



臨床に活かす免疫学的検査

炎症マーカー（犬CRP、猫SAA） を攻略する

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。炎症は、時に全身性に波及し、播種性血管内凝固や多臓器不全の要因となる。そのため、炎症を早期に発見し、治療していくことは臨床的に重要である。獣医学領域では、長らく炎症の指標として白血球数あるいは好中球数の測定や、塗抹による左方移動の確認が利用されてきた。それらは炎症の指標として誤りではないが、十分でもない。経験的に、白血球数は炎症刺激からやや遅れて変動することが知られている。また、たとえば抗がん剤による骨髄抑制が生じている場合には、感染が起こったとしても白血球が反応できず、数の変動から判断することはできない。そういった欠点を補うものとして、近年利用されている炎症マーカーが、急性相タンパクである。

急性相タンパク

感染や組織障害、免疫異常、腫瘍などの刺激によって産生量の変動する一群のタンパクを、急性相タンパク (Acute Phase Protein: APP) と呼ぶ。APPは炎症性サイトカイン、とくに腫瘍壊死因子 (TNF) やインターロイキン-1 (IL-1)、インターロイキン-6 (IL-6) の刺激によって、おもに肝臓で産生される。主要なAPPを表1に示す。刺激によって産生が増えるものを正のAPP、減少するものを負のAPPと呼ぶ。炎症マーカーとして用いられるのは正のAPPである。

正のAPPの産生量はサイトカイン濃度に比例することが知られており¹⁾、炎症の有無だけでなく、程度も反映することが特徴である。正のAPPのうち、C反

応性タンパク (C-reactive protein: CRP) と血清アミロイド A (Serum amyloid A: SAA) は炎症時の変動の程度が劇的であり、Major APPと呼ばれている。CRPやSAAの血中濃度は平常時にはほとんど検出されないレベルであるが、炎症時には時に100倍以上に増加する。この特徴から炎症反応を鋭敏にとらえることが可能であり、APPのなかでも、とくにこれら2つが炎症マーカーとして臨床応用されている。

CRPとSAA

CRPは医学領域では広く炎症マーカーとして利用されている。日本国内では、およそ20年前に犬のCRPを測定するための卓上機器および試薬 (Laser CRP-2: アローズ。図1) が販売され、広く用いられるようになった。これは犬CRP測定の専用機器であったが、その後、汎用の生化学測定機器で測定可能な試薬 (富士ドライケムスライド vc-CRP-P: 富士フイルム。図2) も販売

[表1] おもな急性相タンパク (APP)

正の急性相タンパク	C反応性タンパク (CRP) 血清アミロイドA (SAA) α1酸性糖タンパク (α1AG) 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) 補体成分 (C3、C4) フィブリノーゲン
負の急性相タンパク	アルブミン トランスフェリン トランスサイレチン



〔図1〕 Laser CRP-2とその専用試薬（アロース）



〔図2〕 富士ドライケムスライド vc-CRP-P（富士フィルム）



〔図3〕 LZテスト「栄研」SAA（栄研化学）

され、さらに広まった。

一方、SAAは猫の炎症マーカーとして臨床応用されている。犬からやや遅れて猫でも炎症マーカーの研究が始まったが、猫ではCRPがほぼ変動しないことが報告された²⁾。そこで、代わりになるものとして見出されたのがSAAである。猫のSAAが商業ベースで測定可能になったのがおよそ10年前であり、その測定はヒトのSAA測定試薬（LZテスト「栄研」SAA：栄研化学。図3）を利用して行われていた³⁾。現在では猫用の試薬開発も進んでおり、少しずつ切り替わっている。複数の動物検査会社が猫SAAの測定を受託しているが、現時点で院内測定可能な機器や試薬は一般販売されていない。

CRP・SAAともに、抗原抗体反応を利用して測定しているため、特異性が高く、偽陽性はほとんどない。すなわち、測定系の問題で測定値が高値になることはなく、高値を呈していた場合にはなんらかの疾患の影響があると考えられる。一方で、偽陰性はしばしば認められる。とくにSAAをヒトの試薬を利用して測定している場合には、検出感度が低い可能性がある。

炎症マーカーをいつ測るか？

炎症マーカーをいつ測定するべきかについては意見の分かれるところではあるが、筆者としてはスクリーニング検査としてかならず測定することをお勧めしている。診療をしていて、問診や身体検査で病変部位があきらかではない場合には、多くの病院で血液検査に進むと思われる。全血球算定や血液化学検査を行うことと思うが、その際にCRPやSAAも測定してほしい。炎症マーカーは炎症反応に対する特異性は高いが、疾患特異性はない。つまり、CRPやSAAが高値だったとしても、炎症反応の存在は示されるが、特定の疾患の診断ができるわけではない。診断はあくまでも、ほかの血液検査所見やX線検査、超音波検査所見などから

総合的になされるべきものである。

では、なぜ炎症マーカーを測定するのか。1つには、疾患のおおまかな振り分けをするためである。炎症反応があるのかないのか、同じ症状でもこの違いから疑うべき疾患は異なってくる。そうすると、次に行うべき検査も変わってくるだろう。すべての症例であらゆる検査を実施できれば良いが、現実にはそうもいかない。動物の状態や費用面から、検査を絞らざるを得ない場面は多々あると思われる。その指標として、炎症マーカーを活用したい。

もう1つの理由が、モニタリングのためである。炎症マーカーの活用法としてのモニタリングについては後述するが、モニターするというのは、すなわち変動をとらえることである。変動をとらえるためには、スタート時点の値を知らなければならない。治療途中で状態に変化があったとして、そのタイミングで初めて測定しても、それが上がったのか下がったのか知りようがない。だからこそ、最初の時点で測定しておくことが重要だと考えている。キーワードは、「とりあえず測る、測ってから考える」である。

炎症マーカーによるモニタリング

炎症マーカーがもっとも力を発揮するのが、モニタリングである。とくに治療反応性の評価や再発の検出には、炎症マーカーが活用できる。外科手術を例にとると、健康な動物に不妊手術を施した場合、術後およそ6～12時間以内に炎症マーカーは上昇し始める。その後、24～48時間でピークに達し、4日後には正常範囲に戻る（図4）。これを利用することで、術後の回復の程度を判断したり、退院のタイミングの指標とすることができる。たとえば、子宮蓄膿症などの場合には、疾患そのものの影響で炎症マーカーは高値を示すが、外科手術によって病巣部が取り除かれれば、炎症マ-

カーは速やかに低下していく。外科手術の翌日～翌々日あたりに炎症マーカーを測定する意味はほとんどないが、術後5日目頃の測定は意味を持つ。5日目に炎症マーカーが低下していれば治療は上手くいったと判断できるし、術後5日経っても炎症マーカーが高値であれば、感染の持続など、なんらかの合併症の存在が疑われる。

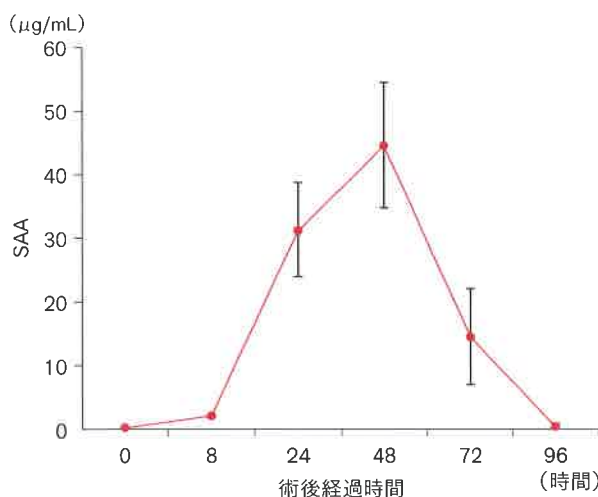
特発性多発性関節炎や無菌性結節性脂肪織炎などの免疫介在性炎症性疾患は、炎症マーカーによるモニタリングが力を発揮する疾患の1つである。診断時にも著しい高値を示すことが多いためおおいに役立つが、治療反応性や薬剤の減量のタイミングを判断するうえでも非常に有用である。これらの疾患では一般的に副腎皮質ステロイド（プレドニゾンなど）を主体とした免疫抑制療法が選択されるが、食欲などの臨床症状は投与開始後比較的早期に改善することが多い。

しかし、それですぐに薬を減量すると再発することが多く、再発を繰り返すうちに難治性となる場合もある。CRP濃度をモニタリングし、正常範囲に下がったこと、正常範囲を維持していることを確認しながら漸減していくと、再発せずに維持できることが多い。特発性多発性関節炎に関しては、治療開始後2週間～1カ月経った時点でのCRP濃度が長期予後と関連していることも報告されている⁴⁾。

膀胱炎も、炎症マーカーによるモニタリングが有用な疾患の1つである。急性膀胱炎と診断された猫の1例において、SAAを用いたモニタリングが治療反応性の評価や再発の検出に有効であったと報告されている⁵⁾。膀胱炎の診断には近年膀胱特異的リパーゼが用いられ、モニタリングにも利用される。しかし、一部の症例では状態の改善後も膀胱特異的リパーゼの高値が持続する場合があります。そういった例でも炎症マーカーは変動しやすい。膀胱炎の犬では、入院治療を行った症例のうち、治療開始後3日目のCRPが入院時よりも下がっていると予後が良く、下がらなかった症例では斃死例が多かったことが報告されている⁶⁾。とくに短期的な変化をみるうえで、炎症マーカーの測定はその威力を発揮するだろう。

炎症マーカーの落とし穴

炎症マーカーは、上手く活用すれば診断や治療に非常に効果的だが、気をつけるべき点がいくつか存在する。それを知らないと、誤診や治療の失敗につながる可能性がある。



〔図4〕不妊手術を行った猫3頭の手術前後における血中SAA濃度の変化

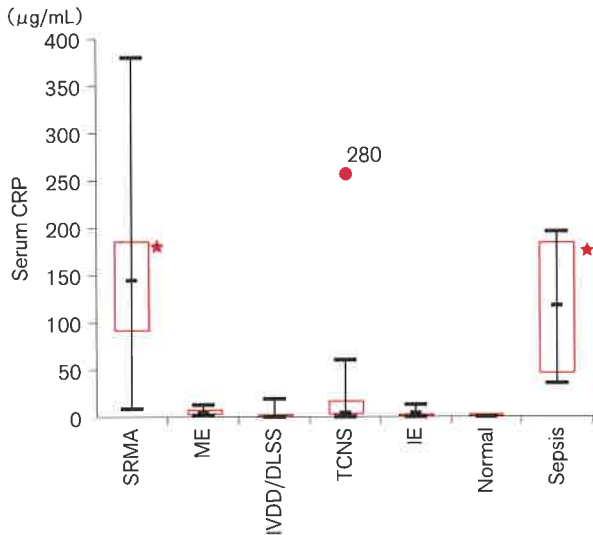
1. 炎症はあるが、炎症マーカーが上昇しない場合

炎症マーカーは、前述したように炎症性サイトカインの影響を受けて産生が亢進する。したがって、局所的には炎症があったとしても、サイトカイン産生やサイトカインの全身への放出がともなわなければ、炎症マーカーが上昇することはない。

そのもっとも典型的な例が、脳炎をはじめとする中枢神経の炎症性疾患である。壊死性髄膜脳炎 (NME) や肉芽腫性脳炎 (GME) といった脳炎では、大脳や脊髄において病理組織学的にあきらかな炎症が存在する。また、椎間板ヘルニアをはじめとした椎間板疾患や中枢神経の腫瘍でも、炎症反応をとまなっていることは多い。しかし、これらの疾患の犬において、CRPの血中濃度はほとんど上昇しないことが報告されている⁷⁾。中枢神経の疾患のなかでは、ステロイド反応性髄膜動脈炎 (SRMA) が、唯一CRPの上昇をとまなうものとされている (図5)。ただし、SRMAはビーグルやバーニーズ・マウンテンドッグなど、ある程度好発犬種が決まっており、発症もほとんどが3歳齢未満の若齢犬であるため、そういった要素から絞り込めることが多い。

膀胱炎も典型的な炎症性疾患ではあるが、経験的に炎症マーカーが上昇することはほとんどない。一方で、感染が上行性に腎臓まで到達し、腎盂腎炎を発症すると、炎症マーカーは顕著に上昇する。これを逆手に取ると、尿検査で細菌尿が認められ、かつ炎症マーカーが基準値内であれば膀胱炎、炎症性上昇していれば腎盂腎炎の疑いありと、診断を振り分けることができる。

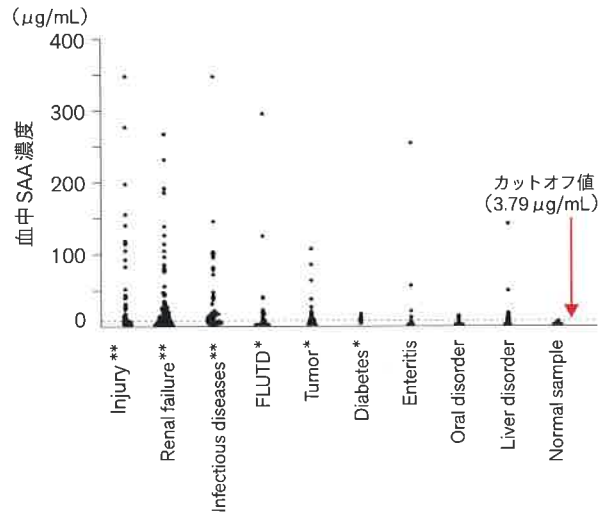
それ以外では、皮膚炎、腸炎、歯肉炎、鼻炎などの疾患では、軽～中程度では炎症マーカーは上昇しないが、重症化すると高値となることがある。このように、疾患の程度によって変動のパターンが異なるものもある



SRMA：ステロイド反応性髄膜炎、ME：脳炎、IVDD/DLSS：椎間板疾患、TCNS：中枢神経腫瘍、IE：特発性てんかん、Normal：健常、Sepsis：敗血症

【図5】中枢神経疾患の犬における血中CRP濃度の比較

Bathen-Noethen A., et al.: Concentrations of acute-phase proteins in dogs with steroid responsive meningitis-arteritis, J Vet Intern Med, 22: 5, 1149-1156, 2008.より引用・改変



Injury：外傷、Renal failure：腎不全、Infectious diseases：感染症、FLUTD：猫下部尿路疾患、Tumor：腫瘍、Diabetes：糖尿病、Enteritis：腸炎、Oral disorder：口腔疾患、Liver disorder：肝疾患、Normal Sample：健常

【図6】各種疾患に罹患した猫における血中SAA濃度の比較

Sasaki K., et al.: Evaluation of feline serum amyloid A (SAA) as an inflammatory marker, J Vet Med Sci, 65; 4, 545-548, 2003.より引用・改変

ため、知っておく必要がある。

また、前述したように、猫のSAAをヒトの試薬で測定している場合には、とくに正常と異常の境目くらいで検出感が悪いように感じている。ほかの検査所見からあきらかに炎症が疑われても、SAAは正常範囲であることは、実際にしばしば遭遇する。猫のSAAの測定値の解釈にはやや注意が必要であり、とくに基準範囲であった場合にはその他の所見を慎重に確認する必要がある。

2. 炎症性疾患ではないが、炎症マーカーが上昇する場合

さきほどとは逆に、最終的な診断は一般的に炎症性疾患とは考えられないものであっても、炎症マーカーが高値となるものが存在する。病理組織学的な炎症や古典的な炎症の徴候（発熱、発赤、腫脹、疼痛）がなくても、炎症性サイトカインが増加すれば炎症マーカーは上昇する。免疫異常による疾患や、組織障害をともなう疾患が例としてあげられる。

免疫異常にともない炎症マーカーが上昇する疾患の代表例が、免疫介在性溶血性貧血（IMHA）である。IMHAでは赤血球に対する自己抗体が産生され、それによって赤血球の破壊（溶血）が生じるが、その際に補体の活性化など、免疫系の異常な亢進をみる。した

がって、炎症性サイトカインの産生や分泌も亢進し、炎症マーカーが顕著に上昇する。過去の報告では、健常犬のCRP濃度の中央値0.2mg/dLに対して、IMHAに罹患した犬では22.4mg/dLであった⁸⁾。22.4mg/dLという値は、国内で使用されているCRPの測定機器では測定限界異常となる高値だが、筆者の経験でも、IMHAの症例ではそれくらい顕著な上昇が認められることが多い。

副腎皮質機能低下症（アジソン病）の犬でもCRPの高値がしばしば認められる。もちろん、感染や炎症の併発を考える必要はあるし、治療の際には補充量のステロイドを使用するためマスクされてしまう部分はあるが、多くの場合は副腎皮質機能低下症の治療のみでCRPも下がるため、やはり疾患が原因で起こっているものと考えられる。筆者の知るかぎり学会報告が少しある程度でまとまった論文などはなく、原因は特定されていないが、おそらくコルチゾールの不足による組織障害によるものと推測される。

猫では、糖尿病、慢性腎臓病、甲状腺機能亢進症でSAAが高値となることが報告されている（図6）^{3,9)}。糖尿病に関しては、膵炎の併発の可能性などが考えられるが、慢性腎臓病や甲状腺機能亢進症については明確な原因は不明である。

■ 典型的な副腎皮質機能低下症の症例

プロフィール：トイ・プードル、去勢雄、3歳9カ月齢。数日前より震え、傾眠傾向が認められ、原因不明の疼痛もあるとの主訴で酪農学園大学附属動物医療センターを受診。

身体検査では、体温38.2°C、心拍88回/分、呼吸数40回/分と若干の徐脈を認めた。血液検査の結果を表a、腹部超音波検査の結果を図aに示す。あきらかな炎症を疑う所見はなかったにもかかわらず、初診時CRPは7.0mg/dLと高い値を示していた。電解質異常、副腎の萎縮およびACTH刺激試験の結果より、副腎皮質機能低下症と診断し、フルドロコルチゾン(フロリネフ：プリストル・マイヤーズ スクイブ)の投与を開始したところ、全身状態や電解質バランスは改善し、CRPも正常範囲に低下した。フルドロコルチゾン以外にはファモチジン(ガスター錠：第一三共ヘルスケア)とメトクロプラミド(プリンペラン：アステラス製薬)しか使用していない。

[表a] 症例の来院時の血液検査所見

WBC (/ μ L)	19,700	TP (g/dL)	7
RBC ($\times 10^4$ / μ L)	644	Alb (g/dL)	3.2
Hgb (g/dL)	15.4	ALT (U/L)	405
Hct (%)	43.2	ALP (U/L)	203
MCV (fL)	67.1	BUN (mg/dL)	21
MCH (pg)	23.9	Cre (mg/dL)	0.5
MCHC (g/dL)	35.6	Na (mEq/L)	124
Plt ($\times 10^4$ / μ L)	23.8	K (mEq/L)	5.4
		Cl (mEq/L)	88
		GLU (mg/dL)	170
コルチゾール (ACTH刺激試験)		Ca (mg/dL)	9.8
Pre (μ g/dL)	3.5	P (mg/dL)	4
Post (μ g/dL)	2.3	CRP (mg/dL)	7



[図a] 症例の左副腎の超音波検査所見
1.2~1.3mmと萎縮が認められる

おわりに

炎症マーカーは非特異的な検査であるため、測ってから考えるという意識を持つことは重要と思われる。日常的に測定していれば、値の大小と症状の関連も感覚的に身についてくる。炎症マーカーはその値の大小が炎症の程度を反映はするが、個体差が大きく、個体間で比較することはあまり意味がない。ただし、目安にはなるため、測定経験を増やして、測定値と実際の症状との関連性をぜひ覚えていってほしい。そして、「モニタリングの項で述べたとおり、個体内での変動は意味を持つ。症例の様子をみつつ、「少し数値は高めだけど、この症例では過去にもこれくらいのときはあった。症状は落ち着いているし、このまま様子を見てみよう」とか、「元気はあるが、数値はかなり高い。一度精査したほうが良いかもしれない」など、診療方針を決めるうえで参考にさせていただきたい。ただし、あくまでも検査の1つという意識を忘れず、過信することのないように。

[参考文献]

- 1) Smith J. W., McDonald T. L.: Production of serum amyloid A and C-reactive protein by HepG2 cells stimulated with combinations of cytokines or monocytic conditioned media: the effects of prednisolone, Clin Exp Immunol, 90: 2, 293-299, 1992.
- 2) 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.
- 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, J Vet Med Sci, 70: 11, 1247-1252, 2008.
- 4) Ohno K., Yokoyama Y., Nakashima K., et al.: C-reactive protein concentration in canine idiopathic polyarthritis, J Vet Med Sci, 68: 12, 1275-1279, 2006.
- 5) 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.
- 6) Sato T., Ohno K., Tamamoto T., et al.: Assessment of severity and changes in C-reactive protein concentration and various biomarkers in dogs in pancreatitis, J Vet Med Sci, 79: 1, 35-40, 2017.
- 7) Bathen-Noethen A., Carlson R., Menzel D., et al.: Concentrations of acute-phase proteins in dogs with steroid responsive meningitis-arthritis, J Vet Intern Med, 22: 5, 1149-1156, 2008.
- 8) Griebisch C., Arndt G., Raila J., et al.: C-reactive protein concentration in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia, Vet Clin Pathol, 38: 4, 421-425, 2009.
- 9) Sasaki K., Ma Z., Khatlani T. S., et al.: Evaluation of feline serum amyloid A (SAA) as an inflammatory marker, J Vet Med Sci, 65: 4, 545-548, 2003.