

# 慢性 B 型肝炎に巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)によるネフローゼ症候群を合併し, ステロイド, LDL 吸着療法にて寛解した 1 例

高木章乃夫\* 中司敦子 佐藤千景 岩田康義  
池田 弘\*\* 福島正樹\*

A case of focal segmental glomerulosclerosis(FSGS) complicated with chronic hepatitis B and treated with steroid and LDL apheresis

Akinobu TAKAKI\*, Atsuko NAKATSUKA, Chikage SATOU, Yasuyoshi IWATA,  
Hiroshi IKEDA\*\*, and Masaki FUKUSHIMA\*

\*Department of Nephrology, \*\*Department of Gastroenterology, Kurashiki Central Hospital, Okayama, Japan

A 52-year-old man was admitted to our hospital because of nephrotic syndrome. He had been monitored at our outpatient clinic for chronic hepatitis B, and had experienced histologically proven minimal change nephrotic syndrome at the ages of 40 and 51 years. Because of HBsAg positivity in his serum, steroid therapy was withheld in his earlier episodes and he recovered from nephrotic syndrome spontaneously. However, in the most recent episode the nephrotic syndrome was found difficult to control and the findings of renal biopsy showed FSGS, which is not expected in HBV-associated nephropathy. Finally, prednisolone was administered at the dose of 40 mg/day for four weeks, after which the dose was tapered. LDL apheresis was also administered three times because of the patient's incomplete response to prednisolone. His proteinuria was reduced from >10 g/day to <1 g/day, but the ALT levels and HBsAg titer increased. With stronger neominophagen C induction and very careful tapering of glucocorticoid, ALT levels and the HBsAg titer decreased. During the two-year period since the induction of glucocorticoid therapy, urinary protein excretion has been maintained at less than 1 g/gcr, and ALT levels and HBsAg titer have not increased.

We conclude that attention must be paid to dose modification of steroid therapy and strategies without immunosuppressive agents such as LDL apheresis should be considered in the case of treatment of nephrotic syndrome with HB virus.

Jpn J Nephrol 2002 ; 44 : 806-812.

**Key words** : chronic hepatitis B, nephrotic syndrome, focal segmental glomerulosclerosis(FSGS), prednisolone, low density lipoprotein (LDL) apheresis

## はじめに

慢性 B 型肝炎に慢性糸球体腎炎を合併した場合, その組織所見は小児では多くの場合, 膜性腎症(MN)か膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)である<sup>1-3)</sup>。成人においてはメサ

ンギウム増殖性糸球体腎炎や MPGN の割合が増し, より複雑な病態を呈するとされている<sup>4,5)</sup>。こういったいわゆる B 型肝炎ウイルス(HBV)関連腎症の病因はウイルス抗原に関連した免疫複合体であると考えられており, その活動性はウイルス性肝炎の活動性と比例し, 抗ウイルス療法

\* 倉敷中央病院腎臓内科, \*\* 同 消化器内科

によって肝炎の活動性を抑制することで腎炎も落ち着くことが報告されている<sup>6-9)</sup>。しかしながら、免疫複合体病としての病態が関与しない微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)や巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)の合併も少数ではあるが報告されており<sup>3,4,6)</sup>、著しいネフローゼ症候群を呈している場合などにはステロイド療法を選択せざるをえないこともある。このような場合、ステロイド使用にて肝炎の急性増悪、ときには劇症化をみることもあり、治療に難渋することが報告されている<sup>9,10)</sup>。今回われわれは、慢性B型肝炎にFSGSによるネフローゼ症候群を合併し、ステロイド、low density lipoprotein(LDL)吸着療法にて肝炎の重篤な増悪なく寛解導入できた1例を経験したので報告する。

## 症 例

患 者：52歳，男性

主 訴：下腿浮腫

既往歴：34歳時より慢性B型肝炎にて当院外来経過観察中

現病歴：Fig. 1に入院に至るまでの経過を示す。HBe抗原陽性でウイルス量も多く肝炎の活動性の高かった40歳時にネフローゼ症候群となり、第1回目の腎生検施行。MCNSと診断された。B型肝炎の活動性が高かったためステロイドは使用せず、当時有効例の報告があったgabexate mesilate(FOY®)<sup>11)</sup>を使用した。投与中尿蛋白減量効果はあまりなかったが、その後外来にて自然経過観察中完全寛解状態となった。43歳頃にはB型肝炎はseroconver-

sionし、徐々にトランスアミナーゼも低下した。ネフローゼ症候群については完全寛解状態のまま約10年を経過したが、51歳時再燃し、第2回目の腎生検施行。腎組織像はやはり微小糸球体変化(MGA)であった。このときもステロイドは使用せず、dipyridamole、ACE阻害薬などにて外来経過観察とした。一時的にネフローゼ症候群の改善が見られたが、再度低蛋白血症悪化、下腿浮腫も強くなり、平成12年1月24日当科入院の運びとなった。

入院時現症：意識清明。身長162cm。体重64.5kg。脈拍80/分、整。血圧130/88mmHg。体温36.5°C。眼球結膜に黄疸なし、眼瞼結膜に貧血なし。胸部理学所見異常なし。腹部理学所見異常なし。下肢に強い浮腫を認めた。

入院時検査成績(Table)：入院時の尿所見では潜血を認め、卵円形脂肪体も認めた。腎機能はcreatinine clearance(Ccr)71ml/minとやや低下し、尿蛋白は1日量で9.7g、血液生化学でtotal protein(TP)3.9g/dl、albumin(Alb)1.6g/dl、total cholesterol(TCH)539mg/dlとネフローゼ症候群を呈していた。補体などの異常は認めなかった。HBVマーカーについては、HBs抗原陽性だが、HBe抗体陽性、HBc抗体弱陽性で、ウイルスの増殖能は非常に低下しているものと考えられた。

腎組織所見：第1回目の腎生検(昭和62年12月)所見をFig. 2a, bに示す。糸球体は光顕上全体に著変を認めず、蛍光抗体法ではIgM(±)で有意な所見は認めなかった。電顕上足突起の融合を認めMGAと診断した。第2回目の腎生検(平成10年12月)所見をFig. 2cに示す。糸球体にはメサングウム基質の軽度の増加があるが、明らかな細胞増殖性変化は認めず、硬化やボウマン囊との癒着もな

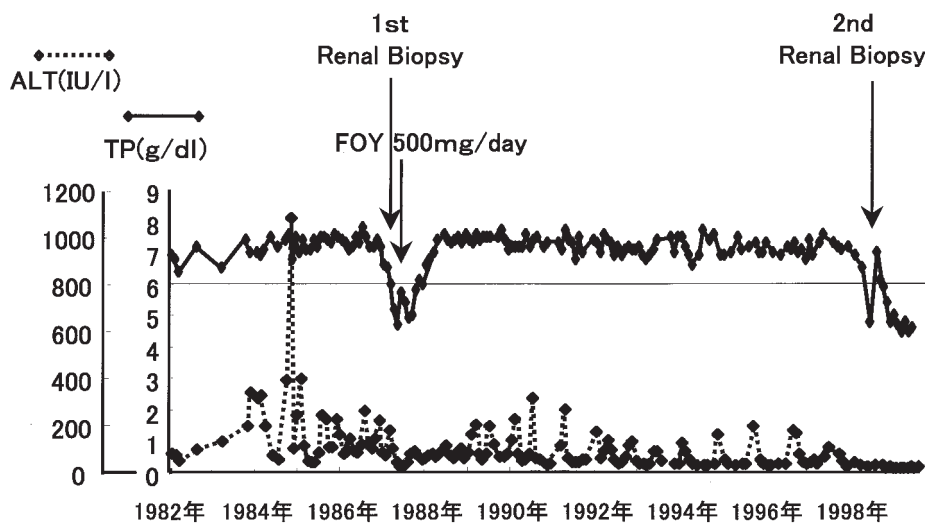
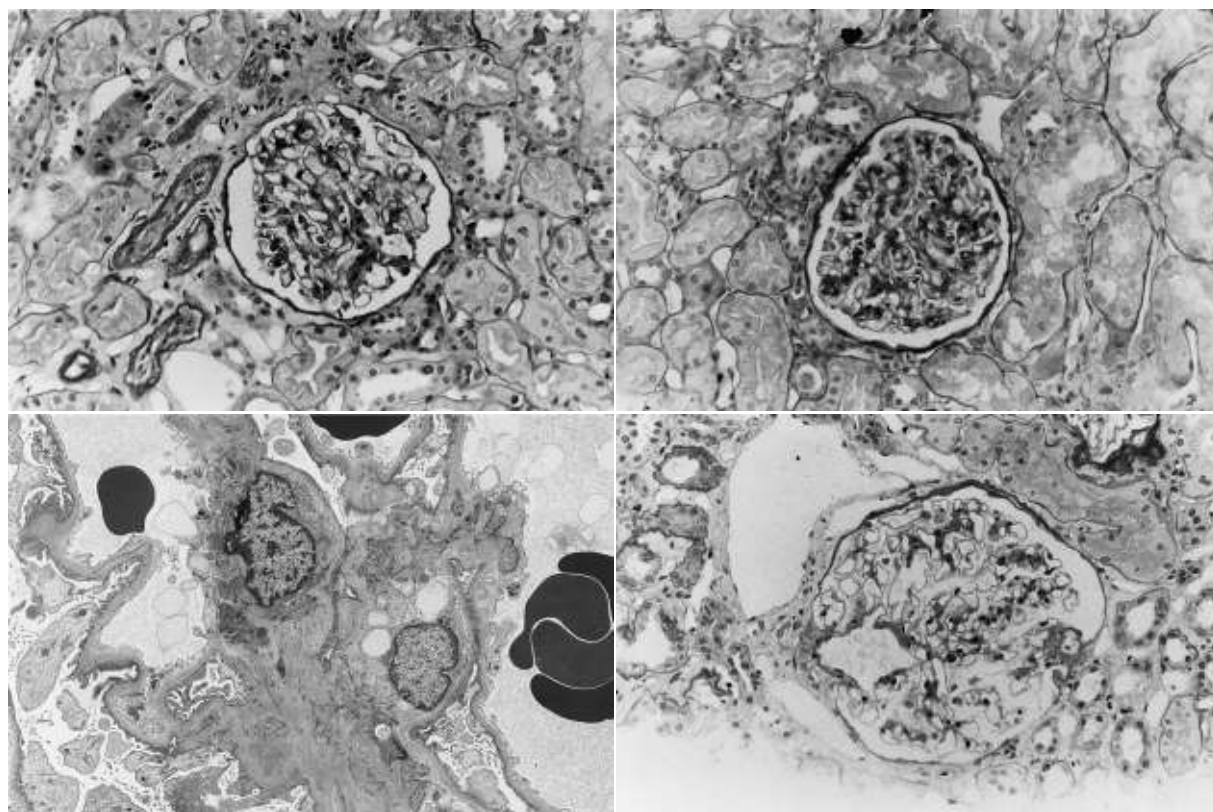


Fig. 1. Clinical course before admission

**Table. Laboratory findings on admission**

Urinalysis		Blood chemistries		Serology	
pH	5.5	TP	3.9 g/dl	CRP	<0.3 mg/dl
protein	(3+) 9.7 g/day	Alb	1.6 g/dl	IgG	391 mg/dl
glucose	(-)	TCH	539 mg/dl	IgA	182 mg/dl
occult blood	(3+)	TG	203 mg/dl	IgM	76.2 mg/dl
Sediments		AST	25 IU/l	C3	115 mg/dl
RBC	1~3/hpf	ALT	13 IU/l	C4	39.1 mg/dl
oval fat body	(+)	LDH	417 IU/l	CH 50	46.4 U
hyaline cast	1~3/hpf	BUN	22 mg/dl	ANA	< ×20
fatty cast	3/hpf	Cre	1.41 mg/dl	cryoglobulin	(-)
Renal function test		UA	6.4 mg/dl	HCV Ab	(-)
24 hrCcr	71 ml/min	Na	139 mEq/l	HBsAg	(+) 34.8 U/ml
CBC		K	4.1 mEq/l	HBsAb	(-) 0.0 mU/ml
WBC	7,600/ $\mu$ l	Cl	109 mEq/l	HBeAg	(-) 0.9%
RBC	$3.81 \times 10^6$ / $\mu$ l	Ca	3.6 mEq/l	HBeAb	(+) 98.7%
Hgb	12.3 g/dl	FPG	89 mg/dl	HBcAb ( $\times 1$ )	(+) 98.2%
Hct	35.5%			HBcAb ( $\times 200$ )	( $\pm$ ) 51.4%
Plt	$31.3 \times 10^4$ / $\mu$ l			DNAP	(-) 11 cpm

**Fig. 2.**

- a : Light microscopy of the 1st renal biopsy : showing minor glomerular abnormalities. (PAS stain,  $\times 200$ )
- b : Electron microscopy of the 1st renal biopsy : showing footprocess effacement and no mesangial proliferation. ( $\times 2,000$ )
- c : Light microscopy of the 2nd renal biopsy : showing minor glomerular abnormalities. (PAS stain,  $\times 200$ )
- d : Light microscopy of the 3rd renal biopsy : showing segmental scar of glomerulus with adhesion to Bowman's capsule. (PAS stain,  $\times 200$ )

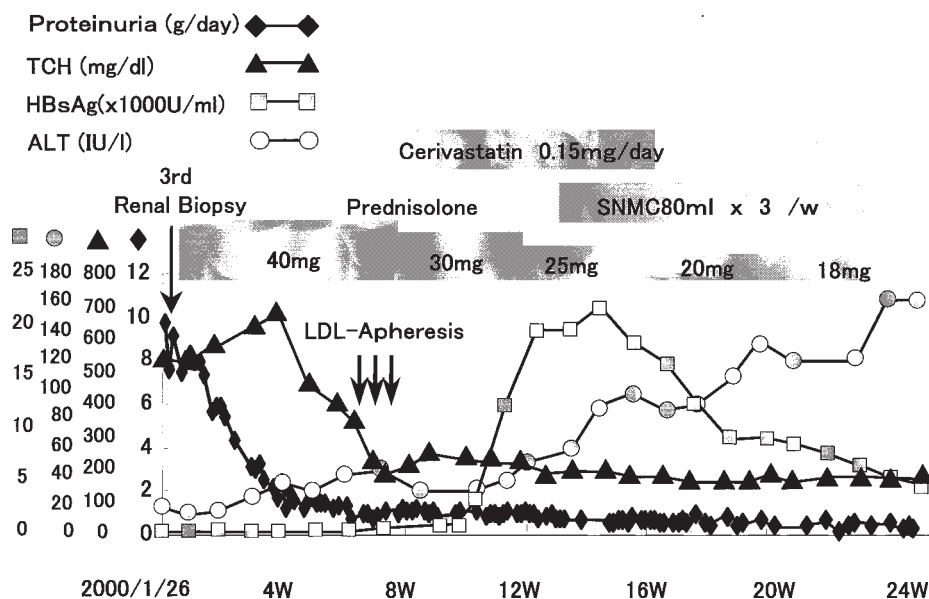


Fig. 3. Clinical course during hospitalization

く、また尿細管間質の変化も認めなかった。蛍光抗体法では糸球体の一部でIgA(±)を認め有意とはいえなかった。電顕上足突起の融合を認め、MGAであった。今回入院中に行った第3回目の腎生検(平成12年)所見をFig. 2dに示す。糸球体は全部で28個採取され、1個の糸球体にglobal sclerosis, 8個の糸球体に巣状分節性硬化像、ポウマン囊との癒着を認めた。癒着部位にはfoam cellの出現も認めた。間質は軽度の線維化があり、尿細管も小範囲で萎縮があり、一部の細動脈に内膜の硝子様肥厚が認められた。蛍光抗体法ではIgGが軽度陽性を示したのみで、電顕で足突起の融合、微絨毛、メサングウム基質の増加を認めFSGSと診断した。

**臨床経過:**入院後、肝炎の活動性がほとんど認められず、また高度の蛋白尿および低蛋白血症を伴ったため、ステロイドの使用に踏み切った(Fig. 3)。prednisolone(PSL) 40 mg/日より治療を開始し、蛋白尿、高脂血症は徐々に改善したが、6週を経過した段階でTCHが360 mg/dl、尿蛋白量1 g/日以上であり、できるだけ早期にステロイドを減量するため、LDL吸着療法を併用した。3回のみであったが速やかにTCHが低下し、尿蛋白も1 g/日以下となった。PSLは40 mg/日8週投与後30 mg/日に減量し、以後4週毎に漸減することが可能であった。高コレステロール血症については、LDL吸着療法終了後cerivastatin(セルタ®)を約2カ月使用したが、以後薬剤不要であった。ステロイド投与開始後約10週を経過したあたりでHBs抗原量、DNA polymerase(DNAp)の急増があり、

ALTも上昇したため、B型肝炎の急性増悪と考え、glycyrrhizin製剤である強力ネオミノファーゲンC®(SNMC)80 ml/日週3回の投与を行った。ALTの上昇は170 IU/l程度まででDNAp、HBs抗原量ともに低下していった。ネフローゼ症候群についてはステロイドを減量しても不完全寛解I型の状態が維持でき、HBV量もステロイドの減量によって生体の免疫反応が賦活化したためと思われるが低下傾向になり、それに伴いALTもほぼ頭打ちとなったため、退院の運びとなった。退院後、現在、約2年間外来経過観察しており(Fig. 4)、ステロイドは慎重に漸減を行い、尿蛋白の増加に合わせて増量もしているが、B型肝炎の著しい増悪もなくコントロールできている。

## 考 察

HBV関連腎症とは、1979年にCombesらが慢性B型肝炎にMNを合併した1症例を報告したものの<sup>1)</sup>が初報で、小児においてはHBe抗原抗体複合物の上皮下沈着を基本病変としたMNが最も多く、HBe抗原が陰転化するとともに臨床所見が改善することが多いことより、HBe抗原含有immune complex(IC)の病因としての重要性が指摘されている<sup>4,6,12)</sup>。MNに次いで頻度が多いのは、depositの沈着が上皮下のみでなく内皮下にも加わったMPGN(type III)とされている<sup>1-3)</sup>。MPGN(type III)においては、HBe抗原含有ICに加え、よりサイズが大きいとされるHBs抗原含有ICの存在が報告されている。成人例においては病

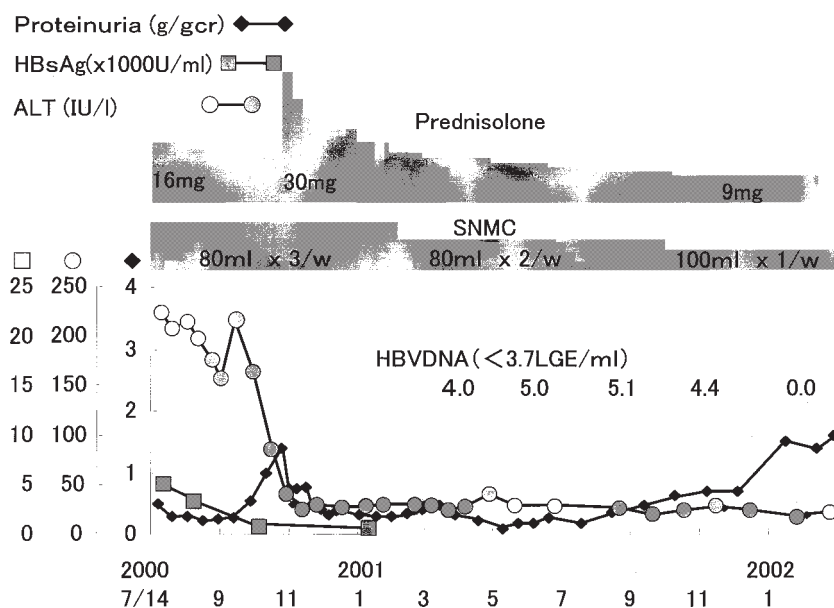


Fig. 4. Clinical course after discharge

態がより複雑になり、IgA の沈着を伴ったメサンギウム増殖性糸球体腎炎の合併なども頻度が増し、多様な病態を呈するとされている<sup>4,5)</sup>。しかし、FSGS や MCNS についてはいわゆる immune complex deposition disease としての性格が弱く、頻度的に健常者と変わらないとの報告もあり、病因としての HBV の関与については現在までのところ不明と考えてもよさそうである<sup>3,4,6)</sup>。

本症例は、肝炎の活動性が高かった時期に MCNS が合併し、慢性活動性肝炎の状態がほとんど変わらなかったにもかかわらず約 1 年の経過で自然寛解し、HBV 量が減少し seroconversion した約 7 年後に MCNS の再発をきたし、その 1 年後には FSGS への進展を認めた。また、組織所見上も光顕、電顕ともに deposit はなく、HBV 関連腎症でしばしば認められるとされる virus-like particle などもなく、B 型肝炎と腎病変との関連は否定的で、慢性 B 型肝炎患者に偶然 MCNS が合併し FSGS に進展していったものと考えられた。したがって、本症はいわゆる HBV 関連腎症ではないと考えられるが、その治療法選択にあたっては、当然のことながら HBV 感染を念頭に置かねばならなかった。

HBV 関連腎症の治療においては、肝炎の活動性が腎炎の経過にも大きな影響を与えることから、インターフェロン<sup>8,9)</sup>あるいは最近開発されたラミブジン<sup>13)</sup>などの抗ウイルス療法が原疾患である肝炎の状態にもより、選択されることになる。ステロイドの有効性については否定的な見解が多いが<sup>2,5,14)</sup>、本症のように HBV との関連性が乏しい

MCNS や FSGS などの病態において、非常に重篤なネフローゼ症候群を呈する場合などには、ステロイドの使用を選択せねばならない場合もある。この場合、ステロイドによる HBV 量の著増と、ステロイド減量時には肝炎の重篤化の危険性があり<sup>2,5,14)</sup>、使用にあたってはその必要性和 HBV 感染の状態について十分検討する必要がある。

本症例の治療については、前述したように慢性 B 型肝炎の活動性が非常に低く、腎組織像からも HBV 関連腎症とは考えられなかったため、ネフローゼ症候群に対する治療は別個に考えざるをえなかった。昭和 62 年時は gabexate mesilate などの保存的治療でネフローゼ症候群は自然寛解した。平成 10 年 12 月時も dipyridamole, ACE 阻害薬などの保存的治療で一時的に改善した。しかし、FSGS に進展していた今回の入院時はそれまでのような保存的治療は無効で、かつ重症のネフローゼ症候群が続いた。非常に肝炎の活動性が低下していることと、低蛋白血症、全身浮腫などの症状が著しいことよりステロイド使用に踏み切った。ステロイド投与の開始にあたり肝機能は週 2 回のペースでチェックし、HBs 抗原量、DNAp 量なども頻回にフォローした。ステロイドの漸減は、ウイルス量の変化、ALT の上昇などを参考にしながら行い、肝炎の重症化を防ぐことができた。ネフローゼ症候群に対する効果は prednisolone 40 mg/日 6 週間継続後、尿蛋白量 1 g/日以上、TCH 360 mg/dl 前後であり、通常 8 週間以内に尿蛋白が完全に陰性化するとされる MCNS<sup>15)</sup>とは違い、しばしばステロイド抵抗性を示す FSGS の経過に矛盾しない

ものと考えた。本症例ではステロイドによってHBV量の増加、肝炎の再燃を認め、cyclosporin Aなどの免疫抑制剤によってさらにウイルスを刺激する<sup>16,17)</sup>ようなことは避けたかったため、LDL吸着療法を併用した。ステロイドは投与開始後8週間以内の減量を目標としていたが、6週間を経過した時点で不完全寛解II型にしか至っておらず、できるだけ早急な高脂血症と尿蛋白の改善が求められ、より急速な効果が期待されるLDL吸着療法<sup>18)</sup>にてまず高脂血症を一気に改善し、経口のHMG-CoA還元酵素阻害薬を維持療法として追加することとした。LDL吸着療法の併用により速やかに不完全寛解I型に導入でき、ステロイドの減量も可能となった。LDL吸着療法3回施行、以後はcerivastatin(0.15 mg/日)内服追加にて、TCH200 mg/d以下で経過観察可能であった。LDL吸着療法は、ステロイドに併用することによりその急速な高コレステロール血症改善効果を武器に、ステロイド単独療法より早期にネフローゼ症候群からの離脱が可能になるとされている<sup>18)</sup>。ウイルスに対する影響のない有効な補助的治療であり、今後、ネフローゼ症候群の増悪時には早期よりの導入も考慮される。

肝炎の増悪時には、できるだけ保存的治療の強化を行った後、重症化傾向となれば抗ウイルス療法も考慮せねばならない。インターフェロンのB型慢性肝炎に対する治療効果は特に現在の4週間連日投与ではあまり有効とは言えず、第一選択薬とはなっていない<sup>19)</sup>。最近B型肝炎の様々な病態への使用、有効性が報告されているラミブジンが第一選択薬となろうが、耐性株の出現や、耐性株による劇症化症例の報告もあり<sup>20)</sup>、安易な使用は行うべきではなく、急性増悪から重症化の兆しがある症例で十分病態を検討したうえでの使用が望ましい。したがって、今後本症例においては肝炎ウイルスマーカー、肝機能検査、尿蛋白量の状態を綿密にフォローしながら、ステロイドの減量を行っていき、抗ウイルス療法を必要とする状態に陥らないように治療していくことが肝要である。

## 結 語

慢性B型肝炎にMCNSを合併し、約10年間の完全寛解後に再発し、その後FSGSに進展し、ステロイド、LDL吸着療法にて寛解導入が可能であった1症例を経験した。ステロイドの慎重な用量調節、LDL吸着療法の併用などの工夫にて、ネフローゼ症候群は不完全寛解I型に導入でき、肝炎の重症化も生じなかった。腎疾患に対する

ステロイドを含めた免疫抑制療法は日常的に行われている治療であるが、HBe抗原 seroconversion後でも、ステロイドを用いれば肝炎の再燃は生じ得るものである。その場合、B型肝炎の劇症化を招くようなことはあってはならず、免疫抑制療法開始時にはHBVマーカーについての検索および評価が重要である。

## 文 献

- Combes B, Stastny P, Shorey J, Engenbrodt EH, Barrera A, Hull AR, Carter NW. Glomerulonephritis with deposition of australia antigen-antibody complexes in glomerular basement membrane. *Lancet* 1971; 2: 234-6.
- Lin CY. Clinical features and natural course of HBV-related glomerulopathy in children. *Kidney Int* 1991; 40 (Suppl 35): S46-53.
- Levy M, Chen N. Worldwide perspective of hepatitis B-associated glomerulonephritis in the 80s. *Kidney Int* 1991; 40(Suppl 35): S24-33.
- Lai KN, Lai FM. Clinical features and the natural course of hepatitis B virus-related glomerulopathy in adults. *Kidney Int* 1991; 40(Suppl 35): S40-5.
- Lai KK, Philip KTL, Lui SF, Au TC, Tam JSL, Tong KL, Lai FM. Membranous nephropathy related to hepatitis B virus in adults. *N Engl J Med* 1991; 324(21): 1457-63.
- Takekoshi Y, Tochimaru H, Nagata Y, Itami N. Immunopathogenetic mechanism of hepatitis B virus-related glomerulopathy. *Kidney Int* 1991; 40(Suppl 35): S34-9.
- Gilbert RD, Wiggelinkhuizen J. The clinical course of hepatitis B virus-associated nephropathy. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 11-4.
- Lin CY. Treatment of hepatitis B virus-associated membranous nephropathy with recombinant alpha-interferon. *Kidney Int* 1995; 47: 225-30.
- Conjeevaram HS, Hoofnagle JH, Austin HA, Park Y, Fried MW, Di Bisceglie AM. Long-term outcome of hepatitis B virus-related glomerulonephritis after therapy with interferon alfa. *Gastroenterology* 1995; 109: 540-6.
- Lai KN, Tam JS, Lin HJ, Lai FM. The therapeutic dilemma of the usage of cortico-steroid in patients with membranous nephropathy and persistent hepatitis B virus surface antigenemia. *Nephron* 1990; 54: 12-7.
- 関 正人, 大井洋之, 波多野道信: ネフローゼ症候群における gabexate mesilate 投与の試み. *腎と透析* 1985; 19 (3): 377-81.
- Lai NL, Ho RTH, Tam JS, Lai FM. Detection of hepatitis B virus DNA and RNA in kidneys of HBV-related glomerulonephritis. *Kidney Int* 1996; 50: 1965-77.
- Dienstag JL, Perrillo RP, Schiff ER, Bartholomew M, Vicary C, Rubin M. A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection. *N Engl J Med* 1995; 333: 1657-61.

14. Taskapan H, Oymak O, Dogukan A, Ozbakir O, Utas C. Transformation of hepatitis B virus-related membranous glomerulonephritis to crescentic form. *Clin Nephrol* 2000 ; 54(2) : 161-3.
15. Olson JL, Schwartz MM. The Nephrotic Syndrome : Minimal change disease, focal segmental glomerulosclerosis, and miscellaneous causes. In : Jennete JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG (eds) *Heptinstall's pathology of the kidney*. 5th ed. Philadelphia : Lippincott Raven Publishers, 1998 : 187-257.
16. Yagisawa T, Toma H, Tanabe K, Ishikawa N, Tokumoto N, Iguchi Y, Goya N, Nakazawa H, Takahashi K, Ota K. Long-term outcome of renal transplantation in hepatitis B surface antigen-positive patients in cyclosporine era. *Am J Nephrol* 1997 ; 17 : 440-4.
17. Cote PJ, Korba BE, Steinberg H, Ramirez-Mejia C, Baldwin B, Hornbuckle WE, Tennant BC, Gerin JL. Cyclosporin A modulates the course of woodchuck hepatitis virus infection and induces chronicity. *J Immunol* 1991 ; 146 : 3138-44.
18. Muso E, Mune M, Fujii Y, Imai E, Ueda N, Hatta K, Imada A, Takemura T, Miki S, Kuwahara T, Takamitsu Y, Tsubakihara Y, The Kansai FGS LDL apheresis treatment (K-FLAT) study group. Significantly rapid relief from steroid-resistant nephrotic syndrome by LDL apheresis compared with steroid monotherapy. *Nephron* 2001 ; 89 : 408-15.
19. 茶山一彰. B型慢性肝炎のインターフェロン療法. *肝臓* 2000 ; 41(4) : 245-53.
20. Liaw YF, Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, Chu CM. Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy. *Hepatology* 1999 ; 30(2) : 567-72.