結核の研究, **13**, 40 (1960).