

抗ウイルス薬が奏効した急性腎不全を呈した B型肝炎キャリアの1例

静岡赤十字病院 内科

長 浜 貴 彦 長 友 祐 司 中 村 玲
久保田 英 司 宮 下 豊 川 田 和 昭
村 上 雅 子

要旨：血管炎による急性腎不全を呈したB型肝炎キャリアの症例を経験した。症例は40歳の男性。2000年8月頃より多尿・発熱・全身倦怠、高血圧・多量の尿蛋白で入院した。腎機能低下が著しく、腹部CTの所見と血清レニン・アルドステロン高値より両側の腎梗塞が疑われた。腎生検の病理組織では糸球体障害は乏しく、一部弓状動脈の壊死が存在し、血管炎による腎血管性高血圧と急性腎不全と診断した。ウイルス量の多い慢性B型肝炎のキャリアであり、B型肝炎が関与した腎不全と考え、11月よりラミブジン内服を開始した。以後、腎機能も徐々に改善し、全身状態も安定した。一般にステロイド投与ではB型肝炎急性増悪の可能性もあり、B型肝炎キャリアの急性腎不全にラミブジンが有用であると考えられた。

Key words：B型肝炎，結節性多発動脈炎，ラミブジン

I. はじめに

B型肝炎に膜性腎症が合併することはよく知られているが、B型肝炎関連腎炎として、小児では膜性増殖性腎炎、成人ではメサングウム増殖性腎炎なども報告されてきた。これはB型肝炎ウイルスに対する免疫複合体型糸球体腎炎と考えられ、さらに欧米では免疫複合体による血管炎として結節性多発動脈炎の発症もしばしば報告されているが¹⁾、日本での報告は少ない。今回、我々は血管炎による急性腎不全を呈したB型肝炎キャリアの症例を経験したので報告する。

II. 症 例

症例：40歳，男性

主訴：多尿，体重減少，発熱

現病歴：平成12年8月頃より下肢痛が出現し、当院整形外科に通院していた。9月初旬より多尿・口渇あり、全身倦怠感・微熱が続き、体重が5kg減少したため、9月28日に当科受診となった。尿蛋白陽性・低蛋白血症あり、ネフローゼ疑いで10月4日入院となった。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：父（65歳）肝癌で死亡。

入院時現症：身長171cm，体重48kg，血圧175/110mmHg，脈拍104/分・整，呼吸数12/分，眼球結膜黄疸なし，眼瞼結膜貧血なし，心音はI・II音正常で心雑音なし，肺野清，下腿軽度浮腫あり，皮疹は特に認めなかった。

入院時検査成績(表1)：白血球増多や血沈亢進など炎症反応の亢進が認められた。さらに血清クレアチニンや尿素窒素高値でクレアチニンクリアランスも低下しており，著明な腎機能障害が認められた。血清レニン・アルドステロンの亢進もあり，腎血管性高血圧が疑われた。

入院後経過(表2)(図1)：37°C台の発熱続き，抗生剤(piperacillin → minocycline → fomoxef)投与により徐々に炎症反応は改善していった。efonidipine(40mg/日)とdoxazosin(1mg/日)を投与したが，高血圧が継続して腎障害も改善しなかった。また全身倦怠感が強く，心臓超音波検査にて左室機能も低下しており，息切れと下肢の筋肉痛で数分間の歩行しか継続できなかった。10月10日の腹部単純CTで両側腎臓の内部densityが不均一で，またレニン・アルドステロン高値であり，腎梗塞が疑われたが，10月18日レノグラム(図2)では

表1 入院時検査成績(1)

WBC 16160 (/μl)	TB 0.6 (mg/dl)	PRA 60 (ng/ml)
Neut. 92 %	GOT 38 (IU/l)	Ald 410 (pg/ml)
Eos. 1%	GPT 18 (IU/l)	FT3 1.27 (pg/ml)
Lym. 4%	LDH 226 (IU/l)	FT4 1.29 (ng/dl)
Mo. 3%	ALP 593 (IU/l)	TSH 1.24 (μU/ml)
Hb 12.0 (g/dl)	γGTP 32 (IU/l)	
MCV 85	CK 31 (IU/l)	抗核抗体 40倍
Plt 15.9 (×10 ⁴ /μl)	TC 182 (mg/dl)	抗DNA 2.0以下 (IU/l)
	TG 126 (mg/dl)	p-ANCA 10未満 (EU)
TP 6.0 (mg/dl)		RF 10以下 (IU/ml)
Alb 2.6 (mg/dl)	BUN 31.3 (mg/dl)	
γgl 27.0 (%)	CRE 2.0 (mg/dl)	CEA 4.12 (ng/ml)
IgA 358 (mg/dl)	Na 128.6 (mEq/l)	AFP 3 (ng/ml)
IgM 116 (mg/dl)	K 2.9 (mEq/l)	
IgG 1690 (mg/dl)	Cl 89.5 (mEq/l)	
ESR 150 (mm/hr)	BS 93 (mg/dl)	
CRP 7.02 (mg/dl)	HbA1C 4.3 (%)	

表2 入院時検査成績(2)

尿蛋白 2.9 (g/日), CCR 17 (ml/分),
 検尿: pH 7.5, 比重 1.010, 蛋白 300mg/dl, 糖(-), 潜血(±),
 尿沈渣: 赤血球 10-15/HPF, 硝子円柱(+), 上皮円柱(±), 脂肪円柱(±)

胸部X線写真: 特に異常なし
 心電図: 洞性頻脈、左室高電位
 心臓エコー: 左心室はび漫性にsevere hypokinesis、EF 32%
 腹部MRA: 両側腎動脈の狭窄などの異常なし
 眼底検査: 綿花様白斑・浮腫
 ガリウムシンチ: 特に異常集積なし

HCV抗体(-), ワ氏(-)
 HBs抗原(+), HBs抗体(-), HBe抗原(+), HBe抗体(-), HBc抗体(+)高力価,
 DNA polymerase 16746(CPM), HBV DNA 3800以上(mEq/ml)

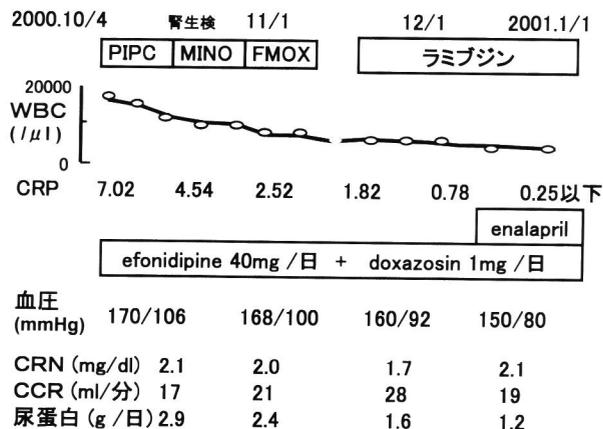


図1 入院後経過

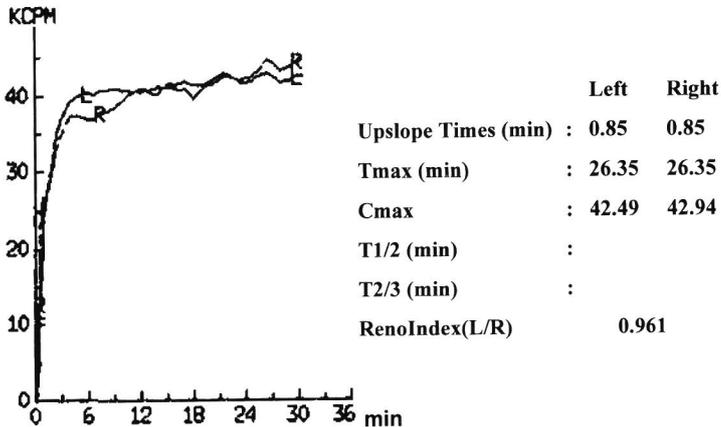
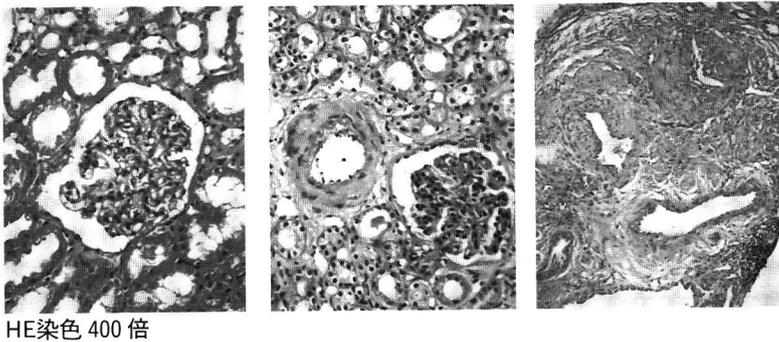


図2 レノグラム (平成12年10月18日)

血管相には異常はないが、機能～排泄相が平坦で、R Iが排泄されない腎実質性機能障害が考えられる。



HE染色 400倍

図3 腎病理組織検査 (平成12年10月24日)

糸球体や間質に特に異常はないが、中等度の動脈壁に肥厚があり、一部に線維化が認められる。

血管相に異常はないが、機能～排泄相が平坦でR Iが排泄されない腎実質性機能障害のパターンと考えられた。10月21日の腹部MRアンギオグラフィでは両側腎動脈本幹に狭窄は認められなかった。10月24日に腎生検を施行した。病理組織検査(図3)では糸球体や間質に特に異常がなかったが、中等度の動脈壁の肥厚・一部の血管壊死に陥った所見が認められた。血清検査にて高力価のB型肝炎キャリアであり、結節性多発血管炎が考えられた。尿蛋白や腎障害の治療にステロイドの適応を考慮したが、B型肝炎の急性増悪の危険性を考えて、11月15日より抗ウイルス薬であるラミブジン(25 mg/日)投与を開始した。以後、血検にてHBV DNAも陰性化し、腎機能も改善していった。enalapril(5 mg/日)投与により血圧も改善した。平成13年1月9日レノ

グラム(図4)では排泄相の遅延があり軽～中等度の腎機能障害のパターンと考えられたが、改善傾向が見られ、1月19日の腹部単純CTでは両側腎臓の内部densityは均一で正常の所見であった。心臓超音波検査でもEjection Fraction 69%改善し、全身倦怠感も消失して1月23日に退院した。

退院後経過(図5):退院後はamlodipine(10 mg/日)とenalapril(5 mg/日)に変更し、血圧や尿蛋白も徐々に低下し、腎障害も改善していった。平成14年4月1日よりvalsartan(40 mg/日)追加し、血圧は正常化し、尿蛋白も消失し、クレチニウムクリアランスも著明に改善した。5月21日のレノグラム(図6)では血管機能相のピークも増加し、排泄相も正常化した。ラミブジン投与継続でHBe抗原は

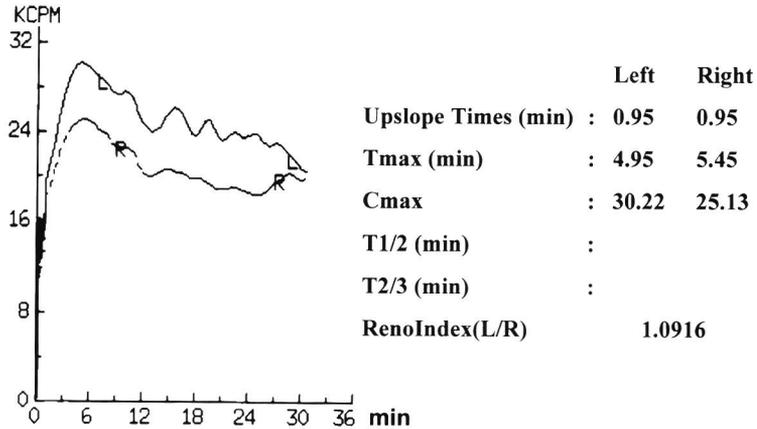


図4 レノグラム (平成 13 年 1 月 9 日)
排泄相の遅延があり, 軽~中等度の腎機能障害が考えられる.

	2001.4/1			2002.4/1		
	ラムリジン 25mg/日			50mg/日		
HBs抗原	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
HBs抗体	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
HBe抗原	(±)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
HBe抗体	(±)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
HBV DNA	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

	amlodipine 10mg/日		valsartan 40mg/日		5mg/日	
	enalapril 5mg/日					
血圧	137/85	130/84	132/90	146/91	122/78	115/72
CRN	2.0mg/dl		2.1 mg/dl	1.8 mg/dl		1.9 mg/dl
CCR	17 ml/分		21 ml/分	37 ml/分		53 ml/分
尿蛋白	300 mg/dl		100 mg/dl	30mg/dl		(-)

図5 退院後経過

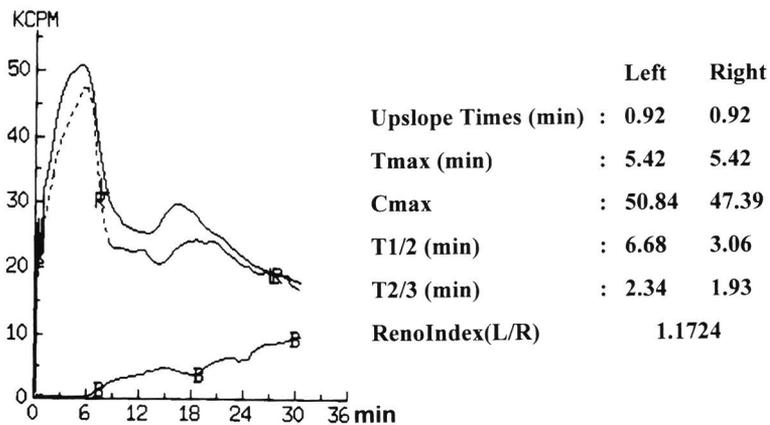


図6 レノグラム (平成 14 年 5 月 21 日)
血管~機能相のピークが増加し, 排泄相も正常化しつつある.

陰性化し HBe 抗体が陽性化してセロコンバージョンした。HBV DNA 陰性続き HBs 抗原も陰性化した。HBs 抗体はまだ陽性となっていない。

III. 考 察

B型肝炎関連の結節性多発動脈炎の報告は欧米で多く、結節性多発動脈炎のB型肝炎保有率は種々の報告で約10～30%である²⁾。急性肝炎の発症後が多いが、慢性肝炎の急性増悪後の報告もある。臨床症状は発熱・関節痛・紫斑・多発単神経炎などがあり、腎症状としては急性腎炎・レニン依存性高血圧・急性腎不全がある。腎病変は中動脈レベルに限局することが多く、糸球体も虚血変化のみのことが多い。病因としてはB型肝炎ウイルス免疫複合体が腎臓の中動脈の血管壁に沈着して補体の活性化・白血球の浸潤を起こすと考えられている³⁾。治療としては古典的結節性動脈周囲炎と同様にステロイドや免疫抑制薬が有用と考えられるが、B型肝炎の劇症化の可能性もあり、その有用性は議論のある所である⁴⁾。またB型肝炎関連腎炎はステロイドとともにインターフェロンが有効と考えられている。Guillevinらは、血漿交換とステロイドおよび抗ウイルス薬とインターフェロン投与施行により著明な予後の改善を報告している⁵⁾。抗ウイルス薬の単独効果についてはまだ十分な検討がなされていないが、ステロイド投与による急激な肝炎ウイルスの増殖を抑制する可能

性は十分あると考えられた。我々の症例でも抗ウイルス薬が病態の改善経過に良好な影響を与えたと考えられ、腎障害を持ったB型肝炎キャリアの症例に積極的にラミブジンを投与すべきと考えられた。

文 献

- 1) Sergent JS, Lockshin MD, Christian CL, et al. Vasculitis with hepatitis B antigenemia. *Medicine* 1976; 55: 1-18.
- 2) Johnson RJ, Couser WG. Hepatitis B infection and renal disease. *Kidney Int* 1990; 37: 663-676.
- 3) Gower RG, Sausker WF, Kohler PF, et al. Small vessel vasculitis caused by hepatitis B virus immune complexes. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 62: 222-228.
- 4) Lai FM, Tam JS, Li PKT, et al. Replication of hepatitis B virus with corticosteroid therapy in hepatitis B virus related membranous nephropathy. *Virch Arch A* 1989; 414: 279-284
- 5) Guillevin L, Lhote F, Leon A, et al. Treatment of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus with short term steroid therapy associated with antiviral agents and plasma exchanges. *J Rheumatol* 1993; 20: 289-298.

A case of renal vasculitis caused by hepatitis B virus with the therapy of antiviral agent.

Takahiko Nagahama, Yuuji Nagatomo, Akira Nakamura,
Eiji Kubota, Yutaka Miyashita, Kazuaki Kawada,
Masako Murakami

Department of Internal Medicine, Shizuoka Red Cross Hospital

Abstract : We report a 40-year-old man with renal vasculitis caused by hepatitis B virus who was successfully treated with the therapy of antiviral agent. He was a carrier of hepatitis B virus and had suddenly acute renal failure and renovascular hypertension. Pathological findings of renal biopsy indicated that renal damages were caused by the inflammation of renal middle-sized arteries. Renal dysfunction and hypertension were gradually improved by oral administration of lamivudine and enalapril.

Key words : viral hepatitis type B, polyarteritis nodosa, lamivudine



連絡先：長浜貴彦；静岡赤十字病院 内科

〒420-0853 静岡市追手町8-2 TEL (054)254-4311