

シンポジウム

3. 内科医が知っておくべき腎臓と全身臓器とのインターラクション

3) 肝臓と腎臓

渡辺 毅

Key words : 肝腎反射, 肝腎症候群, 肝性IgA糸球体沈着症, 先天的繊毛機能異常, クリオグロブリン腎症

1. 肝臓と腎臓の生理的機能連関 (図 1)

太古から物事の要の意味で「肝腎」という言葉が使用されてきたように, 肝臓と腎臓は, 体内の恒常性維持・代謝調節の要である。エネルギー, 蛋白, 脂質代謝の主役は肝臓, 水・電解質・酸塩基平衡調節の主役は腎臓という大まかな役割分担があるが, 一部の生理的調節において相互補完関係にある。例えば, 糖代謝において肝臓は主要な糖新生臓器でインスリンの主要標的臓器であるが, 一方腎臓でも全身の約 20% の糖新生を担っている。また, エリスロポエチンの主たる産生臓器は腎臓であるが, 胎生期の主要産生臓器は肝臓であり, 成人後も一部のエリスロポエチンは肝臓で産生される。そのため, 末期腎不全に至っても, 肝臓由来のエリスロポエチンに依って貧血は一定 (Ht 20% 程度) 以下には低下しない。また, 薬物・毒物を含む

物質の体外への排泄は, 主に脂溶性と水溶性の物性によって肝排泄と腎排泄に役割分担されるが, 一部は肝臓で代謝, 抱合 (硫酸, グルクロン酸) されて腎から排泄される。

一方, 水 (浸透圧), Na (体液容量) 平衡に関する肝臓と腎臓の機能的連関 (インターラクション) として肝腎反射 (Hepato-renal reflex : HRR) が, 主に動物実験で証明されている。すなわち, 門脈中の浸透圧の変化を感知し, 迷走神経を介する抗利尿ホルモン (ADH) 分泌の調節によって, 速やかな血清浸透圧の修正がなされる¹⁾。また, 門脈中への高張食塩水負荷によっては, 求心性肝臓神経活性, 遠心性腎交感神経活性の低下を介して, 尿管管でのNa再吸収抑制 (Na利尿) を惹起する²⁾。これらの反応は, 高食塩摂取後に血清の浸透圧変化を介さないで速やかに平衡維持する生理的機能とも考えられる。一方, 門脈の血流量低下や圧上昇 (門脈圧亢進症) では, 遠心性腎交感神経活性が亢進し, 腎皮質を中心

福島県立医科大学腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科 (第三内科)

108th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Symposium : 3. The interaction between kidney and other organs : What should physicians know about it? : 3) Physiological and pathophysiological interaction between liver and kidney.

Tsuyoshi Watanabe : Department of Nephrology, Hypertension Diabetology, Endocrinology and Metabolic, Fukushima Medical University School of Medicine, Japan.

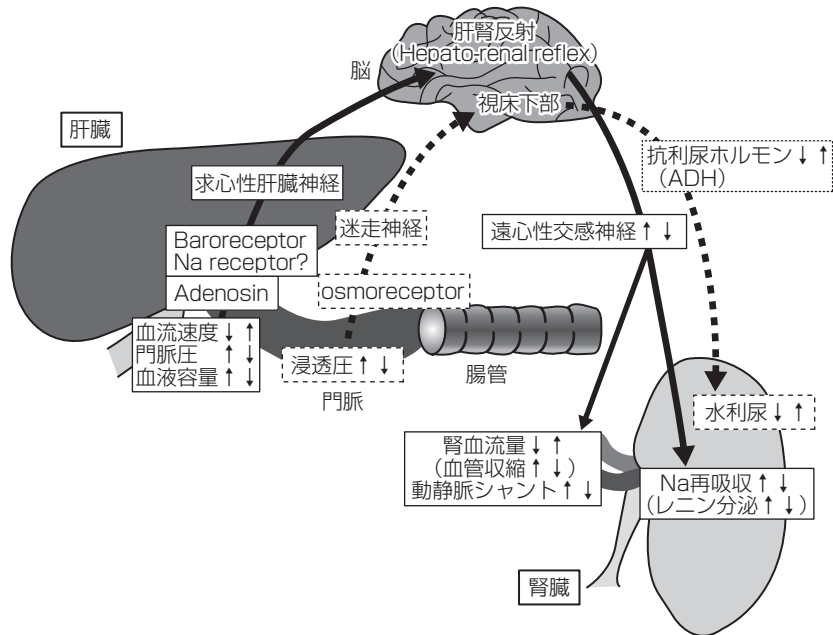


図1. 肝臓と腎臓の生理的機能連関：矢印の向き(↑↓)は、各々の項目について前後がそれぞれ一致する。略号は本文中参照。

に腎血管攣縮による腎血流量 (RBF) 減少・腎濾過量 (GFR) 低下, レニン放出増加・アンジオテンシン・アルドステロン系 (RAS) 活性化によるNa・水の体内貯留を惹起する^{3,4)}。この反応は、様々な機序が考えられるが、門脈圧亢進症では門脈中のAdenosine濃度上昇が重要との報告がある⁵⁾。ヒトでは、肝硬変患者のtransjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) による門脈圧減少では、急性期にはGFRは改善しないが⁶⁾、逆にTIPSを閉塞することで、急性にGFRが低下することから⁷⁾、HRRはヒトでも機能し、後述の肝腎症候群の病態発症にも関与すると考えられる。このように肝臓門脈系には、osmoreceptor, sodium receptor, baroreceptorの存在が想定され、門脈内の変化に応じて神経性または液性因子を介して腎機能に影響を与えることで生理的、病態発症的な意義を果たしている⁸⁾。

2. 肝疾患と腎疾患の病因・病態におけるインターアクション (図2)

肝疾患における腎疾患の病態発症は機序の面からは多様で、下記のようにいくつかのパターンに分類できる。また、多くの全身性疾患において、肝臓と腎臓を同時に障害する場合もある。一方、腎疾患における肝障害としては、腎疾患の薬物治療による薬剤性肝障害、ステロイド治療による脂肪肝、慢性腎臓病 (CKD)、特に透析患者に高頻度に認められるB型、C型肝炎⁹⁾などの医原性の病因によるもの以外には臨床的に問題となることは少ない。

本稿では肝疾患と腎疾患のインターアクションを、発症機序の視点から、内科臨床において重要ないくつかの疾患に絞って、発症機序、早期診断法、治療について概説する。

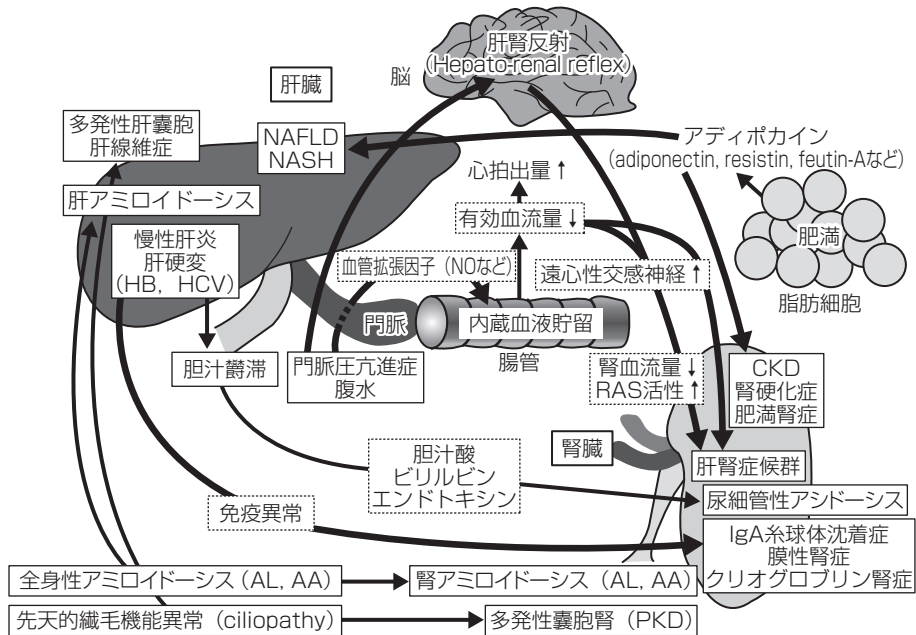


図2. 肝疾患と腎疾患の病因・病態におけるインターラクション：略語は本文中参照。

1) 血行動態の変化による機能的腎障害である肝腎症候群

肝硬変や劇症肝炎による慢性・急性肝不全における腎組織学的異常を伴わない機能的な急性腎障害 (AKI) は、肝腎症候群 (Hepato-renal syndrome: HRS) と呼ばれる。病態発症機序は、NOなどの血管拡張因子の作用とされる皮膚や消化管を中心とする内臓の血管拡張による血液貯留 (血流分布異常)、その結果としての有効血流量の減少と心拍出量の増加と上述の機序による腎血管収縮に起因する腎皮質血流量低下と動静脈シャント形成によって発症する食塩 (体液) の貯留を伴うAKIである。代償期には、RAS、交感神経系、バソプレシン系などの活性化による血管収縮によって、血圧と腎濾過量が維持されているが、非代償期には体液量の増加にも拘わらず、有効血漿量がさらに低下、腎血流量低下によってAKIが発症する¹⁰⁾。2007年に改定されたHRSの診断基準では、①腹水を有する肝硬変、②血清Cr値 1.5 mg/dl超、③利尿薬中止あるいはアルブミン点滴の2日後でも血清Cr値の低下が

ない、④ショックでない、⑤腎障害を来たす薬剤を最近使用、⑥蛋白尿 500 mg/日未満、血尿 50 RBC/HPF未満、画像診断による腎形態異常を来たす腎実質障害がないことが診断の条件とされる¹¹⁾。

臨床経過から、発症が急速 (2週以内に血清Cr値の2倍化) なI型とやや緩徐なII型に分類される。I型では、尿細管障害は顕著でなく、浸透圧尿/血漿比 > 1, Cr尿/血漿比 > 30であることが鑑別の参考となる。肝移植未実施での6ヵ月後の生存率はI型で10%、2型で40%程度とHRS未発症の肝硬変の生存率 (80%) に比較して予後が悪いとされる¹²⁾。AKIのステージ分類であるRIFLE分類は予後の予知に有用性が示されている¹³⁾。除外診断としてSpontaneous Bacterial Peritonitis (SBP)、脱水 (腎前性腎不全)、薬剤性腎障害 (NSAIDsなど)、大量の腹水による腹圧上昇に伴う腎血管収縮が原因のAbdominal Compartment Syndrome (ACS) などの対処可能なAKIの病因を鑑別する必要がある。大量の腹水が存在し、体液貯留の顕著である非代償期の肝硬

変では、利尿薬や腹水穿刺による腹水除去とアルブミン製剤使用による有効血流量改善はHRSの発症予防に有効である¹⁴⁾。HRSの治療では、血流動態の改善のための腎血管拡張作用をもつ薬剤であるdopamine製剤、レニンアンジオテンシン系(RAS)抑制薬、プロスタグランジン製剤、エンドテリン拮抗薬などの有効性は証明されていない¹²⁾。一方、内臓および末梢血管の収縮作用をもつV1作動薬(Terlipressin)¹⁵⁾、 α -アドレナリン作動薬(norepinephrine, midodrine)、およびソマトスタチン作動薬(octreotide)¹⁶⁾などの薬剤、特に血漿容量確保のためのアルブミン製剤静脈内投与との組み合わせ、及び門脈圧減少を目的としたTIPSの腎機能改善作用が報告されている¹⁶⁾。一方、長期的な予後改善の唯一の方法は肝移植とされているが、腎機能が低下する程肝移植後の生存率が低いので適応には留意が必要である¹⁷⁾。また、腎不全のため血液浄化療法が必要となる場合もあるが、肝移植を前提とすることが多い¹⁸⁾。

2) 胆汁鬱滞による尿細管障害

胆汁鬱滞を伴う肝疾患では、血中に蓄積する胆汁酸、(直接型)ビリルビン、エンドトキシンなどの物質による尿細管障害(H-ATPase、H-K-ATPaseの抑制)に起因する尿細管性アシドーシス(RTA)が発症する¹⁹⁾。障害部位によってI型(遠位型)、II型(近位型)または両者の混合型がある。尿の酸性化障害による代謝性アシドーシス以外に、I型RTAでは、低K血症(筋力低下)、高Ca尿症・低Ca血症(腎石灰化、尿路結石、骨粗鬆症、骨痛)、2型RTAでは、低K血症、腎性糖尿、アミノ酸尿、尿中 β_2 ミクログロブリン増加などが認められる。胆汁鬱滞時には比較的高頻度(30~50%)に認められるが、殆どが不完全型であり臨床的に問題となる例は比較的に稀である¹⁹⁾。

3) 肝疾患に合併する免疫異常による器質的腎疾患

肝疾患に伴う免疫異常病態によって、免疫複

合体の腎沈着に起因する器質的な腎疾患が発症する。これらの疾患は、上述の機能的腎障害と異なり、糸球体が主たる病変部位である器質的腎障害であり、通常慢性肝疾患の経過観察での検尿異常が診断の契機となる。

(1) 肝性IgA糸球体沈着症・IgA腎症

慢性肝炎や肝硬変の糸球体メサンギウム領域に組織学的にIgAが沈着することが多く、肝性IgA糸球体沈着症と呼ばれる。原疾患としては、アルコール性肝硬変でやや高頻度である。機序は進行した肝疾患に伴うKuffer細胞機能の低下によるIgAを含む免疫複合体の除去障害が病因とされている。殆どの症例は、臨床的な尿検査異常や腎機能低下を示さないが、一部の症例でポリクローナルなIgAの沈着がメサンギウムの活性化、補体活性化を伴う増殖性糸球体腎炎の経過を辿り、IgA腎症の合併との鑑別は困難である²⁰⁾。

(2) B型肝炎ウイルス(HBV)による腎症

主にHBs抗原、HBc抗体陽性の患者に発症する腎障害で、糸球体病変部位にHBe抗原とHBV-DNAが検出され、HBe抗原・抗HBe抗体からなる免疫複合体が発症に関与すると考えられる。多くの場合、B型肝炎の既往をもち、小児では膜性腎症(80%は男児)、成人ではMNまたは膜性増殖性腎炎(MPGN)によって、ネフローゼ症候群を呈することも少なくない。検査上は、トランスアミナーゼは必ずしも異常でなく、約80%に血中免疫複合体が陽性である。診断は、血清学的にHBV感染が証明された患者で検尿異常を認め、腎生検による腎組織学的なMN、MPGNの所見があり、HBe抗原の局在が証明されれば確定する。治療の基本は、抗原除去のための抗ウイルス薬ラミブジンが基本である^{21,22)}。副腎皮質ステロイドは、ウイルス量が増加するため従来禁忌とされていたが、最近では短期併用では有効との報告、インターフェロン(IFN)の小児での有効性の報告もある²³⁾。

(3) C型肝炎ウイルス (HCV) に起因するク リオグロブリン腎症

慢性C型肝炎・肝硬変の経過中に尿異常所見を認める患者の一部に、MPGNの組織像、電顕的に基底膜内皮下に高電子密度沈着物を認める特異的なHCV腎症を発症する。臨床的には、ネフローゼ症候群を呈することが多く、腎予後も不良であることが多い²⁴⁾。発症機序は、HCV抗原に対する抗体（グロブリン）と抗グロブリン抗体やリウマチ因子で形成されるクリオグロブリン（低温で沈殿するグロブリン）の糸球体や血管の細胞成分への沈着が原因とされる²⁵⁾。全身性のクリオグロブリン血管炎を併発すると、発熱などの非特異的の症状に多発関節炎、紫斑、Raynaud症状、寒冷尋麻疹、皮膚潰瘍などの結合織疾患の症状を合併することもある。診断は、HCV抗体陽性患者での検尿異常（蛋白尿、血尿、沈渣異常）、血清クリオグロブリン・IgM型リウマチ因子陽性、低補体血症（約半数に認める）などが手掛かりとなるが、確定診断は組織学的なMPGNの組織像、クリオグロブリンの糸球体内局在の証明である²⁶⁾。治療は、IFN- α 、PEG-IFN- α -2b、リバビリンによる抗ウイルス療法が基本であるが、腎機能低下例（Ccr < 50 ml/分）では血中半減期が長いPEG-IFN- α -2b、リバビリンは推奨されない^{27, 28)}。進行性の腎炎、全身性血管炎ではステロイドパルス療法、免疫抑制剤、抗CD20抗体（リツキシマブ）²⁹⁾、血漿交換が行われ、減量時に抗ウイルス療法が追加されることもある。

4) 全身疾患の部分症候としての肝疾患・腎疾患の併発

(1) 先天的繊維毛機能異常 (ciliopathy)

多発性嚢胞腎は、腎皮質・髄質に多数の嚢胞を形成し、実質の萎縮と線維化による腎機能低下が進行する疾患である。肝嚢胞、肝線維症などの肝疾患を殆どの例で併発し、尿細管上皮と胆管上皮の解剖学的、発生学的類似性によると考えられる。常染色体優性遺伝型多発性嚢胞腎 (ADPKD) と常染色体劣性遺伝型多発性嚢胞腎

(ARPKD) に分類される。これらの疾患の原因遺伝子の産物は、ADPKDの原因遺伝子 polycystin-1 は尿細管上皮の尿流のセンサー、polycystin-2 は尿流によってCa²⁺が細胞内に流入するチャンネルであり、ARPKDでのfibrocystinも含めて尿細管や胆管等の上皮細胞の一次絨毛に存在する機能蛋白である。これらの遺伝子異常による先天的絨毛機能異常 (ciliopathy) に伴う情報伝達の異常が、上皮細胞の増殖や繊維形成の病因と考えられている³⁰⁾。ADPKDは、最も頻度が高い遺伝性腎疾患で、嚢胞形成による腎サイズの増大とともに腎機能低下が進行し、中年以降に末期腎不全となる例が多く、日本の透析導入の原疾患第4位を占める。腎外症状としては、他臓器の嚢胞形成を認め、特に肝嚢胞が最も頻度が高い。中年以降には90%以上に肝嚢胞を併発するが、嚢胞感染以外には臨床的に問題となることは少ない。その他、頭蓋内脳動脈瘤（くも膜下出血の原因）や僧房弁逸脱症なども合併する³¹⁾。ARPKDは、稀な遺伝性疾患で、肺低形成による呼吸不全で新生児に死亡することが多いが、表現型は多彩であり、成人期まで生存する例もある³²⁾。新生児期から両側腎臓には、拡張した集合管に繋がる径1~2mmの小嚢胞が多発し、腎の顕著な腫大を認める場合から生後に顕在化する場合もあり、表現型は多彩である³²⁾。肝臓では、門脈の線維化、胆管の形態異常や拡張を伴い、門脈圧亢進から肝不全に至る例もある。ADPKDの治療は、現在ではRAS系抑制薬を中心とした降圧治療が主体であるが、somatostatinアナログの有効性が証明されている³³⁾。その他、嚢胞の発症、増大の機序の解明によって、パソプレシンV2受容体拮抗薬、mTOR抑制薬、statinなどの新規薬物治療が探索されている³⁴⁾。

(2) 後天的代謝異常

① アミロイドーシス

高齢者のネフローゼ症候群および腎不全では常に念頭に置くべき疾患である。 β 構造をとって不溶化した変性蛋白（アミロイド）が臓器に沈

着して機能障害を惹起する全身疾患である。アミロイドの原因蛋白の種類は、免疫グロブリン軽鎖(ALアミロイドーシス)、肝臓で合成される急性期蛋白であるserum amyloid A (AAアミロイドーシス)、 β 2ミクログロブリン(透析アミロイドーシス)など種々であるが、ヘマトキシリン・エオジン染色で淡好酸性な均一無構造、コンゴレッド染色で橙赤色に染色され、偏光顕微鏡で緑色の複屈折を示し、電子顕微鏡的に直線状の細線維(幅8~15 nm)から構成される共通の性質を持っている。腎臓に沈着してネフローゼ症候群や腎機能低下を惹起するのはALおよびAAアミロイドーシスのみである。これらのアミロイドーシスは同時に、肝臓、心臓など他の多くの臓器に沈着するが、心アミロイドーシスが最も重要な生命予後の規定要因である。肝臓では肝腫大が多くの例で認められるが、トランスアミナーゼは正常か軽度上昇のことが多く、アルカリホスファターゼなどの胆道系酵素はしばしば高度に上昇する。胆汁鬱滞による黄疸(約8%)、腹水(14~20%)が合併すると予後は不良である。確定診断は、組織学的にアミロイドの沈着を証明することであるが、肝、腎では出血や破裂の可能性の指摘もあるので、皮膚、脂肪組織、消化管などの生検での診断の可能性も考慮する。治療は、ALアミロイドーシスでは免疫グロブリン軽鎖の産生抑制のための従来のメルファラン・プレドニン(MP)併用療法に換わって大量メルファランと自家末梢血幹細胞移植の併用療法で腎組織学的改善³⁵⁾、AAアミロイドーシスではアミロイド線維形成抑制のための陰性スルホン化分子eprosidateの腎機能低下抑制効果が報告されている³⁶⁾。

②インスリン抵抗性による非アルコール性脂肪肝と肥満関連腎症

非アルコール性脂肪肝(NAFLD)は、一般住民でも頻度は15~30%と報告されているが、メタボリック症候群、糖尿病などインスリン抵抗性の病態では更に高頻度で、2型糖尿病患者では

70~75%との報告もある。NAFLDは、単純性脂肪肝から脂肪肝炎(NASH)まで組織像は幅広いが、NASHでは大滴性脂肪肝、肝細胞の風船様変性、炎症細胞浸潤、肝線維化、Mallory bodyの組織像を持ち、肝硬変、肝不全、肝細胞癌の原因として注目されている^{37,38)}。インスリン抵抗性、メタボリック症候群におけるNAFLDでは、アディポサイトカイン、脂肪酸、酸化ストレスの関与により、組織学的に炎症や肝線維化の程度が強いと報告されている^{39,40)}。減量は治療の第一選択であるが、アドヘアランスが低いのが問題である。一方、インスリン抵抗性改善薬(thiazolidine)、抗酸化薬(ビタミンE)などの薬物療法の効果も報告されている⁴¹⁾。

また、肥満・メタボリック症候群が糖尿病、高血圧、高尿酸血症などとは独立に、アルブミン尿や慢性腎臓病(CKD)の発症または増悪因子であるとする報告は多い^{42,43)}。さらに、高度の肥満者では高血圧症や糖尿病の存在とは無関係に、病理組織学的には糸球体の腫大(glomerulomegaly)と巣状分節状糸球体硬化症(FSGS)に類似の組織像を呈する肥満関連腎症(obesity-related glomerulopathy)という疾患概念が提唱されている⁴⁴⁾。発症機序では、交感神経、RAS活性化による糸球体高血圧の関与が強いと考えられている。腎予後は、肥満関連腎症は特発性FSGSに比べて良好であるが⁴⁵⁾、減量に失敗すると必ずしも良好でないといわれる²⁹⁾。減量は蛋白尿減少と組織学的改善を認め治療の第一選択であるが、RAS抑制薬を含めて薬物療法の効果は証明されていない⁴⁶⁾。また、2型糖尿病や小児のNAFLDは、アルブミン尿やCKD発症の予知因子であることも報告され、肥満(インスリン抵抗性)とNAFLDとCKDの密接な関連が示唆される^{47,48)}。この臓器間インターアクションには、feutin-A、adiponectinなどの肝、脂肪細胞由来の液性因子を介する糸球体上皮細胞(podocyte)と肝細胞におけるAMPキナーゼ経路の機能異常が関与しているとの報告もある⁴⁹⁾。

終わりに

肝臓と腎臓は、生体での恒常性維持・代謝調節の主要臓器であり、一部機能は補完関係にあるが、浸透圧・水・電解質（容量）調節に関しては、肝臓門脈系の受容体を介して腎臓機能を調節する（HRR）。肝疾患と腎疾患が並存する疾患群は、発症機序、病態、予後は多様で、統一的に扱うことは困難である。しかし、肝疾患における血行動態異常、蓄積代謝物、免疫異常によって腎障害を惹起することは比較的多く、一部の全身性疾患は肝臓と腎臓の障害を惹起する。これらの病態は、必ずしも予防・治療法が確立していないものもあるが、最近では徐々に様々な予防や治療の有効性が証明されて来ている。内科医にとって重要な点は、日常臨床において、病歴や症候から肝腎の病態のインターアクションを想起し、早期に病態を把握することで、現在または将来の治療に繋げることである。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Adachi A: Thermosensitive and osmoreceptive afferent fibers in the hepatic branch of the vagus nerve. *J Auton Nerve Syst* 10: 269-273, 1984.
- 2) Morita H, et al: Hepatorenal reflex plays an important role in natriuresis after high-NaCl food intake in conscious dogs. *Cir Res* 72: 552-559, 1993.
- 3) Jimenez-Saenz M, et al: Renal sodium retention in portal hypertension and hepatorenal reflex: from practice to science. *Hepatology* 37: 1494-1495, 2003.
- 4) Lubel JS, et al: Liver disease and the renin-angiotensin system: recent discoveries and clinical implications. *J Gastroenterol Hepatol* 23: 1327-1338, 2008.
- 5) Ming Z, et al: Decreases in portal flow trigger a hepatorenal reflex to inhibit renal sodium and water excretion in rats: role of adenosine. *Hepatology* 35: 167-175, 2002.
- 6) Stanley AJ, et al: Acute effects of transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt (TIPSS) procedure on renal blood flow and cardiopulmonary hemodynamics in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 93: 2463-2468, 1998.
- 7) Jalan R, et al: Reduction in renal blood flow following acute increase in the portal pressure: evidence for the existence of a hepatorenal reflex in man? *Gut* 40: 664-670, 1997.
- 8) Gentilini P, La Villa G: Liver-kidney pathophysiological interrelationships in liver diseases. *Dig Liver Dis* 40: 909-919, 2008.
- 9) Molino C, et al: The management of viral hepatitis in CKD patients: an unresolved problem. *Int J Artif Org* 31: 683-696, 2008.
- 10) Gentilini P, et al: Functional renal alternation in chronic liver disease. *Digestion* 66-72, 1980.
- 11) Salerno F, et al: Diagnosis, prevention and treatment of the hepato-renal syndrome in cirrhosis. *Gut* 56: 1310-1318, 2007.
- 12) Venkat D, Venkat KK: Hepatorenal syndrome. *South Med J* 103: 654-661, 2010.
- 13) Jenq CC, et al: RIFLE classification can predict short-term prognosis in critically ill cirrhotic patients. *Intens Care Med* 33: 1921-1930, 2007.
- 14) Davenport A: Management of acute kidney injury in liver disease. *Contrib Nephrol* 165: 197-205, 2010.
- 15) Triantos CK, et al: Terlipressin therapy for renal failure in cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 22: 481-486, 2010.
- 16) Wong F, et al: Midodrine, octareotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome. *Hepatology* 40: 55-64, 2004.
- 17) Navasa M, et al: Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation* 59: 361-365, 1995.
- 18) Betrosian AP, et al: Acute renal dysfunction in liver diseases. *World J Gastroenterol* 13: 5552-5559, 2007.
- 19) Ahya SN, et al: Acid-base and potassium disorders in liver disease. *Semin Nephrol* 26: 466-470, 2006.
- 20) Pouria S, Barratt J: Secondary IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 28: 27-37, 2008.
- 21) Tang S, et al: Lamivudine in hepatitis B-associated membranous nephropathy. *Kidney Int* 68: 1750-1758, 2005.
- 22) Wen YK, Chen ML: Remission of hepatitis B virus-associated membranoproliferative glomerulonephritis in a cirrhotic patient after lamivudine therapy. *Clin Nephrol* 65: 211-215, 2006.
- 23) Farrell GC, Teoh NC: Management of chronic hepatitis B infection: a new era of disease control. *Intern Med J* 36: 100-113, 2006.
- 24) Johnson RJ, et al: Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *New Engl J Med* 328: 465-470, 1993.
- 25) Fornasieri A, et al: High binding of immunoglobulin M kappa rheumatoid factor from type II cryoglobulins to cellular fibronectin: A mechanism for induction of in situ immune complex glomerulonephritis? *Am J Kidney Dis*

- 27 : 476–483, 1996.
- 26) Sansonno D, et al : Localization of HCV antigens in renal tissue of HCV-infected patients with cryoglobulinemic mesangiocapillary glomerulonephritis (MCGN). *J Am Soc Nephrol* 6 : 431, 1996.
 - 27) Sabry AA, et al : Effect of combination therapy (ribavirin and interferon) in HCV-related glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 17 : 1924–1930, 2007.
 - 28) Sugiura T, et al : Effects of pegylated interferon alpha-2a on hepatitis-C-virus-associated glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 24 : 199–202, 2009.
 - 29) Roccatello D, et al : Long-term effects of antiCD20 monoclonal antibody treatment of cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 19 : 3035–3061, 2004.
 - 30) Gunay-Aygun M : Liver and kidney disease in ciliopathies. *Am J Med Genet Part C, Sem Med Genet* 151C : 296–306, 2009.
 - 31) Pirson Y : Extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Advances in Chronic Kidney Disease* 17 : 173–180, 2010.
 - 32) Magdalena A, et al : Clinical and molecular characterization defines a broad spectrum of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Medicine* 85 : 1–25, 2006.
 - 33) Hogan MC, et al : Randomized clinical trial of long-acting somatostatin for autosomal dominant polycystic kidney and liver disease. *J Am Soc Nephrol* 21 : 1052–1061, 2010.
 - 34) Belibi FA, Edelstein CL : Novel targets for the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 19 : 315–328, 2010.
 - 35) Hoshino J, et al : Pathologic improvement after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation in patients with primary systemic amyloidosis. *Nephrol Dial Trans Plus* 6 : 414–416, 2008.
 - 36) Dember LM, et al : Eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis. *New Engl J Med* 356 : 2349–2360, 2007.
 - 37) Neuschwander-Tetri BA, et al : Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 52 : 913–924, 2010.
 - 38) Musso G, et al : Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management : an update. *Obesity Rev* 11 : 430–445, 2010.
 - 39) Manco M, et al : Metabolic syndrome and liver histology in paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Int J Obes (Lond)* 32 : 381–387, 2008.
 - 40) Manco M, et al : Waist circumference correlates with liver fibrosis in children with nonalcoholic steatohepatitis. *Gut* 57 : 1283–1287, 2008.
 - 41) Musso G, et al : A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 52 : 79–104, 2010.
 - 42) Parvanova AI, et al : Insulin resistance and micrialbuminuria : a cross-sectional, case-control study of 158 patients with type 2 diabetes and different degrees of urinary albumin excretion. *Diabetes* 55 : 1456–1462, 2006.
 - 43) Kurella M, et al : Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol* 16 : 2134–2140, 2005.
 - 44) Kambham N, et al : Obesity related glomerulopathy : An emerging epidemic. *Kidney Int* 59 : 1498–1509, 2001.
 - 45) Praga M, et al : Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 16 : 1790–1798, 2001.
 - 46) Shen WW, et al : Obesity-related glomerulopathy : body mass index and proteinuria. *Clin J Am Soc Nephrol : CJASN* 5 : 1401–1409, 2010.
 - 47) Targher G, et al : Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and proliferative/laser-treated retinopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 51 : 444–450, 2008.
 - 48) Manco M, et al : Albuminuria and insulin resistance in children with biopsy proven non-alcoholic fatty liver disease. *Pediatr Nephrol* 24 : 1211–1217, 2009.
 - 49) Ix JH, Sharma K : Mechanisms linking obesity, chronic kidney disease, and fatty liver disease : the roles of fetuin-A, adiponectin, and AMPK. *J Am Soc Nephrol* 21 : 406–412, 2010.