

# C型肝炎ウイルス関連腎症の臨床

山辺英彰

弘前大学医学部保健学科

key words : C型肝炎, 膜性増殖性腎炎, ネフローゼ症候群, クリオグロブリン, 低補体血症

## 要 旨

C型肝炎患者に膜性増殖性腎炎が起こることが知られており, C型肝炎ウイルス関連腎症と呼ばれる. 通常, ネフローゼ症候群, 低補体血症, クリオグロブリン血症, リウマチ因子を呈する. 病因としてC型肝炎ウイルスとその抗体からなる免疫複合体が腎に沈着することにより発症すると考えられている. 治療はステロイド薬や免疫抑制薬など免疫抑制療法, 血漿交換療法のほか, インターフェロンの有用性も報告されている.

## 1 はじめに

現在まで肝炎ウイルスはA, B, C, D, E, Gの6種類が明らかになっている. これらのうちA型肝炎ではまれに急性腎不全を, また, B型肝炎やC型肝炎では糸球体腎炎を引き起こすことが知られている. 本稿ではC型肝炎ウイルス(HCV)に関連した腎炎について概説する.

## 2 概 念

C型肝炎患者に膜性増殖性腎炎が起こることが知られており, HCV関連腎症といわれる. 通常, ネフローゼ症候群を呈し, クリオグロブリン血症, 低補体血症, リウマチ因子を伴うなど特徴的な臨床像を呈する<sup>1)</sup>. 成人の膜性増殖性腎炎の20~60%はHCVが原因になっているものと思われる.

## 3 発症機序

HCVとその抗体からなる免疫複合体による腎炎と考えられている. また, 免疫複合体の形成にIgM型リウマチ因子からなるクリオグロブリンの関与が指摘されている<sup>2)</sup>. C型肝炎においてクリオグロブリン血症が起こる理由として, C型肝炎ウイルスに感染したBリンパ球がポリクロナールやモノクローナルのIgMリウマチ因子を産生し, このIgMリウマチ因子がメサンギウム細胞のフィブロネクチンと親和性を有しているため, IgM<sub>κ</sub>のクリオグロブリンのみが腎炎を起こすとの考えも示されている<sup>3)</sup>.

## 4 発症頻度

膜性増殖性腎炎におけるHCV感染の頻度については国や報告者によって違いがみられる. 著者の施設では, 1990年の4月から1993年の6月までの3年間に146例の糸球体腎炎のHCV抗体を検索した. その結果, IgA腎炎58例中1例(1.7%), 微小変化群ネフローゼ症候群12例中0例(0%), ループス腎炎14例中0例(0%), 膜性腎症24例中2例(8.3%), 膜性増殖性腎炎10例中6例(60%), そのほかの腎疾患28例中0例(0%)であった<sup>4)</sup>. 日本の献血者におけるHCV抗体陽性率は年齢とともに増大するが, 平均1.9%であり, 50歳以上では約4%と報告されている. われわれの膜性増殖性腎炎の平均年齢は56歳であるが, これと比較しても明らかに高率である.

米国では10例の膜性増殖性腎炎のうち2例(20%)がHCV抗体陽性であったとされており<sup>1)</sup>、米国における献血者の0.6%と比較しても高率である。そのほか、スペインで膜性増殖性腎炎6例中2例(33%)が、また、中国では32例中7例(21.9%)がHCV抗体陽性であったと報告されている。Ohsawaらは日本の膜性増殖性腎炎の症例を集計し、93例中14例(15%)がHCV抗体陽性であったが、40歳以上に限ると26例中12例(46%)がHCV抗体陽性であったとしている<sup>5)</sup>。

HCV抗体が陽性の患者における糸球体腎炎の頻度は明らかではない。Johnsonらは33例のC型肝炎患者の9例(27%)に蛋白尿が、3例(9%)に顕微鏡的血尿が認められたと報告している<sup>1)</sup>。

## 5 臨床像と病理組織像

HCV関連腎症では通常ネフローゼ症候群、70%の例でクリオグロブリン血症、低補体血症、リウマチ因子を伴う<sup>6)</sup>。しかしクリオグロブリン血症を示唆する

紫斑や関節炎などの症状を認めるのは半数以下である。全例で血液中にHCV抗体が検出され、ほとんどの例で血液中にHCV-RNAが検出される。一般に肝機能異常を認めるほか、慢性活動性肝炎や肝硬変の例も多い。

腎組織像は通常の膜性増殖性腎炎I型と同様であり区別できない(図1)。蛍光抗体法ではIgGやC3、IgMの沈着を見る。電顕では基底膜内皮下に沈着物を認めるほか、しばしばクリオグロブリンの沈着も認める(図2)。膜性腎症を呈したとの報告も見られるが、C型肝炎ウイルスによる特異的な病変か否かは明らかではない。

糸球体内のウイルスの証明については、polymerase chain reaction (PCR)法によって腎組織中にHCVを検出したとの報告や、免疫組織学的手法によるHCVの糸球体沈着の報告がなされている<sup>7)</sup>。また、in situ hybridizationやin situ PCRによるHCVの腎組織内の存在が示されている。

## 6 診断

低補体血症、クリオグロブリン血症、肝障害を伴い、尿所見が認められればHCV関連腎症である可能性はきわめて高い。しかし特発性の膜性増殖性腎炎と臨床的に区別することは困難であり、HCV抗体を検索することが必要である。

## 7 治療

インターフェロンによる原因療法やステロイド薬や免疫抑制薬による免疫抑制療法、血漿交換療法が行われる。インターフェロンによりHCVの消失とともに病状が軽快したとの報告も少なくない<sup>8)</sup>。

Misianiらは53例のHCVに関連したクリオグロブリン血症に対してインターフェロンで治療し、治療が最後まで行われた25例のうち15例(60%)では血中のHCV-RNAが陰性化したのに対し、インターフェロンを投与しなかった群では1例も陰性化しなかったと報告している。また、HCV-RNAが陰性化した15例は、血清クレアチニンの低下や尿蛋白量の低下など臨床症状の改善をみたという<sup>9)</sup>。Johnsonらも同様な報告をしており、14例のHCV関連腎症にインターフェロンを投与したところ尿蛋白量は明らかに減少し、その効果は血中のHCV-RNAの消失と関連し

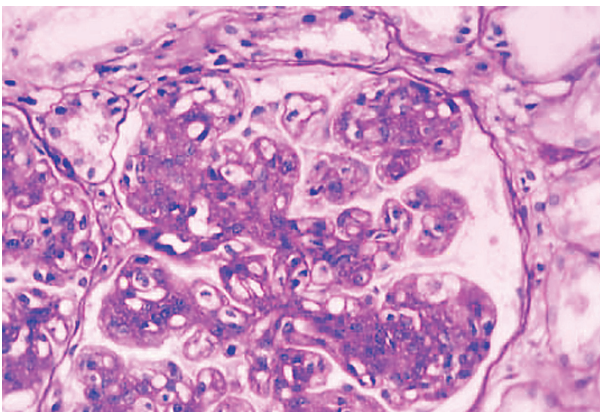


図1 C型肝炎に伴う膜性増殖性腎炎の光学顕微鏡像

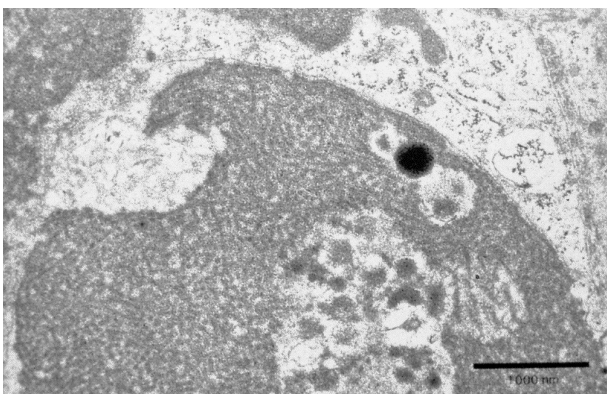


図2 C型肝炎に伴う膜性増殖性腎炎におけるクリオグロブリンの糸球体沈着

たという<sup>10)</sup>。

HCV 関連腎症に対しては、ステロイド薬などの免疫抑制療法は血中のウイルス量を増やすので好ましくないと考えられる。Dammacco らはインターフェロン、プレドニゾロン、それらの併用についての成績を報告しているが、インターフェロンとプレドニゾロンの併用では十分な効果が得られたが、プレドニゾロン単独や無治療群ではほとんど改善がみられなかったとしている<sup>11)</sup>。しかし、Quigg らはシクロフォスファミドの使用により血中のウイルス量は増大したが、クリオグロブリンの消失と尿蛋白の減少、腎機能の改善を認めた例を報告し<sup>12)</sup>、Komatsuda らはステロイド薬の使用により、11 例中 5 例に腎症状の改善を認めたとしており<sup>13)</sup>、HCV 関連腎症ではステロイド薬は必ずしも禁忌ではないと考えられる。

血漿交換もしばしばクリオグロブリン血症の治療に用いられる。これまでの血漿交換療法の成績はいずれも小規模な研究で、前向き対照試験ではないが、55～87% の患者に有効であったとされている。一般にネフローゼ症候群の持続するものや、発見時に腎機能低下の認められる例は予後不良である。

## 8 おわりに

糸球体腎炎の多くは免疫複合体が糸球体に沈着することが原因と考えられている。しかしその抗原は急性腎炎における溶連菌以外では明らかではなかった。B 型肝炎ウイルスや C 型肝炎ウイルスが糸球体腎炎を引き起こすことが明らかになったことは原因療法へ道を開くものであり、その意義は大きいと考えられる。また、透析患者における HCV 抗体陽性率の高いことが報告され、繰り返された輸血が関係していると考えられている。HCV 関連腎症は高率に末期腎不全に至る腎炎であり、透析患者における高い HCV 抗体陽性率の一部を説明するものかもしれない。

## 文 献

- 1) Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, et al.: Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*, 328; 465-470, 1993.
- 2) Yamabe H, Nakamura N, Nakamura M, et al.: Hepa-

- titis C virus-associated glomerulonephritis without hepatitis C virus in the blood. *Am J Kidney Dis*, 46; E 65-69, 2005.
- 3) D'Amico G, Fornasieri A: Cryoglobulinemic glomerulonephritis: A membranoproliferative glomerulonephritis induced by hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis*, 25; 361-369, 1995.
- 4) Yamabe H, Johnson RJ, Gretch DR, et al.: Hepatitis C virus infection and membranoproliferative glomerulonephritis in Japan. *J Am Soc Nephrol*, 6; 220-223, 1995.
- 5) Ohsawa I, Ohi H, Endo M, et al.: High prevalence of hepatitis C virus antibodies in older patients with membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephron*, 82; 366-367, 1999.
- 6) Yamabe H, Osawa H, Nakamura N, et al.: Clinical and pathological features in 17 cases with hepatitis C virus associated glomerulonephritis. *Proceeding of the 9<sup>th</sup> Asian Pacific Congress of Nephrology*, Monduzzi Editore, Bologna, pp. 113-116, 2003.
- 7) Yamabe H, Inuma H, Osawa H, et al.: Glomerular deposition of hepatitis C virus in membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephron*, 72; 741, 1996.
- 8) Yamabe H, Johnson RJ, Gretch DR, et al.: Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection responsive to interferon- $\alpha$ . *Am J Kidney Dis*, 25; 67-69, 1995.
- 9) Misiani R, Bellavita P, Fenili D, et al.: Interferon  $\alpha$ -2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *N Engl J Med*, 330; 751-756, 1994.
- 10) Johnson RJ, Gretch DR, Couser WG, et al.: Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis. Effect of  $\alpha$ -interferon therapy. *Kidney Int*, 46; 1700-1704, 1994.
- 11) Dammacco F, Sansonno D, Han JH, et al.: Natural interferon  $\alpha$  versus its combination with 6-methylprednisolone in the therapy of type II mixed cryoglobulinemia: A long-term, randomized, controlled study. *Blood*, 84; 3336-3343, 1994.
- 12) Quigg RJ, Brathwaite M, Gardner DF, et al.: Successful cyclophosphamide treatment of cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *Am J Kidney Dis*, 25; 798-800, 1995.
- 13) Komatsuda A, Imai H, Wakui H, et al.: Clinicopathological analysis and therapy in hepatitis C virus-associated nephropathy. *Int Med*, 35; 529-533, 1996.

(平成 18 年 6 月 4 日/青森県  
「第 30 回青森人工透析研究会」)