



JENNER INOCULATING HIS SON

林灯寅 陳碧芳

免疫學的發展史

醫學是一門古老的學問，可以說有了人類就有了醫學。而這裏面使最多人免於疾病的免疫學，却如此年輕。若由牛痘的發明追溯起，免疫學的歷史大約二百年；但免疫學真正邁開它的步伐，僅是近百年間的事情。

在東方，很早就懂得天花的預防。我國種痘是何時何人發明，已無從考證。但根據醫宗金鑑的記載：宋神宗時的峨眉山神人，曾為承相王旦的孩子種痘。可以窺知在十一世紀時，種痘業已發明了。我國種痘的古法有四種，水苗、旱苗、痘衣和痘漿。水苗效果較好，是把患者的痘痂碾成細粉，加水，沾在棉上，分男左女右，塞入鼻孔而成；旱苗則是把痘痂細末，由頸部彎曲的銀管，吹入鼻孔；直接穿上病人衣服的痘衣法，和用棉沾膿汁塞入鼻孔的痘漿法則很少用。歐洲方面，則一直到十八世紀，美麗的英國駐土耳其大使夫人 Mary Montagu，將她在君士坦丁堡學得的方法，成功的應用在自己孩子身上，接種天花方在西方盛行起來。但是，接種天花有時不但不收效，反而會致命，且無法阻遏天花的流行。直到牛痘這利器出現，才使天花消聲匿跡。

簡納 (Edward Jenner 1749~1823) 是當時倫敦最負盛名的外科醫生 John Hunter 的得意門生。學成之

後，賦性淡泊的簡納，放棄了在倫敦能夠飛黃騰達的機會，回到他的故鄉—Gloucestershire 的 Berkeley 農村行醫。學生時代的簡納，偶然聽到一少婦說：「我不會得天花，因我已生過牛痘。」他牢記此語，執壺之餘，細心觀察和研究牛痘。一七九六年，簡納從一患有牛痘的女子手上，取其膿疱的淋巴液，種在一個名字叫 John James Phipps 小孩的手臂上。六個月後，再接種天花，並不發病，證實了種牛痘可以預防天花。一七九八年出版一書，詳述牛痘的性質和效用，牛痘的接種遂逐漸遍及全世界，簡納也贏得了全球性的推崇。日後巴斯德為了要紀念簡納，遂將預防注射命名為 Vaccination。

簡納以後將近一世紀之久，是免疫學史的一段空白時期。那段期間，細菌學尚未發展，致病的原因尚在摸索中，免疫學的停頓本不足為奇的。巴斯德 (Louis Pasteur 1822~1895) 是第二個推動免疫學的功臣。他推翻了自然發生的臆說，奠定細菌學的基礎。一八八〇年，巴氏研究雞瘟時，發現有一隻雞偶然被注射了培養多日的病菌，抵抗力反而增加，因而探知陳舊的菌種具有免疫的效力。他又用同法來控制當時危害畜牧業的炭疽病，可是炭疽菌具有孢子，遂利用 42°C 到 43°C 的多代培養以得疫苗。

狂犬病疫苗的製作，更是巴氏的一大成就。當時被瘋狗咬傷，只有燒灼一法。被燒灼的患者呼喚慘叫，而往往也無法挽回性命。最初令巴氏相當困擾的是：他無法像研究雞瘟、炭疽一般地找出病原菌來，那時尚不知道濾過性病毒。所幸他摸索得知狂犬病是神經系統的疾病。他選潛伏期比人或狗都短的病兔。取出脊髓浸出液，放置多日後，注入已被感染的狗，證得可防止狗的發病。一八八五年夏天，有一母親帶著兩天前被瘋狗咬傷的兒子 Joseph Meister，來向巴氏求救。巴氏毫無把握，戰戰兢兢地在十天中，反覆注射毒力逐漸加強的疫苗，這幸運的孩子終於被救活了。（Meister 成爲巴斯德學院的看門人，一九四〇年，當在巴黎的納粹軍命令他打開巴氏的地窖時，自殺而死。）從此以後，法國境內，甚至俄國、德國被瘋狗咬傷的人們，都來到巴氏的研究室求救。Pasteur Institute 首先在巴黎成立，後在歐洲各大都市也陸續設置，成爲疫苗製造和研究的中心。今天，狂犬病的預防雖多改由雞胚多代培養得的濾過性病毒，但巴斯德建立了極重要的免疫原則：致弱疫苗（attenuated vaccine）—以毒力減弱了的微生物，誘發極輕微、無危險性的感染，而得到免疫力。

現在我們知道抗體不但存於細胞，也存在體液中。然而過去，細胞說（Cellular theory）和體液說（Humoral theory）却曾對立過一段不算短的時間。一八八四年，蘇俄的生物學家梅氏（Elie Metchnikoff 1845 ~ 1916）因發現吞噬現象（Phagocytosis）而主張 cellular theory。梅氏第一次婚後五年，妻子不幸去逝，傷心之餘，曾企圖以過量的嗎啡和接種迴歸熱菌來結束生命，再婚後，重新振作，致力於研究工作。梅氏首先在星魚身上，看到一種類阿米巴細胞，他放了玫瑰刺進去，隔天發現，針刺被類阿米巴細胞所包圍。後來他又研究，得知水蚤會吞噬和破壞致病性的酵母菌。梅氏繼續高等動物的研究，證明了結締組織及血液中的噬菌細胞，具有捕捉細菌的能力。由這些現象，梅氏認爲免疫作用。是完全依賴噬菌細胞的。即所謂的 Cellular theory。

梅氏的主張，很快就遭到部份人的反對。主張 Humoral theory 的主要人物是 Emil von Behring（1884 ~ 1917）他發現血清具有殺菌的性質。尤其重要的是，他對白喉抗血清的發現，不但是 Humoral theory 的力證，更使貝氏因此而在一九〇一年成爲第一個諾貝爾醫學與生理學獎的得主。貝氏由柏林陸軍醫學院畢業後，在普魯士軍隊當了七年的軍醫。後來應邀到 Kock 主持的衛生研究院當第一助手，開始進行白喉和破傷風的研究。貝氏善於參考並光大別人的實驗結果。早先，Roux 和 Yersin 曾證得白喉菌的濾液可殺死動物。北里柴三郎也發現破傷風毒素本身，可引發疾病。貝氏旋和北里協力實驗，在一八九〇年宣佈，注入白喉毒素動物的血清，可以用來預防



Louis Pasteur

和治療白喉。相同的原理也可應用到破傷風上，這不啻是免疫方法上的一大躍進。白喉和破傷風的免疫血清上市後，這兩種疾病的死亡率驟降。但抗血清有時會導致血清病（Serum sickness）。一九二八年法國的 Ramonx 推出類毒素（用甲醛處理過的毒素）以代替貝氏的方法，毒性低而且較穩定，可以彌補抗血清的不足。

一九〇三年，英國的 Wright 和 Douglas 共同發表：在血清中的一種物質 opsonins，可以加強白血球的吞噬能力。他們主張 cellular theory 和 humoral theory 皆是正確的。這二派的爭論，到此方告消弭。

濾過性病毒需在活組織中才能生長，因此病毒疫苗的培養一直是免疫學的一大難題。簡納的牛痘是一種交互免疫（cross immunity）較鮮有的免疫例子。巴斯德的狂犬病疫苗雖使用兔子來製造，但既不方便也欠經濟。法國的一位外科醫師 Alexis Carrel（1873 ~ 1944）因發展移植動物器官的新法，由是獲得一九一二年諾貝爾醫學獎。爲了維持切除後器官的生命，他找到了以血液、浸出物等來營養器官的方法。以同樣的方法，卡氏使一片胚胎雞心保持活力，用來培養病毒。可惜他無法得到純粹的培養，因爲細菌也在其間滋長。卡氏死後，John Enders 等人將抗生素加入培養基中，成功的培養了小兒麻痺病毒。此外，直接用雞胚培養的方法也被使用了。這些，促成了



Koch

沙賓氏，沙克氏、黃熱病等毒疫苗製作的成功。

到十九世紀的末十年，血清學才逐漸嶄露頭角；血清學是利用抗體反應，作為臨床診斷之用。第一個有這種想法的是法國的George Widal。一八九六年，他應用Durham和Gruber研究得的凝集反應（agglutination），來診斷傷寒，也就是聞名的Widal test。隔年，Rudolf Kraus發現霍亂、傷寒等菌的無菌濾液，可與抗血清作用產生沉澱反應（precipitation）。Ouchterlong、Elerk Oudin等更分別在一九四六至四八年間，設計出gel diffusion precipitation的方法。這反應再改良，成了今日常見的immuno-electrophoresis。

Pfeiffer在免疫了的天竺鼠腹膜液中，發現霍亂菌有被溶解的現象（Pfeiffer phenomenon）。一八九八年二十九歲的Jules Bordet（1870~1961）在研究這種菌解作用（bacteriolysis）時，竟發現了補體。他將其命名為alexin，但以後Ehrlich改稱它為complement。包氏是比利時人，畢業後進入巴斯德學院時，曾是Metchnikoff的學生。包氏後來和Gengon完成了第一個補體結合試驗（complement-fixation test），但最有名的補體結合試驗，却是用來診斷梅毒的Wassermann test。血清學方面其他重要發現，尚有1942年Coons的螢光抗體反應，和現臨床所常用的Coomb's test。後者是1945

年Coombs在英國劍橋所發表的一種抗球蛋白試驗。

1903年，Arrhenius首先提及免疫化學（Immunochemistry）。這方面最早的卓績，是Karl Landsteiner輔抗原（hapten）的發現。hapten是抓住的意思，必需抓住他物，方才具抗原性。蘭氏一生的心血大多花費在輔抗體的研究，但為他贏得1930年諾貝爾獎的却是人類ABO血型的研究。十年後，復與Wierer一起發現Rh因子。

血清學也開始應用化學的技巧。Kendall和Heidelerger設計了定量沉澱素（precipitin）的方法後，抗體的量就得以精密的測度。Kabat利用甫由瑞典推出的超離心分析法，證實抗體是一種 γ 球蛋白。1938年，Marrack依據抗體多價性（polyvalent）的性質構想出一個新的抗原抗體反應模型，也就是格子假說（lattice hypothesis）。Marrack強調抗體抗原間的引力，是因為它們各有特殊的化學構造，這個假說業已證實。幾年前，Edelman和Porter又解開了 γ 球蛋白構造之謎，免疫化學的進展實稱神速。

抗體可引發疾病，Behring Bordet Ehrlich等人都曾萌生這種觀念。現在，過敏、自體免疫疾病等都已為人所熟知。一八九〇年Robert Koch研究肺結核時，發現若把結核菌再次接種到已感染的天竺鼠，接種部位會發紅而後癢癢（Koch phenomenon）。Koch據此推論，死的結核菌或其產物結核菌素（tuberculin）也該可使人體結核菌存在的部位腐蝕脫落。次年，他即宣稱結核菌素可以用來治療肺結核，但結果完全失敗。儘管如此，發現結核菌的Koch，對細菌學的貢獻鉅大無比，他和巴斯德共同改變了整個醫學思想的過程，而被譽為細菌學之父。結核菌素反應實是一種遲發的過敏現象（delayed hypersensitivity），現用來診斷。製作方法也經過修改，而Koch原來的方法就稱為old tuberculin test。

地中海裏盛產白頭翁（Sea anemone）這種動物附生在岩石上，顏色美麗狀似植物。它們以觸角捕捉小動物，且分泌毒素使其麻痺然後吞食。法人Richet和Portier對此毒素頗感興趣。一九〇二年，他們將小量毒素打入狗體，經過數週，再重覆一次，狗非但沒有免疫，反而休克而死亡。他們稱此現象為anaphylaxis，意思是缺乏保護作用，這是第一次證明了抗體本身也會損害健康。在美國Theobald Smith也曾注意到，注射白喉抗毒素於天竺鼠時，若將注射的間隔時間延長，天竺鼠會產生一種急性的症狀，但當時這件事情並未受到注意。後經Richard Otto的研究，才知是因對馬血清產生過敏反應而引起的。相同的原因，使用抗血清治療時，有些病人也會發生血清病（Serum sickness）。

一九〇五年，von Pirquet和Schick曾著文詳論血清病的發現者。Pirquet次年又發表他對血清病和花粉等

所誘發的病相互關係的論點，且第一次使用 Allergy 這字。談到 allergy，必需一提的是二位德人 Prausnitz 和 Küstner。庫氏本人恰巧對魚敏感，觸發了他們以本身作實驗的靈感。庫氏把他的血清打入普氏皮下，隔天再把煮熟的魚的浸出液打到同一地方，結果普氏也產生過敏現象。像這樣，先把 reagen (Ig E) 打入正常人的皮膚，再給予抗原引起過敏反應的 P-K test，可用來證明過敏反應。一九二一年，他們又發表 reagen 和乾草熱、氣喘、蕁麻疹等異位 (atopic) 過敏關係密切。雖然 P-K test 現已很少用，但迄今有關 reagen 的知識，幾乎都來自他們的研究。

個體的器官，有它特殊的抗原性，這是自體免疫疾病和排斥作用的關鍵所在。1903 年，Uhlenhuth 曾提出這方面的報告，但主要的研究是由 Ernest Witebsky 展開的。魏氏定下自體免疫疾病的四個標準：①此疾病必會出現自體免疫反應。②可在動物誘發此病。③病人和實驗動物的病理變化必需一致。④此病的傳佈，需經由病人的血清或淋巴液。1956 年，魏氏審核 Hashimoto's disease，查其確為自體免疫疾病，醫學的一扇新門又被啓開了。

印度在紀元前就有了皮膚移植術的記載，把自體帶有部分血管的頭顱皮膚，移植到受傷的鼻子 (pedicle grafting)。1870 年，Reverdin 成功的移植自體不帶血管的小片皮膚 (pinch autograft)。這種方法做來費時，不能應付緊急情況。以後又有由他人身上或動物身上移植較大片皮膚的方法，但這種僅能暫時用來防止水分喪失和感染，大多數都會受到排斥。器官移植的先驅工作者，該屬 Carrel 和 Guthrie，但他們無法解釋令人氣餒的排斥現象。排斥作用最初只被認為是個體基因不同的緣故，經由 Macfarlane Burnet 和 Peter Medawar 的努力，才明白這是一種免疫的反應，排斥作用的解決方見端倪，而器官移植術因而蓬勃的興起。Burnet 主張對自身抗原的認識，是在胚胎或初生期，製造抗體的細胞在此時已與初形成的抗原接觸，故日後不會排斥它們。Medawar 則作了著名的老鼠實驗：在胎兒或新生期，老鼠若注射過他種鼠類的組織細胞，長大後可接受牠們任何的移植片。實驗結果，恰與 Burnet 的主張吻合，他們兩位因而共享 1960 年諾貝爾獎。

一九六二年，澳大利亞的 Jacques Miller 更進一步發現，甫初生胸腺即被切除的老鼠，幾無排斥異體移植的現象發生，且極易感染疾病而死亡。胸腺在抗體製造所扮演的角色，方被體認。而除了早先即被知道會產生抗體的漿細胞，1966 年，Harris 等人又證實了淋巴細胞也是製造抗體的所在。

抗體究竟如何形成，種種學說，莫衷一是。最早的抗體形成說，是 1900 年 Paul Ehrlich 所提出的側鎖說 (side chain theory)。Ehrlich 發明 606，開創了化學治

療的新紀元。大學時代，對染色和組織學很感興趣。肥胖細胞是他最早的發現，此外 booster 反應、山羊血球抗原，horror autotoxicus 的闡明都是他在免疫學方面的貢獻。側鎖說在一九三〇年代遭到許多反對，後被 Haurovity 的模式說 (template theory) 所取代。有趣的是，最近較為大家所接受，由 Burnet 提出的 clonal selection theory 又傾向艾氏的基本觀念。

十多年前，Foley Prehn 等人首次證明了由甲基膽非 (methylcholunthrene) 引發的老鼠肉瘤，有特殊的免疫反應。科學家們因此企圖以免疫方法來治療癌症。在談癌色變的今天，以免疫法治癌的成功，是衆人所拭目以持的。

回顧免疫學，其最初在細菌學的基礎上，迅速的茁長。範疇逐漸推廣及血清診斷、免疫化學、過敏、自體免疫、器官移植等種種。然而仍然有許多的發現或理論，尚待評估；許多未解的奧秘，尚待探討。這門朝氣蓬勃的科學，被期待着能為人類帶來更多的福祉。

參考資料

- O. L. Bettmann : A pictorial history of medicine
Singer Underwood: A short history of medicine
2'nd edi 1962
- J. T. Barrett : Textbook of immunology 1970
W. C. Boyd : Fundamental of immunology
4'th edi 1966
- Talbot : A biographical history of medicine.
路德威特著 (商務印書館 五十五年)
鄭禹烈譯 : 勤納傳 八月台一版)
- 徐廷珩著 : 巴斯德傳記 (商務印書館 五十九年十月初版)
- Isaac Asimov 著 : 微生物 (商務印書館 五十九年二月初版)
吳美麗譯
- 石川光昭著 : 醫學史話 (商務印書館 五十七年七月台一版)
沐良譯
- 陳邦賢著 : 中國醫學史 (商務印書館 54年6月台二版)