

## クリオグロブリン血症(140617)

クリオグロブリン血症について復習。

- クリオグロブリンは in vitro では 37°C以下で析出沈殿し、温めると再溶解する免疫グロブリン (immunoglobulin:lg)である。1)
- クリオグロブリン血症は血中にクリオグロブリンを認める状態をいい、基礎疾患やクリオグロブリンの種類によって病態が異なる heterogeneous な疾患である。1)
- 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。3)
- C型肝炎ウイルス(HCV)の発見以降、80%程度の症例がHCV感染症と関係があることが判明し、病態の解明が進んだ。2)
- 構成する免疫グロブリンによってI～III型に分類される。I型は血液疾患、混合型(II～III型)はC型肝炎ウイルス(HCV)感染症を代表とする慢性感染症や自己免疫疾患によるものが多い。2)
- クリオグロブリン血症はBrouetらによってclonalityとグロブリンのクラスから3つに分類され、基礎疾患や臨床像との相関から有用性が高いこともあり、現在まで用いられている。2)

表 1. クリオグロブリン血症の分類 (Motcykova G et al, 2011<sup>1)</sup>より引用)

タイプ	構成	疾患との関連
Type I	monoclonal Ig (IgG, IgM, IgA) または Bence Jones 蛋白/monoclonal 遊離軽鎖	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Waldenstrom マクログロブリン血症</li> <li>・ 多発性骨髄腫</li> <li>・ リンパ増殖性疾患に関連した monoclonal gammopathy</li> <li>・ 軽鎖病</li> </ul>
Type II	monoclonal Ig (おもに IgM, まれに IgG, IgA) + polyclonal Ig (おもに IgG)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ C型肝炎</li> <li>・ 本態性クリオグロブリン血症</li> <li>・ シェーグレン症候群</li> <li>・ 関節リウマチ</li> <li>・ 慢性リンパ性白血病</li> </ul>
Type III	polyclonal Ig の混在 (おもに polyclonal IgM と polyclonal IgG)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 本態性クリオグロブリン血症</li> <li>・ シェーグレン症候群</li> <li>・ 全身性エリテマトーデス</li> <li>・ ウイルス感染</li> <li>・ 感染性心内膜炎など細菌感染</li> <li>・ 原発性胆汁性肝硬変</li> </ul>

(参考文献 1 より引用)

- Type I クリオグロブリン血症はおもに血液疾患を背景としており、MC (mixed

cryoglobulinemia: MC)は自己免疫疾患や感染症と関連していることが多い。1)

- I型はモノクローナル Ig 自体が寒冷沈殿したもので、大半は IgG または IgM からなる。Ig どちらの抗原抗体反応はみられず、リウマトイド活性もない。II型はポリクローナル IgG とモノクローナル Ig(90%の症例において IgM r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 CG を形成している。III型は2つの多クローン性 Ig 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型同様リウマトイド因子活性をもつ。III型はII型へ移行する前段階であるとも考えられており、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。II型、III型を合わせて混合型 CG 血症と呼ぶ。2)
- C型肝炎ウイルス(hepatitis C virus:HCV)はクリオグロブリン血症の主要な原因であり、日本ではC型肝炎の37~42.5%にクリオグロブリンを認め、多くはtype II クリオグロブリン血症を呈する。1)
- 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。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)
- 自己免疫疾患ではシェーグレン症候群(Sjögren syndrome:SS)に腺外病変と関連して高頻度にクリオグロブリン血症を認め(約17%)、B細胞リンパ腫発症のリスク因子となっている。1)
- 慢性感染症のひとつとして AIDS ウイルス(HIV)感染症が原因となりうることも忘れてはならない。2)
- 原因疾患の同定ができない場合は本+態性クリオグロブリン血症とされ、約10%を占めるといふ報告がある。1)
- I型CG血症では、寒冷刺激によって生じるCG沈殿による物理的な血管閉塞に、免疫複合体沈着による炎症性血管炎および過粘調症候群が合わさった病態をきたす。1)
- リンパ増殖性疾患によるB細胞の腫瘍性増殖や、自己免疫疾患や感染によって惹起されたB細胞 clonal expansion を背景にクリオグロブリンの産生が増加すると思われる。1)
- クリオグロブリンによる組織障害には補体のはたらきが重要であると考えられ、HCV コア蛋白、クリオグロブリン(IgM と抗 HCV-IgG の複合体)、補体 C1q、C1q 球状ドメイン受容体の複合体の存在から、HCV・クリオグロブリンが補体を介して血管内皮障害、組織障害に影響を与えていることが推測される。1)
- クリオグロブリン血症の多くは無症候性である。1)
- 臓器障害を起こす機序には① Ig 沈着による血管閉塞、② 免疫複合体による小血管レベル

### の血管炎がある。1)

- 古くから triad として、触知可能な紫斑、倦怠感、関節痛が知られていたが、多くは皮膚、関節、神経、腎などが侵される。紫斑や関節炎などがみられる軽症のものから、糸球体腎炎や全身性血管炎を認める劇症型まで存在する。2)
- 軽症例から全身性血管炎や膜性増殖性糸球体腎炎をきたすような重症型まで、幅広い臨床病型が存在する。2)
- 過粘度症候群と関連して Ig 沈着による血管閉塞による臓器障害を認める。過粘度症候群はおもに血液疾患に伴う type I クリオグロブリン血症に関連してみられる。**レイノー現象、紫斑、指尖壊死、網状皮斑などの皮膚所見や、頭痛、めまい、運動失調、意識障害、脳血管障害といった中枢神経症状、網膜出血や視力障害といった眼所見、聴力障害などの耳症状、鼻出血などの鼻症状**を呈する。1)
- クリオグロブリン血症性血管炎は CHCC2012 では小型血管炎に分類される血管炎。2)
- クリオグロブリン血症性血管炎 (cryoglobulinemic vasculitis: CV) は MC に伴って発症し、**低補体血症(とくに C4)と RF 陽性を認めることが多い**。発熱、倦怠感、体重減少のような全身症状に加え、障害臓器によってさまざまな症状を呈する。関節痛はしばしば認められるが、関節炎は少なく非びらん性である。頻度の高い症状はレイノー現象、紫斑、潰瘍、壊死などの皮膚所見、腎障害、末梢神経障害である。とくに**下肢に好発する点状の紫斑は CV の最もよくみられる所見**である。低頻度ではあるが、肺泡出血や腸管虚血は生命予後が悪い。1)
- 皮膚病変: 他部位の症状に先行することが多い。下腿にもっとも好発し、ほかに**四肢や耳介など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きたしうる。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、潰瘍などが多くみられる。II および III 型では壊死性血管炎による症状が出現するが、一過性の経過で消退する。皮膚病変は早期に、比較的非侵襲的に診断に至るきっかけとなるため、上記のような皮膚病変を認めた場合には積極的に CG 血症を疑う必要がある。2)
- 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。3)
- 腎病変: I 型では腎病変を認めることは少なく(微小血栓による障害)、特徴的な腎病変は免疫複合体が関与し Brouet らによれば II 型(31%)、および III 型(12%)で見られるとされている。2)

表 3. クリオグロブリン血症性血管炎の臨床症状 (Ramos-Casals M *et al.*, 2012<sup>6)</sup>より改変引用)

所見	頻度	
倦怠感など全身症状	50%以上	
関節痛	44~71%	関節炎は10%以下
皮膚所見		
紫斑	54~82%	おもに下肢に点状の紫斑。 腹部やまれに上肢・胸部に。
皮膚潰瘍		
網状皮斑		
指尖壊死		
腎障害	30%	診断時クレアチニン高値 40~60% ネフローゼ症候群 21%
末梢神経障害	17~60%	疼痛を伴う感覚障害が多く、運動障害を伴うこともある。下肢に好発。
胃腸障害	2~6%	虚血性腸炎などの胃腸炎
中枢神経障害	6%	脳卒中が多い ほかには白質脳症 まれに横断性脊髄炎
肺病変	5%以下	間質性肺炎、肺泡出血
その他まれな障害		心筋梗塞心外膜炎胆嚢炎など

(参考文献 1 より引用)

- CV はおもに小血管(おもに毛細血管、細静脈、細動脈)を障害するため、皮膚生検、腎生検、神経生検など障害臓器の病理組織所見は血管炎の診断には有用である。1)
- 現在、診断基準はなく、血管炎や血栓塞栓部位からの CG 検出が困難であるため、血清中での CG の検出と基礎疾患の存在や症状、病理所見などの組合せで診断していることが多い。2)
- クリオグロブリンの検出では採血以降の温度管理が重要である。血清採取用チューブに採血し、遠心後に血清を別容器に移すまで、37°Cを下回らないようにする。1)
- 不適切な採血や検査中の温度管理によって偽陰性となりうるため、クリオグロブリンが陰性であっても臨床症状からうたがわしい場合は複数回検査をくり返す。1)
- 健常人の血清中にはほとんど認められない。3)
- 血中のクリオグロブリン濃度は変動することもある。健常人の一部でも低濃度のクリオグロブリンを認めることがある。感染に伴って一時的に検出されることもある。1)
- 赤沈の亢進、CRP 上昇、リウマチ因子陽性がみられる。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、Clq、CH50 の低下を認める。C3 の低下は C4 に比べ軽度である。CH50 のみの低下でも CG 血症の可能性を否定できない。CG の測定および HCV を中心として B 型肝炎ウイルス (HBV) や EB ウイルスおよび HIV などのウイルス感染の検索も行う。2)
- CG 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、

CG を単離した後、Ig クラスやサブクラスの同定を行うこともある。2)

- 鑑別すべき疾患としては、Henoch-Schnlein 紫斑病や ANCA 関連血管炎などの全身性血管炎、抗リン脂質抗体症候群などの血栓症、血栓性微小血管障害、膠原病の血管障害、クリオフィブリノゲン血症などがあげられる。2)
- 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。3)
- 治療の考え方として、HCV 感染や血液疾患などの原疾患に対する治療をおこないながら、クリオグロブリン産生を抑制する治療、血管炎の治療を目的とする。1)
- 治療法は病態（過粘調症候群か血管炎か）、病状の重症度によって異なる。I 型の場合には基礎疾患であるリンパ増殖性疾患などの血液疾患の治療が優先される。混合型であれば治療法は大きく分けて免疫抑制療法、抗ウイルス療法、生物学的製剤の使用からなる。2)
- 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。3)

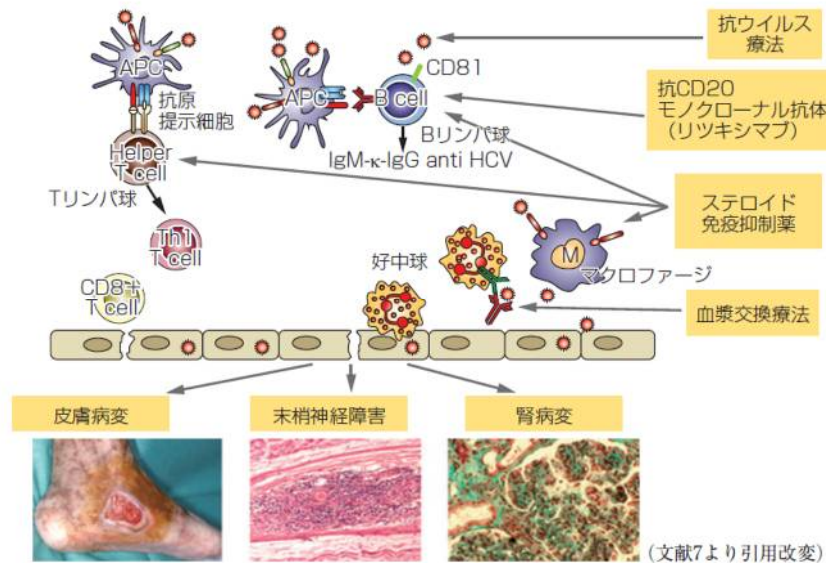


図 2. クリオグロブリン血症の治療

(参考文献 3 より引用)

- 非 HCV 関連 CV に対する治療は臨床試験による裏付けは十分ではないが、ANCA 関連血管炎などの他の小血管炎に対する治療に準じて高用量ステロイドを投与し、重症度や治療反応性に応じて免疫抑制薬（寛解導入期にシクロホスファミド、寛解維持期にアザチオプリンなど）を併用する。血漿交換は過粘度症候群や、急速進行性糸球体腎炎、肺胞出血、腸炎な

どの重症の CV 例の初期治療として限定的におこなわれることがあるが、基礎疾患の治療もしくは血管炎に対する免疫抑制療法を併用する。1)

- 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) やクリオフィルトレーションなどを用いて行う。3)
- 近年抗ヒト CD20 モノクローナル抗体製剤であるリツキシマブ (RTX) がクリオグロブリンを産生する末梢 B 細胞クローンを抑制することで、クリオグロブリン血症症候群に対する有用性が示されている。1)
- 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。3)

#### 参考文献

1. 久保かなえ.クリオグロブリン血症.炎症と免疫 21(3): 258-264, 2013.
2. 岸誠司.クリオグロブリン血症性血管炎—HCV との関連を中心に.医学のあゆみ 246(1): 65-71, 2013.
3. 岸 誠司, 土井 俊夫.クリオグロブリン血症.日本内科学会雑誌.Vol. 100 (2011) No. 5