

Thesis

血清チミジンキナーゼおよび可溶性インターロイキン-2受容体の測定値は
悪性リンパ腫再発の早期予測に有用な腫瘍マーカーである

埼玉医科大学内科学(血液内科部門)

(指導: 別所 正美教授)

若尾 大輔

Serum Thymidine Kinase and Soluble Interleukin-2 Receptor Levels Predict Subclinical Recurrence of Malignant Lymphoma

Daisuke Wakao (First Department of Internal Medicine, Saitama Medical School, Moroyama, Iruma-gun, Saitama 350-0495, Japan)

Before and after anti-neoplastic chemotherapy, serum thymidine kinase (TK) and soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) levels were serially determined in 28 patients with malignant lymphoma (ML). In 15 patients achieving and maintaining complete remission (CR) for more than 2 years, serum TK and sIL-2R levels were unchanged or decreased gradually. In contrast, logarithmic linear increases in TK and sIL-2R levels were observed in 13 relapsed patients. The increments of the serum markers preceded more than 10 months before the relapses. A significant positive correlation between the slope of the line for TK and that for sIL-2R was noted. The doubling time for TK estimated from the slope also showed a positive correlation with that for sIL-2R. Taken together, serum TK and sIL-2R were shown to be quite sensitive and interrelated serum markers for the recurrence of ML. Slopes of logarithmic linear increase, which are proper and specific for the individual patients, are inversely correlated with the doubling time and reflect proliferation of ML. We compared serum TK/sIL-2R and international prognostic index (IPI) for the detection of relapse of ML. IPI is widely used for individual evaluation of prognosis of ML. We conclude that serum TK and sIL-2R are better predictor of relapse than LDH and IPI.

Keywords: thymidine kinase, soluble interleukin-2 receptor, recurrence, logarithmic linear increase, proliferation of lymphoma cells

緒言

血清チミジンキナーゼ (thymidine kinase; TK) は悪性リンパ腫の腫瘍量^{1,2)}や細胞増殖率³⁻⁵⁾を反映していると報告されている。TKの予後因子としての評価は非ホジキンリンパ腫 (NHL)¹⁻⁷⁾、ホジキンリンパ腫 (HL)⁸⁾や成人T細胞性白血病/リンパ腫 (ATLL)⁹⁾を対象に行われており、他の増殖関連因子と比較して鋭敏な予後因子であることが報告されている^{2-7,9)}。一方、可溶性インターロイキン-2受容体 (soluble interleukin-2 receptor; sIL-2R) も NHL^{10,11)}、

HL¹²⁾、や ATLL¹³⁾において腫瘍量を反映するマーカーであることが示されている。sIL-2R測定値の上昇は予後不良因子として有意であり¹²⁻¹⁵⁾、長期の予後を予測する場合においては、他の標準的な臨床マーカーや血清学的マーカーと比較して優れた予後予測因子であることが報告されている^{13,14)}。血清TKとsIL-2R測定値が悪性リンパ腫の腫瘍量や腫瘍細胞の増殖にどの様に關与しているかを解析するために、28症例の悪性リンパ腫において、治療の前後にわたりTKとsIL-2Rを継続的に測定した。

国際予後予測因子 (international prognostic index; IPI) は NHLの予後因子として臨床において汎用され

ており、LDH値を重要な因子の1つとして採用している¹⁶⁾。今回、NHLを含む悪性リンパ腫の再発予測因子としてTK/sIL-2RとIPIのどちらが優れているかを検討した¹⁷⁾。解析の結果、悪性リンパ腫の再発を予測する目的には、TK/sIL-2Rの方がLDH/IPIより優れた因子であることを確認した。

対象と方法

対 象

1993年2月から1997年5月までに当科で診療した、119症例の初発悪性リンパ腫 (B-cell NHL101症例、T-cell NHL 9症例およびHL 9症例) を対象とした。病理学的診断はWHO分類¹⁸⁾によって決定した。全症例について予後予測因子であるIPI¹⁶⁾を決定した (HL症例の場合も参考値として決定した)。一部の症例は以下の基準により除外した。症例の除外は、①治療を施行しなかった10症例、②初回治療で治療効果を全く認めなかった37症例、③血清学的マーカーが測定されていなかった44症例であった。悪性リンパ腫28症例 [B-cell NHL 24症例、T-cell NHL 1症例、およびHL 3症例] をレトロスペクティブに検討した (Table 1, Table 2)。

28症例においては治療開始から終了までに内科的診察、2～4週間隔でTK、sIL-2R、LDH、C-reactive protein (CRP) の測定を継続的に施行した。悪性リンパ腫の病変評価のため胸部X-ray、超音波、2～3ヶ月間隔の胸部、腹部、骨盤computed tomography (CT) を施行し

た。Gallium scintigraphy は再発が疑われた時点で施行した。13症例 (B-cell NHL 12症例、HL 1症例) は初回治療後2～31ヶ月で再発した (Table 1)。15症例 (B-cell NHL 12症例、T-cell NHL 1症例、およびHL 2症例) は完全寛解 (complete remission; CR) を2年以上維持していた (Table 2, Fig. 1)。治療後の観察期間は16～77ヶ月であり平均観察期間は42ヶ月であった。なお本研究は検査に対する同意が得られた症例を対象とした。

血清マーカー値の決定

TKはTK-REA kit DAI-ICHI [(株)第一ラジオアイソトープ研究所、東京、日本] を用いて ¹²⁵I-iododeoxyuridine を基質としたradio-enzyme assay法で測定した。sIL-2RはCELLFREE Interleukin-2 Receptor Bead Assay Kit (T cell Diagnostics, Massachusetts, USA) を用いて sandwich enzyme immunoassay法で測定した。LDHとCRP値はHitachi 7450 Automatic Analyzerを用いて測定した。検討した28症例について、細菌性、ウイルス性感染症合併時の測定値は今回の検討からは除外した。その理由は後述する。

血清マーカーの解析

治療前後の血清マーカーを、縦軸にTKあるいはsIL-2Rの測定値 (x) と横軸に時間 (y) で片対数表に示した (Fig. 2, Fig. 3)。プロットされた点から以下の式によって回帰直線を得た¹⁹⁾。

$$\text{回帰直線: } y - \bar{y} = r \cdot \delta y / \delta x \cdot (x - \bar{x})$$

($\bar{y}$: マーカーの平均値, $\bar{x}$: 時間軸の平均値),

(δ : 標準偏差)

Table 1. Characteristics at Diagnosis of Patients with Recurrent ML

Patient No	Age/sex	Histology	Ann Arbor		TK (U/l)	sIL-2R (U/ml)	LDH (IU/l)	CRP (mg/dl)	IPI	Initial Therapy	Outcome
			Stage	Grade							
1	22/F	DLBCL	II	B	18	1,050	225	5.6	L	CHOP,XRT	CR
2	61/M	DLBCL	II	A	11	801	150	0.1	L	CHOP,XRT	CR
3	41/F	DLBCL	IV	A	22	1,040	250	0.1	LI	CHOP,CMEP,XRT	PR
4	61/M	DLBCL	II	A	11	1,180	190	0.1	LI	MEP,XRT	CR
5	54/F	DLBCL	IV	A	110	2,310	649	1.8	LI	CHOP	CR
6	40/M	FL, grade 2	IV	A	15	5,420	228	1.2	HI	CHOP	PR
7	59/M	DLBCL	IV	A	ND	ND	181	0.2	L	CHOP	CR
8	65/M	FL, grade 2	IV	A	ND	ND	282	0.5	HI	CHOP	PR
9	38/M	MALT	IV	A	28	15,400	235	1.1	LI	CHOP	CR
10	38/M	DLBCL	IV	B	150	13,400	319	5.8	H	CHOP	CR
11	47/F	DLBCL	IV	B	110	13,600	374	5.6	H	CHOP	CR
12	44/M	DLBCL	IV	B	24	901	218	2.2	HI	CHOP	PR
13	73/M	HL,MC	III	A	11	5,260	174	0.6	LI	CHOP	CR

DLBCL diffuse large B-cell lymphoma; FL follicular lymphoma; MALT Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type; HL Hodgkin's lymphoma; MC mixed cellularity; ND not determined; IPI international prognostic index; L low risk; LI Low intermediate risk; HI high intermediate risk; H high risk; XRT radiotherapy. CHOP cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, vincristine, predonisone; MEP mitoxantrone, etoposide, predonisone; CMEP carboplatin, mitoxantrone, etoposide, predonisone; CR complete remission; PR partial remission Normal range, TK0.0～5.0 U/I; sIL-2R 220～530 U/ml; LDH 107～220 IU/I; CRP 0.00～0.25 mg/dl.

Table 2. Characteristics at Diagnosis of Patients Maintainig CR

Patient No	Age/sex	Histology	Ann Arbor Stage		TK (U/l)	sIL-2R (U/ml)	LDH (IU/l)	CRP (mg/dl)	IPI	Initial Therapy
14	64/F	SLL	II	A	7.7	325	138	0.1	L	Surgery
15	72/F	MALT	II	A	6.2	512	168	0.1	L	Surgery,MEP
16	66/F	DLBCL	I	A	8.5	671	312	0.1	HI	CHOP, XRT
17	73/F	DLBCL	II	A	5.3	465	279	0.1	LI	MEP, XRT
18	68/F	DLBCL	II	A	8.5	671	576	1.8	HI	CHOP
19	50/M	DLBCL	II	A	9.3	447	178	0.6	L	CHOP
20	48/M	DLBCL	II	A	6.9	352	158	0.1	HI	CHOP
21	52/M	DLBCL	III	B	4.2	325	1,812	1.8	HI	MACOP-B
22	55/M	DLBCL	IV	A	30.0	19,600	966	1.6	L	CHOP
23	47/M	DLBCL	IV	B	4.1	641	604	1.0	HI	CHOP
24	44/F	AIL	IV	B	5.2	508	458	0.2	H	MACOP-B
25	22/F	DLBCL	IV	B	6.1	311	345	10.3	H	CHOP
26	67/M	DLBCL	III	A	3.7	317	447	13.6	H	CHOP
27	25/F	HL,MC	II	A	8.2	1,090	178	0.1	L	CHOP
28	53/M	HL,MC	IV	A	20.0	10,800	242	7.1	H	CHOP, XRT

SLL small lymphocytic lymphoma; AIL angioimmunoblastic T-cell lymphoma; MACOP-B methotrexate, hydroxydaunorubicin, cyclophosphamida, vincristine, predonisone, bleomycin.

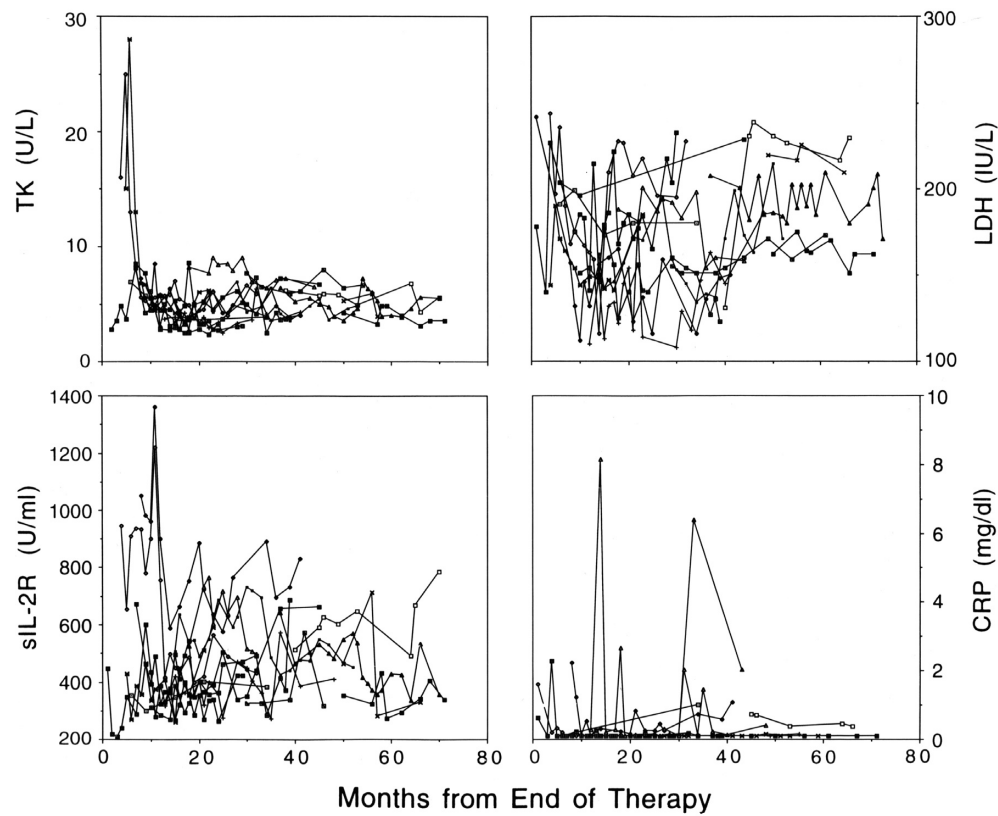


Fig. 1. Kinetics of various serum markers in patients achieving and maintaining CR. After the end of therapy, serum values of TK, sIL-2R, LDH, and CRP were serially determined in 15 patients achieving and maintaining CR for more than 2 years.

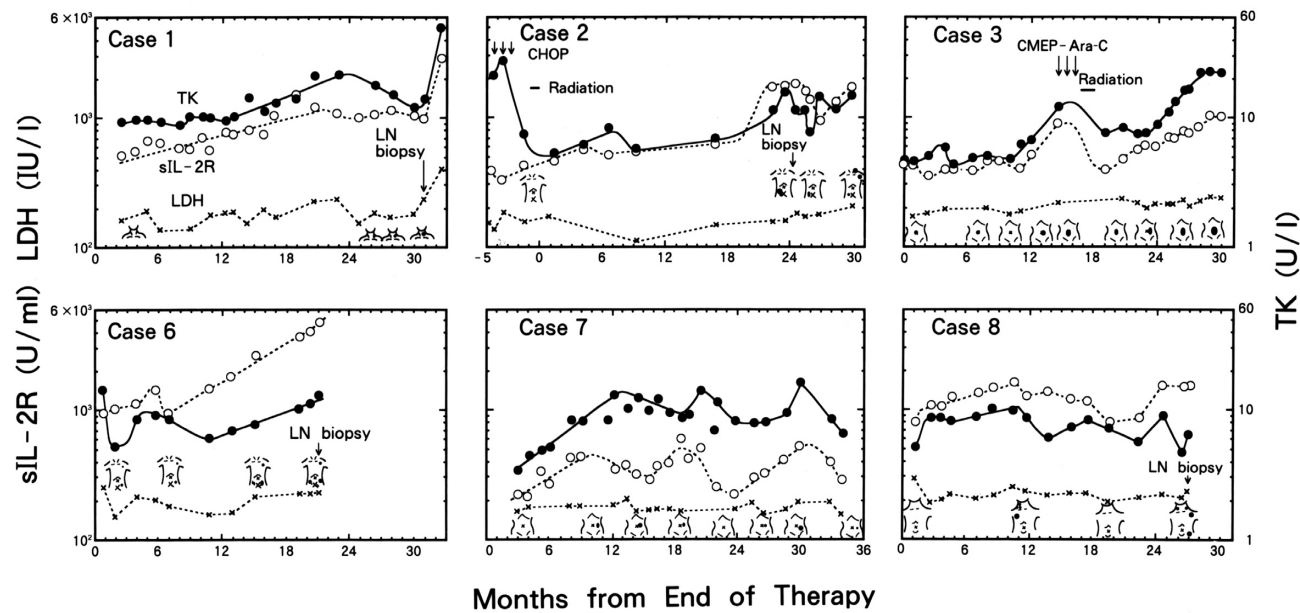


Fig. 2. Recurrence after gradual logarithmic linear increase in serum TK and sIL-2R. Gradual increases of serum TK, sIL-2R, and LDH after the end of therapy were observed in patients 1-8. Representative data from patients 1, 2, 3, 6, 7, and 8 were serially plotted on the semilogarithmic graphs. The lines of the fitted equation describing the plots and the significances of linearity were calculated individually. Recurrences were confirmed after gradual logarithmic linear increase of the parameters in these patients as shown in the insets.

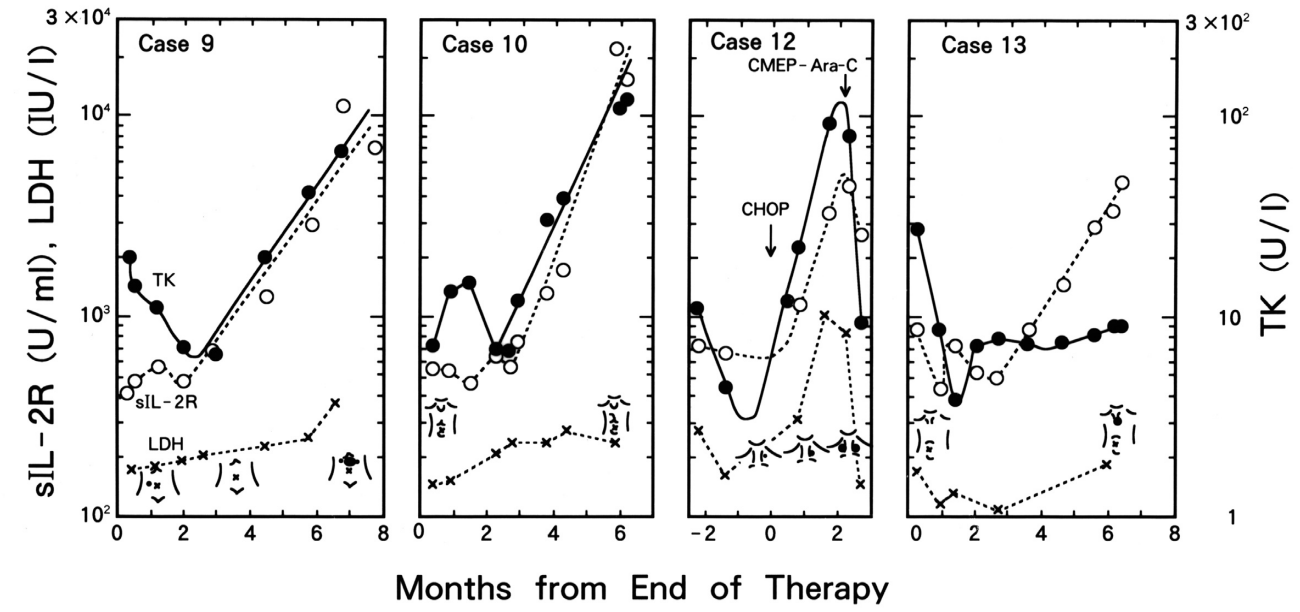


Fig. 3. Recurrence after abrupt logarithmic linear increase in serum TK and sIL-2R. Abrupt increases of serum TK, sIL-2R and LDH after the end of therapy were observed in patients 9-13. Representative data from patients 9, 10, 12, and 13 were serially plotted on the semilogarithmic graphs. The lines of the fitted equation describing the plots and the significances of linearity were calculated. Recurrences were confirmed after abrupt logarithmic linear increase of the parameters as illustrated in the insets.

それぞれのプロット数 (n), 直線の相関係数 (r) および t 値 (t) を以下の式から算出した (Table 3)²⁰⁾.

$$r = \frac{\sum (xy) - (\sum x)(\sum y)/N}{\sqrt{\sum (x^2) - (\sum x)^2/N} \cdot \sqrt{\sum (y^2) - (\sum y)^2/N}}$$

$$t = r\sqrt{n-2} / \sqrt{1-r^2}$$

倍増時間は対数関数の傾きから以下の式によって算出した.

倍増時間 (day) = log increase in serum marker per day / log2.

Slope: 一ヶ月間のTKあるいはsIL-2Rの増加分 (log increase/Month).

統計学的解析

統計学的有意性は回帰直線の相関係数を比較検討し $p < 0.05$ を有意差ありとした. また, グループ間の有意差は Student t 検定により $p < 0.05$ を有意差ありとした.

結 果

悪性リンパ腫初回診断時の血清マーカー測定

悪性リンパ腫初回診断時の血清TKおよびsIL-2Rの測定値は, CR維持症例と比較して再発症例で有意に高値であった ($p = 0.005$). しかし, IPI, LDHおよびCRP値は再発群とCR維持群で有意差を認めなかった. (Table 1, Table 2).

CRを維持している症例における血清マーカーの不変もしくは低下

初回治療後, 継続的に血清TK, sIL-2R, LDH, CRPを測定した. 2年以上CRを維持している15症例 (cases 14-28) をFig. 1に示す. それらの症例における4つの血清学的マーカーは73ヶ月間で不変もしくは緩徐に低下した.

再発症例における血清マーカーの緩徐な増加

8症例 (cases 1-8) では, 再発に7ヶ月以上先行して

漸次血清TKおよびsIL-2R測定値が増加した. 6症例 (cases 1, 2, 3, 6, 7, 8) の結果をFig. 2に示す. Cases 1, 2, 3では2年以上前より持続的なTKおよびsIL-2R測定値の増加を認めていた. Case 3ではサルベージ療法のため中断され, その後一時平坦となった. Case 2のTKとcase 4のsIL-2R測定値 (Table 3) を除き, 全症例でTKおよびsIL-2R測定値の緩徐な対数増加が認められその後再発が確認された.

再発症例における血清マーカーの急激な増加

5症例 (cases 9-13) では, 再発に先行して急激なTKおよびsIL-2R測定値の増加を認めた. そのうちの4症例 (cases 9, 10, 12, 13) をFig. 3に示す. Case 10は骨髄再発であった. TKおよびsIL-2R測定値の急激な対数増加はcase 11 (TK, sIL-2R) とcase 12 (sIL-2R) を除いて認められた (Table 3).

血清TKおよびsIL2Rの継続的な測定による悪性リンパ腫の再発予測

悪性リンパ腫再発症例の治療終了から再発までに要した期間は2~31ヶ月 (平均 12.4ヶ月) であった. 一方, 治療後のTKおよびsIL-2R測定値が上昇までに要した期間は, 緩徐な増加の場合, マイナス4~プラス8ヶ月 (平均 2.3ヶ月), 急激な増加の場合, マイナス2~プラス7ヶ月 (平均 1.7ヶ月) であった (Table 3). なかには再発の10ヶ月以上も前にTKおよびsIL-2R測定値が上昇する症例も認められた. LDH値の上昇はTKおよびsIL-2R測定値とよく相関して変動するが, 実際はTKおよびsIL-2R測定値と比較して再発予測因子としての感度は劣っていた.

感染症合併時における血清マーカーの一過性上昇

今回の検討では感染を合併した症例の血清TKおよびsIL-2Rの検査値を除外したことはすでに述べた.

Table 3. Characteristics of Serially Determined Serum TK and sIL-2R in Relapsed Patients

Patient no.	Linearity for logarithmic increase*						Months from the end of therapy to the increment		Months from the end of therapy to the relapse
	TK			sIL-2R			TK	sIL-2R	
	n	r	t	n	r	t			
1	8	0.92	5.75	15	0.86	6.13	8	2	31
2	3	0.84	1.55†	4	0.96	4.67	1	-4	24
3	10	0.99	10.00	3	0.99	50.00	4	2	16
4	7	0.95	6.81	4	0.89	2.70†	2	2	16
5	4	0.99	10.97	4	0.99	11.82	7	7	15
6	6	0.99	11.40	7	0.99	13.70	1	7	15
7	7	0.99	14.70	6	0.91	4.33	3	3	10
8	4	0.97	5.87	6	0.97	8.46	1	1	10
9	4	0.99	13.90	6	0.96	6.52	3	0	7
10	6	0.97	9.80	6	0.97	8.73	1	2	5
11	3	0.91	2.41†	3	0.92	2.39†	-2	2	3
12	3	1.00	19.59	3	0.99	7.92†	-1	0	2
13	4	0.99	22.30	6	0.99	32.00	3	2	7

* The line of the fitted equation describing the plots numbered (n) and the significance of linearity (r and t) were calculated.

† No significant difference. $t = r\sqrt{n-2} / \sqrt{1-r^2}$.

$$r = \frac{\sum (xy) - (\sum x)(\sum y)/N}{\sqrt{\sum (x^2) - (\sum x)^2/N} \cdot \sqrt{\sum (y^2) - (\sum y)^2/N}}$$

これは以下に示す理由による。悪性リンパ腫患者が細菌性かウイルス性の感染症を合併すると、case24 (Fig. 4A) やcase28 (Fig. 4B) のように血清TKおよびsIL-2R測定値は再発していなくても上昇するためである。両症例において肺炎の合併を認め、症例24においては带状疱疹も合併した。感染を合併した症例はCRP、TKおよびsIL-2R測定値が同時に上昇した。感染が改善するとCRP、TKおよびsIL-2R測定値は感染症合併以前の値に戻った。これらは悪性リンパ腫の再発とは無関係であった。そのため感染症合併時の血清マーカー値は今回の研究からは除外した。

血清TKおよびsIL-2R測定値の相関

Fig. 2およびFig. 3に示す再発症例において、TKおよびsIL-2R測定値は一致した動態を示している可能性が示唆されたため、両因子の相関関係を解析した。全再発症例を2群に分けた (Table 4)。1つの群 (cases 9-13) は急激な対数増加の傾き ($>0.2/\text{month}$) と短い倍增時間 ($<40 \text{ days}$) をもち、他の群 (cases 1-8) は緩徐な対数増加の傾きと長い倍增時間 ($\geq 40 \text{ days}$) をもつ。解析の結果、TKおよびsIL-2R測定値における対数増加の傾きには、有意な正の相関関係があることが明らかとなった (Fig. 5A)。TKおよびsIL-2R測定値

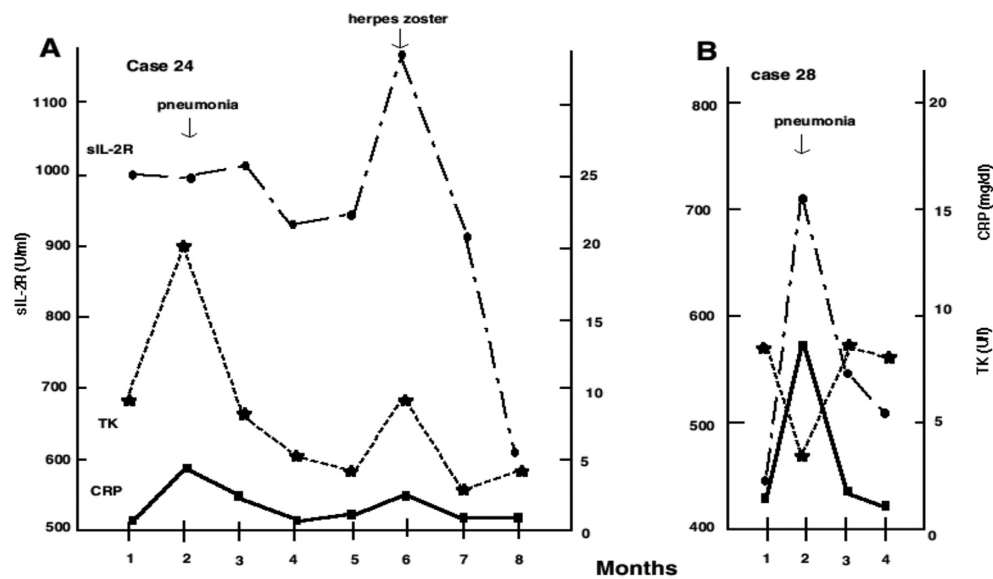


Fig. 4. Infection increases serum TK and sIL-2R transiently. Because of documented infection, increase of serum CRP were observed in patients 24 (A) and 28 (B), both of whom were maintaining CR. Serum TK and sIL-2R increased simultaneously in these patients. The two patients had pneumonia and patient 24 had herpes zoster. When the infection improved, CRP, TK, and sIL-2R returned to a level similar to before infection.

Table 4. Kinetic Parameters for Serum TK and sIL-2R

Pateint no.	Slope (per month)		Doubling time (days)	
	TK	sIL-2R	TK	sIL-2R
1	0.034	0.022	269.5	409.6
2	0.033	0.029	271.0	310.3
3	0.097	0.095	96.4	94.8
4	0.148	0.101	61.0	89.7
5	0.056	0.062	162.4	146.3
6	0.028	0.048	320.6	189.7
7	0.061	0.047	148.0	190.5
8	0.020	0.022	455.0	403.0
9	0.243	0.233	37.2	38.7
10	0.368	0.480	24.6	18.8
11	0.437	0.253	20.7	35.8
12	0.679	0.554	13.3	16.3
13	0.051	0.250	177.0	36.0

の対数増加の傾きから計算される倍增時間にも有意な正の相関関係を認めた (Fig. 5B).

考 察

新規に診断された癌患者において腫瘍細胞量は細胞の発生と死滅の結果、症例ごとに固有のある一定の均衡を保っていると推定されている²¹⁾。一方、腫瘍細胞の増殖は指数関数的であることが知られている²²⁾。今回の研究では、初発の悪性リンパ腫症例において継続的に血清TKおよびsIL-2Rを測定することにより、悪性リンパ腫細胞の腫瘍細胞量と腫瘍増殖の2つのパラメーターに基づく増殖病態を推測した。再発症例において血清TKおよびsIL-2R測定値は対数増加を認めたが、CRを維持している症例ではそれらのマーカーは不変または緩徐に低下していた。再発症例の血清TKおよびsIL-2R測定値における対数増加の傾きは、個々の症例固有の腫瘍細胞倍增時間と逆相関し、リンパ腫の増殖病態を反映していることが明らかになった。再発症例においてTKとsIL-2R測定値をプロットした対数曲線の傾きは有意な正の相関関係を認め、TKとsIL-2R測定値の倍增時間も有意な正の相関関係を認めた。

TK, ATP:チミジン5'-ホスホトランスフェラーゼ (リン酸基の転移を触媒する酵素) は、DNA合成時のサルベージ経路に作用する酵素である²³⁾。細胞質に存在するTK (cytosolic TK: cTK) は、細胞分裂のG1/S期で豊富に存在し休止期には減少する^{24, 25)}。NHLにおいてTKの腫瘍内濃度 (cTK) は増殖の指標となるLDH、細胞周期のS期や分裂指標と相関する一方、血清TKはcTKと腫瘍量の積で決定される³⁾。血清TKは腫瘍細胞から漏れだしたcTKであると推測される。G1/S期にある細胞では大量にcTKが漏出し血清TK量も増加する。従って血清TKの測定値は腫瘍量だけでなく、

腫瘍細胞の増殖能も同時に反映していると考えられている³⁾。血清sIL-2RはsIL-2R α 鎖の一部がはずれて可溶性になったものである²⁴⁾。sIL-2R α は活性化単核球 (T細胞, B細胞, 単球, ナチュラルキラー細胞) によって誘導され発現するが^{26, 27)}、増殖していない成熟リンパ球ではsIL-2R β が発現する²⁸⁾。

悪性リンパ腫に対してはアントラサイクリン系薬剤を含んだ標準的な治療、抗体療法²⁹⁾やサルベージ療法³⁰⁾が行われており、以前より血清TKおよびsIL-2R測定値の継続的な測定は治療効果のモニターに有用であるとされている^{1, 11, 13)}。しかしながら、悪性リンパ腫が再発する時の血清マーカーの動態は十分に解明されているとはいえない。今回の検討で、再発する10ヶ月以上前から血清TKおよびsIL-2R測定値が上昇する症例があること、また、治療終了に2ヶ月先行して血清TKおよびsIL-2R測定値が上昇する症例があることを明らかにした。従ってこれらの血清マーカーは治療直後より継続的に測定するべきである。一ヶ月の間にTK 6.0 U/l, sIL-2R 600 U/ml以上の増加を認めた場合は再発を疑うべきと考えられた。

悪性リンパ腫は原疾患そのものあるいは抗癌剤の治療により免疫能低下を引き起こすことが知られ、なかでも重要な所見としてCD4陽性リンパ球数の低下が報告されている³¹⁾。免疫能低下時には今回示した症例24のようにヘルペス感染症などを合併しやすい。TKおよびsIL-2R測定値はウイルスや細菌性の感染症合併時に上昇し、免疫能の指標になることが報告されている^{32, 33)}。

sIL-2Rは悪性リンパ腫の腫瘍マーカーとして有用であるだけでなく、近年ではSystemic Capillary Leak Syndrome³⁴⁾のような特殊な病態にも関与すると報告されている。

悪性リンパ腫の再発症例と寛解維持症例 (Table 1,

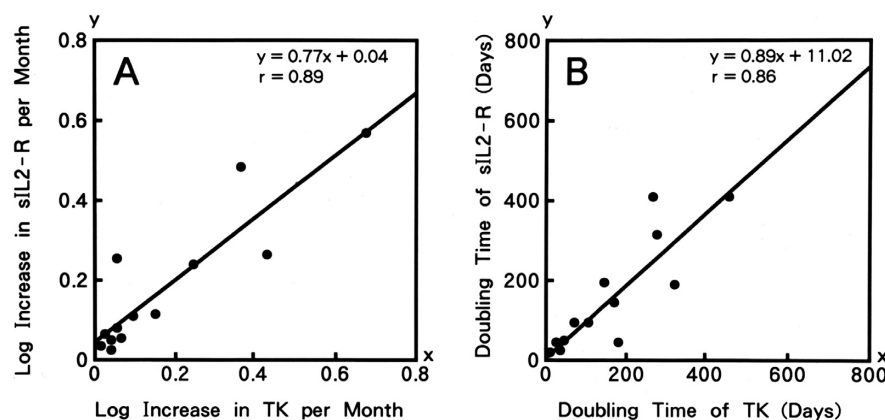


Fig. 5. Correlation of kinetic parameters for serum TK and sIL-2R. Correlation of logarithmic slopes for serum TK and sIL-2R (A), and that of doubling time for serum TK and sIL-2R (B) were plotted. Slopes of the line and the doubling times estimated from the slopes for TK and sIL-2R were calculated individually as described in the section on patients and methods.

Table 2) の予測には IPI は有用ではなかった。IPI は初診時における悪性リンパ腫の予後予測因子としてはすぐれているが、悪性リンパ腫の再発を予測する因子としては、TK および sIL-2R 測定値よりも劣っていると考えられた。CRP および LDH はいずれも再発の予後因子として有用なものではなかった。

今回の検討により、血清 TK および sIL-2R 測定値は悪性リンパ腫再発の早期予測に有用で鋭敏な腫瘍マーカーであり、腫瘍細胞量や腫瘍増殖能を反映していることが明らかになった。

謝 辞

本稿を作成するに当たり、御指導頂きました埼玉医科大学内科学(血液内科部門)・別所正美教授、埼玉県立大学短期大学部・室橋郁生教授、小川赤十字病院・鈴木利哉副部長に深謝致します。ならびに埼玉医科大学内科学(血液内科部門)各位に深謝致します。

文 献

- 1) Gronowitz JS, Hagberg H, Kallander CF, Simonsson B. The use of serum deoxythymidine kinase as a prognostic marker, and in the monitoring of patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer* 1983;47:487-95.
- 2) Martinsson U, Glimelius B, Hagberg H, Sundstrom C. Prognostic relevance of serum-marker, in relation to histopathology, stage and initial symptoms in advanced low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 1988;40:289-98.
- 3) Rehn S, Gronowitz JS, Kallander CF, Sundstrom C, Glimelius B. Deoxythymidine kinase in the tumor cells and serum of patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer* 1995;71:1099-105.
- 4) Lehtinen T. Correlation between tumor proliferation and serum levels of β 2-microglobulin and thymidine kinase in malignant lymphomas. *Cancer Detect Prev* 1988;12:125-31.
- 5) Hallek M, Wanders L, Ostwald M, Busch R, Senekowitsch R, Stern S, et al. Serum β 2-microglobulin and serum thymidine kinase are independent predictors of progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia and immunocytoma. *Leuk Lymphoma* 1996;22:439-47.
- 6) Rehn S, Glimelius B, Sundstrom C. A comparative study of proliferation-associated parameters in B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol* 1991;9:287-98.
- 7) Suki S, Swan F Jr, Tucker S, Fritsche HA, Redman JR, Rodriguez MA, et al. Risk classification for large cell lymphoma using lactate dehydrogenase, beta-2 microglobulin, and thymidine kinase. *Leuk Lymphoma* 1995;8:87-92.
- 8) Eriksson B, Hagberg H, Glimelius B, Sundstr C, Gronowitz S, Kallander CF. Serum thymidine kinase as a prognostic marker in Hodgkin's disease. *Acta Radiol Oncol* 1985;24:167-71.
- 9) Sadamori N, Ichiba M, Mine M, Hakariya S, Hayashibara T, Itoyama T, et al. Clinical significance of serum thymidine kinase in adult T-cell leukaemia and acute myeloid leukaemia. *Br J Cancer* 1995;90:100-5.
- 10) Chilosi M, Semenzato G, Vintante F, Menestrina F, Piazzola E, Focchiatti V, et al. Increased levels of soluble interleukin-2 receptor in non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Clin Pathol* 1989;92:186-91.
- 11) Motokura T, Kobayashi Y, Fujita A, Nakamura Y, Taniguchi T, Uchimar K, et al. Clinical significance of serial measurement of the serum levels of soluble interleukin-2 receptor and soluble CD8 in malignant lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1995;16:355-62.
- 12) Gause A, Jung W, Schmits R, Tshiersch A, Scholz R, Pohl C, et al. Soluble CD8, CD25, and CD30 antigens as prognostic markers in patients with untreated Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1992;4:49-52.
- 13) Kamihira S, Atogami S, Sohda H, Momita S, Yamada Y, Tomonaga M. Significance of soluble interleukin-2 receptor levels for evaluation of the progression of adult T-cell leukemia. *Cancer* 1994;3:2753-8.
- 14) Wagner DK, Kiwanuka J, Edwards BK, Rubin LA, Nelson DL, Magrath IT. Soluble interleukin-2 receptor levels in patients with undifferentiated and lymphoblastic lymphomas: correlation with survival. *J Clin Oncol* 1987;5:1262-74.
- 15) Gause A, Roschansky V, Tschiersch A, Smith K, Hasenclever D, Schmits R, et al. Low serum interleukin-2 receptor levels correlate with a good prognosis in patients with Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1991;2:43-7.
- 16) The international non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;329:987-94.
- 17) Wakao D, Murohashi I, Tominaga K, Yoshida K, Kishimoto K, Yagasaki F, et al. Serum thymidine kinase and soluble interleukin-2 receptor predict recurrence of malignant lymphoma. *Ann Hematol* 2002;8:1140-6.
- 18) Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardima. The World Health Organization Classification of Tumours.

- Tumour of Haematopoietic and lymphoid Tissues. Lyon(France):IARC Press;2001.
- 19)北川敏男, 稲葉三男. 統計学通論. 第99刷. 東京: 共立出版; 1972.p. 24-5.
 - 20)Castle WM. キャッスル統計学を一步一步. 初版. 東京: 廣川書店; 1979.p.74, 192-3.
 - 21)Skeel RT. Biologic and pharmacologic basis of cancer chemotherapy. In: Skeel RT, Lachant NA editors. Hand Book of Cancer Chemotherapy. Boston: Little Brown and Company;1995. p. 3-13.
 - 22)Morrison SJ, Shah NM, Anderson DJ. Regulatory mechanisms in stem cell biology. Cell 1997;88: 287-98.
 - 23)Bello LJ. Regulation of thymidine kinase in human cells. Exp Cell Res 1974;89:263-74.
 - 24)Sherley JL, Kelly TJ. Regulation of human thymidine kinase during the cell cycle. Biol Chem 1988;263:8350-8.
 - 25)Heaney ML, Golde DW. Soluble cytokine receptors. Blood 1996;87:847-57.
 - 26)Smith KA. Interleukin-2: inception, impact and implications. Science 1988;240:1169-76.
 - 27)Voss SD, Sondel PM, Robb RJ. Characterization of the interleukin 2 receptors (IL-2R) expressed on human natural killer cells activated in vitro by IL-2. J Exp Med 1992;176:531-41.
 - 28)Dukovich M, Wano Y, Le-thi-Bich T, Katz P, Cullen BR, Kehrl JH, et al. A second human interleukin-2 binding protein that may be a component of high-affinity interleukin-2 receptors. Nature 1987;327:518-22.
 - 29)吉田勝彦, 茅野秀一, 島田恒幸, 若尾大輔, 高橋直樹, 須ヶ原裕一, 他. Rituximab投与後に CD 20 が陰性となったマントル細胞リンパ腫. 臨床血液 2003;44:174-81.
 - 30)Murohashi I, Kashimura T, Tominaga K, Wakao D, Takahashi T, Akiba M, et al. Efficacy of carboplatin with an MEP (mitoxantrone, etoposide, and prednisone) regimen for relapsed and CHOP-resistant diffuse large B-cell lymphomas. Leukemia Research 2002;26:229-34.
 - 31)Ihara N, Murohashi I, Wakao D, Yoshida K, Yagasaki F, Itoh Y, et al. Evaluation of immune functions after conventional chemotherapy or combined modality therapy for patients with malignant lymphoma. 埼玉県立短期大学大学部紀要 2002;4:27-35.
 - 32)Bello IJ. Regulation of thymidine kinase in human cells. Exp Cell Res 1974;89:847-57.
 - 33)Heaney ML, Gode DW. Soluble cytokine receptors. Blood 1996;87:847-57.
 - 34)若尾大輔, 川井信孝, 桑山善夫, 三角素弘, 佐藤泰隆, 島田恒幸, 他. 著明な赤血球増加を呈したSystemic capillary leak syndrome. 臨床血液 2002;43:122-7.

本論文で使用したTable 1, 2, 3, 4およびFigure 1, 2, 3, 4, 5はSpringer-Verlag GmbH & Co. KGより出された Wakao D, Murohashi I, Tominaga K, Yoshida K, Kishimoto K, Yagasaki F, Itoh Y, Itoh K, Sakata T, Kawai N, Kayano H, Suzuki T, Matsuda A, Hirashima K, Bessho M. Serum thymidine kinase and soluble interleukin-2 receptor predict recurrence of malignant lymphoma. Ann Hematol. 2002 81(3):140-146から許可を得て引用しました。また、上記参考資料の著作権はSpringer-Verlag GmbH & Co. KGが所有しています。