

生体部分肝移植術後に蛋白尿の軽減をみた ネフローゼ症候群合併 C 型肝硬変の 1 例

新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器・一般外科学分野

加藤 崇 佐藤 好信 山本 智 竹石 利之
平野謙一郎 小林 隆 原 義明 渡辺 隆興
白井 良夫 畠山 勝義

C 型肝硬変は、膜性増殖性糸球体腎炎によるネフローゼ症候群を合併することがあるとされている。このような病態に対し肝移植術を施行すると、免疫抑制剤使用によりウイルス量が増加し、術後、腎障害が増悪することがある。この度、生体部分肝移植術後に尿蛋白量が減少し、腎機能も改善した症例を経験した。症例は 49 歳の男性で、C 型肝硬変にて通院中、1999 年ネフローゼ症候群と診断された。2001 年 8 月 21 日、生体部分肝移植術を施行した。術中生検にて膜性増殖性糸球体腎炎と診断された。尿蛋白量は、術前、2~11g/day、術後は、6~10g/day で推移したが次第に減少し、現在 1~2g/day で経過中である。蛋白尿軽減の病態は、免疫抑制剤使用による膜性増殖性糸球体腎炎の軽快も一因と思われたが、肝機能改善とともに腎機能も改善しており、肝腎症候群の軽減の関与も考えられた。

はじめに

C 型肝炎ウイルスによる肝硬変症例では、クリオグロブリン血症による膜性増殖性糸球体腎炎によりネフローゼ症候群を呈することがあるとされている¹⁾。このような症例に対して肝移植術を施行すると、免疫抑制剤、ステロイドの投与により、ウイルス量が増加し、蛋白尿が増悪することがあり問題とされている^{2,3)}。

この度、特に抗ウイルス療法を施行してないにもかかわらず、生体部分肝移植術後にむしる尿蛋白量が減少した、ネフローゼ症候群を合併した C 型肝硬変の症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：49 歳，男性

既往歴：30 歳頃より糖尿病にて加療中。

現病歴：1984 年，急性肝炎にて他院に入院した。以後 C 型肝硬変の診断にて経過観察中で、

1992 年インターフェロン療法を施行するも緩解にいたらなかった。1999 年より蛋白尿が出現し、ネフローゼ症候群と診断された。2000 年 1 月より腹水、浮腫が出現し、アルブミン製剤などにてコントロールするも徐々に増悪した。自覚症状の増悪にて生体肝移植術を希望し、2001 年 7 月 18 日当院に入院した。

現症：身長 161.3cm 体重 69.8kg 眼球結膜に黄染を認めなかった。女性化乳房を認めた。腹水は認めなかったが、四肢に浮腫を認めた。

術前血液検査所見：Plt. $6.5 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、TP 4.6 g/dl、Alb. 3.2 g/dl と低蛋白血症を認めた。AST 53 IU/l、ALT 28IU/l、T-bil. 1.3mg/dl、ICG R15 60.9%、k value 0.022 と肝機能障害を認めた。BUN 24mg/dl、Cre 2.0mg/dl、creatinine clearance (Ccr. β 7.5ml/min と腎機能低下を認めた。尿蛋白 2~11g/day と尿蛋白を認めた。IgG 936mg/dl、IgA 486mg/dl、IgM 146mg/dl とほぼ正常だったが、C3 21.6mg/dl、C4 17.8mg/dl、血清補体価 14 U/ml と補体の低下を認めた。クリオグロブリンは陽性だった。インスリン 6~16 単位/day 皮下注

< 2003 年 11 月 26 日受理 > 別刷請求先：加藤 崇
〒951 8510 新潟市旭町通 1 757 新潟大学大学院
医歯学総合研究科消化器・一般外科学分野

にて、HbA1c 5.2%，尿糖陰性，血糖値 100～200 mg/dl 台にコントロールされていた (Table 1)。

腹部 CT 所見：肝表面は凹凸不正，肝右葉は萎縮，作用の代償性肥大を認めた (Fig. 1)。

入院後経過：尿蛋白量が多く，術後腹水，低蛋白などにて管理が困難となる可能性があったため，medical nephrectomy，透析導入を考慮した。しかし，肝腎症候群の軽快による腎機能改善の可能性や，肝機能が改善し，糸球体腎炎も軽快することによる尿蛋白，腹水の低下の可能性を考え，

腎機能に関しては経過観察とした。2001年8月21日，兄をドナーとして生体部分肝移植術を施行 (グラフトは左葉+尾状葉) した。術後はほぼ良好に経過したが，腎機能は9月11日 Ccr 28.7 ml/min と低下した。術後25病日まで7回に分けてドナー血の門脈内投与を行い，免疫抑制剤投与を少量で維持していたが，FK506による腎障害と判断し，9月14日 (54病日) より FK506 投与を中止し，アザチオプリン 75 mg/day およびプレドニゾン 4 mg/day にて管理した。尿蛋白量は，6～10 g/day で経過したが，Ccr は徐々に増加改善し，BUN，Cre ともほぼ正常値となり，12月17日退院した。HCV mRNA 定量は，比較的 low 値を維持して経過した (Fig. 2)。

退院後，腹水コントロールを目的に2002年2月18日に再入院，経口利尿剤，アルブミンなどを投与し，5月23日よりアザチオプリンから FK506 0.2 mg × 2/week へ変更，9月3日退院した。以後，FK506 0.5 mg/day，ミゾリピン 50 mg/day，プレドニゾン 5 mg/day にて経過観察，尿蛋白は 0.75～2 g/day，C3，C4，血清補体価とも正常化，クリオグロブリンも陰性化し，現在経過観察中である。

考 察

本症例において術前より腎障害を起こしうる病態としては，C型肝炎ウイルスによる腎障害，糖尿

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	3,360 /mm ³	AST	53 IU/l
RBC	241 × 10 ⁴ /mm ³	ALT	28 IU/l
Hb	8.4 g/dl	LDH	520 IU/l
Hct	24.5 %	γ-GTP	135 IU/l
Plt	6.5 × 10 ⁴ /mm ³	T-bil.	1.3 mg/dl
TP	4.6 g/dl	D-bil.	0.3 mg/dl
Alb	3.2 g/dl	ICG R15	60.9 %
BUN	24 mg/dl	ICG k value	0.022
Cre	2.0 mg/dl	IgG	936 mg/dl
Ccr.	37.5 ml/min	IgA	486 mg/dl
uric protein volume	4,554 mg/day	IgM	146 mg/dl
uric suger volume	0.0 g/day	C3	21.6 mg/dl
HbA1c	5.2 %	C4	17.8 mg/dl
		complement volume	14 U/ml
		crioglobuline	(+)

Fig. 1 The surface of the liver was irregular. The right lobe was atrophic and left lobe was compensatory enlarged.

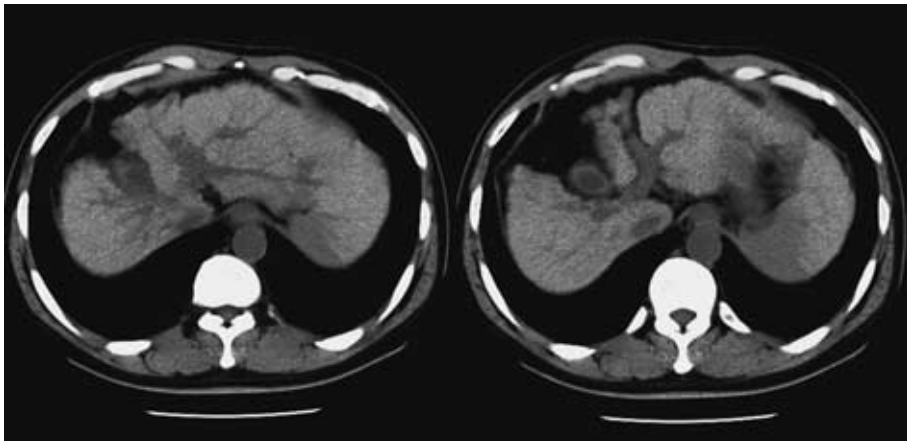
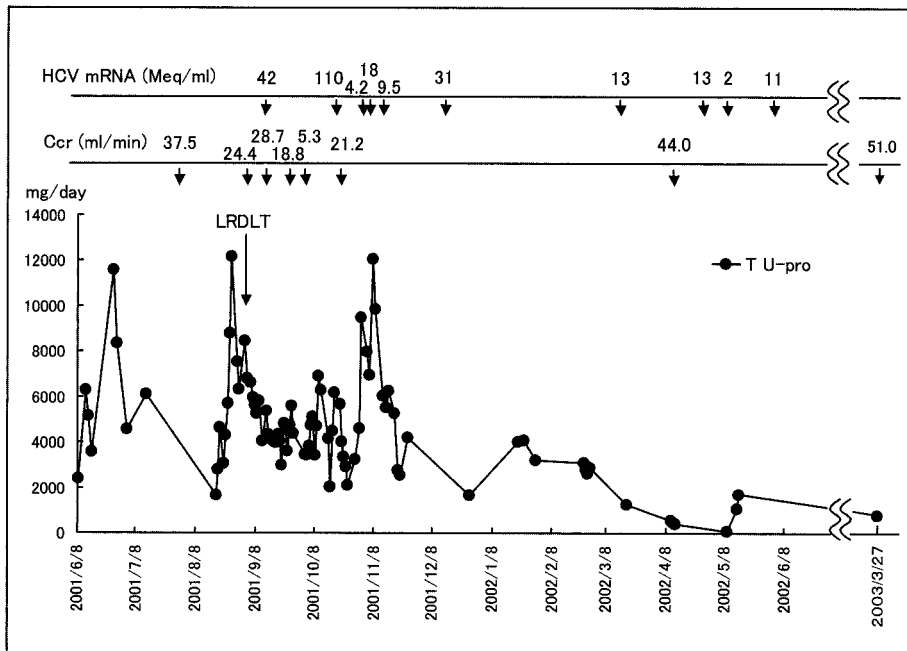


Fig. 2 Uric protein volume, creatinine clearance, and serum levels of HCV mRNA of pre and postoperative days. T U-Pro : total uric protein/day ; LRDLT : living related donor liver transplantation ; Ccr : creatinine clearance



病性腎症，肝腎症候群が挙げられる。

C型肝炎ウイルスによる腎障害は，主に血中のクリオグロブリンを伴う膜性増殖性糸球体腎炎の像を呈し，ネフローゼ症候群の原因となりうる¹⁾。膜性増殖性糸球体腎炎患者のうち60%にC型肝炎ウイルスが認められたとの報告があり注目されている⁴⁾。また，C型肝炎硬変患者は，肝移植後グラフトの再感染にともない，ネフローゼ症候群が急性増悪した症例の報告や²⁾，肝移植後2年で25%が蛋白尿陽性となるという報告⁵⁾もあり，問題とされている。一方，治療法としては，インターフェロンα，リバビリンなどの抗ウイルス療法，その他さまざまな治療法も報告されている⁶⁾⁻¹⁰⁾。本症例では，現在C型肝炎の再発兆候がなく，蛋白尿も無治療ながらも軽減して経過中である。

糖尿病性腎症は，糖尿病の三大合併症の1つであり，Ccrの低下とともに，ネフローゼ症候群を呈する。治療は，血糖コントロールおよび対症療法が基本となる。本症例では，周術期に一時耐糖能

が低下したが，現在は，インスリン皮下注でほぼ良好にコントロールされている。

肝腎症候群は，肝不全に伴う低蛋白血症，hyperdynamic state などにより，腎動脈の攣縮を生じ，有効腎血流量が減少して腎機能低下が生じるとされている。急性の経過をとるI型と慢性的な経過をとるII型とに分類される。I型は，腎不全以外にも細菌感染などを伴い予後不良であるが，生体肝移植により肝不全状態が改善すると，腎機能も改善することが多いとされる¹¹⁾。診断基準としては，血漿中クレアチニンが1.5mg/dl以上，Ccrが40ml/ml未満，腎不全を起こしうる臨床状態が無いこと，利尿剤投与にて腎機能が改善しないこと，循環血漿量の増加，尿閉や間質性の腎障害が無いことが挙げられる¹²⁾。本症例では，糖尿病性腎症，糸球体腎炎を併発しており，診断基準を満たすことは出来ないが，腎機能検査や臨床症状などから，肝腎症候群を伴っているものと推測された。

本症例は、術中生検にて膜性増殖性糸球体腎炎と診断されたが、糖尿病および肝炎発症後約20年経過しており、ネフローゼ症候群の原因としては、糖尿病性腎症、C型肝炎ウイルスによる糸球体腎炎双方の関与が考えられた。

糸球体腎炎の治療には、ステロイドや免疫抑制剤が用いられ、現在C型肝炎ウイルス量が低値で経過している本症例では、移植術後の免疫抑制が、尿蛋白量減少に寄与した可能性があると思われる。しかし、術後早期のステロイド投与量の多い時期には、むしろ腎機能はあまり改善されず、比較的長期経過後に肝機能の改善に伴って、腎機能改善、蛋白尿減少が見られたことより、肝腎症候群の軽快による腎機能改善も、尿蛋白量減少に大きく影響を与えている可能性がある。また、終末期肝疾患症例では、C型肝炎によるものでなくとも、一般的な肝腎症候群以外にも血中 γ -グロブリンや免疫複合体量増加に伴い、膜性増殖性糸球体腎炎を生じる症例が報告されている¹³⁾。肝移植後に尿蛋白、腎機能障害とも自然に軽減した症例もあり⁵⁾、この観点からも、肝機能の改善により尿蛋白が軽快した可能性が考えられる。

近年、肝腎複合移植に関する種々の報告で、腎不全合併患者では、肝移植単独と比較しても生命予後はおおむね良好とされている¹⁴⁾⁻¹⁷⁾。本症例は、術前にmedical nephrectomy、透析導入および後日の腎移植も考慮した症例である。しかし、腎機能に関しては、肝腎症候群合併症例での検討で、同種肝移植後に全例、腎機能の改善がみられたとの報告もあり¹²⁾、術後改善することが予想された。蛋白尿に関しても、免疫抑制および肝機能改善による軽減の可能性が考えられた。

腎機能の低下や、ネフローゼ症候群を合併した肝不全症例での不要な腎移植を避ける意味で、肝移植後に腎機能が回復し、尿蛋白量も減少した本症例は、非常に示唆に富むものと思われた。また、ほとんどの症例で肝移植術後にHCVのウイルス量が術後早期に増加すると報告されているが¹⁸⁾、本症例では低値で経過した。ドナー血門脈内投与により免疫抑制剤を少量で維持していることが、大きく関与しているものと思われ、C型肝炎硬変に

対する肝移植症例が増加してきている現在では、肝炎の再燃を防ぐ意味でもこのような努力は重要であると考えられた。

文 献

- 1) Burstein DM, Rodby RA : Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *J Am Soc Nephrol* 4 : 1288-1293, 1993
- 2) Pascual M, Thadhani R, Chung RT et al : Nephrotic syndrome after liver transplantation in a patient with hepatitis C virus-associated glomerulonephritis. *Transplantation* 64 : 1073-1076, 1997
- 3) Rahamimov R, Ilan Y, Eid A et al : Hepatitis C-associated cryoglobulinemia after liver transplantation. *Transplantation* 60 : 1050-1051, 1995
- 4) Yamabe H, Johnson RJ, Getch DR et al : Hepatitis C virus infection and membranoproliferative glomerulonephritis in Japan. *J Am Soc Nephrol* 6 : 220-223, 1995
- 5) Kendrick EA, McVicar JP, Kowdley KV et al : Renal disease in hepatitis C-positive liver transplant recipients. *Transplantation* 63 : 1287-1293, 1997
- 6) Misiani R, Bellavita P, Fenili D et al : Interferon alfa-2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *N Engl J Med* 330 : 751-756, 1994
- 7) Johnson RJ, Gretch DR, Couser WG et al : Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis. Effect of α -interferon therapy. *Kidney Int* 46 : 1700-1704, 1994
- 8) Mori Y, Kishimoto N, Imai Y et al : Cryofiltration and oral corticosteroids provide successful treatment for an elderly patient with cryoglobulinemic glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *Intern Med* 39 : 525-526, 2000
- 9) Sarac E, Bastacky S, Johnson JP : Response to high-dose interferon- α after failure of standard therapy in MPGN associated with hepatitis C virus infection. *Am J Kidney Dis* 30 : 113-115, 1997
- 10) Pham HP, Feray C, Samuel D et al : Effect of ribavirin on hepatitis C-associated nephrotic syndrome in four liver transplant recipients. *Kidney Int* 54 : 1311-1319, 1998
- 11) Moreau R : Hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 17 : 739-747, 2002
- 12) Concepcion C, Enrique M, Adolfo G et al : Effects of orthotopic liver transplantation on vasoactive

- systems and renal function in patients with advanced liver cirrhosis. *Dig Dis Sci* 48 : 179-186, 2003
- 13) Milner LS, Houser MT, Kolbeck PC et al : Glomerular injury in end-stage liver disease role of circulating IgG and IgM immune complexes. *Pediatr Nephrol* 7 : 6-10, 1993
- 14) Eckhoff DE, Pirsch JD, D'Alessandro AM et al : Pretransplant status and patient survival following liver transplantation. *Transplantation* 60 : 920-925, 1995
- 15) Brown RS Jr, Lombardero M, Lake JR : Outcome of patients with renal insufficiency undergoing liver or liver-kidney transplantation. *Transplantation* 62 : 1788-1793, 1996
- 16) Jeyarajah DR, McBride M, Klintmalm GB et al : Combined liver-kidney transplantation : What are the indications? *Transplantation* 64 : 1091-1096, 1997
- 17) 佐藤好信, 市田隆文 : 肝腎複合移植 . 腎と透析 51 : 489-492, 2001
- 18) Oliver C, Michael K, Connie C et al : Quantitation of hepatitis C virus RNA in liver transplant recipients. *Gastroenterology* 106 : 994-999, 1994

Decreased Proteinuria following Liver Transplantation in a Patient with Type C Liver Cirrhosis Complicated with Nephrotic Syndrome

Takashi Kato, Yoshinobu Sato, Satoshi Yamamoto, Toshiyuki Takeishi,
Kenichiro Hirano, Takashi Kobayashi, Yoshiaki Hara,
Takaoki Watanabe, Yoshio Shirai and Katsuyoshi Hatakeyama
Division of Digestive and General Surgery, Niigata University Graduate
School of Medical and Dental Sciences

Type C liver cirrhosis is often associated with nephrotic syndrome secondary to membranoproliferative glomerulonephritis. Liver transplantation in such patients may worsen viremia and cause renal dysfunction due to the use of immunosuppressive drugs. We report a patient whose proteinuria decreased after liver transplantation. A 49-year-old man followed up for a diagnosis of chronic hepatitis C from 1984 was diagnosed in 1999 with nephrotic syndrome. We conducted a living related liver transplantation on August 21, 2001. Intraoperative renal biopsy showed the histology to be membranoproliferative glomerulonephritis. Preoperative proteinuria was 2.11 g/day, varied postoperatively from 6 to 10 g/day, gradually decreasing to 1.2 g/day. One cause of this reduction may be that membranoproliferative glomerulonephritis was alleviated by immunosuppression. Given that renal function recovered after the recovery of liver function, hepatorenal syndrome alleviation is thought to have had a significant influence.

Key words : liver transplantation, nephrotic syndrome, hepatitis C virus

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 37 : 405-409, 2004]

Reprint requests : Takashi Kato Division of Digestive and General Surgery, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences
1-757 Asahimachidori, Niigata, 951-8510 JAPAN