

C型肝炎ウイルス感染を認めた非ホジキンリンパ腫例 および多発性骨髄腫例の検討

—多施設共同研究の成績—

奈良県立医科大学第3内科学教室

吉川正英, 菊池英亮, 山尾純一, 栗山茂樹,
福居健一, 藤本正男, 菊川政次, 小畷秀之,
植村正人, 松村雅彦, 高谷章, 福井博

県立奈良病院消化器内科

今津博雄, 浅田潔, 宮本洋二, 河田充弘,
中山雅樹, 松井勉

県立五条病院内科, 中央臨床検査部*

上田重彦, 高木正博, 松本昌美*

国保中央病院内科

森安博人, 玉川泰浩

高の原中央病院内科

米田諭, 山根佳子, 岩澤秀, 中谷敏也,
西村公男

服部記念病院内科

山本浩治, 美登路昭, 三村まゆみ, 餅忠雄

山ノ辺病院内科

豊原眞久, 辻田重信

西奈良中央病院内科

川本博, 久保良一

大倭病院内科

池中康英, 松本真

恵王病院内科

石井禎暢

奈良県立医科大学病態検査学教室

山中貴世, 中野博

**PREVALENCE OF HEPATITIS C VIRUS INFECTION IN PATIENTS
WITH NON-HODGKIN'S LYMPHOMA AND MULTIPLE MYELOMA.**

MASAHIDE YOSHIKAWA, EIRYOU KIKUCHI, JUNICHI YAMAO, SHIGEKI KURIYAMA,
KENICHI FUKUI, MASAO FUJIMOTO, MASAJI KIKUKAWA, HIDEYUKI KOJIMA,
MASATO UEMURA, MASAHIKO MATSUMURA, AKIRA TAKAYA and HIROSHI FUKUI
Third Department of Internal Medicine, Nara Medical University

HIROO IMAZU, KIYOSHI ASADA, YOUJI MIYAMOTO, MITSUHIRO KAWATA,
MASAKI NAKAYAMA and TSUTOMU MATSUI
Department of Gastroenterology, Nara Prefectural Nara Hospital

SHIGEHICO UEDA, MASAHIRO TAKAGI and MASAMI MATSUMOTO*
Department of Internal Medicine and Department of Clinical Laboratory, Nara Prefectural Gojo Hospital*

HIROTO MORIYASU and TAIKO TAMAGAWA
Department of Internal Medicine, Kokuho Central Hospital

SATOSHI YONEDA, YOSHIKO YAMANE, SHU IWASAWA,
TOSHIYA NAKATANI and KIMIO NISHIMURA
Department of Internal Medicine, Takanohara General Hospital

KOUJI YAMAMOTO, AKIRA MITORO, MAYUMI MIMURA and TADAO MOCHI
Department of Internal Medicine, Hattori Memorial Hospital

MASAHISA TOYOHARA and SHIGENOBU TSUJITA
Department of Internal Medicine, Yamanobe Hospital

HIROSHI KAWAMOTO and RYOUICHI KUBO
Department of Internal Medicine, Nishinara Central Hospital

YASUhide IKENAKA and MAKOTO MATSUMOTO
Department of Internal Medicine, Oyamoto Hospital

YOSHINOBU ISHII
Department of Internal Medicine, Keio Hospital

TAKAYO YAMANAKA and HIROSHI NAKANO
Department of Clinico-Laboratory Diagnostics, Nara Medical University
Received November 25, 1997

Abstract: The HCV infection is considered to sustain B-cell clonal expansion, and the high prevalence of HCV infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL) has been reported by several Italian groups. Recently, we also reported the possible linkage between HCV infection and some B-cell proliferative disorders, especially B-NHL and multiple myeloma (MM), in this country. In the present report, we summarize the individual cases with B-NHL or MM, and then give an overview of the association between HCV infection and B-NHL in the world and this country. HCV infection was observed in 9 (16.4%) out of 55 patients with B-NHL, and in 5 (20%) out of 25 patients with MM. The nine HCV-infected patients with B-NHL had either chronic hepatitis (7 patients) or liver cirrhosis (2 patients), and the histologies of B-NHL were all classified as intermediate grade according to the Working Formulation: diffuse large in five patients, diffuse medium in three patients, and diffuse mixed in one patient. The five HCV-infected patients with MM all had cirrhosis. Although a firm agreement about the high prevalence of HCV infection in B-NHL and MM has not been reached, HCV infection seems to play a pathogenic role in some patients with B-cell proliferative disorders in Italy and Japan.

Index Terms

hepatitis C virus, non-Hodgkin's lymphoma, multiple myeloma

はじめに

C型肝炎ウイルス(HCV)は、hepatotropicのみでなく lymphotropic であることが明らかになり^{1,2)}, non-Hodgkin's lymphoma(NHL), なかでも B細胞 NHL (B-NHL)における高い HCV 感染率が主にイタリアの研究者より報告されている³⁻⁷⁾。しかし、英国⁸⁾や米国⁹⁾からの報告では、必ずしも NHL 患者における HCV 感染率は高率ではないとするものもある。一方、わが国における NHL 患者の HCV 感染についての報告はこれまでほとんど無く、その実態は不明であった。最近、われわれは、わが国の NHL 患者における HCV 感染率を推し量る目的で、当科関連施設における NHL 患者および B cell disorder を有する患者の HCV 感染率を調査したところ、B-NHL および多発性骨髄腫(MM)患者において高い HCV 感染を観察し報告した¹⁰⁾。本論文では、HCV 感染をみとめた B-NHL および MM 患者の臨床像について検討した。

対象と方法

対象は最近4年以内の診断例125名(平均年齢60才, M/F=83/42), 全例HBs抗原陰性。その内訳はB-NHL 55例(57才, 34/21), T細胞NHL(T-NHL)10例(53才, 6/4), Hodgkin病(HL)5例(60才, 4/1), MM 25例(70才, 17/8), 原因確定に至らなかったM蛋白血症

(MGUS)患者3例(65才, 2/1), B細胞慢性リンパ性白血病(B-CLL)患者2例(68才, 2/0), 肝癌以外の消化器癌患者25例(56才, 18/7)である。B-NHLには6例の節外性リンパ腫(胃3例, 小腸1例, 精巣1例, 肝1例)を含む。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にて血中HCV-RNAを確認した。なお、HCV感染が原疾患の診断後の経過観察中あるいは治療経過中に明らかになった例は除外している。

結 果

HCV抗体陽性患者はすべて血中HCV-RNA陽性であった。HCV感染は、B-NHLでは55例中9例(16.4%), T-NHLでは10例中0例(0%), HLでは5例中0例(0%), MMでは25例中5例(20.0%), MGUSでは3例中1例(33.3%), B-CLLでは2例中0例(0%), 肝癌を除く消化器癌患者では25例中1例(4.0%)であった。NHLのWorking Formulation(WF)分類では、low gradeは8例, intermediate gradeは49例, high gradeは8例であり、HCV感染を認めた9例はいずれもintermediate gradeであった。節外B-NHL6例のうち、胃原発の1例および肝原発の1例にHCV感染を認めた。また、最近、肝脾を主座とするB-NHLで約2週間の経過で急性肝不全にて死亡した1例を経験した¹¹⁾が、本例もHCV感染例で、組織学的に肝浸潤腫瘍細胞は多形性

に富み mitosis も散見され、WF 分類では high grade であった。この例を先の 9 例に加え、10 例の HCV 感染 NHL 患者を Table 1 に要約する。

年齢は 50 歳から 75 歳に分布し、HCV の genotype が検索されていた 8 例はいずれも Ib 型であった。肝組織は全例で検索されているとは限らないが、生化学的検査および腹部画像検査より判断し、8 例は慢性肝炎、2 例は肝硬変と考えられた。リンパ腫組織の病型では、diffuse タイプが多く、免疫染色では全例 B 細胞マーカー陽性であった。症例 4 は腹腔内リンパ節腫大と同時に脾内、脾内に著明な腫瘍形成を認め、節外原発である可能性も考えられた。本例をリンパ節原発と考えると、6 例の節外 NHL 患者のうち 2 症例(33%)が HCV 感染者であり、一方、節性 NHL では 49 例中 7 例(14%)にすぎず、節外性 NHL に HCV 感染が多い可能性が示唆された。症例 10 は、剖検できなかつたが、表在リンパ節は触知せず、腹部超音波検査や胸部 CT 検査でも深部リンパ節腫大は観察されなかつたことから、primary hepatosplenic lymphoma(PHSL)が疑われた。

Table 2 には、HCV 陽性 MM 患者 5 例を示す。年齢は、いずれも 62 才以上で、M 蛋白は IgG, L 鎖は κ , λ のいずれも認めた。基礎疾病肝は、全例肝硬変と考えられた。

考 察

NHL 患者における高い HCV 感染率が、主にイタリアの研究者から報告されている(Table 3 upper)。しかし、HCV 感染は NHL には関連はないとする報告も少なくとも 2 つ、英国および米国からなされ(Table 3

lower)。NHL 患者における HCV 感染率の地理的差異の存在の可能性が示唆されている。HCV 浸淫地域の一つである我が国における NHL 患者の HCV 感染の実態は不明であったが、最近、我々をはじめいくつかの報告がなされた(Table 4)。我が国でも NHL と HCV 感染の関連に対し否定的な報告もあるが、NHL では HCV 感染を認めたとする報告が多いようである。HCV 感染 NHL 患者のリンパ腫組織像の検討では、比較的 low grade malignancy が多いとの報告もあるが、我々の検討では、我が国では intermediate grade が多いと考えられた。また、免疫組織学的検討では、従来報告されているように、B 細胞表面マーカー陽性である B-NHL における HCV 感染が高く認められた。ところで、興味深いことに、Izumi ら¹²⁾は、稀な疾病である PHSL を 4 例経験し、その全例に HCV 感染を認めたと報告している。われわれの経験した症例 10(PHSL 例)にも HCV 感染を認め、加えて Naschitz らの報告した PHSL 例¹⁶⁾もやはり

Table 2. Prevalence of HCV-infected patients with multiple myeloma

No.	Age/Sex	Genotype	type of M-protein	Liver disease
1	71F	Ib	IgG, κ	LC
2	62F	NT	IgG, κ	LC
3	60M	Ib	IgG, κ	LC
4	86F	NT	IgG, λ	LC
5	72M	NT	IgG, λ	LC

Table 3. Prevalence of HCV infection in patients with NHL

	NHL	B-NHL	T-NHL	HL	reference
Ferri C et al	17/50(34%)				3
Silvestri F et al	31/368(8%)	29/311(9%)	2/57(4%)	0/68	5
Pioltelli P et al	26/126(20%)			2/78	19
Hanley J et al	0/38				8
Perez RG et al	2/90(2%)			1/30	9

NHL : non-Hodgkin's lymphoma, B-NHL : B-cell NHL, T-NHL : T-cell NHL, HL : Hodgkin's lymphoma

Table 4. Prevalence of HCV infection in Japanese patients with NHL

	NHL	B-NHL	T-NHL	HL	reference
Izumi T et al.	12/72(17%)	12/54(22%)	0/20	0/9	12
萩野ら	4/34(12%)			0/2	13
村上ら	14/135(10%)	9/85(11%)	4/19(21%)	0/4	14
柴田ら	0/47	0/41	0/6	0/6	15
Yoshikawa et al	9/65(14%)	9/55(16%)	0/10	0/5	10

Table 1. Summaries of HCV-infected patients with NHL

No.	Age/Sex	Genotype	Liver disease	Histology	Nodal/Extranodal (Immunological phenotype)
1	60M	Ib	CH	DL(B)	N
2	60M	Ib	CH	DL(B)	N,E(pancreas, spleen)
3	55M	Ib	CH	DM(B)	N
4	57F	NT	CH	DMX(B)	N
5	52F	Ib	CH	DL(B)	E(liver)
6	58F	NT	CH	DL(B)	N
7	62M	Ib	CH	DL(B)	E(stomach)
8	70M	Ib	LC	DM(B)	N
9	55M	NT	LC	DM(B)	N
10	75M	Ib	CH	IBL(B)	E(hepatosplenic)

NT : not tested, CH : chronic hepatitis, LC : liver cirrhosis, DL : diffuse large, DM : diffuse medium, DMX : diffuse mixed, IBL : immunoblastic

HCV 感染例であった。PHSL では、HCV 感染がかなり高率である可能性がある。

他の B-cell disorder について、HCV 感染を検討したところ、MM 患者の 20% に HCV 感染を認めた。対象症例数が少なく、この成績が MM における HCV 感染の実態を反映しているか即断は危険とは考える。しかし、MM における HCV 高率感染の可能性を問題提起している成績ではあろう。

日本でも、我々をはじめ他の報告者の成績から、B-cell disorder、とりわけ B-NHL では HCV 感染者が多いと推測され、HCV 感染者における B リンパ球の clonal な増殖は証明されている^{17,18)}。しかし、HCV がリンパ球の腫瘍化に関与するという直接的証明はまだなされていない。今後、HCV 感染がリンパ腫発生にどのように関わるのか解明する必要がある。

文 献

- 1) 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. USA 89 : 5477-5481, 1992.
- 2) Ferri, C., Monti, M., La Civita, L., Longobardo, G., Greco, F., Pasero, G., Gentilini, P., Bombardieri, S. and Zignero, A. L. : Infection of peripheral blood mononuclear cells by hepatitis C virus in mixed cryoglobulinemia. Blood 82 : 3701-3704, 1993.
- 3) Ferri, C., Caracciolo, F., Zignero, A. L., La Civita, L., Monti, M., Longobardo, G., Lombardini, F., Greco, F., Capochiani, E., Mazzoni, A., Mazzone, C. and Pasero, G. : Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. Br. J. Haematol. 88 : 392-394, 1994.
- 4) 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 : 3047-3053, 1994.
- 5) Silvestri, F., Pipan, C., Barillari, G., Zaja, F., Fanin, R., Infanti, L., Russo, D., Falasca, E., Botta, G. A. and Baccarani, M. : Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with lymphoproliferative disorders. Blood 87 : 4296-4301, 1996.
- 6) Luppi, M., Ferrari, M. G., Bonaccorsi, G., Longo, G., Narni, F., Barozzi, P., Marasca, R., Mussini, C. and Torelli, G. : Hepatitis C virus infection in subsets of neoplastic lymphoproliferations not associated with cryoglobulinemia. Leukemia 10 : 351-355, 1996.
- 7) Musolino, C., Campo, S., Pollicino, T., Squadrito, G., Spatari, G. and Raimondo, G. : Evaluation of hepatitis B and C virus infections in patients with non-Hodgkin's lymphoma and without liver disease. Haematologica 81 : 162-164, 1996.
- 8) Hanley, J., Jarvis, L., Simmonds, P., Parker, A. and Ludlam, C. : HCV and non-Hodgkin's lymphoma. Lancet 347 : 1339, 1996.
- 9) Peres, R. G., Gross, J. B., Witzig, T. E., Germer, J. and Persing, D. H. : Lack of association between hepatitis C or hepatitis C infection and non-Hodgkin's lymphoma. Gastroenterology 112 : A 1356, 1997.
- 10) 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 - A report from Japan - J. Clin. Gastroenterol. (in press).
- 11) 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 developed in a HCV-infected patient (submitted).
- 12) Izumi, T., Sasaki, R., Miura, Y. and Okamoto, H. : Primary hepatosplenic lymphoma : Association with hepatitis C virus infection. Blood 87 : 5380-5381, 1996.
- 13) 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疾患の関連性について. 肝臓 38 suppl. 2 : 113, 1997.
- 14) 村上 純, 渡辺明治 : C型肝炎ウイルスと悪性リンパ腫. 日本消化器病学会雑誌 94 臨時増刊号 : 174, 1997.
- 15) 柴田 実, 三田村圭二 : 非ホジキンリンパ腫における HCV 感染の関与. 日本消化器病学会雑誌 94

臨時増刊号：205, 1997.

- 16) **Naschitz, J. E., Zuckerman, E., Elias, N. and Yeshurun, D.** : Primary hepatosplenic lymphoma of the B-cell variety in a patient with hepatitis C liver cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol.* **89** : 1915-1916, 1994.
- 17) **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** : 548-552, 1995.
- 18) **Mazzaro, C., Franzin, F., Tulissi, P., Pussini, E., Crovatto, M., Carniello, G. S., Efremov, D. G., Burrone, O., Santini, G. and Pozzato, G.** : Regression of monoclonal B-cell expansion in patients affected by mixed cryoglobulinemia responsive to alpha-interferon therapy. *Cancer* **77** : 2604-2613, 1996.
- 19) **Pioltelli, P., Zehender, G., Monti, G., Monteverde, A. and Galli, M.** : HCV and non-Hodgkin's lymphoma. *Lancet* **347** : 624-625, 1996.