

INFEKCE VYVOLANÉ ATYPICKÝMI KORYNEBAKTERIAMI

PROF. MUDr FRANTIŠEK PATOČKA

Z Ústavu pro lékařskou mikrobiologii a imunologii lékařské fakulty Karlovy university v Praze (přednosta prof. Dr Fr. Patočka)

Atypickými korynebakteriemi podle našeho pojetí rozumíme některé druhy z generu *Corynebacterium* — samozřejmě mimo kterýkoli typ korynebakteria difterického — které bývají příležitostně isolovány z lidských pathologických produktů, vzácněji z normálního slizničního povrchu člověka a jsou větším či menším právem podezřelé ze schopnosti vyvolávat u něho pathologický proces.

Z největší části jsou tato korynebakteria buď velmi podobná, příbuzná či dokonce identická s korynebakteriemi, jež jsou známa nebo se předpokládají jako patogenní pro nejrůznější druhy zvířecí, zejména veliké domestikované ssavce, žijící v blízkosti člověka. Proto — a určitě právem — pokládáme lidské choroby jimi vyvolané za anthropozoonosy, i když podrobnosti jejich přenosu na člověka jsou stejně záhadné, ne-li ještě záhadnější, než je tomu u listerií. Z podrobností kultivačních rozdílů mezi některými atypickými korynebakteriemi lidskými a jim odpovídajícími vlastnostmi u analogických kmenů zvířecích, jsme nabyla prozatím dojmu, v dosavadním stadiu vývoje našich znalostí zatím těžko prokazatelného, že některé dosud popsané kmeny jsou do jisté míry fixní humanisované varianty původně čistě zvířecích bakterií.

Z uvedené prozatímní definice jasně vyplývá, proč mezi atypická korynebakteria podle naší představy nezařazujeme žádné z běžně uváděných korynebakterií pseudodifterických, které jsou banálními a nepathogenními epifyty lidských sliznic nebo kůže. Z důvodů taxonomické exaktnosti sem nepočítáme ani *Corynebacterium acnes*, jež je sice mikrobem na pomezí pathogenicity, ale patří téměř nesporně mezi propionibakterie.

Shrnující název atypická korynebakteria je pochopitelně pouze prozatímní a jeho oprávněnost může být diskutována. Chtěli jsme jím vyznačit jenom mnohotnost jejich biologického aspektu, jejich základní odlišnost od korynebakteria difterického i bakterií pseudodifterických a do značné míry též velmi pravděpodobnou šíři jejich variability, jež je ovšem začasté — jak rádi uznáváme — mnohdy jenom zdánlivá, ježto může být důsledkem ne dosti prohloubeného studia či nedokonalého popisu porůznu na světě isolovaných lidských kmenů.

Přesné a systematické zařazení všech nám známých i dosud popsaných kmenů atypických korynebakterií je prozatím nemožné již z důvodu právě uvedeného. Kromě toho soustavné pátrání po těchto mikrobech a jejich zevrubné studiu

podle standardních a předem vytýčených požadavků je vlastně v začátcích. Nezbývá nám tedy než omezit se na popis především těch kmenů, resp. druhů, jež byly námi a našimi spolupracovníky isolovány z člověka a jejichž pathogenita se zdá být téměř nespornou jak z klinického obrazu lidské choroby, tak i z experimentu na zvířeti. K této nejexaktnější části svého sdělení připojujeme popis a ocenění záchytu, jak byl podán jinými autory, pokud z nich vyplývá, že i zde by mohlo jít o bakterie pro člověka, byť i jen příležitostně pathogenní.

Pokud lze soudit z našich i cizích zkušeností, vyvolávají atypická korynebakteria u člověka většinou onemocnění lehčího rázu; jen zcela výjimečně byly popsány chorobné příznaky těžší, po případě vlekou progresí vedoucí k smrti. Ve většině případů prokázána atypická korynebakteria ve směsi s jinými mikroby pouze jako druhotně infikující zárodky a zde mnoho záleží na výkladu autorově, jak důležitou etiologickou roli jim přisoudí. Za zajímavé považujeme zjištění, že persistence atypických korynebakterií v lidských pathologických produktech, ale i na povrchu sliznic horní části zažívacího nebo genitálního traktu může být značně dlouhodobá, trvající po týdny, někdy i měsíce, což mimo jiné bylo důvodem, na jehož základě jsme začali uvažovat o jejich adaptační schopnosti na lidský organismus a o možnostech vzniku lidských variant.

Vcelku doporučujeme, aby se etiologická role atypických korynebakterií lidských posuzovala velmi opatrně a každý jejich záchyt byl podroben opětovaným vyšetřením a prohloubeným studiem isolovaných kmenů ohodnocen zvláště pečlivě.

Až dosud námi zjištěné nebo v literatuře jako nesporné uváděné případy lidských chorob, vyvolaných atypickými korynebakteriemi, jsou přibližně tyto:

1. Anginy, upomínající na streptokokové, končící výjimečně i peritonsilární flegmonou (McLean a spol., Patočka, Jebb).
2. Onemocnění, připomínající lehkou a necharakteristickou difterii (Gilbert a Stewart).

Oba tyto syndromy zjištěny i v drobných epidemiích.

3. Furunkulosa (Habersang).
4. Smrtící chronická pneumonie, upomínající na aktinomykosu (Forgeot).
5. Nekrosy po omrzlinách (Ballard, Upsher, Seely).
6. Arteriosklerotická gangréna nohy (Rakušanová).
7. Hnisavé vaginální fluory (Patočka).
8. Juvenilní hnisavá osteomyelitis; komplikovaná fraktura tibie; z obojího čistá kultura (Patočka, Drescher).
9. Hnisavé otitidy (Patočka a spol., Drescher).
10. Hnisající abdominální píštěle (Drescher, Patočka a spol.).
11. Nekrotisující rány po laryngektomii (Patočka, Bláha, Dvořáček).

Tonsilární nosičství atypických korynebakterií bez jasných chorobných příznaků našel McLean, Barrat, Mair, Jebb, Patočka. Poslední dokonce vypěstoval hemolytická korynebakteria náhodně po smrti z lidské sleziny.

Již shora uvedené důvody vysvětlují, proč prozatím nelze přesně druhově rozřídit všechna dosud popsaná atypická lidská korynebakteria, jichž popis jsme

v literatuře našli. Poněkud snazší je situace u korynebakterií námi isolovaných a studovaných. Proto je také prozatím ilusorní pokusit se o taxonomické seřazení všech nám známých nálezů tohoto druhu. Z toho důvodu, a jen jako základ budoucího studia jsme se pokusili seřadit atypická korynebakteria do 4 kategorií, a to hlavně podle jejich příbuznosti se známými zvířecími druhy, posuzovanými ovšem hlavně podle literárních údajů. Jsme si jasně vědomi všech nedokonalostí tohoto provisorního seřazení, k němuž nás vedla nutnost alespoň jakéhosi systému. Částečnou omluvou nám budiž neúplnost popisu nebo dokonce studia jak řady lidských kmenů, tak některých kmenů zvířecích, jinak běžně známých a udávaných.

Ze své statí vyřazujeme až na další t. zv. *Corynebacterium enzymicum* Mellon (1), které je popsáno jako samostatný druh s označením, že může být patogenní pro člověka a laboratorní zvíře. Podrobným studiem originálních prací Mellonových a Ebersonových (1916 a 1918) jsme totiž dospěli k závěru, že tento mikrob (i když některé jeho prototypy jsou chovány v amerických sbírkách) jako samostatné a jednolité genus patrně neexistuje. Naopak se nám zdá, že autorův namnoze málo úplný popis postihuje řadu variant anebo druhů, z nichž některé jsou pravděpodobně identické s atypickými korynebakteriemi, o nichž bude níže zmínka.

Kategorie I.

Do této skupiny, nejobsáhlejší a také nejlépe dokumentované, patří silně beta-hemolytická korynebakteria, která se vší pravděpodobností jsou variantami druhu známého zvířecího pathogena, t. j. *Corynebacterium pyogenes* Eberson. Ve všech případech jde o variabilní grampositivní nepohyblivé difteroidy s nehomogenním protoplasmatem. Jejich význačnou vlastností je serofilie a mikroaerofilie v primokulturách, pomalý růst buď s alfa nebo naznačenou beta-hemolysou, později se měnící ve velmi široké a zřetelné halo beta-hemolysy, zejména za anaerobních podmínek. Hemolysin námi podrobně studován se ukázal být solubilním, thermolabilním a patrně složený z více komponent, z nichž při nejmenším jedna je příbuzná O-streptolysinu. Další typickou vlastností těchto mikrobů (pokud byla studována) je jejich nápadně slabá růstová schopnost na telluritových půdách. Prakticky všechny kmeny jsou náznakem nebo zřetelně gelatinolytické, často až po velmi dlouhé době. S nepatrnlými výjimkami koaguluji mléko, byť i velmi pomalu a často ne úplně. Fermentace cukrů probíhá bez tvorby plynu; téměř vždy zkvašují saccharosu a škrob. Nitráty nejsou redukovány. V bujonu růst je dobrý, zejména s přidáním sera, většinou ve formě granulárního sedimentu. Převážná většina kmenů námi studovaných byla (čerstvě isolována) pathogenní pro morče, pokud studovány, i pro králíka, nikoli však pro myš. V našich pokusech vedlo vstříknutí 1,5 ml 3 dny staré bujonové kultury podkožně morčeti k tvorbě edému, podobnému na prvý pohled difterickému. Morče zacházelo do 3–4 dnů, při čemž v podkoží zjištěn sanguinolentní exsudát se zbytky rosolovité hmoty. Na břišních svalech pod edémem bylo lze vždy prokázat fibrinosně hnědavý nálet, odlišující lidské kmeny tohoto korynebakteria od typické difterie. Břišní útroby byly překrvány, nadledvinky často rovněž, ale nikdy ne zvětšené. Toxicita lidských kmenů

pravidelně velmi rychle klesá až k nule, a to už po několika málo pasážích na kultivačních půdách.

Autorovi se podařilo disruptí bakteriálních těl isolovat a koncentrovat z nich toxicní komplex, z něhož mohl oddělit thermolabilní a neznatelně toxicní hemolysin a thermostabilní letální toxin, jenž zabíjel králíka i. v. za příznaků ascendentní paralysy. Dvanáct lidských kmenů tohoto typu popsalo autor v přehledné práci (2) s udáním všech podrobností i s tím, že vycítil určité rozdíly mezi lidskými kmeny, v porovnání s klasickým popisem zvířecího *Corynebacterium pyogenes*.

Případy Habersangův (3), Forgeotův (4), Ballardův (5) a Moserův (6) mluví přímo o *Corynebacterium pyogenes* jako vyvolavateli jimi popsaných lidských afekcí, z toho prvé dvě lze považovat za doložené anthropozoonosy.

McLean, Liebow a Rosenberg (7) isolovali mezi domorodci na Tichomořských ostrovech a mezi americkými vojáky tamtéž celkem 150 kmenů hemolysujících atypických korynebakterií, a to z onemocnění nosohltanu a kůže. Devět z nich studováno podrobně, při čemž většinou svých vlastností se velmi blíží našim nálezům. Výjimku činí jejich poměrně malá pathogenita pro zvíře a tvrzení autorů, že hemolysin jejich kmenů (což je nešmírně málo pravděpodobné) je principem nefiltrovatelným a thermostabilním. Kmeny označeny autory jako *Corynebacterium haemolyticum*, tedy zvláštní a samostatný druh. Autor však soudí, že i v těchto případech šlo o lidské varianty blízké *Corynebacterium pyogenes*.

Drescher (8) vypěstoval z 5 lidských případů hemolytické korynebakterium, které nazval *Corynebacterium necroticans*. U morčete po intrakutánném vstříknutí vyvolávalo nekrosu, u člověka pouze papulu, až vesikulu. Autor sám přiznává jeho podobnost s *Corynebacterium pyogenes*, ale považuje je za odlišný druh. Náš názor na Drescherovy kmeny je týž jako na bakterie isolované předcházejícími autory.

Pro úplnost nutno uvést, že část zde citovaných autorů, podobně jako my, považuje lidské kmeny hemolytických korynebakterií za bakterie, jež mají některé vlastnosti přechodné od *Corynebacterium pyogenes* ke *Corynebacterium ovis*. Pokud byly prováděny srovnávací studie zvířecích a lidských kmenů, jsou i tyto velmi neúplné a jsou zatíženy zejména tou vadou, že staré sbírkové kmeny se srovnávají s kmeny čerstvě isolovanými, což nutně vede k resultátům velmi problematickým, uvážíme-li rychlou ztrátu některých podstatných biologických vlastností atypických korynebakterií, zejména jejich hemolytických schopností a toxicity. Jestliže se mění, i jen přibližně podobně, také jejich antigenicitu, bude definitivní taxonomické zařazení velmi těžkým problémem.

Kategorie II.

Některé zprávy ze světové literatury se zdají nasvědčovat tomu, že z člověka byla isolována korynebakteria, která podle autory posuzovaných patogenních projevů i kultivačních stigmat odpovídají ne zcela typickým kmenům *Corynebacterium pseudotuberculosis ovis* (*Preisz-Nocardi*). Mezi ty patří údajně 31 kmenů isolovaných Gilbertem a Stewartem (9) z anginosního, někdy i na difterii

vzdáleně upomínajícího onemocnění. Později vypěstoval 4 analogické kmény Barrat (10), při čemž jeden z nich byl nesporným vyvolavatelem lidské anginy.

Nejpozoruhodnější nález v této kategorii mikrobů učinil Mair (11) isolací lidského kmene, označeného číslem 2255. Kultivačními vlastnostmi bylo toto atypické korynebakterium podle autora nejvíce podobno korynebakteriu Preisz-Nocardovu. Podkožní injekce usmrcovala morče intoxikací. Předběžná injekce 1000 UA difterického antitoxinu zabránila smrti morčete, ale nezabránila tvorbě abscesů v místě inokulace. Petrie a McClean (12) potvrdili Mairův nález tím, že pravděpodobně jde o atypické korynebakterium přechodné (alespoň antigenicitou toxinu) mezi *Corynebacterium ovis* a lidským korynebakteriem difterickým.

Kategorie III.

Tato je representována přibližně 24 kmény vesměs vypěstovanými z lidského nosohltanu a prostudovanými Jebbem (13), jenž řadu z nich sám isoloval.

Podle popisu tohoto autora se liší tato korynebakteria od předcházejících již svým člunkovitým tvarem, neboli jsou spíše podobná pseudodifterickým.

Růstem na krevní plotně i na telluritových půdách se velmi podobají korynebakteriu difterie typu gravis, až na to, že kalium-tellurit je redukován hlavně v centru kolonie. Většinou jsou obklopena podobně jako řada kmén C. d. typu gravis úzkou zonou beta-hemolysy.*) Lakmusové mléko není měněno. Od typu gravis se liší hlavně třemi vlastnostmi, a to neschopností redukovat nitráty, mírnou gelatinolysou při pokojové temperatuře a pozdní fermentací trehalosy.

Všechny kmény přezkoušeny intrakutánními injekcemi u morčete, u něhož vyvolávaly lokální zánětlivou reakci, až nekrosu, na kterou se difterický antitoxin nezdál mít vliv. Subkutánní injekce jednoho kmene usmrtila morče s nálezem malého množství exsudátu v pleurální a peritoneální dutině a s nálezem překrvených a zvětšených nadledvinek. Byla-li morčata před tím pasivně imunisována difterickým antitoxinem, přežila s lokální nekrosou v místě vpichu. Jebb soudí, že tento kmen — podobně jako Mairův — má dvě toxicke komponenty, z nichž jedna je neutralisovatelná difterickým antitoxinem.

Jebb je nakloněn považovat tyto kmény za podezřelé vyvolávat lidská onemocnění, tím spíše, že některé z nich byly isolovány z případů lidské choroby, upomínající na difterii.

Jest nám velmi těžko vyjádřit se v případě bakterií popsánych Jebbem o jejich případném zoonotickém původu, tím spíše, že tento autor sám do epidemiologických podrobností nezachází. I když jsme neměli příležitost prostudovat Jebovy kmény, nezavrhuje a priori jejich možnou příbuznost s II. kategorií atypických korynebakterií.

Kategorie IV.

Některá pozorování svědčí pro to, že v lidském nosohltanu může být příležitostně zachyceno korynebakterium, které je podle většiny svých biologických

*) V bujonu rostou tvorbou difusního zákalu se sedimentem a náznakem blanky. Z cukru je vždy fermentována glukosa, škrob a dextrin, po 3 nedělích též trehalosa.

vlastností buď blízce příbuzné nebo lidskou variantou *Corynebacterium equi*. O úloze tohoto korynebakteria jakožto pathogenního agens pro člověka se naprostě nelze vyslovit. Podle všeho se zdá, že na lidských sliznicích je přítomno jako náhodný epifyt. Jelikož však byla pozorována i déle trvající persistence u člověka, je nutno uvažovat o pravděpodobné možnosti jeho adaptace pobytu na lidském epithelu, což může být podle našeho soudu prvním krokem k možnému parazitismu tohoto bakteriálního druhu.

Tím končíme svůj přehled o zařazení a dosud vyřešené problematice t. zv. atypických korynebakterií u člověka. Jak z něho patrno, kromě nejasností taxonomických zůstávají zejména dva důležité problémy dosavadním výzkumem téměř nedotčeny. Především je to otázka prohloubeného antigenního studia těchto bakterií a pokus roztržit je podle vlastností tohoto druhu. Pokud je nám známo, hlubšího výzkumu po této stránce se prozatím ujal hlavně Parnas, Dąbrowski a spolupracovníci (14). Stejně důležitým a téměř neřešeným problémem jsou otázky epidemiologické, které, jak z předeslaného vidno, byly propracovány jen náhodně a v několika málo případech.

Osobně jsme přesvědčeni, že svým původem patří atypická korynebakteria k anthrozoonosám. Tím však, že věříme v jejich humanisované varianty, doznáváme, že dnešní aspekt některých kmenů souvisí s problémem variability i vývoje pathogenních korynebakterií vůbec. Prozatím považujeme za nutné rozšířit pátrání po výskytu těchto korynebakterií u člověka a nově nalezené kmeny prohloubeně studovat po stránce jejich vlastností biologických a antigenních, isolovat jejich toxicke komponenty a probádat zevrubně jejich epidemiologii.

LITERATURA

1. Mellon: J. Bact., 2, 81, 1917.
2. Patočka: Čas. lék. čes., 94, 1323, 1955.
3. Habersang: Berl. tierärztl. Wchschr., 42, 262, 1926.
4. Forgeot: Ann. Inst. Pasteur, 65, 320, 1940.
5. Ballard, Upsher, Seely: Amer. J. Clin. Path., 17, 209, 1947.
6. Moser: Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 158, 446, 1952.
7. Maclean, Liebow, Rosenberg: J. Inf. Dis., 79, 69, 1946.
8. Drescher: Ärztl. Wchschr., 8, 24, 1953.
9. Gilbert, Stewart: J. Lab. Clin. Med., 12, 756, 1927.
10. Barrat: J. Path. Bact., 36, 369, 1933.
11. Mair: J. Path. Bact., 31, 136, 1928.
12. Petrie, McClean: J. Path. Bact., 39, 635, 1934.
13. Jebb: J. Path. Bact., 60, 403, 1948.
14. Parnas, Dąbrowski, Stepkowski, Lorkiewicz, Mierzejewski: *Corynebacterium equi*. — A. U. M. C. S. Lublin 1954.

Ostatní literatura: viz citovanou práci Patočkovu v Čas. lék. čes.

Adresa autora: Prof. Dr F. Patočka, Ústav pro lékař. mikrobiologii a imunologii lék. fakulty K. U., Praha 2, U botanického ústavu 2.

ИНФЕКЦИИ ВЫЗЫВАЕМЫЕ АТИПИЧЕСКИМИ КОРИНЕБАКТЕРИЯМИ

Атипические коринебактерии по нашим воззрениям являются представителями некоторых видов рода *Corynebacterium* (кроме *Corynebacterium diphtheriae*) и бывают выделены из человеческих патологических продуктов, реже с нормальных слизистых покровов человека. Они являются близко родственными или, возможно, идентичными некоторым видам коринебактерий, патогенных для более крупных животных из окружения человека.

Имея в виду сходство и, возможно, видовую идентичность бактерий человека и соответствующих штаммов животных, мы бесспорно имеем право считать человеческие заболевания, вызванные указанными коринебактериями антропозоонозами, несмотря на то, что детали эпидемиологического цикла представляются одинаково загадочными, если не более загадочными, чем у листерелл. По некоторым различиям в культуральных свойствах атипических коринебактерий, сопоставленных с обычно приводимыми штаммами животных, у нас создалось впечатление, что речь бы могла идти о гуманизированных вариантах, развившихся благодаря повторным или длительным пассажам в человеческом организме.

Как вытекает из вышесказанного, нельзя относить к атипическим коринебактериям известные и практически всегда непатогенные человеческие эпифиты, обычно обозначаемые псевдодифтерийными коринебактериями.

Точная и систематическая классификация всех до сих пор описанных штаммов атипических коринебактерий в данный момент невозможна уже потому, что описание многих из указанных микробов весьма несовершенно. Кроме того систематическое выявление и подробное изучение этих бактерий находится, собственно говоря, в своей начальной стадии. Таким образом, в настоящее время не остается ничего другого, как ограничиться описанием тех штаммов, resp. видов, которые были нами выделены от человека и патогенность которых была проверена как на основе человеческого заболевания, так и, в случае возможности, в опытах на животных. К этому мы присоединяем описание и характеристику выделенных бактерий, предоставленных другими авторами, поскольку из них вытекает, что и в данных случаях дело могло бы касаться бактерий, иногда патогенных для человека.

Поскольку можно судить по опыту отечественных и других авторов, атипические коринебактерии вызывают у человека заболевания большей частью легкого характера, нередко появляются совместно с другими микробами в качестве вторично инфицирующих агентов и, только в виде совершенного исключения, приводится хроническое заболевание, кончающееся смертью.

По этой причине роль указанных бактерий необходимо оценивать весьма осторожно и всякое выделение должно быть подвергнуто ревизии путем повторного исследования. При этом мы подчеркиваем, что атипические

коринебактерии могут сохраняться в человеческом организме очень долго, иногда на протяжении нескольких месяцев.

Согласно описаниям в литературе и нашему опыту бесспорно были установлены следующие случаи человеческих заболеваний, вызываемых атипичными коринебактериями: ангины, иногда напоминающие также легкую дифтерию (в одном случае описана как мелкая эпидемия), фурункулез, раневая инфекция после отморожений, инфекция некротизированных очагов при артериосклерозе, юношеский гнойный остеомиэлит, хронические воспаления уха, гнойные брюшные свищи, вагинальные бели и некротизирующие раны после ларингэктомии.

Ввиду невозможности простой и точной классификации всех атипических коринебактерий, выделенных от человека (согласно указаниям мировой литературы и нашему опыту), мы разбиваем их предварительно на 4 категории по их родственности с известными видами, выделенными от животных:

Категория I: Сюда относятся сильно гемолизирующие коринебактерии, выделенные нами и нашими сотрудниками в Чехословакии, в общем 14 штаммов. Кроме гемолиза, их типичным свойством является медленный желатинолиз и более быстрое или одинаково медленное свертывание молока, ферментация крахмала и серофикия, resp. микроаэрофилия, наблюдаемая главным образом в первичных культурах. Изучавшиеся нами штаммы росли на теллурических средах, продуцировали растворимый гемолизин и, в своем большинстве, были патогенными в отношении кролика и морской свинки, у которой вызывали смерть явно токсического характера. Наиболее токсичный до сих пор штамм, выделенный в Чехословакии, был нами весьма детально изучен; путем разрушения бактериальных тел из него был выделен теплоустойчивый токсин, убивавший, после определенного инкубационного периода и внутривенного введения, кролика, resp. мышь при наличии признаков восходящего паралича. Данный токсин не обнаруживал антигенных отношений к токсическому протеину дифтерийной коринебактерии.

Повидимому, наши штаммы идентичны *Corynebacterium ulcerans*, выделенному Гильбертом, далее штаммам *Corynebacterium haemolyticum*, описанным Мак Клином с сотрудниками, и, возможно, некоторым штаммам, отнесенными Меллоном к виду *Corynebacterium enzymiticum*.

Сравнительные работы показали, что во всех этих случаях речь идет скорее всего о человеческих вариантах *Corynebacterium pyogenes* Eberson. Ради полноты указываем, что некоторые штаммы (как это чувствует и Мак Клин) не отвечают классическому описанию соответствующего вида от животных и приближаются — по крайней мере до известной степени — к *Corynebacterium Preisz-Nocardi*.

Категория II: Некоторые сообщения литературы, свидетельствуют как кажется, о том, что от человека были выделены коринебактерии (Гильберт и Стюарт, Баррат, Мэр), отвечающие согласно указанным авторам

по своим патогенным проявлениям и культуральным признакам не вполне типическим штаммам *Corynebacterium pseudotuberculosis* (Preisz-Nocardi). Из них наиболее интересной была коринебактерия, выделенная Мэром, которая помимо местного нагноения продуцировала летальное токсическое начало, нейтрализованное дифтерийным антитоксином. По мнению Мэра речь идет о коринебактерии, обнаруживающей переходные признаки между *Corynebacterium pseudotuberculosis* и человеческой дифтерийной палочкой.

Категория III: Ее прототипом являются 24 штамма, выделенных без исключения от человека и описанных — хотя и недостаточно подробно — Джеббом.

В отличие от 2 предыдущих категорий последние бактерии, повидимому, хорошо растут на теллуритных средах подобно *Corynebacterium diphtheriae* типа *gravis*, на которую они похожи и по форме и величине колоний, а также ферментацией крахмала.

Подобно части штаммов типа *gravis* они окружены узкой зоной β -гемолиза. В отличие от *Corynebacterium diphtheriae* типа *gravis* они не восстанавливают нитратов и являются все желатинолитическими.

Практически все штаммы Джебба вызывали воспаление до некроза при внутрикожном впрыскивании морской свинке. Путем под кожного заражения штамм исследовался на присутствие летально действующего токсина; указанная способность бактерии (подобно штамму Мэра) могла быть нейтрализована крупными дозами антидифтерийной сыворотки.

Из-за отсутствия собственного опыта нелегко высказаться о том, на сколько близко отношение III категории к предыдущей; кажется, все-таки, что такая связь отчасти вероятна.

Категория IV: Некоторые наблюдения показывают, что из носоглотки человека можно выделить коринебактерию, обнаруживающую практически все признаки *Corynebacterium equi*. В данный момент нет никаких доказательств о ее патогенных свойствах в отношении человека, однако ее длительное сохранение на слизистых оболочках говорит за то, что указанная бактерия обладает способностью адаптироваться к случайному комменсалу-человеку.

Интересно, что только в виде совершенного исключения удалось доказать у атипических коринебактерий, что источником инфекции человека являлись животные (Габерсанг, Форгот).

В наших 14 случаях это не удалось ни разу. По всему ясно, что проблематика атипических коринебактерий, обнаруживаемых у человека, находится пока еще в начальной стадии своей разработки, в частности в отношении эпидемиологического исследования.

Тем не менее мы убеждены, что по своему происхождению атипическая коринебактерия относится к антропозоонозам, хотя и учитываем, что данный аспект некоторых штаммов повидимому связан с вопросом изменчивости, а также и эволюции патогенных коринебактерий вообще. Пока что,

необходимо собирать материал, проводить выявление указанных бактерий и подвергать их детальному исследованию как с микробиологической, так и эпидемиологической стороны.

INFECTIONS CAUSED BY ATYPICAL CORYNE-BACTERIA

The atypical corynebacteria are, according to our conception, some species of the genus *Corynebacterium* (except *C. diphtheriae*), which are occasionally isolated from human pathological products, more rarely from the surfaces of normal mucous membranes, and are either closely related or perhaps even identical with some species of corynebacteria pathogenic for higher animals from the more immediate environs of man.

Considering the similarity, or perhaps eventually the identity of the microbes found in humans with their corresponding animal strains, we are indisputably entitled to regard the human diseases caused by these corynebacteria as anthro-pozenoses, even when the details of the epidemiological cycle are just as obscure, if not even more so, as those of *Listeria*. Through certain differences in their cultural characteristics, as compared with the commonly referred to animal strains, we gained the impression that we may be dealing with humanized variants, which arose by protracted or repeated passages through humans.

It follows from the given data, that the well known and practically always non-pathogenic human epiphytes — the *Corynebacteria pseudodiphtheriae* — cannot be included among the atypical corynebacteria.

An accurate and systematic classification of all the hitherto described strains of atypical corynebacteria is impossible for the time being, as many of them have been incompletely studied. Besides, the systematic research and detailed study of these organisms is in the initial stage. Meanwhile, we must limit ourselves to a bare description of the strains, eventually species, which we succeeded in isolating from humans, and whose pathogenicity has been verified by the clinical picture of the human disease, and also eventually on experimental animals. We have included a description and evaluation of isolations made by other workers, inasmuch as it follows that they were dealing with occasional human pathogens.

So far as may be judged by the experience gained by us and by other workers, atypical corynebacteria cause relatively mild infections in man; they are often found, along with other microbes, as the agents of secondary infection, and in absolutely exceptional cases do they ever lead to protracted affections with a lethal outcome.

For this reason it is necessary that the etiological role of these microorganisms be judged very carefully, and every isolation thoroughly examined. To this we

add that the persistence of atypical corynebacteria in human pathological processes may be of long duration, lasting even months.

According to the literature and to our own experience, the following are cases of human affections which were indisputably induced by atypical corynebacteria: Anginas, which sometimes resembled attenuated diphtheria and were once described as a mild epidemic of such; furunculosis; secondarily infected lesions due to frostbite and arteriosclerosis; juvenile suppurative osteomyelitis; chronical otitides; suppurating abdominal fistulae; vaginal discharges, necrotizing post-laryngectomy wounds.

Since there are no means by which all the hitherto isolated atypical corynebacteria can be accurately classified, we arbitrarily recognize four catogories conditioned by the microbes' relationship to the known animal species.

Category I: This category includes 14 strains of intensively hemolyzing corynebacteria, which we and other co-workers in Czechoslovakia have isolated. Beside haemolysis, their other characteristic properties are: slow liquefaction of gelatine, and equally slow, or somewhat faster clotting of milk; fermentation of starch; serophilia; eventually microaerophilia, which is more apparent on first isolation. The strains, we studied, grew on tellurite plates very scantily, produced a soluble hemolysin, and the overwhelming majority was pathogenic for rabbits and quinea pigs, and caused death of an evidently toxic character. The hitherto most toxic strain isolated in Czechoslovakia we studied in great detail; by disintegrating its bacterial cells we isolated a heat stable toxin, which on intravenous application and after a period of incubation killed rabbits and mice under symptoms of ascending paralysis. This toxin did not show any antigenic relationship to the toxic protein of *Cor. diphtheriae*.

Gilbert's *Cor. ulcerans*, McClean's et al.^f *Cor. haemolyticum*, and possibly some strains classified by Mellon as *Cor. enzymicum* seem to be identical with our strains.

Comparative studies have shown that in all these cases we are most probably dealing with human variants of *Corynebacterium pyogenes Eberson*. For the sake of completeness, we add that certain strains (McClean is under the same impression) do not answer the classical description of the mentioned animal species and display a vague likeness to *Cor. Preisz-Nocardi*.

Category II: Certain reports seem to indicate that some strains isolated in humans (Gilbert & Stewart, Barrat, Mair), by their pathogenic and cultural properties, correspond with typical strains of *Cor. pseudotuberculosis* (*Preisz-Nocardi*). The most interesting of these was the strain isolated by Mair, which, apart from local suppurations, produced a lethal toxin which was neutralized by diphtheria antitoxin. According to Mair, it is a corynebacterium whose properties place it somewhere between *Cor. pseudotuberculosis* and *Cor. diphtheriae*.

Category III: is represented by a series of 24 strains isolated in humans and described by Jebb quite extensively, though not altogether exhaustively.

Contrary to the two previous categories, the strains of the third category seem to fare well on tellurite media, just like *Cor. diphtheriae* (*gravis*), having a similar colonial appearance and capacity to ferment starch.

Similarly, as some *gravis* strains, they are also surrounded by a narrow zone of beta-hemolysis, but they do not reduce nitrates, and are capable of liquefying gelatine in a small degree.

Practically all of Jebb's strains caused inflammation and necrosis on intradermal inoculation of guinea pigs. Only one strain was studied in order to detect the presence of a lethal toxin by subcutaneous application; this toxin could be neutralized with large doses of antidiphtheria serum (similarly like Mair's strain).

Since we are lacking in our own experience, we cannot fully express our opinion, how closely related this category is with the preceding one; it seems, most likely, the difference is not considerable.

Category IV: Certain observations point out that a corynebacterium may be isolated from the human nasopharynx, having practically all the characteristics of *Corynebacterium equi*. So far, there is no evidence of its pathogenicity for humans, but its persistence for long periods of time on mucous membranes points to the probability that it is capable of adapting itself, to the role of an occasional human comensal.

It is noteworthy that only in exceptionally rare cases have animals been proven to be a source of human infection with atypical corynebacteria (Habersang, Forgeot). Not once in any of our 14 reported cases were we able to prove an animal source.

It is evident that the complex problem of atypical corynabacteria in man, especially their epidemiology, is inchoate.

We are nevertheless convinced that atypical corynebacterial affections may duly be considered as anthropozoonoses, although the features of some strains seem to be connected with the problem of variability and evolution of pathogenic corynebacteria in general. Meanwhile, we must accumulate factual data, search for the incidence of atypical corynebacteria, and carry out a detailed study in view of their microbiology and epidemiology.