

IFN- α 療法中にネフローゼ症候群を呈した HBV 関連腎炎の 1 例

奈良県立医科大学第 1 内科学教室

水野麗子, 藤本眞一, 鷺山秀人, 西野俊彦
椎木英夫, 藤井謙裕, 土肥和紘

A CASE REPORT OF HBV RELATED NEPHROPATHY WITH NEPHROTIC SYNDROME DURING IFN- α THERAPY

REIKO MIZUNO, SHINICHI FUJIMOTO, HIDETO UYAMA,
TOSHIHIKO NISHINO, HIDEO SHIIKI, YASUHIRO FUJII, and KAZUHIRO DOHI
First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received July 19, 1996

Abstract: A 31-year-old man with chronic active hepatitis (hepatitis B) was referred to our hospital for the further evaluation of proteinuria. Renal biopsy findings showed membranoproliferative glomerulonephritis which was compatible with hepatitis B nephropathy. Interferon- α (IFN) was administrated for the hepatitis. On the 27 th treatment day, the patient revealed nephrotic syndrome, with massive proteinuria (6.5 g/day) and hypoalbuminemia (2.7 g/dl). After IFN therapy was stopped, serum albumin soon increased to the level before treatment (3.5 g/dl). Nephrotic syndrome was, therefore, proved to be an adverse effect of IFN therapy. Thus, nephrotic syndrome should not be overlooked during IFN therapy for hepatitis B nephropathy.

Index Terms

hepatitis B nephropathy, interferon- α , nephrotic syndrome.

はじめに

1971年にCombesら¹⁾がB型肝炎ウイルス(HBV)関連抗原との免疫複合体によって発症した膜性腎症の1例を記載したのを契機に, HBVによって腎炎の惹起し得ることが明らかにされた。HBV腎症として報告されている腎組織像として, 成人例ではメサンギウム増殖性腎炎が約半数を占めており, ついで膜性増殖性腎炎, 膜性腎症の順に多い²⁾。これらHBV腎症では, HBV抗原・抗体系のseroconversionに伴って腎症状が改善することが指摘されており, seroconversionを目的としたインターフェロン療法や副腎皮質ステロイド中断療法が有効であったとする報告が散見される^{3,4)}。しかし一方では, インターフェロン療法には種々の副作用が報告されてお

り, インフルエンザ様症状, 白血球減少, 血小板減少などの出現頻度が高いとされている⁵⁾。この他にも低頻度であるが, 蛋白尿さらにはネフローゼ症候群が報告されている⁶⁾。

今回著者らは, HBV腎症に対するインターフェロン療法施行中にネフローゼ症候群を呈した症例を経験したので報告する。

症 例

患者: 31歳, 男性。

主訴: 蛋白尿。

家族歴: 特記事項はない。ただし, 両親のHBV感染については不明。

既往歴: 特記事項はない。

現病歴：1994年5月頃から発熱と全身倦怠感を自覚しており、同年6月に精査を目的として近医に入院した。B型慢性活動性肝炎と蛋白尿(0.26g/日)を指摘された。B型慢性活動性肝炎に対する治療の目的でIFN- α が投与されたが、投与第12日目に蛋白尿が3.34g/日に増加したのでIFN- α が中止された。蛋白尿は速やかに0.34g/日まで減少した。しかし、約3ヵ月後に蛋白尿が再び2.1g/日に増加して肝障害も持続するため、1995年1月に当科に紹介された。

入院時現症：身長177cm。体重68Kg。血圧120/76mmHg。脈拍76/分、整。結膜に貧血と黄染はない。心・肺にも異常はない。腹部は平坦、軟で、肝・脾・腎を触知しない。下腿に浮腫はない。クモ状血管腫や手掌紅斑もない。神経学的異常はない。

入院時検査所見：尿検査では、2.1g/日の蛋白尿と血尿(1+)が認められた。血液学検査では、T-Bil, GOT, GPT, および γ -GTPが高値を示した。腎機能には異常がなかった。免疫血清学検査では、HBs Ag, HBe Agが陽性、およびHBV DNA polymeraseが高値を示したが、HBs AbとHBe Abは陰性であった(Table 1)。

Table 1. Laboratory data on admission

Urinalysis	Na	140 mEq/l
protein 2.1 g/day	K	4.5 mEq/l
Glucose (-)	Cl	105 mEq/l
Occult blood (+)		
	Renal function	
Hematology	Ccr	101ml/min
RCB 437万 / μ l	Serology	
WBC 5,700 / μ l	CRP	0.1 mg/dl
PLT 14.8万 / μ l	IgG	1,564 mg/dl
ESR 5 mm/h	IgA	219 mg/dl
	IgM	130 mg/dl
Biochemistry	C3	104 mg/dl
T-Bil 1.3 mg/dl	C4	22 mg/dl
GOT 58 IU/l	CH50	40 U/ml
GPT 110 IU/l	HBs Ag	(+)
γ -GTP 388 IU/l	HBs Ab	(-)
ALP 223 IU/l	HBe Ag	(+)
TP 6.0 g/dl	HBe Ab	(-)
Alb 3.4 g/dl	HBV DNA polymerase	
TC 197 mg/dl		29,065 cpm
Scr 0.8 mg/dl	HCV Ab	(-)
BUN 9 mg/dl	Cryoglobulin	(-)
UA 6.1 mg/dl		

腎生検所見：PAS染色では、糸球体係蹄壁はびまん性に肥厚しており、中等度のメサンギウム増殖とメサンギウム域でのPAS陽性沈着物が認められた(Fig. 1)。PAM染色では、糸球体基底膜にスパイク形成や二重化が認められた(Fig. 2)。蛍光抗体法では、主としてIgGが、糸球体係蹄壁に沿って粗大顆粒状、メサンギウム域に塊状に沈着していた。またIgA, IgM, およびC3も同様の沈着様式を示したが、その程度はIgGに比して軽度であった。電顕所見では、基底膜上皮下とメサンギウム域に多数のelectron dense deposit, 一部の係蹄壁では内皮下にも沈着物が認められた。また膜新生像も散見された(Fig. 3)。以上から、本例は、膜性増殖性糸球体腎炎様病変を呈するHBV関連腎症と診断された。

入院後経過：入院後、安静と食事療法に加え、HBe抗原・抗体系のseroconversionを目的として第16病日か

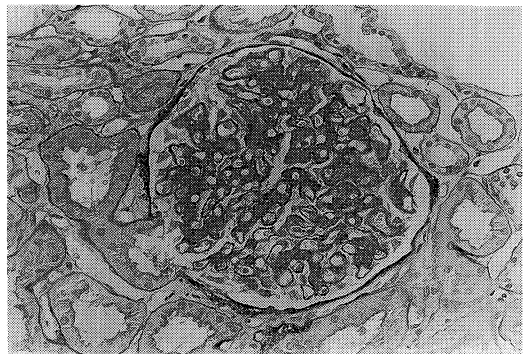


Fig. 1. Light microscopy shows diffuse thickening of the capillary wall and expanded mesangial regions by PAS positive material, with moderate cellular proliferation (PAS, \times 300).



Fig. 2. Light microscopy shows sporadic spike formation and double contour of the capillary wall (PAM, \times 300).

ら第43病日までIFN- α 900万単位/日を連日投与した。IFN投与中に蛋白尿は6.5g/日まで増加し、血清Albも2.7g/dlまで減少した。しかし、投与終了7日後には、蛋白尿は速やかに約2g/日に減少し、血清Albも3.5g/dl

に回復した。またIFN投与中にGPTは一過性に170IU/lまで上昇した。なお、BUN、Scr、およびCcrは、経過を通して正常範囲にあった(Fig. 4)。IFN療法終了約1ヵ月の時点では、HBVのseroconversionは認められ



Fig. 3. Electron microscopy shows subepithelial and mesangial electron dense deposits (Uranyl acetate and lead citrate stains, $\times 6,200$).

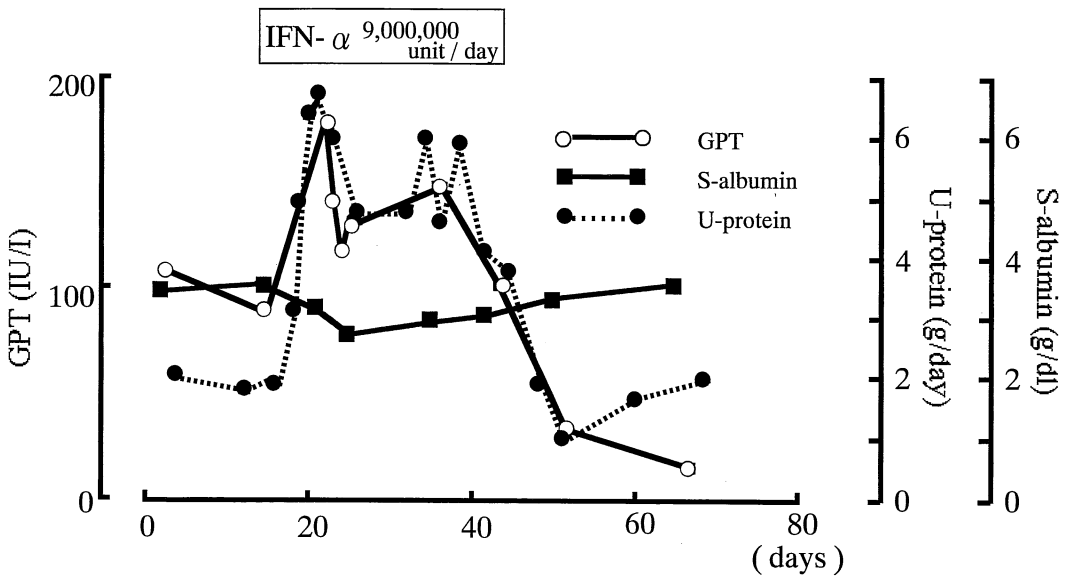


Fig. 4. Clinical course

ず、約2gの1日尿蛋白も持続していた。現在、当科の外来に通院中である。

考 察

1. IFN療法と蛋白尿

HBV腎症は、HBV関連抗原とその抗体から成る免疫複合体が介在して発症する腎炎である⁷⁾。HBV腎症は、seroconversionを契機に腎症状が改善することが臨床的に知られており⁸⁾、本例もseroconversionを目的としてIFN療法が実施された。本例は、IFN療法開始前から軽度の蛋白尿を呈していたのであるが、IFN療法施行中に蛋白尿が急激に増加し、ネフローゼ症候群を発症した。しかもIFN療法終了後、速やかに蛋白尿が減少したことから、本例での蛋白尿の増加にはIFN療法が関与しているものと推測された。慢性肝炎患者に対するIFN投与時の蛋白尿の出現頻度を検討した報告では、症例の約20%に蛋白尿が出現したとされている⁷⁻⁹⁾。IFN投与時の蛋白尿の特徴としては、1)尿蛋白の選択性が高い、2)投与中止後に速やかに消失する、3)尿沈渣に円柱や赤血球などが認められない、4)腎機能低下を伴わない、などが挙げられている。本例は、IFNの副作用による蛋白尿のみならず、膜性増殖性糸球体腎炎様病変を呈するHBV関連腎症に起因する蛋白尿も有しているが、前述の特徴をほぼ満足していた。

IFN投与時の蛋白尿発生機序として、腎糸球体基底膜でのcharge barrierの消失が主要な原因と考えられている。IFNが陽性荷電をもつサイトカインを分泌させて間接的に基底膜の陰性荷電を減少させるという説¹⁰⁾、体内では陽性に荷電しているIFN- β が直接に基底膜の陰性荷電を減少させるとする説⁷⁾などが推測されている。さらにIFNは、抗ウイルス作用を示す蛋白であるとともに免疫担当細胞に作用するサイトカインとしての働きも有するため、活性化B細胞に作用して抗体産生細胞へ分化する段階を促進してB細胞からの抗体産生を増加させ、HBV関連免疫複合体の糸球体への沈着を促して蛋白尿を増加させるという機序も想定されている¹¹⁾。いずれにしても、IFN投与による蛋白尿の発生機序は、いまだ解明されていないといえる。

2. HBV腎症に対するIFN療法

HBV腎症に対するIFN療法は、seroconversionを契機に腎症が改善する事実注目したものである。この機序として、IFN療法により抗原が減少または消失、あるいは抗体の産生が増加するので、腎糸球体への免疫複合体の沈着が抑制されるためと理解されている¹²⁾。現在、IFN療法の治療効果は、患者背景に大きく影響されるこ

とが判明している。IFNの治療効果が発揮されやすい背景として、1)若年者、2)HBV量低値、3)GPT高値などが挙げられている。なかでもGPT値によるIFN投与開始時期の選定が極めて重要である。具体的には、GPTが200IU以上に増悪した症例で、GPTの下降期に治療を開始するのが極めて効果的とされている¹³⁾。

一般に、IFNの治療効果はIFN投与中から投与後約1年に得られるのであり、この観察期間中にB型肝炎症例の約20%でseroconversionが認められるという。本例では、GPTの上昇期にIFNが開始されていた。前述のIFN投与開始時期と予想される治療効果との関連を考慮すると、本例の投与開始時期が適切でなかった可能性がある。実際、本例ではIFN投与後1年3ヵ月を経過した現在でもseroconversionが認められていない。最近、IFN療法がHBV腎症に奏功したという報告が散見されるが、一方では本例のようにIFN療法によってネフローゼ症候群あるいはときに急性腎不全のような重篤な病態が惹起されたという報告もみられる^{14,15)}。腎障害を有する患者では腎機能がさらに悪化するという報告もみられる^{14,15)}。したがって、IFNの投与に際しては、その治療効果が最大限に発揮される条件下で、その有効性と副作用の両面を慎重に考慮するのが必要と思われる。いずれにしても、HBV関連腎症に対するIFN療法の有効性は現在のところ確立されておらず、今後の検討が待たれる。

ま と め

インターフェロン療法中にネフローゼ症候群を発症したHBV関連腎症の1例を経験した。本例は、HBV関連腎症に対するインターフェロン療法の副作用と有効性との両面を考えるのに、示唆に富む症例と思われたので報告した。

本論文の要旨は、第25回日本腎臓学会西部学術大会(1995年5月、大阪)において発表した。

文 献

- 1) Combes, B., Stastny, P. and Shorey, J.: Glomerulonephritis with deposition of Australia antigen-antibody complex in glomerular basement membrane. *Lancet* 2: 234, 1971.
- 2) 小出輝: ウイルス性肝炎. *Medicina* 22: 1754, 1985.
- 3) 池田修三: seroconversionの誘発により良好な経過をとったB型肝炎ウイルス(HBV)腎症の2例. *日内会誌* 78: 1752, 1989.

- 4) 水嶋宣章：インターフェロン投与後にHBe抗原陰性化と蛋白尿の著明な改善をみたネフローゼ症候群を合併したB型慢性肝炎の1例. 日消誌 83：230, 1986.
- 5) 松村暢之：各種IFN投与時における副作用の特色. 肝臓 32(Supple. 2)：56, 1991.
- 6) 渡辺法明：インターフェロン治療によりネフローゼ症候群の出現したB型慢性肝炎の1例. 臨床と研究 65：540, 1988.
- 7) 蔵元いずみ：慢性肝炎に対するインターフェロン療法時の蛋白尿に関する検討. 肝臓 33：517, 1992.
- 8) 瀧野辰朗：組換え型ヒト白血球インターフェロンAのHBe抗原陽性慢性肝炎に対する臨床試験成績. 肝胆膵 16：311, 1988.
- 9) 鈴木宏：HBe抗原陽性慢性肝炎に対するインターフェロン β 療法. 肝胆膵 9：611, 1984.
- 10) 木下栄一：糸球体基底膜の荷電. 腎と透析 30：27, 1991.
- 11) 矢田純一：医系免疫学. 2版, 中外医学社, 東京, p143, 1991.
- 12) 鈴木亨：Hepatic glomerulopathy. 腎と透析 臨時増刊号：317, 1994.
- 13) 小俣政男：慢性ウイルス性肝炎治療の現状と問題点. 実験治療 632, 1993.
- 14) 藤井靖久：インターフェロンによると考えられる, ネフローゼ症候群を伴った急性腎不全の1例. 泌尿器科学 6：939, 1993.
- 15) 日野邦彦：インターフェロンの副作用. 臨床と研究 71：1488, 1994.