

## 【総 説】

## 猫の炎症マーカー

玉 本 隆 司

酪農学園大学獣医学群獣医学類伴侶動物医療学分野  
(〒069-8501 江別市文京台緑町582)

## 【はじめに】

炎症とは、生体が何らかの有害な刺激を受けた際に引き起こされる生体防御機構の一環として、生体に出現する症候である。病原体の感染や外傷などの外的要因の他、免疫システムの異常や腫瘍のような内的要因によっても引き起こされる。炎症は犬および猫の臨床において遭遇する機会の多い病態であり、その有無や程度を正確に把握することは临床上重要である。そのために用いられるのが炎症マーカーであり、広義には古典的な炎症徴候(発熱、発赤、腫脹、疼痛)の検出や白血球数の測定なども炎症マーカーと呼ぶことができるが、現在おもに用いられているのは急性相蛋白の血中濃度の測定である。日本国内では犬のC反応性蛋白(CRP)専用の測定機器が販売されたのをきっかけに広く普及しているが、猫に関してはようやく普及しはじめたという段階である。

## 【急性相蛋白 (Acute Phase Protein)】

生体に感染や組織障害などの有害な刺激が加わった際に、比較的短時間の間に血中濃度が変動する一群のタンパク質を急性相蛋白 (Acute Phase Protein) と呼ぶ。急性相蛋白には刺激によってその濃度が上昇するもの(正の急性相蛋白)と減少するもの(負の急性相蛋白)があり、炎症マーカーとして用いられるのはおもに正の急性相蛋白である。急性相蛋白の多くは、炎症性サイトカインの刺激を受けておもに肝臓で産生され、血中へと放出される<sup>[1]</sup>。炎症反応を直接的に反映し、運動や興奮などの影響を受けづらいこと、またその変動が速やかであることから、急性相蛋白が炎症マーカーとして有用であると考えられている。

表1 犬や猫で報告のある主な急性相蛋白

正の急性相蛋白	C反応性蛋白 (CRP) 血清アミロイドA (SAA) α1酸性糖蛋白 (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) フィブリノーゲン
負の急性相蛋白	アルブミン トランスフェリン トランスサイレチン

表1に犬や猫で報告のあるおもな急性相蛋白を示す。正の急性相蛋白の中でも特にC反応性蛋白(CRP)と血清アミロイドA(SAA)は反応が速く、また濃度の変動率が大きい。他の急性相蛋白の変動は5~10倍程度であるのに対して、CRPやSAAはときに1000倍以上にまで上昇する<sup>[2]</sup>。そのため、CRPやSAAは特に炎症マーカーとしての臨床的有用性が高いと考えられている。一方で、負の急性相蛋白であるアルブミンやトランスフェリンは炎症刺激によってその血中濃度が減少するが、その変動幅は小さい。炎症の強さや種類にもよるが、通常1~2週間以内に、変動した急性相蛋白の濃度は元に戻る。

急性相蛋白の産生メカニズムは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。しかし、一部に違いがあることも報告されている。表2に各動物種における急性相蛋白の変動パターンをまとめた。ヒトと犬を比べた場合には、報告のある限りその変動パターンはほぼ同一である。しかし、猫においてはいくつかの相違点が認められる。最も大きな違いは、ヒトや犬では著しい上昇を見せるCRPが、猫では炎症時にほとんど変動しない点である。それ以外にも細かな反応性に違いが認

連絡責任者：玉本 隆司 (酪農大付属動物病院)

TEL: 011-388-4762 E-mail: tamamoto@rakuno.ac.jp

表2 ヒト、犬、猫における急性相蛋白の反応性の違い。  
Petersen *et al. Vet. Res.* (2004) より一部改変

	ヒト	犬	猫
CRP	↑↑↑	↑↑↑	→
SAA	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
α1AG	↑↑	↑↑	↑↑
ハプトグロビン	↑↑	↑↑	↑~↑↑
フィブリノーゲン	↑↑	↑↑	?
アルブミン	↓	↓	↓?

? : 不明、↓ : 減少、→ : 変動せず、↑ : ~2倍に上昇、  
↑↑ : 2~10倍に上昇、↑↑↑ : 10倍以上に上昇

められるが、全体的に猫については情報が少ない。

古典的な炎症の指標である白血球数（好中球数）とCRPやSAAの値は、必ずしも関連しないことが報告されている<sup>[3]</sup>。その変動をみても、急性相蛋白の方が鋭敏である。また、発熱は重要な炎症の指標であるが、獣医療においては興奮などによって容易に体温が上昇するため、それだけを指標にすることは難しい。したがって急性相蛋白の測定が炎症マーカーとして用いられるわけであるが、決して体温や白血球数の測定が無意味というわけではない。院内で容易に測定できるそれらの項目に加えて、炎症マーカーを測定することで、より正確に状況を判断できるようになる。

### 【炎症マーカーをいつ測定するか】

#### (1) 初期スクリーニング検査としての測定

炎症マーカーをいつ測定するかについて明確な決まりはないが、基本的には血液検査を実施する際にルーチンに測定するのが良いと考えられる。具体的に言うならば、なにかしらの症状を呈して来院した症例に対して、問診や一般身体検査から病変の存在やその部位を特定できず、全身のスクリーニングのために全血球計算（CBC）や血液化学検査を実施しようと思った時に、併せて炎症マーカーの測定も行うのがよい、ということである。

炎症マーカーの反応は非特異的であるため、何かの病気の診断のために測定するものではない。たとえば甲状腺ホルモン測定は、甲状腺の機能異常が「疑われるから」行われるものであり、その結果が確定診断へとつながる。一方で炎症マーカーの測定は、異常があるのかわからないのか、あるとしてどういった種類かわからないので、それを「疑うために」測定されるものである。

スクリーニングに有用な検査ではあるが、健康診断項目として測定すべきかどうかについては、意見の分かれ

るところである。基本的には炎症マーカーの測定は症状がある場合に行われるもので、無症状の症例において健康診断的に測定することは必ずしも必要ではない。しかし、過去に炎症性疾患や腫瘍の既往歴がある場合には、再発や転移を早期に発見する手がかりとなるかもしれない。

#### (2) モニタリングツールとしての測定

炎症マーカーの測定値の大きさは炎症の程度の指標として重要であるが、それを個体間で比較することにはあまり意味はないと考えられる。重要なのはむしろ個体内での変動であり、治療反応や再発のモニタリングにその威力を発揮する。例えば犬の特発性多発性関節炎は、多くの場合診断時に非常に高いCRP濃度を示すことが知られており、治療を開始し、症状が改善するのに併せてCRP濃度は低下していく<sup>[4]</sup>。治療経過中は薬を漸減していくが、再発例も多いため、投与量を変更するタイミングが重要となる。CRP濃度を指標とすることで、不適切な投薬の変更を防げる可能性がある。

逆に、初診時には基準範囲内であったが、治療経過中に上昇が認められる場合もある。その場合には何らかの病態の変化が示唆され、治療法の変更や検査結果の見直しが必要になるかもしれない。その変化を適切に捉えるためには、ルーチン検査として測定しておくことが有用と考えられる。

### 【測定結果の解釈】

#### 1) 炎症マーカーが明らかに上昇している場合

炎症マーカーが基準値よりも高値であれば、他の検査結果と併せてその由来がどこにあるのかを探索していくことになる。炎症マーカーの測定結果に関しては、その生理学的な性質と測定法（後述）から考えて、偽陽性はほとんど存在しないと考えられる。そのため、測定結果が明らかな上昇を示す場合には、なんらかの疾患が存在しているものとして対処する必要がある。血液検査や画像検査による全身のスクリーニングに加えて、関節穿刺検査やCT検査なども必要になるかもしれない。

#### 2) 基準範囲内である場合

基準範囲内だったとしても、激しい全身性の炎症反応を伴う疾患ではないことがわかるだけであり、その他の疾患の存在を否定するものではない。そのため、必ず他の検査項目と併用し、総合的に判断する必要がある。例えば、脳炎や膀胱炎は炎症性の疾患であるが、一般的にはほとんどの場合に炎症マーカーは上昇しない。ただし、脳炎なら発作、膀胱炎なら血尿や頻尿といった病変部位

に特徴的な症状を示していることが多く、そちらの方が手がかかりとなるだろう。

### 3) 軽度の上昇

基準範囲を少し逸脱する程度の軽度の上昇については判断が難しいが、全身のスクリーニングが必要なのは同様である。その上でなにも特定できなければ、経過観察ないし対症療法を選択する。炎症反応の初期には数値の上昇が認められないこともあるため、数日間は症状などを慎重にモニターする必要がある。

### 【猫の炎症マーカー】

猫においてCRPは炎症時その血中濃度がほとんど変動しないことが報告されており、炎症マーカーとして不向きであると考えられている。そのことは、猫の実験的炎症モデルにおける、各種急性相蛋白の変動パターンの解析から示唆されている<sup>[5]</sup>。そのモデルでは、猫に細菌の外毒素であるリポポリサッカライド(LPS)を投与し、その前後におけるCRP、SAA、 $\alpha$ 1AGおよびハプトグロビンの血中濃度を測定している。SAAと $\alpha$ 1AG、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たのに対して、CRPはほぼ横ばいのまま変動しなかった。これを踏まえて、残るいくつかの候補となる急性相蛋白のうち、反応の鋭敏さなどからSAAが猫の炎症マーカーとして有用であると考えられ、現在臨床応用されている。

### ●血清アミロイドA (SAA)

#### <概論>

SAAは、関節リウマチのような慢性の炎症性疾患に付随して発症する続発性アミロイドーシス(反応性AAアミロイドーシス)において沈着するアミロイド線維の、血中前駆物質として発見された。SAA濃度の高値はAAアミロイドーシス発症の危険因子ではあるが、SAA濃度が高値であっても必ずしもAAアミロイドーシスを発症するわけではないことから、現在ではCRPと同様の全身的な炎症反応の指標として理解されている。

ヒトSAAは分子量約12,000の糖を含まない蛋白で、高比重リポ蛋白(HDL)中の構成アポ蛋白として存在している。ヒトのSAAには4種類のアイソタイプ(SAA1～4、SAA3は非発現)が存在し、このうちのSAA1とSAA2が急性相蛋白としての性質を示す。犬や猫をはじめとする多くの動物種で報告されているSAAのアミノ酸配列はヒトのSAA1に相当するものであり、高い保存性を示す。ヒトのSAA2やSAA4に相当するアイソタイプは、犬や猫では同定されていない。

#### <産生機序>

SAAはおもに肝臓で産生されるが、局所のマクロファージや腫瘍組織においても産生されることが報告されている。他の多くの急性相蛋白と同様に、炎症性の刺激によってIL-6、IL-1、TNF $\alpha$ 等のサイトカインが血中を通じて肝細胞に作用し、SAAの産生が促進される。ヒトにおいてウイルス感染ではCRPは上昇しづらいとされているが、SAAは上昇する例が多く、CRPとの相違点となっている。また、CRPはステロイド剤投与の影響を受けるが、SAAは受けないとされている。副腎皮質ステロイドが肝細胞やマクロファージによるSAAの産生を促進するとの報告もあり、ステロイド剤投与時のCRPとSAAの挙動の違いが注目されている。

#### <作用>

SAAの生理的な作用についてはいまだすべては明らかになっていないが、近年少しずつ研究が進んでいる。最も注目されている作用は、生体防御に関するものである。マクロファージ表面のいくつかの受容体にSAAが結合することが報告されており、その結果としてマクロファージの転写因子が活性化され、各種のサイトカイン類の発現が亢進する<sup>[6]</sup>。また、SAAには好中球やマクロファージを遊走する作用があることも報告されている。炎症反応の結果として産生されるSAAであるが、それ自体が炎症反応を増強する役割を担っているようである。

SAAのさらなる作用として、腫瘍の転移との関連性が示唆されている。腫瘍性疾患において血中SAA濃度の上昇はしばしば認められるが、腫瘍細胞にSAAが作用することで基底膜の破壊や細胞浸潤が亢進することが報告されている<sup>[7]</sup>。腫瘍時にSAAを含む炎症反応を制御することは、腫瘍の転移抑制に効果があるかもしれない。

#### <各動物種における測定>

SAAはヒトや犬、猫をはじめ、馬や牛などの家畜も含めた幅広い動物種における主要な急性相蛋白である。ヒトではSAAは最も変動率の大きい急性相蛋白とされており、炎症性の刺激を受けてから24～48時間以内にその血中濃度が1000倍以上に上昇するとされている。その半減期は明らかではないが、炎症反応が消失とともに血中濃度は速やかに低下する。ヒトではCRPがおもな炎症マーカーとして測定されているが、その挙動の違いからSAAの測定が注目され始めている。犬でもSAAについて検討した報告はあり、炎症マーカーとして有用であると考えられているが、CRPが普及しているためにSAAに関しては研究の域を出ない。炎症マーカーとし

てSAAの測定が有用であり、実際に利用されているのは猫と馬においてである。

#### <測定法>

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SAA抗体にラテックス粒子を結合させ、免疫比濁法の検出感度を高めたものである。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[8]。したがって、ヒト用の測定系がそのまま猫や馬に利用されている。しかし、この測定系は犬や牛のSAAとは交差反応性を示さず、現状では測定することができない。

#### <検査結果の捉え方>

CRPとSAAの挙動は、ヒトでは約80%は一致するとされている。したがって、正確には全く同一ではないものの、検査に対する考え方としては犬におけるCRPの測定と猫におけるSAAの測定は同等のものと考えてよい。猫は一般的に犬よりも症状がわかりづらく病気を隠しがちであるため、初期スクリーニング検査としてのSAAの有用性は高いと考えられる。ただし、測定系の問題かあるいはSAAそのものの性質かはわからないが、CRPと比較した場合に疾患を検出する力はやや弱いように感じている。特に基準範囲付近の低濃度域での検出に関して、感度が低い。そのため、SAAをスクリーニングとして測定する場合には総合的に判断することがより重要となる。一方で、モニタリングツールとしては非常に有用である[9]。猫の症状は犬よりもあいまいでわかりにくいことが多く、また食欲なども環境の変化に容易に影響されるため、SAAの値の変動をみることで治療反応性を客観的に評価できる。

#### <SAAの測定が有効である疾患>

SAAの高値が認められる代表的な疾患としては、急性膵炎[9]のほかに猫伝染性腹膜炎(FIP)[10]が挙げられる。FIPには滲出型(ウェットタイプ)と非滲出型(ドライタイプ)があり、それぞれ症状や発症年齢に違いが認められる。筆者の経験上、ウェットタイプではSAA濃度が顕著に上昇するのに対して、ドライタイプではSAA濃度は上昇しづらいようである。ドライタイプはそもそも診断自体が難しく、今後さらに検討する必要があるだろう。

炎症性疾患以外でも腫瘍性疾患や一部の内分泌疾患(糖尿病や甲状腺機能亢進症)においてもSAA濃度の上昇が認められる場合がある[8]。また、慢性腎臓病

表3 猫においてSAA濃度の上昇が報告されているおもな疾患。Tamamoto *et al. J Vet Med Sci* (2008)より引用、一部改変

疾患名	基準範囲を超えた猫の割合(%)
急性膵炎	100
悪性中皮腫	83
猫伝染性腹膜炎(FIP)	75
リンパ腫	57
甲状腺機能亢進症	50
多発性嚢胞腎	50
慢性腎不全	45
免疫介在性溶血性貧血	40
扁平上皮癌	38
糖尿病	38
胆管炎	36

(CKD)においてもSAA濃度の高値が報告されている[8]。CKDや糖尿病、甲状腺機能亢進症でSAA濃度が上昇する機序はいまだ不明であるが、猫において比較的発生頻度の高い疾患であるため、炎症という言葉にとらわれず総合的に判断する必要がある。表3にSAA濃度の上昇が報告されている疾患を挙げた。

#### <SAA測定に基づく管理>

SAAは毎日大きく変動するため、重症例の入院管理中には可能な限り毎日測定するとよい。値の変動を見ることで、改善傾向にあるのかあるいは治療が奏功していないのかを推測することができる。通院の場合は、治療初期は1週間ごとに再検査を実施し、その後薬を漸減していくのに併せて検査の間隔を延ばしていくことが多い。

外科手術後のモニターとしても、SAAの測定は有用である。避妊手術モデルにおける検討では、手術侵襲によってSAA濃度が上昇することが報告されている[8]。SAA濃度は術後24~48時間でピークに達し、その後4日目には基準範囲内に戻った。これを利用すると、術後合併症の早期発見に有用となる。外科手術そのものによるSAAの上昇は通常術後4~5日ほどで基準範囲内に低下するため、その頃になってもSAAが高値を示している場合には何らかのトラブルが発生していることを示唆する。

各種疾患に罹患した猫において診断時にSAA濃度が高値であった群は基準範囲内であった群よりも生存期間が短いことが報告されており(図1)[11]、予後予測の観点からもSAAが速やかに低下することは重要であるだろう。予後を客観的に評価できることは、インフォームド・コンセントにおいても役立つはずである。

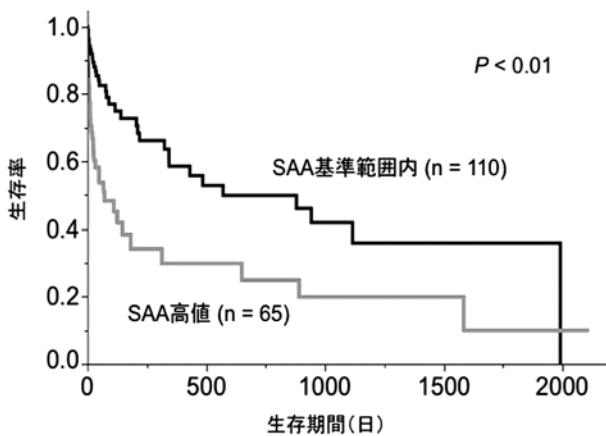


図1 各種疾患に罹患した猫における、診断時 SAA 濃度と予後との関連

様々な疾患に罹患した猫を集め、診断時の SAA 濃度によって2群に分けた。SAA 濃度が基準範囲内であった群と比較して、SAA 濃度が高値を示していた群では生存期間が有意に短縮していた。Tamamoto *et al.* *J. Vet. Diag. Invest.* (2013) より

### 【おわりに】

炎症マーカーは非特異的なものであり、万能の検査ではない。つい最近まで、獣医学領域では炎症の指標として発熱の有無や白血球数、好中球数の上昇のみが用いられてきた。炎症マーカーは、それらの古典的な指標と比べてより変動が速やかで、かつ客観的であるとして研究されてきたものである。それに加えていくつかの付加価値も明らかになりつつあるが、基本的には炎症があるかどうか、病的状態にあるかどうかを知るためのものであり、その検査だけで身体の様子がすべて明らかになるわけではない。あくまでも、手がかりの一つと認識しておく必要がある。しかし、炎症の有無や程度を知ること、診断アプローチが変わってくることは多い。何を優先的に検査し、鑑別していくかの手がかりとして、炎症マーカーの測定は一つの鍵となる。

犬の CRP の測定装置の発売から約十年遅れて、猫の SAA が商業ベースで測定可能となった。しかし、未だ院内測定可能な測定機器は開発されておらず、普及にはもう少し時間がかかるだろう。猫においても犬と同様に炎症マーカーが有用な検査となるかどうかは、測定する側の理解と症例データの蓄積が重要である。ぜひ積極的に猫の炎症マーカーを測定し、臨床に役立てていただきたい。

### 【参考文献】

[1] Petersen HH, Nielsen JP, Heegaard PM : Application of acute phase protein measurements in veteri-

nary clinical chemistry, *Vet Res*, 35 (2), 163-187 (2004)

[2] Eckersall PD, Bell R : Acute phase proteins : Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine, *Vet J*, 185 (1), 23-27 (2010)

[3] Nakamura M, Takahashi M, Ohno K, Koshino A, Nakashima K, Setoguchi A, Fujino Y, Tsujimoto H : C-reactive protein concentration in dogs with various diseases, *J Vet Med Sci*, 70 (2), 127-131 (2008)

[4] Ohno K, Yokoyama Y, Nakashima K, Setoguchi A, Fujino Y, Tsujimoto H : C-reactive protein concentration in canine idiopathic polyarthritis, *J Vet Med Sci*, 68 (12), 1275-1279 (2006)

[5] Kajikawa T, Furuta A, Onishi T, Tajima T, Sugii S : 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)

[6] Tamamoto T, Ohno K, Goto-Koshino Y, Tsujimoto H : Feline serum amyloid A protein as an endogenous Toll-like receptor 4 agonist, *Vet Immunol Immunopathol*, 155 (3), 190-196 (2013)

[7] Tamamoto T, Ohno K, Goto-Koshino Y, Tsujimoto H : Serum amyloid A promotes invasion of feline mammary carcinoma cells, *J Vet Med Sci*, 76 (8), 1183-1188 (2014)

[8] Tamamoto T, Ohno K, Ohmi A, Goto-Koshino Y, Tsujimoto H : 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)

[9] Tamamoto T, Ohno K, Ohmi A, Seki I, Tsujimoto H : Time-course monitoring of serum amyloid A in a cat with pancreatitis, *Vet Clin Pathol*, 38 (1), 83-86 (2009)

[10] Giordano A1, Spagnolo V, Colombo A, Paltrinieri S : 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)

[11] Tamamoto T, Ohno K, Takahashi M, Nakashima K, Fujino Y, Tsujimoto H : Serum amyloid A as a prognostic marker in cats with various diseases, *J Vet Diagn Invest*, 25 (3), 428-432 (2013)