症例報告

Cryopheresis の併用により完全寛解した 本態性混合性クリオグロブリン血症の 1 例

横 川 朋 子 中 浜 肇 岡 田 三 徳 今 井 信 行
宮 崎 睦 雄 久 堀 周 治 郎
関西労災病院内科

key words : 本態性混合性クリオグロブリン血症, cryopheresis

〈要旨〉

筋肉痛と紫斑で発症した本態性混合性クリオグロブリン血症 (III型) の 1 例を経験した。経過中にネフローゼ症候群を呈したが、パルス療法を含むステロイド療法、免疫抑制剤と cryopheresis の併用により完全寛解した。通常の血漿交換療法と比較して、cryopheresis はより選択的にクリオグロブリンを除去するため、有効性がより高いものと期待される。

Successful cryopheretic treatment of a patient with essential mixed cryoglobulinemia

Tomoko Yokokawa, Hajime Nakahama, Mitsunori Okada, Nobuyuki Imai, Mutsuo Miyazaki, Shujiro Kubori

Department of Medicine, Kansai Rosai Hospital

A 53-year-old man with essential mixed cryoglobulinemia type III presented with nephrotic syndrome. Endocapillary proliferation, intraluminal thrombi and diffuse thickening of the glomerular basement membrane with a double contoured appearance were seen on renal biopsy. Cryopheresis, in conjunction with steroid and immunosuppressive therapy, led to disappearance of proteinuria and purpura.

緒言

本態性クリオグロブリン血症は、低温で沈澱する血清蛋白のクリオグロブリンを有するが、感染症、血液疾患、膠原病などの原疾患を認めないものと定義される¹⁾。全身性血管炎による病変は多臓器におよび、臨床的には紫斑、関節痛、下腿潰瘍、レイノー現象、腎障害などの多彩な症状を呈する²⁾。

今回、我々は、筋肉痛と紫斑で発症し、経過中にネフローゼ症候群を合併するも、ステロイド剤と免疫抑制剤に cryopheresis (血漿冷却濾過法による二重濾過血漿交換法) により完全寛解に至った本態性混合性クリオグロブリン血症の 1 例を経験したので報告する。

症例

患者：53 歳，男性。

主訴：両下肢の筋肉痛と紫斑。

家族歴：母 高血圧症。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：[第 1 回目入院] 1988 年 4 月頃から、歩行時の両下肢筋肉痛と、直径 2~3 mm の紫斑の多発を認めるようになる。近医にて、RA (++)、CPK 軽度上昇、低補体血症を指摘され、当科紹介され、入院。入院時現症では高血圧 (170/110 mmHg) を認めるも、胸腹部に異常なく、浮腫も認めなかった。両下肢に直径 2~3 mm の紫斑を多数認めた。

検査成績 (表 1) では、検血、検尿、凝固系に異常なく、筋逸脱酵素は正常範囲内、肝腎機能にも異常を認めなかったが、低補体血症が認められた。ANA、抗 DNA 抗体、免疫複合体は陰性であった。筋電図は異常を認めなかった。クリオグロブリン定性試験は陽性で、免疫電気泳動法では、クリオグロブリンはポリクローナルな

中 浜 肇 関西労災病院内科 〒 660 尼崎市稲葉荘 3-1-69 (06-416-1221)

[受付：平成 3 年 8 月 12 日，受理：平成 3 年 11 月 28 日]

図1 血清クリオグロブリン免疫電気泳動像
S：正常人，C：患者クリオグロブリン

表1 第1回目入院時検査成績

末梢血：RBC $500 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hb 15.6 g/dl, Ht 46.5 %
WBC $6,700/\text{mm}^3$
(Stab 5, Seg 67, Lym 21, Mon 6, Eo 1)
Plt $18.2 \times 10^4/\text{mm}^3$
検尿：pH 5.5, 蛋白(-), 糖(-), 潜血(-), 沈渣異常なし
検便：潜血(-)
凝固系：APTT 31.1", PT 11.3", Fibrinogen 295 mg/dl,
FDP $<10 \mu\text{g}/\text{ml}$
血液生化学：Na 142 mEq/l, K 3.5, Cl 105, BUN 10 mg/dl,
Cr 0.9, UA 4.4, Ca 9.1, P 3.0, T-Chol 168, CPK
104 IU/l, Aldolase 3.2, Ccr 82 l/day
肝機能：TB 0.9 mg/dl, GOT 22 IU/l, GPT 14, LDH 357,
γ -GTP 15, Al-P 8.3 K-AU, Ch-E $0.53 \Delta\text{pH}$, TP 6.7
g/dl, Alb 4.44, α_1 -Glob 4.2 %, α_2 -Glob 9.4, β -Glob
6.1, γ -Glob 14
血清学：CRP $<0.3 \text{ mg}/\text{dl}$, RF 179 IU/ml, ASO <75
STS (-), HBsAg (-), HBsAb (+)
IgG 1,490 mg/dl, IgA 153, IgM 209, C _{3c} 53, C ₄ <8.4 ,
CH ₅₀ 16.4 U/ml
ANA (-), 抗DNA抗体 $<1 \text{ U}/\text{ml}$
IC (RAJI Cell) $<8 \mu\text{g}/\text{ml}$
クリオグロブリン定性：(+)
胸部X線：異常認めず
筋電図：正常パターン

図2 両下肢の多数の網目状紫斑と小出血斑

院となった。入院時現症では高血圧 (194/110 mmHg) と両下肢の多数の網目状紫斑，小出血斑を認めた (図2)。検査成績では，腎機能の低下はなかったものの，中等度の尿蛋白 (2.2 g/日) があり，腎病変の合併が疑われた。軽度の低蛋白血症，高度の低補体血症があり，クリオグロブリンはクリオクリット値が9%に達していた (表2)。

腎生検像では，糸球体は管内増殖性の細胞増殖を示した (図3)。これらの細胞はメサンギウム細胞，内皮細胞の他，リゾチーム染色陽性の単球も含まれることが確認された。係蹄腔内には硝子血栓が散見された。係蹄壁の一部は interposition により二重構造を呈した。電顕像では (図4)，細胞増殖により毛細管腔が閉塞していた。また，内皮下沈着物も一部に認められた。蛍光抗体法では，IgG, IgA, IgM は陰性で，C1q, β 1C, β 1H のごく軽度の沈着をメサンギウム領域に認めた。

臨床経過

入院時 2.2 g/日であった尿蛋白は，入院後増加しネフローゼ症候群となったため，ステロイド・パルス療法 (ソルメドロール 1 g/日 $\times$ 3日間) により治療を開始し，その後プレドニゾロン 40 mg/日，サイクロフォスファミド 50 mg/日の後療法を続けた。これにより，クリオクリット値の低下，尿蛋白量の減少傾向を認めたが，治療開始1か月後もネフローゼ状態が続くため，cryopheresis の併用を開始した。

IgG, IgM よりなり，M-peak は認めなかった (図1)。原疾患を認めないことより，本態性混合性クリオグロブリン血症 (Type III) と診断した。

腎障害の合併はなく，安静にて筋肉痛や紫斑の改善を認めたため，血圧のコントロールのみで一旦退院となった。

[第2回目入院] 1990年1月頃より尿蛋白が出現し，血圧の上昇，下肢の紫斑の増強が認められたため，再入

図3 治療前の腎生検組織像。左：HE 染色 200 倍，右：PAM 染色 400 倍。著明な管内性細胞増殖を認める。

図4 治療前腎生検組織電顕像。管内性細胞増殖により糸球体係蹄管腔が閉塞している。

表2 第2回目入院時検査成績

末梢血：	RBC $412 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hb 12.3 g/dl, Ht 36.9 % WBC $6,300/\text{mm}^3$ (Sta 8, Seg 76, Lym 7, Mon 6, Eo 3) Plt $10.9 \times 10^4/\text{mm}^3$
検尿：	pH 6.0, 蛋白(+)，糖(-)，潜血(++)，蛋白定量 2.2 g/day 沈渣 RBC 20~30/F, WBC 4~6/F, 顆粒円柱 3~4/F
凝固系：	APTT 35.4", PT 11.4" Fibrinogen 226 mg/dl, FDP $<10 \mu\text{g/ml}$
血液生化学：	Na 143 mEq/l, K 3.8, Cl 113, BUN 18 mg/dl, Cr 1.0, UA 6.2, Ca 7.7, P 2.8, T-Chol 160, CPK 38 IU/l, Ccr 83 l/day
肝機能：	TB 1.1 mg/dl, GOT 23 IU/l, GPT 12, LDH 525, γ -GTP 8, Al-P 5.9 K-AU, Ch-E 0.58 ΔpH , TP 5.4 g/ dl, Alb 3.47, α_1 -Glob 4.5 %, α_2 -Glob 9.8, β -Glob 6.8, γ -Glob 14.6
血清学：	CRP 0.8 mg/dl, RF 103 IU/ml, IgG 1,290 mg/dl IgA 151, IgM 181, C _{3c} 28.7, C ₄ <3.3 CH ₅₀ 12.0 U/ml, クリオグロブリン定性：(+) Cryocrit 9 %

血漿分離には Plasmaflo OP-05 (旭メディカル) を使用した。分離血漿は氷水中にて $0 \sim 4^\circ\text{C}$ に冷却後，Cascadeflo AC-170 (旭メディカル) を使用してクリオグロブリンを除去した後，返血した。25%アルブミン 150 ml 加ハルトマン液 500 ml を補充液とした。1 回 3 l の血漿を処理した。

Cryopheresis によりクリオクリット値は著減し，施行翌日より，尿潜血が(++) から陰性化し，尿蛋白も徐々に 2 g/日以下に減少していった。月 2 回の cryopheresis を併用し，尿蛋白が 0.5 g/日となり退院した。退院後も外来にて cryopheresis を継続していたが，尿蛋白が陰性

化したため，計 11 回にて中止した(図 5)。紫斑の消失，血圧の安定化も認められた。

約 8 か月後の再腎生検では，前回認められた管内性細胞増殖の所見は消失し，軽度のメサングウム増殖性腎炎の像を呈した(図 6)。蛍光抗体法では，前回同様，C1q, $\beta 1\text{C}$, $\beta 1\text{H}$ のごく軽度の沈着をメサングウム領域に認めた。

考察

血清中の易熱性蛋白のうち， $0 \sim 4^\circ\text{C}$ の低温で白色の沈澱，あるいは寒天様のゲルとして析出し，それを 37°C に再加温すると再溶解する蛋白をクリオグロブリンという。クリオグロブリンが血清中に増加し，それによる諸症状の出現した病態をクリオグロブリン血症という。クリオグロブリンは構成成分である免疫グロブリンの種類から，I 型(単クローン性)，II 型(単クローン性混合型)，III 型(多クローン性混合型) の 3 型に分類される³⁾。クリオグロブリン血症は種々の基礎疾患に随伴する症候性(二次性)クリオグロブリン血症と明らかな基礎疾患の証明されない本態性(特発性，原発性)に分類される。臨床症状は，紫斑，関節痛，肝障害，腎障害，高血圧，下腿潰瘍，レイノー現象などを呈する。

1933 年，Wintrobe ら⁴⁾が多発性骨髄腫に合併した症候性クリオグロブリン血症を最初に報告しており，1947 年には Lerner ら⁵⁾が本態性クリオグロブリン血症の第 1 例を報告している。本態性混合性クリオグロブリン血症は現在までに欧米で約 150 例が⁶⁾，本邦では著者らの調べた範囲内では，13 例が報告されている⁷⁾。

本態性混合性クリオグロブリン血症における腎病変合併頻度は 21~55%程度とされており^{1,8)}，また，腎病変合併例は予後が不良ともされている。腎組織像では，管内性細胞増殖，特に大量の単球の浸潤，糸球体係蹄内の硝

図5 cryopheresisによる治療の臨床経過
P. P.: cryopheresis, PS�: prednisolone,
CPA: cyclophosphamide

子血栓、二重構造 (double-contour) を呈する糸球体基底膜の肥厚、メサンギウム増殖などを特徴とし、総じて膜性増殖性糸球体腎炎に類似した像を呈する。Type II の本態性混合性クリオグロブリン血症による腎症では蛍光抗体法で IgM, IgG, C₃ の沈着を糸球体糸球体内硝子血栓や糸球体糸球体血管壁に認めると報告されている⁸⁾。

今回の我々の症例は、クリオグロブリンはポリクローナルな IgG, IgM よりなり、M-peak は認めず、原疾患を認めないことより、本態性混合性クリオグロブリン血症 (Type III) と診断した。発症時の腎生検では上記の本態性混合性クリオグロブリン血症特有の組織像を示したが、蛍光抗体法では免疫グロブリン、補体の有意な沈着を認めなかった。Type III の本態性混合性クリオグロブリン血症の腎症での蛍光抗体所見についての報告は著者らの調べ得た範囲ではなく、今後症例の追加により検討をしていく必要があると考えられる。

本態性混合性クリオグロブリン血症の治療としては、未だ世界的にも症例数が限られているため、確立した方式がない。従来、ステロイド・パルス療法、免疫抑制薬、さらに血漿交換療法が試みられている。

本症に対するステロイド療法の作用機序は不明だが、1) 免疫複合体産生の抑制、2) 血管作動性物質の産生低下、3) 糸球体基底膜透過性の改善、4) 糸球体濾過量の増加、5) 血管拡張作用などが考えられている。De Vecchi ら⁹⁾は血清クレアチニン値 2 mg/dl 以上、または尿蛋白量 2 g/日以上症例にステロイド・パルス療法を行い、前者で 13 例中 10 例に血清クレアチニン値の改善を、後者で 19 例中 15 例に一過性の尿蛋白減少効果を認

図6 治療後の腎生検組織像。左: HE 染色 200 倍、右: PAM 染色 200 倍。管内性細胞増殖の所見は消失し、軽度のメサンギウム増殖性腎炎の像を呈する。

めたと報告している。

Ferri ら¹⁰⁾は 9 例の腎障害を合併する本態性混合性クリオグロブリン血症に血漿交換療法を施行し、5 例に血清クレアチニン値あるいは蛋白尿の減少効果を認めたと報告している。また、腎病変が活動性で腎機能の急速悪化時ほど血漿交換療法は有効であったとしている。彼らは血漿交換療法の作用機序としては、1) 免疫複合体やクリオグロブリンの除去、2) 細網内皮系の機能回復、3) 免疫反応の調節作用などを提唱している。また、Delaney ら¹¹⁾は血漿交換療法のみ (週 1 回×12 週) で腎機能の改善、下腿潰瘍の治癒、紫斑の消失などを認めた本態性混合性クリオグロブリン血症の 1 例を報告している。Pusey ら¹²⁾も本態性混合性クリオグロブリン血症 6 例に血漿交換療法を施行し (うち 3 例はステロイド剤、免疫抑制剤併用)、5 例において紫斑、関節痛、腎機能、神経症状、下腿潰瘍などの改善を認めた。

今回の我々の症例では、まずステロイド・パルス療法により治療を開始し、その後プレドニゾロン、サイクロフォスファミドの後療法を続けた。これにより、クリオクリット値の低下、尿蛋白量の減少傾向を認めたが、治療開始 1 か月後もネフローゼ状態が続くため、cryopheresis の併用を開始した。Cryopheresis の効果は著明で、クリオクリット値は著減し、施行翌日より尿潜血が (++) から陰性化し、尿蛋白も減少していった。さらに、治療後の腎生検でも著明な改善を認めた。本療法により治療期間が短縮され、更なる病態の予防あるいは改善が得られたと考えられる。通常血漿交換療法と比較して、cryopheresis はより選択的にクリオグロブリンを除去するため、有効性がより高いものと期待される。しかし、1 例での経験であり、有効性の判定には今後、対照をお

いた厳密な臨床治験が必要であると考えられる。

文献

- 1) Gorvek PD, Kassab HJ, Levo Y, Kohn R, Meltzer M, Prose P, Franklin EC : Mixed cryoglobulinemia : Clinical aspects and long-term follow up of 40 patients. *Am J Med* 69 : 287-308, 1980
- 2) Meltzer M, Franklin EC, Elias K, McCluskey RY, Cooper N : Cryoglobulinemia—a clinical and laboratory study. II cryoglobulins with rheumatoid factor activity. *Am J Med* 40 : 837-856, 1966
- 3) Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligman M : Biological and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med* 57 : 775-778, 1974
- 4) Wintrobe MM, Buell MV : Hyperproteinemia associated with multiple myeloma. *Bull Johns Hopkins Hosp* 52 : 156-165, 1933
- 5) Lerner AB, Watson CJ : Studies of cryoglobulins. I. Unusual purpura associated with the presence of a high concentration of cryoglobulin (cold precipitable serum globulin). *Am J Med Sci* 214 : 410-415, 1947
- 6) Ponticelli C, D'Amico G : Essential mixed cryoglobulinemia. In "Diseases of the kidney." 4th eds. eds Schrier RW, Gottschalk CW, p 2384, Little Brown and Company, Boston/Tronto, 1988
- 7) 森岡泰子, 土肥和紘, 吉岡伸夫, 椎木英夫, 中谷 晃, 花谷正和, 野中秀郎, 石川兵衛, 渡辺照男 : 膜性増殖性糸球体腎炎の像を示した本態性クリオグロブリン血症 (IgM κ 型) の1例. *腎と透析* 29 : 865-870, 1990
- 8) D'Amico, Colasanti G, Ferrario F, Sinico RA : Renal involvement in essential mixed cryoglobulinemia. *Kidney Int* 45 : 1004-1014, 1989
- 9) De Vecchi A, Montagnino G, Pozzi C, Tarantino A, Locatelli F, Ponticelli C : Intravenous methylprednisolone pulse therapy in essential mixed cryoglobulinemia nephropathy. *Clin Nephrol* 19 : 221-227, 1983
- 10) Ferri C, Moricon L, Gremignai G, Migliorini P, Paleologo G, Fosella PV, Bombardieri S : Treatment of the renal involvement in mixed cryoglobulinemia with prolonged plasma exchange. *Nephron* 43 : 246-253, 1986
- 11) Delaney VB, Fraley DS, Segal DP, Bruns FJ : Plasmapheresis as sole therapy in a patient with essential mixed cryoglobulinemia. *Am J Kidney Dis* 4 : 75-77, 1984
- 12) Pusey CD, Schifferli JA, Lockwood CM, Peters DK : Use of plasma exchange in the management of mixed essential cryoglobulinemia. *Artif Organs* 5 (Suppl) : 183-187, 1981