

## 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 — 8

## Group of Hemoglobinophilic bacteria

帝京大学名誉教授  
 こんのまさとし  
 紺野昌俊  
 Masatoshi KONNO

前号において約120年前に Kitasato<sup>1)</sup>によって“*Influenzabacillus*”と称された菌が、Pfeifferによってインフルエンザの病原体として報告<sup>2,3)</sup>された経緯を記しました。そして、その末尾に Pfeiffer は当初の発表と異なり、*Influenzabacillus* の培養には血液、それもヘモグロビンの成分の何物かが必要と記していることと、*Influenzabacillus* はインフルエンザに罹患した患者からは長期にわたって検出される場合もある(慢性インフルエンザ)が、健常者からは検出されないと記している2点については今後の留意が必要と記しました。

*Influenzabacillus* の培養には血液を要することから、後に *Haemophilus* (血好属) という属名<sup>4,5)</sup> が付されることになるのですが、血液寒天培地を用いることが細菌培養のルーチンとなっている現状から考えると、インフルエンザ菌が血好属と称されることに奇異な感を抱かれる方もおられると思います。しかし、当時は Pfeiffer がグリセリン寒天培地上に新鮮な血液を1滴垂らして白金耳で画線し、その上に乳鉢で磨り潰した喀痰を塗布<sup>3)</sup> (前号参照)したように、血液を細菌培養に用いること自体が極めて特異的なことでした(図2-c)。

血清そのものはすでに Koch<sup>6)</sup> (1881年)によってツベルクリン用培地として使用されていました。Loeffler<sup>7)</sup> (1887年)もまたジフテリー菌用血清培地を作成していました。Kitasato も *Influenzabacillus*

の発見にはグリセリン血清培地<sup>1)</sup> を使用しております(前号参照)。Pfeiffer は血液寒天培地の最初の使用者ともいえるのですが、当時はまだ血液凝固防止剤としてのクエン酸<sup>8~10)</sup> (註1)は見出されていませんでした。血液は素早く処理しなければ凝固します。そのことから、当時はと殺した動物から血清を採取して小分けする方法や、滅菌法として Pasteurization (低温殺菌法)<sup>11)</sup> (註2)や、Koch's inspissator (血清蒸発器)<sup>12)</sup> (註3)などが活用されていた時代です(図1)。グロブリンを必要とする菌が見い出されたことに、当時の研究者は大きな刺激を受けたはずで

*Influenzabacillus* に対する培地の改良や検出状況あるいは病理学的検討に関わる研究は Pfeiffer 以降も多くの研究者によって続けられていますが、1903年に Beck が書いた総説<sup>13)</sup> で数えますと、それに関する文献は76篇に及んでおります。その全部を読んではいませんが、現在の細菌学に繋がるいくつかの論文について記すことにします。

Pfeiffer の発表4年後の1897年、Delius & Kolle<sup>14)</sup> は鳩の脱繊維血液を加えたブイヨンで *Influenzabacillus* を培養し、それをさらに鳩の脱繊維血液を混入した寒天培地に塗抹して大量の *Influenzabacillus* を採取することに成功しました。*Influenzabacillus* の性状はこれによって本格的に検討することが出来るようになったというべきでしょう。そのみなら

註1: クエン酸ナトリウムが血液凝固剤として認められたのは1914年(文献8)で、輸血に活用されたのは翌年の1915年です(文献9)。それ以前にも輸血は実施されていますが、血液型が未知の時代(A, B, O型:1901年, AB型:1902年に判明)でもあり、血液の凝固を避けるために doner の動脈と recipient の静脈とを連結することや皮下注射あるいは生食水と併用するなどの工夫がされていました。しかし、成功例が少なかったことも確かです。脱繊維血が輸血に利用されたとする記録(v Ziemssen H. Ueber subcutan und eine neue Methode der intravenosen transfusion. XI Congress innere Med. 1892)(文献10より引用)もありますが、無菌棒などで血液を攪拌して濾すなどの作業が必要で、小さな凝血の混入は免れなかったようです。

註2: 低温殺菌法を確立したのは1862年 Pasteur & Bernard によってとされています。そのことにより Pasteurization が低温殺菌法の用語となっておりますが、ここでは Latour (文献11)の総説を参考にしました。

註3: Koch は1880年に“Mittheilungen aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt”と題する近代細菌学の基本ともいえる広範な細菌学の指導書を発表しています。その中に記載されている inspissator (血清蒸発器)は蓋付きのバスの中に血清が凝固しない程度の温度の蒸気を通して、血清あるいは血清添加培地を滅菌する装置で、後に Koch's inspissator と称されていました。

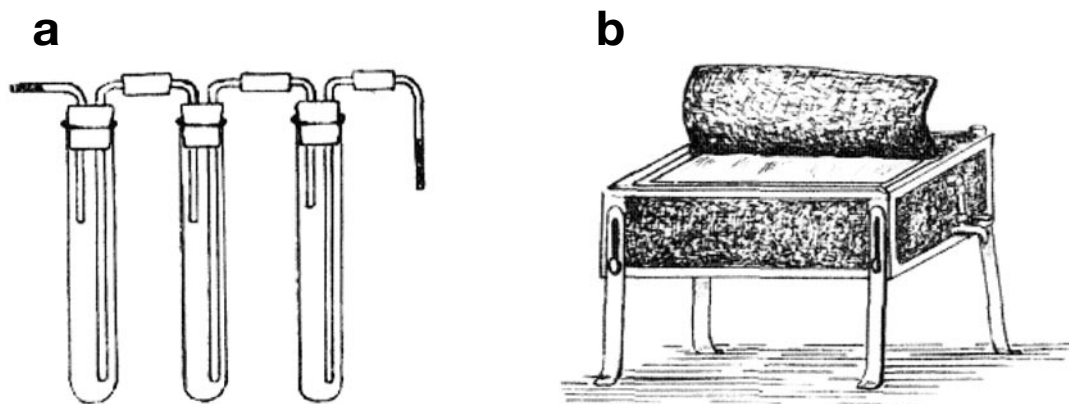


図1

a) と殺動物の頸動脈より血液を採取して、凝固しないうちに小分けするために用いられた試験管である。b) Koch 様式の inspissator である。Box 中の温度を一定に保ち、血清の滅菌と血清培地の凝固に活用された。Smith AJ. *Lessons and laboratory exercises in Bacteriology*. P. Blakiston's son & Co, Philadelphia. 1902 より引用

ず脱繊維血液含有寒天培地は、肺炎球菌やレンサ球菌はもちろんのこと、さまざまな細菌の発見や性状を調べる上に大きな役割を果たしました(註4)。いわば、血液寒天培地は細菌学発展の第2の出発点ともいべきものです。肺炎球菌やレンサ球菌については次号で記すことにして、ここでは *Influenzabacillus* のお話を続けていきます。

1897年には上記の他にも特記すべき論文が三つあります。一つはGrassberger<sup>16)</sup>による satellite phenomenon (衛星現象)の発見です。Grassbergerは血液寒天培地上に他の細菌(ことにブドウ球菌)が存在すると、それに隣接する *Influenzabacillus* は大きな colony を形成すると報告しました。そして、これらの細菌から分泌される何物かが *Influenzabacillus* の成長に役立つと記しております。この報告にはさまざまな反響がありました。

1901年Cantani<sup>17)</sup>は腹水含有培地の上でも satellite phenomenon が認められ、淋菌やジフテリア菌でも satellite phenomenon が認められると述べています。また、satellite phenomenon が見られる周囲の細菌を60℃で3時間殺菌し、それらを乳剤にして加えた培地上でも見られるとしております。

これに対し Ghon & Preyessら<sup>18)</sup>は1902年にヘモグロビンを含有していない培地上では *Influenza-*

*bacillus* は発育しないと主張し、ヘモグロビンを含有しない培地上で発育する現象が見られるのは、当初の培養において *Influenzabacillus* が取り込んだ血液成分が僅かに残っているからと主張しました。

しかし、これにはさらなる反論があり、1903年にNeisser<sup>19)</sup>は結膜炎からの分泌物を血液を含まない培地で培養した際に *Influenzabacillus* が *Bacillus xerosis* (現在の *Corynebacterium* 属) と共に検出されたと報告し、*Influenzabacillus* は *B.xerosis* と共に培養すれば継代培養は可能であるが、*B.xerosis* あるいはジフテリア菌を死菌乳剤として加えた培地では3~4代で死滅すると報告しております。

1904年、Luerssen<sup>20)</sup>は上記Cantani<sup>17)</sup>の追試を行い、ブドウ球菌や大腸菌等の死菌を乳剤として加えた培地での *Influenzabacillus* の発育は可能であるが、これらの死菌との混合培養では発育しないと報告しました。また、これらの細菌を生菌のまま濾過したブイヨン中では僅かに発育するとも記しております。

これらの論争の中で、米国のDavis<sup>21)</sup>は1907年に緻密且つ膨大な内容を有する論文を発表しました。即ち、彼はヘモグロビンに替わって軟体動物や昆虫あるいは棘皮動物のヘモグロビン類似の血色素様物質を含有する培地を作成して *Influenzabacillus* の培養を試み、これらの培地では発育できないこと

註4: 脱繊維血液が考案された正確な時期は不明です。1912年に書かれたFriedbergerの総説(文献15)によりますと、1888年にRichet & Hericourtらのよって犬の脱繊維血を家兎に注射して抗体価を調べたと記されていますから、細菌学関連としてはその頃から脱繊維血に対する認識はあったと思われる。

をつきとめました。そして Ghon & Preyess らの説<sup>18)</sup>を支持して、ヘモグロビンを含んでいない培地では共存する細菌が生菌であっても死菌であっても *Influenzabacillus* は発育しないと断定しました。また、培地に含まれるヘモグロビンの量は培地の 18 万分の 1 程度の微量であっても、菌の発育は可能とも記しております。

これらの論争には、用いられた菌種が果たして同一の菌であったのかという疑問も生じますが、*Influenzabacillus* とヘモグロビンとの関係を明らかにする上では大変重要な出来事でありました。しかし、Devis<sup>21)</sup>の論文に代表されるように、第一次世界大戦 (1914 年) の勃発と共に、これらの論争の焦点は当時の新興米国に急速に移行していきました。さらに 1918 年より始まったスペイン風邪の流行に伴い、*Influenzabacillus* のインフルエンザ病原体としての解明がさらに進むことになるのですが、真のインフルエンザ菌の発育には X 因子と V 因子が必要とされたのは、それから 14 年後の Avery ら<sup>22)</sup>によってであります (註 5)。それらのことは今後の号で述べる予定にしておりますが、*Influenzabacillus* の発育に何が必要かということは、上述した各研究者の報告を総合すればすでに解明されているようにも思えるのです。皆さんはどのようにお考えでしょうか。

話を 1897 年に発表された特記すべき二つ目の論文に戻します。それは Kretz<sup>23)</sup> が Pfeiffer の記述<sup>3)</sup>に反して *Influenzabacillus* は「インフルエンザ性気管支炎」以外の呼吸器感染症からも検出されるとしたことから始まります (註 6)。続いて 1901 年から

は麻疹、猩紅熱、ジフテリア、百日咳、あるいは扁桃炎などの鼻汁や咽頭粘液より *Influenzabacillus* が検出されたとする報告が次々と出されました (註 7)。これらの報告には *Influenzabacillus* のみならず、肺炎球菌、レンサ球菌、あるいは *Moraxella catarrhalis* などが同時に検出されたとする例、あるいは Pfeiffer の記述<sup>3)</sup>による *Pseudoinfluenzabacillus* と称する糸状の長い菌が観察されたとする報告も含まれていません (前号参照)。

このような多岐にわたる報告が出されるようになった理由には、血液寒天培地が使用されたからに他なりません、いつの時代にも共通することではありますが、註 7 に記したように検査材料が鼻汁や咽頭粘液に及ぶに従って、無菌操作に欠ける培養、あるいは菌の同定や病原性の確認が粗雑になってきているとの感は拭えません。

これらの混沌とした中で百日咳の論議も繰り返されました。その中に前述した 1897 年に特記すべき三つ目の論文が Spengler<sup>34)</sup>によって出されました。その論文は百日咳患者の喀痰からは *Influenzabacillus* に極めて類似するが、同菌に比しては多少太くて球状の菌が純培養状に観察され、そこには *Pseudoinfluenzabacillus* 様の糸状の桿菌も含まれるというものでした。そして、何よりも重要なことはこれらの菌は *Influenzabacillus* と同様にヘモグロビン含有培地でのみ発育するというものでした (図 2-a, b)。

この論文に対する反応にもさまざまなものがありました (註 8)。1901 年に Jochmann & Kruse ら<sup>35)</sup>によって発表された論文は極めてユニークです。彼

註 5: X 因子、V 因子の発見は Thjötta T, Avery OT. Studies on bacterial nutrition, III. Plant tissue, as a source of growth accessory substances, in the cultivation of *Bacillus influenzae*. J Exp Med 1921; 34: 455-466. あるいは Thjötta T, Avery OT. Proc Soc Exp Biol Med. 1920-1921; 18: 197. を参考文献としているものもありますが、X 因子、V 因子と明確に記述している論文は文献 22 です。

註 6: 急性呼吸器感染症から *Influenzabacillus* が検出されたという報告は Kretz の他に Elmassian (1899 年)、Rosenthal (1900 年)、Washbourn (1902 年) (文献 24 ~ 26) などからも出されております。多少余談になりますが、フランスには元々 *Influenzabacillus* のインフルエンザ病原説には懐疑的なところがあって、Rosenthal に至っては 1903 年に *Influenzabacillus* は雑菌であるとまで極言しております (文献 27)。

註 7: 麻疹、水痘、猩紅熱、ジフテリア、百日咳、あるいは扁桃炎の鼻汁や咽頭より *Influenzabacillus* が検出されたとする報告は、1901 年 Süsswein (文献 28)、同年 Leiner (文献 29)、同じく Jehle (文献 30)、1903 年 Liebscher (文献 31)、1904 年 Kleinnberg (文献 32)、1905 年 Auerbach (文献 33) などがありますが、それらの疾患からの *Influenzabacillus* の検出率は 5% から 100% まで広範な範囲に及んでおります。中でも Jehle (文献 30) の報告では猩紅熱 48 例の肺より 10 例、扁桃より 6 例、血液より 22 例、水痘 9 症例の肺より 9 例、血液より 5 例、百日咳 24 症例の肺より 24 例、血液より 12 例検出と、ことに血液からの検出例が多く記載されており、些か首を傾げたくなるものもあります。

註 8: 百日咳の起炎菌については、1870 年代より原生動物や球菌あるいは桿菌などの報告もありますが、検鏡が主たる論文です。Spingler の報告後には Spingler の記述に類似するが非ヘモグロビン培地に発育する菌の報告 (Czaplewski & Hensel. Dtsch med Wochnschr. 1897; 37: 586) や、運動性を有する小桿菌がの報告 (Koplik. Centrabl Bact. 1897; 22: 222)、並びにそれらの追試の報告がありますが、いずれも Spingler によって否定されていますので、それらの論文は簡略に記すのみとしました。

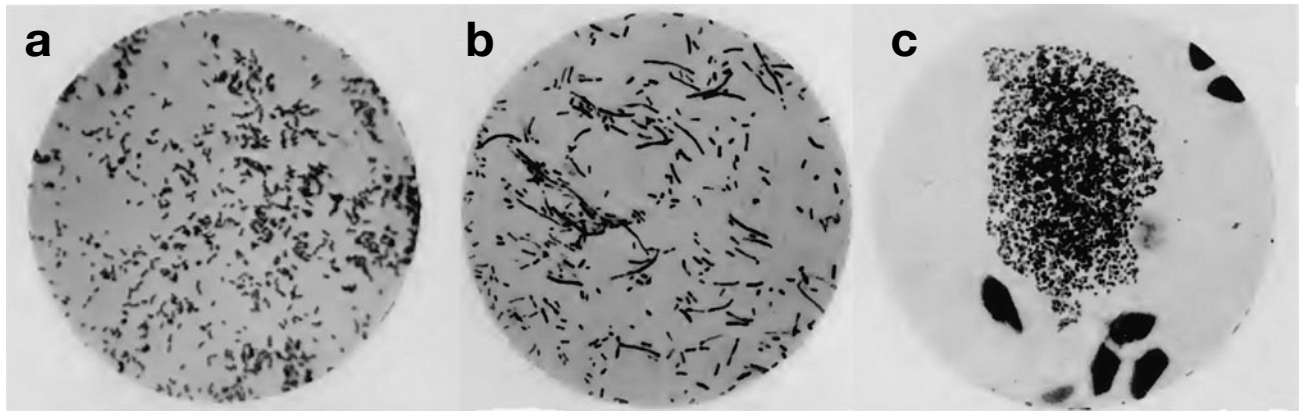


図 2

a) Scheller R. Die Gruppe der hamoglobinophilic Bakterien (文献 42) に掲載されているフクシンで染色された *Influenzabacillus* の培養後の検鏡所見である。Pfeiffer のオリジナル写真 (× 1000) と記載されている。b) 百日咳患者の喀痰の血液寒天培地培養後 24 時間経過した後に観察された *Influenzabacillus* 類似菌の検鏡所見である。菌はすでに丸みを失い、中に長い糸状の桿菌が混在している。当時、この長い桿菌は Pfeiffer の言う *Pseudoinfluenzabacillus* なのか、百日咳に由来する菌の特徴なのかということも議論されていた。また、この長い桿菌を再培養すると短い桿菌になることも論議された。Devis J. The Bacteriology of whooping-cough (文献 44) より引用、石炭酸フクシン染色。(× 1200) を拡大したと記載されている。c) Pfeiffer の記述に従って、寒天培地上に新鮮血の 1 滴を白金耳で画線塗抹して、その上に *Influenzabacillus* を接種した際に見られた *Influenzabacillus* の集落像 (× 1000)。集落の周囲に白血球が見られているのが印象的である。石炭酸フクシン染色。Beck M. Influenza. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. Ed Kolle W, Wassermann A. Bd III. Verlag von Gustav Fischer, Jena. 1903 より引用

らは 31 症例 (剖検例 3 例を含む) の百日咳患者の喀痰の培養結果から検出された *Influenzabacillus* 類似の菌を、染色性に劣りヘモグロビン含有培地でのみ発育する菌 (A グループ)、ヘモグロビン含有の有無に関わらず発育する菌 (B グループ)、ヘモグロビン非含有培地でも発育するがグラム染色でよく染まる菌 (C グループ) の 3 群に分類し、検出頻度の高い A グループの菌を百日咳の起炎菌と考え、*Bacillus pertussis* Eppendorf と称することを提案しました。そして 1903 年には百日咳の生存例 60 例と同剖検例 23 例の全例から *B. pertussis* Eppendorf を検出したと報告<sup>36)</sup> しております。

しかし、実際のところ培地上での *B. pertussis* Eppendorf と *Influenzabacillus* の鑑別は困難でありました。1905 年 Wollstein<sup>37)</sup> は百日咳患者の喀痰から *B. pertussis* Eppendorf を検出し、検出菌とその菌が検出された患者血清との間での凝集反応を実施し、

200 ~ 500 倍の希釈血清で凝集反応は認められるが、これらの血清と *Influenzabacillus* との間には凝集反応は認められないと報告しております。その一方で、*B. pertussis* Eppendorf 培養後 24 時間以上経た菌での凝集反応は必ずしも成功しないと注目すべき記述をしております。

1906 年 Bordet & Gengou ら<sup>38)</sup> は百日咳菌分離用の培地 (グリセリン添加馬鈴薯寒天培地) を開発しました。1908 年に Wollstein<sup>39)</sup> はその追試を行い、Bordet & Gengou 培地では初期の百日咳患者の喀痰や剖検例の肺からは *B. pertussis* Eppendorf は確実に検出されるが、発症 2 週間を経過した患者からは検出され難くなり、替わって *Influenzabacillus* が純培養状に検出されると報告しております。このように百日咳菌の起炎菌や培養法については肯定とも否定ともつかない論議が交わされていたのが当時の実情です (註 9)。

註 9: Bordet-Bengou 培地には *Influenzabacillus* も発育しました。ただし、*Influenzabacillus* の集落には溶血が見られないなどが鑑別点として挙げられていました。一方、Bordet & Gengou らはすでに *B. pertussis* Eppendorf には継代するとコロニーの形状もグラム染色での菌型も変化していくことを確かめていて、この論文発表に先立って補体結合反応によって両菌の鑑別はできると報告 (文献 40) しております。Wollstein はその追試 (文献 41) をも行っておりますがい、必ずしも彼等の補体結合反応の結果を全面的に支持するには至りませんでした。その理由には *Influenzabacillus* の抗原性と百日咳菌の継代培養に見られる抗原の変異などが共に関係していると考えられますが、百日咳菌が第 I 相から第 III 相まで変異することが明らかになったのは、1930 年代に入ってからのことです。

1913年Scheller<sup>42)</sup>によって“Die Gruppe der hamoglobinophilen Bakterien”と題する総説が *Influenzabacillus* と *Pseudoinfluenzabacillus* と百日咳菌を含めて書かれています。また、1922年にデンマークのKristensen<sup>43)</sup>はスペイン風邪流行時の病原微生物検索を振り返って、“Haemoglobinophilic bacteria”と題する総説を書いています。実のところ“Haemoglobinophilic bacterium”なる用語を提案したのは、1902年のGhonら<sup>18)</sup>によってであります。前述した米国のDevisも1906年に百日咳に関する膨大な論文<sup>44)</sup>を書いております。その論文のまとめには以下のような大意が記されております。

「百日咳患者の喀痰からは *Influenzabacillus* に類似する菌が6ヶ月間に渡って排出されている。それは痙咳期に最も多く排出されてヒトに感染する。しかし、動物に対する病原性はない。*Influenzabacillus* との鑑別は急務であるが、現状では誰もが賛成とも反対とも言える明確な発表をすることはできないであろう」。

それにしても、当時の麻疹や百日咳での死亡率の高さには心が傷みます。次号では、“Haemoglobinophilic bacteria”から外れて、脱繊維血液寒天培地が使用され始めてからの肺炎球菌やレンサ球菌に関わるお話をして行きたいと考えております。

## 文 献

- 1) Kitasato S. Ueber den *Influenzabacillus* und sein Culturverfahren. Dtsch Med Wochenschr. **2** : 28, 1892.
- 2) Pfeiffer R. Vorläufige Mittheilungen über die Erreger der Influenza. Dtsch Med Wochenschr. **2** : 28, 1892.
- 3) Pfeiffer R. Die Ätiologie der Influenza. Z. Hyg Infect. **13** : 357-386, 1893.
- 4) Lehmann KB, Neumann R. Atlas und Grundriss der Bacteriologie und Lehrbuch der speciellen bacteriologischen Diagnostik. Lehmann's medicinische Handatlant. Bd 10. Lehmann, München. 1896
- 5) Winslow CEA, Broadhurst J, Buchanan RE, et al. The families and genera of the bacteria. Preliminary report of the Committee of the Society of American Bacteriologists on characterization and Classification of bacterial types. J Bact. **2** : 505-566, 1917.
- 6) Koch R. Weitere Mittheilung über das Tuberkulin. Dtsch Med Wochenschr. **43** : 1189-1192, 1891.
- 7) Loeffler F. Ergebnisse weiterer Untersuchungen über die Diphtherie-Bazillen. Central Bakt. **2** : 102-106, 1887.
- 8) Hustin A. Principe d'une nouvelle methode de transfusion sanguine. J Med Bruxelles. **12** : 436-439, 1914.
- 9) Lewisohn R. Blood transfusion by the citrate method. Surgery Gynec Obstet. **21** : 37-47, 1915.
- 10) Lazarus A. Clinical features of anemia. in Nothnagel's Practice, Diseases of the blood. Ed Ehrlich A, v Noorden K, Lazarus A, Pinkus F and Stengel A. WB Trns Stengel A. Saunders & Comp, Philadelphia and London. pp172-184, 1905.
- 11) Latour B. The pasteurization of France. Trans Sheridan A, Law J. Cambrige, Mass and London, Harvard University Press. p90, 1993.
- 12) Koch R. Versuche über die Vormethbarkeit heisser wasserdampfe zu Desinfectinszwecken. Mittheilungen aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt. **1** : 322-340, 1881.
- 13) Beck M. Influenza. im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen Bd III. Ed Kolle W, Wassermann A. Vorlag von Gustav Fischer, Jena. pp 359-407, 1903.
- 14) Delius W, Kolle W. Untersuchungen über Influenzaimunität. Ztschr Hyg. **24** : 327-348, 1897.
- 15) Friedberger E, Reiter H. Die allgemeinen Methoden der Bacteriologie. im Handbuch der Pathogenen Mikroorganismen. Bd I. Ed Kolle W, Wassermann A. Vorlag von Gustav Fischer, Jena. p 314, 1912.
- 16) Grossberger R. Beiträge zur Bacteriologie der Influenza. Ztschr Hyg Infect. **25** : 453-476, 1897.
- 17) Cantani JA. Ueber das Wachstum des *Influenzabacillus* auf hemoglobinfreien Nährboden. Z. Hyg. Infect. **36** : 29-44, 1901.
- 18) Ghon A, Preyss W. Studien zur Biologie des *Influenzabacillus*. Centr Bakt, Abt 1, Orig. **32** : 90-105, 1902.
- 19) Neisser M. Ueber die Symbiose des *Influenzabacillus*. Dtsch Med Wochenschr. **29** : 462-464, 1903.
- 20) Luerssen A. Beiträge zur Biologie des *Influenzabacillus*. Centr Bakt, Abt 1, Orig. **35** : 434-439, 1904.
- 21) Davis DJ. *Hemophilus bacilli*, their morphology and relation to respiratory pigment. J Infect Dis. **4** : 73-86, 1907.
- 22) Thjötta T, Avery OT. Studies on bacterial nutrition, II. Growth accessory substances in the cultivation of *Haemophilus Bacilli*. J Exp Med. **34** : 97-114, 1921.
- 23) Kretz R. Influenzabeobachtungen im Jahren. 1897. Wien klin Wchschr. **10** : 877, 1897.
- 24) Elmassian M. Note sur un bacille des voies respiratoires et ses rapports avec le bacille de Pfeiffer. Ann l'institut Pasteur. **13** : 621-629, 1899.
- 25) Rosenthal G. Sur le coccobacille hémophile (coccobacille de Pfeiffer). Compt rend Soc Biol. **52** : 266-268, 1900.
- 26) Washbourn JW. The national history and pathology of pneumonia. Brit Med J. **2** : 1584, 1646, 1704, 1765, 1902.
- 27) Rosenthal G. Sur le saprophytisme du coco-bacille de Pfeiffer ou coccobacille hemophile, a propos de la note de

- Latapie. Compt rend soc biol. **55** : 1500-1601, 1903.
- 28) Süßwein J. Die Influenza bei Masern. Wien Klin Wchenschr. **14** : 1149-1151, 1901.
- 29) Leiner K. Ueber Influenza als Mischinfection bei Diphtherie. Wien Klin Wchenschr. **14** : 1001-1002, 1901.
- 30) Jehle L Uebel die Roll der Influenza als Mischinfection bei den exanthematischen erkrankungen unt das Vorkommen von Influenza-bacillen im blute.Ztschr Hyg. **22** : 190-196, 1901.
- 31) Liebscher C. Übel Influenzabacillenbefund bei Masern- und Scharlacher-krankungen. Prager med Wchenschr. **28** : 85-99, 1903.
- 32) Auerbach M. Ueber den Befund von Influenzabacillen in Tonsillen und Larynx, gleichzeitig ein Beitrag zur Frage der influenzaähnlichen Bacillen. Zs Hyg, Leipzig. **47** : 259-312, **48** : 65-66, 1904.
- 33) Kleineberger C. Ueber hamophile Bacillen. Dtsch med Wchenschr. **31** : 575-576, 1905.
- 34) Splingler C. Bacteriologische untersuchungen bei Keuchhusten. Dtdch med Wchenschr. **52** : 830-832, 1897.
- 35) Jochmann G, Krase P, Zur Aetiologie des Keuchhustens. Ztschr Hyg. **36** : 193-222, 1901.
- 36) Jochmann G. Ueber das fast constante Vorcommen influenzaähnlichen Bacillen im Keuchhusten-Sputum. Ztschr Hyg. **44** : 498-518, 1903.
- 37) Wollstein M. A study of the bacteriology of pertussis, with special reference to the agglutination of the patient's blood. J Exper Med. **7** : 335-342, 1905.
- 38) Bordet J, Gengou O. Le microbe de la conqueluche. Ann l'Inst Pasteur. **20** : 731-741, 1906.
- 39) Wollstein M. The bordet-Gengou bacillus of pertussis. J Exp Med. **11** : 41-54, 1908.
- 40) Bordet J, Gengou O. Sur l'existece de substances sensibilisatrices dans la plupart des serums antimicrobiens. Ann l'Inst Pasteur. **15** : 289-302, 1901.
- 41) Wollstein M. The bordet-Gengou bacillus of pertussis. J Exp Med. **11** : 41-54, 1908 .
- 42) Scheller R. Die Gruppe der hamoglobinophilen Bakterien. im Handbuch der Pathogenen Mikroorganismen. Bd 5. Ed Ed Kolle W, Wassermann A. Vorlag von Gustav Fischer, Jena. pp 1257-1324, 1913.
- 43) Krinstensen M. Investigations into the occurrence and classification of the haemoglobinophilic bacteria. Levin & Munksgaard Publishers, Copenhagen. pp 13-270, 1922.
- 44) Davis DJ. The bacteriology of whooping-cough. J Infect Dis. **3** : 1-36, 1906.