

# 担癌生体における発熱の研究 (その2), V<sub>2</sub> 担癌家兎における体温の測定

川崎医科大学 内科

松 島 敏 春

(昭和52年4月22日受付)

## **Studies of Fever in Tumor-bearer (2): Records of Body Temperature in V<sub>2</sub> Carcinoma-bearing Rabbits.**

Toshiharu Matsushima

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine,  
Kawasaki Medical School, Okayama.

(Accepted on Apr. 22, 1977)

腫瘍性発熱の有無, その熱型の特徴を知るために V<sub>2</sub> 癌を家兎に移植し, 体温の推移を観察した. 体温の測定は **electro-thermometer** でカテーテル型の感熱部を用い, 直腸温を毎日1回測定して行く方法と, **Telemetry System** により連続的に記録して行く方法の2つを用いた. 2つの方法で記録された結果は殆ど同様であったが, **electro-thermometer** により記録された体温は, 発信用カプセルの埋込みが皮下である為に, 直腸温に比べ全体的に約 0.5°C 低かった.

結果は V<sub>2</sub> 癌移植後 1~2 週目より発熱を来しはじめ, 漸次上昇し, 正常体温より 1~1.5°C 高い所で安定した. 発熱の開始は移植細胞数が多い程早かったし, 発熱は腫瘍の増大とある程度相関し, 類白血病反応を伴っていた. 発熱は日中あるいは日差変動なく, 安定したものであった. 宿主が末期になると体温は著明に低下し, また体温の変動も著明となり, 死の直前には1過性の体温上昇があった. 体温上昇の原因としては V<sub>2</sub> 癌の壊死化, 嚢腫化が関係あるようであり, 細菌感染の関与はみられなかった.

The temperature of rabbits after implantation of V<sub>2</sub> carcinoma was recorded in order to study for presence and the type of tumor-associated fever. Two instruments were used for temperature reading, one was **electro-thermometer** with catheter type applicator for rectal temperature, and the other was **telemetry system** (Königberg Instrument Inc.) for continuous record of body temperature. In the use of **telemetry system**, temperature pill was implanted subcutaneously in nuckal area, then body temperature by **telemetry system** was somewhat lower than rectal temperature by **electro-thermometer**. But the course of body temperature by two methods were almost same.

Temperature in the rabbits with injected  $V_2$  carcinoma in leg muscles was gradually rising within one or two weeks after transplantation. And then temperature in tumor-bearer was stable in the level of  $1^\circ\sim 1.5^\circ\text{C}$  higher than that of normal conditions. Episodes of fever began more sooner in the rabbits with large doses of tumor cells implantation, and was collated with tumor growth. In the terminal stage, the temperature in tumor-bearer failed markedly below than normal level, and it was labile. Transient rising of temperature soon before the death was dramatically observed in continuous records. Necrosis and cystic changes of  $V_2$  carcinoma is considered to relate to tumor-associated fever in this experiment.

## は じ め に

肺癌患者が入院期間の実に28%の日を有熱の状態で過ごし、病期が進むにつれ有熱期間の占める割合は増加し、発熱のために患者は苦しむ事となる。発熱の原因としては混合感染によるものが最も多かったが、腫瘍性の発熱と考えられるものも多く、両者の治療法が異なるために、その鑑別は重要である。しかし、実際には、高熱を来した場合に感染によるものが多いほかには、白血球数 CRP そのほか鑑別の決定的きめ手となるものはなかった。

従って本報告では、腫瘍による発熱の可能性、その熱型の特長などを検討するために  $V_2$  担癌家兎を対象に、サーモメーターによる家兎直腸温の測定結果、ならびに家兎の背部皮下に発信用カプセルを埋没し、テレメトリーシステムにより連続的に記録した体温変動の測定結果を報告する。

## 材料ならびに方法

実験動物；雌性家兎、体重 3~4 kg

使用腫瘍細胞； $V_2$  (東北大学抗酸菌病研究所、癌研究部より分与されたものである)。

体温測定用器具；

1. Electro-Thermometer (Termo-Finer, Type N-1), カテーテル型感熱部

2. Telemetry System (Königberg Institute Inc., California)

Temperature Pill T2-3, (長径 2.5 cm, 短径 1.1 cm の楕円形)

Telemetry Receiver TR 2-3,

Temperature Demodulator TD-2,

Yokogawa Pen Recorder Type 3047-2,

実験方法；

### 1. 直腸温の測定

Termo-Finer にカテーテル型感熱部を接続し、カテーテル型感熱部を家兎の直腸内へ肛門より約 5~7 cm 挿入し、3 分間固定して体温を読んだ。挿入後 1 分間すれば安定した直腸温が得られる。

### 2. 連続的体温測定方法

家兎の項部皮下に発信用カプセルを埋没。家兎は電波の障害を少なくする為に上部木性のケージにて飼育した。ケージより約 1 m の距離に長さ 3 m の T 字型アンテナを設置し、カプセルよりの電波をキャッチし、Demodulator にて体温に変更し、ペンレコーダーにて連続的に記録した。尚、ペンレコーダーの紙送り速度は 1 時間 2 cm, 1 日で 48 cm である。

### $V_2$ 移植法

大腿筋内で発育した  $V_2$  癌の 1 部を切除し、出来るかぎり滅菌した状態にて生理食塩水にて細切し、ガーゼにて濾した  $V_2$  癌の細片、細胞浮遊液を、大腿筋肉内に移植した。組織の細片があるので細胞数を確実に知る事は困難であったが、その時の目的に応じて大略の数を算定して移植した。1 部には嚢腫化した腫瘍の貯溜液を穿刺し、その濾液を移植したものもある。移植率は 100% であった。

## 結 果

1.  $V_2$  担癌家兎の直腸温の測定

正常家兎3羽の直腸温を測定すると  $39^{\circ}\text{C}$  ~  $40^{\circ}\text{C}$  の間にあり、平均約  $39.4^{\circ}\text{C}$  である。この3羽の家兎に  $V_2$  癌細胞  $5 \times 10^6$  個/ml の 2ml を大腿筋肉に移植、その後の体温の経過をみたのが図1である。最上段に室温、2段目に家兎の体重、3段目に家兎の直腸温を、その下に末梢血の白血球数を、最下段に腫瘍の大きさを○, □, △で現わして記した。

$V_2$  癌を移植して6日目になると  $40^{\circ}\text{C}$  近くの体温の上昇があり、8日目には小さい腫瘍として移植部大腿筋に硬結をふれるようになる。移植後10日目になると腫瘍も大きくなり、白血球増多も明らかである。移植後3週間をすぎると  $40.5^{\circ}\text{C}$  程度の発熱と著明な白血球増多、腫瘍を認めた。その後も腫瘍は漸次大きくなり、囊腫様化、潰瘍化を来すが、直腸温の方はばらつきが多くなり、移植後1カ月をすぎると体温はむしろ下降、低体温となり死亡した。

次に移植細胞数を減らして体温の経過をみたのが図2である。すなわち、 $V_2$  細胞  $10^6$ /ml の 2 ml を2羽の家兎の大腿筋肉内へ移植し、その直腸温を毎日測定した。前回の実験と異なりこの場合は、約  $39.5^{\circ}\text{C}$  の直腸温が上昇しはじめるのは移植後2週すぎてからである。また、腫瘍の触知が直腸温上昇よりも明らかに早かった。その後の経過も腫瘍の増大の早い家兎で直腸温の上昇、白血球数増多も早く、しかし、長い低体温相をとり死亡した。腫瘍形成の遅い方の家兎では直腸温の上昇、白血球増多ともに極めて遅く現われ、その寿命も長かった。

この  $V_2$  担癌家兎の直腸温と感染との関係をみようとして試みたのが次の実験である。出来るだけ感染をさけるため囊腫化した腫瘍を穿刺してその内容物を吸引し、生理食塩水にて稀釈（含有細胞数は塊状細胞が多く測定が困難であった）、その 2 ml を大腿筋内へ移植した。その後の直腸温の経過をみたのが図3である。 $40^{\circ}\text{C}$  以上の発熱を3回連続認めた時点で動脈血、腫瘍穿刺液をカルチャーボトル（栄研）1号、2号

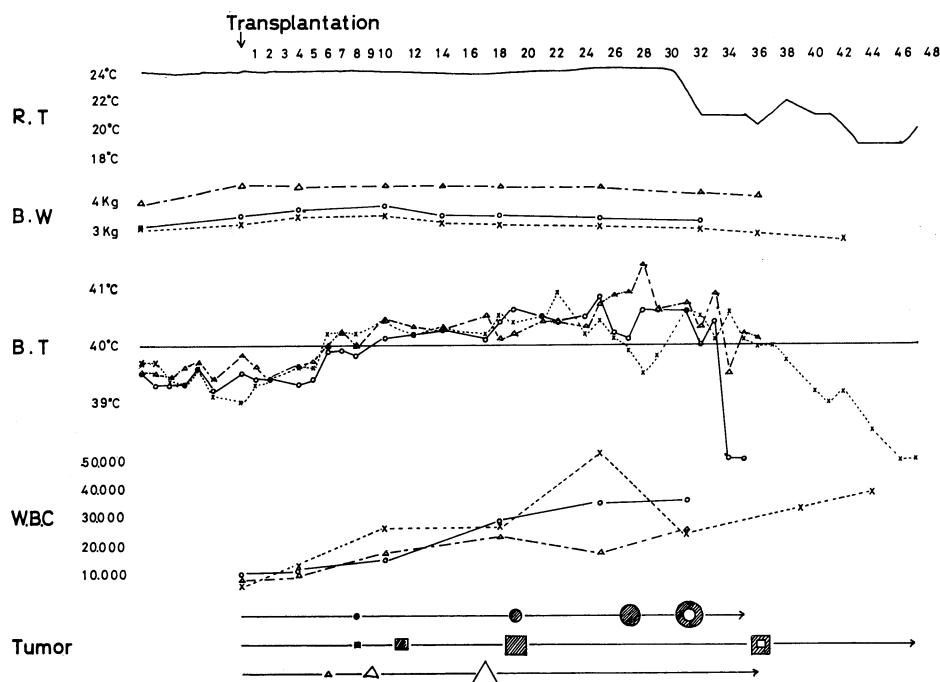


Fig. 1 Course of rectal temperature in  $V_2$  carcinoma-bearing rabbit.  
(Transplanted tumor cells =  $5 \times 10^6$  cells/ml.  $\times$  2ml)

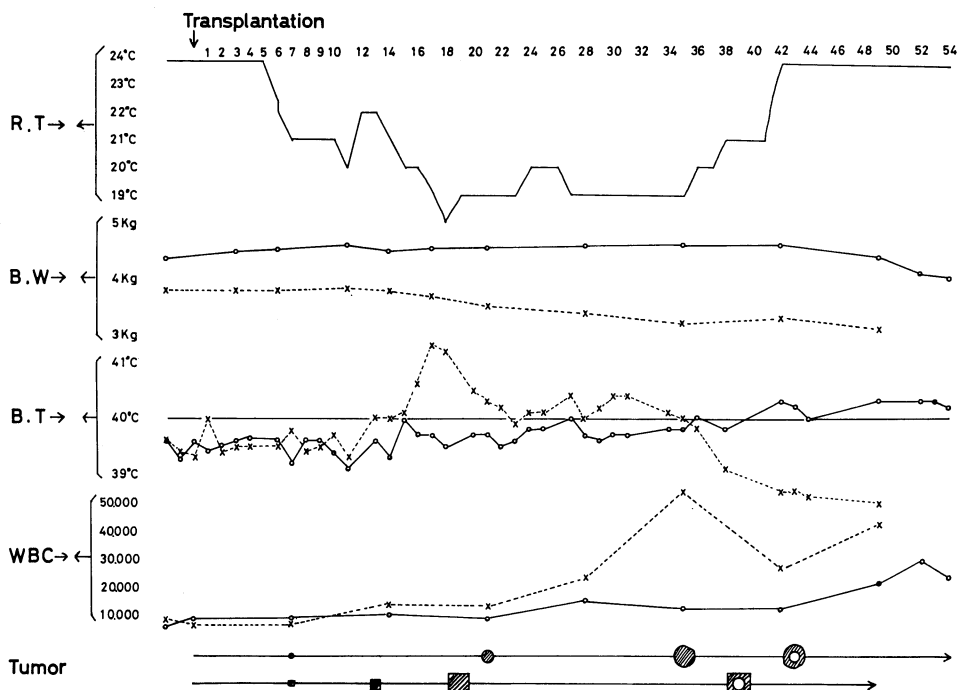


Fig 2. Course of rectal temperature in  $V_2$  carcinoma-bearing rabbit.  
(Transplanted tumor cells =  $10^6$  cells/ml.  $\times$  2ml.)

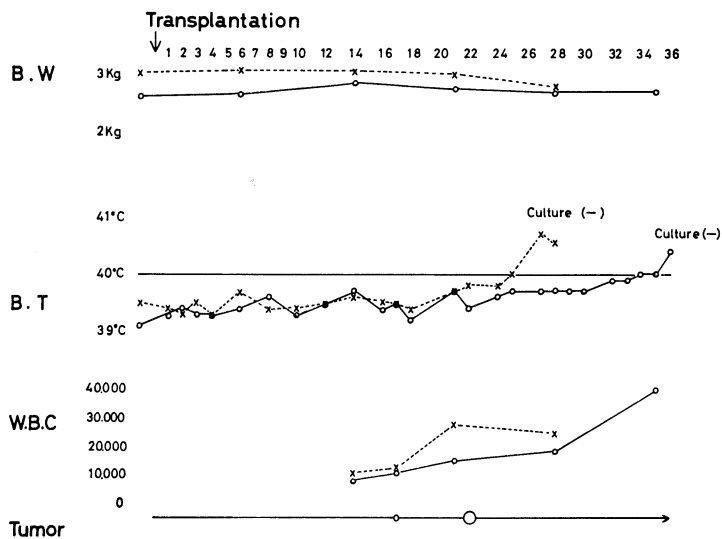


Fig 3. Course of rectal temperature after transplantation of  $V_2$  carcinoma. Tumor-bearing rabbit with fever higher than  $40^\circ\text{C}$  in 3 successive days was killed for histological examinations.

にて培養，その後屠殺し，肺，肝，腎，脾，膀胱，腫瘤部の感染の状態を組織学的に検討した。培養にて細菌の増殖を認めず，組織学的検索では肺に小転移巣を多数認めたのみで，肺，腫瘤部にも細菌の感染像を認めることは出来なかった。

次に Telemetry System，を用いて毎日連続的に体温を記録した結果について述べる。

## 2. 体温の連続記録

Telemetry System で 3羽の家兎を用い，時期をかえて3回測定した。3回の結果は殆ど同様なものであった。すなわち，正常家

兎の体温は  $38.5^{\circ}\text{C} \sim 39^{\circ}\text{C}$  位の間に記録されるが、 $V_2$  癌移植後 7～10 日目になると  $39^{\circ}\text{C}$  をこえる体温を記録するようになる。更に 2 週間をすぎると  $40^{\circ}\text{C}$  をこえるようになり、以後かなり長い間持続する。また、この高体温相は記録された波形でみると安定したものであり、日内変動も少なく、弛張型の熱型は決して示していない。担癌宿主が末期になって来ると体温は  $38^{\circ}\text{C}$  以下にさがり、また体温の変動が著明

になって来る。以上の経過を示したのが図 4 である。担癌後の体温の上昇のしかたは極めて緩徐である。図 5 にその 1 例を示した。一方、Telemetry System による連続記録の興味深い点は末期の体温の動きである。図 6 に示したように、 $36^{\circ}\text{C} \sim 37^{\circ}\text{C}$  の低体温を示し、また体温の変動が著明である。更に注目すべき点は死の直前の明らかな体温の上昇である。死後は直線的に体温が下降していった。

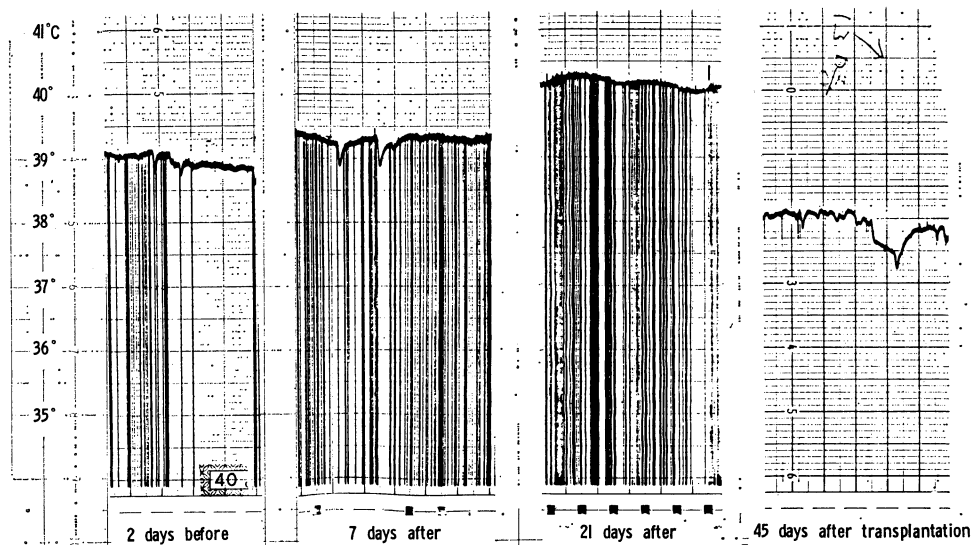


Fig. 4 Continuous records of body temperature in  $V_2$  Carcinoma-bearing rabbit by telemetry system.

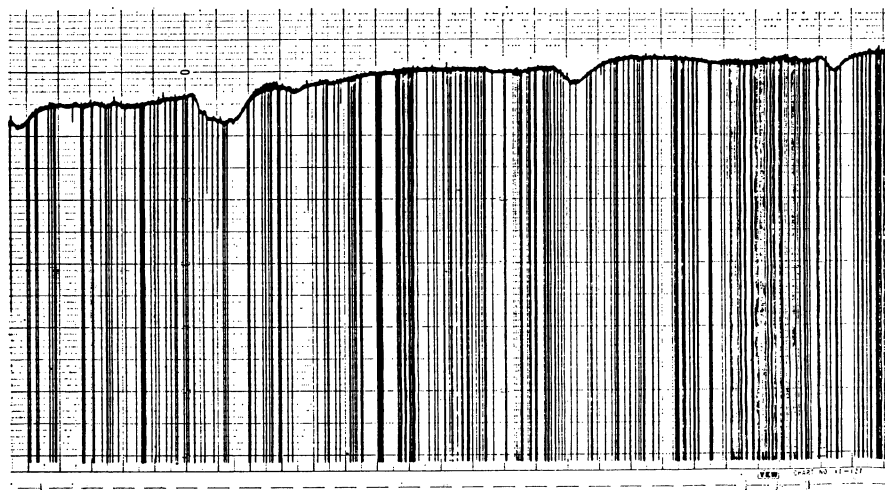


Fig. 5 Continuous records of body temperature by telemetry system. Gradually rising temperature in  $V_2$  carcinoma-bearing rabbit is recorded.

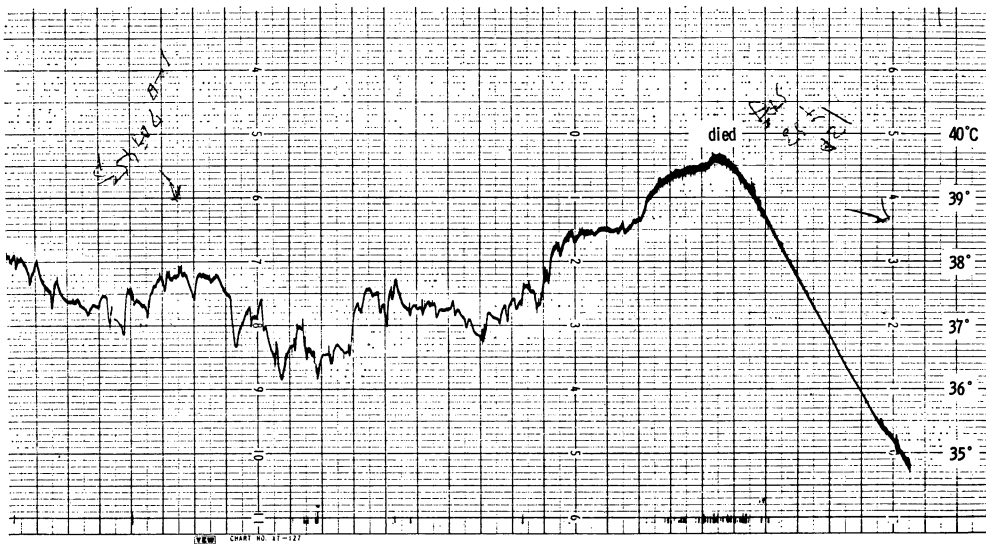


Fig. 6 Continuous records of body temperature in terminal stage.  
(47 days after transplantation of  $V_2$  carcinoma.)

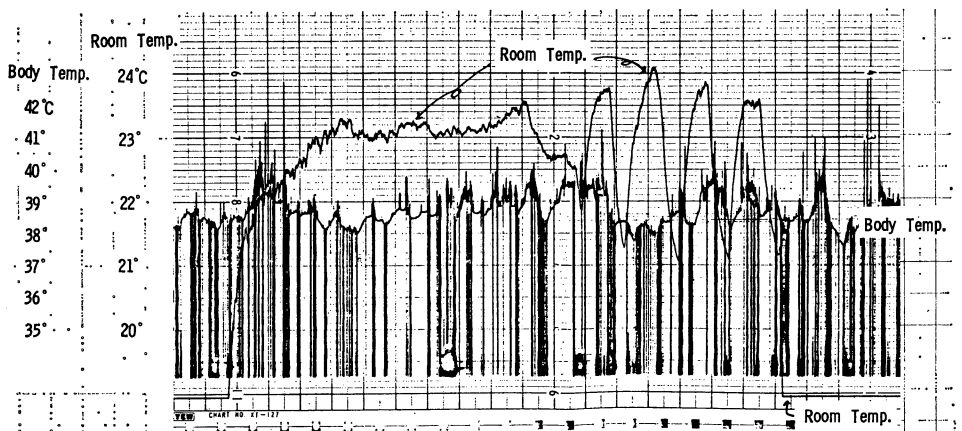


Fig. 7 Relation between body temperature in  $V_2$  carcinoma-bearing rabbit and room temperature.

室温の動きにより、皮下に埋没した発信用カプセルが影響を受け、体温の変動として記録されるのではないかと考えられた。従って、室温と体温とを同時に記録し、その関係をみたものが図7である。結果は予想に反し、朝暖房が入り室温が上昇しても、また8時間30分後暖房がきれて室温が下っても、家兎の体温は殆ど変化を認めていない。

#### 考 察

古来、臨床症状の重要なものの一つとして、

発熱というものがあげられており、感染症が疾患の殆どを占めていた時代には最も重要な所見であり、また、重症度を知る一つの尺度でもあったと考えられる。疾患が多様化した今日、発熱が最も問題となるのは不明熱の場合である。Jacobyら<sup>1)</sup>は不明熱の Big Three とし、1. 感染、2. 腫瘍、3. 膠原病の3つをあげているし、不明熱の原因として腫瘍の占める頻度は Petersdorf<sup>2)</sup>は19%、Deal<sup>3)</sup>によると20%であるとされている。

すなわち、癌患者に発熱を、しかも原因の良

く解らないような発熱を認めるという事であろう。Boggs<sup>4)</sup>らは127名の悪性腫瘍患者の入院期間に対する有熱期間の割合は24%であり、末期になる程発熱の頻度が増加した事をのべている。磯貝<sup>5)</sup>も81例の悪性腫瘍で入院した患者の観察で、発熱日数は入院日数の38.1%であったとしており、私<sup>6)</sup>共の肺癌患者での検討でも入院期間の平均28%が発熱の期間であった。発熱の原因としては癌患者の何処かに感染のあったものが最も多かったが、腫瘍そのものによる発熱と思われるものが56回の発熱中8回あった。

Rassman<sup>7)</sup>は組織学的に確診のえられた280名の肺癌患者のうち59名(21.1%)に発熱が認められたが、多くは呼吸器感染によるものであり、59名中5名が腫瘍による発熱と考えられた。Browder<sup>8)</sup>も腫瘍に直接起因する発熱は343名中19例(5.4%)にすぎなかったとしている。しかし、腫瘍性発熱の存在というものは確かであり、多くは、感染によるものか、腫瘍自体によるものか、その他によるものかの鑑別がむずかしいのが現実である。発熱に対する治療より考えて、癌患者の発熱が腫瘍によるものか、感染によるものかを知る事は重要であるのに、私共の臨床的データを始め、現在迄のところ腫瘍性発熱の決め手となるような証拠を示したものはない。従って私共は熱型の特長から腫瘍性発熱の特長を捕えることが出来ないものかと考え今回の実験を行なった。

まずカテーテル型感熱部を家兎の直腸内に挿入してサーモメータにて直腸温を測定する方法では、正常家兎の直腸温は39°~40°Cの間にあった。V<sub>2</sub>癌を大腿筋肉内へ移植すると、7~14日で40°Cをこえる直腸温の上昇をみるようになる。直腸温の上昇を来すのは移植細胞数が多い程早く、確実に均一的であった。また、体温の上昇を認める頃より白血球増多があり、腫瘍の増大を認めた。以後、腫瘍が漸次増大するにつれ、類白血病反応を伴った著明な白血球増多があるが、体温は40°C~41°Cの間にあり、家兎の正常体温よりするとそれ程著明な上昇とはいえない。この点は私共の臨床的なデータ

と一致するようである。また、直腸温の上昇は比較的安定したものであり、弛張熱あるいはPel-Ebstein型の発熱などを示すものではなかった。末期になると体温の下降のある事が解った。数日の低体温の時期があり、宿主は死亡した。

次に、連続的に体温を記録する事により、熱型の特徴をとらえられないものかと考え実験を行なったのがTelemetry Systemによる体温の連続記録である。この方法によると、正常家兎の項部皮下温は39°C程度であるが、V<sub>2</sub>癌を移植すると1週間頃より漸次上昇しはじめ、40°Cを少し越えたところで安定した。体温上昇のしかたは漸次、徐々に少しずつ上昇して行くという方法であり、また40°Cをこえる体温の時も安定しており、決して弛張しなかったし室温にも殆ど影響されなかった。ところが末期になると体温の下降が著明で36°C~37°Cとなり、体温の変動が激しいものとなることが連続記録によりわかる。更に劇的であるのは死の寸前の体温上昇であり、36°Cであった体温が3時間で39.5°Cへ上昇していく様子が見事にとらえられた。

以上の実験により知る事が出来るのは、V<sub>2</sub>担癌家兎の場合、腫瘍性発熱は存在し、腫瘍を触知出来るようになる移植後1~2週目より発現し、また、著明な類白血病反応を伴っている。体温の上昇程度は中程度以下であり、変動が少ない。宿主の末期の状態には体温の著明な下降を伴うようになり、また、体温の変動が著明となる、などのことである。

腫瘍性発熱がなぜ起こるのかを知る事も重要である。担癌宿主は易感染性であるので<sup>9)</sup>感染の関与を知ることが重要である。今回の実験では、培養、組織学的検索などにより細菌(嫌気性菌も含めて)、真菌は検討したが、これらを認めなかった。V<sub>2</sub>癌は、現在はVirus Freeとされているが、Virusによる発熱を完全に否定する事は出来ない。

腫瘍性の発熱の原因としてはいろいろの事が考えられている。Atkins<sup>10)</sup>は腫瘍の組織破壊片から組織Pyrogenが作られ、このものが中

中枢神経へ働いて発熱を来すと考えている。吉利ら<sup>11)</sup>は腫瘍組織中の田坂の多糖体分画を紹介しており、柚木<sup>12)</sup>らは Virus による発熱の可能性をのべている。Rassman<sup>7)</sup>は肺癌の患者で腫瘍の壊死による発熱の症例をのべているが、Browder<sup>8)</sup>は、壊死説は否定的とし、肝転移により発熱の頻度が高くなるのは Etiocholanolone に近い lithocholic acid (endogenous biliary steroid)が作られる為であり、このものを発熱物質として紹介している。また Bodel<sup>13)</sup>は腫瘍性発熱の綜説の中で、腫瘍細胞が直接 endogenous pyrogen を作る可能性をのべている。

V<sub>2</sub> 癌による今回の実験では、V<sub>2</sub> 癌は壊死化しやすく、嚢腫化しやすいものであり、腫瘍の増大と嚢腫化と発熱とは関係がありそうであった。実験動物による腫瘍壊死と発熱との関係については述べられている<sup>14)</sup>。転移による発熱の可能性を考え V<sub>2</sub> 癌を耳静脈より注入する実験も行なったが、家兎は発熱するに到らず、肺に多数の転移巣を作り短期間で死亡した。私共は V<sub>2</sub> 癌の発熱に関しては腫瘍壊死が重要で、壊死物質が、あるいはそれが endogenous pyrogen を作らせ (Sokal ら<sup>15)</sup>は Hodgkin 氏病の患者尿中に endogenous pyrogen を証明したという)、発熱や類白血病反応を来すものと考えたが、なお明らかでなく、発熱の治療法とともに<sup>16)</sup>今後研究してゆくべき問題と考える。

## ま と め

腫瘍性発熱の有無、その熱型の特徴を知るために V<sub>2</sub> 癌を家兎に移植し、体温の推移を観察した。体温の測定は electro-thermometer でカテーテル型の感熱部を用い、直腸温を毎日1回測定して行く方法と、Telemetry System により連続的に記録して行く方法の2つを用いた。2つの方法で記録された結果は殆ど同様であったが、electro-thermometer により記録された体温は、発信用カプセルの埋込みが皮下である為に、直腸温に比べ全体的に約0.5°C 低かった。

結果は V<sub>2</sub> 癌移植後1～2週目より発熱を来しはじめ、漸次上昇し、正常体温より1～1.5°C 高い所で安定した。発熱の開始は移植細胞数が多い程早かったし、発熱は腫瘍の増大とある程度相関し、類白血病反応を伴っていた。発熱は日中あるいは日差変動なく、安定したものであった。宿主が末期になると体温は著明に低下し、また体温の変動も著明となり、死の直前には1過性の体温上昇があった。体温上昇の原因としては V<sub>2</sub> 癌の壊死化、嚢腫化が関係あるようであり、細菌感染の関与はみられなかった。

御教授、御校閲をいただいた、川崎医科大学呼吸器内科、副島林造教授に深く感謝致します。

なお、本研究は川崎医科大学プロジェクト研究費 No. 49107 によって行なわれたものである。

## 文 献

- 1) Jacoby, G. A. and Swartz, M. N.; Current concepts, Fever of undetermined origin. New Engl. J. Med., 289: 1407—1410, 1973.
- 2) Petersdorf, R. G. and Beeson, P. B.; Fever of unexplained origin: Report on 100 cases. Medicine (Baltimore) 40: 1—30, 1961.
- 3) Deal, W. B.; Fever of unknown origin: Analysis of 34 patients. Postgraduate Medicine 50: 182—, 1971.
- 4) Boggs, D. R. and Frei, III. E.; Clinical studies of fever and infection in cancer. Cancer 13: 1240—1253, 1960.
- 5) 磯貝行秀; 非感染の発熱、とくに悪性腫瘍と発熱の関係について。東京慈恵会医大誌 81: 733—735, 1970.
- 6) 松島敏春ほか; 担癌生体における発熱の研究(その1)、肺癌患者における発熱の臨床的検討。川崎医



学会誌 1 : 128~136, 1975.

- 7) Rassman, J. W. and Anderson, G.; Incidence of paramalignant disorders in bronchogenic carcinoma. *Thorax*, 30 : 86—94, 1975.
- 8) Browder, A. A., et al.; The significance of fever in neoplastic disease. *Ann. Intern. Med.*, 55 : 932—942, 1961.
- 9) Rodriguez, V., et al.; Management of fever of unknown origin in patients with neoplasms and neutropenia. *Cancer* 32 : 1007—1012, 1972.
- 10) Atkins, E. and Snell, E. S.; *The inflammatory process*. Academic Press, New York, 1965, p. 495.
- 11) 吉利 和, 吉植庄平; 病気の生化学工, 主要症状 1, 中山書店, 東京, 2 頁.
- 12) 柚木一雄, 松元 実; 悪性腫瘍と発熱, 臨床と研究, 50 : 65~72, 1973.
- 13) Bodel, P.; Tumors and fever. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1 : 6—13, 1975.
- 14) Allen, I. V.; The relationship of fever to tumor necrosis in the rat. *Brit. J. Cancer*, 18 : 378—385, 1964.
- 15) Sokal, J. and Shimonaka, K.; Pyrogen in the urine of febrile patients with Hodgkin's disease. *Nature (London)* 215 : 1183—1185, 1967.
- 16) 松島敏春ほか, 骨肉腫の肺への転移巣の 1 部が空洞形成, 石灰化像を呈した症例, 臨床放射線, 21 : 631~636, 1976.