みかけ上低ガンマグロブリン血症を呈し、
クリオグロブリンを伴った原発性
マクログロブリン血症

彌重 博巳・今 西 仁
西 田 一 弘・堀 池 重 夫・横 田 昇 平
阿 部 達 生・瀧 野 辰 郎・彌重 いづみ*

Jpn. J. Clin. Immun., 9 (6) : 476~483, 1986.

**Primary macroglobulinemia with pseudohypogammaglobulinemia
and IgM- κ +IgG cryoglobulin**

Hiromi Yashige, Hitoshi Imanishi, Kazuhiro Nishida, Shigeo Horiike,
Shohei Yokota, Tatsuo Abe, Tatsuro Takino and Izumi Yashige*

The Third Department of Internal Medicine, Department of Ophthalmology,
Kyoto Prefectural University of Medicine*

【Summary】

A 58-year-old female, who suffered from general fatigue and faint attack since 1983, was admitted to our hospital because of further examination for hypogammaglobulinemia in August 17, 1984. On admission increased erythrocyte sedimentation rate and rouleaux formation were demonstrated, but total protein had diminished to 6.3 g/dl with 8.2% γ -globulin. Fundic examination demonstrated sausage-like change in vein and she was diagnosed as hyperviscosity syndrome. Whether thermoprotein existed or not was examined, and cryoglobulin was detected, although she didn't have Raynaud's symptom. Cryoglobulin was 60% in cryocrit. Her serum was separated into supernatant serum and gel fraction. Monoclonal peak on γ -region was observed in the whole serum and its gel fractions, and IgM was 2,700 mg/dl in the whole serum and 3,360 mg/dl in the gel fraction, while hypogammaglobulinemia was recognized in supernatant serum. Serum protein study revealed that cryoglobulin consisted of monoclonal IgM, κ and polyclonal IgG. Bone marrow aspiration revealed that the frequencies of plasma cells was 5.2% and that of lymphocytoid cells 1.6%.

Thus, she was diagnosed as primary macroglobulinemia with mixed cryoglobulin. After administration of procarbazine, she remained asymptomatic and the cryocrit diminished from 60% to 31%.

Key words : primary macroglobulinemia,
mixed cryoglobulinemia,
hypogammaglobulinemia,
hyperviscosity syndrome

【概 要】

症例は 58 歳女性で、1983 年より失神発作、全身倦怠感を訴え、低ガンマグロブリン血症の精査のため 1984 年 8 月 17 日当院に入院した。入院時、赤沈亢進、連銭形成を認めたものの、総蛋白 6.3 g/dl、ガンマグロブリン 8.2% と低下していた。眼底検査では静脈のソーセージ様変化がみられ、hyperviscosity syndrome の存在を確認した。熱性蛋白を調べると、Raynaud 現象は認めなかったが、クリオゲルグロブリンが検出された。クリオゲルグロブリンは、クリオクリットで 60% と大量に認められた。全血清、上清、ゲル部分で蛋白分画および免疫グロブリン量について検討したところ、上清部分ではいままでの検査結果とほぼ同様で低ガンマグロブリンを示し、全血清およびゲル部分では γ 位に monoclonal peak が認められ、IgM は全血清で 2,700 mg/dl、ゲル部分で 3,360 mg/dl であった。血清蛋白検査で、クリオゲルグロブリンは単クローン性 IgM、 κ と多クローン性 IgG の混合型であることが確認された。骨髓ではプラズマ細胞 5.2%、リンパ球様細胞 1.6% を認めた。こうして、本例はクリオゲルグロブリンを伴った原発性マクログロブリン血症と診断された。項部不快感を頻回に訴えるようになったためプロカルバジン投与したところ、治療後症状は消失しクリオクリットも 31% にまで低下した。

I. 緒 言

クリオグロブリンは、原発性マクログロブリン血症や骨髓腫などのほか、感染症、自己免疫疾患で認められる thermoprotein の 1 つである。また、自己免疫疾患と考えられている紫斑、関節痛、腎炎を主徴とする本態性混合型クリオグロブリン血症でもみられるが、これらの疾患でクリオグロブリンを伴う場合はガンマグロブリンは高値であることが多い。しかし、今回大量のクリオグロブリンの存在のため一見低ガンマグロブリン血症を呈した delayed-progressive type の原発性マクログロブリン血症を経験したので報告する。

II. 症 例

患 者：58 歳、女性、無職。

主 訴：失神発作、全身倦怠感。

既往歴：38 歳時虫垂切除術。

家族歴：父、脳卒中。

現病歴：昭和 58 年 6 月、電車乗車中 2 分間程の失神発作が出現し、降車後も全身倦怠感、悪心、嘔吐を伴った。近医受診後 7 月 22 日当科照会となった。受診時、赤沈 1 時間値 123 mm、IgM 246 mg/dl と軽度増加しており、また TIA 様発作より hyperviscosity syndrome が疑われた。しかしガンマグロブリンは 6.2% と低下していた。外来にて経過観察されていたが、昭和 59 年 8 月 16 日 38°C の発熱が出現し、17 日精査目的もかねて

当科入院となった。

入院時現症：身長 150 cm。体重 52 kg。血圧 124/78 mmHg。体温 38.2°C。脈拍 84/分、整。皮膚可視粘膜は軽度貧血。口蓋扁桃の腫大および白苔の付着を認めた。心音では心尖部で収縮期雑音を聴取したが肺は異常なし。肝は心窩部で 1.5 横指触知したが、脾、リンパ節は触知しなかった。神経学的に異常はなく、Raynaud 現象も認めなかった。

入院時検査成績（表 1）：尿所見では、蛋白、Bence-Jones 蛋白は陰性。便潜血反応は陰性。総コレステロール 251 mg/dl と軽度増加、総蛋白 6.3 g/dl 軽度低下、ガンマグロブリンも 8.2% と低下していた。免疫グロブリンは IgG 440 mg/dl と著減し、IgM は 380 mg/dl と軽度増加。IgA、IgD、IgE は正常。血清補体価は CH 50、C3 は正常、C4 は低下。クームステスト、LE 現象、LE テスト、抗核抗体は陰性。RA は 2+、赤沈 118 mm/hr、CRP は 5+（CRP 陰性後も赤沈は 110 mm/hr 前後であった）。末梢血では、赤血球数 $341 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、白血球数 $9,600/\text{mm}^3$ 、うちリンパ球 40%、異型リンパ球 2%、血小板 $9.0 \times 10^4/\text{mm}^3$ 。連銭形成も認めた。骨髓では、有核細胞数 $8.9 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、プラズマ細胞 5.2%、リンパ球様細胞 1.6% であった。骨 X 線像では punched-out lesion や骨硬化像等の異常は認めなかった。

外来時、入院時および入院後のアセテート膜電気泳動像ではガンマグロブリンは低下していた。

眼底検査（図 1-a）にて、静脈のソーセージ様変化が

表 1 Laboratory findings on admission

Urine : protein (－) Bence-Jones protein (－) glucose (－)				Peripheral blood		Bone marrow	
Stool : occult blood (－)				RBC	341×10 ⁴ /mm ³	NCC	8.9×10 ⁴ /mm ³
LDH	246 WU	T.Chol.	251 mg/dl	Ht	30.1 %	Myeloblast	2.8 %
GOT	17 KU	T.Protein	6.3 g/dl	Hb	9.8 g/dl	Neutrophil	54.8 %
GPT	10 KU	Albumin	61.8 %	PLT	9.0×10 ⁴ /mm ³	Eosinophil	2.8 %
ALKP	8.0 KAU	α_1 -g/l	4.7 %	WBC	9,600/mm ³	Basophil	0.4 %
ZTT	0.6 U	α_2 -g/l	16.2 %	Band	18 %	Monocyte	1.2 %
TTT	0.7 U	β -g/l	9.1 %	Segment	29 %	Lymphocyte	16.8 %
T.Bil.	0.3 mg/dl	γ -g/l	8.2 %	Eosinophil	2 %	Plasma cell	5.2 %
D.Bil.	0.2 mg/dl	A/G	1.6	Basophil	1 %	Megakaryocyte	+
γ -GT	16 IU/ml	ChE	5.85 U/l	Lymphocyte	40 %	Erythroblast	16.2 %
LAP	197 GRU	FBS	108 mg/dl	Monocyte	8 %	Lymphocytoid cell	
s-Amyl.	65 U/dl	Fe	77 μ g/dl	Aty.Lymph.	2 %	M/E ratio	1.6 %
Na	146 mEq/l	TIBC	264	Reticulocyte	0.8 %	M/E ratio	4.2
K	4.3 mEq/l	Cu	111 μ g/dl	Rouleaux formation	(+)		
Cl	108 mEq/l	BUN	13 mg/dl				
Ca	8.9 mg/dl	Creatinine	0.8 mg/dl	ESR (1 hr.)	118 mm	ASLO	16 U
P	3.5 mg/dl	Uric acid	4.4 mg/dl	CRP	5+	Clotting time	13 min.
				Bleeding time	5 min.		
Ig G	440 mg/dl	LE cell	(－)	PT	10.4 sec. (10.6)		
Ig A	181 mg/dl	LE test	(－)	APTT	32.8 sec. (33.3)		
Ig M	380 mg/dl	ANF	(－)	Fibrinogen	254 mg/dl		
Ig D	2 mg/dl	RA	2+				
Ig E	16 U/ml	CH ₅₀	30.2 U/ml	Cold agglutination test	判定不能		
D.Coombs (－)		C ₃	80 mg/dl	T cell	82 %	B cell	3 %
I.Coombs (－)		C ₄	7 mg/dl	VDRL/TPHA	－/－	HBsAg (－)	HBsAb (+)

みられ、hyperviscosity syndrome の存在が確認された。寒冷により項部不快感が増強することから、クリオグロブリンの存在を疑い検査した。患者血液を採血後すぐに 37°C 24 時間放置し、遠沈して血清分離した。それを 4°C に放置したところ、図 2 のごとくゲル状沈殿物が得られ、傾けても変化しないことからクリオゲルグロブリンの存在が示唆された。さらにこれを上清、ゲル部分、全血清に分け、アセテート膜電気泳動および免疫グロブリン量について検討した結果 (図 3)、上清ではガンマグロブリンは低下しており、IgM が軽度増加、IgG 著減、IgA 正常を示し、今まで得られていた検査結果とほぼ同じであった。ゲル部分では γ 位に monoclonal な peak があり、M 蛋白の存在が判明した。IgM は 3,360 mg/dl と著増し、IgG は正常、IgA は低下していた。全血清でも、 γ 位に monoclonal な peak を認め、IgM 2,700 mg/dl と著増し、IgG 1,940 mg/dl と軽度増加、IgA 178 mg/dl と正常であった。上清、ゲル部分、全血清について免疫電気泳動を行ったところ (図 4)、ゲル部分、全血清に認められた M 蛋白は、IgM, κ type と同定され

た。つぎに各分画およびゲル分画をセファデックス G 200 による薄層クロマトグラフィーにより分離して得られた M 分画について、6 種類の抗血清によるオクタロニー法を行った。図 5 で示されるように、このクリオゲルグロブリンの成分としては、IgM, κ が大部分を占めていた。また、大量の IgG もふくんでおり、クリオゲルグロブリンは単クローン性 IgM, κ と多クローン性 IgG の混合型であることが判明した。また、上清、ゲル部分、全血清で血清補体価、RA について検査した。血清補体価は C3 (59~120 mg/dl) が 86, 10 以下, 95, C4 (12~39 mg/dl) は 9, 10, 13, CH50 (30.0~40.0 U/ml) は 12.8, 13.0, 13.5 であった。RA は全血清、ゲル部分で 2+, 上清では -~+ であった。

臨床経過 (図 6): 血液学的には変化はなく、Raynaud 症状も認めなかったが、全身倦怠感、項部不快感を頻回に訴えるようになったため、プロカルバジン (procarbazine, PCZ) 1 日 50 mg 投与を開始した。治療前クリオクリット 60% であったが、徐々に下降し、現在 31% になり、自覚症状もまったく消失した。また、眼底検査

図 1 眼底所見：(a) 治療前では静脈の拡張とソーソー様変化がみられるが、(b) 治療後では異常所見はみられない。

図 2 クリオゲルグロブリンの存在：(a) 沈殿物が患者血清(P)でみられる。(b) 傾けても変化しないことから沈殿物はゲル状のものと考えられる。N：正常人血清

IgG(mg/dl) IgA(mg/dl) IgM(mg/dl) IgG(mg/dl) IgA(mg/dl) IgM(mg/dl) IgG(mg/dl) IgA(mg/dl) IgM(mg/dl)
(770-1550) (76-376) (47-217) (770-1550) (78-376) (47-217) (770-1550) (76-376) (47-217)
60 124 263 1110 34 3360 1940 178 2700

図 3 クリオゲルグロブリン中のIgM型M蛋白の存在：(a) 上清，(b) ゲル部分，(c) 全血清における免疫電気泳動（上段），アセテート膜電気泳動（中段）と免疫グロブリン量（下段）。

図 4 分画別の電気泳動：上清 (P-sup)，ゲル部分 (P-gel)，全血清 (PS, WPS) における寒天ゲル電気泳動（上段）と免疫電気泳動（下段）。全血清とゲル部分でM蛋白が証明され，免疫電気泳動でIgM， κ であることが同定できる。NHS：正常人血清

図 5 クリオゲルグロブリンの同定: IgG, IgA, IgM, κ (K), λ (L), Albumin (Alb) の抗血清によるオクタロニー法. クリオゲルグロブリンは IgM, κ と IgG の混合型であると同定できる. NHS: 正常人血清. PWS: 患者全血清. P-sup: 患者上清. P-gel: 患者ゲル部分. Further purified Cg: ゲル部分セファデックス G200 による薄層クロマトグラフィーにより分離してみられたM分画.

図 6 Clinical Course

(図 1-b) でも異常は認められなくなった。

III. 考 察

クリオグロブリンは、37°C 以下、一般には 4°C で白色沈殿し、37°C に再加熱すると溶解するグロブリンであり、その組成により Type I～III に分けられている^{1,2)}。Type I は、単クローン性のもので、Type II は 2 種の混合型で一方が単クローン性、他方が多クローン性である。Type III は Type II と同じく混合型であるが、両者

とも多クローン性からなる。Type I および Type II の基礎疾患としては、骨髄腫、原発性マクログロブリン血症などが代表であり、Type III は、自己免疫疾患、感染症などでみられる¹⁾。

本症例は、項部不快感、失神発作、赤沈亢進があり免疫グロブリンは臨床検査上一見 IgG 著減、IgM 軽度増加を認めたが、総蛋白軽度減少、ガンマグロブリンは低下していた。また、骨髄標本でも凝集が強く特徴的な所見も乏しく、診断が困難であった。しかし、眼底検査で

眼底静脈のソーセージ様変化を認め, hyperviscosity syndrome の存在を確認し, さらにクリオグロブリンが検出された。それゆえ生化学検査で低ガンマグロブリン血症を呈した理由としては, 37°C で保温後, 血清分離しないと寒冷時または室温ではクリオゲルグロブリンが沈殿してしまい, そのため, 大量のクリオゲルグロブリンの存在下では血清成分にはそれ以外の成分がのこり, 今回のように総蛋白, ガンマグロブリンが低値という結果になったものと考えられる。事実, 分離前 4°C 数時間放置したために高ガンマグロブリン血症を示さなかった症例も報告されている^{2,3)}。したがって, thermoprotein の存在を疑わなければ検出はむずかしいが, 連鎖形成や赤沈が重要な指標となる。本症例の場合も連鎖形成がみられ, 赤沈も常に亢進していた。

基礎疾患について考えるとリンパ節腫脹や脾腫は認めなかったが, IgM 著増, 骨髄中のプラズマ細胞, リンパ球様細胞の軽度増加から Type II クリオグロブリンを伴った原発性マクログロブリン血症と診断された。そして, 本症例の単クローン性 IgM は RF 活性を有し, 多クローン性 IgG と結合してクリオグロブリンの性格をもった例と考えられた。今までの報告でも^{1,2,4)}, Type II クリオグロブリンのほとんどの症例, とくに IgM- κ type では RA が陽性を示すことが特徴とされ, このことは IgM 型 M 蛋白が抗 IgG 活性を有するためと考えられている。また, 原発性マクログロブリン血症の経過は asymptomatic, delayed-progressive, progressive type があり⁵⁾, 本症例は delayed-progressive type に属すると考えられる。

血清補体価については, 本態性混合型クリオグロブリン血症では低値を呈することが多いが, 本例では入院時 C3, CH 50 は正常であり, C4 が低値であって, Tarantino ら⁶⁾の報告と一致している。しかし, 彼らの考えのように低補体血症の起る機序が C2 生成減少あるいは活性補体のネガティブフィードバックにより起こる早期補体成分の合成低下と関係しているという考えを支持するには検査不十分であった。

つぎに -70°C で凍結保存しておいた患者全血清, 上清について C3, C4, CH 50 を測定したところ, CH 50 は低下, C3 は正常, C4 は軽度低下しており, 全血清と上清は同じパターンを示していた⁷⁾。また, このパターンは入院時と比べると CH 50 がとくに低下しているが, このことは *in vitro* における循環免疫複合体に伴う補体の寒冷による classical pathway の活性化によると考えられる^{8,9)}。

Raynaud 現象と Cg との関係をみてみると, クリオクリット 60% であったにもかかわらず, Raynaud 現象は認めなかった。したがって, Raynaud 現象の出現にはクリオグロブリンは必要ではあっても十分ではないと推察できる。温度に対する血管壁の反応や血管内皮と血液内容物との反応などが問題になるものと考えられる。

IV. ま と め

クリオゲルグロブリンの存在のため, 一見低ガンマグロブリン血症を呈し, hyperviscosity syndrome を伴った示唆に富む症例を示した。また, 基礎疾患や補体について若干の文献的考察を加えた。

文 献

- 1) Brouet, J.-C., Clauvel, J.P., Damon, F., et al.: Biologic and clinical significance of cryoglobulins—a report of 86 cases. *Am. J. Med.*, 57: 775~778, 1974.
- 2) Gorevic, P.D., Kassab, H.J., Levo, V., et al.: Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am. J. Med.*, 69: 287~308, 1980.
- 3) Van Longhem-Langereis, E., Peetoom, F., Van der heart, M., et al.: The occurrence of gammaglobulin/anti-gammaglobulin complexes in a patient suffering from hypogammaglobulinemia and haemolytic anaemia. *Bibl. Haematol.*, 23: 55~61, 1965.
- 4) Meltzer, M. and Franklin, E.C.: Cryoglobulinemia—a study of twenty-nine patients. *Am. J. Med.*, 40: 828~836, 1966.
- 5) McCallister, B.D., Bayrd, E.D., Harrison, E.G. Jr., et al.: Primary macroglobulinemia. review with a report on thirty-one cases and notes on the value of continuous chlorambucil therapy. *Am. J. Med.*, 43: 394~434, 1967.
- 6) Tarantino, A., Anelli, A., Costantino, A., et al.: Serum complement pattern in essential mixed cryoglobulinemia. *Clin. exp. Immunol.*, 32: 77~85, 1978.
- 7) Linscott, W.D. and Kane, J.P.: The complement system in cryoglobulinemia. interaction

- with immunoglobulins and lipoproteins. Clin. exp. Immunol., 21 : 510~519, 1975.
- 8) Atkinson, J.P., Gorman, J.C., Curd, J., et al. : Cold dependent activation of complement in systemic lupus erythematosus : a unique cause for a discrepancy between clinical and laboratory parameters. Arthritis. Rheum., 24 : 592~601, 1981.
- 9) Takemura, S., Hotta, T., Matsumura, N., et al. : Cold activation of complement. Arthritis. Rheum., 25 : 1138~1140, 1982.
-