

# 悪性リンパ腫の病態と治療に関する研究

## 第 2 編

### 悪性リンパ腫における natural killer 活性の検討

岡山大学医学部第二内科学教室 (指導: 木村郁郎教授)

田 川 真 也

(平成 6 年 2 月 17 日受稿)

**Key words :** lymphoma, natural killer activity, immunity, complete responder, chemotherapy

#### 緒 言

悪性リンパ腫の予後の改善に伴って晩発性障害としての 2 次癌の発生が大きな問題となりつつあり, 第 1 編で述べたように, 自験例においても化学療法後に悪性リンパ腫以外の種々の悪性腫瘍が多発する可能性が示された。その原因として, 治療の影響や免疫異常などのいくつかの因子が相互に関連して発生するのではないかと考えられているが, その詳細は明らかではない。悪性リンパ腫患者においては T リンパ球などの免疫担当細胞にしばしば異常が認められることはよく知られており, これらの異常は長期にわたり完全寛解 (CR) を持続中の患者においても認められることが報告されている<sup>1)~3)</sup>。一方, マクロファージや T リンパ球とともに腫瘍に対する免疫監視機構を担う細胞として知られている natural killer 細胞に関して長期的に検討された報告はきわめて少ない。

本論文では, 悪性リンパ腫患者の natural killer 活性 (以下 NK 活性) を長期 CR 例を含めて測定し, その意義について検討した成績を述べる。

#### 対 象 と 方 法

##### 1. 対象症例

1976 年~1991 年の間に岡山大学第二内科で初回治療が開始されたホジキン病 (HD) 20 例, 非

ホジキンリンパ腫 (NHL) 99 例を対象として NK 活性の測定を行った。対象例の内訳は表 1 に示すとおりである。悪性リンパ腫治療開始時の年齢は 16 歳~88 歳 (中央値 54 歳) であった。NHL 99 例中 79 例は diffuse type (LSG 分類<sup>4)</sup>) で, 表面形質の同定された 74 例中 57 例は B 細胞型であった。病期 (Ann Arbor 分類<sup>5)</sup>) はほぼ均等に分布していた。

NK 活性の測定は, 治療前, 化学療法中, および CR 時に行ったが, このうち治療前に測定

表 1 対象症例

No. of patents	119
Median age (range)	54 (16-88)
Male/female	69 / 50
Histology	
Hodgkin's disease	20
Non-Hodgkin's lymphoma	
Follicular	14
Diffuse	79
Unclassified	6
Surface phenotype	
T cell	15
B cell	57
Clinical stage	
I	26
II	37
III	31
IV	25

した症例は54例であった。化学療法中のNK活性は、間歇的多剤併用化学療法が行われた症例を対象とし、薬剤投与開始2～3週後に測定した。CR時のNK活性は、治療の種類にかかわらず治療終了後CRを持続中の症例を対象として測定し、治療終了後6ヶ月から1年6ヶ月の間に測定したもの(1年後)、1年6ヶ月～2年6ヶ月に測定したもの(2年後)、3年以上を経て測定したもの(3年以上)の3群に分けて検討した。NK活性の測定は白血化や合併症が認められない時期に行い、対照には健康人17人(年齢37～59歳、中央値47歳)をあてた。

## 2. NK活性の測定方法

患者末梢血より Histopaque-1077 (SIGMA 社製)を用いて分離した単核球を effector cell (E), Cr<sup>51</sup>標識 K562細胞を target cell (T) とし、それぞれを牛胎児血清10%を含む RPMI1640中で  $2.0 \times 10^6$ 個/ml,  $2.0 \times 10^5$ 個/mlに調整後、96 well microculture plate (Coster 社製 No. 3799) に

( $\pm$  mean  $\pm$  2SEM)

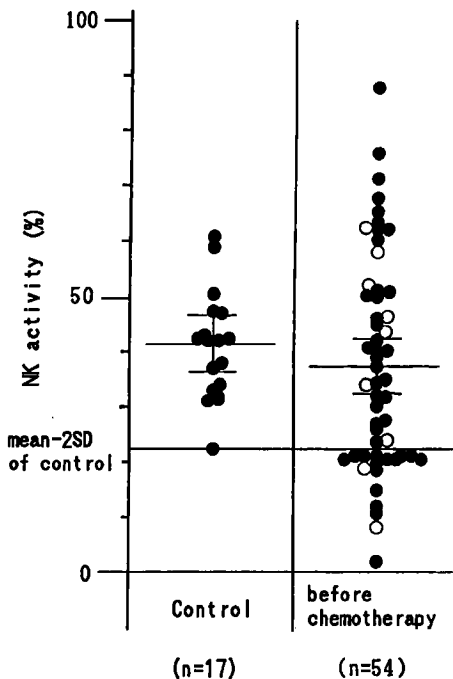


図1 悪性リンパ腫治療前のNK活性  
○はホジキン病, ●は非ホジキンリンパ腫個々の症例を示す。

それぞれ0.1ml, 0.05mlを加え (E/T比20:1) 4時間培養後に上清中の Cr<sup>51</sup>濃度を  $\gamma$ -カウンターで測定し、以下の式に従って障害活性(%)を算定して、NK活性とした<sup>6)</sup>。

NK活性(%) =

$$\frac{\text{実験群の放射活性} - \text{自然遊離放射活性}}{\text{最大遊離放射活性} - \text{自然遊離放射活性}} \times 100$$

最大遊離放射活性は effector cell の代わりに1% Noidet P-40, 0.2mlを加えて測定した放射活性, 自然遊離放射活性は effector cell の代わりに10%牛胎児血清加 RPMI1640, 0.2mlを加えて測定した放射活性である。測定は triplicate で行い、その平均値を測定値とした。なお、患者のNK活性は、健康人対照の平均値 - 2SD (SD: 標準偏差) を下回る場合を低下とした。

## 3. NK活性以外の免疫学的パラメーターの測定

NK活性測定時に適宜、PPD皮膚反応、PHA皮膚反応、PHAおよびCon A刺激による末梢血リンパ球幼若化試験、末梢血リンパ球 subpopulation の検索を行った。PPD皮膚反応は0.5  $\mu$ g/ml濃度の一般診断用精製ツベルクリン溶液を、PHA皮膚反応は50  $\mu$ g/ml濃度の purified PHA (Wellcome 社製) 溶液を、それぞれ0.1ml皮内注射し、PPDは48時間後、PHAは24時間後に判定した。PPD皮膚反応は、紅斑の短径が5mm以下、PHA皮膚反応は、長径と短径の平均が25mm以下を陰性とした。リンパ球幼若化試験は、 $5.0 \times 10^5$ 個/mlのリンパ球浮遊液200  $\mu$ lにPHAまたはCon Aを添加し、5%CO<sub>2</sub>下にて37°C、64時間培養後、<sup>3</sup>H-サイミジン溶液20  $\mu$ l加え、5%CO<sub>2</sub>下にて更に8時間培養した後、細胞をガラスフィルター上に回収し、液体シンチレーションカウンターにて放射活性を測定した。その値を測定値、mitogen無添加の検体をcontrolとし、両者の比を stimulation index とした。

CD4/CD8比の算定は、それぞれのモノクローナル抗体を使用したFACS解析で行った。

## 4. 統計処理

各集団におけるNK活性は mean  $\pm$  2SEM (SEM: 標準誤差) で表した。平均値の検定は t検定によって行った。

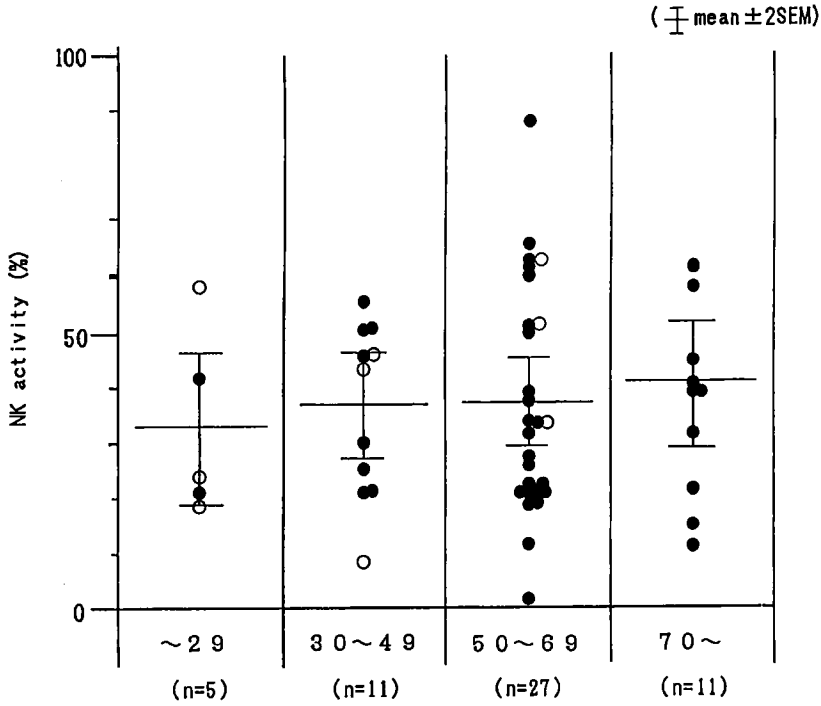


図2 治療前のNK活性と年齢との関係  
○はホジキン病, ●は非ホジキンリンパ腫個々の症例を示す。

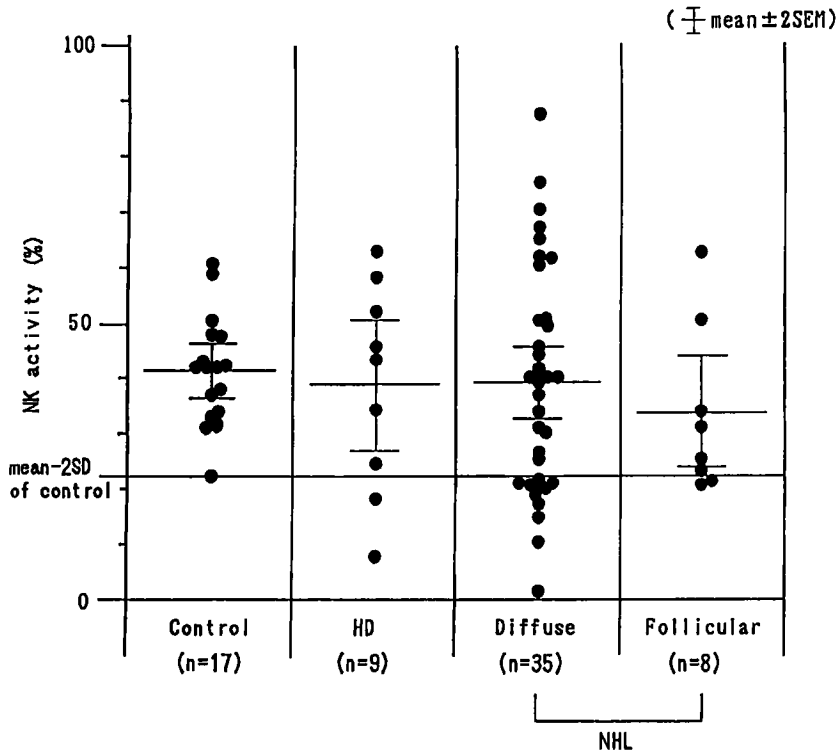


図3 治療前のNK活性と組織型との関係

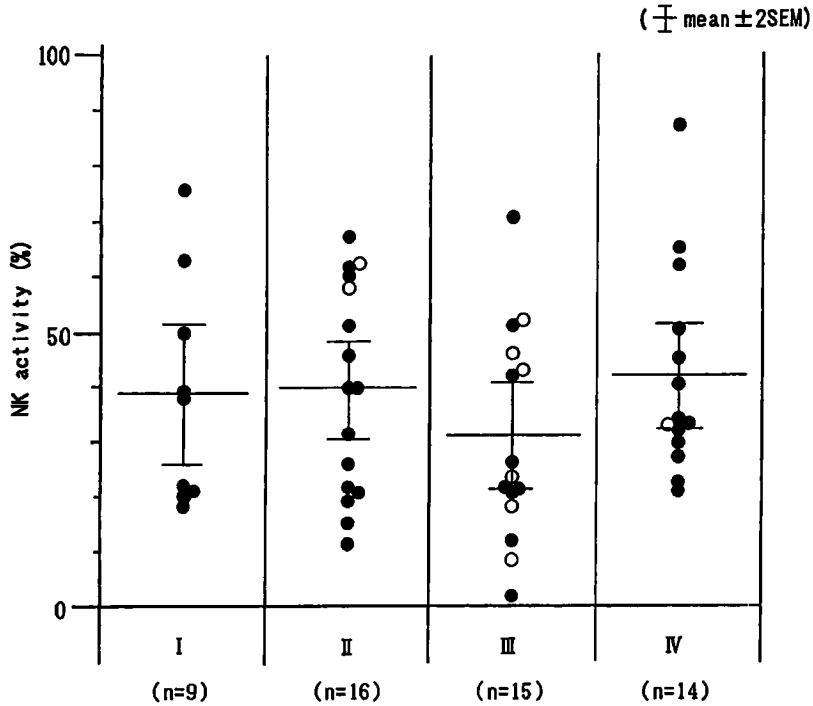


図4 治療前のNK活性と病期との関係  
○はホジキン病，●は非ホジキンリンパ腫個々の症例を示す。

結 果

1. 悪性リンパ腫治療前のNK活性

1) 全症例の治療前のNK活性

図1に示すように、治療前の悪性リンパ腫全症例のNK活性は $37.5 \pm 4.1$  (n=54)、対照では $41.6 \pm 4.7$  (n=17)であり、悪性リンパ腫患者において低い傾向が認められたが、有意差は認められなかった。患者のNK活性は高値のものから低値のものまで幅広く分布する傾向があり、54例中17例(31.5%)が低値であった。

2) 患者年齢とNK活性との関係

治療前のNK活性を年齢階級別に図2に示す。10~29歳では $33.1 \pm 13.6$ 、30~49歳では $37.4 \pm 9.7$ 、50~69歳では $37.6 \pm 7.9$ 、70歳~では $40.7 \pm 11.6$ であり、年齢による差は認められなかった。

3) 組織型とNK活性との関係

治療前のNK活性を組織型別に検討した成績を図3に示す。HDでは $39.0 \pm 11.7$  (n=9)、diffuse NHLでは $39.5 \pm 6.8$  (n=35)、folli-

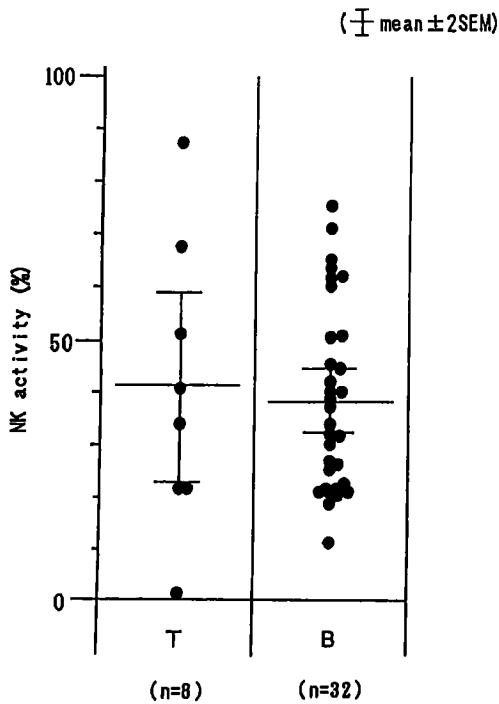


図5 治療前のNK活性と細胞型との関係

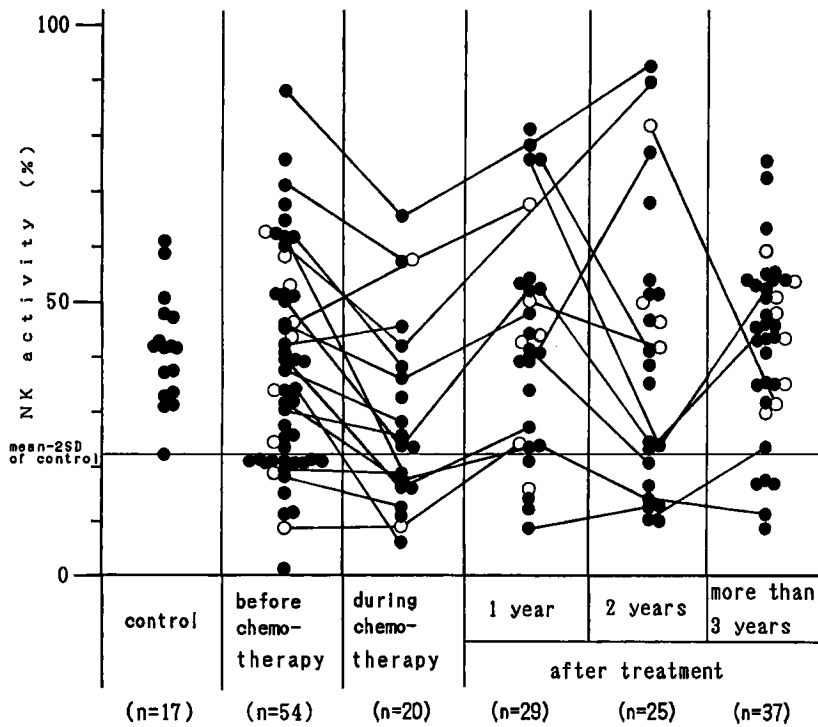


図6 治療前, 化学療法中, ならびに治療終了後の完全寛解時における NK 活性  
○はホジキン病, ●は非ホジキンリンパ腫個々の症例を示す。  
同一症例は直線で結んで示した。

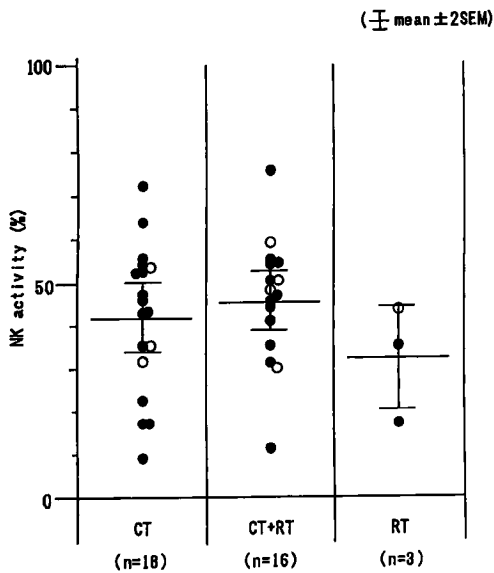


図7 悪性リンパ腫長期寛解例における NK 活性と治療との関係  
○はホジキン病, ●は非ホジキンリンパ腫個々の症例を示す。

cular NHL では  $34.1 \pm 10.2$  ( $n=8$ ) であり, 組織型による差は認められなかった。なお, NK 活性は diffuse NHL において低値のものから高値のものまで幅広く分布する傾向が認められた。また, NK 活性が低値であった症例は, HD では 9 例中 2 例, diffuse NHL では 35 例中 11 例, follicular NHL では 7 例中 2 例に認められた。

4) 臨床病期と NK 活性との関係

治療前の NK 活性を臨床病期別に図 4 に示す。I 期  $38.9 \pm 13.0$  ( $n=9$ ), II 期  $39.8 \pm 9.3$  ( $n=16$ ), III 期  $31.0 \pm 9.5$  ( $n=15$ ), IV 期  $42.1 \pm 9.7$  ( $n=14$ ) であり, 病期との相関は認められなかった。

5) 悪性リンパ腫表面形質と NK 活性との関係

NHL 症例の治療前の NK 活性を, 表面形質による分類別に図 5 に示す。T 細胞型では  $41.1 \pm 18.2$  ( $n=8$ ), B 細胞型では  $38.9 \pm 6.1$  ( $n=32$ ) であり, 差は認められなかった。

表2 治療前と長期完全寛解時における各種免疫学的パラメーターとNK活性

Parameter	Hodgkin's disease		Non-Hodgkin's lymphoma	
	Before treatment	Long-term complete remission	Before treatment	Long-term complete remission
PPD skin test	5 / 9 (56)*	2 / 7 (29)	15 / 38 (39)	2 / 20 (10)
PHA skin test	4 / 7 (57)	4 / 6 (67)	13 / 31 (42)	3 / 19 (16)
PHA blastogenesis	2 / 9 (22)	1 / 7 (14)	4 / 41 (10)	0 / 28 (0)
Con A blastogenesis	1 / 8 (13)	2 / 7 (29)	4 / 41 (10)	0 / 28 (0)
CD4 / CD8	1 / 5 (20)	3 / 8 (38)	4 / 29 (14)	4 / 25 (16)
NK activity	2 / 9 (22)	0 / 8 (0)	15 / 45 (33)	5 / 29 (17)

\*陰性あるいは低下を認めた症例数 / 検索例数 (%)

表3 治療前のNK活性と完全寛解効果

Histology	NK activity	No. of CR / No. of patients evaluable		
		CS* I, II	CS III, IV	ALL
Hodgkin's disease	≥ 30%	2 / 2	4 / 4	6 / 6
	< 30%	—	3 / 3	3 / 3
NHL, low grade	≥ 30%	2 / 2	0 / 2	2 / 4
	< 30%	1 / 1	2 / 3	3 / 4
NHL, intermediate and high grade	≥ 30%	11 / 11	7 / 9	18 / 20
	< 30%	4 / 4	2 / 6	6 / 10

\* Clinical stage (臨床病期)

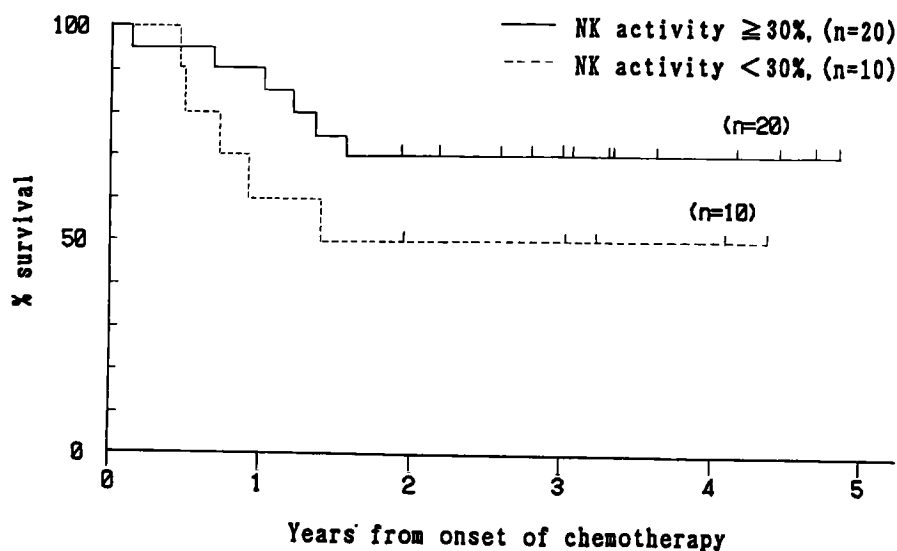


図8 Intermediate及びhigh grade非ホジキンリンパ腫における治療前のNK活性別生存期間

2. 化学療法前後におけるNK活性とその変動  
化学療法前, 化学療法中, ならびにCR時のNK活性を図6に示す.

#### 1) 化学療法中のNK活性

化学療法中のNK活性は $29.4 \pm 7.5$  ( $n=20$ )であり, 化学療法前 ( $37.8 \pm 5.2$ ;  $n=54$ ) ならびに健常人対照 ( $41.6 \pm 4.7$ ;  $n=17$ ) よりも有意に低値であった. このうち化学療法前ならびに化学療法中ともに測定した17例についてみると, 化学療法前 $44.2 \pm 9.5$ , 化学療法中 $30.7 \pm 8.5$ であり, 化学療法中に有意 ( $P < 0.01$ ) に低値を示した.

#### 2) CR時のNK活性

CR時のNK活性は, 治療終了後1年後には $42.6 \pm 7.4$  ( $n=29$ ), 2年後には $42.3 \pm 9.9$  ( $n=25$ ), 3年以上では $43.2 \pm 5.1$  ( $n=37$ ) であり, いずれも健常人対照 ( $41.6 \pm 4.7$ ;  $n=17$ ) と同等の値を示した. 一方, 治療中と比べると, 治療終了後の年数にかかわらず治療中よりも高値であり, 1年後ならびに3年以上において有意差 ( $P < 0.05$ ) が認められた. このうち, 治療中ならびにCR時ともに測定した8例についてみると, いずれもCR時のほうが治療中よりも高値であった.

CR時のNK活性は, 治療終了後の年数にかかわらず健常人対照よりも幅広く分布する傾向が認められ, 低値を示す症例は, 治療終了後1年では29例中5例 (17%), 2年では25例中7例 (28%), 3年以上では37例中5例 (14%) に認められた. また, CR中に経時的に測定しえた症例についてみると, 治療終了後にもかなりの変動が認められたが, 低値の症例ではいずれの時期においても低値にとどまる傾向が認められた. なお, CR時にNK活性を測定した症例のうち1例に, その後2次癌の発生が認められた. この症例のNK活性は治療終了後2年1ヵ月の時点で10.9%と低値であり, その1.5年後に総胆管癌の発生が認められた.

3. 長期CR例におけるNK活性と治療との関係

NK活性を測定した, 治療終了後3年以上のCRを持続した37例について検討した. 治療として, 18例には多剤併用化学療法のみが, 16例に

は化学療法と放射線照射の併用が, 3例には放射線療法のみが行われていた. これら長期CR例におけるNK活性は, 図7に示すように治療法による明らかな差はなく, 化学療法のみが行われた症例では $42.3 \pm 7.9$ , 放射線照射が併用された症例では $46.3 \pm 7.0$ であった.

#### 4. 他の免疫学的パラメーターとの関係

治療前ならびに治療終了後3年以上を経過した長期CR例において, NK活性測定と同時点において検索した免疫学的パラメーターの成績を表2に示す.

HDにおいては, 治療前にはPPD皮膚反応が検索された9例中5例 (56%) で陰性, PHA皮膚反応が7例中4例 (57%) において陰性であり, 比較的高率に認められ, NK活性やその他のパラメーターの低下が認められた症例は13~22%と比較的低率であった. 一方, 長期CR例においてはPHA皮膚反応陰性例が6例中4例 (67%) と比較的高率であり, 他のパラメーターの低下は14~38%に認められたが, NK活性の低下例は認められなかった.

NHLにおいても治療前には皮膚反応陰性例が39~42%と比較的高率に認められた. 一方, NK活性低値例は33%と皮膚反応に次いで高率であった. 長期CR例ではNK活性の低下は29例中5例 (17%) と比較的多くの症例に認められ, 皮膚反応陰性例の頻度や, CD4/CD8比低下の頻度とほぼ同等であった.

#### 5. 治療前のNK活性と予後

悪性リンパ腫治療前にNK活性を測定した54例中, 化学療法あるいは化学療法と放射線療法併用による初回治療は50例に行われ, 早期死亡例1例を除く49例で治療効果判定が可能であった. これら49例中HD9例, ならびにWorking Formulation<sup>7)</sup>による悪性度分類が可能であったNHL38例の治療前のNK活性と初回治療によるCR率を検討した成績を表3に示す. HDに対しては全症例にCMOPP-ABV交替療法 (cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisolone 併用療法とdoxorubicin, bleomycin, vinblastine 併用療法との交替療法) が行われ, 一部には局所照射が併用されていた. NHLには全例にdoxorubicin, cyclophos-

phamide を含む化学療法 (CHOP 療法など) が行われ, I, II 期症例にのみ局所照射が併用されていた. HD では全症例が CR に導入された. Low grade NHL では NK 活性が30%以上であった4例中2例, 30%未満であった4例中3例が CR に導入された. Intermediate および high grade NHL では, I, II 期症例は NK 活性の低値にかかわらず全例が CR に導入されたが, III, IV 期症例では CR 率はそれぞれ9例中7例 (78%), 6例中2例 (33%) であり, NK 活性30%未満群で低い傾向が認められた.

これらの症例のうち, HD と low grade NHL は全症例が生存中である. 一方, intermediate および high grade NHL では30例中11例が腫瘍死した. その生存期間は図8に示すように, NK 活性が低い群で短い傾向が認められた.

### 考 察

NK 細胞は, 主として large granular lymphocyte に相当し, 前感作なしで腫瘍細胞を非特異的に障害することが知られている<sup>9)</sup>. NK 活性は通常, ヒト白血病由来細胞株である K562 に対する末梢血リンパ球の障害能として測定されるが, 本活性が宿主の腫瘍抵抗性と関連することについては多くの基礎的研究が行われており, 臨床的にも, 癌発生の多い家系ではその活性が低いこと<sup>9)10)</sup>, 腎移植後<sup>11)</sup>や先天性免疫不全症に癌発生率が高いことが NK 活性と関連すること<sup>12)</sup>, などが報告されている.

悪性リンパ腫の治療前の NK 活性に関するこれまでの報告では, HD, NHL ともに治療前の活性は対照と比べ低下し<sup>13)-16)</sup>, 病期, 組織型, 年齢との間には明らかな関連が認められていない<sup>16)17)</sup>. 今回の検討では, 治療前の NK 活性は低い傾向が認められたものの, 対照との有意差は認められず, 年齢, 病期, 組織型との関連は認められなかった. しかしながら, 治療前の症例の NK 活性は高値を示すものから低値を示すものまで幅広く分布する傾向が認められた. その理由は明らかではないが, 悪性リンパ腫患者において報告されている多彩な免疫異常<sup>18)</sup>が反映された結果かもしれない.

種々の化学療法剤が NK 活性を抑制すること

が報告されているが<sup>19)-22)</sup>, 悪性リンパ腫の化学療法後の NK 活性の変動について錦織ら<sup>15)</sup>は, VEPA 療法後には10日後あたりで最低となり, 治療が奏功した症例では30日あたりで回復したとし, Frydekca ら<sup>13)</sup>は, MOPP あるいは CVPP-ABVD 交替療法後の HD 症例では初期には NK 活性が低下するものの, CR に到達すれば化学療法を継続していても正常範囲に回復したと報告している. 今回の検討からは化学療法中の変動の詳細は明らかにできなかったが, 化学療法によって NK 活性は有意に低下し, その影響は少なくとも治療終了後1年以内に回復するものと考えられた.

悪性リンパ腫長期寛解例の免疫能については, HD では治療終了後3~5年以上を経た CR 例においても PHA などの mitogen に対するリンパ球幼若化反応の低下, Tリンパ球の減少, PPD 皮膚反応の減弱などが認められたと報告されている<sup>1)-3)</sup>. また, その原因について, Fisher ら<sup>2)</sup>は, MOPP 療法あるいは MOPP 療法に放射線照射を併用した HD と diffuse histiocytic lymphoma の長期 CR 例について検討し, HD のみにこのような免疫異常を認めたことなどから, HD が免疫異常を背景として発生したのではないかと推測している.

悪性リンパ腫 CR 例の NK 活性は, CR 例では対照と差がみられないことが報告されているが<sup>13)15)23)</sup>, 多くは治療終了後短期間に検討された成績であり, 長期 CR 例の NK 活性に関して検討された報告はきわめて少ない. Liberati ら<sup>24)</sup>は治療終了後3年以上を経た9例を含む33例の HD 患者について, NK 活性を含む種々の免疫学的検索を行っているが, NK 活性に関しては対照との差が認められなかったと述べている.

今回の対照例の多くは NHL であったが, HD を含め治療終了後3年以上を経た長期 CR 例が37例含まれており, 最長例では12.5年に達していた. CR 例の NK 活性の平均値は, 治療終了からの期間にかかわらず対照とほぼ同等であったが, NK 活性は治療前と同様に高値から低値まで幅広く分布する傾向が認められ, 低値のまま経過する症例も存在した. その原因は明らかではないが, 少なくとも一部には, 悪性リン



パ腫発症前よりNK活性がすでに低値であった症例が含まれている可能性があるかと思われる。NK活性と2次癌との関連は明らかにできなかったが、CR中にNK活性が低値であった1例にその発生が認められ、今後さらに追跡する価値があると考えられた。他の免疫学的パラメーターと比較した場合には、NHL長期CR例においてNK活性の低下が比較的高率に認められた。以上の成績より、長期CR例を含むNK活性の測定は、特にNHLの免疫能低下を捉えるために有用と考えられた。

治療前のNK活性と予後について検討された報告では、NK活性低下例でCR率が低く、生存期間も短期であったと報告されているが<sup>7)</sup>、多数例で検討された成績はなく、その予後因子としての意義は明らかにされていない。自験例においては、intermediateおよびhigh grade NHL進行例において、NK活性の低下例にCR率が低く、生存期間が短い可能性が示されており、今後検討の価値があると思われる。

## 結 論

2次癌の原因の一つとして免疫異常との関連が想定されているが、腫瘍に対する免疫監視機構を担う細胞の一つとしてNK細胞が知られている。そこで長期完全寛解例を含めた悪性リンパ腫症例のNK活性を検討し、以下の結論を得た。

1. 悪性リンパ腫治療前のNK活性は、低値をとる傾向が認められたものの対照との有意差はなく、年齢、病期、組織型との関連は認め

られなかった。その活性は、高値を示すものから低値を示すものまで幅広く分布する傾向が認められたが、54例中17例(31%)が低値であった。

2. 化学療法後のNK活性は治療前ならびに対照よりも有意に低値であり、同一症例の追跡においても化学療法によって有意に低下することが示された。
3. 治療終了後約1年以上を経たCR例のNK活性の平均値は対照とほぼ同等であった。その活性は、寛解期間の長短にかかわらず治療前と同様に、高値から低値まで幅広い分布を示す傾向が伺われたが、1年後には29例中5例(17%)、2年後には25例中7例(28%)、3年以上では37例中5例(14%)で低値であった。
4. NHL長期寛解例においては、NK活性の低下がPPDおよびPHA皮膚反応陰性率、CD4/CD8比の低下、末梢血リンパ球幼若化試験の減弱などと比べ比較的高率に認められた。

以上の結果より、NK活性の測定は、長期CR例を含めた悪性リンパ腫患者の免疫能の評価に有用と考えられた。

稿を終えるにあたり、御指導、ならびに御校閲を賜った恩師木村郁郎教授に深謝するとともに、終始懇切なる御指導と御助言を頂いた大熨泰亮助教授、林 恭一講師に深謝の意を表します。

なお、本論文の要旨は平成3年4月、第53回日本血液学会総会(京都)において発表した。

## 文 献

- 1) Case DC, Hansen JA, Corrales E, Young CW, Dupont B, Pinsky CM and Good RA : Depressed in vitro lymphocyte responses to PHA in patients with Hodgkin's disease in continuous long remissions. *Blood* (1977) **49**, 771-778.
- 2) Fisher RI, DeVita VT, Bostick F, Vanhaelen C, Howser DM, Hubbard SM and Young RC : Persistent immunologic abnormalities in long-term survivors of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* (1980) **92**, 595-599.
- 3) Bjorkholm M, Wedelin C, Holm G, Johansson B and Mellstedt H : Longitudinal studies of blood lymphocyte capacity in Hodgkin's disease. *Cancer* (1981) **48**, 2010-2015.
- 4) 須知泰山, 若狭治毅, 三方淳男, 難波紘二, 菊池昌弘, 森 茂郎, 毛利 昇, 渡辺 昌, 社本幹博, 田島和

- 雄, 張ヶ谷健一, 桐野有爾, 高木敬三, 福永真治, 板垣哲朗, 松田幹夫: 非ホジキンリンパ腫病理組織診断の問題点. 新分類の提案. 最新医学 (1979) **34**, 2049—2062.
- 5) Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smither DW and Tubiana M: Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* (1971) **31**, 1860—1861.
  - 6) Kumagai K, Itoh K, Suzuki R, Hinuma S and Saitoh F: Studies of murine large granular lymphocytes. Identification as effector cells in NK and cytotoxicities. *J Immunol* (1982) **129**, 388—394.
  - 7) The non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project: National cancer institute sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphomas: Summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* (1982) **49**, 2112—2135.
  - 8) Hercend T and Schmidt RE: Characteristics and uses of natural killer cells. *Immunol Today* (1988) **9**, 291—293.
  - 9) Hersey P, Edwards A, Honeyman M and McCarthy WH: Low natural-killer-cell activity in familial melanoma patients and their relatives. *Br J Cancer* (1979) **40**, 113—122.
  - 10) Strayer DR, Carter WA, Mayberry SD, Pequignot E and Brodsky I: Low natural cytotoxicity of peripheral blood mononuclear cells in individuals with high familial incidences of cancer. *Cancer Res* (1984) **44**, 370—374.
  - 11) Lipinski M, Tursz T, Kreis H, Finale Y and Amiel JL: Dissociation of natural killer cell activity and antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in kidney allograft recipients receiving high-dose immunosuppressive therapy. *Transplantation* (1980) **29**, 214—218.
  - 12) Sullivan JL, Byron KS, Brewster FE and Purtilo DT: Deficient natural killer cell activity in X-linked lymphoproliferative syndrome. *Science* (1980) **210**, 543—545.
  - 13) Frydecka I: Natural killer cell activity during the course of disease in patients with Hodgkin's disease. *Cancer* (1985) **56**, 2799—2803.
  - 14) Kamio N: Study on natural killer cell activity in patients with malignant lymphoma. *Mie Med J* (1984) **34**, 1—12.
  - 15) 錦織 優, 小林永治, 土井章一, 亀崎 洋, 北 堅吉, 福原資郎, 三木昌宏, 内野治人, 山辺博彦: 悪性リンパ腫における末梢血 NK 細胞活性とその病変組織内分布. *臨床血液* (1985) **26**, 916—923.
  - 16) Tursz T, Dokhelar MC, Lipinski M and Amiel JL: Low natural killer cell activity in patients with malignant lymphoma. *Cancer* (1982) **50**, 2333—2335.
  - 17) 友野尚美, 那須 芳, 赤坂清司, 清水達夫, 佐々木正道: 悪性リンパ腫における細胞性免疫能——病期, 予後との関連——. *内科宝函* (1989) **36**, 143—151.
  - 18) DeVita VT, Jaffe ES and Hellman S: Hodgkin's disease and non Hodgkin's lymphoma: in *Cancer Principle & Practice of Oncology* (2nd ed), Hellman S and Rosenberg SA eds, J. B. Lippincott Company, Philadelphia (1985) pp1623—1709.
  - 19) Saijo N, Shimizu E, Shibuya M, Irimajiri N, Takizawa T, Eguchi K, Shinkai T, Tominaga K, Shimabukuro Z, Taniguchi T and Hoshi A: Effect of chemotherapy on natural-killer activity and antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in carcinoma of the lung. *Br J Cancer* (1982) **46**, 180—189.
  - 20) Katz P, Zaytoun AM and Lee JH: Mechanisms of human cell mediated cytotoxicity. III. Dependence of natural killing on microtubule and microfilament integrity. *J Immunol* (1982) **129**, 2816—2825.
  - 21) Holbrook NJ, Cox WI and Horner HC: Direct suppression of natural killer activity in human peripheral blood leukocyte cultures by glucocorticoids and its modulation by interferon. *Cancer Res*

- (1983) **43**, 4019—4025.
- 22) Schacter B, Lederman MM, Levine MJ and Ellner JJ : Ultraviolet radiation inhibits human natural killer activity and lymphocyte proliferation. *J Immunol* (1983) **130**, 2484—2487.
  - 23) Mehta BA, Satam MN, Advani SH and Nadkarni JJ : In vitro modulation of natural killer cell activity in non-Hodgkin's lymphoma patients after therapy. *Cancer Immunol Immunother* (1989) **28**, 148—152.
  - 24) Liberati AM, Ballatori E, Fizzotti M, Schippa M, Proietti MG, Marzio RD, Pecci A, Biscetti L, Sbarretti R, Cini L and Grignani F : Immunologic profile in patients with Hodgkin's disease in complete remission. *Cancer* (1987) **59**, 1906—1913.

**Studies on malignant lymphoma****Part 2. Natural killer activity in patients with malignant lymphoma****Shinya TAGAWA****Second Department of Internal Medicine,****Okayama University Medical School,****Okayama 700, Japan****(Director : Prof. I. Kimura)**

The natural killer (NK) activity of peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from patients with malignant lymphoma was examined. In 54 untreated patients, the mean NK activity did not differ significantly from that in healthy controls. However, 17 (31%) of 54 patients showed low NK activity. NK activity did not correlate with the stage, histologic type or patient age. Significant reduction of NK activity was observed during combination chemotherapy. The mean NK activity in complete responders (CRs) did not differ significantly from that in healthy controls. However, 5 (14%) of 37 patients who were disease-free for more than 3 years showed low NK activity. Low NK activity was frequently observed in long-term CRs with non-Hodgkin's lymphoma compared with negative PPD skin test, negative PHA skin test, low CD4/CD8 ratio and decreased response of PBMC to PHA and/or Con A. These results indicate that patients with malignant lymphoma have decreased immunity even while in long-term continuous remission and that measuring NK activity is useful for evaluating their immunologic status.