

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 — 19

細菌性髄膜炎と血清療法
(その1)

帝京大学名誉教授
このまさとし
紺野昌俊
Masatoshi KONNO

前号では、①第一次世界大戦の最中に戦場でも流行したスペイン風邪の対策として英国陸軍で行われた Noguchi's method を活用した病原体検索が失敗に終わったこと、②その間に米国においては Noguchi's method はどのように扱われてきたかということ、③さらに英国では Noguchi's method に変わって、インフルエンザの病原体の検索にどのようなことが行われてきたかということ、④そして1933年にインフルエンザの病原体が virus であることが明らかになるまでの経緯などについて記してきました。⑤また、同年、その virus は有精鶏卵で培養できるようになったことにも触れてきました。本シリーズは、気道関連の微生物の研究に関連して、スペイン風邪の病原体が明らかになるまでに行われてきた主だった研究者達の業績について記すことを目標にしてきました。その意味では目標に達したことになるのですが、気道関連の微生物が関与する細菌性髄膜炎については多くは述べてきませんでした。ここではもう一度、細菌が発見された1800年代に遡って、細菌性髄膜炎に関わった研究者達の業績について論述することにします。

感染性髄膜炎はヒポクラテスの時代に、すでに記されているとする説¹⁾(註1)もあります。また、1世紀以降においても“brain fever”(脳熱)、“phrenitis”(脳炎または精神錯乱)、“meningisms”(脳膜炎)あるいは“phrensy”(頭脳炎症または狂乱)などと称された致命的な疾患がそれに該当するという説²⁾(註2)

もあります。一方、1768年に Whytt³⁾ が水頭症を髄膜における炎症と捉えたのが、近代における細菌性髄膜炎に関わる研究の始まりであるとする説もあります。参考までに記しますが、髄液の通路を明らかにしたのは Magendie⁴⁾ で1825年、水頭症の成因に結核によるものがあると実証したのは Papavoine⁵⁾ で1830年であります。当時は結核菌はまだ発見されていませんでしたし、腰椎穿刺もまだ開発されていませんでした。しかし、結核は当時の社会に大きく横たわっておりました(図表1)。その間にあって、1803年に“meningitis”(髄膜炎)なる用語を初めて用いたのが Herpin⁶⁾ であると言われています。

1805年、Vieusseux⁷⁾ は Geneva で皮膚に発疹を伴う高熱、頸部硬直、頭痛、嘔吐が認められる重篤な疾患が小児で多発していることを報告しました。また、それらの症例には発疹が紫斑状に拡大して、せん妄、昏迷といった状態を呈し、数時間以内に死亡する例があることも報告しております(註3)。この急性の重篤疾患は、その後急速に欧州や米国に広がっていきました。その間の事情は約50年後の1886年に疫学の大家 Hirsch⁸⁾ によって約270篇の原著を引用して書かれています。1886年という年は Marchiafava & Celli⁹⁾ によって流行性髄膜炎患者の髄液細胞内にグラム陰性の楕円形の小球菌が見出された(1884年)2年後にあたります。また、Weichselbaum¹⁰⁾ がその菌の分離に成功し、*Diplococcus intracellularis meningitidis* (以下髄膜炎菌と略し

註1: 文献1は、1966年から1997年までの間に med line に掲載されている髄膜炎に関わる論文に記述されている髄膜炎の主要な症状と診断に関わる検査項目を統計学的に検討した論文ですが、その冒頭に“If, in a fever, the neck be turned awry on a sudden, so that the sick can hardly swallow, and yet no tumour appear, it is mortal” Aphorism XXXV of Hypocrates とヒポクラテスの提言が記されています。大意は「発熱があつて、急に呑み込みができないほどに首が動かなくなって、しかも首に腫瘍が認められない際には、致命的である」と解しました。正に髄膜炎の主要な症状を意味しているのかもしれませんが。

註2: 文献2は、各世紀において活躍した医学者の業績を簡潔に記した興味深い本です。髄膜炎に関わる事項は“The genesis of neuroscience”と題して書かれています。紀元前のギリシャ医学の祖 Hypocrates から始めて、古代ローマが滅びてギリシャ医学の翻訳時代と言われたアラビア医学の極期に活躍した Avicenna (980-1037年)の頸部硬直と発熱を重視した考え方や、Willisによる“phrensy”についての考え方 (Wills T. Of the Frensy. The London practice physik: or the whole practical part of physick. T Basset, London. pp 448-459, 1685.)、また Cotugno が脳脊髄液の頭蓋と脊柱の硬膜間の循環が見出した (Cotugno DFA. De ischiode nervosa commentories. Fratres, Napoles. 1774) などの記述に続いて、細菌が見出された19世紀の終り頃までの間に髄膜炎に関わる研究業績を残した研究者について記しています。

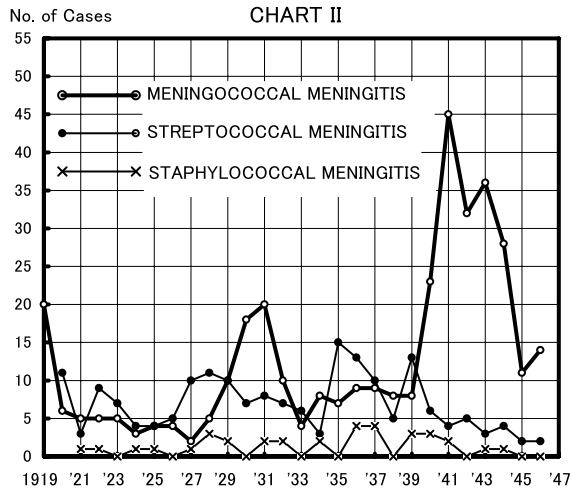
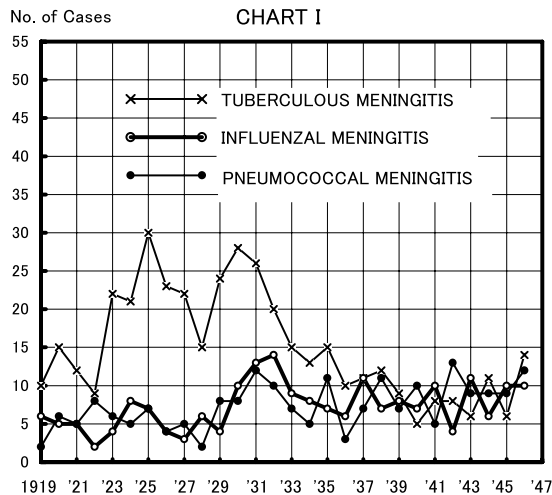


TABLE I.
MENINGITIS—BACTERIAL TYPES, 1919 TO 1946
HOSPITAL FOR SICK CHILDREN, TORONTO

1. Tuberculous	413
2. Meningococcal infections	317
3. Pneumococcal	195
4. Influenzal	191
5. Streptococcal	183
6. Staphylococcal	26
Total	1,325

図表 1

この図表は Solverthorne.N. Meningitis in Childhood. Canad MA J. 58 : 255-258, 1948. に掲載されている図表から抜粋したもので、Toronto の Hospital of Shik Hospital に入院した小児の細菌性髄膜炎の年次の推移を記したものである。Canada の一病院の統計であるから、当時の細菌性髄膜炎の発生状況を反映しているとは言い難いとの批判もあるであろうが、1919 年から 1946 年までの年次の発生状況とその推移を記した数少ない論文の一つである。本論文の本来の主旨は、1940 年代のサルファ剤やペニシリンあるいはストレプトマイシンなどの使用によって救命率が高まったというもので、各起炎菌ごとの救命率の表も掲載されているが、それらは 1940 年度に入ってから治療に関わる evidence なので、ここでは割愛した。また、この原著に掲載されている年次の推移の図は色褪せて不鮮明なところがあるので、別に模写して掲載した。図に見られるとおり、1935 年頃までは結核性髄膜炎が圧倒的に多く、それに比して髄膜炎菌性髄膜炎は周期的に流行が見られているところに特徴がある。なお、図表中に Streptococcal meningitis と書かれているのは、恐らく肺炎球菌と思われる。当時の菌の同定法が未文化であることに起因すると考えられる。仮に、これらの菌を Pneumococcal meningitis に加えると、肺炎球菌性髄膜炎の発生頻度は髄膜炎菌性髄膜炎のそれを上回ることに留意されたい。

ます) と命名した 3 年前のこととあります (註 4)。
 Hirsch は流行性髄膜炎の疫学を 4 期に分けて記してありますが、その大要は Geneva で発生した流行性髄膜炎は、その近郊の都市から次第に近隣諸国、さらにはアフリカ、北米、南米そしてアジアと世界

中に広がって行ったことを記していますが、その中で重要な記述は流行性髄膜炎の発生率は軍隊内や刑務所といった集団生活が営まれているところで高く、軍のスタッフや看守を介して一般市民の間に広がっていったことが強調されていることです。それ

註 3: 流行性髄膜炎については、1661 年に上述の Willis によって記されているという説 (Bates DS. Thomas Willis and the epidemic fever of 1661 : a commentary. Bull His Med. 1965 ; 39 : 393-414 など) もありますが、1805 年に Viesseux (文献 7) によって流行性髄膜炎の多発例が報告されるまでの間に約 140 年の月日が流れており、その間に流行性髄膜炎類似の疾患の流行があったという記述は見当たりません。そのこともあって、髄膜炎菌性髄膜炎の最初の記述が Viesseux であるという説が大方の学説です。ただし、Viesseux はこの髄膜炎は大気による感染と理解しておりました。しかし、多発したことは事実で、この報告が髄膜炎菌性髄膜炎の最初の記述であることは、これらの症例の病理学的所見を記した Matthey の論文 (文献 8) で明白であるとするのが、後年の諸家の論評です。

註 4: 本シリーズ「臨床微生物学の「礎」を築いた人々-16」(インフルエンザ菌とスペイン風邪 (Spanish flu) (その 1). モダンメディア. 58 : 342-348, 2012.) を参照してください。

は米国でも同様で、Hirschは“Spotted fever”なる用語を用いて発表されているいくつかの原著（註5）を挙げて、流行性髄膜炎は欧州とほぼ同時に米国の北東部の大西洋岸で発生し、それらもまた近隣諸国に広がっていったことをも記しています。

また、これらの症例の剖検所見から、流行性髄膜炎には皮疹が認められなくても髄膜に必ず血性の滲出液が観察されることから、“cerebro-spinal meningitis”（脳脊髄膜炎、以下CSMと略します）と称するべきであると提言したのは米国のStille¹⁸で1863年のことです。当初の流行性髄膜炎発生の記述から約50年を経たからの病名です。また、感染経路については、軍隊や刑務所での集団発生の他に、1872年Clymer¹⁹は1870年前後における軍隊から離れたNew York市民の間でのCSMの流行状況とその死亡率の高さ（1870年1月から6月まで死亡率=607/790=76.8%）について報告し、その背景には汚染した環境での密集した生活集団があることを克明に記しているのが印象的です。

1884年、ロシアのKernig²⁰はドイツの医学誌に髄膜炎に診られる必須の症状としてKernig徴候の存在を発表しております。1884年は前述のMarchiafava & Celli¹⁰がCSMの起炎菌を髄液から見出した年であります（註6）。年度の対比のために参考までに記しますが、Krebs²²が肺炎患者の気管分泌物と脳室から肺炎球菌を見出したのは1873年（註7）ですから、CSMの起炎菌発見の約20年前のことになります。また、次号で記しますがインフルエンザ菌が髄液から検出されたとする報告はやや複雑で1890年Pfuhl²³によるとする説、1899年Slawy²⁴によるとする説、あるいは1909年Cohen²⁵によるとする説もあります。いずれにしてもインフルエンザ菌が髄液から見出されたのはCSMの起炎菌が見

出されてから6年以降のことになります。

1890年にBehring & Kitasato²⁶によってジフテリアと破傷風に対する抗血清療法が開発されて以来、致命率の高い疾患に対しては抗血清療法の開発が急務でありました（表2）。肺炎球菌や髄膜炎菌あるいはインフルエンザ菌についても抗血清療法に対する取り組みも当然行われておりましたが、その手法の多くは凝集反応による抗体の確認と動物感染実験による効果の確認という実験系でありました。

1891年、Quinche²⁷によって腰椎穿刺術が開発され、髄液の検査や治療が可能となる道が開かれました。同年は肺炎球菌感染症に対する抗血清療法がKlemperer & Klemperer²⁸によって初めて家兎で成功したと発表された年であります。しかし、実際は肺炎球菌については実験小動物に対する毒性は極めて強く、直ぐに死亡することに加えて、莢膜型もまた未分化な時代でありました。ヒトに対する抗血清療法の開発は遅々として進まなかったと言うべきでしょう。それでもヒトの肺炎球菌性髄膜炎に自家製の抗血清を使用したという報告が手元の文献は1887年²⁹と1906年³⁰にあります。肺炎球菌性肺炎に使用したという報告もまた1892年^{31,32}と1902年³³にあります。当時は許される臨床実験であったのかもしれませんが、いずれも失敗に終わっております。

それに比して、髄膜炎菌の抗血清は髄膜炎菌の自己融解が強いことを逆手にとって、1906年にドイツのJochmann³⁴によって作成され、米国ではFlexner's serumとし髄膜炎罹患患者の多くを救命し得たことは、すでに本シリーズの第16号（註4）で触れております。1913年のFlexner³⁵の報告によれば、Flexner's serumの威力は世界中の1300名の患者に使用して、その死亡率を約30%にまで低下させたという画期的なものでした。しかし、その後の推移を見ますと、

註5: 米国で流行性髄膜炎の症例を最初に報告したのはDenieson & Mannら（文献12）と思われませんが、Hirschはこの文献を採り上げていません。その理由は不明ですが、Denieson & Mannらの報告の後、これらの急性で重篤な疾患は米国では“Spotted fever”、“Typhus syncophalis”あるいは“sinking typhus”などの用語（失神性チフス、虚脱性チフスと訳しました）を用いて発表されております。Hirschはこれらの用語に対し自らの書の欄外に（“Spotted fever”なる用語は発疹チフスと混同され易い。ここでは点状の出血斑と記載されている一定の流行病に限って確かな症例として参照したと記しております。Denieson & Mannらの報告の表題には出血斑としての明確な記載がないために除外されたものと思われまます。現在では“Spotted fever”はRocky Mountain spotted feverのようにダニが媒介するリケッチヤ症によく用いられています。なお、Hirschが原著として引用した論文の著者はStrong, North, Fish, HaleおよびMiner（文献13-17）らで、いずれも軍隊内で集団発生した症例についての記述です。

註6: 髄膜刺激のもう一つの徴候、Brudzinski徴候が報告（文献21）されたのは1909年です。なおKernigは後にドイツに帰化しております。

註7: 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）、モダンメディア、58: 127-132, 2012.）を参照してください。

ジフテリア抗血清療法の集計(1895年4月～1896年3月)
(ドイツ:Kaiserlichen gesundheitsamtesによる集計)

抗血清療法の救命率

	症例数	死亡数	救命率
軽症	3059	15	99.5%
中等症	1370	29	97.9%
重症	4642	1364	70.6%
不明	510	81	84.1%
総計	9581	1489	84.5%

入院後12時間以内で死亡:82例を除外

	9499	1407	85.2%
--	------	------	-------

小児での救命率

0～5歳	4660	1100	76.4%
2歳以下	1189	465	60.9%

表2

Behring & Kitasato ら²⁶⁾によってジフテリアの抗血清療法が開発された当時の抗血清療法に関わる臨床報告は極めて多い。ここではドイツの Kaiserlichen Gesundheitsamtes (ドイツ衛生局) でまとめられた 1895 年度の抗血清療法の報告 (Dieudonné A. Ergebnisse der Sammelforschung über das Diphtherieheilserum für die Zeit vom April 1895 bis März 1896. Arb Kaiserlichen Gesundheitsamtes Bd 13, pp 254-292, 1896.) によるデータを抜粋したものを掲載した。総数 9581 例の集計であるが、それまでにほとんどが死亡していた疾患に対して、救命率が 85% に改善されたというのは、当時の人々にとって救世主に会ったとの感を抱かせたことに違いない。ある意味では、今日の化学療法剤に匹敵する出来事である。しかしながら、表に見られるとおりに、発症早期の治療を開始しなければ救命しえないのは当然だとしても、乳幼児における救命率が必ずしも高くないことが示されている。言わば血清療法の限界を示しているとの感が強く、ワクチンが必要な感染症のひとつであることが示されている。また、副作用としてはアナフィラキシー・ショックに関する記事はないが、28.5% に蛋白尿が出現 (血清療法施行以前の 17.6% にすでに出現していた) しており、他に麻痺が生じたものが 3.5%、発疹例が 7.1% で、発疹例の 11.9% に関節痛が見られていると記載されている。

この抗血清療法もまた一筋縄では行かないものでした。その最大の理由は前述したように自己溶解性が強く、継代培養が極めて困難なことがあった上に、凝集反応もまた不定であることにありました。また髄膜炎菌あるいはそれに類似した菌が健常者の鼻頭からも検出されたという問題もありました。

1909 年、フランスの Dopter³⁶⁾ は鼻咽喉頭から分離した髄膜炎菌には CSM 罹患患者由来の抗血清では凝集が認められない菌株があることを見出し、これらの菌を“paramenigococcus”と称することを提案しました。これが髄膜炎菌の血清型に関わる最初の報告と思われませんが、1914 年第一次世界大戦の開始と共に、軍隊内では CSM に罹患する患者が多発し、

その死亡率は Flexner's serum を使用しても 30% を下回ることはないというものでした (註 8)。当然、髄膜炎菌にも肺炎球菌と同様に血清型の有無が問題となりました。

1914 年、Dopter ら³⁸⁾ は paramenigococcus は凝集素吸収試験によって α 、 β および γ に分けられ、 α は最も一般的な菌で、 γ もまた遭遇し易い菌であると報告しております。同年、Rockefeller 医学研究所の Wollstein³⁹⁾ は培地上に見られる集落形成の相違から髄膜炎菌を“Normal”と“Irregular”に分け、これらの菌は paramenigococcus と異なることから、これらの菌を含めて治療用の抗血清を作るべきだと提案しております。

註 8: 軍隊内での CSM の多発傾向は第 1 次世界大戦のみならず、第 2 次世界大戦でも見られています。いずれも各地から召集された兵士が軍隊内で生活し始めると多発するのが特徴です。米国陸軍の報告 (文献 37) によりますと、第 1 次世界大戦に際し、入隊 1 ヶ月以内での CSM 発症者は年率で 1.71/1,000 であったのが、9 ヶ月目で 4.48/1,000 に達し、33 ヶ月間における CSM の症例数は 5,900 名に達し、抗血清の使用に関わらず 1,836 名 (31.2%) が死亡したと記されています。

1915年、英国の Gordon & Murray⁴⁰⁾ は CSM の髄液から検出された髄膜炎菌を凝集素吸収試験によって I、II、III および IV の type に分類しました。1918年、フランスの Nicolle, Debains & Jouan⁴¹⁾ は髄膜炎菌は A, B という基本的な type の菌と C, D という比較的稀な菌に分類しました。1920年、米国の Evans⁴²⁾ は髄膜炎菌は bacteriotropin の反応によって分類すべきであるとする全く別の見解を發表しております。もちろん、これらの説に対しては多くの研究者から意見が出されております(註9)。それらの意見は極めて多様でまとめるのは困難ですが、煎じ詰めると Gordon らの Type I と III および Nicolle らの Type A には血清学的に密接な関係があるが、Gordon らの Type II と IV および Nicolle らの Type B と C は Doper らの言う parameningococcus とほぼ一致するということになるようです。

結局のところ、髄膜炎菌の血清型別は凝集素吸収試験において大きくは2つに分けられるようですが、同一の血清型に属する菌で作成した抗血清を用いた動物感染防御実験でも同じ効果は必ずしも得られないという問題が残りました。その間にあって、1916年に Amos⁵²⁾ は CSM に対する有力な抗血清は、自己溶解した菌液を馬の皮下に接種するよりも、髄膜炎菌と parameningococcus の新鮮な生菌を定期的に3回連続して馬の静脈内に投与することによって得ることが出来ると發表しました。続いて1918年には、感染防御反応は不規則な結果を生ずることから、抗血清の力価は単なる凝集反応によって確かめるべきであるとの見解も發表⁵³⁾ しています。また、1921年に Wadsworth⁵⁴⁾ は多くの菌種を用いての抗血清は必ずしも多価血清としての力価が高いとは限らず、多価抗血清は抗原性の良好な4~6株の菌種を用いて作成されるべきであるとの見解を發表しております。

このような経緯もあって、米国では Gordon & Mur-

ray らによる4つの type の菌株を馬の静脈内に投与して作成した抗血清の凝集反応によって示された力価を基準として、上述した Amos や Wadsworth の報告を念頭において、髄膜炎菌用の抗血清がさまざまな研究所で作られていきました。しかし、幸か不幸か CSM の発生数は1922年頃より減少し、これらの抗血清の臨床効果の検証は不十分なままに過ぎてしまったようでもあります。しかし、CSM は1928年頃より再び流行し始め、これらの抗血清は当時の CSM に対して使用されることになりました。結果は、ある地域あるいはある抗血清によっては死亡率が70~80%に達するという惨憺たるものでした。そして、それらの問題は未解決のままに CSM は1930年頃より再び減少に転じましたが、1935年頃より1937年にかけて再び多発し、抗血清の効果は前回と同様でありました。何故、このような事態が生じたのか、当時はそれらの問題を抱えたままでした。凝集反応での標準化に問題があるとする説や、髄膜炎菌の内毒素説など、諸々の意見が出されましたが、これらの説は未解決のままに CSM の抗血清療法は、1940年頃より開発されたサルファ剤に取って代わられていったというのが実情であります(註10)。

CSM は現在でも風土病としてアフリカなど特定の地域においては絶えることのない疾患です。また、先進国であってもかなりの頻度で見られている国もあります。それぞれの地域に適合したワクチンも開発され、抗菌薬療法もまた施行されておりますが、依然として発症しているところに問題を有しております。髄膜炎菌については、もう一度原点に戻って、その生物学的性状と病原性との関係を徹底的に解明しなければならないようにも思われます。

今回は肺炎球菌とインフルエンザ菌による髄膜炎と抗血清療法との関わりについて記して行きたいと考えております。

註9: 収集し得た文献によりますと、Tulloch は Gordon の方法で typing できた菌株は354株中66%であった(文献43)と報告しています。また、Arkwright, Ellis, Griffith, Scott, Andrewes および Fildes らの論文(文献44-49)では、それぞれの主張には少なからざる相違が認められるものもありますが、敢えてまとめると臨床上重要なのは Type I と II で、4つの Type に分けなくてもよいのではないかということになります。なお、Evans の方法は溶菌に至るオプソニン効果を動物接種により判定する方法で、実験手法が複雑で当時の他の研究者による追試の報告は見当たりません。ただし、Evans は Gordon らの typing と自らの bacteriotropin test では合致しない菌株があることを原著とは別に報告しております(文献50)。

註10: 1935年以降の CSM の動向、ことに抗血清療法の経緯並びにサルファ剤の適応については1940年の Branham の総説(文献54)に記載されております。ここでは1833年までの経緯を記すことにしておりましたので、その後の経緯については割愛しました。

文 献

- 1) Attia J, Hatala R, Cook DJ, et al. Does this adult patient have acute meningitis ?. *JAMA*. **281** : 175-181, 1999.
- 2) Walker AE, Law ER, Udvarhelyi GB. The Genesis Neuroscience. Infections and inflammatory involvement of the CNS. Thieme, New York, pp 219-221, 1998.
- 3) Whytt R. Observations on the dropsy in the brain. The Works of Robert Whytt. Balfour, Edinburgh. pp 732-745, 1768.
- 4) Magendie F. Memoire sur un liquide qui setrouve dans le crane et la colonne vertebrale de l'homme et des animaux mammiferes. *Compt rend Acad sci. Jan* : 27-37, 1825.
- 5) Papavoine M. Observations d'arachnitis tuberuculeuse. *Jour Hebdomaire Médecine (Paris)*. **6** : 133-145, 1830.
- 6) Herpin F. Meningitis, ou inflammation, des membranes de l'encephale ; preced de quelques considerations physiologiques sur ces membranes, et suivi de plusieurs observations recueillies a l'armee du Rhi. Didot jeune, Paris. p 80, 1803.
- 7) Vieusseux M. Memoire sur le Maladie qui a regné a Genève au printemps de 1805. *J Médecine, Chir Phamacol, Paris*. **11** : 163-182, 1805.
- 8) Matthey A. Sur une Maladie particulière qui a regné à Genève en 1805. *J Médecine, Chir Phamacol, Paris*. **11** : 243-253, 1806.
- 9) Hirsch A. Eridemic cerebro-spinal meningitis. Handbook of geographical and historical pathology. Vol 3. Trans Creighton C. New Sydenham Soc. Lond. pp 547-594, 1886.
- 10) Marchiafeva E, Celli A. Spra I micrococchi della meningite cerebrospinale epidemica. *Gazz degli Ospedali*. **5** : 59, 1884.
- 11) Weichselbaum A. Ueber die Aetiologie der akuten Meningitis cerebrospinalis. *Forschr Med*. **5** : 573-583, 1887.
- 12) Danielson L, Mann E. The history of a singular and very mortal disease, which lately made its appearance in Medfield. *Med Agric Reg*. **1** : 65-69, 1806.
- 13) Strong N. An Inaugural dissertation on the disease termed petechial, or spotted fever ; Submitted to the examining committee of the Medical society of Connecticut, for the county of Hartford. Collection of Medical dissertations ; V17, No5, PBgleson. pp 1-52, 1810.
- 14) North E. A treatise on a malignant epidemic commonly called spotted fever. TJ Swords, New York. pp 1-249, 1811.
- 15) Fish H. Remarks on the spotted fever as it prevailed in Hartford, Connecticut, in the year 1809. In *Trans of the Physico-medical of New York, New York*. pp 17-48.
- 16) Hale E. History and Description of an epidemic fever, commonly called spotted fever, which prevailed at Gardiner, Maine, in the spring of 1814. Well & Lilly, Boston. pp 1-246, 1818.
- 17) Miner T. Typhus syncophalis, sinking typhus, or the spotted-fever of New-England : as it appeared in the epidemic of 1823, in Middletown, Connecticut. Middletown, Conn. pp 1-48, 1825.
- 18) Stille A. Epidemic meningitis or cerebro-spinal meningitis. Lindsay & Balkiston, Philadelphia. pp 1-178, 1867.
- 19) Clymer M. Epidemic cerebro-spinal meningitis. With an appendix on some points on the causes of the disease as shown by the history of the present epidemic in the city of New York. Lindsay & Blakiston, Philadelphia. pp 1-59, 1873.
- 20) Kernig W. Ueber ein Wenig bemerktes Meningitis-Symptome. *Berl klin Wochnschr*. **21** : 829-832, 1884.
- 21) Brudzinski J. Un signe nouveau sur membres inferieus dans les meningites chez les enfants (signe de la nuque). *Arch Med Enfants*. **12** : 745-752, 1909.
- 22) Krebs E. Beiträge zur Kennetniss der pathogenen Schistomycetin. *Arch exper Pathol Phamakol. (Leipzig)*. **1** : 31-443, 1873.
- 23) Pfuhl A, Walter K. Weiteres über das Vorkommen von Influenzabacillen im Central nerven system. *Dtsch Med Wochnschr*. **6** : 82-85, 1896. *Ibid*. **7** : 105-107, 1896.
- 24) Slawyk E. Ein Fall von Allgemeininfektion mit Influenzabacillen. *Z Hyg Infect*. **32** : 443, 1899.
- 25) Cohen C. La méningite cérébrospinale septicémiq. *Ann de l'inst Pasteur*. **23** : 273-279, 1909.
- 26) Behring EA, Kitasato S. Ueber des Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Theiren. *Dtsche Med Wochenschr*. **16** : 1113-1114, 1890.
- 27) Quincke HI. Die lumbalpunktion des Hydrocephalus. *Berl klin Wchnschr*. **28** : 929-933, 965-968, 1891.
- 28) Klemperer G, Klemperer F. Versucheuber immunisierung und heilung bei pneumokokkeninfektion. *Berlin Klin Wochnschr*. **28** : 833-835, 1891.
- 29) Netter. De la meningite due pneumocoqque (avec ou pneumonie). *Arch Générales Med*. **19** : 257-277, 434-455, 1887.
- 30) Southard EE, Keene CW. A study of brain infections with the pneumococcus. *JAMA*. **46** : 13-21, 1906.
- 31) Pane N. Ueber die Heilkraft des aus verschiedenen immunisirten Thieren gewonnenen antipneumonischen Seums. *Centralbl Bakt, Jena*. **21** : 664-674, 1897.
- 32) Washbourn JW. Antipneumococci serum. *BMJ* **1** : 510-513, 1897.
- 33) Römer P. Experimentelle Grundlagen fur klinische Versuche einer Seumtherapie des Ulcus corneae serpens nach Untersuchungen über Pneumokikkenimmunität. *Arch Ophthalmol*. **54** : 99-200, 1902.
- 34) Jochmann G. Versuch zur Serodiagnostik un Serotherapie der epidemischen genickstarre. *Dtsch Med Wochen-*

- schr. **1** : 788-793, 1906.
- 35) Flexner S. The results of the serum treatment in thirteen hundred cases of epidemic meningitis. *J Exp Med.* **17** : 553-576, 1913.
- 36) Dopter CH. Etude de quelques germes isolés du rhinopharynx, voisins du méningocoque (Paraméningocoques). *Compt rend Soc Biol.* **67** : 74-76, 1909.
- 37) Daniels WB. Meningococcal infections. Internal medicine in World War II. Vol 2. Ed. Havens WP Jr. Office Surgeon General Department Army, Washington DC. pp 239-273, 1963.
- 38) Doper CH, Pauron R. Différenciation des paraméningocoques entre eux par la saturation des agglutinins. *Compt rend soc biol.* **77** : 231-233, 1914.
- 39) Wollstein M. Parameningococcus and its antiserum. *J Exp Med.* **20** : 201-817, 1914.
- 40) Gordon MH, Murray EGD. Identification of the meningococcus. *J Roy Army Med Corps.* **26** : 411-423, 1915.
- 41) Nicolle M, Debains E, Jouan C. Études sur les méningocoques et les sérums anti-méningococciques. *Ann. inst. Pasteur.* **32** : 150-169, 1918.
- 42) Evans AC. The tropin reactions of antimeningococcus serum. U. S. Pub Health Service Hyg Lab. *Bull.* **124** : 43-87, 1920.
- 43) Tulloch WJ. A study of the mechanism of the agglutination and absorption of agglutination reaction, together with an examination of the efficacy of these tests for identifying specimens of the meningococcus isolated from 354 cases of cerebrospinal fever. *J. Hyg (Lond).* **17** : 316-349, 1918.
- 44) Arkwright JA. Grouping of the strains of meningococcus isolated during the epidemic of cerebrospinal meningitis in 1915. *Brit Med J.* **2** : 885-888, 1915.
- 45) ELLS AWM. A classification of meningococci based on group agglutination obtained with monovalent immune rabbit serum. *Brit Med J.* **2** : 881-884, 1915.
- 46) Griffith F. 1916 III. Identification of the meningococcus in the nasopharynx with special reference to serological reactions. *J Hyg (Lond).* **15** : 446-463, 1916.
- 47) Scott WM. A study of meningococci occurring in the spinal fluid and of similar organisms in the naso-pharynx. *J Hyg (Lond).* **15** : 464-484, 1916.
- 48) Andrewes FW. Consideration of serological work on the meningococcus. *Lancet.* **2** : 847-850, 1917.
- 49) Fildes P. The serological classification of meningococci. *Brit. J Exp Path.* **1** : 44-52, 1920.
- 50) Evans. AC. Lack of correlation, among meningococci, between serological grouping and lethal effects on rabbits. *J Med Res.* **42** : 33-48, 1920.
- 51) Amos HL, Wollstein M. A method for the rapid preparation of antimeningitis serum. *J Exp Med.* **23** : 403-417, 1916.
- 52) Amos HL, Marsh P. Standardization of antimeningococcal serum. *J Exp Med.* **28** : 779-790, 1918.
- 53) Wadsworth AB. Comparison of the potency of polyvalent anti-meningococcus serum produced with four and six representative strains and that produced with sixty strains, as determined by the agglutination titer. *J Exp Med.* **33** : 107-118, 1921.
- 54) Branham SE. The meningococcus (*Neisseria intracellularis*). *Bacteriol Rev.* **4** : 59-96, 1940.