

# C型肝炎の経過中に巣状糸球体硬化症を発症し、インターフェロン $\alpha$ 治療により尿蛋白の減少を認めた1例

江崎 よう\* 田中宇一郎\*\* 蓑島 忍\* 遠藤素彦\*\*  
桑木綱一\*\* 有村義宏\* 中林公正\* 長澤俊彦\*

Focal segmental glomerulosclerosis associated with type C virus hepatitis  
and decrement of proteinuria by interferon- $\alpha$  therapy

Yo EZAKI\*, Uichirou TANAKA\*\*, Shinobu MINOSHIMA\*, Motohiko ENDOU\*\*, Keiichi KUWAKI\*\*,  
Yoshihiro ARIMURA\*, Kimimasa NAKABAYASHI\*, and Toshihiko NAGASAWA\*

\* First Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine,

\*\* Department of Internal Medicine, Nishi-Tokyo Metropolitan Hospital, Tokyo, Japan

Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) associated with type C virus (HCV) hepatitis has not been described in the literature to date. However, we experienced a 30-year-old man, who had had HCV hepatitis, developed nephrotic syndrome and was admitted to our hospital. The first renal biopsy showed FSGS which was diagnosed by light, immunofluorescent, and electron microscopic study. FSGS diagnosis was based upon the findings of focal segmental glomerular sclerosis associated with hyalinosis and foam cells, segmental deposition of IgM and C<sub>3</sub> on glomeruli, and epithelial cell vacuolization in the Bowman's space. HCV hepatitis was treated with interferon- $\alpha$  (INF- $\alpha$ ) over 6 months. The treatment brought the disappearance of not only HCV-RNA from the blood, but also the manifestation of nephrotic syndrome. Therefore, the second renal biopsy was performed, but did not reveal any great pathological improvement. Five months later after the remission, he again had an elevated HCV-RNA level and a relapse of nephrotic syndrome. He was retreated with the same therapy and achieved a second remission of nephrotic syndrome. FSGS associated with HCV hepatitis is described first and the implication of INF-therapy in the improvement of proteinuria is discussed.

Jpn J Nephrol 1999 ; 41 : 83-88.

**Key words** : focal segmental glomerulosclerosis, hepatitis C virus, T cell cytokine, interferon- $\alpha$

## 緒 言

C型肝炎に伴う腎病変については、これまでに膜性増殖性腎炎をはじめ、膜性腎症、メサンギウム増殖性腎炎などの報告は存在するが<sup>1-8)</sup>、巣状糸球体硬化症 (focal segmental glomerulosclerosis : FSGS) の合併例はわずかに1例を認めたにすぎない<sup>9)</sup>。今回われわれは、C型肝炎を有しネフローゼ症候群を呈したFSGSを経験した。この症例に

インターフェロン $\alpha$  (interferon- $\alpha$  : IFN- $\alpha$ ) を使用したところ、ウイルスの排除とともにネフローゼ症候群の改善をみたので、考察を加え報告する。

## 症 例

患 者 : 30歳, 男性

主 訴 : 下腿浮腫

家族歴：腎疾患なし。その他特記事項なし

既往歴：16歳時左大腿骨を骨折し、整復手術時に輸血を受けた。28歳時肝機能障害を指摘され、C型肝炎の診断を受けたが蛋白尿は存在しなかった。鎮痛剤常用歴やヘロイン使用歴なし。

現病歴：平成8年5月上旬より下腿浮腫が出現し、このとき初めて蛋白尿を指摘された。同年7月当院受診し、ネフローゼ症候群の診断にて入院となった。

入院時現症：身長167cm, 体重60.9kg(+1.0kg), 血圧122/86mmHg, 脈拍60/分 整, 両下腿に浮腫を認めたが、四肢、軀体に皮疹はなかった。眼瞼結膜に貧血, 黄疸は認めず, 心肺腹部にも異常所見は認められなかった。

入院時検査所見：Tableに示す。尿検査では、蛋白4.5g/日, 沈渣ではRBC 1-4/HPFで、顆粒円柱は認められなかった。血液検査では、Hb 14.5g/dlと貧血はなく, WBC 6,600/ $\mu$ lで白血球の増加は認められなかった。血液生化学検査では血清総蛋白は3.9g/dl, 血清アルブミンは1.8g/dlと低蛋白血症を呈し, 総コレステロール値は348mg/dlと高脂血症を呈していた。肝機能検査では, GOT 53IU, GPT 62IUと中等度の上昇を示していたが, ALP,  $\gamma$ -GTP, LDHなどは正常で, ICG R15も5.2%と正常範囲内であった。血清免疫学的検査では, IgG 616mg/dlと低値を示していたが, IgA, IgM, 補体, 免疫複合体(C<sub>1q</sub>法)は正常で, クリオグロブリン, IgMリウマチ因子, 抗核抗体は陰性であった。肝炎ウイルスは, 抗C型肝炎ウイルス抗体(anti-hepatitis C virus antibody):

Table Laboratory data on admission

Urinalysis		Immunological tests	
protein	3+	IgG	616 mg/dl
sugar	(-)	IgA	246 mg/dl
occult blood	(-)	IgM	224 mg/dl
Sediment		IgE	50.7 IU/ml
RBCs	1-4/F	C <sub>3</sub>	75 mg/dl
cast	(+)	C <sub>4</sub>	38 mg/dl
granular cast	(-)	CH <sub>50</sub>	44.6 U/ml
fatty cast	(+)	IC(C <sub>1q</sub> )	1.5 $\mu$ /ml
oval fat body	(+)	ANA	(-)
Selectivity index	0.3	IgM-RF	(-)
CBC		cryoglobulin	(-)
Hb	14.5 g/dl	T-cell	87 %
RBC	466 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	B-cell	7 %
WBC	6,600/ $\mu$ l	CD4	46.4 %
Pit	17.8 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	CD8	27.3 %
Blood chemistry		CD4/CD8	1.63
TP	3.9 g/dl	A. HCV Ab	(+)
Alb	1.8 g/dl	HCV(RT-PCR) 290 k copy/ml	
GOT	53 IU	A. HBs-Ag	(-)
GPT	62 IU	A. HBs-Ab	(-)
LDH	451 IU	A. HIV	(-)
ALP	169 IU	ICG R15	5.2 %
$\gamma$ -GPT	27 IU	Ccr	123.5 l/day
ChE	644 IU		
BUN	14.6 mg/dl		
Cr	0.68 mg/dl		
T-Cho	348 mg/dl		
Glu	87 mg/dl		

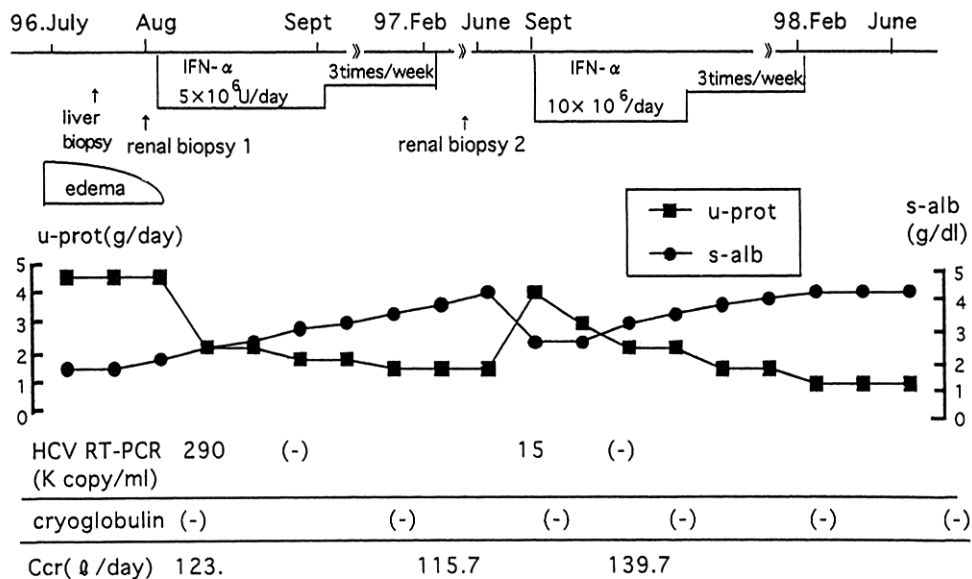
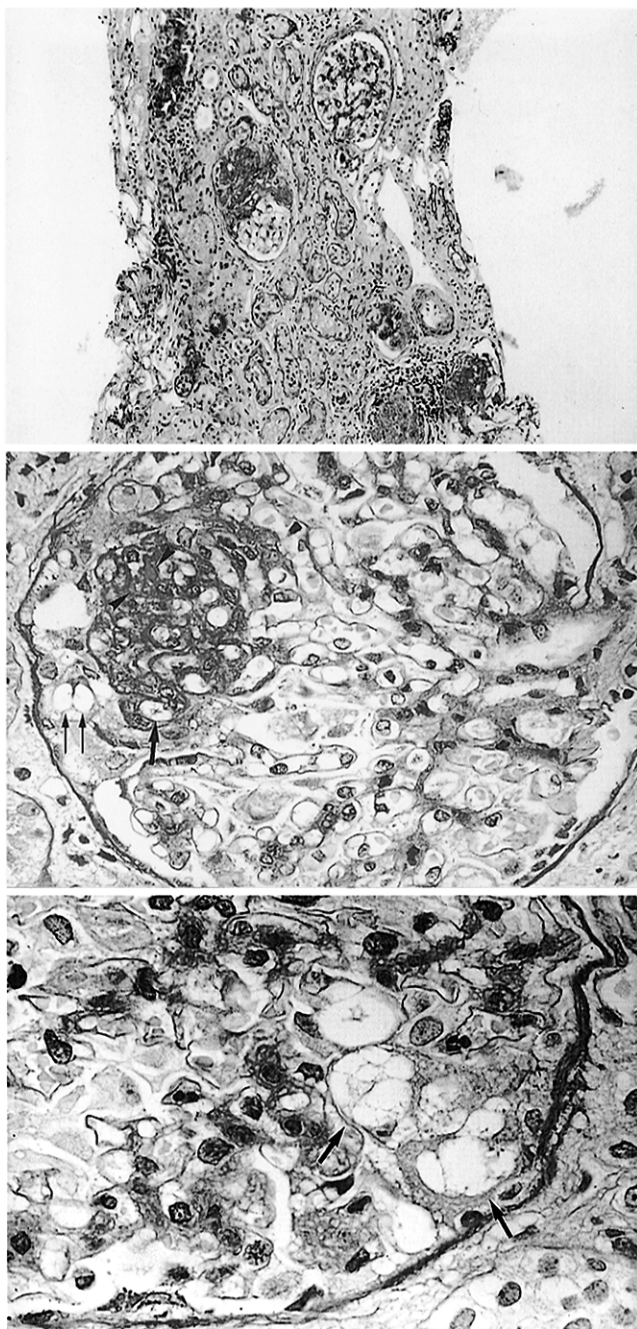


Fig. 1. Clinical course



**Fig. 2. Light microscopic findings of the renal tissue**

- a : Of a total of 10 glomeruli in the specimen, 3 glomeruli show global sclerosis, 4 segmental sclerosis, and the remained 3 minimal change. Tubulointerstitial changes are also observed. The photograph is a representative lesion of the tissue, showing 2 sclerotic glomeruli, 1 segmental sclerotic glomerulus, 1 minimal change glomerulus, and atrophic tubuli and interstitial fibrosis. (HE,  $\times 100$ )
- b : Segmental sclerosis with hyalinosis ( $\blacktriangle$ ) and form cells ( $\blackuparrow$ ), collapse of capillaries, and synechiae of glomerular tufts to Bowman's capsule is seen in addition to vasuolated cells ( $\blackuparrow$ ) in Bowman's space. (PAS,  $\times 400$ )
- c : Typical foam cells ( $\blackuparrow$ ) is revealed in other glomerulus. (PAS,  $\times 600$ )

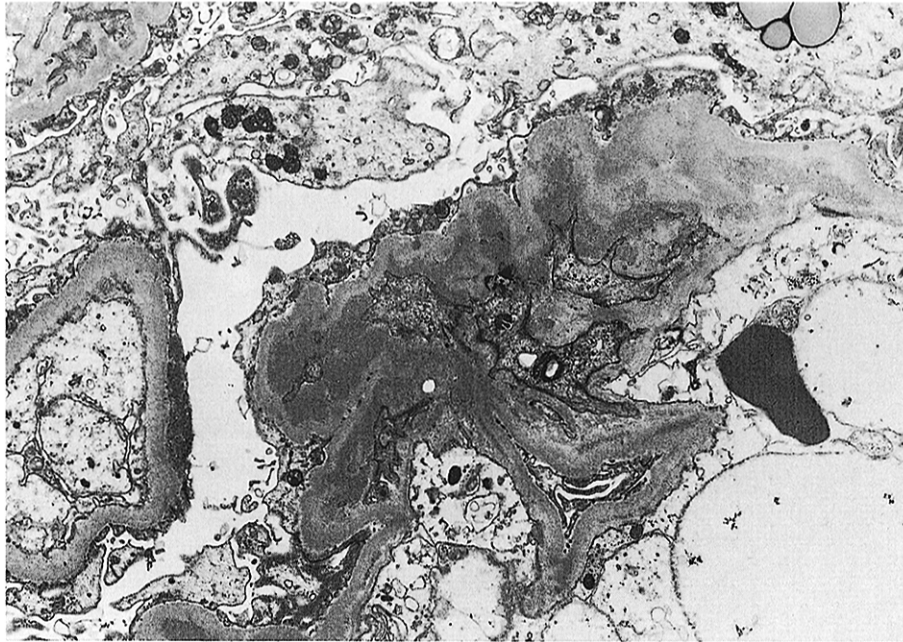


**Fig. 3. Immunofluorescent findings**

Segmental deposition of IgM and C<sub>3</sub> is found. The photograph shows IgM deposition. (anti-IgM Ab,  $\times 400$ )

HCV 抗体が陽性で、PCR 法による HCV 定量では 290 k copy/ml であった。HBs は抗原抗体とも陰性であった。

入院後経過 (Fig. 1) : ネフローゼ症候群および肝機能障害の確定診断のため、入院第 6 病日に肝生検を、第 8 病日に腎生検を施行した。腎生検所見は、光顕上では観察された糸球体は 10 個で、3 個は global sclerosis を、4 個は segmental sclerosis を、残り 3 個は minimal change を示していた (Fig. 2a)。Fig. 2b, c に示すように segmental sclerosis を呈する糸球体では、分節状のメサンギウム基質の増加、同部位における硝子化、泡沫細胞の存在、上皮細胞と思われる細胞の増殖、空胞化が認められ、一部ではボウマン嚢との癒着が存在した。間質には、リンパ球の浸潤、間質の線維化が認められた。蛍光抗体法では、IgM、C<sub>3</sub> が糸球体の一部に限局性に認められた (Fig. 3)。電子顕微鏡による観察では (Fig. 4)、足突起の癒合、上皮細胞の腫大を示唆する所見、また、メサンギウム領域や内皮細胞下腔に electron dense deposits が散在性に認められた。以上より本例の腎病変を巣状糸球体硬化症と診断した。肝生検所見は、門脈域にリンパ濾胞形成と限界板の破壊を伴ったリンパ球主体の慢性炎症性細胞浸潤と線維化を認め、慢性活動性肝炎の所見であった。肝小葉の改築、再生結節は見られなかった。腎障害に対しては低蛋白食、利尿剤などの保存的療法を行い、C 型肝炎に対しては IFN- $\alpha$  を連日投与した。その際に、インターフェロンそのものによる腎障害の増悪を懸念し、通常投与量の半量である 500 万単位/日を投与量とした。2 週間投与したところ、HCV 量の陰性化とともにトランスアミラーゼの正常化を認めた。また IFN- $\alpha$  投与 9 日後より蛋白尿 2 g/日と改善した。血清ア



**Fig. 4. Electron microscopic findings**

Fusion of foot processes, proliferation of visceral epithelial cells, and electron dense deposits in mesangial area as well as subendothelial space are noticed. The photograph is a representative area having above-mentioned appearance with subendothelial deposits. (EM,  $\times 5,000$ )

ルブミン値は 2.3 g/dl と上昇し浮腫は改善した。

以後 22 週間にわたり、週 3 回の IFN- $\alpha$  の投与を行い、治療を完了した。尿蛋白は 1.2 g/日と減少し血清アルブミンは 4 g/dl と増加した。治療終了後平成 9 年 2 月 19 日に腎病理組織の改善の程度を確認するために再度腎生検を行った。しかし初回腎生検と同様に光顕では 9 個の糸球体のうち、2 個に global sclerosis を、2 個に segmental sclerosis を、5 個に minimal change を認め、それぞれの糸球体に占める硬化所見の程度も 1 回目の生検とほぼ同じ程度であった。蛍光染色の組織所見も 1 回目と同程度であり、電顕所見では electron dense deposit の density が減少しているのが観察された。以上から巣状糸球体硬化症の改善は認められなかったと考えられた。

その後、経過順調であったが IFN- $\alpha$  中止 4 カ月後に再び HCV 量が増加し肝障害が生じた。この時期に一致して再び尿蛋白量が 4 g/日と再上昇した。そこで IFN- $\alpha$  を再投与したところ前回と同様に HCV 量の消失、肝機能の改善とともに再び蛋白尿が減少した。その後平成 10 年 6 月現在 HCV 量は陰性で肝障害の増悪はなく、蛋白尿は 1 g/日で外来通院中である。

## 考 察

本症例の特徴は、HCV による慢性肝炎の経過中に FSGS の発症を認め、かつ IFN- $\alpha$  投与により HCV 量の減少、肝機能の正常化とともにネフローゼ症候群が改善したことである。肝疾患に伴う糸球体病変としては、肝性糸球体硬化症や肝炎ウイルスに関連する腎症が知られている<sup>1-8,10,11)</sup>。肝性糸球体硬化症は肝硬変症に多くみられ、メサンギウム領域に IgA の沈着が存在するいわゆる肝性 IgA 腎症が特徴的であると報告されている<sup>10)</sup>。本症例では肝硬変症にはなっておらず、かつ糸球体メサンギウムに IgA は認められなかったことより肝性糸球体硬化症は否定的である。一方、C 型肝炎に関連する腎症としては、膜性増殖性腎炎や膜性腎症が知られている。しかし、われわれの検索した限りでは HCV による慢性肝炎に FSGS を合併した症例はわずか 1 例を認めるのみであった<sup>9)</sup>。

ところで、本症例は光顕では segmental sclerosis の糸球体を認め、その部位に硝子化、泡沫細胞が存在し、かつ上皮細胞と思われる細胞の浮腫、空胞化、かつボウマン嚢との癒着が認められた。間質にはリンパ球の浸潤、線維化が認められた。蛍光では、糸球体に限局性の IgM、C<sub>3</sub> の沈着が認められた。電顕では足突起の癒合、上皮細胞の腫大

を示唆する所見, メサンギウム領域や内皮細胞下腔に electron dense deposits が認められた。以上の所見は, FSGS に一致する病理組織所見であることから, 本症例の腎病変を FSGS と診断した。FSGS は一次性と二次性に分類される。しかし病理学的には, 一次性と二次性を鑑別することは定型例を除いて困難であるといわれている<sup>12,13)</sup>。二次性 FSGS の原因としては human immunodeficiency virus (HIV) 感染症, 肥満, 逆流性腎症, 紫斑病, 全身性エリテマトーデス, 遺伝性腎症, ヘロイン中毒症などが知られている<sup>12,13)</sup>。本例では, これら二次性 FSGS を生ずる肥満, 紫斑病, 逆流性腎症などの疾患は認められず, また家族歴で腎疾患はなく, ヘロイン使用歴もなく, HIV も陰性であった。そこで C 型肝炎と FSGS との関連性が考えられた。一般に, ウイルスが関連する腎症の発生機序として, ① ウイルスと抗ウイルス抗体で形成される免疫複合体が糸球体に沈着し, 免疫複合体型腎炎を生じさせる機序<sup>14)</sup>, ② ウイルスそのものが直接糸球体内の細胞に感染し糸球体障害を生じさせる機序<sup>14-16)</sup>, ③ ウイルスが B 細胞に感染し, B 細胞を活性化させリウマチ因子を産生させクリオグロブリンを形成し, これが糸球体に沈着して腎炎を生じさせる機序<sup>4)</sup>などが考えられている。ところで本症の FSGS の成因について考察してみると, C 型肝炎症例に偶然に一次性 FGS を合併した可能性は否定できない。しかし, C 型肝炎の発症後に腎症を生じたこと, インターフェロン投与による HCV ウイルス量に相関して蛋白尿が増減したことなどより, 本症の FSGS に HCV が関与した可能性が推測された。

しかし HCV に関連する腎障害では, これまで膜性増殖性腎炎, 膜性腎症, 増殖性腎炎が報告されている<sup>17-20)</sup>。これらの腎炎の発症機序は, 蛍光抗体法で糸球体基底膜やメサンギウムに IgG や C<sub>3</sub> が顆粒状に見られること, 電顕で基底膜やメサンギウムに dense deposit やクリオグロブリン様構造物が認められること, クリオグロブリンの中に HCV の RNA と HCV 抗体が認められたことなどより, HCV を抗原とする免疫複合体が糸球体基底膜やメサンギウムに沈着し, 糸球体腎炎を生ずると推測されている。ところで本症例は IgM, C<sub>3</sub> は糸球体に限局性に存在するのみで, 血中免疫複合体 (C<sub>1q</sub>法) は上昇しておらず, クリオグロブリンは陰性で, 電顕でも糸球体基底膜や上皮下に electron dense deposits が認められなかった。このことから, ① や ③ の免疫複合体やクリオグロブリンの関与による腎症は考えにくかった。われわれは, 本症例で腎糸球体に HCV ウイルスが存在することを確認していないが,

Wakamatsu ら<sup>16)</sup>の報告のごとく ② のウイルスが糸球体に直接影響を及ぼし腎症を発症させた可能性が考えられた。今後, C 型肝炎と同様な症例の発症を認めるか否か注意して観察していく必要があると思われる。

FSGS で生ずる多量の蛋白尿の成因として, 微小変化型ネフローゼと同様に, T 細胞の機能異常や血管透過性亢進因子の産生が推測されている<sup>12,17)</sup>。Savin ら<sup>17)</sup>は, 分子量約 5 万のプロテイン A 結合蛋白が糸球体基底膜の陰性荷電を減弱させ, 蛋白尿を生ずると報告している。一方, IFN- $\alpha$  はウイルス増殖抑制作用のほかに T 細胞活性抑制作用などの働きがあり免疫系に影響を及ぼすことが知られている。IFN- $\alpha$  投与で蛋白尿が発症したとの報告がある一方<sup>18)</sup>で, 腎症が改善したとの報告もある<sup>3,9)</sup>。山辺ら<sup>9)</sup>は IFN- $\alpha$  により腎症が改善した要因として, IFN- $\alpha$  の有する免疫調節作用, 細胞増殖抑制作用がメサンギウム細胞の増殖抑制に働いたのではないかと推測している。本症例では IFN- $\alpha$  投与前後の生検組織で糸球体病変に差は見られなかったにもかかわらず, IFN- $\alpha$  を投与し蛋白尿の著明な減少を認めた。また, 初回の IFN- $\alpha$  投与終了後の HCV 量の再増加, 肝障害の増悪時に, 蛋白尿は増加したが, IFN- $\alpha$  の再投与により再び蛋白尿は減少した。このことは, IFN- $\alpha$  が糸球体基底膜の透過性を亢進させるサイトカインの産生に抑制的に作用したなど, 免疫系に何らかの影響を及ぼし, 基底膜の charge barrier を回復させ蛋白尿を減少させた可能性も考えられた。

## 結 語

HCV による慢性肝炎の経過中に FSGS を合併し IFN- $\alpha$  投与後にネフローゼ症候群が改善した例を報告した。C 型肝炎と FSGS の合併例の報告はなく, また IFN- $\alpha$  投与で蛋白尿が減少した報告も少なく, 貴重な症例と思われる。

## 謝 辞

腎組織所見に関し貴重なご助言を賜りました日本医科大学第 1 病理学教室 山中宣昭教授, 病理部 杉崎祐一教授に深謝致します。本論文の要旨は, 第 2 回東京腎生検カンファレンス(平成 8 年 7 月 19 日)に発表した。

## 文 献

1. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, Hart J, Bacchi CE, Hartwell P, Couser WG, Corey L, Wener MH, Alpers CE, Willson R. Membranoproliferative glomerulonephritis as-

- sociated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 465-470.
2. Johnson RJ, Wilson R, Yamabe H, Couser W, Alpers CE, Wener MH, Gretch DR. Renal manifestaion of hepatitis C virus infection. *Kidney Int* 1994 ; 46 : 1255-1263.
  3. Johnson RJ, Gretch DR, Couser WG, Alpers CE, Wilson J, Chung M, Hart J, Willson R. Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis. Effect of  $\alpha$ -interferon therapy. *Kidney Int* 1994 ; 46 : 1700-1704.
  4. D'Amico G, Fornasieri A. Cryoglobulinemic glomerulonephritis : A membranoproliferative glomerulonephritis induced by hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 1995 ; 25 : 361-369.
  5. Yamabe H, Johnson RJ, Gretch DR, Osawa H, Inuma H, Sasaki T, Kaizuka M, Tamura N, Tsunoda S, Fujita Y, Sato A, Onodera K. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection and responsive to interferon- $\alpha$ . *Am J Kidney Dis* 1995 ; 25 : 67-69.
  6. Yamabe H, Johnson RJ, Gretch DR, Fukushi K, Osawa H, Miyata M, Inuma H, Sasaki T, Kaizuka M, Tamura N, Tsunoda S, Fujita Y, Onodera K. Hepatitis C virus infection and membranoproliferative glomerulonephritis in Japan. *J Am Soc Nephrol* 1995 ; 6 : 220-223.
  7. Yamabe H, Inuma H, Osawa H, Kaizuka M, Tamura N, Tsunoda S, Fujita Y, Shioto K, Onodera K. Glomerular deposition of hepatitis C virus infection in membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephron* 1996 ; 72 : 739-740.
  8. Ohta S, Yokoyama H, Furuichi K, Segawa C, Hisada Y, Wada T, Takasawa F, Kobayashi K. Clinicopathological feature of glomerular lesion associated with hepatitis C virus infection in Japan. *Clin Exp Nephrology* 1997 ; 1 : 216-224.
  9. Coroneos E, Petrusevska G, Varghese F, Truong LD. Focal segmental glomerulosclerosis with acute renal failure associated with alpha interferon thrapy. *Am J Kidney Dis* 1996 ; 28 : 888-892.
  10. Nakamoto Y, Iida H, Kobayashi K, Dohi K, Kida H, Hattori N, Takeuchi J. Hepatic glomerulonephritis. Characteristics of hepatic IgA glomerulonephritis as the major part. *Virchow Arch(Path Anat)* 1981 ; 392 : 45-54.
  11. 田中宇一郎. 肝硬変の腎障害—病理組織学的検討. 杏林医会誌 1993 ; 24 : 529-539.
  12. Schwartz MM, Korbet SM. Primary focal segmental glomerulosclerosis : pathology, histological variant, and pathogenesis. *Am J Kidney Dis* 1993 ; 22 : 874-883.
  13. D'Agati V. Nephrology Forum ; The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1994 ; 46 : 1223-1241.
  14. Dickie P, Felser J, Eckhaus M, Bryany J. HIV-associated nephropathy in transgenic mice expressing HIV-1 genes. *Virology* 1991 ; 185 : 109-119.
  15. Kopp JB, Kolotman ME, Adler SH, Bruggeman LA, Dickie P, Marinos NJ, Michael E, Bryan JB, Notkins AL. Progressive glomerulosclerosis and enhance renal accumulation of basement membrane components in mice transgenic for HIV-1 gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; 89 : 1577-1581.
  16. Wakamatsu S, Arima S, Fujiyama S, Tomita K. Detection of hepatitis C virus in glomeruli of patient with membranoproliferative glomerulonephritis associated with HCV infection. *J Am Soc Nephrol* 1996 ; 7 : 1345.
  17. Savin VJ, Sharma R, Sharma M, McGarthy ET, Swan SK, Ellis E, Lovell H, Warady B, Gunwar S, Chonko AM, Artero M, Vincenti F. Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 878-883.
  18. 堀野哲也, 栗山 哲, 友成治夫, 沼田美和子, 林 文宏, 永田哲司, 疋田美穂, 宇都宮保典, 川村哲也, 細谷龍男. C型慢性活動性肝炎に対するインターフェロン $\alpha$ 療法後にみられた腎障害の1例. 日腎会誌 1998 ; 40 : 48-53.