

C型慢性肝炎に対するIFN療法後に ネフローゼ症候群を発症した1例

奈良県立医科大学第1内科学教室

山本雄太, 山野 繁, 岩野正之,
椎木英夫, 土肥和紘

A CASE OF NEPHROTIC SYNDROME AFTER ALPHA INTERFERON THERAPY FOR CHRONIC HEPATITIS C

YUTA YAMAMOTO, SHIGERU YAMANO, MASAYUKI IWANO,
HIDEO SHIIKI and KAZUHIRO DOHI

First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received September 2, 1996

Abstract: A 55-year-old female presenting with nephrotic syndrome one month after alpha interferon therapy for chronic hepatitis type C is reported. Leg edema and abdominal fullness appeared 1 month after alpha interferon therapy. Urinalysis revealed 4.8 g/day of proteinuria. Laboratory examinations disclosed hypoalbuminemia (1.9 g/dl), positive for HCV antibody and HCV-RNA. Cryoglobulins could not be found. Light microscopic findings of renal biopsy revealed mild expansion of the mesangial area and spike-like structure along the outer aspect of capillary walls. Immunofluorescent examination of the renal biopsy demonstrated granular staining of IgG along the capillary walls. She was diagnosed as having nephrotic syndrome due to membranous nephropathy. She was treated with oral administration of prednisolone in an initial dosage of 30 mg/day and cyclophosphamide in an initial dosage of 50 mg/day. The therapy was markedly effective for this case.

We discuss the relationship among HCV, interferon, and nephrotic syndrome.

Index Terms

cryoglobulin, HCV, interferon, nephrotic syndrome

はじめに

B型肝炎ウイルス(HBV)感染に伴って膜性腎症などの糸球体病変が発症することが報告されてきた¹⁻⁵⁾。さらに近年では、C型肝炎ウイルス(HCV)感染に関連した糸球体病変も報告されるようになり⁶⁻¹¹⁾、HCV感染に伴うクリオグロブリン血症と糸球体病変との関連が注目されている⁶⁻¹⁰⁾。さらに、慢性活動性肝炎治療のために使用されたインターフェロン(IFN)が蛋白尿や糸球体病変の出現という副作用を有することも報告されるようになって

た¹²⁾。今回著者らは、C型肝炎に対するIFN- α 投与1カ月後にネフローゼ症候群を発症した1例を経験したので、若干の考察を加えて報告する。

症 例

患 者：55歳，女性。

主 訴：下腿浮腫，腹部膨満感。

家族歴：父 胃癌。

既往歴：43歳時に鉄欠乏性貧血を指摘されており，輸血および鉄剤投与を受けた。

現病歴：1992年4月に感冒様症状を主訴に受診した。近医でC型慢性肝炎と診断され、6月2日から11月11日までインターフェロン療法(IFN- α 900万単位、連日投与)を受けた。同年12月20日から下腿浮腫と腹部膨満感が出現し、徐々に増悪した。1993年1月21日から乏尿を自覚したために近医を受診し、低アルブミン血症(Alb 1.9 g/dl)と蛋白尿(4.8 g/日)からネフローゼ症候群と診断された。入院後の腎生検所見から膜性腎症(MN)と診断されてプレドニゾン 40 mg/日の投与を受けたが、ネフローゼ症状が改善しないために当院に紹介された。

入院時身体所見：身長 150 cm. 体重 57 kg. 血圧 130/80 mmHg. 脈拍 78/分、整。結膜に黄疸と貧血を認めない。心音は純で、心雑音を聴取しない。呼吸音は正常肺胞音で、副雑音を聴取しない。腹部は軽度膨満しており、体位変換現象を認めるが、肝・腎・脾を触知しない。両下腿に高度の浮腫に加えて紫斑を認める。神経学的に異常所見はない。

入院時検査成績：検尿では1日尿蛋白量が21.6 g、潜血反応が強陽性、血液学検査では軽度の正球性正色素性貧血および中等度の血小板減少、生化学検査では総ビリルビンとLDHの軽度上昇、血清コリンエステラーゼの軽度低下、および血清総蛋白と血清アルブミンの高度低

Table 1. Laboratory data on admission

Urinalysis		Cl	103 mEq/l
Protein	21.6 g/day	TP	3.8 g/dl
Occult blood	(2+)	Alb	2.4 g/dl
Sediment		Alb	65.7 %
Hyaline cast	5~10 /HPF	α 1-glb	2.9 %
		α 2-glb	8.9 %
Peripheral blood		β -glb	8.5 %
RBC	324×10^4 / μ l	γ -glb	14.0 %
Ht	31.5 %	Ccr	91ml/min
Hb	11.3 g/dl	ICG(15 min)	20.4 %
WCB	6,700 / μ l	Serological test	
Plt	8.6×10^4 / μ l	IgA	180 mg/dl
ESR	10 mm/h	IgG	410 mg/dl
Blood chemistry		IgM	214 mg/dl
T-Bil	1.3 mg/dl	C3	53 mg/dl
GOT	17 IU/l	C4	20 mg/dl
GPT	14 IU/l	CH50	25 U/ml
LDH	584 IU/l	ANA	(-)
ChE	203 IU/l	HBsAg	(-)
T-Chol	193 mg/dl	HCV Ab-II	(+)
TG	97 mg/dl	HCV-RNA	(2+)
BUN	8 mg/dl	Cryoglobulin	(-)
Scr	0.5 mg/dl	TPHA	(-)
Na	142 mEq/l	WaR	(-)
K	3.6 mEq/l	CRP	0.1 mg/dl

HPF : hyper power field

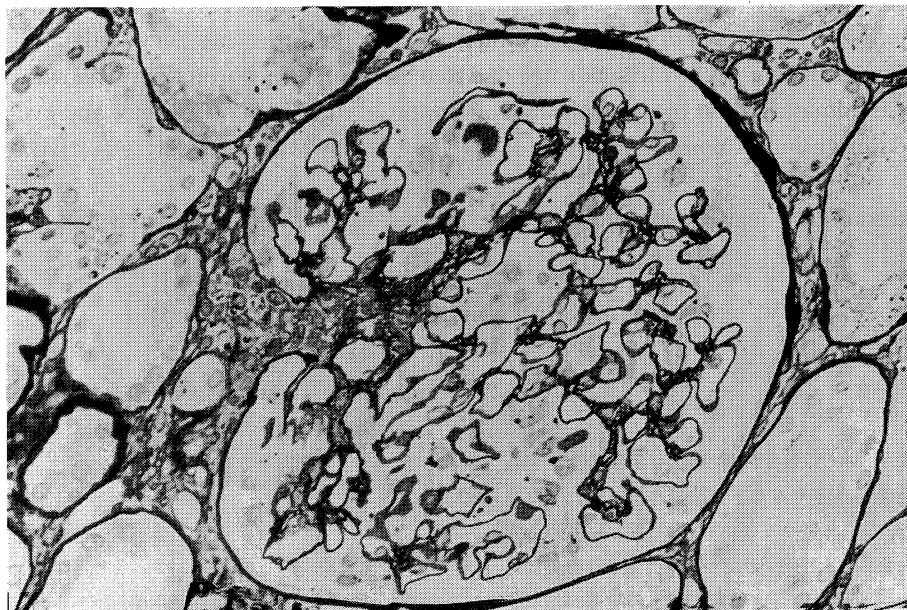


Fig. 1. Light microscopic findings of renal biopsy. A glomerulus reveals mild expansion of mesangial area. There are spike-like structure along the outer aspect of capillary walls (PAM stain, $\times 200$).

下が認められた。腎機能は、クレアチニンクリアランス 91 ml/分、血清クレアチニン 0.5 mg/dl であり、正常範囲にあった。しかし、肝機能は、ICG(15分値)が 20.4%

であり、軽度に低下していた。免疫学的検査では、IgG の高度低下が認められ、第2世代 HCV 抗体が陽性、HCV -RNA が強陽性であったが、HBs 抗原、クリオグロブリン

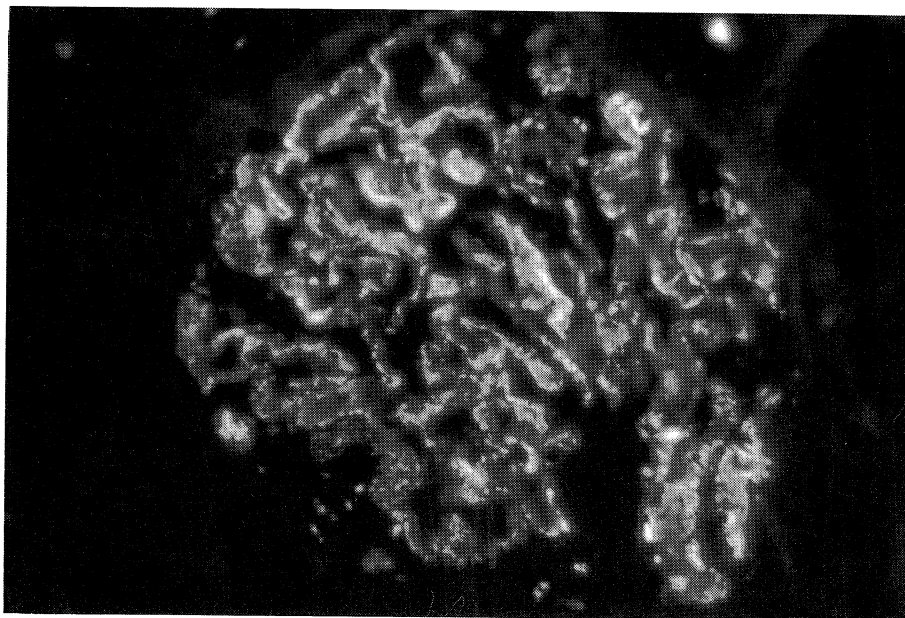


Fig. 2. Immunofluorescent findings of renal biopsy. Immunofluorescent examination demonstrates granular staining of IgG along the capillary walls ($\times 200$).

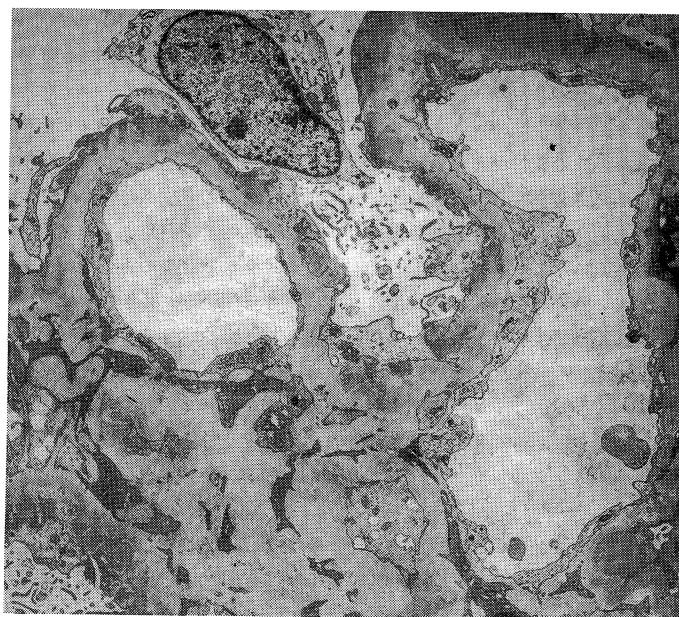


Fig. 3. Electron microscopic findings of renal biopsy. On the subepithelial aspects of lamina densa, irregularly shaped deposits are found ($\times 2,800$).

ン、および抗核抗体は陰性であった(Table 1).

腹部エコー所見：肝表面は粗であったが、肝内に SOL は認められなかった。両側腎に明らかな異常は認められなかった。

腎生検所見：当院入院前に他院で施行させた腎生検の光顕所見ではメサンギウム域に軽度の拡大と基底膜に spike 形成が認められた(Fig. 1)。蛍光抗体法では、IgG が基底膜に顆粒状に沈着していた(Fig. 2)。また、電顕所見では、免疫複合体の上皮下沈着と、足突起の癒合が認められた(Fig. 3)。つまり、本例の腎生検所見は、MN の第1～2期の組織像に一致した。

入院後経過：第1病日からプレドニゾロン 30 mg/日、ジビリダモール 300 mg/日を投与した。しかし 10 g/日以上の蛋白尿が持続するため、第 38 病日からシクロフォスファミド 50 mg/日を併用した。尿蛋白量は、シクロフォスファミド投与 10 日後の第 48 病日から減少傾向を示し、第 50 病日に 7.8 g/日、第 100 病日には 2.9 g/日に改善したため、第 100 病日からプレドニゾロンを漸減した。しかし、尿蛋白量は、第 150 病日が 1.1 g/日、第 160 病日が 1.8 g/日であり、増加しなかった。そこで第 160 病日からシクロフォスファミドを中止した。以後も尿蛋白量は 0.6～2.0 g/日に安定している。なお、経過中に肝機能と腎機能は悪化しなかった。

考 察

1. 肝炎ウイルスと腎疾患

肝炎ウイルス、特に B 型肝炎ウイルスと膜性糸球体腎疾患との関連について、Combes, et al.¹⁾ が HBs 抗原陽性のネフローゼ症候群患者の基底膜中にオーストラリア抗原の存在を確認して以来、多数の報告が重ねられてきた²⁻⁵⁾。B 型肝炎ウイルスによる糸球体病変は、MN がもっとも多く報告されており、他に膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)とメサンギウム増殖性糸球体腎炎(mesPGN)も少数ではあるが報告されている²⁻⁵⁾。その報告の大半は糸球体に HBs 抗原の沈着を認めたというものであるが、HBc 抗原または HBe 抗原の沈着が認められたという報告もみられる⁵⁻⁷⁾。

一方、近年では、HCV と腎疾患との関連について、HCV 感染に伴う混合型クリオグロブリン血症に関連した糸球体病変が報告されている⁶⁻¹¹⁾。さらに、クリオグロブリン血症を伴わない HCV 関連糸球体腎炎も報告されている⁷⁻¹¹⁾。Johnson, et al.⁷⁾ は、蛋白尿を示した HCV 抗体陽性患者の 59% にクリオグロブリン血症を認めたが、残る 41% では蛋白尿出現時にクリオグロブリン血症が認められなかったと報告している。彼らの報告では、

HCV 抗体陽性患者の糸球体病変は、MPGN I 型が 82%、MPGN III 型が 9%、管内増殖性糸球体腎炎が 9% であった。他の報告でも、MPGN I 型が最も多く報告されているが¹⁸⁻²⁰⁾。MPGN III 型と MN も報告されている²⁰⁾。Yamabe, et al.²¹⁾ は、逆に MPGN I 型症例の 60% で HCV 抗体が陽性であったと報告しており、MPGN I 型の原因として HCV 感染が重要であると述べている。以上の報告は HCV 遺伝子および HCV 抗体の糸球体内沈着を明らかにしていないが、糸球体病変を合併した症例では HCV RNA がほぼ 100% 証明されている^{11,21)}。加えて、インターフェロンによる HCV RNA 陰性化例は、非陰性化例に比して蛋白尿などの臨床症状や糸球体病変の改善が良好であるという成績⁷⁾ から、HCV と腎疾患との関連が推測されている⁷⁾。

本例は、糸球体病変が MN であること、クリオグロブリンが陰性であったこと、および HCV RNA が強陽性であったことから、クリオグロブリン血症を伴わない HCV 関連糸球体腎炎である可能性が高い。

2. インターフェロンとネフローゼ症候群

インターフェロン療法は、近年、B 型または C 型慢性活動性肝炎、および種々の悪性腫瘍の治療法として大きく進歩を遂げてきた。しかし、インターフェロン療法には、発熱、白血球減少など多くの副作用が出現することも知られている¹²⁾。インターフェロンの副作用の 1 つに、低頻度ではあるが、蛋白尿の出現やネフローゼ症候群の発症が報告されている¹²⁾。諸家の報告によると、インターフェロン投与中の蛋白尿出現率は IFN- α で 2～20%¹²⁾²²⁾²³⁾、IFN- β で 22～34% である¹²⁾²⁴⁾²⁵⁾ が、インターフェロンによってネフローゼ症候群を発症することは稀とされる²⁶⁾。Kuramoto, et al.¹²⁾ はインターフェロンによる蛋白尿の発生機序として、1) インターフェロンの刺激によってリンパ球から産生された陽性荷電を持つサイトカインが基底膜の陰性荷電を減少させる、2) 陽性荷電を有する IFN- β などのサイトカインが基底膜の陰性荷電を直接減少させる、などを推測している。このため、インターフェロンに起因する蛋白尿は、投与中止後速やかに消失し、腎機能も障害されないことを特徴とする。実際にインターフェロン投与によって発症したネフローゼ症候群の報告では、投与中止後に蛋白尿が減少したという報告が多い¹⁴⁾¹⁵⁾²⁴⁾²⁷⁾。一方では、インターフェロン中止によって蛋白尿は軽減するが、腎機能が改善せず、巣状・分節状のメサンギウム増殖を呈した症例も報告されている¹³⁾。つまり、インターフェロンによる蛋白尿の発生機序は明らかではないのが現状といえよう。

本例では、インターフェロン投与後 1 カ月にネフロー

ゼ症候群を発症し、腎生検所見で膜性腎症が確認されている。一方、従来の報告は、ネフローゼ症候群がインターフェロン投与中に発症しており、しかも腎生検組織像が正常あるいはメサングウム増生を示しているため、本例と異なっている。それでもなお、インターフェロンによる遅発性副作用の可能性は完全に否定できない。

3. 本例でのネフローゼ症候群の発症機序

これまで、慢性活動性肝炎に対するインターフェロンの投与がネフローゼ症候群の発症に寄与したという報告は散見される¹²⁾²⁴⁾²⁷⁾。しかし前述したように、HBV感染、HCV感染、あるいはインターフェロンの副作用のいずれも単独で糸球体疾患を発症させうる。また、逆に、HBVまたはHCV関連糸球体疾患に使用したインターフェロンによって蛋白尿あるいは糸球体障害が改善した例も少なくない⁷⁾。

本例のネフローゼ症候群は、インターフェロンの副作用による可能性も考えられるが、インターフェロン投与中には発症していないことから、その可能性が低いと考えられる。むしろ、本例では、クリオグロブリン陰性であること、HCV RNAが強陽性であること、および腎生検所見がMNを呈していることから、クリオグロブリン血症を伴わないHCV関連糸球体腎炎である可能性が高いと考えるのが妥当であろう。

ま と め

C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法後にネフローゼ症候群を発症した稀な1例を経験したので報告した。

本論文の要旨は第24回日本腎臓学会西部学術大会(1994年6月2日、福岡)において発表した。

文 献

- Combes, G., Stastny, P., Shorey, J., Eigenbrodt, E. H., Barrera, A. Hull, A. R. and Carter, N. W. : Glomerulonephritis with deposition of Australian antigen-antibody complexes in glomerular basement membrane. *Lancet* 2: 234, 1971.
- Myers, B. D., Griffel, B., Naveh, D., Jankielowitz, A. and Klajman, A. : Membranoproliferative glomerulonephritis associated with persistent viral hepatitis. *Am. J. Clin. Pathol.* 60: 222, 1973.
- Knieser, M. R., Jenis, E. H., Lowenthal, D. T., Bancroft, W. H., Burns, W. and Shalhoub, R. : Pathogenesis of renal disease associated with viral hepatitis. *Arch. Pathol.* 97: 193, 1974.
- Stratta, P., Camussi, G., Ragni, R. and Vercello, A. : Hepatitis-B antigenaemia associated with active chronic hepatitis and mesangio-proliferative glomerulonephritis. *Lancet* 2: 179, 1975.
- Slusarczyk, J., Michalak, T., Nazarewicz, T., Krawczynski, K. and Nowostawski, A. : Membranous glomerulopathy associated with hepatitis B core antigen immune complexes in children. *Am. J. Pathol.* 98: 29, 1980.
- 湯村和子, 三和奈穂子, 渡辺由香, 尾崎聡子, 内藤隆, 大岡弘之, 新田孝作, 原陽子, 二瓶宏 : HVC抗体陽性でII型混合型クリオグロブリン血症を認める症例の糸球体病変. *日腎会誌* 37: 587, 1995.
- Johnson, R. J., Gretch, D. R., Couser, W. G., Alpers, C. E., Wilson, J. Chung, M., Hart, J. and Willson, R. : Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis. Effect of α -interferon therapy. *Kidney Int.* 46: 1700, 1994.
- Casato, M., Taliani, G., Pucillo, L. P., Goffredo, F., Lagana, B. and Bonomo L. : Cryoglobulinemia and hepatitis C virus. *Lancet* 337: 1047, 1991.
- Disdier, P., Harle, J. R. and Weiller, P. J. : Cryoglobulinemia and hepatitis C infection. *Lancet* 338: 1151, 1991.
- Ferri, C., Greco, F., Longombardo, G., Palla, P., Marzo, E., Morreti, A., Mazzoni, A., Paserio, G. and Bombardieri, S. : Association between hepatitis C virus and mixed cryoglobulinemia. *Clin. Exp. Rheumatol.* 9: 621, 1991.
- Johnson, R. J., Gretch, D. R., Yamabe, H., Hart, J., Bacchi, C. E., Hartwell, P., Couser, W. G., Corey, L., Wener, M. H., Alpers, C. E. and Willson, R. : Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N. Eng. J. Med.* 328: 465, 1993.
- 蔵本いずみ, 藤山重俊, 近沢秀人, 伊津野清徳, 合志和人, 飯田三郎, 佐藤辰男 : 慢性肝炎に対するインターフェロン療法時の蛋白尿に関する検討. *肝臓* 33: 517, 1992.
- Lederer, E. and Truong, L. : Unusual glomer-

- ular lesion in a patient receiving long-term interferon alpha. *Am. J. Kidney Dis.* **20**: 516, 1992.
- 14) Averbach, S. A., Austin, H. A. III., Sherwin, S. A., Antonovych, T., Bunn, P. A. Jr. and Longo, D. L.: Acute interstitial nephritis with the nephrotic syndrome following recombinant leukocyte A interferon therapy for mycosis fungoides. *N. Engl. J. Med.* **310**: 32, 1984.
 - 15) Selby, P., Kohn, J., Raymond, J., Judson, I. and McElwain, T.: Nephrotic syndrome during treatment with interferon. *Br. Med. J.* **290**: 1190, 1985.
 - 16) Takekoshi, Y., Tanaka, M., Miyakawa, M., Yoshizawa, I., Takahashi, K. and Mayumi, M.: Free "small" and IgG-associated "large" hepatitis B antigen in the serum and glomerular capillary walls of two patients with membranous glomerulonephritis. *N. Engl. J. Med.* **300**: 814, 1979.
 - 17) Yoshikawa, N., Ito, H., Yamada, Y., Hashimoto, H., Katayama, Y., Matsuyama, S., Hasigawa, O., Okada, S., Hajikano, H., Yoshizawa, H., Mayumi, M. and Matsuo, T.: Membranous glomerulonephritis associated with hepatitis B antigen in children. A comparison with idiopathic membranous glomerulonephritis. *Clin. Nephrol.* **23**: 28, 1985.
 - 18) Doutrelpont, J. M., Adler, M., Williems, M., Durez, P. and Yap, S. H.: Hepatitis C infection and membranoproliferative glomerulonephritis. *Lancet* **341**: 317, 1993.
 - 19) Harle, J. R., Disdier, P., Dussol, B., Bolla, G., Casanova, P. and Weiller, P. J.: Membranoproliferative glomerulonephritis and hepatitis C infection. *Lancet* **341**: 904, 1993.
 - 20) Yamabe, H., Fukushi, K., Ohsawa, H., Miyata, M., Inuma, H., Sasaki, T., Kaizuka, M., Tamura, N., Tsunoda, S., Fujita, Y. and Onodera, K.: Hepatitis C virus (HCV) infection may be an important cause of membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) in Japan. *J. Am. Soc. Nephrol.* **4**: 291, 1993.
 - 21) Yamabe, H., Johnson, R. J., Gretch, D. R., Fukushi, K., Ohsawa, H., Miyata, M., Inuma, H., Sasaki, T., Kaizuka, M., Tamura, N., Tsunoda, S., Fujita, Y. and Onodera, K.: Hepatitis C virus infection and membranoproliferative glomerulonephritis in Japan. *J. Am. Soc. Nephrol.* **6**: 220, 1995.
 - 22) 瀧野辰郎, 市田文弘, 鈴木 宏, 長島秀夫, 平山千里, 藤沢 洌, 山本祐夫, 田中恒男: 組み替え型ヒト白血球インターフェロンA (rIFN- α A: Ro 228181) の HBe 抗原陽性慢性肝炎に対する臨床試験成績. *肝胆膵* **16**: 311, 1988.
 - 23) Guttermann, J. U., Fein, S., Quesada, J. R., Horning, S. J., Levine, J. F., Alexanian, R., Bernhardt, L., Kramer, M., Spiegel, H., Colburn, W., Trown, P., Merigan, T. and Dziewanowski, Z.: Recombinant leukocyte A interferon: Pharmacokinetics, single-dose tolerance, and biologic effects in cancer patients. *Ann. Intern. Med.* **96**: 549, 1982.
 - 24) 斎藤 聡, 熊田博光, 池田健次: 非 A 非 B 型慢性肝炎にインターフェロンを使用しネフローゼ症候群をきたした 1 症例. *消化器科* **14**: 352, 1991.
 - 25) 鈴木 宏, 市田文弘, 藤沢 洌, 瀧野辰郎, 山本祐夫, 長島秀夫, 平山千里, 眞弓 忠, 西岡久壽彌: HBe 抗原陽性慢性肝炎に対するインターフェロン- β 療法. *肝胆膵* **9**: 611, 1984.
 - 26) Quesada, J. R., Talpaz, M., Rios, A., Kurzrock, R. and Guttermann, J. U.: Clinical toxicity of interferon in cancer patients. *J. Clin. Oncol.* **4**: 234, 1986.
 - 27) 渡邊法明, 尾崎岩太, 生山祥一郎, 瀬戸口洋一, 藤井真人, 山本匡介, 荻家利承, 堺 隆弘: インターフェロン治療によりネフローゼ症候群の出現した B 型慢性肝炎の一例. *臨床と研究* **65**: 540, 1988.