

Fig. 3

乳幼児期 ■ ~中学生まで ■ ~大学生まで

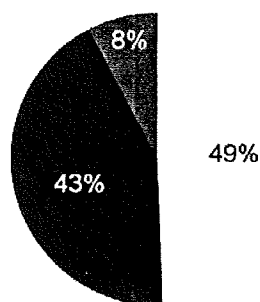


Fig. 4

感染のコホート調査, HBV/A 感染の趨勢などを知る必要がある。また, 従来既往感染と考えられていた HBc 抗体陽性例からの HBV 再活性の報告が相次ぎ<sup>8)</sup>, 一過性あるいは不顕性 HBV 感染予防の必要性も問われるようになった。こうした 5 類感染症届出の適正化による国内発症数の把握やそれを基にした急性肝炎, 劇症化や慢性化, そして将来の肝硬変・肝癌及び HBV 再活性化を防ぐための費用対効果を明らかにしていくことが重要である。

1991 年に universal policy を導入した米国で B 型急性肝炎が減少しているのとは対照的に, 本邦では 20 年前とは比較できないほど国際交流が盛んになっている現状の中, 外来種の水平感染が増加し, 免疫を持たない世代への脅威が広がっている。この HBV/A の感染拡大を「ある特定の集団内での感染」と現状のまま放置すると, キャリア化した例からの二次感染等によって

感染が広がる可能性がある。基本的には AH-B 拡散予防として①教育を含むキャンペーンの実施 ② infant universal vaccination を基軸に, catch up を目的とした adolescent vaccination が必要であると考えられる。今回のワークショップでも, 日本肝臓学会役員・評議員アンケート調査でも, 概ね UV 導入を是とする意見が多数を占めている。その一方で, 医療費の高騰化が社会問題としてあるのも事実で, UV に関する費用対効果は重要であり, UV を導入することによる経済効果をシミュレーションすべきである。今後も継続して議論していきたい。

今回のワークショップの総合討論の際に, 矢野右人先生から貴重なご意見を頂き, 以下, 御自身の筆で文章にして頂きました。

#### <追加発言>

長崎県病院企業団 矢野右人

1975 年ころ我が国における HBV 母子感染が集中的に検討され HBV キャリアのうち e 抗原陽性の母より出産した場合 95% の確率で児は 3 カ月以内にキャリアに移行することが解明された。一方国立病院共同研究などの報告よりこれまで常識とされていた HBV 急性肝炎の一部がキャリアへ移行する説が否定的になり, 日本では特殊例を除き HBV キャリアは“母子感染より成立する”とのコンセンサスが確立した。しかし WHO 西太平洋事務局の頻回にわたるタスクフォース会議で東南アジア諸国, 韓国などより完全な同意は得られなかった。

この背景の中で HBIG による HBV 母子感染予防が施行され症例が集積された。1985 年 HB Vaccine が認可され待ちかねたように HBIG と HB ワクチンを併用する受動—能動免疫法が国の対策としてスタートした。当時は世界のリーダー役であった。WHO タスクフォース会議で日本の方法、出産後ただちに HBIG を投与し HBV を中和、排除しその後の HB Vaccine で永続的に免疫を獲得する方法は理論的で効果的と理解はされた。しかし我が国の方法は妊婦に対する頻回の HBs 抗原、e 抗原の測定、出産児に対する HBIG の投与はあまりにも高額かつ手間暇かかる予防法として近隣諸国にはとうてい受け入れられない方法であった。当時 WHO では 1 ドル HB Vaccine の開発を推奨してきた事もあり、開発途上国では検査も HBIG も必要ない全出産児に HB Vaccine のみを接種するいわゆる HB Universal Vaccination がスタートした。

この展開過程で一部の学者より出産直後の HBIG あるいは HB Vaccine 接種に強い反論がありその後の HB Vaccine の展開が頓挫したことは誠に残念であった。

時を経て HBV genotype の感染性が議論され原則的に外来種であった HBV genotype A による急性感染でキャリアが容易に成立することが報じられ日本のキャリア成立に関するこれまでのコンセンサスと外国のその間に格差があることが判明した。一方、母子感染以外に水平感染による劇症肝炎は当時より問題視されていたが、外国より HBV genotype A の浸淫、STD の激増により HBV 感染対策は母子感染対策のみでは抑制できないとの議論が再燃し、今回も肝臓学会総会で議論されるまでになった。

1796 年 Edward Jenner が天然痘予防に初めて牛痘接種を行った。その後 50 年を経て日本で接種が行われ、約 200 年を経過した 1979 年 WHO より地球上の天然痘が撲滅された終息宣言がなされた。200 年の日時が費やされている。同様な撲滅成功は小児麻痺（ポリオ）にも言える。現在ほぼ地球上より小児麻痺の原因となるポリオウイルスは撲滅に成功したといえる状況である。

天然痘、ポリオ、麻疹に次ぐのは発がんリスクが明確なそして劇症肝炎による死亡が予測される B 型肝炎であることは明白である。それは HB Vaccine により予防法が完成しているからでもある。その次は疾病の性格、社会的にみても、HIV 感染対策であることも明白

である。

ウイルスは新しく姿を変えて次々に人類に襲い掛かる。予防法が確立している重大疾病の撲滅に取り組まないのは肝臓病に携わる研究者にとっては怠慢である。HBV 感染は最高裁でも判決されごとく後世に責任を追究される事例ともなりうる。世界中の国が HBV Universal Vaccination で地球上より HBV 感染を撲滅しようとしている今、日本はこれを無視して良いであろうか。注目を喚起したい。

#### 文 献

- 1) Yotsuyanagi H, Okuse C, Yasuda K, et al. Distinct geographic distributions of hepatitis B virus genotypes in patients with acute infection in Japan. *J Med Virol* 2005; 77: 39—46
- 2) 山田典栄, 四柳 宏, 小坂橋優, 他. 首都圏における B 型肝炎の実態と変遷：—Genotype A に焦点をあてて—。肝臓 2008 ; 49 : 553—559
- 3) Yoshikawa A, Gotanda Y, Suzuki Y, et al. Age- and gender-specific distributions of hepatitis B virus (HBV) genotypes in Japanese HBV-positive blood donors. *Transfusion* 2009, in press
- 4) Koike K, Kikuchi Y, Kato M, et al. Prevalence of hepatitis B virus infection in Japanese patients with HIV. *Hepatol Res* 2008; 38: 310—314
- 5) Ozasa A, Tanaka Y, Orito E, et al. Influence of genotypes and precore mutations on fulminant or chronic outcome of acute hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2006; 44: 326—334
- 6) Sugauchi F, Orito E, Ohno T, et al. Spatial and chronological differences in hepatitis B virus genotypes from patients with acute hepatitis B in Japan. *Hepatol Res* 2006; 36: 107—114
- 7) Matsuura K, Tanaka Y, Hige S, et al. Distribution of hepatitis B virus genotypes among patients with chronic infection in Japan shifting toward an increase of genotype A. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 1476—1483
- 8) Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, et al. Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. *Int J Hematol* 2009; 90: 13—23

## Universal hepatitis B vaccination: pros and cons

Yasuhito Tanaka<sup>1)</sup>, Hiroshi Yotsuyanagi<sup>2)</sup>, Koji Yano<sup>3)</sup>, Akahito Sakou<sup>4)</sup>, Eiji Mita<sup>5)</sup>, Kentaro Matsuura<sup>1)</sup>,  
Kazuhiko Hayashi<sup>6)</sup>, Masaki Tsuge<sup>7)</sup>, Kazuto Tajiri<sup>8)</sup>, Naoko Yoshioka<sup>9)</sup>, Tomoo Fujisawa<sup>10)</sup>,  
Shigeharu Uchida<sup>11)</sup>, Kazuhiko Koike<sup>12)</sup>\*

**Key words:** hepatitis B virus    vaccination    sexual transmission

*Kanzo* 2009; 50: 598—604

- 
- 1) Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences
  - 2) Department of Infectious Diseases, Tokyo University
  - 3) Research Center for Hepatitis and Immunology, International Medical Center of Japan
  - 4) Toyama Hospital, International Medical Center of Japan
  - 5) National Hospital Organization Osaka National Hospital
  - 6) Nagoya University Graduate School of Medicine
  - 7) Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University
  - 8) Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama
  - 9) Department of Medicine, Kawasaki Medical College
  - 10) Children's Center for Health and Development, Saiseikai Yokohamashi Tobu Hospital
  - 11) Department of Infectious Disease Research, Japanese Red Cross Central Blood Institute
  - 12) Department of Gastroenterology, Tokyo University

\*Corresponding author: kkoike-ky@umin.ac.jp

<症例報告>

骨転移巣で発見された異所性肝細胞癌の1例

森田 香織<sup>1)</sup> 三田 英治<sup>1)\*</sup> 宋 昌浩<sup>1)</sup> 太田 高志<sup>1)</sup> 長谷川裕子<sup>1)</sup>  
 中水流正一<sup>1)</sup> 外山 隆<sup>1)</sup> 葛下 典由<sup>1)</sup> 高田 晃宏<sup>2)</sup> 辻江 正徳<sup>2)</sup>  
 宮本 敦史<sup>2)</sup> 山本 佳司<sup>3)</sup> 中森 正二<sup>2)</sup> 加藤 道夫<sup>3)</sup>

要旨：症例は70歳男性。右臀部痛にて受診し、右恥骨に骨融解像を認めたため、転移性骨腫瘍を疑い精査を行った。しかし明らかな原発を認めなかったため、腫瘍生検を行い中分化型肝細胞癌の骨転移と診断した。脾臓頭側、左横隔膜下に肝臓、脾臓と連続しない4cmの腫瘍が認められたが、肝臓内には腫瘍性病変を認めず、脾臓頭側の腫瘍に対して腹腔鏡下に生検を行い、骨腫瘍と同様の結果を得た。これらより脾臓頭側の腫瘍を原発とする異所性肝細胞癌および骨転移と診断した。異所性肝細胞癌は、非常にまれな疾患であり文献的に検索しえた本邦での報告例は自験例を含め39例であった。

索引用語： 異所性肝細胞癌 異所性肝 骨転移

はじめに

発生の過程で異常が生じ、肝臓と実質的な連絡がない部位に肝組織が存在することがある。これを異所肝と呼ぶ。発生における肝臓の異常はまれであるが、異所性肝から発生した癌(異所性肝細胞癌)はさらにまれであり、その発生機序は明らかでない。

今回我々は、転移性骨腫瘍から発見された異所性肝細胞癌を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：70歳，男性。

主訴：右臀部痛。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：2007年4月15日、転倒を機に右臀部の疼痛が出現し近医を受診した。右恥骨の骨融解像を認め、4月24日に精査加療のため当院を紹介受診した。転移

性骨腫瘍を疑い、外来にて原発巣の検索を行った。

初診時現症：身長172cm，体重60kg，体温36.2℃，脈拍72/分・整，血圧126/82mmHg。結膜に貧血や黄疸なし。胸部：異常所見なし。腹部：平坦軟，肝脾触知せず。四肢：浮腫なし。神経学的所見：異常なし。右臀部に自発痛・圧痛を認める。

初診時血液検査(Table 1)：腫瘍マーカーでは、AFP 258ng/ml(L3分画33.2%)，PIVKA-II 47,600mAU/mlが高値であった。

上部消化管内視鏡：胃体上部大弯に胃潰瘍癒痕を認めるのみであった。

下部消化管内視鏡：回腸末端まで挿入し観察するが、異常を認めず。

腹部骨盤造影CT：右恥骨に約8cmの腫瘍を認め(Fig. 1a)，脾臓と横隔膜の間に約4cmの腫瘍を認めた(Fig. 1b)。肝臓との連続性は認めなかった。

腹部エコー：脾臓頭側に4×2.5cmの腫瘍を認めた。胸部単純CT：両肺野，縦隔に明らかな異常を認めず。リンパ節腫大もなし。

骨シンチ：右恥骨上枝に強い集積あり。同下枝，右坐骨にも軽度の集積あり。

PET-CT：恥骨に溶骨性変化を伴う径12cmの腫瘍を認めた。FDGの集積増強あり。肝内に明らかなSOL，FDGの集積を認めず。

骨変化は転移性骨腫瘍を示唆するものの，原発巣の

1) 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター消化器科

2) 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター外科

3) 独立行政法人国立病院機構南和歌山医療センター消化器科

\*Corresponding author: eijim67@onh.go.jp

<受付日2008年12月22日><採択日2009年4月30日>

Table 1 Laboratory data

Hematology		Biochemistry		Tumor marker	
WBC	6500 / $\mu$ L	TP	7.4 g/dL	AFP	258 ng/mL
Neu	68.1 %	Alb	3.6 g/dL	AFP-L3	33.2 %
Lym	24.0 %	AST	30 IU/L	PIVKA-II	47,600 mAU/mL
RBC	$459 \times 10^4$ / $\mu$ L	ALT	39 IU/L	CEA	2.1 ng/mL
Hb	14.5 g/dL	ALP	791 IU/L	CA19-9	12 ng/mL
Ht	42.0 %	LDH	196 IU/L	SCC	0.7 ng/mL
Plt	$28.2 \times 10^4$ / $\mu$ L	T-bil	0.8 mg/dL	CA125	8.0 ng/mL
Coagulation test		BUN	13 mg/dL	CA15-3	12.2 ng/mL
PT	12.9 sec	Cre	0.56 mg/dL	PSA	0.16 ng/mL
PT-INR	1.01	CRP	1.44 mg/dL	Virus marker	
APTT	41.6 sec			HBs-Ag	(-)
				HBs-Ab	(-)
				HBc-Ab	(-)
				HBV-DNA	(-)
				HCV-Ab	(-)
				HCV-RNA	(-)

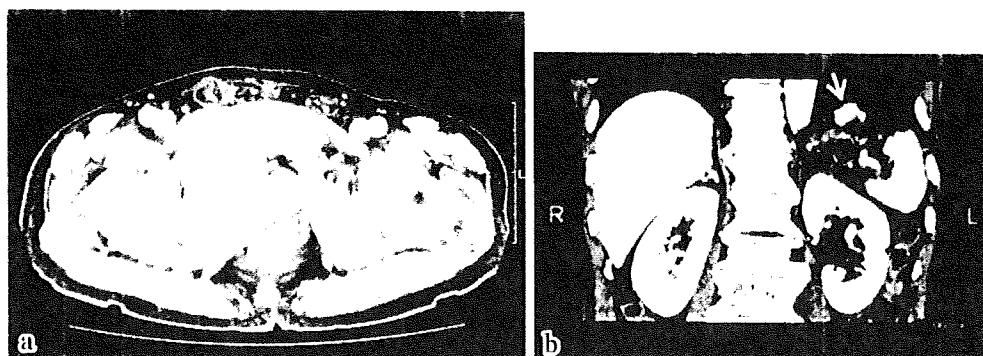


Fig. 1 Abdominal CT images.

- (a) 8 cm-diameter mass was detected in the right pubic bone.  
 (b) Another mass was located below the left-sided diaphragm.

同定ができず、2007年5月14日当院に入院のうえ、開腹下で右恥骨腫瘍の生検を施行した。

病理所見 (骨腫瘍) (Fig. 2) : 好酸性立方状の異型上皮の増殖があり腺腔様構造の内腔へ胆汁の産生を認めた。免疫染色では hepatocyte (+)・AFP (-)・CA19-9 (-) であった。肝細胞癌の骨転移と診断した。

しかし CT, エコーにても肝臓内に明らかな腫瘍は認められず。画像、血液検査上、慢性肝炎や肝硬変の所見は認められず、また肝炎ウイルスマーカーも陰性であった (Table 1)。CT にて認められていた脾臓頭側の

腫瘍は PET-CT での集積を認めていなかったため、この時点では原発とは考えなかった。右臀部痛が増強したため、骨転移巣に対し放射線療法 (45 Gy) を施行しつつ再度 CT など精査をしたところ、1カ月の間で腫瘍マーカーは AFP 2,742 ng/ml (L3 分画 19.0%) と上昇し、CT にて認められていた脾臓と左側横隔膜の間の腫瘍は、4.3 cm から 4.7 cm と増大を認めた。これより異所性肝細胞癌を疑い、腹腔鏡下の腫瘍生検を施行した。

腹腔鏡所見 (Fig. 3) : 腫瘍は左側横隔膜と強固に癒

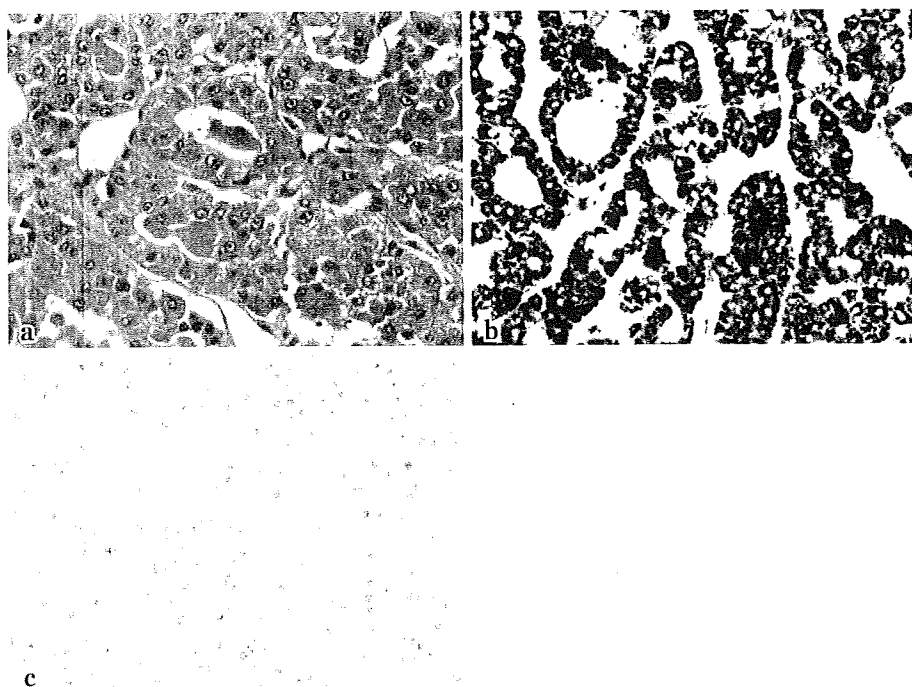


Fig. 2 Histopathological features of the tumor located in the right pubic bone. Tumor tissue was examined by immunostaining with (a) hepatocyte, (b) CA19-9, and (c) AFP. Tumor cells showed strong expression of hepatocyte and CA19-9, but not AFP expression.



Fig. 3 Peritoneoscopic findings. An ectopic hepatocellular carcinoma, which was not connected to liver tissue, but adhered to left-sided diaphragm.

着していた。肝外側区域と線維性結合織で連続するも、肝組織との連続性は認められなかった。合併切除も考慮したが転移巣を伴っており、診断のための生検を行うのみとした。

病理結果（脾臓頭側腫瘍）：卵円形の核、好酸性の豊富な胞体、小型で明瞭な核小体を有する腫瘍細胞が索状・偽腺管状に配列し、一部に脂肪化を伴う中分化肝細胞癌所見であった。腫瘍細胞は、免疫染色にて hepatocyte (+) で恥骨の腫瘍と同様の結果であった。

以上より、異所性肝細胞癌および骨転移と診断した。現在テガフル・ウラシルの内服による化学療法を施行している。

内服開始から1年後、画像上右恥骨腫瘍と脾臓頭側の腫瘍の大きさには変化は認められないが、AFPは69 ng/ml、PIVKA-IIは1,962 mAU/mlに改善している。

#### 考 察

肝臓の発生は複雑で、胎齢18日、4mmの胎芽の頃に前腸と卵黄腸管の合流部付近に肝および胆道系の原基が認められ、胎齢25日頃に肝憩室が形成され肝臓部と胆嚢部に分かれる。肝臓部位は肝実質、肝内脈管網、肝管および胆嚢管が形成される<sup>1)</sup>。Collanらは、肝組織の位置異常を肝臓との連絡の有無および大きさにて①～④の4型に分類している<sup>2)</sup>。① accessory liver lobes

Table 2 Reported cases of ectopic hepatocellular carcinoma

No	Author/Year	Age/Sex	Location	Size (cm)	Virus marker	Liver status	AFP (ng/ml)
1	Horiuchi/ 1969 <sup>8)</sup>	57/M	retroperitoneal space	2.4×1.8×1.4	not described	cirrhosis	
2	Miyoshi/ 1977 <sup>7)</sup>	67/M	abdominal cavity	1.1×9×6	not described	cirrhosis	4,000
3	Ichikawa/ 1984 <sup>7)</sup>	51/M	abdominal cavity	2.2×1.6×1.2	HBs-Ag ( - )	cirrhosis	w.n.l.
4	Ichikawa/ 1984 <sup>7)</sup>	57/M	left intrathoracic space	4×3.7×1.7	HBs-Ag ( - )	chronic hepatitis	1,600
5	Ichikawa/ 1984 <sup>7)</sup>	52/M	abdominal cavity	2.3×1.5×1.0	HBs-Ag ( - )	cirrhosis	w.n.l.
6	Tamura/ 1985 <sup>7)</sup>	54/M	within gallbladder	10×10	not described	no cirrhosis	29,851
7	Moriwaki/ 1987 <sup>7)</sup>	55/M	intrathoracic space	15×6×6	HBs-Ag ( - )	cirrhosis	433
8	Kawahara/ 1988 <sup>7)</sup>	64/M	abdominal cavity	dissemination	not described	no cirrhosis	117,000
9	Sumiyama/ 1989 <sup>7)</sup>	54/M	retroperitoneal space	9×9	HBs-Ag ( - )	no cirrhosis	46,500
10	Sasaki/ 1991 <sup>7)</sup>	77/M	abdominal cavity	6×9×5	HBs-Ag ( - )	no cirrhosis	1,260
11	Matsuda/ 1992 <sup>7)</sup>	68/M	omentum	12×12×10	HBs-Ag ( - ) HCV-Ab ( - )	no cirrhosis	12,790
12	Nakanishi/ 1992 <sup>9)</sup>	63/M	retroperitoneal space	4	HBs-Ag ( - ) HCV-Ab ( + )	cirrhosis	1,983
13	Chida/ 1992 <sup>7)</sup>	59/M	left triangle ligament of liver	1.5×1.5	HBs-Ag ( - )	chronic hepatitis	
14	Takayasu/ 1994 <sup>7)</sup>	57/M	left diaphragm	5×4	HBs-Ag ( - )	no cirrhosis	2,270
15	Basile/ 1994 <sup>7)</sup>	54/M	right chest wall	6.5×6×3.5	not described	no cirrhosis	
16	Kawabata/ 1996 <sup>7)</sup>	74/M	left chest wall	12×6×5	HCV-Ab ( + )	chronic hepatitis	4,116
17	Tsujimoto/ 1997 <sup>7)</sup>	67/M	right mesocolon		HBs-Ag ( - ) HCV-Ab ( - )	no cirrhosis	> 1,000,000
18	Kobayashi/ 1997 <sup>10)</sup>	65/M	ligamentum teres hepatis	5×5	not described	no cirrhosis	5,940
19	Bail/1999 <sup>11)</sup>	65/F	left triangle ligament of liver	6×5.5	HBs-Ag ( - ) HCV-Ab ( - )	no cirrhosis	
20	Arakawa/ 1999 <sup>7)</sup>	64/M	gastric serosa	4.5×2×2	HBs-Ag ( - )	chronic hepatitis	4,900
21	Hayashi/ 2000 <sup>12)</sup>	65/M	retroperitoneal space	7×8	HBs-Ag ( - ) HCV-Ab ( + )	no cirrhosis	2
22	Orita/ 2000 <sup>13)</sup>	56/M	abdominal cavity		HBs-Ag ( - ) HCV-Ab ( - )	no cirrhosis	864
23	Tokuhara/ 2001 <sup>14)</sup>	47/F	gallbladder, adjacency of liver	9×5×4, 13×9×8	HBs-Ag ( - ) HCV-Ab ( - )	no cirrhosis	1

24	Asselah/ 2001 <sup>15)</sup>	66/M	right chest wall	17×10×8	HBs-Ag (-) HCV-Ab (+)	chronic hepatitis	w.n.l.
25	Matsunaga/ 2003 <sup>16)</sup>	70/M	adjacency of liver	6	HBs-Ag (-) HCV-Ab (+)	chronic hepatitis	2,308
26	Inoguchi/ 2003 <sup>17)</sup>	76/M	left diaphragm	4×5	HBs-Ag (-) HCV-Ab (-)	no cirrhosis	171
27	Tsukamoto/ 2004 <sup>18)</sup>	77/M	extrahepatic bile duct	5.2×2.5×2	HBs-Ag (-) HCV-Ab (+)	chronic hepatitis	w.n.l.
28	Leone/ 2004 <sup>19)</sup>	54/M	abdominal cavity	9	HBs-Ag (-) HCV-Ab (-)	not described	
29	Leone/ 2004 <sup>19)</sup>	34/F	subdiaphragmatic lesion, left ovary, right ovary, caecum	10×6, 1.8	HBs-Ag (-) HCV-Ab (-)	not described	
30	Leone/ 2004 <sup>19)</sup>	62/M	abdominal cavity	9×7	HBs-Ag (-) HCV-Ab (-)	not described	
31	Nomura/ 2005 <sup>20)</sup>	58/M	left triangle ligament of liver	2×1.5	HBs-Ag (-) HCV-Ab (-)	no cirrhosis	14
32	Tsushima/ 2005 <sup>21)</sup>	72/F	superior bile duct	2.5×2.2	HBs-Ag (-) HCV-Ab (-)	no cirrhosis	
33	Shigemori/ 2006 <sup>22)</sup>	72/M	jejunum	14×10	HBs-Ag (-) HCV-Ab (-)	no cirrhosis	99,100
34	Cardona/ 2007 <sup>23)</sup>	58/M	pancreas	3.7×3.3	not described	no cirrhosis	w.n.l.
35	Liu/2007 <sup>24)</sup>	81/F	peritoneum	15×10	HBs-Ag (-) HCV-Ab (-)	no cirrhosis	35,350
36	Huang/ 2007 <sup>25)</sup>	62/F	left diaphragm	10×7×8	HBs-Ag (-) HCV-Ab (-)	no cirrhosis	45,000
37	Kubota/ 2007 <sup>26)</sup>	56/M	pancreas	6.3×6.2	HBs-Ag (-) HCV-Ab (-)	no cirrhosis	
38	Khalbuss/ 2007 <sup>27)</sup>	62/M	left chest wall	15	not described	cirrhosis	16,425
39	Current Case	70/M	abdominal cavity	8, 4	HBs-Ag (-) HCV-Ab (-)	no cirrhosis	258

と② small accessory liver lobes は、本来の肝臓と実質的連絡があるものをさし、茎を介してつながっている前者と、おもに重量が10~30 gで肝被膜の外側に付着している後者に細分される。これらは肝副葉とされ、厳密な意味での異所性肝と区別している。一方、③ ectopic liver は肝臓と実質的連絡のない肝組織をさし、一般的に「異所性肝」と呼ばれているものは、このことを指す。通常、1~2 cmで手術や剖検時に偶然発見されることが多い。④ microscopic ectopic liver tissue は、胆嚢壁内に迷入した肝組織で、顕微鏡で偶然発見されることが多い。この③+④を広義の異所性肝組織と分類しており、本稿ではこの定義に従う。その比率は腹腔鏡下の観察で、異所性肝組織が0.47%、肝副葉で0.09%との報告がある<sup>3)</sup>。

このように異所性肝とは、発生の過程で異常が生じることで形成されるもので、1767年が最初の報告とされている<sup>4)</sup>。その82.9%が肝周囲であり、特に胆嚢周囲が64.5%と最も多いと報告されている<sup>5)</sup>。動脈、静脈、胆管を持つとされているが、病理学的に完全な小葉構造をもつものは少なく、胆汁の産生および排泄経路について不明であり、おそらく異所性肝と正常の排泄経路のどこかが細い胆管で交通し、異所性肝で産生された胆汁はその胆管を通り排泄されるものと推測される。しかし組織学的に証明された例はない<sup>6)</sup>。異所性肝組織からの発癌については、異所性肝組織は肝臓としての機能を備えていてもその機能が未熟で、肝炎ウイルス感染や、肝炎ウイルスマーカーが陰性で慢性肝障害がなかったとしても肝細胞にて代謝される化学物質など



の障害で発癌しやすいのではないかと考えられている<sup>7)</sup>.

今回、我々がMEDLINE および医学中央雑誌で2008年10月までに「ectopic hepatocellular carcinoma」[異所性肝細胞癌]をキーワードに検索した範囲では、1969年の堀内らの報告<sup>8)</sup>より自験例まで39例であった(Table 2)<sup>7)~27)</sup>.

39例のうち29例は本邦の症例である。性別は男性33例、女性6例であった。肝炎ウイルスマーカーについては、記載のある31例のうち陽性の記載があるものが6例であった。肝の状態について記載のあった36例のうち肝硬変が7例、慢性肝炎が6例であった。存在部位については39例中、32例が腹部、7例が胸壁や胸腔と、腹部が大半を占めた。

異所性肝細胞癌が複数個認められたのは3例で、腹膜播種以外に他臓器への転移を認めた例はなく、自験例のように骨転移を認めた例はなかった。また多くの症例が手術を行い摘出標本より診断に至っていた。

本症例は初診時の主訴が骨転移による疼痛で、開腹下に骨腫瘍生検を行い、肝細胞癌との病理結果を得た。腫瘍マーカーでAFP・PIVKA-IIのみ上昇していたため、肝臓内を詳細に検索したが腫瘍性病変を認めなかった。また消化管の肝様癌なども考え、上部・下部消化管の検索も行ったが、いずれも原発巣が認められなかった。疼痛に対して放射線治療を行いながら、原発巣精査を行ったが原発巣の同定には至らなかった。しかし、経過観察のCTにて脾臓頭側の腫瘤が軽度増大を認めたことより生検を行い、ようやく異所性肝細胞癌の診断に至った。

この腫瘍は、腹腔鏡下での観察では横隔膜に強く癒着し、肝臓や脾臓と連続していなかった。加えて肝臓内に原発巣を疑わせる病変を認めなかったこと、およびCT上の腫瘍径の増大と腫瘍マーカーの上昇が一致していることから、この腫瘍が原発であると考えた。このような部位に肝臓癌が発症した機序としては、同部位に異所性肝組織が存在し、発癌に至ったと考えられる。

Occult primary HCCの可能性も否定できなかったが、約1年経過観察しても肝臓内に腫瘍を認めていない。今後も経過観察を続ける予定である。

治療法については、現在までの報告では単発例については手術で摘出し、腹膜播種については腹腔内化学療法などを追加している例もあったが、異所性肝細胞癌に対する標準的な化学療法は確立されていない。本症例も全身化学療法を含め、治療選択肢を提示したと

ころ、内服抗癌剤による加療を強く希望したため、テガフルでの治療を現在行っている。

文献的には、異所性肝細胞癌摘出3年後に肝臓内に肝細胞癌が出現した例も報告されており<sup>20)</sup>、今回の症例も今後、注意深い経過観察が必要と思われる。

## 結 語

骨転移から発見された異所性肝細胞癌の1例を経験したので報告した。

## 文 献

- 1) 三杉和章. 構造と機能. 「現代病理学大系 13A」飯島宗一, 他編, 中山書店, 東京, 1985, p65—75
- 2) Collan Y, Hakkiuoto A, Hästbacka J. Ectopic liver. *Ann Chir Gynaecol* 1978; 67: 27—29
- 3) Asada K, Onji S, Yamashita Y, et al. Ectopic liver observed by peritoneoscopy: report of case. *Gastroenterol Endosc* 1982; 24: 309—312
- 4) Cullen TS. Accessory lobes of liver. *Arch Surg* 1925; 11: 718—764
- 5) 飽浦良和, 阪上賢一, 松本剛昌, 他. 切除副肝の5例. *日消誌* 1993; 26: 2343—2346
- 6) 佐々木恵子, 小西二三男. 異所性肝と異所性肝細胞癌. 別冊 日本臨床(肝臓編) 1995; 8: 282—284
- 7) Arakawa M, Kimura Y, Sakata K, et al. Propensity of ectopic liver to hepatocarcinogenesis: Case reports and a review of the literature. *Hepatology* 1999; 29: 57—61
- 8) 堀内成人, 北村次男, 奥田 茂, 他. 肝より孤立して後腹膜腔内に存在したへパトームの1症例. *肝臓* 1969; 10: 259—262
- 9) 中西 徹, 林 宏輔, 河村哲雄, 他. 異所性原発性肝細胞癌と推測される1症例. *Jpn J Med Ultrasonics* 1992; 19: 711—714
- 10) 小林経宏, 中島祥介, 金廣裕道, 他. 肝円索の異所性肝細胞より発生したと考えられる肝細胞癌の1例. *日本消化器外科学会雑誌* 1997; 30: 1004—1008
- 11) Le Bail B, Carles J, Saric J, et al. Ectopic liver and hepatocarcinogenesis. *Hepatology* 1999; 30: 585—586
- 12) 林 孝行, 月岡健雄, 福永 淳, 他. 画像診断上, 脾尾部の非機能性内分泌腫瘍が疑われた異所性肝細胞癌の1例. *肝臓* 2000; 41: 53—58
- 13) 折田 創, 高田 丈, 榊原 敬, 他. 腹膜播種をき

- たした原発巣不明の肝細胞癌の1例. 日臨外会誌 2000 ; 61 : 3314—3320
- 14) 徳原孝哉, 原 均, 篠原 尚, 他. 尾状葉近傍および胆嚢壁の異所性肝組織から同時発生したと考えられる肝細胞癌の1例. 肝臓 2001 ; 42 : 39—45
- 15) Asselah T, Condat B, Cazals-Hatem D, et al. Ectopic hepatocellular carcinoma arising in the left chest wall: a long-term follow-up. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 837—875
- 16) 松永心祐, 光本保英, 清水誠治, 他. 異所性肝細胞癌の1症例. 肝胆膵 2003 ; 47 : 907—913
- 17) 井野口千秋, 山中啓司, 児玉真也, 他. 異所性肝細胞癌の破裂により腹腔内出血を来した一例. 東広島地区医師会誌「竹林」 2003 ; 24 : 14—18
- 18) 塚本好彦, 佐藤美晴, 佐溝政広, 他. 胆管に発生した異所性肝細胞癌の1例. 日臨外会誌 2004 ; 65 : 1631—1635
- 19) Leone N, De Paolis P, Carrera M, et al. Ectopic liver and hepatocarcinogenesis: report of three cases with four years' follow-up. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 731—735
- 20) 野村尚弘, 末永昌宏, 武内有城, 他. 異所性肝細胞癌破裂の1例. 肝臓 2005 ; 46 : 425—430
- 21) Tsushimi T, Enoki T, Harada E, et al. Ectopic hepatocellular carcinoma arising in the bile duct. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005; 12: 266—268
- 22) Shigemori M, Kondo M, Azechi H, et al. A case of ectopic hepatocellular carcinoma in the jejunum. *J Gastroenterol* 2006; 41: 913—918
- 23) Cardona D, Grobmyer S, Crawford JM, et al. Hepatocellular carcinoma arising from ectopic liver tissue in the pancreas. *Virchows Arch* 2007; 450: 225—229
- 24) Liu KL, Ho MC, Chen PJ. Ectopic liver with hepatocellular carcinoma in the peritoneum. *Am J Roentgenol* 2007; 188: 206—207
- 25) Huang TW, Chan DC, Lee HS, et al. Ectopic hepatocellular carcinoma of the diaphragm. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1118—1120
- 26) Kubota K, Kita J, Rokkaku K, et al. Ectopic hepatocellular carcinoma arising from pancreas: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4270—4273
- 27) Khalbuss WE, Bajestani S, D'Agostino HJ. Cytomorphology of a solitary left chest wall mass: an unusual presentation from unknown primary hepatocellular carcinoma. *Diagn Cytopathol* 2007; 35: 586—589

## A case of ectopic hepatocellular carcinoma with bone metastasis

Kaori Morita<sup>1)</sup>, Eiji Mita<sup>1)\*</sup>, Changho Song<sup>1)</sup>, Takashi Ohta<sup>1)</sup>, Hiroko Hasegawa<sup>1)</sup>, Shouichi Nakazuru<sup>1)</sup>, Takashi Toyama<sup>1)</sup>, Noriyoshi Kuzushita<sup>1)</sup>, Mitsuhiro Takada<sup>2)</sup>, Masanori Tsujie<sup>2)</sup>, Atsushi Miyamoto<sup>2)</sup>, Keiji Yamamoto<sup>3)</sup>, Shoji Nakamori<sup>2)</sup>, Michio Kato<sup>3)</sup>

A 70-year-old man was admitted to our hospital with right breech pain. A right pubic bone tumor was identified by computed tomography. Using open surgical approach, the tumor was diagnosed histologically as a metastasis of hepatocellular carcinoma, whereas no abnormal mass was detected in the liver. Instead further examinations revealed another tumor, which was not connected to liver tissue, but adhered to the left-sided diaphragm. Finally this tumor was diagnosed as an ectopic hepatocellular carcinoma.

**Key words:** ectopic hepatocellular carcinoma    ectopic liver    bone metastasis

*Kanzo* 2009; 50: 383—389

1) Department of Gastroenterology and Hepatology, National Hospital Organization Osaka National Hospital

2) Department of Surgery, National Hospital Organization Osaka National Hospital

3) Department of Gastroenterology, National Hospital Organization Minami-Wakayama National Hospital

\*Corresponding author: eijim67@onh.go.jp

## &lt;症例報告&gt;

## C 型慢性肝炎に対するインターフェロン著効 13 年後に肝組織中ウイルス陰性の状態から発症した肝細胞癌の 1 例

矢倉 道泰\* 田中 晃久 上司 裕史

要旨：C 型慢性肝炎に対するインターフェロン投与で著効になったにもかかわらず 13 年後に発癌し、しかもその肝組織中の HCV RNA プラス鎖、マイナス鎖を調べた結果、いずれも検出されなかった 1 例を経験したので報告する。症例は 75 歳の男性で 1994 年より C 型慢性肝炎で当院に通院していた。肝生検では F1A1 であった。HCV は genotype IIa。IFN $\alpha$ 2a を 24 週間投与し著効になった。

以後半年に一回、採血と腹部超音波検査を行っていたところ 2007 年 8 月、S8 に直径 15 mm の hypoechoic tumor が見つかった。腹部血管造影で腫瘍濃染像を認め CT-AP で同部は陰影欠損像となり、PIVKAI 103 mAU/ml と高値のため肝細胞癌と診断しラジオ波焼灼療法を施行した。PIVKAI は 2 カ月後から現在まで正常化している。2008 年 2 月 1 日に非癌部の肝生検を施行した結果、F1A0 で肝組織中の HCV RNA プラス鎖、マイナス鎖を調べたが陰性、HCV 抗体価は 1993 年 100.0、2005 年 18.2、2007 年 16.2 と低下、肝組織中の HBs 抗原、HBc 抗原を酵素抗体法で染色されず、肝組織液中の HBV DNA も real time PCR 法で陰性であった。著効後に発癌する例はこれまでも報告されているが IFN 投与から発癌までの期間は本例の 13 年が最長であり、発癌時の肝組織中の HCV RNA プラス鎖、マイナス鎖を調べた報告はない。以上より発癌の危険因子として HBV の関与は完全に否定できないものの、HCV や進行した線維化、飲酒歴はなく男性で高齢という因子のみが関係したものと推測された。著効後の発癌の病因に関しては今後も検討すべき課題と思われる。

索引用語： C 型慢性肝炎 インターフェロン 著効 HCV RNA プラス鎖  
マイナス鎖 肝細胞癌

## はじめに

C 型慢性肝炎に対するインターフェロン (IFN) 投与で著効 (sustained virological response : SVR) になったにもかかわらず発癌する例がこれまでにいくつか報告されていて IFN 投与から発癌までの最長期間は 12 年である<sup>1)</sup>。今回、われわれは SVR 後 13 年目に発癌し、その肝組織中の HCV RNA プラス鎖、マイナス鎖を調べた結果、いずれも検出されなかった 1 例を経験したので報告する。

## 症 例

症例：75 歳、男性。

既往歴：肺結核で肺手術時に輸血 (1953 年)。

飲酒歴：なし。

現病歴：1993 年の検診で肝機能障害を指摘され、C 型慢性肝炎として他院に通院していた。1994 年に当科紹介となる。IFN 投与前の肝生検では F1A1。HCV は genotype IIa。IFN $\alpha$ 2a を 24 週間投与し SVR となる。以後半年に一度、外来通院していた。2007 年 8 月に腹部超音波検査 (US) を施行したところ S8 に直径 15 mm の hypoechoic tumor が見つかり (Fig. 1)、精査加療のために入院となる。

入院時身体所見：身長 166.5 cm、体重 66.3 kg (BMI 23.9)、体温 36.0 $^{\circ}$ C、心肺清、眼球結膜に黄疸なし。肝

独立行政法人国立病院機構東京病院消化器科

\*Corresponding author: yagura@tokyo.hosp.go.jp

<受付日 2008 年 10 月 22 日><採択日 2009 年 3 月 10 日>

Table 1

Peripheral blood		Blood chemistry		Serological test	
WBC	5400 / $\mu$ l	Alb	4.6 g/dl	HBsAg	( - )
RBC	$451 \times 10^3$ / $\mu$ l	T.Bil	1.0 mg/dl	HBsAb	( + )
Hb	14.3 g/dl	ZTT	13.1 K-U	HBcAb ( $\times 200$ )	( + )
Ht	41.2 %	ALP	252 U/l	HCV Ab	16.2 ( + )
Plt	$16.310^4$ / $\mu$ l	AST	25 U/l	HCV RNA	( - )
		ALT	18 U/l	AFP	0.9 ng/dl
Coagulation		$\gamma$ GTP	49 U/l	PVKA II	103 mAU/ml
PT	98.6 %	ChE	406 U/l		
ICG (R15)	6 %	T-Ch	204 mg/dl		
		TG	92 mg/dl		
		FBS	89 mg/dl		

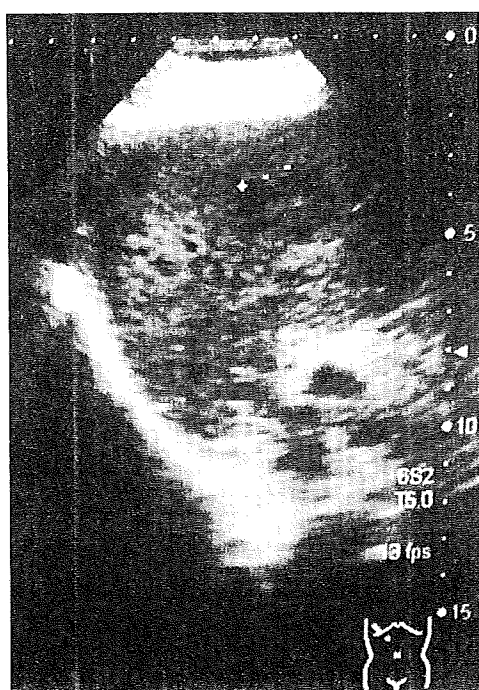


Fig. 1 Ultrasonography shows hypoechoic tumor, 15 mm in diameter in segment 8.

脾腫大なし。下肢浮腫なし。

入院時検査所見 (Table 1) : 肝機能は ICG6% を含め正常。腫瘍マーカーでは AFP 正常で PIVKAI 103 mAU/ml と高値。保存血清で調べた HCV 抗体価は 1993 年 11 月 100.0, 2005 年 8 月 18.2, 2007 年 9 月 16.2 と低下。HCV は genotype IIa であった。

腹部血管造影 (Fig. 2) : S8 に腫瘍膿染像を認めた。CT-AP で同部に直径 20 mm の陰影欠損像あり。TAE 施行。

ラジオ波焼灼療法 (RFA) : 高齢かつ肺切除して片肺

のため本人が手術を希望しなかったため 2007 年 10 月に RFA を施行。

肝生検 (Fig. 3) : 2008 年 2 月 1 日に肝生検所施行。F1A0。

肝組織中の HCVRNA プラス鎖、マイナス鎖は strand-specific, real time reverse-transcriptase polymerase chain reaction 法を用いて調べたがいずれも検出されなかった。また肝組織中の HBs 抗原, HBc 抗原を酵素抗体法で調べたが染色されず、肝組織液中の HBV-DNA も real time PCR 法で調べたが陰性であった。

## 考 案

C 型慢性肝炎に対する IFN 治療によってウイルスが排除された SVR からの発癌例はこれまで文献上 49 例の報告があり、発癌までの期間は 1~143 カ月 (平均 46.5 カ月) である<sup>1)2)</sup>。SVR からの発癌の危険因子としては男性、IFN 治療前の進行した線維化、高齢、飲酒などされている<sup>3)4)</sup>。しかし本例では IFN 治療前の組織は F1A1, 13 年後の発癌時は F1A0 で、飲酒歴はなく肝発癌の危険因子としては男性と高齢のみであった。近年、発癌年齢は高齢化しており、組織もこれまで肝硬変が強調されてきたが慢性肝炎からの発癌が増えてきている<sup>5)</sup>。

HCV と発癌との関連性に関しては、トランスジェニックマウスによる動物実験で HCV コア蛋白に直接の発癌作用が示されているが<sup>6)</sup>ヒトでの HCV の直接的な発癌作用の証明はなく、HCV 関連肝細胞癌の多くは慢性肝疾患、特に肝硬変の存在を基礎に発生するとされている。

プラス鎖 HCV RNA は標的肝組織において mRNA

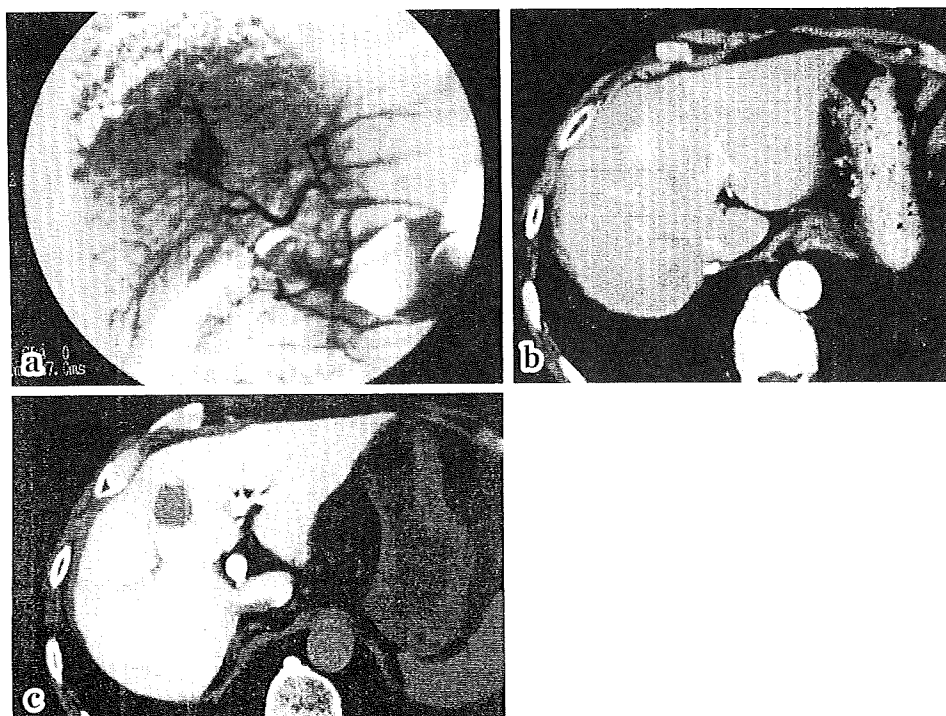


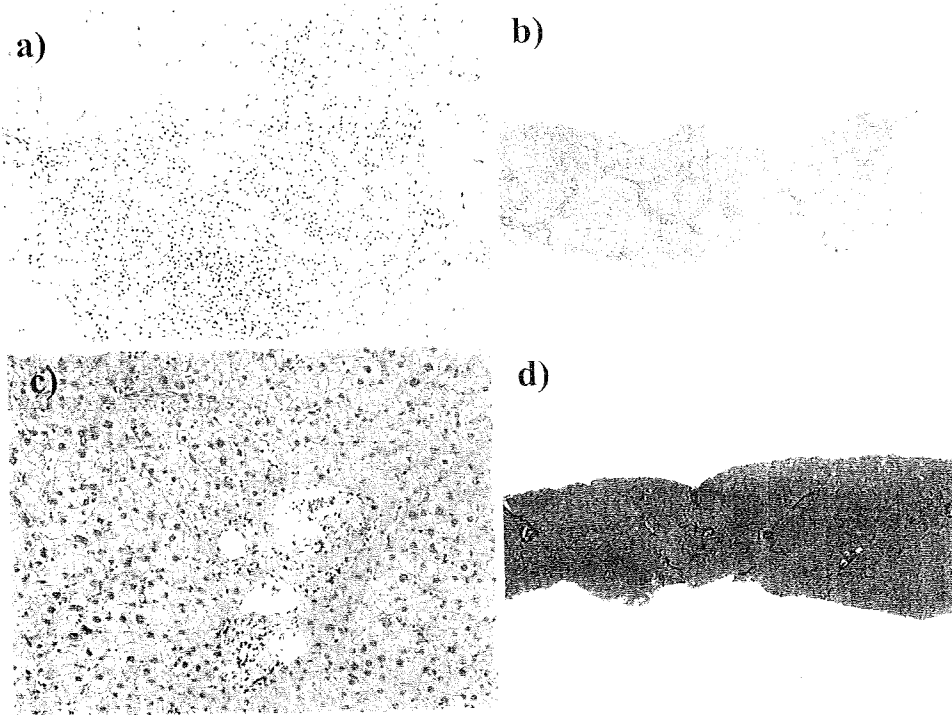
Fig. 2 Hepatic angiography reveals tumor stain fed by A8 (a). Computed tomography (CT) during hepatic arteriography (CT-HA) shows a round tumor stain (b) and CT during arterial portography (CT-AP) shows a round perfusion defect (c) in segment 8, respectively.

として機能し、直接ウイルス蛋白質を産生する鋳型となる。またマイナス鎖 HCV RNA は肝組織中でプラス鎖 HCV RNA を鋳型として合成され、さらにマイナス鎖 HCV RNA を鋳型としてプラス鎖 HCV RNA を合成しウイルスの増殖を行っている。したがって、マイナス鎖 HCV RNA は増殖の中間体と考えられ、その検出はウイルス増殖の直接的な証明となる。髭らの検討ではマイナス鎖 RNA 量はプラス鎖 RNA 量の数%程度であり、肝組織内の HCV RNA 量と血清 HCV RNA 量とは相関し、肝組織 1 g と血清 1 ml 中の HCV RNA 量を比較すると肝組織内の RNA 量が血清中に比べて数十倍多い<sup>7)</sup>。肝組織中のプラス鎖、マイナス鎖 RNA と血中 HCV RNA との関係については、久富らは IFN 投与終了時に血中 HCV RNA 陰性の C 型慢性肝炎 20 例を検討し、肝組織中のマイナス鎖 RNA が陽性であった 7 例は血中 HCV RNA が陰性でも 3 カ月以内に全例再陽性化しており、IFN 投与終了時にマイナス鎖 RNA 陰性であった 13 例は IFN 投与終了後 12 カ月経過しても血中 HCV RNA は陰性を持続しており、肝組織中の HCV プラス鎖 RNA よりむしろマイナス鎖 RNA が再燃のマーカーとして有用であるとしている<sup>8)</sup>。また SVR 後の肝組織

中のマイナス鎖 RNA を検討した報告では、Radkowski らは SVR11 例中 3 例に 41~98 カ月 (平均  $63.6 \pm 16.7$  カ月) 後、RT-PCR 法で肝組織中のマイナス鎖 RNA を調べた結果、全例検出しなかった<sup>9)</sup>。Castillo らは 20 例の SVR で平均  $35.4 \pm 35$  カ月後に肝組織中のマイナス鎖 RNA を調べた結果、HCV プラス鎖 RNA は 19 例 (95%) に、そのうち 15 例 (79%) にマイナス鎖 RNA が検出されたという報告もみられる<sup>10)</sup>。以上、報告者によって SVR 後の肝組織中マイナス鎖 RNA の検出率は異なるが、これは血清 HCV RNA の測定感度をもっと良ければ SVR でなかった例も含まれていた可能性もある。

HCV が肝細胞遺伝子に integrate されることはない。本例において肝組織中の HCV RNA プラス鎖、マイナス鎖とも検出されなかったこと、また HCV 抗体価も 1993 年 11 月 100.0、2005 年 8 月 18.2、2007 年 9 月 16.2 と低下していることから HCV は IFN 治療後、肝組織中からも排除されていたと考えられ、発癌に HCV は関与しなかったものと推測される。

近年、発癌因子として NANB-HCC が増えていて潜在性 HBV 感染や肥満、高脂血症、糖尿病などの生活習慣



**Fig 3.** Histological findings of the liver show that there is slight fibrosis and inflammatory cell infiltration in portal tract without piecemeal necrosis (F1/A1) before IFN treatment (a, b) and that there is slight fibrosis without inflammatory cell infiltration in portal tract (F1/A0) 13 years after IFN treatment (c, d). (a) (c) H-E staining ( $\times 100$ ), (b) (d) Silver staining ( $\times 200$ ).

病との関連が示唆されている<sup>11)12)</sup>。本例の肝生検では脂肪化や NASH の所見はみられず肥満、高脂血症、糖尿病などの合併症もなかった。HBV に関しては TaqMan PCR で血清 HBV DNA 陰性、酵素抗体法による肝組織中の HBs 抗原、HBc 抗原は染色されず、肝組織液中の HBV DNA を real time PCR 法で調べたが陰性であった。

HBV の関与に関して Arase らは、HBs 抗原消失例の予後に関する検討で HBs 抗原が seroconversion した 231 例を平均 4.6 年間観察し予後を検討した結果、非硬変肝 164 例からの発癌は 1 例もなく発癌は肝硬変 67 例のうち 2 例のみに認めたと報告している<sup>13)</sup>。Yuen らも HBs 抗原が消失した 92 例を平均 126 カ月間経過観察した結果、肝癌が 5 例にみられ、そのうち 4 例が肝硬変であった。そして発癌の risk として肝硬変と高齢を挙げている<sup>14)</sup>。同様に Chen らは HBs 抗原消失した 218 例を平均 63.4 カ月間経過観察し、肝硬変 29 例から 1 例(3.4%)、非硬変肝 189 例から 2 例(1.1%)の肝癌がみられたがいずれも HCV 感染を伴っていた<sup>15)</sup>。一方、Huo らは慢性 HBV キャリアー 1,355 例中 HBs 抗原が自然に消失した 55 例を平均 23 カ月間経過観察し肝癌が 11 例に認め

られた。そのうち外科切除した 9 例中 7 例が肝硬変で他の非硬変肝 2 例のうち 1 例の血清 HBV DNA は PCR で陽性であった<sup>16)</sup>。以上より HBs 抗原消失後の発癌には肝硬変が共通した危険因子であるが、本例のように非硬変肝からの発癌は稀である。

HBV 遺伝子と発癌との関係について、Tamori らは C 慢性肝炎に対する IFN 治療で SVR になった後に発癌した HBs 抗原陰性 7 例中 4 例で癌組織中の HBV DNA の組み込みを確認している。そのうち 2 例の血清 HBs 抗体、HBc 抗体はいずれも陰性であった<sup>17)</sup>。Higashi らは 23 例の NBC-HCC のうち 12 例(52%)では非癌部に、10 例(46%)で癌部と非癌部に、1 例では癌部のみに HBV X gene の組み込みを認め<sup>18)</sup>、Wang らは癌部では 19/23 (83%)、非癌部では 1/23 (4%)に HBV S gene の組み込みがみられたと報告している<sup>19)</sup>。以上より、すべての癌部に HBV 遺伝子の組み込みがみられるわけではなく、逆に非癌部でも組み込みのみられることがあり、HBV 遺伝子の組み込みが必ずしも発癌と関係するとは言えないものの、本症例においてもその可能性は完全に否定することはできない。

SVR 後の発癌に HCV や HBV が関係するのか,あるいはウイルス以外の因子が関与するのか,発癌の病因に関しては今後も検討すべき興味ある課題と思われる。1992 年から始まった IFN 治療だが SVR 例は今後ますます高齢化していくため,これまで定期的な US で癌がみつからなかったからと安心して経過観察の間隔を延ばしたり止めたりするのではなく,むしろ逆に年を重ねるに連れて発癌のリスクは高くなる可能性があり,経過観察を怠らないことが重要である。

### 結 語

C 型慢性肝炎に対するインターフェロン投与で著効になったにもかかわらず 13 年後に発癌し,しかもその肝組織中の HCVRNA プラス鎖,マイナス鎖が検出されなかった 1 例を経験したので報告した。IFN 投与から発癌までの期間は 13 年目でこれまでの報告のなかで最長である。発癌の危険因子としては HBV の関与は否定できないものの HCV や線維化の進行した状態,飲酒歴はなく,男性や高齢という因子が強く関与したものと推測された。

### 文 献

- 1) 川野陽一, 江上 格, 笹島耕二, 他. C 型慢性肝炎に対するインターフェロン療法著効 12 年後に発症した破裂肝細胞癌に一切除例. 肝臓 2007 ; 48 : 48—56
- 2) 菅波 史, 富山恭行, 大元謙治, 他. インターフェロン著効後 11 年を経過して肝細胞癌の合併がみられた C 型慢性肝炎の 1 例. 日消誌 2007 ; 104 : 809—814
- 3) Ito Y, Yamamoto N, Nakata R, et al. Delayed development of hepatocellular carcinoma during long term follow-up after eradication of hepatitis C virus by interferon therapy. World J Gastroenterology 2005; 11: 7218—7221
- 4) Tokita H, Fukui H, Tanaka A, et al. Risk factors for the development of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis C who achieved a sustained virological response to interferon therapy. J Gastroenterol Hepatol 2005; 20: 752—758
- 5) 矢倉道泰, 田中晃久, 上司裕史. 肝細胞癌の年代別発生傾向. 肝臓 2007 ; 33 : 667—676
- 6) Moriya K, Fujii H, Shintani Y, et al. The core protein of hepatitis C virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. Nat Med 1998; 4: 1065—1067
- 7) 髭 修平. C 型慢性肝炎の肝組織内の HCV RNA 量の測定—プラス鎖 RNA, マイナス鎖 RNA 別—. 日本臨床 2004 ; 62 : 417—421
- 8) 久富 寿, 鶴園史子, 引地一呂, 他. 肝組織中の HCV RNA プラス鎖, マイナス鎖の検出—マイナス鎖 HCV RNA のセルフアニーリングについて—. 肝臓 1995 ; 36 : 511—516
- 9) Radkowski M, Gallegos-Orozco JF, Jablonska J, et al. Persistence of Hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. Hepatology 2005; 41: 106—114
- 10) Castillo I, Rodriguez-Inigo E, Lopez-Alcorocho JM, et al. Hepatitis C virus replicates in the liver of patients who have a sustained response to antiviral treatment. Clin Infect Dis 2006; 43: 1277—1283
- 11) Yotuyanagi H, Shintani Y, Moriya K, et al. Virological analysis of non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan: frequently involvement of hepatitis B virus. J Infect Dis 2000; 181: 1920—1928
- 12) 第 42 回日本肝臓研究会抄録集 2006 ; Supple. 138—141
- 13) Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, et al. Long-term outcome after hepatitis B surface antigen seroclearance in patients with chronic hepatitis B. The Am J Medicine 2006; 119: 71
- 14) Yuen MF, Wong DKH, Sablon E, et al. HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in the Chinese: virological, histological, and clinical aspects. Hepatology 2004; 39: 1694—21701
- 15) Chen YC, Sheen IS, Chu CM, et al. Prognosis following spontaneous HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients with or without concurrent infection. Gastroenterology 2002; 123: 1084—1089
- 16) Huo TI, Wu JC, Lee PC, et al. Sero-clearance of hepatitis B surface antigen in chronic carriers does not necessarily imply a good prognosis. Hepatology 1998; 28: 231—236
- 17) Tamori A, Nishiguchi S, Shiomi S, et al. Hepatitis B virus DNA integration in hepatocellular carcinoma after interferon-induced disappearance of hepatitis C virus. Am J Gastroenterol 2005; 100: 1748—1753
- 18) Higashi Y, Tada S, Miyase S, et al. Correlation of clinical characteristics with detection of hepatitis

B virus X gene in liver tissue in HBsAg-negative, and HCV-negative hepatocellular carcinoma patients. *Liver* 2002; 22: 374—379

19) Wang W, Wu M-C, Jonathan S, et al. Different ex-

pression of hepatitis B surface antigen between hepatocellular carcinoma and its surrounding liver tissue, studied using a tissue microarray. *J Pathology* 2002; 197: 610—616

## A case of hepatocellular carcinoma who cleared hepatitis C virus with interferon therapy 13 years ago

Michiyasu Yagura\*, Akihisa Tanaka, Hiroshi Kamitsukasa

Here we report a 75 y-o male with chronic hepatitis C who developed hepatocellular carcinoma (HCC) in spite of the clearance of HCV with standard interferon (IFN) therapy 13 years ago. To see if the development of HCC was related to HCV replication, we examined both positive and negative strands of HCV RNA in the liver tissue by using digoxigenin-labeled cRNA probes. The results showed negative for both strands. In 1994, he was diagnosed as chronic hepatitis C and his liver histology showed F1A1. He received standard IFN therapy for 24 weeks and became a sustained virological responder (SVR). After that, he was followed up by blood test and ultrasound (US) examination every 6 months. In Aug, 2007, he was found to have a hypoechoic tumor (1.5 cm in diameter) in segment 8 of the liver, which was compatible with HCC. Radiofrequency ablation was successfully done two months later. In Feb, 2008, liver biopsy was done again to examine progression of liver histology and the presence of positive/negative strands of HCV RNA in the liver, but the results showed F1A0, and both strands were negative. To deny the possibility of involvement of occult hepatitis B virus (HBV) in this case, we examined for HBsAg/HBV DNA in serum and liver as well as for immunostaining of HBsAg/HBcAg in the liver (regrettably not for integration of HBV DNA in HCC tissue). The results revealed all were negative, therefore we concluded this possibility was very low. The current case suggests that the aged, male patients may have a certain risk to develop HCC in spite of the clearance of HCV with therapy, even in the absence of advanced liver fibrosis or alcohol abuse, thus should be carefully followed up long after the clearance of the virus.

**Key words:** chronic hepatitis C    interferon therapy    sustained virological response  
positive and negative HCV RNA strands    hepatocellular carcinoma

*Kanzo* 2009; 50: 238—243

---

Department of Gastroenterology, National Hospital Organization, Tokyo Hospital

\*Corresponding author: yagura@tokyo.hosp.go.jp



## &lt;症例報告&gt;

フィアンセから感染したと推測されペグインターフェロン  $\alpha 2a$  で軽快した  
C 型急性肝炎の女性症例

平嶋 昇<sup>1)\*</sup> 田中 靖人<sup>2)</sup> 小林 慶子<sup>1)</sup>  
島田 昌明<sup>1)</sup> 岩瀬 弘明<sup>1)</sup> 後藤 秀実<sup>3)</sup>

要旨：症例は26才女性。2007年11月21日、AST235 U/L、ALT636 U/L、T-Bil.3.5 mg/dl で紹介を受けた。HBs 抗原・IgM-HA 抗体・HCV 抗体陰性であったがHCV RNA 定性(アンプリコア法)は陽性であった。ALTは正常化せず、08年2月8日HCV グループ2、RNA 定量3.0 Log IU/ml(リアルタイム法)、3月21日肝生検F1A1であったため、3月25日からペグインターフェロン  $\alpha 2a$  を12週投与してHCV RNA は陰性化した。尚、07年8月頃から付き合い始めたフィアンセは刺青を有し07年11月C型急性肝炎を発生、11月28日HCV グループ2、RNA 定量430 KIU/ml(ハイレンジ法)であった。保存血清を用いて分子系統樹解析を名古屋市立大学臨床分子情報医学教室において行ったところ患者とフィアンセはおなじ感染ルートであることが推測された。日本のC型慢性肝炎は高齢化し治療に難渋しているが、若い世代を中心に麻薬や刺青によるC型肝炎感染が散見され性交渉によってさらに拡大しているとも言われている。C型肝炎は感染早期にインターフェロンを投与した方が治療効果は高く早期治療が望ましい。若い世代に対する積極的HCV対策も今後は必要である。

索引用語： C型急性肝炎 ペグインターフェロン $\alpha 2$  性行為感染  
分子系統樹解析

## はじめに

HCVスクリーニング法の確立により輸血後肝炎はほとんど認められなくなった<sup>1)</sup>が、若い世代を中心に麻薬注射による経静脈の感染や刺青によるC型肝炎感染は散見されている<sup>2,3)</sup>。また、性交渉による経粘膜の感染でHCVがさらに拡大しているとも言われている<sup>4)~6)</sup>。性行為感染を証明するためにはウイルスの同一性を証明する必要があるが、近年ではMizokamiらの方法<sup>7)</sup>によりウイルス遺伝子学的手法で塩基配列の相同性を比較することで遺伝子系統樹解析により証明できるようになり、本症例もその方法に拠った。

C型急性肝炎の自然治癒は稀で約70%は慢性化する

と考えられている<sup>8)</sup>。しかし、急性肝炎の約30%は自然治癒するとも言え、C型急性肝炎の適切な治療開始時期や治療法については必ずしも明らかにされていない。日本においてC型急性肝炎の発生が少ないため、臨床研究が行いにくいのも理由の一つと思われる。一方、欧米では薬物乱用によるC型急性肝炎発生例が多く、臨床研究も散見されるため、欧米の論文も参考にして考察を行った。

## 症 例

患者：26才、女性。

既往歴：特記事項なし。飲酒・喫煙なし。

現病歴：2007年11月12日、全身倦怠感と皮膚掻痒感で近医受診。同日の採血にてAST 948 U/L、ALT 1394 U/L、T-Bil. 4.5 mg/dl と肝障害を指摘され、IgM-HA 抗体陰性、HBs 抗原陰性、HCV 抗体2.84よりC型急性肝炎を疑って保存的に経過観察されていた。2007年11月21日、当院紹介となったが、同日の採血では

1) 名古屋医療センター消化器科

2) 名古屋市立大学臨床分子情報医学

3) 名古屋大学消化器内科

\*Corresponding author: hirasima@nnh.hosp.go.jp

<受付日2009年7月29日><採択日2009年10月5日>

Table 1 Laboratory data on admission

Peripheral Blood		Blood chemistry	
RBC	461 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	AST	30 IU/l
Hb	14.5 g/dl	ALT	50 IU/l
Ht	43.4 %	LDH	148 IU/l
WBC	6400 /mm <sup>3</sup>	γ-GTP	14 U/l
Neut	50.0 %	ALP	115 IU/l
Eosino	5.4 %	Total bilirubin	1.07 mg/dl
Baso	1.0 %	Direct bilirubin	0.11 mg/dl
Lymph	38.4 %	ChE	217 IU/l
Mono	5.2 %	T-Cho	201 mg/dl
Plt	32.2 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	Total protein	7.6 g/dl
Coagulofibrinolysis		Alb	4.4 g/dl
PT	129 %	α1-glb	0.21 g/dl
HPT	122 %	α2-glb	0.56 g/dl
Urine Analysis		β-glb	0.79 g/dl
Prptein	( - )	γ-glb	1.47 g/dl
Birilubin	( - )	CRE	0.56 mg/dl
Urobilinogen	( - )	BUN	10 mg/dl
Occult blood	( - )	AFP	3 ng/ml
		Hepatitis virus markers	
		HBs Ag	( - )
		Anti-HCV (III)	14.16 ( + )
		HCV serotype	Group2
		HCV RNA	3.0 Log IU/ml

AST 235 U/L, ALT 636 U/L, T-Bil. 3.5 mg/dl と肝機能は改善し, 症状も消失しており PT 113% と凝固能も良好につき外来にて経過観察とした. 当院の検査では HBs 抗原陰性・IgM-HA 抗体陰性・HCV コア蛋白 < 20 fmol/L であったが HCV RNA 定性 (アンプリコア法) は陽性であった. 2008 年 2 月 18 日 AST 34 U/L, ALT 52 U/L と正常化せず, HCV グループ 2, HCV RNA 定量 3.0 Log IU/ml (リアルタイム法) と判明したため C 型肝炎の慢性化を疑い入院となった. 尚, 07 年 8 月頃から付き合い始めたフィアンセは刺青歴 (5 年前と 1 年前) を有し 07 年 11 月他院に C 型急性肝炎で入院し, 11 月 22 日 HCV 抗体陰性, HCV RNA 定量 430 KIU/ml (ハイレンジ法) であったが, 12 月 28 日 HCV 抗体 4.03 S/Co と陽性化したため C 型急性肝炎と診断された. HCV グループは 2 であった. 12 月末には肝機能は正常化し退院した. HIV は両者とも陰性であった.

現症: 皮膚・眼瞼結膜に黄染を認めず. 皮膚に湿疹を認めず. 胸腹部の理学的所見に異常を認めず.

入院時検査成績: 末梢血・尿に異常を認めず, AST

と ALT の上昇を認めた. プロトロンビン時間は正常であった. HBs 抗原陰性, 第 3 世代 HCV 抗体陽性, HCV 血清型は 2 型, HCV RNA は 3.0 Log IU/ml であった (Table 1).

臨床経過: 入院後の 3 月 21 日, 肝生検を行ったところ慢性肝炎 (F1A1) と診断された (Fig. 1). 腹部 CT では軽度の脾腫を認めるのみであった (Fig. 2). 3 月 25 日からペグインターフェロン α2a (ペガシス) を投与開始した. 4 月 30 日には HCV RNA は陰性化し 6 月 10 日まで週一回合計 12 回投与を行ったが, 初期の発熱以外に副作用・合併症は認められなかった. 投与終了後, 2009 年 2 月 20 日まで HCV RNA 陰性を確認した (Fig. 3).

名古屋市立大学臨床分子情報医学教室において本症例の 2007 年 11 月 21 日とフィアンセの 2007 年 11 月 26 日の保存血清を用いて検討を行ったところいずれも Genotype 2b で, NS5B 領域の 338 塩基長の配列を比較したところ 100% の相同性を得た. 分子系統樹解析に置いて, 患者とフィアンセから分離された HCV 株は単

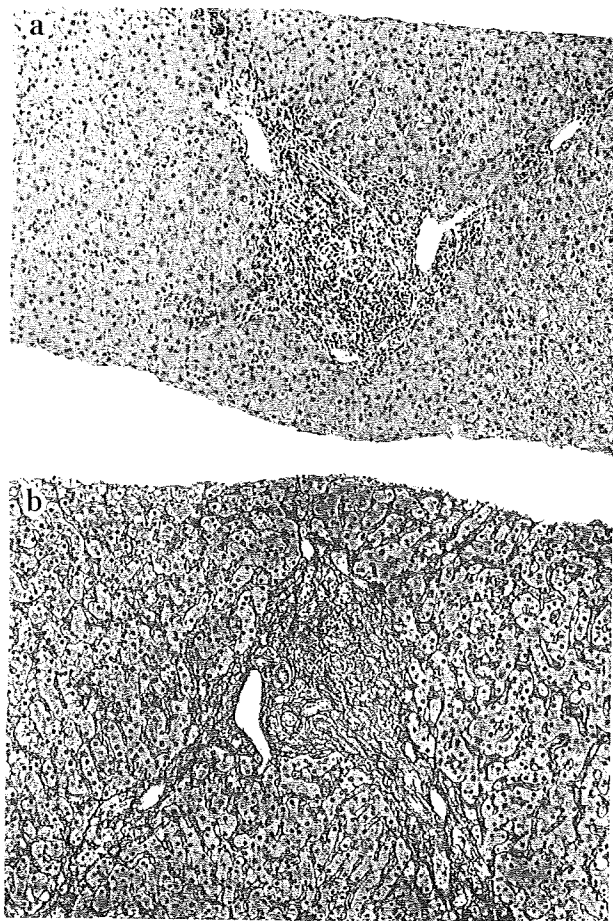


Fig. 1 Histopathological findings of liver needle biopsy. Liver biopsy revealed chronic hepatitis corresponding to F1A1. (a) H.E. stain,  $\times 100$  (b) silver stain,  $\times 100$

独の cluster を形成し、同一の HCV 株と結論された<sup>9)</sup> (Fig. 4). 尚、本症例 2007 年 11 月 21 日保存血清の HCV RNA は 2.68 Log IU/ml であった.

考 察

HCVは主に輸血などの経血液感染による<sup>1)</sup>が、刺青<sup>2,3)</sup>・性交渉<sup>4,5)</sup>も可能性があるとしてされているが、調査方法によりその頻度は異なり HCV 発見以前の非 A 非 B 型肝炎と扱われていた時代では感染経路不明が最も多いと

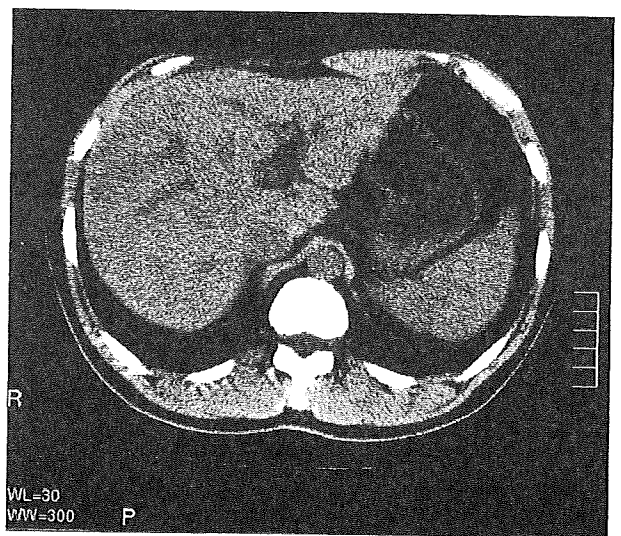


Fig. 2 Abdominal plain CT on admission Plain CT showed slight splenomegaly.

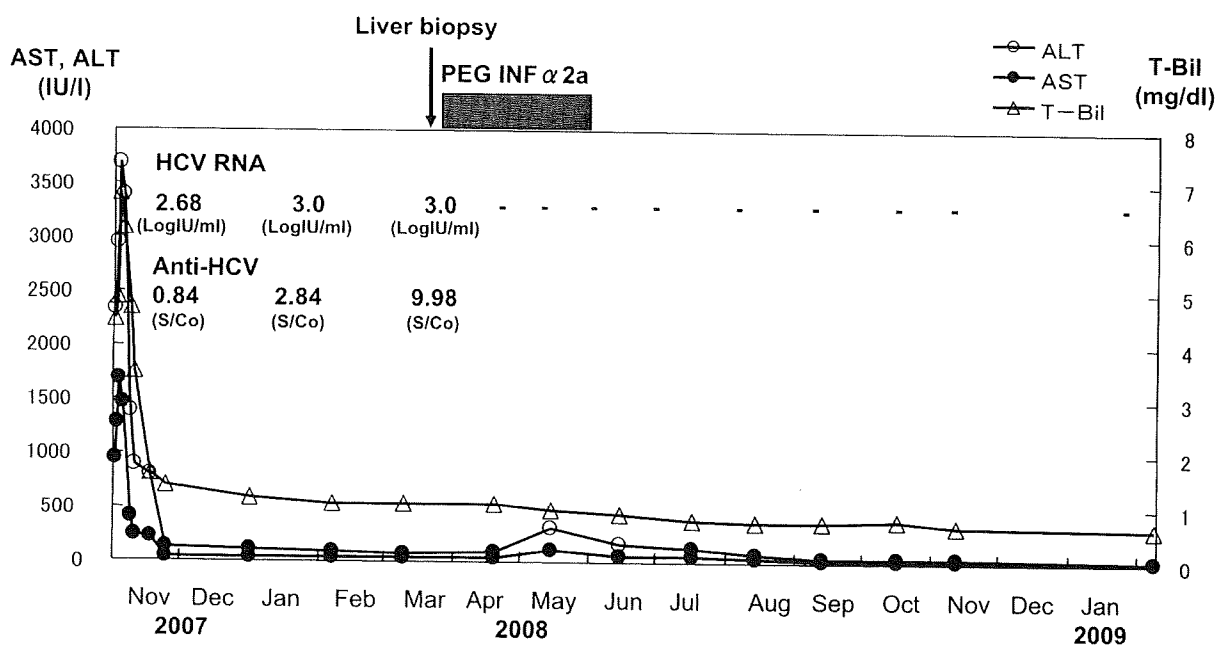
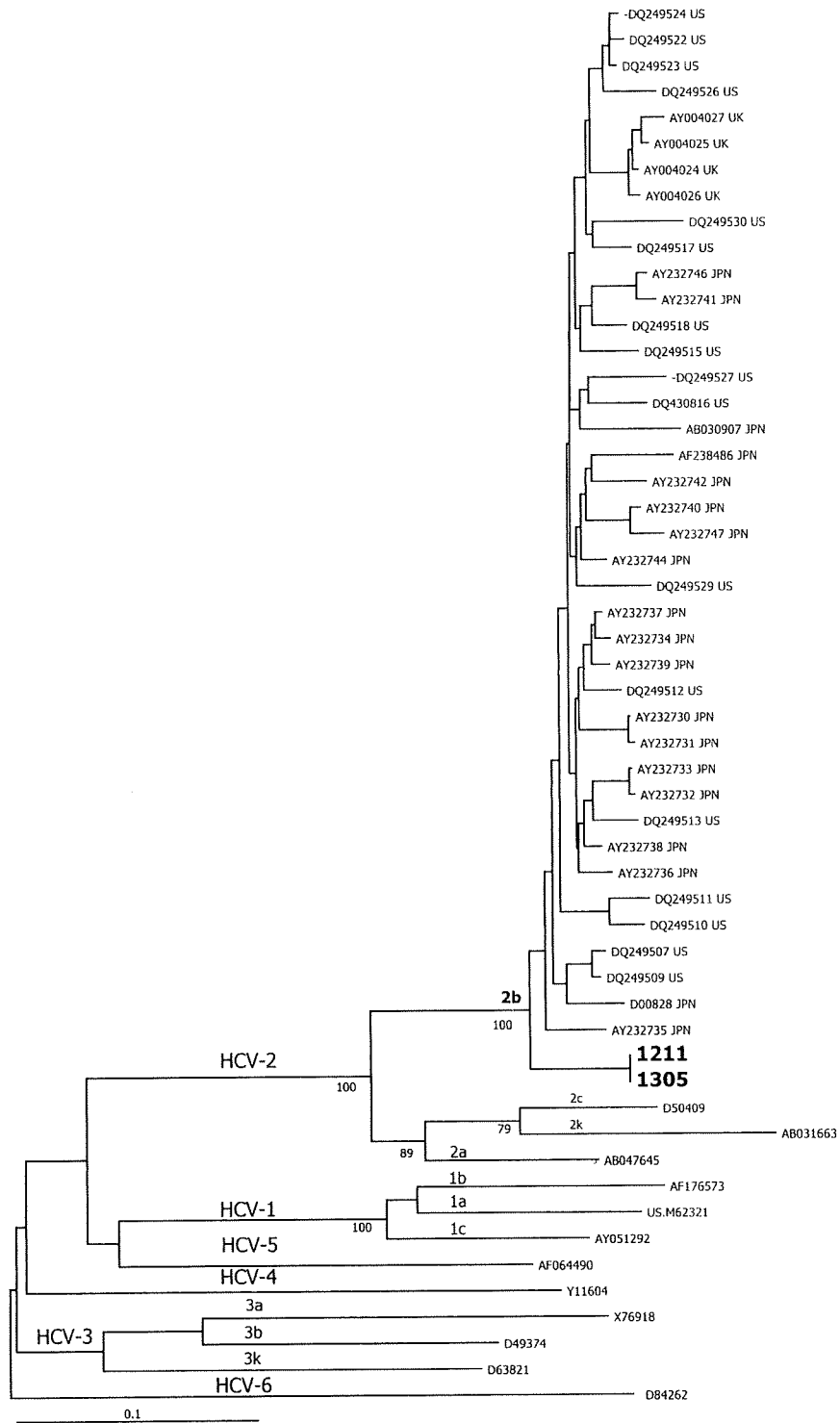


Fig. 3 Clinical course



**Fig. 4** Phylogenetic tree constructed by the neighbor-joining method based on the partial nucleotide sequence of the NS5B (338 nucleotide sequences) of 39 HCV isolates of genotype 2b and 12 reference sequences (genotype 1 ~ 6). 1211: Patient on admission (November 21, 2007), 1305: her fiancé at November 26, 2007