

## 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 — 6

Richard PfeifferとShibasaburo Kitasato  
(その1)帝京大学名誉教授  
このまさとし  
紺野昌俊  
Masatoshi KONNO

北里柴三郎は Behring と共にジフテリア抗血清を最初に開発した偉大なる研究者です。そのことからすれば Kitasato は Behring との関係で記述することが望ましいのかもしれませんが、ここでは Pfeiffer との関係で記すことにしました。理由は当時の原著とされる論文<sup>1)</sup>をみると、“*Influenzabacillus*”なる菌名をタイトルに使用しているのは Kitasato<sup>2)</sup>で、Pfeiffer の論文は“*die Erreger der Influenza*” (インフルエンザ病原体) となっているからです (1892年) (註1) (図1参照)。

何故、Pfeiffer が Kitasato の言う“*Influenzabacillus*”をインフルエンザ病原体として発表したのか、その

背景には“*Rossian flu*” (subtype : possible H2N2) (1889 ~ 1890年) と言われた pandemic がありました。約100万人の人々が亡くなっておりま<sup>3,4)</sup>す。インフルエンザの pandemic はスペイン風邪“*Spanish flu*” (subtype : H1N1) (1918 ~ 1920年) が有名ですが、Pfeiffer が「インフルエンザ病原体」を公表したのは、それより約26年前のことになります。

“*Rossian flu*”発生当時においても今日に当てはまる印象深い記述が Leichtenstern<sup>5)</sup>によって記されております。それは「約半世紀毎に繰り返されるインフルエンザの大流行は、古い世代の医師達にとっては理解されるが、当の世代を背負っている医師達に

II. Aus dem Institut für Infektionskrankheiten.  
Vorläufige Mittheilungen über die Erreger  
der Influenza.  
Von Dr. R. Pfeiffer,  
Vorsteher der wissenschaftlichen Abtheilung.

III. Aus dem Institut für Infektionskrankheiten.  
Ueber den Influenzabacillus und sein Cultur-  
verfahren.<sup>1)</sup>  
Von Dr. S. Kitasato.

<sup>1)</sup> Vorgetragen in der Gesellschaft der Charité-Aerzte am 7. Januar 1892.

図1

上段のIIは *Deutsche med Wochenschr.* 1892; 18の28ページに掲載されている Pfeiffer の原著とされる論文のタイトルである。下段のIIIは同頁に掲載されている Kitasato のタイトルで、最下段に北里柴三郎がドイツ留学からの帰国直前にフンボルト大学の Charrite 病院の講堂で開催された学術集会で行った講演抄録であることが記されている。題名を見ると“*Influenzabacillus*”なる菌名を使用しているのは Kitasato であることが明らかである。

註1: インフルエンザ菌発見の原著とされる Pfeiffer の論文(参考文献1)は約1/2頁に記載されている抄録でした。当時はこのような抄録であっても原著として認められていたようです。そして、“*Influenzabacillus*”なる菌名をタイトルとした Kitasato の論文も Pfeiffer の原著に続いて、同じ頁の約1/2に記載されていました。ただし、Kitasato の論文は“*Meine Herren!*”から始まるフンボルト大学の Charrite 病院で開かれた学術集会での講演抄録で、これを原著とするには無理があるようです。なお、“*Influenzabacillus*”なる菌名は Pfeiffer の原著の中でも1回だけ使用されております。

としては全くの新しい出来事である」というものです。古代からのインフルエンザの流行を知り、その際に医師はどのように対応したのか、市民もまたどのように受け止めたのかということ学ぶことは大切なことと考えます。

19世紀には“Rossian flu”の他にも1830年から1833年に掛けても pandemic<sup>3,4)</sup>がありました。その他にも伝染性の小流行がみられております<sup>6)</sup>。当時においてもこれらの小流行と大流行の間には関連があると指摘している書<sup>7)</sup>もあります。また、インフルエンザ流行時には肺炎患者が急増することも指摘<sup>6)</sup>されております(註2)。しかし、一般には Pandemic は別な疾患と捉えられていたようです。

つまり、これらの小流行は当時は“Catarrhal fever”あるいは“La Grippe”<sup>9)</sup>(註3)と称され、冬季に多発する疾患としての認識はありましたが、2～3日程度で治癒する疾患として扱われていたということです。その片側で Pandemic は感冒様症状を伴わないもの<sup>10)</sup>、あるいは高熱と激しい呼吸困難を伴って短時日で死亡していくものなどさまざまな症例は見られていたということです。もちろん、これらの重症例には続発症としての肺炎も含まれています<sup>11)</sup>。つまり、これらの病態の相違についての見解は当時においても必ずしも一致しなかったということです。そのことにも一因があると思われませんが、当時のインフルエンザの罹患率には国あるいは都市によってかなりの差が見られています<sup>12～18)</sup>(註4)。例えば、

ドイツでは全人口の約50%が罹患したと記載されていますがミュンヘンでは22%と低く<sup>12)</sup>、フランスでも全人口の75%は罹患したと当時推定<sup>16)</sup>されていましたが、パリでは50%<sup>17)</sup>というような状態です。このような傾向は、大企業間においても見られています<sup>5)</sup>(註5)。一方、罹患者数に対する致命率にも都市によって0.075%から1.2%とかなりのバラツキが見られています。その反面、これらの低い死亡率<sup>13, 15, 19, 20)</sup>は、インフルエンザにおける致命率の実態を示さないという議論もあります<sup>12)</sup>。しかし、インフルエンザでは肺炎の症状を呈さずに死亡する例があったことも重視すべきでしょう。一方、続発症としての肺炎の死亡率にも大きな差が見られていますが<sup>13, 15, 21)</sup>、その特徴は1888～1889年では19.5～52.8%、1889～1890年では30.0～61.7%と後期での死亡率が高いことが各国での共通のことでした。

当時の“Rossian flu”の論議にはさまざまな視点がありますが、集約すると3つの論点が重要かと思えます。一つは Pfeiffer によってインフルエンザの病原体が発表される以前のことで、インフルエンザの病原体について、どのような論議がなされていたのかということです。二つ目は肺炎をも含めたインフルエンザの病態についての論議です。三つ目は従来からの治療法をも含めた治療上の問題です。

一つ目の流行の原因については、多分に神罰をも加味した「大気の汚染によって発症する」というミ

註2: 参考文献6)によると Bockel (1580年)、Sydenham (1675年)、Arbutnot (1732年)、Huxham (1737年)および Whytt (1758年)らがインフルエンザ流行時に肺炎が多発することを指摘しております。

註3: “La Grippe”という用語を最初に使用したのは、参考文献3)の文中で Molineux T. Molineux’s historical account of the late general coughs and cold : with some observations on other epidemic distemper. Philosophic Transaction of Royal Society of London. 18 : 105-109, 1694. であると記されています。参考文献9)も同様です。“Grippe”の元々の語原はドイツ領の近くに居住するフランス人がドイツ人を“gripiana”と称して、流行性の感冒は「ドイツ人から始まった」というミアズマ説に近い思想もあったようです。フランスでは“Spanish flu”が流行した際にも重症なインフルエンザをも含めて“Spanish Grippe”と称しております。一方、ドイツでは現在でも“Groppe-Epidemien”という用語が使用されていて、それはインフルエンザA, BおよびCのいずれかに罹患していることを意味し、その他のウイルスによる感冒様症状“Erkältung”とは区別して考えられていたようです。(参考文献8参照)

註4: 参考文献18)は2010年になって欧米各国における Rossian flu 流行時の罹患状況や致命率を retrospective に解析した論文で、その論拠となった主な文献は参考文献13, 14, 15)などです。その解析結果では、罹患率が最も高いのはポルトガル90%、次いでラトビア73%、スイス62%、スウェーデン61%などで、フランス、ドイツ、イタリアなどでは50%台、米国とロシアが40%台、ベルギーやオランダなどの北海南部沿岸地区とオーストリアやセルビアなどのバルカン半島を含む欧州東南部とポーランドなどでは30%台とかなりの開きがあります。参考論文12～17)はいずれも Rossian flu 直後に発表された論文で、Pfeiffer が Pfeiffer bacillus をインフルエンザの病原体と発表した(1982年)以前の論文です。この他にも1890年から1894年に掛けて欧州や北欧諸国あるいはエジプトなどから“Rossian flu”の疫学に関する論文が出されており、手許で数えただけでも47篇あります。もちろん米国からも出されていますが、紙面の都合上省略しました。

註5: 参考文献5)の記載によれば、例えばベルリンの Betriebskrankenkasse Berlin (ベルリン企業疾病金庫: 24,454人)での罹患率3.2%に対し Taglohnperson der bayerischen Eisenbahnen (バイエルン鉄道の日雇い労働者: 14,213人)での罹患率23.0%、London and Northwestern railway (ロンドンおよび北西部鉄道: 59,731人)での罹患率6.4%に対し、General post-office in London (ロンドンの中央郵便局本局: 6,872人)での罹患率33.6%と記載されています。

アズマ説 (miasma) と、天然痘やペストあるいは梅毒などの流行に伴って16世紀頃より台頭してきた「病気を媒介するものがある」とするコンタギオン説 (contagium) との対決とも言えるものでした。当時は Pasteur や Koch による細菌の発見以来、コンタギオン説が優位となりつつあった時代でありました。当然、多くの研究者がインフルエンザの病原体の検索に乗り出しましたが、その対象となったのは肺炎を惹起した患者の喀痰あるいは剖検による肺や胸膜の滲出物からの病原体の検索でありました。しかし、検出された菌はすべてすでに知られていた菌 (連鎖球菌、ブドウ球菌、肺炎球菌あるいは Friedländer の桿菌) が単独あるいは混合で検出されたというものでありました。また、喀痰、中耳および髄液から連鎖球菌が同時にみつかったという報告や、肺の病巣から見出される菌は総て *Diprococcus lanceolatus* であるとする報告もありました。クループ性肺炎の原因菌は肺炎球菌であることはすでに1886年に Weichselbaum の検証によって決着はつけられていたことですが、菌名には各研究者の主張があって統一されていなかった時代です。上述した *Diprococcus lanceolatus* はもちろん肺炎球菌そのものですが、単に連鎖球菌と言われている菌の中にも肺炎球菌は含まれていたはずですが。しかし、論議は肺炎患者の喀痰や肺あるいは胸膜からの滲出物から細菌を検出したからと言って、軽症例をも含めたインフルエンザの病態を説明できるのかということに集中してい

て、上述した菌はすべて二次感染菌として受け止められていました。詳しくは二つ目の論点とも重なりますので、註6をご覧ください。

二つ目のインフルエンザの病態についての論議は、気管支炎のまま死亡するもの、あるいはクループ性肺炎と異なる局所的な理学的所見のまま死亡するものがあることから始まっております。当時の臨床診断は悪寒・高熱・咳嗽・呼吸困難といった患者側の要因と打聴診による理学的所見を基にした医師の技量に依存するものでしたが、打聴診上でも定型的なクループ性肺炎とは異なり、水泡音が微弱なもの、濁音界は明瞭でないものもあって剖検においても気管支あるいは細気管支内腔の粘膜組織に肥大と出血を伴う閉塞が見られ、それによる窒息死と考えられるもの、あるいは気管支周辺からの細胞浸潤が肺胞に及んで小葉性の肺炎 (気管支肺炎) が惹起されているものもありました。もちろん、クループ性肺炎の剖検例が最も多かったのですが、気管支肺炎の方が多く見られたとする研究者もあり、その片側ではこれらの病像の相違が何に起因するのかという論議もありました。これらの論議は最終的にはクループ性肺炎からの回復の指標となる融解期 (クリーゼ) があるのか、あるいは錆色の痰が大量に喀出されているのかということにまで及んでおりました (図2参照)。詳しくは註6に記しました。

三つ目の治療に関しては、無限のような速さで広がっていく疫病から逃れたいという思いは当時にお

註6: インフルエンザの病原体発見に関わる最初の報告は Seifert (1883年) (参考文献22) とされていますが、検出された菌は単球菌で、これに類似する菌はクループ性肺炎を含めてさまざまな病巣からも他の菌と共に見出されていることから“Rossian flu”の流行時にはすでに否定されていました。ただし、当時は検鏡が主体の検査で、培地もまた未熟なものが多く (註6-2参照)、血液寒天培地がまだ使用されていない時代の培養成績ですので、それぞれの報告において見出された菌の同定法は定かではありません。“Rossian flu”において病原体として検討された代表的な論文を参考文献23~28) に記しましたが、参考文献23~26) では検出された細菌は *Diprococcus* が殆どで、多くはクループ性肺炎であったと記述されているのに対し、参考文献27, 28) では検出された細菌は連鎖球菌やブドウ球菌あるいは Friedländer 桿菌で、混合して検出されたものもあり、疾患としてはカタル性あるいは気管支肺炎の例が多かったとあります。さらに剖検例では肺組織は丹毒状 (局所的という意味か?) で、クループ性肺炎とは異なり、肝変した肺の横断面も滑らかで、浸出液は軟性でフィブリンの進出は多くないとも記しております。また、これらの連鎖球菌は *Diplococcus pneumoniae* と類似した点もあるとも記載しております。当時は検鏡による莢膜の有無が菌種の重要な鑑別点でしたから、これらの菌には莢膜の薄い肺炎球菌も含まれていたとも考えられます。

註6-2: 本シリーズの第1篇 (*Diplococcus pneumoniae* の註6) にも記したことです。ブイヨンを用いて菌の培養を始めたのは Pasteur (1858年) で、その組成に改変を加えたのは Cohn (1872年) ですが、Pasteur は液体培地に固執したところに晩年に Koch たちに遅れを取ったと思われるふしがあります。これに対し Hoffmann (1869年) や Schröter (1872年) らはジャガイモを基礎とした固形培地を考案し、さらに Klebs (1873年) や Beefeld (1874年) らはゼラチンによって培地を固定化して菌を培養しようとしていました。Koch はこれらの経緯を踏まえて、液体培地の組成にゼラチンと血清を加えて固定化した培地を考案しております。また、ゼラチンより寒天の方が固形培地としては安定であることを見出したのは1982年のことで、さらにそれに食塩とペプトンを加えたのは1884年のことでもあります。しかし、上述した論文において、これらの培地が利用されたことは判然としておりません。ましてや、血液寒天培地がまだ使用されていない時代の菌検索です。上記の培地の検討に関わる原著については、紙面の都合上省略しましたが、いずれ稿を改めて紹介したいと考えております。

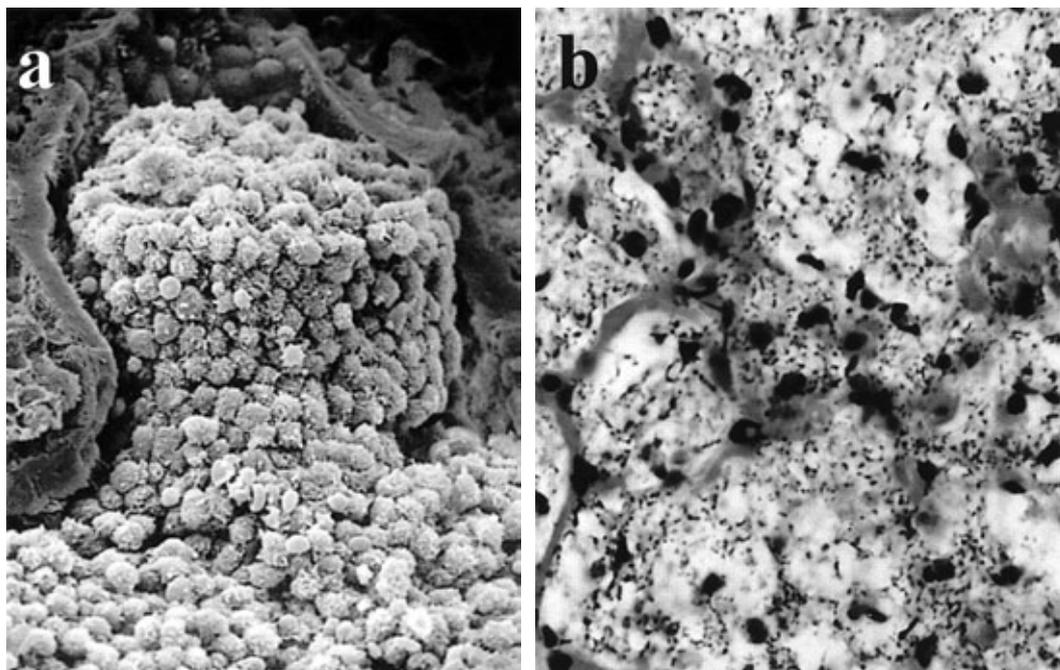


図2

**a**はマウス実験の肺炎（肺炎球菌 type 6）において観察された細気管支に充満している白血球と赤血球の像、**b**は同マウス実験の肺炎（肺炎球菌 type 3）において観察された肺胞の崩壊像である。これらの像は肺炎球菌によるクループ性肺炎の典型的な病像と解されている。肺胞の崩壊は肺炎球菌の莢膜型によっても相違が見られるが、その他に肺胞から滲出してきた白血球と赤血球が細気管支を栓塞し、呼吸困難となって死亡する例が多く見られたこともクループ性肺炎の特徴である。抗菌薬が使用されている現状では、このような典型例は見られなくなっているが、抗菌薬の無い時代には細気管支に栓塞している白血球と赤血球の塊が発症後7～10日を経た後に自然融解し、錆色の喀痰となって大量に咯出し始めることが生死の分かれ目であった。大量の喀痰咯出（排膿）が始まれば急速に解熱する（クリーゼ）。それまでの期間、患者の状態を如何に保つかということが、当時の医師のみならず、家族もまた救命し得る指標としていた。写真はいずれも紺野監修、肺炎（ビデオ VHS）、(株)アイカム、東京、2002より引用

いてもありました。修道院や刑務所などで徹底的に外界との接触を遮断した施設では1例の発症者も見られなかったとする報告もあります（註7）。反面、そのような対応をした施設でも一人が発症すると、たちまちのうちに疾病は施設内に広がったとする報告もあります（同註7）。また、発症予防法としてユーカリ油などによる吸入や飲酒あるいはキニーネの連続服用などの報告もあります（註8）。消毒剤としては塩化アンモニウムや石炭酸、クレオソートなどが使用されております（同註8）。治療法としてはひまし油等による瀉下剤の使用や古来からの水浴法に加えて、高温浴法が推奨されていたり、種痘を再接種するとと罹病しないという説もありました（同

註8）。薬物療法としてはアンチピリンを2時間毎に2g、2g、1gと連続して服用する方法などが推奨されておりました（同註8）。

当時のインフルエンザの疫学に関する書を読むと、以下のような文章が目につきます。「世界中を嵐のように駆け抜けたインフルエンザは晩秋にロシアから発生したことは確かである。しかし、その後の地球上への広がりは大気や地球の条件には依存せず、完全にヒトとヒト、あるいは物流との接触によって、想像を超えた速さで拡散している。これを防止するには薬物では無理で、一日も早く病原体を見出して、ワクチンを作ることである」というものでした。

註7: これらの報告は原著ではなく、それぞれの国での調査報告や学会等で発表されたものが殆どです。ドイツ（文献5, 13）、イギリス（文献14）、フランス（文献21）、スウェーデン（文献29）の他に、内科学会での発言として Hirsh A による Sitzun des Vereins für innere Medizin. Dtsch med Wchnschr. 2: 1590-1602, 1890. などが目に付いた報告です。

このような状況の中で Kitasato によって“*Influenzabacillus*”と称された菌が Pfeiffer によってインフルエンザ病原体として公表されたこととなります。その詳細は次号で記す予定にしていますが、Kitasato と Pfeiffer の記述に見られる重要な点を、ここに記しておきます。

Kitasato はインフルエンザに罹患した結核患者の膿性の喀痰中に、今までに見たことのない桿菌を見出して、それがインフルエンザの元凶であろうと考え、“*Influenzabacillus*”なる名称を与えております。今はインフルエンザ菌は常在細菌として多くの人々から検出されております。しかし、インフルエンザ流行以前の結核患者の膿性喀痰中には何故“*Influenzabacillus*”は見出されていなかったのでしょうか。

Pfeiffer が見出したとする“die Erreger der Influenza”(インフルエンザ病原体)はインフルエンザ罹患患者において見出されるが、通常の気管支カタルあるいは肺炎または結核患者では見出されないとしております。本当だったのでしょうか。また、染色性が悪く、チール液かレフレルのメチレンブルー

で染めればよりましな標本が得られるが、殆どの菌の末端が強く染まり、双球菌かレンサ球菌と勘違いする、と記載されています。当時のグラム染色にはカウンター染色としてビスマルクブラウンが使用されていました。Pfeiffer が見出したとする菌は、本当に Kitasato が見出した“*Influenzabacillus*”と同種なのでしょう。

## 文 献

- 1) Pfeiffer R. Vorläufige Mittheilungen über die Erreger der Influenza. Dtsch Med Wochnschr. **18** : 28, 1892.
- 2) Kitasato S. Ueber den Influenzabacillus und sein Culturverfahren. Dtsch Med Wochnschr. **18** : 28, 1892.
- 3) Potter CW. A history of influenza. J Appl Microbiol. **91** : 572-579, 2001.
- 4) Hilleman M. Realities and enigmas of human viral influenza : pathogenesis, epidemiology and control. Vaccine. **20** : 3068-3087, 2002.
- 5) Leichtenstern O. Influenza. im Specielle Pathologie und Therapie. IV Bd, I Hälfte. Ed H Nothnagel. Alfred Hölder, Wien. pp1-195, 1896.
- 6) Hirsch A. Influenza. in Handbook of Geographical and

註8: 当時のインフルエンザの予防法や消毒法あるいは治療法についても多くの記述や報告がありますが、それらのすべてに目を通してはおりませんが、目を通したものは総て数例程度の自験例です。また、欧州で古来から用いられてきた水浴法などの原著が見当たりません。ここでは文献5)と25)の中で記述されていること他に、原著ではありませんが1892年の1月23日から6週に亘ってBMJのWeekly erpitimeに掲載されている“The influenzam epidemic”と題する記事を参照しました。これらの記事は1892年においても流行しているロンドン地区でのインフルエンザの広がりとその致命率を時々刻々と記述したものです。ことに1月30日号(BMJ 1892; 1: 243-250)に、ロンドン地区の実地医師に対して3つの質問を發して、それらの方々から寄せられた意見を掲載している記事は極めて印象深いもので、その内容は一昨年本邦を襲った新型インフルエンザにおける本邦の感染防御体制を髣髴させるものがありました。3つの質問とは

- 1) インフルエンザのコンタギオン(病原体)とその伝染の特異性について、どのように考えるか、
  - 2) 公衆衛生法に基づくインフルエンザの予防法と届出制設置の是非について、
  - 3) 現状において最も望ましい方法は何か、また、そのようにした場合どのような利益が得られるのかというものです。
- 各医師の答えもまた多様ですが、1)についてはミアズマ説を支持する医師もおりましたが、その理由はコンタギオン説を支持する医師をも含めて、当時の常識をも遥かに超えたインフルエンザの急速な流行に、言うべき言葉もないというのが共通した認識でありました。Pfeiffer と Kitasato による“*Influenzabacillus*”に関わる講演がベルリンで開催されたのは同年1月7日、その記事がDeutsche med Wochenschrに発表されたのが同年1月17日ですから、そのことに触れて居られる医師もおりました。しかし、多くは未知の物体による感染というものに手の施しようがないというものでありました。2)の予防方法については多くの医師は必要と認めながらも、その具体的手段は見当たらないというものでした。当時、広く行われていたキニーネなどの薬物の予防的投与を支持する意見もありましたが、多くは否定的でありました。届出制に関しては賛否両論が伯仲しておりました。反対の多くは届出制を施行しても流行は防ぎようもないというものでした。3)の患者を隔離することについての意見は相半ばするものでありました。

ただ、本文に記載したユニークな方法については検索できる範囲で以下のことを記しておきます。冷水療法については悪寒で始まるインフルエンザでは、さすがにどの医師も推薦していませんでした。逆に温熱療法が効果があるとしている記述にはRosenbah O. Berlin Klin Wocheschr. 1890; 1: 95、Frey W. Schwitzbader bei Influenza. Deutsche med Wochenschr. 1890; 12、Eichhorst H. Correspondenzblatt Schweizer Aerzte. 1980; 20: 559、Laffont. Diaphoretische Behandlung. Gaz des hôp. 1890; 1: 148などがありますが、その手法は高温浴から蒸気浴、微温浴、温パックや座浴などさまざまでした。また、種痘の再接種がインフルエンザの罹患を防止あるいは軽減するという論文は参考論文30)と31)に記しました。Goldschmidt(文献30)に記載されている概要を記しますと、痘瘡が流行しているマディラ諸島から渡来して来た女性によって1890年の初めに痘瘡の流行がヨーロッパでも認められ始めたことから、種痘の再接種が施行されましたが、再接種者210名の調査では再接種に成功した112名ではインフルエンザに罹患したものはありませんが、再接種に成功しなかった98名のうち15例がインフルエンザに罹患したというものです。そして、Goldschmidtはこの罹患率をインフルエンザへの罹患率が低かったドイツの陸軍、ベルリンやパリの一般市民に罹患率との比較検討を統計学に行っていますが、結論としては解析対照症例数に大きな差があって、有意の結果を得るには至っておりません。しかし、Goldschmidtの最終見解はワクチン接種によって与えられた部分的免疫は恐らく長続きはしないだろうというものでした。

- Historical Pathology. 1. Acute Infective Diseases. Trans Creighton C. London, New Sydenham Society. pp7-54, 1883.
- 7) Seitz F. Catarrh und Influenza. Literarisch-artistische Anstalt, Munchen. pp22-394, 1865.
- 8) Gray E. The epidemic catarrh of 1782. in Influenza or Epidemic catarrhal Fever. Ed Thopson S. Percival & Co, London. pp 104-135, 1890.
- 9) von Roxas M, Jurenka J. Erkältung und Grippe, Ein übersicht über Kurzdiagnose und konventionelle Therapie sowie über therapiealternativen-Ergänzungen mit Nährstoffsupplementen und pflanzlichen Präparaten. Neue Nutriol Beiträge. **12** : 25-48, 2007.
- 10) Kerr N. Epidemic of 1889-90, Varieties. in Influenza or Epidemic catarrhal Fever. Ed Thopson S. Percival & Co, London. p407, 1890.
- 11) Juergensen T. Croupoese Pneumonie, Katarrhalpneumonie, hypostatische Vorgaenge in der Lunge und embolische Pneumonie. im Hanbuch der speciellen Pathologie und Therapie. Bd 1. FCW Vogel, Leipzig. pp 3-183, 1874.
- 12) Leyden F, Guttmann S. Die Influenza-Epidemie 1889-1891. im Auftrage des vereins fur Innere Medicin in Berlin. JF Bergmann. Wiesbaden, 1892
- 13) Friedrich PL. Die Influenza-Epidemie 1889-1890. im Deutschen Reiche. Arbeit Kaiser Gesundheit. **9** ; pp 139-378, 1894.
- 14) Parsons HF. Report on the Influenza Epidemic of 1889-90. Local Government Board. HMSO, London. pp 1-324, 1891.
- 15) Schmid F. Die Influenza in der Schweiz in den Jahren 1889 bis 1894. Auf Grund amtlicher berichts unt sonstigen Materials. "Schweizerisches Gesundheitsamt". Francke & Co, Bern. pp 4-244, 1895.
- 16) Bloch, Cause princip. de la diminution des naissances en France 1890, Sé. méd., 1891. The same : 450 Cases of Influenza, Révue gén. de clin. et de therap., pp. 68, 86.
- 17) Bertillon J. La grippe à Paris et dans quelques autres villes de France et de l'étranger. Annuaire statistique de la ville de Paris pour l'année. 99-131, 1890.
- 18) Valleron AJ, Cori A, Valtat S, et al. Transmissibility and geographic spread of the 1889 influenza pandemic. PNAS. **107** : 8778-8781, 2010.
- 19) Kelsch ALF, Antony F. La grippe dans l'armee francaise en 1889-1890. Arch med pharmac. milit 1890 ; No.11. ibid 1891 ; No.8-10
- 20) Parson HF. The Influenza Epidemics of 1889-1891, and their distribution in England and Wales. BMJ. **2** : 303-308, 1891.
- 21) Reuss L. L'influenza. Ann d'Hyg publ. 1890 ; serie 3, Tome xxxiii : 97-114
- 22) Seifert O. Ueber Influenza. Sammlung klinische Vortrage herausgegeben, No 240. Ed R Volmann. Leipzig. pp 1-20, 1884.
- 23) Weichselbaum A. Beitrage zur zur Aetiologie und pathologischen Anatomic der Influenza. Wien klin. Wochnschr. **5** : 459-461, 1892.
- 24) Bouchard M. Sur la Contagiosite de la Grippe'. Bull l'Acad Med. **23** : 115-119, 1890.
- 25) Netter, A., Grippe. im Traité de méd. et de therap.Ed Brouardel. Bailliére, Paris. pp 362-393, 1895.
- 26) Ménétrier P. Grippe et Pneumonie. Steinheil, Paris. pp 1-203, 1887.
- 27) Finkler D. Influenza Pneumonie. Dtsch med Wchnschr. **16** : 84-86, 1890.
- 28) Ribbert H. Anatom Bacteriol, Secundarinfect durch Strepto-und Diprokokken. Dtsch med Wchnschr. **4** : 61-63, **5** : 111-113, **15** : 302-304, 1890.
- 29) Linroth C. Influenza in Schweden 1889/90. Sammelforschung. Archiv Hygiene, Bd XVII, 1893
- 30) Goldschmidt J. Immunitat gegen Influenza druch Vaccination. Berlin Klin Wochenschr. 1890 ; Nov 19th, ibid. 1891 ; Nov 2nd.
- 31) Althaus J. On the pathology of influenza, with special reference to its neurotic character. Lancet. **138** : 1091-1093, 1891.