

ステロイド内服とクリオフィルトレーション併用が奏効した本態性クリオグロブリン血症による急性腎不全の1例

和田庸子^{*1,2} 佐伯敬子^{*1} 宮村祥二 大澤 豊^{*2}
上野光博 西 慎一^{*3} 荒川正昭^{*2}

Successful treatment of acute renal failure in a patient with essential mixed cryoglobulinemia using prednisolone and cryofiltration

Yoko WADA^{*1,2}, Takako SAEKI^{*1}, Shoji MIYAMURA, Yutaka OSAWA^{*2},
Mitsuhiko UENO, Shin-ichi NISHI^{*3}, and Masaaki ARAKAWA^{*2}

*¹ Division of Nephrology and Rheumatology, Nagaoka Red Cross Hospital,

*² Department of Internal Medicine II, *³ Blood Purification Center,

Niigata University School of Medicine, Niigata, Japan

We report a case of acute renal failure associated with cryoglobulinemic glomerulonephritis. The patient, a 49-year-old woman, was referred to our hospital because of acute nephritic syndrome. After admission, she developed oliguria, and hemodialysis was instituted. Renal biopsy was performed and the specimens showed moderate endocapillary proliferation, large deposits filling the capillary lumen ("intraluminal thrombi"), and a double-contoured appearance, which are typical morphologic features of cryoglobulinemic glomerulonephritis. Immunoelectrophoresis showed a monoclonal increase of IgM κ . On the basis of these findings, we diagnosed type II essential mixed cryoglobulinemia. Cryofiltration was performed with oral administration of prednisolone. Following the start of therapy, the patient's renal function gradually improved. Because of severe hypoproteinemia, cryofiltration was discontinued after three sessions. However, renal function recovered and was maintained with prednisolone only. This case shows that acute oliguric renal failure caused by cryoglobulinemic glomerulonephritis can be reversible if immunosuppressive therapy, together with plasmapheresis in more severe cases, is instituted promptly.

Jpn J Nephrol 1999; 41: 29-33.

Key words : type II mixed cryoglobulinemia, acute renal failure, cryofiltration, prednisolone

はじめに

加えて報告する。

症例

クリオグロブリン血症において、腎障害は主要な臨床症状の一つである。多くは慢性の経過を示すが、ときに急性腎炎の形式で発症する。今回われわれは、急性腎不全を呈して血液透析を受けたが、ステロイドの内服とクリオフィルトレーション(血漿冷却濾過法)の併用により血液透析を離脱したII型本態性クリオグロブリン血症の1症例を経験したので、その組織像および治療について文献的考察を

患者：49歳、女性、会社員

主訴：顔面、両下腿浮腫

既往歴：38歳時子宮筋腫にて子宮全摘術

家族歴：父 肺癌、母 高血圧

現病歴：平成2年より高血圧を指摘され、平成7年より

降圧薬を内服していた。また、平成4年より毎年会社検診を受けていたが、尿異常を指摘されたことはなかった。平成8年頃から両下腿の点状出血および手指のレイノー現象が出没するようになり、近医で血液検査を受けたが異常なしと言わされた。平成9年7月に入り、顔面および両下腿に浮腫が出現し、これが徐々に増強したため7月10日近医を受診した。このとき、尿蛋白(3+)、尿潜血(3+)を指摘され、急性腎炎を疑われて7月11日当院に紹介され入院した。

入院時現症：身長154cm、体重61.5kg(普段の体重より6.5kg増加)、体温36.7°C、血圧179/83、脈拍70/分整。顔面および両下腿に浮腫を認め、両下腿に多数の点状

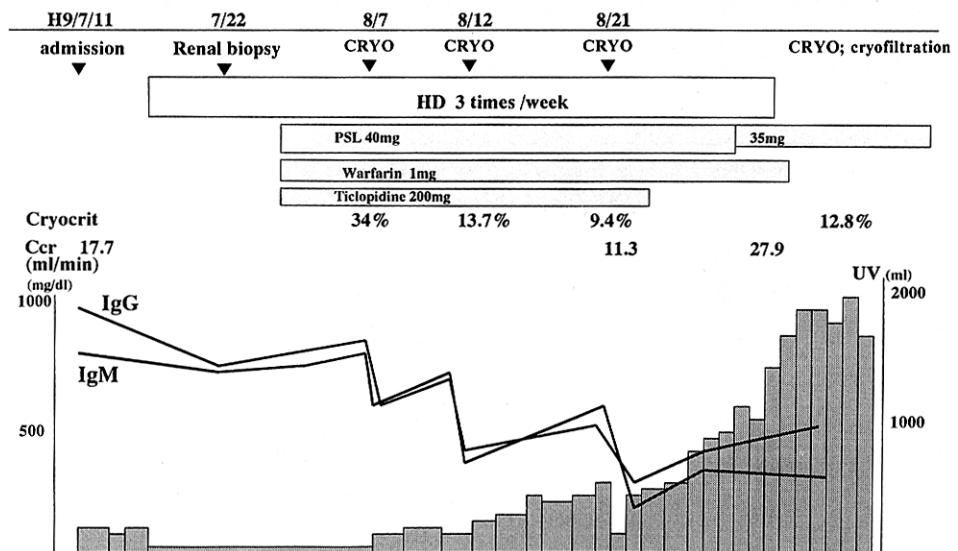
出血斑を認めた。心肺には異常を認めなかった。腹部は平坦、軟で、肝、脾、腎は触知せず、下腹部には手術痕を認めた。神経学的には両足趾にしびれ感を認めたが、ほかは特に異常を認めなかった。

入院時検査成績(Table 1)：末梢血検査では小球性小色素性貧血があり、血液生化学検査では低蛋白血症と腎機能の低下を認めた。血液学検査では高度の低補体血症を認め、RFおよびIgM高値で、クリオグロブリン陽性であった。尿検査では蛋白(4+)、中等度の血尿と顆粒円柱を認めた。

臨床経過(Fig. 1)：入院後利尿薬に反応せず、肺うっ血が悪化したため血液透析を開始した。

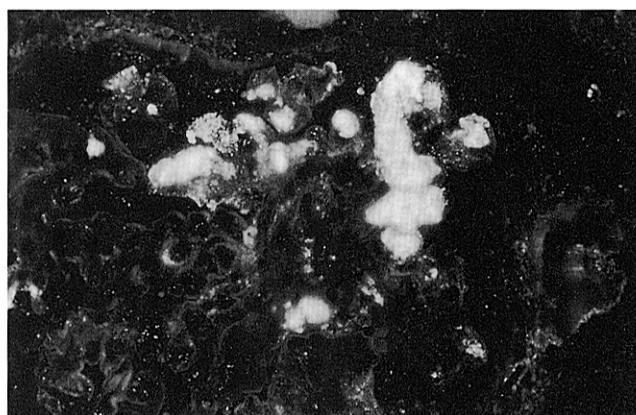
Table 1. Laboratory findings on admission

Peripheral blood		UA	9.1 mg/dl	Urinalysis	Blood gas analysis(room)	
WBC	4,200/mm ³	FBS	104 mg/dl	protein(4+) (572 mg/dl)	pH	7.327
RBC	311×10 ⁶ /mm ³	Coagulation		Occult blood (3+)	PO ₂	66.5 mmHg
Hb	8.3 g/dl	PT	>150	Sugar (-)	PCO ₂	35.0 mmHg
Ht	25.3 %	APTT	22.5 sec	Sed. RBC 20-29/HPF	HCO ₃ ⁻	18.3 mmol/l
Plt	14.3×10 ³ /mm ³	Fbg	441 mg/dl	Granular cast 1-4/HPF	BE	-6.5 mmol/l
Blood chemistry		FDP	5.5 μg/ml	Immunology		
TP	5.7 g/dl			CRP 0.6 mg/dl	STS	(-)
Alb	3.3 g/dl	Na	140 mEq/l	ANA <×20	TPHA	(-)
α ₁	4.5 %	K	5.7 mEq/l	RF 132.4 mg/dl	HBsAg	(-)
α ₂	9.8 %	Cl	113 mEq/l	IgG 947 mg/dl	HCVAb	(-)
β	10.8 %	GOT	25 IU/l	IgA 381 mg/dl	P-ANCA	(-)
γ	16.7 %	GPT	14 IU/l	IgM 752 mg/dl	C-ANCA	(-)
BUN	55.5 mg/dl	ALP	184 IU/l	C3 5 mg/dl		
Cr	2.2 mg/dl	LDH	684 IU/l	C4 1 mg/dl	Cryoglobulin	(+)
		TB	0.3 mg/dl	CH50 <10 U/ml	M protein (IgM-κ type)	
					RF activity (+)	

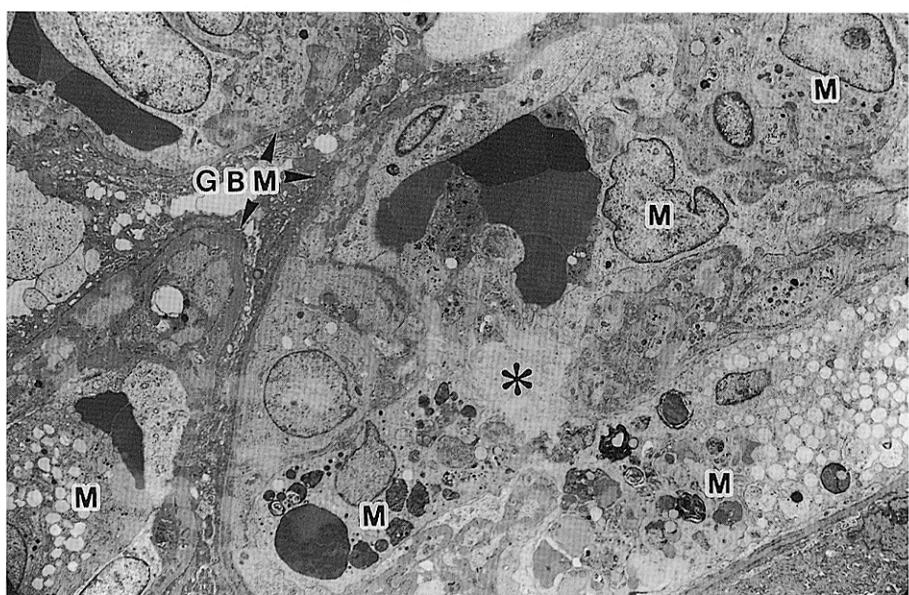


**Fig. 2. Light microscopy**

The picture shows moderate endocapillary cell proliferation, diffuse thickening of the glomerular basement membrane with a double-contoured appearance, and intraluminal thrombi. (PAS stain, $\times 50$)

**Fig. 3. Immunofluorescence microscopy**

There is intense massive staining of deposits that fill the capillary lumen (intraluminal thrombi), associated with segmental staining along the capillary lumen. (IgG, $\times 40$)

**Fig. 4. Electron microscopy**

Numerous infiltration of monocytes is evident in the capillary lumen. ($\times 2,000$)
M : macrophage, * : capillary lumen

腎生検所見 (Fig. 2~4) : 光顕では管内性細胞増殖、中等度のメサンギウム細胞と基質の増殖とともに基底膜の一部から全体にかけて二重化像を認め、管腔内にはフィブリン血栓を多数認めた。また間質には尿細管上皮の変性、扁平化、尿細管周囲に小円形細胞の浸潤を認めた。蛍光抗体法では IgG, IgA, IgM および C3 が管腔内血栓に一致して、また一部係蹄壁に沈着を認めた。電顕では単球が多数浸潤した管内増殖性変化が認められた。浸潤している単球には巨大なライソゾーム顆粒が見られたり、泡沫化している所見も観察された。基底膜には一部 electron dense deposit の存在も認められた。以上より、クリオグロブリン血症性系

球体腎炎と診断した。

患者のクリオグロブリン型分析ではモノクローナル IgM κ 鎖を認め、かつ RF 活性陽性であった。また各種感染症ウイルスおよび自己抗体は陰性、骨髄穿刺も正常骨髓所見で血液疾患も否定されたため、本症例は II 型本態性クリオグロブリン血症と診断した。治療はプレドニゾロン 40 mg およびワーファリン、チクロピジン 200 mg の内服とともに、週 1 回のクリオフィルトレーションを開始した。治療前はほぼ無尿であったが、治療開始後徐々に尿量が増加しクリオクリットおよび IgM も低下した。3 回目のクリオフィルトレーション後、低蛋白血症が進行したた

Table 2. Immunologic data of the case before and after cryofiltration treatment

	1997/8/7		8/12		8/21	
	before	after	before	after	before	after
IgG(mg/dl)	785	552	627	372	491	270
IgM(mg/dl)	732	557	645	310	554	188
IgA(mg/dl)	321	226	225	138	147	84
C3(mg/dl)	6	8	6	6	15	10
C4(mg/dl)	1	1	1	2	2	1
CH50(U/ml)	<10	<10	<10	<10	—	—
RF(mg/dl)	129.6	130.9	129.8	128.8	133.5	117.0
Cryocrit(%)	34	28.9	—	13.7	—	9.4

めクリオフィルトレーションを休止した。しかし尿量はさらに増加し、24時間クレアチニンクリアランスも27.9ml/分と回復したので、導入50日目で血液透析も離脱した。その後もプレドニゾロンと利尿薬の内服を継続し、腎機能、臨床症状とも安定しているが、蛋白尿、血尿は持続している。

考 察

クリオグロブリン血症はその構成分子に基づいて3型に分類される。I型は単クローナル性免疫グロブリンから成り、多発性骨髄腫や原発性マクログロブリン血症などで認められる。II型はポリクローナル抗原とモノクローナル抗体とから成る混合型で、主に多クローナル性IgGとRF活性を有する単クローナル性IgMから構成される。III型も混合型で構成成分はいずれも多クローナル性である。明らかな原疾患を伴わないものは本態性クリオグロブリン血症と呼ばれる^{1~4)}。いずれのタイプでも腎障害は主要な臨床症状の一つであるが、そのなかでも特にII型本態性クリオグロブリン血症は特徴的な糸球体病変を呈することが知られている⁵⁾。

腎障害の臨床像は、D'Amicoら⁶⁾によると蛋白尿単独または血尿を伴って慢性に経過するものが約半数、ネフローゼ症候群、急性糸球体腎炎症候群による発症がそれぞれ20%程度にみられ、本例のように急性腎不全を呈する例は5%以下と稀である。20%程度の症例は年余にわたり寛解と増悪を繰り返すが、末期腎不全に至るのは10%程度で腎機能予後は決して悪くないと考えられている⁷⁾。

病理組織所見は、基本的に膜性増殖性糸球体腎炎に類似の形式をとるが、本症に特徴的な所見として、①単球浸潤を主体とする管内増殖性変化、②基底膜の二重化像、③係蹄壁内腔の管腔内血栓、④中～小動脈の血管炎、の

4つがあげられる⁸⁾。これらは特に腎炎発症の急性期や急性増悪期に顕著であり、症状の寛解とともに管内増殖性変化や管腔内血栓は消失することが知られている⁹⁾。一方で、慢性腎炎の経過を示す例ではこうした所見ははっきりせず、原発性膜性増殖性糸球体腎炎により近い組織像をとるとされる⁹⁾。管外性増殖などの重篤な糸球体病変は稀である。本例の組織所見は、血管炎を除く上記の3つの特徴的所見を主体としており、腎炎発症急性期の典型的な組織像であった。急性腎不全を呈した原因としては、管内性増殖および著しい管腔内血栓による乏血性の機序が考えられた。

治療に関しては、一般的に副腎皮質ステロイド薬(ステロイド)やシクロホスファミドが第一選択とされ¹⁰⁾、血管炎や管内性増殖の改善、クリオグロブリン形成因子である異常な免疫グロブリンの産生抑制などの効果をもたらすと考えられている。近年注目されているHCV感染合併例では、インターフェロンが試みられている¹¹⁾。また、急性腎不全などの重症例では、血漿濾過法の併用が効果的であるとされている^{6,12,13)}。

本例は急性腎不全を呈したため、ステロイド内服に加えてクリオフィルトレーションを併用した。クリオフィルトレーションは二重濾過血漿交換の1変法であり、二重濾過血漿交換装置に血漿冷却用のコイルをつないで比較的簡便に行うことができる。二重濾過血漿交換と異なり、血漿を冷却することによって免疫グロブリンやフィブリノーゲンなどの複合体であるクリオゲルを形成させ、効率よく病原物質を除去することが可能となる¹⁴⁾。欠点としては、血漿成分分画器にpore sizeの大きな膜を用いるために著明な低蛋白血症となる場合があること、また、本症例では認めなかったがリバウンド現象の出現などがあげられる。文献的には週1～3回のクリオフィルトレーションを数カ月以上の長期にわたって行うという報告が多かったが、本症例

では低蛋白血症によるクリオフィルトレーションの中止後も、ステロイド内服のみで免疫グロブリンおよびクリオクリットは低値を維持し、腎機能も順調に回復した。また、クリオフィルトレーションの施行前後で IgG, IgA, IgM, C3, C4, CH50, RF およびクリオクリット値を測定したところ、免疫グロブリンは明らかに低下しており、クリオクリットについても低下傾向であった(Table 2)。クリオフィルトレーションはクリオグロブリン、あるいはその構成分子である免疫グロブリンを選択的にかつ短期間で大量に除去することが可能であり、本症例でも急性期に免疫抑制薬と併用したことによって、不可逆的な腎障害を防ぐ一助となったものと考えられた。

クリオグロブリン血症に伴って本症例のように重篤な腎症状を呈する症例は、時期を逸せずに適切な治療を選択することにより腎機能回復が可能である。早期診断および積極的な治療が望まれる。

まとめ

II型本態性クリオグロブリン血症に伴う急性腎不全を経験した。本例はステロイド内服とクリオフィルトレーションの併用により、腎機能が回復して血液透析を離脱することができた。本例のように急速に腎機能の悪化する症例では、迅速に診断して、かつ積極的に治療を行うべきであると考えられた。

なお、本論文の要旨は第 101 回日本内科学会信越地方会(1997 年 11 月)において発表した。

文 献

1. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. Am J Med 1974; 57: 775-788.
2. 杉崎徹三. クリオグロブリン血症. 別冊日本臨牀 領域別症例群. 1997; 17: 310-313.
3. 遠藤雄三. クリオグロブリンの寒冷沈澱機序と機能. 腎と透析 1993; 35: 233-237.
4. 岩崎 剛, 堀下栄三. クリオグロブリン血症. 日本臨牀 1995; 53: 736-740.
5. D'Amico G, Golasanti G, Ferrario F, Sinico RA. Renal involvement in essential mixed cryoglobulinemia. Kidney Int 1989; 35: 1004-1014.
6. D'Amico G, Fornasieri A. Cryoglobulinemic glomerulonephritis: A membranoproliferative glomerulonephritis induced by hepatitis C virus. Am J Kidney Dis 1995; 25: 361-369.
7. Tarantino A, Campise M, Banfi G, Confalonieri R, Bucci A, Montoli A, Colasanti G, Damilano I, D'Amico G, Minetti L, Ponticelli C. Long-term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis. Kidney Int 1995; 47: 618-623.
8. Fornasieri A, D'Amico G. Type II mixed cryoglobulinemia, hepatitis C virus infection, and glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 25-30.
9. 香取秀幸, 山田 明, 原 茂子, 小椋陽介. クリオグロブリン血症にみられる腎障害. 腎と透析 1993; 35: 238-243.
10. Tavoni A, Mosca M, Ferri C, Moriconi L, Civita LL, Fombardini F, Bombardieri S. Guidelines for the management of essential mixed cryoglobulinemia. Clin Exp Rheum 1995; 19: 191-195.
11. Treichel U, Wandel E, Gerken G, Dienes HP, Meyer zum Buschenfelde KH. HCV-associated cryoglobulinemia presenting with vasculitis, hepatitis, and glomerulonephritis -A therapeutic dilemma. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 1168-1171.
12. Siami GA, Siami FS, Ferguson P, Stone WJ, Zborowski M. Cryofiltration apheresis for treatment of cryoglobulinemia associated with hepatitis C. ASAIO J 1995; 41: 315-318.
13. Ferri C, Moriconi L, Gremignai G, Migliorini P, Paleologo G, Fosella PV, Bombardieri S. Treatment of renal involvement in mixed cryoglobulinemia with prolonged plasma exchange. Nephron 1986; 43: 246-251.
14. 川村明夫. 冷却濾過. 阿岸鉄三編, 血液浄化療法. 東京: 医学書院, 1996: 33-39.

□本号8~13頁に掲載した下記論文は、査読の段階で査読者よりコメントがありました。そこで、編集委員会から依頼した、査読者の質問および著者の回答を掲載いたします。

著者名：沼田美和子（東京慈恵会医科大学内科学2）

論文タイトル：**Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis 症例における Lean Body Mass と血中 Insulin-like Growth Factor-1 濃度の関連性に関する研究**

Letter to the Editors

2種のX線エネルギーによりDXAは骨組織と軟部組織を識別測定しますが、腹腔内貯留水は、軟部組織として測定されるようです。さらにDXAは、除脂肪体重当たりの全体液量が一定で73.2%であるとして、識別した軟部組織量からlean body mass(LBM)を計算します。しかも透析患者としての体内貯留の水分は主に間質液(ISF)に分布し、ISFが過剰水分のbufferとして役割し、細胞内液量、血漿量の増加を最小限に抑えると考えます。ですから、たとえ透析液排液直後であっても、PD患者におけるDXA法からのLBM相当値にはまだ議論の余地があると考えます。

以上の論点から、本論文中の「…心胸比や血圧、浮腫など臨床所見から全例とも至適体液量に正されており、求められたLBM値は体蛋白量を反映するものと考える…」のは、大きな疑問が存在しないでしょうか。しかも、時間の経過した測定2ポイント間での除水量や透析量の有意差検定もないうえで、「DXA法によるLBMの測定は、2回とも透析液を貯留した同一条件下で施行しており…、LBM値の比較は可能であると判断…」にも、問題があると思います。この解決にはDXA法は明らかに無効であり、もしCAPD患者の体内水分分布を論じるには、別のトレーサー法からの結果と照らし合わせたうえで論ずるべきと考えます。いかがお考えでしょうか。

また、「本研究では、対象症例において、…低栄養状態は認められなかった」わけで、測定IGF-1値も全例が正常値範囲内ですが、IGF-1値に日内変動や性差もなく、年齢による変化が存在したとしても、正常値範囲内のIGF-1値と、上述の異議ある% Δ LBM/m値の一部分に相関関係を認めたことは、どのような意義をお考えでありますか。実際われわれのグループでも、同じ患者での注入状態と1日排液状態での、LBM相当値は約10%前後の相違を認めました。それでLBM測定では1日中腹腔内空にして行い、同様にIGF-1値も測定しましたが、全く相関関係は認めませんでした。もちろん36カ月未満およびそれ以上の分類は行いませんでした。正常範囲内のIGF-1値の変動には意味があるのでしょうか。基本的な質問で恐縮ですが、ご教示をお願い致します。

連絡先：〒113-0021 東京都文京区本駒込1-7-15
日本医科大学腎クリニック 河邊満彦
TEL 03-3821-1601 FAX 03-3821-1919

Answer from the Author

河邊先生のご質問にお答えいたします。まず、ご質問の第一点目は、PD患者においてはDXA法では、透析液、過剰体内水分を軟部組織として測定してしまうため、本法でlean body mass(LBM)を測定するには、議論の余地があるのではないかというものでした。確かに先生がご指摘になりましたように、DXA法では過剰体液、液体成分を軟部組織として測定します。われわれも、血液透析患者の透析の前後においてDXAを用いてtotal tissue(TT), LBM, total fat mass(TFM), bone mineral content(BMC)の測定を行い、TFM, BMCは除水前後における変化は認められませんでしたが、TTとLBMでは除水の前後で有意差が認められたことを報告しております¹⁾。したがって、透析患者のLBM評価にDXAを用いる場合には、過剰水分が排除された状態であることが必要であると考えます。

しかしながら、今回の検討では、LBM値はすべて絶対値ではなく変化率、すなわち相対値として捉えました。よって、臨床所見、測定時の条件が同一であれば、その評価に支障が生じるとは思われません。

第二点目は、正常値の範囲内でのIGF-1と、LBM変化率との関係にどんな意味があるのかというご質問でした。ご指摘のように本検討ではIGF-1値は異常値を示しませんでした。これは、第1回目のLBM測定時に低栄養がなかったことを示唆していると考えられます。このような低栄養のない、透析導入後36カ月未満のCAPD患者においてIGF-1値とLBM変化率が正の相関をしていたという事実を述べることが本論文の主旨であります。

以上、先生のご質問にお答え致しました。

文 献

1. Numata M, Yamamoto H, Nakayama M, Kubo H, Takahashi H, Osaka N, Kawaguchi Y, Hosoya T. Measurement of Lean Body Mass with Dual Energy X-ray Absorptiometry in Dialysis Patients and Its Pitfall. *Nephron*: (in press)

連絡先：〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8

東京慈恵会医科大学内科学2 沼田美和子

TEL 03-3433-1111 内線3221, 3222

FAX 03-3433-4297