

Fig. 7. Thorough post-mortem histological examination revealed that an island of squamous cell carcinoma, albeit very rarely, contained a few carcinoma cells with mucin-like substance (Alcian blue stain, original magnification $\times 80$).



Fig. 8. Histology of the background liver showed the features of cirrhosis (hematoxylin-eosin, original magnification $\times 10$).

tumor were seen for the new liver tumor in segment 3, lymph node metastasis and tumor deposits in the intestinal serosa. Foci of SCC were embedded in the sarcomatoid change. The background liver showed the histological features of cirrhosis. Regenerative nodules of various sizes were surrounded by fibrous septa. Necroinflammation and fatty change were not evident (Fig. 8).

3. Discussion

The low prevalence of primary SCC of the liver is reflected by the small number of reported cases. A review of literature disclosed 16 cases [1–16] (Table 1) of 30–82-year-old subjects (median 63 years), seven males and nine females. The tumor had arisen from congenital hepatic cysts in 10 (63%) cases and from diseased biliary tracts in three (19%) cases. Solitary and multiple benign nonparasitic hepatic cyst(s), the most common congenital hepatic cysts originate from von Meyenburg's complexes (congenital rests of biliary epithelium)

and are lined with simple cuboidal or columnar (bile duct-type) epithelium. SCC is generally considered to result from secondary squamous metaplasia of such biliary epithelium due to chronic inflammation and subsequent neoplastic transformation. The primary liver SCC described in this report was unique because it arose from a cirrhotic liver of alcoholic origin and was not associated with pre-existing cystic and biliary tract diseases. In the literature, there are only three such cases. One case was of liver cirrhosis of uncertain etiology [5], while the other two had no documented liver disease [7,15]. The carcinogenesis process in this situation remains unclear. In our patient, thorough post-mortem examination of the tumor demonstrated an SCC focus containing a few carcinoma cells with Alcian blue-positive mucin-like substance. This observation, albeit extremely infrequent, raises a possibility that the SCC may have resulted from squamous metaplasia of an adenocarcinoma presumably originating from the biliary epithelium.

The liver tumor showed a sarcomatoid change and fatal rapid growth accompanied by right upper quadrant abdominal pain. In previous reports, such histological change has not been documented. However, the tumor size at presentation was large ranging between 5 and 23 cm (median 9 cm), and abdominal pain was the most common clinical manifestation. Thus, primary liver SCC seems to grow rapidly even in the absence of a sarcomatoid change. In our case, the liver tumor appeared as a mixed echogenic tumor and a low-density area showing rim enhancement by computed tomography, which agrees with the limited data available in the literature. Although changes in SCC-specific tumor markers have not been well documented, SCC-related antigen and CYFRA21.1 were elevated in this case. Early diagnosis is often difficult for primary liver SCC, but these observations may help toward a differential diagnosis. Neither chemotherapy nor radiation therapy have been shown to be effective. This was also the case with our patient. Hepatic resection seems the only promising therapy. According to the literature, five patients died within 8 months post-operatively, but three patients survived without evidence of recurrence during the 8 months to 4 years of follow-up.

We have described an extremely rare case with SCC primarily arising from a cirrhotic liver. Lessons from previous reports and the present case suggest that the prognosis of primary liver SCC is grave. This tumor displays the following characteristics: (1) frequent but not consistent association with cystic and biliary tract diseases, (2) frequent abdominal pain, (3) mixed echogenic and hypovascular nature and (4) possible elevation of SCC-specific tumor markers. Under such conditions, the occurrence of SCC should be kept in mind as a rare entity of primary liver tumor.

References

- [1] Bloustein PA, Silverberg SG. Squamous cell carcinoma originating in a hepatic cyst. *Cancer* 1976;38:2002–5.

- [2] Song E, Kew MC, Grieve T, Isaacson C, Myburgh JA. Primary squamous cell carcinoma of the liver occurring in association with hepatolithiasis. *Cancer* 1984;53:542–6.
- [3] Gresham GA, Rue LW. Squamous cell carcinoma of the liver. *Hum Pathol* 1985;16:413–6.
- [4] Lynch MJ, McLeod MK, Weatherbee L, Gilsdorf JR, Guice KS, Eckhauser FE. Squamous cell cancer of the liver arising from a solitary benign nonparasitic hepatic cyst. *Am J Gastroenterol* 1988;83:426–31.
- [5] Arase Y, Endo Y, Hara M, Kumada H, Ikeda K, Yoshida A. Hepatic squamous cell carcinoma with hypercalcemia in liver cirrhosis. *Acta Pathol Jpn* 1988;38:643–50.
- [6] Clements D, Newman P, Etherington R, Lawrie BW, Rhodes J. Squamous carcinoma in the liver. *Gut* 1990;31:1333–4.
- [7] Roediger WEW, Dymock RB. Primary squamous carcinoma of the liver: clinical and histopathological features. *Aust NZ J Surg* 1991;61:720–2.
- [8] Nieweg O, Slooff MJH, Grond J. A case of primary squamous cell carcinoma of the liver arising in a solitary cyst. *HPB Surg* 1992;5:203–8.
- [9] Pliskin A, Cualing H, Stenger RJ. Primary squamous cell carcinoma originating in congenital cysts of the liver. *Arch Pathol Lab Med* 1992;116:105–7.
- [10] Banbury J, Conlon KC, Ghossein R, Brennan MF. Primary squamous cell carcinoma within a solitary nonparasitic hepatic cyst. *J Surg Oncol* 1994;57:210–2.
- [11] Lombardo FP, Hertford DE, Tan LK, Kazam E, Ramirez de Arellano E. Epidermoid cyst of the liver complicated by microscopic squamous cell carcinoma: CT, ultrasound, and pathology. *J Comput Assist Tomogr* 1995;19:131–4.
- [12] Weimann A, Klempnauer J, Gebel M, et al. Squamous cell carcinoma of the liver originating from a solitary non-parasitic cyst: case report and review of the literature. *HPB Surg* 1996;10:45–9.
- [13] Shinagawa T, Tadokoro M, Takagi M, et al. Primary squamous cell carcinoma of the liver: a case report. *Acta Cytol* 1996;40:339–45.
- [14] Monteagudo M, Vidal G, Moreno M, et al. Squamous cell carcinoma and infection in a solitary hepatic cyst. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:1051–3.
- [15] Doctor N, Dafnios N, Jones A, Davidson BR. Primary squamous carcinoma of liver: presentation as liver abscess. *Indian J Gastroenterol* 1998;17:28–9.
- [16] Vick DJ, Goodman ZD, Ishak KG. Squamous cell carcinoma arising in a ciliated hepatic foregut cyst. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:1115–7.

特集II

C型慢性肝炎のPeg-IFN+リバビリン併用療法の現状と新たな展開

Peg-IFN+リバビリン併用療法
における超早期治療効果予測*伊与田 賢也^{**1)}
泉 裕子^{**}
加藤 道夫^{**}Key Words : chronic hepatitis C, pegylated interferon,
ribavirin

はじめに

C型慢性肝炎に対するインターフェロン(IFN)治療はこの10年間で大きく進歩した。新しいIFN製剤や投与期間の延長, 併用薬の開発などで治療効果も大幅に向上した。最新のIFN治療として, 2004年12月からPeg-IFN α 2b+リバビリン併用療法が保険適応となり, 週1回のPeg-IFN注射とリバビリンの内服を48週継続することで, ジェノタイプ1bかつ高ウイルス量のいわゆる難治例においても, 治験の成績で約50%の症例で, ウイルス学的著効(sustained virological response; SVR)が期待できる。しかし, 個々の症例でSVRになるかどうかは, 投与を終了するまで不明である。いかに早期に治療効果を予測できるか否かは, 患者負担や医療経済の面からも非常に重要である。

早期治療効果予測の必要性

IFN治療は副作用のみならず, 経済的な面からも患者の負担を大きくしている。C型慢性肝炎における抗ウイルス療法の有効性評価としては,

1997年にNIHがHCV RNA測定に基づく「投与終了6か月以降もウイルスが持続陰性」をSVRと定義し, これが今でも世界的に使用されている。しかし, 昔ながらのこの治療効果判定方法では, 治療終了後6か月が経過するまで, SVRになるかどうか不明であり, 患者はIFN治療を完遂するしかなく, さらに治療後半も待たないと効果がわからない。医療費の節約や副作用発現の観点からも, 治療中できるだけ早期に効果を予測できれば, 治療の中止や変更が可能となる。このことから, 欧米を中心に今までにいくつかの早期の治療効果予測に対する検討が行われてきた。

とくにIFN投与中のHCV RNA量の変化やウイルス陰性化時期が治療効果と相関することは知られている¹⁾。IFN単独治療が旺盛だった頃から, HCV RNA動態がIFN治療効果と密接に関係するという報告がされてきた²⁾。これはHCVダイナミクスと呼ばれ, 投与開始24時間以内の急激なウイルス量低下を示す1st phase, それにひき続き緩徐にウイルス量が低下する2nd phaseに分けられた。最近ではさらにこの2nd phaseのあとに, 投与開始7~28日までの生体の免疫機構がウイルス排除に関与する3rd phaseの存在が提唱されている³⁾。この3rd phaseがIFN治療のSVRともっと

* A super-early prognosis for the treatment with pegylated interferon plus ribavirin in the patients with chronic hepatitis C.

** Kenya IYODA, M.D., Ph.D., Yuko IZUMI, M.D. & Michio KATO, M.D., Ph.D.: 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター消化器科(〒540-0006 大阪市中央区法門坂2-1-14); Department of Gastroenterology, Osaka National Hospital, Osaka 540-0006, JAPAN

¹⁾ 現 医療法人伊与田内科(〒572-0084 寝屋川市香里南之町35-5); Iyoda Clinic, Neyagawa 572-0084, JAPAN

も関連すると言われている。Peg-IFN+リバビリン併用療法では、Peg-IFN単独療法に比べ、3rd phaseにおけるHCV RNA量低下が大きい。このことが、Peg-IFN+リバビリン併用療法の有効性上昇に関与していると考えられている。

HCV RNA量の変化をもとにした治療効果予測因子としてもっともよく知られているのが、Early virologic response (EVR)である。これは投与開始12週目のHCV RNA量が投与開始前に比べて、2 log以上すなわち100分の1以上低下するか、もしくは投与開始12週目のHCV RNAが陰性化することを指す。Friedら⁴⁾によると、C型慢性肝炎に対してPeg-IFNとリバビリン併用療法を48週投与したところ、EVRになった症例では65% (253/390)でSVRが得られたが、EVRにならなかった症例ではわずか3% (2/63)しかSVRにならなかったと報告している。一方、Davisら⁵⁾も同様の検討を行い、EVRになった症例では72% (273/380)でSVRが得られたものの、EVRにならなかった症例のSVR率は0% (0/98)と報告している。しかし、裏を返せばEVRが得られても、その中の約30%はSVRにならないことになる。すなわちEVRは、SVRに対する感度はきわめて高いが、特異性は低い。そこで、より特異性の高い治療効果予測が求められる。さらにEVRは投与開始12週での治療効果予測であり、最低3か月間のIFN治療が必要である。IFN投与による中期の副作用が主に投与開始1か月目以降より出現することを考えても、より早期の治療効果予測が重要である。

0-2 ratio, 0-4 ratioによる治療効果予測

そこで、われわれは前述のHCVダイナミクスの3rd phaseの考え方を踏まえて、治療開始直後のウイルス減少の割合、すなわち、Peg-IFN+リバビリン併用療法開始2週目または4週目時点でのHCV RNAの変動で、より早期にSVRを予測できないかと考えた。「投与開始2週目のHCV RNA量」を「開始前のHCV RNA量」で割ったものを0-2 ratio、一方、「投与開始4週目のHCV RNA量」を「開始前のHCV RNA量」で割ったものを0-4 ratioとし(図1)、超早期治療効果予測因子としての有用性を検討した⁶⁾。HCV RNA量の測定はハイ

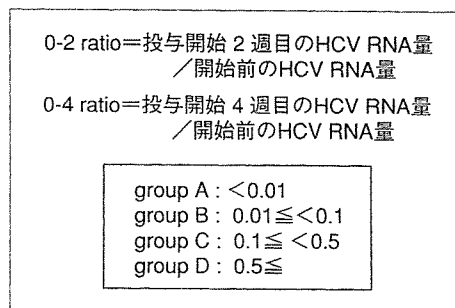


図1 0-2 ratio, 0-4 ratioと各群の割付

レンジPCR法を用いて、5 KIU/mlから5,000 KIU/mlの範囲で測定を行った。また、治療開始後は同時にHCV RNA定性測定も行い、ウイルス陰性化の確認に用いた。

ジェノタイプ1bかつ高ウイルス量(100 KIU/ml以上)のいわゆる難治例に対するPeg-IFN+リバビリン併用療法の治療期間は48週であり、中止例を除いて、同期間の投与を行った。しかし、現時点では治療開始後の経過期間が短いため、48週治療終了後の判定を行える症例が少なく、そのため効果判定は投与開始12週目、24週目のHCV RNA陰性化(定性)を用いて検討を行った。

国立病院機構大阪医療センター消化器科において2004年12月から2005年9月末までにPeg-IFN+リバビリン併用療法を開始し1か月以上経過したC型慢性肝炎181例中、ジェノタイプ1bかつ高ウイルス量のいわゆる難治例で、このうち治療開始直前のHCV RNA量がハイレンジ法で400 KIU/ml以上で解析可能な124例を対象とした。これらを、0-2 ratio, 0-4 ratio別にA~Dの4群に分けて、それぞれの群別に検討した。各群は0-2 ratioまたは0-4 ratioが0.01未満の症例をgroup A, 0.01以上0.1未満をgroup B, 0.1以上0.5未満をgroup C, そして0.5以上をgroup Dとした(図1)。

0-2 ratioがgroup Aの症例であれば高率にSVRが期待できる

検討した症例のうち、0-2 ratioを測定できた107例は、group Aは27例(34%)、group Bは29例(24%)、group Cは26例(22%)、そしてgroup Dは25例(20%)とほぼ4群均等に分割された。一方、0-4 ratioは、測定できた120例のうち、group

	group A (<0.01)	group B ($0.01 \leq <0.1$)	group C ($0.1 \leq <0.5$)	group D ($0.5 \leq$)	Total	
0-2 ratio	27 (34%)	29 (24%)	26 (22%)	25 (20%)	107	
0-4 ratio	67 (56%)		11 (9%)	26 (22%)	16 (13%)	120

図2 0-2 ratio, 0-4 ratioグループ別の症例数

表1 0-2 ratioグループ別の患者背景

	group A (n=27)	group B (n=29)	group C (n=26)	group D (n=25)
年齢(歳)	53±11	58±10	55±9	54±12
性別(男性:女性)	16:11	18:11	17:9	13:12
体重(kg)	62.2±8.7	60.5±12.1	62.1±14.6	58.9±10.3
ALT(IU/L)	70±42	83±53	77±43	83±63
HCV RNA(KIU/mL)	2616±1319	2763±1398	2442±1387	1653±857
血小板(/ μ L)	17.8±4.9	15.6±5.4	16.0±6.2	13.2±3.8
新犬山分類(Activity)	1.2±0.6	1.6±0.7	1.0±0.7	1.2±0.4
新犬山分類(Fibrosis)	1.2±0.6	1.8±0.8	1.8±1.0	1.9±0.8
IFN(初回:再投与)	15:10	18:10	14:9	10:13

* $P < 0.05$

Aは67例(56%), group Bは11例(9%), group Cは26例(22%), そしてgroup Dは16例(13%)となった(図2).

0-2 ratioと0-4 ratioそれぞれについて, 各群別に症例の背景因子を年齢, 性別, 体重, 治療開始前の血清ALT値, HCV RNA量, 血小板数, 肝生検を施行した症例では新犬山分類による壊死・炎症の活動性(A0~A3)と線維化(F0~F4)の組織分類, さらにIFN初回投与, 再投与の別を比較検討した. 0-2 ratioの群別の比較では表1に示すように, group Dで他のgroupに比べてHCV RNA量が少なく, group Aに比べて有意に血小板数が少なく, 線維化が進行していた. これは, group

D症例で肝炎が他のgroupに比べて進行しており, それに伴い, ウイルス量が減少していることを示唆している. 0-4 ratioの群別の比較でも表2に示すように, group Dで他のgroupに比べてHCV RNA量と血小板数が少なかった. またgroup Dでは初回投与に比べて再投与症例が多かった. Peg-IFN+リバビリン併用療法では従来のIFN単独療法と違い, 難治例ではウイルス量とSVRの間に相関はないと言われている^{7,8)}. 今回の結果でも0-2 ratio, 0-4 ratioともにgroup Aでgroup C, Dに比べて多いことから, このことは裏づけられる.

0-2 ratioについて各群別の12週目, 24週目のHCV

表2 0-4 ratioグループ別の患者背景

	group A (n=67)	group B (n=11)	group C (n=26)	group D (n=16)
年齢(歳)	55±10	55±10	54±10	53±13
性別(男性:女性)	42:25	8:3	12:14	10:6
体重(kg)	60.6±10.4	65.7±12.5	57.5±12.9	61.0±12.6
ALT(IU/L)	83±63	91±69	83±58	80±49
HCV RNA(KIU/mL)	2538±1349	3061±1107	2146±1170	1635±926
血小板(/μL)	17.2±4.7	14.1±5.4	14.3±6.0	14.0±5.3
新犬山分類(Activity)	1.3±0.7	1.3±0.8	1.1±0.7	1.2±0.4
新犬山分類(Fibrosis)	1.6±0.8	2.0±0.9	2.0±1.0	1.8±0.8
IFN(初回:再投与)	36:25	8:2	14:11	3:9

* P<0.05

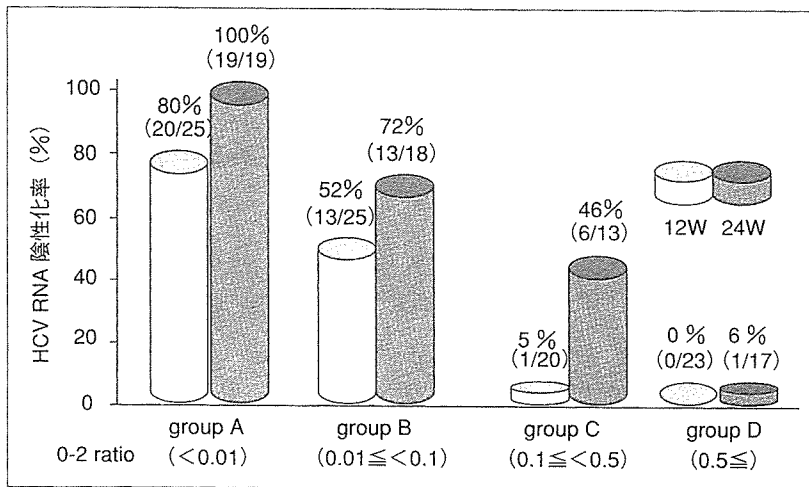


図3 0-2 ratioグループ別のHCV RNA陰性化率

RNA陰性化率を検討した(図3)。その結果、12週目のHCV RNA陰性化率は、group Aは80%(20/25)、group Bは52%(13/25)、group Cは5%(1/20)で、group Dは0%(0/23)あった。さらに24週目のHCV RNA陰性化率は、group Aは100%(19/19)、group Bは72%(13/18)、group Cは46%(6/13)で、group Dは6%(1/17)あった。投与開始12週目、24週目のHCV RNA陰性化症例の多くが、最終的にSVRになることが、今までの報告⁴⁾⁵⁾や 治験の成績などから明らかである。このことから、0-2 ratioがgroup Aであれば、24週目までに全例でHCV RNA陰性化を認めており、

高率にSVRが期待できる。他方、0-2 ratioがgroup Dの症例では24週目までにほとんどHCV RNA陰性化が認められず、SVRは期待できない。0-2 ratioを測定することにより、治療開始わずか2週目で、SVRになる症例を高率に選択できる可能性が示された。これはEVRに比べると10週も早い効果判定予測であり、画期的な考え方である。

0-4 ratioがgroup B, C, Dの症例ではSVRは期待できない

0-4 ratioを同様に4群に分けて検討すると(図4)、各群の投与開始12週目のHCV RNA陰性化率は、

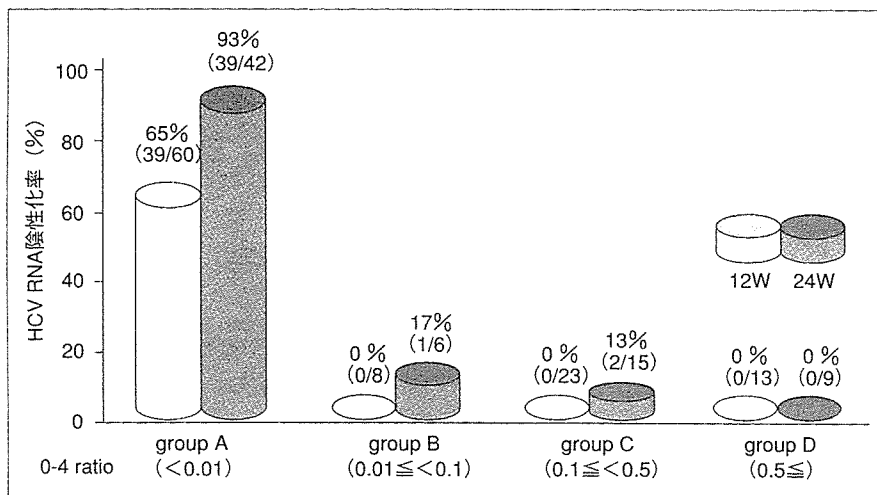


図4 0-4 ratioグループ別のHCV RNA陰性化率

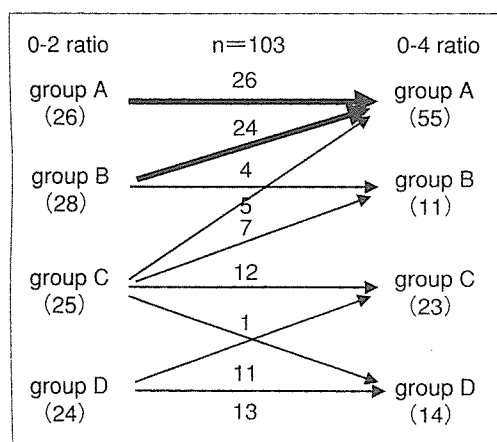


図5 0-2 ratio→0-4 ratio推移別の症例数

group Aは65% (39/60), group Bは0% (0/8), group Cは0% (0/23)で, group Dは0% (0/13)あった. さらに24週目のHCV RNA陰性化率はgroup Aは93% (39/42), group Bは17% (1/6), group Cは13% (2/15)で, group Dは0% (0/9)あった. このことから, 0-4 ratioがgroup Aであれば, SVRの可能性はあるが, ウイルスの残存量が多い0-4 ratioがgroup B, C, Dの症例ではSVRは期待できない.

次に, 個々の症例で, 0-2 ratioと0-4 ratioがどのように変化するかを検討した. つまり, 0-2 ratioの各群の症例が0-4 ratioではどの群に移行するかを解析した(図5). すると, さまざまな傾向が

判明した. 0-2 ratioがgroup Aの症例は全例, 0-4 ratioもgroup Aであった(100% : 26/26). 0-2 ratioがgroup Bから0-4 ratioがgroup Aとなる症例も多く認められた(86% : 24/28). しかし, 0-2 ratioがgroup Dの症例は, 0-4 ratioがgroup CまたはDにしかならなかった. さらに, 0-2 ratioがgroup BやCでも, 0-4 ratioがgroup Aとならない症例では, 投与開始12週目, 24週目のHCV RNA陰性化率は低く, SVRの可能性はきわめて少ないと思われる(図6).

以上の結果から, SVRの条件として, 「0-2 ratioがgroup A or B」かつ「0-4 ratioがgroup A」が考えられた. さらにまとめると, 次の3つの治療方針が立てられる(図7). ①0-2 ratioがgroup Aまたはgroup Bで, 0-4 ratioがgroup Aであれば48週併用治療でSVRを目指す. ②0-2 ratioがgroup Cで, 0-4 ratioがgroup Aであれば48週以上の投与期間延長により, SVRを目指す. ③0-4 ratioがgroup B, C or Dであれば, 治療を中止し, 他の治療法を検討する. この考え方をを用いて, 治療開始早期に今後の治療方針を決定することができる. 0-2ratio, 0-4 ratioは, Peg-IFN+リバビリン併用療法の治療効果を早期に予測する上できわめて有用であると考えられた.

今後の課題

現在, C型慢性肝炎に対して行われる治療の

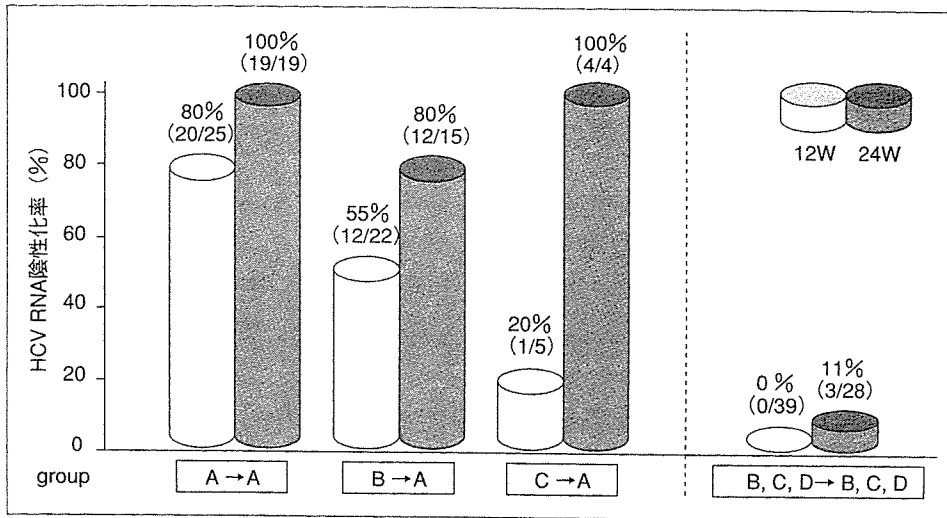


図6 0-2 ratio→0-4 ratioの推移別のHCV RNA陰性化率

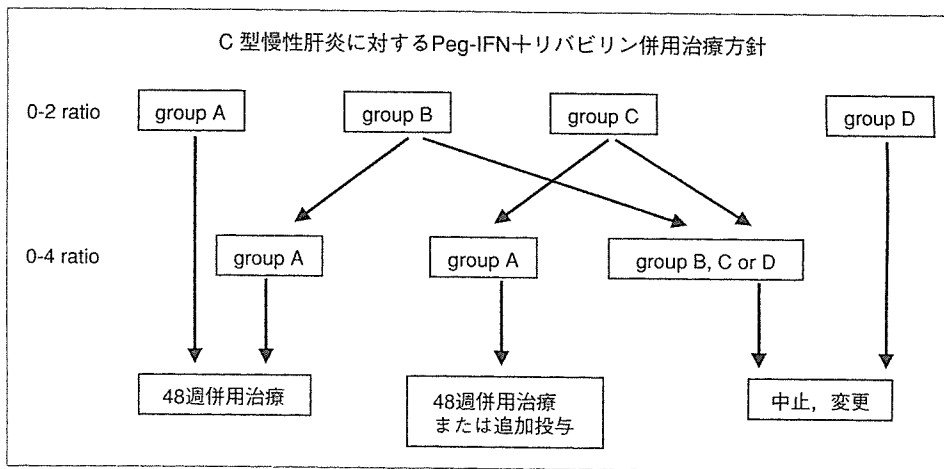


図7 0-2 ratio, 0-4 ratioを用いた治療指針

中で、ウイルス排除を含めてもっとも治療効果の期待できる治療法がPeg-IFN+リバビリン併用療法である。プロテアーゼ阻害剤やポリメラーゼ阻害剤などの新薬の治験も行われているが、まだ、実用化の目は立っていない。とくに、以前にIFN単独療法などで、無効だった症例に対して、再治療として、Peg-IFN+リバビリン併用療法を行うことが増えている⁹⁾。そのためPeg-IFN+リバビリン併用療法に対する患者の期待も自ずと大きくなる。Peg-IFN+リバビリン併用療法を行って無効となった場合、次にどのような治療を行うかが、今後、一番の問題となる。

0-2 ratio, 0-4 ratioを用いてPeg-IFN+リバビリン併用療法の治療効果予測を行うと、1年間の治療予定の、開始後わずか1か月でSVRになるかどうかのおおよその見当がつく。医療経済の面を考えると非常に効率的であるが、治療効果予測が無効となった場合、SVRを期待する患者にとっては、ときに残酷な結果を与える。0-4 ratioがgroup B, C, DとなるようなSVRの期待できない症例では、治療を中止して他の治療法に切り替えるか、または生化学的著効(sustained biochemical response; SBR)などのALT正常化や、肝癌の発症予防を目指して治療を継続するかど

うかを決断する必要がある。これらの症例の治療をどのように進めていくかが、これからの大きな課題である。

文 献

- 1) 各務伸一. IFN療法(リバビリンとの併用を含む)によるHCV-RNAの変化と変動—その臨床的意義—. ウイルス性肝炎(上). 日本臨牀 2004 : Suppl : 507-10.
- 2) Neumann AU, Lam NP, Dahari H, et al. Hepatitis C viral dynamics *in vivo* and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. Science 1998 ; 282 : 103-7.
- 3) Herrmann E, Lee JH, Marinos G, et al. Effect of ribavirin on hepatitis C viral kinetics in patients treated with pegylated interferon. Hepatology 2003 ; 37 : 1351-8.
- 4) Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002 ; 347 : 975-82.
- 5) Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, et al. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2003 ; 38 : 645-52.
- 6) Izumi Y, Kato M, Iyoda K, et al. Prediction of early treatment outcome of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in patients infected Hepatitis C virus of genotype 1b and high viral load by the use of 0-2 and 0-4 ratio. Hepatol Res. In Submitted 2006.
- 7) Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C : a randomised trial. Lancet 2001 ; 358 : 958-65.
- 8) Poynard T, McHutchison J, Manns M, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology 2002 ; 122 : 1303-13.
- 9) 伊与田賢也, 加藤道夫. C型慢性肝炎に対するIFN再治療の成績とその適応. ウイルス性肝炎(上). 日本臨牀 2004 : Suppl : 502-5.

* * *

▶薬剤師の慢性肝炎患者さんへの対応

B型肝炎ウイルスに感染していることが判明したのに、様子を見ると言われました。 薬を使って早く治したいのですが・・・

三田英治 加藤道夫*

国立病院機構大阪医療センター消化器科 *部長

はじめに

表題のような疑問をもって患者がセカンド・オピニオン外来を受診することがめずらしくない。すべてのB型肝炎ウイルス(HBV)キャリアに対して治療が必要なわけではないことをわかりやすく説明できることが要求される。

B型肝炎診療はその多彩な病態によって診断・治療がむずかしく、肝臓病を専門とする医療職の力量がもっとも問われる疾患である。難解にしているもう1つの要因がHBe抗原/抗体系と変異株の問題であるが、他稿(p.7)で解説されているので、十分理解されたうえで本稿を読んでいただきたい。

わが国におけるHBVキャリアのほとんどは垂直感染(母子感染)もしくは幼少時の水平感染が原因である。本稿では母子感染のHBVキャリアを対象として解説する。

母子感染HBVキャリアの自然史

母子感染したHBVキャリアは、まず肝機能が正常でHBe抗原陽性の無症候性キャリア(免疫寛容期)として少年期を成長する。成長とともに免疫応答が活発になり、肝炎が発症する。HBV感染肝細胞は宿主(HBVキャリア)

の免疫によって排除され、その結果血中のHBV量は減少していく。成人期までに85～90%はHBe抗原陽性/HBe抗体陰性からHBe抗原陰性/HBe抗体陽性に変化し(HBeセロコンバージョン、後述)、HBe抗体陽性の無症候性キャリアとなる¹⁾。無症状で、これらの変化を経験するHBVキャリアが多く、「成人期になって就職し、会社健診ではじめてHBs抗原陽性を指摘された」と初診される方がすでにHBeセロコンバージョンを起こしていたというケースも少なくない。

しかし残りのHBVキャリアは、すんなりとHBe抗体陽性無症候性キャリアには落ち着かず、成人期に発症した肝炎が遷延し、肝硬変・肝がんに進展する。

このようにHBVキャリアは、①慢性肝炎から肝硬変、肝細胞がんへと進展するケースと、②臨床的治癒とされているHBe抗体陽性無症候性キャリアに向かうケース、とに大別されるが、途中さまざまな病態が存在する。これらHBVキャリア個々人が現在どの病期にいるのか、発がんリスクはどの程度なのか、積極的な治療の必要性はあるのか、を正確に把握する必要がある。そのため著者らはHBVキャリアのステージ分類を提唱し²⁾、診断の一助としている。

HBV キャリアのステージ分類

1995年11月～2004年3月に当院を初診したHBVキャリア207例を対象にHBVキャリアを8つのステージに分類した(表1)。対象の性別は男性138例、女性69例で、平均年齢はそれぞれ44.3±13.4歳、42.8±15.6歳であった。

- ・HBステージ「0」: HBs抗原陽性, HBe抗原陽性, ALT正常値持続のいわゆる無症候性キャリアの状態。後述のステージ「IV」の無症候性キャリアと区別するため, HBe抗原陽性無症候性キャリアと呼ぶことが多い。
- ・HBステージ「I」: HBs抗原陽性, HBe抗原陽性, ALT異常値(持続正常以外)でHBV-DNA量が $10^{7.6}$ copies/mL以上の高ウイルス群, 若年例(男性: 30歳未満, 女性:

35歳未満)をステージ「Ia」, 高年例(男性: 30歳以上, 女性: 35歳以上)をステージ「Ib」とする。

- ・HBステージ「II」: HBs抗原陽性, HBe抗原陽性, ALT異常値(持続正常以外)でHBV-DNA量が $10^{7.6}$ copies/mL未満の低ウイルス群, 若年例をステージ「IIa」, 高年例をステージ「IIb」とする。
- ・HBステージ「III」: HBs抗原陽性, HBe抗原陰性, HBV-DNA量が 10^5 copies/mL以上のプレコア変異株の増殖が持続していると考えられる群である。
- ・HBステージ「IV」: HBs抗原陽性, HBe抗原陰性, HBV-DNA量が 10^5 copies/mL未満のいわゆる臨床的治癒の状態である。
- ・HBステージ「V」: HBVキャリア(HBs抗原陽性の時期が確認されている例)でHBs抗原が消失した状態である。

表1 HBV キャリアのステージ分類

HBステージ	0	I	II	III	IV	V
HBsAg	+	+	+	+	+	-**
HBeAg	+	+	+	-	-	-
HBV-DNA (copies/mL)	不問	$10^{7.6} \leq$	$10^{7.6} >$	$10^5 \leq$	$10^5 >$	不問
ALT	持続正常	持続正常以外	持続正常以外	不問	不問	不問
年齢	不問	若年/高年* (Ia/Ib)	若年/高年* (IIa/IIb)	不問	不問	不問
発がんリスク	きわめて小	小/大	小/きわめて大	きわめて大	きわめて小	きわめて小

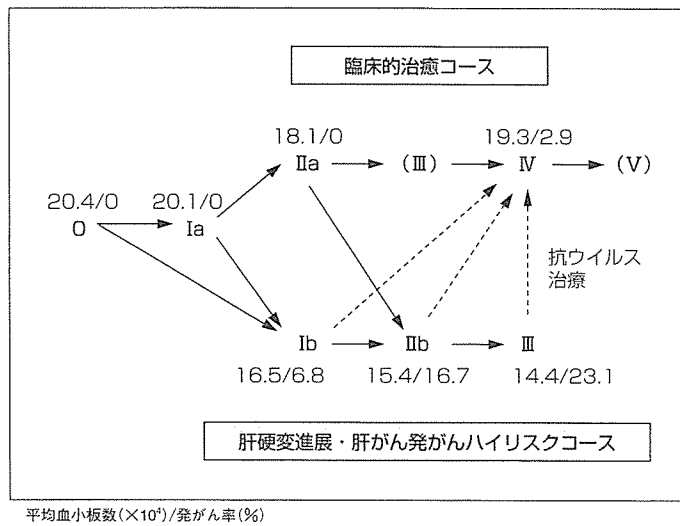
*若年: 男性 30歳未満, 女性 35歳未満, 高年: 男性 30歳以上, 女性 35歳以上 **HBsAg(+)の時期が確認されていること

表2 各HBステージの背景因子と発がん率

HBステージ	0	Ia	Ib	IIa	IIb	III	IV
例数(%)	9(4.3)	23(11.1)	44(21.3)	10(4.8)	31(15.0)	49(23.7)	41(19.8)
性別(男性/女性)	3/6	16/7	32/12	4/6	24/7	38/11**	21/20**
平均年齢(歳)	34.4±9.1	25.5±3.4	44.8±11.0	24.0±2.5	48.5±9.8	53.1±9.7**	45.6±15.7**
ALT(IU/L)	17.7±4.4	129.0±101.4	193.6±204.2	105.6±80.3	130.5±194.2	117.2±112.3***	41.0±39.7***
血小板数($\times 10^4$)	20.4±4.2	20.1±3.6	16.5±6.2	18.1±4.3	15.4±7.9	14.4±5.9***	19.3±7.5***
初診時発がん(-/+)	9/0	23/0	44/0	9/1	24/6	39/10	35/6
初診後発がん例	0	0	3	0	4	9	1
発がん率(%)	0	0	6.8	0	16.7	23.1*	2.9*

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

図1 HBV キャリアの経過(臨床的治癒コースと肝硬変進展・肝がん発がんハイリスクコース)



各ステージの例数, 性別, 平均年齢, ALT 値, 血小板数および発がん率は表2 のとおりである。HBe 抗原陰性期のステージⅢとステージⅣを比較すると, 平均年齢はステージⅣが有意($p < 0.01$)に若年齢であり, 性別は女性が有意($p < 0.01$)にステージⅢで少数であった。また ALT 値はステージⅣが有意($p < 0.001$)に低値であった。ステージⅢとステージⅣは, ステージⅢからステージⅣへと移行するという時間的経過の差ではなくて, 病態の異なる集団と考えられる。

HBV キャリアの大多数が歩む臨床的治癒の状態へのコースはステージⅠa からステージⅡa となり, その後短期間ステージⅢを経由したのち速やかにステージⅣに移行するものとする(図1)。そしてステージⅣが長期間続いたのち HBs 抗原が消失し, ステージⅤとなる。このステージⅡa(HBe 抗原陽性では大半が HBe 抗体陰性)からステージⅢ(HBe 抗原陰性では多くが HBe 抗体陽性)への移行が若年期に起こると, 予後良好のサインとされ, HBe 抗原/抗体系の推移より HBe セロコン

バージョンと呼ぶ。

一方, 肝硬変進展・肝がん発がんハイリスク群はステージⅠa からステージⅠb, ステージⅡb と進行し, HBe 抗原が陰性化してステージⅢまでは到達するが HBV の増殖は持続し, ステージⅣに至ることはない。

臨床的治癒コースの各ステージにおける初診時の血小板数と発がんリスクは, ステージ0, Ⅰa, Ⅱa およびⅣでそれぞれ 20.4 万/0%, 20.1 万/0%, 18.1 万/0% および 19.3 万/2.9% とほとんど変化を認めないが, 肝硬変進展・肝がん発がんハイリスクコースにあたるステージⅠb, Ⅱb およびⅢではそれぞれ 16.5 万/6.8%, 15.4 万/16.7% および 14.4 万/23.1% とステージの進行に従っての血小板数の低下と発がん率の増加が認められ, ステージⅠb, Ⅱb およびⅢのキャリアに対する抗ウイルス治療の必要性が強く示唆される。すなわち, 治療によって肝がん発がんコースを歩む HBV キャリアの経過を修飾し, 臨床的治癒コースに方向転換させるのである。

HB ステージ分類と 抗ウイルス治療の必要性

ステージ Ia は、ステージ 0 の無症候性キャリアが肝炎期に移行した際の高ウイルスのステージであり、すべての HBV キャリアが一度は通過するステージである。発がんリスクがきわめてまれで通常は抗ウイルス治療の必要はない。しかし、組織学的に線維化ステージが F2 以上に進行している例は早期に肝硬変に進展する可能性があり、抗ウイルス治療の適応と考えられる。

ALT 値が高値を持続する例は通常 HBV-DNA 量が減少しステージ IIa となるが、ステージ IIa からは若年発症の B 型肝炎がん例があり、ALT 値持続高値例は抗ウイルス治療の適応となる。Ia, IIa とも薬剤としては若年で免疫応答が良好であるのでインターフェロン (IFN) が第 1 選択となると考える。自然経過において 10 歳代後半～30 歳の HBe セロコンバージョンは年間 5～10%とされるが、6 ヶ月間のインターフェロン治療では 40～50%となる³⁾。わが国ではまだ認可されていないが、将来的にはペグインターフェロン (PEG-IFN) が用いられることになる。

ステージ Ib は若年齢を過ぎても HBV-DNA 量の高値が持続する群で、発がんリスクはステージ IIb より低頻度であるがリスク大で、エンテカビルをはじめとする核酸アナログによる抗ウイルス治療の必要がある。ステージ IIb は発がんリスクがきわめて大で抗ウイルス治療の絶対適応である。詳しくは、治療ガイドラインの稿を参照されたい。

ステージ III の発がん数は全ステージ中で最大で ALT 値の正異に関係なく発がん例がみられる。受診キャリア中の頻度も最大で、全例に対して治療が必要かどうかは今後の検討課題と考えられるが、少なくとも ALT 値異常のと

くに男性例は絶対適応である。

ステージ IV はいわゆる臨床的治癒といわれる病態で、抗ウイルス治療の最終目標である。まれに発がん例を認めるが、治療の対象にはならない。ステージ V も非 B 非 C 型肝炎がんにおけるオカルト B 型肝炎がんの問題も残るが抗ウイルス治療の対象にはならないと考える。

以上を十分理解したうえで、表題の質問に答えられるようにしたいものである。

まだある B 型肝炎診療の むずかしさ

免疫寛容の状態である HBe 抗原陽性無症候性キャリアを定期的にフォローアップする必要性は原則的にない。しかし、いつ急性発症するかわからないという問題点をかかえる。また B 型肝炎の経過で AST/ALT 値が落ち着いていたと安心していたら、突然重症化したという症例を経験する。厚生労働省研究班の報告によると 1998～2002 年に発症した劇症肝炎・遅発性肝不全 604 例中、HBV キャリア例が急性発症、acute on chronic をあわせて 83 例存在し、救命率が 22.4%であった⁴⁾。核酸アナログの導入によって救命率の改善はみられるものの、B 型肝炎診療のむずかしさを実感する数字である。

また HBV-DNA は感染肝細胞の染色体 DNA に組み込まれることが知られている⁵⁾。肝病変の進展していない若年者の HBV キャリアに肝細胞がんが発生することがまれに認められるが、この染色体 DNA への組み込みが関与していると思われる⁶⁾。偶然、HBV-DNA が組み込まれた先が発がんに関与する部位であったり、組み込みによって染色体 DNA が不安定になったりしたためと思われる。通常、このような染色体の異常は修復されたり、アポトーシスによって排除されるが、まれにそ

ういった防御機構をすりぬけて若年発がんが起るものと考えられる。

このように、たとえ治療の必要がなくてもHBVキャリアの経過観察は専門的な知識が必要とされる。

おわりに

B型肝がん発がん抑止のためには、HBVキャリアがどの病期にいるかを診断することが肝要である。当科が提唱したこのHBステージ分類はその診断に有用と考える。治療適応例には早期に適切な抗ウイルス治療を開始し、

肝病変の進展や肝発がん例を1名でも減少させたいと考えている。

文 献

- 1) 日本肝臓学会編：慢性肝炎の治療ガイド2006，文光堂
- 2) 加藤道夫，伊与田賢也，結城暢一ほか：HBマーカーと発癌リスクよりみたHBVキャリアのステージ分類—適切な抗ウイルス治療の選択に向けて—。肝臓，45：581-588，2004
- 3) 日本肝臓学会企画広報委員会編：慢性肝炎診療マニュアル，医学書院，2001
- 4) 持田 智，藤原研司：HBVキャリアからの重症化，劇症化に対する治療。肝臓，45：402-406，2004
- 5) Nagaya T, Nakamura T, Tokino T et al: The mode of hepatitis B virus DNA integration in chromosomes of human hepatocellular carcinoma. Genes Dev, 1: 773-782, 1987
- 6) Sezaki H, Kobayashi M, Hosaka T et al: Hepatocellular carcinoma in noncirrhotic young adult patients with chronic hepatitis B viral infection. J Gastroenterol, 39: 550-556, 2004



ELSEVIER

CLINICAL RESEARCH STUDY

Long-Term Outcome after Hepatitis B Surface Antigen Seroclearance in Patients with Chronic Hepatitis B

Yasuji Arase, MD,^a Kenji Ikeda, MD,^a Fumitaka Suzuki, MD,^a Yoshiyuki Suzuki, MD,^a Satoshi Saitoh, MD,^a Masahiro Kobayashi, MD,^a Norio Akuta, MD,^a Takashi Someya, MD,^a Tetsuya Hosaka, MD,^a Hitomi Sezaki, MD,^a Mariko Kobayashi,^b Hiromitsu Kumada, MD^a

^aDepartment of Gastroenterology and ^bHepatic Research Unit, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan.

ABSTRACT:

PURPOSE: The aim of this study was to elucidate the long-term outcome after hepatitis B surface antigen (HBsAg) seroclearance in a large number of Japanese patients.

METHODS: We studied the biochemical, virologic, histologic, and prolonged prognoses of 231 Japanese patients with HBsAg seroclearance (median follow-up, 6.5 years). Serum alanine aminotransferase, serum hepatitis B virus (HBV) markers, liver histology, and clinical aspects were monitored. HBV-DNA levels were measured with the qualitative polymerase chain reaction assay. The mean age of patients with HBsAg seroclearance was 52 years.

RESULTS: After HBsAg seroclearance, 203 patients (87.9%) had normal alanine aminotransferase levels 1 year after HBsAg seroclearance. HBV-DNA showed positive results in 4 patients (1.7%) 1 year after HBsAg seroclearance. Thirteen patients were examined for histologic changes of the liver after HBsAg seroclearance. All patients showed marked improvement of necroinflammation of the liver, but only 2 of the 13 patients showed no liver fibrosis. Liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma did not develop in any of the 164 patients without evidence of liver cirrhosis at the time of HBsAg seroclearance. Hepatocellular carcinoma developed in 2 of the 67 patients with liver cirrhosis at the time of HBsAg seroclearance. During the observation period, 15 patients died. However, the cause of death of these 15 patients was not related to liver disease, such as hepatocellular carcinoma, decompensated liver cirrhosis, and rupture of esophageal varices.

CONCLUSION: Our results suggest that HBsAg seroclearance confers favorable long-term outcomes in patients without hepatocellular carcinoma or decompensated liver cirrhosis at the time of HBsAg seroclearance © 2006 Elsevier Inc. All rights reserved.

KEYWORDS: Chronic hepatitis B; HBV-DNA; Seroclearance of hepatitis B surface antigen

Chronic hepatitis B virus (HBV) is a serious liver disease with significant mortality. In patients with chronic HBV infection, persistent viral replication is associated with ongoing necroinflammation in the liver and progressive liver damage.¹⁻³ Yang et al⁴ reported that the relative risk

of hepatocellular carcinoma was 9.6 among men who were positive for HBsAg alone and 60.2 among men who were positive for hepatitis B surface antigen (HBsAg) and hepatitis B e antigen (HBeAg), compared with men who were negative for both. Epidemiologic studies have shown that positivity for HBsAg is one of the most important risk factors for hepatocellular carcinoma. However, in patients with HBeAg seroclearance and marked reduction of serum HBV-DNA, the prognosis of the disease is generally improved.⁵⁻⁷ Therefore, marked reduction of HBV replication can possibly prevent hepatocellular carcinoma development. Moreover, HBsAg

The present work was supported in part by grants-in-aid from Okinaka Memorial Institute for Medical Research and Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare.

Requests for reprints should be addressed to Yasuji Arase, MD, Department of Gastroenterology, Toranomon Hospital, 2-2-2 Toranomon, Minato-ku, Tokyo, 105-8470, Japan.

E-mail address: es9y-ars@asahi-net.or.jp

seroclearance has been associated with a good prognosis, including liver histology and liver function improvement and even prolonged survival.⁸⁻¹⁰

However, spontaneous remissions occur in a small proportion of patients during the natural history of chronic HBV infections. Seroclearance of HBsAg in patients with chronic HBV infection is unusual (0.4%-2% per year in white patients¹¹⁻¹³ and 0.1%-0.8% per year in Chinese patients⁹). Thus, until now, few studies have dealt with prognosis in Japanese patients with seroclearance of HBsAg.

A few previous studies have had conflicting results, with some suggesting that adverse complications are not rare in patients with HBsAg clearance,^{14,15} and others suggesting that spontaneous HBsAg seroclearance is excellent.¹⁶ These discrepancies might depend on concurrent hepatitis infection, age, and other factors. The present study excluded patients with concurrent hepatitis virus infection. Moreover, the main focus of this article is the survival time of patients with HBsAg seroclearance. Thus, we performed this study to elucidate the long-term outcome after HBsAg seroclearance in a large number of Japanese patients.

MATERIALS AND METHODS

Patients

From 1972 to 2002, a total of 5055 chronic HBsAg carriers, who were known to be seropositive for HBsAg for at least 6 months, were studied at Toranomon Hospital in Tokyo, Japan. After a mean follow-up period of 4 years (range 0.5-30 years), 231 patients were noted to have delayed HBsAg seroclearance, which is defined as persistent absence of HBsAg antigenemia by radioimmunoassay for at least 1 year and until the last examination. We excluded from the study all patients with: concurrent hepatitis C virus and hepatitis D virus; a history of alcohol abuse or autoimmune liver disease; clinical evidence of hepatocellular carcinoma at entry into the study on the basis of ultrasonography, alpha-fetoprotein levels (<200 ng/mL), and/or histology; or history or clinical evidence of complications of decompensated cirrhosis at enrollment (ie, ascites, encephalopathy, or icterus).

A total of 156 of 231 patients had spontaneous seroclearance of HBsAg; 46 patients had been given interferon monotherapy for 1 to 90 months; 14 patients had

been given steroid withdrawal monotherapy; and 12 patients had been treated with both steroids and interferon. The remaining 3 patients had been given 100 mg of lamivudine daily for more than 1 year. The total median dose of interferon monotherapy was 336 MU (range 168-1890 MU). The patients treated with steroids were generally given prednisolone for 4 weeks, given in a single dose of 40 mg/day for 1 week, 30 mg/day for 1 week, 20 mg/day for 1 week, and then 10 mg/day for 1 week until it was abruptly withdrawn (total dose 700 mg). A total of 231 patients were followed up for more than 1 year after HBsAg seroclearance.

Methods

The time of entry into the study was defined as the time of serum HBsAg clearance as measured by radioimmunoassay. After HBsAg seroclearance, patients were followed up every 3 or 6 months or more frequently when their levels of alanine aminotransferase and α -fetoprotein were elevated. Follow-up studies included clinical, biochemical, and virologic aspects, and hepatocellular carcinoma screening with ultrasonography and alpha-fetoprotein. Biochemical tests were measured using routine automated techniques and performed in the clinical pathology laboratories of Toranomon Hospital. HBsAg, anti-HBs, and antibody to hepatitis D virus were

CLINICAL SIGNIFICANCE

- HBsAg seroclearance confers favorable long-term outcomes in patients without hepatocellular carcinoma or decompensated liver cirrhosis at the time of HBsAg seroclearance.
- Patients with liver cirrhosis at the time of HBsAg seroclearance should be closely monitored for predictable complications such as hepatocellular carcinoma.
- Some patients had a trace of hepatitis B virus DNA at the fifth and/or tenth year after seroclearance of HBsAg and were followed on with the administration of steroids and/or immunosuppressive agents.

Table 1 Characteristics of subjects at the seroclearance of HBsAg

Characteristic	
N	231
Sex (male/female)	186/45
Age (years)	51 (23-66)
Body weight (kg)	67.5 (46.9-82.4)
HBV genotype (A/B/C/D/F)	5/23/118/2/1
US (non-LC/LC)	164/67
Total protein (g/dl)	7.5 (6.5-9.3)
Albumin (g/dl)	4.2 (3.1-5.1)
Total bilirubin (g/dl)	0.7 (0.1-2.0)
AST (IU/L)	21 (10-219)
ALT (IU/L)	19 (6-946)
Hb (g/dl)	15.2 (12.0-17.4)
Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	16.8 (8.4-32.5)
Follow-up period after disappearance of HBs antigen (year)	6.5 (1-23.6)

Data are number of patients or median (range)

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; Hb = hemoglobin; US = ultrasonography

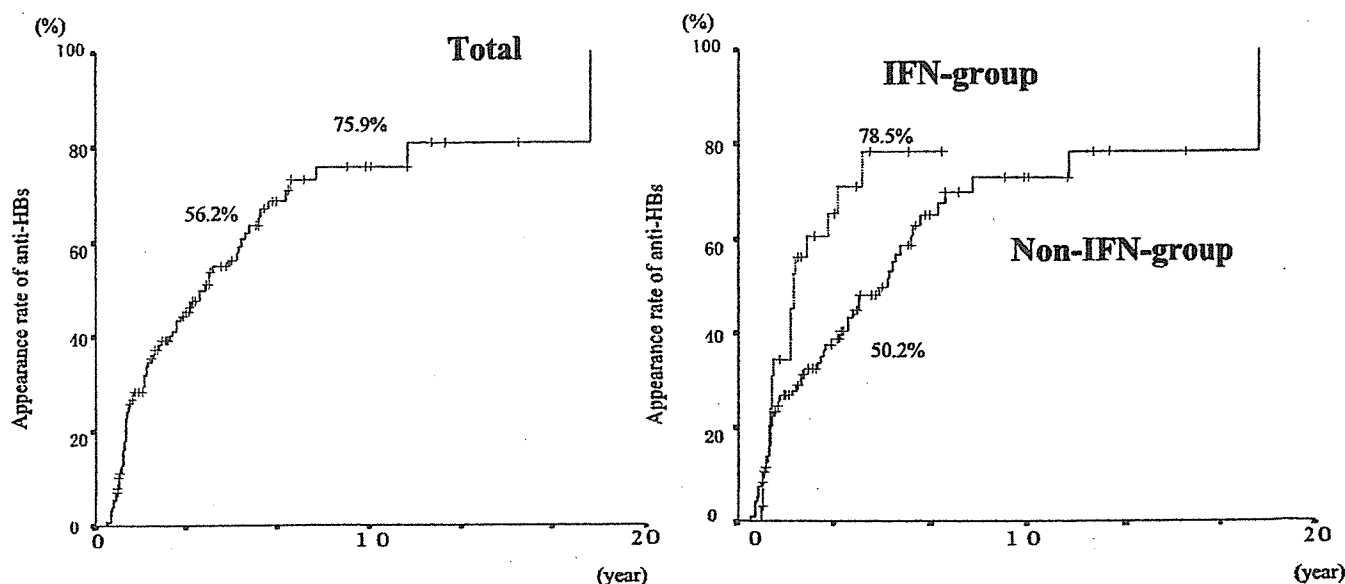


Figure 1 Cumulative appearance rate of the antibody to hepatitis B surface antigen (HBsAg) after seroclearance of HBsAg. IFN = interferon.

all assayed with commercially available radioimmunoassay kits. Antibody against HCV was detected with a third-generation enzyme-linked immunoassay (Ortho Diagnostic Japan, Tokyo, Japan). HBV genotype was determined with a previously reported method.¹⁷

Serum HBV-DNA level was measured with a commercially available quantitative polymerase chain reaction assay (Amplicor HBV, monitor, Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Germany)¹⁸ 1 year after seroclearance of serum HBsAg. The sensitivity of HBV-DNA according to the manufacturer is approximately 400 copies/mL in quantitative polymerase chain reaction. Serum samples were conserved at -80° until use.

Status of liver cirrhosis was determined on the basis of liver biopsy and/or ultrasonographic findings. Ultrasonography was performed with a high-resolution, real-time scanner (model SSD-2000; Aloka Co., Ltd, Tokyo, Japan; Logic

700 MR; GE-Yokokawa Medical Systems, Tokyo, Japan). The diagnosis of liver cirrhosis was defined as having a score of more than 8 in an ultrasonographic scoring system based on liver surface, liver parenchyma, hepatic vessel, and spleen size, as reported by Lin et al.¹⁹

The diagnostic accuracy of ultrasonography for liver cirrhosis was at least 80%. This study was approved by the institutional review board of our hospital. The physicians in charge explained the purpose and method of this clinical trial to each patient, who gave their informed consent for participation.

Liver Histology and Ultrasonographic Findings

Liver biopsy specimens were obtained percutaneously or by peritoneoscopy using a modified Vim Silverman needle with an internal diameter of 2 mm (Tohoku University style, Kakinuma Factory, Tokyo, Japan), fixed in

Table 2 Predictive factors for appearance of anti-HBsAg

Factor	Category	Odds ratio	95% CI	P value
Interferon therapy	(-)/(+)	1/1.90	1.13-3.21	.016
Prednisolone withdrawal therapy	(-)/(+)	1/2.25	1.07-4.72	.032
Age (years)	<60/ \geq 60	1/0.500	0.248-1.01	.052
Total protein (g/dl)	<8/ \geq 8	1/1.84	0.90-3.76	.096
US	Non-LC/LC	1/0.71	0.430-1.16	.167
HBV-genotype	B/C	1/1.63	0.58-4.55	.350
Sex	Male/Female	1/1.34	0.72-2.50	.355
AST (IU/L)	\geq 38/<38	1/1.59	0.57-4.43	.375
Platelet ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	\leq 20/ $>$ 20	1/1.20	0.700-2.06	.504
ALT (IU/L)	\geq 50/<50	1/1.28	0.46-3.55	.634

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; CI = confidence interval; Hb = hemoglobin; HCV = hepatitis C virus; US = ultrasonographic findings; LC = liver cirrhosis; HBV = hepatitis B virus.

Table 3 Histological features of the 13 patients with HBsAg seroclearance

Patients	Age of HBsAg clearance, y	Histologic activity index before HBsAg clearance*					Histologic activity index after HBsAg clearance*				
		Periportal bridging necrosis	Intrahepatic degeneration and focal necrosis	Portal inflammation	Fibrosis	Interval-1, mo	Interval-2, mo	Periportal bridging necrosis	Intrahepatic degeneration and focal necrosis	Portal inflammation	Fibrosis
1	24	3	3	1	1	16.0	12.1	0	0	0	0
2	29	3	3	3	3	72.5	43.1	0	0	0	3
3	36	3	3	3	3	105.4	52.8	0	0	0	2
4	40	5	3	4	3	47.3	12.0	0	0	0	1
5	42	4	3	4	2	101.6	2.3	1	1	1	1
6	42	3	3	3	2	87.5	12.1	0	0	1	2
7	45	5	4	3	3	183.0	34.5	0	0	1	1
8	46	3	3	1	3	180.2	36.5	0	0	1	2
9	48	3	3	3	4	204.0	69.8	0	0	0	4
10	59	5	4	4	3	207.7	2.3	0	1	1	0
11	61	4	3	4	3	72.1	8.9	0	1	1	1
12	61	3	3	1	4	124.1	18.9	0	0	0	2
13	61	3	3	3	2	98.6	40.0	0	0	1	2

*Histologic activity index score: 0-10 for periportal bridging necrosis and 0-4 for intrahepatic degeneration and focal necrosis, portal inflammation, and fibrosis.
 †Interval-1: Interval between first biopsy before HBsAg clearance and last biopsy after HBsAg clearance. Interval-2: Interval between HBsAg clearance and last biopsy after HBsAg clearance.

10% formalin, and stained with hematoxylin-eosin, Masson's trichrome, silver impregnation, and periodic acid-Schiff after diastase digestion. The size of specimens for examination was more than 6 portal areas. Histopathologic interpretations of these 3- to 4- μ m-thick sections were made independently by experienced liver pathologists (YA and HK) who had no clinical information or knowledge of chronologic order of the biopsies in each pair. The biopsy specimens were scored according to the system of Knodell et al.²⁰

Patient Follow-Up

Clinical evaluation and biochemical and hematologic tests were performed at 2- to 6-month intervals. Thirty patients were lost to follow-up. Because the appearance of hepatocellular carcinoma was not identified in these 30 patients, they were considered as censored data in statistical analysis.²¹ Hepatocellular carcinoma was diagnosed by histology or the typical hypervascular characteristics observed on angiography, in addition to certain features of computed tomography and ultrasonography.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed with Fisher's exact test, Kaplan-Meier estimate, log-rank test, and a Cox proportional hazard model where appropriate. P values less than .05 were considered statistically significant. The SPSS software package (SPSS Inc., Chicago, Ill) was used to perform statistical analysis.

RESULTS

Changes of Liver Biochemistry After HBsAg Seroclearance

Table 1 shows the characteristics of the 231 patients who had seroclearance of HBsAg. These patients were classified into a liver cirrhosis group or a non-liver cirrhosis group by ultrasonographic findings. A total of 67 patients showed a finding of liver cirrhosis. Histologic evidence of liver cirrhosis before HBsAg seroclearance was seen in 47 patients.

The alanine aminotransferase test showed that 203 of 231 patients (87.9%) had normal alanine aminotransferase levels 1 year after seroclearance of HBsAg. Twenty-eight patients had elevated alanine aminotransferase levels (18 with fatty infiltration of liver, 3 with alcohol abuse, and 8 with unknown origin).

Changes of HBV Marker after HBsAg Seroclearance

The cumulative appearance of anti-HBs is shown in Figure 1. A Cox proportional hazards model was used to analyze the factors contributing to the appearance of anti-HBs (Table 2). The patients treated with interferon showed the high cumulative appearance of anti-HBs by

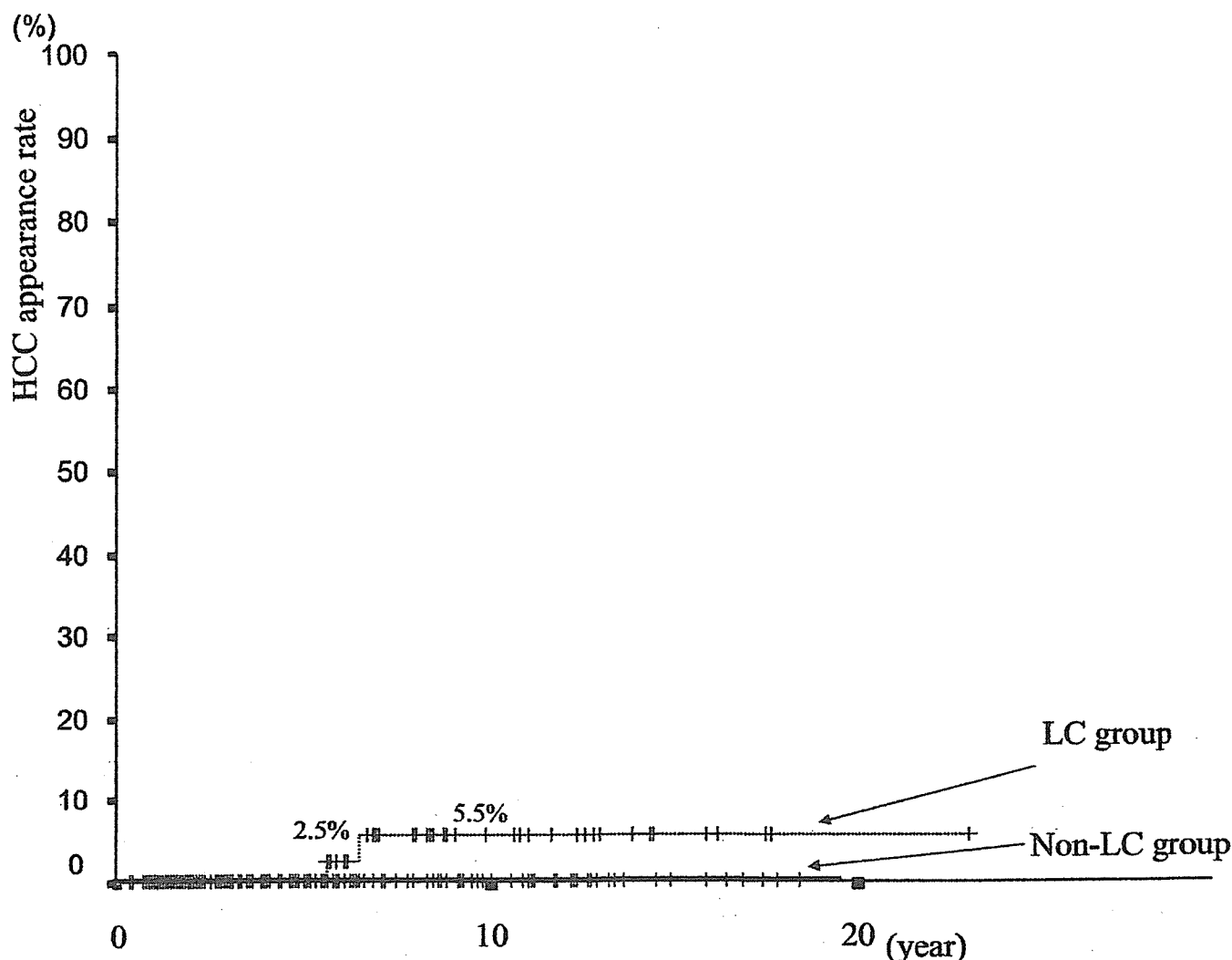


Figure 2 Hepatocellular carcinoma (HCC) appearance rate after seroclearance of HBsAg. LC = liver cirrhosis.

log-rank test. Anti-HBs became detectable in 50.2% of patients with spontaneous seroclearance of HBsAg and in 78.5% of patients treated with interferon at the fifth year after HBsAg seroclearance.

Next, we examined serum HBV-DNA level with the qualitative polymerase chain reaction assay (Amplicor HBV monitor). HBV-DNA showed positive results in 1.7% (3/231) 1 year after seroclearance of HBsAg.

Table 4 Recent studies on the outcomes following HBsAg clearance

Source	Status at clearance	No. of cases	No. of HBV alone	Follow-up, mo	Mean age, y	Outcomes	
						Decompensated LC	HCC
Fattovich et al ¹⁴	LC	32	30*	55	44	6	1§
Huo et al ¹⁵	Non-LC	55	32*	23	54	6	1§
Chen et al ¹⁶	Non-LC	189	146*	65.4	43	0	2§
	LC	29	17*	50.8	54	4†	1§
Yuen et al ¹⁰	LC or non-LC	92	92	51.1	42.6	5	5
Present	Non-LC	167	167	61.1	51	0	0
	LC	67	67	74.1	52.5	0	2

LC = liver cirrhosis; HCC = hepatocellular carcinoma.
 *Remaining patients had concurrent virus of hepatitis C virus and/or HDV.
 †Two of 4 patients had concurrent virus.
 §These patients had concurrent virus.

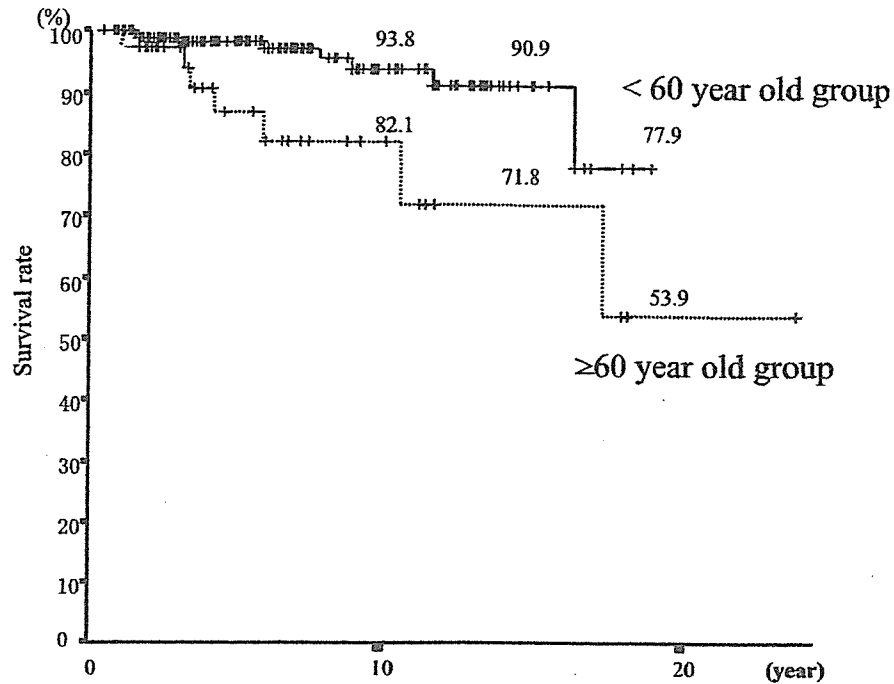


Figure 3 Survival based on difference of age after HBsAg seroclearance.

Histologic Changes of Liver after HBsAg Seroclearance

Thirteen patients with normal alanine aminotransferase levels after HBsAg seroclearance were examined for histologic changes of the liver before and after HBsAg seroclearance (Table 3). The median age of HBsAg seroclearance for the 13 patients with assessable liver biopsies was 45 years (range 24-61 years). The median interval between liver biopsies before and after HBsAg seroclearance was 101.6 months (range 16.0-207.7 months). Moreover, the median interval between HBsAg seroclearance and liver biopsies after HBsAg seroclearance was 18.9 months (range 2.3-69.8 months). The histologic changes of liver biopsies before and after HBsAg seroclearance are listed in Table 3. All patients showed marked improvement of necroinflammation of the liver, but only 2 of the 13 patients showed no liver fibrosis.

Cirrhosis-related Complications and Hepatocellular Carcinoma Appearance Rates

Liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma did not develop in any of the 164 patients without evidence of liver cirrhosis at the time of HBsAg seroclearance. Cumulative hepatocellular carcinoma appearance rates are shown in Figure 2 by the Kaplan-Meier method. Two patients with liver cirrhosis at the time of HBsAg seroclearance had an occurrence of hepatocellular carcinoma at 5 and 5.8 years after seroclearance of HBsAg. Cumulative hepatocellular carcinoma appearance rates were 2.5% in the 5th year and 5.5% in the 10th year in the liver cirrhosis group. Pathologic confirmation using fine-needle biopsy or surgically resected specimens showed hepatocellular carcinoma. On the other hand, none of the patients without liver cirrhosis had hepatocellular carcinoma. Table 4 shows recent studies on the outcomes after HBsAg sero-

Table 5 Predictive factors for death after HBsAg seroclearance

Factor	Category	Odds ratio	95% CI	P value
Age (years)	<60/≥60	1/3.42	1.24-9.45	.018
US	Non-LC/LC	1/2.12	0.80-6.12	.127
Sex	Female/Male	1/1.34	0.42-4.21	.620
Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	>20/≤20	1/1.33	0.357-4.97	.670
AST (IU/L)	≥38/<38	1/0.437	0.19-12.40	.680
Total protein (g/dl)	<8/≥8	1/0.657	0.082-5.26	.693
ALT (IU/L)	≥50/<50	1/0.420	0.19-12.18	.693
HBV-genotype	B/C	1/1.03	0.20-5.27	.971

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; CI = confidence interval; Hb = hemoglobin; HBV = hepatitis B virus; US = ultrasonography