症例報告

クリオフィルトレーションでネフローゼ症候群が改善した 悪性リンパ腫に合併した C 型肝炎ウイルス関連混合型 クリオグロブリン血症の 1 例

三島 陽子*¹ 原田 孝司*² 宮崎 正信*¹ 錦戸 雅春*³
古賀 成彦*³ 金 武 洋*³ 吉田 真一郎*⁴ 朝長 万左男*⁴
河野 茂*¹

長崎大学医学部第 2 内科*¹ 同腎疾患治療部*² 同泌尿器科*³ 同原研内科*⁴

key words: クリオグロブリン血症, クリオフィルトレーション, C 型肝炎ウイルス, 悪性リンパ腫, ネフローゼ症候群

〈要旨〉

発熱, リンパ節腫脹, ネフローゼ症候群の精査のために 43 歳女性が入院した. 頸部リンパ節生検による病理学的所見から悪性リンパ腫と診断した.

HCV およびクリオグロブリンが陽性で血清の免疫電気泳動にて IgM に単クローン性 M 蛋白, IgG, IgA に多クローン性グロブリンを認めたので HCV 関連混合型クリオグロブリン血症と診断した. CHOP 療法でリンパ節腫脹は明らかに消失したが, ネフローゼ症候群は改善しなかった. そこで二重濾過血漿分離交換法によるクリオフィルトレーションを施行した結果, 蛋白尿は著明に減少した. その後, 肝生検で慢性肝炎の診断を得たためにインターフェロン治療を行った.

Successful treatment of nephrotic syndrome with cryofiltration in a patient with malignant lymphoma complicated with hepatitis C and mixed cryoglobulinemia

Yoko Mishima*¹, Takashi Harada*², Masanobu Miyazaki*¹, Masaharu Nishikido*³, Shigehiko Koga*³, Hiroshi Kanetake*³, Shinichirou Yoshida*⁴, Masao Tomonaga*⁴, Shigeru Kohno*¹

Second Department of Internal Medicine*¹, Division of Renal Care Unit*², Department of Urology*³, Department of Hematology, Molecular Medicine Unit, Atomic Bomb Disease Institute*⁴, Nagasaki University School of Medicine

A 43-year-old woman was admitted because of fever, swollen lymph node and nephrotic syndrome. Malignant lymphoma was diagnosed based on pathological findings of the cervical lymph node by lymph node biopsy.

Mixed cryoglobulinemia associated with HCV was diagnosed, because HCV and cryoglobulin in serum were positive and immunoelectrophoresis of serum demonstrated monoclonal gammopathy of IgM and polyclonal gammopathy of IgG and IgA. Swelling of the lymph node disappeared following CHOP therapy, however nephrotic syndrome was not improved. Therefore cryofiltration by double filtration plasma pheresis was performed and proteinuria was obviously decreased. Thereafter interferon therapy was performed because chronic hepatitis was diagnosed as a result of liver biopsy.

三島 陽子 長崎大学医学部第 2 内科 〒852-8501 長崎市坂本町 1-7-1

Yoko Mishima Tel, Fax: 095-849-7282 E-mail:yokomishima1119@yahoo.co.jp

〔受付:平成 15 年 5 月 9 日, 受理:平成 16 年 1 月 9 日〕

緒 言

クリオグロブリンは、低温で沈降する血清蛋白で、多くは免疫グロブリンを含む。クリオグロブリン血症は通常 3 型に分けられている。1 型クリオグロブリンは、単クローン性グロブリンである。2 型クリオグロブリンは、単クローン性と多クローン性の免疫グロブリンからなり、抗体活性を示す単クローン性の IgM と多クローン性の IgG により構成されることが多く、また腎障害をおこすことが多いといわれている。3 型は多クローン性グロブリンである¹⁾。また、以前から悪性リンパ腫に混合型クリオグロブリン血症が合併することがいわれており、C 型肝炎ウイルスの持続感染との関連も最近明らかとなってきた²⁻⁵⁾。今回、われわれはネフローゼ症候群を呈し、C 型肝炎を合併した混合型クリオグロブリン血症に対し、クリオフィルトレーションを施行しネフローゼ症候群の改善を認めた悪性リンパ腫の 1 例を経験したので報告する。

I. 症 例

患者：43 歳，女性。
主訴：全身リンパ節腫脹，発熱，蛋白尿。
家族歴：神経症(母)，喉頭癌(父)。
既往歴：アレルギー性血管炎 (36 歳)。

現病歴：平成 10 年 2 月頃より 38℃以上の発熱が出現した。近医を受診するも、2 週間解熱せず、左頸部リンパ節腫脹を自覚したため近医に入院した。症状持続し、腹部 X 線写真にてイレウス様所見も認められたが、絶食にて軽快した。その後全身リンパ節腫脹と右胸水を指摘され、発熱も持続し、全身性の皮疹が出現し、蛋白尿、血尿も認められたため 3 月 25 日に当院紹介、入院となった。

入院時現症：身長 160.0 cm、体重 64.0 kg。体温 39.5℃。脈拍 108/分、整。血圧 128/60 mmHg。仮面様顔貌。眼瞼結膜に貧血を認める。眼球結膜に黄疸を認めず。左頸部に約 10 cm、左腋窩に約 4 cm と約 2 cm、左鼠径部に約 2 cm、2 個のリンパ節をそれぞれ触知した。心音正常。呼吸音正常。肝臓を 4 横指触知する以外、脾腫大など腹部に異常を認めなかった。浮腫あり。神経学的異常を認めなかった。両下肢に約 5 mm 大の紫斑多数みられ、一部潰瘍を形成していた。前胸部、背部および両側上肢にも同様の皮疹を認めた。

入院時検査成績 (表)：尿蛋白 14.8 g/日、血清総蛋白 5.0 g/dL、血清アルブミン値 2.3 g/dL と低値を示

しネフローゼ症候群を呈していた。腎機能は生化学データにて、BUN 15 mg/dL、Cr 0.7 mg/dL と正常であった。血液検査では、WBC 1,100/mm³と白血球減少し、Hb 6.2 g/dL、Ht 19.9%と著明な貧血を認めた。生化学検査では、CRP は 4.48 mg/dL と高値を示し、IgM は 1,009 mg/dL と高値を示した。血清補体価は 8.3 U/mL と低値で、C₃は 58 mg/dL と低値を示したが、C₄は 63.6 mg/dL と高値を示し、血清補体価との間に解離を認めた。クリオグロブリンが陽性であり、クリオグロブリンによる cold activation が考えられた。また、HCV の RNA 定量は 4.7 Meq/mL であり、C 型肝炎ウイルスの genotype は 2 型であった。RF は陽性であった。血清のクリオグロブリン精製物 (4℃放置後、得られた沈殿物を生理食塩水で洗い精製) と 2Mercaptoethanol 処理 (アミノ酸の S-S 結合を切ることで、5 量体の IgM では困難な軽鎖の同定を 1 量体にするすることで可能にするため) の免疫電気泳動にて Anti-IgM と Anti- κ に単クローン性の変化がみられ、Anti-IgA と Anti-IgG に多クローン性の変化がみられ、混合型クリオグロブリン血症 (2 型) と判定した (図 1)。なお、免疫電気泳動では、 α 、 γ 、 μ 鎖に対する特異的抗体を用いた。3 月 30 日に施行したリンパ節生検では、大型の核を有する異型細胞が増生しており、形質細胞様に分化しているものが認められた。免疫染色の結果より B 細胞マーカーが陽性であった (図 2)。以上より悪性リンパ腫と診断された。

臨床経過：4 月 3 日よりプレドニン® 40 mg を開始し、以後漸減した。また、4 月 4 日より CHOP 療法 (エ

表 Laboratory data on admission

Urinalysis	K	3.6 mEq/L
protein (3+)	Cl	107 mEq/L
sugar (-)	Ca	6.8 mg/dL
Keton-body (-)	FBS	104 mg/dL
occult blood (3+)	CBC	
Chemistry	WBC	1,100 /mm ³
TP 5.0 g/dL	RBC	248×10 ⁴ /mm ³
Alb 2.3 g/dL	Hb	6.2 g/dL
TB 0.4 mg/dL	Ht	19.9 %
ALP 260 IU/L	Plt	12.2×10 ⁴ /mm ³
AST 15 IU/L	Serological findings	
ALT 11 IU/L	CRP	4.48 mg/dL
LDH 365 IU/L	IgG	918 mg/dL
CHE 32 IU/L	IgA	306 mg/dL
γ -GTP 29 IU/L	IgM	1,009 mg/dL
AMY 195 IU/L	CH ₅₀	8.3 U/mL
ZTT 18.5 IU/L	C ₃	58 mg/dL
BUN 15 mg/dL	C ₄	63.6 mg/dL
Cr 0.7 mg/dL	HCV-RNA	
Na 142 mEq/L		4.7 Meq/mL

図 1 The immunoelectrophoresis showed monoclonal changes against anti-IgM, and anti- κ , and polyclonal changes against anti-IgG, IgA. Mixed cryoglobulinemia was diagnosed. (Anti HWS : anti human whole serum, 2ME : 2Mercaptoethanol)

図 2 Biopsy of cervical lymph node showed abnormal cell with large nuclear proliferative and differentiated like plasmatic cell. Diffuse lymphoma, large cell type plasmatic differentiated, was diagnosed.

ンドキサン® 1,200 mg, アドリアマイシン® 80 mg, ビンクリスチン® 2 mg, プレドニン® 100 mg) を3週ごとに施行した。この治療により、リンパ節腫大は消失したが、クリオグロブリン血症とネフローゼ症候群は改善せず、尿蛋白は7~20 g/日が持続した。4月23日よりクリオグロブリン血症に対して二重濾過血漿分離交換法を用いてクリオフィルトレーションを施行した。一次膜には plasmaflo (旭メディカル) を用い、二

次膜には、AC-1770 (旭メディカル) を用いた。1回血漿処理量は2,200~3,000 mLとし、置換液は10%アルブミン溶液を使用した。6月11日までは週に1回の割合で施行し、その後、2週に1回とした(図3)。第1回目のクリオフィルトレーション施行開始後の4月27日より尿蛋白は26.0 g/日から1.7 g/日と著明に減少し、生化学検査にてもTP 6.1 g/dL, Alb 3.9 g/dLと改善がみられた(図3)。その後も尿蛋白は減少し、0.2 g/日以下となった。浮腫の消失と皮膚潰瘍の改善を認めた。また、5月18日に施行した肝生検により、グリソン鞘領域、小葉内にごく軽度の炎症細胞浸潤が認められ、慢性肝炎の肝組織分類診断基準(新犬山分類)によりF1A1の慢性肝炎と診断し、5月23日より、インターフェロン(スミフェロン®) 600万単位を連日23日間施行し、6月15日より週に3回投与した。また、クリオグロブリンの定量のために測定したクリオクリットは、最大51%まで上昇したが、クリオフィルトレーション3回施行後よりしだいに低下し、5月15日には3%まで改善した(図3)。また、IgMは、入院時1,009 mg/dLと高値を示したが、クリオフィルトレーション3回施行後、396 mg/dLまで減少し、その後は、クリオフィルトレーションを施行後いったん上昇するものの再度の施行によりさらに低下する経過をくり返した。なお、クリオフィルトレーションを合計10回施行し、中止後もネフローゼ症候群は改善したままで

図 3 Clinical course

あった。

II. 考 察

最近、単クローン性または多クローン性のクリオグロブリン血症（2, 3 型）のうち、C 型肝炎ウイルスの持続感染を伴う症例が明らかにされ、B 細胞性非ホジキン悪性リンパ腫の発症との関連で注目されている^{2-4,6-9}。混合型クリオグロブリン血症を合併するリンパ増殖性疾患における HCV 感染の意義を検討するため、混合型クリオグロブリン血症 31 例を 10 年間以上にわたって臨床的、組織学的、ウイルス学的に経過観察した報告がある¹⁰。それによると NC5 領域の分子により 6 つの genotype に分類される HCV ウイルスのうち、日本では、1 型と 2 型が主にみられる。それによると、HCV 抗体の陽性例は 84% で、その genotype は 2 型が 77% であった。さらに、PCR 法による HCV-RNA やコア抗体を検出すると、C 型肝炎ウイルスの陽性率は 97% にも達した。本症例も C 型肝炎ウイルスの genotype は 2 型であり、C 型肝炎ウイルスの持続感染とリンパ増殖性疾患の発現の関連を示唆する興味深い症例である。また、腎障害は、クリオグロブリン血症 2 型に合併することが多く、IgM- κ グロブリンの場合が腎障害をおこしやすいといわれている^{11,12}。本症例も、クリオグロブリン血症 2 型であり、IgM- κ グロブリンを認めた。腎生検では、膜性増殖性腎炎が多いといわれており⁹、反復腎生検の結果は、浸出性、増殖性病変、管内血栓、血管炎は可逆性病変であり、糸球体の分葉性の変化も一部可逆的であり、それに伴っ

て腎炎の症状の改善がみられるといわれている¹¹。病態としては、寒冷下に異常蛋白（クリオグロブリン）が産生され、網内系で十分処理されずに腎糸球体に沈着し、メサンギウムの増殖を引き起こすことにあると考えられている。病態の改善には、血中、網内系、組織内の異常蛋白を除去することにあると考えられるが、ネフローゼ症候群を呈しているときや、薬物療法が十分な効果をあげられない場合にはクリオフィルトレーションが有用と考えられる。本症例でも、ネフローゼ症候群を呈しており、プレドニゾロン療法、さらに CHOP 療法を施行したが、治療効果が十分ではなかったため、二重濾過血漿分離交換法によるクリオフィルトレーションを併用したところ、蛋白尿、血尿の著明な減少を認めた。クリオグロブリンの除去の目的には血漿分離後冷却してクリオグロブリンを生成し二次膜を用いて分画分離しアルブミンにて置換を行った。また、インターフェロンによる C 型肝炎の治療を施行したこともクリオグロブリンの産生を抑えることとなり、その後のネフローゼ症候群の改善の維持に効果を示したのではないかと考えられた。

結 語

薬物療法に二重濾過血漿分離交換法を用いたクリオフィルトレーションを併用することにより、クリオクリットの低下とともに全身症状の改善がみられ、またネフローゼ症候群が著明に改善した混合型クリオグロブリン血症を伴った悪性リンパ腫の 1 例を経験した。

文献

- 1) 中尾尚之, 佐中 孜: クリオグロブリン血症の治療, 血液浄化療法 1992 (西村昭緒編), p 312-316, 日本臨牀社, 大阪, 1992
- 2) Ferri C, Monti M, Civita LL, Careccia G, Mazzaro C, Longombardo G, Lombardini F, Greco F, Pasero G, Bombardieri S, Zignego AL: Hepatitis C virus infection in non-Hodgkin's B-cell lymphoma complicating mixed cryoglobulinemia. *Eur J Clin Invest* 24: 781-784, 1994
- 3) Sansonno D, Vita SD, Cornacchiulo V, Carbone A, Boiocchi M, Dammacco F: Detection and distribution of hepatitis C virus-related proteins in lymph nodes of patients with type II mixed cryoglobulinemia and neoplastic or non-neoplastic lymphoproliferation. *Blood* 88: 4638-4645, 1996
- 4) Vita SD, Sansonno D, Dolcetti R, Ferraccioli G, Carbone A, Cornacchiulo V, Santini G, Crovatto M, Gloghini A, Dammacco F, Boiocchi M: Hepatitis C virus within a malignant lymphoma lesion in the course of type II mixed cryoglobulinemia. *Blood* 86: 1887-1892, 1995
- 5) Pozzato G, Mazzaro C, Crovatto M, Modolo ML, Ceselli S, Mazzi G, Sulfaro S, Franzin F, Tulissi P, Moretti M, Santini GF: Low-grade malignant lymphoma, hepatitis C virus infection, and mixed cryoglobulinemia. *Blood* 84: 3047-3053, 1994
- 6) 和泉 透: C型肝炎ウイルス感染と悪性リンパ腫, 肝胆膵 35: 27-33, 1997
- 7) Mazzaro C, Zagonel V, Monfardini S, Tulissi P, Pussini E, Fanni M, Sorio R, Bortolus R, Grovatto M, Santini G, Tiribelli C, Sacco F, Masutti R, Pozzato G: Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphomas. *Br J Haematol* 94: 544-550, 1996
- 8) Ferri C, Caracciolo F, Zignego AL, Civita LL, Monti M, Longombardo G, Lombardini F, Greco F, Capochiani E: Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 88: 392-394, 1994
- 9) Silvestri F, Pipan C, Barillari G, Zaja F, Fanin R, Infanti L, Russo D, Falasca E, Botta GA, Baccarani M: Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with lymphoproliferative disorders. *Blood* 87: 4296-4301, 1996
- 10) 渡辺明治, 村上 純, 加藤 勤, 菓子井良郎, 新谷恵治: C型肝炎ウイルス持続感染と悪性リンパ腫の発現. *Pharma Medica* 15: 172-177, 1997
- 11) Dominguez JH, Sha E: Apheresis in cryoglobulinemia complicating hepatitis C and in other renal disease. *Ther Apher* 6: 69-76, 2002
- 12) Kaplan AA: Therapeutic apheresis for the renal complications of multiple myeloma and the dysglobulinemias. *Ther Apher* 5: 171-175, 2001