

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

皮膚病診療 (1987.12) 9巻12号:1141~1144.

[血管炎]
IgM-IgG混合型クリオグロブリン血症の1例

藤井 理、渡辺 信、大熊憲崇、飯塚 一、金田孝道

血管炎＜臨床例＞⑨

IgM-IgG 混合型クリオグロブリン血症の1例

藤井 理* 渡辺 信* 大熊 憲崇* 飯塚 一* 金田 孝道**

症例 53歳，女子。

初診 昭和60年11月6日。

主訴 両下肢の紫斑。

家族歴 特記すべきことなし。

既往歴 昭和26年から昭和47年までの間に甲状腺機能亢進症の手術を4回受けており，また昭和59年胃潰瘍を指摘されている。

現病歴 約3年前から下肢に自覚症状のない紫斑が出現し，手指と両膝の関節痛を伴うようになった。近医を受診するも軽快傾向なく，寒冷時に増悪するようになったため当科を受診した。

現症 腰部から臀部，および両下肢にかけて粟粒大から母指頭大までの境界鮮明で，軽度浸潤を触れる皮膚面からやや隆起した紫斑を多数認め，一部に紅斑を伴っている(第1, 2図)。紫斑に多様性はなく，水疱，潰瘍などは認めない。また，Raynaud 症状は認められなかった。

臨床検査成績

白血球数は $2,800/\text{mm}^3$ と減少。軽度の貧血を認める。血小板数は正常。肝機能は正常で，HBs抗原は陰性。 $\gamma\text{-gl.}$ は20.2%と軽度上昇。赤沈25 mm/hr と亢進，CRP 陽性，RA 陽性，RAHA 320倍，補体検査ではCH 50 12 U/ml，C3 45 mg/dl，C4 6 mg/dl といずれも低下している。C1-esterase inhibitor 軽度上昇，寒冷凝集素 120倍，マイクロゾームテスト 200倍，尿潜血反応陽性を

示した。免疫グロブリンおよび免疫複合体はいずれも正常範囲内で，抗核抗体は陰性であった。

クリオグロブリン定性試験陽性，すなわち37°C加温注射器にて採取した血液を37°C恒温槽に2時間静置後，血清を遠心分離し，4°C冷蔵庫に24時間静置すると，白濁し一部ゲル状の沈澱物が生じ(第3図)，沈澱物は37°C加温により再溶解した。クリオグロブリンの成分を免疫電気泳動で検索したところ，抗 IgG，抗 IgM 血清ならびに IgM に一致した抗 κ 血清のところて沈降線がみられ，IgM κ 型と IgG (polyclonal) の混合型クリオグロブリンと同定された(第4図)。クリオグロブリンの定量では 29.2 mg/dl (昭和60年12月6日)，次いで 63.8 mg/dl (同61年2月20日)の値が得られた。また，RAHA の値はクリオグロブリンの除去試験の前後で320倍から，80倍ないしは160倍へと減少を示した。

病理組織学的所見

大腿の紫斑より生検を行った。表皮に著変なく，真皮では毛細血管を中心として核破壊を伴った多核白血球が血管壁およびその周囲に強く浸潤し，血管構造が破壊され leukocytoclastic vasculitis の像を示した(第5図)。

診断と鑑別診断

自験例は，血清中のクリオグロブリンが陽性であることからクリオグロブリン血症と診断できる。自験例にみられた膝と手指の関節症状については，慢性関節リウマチ(以下 RA と略)にみられる定型的X線像の所見を欠くため，基礎疾患として RA は考えにくく，むしろクリオグロブリン血症

* Fujii, Osamu Watanabe, Makoto
Ohkuma, Noritaka (助教授) Iizuka, Hajime (教授)
旭川医科大学皮膚科学教室 (〒078 旭川市西神楽4線5号3-11)

** Kaneda, Takamichi
金田皮膚科医院 (〒070 旭川市4条通16丁目)



第1図 腰、臀部の皮疹



第2図 皮疹の拡大像

の一症状とみなすほうが適切であると判断した。また、検出された IgM κ 型と IgG (polyclonal) の混合型のクリオグロブリンは、本態性クリオグロブリン血症にもっとも多くみられる型であり、自験例が本態性クリオグロブリン血症であることを強く示唆する。さらに、本態性クリオグロブリン血症では血清中のリウマチ因子活性値が、クリオグロブリンの除去前後で減少することが多く²⁾、また、血清中のクリオグロブリン濃度が 100 mg/

dI 以下と比較的低値を示すことが多いとされており²⁾、これらの点についても自験例と一致している。

鑑別すべき疾患としてアナフィラクトイド紫斑、薬疹、SLE、Sjögren 症候群などの leukocytoclastic vasculitis を呈する疾患があげられる。

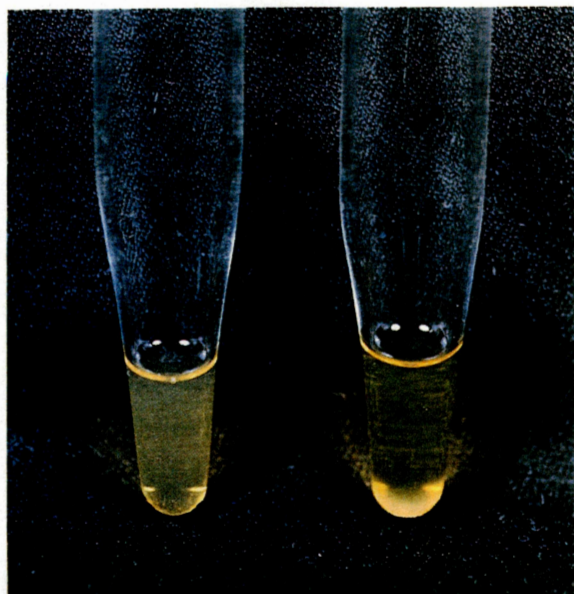
治療と経過

入院後保温と安静に努め、非ステロイド系消炎剤の内服を行ったが、皮疹の改善がみられないため11月23日からプレドニゾン30 mg/日の経口投与を開始した。プレドニゾンを20 mg/日まで漸減し、同時に1月13日から DDS (4, 4'-diaminodiphenylsulfone) 75 mg/日の内服を併用した。その結果、紫斑の新生は抑えられ、関節痛も軽減した。検査成績上 CRP は陰性化し、赤沈も正常範囲内に回復したが、血清補体価の低下と RA 陽性は持続した。以後、プレドニゾンと DDS を漸

減、維持療法とし経過観察中である。

考 按

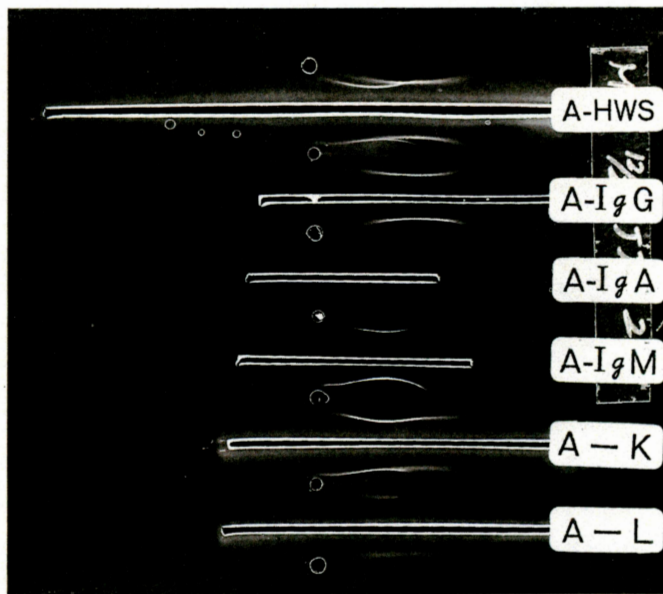
血清中の易熱性蛋白のうち0～4℃の低温で白色の沈澱、あるいは寒天様のゲルとして析出し、それを37℃に加温すると再溶解する蛋白がクリオグロブリンである。この異常蛋白が血清中に存在し、それに伴う諸症状が生じたときにクリオグロブリン血症という。



第3図 クリオグロブリン定性試験。
左側は健康人血清，右側は患者血清

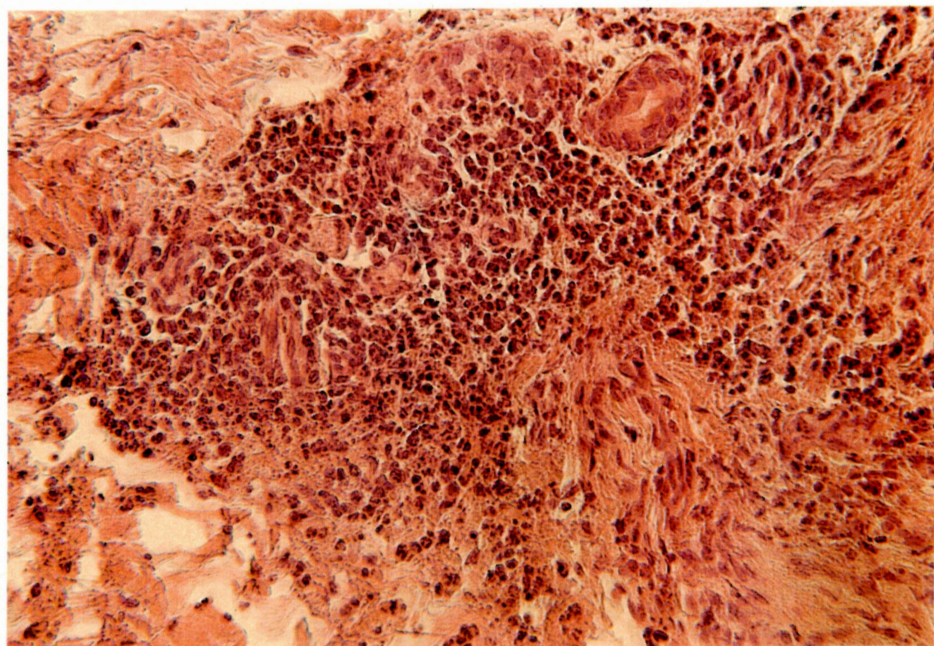
クリオグロブリン血症は種々の基礎疾患に随伴して発見される症候性（二次性）クリオグロブリン血症と，明らかな基礎疾患が証明されない本態性（特発性，原発性）クリオグロブリン血症に分けられる。クリオグロブリン血症の一般的症状としては，寒冷蕁麻疹，網状皮斑，紫斑，Raynaud 症状などの寒冷過敏症状，難治性皮膚潰瘍，皮膚壊疽，血栓性静脈炎，網膜出血，消化器出血などがみられ，全身症状として一般に疲労感，体重減少，頭痛，発熱，呼吸困難，下痢，関節痛，肝脾腫大などがあり，腎炎を合併することもある。

クリオグロブリンはそこに含まれる免疫グロブリンおよび共有沈澱物によって，単一成分型 (type I) のクリオグロブリンと混合型 (type II および type III) のクリオグロブリンの3型に分けることができる。type I には monoclonal の IgM, IgG,



第4図 免疫電気泳動所見

IgA, Bence-Jones 蛋白の cryo 型などがあり，monoclonal gammopathy の1つの型として出現する。たとえば多発性骨髄腫では IgG 型クリオグロブリンの発生が圧倒的に多いのに対し，Waldenström マクログロブリン血症やリンパ肉腫，リンパ性白血病，悪性リンパ腫などのリンパ球系腫瘍では IgM 型クリオグロブリンの発生が多い。一方，混合型のクリオグロブリンは，2種類以上の異なるクラスあるいはサブクラスの免疫グロブリンまたは血清成分からなるもので，type II および type III とともに IgM-IgG 型のクリオグ



第5図
大腿の紫斑の組織像

ロブリン血症がもっとも多い。type II で通常みられる混合型クリオグロブリンは IgM κ -polyclonal IgG で、IgM にリウマチ因子様活性があり、IgG が IgM rheumatoid factor の抗原として作用すると考えられている。この type II の混合型クリオグロブリンは本態性クリオグロブリン血症に特徴的であるとされており²⁾、自験例で検出されたクリオグロブリンの型に合致している。それに対して、type III の混合型クリオグロブリンでは、構成成分としての免疫グロブリンがいずれも polyclonal で、IgM rheumatoid factor-IgG 型が90%以上を占めるとされている²⁾。type III の混合型クリオグロブリン血症を伴う疾患として、膠原病のような自己免疫疾患や腎炎、亜急性細菌性心内膜炎などがある。自己免疫疾患では、患者の血清中に種々の自己抗体(抗核抗体やリウマチ因子など)が発生し、その中には抗原と結合した形で流血中を循環するものがある。これらは soluble immune complex と呼ばれているが、自己免疫疾患におけるクリオグロブリンは soluble immune complex が寒冷重合をおこして insoluble になったと推定されている³⁾。たとえば IgM-IgG 混合型クリオグロブリンは IgM が寒冷沈降因子 (cryoprecipitating factor) となり、抗 IgG 抗体活性を有し、抗原 (IgG)-抗体 (IgM) 反応により出現した免疫複

合体であると考えられている。

クリオグロブリン血症でみられる血管炎の原因をクリオグロブリンに起因すると考えた場合、その要因として、1)クリオグロブリンの物理化学的性質、すなわちクリオグロブリンが血管壁に沈着して直接その性状を変化させること、そして寒冷に対してクリオグロブリンが血液の粘稠度を増加させて血栓形成を促進し末梢血管に通過障害をおこすこと、および、2)混合型のクリオグロブリンが immune complex としての性格を有して、補体を活性化させ起炎物質の放出を促したり、chemotaxis を惹起することにより組織障害性に働き、血管壁に炎症反応をおこすという immune complex disease としての可能性などが考えられている⁴⁾。現在、後者の immune complex 説が有力であり、自験例でみられた低補体血症やステロイド、DDS に対する反応も後者の説を支持しているものと考えられる。

本症例は日本皮膚科学会第 275 回北海道地方会において報告した。

<文 献>

- 1) 奥田正治ほか：内科 30：141, 1972
- 2) Winfield, J. B. : Human Pathology 14 : 350, 1983
- 3) 島田義昌ほか：臨皮 28 : 611, 1974
- 4) 広瀬俊一ほか：最新医学 32 : 672, 1977