
 総 説

C型肝炎ウイルス(HCV)感染と 非ホジキンリンパ腫に関する一考察

奈良県立五條病院内科

上 田 重 彦, 安 辰 一, 足 立 聡
澤 井 瑞 穂, 大 浦 元, 松 本 昌 美

奈良県立医科大学寄生虫学教室

吉 川 正 英

奈良県立医科大学第3内科学教室

福 井 博

HEPATITIS C VIRUS INFECTION AND NON-HODGKIN'S LYMPHOMA

SHIGEHIKO UEDA, TATSUICHI AHN, SATORU ADACHI
MIZUHO SAWAI, GEN OHURA and MASAMI MATSUMOTO

Department of Internal Medicine, Nara Prefectural Gojo Hospital

MASAHIDE YOSHIKAWA

Department of Parasitology, Nara Medical University

HIROSHI FUKUI

Third Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received February 14, 2000

Abstract: 非ホジキンリンパ腫(以下 NHL)患者において HCV 感染が高率であるという報告は、イタリアの研究者を中心になされているが、HCV 感染と NHL の発症の関連性については一定の結論は得られていない。北米やヨーロッパの一部では、この両者の関連性は否定的であるとされる。そこで、奈良医大第三内科および関連施設における両者の関連を調査したところ、NHL 患者 75 例中 12 例(16.0%)に HCV 感染がみられた。次に、NHL 発症における HCV 感染の果たす役割について文献的に考察した。HCV は NHL 患者末梢血のリンパ球や骨髄細胞に感染し、複製しうること、さらに HCV 感染者では骨髄および末梢血に高率に B リンパ球のクローン性増殖を認めることなどが報告されており、HCV 感染がリンパ球の腫瘍化に関与していることを強く示唆している。しかしながら、HCV 感染がリンパ球の腫瘍化にかかわる分子生物学的なメカニズムは未だ不明である。(奈医誌. J. Nara Med. Ass. 51, 71~78, 2000)

Key words: Non-Hodgkin's lymphoma, Hepatitis C virus infection

はじめに

C型肝炎ウイルス(HCV)感染においては肝疾患のみならず、クリオグロブリン血症¹⁻⁶⁾、膜性増殖性糸球体腎炎^{5,7-11)}、晩発性皮膚ポルフィリン症¹²⁻²⁰⁾、Sjögren症候群²¹⁻²⁷⁾、慢性甲状腺炎^{25,28-34)}、悪性リンパ腫³⁵⁻⁴⁰⁾、扁平苔癬⁴¹⁻⁴⁴⁾などの種々の肝以外の病変や症候の合併が認められる。これら肝外病変のうち、HCV感染とnon-Hodgkin's lymphoma(以下NHL)、とりわけB細胞性NHL(B-NHL)との関連については、主にイタリアの研究者から両者の関連性を支助する報告^{35,38,45-48)}がなされているが、一方では否定する報告も北米の研究者より出され⁴⁹⁻⁵²⁾、現在、一定の結論は得られていない。そこで我々は、まず、奈良医大第三内科および関連施設におけるNHL患者のHCV感染率を調査し、次にHCV感染とNHLの関連を文献的に考察した。

奈良医大第三内科および関連施設における検討

対象は、1995年から1999年までの5年間にB-cell disorderと診断された135例(平均年齢60歳、M/F-86/49、全例HBsAg陰性)で、その内訳は、NHL75症例(B-NHL64例、T細胞性NHL(T-NHL)11例、節外性9例)、Hodgkin's lymphoma(HL)5例、多発性骨髄腫(MM)25例、原因確定に至らなかったM蛋白血症(monoclonal gammopathy of uncertain significance(MGUS))3例、B細胞性慢性リンパ性白血病(B-CLL)2例、肝臓癌以外の消化器癌25例である。HCV感染は、第二もしくは第三世代抗体にてスクリーニングし、

原則として5'NC領域プライマーを用いたRT-PCR法にて血中HCV-RNAを確認した。

HCV抗体陽性患者は全例血中HCV-RNA陽性であった。各疾病のHCV陽性率をTable 1に示す。HCV感染者は、B-NHLでは64例中12例(18.8%)、MMでは25例中5例(20.0%)、MGUSでは3例中1例(33.3%)であった。一方、肝臓癌以外の消化器癌25例では1例(4.0%)でHCV陽性であった。因みに、平成10年度の日本赤十字社のわが県における全献血者に占めるHCV抗体陽性率は0.53%と報告されている。T-NHL、HL、B-CLL患者では、全例HCV陰性であった。

Table 1. Prevalence of HCV infection in patients with B-cell disorders

Study Group	NO. of patients	NO. of HCV-infected patients
B-NHL	64	12 (18.8%)
MM	25	5 (20.0%)
T-NHL	11	0 (0%)
HL	5	0 (0%)
MGUS	3	1 (33.3%)
B-CLL	2	0 (0%)
Digestive organ cancer	25	1 (4.0%)

B-NHL: B-cell non-Hodgkin's lymphoma

MM: multiple myeloma

T-NHL: T-cell non-Hodgkin's lymphoma

HL: Hodgkin's lymphoma

MGUS: monoclonal gammopathy of uncertain significance

B-CLL: B-cell chronic lymphocytic leukemia

Table 2. Summaries of HCV-infected patients with NHL

NO.	Age/Sex	Genotype	Liver Histology disease	Nodal or Extranodal
1	60/M	Ib	CH	DL, B N
2	60/M	Ib	CH	DL, B E (P, Sp)
3	55/M	Ib	CH	DM, B N
4	57/M	NT	CH	DMX, B N
5	52/F	Ib	CH	DL, B E (L)
6	58/F	NT	CH	DL, B N
7	62/M	Ib	CH	DL, B E (St)
8	70/M	Ib	LC	DM, B N
9	75/M	Ib	CH	IBL, B E (L, Sp)
10	60/M	Ib	CH	DMX, B N
11	62/M	NT	LC	DM, B N
12	52/F	Ib	LC	DM, B N

CH: Chronic hepatitis, LC: Liver cirrhosis, NT: Not tested

DL: Diffuse large, DM: Diffuse medium, DMX: Diffuse mixed

IBL: Immunoblastic, polymorphic lymphoma

P: Pancreas, Sp: Spleen, L: Liver, St: Stomach

HCV 抗体陽性の NHL 症例 12 例(男性 9 例/女性 3 例)の各々の臨床像を Table 2 に示す。年齢分布は 52 歳から 75 歳, 平均年齢は 60 ± 6.7 歳であった。Genotype は検査を施行した 9 例すべて Ib。全 12 例が肝疾患を有し, 慢性肝炎が 9 例, 肝硬変が 3 例であった。全例, リンパ腫細胞は B 細胞由来であった。WF 分類では, 11 例が Intermediate grade(diffuse large 5 例, diffuse medium 4 例, diffuse mixed 2 例), 1 例が High grade であった。節外性 B-NHL 9 例のうち 4 例(胃, 肝, 脾原発各 1 例および肝脾原発性 1 例)に HCV 感染(感染率 44%)を認め, 一方, 節性 NHL における HCV 感染率は 66 例中 8 例(12%)であった。

肝脾原発性 NHL の 1 例は, 基礎肝疾患として慢性肝炎を有し, 毎月一度の血液検査と 3 ヶ月に一度の腹部超音波検査を施行されていたにもかかわらず, 黄疸と急激な LDH および ALP の上昇と著明な肝脾腫の出現をき

たし, 急性肝不全で死亡した。生前に primary hepatosplenic lymphoma(PHSL)の診断はなし得なかった。死後, 肝脾の necropsy より, B-NHL, WF 分類 high grade, large-cell, immunoblastic, polymorphic lymphoma と診断した⁵³⁾。

国内における NHL 患者の HCV 感染に関する報告

本邦における他施設の成績を Table 3 に示す。Izumi らの検討では⁵⁴⁾, B-NHL 54 例中 12 例(22.2%)で HCV 感染がみられた。その他の施設でも, B-NHL 患者における抗 HCV 抗体陽性率は 11%から 18.5%との報告⁵⁵⁻⁶⁰⁾がなされており, われわれの成績と同様に, B-NHL 患者における HCV 感染はきわめて高いと考えられる。

ところで, HCV 感染集団における NHL の発生に関する検討はきわめて乏しい。唯一, この視点から検討し

Table 3. Prevalence of HCV infection in Japanese patients with NHL

	NHL	B-NHL	T-NHL	HL	reference
Izumi T et al		12/ 54 (22.2%)	0/20 (0%)	0/9 (0%)	54
荻野ら	4/ 34 (12%)			0/2 (0%)	55
村上ら	14/135 (10%)	9/ 85 (11%)	4/19 (21%)	0/4 (0%)	56
柴田ら		15/ 81 (18.5%)	5/20 (25%)	0/9 (0%)	57
水谷ら	15/172 (8.7%)				58
重岡ら	25/328 (7.6%)				59
平本ら		17/100 (17%)	0/25 (0%)		60
自験		12/ 64 (18.8%)	0/11 (0%)	0/5 (0%)	

Table 4. Prevalence of HCV infection in patients with NHL (1)

	NHL	B-NHL	T-NHL	HL	control	reference
Ferri C et al Italy	17/ 50 (34%)			3%	1.3%	35
Zuckerman E et al USA		26/120 (22%)			6/114 (5%)	36
Zignego AL et al Italy		37/150 (25%)		8%	1%	45
De Vita S et al Italy		35/157 (22.3%)				46
Catassi C et al Italy	16/143 (11.2%)					38
Luppi M et al Italy		35/157 (22.3%)				48
Timuraglu A et al Turkey	3/ 35 (8.6%)				0/ 28 (0%)	61

Table 5. Prevalence of HCV infection in patients with NHL (2)

	NHL	B-NHL	T-NHL	HL	control	reference
Perez RG et al USA	1/90 (1.1%)			1/30 (3.3%)	1.30%	49
King PD et al USA	0/73 (0%)		0/20 (0%)			50
Ellenrieder V et al Germany		3/ 69 (4.3%)				62
Collier et al Canada		0/100(0%)			0/100 (0%)	51
Germanidis G et al France		4/201 (2.0%)		1/94 (1.1%)		63
Shariff S et al Canada		2/ 88 (2.3%)	0/37 (0%)		11/1085 (1%)	52

た Ohsawa ら³⁹⁾の成績では、HCV 感染のある有肝疾患患者 2162 名中 4 例に B-NHL の発症を認め、一般健康人における NHL 発症期待値に比べて高いと報告している。

海外における NHL 患者の HCV 感染に関する報告

イタリアの Ferri ら³⁵⁾の報告では、NHL 患者 50 例中 17 例、34%において HCV 感染がみられ、両者の間の関連性を示唆し、イタリアの他の報告者⁴⁵⁻⁴⁸⁾をはじめ、アメリカ³⁶⁾、トルコ⁶¹⁾からも同様の報告がなされ、NHL 患者の 8.6%から 25%に HCV 感染を認めている (Table 4)。

一方で、NHL と HCV 感染との関連性に否定的な報告もみられる (Table 5)。これらは北米⁴⁹⁻⁵²⁾、ヨーロッパでもイタリア以外のドイツ⁵²⁾やフランス⁶³⁾からの報告が多く、NHL における HCV 感染は 0%から 4.3%とされる。

このように、NHL 患者における HCV 感染率には地域格差があり、日本やヨーロッパではイタリアなど一部の地域では B-NHL 患者における HCV 感染率は高いと考えられる。

HCV 感染とリンパ球の腫瘍化

先述のごとく、HCV 感染と NHL との関連を示唆する疫学的成績は集積されてきたが、HCV 感染がリンパ球の腫瘍化にどのように関与しているか、すなわち、HCV 感染がリンパ球の腫瘍化にかかわる機序は未だ明らかではない。現在、判明している事実、(1)まず、HCV は患者末梢血の B リンパ球、T リンパ球、単球、さらに骨髄細胞や T 細胞株にも感染し複製し得ること⁵⁴⁻⁵⁷⁾。

(2)次に、HCV 感染者では骨髄および末梢血に高率に B リンパ球のクローン性増殖を認めること。すなわち、HCV 感染のある mixed cryoglobulinemia (MC) 患者では高率 (46.2%) に骨髄に low grade NHL を認めたとする報告⁶⁸⁾や、MC のない例でも約 24%において末梢血に clonal B-cell expansion を認めたとの報告⁶⁹⁾などがある。このように、HCV は B リンパ球をはじめとする血液系細胞に感染し、そこで複製することができる。さらに末梢血や骨髄では B-cell の clonal な expansion が高率に見られ、なかには low grade NHL と診断できる例も存在する。これらの事実は、HCV 感染がリンパ球の腫瘍化に関連していることを強く示唆している。しかし、一方でリンパ腫瘍細胞に HCV の感染を認めたとの報告は無く、また、ウイルス学的にも HCV には、逆転写酵素は存在せず宿主細胞のゲノムに取り込まれることもないという事実もある。HCV 感染が B 細胞のクローナルな増殖を促し腫瘍化に関与する可能性はあるが、その分子生物学的メカニズムは未だ不明と言わざるを得ない。

結 語

- 1) 奈良医大第三内科および関連施設における NHL 患者における HCV 感染率を検討し、以下の成績を得た。① NHL では高率に HCV 感染が観察され、B-NHL に HCV 感染が多かった (18.8%)。② HCV 感染は節性 NHL の 12%、節外性 NHL の 44% に認め、節外性 NHL に高率であった。③ HCV 感染合併 NHL は組織学的には diffuse タイプが多く、intermediate grade 例が多かった。
- 2) HCV 感染と NHL の関連に関する国内外の諸報告を総括すると以下ようになる。① NHL 患者における HCV 感染率には地域格差があり、日本やイタリア

など一部の地域ではB-NHL患者におけるHCV感染率は高い、②HCVはBリンパ球をはじめとする血液系細胞に感染し、そこで複製し得る。末梢血や骨髄ではB-cellのclonalなexpansionが高率に見られ、なかにはlow grade NHLと診断できる例も存在する、③HCV感染がB細胞の腫瘍化にかかわる分子生物学的メカニズムは未だ不明である。

文 献

- 1) Ferri, C., Greco, F., Longombardo, G., Palla, P., Moretti, A., Marzo, E., Fosella, P. V., Pasero, G. and Bombardieri, S. : Antibodies to hepatitis C virus in patients with mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum.* **34** : 1606-10, 1991.
- 2) Harle, J. R., Disdier, P., Durand, J. M., Alessi, M. C., Boucraut, J., Ouseau, J., Kaplanski, G. and Weiller, P. J. : Mixed cryoglobulinemia in hepatitis C virus infection. 10 cases. *Presse Med.* **20** : 1233, 1991.
- 3) Subrino, J., Torres, M., Rodriguez, E., Tito, L., Ercilla, G. and Celis, R. : Mixed cryoglobulinemia and hepatitis C virus infection. *Am. J. Gastroenterol.* **87** : 1227-8, 1992.
- 4) Agnello V., Romain PL. Mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* **22** : 1-21, 1996.
- 5) Lopes, E., Lopes, L. V. and Silva, A. E. : Mixed cryoglobulinemia and membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *Ann. Intern. Med.* **125** : 781-2, 1996.
- 6) Lunel, F. and Musset, L. : Hepatitis C virus infection and cryoglobulinemia. *J. Hepatol.* **29** : 848-55, 1998.
- 7) Johnson, R. J., Gretch, D. R., Yamabe, H., Hart, J., Bacchi, C. E., Hartwell, P., Couser, W. G., Corey, L., Wener, M. H. and Alpers, C. E. : Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* **328** : 465-70, 1993.
- 8) Lawrence, R., Ozener, C., Cobanoglu, M., Sahin, N., Akoglu, E. and Bayik, M. : MPGN and HCV infection in Istanbul, Turkey. *Nephrol. Dial. Transplant.* **11** : 1484, 1996.
- 9) Yamabe, H., Johnson, R. J., Gretch, D. R., Fukushi, K., Osawa, H., Miyata, M., Inuma, H., Sasaki, T., Kaizuka, M. and Tamura, N. : Hepatitis C virus infection and membranoproliferative glomerulonephritis in Japan. *J. Am. Soc. Nephrol.* **6** : 220-3, 1995.
- 10) Burstein, D. M. and Rodby, R. A. : Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *J. Am. Soc. Nephrol.* **4** : 1288-93, 1993.
- 11) Manns, M. P. and Rambusch, E. G. : Autoimmunity and extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection. *J. Hepatol.* **31** Suppl 1 : 39-42, 1999.
- 12) Chuang, T. Y., Brashear, R. and Lewis, C. : Porphyria cutanea tarda and hepatitis C virus : a case-control study and meta-analysis of the literature. *J. Am. Acad. Dermatol.* **41** : 31-6, 1999.
- 13) Mancini, C., Griso, D., Rivanera, D., Macri, A., Casino, C. and Lilli, D. : Porphyria cutanea tarda and hepatitis G and C virus infection. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **17** : 534-5, 1998.
- 14) Tsukazaki, N., Watanabe, M. and Irifune, H. : Porphyria cutanea tarda and hepatitis C virus infection. *Br. J. Dermatol.* **138** : 1015-7, 1998.
- 15) Sampietro, M., Fracanzani, A. L., Corbetta, N., Amato, M., Mattioli, M., Molteni, V., Fiorelli, G. and Aargion, S. : High prevalence of hepatitis C virus type 1b in Italian patients with Porphyria cutanea tarda. *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* **29** : 543-7, 1997.
- 16) Hussain, I., and Hepburn, P. C. : The association of hepatitis C viral infection with porphyria cutanea tarda in the Lothian region of Scotland. *Clin. Exp. Dermatol.* **21** : 283-5, 1996.
- 17) Cribier, B., Petiau, P., Keller, F., Schmitt, C., Vetter, D., Heid, E. and Grmosshans E. : Porphyria cutanea tarda and hepatitis C viral infection. A clinical and virologic study. *Arch. Dermatol.* **131** : 801-4, 1995.
- 18) Yamazaki, Y. and Kiyosawa, K. : Porphyria cutanea tarda accompanying hepatitis C. *Nippon Rinsho.* **53** : 1468-73, 1995.
- 19) Murphy, A., Dooley, S., Hillary, I. B. and Murphy, G. M. : HCV infection in porphyria cutanea tarda. *Lancet* **341** : 1534-5, 1993.

- 20) **Ferri, C., Baicchi, U., la Civita, L., Greco, F., Longombardo, G., Mazzoni, A., Careccia, G., Bombardieri, S., Pasero, G. and Zignego, A. L.** : Hepatitis C virus-related autoimmunity in patients with porphyria cutanea tarda. *Eur. J. Clin. Invest.* **23** : 851-5, 1993.
- 21) **Haddad, J., Deny, P., Munz-Gothel, C., Ambrosini, J. C., Trinchet, J. C., Pateron, D., Mal, F., Callard, P. and Beaugrand, M.** : Lymphocytic sialadenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet* **339** : 321-3, 1992.
- 22) **Pawlosky, J. M., Ben, Yashia, M. and Andre, C.** : Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. *Hepatology.* **19** : 841-8, 1994.
- 23) **Rodriguez-Cuartero, A., Garcia-Vera, E. and Gomez-Cerro, A.** : Hepatitis C virus and Sjögren's syndrome. *Infection* **22** : 415-6, 1994.
- 24) **Marson, P.** : Extrahepatic manifestations of HCV infection. *Minerva Med.* **86** : 305-14, 1995.
- 25) **Gordon, S. C.** : Extrahepatic manifestations of hepatitis C. *Dig. Dis.* **14** : 157-68, 1996.
- 26) **Garcia-Carrasco, M., Ramos, M., Cervera, R., Font, J., Vidal, J., Munoz, F. J., Miret, C., Espinosa, G. and Ingelmo, M.** : Hepatitis C virus infection in 'primary' Sjögren's syndrome: prevalence and clinical significance in a series of 90 patients. *Ann. Rheum. Dis.* **56** : 173-5, 1997.
- 27) **Ramos-Casals, M., Garcia-Carrasco, M., Cervera, R. and Font, J.** : Sjögren's syndrome and hepatitis C virus. *Clin. Rheumatol.* **18** : 93-100, 1999.
- 28) **Tran, A., Quaranta, J. F., Beusnel, C., Thiers, V., De Souza, M., Francois, E., Hebuterne, X. and Rampal, P.** : Hepatitis C virus and Hashimoto's thyroiditis. *Eur. J. Med.* **1** : 116-8, 1992.
- 29) **Pateron, D., Hartmann, D. J. and Duclos-Vallee, J. C.** : Latent autoimmune thyroid disease in patients with chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* **16** : 244-5, 1992.
- 30) **Ferri, C., La Civita, L., Longombardo, G., Zignego, AL. and Pasero, G.** : Mixed cryoglobulinaemia: a cross-road between autoimmune and lymphoproliferative disorders. *Lupus.* **7** : 275-9, 1998.
- 31) **Huang, M. J., Tsai, S. L., Huang, B. Y., Sheen, I. S., Yeh, C. T. and Liaw, Y. F.** : Prevalence and significance of thyroid autoantibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: a prospective controlled study. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* **50** : 503-9, 1999.
- 32) **Broussolle, C., Steineur, M. P., Bailly, F., Zoulim, F. and Trepo, C.** : Hepatitis C virus infection and thyroid diseases. *Rev. Med. Interne.* **20** : 766-73, 1999.
- 33) **Lunel, F. and Cacoub, P.** : Treatment of autoimmune and extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *J. Hepatol.* **31** : Suppl 1 : 210-6, 1999.
- 34) **Ferri, C. and Zignego, A. L.** : Relation between infection and autoimmunity in mixed cryoglobulinemia. *Curr. Opin. Rheumatol.* **12** : 53-60, 2000.
- 35) **Ferri, C., Caracciolo, F., Zignego, A. L., La Civita, L., Monti, M., Longombardo, G., Lombardini, F., Greco, F., Capochiani, E. and Mazzoni, A.** : Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br. J. Haematol.* **88** : 392-4, 1994.
- 36) **Zuckerman, E., Zuckerman, T., Levine, A. M., Douer, D., Gutekunst, K., Mizokami, M., Qian, DG., Velankar, M., Nathwani, B. N. and Fong, T. L.** : Hepatitis C virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Ann. Intern. Med.* **127** : 423-8, 1997.
- 37) **Yoshikawa, M., Imazu, H., Ueda, S., Tamagawa, T., Yoneda, S., Yamane, Y., Takaya, A., Fukui H. and Nakano, H.** : Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with non-hodgkin's lymphoma and multiple myeloma. *J. Clin. Gastroenterol.* **25** : 713-4, 1997.
- 38) **Catassi, C., Fabiani, E., Coppa, G. V., Gabrielli, A., Centurioni, R., Leoni, P., Barbato, M., Viola, F., Martelli, M., De Renzo, A., Rotoli, B., Bertolani, P., Federico, M., Carroccio, A., Iannitto, E., Baldassarre, M., Guarini, A., Guariso, G., Favaretto, G., Caramaschi, P. and Amabrosetti, A.** : High prevalence of hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's

- lymphoma at the onset. Preliminary results of an Italian multicenter study. *Recenti. Prog. Med.* **89**: 63-7, 1998.
- 39) Ohsawa, M., Shingu, N., Miwa, H., Yoshihara, H., Kubo, M., Tsukuma, H., Teshima, H., Hashimoto, M. and Aozasa, K.: Risk of non-Hodgkin's lymphoma in patientr with hepatitis C virus infection. *Int. J. Cancer.* **80**: 237-9, 1999.
- 40) Germanidis, G., Haioun, C., Pourquier, J., Gaulard, P., Pawlotsky, J. M., Dhumeaux, D. and Reyes, F.: Hepatitis C virus infection in patients with overt B-cell non-Hodgkin's lymphoma in a French center. *Blood* **93**: 1778-9, 1999.
- 41) Mokni, M., Rybojad, M., Puppini, D Jr., Catala, S., Venezia, F., Djian, R. and Morel, P.: Lichen planus and hepatitis C virus. *J. Am. Acad. Dermatol.* **24**: 792, 1991.
- 42) Divano, MC., Parodi, A. and Rebori, A.: Lichen planus, liver kidney microsomal (LKMI) antibodies and hepatitis C virus antibodies. *Dermatology* **185**: 132-3, 1992.
- 43) Grote, M., Reichart, P. A., Berg, T. and Hopf, U.: Hepatitis C virus (HCV)-infection and oral lichen planus. *J. Hepatol.* **29**: 1034-5, 1998.
- 44) Chuang, T. Y., Stittle, L., Brashear, R. and Lewis, C.: Hepatitis C virus and lichen planus: A case-control study of 340 patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* **41**: 787-9, 1999.
- 45) Zignego, A. L., Ferri, C., Innocenti, F., Giannini, C., Monti, M., Bellesi, G. and Gentilini, P.: Lack of preferential localization of tumoral mass in B-cell non-Hodgkin's lymphoma associated with hepatitis C virus infection. *Blood* **89**: 3066-8, 1997.
- 46) De Vita, S., Sacco, C., Sansonno, D., Gloghini, A., D'Amico, F., Crovatto, M., Santini, G., Dolcetti, R., Boiocchi, M., Carbone, A. and Zagonel, V.: Characterization of overt B-cell lymphomas in patients with hepatitis C virus infection. *Blood* **90**: 776-82, 1997.
- 47) Catassi, C., Fabiani, E., Coppa, G. V., Gabrielli, A., Centurioni, R., Leoni, P., Barbato, M., Viola, F., Martelli, M., De Renzo, A., Rotoli, B., Bertolani, P., Federico, M., Carroccio, A., Iannitto, E., Baldassarre M., Guarini, A., Guariso, G., Favaretto, G., Caramaschi, P. and Ambrosetti, A.: High prevalence of hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma at the onset. Preliminary results of an Italian multicenter study. *Recenti. Prog.* **89**: 63-7, 1998.
- 48) Luppi, M., Longo, G., Ferrari, M. G., Barozzi, P., Marasca, R., Morselli, M., Valenti, C., Mascia, T., Vandelli, L., Vallisa, D., Cavanna, L. and Torelli, G.: Clinico-pathological characterization of hepatitis C virus-related B-cell non-Hodgkin's lymphomas without symptomatic cryoglobulinemia. *Ann. Oncol.* **9**: 495-8, 1998.
- 49) Perez, R. G., Gross Jr., Witzing, T. E. and Germer, J.: Lack of association between hepatitis C or hepatitis G infection and non-Hodgkin's lymphoma. *Gastroenterol.* **112**: A1356, 1997.
- 50) King, P. D., Wilkes, J. D. and Diaz-Arias, A. A.: Hepatitis C virus infection in non-Hodgkin's lymphoma. *Clin. Lab. Haematol.* **20**: 107-10, 1998.
- 51) Collier, J. D., Zanke, B., Moore, M., Kessler, G., Krajden, M., Shepherd, F. and Heathcote, J.: No association between hepatitis C and B-cell lymphoma. *Hepatology* **29**: 1259-61, 1999.
- 52) Shariff, S., Yoshida, E. M., Gascoyne, R. D., Le, N., Connors, J. M., Middleton, P. J. and Shenkier, T. N. L.: Hepatitis C infection and B-cell non-Hodgkin's lymphoma in British Columbia: a cross-sectional analysis. *Ann. Oncol.* **10**: 961-4, 1999.
- 53) Yoshikawa, M., Yamane, Y., Yoneda, S., Iwasawa, S., Nishimura, K., Kawamoto, H., Nakano, H., Fukui, H. and Nakamine, H.: Acute hepatic failure due to hepatosplenic B-cell non-Hodgkin's lymphoma in a patient infected with hepatitis C virus. *J. Gastroenterol.* **33**: 880-885, 1998.
- 54) Izumi, T., Sasaki, R., Miura, Y. and Okamoto, H.: Primary hepatosplenic lymphoma: association with hepatitis C virus infection. *Blood* **87**: 5380-1, 1996.
- 55) 荻野英朗・松田 充・里村吉威・中川彦人・鶴浦雅志・小栗 光: 肝炎ウイルス感染とリンパ増殖性疾

- 患の関連性について. 肝臓. 38 Suppl. (2) : 113, 1997.
- 56) 村上 純・渡辺明治: C型肝炎ウイルスと悪性リンパ腫. 日消誌. 94 臨増: 174, 1997.
- 57) 柴田道彦・春名能通・西田 勉・佐藤智信・宮本 岳・神田 勤: 非ホジキン悪性リンパ腫患者におけるC型肝炎ウイルス感染についての検討. 肝臓 40 Suppl. (2) : 187, 1999.
- 58) 水谷知里・土井章一・有馬靖佳・友野尚美・那須 芳: C型慢性肝炎患者に発症した悪性リンパ腫の臨床像. Int. J. Hematol. 69 Suppl. (1) : 149, 1999.
- 59) 重岡 靖・伊藤国明・小野沢祐輔・渡邊裕子・藤井博文・南 博伸・大津智子・五十嵐忠彦・佐々木康綱: 非ホジキンリンパ腫におけるHCV抗体陽性例の検討. Int. J. Hematol. 69 Suppl (1) : 149, 1999.
- 60) 平本 淳・古坂明弘・永山和男: 非ホジキンリンパ腫におけるC型肝炎ウイルス感染の関与. 肝臓 40 Suppl. (3) : 133, 1999.
- 61) **Timuraglu, A., Colak, D., Ogun, D., Karadogan, I. and Undar, L.** : Hepatitis C virus association with non-Hodgkin's lymphoma. Haematologia. 29 : 301-4, 1999.
- 62) **Ellenrieder, V., Weidenbach, H., Frickhofen, N., Michel, D., Prummer, O., Klatt, S., Bernes, O., Mertens, T., Adler, G. and Beckh, K.** : HCV and HGV in B-cell non-Hodgkin's lymphoma. J. Hepatol. 28 : 34-9, 1998.
- 63) **Germanidis, G., Haioun, C., Pourquier, J., Gaulard, P., Pawlotsky, J. M., Dhumeaux, D. and Reyes, F.** : Hepatitis C virus infection in patients with overt B-cell non-Hodgkin's lymphoma in a French center. Blood 93 : 1778-9, 1999.
- 64) **Shimizu, Y. K., Iwamoto, A., Hijikata, M., Purcell, R. H. and Yoshikura, H.** : Evidence for in vitro replication of hepatitis C virus genome in a human T-cell line. Proc. Natl. Acad. Sci. 89 : 5477-81, 1992.
- 65) **Zignego, A. L., Macchia, D., Monti, M., Thiers, V., Mazzetti, M., Foschi, M., Maggi, E., Romagnani, S., Gentilini, P. and Brechot, C.** : Infection of peripheral mononuclear blood cells by hepatitis C virus. J. Hepatol. 15 : 382-6, 1992.
- 66) **Bouffard, P., Hayashi, P. H., Acevedo, R., Levy, N. and Zeldis, J. B.** : Hepatitis C virus is detected in a monocyte/macrophage subpopulation of peripheral blood mononuclear cells of infected patients. J. Infect. Dis. 166 : 1276-80, 1992.
- 67) **Gabrielli, A., Manzin, A., Candela, M., Caniglia, M.L., Paolucci, S., Danieli, M.G. and Clementi, M.** : Active hepatitis C virus infection in bone marrow and peripheral blood mononuclear cells from patients with mixed cryoglobulinaemia. Clin. Exp. Immunol. 97 : 87-93, 1994.
- 68) **Pozzato, G., Mazzaro, C., Crovatto, M., Modolo, M. L., Ceselli, S., Mazzi, G., Sulfaro, S., Franzin, F., Tulissi, P., Moretti, M. and Santini, G. F.** : Low-grade malignant lymphoma, hepatitis C virus infection, and mixed cryoglobulinemia. Blood 84 : 3047-53, 1994.
- 69) **Franzin, F., Efremov, D. G., Pozzato, G., Tulissi, P., Batista, F. and Burrone, O.R.** : Clonal B-cell expansions in peripheral blood of HCV-infected patients Br. J. Haematol. 90 : 548-52, 1995.