

## 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 — 18

インフルエンザ菌とスペイン風邪 (Spanish flu)  
(その3)

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

前号では、インフルエンザの病原体と提唱されたインフルエンザ菌が正確な同定法が確立されないままに、スペイン風邪の病原体としての検証に晒されたことについて記しました。また、インフルエンザ菌の発育にはX、Vの両因子が必要であることが明瞭になったのは、スペイン風邪のpandemicが終息した1921年であったことをも記しました。加えて、米国ではスペイン風邪の激しい流行に押されてインフルエンザ菌の死菌ワクチンが各所で製造され、集団接種もなされましたが効を奏さなかったことをも記しました。しかし、スペイン風邪のpandemicに対するワクチンを開発することは、当時第一次世界大戦の最中であって欧州各地に点在していた兵士達にとっても急務でありました。折りしも、フランスではスペイン風邪罹患患者の喀痰をChamberlandで濾過して健常者の皮下に注射すると発症するという報告が出されました。当時フランスに駐屯していた英国の陸軍病院では、それに倣ってサルで同様な実験をして発症することを確かめ、その濾液をポリオの病原体検出に成功したとするNoguchi's methodを活用して嫌気培養を行い、ポリオの病原体に類似する微小物体を見出しました。しかし、その実験の担当者もまたスペイン風邪に罹患して死亡し、実験は後継者に受け継がれましたが、結果はスペイン風邪の病原体のみならず、壘壕熱や多発性神経炎や腎炎の病原体をも見出したというものでした。しかしながら、これらの微小物体は他の研究者によって汚染物質であることが指摘され、Noguchi's methodそのものの不確実性をも指摘されるものとなってきました。

このような情勢の中であってNoguchi's methodは米国ではどのように扱われてきたのかということが、前号でお約束した今回の主題です。米国においてもNoguchi's methodを用いて病原体を検出しよ

うとした報告は少なからずあります。しかし、ここでは特に多くの論議を呼んだRockefeller医学研究所のOlitsky & Gatesらの論文から紹介することにします。

Olitsky & Gatesらの論文<sup>1)</sup>は1920年から1923年にかけて書かれた11篇からなる長論文です。その間において前号で記したNoguchi's methodの不確実性について記述したKrausら<sup>2)</sup>やArkwright<sup>3)</sup>あるいはFildesら<sup>4)</sup>の論文も彼等の目には止まったはずです。また、彼等の論文に対しても発表の度ごとに他の研究者からの肯定的あるいは否定的な追試報告もありました。それらのこととも関連して彼等の論文の論旨は発表の度ごとに微妙に変化しております。それはRockefeller医学研究所の同僚であるNoguchiから発せられたNoguchi's methodの不確実性には直接触れずにNoguchi's methodをも利用しながら、彼らが見出したとする微小物体とインフルエンザとの関係を何とか検証しようとした論文であるようにも思えます。

彼等の論文<sup>1)</sup>の第一の特徴は実験動物としてサルではなく、家兎を使用している点にあります。その理由はサルは結核に罹患していることが多く、スペイン風邪の病態を正しく捉えていないというものでした。つまり、そのことが前号で記したGibsonら<sup>5)</sup>のサルを用いて行った実験に対する批判でありました。この批判は些か「こじつけ」の感もしますが、当時の実験動物として飼育されていたサルの実態も示すものでした。

第二の特徴は、いずれもスペイン風邪発症初期における複雑な症状を呈していない患者由来の鼻咽腔生食洗浄液（以下鼻咽腔洗浄液と略す）を用いて病原体の検索をしている点にあります。複雑でない症例の判断基準を末梢白血球の減少に置いているところがユニークです。スペイン風邪の病態には罹患早

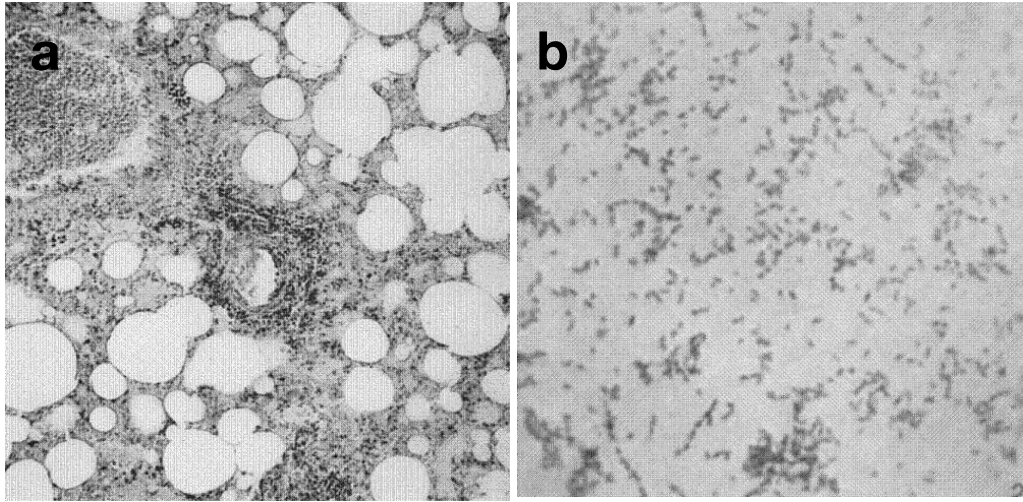


写真1

写真1-aはスペイン風邪発症2日目の患者の鼻咽頭洗浄液を好気培養後、気管カテーテルを經由して家兎の気管内に注入、36時間後に屠殺して肺を摘出、肺組織懸濁液を好気培養後、再び気管カテーテルを經由して家兎の気管内に注入するという作業を6代に亘って継代した際の家兎の肺の所見と記している。本文での説明によれば、当初の鼻咽頭洗浄液では肺炎球菌が認められたが、家兎の肺組織懸濁液からは肺炎球菌は検出されず、以後6代までの間にも肺炎球菌は検出されなかったと記している。また、細菌重感染症の有無を末梢白血球数で調べているが、6代までの間の末梢白血球数は6,000～8,000の間であったとも記している。肺の所見は、初代から写真1-aとほぼ同様で、肺の浮腫と肺気腫が著明で、気管内腔は血液で膨らみ間質には単球の浸潤が見られると説明している。果たして、この病像をインフルエンザの病像と言えるのか、カテーテルを挿入して肺組織懸濁液を注入したことに伴う機械的障害であるようにも感ぜられる。写真1-bはスペイン風邪罹患患者の鼻咽頭洗浄液のfilter濾過液をブドウ糖ブイヨンと腹水添加家兎腎培地（Noguchi's method）で培養した際に発育してきた*Bacterium pneumosinites*の像（×1,000）である。肺組織の染色はGram染色かMacCallumの染色を施したと記載しているが、ここでの菌の染色法には記述がない。いずれにしても染色性に劣る像である。

期に死亡する例と、細菌二次感染を起して後期に死亡する例があることを認識しての判断でありました。また、細菌二次感染を意識して、鼻咽頭洗浄液は当初に好気性培養とマウスの腹腔内接種が実施されていました。好気性培養ではインフルエンザ菌やブドウ球菌あるいはviridans型のレンサ球菌が検出され、腹腔内接種で死亡したマウスからは肺炎球菌が検出されていました。

第三の特徴は、これらの鼻咽腔洗浄液は非濾過の液（以下非濾液と略す）と、Berkefeld濾過器を通過した濾液（以下濾液と略す）に2分され、いずれも気管カテーテルを經由して家兎に注入されている点にあります。肺炎球菌が検出された非濾液の注入では末梢白血球数の増加が見られ、剖検によって大葉性肺炎の像が認められた例もありますが、その他の菌が検出された例をも含めて非濾液の注入でも末梢白血球の減少が認められ、屠殺剖検による肺には散在性

の出血と浮腫と肺気腫が認められ、顕微鏡学的には凝固した血液と上皮細胞の落屑の他に大きな単球細胞が目立つというものでした（写真1-a）。

第四の特徴は、これらの実験に供した家兎は実験開始3日目に屠殺剖検に付され、その肺組織懸濁液が濾過あるいは非濾過の状態ではほぼ10代に亘って継代されて家兎の気管内に注入している点にあります。これらの継代実験の途上で肺炎球菌により死亡する例も見られていますが、それ以外の例では上述した肺の所見が一様に観察されたと記されています。これらの実験結果から、スペイン風邪発症患者の早期の鼻咽腔洗浄液中にはスペイン風邪と何らかの関係の有する濾過性の微小物体があるというのが彼等の主張でありました。

彼らは上述した結果を踏まえて、第4篇においては、これらの濾液をFlexner, Noguchi & Amossらの方法を僅かに修正した方法によって嫌気培養をし



たと記しています(註1)。結果としては培養チューブの底に堆積した雲状の物質が認められ、その物質を吸い上げて、火炎固定の後にアルカリメチレン青で染色して検鏡すると、淡青色に染まる蛋白沈殿物の中に青く染まる微細な小桿菌状の微小物体が観察されたというものでした(写真1-b)。

そして、微小物体の性状について、①サイズは長軸で0.15~0.3 $\mu$ 、②BerkefeldVあるいはNのいずれでも通過可能、③糖類の存在下での嫌気培養で継代可能、④単独の培養では酸やガスを産生せず、特異臭もない、⑤インフルエンザ菌、肺炎球菌、連鎖球菌あるいはブドウ球菌との共生で発育増強と記しています。さらにこの微小物体は健常人の鼻咽腔洗浄液や正常の家兎の肺からは検出されず、その大量を家兎の気管内に注入した際には、当初の鼻腔洗浄液を家兎に注入した際と同様な肺に所見が観察されることから、彼らはこの微小物体をスペイン風邪と何らかの関係を有する菌として *Bacterium pneumosintes* と称することを提案しております。

第5篇以降において、彼らは *B. pneumosintes* の病原性を確認するための動物感染実験や免疫学的検討などを行ってスペイン風邪との関連を追及しておりますが、結果としてはスペイン風邪の二次感染菌としての多少の意義は認められるものの、*B. pneumosintes* は健常者からも検出されることを彼等自身が認めた論文<sup>8)</sup>を1923年に発表しており、それ以上のスペイン風邪との積極的な関連を証明するには至りませんでした。

それでも Olitsky & Gates らによって Noguchi's method を用いて得られた微小物体については他の研究者によって肯定的<sup>9)</sup>、否定的<sup>10)</sup>なものも含めて、その論議は1930年頃まで続いておりました(註2)。言うなれば、スペイン風邪の pandemic は1920年で終息しましたが、その後においても毎年のように流行するいわゆる「季節性インフルエンザ」

の病原体検索はその後も続いていたということです。また、Flexner & Noguchi らがポリオの病原体とした微小物体についての論議<sup>11)</sup>も1930年頃まで続いておりました。

1931年に Rockefeller 医学研究所で豚コレラの研究をしていた Shope は画期的な研究論文<sup>12,13)</sup>を発表しました。その研究発端はスペイン風邪が流行し始めた1918年に、米国の養豚場において極めて強い伝染性の感染症が発生<sup>14,15)</sup>したことにありました。その感染症とは養殖場で飼育されている豚(hog)が突然に発熱と食欲不振に陥り、咳嗽と共に特有な腹式呼吸と体に触ると筋肉痛を思わせる叫び声を上げるというものでありました。ほとんどが2~6日で回復しておりますが、時に虚脱に陥る例もあり、死亡率は1~4%程度ですが、剖検では浮腫状の気管支肺炎が観察されておりました。それらのことから、この感染症は Spanish flu に因んで“hog flu”と称せられていましたが、1928年と1929年の秋にも hog flu は大発生し、死亡率が10%を超す農場もみられる状況にありました。

Shope は1928年流行の hog flu の研究結果を3篇に分けて発表しております。第1篇には hog flu に罹患した豚の気管支粘膜や肺の懸濁液を豚の鼻孔に注入しておりますが、結果は投与量を変更しても発症する頻度に差は見られなかったと記しています。また、発症の重症度には差が見られるが、剖検による病理学的所見は、①全例に気管支上皮線毛の激しい損傷(写真2-a, b)、②気管支周辺への円形細胞の浸潤とその下部の無気肺形成、③無気肺の肺胞壁への円形細胞の浸潤、④頸部と縦隔のリンパ節の過形成と浮腫、⑤肺炎が惹起された例では無気肺が肺葉全体に及び、その他の肺葉の部分には高度な浮腫が見られるというものでした(写真2-c)。言うなれば、hog flu による死亡例は重篤な細菌二次感染によるものではなく、急性呼吸障害による窒息死である可

註1: Flexner, Noguchi & Amoss らの方法とは、多くの文献では Flexner & Noguchi's method あるいは単に Noguchi's method と記されている方法とほぼ同一で、Flexner & Noguchi が1912年にポリオの病原体を見出したとする論文(前号参照)を発表後の1915年に、その再現実験を行った論文(参考文献6)に記載されている培養法を意味します。しかし、その組成は上述のポリオの病原体を見出したとする論文に記載されている組成とほとんど変わりありません(前号参照)。また嫌気的処理法についても Smith-Noguchi's technique なる用語がよく使用されていますが、Smith とは“Theobald Smith. The fermentation tube with special reference to anaerobiosis and gas production among bacteria. 1893. Wider quarter-century book”に記載されている方法を指しており、Noguchi も1911年に *Treponema pallidum* を見出したとする論文(参考文献7)の中で一度だけ“Theobald Smith's principles for anaerobiosis”と記していますが、参考論文としては記載されていません。

註2: Olitsky & Gates らの発表に対する他の研究者からの賛否両論は、彼等の論文が発表された途上から数多くありますが、1930年頃まで続いていたとする論文には、賛成論(参考論文8)、否定論(参考文献9)などがあります。

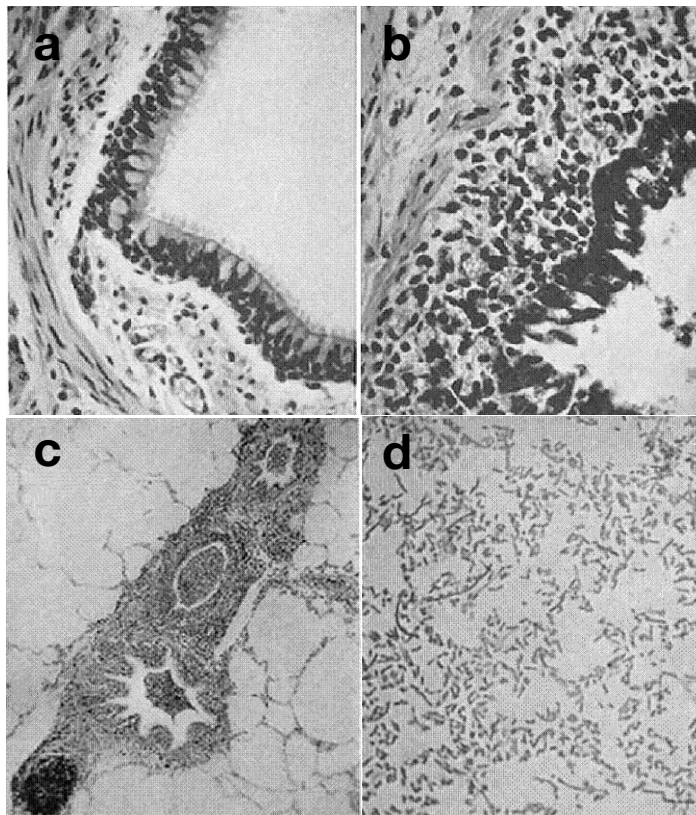


写真 2

写真 2-a は対照とした正常な豚の気管支の像 (× 305) である。粘膜下組織に重なる損なわれていない線毛上皮があると説明している。写真 2-b は野外で豚インフルエンザに罹患した豚の気管支の像 (× 305) である。粘膜下組織の破碎した切片と円形細胞の極端な浸潤が見られると説明している。写真 2-c は豚インフルエンザ罹患豚の鼻咽腔洗浄液を豚の鼻腔内に注入した際に見られた豚の剖検による肺切片の像 (× 51) である。肺胞壁の浸潤を伴った無気肺と崩壊したいくつかの肺胞内には白血球の混じた滲出液が見られ、多くの代償性の肺気腫も見られると記している。前述の Olitsky らは写真 1 において気管支の像を示していないので比較は困難であるが、Shope による写真 2 では、気管支上皮細胞の破壊こそが、インフルエンザ病像の本態であることが示されている。写真 2-d は野外で豚インフルエンザに罹患した豚の肺から検出された *Hemophilus influenzae suis* の像 (× 905) である。チョコレート寒天培地、48 時間培養、石炭酸フクシン染色と記している。

能性が強く、その virulence は量ではなく質であると記述していることが多くの研究者に重要なヒントを与えるものでありました。

第 2 篇では第 1 篇で実験に用いた豚 (49 頭) と野外での hog flu 発症豚 (39 頭) の他に、対照群として健常な豚 (8 頭) と非 hog flu と診断された豚 31 頭を加えて、それらの豚の肺と気管粘膜ならびに心血の細菌培養を実施した成績を発表しております。そして hog flu に罹患した豚のみから検出される細菌を見出し、それらの菌はインフルエンザ菌に類

似することから *Haemophilus influenzae variety suis* (以下 *H. influenzae suis* と略す) と称することを提案しております (写真 2-d) (註 3)。また、純培養状に検出された 8 株の血清学的検討で同一と認められた株は 2 株のみであったことから、これらの菌には多様性があるとも記しています。さらに、これらの菌の virulence を豚の静脈内投与や小動物の腹腔内投与で検討し、豚では呼吸器症状は再現されませんでした。2 株で急性腎炎が惹起され、家兎とラットでは死亡せず、マウスとモルモットでは死亡する菌

註 3: Shope が提案した *Haemophilus influenzae variety suis* は、今日では *Haemophilus parasuis* に編入され、健常な豚でも検出されております。そして、今日では豚インフルエンザの際の二次感染菌、あるいは子豚に見られる関節炎の起炎菌として位置づけられています。*Haemophilus influenzae* が乳幼児において、時に髄鞘炎を起こすことと類似しているようです。



株もあったと記しております。また、この細菌学的検討では当時でもインフルエンザ病原説に関連しての論議が続いていたNoguchi's Methodは使用しなかったと記しているところが印象的です。

第3篇では細菌培養により菌の発育が認められなかった濾液（以下無菌的濾液と略す）を使用しての実験的 hog flu と野外発症の hog flu に見られた症状の比較を記しております。結果は、実験的 hog flu の症状は野外発症 hog flu に比して穏やかで、発熱は1日のみ、無気力や咳嗽などの臨床症状も3日程度で回復するというものでした。しかし、実験的 hog flu でも末梢白血球数の減少は確実に観察されており、屠殺剖検による気管ならびに肺の所見も重症化していない野外発症 hog flu の所見とほぼ一致していると記しています。また、①濾液接種から発症するまでの期間（潜伏期）は4日であること、②濾液で発症した豚を正常の豚の囲いに入れると通常2日程度で感染すること、③ hog flu の回復期にある豚、あるいは濾液の接種をすでに受けた豚を同じ囲いに入れても発症しないこと、④ hog flu に罹患した豚でも、ある期間において濾液を再接種すると発症する例があること、⑤ hog flu に罹患した豚の回復期血清を混入した濾液の接種では発症しないことなども記されています。

しかし、Shopeは無菌的濾液の接種による hog flu の症状が穏やかであったことから、濾液により発症した疾患を hog flu ではなしに filtrate disease と称することを提案しています。また、無菌的濾液の接種で発症した豚の肺や気管支の培養（嫌気培養を含む）からは *H. influenzae suis* が1例も検出されていないことから、無菌的濾液に *H. influenzae suis* を混合して接種する実験を行っています。そして、その結果が第1篇で示された肺の所見と一致することから、豚インフルエンザの virulence はそれほど強烈ではなく、*H. influenzae suis* による細菌二次感染に重きをおいているところに特異的な論調があります。ShopeもまたNoguchi's methodによる微小物体に「こだわり」を抱いていたようにも思われました。

それでも Shope の論文は多くの研究者に多大の刺激を与えたことは事実です。それから2年後の1933年に、インフルエンザの病原体は豚インフルエンザと共通する virus であるとする論文が Smith, Andrews, Laidlaw らによって発表<sup>16)</sup> されました。彼らは英国の National Institute for Medical Research (NIMR) の研究員でありました。その論文は Lancet に掲載された僅か2頁半の論文ですが、極めて内容のある緻密な論文で、その冒頭には「今までの予備実験によって得られた結果を1933年におけるインフルエンザの流行に際して実証する機会が与えられた」と記されています。つまり毎年のように繰り返される季節的インフルエンザ（註4）の中で積み重ねられてきたインフルエンザ病原体検索の実績があったところに、彼等の業績の第1の重要なポイントがありました。

英国の Secretary of the Medical Research Council (MRC) はスペイン風邪は濾過性病原体に起因する疾患であるとの想定に基づき、1922年にNIMRに対してヒトと動物に共通するウイルス性疾患の解明を委嘱しました<sup>18)</sup>（註5）。当時は濾過性病原体によって発症する疾病として、すでに前号で記した牛口蹄疫などが知られていました。NIMRはその研究目標を達成するための一つの過程として犬のジステンバーを選びました。そして1924年に Mill Hill に隔離室を有する大規模の動物用研究施設を設立し、そこで Dunkin & Laidlaw ら<sup>19)</sup> は犬ジステンバー由来の濾液を使用して犬での再現実験に成功しました。しかし、その実験には多くの犬を必要とすることから他の動物での再現実験を模索し、Ferretが最適であることを見出しました<sup>18)</sup>。これが第2の重要なポイントです。

Smith と Andrews は上述の Mill Hill の研究者 Laidlaw の協力を得て、インフルエンザ罹患患者の咽頭洗浄濾液（以下ヒト洗浄濾液と略す）を当初は ferrets の皮下と鼻腔内に投与しました。投与を受けた ferret は2日の潜伏期の後にくしゃみや鼻汁などの症状を伴って発熱し、3～4日の後に解熱する症

註4：スペイン風邪流行後の英国では、1922年、1924年、1927年、1929年にもインフルエンザの小流行が見られ、ジフテリアや猩紅熱よりも高い罹患率であったと記されています（参考文献17）。

註5：英国の Secretary of the Medical Research Council (MRC) は1913年に軍事的医学研究を目的として設置された委員会ですが、第一次世界大戦の遷延化と共に発生した塹壕熱やスペイン風邪の対策に迫られ、前号で記した英国陸軍のNoguchi's methodによるスペイン風邪の病原体の検索などもMRCの指示によるものでした。第一次世界大戦後もスペイン風邪の病原体の追求は同委員会の重要な業務の一つでありました。

例が大半でしたが、時に4～5日後に2峰性の発熱が見られて死亡する例があることを見出しました。死亡した ferrets の剖検所見では気管線毛細胞の完全な脱落と気管上皮細胞の壊死と白血球の著明な浸出と充血、さらにはリンパ濾胞の拡大が観察されており、これらの所見は Shope が hog flu で観察した所見と同一であることを確認しました。これが第3の重要なポイントです。

この実験において、ヒト洗浄濾液で発症した ferret が1頭でも混在しているゲージ内で飼育されている ferret は総て24時間後に感染することが確かめられ、以後の実験はすべて隔離環境下で行われています。そして、2峰性の発熱が見られた ferret を屠殺して鼻介骨を乳剤（以下 Ferret 乳剤と略す）として、その上清を健常な ferret の鼻孔に滴下すると同様な感冒様症状が出現することを26代に亘って確かめました。さらに接種量が微量でも発症することから、発症に至る最小投与量を決めることができなかつたとも記しております。これが第4の重要なポイントです。

さらに、同一人の発症1日目と2日目のヒト洗浄濾液と3日目の鼻汁濾液の接種では ferret は発症するが、6日目の鼻汁濾液では発症しなかつたと記しています。即ち、インフルエンザ患者からの病原体（virus）の回収は少なくとも発症3日目までで、発症6日目になると回収の確率は低くなることが示されたこととなります。これが第5の重要なポイントです。

それに加えて、実験に供するヒト洗浄濾液を得るには通常は0.6 $\mu$ の Gradocol membranes を使用していましたが、一度だけ0.25 $\mu$ の filter membrane を使用したところ、それでも感染は起きたことから、このヒトインフルエンザの virus 粒子の大きさは牛痘や Herpes febrilis（現在の Herpes simplex）の粒子より大きくないと記しています。これが第6の重要なポイントです。

また、ヒト洗浄濾液と *H. influenzae*、*H. parainfluenzae* に加えて Shope から分与された *H. influenzae suis* などとの混合接種も実施しておりますが、僅かの変化しか見られなかつたと記しております。これが第7の重要なポイントです。

彼らは、この実験に際して免疫学的検討をも加えております。即ち、①ヒト洗浄濾液で発症した ferret の回復後に再度ヒト洗浄濾液を接種しても発症に至らない期間はほぼ3ヶ月であること、② ferret 乳剤にヒト洗浄濾液で発症した ferret の回復期血清を混入して ferret に接種しても発症しないが、非罹患の ferret 血清の混入では発症すること、③10人のインフルエンザ患者からの回復期血清を ferret 乳剤に混入して ferret に接種すると、8人の血清では発症しなかつたが、2人の血清では発症したことなどが記されています。2例で発症した理由は実験に供した ferret 乳剤の一つに限定しなかつたためであろうとしております。いずれにしても、これらの感染によって成立した中和抗体にはヒトと ferret の間に共通部分があることが認められたこととなります。これが第8の重要なポイントです。

この免疫学的検討でさらに重要な記述があります。彼らは Shop から *H. influenzae suis* と共に豚インフルエンザ由来の肺組織洗浄濾液（以下豚乳剤と略す）の分与を受けておりますが、その豚乳剤の接種でも ferret は発症し、その症状はヒト洗浄濾液を接種した際の症状と区別できないと記しております。そして、豚乳剤の接種での発症から回復した ferret にヒト洗浄濾液を接種しても再発は認められませんが、ヒト洗浄濾液の接種での発症から回復した ferret に豚乳剤を接種した際には完全に再発を抑制することは出来なかつたとも記しています。つまり、ヒト由来と豚由来のインフルエンザ・ウイルスには共通の部分が多くあるが、免疫学的には微妙な差があることが示されたこととなります。これが第9の重要なポイントです。

彼らは、この論文の最後に「我々が行った実験の対象は軽症のインフルエンザであった。しかし、その感染能力の強さは、この virus が人間にとって極めて重要な病原体であることを示している。我々が行った混合感染実験では、細菌の関与を認識できる程の顕著な変化は認めなかつたが、重感染の事例は豚のインフルエンザや犬のジステンパーで見られている。ヒトでの直接的な実験は困難であるが、再びインフルエンザが流行する際には、そのことは集中的に研究されるべきである」と記しています。心す

べき言葉です。

同年、インフルエンザの継代培養は有精鶏卵によって可能であることが、Rockefeller 医学研究所の Dochez らによって発表<sup>21)</sup> されました。1933 年という年はインフルエンザ・ウイルスにとっても人類にとっても刻印されるべき年であるように思います。本シリーズの記述は 1933 年にインフルエンザの病原体が virus であることが決定的となったところで終わりたいと何回か記してきましたが、実は subtitle として掲げた気道関連の微生物についての当時の研究については、まだ言い残した大事なことがあります。それは肺炎球菌やインフルエンザ菌による髄膜炎です。今回はそのお話をしたいと思っております。

## 文 献

- 1) Olitsky PK, Gates FL. Experimental studies of the nasopharyngeal secretions from influenza patients. I. Transmission experiments with nasopharyngeal washings. J Exp Med. **33** : 125-145, 1921. II. Filterability and resistance to glycerol. Ibid. **33** : 361-372, 1921. III. Studies of the concurrent infections. Ibid. **33** : 373-383, 1921. IV. Anaerobic cultivation. Ibid. **33** : 713-729, 1921. V. *Bacterium pneumosintes* and concurrent infection. Ibid. **34** : 1-9, 1921. VI. Immunity reactions. Ibid. **35** : 1-6, 1922. VII. Serological reactions. Ibid. **35** : 553-559, 1922. VIII. Further observations on the cultural and morphological characters of *Bacterium pneumosintes*. Ibid. **35** : 813-821, 1922. IX. The Recurrence of 1922. Ibid. **36** : 501-519, 1922. X. The immunizing effects in rabbits of subcutaneous infections of killed cultures of *Bacterium pneumosintes*. Ibid. **36** : 685-696, 1922. XI. Antibodies in the blood after recovery from epidemic influenza. Ibid. **37** : 303-310, 1923.
- 2) Kraus R, Barbara B. Zur Frage der Zuchtung des Lyssavirus nach H. Noguchi. Dtsch med Wochenschr. **40** : 1507-1508, 1914.
- 3) Arkwright JA. A criticism of certain recent claims to have discovered and cultivated the filter-passing virus of trench fever and of influenza. BMJ. **2** : 233-236, 1919.
- 4) Fildes P, McIntosh J. The Aetiology of Influenza. Brit J Exp Path. **2** : 159-174, 1920.
- 5) Gibson HG, Bowman FB, Connor JI. A filtrable virus as the cause of the early stage of the present epidemic if influenza. BMJ. **4** : 645-646, 1918. The etiology of influenza. A filtrable virus as the cause, with some notes on the culture of the virus by Noguchi's method. Ibid. **1** : 331-335, 1919.
- 6) Flexner S, Noguchi H, Amoss HL. Concernin survival and virulence of the microorganism cultivated from poliomyelitic tissues. J Exp Med. **21** : 91-102, 1915.
- 7) Noguchi H. A method for the pure cultivation of pathogenic *Treponema palidum* (*Spirochaeta pallida*). J Exp Med. **14** : 99-108, 1911.
- 8) Olitsky PK, McCartney JE. Studies on the nasopharyngeal secretions from patients with common cold. J Exp Med. **38** : 427-440, 1923.
- 9) Burky EL, Freese HL. Filter-passing anaerobic bacteria of the upper respiratory tract in Health and during acute respiratory disease. J Bacteriol. **22** : 309-321, 1931.
- 10) Traut FE, Herrold RD. The influenza epidemic of 1928. A study of its bacteriology. Arch Int Med. **45** : 412-419, 1930.
- 11) Long PH, Olitsky PK, Rhoads CP. Survival and multiplication of the virus of poliomyelitis in vitro. J Exp Med. **52** : 361-377, 1930.
- 12) Shope RE. Swine influenza. I. Experimental transmission and pathology. J Exp Med. **54** : 349-360, 1931. III. Filtration experiments and etiology. Ibid. **54** : 373-380, 1931.
- 13) Lewiis PA, Shope RE. Swine influenza. II. A haemophilic bacillus from the respiratory tract of infected swine. J Exp Med. **54** : 361-372, 1931.
- 14) Cun J. Influenza including its infection among pigs. Nat Med J. **5** : 34-44, 1919-1920.
- 15) Koen J. A practical method for field diagnosis of swine diseases. J Am Vet Med. **14** : 468-470, 1919.
- 16) Smith W, Andrews CH, Laidlaw PP. A virus obtained from influenza patients. Lancet. **222** : 66-68, 1933.
- 17) Deutschman Z. Trend of influenza Mortality durinf the period 1920-1951. Bulletin of the World Health Organization. **8** : 633-645, 1953.
- 18) Thomson AL. Half a century of medical research. Origins and policy of the medical research Council (UK). **1** : 120-123, 1973. Ibid. **2** : 114-129, 1975.
- 19) Dunkin GW, Laidlaw PP. Studies in dog distemper. II. EXperiment distemper in the Dog. J Comp Path Ther, Edinburgh. **39** : 201-213, 1926.
- 20) Laidlaw PP, Dunkin GW. Studies in dog distemper. IV. Immunization of ferrets against dog distemper. J Comp Path Ther, Edinburgh. **41** : 1-16, 1927.
- 21) Dochez AR, Mills KC, Kneeland Jr Y. Studies of the etiology of influenza. Proc Soc Exp Biol Med. **30** : 1017-1022, 1933.