炎症における發熱機構の研究

内因性發熱物質について

東京大学医学部田坂内科教室（指導 田坂定孝教授）

吉 岡 昭 正

STUDIES ON THE MECHANISM OF INFLAMMATORY FEVER: ESPECIALLY ON THE ENDOGENOUS PYROGENIC SUBSTANCES

BY

Akimasa Yoshioka

The First Clinic of Internal Medicine,
Tokyo University School of Medicine
(Prof.: S. Tasaka)

Summary

It is not yet clear whether the fever with inflammation is induced by the bacterial pyrogen itself, or by the endogenous pyrogenic substances which are secondarily yielded from tissue or cells injured by the micro-organism. And non-infectious fever in various conditions such as hemolysis, infarction, bleeding, malignant neoplasma and non-infectious inflammation, may be induced by some endogenous pyrogenic substances released from injured cells or tissues.

As Bennett and Beeson indicated, it is possible that bacterial contamination disturbs the results of the studies on endogenous pyrogenic substances. I have studied systematically on this endogenous fever, avoiding very carefully bacterial contamination by aseptic procedures.

The results are summerized as follows;

1) Menkin's pyrexin fraction extracted from the exudates of aseptic pleurisy in dogs caused by turpentine oil, failed to elevate temperature of rabbits except one sample. However, there was more pyrogenic activity in euglobulin and pseudoglobulin fractions extracted from the same exudates.

2) About a half of samples of desoxyribonucleo-protein, desoxyribonucleic acid, protein parts of this nucleoprotein, and those treated by trypsin or streptodornase, extracted from rabbit organs (liver, spleen, kidney, heart muscles and lymphatic nodes) and from the exudate of experimental aseptic pleurisy in dog, increased body temperature of rabbits.

3) The majority of samples of mucoprotein (Winzler) extracted from the sera or

exudates of the dogs with experimental pleurisy increased body temperature of rabbits.

4) It is possible that the protein or polypeptide, especially combined with nucleic acid or polysaccharides, is liberated from the inflammatory tissue or cells and causes endogenous fever in the inflammation.

緒 言

発熱と云うものが、極めて多くの疾患に一般的な症候群であるにかゝらず、その発熱機構には不明な点が少なくない。

近時細菌性発熱物質に関して数多くの知見が得られており、一般に炎症、殊に感染性疾患の発熱起因物質としてこの物質が擬せられている。

又溶血性疾患・硬塞症・悪性腫瘍・無菌炎症等の細菌性発熱物質の関与していない発熱性疾患も数多く存在しており、これらは体細胞ないし組織障害の結果遊離した内因性発熱物質によつて体温上昇が惹起されると考えられている。一方細菌感染時の発熱の際にも、細胞障害の結果2次的に生体内に産生された物質を介して体温上昇が惹起される可能性が近年唱えられる様になり、この説と、細菌性発熱物質そのものによると云う1次論との正否については、未だ結論は見出されていない。

この炎症時の内因性発熱物質の存在を主張する代表的な説は、Menkin のいわゆる Pyrexin 説であり、彼は細胞障害の結果生体蛋白の分解が起り、Glycopeptide 様物質である Pyrexin が遊離し、これが発熱中枢に作用して発熱を惹起すると述べている。Bennett & Beeson, Westphal らもこれと独立して内因性発熱物質を見出しており、Menkin の Pyrexin 一元論に対して疑義がさしはさまれている。

又 Bennett らは Menkin の Pyrexin が、その抽出操作間に、細菌性発熱物質に汚染されたものであつて、真の内因性のものではないと云う事を、耐性実験から論じている。細菌性発熱物質は極めて微量で有効であり、又滅菌しても消滅せず、細菌濾過器をも濾過し得る物質であるため、内因性発熱物質の抽出および、その発熱試験においては、全過程を通じて無菌操作が不可欠である。

かゝる厳重な無菌的操作のもとに、系統的な内因性発熱物質の探索を行なつた研究は未だこれを見ない。

勿論発熱なる現象は極めて複雑なものであり、発熱物質の問題のみならず、中枢および末梢効果臓器における病態生理学および生化学的機序、内分泌系自律神経系の関与等種々の機構が組重なつて惹起される現象であり、そのため多角的な研究を必要とするが、余は炎症性発熱機構解明の第1段階として、厳重な無菌操作のもとに内因性発熱物質の探索を、Menkin の Pyrexin を出発点として、種々の蛋白系物質について系統的に行なつた。

第1編 無菌性肋膜炎滲出液の發熱性

第1章 実験方法

1. 実験的無菌肋膜炎の作成

ラボナールで麻酔した体重10~17kgのイヌの側胸壁を剃毛してヨードチンキで皮膚を消毒し、滅菌人工気胸針を肋膜腔に穿刺し、マンメータの動きより、針先が確実に肋膜腔にある事を確めた後、20~50ccの空気を送入し、ついでこの気胸針に注射筒を接続して、テレピン油を1~2cc肋膜腔に注入する。これにより肋膜炎が惹起され、無菌性滲出液の貯留を見る。滲出液採取の際にも消毒を充分に行ない、又採取液の培養を行なつて細菌感染の合併例は除外した。

2. 発熱試験

成熟ウサギを室温18~23°C に保つた部屋におき、水銀体温計又は熱電堆を用いて15~30分おきに直腸温を測定し、その体温の安定を待つて無菌滲出液の遠沈上清2~5ccを滅菌注射器を用いて耳静脈に注射し、以後同様に数分~30分おきに5~7時間直腸温を測定した。4時間以内の体温上昇度を以て判定し、上昇度0.5°C以下を発熱陰

図1. テレピン油による無菌肋膜炎イヌの体温・白血球の変動と滲出液性状の変化

図2. 無菌肋膜炎イヌの血清および滲出液中糖およびその中間代謝産物の変動

性, $0.5^{\circ}\text{C} \sim 0.8^{\circ}\text{C}$ を疑陽性, 0.8°C 以上を陽性とした。

第2章 実験成績

1. 実験的無菌肋膜炎イヌの体温の変動, および滲出液性状の変化

テレピン油を肋膜腔に注入すると, 十数時間～1日で滲出液が貯留し始め, 体温は上昇し, 流血中白血球数が増多する。その1例を図1に示す。

体温は数時間後から上昇し始め, 1～3日で最高 ($1 \sim 2^{\circ}\text{C}$ 上昇) に達し, 4～5日間高体温を

維持した後下降する。流血中白血球数は1～3日で最高に達し, 4～5日で旧値に戻る。その増加率は術前の2～6倍で, その殆どが好中球の増加によるものである。

滲出液は始め漿液線維素性の淡黄色の液, 時に血性液であるが, テレピン油を再注射すると膿性となり, そのpHは始め $7.2 \sim 7.6$ のアルカリ側にあるが, 数日で酸性側に降り, テレピン油の再注入によって, その酸性化が促進され, pHが $6.2 \sim 6.4$ になると滲出液の粘稠度が増し膿性となる。

ビュレット反応により総蛋白量を, 又チセリウス電気泳動法により蛋白分割を追求した結果の1例を図1に示したが, 滲出液蛋白濃度は $3 \sim 5 \text{ g/dl}$ 程度で, 時間の経過と共に, 総蛋白量の増加, アルブミン百分率の減少, グロブリン殊に α -および γ -グロブリン百分率の増加が見られる。血清蛋白分割も全く同様で, アルブミンの減少, α -および γ -グロブリンの増加が認められる。

滲出液および血中の糖・乳酸・ピルビン酸および α -ケトグルタル酸を肋膜炎の経過と共に測

表1 滲出液pHと発熱性の関係

pH	7.4	7.2	7.0	6.9	6.8	6.7	6.6	6.5	6.4	6.3	6.2
発熱	+		2	1	2	4	1	6		2	2
	±					3	1	1		2	
	-	1	1	3	1		1	1	1		1

定した結果を図2に示す。測定方法はおのおの Hagedorn-Jensen 法・ヒドロキシビフェニール法・ダニトロフェニールヒドラジン法・同法である。炎症初期では一時血糖および滲出液糖が高まり、乳酸・ピルビン酸は減少するが、2日目頃から糖は減少し始め、これに伴って殊に滲出液中乳酸が急激に上昇し始める。これは大体滲出液pHの低下と期を同じくしている。

2. 滲出液の発熱性

滲出液（培養陰性のもの）の線維素を充分析出させた後、遠沈によつて線維素を有形成分と共に除去した上清2～5ccを用いて行なつた発熱試験の成績は、39例中、発熱陽性22例、疑陽性7例、陰性10例で、すなわち74.4%に発熱傾向を認めた。

滲出液の発熱性とそのpHとの関係は表1のごとくで、すなわち酸性側ほど発熱率の大きい傾向が認められる。

第3章 小 括

(1) イヌの肋膜腔にテレピン油を注入して無菌肋膜炎を惹起せしめると、犬の体温は上昇し流血中白血球数は増加する。

(2) 経過に従い無菌肋膜炎滲出液中蛋白量・ α -および γ -グロブリン量は増加し、アルブミン量は減少する。

(3) 滲出液pHは次第に下降し、殊に膿性になる時に著しい。

(4) 滲出液および血液中糖は初期において増加し、次いで炎症の進展と共に乳酸が増加する。

(5) 無菌滲出液39例中29例にウサギに対する発熱傾向を認めた。殊に滲出液のpHが酸性のものにより強い発熱性が見られた。

第2編 バイレキシンおよび蛋白系物質の発熱

性

第1章 豫備実験

1. 実験的無菌膿瘍の際の血清中アミノ酸および残余窒素の変動

(1) 実験方法

体重13kgのイヌの大腿筋内にテレピン油1ccを注入して実験的無菌膿瘍を作成し、経過を追つて、動脈・炎症側静脈および健側静脈血血清中のアミノ酸窒素および残余窒素値をおのおのナフトキノ法および Micro-Kjeldahl 法で測定した。

(2) 実験成績

その成績は図3に示すごとくで、共に3～4日目を頂点とする上昇が見られ、殊に炎症側静脈血中アミノ酸窒素値は、健側静脈および動脈血中のそれより高値を示した。

図3. イヌ無菌膿瘍輸出入血液中アミノ酸および残余窒素の変動

2. 実験的無菌筋炎組織中の蛋白質・アミノ酸および残余窒素の変動

(1) 実験方法

第2編第1章1.と同様にイヌの大腿筋に無菌筋炎を作成し、6時間後炎症筋肉を剔出し、炎症中心部より1cm間隔で筋肉を細断し、対照健側筋肉

図4. 炎症筋肉中蛋白・アミノ酸および残余窒素値の分布

と共に、そのおのこの蛋白・残余窒素およびアミノ酸窒素を Kijeldahl 法 Micro-Kijeldahl 法およびナフトキノ法で測定した。

(2) 実験成績

炎症中心部を0とした1cm毎の値の分布曲線は

図4に示すごとくで(Cは健側筋の値を示す。右側実線は実測値、左側点線は理解を容易にするために対症的に付け加えたものである)、炎症中心部の蛋白値の減少、残余窒素・アミノ酸窒素値の増加が見られた。

第2章 本実験・実験方法

1. 実験材料

第1編第1章1.と同様の方法でイヌに無菌肋膜炎を起させ、その滲出液を無菌的に採取し、フィブリン析出後の遠沈上清を用いた。

2. 各蛋白分劃およびパイレキシン抽出法

表2のごとく上清を硫酸 $1/3$ 飽和として沈澱して来るオイグロブリン分劃を蒸留水に溶解した時、わずかに残る不溶性部分を透析・凍結乾燥すれば、滲出液 100ccから数mgの灰白色の粉末—パイレキシン—が得られる。オイグロブリン・ブソイドグロブリンおよびアルブミン分劃も表2のごとく抽

表2. 各蛋白分劃およびパイレキシン抽出法

表3. パイレキシンおよびその抽出原
滲出液の発熱試験成績

パイレキシン						滲 出 液		
番号	培養	注射量 mg	最高温 度差C	発熱 判定	備考	番号	pH	発熱
P ₁	非無菌 的操作	0.5	+0.13	—	定性 試験	E ₅	6.9	+
P ₂	非無菌 的操作	5.0	+0.90	+		E ₆	6.7	+
P ₃	非無菌 的操作	4.0	+2.25	+		E ₉	6.8	±
P ₄	—	2.0	+0.13	—		E ₁₅	6.2	+
P ₆	—	5.0	+0.10	—		E ₁₈	6.8	±
P ₇	—	5.0	—0.67	—		E ₁₉	6.2	+
P ₈	—	5.0	+0.48	—		E ₂₁	6.2	—
P ₉	+	4.0	+0.50	—		E ₃₀	6.6	+
P ₁₀	—	5.0	+0.11	—		E ₃₁	6.4	+
P ₁₁	—	5.0	+0.99	—		E ₃₂	6.6	+
P ₁₂	+	2.5	+0.27	—		E ₃₆	6.4	+
P ₁₃	+	4.0	+0.53	±		E ₄₀	6.4	—
P ₁₄	—	5.0	+0.48	—		E ₄₁	6.4	±
P ₁₅	—	4.0	+0.40	—		E ₄₅	6.6	+
P ₁₆	—	5.0	+1.70	+		E ₄₆	6.8	+
P ₁₇	+	3.0	+0.35	—	定性 試験	E ₄₇	6.5	—
P ₁₈	—	2.0	+0.20	—	定性 試験	E ₅₀	6.3	+
P ₁₉	—					E ₅₁	6.3	+

出した。この間無菌操作で終始し、各検体は最後に培養試験を行なつて、細菌による汚染の有無を吟味した。

3. 発熱試験

第1編・第1章・2.と同様に行なつた。パイレキシンはその0.5～5 mgの生理的食塩水浮遊液を、各蛋白分劃は10～30mgの生理的食塩水溶液を使用した。

第3章 本実験・実験成績

1. パイレキシン分劃の発熱性

パイレキシン17検体の発熱試験成績は図5および表3に示すごとくである。非無菌的に抽出したP₁～P₃の中2例は発熱陽性であつたが、これらは除外する。無菌的操作によつて得たもの14例において培養陽性例4例を含む13例は発熱陰性、培養陰性例で発熱を見たものはP₁₆の1例のみで

あつた。これらパイレキシンを抽出したもとの滲出液は、2例を除いて凡て発熱性を有していたものである。

2. オイグロブリン分劃の発熱性

パイレキシンを除去した本来のオイグロブリン分劃15～30mgの、生理的食塩水溶液の発熱試験成績は、培養陰性のもの10例中、発熱陽性3例、疑陽性1例、陰性6例であつた。

3. ブソイドグロブリンおよびアルブミン分劃の発熱性

培養陰性のブソイドグロブリン分劃10～30mgの9検体中、発熱陽性例が2例存在したが、アルブミン分劃には発熱性が見られなかつた。

4. パイレキシンの定性試験

パイレキシン3検体の定性試験は何れも同じ成績を示した。すなわち、水・酸に不溶、強アルカリにやや可溶、ニンヒドリン反応・ビュレット反応・モーリッシュ反応いずれも陽性、フェーリング反応・オルシン反応・フロログルシン反応陰性である。

第4章 小 括

(1) 炎症局所組織では蛋白の崩壊が起りアミノ酸の蓄積を生じ、血中のアミノ酸・残余窒素は増加する。

(2) テレピン油によるイヌの無菌肋膜炎滲出液より得られた Menkin のパイレキシン分劃中、無菌検体で発熱性を示したものは10例中1例のみであつた。

(3) 同検体から抽出したオイグロブリン・ブソイドグロブリン分劃の発熱性は、おのおの10例中4例、9例中2例に見られたが、アルブミン分劃には発熱性を証明し得なかつた。

(4) パイレキシンは糖を含んだポリペプチッド様物質である。

第3編 核蛋白系物質の發熱性

第1章 豫備実験

1. 実験的無菌肋膜炎イヌの血清および滲出液中核酸値の変動

(1) 実験方法

図5. バイレキシンの発熱曲線

第1編・第1章・1.と同様にイヌにテレピン油による無菌肋膜炎を作成し、日を追ってその血清および滲出液上清中の核酸燐を測定した。定量法

は Schmid-Thanhauser 法を用いた。

(2) 実験成績

図6に示すごとく、体温上昇・白血球増多と共

図6. イヌ無菌肋膜炎における血清・滲出液核酸の変動

図7. 炎症筋肉中の核酸値の分布

に、血清および滲出液上清中のデオキシリボ核酸（DP）およびリボ核酸（RP）が増加するのが見られる。

2. 実験的無菌筋炎局所組織中核酸値の変動

(1) 実験方法

第2編・第1章・2.と同様にイヌの大腿筋に無菌炎症を作成し、1時間後および6時間後炎症筋肉を剔出し、炎症中心部より1cm間隔で筋肉を細断し、対照健側筋肉と共に、そのおのこの核酸値をSchmid-Thanhauser法で測定した。

(2) 実験成績

図7に示すごとく、1時間・6時間後共に炎症中心部附近の筋肉中核酸値はデオキシリボ核酸（DNA）・リボ核酸（RNA）共に減少している。

第2章 本実験・実験方法

1. 実験材料

体重2kg前後の健常ウサギの胸腹部を剃毛し、空気栓塞で屠殺、出来るだけ速かに開胸・開腹し、無菌的に各臓器を剔出してこれを実験材料とした。肝・脾・腎を主としたが、一部は心筋・リンパ節・骨髓を用いた。又テレピン油によるイヌ無菌肋膜炎膿性滲出液をも用いた。

2. 抽出方法

これらの臓器又は滲出液から、Mirsky法でデオキシリボ核酸蛋白ナトリウム塩（DNP）・デオキシリボ核酸（DNA）および蛋白部分を抽出した。表4のごとく剔出臓器に生理的食塩水を加えてホモナイズしたもの、又は滲出液遠沈沈渣の生理的食塩水洗滌液に蛋白反応がなくなるまで、生理的食塩水で洗滌をくりかえし、その沈澱に1M食塩水を加えて充分に混和し、その上清に6倍容の蒸留水を加えて食塩水濃度を0.14MとするとDNPのNa塩が糸状沈澱となつて析出する。これを1M食塩水に溶解した後、6倍容の蒸留水を加えて再沈澱させて精製する。さらにこのDNPの1M食塩水溶液を蛋白ゲル層が消失するまで、クロロフォルムと共に振盪するSevagの除蛋白法をくりかえし、その上清にアルコールを2倍容加えるとDNAが糸状沈澱になつて析出する。また一方DNPに0.1~0.2N硫酸を加えて1晩放置し、その浸出液に2倍容のアルコールを加えると、24~48時間で蛋白部分（主としてヒストン）硫酸塩が析出する。これをエーテルで洗滌

表4. 臓器核酸 (DNA) 抽出法

表5. ウサギ臓器DNPの発熱試験成績 (その1)

ウサギ殺番号	肝				脾				その他の臓器				
	培養	注射量 (γ)	体温上昇度 (°C)	判定	培養	注射量	体温上昇度	判定	臓器名	培養	注射量	体温上昇度	判定
0	(+)	?	0.65	±	(+)	?	0.35	—	腎心筋	(+) (+)	? ?	0.5 0.95	± +
1	(+)	?	0.55, 0.6	±	(—)	?	0.55, 0.25	—					
2	(—)	0.4~8	0.65, 0.45, 0.3, 0	—									
3	(—)	数γ	0.9, 0.45, 1.0, 0.45	+	(—)	?	0.45, 0.6	—	腎	(—)	?	0.6, 0.8	+
4	(—)	〃	0.15, 0.15, 0.4	—	(—)	?	0.45	—	リンパ節	(—)	?	0.4, 0.3	—
5	(—)	10~20	0.5, 0.55, 0.45, 0.7, 0.2	±									
7	(+)	32	1.15, 1.35, 0.9	+	(—)	5	0.55, 0.55	±	腎心筋	(+) (—)	46 15	0.5 0.7, 1.05	± +
8	(—)	36	1.2, 0.8, 0.35	+									
9	(+)	6	0.45, 0.3	—					腎 リンパ節	(+) (—)	64 15	0.6, 0.15 0.1, 0.95	— ±
12	(—)	200	0.4, 0.3, 0.3, 0.5	—									

表6. ウサギ臓器DNPの発熱試験成績(その2)

発熱性	培養陽性			培養陰性			計			総計
	(+)	(±)	(-)	(+)	(±)	(-)	(+)	(±)	(-)	
肝	2	1	3	1	2	1	3	3	4	10
脾		1	3			1		1	4	5
腎	1				2	1	1	2	1	4
心筋	1			1			2			2
リンパ節		1	1					1	1	2
骨髓				1			1			1
筋					1			1		1
計	4	3	7	3	5	3	7	8	10	25

(数字は例数)

表7. ウサギ臓器DNAの発熱試験成績

屠殺番号	肝				脾				腎			
	培養	注射量	体温上昇度	判定	培養	注射量	体温上昇度	判定	培養	注射量	体温上昇度	判定
6	(-)	?	0.05°	-								
7	(+)	?	0.55, 0.4	±								
8	(-)	22(γ)	0.5, 1.0, 0.4	+								
10	(-)	18~39	0.65, 0.85, 0.6	+	(-)	15γ	0.2°, 0.25	-	(-)	48γ	0.25°, 0.7	±
11	(-)	8	0.2, 0	-	(+)	9	0.4, 0.25	-	(-)	13	0, 0.3	-

して乾燥すると白色粉末となる。以上の操作は出来得る限り低温下で行い、また全操作を無菌的に行い、最後に培養を行なつて汚染の有無を調べた。

3. 発熱試験

上のごとく抽出したDNP, DNAおよび蛋白部分の水溶液, DNPまたはDNAに核酸分解酵素であるストレプトドルナーゼを含むバリダーゼ(レダリー)を作用させたもの、およびDNPまたは蛋白部分にトリプシン(トリプタール; アーマー製)を作用させたものを、第1編・第1章・2.と同様2匹以上のウサギに静注して、5~6時間の体温変動を追求した。判定規準も前述と同様である。

検体のDNP, DNAは Fiske-Subba Row 法によつて磷を測定し、蛋白部分は Micro-Kjeldahl 法によつて窒素を測定し、前者は磷として

の、後者は窒素値の6.25倍としての量で表わした。

第3章 本実験・実験成績

1. ウサギ臓器デスオキシリボ核蛋白の発熱性
抽出した各臓器DNPの磷としての値、1γ内外~200γ(多くは10~40γ)の0.5~5cc水溶液による発熱試験の結果は、表5および表6に示すごとくである。すなわち培養陰性例においても時に1℃以上の発熱を見る事もあり、発熱陽性例は肝^{2/6}例、脾^{0/4}、腎^{1/1}、心筋^{1/1}、リンパ節^{0/2}、疑陽性例は肝^{1/6}例、脾^{1/4}、リンパ節^{1/2}で、陽性および疑陽性例合計は14例中半数の7例である。

DNPの発熱性と抽出臓器との間に関連は認められず、また注射量と体温上昇度との間にもはつきりした相関はないが、10~40γ位のものに発熱例が多く見られた。培養陽性例では11例中8例の発熱陽・疑陽性例があつたが、この高率は細菌性

表8. ウサギ臓器DNP蛋白部分の発熱試験成績

屠殺番号	肝				脾				腎			
	培養	注射量	体温上昇度	判定	培養	注射量	体温上昇度	判定	培養	注射量	体温上昇度	判定
6	(一)	?	0.55°, 1.1, 0.4	+								
8	(一)	?	0.45, 0.2, 0.55	—	(一)	?	0.9, 0.2	+	(一)	?	0.8, 0.45	+
9	(+)	972γ	0.05, 0.45	—	(一)	225γ	0.5, 0.83	+	(一)	441γ	0.7, 0.85	+
10	(一)	815	0.45, 0.2, 0.25	—								

表9. イヌ無菌肋膜炎滲出液中核蛋白系物質の発熱試験成績

検 体 (量)	酵素および作用時間	体温上昇度	判 定
DNP (148γ)		0.8°, 0.8	+
DNP (148γ)	バリダーゼ (100 単位) 37° 30分	0.4, 0.4	—
DNP (74γ)	トリプシン (1 mg) 37° 30分	0.25, 1.0	+
DNA (70γ)		0.55, 0.5	±
DNA (70γ)	バリダーゼ (120 単位) 37° 30分	0.1, 0.3	—
蛋白部分 (215γ)		0.3, 0.38	—
蛋白部分 (215γ)	トリプシン (0.5mg) 37° 30分	0.25, 0.7, 0.3	—

発熱物質の関与を物語つていると考えられる。

2. ウサギ臓器デスオキシリボ核蛋白分解物の発熱性

培養陰性で発熱性のなかつた肝DNP 5 cc (燐値 200γ)に、ストレプトドルナーゼとして 600単位のバリダーゼを加えて37°30分作用させたもの、および 0.5~5 cc (10~100 γ)にトリプタール 0.5~5.0 mgを加えて37°30分~50分作用させたものによる体温上昇度は、おのおの0.3, 0.2, 0.65° および0.65°, 0.2°, 0°Cでいずれも発熱性を認めなかつた。

3. ウサギ臓器デスオキシリボ核酸の発熱性

表7のごとく、培養陰性の臓器DNAは、肝では4例中2例発熱陽性、脾は1例陰性、腎は2例中1例疑陽性であつた。またこれらにバリダーゼ 60単位を 37°30分~1時間作用させたものでは、肝DNA単独で発熱性のあつた例 (No. 10)に同様な発熱性が見られた以外は、肝・脾・腎おのおの1例はすべて発熱陰性であつた。

4. ウサギ臓器デスオキシリボ核蛋白・蛋白部分の発熱性

表8のごとく、ウサギ肝・脾・腎のDNP蛋白部分 200γ~1 mgの 1 cc水溶液は、培養陰性例で、肝3例中1例、脾2例、腎2例共に発熱性が見られた。

5. イヌ無菌肋膜炎滲出液中核蛋白系物質の発熱性

テレピン油によるイヌの、無菌肋膜炎膿性滲出液沈渣から得られた核蛋白系物質の発熱試験の成績は表9に示すごとくで、DNP, DNPにトリプタールを作用させたもの、およびDNAが発熱陽性又は疑陽性であつた。

第4章 小 括

(1) イヌの筋肉に無菌炎症を惹起せしめると、炎症中心部筋肉中核酸値は減少し、無菌肋膜炎を惹起せしめると、血清および滲出液中核酸値は増加する。

(2) ウサギの各臓器のデスオキシリボ核蛋白および核酸は、燐値10~40γにおいて、約半数に発熱性が見られた。これらにバリダーゼ又はトリプシンを作用させたものには、発熱性の増大は認められなかつた。

(3) ウサギの各臓器のデオキシリボ核蛋白蛋白部分は、200 γ ～1mgにおいて、7例中5例に発熱性が見られた。

(4) イヌ無菌肋膜炎滲出液のDNP, DNPにトリプシンを作用させたもの、およびDNAに発熱性が見られた。

第4編 糖蛋白系物質の発熱性

第1章 豫備実験

1. 実験的無菌肋膜炎の際の、血清および滲出液中糖蛋白およびムコプロテイン値の変動

(1) 実験方法

第1編・第1章・1.と同様にイヌにテレピン油2ccによる無菌肋膜炎を起させ、日を追つて血清および滲出液中の総蛋白(以下TPと略)、蛋白結合総ヘキソース(糖蛋白; 以下THと略), Winzlerのいわゆるムコプロテイン(又は Sero-mucoid)蛋白値(以下MPと略)、およびヘキソース値(以下MHと略)を測定した。測定方法はWinzler法および Greenspan 法に準じたもので、次の通りである。

(a) 蛋白結合総ヘキソース値 (TH)

i) 検体(血清又は滲出液上清) 0.1ccを純エタノールに滴下混和し、3000回転10分遠沈。

ii) 沈澱を純エタノールで洗滌。

iii) 水で4ccに溶解、8ccのアンスロン試薬(アンスロンの0.2%濃硫酸溶液)を氷冷しながら混和、15分100℃で煮沸後氷冷し、620m μ で比色定量。規準液はマンノーゼ・ガラクトーゼの1:1混液を用いた。

(b) 総蛋白 (TP)

検体 0.1ccを生理的食塩水で5ccとし、ビュレット法で測定した。規準曲線は正常人血清蛋白を Micro-Kjeldahl 法で測定したもので作成した。

(c) ムコプロテイン・ヘキソース値 (MH)

i) 検体2ccを0.6M過塩素酸4ccと混和、10分放置後6号濾紙で濾過。

ii) 濾液1ccに5%燐タングステン酸の2N塩酸溶液を混和し、15分後3000回転で10分遠沈。

図8. 無菌肋膜炎イヌの血清および滲出液TH, MP, MHの変動(その1)

図9. 無菌肋膜炎イヌの血清および滲出液TH, MP, MHの変動(その2)

iii) 沈澱を純エタノールで洗滌後、飽和炭酸ソーダ溶液 0.5ccに溶解、水で4ccとし、(a)と同様アンスロン法で測定した。

(d) ムコプロテイン蛋白値 (MP)

i) (c) i) と同様。

ii) (c) ii) と同様、但し濾液2ccを用いる。

iii) 沈澱を純エタノールで洗滌し、炭酸ソーダ飽和溶液2ccに溶解し、ビューレット法で測定した。規準液は(b)と同様。

尙これらの方法による人血清の正常値は、TH: 112.1 (95~125) mg/dl, TP: 7.3 (6.3~8.4) g/dl, MH: 11.0 (8.0~13.0) mg/dlおよびMP: 37.5 (30~45) mg/dlである。

(2) 実験成績

図8に示すごとく、いずれの値も第3~7日で最高に達する増加がみられたが、常に血清中の値の方が、滲出液中のそれより高値を示している。またこれらの変動と体温変動との間に相関はなく、白血球数の増加はこれらの値の増加に先行している。然し図9のごとく総蛋白量 (TP) との割合を見ると、MP/TP, MH/TPともに血清中の値が減少して来る第4~5日頃から、滲出液中の値が血清のそれを上廻つて来る。またMHの増加率はMPのそれを上廻るので、MH/MPは増加して来る。

2. 実験的無菌膿瘍輸出入動静脈血中のムコプロテイン値の変動

(1) 実験方法

第2編・第1章・1.と同様にイヌの後肢にテレビン油による無菌膿瘍を作成し、股動脈 (A), 患側股静脈 (V.d.) および健側股静脈 (V.s.) おのおのの血清中ムコプロテイン値 (MP・MH) を日を追つて測定した。

(2) 実験成績

図10に示すごとく、いずれも2~5日で最高に達する増加が起るが、この際MPは常に患側輸出静脈血中に最も多く、ついで健側静脈血・輸入動脈血の順に少なくなる。MH値は動脈血中に最も

図10. イヌ無菌膿瘍輸出入動静脈血清中MP, MHの変動

図11. 患者体温と血清TH, MP, MH値との関係

表10. 患者体温と血清TH, MP, MH平均値との関係 (その1)

() は例数

体 温	36.3℃	.4	.5	.6	.7	.8	.9	37.0	.1	.2	.3	.4	.5	.6	.7	.8	38—39	40<
TH	116 (1)	98 (1)	108 (4)	109 (5)	110 (9)	121 (12)	118 (7)	122 (7)	133 (1)	113 (10)	129 (4)	145 (5)	154 (2)	153 (2)	178 (2)	98 (1)	167 (2)	206 (2)
MP				25.3 (1)	25.3 (3)	42.3 (7)	44.3 (1)	37.1 (4)	46.8 (3)	48.3 (7)	40.5 (1)	68.4 (4)				119.0 (1)		158.3 (1)
MH	12.3 (1)	12.6 (1)	15.3 (4)	14.6 (5)	14.0 (11)	13.2 (14)	20.0 (7)	14.1 (6)	24.1 (11)	12.5 (11)	13.7 (4)	20.9 (5)	22.7 (2)	26.9 (2)	32.2 (2)	8.9 (1)	45.6 (1)	52.1 (2)

表11. 患者体温と血清TH, MP, MH
平均値との関係 (その2)

() は例数

体 温	37℃以下	37～38℃	38℃以上
TH	114 (39)	131 (44)	186 (4)
MP	36.8 (12)	51.3 (18)	158.3 (1)
MH	14.8 (43)	18.4 (44)	50.3 (3)
MH/TH%	13.2 (39)	13.8 (14)	27.2 (3)
MH/MP	0.27 (12)	0.29 (18)	0.35 (1)

多く、次いで患側・健側静脈血の順に低くなっている。MH/MPはいずれの血液でもやや増加を示している。

3. 臨床的観察

(1) 患者体温と血清糖蛋白およびムコプロテイン値との関係

約90例の諸種疾患入院患者の、測定日体温とTH・MP・MHとの関係を図11に示す。(図中○

図12. 各種疾患と血清TH, MP, MH値との関係

表12. 各種疾患と血清TH, MP, MH平均値との関係

() は例数

	肺 結 核		悪 性 腫 瘍		感染熱	そ の 他		正常値
	有 熱	無 熱	有 熱	無 熱		有 熱	無 熱	
TH	130 (13)	109 (14)	160 (13)	102 (4)	149 (8)	118 (8)	115 (7)	112 (17)
MP	48.3 (6)	34.2 (10)	84.2 (4)	28.5 (2)	84.4 (3)			37.5 (15)
MH	18.8 (13)	11.6 (22)	29.0 (12)	16.1 (4)	27.7 (8)	14.4 (8)	15.8 (17)	11.0 (17)
MH/TH%	13.8 (13)	11.0 (18)	18.2 (12)	14.9 (4)	18.5 (8)	12.9 (8)	12.9 (20)	10.3 (16)
MH/MP	0.26 (6)	0.26 (10)	0.32 (4)	0.28 (2)	0.40 (2)			0.27 (15)

図13. 発熱患者の体温変動と血清TH, MP, MH変動との関係 (その1)

図14. 発熱患者の体温変動と血清TH, MH変動との関係 (その2)

は個々の例の値, ×は各体温別の平均値, ■は37℃以下, 37~38℃, および38℃以上のおおのの平均値を示す。)表10および表11にその各体温別の

平均値を示した。図表に見られる通り, TH, MP, MH共に大体において体温の高い患者程多い値を示し, 正の相関が認められる。またムコプロテイン値の増加率は, 全体の糖蛋白のそれを上廻るためにMH/THも体温の高い程大きい値を示し, MHの増加率がMPのそれを上廻るのでMH/MPも体温に比例して大きくなる傾向がある。

(2) 各種疾患と血清糖蛋白およびムコプロテイン値との関係

各疾患の血清TH・MP・MH値を37℃以下の無熱例と, 37℃以上の有熱例とに分けてまとめると, 図12のごとくなり, その平均値は表12の通りである。

すなわち肺結核および悪性腫瘍(白血病を含む)の有熱例および感染熱では, 明らかに無熱例に比して, TH・MP・MH共に高値を示しているが, その他の疾患では有熱, 無熱例間に有意の差はなく, 又原因不明の微熱症では高低様々な値を示した。

(3) 発熱患者の体温変動と, 血清糖蛋白およびムコプロテイン値との関係

図13および図14に示すごとく, 種々の微熱患者6例(原因不明2例, 炎症性4例)および高熱患者1例(乾性肋膜炎)計7例の患者の, 1時間お

図15. T T G 注射時の健康人体温と血清TH, MH値の変動

図16. チフスワクチン注射時の血清MH値の変動

図17. T T G 静注イヌの血清TH, MP, MH値の変動

図18. チフスワクチン静注イヌの血清TH, MP, MH値の変動

表13. ムコプロテイン抽出法

きの体温変動と、3～4時間毎に測定した血清TH・MP・MH値の変動との関係は、各値の増量しているものでも、正常範囲内にあるものでも、いずれも殆ど相関が認められない。すなわち体温と血清ムコプロテイン値とは平行的な変動を示していない。

(4) 細菌性発熱物質投与時の血清糖蛋白およびムコプロテイン値の変動

(a) 健康人5名に *Pseudomonas fluorescens* より得られた複合多糖体である、細菌性発熱物質

TTGを10γ静注して発熱を起させた所、図15のごとく1.3～2.2℃の体温上昇が見られたが、THの変動には一定の傾向なく、MHは1例を除き体温上昇に平行してやや増加を示した。

(b) 脊髓癆の1患者に混合チフスワクチンを1日おきに静注した例では、第1回注射時の既に体温下降時期の6時間目にMHは2倍に増量し、第7回注射時にはMHは高いレベルにあつたが、体温変動と関連ある動きは見られなかつた(図16)。

(c) イヌにTTGを連日漸増しながら静注して人工発熱を繰返しながら、その血清TH・MP・MH値の変動を日を追つて測定した所、図17のごとく、いずれも1日内では体温変動に比例する動きは見られなかつたが、次第にレベルは上昇して、数日後に最高に達し、再び減少して来た。

(d) イヌに混合チフスワクチンをTTGと同様にして連日投与した際にも、図18のごとく、第1日体温下降期にTH・MPは上昇し始め、3～5日後にTH・MP・MHはいずれも最高に達し、以後次第に減少して来るが、第2日以後の1日内の変動には、体温変動との間に一定の相関が認められなかつた。

第2章 本実験・実験方法

1. 実験材料

第1編・第1章・1.と同様に、テレピン油によつてイヌに無菌肋膜炎を起させ、数日後の有熱期に血液と滲出液とを無菌的に採取し、その血清（又は血漿）および滲出液上清を抽出材料として用いた。

2. ムコプロテイン抽出法

Winzler のいわゆるMP抽出法を用いた。すなわち表13のごとく、血清（漿）又は滲出液上清に1容の蒸留水と1容の1.8M過塩素酸を加えて混和し、10分後濾過、濾液を透析した後pHを4に調整して硫酸飽和とし、遠沈したその沈澱を透析して得られたものが、ムコプロテイン分劃である。

この全操作を無菌的に行ない、細菌性発熱物質の混入を避けた。さらに抽出物は培養を行なつて、細菌汚染のあるものは除外した。抽出物はそのヘキソーズ部分と蛋白部分を前述の方法に従つて、おのおのアンスロン法およびビューレット法で定量した。

3. 発熱試験

抽出したムコプロテインの水溶液を1～5cc（蛋白として0.3～6.1mg，ヘキソーズとして0.08～1.5mg）用いて、ウサギに対する発熱性の有無を第1編・第1章・2.と同様にして検討した。またトリプシン0.1～0.5mgを37℃30分～1時間作用させたもの、また2～4時間作用させてから透析して蛋白部分を除いたものの発熱試験も行なつた。

表14. 無菌肋膜炎イヌの血清（漿）および滲出液ムコプロテインの発熱試験成績

	血 清 (漿)												滲 出 液											
					トリプシン処理				多糖体部分								トリプシン処理				多糖体部分			
イヌ 番号	蛋 白 量 (mg)	ヘ キ ソ ー ズ 量 (mg)	体 温 上 昇 度 (℃)	判 定	蛋 白 量	ヘ キ ソ ー ズ 量	体 温 上 昇 度	判 定	ヘ キ ソ ー ズ 量	体 温 上 昇 度	判 定	蛋 白 量	ヘ キ ソ ー ズ 量	体 温 上 昇 度	判 定	蛋 白 量	ヘ キ ソ ー ズ 量	体 温 上 昇 度	判 定	ヘ キ ソ ー ズ 量	体 温 上 昇 度	判 定		
21	1.2	0.3	0.45 0.8	±	1.33	0.29	0.2 0.5	—	0.81	0.4	—	0.5	0.09	0.5 0.55	±	0.62	0.11	0.15 0.3	—					
	6.1	1.5	1.15 0.3 0.65	±								0.75	0.32	— 1.9	—									
24	0.8	0.24	0.2 0.3	—	0.75	?	0.5 0.6	±	0.5	0.7	±	0.28	0.03	0.25 0.3	—	0.25	?	0.2 0.3	—					
	4.0	0.94	0.6	±								1.4	0.17	0.25 1.25 0.35	+									
26	0.32	0.1	0.2 0.25	—	1.25	?	0.95 1.0	+	0.46	0.7	±	0.39	0.1	0.2 0.3	—	1.85	?	0.6	±	0.46	0.7	±		
	1.58	0.5	0.45 0.85	±								1.95	0.49	0.85 0.95	+									
27	0.46	0.09	0.25 0.55	—	0.7	0.13	0.25 0.4	—	0.1	0.4	—	0.75	0.13	0.05 0.2	—	1.12	0.13	0.35 0.7	±	0.39	0.5	±		
	2.29	0.46	0.35 0.8	±	3.5	0.63	0.6 0.75	±				3.75	0.64	0.5 0.95	+	5.6	0.65	0.8 1.0	+					
29	0.83	0.1	0.2 0.5	—	0.77	0.13	0.3 0.4	—	0.27	0.6	±	0.35	0.11	0.1 0.45	—	0.25	0.12	0.15 0.4	—	0.32	0.65	±		
	4.2	0.5	0.65 0.75	±	3.75	0.65	0.6 1.0	+				1.75	0.57	0.3 0.3	—	1.0	0.62	0.65 1.2	+					

第3章 本実験・実験成績

1. 無菌的肋膜炎イヌの血清ムコプロテインの発熱性

表14に示すごとく、無菌肋膜炎による発熱の起っているイヌの血清ムコプロテインは、培養陰性5例中すべてに 0.6°C 以上の発熱傾向が認められた。然し蛋白量1mg、ヘキソーズ量0.3mg以下のものでは発熱性なく、発熱例はすべて蛋白量1.2mg、ヘキソーズ量0.3mg以上のものである。

これらにトリプシン0.1~0.5mgを加えて、 37°C 30分~1時間作用させたものの発熱性はNo. 24, 26, 29の3例で増加が見られた。さらにトリプシンを数時間作用させてから透析して蛋白部分を除いたもの、すなわち多糖体部分のみにも5例中3例にある程度の発熱性が見られた。

また健康イヌの血漿ムコプロテインには発熱性がなかったが、トリプシン処理をほどこしたものは、ある程度の発熱性を示した。

2. 無菌的肋膜炎イヌの滲出液ムコプロテインの発熱性

血清ムコプロテインを抽出した同一のイヌの肋膜炎滲出液上清から無菌的に抽出したムコプロテインの発熱試験成績は表14に示す通りである。

すなわち、5例中4例に 0.5°C 以上の発熱陽性例が見られた。この陽性例は蛋白量1mg、ヘキソーズ量0.1~0.2mg以上のものである。

これにトリプシン0.1~0.5mgを加え、 37°C 30分~1時間作用させたものでは、No. 27と29の2例で発熱性の増加が見られたが、他の3例では増加が見られなかった。トリプシン消化後透析した多糖体部分にも3例中全例に $0.5\sim 0.7^{\circ}\text{C}$ の体温上昇が見られた。

第4章 小 括

(1) テレピン油によるイヌの無菌肋膜炎、または無菌膿瘍の際に、その血清または滲出液中糖蛋白およびムコプロテイン値が増量する。

(2) 患者の体温と、血清蛋白結合総ヘキソーズ、およびムコプロテイン値との間には、大体正の相関があり、殊に感染熱および有熱性悪性腫瘍

・肺結核で高値を示す。

(3) 細菌性発熱物質の静注により、ヒトおよびイヌの血清ムコプロテイン値は増量を示す。

(4) テレピン油による無菌肋膜炎イヌの血清および滲出液中ムコプロテインは、蛋白値1mgヘキソーズ値0.1~0.3mg以上で、ウサギに対する発熱性を有する。

第5編 総括及び考案

「炎症」と云う疾患単位は最近まで主として、病理形態学的研究に委ねられて来たものであつたが、近年に至り、その生化学的研究、殊に局所防禦反応に対する全身的内分泌調節の面や、局所細胞ないし組織の生化学的変化等の面に関する研究が次第にそれに代りつゝある。

発熱なる症候群はこの炎症に最も普遍的な現象であり、この発熱に関しては、近年、発熱中枢、発熱時の生体反応、および細菌性発熱物質等について、内外共にめざましい研究の進歩が見られているが、その病態生理は極めて複雑であるため、その機序の相当広汎な部分が仮説的に推論されている現状である。

最も一般的な発熱惹起物質は、複合多糖体である細菌性発熱物質であるが、この物質は細菌炎症性発熱にのみ関与しているものであり、無菌炎症・溶血・梗塞症・悪性腫瘍等の、細菌の関与していない発熱も数多く見られるのである。これらの際には体細胞ないし組織の分解産物が発熱に関与するであろうことが想像されるに至り、また一方細菌性炎症の際にも、一次的な細菌性発熱物質の体温中枢への作用以外に、二次的な体組織の崩壊物質の発熱への関与の可能性が、Menkin, Westphal, Bennett & Beeson, Berthrong, Kerbyによつて問題とされるに至つて来た。この内因性発熱物質として代表的なものはMenkinのPyrexinである。

Menkinはいわゆる炎症性化学因子として、種々の炎症反応を惹起する物質を抽出しているが、Pyrexinは無菌肋膜炎滲出液から分離されたGlycopeptide様物質であり、これが直接に発熱中枢

に作用する事により、炎症時の発熱が惹起されるとしている。

Bennett, Beeson は Menkin の Pyrexin は、細菌性発熱物質に対する耐性を有するウサギを発熱せしめないことから、抽出過程における細菌性発熱物質の混入したものであると述べており、一方無菌炎症性滲出液そのものには、耐性を生じない内因性発熱物質が存在していると述べ、また多核白血球から、蛋白含量0.76mg、多糖体含量0.054mg以上で有効な内因性発熱物質を見出している。

又 Westphal らは Bakterienreizstoffe が生体内で細胞を障害して、ペプチッド様の endogene Reizstoffe が生成され、これが内因性発熱に関与すると述べている。

余は Menkin の Pyrexin の追試実験から出発し、種々の蛋白系物質を抽出し、その発熱性を検討し、炎症その他の発熱機序の一端をうかがわんとした。Bennett も述べているごとく、細菌性発熱物質の混入を避けることが、この研究に最も重要なことであり、然も細菌性発熱物質は滅菌操作によつて消滅せず、細菌濾過器をも濾過し得るものであるから、抽出操作から発熱試験に至るまでを、すべて無菌的に行なつた。

起炎物質としては、細菌の関与なしに普遍的な炎症の概念による局所および全身反応、すなわち、循環障害、浮腫、滲出液貯留、細胞変性～壊死、白血球浸潤、流血中白血球増多、発熱等を引き、炎症開始後の時間的経過を正確に知り得、刺激の量的関係を統一出来るものとして、化学的刺激であるテレピン油を用い、これにより無菌肋膜炎または無菌筋炎（膿瘍）をイヌに作成した。

発熱試験には、体温の安定性、反応性において、最も適当であると考えられているウサギを用い、20℃内外の至適温度下で実験を行なつた。体温の自然変動および、生理的食塩水数cc注射時の体温上昇度は0.5℃を超えなかつた。

無菌肋膜炎イヌの滲出液上清2～5ccによる発

熱性は74.4%において陽性であつた。これらの注射時間から発熱開始までの時間、すなわち潜伏期は0～30分で、細菌性発熱物質に比して短かく、その中枢への直接作用を物語っている。以上の事実は、内因性発熱物質が滲出液中に含まれている可能性を示すものであり、Menkin および Bennett の説に一致する所見である。滲出液のpHが低いものにより強い発熱性を認めたことは、乳酸の増加することによるpHの低下が細胞障害の強さと平行的な関係にある事を意味している。

炎症に際して、局所の蛋白が減少し、非蛋白性窒素・アミノ酸が増加し、炎症部位からの輸出静脈にアミノ酸の増加を見たことは、炎症部位の蛋白分解を意味しており、まず蛋白系物質および類似物質である Pyrexin の実験を行なつた。

確かにオイグロブリン分割中から、Menkin の記載している反応と同じ Glycopeptide の反応を示す不溶性の物質、Pyrexin が抽出された。然し無菌的に抽出し得た10例の中、確実な発熱性を示したものは1例に過ぎない。この1例の存在からみて、Pyrexin の妥当性を全面的に否定するものではないが、発熱試験に用いた Pyrexin の量はいずれも数mgであり、この量は数10ccから100cc、あるいはそれ以上の大量の滲出液に相当するものである。然も抽出材料である滲出液自体は、殆どが数ccで発熱傾向を有する点からみると、Pyrexin の有効量は多過ぎる。また水に不溶性である点等からみて、この物質の内因性発熱物質としての妥当性にいさゝか疑問が生ずる。従つて、Bennett も指摘するごとく、Menkin のとり出した Pyrexin に細菌性発熱物質が混入していた可能性があることを考えさせる。

またアルブミン分割には発熱性を有するものがなかつたが、パイレキシンを除去したオイグロブリン分割およびブソイドグロブリン分割には発熱性を示したものが少なからず存在したことは、滲出液中の真の内因性発熱物質が、グロブリン分割内にも存在することを意味しており、又内因性発

熱物質は決して一元的なものではなく、恒常的に存在するものでもないことを意味している。

炎症局所のデスオキシリボ核酸およびリボ核酸が減少し、血清滲出液中にこれらが増加することを知った余は、Mirsky 法によつてDNP, DNAおよび蛋白部分を出来得る限り低温下で無菌的に抽出し、それらの酵素による分解産物と共に発熱試験を行なつた。RNPについては確実な抽出法がないので、その発熱性を検討し得なかつた。健常ウサギの臓器から得られたDNPには14例中7例、DNAには6例中3例、蛋白部分には7例中3例と、いずれも約半数例に発熱陽性例をみているが、これらにトリプシンまたはストレプトドルナーゼを作用させたものでは発熱性の増加を認めなかつた。この成績は正常臓器の核蛋白によるものであるが、硬塞・壊死・炎症時の細胞障害等の際に、これらが血中に遊離して、発熱の原因となる可能性のあることを意味している。

また無菌的肋膜炎膿性滲出液から抽出したDNP, DNAに発熱性がみられたことは、滲出液中の白血球ないし崩壊白血球からの、核蛋白性発熱物質の遊離を直接的に証明し得たものとする。

糖蛋白が種々の疾患に際して変動し、その臨床的意義が注目される様になつて来たのは、特にWinzler が1948年から1950年にわたり、糖蛋白の一つである血清ムコプロテイン（または Sero-mucoid）に関する一連の研究を報告して以来である。その増加を来たす疾患には、各種感染症・肺結核・悪性腫瘍・膠原病・心筋硬塞等の、同時に発熱を来たす疾患が少なくなく、Greenspan, Shetlar, Simkin らは発熱とムコプロテインとの関係について若干の考察を試みているが、未だこれに関する広汎な系統的観察と実験はなされておらず、またムコプロテインそのものの発熱性に関して論じられたことはない。

そこで余は臨床的および実験的に糖蛋白と、発熱との相関性について検討してみた。

各種患者の体温と血清蛋白総ヘキソーズ（糖蛋白：TH）および血清ムコプロテイン蛋白値（M

P）、ヘキソーズ値（MH）とは、いずれも大体正の相関を示した。すなわち発熱との密接な関係を考えさせる結果が得られた。この際ムコプロテイン（MH）の増加は全体の糖蛋白（TH）の増加を上廻るためにMH/THも体温に比例して増加し、又ムコプロテインでは蛋白部分の増加よりヘキソーズ部分の増加の方が大きいので、MH/M Pも体温と平行して増加する傾向がみられた。このことはムコプロテインの増加の際に量的のみならず、質的な変化をも伴なうことを意味している。

疾患別にみると、肺結核・悪性腫瘍の有熱例が無熱例に比して多く、感染熱患者も高値を示した。これらの事実も血清糖蛋白と発熱との相関を物語っているが、体温の日内変動と、TH・MP・MHの変動との間には、直接的な平行または先行関係はみられなかつた。

細菌性発熱物質投与時の血清TH・MP・MHの変動は、日内変動では余り体温変動と相関はないが、連日投与により増加する傾向がみられた。前者は、細菌性発熱物質投与時の発熱がムコプロテインを介するものではないことを意味し、後者は発熱と云うストレスの結果起る現象と考えられる。

テレピン油によるイヌ無菌肋膜炎実験において、明らかに血清および滲出液ムコプロテインが増加する事を証明した余は、次いでこの物質の直接の発熱性の有無を検討した。

無菌的に抽出された無菌肋膜炎イヌの血清および滲出液ムコプロテインの発熱試験成績は、蛋白量として1～2 mg、ヘキソーズ量として0.1～0.2 mg以上において大部分に発熱性が認められ、トリプシンを作用させたもので、数例に発熱性の増加を認め、トリプシン消化後透析して蛋白部分を除いたものでは発熱性がやや低下した。従つて糖と結びついている蛋白ないしペプチッドは内因性発熱物質の資格を有することが証明されたのである。然も蛋白量1～2 mg、ヘキソーズ量0.1～0.2 mgと云う最小発熱量は、元の血清または滲出液の

大体1cc内外に相当するものであり、又完全に水に溶解する物質であると云う点、パイレキシンと比較して、より内因性発熱物質としての資格が大きいことを物語っている。この物質が Bennett らが白血球から抽出した蛋白量0.76mg, 多糖体量0.054mgで有効な内因性発熱物質と同一の物質であるや否やは不明であるが、糖を含む蛋白である点からみても、恐らく近似的な物質であろうことが想像される。

この物質の由来に関しては、組織の崩壊・増殖・修復・肝での生成等種々の説が行なわれているが、現在未だ結論は得られていない。余の肋膜炎実験では、炎症局所から血中への遊離を直接証明し得なかつたが、膿瘍実験において蛋白部分が炎症側静脈血中に最も高かつた点からみて、ムコプロテインの一部は明らかに炎症局所に由来するものであることが考えられる。

以上余は厳重な無菌操作のもとに、パイレキシンおよび蛋白系物質、核蛋白系物質、および糖蛋白系物質について、無菌炎症時の内因性発熱物質たり得るか否かの検討を行なつて来た。そしてパイレキシン、オイグロブリン分画、ブソイドグロブリン分画、デスオキシリボ核蛋白、その蛋白部分、デスオキシリボ核酸およびムコプロテインにおのおの程度の発熱性を認めた。

すなわち、内因性発熱物質と云うものは、決して単一な物質ではなく、ことに核酸・糖等と結合した複合蛋白ないしペプチッド様物質が、単独または相乗的に作用して発熱を惹起するものであり、これらは恐らく、炎症による組織細胞の障害によつて血中に遊離して来るものと考えられる。また細菌性炎症に際しても無菌炎症と同様な機序により、これら内因性発熱物質も、細菌性発熱物質と共に、その発熱に関与するものと考えられる。

結 論

1. 炎症時、細胞ないし組織障害の結果血中に遊離して発熱を惹起させる物質—すなわち内因性発熱物質を追求するために、厳重な無菌操作のもとに、種々の蛋白系物質について系統的な発熱性

の検討を行なつた。

2. テレピン油によるイヌの無菌肋膜炎滲出液より抽出した、Menkin のいわゆるパイレキシンには殆ど発熱性がみられなかつたが、オイグロブリン・ブソイドグロブリン分画に発熱性の認められるものがあつた。

3. ウサギ各臓器およびテレピン油によるイヌの無菌肋膜炎滲出液より抽出したデスオキシリボ核蛋白、デスオキシリボ核酸、および蛋白部分の約半数例に発熱性が認められた。

4. テレピン油による無菌肋膜炎イヌの血清および滲出液より抽出した Winzler のいわゆるムコプロテインには、一定量以上において大部分に発熱性が認められた。

5. 蛋白ないしポリペプチッド、ことにそれらに核酸・糖の結合したものは、炎症時に組織から遊離して、炎症性発熱の起因物質として作用すると考えられる。

主要文献

- 1) Menkin, V.: Newer Concepts of Inflammation, Springfield Illinois, C.C. Thomas (1950).
- 2) Menkin, V.: Dynamics of Inflammation, MacMillan Comp., New York (1950).
- 3) Bennett, I.L.: J. Exp. Med., 88: 279, (1948).
- 4) Bennett, I.L. & Beeson, P.B.: J. Exp. Med., 98: 477, 493, (1953).
- 5) Westphal, O.: The Mechanism of Inflammation, pp 187, ACTA INC. Montreal (1953).
- 6) Ris, H. & Mirsky, A.E.: J. Gen. Physiol., 31: 1, (1947).
- 7) Winzler, R.J., et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 72: 106, 110, (1949).
- 8) Winzler, R. J., et al.: J. Biol. Chem., 185: 561, 569, (1950).
- 9) Graff, M.M., Greenspan, E.M., Lehman, B. A.: J. Lab. Clin. Med., 37: 736, (1951).
- 10) Greenspan, E.M.: Arch. Intern. Med., 93: 863, (1954).
- 11) Simkin, B., et al.: Am. J. Med., 6: 734, (1949).
- 12) Shetlar, M. R., et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 72: 294, (1949).
- 13) 田坂ら: 日内会誌, 43: 631, (1955).
- 14) 荒木, 吉岡: 日伝染会誌, 27: 188, (1954).
- 15) 荒木ら: 日伝染会誌, 28: 159, (1955).
- 16) 荒木ら: 日伝染会誌, 30: 231, (1956).
- 17) 吉岡, 荒木: 日血会誌, 19: 232, (1956).
- 18) 荒木ら: 日伝染会誌, 31: 181, 182, (1957).