

<特集「C型肝炎治療の最前線」>

C型肝炎ウイルス関連腎症

瀬川 由佳, 石田 良*, 玉垣 圭一

京都府立医科大学大学院医学研究科腎臓内科学

Hepatitis C virus-associated Glomerulonephritis

Yuka Segawa, Ryo Ishida and Keiichi Tamagaki

Department of Nephrology,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

C型肝炎ウイルス (HCV) 感染症は、肝外症状として腎炎を合併することが知られ、HCV 関連腎症と呼ばれている。HCV 関連腎症はクリオグロブリン血症と密接に関連し、その臨床像は多岐にわたる。病理像としては膜性増殖性糸球体腎炎の頻度が高く、膜性腎症を呈することもある。HCV 関連腎症は末期腎不全へのリスクが高く、確立した治療法はないものの、抗ウイルス療法や免疫抑制療法など様々な方法が試みられている。腎障害が軽度から中等度の患者では、PEG-IFN α と ribavirin の併用などの抗ウイルス療法を選択するが、急速進行性糸球体腎炎や重症のクリオグロブリン血症性血管炎をきたした患者では、rituximab や corticosteroid, cyclophosphamide などの免疫抑制療法や血漿交換をまず検討し、病態が落ち着いた後に抗ウイルス療法を行う。

キーワード：HCV 関連腎症、膜性増殖性糸球体腎炎、クリオグロブリン。

Abstract

Hepatitis C virus (HCV) infection frequently presents with extrahepatic manifestations such as glomerulonephritis and cryoglobulinemia. The pathogenesis of HCV-associated glomerulonephritis is related with cryoglobulinemia. The glomerulonephritis shows various clinical signs and histological features including membranoproliferative glomerulonephritis and membranous nephropathy. HCV-associated glomerulonephritis is at risk for end stage renal disease. Therefore, various approaches including antiviral therapy and immunosuppressive therapy are provided to treat HCV-associated glomerulonephritis for which no effective therapy has been established yet. Combination therapy with pegylated interferon alfa plus ribavirin is recommended in patients with mild to moderate renal dysfunction. Immunosuppressive therapies including rituximab, corticosteroid and cyclophosphamide, and plasmapheresis can be used for patients with rapidly progressive glomerulonephritis or severe cryoglobulinemic vasculitis.

Key Words: HCV-associated glomerulonephritis, Membranoproliferative Glomerulonephritis, Cryoglobulin.

平成27年 8月31日受付

*連絡先 石田良 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上の梶井町465番地
ryoishi@koto.kpu-m.ac.jp

はじめに

C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus; HCV) の罹患率は年間300万~400万人で、世界人口の3%が感染しており¹⁾、日本でも150万~200万人が慢性感染もしくはキャリアと推測されている²⁾。1989年にHCVのRNAが同定されて以降、HCV感染と膜性増殖性糸球体腎炎 (Membranoproliferative glomerulonephritis; MPGN) の関連が徐々に解明されてきており、HCV関連腎症の病態と診断および治療を中心に概説する。

定義・疫学

HCVによる肝外病変については、腎炎やクリオグロブリン血症、糖尿病などが知られており³⁾、特にクリオグロブリン血症と腎炎は密接に関連している。Cacoubらは、HCV感染患者321人を検討した結果、56%がクリオグロブリン陽性で、そのうち5%に腎炎を発症したが、クリオグロブリン陰性群に腎炎の発症は認めなかったと報告している¹⁾。また、クリオグロブリン陽性MPGNの80%がHCV陽性である一方、クリオグロブリン陰性MPGNではHCV陽性率は25%程度であるなど⁴⁾、HCV関連腎症の発症にはクリオグロブリンの関与が大きい。

クリオグロブリンは、寒冷で沈殿し、体温(37°C)に戻すと再溶解する異常な免疫グロブリンである。基礎疾患によって異なる型のクリオグロブリンが産生され、構成する免疫グロブリンの組成によりI型、II型、III型に分類され

る(表1)⁵⁾。HCV感染症に関連するのはII型ないしIII型のクリオグロブリンで、HCV感染患者の54%にクリオグロブリン血症を認め⁶⁾、また、以前は本態性クリオグロブリン血症と考えられていた症例の約90%でHCV抗体、HCV-RNAが陽性である⁷⁾。また、II型クリオグロブリン血症の20~56%に腎炎を合併し⁵⁾⁸⁾、III型クリオグロブリン血症の12%に腎炎を合併する⁹⁾。

病態

HCVの腎への直接的傷害の機序として、宿主の細胞表面上の膜蛋白質を介した腎実質細胞への取り込みが報告されている¹⁰⁾。HCVは、エンベロープ蛋白質であるE2蛋白質と、宿主の細胞表面上に存在する膜貫通蛋白CD81やスカベンジャー受容体である scavenger receptor class B type 1 (SR-B1) 受容体を介し、メサンギウムや尿細管上皮、内皮細胞などの腎実質細胞に感染する。加えて、自然免疫における重要分子である Toll-Like Receptor (TLR) の関連性も指摘されており、HCV関連MPGN患者のメサンギウム細胞では、HCV陰性MPGN患者に比べTLR3発現が有意に増加していることが報告されている¹¹⁾。また、CD81はB細胞でも発現しており、E2-CD81相互作用を介したHCVのB細胞への感染が、それに引き続いておこるB細胞のモノクローナルな増殖、およびクリオグロブリンの産生に関与している¹²⁾。

クリオグロブリンを介したHCVの腎障害の機序としては、クリオグロブリンが糸球体係蹄

表1 クリオグロブリンの分類と臨床的特徴 (文献5より引用)

タイプ	組成	臨床的関連
I型	モノクローナル免疫グロブリン (主にIgG, IgM, IgA)	リンパ増殖性疾患 (主にWaldenstrom型マクログロブリン血症)
II型 混合型	RF活性を持つモノクローナルIgM (もしくはIgG, IgA) +ポリクローナル免疫グロブリン (主にIgG)	感染症 (主にHCV), 自己免疫疾患, リンパ増殖性疾患, 本態性 (特発性)
III型 混合型	RF活性を持つポリクローナルIgM (もしくはIgG, IgA) +ポリクローナル免疫グロブリン (主にIgG)	同上

やメサンギウムへ沈着することで発症すると報告されている¹⁰⁾。リウマチ因子やIgG, HCV-RNA, 補体などの免疫複合体が血管内皮に沈着し⁵⁾、クリオグロブリンによる補体の活性化と、それによって惹起される内皮細胞の接着因子の発現、血小板凝集などを介して内皮細胞の炎症を引き起こす可能性が指摘されている¹⁰⁾。また、メサンギウム基質への沈着には、メサンギウム基質に存在する細胞性フィブロネクチンとクリオグロブリンとの親和性が関与している¹³⁾。

臨床所見・病理組織所見

HCV関連腎症は、クリオグロブリン血症を背景に2～3年を経て発症することが多く¹⁴⁾、HCV感染患者のおよそ1/3に種々の臨床徴候で発症する¹⁵⁾。その発症様式は蛋白尿や顕微鏡的血尿、軽度から中等度の腎機能障害など様々で⁵⁾、無症候性蛋白尿・血尿が20～30%、ネフローゼ症候群が約20%¹⁶⁾、末期腎不全に至るのは10%以下である¹⁵⁾。患者の多くは高血圧を呈し、しばしば重症で管理困難である⁷⁾。

クリオグロブリン血症は無症状であるか非特異的な臨床徴候を示すことが多く、Meltzerの三主徴(紫斑、筋力低下、関節痛)を呈する

のは30%程度で¹⁷⁾、血管炎は2～3%にすぎない¹⁸⁾¹⁹⁾。臓器障害は多彩で、末梢神経障害、肝障害、Raynaud症状、皮膚潰瘍などが報告されている¹⁴⁾。クリオグロブリンの検出には、保温した採血管を用い検体を37℃に保ったまま血清分離を行い、分離した血清を48～72時間4℃に保ち沈殿させるといった注意が必要である。

HCV関連腎症の病理像に関しては、種々の報告がなされている(表2)⁵⁾。膜性増殖性糸球体腎炎の頻度が最も高く、他に膜性腎症、稀ではあるがFSGS²⁰⁾やIgA腎症²¹⁾、2型糖尿病性腎症²²⁾²³⁾との関連も報告されている。

1. 膜性増殖性糸球体腎炎

(Membranoproliferative glomerulonephritis ; MPGN)

Ⅱ型クリオグロブリン血症を背景に発症することが多い。クリオグロブリン陽性の場合にはHCV関連クリオグロブリン血症性糸球体腎炎、陰性の場合にはHCV関連MPGNなどと表現される。補体、特にC4は高度低下を示し、循環性免疫複合体やリウマチ因子が陽性であることが多く、ALT値は患者の70%で上昇する⁷⁾。糸球体は分業化傾向を示し、メサンギウム基質の増加、メサンギウム細胞の増殖や管内増殖、メサ

表2 HCV関連腎症の病理組織所見(文献5より引用)

腎疾患	病因	臨床像
クリオグロブリン血症性 膜性増殖性糸球体腎炎	メサンギウムへの免疫複合体(HCV抗原と免疫グロブリン、補体)の沈着 糸球体係蹄やメサンギウムや尿腔へのクリオグロブリンの沈着	腎炎症候群 ネフローゼ症候群
非クリオグロブリン血症性 膜性増殖性糸球体腎炎	メサンギウムへの免疫複合体の沈着	腎炎症候群 ネフローゼ症候群
非クリオグロブリン血症性 膜性腎症	上皮下への免疫複合体の沈着	ネフローゼ症候群
非クリオグロブリン血症性 IgA腎症	メサンギウムへの免疫複合体の沈着	蛋白尿または血尿
非クリオグロブリン血症性 臍状分節性糸球体硬化症	HCVによる上皮細胞に対する直接傷害	ネフローゼ症候群 蛋白尿
イムノタクトイド腎症 細線維性糸球体腎炎	メサンギウムや糸球体係蹄壁への免疫複合体の沈着	ネフローゼ症候群 蛋白尿または血尿
メサンギウム増殖性糸球体腎炎	TLR-3やMMP-2を介したメサンギウムに対するHCVの直接作用	蛋白尿または血尿
尿細管間質性腎炎	尿細管上皮細胞や浸潤細胞へのHCV沈着 (直接細胞毒性もしくはかっ免疫介在性傷害)	蛋白尿
血栓性微小血管炎	HCVの直接活性による内皮細胞傷害	ネフローゼ症候群 蛋白尿または血尿

ンギウム間入や基底膜の二重化，係蹄内腔にエオジン好性・PAS 陽性の沈着物を認めることもある²⁴⁾。免疫蛍光所見では，メサンギウム領域と内皮下に C3 優位の沈着を認め，その他 IgG, IgM の沈着も認める場合が多い。電顕所見では，メサンギウム領域と内皮下に高電子密度沈着物を認める²⁵⁾(図)。

2. 膜性腎症 (Membranous nephropathy; MN)

補体は正常で，クリオグロブリンやリウマチ因子は陰性であることが多い。組織像は，特発性 MN と大きく差はない。通常，糸球体腎炎では HCV 罹患率が 1% 未満であるが，MN では患

者全体の 8% に抗 HCV 抗体陽性もしくは HCV-RNA 陽性を認め，その多さが指摘されている²⁶⁾。

治 療

HCV 関連腎症の治療には，主に以下の 3 つのアプローチがある¹⁶⁾¹⁷⁾。(1)HCV や免疫複合体による直接的傷害を防ぐための抗ウイルス療法，(2)クリオグロブリンや免疫複合体の産生を抑えるための B 細胞抑制療法，(3)免疫複合体の産生抑制とクリオグロブリン血症性血管炎の治療のための非特異的免疫抑制療法，である。また，高血圧を伴う場合にはレニン-アンジオテンシン系阻害薬などによる降圧・蛋白尿

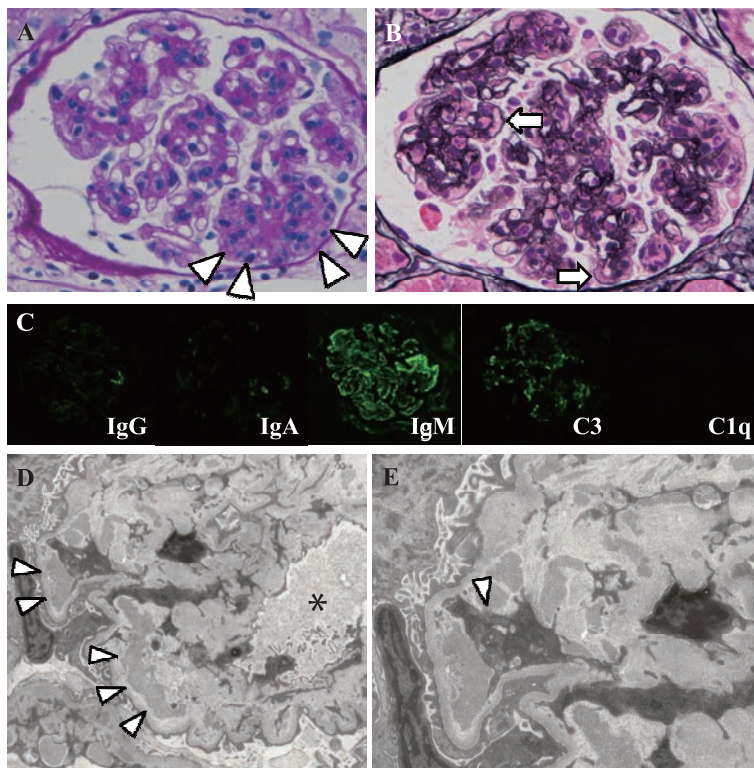


図 HCV 関連腎症 (MPGN) の病理像 (提供: 近江八幡市立総合医療センター 藪村和宏先生)

- (A) PAS 染色 (x400). 糸球体は分葉化し，メサンギウム細胞の増殖と基質の増加を認める (矢頭). (B) PAM 染色 (x400). 係蹄基底膜の二重化 (矢印) や，管内増殖を認める. (C) 免疫蛍光染色. C3 と IgM が係蹄に沿って沈着している. (D) 電子顕微鏡所見 (x3000). 高電子密度沈着物を内皮下に認め (矢頭)，メサンギウム間入を伴っている (*: 係蹄内腔). (E) D の拡大像. メサンギウム間入 (矢頭) を認める.

抑制も、腎保護のために必要である²⁸⁾。

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) の「慢性腎臓病患者のC型肝炎の予防、診断、評価と治療のための診療ガイドライン2008」では、中等度の蛋白尿、安定した腎機能、腎生検で軽度から中等度の組織学的病変を有する患者では、pegylated interferon α (以下 PEG-IFN α) と ribavirin を併用した抗ウイルス療法をまずは開始するように勧められている²⁰⁾。ただし、急速進行性糸球体腎炎や重症のクリオグロブリン血症性血管炎をきたした患者では、rituximab や corticosteroid, cyclophosphamide といった免疫抑制治療や血漿交換を開始することで病勢を鎮静化させ、状態が落ち着いてから抗ウイルス療法を行うほうが望ましい⁵⁾¹⁴⁾²⁹⁾。なお、C型肝炎についてのKDIGO診療ガイドラインは、近く更新される予定になっている。

1) 抗ウイルス療法

HCV 関連腎症における抗ウイルス療法として確立された標準的治療法はないが、クリオグロブリン血症性血管炎に対しては、ウイルスの genotype によるウイルス学的著効 (sustained virological response; SVR) の違いを踏まえ、表

3のように推奨されている¹⁵⁾。ただし、IFNは腎機能障害、血管炎の惹起あるいは増悪が副作用として報告されており、ribavirinは体内に蓄積し溶血性貧血を起こすため腎不全患者への投与が禁忌とされているなど、両薬剤とも腎機能に応じた投与方法の変更が必要である(表4)¹⁵⁾。

また近年、ウイルスのプロテアーゼ活性やゲノム複製複合体形成を阻害することで抗ウイルス効果を発揮する直接型抗ウイルス薬 (Direct Acting Antivirals; DAA) の開発および臨床応用が進み、HCVに対する抗ウイルス療法の治療成績は確実に向上している。従来のPEG-IFN α ・ribavirin療法ではSVRが約50~60%と低かった³⁰⁾³¹⁾。難治性のgenotype 1b型・高ウイルス量(リアルタイムPCR法で5.0 LogIU/ml以上もしくは100 KIU/ml以上、HCVコア抗原で300 fmol/l以上)の症例に対して、第二世代のDAAであるsimeprevirとPEG-IFN α 、ribavirinの3剤併用療法では約90%にまで向上した³²⁾。また、IFNを使用しないDAAの2剤併用療法(daclatasvir, asunaprevir)によって、初回治療例に対する臨床試験でのSVR率が89.1%、IFN不適格、不耐用例におけるSVR率も87.4%と、

表3 遺伝子型別の抗ウイルス療法 (文献15より引用)

遺伝子型	Interferon (IFN)	ribavirin	治療期間
Genotype 1, 4	Peg-IFN- α -2a 180 μ g/week Peg-IFN- α -2b 1.5 μ g/kg/week	1000~1200 mg/day	48 weeks
Genotype 2, 3	同上	800 mg/day	24 weeks

表4 慢性腎臓病 (CKD) ステージ別の抗ウイルス療法 (文献15より引用)

CKDステージ	Interferon (IFN)	ribavirin
CKD3	Peg-IFN- α -2a 135 μ g/week Peg-IFN- α -2b 1.0 μ g/kg/week	400~800 mg/day
CKD4	同上	推奨されない
CKD5	Peg-IFN- α -2a 135 μ g/week Peg-IFN- α -2b 1.0 μ g/week	推奨されない
CKD5D(透析期)	IFN- α -2a 300万単位 \times 3/week IFN- α -2b 300万単位 \times 3/week	推奨されない

IFNやribavirinを使用せずに高いSVRを達成できるようになった³³⁾。こうした結果を背景に、今後クリオグロブリン血症性血管炎に対する治療法としてDAAが積極的に推奨される可能性は十分にある³⁴⁾。ただし、これらDAAのHCV関連腎症に対する効果や、腎機能低下患者での効果および副作用等の検討がまだ十分でないこと、加えて、daclatasvir・asunaprevir併用療法が非著効となった場合の多剤耐性ウイルスに対し現時点では確立された治療法がないこと等の問題点もあり、今後さらなる知見の集積が必要と思われる。

2) B細胞抑制療法

Rituximabは抗CD20モノクローナル抗体製剤で、B細胞のモノクローナルな増殖とクリオグロブリンの産生を抑制する効果を有する²⁹⁾。標準的には、rituximab 375 mg/m²を週1回、4週間の投与を行う¹⁵⁾。Cacoubらは、rituximab投与症例を系統的にレビューし、抗ウイルス療法や免疫抑制療法が無効な57症例のクリオグロブリン血症患者に対してrituximabは80～93%において臨床的に有効であり、治療終了後の再発は38.9%で、副作用も少数例のみであったと報告している³⁵⁾。また、HCV関連クリオグロブリン血症性血管炎患者では、rituximab併用PEG-IFN α ・ribavirin群が、rituximab非併用PEG-IFN α ・ribavirin群より、腎炎の寛解導入率において優れていた(81% vs 40%)と報告されている³⁶⁾。ただし、rituximab治療による効果の持続期間は約1年であり、rituximabによる維持療法を行うべきか、あるいは再燃時に再度治療を行うのか、いずれが優れているかは不明である¹⁵⁾。

3) 非特異的免疫抑制療法

急激な血管炎症状の増悪に対してcorticosteroidを用いる場合、経静脈的methylprednisolone 0.5

～1.0 g/日を3日間、続いて経口prednisolone 0.5～1.0 mg/kg/日程度で開始し、漸減する¹⁵⁾²⁹⁾。また、cyclophosphamideは、経口で2mg/kg/日を2～4週間用いる¹⁵⁾²⁹⁾。免疫抑制療法はウイルス感染を増悪させるため、HCV感染症の悪化には常に注意すべきである³⁷⁾。抗ウイルス療法や血漿交換が無効もしくは困難な症例において検討し、可能な限り抗ウイルス薬を併用すべきである¹⁴⁾。

4) 血漿交換

病態の急な増悪に対し、クリオグロブリンを除去して症状の改善をはかる補助療法として位置づけられている²⁹⁾。単純血漿交換法と二重濾過血漿分離交換法(Double Filtration Plasmapheresis; DFPP)、その変法のクリオフィルトレーションがある。循環血液中のクリオグロブリンを除去し一時的な改善が得られるが、治療後はクリオグロブリンのリバウンドを予防するため、2～6週のcyclophosphamideの追加治療が必要との報告もある¹⁵⁾。

予 後

最近の47万人以上の成人を対象とした後ろ向きコホート研究では、HCV陽性群はHCV陰性群よりも末期腎不全への進展リスクが高く(4.3/100人年 vs 3.1/100人年)³⁸⁾、また、eGFR 30mL/min/1.73 m²以下の患者においては、HCVの有無により末期腎不全への進展リスクが3倍近く上昇することが示されている³⁹⁾。

腎疾患進行リスクのほかに、他の感染合併や心血管疾患の発症率も高いことから、HCV関連腎症患者の全体の予後は悪く⁴⁰⁾、抗ウイルス療法の無効やC型肝炎自体の悪化も予後不良因子となる。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

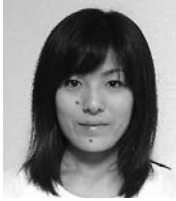
1) Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, Cohen P, Loury I, Loustaud-Ratti V, Yamamoto AM, Camproux AC, Hausfater P, Musset L, Veyssier P, Raguin G, Piette JC.

Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de

- Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatitis C. *Medicine* (Baltimore) 2000; 79: 47-56.
- 2) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会. C型肝炎治療ガイドライン第3.5版 2015.
 - 3) El-Serag HB, Hampel H, Yeh C, Rabeneck L. Extrahepatic manifestations of hepatitis C among United States male veterans. *Hepatology* 2002; 36: 1439-1445.
 - 4) Misiani R, Bellavita P, Fenili D, Borelli G, Marchesi D, Massazza M, Vendramin G, Comotti B, Tanzi E, Scudeller G, et al. Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 1992; 117: 573-577.
 - 5) Fabrizi F, Plaisier E, Saadoun D, Martin P, Messa P, Cacoub P. Hepatitis C virus infection, mixed cryoglobulinemia, and kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2013; 61: 623-637.
 - 6) Lunel F, Musset L, Cacoub P, Frangeul L, Cresta P, Perrin M, Gripon P, Hoang C, Valla D, Piette JC, et al. Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: role of hepatitis C virus and liver damage. *Gastroenterology* 1994; 106: 1291-1300.
 - 7) Roccatello D, Fornasieri A, Giachino O, Rossi D, Beltrame A, Banfi G, Confalonieri R, Tarantino A, Pasquali S, Amoroso A, Savoldi S, Colombo V, Manno C, Ponzetto A, Moriconi L, Pani A, Rustichelli R, Di Belgiojoso GB, Comotti C, Quarenghi MI. Multicenter study on hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 69-82.
 - 8) Fabrizi F, Pozzi C, Farina M, Dattolo P, Lunghi G, Badalamenti S, Pagano A, Locatelli F. Hepatitis C virus infection and acute or chronic glomerulonephritis: an epidemiological and clinical appraisal. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1991-1997.
 - 9) Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med* 1974; 57: 775-788.
 - 10) Barsoum RS. Hepatitis C virus: from entry to renal injury--facts and potentials. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1840-1848.
 - 11) Wornle M, Schmid H, Banas B, Merkle M, Henger A, Roeder M, Blattner S, Bock E, Kretzler M, Grone HJ, Schlondorff D. Novel role of toll-like receptor 3 in hepatitis C-associated glomerulonephritis. *Am J Pathol* 2006; 168: 370-385.
 - 12) Rosa D, Saletti G, De Gregorio E, Zorat F, Comar C, D' Oro U, Nuti S, Houghton M, Barnaba V, Pozzato G, Abrignani S. Activation of naive B lymphocytes via CD81, a pathogenetic mechanism for hepatitis C virus-associated B lymphocyte disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 18544-18549.
 - 13) Gordon CE, Uhlig K, Lau J, Schmid CH, Levey AS, Wong JB. Interferon treatment in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review of the literature and meta-analysis of treatment efficacy and harms. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 263-277.
 - 14) 本西秀太, 南学正臣. クリオグロブリン血症に伴う腎病変. *総合臨床* 2011; 60: 1421-1424.
 - 15) Iannuzzella F, Vaglio A, Garini G. Management of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. *Am J Med* 2010; 123: 400-408.
 - 16) Fabrizi F, Lunghi G, Messa P, Martin P. Therapy of hepatitis C virus-associated glomerulonephritis: current approaches. *J Nephro* 2008; 21: 813-825.
 - 17) Monti G, Galli M, Invernizzi F, Pioltelli P, Saccardo F, Monteverde A, Pietrogrande M, Renoldi P, Bombardieri S, Bordin G, et al. Cryoglobulinaemias: a multi-centre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. *GISC. Italian Group for the Study of Cryoglobulinaemias. Qjm* 1995; 88: 115-126.
 - 18) Gorevic PD, Kassab HJ, Levo Y, Kohn R, Meltzer M, Prose P, Franklin EC. Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med* 1980; 69: 287-308.
 - 19) Agnello V, De Rosa FG. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues. *J Hepatol* 2004; 40: 341-352.
 - 20) Shah HH, Patel C. Long-term response to peginterferon in hepatitis C virus-associated nephrotic syndrome from focal segmental glomerulosclerosis. *Ren Fail* 2013; 35: 1182-1185.
 - 21) Gonzalo A, Navarro J, Barcena R, Quereda C, Ortuno J. IgA nephropathy associated with hepatitis C virus infection. *Nephron* 1995; 69: 354.
 - 22) Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Hepatology* 2001; 33: 1554.
 - 23) Soma J, Saito T, Taguma Y, Chiba S, Sato H, Sugimura K, Ogawa S, Ito S. High prevalence and

- adverse effect of hepatitis C virus infection in type II diabetic-related nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 690-699.
- 24) Fornasieri A, D'Amico G. Type II mixed cryoglobulinaemia, hepatitis C virus infection, and glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 Suppl 4: 25-30.
- 25) 日本腎臓学会・腎病理診断標準化委員会, 日本腎病理協会. 腎生検病理アトラス「腎生検病理診断標準化への指針」病理改訂版. 東京: 東京医学社 2010.
- 26) Yamabe H, Johnson RJ, Gretch DR, Fukushi K, Osawa H, Miyata M, Inuma H, Sasaki T, Kaizuka M, Tamura N, et al. Hepatitis C virus infection and membranoproliferative glomerulonephritis in Japan. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 220-223.
- 27) Perico N, Cattaneo D, Bikbov B, Remuzzi G. Hepatitis C infection and chronic renal diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 207-220.
- 28) Ozkok A, Yildiz A. Hepatitis C virus associated glomerulopathies. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7544-7554.
- 29) KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2008: S1-99.
- 30) 飯野四郎, 沖田極, 小俣政男, 熊田博光, 林紀夫, 谷川久一. Genotype 1 かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対する PEG- インターフェロン α -2b とリバビリン 48 週併用療法の有効性 インターフェロン α -2b とリバビリン 6 ヶ月併用療法との retrospective な比較. *肝・胆・膵* 2004; 49: 1099-1121.
- 31) Kuboki M, Iino S, Okuno T, Omata M, Kiyosawa K, Kumada H, Hayashi N, Sakai T. Peginterferon alpha-2a (40 KD) plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Japanese patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 645-652.
- 32) Hayashi N, Izumi N, Kumada H, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsushashi H, Kato M, Ki R, Komada Y, Seto C, Goto S. Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1 patients in Japan: CONCERTO-1, a phase III trial. *J Hepatol* 2014; 61: 219-227.
- 33) Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, Toyota J, Karino Y, Chayama K, Kawakami Y, Ido A, Yamamoto K, Takaguchi K, Izumi N, Koike K, Takehara T, Kawada N, Sata M, Miyagoshi H, Eley T, McPhee F, Damokosh A, Ishikawa H, Hughes E. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology* 2014; 59: 2083-2091.
- 34) Dammacco F, Sansonno D. Therapy for hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 1035-1045.
- 35) Cacoub P, Delluc A, Saadoun D, Landau DA, Sene D. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for cryoglobulinemic vasculitis: where do we stand? *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 283-287.
- 36) Saadoun D, Resche Rigon M, Sene D, Terrier B, Karras A, Perard L, Schoindre Y, Coppere B, Blanc F, Musset L, Piette JC, Rosenzweig M, Cacoub P. Rituximab plus Peg-interferon-alpha/ribavirin compared with Peg-interferon-alpha/ribavirin in hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia. *Blood* 2010; 116: 326-334; quiz 504-325.
- 37) Quigg RJ, Brathwaite M, Gardner DF, Gretch DR, Ruddy S. Successful cyclophosphamide treatment of cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 798-800.
- 38) Tsui JI, Vittinghoff E, Shlipak MG, Bertenthal D, Inadomi J, Rodriguez RA, O'Hare AM. Association of hepatitis C seropositivity with increased risk for developing end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1271-1276.
- 39) Dalrymple LS, Koepsell T, Sampson J, Louie T, Dominitz JA, Young B, Kestenbaum B. Hepatitis C virus infection and the prevalence of renal insufficiency. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 715-721.
- 40) Tarantino A, Campise M, Banfi G, Confalonieri R, Bucci A, Montoli A, Colasanti G, Damilano I, D'Amico G, Minetti L, et al. Long-term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1995; 47: 618-623.

著者プロフィール



瀬川 由佳 Yuka Segawa

所属・職：京都府立医科大学腎臓内科・後期専攻医

略 歴：2010年3月 京都府立医科大学医学部 卒業

2010年4月 近江八幡市立総合医療センター

2012年4月 同 腎臓内科

2015年4月～現職

専門分野：腎臓病・透析

著者プロフィール



石田 良 Ryo Ishida

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科腎臓内科学・病院助教

略 歴：2007年3月 京都府立医科大学医学部 卒業

2007年4月 公立南丹病院

2009年4月 京都第一赤十字病院腎臓内科腎不全科

2011年4月 京都府立医科大学腎臓内科

2015年4月～現職

専門分野：腎臓病・透析

- 主な業績：1. Ishida R, Komaki K, Nakayama M, et al. Percutaneous transluminal renal angioplasty remarkably improved severe hypertension and renal function in a patient with renal artery stenosis and postrenal kidney failure. *Renal Failure* 2013; 35 (4) : 551-555.
2. Ishida R, Komaki K, Nakanouchi T, et al. Mizoribine-induced severe hyperglycemia in a patient with microscopic polyangiitis. *CEN Case Rep* 2013; 3: 123-126.
3. Ishida R, Adachi T, Shiotsu Y, et al. Reoperation after mitral valve repair in viewpoints of kidney injury as well as hemolytic anemia. *CEN Case Rep* DOI 10. 1007/s13730-014-0152-z, September 2014.