

B型肝炎ウイルス保因者の巣状糸球体硬化を伴った膜性腎症に対するインターフェロン治療の効果

岩田恭宜* 和田隆志 吉本敬一 坂井宣彦
清水美保 古市賢吾 久田幸正 小林健一
横山 仁**

Effect of interferon therapy on hepatitis B virus related membranous nephropathy associated with focal segmental glomerulosclerosis

Yasunori IWATA*, Takashi WADA, Keiichi YOSHIMOTO, Norihiko SAKAI, Miho SHIMIZU, Kengo FURUICHI, Yukimasa HISADA, Ken-ichi KOBAYASHI, and Hitoshi YOKOYAMA**

* First Department of Internal Medicine, ** Division of Blood Purification, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, Japan

We experienced a 24-year-old Japanese man, who was a hepatitis B virus carrier with nephrotic syndrome. Liver biopsy showed that he was suffering from chronic hepatitis (activity 2, fibrosis 2). Renal biopsy revealed membranous nephropathy (MN) with focal segmental glomerulosclerosis (FGS). Immunofluorescent findings revealed the presence of HBe antigen along the glomerular capillaries as well as HBe antigenemia in circulation. Therefore, we diagnosed this case as HB virus-related membranous nephropathy associated with FGS lesions. He was treated with interferon (IFN) alpha-2b for over a month and angiotensin converting enzyme inhibitor. These therapies reduced urinary protein excretion from 4~6 g/day to 1~2 g/day, in accordance with a decrease in the titer of HBV DNA polymerase. The second renal biopsy revealed that the histological change from MN to membranoproliferative glomerulonephritis Type III after IFN therapy. These results suggest that IFN therapy might be effective for HB virus-related MN associated with FGS.

Jpn J Nephrol 2001 ; 43 : 76-81.

Key words : hepatitis B virus, membranous nephropathy, focal segmental glomerulosclerosis, membranoproliferative glomerulonephritis, interferon

緒 言

B型肝炎ウイルス (hepatitis B virus : HBV) が関与する HBV 関連腎症は、これまでに膜性腎症をはじめ膜性増殖性糸球体腎炎 (membranoproliferative glomerulonephritis : MPGN), メサンギウム増殖性糸球体腎炎といった糸球体病変が報告されている¹⁻³⁾。この HBV 関連腎症の係蹄壁病変の成因については HBe 抗原ならびに IgG 抗体を主体

とする免疫複合体によると考えられている⁴⁻⁶⁾。一方、HBV の治療として、抗ウイルス療法のインターフェロン (IFN) 療法が試みられ、肝疾患におけるその有効性が報告されている⁷⁾。今回われわれは抗ウイルス療法として IFN α -2b を投与したところ、ウイルス量の減少とともに、ネフローゼ症候群が改善した HBV 関連膜性腎症の 1 例を経験したので、治療経過と組織学的検討を加えて報告する。

症 例

患 者：24 歳，男性

主 訴：蛋白尿

家族歴：母親が HBV 保因者

現病歴：これまで学校検尿などで異常を指摘されたことはなかった。1998 年 8 月初旬咽頭痛にて近医を受診し、蛋白尿を指摘され、当科に精査・加療目的に入院となった。

入院時現症：身長 162.3 cm，体重 77.7 kg，body mass index (BMI) 29.6，血圧 162/64 mmHg，脈拍 70/分，正，体温 35.8°C，結膜に貧血，黄疸なし。甲状腺腫大なし。心尖部に Levine II/VI の収縮期雑音を聴取した。呼吸音正常，腹部平坦，肝脾腎触知せず。顔面，四肢に浮腫なし。

入院時検査所見 (Table 1)：検尿では尿蛋白 3+，1 日 3.5 g であり尿潜血 3+ であった。沈渣上顆粒円柱，脂肪円柱，卵円形脂肪体を認めた。末梢血では白血球，赤血球および血小板数の異常はみられなかった。血清総蛋白 5.2 g/dl，血清アルブミン 2.5 g/dl と低蛋白血症に加え，総コレステロール値 381 mg/dl と高値でありネフローゼ症候群と診断した。腎機能は 24 時間クレアチニンクリアランス (Ccr) 122 ml/min と正常であった。AST 37 IU/l，ALT 47 IU/l と肝酵素は軽度上昇していたが，肝予備能はヘパラスチンテスト 140%，インドシアニングリーン排泄 15 分値 9.0% と保たれていた。血清学的検査所見では IgG は 1,090 mg/dl と低下していたが補体価は正常であった。抗核抗体，リウマチ因子，クリオグロブリンは陰性であった。HBs 抗原，HBe 抗原が陽性で HBc 抗体 200 倍希釈が 97.6% であることから HBV 保因者であり，HBV DNA-ポリメラーゼは 2,212 cpm であった。なお HCV 抗体も陽性を示したが，RT-PCR を用いたウイルス RNA は陰性であった。

本例は肝生検により慢性肝炎 (activity 2, fibrosis 2) と診断した。加えて本例の確定診断目的に腎生検を施行した。糸球体は計 6 個認められ，2 個の糸球体係蹄壁にび慢性の肥厚が，残りの 3 個の糸球体に係蹄病変に加えて巣状分節状硬化性病変がみられた (Fig. 1A)。さらに残りの 1 個の糸球体は完全硝子化に陥っていた。免疫蛍光抗体法では IgG の係蹄壁への細顆粒状沈着がみられ， β 1c も同様の所見であった (Fig. 1B)。IgM が分節状にメサンギウム領域に沈着していたが IgA の沈着はみられなかった。加えて HBe 抗原染色を行ったところ，係蹄壁ならびに一部メサンギウム領域への沈着がみられた (Fig. 1C)。電顕所見では基底膜上皮下の高電子密度沈着物と足突起の癒合が見ら

Table 1. Laboratory data

Urinalysis		γ GTP	38 IU/l
Protein (3+), 3.5 g/day		ALP	176 IU/l
Sugar (-)		LDH	471 IU/l
Occult blood (3+)		HPT	140 %
Sediments		ICG R 15	9.0 %
Granular cast 1~4/vf		Serological tests	
Cellular cast 1~4/vf		IgG	1,090 mg/dl
Oval fat body (+)		IgA	340 mg/dl
24 h Ccr 122 ml/min		IgM	179 mg/dl
Blood cell counts		IgE	305 IU/ml
WBC 6,600/ μ l		C 3	58 mg/dl
RBC 523 \times 10 ⁴ / μ l		C 4	23 mg/dl
Hb 15.6 g/dl		CH 50	29 IU/ml
Ht 44.9 %		ANA	(-)
Plt 19.7 \times 10 ⁴ / μ l		RF	(-)
Blood chemistry		Cryoglobulin	(-)
TP 5.2 g/dl		Viral markers	
Alb 2.5 g/dl		HBs-Ag	(+)
TCH 381 mg/dl		HBs-Ab	(-)
TG 174 mg/dl		HBe-Ag	(+)
Na 143 mEq/l		HBe-Ab	(-)
K 3.6 mEq/l		HBc-Ab (\times 200)	97.6 %
Cl 108 mEq/l		HBV DNA polymerase	
BUN 12 mg/dl			2,212 cpm
Cr 0.9 mg/dl		HCV-Ab (3rd generation)	
AST 37 IU/l			(+)
ALT 47 IU/l		HCV (RT-PCR)	(-)

れた (Fig. 1D)。以上より，本例は巣状分節状硬化性病変を伴う HBV 関連膜性腎症と診断した。

入院後経過 (Fig. 2)：HBV による慢性肝炎ならびに HBV 関連膜性腎症の両者に対し，IFN α -2b を 1 日 600 万単位，計 28 日間投与した。また，アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE-I) である Quinapril 10 mg/日を投与した。その結果 HBV DNA-ポリメラーゼは 2,212 cpm から 165 cpm へと低下するとともに，尿蛋白は 4~6 g/day から 1~2 g/day へと減少した。加えてトランスアミナーゼも治療中正常化した。しかしながら IFN 終了後セロコンバージョンは起こらず，HBV DNA-ポリメラーゼは再び 1,427 cpm へと増加したが，尿蛋白の増加や肝炎の再燃はみられなかった。

治療後，再度腎生検を施行した。光顕所見では糸球体 12 個中 5 個に係蹄壁の二重像とメサンギウム基質の増生，3 個に巣状分節状硬化性病変を，4 個に完全硝子化を認めた (Fig. 1E)。電顕所見では高電子密度沈着物が上皮皮下から内皮下に存在し，MPGN III 型像を示した (Fig. 1F)。

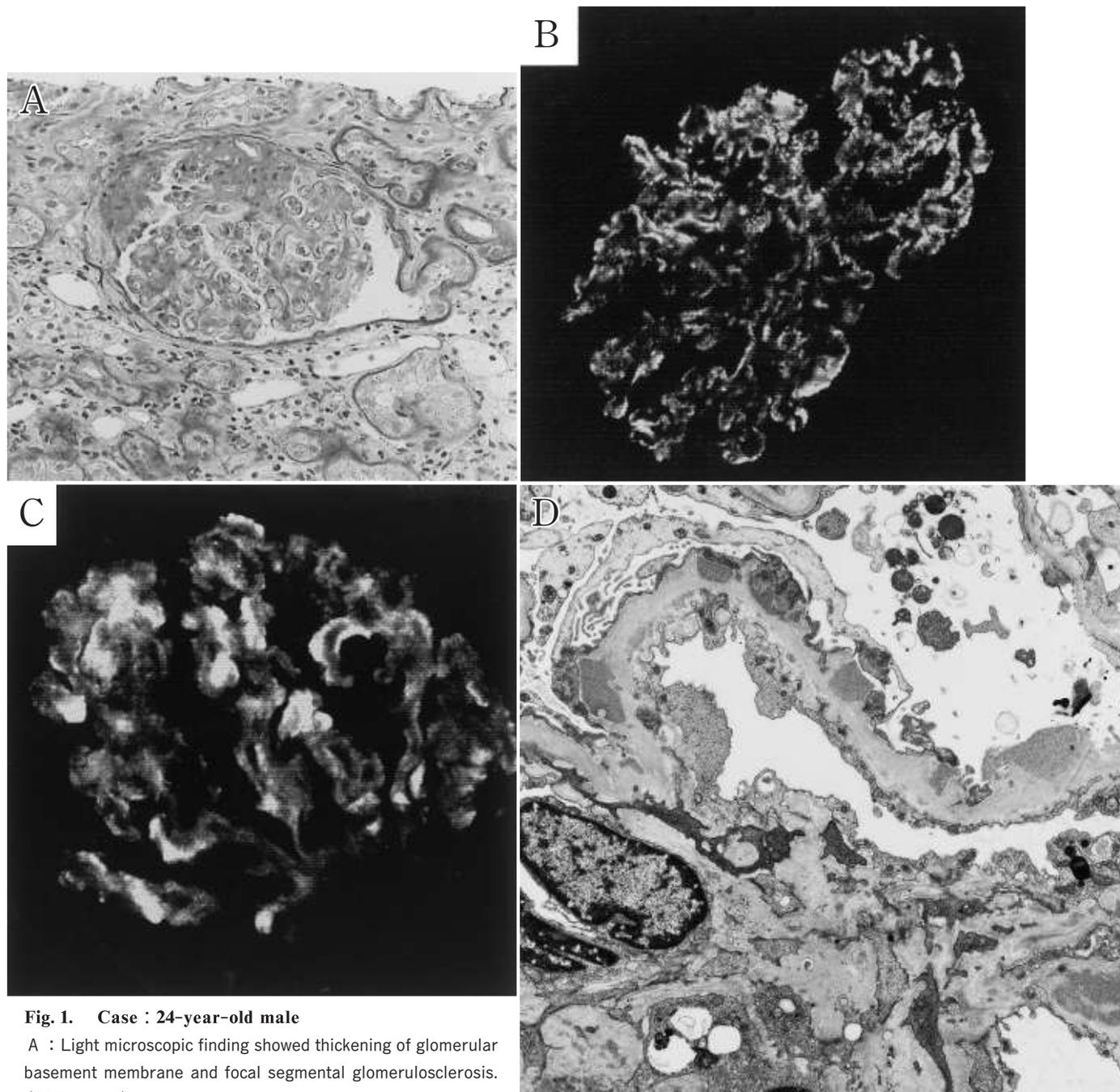


Fig. 1. Case : 24-year-old male

A : Light microscopic finding showed thickening of glomerular basement membrane and focal segmental glomerulosclerosis. (PAS, $\times 200$)

B : Immunofluorescent finding showing fine granular deposition of IgG along the glomerular capillaries.

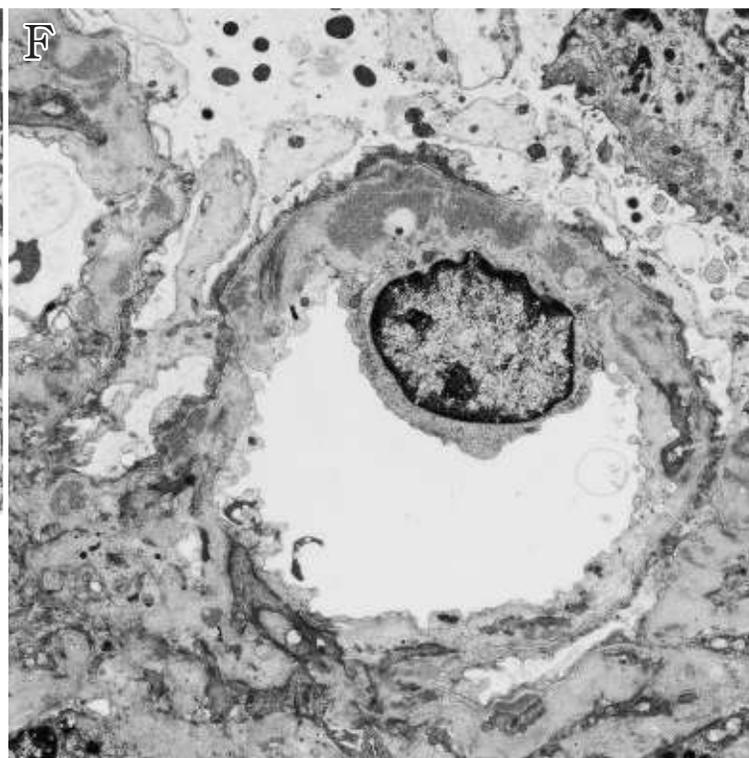
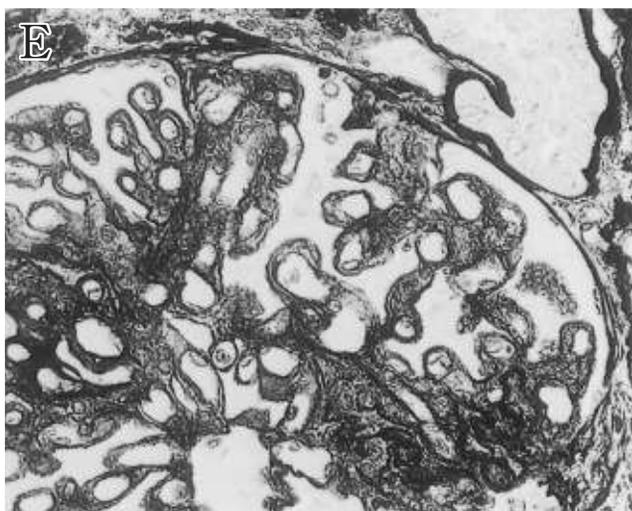
C : HBe Ag was detected along the glomerular capillaries and a part of mesangial area.

D : Electron microscopic finding showed electron dense deposits in subepithelial region.

その後外来管理となり、HBV DNA-ポリメラーゼは8 cpmへと低下し、尿蛋白1日0.5g前後と良好にコントロールされている。

考 察

本例はHBe抗原陽性のHBV保因者であり、HBe抗原を含む免疫複合体の糸球壁沈着を伴うことから、HBV関連腎症によりネフローゼ症候群を呈したと診断した。これ



E : Light microscopic finding showed double contour of glomerular basement membrane and increase in mesangial matrix. (PAM, ×400)

F : Electron microscopic finding showed electron dense deposits in subepithelial, intramembranous as well as subendothelial region.

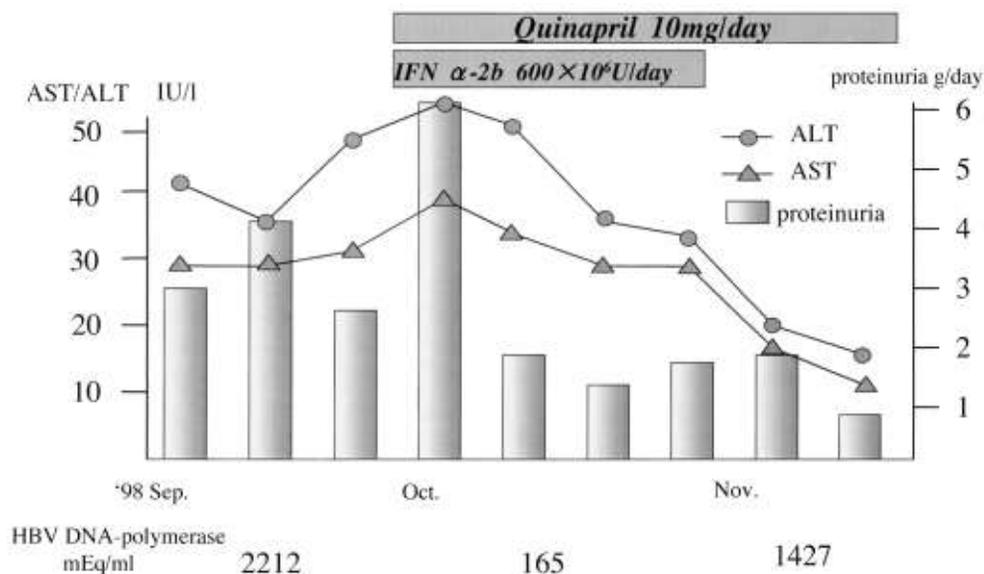


Fig. 2. Clinical course

まで HBV 関連腎症の糸球体病変の形成には HBe 抗原および IgG 抗体による免疫複合体が中心的に関与すると考えられている⁴⁻⁶⁾。しかしながら、HBV 関連腎症の詳細な成立機序は目下のところ不明である。Chin らは HBV 関連膜性腎症発症例では、type 1 helper (Th1) T 細胞の活性が低下しており、これと関連した γ -IFN、インターロイキ

ン(IL)-2 などのサイトカイン産生が低下していると報告している⁸⁾。これは近年注目されている Th1/Th2 細胞バランスからは Th2 細胞の活性亢進の可能性を推測させるものであり⁹⁾、膜性腎症において注目されている IgG 4 を主体とする免疫複合体の形成に何らかの役割を果たしていることが示唆される¹⁰⁾。一方、以前よりわれわれは成人に

Table 2. Interferon therapy in patients with HBV related glomerulopathy

Renal pathology	IFN	Cases	Effect (cases/%)	Seroconversion (cases/%)	References
MN	IFN- α	43	34(79)	17(39)	2, 13~19
	IFN- α + AcyV	1	1(100)	1(100)	22
	IFN- β	2	2(100)	2(100)	12, 23
MPGN	IFN- α	10	2(20)	4(40)	11, 17, 18, 20
	IFN- β	1	1(100)	1(100)	23
MesPGN	IFN- α	3	3(100)	2(67)	18, 21

MN : membranous nephropathy, MPGN : membranoproliferative glomerulonephritis, MesPGN : mesangial proliferative glomerulonephritis, IFN : interferon, AcyV : acyclovir () : %

おける HBV 関連腎症の糸球体病変では糸球体壁の二重像、スパイク形成、あるいは bubble が比較的高頻度に見られ、MPGN の組織像をとるものが多いと報告した^{4,5)}。実際、本例においても IFN 投与後上皮下主体から基底膜内ならびに内皮下に沈着物が見られ、典型的な MPGN III型へと移行した。これは免疫複合体の抗原・抗体比の変化から沈着部位が変化したものと推測されるが、IFN 投与後の腎組織像の変化について記載した文献は少なく、HBV 腎症の発症メカニズムならびに治療経過を考えるうえで興味深い所見と考えられた。

さらに本例では、慢性肝炎ならびに HBV 関連腎症両者に対して IFN 療法を試みた。その結果、セロコンバージョンは得られなかったものの、HBV DNA ポリメラーゼの減少とともに蛋白尿の減少が認められた。これまでの HBV 関連腎症に対する IFN 療法の効果を記した文献をまとめて Table 2 に示すが^{11~23)}、膜性腎症例において、IFN による尿蛋白減少効果が他の組織型に比し高率に認められている。加えて、本例でも確認されなかったセロコンバージョンは尿蛋白減少に比べ低率と報告され、IFN 療法は抗ウイルス効果を介する機序にとどまらず他の機序を介する可能性を示している。実際、本例においても、IFN 投与により HBV DNA ポリメラーゼの低下とともに電顕組織上免疫複合体の沈着パターンの変化が生じ、このことが蛋白減少の一因となったものと考えられる。このような組織学的変化だけでなく、IFN は免疫調節機能、細胞増殖抑制作用を有することに加え、糸球体糸球体壁の透過性を変化させるサイトカイン、ケモカイン、成長因子の産生をコントロールすることから²⁴⁾、機能的に蛋白尿の減少をもたらした可能性も推測された。しかしながら、この点に関しては今後更なる検討が必要と考えられる。

本例の糸球体病変の特徴的な所見は、膜性腎症に加えて巣状分節状硬化性病変が認められたことである。Wakai らは特発性膜性腎症における巣状分節状硬化性病変の存在が、腎予後を規定する増悪因子であると報告している²⁵⁾。本例ではヘロイン中毒や逆流性腎症を示唆する所見はなく、組織学的に泡沫細胞の集簇や myeloid body の出現も見られなかった。原発性巣状糸球体硬化症は完全には否定し得ないものの、BMI 29.6 の著明な肥満に加えて、高血圧、高脂血症に伴う病態と推測された。そこで本例では、減量、減塩とともに ACE-I を用いた。ACE-I は糸球体内圧の改善²⁶⁾、メサンギウム増殖抑制効果²⁷⁾が報告されている。また、糸球体壁の透過性に対して、糖尿病性腎症、IgA 腎症において size barrier の直接の改善作用が報告されている²⁸⁾。また、ACE-I の蛋白尿減少効果はナトリウムを制限することによりさらに増強されるとする報告もみられる²⁹⁾。再生検において組織学的に巣状分節状硬化性病変の改善は見られなかったものの、本症においては、生活習慣の改善に加えて ACE-I の長期投与が糸球体病変の改善に有用である可能性が推測された。

結 語

巣状分節状硬化性病変を伴った HBV 関連腎症に対して IFN 療法が有用であった 1 例を報告した。治療経過および IFN 投与後の腎組織像の推移から HBV 関連腎症の成因、治療を考えるうえで貴重な症例と考えられた。

文 献

1. Gilbert RD, Wiggelinkhuizen J. The clinical course of hepatitis B virus-associated nephropathy. *Pediatr Nephrol* 1994 ; 8 : 11-4.

2. Lai KN. The therapeutic dilemma of the usage of corticosteroid in patients with membranous nephropathy and persistent hepatitis B and surface antigenemia. *Nephron* 1990 ; 54 : 12-7.
3. Lai KN. Membranous nephropathy related to hepatitis B virus in adults. *N Eng J Med* 1991 ; 324 : 1457-63.
4. Takeda S, Kida H, Katagiri M, Yokoyama H, Abe T, Hattori N. Characteristics of glomerular lesions in hepatitis B virus infection. *Am J Kidney Dis* 1988 ; 11 : 55-62.
5. 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.
6. Iida H, Izumino K, Asaka M, Fujita M, Takata M, Sasayama S. IgA nephropathy and hepatitis B virus : IgA nephropathy unrelates to hepatitis B surface antigenemia. *Nephron* 1990 ; 54 : 18-20.
7. Greenberg HB, Pollard RB, Luteick LI, Gregory PB. Effect of human leucocyte interferon on hepatitis B virus infection in patients with chronic active hepatitis. *N Engl J Med* 1976 ; 295 : 517-22.
8. Chin YL, Chiou CL, Gwong JC, Chwan CK. Defect of cell-mediated immune response against hepatitis B virus : An indication for pathogenesis of hepatitis-B-virus-associated membranous nephropathy. *Nephron* 1997 ; 76 : 176-85.
9. Holdworth SR, Kithcing AR, Tipping PG. Th1 and Th2 T helper cell subsets affect patterns of injury and outcomes in glomerulonephritis. *Kidney Int* 1999 ; 55 : 1198-216.
10. Oliveria DBG. Membranous nephropathy : an IgG4-mediated disease. *Lancet* 1998 ; 351 : 670-71.
11. 岡川和人, 柏木節子, 山崎柳一. IFN- α が奏効した B 型肝炎合併のネフローゼ症候群の一例. *Biotherapy* 1990 ; 4 : 1565-9.
12. 河原崎 暢, 佐野公昭, 林下尚之. B 型肝炎ウイルスキャリアーに合併したネフローゼ症候群に β インターフェロン投与が奏効した一例. *日内会誌* 1990 ; 79 : 682-3.
13. Wong SN, Yu EC, Lok AS, Chang KW, Lau YL. Interferon treatment for hepatitis B-associated membranous glomerulonephritis in two Chinese children. *Pediatr Nephrol* 1992 ; 6 : 417-20.
14. Lidoman C, Magnus L, Dorder H, Weiland O. IFN α -2b treatment in an HIV-infected patient with hepatitis B virus induced nephrotic syndrome. *Scand J Infect Dis* 1993 ; 25 : 133-5.
15. Shapiro RJ, Steinbrecher UP, Magil A. Remission of nephrotic syndrome of HBV-associated membranous glomerulopathy following treatment with interferon. *Am J Nephrol* 1995 ; 15 : 343-7.
16. Lin CY. Treatment of hepatitis B virus-associated membranous nephropathy with recombinant α -Interferon. *Kidney Int* 1995 ; 47 : 225-30.
17. Conjeevaran HS, Hoofngle JH, Austin HS, Park Y, Fried MW, Di Bisceglie AM. Long-term outcome of hepatitis B virus-related glomerulonephritis after therapy with interferon α . *Gastroenterology* 1995 ; 109 : 540-6.
18. Chung DR, Yang WS, Kim SB, Yu E, Chung YH, Lee Y, Park JS. Treatment of hepatitis B virus associated glomerulonephritis with recombinant human α -interferon. *Am J Nephrol* 1997 ; 17 : 112-7.
19. Lopes Neto EP, Lopws LV, Kirsztajn GM, Cruz CN, Ferraz ML, Silva AE. α -interferon therapy for HBV-related glomerulonephritis. *Rev Paul Med* 1998 ; 116 : 1823-5.
20. Nasir A, Mark P, Alexander T, Green S. Successful treatment of hepatitis B virus-associated membranoproliferative glomerulonephritis with α -interferon. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14 : 1272-5.
21. Radha D, Harbir K, Gautam D, Kusum J, Yogesh C, Vinay S. Remission of HBV-related mesangio-proliferative glomerulonephritis after interferon therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14 : 176-8.
22. de Man A, Schalm W, van der Heijden J. Improvement of hepatitis B-associated glomerulonephritis after antiviral combination therapy. *J Hepatol* 1989 ; 8 : 367-72.
23. 上田峻弘, 後藤裕美子, 城下弘一, 桜井哲男, 片岡是充. インターフェロン療法を試みた HB 腎症の臨床および組織学的経過について. *日腎会誌* 1990 ; 37 : 1153-59.
24. Mukaida N, Harada A, Matsushima K. Interleukin-8(IL-8) and monocyte chemotactic and activating factor(MCAF/MCP-1), chemokines essentially involved in inflammatory and immune reactions. *Cytokine Growth Factor Rev* 1998 ; 9 : 9-23.
25. Wakai S, Alex B, Magil AB. Focal glomerulosclerosis in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 1992 ; 41 : 428-34.
26. Gerjan N, Paul EJ, Dick Z. Specific pharmacologic approaches to clinical renoprotection. In : Brenner BM, Rector FC, *The Kidney* 6th ed. Philadelphia : WB Saunders, 1998 : 2341-72.
27. Wolf G. Angiotensin as a renal growth promoting factor. *Adv Exp Med Biol* 1995 ; 377 : 225-36.
28. Remuzzi A, Ruggenti P, Mosconi L, Remuzzi G. Effect of low-dose enalapril on glomerular size selectivity in human diabetic nephrology. *J Nephrol* 1993 ; 6 : 36-43.
29. da Boer E, Navis G, Wapstra FH, de Jong PE de Zeeuw D. Effect of proteinuria reduction on prevention of focal glomerulosclerosis by angiotensin-converting enzyme inhibition is modifiable. *Kidney Int(Suppl 71)* 1999 ; 56 : S42-6.