

## 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 — 15

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7)

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

前号では、1900年の初頭において猩紅熱にはレンサ球菌が関与していることが臨床的に明らかになりながらも血清学的な確証を得るに至らず、その解明のために動物感染実験が繰り返されていましたが、成功に至らなかったことを第一の論議として記しました。当時はレンサ球菌は *Streptococcus pyogenes* と *Streptococcus viridans* の2つに大別されながらも、その同定には不鮮明な部分が多く、さらには *S. viridans* と肺炎球菌(当時の *Diplococcus*) の鑑別もまた定かでないという問題がありました。

そして米国では心内膜炎から検出された *S. viridans* が *Diplococcus* に変異(transmutation)するといった問題や、ポリオやヘルペスさらには精神病までもが扁桃や歯根部に病巣を形成する菌によって誘発されるとする“focal infection”なる学説が台頭し、過度の抜歯や扁桃摘が行われたことも記してきました。これが第二の論議です。

第三の論議として1911年頃から米国や英国では“milk-born septic sore throat”(以下 septic sore throat と略します)と言われる集団感染が各所で発生し、その主因は牛の乳房炎由来のレンサ球菌にあるとされたのですが、ヒト由来の病原レンサ球菌が搾乳から瓶詰めに至る工程の中で混入した可能性が高いことが示され、ヒト由来と牛由来の病原性レンサ球菌は同一でないことがクローズアップされたことを記してきました。

当時は第一次世界大戦が始まる直前の時期に当たります。第一次世界大戦の間にもレンサ球菌に関わ

る研究論文はありますが、見るべき論文は少ないのが実情です。強いて挙げるなら、1917年に Schultz & Charlton ら<sup>1)</sup>が「猩紅熱回復期の患者血清を猩紅熱発症初期の患者の皮膚発疹部位に皮内注射すると、その周囲の発疹が消退する」とする論文が発表され、猩紅熱毒素の中和反応に関わる重要な情報を伝えるものでしたが、掲載された論文がドイツの医学誌であったこともあって、Schultz-Charlton's blanching phenomenon として評価されるまでには、かなりの年月を必要としました(註1)。

第一次大戦当時より感染症に関わる多くの研究は米国のロックフェラー医学研究所の研究者達の手に移っていきました。彼等の関心は第三の論議として記した septic sore throat に関わる Smith & Brown ら<sup>2)</sup>(註2)の論文にありました。改めて、その論点を記しますと Smith & Brown らは Andrewes & Hoeder ら<sup>3)</sup>の各種炭水化物の発酵パターンによるレンサ球菌の分類法(註3)を基に、収集した septic sore throat 由来のレンサ球菌を8種類のパターンに分類しましたが、①収集した菌株にはβ型溶血性レンサ球菌のみならず、α型のレンサ球菌が少なからず混在していたこと、②炭水化物の発酵パターンによる分類ではα型、β型の両菌に同一パターンを示す菌株が存在していたこと、③抗血清による凝集反応では類属反応が多く見られ、血清型による分類はできなかったこと、④同疾患の起炎菌と目されたβ型溶血性レンサ球菌にはヒト由来と牛由来の2種類があることでした。

註1: Schultz-Charlton's blanching phenomenon が改めて参考論文として記載したのは Blake ら(1924年)の論文(参考論文15)であると思われます。そのルーツは1913年に Shick が希釈したジフテリア毒素を皮内に注射して、注射部位の発赤と膨化の有無によってジフテリアに対する免疫の有無を調べた(Shick test)報告に準じて実施した診断法でありました。(Shick B. Die Diphtherictoxin-Hautreaktion del Menschen als Vorprobe der prophylaktischen Diphtherie-heilseruminjection. Munch med Wochenschr. 60: 2608-2610, 1913.)

註2: 本シリーズ“臨床微生物学の「礎」を築いた人々-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))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-13”(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5))を参照してください。

1917年から1918年にかけて凝集反応に替わって補体結合反応がKinsella & Swiftら<sup>4)</sup>によって検討されました。結果は補体結合反応で溶血性レンサ球菌と非溶血性レンサ球菌の区別は一応可能であるが、オーバーラップする菌がある、また感染性心内膜炎などの炎症由来の非溶血性レンサ球菌には補体結合反応で一定の傾向が見られるというものでした。

1919年、デンマークのOrla-Jensen<sup>5)</sup>は炭水化物をエネルギー源として乳糖を産生するカタラーゼ陰性のグラム陽性球菌を、生物学的特徴から *Streptococcus bovis*、*Streptococcus cremoris*、*Streptococcus faecium*、*Streptococcus thermophilus* として発表しました(註4)。

これらの研究論文の間であってレンサ球菌の凝集反応に関わる論文も Nakayama<sup>6)</sup> (1919年)、Tunnicliff<sup>7,8)</sup> (1920年)、Gordon<sup>9)</sup> (1921年)、Bliss<sup>10)</sup> (1920年、1922年)らによって出されておりますが、これらの論文の特徴は類属凝集反応を除去するために吸収試験を実施していることです。結果の多くは猩紅熱由来の溶血性レンサ球菌とその他のレンサ球菌との識別は可能というものでしたが、それでも自然凝集が強く、識別不能の菌株が見られるというものでした。ことに Gordon は溶血性レンサ球菌は凝集試験と吸収試験の併用によって3種の明瞭なグループに区別できると報告しております。その内訳は Type I に属する菌は産褥熱や気道あるいは局所感染由来のレンサ球菌で、これらの菌が真の意味での *S. pyogenes*、Type II の菌は少なく、猩紅熱由来の菌 (*Streptococcus scarlatinea*) の多くは Type III に属するというものでした。しかしながら、自然凝集の強い分類不能の菌がかなりの数で見られておりました。

このような凝集反応による猩紅熱の病原菌識別の行き詰まりに対して衝撃を与えた論文が Dick &

Dick 夫妻<sup>11)</sup> によって発表されました。彼らはさまざまな動物を用いて猩紅熱の病原体を特定すべく実験を繰り返していましたが成功せず、ボランティアによる生体実験以外では実現できないと考えるに至ったようです。1921年に猩紅熱に罹患した患者の全血や血清を5名のボランティアの咽頭に塗布しておりますが発症に至りませんでした。次いで、溶血性レンサ球菌そのものを咽頭に塗布しましたが、これも咽頭に軽度な障害が生じておりますが、典型的な猩紅熱を再現するには至りませんでした。

1923年、Dick 夫妻は猩紅熱の看護をしていた看護婦がその指先に膿瘍を形成し、やがて典型的な猩紅熱の症状を呈し始めたことから、その指先の膿瘍から溶血性レンサ球菌を分離し、その菌をボランティアの咽頭に塗布した成績を発表しております。結果は5名のうち2例に典型的な猩紅熱症状が観察されました。しかし、実験はここで終わらず、この菌液を Berkefeld V フィルターで濾過し、その濾液を前記の5名のボランティアの咽頭に再接種し、発症しないことを確かめております。結論として、猩紅熱は溶血性レンサ球菌そのものか、あるいは培養に伴って生ずる未知の物質によって惹起されるが、その病原体は Berkefeld V フィルターを通過しない。加えて、猩紅熱は溶血性レンサ球菌の総てによって惹起されるとは言い切れないと記しております。彼らはその後 Dick skin test や抗血清療法あるいは抗毒素の精製やワクチンの開発などについて予備的な実験結果を次々と発表<sup>11)</sup> しておりますが、その殆どがボランティアを用いての実験によるものでありました(註5)。

Dick 夫妻らの研究とは別に Dochez らもまた多くの動物を用いて猩紅熱の病原体を探索する研究<sup>12, 13)</sup> を続けておりました(註6)。彼らは猩紅熱のみなら

註4: Lactobacillus あるいは Lactococcus の菌名については、現在でも論議のあるところですが、ここでは Skerman VBD, McGowan V, Seath PHA. Approved list of bacteria name. Int J Syst Bacteriol. 30: 225-420, 1980. の記載に従いました。

註5: Dick 夫妻による研究は猩紅熱の病原を初めて究明し得た論文として評価されるべきものと思われませんが、当時の文献を読みみると、Dick 夫妻の業績に対する評価は意外と低く、むしろ後述する Dochez & Sherman らの論文(文献14)に対する評価の方が高いことに気が付きます。その理由は Dick 夫妻の論文には、今日では許されるとは思えない生体実験が赤裸々に記述されている反面、その殆どの論文は JAMA への投稿で、詳細な実験方法が記載されていないところにあると思っておりますが、そればかりではなく彼らは Dick skin test や毒素産生法あるいはワクチンの開発についての特許を取得しており、実際に1930年頃には Lederle 研究所との間に特許侵害としての訴訟が起り、その解決に長い年月を要しております。恐らく、そのことも関係しているようです。

註6: Dochez は1913年頃から、肺炎球菌の型別分類に関わる研究に携わってきた研究者で、1917年には Avery との共著で肺炎球菌性肺炎の患者並びに同菌による感染動物の尿中に可溶性の血清型特有の抗原物質を見出し、肺炎球菌感染症の迅速診断に役立つとした論文を発表(文献21)しております。本シリーズ「臨床微生物学の「礎」を築いた人々-10」(モダンメディア 58巻5号 159-165, 2012.)を参照してください。

ず、septic sore throatや創傷・熱傷患者に見られる猩紅熱様発疹や産褥熱の悪露由来の溶血性レンサ球菌を集め、前述したGordonの報告<sup>9)</sup>に準じて凝集反応と吸収試験を繰り返して猩紅熱に最も関連する菌を特定し、それらの菌を動物に接種し、犬において発疹の後に落屑が見られる菌を見出し、その菌はモルモットにおいても接種2～3日目に紅斑が生じ、8～12日までの間に足底部に落屑が観察されることを確かめました。そして、Dochez & Shermanら<sup>14)</sup>はこの特定した菌の生菌を馬に接種して、6カ月を要して抗血清を作成しました。この抗血清はBlakeら<sup>15)</sup>によって急性期の猩紅熱患者の皮内に注射するとSchultz-Charlton's blanching phenomenonが観察されることが確かめられています。また、Brakeらはこの抗血清は猩紅熱の治療の目的のために用いられる可能性をも記しておりますが、かなりの大量を必要とするであろうとも記しております(註7)。

いずれにしても、猩紅熱の真の原因菌は発疹という特殊な毒素を産生する溶血性レンサ球菌であることが明らかになりました。しかし、問題はこれで解決したとは言えませんでした。何故なら、これらの菌も液体培地中での自然凝集が強く、凝集反応にも吸収試験にも全く適合しない菌が少なからず存在したからです。

1922年、Northropら<sup>16～18)</sup>はこれらの凝集は細菌自体が個々の菌体を保持するための力(電荷)と粘着力の二つの力によるものと考え、グリシン酢酸ナトリウム緩衝液で懸濁した菌液を扁平で狭い間隙を有する微細な電流測定装置内に注入し、微弱な電流を流して細菌の移動距離を測定し、細菌の荷電位を測定しました(図1)。そしてアルカリ性の培地では(-)に荷電し、酸性の培地では(+)に荷電して自然凝集が生じやすいことを知りました。また、培地中の電解質が0.01未満から0.1Nの間で細菌の電荷は影響を受けること、0.1N以上の濃度では粘着力が低下することも知りました。さらに蛋白か血清を

添加すると凝集力が緩和し、細菌は添加物と等電位になることをも見出しました。そして、自然凝集の強い溶血性レンサ球菌でも洗浄の後に0.001NのNaClに浮遊させること、また、抗血清もM/320 NaClで希釈することによって安定した凝集反応を得ることができると報告<sup>18)</sup>しております。

先にseptic sore throatの原因菌にはヒト由来の溶血性レンサ球菌もあると発表したSmith<sup>19)</sup>(註8)は1926年に上記Northropらの論文を参照して、猩紅熱由来の溶血性レンサ球菌を馬血清添加ブイヨンで培養して、Northropの方法に従って凝集反応と吸収試験を実施し、溶血性レンサ球菌の血清型はType I(119株:56.7%)、Type II(57株:27.1%)、分類不能(34株:16.2%)に分類されると報告しています。しかし、この方法で凝集反応は改善されたとしても、分類不能の菌が未だにあることが今後の課題として残りました。

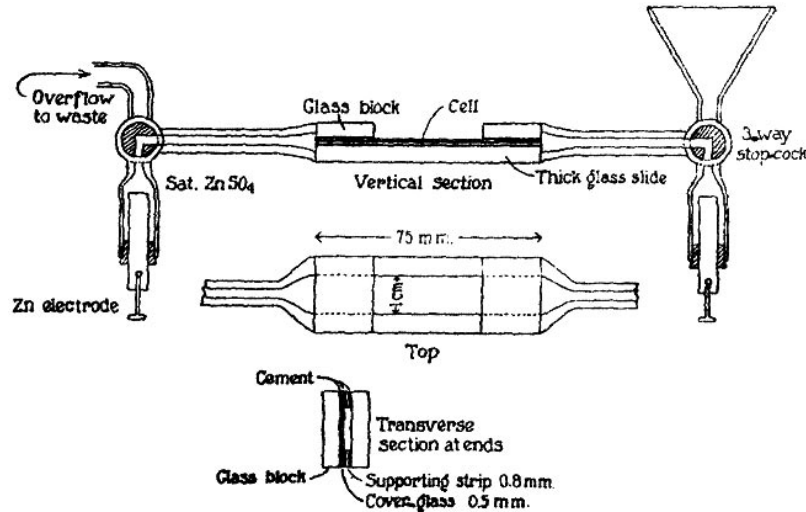
一方、Smithの発表と同年に、英国においても肺炎球菌の血清型や変異に関わる研究にユニークな論文を発表してきたGriffith<sup>20)</sup>(註9)もまた溶血性レンサ球菌の凝集反応と吸収試験による研究結果を発表しております。Griffithの論文の特徴は、予備実験に基づいてトリプシンで処理したmeatを用いたブイヨン(pH 7.8)で被検菌を培養すると自然凝集は防げるとしているところにあります。そして、この方法でも24時間経過すると粒状になり始める菌もあると記載しておりますが、これらの凝集力の強い菌でもガラス・スライド上で適量の抗血清と白金耳で混合して顕微鏡下で観察すると、瞬時にして判定できるとも記載しております。もちろん、滴下する抗血清の希釈度によって、その力価の判定は可能としています。その結果は猩紅熱由来の81株ではType I(12株:14.8%)、Type II(14株:17.3%)、Type III(11株:13.6%)、Type I + Type III混合型(2株:2.5%)、分類不能(42株:51.9%)、産褥熱由来の46株ではType I(4株:8.7%)、Type III(1株:

註7: BlakeらはDochezらから提供された猩紅熱用馬抗血清を急性期にある猩紅熱患者の皮内に少量注射して観察された皮疹の消失を、Rash extinction testと称していますが、これは1918年のSchultz & Charlton(文献1)によって猩紅熱回復期にあるヒトの血清を急性期にある患者の皮内に注射した際に見られる現象と同じであると付記しております。それらの点については、Dickらの報告では触れられておらず対照的です

註8: 註2並びに文献2を参照してください

註9: Griffithの肺炎球菌の血清型別と集落のS型からR型への変異については、本シリーズ“臨床微生物学の「礎」を築いた人々-10”(モダンメディア 58巻5号159-165, 2012)を参照してください。なお、Griffithが後世に残る肺炎球菌の形質転換の実験結果を発表したのは1928年で、同本シリーズの11号(モダンメディア 58巻6号190-196, 2012)を参照してください





$$\text{Drop in potential per cm. in the cell} = \frac{\frac{L_c}{A_c}}{\frac{L_c}{A_c} + \frac{L_t}{A_t} + \frac{L_t'}{A_t'}} \times \text{total drop in potential}$$

$L_c$  = length of cell in cm.

$A_c$  = area of cross-section of cell.

$L_t$  = length of tubing in cm.

$A_t$  = area of cross-section of tubing.

The total potential is measured by a voltmeter connected to the Zn. electrodes.

図 1

「液中における微粒子の運動は、水自体の流動に加えて微粒子の表面と水との間に発生する物理的要因（電位差）によって左右される。これらの要因を観測するには、水自体の流動をできるだけ抑制することが望ましい。」このような理念を基に Ellis は 1911 年から翌年に掛けて、水中における微粒子の運動を観察する装置を考えた (Ellis R. *Zeitschr physik Chem.* 78 : 321, 1911. 80 : 597, 1912.)。さらにこれらの装置は Powis によっても改良されている (Powis. *Zeitschr physik Chem.* 89 : 91, 179, 186, 1914.)。Northrop はこれらの第一次世界大戦直前にドイツで発表された論文を基に作成したのがこの装置 (参考文献 16. I) である。古い文献なので判読し難いところもあるが、この装置に 0.05mm 単位の日盛りを付して、ある一定の微弱電流を流して一定の距離を何秒で移動するかということによって測定すると記述している。しかし、実際に顕微鏡下での観察では、極めて狭い間隙であるとしても、上面と下面には速度に相違が見られ、そのバラツキを平均値として算出している。細菌の自然凝集を阻止するために、先人はこのような苦勞をしていたことを知るべきであろう。

2.2%)、分類不能 (41 株 : 89.1%) というところで、猩紅熱由来の菌と産褥熱由来の菌の大部分は血清学的に異なると記しているところがユニークです。また、Type I と Type II の菌は Smith の分類と一致することも記していますが、Smith の結果と同様に、これだけ精力的な実験を実施しても、まだ分類不能の菌が多く見られるところに問題を残しております。

第一次世界大戦後の細菌学の研究に大きな魅力を感じつけたもう一つの論文があります。それは 1917 年に Dochez & Avery ら<sup>21)</sup> が発表した肺炎球菌感染症において尿中に肺炎球菌の血清型特有の可

溶性抗原が見出された論文です (註 6 再参照)。このことは、細菌感染症においては菌体内外から遊離した可溶性の抗原物質が体内を駆け巡っていることを意味しました。Dochez & Avery らはこの論文の冒頭で、1897 年に発表された Kraus<sup>22)</sup> の論文を引用しております。即ち、細菌は培養の過程で自らの崩壊に伴う細胞成分を培地中に流出し、その培養濾液に同族の免疫血清を滴下すると沈降反応が見られるというものです。彼らはこの現象に着目して肺炎球菌の血清型特有の抗原性物質を見出したのですが、それに続いて Avery & Heiderberger ら<sup>23)</sup> は 1923

年に肺炎球菌の培養液に胆汁を加えて細胞を溶解し、莢膜血清型特有の抗原性物質のみならず、肺炎球菌に共通する可溶性の抗原物質をも見出しております。

レンサ球菌の可溶性抗原物質を沈降反応によって確かめようとしたのは、1924年の Hitchcock<sup>24)</sup> の論文が最初と思われます(註10)。この論文のユニークな点は、レンサ球菌は胆汁では溶菌しないので、遠沈で集菌して菌を無菌のモルタル破片で粉碎し、再度遠沈して無水リン酸添加で真空乾燥し、それに8%のアンチホルミンを加えて抽出液を得て、さらに56℃で加熱乾燥して、細菌抽出物を得るというものでした。結果は溶血性レンサ球菌には共通する沈降反応が見られたが、非溶血性レンサ球菌では交差反応が見られ、この沈降反応はレンサ球菌の分類に役立たないというものでした。

1925年、Lancefield<sup>25)</sup> はリウマチと細菌性心内膜炎から分離した viridans 型レンサ球菌について凝集反応と沈降反応の比較実験を行っております。その主な目的は Hitchcock が行った非溶血性レンサ球菌には肺炎球菌が含まれている可能性があることによるものでありました。ただし、彼女は菌を粉碎するには無菌化した砂を使用し、菌体成分の抽出には0.5%の酢酸を用いております。結果は viridans 型のレンサ球菌のいずれにも非特異的な P と S という蛋白が存在するというものでした。

1928年、Lancefield<sup>26)</sup> はアンチホルミンを抗原性可溶性物質の抽出に使用するのは、蛋白の大部分が破壊されることを確かめ、Porgesの方法に従って HCl で抽出することを試みております(註11)。細菌の莢膜を除去すると考えられていた Porges の方法を莢膜を有しないレンサ球菌に用いたことはユニークでありました。そして、吸光測定器で HCl 抽出エキス中に type 特有の M 物質が存在することを見出しました。もちろん、M 物質の精製には多くの手数を必要としましたが、その精製物が凝集反

応と感染防御テストによって溶血性レンサ球菌の type 特異的な蛋白であることを立証しました。また、同抽出物には type 非特異的な核蛋白 P も含まれていること、さらには同様な分画は viridans 型レンサ球菌や肺炎球菌およびブドウ球菌にも存在すること、またヒト由来の溶血性レンサ球菌にのみ共通と思われる C 炭水化物があることなどを、一連の論文として発表しました。

1933年、Lancefield<sup>27)</sup> は上記の成果を踏まえて、ヒト、動物、そして食品(チーズ)由来の溶血性レンサ球菌106株について沈降反応に基く血清学的分類を発表しました。ただし、免疫血清の作成には加熱死菌や生菌ではなく、ホルマリン処理による死菌を用いております。被検菌からの可溶性抽出物は HCl による抽出エキスです。これらの菌は C 炭水化物に対する沈酵素の有無によって大別され、さらにそれぞれの沈降反応の特異性に従って A 群、B 群、C 群、D 群、および E 群に細分されています(図2)。そして、これらの分類は、同時に施行された生化学的検討や培養の際にみられた生物学的性状と強く相関していると報告しております。

しかし、この研究においても何れの群にも該当しない2株がありました。このことは今日から考えれば極めて重要なことでした。何故ならば、この研究はその後も Lancefield らによって続けられ、A 群溶血性レンサ球菌の type 特異的な蛋白 M や T の精製へと発展して行くのですが、今日ではさらなる型に分類される菌群も認められ、その変異は遺伝子レベルにまで達しているからです。それらの問題もまた論議の対象にしなければならないことですが、本シリーズの記述は Smith らによってインフルエンザの病原体がウイルスであることが明瞭に示された1933年までで終りにしたいことを予めお断りしていたこともあって、これ以上は触れないことにしました。

ただし、Griffith が行ってきた凝集試験と吸収試験のその後については、一言触れておかなければなり

註10: 種々の細菌の培養濾液中の可溶性抗原物質が含まれているという論文は Hitchcock の論文に先立って、Zinsser & Parker らによって1921年に発表されております(Zinsser H. Studies on the tuberculin reaction and on specific hypersensitiveness in bacterial infection. J Exp Med. 34: 495-524, 1921. Further studies on bacterial hypersusceptibility. II. Ibid. 37: 275-302, 1923.)。彼等のこの抗原物質を当初は proteosis residue、後に residue antigens と称しております

註11: Porges の方法とは1905年に Friedlandel 桿菌の類属凝集反応を除去するために考案された方法で、0.25N の HCl を1/4量で培養菌に加え、80℃で15~30分間熱した後に NaOH で中和する方法を指しております。当時は加水分解によって細菌の表面から莢膜を除去すれば、真の凝集反応が求められると考えられていました(Perges O. Ueber die Agglutinabilität der kapselbakterien. Wien klin Wchnschr. 18: 691-9-693, 1905.)

TABLE I  
Specific Precipitin reactions of Representative Strains from the Five Groups Differentiated by Serological Methods

Culture					0.2 cc. antiserum prepared against strains of Groups				
Strain	Group	Source	Disease	Extract	A	B	C	D	E*
C 203	A	Man	Scarlet fever	cc.					
				0.4	+++	-	-	-	-
				0.1	++	-	-	-	-
K 96	"	"	Pneumonia	0.025	+	-	-	-	-
				0.4	+++	-	-	-	-
				0.1	+±	-	-	-	-
K 107	B	Cow	Mastitis	0.025	-	-	-	-	-
				0.4	-	++	-	-	-
				0.1	-	+++	-	-	-
K 126	"	"	Non (certified milk)	0.025	-	++	-	-	-
				0.4	-	+++	-	-	-
				0.1	-	+++	-	-	-
P 454	C	Guinea pig	Lymphadenitis	0.025	-	-	++	-	-
				0.4	-	-	+++	-	-
				0.1	-	-	++	-	-
K 150 A	"	Cow	Mastitis	0.025	-	-	++	-	-
				0.4	-	-	+++	-	-
				0.1	-	-	++	-	-
K 158 E	"	Rabbit	Pneumonia	0.025	-	-	+	-	-
				0.4	-	-	+	-	-
				0.1	-	-	++	-	-
K 155 A	"	Horse	Pleurpneumonia	0.025	-	-	++	-	-
				0.4	-	-	+++	-	-
				0.1	-	-	++	-	-
K 155 P	"	Swine	Abortion	0.025	-	-	+	-	-
				0.4	-	-	+++	-	-
				0.1	-	-	+++	-	-
K 155 N	"	Chicken	Slipped tendon	0.025	-	-	++	-	-
				0.4	-	-	+++	-	-
				0.1	-	-	+++	-	-
K 155 G	"	Fox	Pneumonia	0.025	-	-	++	-	-
				0.4	-	-	+++	-	-
				0.1	-	-	+++	-	-
C 6	D	Cheese	None	0.025	-	-	-	++	-
				0.4	-	-	-	++	-
				0.1	-	-	-	±	-
C 7	"	"	"	0.025	-	-	-	++	-
				0.4	-	-	-	++	-
				0.1	-	-	-	++	-
K 128	E	Cow	Non (certified milk)	0.025	-	-	-	-	+++
				0.4	-	-	-	-	++
				0.1	-	-	-	-	+±
K 129	"	"	"	0.025	-	-	-	-	+++
				0.4	-	-	-	-	++
				0.1	-	-	-	-	+

図 2

この表は Lancefield が  $\beta$  溶血性レンサ球菌を沈降反応で始めて分類した記念すべきオリジナル文献 (参考文献 27) に掲載されている第一表である。本来はオリジナル文献からのコピーを掲載すべきであるが、オリジナルの表は 2 頁に分けて掲載されており、しかも注目して頂きたいと考えている Source のカラムは原著のコピーでは判読し難いことから模写させて頂いた。現在では  $\beta$  溶血性レンサ球菌は更に多くの型別に分類されているが、この表では A、B、C、D および E の 5 群にしか分類されていない。そして、オリジナルの文献では、この表の他に第二、第三表として A 群 (23 株、ヒト由来 21 株、家兎、牛由来各 1 株)、B 群 (21 株、ヒト由来 2 株、牛由来 18 株、家兎由来 1 株)、C 群 (49 株、モルモット由来 18 株、牛由来 11 株、家兎由来 5 株、馬由来 7 株、狐由来 2 株、豚由来 3 株、鶏由来 3 株)、D 群 (8 株、総てチーズ由来) および E 群 (3 株、総て牛由来) と詳細に記されているが、その他に分類不能の菌が 2 株 (ヒト歯膿瘍由来、牛病原不明由来各 1 株) あることも記されている。現状ではヒトからは A 群以外にも他の菌群に属する菌も分離され、時に病原を發揮していることが注目されている。また、Lancefield はこの論文でレンサ球菌由来の bacteriophage; C1 は C 群と E 群以外の菌では溶菌現象は見られなかったとしているが、この現象も変異原として今日においては再検証することが必要なようである。尚 E のカラムに\*が付されているのは、K129 株で作成した血清でのみ、僅かながら、他の Extract との間に交差反応が見られたことを意味している



ません。1934年、Griffith<sup>28)</sup>は*S pyogenes*の血清学的分類に関わる長文の論文を發表しております。それによりますと、*S pyogenes*は30を越える血清typeに細分化する必要があるが、これらの菌の中で疫学的に重要なtypeは約20であろう。しかし、今後はますます菌の変異は進んでいくであろうと予言しています。正に今日の動物由来と思われていたB群、C群、G群溶血性レンサ球菌のヒトへの感染状況を物語るものと思われま

す。肺炎球菌とレンサ球菌に関わる記述は今回で終えて、次号は“Group of Hemoglobinophilic bacteria” (註12)の記述のままに止まっているインフルエンザ菌のその後の動向、ことにスペイン風邪流行当時における病原としての検証、さらには細菌性髄膜炎等について記述して行きたいと考えています。

## 文 献

- 1) Schultz W, Charlton W. Serologische Beobachtungen am Scharlachexanthem. Ztschr Kinderh. **17** : 328-333, 1917.
- 2) Smith T, Brown JH. A study of streptococci isolated from certain presumably milk-born epidemic of tonsillitis occurring in Massachusetts in 1913 and 1914. J Med Res. **31** : 455-502, 1915.
- 3) Andrewes FW, Horder TJ. A study of the streptococci pathogenic for man. Lancet. **168** : 708-713, 1906.
- 4) Kinsella RA, Swift HF. A classification of non-hemolytic streptococci. J Exp Med. **25** : 877-896, 1917. A classification of hemolytic streptococci. Ibid. **28** : 169-180, 1918.
- 5) Orla-Jensen S. The lactic acid bacteria. Host & Son, Copenhagen. pp1-196, 1919.
- 6) Nakayama Y. Agglutination of streptococci. J Infect Dis. **24** : 489-495, 1919.
- 7) Tunncliffe R. Specific nature of the hemolytic streptococcus of scarlet fever. JAMA. **74** : 1386-1388, 1920.
- 8) Tunncliffe R. On the group specificity of antibodies in anti-streptococcus serum. J Infect Dis. **31** : 373-381, 1922.
- 9) Gordon MH. A serological study of haemolytic streptococci : differentiation of *Streptococcus pyogenes* from *Streptococcus scarlatinae*. BMJ. **1** : 632-636, 1921.
- 10) Bliss WP. Studies on the biology of streptococcus. II. Antigenic relationship between strains of *Streptococcus haemolyticus* isolated from scarlet fever. J Exp Med. **36** : 575-605, 1922.
- 11) Dick GF, Dick GH. Experiment inoculations in scarlet fever. JAMA. **77** : 782-785, 1921. Experimental scarlet fever. Ibid. **81** : 1166-1167, 1923. A skin test for susceptibility to scarlet fever. Ibid. **82** : 265-266, 1924. Scarlet fever toxin in preventive immunization. Ibid. **82** : 544-545, 1924. A scarlet fever antitoxin. Ibid. **82** : 1246-1247, 1924. The prevention of scarlet fever. Ibid. **83** : 84-86, 1924. A Method of recognizing scarlet fever streptococci by means of specific toxin production. Ibid. **84** : 802-803, 1925. Therapeutic results with concentrated scarlet fever antitoxin preliminary report : preparation, standardization, and dosage of the antitoxin. Ibid. **84** : 803-805, 1925.
- 12) Dochez AR, Bliss WP. Biologic study of hemolytic streptococci from throats of patients suffering from scarlet fever. JAMA. **74** : 1600, 1920.
- 13) Stevens FA, Dochez AR. The study of hemolytic streptococci associated with scarlet fever. Proc Soc Exp Biol Med. **21** : 39-40, 1923.
- 14) Dochez AR, Sherman L. The significance of *Streptococcus hemolyticus* in scarlet fever and the preparation of a specific antiscarlatinal serum by immunization of the horse to *Streptococcus hemolyticus-scarlatinae*. JAMA. **82** : 542-544, 1924.
- 15) Blake FG, Trask JD, Lynch JF. Observations on the treatment of scarlet fever with scarlatinal antistreptococcal serum. preliminary report. JAMA. **82** : 712-714, 1924.
- 16) Northrop JH. The stability of bacteria suspension. I. A convenient cell for microscopic cataphoresis experiments. J Gen Physiol. **4** : 629-633, 1921. VI. The influence of the concentration of salt required to cause complete agglutination. Ibid. **5** : 605-609, 1922.
- 17) Northrop JH, De Kruif PH. The stability of bacteria suspension. II. The agglutination of the bacillus of rabbit septicemia and of *Bacillus typhosus* by electrolytes. J Gen Physiol. **4** : 639-654, 1922. III. Agglutination in the presence of proteins, normal serum, and immune serum. Ibid. **4** : 655-667, 1922.
- 18) De Kruif PH, Northrop JH. The stability of bacteria suspension. IV. The combination of antigen and antibody at different hydrogen ion concentrations. J Gen Physiol. **5** : 127-138, 1922. V. The removal of antibody from sensitized organisms. Ibid. **5** : 139-142, 1922. Stable suspensions of autoagglutinable bacteria. J Exp Med. **37** : 647-651, 1923.
- 19) Smith J. The serological classification of haemolytic streptococci obtained from cases of scarlet fever. J Hyg. **25** : 165-175, 1926.
- 20) Griffith F. Types of haemolytic streptococci in relation to scarlet fever. J Hyg. **25** : 385-397, 1926.
- 21) Dochez AR, Avery OT. The elaboration of specific soluble substance by pneumococcus during growth. J Exp Med. **26** : 477-493, 1917.
- 22) Kraus R. Ueber spezifische Reaktionen in keimfreien Filtraten aus Cholera, Typhus und Pestbouillonculturen,

註12: 本シリーズ“臨床微生物学の「礎」を築いた人々-8”(Group of Hemoglobinophilic bacteria. モダンメディア. **58** : 96-101, 2012.)を参照してください

- erzeugt durch homologes Serum. Wien klin Wchschr. **10** : 736-738, 1987.
- 23) Avery OT, Heiderberger M. Immunological relationships of cell constituents of pneumococcus. J Exp Med. **38** : 81-85, 1923.
- 24) Hitchcock CH. Classification of the hemolytic streptococci by the precipitin reaction. J Exp Med. **40** : 445-452, 1924.
- 25) Lancefield RC. The immunological relationships of streptococcus viridans and certain of its chemical fractions. I. Serological reaction obtained with antibacterial sera. J Exp Med. **42** : 377-395, 1925. II. Serological reaction obtained with antinucleoprotein sera. Ibid ; **42** : 397-412.
- 26) Lancefield RC. The antigenic complex of Streptococcus haemolyticus. I. Demonstration of type-specific substance in extracts of Streptococcus Haemolyticus. **47** : 91-103, 1928. II. Chemical and immunological properties of the protein fraction. Ibid. **47** : 469-480, 1928. III. Chemical and immunological properties of the species-specific substance. Ibid. **47** : 481-491, 1928. IV. Anaphylaxis with two non-type-specific fractions. Ibid. **47** : 843-855, 1928. V. Anaphylaxis with type-specific substance. Ibid. **47** : 857-875, 1928.
- 27) Lancefield RC. A serological differentiation of human and other groups of hemolytic streptococci. J Exp Med. **57** : 571-595, 1933.
- 28) Griffith F. The serological classification of streptococcus pyogenes. J Hyg. **34** : 542-584, 1934.