

# C 型肝炎相關之腎病變

章振旺 朱正心 張文熊 陳逸洲<sup>1</sup>

馬偕紀念醫院 腸胃肝膽科 <sup>1</sup>腎臟科

## 摘 要

C 型肝炎病毒一般常見侵犯肝臟引起肝臟病變，進一步引起肝硬化甚至肝癌；文獻上記載感染 C 型肝炎病毒尚有一些肝外病徵表現 (extrahepatic manifestations)，尤其在腎臟部分常為人們忽略。膜性增生腎絲球腎炎 (membranoproliferative glomerulonephritis) 是最常見由 C 型肝炎引起之腎病變，其他如膜性腎病變 (membranous nephropathy)、局部性腎絲球硬化症 (focal segmental glomerulosclerosis) 等也都有人報導過；除症狀治療外，在確定這些腎病變是由 C 型肝炎病毒所引起時尚可以抗病毒藥物、免疫抑制劑 (immunosuppressive therapy) 及血漿置換術 (plasma-exchange) 等治療；以下本文逐一討論。

關鍵詞：C 型肝炎病毒 (Hepatitis C virus)

膜性增生腎絲球腎炎 (Membranoproliferative glomerulonephritis)

膜性腎病變 (Membranous nephropathy)

局部性腎絲球硬化症 (Focal segmental glomerulosclerosis)

## 導論

在亞洲及非洲的膜性腎絲球腎炎病患 (membranous glomerulonephritis)，小孩有高達 80%~100% 的血液中可檢測出 B 型肝炎的表面抗原，在成人也有 30%~45% 的比例<sup>1</sup>；在台灣的小孩非紅斑性狼瘡 (SLE) 引起之膜性腎絲球腎炎，則有超過 90% 是因 B 型肝炎所導致<sup>2</sup>；長久以來 B 型肝炎相關之腎臟病變已廣為人知並得到相當的注意及重視。

相對於 B 型肝炎，C 型肝炎相關之腎臟病變直到 1993 年才由 Johnson RJ 等人首次提出，他們發現有 8 名感染 C 型肝炎的病患產生相關之膜

性增生腎絲球腎炎 (membranoproliferative glomerulonephritis)<sup>3</sup>。C 型肝炎病毒一般常見侵犯肝臟引起肝臟病變，進一步引起肝硬化甚至肝癌；在慢性 C 型肝炎的病患中有高達 36%-40% 有一項以上的肝外病徵表現 (extrahepatic manifestations)，如 porphyria cutanea tarda、乾燥症候群 (sicca syndrome)、甲狀腺疾病、糖尿病、血管炎等，其中約有 4% 是腎臟病變<sup>4-6</sup>。另一方面，在腎絲球疾病的病患中約有 20% 有 C 型肝炎之感染<sup>7</sup>；這些證明了 C 型肝炎與腎臟病變的關係，在這些 C 型肝炎引起之腎病變將來都可能轉變為腎臟衰竭，值得我們注意；因此本文特別針對 C 型肝炎引起之腎病變作進一步討論。

## 臨床表現

膜性增生腎絲球腎炎是最常見由C型肝炎引起之腎病變；在1993年Johnson RJ等人首次提出8名C型肝炎感染的病患產生相關之膜性增生腎絲球腎炎<sup>3</sup>，之後不斷有人提出證明C型肝炎與膜性增生腎絲球腎炎之相關性。有報導指出高達56%的C型肝炎病患同時有冷凝球蛋白血症(cryoglobulinemia)<sup>4</sup>，膜性增生腎絲球腎炎可依此再分為冷凝球蛋白相關或原發性(idiopathic)膜性增生腎絲球腎炎。

在冷凝球蛋白相關之膜性增生腎絲球腎炎，除了在血液中偵測到冷凝球蛋白外，大部份人同時可檢測出免疫補體(complement)下降及rheumatoid factor的存在。在腎臟切片上常見免疫複合體(immune complex)堆積在腎絲球，在腎絲球血管則可見發炎細胞如單核球或多核球細胞浸潤；臨床上則多見有紫斑症(purpura)、關節痛(arthralgia)、神經病變(neuropathy)及虛弱無力(weakness)等表現；在腎臟部份可見腎病症候群(nephrotic syndrome)及血尿等。原發性膜性增生腎絲球腎炎一般較為少見，臨床上則多見血管炎、porphyria cutanea tarda、乾燥症候群等，腎臟切片所見與冷凝球蛋白相關之病變類似但發炎細胞浸潤較少<sup>6,8</sup>。

膜性腎病變(membranous nephropathy)是另一個C型肝炎常見之腎臟病變；有報導指出在C型肝炎病患死後進行解剖，發現2.7%有膜性腎病變<sup>9</sup>，在這些患者中除了沒有冷凝球蛋白之外，一般均沒有血清補體下降或rheumatoid factor<sup>10</sup>。

局部性腎絲球硬化症(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)常見於HIV感染之病患<sup>11</sup>，但Sabry A等人發現在C型肝炎併有腎病變的病患中有24%屬於局部性腎絲球硬化症<sup>7</sup>；另一方面，Stehman-Breen C等人亦發現在12名局部性腎絲球硬化症病患，有6人同時合併有C型肝炎<sup>12</sup>。不過這些病患多半有藥物濫用的病史，因此局部性腎絲球硬化症與C型肝炎的關聯性仍須進一步研究。除了以上腎臟病變外，IgA nephropathy、fibrillary glomerulonephritis、immunotactoid glomerulopathy等也都有人報導過<sup>8</sup>。

## 致病機轉

C型肝炎是正向序列單股的RNA病毒，長度約9.5kb；病毒包含幾個非結構性蛋白，分別是C、E1、E2、P7、NS2、NS3、NS4AB及NS5AB等。除了在肝細胞內可偵測到與C型肝炎RNA互補的負單股RNA(negative strand RNA)外，在周邊血液的單核球細胞也可偵測到負單股RNA，因此C型肝炎的肝外表現可能與單核球細胞有相關<sup>13,14</sup>。

一般認為C型肝炎相關之腎病變可能是病毒及免疫複合體堆積在腎絲球所造成，在腎絲球血管常可見發炎細胞如單核球細胞或多核球細胞浸潤<sup>8</sup>；最新研究則顯示C型肝炎病毒及免疫複合體可能誘發腎間質組織(mesangial)的第三類鐸受體(toll-like receptor 3, TLR3)活化，因而使細胞激素釋放引起腎臟傷害<sup>15</sup>。

## 診斷

在診斷C型肝炎引起腎病變病患方面，一定得先排除其他可能引起腎臟病變的原因；另外除了肝炎指數上升外，病患常表現有血中補體下降(hypocomplementemia)、cryoglobulinemia及血中檢測到rheumatoid factor等；蛋白尿之產生與C型肝炎之感染相關，但對於GFR則不一定影響<sup>16</sup>。

Okada K等人報告指出部份病患可在腎絲球以間接性螢光染色(indirect immunofluorescence)染出C型肝炎的核蛋白(HCV core protein)<sup>17</sup>；另外亦可利用電子顯微鏡直接在腎組織觀測到C型肝炎病毒<sup>7,18</sup>。雖然在血液中大多數可偵測到hepatitis C virus RNA，但亦有極少數無法檢測到hepatitis C virus RNA的病例報告，可能是因為病毒是存在於肝細胞內或周邊血管的單核球細胞內，也有可能是因為病患在感染C型肝炎病毒後正在恢復中<sup>19</sup>。

## 治療

在治療方面，C型肝炎相關腎病變之治療可分以下幾點探討：

### 一、症狀治療(Symptomatic therapy)

如同一般腎病變之治療，在血壓的控制及適當利尿劑、降血脂藥物的使用有一定的幫助，特別是血管收縮素轉化抑制劑( angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI ) 的使用<sup>20</sup>。

## 二、抗C型肝炎病毒藥物( HCV anti-viral therapy )

在C型肝炎相關之腎病變，廓清C型肝炎病毒可以達到治療的效果；早在1994年Misiani R等人便提出使用干擾素( Interferon alfa-2a ) 治療C型肝炎相關之冷球蛋白血症<sup>21</sup>；Johnson RJ等人亦提出以干擾素治療C型肝炎相關之腎病變，他們以干擾素( Intron-A ) 3百萬單位皮下注射，每週三次治療半年到一年，發現蛋白尿由 $5.8 \pm 4.1$  g/day 下降到 $2.0 \pm 2.6$  g/day，在14名病患中有11人HCV RNA消失；可惜全部病患在停藥後三個月復發<sup>22</sup>。

Ribavirin 是一種抗病毒藥物，Hu SL等人以Ribavirin 單一治療C型肝炎相關之腎病變也有長期緩解之病例報告<sup>23</sup>，他們以Ribavirin 200 mg 每日兩次為起始劑量，之後增加劑量至400 mg 每日三次，最後依藥物副作用及病況維持劑量在600 mg 每日一次；在治療一年後尿液Protein/Creatinine 比值由6 下降至0.5，成效良好。

目前使用的治療則是干擾素及Ribavirin 合併使用，以傳統型干擾素( conventional  $\alpha$ -INF ) 3 MU 每週3次或長效型干擾素( pegylated  $\alpha$ -INF )  $1.5 \mu$  g/kg/week 搭配Ribavirin 600-1000 mg/d ( 維持血中濃度10-15 mmol ) 來治療，一般建議至少治療24週，統計約有67% 病患情況改善<sup>20</sup>。

由於干擾素可能引起「flu-like syndrome」，包括發燒、頭痛等；其他如白血球及血小板減少或憂鬱症等也是可能的副作用；Ribavirin 可能引起腎功能受損及溶血性貧血，在藥物使用及劑量的調整上也須特別注意。當血紅素 $< 10$  g/dL 時Ribavirin 需減半，必要時可注射紅血球生成素(erythropoietin) 來矯正貧血症狀，增加藥物治療的耐受性及順從性；當嗜中性白血球 $< 750/\text{mm}^3$  時干擾素需減半；血小板 $< 80,000/\text{mm}^3$  時干擾素需減半。但若血紅素 $< 8$  g/dL、嗜中性白血球 $< 500/\text{mm}^3$  或血小板 $< 25,000/\text{mm}^3$ ，則應

考慮暫停藥物治療<sup>24-26</sup>。

## 三、免疫抑制劑( immunosuppressive therapy ) 及血漿置換術( plasma-exchange )

因Cyclophosphamide 可抑制B-lymphocyte 及減少cryoglobulins 的產生；類固醇脈衝療法( steroid pulse therapy ) 可減少腎絲球之發炎浸潤<sup>20</sup>；在過去因cryoglobulinemia 引起之腎病變，常以血漿置換術移除血液中之cryoglobulin，減少一些免疫複合體堆積在腎臟；再配合Cyclophosphamide 或類固醇脈衝療法；但免疫抑制劑之使用可能引發C型肝炎的急性發作造成嚴重肝臟傷害，雖然在C型肝炎引起之腎病變，也有單獨以類固醇治療而達到緩解( remission ) 的病例報告<sup>27</sup>，臨床上仍須特別謹慎使用，尤其是治療期間ALT  $\geq 5X$  或合併膽紅素增高( bilirubin  $\geq 2\text{g/dL}$  ) 時，可能是C型肝炎急性惡化及肝衰竭的徵候。

總結以上的臨床文獻，我們知道C型肝炎可引起很多相關之腎病變，臨床上須特別注意；在C型肝炎合併有腎病變患者，在排除其他致病原因後，可考慮使用抗C型肝炎病毒藥物、長效型干擾素( pegylated  $\alpha$ -interferon ) 或是免疫抑制劑來治療C型肝炎引起之腎病變。

## 未來展望

在台灣自1984年全面施打B型肝炎疫苗後，15歲以下兒童B型肝炎的帶原率已由9.8% 到1999年下降到0.7%，B型肝炎引起之腎病變也因此減少<sup>28</sup>。雖然C型肝炎病毒目前尚無上市之疫苗可供使用，但是現在已有疫苗進入人體試驗，前景令人期待<sup>29</sup>。抗CD-20單株抗體療法( Anti-CD20 monoclonal antibody therapy, Rituximab ) 因其有抗B-lymphocyte 的效果，亦有相關報導指出可應用在C型肝炎引起之腎病變，但大規模的治療成果研究仍須持續觀察<sup>30</sup>。

隨著科技進步不斷有新藥研發來對抗C型肝炎，如NS3-4A protease inhibitors ( BILN 2061 )、NS5B polymerase inhibitors …等，這些藥物也已進入人體試驗；期待C型肝炎病毒有被人類消滅的一天<sup>31,32</sup>。

## 參考文獻

- Brady HR, O'Meara YM, Brenner BM. Glomerular disease. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al, eds *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005; 1692-3.
- Hsu HC, Lin GH, Chang MH, Chen CH. Association of hepatitis B surface (HBs) antigenemia and membranous nephropathy in children in Taiwan. *Clin Nephrol* 1983; 20: 121-9.
- Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1993; 328: 465-70.
- Cacop P, Renou C, Rosenthal E, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. *Medicine* 2000; 79: 47-56.
- Ali A, Zein NN. Hepatitis C infection: a systemic disease with extrahepatic manifestations. *Cleve Clin J Med* 2005; 72: 1005-16.
- Sterling RK, Bralow S. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus. *Curr Gastroenterol Rep* 2006; 8: 53-9.
- Sabry A, E-Agroudy A, Sheashaa H, et al. HCV associated glomerulopathy in Egyptian patients: clinicopathological analysis. *Virology* 2005; 334: 10-6.
- Meyers CM, Seeff LB, Stehman-Breen CO, et al. Hepatitis C and renal disease: an update. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 631-57.
- Arase Y, Ikeda K, Murashima N, et al. Glomerulonephritis in autopsy cases with hepatitis C virus infection. *Intern Med* 1998; 37: 836-40.
- Stehman-Breen C, Alpers CE, Couser WG, et al. Hepatitis C virus associated membranous glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1995; 44: 141-7.
- di Belgiojoso GB, Ferrario F, Landriani N. Virus-related glomerular diseases: histological and clinical aspects. *J Nephrol* 2002; 15: 469-79.
- Stehman-Breen C, Alpers CE, Fleet WP, et al. Focal segmental glomerular sclerosis among patients infected with hepatitis C virus. *Nephron* 1999; 81: 37-40.
- 葉昭廷。肝炎病毒ABCDE。當代醫學 2006; 33: 523-32。
- 高嘉宏。B型和C型肝炎病毒基因型之臨床意義。當代醫學 2006; 33: 438-52。
- Wornle M, Schmid H, Banas B, et al. Novel role of toll-like receptor 3 in hepatitis C-associated glomerulonephritis. *Am J Pathol* 2006; 168: 370-85.
- Tsui JI, Vittinghoff E, Shlipak MG, O'Hare AM. Relationship between hepatitis C and chronic kidney disease: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1168-74.
- Okada K, Takishita Y, Shimomura H, et al. Detection of hepatitis C virus core protein in the glomeruli of patients with membranous glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1996; 45: 71-6.
- Sabry AA, Sobh MA, Irving WL, et al. A comprehensive study of the association between hepatitis C virus and glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 239-45.
- Yamabe H, Nakamura N, Nakamura M, et al. Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis without hepatitis C virus in the blood. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: e65-9.
- Kamar N, Rostaing L, Alric L. Treatment of hepatitis C-virus-related glomerulonephritis. *Kidney Int* 2006; 69: 436-9.
- Misiani R, Bellavita P, Fenili D, et al. Interferon alfa-2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *N Engl J Med* 1994; 330: 751-6.
- Johnson RJ, Gretch DR, Couser WG, et al. Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis. Effect of alpha-interferon therapy. *Kidney Int* 1994; 46: 1700-4.
- Hu SL, Jaber BL. Ribavirin monotherapy for hepatitis C virus-associated membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 2005; 63: 41-5.
- Sherman M, Cohen L, Cooper MA, et al. Clinical recommendations for the use of recombinant human erythropoietin in patients with hepatitis C virus being treated with ribavirin. *Can J Gastroenterol*. 2006; 20: 479-85.
- Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147-71.
- Sulkowski M. Management of the hematologic complications of hepatitis C therapy. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 601-16.
- Kurihara I, Saito T, Nakayama K, et al. A case of hepatitis C virus associated membranous glomerulonephritis ameliorated by corticosteroid therapy. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1998; 40: 290-4.
- Ni YH, Chang MH, Huang LM, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic area: 15 years after mass hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med* 2001; 135: 796-800.
- Houghton M, Abrignani S. Prospects for a vaccine against the hepatitis C virus. *Nature* 2005; 436: 961-6.
- Roccatello D, Baldovino S, Rossi D, et al. Long-term effects of anti-CD20 monoclonal antibody treatment of cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 3054-61.
- De Francesco R, Migliaccio G. Challenges and successes in developing new therapies for hepatitis C. *Nature* 2005; 43: 953-60.
- Pawlotsky J. Therapy of hepatitis C: from empiricism to eradication. *Hepatology* 2006; 43: S207-20.

# Hepatitis C Virus–Related Nephropathy

Chen-Wang Chang, Cheng-Hsin Chu, Wen-Hsiung Chang, and Yi-Chou Chen<sup>1</sup>

*Division of Gastroenterology, <sup>1</sup>Division of Nephrology, Department of Internal Medicine,  
Mackay Memorial Hospital, Taipei, Taiwan*

The hepatitis C virus general encroaches upon the liver and causing the liver pathological change. Liver cirrhosis and even hepatocellular carcinoma can be seen in patient with HCV infection. Except of liver, HCV can involve other organ and causing many extrahepatic manifestations, nephropathy is one of the most important extrahepatic manifestations that maybe neglected. Most of the HCV-related nephropathy is membranoproliferative glomerulonephritis, and membranous nephropathy, focal segmental glomerulosclerosis are also reported previously. Except of symptoms control, anti-HCV therapy, immunosuppressive therapy and plasma-exchange can be used for treatment of HCV related nephropathy. ( J Intern Med Taiwan 2006; 17: 259-263 )