

猫の炎症マーカー

－血清アミロイドAを中心に－

玉本隆司 / 酪農学園大学 伴侶動物内科学Ⅱユニット

はじめに

炎症は、日常的に遭遇する機会の多い病態である。では、実際に炎症があると疑うのはどのようなときだろうか？ 多くの獣医師は、身体検査をしていて発熱があれば、炎症があるのではないかと疑うだろう。あるいは、血液検査を行った際に白血球数が高値（あるいは異常に低値）であれば、やはり疑うだろう。しかし、炎症をとらえるにあたって、体温測定や白血球数の測定だけでは不十分であるということも、多くの獣医師が感じていることではないだろうか。とくに猫は、その性質からもそう感じる人が多いのではないかと思う。そこで登場してくるのが炎症マーカーである。本稿では、猫の炎症マーカーについて、ようやく普及し始めた感のある血清アミロイドA (Serum Amyloid A : SAA) を中心に概説したい。

炎症をとらえることの意義

炎症マーカーとは、「炎症の有無や程度を反映して検査数値が変動する臨床検査の総称」と定義される。では、そもそもなぜ、炎症の有無や程度を正確にとらえる必要があるのだろうか？ 医学領域では急性かつ全身性の炎症反応に関連した概念として、全身性炎症反応症候群 (Systemic Inflammatory Response Syndrome : SIRS) がある。SIRS が進行すれば多臓器不全に陥る危険があることから、救急医療の現場では非常に重要な概念となっている。これは獣医学領域においても同様であり、急性の全身性炎症反応は放っておけば死に至る可能性があるからこそ、その存在や程度をなるべく素早く、正確

に知る必要がある。

医学領域におけるSIRSの診断基準はきわめて簡便で、体温、脈拍、呼吸、白血球の4項目のうち、2つ以上で異常があった場合に診断される (表1)。これは救急の現場で、なるべく早く判断できるよう定められたもので、特殊な機材をほぼ必要としないため、合理的である。猫にもこういった基準を当てはめる試みがなされているが、あまりうまく機能していない¹⁾。その理由は、病院に来院した猫は大なり小なり緊張あるいは興奮状態にあるため、基準となる4つの項目が容易に変動するためであると考えられる。そのため、より客観的な指標が必要とされてきた。

炎症マーカーとしての急性相タンパク質

SIRSの本質は、侵襲に対して炎症細胞が血中に放出したサイトカインによる急性の全身性反応とされる。この急性反応の一環として、血中濃度が変動する一群のタ

表1

ヒトにおける全身性炎症反応症候群 (SIRS) の診断基準
表中4項目のうち2項目以上を満たすときにSIRSと診断される。

診断基準	
体温	<36℃または>38℃
脈拍	>90回/分
呼吸	>20回/分あるいはPaCO ₂ <32 Torr
白血球	>12,000/μLまたは<4,000/μL または10%を超える幼若球の出現

日本救急医学会HPより引用・改変

ンパク質を急性相タンパク質 (Acute Phase Proteins : APPs) と呼ぶ。また、APPsの血中濃度はサイトカイン濃度と相関することもわかっている²⁾。したがって、APPsの血中濃度の変動は、すなわち急性炎症反応の存在と程度を反映している。そして、興奮や運動の影響はほとんど受けないことから、より客観的な指標となりうる。現在、医学領域も含めて臨床応用されている炎症マーカーのほとんどは、APPsの血中濃度を測定するものである。SIRSの際にも、基準となる4項目に加えて、炎症マーカーとしてAPPsを測定することが推奨されている。APPsには、急性期にその血中濃度が上昇するもの (正のAPPs) と、減少するもの (負のAPPs) があり、変化をとらえやすいという理由から、炎症マーカーとして利用されるのは、おもに正のAPPsである。表2に主要なAPPsを示す。

APPs を理解する

APPsの測定は、サイトカイン測定の代用であると言える。したがって、炎症性疾患であってもサイトカインがあまり上昇しなければAPPsは変動せず、逆に非炎症性疾患であってもサイトカインが多く誘導されればAPPsは変動することがある。「炎症」という言葉に囚われてしまうと、ときに誤った方向に考えてしまうかもしれない。

●急性全身性炎症反応

これまで述べてきたとおり、炎症マーカーがもっとも力を発揮するのが急性の全身性炎症の検出である。急性膵炎や猫伝染性腹膜炎などの疾患において、炎症マ

ーカーとしてのAPPs測定の臨床的有用性が示されている³⁻⁵⁾。また、腫瘍性疾患も全身性炎症反応をとまうことが多く、炎症マーカーが病勢モニターに有用と考えられている⁶⁾。

●局所の炎症反応と全身性炎症反応

局所であれ、全身性であれ、起こっている現象はおおむね同じである。しかし、局所の反応ではサイトカイン濃度が低く、APPsの産生を刺激しないため、通常APPsで検出することは困難である。顕著な例として、膀胱炎ははっきりとした炎症性疾患でありながら、APPsが上昇することはほとんどない。筆者の経験では、膀胱炎の猫7頭で血清アミロイドA (SAA) の測定を行ったところ、平均0.4μg/mLで上昇例はいなかった。

●慢性炎症と急性炎症

猫に多い疾患として、慢性胆管炎や慢性膵炎があげられる。これらの疾患では、病理組織的にリンパ球の浸潤や線維化が認められる。おそらく、炎症の中心を担う細胞が違うためにサイトカインバランスに変化が生じると考えられ、これらの疾患ではかならずしもAPPsの変動が認められない。胆管炎でのSAA上昇例は36%、胃腸炎では21%と報告されている³⁾。

●免疫介在性疾患

猫ではあまり多くはない疾患であるが、免疫介在性溶血性貧血 (IMHA) ではしばしばAPPsの高値が認められる。通常、この疾患を炎症性疾患として分類することはないが、過剰な免疫反応によりサイトカイン産生が亢進するために、APPsの産生も刺激されるものと考えられる。「炎症」ではないかもしれないが、IMHAが致死率の高い疾患であることは周知のことであり、病態把握のためのAPPsの測定は有用であろう。

表2 おもな急性相タンパク質 (APPs)

正の急性相タンパク質	C反応性タンパク質 (CRP) 血清アミロイドA (SAA) α1酸性糖タンパク質 (AGP) ハプトグロビン セルロプラスミン α1アンチトリプシン (α1プロテアーゼインヒビター) フィブリノーゲン
負の急性相タンパク質	アルブミン トランスフェリン トランスサイレチン

猫の炎症マーカーとして 何を測定するか？

● C 反応性タンパク質

おそらく炎症マーカーとしてもっとも広く知られているのは、C 反応性タンパク質 (C-reactive protein : CRP) であろう。代表的な APPs であり、ヒトと犬の炎症マーカーとしての有用性については述べるまでもない。APPs の産生メカニズムは基本的にヒトと犬や猫で共通であり、その変動パターンは類似している。図1にヒトにおけるおもな APPs の変動パターンを示す。

APPs のなかでも CRP が炎症マーカーとして汎用される理由は、刺激後の反応の速さとその変動幅にある。刺激後1~2日後にはピークに達し、刺激がなくなればおおむね1週間以内には正常範囲に戻る。多くの APPs の変動幅が2~10 倍程度であるのに対して、CRP はときに1,000 倍以上にもなる。これらの特徴から、CRP は臨床

的に使いやすい炎症マーカーと考えられている。しかし、猫においては CRP がほとんど変動しないことが報告されている⁷⁾。

●猫の炎症マーカー探索

猫における有用な炎症マーカーを探索するために、実験的に急性炎症反応を誘導し、APPs の血中濃度の変化を測定する研究が行われた⁷⁾。表3に猫の実験的炎症モデルにおける、各種 APPs の変動パターンを示す。猫に細菌の外毒素を投与し、敗血症モデルとしている。投与前後における CRP、SAA、 α 1 酸性糖タンパク質 (alpha-1 acid-glycoprotein : AGP) およびハプトグロビンの血中濃度を測定して比較したところ、SAA と AGP、ハプトグロビンは、ヒトや犬と同様に刺激後48時間までにピークに達し、5~11 日の間に基準範囲内に戻っているのに対して、CRP はほぼ横ばいのまま変動していないことがわかる。これは猫に特有の現象ではなく、牛やマウスにおいても CRP 濃度は急性期に上昇しないことが報告されている⁸⁾。別の研究では、不妊手術前後の猫における

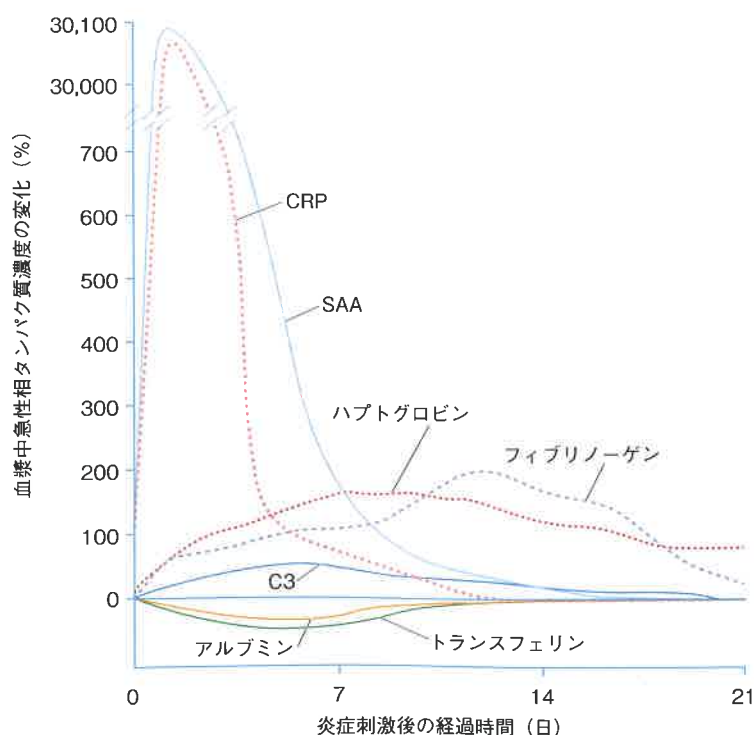


図1 ヒトにおける急性相タンパク質の経時的変化

Gabay C., Kushner I.: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation, N Engl J Med, 340:6, 448-454, 1999.
より引用・改変

SAAとAGPの血中濃度を測定し、比較している³⁾。ともに術後48時間までにピークに達したが、SAAは4日目には正常範囲に戻ったのに対して、AGPはまだ高値を維持していた(図2)。これらの結果と、図1にあるようにSAAはCRPに類似した変動パターンを示すことから、猫の炎症マーカーとしてはSAAがもっとも有用であると考えられた。また、AGPやハプトグロビンに関する研究も引き続き進められている。

血清アミロイド A (SAA)

● SAA の発見

関節リウマチのような慢性炎症性疾患に続発して、AAアミロドーシスが起ることがある。このAAアミロドーシスにおいて組織に沈着するアミロイドA線維の血中前駆体とされたことから、“血清”アミロイドAと

表3 猫の実験的炎症モデルにおける血中急性相タンパク質濃度の変化

	SAA (μg/mL)	α1酸性糖タンパク (μg/mL)	ハプトグロビン (μg/mL)	CRP (μg/mL)
投与前	29.1 ± 15.1	556.7 ± 77.4	2,405.0 ± 189.4	204.1 ± 35.9
LPS投与				
8時間後	76.5 ± 23.3*	954.8 ± 396.9	3,045.2 ± 119.4	215.9 ± 15.1
24時間後	85.5 ± 33.9*	1,483.9 ± 261.9*	4,227.9 ± 705.9*	216.8 ± 39.5
36時間後	115.2 ± 17.6*	1,654.1 ± 869.0*	4,928.5 ± 2093.5*	228.2 ± 48.2
48時間後	118.4 ± 3.5*	3,179.4 ± 227.6*	7,057.2 ± 414.0*	269.6 ± 81.6
5日後	55.7 ± 10.6	1,713.4 ± 218.8*	6,203.0 ± 623.1*	266.4 ± 20.6
11日後	31.1 ± 13.3	878.9 ± 104.2	4,142.5 ± 323.0	222.7 ± 52.4

*は投与前と有意に変化していたことを示す

Kajikawa T., Furuta A., Onishi T., et al.: Changes in concentrations of serum amyloid A protein, alpha 1-acid glycoprotein, haptoglobin, and C-reactive protein in feline sera due to induced inflammation and surgery, Vet Immunol Immunopathol, 68:1, 91-98, 1999.より引用・改変

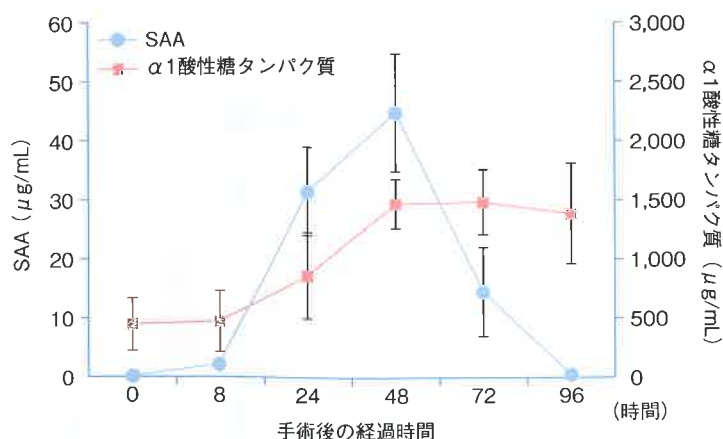


図2 不妊手術前後の猫における急性相タンパク質濃度の変化

不妊手術後の猫におけるSAAとα1酸性糖タンパク質の推移。3頭の平均値で示されている。誤差範囲は標準偏差を示す

Tamamoto T., Ohno K., Ohmi A., et al.: Verification of measurement of the feline serum amyloid A (SAA) concentration by human SAA turbidimetric immunoassay and its clinical application, Vet Med Sci, 70: 11, 1247-1252, 2008.より引用・改変

呼ばれている。獣医療領域でも牛や猫をはじめさまざまな動物でAAアミロイドーシスが報告されており^{9, 10)}、ヒトと同様SAAが血中に存在することがあきらかとなっている。SAAの高値はアミロイドーシスの危険因子ではあるが、現在はこちらかという炎症マーカーとして注目されている。

● SAAの特徴

猫で同定されたSAAのアミノ酸配列は、ヒトやほかの動物と比較的高い相同性を示す¹¹⁾。哺乳類のみならず鳥類や魚類からもSAAが同定されていることから、発生学的に非常に古いタンパク質であると言える^{12, 13)}。SAAは炎症性サイトカインの刺激によって産生されるが、それ自体がサイトカインのような働きを持つことが報告されている¹⁴⁾。炎症の結果として産生されたSAAは、全身を巡ることで炎症反応をさらに増悪させている可能性がある。

● SAAの測定

現在SAAの測定に利用されているのは、ラテックス凝集免疫比濁法である。これは、抗原抗体反応を利用した測定法である。使用されている抗SAA抗体はヒトのSAAに対するものであるが、前述したようにSAAのアミノ酸

配列は比較的保存性が高いため、猫や馬のSAAとも交差反応を示すことが報告されている^{3, 15, 16)}。この測定法では自動分析装置のような大がかりな装置を必要とするため、院内での測定はできない。いくつかの動物検査会社が、猫のSAAの測定を受けている。多動物種に交差反応性を示すELISA法を利用したキットも市販されているが、ベッドサイドの検査としては不適である。院内で測定可能な試薬および機器の開発が進められているが、現時点で利用できるものはない。

実践編

ここから、実際に猫の炎症マーカーを臨床現場でどう使っていくかを考えていきたい。臨床の先生方の多くが、発熱があった際や白血球数が高値であった際に炎症マーカーを測定すると話す。あるいは、何か状態が変化したときに測定すると言う人も少なくない。しかし、筆者の考えでは、それらは誤りである。誤りと言う言い過ぎかもしれないが、少なくとも不十分であると考ええる。では、筆者自身がどうしているかというと、診察時に血液検査を行う場合には、かならず炎症マーカーをあわせて測定している。もちろん費用的な制約がある場合などはそのかぎりではないが、少なくとも初診時・診断時には

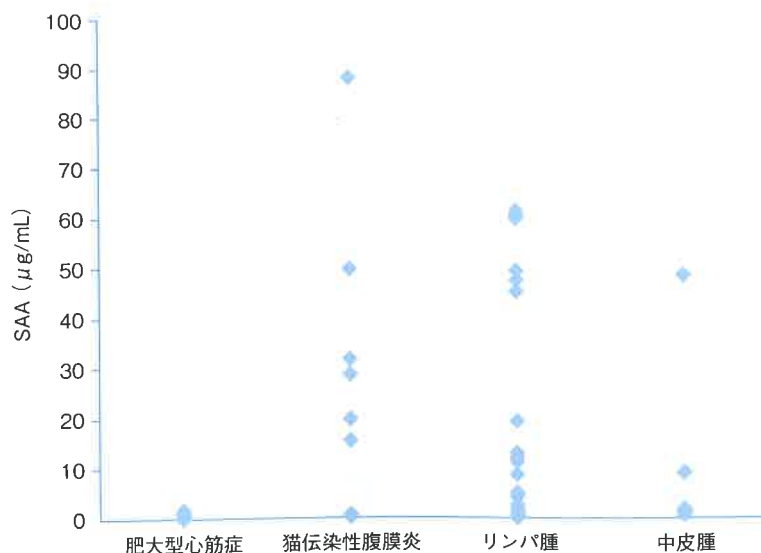


図3

胸水貯留を示す可能性がある猫の疾患におけるSAA

胸水貯留を示す可能性があるさまざまな疾患における血中SAA濃度を示す。肥大型心筋症の猫では胸水貯留があってもSAAの上昇を示すことはなかった

ほぼ全症例で測定する。炎症マーカーの測定意義は大きく分けて2つあり、スクリーニングとモニタリングである。炎症の有無を反映するという特徴がスクリーニングに、程度を反映するという特徴がモニタリングに生かされる。筆者が考えているのは、どうすればその恩恵を最大限に活用できるか、ということである。

●スクリーニング

元気がない・食欲がないといった曖昧な主訴で来院するケースは少なくない。身体検査などであきらかな異常が見つけれなければ、ある程度全身的に病気を探していくほかない。その際に炎症マーカーを測定しておくことで、全身性の炎症反応をともしう疾患かどうかがある程度区別でき、無駄な検査を省くことにつながると考えられる。もちろん体温測定や白血球数の測定も同時に行うが、それよりも客観的でわかりやすい指標となるのは、これまで述べてきたとおりである。白血球数については炎症マーカーと比べるとやや変動が遅いことがすでに報告されており¹⁷⁾、その点からも炎症マーカーの同時測定が必要と考えられる。また、一見炎症を疑う状況でも、

実際には炎症性疾患ではないこともありうる。症例ごとに測る・測らないを決めたのでは、測定する前にすでにバイアスをかけてしまっている。

●症例1

雑種猫、去勢雄、13歳0カ月齢。呼吸速迫と食欲不振を主訴に受診し、X線検査にて胸水貯留が認められた。血液検査では白血球数は7,200/ μ L、SAAは0.3 μ g/mLと正常範囲であった。さて、何を疑うだろうか？

胸水貯留というと猫伝染性腹膜炎や腫瘍性疾患が頭をよぎるが、猫では忘れてはいけない疾患がある。結局、この症例の診断は肥大型心筋症であった。図3に胸水貯留を示す疾患におけるSAAを示す。肥大型心筋症では上昇を示すものはないが、猫伝染性腹膜炎や腫瘍では多くの例が上昇する。スクリーニングに有用であった1例である。

●モニタリング

炎症マーカーは診断的な価値は低い。したがって、診断自体は画像検査などを組み合わせて総合的に行う必要

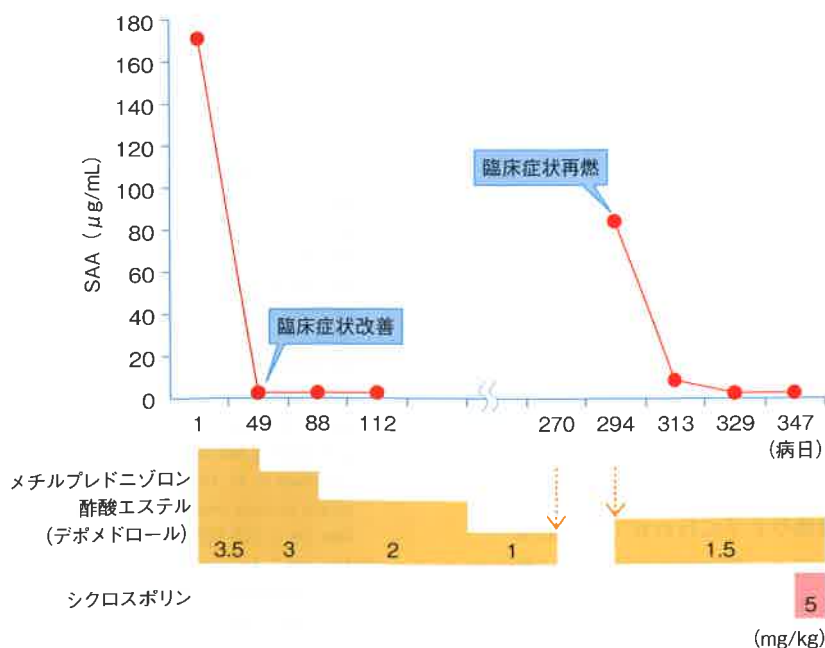


図4 多発性関節炎の猫におけるSAAの推移

多発性関節炎の猫の1例における血中SAA濃度の来院ごとの測定結果を示す。グラフの下には治療内容が示されている。治療開始後、症状の改善とともにSAAは速やかに低下し、ステロイドを漸減しても低値を維持していた。しかし、休薬後1カ月以内に症状が再燃し、SAAも高値を示した。その後再度寛解導入を行い、シクロスポリンを追加することで良好に維持できている

がある。しかし、いったん診断が下された後、治療経過をモニタリングする際に炎症マーカーは力を発揮する。診断時に炎症マーカーが高値である場合、適切な治療により疾患が軽快すれば炎症マーカーも下がってくるはずである。また、再発時には診断時と同様に、炎症マーカーが上昇すると予想される。炎症マーカーをモニターしながら治療を行うことにより、薬を減量したり中止したりするタイミングをある程度客観的に決めることができる。では、ある症例の治療経過中に状態が悪化したとしたらどうだろう？ その時点で炎症マーカーを測定し、高値だったとする。しかし、診断時の状況がわからなければ、元の疾患の増悪なのか、何か別の疾患なのか判断しにくいことがありうる。「程度を反映する」ということは、すなわち、変化をとらえることに長けているということである。この利点を最大限に利用するためにも、診断時の情報は知っておきたい。

●症例2

雑種猫、不妊雌、6歳0カ月齢。食欲不振を主訴に受診。血液検査では白血球数は $17,300/\mu\text{L}$ 、SAAは $170.9\mu\text{g/mL}$ と高値であった。また、猫免疫不全ウイルス抗体陽性であった。各種検査の結果、この症例は多発性関節炎と診断された。猫では比較的珍しいが、皆無でもない。強い炎症反応が認められる場合には頭の片隅には置いておきたい疾患である。診断後ステロイドによる治療を始めたが、漸減し、休薬したところで症状が再燃した。しかし、来院ごとにSAAを測定していたことで速やかに再燃と判断することができ、再度の寛解導入も容易であった。図4にSAAの変動と治療経過を示す。モニタリングに有用であった1例である。

●測定値の大小に意味はあるのか？

筆者自身がスクリーニングの目的で測定する際は、値の大小は気にしていない。みているのは正常範囲を上回っているのかどうか、だけである。炎症マーカーの上昇の程度は、疾患の種類やすでに行われている治療の内容によって左右されるほか、個体ごとにも大きく異なるようである。そのため、「著しい高値だからこの疾患」「軽度上昇だからあの疾患」というように分類することは難しい。

たとえば、同じ猫伝染性腹膜炎の症例であっても、SAA濃度が $200\mu\text{g/mL}$ 以上に上昇したものもいれば、 $20\mu\text{g/mL}$ 程度であったものもいる。個体間で比較する

ことはあまり意味がないのではないだろうか。モニタリングの際に、個体内での値の大小は意味がある。しかし、SAAは比較的ダイナミックに変動するため、わずかな変動に一喜一憂してはならないと考えている。

おわりに

診断時にSAAが高値であることは、それ自体が独立した予後因子であると報告されている¹⁸⁾。強い全身性の炎症反応は、それだけ体への負担が大きい。適切に炎症反応を見つけ出し治療できるように、SAAをはじめとした炎症マーカーを活用していただきたい。

REFERENCES / 参考文献

- 1) Declue A. E., Delgado C., Chang C. H., et al.: Clinical and immunologic assessment of sepsis and the systemic inflammatory response syndrome in cats, *J Am Vet Med Assoc*, 238: 7, 890-897, 2011.
- 2) Smith J. W., McDonald T. L.: Production of serum amyloid A and C-reactive protein by HepG2 cells stimulated with combinations of cytokines or monocyte conditioned media: the effects of prednisolone, *Clin Exp Immunol*, 90: 2, 293-299, 1992.
- 3) Tamamoto T., Ohno K., Ohmi A., et al.: Verification of measurement of the feline serum amyloid A (SAA) concentration by human SAA turbidimetric immunoassay and its clinical application, *Vet Med Sci*, 70: 11, 1247-1252, 2008.
- 4) Giordano A., Spagnolo V., Colombo A., et al.: Changes in some acute phase protein and immunoglobulin concentrations in cats affected by feline infectious peritonitis or exposed to feline coronavirus infection, *Vet J*, 167: 1, 38-44, 2004.
- 5) Hazuchova K., Held S., Neiger R.: Usefulness of acute phase proteins in differentiating between feline infectious peritonitis and other diseases in cats with body cavity effusions, *J Feline Med Surg*, [Epub ahead of print], 2016.
- 6) Winkel V. M., Pavan T. L., Wirthl V. A., et al.: Serum α -1 acid glycoprotein and serum amyloid A concentrations in cats receiving anti-neoplastic treatment for lymphoma, *Am J Vet Res*, 76: 11, 983-989, 2015.
- 7) Kajikawa T., Furuta A., Onishi T., et al.: Changes in concentrations of serum amyloid A protein, α -1-acid glycoprotein, haptoglobin, and C-reactive protein in feline sera due to induced inflammation and surgery, *Vet Immunol Immunopathol*, 68: 1, 91-98, 1999.
- 8) Petersen H. H., Nielsen J. P., Heegaard P. M.: Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry, *Vet Res*, 35: 2, 163-187, 2004.
- 9) Niewold T. A., van der Linde-Sipman J. S., Murphy C., et al.: Familial amyloidosis in cats: Siamese and Abyssinian AA proteins differ in primary sequence and pattern of deposition, *Amyloid*, 6: 3, 205-209, 1999.
- 10) Murray M., Rushton A., Selman I.: Bovine renal amyloidosis: a clinico-pathological study, *Vet Rec*, 90: 8, 210-216, 1972.
- 11) van Rossum M., van Asten F. J., Rofina J., et al.: Analysis of cDNA sequences of feline SAAs, *Amyloid*, 11: 1, 38-43, 2004.
- 12) Kovács B. M., Szilágyi L., Janan J., et al.: Serum amyloid A in geese: cloning and expression of recombinant protein, *Amyloid*, 12: 2, 109-

- 114, 2005.
- 13) Jensen L. E., Hiney M. P., Shields D. C., et al.: Acute phase proteins in salmonids: evolutionary analyses and acute phase response; *J Immunol*, 158: 1, 384-392, 1997.
 - 14) Tamamoto T., Ohno K., Goto-Koshino Y., et al.: Feline serum amyloid A protein as an endogenous Toll-like receptor 4 agonist, *Vet Immunol Immunopathol*, 155: 3, 190-196, 2013.
 - 15) Hansen A. E., Schaap M. K., Kjelgaard-Hansen M.: Evaluation of a commercially available human serum amyloid A (SAA) turbidimetric immunoassay for determination of feline SAA concentration, *Vet Res Commun*, 30: 8, 863-872, 2006.
 - 16) Jacobsen S., Kjelgaard-Hansen M., Hagbard Petersen H., et al.: Evaluation of a commercially available human serum amyloid A (SAA) turbidometric immunoassay for determination of equine SAA concentrations, *Vet J*, 172: 2, 315-319, 2006.
 - 17) Tamamoto T., Ohno K., Ohmi A., et al.: Time-course monitoring of serum amyloid A in a cat with pancreatitis, *Vet Clin Pathol*, 38: 1, 83-86, 2009.
 - 18) Tamamoto T., Ohno K., Takahashi M., et al.: Serum amyloid A as a prognostic marker in cats with various diseases, *J Vet Diagn Invest*, 25: 3, 428-432, 2013.