

脱感作機構に関する実験的研究 (4)

結核家兎のツベルクリン脱感作について

第5篇 全編の総括, 考按並びに結論

安 在 貞 吉

札幌医科大学病理学教室 (指導 新保教授・小野江教授)

Experimental Studies on the Mechanism of Desensitization (IV) On the Tuberculin Desensitization in the Tuberculous Rabbit.

V. Summary, Discussion and Conclusions.

By

TEIKICHI ANZAI

Department of Pathology, Sapporo University of Medicine.
(Directed by Prof. KOTARO SHIMPO & Prof. TAMENORI ONO)

総括並びに考按

既に屢々触れて来た様に、數年來我々の教室に於てなされて来た⁽⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾ 脱感作実験に於て、卵白アルブミン、アドソルビン吸着ペプトン、アドソルビン吸着ツベルクリン等により感作した家兎を夫々同抗原乃至 hapten なるペプトン、ツベルクリンによつて長期間少量より漸増的に連続脱感作した場合、Arthus 現象の強さは漸次減弱するに反して、沈降素によつて示される血中抗体量は逆に増加して、Opie¹⁾, Culbertson²⁾, Cannon & Marschall⁴⁾, 緒方(富)⁵⁾ 等により一應定説となつている両現象の平行關係の解離する事が証明された。之等一連の基礎実験に基いて、從來最も議論の多かつた結核症に於けるツベルクリン脱感作の問題をとり上げてみたのである。

この問題には二つの大きな意義が含まれているのであつて、即ちその一つは異種蛋白アレルギーと感染性アレルギーの間に脱感作を介してアナロギーが成立するかどうかという事であり、第二にはもしアナロギーが成立するとすれば、從來のアレルギーと免疫をめぐる論争に一つの見方を提供する事になると云う事である。

そこで我々は茲に人型結核菌及び BCG 感染

家兎をツベルクリン療法に於ける如く、ソートン加熱ツベルクリンにより同様長期間脱感作を試みたのであるが、その結果、やはり結核家兎についても之迄の実験と同じく次の様な成績を得る事が出来たのである。

即ち脱感作の経過につれてツベルクリン反應は漸次減弱乃至陰性化するに反し、ソートン加熱ツベルクリンを抗原とする沈降反應の抗体價は却つて増強されて両現象は互に解離し、なお結核菌体より抽出したポリサツカリードによる沈降反應並びに菌浮遊液、Histon 含有蛋白質乳剤による凝集反應の抗体價はツベルクリンによる沈降素とその態度を同じくしたが、ただ補体結合性抗体については一定した成績が得られなかつた。更に人型結核菌再感染試験によつては、脱感作群は対照放置群に比して病變が明かに軽度にとどまる事を知つたのである。又かかる少量頻回脱感作処置は特異的であり、従つてこの操作に結果するツベルクリンアレルギーも亦特異的なものである事が証明された。

かかる脱感作が如何なる機構に基いて行われ、かかる皮膚反應と血中抗体の量的關係の解離を招來するかという問題については、教室の小野江の脱感作理論が提出されて以來屢々論じ盡されてい

る処であるので、ここでは簡単に要約するにとどめたい。

小野江の学説は志田以下の脱感作実験に基いて Ehrlich-Weil-Urbach の学説を發展せしめたものと見る事が出来るのであつて、少量頻回脱感作なる処置によつては血中乃至組織液中に抗体が多量に存在のみならず、細胞拘着性抗体も普通感作状態によるものに比して遙かに多く存在する。即ち抗体過剰の状態となるのであり、しかもこの細胞性抗体と血中抗体とは動的な平衡関係を保っているものと考えたのである。従つて血中抗体量が多いにもかかわらず皮膚反応が弱いという解離関係は、過剰な体液性並びに細胞性抗体による抗原の中和に基いて反応の場が狭められると云う事から容易に説明されるのである。この理論を我々の実験に適用するに当つては、Arthus 現象とツベルクリン反応の成り立ち方の異同の吟味が必要となるが、これは教室の小野江・仙場¹³¹⁾、仙場¹³²⁾によればツベルクリン反応に於ても主体をなすものは Arthus 現象同様血管性反応であつて、この事からすればツベルクリン脱感作も血中抗体量の増量と云う事そのものから之迄の脱感作実験と同じく理解出来るわけである。しかし單純抗原の場合と異なり我々の結核症のツベルクリン脱感作と云う問題は、例えば結核菌、ツベルクリンが種々の分子量を有する脂質、糖類、多数の蛋白フラクションよりなる複雑抗原乃至 hapten であり、又結核の際出現する種々の血中抗体が一元的なものか多元的なものかなお不明である等の事を考慮すれば極めて複雑な問題であり、更に体液性抗体の移入によつてはツベルクリンアレルギーの受身感作を成立せしめ得ないと云う事は、此等の *in vitro* に捕捉し得られる抗体がツベルクリン反応の Reagin ではない事を示しているわけであるが、我々の実験から血中抗体とツベルクリン反応に関與する Reagin が平行して消長すると云う假定は無理がなさうである。しかし何れにしてもツベルクリン反応と各種血中抗体に對して吟味が加えられねばならないであろう。

まずツベルクリン脱感作の特異性の問題については、我々は第2篇に於て些か考按を加えておいた。即ち Pickert & Löwenstein, White & Graham, Hamburger & Monti 等は、ツベルクリン療法を施した患者血清中にはツベルクリン中和性物質なる Anticutin が多量に産出されるとし、Jadassohn は脱感作に伴うツベルクリンアレルギーの原因を Anticutin に歸しているが、我々の成績によれば Anticutin の存在の有無は必ずしも一定せず、従つて少量頻回脱感作に結果するツベルクリン反応の減弱乃至陰性化の原因を Anticutin に求める事は不可であり、更に脱感作家兎に対する卵白アルブミンの二重感作試験によつては、Bessau, 茂貫等の大量脱感作による成績とは異なり、異種抗原抗体反応の共存を排除しないのであつて、かかる成績より我々は我々の脱感作は特異的脱感作であると結論した。しかし乍ら脱感作効果が Arthus 現象の場合と異なり比較的早期に成立すること、二重に感作した卵白アルブミンに対する Arthus 現象が僅かではあるが対照に比して抑制されること等を考慮すれば、非特異的脱感作の因子も亦無視し得ないところであろうと思われる。

次に血中抗体の問題であるが、脱感作時に於けるツベルクリン反応、血中抗体、感染防禦力の三者の関係を追究しているものは僅かに Higginbotham³⁴⁾等を挙げ得るに過ぎないが、第3篇に於てみた様に彼女は血中抗体としては補体結合性抗体のみをとりあげ、脱感作によつてツベルクリン反応は陰性化し、再感染では高い免疫を有しているにもかかわらず、血中抗体量は之等と何の相関も認められない成績を得ているのである。しかし乍ら單位抗原による Arthus 現象と沈降素との平行関係は定説であるが、結核症にあつては沈降、凝集、補体結合の血清反応間の関係が未だ明かにされていないばかりでなく、ツベルクリン反応と之等免疫反応との関係についても一定した相関がなお認められていないという事実は、結核アレルギーが極めて複雑な様相を示すものである事を意味しているものと云えよう。さきに Dean¹³³⁾によ

131) 小野江・仙場・本多：日病誌，38，223 (1949)；小野江・仙場：日病誌，39，82 (1950)。

132) 仙場：札幌医紀要，2 (3)，133 (1951)。

133) Dean：Z. Immun·forsch.，13，84 (1917)。

つて抗体一元論が提出されて以来多数の研究の結果、之等の各免疫反応はすべて抗原と抗体が作用して抗原抗体複合体(沈降物)をつくる事によるものと理解され、この概念の説明は Marrack¹³⁴⁾ の lattice 乃至 frame work theory によつて明かにされたところであるが、この説によれば結局抗原抗体反応の様相としては混合法沈降反応がすべての基礎となるものと考えられ、その意味では溶血素を indicator とした補体結合反応が最も優秀なものとしていられるにもかかわらず、結核症にあつてはその抗体價は Pinner によれば自然感染の場合はアレルギーと無関係であり、実験的研究よりは結核性組織の有無に関係せず、又多数の臨牀上の経験よりするも免疫とも関係しないとされているのであつて、結核症に於ける各免疫抗体の本態が未だ明かにされていない今日、Higginbotham 等が單に補体結合反応のみをとり上げて免疫との問題を論じているのは不十分のそしりを免れないものと考えられる。我々の得た成績によれば、補体結合反応にあつては彼女等と同様ツベルクリン反応及び免疫との間に一定した関係を見出せなかつたのであるが、各種抗原による沈降素および凝集素にあつては一定の相関を認める事が出来たのである。勿論結核に於ける之等各種血中抗体の本態の解明は今後の免疫化学の進歩にまたねばならないところであるが、少なくとも我々の得た成績よりみれば沈降素、凝集素は結核のアレルギー乃至免疫と重大なつながりをもつものと云う事は云い得る様である。

更に Rich の脱感作実験に関連して Urbach³⁶⁾ は Rich が allergy の概念を専ら皮膚の hypersensitiveness にのみ限局している処に問題があり、彼が免疫をそのままにして皮膚過敏症を消失せしめ得たという事は單に皮膚過敏症が allergy の部分現象なる事を意味し、Rich の脱感作は部分脱感作に過ぎないと反駁しており、Schick¹³⁵⁾ も Rich は hyperergic reaction と allergy 全体を同一視していると非難し、武田¹³⁶⁾ も亦同様の意見を述べているのである。既に Weinzierl¹⁷⁾ も可能な脱感作

処置は部分脱感作に過ぎず、ツベルクリン反応は眞のアレルギーの像を興えず、皮膚の感受性にあまり大きな価値をおくのは危険であると警告し、Branch²⁾ もツベルクリンが複雑抗原なるために脱感作と免疫との間の因果關係については必ずしも存在するとは云い難いと注意している。ツベルクリンアレルギーを以て結核アレルギー全体と同意義に解すべきでないとする之等の非難は当然の事ではあるが、しかしツベルクリンアレルギーの結核症に占める位置の重大さについては臨牀上、実験上よりする幾多の経験、殊にツベルクリン療法に於ける Koch 以来の苦い経験よりするも異論の余地がないと思われる。又武田及び新保、その他諸家及び今回の我々の脱感作成績をみても、結核動物に於ける高度の脱感作処置によつて皮膚のツベルクリン反応の陰性化のみならず、個体の結核アレルギーもある程度の脱感作状態にある事は、内臓諸器官のアレルギー性病変の発生がかなり抑制された像を得ている事実からも示され、ツベルクリンアレルギーが個体のアレルギー状態の指標として役立つ事は明かである。更に我々の少量頻回脱感作はツベルクリン反応の減弱乃至陰性化と共に沈降素、凝集素を以て示される血中抗体を増加せしめるのであつて、脱感作に基く免疫の増強を血中抗体の面より証明したものであり、Rich に欠けている脱感作機構をかくの如く解明した事は、Urbach 等の非難に幾分とも答え得たものと思われるのである。

以上我々は脱感作時に於けるツベルクリン反応と血中抗体の問題について些か検討を加えて来たが、過剰なる血中抗体は免疫を成立せしめるといふ我々の実験成績に基いて、結核症に於ける免疫とアレルギーとの關係なる命題をとりあげて考察してみたいと思う。

之等の關係については多数の業績があるが、大体次の様にわかる事が出来る様である。

1) アレルギーは免疫への一つの phase であるとするもの。

2) アレルギー反応自体に生体を防禦すると

134) Marrack: The Chemistry of Antigens and Antibodies (1934).

135) Schick: Radiol. Rev. Missi. Vall. M. J., 59, 1 (1937).

136) 武田: アレルギーと結核 (1948).

いう合目的的意義を認め得るとするもの。

3) アレルギーの伴わない免疫が存在する、即ちアレルギーは免疫にとつて必要なものではないとするもの。

4) 抗原抗体の量的関係を考慮すればアレルギーと免疫とは同一現象の異なつた表現に過ぎないとするもの。

まず第1の考え方の代表的なものとしては Ranke¹³⁷⁾ の所謂結核3期説を挙げる事が出来よう。即ち彼は初期変化するを以て結核症の第1期又は初期アレルギーと称し、更に血行性リンパ性に病変の拡がる時期を第2期又は過敏性アレルギーと名付け、結核が更に進展して臓器結核の型をとり全体として滲出性炎症の消失した時期を以て第3期又は免疫性アレルギーと称して、多様な結核症をアレルギーを以て一應分類整理したのである。彼の業績は不朽のものではあるが、なおアレルギーと免疫なる2相が如何にして成立するかという説明を欠いているため結局不満足なものでしかあり得ないのである。

第2の考え方は Koch 現象に対する Römer¹³⁸⁾、Hamburger¹³⁹⁾ 等のものであつて、Koch 現象は結核菌体が生菌に対して現わすアレルギー反応であると解し、本現象に結核菌滅芽作用及び結核菌の体内撒布阻止作用を認め、かかるアレルギー反応そのものに侵入結核菌に対する防禦作用があるとしている。Opie¹⁴⁰⁾ は Arthus 現象の研究より沈降現象は抗原の拡散を防ぐものであり、その結果おこる生体内の炎症は抗原の拡散を防ぐのであつて之を1つの免疫現象と見做しているが、かかる解釈は Rössle 一派のアレルギー学者の等しく認めているところであつて、馬杉¹⁴¹⁾ のアレルギー炎の組織像よりする生物学的根拠もまた之を支持しているのである。更に Opie は感作個体のアレルギー炎は菌の侵入拡散を阻止し、局所の犠牲において全体を救うものであると述べているが、既に

Issaeff¹⁴²⁾ も菌が炎症によつて蔓延を阻止される事を認めている。ところで Rich はアレルギー炎の成立と菌侵入の時間的關係をみて抗原と菌を同時に注射した際にはアレルギー炎による菌の拡散阻止は起らないことをみ、アレルギー炎の免疫に関與しない一証ととし、Klopstock, Pagel & Gugenheim¹⁴³⁾、Selter¹⁴⁴⁾ 等も Koch 現象の研究より之に賛しているのであるが、しかしこの場合はアレルギー炎の生起の速度が問題であつて、菌の拡散が軌道に乗つてしまつてからアレルギー性滲出炎が起つたのでは、却つて促進される事も考えられ、又アレルギー炎の強さの問題もからんで来る訳で、彼等の実験から一概に Rössle, Opie 等の説を否定する事は出来ない。

次に第3の考え方についてみよう。毒素免疫で、例えばデフテリー毒素を皮膚に注射すると壊死と激しい炎症が成立するが、毒素で予め免疫された個体ではかかる反応をおこさないのである。同様に結核の場合でも Diens & Schönheit¹⁴⁵⁾ は結核死菌を皮下及び静脈内に接種すると、皮下注射ではアレルギーをおこすが、静脈内注射ではアレルギーが發現せずしかも感染試験によつては免疫性が皮下群よりも強い事を示している。又 Kirchner & Schneider¹⁴⁶⁾ は猿に BCG を注射すると海猿同様再感染に対する免疫は存するが、アレルギーは不確実であると述べ、Branch & Cuff¹⁴⁷⁾ は結核死菌を筋内、心内に注射する時はアレルギーを伴わない免疫が成立するが、腹腔内、胸膜腔内、皮下注射ではアレルギーを伴う事を認めている。又川村¹⁴⁸⁾ は結核菌体成分の燐脂質を以て動物を免疫する事によりアレルギーを伴わない結核免疫を成立せしめ、Koch 現象を示さぬにかかわらず菌の体内撒布が遅延する事を認めた。しかし乍らこの考え方の最も有力な根拠とされているものは Rich 等の脱感作実験であつて、この問題については緒論に於て既に詳細に述べた通りである。しかし彼

137) Ranke: Dtsch. Arch. Kl. Med., 119 (1916).

138) Römer: Beit. Kl. Tbk., 11, 79 (1908).

139) Hamburger: Ibid., 12, 259 (1909).

140) Opie: J. Immunol., 17, 329 (1929).

141) 馬杉: 日病誌, 29, 603 (1939).

142) Issaeff: Z. Hyg., 16, 287 (1894).

143) Klopstock et al: Klin. Wschr., 1826 (1932).

144) Selter: Z. Tbk., 67, 48 (1933).

145) Diens et al: Am. Rev. Tbc., 13, 60 (1926).

146) Kirchner et al: Beit. Kl. Tbk., 72, H2 (1929).

147) Branch et al: J. Inf. Dis., 47, 151 (1930).

148) 川村: 結核, 15, 1100 (1937).

の実験方法にも批判の余地があるのであつて、脱感作機構に対する深い考慮を欠いているために Urbach 等によつて非難されている事も既に触れた。

最後に抗原抗体の量的關係に基くアレルギー免疫一元論について検討してみたい。

この考え方も前記 Römer 等の Koch 現象に対する実験より發展した考え方であるが、Römer は再感染がその時期、菌量によつて種々の表現をとり必ずしも Koch の成績通りではなく、ある適当な條件によつてのみ典型的現象の成立する事のみを、抗原抗体の量的關係を考慮する必要のある事を強調した。Metalnikoff¹⁴⁹⁾ はコレラ死菌で海豚を感作したが、感作動物は対照の致死量のコレラ生菌の皮下注射に反応をおこすことなく耐えるのをみた。勿論之は免疫の成立であるが、次いでコレラ生菌の大量を皮下に、又は少量を静脈内に注射すると、すでに anaphylaktischer Schock をおこして死亡することをみた。即ち細菌性抗原の量の如何によつてアレルギーと免疫をおこす成績より、彼はアレルギーと免疫は抗原の再注射によつておこる過敏症の 2 つの反應型であると結論している。又 Hamburger¹⁵⁰⁾ は結核海豚に 100mg の結核菌静脈内再感染は Anaphylaxie を、少量皮内再感染では免疫を得たことにより、結核動物の態度は再感染に用いた菌量の大小に依存すると述べた。同様の実験より Bronfenbrenner¹⁵¹⁾ も免疫動物は反應のその型をおこす様に適當に design された條件の下に抗原を再注射すればアレルギーを以て反應するであろうと結論している。武田¹⁵²⁾ はアレルギーと免疫なる 2 現象を規定する因子は体液性抗体と組織性抗体の量的關係により、抗原抗体反應の惹起部位が細胞内性であるか、細胞外性であるかということ、同じ細胞内でも抗原抗体の量的相互關係に基くものと想像し、抗原抗体反應が体液性である場合(血清反應を伴う免疫)と組織内でおこる場合(組織反應を伴う免疫)とに分類し、前者を免疫、後者をアレルギーと考え、又抗原量に関しては、多量の抗原では高度のアレルギー反應がおき

て個体に悪影響を及ぼし、少量抗原によるアレルギー反應は個体に有利に作用するという事実より、結核に於ては allergische Umstimmung を完全に除去する事ではなく適当な限界に保たしめるべきであると述べている。

以上諸家の論をみると概ね抗原の量のみがとりあげられている様である。しかし乍ら抗原抗体反應に於ける可變量は抗原のみでなく抗体もあるわけで、抗体の量的關係は等閑視されて來ている様に思われる。小野江はつとにこの抗体量の問題に注目し、少量頻回脱感作なる処置が Friedberger, Urbach 等の大量脱感作の場合とは全く趣を異にし、血中抗体の中和乃至消滅ではなくむしろ逆に増量を招來せしめる事を見出し、新たなる脱感作理論を提唱した事は既に述べた如くである。結核脱感作によつて我々の得た成績をみると、BCG 感染後放置した対照家兎では勿論感染自体により血中抗体は成立するが、その量は脱感作家兎のそれに比して極めて少量なる事が認められる。しかもツベルクリンアレルギーの上からは前者は強陽性、後者は陰性もしくは強くおさえられている様相を示すのであるが、この事実を新理論に従つて解析すると、放置家兎にあつては血中抗体が少量なるために皮膚に與えられた少量抗原でもある拮がりをもつたアレルギー反應を成立せしめるによるものであり、又脱感作家兎のツベルクリンアレルギーは過剰なる血中抗体及びこれと動的平衡關係にある細胞性抗体によつて少量抗原が中和される事によるものと理解する事が出来る。然らば我々は少なくともツベルクリンアレルギーについては免疫との間に次の如き關係を設定する事が許されよう。即ち一定量の抗原を與える時、抗体過剰の状態にあつては生体は免疫の表現をとり、抗体が適当な量の場合にはアレルギーが成立するのである。然して細菌性抗原による場合にはその量が抗体に比して多い。即ち抗原過剰の時は感染、更に敗血症にまで移行するであろう事は当然考えられる。勿論ツベルクリンは複雑抗原であり、ツベルクリンアレルギーを結核アレルギー全体とは理解

149) Metalnikoff: Z. Immunforsch., 77, 488 (1932).

150) Hamburger: Wien. Klin. Wschr., 45, 9 (1934).

151) Bronfenbrenner: Am. Rev. Tbc., 36, 293 (1937).

152) 武田: アレルギー序説 (1949).

し得ないが、少なくともツベルクリンアレルギーに伴う血中抗体の増量、再感染試験による免疫の増強等を示す我々の脱感作成績より云えば、アレルギーと免疫の関係について上の様に云う事が出来るであろう。

この問題については最近大原¹⁵³⁾も同様の見解を結核について発表しているが、勿論実験的に作り出された脱感作という状態を、多くのウイルス感染、毒素免疫等に見られる免疫状態と同一と見做す事には飛躍がある様である。しかし教室の辻見¹⁵⁴⁾によれば、ジフテリア毒素免疫家兎に同毒素を再接種した際にも、組織学的にはアレルギー反応と見做すべき炎症の成立をみており、又最近 Schick-test に於ても充分な量の精製毒素の接種に於てはアレルギー反応が観察され、免疫—毒素の中和—無反応と見做された毒素免疫は、毒素がその本質として微量でもノルメルギー個体に激しい反応を惹起するために、習慣的に抗原たる毒素が微量にしか興えられない事に起因する無反応である事が主張されているのである。即ちこの事は毒素免疫も抗原抗体の量の問題から1元的に把握できることを示しているものと云えよう。

之を要するにアレルギーといい、免疫といい、同じ抗原抗体反応の量的差異に基づく異なつた表現と理解するのが最も妥当と考えられ、アレルギー—無用論を唱える Rich 等の説は脱感作機構に対する理論的根拠を欠いている点が致命的であり、同じ実験成績を得ているにもかかわらず Rich の説には我々にはわかenに同じ難いのである。勿論アレルギーと免疫に関するかかる把握の仕方は決して新しいものではないが、少量頻回脱感作の機構に対する新しい理論を通じてこれを解析したこと

は、この古い命題の展開に対して幾分の寄與をなしたものと信ずる次第である。

結 論

1) 人型結核菌並びに BCG 感染家兎に対し長期間ソートン加熱ツベルクリンによる少量頻回脱感作を施した。

2) 脱感作の経過につれてツベルクリン反応は減弱乃至陰性化するが、各種血中抗体のうち沈降反応、凝集反応による抗体價は却つて増強され、兩現象は解離關係を示す。

3) しかし補体結合反応についてはツベルクリン反応および免疫との間に一定の關係を認め難い。

4) ツベルクリン少量頻回脱感作は特異的脱感作であり、かかる脱感作に基くツベルクリンアレルギーも亦特異的なものである。

5) 再感染実験よりみて脱感作なる処置は対照群に比し高い免疫を成立せしめる。

6) 即ちかかる脱感作は結核個体のツベルクリンアレルギーの大部分を排除しながら免疫は却つて之を増強せしめるものである。

7) かかる脱感作効果は人体結核症におけるツベルクリン療法に対し新しい理論的根拠を興えたものとする。

8) 以上の成績より結核症におけるアレルギーと免疫との關係について若干の考察を試みた。

稿を終るに臨み、御校閲を賜つた北大医学部武田教授に深謝すると共に、本研究の機会を興えられた松田博士に深い敬意をささげる。

Summary

Rabbits immunized with BCG or infected with human tubercle bacilli were continuously desensitized with Sauton culture filtrate to study the relationship between tuberculin allergy and serum antibodies.

By desensitization the tuberculin reaction gradually decreased and became negative in some cases, while precipitins and agglutinins increased. Thus the dissociation was observed between the strength of tuberculin reaction and the quantity of serum antibodies. But a definite interdependence between tuberculin reaction and serum antibodies was not observed in the complement fixation test.

As anticutins were not always present in the sera of desensitized rabbits, the cause of tuberculin reaction showing negative by desensitization can not be laid at the door of anticutins and from experiments on the animals, which were sensitized with two antigens, and later desensitized with two antigens, it can be said that the "dissociation" is specific in tuberculin desensitization.

It is evident that such desensitization gives a higher degree of immunity against the reinfection with *Myc. tuberculosis*.

From these results the interrelationship between allergy and immunity has been discussed.
