

AMCoR

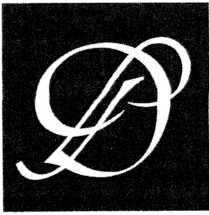
Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

Derma (2002.01) 57号:29～35.

【冬に多い皮膚疾患】

クリオグロブリン血症, クリオフィブリノーゲン血症

橋本 喜夫、飯塚 一



◆特集/冬に多い皮膚疾患

クリオグロブリン血症, クリオフィブリノーゲン血症

橋本喜夫* 飯塚 一**

Key words : クリオグロブリン血症 (cryoglobulinemia), クリオフィブリノーゲン血症 (cryofibrinogenemia), クリオ蛋白 (cryoprotein), 壊死性血管炎 (leukocytoclastic vasculitis), C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus)

Abstract 寒冷沈殿性を示す異常蛋白血症のうち, 血清より分離されるクリオグロブリン血症と血漿より分離されるクリオフィブリノーゲン血症について述べた. 前者は異常蛋白の性状によりⅠ～Ⅲ型に分かれ, Ⅰ型は多発性骨髄腫に伴い, 血管閉塞による皮膚症状を, Ⅱ, Ⅲ型は壊死性血管炎を呈し, C型肝炎との関連が注目されている. クリオフィブリノーゲン血症は下腿潰瘍などを呈し, 血管内凝固亢進の病態が推定され, 原発性と続発性に分類されるが, 悪性腫瘍, 感染症, 膠原病, 血管性病変などの基礎疾患に伴って発症する続発性の頻度が高い.

はじめに

クリオグロブリンとは通常の蛋白質では変化が生じない37°C以下から沈殿, あるいは凝固し, 37°C以上に加温すると再び溶解する異常蛋白である. この蛋白が出現する病態をクリオグロブリン血症という. この寒冷沈殿性を示す異常蛋白のうち, 血清より分離されるものがクリオグロブリン, 血漿より分離されるのがクリオフィブリノーゲンと定義される. なお, 広義にはこの寒冷沈殿性を示す血漿蛋白をクリオ蛋白 (cryoprotein) と呼び, これにはクリオフィブリノーゲン, フィブリノネクチン, 可溶性フィブリンモノマー複合体, ヘパリン沈殿性蛋白, 血液凝固第Ⅷ因子などの存在が知られている. しかし, フィブリノネクチン, 血液凝固第Ⅷ因子は正常血漿成分であるから, 病的蛋白とはいえない. ここでは異常蛋白血症であるクリオグロブリン血症とクリオフィブリノーゲン

血症について述べ, その皮膚症状を主体に概説する.

クリオグロブリン血症

1. 疾患概念

クリオグロブリン血症とは, 血清を低温下で静置すると白色の沈殿またはゲル化し, 加温によって再溶解する性質をもった免疫グロブリンおよび免疫複合体 (クリオグロブリン) が血中に増加することにより生じる皮膚の血管炎, 紫斑, 潰瘍, 壊疽をきたす病態である.

2. 病型分類

従来は, 慢性感染症疾患, リンパ系悪性腫瘍などに続発する続発性クリオグロブリン血症と, 基礎疾患をもたない本態性混合型クリオグロブリン血症に分類されていた. 最近では, 本態性とされていたものも, 慢性C型肝炎を基礎疾患とするものが集積されたり, 原発性シェーグレン症候群に合併する症例が本態性に含まれていたりして, 理解しづらい面があり, クリオグロブリンの性状によるBrouetら¹⁾の分類が理解しやすい (表1). I型は単クローン性で, リウマチ因子が陰性である.

* Yoshio HASHIMOTO, 〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1-1-1 旭川医科大学皮膚科学講座, 助教授

** Hajime IIZUKA, 同講座, 教授

表 1.
クリオグロブリン血症の分類

	I型 (単一型)	II型 (混合型)	III型 (多クローン性混合型)
頻度	約 25%	15~25%	50%
クリオグロブリンの性状	単クローン性免疫グロブリン IgM 最頻, IgG 型もある RA 因子陰性	単クローン性+ポリクローナル免疫グロブリン IgM- κ +IgG がほとんど RA 因子陽性	ポリクローナル+ポリクローナル免疫グロブリン IgM+IgG が多い RA 因子陽性
基礎疾患	多発性骨髄腫 マクログロブリン血症 Bcell リンフォーマ	C 型肝炎 シェーグレン症候群 リンパ系悪性腫瘍など	SLE, RA などの自己免疫疾患 サイトメガロウイルス, EB ウイルスなどの感染症 悪性リンパ腫, CLL などのリンパ系悪性腫瘍 胆汁性肝硬変, C 型肝炎, B 型肝炎などの肝疾患

最も多いタイプは IgM 型, つづいて IgG 型であるが, IgA 型はまれである。ベンスジョーンズ型クリオグロブリンもまれにみられ, この場合は腎症の合併率が高い。M 蛋白そのものがクリオグロブリンの性質を有し, おそらくは M 蛋白が低温下で立体構造の変化をきたし, 沈殿する。II 型は混合型で, 一つの要素が単クローン性で, リウマチ因子陽性で, もう一つの要素がポリクローナル免疫グロブリンである。約 90% 近くが IgM-IgG タイプで, この場合 IgM が M 蛋白の性質を有する。その他 IgG (M 蛋白)-IgG, IgA (M 蛋白)-IgG などが出現する。III 型は多クローン性混合型で, リウマチ因子陽性である。IgM-IgG, IgM-IgA, IgA-IgG などのタイプが検出され, いずれも前者が抗体活性を示し, 後者が抗原となっている。頻度としては II 型が 15~25%, III 型が最も多く 50%, I 型は約 25% をしめる。それぞれに基礎疾患が異なり, I 型は多発性骨髄腫, マクログロブリン血症あるいは B cell リンフォーマなど Bcell 系悪性腫瘍を基礎疾患とすることが多い。II 型は C 型肝炎, シェーグレン症候群などの自己免疫疾患, リンパ系悪性腫瘍が知られている。III 型は SLE, 関節リウマチなどの自己免疫疾患, サイトメガロウイルス感染症, 伝染性単核球症などの感染症, 胆汁性肝硬変, 慢性 C 型肝炎を伴うこともある。

3. 臨床症状

寒冷で発症あるいは増悪する臨床症状がみられる。大部分は皮膚症状で頻度は 67~100%²⁾にみら

れる。全身症状は全身倦怠感, 悪寒, 発熱, 呼吸困難, 下痢, 関節痛, 蛋白尿, 肝脾腫などがあり, その症状は合併臓器の種類, 血管の障害, 血管炎の程度に左右される。全身症状については, 寒冷による症状の出現, 増悪があきらかな症例は全体の 1/3 にすぎず, その他は無症状といわれる。従来, 本態性クリオグロブリン血症は, 紫斑, 関節痛, 倦怠感 (purpura-arthralgia-weakness 症候群) で始まり, トリアスといわれている。

皮膚症状については, Cohen ら²⁾によると紫斑, 出血性性丘疹が 92%, 色素沈着が 40%, 点状紫斑が 31%, 潰瘍が 25%, 下腿浮腫が 25%, livedo reticularis が 19%, 出血性痲皮が 17%, 癬痕が 11%, 毛細血管拡張が 11% など多様な症状を呈することが報告されている。前述の Broet ら¹⁾の分類の I 型では皮膚血管の閉塞性変化に伴うレイノー症状, 四肢末端のアクロチアノーゼ, 壊疽, 四肢の livedo, 下腿や口唇の紫斑, 血疱, 潰瘍などがみられ, 特に潰瘍, 癬痕, 出血性痲皮 (図 1) など重篤感のある症状がみられる。また II, III 型がほとんど下肢に分布するのに対して, 上半身 (図 2), 口腔, 鼻粘膜にも病変が及ぶことが I 型の特徴である。II, III 型では下肢に斑状, 分枝状, 丘疹状の紫斑が主体で (図 3), 慢性に経過すれば I~III のどの型も褐色の網目状もしくは斑状の色素沈着を呈する (図 4)。II, III 型でも紫斑から血疱, 潰瘍になることもあり, 紫斑を混じた蕁麻疹様紅斑なども呈する。



図 1.

I型クリオグロブリン血症の臨床像

左足趾にアクロシアノーゼと、第I、第II趾に紫斑と出血性痂皮を認める。



図 2. 図1と同一症例. 右第IV指に浸潤を伴う紅斑を認める。



図 3. II型混合型(IgM-IgG)の臀部の臨床像
浸潤のある粟粒大から母指頭大の紫斑を多数認める。



図 4. I型の足の臨床像

足指、足縁に痂痕を伴った色素沈着、痂皮が認められる。

4. 病理組織像

I型では真皮から皮下組織にかけての血管壁、特に細血管を中心に、血栓の形成がみられる。この部分を拡大すると血管は好酸性に染まる無構造物質により閉塞し、その周囲にリンパ球を中心とした細胞浸潤や、出血がみられることが多い(図5)。II、III型では真皮細小血管にフィブリン様物質の析出と、核破壊を伴う好中球の浸潤と血管内皮の破壊すなわち壊死性血管炎の所見を認める(図6)。蛍光抗体直接法では免疫グロブリンと補体の沈着を真皮乳頭層の毛細血管から真皮中層の血管壁まで比較的幅広く認められる。

5. 病 因

寒冷刺激などにより、血中でクリオグロブリン

がゲル化すると、血液は粘調度を増し、末梢循環障害があらわれ、赤血球の偽凝集によりうっ血状態が続く、ついにはクリオグロブリンの沈殿によって組織壊死や潰瘍をつくるのが推定される。しかし、臨床症状の強さは必ずしもクリオグロブリンの血中濃度と一致せず、0.1~0.6 g/dlで症状が出現する症例や、1.5~1.8 g/lでも無症状のものもある。II、III型ではクリオグロブリンそのものが免疫複合体を形成し、皮膚、腎、末梢神経などに血管炎を生じると考えられる。さらに基礎疾患のあるものでは、病因との複雑な交錯があると推定される。

近年、混合型クリオグロブリン血症では高頻度にHCV抗体が陽性であることが報告³⁾され、

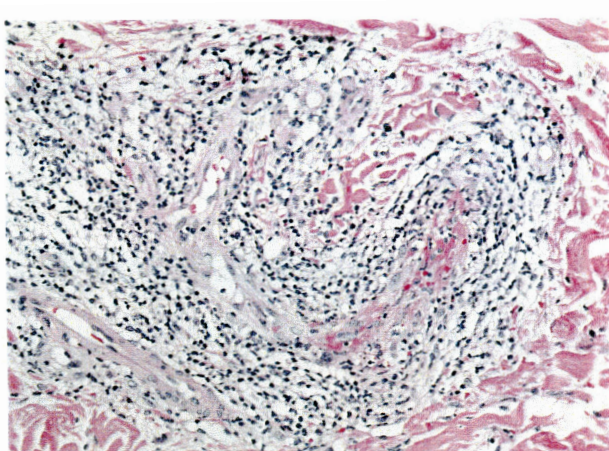


図 5. I 型病理組織像：真皮中層に血栓形成とそれに伴う細胞浸潤が認められる。

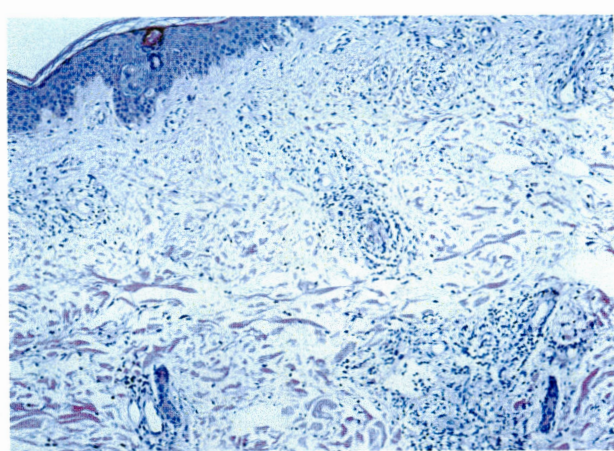


図 6. II 型の病理組織像：真皮上層から中層にかけて細小血管，小血管の中心にフィブリノイド壊死を伴った leukocytoclastic vasculitis の像。

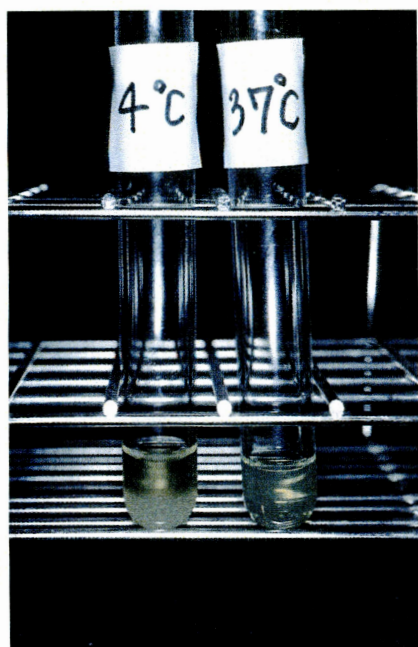


図 7. クリオグロブリンの証明
左 4°C 静置後，右 37°C 下

Agnello ら⁴⁾は II 型患者の沈降物中に HCV 抗体と HCV-RNA，単クローン性リウマチ因子の存在を確認している。HCV 肝炎が本症を引き起こす機序は明らかでないが，HCV ウイルスが抗原となり，持続的に肝内クッパー細胞で IL-6 の産生が亢進し，形質細胞，B 細胞の増殖が IgG 抗体の産生を促し，この自己 IgG に対して IgM リウマチ因子が産生され，低温下に親和性を増し，免疫複合体が形成されると推定される。

6. 検査

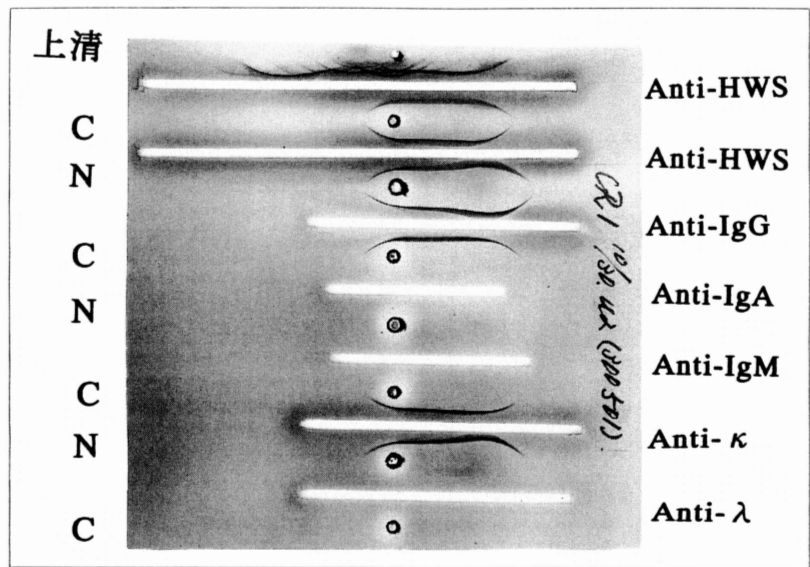
クリオグロブリンを検出することが第一である。37°C に温めた注射器で採血用試験管に血液を

採り，保温凝血させて血清を分離する。採取した血清は 4°C に静置する。クリオグロブリンがあれば血清は白い沈殿を生じ，寒天状ゲルとなる(図 7)。要する時間は 24～72 時間である。しかし，遅れて 1 週間後にみとめられる場合もある。I 型は 5 mg/dl 以上の濃度が多く，II，III 型(混合型)は 1 mg/dl 以下の場合が多い。沈殿物は 37°C の温水中に放置し，完全に溶解することを確認する(図 7)。完全に溶解しない場合は，クリオグロブリン以外のものが混在している可能性があるが，クリオグロブリンは pH 依存性(pH 5 以下，pH 8 以上では沈殿しない)を示すので，pH を調節してみるのも一法である。クリオグロブリンを確認したら，量(クリオクリット)と免疫電気泳動によって性状を検索する(図 8)。その他，心電図，胸部 X 線，眼底所見などを検査し，I 型では血清蛋白の電気泳動，血中，尿中 M 蛋白の有無，X 線上の骨透亮像などの多発性骨髄腫の有無の検索が重要である。II 型，III 型では蛋白尿，血尿などの尿所見の検討と，貧血の有無，免疫グロブリンの増加，補体価(CH 50)の低下，免疫複合体の検索なども重要である。II，III 型では症状と無関係に血清補体価が低下することがある。これはクリオグロブリンの本態の免疫複合体が，採血後に温度低下により，補体の活性化経路を活性化させるためである(抗補体性)。またリウマチ因子陽性の有無も確かめる。SLE，シェーグレン症候群などの基礎疾患検索のための特異抗体も測定する。また肝機能障害

図 8.

クリオグロブリンの免疫電気泳動：抗 κ 型 chain と抗 IgG 部分にバンドを認める(図 4 と同一症例).

C：クリオグロブリン精製物
N：2 ME 処理後クリオグロブリン



がなくとも、血清中 C 型肝炎抗体は必ず測定し、陰性例では C 型肝炎ウイルス (HCV) RNA の検索も行う。慢性 C 型肝炎に合併する症例はモノクローナル IgM κ とポリクローナル IgG の組み合わせによる II 型クリオグロブリンの頻度が高い⁵⁾。

7. 診断, 鑑別診断

寒冷により、末梢循環障害、出血傾向、壊疽、腎障害の増悪がみられ、上記のように患者血清を採取し、クリオグロブリンを証明すれば診断は確定する。難治性下腿潰瘍がある場合は一応疑う必要がある。寒冷による誘発テスト(氷塊を一定時間皮膚表面にあて、紫斑が誘発されるかをみる)も診断の一助となる⁶⁾。鑑別診断としては、アナフィラクトイド紫斑、高ガンマグロブリン血症性紫斑、単純性紫斑、潰瘍、壊疽をきたす閉塞性動脈硬化症などの閉塞性血管障害との鑑別も重要である。他の寒冷過敏症との鑑別も重要で、クリオフィブリノーゲン血症(後述)では、血漿中にクリオフィブリノーゲンが証明され、寒冷凝集素症候群、寒冷溶血素症候群ではそれぞれ血清中に寒冷凝集素、寒冷溶血素が認められる。その他、レイノー症状を伴う膠原病などは、基礎疾患としての存在も含めて鑑別を要する。

8. 治療と予後

I 型は現疾患の治療を要する。特にクロラムブシル、シクロフォスファミドの化学療法が主体で

ある。副腎皮質ステロイドの内服も必要なことが多い。潰瘍治癒遷延例、多臓器塞栓症状がある場合は、血漿交換も考慮する。その他、 γ -グロブリン大量療法⁷⁾や低アレルギー性食事に基づいた低抗原含有食事療法⁸⁾などもある。II 型、III 型でも基礎疾患の治療が重要で、慢性 C 型肝炎ではインターフェロン α が皮膚症状にも有効という報告⁹⁾がある。副腎皮質ステロイド内服、DDS、シクロフォスファミドなども単独あるいは併用する。生活指導として、寒冷曝露や長時間起立労働などの悪化因子の回避も必要である。

クリオグロブリン血症の予後を大きく左右する因子として腎障害が挙げられる。これはクリオグロブリンの腎糸球体への沈着によるもので、半数以上の患者に出現し、診断確定 5 年以内に発症することが多い¹⁰⁾。I 型では皮膚症状も重篤で、臓器障害も多く、造血系悪性腫瘍も合併するため予後が悪い。II、III 型では皮膚症状の再燃は繰り返すものの、生命予後は一般に悪くないが、あくまでも合併症次第ということになる。

クリオフィブリノーゲン血症

1. 疾患概念

クリオフィブリノーゲン血症とは、血漿中にみられる異常蛋白のクリオフィブリノーゲンが血中に増加した病態で、寒冷過敏症として、手足のしびれ、アクロチアノーゼ、レイノー症状などの多

様な症状を呈する。本症は原発性(本態性, 特発性)と続発性に分類され, 原発性は基礎疾患のない場合であり, まれである。続発性は悪性腫瘍, 感染症, 膠原病, 血管性病変など基礎疾患に伴って発症するもので, こちらの方が頻度が高い。

2. 臨床症状

寒冷により生じる紫斑, 寒冷蕁麻疹, レイノー症状, livedo reticularis などがみられるが, 下腿潰瘍がみられた報告¹¹⁾もある。柿沼ら¹²⁾は本邦報告 20 例をまとめて, 皮膚症状ではやはり下腿潰瘍が, 原因疾患としては血管性病変が多いことを報告している。現在のところ症状の有無, 症状の軽重とクリオフィブリノーゲンの量は関係ないといわれているが, クリオフィブリノーゲンが生成されれば, 血流うっ滞, 血栓症状がみられると推定され, 指趾切断に至った症例¹³⁾や, 足背に多発潰瘍を呈した症例¹⁴⁾, leukocytoclastic vasculitis をきたした症例¹⁵⁾も報告されている。

3. 病理組織像

クリオフィブリノーゲン血症の病理組織所見に特有な病変がみられるという報告はなく, 真皮上層から皮下組織の血栓形成と, 出血, ヘモジデリン沈着が報告されている。クリオグロブリン血症も合併すれば, leukocytoclastic vasculitis も認められる。

4. 病 因

クリオフィブリノーゲンの本態は血液凝固に関与するフィブリノーゲンからフィブリンへの変換の過程に生じる寒冷で凝固するクリオ蛋白である。クリオフィブリノーゲンは蛋白分解酵素であるトロンビンによってフィブリノーゲンがフィブリンに転化する際に生じた中間産物で, これが生じるということは生体内にトロンビンが生成されていること, つまり血管内凝固亢進があると推定される。従って, 血栓を生じるのが当然であるが, 一方では凝固因子と複合体を作り, 凝固因子を抑制する働きもあるとされる。そのため生じる病態は寒冷に対する抵抗力の減弱であり, さらに血栓, 出血など血液凝固亢進に関する症状で, 慢性血管

内凝固症候群が特徴的である。

クリオフィブリノーゲンは血漿交換の際に排出される cryogel の研究から, その構造が解明されつつあり, EDA(Extra Domain A)陽性のフィブロネクチンとフィブリノーゲンおよび免疫グロブリン, 免疫複合体などの集合体であることが判明している¹⁶⁾。

5. 検 査

クリオフィブリノーゲンの検出には, クエン酸ナトリウムなど適当な抗凝固剤処理した血液から, 血漿分離まですべて 37°C 加温下で施行する必要があるため, 手技の問題で検出率が低くなる可能性がある。

6. 診断, 鑑別診断

基礎疾患があり, 下肢に循環障害, 血栓, 潰瘍を伴う症例で, 寒冷で増悪する傾向があればクリオ蛋白血症を疑う。次に血漿中のフィブリノーゲンを確認すれば本症と診断できる。基礎疾患を除外すれば原発性クリオフィブリノーゲン血症と診断する。クリオグロブリン血症の合併の報告¹³⁾は少ないが, 上述したように検出手技の問題で報告が少ない可能性もある。HCV の存在でクリオフィブリノーゲン血症を生じる可能性も報告¹⁴⁾され, 今後症例報告が増加する可能性も推定される。

7. 治療と予後

寒冷から身を守る生活指導が重要であり, ヘパリン¹⁷⁾やワーファリンなどの抗凝固剤投与は有効である。また副腎皮質ステロイドや蛋白同化ステロイド(スタノゾロール)¹⁸⁾の有効例も報告されている。その他基礎疾患に応じた治療が望まれる。予後は基礎疾患の重症度に左右され, 血管内凝固亢進による出血, 血栓形成の著明な例は予後不良である。感染症などが基礎疾患であれば, その症状が改善すれば予後良好といわれている。

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) Cohen SJ et al : cutaneous manifestations of cryoglobulinemia : clinical and histopathologic study of seventy-two patients. *J Am Acad Dermatol*, 25 : 21-27, 1991.
 - 3) Pasual Met al : Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II. *J Infec Dis*, 162 : 569-570, 1990.
 - 4) Agnello V et al : A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Eng J Med*, 327 : 1490-1495, 1992.
 - 5) Daoud MS et al : Chronic hepatitis C, cryoglobulinemia, and cutaneous necrotizing vasculitis. *J Am Acad Dermatol*, 34 : 219-223, 1996.
 - 6) 浅井俊弥 : 血漿蛋白異常と血管炎. *MB Derma*, No 16 : 69-73, 1998.
 - 7) Boom BW et al : severe leukocytoclastic vasculitis of the skin in a patient with essential mixed cryoglobulinemia treated with high-dose γ -globulin intravenously. *Arch Dermatol*, 124 : 1550-1553, 1988.
 - 8) Ferri C et al : low-antigen-content diet in the treatment of patients with mixed cryoglobulinemia. *Am J Med*, 87 : 519-524, 1989.
 - 9) Misiani R et al : Interferon alfa-2 a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *N Eng J Med*, 330 : 751-756, 1994.
 - 10) Davis MDP and Daniel Su WP : cryoglobulinemia : recent findings in cutaneous and extracutaneous manifestations. *Int J Dermatol*, 35 : 240-248, 1996.
 - 11) 斎田俊明ほか : 下腿潰瘍を伴ったクリオフィブリノーゲン血症. *皮膚臨床*, 16 : 947-957, 1974.
 - 12) 柿沼美和ほか : クリオフィブリノーゲン血症の1例. *皮膚臨床*, 41 : 2043-2045, 1999.
 - 13) 橋本慶子ほか : 指趾切断に至ったクリオフィブリノーゲン, クリオグロブリン血症の1例. *臨皮*, 51 : 1033-1036, 1997.
 - 14) 高山かおるほか : 抗C型肝炎ウイルス抗体陽性患者に見られたクリオフィブリノーゲン血症. *臨皮*, 52 : 261-263, 1998.
 - 15) 竹尾直子ほか : leukocytoclastic vasculitisを伴った二次性クリオフィブリノーゲン血症. *西日皮膚*, 60 : 160-164, 1998.
 - 16) 坂下栄治ほか : Cryofiltrationの選択的物質除去におけるEDA(+)フィブロンネクチンの役割. *人工臓器*, 23 : 511-517, 1994.
 - 17) Zouboulis CC et al : Intravascular coagulation necrosis of the skin associated with cryofibrinogenemia, diabetes mellitus, and cardiolipin autoantibodies. *J Am Acad Dermatol*, 25 : 882-888, 1991.
 - 18) Kirsner RS et al : Stanazolol causes rapid pain relief and healing of cutaneous ulcers caused by cryofibrinogenemia. *J Am Acad Dermatol*, 28 : 71-74, 1993.