

HB ウイルスキャリアにネフローゼ症候群を併発した 1 例

中治美有紀 井垣直哉 森口林太郎 秋山裕之
玉田文彦 後藤武男

A case of hepatitis B virus carrier complicated with nephrotic syndrome

Miyuki NAKAJI, Naoya IGAKI, Rintarou MORIGUCHI, Hiroyuki AKIYAMA, Fumihiko TAMADA,
and Takeo GOTO

Department of Internal Medicine, Takasago Municipal Hospital, Hyogo, Japan

We report a patient, a 23-year-old man, who was a hepatitis B virus (HBV) carrier complicated with nephrotic syndrome. He was admitted to our hospital because of generalized edema and massive ascites. Laboratory data on admission were as follows : proteinuria 9,850 mg/day, Cr 2.7 mg/dl, BUN 73 mg/dl, albumin 1.9 g/dl, cholesterol 501 mg/dl, GOT 23 IU/l, GPT 19 IU/l, HBsAg(+), and HBeAg(222.7). Since his nephrotic symptoms were seriously complicated with renal failure, we selected steroid therapy for nephrosis preference. His renal function was improved and the urinary protein decreased immediately, but his liver function deteriorated. The renal biopsy revealed focal mesangial proliferative glomerulonephritis. Immunofluorescent examination revealed slight deposits of IgG, IgM, and C₃ along the glomerular basement membrane and mesangial matrix. He was not compliant and often stopped taking the steroid therapy, thereby causing nephrosis to recur each time. After all, nephrotic symptoms have been well-controlled with cyclosporin and steroid. In spite of the seroconversion of HB virus by formation of HBe antibody, mutant HBV infection continued. The fact that liver biopsy revealed severe lymphoid infiltration at the portal area suggested chronic active hepatitis.

His clinicopathologic course suggests that HBV-associated nephropathy does not always remit as there are some cases in whom hepatitis remains in an active state even after seroconversion, due to its mutant status. In these cases, the long-term prognosis of HBV nephropathy has not been defined. Further study is necessary to establish the optimal treatment for HB nephropathy in adults.

Jpn J Nephrol 2000 ; 42 : 388-393.

Key words : hepatitis B virus-associated glomerulonephropathy, seroconversion, cyclosporin, nephrotic syndrome

緒 言

HB ウイルス腎症 (HBV 腎症) は、HB ウイルス関連抗原とその抗体よりなる免疫複合体 immune complex (IC) が関与し発症する糸球体腎炎と考えられているが、その発生機序については十分に解明されておらず、診断法、治療法についても定説がない。小児 HBV 腎症はほとんどが HB ウイルスのキャリアに発症し、キャリアは 10 歳代から 20 歳

代にかけて HBe 抗原陽性から HBe 抗体陽性へ seroconversion する傾向があり、seroconversion とともに腎症も寛解することが多いとされている¹⁻⁴⁾。しかし、最近 B 型肝炎のなかにも seroconversion 後も変異ウイルス増殖により B 型肝炎の活動性が鎮静化しない例が報告され⁵⁻⁷⁾、そのような例では HBV 腎症が鎮静化するかどうか興味があるところである。今回われわれは HB ウイルスキャリアにネフローゼ症候群を併発し、HBV 腎症と考えられた長期経過

観察症例を経験したので報告する。

症 例

患者：23歳，男性，無職

主訴：浮腫，体重増加

家族歴：祖父 脳梗塞，父 糖尿病・高血圧，母 高血圧

既往歴：特記すべきことなし，輸血歴なし

現病歴：平成9年3月27日(21歳時)頃より特に誘因なく尿量減少，浮腫，体重増加を認め近医受診，総コレステロール 500 mg/dl，尿蛋白 3+，アルブミン 1.6 mg/dl と異常値が認められ，ネフローゼ症候群の疑いで当院紹介入院となった。

入院時現症：身長 172.6 cm，体重 75 kg。血圧 160/90 mmHg。脈拍 72/分，整。胸部に理学的異常所見なし。腹水と下肢に浮腫を認める。

入院時検査成績(Table)：尿蛋白 3+，1日尿蛋白は 9,850 mg，総蛋白 4.1 g/dl，アルブミン 1.9 g/dl とネフローゼ症状を呈し，Cr 2.7 mg/dl，BUN 73 mg/dl，Ccr 27.8 ml/min と腎機能の低下も認めた。またこの時，HBs 抗原陽性，HBe 抗原陽性であったが，GOT 23 IU/l，GPT 19 IU/l と肝酵素の上昇は認めず B 型肝炎キャリアと判断した。免疫血清学的検査では C₃ 84 mg/dl，C₄ 39.8 mg/dl，CH₅₀ 37.0 U/ml と正常であった。入院時胸部 X 線所見では胸水を認め，腹部エコーにて腹水を認めたが，

腎臓の腫大，萎縮は認めなかった。

臨床経過(Fig. 1)：初回入院時高度の浮腫と腎機能の低下を認めたため，腎生検は施行できずステロイド 60 mg/day より開始した。ステロイドに対する反応性は良好で，速やかに尿蛋白の減少，血中アルブミンの上昇，クレアチニンクリアランスの改善をみたが，ステロイドの減量中に肝酵素の著明な上昇を認め，強力ミノファゲン C[®] (SNMC)の使用で対応した。退院後，服薬コンプライアンス不良のため，ステロイドの中断により，蛋白尿の再発を繰り返した。2回目の入院時に腎生検を施行。3回目の入院時にはステロイド単独では尿所見改善せず，ミゾリビンを併用した。この後も受診は不定期で平成10年11月，全身倦怠感と尿量減少を訴え来院した際に，尿蛋白 3+，アルブミン 2.6 mg/dl とネフローゼの悪化，GOT 315 IU/l，GPT 637 IU/l と肝酵素の上昇を認め4回目の入院となった。肝機能については，4回目入院時 HBe 抗体陽性となり，SNMC で肝酵素も正常化していたが，ネフローゼに対してステロイドとシクロスポリンを併用したところ肝酵素が再上昇し，再度 HBe 抗原陽性，HBe 抗体陰性となった。しかし，この後自然経過で seroconversion し HBe 抗体陽性となり，ステロイドを減量，中止後も尿所見の改善，肝酵素の正常化をみた。肝機能，腎機能ともに安定した状態で平成11年8月に肝生検と2回目の腎生検を施行した。

腎生検所見(Fig. 2, 3)：Fig. 2 は平成9年12月に施行し

Table. Laboratory findings

Peripheral blood		ALP	98 IU/l	Cr	2.7 mg/dl
WBC	11,080/ μ l	GOT	23 IU/l	BUN	73 mg/dl
RBC	581 \times 10 ⁴ / μ l	GPT	19 IU/l	UA	11.1 mg/dl
Hb	18.0 g/dl	LDH	360 IU/l	Ccr	27.8 ml/min
Ht	51.7 %	γ -GTP	20 IU/l	Na	131 mEq/l
PLT	36.9 \times 10 ⁴ / μ l	LAP	259 IU/l	K	4.9 mEq/l
Urinalysis		ChE	1.42 Δ PH	Cl	99 mEq/l
glucosuria	(-)	ZTT	0.2 U	Ca	6.9 mg/dl
proteinuria	(3+)	TP	4.1 g/dl	CH ₅₀	37.0 U/ml
occult blood	(-)	Alb	1.9 g/dl	C ₃	84 mg/dl
hyaline cast	1~4/hpf	α ₂ Glb	30.7 %	C ₄	39.8 mg/dl
granular cast	1~4/hpf	FBS	92 mg/dl	ASO	134 U/ml
waxy cast	少数	CRP	0.1	ASK	80 倍
leucocyte cast	少数	STS	(-)	HBsAg	(+)
fat drop	(+)	Chol	501 mg/dl	HBsAb	(-)
Blood chemistries		HDL-C	52 mg/dl	HBeAg	222.7
T-Bil	0.4 mg/dl	LDL-C	393.2 mg/dl	HBeAb	0.0
D-Bil	0.0 mg/dl	TG	279 mg/dl	HCV- II	(-)

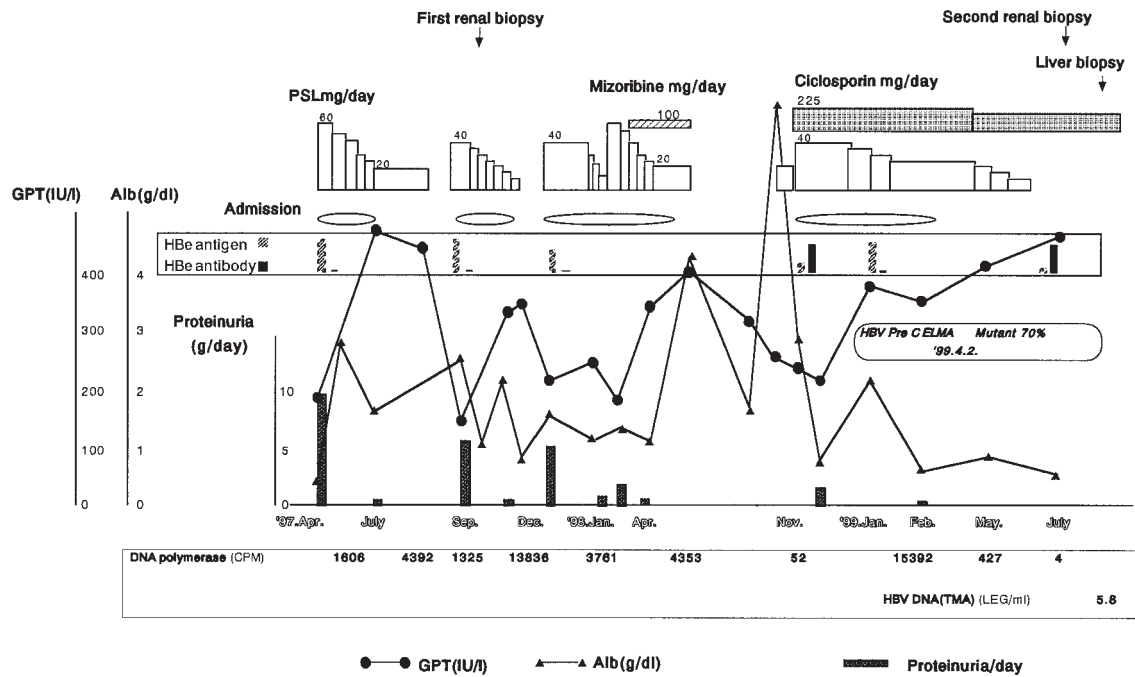


Fig. 1. Clinical course

PSL : prednisolone

HBV PreC(ELMA) : 83th point mutation at preC lesion G → A (enzyme linked mini-sequence assay)

HBV DNA(TMA) : HBV DNA transcription mediated amplification, Normal ≤ 3.7 LEG/m/

DNA polymerase : HBV DNA polymerase, Normal < 30 CPM

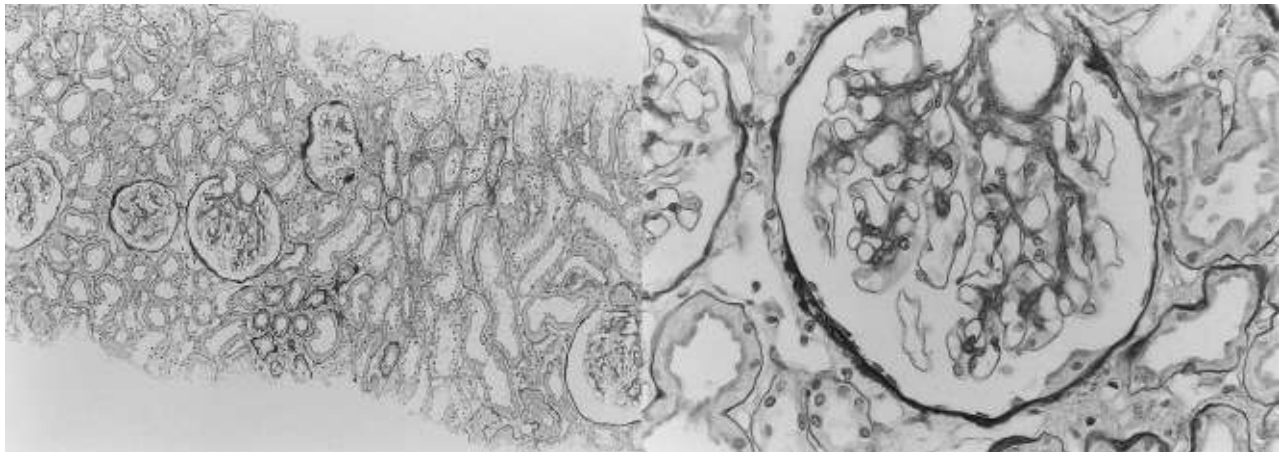


Fig. 2. Light microscopic findings of the first renal biopsy

a|b

a : This revealed focal mesangial proliferative glomerulonephritis. (PAS stain, $\times 100$)

b : Glomerulus of the first renal biopsy demonstrating mild proliferation of mesangial cell and matrix. (PAS stain, $\times 400$)

た 1 回目の腎生検である。分節性にメサンギウムに基質の増加を伴った軽度の拡大が認められ、focal mesangial proliferative glomerulonephritis と診断された。蛍光抗体法では IgG, IgM, C₃ がメサンギウム領域を中心に一部糸球体係蹄壁にも沈着を認めた。Fig. 3 は平成 11 年 8 月、ネフローゼ症状が改善してから施行した 2 回目の腎生検で

ある。メサンギウム硬化がその程度を増し、一部では係蹄壁の肥厚がみられたが、基底膜の肥厚などはみられなかった。また、間質の線維化と尿管管萎縮が巣状に散在してみられ、血管壁は年齢に比してやや肥厚していた。

肝生検所見(Fig. 4) : 肝生検ではグリソン氏鞘に高度のリンパ球浸潤が認められ、小葉内にも炎症細胞浸潤が認め

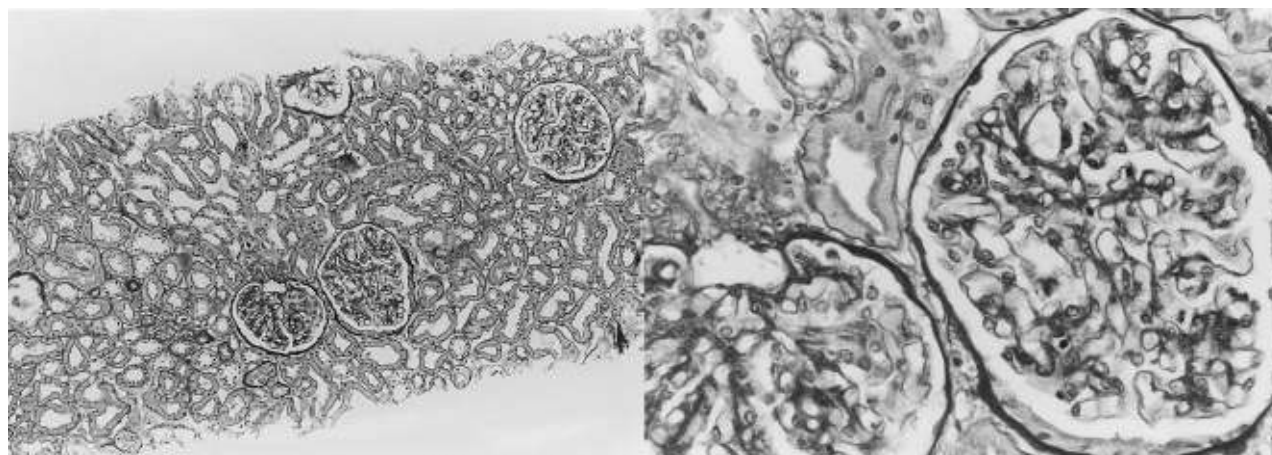


Fig. 3. Light microscopic findings of the second renal biopsy

a|b

- a : This revealed mesangial proliferative glomerulonephritis, focal fibrosis of matrix and atrophy of uriniferous tubule. (PAS stain, $\times 100$)
- b : Glomerulus of the second renal biopsy demonstrating sclerosing mesangium more than that of the first biopsy specimen and segmental thickening of the glomerular capillary walls. (PAS stain, $\times 400$)

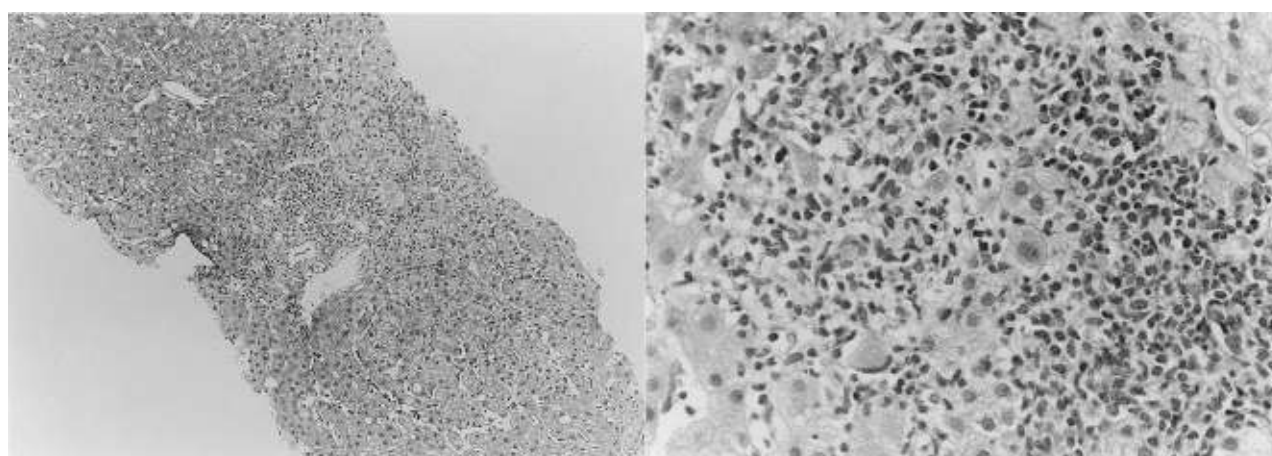


Fig. 4. Light microscopic findings of the liver biopsy specimen, demonstrating severe lymphoid infiltration at portal and hepatic lobule area. (HE stain, a : $\times 100$, b : $\times 400$)

a|b

られた。肝細胞の一部に脂肪変性もみられたが、線維性の変化は軽度であり、慢性肝炎(F1/A2)であった。

考 察

HB ウイルス腎症は、HB ウイルスを抗原とした免疫複合体が糸球体障害に直接関与した免疫複合体型腎炎のモデルとして注目されてきた⁸⁾。小児 HBV 腎症では大半が膜性腎症であり、seroconversion に伴って尿所見も改善し予後もよいと考えられている^{1~4)}。成人では、小児と同様に HBe 抗原の糸球体への沈着を認めた膜性腎症の症例も少なくはないが^{8~14)}、メサンギウム増生が強まって膜性増殖性糸球体腎炎を呈する場合が多くなる^{9,11,15,16)}。HBs 抗原

およびその fragment の沈着を認めることも多く^{8~18)}、HBe 抗原の沈着を認めた症例も報告されている¹⁹⁾。このように成人における HBV 腎症では糸球体病変に多様性ができて治療に定説がない。従来報告では成人の HBV 腎症も seroconversion に伴い尿所見、肝炎ウイルス血症の改善をみることが多いとされている。しかし、最近 B 型慢性肝炎の一部では HBe 抗原から HBe 抗体への seroconversion 後も HBe 抗原を産生できない変異株が出現し活発な HBV 増殖を持続する例があり^{5~7)}、seroconversion が必ずしも HBV の減少に結びつかない場合があることも明らかにされている。そのような例で、HBV 腎症が seroconversion により鎮静化するか否か報告例がない。本症例では pre-C 領域の変異株が 70% 存在し、HBV-DNA (TMA 法)でのウ

ウイルスの存在、肝生検の結果などより seroconversion 後の肝炎の活動性は変異株によるものと考えられる。糸球体レベルでの HBV 関連抗原の沈着を証明する手技を持ち合わせず本症例が HBV 腎症であると確定はできないが、腎組織における蛍光抗体法で IgG, IgM, C₃ がメサンギウム領域と一部糸球体係蹄壁に沈着しており、腎病変に何らかの免疫複合体の関与が疑われた。成人 HBV 腎症では前述の通り HBs 抗原の沈着も認められることから、本症例で seroconversion した後も尿所見が改善しなかったのは、変異株が産生した HBs 抗原およびその fragment が関与したものであると考えられ、HBV 腎症の可能性が示唆される。

HBV 腎症の治療として、ステロイドや免疫抑制剤は seroconversion を遅らせ、HBV 感染の経過を遷延させる可能性もあり、積極的治療は行わないとするものが多いが²⁰⁻²³⁾、本例では初診時よりネフローゼ状態、腎機能が低下しており、ステロイド治療を優先せざるを得なかった。ステロイドにより尿所見、腎機能の改善をみたが、肝障害が顕在化し、HB ウイルス量の上昇を認めた。服薬コンプライアンスも悪く、ネフローゼの再燃を繰り返し、シクロスポリン療法を導入した。4 回目の入院時に HBe 抗体陽性と seroconversion したが、尿所見が改善せず、ネフローゼについてはシクロスポリンが有効であったと考えられる。HB ウイルスキャリアに免疫抑制剤を使用する場合、例えば HB ウイルスキャリアに腎移植を施行する場合などは過度の免疫抑制状態に伴う肝障害悪化回避の目的で早期にインターフェロン (IFN) 療法を開始する必要性も報告されている²⁴⁾。しかし、移植腎の生着率が良好であるにもかかわらず生存率は低いという報告が多く、死因は敗血症が肝不全死よりも多いとされている²⁵⁾。これらの成績は、HBV キャリアに対する免疫抑制剤の使用の問題点として、肝炎発症の危険性よりも感染症が極めて重大であることを示唆している。IFN は HBV を完全には除去することは不可能であり、再発の問題もある。また、IFN の開始時期、使用期間などは確立されておらず、本症例でも IFN 療法導入の是非の判断は難しい。今後症例の蓄積により、一般の施設でも可能な HB ウイルス腎症の確定診断法と、HB ウイルスの持続感染症という広い視野にたった腎病変だけでなく肝病変をも考慮した治療法が確立されることが望まれる。

HB ウイルス関連腎症と考えられた 1 症例を経験した。ステロイド、シクロスポリンの使用により尿所見は改善したが肝障害が顕在化し、肝炎の活動性が持続している。本症例は HB ウイルス変異株の産生する HBs 抗原が関与した HBV 腎症の可能性が高いと考えられたが、糸球体レベルでの HBV 関連抗原の沈着を証明する手技を持ち合わせず確定診断に至らなかった。HB ウイルスキャリアに対する免疫抑制剤の使用により viral replication で肝炎の活動性が持続しており、今後、インターフェロン療法導入の是非を検討しつつ、劇症肝炎の誘発、シクロスポリン減量に伴うネフローゼの再発に注意し厳重な経過観察が必要である。症例の蓄積により HBV 腎症の確定診断法、治療法が確立されることが望まれる。

文 献

1. Takekoshi Y, Tanaka M, Miyakawa Y, Yoshizawa H, Takahashi K, 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* 1979 ; 300 : 814-9.
2. Ito H, Hattori S, Matsuda I, Amamiya S, Hajikano H, Yoshizawa H, Miyakawa Y, Mayumi M. Hepatitis B antigen-mediated membranous-glomerulonephritis—Correlation of ultrastructural changes with HBeAg in the serum and glomeruli. *Lab Invest* 1981 ; 44 : 214-20.
3. Wiggelinkhuizen J, Sinclair-Smith G, Stannard LM, Smuts H. Hepatitis B virus associated membranous glomerulonephritis. *Arch Dis Child* 1983 ; 58 : 488-96.
4. Tsukahara H, Yoshimoto M, Sakaguchi T, Hayashi S, Fujisawa S, Nomura Y. A case of hepatitis B virus-associated membranous glomerulonephritis : follow-up study over 11 years. *Annales Paediatrici Japonici* 1988 ; 34, Fasc 4 : 129-37.
5. Sato S, Suzuki K, Akahane Y, Akamatsu K, Akiyama K, Yunomura K, Tsuda F, Tanaka T, Okamoto H, Miyakawa Y, Mayumi M. Hepatitis B virus strains with mutations in the core promoter in patients with fulminant hepatitis. *Ann Int Med* 1995 ; 122 : 241-8.
6. Buckwold VE, Xu Z, Chen M, Yen TSB, Ou JH. Effects of naturally occurring mutations in the hepatitis B virus basal core promoter on precore gene expression and viral replication. *J Virol* 1996 ; 70 : 5845-51.
7. Gunther S, Piwon N, Iwanska A, Schilling R, Meisel H, Will H. Type, prevalence, and significance of core promoter/enhancer II mutations in hepatitis B viruses from immunosuppressed patients with severe liver disease. *J Virol* 1996 ; 70 : 8318-31.
8. Combes B, Stastny P, Shorey J, Eigenbrodt EH, Barrera A, Hull AR, Carter NW. Glomerulonephritis with deposition

結 語

HB ウイルスキャリアにネフローゼ症候群を併発し、

- of Australia antigen-antibody complexes in glomerular basement membrane. *Lancet* 1971 ; 2 : 234-7.
9. Lai KN, Lai FM, Chan KW, Chow CB, Tong KL, Vallance-Owen J. The clinicopathologic features of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis. *Quart J Med* 1987 ; 63 : 323-33.
 10. Magil A, Webber D, Chan V. Glomerulonephritis associated with hepatitis B surface antigenemia : report of case with features of both membranous and IgA nephropathy. *Nephron* 1986 ; 42 : 335-9.
 11. Nagy J, Bajtai G, Brasch H, Sule T, Ambrus M, Deak G, Hamori A. The role of hepatitis B surface antigen in the pathogenesis of glomerulopathies. *Clin Nephrol* 1979 ; 12 : 109-16.
 12. Garcia G, Scullard G, Smith C, Weissberg J, Alexander S, Robinson WS, Gregory P, Merigan TC. Preliminary observation of hepatitis B associated membranous glomerulonephritis treated with leukocyte interferon. *Hepatology* 1985 ; 5 : 317-20.
 13. 片桐昌尋 : B型肝炎ウイルス関連抗原による糸球体病変について. *日腎会誌* 1986 ; 28 : 1437-47.
 14. Lai KN, Li PK-T, Lui SF, Ch B, Au TK, Tam JS-L, Tong KL, Lai FM-M. Membranous nephropathy related to hepatitis B virus in adults. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 1457-63.
 15. Myers BD, Griffel B, Naveh D, Jankielowitz T, Klajman A. Membrano-proliferative glomerulonephritis associated with persistent viral hepatitis. *Am J Clin Pathol* 1973 ; 59 : 222-8.
 16. Iida H, Izumimo K, Asaka M, Kameyama T, Takata M, Mizumura Y, Sasayama S. Membrano-proliferative glomerulonephritis associated with chronic hepatitis B in adults : pathogenetic role of HBsAg. *Am J Nephrol* 1987 ; 7 : 319-24.
 17. Collins AB, Bhan AK, Dienstag JL, Clovin RB, Hauptert GT, Mushahwar IK, McCluskey RT. Hepatitis B immune complex glomerulonephritis : simultaneous glomerular deposition of hepatitis B surface and e antigens. *Clin Immunol Immunopathol* 1983 ; 26 : 137-53.
 18. 宮田純一, 田口 尚, 竹林茂夫, 原田孝司, 田浦幸一, 内藤説也 : 成人 HBs 抗原陽性者に伴う腎炎の特異性 : ループス腎炎との対比. *日腎会誌* 1984 ; 26 : 1079-89.
 19. Lai KN, Lai FM-M, Chan KW, Chow CB, Tong KL, Owen JV. The Clinico-pathologic features of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis. *QJ Med (New series)* 63) 1987 ; 240 : 323-33.
 20. Johnson RJ, Couser WG. Hepatitis B infection and renal disease : Clinical, immunopathogenetic and the therapeutic considerations. *Kidney Int* 1990 ; 37 : 663-76.
 21. A trial group of the European Association for the Study of the Liver. Steroids in chronic B-hepatitis. A randomized, double-blind, multinational trial on the effect of low-dose, long-term treatment on survival liver. 1986 ; 6 : 227-32.
 22. Nagata K, Fujita M, Aoyama R, Miyakawa Y, Yoshizawa K, Mayumi M. A case of membranous glomerulonephritis in which positive to negative change of hepatitis Be antigen in glomeruli was observed. *Int J Pediatr Nephrol* 1981 ; 2 : 103-8.
 23. Lin C-Y, Lo S : Clinical features and natural course of HBV related glomerulopathy in children. *Kidney Int* 1991 ; 40 : 46-53.
 24. 相澤久美子, 高橋 創, 山本裕康, 加藤尚彦, 川口良人, 酒井 紀, 都野晋一, 銭谷幹男, 戸田剛太郎. B型肝炎ウイルスキャリアから肝不全に至った腎移植の一例. *日内会誌* 1997 ; 86 : 1045-7.
 25. Grekas D, Dioudis C, Mandraveli K, Alivanis P, Alexiou S, Derveniotis V, Hatzibaloglou A, Tourkantonis A. Renal transplantation in asymptomatic carriers of hepatitis B surface antigen. *Nephron* 1995 ; 69 : 267-72.