トピックス

Ⅲ. パラプロテイン血症

3. クリオグロブリン血症

岸 誠司 土井 俊夫

要 旨

クリオグロブリン血症は主として細動脈レベルに生じる全身性血管炎を生じる疾患で、極めてC型肝炎ウイルスとの関連が強い。皮膚、関節、神経系、腎臓等が主として標的となり、特にC型慢性肝炎患者において皮膚病変を認めた場合には注意が必要である。活動性の高い腎病変や全身性の血管炎を呈する免疫抑制療法や血漿交換療法の必要な重症例も存在する。とくにC型肝炎ウイルス関連クリオグロブリン血症については、B細胞関連リンパ増殖性疾患のひとつとして定義されるようになり、慢性的なC型肝炎ウイルス感染と、Bリンパ球のクローン性増殖との関係も次第に分子レベルで解明されつつあり、抗B細胞療法としてのリツキシマブ投与など治療法も進歩しつつある。

〔日内会誌 100 : 1289~1295, 2011〕

Key words クリオグロブリン血症, C型慢性肝炎, 膜性増殖性糸球体腎炎, 抗B細胞療法

はじめに

クリオグロブリンは寒冷で沈殿し、37℃ に加温すると再溶解する性質をもつ異常蛋白であり、構成成分は免疫グロブリン(Ig)である。健常人の血清中にはほとんど認められない。クリオグロブリンが血中に増加した状態をクリオグロブリン血症とよぶ。パラプロテイン血症(モノクローナルIgあるいはその構成成分が血中や尿に見られる病態)の鑑別において重要な鑑別診断のひとつである。その病態は血管内で沈降物が形成されることにより、生じる小血管血管炎で、免疫複合体型血管炎を呈する。主として皮膚、

関節、神経、腎臓が侵されるがその臨床像は多彩である。腎病変はしばしばネフローゼ症候群を呈し特異的な病理組織所見を呈する。

1. クリオグロブリン血症の分類

通常、クリオグロブリン血症はIgの組成から3つに分類される¹⁾。

1) I型クリオグロブリン血症

モノクローナルIg自体が寒冷沈殿する。全体の10~15%を占める。背景疾患としてはモノクローナルIgGまたはIgMを産生するBリンパ球系の悪性腫瘍、Waldenstrom型マクログロブリン血症などがあげられる。

徳島大学腎臓内科

Systemic diseases that cause chronic kidney disease : recent progress. Topics : III. Paraproteinemia : 3. Cryoglobulinemia.
Seiji Kishi and Toshio Doi : Department of Nephrology, University of Tokushima, Japan.

トピックス

図 1. クリオグロブリン血症の病態
(文献 2, 3 より引用改変)

2) II型クリオグロブリン血症

ポリクローナルIgGとモノクローナルIg(90%の症例においてIgMκ型)の混合型である。抗グロブリン活性を有するIgM(リウマトイド因子)が何らかの外来抗原や内因性抗原に対して複合体を形成したIg(通常はIgG)を凝集させたものがクリオグロブリンを形成している。全体の50～60%を占める。従来は、血液疾患やSjögren症候群等の膠原病に合併する続発性と、原疾患のない本態性に分類されていたが、1989年にC型肝炎ウイルス(HCV)が同定されて以来、大半はHCV感染症を合併することが明らかとなり、本態性は5%未満であるとされる²⁾。したがって、日常遭遇するクリオグロブリン血症は半数近くがHCV関連クリオグロブリン血症といえる。

3) III型クリオグロブリン血症

2つの多クローン性Igの混合型からなる。多く

の場合、ポリクローナルIgGとポリクローナルIgMからなり、II型同様にリウマトイド因子活性をもつ。全体の30～40%を占める。自己免疫疾患や慢性感染症などにおいて認められるが、HCV関連混合型クリオグロブリン血症ではIII型からII型への移行を呈する症例も認められることがありポリクローナルIgMがモノクローナルIgMに移行する可能性を示している。

2. 血管炎発症の機序

I型クリオグロブリン血症においてはIg同士が生化学的に結合するとされる。混合型クリオグロブリン血症においては依然として詳細不明の点も多いが、HCV関連クリオグロブリン血症においては以下のように考えられる(図1)。肝臓内のB細胞にCD81やLDL(low density lipopro-

tein) 受容体を介して感染し, IgG産生が誘導される。さらにB細胞はリウマチ活性をもったIgM (IgM-RF) も産生する。HCVのコア蛋白とIgGは結合し, さらにIgM-RFが結合することで免疫複合体 (クリオグロブリン) が形成される。この免疫複合体がコア蛋白あるいはC1qを介して内皮細胞のC1q受容体に結合して血管炎を来す。B細胞が産生するIgMのclonal heterogeneityがII型かIII型かを決定する。続いて好中球の動員と補体の活性化が起こり, さらには, マクロファージとTリンパ球も炎症組織に出現する。最終的にはマトリックスメタロプロテアーゼ, 酸化ストレス分子およびTNF α (tumor necrosis factor- α) などの炎症性サイトカインが誘導される。

1) 腎炎の発症機序

モノクローナルIgMリウマチ因子 (IgM- κ 型) はメサンギウム基質のフィブロネクチンに親和性を持っており, 循環中に捕捉され, メサンギウムに沈着し腎炎を発症すると考えられている。さらにクリオグロブリン血症腎炎モデルマウスであるthymic stromal lymphopoietin (TSLP) トランスジェニックマウスを用いた検討では, メサンギウム基質に沈着するクリオグロブリンがメサンギウム細胞からのTGF- β 1 (tumor growth factor- β 1) 産生を誘導することやその他protease nexin-1 やtissue type plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1 などのタンパクが増加しており, 腎炎を起こす一因と考えられている。さらに, クリオグロブリンは糸球体係蹄壁にも沈着し, 抗内皮細胞抗体による補体活性化を介して炎症性サイトカインの刺激によって血管内皮細胞上に発現する接着分子であるvascular cell adhesion molecule-1 過剰発現と血小板凝集につながり血管炎を起こすと考えられている^{4,5)}。

3. クリオグロブリン血症の臨床像

前述のように, 全身性血管炎の症状が認められる。主として皮膚, 関節, 神経, 腎臓などが侵される。さらに背景疾患の有無によっても症状は多彩となる。

1) 皮膚病変

他部位の症状に先行することが多い。下腿に最も好発し, 他に四肢や耳介等の寒冷刺激部位に網状皮斑, 紫斑, 潰瘍などの症状を呈する。その他Raynaud現象, 寒冷蕁麻疹, 蕁麻疹様血管炎など多彩な病変を来しうる。I型では血管閉塞による症状としての壊疽, チアノーゼ, 網状皮斑, 潰瘍などが多く見られる。IIおよびIII型では壊死性血管炎による症状が出現する。下肢に好発する丘疹状の浸潤に触れる紫斑や蕁麻疹様血管炎などが認められることが多い。一過性の経過で消退する。皮膚病変は早期に, 比較的非浸襲的に診断に至るきっかけとなるため, 特にC型慢性肝炎の経過中に上記のような皮膚病変を認めた場合には積極的にクリオグロブリン血症を疑う必要がある。

2) 腎病変

腎病変の頻度はBrouetらによれば, I型で25%, II型31%, III型12%とされる。I型においてはその後の報告例も少なく, 実際の頻度としてはさらに稀であると考えられる。症状としては種々の程度の蛋白尿や血尿を来し, 無症候性血尿・蛋白尿症候群が約50%と多く, 約20%はネフローゼ症候群, 20~30%は急性腎炎症候群を呈する。腎不全に至るのは5%に満たないとされるが, これらの症状が寛解増悪を繰り返し腎不全に至る症例や半月体形成性腎炎を伴う症例も認められる。

3) その他の腎外症状

関節痛や多発単神経炎等の全身性血管炎を疑う症状や, リンパ節腫大, 肝脾腫などを認める

トピックス

ことがある。

4) 検査所見

赤沈の亢進, CRP (C-reactive protein) 上昇, リウマチ因子陽性が見られる。また, 古典的経路あるいはレクチン経路を介しての補体活性化のためC4, C1q, CH50の低下を認める。C3の低下はC4に比し軽度である。CH50のみの低下でもクリオグロブリン血症の可能性を否定できない。クリオグロブリンの測定およびHCVを中心としてHBV (hepatitis B virus) やEBV (Epstein-Barr virus) 等のウイルス感染の検索も行う。

クリオグロブリンの検出においては, 沈降速度や量に症例差があり, 微量検出例も存在するため, 一回のみの検査では不十分で, 強くクリオグロブリン血症が疑われる症例においては複数回の検査が必要となることもある。

クリオグロブリンが検出されれば免疫電気泳動によりモノクローナルかポリクローナルかを判定したり, クリオグロブリンを単離したのち, Igクラスやサブクラスの同定を行うこともある。

4. 腎病理所見

クリオグロブリン血症では免疫複合体沈着型糸球体腎炎と細動脈血管炎を生じる。I型では一般には典型像を認めず, III型においてはループス腎炎等の原疾患の腎炎合併がありクリオグロブリン以外の免疫複合体の関与を認めるためクリオグロブリン血症のみの腎病変としての把握は困難である。II型はクリオグロブリン自体の沈着による腎炎が生じるのでクリオグロブリン血症による腎病変の典型像を示す。

1) 光顕所見

糸球体に病変の主座があり, 大多数(80%)の症例で①白血球, 主として単球や多核球の浸潤による管内増殖性病変, ②毛細血管係蹄壁の内腔に, 管腔内血栓と呼ばれる非結晶性, 好エオ

ジン性, PAS陽性, コンゴレッド陰性の塊状沈着物, ③糸球体基底膜がdouble contourを来すといった膜性増殖性糸球体腎炎(I型もしくはBurkholder III型)の組織像を呈する。

その他の組織像として10%に膜性腎症がみられ, メサングウム増殖性腎炎や急性糸球体腎炎も少数例ではあるが見られることがある。

30%程度の症例では, 小・細動脈に壊死性血管炎の所見を認めることがある。

2) 蛍光所見

C1qおよびC3の沈着に加えてクリオグロブリンの成分に一致したIgの沈着を認める。IgM, IgG, C3が主として糸球体係蹄壁に沿ってびまん性顆粒状ないし不規則分節状に陽性となる。

3) 電顕所見

通常は糸球体基底膜内皮下に高電子密度沈着物 (electron dense deposit) を認める。メサングウム領域や上皮下への沈着は稀である。この沈着物は長さ100~180 nm, 幅約20 nmの管腔構造物が対をなして集合体を形成したものである。クリオグロブリンを形成するIgの違いによってこの構造物は大きさに差異が認められる。

5. Bリンパ球増殖性疾患としてのクリオグロブリン血症

HCV感染症はB細胞性非Hodgkinリンパ腫発症の危険因子であると考えられている。クリオグロブリン血症患者では, Bリンパ球のクローナルな増殖を肝脾, リンパ節および血液・骨髄中に認めており, 経過中にB細胞性非Hodgkinリンパ腫を発症する症例を認める。低悪性度リンパ腫が多いとされている。抗ウイルス療法により, 血中からウイルスが除去できれば, クリオグロブリン血症同様, 悪性リンパ腫も治癒することが報告されている。このBリンパ球が増殖を来すメカニズム, さらにリンパ腫の発症・進展にHCVがいかに関わるかについてはserum B cell-

図2. クリオグロブリン血症の治療

activating factor (BAFF: B細胞の分化, 生存, 増殖に重要な役割を果たしているサイトカイン)の関与や, B細胞へのウイルスの直接感染, ウィルス粒子を構成するE2蛋白あるいは複製に関わるNS3蛋白などのウィルス関連タンパクがBリンパ球への強い持続的な抗原刺激となる等の可能性があげられているが不明の点が依然として多い⁶⁾。

6. 治療

クリオグロブリン血症の病態解明や, 免疫療法の進歩に伴い治療のオプションは増加しつつあるが, 確立した治療法がないのが現状である。しかしながら, HCV関連クリオグロブリン血症においては特に治療法の進歩が見られる(図2)。

原疾患の種類, 病状の重症度によって治療法は異なる。自己免疫性疾患やリンパ増殖性疾患を中心とする血液疾患による続発性の場合には原疾患に対する治療を行う。皮膚症状に対しては, 寒冷暴露をさけて保温に努めるよう生活指導を行うことが必須となる。全身性血管炎や活

動性の高い腎炎を呈した場合には, ステロイド薬やシクロフォスファミド等の免疫抑制薬を用いたクリオグロブリン産生抑制療法が行われる。さらに, Igは半減期が長いために, 免疫抑制療法により抗体産生が低下しても体内からの除去には時間を要することから, 急性期に不可逆的な臓器障害を来しうる病態にある場合にはクリオグロブリンの速やかな除去を単純血漿交換, 二重濾過血漿交換 (DFPP) やクリオフィльтраクションなどを用いて行う。

HCV関連クリオグロブリン血症に対しては抗ウイルス療法が考慮される。最近, C型慢性肝炎に対しては, インターフェロン (IFN) にポリエチレングリコールを結合させ, 安定した血中濃度が維持できるPEGIFN (pegylated interferon) と抗ウイルス活性をもつ核酸アナログであるリバビリンの併用療法が推奨されている(表(上))。腎機能障害があれば, 腎機能に応じた治療法の変更が必要となる(表(下))。体液量の管理や高血圧の管理等の腎不全一般にみられる症状への対応も合わせて必要であり, RAS系阻害薬や

トピックス

表. C型慢性肝炎に対する初回治療ガイドライン (平成 22 年)

	Genotype I	Genotype II
高ウイルス量 5.0 LogIU/ml以上 300 fmol/l以上 1 Meq/ml以上	Peg-IFN α 2b+Ribavirin (48-72 週間) Peg-IFN α 2a+Ribavirin (48-72 週間) IFN β +Ribavirin (48 ~ 72 週間)	Peg-IFN α 2b+Ribavirin (24 週間) IFN β +Ribavirin (24 週間)
低ウイルス量 5.0 LogIU/ml未満 300 fmol/l未満 1 Meq/ml未満	IFN単独療法 (24 週間) Peg-IFN α 2a単独療法 (24 ~ 48 週間)	IFN単独療法 (8 ~ 24 週間) Peg-IFN α 2a単独療法 (24 ~ 48 週間)

(厚生労働省研究班によるC型慢性肝炎の治療ガイドライン (2010 年 3 月改訂))

腎機能に基づくHCV治療

- ・ HCV感染CKD患者に対しては、一般患者同様にペグインターフェロンとリバビリンの併用療法を行うことを考慮する。
(リバビリンはクレアチニンクリアランスが 50 ml/分以下の腎機能障害には禁忌。)
- ・ Stage 3, 4, 5 (非透析) のHCV感染CKD患者に関しては、腎機能に応じた投与量によるペグインターフェロンによる単独療法を考慮する。
- ・ Stage 5D (維持血液透析患者) のHCV感染患者に関しては、投与量をGFR<15 ml/min/1.73 m²に調節してペグインターフェロンによる単独療法を考慮する。

(慢性腎臓病患者のC型肝炎の予防, 診断, 評価と治療のためのKDIGO診療ガイドラインより改変して引用)

利尿薬等の併用も個々の症例に応じて行う。なお、IFN使用の際には潜在する腎炎の活性化を生じる可能性があるため、治療開始にあたっては他の腎炎の鑑別を厳密に行う必要があり、移植腎に対してのIFN使用は原則禁忌である。重症例で急性期にクリオグロブリン産生抑制療法を先行させた場合には、2 から 4 カ月程度間隔を置く必要があるとされている。

さらに近年、持続的なウイルス感染に由来するB細胞のクローン性増殖に対しての効果が期待され、腎病変や全身性血管炎を呈する症例に対してリツキシマブ投与の有用性が報告されるようになった。IFNが適応とならない症例や疾患活動性がコントロールできない症例に有用な治療選択肢となりうると考えられていたが、リツキシマブ投与中はウイルス量が増加することも知られていた。しかし、最近になり従来のPEGIFN、リバビリンに併用しても安全かつ、臨床的な症状寛解までの期間の短縮、腎病変の寛解率の上昇、クリオクリットの減少、B細胞のクローン性

増殖抑制作用を示すことが明らかとなってきた^{8,9)}。ただ依然として有効性に関するRCT(randomized controlled trial)等の臨床成績は多くはなく、長期使用による免疫抑制の影響に関しても不明の点が多いなど今後の課題も多い。他の自己免疫疾患においても抗B細胞治療は効果を上げつつあり、研究の進展が待たれる。

さらに、2008 年にはC型慢性肝炎の難治症例を対象としてDFPPの原理を応用してウイルスを除去するvirus removal and eradication by DFPP (VRAD) 療法が保険適用となった(図 3)。現在はgenotype 1bの患者のうち、IFN療法施行後のHCV-RNA量が 100 kIU/ml以上の症例が保健適応となる。分離した血漿を最大 30 nmの孔径を有する二次膜を通すことによりウイルスを除去する。現時点ではVRAD療法の効果に関するエビデンスは少なく、保険適応の面からも積極的な導入は難しい現状にはあるが、クリオグロブリンの除去も同時に行うことが可能な治療法であり、リバビリンが基本的に使用できないような

図3. VRAD療法

腎機能低下症例においてもより積極的にウイルス量の減少を図れる治療法の選択肢としてクリオグロブリン血症へ応用も期待される。

おわりに

クリオグロブリン血症、およびその腎病変について概念、臨床所見、病理所見、治療などについて概説した。比較的稀な疾患と考えられるが、もっとも頻度の高いII型クリオグロブリン血症は、日常診療において接する機会の多いC型慢性肝炎患者に高率に認められ、治療の遅れは腎予後不良であることはもちろんのこと生命に関わり得る病態であるためクリオグロブリン血症を疑う所見を見落とさないことが重要である。さらに、抗ウイルス療法を含めた新たな治療法開発に加え、リツキシマブやVRAD療法に関してのさらなるエビデンスの蓄積が期待される。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Brouet JC, et al: Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med* 57: 775-788, 1974.
- 2) Sansonno D, et al: Hepatitis C virus infection, cryoglobulinemia, and beyond. *Rheumatology (Oxford)* 46: 572-578, 2007.
- 3) Landau DA, et al: The pathophysiology of HCV induced B-cell clonal disorders. *Autoimmun Rev* 6: 581-587, 2007.
- 4) 山口純奈, 南学正臣: 【血管炎と腎障害】クリオグロブリン血症. *腎と透析* 68: 77-83, 2010.
- 5) Taneda S, et al: Protease nexin-1, tPA, and PAI-1 are upregulated in cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 19: 243-251, 2008.
- 6) Charles ED, Dustin LB: Hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia. *Kidney Int* 76: 818-824, 2009.
- 7) Cacoub P, Saadoun D: Hepatitis C virus infection induced vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 35: 30-39, 2008.
- 8) Saadoun D, et al: Rituximab plus peg-interferon-alpha/ribavirin compared with peg-interferon-alpha/ribavirin in hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia. *Blood* 116: 326-334, 2010.
- 9) Dammacco F, et al: Pegylated interferon-alpha, ribavirin, and rituximab combined therapy of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia: a long-term study. *Blood* 116: 343-353, 2010.