

臨床微生物学の「礎」を築いた人々

— 気道関連の微生物研究に携わった研究者達の技術と思索 — 4

Paul EhrlichとHans Christian Gram
(その2)

帝京大学名誉教授
このまさとし
紺野昌俊
Masatoshi KONNO

前号ではEhrlichは色素と細胞あるいは菌との結合に関わる研究に大きな関心を抱いていたこと、派生的な出来事を派生的なままに終わらせずに偉大な研究に結び付けて行ったことについて記述してきました。本号ではEhrlichの生涯において示してきた研究の姿勢について記述し、次号においてGramのそれと比較したいと考えております。

Ehrlichは1878年に学位を得ておりますが、その学位論文がベルリンCharite病院のvon Frerichs教授の目に止まり、同病院で全く自由と言ってよいほどの処遇を受けて上級医師として働いております(註1)。結核菌の染色法を改良してKochに届けたのもこの期間(1882年)(前号註7)の出来事です。そして、この期間こそEhrlichのその後の研究に大きな力を与えた期間であったと思われまます。この時期の研究¹⁻¹⁰⁾は患者の疼痛など臨床医が医療の現場で身に沁みて感ずる治療上の隘路を色素で改善することができないかという、ある意味では奇抜な発想を動物実験で確かめようとしたものでした。しか

し、それはEhrlichにとっては奇抜なものではなく、学生時代より積み上げてきた色素が組織に結合すると、従来の機能を停止させるか変更するといった“side-chain theory”の論拠に基くものでした(註2)。反面、自らが動物実験で確かめたものを臨床でも試したいという、臨床家としての衝動にも似たりスクをも感じさせるものでした。

Ehrlichは1885年にvon Frerichs教授の推薦を受けてベルリン大学の教授としての肩書きを得ております。しかし、同年3月にvon Frerichsが急死したことに伴い、処遇は一変します。後任のGerhartはEhrlichに臨床に専念するように強いております。そして、1888年にEhrlichは研究室で扱っていた結核菌が彼自身の喀痰から検出されたという理由でCharite病院を辞任しております(註3)。そして転地療養のためにエジプトに行きましたが、1年でベルリンに戻っております。何故、1年ほどの期間でベルリンに戻ってきたのか、恐らくこれがEhrlichが味わった第1の挫折と思われまます。

註1: Charite病院は300年以上続いているベルリン・フンボルト大学の付属病院です。Ehrlichの学位論文は“Beitrag zur Theorie und Praxis der histologischen Färbung. Leipzig Univ, 1878; pp65-98”と題する色素に関するものです。その論文によりCharite病院のvon Frerichs教授に招かれたEhrlichは、同病院の上級医師として組織学と生化学の部門を担当し、診断と治療に対する検討を依頼されております。Ehrlichを招請したvon Frerichs(1819年生～1885年没)は腎臓と肝臓についての優れた病理学者として有名で、教育に熱心な人物であったことがEhrlichにとって幸運であったというべきでしょう。von Frerichsは1885年に急死しております。その死因は自殺、あるいは脳卒中とも言われておりますが、死亡する直前まで剖検をしていたとの記述もありますので自殺とは考え難い面もあります。

註2: EhrlichはCharite病院在職の期間にエオジン細胞の確定(1879年)(参考文献1)を始め、中性や酸性の色素を使い分けた血球内顆粒や核の検討など、白血病と貧血に関わる鑑別法などの論文(1879年～1883年)(参考文献2, 3)、アリザニンブルー(還元性が低い色素)とインドフェノール(還元性の良好な色素)という2剤の生体染色色素を使用して家兎の各種臓器への結合の強弱を調べた167頁に亘る論文(1885年)(参考文献4)(この論文でEhrlichはTiedemann賞を受賞し、ベルリン大学の員外教授に任命されております)、メチレンブルーが神経節や神経軸策や神経終末の生体染色剤に役立つとする論文(1887年)(参考文献5)、尿中のビリルビンの存在を蛍光色素を用いたジアゾ反応で経時的に調べることが、腸チフスの重症度の予診に役立つとする論文(1882年、1883年)(参考文献6, 7)、スルファニル酸がヨウ素中毒の解毒作用を含む生物活性を有するとする論文(1885年)(参考文献8)、脂質と神経の間における色素嗜好性はスルホン酸ではなくアゾ化合物で識別できるとする論文(1887年)(参考文献9)、Thallineの解熱効果はベンゼン環の2置換体のオルトの位置がmethoxyl基であることが必要とする論文(1886年)(参考文献10)など、多岐に亘っての動物実験を主体とした論文を発表しております。

註3: Ehrlichの喀痰から発見されたとする結核菌は、Ehrlichが研究室で扱っていた菌による感染とされ、それはEhrlichが発した染色法によって検出されたとされています。しかし、そこには何らかの作意があったようにも思われます。何故ならばEhrlichは猛烈な喫煙家であったと記録されているからです。本当に喀痰から結核菌が検出されるような結核症にEhrlichが罹患していたとするのであれば、1年程のエジプトでの転地療養で治癒することは考え難いことです。その後、Ehrlichが結核で悩んだという記録は見当たりません。彼は60歳で亡くなっていますが、その死因は結核ではなく脳卒中とされております。

Ehrlich はベルリンに戻ってから1年ほどの間、個人の研究所を設立して、植物毒の抗毒素の研究をしていたことについては前号で第二の派生的な出来事として記しました。この間の経済的な援助は Ehrlich の妻の父より受けております。このことを知った Koch は 1890 年に Ehrlich をベルリンの Moabit 市立病院に一時的な臨床スーパーバイザーとして送り込んでおります。さらに 1891 年に当時の政府が Koch のために設立した感染症研究所に Ehrlich を迎え入れております。Ehrlich はここで始めて Loeffler、Gaffky、Pfeiffer、von Behring といった研究者に加えて、日本や米国からの留学生 Kitasato や Welch らと一堂に会することになりますが、それでもユダヤ教徒という理由から正規の職員として認められませんでした。

このことをユダヤ人に対する迫害とする伝記もあります。確かに、前号に記した Chon と同様（前号註 5）、当時のユダヤ人が社会的に安定した地位を確保するには、相当の成果を次々と挙げて行かなければならない環境にあったと言うべきでしょう。いふならば Ehrlich にとっても苦難の期間であったに違いないはずで

す。Koch の研究所での Ehrlich の研究期間は 4 年ほどで、その後は後述する施設に移ることになるのですが、その期間をも含めて Ehrlich の研究活動は実に精力的でした。ことにジフテリア抗血清の開発の当事者である von Behring の要請を受けて、ジフテリア抗毒素の精製と標準化、さらには免疫に関わる緻密な研究は¹¹⁻¹²⁾（註 4）、von Behring の業績を凌駕するものでした。ことに「抗血清は毒素を破壊するのではなく、毒素と抗毒素の等量的な結合による」としたこと、抗血清の力価を赤血球溶血抑制反応等によって定量的に測定できるようにしたこと、さらにはジフテリア毒素には抗血清に対する力価に変動は認められないが、毒素の力価そのものは経時的に低下するという“Toxoid”説を提示したことなど

（いずれも前号参考文献¹⁶⁻¹⁷⁾）、それは正にノーベル賞に値するものでした。

しかし、当時の Ehrlich の論文には首を傾げるものもあります。それは色素メチレンブルーの鎮痛剤としての効果¹³⁾やマラリア患者の下熱効果¹⁴⁾などをヒトの臨床で試みていることや、Koch の考案したツベルクリンを結核の治療薬¹⁵⁾としてヒトに試していることです。何故、ヒトでの臨床試験を実施したのか、Ehrlich には Charite 病院以来の動物実験の結果を臨床で確かめたいという心情が何時もうごめいていたとしか思えないものがあります。その思いは Ehrlich の晩年の研究であった salvarsan の開発にまで続いていたように思われます。

いずれにしても von Behring が推進しようとしていたジフテリア抗血清の臨床開発は Ehrlich の手助けなしに軌道に乗せることができなかったことは確かなことです。ジフテリア抗血清は 1892 年に Höchst 社によって商業化されることになり、その特許権の配分が問題となりました。反面、当時のジフテリア抗血清はまだ不安定な要素がありました。安定したジフテリア抗血清を監視する公的機関が必要との理由で、1885 年に“Controlstation für Heilsera”が設立されました。von Behring は Ehrlich にその機関に赴任するよう強く薦めました。同機関に赴任した Ehrlich は所長代理で、上司には Koch の研究所で同僚として働いていた Wassermann と Kossel が就任しました。いずれにしても Ehrlich は公的な立場上、Höchst 社からの特許権は受け取れないことになりました。この事実からは Ehrlich がユダヤ教徒であることによるさまざまな画策が行われていたと言わざるを得ないようであります。Ehrlich はその後 von Behring と文書で情報を交換することはありましたが、二度と顔を会わせることはありませんでした（註 5）。

このような Ehrlich の処遇に手を差し伸べた人物がおります。それは当時の文部官僚であった Althoff

註 4: Ehrlich のジフテリア抗血清に関わる代表的な文献として参考文献 11) と 12) を挙げましたが、その他の製法や評価法あるいは臨床利用の方法についての詳細は Frankel C, Rubner M, Thierfelder H の編集による Hyg Rdsch, Berlin. 1849; 4: 1140-1152 に Ehrlich と Wassermann の講演として題名なしで記録されています。また、Toxoid なる概念を含めて、ジフテリア抗血清の力価やその測定法に関わる Ehrlich の正確な記述は前号参考文献 17) に記載されています。

註 5: von Behring は 1895 年に Halle の Martin Lutter University に衛生学の教授として赴任し、その翌年には Marburg 大学の衛生学教授に転任しております。従って von Behring は Höchst 社からの特許権を受け取ることは可能でありました。当時の Marburg には Höchst などの製薬企業の研究所も集中しておりました。また、この頃から von Behring と彼の師である Koch との仲も次第に険悪になってきておりました。

です(註6)。Althoffは1896年にベルリンの郊外に“Institut für Serumforschung und Serumprüfung”という研究所を設立し、その責任者にEhrlichを据えました。Ehrlichは始めて自らが立案する研究をすることができることになりました。そして前記したジフテリア抗血清の集大成とも思える27頁にわたる大論文(前号参考文献¹⁷⁾ 本号註4)をはじめ、精力的で緻密な論文を次々と発表しております。それは、それまでのEhrlichに対する処遇を考えますと、彼の心の中にある鬱積した思いが一気に爆発したとも思えるものでした。

しかし、この間に行った実験においてEhrlichは自らの“side-chain theory”を修正しなければならない問題も生じました。それは抗原となるジフテリアの毒素の力価は次第に低下するが、力価が低下した毒素ブイオンでも抗血清を十分に中和させることができるという現象に突き当たったことです。Ehrlichはジフテリア毒素には抗血清と結合する付着集団(Haptophore)と毒素の力価を低下させる、あるいは破壊する集団(Toxophore)がある。このような抗血清に対する力価に変動はないが、毒素の力価が低下している物質を“Toxoid”と称すると定義しました。つまり、物質の結合には二面性があるとするところで“side-chain theory”を保つことになりませんが、それでも解決されない問題がありました。

それは上記の付着集団を測定するために行った定量的赤血球溶血抑制反応の原理を説明することでありました。1899年にEhrlichは抗血清中には消化酵素と同様な働きをする“Addiment”があって、それが抗体(Immunokörper)と結合することによって赤血球を溶血に導くと説明しました¹⁶⁾。さらに“Addiment”は正常な血液中にも含まれていて、それをEhrlichは補体(Komplement)と称することにしております¹⁷⁾。補体という用語はEhrlichによって始めて使用されることになるのですが、ここで重要なことはEhrlichの論理は毒素という菌側の因子を超えて、免疫に関わる生体側の問題に拡大して行ったと

いうことにあります。

Ehrlichは文部官僚Althoffのさらなる信任を得て、1999年にフランクフルトに建設された実験的治療研究施設“Royal Prussian Institut”の責任者に任命されております。このこともまた重大なことで、Ehrlichは1996年以来臨床から遠ざかり、直接患者が見られないことを常々嘆いていたからです。Chemotherapyの研究はここから始まったというべきでしょう。

しかし、補体に関する問題となると、当時は免疫に関わる研究も芽生えつつあった時代ですから、当然多くのクレームが寄せられました。その急先鋒はPasteur研究所のベルギー人Bordetでした。また、フランスの免疫学・細菌学の大家Rouxや、かつてEhrlichと同僚であったロシアの細菌学者Metchnikoffからもクレームが寄せられました。これらのクレームを受ける度にEhrlichは反論のための動物実験を行いました。そのため、“Royal Prussian Institut”には実験で使われたモルモットの死骸が山積されました。そして、これらの実験結果を踏まえてEhrlichは補体の接合サイト(receptor)を次第に増やして行き、最後は多元性であるというところまで修正を加えております^{18~21)}。この論争におけるBordetらのクレームの要点は抗血清には細菌を殺す耐熱性の因子と易熱性(今日の補体)の因子はあるが、多元的ではなく、補体は一つであるというものでした(註7)。

この論争は結論を得ないまま変革期を迎えます。それは1901年にドイツに留学した志賀潔の助言を得て、Ehrlichがトリパノソーマ症に対する治療薬を模索し始めたことによります。このことを前号で第四の派生的出来事として記しましたが(前号註9参考文献²⁰⁾、要するに色素が原虫の活性を阻害することを立証できれば、諸家から寄せられたクレームに対応できる“side-chain theory”をも立証できると考えたに違いありません。色素Trypanrotを見出したことは、確かに“side-chain theory”を証明できる

註6: Althoff Fは当時のドイツで教育行政のリーダーとして活躍した人で、“Bismark des deutschen Univasitätswessens”と言われた人物です。彼の信条は“Gymnasium”と言われる教養の香り高い英才教育を行うことで、中等学校時代から始めなければならないというのが持論でした。Ehrlichは1907年にノーベル賞を受賞した際の謝辞で、Althoffのさまざまな配慮がなければ、今日の自分はないと述べております。

註7: Ehrlichのクレームに対する反論の多くは信書で出されていますが、その信書は“Paul Ehrlich Collection”としてRockefeller University Archives (Rockefeller Archive Center, New York)に収集されています。Ehrlichの“side-chain theory”にクレームを寄せた研究者として、ここでは代表的な3名のみ記しました。

ことに繋がりますが、再発例も見られ、それには砒素が結合しているアニリン誘導体の Atoxyl が有効に作用するという新たな事実が浮かび上がってきました（前号参考文献²⁰⁾。Ehrlich は再び trypanrot 開発の際と同様な実験系を組み、砒素化合物を用いての感染動物での治療実験を開始しました。

この間において Ehrlich は銀行家 Speyer の寄贈によって“Georg-Speyer-Haus”と称する化学療法のための研究所を、彼の研究所に隣接して付与されています（1906年）。また、ヒトの梅毒を猿に転移させることができるという報告²²⁾（1903年）や、ヒト梅毒のスピロヘータが発見され、それは動物のスピロヘータやトリパノソーマと近縁の関係にあり、atoxyl が有益であるという報告²³⁾（1905年）にも接しております。Ehrlich の Atoxyl 誘導体の開発は梅毒への適応をも視野に入れた膨大なスケールを有するものとなりました。

その片側で、Ehrlich には海外からの招請講演の依頼も増え、加えて1908年にノーベル賞を受賞したこともあって、自らが動物実験を行う機会は減少して行きました。Ehrlich は夕方のうちに翌日の実験予定を詳細にカードに記入して、それを翌朝共同研究者に渡しております。しかし、このような行為は Ehrlich が自らが行ってきた緻密は実験方法を押しかけることに繋がったようで、膨大な動物実験に緻密さを強く求められたことから辞職する研究員もあって、研究は頓挫することになります。すでにこの時点で約300の物質についての検討がされていたようですが、梅毒に有効と考えられる物質は見出されていませんでした。

このような実験の頓挫は、Ehrlich のように自らが精力的に緻密な実験を行うことができた研究者が指導的な立場に立つと往々にして見られる現象ですが、Ehrlich はこれまでの研究成果を臨床で確かめたいというかつての臨床家の心情を抑えきれなかったのかもしれませんが。それまでの動物実験でトレポネーマに最も有効であった arsenophenylglycine (418号)の臨床試験を数人の医師に依頼して実施しております^{24, 25)}（註8）。結果は動物のトレポネーマ

症には有効でありましたが、サルやヒトの梅毒では死亡する例もあって、薬剤としては不適當という結果でした。

秦佐八郎は1907年の春にドイツに留学しております。しかし、Ehrlich の研究所には直ぐには行かずに、Koch の研究所に在籍していた Wassermann の許で免疫の研究をした後に、1909年1月に Ehrlich の研究所を訪れております。秦が Ehrlich からどのような指示を受けたかは明確ではありませんが、それらを参考にしながら秦は自らの実験系を組み立てて実行したところに極めて多くの教訓が含まれています^{26, 27)}。第1に実験に用いる病原微生物としては回帰熱スピロヘータを選択し、動物にはマウスを用いるという再現性のよい実験系を選定したこと、第2にすでに検討されていた約500種の色素をベンチジン系、エオシン系、メチレンブルー系に大別して、それぞれの系毎に試験管内での殺菌効果を測定し、効果が読み取れた色素について感染マウスでの除菌効果を観察したこと、第3に全色素において効果が見られないことを確認した上で、砒素化合物の検討に入っていること、第4に動物感染実験での効果は新規の砒素化合物を皮下注射することによって血中の菌が消失する最小有効量 (C) とその毒性に耐えられる量 (T) との比 (C/T) を算出して、最良と考えられる砒素化合物を選定したこと、ただし、そこにはもう一つのバリアーを設けて、有効量の判定には Trypanrot での再発例を踏まえて、投薬開始後60日まで観察し、生き残ったマウスに再度回帰熱スピロヘータを投与して発症の有無を確かめたこと、第5にマウスでの実験結果はラットでの再現実験で確かめていること、第6に鶏スピロヘータ症でも確認していること、第7に家兎の睾丸における梅毒実験で確かめること、以上が秦が実施した実験系です（図1参照）。

この実験方法は Ehrlich が先に毎朝研究員に手渡しした実験予定表そのもの、あるいはそれをも越した極めて厳しいものでありました。秦は1910年9月に帰国しております。一体、このような気の遠くなるような実験系を僅か1年9カ月の期間で着実に

註8: ここでは Ehrlich が臨床試験を依頼した代表的な2名の論文のみを参考文献に記載しました。このうち Neisser は Ehrlich の学友で Atoxyl をはじめ、後述する Salvarsan についても臨床試験を実施しております。ただし、arsenophenylglycine (418号)の臨床報告は遅れて1914年に出されています。遅れた理由は死亡例などもあって、投与方法についての検討をしていたことによるものです。

Heilversuche der Hühnerspirillose (Dr. Hata).

Vor der Infektion		Nach der Infektion								
Gewicht	1. Tag	2. Tag (Behandlung)		3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag	Gewicht	
		Gewicht	Dose pro kg							
Kontrolle										
1370	—	+ w	1230	—	+++	+++	+++	+++	—	1080
1200	—	w	1150	—	+++	+++	+++	+++	—	1020
1280	—	+ w	1230	—	+++	+++	+++	+++	—	1110
1160	—	w	1100	—	+++	+++	+++	+++	+	990
1380	—	+ w	1270	—	+++	+++	+++	+++	—	1250
1050	—	w	1010	—	+++	+++	+++	tot	—	1190
Atoxyl. Dos. Toler. = 0,1 pro kg.										
1370	—	+ w	1280	0,03	—	—	—	—	—	1340
1130	—	w	1080	0,03	—	+	—	—	—	—
1420	—	+ w	1400	0,025	+++	+++	+++	—	—	1150
1680	—	w	1670	0,02	+++	+++	+++	—	—	1270
1310	—	+ w	1210	0,02	+++	+++	—	—	—	1200
1170	—	w	1140	0,02	+++	+++	+	—	—	—
Arsenophenylglyzin. Dos. Toler. = 0,1 pro kg.										
1240	—	+ w	1090	0,05	+ w	—	—	—	—	1180
1360	—	w	1290	0,05	+++	—	—	—	—	—
1470	—	+ w	1530	0,04	+	—	—	—	—	—
1890	—	w	1770	0,04	+	—	—	—	—	1780
1490	—	+ w	1330	0,035	+++	—	—	—	—	1410
1630	—	w	1440	0,025	+ w	+ w	—	—	—	1520
Nr. 606. Dos. Toler. = 0,25 pro kg.										
1390	—	+ w	1250	0,03	—	—	—	—	—	1370
990	—	w	970	0,02	—	—	—	—	—	1020
1430	—	+ w	1400	0,015	—	—	—	—	—	1410
1490	—	w	1330	0,01	—	—	—	—	—	1650
1340	—	+ w	1290	0,01	—	—	—	—	—	1360
1270	—	w	1240	0,01	—	—	—	—	—	—
1550	—	+ w	1570	0,0075	—	—	—	—	—	1610
1190	—	w	1160	0,0075	—	—	—	—	—	—
1490	—	+ w	1400	0,005	+ w	+ w	—	—	—	1450
1410	—	w	1340	0,005	—	—	—	—	—	—
1210	—	+ w	1150	0,0035	—	—	—	—	—	1200
1180	—	w	1120	0,0035	—	—	—	—	—	—
1170	—	+ w	1100	0,0025	+ w	—	—	—	—	—
Nr. 599. Dos. Toler. = 0,03 pro kg.										
1400	—	+ w	1380	0,008	—	—	—	—	—	1490
1550	—	w	1490	0,005	—	—	—	—	—	1500
1410	—	+ w	1320	0,0035	—	—	—	—	—	1460
1270	—	w	1180	0,003	—	—	—	—	—	—
1250	—	+ w	1180	0,0025	—	—	—	—	—	—
1360	—	w	1300	0,0025	—	—	—	—	—	1250
1320	—	+ w	1280	0,002	—	—	—	—	—	—
1250	—	w	1230	0,0015	—	+ w	+ w	—	—	—
1280	—	+ w	1230	0,0015	—	—	—	—	—	1250
1170	—	w	1150	0,001	+ w	—	—	—	—	—

図 1

Ehrlich が salvarsan の開発に成功した際の 1909 年 10 月にドイツの医師教育強化集会で講演した際の講演記録 (Ztsche Arzt Fortbild. 1909 ; 6) (参考文献 29) に紹介されている秦佐八郎が行った鶏スピロヘータ症に対する salvarsan の感染治療実験のデータです。マウスで行った実験も紹介されていますが、スペースの関係上鶏スピロヘータでのデータのみを表示しました。表のトップに (Dr. Hata) と記されていて、正に秦佐八郎が独自の発想で実施した実験であることが示されており、データの量が多く、表は多少見難いのですが、上段よりコントロール、2 段目が Atoxyl 投与群、3 段目は Arsenophenylglycin (418 号) 投与群、4 段目が 606 号投与群、5 段目が 599 号投与群となっております。図中の + は血液中の観察されたスピロヘータの菌とその量、w とあるのは菌量が僅かであったものを示しております。鶏はスピロヘータを血管内に投与された後に、salvarsann の皮下投与が実施されております。血中からの菌の消失状況を比較することも興味あるところですが、実験前後における鶏の体重の増減にも興味湧いてきます。

成し遂げた秦という人物はどのような研究者だったのでしょか。秦はドイツに留学する前に北里柴三郎のペスト菌の発見にも参加しております。その点 trypanrot の開発に関与した志賀潔が赤痢菌を見出したことと共通するものがあります (前号註9)。彼らには当時の開国間もない日本を背負って派遣されたという責任と気概があったように思います。そのことが同じ手順の繰り返しでも、手を抜くことなく、極めて辛抱強く研究を積み重ねて行くことに繋がって行ったという研究姿勢を強く感ぜずにはられません。Ehrlich や Gram の研究姿勢のみならず、志賀、秦の研究者としての生き方もまた重視する必要があります。

次号では Salvarsan 開発後に見られた Ehrlich の臨床への応用に対する考え方について記した後に、Gram の研究者としての生き方をも記述して、まとめにしたいと考えています。

文 献

- 1) Ehrlich P. Beiträge zur Kenntniss der granulirten Bindegewebszellen und der eosinophilen Leukocyte. Arch Anat Physiol: physiol Abteil. 1879; 166-169
- 2) Ehrlich P. Ueber die specifischen Granulationen des Blutes. Ibid. 1879; 571-579
- 3) Ehrlich P. Methodologische Beiträge zur Physiologie und Pathologie der verschiedenen Formen der Leukocyten. Ztschr Klin Med. 1880; 1: 553-560
- 4) Ehrlich P. Das Sauerstoff-Bedürfniss des Organismus: ein farbenanalytische Studie. Hirschwald, Berlin. 1885, pp1-167
- 5) Ehrlich P. Ueber die Methylenblaureaktion der lebenden Nervensubstanz. Biol Zentralbl. 1887; 6: 214-224
- 6) Ehrlich P. Ueber provocirte Fluoreszenzerscheinungen am Auge. Dtsch Med Wschr. 1882; 8: 35-37
- 7) Ehrlich P. Ueber eine neue Harnprobe. Charité-Annal. 1883; 8: 140-166.
- 8) Ehrlich P. Ueber Wesen und Behandlung des Jodismus. ibid. 1885; 10: 129-135
- 9) Ehrlich P. Zur therapeutischen Bedeutung der substituirenden Schwefelsäuregruppe. Therap Monatschr. 1887; 1: 88-90
- 10) Ehrlich P. Experimentelles und Klinisches über thallin. Dtsch Med Wschr. 1886; 12: 849-851, 889-891
- 11) Ehrlich P, Wassermann A. Ueber die Gewinnung der Diphtherie-Antitoxine aus Blutserum und Milch immunisirter Thiere. Ztschr Hyg Infect med Mikrobiol immunol Virol. 1894; 18: 239-250
- 12) Ehrlich P, Kossel H, Wassermann A. Ueber Gewinnung und Verwendung des Diphtherieserums. Dtsch Med Wschr. 1894; 20: 353-355
- 13) Ehrlich P. Ueber schmerzstillende Wirkung des Methylenblau. Dtsch Med Wschr. 1890; 16: 493-494
- 14) Ehrlich P, Guttman P. Ueber die Wirkung des Methylenblau bei Malaria. Berlin klin Wschr. 1891; 28: 953-956
- 15) Ehrlich P, Guttman P. Die Wirksamkeit kleiner Tuberkulindosen gegen Lungenschwindsucht. Dtsch Med Wschr. 1891; 16: 793-795
- 16) Ehrlich P, Morgenroth J. Zur Theorie der Lysinwirkung. Berlin Klin Wschr. 1899; 36: 6-9
- 17) Ehrlich P, Morgenroth J. Ueber Haemolysine: zweite Mittheilung. ibid. 1899; 36: 481-486
- 18) Ehrlich P, Morgenroth J. Ueber Haemolysine: dritte Mittheilung. ibid. 1900; 37: 453-458
- 19) Ehrlich P, Morgenroth J. Ueber Haemolysine: vierte Mittheilung. ibid. 1900; 37: 681-687
- 20) Ehrlich P, Morgenroth J. Ueber Haemolysine: fünfte Mittheilung. ibid. 1901; 38: 251-257
- 21) Ehrlich P, Morgenroth J. Ueber Haemolysine: sechste Mittheilung. ibid. 1901; 38: 569-574, 598-604
- 22) Metchnikoff E, Roux E. Etudes expérimentales sur la Syphilis. Ann Inst Pasteur, Paris. 1903; 17: 809
- 23) Schaudinn F, Hoffmann E. Vorläufiger Bericht über das Vorkommen von Spirochaeten in syphilitischen Krankheitsprodukten und bei Papillomen. Berlin Arb Gesundheitsamt. 1905; 22: 527-534
- 24) Alt K. Behandlungsversuche mit arsenophenylglyzin bei Paralytikern. Munch med Wschr. 1909; 56: 1457-1458
- 25) Neisser A. Ueber das Arsenophenylglyzin und seine Verwendung bei der Syphilisbehandlung. Arch Derm Syph. 1915; 121: 579-612
- 26) Ehrlich P, Hata S. Die experimentelle Chemotherapie der Spirillosen (Syphilis, Rückfallfieber, Hühnerspirillose, Frambösie). Julius Springer, Berlin. 1910
- 27) Ehrlich P. Chemotherapie von Infektionskrankheiten. Ztschr Arzt Fortblid. 1909; 6: 721-733