<症例報告>

HBs 抗原陰性化後に肝細胞癌を発症した HBV キャリア症例

大穂 有恒¹⁾ 梶原 英二^{1)*} 山下 尚毅¹⁾ 牧野 一郎²⁾ 東 秀史²⁾
鎌田 宏二³⁾ 下釜 達朗⁴⁾ 金城 満⁴⁾ 佐渡島省三⁵⁾

要旨：HBs 抗原陰性化後に肝細胞癌を発症した HBV キャリア 3 症例を経験した。1 例目は 73 歳男性。濃厚な肝細胞癌の家族歴を有する。15 年前 HBs 抗原陽性を指摘され、4 年 3 カ月前 HBs 抗原低力価陽性。CT & 肝動脈造影による肝細胞癌診断時に HBs 抗原陰性。肝表面は平滑で非腫瘍部の組織は A1F0。2 例目は 61 歳男性。32 歳より 39 歳まで B 型肝炎の増悪を繰り返し数年後 HBe 抗原セロコンバージョンし、ALT は正常を持続。1 年 1 カ月前 HBs 抗原陰性。CT で肝内占拠性病変なし。右季肋部痛で発症し、CT と肝動脈造影にて肝細胞癌破裂と診断。3 例目は 69 歳男性。8 年前に HBV 関連肝硬変と診断。1 年 2 カ月前の採血で HBs 抗原陰性。MRI にて径 1.5 cm の肝細胞癌をみとめた。3 例とも肝細胞癌診断時の血液検査は HBV 既往感染の所見で、2 例は慢性肝炎と肝硬変の基礎疾患を有するも、他 1 例はほぼ正常肝の無症候性キャリアからの発癌例であった。正常肝の無症候性キャリアも含め、HBs 抗原陰性化後も肝細胞癌の出現例があることを念頭に置く必要がある。

索引用語：肝細胞癌 HBV キャリア HBs 抗原 HBs 抗体 HBs 抗原陰性化

はじめに

HBs 抗原の自然経過による陰性化の頻度は無症候性(非活動性)HBV キャリア、慢性肝炎、肝硬変などを対象とした多くの報告から概ね年率 1-2% である¹⁾。HBs 抗原陰性化例の多くは血中の HBV DNA 陰性化と ALT の正常化を伴い、肝組織所見も改善する²⁾³⁾。しかしこのような HBs 抗原が陰性化した症例でも HBs 抗原陰性化後に発癌する症例が認められる^{2)~8)}。当院では最近の 3 年間で 3 例の HBs 抗原陰性化後の肝細胞癌発症例を経験した。そのうちほぼ正常肝である無症候性キャリアの HBs 抗原陰性化例から発癌した 1 例は極めてまれであり、貴重な症例と考えられたので報告する。

症例 1

患者：73 歳 男性。

主訴：なし(肝内占拠性病変の精査および治療)。

家族歴：母：HBV 不明 同胞 3 名すべて HBs 抗原陽性(3 男 68 歳と 4 男 59 歳 B 型肝炎で死亡、次男 72 歳で B 型肝炎治療中)。

生活歴：飲酒 酒 1 合/日 40 年間、喫煙なし。

既往歴：2003 年 6 月右耳下腺癌に対し摘出術と放射線治療施行しその後再発なし。

現病歴：健診などで肝障害を指摘されたことはない。1992 年狭心症疑いで精査時に HBs 抗原陽性指摘されるも肝機能異常は認めなかった。2003 年 6 月右耳下腺癌摘出術施行時にも HBs 抗原陽性であったが、肝機能検査値は正常。その後当院耳鼻科で経過観察中 2007 年 8 月 21 日 CT にて肝右葉下部に占拠性病変を指摘され、8 月 30 日当科入院となった。

身体所見：身長 153.8 cm、体重 50.0 kg、血圧 144/82 mmHg、脈拍 74/分、眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜黄疸なし、心音・呼吸音は異常なし。

腹部は平坦・軟で肝脾触知せず、下肢浮腫認めず、手掌紅斑なし。

血液検査(Table 1)：2003 年 5 月 20 日 HBs 抗原 9.76 IU/ml と低力価ながらも陽性であったが、血小板数 19.9 万/μl、ALT 19 IU/l で肝機能検査値に異常はみられなかった。

- 1) 新日鐵八幡記念病院消化器科
- 2) 新日鐵八幡記念病院外科
- 3) 新日鐵八幡記念病院放射線科
- 4) 新日鐵八幡記念病院病理部
- 5) 新日鐵八幡記念病院内科

*Corresponding author:

kajiwarae@ns.yawata-mhp.or.jp

<受付日2010年10月30日><採択日2011年1月14日>

Table 1 Laboratory data of case 1

2003/5/20		2007/8/30			
WBC	5100 / μ l	WBC	4100 / μ l	Anti-HCV	—
RBC	460×10^4 / μ l	RBC	476×10^4 / μ l	HBs-Ag	0.03 IU/ml
Hb	14.7 g/dl	Hb	15.4 g/dl	Anti-HBs	21.17 mIU/ml
Ht	44.1 %	Ht	44.8 %	Anti-HBc (CLIA)	9.36 s/co
Platelet	19.9×10^4 / μ l	Platelet	17.5×10^4 / μ l	HBe-Ag	0.3 s/co
		PT	115 %	Anti-HBe	99.7 %
TP	7.5 g/dl	TP	7.4 g/dl	HBV-DNA	<2.6 Log-c/ml
Alb	4.6 g/dl	Alb	4.7 g/dl		
T.Bil	0.6 mg/dl	T.Bil	0.6 mg/dl	AFP	2.9 ng/ml
AST	25 IU/l	AST	30 IU/l	PIVKA-II	41 mAU/ml
ALT	19 IU/l	ALT	23 IU/l	CEA	2.1 ng/ml
ALP	198 IU/l	ALP	256 IU/l	CA19-9	3.2 U/ml
γ -GTP	24 IU/l	γ -GTP	49 IU/l		
T.Chol	180 mg/dl	T.Chol	197 mg/dl		
Anti-HCV	—	ICG _{R15}	6 %		
HBs-Ag	9.76 IU/ml	Hyaluronic acid	16 ng/ml		

Fig. 1 Abdominal computed tomography of case 1 showed slightly enhanced tumor with low-attenuation foci inside in the arterial phase (a) and the delayed phase (b), and normal shape of the liver (c). Hepatic angiography showed the tumor stain in A6 (d).

Fig. 2 The cut surface of the case 1 specimen revealed a white and solid tumor with capsulation, which measured 5.3×5.0×5.8 cm (a). Microscopic finding of the liver of the non-tumorous portions showed mild infiltration of the inflammatory cells without fibrosis (b).

Fig. 3 Abdominal computed tomography of case 2 showed a hypervascular tumor in S8 and high density of ascites (a and b). Hepatic angiography showed the tumor stain in A8 (c).

2007 年 8 月肝機能検査値は正常. HBsAg 陰性, HBsAb 21.2 mIU/ml, HBcAb (CLIA) 9.36 s/co, HBeAg 0.3 s/co, HBeAb 99.7%, HBV DNA 陰性 (PCR 法) で HBV 既往感染の所見であった.

画像診断 (Fig. 1) : 腹部 CT では非腫部肝脾の形態はほぼ正常. 肝 S6 に造影増強効果を有する径 5 cm 大の占拠性病変を認めた. 血管造影では総肝動脈は上腸間膜動脈より分岐し, 肝 S6 に不均一な腫瘍陰影をみとめた. 2 本の栄養血管から経カテーテル的肝動脈塞栓化学療法 (TACE) 施行. 血管造影施行前は手術の同意が得られず TACE 施行するも, その後手術に同意.

手術所見 (Fig. 2) : 2007 年 9 月 26 日に肝 S6 部分切除術施行. 非腫瘍部肝表面は平滑でほぼ正常. 腫瘍の病理組織は肝細胞癌 (壊死組織) で, 非腫瘍部の組織は A1F0 でほぼ正常肝であった.

症例 2

患者 : 61 歳 男性.

主訴 : 右季肋部痛.

既往歴 : 59 歳 前立腺癌 (高分化腺癌 ホルモン療法の後, 全摘術施行).

生活歴 : 飲酒 ビール 350 ml/日 (20 歳より), 喫煙なし アレルギーなし.

家族歴 : 母 HBV 不明 4 人兄弟 姉と弟が HBs 抗原陽性.

現病歴 : 32 歳時献血の際 B 型肝炎を指摘され, 内服治療. 32, 36, 38, 39 歳時に B 型慢性肝炎増悪で入院. その 5-6 年後に HBe 抗原は陰性化し HBe 抗体出現. その後は血液検査のみで経過観察され, 肝機能検査値は正常であった. 2006 年 7 月に某病院で前立腺摘出術を受けた際の全身精査で, 肝臓 SOL は指摘されず HBs

Table 2 Laboratory data on admission of case 2

WBC	6500 / μ l	TP	6.5 g/dl	Anti-HCV	—
RBC	356×10^4 / μ l	Alb	4.0 g/dl	HBs-Ag	0.03 IU/ml
Hb	11.3 g/dl	T.Bil	1.4 mg/dl	Anti-HBs	40.1 mIU/ml
Ht	33.2 %	AST	21 IU/l	Anti-HBc (CLIA)	7.5 s/co
Platelet	15.7×10^4 / μ l	ALT	13 IU/l	HBe-Ag	0.3 s/co
PT	91.6 %	ALP	146 IU/l	Anti-HBe	36.4 %
		γ -GTP	26 IU/l	HBV-DNA	<2.6 Log-c/ml
		LDH	164 IU/l		
		ZTT	9.6 IU/l	AFP	0.8 ng/ml
		BUN	25.4 mg/dl	L3	0 %
		Cre	0.9 mg/dl	PIVKA-II	15 mAU/ml
		UA	5.3 mg/dl	CEA	1.8 ng/ml
		T.Chol	158 mg/dl	CA19-9	4.4 U/ml
		TG	64 mg/dl		
		Glu	96 mg/dl		
		ICG _{R15}	6 %		

Fig. 4 Magnetic resonance images of case 3 showed a high-intensity mass in the T2-weighted image (a), and a reduced uptake in the hepatobiliary phase (b) of Gd-EOB-DTPA. Hepatic angiography showed the tumor stain in A7 (c).

抗原陰性.

2007年8月16日朝、右肩・右腰・右季肋部の痛みが出現。8月17日近医での腹部エコーと造影CT検査 (Fig. 3) で肝腫瘍の破裂が疑われ、当院へ救急車にて搬送となった。

身体所見：身長 162 cm，体重 62.75 kg，意識清明，脈拍 67/分，血圧 136/82 mmHg，呼吸数 24/分，眼瞼結膜やや貧血あり，眼球結膜黄疸なし，胸部 心音・呼吸音は異常なし，腹部 下腹部正中手術痕があり，平坦・軟で肝脾腫なし，四肢に浮腫なく，手掌紅斑なし。

血液検査 (Table 2)：血小板数 15.7 万/ μ l，ALT 13 IU/l，ICG_{R15} 6% で肝機能検査値に異常はみられなかった。HBsAg 陰性，HBsAb 40.06 mIU/ml，HBcAb (CLIA) 7.5 s/co，HBV DNA 陰性 (PCR 法) で HBV 既往感染の所見であった。

経過：入院当日肝動脈造影にて肝細胞癌と診断され塞栓術施行 (Fig. 3)。

8月22日肝 S4/8 部分切除術を行った。病理組織所見は径 2.5×3.2 cm の中分化型肝細胞癌，非癌部は A0F2 であった。

Table 3 Laboratory data on admission of case 3

WBC	6200 / μ l	Anti-HCV	—
RBC	546×10^4 / μ l	HBs-Ag	0.01 IU/ml
Hb	16.4 g/dl	Anti-HBs	136.86 mIU/ml
Ht	47.4 %	Anti-HBc (CLIA)	12.55 s/co
Platelet	16.8×10^4 / μ l	HBe-Ag	0.3 s/co
PT	103 %	Anti-HBe	100 %
TP	8.1 g/dl	HBV-DNA	<2.6 Log-c/ml
Alb	4.5 g/dl		
T.Bil	2.3 mg/dl	AFP	9.3 ng/ml
AST	35 IU/l	PIVKA-II	137 mAU/ml
ALT	34 IU/l	CEA	4.5 ng/ml
ALP	251 IU/l	CA19-9	8.7 U/ml
γ -GTP	37 IU/l		
T.Chol	208 mg/dl		
Glu	127 mg/dl		
ICG _{R15}	10 %		

症例 3

患者：69 歳 男性.

主訴：肝細胞癌の治療.

既往歴：62 歳 糖尿病.

生活歴：飲酒 日本酒換算 2 合 (40 歳から 60 歳まで)

その後 1 合/日.

家族歴：母が B 型肝炎.

現病歴：2001 年 8 月腹痛で近医受診した際に肝障害指摘され 2001 年 8 月 30 日初診. ALT 26 IU/l, 血小板数 17.9 万/ μ l, HBsAg 51.6 mIU/ml, HBeAg 陰性, HBeAb 100%, HBV DNA <3.7 LGE/ml (TMA 法). 画像検査上肝萎縮と食道静脈瘤 (F1) を伴う肝硬変と診断され 3 カ月毎フォローしていた. 2008 年 7 月 9 日の採血で HBsAg の陰性化をみとめた. この時点での腹部エコー, CT では肝細胞癌はみられなかった. 2009 年 11 月 4 日 MRI にて肝 S7 辺縁に径 1.5 cm の肝細胞癌をみとめ (Fig. 4), 治療目的で入院となった.

現症：身長 165 cm, 体重 68 kg, 眼瞼結膜貧血なし, 眼球結膜黄疸なし. 胸部 心音・呼吸音異常なし. 腹部は平坦, 軟で肝脾触知せず, 下肢浮腫なし, 手掌紅斑なし.

血液検査 (Table 3)：血小板数 16.8 万/ μ l, Albumin 4.5 g/dl, 総ビリルビン値は 2.3 mg/dl, ALT 34 IU/l, ICG_{R15} 10% であった. HBsAg 陰性, HBsAb 136.86 mIU/ml, HBeAb (CLIA) 12.55 s/co, HBV DNA 陰性 (PCR 法) で HBV 既往感染の所見であった.

経過：腹部血管造影での右肝動脈からの造影で腫瘍陰影を認め (Fig. 4), 後区域枝より経皮的肝動脈化学療法施行. その後経皮的ラジオ波焼灼療法を施行した.

考 察

HBs 抗原のセロコンバージョンは一般的に HBe 抗原のセロコンバージョン後の非活動性肝炎症例でみられる¹⁾. HBs 抗原陰性化の要因として宿主因子として高齢, ALT 正常, 非活動性キャリア状態, 脂肪肝, 肝硬変または進行性の肝病変, 一方ウイルス因子として HBe 抗原陰性, HBV DNA 陰性, Genotype : B>C と A>D, HCV 重感染などが報告されている¹⁾. 今回の 3 例はすべて 60 歳以上の高齢者で HBe 抗原陰性の非活動性キャリア状態からの HBsAg 抗原陰性化例と考えられる. 3 例のうち定期的に経過観察されていたのは症例 3 のみで背景は HBe 抗原陰性, HBV DNA 陰性の非活動性肝硬変である. その他 2 例は非肝硬変であり, 病歴から HBe 抗原陰性, ALT 正常の期間が数年以上存在した後に HBs 抗原が陰性化したものと思われる.

100 例以上の多数の HBs 抗原陰性化例を対象とした研究で HBs 抗原の陰性化例の予後は概ね良好である³⁾⁴⁾. しかし HBs 抗原陰性化例から少数ではあるが発癌例が報告されており, その発癌リスクとして HBs 抗原陰性化時点での肝硬変, HCV 重複感染の存在, 50 歳以上などが挙げられている^{4)~8)}. さらに最近 Simonetti ら⁹⁾の Alaska 住民を対象とした研究では 158 例の HBs 抗原陰

Table 4 Reported cases of hepatocellular carcinoma after HBsAg seroclearance in Japan

Author	patient (age, sex)	status of previous liver disease (period before HCC diagnosed)	duration from HBsAg clearance	Tumor size	Pathology noninvolved liver tissue	Anti-HBs	Anti-HBc	Anti-HBc (high titer)	treatment
Baba T ⁽¹⁰⁾	57yr, M	LC (9 years)	3 years	1.8 cm		positive	positive	positive	TACE&PEI
Tsuboi Y ⁽¹¹⁾	75yr, M	CH, A2F3 (19 years)	13 years	12 cm	A0F2	positive	positive	negative	no treatment
Okoshi S ⁽¹²⁾	79yr, M	CH, F3 (17 years)	7 years	2.0 cm	A0F1	positive	positive	positive	Operation
Okoshi S ⁽¹²⁾	47yr, M	LC (12 years)	3 years	3.0 cm		positive	positive	positive	PEI
Yoshino S ⁽¹³⁾	77yr, F	decompensated LC (23 years)	12 years	3.5 cm		positive	positive	negative	TACE & RFA
Ooba N ⁽¹⁴⁾	70yr, M	LC (27 years)	6 years	1.7 cm			positive	positive	RFA
Shigematsu S ⁽¹⁵⁾	63yr, M	CH, A2F3 (33 years)	17 years	3.5 cm	A1F1	34.0 mIU/ml		negative	Operation
Mukai K ⁽¹⁶⁾	75yr, F	CH (24 years)	3 years	2.0 cm	A1F1	positive	positive	95%	TAE&Operation
Ooho A Case 1	73yr, M	healthy carrier (15 years)	under 4 years	5.3 cm	A1F0	21.2 mIU/ml	9.4 s/co (CLIA)		TACE&Operation
Ooho A Case 2	61yr, M	CH (29 years)	beyond 1 year	4.0 cm	A0F2	40.1 mIU/ml	7.5 s/co (CLIA)		Operation
Ooho A Case 3	69yr, M	LC (8 years)	beyond 12 years	1.5 cm		136.9 mIU/ml	12.6 s/co (CLIA)		RFA

Abbreviations: M, male; F, female; HCC, hepatocellular carcinoma; LC, liver cirrhosis; CH, chronic hepatitis; A, activity; F, fibrosis; TACE, transcatheter arterial chemoembolization; PEI, percutaneous ethanol injection; RFA, radiofrequency ablation; TAE, transcatheter arterial embolization.

性化例を平均 8.6 年間観察し、6 例の発癌例の非腫瘍部の肝組織は 2 例が肝硬変例で、4 例が慢性肝炎であったと報告している。当院の 3 例は抗ウイルス療法の既往がなく HCV 陰性で、2 例は慢性肝炎と肝硬変例、1 例はほぼ正常肝からの発癌例と考えられた。本邦からの HBs 抗原陰性化例からの肝細胞癌合併の報告例^{(10)~(16)}および当院の 3 例を含めて Table 4 に示した。多くは 60 歳以上の高齢者で肝硬変・慢性肝炎の既往歴を有していた。肝硬変だけでなく慢性肝炎の HBs 抗原陰性化例からの発癌例もまれではないことが示されている。本症例 2 は慢性肝炎で 8 年間増悪を繰り返した期間があり、症例 3 は肝硬変であった。肝硬変が存在し HBs 抗原陰性化後早期に肝細胞癌が出現した例は HBs 抗原陰性化時にすでに肝細胞癌が潜在していたと考えるべきであろう。また、慢性肝炎や肝硬変からの発癌例では C 型肝炎と同様の慢性炎症による DNA 変異やゲノム不安定性が発癌の一因と考えられている⁽¹⁷⁾。HBsAg 陰性化例では肝組織所見が改善することが報告されている⁽²⁾⁽³⁾が、このような肝組織所見が改善した例からの発癌も報告されている⁽¹²⁾⁽¹⁵⁾。一方、軽症の慢性肝炎や正常肝からの発癌の原因としてはウイルスゲノムの宿主肝細胞ゲノムへの組み込みや HBx 遺伝子による発癌誘導作用⁽¹⁷⁾が推定されており、HBs 抗原が陰性化後も肝発癌のリスクは完全には解消しないものと思われる。

ALT 正常で HBe 抗原陰性 HBe 抗体陽性の非活動性キャリアからの年間肝癌発生率は HBV 高罹患国では 0.2%、低罹患国では 0.02% と報告されている⁽¹⁸⁾。但し、この非活動性キャリアには慢性肝炎や肝硬変からの HBV キャリアも含まれており、正常肝からの発癌はさらに少ないと思われる。本症例 1 は肝機能異常の既往がなく、肝細胞癌と診断される 4 年前の HBs 抗原は低力価陽性であったが、肝細胞癌診断時 HBs 抗原および HBV DNA は陰性で、肉眼的に非癌部肝表面は正常でその組織所見は A1F0 であった。以上から症例 1 はほぼ正常肝、つまり healthy carrier の HBs 抗原陰性化例からの発癌例と考えられる。本症例は肝癌の濃厚な家族歴を有していることが発癌の重要な背景因子と考えられる。肝細胞癌の家族歴を有する例は肝細胞癌のリスクが 2.41-5.55 倍高いとの報告⁽¹⁹⁾があり、特に肝細胞癌の家族歴を有する例は HBs 抗原陰性化後も発癌を注意すべきである。

2006 年台湾から報告された一般住民の HBV キャリアを対象とした肝癌発生リスクに関する研究では肝発癌に HBV DNA 量が密接に関係していることが示された⁽²⁰⁾。

しかし同じ対象の中から HBe 抗原陰性, ALT 正常, HBV DNA 4 log copies/ml 未満で陰性 (PCR 法: <300 copies/ml) が 43% を占める非活動性 HBV キャリア 1932 例を対象として抽出した最近の報告²¹⁾では HBV DNA 量と関係なく HBs 抗原陰性の対照群と比較して発癌リスクが 4.6 倍高いことも示されている。さらに, Arase ら²²⁾は 70 例の HBs 抗原陰性化例を 5 年以上観察し PCR 法での HBV DNA 測定で HBs 抗原陰性化後も HBV DNA 陽性例が 5 年で 21.4%, 10 年で 14.3% もみられているが, 肝硬変進展例や肝細胞癌出現例はなかったと報告している。以上から HBs 抗原陰性化後の発癌と HBV DNA 値との関連性は否定的と考えられる。

HBs 抗原陰性化後発癌までの期間について Simonetti らの研究⁹⁾では発癌例 6 例の発癌時期は 2 年から 15.5 年で平均 7.3 年と報告している。本例の症例 2 は HBs 抗原陰性化時期の特定は困難であったが他 2 例は 4 年と 7 年以内であった。本邦からの報告¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾では HBs 抗原陰性化 10 年以上経過後の発癌例もみられており, HBV キャリアに対しては HBs 抗原陰性化後も一生涯経過観察が必要である。

次に注意すべき点は 3 例とも肝細胞癌診断時に HBs 抗原抗原陰性, HBs 抗体および HBc 抗体陽性, HBV DNA 陰性の HBV 既感染パターンを示したことである。本症例はすべて B 型肝炎の家族歴があり, 発症前に B 型肝炎キャリアを指摘されていたが, 病歴が明らかでない場合は非 B 非 C 肝細胞癌と診断される可能性がある。非 B 非 C 肝細胞癌例での HBV 既感染例では HBV キャリアからの HBs 抗原陰性化例が含まれている可能性を考え, 家族の肝疾患の有無も詳細に聴取することが重要である。

結 語

HBV キャリアでは正常肝であっても, HBs 抗原陰性化後に肝発癌例があることを念頭に置き長期間の経過観察が必要である。

文 献

- 1) Chu CM, Liaw YF. Hepatitis B surface antigen seroclearance during chronic HBV infection. *Antivir Ther* 2010; 15: 133—143. Review
- 2) Yuen MF, Wong DK, Sablon E, et al. HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in the Chinese: virological, histological, and clinical aspects. *Hepatology* 2004; 39: 1694—1701

- 3) Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, et al. Long-term outcome after hepatitis B surface antigen seroclearance in patients with chronic hepatitis B. *Am J Med* 2006; 119: 71.e9—16
- 4) 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
- 5) 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
- 6) Ahn SH, Park YN, Park JY, et al. Long-term clinical and histological outcomes in patients with spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance. *J Hepatol* 2005; 42: 188—194
- 7) Yuen MF, Wong DK, Fung J, et al. HBsAg Seroclearance in chronic hepatitis B in Asian patients: replicative level and risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008; 135: 1192—1199
- 8) Tong MJ, Nguyen MO, Tong LT, et al. Development of hepatocellular carcinoma after seroclearance of hepatitis B surface antigen. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 889—893
- 9) Simonetti J, Bulkow L, McMahon BJ, et al. Clearance of hepatitis B surface antigen and risk of hepatocellular carcinoma in a cohort chronically infected with hepatitis B virus. *Hepatology* 2010; 51: 1531—1537
- 10) 馬場俊之, 寺田光宏, 伊藤慎芳, 他. HBV キャリアの自然経過中 HBs 抗原陰性化後に肝細胞癌を認めた 1 例. *肝臓* 1994; 35 (Suppl. 2): 124
- 11) 坪井康紀, 杉谷想一, 長谷川勝彦, 他. HBs 抗原陰性化後 13 年目に右季肋部痛を契機に発見された巨大肝細胞癌の 1 例. *肝臓* 2002; 43: A505
- 12) Okoshi S, Igarashi M, Suda T, et al. Remote development of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis type B serologically cured for HBs antigenemia with long-standing normalization of ALT values. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2002—2006
- 13) 吉野 聡, 蘇原直人, 大塚敏之, 他. HBs 抗原陰性化後 12 年経過し発見された肝細胞癌の 1 例. *肝臓* 2004; 45: 206—210
- 14) 大場信之, 辻修二郎, 西中川秀太, 他. HBs 抗原陰性化後に発症した肝細胞癌の 2 例. *肝臓* 2004; 45: A607

- 15) Shigematsu S, Kumagi T, Hiasa Y, et al. Development of hepatocellular carcinoma (HCC) in a patient 17 years after recovery from chronic hepatitis B and seroconversion to anti-HBs. *Intern Med* 2007; 46: 29—33
- 16) 向井香織, 埜中由梨, 廣谷 環, 他. HBs 抗原陰性化後に肝細胞癌を発症した B 型肝炎の一例. *肝臓* 2008; 49: A532
- 17) 山本太郎, 本多政夫, 金子周一. ウイルス肝炎の分子病態と発癌. *日本臨床* 2009; 67(Suppl 3): 116—119
- 18) Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127: S35—50
- 19) Yu MW, Chang HC, Liaw YF, et al. Familial risk of hepatocellular carcinoma among chronic hepatitis B carriers and their relatives. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1159—1164
- 20) Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295: 65—73
- 21) Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, et al. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. *Gastroenterology* 2010; 138: 1747—1754
- 22) Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, et al. Long-term presence of HBV in the sera of chronic hepatitis B patients with HBsAg seroclearance. *Intervirology* 2007; 50: 161—165

Development of hepatocellular carcinoma after seroclearance of hepatitis surface antigen

Aritune Ooho¹⁾, Eiji Kajiwara^{1)*}, Naoki Yamashita¹⁾,
Ichiro Makino²⁾, Hidefumi Higashi²⁾, Koji Kamada³⁾,
Tatsuro Shimokama⁴⁾, Mitsuru Kinjo⁴⁾, Seizo Sadoshima⁵⁾

We experienced three patients who developed hepatocellular carcinoma (HCC) after hepatitis B surface antigen (HBsAg) seroclearance. 73-year-old man underwent hepatectomy for HCC. HBsAg was positive with a low titer and the ALT value was normal 4 years ago. HBsAg was negative when he was diagnosed as HCC. Macroscopic finding of the liver was normal and histological examination of the non-tumorous portions showed no fibrosis. The others, 61 and 69 year-old men who had been diagnosed as chronic hepatitis and cirrhosis previously, respectively, were treated by hepatectomy and radiofrequency ablation for HCC that developed after HBsAg seroclearance for more than one year. All three cases had the antibodies against HBsAg in the absence of HBsAg. First patient might be the carcinogenesis case from healthy hepatitis B virus carrier. Therefore, it is necessary to take care of the development of HCC after HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients, including healthy HBV carrier.

Key words: hepatocellular carcinoma   hepatitis B virus carrier   hepatitis B surface antigen
anti-HBs   HBsAg seroclearance

Kanzo 2011; 52: 176—183

1) Department of Gastroenterology, Nippon Steel Yawata Memorial Hospital

2) Department of Surgery, Nippon Steel Yawata Memorial Hospital

3) Department of Radiology, Nippon Steel Yawata Memorial Hospital

4) Department of Pathology, Nippon Steel Yawata Memorial Hospital

5) Department of Internal Medicine, Nippon Steel Yawata Memorial Hospital

*Corresponding author: kajiwara.e@ns.yawata-mhp.or.jp