

## 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 — 16

インフルエンザ菌とスペイン風邪 (Spanish flu)  
(その1)

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

前号までの間に、副題を「血液含有培地導入前後における肺炎球菌とレンサ球菌」として、肺炎球菌については1928年にGriffithによって分子生物学の先達となった形質転換の報告がされるまでの論議(註1)、レンサ球菌については1933年にLancefieldによって*Streptococcus pyogenes*がA群溶連菌と位置付けられるまでの論議について記してきました(註2)。副題を血液寒天培地と最も深い関係にある肺炎球菌とレンサ球菌に関連付けたのは、それ以前にインフルエンザの病原体と目されたインフルエンザ菌の培養には血液が必要なことが判明し、そのことが血液寒天培地の原点となったからに他なりません。また、百日咳患者からインフルエンザ菌と判別困難な菌が検出され、それらの菌の培養にもhemoglobinが必要なことから、これらの菌は“Hemoglobinophilic bacteria”と称されるようになったこと(註3)も記しました。しかし、これらの菌の培養に何故hemoglobinが必要なのかということについては、なお多くの論議が残されていました。

これらの論議の中には、軟体動物や棘皮動物など

のhemoglobin類似の物質を含有する培地を作成し、それらの培地上ではインフルエンザ菌は発育できないとする米国のDavis<sup>1)</sup>(1907年)のユニークな論文も含まれていました(表1)。しかし、当時の欧州諸国は第一次世界大戦の引き金となった複雑な同盟と対立の中にあって、医学研究の多くは当時の新興国米国に移行して行きました。その米国では猩紅熱やジフテリアの流行もさることながら、梅毒・淋菌といった性器感染はもちろんのこと、狂犬病やポリオといった感染症も多く見られておりました。ことに1904年頃からは髄膜炎菌性髄膜炎の流行といった問題<sup>2)</sup>(註4)がありました。

髄膜炎菌性髄膜炎についてはFlexner's antiserum<sup>2,5)</sup>とも称された抗血清が1907年にRockefeller医学研究所で作成され、全世界に供給されて多くの人命を救った<sup>7-9)</sup>ことは有名であります(註5)、当時のRockefeller医学研究所にはもう一つのbig newsがありました。それはFlexnerの共同研究者であったNoguchi(野口英世)が1911年に*Treponema pallidum*を始めとする多くのスピロヘーター属の純

註1: 本シリーズ“臨床微生物学の「礎」を築いた人々-9~11”(血液含有培地導入前後の肺炎球菌とレンサ球菌(その1)~(その3)。モダンメディア. 58: 127-132, 159-165, 190-196, 2012.)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-12~15”(血液含有培地導入前後の肺炎球菌とレンサ球菌(その4)~(その7)。モダンメディア. 58: 221-226, 253-258, 292-298, 316-323, 2012.)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-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。

註4: Flexnerの論文(参考文献2)によると、1904年冬から翌年春にかけてNew York市では約4,000名の髄膜炎菌性髄膜炎患者が発生し、3,429名が死亡した(死亡率73.5%)と記されており。髄膜炎菌性髄膜炎が当時の人々に恐れられていた理由は小児のみならず、青年層や成人層でも発症し、劇症型(Waterhouse-Friderichens症候群)を呈して死亡していくところにありました。ことに軍隊での発症率が高く、第一次世界大戦の終焉にはスペイン風邪のみならず、本症にも一因があったとも言われています。髄膜炎菌性髄膜炎と思われる疾患の流行は16世紀頃より欧州での記述はありますが、1884年に髄液中に楕円形の小球菌を見出した(参考文献3)とする論文が髄膜炎菌の発見とされており。また、その分離に成功したのは1887年Weichselbaum(参考文献4)によります。

註5: 髄膜炎菌性髄膜炎用の抗血清を最初に開発したのは、ドイツのJochmann(1906年)(参考文献6)で、髄膜炎菌抗体が含まれている血液から血球と血液凝固因子を除去した髄膜炎菌抗血清を作成し、それを髄膜炎菌を接種した実験動物に投与して発症を抑制することができたとする論文です。彼はその後、髄膜炎菌が自己融解し易いことに着目し、その自己融解物質をウマに注射すると抗体の力価が高い免疫血清が得られることを見出し、その免疫血清の作成をドイツのメルク社に依頼し、それを髄膜炎菌性髄膜炎の患者38名の髄腔内と皮下に注射し、同疾患の死亡率53%を27%にまで下げたと1906年4月に開催されたドイツの内科学会で報告(Ver Congr inn Med, Wiesbaden, 23: 555-564, 1906.)しております。一方、Flexnerの髄膜炎菌用抗血清作成に関わる論文は3篇(参考文献2, 5)に及びますが、それらの論文ではJochmannの論文は全く触れられていません。これらの論文の内容については、次々号論述する予定にしております。

TABLE I.  
GROWTH OF HEMOPHILIC BACILLI IN MEDIA CONTAINING BLOOD  
OF VARIOUS ANIMALS.

	Growth of Bacilli	Respiratory Proteid in Blood
Mammals.....	+	Hemoglobin
Birds.....	+	"
Perch.....	+	"
Eel ( <i>Anguilla chrysoptera</i> ).....	+	"
Frog-fish ( <i>Mustelus canis</i> ).....	+	"
Snapping turtle ( <i>Chelydra serpentina</i> ).....	+	"
Painted turtle ( <i>Chrysemys picta</i> ).....	+	"
Frog.....	+	"
King crab ( <i>Limulus polyphemus</i> ).....	o	Hemocyanin
Lobster ( <i>Homarus americanus</i> ).....	o	"
Spider crab ( <i>Libinia dubia</i> ).....	o	"
Clam ( <i>Mya arenaria</i> ).....	o	"
<i>Phascolosoma Gouldii</i> .....	o	Hemerythrin
<i>Nereis virens</i> .....	?	Hemoglobin
Sea-cucumber ( <i>Thyone briareus</i> ).....	o	"
Star-fish ( <i>Asterias vulgaris</i> ).....	o	"
Sea-urchin ( <i>Arbacia punctulata</i> ).....	o	Echinochrom

表1

Davisが軟体動物や棘皮動物などのヘモグロビン類似の物質を含有する培地でインフルエンザ菌を培養した際の成績を示した表である(参考文献1)。Davisはこの論文においてヘマチンを含んでいない培地では共存している細菌が生菌であっても死菌であってもインフルエンザ菌は発育せず、もちろん衛星現象は見られないと記している。また含有す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、インフルエンザ菌の発育は可能とも記している。軟体動物や棘皮動物からのヘモグロビン類似の物質を、如何なる方法で無菌的に採取したのであろうか。奇想天外とも思えるユニークな発想である。

培養に成功したと発表<sup>10)</sup>したことと、更には1913年に狂犬病やポリオの病原体を発見したと発表<sup>11, 12)</sup>したことなどが、当時のマスコミによって次々と報ぜられたことです。ある意味では当時のRockefeller医学研究所は得意の絶頂にあったと言うべきでしょう(註6)。

そして、Flexner's antiserumは当時の髄膜炎の疑いがある患者にempiric therapyとして使用され始めました。また、ポリオや狂犬病の病原体を見出したとされる培地もまたNoguchi's methodあるいは

Flexner & Noguchi's methodと称されて、スペイン風邪の病原検索に利用されることになりました。これらの詳細については次号で記す予定にしておりますが、インフルエンザ菌に関わる研究はFlexnerやNoguchiの研究業績と決して無関係ではなかったことを念頭において本論に戻ることとします。

1911年Hastings & Nilesら<sup>13)</sup>は183例の結核を除く呼吸器感染症患者由来の喀痰をKitasatoの喀痰洗浄法(註7)に従って培養して、それらの検出菌を大葉性肺炎や気管支肺炎で検出された菌と比較し

註6: Noguchiの*Treponema pallidum*に関わる論文(参考文献10)と同様な趣旨の論文はJAMA, Münch Med Wochenschr, Berl klin Wochenschrなどにも掲載されています。その他の*Spirochaeta*属に属する菌の純培養に成功したとする報告も23篇あります。また、ポリオや狂犬病の病原体の培養に成功したというニュースは時のThe New York Timesに“Infant Paralysis germ cultivated”, “Noguchi isolates the germ of rabies”あるいは“Hails Noguchi's work”などのtitleで報ぜられています。当時の風潮もあったのでしょうが、Rockefellerの意図は学術誌よりも商業新聞にいち早く報ずることにあつたようで、Noguchiは巧みに利用されていたとの感が致します。

註7: 本シリーズ“臨床微生物学の「礎」を築いた人々-7”(Richard PfeifferとShibasaburo Kitasato(その2)モダンメディア58巻2号58-63, 2012.)を参照してください

て、検出されたインフルエンザ菌の特異性を論じようとした。即ち、彼らは1901年にJündelによって発表された呼吸器感染症の分類(註8)に準じて、Group 1に急性喉頭炎、急性気管炎および慢性気管炎(12例)、Group 2にインフルエンザの関与が考えられる感冒と急性気管支炎(27例)。Group 3にインフルエンザの関与が考えられない急性気管支炎(9例)、Group 4に慢性気管支炎(48例)、Group 5に大葉性肺炎(66例)、Group 6に気管支肺炎(12例)、Group 7に気管支拡張症(2例)、Group 8に気管支喘息(2例)、Group 9に胸膜炎(5例)を当てはめ、それぞれの疾患から検出される細菌の検出頻度を比較しております。

残念ながら、これらの症例の年齢は不詳であることと、各グループの症例数に差が見られることから、統計処理に耐えるものではありませんでしたが、症例数としては大葉性肺炎と慢性気管支炎が多い反面、気管支喘息は少なく、胸膜炎が比較的多いなど、当時の喫煙状況や病原微生物が関わる医療環境が窺える興味深いものでした。結局、インフルエンザ菌が検出された症例はGroup 2で7例(25.9%)、Group 4で1例(2.1%)のみで、インフルエンザ菌の病原性を云々するには程遠いものでした。しかし、当時はインフルエンザ菌の培養にはhemoglobinが必要なことは既に判明していたとしても、未だ確実な同定法は確立されるには至りませんでした。また、インフルエンザの大流行が見られない時期の研究であったことも考慮に入れるべきでしょう。

1912年Lamar & Meltzer<sup>14)</sup>はエーテル麻酔下の犬の気管内に挿入したカテーテルを經由して肺炎球菌を流入し、大葉性肺炎の感染モデルを作成することを試みています。そのことは腹腔内接種では強烈な病原性を発揮する肺炎球菌も、単なる経鼻接種では大葉性肺炎を再現することができなかったことを意味します。結果は42頭のいずれでも肺炎を発症していますが、ヒトの大葉性肺炎と

同様な病像を呈して死亡したのは16%のみでありました。

Wollstein & Meltzer<sup>15)</sup>もまた同年Lamarの方法に準じて犬を用いてレンサ球菌とインフルエンザ菌を気管内に注入し、両菌が示す肺の病変の相違を調べております。結果は両菌とも気管支内を適切に通過した際には病変が認められるが、両菌の病変には明らかな差が認められるというものでした。即ち、レンサ球菌による病変は小葉性の肺炎像で、細気管支壁に白血球の著しい浸潤が認められますが、インフルエンザ菌では気管支肺炎の像で、大小の気管支壁の変性と白血球の浸潤に加えて、肺胞内に出血が見られたというものでした(註9)。

第一次世界大戦が始まった1914年にドイツで発表された論文には二つの注目すべき論文があります。一つはKraus<sup>16)</sup>から発せられたNoguchi's methodに対する痛烈な批判で、検出されたのはvirusではなく細菌であるというものです。しかし、この批判は第一次世界大戦開戦に伴ってNoguchiの元へは届かなかったようで、Noguchi's methodを用いてインフルエンザ・ウイルスを発見しようとした多くの研究者の目にも止まらなかったようです。これらについては次号で述べる予定にしています。

もう一つはKruse<sup>17)</sup>により発せられた論文で、彼は感冒の原因は「目に見えない微生物(Aphanozoa coryzae)」にあると考え、風邪を引いた助手の鼻汁を希釈してBerkefeld濾過器で濾過し、その数滴を30名の健常者の鼻腔に滴下し、15名において感冒症状が見られたが、未接種の36名では1人のみが感冒症状を呈したと記しています。しかし、この論文もまた1917年に米国のFoster<sup>18)</sup>によって追試されるまで省みられませんでした。

第一次世界大戦の間におけるインフルエンザ菌に関わる研究を強いて挙げるなら、1916年にLloyd<sup>19,20)</sup>が当時流行していた髄膜炎菌や淋菌の培養にはビタミンとしてエンドウ豆や澱粉などのエキスが必要と

註8: Jündelはスエーデンの研究者で、その呼吸器感染症の分類は1901年(Jündel JA: Klinisk-bakteriologiska studier öfver bronkiterum. III. Undersökningar af nagra fall af vaullig akut bronkit, specifisk bronkit och primär bronkopneumoni, sörskildt med hänsyn till undersökningen å barn smat till influensans etiologi. Hygiea NF Bd 1: H10.)に発表されてます。ただし、原著は入手できず、ドイツのBaumgarten's Jahresbericht. 17: 884-886, 1901.に記載されている抄録を参照にしました。

註9: Wollstein & Meltzerらが実験に供したインフルエンザ菌は小児の髄膜炎由来の菌、レンサ球菌は膿胸と気管支肺炎の剖検例由来の菌と記されています。髄膜炎由来のインフルエンザ菌は恐らくType bの菌と思われそうですが、当時はインフルエンザ菌の莢膜型はまだ未知でありました。また、肺炎球菌についても当時は詳細な肺炎球菌の血清学的分類法は確立していませんでした。そのことから考えると、これらのレンサ球菌は肺炎球菌であった可能性があります。



した発表に基いて、Davis<sup>21)</sup>がインフルエンザ菌の発育にも野菜由来のビタミンが必要と報告したことが挙げられます。このようにして、インフルエンザ菌の培養にはhemoglobinの他に野菜由来のビタミンが必要であることが明らかになったのですが、Avery & Thjötta<sup>22)</sup>によって、それらがX、Vの両因子とされるまでには、あと数年を要しました。

このようにして、インフルエンザ菌は確実な同定法は確立されないままに、第一次世界大戦終焉の引き金ともなったスペイン風邪の大流行に直面し、その病原体としての検証を受けることになるのですが、検証に関わる論文は欧州諸国や本邦の論文を含めて数限りなくありますが、その総てをこの誌上で紹介することは到底できません。ここでは当時最も多くの研究がなされた米国での研究を中心に述べていくことにしますが、それらの論文の内容は①スペイン風邪罹患患者からのインフルエンザ菌の検出と免疫学的検討を含む病原性に関わる検証、②スペイン風邪罹患患者由来のインフルエンザ菌による動物での再現実験、③スペイン風邪罹患患者由来の検体を用いての新たなインフルエンザ病原体の検索という3つに区分することができます。以下にこれらの区分に従って、順次論説を加えていくことにします。

上述した①に見られる第一の特徴は、米国の各地に散在する軍施設内におけるスペイン風邪の集団発生と、その死亡率が極めて高いことと、そして短時日の間に死亡した剖検例には肺に出血が見られることが挙げられます。このことについて、後年Starko<sup>23)</sup>(2009年)はCamp Devensにおける多数の兵士の死亡例の記述をしたWolbackらの例<sup>24, 25)</sup>を引き合いに出して、アスピリンの過剰投与による中毒死ではないかとの見解を発表しています(註10)。一方、民間の医療機関においても1919年のGoodpasture<sup>26)</sup>の論文にも、後にGoodpasture症候群と称された血

痰の喀出と急性糸球体腎炎の併発例が記載されているなど、肺に細菌の増殖なしに浮腫と鬱血が生じて、発症2日以内に死亡する例がかなりの頻度であったことが注目されます。

第二の特徴としてはスペイン風邪罹患患者からの細菌検出状況もさることながら、膿胸の発症に関わる論文が多く出されていることが挙げられます。しかし、これらの論文に記載されている細菌の検出頻度においては肺炎球菌とレンサ球菌(溶血性、非溶血性を含む)が高い反面、インフルエンザ菌やブドウ球菌あるいはその他の菌種が単独あるいは複数菌として記載されているものもあり、当時の検体の採取方法や培養技術あるいは検体採取の病日などが極めて多様であったことが示されています。

それらの報告の中で、インフルエンザ菌が有意に検出されたとする論文には前述のWolback<sup>25)</sup>の他に、民間の医療機関でもKeegan<sup>27)</sup>が検死の肺からは82%の頻度でインフルエンザ菌が検出され、31%では純培養状であったと報告しております。それに対しCamp LeeのMacCallum<sup>28)</sup>はインフルエンザ菌の検出例は極めて少なく、死因に関係する菌は肺炎球菌であると記しておりますし、Hirsh & McKinney<sup>29)</sup>(1918年)もまたCamp Grantにおいて死因と関係した菌は肺炎球菌が主で、インフルエンザ菌はほとんど関係していないと記しております。その一方でEly<sup>30)</sup>(1919年)はPuget Sound Navy Yardにおける死因は溶血性レンサ球菌であると記しております。

つまり、これらの論文からはインフルエンザに関わる特定の細菌を選定することはできなかったこととなりますが、多くの報告はスペイン風邪流行直前にAvery<sup>31)</sup>によって発表された大葉性肺炎における菌の検出例を参照にして、死因の多くは肺炎球菌によるとするものでありました(註11)。しかし、上述のEly<sup>30)</sup>の報告に見られるように、ことに膿

註10: Camp Devensのインフルエンザ集団発生を報告したのはWoolley(参考文献24)で、12,604名が罹患、727名が肺炎を併発、死亡兵士の胸腔内に血性の滲出液の漏出が認められたと記しています。それらの死亡例についてWolbach(参考文献25)は発症2病日以内に死亡した症例では細菌の増殖は認められず、肺の浮腫と出血の他に紫斑性の皮疹が見られたとコメントしております。また、剖検した28例中23例の気管支周辺にインフルエンザ菌が認められ、14例では純培養状であったとしております。インフルエンザ流行時に発症3日以内に死亡する例は、Russian flu(1889-1890年)の際にも見られています。本シリーズ“臨床微生物学の「礎」を築いた人々-6”(Richard PfeifferとShibasaburo Kitasato(その1)。モダンメディア。57: 343-348, 2011.)をご覧ください。本邦でもスペイン風邪流行時に(佐藤清. 大正七年~九年度ニ於ケル流行性感冒ノ病理解剖. 実験医学雑誌。7: 88-143, 1922.)の論文に「発症1~3日以内に死亡する電撃例は全体の死亡率の50%を占める」と記されています。また、Starkoによるアスピリン中毒説は当時のインドでもインフルエンザ罹患患者にアスピリンが大量に投与されていますが、投与例と非投与例との間の死亡率に有意な関係は見出されず、現在は否定されています。しかし、Reye's syndromeとの関係は未解決のままに過ぎていきます。

TABLE 5  
Source: Pleural Fluid, Disease Group: Empyema, Not Preceded by Measles

No.	Disease and Final Outcome	Date of Cultures	Date of Tests	Bouillon	Morphology	Blood Plate	Erythrocyte Suspension	Lactose	Mannite	Salicin
1	Pneumonia lobar ; Empyema, S.C.D. 3/6	12/17	7/25	S·D	L·L·R	F·W	N·H	+	-	±
2	4/16—Empyema; Thoracotomy. D 8/15	4/8 4/11	7/26 8/20 9/4	S·D S ....	B·M·R L·L·R .....	N·W C·W .....	0.075 0.012 0.03	+	-	+
3	5/5—Bronchopneumonia; 5/7—Empyema; 5/29—Thoracotomy.; H 9/1	5/9 5/12	8/9 8/20	.... ....	L·M·R L·L·R	F·M .....	0.05 0.10	+	-	+
4	4/23—Arthritis, acute; 5/3—Pleurisy; 5/5—Empyema.; H 9/1	5/5 5/20 5/26	7/16 7/22 8/18 8/20	S S·D S·D S·D	L·M·R L·M·R L·L·R L·M·R	F·M F·M F·M F·M	0.05 ..... 0.025 0.025	- - -	+	+
5	4/8—Bronchitis; 4/17—Empyema; 4/25—Thoracotomy.; S.C.D. 8/25	5/15 5/18	8/6 9/1	D·S S·D	L·M·R M·L·R	F·M F·M	0.15 0.05	+	-	+
6	4/8—Bronchitis; 4/17—Empyema; 4/25—Thoracotomy.; S.C.D. 8/15	4/7 5/18 5/21	8/19	S	L·S·R	F·M	N·H	+	-	+
7	4/13—Tonsillitis; 4/17—Empyema; D.I. 4/21	4/17	8/16 9/4	D·S S·D	B·M·R B·L·R	F·W .....	0.012 0.01	+	-	+
8	4/8—Pleurisy; 4/15—Empyema; D.I. 4/16	4/15 4/16	7/11 8/19 8/25 9/1	D·S S S·D D·S	B·M·R L·S·R M·M·R L·L·R	F·W C·M ..... .....	N·H 0.075 0.01 0.014	+	-	+
9	4/7—Empyema; 4/17—Thoracotomy.;	4/8	7/11 7/12 8/20	D·S D·S ....	L·L·R B·M·R L·M·R	S·W F·W .....	0.05(1m.) 0.03(2m.) ..... N·H	+	-	+
10	5/1—Bronchitis, acute; 5/1—Empyema; 5/28—Thoracotomy.; S.C.D. 9/11 S.C.D. 9/11 S.C.D. 9/11 S.C.D. 9/11	5/8 5/9 5/10 5/21 5/24	7/16 8/10 8/21 8/16 8/19 7/16 8/19 9/1 9/2	S·D S S S S S S·D S·D	B·M·R B·S·R L·S·R M·M·R L·M·R B·M·R B·M·R B·L·R B·L·R	F·M F·M F·M F·W F·N F·M F·M ..... ..... .....	0.3 0.05 0.05 0.05 0.25 0.012 ..... 0.014 0.005(P)	+	-	+
11	5/1—Bronchitis, acute; 5/1—Empyema; 5/28—Thoracotomy.; S.C.D. 9/11	5/26	7/22 8/19 9/1	S·D S S·D	B·M·R M·M·R B·L·R	F·N ..... .....	0.25 ..... 0.007	+	-	+

表 2

この表は Lucke & Rea らの論文 (参考文献 34) に記載されている表の一部である。オリジナルの表の右側には本来はラットに投与した際の毒性が記されたカラムが続いているが、膨大な表となる上に空白のカラムもあることから割愛して作成し直したものである。表題には“Empyema, Preceded by Measles”と記されているが、彼らが所属する Camp Zachary Taylor, Kentucky に限らず、当時の陸軍の施設ではインフルエンザの流行に先立って麻疹と溶血性レンサ球菌の流行があったと記されている。青年層の集団において流行したのが本当に麻疹であったのか、これらの文献からは窺い知ることができないが、彼らの記載による溶血性レンサ球菌もまた如何なる菌であったのか、当時は既に Avery らによって肺炎球菌は Type I、Type II (II a、II b 等の亜型を含む)、Type III および Type IV (type 不能群を含む) に分類されていたが、末端の医療施設にはその手技は及んでいなかったであろう。この表に記載されている判定法が当時の溶血性レンサ球菌に対する一般的な同定法であったと解することも出来、各カラム内での変動を見ていくと菌の保存法も含めて極めて興味深い。以下に各カラムに記載されている文字の意味を記したが、そこには目視での危うさが付きまとっているようである。

Disease and Final Outcome : 日付は診断確定日、D = 兵役への復帰、S.C.D = 外科病棟からの退院、D.I. = 死亡、H = 総合病院への転移

Bouillon : S = 沈殿・上清透明、S.D. = 沈殿・上清やや混濁、D.S. = 沈殿少量・上清混濁

Morphology : 最初の文字は連鎖の長さ ; L = 長い、M = 中等度、B = 短い  
2 番目の文字は球菌のサイズ ; L = 大きい、M = 中間、S = 小さい

Blood Plate : 最初の文字は集落の性状 ; F = 辺縁明瞭、C = 辺縁粗雑  
2 番目の文字は溶血 (緑色) の幅 ; N = 狭い、M = 中等度、W = 広い

Lactose, Mannite, Salicin : + = 発酵、- = 非発酵、± = 疑わしい

胸においては検出される細菌は溶血性レンサ球菌が多いと記載してある論文が目につきます。また、民間の医療機関でも、前述の Goodpasture<sup>26)</sup> はスペイン風邪流行の後半において検出される細菌は溶血性レンサ球菌に変わってきていると記しております。

軍施設での膿胸発症例に関わる論文において、肺炎球菌の他に溶血性レンサ球菌が見出されたとする論文<sup>30, 32~34)</sup>の中から、表題を“hemolytic streptococci”としている Lucke & Rea<sup>34)</sup>の論文に記されている表(表2)を示しますが、当時の溶血性レンサ球菌と称する菌の同定に関わる手技の曖昧さが垣間見られるようです。これらの菌は恐らく肺炎球菌であったと思われます。

インフルエンザ菌の血清学的検討については、スペイン風邪罹患患者の回復期血清を用いて凝集反応を実施した Fleming<sup>35)</sup> や Park & Williams<sup>36)</sup> の論文、あるいは補体結合反応を実施した Rapaport<sup>37)</sup> や Kolmer<sup>38)</sup> の論文もありますが、これらの血清学的検討を多角的に実施したのみならず、動物実験をも含めて網羅的に検討を加えた論文があります。それは Woollstein<sup>39)</sup> の論文です。彼女は百日咳菌との鑑別を踏まえて、当時 Avery<sup>40)</sup> によって開発されたインフルエンザ菌用選択培地であるオレイン酸添加血液寒天培地を用いてスペイン風邪罹患患者からインフルエンザ菌を分離し、それら患者の回復期血清を用いて凝集反応や補体結合反応および沈降反応を実施するのみならず、インフルエンザ菌の培養濾液の動物への静注、更にはワクチンの試作と動物への接種による抗体価の測定など極めて広範囲な実験成績を記しています。結果はいずれの血清学的検討においても一応の陽性反応は示すが抗体価は低く、バラツキが見られるというものでした。しかし、中には有意の上昇が認められ、その値が2~4カ月程度持続するものもあり、結論としてはインフルエンザ菌はインフルエンザの病原体とは言えないが、インフルエンザの二次感染菌として関わっている菌もあるというものでした。また、インフルエンザ菌の培養濾液の静注では動物はすぐに死亡するという強

烈な毒性を発揮しますが(註12)、ワクチンの接種による抗体の上昇は乏しいというものでした。

この Woollstein の論文が当時のインフルエンザ菌に対する最も妥当な評価とも思われるのですが、冒頭に記したように、インフルエンザ菌については、これらの細菌学的検討の他に動物感染実験やインフルエンザ病原体の新たな検索、更にはワクチンの問題もありました。それらのことについては次号で記すことに致します。

## 文 献

- 1) Davis DJ. Hemophilus bacilli, their morphology and relation to respiratory pigment. J Infect Dis. 4 : 73-86, 1907.
- 2) Flexner S. Contributions to the biology of *Diplococcus intracellularis*. J Exp Med. 9 : 105-141, 1907.
- 3) Marchiafava E, Celli A. Spra I micrococchi della meningite cerebrospinale epidemica. Gazz degli Ospedali. 5 : 59, 1884.
- 4) Weichselbaum A. Ueber die Aetiologie der akuten Meningitis cerebrospinalis. Forsch Med. 5 : 573-583, 1887.
- 5) Flexner S. Experimental cerebro-spinal meningitis in monkeys. J Exp Med. 9 : 142-167, 1907. Concerning a serum-therapy for experimental infection with *Diplococcus intracellularis*. Ibid. 9 : 168-185, 1907.
- 6) Jochmann G. Versuch zur Serodiagnostik un Serotherapie der epidemischen genickstarre. Dtsch Med Wochenschr. 1 : 788-793, 1906.
- 7) Flexner S, Jobling JW. Serum treatment of epidemic cerebro-spinal meningitis. J Exp Med. 10 : 141-203, 1908.
- 8) Flexner S, Jobling JW. An analysis of four hundred cases of epidemic meningitis treated with the anti-meningitis serum. J Exp Med. 10 : 690-733, 1908.
- 9) Flexner S. The results of the serum treatment in thirteen hundred cases of epidemic meningitis. J Exp Med. 17 : 553-576, 1913.
- 10) Noguchi H. A method for the pure cultivation of pathogenic treponema pallidum (*Spirochaeta pallida*). J Exp Med. 14 : 99-108, 1911.
- 11) Noguchi H. Contribution to cultivation of the parasite of rabies. J Exp Med. 18 : 314-317, 1913.
- 12) Flexner S, Noguchi H. Experiments on the cultivation of the microorganism causing epidemic polimyelitis. J Exp Med. 18 : 461-485, 1913.

註11: Averyらの論文(参考文献31)はRockefeller医学研究所での肺炎球菌に関する研究成果を網羅的にまとめたもので、その冒頭に529例の大葉性肺炎から病因として検出された細菌が記されています。その頻度は *Diplococcus pneumoniae* (85.5%)、*Streptococcus Pyogenes* (1.3%)、*Bacillus influenzae* (1.1%)、その他 (8.8%) で、圧倒的に肺炎球菌が多いと記されております。

註12: インフルエンザ菌の動物に対する毒性は弱いとされていましたが、大量に腹腔内や血管内に投与すると死亡することはよく知られていたことです。また、培養濾液の静注でも死亡することは、Woollsteinの他にParkerによっても確かめられています(参考文献41)。



- 13) Hastings TW, Niles WL. The Bacteriology of sputum in common non-tuberculous infections of the upper and lower respiratory tracts, with special reference to lobar and broncho-pneumonia. *J Exp Med.* **13** : 638-651, 1911.
- 14) Lamar RV, Meltzer SJ. Experimental pneumonia by intrabronchial insufflation. *J Exp. Med.* **15** : 133-148, 1912.
- 15) Wollstein M, Meltzer SJ. Experimental bronchopneumonia by intrabronchial insufflation. *J Exp Med.* **16** : 120-128, 1912.
- 16) Kraus R, Barbara B. Zur Frage der Zuchtung des Lyssavirus nach H. Noguchi. *Dtsch med Wochenschr.* **40** : 1507-1508, 1914.
- 17) Kruse W. Die Erreger von Husten und Schnupfen. *Munch med Wochenschr.* **61** : 1547, 1914.
- 18) Foster GB. The etiology of common colds : the probable role of a filtrable virus as a causative factor : with experiments on the cultivation of a minute microorganism from the nasal secretion filtrates. *J Infect Dis.* **21** : 451-474, 1917.
- 19) Lloyd DJ. On vitamins, amino-acids, and other chemical factors involved in the growth of the meningococcus. *J Path Bacteriol.* **21** : 113-129, 1916-17.
- 20) Cole SW, Lloyd DJ. The preparation of solid and liquid media for the cultivation of the gonococcus. *J Path Bacteriol.* **21** : 267-268, 1916-17.
- 21) Davis DJ. Food accessory factors (Vitamins) in bacterial culture with especial ; reference to hemophilic bacilli. *J Infect Dis.* **21** : 392-403, 1917.
- 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. III. Plant tissue, as a source of growth accessory substances, in the cultivation of *Bacillus influenzae*. *Ibid.* **34** : 455-466, 1921.
- 23) Starko KM. salicylates and pandemic influenza mortality, 1918-1919 pharmacology, pathology, and historic evidence. *J Infect Dis.* **49** : 1405-1410, 2009.
- 24) Woolley PG. The Epidemic of influenza at Camp Devens, Massachusetts. *J Lab Clin Med.* **4** : 339-343, 1919.
- 25) Wolbach SB. Comments on pathology and bacteriology of fatal influenza. *Bull Johns Hopkins Hosp.* **30** : 104-109, 1919.
- 26) Goodpasture EW. Bronchopneumonia due to hemolytic streptococci following influenza. *JAMA.* **72** : 724-725, 1919.
- 27) Keegan JJ. The prevailing pandemic of influenza. *JAMA.* **71** : 1051-1055, 1917.
- 28) MacCallum WG. Pathology of the pneumonia following influenza. *JAMA.* **72** : 720-723, 1919.
- 29) Hirsh EF, McKinney M. Epidemic of bronchopneumonia at Camp Grant, ILL. Preliminary bacteriologic report. *JAMA.* **71** : 1735-1736, 1918.
- 30) Ely CF, Lloyd BJ, Hitchcock CD, et al. Influenza as seen at the Puget Sound Navy Yard. *JAMA.* **72** : 24-28, 1919.
- 31) Avery OT, Chickering HT, Cole R, et al. Acute lobar pneumonia. Monograph Rockefeller Inst med Research. No. 7. Rockefeller Inst Med Research, 1917.
- 32) Thomas HM. rupture of encapsulated empyema into the pleural cavity. Report of two cases. *JAMA.* **72** : 29-31, 1919.
- 33) Stone WJ, Swift GW. Influenza and influenzal pneumonia at Fort Riley, Kansas. From Sept 15 to Nov 1, 1918. *JAMA.* **72** : 487-493, 1919.
- 34) Lucke b, Rea MH. A study of the hemolytic streptococci in the throat and in empyema. *J Infect Dis.* **24** : 533-546, 1919.
- 35) Fleming A. On some simply prepared culture media for *B influenzae* with a note regarding the agglutination reaction of sera from patients suffering from influenza to this bacillus. *Lancet.* **193** : 138-139, 1919.
- 36) Park WH, Williams AW, Hatfield HM, et al. Study on the etiology of the pandemic of 1918. *Am J Pub Health.* **9** : 45-49, 1919.
- 37) Rapaport H. The complement fixation test in influenzal pneumonia. Studies with serum from convalescent patients, the influenza bacillus being used as antigen. *JAM.* **72** : 633-636, 1919.
- 38) Kolmer JA, Trist Me, Yagle E. Serum studies on the etiology of influenza. *J Infect Dis.* **24** : 583-593, 1919.
- 39) Woollstein M. Pfeiffer's bacillus and influenza. A serological study.. *J Exp Med.* **30** : 555-568, 1919.
- 40) Avery OT. A selective medium for *B. influenzae* oleate-hemoglobin agar. *JAMA.* **71** : 2050-2051.
- 41) Parker J. A filterable poison produced by *B. influenzae* (Pfeoffer). *JAMA.* **72** : 476-477, 1919.