

in both the 1H group and the non-1H group ($P < 0.01$ and $P < 0.01$, respectively). The SVR rate was almost the same between patients without a dose reduction of ribavirin and those with a dose reduction in both groups (1H, 24% vs. 26%; non-1H, 83% vs. 83%). Therefore, averting ribavirin discontinuance, even if its dose must be reduced, can lead to improvement of the SVR rate. This means that it is important to identify patients prone to develop severe anemia leading to ribavirin discontinuance while they are still in the early phase of treatment, and to consider ribavirin dose reduction before anemia progression.

CL/F relating to the plasma concentration of ribavirin at the end of 4 weeks after initiation of the combination therapy has been used as a predictive factor for the progression of anemia.¹⁶⁻¹⁸ In this study, the patients with a lower CL/F value, which is thought to be correlated with a high plasma concentration of ribavirin, showed a higher rate of discontinuance of ribavirin due to severe anemia than those with a higher CL/F value. This indicates that prediction of anemia progression using the CL/F is useful before the initiation of combination therapy. We analyzed predictive factors for discontinuance of ribavirin due to severe anemia using two CL/F categories, $CL/F < 10$ and $CL/F < 15$, taking into account that the mean CL/F was 13.01/h and the median was 11.91/h, and compared the usefulness of those categories with that of the "2 by 2" standard.

We focused on the early decline of the Hb concentration after the initiation of combination therapy. Monitoring of the Hb decline allowed clear assignment of the patients into three groups: patients without dose reduction of ribavirin, those with dose reduction, and those who discontinued ribavirin. At the end of 2 weeks, a significant relationship was already observed among the three groups. Therefore, we examined the relationship between the beginning of a progression to severe anemia and the decrease in the Hb concentration at the end of 2 weeks (ΔHb). Since a standard value of ΔHb for dose reduction of ribavirin must be established, we compared $\Delta Hb2.0$ with $\Delta Hb1.5$, and found that the specificity and accuracy of $\Delta Hb2.0$ as a predictive factor for the discontinuance of ribavirin due to severe anemia was higher than those of $\Delta Hb1.5$. We therefore adopted $\Delta Hb2.0$ at the end of 2 weeks from the start of treatment (the "2 by 2" standard) as the predictive factor for discontinuance of ribavirin due to severe anemia, because an early reduction of ribavirin should be limited to those patients with a higher specificity rate for the progression of anemia. Furthermore, $\Delta Hb2.0$ is easier to calculate.

In the multivariate logistic regression analysis, both the CL/F category and the "2 by 2" category were useful for all patients as independent predictive factors for discontinuing ribavirin due to severe anemia (Table 5).

Patients with lower CL/F ($CL/F < 10$ or $CL/F < 15$) and those who were "2 by 2" positive were significantly associated with the discontinuance of ribavirin due to severe anemia. Thus, the CL/F standard should be used as a predictive factor before combination therapy is begun, and the "2 by 2" standard should be used during the combination therapy. We also assessed which would be the more useful predictive factor for discontinuance of ribavirin due to severe anemia among older patients. Multivariate analysis showed that only the "2 by 2" standard was significantly related to the discontinuance of ribavirin due to severe anemia among older patients (Table 7B). Moreover, the "2 by 2" standard showed higher specificity (77%) and accuracy (72%) for the discontinuance of ribavirin due to severe anemia among older patients than either CL/F value (Table 9). The ribavirin dose of 200 mg should be reduced for aged patients whose Hb decreases over 2 g/dl from the start of combination therapy in order to avoid having to discontinue ribavirin administration altogether.

Hemolytic anemia has been reported to be induced by ribavirin administration, depending on the plasma ribavirin concentration¹⁵ and the fragile membrane of RBC in which ribavirin accumulates.²³ Furthermore, the plasma clearance of ribavirin has been reported to depend on renal function.^{24,25} The anemia associated with IFN and ribavirin therapy is a "mixed anemia," in which both hemolysis and bone marrow suppression occur simultaneously. In this study, many patients, especially older ones, had to discontinue ribavirin due to severe anemia, as previously reported.²⁶ A major reason for this was thought to be the tendency of the plasma concentration of ribavirin to rise due to lower renal function and impaired hematogenous function as the anemia progressed. In predicting the discontinuance of ribavirin due to severe anemia using the CL/F category, the lower CL/F implies that older patients and patients with low renal function are high-risk groups. However, CL/F does not account for the fragile membrane of RBC or the hematogenous function. Therefore, the CL/F standard cannot be a good marker for individual patients, because CL/F does not reflect in vivo phenomena triggered by ribavirin. CL/F is related simply to the plasma concentration of ribavirin at the end of 4 weeks after the initiation of combination therapy. On the other hand, the "2 by 2" standard can be useful as a predictive factor of ribavirin discontinuance forces by severe anemia for all patients, including older patients. It indicates that the "2 by 2" standard reflects plural factors, such as the occurrence of hemolysis and hematogenous functions. We suggest that the "2 by 2" standard is more useful than the CL/F category as a predictive factor for discontinuance of ribavirin due to severe anemia, especially among older patients.

In conclusion, it is important to monitor the early decline of the Hb concentration after initiation of combination therapy and to reduce the dose of ribavirin at the end of 2 weeks based on the magnitude of the Hb decline. An early reduction of ribavirin before progression to severe anemia can reduce the number of patients who are destined to discontinue ribavirin therapy. This should help improve the patients' quality of life by preventing the progression to severe anemia. Further prospective study is necessary to evaluate the antiviral outcome by ITT analysis using early reduction of ribavirin based on the "2 by 2" standard.

Acknowledgments. Other institutions and participants in the Osaka Liver Disease Study Group (Digestive Disease Study Group of Osaka Renaissance) were the National Hospital Organization Osaka National Hospital, Y. Izumi; Osaka Rousai Hospital, K. Noda and M. Satoh; Osaka Kouseinenkin Hospital, M. Kurokawa; Kansai Rousai Hospital, M. Yamamoto; Osaka General Medical Center, T. Inoue; National Hospital Organization Osaka Minami Medical Center, Y. Inoue and M. Shigekawa; Osaka Police Hospital, J. Kondo; Kaizuka City Hospital, O. Nishiyama; and Osaka University Graduate School of Medicine, S. Shinzaki, I. Itose, S. Egawa, and T. Nishida.

This work was supported by a Grants-in-Aid for Research on Hepatitis and BSE from Health, Labour and Welfare Ministry of Japan, and for Scientific Research from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan.

References

- Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001;345:41–52.
- Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997; 349:825–32.
- Hamada H, Yatsushashi H, Yano K, Daikoku M, Arisawa K, Inoue O, et al. Impact of aging on the development of hepatocellular carcinoma in patients with posttransfusion chronic hepatitis C. *Cancer* 2002;95:331–9.
- Hiramatsu N, Hayashi N, Kasahara A, Hagiwara H, Takehara T, Haruna Y, et al. Improvement of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients treated with natural interferon alpha. *J Hepatol* 1995; 22:135–42.
- Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, Takayanagi M, Yoshioka K, Kakumu S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. Osaka Liver Disease Study Group. *Hepatology* 1998; 27:1394–402.
- Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 1998;352:1426–32.
- McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998;339: 1485–92.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358: 958–65.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL Jr, et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975–82.
- Hiramatsu N, Kasahara A, Nakanishi F, Toyama T, Tsujii M, Tsuji S, et al. The significance of interferon and ribavirin combination therapy followed by interferon monotherapy for patients with chronic hepatitis C in Japan. *Hepatology* 2004;29:142–7.
- Bodenheimer HC Jr, Lindsay KL, Davis GL, Lewis JH, Thung SN, Seeff LB. Tolerance and efficacy of oral ribavirin treatment of chronic hepatitis C: a multicenter trial. *Hepatology* 1997;26:473–7.
- De Franceschi L, Fattovich G, Turrini F, Ayi K, Brugnara C, Manzato F, et al. Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: role of membrane oxidative damage. *Hepatology* 2000;31:997–1004.
- Van Vlierbergh H, Delanghe JR, De Vos M, Leroux-Roel G. Factors influencing ribavirin-induced hemolysis. *J Hepatol* 2001;34:911–6.
- Tappero G, Ballare M, Farina M, Negro F. Severe anemia following combined alpha-interferon/ribavirin therapy of chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1998;29:1033–4.
- Lindahl K, Schvarcz R, Bruchfeld A, Stahle L. Evidence that plasma concentration rather than dose per kilogram body weight predicts ribavirin-induced anaemia. *J Viral Hepat* 2004;11: 84–7.
- Jen JF, Glue P, Gupta S, Zambas D, Hajian G. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Ther Drug Monit* 2000;22: 555–65.
- Kamar N, Chatelut E, Manolis E, Lafont T, Izopet J, Rostaing L. Ribavirin pharmacokinetics in renal and liver transplant patients: evidence that it depends on renal function. *Am J Kidney Dis* 2004;43:140–6.
- Karino Y, Kato T, Arakawa T, Matsumoto S, Kuwata Y, Araiike J, et al. Total clearance (CL/F) of ribavirin is the factor most influencing the incidence of hemolytic anemia during IFN plus ribavirin therapy. *Hepatology* 2004;40(Suppl 1): 358.
- Rebetron® Combination Therapy containing Rebetol® (ribavirin, USP) Capsules and Intron® A (interferon alpha-2b, recombinant) Injection prescribing information. Schering Corporation, Kenilworth, NJ. January 2001.
- Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1:431–5.
- Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140: 346–55.
- Lindahl K, Stahle L, Bruchfeld A, Schvarcz R. High-dose ribavirin in combination with standard dose peginterferon for treatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41:275–9.
- Grattagliano I, Russmann S, Palmieri VO, Juni P, Bihl F, Portincasa P, et al. Low membrane protein sulfhydryls but not G6PD deficiency predict ribavirin-induced hemolysis in hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1248–55.
- Bruchfeld A, Lindahl K, Schvarcz R, Stahle L. Dosage of ribavirin in patients with hepatitis C should be based on renal function: a population pharmacokinetic analysis. *Ther Drug Monit* 2002;24: 701–8.

25. Maeda Y, Kiribayashi Y, Moriya T, Maruhashi A, Omoda K, Funakoshi S, et al. Dosage adjustment of ribavirin based on renal function in Japanese patients with chronic hepatitis C. *Ther Drug Monit* 2004;26:9-15.
26. Hiramatsu N, Oze T, Tsuda N, Kurashige N, Koga K, Toyama T, et al. Should aged patients with chronic hepatitis C be treated with interferon and ribavirin combination therapy? *Hepatol Res* 2006;35:185-9.

Case report

Squamous cell carcinoma as a rare entity of primary liver tumor with grave prognosis

Nobukazu Yuki^{a,*}, Yasuki Hijikata^a, Michio Kato^a,
Kunimitsu Kawahara^b, Kenichi Wakasa^c

^a Department of Gastroenterology, Osaka National Hospital, Hoenzaka 2-1-14, Chuo-ku, Osaka 540-0006, Japan

^b Department of Pathology, Osaka Prefectural Medical Center for Respiratory and Allergic Diseases,
Habikino 583-8588, Japan

^c Department of Pathology, Osaka City University Hospital, Osaka 545-8586, Japan

Received 15 February 2006; received in revised form 2 August 2006; accepted 3 August 2006
Available online 15 September 2006

Abstract

The development of primary squamous cell carcinoma (SCC) of the liver has only rarely been reported in association with pre-existing hepatic cysts and biliary tract diseases. This report describes an unusual case of SCC originating in a cirrhotic liver. A 63-year-old male alcoholic was incidentally found to have a 6-cm liver tumor which showed mixed echogenic by sonography and a low-density area with rim enhancement by computed tomography. Tumor biopsy led to a diagnosis of SCC with a sarcomatoid change. The tumor showed fatal rapid growth accompanied by abdominal pain. Transcatheter arterial embolization and chemotherapy were not effective, and the tumor increased to 13 cm in diameter over an 8-month period. A post-mortem search revealed no alternative primary tumor site other than liver. Review of the literature shows that abdominal pain is a chief symptom of primary liver SCC. Only three of the nine patients treated with hepatic resection survived without recurrence during 8 months to 4 years of follow-up. We propose that SCC with a grave prognosis should be considered as a rare entity of primary liver tumor even in cirrhotic patients.

© 2006 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Keywords: Liver cirrhosis; Liver tumor; Squamous cell carcinoma

1. Introduction

Squamous cell carcinoma (SCC) rarely arises from the liver. However, when it does occur, the prognosis can be worse than that of hepatocellular carcinoma, the most common primary liver tumor. Here, we describe an unusual case of SCC primarily arising from a cirrhotic liver. In this paper, we combine our experience with data obtained from the literature, and try to summarize this rare entity of primary liver tumor based on its clinical presentation, diagnostic findings and results of subsequent therapy.

2. Case report

2.1. Clinical features

The entire 8-month clinical course is shown in Fig. 1. A 63-year-old Japanese male with alcohol abuse (>80 g/day over 40 years) underwent a health checkup at a local hospital. He was asymptomatic, but abdominal sonography disclosed a cirrhotic liver with a 6-cm mixed echogenic tumor in segment 6. He had no confounding etiology of liver disease other than alcohol. He was negative for hepatitis B surface antigen and hepatitis C virus antibody, had no history of administration of hepatotoxic drugs and showed no evidence of autoimmune liver disease. Computed tomography confirmed the tumor as a low-density area showing rim enhancement after contrast injection. A needle biopsy demonstrated the possibility

* Corresponding author. Tel.: +81 6 6942 1331; fax: +81 6 6943 6467.
E-mail address: yuki@onh.go.jp (N. Yuki).

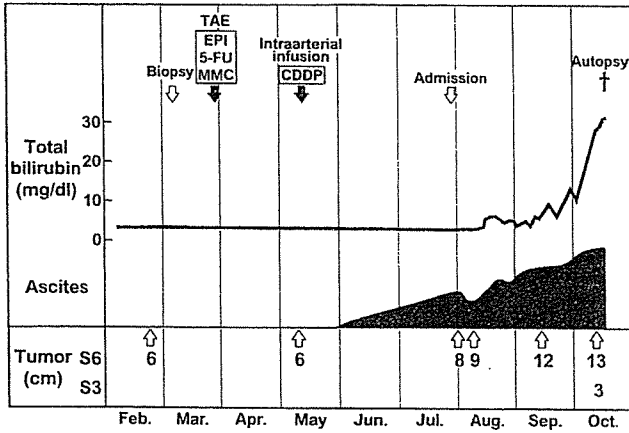


Fig. 1. Clinical course of a case with primary squamous cell carcinoma of the liver. The tumor showed no response to transcatheter arterial embolization (TAE) and chemotherapy resulting in fatal rapid growth.

of the tumor being SCC. A thorough search for a primary tumor was undertaken including chest radiography, computed tomography of the lungs, upper gastrointestinal endoscopy, colonoscopy, urological examination, magnetic resonance imaging of the brain and ear, nose and throat screening. No other tumor source was found. Hepatic angiography showed a 6-cm hypovascular mass in the lower part of the right liver lobe (Fig. 2). Epirubicin hydrochloride (EPI) 50 mg, fluorouracil (5-FU) 250 mg and mitomycin C (MMC) 4 mg were infused followed by transcatheter arterial embolization (TAE). Thereafter, the tumor was further treated by continuous transarterial infusion of cisplatin (CDDP) 100 mg over 90 min.

Five months after the initial diagnosis, the patient was referred to Osaka National Hospital, complaining of abdominal distension and vague right upper quadrant pain. He had an intermittent fever of up to 38.4 °C. Physical examination was significant for marked ascites and right upper quadrant tenderness. Abdominal sonography showed an 8-cm mixed echogenic liver tumor in segment 6 (Fig. 3). By computed tomography, the tumor appeared again as a low-density area showing rim enhancement (Fig. 4). Aspi-



Fig. 2. Hepatic angiography disclosed a 6-cm hypovascular mass in the lower part of the right liver lobe (arrows).

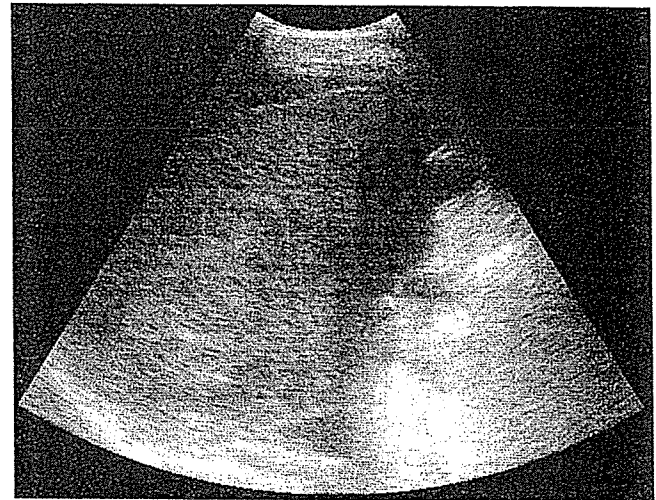


Fig. 3. On admission to our institution, abdominal sonography showed marked ascites and a cirrhotic liver with an 8-cm mixed echogenic tumor in segment 6.

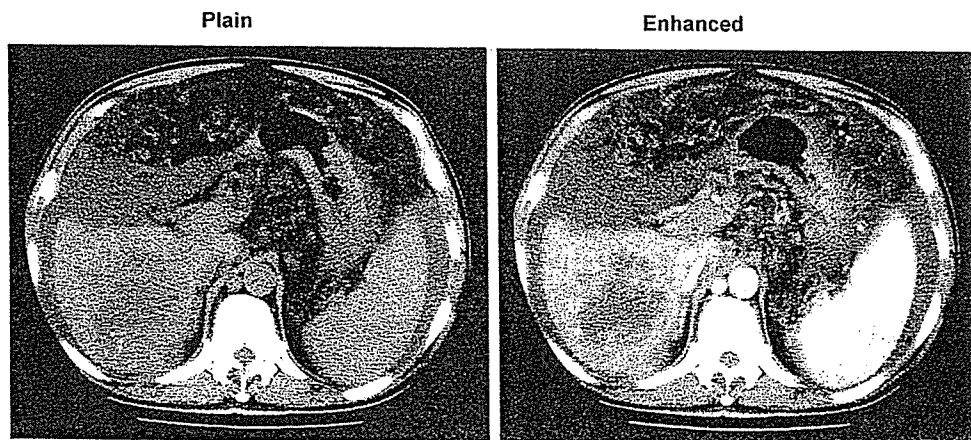


Fig. 4. By computed tomography, the liver tumor appeared as a low-density area showing rim enhancement after contrast injection.

rated ascites was clear in appearance and appeared transudate in nature. Cytology revealed no tumor cells, and bacteriology was negative. Laboratory tests showed anemia and hypoproteinemia, with a hemoglobin level of 9.8 g/dL; total proteins, 5.6 g/dL; albumin, 2.5 g/dL; serum bilirubin, 2.3 mg/dL; aspartate aminotransferase, 32 IU/L; alanine aminotransferase, 13 IU/L; alkaline phosphatase, 577 IU/L (normal 109–344); γ -glutamyl transpeptidase, 137 IU/L. As for tumor markers, alpha-fetoprotein, PIVKA-II, carcinoembryonic antigen and CA19-9 were normal. Elevation was observed for SCC-related antigen (3.2 ng/mL [<1.5]) and cytokeratin fragment 21.1 (CYFRA21.1) (8.4 ng/mL [<2.8]). After admission, the liver tumor grew to 13 cm in diameter, and a 3-cm new tumor appeared in segment 3. In parallel with rapid growth of the tumor, the ascites increased further, and marked jaundice appeared. The patient was managed conservatively for right upper quadrant pain. His condition progressively deteriorated, and he died 8 months after the initial diagnosis.

2.2. Pathologic features

The histology of the tumor biopsy showed sarcomatoid spindle cell component and multiple foci of squamous cells with nuclear atypia and large eosinophilic keratinizing cytoplasm, which were compatible with SCC lesions (Fig. 5). Areas of transition from SCC to the sarcomatoid tissue were visible. SCC cells and spindle-shaped cells were both positive for monoclonal antibody MNF116 directed to human cytokeratins 5, 6, 8 and 17 and specific for epithelial lesions (Dako Cytomation Co., Ltd., Kyoto, Japan). Neither SCC cells nor spindle cells showed reactivity to anti-vimentin monoclonal antibody Vim3B4 specific for mesenchymal cells and anti-human hepatocyte monoclonal antibody OCH1E5 (Dako Cytomation Co., Ltd.). Thus, the diagnosis reached was liver SCC with a sarcomatoid change.

At autopsy, the liver appeared cirrhotic with a finely nodular surface. Cut surfaces of the liver revealed a large whitish mass arising primarily from the right liver lobe extending into the left lobe and the right kidney, the largest of which measured 14 cm in diameter (Fig. 6). Tumor thrombi were observed in the portal veins adjacent to the main tumor. No cystic changes were present in the liver, and the hepatic and bile ducts were normal. Lymph node metastasis was seen at the hepatic hilus, and tumor deposits due to direct spread were present in the intestinal serosa. In an attempt to demonstrate a possible alternative primary site of the tumor other than liver, we undertook a careful examination of the whole body, but no tumor was found elsewhere. Microscopically, the main liver tumor showed appearances similar to those seen in the previous biopsy sections. The vast majority (90%) had sarcomatoid features with keratinizing SCC lesions embedded in it. Thorough examination identified, albeit extremely infrequently, an SCC island which contained a few carcinoma cells with Alcian blue-positive mucin-like substance (Fig. 7). However, glandular formation was not evident. The

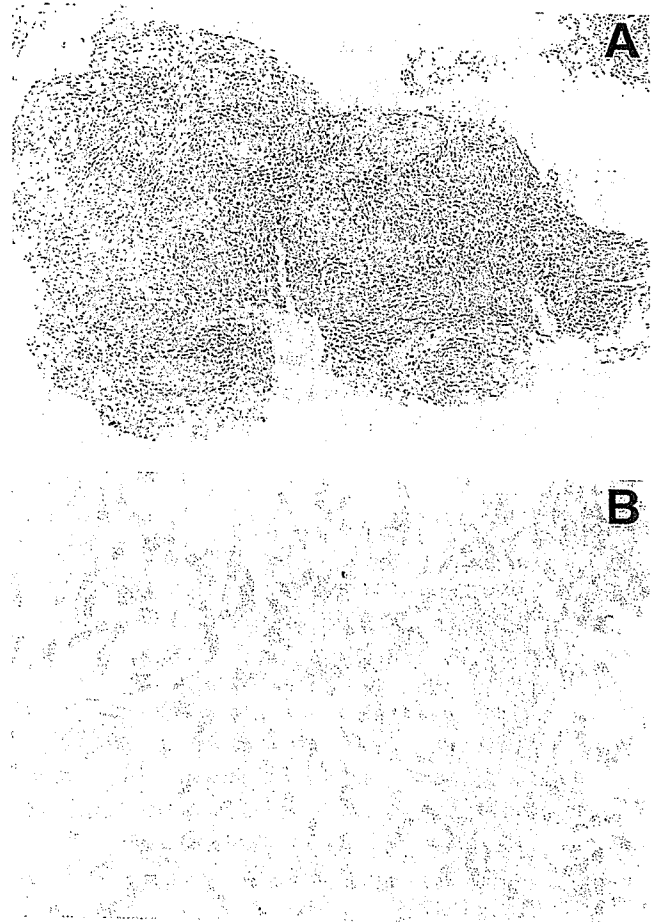


Fig. 5. Histology of the tumor biopsy revealed foci of squamous cell carcinoma showing keratinization embedded in the sarcomatoid change (hematoxylin-eosin, original magnification $\times 20$ (A) and $\times 100$ (B)).

lesion was very limited in that this type of carcinoma cells was not found in adjacent sections examined by Alcian blue, mucicarmine and PAS stain. The tumor cells were all negative for cytokeratins 7 and 19, known as markers of the bile duct epithelium. The same histological features with the primary

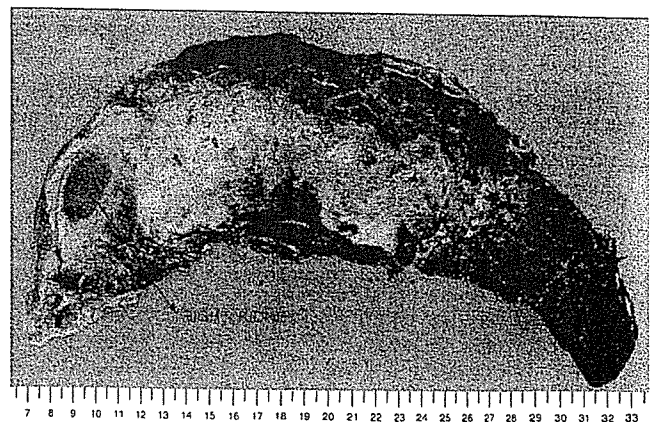


Fig. 6. A cut surface of the autopsied liver. A large whitish tumor arising primarily from the right liver lobe expanded into the left lobe and the right kidney.

Table 1
Summary of reported cases of primary squamous cell carcinoma of the liver

Case no.	Authors	Age (year)/sex	Underlying liver disease	Symptoms	Methods of diagnosis	Treatment	Outcome
1	Bloustein and Silverberg [1]	30/M	SBNHC	Abdominal pain	Exploratory laparotomy	Hepatic resection + chemotherapy and radiotherapy	Died 4 months post-operatively
2	Song et al. [2]	43/M	Hepatolithiasis	Abdominal pain, Jaundice	Exploratory laparotomy	Hepatic resection	Died 6 months post-operatively
3	Gresham and Rue [3]	78/M	SBNHC	Abdominal pain	Post-mortem examination	Symptomatic treatment	Died
4	Lynch et al. [4]	63/M	SBNHC	Abdominal pain, Jaundice	Exploratory laparotomy	Cyst drainage	Died 6 months after admission
5	Arase et al. [5]	63/M	Liver cirrhosis	Abdominal pain	Post-mortem examination	Transarterial infusion of mitomycin C	Died
6	Clements et al. [6]	73/M	Biliary strictures	Jaundice	Post-mortem examination	Symptomatic treatment	Died
7	Roediger and Dymock [7]	51/F	No	Abdominal pain	Exploratory laparotomy	Hepatic resection	Died post-operatively
8	Nieweg et al. [8]	62/F	SBNHC	Abdominal pain	Exploratory laparotomy	Symptomatic treatment	Died 5 months post-operatively
9	Pliskin et al. [9]	82/F	Multiple congenital cysts	No particular symptom	Percutaneous biopsy	Symptomatic treatment	Died
10	Banbury et al. [10]	59/F	SBNHC	Abdominal pain	Exploratory laparotomy	Hepatic resection	No recurrence (over 16mo)
11	Lombardo et al. [11]	59/F	Epidermoid cyst	Abdominal pain	Exploratory laparotomy	Hepatic resection	No recurrence (over 8mo)
12	Weimann et al. [12]	74/F	SBNHC	Abdominal pain	Exploratory laparotomy	Hepatic resection	No recurrence (over 4 years)
13	Shinagawa et al. [13]	56/F	Cystically dilated biliary tract	Jaundice	Bile cytology	Hepatic resection	Died 8 months post-operatively
14	Monteagudo et al. [14]	71/F	SBNHC	Abdominal pain	Percutaneous biopsy	Cystostomy	Died 1 month post-operatively
15	Doctor et al. [15]	68/F	No	Fever	Percutaneous biopsy	Hepatic resection + chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil	Unknown
16	Vick et al. [16]	51/M	Ciliated foregut cyst	Abdominal pain	Exploratory laparotomy	Hepatic resection	Died 2 month post-operatively

SBNHC, solitary benign nonparasitic hepatic cyst.



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、さらに治療後半年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、それに引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 大阪府中央区法門坂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

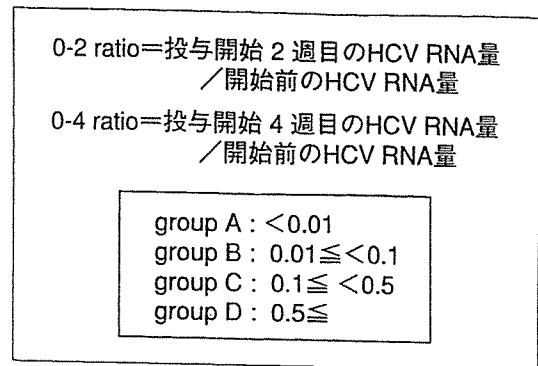


図1 0-2 ratio, 0-4 ratioと各群の割付

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

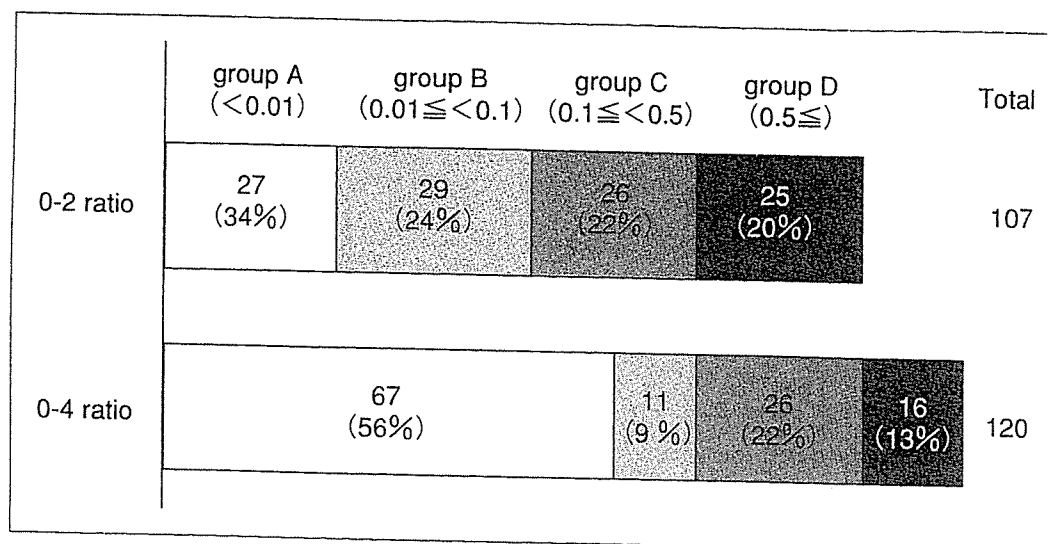


図2 0-2 ratio, 0-4 ratioグループ別の症例数

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(/μL)	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(/ μ L)	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

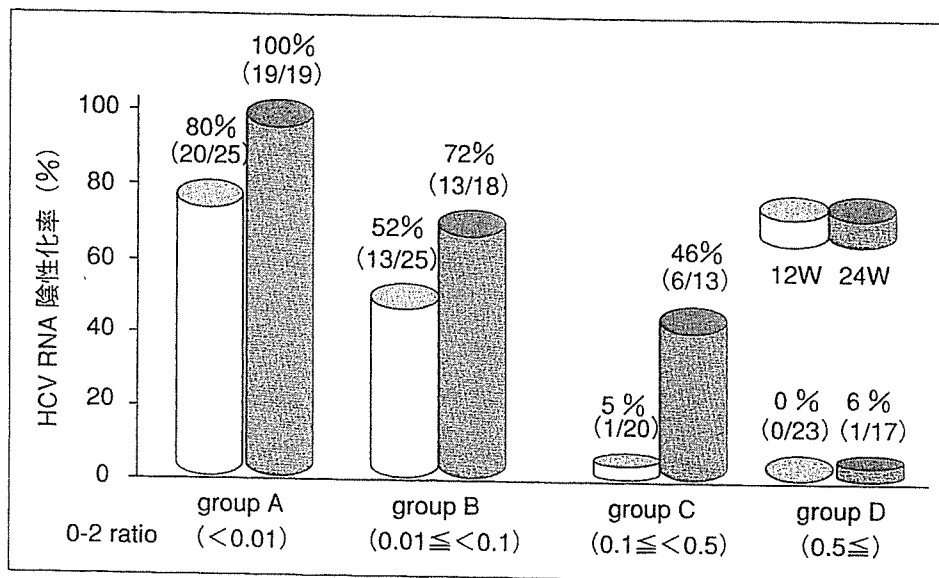
* $P < 0.05$ 

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、

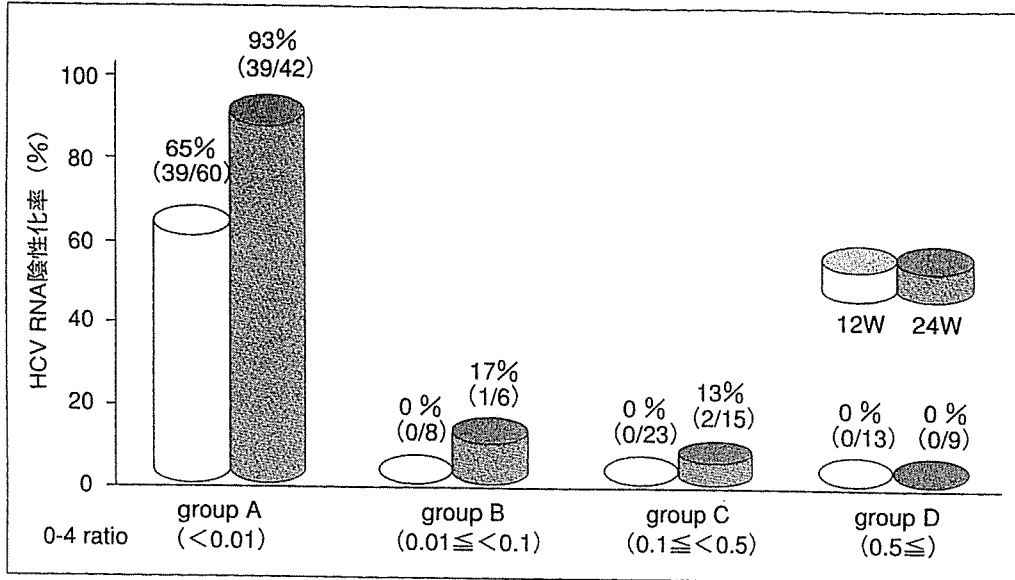


図4 0-4 ratioグループ別のHCV RNA陰性化率

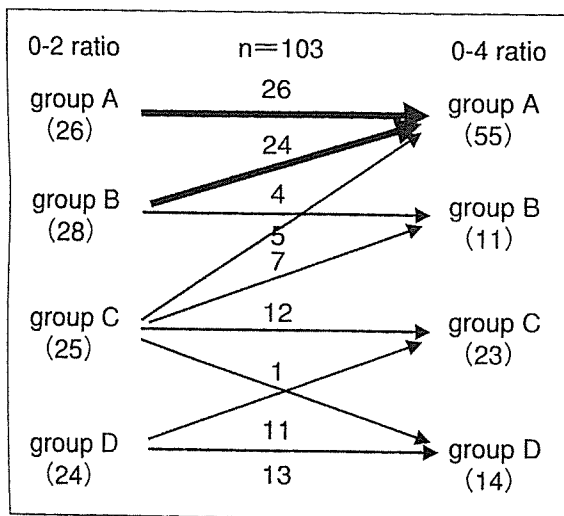


図5 0-2 ratio→0-4 ratio推移別の症例数

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

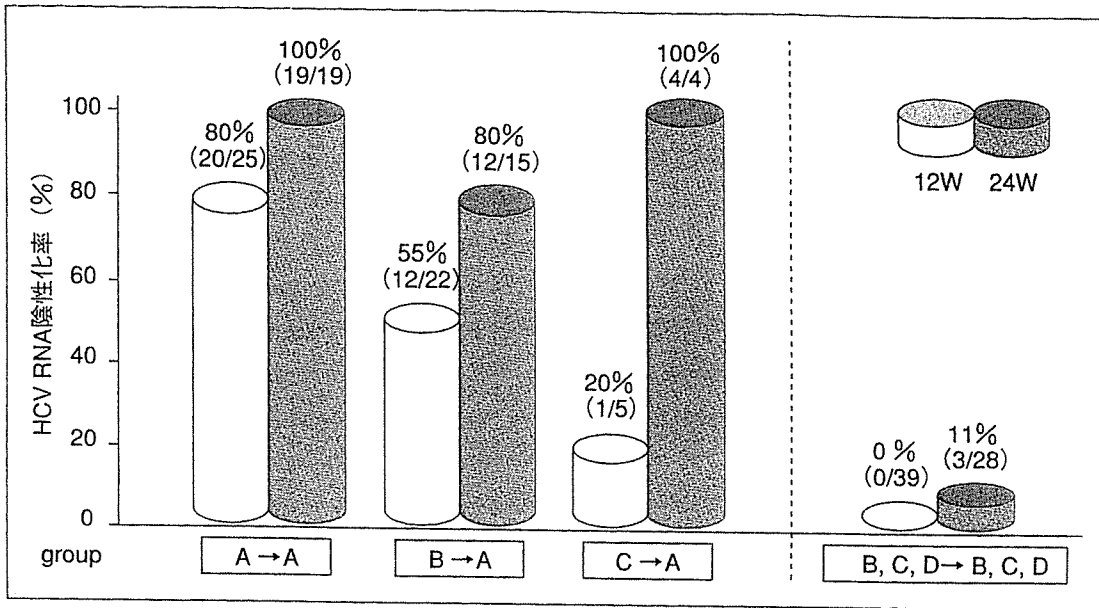


図6 0-2 ratio→0-4 ratioの推移別のHCV RNA陰性化率

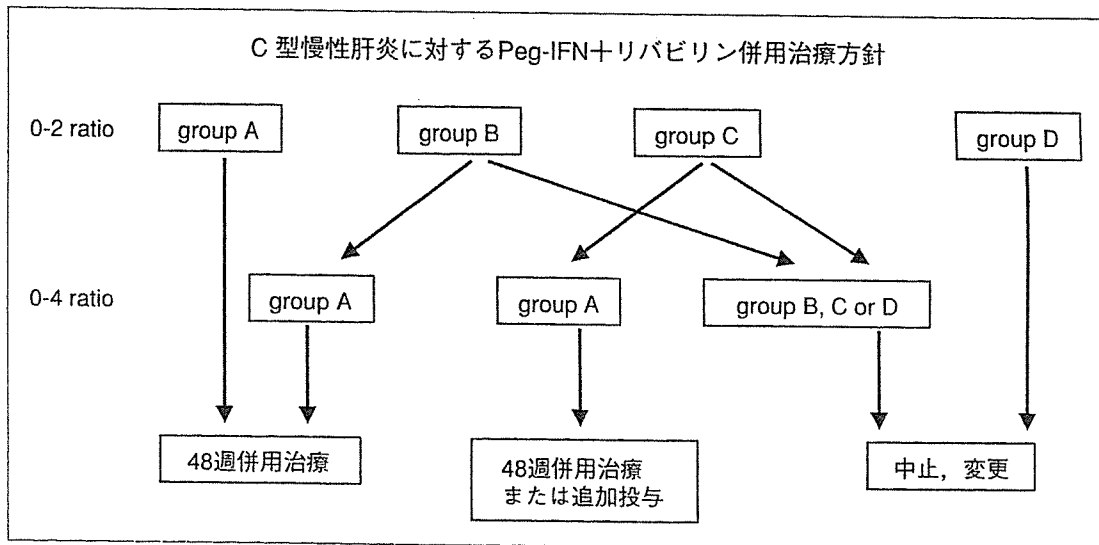


図7 0-2 ratio, 0-4 ratioを用いた治療指針

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、実用化の目途は立っていない。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

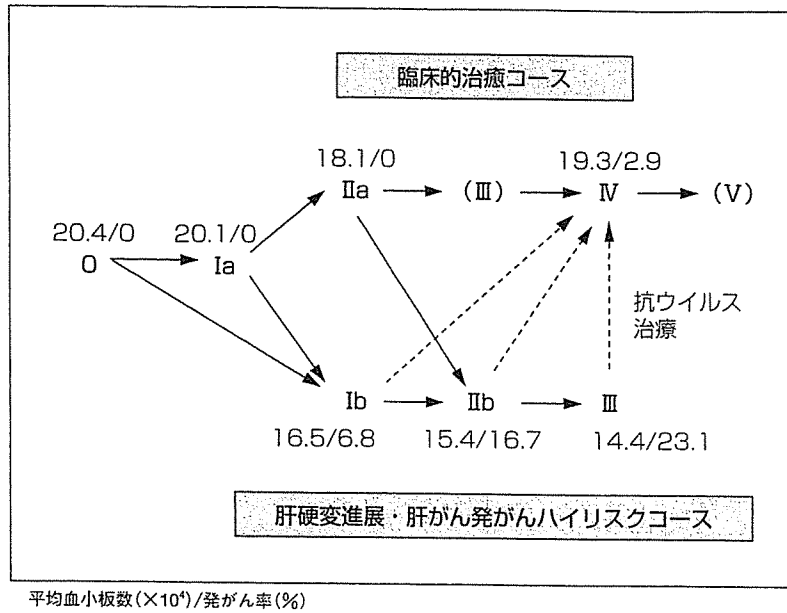
*若年: 男性 30 歳未満, 女性 35 歳未満, 高年: 男性 30 歳以上, 女性 35 歳以上 ** HBsAg (+) の時期が確認されていること

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 カ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