

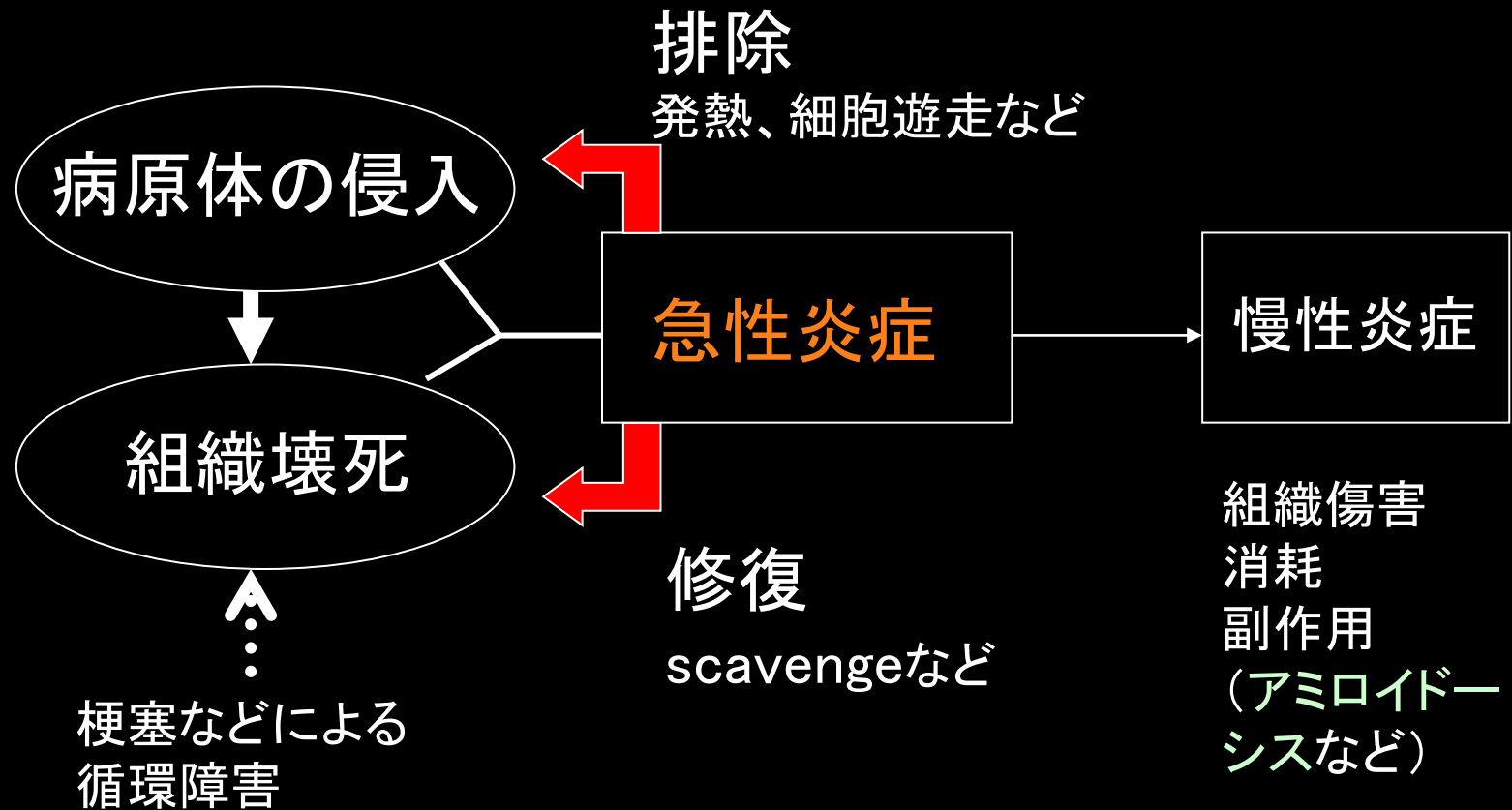
炎症マーカー

2023.10.12

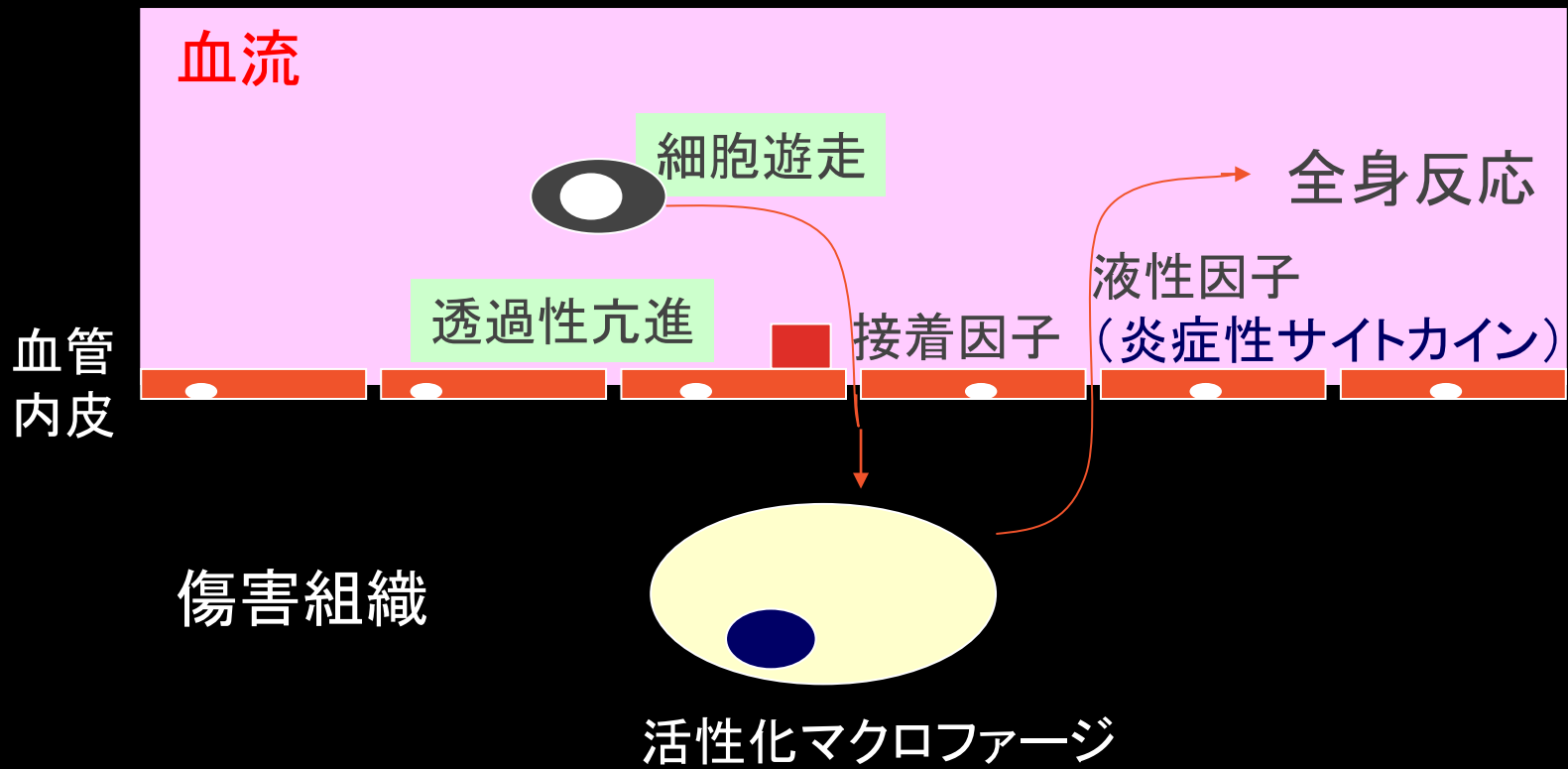
自治医科大学

山田俊幸

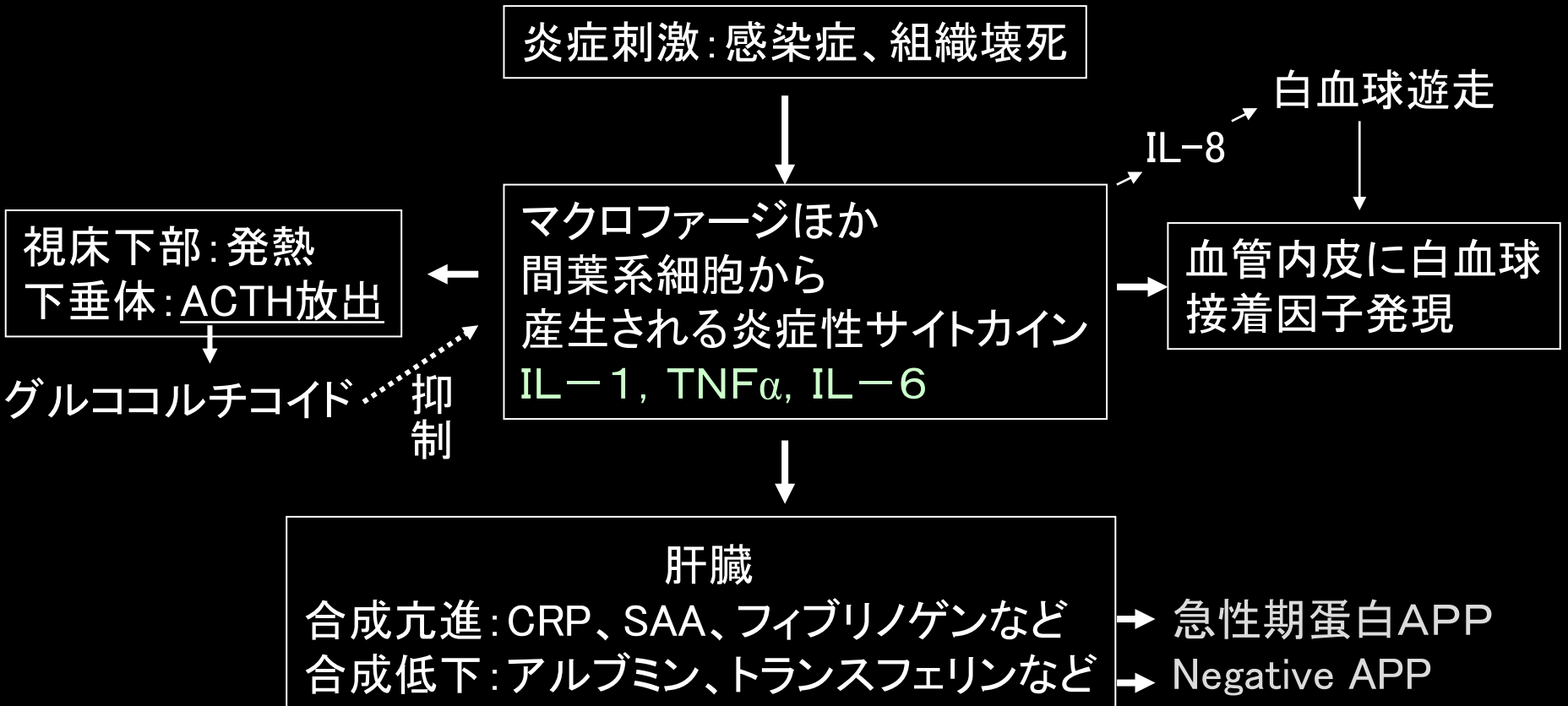
炎症は生体防御として合目的な反応であるが
遷延すると生体傷害性となる。



炎症の場：組織と血管内成分のやりとり



炎症の分子機構



IL: interleukin、 TNF: tumor necrosis factor
CRP: C-reactive protein、 SAA: serum amyloid A

急性期蛋白、Acute Phase Proteins: APPs

CRP (C-reactive protein)、SAA (serum amyloid A)

α 1酸性糖蛋白

α 1抗トリプシン

セルロプラスミン

ハプトグロビン

C3、C4

ヘモペキシン

フィブリノーゲン(→赤沈↑)

Negative APPs

アルブミン(→TP↓)

トランスフェリン

トランスサイレチン(プレアルブミン)

アポリポ蛋白AI(→HDL↓)

血清蛋白分画

- ・アルブミンと4つのグロブリン分画にグループ化して評価
- ・セルロースアセテート膜電気泳動による

Alb 60-74%

α 1 1.7-2.9%

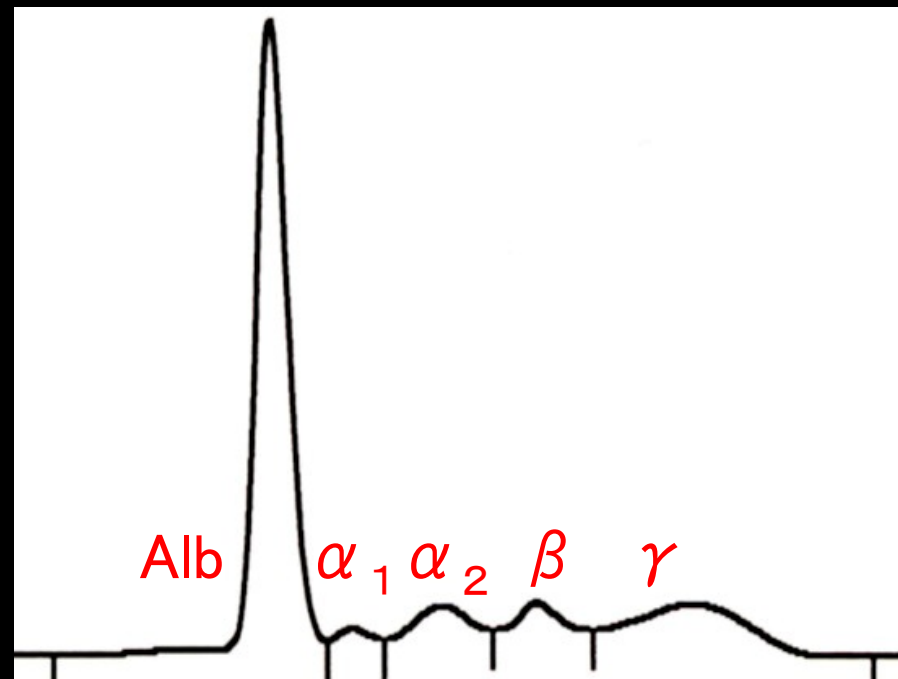
α 2 5.3-8.8%

β 6.4-11%

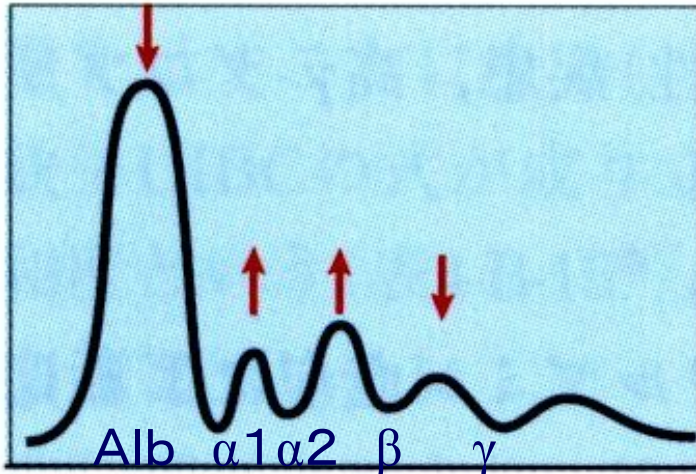
γ 11-21%

- ・基本的には濃度 (TP x %) で評価
- ・その分画で濃度の高い蛋白の増減を反映する。

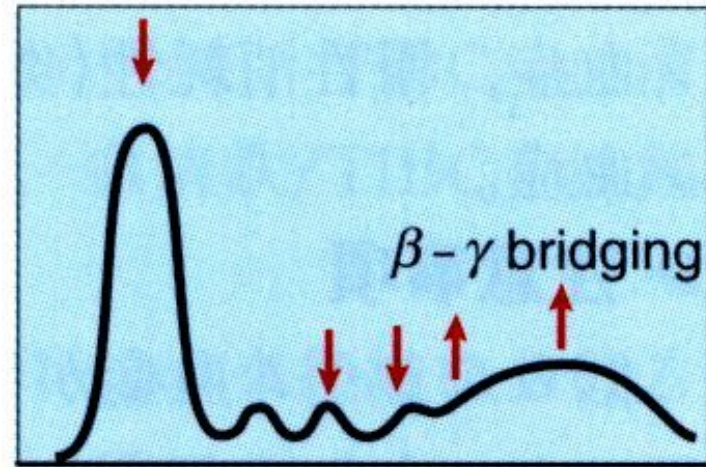
* 最も重要な目的は
M蛋白の検出



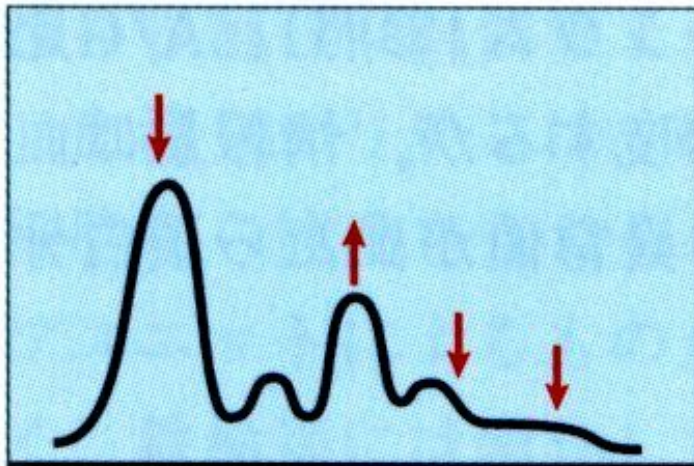
血清蛋白分画の特徴的パターン



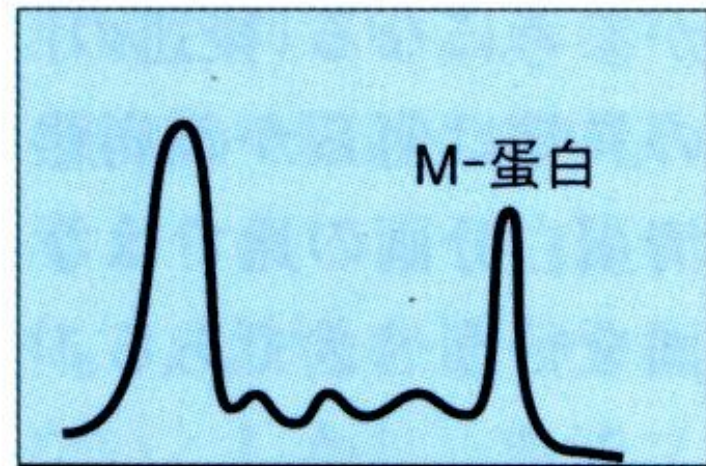
炎症型



肝疾患型



ネフローゼ型



M-蛋白型

血清蛋白分画と代表的成分 Alb分画

生理的濃度
mg/dl

特徴・臨床的意義

プレアルブミン
(Prealbumin)
(トランスサイレチン
Transthyretin: TTR)

20-40

- ・甲状腺ホルモンと結合
- ・血中半減期が短いため栄養状態の指標として有用
- ・遺伝変異でアミロイド神経症を起こす

アルブミン(Albumin)

2,500
-4,000

- ・炎症で低下
- ・血漿浸透圧の維持
- ・TTRとともに栄養状態の指標
- ・色素結合法による測定値
＜ 蛋白分画 × TP算定値
- ・炎症で低下

血清蛋白分画と代表的成分

α 1 分画

生理的濃度
mg/dl

特徴・臨床的意義

α 1 抗トリプシン
(α 1-antitrypsin)

60-150

- ・プロテアーゼインヒビター
- ・急性期蛋白として炎症で増加
- ・欠損家系で肺気腫

α 1 酸性糖蛋白
(α 1-acid glycoprotein)

55-140

- ・正確な意義不明
- ・急性期蛋白として炎症で増加

血清蛋白分画と代表的成分 α 2分画

生理的濃度
mg/dl

特徴・臨床的意義

ハプトグロビン
(Haptoglobin)

100-300

- ・赤血球崩壊で遊離したヘモグロビンを運搬→溶血性貧血で減少
- ・肝での蛋白合成能を鋭敏に反映→肝硬変で減少
- ・急性期蛋白として炎症で増加
- ・3種類の表現型がある

セルロプラスミン
(Ceruloplasmin)

15-60

- ・銅イオンを運搬
- ・急性期蛋白として炎症で増加

α 2マクログロブリン
(α 2-macroglobulin)

150-420

- ・プロテアーゼインヒビター
- ・高分子量→ネフローゼ症候群で増加

血清蛋白分画と代表的成分 β 分画

生理的濃度
mg/dl

特徴・臨床的意義

トランスフェリン
(Transferrin)

200-320

- ・鉄イオンを運搬
- ・鉄欠乏性貧血で増加することがある
- ・増減はアルブミンと同（ネフローゼ、肝障害、**炎症で減少**）

ヘモペキシン
(Hemopexin)

50-115

- ・ヘモグロビン中のヘムを運搬
→溶血性貧血で減少

補体第3因子
C3

55-120

- ・免疫複合体形成疾患で減少
- ・**炎症で増加**

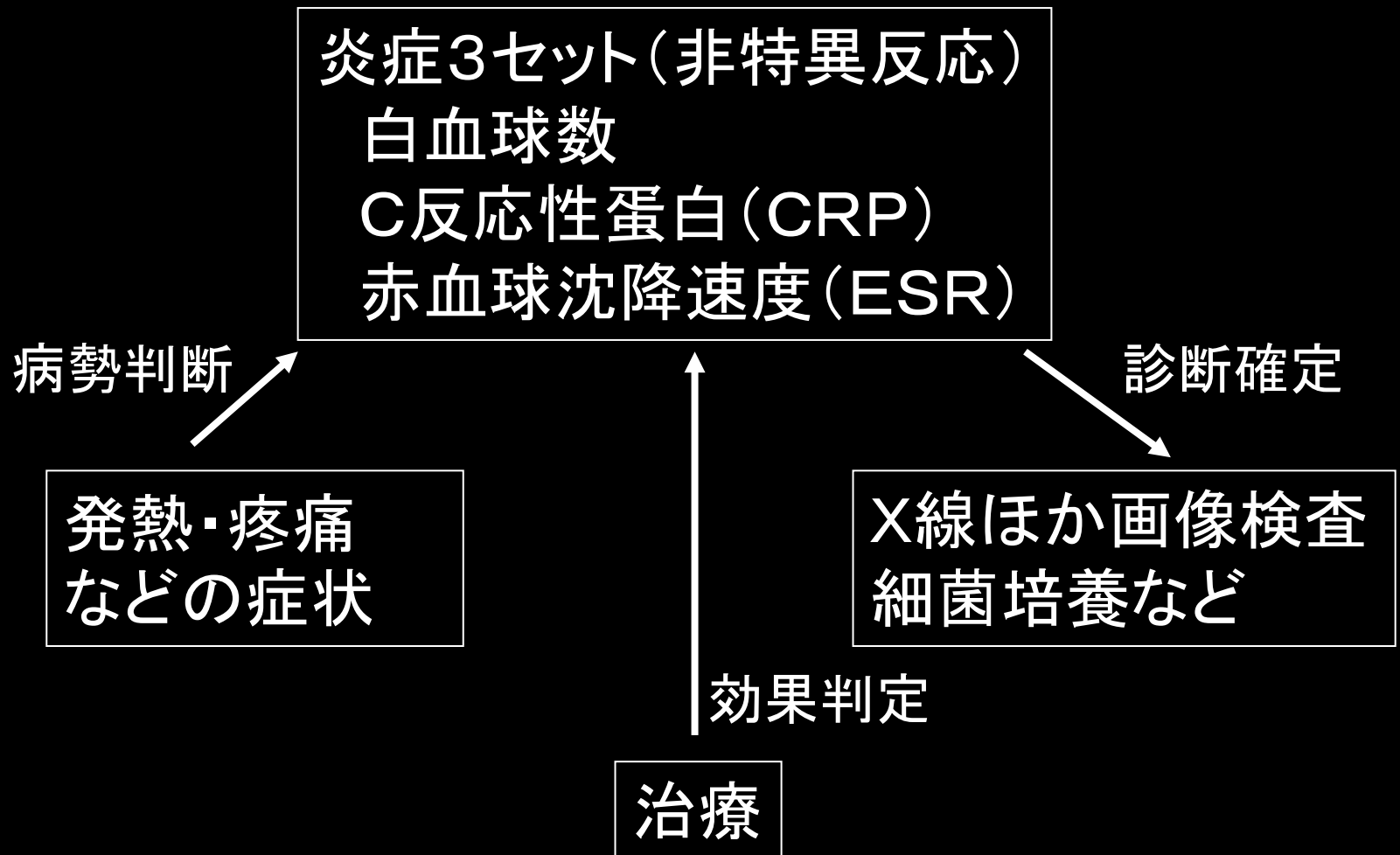
血清蛋白分画と代表的成分 γ 分画

Immunoglobulin	生理的濃度 mg/dl
IgG	800 -1800
IgA	90-450
IgM	60-250

特徴・臨床的意義

- ・モノクロナルな増加(→別項)
- ・ポリクロナルな増加
 - ①慢性肝疾患(特に肝硬変)で多くみられる。理由は不明。
 - ②炎症性疾患、特に感染症でもみられる。急性期はIgMが増加傾向となる。
 - ③SLE、シェーグレン症候群などB細胞系活性化が背景にある自己免疫疾患でみられる。
- ・後天的欠損はIgAに多い。多くは無症状
- ・IgDの意義は不明、IgD型多発性骨髄腫で測定される。
- ・IgE総濃度はアレルギー性疾患で測定されるが、アレルゲン特異的IgEの意義が高い。

炎症に関連した検査の流れ



肺炎診療におけるCRPの重要性

(関ら 日本内科学会雑誌第100巻第12号・平成23年)

表 2. 院内肺炎での診断時CRP別の予後

診断時CRP	死亡率		検定結果*
<5	14.6% (44/301)	17.7% (198/1119)	P<0.001
5≤<10	16.3% (59/361)		
10≤<15	20.5% (53/259)		
15≤<20	21.2% (42/198)		
20≤<25	26.5% (30/113)	30.9% (63/204)	
25≤	36.3% (33/91)		

*Fisherの直接法

→CRP「20 mg/dl」が基準値として可能.

(CRP単位：mg/dL)

(文献8より改変)

肺炎診療におけるCRPの重要性

(関ら 日本内科学会雑誌第100巻第12号・平成23年)

① 常に参考にする

47%

② よく参考にする

36%

③ 時々参考にする

13%

④ ほとんど参考にしない

3%

⑤ まったく参考にしない

1%

実に96%の呼吸器内科医が
CRPを何らかの形で使用！
(それなりに上手に使用して
きたわが国の歴史も?)

経過を追うのに良い!?

図 2. 院内肺炎診療の際に、CRP値参考にする？

(文献 12 より改変)

プロカルシトニンとプレセプシン

- プロカルシトニン (procalcitonin: PCT) は、カルシトニンの前駆物質として炎症刺激を受けて主に甲状腺で産生されるが、細菌感染症においてはCRPより早期に陽性となり、重症度を反映する。基準値は0.1 ng/mL未満である。2.0 ng/mL以上で敗血症の可能性が高まり、0.5ng/mL以下では否定的となる。
- プレセプシン (presepsin: P-SEP) は白血球やマクロファージの細胞表面受容体であるCD14のN末端断片で、それらの細胞が細菌を貪食する際に血中に放出される。これまで述べてきた炎症マーカーと異なり、細菌感染以外での炎症(組織傷害など)で上昇しない利点が注目されている。基準値 314 pg/mL未満で、500 pg/mL以上で敗血症を疑う。



肺炎診療におけるプロカルシトニンの重要性

(関ら 日本内科学会雑誌第100巻第12号・平成23年)

表 3. PCTベースの治療アルゴリズム

	PCT ベース アルゴリズム (n=671)	標準的GLベース アルゴリズム (n=688)
抗菌薬使用期間		
合計	5.7 days	8.7 days
市中肺炎 (n=925)	7.2 days	10.7 days
COPD増悪 (n=228)	2.5 days	5.1 days
急性気管支炎 (n=151)	1.0 days	2.8 days
有害事象	19.8%	28.1%

-抗菌薬使用期間を安全かつ有意に減少させた！ -

-PCT測定で過剰な抗菌薬処方を抑制！ -

(文献 13 より改変)

RAの分類基準とCRP

・少なくとも1つ以上の明らかな腫脹関節(滑膜炎)があり¹、他の疾患では説明できない患者が
この分類基準の使用対象となる

・明らかな関節リウマチと診断するためには下表の合計点で6点以上が必要³

A. 腫脹または圧痛のある関節数⁴

大関節が1ヶ所 ⁵	0
大関節が2から10ヶ所	1
小関節が1から3ヶ所 ⁶	2
小関節が4から10ヶ所	3
1つの小関節を含む11ヶ所以上 ⁷	5

B. 自己抗体⁸

RF、抗CCP抗体が共に陰性	0
RF、抗CCP抗体のいずれかが弱陽性	2
RF、抗CCP抗体のいずれかが強陽性	3

C. 炎症反応⁹

CRP、血沈が共に正常	0
CRP、血沈のいずれかが異常高値	1

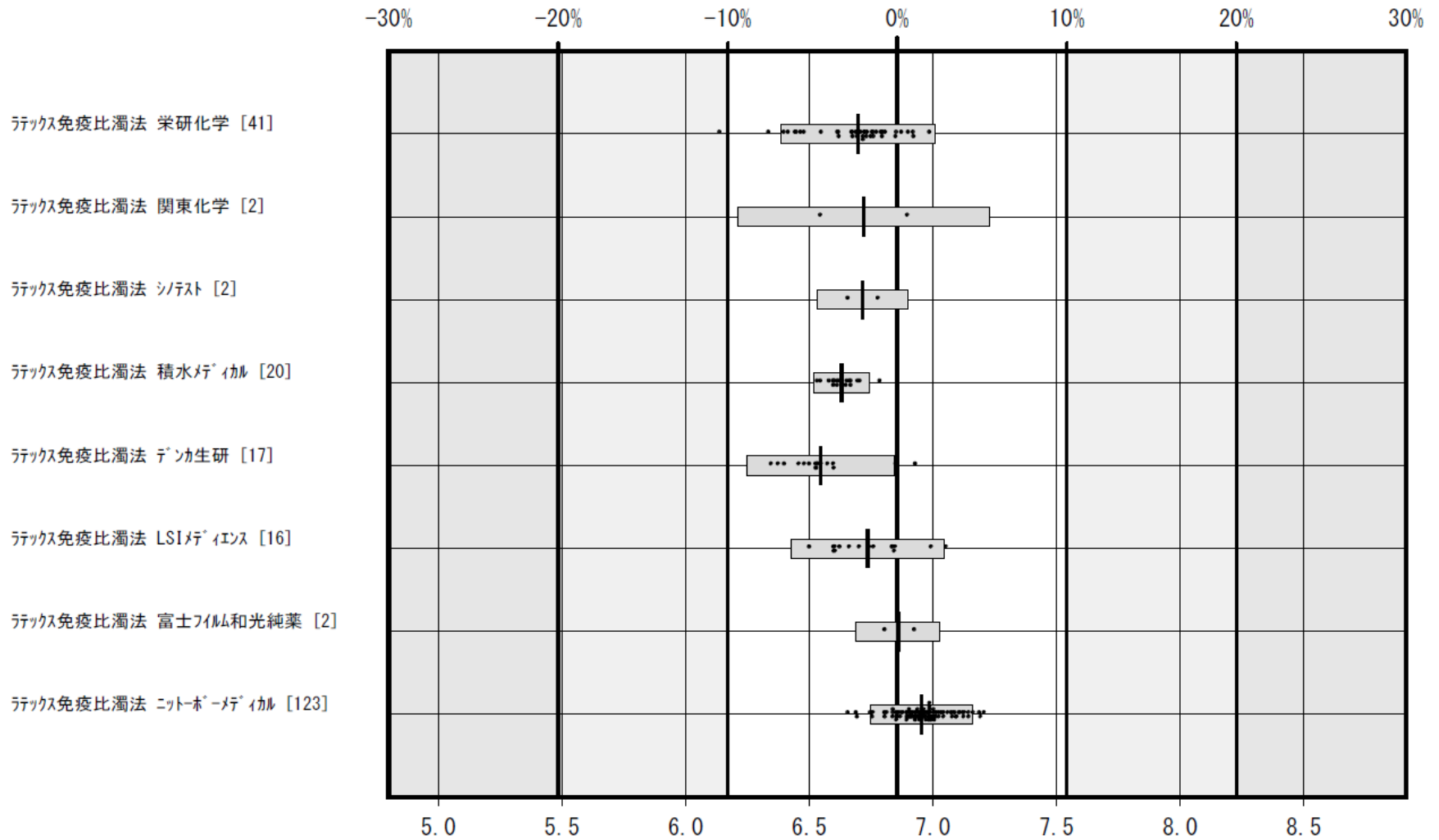
D. 罹病期間¹⁰

6週未満	0
6週以上	1

8. RF: リウマチ因子。陰性: 正常上限値以下、弱陽性: 正常上限3倍未満、強陽性: 正常上限の3倍以上。リウマチ因子の定性検査の場合、陽性は弱陽性としてスコア化する

9. 陽性、陰性の判定には各施設の基準を用いる

CRP検査は標準化されている 日衛協サーベイから



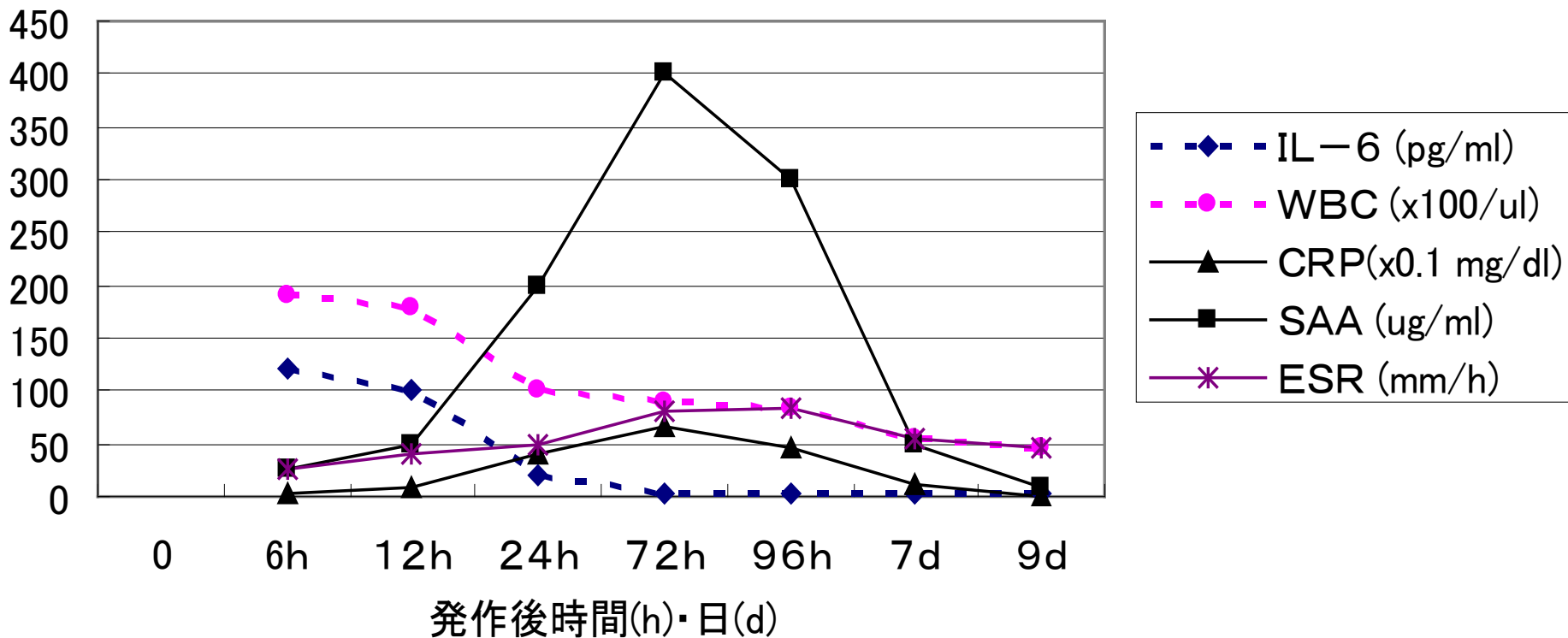
SAAとCRPの比較

	SAA	CRP
アミノ酸数	104	206
分子量(サブユニット)	11,400	23,000
糖鎖	なし	なし
蛋白多型	あり	不明
血中での存在形態	HDLに会合	5量体
リガンド	コレステロール? リン脂質?	リン酸エステル (Caイオン介して)

Serum amyloid A: 血清アミロイドA

炎症関連検査、各指標の経時変化

急性心筋梗塞発作後の各指標の動き

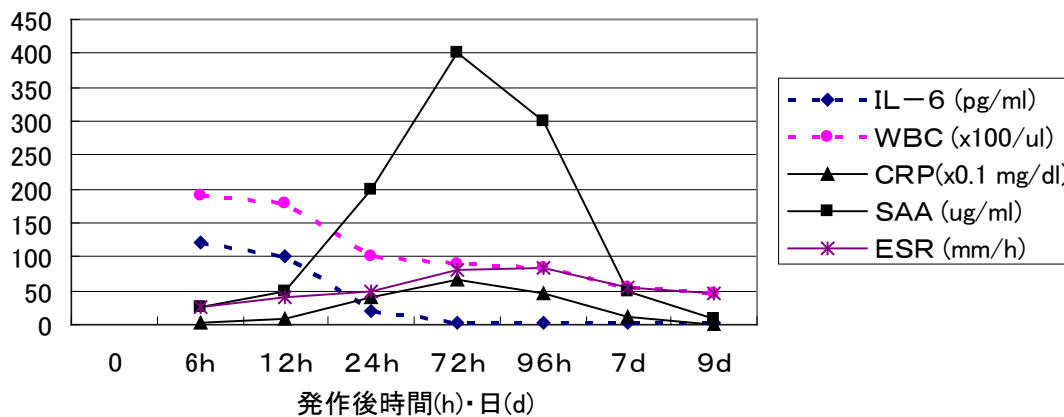


「注意」:ここでいう炎症とは発熱するような反応、細菌、真菌性感染症、心筋梗塞など。ウイルス性感染症、尿路感染症、脳梗塞などでは上記の指標はさほど変動しない。

各指標の特徴：（１）末梢血白血球数（好中球）

- 血管壁付着部分、骨髓などに停留している非循環部分が炎症というストレスで動員される（グルココルチコイドにもその作用がある）。他の指標より早く変化する。骨髓での造血亢進がこれに続く。（核の左方移動が見られる）
- 炎症がなくても骨髓増殖性疾患で増加する。または炎症があっても造血障害や血球貪食があると増加しない、など炎症を必ず反映するとは限らない。

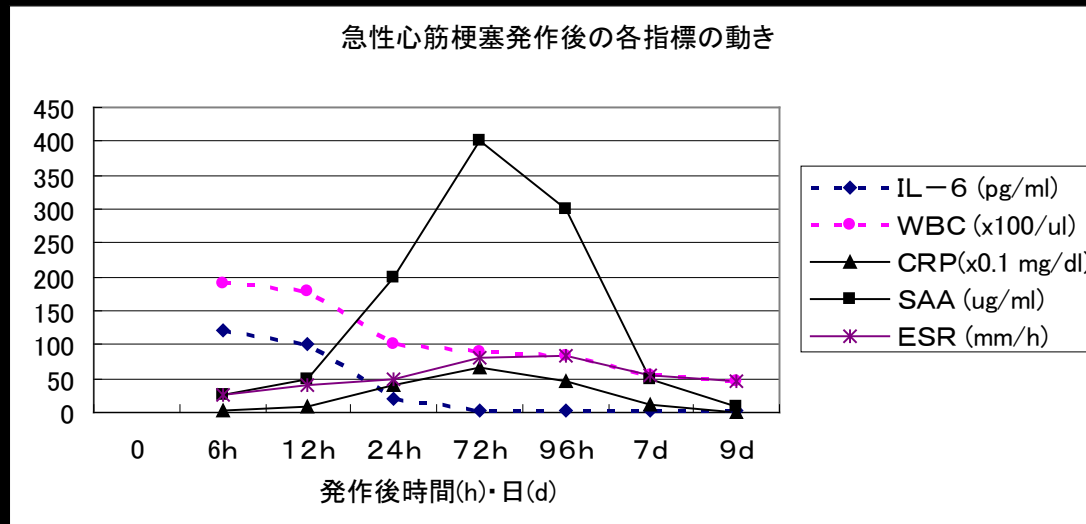
急性心筋梗塞発作後の各指標の動き



注：炎症と他の血液指標
血小板数↑
小球性～低色素性貧血
(TIBC ↓ フェリチン ↑)

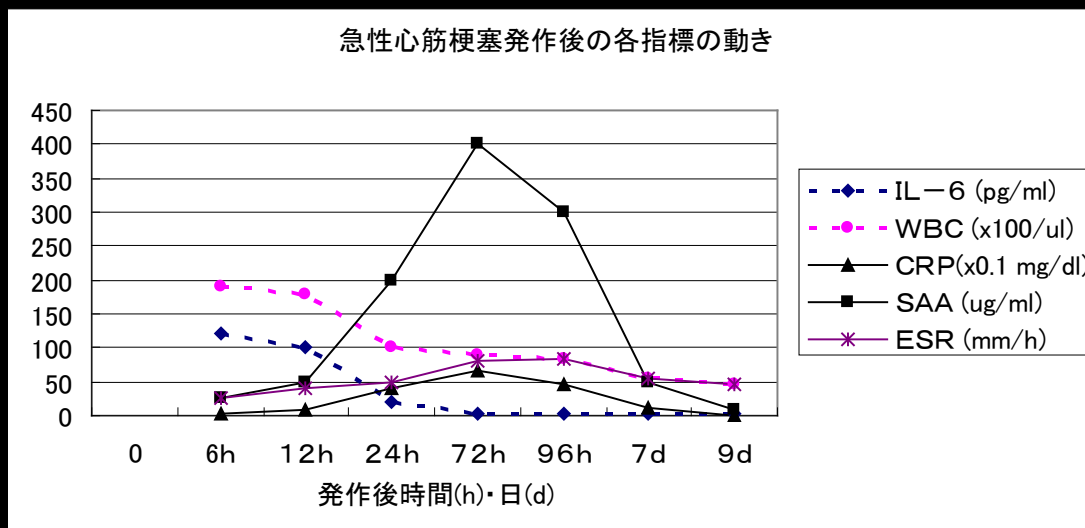
各指標の特徴：（2）炎症関連サイトカイン

- 急性期蛋白の誘導因子であるため急性期蛋白より早期に炎症に反応する。
- IL-6、IL-1、TNF α などが測定対象となる。
- 微量であること、反応が早すぎる、コスト高などの理由で臨床検査としての測定はまだ一般化していない。
- 昨今、関節リウマチなど炎症活動性の高い疾患（病期）に上記サイトカインまたはそのレセプターを抗体やレセプターで中和する抗サイトカイン療法（生物製剤療法）が行われている。



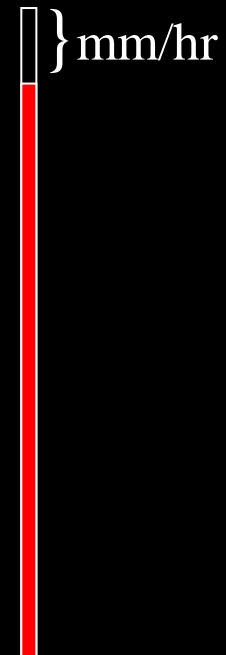
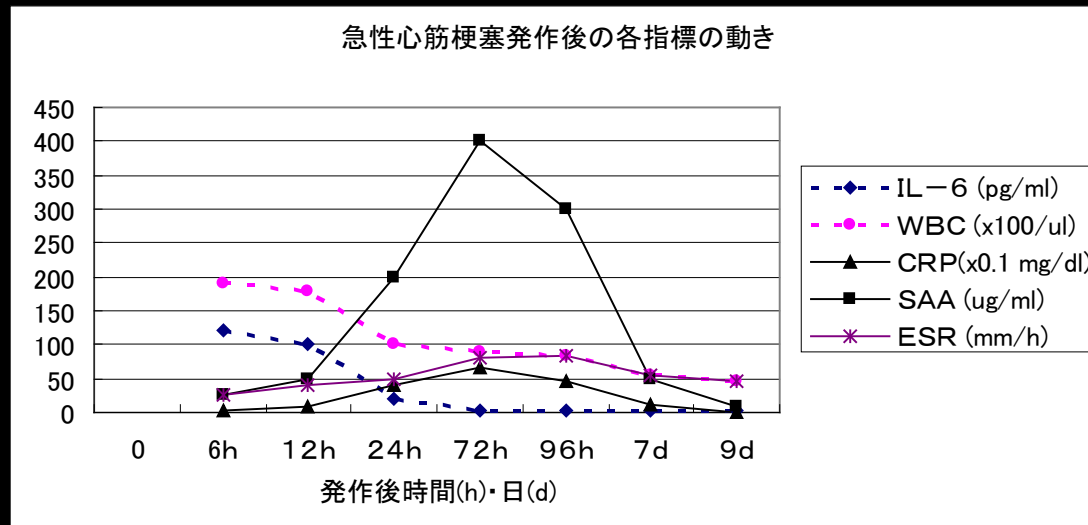
各指標の特徴：（3）急性期蛋白CRP, SAA

- 炎症以外で増加しないため、炎症に特異性が高い。
- 炎症の早い時期（半日以内）では血中濃度が上昇していない。
- 測定は簡便（自動化）、迅速で炎症活動性を定量的に評価可能である。
- ほかの急性期蛋白、またはそれらが反映される血清蛋白分画 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ は鋭敏さでCRPに劣るため、炎症管理の目的で測定されることは少ない。



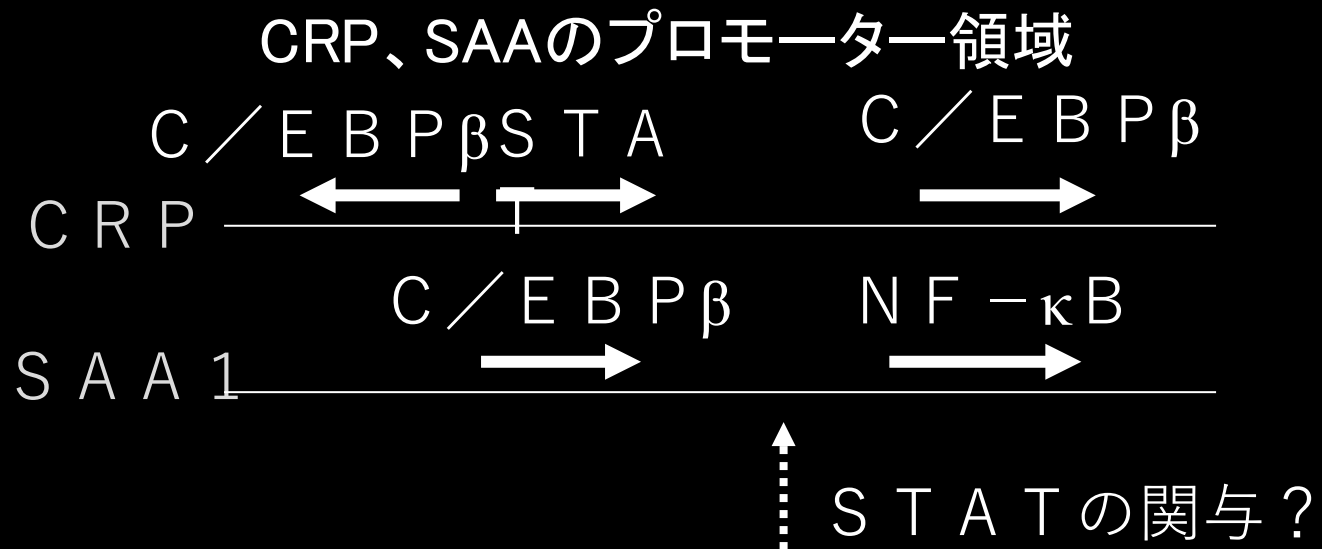
各指標の特徴：（４）赤血球沈降速度 ESR

- 亢進させる因子：
フィブリノゲン↑、 γ -グロブリン↑、アルブミン↓、RBC↓
- 反応の遅い急性期蛋白であるフィブリノゲンに影響されるためESRの動きは他のどの指標より遅くなる。
- 炎症以外の因子（貧血、多血）などの影響を受ける。
- コストは安い。しかし採血量は多い。



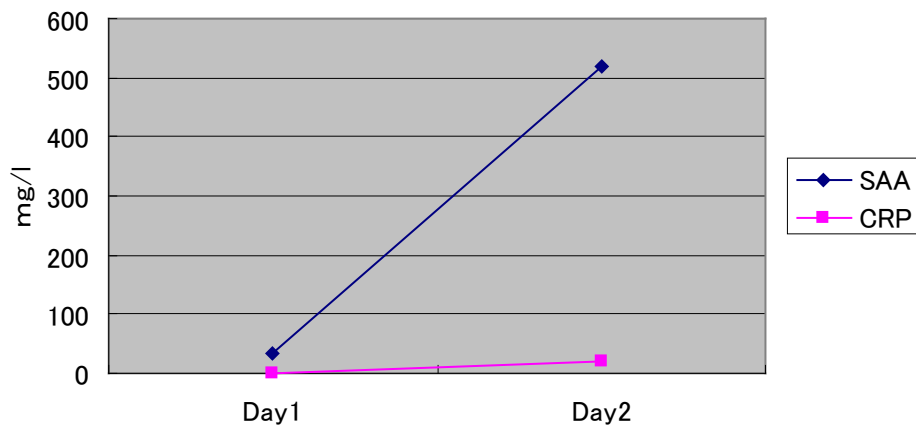
CRP (SAAもほぼ同義)は 炎症マーカーとしてなぜ有用か？

- 生理的状态では肝臓での発現が抑えられている。
- 炎症時に発現が増加するが遺伝子プロモーター領域に複数の転写因子結合部位があるため、より増幅された蛋白産生となる。
- つまり生理的状态では血中濃度は非常に低く、炎症の程度によって数十倍～数百倍に増加する。→臨床的に使いやすい。

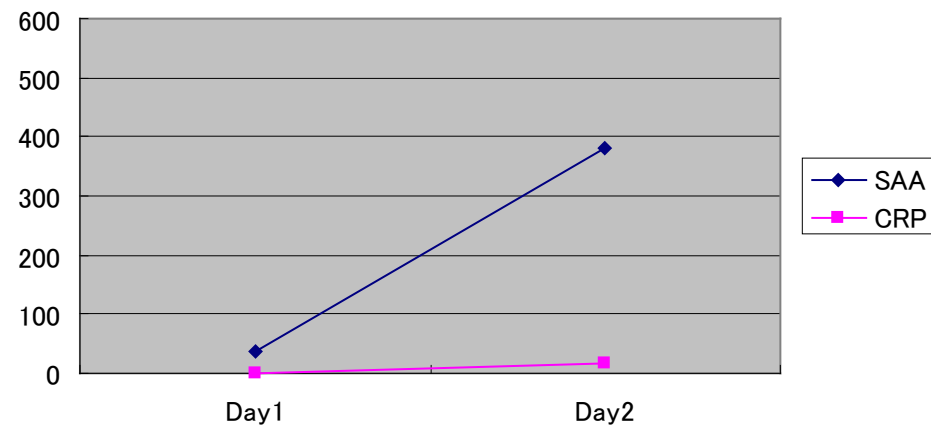


発熱患児 1 日目のSAA (ug/ml) とCRP (mg/dl)

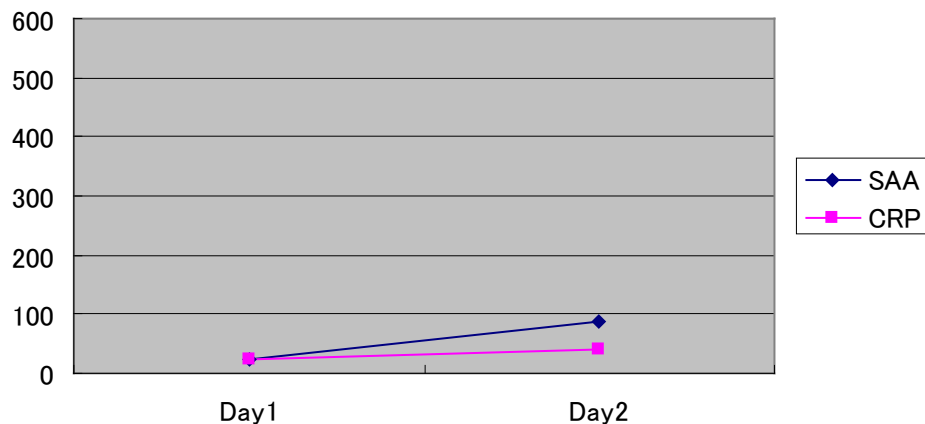
発熱児M 32/0.15



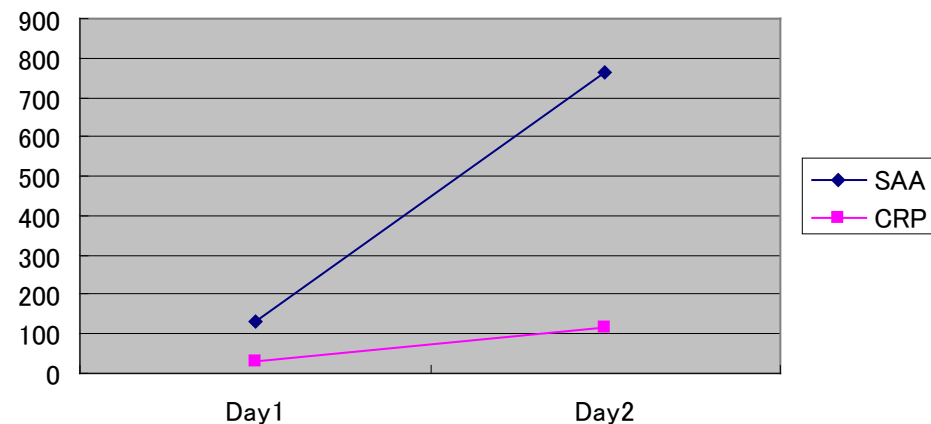
s 36/0.15



T 24/2.1



o 131/2.9



炎症マーカー値が高いほど
将来心筋梗塞になりやすい

炎症マーカーは将来の冠動脈心疾患（CHD）を予測する。
CHD発症506例と非発症1025例の15年前のCRP, SAA, WBCを評価。
(Danesh J, et al. BMJ 2000;321:199)

CRP濃度	15年後	CHD発症率	相対危険率
>0.24 mg/dl	→	40%	40/18 =2.2
<0.09 mg/dl	→	18%	

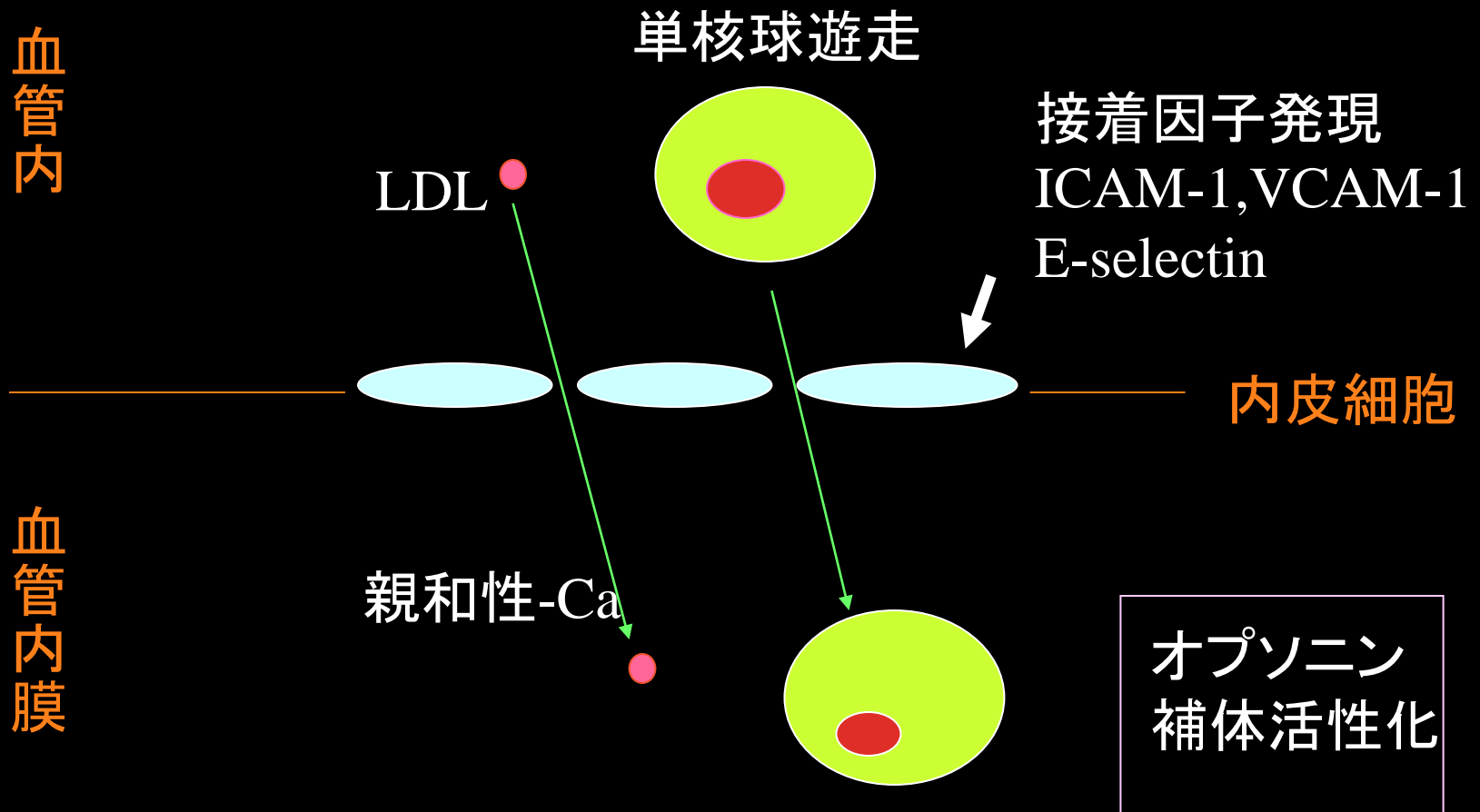
炎症マーカーの軽度上昇は潜在性に進行する動脈硬化（炎症）を表現している？

炎症マーカー蛋白も機能的に動脈硬化を促進している？

動脈硬化性疾患とAPP(急性期蛋白)



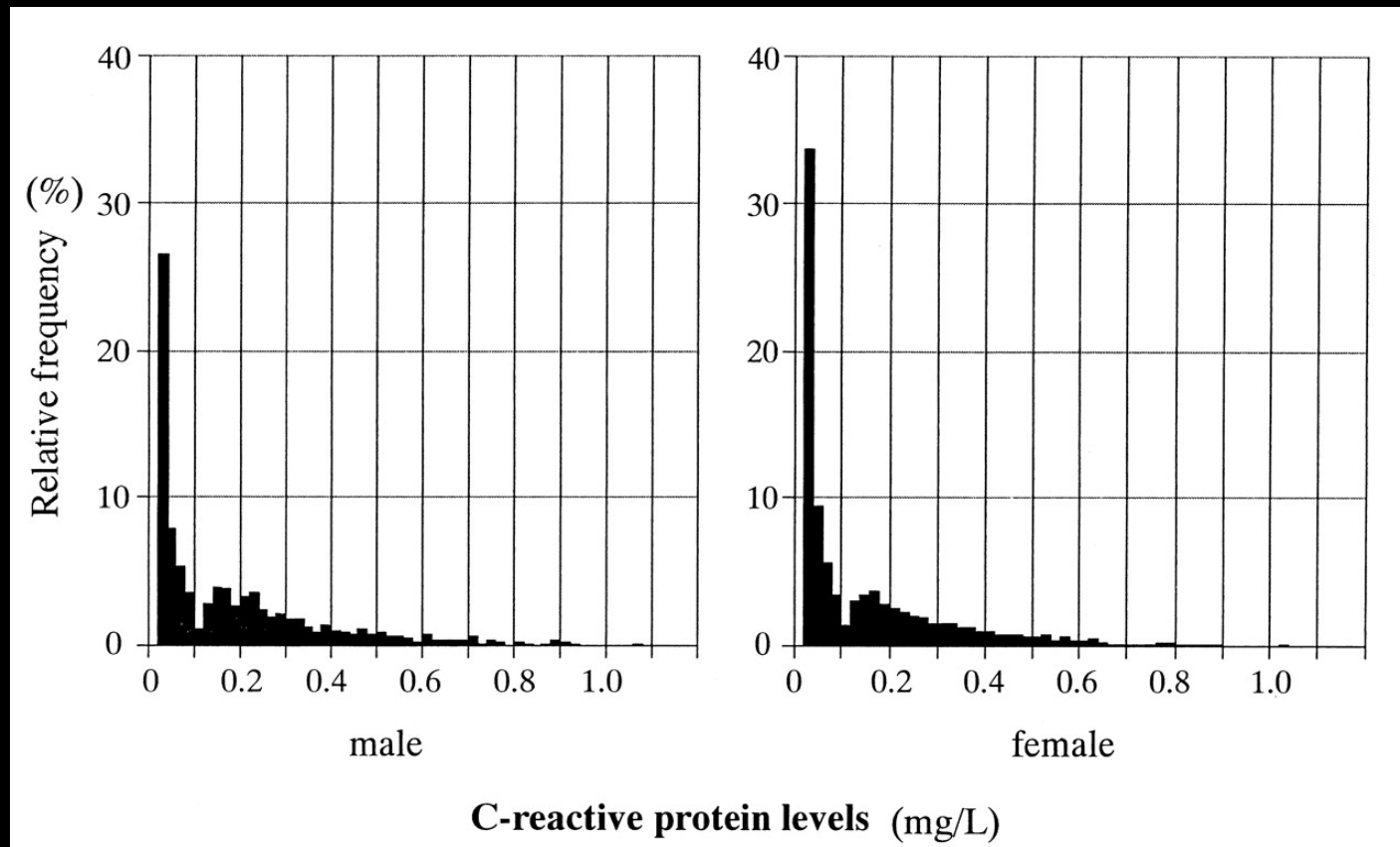
動脈硬化病巣形成においてCRPに想定される機能



Low grade inflammation

CRPの高感度測定それも汎用性の高い方法、ラテック凝集法の開発によって可能となった。

日本人検診受診者男2,275例、女3,832例のCRP分布



Yamada S, et al. Distribution of serum C-reactive protein and its association with atherosclerotic risk factors in a Japanese population. Jichi Medical School Cohort Study. Am J Epidemiol 2001;153:1183-90

(一見) 健康なヒトのCRP他
炎症マーカーの値はどんな
ことで変動するのか？

潛在的動脈硬化

糖代謝異常・肥滿・高脂血症

喫煙

精神的ストレス・疲労

年齡・性別

季節

社会的ステイタス(収入)

常用薬

潜在性感染症

ある会社社員20名 月水金と採血 SAA測定



18名は有意な変動を示さず(±20%)



2名は月曜の値が基準範囲上限くらいに高く、以降低下



一人は週末に登山、もう一人は風邪の治りかけ



疲労で上昇するのか？



マラソン選手10名のレース一日後に採血



CKは全例で著明に上昇、しかしSAAは1名のみ上昇



転倒して擦過傷があった



鍛え上げたヒトは炎症マーカーは上昇しない？

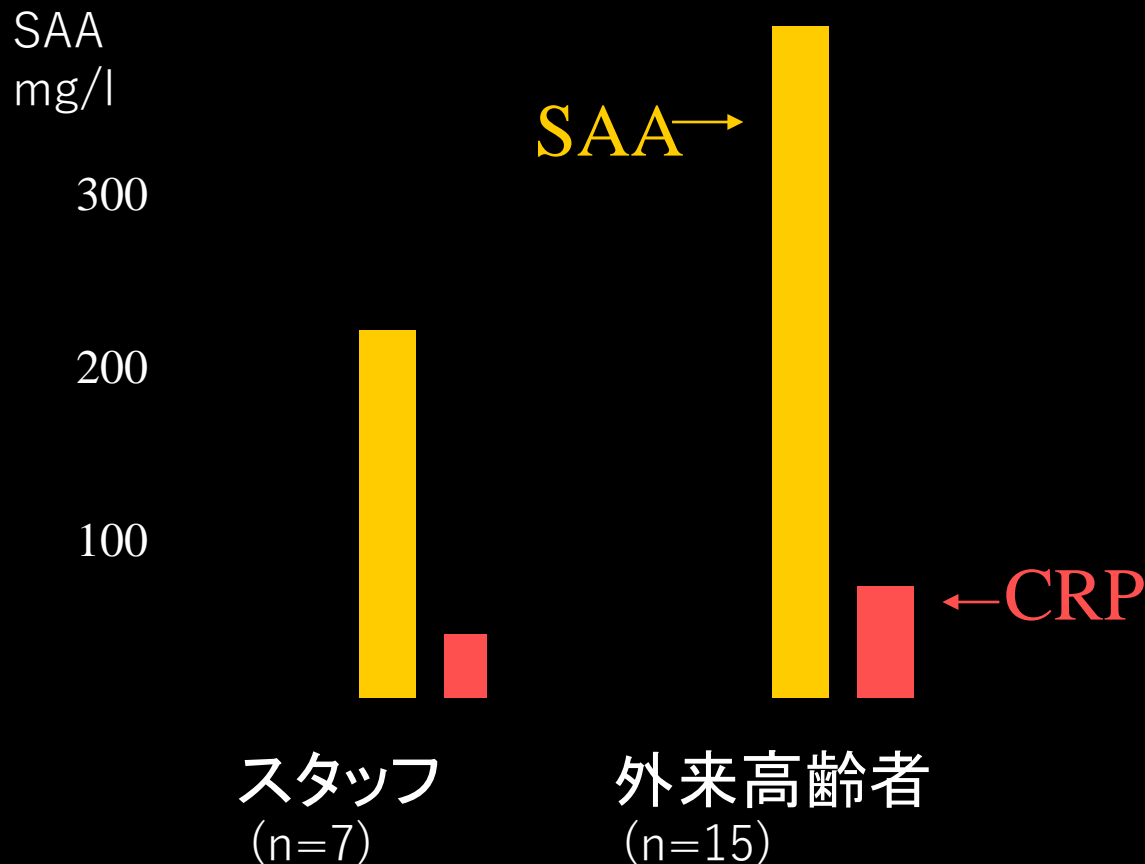
例：冬にフィブリノーゲン濃度は高い

Lancet 1994;343

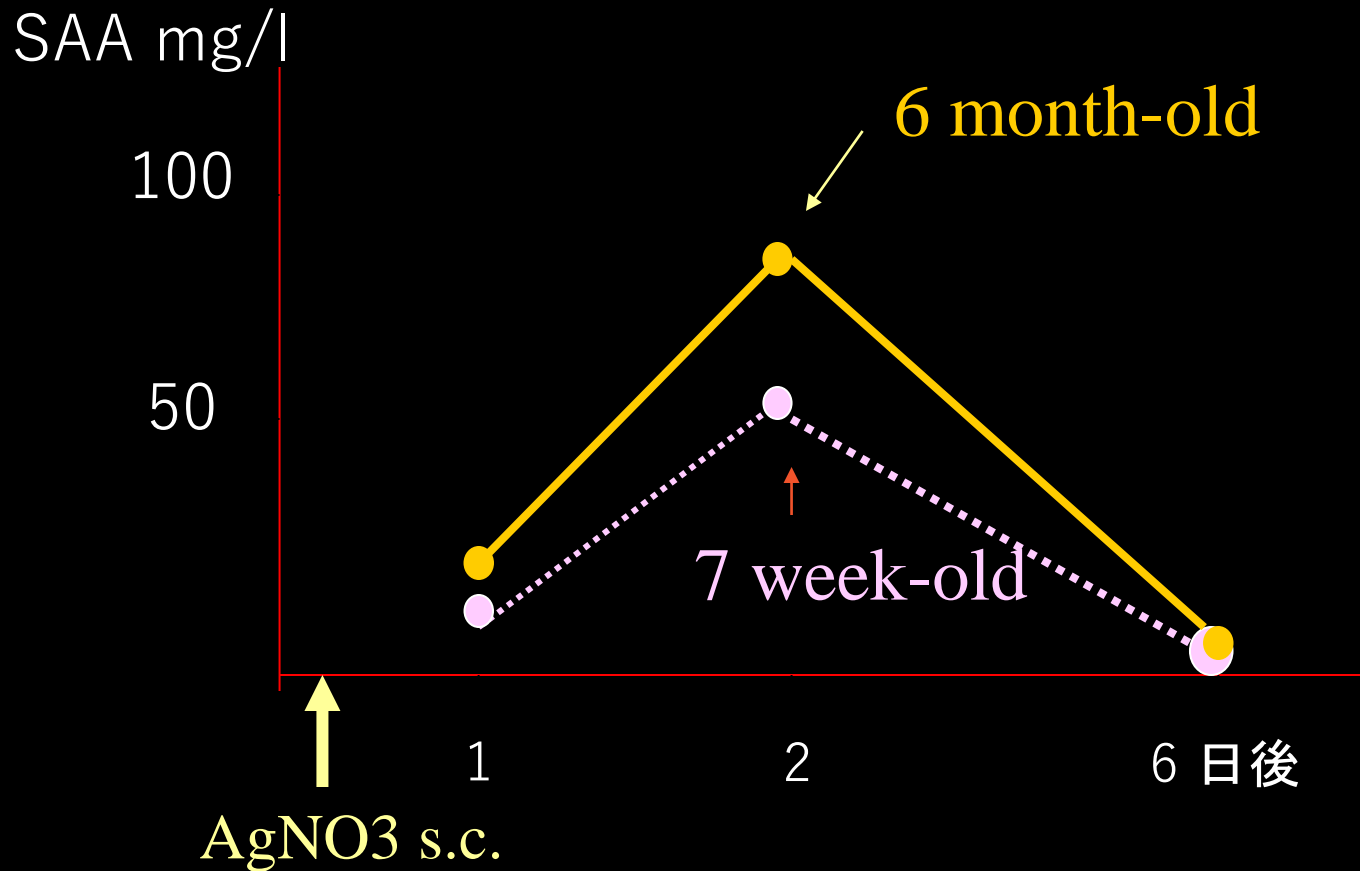
65-74歳の在宅者96例のFib濃度の年内変化を調べた。
冬は夏より、13 mg/dl高い。

ディケアセンターのスタッフ(平均37歳)と外来高齢者(平均84歳)のインフルエンザ感染急性期の急性期蛋白の上昇には差があった。

Falsey AR, et al. J Infect Dis 2001;183:955



老齡マウスは炎症刺激後のSAAの反応が高い。



肥満と急性期蛋白の関係

肥満児のCRPは高い Atherosclerosis 2000;149

9-11歳の669例(男児364)

CRP値:女児で47%高く、15%/年高い。

:Ponderal Index (BW/height³)と正相関

フィブリノゲンと正、HDL-Choと負の相関

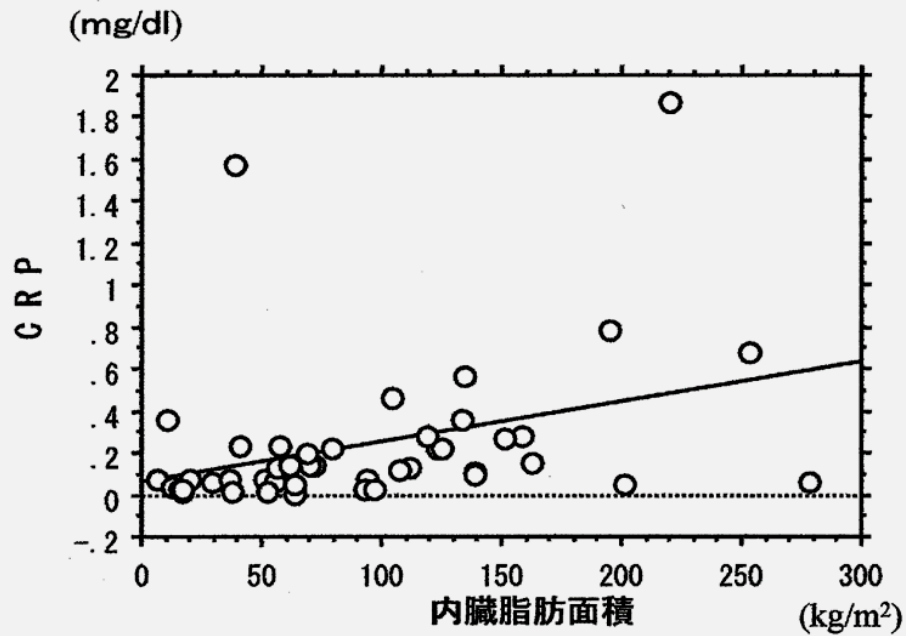
肥満者脂肪組織のTNF α 発現量は非肥満者の2.5倍

JCI 1995;95

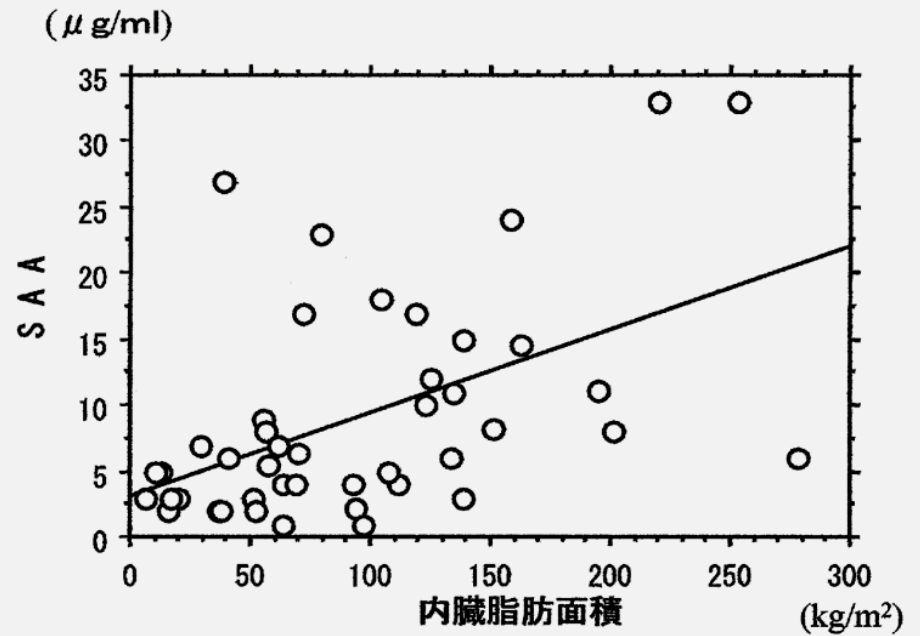
(血中濃度上昇はなし)

TNF α mRNAとインスリン濃度(インスリン抵抗性)相関
体重減少により、TNF α mRNAとインスリン濃度低下

内臓脂肪面積とCRP,SAA



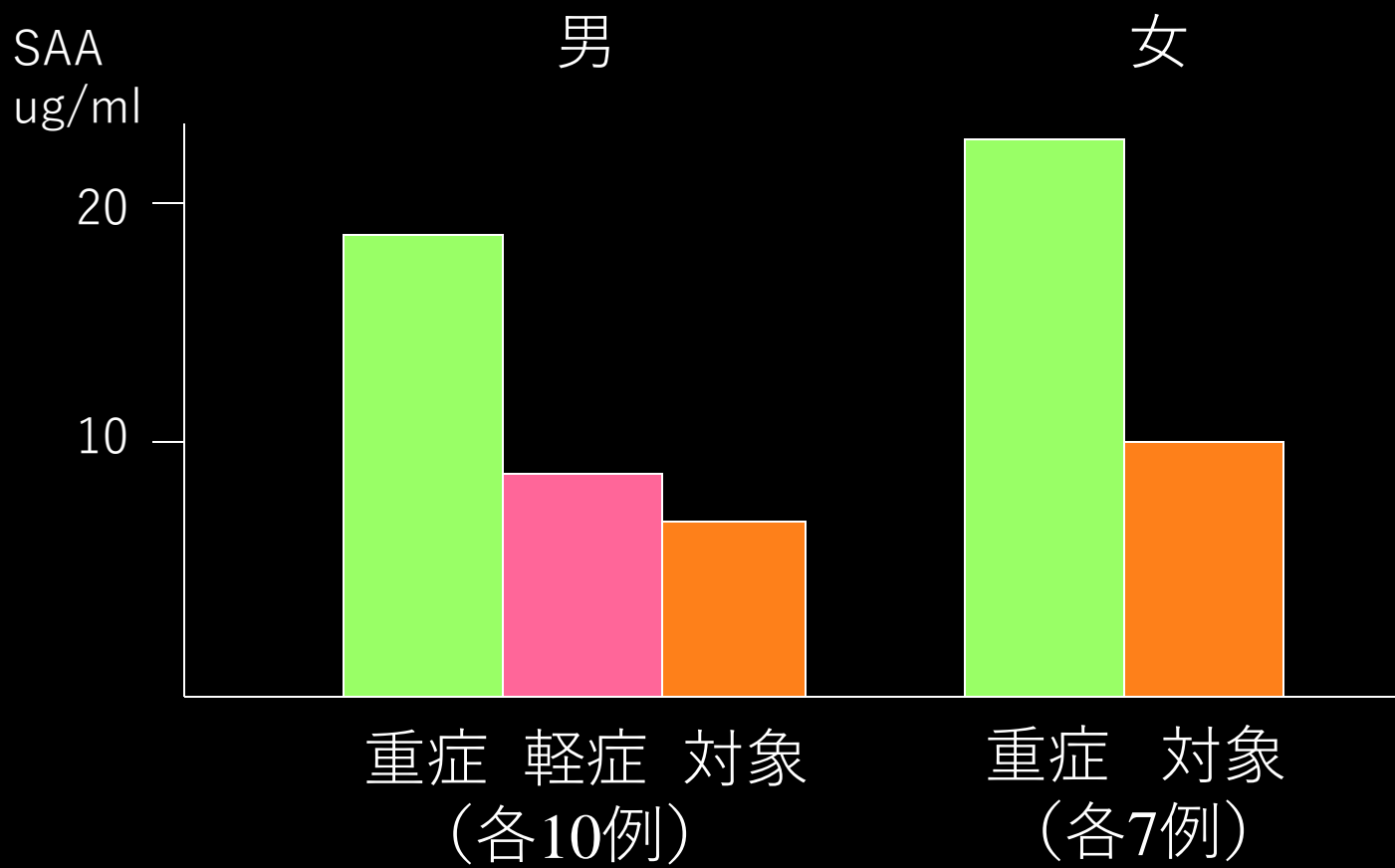
$$(Y=0.002X + 0.063, r = 0.346, p < 0.05)$$



$$(Y=0.063X + 3.166, r = 0.504, p < 0.001)$$

閉塞性無呼吸症のベースラインSAA

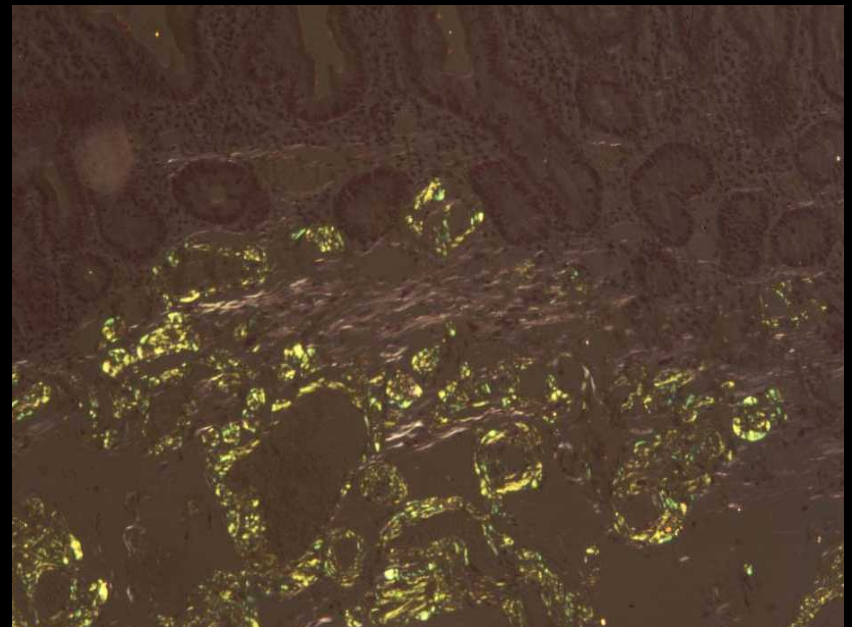
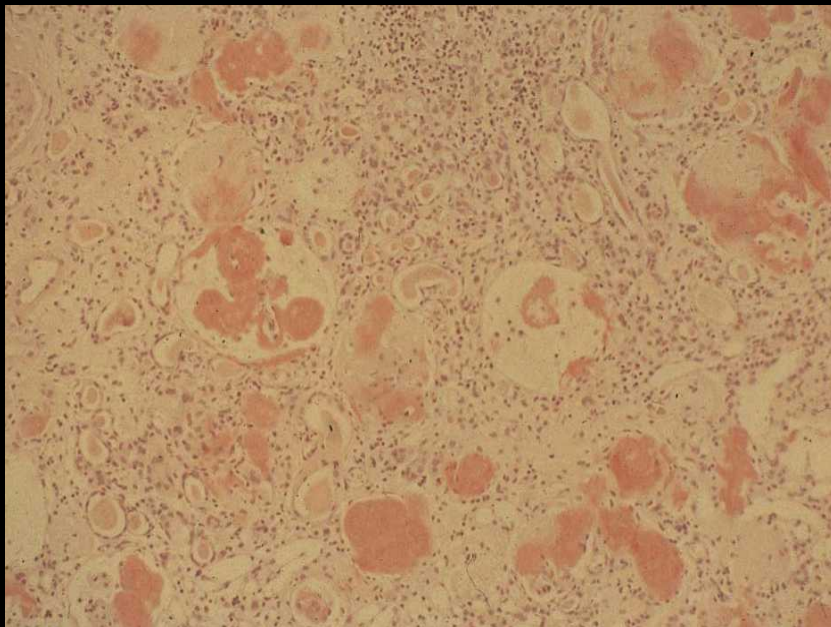
Svatikova A, et al: Circulation 108:1451, 2003



SAAと疾患

アミロイドーシスとは

- 蛋白質が β シート構造という難溶性の線維構造で重合し、細胞外に沈着、臓器の機能障害を起こす疾患群
- 沈着物がコンゴレッド染色陽性
- 進行性で難治性
- アミロイド線維化する前駆蛋白の構造異常(遺伝変異など)、量的過剰が原因
- 基礎病態は多岐にわたる横断領域、共通の理解が必要



全身性アミロイドーシスの原因蛋白 —臨床検査になじみの深い血漿蛋白—

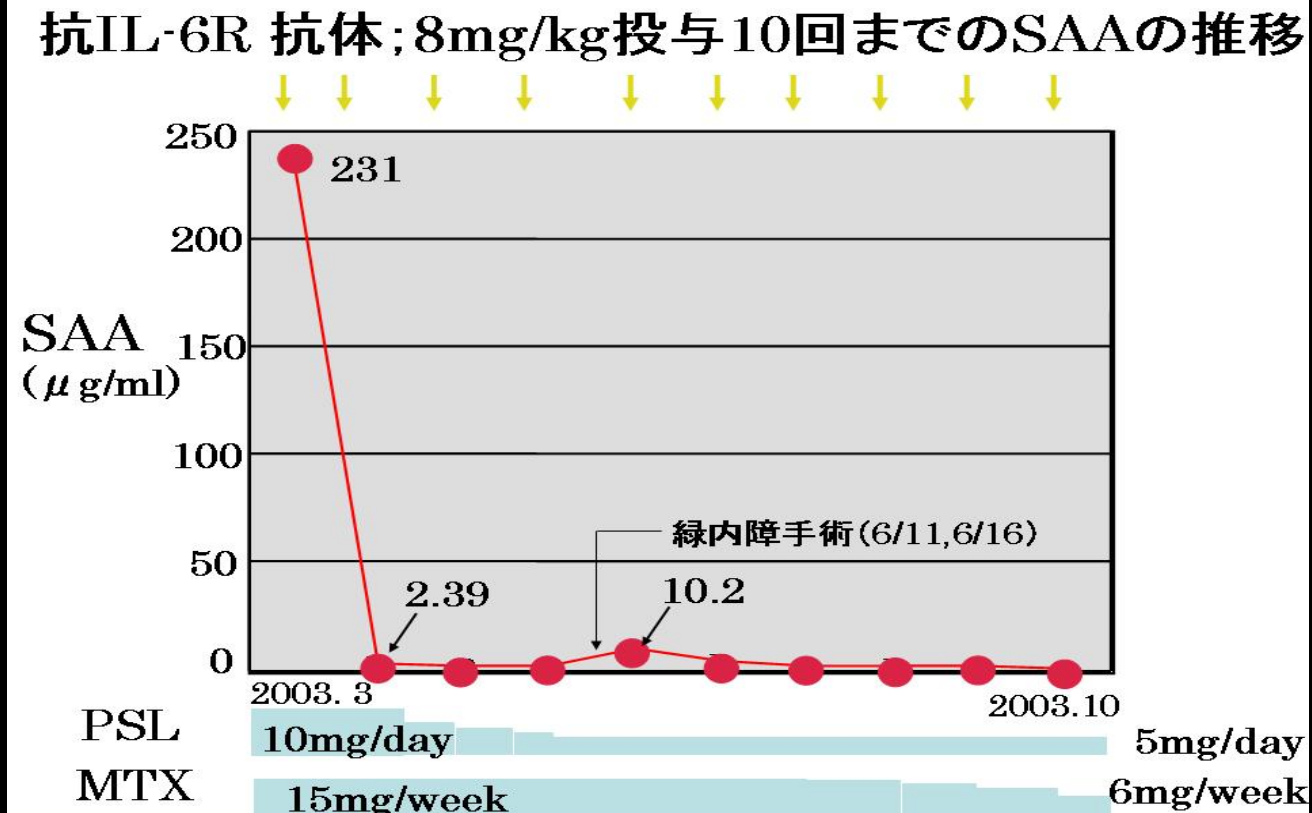
病型呼称	臨床型	線維(前駆)蛋白
AL	原発性AL 多発性骨髄腫合併	モノクロナルIgL鎖 (BJP)
AA	炎症性(本邦ほぼRA)	SAA
ATTR	FAP 老人性(心)	変異TTR Wild TTR
A β 2m	慢性透析合併	β 2ミクログロブリン

AAアミロイドーシスの概要

1. 慢性炎症性疾患に続発するタイプのアミロイドーシスで基礎疾患として近年の本邦では関節リウマチが大部分を占める。
2. RAにおける頻度：
新潟地区データ、過去10年(黒田)
1006例のRA患者にGI biopsy→71例(7%)陽性
(ただし最近、頻度は減少している)
3. 病像：
基本的に全身実質臓器、小血管～毛細血管周囲に沈着
臨床的には消化管症状、進行すると腎症状として顕症化する。
4. 診断：胃十二指腸または障害臓器の生検
5. 病因：急性期蛋白であるSAAの持続高値
6. 治療：基礎疾患の抗炎症療法(SAAの濃度低下)。
抗リウマチ薬、免疫抑制剤、副腎皮質ホルモン、
抗サイトカイン療法など

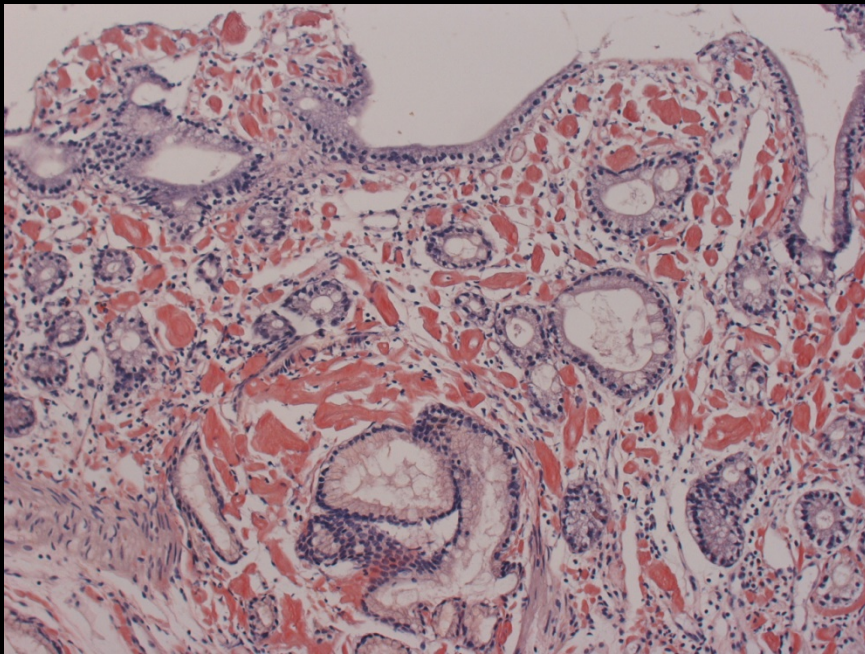
SAA(血清アミロイドA蛋白)

- CRPとほぼ同様の挙動を示す鋭敏な急性期蛋白
- 関節リウマチなどの慢性炎症でその分解産物がアミロイド線維となって沈着する
- 抗IL-6療法によく反応する

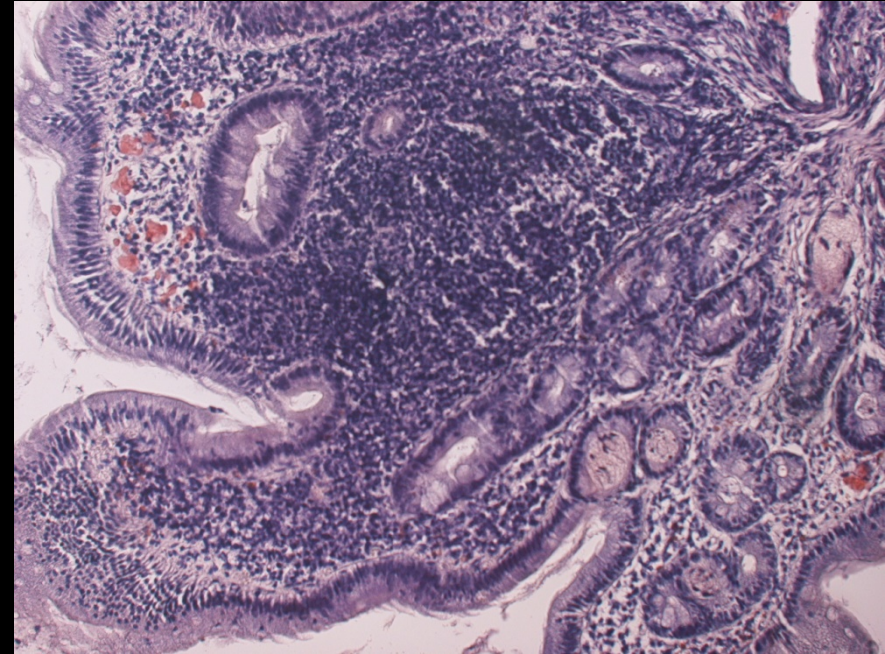


組織所見の推移 (Congo-Red 染色)

治療前



治療後



SAAを10mg/l以下に抑えればアミロイドが吸収される

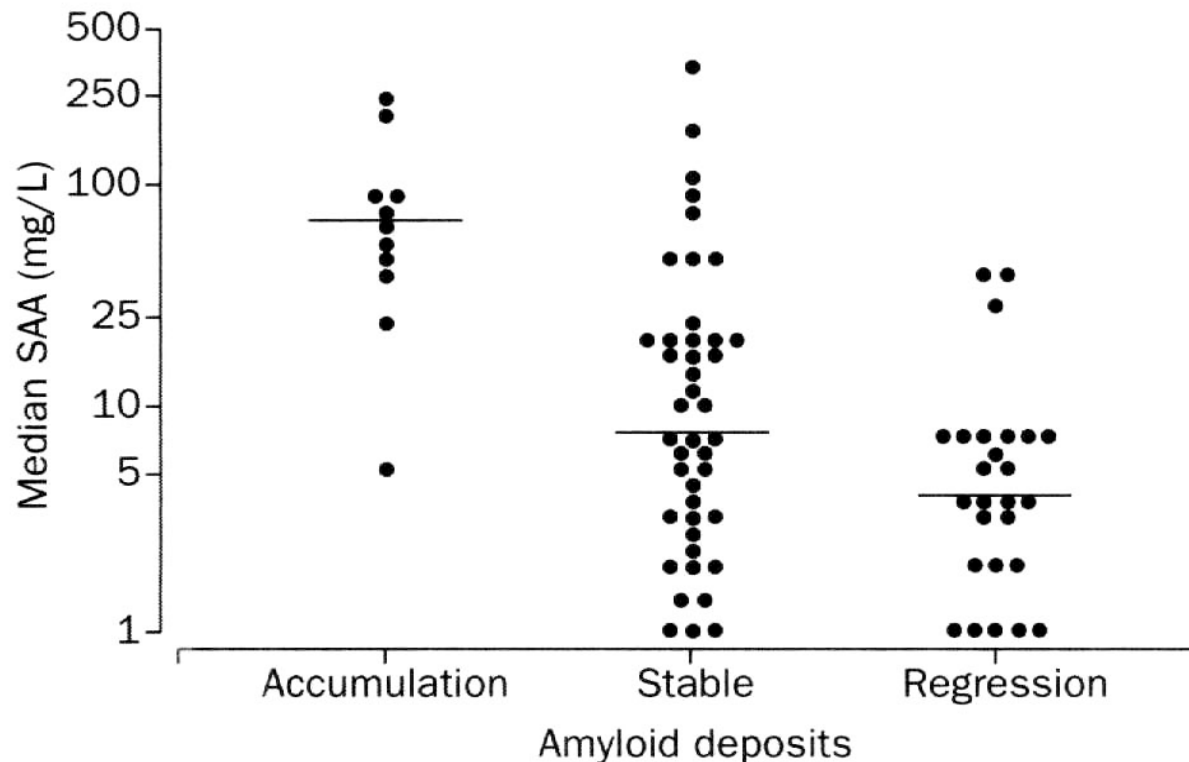


Figure 1: **Relation between change in amyloid load and median SAA concentration during first year of follow-up among all 80 patients**

Kruskal-Wallis and Cuzick's tests of difference in median SAA were all significant $p=0.001$: pairwise comparison $p=0.001$ accumulation vs stable and accumulation vs regression, $p=0.05$ stable vs regression. Median SAA value for all patients in each group indicated by horizontal bars.

日本人RAのアミロイドーシス発症は SAA1対立遺伝子と関連している

SAA1 Allele	一般集団 出現頻度	RAア症 頻度	血中 SAA濃度	発現 効率
SAA1.1	0.31	0.16	・	・
SAA1.3	0.35	0.50	・	高?
SAA1.5	0.33	0.35	高*	・

*血中クリアランスの差による (Yamada 2003)

?リンクしているプロモータ領域の構造による (Moriguchi 2005)

低分子蛋白

β 2ミクログロブリン (β 2-microglobulin、 β 2m)

血中

糸球体ろ過量低下

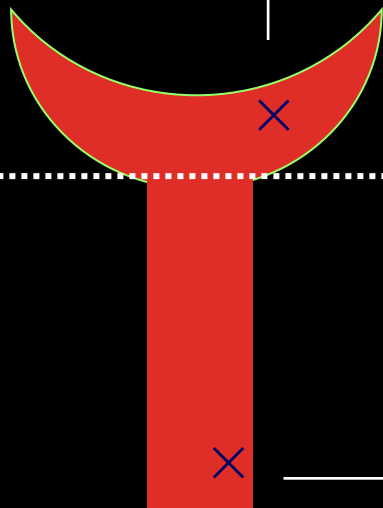
透析患者では基準上限の
数十倍まで増加、他の低分子
蛋白は数倍程度→ β 2mは腎が
ほぼ唯一の異化経路

産生亢進
：腫瘍、感染症

尿中

血中からのoverflow

尿細管障害—薬剤、金属



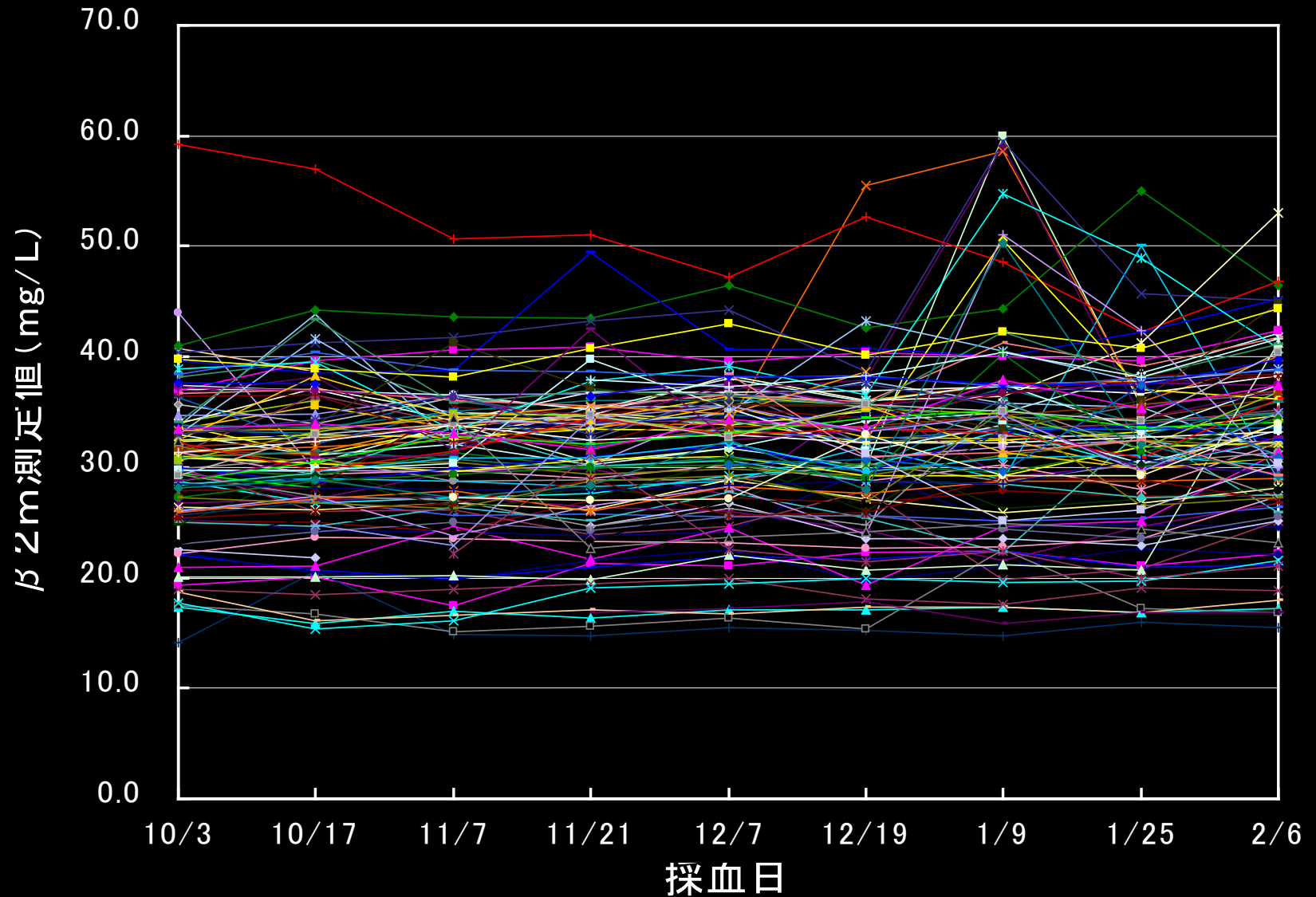
透析施設の医師からの疑問

「安定して透析しているのに血清β₂m濃度の変動する？」
「測定に問題はないのか？」



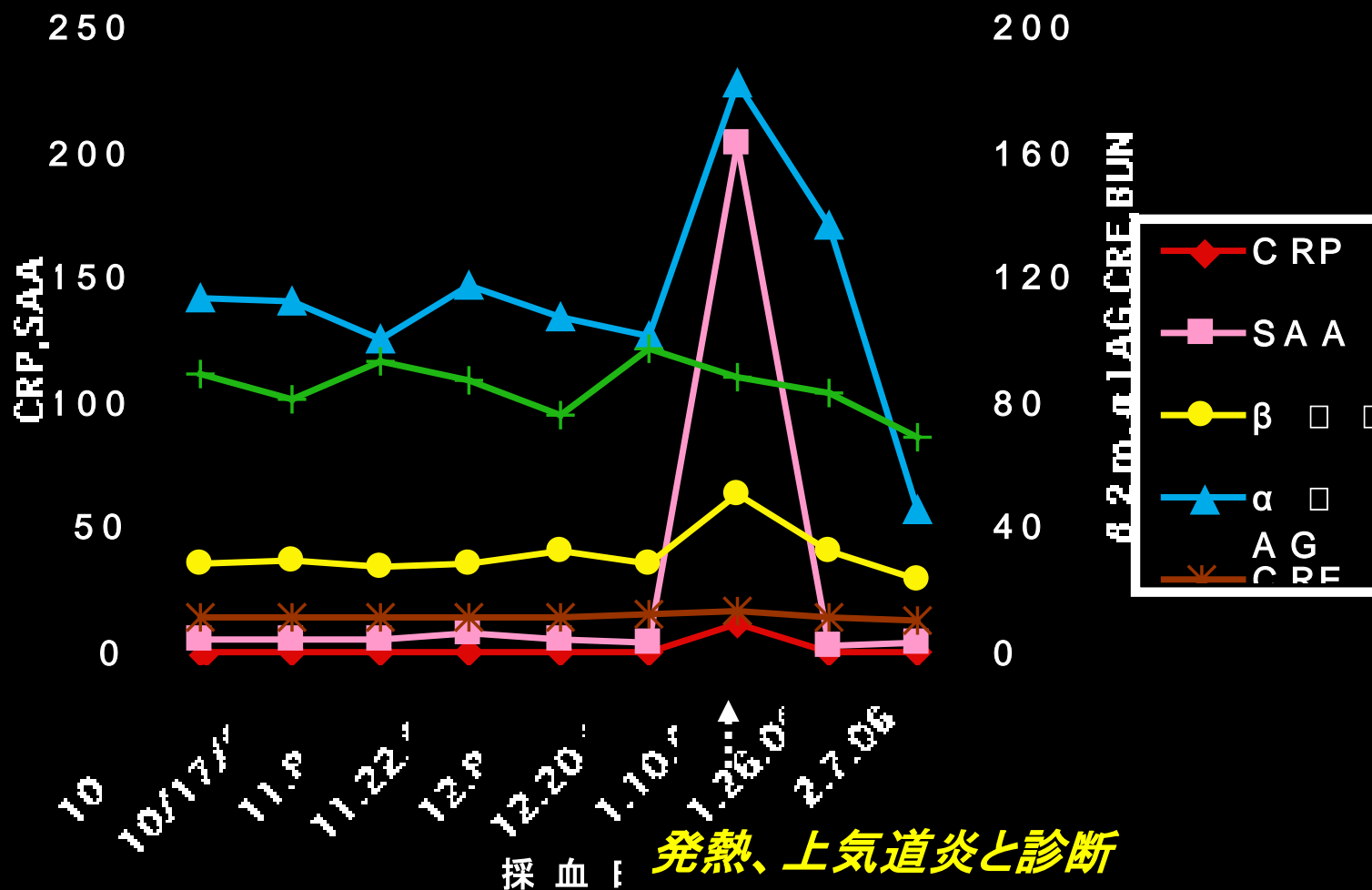
そもそも透析患者の血清β₂m濃度はどれくらい変動するのか？
どんなことで変動するのか？

83名の維持透析例におけるB₂Mの経時的変動



症例 1

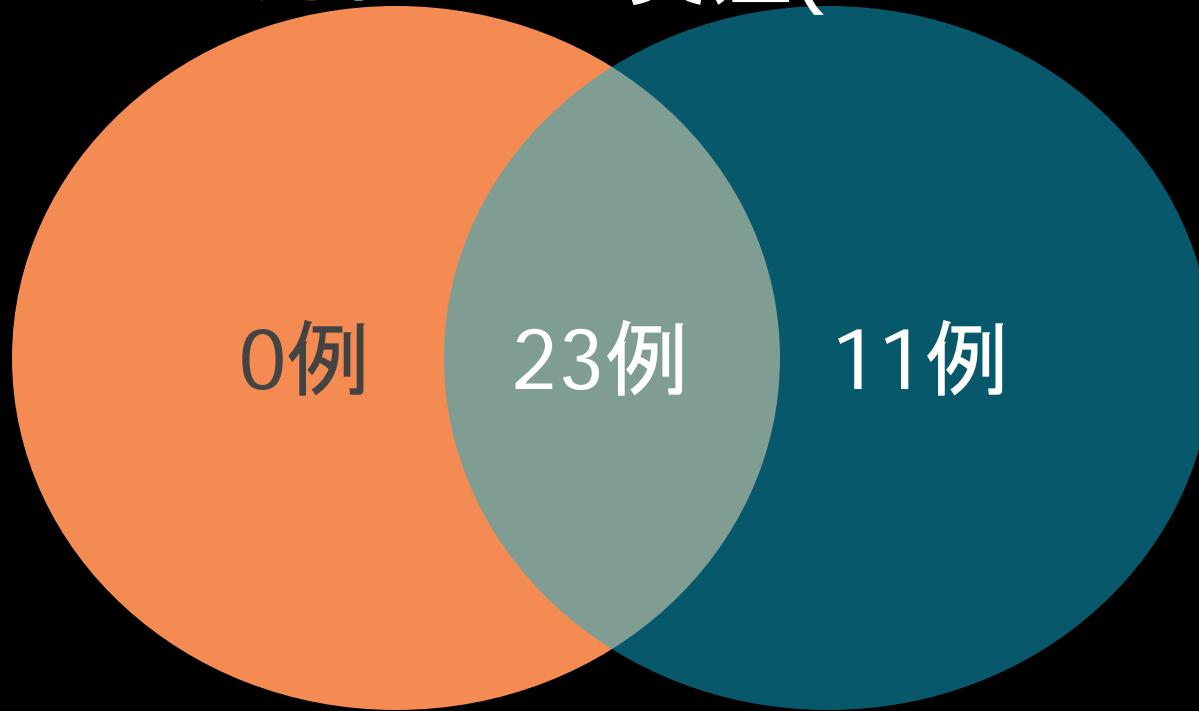
(60歳女性、CGN、透析歴1年2ヶ月)



B 2Mの変動と炎症の関係

β 2m上昇群

炎症(CRP or SAA \uparrow)群



23例の内訳 : 上気道炎 9名、その他 4名、不明 10名

11例の内訳 : 上気道炎 2名、その他 1名、不明 8名

透析医からの疑問

「安定して透析しているのに血清 β 2m濃度が変動する？」



炎症がなければ血清 β 2m濃度の変動は
± 5 mg/dl程度以内

透析安定で血清 β 2m濃度が上昇するのは
なんらかの炎症がある

CRP (SAA)のまとめ

- 炎症以外の要因で増加しないため、最も確実な炎症マーカーである
- 炎症の初期数時間を検知できない
- 高感度測定されるようになり、low grade inflammationと生活習慣病の関連が議論されている
- 血中濃度は遺伝ほか様々な因子の影響を受けるため、絶対値だけでなく、個人内変動として評価すべきである