C型慢性肝疾患に伴うクリオグロブリン血症及び
M蛋白血症に関する検討

折田 真優 奥瀬 千晃 四柳 宏
鈴木 通博 伊東 文生

（受付：平成16年10月13日）

抄録
C型慢性肝疾患に伴うクリオグロブリン血症およびM蛋白血症に関して検討を行った。C型慢性肝疾患患者183名中クリオグロブリン陽性の症例は91例（50%）であった。肝硬変、肝細胞癌例におけるクリオグロブリン陽性率は、慢性肝炎よりも高かった。しかしながら皮疹・関節痛などの症状が見られた症例はなく、尿蛋白・尿潜血もクリオグロブリンの有無との関連は認められなかった。クリオグロブリン陽性例は陰性例に比較して血清HCV RNA量が少なく、血清補体価の低下、血清リウマトイド因子の増加が認められた。M蛋白血症はクリオグロブリン陽性の2例（4%）、陰性の1例（5%）に認められた。クリオグロブリン陽性の2例はいずれもIgM-κ型のM蛋白が検出され、リウマトイド因子は著しい高値を示していた。また、クリオグロブリン血症に関連する臨床症状が認められた。これらの検討から、C型慢性肝疾患においてクリオグロブリン血症は高頻度に認められることが判明した。また、クリオグロブリン陽性例におけるM蛋白血症は、クリオグロブリンの産生が過剰に起こる際に合併する可能性があると考えられた。

索引用語
C型慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌、クリオグロブリン、M蛋白

緒 言
C型慢性肝炎には数々の肝外合併症を伴うことが知られている1-3）。中でもクリオグロブリン血症は膜性増殖性系球体腎炎の合併を伴うこともあり、早くから知られている合併症である4-7）。我々もC型慢性肝炎におけるクリオグロブリン血症の合併をこれまで報告してきた8）。しかしながら肝硬変・肝細胞癌といった進行慢性肝疾患におけるクリオグロブリンの合併に関しては、十分な検討は行われていなかった。

C型慢性肝炎におけるクリオグロブリン血症は、主としてBrouet分類でII型に属する。即ちリウマトイド因子活性を有するモノクローナルIgM抗体とポリクローナルIgG抗体を構成成分に持つことがわかる8-9）。従ってクリオグロブリン血症合併C型慢性肝炎の症例には、M蛋白血症を有する症例が存在し、特有の臨床像を有する可能性がある。しかし本邦ではこうした観点からの検討は我々の調べた限り行われていない。

そこで、C型慢性肝疾患患者を対象としてクリオグロブリン血症及びM蛋白の合併に関する前向き検討を行った。
対象と方法

聖マリアンナ医科大学消化器・肝臓内科に2003年に入院したC型慢性肝炎患者、及び著者らの外来を受診したC型慢性肝炎患者を対象に前向き検討を行った。内訳は慢性肝炎103例、肝硬変39例、肝細胞癌41例である。慢性肝炎と肝硬変の鑑別は、池田らによる判別式を用いて行った。また、肝細胞癌の診断は画像診断及び腫瘍マーカーの値から行った。なお、自己免疫性肝炎、慢性結核ウマチの合併例は検討から除いた。

ウイルスサブタイプ（EIA法）、HCV RNA量（アノプリコア-M法）、血清補体価、リウマトイド因子、抗核抗体を測定し、クロンゴロブリンの検出を行った。また、クロンゴロブリン陽性の50例、陰性的21例に対して、血清蛋白免疫電気泳動によるM蛋白の検出を行った。

クロンゴロブリンの検出は、採血後37℃で遠心分離した血清を試験管に移し、4℃に静置して行った。クロンゴロブリンの析出後は、試験管を37℃で加熱し、析出物が溶解することを確認した。

クロンゴロブリン陽性例と陰性例の比較はMann Whitney U test、Unpaired t test、Fisher’s exact test、Chi square testを用いて行った。

結　果

①クロンゴロブリンの陽性率（表1）

クロンゴロブリンの陽性率を（表1）に示す。C型慢性肝炎患者183名中クロンゴロブリン陽性の症例は91例（50％）であった。慢性肝炎、肝硬変、肝硬変合併肝細胞癌での陽性率はそれぞれ36％（103例中37例）、67％（39例中26例）、68％（41例中28例）であり、進展例にクロンゴロブリン検出の合併が多かった。ただし、肝硬変と肝硬変合併肝細胞癌の間ではクロンゴロブリン陽性率に差を認めなかった（p=0.88）。

②クロンゴロブリン陽性例と陰性例における臨床症状・尿蛋白所見（表2）

クロンゴロブリン陽性例と陰性例とは、臨床所見を調べた。皮疹、関節痛を認めた例は、陽性例、陰性例ともになかなかった。蛋白尿あるいは血尿を認めた症例は、慢性肝炎17％（クロンゴロブリン陽性群31例中5例：16％、クロンゴロブリン陰性群58例中10例：17％）、肝硬変24％（クロンゴロブリン陽性群25例中7例：28％、クロンゴロブリン陰性群12例中2例：17％）、肝細胞癌32％（クロンゴロブリン陽性群8例中：29％、クロンゴロブリン陰性群13例中6例：46％）、と病期の進展と共に蛋白尿・血尿の頻度は上昇する傾向は認められたものの、クロンゴロブリン血症との相関は見られなかった。

| Table 1. Prevalence of Cryoglobulinemia in Chronic Hepatitis C |
|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------|
|                   | Chronic Hepatitis | Liver Cirrhosis | Hepatocellular Carcinoma | Total |
| Cryoglobulin positive | 37 (30%) | 26 (67%) | 28 (68%) | 91 (50%) |
| Cryoglobulin negative | 66 (64%) | 13 (33%) | 13 (32%) | 92 (50%) |
| Total | 103 | 39 | 41 | 183 |

Table 2. Symptoms and Urinalysis of cryoglobulin-positive and -negative Patients with Chronic Hepatitis C

<table>
<thead>
<tr>
<th>Cryoglobulin Positive</th>
<th>CH</th>
<th>LC</th>
<th>HCC</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Number of patients</td>
<td>31</td>
<td>25</td>
<td>28</td>
</tr>
<tr>
<td>Skin eruption or arthralgia</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>Proteinuria</td>
<td>5 (16%)</td>
<td>3 (12%)</td>
<td>3 (11%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Hematuria</td>
<td>3 (10%)</td>
<td>6 (24%)</td>
<td>5 (18%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Proteinuria or hematuria</td>
<td>5 (16%)</td>
<td>7 (28%)</td>
<td>8 (29%)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Cryoglobulin Negative</th>
<th>CH</th>
<th>LC</th>
<th>HCC</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Number of patients</td>
<td>58</td>
<td>12</td>
<td>13</td>
</tr>
<tr>
<td>Skin eruption or arthralgia</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>Proteinuria</td>
<td>4 (7%)</td>
<td>2 (17%)</td>
<td>6 (46%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Hematuria</td>
<td>7 (12%)</td>
<td>2 (17%)</td>
<td>1 (8%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Proteinuria or hematuria</td>
<td>10 (17%)</td>
<td>2 (17%)</td>
<td>6 (46%)</td>
</tr>
</tbody>
</table>
③ クリオグラブリン陽性例と陰性例における C 型肝炎ウイルスマーカー（表 3）

クリオグラブリン陽性例と陰性例との間で C 型肝炎ウイルスマーカーを比較した。HCV-RNA 阳性例はクリオグラブリン陽性例で平均 443±87 KIU/ml、陰性例で 772±619 KIU/ml であり、クリオグラブリン陽性例は HCV RNA 量が少なかった。また、HCV セロタイプは、クリオグラブリン陽性例ではグループ 1: 40 例（77%）、グループ 2: 12 例（23%）、クリオグラブリン陰性例ではグループ 1: 42 例（86%）、グループ 2: 7 例（14%）であり、クリオグラブリンと C 型肝炎ウイルスセロタイプとの間には関連がみられなかった。

④ クリオグラブリン陽性例と陰性例における血清免疫マーカー（表 4）

クリオグラブリン陽性例と陰性例との間で抗核抗体陽性率、血清ブドウ糖、リウマトイド因子を比較した。抗核抗体陽性（40 倍以上）は、クリオグラブリン陽性例 14%（91 例中 13 例）、陰性例 7%（92 例中 6 例）であり、両群間には差は認められなかった。低血清ブドウ糖（CH50<20）の割合は、クリオグラブリン陽性例 32%（91 例中 29 例）、陰性例 18%（92 例中 17 例）であり、クリオグラブリン陽性群で多かった。また、リウマトイド因子陽性（50 以上）は、クリオグラブリン陽性例 19%（91 例中 17 例）、陰性例 2%（92 例中 2 例）であり、クリオグラブリン陽性群で多かった。

⑤ 血清 M 蛋白陽性例の解析（表 5）

M 蛋白はクリオグラブリン陽性例の 4%（50 例中 2 例）、クリオグラブリン陰性例の 5%（21 例中 1 例）に認められた。

クリオグラブリン陽性の 2 例の HCV セロタイプは、いずれも 2 であり、多量のリウマトイド因子、IgM の著明な上昇が認められた。M 蛋白は 2 例とも IgM-κ であった。骨髄では形質細胞の腫瘍性増殖は認められなかった。症例 1 では、クリオグラブリン血症が特徴的で皮疹、慢性系球体腎炎で認められ、腎生検の組織像は膜性増殖性系球体腎炎（MPGN）であった。症例 2 では腎生検は行われていないものの、血尿と腎関節痛が認められた。

クリオグラブリン陰性の 1 例は抗核抗体が 1280 倍と上昇していた。M 蛋白は IgG-κ であった。

Table 3. Hepatitis C Viral Markers in Cryoglobulin-positive and -negative Patients with Chronic Hepatitis C

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Cryoglobulin positive</th>
<th>Cryoglobulin negative</th>
<th>P</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>HCV RNA (KIU/ml)</td>
<td>443±87</td>
<td>772±619</td>
<td>0.007*</td>
</tr>
<tr>
<td>HCV Serogroup</td>
<td>40:12</td>
<td>17:7</td>
<td>0.569¹#</td>
</tr>
</tbody>
</table>

* unpaired t test
# chi square test

Table 4. Immunological Markers in Cryoglobulin-positive and -negative patients with Chronic Hepatitis C

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Cryoglobulin positive</th>
<th>Cryoglobulin negative</th>
<th>P</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Antinuclear antibody (≥40x: &lt;40x)</td>
<td>13.78</td>
<td>6.86</td>
<td>0.068*</td>
</tr>
<tr>
<td>CH50 (&lt;20-20)</td>
<td>29.62</td>
<td>17.75</td>
<td>0.046*</td>
</tr>
<tr>
<td>RA test (≥50: &lt;50)</td>
<td>17.74</td>
<td>2.90</td>
<td>0.0002¹#</td>
</tr>
</tbody>
</table>

* chi square test
# Fisher’s exact test

考察

クリオグラブリン血症は C 型慢性肝炎に合併する肝外合併症のうち代表的なものである。クリオグラブリンの検出は、通常試験管法で行われる。今までの報告では C 型慢性肝炎に伴うクリオグラブリン血症の割合は 30% から 40% とされている①-⑩。今回我々の検討による陽性率は、慢性肝炎の症例に限定すると 36% であり、これまでの報告と同程度の頻度である。

肝硬変・肝細胞癌といった進展例においてクリオグラブリンの陽性率が高い理由は現在までのところ不明であるが、C 型肝炎無症候性キャリアでのクリオグラブリン陽性率は慢性肝炎より低いことが判明しており①，肝炎の発症とクリオグラブリン血症の
Table 5. Patients with Monoclonal Gammapathy

<table>
<thead>
<tr>
<th>Case</th>
<th>Age</th>
<th>Sex</th>
<th>Diagnosis</th>
<th>Sero group</th>
<th>HCV RNA (KIU/ml)</th>
<th>M protein</th>
<th>Anti-Nuclear Antibody</th>
<th>RA</th>
<th>IgG/A/M</th>
<th>CH50</th>
<th>Hematuria</th>
<th>complication</th>
<th>Bone Marrow</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1</td>
<td>35</td>
<td>F</td>
<td>Liver Cirrhosis</td>
<td>2</td>
<td>150</td>
<td>IgM−κ</td>
<td>× 80</td>
<td></td>
<td>10830</td>
<td>1095/164/1136</td>
<td>14.8</td>
<td>1+</td>
<td>MPGN</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>71</td>
<td>F</td>
<td>Hepatocellular Carcinoma</td>
<td>2</td>
<td>&lt;1</td>
<td>IgM−κ</td>
<td>&lt;40</td>
<td></td>
<td>20480</td>
<td>1384/535/1155</td>
<td>13.4</td>
<td>2+</td>
<td>Lung ca Joint pain</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>81</td>
<td>F</td>
<td>Hepatocellular Carcinoma</td>
<td>NT</td>
<td>4500</td>
<td>IgG−κ</td>
<td>× 1280</td>
<td>NT</td>
<td>2245/288/95</td>
<td>&lt;10</td>
<td>−</td>
<td>−</td>
<td>NT</td>
</tr>
</tbody>
</table>

NT: not tested
例にクライオクロプリン血症の際に合併する臨床症状が見られることは、生産されるクライオクロプリン量が多量であることを示唆する所見である。

クライオクロプリンの産生が亢進する理由としては、

\[ (12:14) \] の染色体転座により bel-2 と Ig J(H)遺伝子が結合し、Monoclonal IgMを産生するB細胞がアポトーシスを起こしにくくなることが知られている。\(^{23}\) 多発性骨髄腫はC型慢性肝炎での合併率は健常人での合併率と同じであり、両者の間に関連はないとされている。実際、今回の2症例でも骨髄巣形細胞の腫瘍性増殖は認められていない。一方C型慢性肝炎に合併することが知られている悪性リンパ腫にも、\[ (12:14) \] は認められており、興味深い。

我々の2症例におけるHCVは、両症例ともセログループ2 (Genotype 2に相当)であった。これはGenotype 2の症例がmonoclonal gammopathy合併例は多いという報告\(^{24}\)に合致するものである。一方、クライオクロプリン血症の頻度はセログループ1と2との間で差異は認められず、これまでの報告\(^{25}\)とは矛盾するが、今後症例を増やして解析を行うことにより、真実が明らかになるものと思われる。

結 語

①クライオクロプリン血症はC型慢性肝炎患者の50%に認められ、進展慢性肝炎例で多く認められた。陽性例は陰性例と比較してウイルス量が少なく、リウマトイド因子陽性例、血清補体低下例が陽性例で多く認められた。
②クライオクロプリン陽性例の4%にMonoclonal Gammopathyの合併が認められ、クライオクロプリンの産生過剰との関連が考えられた。

文 献

11) Ikeda K, Saitoh S, Kobayashi M, Suzuki Y,


control study. Haematologica 2004; 89: 70–76.


A Study of Cryoglobulinemia and Monoclonal Gammopathy Associated with Chronic Viral Liver Disease C

Mayu Orita, Chiaki Okuse, Hiroshi Yotsuyanagi, Michihiro Suzuki, and Fumio Itoh

We studied cryoglobulinemia and M-proteinemia associated with chronic liver disease C. Cryoglobulin was detected in 93 of 186 (50%) patients with chronic liver disease C. The prevalence of cryoglobulinemia was higher in patients with liver cirrhosis or hepatocellular carcinoma than those with chronic hepatitis. Cryoglobulin-positive patients had lower levels of serum HCV RNA and complement in addition to higher levels of serum rheumatoid factor. M-protein was detected in two (4%) of cryoglobulin-positive and one (5%) of cryoglobulin-negative patients. The two cryoglobulin-positive patients had IgM-κ-type M-protein and remarkably-elevated rheumatoid factor. In addition, clinical symptoms associated with cryoglobulinemia were found. Our study shows that cryoglobulinemia complicates frequently with chronic liver disease C and suggests that M-proteinemia is related to excessive production of cryoglobulin.