

# Non-Hodgkin's lymphoma の免疫機能的分類 に関する研究

## 第 1 編

### 化学療法との関連性

岡山大学医学部第 2 内科学教室（主任：木村郁郎教授）

石 川 盛 寛

（昭和58年 7 月25日受稿）

**Key Words:** Non-Hodgkin's lymphoma  
Immunofunctional classification  
Surface marker  
Chemotherapy

## 緒 言

悪性リンパ腫は、組織学的に Hodgkin's disease と Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) に分けられる。この内、Hodgkin's disease は Reed-Sternberg 細胞の出現を特徴とし、病型分類は、1966年米国癌学会が提唱した Rye 分類<sup>1)</sup> が世界的に使用され、予後との相関性が認められている。一方、NHL については、組織学的分類の一つである Rappaport 分類<sup>2)</sup> の臨床的有用性が認められ<sup>3)</sup>、広く用いられてきた。しかし、近年、リンパ球に関する免疫学の発達により、リンパ系腫瘍を免疫学的に分類しようとする試みがなされ<sup>4)</sup>、また一方では、我国でも我国の NHL の現状に適した分類案が出されており<sup>5)</sup>、今なお NHL の分類については混沌とした状態である。その中において、免疫機能的分類はリンパ球系腫瘍の本質に基づく分類であり、さらに、臨床的にも有用であるとの報告がなされている<sup>6)</sup>。

今回、NHL が免疫機能的にいかに関分類できるかを検討し、その分類の臨床的有用性を知る目的で、化学療法の効果、予後との関連性について検討した。

## 対象ならびに方法

### I. 対象

対象患者は、岡山大学医学部第 2 内科ならびにその関連病院へ入院し、組織学的、細胞学的に NHL と診断され、免疫機能的分類が行なわれた症例のうち、化学療法効果の追跡できた 51 症例である。年齢は 14～83 歳、中央値 52 歳、男 34 例、女 17 例(表 1)。入院時の病期分類は、Ann

表 1 対象症例

	Total	T-cell	B-cell	Null-cell	True histiocyte
患者数	51	21	18	9	3
男 : 女	34 : 17	13 : 8	11 : 7	8 : 1	2 : 1
中央値	52	58	52	60	47
年齢範囲	14-83	14-83	17-69	23-68	40-50
臨床病期					
I	0	0	0	0	0
II	1	0	1	0	0
III	14	4	8	1	1
IV	36	17	9	8	2

Arbor 分類<sup>7)</sup> によったが、第 II 期 1 例、第 III 期 14 例、第 IV 期 36 例であった。

### II. 免疫機能的分類

#### 1) 材料

リンパ節、末梢血、骨髓、胸水および腹水よ

表2 Non-Hodgkin's lymphoma 分類のための surface marker

Markers	T-cell type	B-cell type	Null-cell type	True histiocyte type
Rosette				
E	+	-	-	+ or -
EA	-	+ or -	-	+ or -
EAC	+ or -	+ or -	-	+ or -
IF test				
ATS <sup>1)</sup>	+	-	-	+ <sup>5)</sup>
ABS <sup>2)</sup>	-	+	+ or -	+ <sup>5)</sup>
ANS <sup>3)</sup>	-	-	+ or -	+ <sup>5)</sup>
A-Ig <sup>4)</sup>	-	+	-	+ <sup>5)</sup>
Phagocytosis	-	-	-	+

1) Rabbit anti-human thymocyte serum

2) Rabbit anti-B-cell line serum

3) Rabbit anti-NALL-1 (leukemia null-cell line) serum

4) FITC-goat anti-human Ig

5) Non-specific IF reaction

り得たリンパ腫細胞を用いた。リンパ節はハサミで細切後ステンレスのメッシュで濾過し、得られた浮遊細胞を phosphate buffered saline (PBS) で3回洗浄して用いた。末梢血、骨髄はヘパリン加で採取し、Conray-Ficoll 比重遠沈法<sup>9)</sup> で分画し、中間層より単核細胞を分離、PBSで同様に洗浄後用いた。胸水、腹水については、血性の場合、Conray-Ficoll 比重遠沈法を行ない、赤血球混入のない場合は沈渣をそのまま PBS で洗浄して用いた。いずれも腫瘍細胞が形態学的に60%以上存在する sample について検索した。また、trypan blue を用いて検討し、viability が70%以上であった sample を用いた。

#### 2) 細胞表面形質の検索方法

リンパ腫細胞の免疫機能的分類に用いた表面形質を表2に示す。Rosette 法により、羊赤血球を用い E-rosette<sup>9)</sup>を、牛赤血球とウサギ抗ウシ赤血球 IgG 抗体を反応させ EA cell をつくり EA-rosette を、また、ウサギ抗ウシ赤血球 IgM 抗体とマウス補体を反応させた EAC cell を用い EAC-rosette を行なった。EA-rosette, EAC-rosette は37°C, 30分で検討した。表面免疫グロブリンは、ハイランド製の FITC 標識ヤギ抗ヒト免疫グロブリンを用い、膜蛍光抗体直接法で検出した。さらに、各種異種抗血清を用いた検索は、抗 T 細胞血清 (ATS)<sup>10)</sup> として家兎抗胸

腺細胞血清、抗 B 細胞血清 (ABS)<sup>10)</sup> として家兎抗 B-cell line 血清、抗 Null 細胞血清 (ANS)<sup>11)</sup> として家兎抗 leukemia null-cell line (NALL-1) 血清を用い、膜蛍光抗体間接法により行なった。Histiocytic lymphoma との関連より、Histiocyte の機能の1つとして、補体結合 Zymosan を用いて37°C, 30分で免疫食能を検索した。尚、蛍光抗体法はオリンパス製落射型蛍光顕微鏡を用い1,000倍にて観察、蛍光陽性細胞率をパーセントとして求めた。以上の検索結果をもとに表2に示すような基準により、NHL を T, B, Null, True histiocyte type の4型に分類した。

#### III. 組織学的分類

治療前にリンパ節生検を行なった38症例について Rappaport 分類<sup>12)</sup>を行なった。

#### IV. 化学療法の内容と評価

化学療法は、bleomycin, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone の併用療法である BCOP<sup>13)</sup>、および、adriamycin, vincristine, ifosphamide, prednisolone の併用療法である AVIP<sup>14)</sup>を主体に行なった。

治療効果の判定は以下の基準によった。すなわち、自覚的に悪性リンパ腫に関連するすべての症状が消失し、治療前の諸検査で確認されたすべての病変が消失し、その状態が1ヵ月以上持続したものを完全寛解 (complete remission: 以下 CR) とした。部分寛解 (partial remis-

表3 免疫機能的分類と Rappaport 分類の対比

Rappaport 分類	免疫機能的分類				
	T-cell	B-cell	Null-cell	True histiocyte	
NLPD	1	0	0	0	1
NH	0	1	0	0	1
DLWD	1	3	1	0	5
DLPD	3	3	4	0	10
DM	1	3	0	0	4
DH	2	4	3	2	11
D Lymphoblastic	1	0	0	0	1
Burkitt	0	3	0	0	3
Undifferentiated	0	1	1	0	2
Total	9	18	9	2	38

結 果

I. 免疫機能的分類とその特徴

対象51例を表2に示す基準により免疫機能的に分類した結果、表1に示すように、T-cell, B-cell, Null-cell, True histiocyte type の4型に分類できた。すなわち、それぞれの特徴は、T-cell type は E-rosette および ATS 陽性、B-cell type は表面免疫グロブリンおよび ABS 陽性、Null-cell type は E-rosette, ATS, 表面免疫グロブリン陰性、True histiocyte type では免疫食能陽性であった。51例の内、T-cell type

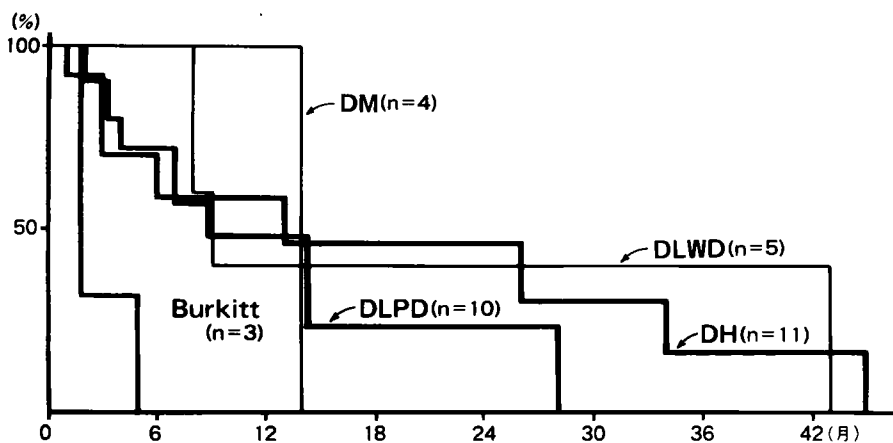


図1 Rappaport 分類別の生存曲線

tion: 以下 PR) は測定しうるすべての腫瘍病変の長径が50%以上縮小し、その状態が1ヵ月以上続いたものとした。上記以外を無効(no response: 以下 NR) とした。CR 期間は CR と診断した日からの期間であり、生存期間は化学療法を開始した日から教えた。

V. 生存曲線

生存曲線の作製は Kaplan-Meier の方法<sup>15)</sup>によった。

VI. 統計学的評価

NHL の免疫機能的分類別化学療法の効果をカイ2乗検定と比較した。また、各生存曲線を Generalized Wilcoxon test<sup>16)</sup> により有意差検定を行なった。

21例 (41%), B-cell type 18例 (35%), Null-cell type 9例 (18%), True histiocyte type 3例 (6%) で、男女比は全体で2対1と男が多く、各 cell type 別では Null-cell type に男が多かった。発症年齢中央値は各 cell type の間で差を認めなかった。臨床病期分類では、Null-cell type, T-cell type に第IV期症例が多く、B-cell type では第III期、第IV期例がほぼ同じ割合であった。

II. 免疫機能的分類と Rappaport 分類の関連性

治療前にリンパ節生検を行なった38症例について Rappaport 分類を行なった。その内訳は、表3に示すように、nodular type 2例 (5%), 他は diffuse type であり、nodular type 2例のうち1例が T-cell type, 他の1例が B-cell type であった。Diffuse type NHL については、dif-

表4 全経過における化学療法の効果

	患者数	CR数	PR数	CR率(%)	CR+PR率(%)
T-cell	21	2	9	10	52
B-cell	18	11	2	61	72
Non-Burkitt	15	11	2	73	87
Burkitt	3	0	0	0	0
Null-cell	9	4	4	44	89
True histiocyte	3	1	1	33	67
Total	51	18	16	35	67

※ Burkitt lymphoma, Stage IIの1例を含む

表5 病期別(III, IV)にみた全経過における病期III: 化学療法の効果

	患者数	CR数	PR数	CR率(%)	CR+PR率(%)
T-cell	4	1	3	25	100
B-cell	8	7	1	88	100
Null-cell	1	0	1	0	100
True histiocyte	1	0	0	0	0
Total	14	8	5	57	93

病期IV:

	患者数	CR数	PR数	CR率(%)	CR+PR率(%)
T-cell	17	1	6	6	41
B-cell	9	4	1	44	56
Non-Burkitt	7	4	1	57	71
Burkitt	2	0	0	0	0
Null-cell	8	4	3	50	88
True histiocyte	2	1	1	50	100
Total	36	10	11	28	58

免疫学的分類との相関性はみられなかった。なお, diffuse lymphoblasticの1例は T-cell type, Burkittの3例は B-cell type, True histiocyte typeの2例はともに DHであった。

### III. Rappaport 分類別の生存曲線

Rappaport 分類別の生存曲線(図1)を, DLWD, DLPD, DM, DH, Burkittの5型について検討したところ, DLWD, DLPD, DM, DHの4型間に生存曲線における有意差を認めなかった。しかし, Burkitt typeのそれは最も悪く, DLWDおよびDMとの間に統計学的有意差を認めた( $P < 0.025$ )。以上の結果, Burkitt typeの生存曲線は他のNHLより悪く,かつ Burkitt typeはすべて B-cell typeであったので,以後の解析においては, B-cell typeを Burkitt typeと Non-Burkitt B-cell typeに区分した場合についても検討した。

### IV. 化学療法の有効性

免疫機能的分類別の全経過における化学療法の効果を表4, 5に示した。まず, 対象となった全症例について検討したが(表4), CR率, CR+PR率ともに T-cell typeが最も悪く, CR率では B-cell typeが, CR+PR率では B-cell type, Null-cell typeが良かった。この内, T-

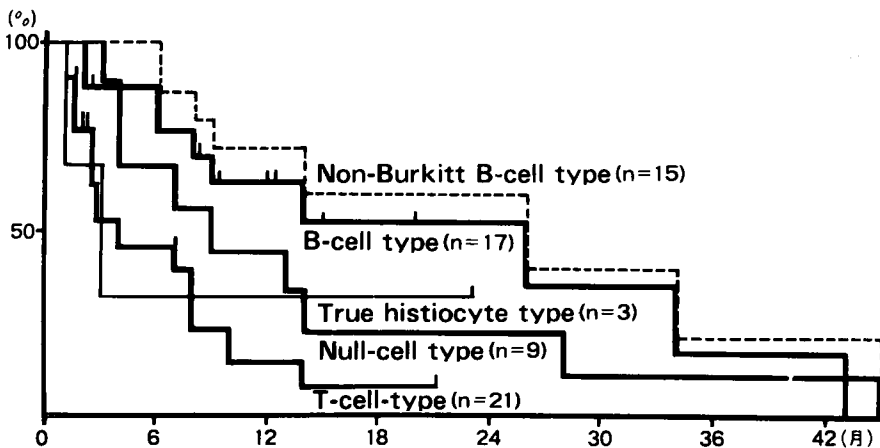


図2 Non-Hodgkin's Lymphoma III, IV期症例の免疫機能的分類別生存曲線

fuse lymphocytic well differentiated (以下 DLWD), diffuse lymphocytic poorly differentiated (以下 DLPD), diffuse mixed(以下 DM), diffuse histiocytic (以下 DH)の4型において

cell typeのCR率は B-cell typeに比べて有意に低く( $P < 0.005$ ), CR+PR率についても T-cell typeで低かったが, 他の cell typeとの間に有意差は認めなかった。Rappaport 分類別生

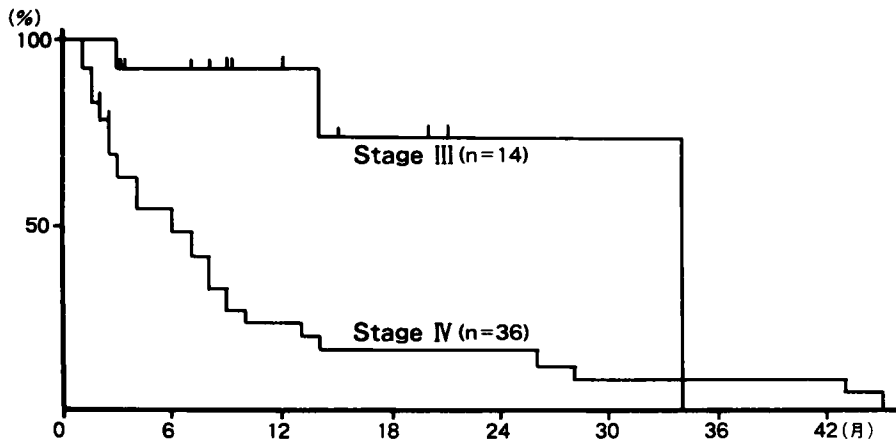


図3 Non-Hodgkin's Lymphoma の病期別 (III, IV) 生存曲線

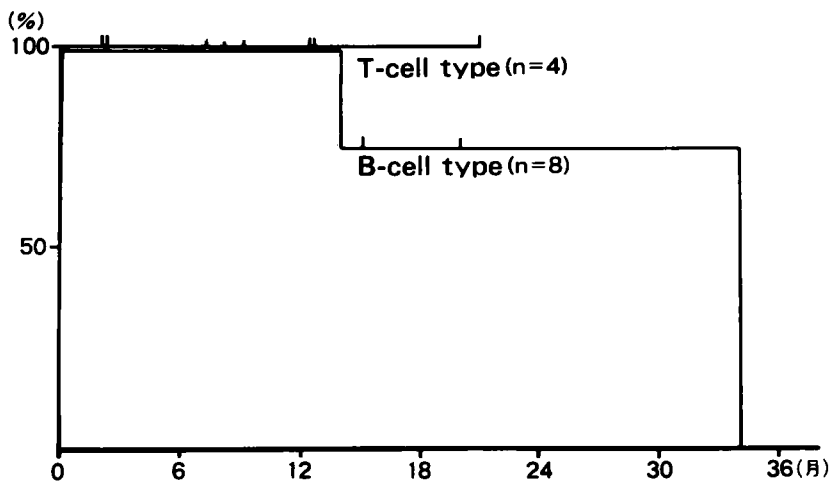


図4 Non-Hodgkin's Lymphoma III期症例の免疫機能的分類別の生存曲線

生存曲線において Burkitt type が有意に悪かったため、B-cell type を Burkitt type と Non-Burkitt type に分けて検討してみると、Non-Burkitt B-cell type のCR率は73%となり、T-cell type に比較し有意に高率であった ( $P < 0.025$ )。

次に、病期別に、免疫機能的分類別の化学療法の効果を見た(表5)。病期III症例では、T-cell type のCR率は25%と悪かったが、各 cell type の間にCR率、CR+PR率ともに統計学的有意差を認めなかった。病期IV症例では、CR率、CR+PR率ともにT-cell type で最も悪く、CR率はNon-Burkitt B-cell type との間に有意差があり ( $P < 0.025$ )、CR+PR率ではNull-cell type との間に有意差 ( $P < 0.05$ ) を認めた。

各 cell type について病期IIIと病期IVの化学療法に対する効果を比較したところ、いずれの cell type においても病期IIIの方が良い傾向であった。特にT-cell type のCR+PR率は、病期IIIの方が有意に良かった ( $P < 0.05$ )。

#### V. 免疫機能的分類別の生存曲線

免疫機能的分類別の生存曲線を病期III、IV症例50例について検討した(図2)。この結果、B-cell type が最も良く、median survival 16ヵ月、ついでNull-cell type 8ヵ月、T-cell type 3ヵ月で、True histiocyte type が2ヵ月と最も悪かった。統計学的には、T-cell type とNon-Burkitt B-cell type およびB-cell type の間に有意差を認めた ( $P < 0.01$ )。

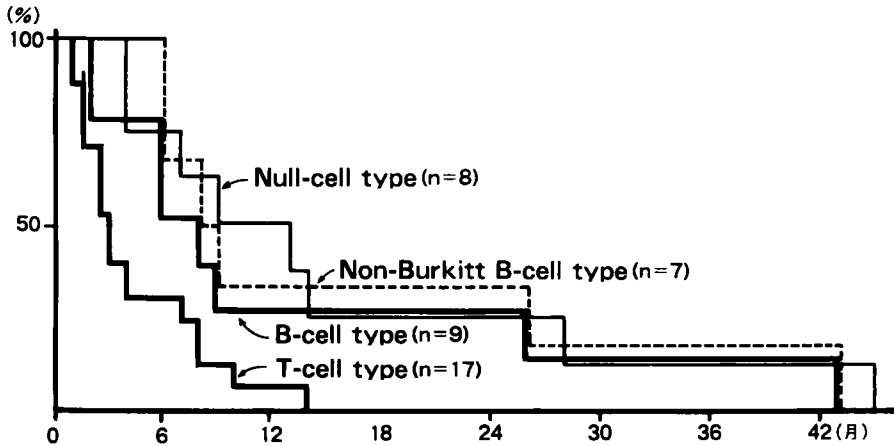


図5 Non-Hodgkin's Lymphoma IV期症例の免疫機能的分類別の生存曲線

病期III, IV症例50例を, 病期III14例と病期IV 36例の2群に分けて生存曲線を比較した結果(図3), 病期IVが病期IIIに比べて有意に悪かった( $P < 0.01$ )ので, 免疫機能的分類別の比較も病期IIIと病期IVに分けて行なった. 病期IIIでは, T-cell type 4例とB-cell type 8例を比較したが有意差は認めなかった(図4). 病期IVでは, T-cell type 17例, B-cell type 9例, Null-cell type 8例を比較したが, T-cell type が最も悪く, Null-cell type との間に  $P < 0.01$ , また, Non-Burkitt B-cell type との間に  $P < 0.05$ の有意差を認めた. なお, Null-cell type とB-cell typeの間には有意差を認めなかった(図5).

### 考 案

Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) 51例を各種表面マーカーを用いて免疫機能的に分類した結果, T-, B-, Null-cell および True histiocyte type の4型に分類し得た. 近年, 免疫学的検査法の進歩により NHLの大多数はリンパ球由来であり, T-, B-, Null-cell type に分類し得ることが一般に認められ<sup>17)</sup>, 特に従来, 組織球由来と考えられていた NHLの“組織球型(Rappaport 分類)”についても大多数例がリンパ球由来であることが明確になり<sup>18)</sup>, 真の組織球由来の腫瘍は存在するにせよ極めて稀なものであろうと考えられている. しかし, 今回 True histiocyte type に分類した3例のリンパ腫細胞には貪食能が認められ, さらに, 各種抗体が非

特異的に反応しており, このような免疫機能的性状は monocyte のそれに酷似するものであった. 文献的にも, van der Valk<sup>19)</sup>, Brouet<sup>20)</sup>らも我々の症例とほぼ同様の免疫機能的性状を有する true histiocyte origin の NHL が存在することを報告しており, True histiocyte type の NHL が non-lymphoid origin の NHL の一型として分類されることは妥当であると考えられた.

Rappaport 分類と免疫機能的分類の関連性については, 一般に, Nodular type は B-cell type で, Diffuse type は T-, B-, Null-cell type が混在し heterogenous であると言われている<sup>21,22)</sup>. 今回組織学的に検討した NHL 38症例のうち, Nodular type は2例で, この内 B-cell type 1例, T-cell type 1例であった. この Nodular NHL, T-cell type の1例では, マーカー陽性率がそれぞれ E-rosette 80%, 表面免疫グロブリン 5%, 貪食能なく, ATS 74%, ANS 0%であり, T-cell type NHL であることは明確であった. さらに, Nodular type で免疫機能的に T-cell type<sup>23)</sup> あるいは Null-cell type<sup>24)</sup> の報告もあり, Nodular type すべてが B-cell type との一般的概念は否定的であった. Diffuse type NHLのうち, DLWDは臨床的には慢性リンパ性白血病 (CLL) の像をとり一般的に B-cell type といわれる<sup>17)</sup>が, 今回検索した DLWD 5例中, T-cell type 1例, Null-cell type 1例が存在しており, 他の diffuse type

NHL と同様 heterogenous であった。DLPD, DM, DH 症例については, T-, B-, Null-cell type が混在し heterogenous であり, 一方, Burkitt type の 3 例は B-cell type, diffuse lymphoblastic type は Terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) 陽性の T-cell type であり, 諸家の報告<sup>17,22,25,26,27)</sup> と一致した。免疫機能的に True histiocyte type と分類された 2 例の Rappaport 分類はいずれも DH であり, この点両分類に一致性がみられた。

Rappaport 分類別の生存曲線を DLWD, DLPD, DM, DH, Burkitt の 5 型について検討したが, Burkitt type が最も悪く, DLWD との間, および DM との間に有意差を認めた ( $P < 0.025$ )。しかし, DLWD, DH, DLPD, DM の間には有意差はみられなかった。

次に, 免疫機能的分類別に, 化学療法の効果と生存曲線を検討した結果について考察する。まず化学療法の効果であるが, 病期 III, IV の進展期症例においては, 有効率 (PR+CR 率) は T-cell type で最も悪い傾向がみられ, 特に CR 率については T-cell type のそれが B-cell type に比し統計学的有意差をもって低値であり, T-cell type NHL の化学療法抵抗性が示唆された。この結果は B-cell type の特殊型とも考えられる予後の悪い Burkitt type を B-cell type からのぞき検討した場合, より明らかであり, さらに IV 期症例に限り同様に検討した場合においても, CR 率は T-cell type が Non-Burkitt B-cell type および Null-cell type に比し有意に悪いことが判明した。以上の結果は, T-cell type NHL が他の cell type のそれに比し諸化学療法に反応しがたく, CR が得られがたいという性格を有するものであることを示しており, 生存曲線の検討より得られた T-cell type NHL が他の type に比し予後不良であるという結果の要因の 1 つであると考えられた。

生存曲線についても, まず病期 III, IV の症例を一括し進展期症例として検討したが, B-cell type が最も良く, ついで Null-cell type, T-cell type の順に悪い傾向が示された。特に T-cell type は B-cell type あるいは Non-Burkitt B-cell type に比し  $P < 0.01$  の有意差で T-cell type

の生存期間がより短いことが明らかとなった。さらに, 今回の病期別検討結果でも明らかのごとく, III 期症例の予後は IV 期例に比し有意に良好であり, 予後にあたえるこの様な病期因子を除き検討する目的で, III, IV 期それぞれについて同様に検討した。III 期症例についての検討では有意の結果は得られなかったが, IV 期症例については, B-cell type と Null-cell type の生存曲線はほぼ等しかったが, T-cell type のそれが最も悪く, T-cell type と Null-cell type および Non-Burkitt B-cell type の間には統計学的有意差が証明された。以上の結果, T-cell type NHL の予後が他のものに比し悪いものであることを明確に示すものであるが, Null-cell type と B-cell type の予後の差については明確な判断は困難であった。

III, IV 期症例を含め検討した結果では, 先にも述べたごとく, B-cell type の予後が Null-cell type に比しより良い傾向が示唆されたが, 病期 IV に限ると B-cell type の予後は少し悪くなり, Null-cell type との間にはほとんど差を認めなかった。この理由は, B-cell type に III 期例が約半数存在し, T-cell type, Null-cell type に比べて多く, これが病期 III+IV での検討で B-cell type の予後がより良いとの結果を得た理由の 1 つと考えられた。

今回の報告のごとく, NHL を病期 III と病期 IV に分けて免疫機能的分類別に予後を比較した報告はないが, 病期 III, IV 症例での T-, B-, Null-cell type 別の予後に関しては種々の報告がある。すなわち, B-cell type と Null-cell type の生存曲線はほぼ等しく T-cell type が有意に悪いという報告<sup>24,28)</sup>, Null-cell type と T-cell type のそれはほぼ等しく, B-cell type の予後が有意に良いという報告<sup>29)</sup>, B-cell type が最も良く, 次に T-cell type で Null-cell type が最も予後不良という報告<sup>6)</sup> などである。いずれも B-cell type は T-cell type より予後良好との結果であるが, Null-cell type については一定の傾向は得られていない。今回の病期 III, IV での生存曲線の検討では, B-cell type が良く, ついで Null-cell type で, T-cell type が最も悪い結果となり, 諸家の報告と B-cell type, T-cell type につ

いては一致した。しかし、病期Ⅳに限れば、B-cell type と Null-cell type の生存曲線はほぼ等しく、Null-cell type の予後に関する評価はなお今後に残された問題であり、症例をかさね結論を得たい。

### 結 論

1) Non-Hodgkin's lymphoma は免疫機能的に T-, B-, Null-cell および True histiocyte type の 4 型に分類できた。特にその免疫機能的特徴より非リンパ球由来の True histiocyte type NHL が存在することが示された。

2) 免疫機能的分類と Rappaport 分類の関連性では、diffuse lymphoblastic type の 1 例が T-cell type, Burkitt type の 3 例が B-cell type であったが、これら以外では両分類の間に明らかな関連を認めなかった。

3) 病期Ⅲと病期Ⅳの比較では、化学療法の

効果、生存曲線ともに病期Ⅲが良かった。

4) 病期Ⅲ, Ⅳ症例を一括し、免疫機能的分類別に検討した化学療法の効果、生存曲線は、いずれも B-cell type が最も良く、ついで Null-cell type であり、T-cell type が最も悪い傾向が認められ、B, T 両者の間には有意差を認めた。

5) 病期因子を除く目的で病期を一定にした検討では、病期Ⅳ症例において、化学療法の効果、生存曲線ともに T-cell type が Non-Burkitt B-cell type および Null-cell type に比べて有意に悪かった。しかし、B-cell type と Null-cell type の間には有意差を認めなかった。

### 謝 辞

稿を終るにあたり、御指導いただいた木村郁郎教授、坪田輝彦講師に深謝いたします。

### 文 献

1. Lukes, R.J., Craver, L.F., Hall, T.C., Rappaport, H. and Rubes, P.: Report of the nomenclature committee. *Cancer Res.* **26**, 1311, 1966.
2. Rappaport, H., Winter, W.J. and Hicks, E.B.: Follicular lymphoma. A re-evaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma, based on a survey of 253 cases. *Cancer* **9**, 792-821, 1956.
3. Jones, S.E., Fuks, Z., Bull, M., Kadin, M.E., Dorfman, R.F., Kaplan, H.S., Rosenberg, S.A. and Kim, H.: Non-Hodgkin's lymphomas. IV. Clinicopathologic correlation in 405 Cases. *Cancer* **31**, 806-823, 1973.
4. Lukes, R.J. and Collins, R.D.: New approaches to the classification of the lymphomata. *Br. J. Cancer* **31**, (Suppl. II), 1-28, 1975.
5. 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-一新分類の提案. *最新医学*, **34**, 2049-2062, 1979.
6. Bloomfield, C.D., Gajl-Peczalska, K.J., Frizzera, G., Kersey, J.H. and Goldman, A.I.: Clinical utility of lymphocyte surface markers combined with the Lukes-Collins histologic classification in adult lymphoma. *N. Engl. J. Med.* **301**, 512-518, 1979.
7. Carbone, P.P., Kaplan, H.S., Musshoff, K., Smithers, D.W. and Tubiana, M.: Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res.* **31**, 1860-1861, 1971.
8. 辻 公美: 比重遠沈法によるリンパ球の分離 (Conray 400-Ficoll 法). 免疫実験操作法, 日本免疫学会編, 金沢, pp.265-268, 1971.
9. 矢田純一, 橋 武彦: ヒトリンパ球 subpopulation の分別. ヒツジ赤血球結合性リンパ球と補体結合性リンパ球の証明法. 免疫実験操作法, 日本免疫学会編, 金沢, pp.451-454, 1972.
10. Tsubota, T., Miyoshi, I., Uno, J., Hiraki, S., Kobayashi, T., Sato, U. and Kimura, I.: Immunological



- distinction of dbult T cell leukemia from T cell acute lymphoblastic leukemia. *Clin. Exp. Immunol.* **41**, 130—135, 1980.
11. Tsubota, T., Uno, J., Miyoshi, I. and Kimura, I.: Rabbit antiserum specific to null-cell leukemia-lymphoma associated antigen. In *Abstracts of 4th Meeting Asian-Pacific Division, Int. Soc. Hema.* p60, 1979.
  12. 難波紘二：非ホジキン悪性リンパ腫の分類。Warrenton 会議のその後。日網会誌, **17**, 59—66, 1977.
  13. 木村郁郎, 大槩泰亮, 中田安成, 岡 瞭, 平木俊吉, 占部康雄, 藤井昌史, 林 恭一, 佐藤方春, 片岡幹男, 西原龍司, 寺尾誠也, 三戸敏正, 田仲俊雄：悪性リンパ腫治療における Vincristine, Bleomycin, Cyclophosphamide および Prednisolone 4 剤併用療法：長期観察で得られた成績について。臨床血液, **21**, 792—800, 1980.
  14. 木村郁郎, 大槩泰亮, 岡 瞭, 中田安成, 林 恭一, 佐藤方春, 西原龍司, 田仲俊雄, 瀬崎達雄：悪性リンパ腫再発例, 寛解導入失敗例に対する adriamycin, vincristine, ifosfamide および prednisolone 併用療法の意義。臨床血液, **21**, 785—791, 1980.
  15. Kaplan, E.L. and Meier, P.: Nonparametric estimation for incomplete observation. *J. Am. Stat. Assoc.* **53**, 457—481, 1958.
  16. Gehan, E.: A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily singly-censored samples. *Biometrika* **52**, 203—224, 1965.
  17. Aisenberg, A.C.: Current Concepts in Immunology. Cell-Surface Markers in Lymphoproliferative Disease. *N. Engl. J. Med.* **304**, 331—336, 1981.
  18. Warnke, R., Miller, R., Grogan, T., Pederson, M., Dilley, J. and Levy, R.: Immunologic Phenotype in 30 Patients with Diffuse Large-Cell Lymphoma. *N. Engl. J. Med.* **303**, 293—300, 1980.
  19. van der Valk, P., te Velde, J., Jansen, J., Ruiter, D.J., Spaander, P.J., Cornelisse, C.J. and Meijer, C.J.L.M.: Malignant Lymphoma of True Histiocytic Origin: Histiocytic Sarcoma. A Morphological, Ultrastructural, Immunological, Cytochemical and Clinical Study of 10 Cases. *Virchows Arch (Pathol Anat)*, **391**, 249—265, 1981.
  20. Brouet, J.C., Preud'Homme, J.L., Flandrin, G., Chelloul, N. and Seligmann, M.: Brief Communication: Membrane Markers in "Histiocytic" Lymphomas (Reticulum Cell Sarcomas). *J. Natl. Cancer Inst.* **56**, 631—633, 1976.
  21. Jaffe, E.S., Shevach, E.M., Frank, M.M., Berard, C.W. and Green, I.: Nodular Lymphoma-Evidence for Origin from Follicular B Lymphocytes. *N. Engl. J. Med.* **290**, 813—819, 1974.
  22. Bloomfield, C.D., Kersey, J.H., Brunning, R.D. and Gaji-Peczalska, K.J.: Prognostic Significance of Lymphocytic Surface Markers and Histology in Adult Non-Hodgkin's Lymphoma. *Cancer Treat Rep*, **61**, 963—970, 1977.
  23. Frizzera, G., Gaji-Peczalska, K.J., Bloomfield, C.D. and Kersey, J.H.: Predictability of Immunologic Phenotype of Malignant Lymphomas by Conventional Morphology. A Study of 60 Cases. *Cancer* **43**, 1216—1224, 1979.
  24. Belpomme, D., Caillou, B., Lelarge, N., Botto, I., Lauraine, E.P., Denaro, L., Gerard-Marchant, R., Davies, A.J.S. and Mathe, G.: Categorization of non-Hodgkin's hematosarcomas (lymphomas) according to T- and B-Cell markers: Its value for diagnosis and prognosis. *Recent Result Cancer Res.* **64**, 146—157, 1978.
  25. Ziegler, J.L.: Burkitt's Lymphoma. *N. Engl. J. Med.* **305**, 735—745, 1981.
  26. Streuli, R.A., Kaneko, Y., Variakojis, D., Kinnealey, A., Golomb, H.M. and Rowley, J.D.: Lymphoblastic lymphoma in adults. *Cancer* **47**, 2510—2516, 1981.

27. Palacios, J.J.N., Valdes, M.D., Pallares, M.A.M., Gomez de Salazar, M.D. and Marcilla, A.G.: Lymphoblastic lymphoma/leukemia of T-cell origin: Ultrastructural, cytochemical, and immunologic features of ten Cases. *Cancer* **48**, 1982—1991, 1981.
28. Yamanaka, N., Ishii, Y., Koshiba, H., Mikuni, C., Ogasawara, M. and Kikuchi, K.: A study of surface markers in non-Hodgkin's lymphoma by using anti-T and anti-B lymphocyte sera. *Cancer* **47**, 311—318, 1981.
29. Bloomfield, C.D., Kersey, J.H., Brunning, R.D. and Gajl-Peczalska, K.J.: Prognostic significance of lymphocyte surface markers in adult non-Hodgkin's malignant lymphoma. *Lancet* **1**, 1330—1333, 1976.

**Studies on Immunofunctional classification of  
non-Hodgkin's lymphoma (NHL)**

**Part I. Correlation of the classification to  
chemotherapeutic response and survival**

**Morihiro ISHIKAWA**

**2nd Department of Internal Medicine, Okayama University**

**Medical School, Okayama 700**

**(Director : Prof. I. Kimura)**

To determine whether the analysis of lymphocyte surface markers provides clinically useful information, neoplastic cells from 51 adult patients with NHL were studied for surface markers and phagocytosis. The analysis revealed that NHL could be classified into four types according to the neoplastic cell type; T-cell, B-cell, Null-cell and true histiocyte types. On the basis of this immunofunctional classification, response to chemotherapy and survival of the patients were evaluated. The chemotherapeutic responsiveness rate (CR+PR rate) and complete remission (CR) rate of the T-cell type were shown to be the lowest in stage III and IV patients. Especially in stage IV, the CR rate of the T-cell type was statistically the lowest. Patients in both stages III and IV of the B-cell type survived the longest and those of the T-cell type, the shortest. In stage IV, the survival period of the T-cell type NHL patients was significantly shorter than those of the non-Burkitt B-cell type or Null-cell type. However, the difference between the survival of the B- and Null-cell types was not clear. These results indicate that the immunofunctional classification is some what useful for prediction of chemotherapeutic response and prognosis in NHL.