

Readout

HORIBA Technical Reports

特集 高機能分析

March 1999 ■ No.19

C - 反応性タンパク (CRP) 測定の 臨床的意義

The Clinical Significance of the C-Reactive Protein Assay

巽 典之・津田 泉・福森達郎・太田健介

Noriyuki TATSUMI, Izumi TSUDA, Tatsuo FUKUMORI

Kensuke OTA

(Page55-61)

株式会社 堀場製作所

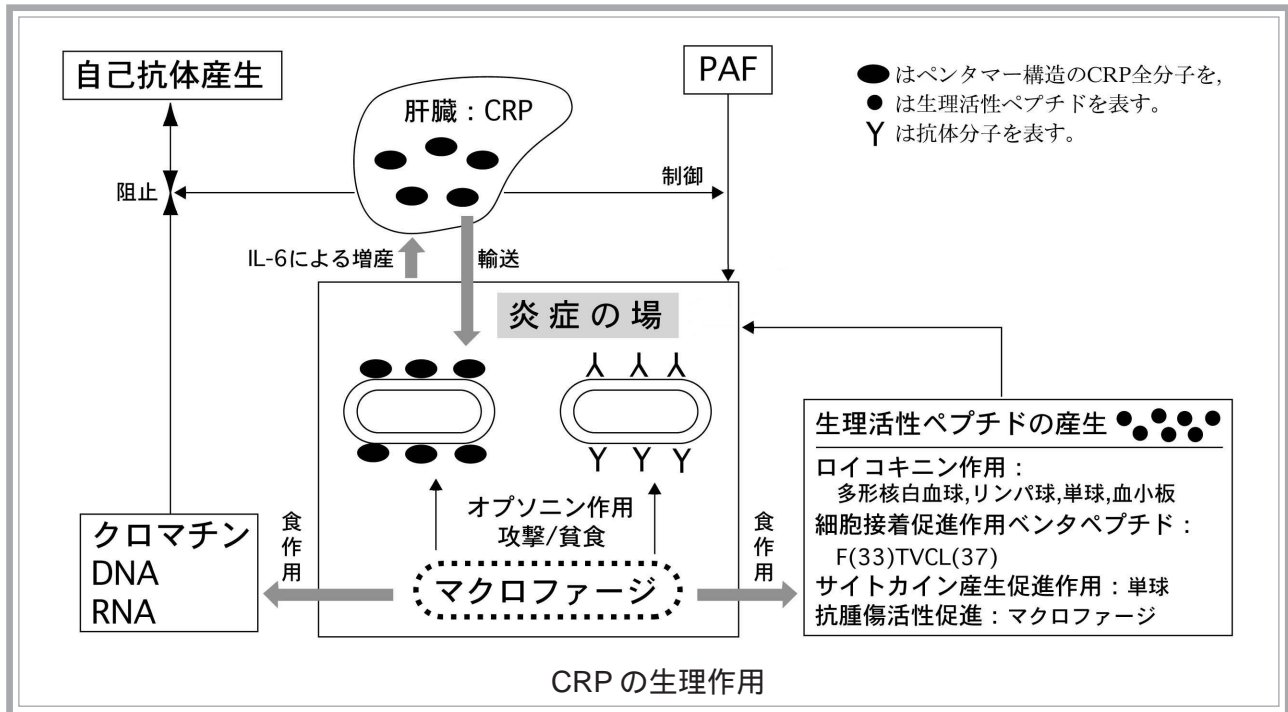
Guest Article
寄稿

C- 反応性タンパク(CRP)測定の臨床的意義

The Clinical Significance of the C-Reactive Protein Assay

巽典之 津田泉 福森達郎 太田健介

(大阪市立大学)



要旨

CRPは、C多糖体と沈降反応を起こすことから、C反応性蛋白と呼ばれている。ヒトは炎症を起すとCRPが急激に増加し、病体の沈静化とともに速やかに減少する。その産生機序と生理機能は広汎なサイトカインネットワーク等の刺激によることが示されており、血中濃度への関心もさる事ながら、炎症部位への局在沈着が起こる事から、非特異的免疫の役割を担っていると考えられる。その測定法には、いわゆる命名法に示されるようにC-polysaccharideとの特異的沈降をみる方法も過去には用いられていたが、今日ではCRPの抗原性が高いことを利用した抗体の商業的産生により、少なからず測定原理の中核部分には免疫測定法が用いられている。CRPの測定は一般化し、かつ高頻度に検査されているにも拘わらず、WBCやSAAなどとの関連を考える時、利用法が単調である。発生機序も生理作用も全く異なるこれらの検査を、病相/病期との関連で説明するために更に高度利用されることが望まれ、そうなればCRP検査の重要性が再認識されるであろうし、行政上の配慮も行われることを期待する。

Abstract

CRP is called C-Reactive Protein because it causes a precipitation reaction with C- polysaccharide. When inflammation occurs in humans, CRP rapidly increases and then promptly decreases as the causative condition abates. The production and physiological functions of CRP are moderated by the presence of cytokines in the bloodstream. Aside from the interest in blood density, it is believed that CRP plays a role in nonspecific immunity since localized deposition occurs at the site of inflammation. In the past, CRP was assayed using the denomination method in which specific precipitation was observed. Today it is accurately measured using a commercially-available antibody. The measurement method relies on CRP's high degree of antigenicity. Although the CRP assay has become common and used quite frequently, it is always used the same way in relation to other tests such as WBC and SAA. By simultaneously using several tests for inflammation, each test relying on a different mechanism and physiological action, it will be possible to produce a more accurate picture of the condition and stage of disease. It is hoped that this will lead to a rediscovery of the importance of the CRP assay and result in changes in clinical and administrative practice.

1. 急性期タンパク CRP とは？

CRP(C-reactive protein)は肺炎患者の血清中に肺炎球菌のC多糖体と沈降反応を示す蛋白として見いだされた¹⁾。CRPの分子量は約112,540、沈降係数は7.5 Sで、尿素、グアニジニン塩酸もしくは弱アルカリで分子量23,048のサブユニット5個に分解される糖鎖を有しない環状ペプチド(cyclic pentamer)である。アミノ酸組成は免疫グロブリンと一次構造上でやや類似するが、免疫グロブリンのスーパーファミリーに属するほどの相似性はない。

CRPは熱に弱く65～30分で破壊される。電気泳動上はグロブリン分画に泳動され、当電点は4.82であるが、純品はむしろ陰領域に泳動されることと、それをEDTAでカルシウムをキレートした条件下では位置へシフトすることから、ヒト血清中にあるものは生体内での存在状態が複雑で、むしろ大部分がムコ蛋白と結合した形をとるものと考えられる。

CRPはヒトだけでなく節足動物や軟骨魚までも分布するが、炎症でCRP増加を示すのはウサギ(CxRP)やヒト(CRP)に限られたものであることから種特異性の高いものであるとされる^{2,3)}。その抗原性は高く容易に動物に抗CRP抗体を作らせることができ、その抗体を用いて現在、血中CRP濃度の測定が行われている。

急性炎症時には、一般検査変化と急性相タンパク出現が検査所見として得られ、それらの検査値の多寡が炎症重症度を決定付ける。

2. CRPの体内動態と生物活性

CRPの産生場所は未だ決定的でないが、主として肝臓で一部は脾臓で産生されるとされるが、炎症の局所でも活性化単球からの刺激を受けてT細胞が産生するとの報告もある。これらのことから異物が侵入しマクロファージで貪食されると、そこからIL-6、IL-1、TNF- α などのサイトカインが遊離され、局所でT細胞性にCRPが産生されると同時に、血中を通じてサイトカインが肝細胞を刺激する。そこでの主役はIL-6であり、肝細胞膜上のIL-6レセプター・gp130を経て、RAS-Raf-MEK-MAPKを介し核内転写因子(タンパク)であるNF- κ Bでもって急性期タンパク遺伝子と結合し、そのmRNAを発現させる。その結果、CRPなど急性期タンパク合成が亢進する。通常その血中遊離は刺激を受けてから24～48時間以内で血中濃度は健常期レベルの2,000-4,000倍にも達し、数多くの急

性タンパクの内ではCRPが最も高濃度に血中に出現する^{4,5)}。CRPは肝細胞刺激後6～8時間で上昇し血中半減期は5～7時間で、急速な日内変動を示す。

遊離されたCRPは、細菌・カビの表面膜にある多糖体、フォスホリルコリン・フォスファティジルコリン(レシチンなど)、核酸などのポリアニオンなどに結合する。その結合体は補体古典的経路を活性化(C3との結合物の細菌壁への結合をする)と同時に、侵入異物のオプソニン化(C3b結合のほか、Ca依存性に細菌壁マンノースと結合することで)・貪食亢進・異物消化などの非特異的類抗体作用を示す⁶⁻⁸⁾、すなわち障害組織からの自己産生性有毒物質の認識、結合、無毒化、血中よりの異物排除に役立った後、CRP自体は異化される^{5,9)}。この過程で、CRPはCa依存性リポ蛋白、とくにVLDLと複合体を形成して活性化マクロファージに取り込まれ易い形となることから、アテローム硬化病変でのマクロファージの泡沫化に關与する事になる。

CRPはC型肺炎球菌壁内リン脂質(レシチンなど)、特にリン酸コリンとカルシウムの存在下で強く結合する^{7,10,11)}。糖脂質であるgalactosyl ceramideが加わるとその結合は強くなる。しかし、無傷の細胞膜との結合性が低く、細胞壁を傷つけるなり、レシチンがリゾ化されることが必要となる¹²⁾。まず膜そして細胞核へと結合しCRP結合細菌が処理されて行く。組織崩壊物やガンでも同様の機構が考えられる。すなわちCRPには異物処理賦活作用があることになる³⁾。

CRPはリンパ球にも直接作用できる。CRPは免疫グロブリンFc部分に対するレセプター(IgGFcR)を保有するリンパ球と結合する^{13,14)}。さらに、Eロゼット形成試験抑制¹⁵⁾、T4細胞によるB細胞コロニー成熟作用の抑制・抗原刺激によるリンパ球の増殖・サブレッサーT細胞の産生の促進¹⁶⁾、リンフォカインの産生促進¹⁷⁻¹⁹⁾、CRPの合成能発現²⁰⁾などが報告されており、局所免疫反応刺激作用があることになる。

PAF(血小板刺激因子)を介するCRPの血小板や白血球に対する作用²¹⁾もCRPの生理的機能の一側面として知られている。すなわち、血中PAFが増加した時にPAFのリン酸コリン部とCRPとの結合体が血小板のPAF誘導性凝集と血餅退縮を阻害し²²⁻²⁴⁾、PAF誘導性白血球活性化を抑制する^{25,26)}ことから、微小血栓多発から組織壊死へと進展するのを阻止する作用、組織壊死阻止作用がある。

炎症局所を観察すると、炎症・壊死部に一致してCRPの沈着と好中球浸潤が認められる²⁷⁻²⁹⁾。このこと

からCRPは炎症病変の抑制・限局化作用を有することになる。

3. 血中CRP測定法

CRP計測法は、古典的測定法であるC-polysaccharideとの特異的反応をみる方法と、抗CRP抗体を用いた抗原抗体反応法とに大別できる。

すなわち、の方法は、肺炎球菌から精製したpolysaccharideをCaイオン存在下で血清中のCRPと反応させて沈降物を形成させるものであり、溶液内沈降反応、受身赤血球凝集反応、肺炎球菌膜膨張反応などが挙げられるが、現在の臨床検査室ではほとんど利用されていない。

これに対してCRPの臨床的評価を高めたものに分類される方法として、毛細管法、単純放射免疫拡散法、ラテックス凝集法などが挙げられる。本法は抗CRPポリクローナル抗体(一部商品ではモノクローナル抗体)との特異沈降反応でもって反応を見る半定量(定性)ないし定量測定法であり、その結果定性的には(±), (1+), (2)----(6+)と表現される。昔の成書にはその陽性度の強さと疾患の重症度は相関しないこと、保存不良で細菌汚染された検体は偽陽性を示すこと、食後すぐに採血された乳び血清では判定し難いこと、ユーグロブリン血症では偽陽性を示すことから、疑いのある検体では37 5分に加温するべきであること、血清中の補体成分吸着され非特異的抑制反応(偽陰性)が生ずることがCRP陰性検体の約20%にも上ることから検体を56 30で血清非動化することで陽性の結果を得るようにすべきであること、血沈と異なり抗グロブリン血症・貧血・妊娠の影響を受けないこと^{2,3-31)}が記載されている。現在では、定性法ではなく精度の優れた定量反応法が普及している。

CRPの精製はその結合特異性を利用してアフィニティ・ゲル・クロマトグラフィーによる精製が行われ^{32,33)}、それを使ってポリクローナル抗体が作成されていたことを意味する。CRP精製の際の問題点はリン酸コリン・ポリカチオン等との結合性と同時にCaイオンの存否が大きな影響を及ぼすことである。特にCaの存否が結合性だけでなくCRP自体の高次構造にも変化を与えることからこの点を考慮した精製条件設定が必要となる。しかし抗原性が高いことからその抗体作成は比較的容易に行うことができる。

日本医師会CRP外部精度管理調査の結果をみると、1981年(n=1932)にはほぼ99.8%が半定量(定性)で、主

に毛細管法で実施されている。1988年(n=2093)では、43%が半定量、定量が57%となったものの、定量法2試料の精度がCVで51.3%および142.2%であることから、如何に精度が悪かったが推察される。これが1989年(n=1572)には半定量法はなくなり精度は23.4%, 64.1%となり、1996年(n=2189)のそれは8.5%, 10.7%と経年的に素晴らしく改善していることがわかる^{34,35)}。現在、利用されている測定法は原理別で、免疫比濁法>ラテックス免疫凝集法>免疫比濁法>蛍光免疫法の順であり、今後はラテックス凝集法が主流を占めるのではないかと予測されている。

それでは、その測定精度の著明な向上は何故達成されたのであろうか？

その要因として、(1)試薬系ではCRP純品精製法の改善、抗体作成・精製技法の改良、(2)機器系では各種の微量高感度測定法の開発であり、(3)測定系では国際標準品の開発と普及の三者が挙げられる。しかし、ここで忘れてはならないのは、精度向上に貢献した研究者、メーカー、検査室、そして精度管理事業に携わった現場の方々の努力であろう。

CRPのアミノ酸組成と塩基配列は既に明確にされており、アミノ酸206個(MW 23050)からなる非糖化ポリペプチドの一本鎖のサブユニットが基本的には5個が平円盤状に非共有結合した形を取り、血清アミロイドPタンパク・ペントラキシンファミリーに分類される³⁶⁾。モノマーごとにCa結合部位を2個有し、in vivoではCa依存性フォスフォコリン結合性を示す。CRPの遺伝子は第1染色体のq2.1に存在し、遺伝子配列は675bpのエクソンからなり、278bpのイントロンで分断されている^{37,38)}。CRPの遺伝子は第1染色体のq2.1に存在し、遺伝子配列は675bpのエクソンからなり、278bpのイントロンで分断されている^{37,38)}。この様な構造タンパクを用いてポリないしモノクローナル抗体を現在の遺伝子工学では容易に作り出すことができる。臨床検査でのEIAにおいて、ヒト体内活性と同様の高い生理活性を持つ抗体を得ることが必要である。同じ抗原を用いて型通りの抗体作製法をとって得られる数種の抗体は、その認識するエピトープが微妙に異なることが結果として抗体間差による測定値の大きな製品間差をもたらしていることは言うまでもない。

抗体間差に基づく計測値の製品間差は、基準測定法と共通する標準標品の利用で近接させることが可能である。クローン化された206アミノ酸を産生するサブユニット遺伝子の塩基配列に18アミノ酸のシグナ

ル・ペプチドを附加しクローン化することでrCRPを人工的に生産することが可能である³⁹⁾。このことから松尾らのグループは、まず最初はヒトCRP遺伝子の成熟タンパクをコードする領域をPCRで増幅し、大腸菌に入れて発現させた。得られたものは水不溶性の変性タンパク封入体であり抗原として有利であるが標準物質として利用できない物であった。そこでクローニングしたCRP遺伝子に大腸菌のアルカリ性フォスファターゼのシグナルペプチドを付加し、さらにコリシンE1分泌に関わるkill geneを共発現させるようにすることで、分泌性・水溶性のrCRPを大量生産することに成功している^{40,41)}。ちなみに大腸菌がCRPを多量に分泌するとCRPが発泡・溶菌作用を示すが、同様の作用がin vivoでも生ずるものと考えられる。彼らの得たrCRPの生化学的(Ca依存性フォスフォリールコリン結合性)および免疫学的性状(SDS-PAGE・アミノ酸分析・免疫染色など)は天然型CRPの挙動と同一であり、臨床検査国際標準品として、また外部精度管理用試料として各国で広く利用されている。

CRP計測における過去の大きなバラツキは各試薬系に共通する標準品がなかったためであった。しかし、国内標準品、国際標準品としてのWHO標準品あるいはCRM470/RPPHSの利用頻度の上昇に伴い、試薬メーカーと各検査室がそれらの標準品を用いて測定を正しく校正する努力を重ねた結果、近年のCRP計測値は大幅に改善されたと考えられる^{34,41)}。

もちろん測定精度向上には試薬系だけでなく測定機器の改良が大きな役割を果たしている。抗原・抗体反応の取り込み、高感度酵素免疫測定法は比濁法、比濁法、ラテックス凝集法などの他、蛍光発光法や化学発光法がEIAを飛躍的に向上させたことは事実であり、これがCRPにも及んだことは言うまでもない。

臨床家にとって現在CRP計測の優秀さが理解されていることは年々その検査オーダーが増加の傾向にあることから確認できるが、よく問い合わされるのは「基準値に施設間差(試薬間差)の存在すること」である。これは計測値が機器と試薬の組合せで決定され、特に抗体差と測定原理差が大きく関わっていることが主たる原因となっている。しかし、その差は数年前に比し飛躍的に向上し、他の検査項目に比しCRPは現在その差が非常に少ない優れた検査項目のひとつであると考えて良からう³⁴⁾。

4. CRP測定値の臨床的有用性

CRPが急性炎症を知る確かなマーカーであることは充分ご理解戴けたと思う。また、CRPはガン、火傷などの組織破壊が生じた時や、炎症性膠原病の経過の観察、特に慢性関節リウマチの経過観察など、疾患のモニターと鑑別診断には最良の非特異的指標となりうる。

CRPは胎盤通過性はなく、脳血液関門や関節囊における移行性は低いが、腹水・胸水・関節液などには比較的高濃度に検出できる。新生児のCRP産生は生後に誘導されるため値は成人に比し低値をとる。新生児CRP値は成人基準値に達しない程低値であるためCRPを炎症指標とするには困難であった。これまでのCRP計測の泣き所は低値域の計測精度が優れず、一定の値以下を基準値(正常値)としていたからである。ところが最近計測法の向上により低濃度域を精密に計測できる高感度CRP測定法が開発された。高感度計測法の利点は炎症変化を鋭敏に数的定量情報として提供できることであり、血沈・白血球数では捕捉できない潜在性炎症の発症をCRP計測値の微妙な変化として反映しうる。新生児の場合、経時的にCRPの変化を観察することで感染症の存在を明確にとらえることができ、抗生物質の早期投与が可能となる^{42,43)}。この高感度測定は日本よりもむしろ欧米で盛んに利用されている。

4.1 血沈とCRP⁴⁴⁾

血沈は急性相タンパク、特にフィブリノゲンの増加と赤血球量、そして血漿中グロブリン量が相加的に作用し、炎症時にはそれらの合成が亢進することからCRPと同様、非特異的マーカーとして重視されているものの、定量性に劣る欠点がある。木下らは外来患者を任意に抽出し血沈1時間値と(基本測定項目でないフィブリノゲンを除く)各種血液検査値を重回帰分析法を用いて解析を行った。赤血球数、ヘモグロビン、1グロブリン、2グロブリン、3グロブリン、桿状核球%、分葉核球%、リンパ球%、総タンパク量の寄与率が高いが、CRPと相関はスピルマン法で0.48、ピアソン法で0.58であるものの寄与率は低いと判定している。血沈とCRPはその増減に時期的なズレがあり、普通はCRPの変化が早く出て早く消失するのに対し、血沈の変化は遅くまで残る。両者の推移にはかなりの解離がある。このことから、血沈はCRPとは異なり、そのことから血沈は急性よりもむしろ慢性炎症の指標として扱うべきであろう。

ちなみに、IL6で活性化された後に形成される転写因子NF-IL-6は、アルブミンの転写の関わるC/EBPと同じ核内転写因子ファミリーに属し、IL-6刺激によるNF-IL-6がアルブミンのプロモーター領域に存在するIL-6RE(type1)にC/EBPに変わって結合することでアルブミンの転写が阻害され、その結果炎症時アルブミン産生の低下を来し、IL-6刺激がJAK-2を介して細胞内にあるAPRF(acute phase response factor;STAT-3)リン酸化され、これが核内へ移り急性期タンパク遺伝子プロモーター領域にあるIL-6RE(type2)に結合子、フィブリノゲンなどタンパク遺伝子発現を誘導し、そのタンパク産生を亢進させる。

4.2 白血球数とCRP⁴⁵⁻⁴⁷⁾.

急性炎症の指標として1世紀近くにも亘り白血球数(好中球数)が利用されている。この白血球の造生と増殖にはSCF, IL-3, GM-CSF, G-CSFが関与する。SCFは単球マクロファージ・線維芽細胞, 血管内皮細胞, IL-3は単球, マスト細胞, 血管内皮細胞, 活性化TおよびNK細胞, GM-CSFは骨髄ストローマ細胞, G-CSFは血管内皮細胞, 線維芽細胞, 単球マクロファージ, 骨髄ストローマ細胞から分泌されるが、炎症時初期好中球動員はG-CSFが主に作用する。その遺伝子は第17染色体の長腕に位置する。この誘導因子はエンドトキシン, IL-3, IL-1である。

他方、これに対し炎症時に増加するIL-6の遺伝子は第7染色体に位置し、5つのエクソンと4つのイントロンより成り立っている。急性炎症の際には、炎症の場でマクロファージ>Bリンパ球>Tリンパ球の順でIL-6が遊離されるが、その誘導因子はLPS, ウイルス, IL-1, TNF, PDGF, INF- γ となっている。すなわち、感染の場においては主として細菌壁成分, エンドトキシン, IL-1などがトリガーとなりIL-6とG-CSFの分泌を促していることになり、このIL6が肝細胞に達し、そこで急性期タンパク遺伝子に炎症情報が伝達される。このIL-6は血小板造成系で巨核球の分化因子として作用する。

実際の臨床の場では、概ねCRPと白血球数の変動は連動するが絶対的でなく、解離することが多い、今その両者の相関性をみると、意外に相関性が低いのが現実であり、事実CRPと白血球数の関係を重回帰分析すると、桿状好中球とCRPのみが関係することが示されている。急性炎症ではCRPが白血球動員に先行する。ここにCRPと白血球数の同時計測の意義が存在する。

4.3 SAA(血清アミロイドAタンパク)とCRP⁴⁶⁻⁴⁸⁾.

血清アミロイドP蛋白はCRPと同様全ての哺乳動物に存在し、動物種によりどちらかが急性期タンパクとして作用する。両者は共に肝細胞産生性であって、細菌壁ないし障害細胞壁のフォスホリルコリンとCa存在下に結合する。X線結晶解析で血清アミロイドPは5量体が二重になった糖鎖のない環状ペプチド構造であるのに対しCRPは1重5量体とは構造が非常に類似する。遺伝子配列に於いて、CRP(206bp)と血清アミロイドP(204bp)の前駆体タンパクをコードする塩基配列には約60%、最終産物のアミノ酸配列は約50%の相同性が認められる。この構造相同性からヒト血清電気泳動で血清アミロイドPはCRPに付随する小ピークとして出現し、両者の分離には困難さを伴うことになる⁴⁰⁾。マウスでは血清アミロイドPが急性炎症で上昇するのに対し、ヒトで血清アミロイドPは炎症タンパクの中に分類されるものの、炎症の程度とは相関性が低い。

ところでアミロイド(類澱粉)物質とは、1854年Virchowがヨードでマホガニー様色に染められ希塩酸で褪色する組織内沈殿物質に対して病理学的に名付けたものであるものの、多糖類には分類できないので、この用語は病理学的用語であって化学的には適正な名前であるとは言えない。本物質は、HE染色で好酸性に染まり、PAS弱陽性、ワンギーソンで黄色に染まる無構造物質で、コンゴ赤で淡赤染し、偏光顕微鏡下で緑色蛍光、電子顕微鏡下で8-15nmの2本の細線維で成り立ち、プロテイナーゼで消失する水難溶性の蛋白体の総称であり、その生化学的性状からAL(免疫グロブリンL鎖を前駆体とし、骨髄腫や全身性アミロイドーシスで見られる)やAA(不明のオリジンのもの。続発性アミロイドーシスで見られる)、 λ -2-ミクログロブリン、トランスサイレチンなどの種類が知られている。臨床的炎症マーカーとして血清アミロイドA蛋白(SAA)は上述の血清アミロイドP蛋白とは別物でAAに分類される。

血清アミロイド線維蛋白(AA)は免疫グロブリンや他の蛋白と構造的類似性がなく、分子量8,500,76のアミノ酸で構成されていて糖を含まない。肝臓で4種類の遺伝子SAA1-4で合成される12,000ダルトンの前駆物質serum amyloid-associated proteinから由来し、リポタンパクのサブクラス・HDL-3と結合し末梢血中を循環する⁴⁹⁾。測定法にはSRID, EIA, RIA, 比濁法などがあり、基準値は8 μ g/ml以下となり、鑑別は表の様に行われる。血中動態の差は炎症よりも膠原病に於いて差となって表れることから、CRPとSAAの同

時測定は診断的価値が高められるので、今後両者の併用が勧められる⁵⁰⁻⁵²⁾。

表1 CRPとSAAの検査所見と疾患

CRP 基準値：<0.5mg/dl	SAA 基準値：<8μg/ml	主な疾患
陽性	陽性	炎症、炎症性膠原病、転移ガン
陽性	陰性	炎症の回復期
陰性	陽性	急性ウイルス性感染症、真菌症、SLE、RA 筋炎、PSS、肺線維症、ガン、組織損傷
陰性	陰性	炎症は否定的

4.4 発熱とCRP

通常、発熱があれば急性炎症を疑いCRPの上昇をもってその存在を追認する。ところがガンの患者では発熱がなくCRPの上昇のある場合を屢々経験し、腫瘍熱を疑わせる。残念ながら炎症に伴う発熱の機序はまだ不明な点が多い。全身および局所の温度上昇は筋肉を中心とする組織・器官での糖代謝亢進の結果であるが、発熱・倦怠感にはIL-6とTNF- α が悪液質因子として関与し⁵²⁾。発熱のメディエータとしてはPGE2とIL-1が知られている。それらのサイトカインが視床前野～下部に位置する体温中枢に作用することで発熱をもたらす細胞代謝亢進を来すことになるものの、CRP上昇と発熱との分離はそれらサイトカイン作用の時間的ズレや濃度の問題で説明をせざるをえない。

6. おわりに

免疫担当細胞が抗原に対して応答する際に分泌するグロブリンを除く活性物質にはサイトカインと、内因性の白血球遊走・活性化作用を有する物質であるケモカインがあるものの、CRPはその何れにも分類されていない。しかしその生物活性の広さと強さからみてサイトカインのひとつに分類しても良いかもしれない。この数年の国際的臨床化学領域でのCRPに関する報告をまとめてみると、その殆どが測定法の微量化・迅速化が主題であることから、その生理学的・病態学的研究についての創造的な研究は少なく、どうやら円熟したとの印象がある。しかしながらその臨床的有用性にはまだまだ多くの可能性が含まれているようであり⁵³⁾、臨床的活用をこれからも大いに期待したい。

この意味から堀場製作所が発売している自動血球CRP測定装置LC-270CRPは、全血算とCRPの同時計測と言う新しいチャレンジをしたものであり、上述のように決して同等の臨床的意義を有するのではなく、異なった観点から疾病を捉えうるだけに更なる普及が望まれる。

現在、CRPが直面する問題は、その検査の優秀さと臨床的有用性が高いにもかかわらず健康保険での支払いが定性検査としてしか認められていないことである。今後は定量検査として認められ、さらに迅速・簡易な検査法の開発を切望する。

参考文献

1. Tillet, W.S. and Francis, T.Jr.: Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fractions of pneumococcus. *J Exp Med*, 52: 561-571, 1930.
2. 河合忠：CRP。総合臨床, 26: 2900-2903, 1977.
3. 岸田卓也, 桑島士郎, 野田忠文, 奥田清：CRPのリガンド結合性のクロマトグラフィー的検討。炎症, 9: 369-374, 1984.
4. Kuby, J.: Cytokine secretion and biological activity of TH1 and TH2 subsets. In: *Immunology*. 2nd ed., Kuby, J., ed., NY: WH Freeman & Co., pp. 311-312, 1994.
5. Tietz, N.W.: C-reactive protein. In: *Fundamentals of Clinical Chemistry*. Philadelphia: WB Saunders Co., pp. 334, 1987.
6. Nakayama, S.: The protein of mice with human C-reactive protein (CRP) against pneumococcal infection. *JPN J Bacteriol*, 38: 557-563, 1983.
7. Kaplan, M.H. and Volanakis, J.E.: Interaction of C-reactive protein complexes with the complement system. *J Immunol*, 112: 2135-2147, 1974.
8. Siegel, J., Rent, R. and Gewurz, H.: Interactions of C-reactive protein with the complement system. *J Exp Med*, 140: 631-647, 1974.
9. Roitt, I.: *Essential Immunology*. 8th ed., Roitt, I., ed., Oxford: Blackwell Scientific Publishing, pp. 17-18, 1994.
10. Volanakis, J.E. and Kaplan, M.H.: Specificity of C-reactive protein for choline phosphate residues of pneumococcal C-plysaccharide. *Proc Soc Exp Biol Med*, 136: 612-614, 1971.
11. Padlan, E.A., Davies, D.R., Rudikoff, S. and Potter, M.: Structural basis for the specificity of phosphorylcholine-binding immunoglobulins. *Immuno-chemistry*, 13: 945-949, 1976.
12. Volanakis, J.E. and Wirtz, K.W.: Interaction of C-reactive protein with artificial phosphatidyl-choline bilayers. *Nature*, 281: 155-157, 1979.
13. James, K., Hansen, B. and Gewurz, H.: Binding of C-reactive protein to human lymphocytes. I. Requirement for a binding specificity. *J Immunol*, 127: 2539-2544, 1981.
14. James, K., Hansen, B. and Gewurz, H.: Binding of C-reactive protein to human lymphocytes. II. Interaction with a subset of cells bearing the Fc receptor. *J Immunol*, 127: 2545-2550, 1981.
15. Mortensen, R.F., Osmand, A.P. and Gewurz, H.: Effects of C-reactive protein on the lymphoid system. *J Exp Med*, 141: 821-839, 1975.
16. Whisler, R.L., Newhouse, Y.G. and Mortensen, R.F.: C-reactive protein reduces the promotion of human B-cell colony formation by autoreactive T4 cells and T-cell proliferation during the autologous mixed-lymphocyte reaction. *Cell Immunol*, 102: 287-298, 1986.
17. Koj, A.: Cytokines regulating acute inflammation and synthesis of acute phase protein. *Blut*, 51: 267-274, 1985.
18. White, A. and Fletcher, T.C.: The influence of hormones and inflammatory agents on C-reactive protein, cortisol and arginine aminotransferase in the plaice. *Comp Biochem Physiol*, 80: 99-104, 1985.
19. Moshage, H.J., Roelofs, H.M., van Pelt, J.F., Hazenberg, B.P., van Leeuwen, M.A., Limburg, P.C., Aarden, L.A. and Yap, S.H.: The interrelationship on the synthesis of serum amyloid A and C-reactive protein in primary cultures of adult hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 155: 112-117, 1988.
20. Ikuta, T., Okubo, H., Ishibashi, H., Okumura, Y. and Hayashida, Y.: Human lymphocytes synthesize C-reactive protein. *Inflammation*, 10: 223-232, 1986.
21. Vigo, C.: Effect of C-reactive protein on platelet-activating factor-induced platelet aggregation and membrane stabilization. *J Biol Chem*, 260: 3418-3422, 1985.

22. Fiedel, B.A.: Platelet agonist synergism by the acute phase reactant C-reactive protein. *Blood*, 65: 264-269, 1985.
23. Marder, R.J., Fiedel, B.A., Osmand, A.P. and Gewurz, H.: Inhibition of rabbit platelet aggregation and clot retraction by rabbit and human C-reactive proteins. *Proc Soc Exp Biol & Med*, 155: 44-47, 1977.
24. Kilpatrick, J.M. and Virella, G.: Inhibition of platelet-activating factor by rabbit C-reactive protein. *Clin Immunol & Immunopathol*, 37: 276-281, 1985.
25. Tatsumi, N., Hashimoto, K., Okuda, K. and Kyogoku, T.: Neutrophil chemiluminescence induced by platelet activating factor and suppressed by C-reactive protein. *Clin Chim Acta*, 172: 85-92, 1988.
26. Kohayakawa, M. and Inoue, K.: Augmentation of PAF-induced human platelet activation by C-reactive protein. *Thromb Res*, 41: 649-657, 1986.
27. Du Clos, T.W., Mold, C., Paterson, P.Y., Alroy, J. and Gewurz, H.: Localization of C-reactive protein in inflammatory lesions of experimental allergic encephalomyelitis. *Clin Exp Immunol*, 43: 565-573, 1981.
28. Kushner, I. and Kaplan, M.H.: Studied of acute phase protein I. *J Exp Med*, 114: 961-973, 1961.
29. Shephard, E.G., van Helden, P.D., Strauss, M., Boehm, L. and De Beer, F.C.: Functional effects of CRP binding to nuclei. *Immunol*, 58: 489-494, 1986.
30. 松田重三: CRP. *Medicina*, 16: 1754-1765, 1979.
31. 金井泉: C反応性タンパク定量。臨床検査法提要, 改訂第28版。東京: 金原出版, pp. 24-27, 1978.
32. Chesbro, B. and Metzger, H.: Affinity labeling of phosphorylcholine binding mouse myeloma protein. *Biochemistry*, 11: 766-771, 1972.
33. Volanakis, I.E., Clements, W.L. and Schrohenloher, R.E.: Creative proteins, purification by affinity chromatography and physiochemical characterization. *J Immunol Methods*, 23: 285-295, 1978.
34. 日本医師会: CRP。我が国の臨床検査精度管理, 30年の歩み。東京: 日本医師会, pp. 146-148, 1998.
35. 日本医師会: 平成10年度臨床検査精度管理改善検討会。東京: 日本医師会, pp. 84-87, 1999.
36. Oliveira, E.B., Gotschlich, E.C. and Lin, T.Y.: Primary structure of human C-reactive protein. *J Biol Chem*, 254: 489-502, 1979.
37. Lei, K.J., Lin, T., Zon, G., Soravia, E., Lin, T.Y. and Goldman, N.D.: Genomic DNA sequence for human C-reactive protein. *J Biol Chem*, 260: 13377-13383, 1985.
38. Woo, P., Korenberg, J.R. and Whitehead, A.S.: Characterization of genomic and complementary DNA sequence of human C-reactive protein and comparison with the complementary DNA sequence of human amyloid P component. *J Biol Chem*, 260: 13384-13388, 1985.
39. Oamand, A.P., Friedman, B., Gewurz, H., Painter, R.H., Hofman, T. and Shelton, E.: Characterization of C-reactive protein and the complement subcomponent C1t as homologous protein displaying cyclic pentameric symmetry (pentaxins). *Proc Natl Acad Sci USA*, 74: 739-743, 1977.
40. 松尾雄志, 中村淳雄, 杉本通代, 結城俊明, 田中俊夫, 吾妻伸夫: 異種遺伝子発現技術の検査薬への応用と将来, 組み換えCRPの特性と検査薬としての有効性。JJCLA, 23: 14-18, 1998.
41. 伊藤喜久, 河合忠: IFCC 血漿蛋白標準品 (CRM470/RPPHS) 開発の経緯, 特徴および日本への導入経過。臨床病理, 特集101号: 24-37, 1996.
42. Shine, B., Gould, J., Campbell, C., Hindocha, P., Wilmot, R.P. and Wood, C.R.S.: Serum C-reactive protein in normal and infected neonates. *Clin Chim Acta*, 148: 97-103, 1985.
43. Kitahashi, S., Tatsumi, N., Tagawa, S., Matsui, M., Shintaku, H., Tomoda, S. and Tsuda, I.: Diagnosis of infections in newborns using a new particle-mediated immunoassay for serum C-reactive protein. *J Automatic Chem*, 20: 195-198, 1998.
44. 木下喜光, 左川均, 津田泉, 巽典之: 多因子分析法を用いた血沈の臨床的有用性の再評価。医学と生物学, 135: 37-42: 1997.
45. 津田泉, 片上伴子, 田窪孝行, 木下喜光, 日野雅之, 巽典之: 外来患者におけるC反応性蛋白と白血球数。医学と生物学, 136: 99-103, 1998.
46. Tanaka, T., Sugimoto, M., Nakamura, A., Oka, O., Naito, T., Ohtsuka, Y. and Matuo, Y.: Recent progress in C-reactive protein and serum amyloid P protein. *J Analytical Bio-sci*, 19: 159-167, 1996.
47. Hashimoto, K. and Tatsumi, N.: Rapid isolation of human C-reactive protein and serum amyloid P component. *J Immunol Methods*, 125: 295-296, 1989.
48. 津田泉, 巽典之, 井島聖行: CRPと白血球数(準備中)。
49. Robbins Pathologic Basis of Disease. 4th ed., Cotran, R.S., Kumar, V. and Robbins, S.L., ed., Philadelphia: WB Saunders Co., pp. 210-220, 1989.
50. 金井正光: 急性期反応タンパク。臨床検査法提要, 改訂第31版。東京: 金原出版, pp. 497-502, 1998.
51. 吉崎和幸, 西本憲弘, 緒方篤, 嶋良仁: IL-6による急性相蛋白の誘導と炎症性疾患におけるIL-6の意義。治療学, 30: 39-47, 1996.
52. 佐々木毅, 塚本さなえ: 赤沈・C反応性蛋白・血清アミロイドA。日本内科学会雑誌, 87: 2390-2395, 1999.
53. Gambino, R.: C-reactive protein, undervaluated, underutilized. *Clin Chem*, 43: 2017-2018, 1997.



巽典之

Noriyuki TATSUMI

大阪市立大学 医学部
臨床検査医学教室 教授
医学博士

津田 泉

Izumi TSUDA

大阪市立大学 医学部
臨床検査医学教室

福森達郎

Tatsuo FUKUMORI

大阪市立大学 医学部
臨床検査医学教室

太田健介

Kensuke OTA

大阪市立大学 医学部
臨床検査医学教室 講師

