

肺結核症における C-Reactive Protein について

小森宗次郎・原 耕平・吉田 誠・川原和夫
渡辺秀夫・早川 滉・比嘉 実

長崎大学医学部内科学第二教室 (主任 箆島四郎教授)

受付 昭和 37 年 11 月 2 日

肺結核は臨床症状のほか、胸部 X 線所見、排菌の有無等の諸所見を総合して診断されているが、喀痰中結核菌の証明はもつとも結核の診断を確定するものとして重要である。一方、結核の診断を助けるものとして、各種の血清反応および組織破壊産物の測定等が各人の注目するものとして行なわれ、赤沈、Carbol 反応、Weltmann 反応、O. M. K 反応等は補助的に、Middlebrook のツベルクリン感作血球を抗原とする赤血球凝集反応、最近では高橋のカオリン凝集反応¹⁾等もまた結核症に特異的に反応するものとして追試されている。

1930 年 Tillet および Francis²⁾ は肺炎球菌の菌体成分中の C 分割多糖体と特殊反応を惹起するものとして、その反応物質を C-Reactive Protein と名づけ、現今、リウマチ熱、急性炎症その他、組織破壊性疾患の診断およびその活動性を判定するため、日常の検査法として行なわれている。結核症の場合の CRP Test の成績については、すでに阿波³⁾、香川⁴⁾、入江⁵⁾、Tigano⁶⁾、Walsh らによつて検べられており、大場⁸⁾は重症患者の CRP について報告しているが、これらはもちろん、結核症の活動性の判定を目的として行なわれたものである。われわれも結核症の場合の CRP、ムコ蛋白多糖体が結核症の活動性を判定するうえに意義があるものかどうかを検討した。

実験方法

当内科および国立長崎療養所、長崎市立長崎病院、その他長崎近郊の 3 私立療養所に入院加療中の肺結核患者で他の炎症性ならびに肝疾患を有しない 213 名について、CRP、赤沈、同時に喀痰塗抹、培養検査を行ない、さらに 30 名に血清ムコ蛋白多糖体、血清蛋白分割を、118 名に血清蛋白、ルゴール、グロス反応を実施した。

実施法は早朝空腹時採血を行なつて (血清を分離して使用) のちただちに赤沈を行なつた。赤沈は Westergren 氏法により 1 時間値を判定に用い、CRP Test は

米国 Difco 社製のものを使用して Anderson Mc Carty による Capillary Precipitation Method により、血清ムコ蛋白多糖体は Weimer Moshin 法、血清蛋白分割は電気泳動法により測定した。

実験成績

CRP の成績については病型、排菌、赤沈との関連をみ、ついで CRP と血清ムコ蛋白多糖体、血清蛋白分割

Table 1. Relationship between CRP and Type of Lesions or Extent of Pulmonary Tuberculosis

(A) Type of lesions (Gakken-classification)

Type of lesions \ CRP	-	+	卄	卍	Total
D	5(100)				5
C	62 (83)	7	4	2	75
B	31 (66)	8	6	2	47
F	23 (27)	20	22	21	86
Total	121	35	32	25	213

(B) Extent (N. T. A classification)

Extent \ CRP	-	+	卄	卍	Total
Minimal	47(100)				47
Moderately advanced	48 (62)	17	8	4	77
Far advanced	26 (31)	18	24	21	89
Total	121	35	32	25	213

Note: (): Percentage distribution

との関連を述べ、またルゴール、グロス反応と CRP との関連についても検討を加えた。CRP の判定は 1 mm までを +, 1~2 mm を 卄, 3 mm 以上は 卍の記号をもつて表わした。

1. CRP と病型

Table 2. Relationship between CRP and the Results of Sputum Examination for Tubercule Bacilli

(A) Smear test					
Bacilli \ CRP	-	+	⦿	⦿⦿	Total
	Negative	104(81)	16	4	
Positive	16(19)	20	28	20	84
		68(81)			
(B) Culture					
Bacilli \ CRP	-	+	⦿	⦿⦿	Total
	Negative	91(89)	8	2	
Positive	29(26)	28	30	24	111
		82(74)			

Note: (): Percentage distribution

表1に示すごとく213名の肺結核患者にCRP Testを行なった。学研分類ではD型5, C型75, B型47, F型86名で, NTA分類では軽症47, 中等症77, 重症89名である。これら患者の病型とCRPとの関係を見るとD型ではCRPの陽性なものは1例もなく, F型では73%が陽性である。これをNTA分類でみると, 同じように軽症ではCRP陽性者は1例もなく, 中等症では38%に, 重症では69%に陽性となっており, 重症者ほど高率に陽性を示していた。

2. CRP と排菌

表2に示すごとく, 塗抹で菌陰性者は129例で, そのうち104例(81%)がCRP陰性となつているが, 塗抹

Fig 1. Relationship between CRP and Erythrocyte Sedimentation Rate

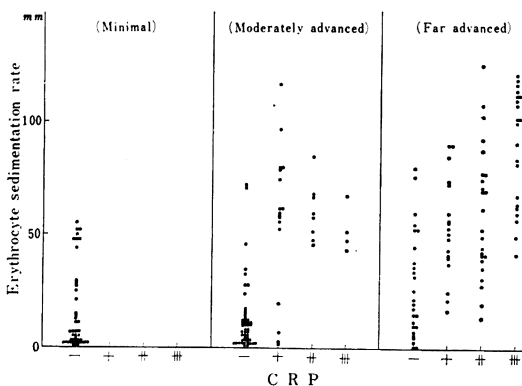
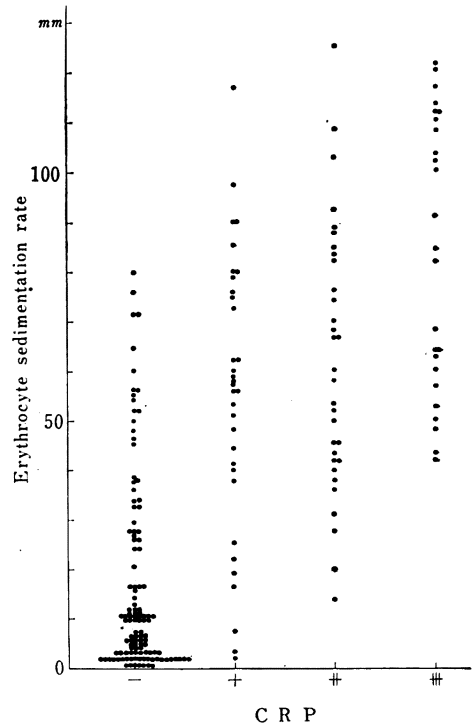


Fig 2. CRP and Erythrocyte Sedimentation Rate



陽性者では81%がCRP陽性を示している。この関係は培養でもほとんど同じであり, 培養陰性者の89%がCRP陰性であり, 培養陽性者の74%がCRP陽性を示していた。

3. CRP と赤沈値

全例をNTA分類の軽症, 中等症, 重症の3群に分けて検討し, その成績を図1, 2に示した。軽症者ではCRP陽性者は1例もなく, しかも赤沈値も正常のものが大部分であるが, 中等症, 重症と進むにつれて, CRP陽性者の数も増し, かつ⦿, ⦿⦿以上のものもふえてこれらのものは赤沈もきわめて促進しており, 1時間値100mm以上を示すものもいく人か現われている。重症者のうちでもCRP陰性のものは赤沈も平均して低値を示したことは興味深い。中等症では軽症と重症との中間に位する成績を得た。これらを総合して軽症, 中等症, 重症の全例について示したものが図2であつて, 全体的にCRP陰性者では赤沈も正常のものが多く, CRP陽性度が高まるにつれて赤沈も促進する傾向が強くなり, この点CRPは比較的赤沈と平行するといふことができる。

ここで, 重症者について少しく検討を加えてみると図3に示すように, 学研分類F型の86名ではCRP陽性者は63名, 陰性者は23名である。陽性群では63名のうち52名が菌塗抹陽性で, それら全例が赤沈の高度ないしは中等度の促進を示している。CRP陽性で塗抹陰性のものは12名であつたが, これもまた全例が赤沈の高

Fig 3. CRP in the Cases of Severe Mixed Type of Lesions

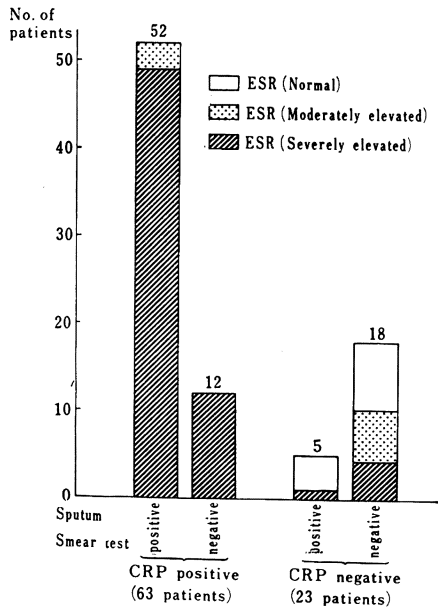
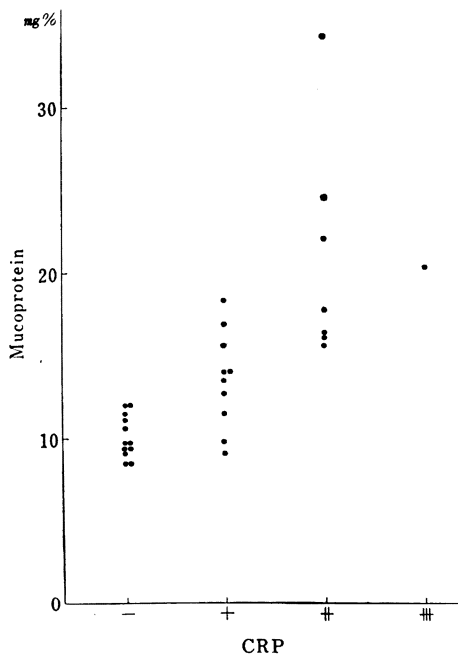


Fig 4. Relationship between CRP and Serum Muco-protein



度促進を示していた。CRP 陰性群は 23 名で、このうち菌の塗抹は陰性者が多く 18 名で、陽性者は 5 名であつたが、陽性者のうちでは 1 例を除き赤沈は正常値を示しており、また塗抹陰性者のうちのほぼ半数は赤沈正常であつた。このようにみると、重症の中でも CRP 陽性者は赤沈および排菌の両面より観察して活動性のものが多

く、CRP 陰性者は非活動性のものが多いといえよう。

4. CRP と血清ムコ蛋白多糖体との関連

肺結核患者のうち at random に選んだ 30 名について血清ムコ蛋白多糖体、血清蛋白分割と CRP test とを同時にこなつた。

Fig 5. Serum Muco-protein and the Extent of Pulmonary Tuberculosis

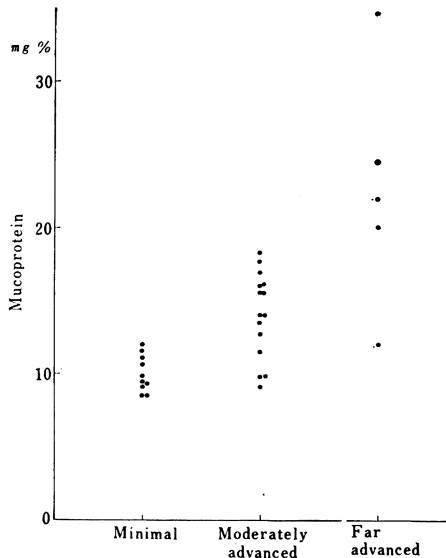


Fig 6. Correlation between Serum Muco-protein and Serum Protein Fractions

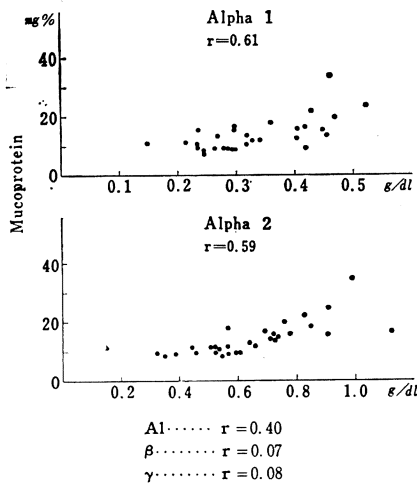


図 4 に示すように少数例で判然とはいえないが CRP の陽性度が高まるにつれ、血清ムコ蛋白の値も高くなる傾向がうかがわれ、CRP 陰性者では血清ムコ蛋白は全例 12.0 mg% 以下となつている。

5. 血清ムコ蛋白多糖体と病型

NTA 分類での軽症、中等症、重症の 3 型に分けて血清ムコ蛋白多糖体をスポットしてみると重症者ほど血清

ムコ蛋白の値も高くなる傾向がみられた (図 5)。

6. ムコ蛋白多糖体と血清蛋白分割との関連

図 6 に示すごとく血清ムコ蛋白と α_1 , α_2 グロブリンとの相関係数は $r=0.61$, 0.59 とかなり低く出ているが, 統計学的には有意の相関を認めている。アルブミンでは相関係数 0.40 となり, β , γ グロブリンではこれよりずつと低くなり, なんらの相関も認められなかつた。いずれにしる諸家の成績のごとく血清ムコ蛋白と α グロブリンとはかなりの関連がみられた。

7. CRP とルゴール, グロス, 血清蛋白

一般に肝機能に利用されているルゴール, グロス, ク

Table 3. Relationship of CRP with Lugol Reaction and Gros' Reaction

(A) Lugol reaction					
Lugol reaction \ CRP	CRP		#	##	
	-	+			
-	56	6	2		
+	18	3	2		
++	2	2			
+++	5	1	4		2
####	4	4	4		3

(B) Gros' reaction					
Gros' reaction \ CRP	CRP		#	##	
	-	+			
-	49	4	3		1
±	26	10	7		2
+	7	1	1		
++	1	2	1		2
+++		1			

ンケルさらにカルボール反応等は重症肺結核にもまた陽性を示すことが多いといわれている。今回はルゴール, グロス, 血清蛋白のみについて検討したが, CRP 陰性者では比較的ルゴール, グロス反応ともに弱陽性を示すものが多かつたというだけで (表 3), この両者に関連を見出だすことができず, また血清蛋白との間にも判然とした関連は認められなかつた。

考 案

結核症の場合の CRP についてはすでに先人の報告⁹⁾~⁹⁾があり, その活動性判定に意義あることが述べられているが, われわれはこれと同時に血清ムコ蛋白多糖体および蛋白分割との関連についても検討を加えた。

肺結核で CRP と病型との関連について, 香川⁴⁾は NTA 分類, 岡氏⁵⁾の分類, 学研分類の 3 者を用いて比較検討し, NTA 分類で minimal の 94 % が陰性で, far advanced の 73 % が陽性であり, 学研分類では B 型の 30 %, F 型の 70 % が陽性であつたとしている。阿波³⁾

も軽症の 100 % が陰性, 重症の 86 % が CRP 陽性であつたとし, Walsh⁷⁾ もほとんど同様の成績をおさめている。この点, われわれは NTA 分類では軽症の 100 % に陰性, 重症の 69 % に陽性となつていて, これらの成績より重症者の陽性率はいく分劣つているが藤田⁹⁾の重症における 40 % 陽性の成績よりは大である。学研分類では, F 型の 73 % が CRP 陽性を示しているが, B, C, D 型となるにつれ陽性率は低下し, D 型の 5 例ではいずれも陰性となつていて, 前述の香川, 藤田らの成績とはほとんど同じである。排菌との関係を見ると香川⁴⁾は塗抹陽性者の 78 %, 塗抹陰性者の 20 % が CRP 陽性, 阿波³⁾は菌陽性者の 79 % が CRP 陽性, 藤田⁹⁾は CRP 陽性者の 90 % が排菌患者と述べている。われわれの成績では塗抹陽性者の 81 %, 培養陽性者の 74 % が CRP 陽性を示しており, これらの成績とほとんど一致した。

肺結核は慢性炎症の一病型であつて体内組織の破壊産物の増加の影響が, CRP, 赤沈の促進, 血清ムコ蛋白の増加とともに血清蛋白分割にも影響を及ぼすものと考えられる。CRP 陽性者では赤沈もまた促進するという傾向は, 藤田, 阿波, 香川, Walsh らの等しく認めるところである。われわれもこれを軽症, 中等症, 重症の 3 群に分ち比較し (図 1), さらにこれら全例について比較してみたが (図 2), 赤沈と CRP とはかなりの相関を示した。当然のことながら CRP と血清ムコ蛋白とはかなりの関連を示し, このことは図 5 に示すごとく病勢の進展につれて血清ムコ蛋白も増加する傾向がみられた。

血清ムコ蛋白が血清蛋白分割で, どの分割に属するかは橋ら¹⁰⁾により詳しく報じられていて, α_1 グロブリンに平行するものであるとしているが, われわれの成績では α_1 , α_2 グロブリンともほとんど同様の相関を示した。井上¹¹⁾の見解では α_1 グロブリンとの関連が大きいことを強調し, Zitrin¹²⁾ は結核患者で CRP は α_2 グロブリンと関連あることを述べている。Bovornkitti¹³⁾, Willson¹⁴⁾ らは結核患者で血清蛋白量の軽度上昇, α_2 グロブリンの増加あることを述べているが, われわれの場合は症例が少なかつたせいとか, きわめて重症の 2 例で α_2 グロブリンの増量を認めたのみで, 判然どこのような成績を得ることはできなかつた。

いずれにしる, CRP は赤沈, ムコ蛋白多糖体, 血清蛋白分割等の問題とも考え合わせ, 肺結核の場合のこれら血清中因子の動態に関連して変動するものであり, 今後なお追求の必要があろう。われわれの場合, CRP が赤沈に先行して病勢の変化を表わすものかは経過を追つてみていないため知りえなかつたが, 少なくとも結核患者の病勢判定に CRP, 血清ムコ蛋白等は血清蛋白, 蛋白分割, 赤沈等とともに, 日常施行してよい検査の一つと考えている。

結 論

- 1) CRP 陽性度は比較的患者の病型および排菌の状態に平行する。
- 2) CRP 陽性者は赤沈も促進する傾向がみられた。
- 3) CRP 陽性度が高まるにつれ、血清ムコ蛋白も高くなる傾向がみられ、このムコ蛋白と血清 α グロブリンとは有意の相関を認めた。
- 4) CRP とルゴール、グロス反応、血清蛋白とは有意の相関を認めなかつた。
- 5) 重症肺結核の場合、CRP Test はその活動性を判定するうえに義意あるものと考ええる。

文 献

- 1) 高橋義夫：結核，36：409，昭36.
- 2) Tillet, W. S., & Francis, T.: J. Exp. Med., 52: 56, 1930.
- 3) 阿波克美：胸部疾患，2：479，昭33.
- 4) 香川修事・尾上弘若・森崎新吉 他：日本医師会雑誌，42：133，昭34.
- 5) 入江実 他：診断と治療，46：93，昭33.
- 6) Tigano, F. et al.: Arch. Tisiol., 14：438，1959.
- 7) Walsh, J. J., Linn, H. R., Derbes, J. V. et al.: Amer. Rev. Tuberc., 74：464，1956.
- 8) 大場昭男・石坂和夫：日本内科学会雑誌，50：78，昭36.
- 9) 藤田洋一：胸部疾患，4：711，昭35.
- 10) 橋敏也 他：最新医学，15：358，昭35.
- 11) 井上満治：第6回臨床病理学会九州地方会発表.
- 12) Zitrin, C. M.: Amer. Rev. Resp. Dis., 81：266，1960.
- 13) Bovornkitti, S.: Amer. Rev. Resp. Dis., 85：58，1962.
- 14) Willson, J. A., Torrent, R. B. et al: Disease of the Chest, 41：173，1962.
- 15) Shetlar, M. R.: Proc. Soc. Exp. Biol & Med., 88：107，1955.
- 16) 赤沼清臣：日本医科大誌，27：1825，昭35.
- 17) 北本治：日本結核全書，3：99，金原出版，昭34.

C-Reactive Protein in Pulmonary Tuberculosis

The determination of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, sputum smear test and culture for tubercle bacilli were performed on 213 patients of pulmonary tuberculosis.

On 30 patients of them the estimation of serum mucoprotein-polysaccharide and of serum protein fractions was made and on 118 patients serum total protein, Lugol-reaction and Gros' reaction were also examined.

The results obtained were as follows:

1. The precipitation grade of the amount of c-reactive protein coincided approximately with the extent of the disease process and the results of sputum examination for tubercle bacilli.

2. C-reactive protein (CRP) positive patients had a tendency toward elevation of the erythrocyte sedimentation rate.

3. When the level of serum muco-protein tended to increase, the amount of c-reactive protein precipitation was also increased. The amount of serum muco-protein was significantly correlated with that of serum alpha-globulin.

4. There was no significant correlation found between CRP and Lugol-reaction, between CRP and Gros's reaction, and between CRP and serum total protein.

5. It is thought that CRP-test is helpful for finding out the activity of tuberculosis in far advanced cases.