CRP 陽性献血者の諸検査値の検討

吉 岡 尚 文 高 橋 建 吉

秋田大学医学部法医学教室

笹 川 聖 子

秋田県赤十字血液センター

(昭和59年 6 月29日受付)

INVESTIGATION OF CRP POSITIVE SERUM IN BLOOD DONORS

Naofumi Yoshioka, Kenkichi Takahashi and Kiyoko Sasagawa*

Department of Forensic Medicine, Akita University School of Medicine

*Akita Red Cross Blood Center

C-Reactive Protein (CRP) was positive in fifty-one blood donors out of four-thousand and twenty-seven by screening with latex agglutination method. CRP concentrations of these positive samples were measured by laser nephelometer and the levels of IgG, IgM, C3, prealbumin and five kinds of protein called acute phase reactants were also measured by single radial immunodiffusion method. Furthermore, rheumatoid factor (RF) was tested by polystyrene latex agglutination, and serum electrophoresis and blood chemical analysis were performed.

The concentration of CRP were ranged 1.0 mg/dl to 21.3 mg/dl and the twelve of these fifty-one showed more than 5 mg/dl. Among these twelve samples, nine were abnormal values in three or more kinds of serum protein and seven showed inflammatory pattern in serum electrophoresis. The sixteen of fifty-one were RF positive, but there was no correlation with CRP concentration. GOT levels were slightly high in five of fifty-one and two of their CRP were more than 5 mg/dl and the rest of three were less than 2 mg/dl. In one case of fifty-one, the values of total protein and albumin were slightly low, 6.1 g/dl and 3.4 g/dl respectively. The CRP of this sample was 10.4 mg/dl and five kinds of serum protein were abnormal and the serum electrophoresis showed inflammatory change.

From these serum investigations of CRP positive serum, some donors though not to be quite healthy, thus, we should consider whether these donors are really healthy and the blood from these donors are good for transfusion.

序 言

C-Reactive Protein (CRP) は炎症性疾患および組織崩壊性疾患などの際に増加する非特異的な急性期反応蛋白の一種で^{1)~3)}、健康人にもわずかながら存在するが⁴⁾、通常の毛細管法による沈降反応やスクリーニング用のラテックス凝集反応では陰性である。臨床的にはCRPの定性・定量は、診断的価値よりもむしろ疾患の経過観察や治療効果の判定などに利用されている⁵⁾⁶⁾。今回、献血者を対象にラテックス凝集反応によるCRPの検査を行ったところ、5,500例中62例(1.13%)に陽性であった。更に行った4,027例の追加検査では、陽

性例が51例(1.27%)で、両者併わせて約1.2%、約100人に1人の割合で陽性者がみられた。このようなCRP陽性者では他の血清蛋白成分の異常や何らかの疾患に罹患している可能性が考えられるかどうかについて、追加検査で陽性と判定された51例につき、CRPの定量、急性期反応蛋白(Acute Phase Reactants, APR)を主とする血清蛋白の定量、リウマチ因子(RF)の定性、血液化学的検査、更に蛋白分画等を検査した。

方法および材料

対象は、秋田県赤十字血液センターで、生化学的検査の終了した献血者血清で、献血者は採血前

の間診等により一応健康人とみなされている。

CRP の定性はヘキスト社製のラテックス凝集反応を用い、これは被検血清 1 滴とラテックス試薬 1 滴を平板上で混合し凝集反応を観察するもので、0.6mg/dl 以上の濃度で陽性を示す。

CRP の定量はヘキスト社製のレーザーネフェロメーターにより添付の説明書に従って被検血清や抗 CRP 血清を希釈し、一定時間反応後測定した。

急性期反応蛋白や他の血清蛋白の定量は、市販抗血清（ヘキスト社製およびハイランド社製）を用いて自家製の抗血清寒天板を作成し、通常の一元免疫拡散法⁷⁸⁾によった。測定した血清蛋白は、APR の α_1 アンチトリプシン (α_1 AT), α_1 アンチキモトリプシン (α_1 X), α_1 酸性糖蛋白 (α_1 AG), セルロプラスミン (Cp), ハプトグロビン (Hp) および免疫グロブリンの IgG, IgM, 並びにプレアルブミン (Pre), 補体第 3 成分 (β_1 C/A) の 9 項目である。

RF の定性はポリスチレンラテックス凝集反応（明治製菓製）によった。

蛋白分画は通常のセルロースアセテート膜電気泳動・ボンソー 3R 染色によった。

血液化学的検査は GPT, ALP, 総蛋白, アルブミン, A/G, BUN およびコレステロールの 7 項目でオリンパス自動分析装置 ACA 6008N によった。

また、対照として CRP 陰性者 40 例につき、前述の 9 項目の血清蛋白定量と RF の定性試験を行っ

た。

成 績

CRP 陽性を呈した献血者血清は 4.027 例中 51 例、約 1.27% であり、その年齢や性別には特に片寄りはみられなかった。51 例の中には、血液センターでルーチンに行っている HBs 検査、梅毒反応を陽性を示した例が各 2 例ある。表 1 に CRP 陽性例の CRP 量および陽性者と陰性者での血清蛋白定量値を示した。CRP 値は最低 1.0mg/dl, 最高 21.3mg/dl で平均 3.5mg/dl である。5mg/dl 以上は 12 例あり、このうち 10mg/dl 以上は 5 例ある。各種血清蛋白の定量では、Cp が陽性群では陰性群に比べ高値を呈し、平均値も正常範囲を越える。一方、他の 8 項目の血清蛋白は平均値でみると陽性群と陰性群との間に差は殆どなく、正常範囲内である。しかし、個々の例についてみると CRP 陽性群で 9 項目の血清蛋白定量値が全て正常範囲内にあるのは 15 例のみで、他の 36 例はどれかの蛋白が異常値であり、更にこの半数の 18 例では 2 項目以上の蛋白に異常がみられる。異常を示した血清蛋白は Cp が 28 例、 α_1 AG が 13 例、IgM 10 例、Hp 9 例、 α_1 AT と IgG が各 8 例、 α_1 X が 3 例である。Pre や β_1 C/A には軽度の低下例はあるが、おおむね全例が正常範囲内にある。CRP 陰性者にも個々の蛋白で異常を示す例はあるが、その数は表 1 の如く極めて少い。

CRP 陽性例をその値が 5mg/dl 以上 (12 例) と、それ以下 (39 例) の 2 群に分けて、血清蛋白の異常を呈した項目数についてみると (図 1), 5mg/dl

表 1 CRP 陽性者および陰性者の各種血清蛋白定量値

		CRP	α_1 AT	α_1 X	α_1 AG	Cp	Hp	Pre	β_1 C/A	IgG	IgM
CRP Pos. n=51	Minimum	1.0	25	29	45	50	0	12	48	840	70
	Maximum	21.3	600	80	250	101	322	39	90	1950	280
	Mean	3.5	207	47	115	78	171	31	72	1280	170
	No. of abnormal	51	8	3	13	28	9	0	0	8	10
CRP Neg. n=40	Mean	/	216	45	101	58	164	31	98	1310	178
	No. of abnormal	0	3	1	2	5	2	0	0	2	0
Normal range		(-)	190-350	30-60	55-140	15-60	60-240	10-40	50-120	800-1700	60-220

(mg/dl)

図1 CRP 5mg/dl 以上および以下での血清蛋白異常項目数

以上の12例では、3項目以上の蛋白に異常を認める例が9例あり、このうちの4例は5項目、1例は6項目に亘り異常であった。5mg/dl 以下の群39例では1例に5項目 (α_1 AT, α_1 AG, Cp, IgG, IgM)に亘る蛋白が異常であったが、その他では6例が2項目、17例が1項目に異常がみられるのみで、残り15例は全項目正常であった。CRP 陰性者では2項目の異常4例、1項目の異常7例で残り29例は全て正常であった。このように血清蛋白定量値ではCRP 量が5mg/dl 以上の群はそれ以下

の群や、陰性群に比較し明らかに異常項目数が多い。

CRP が5mg/dl 以上を呈した12例について異常を示した血清蛋白を具体的にみてみると(表2), α_1 AG が10例, Cp が8例, IgM が8例, Hp が7例, α_1 AT が6例で異常を呈した。特に, CRP が12.9mg/dl を示した1例では、測定したAPR の全てが異常であり, IgM も異常であることから、6項目もの蛋白が異常である。

RF 陽性例は51例中16例が明かに陽性で、3例が疑陽性であった。CRP 陰性群40例では1例に陽性であり、このことはCRP 陽性群では有意にRF 陽性例が多いといえる。しかし、CRP 量とRF 陽性との間には特に関連性はみられない。

蛋白分画で、 α_1 , α_2 分画の増加を伴う、いわゆる炎症性のパターン⁹⁾を示した例は7例あり、このうちの5例はCRP 濃度が5mg/dl 以上で、血清蛋白の定量値でも3項目以上の異常がみられた例である。他の2例のCRP 量は5mg/dl 以下であるが、1例には5項目の血清蛋白に異常がみられ、他の1例は、 α_1 AT 量が600mg/dl, Cp が101mg/dl と著増していた。

血液化学検査では5例にGPT の軽度増加(全例45IU 以下)があり、このうちの2例のCRP 値

表2 CRP5mg/dl 以上での異常を呈した血清蛋白の内訳

		CRP	α_1 AT	α_1 X	α_1 AG	CP	HP	PRE	B ₁ C/A	IgG	IgM	Total
1	M	5.6			●					●		2
2	M	5.8	●									1
3	M	5.8			●		●					2
4	M	6.2			●	●	●				●	4
5	M	6.7				●	●				●	3
6	F	7.0			●	●	●					3
7	M	9.3		●	●	●					●	4
8	M	10.4	●		●	●				●	●	5
9	F	12.9	●	●	●	●	●				●	6
10	M	14.3	●	●	●		●				●	5
11	M	16.7	●		●	●	●				●	5
12	M	21.3	●		●	●				●	●	5
		Total	6	3	10	8	7	0	0	3	8	

表3 CRP5mg/dl以上を呈した例の各種検査成績

	性別	年齢	CRP量	血清蛋白 異常数	リウマチ 因子	蛋白 分画	血液 化学	その他
1	男	54	5.6	2	—	正常	正常	—
2	男	37	5.8	1	+	正常	GPT 42	—
3	男	26	5.8	2	—	正常	正常	—
4	男	16	6.2	4	—	炎症性 パターン	正常	—
5	男	52	6.7	3	+	炎症性 パターン	正常	—
6	女	18	7.0	3	—	正常	正常	梅毒(+) Hp欠損
7	男	17	9.3	4	—	正常	正常	—
8	男	58	10.4	5	+	炎症性 パターン	TP 6.1 Alb 3.4	—
9	女	18	12.9	6	—	炎症性 パターン	正常	—
10	男	23	14.3	5	—	正常	GPT 38	—
11	男	33	16.7	5	—	炎症性 パターン	正常	—
12	男	39	21.3	5	—	正常	正常	—

は各々14.2および5.8mg/dlであったが、他の3例は1 mg/dl 台であった。また、総蛋白が6.1g/dl、アルブミン量が3.4mg/dlと軽度減少している1例では、CRP値が10.4mg/dlと高値であり、血清蛋白定量値も5項目が異常で、蛋白分画は炎症性のパターンであり、RFは陽性であった。

CRP量が5mg/dl以上の12例について前述の各検査項目の成績をまとめて表3に示した。これによると、CRPが10mg/dl以上の5例は血清蛋白に5項目以上の異常があり、蛋白分画は3例が炎症性のパターンを示している。

考 察

CRPは臨床的には疾病の診断よりもむしろ経過の観察や治療効果の判定などに利用されている。新生児では他のAPRの測定と共に感染症の診断にはCRPの検査は欠かせないものとされている¹⁰⁾。健康人にも1mg/dl以下の微量ではあるが存在するものの、日常の毛細管法やラテックス凝集反応では陽性とはならない。今回の検査では、1.2%、約100人に1人の割合と低頻度ではあるが、いわゆる献血者で健康とされている人の中にも陽性例がある。この陽性例の中には特に問題とならない例もあるが、他の各種検査成績から健康とは考え難い例もみられた。例えばCRP陽性例51例

のRF陽性は16例(31%)と高頻度であり、本来RFは慢性関節リウマチで高率に陽性を示すことを考えると、CRPとRFが共に陽性である人は適切な医療機関での精査の必要性が考えられる。また、血清蛋白、特にAPRの定量値が多項目に亘り異常であったり、併せて蛋白分画が炎症性のパターンを示す例では、その献血者が感染症のような何らかの疾患に罹患している可能性も否定出来ない。

今回の検査成績から、CRP値が10mg/dl以上の例では、血清蛋白が多項目に亘り異常で、特にAPRの増加が著明、蛋白分画が炎症性のパターンを呈していることが多い。CRP値が10mg/dl以上を示した例は51例中5例、全検査対象4,027例の0.12% (約1,000人に1人)と低頻度ではあるが、その献血者が果して健康であるかどうかを考えると、採血対象から除外するのが好ましいように考えられる。しかし、現段階ではこのような例を採血前に篩い分けることは実際には困難であり、現実にはこのような人達からも採血が行われ、その血液が患者への輸血に使用されている。CRP陽性者の血液を輸注した場合の患者への影響についての報告はないものの、CRPが陽性であるということの背景には様々な臨床的意義があり、このよう

な血液製剤の輸注が患者の急性相反応蛋白の変動を惹き起したり、免疫系へ影響を与えたりする可能性は否定出来ない。従って、CRP 陽性血の取り扱いをいかにするかの検討が今後必要なものと考えられる。

著者等はスクリーニングでCRP が陽性であった献血者に対して、献血後の健康状態についてのアンケート調査を実施中であり、また、やむを得ずCRP 陽性血が輸注された患者の輸血後の状態に関する情報を可能な限り収集中である。これらの成績については別の機会に報告する。

本論文の要旨は第32回日本輸血学会総会において発表した。

文 献

- 1) Crockson, R.A.: Time sequence of acute phase reactive proteins following surgical trauma. Clin. Chim. Acta, 14: 435—441, 1966.
- 2) 平山千里, 右田俊介: 血漿タンパク質。構造, 機能, 病態, 1 版, 東京, 医歯薬出版株式会社, 1979, p. 339—341.
- 3) 武田 元: 感染症と検査診断。検査診断学 (屋形稔, 河合 忠編), 1 版, 東京, 南山堂, 1983, p. 391.
- 4) 江原道政, 他: CRP の低濃度測定法。生物物理化学, 15: 301—303, 1971.
- 5) 河合 忠: 血漿蛋白。その基礎と臨床, 1 版, 東京, 医学書院, 1969, pp. 471—474.
- 6) Rice, E.W.: A study on correlations between CRP and certain other acute phase proteins. Clin. Chim. Acta, 6: 170—173, 1961.
- 7) Mancini, G., et al.: Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. Immunochemistry, 2: 235—254, 1965.
- 8) 右田俊介: ゲル内沈降反応法。医化学実験法講座 4: 免疫化学, 1 版, 東京, 中山書店, 1972, pp. 159—168.
- 9) 河合 忠: セルロースアセテート電気泳動法による血清蛋白分画。泳動技術と分画像の組み方, 1 版, 東京, 宇宙堂八木書店, 1972, pp. 139—142.
- 10) Speer, C.H., et al.: Sequential determination of CRP, alpha 1-antitrypsin and hepatoglobin in neonatal septicaemia. Acta Paediatr. Scand., 72: 679—683, 1983.