

## 症例報告

## 慢性 C 型肝炎に伴うクリオグロブリン血症にて増悪した関節症状に IFN- $\alpha$ 療法が奏効した RA の一例

辻村 静代, 斎藤 和義, 徳永美貴子, 中塚 敬輔, 中山田真吾  
中野 和久, 澤向 範文, 名和田雅夫, 田中 良哉

### Active arthritis due to cryoglobulinemia based on HCV infection in a patient with RA Improvement of arthritis with IFN- $\alpha$

Shizuyo TSUJIMURA, Kazuyoshi SAITO, Mikiko TOKUNAGA, Keisuke NAKATSUKA, Shingo NAKAYAMADA,  
Kazuhisa NAKANO, Norihumi SAWAMUKAI, Masao NAWATA and Yoshiya TANAKA

*The First Department of Internal Medicine, University of Occupational & Environmental Health, School of Medicine*

(Received January 6, 2004)

#### summary

A 49-year-old Japanese woman was diagnosed with rheumatoid arthritis (RA) based on ACR criteria in May 1999. She developed liver injury after initiation of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and was found to have contracted HCV infection. RA disease activity worsened following restriction of medication due to liver dysfunction. However, 3 mg/day of prednisolone (PSL) resulted in a temporary but marked improvement of RA in December 2001; but arthritis recurred along with Raynaud's phenomenon and palpable purpura. Differential diagnosis between arthritis caused by cryoglobulinemia and exacerbation of RA was important for the selection of appropriate treatment. She manifested non-erosive arthritis on medium and large joints with proteinuria, hematuria and hypocomplementemia. In addition, type III cryoglobulin was detected and chronic active hepatitis was observed on liver biopsy in March 2002. We considered that the main cause for the arthritis was HCV-related mixed cryoglobulinemia. Administration of IFN- $\alpha$  resulted in the disappearance of HCV-RNA and cryoglobulin followed by amelioration of arthritis without exacerbation of RA.

**Key words**—Rheumatoid arthritis; Hepatitis C virus; Cryoglobulinemia; Interferon alpha

#### 抄 録

IFN- $\alpha$  療法にて関節炎改善を認めた C 型肝炎合併関節リウマチ (RA) 症例を報告する。症例は 49 歳女性。手指関節炎、朝のこわばりより RA と診断。薬剤性肝障害を契機に HCV 感染が判明。以後各種 Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) は奏功せず、関節炎は増悪。Prednisolone (PSL) 3 mg 投与にて関節炎は一旦寛解した。しかし、発熱、レイノー現象、皮疹出現とともに著明な関節炎再燃、X 線変化を伴わない大関節の疼痛腫脹・蛋白尿・血尿・低補体血症・脾腫・Type III クリオグロブリン (CG) 陽性及び慢性活動性肝炎を認め、慢性 C 型肝炎に伴う CG 血症とそれに伴う活動性関節炎と診断。IFN- $\alpha$  療法施行したところ HCV-RNA と CG の陰性化に伴い、関節炎も劇的に改善した。本症例は関節症状増悪の原因として RA と HCV の肝外病変の鑑別を要し、HCV 随伴 CG 血症による関節炎増悪に IFN- $\alpha$  療法が著効した興味深い症例である。HCV 感染合併自己免疫疾患患者では双方の活動性及び IFN- $\alpha$  療法の有効性を考慮した加療が必要であると考えられる。

#### I. はじめに

C 型肝炎ウイルス (HCV) は、肝障害や肝細胞癌の最大の原因となる他、自己免疫疾患をはじめとする様々な肝外病変がウイルスそのものやウイルス感染に対する免疫応答によってもたらされることが

知られる<sup>1,2)</sup>。従って、C 型肝炎合併自己免疫疾患患者の加療において HCV の病態への関与を把握することはその活動性の評価・治療方針の決定において極めて重要である。今回、著者らは cryoglobulinemia を発症した C 型肝炎合併関節リウマチ (RA) に IFN- $\alpha$  療法が著効した症例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

## II. 症 例

症 例：49 歳，女性。

主 訴：発熱，多関節痛，レイノー現象，皮疹。

既往歴：1985 年，帝王切開で輸血。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：1999 年 5 月，朝のこわばり・手指関節炎・関節周囲骨粗鬆症・抗ガラクトース欠損 IgG 抗体 (carbohydrate in rheumatoid factor : CARF) 89.0 AU/ml より RA (stage II, class 1) と診断。サラゾスルファピリジンにて加療されたが肝障害が出現。この時はじめて抗 HCV 抗体陽性が判明した。以後，各種 Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) で薬疹・肝障害・白血球減少等出現して十分量使用できず，手指中心に関節炎が増悪した。2001 年 12 月 HCV-RNA は検出感度以下であることを確認し，prednisolone (PSL) 3 mg/日開始。速やかに関節炎は軽快し，2002 年 1 月には朝のこわばり 1 時間・疼痛関節 2 個・腫脹関節 1 個・CRP 0.2 mg/dl・ESR 20 mm/hr となった。しかし，1 月 11 日 HCV-RNA 2.9k コピーと上昇，1 月末，手指・前腕に紅紫色小丘疹が出現。皮疹消長反復，尿蛋白・潜血陽性を認め，3 月には感冒様症状なく 38℃ 台の発熱が出現したのち中～大関節中心に関節炎が著明に増悪。さらに，レイノー現象，リンパ節腫脹も出現し，3/22 当科入院となった。

入院時現症：身長 159 cm，体重 57 kg，体温 37.9

℃，脈拍 96/分整，血圧 126/68 mmHg。結膜に貧血，黄疸，乾燥なし。口腔内で乾燥を認めず。頸部に圧痛のある可動性良好な 1 cm 大のリンパ節を両側に数個触知。心音・呼吸音は正常。腹部は臍下正中に手術痕あり。肝腫大なし。軽度の脾腫あり。朝のこわばり 13 時間，疼痛関節数 13 個，腫脹関節数 8 個であったが，中～大関節に局限し，手指関節には疼痛腫脹を認めなかった。腓腹部・上腕に筋痛・把握痛を認め，左前腕・手指の皮膚に palpable purpura 後の点状の色素沈着および軽度の硬化を伴う腫脹を認めた。神経学的所見は異常を認めなかった。

入院時検査所見（表 1）：無症候性蛋白尿・血尿を認め，炎症反応，IgG 及びリウマチ因子をはじめとする様々な自己抗体が高値で，蛋白分画では polyclonal hyper  $\gamma$ -globulinemia を呈し，monoclonal な成分は認めず，低補体血症を認めた。type III cryoglobulin (CG) をクリオクリットでの測定で 7% 検出した。肝胆道系酵素は正常であった。入院時の X 線所見では手指関節周囲の osteoporosis と手関節・膝関節の関節裂隙の狭小化を認め，stage II であり，2 年前の診断時より骨関節破壊の進行は認めず，また，疼痛・腫脹を認める他の関節では X 線上 RA による変化をはじめとする異常は認めなかった。前腕の皮膚生検では炎症を反映して表皮の肥厚，過剰角化に加えて皮膚浅層に細胞浸潤を認め，いずれも細小静脈・毛細血管レベルの血管

表 1 入院時検査成績

| Urine        |   | Blood chemistry |                | Immunology     |                                 |
|--------------|---|-----------------|----------------|----------------|---------------------------------|
| protein      | (tr)                                    | TP              | 8.5 g/dl       | ANA            | 2560×                           |
| sugar        | (-)                                     | Alb             | 4.1 g/dl       |                | (speckled pattern)              |
| occult blood | (+2)                                    | T-bil           | 0.6 mg/dl      | anti-ds-DNA Ab | 4.5 IU/ml                       |
| cast         | (-)                                     | AST             | 23 IU/l        | RF             | 195.1 IU/ml                     |
| CBC          |   | ALT             | 37 IU/l        | CARF           | 259.7 AU/ml                     |
| WBC          | 9100/ $\mu$ l                           | ALP             | 246 IU/l       | RAPA           | 320×                            |
|              | (neutro 78.2%)                          | $\gamma$ -GTP   | 23 IU/l        | IgG RF         | 4.1 ng/ml                       |
| RBC          | 441 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l  | LDH             | 214 IU/l       | anti-RNP Ab    | 140 index                       |
| Hb           | 11.4 g/dl                               | BUN             | 14 mg/dl       | anti-Sm Ab     | 32 index                        |
| Plt          | 38.5 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l | Cre             | 0.5 mg/dl      | anti-SS-A Ab   | 2 index                         |
| ESR          | 93 mm/hr                                | CRP             | 4.7 mg/dl      | anti-SS-B Ab   | 6 index                         |
|              |   | IgG             | 2511 mg/dl     | anti-scl-70 Ab | (-)                             |
|              |   | IgA             | 172 mg/dl      | MPO-ANCA       | <10 EU                          |
|              |   | IgM             | 186 mg/dl      | Cryoglobulin   | 7%                              |
|              |   | C3              | 79 mg/dl       |                | (polyclonal IgG, IgM: Type III) |
|              |   | C4              | 11 mg/dl       |                |                                 |
|              |   | CH50            | 24 U/ml        |                |                                 |
|              |   | CIC             | 7.0 $\mu$ g/ml |                |                                 |

CIC: circulating immunocomplex (mRF 法), ANA: anti-nuclear antibody, RF: rheumatoid factor, CARF: carbohydrate in rheumatoid factor.

周囲リンパ球浸潤であり、皮膚血管炎に矛盾しない所見を呈していた (図 1)。血球減少なく、胸腹部 CT、心臓エコー、ガリウムシンチグラフィ等でも異常を認めず、悪性腫瘍、HCV 以外の感染症、RA 以外の全身性自己免疫疾患の合併は否定された。

入院後経過 (図 2) : RA に血管炎を併発していたが、罹患関節が中から大関節で、かつ同部の関節破壊を伴わないこと、レイノー現象、筋痛その他の所見も cryoglobulinemia に合致し (表 2)、間質性肺

炎等の悪性関節リウマチの関節外症状や壊死性血管炎を認めないことから mixed cryoglobulinemia による関節炎の増悪・血管炎と診断。さらに RA としての関節炎増悪・リウマトイド結節など認めず、RA の疾患活動性は低いことから RA ではなく、HCV の肝外病変としての cryoglobulinemia を疑い肝生検を施行した。肝機能異常を認めなかったにも関わらず、採取された全ての門脈域にリンパ球浸潤と軽度の線維化を認め、mild chronic active hepatitis で

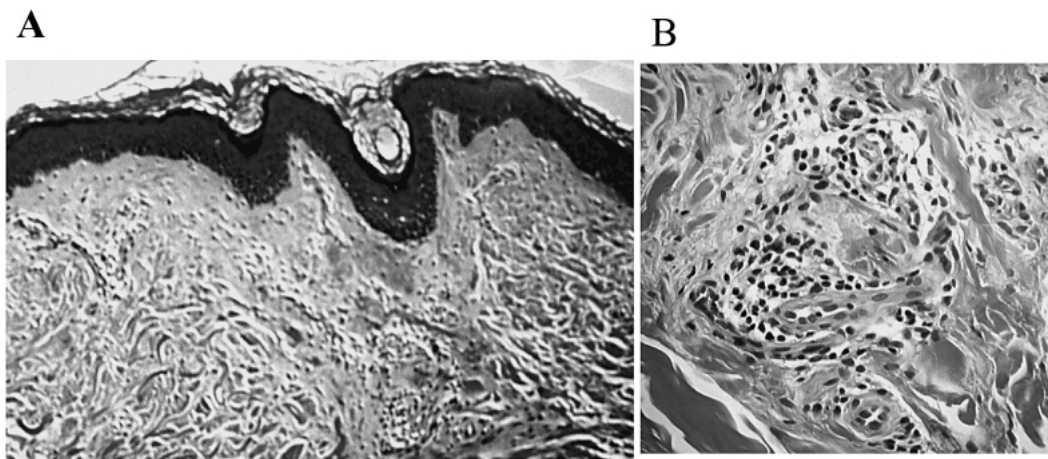


図 1 入院時左前腕皮膚の病理組織所見

- A. 弱拡大 (HE 染色 40 倍) : 表皮の肥厚、過剰角化及び表皮浅層の細胞浸潤を認める。  
B. 強拡大 (HE 染色 200 倍) : 細小静脈・毛細血管レベルの血管周囲にリンパ球浸潤を認める。

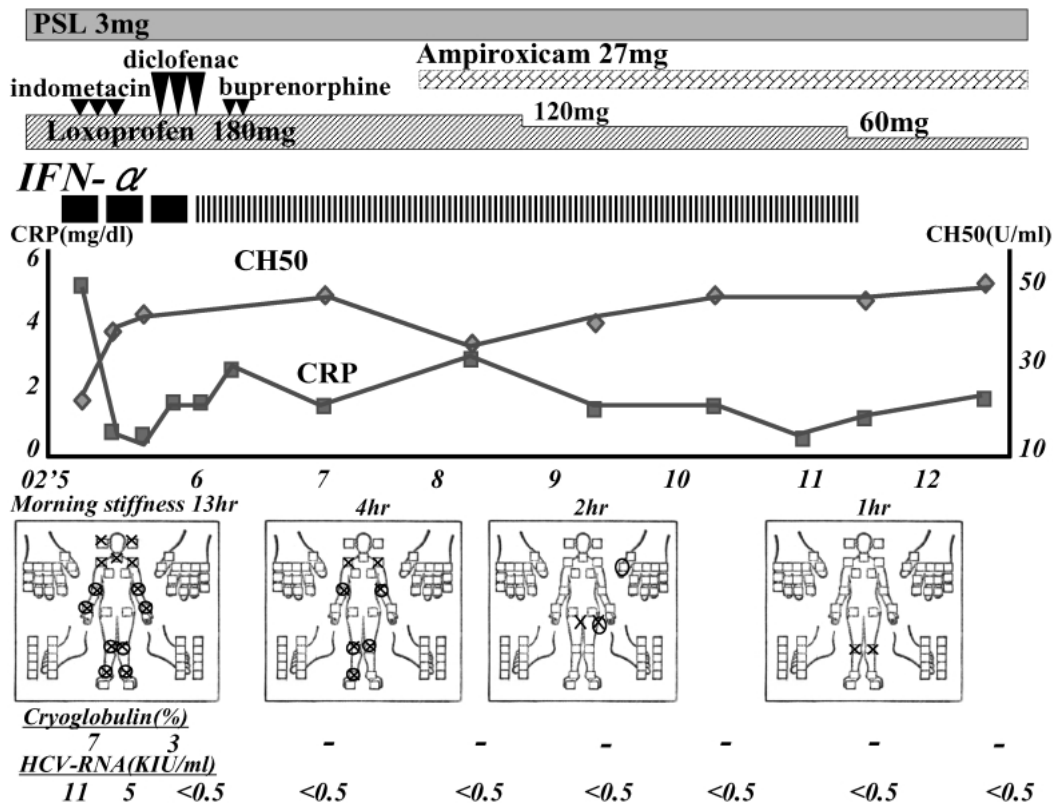


図 2 臨床経過

関節所見では○は腫脹関節, ×は疼痛関節を表す。

表 2 臨床所見：クリオグロブリン血症と悪性関節リウマチ

|        | クリオグロブリン血症  | 悪性関節リウマチ   |
|--------|---|--|
| 罹患関節   | 中～大関節   | 手指関節・対称性   |
| 関節破壊   | 通常認めない  | 進行性  |
| リウマチ因子 | 原疾患に依存<br>(HCV 随伴では陽性)  | RAPA>2560×<br>RF>960 IU/ml                                   |
| 低補体血症  | 認める   | 認める  |
| 関節外症状  | レイノー現象, <b>Palpable purpura</b> , 筋痛, リンパ節腫大, 神経障害, 蛋白尿・血尿, 肝腫大, 脾腫 | 多発単神経炎, 潰瘍, 壊疽, 梗塞, 上強膜炎, 虹彩炎, 心筋炎, 心外膜炎, 間質性肺炎, 胸膜炎, リウマチ結節 |
| 病理組織   | 多様な血管炎<br>(leukoclastic vasculitis 等)                               | 小ないし中動脈の壊死性血管炎・閉塞性内膜炎  |

太字は本症例該当項目。

あることが明らかとなった。以上の所見より、HCV に伴う mixed cryoglobulinemia と診断、INF- $\alpha$  療法開始した。開始時 HCV-RNA は 11K コピー、genotype は group 1 であった。3 週間は INF- $\alpha$  6 MU を 5 日間連続投与施行し、以後同量を週 3 回外来にて 21 週間継続投与施行した。開始後速やかに解熱・CRP 低下を認め、蛋白尿・血尿消失したが、loxxoprofen 180 mg 使用しても激しい関節の疼痛軽減せず、etodolac, indometacin, diclofenac, buprenorphine 併用するも奏功せず、発熱・薬疹等の副作用にて中止となった。治療開始 4 週間後には HCV-RNA 及び CG は陰性化し、一時はレイノー現象も消失した。INF- $\alpha$  週 3 回投与になってから CRP は軽度上昇、レイノー現象が再燃したが、著明な増悪は認めず、HCV-RNA・CG も陰性を維持。一方で関節痛は ampiroxicam の併用開始するも、明かな改善は得られなかった。ところが、INF- $\alpha$  療法開始後 4 ヶ月経過した 9 月より疼痛の自覚・関節腫脹は劇的に改善しはじめ、loxxoprofen も減量可能となり、投与終了時には膝関節の軽度疼痛を残すのみとなった。

### III. 考 察

本症例はステロイド薬による RA の加療中に HCV に伴う mixed cryoglobulinemia を発症して関節炎が著明に増悪し、INF- $\alpha$  療法が奏功した一症例である。本症例は関節炎増悪と血管炎合併の原因として RA と HCV 肝外病変との鑑別を要し、RA による骨関節破壊の進行がないことや関節外症状の特徴より HCV に伴う cryoglobulinemia と診断した。INF- $\alpha$  療法のみで関節炎の著明な軽快を得た経過

も本症例の診断を裏付けるものである。

自己免疫疾患は遺伝的背景に環境要因が加わって発症すると考えられ、ウィルス感染によって生じる細胞機能変化、免疫応答のバランスの破綻は自己免疫疾患の誘因の一つであると想定されている。HCV は肝細胞のみならず、リンパ球を含む様々な細胞や臓器に感染し<sup>3~5)</sup>、感染細胞内でウィルス蛋白が多様な生理活性を呈する。なかでも HCV コア蛋白は NF $\kappa$ B pathway 活性化<sup>6)</sup> による apoptosis 抑制<sup>7)</sup> や NFAT pathway 活性化による IL-2 の転写促進<sup>8)</sup> 等を介して炎症・壊死・発癌・免疫応答の変調に関与しうる。

C 型肝炎併存自己免疫疾患患者の存在は決してまれではなく、RA に関しては RA 患者の 5% に慢性ウィルス肝炎の合併を認め<sup>9)</sup>、一方、関節症状を呈する HCV 感染者の 25~50% で 1987 年の ARA の RA 分類基準を満たすと報告<sup>10,11)</sup> されており、輸血後肝炎発症後に RA を発症した報告が散見される<sup>12~14)</sup>。本症例でも家族に HCV 感染者を認めず、帝王切開時の輸血によって HCV 感染を来した可能性が示唆される。Mixed cryoglobulinemia は C 型肝炎の主要な肝外病変の一つであり、関節症状を有する HCV-RNA 陽性患者の 28~43% に cryoglobulin が検出され<sup>10,11,15)</sup>、一方、mixed cryoglobulinemia の HCV 感染率は 66~91% であると報告されている<sup>16~18)</sup>。HCV に伴う mixed cryoglobulinemia の発症には、本邦において RA の標的遺伝子と認識されている HLA-DR4 の他、DR3, B51, B8 等の遺伝的背景が関与する<sup>1,12,19~21)</sup>。遺伝的要素と HCV 感染によって T cell の機能異常、B cell の過剰な活性化がもたらされた結果、HCV 及び HCV と血中の lipoprotein 複合体に対してポリクローナルな抗体が産生され、免疫複合体を形成する。これらの複合体を抗原とし、HCV そのものを抗原としない RF 活性をもった IgM が産生、さらに免疫複合体が形成され、cryoglobulin と成り、血管壁への沈着、補体活性化によって血管炎を惹起すると考えられている<sup>22)</sup>。

C 型肝炎の肝外病変にも INF- $\alpha$  療法が有効であり、特に C 型肝炎に伴う mixed cryoglobulinemia においてはステロイド薬・免疫抑制剤による従来の治療と同等もしくは、それ以上の有効性をもつことが明らかにされてきた<sup>1,19,23)</sup>。INF- $\alpha$  療法にて 4~8 週で cryoglobulin は陰性化するが、関節症状の改善には 6~12 週を要すると報告<sup>11)</sup> されており、本症例

の経過と一致している。有効率は 60~80% で重症の関節症状にも有効<sup>11,22)</sup>であり、HCV-RNA と cryoglobulin 陰性化が症状の改善の鍵となる<sup>19)</sup>。そのため投与終了による HCV 感染の再燃とともに再燃し、長期有効率は 0-22% と低いと報告<sup>11,22,24~28)</sup>されている。IFN- $\alpha$  療法が無効または再燃を繰り返す症例では通常の慢性 C 型肝炎と同様に IFN- $\alpha$  の投与期間延長<sup>25)</sup>や ribavirin との併用<sup>29,30)</sup>が有効であると報告され、また cryoglobulinemia に対しては low dose steroid therapy (PSL<10 mg/day) の併用が再燃を遅らせるという報告<sup>28)</sup>や ribavirin 単独療法の有効性も報告<sup>31)</sup>されている (表 3)。本症例では IFN- $\alpha$  療法単独で速やかに HCV-RNA 及び CG 陰性化しており、投与終了後 8 ヶ月間にわたって両者陰性を維持し、再燃を認めておらず、IFN- $\alpha$  療法が著効かつ長期有効であった症例である。IFN- $\alpha$  療法そのものが Th1/Th2 balance に影響し、自己免疫疾患の発症・増悪をもたらすことが知られている。最も頻度が高いものは甲状腺機能異常、次いで SLE である<sup>32)</sup>が、IFN- $\alpha$  療法により RA の増悪も懸念されたが、本症例では IFN- $\alpha$  療法による RA の増悪は認められなかった。

自己免疫疾患はステロイド薬や免疫抑制薬などの長期連用を内科的治療法の主体とし、HCV 感染合併症例では、それらの治療は有効である一方で HCV 感染症の増悪をもたらす危険性がある<sup>11,23,33~35)</sup>。本症例においても PSL 投与開始後に mixed cryoglobulinemia の発症を認めており、ステロイド薬が HCV 感染症・肝外病変増悪の一因となった可能性が示唆される。本症例の如く、疾患によっては HCV 感染症の治療が自己免疫病態の寛解に

つながり得ることから、HCV 感染合併自己免疫疾患患者においては双方の疾患活動性及び HCV の病態への関与を十分考慮した上で、IFN- $\alpha$  療法の有効性・原疾患への影響をも視野にいたした治療方針決定が必須である。

## 文 献

- 1) McMurray RW, Elbourne K, Robert W. : Hepatitis C virus infection and autoimmunity. *Semin Arthritis Rheum.* **26** : 689-701, 1997.
- 2) 長尾由美子, 佐田通夫 : C 型肝炎ウイルスと肝外病変. 日消誌 **96** : 1249-1257, 1999.
- 3) Seta M, et al. : Lack of detection of hepatitis C virus replicative intermediate in abdominal lymph nodes. *Hepatology Res.* **10** : 66-73, 1998.
- 4) Seta M, et al. : Negative-strand HCV RNA was not detected in bone marrow cells of patients with HCV infection. *Kurume Med J.* **45** : 39-43, 1998.
- 5) Okabe M, et al. : Chronic variant of myocarditis associated with hepatitis C virus infection. *Circulation* **96** : 22-24, 1997.
- 6) Yoshida H, et al. : Hepatitis C virus core protein activates nuclear factor kappa B-dependent signaling through tumor necrosis factor receptor-associated factor. *J Biol Chem.* **276** : 16399-16405, 2001.
- 7) Tai DI, et al. : Activation of nuclear factor kappaB in hepatitis C virus infection : implications for pathogenesis and hepatocarcinogenesis. *Hepatology.* **31** : 656-664, 2000.
- 8) Bergqvist A, Rice CM. : Transcriptional activation of the interleukin-2 promoter by hepatitis C virus core protein. *J Virol.* **75** : 772-781,

表 3 mixed cryoglobulinemia の寛解率と長期予後

| 治 療 法                     | 著 者 (報告年)                          | 寛解率*     | 長 期 予 後                         |
|---------------------------|------------------------------------|----------|---------------------------------|
| IFN- $\alpha$ 単独          | Zuckermann ら (2000) <sup>7)</sup>  | 67%      | 観察期間 (14 $\pm$ 3 ヶ月) 中、寛解維持 33% |
|                           | Cresta ら (1999) <sup>28)</sup>     | 40%      | 投与終了 6 ヶ月後の寛解維持 14%             |
|                           | Casato ら (1997) <sup>29)</sup>     | 38%      | 投与終了 6 ヶ月後の寛解維持 28%             |
|                           | Misiani ら (1994) <sup>30)</sup>    | 60%      | 投与終了後全例再燃                       |
|                           | Ferri ら (1993) <sup>31)</sup>      | 75%      | 投与終了後 6 ヶ月以内に全例再燃               |
|                           | Dammacco ら (1994) <sup>32)</sup>   | 53.3%    | 投与終了後 3 ヶ月以内に 75% 再燃            |
| IFN- $\alpha$ + Steroid   | Dammacco ら (1994) <sup>32)</sup>   | 52.9%    | 観察期間 (投与終了後 8-17 ヶ月) 中、再燃なし     |
| Ribavirin 単独              | Durand ら (1998) <sup>33)</sup>     | 100% **  | 投与終了後 3 ヶ月以内に全例再燃               |
| IFN- $\alpha$ + Ribavirin | Zuckermann ら (2000) <sup>34)</sup> | 84.6% ** | 投与終了 12 ヶ月後の寛解維持 38.5%          |
|                           | Donada ら (1998) <sup>35)</sup>     | 78% **   | 不明                              |

\* 寛解：症状軽快かつ cryoglobulin 検出感度以下または HCV-RNA 検出感度以下

\*\* IFN- $\alpha$  療法無効例

- 2001.
- 9) Mok MY, et al. : Safety of disease modifying anti-rheumatic agents in rheumatoid arthritis patients with chronic viral hepatitis. *Clin Exp Rheumatol*. **18** : 363–368, 2000.
- 10) Rivera J, et al. : Arthritis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Rheumatol*. **26** : 420–424, 1999.
- 11) Zuckerman E, et al. : Hepatitis C virus-related arthritis : characteristics and response to therapy with interferon alpha. *Clin Exp Rheumatol*. **18** : 579–584, 2000.
- 12) Hirohata S, et al. : Development of rheumatoid arthritis after chronic hepatitis caused by hepatitis C virus infection. *Intern Med*. **31** : 493–495, 1992.
- 13) Sawada T, et al. : Development of rheumatoid arthritis after hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum*. **34** : 1620–1621, 1991.
- 14) Fitz JG, et al. : Chronic active hepatitis presenting with rheumatoid nodules and arthritis. *J Rheumatol*. **14** : 595–598, 1987.
- 15) Buskila D, et al. : Musculoskeletal manifestations and autoantibody profile in 90 hepatitis C virus infected Israeli patients. *Semin Arthritis Rheum*. **28** : 107–113, 1998.
- 16) Pawlotsky JM, et al. : Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis : a prospective case-control study. *Hepatology*. **19** : 841–848, 1994.
- 17) Misiani R, et al. : Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med*. **117** : 573–577, 1992.
- 18) Ferri C, et al. : Hepatitis C virus antibodies in mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheumatol*. **9** : 95–96, 1991.
- 19) Lunel F, Cacoub P. : Treatment of autoimmune and extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. **31** : 210–216, 1999.
- 20) Ossi E, et al. : HLA expression in type II mixed cryoglobulinemia and chronic hepatitis C virus. *Clin Exp Rheumatol*. **13** : S91–93, 1995.
- 21) Lenzi M, et al. : Haplotype HLA-B8-DR3 confers susceptibility to hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. *Blood*. **91** : 2062–2066, 1998.
- 22) Ramos-Casals M, et al. : Mixed cryoglobulinemia : new concepts. *Lupus*. **9** : 83–91, 2000.
- 23) Schirren CA, et al. : A role for chronic hepatitis C virus infection in a patient with cutaneous vasculitis, cryoglobulinemia, and chronic liver disease. Effective therapy with interferon-alpha. *Dig Dis Sci*. **40** : 1221–1225, 1995.
- 24) Cresta P, et al. : Response to interferon alpha treatment and disappearance of cryoglobulinaemia in patients infected by hepatitis C virus. *Gut*. **45** : 122–128, 1999.
- 25) Casato M, et al. : Predictors of long-term response to high-dose interferon therapy in type II cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus infection. *Blood*. **90** : 3865–3873, 1997.
- 26) Misiani R, et al. : Interferon alfa-2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *N Engl J Med*. **330** : 751–756, 1994.
- 27) Ferri C, et al. : Interferon-alpha in mixed cryoglobulinemia patients : a randomized, crossover-controlled trial. *Blood*. **81** : 1132–1136, 1993.
- 28) Dammacco F, et al. : Natural interferon-alpha versus its combination with 6-methyl-prednisolone in the therapy of type II mixed cryoglobulinemia : a long-term, randomized, controlled study. *Blood*. **84** : 3336–3343, 1994.
- 29) Zuckerman E, et al. : Treatment of refractory, symptomatic, hepatitis C virus related mixed cryoglobulinemia with ribavirin and interferon-alpha. *J Rheumatol*. **27** : 2172–2178, 2000.
- 30) Donada C, et al. : Interferon and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C and mixed cryoglobulinemia. *Blood*. **92** : 2983–2984, 1998.
- 31) Durand JM, et al. : Ribavirin in hepatitis C related cryoglobulinemia. *J Rheumatol*. **25** : 1115–1117, 1998.
- 32) Ioannou Y, Isenberg DA. : Current evidence for the induction of autoimmune rheumatic manifestations by cytokine therapy. *Arthritis Rheum*. **43** : 1431–1442, 2000.
- 33) Arend SM, et al. : Activation of chronic hepatitis C virus infection by cyclophosphamide in a patient with cANCA-positive vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. **10** : 884–887, 1995.
- 34) Fong TL, et al. : Short-term prednisone therapy affects aminotransferase activity and hepatitis C virus RNA levels in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. **107** : 196–199, 1994.
- 35) Maruta A, et al. : Liver function tests of recipients with hepatitis C virus infection after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. **13** : 417–422, 1994.