

CRP (C反応性蛋白)

—基礎と臨床応用—

CRP (C reactive protein)

—Basics and Clinical Application of CRP—



中西 雅樹

Masaki NAKANISHI



稲葉 亨

Toru INABA



藤田 直久

Naohisa FUJITA

感染症診療においては感染臓器、感染微生物、抗微生物薬の必要性、さらには重症度を正確に判断することが重要である。そのためには炎症の程度を正確に把握することが必須であるが、入念な診察を行ったとしても炎症の的確な把握が困難な場合も散見される。よって簡便かつ精度の高い炎症マーカーが望まれており、これまでも様々な炎症マーカーが開発されてきたが、単独で感染症の診断・予後予測・効果判定すべてに有用なバイオマーカーは存在しない。ただしCRPは、迅速、安価かつ臨床経過をバランスよく反映するバイオマーカーとして感染症診療において有用と考えられ、さらにCRP産生の機序を理解したうえでその弱点を理解すれば、日常診療において大いに利用価値があるものとする。

Accurate identification of infected organs, an infecting organism, the necessity of an antimicrobial and the degree of severity is important for the treatment of infection, for which it is essential to understand accurately the severity of inflammation. However, even if doctors perform careful evaluations, we occasionally come across the cases in which it is difficult to understand exactly the inflammation. These situations require a simple and accurate inflammatory marker. Although many inflammatory markers have been developed, there is no biomarker useful by itself for all of diagnosis, prognostic prediction, response evaluation. CRP is considered to be useful in the treatment of infection as a biomarker that reflects the clinical course rapidly, at a low cost and in a balanced manner. Moreover, if we understand the mechanism of CRP production and its weak point, it has a great deal of potential in the daily medical practice.

はじめに

感染症診療において、炎症の程度を正確に把握することは、その後の治療方針を決定するうえで大変重要であり、そのためには感染局所の丁寧な診察はもちろんのこと、体温・呼吸数・脈拍・血圧・意識状態などバイタルサインの確認が必須である。さらに最近では、超音波検査やCT検査など各種モダリティが頻用されるようになり、診断率の向上に寄与しているものとする。ただし実際の臨床現場では、理学所見から比較的軽症と判断した症例が予想以上に重症であったり、画像診断における見落としなどの問題もあり、このような点から、炎症の程度を把握する“1つのツール”として簡便かつ精度の高い炎症マーカーが望まれる。本稿では、数ある炎症マーカーの中からCRPに注目し、その感染症診療における有用性について説明する。

CRPとは

CRPは、肺炎球菌感染症患者の血清から発見された急性相反応物質の一つで、肺炎球菌のC多糖体と沈降反応を示すことからその名がつけられた^[1]。同一サブユニット5個が環状に非結合する5量体として存在し(Figure 1)、わが国では感染症診療における重要なバイオマーカーの一つとして汎用されている。CRPの基準範囲は、測定法の高感度化と共に見直され、0.2 mg/dL以下であることが報告されている^[3]。なお、CRPの測定単位は国内ではmg/dLが慣用単位として使用されているが、国際的には、SI単位(mg/L)の使用が推奨されており、海外ではmg/Lが使用されている。CRP産生の機序については、まず「原因となる微生物」や「組織の傷害」に反応して主に単球・マクロファージが活性化し、TNF- α やIL-1 β などの炎症性サイトカインが産生さ

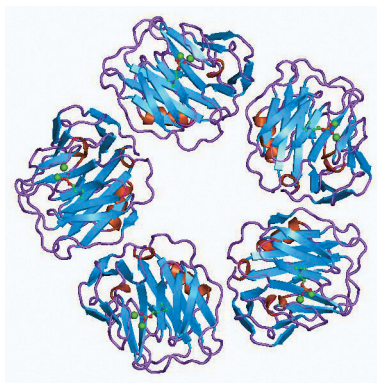


Figure 1 Structure of CRP^[2]

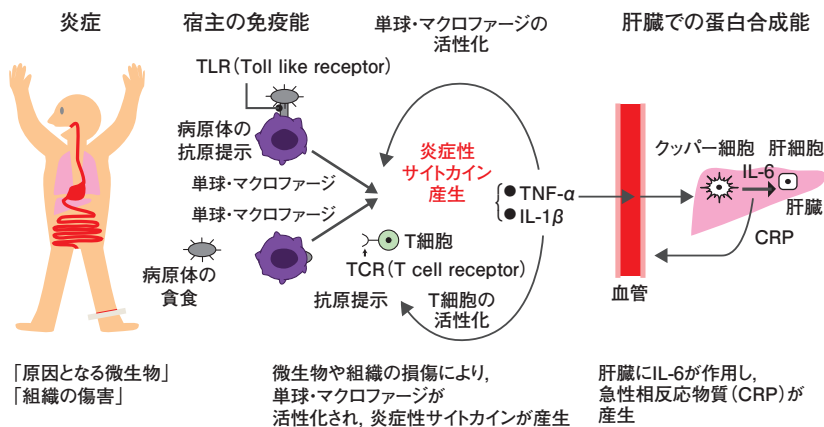


Figure 2 Process of CRP production

れる。これらが肝臓のKupffer細胞に作用することによりIL-6産生が誘発され、最終的には肝細胞からCRPが合成・分泌される。

よってCRPの産生は、

- ① 炎症の程度
- ② 宿主の免疫能
- ③ 蛋白合成能

などの要因により修飾を受けることが理解できる (Figure 2)。

CRP産生の意義

CRPは、細菌を主とした微生物や、組織傷害を受けた細胞の表面に存在するホスホリルコリンに結合し、これが古典的経路の最初の補体成分であるC1に結合する。その結果惹起された補体系により最終的には、

- ① さらなる炎症性メディエーターの放出
- ② 細胞膜侵襲複合体MAC (Membrane Attack Complex) 形成による微生物の溶菌
- ③ オプソニン化、および貪食による異物・壊死細胞・アポトーシス細胞の排除

に重要な役割を果たす^[4, 5] (Figure 3)。つまりCRPは、自然免疫の一部として「生体防御」の役割を担い、人体の恒常性を保つための重要な蛋白と言えよう。なお前述のMACとは、C5bにC6, C7, C8, C9が結合したC5b6789複合体で、補体系における最終産物である。MACは円筒状構造体であり、抗原の細胞膜に組み込まれることにより孔をあけ、この孔から水やイオンが流入することにより抗原が膨化・破裂される。この一連の働きを免疫溶菌反応または免疫溶菌現象という。

CRP産生

CRPは炎症発生後、約6～8時間で上昇しはじめ、48～72時間でピークとなった後、徐々に低下する。よって炎症初期ではCRP産生が遅れるために、臨床症状が重篤であるにも関わらず、CRPが低値を示すことはしばしば経験される。しかし、その後の推移については臨床経過を比較的鋭敏に反映するものとする。またCRPの産生量については、CRPが炎症に対する「生体防御反応」であることを考えると、その値は基本的に炎症の強さを反映する。ただし先にも述べたように、「宿主の免疫能(ステロイド剤・免疫抑制剤の投与、血液疾患やHIV/AIDSなどの合併)や「蛋白合成能(劇症肝炎など)」などの影響も受けることから、CRP値を個人間で比較することは有用とは言えず、個人の測定値をトレンドで見て行くことが重要となる。さらにCRPは、感染だけでなく、組織傷害・壊死の強さも反映することから、アレルギー・膠原病(関節リウマチ・全身性エリテマトーデス・リウマチ熱など)、悪性腫瘍、骨折、外傷、心筋梗塞などでも上昇することには留意が必要である。

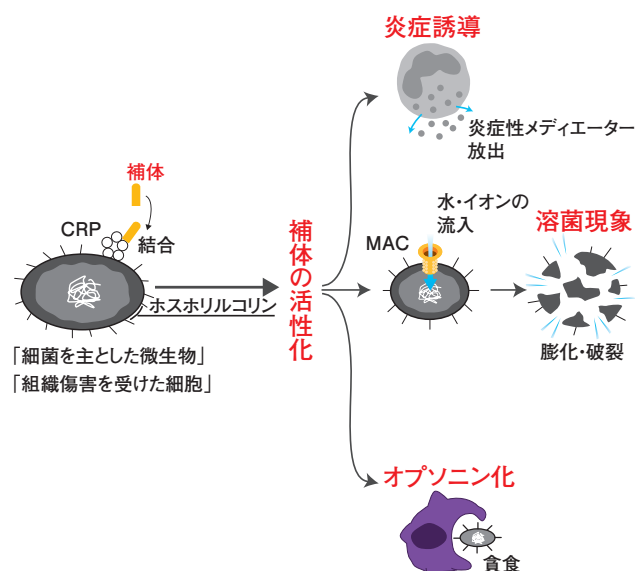


Figure 3 Role of CRP in human body

Table 1 Main causes of false-positive and -negative results of PCT measurement. (cited from ref.^[9])

<p>Common causes of false-negative and false-positive results:</p> <p>False-positive (i.e., falsely high levels in the absence of a bacterial infection):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Newborns (physiologically) during first days of life • Acute respiratory distress syndrome acute attacks of plasmodium falciparum malaria systemic fungal • Infections (e.g., candidiasis, aspergillosis) • Severe mechanical trauma • Following surgical trauma • Administration of monoclonal or polyclonal anti-thymocyte globulin in the treatment of care • Rejection after transplantation • Chemical pneumonitis • Severe burns and heat strokes • Patients with medullary thyroid cancer, small cell cancer of the lung, carcinoid tumours with • Paraneoplastic hormone production • Inflammation associated with "cytokine storms", e.g., ILβ, in familial Mediterranean fever, therapeutic • Infusions of TNFα for melanoma <p>False-negative (i.e., falsely low levels in the presence of a bacterial infection):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Early course of infections • Localized infections • Subacute endocarditis

他の炎症マーカー

PCT(プロカルシトニン)

PCTは、健常人ではカルシトニンの前駆物質として甲状腺C細胞から合成されるが^[6]、重症感染症では各種サイトカインの刺激を受け、主に肝臓・腎臓・脂肪細胞・筋肉などから分泌される^[7]。また、PCT産生はステロイド剤投与の影響を受けないとされており^[8]、当初、細菌性敗血症の鑑別診断および重症度判定においてCRPよりも優れているとの報告がなされていた。しかし、その後の報告では感染の急性期・局所感染での偽陰性や、重症外傷・外科的侵襲・サイトカインストーム等による偽陽性の報告も散見され^[9](Table 1)、現在ではPCTを、「感染症の重症度を判断する指標」あるいは「感染症の存在を判断する指標」として用いるのではなく、「抗菌薬中止の指標」として用いることが妥当との報告もある^[10]。また、自施設で測定できる医療機関が限定されていることや、検査費用の問題もあり、現時点では他の炎症マーカーに代わり得る検査法とは言い難い。

ESR(赤血球沈降速度：赤沈)

ESRは、元来はクエン酸加全血中の赤血球が垂直に立てたガラス管(Westergren管)内で一定時間に沈降する速度を測定する検査方法であり、炎症が起こると、陽性荷電性急性期蛋白であるフィブリノゲンや免疫グロブリンの影響で赤血球表面の陰性荷電が打ち消され、互いに連鎖形成しやすくなる性質を利用した指標である。簡便かつ安価であることから、非特異的炎症マーカーとして汎用されているが、急性期蛋白を直接測定しているものではないため、炎症以外の病態により誤差が生じやすい。特に、血液凝固因子であるフィブリノゲンや免疫グロブリン、さらには赤血球量や赤血球形態などの影響を受けることには留意が必要であ

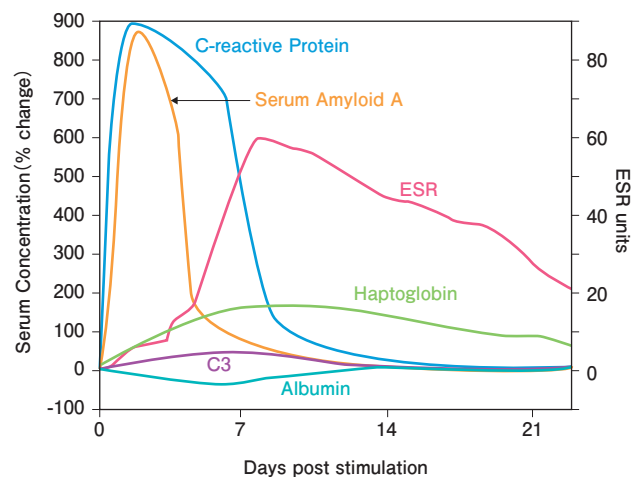


Figure 4 Time-course changes in acute inflammatory markers. (cited from ref.^[11])

る。例えば、多発性骨髄腫や貧血でESRは亢進し、播種性血管内凝固症候群や多血症では低値を示すことが多い。また、ESRはCRP程速やかに出現しないことや、ESRの変化はCRPに比べ比較的緩徐^[11](Figure 4)であることから急性炎症への臨床適応には適さず、Maryらもその著書の中で、「CRPはESRに比べ感度が高く、患者の病態をより鋭敏に反映する」としている^[12]。よってCRPが比較的安価で測定できる現状では、急性炎症におけるESR測定の意義は乏しい。むしろ側頭動脈炎やリウマチ性多発筋症の除外診断、あるいは炎症性疾患のスクリーニングや慢性炎症の指標として使用することが妥当であると考えられる。

WBC(白血球)

炎症が生じた際、最も敏感に反応するのは白血球数の上昇であり、細菌感染の発症時には、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)を主とした各種サイトカインの作用により、通常、脾臓・肝臓・肺などに蓄えられている好中球が動員される。この反応は、感染後数時間以内に生じることから、WBC測定は感染初期の診断に利用されることが多い。ただし、感染症以外にも血液疾患・悪性腫瘍・脳梗塞・痛風・心筋梗塞・外傷などさまざまな疾患で高値を示すため疾患特異性に極めて乏しく、細菌感染の診断や予後決定因子として単独で用いることは困難である。よってWBCの初期反応性をうまく利用するためには、CRPのような相補的な役割を行う炎症マーカーの併用が必要と考える。

また細菌感染とウイルス感染の鑑別においては、前者では好中球を主体としたWBC上昇を伴うことが多いが、後者ではWBC産生が比較的乏しく、また上昇した場合でもリンパ球優位となることが多い。これらの特徴を利用すれば、例外はあるものの細菌感染とウイルス感染の鑑別に利用可能と考える。ここでESR、CRP、WBC値の経時的推移を示すデータを紹介する。Markusらは、小児の骨髄・関節感染症においてESR、CRP、WBC値の推移を退院後1年まで追跡

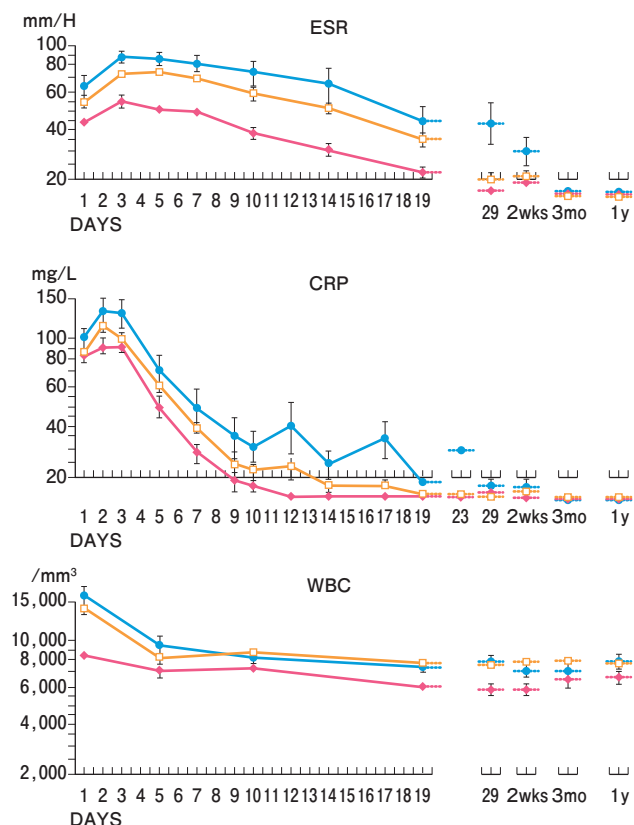


Figure 5 Time-course changes in ESR, CRP, and WBC in children with bone marrow and joint infections. (cited from ref. [13])

したが^[13] (Figure 5), やはり前述のとおり, 感染症における炎症マーカーの推移にはそれぞれ特徴がある。CRPはWBCに比べ超急性期にはややレスポンスが悪いものの, 急性期から慢性期にかけては炎症を鋭敏に反映し, 急性感染の効果判定のみならず慢性感染の初期効果判定にも有用であることが分かる。またWBCについては, 第5病日以降の変化が乏しいことから急性期以降の評価に用いることは難しいが, 超急性期におけるCRP・ESRの感度の鈍さを補うため治療初期に併用することは妥当と考える。一方ESRに関しては, 急性期から慢性期にかけての変化が緩徐なことから, 慢性感染における初期効果判定には不向きであり, やはりこれまでどおり慢性感染に対する長期的な効果判定に用いることが望ましい。

おわりに

本項ではCRPの産生機序やその意義, さらには他の炎症マーカーとの比較など, 基礎的な部分を中心に概説した。

参考文献

- [1] Tillett WS, Francis T, "Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus", *J Exp Med* **52**, 561 (1930)
- [2] 宮本恵宏, "循環器疾患の炎症マーカー (高感度CRPとアディポネクチン)", *生物試料分析*, **32**(2), 121 (2009)
- [3] 中村治雄, 山下毅, 本間優, "日本人の基準範囲と動脈硬化のリスク度評価", *臨床検査*, **46**(9), 951 (2002)
- [4] Volanakis JE, "Human C-reactive protein: expression, structure and function", *Mol Immunol*, **38**, 189 (2001)
- [5] Marnell L, Mold C, Du Clos TW, "C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation", *Clin Immunol*, **117**, 104 (2005)
- [6] Becker KL, Nylén ES, White JC, Müller B, Snider RH Jr, "Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors", *J Clin Endocrinol Metab*, **89**(4), 1512 (2004)
- [7] Linscheid P, Seboek D, Nylén ES, et al, "In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue", *Endocrinology*, **144**(12), 5578 (2003)
- [8] Müller B, Peri G, Doni A, et al, "High circulating levels of the IL-1 type II decoy receptor in critically ill patients with sepsis: association of high decoy receptor levels with glucocorticoid administration", *J Leukoc Biol*, **72**(4), 643 (2002)
- [9] Christ-Crain M, Müller B, "Procalcitonin in bacterial infections-hype, hope more or less?", *Swiss Med Wkly*, **135**(31-32), 451 (2005)
- [10] Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al, "PRORATA trial group. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial)", *a multicentre randomised controlled trial. Lancet*, **375**(9713), 463 (2010)
- [11] Jaye DL, Waites KB, "Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics", *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **16**(8), 735 (1997)
- [12] Williamson MA, "Wallach's Interpretation of Diagnostic Tests", North American Edition (Interpretation of Diagnostic Tests, 9th edition) Lippincott Williams & Wilkins, USA, 2011
- [13] Pääkkönen M, Kallio MJ, Kallio PE, Peltola H, "Sensitivity of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in childhood bone and joint infections", *Clin Orthop Relat Res*, **468**(3), 861 (2010)



中西 雅樹

Masaki NAKANISHI

京都府立医科大学 感染制御検査医学教室
講師
M.D.



稲葉 亨

Toru INABA

京都府立医科大学 感染制御検査医学教室
講師
博士 (医学)



藤田 直久

Naohisa FUJITA

京都府立医科大学 感染制御検査医学教室
病院教授
医学博士