

## 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 — 14

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6)

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

前号では、外科的創傷や産褥熱の患者に猩紅熱様発疹や高熱が見られる症例がありながらも猩紅熱に結びつかなかったことや、猩紅熱患者の回復期に腎炎を発症して死亡する例が多く見られたことから、腎の病理学的所見に論議が加えられたことなどを記してきました。さらに猩紅熱にレンサ球菌が関与していることが臨床的にほぼ明らかになりながらも確証に至らなかった理由には、それらの抗血清が血清学的に一致しなかったことをも記しました。そしてその頃を境として、漸くにして血液寒天培地上で明白な溶血を示す菌 (*Streptococcus pyogenes*) と緑色の変化を示す菌 (*streptococcus viridans*) があることが明らかになってきました。しかし、*S. viridans* とされた菌には定常性が見られないというクレームが直ちに発せられました。かくて、レンサ球菌は血清学的分類ではなく、各種炭水化物に対する発酵パターンから分類することが試みられましたが、これもまた一様性に乏しいというクレームを受けることになりました。

このように、前号ではレンサ球菌の病原性や分類法については確証を得るに至らないままに稿を終えたこととなります。その間であっても、猩紅熱と腎

炎との関係を顕微鏡学的に検証した報告が1905年に Reichel<sup>1)</sup> によって出されておりますし、1907年には Gabričevskij<sup>2)</sup> によって猩紅熱はレンサ球菌に起因することは多くの症例を積み重ねることによって確認できるとする報告もあります。しかしながら、確証に至らなかった理由には、抗血清での検証の他に、動物を用いた実験で腎炎を再現することができなかったことも挙げられます (註1)。

腎炎の動物実験が成功していなかったことも関連しますが、1907年に Loehlein<sup>3)</sup> は腎の変化はレンサ球菌の毒素 (nephritogenic antigen) によって引き起こされるとする論文を発表しています。また、同年に Schick<sup>4)</sup> は猩紅熱発症から腎炎発症に至る潜伏期の意味は抵抗力が低下したことに伴う過敏反応か、重感染によるとの仮説を発表しております。さらに1910年には von Priquet<sup>5)</sup> は猩紅熱後に見られる腎炎は血清病のように非伝染性のアレルギー反応に由来するという説を立てております。

この間にあつて米国では “focal infection” という学説が広がっておりました。それは1906年 Billings<sup>6~10)</sup> によって唱えられたものですが (註2)、その論説の多くは Rosenow が行った実験に支えられたもので

註1: 小動物を用いてのレンサ球菌による急性腎炎の再現実験は、生菌や死菌のみならず、菌体外生成物やワクチンなどでも試みられています。しかし、いずれも成功していません。1950年代に猩紅熱に伴う急性腎炎が世界的に多発したことがあります。その際には、T-type12のA群溶連菌が有意に検出されたことから、Reed & Mathesonらは腎炎患者由来の同菌を用いて、家兎での再現実験を実施しております。(Reed RW, Matheson BH. J Infect Dis. 95: 191-201, 1954. Ibid. 95: 202-212, 1954. 104: 213-232, 1959.) しかし、結果は菌接種後18~21日に高血圧と蛋白尿/血尿が認められましたが、腎の組織変化は微細で、糸球体に明らかな病変を認めるには至りませんでした。同様な論文は1968年に Becker & Murphyらによっても発表 (Becker CG, Murphy GE. J Exp Med. 127: 1-24, 1968.) されています。いずれも Lancefieldによる分類が確立した後の実験です。

註2: Billingsは Kochの結核病因説に魅せられて、1885年に渡欧してレンサ球菌やブドウ球菌の発見に関与した Billrot や Lister (註3参照)の講義を聞いております。帰国後1906年に胃十二指腸潰瘍は胃液によって緩やかな損傷を受けた粘膜に細菌が感染して発生するとの推測を論文 (文献6) にしております。当時から *Helicobacter pylori* を予見していたのであれば優れた洞察力となりますが実証はありません。続いて1909年に12例の慢性心内膜炎の心液からレンサ球菌を検出し、そのうちの4例に扁桃炎や歯槽膿漏が見られたと発表 (文献7) しています。そして、これらの論文を根拠として “focal infection” なる学説を1912年に発表 (文献8) しております。JAMAは1914年に Billingsの学説を採り上げました (文献9) が、それが魅力ある学説として医学会に浸透していきました。1916年に発表された Billingsの集大成とでも言うべき論文 (文献10) には Rosenowの実験データが多用されており、focal infectionに由来する疾患はヘルペスやポリオなどの他に精神病などにもエスカレートしております。爾来、臨床では過度あるいは無謀とも思える扁桃摘出や抜歯が横行したことも事実で、この学説に対する再検討が行われ始めたのは1930年頃からでした。

註3: 本シリーズ “臨床微生物学の「礎」を築いた人々-12” (モダンメディア 58巻7号2012; 221-226) を参照してください。

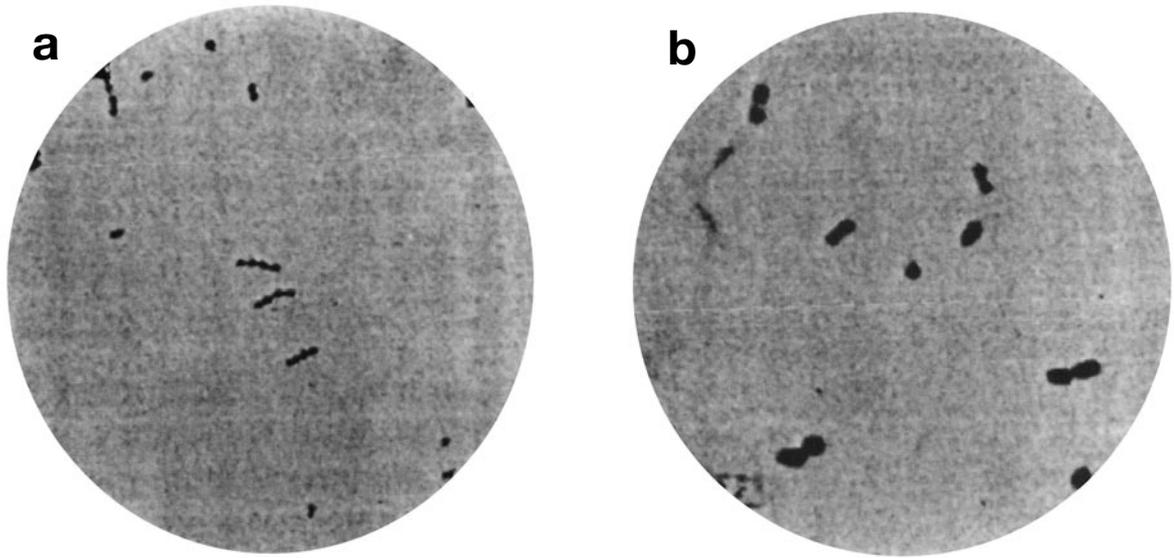


写真1

Rosenowが心内膜炎の心血から分離された *Streptococcus viridans* が培養途中において Pneumococcus (原書に記載の用語) に変異する (transmutation なる用語を用いている) 根拠とした顕微鏡写真である (文献17)。倍率は不明であるが、**a**) は ascites-dextrose-broth で培養後24時間でのグラム染色像、**b**) はその際の莢膜染色像と記されている。写真は既に色褪せていて明瞭ではないが、**a**) の写真の中央に観察される4個の菌が連鎖している球菌を始め、周囲に点在している菌もまた双球菌として観察できるものがある。菌の周囲に僅かに見える空白の部分を莢膜と見るか、単なるハレーションと見るかが問題であろう。当初から肺炎球菌ではなかったであろうかとの疑問が湧いてくる。また、この菌が心内膜炎由来の菌であるとするれば、心内膜炎の起炎菌は肺炎球菌である頻度はそれほど多くない。そのことから、この菌は心内膜炎の起炎菌ではなく、併発した敗血症の起炎菌であるかもしれない。**b**) の写真は恐らく拡大像であろう。当時は ascites (腹水) 含有培地が菌の増殖が良好なことから好んで用いられていたが、腹水の出所も問題であるし、肺炎球菌の腹腔内接種に準じて、莢膜の還元あるいは増幅に対する効果も考慮すべきであろう。

した。即ち、Rosenow<sup>11)</sup> は心内膜炎患者の血液から分離された菌を修飾された肺炎球菌と断じて、それらの菌を大量に繰り返し家兎に注射して心内膜炎を惹起させることができたと報告しております。そして、それらの起炎菌は扁桃に棲息していた菌に由来するとしたことが、当時の一般医家にとっての魅力ある学説となりました。ただし、Rosenowが行った実験<sup>12~15)</sup> は“elective localization”と称するスウェーデンの医師 Forssner<sup>16)</sup> が考案した奇妙な実験手技(註4)によるもので、胃潰瘍や胆嚢炎、虫垂炎あるいは関節炎に罹患した患者の focus と考えられる菌

(主として扁桃や歯根部由来の菌) を、ヒトの罹患部位と同一の動物臓器のエキス含有培地中で培養し、その菌を動物の静脈内に接種すると、ヒトの罹患部位と同じ臓器から回収されるとするものでありました。また、心内膜炎から検出された *S. viridans* は肺炎球菌に変異する (Transmutation なる用語を用いております) と言った発表<sup>17)</sup> (写真1) もあって、それらの説は Billings の “focal infection” 説にさらなる魅力を与えることになりました。

“Focal infection” 説は今日においても扁桃摘出や抜歯が感染性心内膜炎の予防法として受け継がれ

註4: Rosenow は1903年に Rush Medical College の感染部門で Billings の指導を受けております。その後、同部門で関節炎の研究に従事し、その成因としての細菌の関与に興味を抱き、この段階ですでに75篇ほどの“focal Infection”に関わる論文を発表しております。そのことが当時外科的治療を受けた歯科患者の追跡調査に興味を抱いていた Mayo 財団の Charles Mayo の目に止まり、招かれて1915年に Rochester 研究所に移り、その後は実験細菌学部門の責任者として約300篇という多くの論文を発表しております。ただし、その実験手法は本文にも記した Forssner の手法に準じたもので、herpes zoster (JAMA. 64 : 1968, 1915. J Infect Dis. 18 : 477-500, 1916.) や poliomyelitis (JAMA. 67 : 1202-1205, 1916. 他10篇) の病原体をも見出したとする報告もあって、この手法は1913年に野口英世が当時 Flexner & Noguchi's method と称された培地を用いて狂犬病や poliomyelitis の病原体を見出したとする報告 (Flexner S, Noguchi H. J Exp Med. 18 : 461-485, 1913.) に類似しております。Forssner の手法とは「動物のある特定の臓器のエキスを含有培地で培養した細菌を、同種の動物の血管内に接種すると、その細菌はエキスが作成された同じ臓器内で増殖し、感染を引き起こす」というもので、Rosenow はこの手法を“elective localization”と称しております (J Dent Res. 1 : 205-249, 1919. Ann Clin Med. 1 : 211-230, 1923.)。

ている面もありますが、当時においても Billings や Rosenow らの論文に対する反論はありました。1912 年に Davis<sup>18, 19)</sup> は関節炎や腎炎および心内膜炎を発症している患者の扁桃由来の菌とそれぞれの患部由来の菌について検討し、扁桃の表面から分離した菌と病巣との関係は必ずしも一致しないこと、さらに肺炎球菌の同定には各種炭水化物、ことに inulin の発酵能を確かめるべきだという説得力のある論文を出しております。

また、1914 年に Holman<sup>20~22)</sup> は Rosenow の実験の不備な点について検証しております。大意は「レンサ球菌は培地上では肺炎球菌に比して遙かに長期間生存可能で、乾燥にも強い。ただし、炭水化物を含んだ培地中で生成される酸は有害で、菌の変異はこの酸の存在下で展開される。緑色レンサ球菌と溶血性レンサ球菌との血液寒天培地上での混合培養では溶血性レンサ球菌の発育が有意となる。肺炎球菌とレンサ球菌との混合培養では肺炎球菌の発育が抑制される。一方、両菌の血清ブイヨンでの混合培養液を動物に注射すると、培養とは逆に肺炎球菌の侵襲性が有意となる。レンサ球菌と他のレンサ球菌や肺炎球菌との混合培養では菌種の変異は認められない。動物の腸や上気道にはさまざまなレンサ球菌が生息しており、静脈注射によって接種したレンサ球菌がそれぞれの臓器内で採取されたレンサ球菌と同一である証拠を得ることは難しい」というものでした。

1913 年は Dochez & Gillespie<sup>23)</sup> らによって肺炎球菌は血清学的に 4 群に分類できることが発表され、その翌年には Cole<sup>24)</sup> によって group IV 以外の肺炎球菌による大葉性肺炎に血清学的療法が可能であることが発表された年と同年であります。レンサ球菌もまた凝集反応による分類が Dick<sup>25)</sup> や Floyd & Wolbach<sup>26)</sup> らによって試みられていますが、成功には至っておりませんでした。その反面、Billings や Rosenow の説を信じて、肺炎球菌によるリウマチとの関係を論じた医学書<sup>27)</sup> も発行されておりました。当時の肺炎球菌とレンサ球菌との関係は、まだ混沌たる状況にあったと言うべきでしょう。

当時の米国には、もう一つの問題が起きておりました。それは 1911 年に遡りますが、5 月 8 日に始まり同 14 日を頂点として同 22 日頃に終息するという

重篤な集団的な疾病が Massachusetts 州 Boston のある限定した地域において発生したことです。その罹患者は約 1,400 名とされていますが、突然に高熱と咽頭痛に襲われ、咽頭の初期所見として見られていた扁桃周辺の瀰漫性発赤の表面には、これに続いて濾胞状の斑点が生じ、ジフテリアに類似する偽膜も認められ、やがて扁桃周囲膿瘍と頸部頸管腺の腫脹に拡大し、後にリウマチ熱、丹毒、腎炎、心内膜炎、肺炎、胸膜炎、腹膜炎、あるいは敗血症などの種々の合併症に移行して行くもので、この疾患はすでに英国では“milk-borne septic sore throat”として、その集団発生が取り上げられていた疾患です。この集団発生例の詳細は Winslow<sup>28)</sup> によって書かれていますが、その特徴は幼若な年齢層より壮年層、しかも女性に多く見られ、同一家族内での複数発症例が全体の約 50% に及んでいることです。また死亡率は幼若な年齢層より壮年層で高く(約 15%)、75 歳以上での死亡率は 50% に達するというものでした。

同様な集団発生例は米国では同年に Chicago<sup>29)</sup> (約 10,000 名)、1912 年に Baltimore<sup>30)</sup> (約 1,000 名) と New Hampshire 州の Concord<sup>31)</sup> (約 1,000 名) に加えて再び Boston<sup>32)</sup> (227 名) で、1913 年には New York 州の Cortland と Homer<sup>33)</sup> (669 名)、1914 年には同じく New York 州の Wakefield と Stoneham<sup>34)</sup> (約 1,000 名) で見られたと報告されています。ただし、発症した症状や年齢層・性別、さらには死亡率にはかなりの相違が見られているのが特徴です。

このような集団発生に見られる臨床症状の相違は英国においても同様で、英国の Swithinbank & Newman<sup>35)</sup> はこれらの集団発生例について考察を加え「ミルクやクリームに起因する集団発生例には 2 つのタイプがある。一つは咽喉の症状が異型猩紅熱とでも言うべき疾患で、もう一つは扁桃周囲膿瘍から敗血症に移行する疾患である」と記しています。つまり、これら集団発生例の中にも症状や重篤度に差が見られていることが、レンサ球菌の病原性を考える重要な課題でありました(註 5)

“Septic sore throat”なる用語はすでに 1800 年代の後半に疫学の大家 Hirsch の記述の中で、丹毒に続発する悪性丹毒 (Malignant erysipelas) と同格の病名として用いられています。しかし、当時の septic

sore throat は結合組織の壊死・崩壊が咽頭のみならず鼻腔や腋窩に達するもので、今日の劇症型 A 群溶連菌感染症に匹敵すると思われるものでした(註3)。丹毒由来の“septic sore throat”とミルク由来の“septic sore throat”の間にも病原性に相違があるのかもしれませんが。

当時の septic sore throat については二つの注目すべき論文があります。一つは前述した Winslow の論文で、Winslow は Boston 地域での集団発生 1 か月後に、この地域にミルクを販売していた Deerfoot 社の依頼を受けて、その疫学調査に参加しております。その理由は、この集団発生には市販されていたミルクに原因があると推測するのは容易なことでしたが、集団発生後 5 日目と 6 日目に実施した Boston 当局と Deerfoot 社の合同調査では、同社の乳牛と搾乳場に病原と考えられる証拠を見出すことができなかったことによるものでした。つまり、集団発生の真の理由の解明を依頼されたこととなります。

この集団発生にはもう一つの出来事がありました。それは病原と考えられる証拠を見出せなかった Deerfoot 社の農場と搾乳場(以下搾乳場地域と略す)は Boston の集団発生地域より約 20 マイル離れた地域にあったのですが、その地域においても同時期に集中して septic sore throat が発生していたことです。当然、この地域においても Deerfoot 社のミルクに起因すると考えられたのですが、この搾乳場地域で Deerfoot 社のミルクが配達されていたのはごく一部の寄宿舍に限られていて、寄宿舍内でも Boston 地域の集団発生例と同様な症状を呈した患者はおりましたが、Deerfoot 社のミルクが配達されていない搾乳場地域周辺においても同様な症状を呈する患者が多く発生しておりました。つまり、この

ことから Boston 地域の集団感染もまたミルクに原因があるとは言えないのではないかという論議も持ち上がっていたということです。

些かミステリアスな問題ですが、Winslow は両地域の開業医の協力を得て、搾乳場地域の周辺においては、3 月の末頃より Boston 地域での発生例と同様な症状を呈する散発例が見られており、4 月以降にはヒトからヒトへの感染と想定される例が 1 週当たり 20 例前後で推移していたこと、それに加えて Boston 地域での集団発生例と同日に Deerfoot 社のミルクを飲んだ前述寄宿舍の症例が重なって、Boston 地域と同様な peak を有する集団発生例に見掛け上はなっていることを突き止めました。さらに、これらの発症例の中に Deerfoot 社の搾乳場で働いていたヒトがいたことをも突き止めました。ただし、この論文ではそれらの人々からミルクへの感染経路についての検証はしていません。この調査の依頼が Deerfoot 社であったことに起因するのかもしれませんが。しかし、この論文で重要なことは、それまでに報告されていた milk borne outbreak の総てが牛の乳房炎由来の菌に起因するとしていたことが、ヒト由来の病原細菌が何らかの経路によってミルクに混入して集団発生の原因になることが推定されたことにあります。

この論文の最後に書かれている言葉は印象的です。長文ですので大意を記しますが、「ミルクの汚染防止のためには搾乳器設置前における乳房の清拭や低温殺菌あるいは容器への自動分注などは極めて重要なことであるが、それらを過信することから生ずる誤りは避けられない。それを最小限に抑えるためには従業者への教育と規律が大切である」ということでした。心すべき言葉です。

註5: 1929年に American Public Health Association の Joint meeting で報告された Scamman の記録(文献36)によりますと、1893年から1928年までの間に米国内で発生した milk-borne outbreak は 132 件で、そのうち Scarlet fever で終息した 87 件での死亡率は 0.47% (39/8,368 人)、septic sore throat までに進展した 45 件での死亡率は 0.83% (187/22,431 人) とあります。また、milk-borne outbreak の発生率が最も高いのは Massachusetts で 46 件、次いで New York の 27 件 (20.5%) となっております。発生率はこの 2 州に集中しております。また septic sore throat の発生率が高いのも Massachusetts (45.7%)、New York (25.9%) の 2 州となっております。また、当時の milk-borne outbreak に起因する菌にはレンサ球菌の他にチフスとパラチフスに関わる菌やジフテリア菌やコレラ菌もありました。かなり後年になりますが 1943 年に発表された Dublin らの記録(文献37)によると 1917 年から 1941 年に至る New York 州での集団発生件数と患者数は、typhoid/paratyphoid 76 件 (1,209 人)、septic sore throat/scarlet fever 57 件 (6,812 人)、gastroenteritis 24 件 (1,423 人) などと記されておりますが、患者数としては septic sore throat/scarlet fever の方が圧倒的に多いことが注目されます。なお当時は市販ミルクには Pasteurization (低温殺菌)(註6参照)が行われていましたが、必ずしも十分とは言えない例も含まれていました。また、本シリーズの前号(註3参照)で記した milk-borne outbreak に由来する患者から分離したレンサ球菌を最初に *Streptococcus Scarlatinae* と命名した Klein (1887 年) のことも、Swithinbank & Newman の書に記載されておりますが、その記事は「Klein は患者の咽頭の swabs から特有の菌を分離した」という簡単なものでした。

註6: 本シリーズ「臨床微生物学の「礎」を築いた人々-8」(モダンメディア 58 巻 3 号 2012; 96-101)を参照してください。

TABLE XX.

	Designation of Culture.		Dextrose.	Maltose.	Saccharose.	Lactose.	Raffinose.	Mannite.	Inulin.	Salicin.
	Type of Hemolysis.									
	Alpha.	Beta.								
I..	{ B-7, D-AD5, D-2, X-49 }	{ B-2, R-6 . . . . . }	+	+	+	+	+	-	-	+
II..	{ A-B1, B-15 (cow), C-64, D-1, E-2, F-3 . . . }	{ B-LF, B-3, B-9, B-10, R-14, B-2 (cow), B-15 (cow), C-61, C-62, C-63, C-64, D-1, D-2, D-3, D-4, D-AD4, E-4, F-1, F-2, F-5, G-1 (milk), G-2 (cow), X-29b, X-30, X-31, X-32, X-33, X-34, X-35, X-38, X-39, X-40, X-41 . . . . . }	+	+	+	+	-	-	-	+
III..	.....	A-SH, A-ST, A-100, A-104.	+	+	+	-	-	+	-	+
IV..	.....	A-103 . . . . .	+	+	+	-	-	-	-	+
V..	B-10 . . . . .	.....	+	+	-	+	-	-	-	+
VI..	D-AD4, F-2 . . . . .	.....	+	+	+	+	+	-	-	-
VII..	{ D-4, D-AD6, E-4 . . . }	{ A-1 (cow), A-8 (cow), A-18 (cow), A-25 (cow), B-12, B-6 (cow), R-18 (cow), G-3 (cow) . . . . . }	+	+	+	+	-	-	-	-
VIII..	E-5 . . . . .	.....	+	+	+	+	-	-	+	+

Milk was coagulated in every case where a fermentation of lactose is indicated.

図 1

Smithらが回収した milk-borne sort throat の原因と考えられた菌 65 株の中、 $\alpha$ 型の溶血（カラム Alpha）を示したレンサ球菌が 17 株（26%）あったことが注目される。Smithはこの原著（文献 48）で血液寒天培地には馬の脱繊維血液寒天培地を使用すべきであると強調している。培地に用いられる血液と含有されるブドウ糖の有無によって溶血に変化が見られることは、後に小林の分類（1940年）に繋がるものとして興味深い。Smithらがこの図表の中で最も強調したかったことは、ヒト由来の $\beta$ 溶血性レンサ球菌（図の II、III、IV）と牛由来の $\beta$ 溶血性レンサ球菌（図の VII）とは種を異にするということと、もう一つはヒトの sore throat の原因となる真の起炎菌は $\beta$ 溶血性レンサ球菌の II と III であろう（IV は III の亜型）と推測したことにある。Smithはその後、これらの $\beta$ 溶血性レンサ球菌の凝集反応による血清学的分類に従事し、猩紅熱由来の $\beta$ 溶血性レンサ球菌は血清学的には Type I と Type II に分類されると発表している（1926年）（次々号で記述）。その意味でも Smithらが示したこの図表は *Streptococcus pyogenes* 分類の原点を示すものとして意義深い。

もう一つの印象に残る論文は、1915年に発表された Smith & Brown の論文<sup>38)</sup>です。Smith & Brownらは前述した milk borne outbreak の原因菌が乳牛由来でなかったことに注目し、1913年から1914年にかけて Massachusetts 州で発生した大小 7 件の milk borne outbreak において原因と目された菌が検出された患者および乳牛由来の分離菌 53 株と、1913年までに Boston、Chicago および Baltimore 地域で発生した milk borne outbreak で原因菌とされた 12 菌株を用いて、改めてこれらの菌の性状を調べました。

方法は馬の脱繊維血液寒天上での溶血の有無と、ミルク中での培養による凝集の有無を確かめることと共に、前号で記述した Andrewes & Horder らによる炭水化物の発酵パターンによるレンサ球菌の分類法（註 7）を活用するというものでした。さらにラットへの静脈内接種による毒性の検討と、代表的な菌株で作成した馬抗血清を用いての全菌株の凝集反応を実施するといった念の入った実験系でありました。結果は milk borne outbreak の起因菌を画一的に決められるものではありませんでしたが、これらのまとめとして示した図表（図 1）は極めて印象

註 7: 本シリーズ「臨床微生物学の「礎」を築いた人々-13」（モダンメディア 58 巻 8 号 2012; 253-258）を参照してください。

深いものでした。

その第一点は、収集された病原菌とされたレンサ球菌に馬血液寒天上で $\alpha$ 型の溶血を示す菌が少なからずあったことです。当時の菌の培養には血液寒天培地がルーチンに用いられていなかったことも考えられますし、ブイヨン斜面寒天培地に検体の接種時に血液一滴を滴下するという方法が採用されていた施設があったことも考えられます。

第二点は、この図表は各種炭水化物の発酵パターンに従って分類されていますが、 $\beta$ 溶血を示す菌は総てⅠ、Ⅱ、Ⅲ、ⅣおよびⅦの4群に属しておりますが、Ⅹで表示されている既存のmilk borne outbreakの原因菌は総てⅡに属し、(Cow)と示されている乳牛由来の菌のほとんどはⅦに属していることです。

第三点は、このことよりSmith & Brownらは牛の乳房炎の原因となる $\beta$ 溶血性レンサ球菌はヒト由来の $\beta$ 溶血性レンサ球菌と異なるとの見解を示していることで、その検証としてヒト由来の $\beta$ 溶血性レンサ球菌を牛の乳房に接種して発症しないことを確かめております。しかし、乳首に擦過傷がある際には、そこに付着したヒト由来の $\beta$ 溶血性レンサ球菌は長期に亘って生存することをも確かめられていることが、大変重要な情報であります。

いふならば、milk borne outbreakは牛由来のレンサ球菌のみではなく、ヒト由来のレンサ球菌でも起こり得ることが示されたこととなりますが、Smith & Brownらはmilk borne septic sore throatの真の起炎菌は上記のヒト由来の $\beta$ 溶血性レンサ球菌、ことにⅡとⅢに分類された二つの群に属する菌にあることは認識したのですが、それを確実に検証するには一歩届かなかったというべきでしょう。

時は第一次世界大戦が勃発した年でありました。この大戦が終了する1918年までの間に発表されたレンサ球菌に関わる論文は皆無ではありませんが、見るべき論文は少ないと言わねばなりません。猩紅熱の起炎菌が $\beta$ -溶血性レンサ球菌であることが決定的に実証されたのは、第一次世界大戦終了後の1923年にDick夫妻<sup>39)</sup>、そして1924年にDochez & Sherman<sup>40)</sup>によって発表された論文によるものです。第一次世界大戦後のレンサ球菌の動向については次号で記述することにします。

## 文 献

- 1) Reichel H. Über Nephritis bei Scharlach. Zeitschr Heilk. 6 : 72-78, 1905.
- 2) Gabričevskij G. Ueber Streptokokken-erytheme und Beziehungen zum Schrlach. Berl klin Wchschr. 44 : 556-560, 1907.
- 3) Loehlein M. Über die entzündlichen Veränderungen der Glomeruli der menschlichen Nieren und ihre Bedeutung für die Nephritis. Arb pathol Inst Leipzig. pp1-78, 1907.
- 4) Schick B. Die Nachkrankheiten des Scharlach. Jahrb kinderheilk. 65 (Suppl) : 132-135.
- 5) von Priquet C. Allergy. Arch Int Med. 7 : 259-288, 382-436, 1911.
- 6) Billings F. Etiology and diagnosis of gastric and duodenal ulcer. JAMA. 47 : 840-842, 1906.
- 7) Billings F. Chronic infectious endocarditis. Arch Int Med. 4 : 409-431, 1909.
- 8) Billings F. Chronic focal infection and their etiologic relations to arthritis and nephritis. Arch Int Med. 9 : 484-498, 1912.
- 9) Billings F. Focal infection : its broader application in the etiology of general disease. JAMA. 63 : 899-903, 1914. Ibid. Mouth infection as a source of sysremic disease. 63 : 2026-2027, 1914.
- 10) Billings F. Focal infection. Lane medical lectures. Appleton Co, New York. pp 1-164, 1916.
- 11) Rosenow EC. Immunological and experimental studies on pneumococcus and staphylococcus endocarditis (chronic septic endocarditis). J Infect Dis. 6 : 245-281, 1909.
- 12) Rosenow EC .The production of ulcer of the stomach by injection of streptococci. JAMA. 59 : 1947-1950, 1913.
- 13) Rosenow EC .The etiology of articular and muscular rheumatism. JAMA. 60 : 1223-1224, 1913.
- 14) Rosenow EC .Bacteriology of cholecystitis and production by injection of streptococci. JAMA. 63 : 1835-1836, 1914.
- 15) Rosenow EC. The bacteriology of appendicitis and its production by intravenous injection of streptococci and colon bacilli. J Infect Dis. 16 : 240-268, 1915.
- 16) Forssner G. Renale Localisation nach intravenosen Injektionen mit einem dem Nierengewebe experimentell angepassten Streptokokken-cultur. Nord med Arkiv BD 35. 2 : 1-56, 1902.
- 17) Rosenow EC .Transmutation within the streptococcus-pneumococcus group. J Infect Dis. 14 : 1-32, 1914.
- 18) Davis DJ. Bacteriology and pathology of the tonsils with especial referlence to chronic articular, renal, and cardiac lesions. J Infect Dis. 10 : 148-161, 1912.
- 19) Davis DJ. Bacteriological and ezperimental observations

- on focal infections. *Arch Int Med.* **9** : 505-514, 1912.
- 20) Holman WL. The use of decolorized acid fuchsin as an acid indicator in carbohydrate fermentation test with some remarks on acid production by bacteria. *J Infect Dis.* **15** : 227-233, 1914.
- 21) Holman WL. The relative longevity of different streptococci and possible errors in the isolation and differentiation of streptococci. *J Infect Dis.* **15** : 293-308, 1914.
- 22) Holman WL. The Classification of streptococci. *J Med Res.* **34** : 377-443, 1916.
- 23) Dochez AR, Gillespie LJ. A biologic classification of pneumococci by mean of immunity reactions. *JAMA.* **61** : 727-732, 1913.
- 24) Cole R. Pneumococcus infection and lobar pneumonia. *Arch Int Med.* **14** : 56-93, 1914.
- 25) Dick GF. On the origin and action of hemolytic complement. *J Infect Dis.* **12** : 111-126, 1913.
- 26) Floyd C, Wolbach SB. On the differentiation of streptococci ; preliminary notes. *J Med Res.* **29** : 493-530, 1914.
- 27) Poynton FJ, Paine A. Researches on rheumatism. Macmillian Co, New York. p461, 1914.
- 28) Winslow CEA. An outbreak of tonsillitis or septic sore throat in eastern Massachusetts and its relation to an infected milk supply. *J Infect Dis.* **10** : 73-112, 1912.
- 29) Capps JA, Miller JL. The Chicago epidemic streptococcus sore throat and its relation to the milk supply. *JAMA.* **58** : 1848-1854, 1912.
- 30) Frost WH. Septic sore throat. A milk-borne outbreak in Baltimore, MD. *Pub Health Rep.* **27** : 1889-1923, 1912.
- 31) Man TA. Study of an outbreak of septic sore throat occurring in Concord (N.H.), January, 1912. *Pub Health. Rep.* **24** : 481-497, 1912.
- 32) Coues WP. Statistics regarding increased number of throat infections in Boston February, 1912. *Am J Pub Health.* **2** : 419-430, 1912.
- 33) North CE, White B, Avery OT. A Septic sore throat epidemic in Cortland and Homer, N.Y. *J Infect Dis.* **14** : 124-143, 1914.
- 34) Morse FL. Wakefield and Stoneham of septic sore throat. *Am J Pub Health.* **4** : 506-509, 1914.
- 35) Swithinbank HW, G Newman. *Bacteriology of milk.* J Murray, London. pp354-361, 1903.
- 36) Scamman CL. Milk-borne septic sore throat and scarlet fever. *Am J Pub Health.* **12** : 1339-1346, 1926.
- 37) Dublin TD, Rogers EFH, Perkins JE, et al. Milk-borne outbreak due to serologically typed hemolytic streptococci. *Am J Pub Health.* **33** : 157-166, 1943.
- 38) Smith T, Brown JH. A study of streptococci isolated from certain presumably milk-bore epidemic of tonsillitis occurring in massachusetts in 1913 and 1914. *J Med Res.* **31** : 455-502, 1915.
- 39) Dick GF, Dick GH. Experimental scarlet fever. *JAMA* ; 1923 ; **81** : 1166-1167. A skin test for susceptibility to scarlet fever. *Ibid.* **82** : 265-266, 1924. The etiology of scarlet fever. *Ibid.* **82** : 301-302, 1924. Scarlaet fever toxin in preventive immunization. *Ibid.* **82** : 544-545, 1924.
- 40) Dochez AR & Sherman L. The significance of streptococcus hemolyticus in scarlet fever and the preoatation of a specific antiscarlatinal serum by immunization of the horse to streptococcus hemolyticus-scarlatinae. *JAMA.* **82** : 542-544, 1924.