

C型肝炎に合併した膜性腎炎の1例

岡田 要¹⁾ 藤井 義幸²⁾ 守山 和道³⁾ 長田 淳一⁴⁾

- 1) 小松島赤十字病院 小児科
 2) 小松島赤十字病院 検査部
 3) 小松島赤十字病院 泌尿器科
 4) 小松島赤十字病院 内科

要旨

58歳の日本人男性が慢性活動性肝炎と腎疾患に罹患した。軽度の肝機能異常が認められた。血清補体価は正常、抗核抗体は陰性であった。検尿では蛋白尿(0.3-0.7g/日)と顕微鏡的血尿がみられたが、腎機能は正常であった。腎組織学的所見は巣状のメサンギウム増殖変化を有する膜性腎症(MGN)であった。蛍光顕微鏡所見では、IgG、IgA、IgM、C3が糸球体係蹄壁と一部のメサンギウム領域に顆粒状沈着を示した。これらの組織所見は私達の患者にみられたMGNがHCV感染に伴うものである事を示唆していた。

キーワード：C型肝炎ウィルス、膜性腎炎

はじめに

最近、C型肝炎ウィルス感染に伴って腎炎が発症することが明かとなり、C型肝炎関連腎症と呼ばれるようになった。腎病変として、膜性増殖性腎炎¹⁻⁶⁾、膜性腎炎(MGN)⁷⁻¹⁰⁾、管内増殖性腎炎¹¹⁾、彌慢性増殖性腎炎¹²⁾が報告されているが、まだ少数例にすぎない。

今回、私達はC型肝炎に合併した膜性腎炎の一例を経験したので報告する。

症 例

患者：58歳、日本男性

主訴：蛋白尿、血尿

既往歴：55歳 糖尿病

家族歴：姉が糖尿病

現病歴：1992年(53歳)、当院内科にて慢性活動性C型肝炎と診断され、通院治療を受けていた。1995年4月に顕微鏡的血尿を指摘された。1997年3月より蛋白尿、血尿悪化が認められたため、当科を受診した。その後、外来にてジピリダモール300mg/日を投与して経過観察していたが、尿所見が改善しないため1997

年9月2日に入院となった。

入院時現症：身長168cm、体重77kg、血圧141/80mmHg、脈拍数68/分 整であった。貧血、黄疸、浮腫はみられず、心肺および腹部所見にも異常はなかった。

入院時検査成績 (Table 1)

検尿にて、中等度の蛋白尿、血尿があったが、腎機能は正常。低蛋白血症、高脂血症はなく、抗核抗体陰性、血清補体価は正常であった。HCV陽性で、軽度の肝機能異常がみられた。空腹時血糖は高値であったが、

Table.1 Laboratory findings on admission

RBC	439x10 ⁴ /mm ³	HCV - 3:positive
Hb	13.6g/dl	HBsAg(-),HBcAb(-)
Ht	38.0%	ANF:negative
WBC	4650/mm ³	IgG 1600mg/dl
Plt	4.5x10 ⁴ /mm ³	IgA 338mg/dl
ESR	18/45	IgM 117mg/dl
CRP	0.1mg/dl	C3 102 mg/dl
GOT	67 IU/L	C4 21 mg/dl
GPT	97 IU/L	CH50 44U/1
Al-P	228 IU/L	FBS 177 mg/dl
T-Bil	0.6 mg/dl	HbA1C 6.4%
T-Pro	7.1g/dl	CCr 95 ml/min
Alb	56.2%	Urinalysis
α1-g1	3.4%	gravity 1.016
α2-g1	8.8%	proteinuria (2+), 378mg/day
β-g1	10.3%	occult blood (3+)
γ-g1	21.3%	sediments, RBC 6-7/hpf
BUN	17 mg/dl	WBC 1-2/hpf
Cre	0.9 mg/dl	Casts(-)
UA	6.4mg/dl	

HbA1C は正常。

1997年9月3日にエコー下腎生検を施行した。

腎組織所見

光顕標本では、32個の糸球体が観察されたが、うち10個は Global sclerosis であった。残りの糸球体には、軽度のメサンギウム増殖性変化が見られた (Fig. 1)。PAM 染色では明瞭な Spike はなかったが、糸球体係蹄壁に Bubble-like appearance を認めた。

蛍光抗体所見では、IgG (Fig.2a)、IgM (Fig.2b)、IgA (Fig.2c)、C 3 (Fig.2d)、Fibrinogen、C1q、C 4 が糸球体係蹄壁に沿って顆粒状に沈着しており、一部はメサンギウム領域にも沈着していた。

以上の所見より、HCV 関連 MGN と診断した。

治療と経過

外来にてジピリダモール300mg/日を投与し、食事療法 (腎炎食) を行い、尿所見はやや改善している。

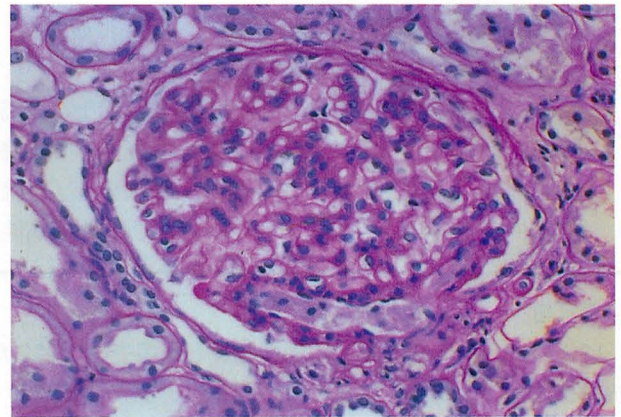
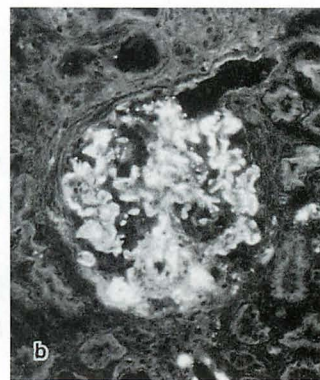


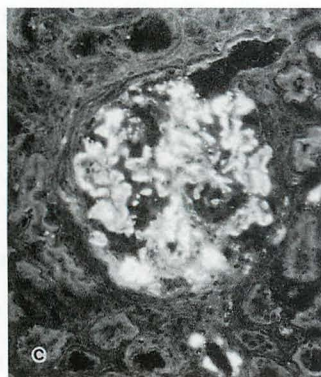
Fig. 1 ; A light microscopic picture from a patient with HCV infection (PAS, original magnification x200)



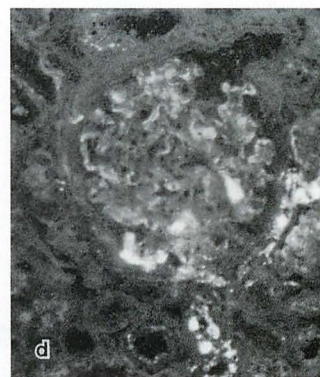
(a) IgG.



(b) IgM.



(c) IgA.



(d) C3.

Fig. 2 ; Immunofluorescent microscopic pictures from a patient with HCV infection;

MGN は基礎疾患のない一次性と基礎疾患を有する二次性とに分類することができる。二次性 MGN では、SLE によるもの、薬剤性、HB 肝炎ウイルス (HBV)、腫瘍に合併するものがよく知られている。HBV による MGN では光顕的には基底膜変化 (spike) 以外に軽いメサンギウム細胞の増殖があること、蛍光顕微鏡所見では、IgG、その他の免疫グロブリンが糸球体係蹄壁とメサンギウム領域に顆粒状に沈着することが、病理学的特徴とされている¹³⁾。HCV による MGN でも同様の所見を呈することが報告されている⁹⁾が、本症例もこれらの病理変化とよく合致する。

糖尿病性腎症では蛍光顕微鏡で IgG が糸球体係蹄壁にしばしば陽性所見を示すが、その沈着パターンは Pseudo-linear であり¹⁴⁾、本症例の Capillary granular pattern とは異なる。また、光顕上、糖尿病性腎症では糸球体係蹄壁の Bubbule-like appearance は認められない。これら病理所見の相違から、糖尿病性腎症は除外しうる。

HCV 関連腎症の発症機序は十分にわかっていないが、HBV による HB 腎症と同様に、ウイルス抗原が抗原系となる免疫複合体 (IC) 型腎炎と考えられている¹³⁾。

HCV 膜性増殖性腎炎では、クリオグロブリンの関与を示唆する報告が多い^{1, 4-6)}。HCV 関連 MGN では、HCV コア抗原が腎糸球体に沈着していること、血中 IC 中に HCV RNA が存在することを私達は報告した¹⁰⁾。HCV 関連抗原の腎糸球体への沈着を証明することが確定診断に必要なと思われる。

HCV 関連腎症の治療法は確立していない。腎炎発症機序が糸球体への IC 沈着に基づくとする、抗原量を減らすか、抗体過剰状態にすれば結果として腎炎惹起性 IC 量は減少し、腎病変は改善するはずである。実際に、HB 腎症では Sero conversion により腎炎が治癒することが知られている¹³⁾。HCV 関連腎症でもインターフェロン療法により腎炎が改善したとの報告がある^{4, 9, 15)}。また、ステロイド療法のより腎症状の改善がみられたとの報告¹⁶⁾もあるが、その有用性については今後の検討を要する。

慢性活動性 HCV 肝炎に合併した MGN の一例を報告した。病理学的に、1) 軽度のメサンギウム増殖性変化に加え糸球体基底膜の Bubble-like appearance がみられたこと、2) 蛍光所見で各種の免疫グロブリンと C3 が糸球体係蹄壁とメサンギウム領域にも顆粒状に沈着していたこと、これらが HCV 関連腎症を示唆する所見であった。

文 献

- (1) Pascaul M, Perrin L, Giostra E et al. : Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II. *J Infect Dis* 162:569-70, 1990
- (2) Doutlepoint J-M, Adler M, Willems M et al. : Hepatitis C infection and membranoproliferative glomerulonephritis. *Lancet* 341:317, 1993
- (3) Gonzalo A, Barcena R, Mampaso F et al. : Membranoproliferative glomerulonephritis and hepatitis C virus infection. *Nephron* 63:475-6, 1993
- (4) Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H et al. : Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 328:465-70, 1993
- (5) Sansonno D, Gesualdo L, Manno C et al. : Localization of HCV antigens (AGS) in renal tissue of HCV-infected patients with cryoglobulinemic mesangiocapillary glomerulonephritis (MCGN). *J Am Soc Nephrol* 6:431, 1995
- (6) Yamabe H, Inuma H, Osawa H et al. : Glomerular deposition of hepatitis C virus in membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephron* 72:741, 1996
- (7) Rollino C, Roccatello D, Giachino O et al. : Hepatitis C virus infection and membranous glomerulonephritis. *Nephron* 59: 319-20, 1991

- (8) Davda R, Peterson J, Weiner R et al. : Membranous glomerulonephritis in association with hepatitis C virus infection. *Am J Kidney Dis* 22:452-455, 1993
- (9) Stohman-Breen C, Alpers CE, Couser WG et al. : Hepatitis C virus associated membranous glomerulo-nephritis. *Clin Nephrol* 44:141-147, 1995
- (10) Okada K, Takishita Y, Shimomura H et al. : Detection of hepatitis C virus core protein in the glomeruli of patients with membranous glomerulo-nephritis. *Clin Nephrol* 45:71-76, 1996
- (11) De Bandt M, Ribard P, Meyer O et al. : type IIIgM monoclonal cryoglobulinemia and hepatitis C virus infection. *Clin Exp Rheumatol* 9:659-660, 1991
- (12) Horikoshi S, Okada T, Shirato I et al. : Diffuse proliferative glomerulonephritis with hepatitis C virus-like particles in par-
 amesangial dense deposits in a patient with chronic HCV hepatitis. *Nephron* 64: 462-464, 1993
- (13) Johnson RJ, Couser WG: Hepatitis B infection and renal disease: clinical, immunopathogenic and therapeutic considerations. *Kidney Int* 37:663-676, 1990
- (14) Churg J, Sobin LH(eds.). In: *Renal Disease:classification and atlas of glomerular disease*. Igaku-Shoin Tokyo. NewYork. p226-239, 1982
- (15) Yamabe H, Johnson RJ, Gretch DR et al.:Membranoproliferative glomerulonephritis asociated with hepatitis C virus infection responsive to interferon- α . *Am J Kidney Dis* 25:67-69, 1995
- (16) Komatsuda A, Imai H, Wakui H, et al.: Clinicopathological analysis and therapy in hepatitis C virus-associated nephropathy. *Int Med* 35:529-533,1996

A Case of Membranous Glomerulonephritis with Hepatitis C Virus Infection.

Kaname OKADA¹⁾, Yoshiyuki FUJII²⁾, Kazumichi MORIYAMA³⁾, Junichi NAGATA⁴⁾

- 1) Division of Pediatrics, Komatushima Red Cross Hospital
- 2) Division of Pathology, Komatushima Red Cross Hospital
- 3) Division of Urology, Komatushima Red Cross Hospital

Abstract: A 45-year-old male patient with chronic hepatitis C virus infection and membranous glomerulonephritis was reported. The patient had a long history of chronic hepatitis C virus infection, and clinical course was typical. Histological changes were characteristic of membranous glomerulonephritis, but some findings had been unusual. There is a possibility of association between membranous glomerulonephritis and hepatitis C virus infection. The clinical course and histological findings suggested that there is an association between hepatitis C virus infection and membranous glomerulonephritis.

Journal of Clinical Pathology, 1996, 49: 100-102

Received 15 October 1995, Accepted 15 November 1995