

MPO-ANCA 陽性急速進行性糸球体腎炎を呈した C 型肝炎ウイルス関連腎症の 1 例

井 垣 直 哉 中 治 美 有 紀 森 口 林 太 郎 秋 山 裕 之
玉 田 文 彦 後 藤 武 男

A case of hepatitis C virus-associated glomerulonephropathy presenting with
MPO-ANCA-positive rapidly progressive glomerulonephritis

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

Internal Medicine, Takasago Municipal Hospital, Hyogo, Japan

We report a case of hepatitis C virus-associated glomerulonephropathy presenting with MPO-ANCA-positive, rapidly progressive glomerulonephritis(RPGN).

A 60-year-old woman was admitted to our hospital for evaluation of RPGN. Laboratory evaluation revealed microhematuria, proteinuria(800 mg/day), anemia, renal failure(blood urea nitrogen 27 mg/dl, serum creatinine 2.2 mg/dl), cryoglobulinemia, hypocomplementemia, positive MPO-ANCA(232 EU), and hepatitis C virus infection(GOT 58 IU/l, GPT 38 IU/l, HCV-RNA (PCR) 1,200 kcopy/ml, serotype 1).

After admission, the patient's renal function and anemia deteriorated rapidly, then prednisolone(30 mg/day) was started. After treatment her renal function gradually improved, then a renal and liver biopsy was performed. The renal biopsy revealed six sclerosing fibrous crescentic glomeruli in twelve glomeruli. Immunofluorescent examination revealed granular deposits of IgG, C₃, and fibrinogen along the glomerular basement membrane and mesangial matrix. The pathogenesis of RPGN in this case may relate to the deposition of immune complexes in the glomeruli because immunofluorescent examination was revealed to be the immune-complex type, but not pauci-immune type nephritis. Liver histology revealed chronic active hepatitis with mild piecemeal necrosis and did not reveal vasculitis. Although her renal function was improved after treatment with prednisolone, she suffered from pulmonary manifestations(dry cough etc.) on the 120th hospital day. Suddenly she died because of pulmonary hemorrhage on the 180th hospital day.

These findings suggest that various HCV-induced immunological abnormalities, such as positive MPO-ANCA, cryoglobulinemia and hypocomplementemia, play an important role in the pathogenesis of this RPGN, although we could not demonstrate deposition within glomeruli of immune complexes containing HCV. The effect of interferon therapy on such immunological abnormalities remains to be documented. Since interferon is known to have immunomodulatory effects, we selected corticosteroid therapy. Future studies need to focus on the optimal treatment strategy for hepatitis C virus-associated glomerulonephritis.

Jpn J Nephrol 2000 ; 42 : 353-358.

Key words : hepatitis C virus-associated glomerulonephropathy, MPO-ANCA, rapidly progressive glomerulonephritis

緒 言

C型肝炎ウイルス(HCV)は肝のみならず全身諸臓器、

特に血液系の免疫担当細胞にも感染し、多彩な免疫反応を引き起こすことが知られている¹⁻⁵⁾。HCVの関連するリンパ系細胞の機能異常の発現として混合型クリオグロブリン

血症がある^{6,7)}。1993 年, Johnson ら⁸⁾が C 型慢性肝炎にクリオグロブリン血症を伴う膜性増殖性糸球体腎炎(membranoproliferative glomerulonephritis: MPGN)を報告して以来, C 型肝炎ウイルス関連腎症(HCV 関連腎症)の報告例が散見される^{9,10)}。また近年, 急速進行性糸球体腎炎(rapidly progressive glomerulonephritis: RPGN)は非常に増加している。WHO 症候群分類では潜在性および急速に発症し, 血尿, 蛋白尿, 貧血, および急速に進行する腎不全を呈する症候群として定義されている。1982 年, Davies ら¹¹⁾により初めて記載された抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA)¹²⁾は RPGN の分類, 疾患概念, 診断, 治療に大きな進歩をもたらした。しかし, HCV 関連腎症で ANCA 陽性 RPGN の報告例はない。今回われわれは, 慢性 C 型肝炎加療中にクリオグロブリン血症, MPO-ANCA 陽性 RPGN を併発し, 肺胞出血で死亡した症例を経験したので報告する。

症 例

患 者: 68 歳, 女性, 無職

主 訴: 全身倦怠感

家族歴: 妹が膠原病にて死亡するが詳細は不明

既往歴: 喘息の既往, 輸血歴なし

現病歴: 平成 8 年(66 歳時), 老人健診で初めて肝機能障害を指摘され, 近医にて C 型肝炎と診断され, 点滴な

どの加療を受ける。平成 10 年 9 月 28 日老人健診(68 歳時)で初めて血尿を指摘されるも放置。今回平成 11 年 1 月 25 日全身倦怠感を認め, クレアチニン(Cr)値 2.2 mg/dl と上昇を認めたため精査加療目的にて入院となる。

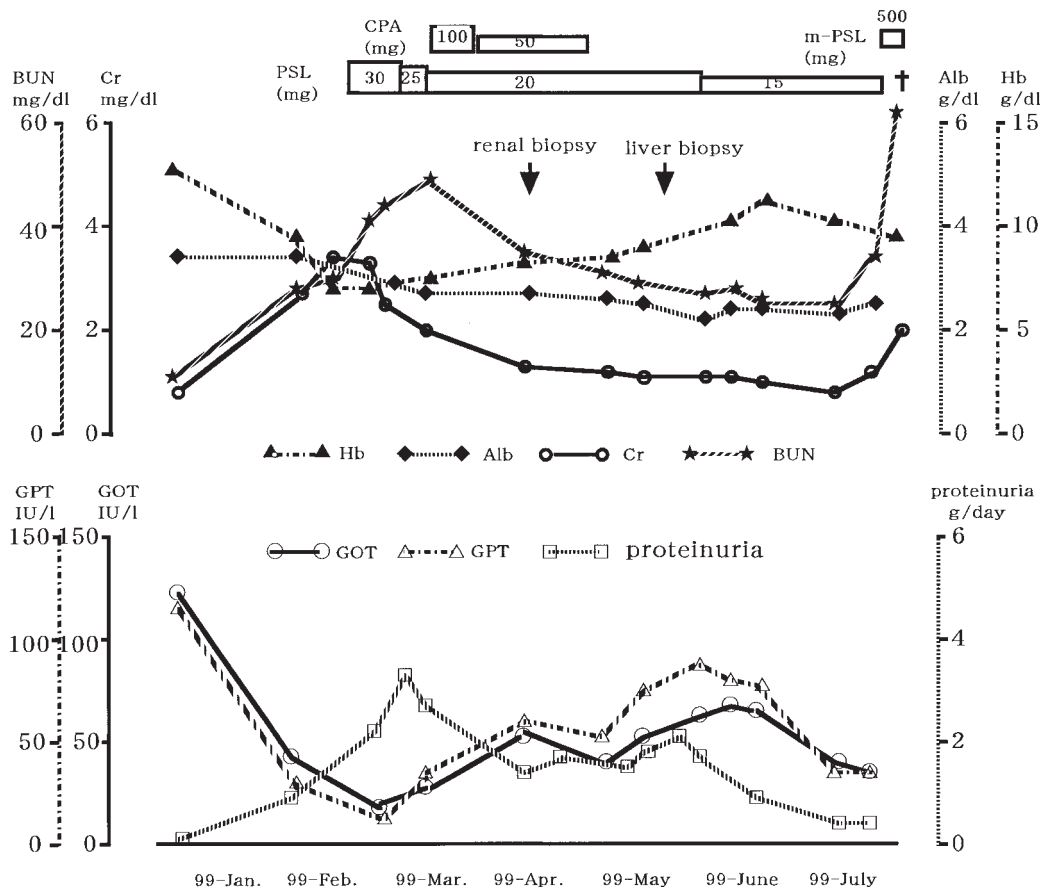
入院時現症: 身長 155 cm, 体重 48 kg。血圧 148/90 mmHg。脈拍 68/分, 整。眼瞼結膜に軽度の貧血を認める。胸腹部に理学的異常所見なし。下肢に軽度の浮腫を認める。

入院時検査成績(Table): 尿潜血 3+, 尿蛋白+, 1 日尿蛋白は 800 mg であった。末梢血では Hb 9.8 g/dl と貧血を認めた。好酸球の増多は認めなかった。Cr 2.2 mg/dl, BUN 27 mg/dl と腎機能の低下を認めた。また, HCV-II 抗体が陽性で GOT 58 IU/l, GPT 38 IU/l の上昇, HCV-RNA 1,200 kcopy/ml, セロタイプ 1 と慢性 C 型肝炎を認めた。免疫血清学的検査では C₃ 48 mg/dl, C₄ 20.4 mg/dl, CH₅₀ 34.4 U/ml と低補体血症を認めた。クリオグロブリン陽性であったが, cryocrit が低くタイプの同定はできなかった。抗核抗体は陰性, リウマトイド因子 9 U/l であった。循環 IC(C_{1q}) 1.5 μg/ml 以下と正常であった。MPO-ANCA 232EU と上昇していたが, C-ANCA 陰性, 抗 GBM 抗体陰性, 抗 LKM-1 抗体陰性であった。入院時胸部 X 線所見では肺野に異常陰影を認めず, 腹部 CT では軽度脾腫を認めるが, 腎臓の腫大, 萎縮は認めなかった。

入院後の経過(Fig. 1): 入院後も 38°C 台の発熱を時に認め, 肉眼的血尿が持続した。貧血, 腎機能が進行性に増

Table. Laboratory findings

Peripheral blood		Blood chemistries					
WBC	5,610/μl	T-Bil	0.7 mg/dl	Chol	97 mg/dl	Fe	70 μg/dl
RBC	287 × 10 ⁴	D-Bil	0.3 mg/dl	HDL-C	29 mg/dl	Ferritin	274 μg/dl
Hb	9.8 g/dl	ALP	94 IU/l	TG	113 mg/dl	CH ₅₀	34.4 U/ml
Ht	27.2 %	GOT	58 IU/l	TP	7.0 g/dl	C ₃	48 mg/dl
PLT	17.4 × 10 ⁴	GPT	38 IU/l	Alb	3.5 g/dl	C ₄	20.4 mg/dl
Ret	4 %	LDH	218 IU/l	FBS	114 mg/dl	ASO	99 U/ml
Urinalysis		γ-GTP	24 IU/l	HbA _{1c}	4.4 %	ASK	× 640
Glucosuria	(-)	LAP	140 IU/l	CRP	0.1	MPO-ANCA	232 EU
Proteinuria	(+)	ChE	0.29 ΔPH	RF	9 U/l	C-ANCA	(-)
Occult blood	(3+)	ZTT	21.5 U	STS	(-)	AMA	(-)
Urinary cast	(-)	Cr	2.2 mg/dl	HBsAg	(+)	ANA	(-)
		BUN	27 mg/dl	HBsAb	(+)	Cryoglobulin	(+)
		UA	4.9 mg/dl	HBcAb	(+)	IC(C _{1q})	
		Na	138 mEq/l	HCV-II	(+)		under 1.5 μg/ml
		K	4.0 mEq/l	Serotype I		antiGBMab	(-)
		Cl	103 mEq/l	HCV-RNA		antiLKM-1	(-)
		Ca	8.5 mg/dl		1,200 kcopy/ml		



MPO-ANCA (EU)	232	47	16	10	
C3 (mg/dl)	48	34	38	31	43
C4 (mg/dl)	20.4	12.9	16.9	12.4	16.8
HCV-RNA (kcopy/ml)	(+)	1200	500	670	2200

Fig. 1. Clinical course

PSL : prednisolone, CPA : cyclophosphamide, m-PSL : methylprednisolone

悪し、第14病日にはHb 7.8 g/dl, Cr 3.4 mg/dl となった。クリオグロブリン血症、低補体血症を認め、HCV 関連腎症と考えたが、68歳高齢、セロタイプ1、高ウイルス量であり、インターフェロン(IFN)抵抗性が予想され、またMPO-ANCA 232EUと上昇しており、進行性に腎機能が低下したため、ANCA 関連腎炎による急速進行性糸球体腎炎と判断し、ステロイド療法を優先しプレドニゾロン 30 mg で治療を開始した。C型肝炎を認めたため、ステロイドパルス療法は施行しなかった。プレドニゾロン療法後、腎機能および貧血の改善、MPO-ANCA 抗体価の低下を認めた。治療により腎機能改善をみてから腎生検、肝生検を施行した。

腎生検所見(Fig. 2, 3)：採取された12個の糸球体のうち6個に硬化がみられ、ボーマン嚢基底膜の部分的欠損と断片的な糸球壁をその中に認め、全周性線維性半月体と考えられた。残りの6個はメサンギウム領域の軽度拡大のみであった。尿管は軽度萎縮し、間質拡大は認めたが、capillaritis は認めなかった。蛍光抗体法では、IgG, C₃, fibrinogen が糸球体糸球壁およびメサンギウム領域に顆粒状に沈着を認められた。ほかにIgM, IgA, C₄, C_{1q}も軽度沈着を認められた。

肝生検所見(Fig. 4)：肝炎の活動性はF1/A1, グリソン氏鞘の浸潤細胞は小リンパ球が主体で、血管炎の所見は明らかではなかった。

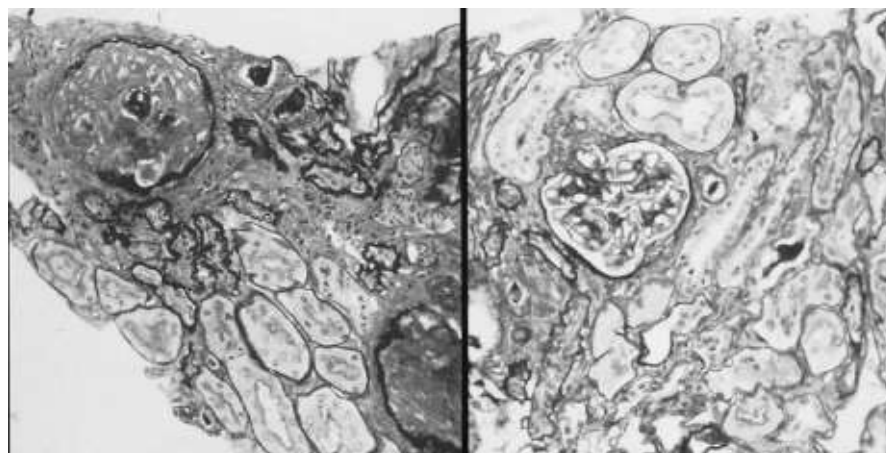


Fig. 2. Light microscopic findings of renal biopsy specimen, demonstrating sclerosing fibrous crescentic glomerulus, mild tubular atrophy and interstitial infiltration consisting of mononuclear cells (PAS stain, $\times 200$)

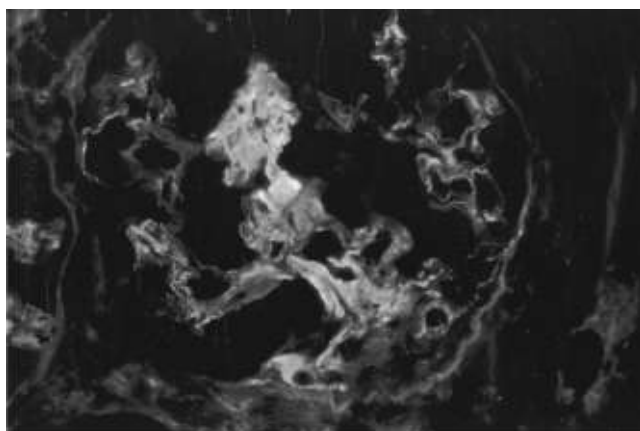


Fig. 3. Immunofluorescence staining of glomerulus showing granular deposition of IgG along the GBM and mesangial matrix (IgG stain, $\times 400$)

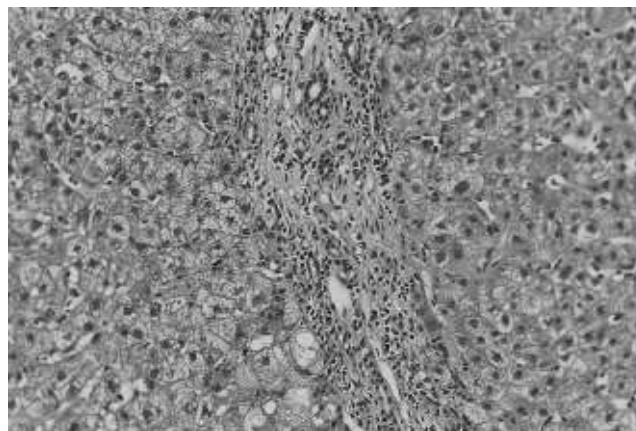


Fig. 4. Light microscopic findings of liver biopsy specimen, demonstrating small lymphocyte infiltration into portal region (HE stain, $\times 200$)

腎機能などの改善をみたが、尿所見および低補体血症の改善をみず、低蛋白血症の増悪のためシクロホスファミド 100 mg/日を追加した。しかし、骨髄抑制、肝機能増悪のため減量、中止とした。PSL 15 mg/日にてCr 1.3 mg/dl, BUN 26 mg/dl と腎機能の改善と尿蛋白の減少をみたため血漿交換は施行しなかった。肝機能についても安定しており、HCV-RNA の増加もみられなかったが、入院後約 4 カ月より咳嗽を認めるようになり、胸部 X 線、胸部 CT にて精査したところ、間質性肺炎像を認めた。炎症所見などは認めず、C 型肝炎の肝外症状の一つ、または ANCA 陽性に伴う肺腎症候群を呈している可能性を考えたが、ステロイドを増量せず経過をみた。入院後約 6 カ月目に突然呼吸苦が出現、咯血を認めショックとなった。胸部 X 線上肺泡出血 (Fig. 5) が考えられた。メチルプレドニゾロン



Fig. 5. Chest X-P demonstrating pulmonary hemorrhage

パルス療法や人工呼吸器装着するも効果なく永眠された。病理解剖は家族の同意が得られず施行できなかった。

考 察

C型肝炎ウイルスは、hepatotropic virusであると同時に lymphotropic virusであり、多彩な免疫疾患の病態を呈する¹⁻⁷⁾。最近、慢性C型肝炎と膜性増殖性腎炎の合併例が報告され注目されているが、クリオグロブリン血症、低補体血症、リウマチ因子などを示すことが多く、原因としてC型肝炎ウイルスを抗原とする免疫複合体が想定され、HCV関連腎症と呼ばれている⁸⁻¹⁰⁾。本例では、慢性C型肝炎と診断された時は、尿所見も正常であり、腎機能も正常であった。慢性C型肝炎加療後約2年で初めて血尿を指摘され、当院入院時Cr 2.2 mg/dlと上昇していた。腎生検上12個の糸球体のうち6個が硬化しており全周性線維性半月体形成像を確認した。免疫組織学的特徴より、ANCA関連腎炎に多いpauci-immune型ではなく、immune-complex型であり、HCV関連腎症の要素が多いと判断したが、HCV関連抗原の糸球体局在については、*in situ* hybridization¹³⁾や*in situ* PCR¹⁴⁾などの手技を持ち合わせていないため断定できなかった。抗GBM抗体型腎炎でなく、Goodpasture症候群は否定的であった。また、C-ANCA陰性、糸球体に壊死性血管炎、壊死性肉芽腫を認めず、Wegener肉芽腫も否定的であった。厚生省進行性腎障害調査研究班RPGN分科会で施行した全国個別症例アンケート調査によれば¹⁵⁾、C型肝炎に伴うRPGNの例は認めなかった。楨林ら¹⁶⁾はC型肝炎にクリオグロブリン血症を合併した半月体形成性糸球体腎炎の1例を報告している。この症例はRPGNであるがANCA陰性である。長澤¹⁷⁾はMPO-ANCA関連疾患の分類としてI型：pauci-immune crescentic (cres.) glomerulonephritis (GN)のみ(renal limited vasculitis)、II型：pauci-immune cres. GNとalveolar hemorrhage and/or interstitial pneumonitis (pulmo-renal syndrome)、III型：systemic vasculitis (microscopic polyangiitis：MPA)としている。本例ではステロイド療法後の生検像であり結果が修飾されている可能性はあるが、いずれにも当てはまらない。C型肝炎では自己抗体の産生、補体価の低下など免疫異常が生じるが、ANCAも関連があるという報告もある¹⁸⁾。本例ではvirus-induced autoimmunityとして産生されたANCAがMPAを引き起こし、RPGNや肺胞出血の原因であった可能性はある。ただし、ステロイド療法によりMPO-ANCA

が10EUと低力価時に肺胞出血をきたしたことは、肺胞出血の原因としてANCAがどれくらい関与したか不明である。

HCV関連腎症の治療については、①インターフェロン(IFN)療法、②ステロイド療法、③cryofiltration療法などがあるが、gold standardはない。本例では68歳高齢、セロタイプ1、高ウイルス量であり、IFN抵抗性が予想され、また、進行性に腎機能が低下したため、腎不全回避のためステロイド療法を優先せざるをえなかった。HCV関連腎症の治療については、IFN療法が有効であったとする報告がみられる^{19,20)}。しかし、慢性C型肝炎に対する根治療法としてのIFN療法のcomplete remission (CR)率は約30%である²¹⁾。一次性糸球体疾患においてはIFN療法でむしろ糸球体疾患が増悪する可能性も指摘されており²²⁾、またIFN治療終了後のHCV関連腎症再燃の問題^{19,20)}もある。さらに、IFNには抗ウイルス作用、抗腫瘍効果のほかに免疫調節剤としての作用があり、自己抗体を誘導したり自己免疫疾患を増悪させることもある²³⁾。HCV関連腎症の治療法の選択として、慢性C型肝炎に対するIFN効果予測に基づいた選択、つまりウイルス量、genotypeなどを考慮して選択すべきである²¹⁾。HCV関連腎症でもIFN投与の不可能な症例、困難な症例ではステロイド治療も禁忌ではないとする報告が見られる²⁴⁾。virus-induced autoimmunityを抑制するという観点から理にかなっていると考えるが、ステロイドによるviral replicationによる肝炎の悪化などが危惧され厳重な管理を要する。今後HCV関連腎症の症例の蓄積により、肝臓および腎臓機能の長期的予後を考慮した治療法選択のgold standardが必要と考えられる。

結 語

MPO-ANCA陽性急速進行性糸球体腎炎を呈したC型肝炎ウイルス関連腎症の1例を経験した。ステロイド剤によりMPO-ANCA抗体価の低下を認め、腎機能の低下は阻止できたが、クリオグロブリン血症および低補体血症の持続、低蛋白血症の増悪、肺胞出血など興味ある臨床経過をたどった。糸球体内でのHCV関連抗原の局在を証明できず、HCV関連腎症とは確定できないが、virus-induced autoimmunityとしてのMPO-ANCA陽性急速進行性糸球体腎炎と考えられた。今後C型肝炎ウイルスが引き起こす種々の免疫現象が解明され、HCV関連腎症の診断法および治療法の確立が望まれる。

文 献

1. Pawlotsky JM, Yahia MB, Andre C, Voisin MC, Intrator L, Thoraval FR, Deforges L, Duvoux C, Zafrani ES, Duval J, Dhumeaux D. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis : a prospective case-control study. *Hepatology* 1994 ; 19 : 841-8.
2. Pawlotsky JM, Thoraval FR, Simmonds P, Mellor J, Yahia MB, André C, Voisin MC, Intrator L, Zafrani ES, Duval J, Dhumeaux D. Extrahepatic immunologic manifestations in chronic hepatitis C and hepatitis C virus serotypes. *Ann Intern Med* 1995 ; 122 : 169-73.
3. Hadziyannis SJ. The spectrum of extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection. *J Viral Hep* 1997 ; 4 : 9-28.
4. McMurray RW. Hepatitis C-associated autoimmune disorders. *Rheum Dis Clin North Am* 1998 ; 24 : 353-74.
5. 木村泰彦, 西岡幹夫. 肝炎ウイルス感染における免疫異常. *消化器科* 1998 ; 26 : 449-53.
6. Misiani R, Bellavita P, Fenili D, Borelli G, Marchesi D, Massazza M, Verdramin G, Comotti B, Tanzi E, Scudeller G. Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 1992 ; 117 : 573-7.
7. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 1490-5.
8. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, Hart J, Bacchi CE, Hartwell P, Couser WG, Corey L, Wener MH, Alpers CE, Willson R. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 465-70.
9. Breen CS, Alpers CE, Couser WG, Willson R, Johnston RJ. Hepatitis C virus-associated membranous glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1995 ; 44 : 141-7.
10. 山辺英彰. C型肝炎ウイルス関連腎症. *肝胆膵* 1997 ; 35 : 35-40.
11. Davies DJ, Moran JE, Niall JF. Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody : possible aetiology? *Br Med J* 1982 ; 285 : 606.
12. 長澤俊彦. ANCA の抗原. *炎症と免疫* 1997 ; 5 : 279-84.
13. Agnello V, Abel G, Knight GB, Civati G, Colombo V, Confalonieri R, Grillo C, Montoli A. Cryoglobulinemic glomerulonephritis : *in situ* hybridization for in renal tissue. *Nephrol Dial Transplant* 1996 ; 11 : A23.
14. 若松志保, 有馬省哉, 江田幸政, 中山裕史, 伊藤和子, 井上武明, 野々口博史, 藤山重俊, 富田公夫. ネフローゼ症候群を呈した C 型慢性腎障害患者の臨床病理学的検討. *日腎会誌* 1996 ; 38 : 86.
15. 小山哲夫, 榎野博史, 二瓶 宏, 有村義宏, 木田 寛, 山口直人, 菊池修一, 室 かおり, 小林正貴. 急速進行性腎炎症候群(全国アンケート調査の研究)厚生省特定疾患「進行性腎障害」調査研究班. 平成 9 年度研究業績. 1998 ; 47-62.
16. 榎林弘之郎, 藤原佳典, 小松武生, 金澤和郎. C型肝炎ウイルス感染とクリオグロブリン血症を合併した半月体形成性糸球体腎炎の 1 例. *腎と透析* 1996 ; 40 : 805-9.
17. 長澤俊彦. RPGN と ANCA. *腎と透析* 1998 ; 4 : 495-9.
18. Romani J, Puig L, Moragas JM. Detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with hepatitis C virus-induced cutaneous vasculitis with mixed cryoglobulinemia. *Arch Dermatol* 1996 ; 132 : 974-5.
19. Johnson RJ, Gretch DR, Couser WG, Alpers CE, Willson J, Chung M, Hart J, Willson R. Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis. Effect of α -interferon therapy. *Kidney Int* 1994 ; 46 : 1700-4.
20. Morosetti M, Sciarra G, Meloni C, Palmieri G, Palombo G, Gallucci MT, Casciani CU. Membranoproliferative glomerulonephritis and hepatitis C : effects of interferon- α therapy on clinical outcome and histological pattern. *Nephrol Dial Transplant* 1996 ; 11 : 532-4.
21. Yamada G, Takatani M, Kishi F, Takahashi M, Doi T, Tsuji T, Shin S, Tanno M, Urdea MS, Kolberg JA. Efficacy of interferon alfa therapy in chronic hepatitis C patients depends primarily on hepatitis C virus RNA level. *Hepatology* 1995 ; 22 : 1351-4.
22. 山本雄太, 山野 繁, 岩野正之, 椎木英夫, 土肥和紘. 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. *奈医誌* 1996 ; 47 : 325-30.
23. Borden EC, Ball LA. Interferons : Biochemical cell growth inhibitory, and immunological effects. *Prog Hematol* 1981 ; 12 : 299-339.
24. 栗原 功, 斉藤喬雄, 中山謙二, 遊佐 明, 相間 淳, 佐藤 博, 伊藤貞嘉. 副腎皮質ステロイド薬が有効と考えられた C 型慢性肝炎合併膜性腎症の 1 例. *日腎会誌* 1998 ; 40 : 290-4.