

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 — 12

血液含有培地導入前後における肺炎球菌とレンサ球菌
(その4)

帝京大学名誉教授
 こん の まさ とし
 紺 野 昌 俊
 Masatoshi KONNO

「血液含有培地導入前後における肺炎球菌とレンサ球菌」と題した本シリーズは、インフルエンザの病原体と目された *Influenzabachillus* の培養には血液が必要であることが明らかとなり、Hemoglobinophilic bacteria なる菌群 (註1) の出現と共に、血液含有培地の活用が細菌学発展の第2の出発点となったことを踏まえて、肺炎球菌とレンサ球菌について記すことにしたものでした。しかし、肺炎球菌の記述に多くのスペースを割く結果となり、レンサ球菌 (*Streptococcus*) については1868年にBillrothによって化膿創から見出されたことと、その発見にはListerによる石炭酸を用いた無菌的外科手術が関与していたこと、さらには1903年にSchottmüllerが脱繊維血液含有寒天培地を用いることによってレンサ球菌を *Streptococcus pyogenes* と *Streptococcus viridans* および *Streptococcus mucosus* の3群に分類したことを記すに止まっております (註2)。ただし、*S. mucosus* については胆汁溶解能を有することなどから、1913年には肺炎球菌のGroup IIIとして評価されるに至ったことをも記しました (註3)。

改めてレンサ球菌の記述をするには、再び前記Billrothの年代に戻らなければなりません。実は1800年代という世紀は丹毒に関わる重篤な感染症が頻発し、起炎菌が不明のままに当時の外科医を震撼とさせた時代でもあります。当時の疫学の大家Hirschの書¹⁾を見ますと、丹毒の章の冒頭にUnder the title of “Infective Traumatic Diseases”, we may place together three nosological forms, Erysipelas, Puerperal Fever and Hospital Gangrene, ……と書

かれています (註4)。丹毒、産褥熱および病院壊疽の3疾患は、病因分類学上からは伝染性の外傷性疾患として共通の位置に置かれるべきであろうとの意であります。それほど、当時は丹毒が地域のみならず病院内感染としても多発し、それらの中には悪性ジフテリアにも類似する悪性丹毒 (Malignant Erysipelas, septic sore throat) が発生していたことに加えて、産褥熱との関係も論ぜられた時代であります。

同書¹⁾に記載されている悪性丹毒の症状を略記しますと、当初の発熱は緩やかなものと急激なものがありますが、患者は頭部や脊背部と併せて四肢の疼痛を訴え、間もなく嚥下痛と扁桃周辺粘膜の膨化と発赤が認められ、それも束の間、歯肉から頬部に及ぶ部位が壊死に陥り、その病変は喉頭や気管支のみならず鼻腔全体や腋窩に広がり、結合組織は崩れ、切開すると筋肉や骨までが露出するというものでした。多くは6~8日以内に死亡したと記されております。また、北米では悪性丹毒の集団流行が1822年から1881年の間に67件に及んだとも記してあります。今日でいう劇症型A群レンサ球菌感染症 (TSLS: 通称人喰いバクテリア) であったことに間違いはないようです。

また、同書では丹毒流行時に多く見られる病院壊疽 (Hospital gangrene) に加えて、南北戦争、普墮戦争あるいは普仏戦争の際にみられた病院壊疽の問題¹⁾をも取り上げ、丹毒や産褥熱あるいはジフテリアとの関係をも論じております。中でも病院壊疽には病巣の周辺に異常な赤味が見られる症例が多いこ

註1: 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. Modern Media. 2012; 58: 96-101を参照してください。

註2: 本シリーズ“臨床微生物学の礎を築いた人々-9”、“血液含有培地導入前後における肺炎球菌とレンサ球菌(その1)” (Modern Media. 2012; 58: 127-132)を参照してください。

註3: 本シリーズ“臨床微生物学の礎を築いた人々-10”、“血液含有培地導入前後における肺炎球菌とレンサ球菌(その2)” (Modern Media. 2012; 58: 159-165)を参照してください。

註4: Hirschの原著は第2版として von Ferdinand Enke, Stuttgartから独文で発行されたものですが、丹毒の章の冒頭に記されている文面は英文の方が理解し易いと考え、1885年に発行された英訳版より引用しました。なお、参考文献1)には猩紅熱、丹毒、産褥熱、病院壊疽の章を一括して記しました。

とから、丹毒との関係が疑われると指摘していることが注目されます。

当時の悪性丹毒は欧州諸国でも多発しておりました。しかし、そこでは咽頭のみならず、体幹や四肢において発症するものが多く見られ、しかも創傷感染の入り口が明らかでない例も見られているところに特徴がありました。当時の外科学書^{2~6)}(註5)を読みますと共通して書かれている部分があります。その共通の部分とは丹毒についての記述の冒頭で、いずれも古代ギリシャの医学を回顧することから始まり、次いで現状における悪性丹毒伝染の実態と発症から死に至る悲惨な病態を、それらの事例を報告した医師の名前と共に記述していることです。当時の丹毒そのものは顔面や頭部に見られる特有の赤味を帯びた炎症性の疾患で4~5日で改善すると理解されていたようで、その論拠には古代ローマから伝わるガレノスの四大体液説も横たわっており(註6)。つまり、当時の外科学書は、軽症に経過する丹毒と悪性丹毒との関連をどのように関連付けるかというところに戸惑いがあったようです。その大要をまとめると以下ようになります。

- ・丹毒 (erysipelas) なる病名は古代より使用されているが、ヒポクラテスは「丹毒には特発性 (idopathic) と外傷性 (traumatic) のものがある、あるいは創傷性と非創傷性のものがある。erysipelas が内部から外部に伸びる際は好意的な症状 (favorable symptom) であるが、内側面に移動する場合には致命的 (deadly one) である」。
- ・丹毒に罹患したヒトからの感染力は極めて強力で、接触したヒトへの感染のみならず、ベッドや手

術台あるいは病室の環境からでも容易に感染する。感染者の隔離と環境の消毒が極めて大切である。

- ・診断上重要なことは、初期の頭部や脊背部や四肢の疼痛を重視し、なおかつ丹毒の病変の表面からの深さを見分けることで、1) 皮膚に局限した丹毒、2) 蜂巣炎が皮下の浅い組織までに限られている丹毒、3) 蜂巣炎の範囲が瀰漫性で皮下に深みを感じられる丹毒を判別することが重要である。

これらの記述の背景には、重症化した丹毒の病院内感染のみならず、1847年にSemmelweisによって発せられた産褥熱の予防に関する学説^{7,8)}(註7)の影響もありました。また、それに次ぐListerの石炭酸消毒法(註2)との関連もありました。にも関わらず、産褥熱の流行はHirschの記述¹⁾によりますと、1800年から1879年までの間に240篇の報告があり、丹毒との関連が論ぜられた報告もまた30篇に達しています。

時はPasteurやKochによって細菌の発見と感染症との関わりが明らかにされ、多くの研究者がさまざまな疾病と細菌との関係を見出そうとしていた時代であります。しかし、細菌培養の技術は確立されておらず、顕微鏡による観察が主体の時代でもありました。つまり、顕微鏡による観察のみではヒトに限らず動物や植物からもさまざまな菌が検出され、Kochが示した動物による感染再現実験で検証する以外に病原性を確かめる適当な手立ては見当たらなかった時代です。ことにレンサ球菌については丹毒や蜂巣炎といった外科的な病巣のみならず、産褥熱といった敗血症を伴う疾患や、やや後年での出来事となりますが猩紅熱や扁桃炎などの疾患からも検出され⁹⁾(註8)、

註5: 1800年代に発行された外科学書は手許に収集したものだけでも13篇ありますが、ここではFehleisenによって丹毒の起炎菌がレンサ球菌であることが判明した前後の代表的な書のみを紹介しました。これらの書の中には、1800年代の初期に書かれたものが、丹毒の病変と共に改訂版として発行された書が含まれています。また、これらの書に記載されている悪性丹毒の実態を報告した原著は極めて多数にのぼりますので、ここでは省略しました。

註6: 当時の社会ではヒポクラテスの医学を継承していると専ら評せられていたローマのガレノス(AD130年頃)が提唱した4大体液質(病気は粘液、血液、黄胆汁、黒胆汁のいずれかの不調に由来する説)が支配的な考え方で、丹毒は血液の胆汁質への変化による病変と考えられておりました。また、当時の丹毒は顔面あるいは頭部に局限しているものが多かったようです。

註7: Semmelweisは当時オーストリアの支配下にあったハンガリーの生まれです。そのこともあってウイーンの総合病院で産婦人科医として学ぶ環境は、決して恵まれたものではありませんでした。彼の産褥熱の発症防止に対する学説は一般には1847年に発表されたとされていますが、その発表は彼自身の名前で発表されたものではなく、1841年から1846年に至る医療従事者の手洗い励行が産褥熱の発症に如何なる効果をもたらしたかという彼の統計資料が往時の医薬誌の編集者の目に留まって発表されたものです(文献7)。時のウイーンは1848年革命の真っ只中にありました。Semmelweisは職を解かれ、彼の学説もまた激しい非難を浴びました。しかし、HirschのようにSemmelweisの説を真実と受け止めた医学者が、当時から居たことも特筆すべきことです。Semmelweisの名前による医学書は1861年に至って初めて発表されています(文献8)。

註8: 猩紅熱発症の原因は細菌(micrococcus)によると最初に発表したのはKleinと言われていますが、その報告は英国のBartholomew's Hospitalで行われたLecturerで、その記録が保存されていたことから、ここでは文献9として掲載しました。ただし、その文面は猩紅熱で死亡した患者の心血から分離されたmicrococcusが、ミルクからも牛の乳房からも検出されたという報告で、このことは文献10とも関係しますが、milk-borne epidemics of tonsillitisとして次号で詳述することにします。

さらには腎炎や関節炎や心内膜炎あるいはリュウマチとの関連¹⁰⁾(註9)もあって、それらの疾患から検出されるレンサ球菌の病原性が単球菌の存在と共に多くの研究者によって論ぜられた時代でありました。

冒頭に記した Billroth が化膿創から見出したレンサ球菌の病原性の論述についても、クレームが直ぐに Ranke¹¹⁾(1874年)から出されています。それは Lister の局所消毒法が施行されていた創傷部位であっても時にレンサ球菌を含む単球菌が豊富に見出され、発熱もないままに治癒していく例もあるというものでした。これに対して肺炎球菌の最初の観察者である Klebs¹²⁾は、Ranke が観察した外科的病巣は Lister の消毒法が十分ではなかったのではないのかという批判を出しております。Ranke もまた、それに対する詳細な反論¹³⁾をしております。

論争はこれだけで収まりませんでした。英国の Cheyne は Lister の消毒法が施行されていても手術創に微生物が発生してくることに疑問を抱いて、1879年に興味ある実験結果を発表¹⁴⁾しております。それはキュウリの浸出液を無菌化してフラスコに入れ、それに Lister の石炭酸消毒法が施行された症例

の創傷分泌物を投入して、キュウリ滲出液が混濁するか否かを確認したことです。混濁した際には単球菌が検出される場合もありました。しかし、そのような症例においても実際の創傷部位の炎症は進行していないことを確かめております。また、その単球菌を家兎の静脈内に注入しても発症には至りませんでした。対照とした Lister の消毒法が施行されていない創傷分泌物の投入では滲出液は常に混濁し、強い腐敗臭を有する桿菌が観察されたと記しております。結局、Cheyne はこれらの単球菌は創傷のみならず、環境からも分離される菌で無害と記せざるを得なかったようです(註10)。

当時のレンサ球菌の記述をするには、単球菌の記述と輻輳せざるを得ないのですが、英国の Ogston は1880年までの間に64例の蜂巣炎の膿汁を顕微鏡下で観察し、17例からはレンサ球菌、31例からはクラスターを形成する単球菌、14例からは両者の混合、2例からは双球菌を見出したと報告¹⁵⁾(註11)しております(写真1)。そして単球菌のみが検出された菌をマウスの血管内に投与すると敗血症が惹起されること、皮下の投与では膿瘍が形成され

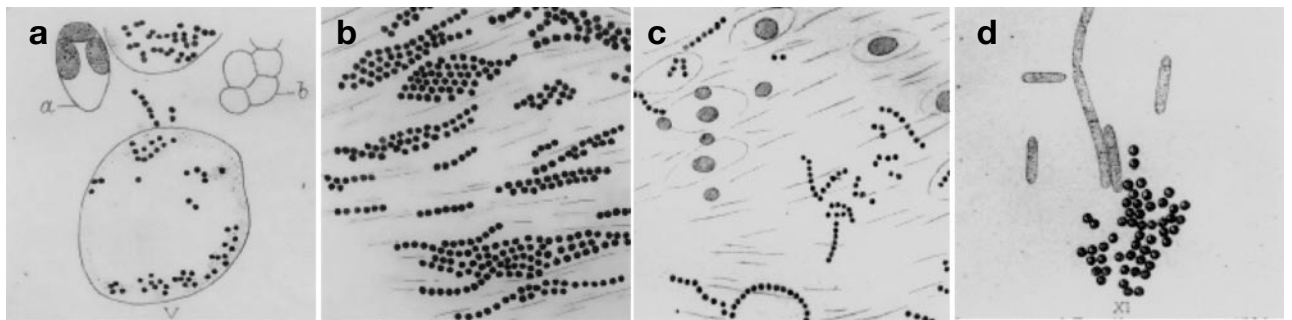


写真1

上記の写真は Ogston が64例の蜂巣炎患者の膿汁を顕微鏡下で観察した際の17枚の写真の一部である(文献16より引用)。すでに色褪せていて写真に印字されている文字も薄れていて、改めて掲載するのは不相当との批判もあるであろうが、検出される菌の同定も不明確であった時代の観察記録として、その一部を転写することとした。標本は総て切開開放されていない蜂巣炎から注射器あるいはメスで膿汁を採取したとしてある。また、直ちにプレパラートに塗抹、火炎固定の後にアニリン色素で染色したとも記している。従って、赤血球は輪郭のみ、白血球も核と辺縁のみが染め分けられている(写真a)細胞や桿菌もまた核のみが染まっている(写真c, d)。倍率は殆どが1600倍と記してあるが、各写真についての逐一的な説明は記載されていない。顕微鏡下での観察だけでは多くの標本では観察される球菌が単球菌であるのかレンサ球菌であるのか、見分けのつかない像が多いと記しているのが印象的である(写真bがその典型)。写真aはブドウ球菌、写真cはレンサ球菌、写真dはブドウ球菌と桿菌の混合と説明しているが、個人的な感想を述べれば、これらの像には白血球が認められるものが少なく、しかも貪食像が見られていないのが不思議である。

註9: 猩紅熱と腎炎や心内膜炎あるいはリュウマチなどとの関係は、この文献が発表された以前より論ぜられていましたが、より明確に関係が論ぜられたのは、この論文が発表された頃からです。

註10: 創傷部位の顕微鏡下での観察は、既に Rindfleisch (Virchows Arch pathol Anat. 1872: 54) や Cohn (Beitrag Bio Pfl. 1875: 3) によっても記述されていますが、ここでは病原性についてユニークな実験をした Cheyne の論文を挙げました。

註11: Ogston の論文は英国で記述されたものですか、投稿先はドイツの外科学雑誌です。当時の医学研究の中心はドイツにあったことによるものと思われます。

ることを確かめ、外科領域における単球菌の役割を発表¹⁶⁾ (註12) しております。しかし、その片側で膿瘍を形成しない単球菌があることをも認めていることが重要な点でした。

このOgstonの発表は石炭酸による消毒法の元祖ともいべきListerから批判¹⁷⁾ を受けました。Listerの言い分は膿中に単球菌が存在することは認めるが、それは創傷の炎症に伴う2次感染菌であって、石炭酸消毒法を実施しても惹起してくる炎症の原因にはもっと他のものがあるはずだというものでした。Listerは石炭酸の消毒法に余程の自信を持っていたようですが、炎症の原因は細菌以外にあるとすると、やはりガレノスの学説が見え隠れしているようです(註6)。それでもOgstonは前述した膨大な資料を論文として1882年に発表¹⁸⁾ しております。そして、これらの単球菌はBillrothが提唱するStreptococcusとは明らかに異なる化膿菌であると明記し、Staphylococcusと称することにしております(註13)。

前述したようにOgstonが蜂巣炎で観察した菌にはレンサ球菌も含まれておりました。1882年、ドイツのFehleisenはレンサ球菌について注目すべき論文¹⁹⁾ (註14) を発表しました。即ち、丹毒で発赤している皮膚のリンパ管と皮下脂肪組織中にレンサ球菌が増殖していることを観察し、丹毒は特定の連鎖球菌によって惹起されると考えました。そして、丹毒の発赤部位の皮膚切片をブイヨンゲラチン培地あるいは血清固形培地上で培養し、得られたレンサ球菌を家兎の耳に接種して丹毒が形成されることを確かめました。

しかしながら、さらに注目すべきことは、かねてよりBusch²⁰⁾ (1868年)によって報告されていた丹毒による癌性腫瘍の治療実験(註15)に取り組み、7例の肉腫や乳癌の患者に同菌を接種し、丹毒が再現されると共に腫瘍が部分的に退化することを報告²¹⁾ していることです。このようにしてFehleisenは丹毒を惹起するレンサ球菌を、後に*Streptococcus erysipelatos*と称する(註16)ことになるのですが、当時の彼は*S. erysipelatos*を蜂巣炎由来のレンサ球菌とも峻別しております。それほど当時のレンサ球菌の鑑別法には適切な方法がなかったというべきでしょう。

1984年、もう一人のドイツの外科医Rosenbach²²⁾も創傷由来の膿について研究しておりました。観察された菌にはレンサ球菌もブドウ状球菌もありました。彼はそれらの菌の病原性を確かめるために分離培養して家兎やマウスに接種しましたが、必ずしも化膿創を形成するに至らない菌もありました。そのことより、彼はこれらの菌は単一の菌種ではないと考え、再現実験で化膿創が形成されたレンサ球菌を*Streptococcus pyogenes*、化膿創を形成する*Staphylococcus aureus*、それ以外の*Staphylococcus*は白色の集落を形成することから*Staphylococcus albus*と命名しました(写真2)。

Rosenbachはもちろん*S. pyogenes*と*S. erysipelatos*との関連をも調べています。そのために両菌のゼラチン寒天培地あるいは血清寒天培地上での集落を観察し、*S. erysipelatos*の集落はやや不透明で、古くなるとシダの葉に似た樹木状の形態を形成するが、*S.*

註12:Ogstonの1881年の論文は英国医師会の科学助成金による研究成果を文書化したもので、7頁に亘る膨大な論文で、16枚の膿瘍由来の膿汁の検鏡写真が添付されています。もちろん、単球菌のみならず、丹毒由来のレンサ球菌も含まれています。

註13:Ogstonがさまざまな膿瘍において観察された資料をまとめたもので、2篇に分かれて出版されていますが、Ogstonが敗血症から検出された毒性の強い単球菌を*Staphylococcus*と命名したのは、正確にはこの論文(文献18)です。

註14:丹毒の病原微生物の検索は、Fehleisen以外にもVolkman(Handbuch Chirurgie Path. 1869)、Hüter(Berlin klin Wochenschr. 1869)、Lukomsky(Virchow's Arch. 1870)、Billroth & Ehrlich(Langenbeck's Arch. 1876)、Tillmanns(Deutsche Chirurgie. 1880)らによっても行われています。中には膿汁を直接家兎の耳に注射して丹毒を再現した論文もありますが、菌を分離して動物実験に成功したのはFehleisenが初めてでした。Fehleisenの原著は1882年に発表されておりますが、ここでは1886年にLondonで発行されたCheyneの編集による13名の研究者による原著論文集によりました。

註15:ドイツの医師Bushは癌に丹毒が併発した患者において、癌腫瘍が丹毒の回復後に退行していることに気付いて、その後癌患者に故意に丹毒を接種し、腫瘍が収縮することを1868年に報告しております(文献20)。そのことに伴って、当時のドイツでは悪性腫瘍患者に丹毒を接種することを試みる機運があり、Fehleisenもまたその機運に基づいて*Streptococcus erysipelatos*を悪性腫瘍患者に接種し、丹毒の発現と悪性腫瘍の治療効果を共に検証しようとしたということです(論文21)。今日では考えられないことですが、この細菌による療法は米国の医師Coleyに受け継がれ(米国では3名に接種され、2名が死亡しています)。その後の記録によれば、さまざまな細菌の抽出物(Coley's toxin)が癌患者に試みられていたようです。

註16:*Streptococcus erysipelatos*という菌名はFehleisenが当初の丹毒から見出した際に命名されたという説もありますが、実際はRosenbachが自らが見出した*S. pyogenes*とFehleisenが丹毒から見出したレンサ球菌を鑑別するために、その菌を*S. erysipelatos*と命名して、Fehleisenの了解を得たと彼の論文(文献22)には記されています。

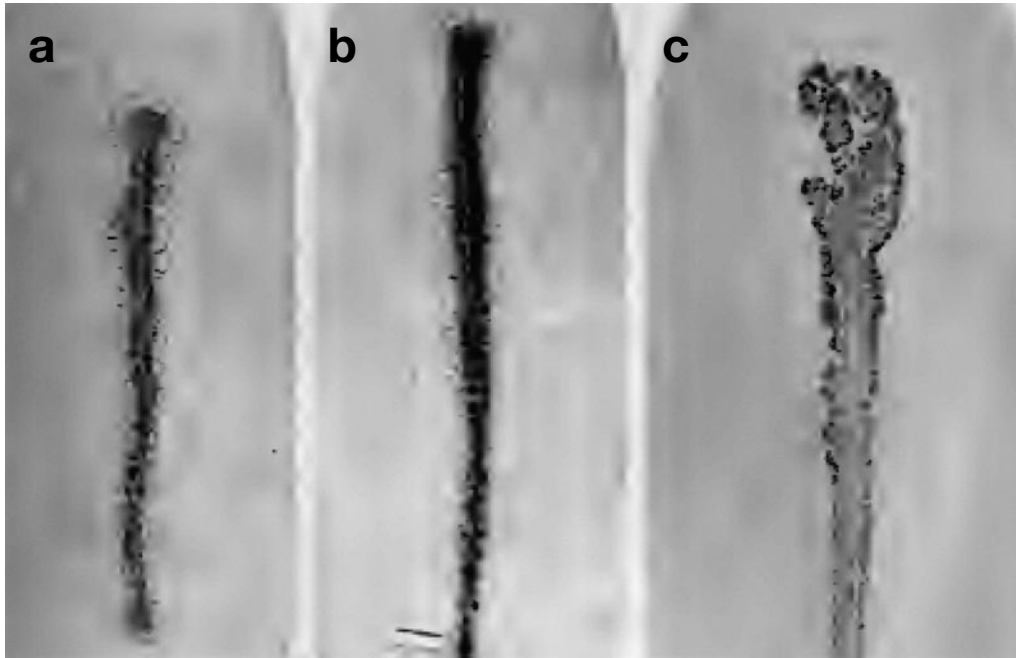


写真2

Rosenbach の論文 (文献 22) の末尾に掲載されている写真の一部である。これらの写真には、Rosenbach の命名による *Streptococcus pyogenes* や *Streptococcus erysiparatos* のみならず、*Staphylococcus aureus* や *Staphylococcus albus* の写真もカラー写真として掲載されているが、当時の技術によるものと解されるが、集落の黄色を際立たせるために背景を黒くしており、しかも色褪せていて鮮明に複写できないのが残念である。掲載した写真は **a** が猩紅熱に続発した頸部蜂巣炎由来のレンサ球菌、**b** が壊疽が進行中の膿瘍由来のレンサ球菌、**c** が丹毒由来のレンサ球菌と記されているが、何れもゲラチン寒天培地での培養らしく、培地が溶けているようで、立体像は不鮮明である。当時は写真のように一直線に培地に塗抹したようで、Rosenbach の言う *S. pyogenes* と *S. erysiparatos* の古くなった集落上に見られる樹枝状の変化は必ずしも明確ではない。

pyogenes はアラビアゴムの木の葉に似た形態を形成する。さらには *S. erysiparatos* は組織の周辺に拡散する能力はあるが化膿を惹起させる毒力はない、丹毒に膿が生じた際には *S. pyogenes* が共存していると、些か首を傾げたくなるような記述もしております。また、膿血症が惹起された場合には *S. aureus* より *S. pyogenes* の方が毒力が強いとも述べています。

いずれにしても、まだ脱繊維された血液寒天培地が考案された (1897 年) (註 2) 以前の研究です。菌種の同定や病原性については不確実なことが多かったことは事実です。*S. erysiparatos* と *S. pyogenes* は 1889 年にパリのパスツール研究所に在籍していた Widal²³⁾ によって意義が申し立てられました。二つ

の菌種は異なる菌種ではなく、Pasteur が 1879 年に発表²⁴⁾ した産褥熱の起炎菌と同一というものでした (註 17)。

かくて、レンサ球菌については病原性を有する菌と無害と考えられる菌の区別のみならず丹毒や猩紅熱あるいは産褥熱を引き起こす菌の差別化、さらには敗血症性咽頭炎 (septic sore throat) などの流行病の解明という新たな再出発点に立たざるを得なくなりました。ことに 1900 年代に入ると、milk-born とも言われる集団的な septic sore throat が欧米の各地で発生し、動物由来のレンサ球菌との関連をも含めて、さらなる防疫体制を構築しなければならないという問題も生じてきました^{9, 10)}。次回には上述

註 17: Pasteur は 1875 年、膿瘍の研究のためにパリの病院を訪れ、さまざまな膿瘍を顕微鏡下で観察し、球状の微生物がベアーあるいはチェーン状に繋がっているのを見出したと記しております。また、後日産褥熱で死亡した患者の血液から長いレンサ状に繋がる球菌を見出し、それらの連鎖した球菌を micrococcus と称したとの記述もあります。そのことからすれば、レンサ球菌の発見者は Pasteur であるのかもしれませんが、ただ、Pasteur は細菌の培養には固形培地ではなくブイヨンに頼っていたところに、その菌の実態を示すに至らなかったところがあるのかもしれませんが (本シリーズ“臨床微生物学の礎を築いた人々-1”、“Diplococcus-pneumoniae と称せられるまでに活躍した人々 (その 1)”をも参照してください)

した新たな再出発点を含めて、血液培地使用後のレンサ球菌にまつわるお話をして行きたいと考えております。

文 献

- 1) Hirsch A. Scarlet fever..Handbook of Geographical and Historical Pathology. Vol 1. Trans Creighton C. New Sydenham Soc. Lond. pp 171-196, 1883. Erysipelas. Ibid. Vol II. pp 389-415, 1885. Puerperal fever Ibid. Vol II. pp 416-475. Hospital Gangrene. Ibid. Voll II. pp 476-491
- 2) Morgan De Campbell., Revised Hunt W. Erysipelas. A system of surgery, theoretical and practical. 2nd. Ed Holmes T. Revised Packard JH. Vol 1. pp 523-545, 1881.
- 3) Fagge CH. The principles and practice of medicine. J & A Churchill, Lond. pp 264-272, 1886.
- 4) Gant FJ. The science and practice of surgery. Bailliere, Tindall &x, Lond. pp 340-354, 1886.
- 5) Lenhartz H. Erysipelas and Erysipeloid. Nothnagel's Encyclopedia of Practical Medicine. Ed Moore JW. Trans Stengel A. WB Sanders & Co. Philadelphia & Lond. pp 425-538, 1902.
- 6) Von Lingelsheim W. Streptokokken. Handbuch der pathologischen Mikroorganismen. Bd 3. Ed Kolle W & Wassermann A. von Gustav Fischer, Jena. pp 303-358, 1903.
- 7) Ferdinand H. Hochst wichtige Erfahrungen uber die Aetiologie der an Gebaranstalten epidemischen Puerperalfieber. Zeitschr Gesellschaft Arzt Wien. 4 : 242-244, 1847.
- 8) Semmelweis IP. Die Aetiologie, der Begriff und die Prophylaxis des Kindbettfiebers. CA Hartleben's Verlage-Expedition, Pest, Wien und Leipzig. pp 1-543, 1861.
- 9) Klein E. The etiology of Scaret fever. Proceeding of the Royal Society of London (1854-1905). 42 : 158-161, 1887-01-01.
- 10) Smith T, Brown JH. A study of streptococci isolated from certain presumably milk-borne epidemics of tonsillitis occurring in massachusetts in 1913 and 1914. J Med Res. 31 : 455-502, 1915.
- 11) Ranke HR. Die Bacterien-Vegetation unter dem Lister'schen Verbands. Zentbl Chir. 1 : 193-194, 1874.
- 12) Klebs E. Beitrage zur Kenntnis der pathogenen Schistomyceten. Arch exp Path Phamak. 3 : 305-324, 1875.
- 13) Ranke HR. Zur Bakterienvegetation unter dem Lister'schen Verbands. Dtsch Ztschr Chir. 7 : 63-68, 1876.
- 14) Cheyne WW. On the relations of organisms to antiseptic dressinga. Trans pathol Soc. Lond. 30 : 557-582, 1879.
- 15) Ogston A. Ueber Abscesse. Arch klin Chir. 225 : 588-600, 1880.
- 16) Ogston A. Report upon Micro-organisms in surgical diseases. BMJ. 1 : 369-375, 1881.
- 17) Lister J. An address on the relation of micro-organisms to inflammation. Lancet. 2 : 659-698, 1881.
- 18) Ogston A. Micrococcus poisoning, Sapræmia. J Anat Physiol, Lond. 17 : 24-58, 1882.
- 19) Fehleisen F. Mittelheilungen aus der Würzburger chirurgische Klinik. 5. Ueber Erysipel. Dtsch Ztschr Chir. 16 : 391-260, 1882. Recent essays by various authers on bacteria in relation to disease. On erysipelas. Ed WW Cheyne. New Sydenham Soc, Lond. pp261-286, 1886.
- 20) Busch W. Aus der Sitzung der medicinischen Section vom 13 November 1867. Berlin Klin Wchenschr. 5 : 137, 1868.
- 21) Fehleisen F. Ueber die Zuchtung der Erysipelkokken aufkünstlichen Nährboden und ih Übertagbarkeit auf den Menschen. Dtsch Med Wochenschr. 8 : 553-554, 1882.
- 22) Rosenbach FJ. Mikro-Organismen bei den Wundinfektionskrankheiten des Menschen. JF Bergmann, Wiesbaden. pp6-27, 1884.
- 23) Widal F. Étude sur l'infection puerpérale, la phlegmasia alba dolens et l'érysipèle. Steinheil, Paris. pp5-166, 1889.
- 24) Pasteur L. Septicémie puerperale. Bull Acad Med. 2 : 256-260, 1879.