

B 型肝炎病毒感染之腎臟表現

王彩融¹ 許惠恆² 楊勝舜³ 徐國雄¹

台中榮民總醫院 ¹腎臟科 ²新陳代謝科 ³腸胃科

摘要

B 型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染除了影響肝臟，亦與多種腎絲球腎炎相關，包括膜狀腎絲球腎炎 (membranous glomerulonephritis, MGN)、膜狀增生性腎絲球腎炎 (membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN)、A 型免疫球蛋白腎絲球腎炎 (immunoglobulin A nephropathy, IgAN) 及局部性腎絲球硬化症 (focal segmental glomerulosclerosis, FSGS) 等。B 型肝炎相關之腎病變亦為台灣地區最常見的次發性腎絲球腎炎。部分此些病人可溯及過去有急性肝炎發作病史，但多數病人無明顯肝臟症狀表現。血清檢驗 B 型肝炎表面抗原 (HBsAg) 及核心抗體 (anti-HBc) 呈陽性，而膜狀腎絲球腎炎患者的套膜抗原 (HBeAg) 多呈陽性。最常見的臨床症狀為腎病症候群，男性患者佔大多數。HBV 抗原自發性陰轉時 (特別是 HBeAg)，常會伴隨著蛋白尿的緩解。許多研究發現 B 型肝炎病毒相關的免疫複合體沈積於腎臟，學者普遍認為抗原抗體的反應為此病的中心機轉。至少四分之一的病人會進展至尿毒症，B 型肝炎相關之腎絲球腎炎治療一直存有爭議，對內科醫師是一大挑戰。但越來越多研究顯示抗病毒藥物為治療此類腎臟疾病之主要選擇，包括干擾素 (interferon) 及干安能 (lamivudine) 等。2010 年及 2011 年陸續發表的整合性研究發現此些抗病毒藥物可降低病人的蛋白尿及促進 HBeAg 陰轉，但類固醇則未證實有療效。B 型肝炎病毒相關之腎病變的肝臟及腎臟併發症仍為臨床重要議題，未來有賴更多基礎與跨科甚至跨院臨床研究投入。

關鍵詞： B 型肝炎病毒 (Hepatitis B virus)
腎絲球腎炎 (Glomerulonephritis)
膜狀腎絲球腎炎 (Membranous glomerulonephritis)
干擾素 (Interferon)
干安能 (Lamivudine)

前言

根據世界衛生組織報告，B 型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 帶原者佔全球 5% 人口，其中高盛行地區如非洲及亞洲，B 型肝炎表面抗原 (HBsAg) 陽性的帶原者可高達 10-15%。成人

感染後約 10% 病人進展成慢性帶原，兒童感染則大多數都會變成慢性帶原者 (25-90%)¹。

B 型肝炎是造成國人肝硬化及肝癌的主因。除了造成肝臟疾病外，許多腎臟疾病亦與 B 型肝炎相關，如表一²⁻¹¹。

B 型肝炎與腎臟相關，最早由 Combes et al.

於1971發表以間接性螢光染色(indirect immunofluorescence)在病患腎絲球染出B型肝炎抗原¹²，膜狀腎絲球腎炎(membranous glomerulonephritis, MGN)與B型肝炎的關聯即受到重視。Takekoski et al.於1979年亦發表二位B型肝炎帶原的兒童，病理診斷為膜狀腎病變，在腎絲球上發現B型肝炎套膜抗原(HBeAg)與IgG及B1C延著微血管壁沈積¹³。而後，其他腎病變陸續被報導，包括膜狀增生性腎絲球腎炎(membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN)、結節多發性動脈炎的腎臟侵犯(polyarteritis nodosa, PAN)、A型免疫球蛋白腎絲球腎炎(immunoglobulin A nephropathy, IgAN)及局部性腎絲球硬化症(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)等^{14,15}。

本文整理過去國內外對此議題之研究，對B型肝炎相關之腎病變的特徵、致病機轉、診斷與臨床表現、治療等做進一步探討。

B型肝炎病毒特徵

B型肝炎病毒屬於肝病毒科，為具外套的雙鏈去氧核糖核酸病毒(DNA virus)。它的脂蛋白外殼上攜帶B型肝炎表面抗原(HBsAg)。血清HBsAg陽性且持續六個月以上，即定義為慢

性B型肝炎病毒感染，也就是「帶原者」。帶原者約30-40%有病毒繁殖能力，此些病人具傳染力，會經血液或體液傳染給他人，B型肝炎盛行區則是以母子垂直感染為主。在台灣地區，40歲以上幾乎有90%的人感染過B型肝炎病毒，且約有15-20%的人為帶原者^{16,17}，為B型肝炎病毒的高盛行區。

感染B型肝炎時的年齡，與是否會變成慢性帶原者相關。成人感染多為自限型，極少變為帶原者，嬰幼兒感染則多數轉為慢性帶原者¹⁸。自限型的病人則會產生B型肝炎表面抗體(anti-HBs)，通常會終生存在且有免疫力。HBeAg為一可溶性蛋白，病毒活性高且複製頻繁時呈陽性。血清檢驗HBeAg陰轉時，代表血中B型肝炎病毒DNA的量下降，為治療的重要指標¹⁹。

致病機轉

B型肝炎相關之腎病變可能的機轉如下：
一、病毒對腎臟直接的毒性與傷害；二、含有病毒抗體及抗原的免疫複合體沈積於腎臟；三、病毒感染誘發的T淋巴球及抗體攻擊腎臟；四、B型肝炎病毒刺激所產生的細胞激素間接影響腎臟細胞¹⁴。目前認為最重要的機轉

表一：與B型肝炎病毒相關之腎臟病變

診斷	臨床與病理表現
膜狀腎絲球腎炎(MGN)	最早被報導與B型肝炎有關的腎絲球腎炎，腎臟病理常發現HBeAg的沈積。兒童預後佳，成人預後較兒童差且少見自發性緩解 ² 。
膜狀增生性腎絲球腎炎(MPGN)	第一型與第三型MPGN與B型肝炎病毒感染有關。臨床表現與idiopathic MPGN相似，50%病人10年進展至末期腎病變或死亡 ^{3,4} 。腎臟病理常發現HBsAg沈積。
結節多發性動脈炎(PAN)	北美或歐洲慢性B型肝炎感染者，1-5%診斷有PAN。但亞洲國家未有PAN與HBV相關聯之報導 ⁵ 。除了免疫複合體沈積於腎臟血管外，亦可在腎臟動脈攝影發現微小的動脈瘤。為多系統侵犯的疾病。
冷球蛋白血症(CG)	與C型肝炎的關係已證實，與B型肝炎的相關性尚未定論。曾有一報導於74%CG病人的冷球蛋白中發現HBV抗原 ⁶ 。
A型免疫球蛋白腎絲球腎炎(IgAN)	近期越來越多研究在B型肝炎帶原的IgAN病人腎臟組織染色發現HBV相關抗原(以HBcAg, HBsAg為主) ^{7,9} ；但日本研究則顯示兩者無相關性 ¹⁰ 。
局部性腎絲球硬化症(FSGS)	相關研究較少，亦可能為其他腎絲球病變的次發病變 ^{11,15} 。

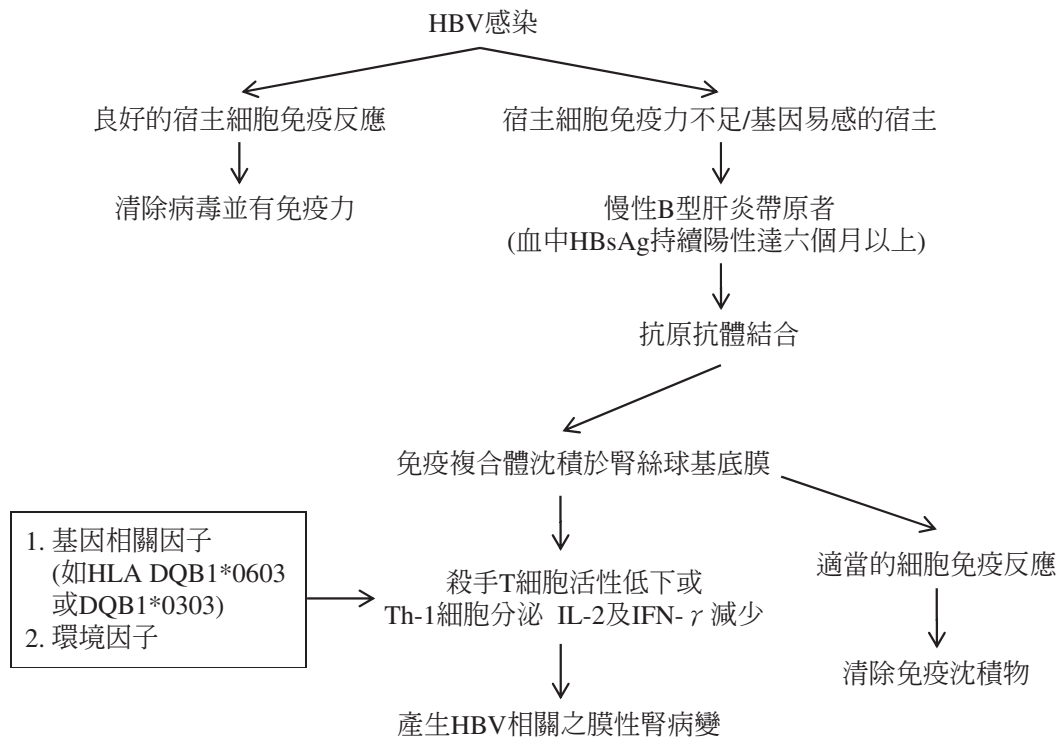
腎病變中英文全名對照：

膜狀腎絲球腎炎(membranous glomerulonephritis, MGN)、膜狀增生性腎絲球腎炎(membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN)、結節多發性動脈炎(polyarteritis nodosa, PAN)、冷球蛋白血症(cryoglobulinemia, CG)、A型免疫球蛋白腎絲球腎炎(immunoglobulin A nephropathy, IgAN)及局部性腎絲球硬化症(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)。

是抗原抗體複合物沈積於腎臟組織⁸。但此複合物是否由身體其他處產生，經循環流經腎臟後沈積？抑或是直接產生且沈積於腎臟組織，還存有爭議。各種B型肝炎相關的抗原陸陸續續在腎絲球組織被發現²⁰，包括B型肝炎表面抗原(HBsAg)^{21, 22}、套膜抗原(HBeAg)²³與核心抗原(HBcAg)²⁴等。免疫複合物多沈積於上皮細胞之下(subepithelial region)，但少數病人亦可發現複合物沈積於腎小球間隔細胞及內皮細胞下(mesangial and subendothelial areas)。推測主因HBeAg的分子量較小(3×10^5 Da)，流經腎小球時易穿過基底膜，較容易沈積在上皮細胞之下²⁵，造成膜性腎病變。Lai et al. 研究100位B型肝炎感染的腎絲球腎炎病人，發現39位病人腎臟組織可偵測到B型肝炎抗原，最常見的為HBeAg²⁶。腎組織B型肝炎HBeAg陽性者，55.6%為膜性腎病變；腎組織染色第二常見的抗原為HBsAg，此類病理診斷則多為膜狀增生性腎絲球腎炎或A型免疫球蛋白腎絲球腎炎。推測分子量較大的HBsAg及HBcAg較易沈積在間隔細胞⁸。除了免疫複合物，Lai et al. 透過原位雜交(in situ hybridization)亦在腎臟組織發現B

型肝炎病毒的DNA²⁷。He et al. 將病理切片證實有腎絲球腎炎的B型肝炎帶原兒童之腎組織做HBV DNA的染色，43個病童的腎切片中有41個(95.3%)發現HBV DNA，染色主要在腎絲球的上皮細胞、間隔細胞及腎小管的上皮細胞最為明顯。染色越廣泛的病人伴有較嚴重的臨床症狀，在腎小管偵測到HBV DNA者蛋白尿持續的時間較腎小管未測得HBV DNA者長²⁸。

而與B型肝炎相關的腎病變發生率遠低於B型肝炎慢性感染的機率。慢性B型肝炎帶原者是否會產生腎病變，與病毒致病機轉、宿主的年齡、性別、基因及免疫力等多重因素有關²⁹。Lin et al. 研究發現，B型肝炎帶原的膜性腎變病兒童(Hepatitis B virus associated membranous nephropathy, HBVMN)，毒殺T淋巴球的活性比單純HBsAg陽性但無腎病變者低，亦比有B型肝炎表面抗體(anti-HBs)者低³⁰。體外研究也發現，血中T淋巴球受HBcAg刺激後，HBVMN病人第一型輔助T淋巴球(Th-1 cell)相關的細胞激素，如IL-2及IFN- γ ，分泌量明顯較對照組低。推測膜性腎病變的產生，與病人對HBcAg的細胞免疫反應相關。亦有報導指出，具特定HLA



圖一：B型肝炎病毒相關之腎絲球疾病的致病機轉，以膜性腎病變為例¹⁴。

typing的B型肝炎病童，如HLA DQB1*0603及DQB1*0303，較易產生B型肝炎相關之腎病變³¹。

所以，B型肝炎病毒感染本身不足以造成腎病變。在病毒、環境與宿主的影響下，才有此類腎病變的產生。致病機轉整理如圖一。

B型肝炎病毒相關之腎病變的診斷及臨床表現

隨著B型肝炎疫苗的普及，B型肝炎相關之腎病變的發生率逐年減少，但仍是次發性腎絲球腎炎最常見的主因之一³²。診斷前一定得先排除其他可能引發此腎臟病變的原因；B型肝炎病毒相關之腎病變的定義為，腎絲球腎炎的病人為B型肝炎帶原者，且腎絲球可找到至少一種與B型肝炎相關的抗原，即可診斷之³³。但目前發表的臨床研究，大多把血中可持續測得HBV相關的抗原(以HBsAg為主)病人的腎病變，當作B型肝炎病毒相關之腎病變。較少數的研究，則當腎臟組織B型肝炎免疫反應陽性時，才定義為B型肝炎病毒相關之腎病變。

東南亞為B型肝炎盛行區，成人大多數與B型肝炎相關之腎病變以腎病症候群表現(57%)，一部分臨床表現為輕度至中度蛋白尿併有血尿，另一部分以進行性腎衰竭表現⁸。泰國的研究則顯示成人B型肝炎相關之腎病變最常見的臨床表現為無症狀的血尿(54%)，腎病症候

群的發生率為43%³⁴。所以，B型肝炎病人若合併肌酸酐異常或尿液檢驗異常時需進一步排除腎絲球腎炎之可能性。

兒童的B型肝炎患者，男性較常合併腎病變，成人的性別趨勢較不如兒童明顯。兒童多數無症狀，由常規尿液檢驗意外發現腎病變的比例較高。一部分病童則以腎病症候群表現。多數兒童的B型肝炎無明顯肝臟表現，僅少數的病人可追溯到急性肝炎的發作³²。根據Gilbert RD et al.的研究，37個B型肝炎相關之腎病變的兒童追蹤90個月，隨著HBeAg陰轉，有33位的腎病症候群自動緩解³⁵。兒童的預後較佳，95%以上的病童長期腎功能未受到影響¹⁴。而成人自發的緩解亦與血清HBeAg陰轉有關，但與兒童相異的是：發作前常可溯及急性肝炎的發作病史，約有四分之一的病人進展至尿毒症⁸。此些病人之肝功能惡化或HBV DNA上升時，腎病變是否會加重則未有相關的報告。兒童與成人B型肝炎相關之腎病變臨床表現之異同整理於表二。

治療

B型肝炎相關之腎病變者，雖可能自發性緩解，但仍有一定比例持續惡化，甚至進展至尿毒症。藥物使用不當反而造成病毒活化，同時影響肝臟與腎臟，治療較傳統腎絲球腎炎複雜。藥物可分為三大類，第一類為口

表二：兒童與成人B型肝炎病毒相關之腎病變臨床表現之異同³³

	兒童	成人
B型肝炎傳染方式	東南亞為垂直感染 歐美非洲為水平感染	多數不明 HBV盛行區域多為學齡前感染或水平感染
臨床表現	無症狀--體檢發現 腎病症候群	腎病症候群 蛋白尿
性別	絕大多數為男性(>80%)	男性稍多(>50%)
疾病開始時間	水平感染：5-7歲 垂直感染：嬰兒期	任何年齡層
急性肝炎	較少伴隨出現	非盛行區的B型肝炎相關之膜性腎病變病人若伴有靜脈注射、同性戀或AIDS者，較常發現有急性肝炎
病理診斷	膜性腎病變(>85%)	多為膜性腎病變 亦常與IgA腎病變相關
預後	95%兒童腎功能穩定	25%病人進展至尿毒症

服抗病毒藥物，包括干安能(lamivudine)、貝樂克(entecavir)、喜必福(telbivudine)、干適能(adefovir)及惠立妥(tenofovir)等；第二類為具免疫調節及抗病毒作用的干擾素(interferon)；第三類為類固醇與其他免疫抑制劑。過去文獻顯示，使用口服抗病毒藥物可清除B型肝炎病毒並同時改善腎絲球腎炎，但干擾素的療效則未明^{36,37}。至於類固醇傾向使用於有嚴重蛋白尿的病人，但療效存有爭議。如何治療B型肝炎相關之腎病變，仍是臨床一大挑戰。

Zhang等人整理2008年之前所發表B型肝炎相關之腎病變治療的研究，所有含對照組的試驗皆納入整合分析，對象包含兒童及成人³⁸。共有六個研究(n=159)，評估干安能及干擾素的治療效果^{2,34,39-42}，五個評估類固醇療效(n=70)^{34,42-45}。結果發現，使用干擾素及干安能的病人，其蛋白尿緩解的機率(相對風險比=1.69，95%信賴區間：1.08-2.65；p=0.02)及HBeAg陰轉的機率(相對風險比=6.44，95%信賴區間：3.11-13.35；p<0.00001)，皆較對照組顯著增加；蛋白尿的緩解與HBeAg的陰轉有顯著關聯(p=0.002)。然而，使用類固醇的病人，蛋白尿緩解率相較於對照組則無顯著差異(相對風險比=1.45，95%信賴區間：0.68-3.11；p=0.34)。若單獨分析兒童組，使用抗病毒藥物亦可增加HBeAg陰轉率，但對蛋白尿的緩解無顯著改善。

隔年Yi等人也針對干安能及干擾素對B型肝炎相關之腎病變的療效進行整合分析，自1997年至2010年所發表六個相關研究(共159位病人)，和Zhang等人統整的六個研究完全相同，分析亦看到類似的結果⁴⁶。六個使用抗病毒藥物的試驗，其中四個使用干擾素，另兩個則開立干安能。使用干安能的病人，三分之二臨床症狀改善，治療反應較使用干擾素者佳。Hossein等人分析119位B型肝炎相關之腎病變使用抗病毒藥物治療的病人，發現使用干安能的病人較使用干擾素者有較佳的預後⁴⁷。過去B型肝炎相關之腎病變治療發表的文章，使用的干擾素為一週施打三次的傳統干擾素。今已有每週施打一次的長效型干擾素(pegylated interferon- α_{2a})，目前雖沒有腎病變療效之相關報

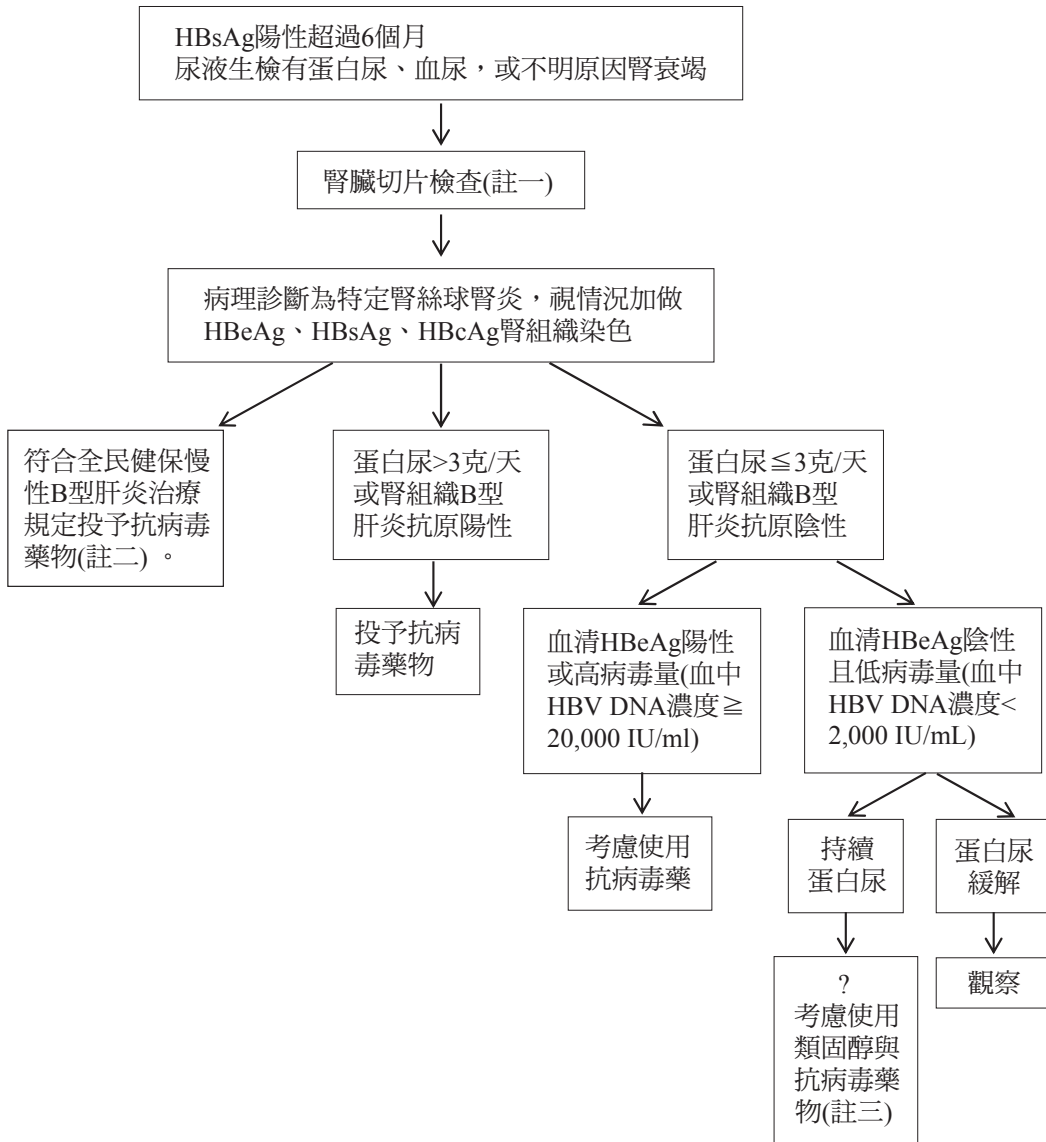
告，但其血清HBeAg陰轉率可達30%，效果效傳統干擾素佳⁴⁸，未來亦可應用於有B型肝炎病毒腎臟侵犯之病人。但使用干擾素的病人可能產生感冒症狀，憂鬱症等副作用，過去文獻亦報導干擾素可能造成蛋白尿及腎功能惡化⁴⁹⁻⁵¹，治療期間需注意相關副作用。

干安能最常使用的方式為每天口服100毫克，連續使用12個月，病患耐受度佳。但由於抗藥性比例漸增，一年有23%，使用五年高達65%^{52,53}，是否需長期使用還存有爭議。Lai等人建議在抗藥性及經濟因素的考量下，干安能不應全面使用，應使用於支持性治療無法達到緩解者，或停用干安能後蛋白尿復發的病人⁵⁴。若需長期使用抗病毒藥物，不易產生抗藥性的貝樂克(entecavir)及惠立妥(tenofovir)為較佳選擇⁵⁵。貝樂克長期使用五年產生抗藥性的比例為0.8%⁵⁶，較干安能低；而惠立妥使用四年仍未發現抗藥性⁵⁷。Ikee等人⁵⁸發表一57歲B型肝炎相關之膜性腎病變女性，使用貝樂克後B型肝炎套膜抗原陰轉且血中B型肝炎DNA在治療四個月時已偵測不到，隨後蛋白尿完全緩解，此為第一例文獻報導以貝樂克治療B型肝炎相關之腎病變成功的個案。

口服抗病毒藥物的選擇，亦需兼顧病人之腎功能，干適能為二線用藥且具腎毒性，宜避免使用；惠立妥過去曾報導有腎毒性及可能產生Fanconi症候群⁵⁹，而Marcellin等人發表，102個病人使用惠立妥追蹤四年後，血中肌酸酐上升超過0.5mg/dL者僅佔0.5%，將劑量減半後腎功能可恢復⁶⁰。B型肝炎的治療日新月異，但針對相關腎病變治療的研究規模都不大且追蹤時間有限，目前尚無統一的治療準則，新一代的抗病毒藥例如喜必福(telbivudine)或惠立妥(tenofovir)在此議題上則有待進一步的研究。筆者匯整過去文獻的治療建議如圖二。

結論

台灣為B型肝炎的流行區，疫苗的推行雖已大幅減少B型肝炎的發生率，但B型肝炎相關之腎絲球腎炎仍為台灣地區最重要的次發性腎絲球腎炎之一。任何疑似腎絲球疾病的患



圖二：B型肝炎病毒相關之腎病變的治療流程圖。

- (註一) 除了常規檢查外，需加驗 HBeAg, anti-HBe, HBV DNA, 胎兒蛋白 (alpha-fetoprotein, AFP)，總膽紅素 (total bilirubin, Bil-T), 凝血酶原時間 (prothrombin time, PT)，腹部超音波。
- (註二) 現行健保 B 型肝炎帶原者口服抗病毒藥物或干擾素注射治療之給付規定多著眼於病毒的肝臟侵犯，包括已發生肝代償不全 (PT 延長 ≥ 3 秒, Bil-T ≥ 2mg/dL)，麩丙酮酸轉胺酶 ALT (alanine aminotransferase) 六個月內有兩次抽血的結果都在正常值上限的兩倍以上，這兩次抽血的間隔必須是三個月以上，則可以抽血檢查體內 B 型肝炎病毒的濃度。HBV DNA 病毒量 ≥ 20,000 (IU/mL) 以上者 (HBeAg (+) 時) 或 ≥ 2,000 IU/mL (HBeAg (-) 時)，即可無須接受肝穿刺切片檢查，直接獲得健保給付口服抗病毒藥物治療 1 ~ 3 年，或健保給付干擾素治療半年。如果 ALT 都是在正常值的五倍以上，也可以考慮直接用藥。相關規定詳見「全民健康保險慢性 B 型肝炎藥物治療建議流程」。
- (註三) 若 B 型肝炎相關之腎病變病患病毒活性高 (高病毒量或套膜抗原陽性)，普遍不建議使用類固醇。至於低病毒活性，且持續蛋白尿者，目前未有評估抗病毒藥物與類固醇併用之療效的臨床試驗，所以仍未定論。臨床醫師需全面評估病人年齡、共病、肝腎功能與疾病嚴重度、腎臟切片受影響的程度、B 型肝炎病毒活性等，做治療之決定。

者，均需檢驗 B 型肝炎表面抗原，此檢驗不但為日後使用免疫抑制劑前的常規篩檢，更可排除 B 型肝炎相關之次發性腎絲球腎炎。若病人

已知為慢性 B 型肝炎帶原者，發生不明原因之蛋白尿、血尿及腎功能不全，亦需排除腎絲球腎炎的可能性，並即時轉介腎臟科進一步評

估。越來越多證據指出抗病毒藥物為B型肝炎相關之腎病變最有效的治療，而類固醇則未證實有效。臨床醫師治療此類病人時需同時評估肝臟功能、腎臟功能及病毒活性，做最全面的治療規劃。

參考文獻

1. Lai CL, Ratziu V, Yuen M-F, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet* 2003; 362: 2089-94.
2. Lai KN, Li PKT, Lui SF, et al. Membranous Nephropathy Related to Hepatitis B Virus in Adults. *N Engl J Med* 1991; 324: 1457-63.
3. Abbas NA, Pitt MA, Green AT, Solomon LR. Successful treatment of hepatitis B virus (HBV)-associated membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) with alpha interferon. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1272-5.
4. Schmitt H, Bohle A, Reineke T, Mayer-Eichberger D, Vogl W. Long-term prognosis of membranoproliferative glomerulonephritis type I. *Nephron* 1990; 55: 242-50.
5. Han SH. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis B. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 403-18.
6. Levo Y, Gorevic P, Kassab H, Zucker-Franklin D, Franklin E. Association between hepatitis B virus and essential mixed cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1977; 296: 1501-4.
7. Wang NS, Wu ZL, Zhang YE, Liao LT. Existence and significance of hepatitis B virus DNA in kidneys of IgA nephropathy. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 712-6.
8. Lai KN, Lai FM, Chan KW, Chow CB, Tong KL, Vallance-Owen J. The clinico-pathologic features of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis. *Q J Med* 1987; 63: 323-33.
9. Lai KN, Lai FM, Lo S, Ho CP, Chan KW. IgA nephropathy associated with hepatitis B virus antigenemia. *Nephron* 1987; 47: 141-3.
10. Iida H, Izumino K, Asaka M, Fujita M, Takata M, Sasayama S. IgA nephropathy and hepatitis B virus. IgA nephropathy unrelated to hepatitis B surface antigenemia. *Nephron* 1990; 54: 18-20.
11. Takeda S, Kida H, Katagiri M, Yokoyama H, Abe T, Hattori N. Characteristics of glomerular lesions in hepatitis B virus infection. *Am J Kidney Dis* 1988; 11: 57-62.
12. Combes B, Shorey J, Barrera A, et al. Glomerulonephritis with deposition of Australia antigen-antibody complexes in glomerular basement membrane. *Lancet* 1971; 2: 234-7.
13. Takekoshi Y, Tanaka M, Miyakawa Y, Yoshizawa H, Takahashi K, Mayumi M. Free small and IgG-associated large hepatitis B e antigen in the serum and glomerular capillary walls of two patients with membranous glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1979; 300: 814-9.
14. Bhimma R, Coovadia HM. Hepatitis B virus-associated nephropathy. *Am J Nephrol* 2004; 24: 198-211.
15. Khaira A, Upadhyay BK, Sharma A, et al. Hepatitis B virus associated focal and segmental glomerular sclerosis: report of two cases and review of literature. *Clin Exp Nephrol* 2009; 13: 373-7.
16. Sung JL. Hepatitis B virus infection and its sequelae in Taiwan. *Gastroenterol Jpn* 1984; 19: 363-6.
17. Chen DS, Sung JL. Hepatitis B virus infection on Taiwan. *N Engl J Med* 1977; 297: 668-9.
18. Maynard JE, Kane MA, Hadler SC. Global control of hepatitis B through vaccination: role of hepatitis B vaccine in the Expanded Programme on Immunization. *Review of Infectious Diseases* 1989; 11: S574.
19. Johnson RJ, Couser WG. Hepatitis B infection and renal disease: clinical, immunopathogenetic and therapeutic considerations. *Kidney Int* 1990; 37: 663-76.
20. Chen L, Wu C, Fan X, et al. Replication and infectivity of hepatitis B virus in HBV-related glomerulonephritis. *Int J Infect Dis* 2009; 13: 394-8.
21. Lai KN, Lai FM, Tam JS. IgA nephropathy associated with chronic hepatitis B virus infection in adults: the pathogenetic role of HBsAg. *J Pathol* 1989; 157: 321-7.
22. Michalak T. Immune complexes of hepatitis B surface antigen in the pathogenesis of periarteritis nodosa. A study of seven necropsy cases. *The Am J Pathol* 1978; 90: 619.
23. Hirose H, Udo K, Kojima M, et al. Deposition of hepatitis B e antigen in membranous glomerulonephritis: Identification by F (ab')₂ fragments of monoclonal antibody. *Kidney Int* 1984; 26: 338-41.
24. Zhou S, Zhang Y, Guo M, et al. The study of the significance of the appearance of HbcAg in glomerulonephritis. *Chin J Nephrol* 1995; 11: 104-6.
25. Bhimma R, Coovadia HM, Kramvis A, Adhikari M, Kew MC, Connolly CA. HBV and proteinuria in relatives and contacts of children with hepatitis B virus-associated membranous nephropathy. *Kidney Int* 1999; 55: 2440-9.
26. Lai F, Lai KN, Tam JS, Lui SF, To KF, Li P. Primary glomerulonephritis with detectable glomerular hepatitis B virus antigens. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 175.
27. Lai KN, Ho RT, Tam JS, Lai FM. Detection of hepatitis B virus DNA and RNA in kidneys of HBV related glomerulonephritis. *Kidney Int* 1996; 50: 1965-77.
28. He XY, Fang LJ, Zhang YE, Sheng FY, Zhang XR, Guo MY. In situ hybridization of hepatitis B DNA in hepatitis B-associated glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 117-20.
29. Chan TM. Hepatitis B and Renal Disease. *Curr Hepat Rep* 2010; 9: 99-105.
30. Lin CY, Lin CC, Chang GJJ, King CC. Defect of cell-mediated immune response against hepatitis B virus; an indication for pathogenesis of hepatitis-B-virus-associated membranous nephropathy. *Nephron* 1997; 76: 176-85.
31. Vaughan R, Zurowska A, Moszkowska G, Kondeatis E, Clark A. HLA-DRB and-DQB1 alleles in Polish patients with hepatitis B associated membranous nephropathy. *Tissue antigens* 1998; 52: 130-4.
32. 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.
33. Xu G, Huang T. Hepatitis B virus-associated glomerular

- nephritis in East Asia: progress and challenges. *Eur J Intern Med* 2011; 22: 161-6.
34. Panomsak S, Lewsuwan S, Eiam-Ong S, Kanjanabuch T. Hepatitis-B virus-associated nephropathies in adults: a clinical study in Thailand. *J Med Assoc Thai* 2006; 89: S151-6.
 35. Gilbert RD, Wiggelinkhuizen J. The clinical course of hepatitis B virus-associated nephropathy. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 11-4.
 36. Chung D, Yang W, Kim S, et al. Treatment of hepatitis B virus associated glomerulonephritis with recombinant human alpha interferon. *Am J Nephrol* 1997; 17: 112-7.
 37. Wong SN, Yu ECL, Lok ASF, Chan KW, Lau YL. Interferon treatment for hepatitis B-associated membranous glomerulonephritis in two Chinese children. *Pediatric Nephrol* 1992; 6: 417-20.
 38. Zhang Y, Zhou JH, Yin XL, Wang FY. Treatment of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 770-7.
 39. Lin CY. Treatment of hepatitis B virus-associated membranous nephropathy with recombinant alpha-interferon. *Kidney Int* 1995; 47: 225-30.
 40. Bhimma R, Coovadia HM, Kramvis A, Adhikari M, Kew MC. Treatment of hepatitis B virus-associated nephropathy in black children. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 393-9.
 41. Tang S, Lai FM, Lui YH, et al. Lamivudine in hepatitis B-associated membranous nephropathy. *Kidney Int* 2005; 68: 1750-8.
 42. Yang Q, Zhuang J, Lin R. Clinicopathological features and treatment of hepatitis B virus associated membranous nephropathy in children. *Chin J of Integrated Traditional and Western Nephrol* 2003.
 43. Neng Lai K, Tam J, Lin HJ, Lai FMM. The therapeutic dilemma of the usage of corticosteroid in patients with membranous nephropathy and persistent hepatitis B virus surface antigenaemia. *Nephron* 1990; 54: 12-7.
 44. Ozdamar SO, Gucer S, Tinaztepe K. Hepatitis-B virus associated nephropathies: a clinicopathological study in 14 children. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 23-8.
 45. Pena A, Débora M, Melgosa M, Luz PM, Navarro M. Membranous nephropathy associated with hepatitis B in Spanish children. *Clin Nephrol* 2001; 55: 25.
 46. Yi Z, Jie YW, Nan Z. The efficacy of anti-viral therapy on hepatitis B virus-associated glomerulonephritis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol* 2011; 10: 165-73.
 47. Khedmat H, Taheri S. Hepatitis B virus-associated nephropathy: an international data analysis. *Iran J Kidney Dis* 2010; 4: 101-5.
 48. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 661-2.
 49. Willson RA. Nephrotoxicity of interferon alfa-ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 89.
 50. Dimitrov Y, Heibel F, Marcellin L, Chantrel F, Moulin B, Hannedouche T. Acute renal failure and nephrotic syndrome with alpha interferon therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 200.
 51. Ohta S, Yokoyama H, Wada T, et al. Exacerbation of glomerulonephritis in subjects with chronic hepatitis C virus infection after interferon therapy. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 1040-8.
 52. Chayama K, Suzuki Y, Kobayashi M, et al. Emergence and takeover of YMDD motif mutant hepatitis B virus during long-term lamivudine therapy and re-takeover by wild type after cessation of therapy. *Hepatology* 1998; 27: 1711-6.
 53. Lok ASF, Lai CL, Leung N, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003; 125: 1714-22.
 54. Lai MY, Yang WC, Lee SD, Ng YY. Long-term lamivudine therapy is not reasonable for HBV-associated nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1740-1.
 55. Negro F. Management of chronic hepatitis B: an update. *Swiss medical weekly* 2011; 141: w13264.
 56. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology* 2009; 49: 1503-14.
 57. Snow-Lampart A, Chappell B, Curtis M, et al. No resistance to tenofovir disoproxil fumarate detected after up to 144 weeks of therapy in patients mono-infected with chronic hepatitis B virus. *Hepatology* 2011; 53: 763-73.
 58. Ikee R, Ishioka K, Oka M, et al. Hepatitis B virus-related membranous nephropathy treated with entecavir. *Nephrology (Carlton)* 2010; 15: 266.
 59. Karras A, Lafaurie M, Furco A, et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1070-3.
 60. Marcellin P, Buti M, Krastev Z, Gurel S, Di Bisceglie A, Odin J. Continued efficacy and safety through 4 years of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B (study 102): preliminary analysis. *Hepatology* 2010; 52: 555A.

Renal Manifestations of Hepatitis B Virus Infection

Tsai-Jung Wang¹, Wayne H-H, Sheu², Sheng-Shun Yang³, and Kuo-Hsiung Shu¹

¹*Division of Nephrology,*

²*Division of Endocrinology & Metabolism,*

³*Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine,
Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan*

Hepatitis B virus (HBV) infection can be directly associated with glomerulonephritis, such as membranous glomerulonephritis (MGN), membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN), immunoglobulin A nephropathy (IgAN), and focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). HBV-associated glomerular nephritis (HBV-GN) is the most common secondary glomerulonephritis in Taiwan. Some affected patients have a history of active hepatitis, but many remained asymptomatic. These patients are generally positive for hepatitis B surface antigen (HBsAg) and hepatitis B core antibody (anti-HBc), and, positive for hepatitis B envelope antigen (HBeAg) in patients with MGN. It leads to the development of nephrotic syndrome with a strong male predominance. Spontaneous clearance of HBV antigens (particularly the HBeAg) leads to abrogation of proteinuria. The isolation of immune complexes in the kidney suggests that the pathogenesis of the disease may have an immune-complex basis. At least one-quarter of the adult affected patients developed end stage renal disease, which remains to be a great challenge to internists. Current studies showed that the treatment option for HBV-associated glomerulonephritis is mainly based on immunomodulator or direct antiviral agents. Two meta-analysis review articles were published in 2010 and 2011, both articles disclosed antiviral instead of corticosteroid treatment is effective in decreasing proteinuria and achieving HBeAg seroclearance in some HBV-GN patients. There is considerable morbidity and a small but significant mortality associated with HBV-GN. In-depth basic medical studies and further well-designed multi-centered clinical trials on this disease are required in the future. (J Intern Med Taiwan 2012; 23: 183-191)