

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本癌治療学会誌 (1995.05) 30巻5号:781～790.

悪性リンパ腫における血清チミジンキナーゼ活性の臨床的検討

齊藤泰博、吉田弘、高塩哲也、秀毛範至、山田有則、吉川大平、川口香織、遠山節子、峯田昌之、油野民雄、石川幸雄、佐藤順一、菊池雄三

悪性リンパ腫における血清チミジンキナーゼ活性の臨床的検討

斉藤 泰博¹, 吉田 弘¹, 高塩 哲也¹, 秀毛 範至¹,
山田 有則¹, 吉川 大平¹, 川口 香織¹, 遠山 節子¹,
峯田 昌之¹, 油野 民雄¹, 石川 幸雄², 佐藤 順一²,
菊池 雄三³

¹旭川医科大学放射線医学教室, ²同 放射線部, ³愛知県がんセンター病院放射線治療部

要 旨

チミジンキナーゼ (TK) は、サルベージ回路における DNA の合成過程に作用する細胞内酵素であり、細胞の分裂増殖の指標の一つと考えられている。今回、悪性リンパ腫患者58例を対象に TK 活性測定の有効性について検討した。再発例における TK 活性値は、寛解例および経過観察例に比較して有意に上昇していた ($p < 0.01$)。新鮮未治療例における TK 活性値は、半数近い症例が正常範囲内に分布し、必ずしも臨床病期とは相関しなかったが、腫瘍の大きさと血清 LDH 値とは良好な相関を示した ($p < 0.05$)。治療前後の比較が可能であった17例について TK 活性値の変化を検討した結果、CR~PR 群ではほとんどの例で正常値までの下降が認められた ($p < 0.01$) が、NC~PD 群では有意な下降は認められなかった。また、完全寛解例あるいは経過観察例における TK 活性値の経時的な検討では、再発例は、臨床所見に先立って漸次上昇を示した。一方、TK 活性値と LDH 値の比較対応が可能であった214例について検討した結果、両者は良好な相関関係を示した ($r = 0.47$, $p < 0.001$) が、TK 活性値の方がより敏感に異常を反映していた。したがって、TK 活性値は治療効果の評価あるいは再発の早期発見の指標としてきわめて有用な因子と考えられた。また、単変量解析において、TK 高値群の20ヵ月実測生存率は47.4%と正常値群 (33ヵ月で100%) に比較して不良であり、統計学的な有意差も認められたが、多変量解析では今回、TK 活性値は明らかに生存期間に影響を与える因子としては選択されず、今後さらに検討が必要と考えられた。

索引用語：チミジンキナーゼ，悪性リンパ腫

はじめに

チミジンキナーゼ (Thymidine Kinase: TK) は、サルベージ回路における DNA の合成過程に作用する細胞内酵素の一つであり、細胞増殖速度の促進している各種の造血器悪性疾患、固形癌などで高値を示すことが報告されている¹⁾。

一方、悪性リンパ腫には、肝癌における AFP (α -fetoprotein)、あるいは大腸癌における CEA (carcino-embryonic antigen) のようなある程度の特異性をもった腫瘍マーカーは存在せず、これまでは、LDH (lactic dehydrogenase) がその病勢を示

す指標として一般的に用いられてきた。TK もその上昇機序より悪性リンパ腫に特異的とはいえないが、腫瘍マーカーとしての役割を十分果たし得ると期待される。

今回われわれは、悪性リンパ腫における血中 TK 活性値と各種背景因子との関係、治療効果判定の指標としての有用性、再発の早期発見の指標としての有用性、また、生存期間に影響を与える因子となり得るかなどの点について検討を行った。

対象および方法

(対象患者)

(受付：平成6年12月8日)

今回対象とした患者は、1991年8月から1994年4月までの期間に、悪性リンパ腫の病理組織学的な診断（非ホジキンリンパ腫54名、ホジキン病4名）がなされた58名である。患者の平均年齢は60.2歳（範囲19～81歳，中央値53.5歳）で、性別は男性32名，女性26名である。また、これらの患者のTK活性測定時における状況は、新鮮未治療状態19例，再発治療前状態27例，治療中状態61例，治療後寛解状態17例，および経過観察状態96例であり，新鮮未治療例を除いて重複例が存在している。

新鮮未治療例は、病理組織学的な診断がなされ初回治療が開始される期間に採血された症例である。再発例とは、再発の診断がなされた後、治療が開始される間に採血された症例であり、再発の診断はTK活性値測定以外の手段（生検，Gaシンチグラフィ，CTなど）に臨床所見を加えて総合的になされた。寛解例は臨床的に完全寛解（Complete Remission）が得られたと判断された後に採血された症例であり，完全寛解の定義は，治療終了後少なくとも1カ月以上の間，完全に腫瘍が消失しているものとした。経過観察例は，初回治療後あるいは再発治療後に寛解となり，その後に明らかな再発が存在しないと考えられる症例あるいは再発が確認されるまでの間に採血された症例である。また，治療中例とは，初めに予定された治療期間中に採血された症例であり，化学療法あるいは感染などTK活性値上昇の原因となり得るような他の要因をできるだけ排除したうえで採血を行った。

臨床病期分類はAnn Arbor分類を用い，病期決定にあたっては，臨床所見，CT，US，Gaシンチグラフィ，消化管造影などの画像所見のほか，骨髓生検の結果などを参考にした。病理組織型は国際分類（Working Formulation）にしたがって分類された。

なお治療にあたっては，臨床病期I・II期の場合には化学療法を先行した後放射線療法を，また，III・IV期の場合には化学療法を中心に，放射線療法を補助的に追加することを基本方針とした。

（測定方法）

TK活性値はプロリフィゲンTKキット“第一”（株第一ラジオアイソトープ研究所）を用いて測定した。放射線あるいは化学療法後の場合はその影響を避けるために，少なくとも2週間以上の間隔をあけて採血した。また同時にLDH値を測定した。血清はアッセイ施行当日まで -20°C にて保存された。なお当施設におけるTK活性値の正常上限は，健常

男女36名（男性24名：26～53歳，女性12名：28～48歳）による準備検討の結果，6.7 U/lに設定した。

（解析方法）

有意差の検定にあたっては， χ^2 独立性の検定（フィッシャーの直接確立法を含む），Wilcoxon符号付順位和検定（Wilcoxon signed-ranks test），Kruskal-Wallis検定，Scheffeの多重検定，Mann-Whitney検定（Mann-Whitney's U test）を用いた。

生存率の算出にはKaplan-Meier法を用いた。単変量解析による有意差検定には，Logrank testを，多変量解析は，Coxの重回帰型生命表法を用いた。また，これには北海道大学大型計算機センターにてSAS（Statistical Analysis System）のプログラム中（Proportional Hazards of General Linear Models）を使用した。

結 果

（種々の状態におけるTK活性値）

Fig. 1は，新鮮未治療例，再発例，治療中例，治療後寛解例，経過観察例における血中TK活性値をプ

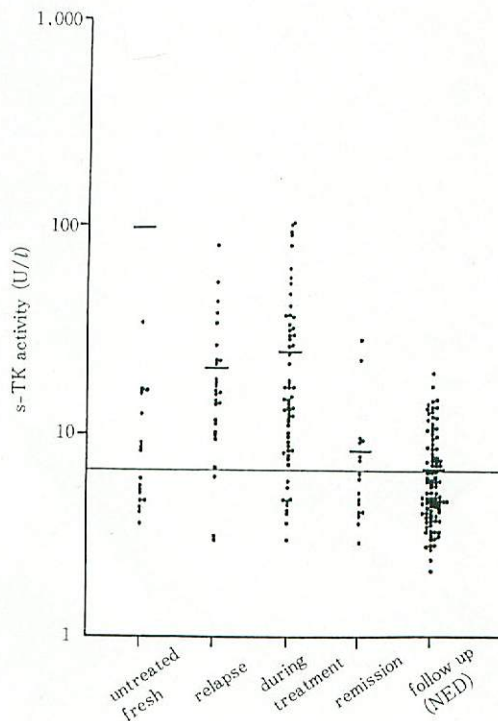


Fig. 1 Serum TK Activity in Various Cases

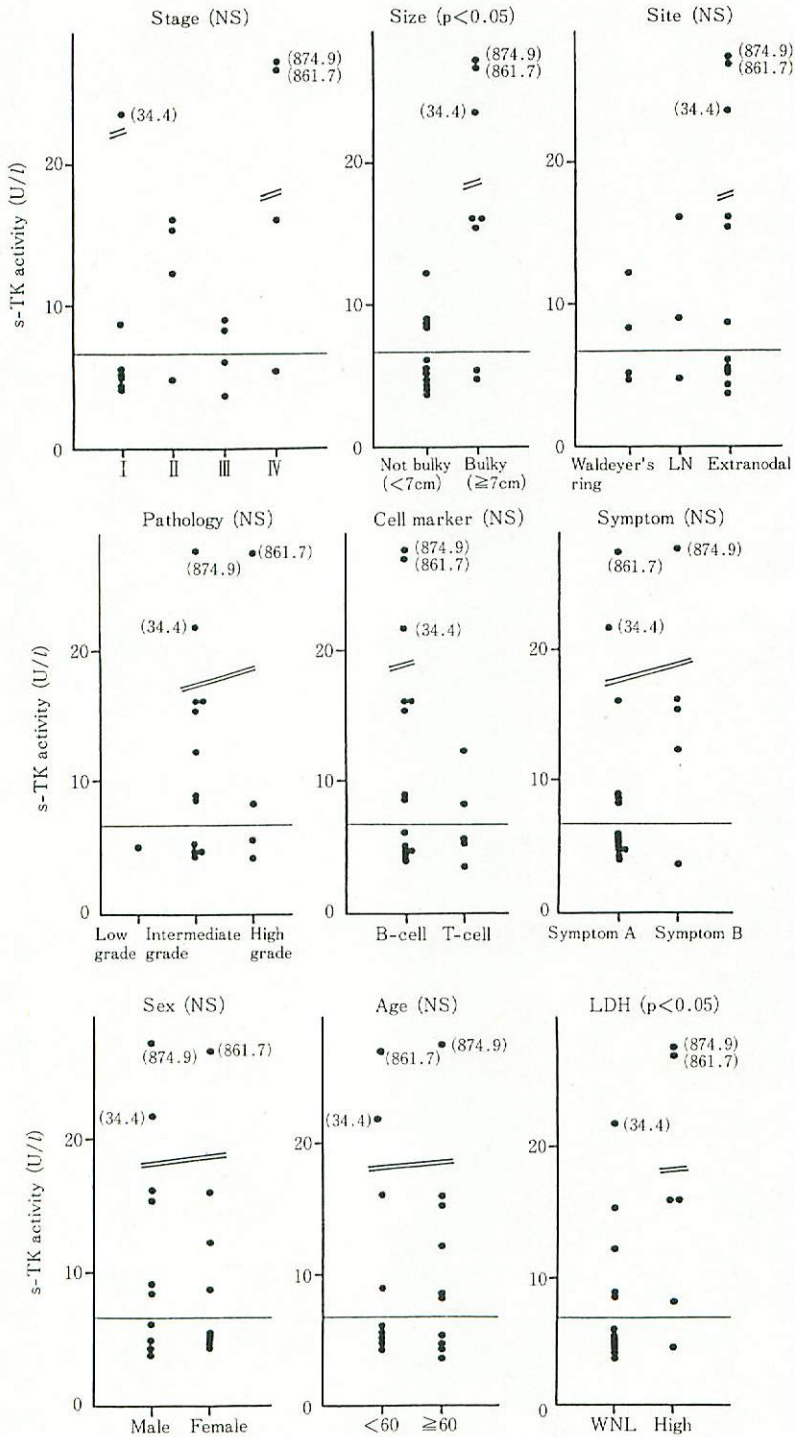


Fig. 2 Relationship between Serum TK and Other Variables in Untreated Fresh Cases

ロットしたものである。各状態における TK 活性の平均値（および標準偏差）は、100.1 U/l (270.8), 20.5 U/l (17.0), 24.7 U/l (25.1), 8.3 U/l (6.8), 6.8 U/l (3.6) である。ほぼ正常上限値を示す経過観察例を除き、いずれの状態においても平均値は、健康成人の正常上限値を越えていた。新鮮未治療例および寛解例では、半数近い症例が正常範囲内に分布していたのに対して、再発例ではそのほとんどが正常値を越えて分布していた。Kruskal-Wallis 検定において、これら多群間に有意差が認められた ($p < 0.0001$)。また、Scheffe の多重比較を用いて検定すると、再発例と寛解例間 ($p < 0.01$)、再発例と経過観察例間 ($p < 0.01$)、治療中例と寛解例間 ($p < 0.01$) および治療中例と経過観察例間 ($p < 0.01$) でそれぞれ有意差が認められたが、これ以外の組み合わせにおいては明らかな有意差は認められなかった。

(背景因子と TK 活性値との関係)

新鮮未治療例19例を対象に、臨床病期、腫瘍の大

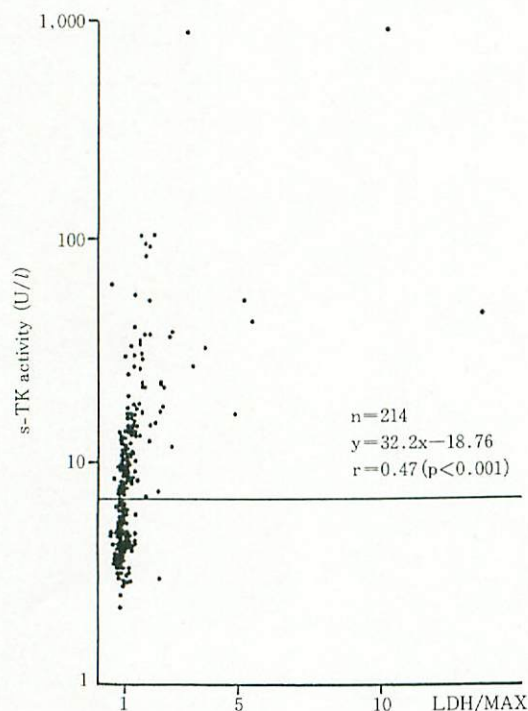


Fig. 3 Relationship between Serum TK Activity and LDH Value

きさ、初発部位、病理組織型、細胞表面形質、症状の有無、性、年齢、LDH の9因子と TK 活性値との関連性について比較検討を行った (Fig. 2)。

臨床病期別では、IV期において TK 異常高値例が認められたものの、全体として病期進行例ほど比例して上昇を示すといった傾向は認められなかった。Kruskal-Wallis 検定においても各臨床病期間で明らかな有意差は認められなかった。

腫瘍の大きさは、長径で7 cm 以上あるものを bulky mass とすると、bulky mass 群における TK 活性値は明らかに高値を示していた ($p < 0.05$) (Mann-Whitney 検定)。

初発部位では、節外初発群で TK 活性値は高値を示すものが多かったものの、この群には bulky mass が多く含まれており、また、統計学的にも明らかな有意差は認められなかった。

病理組織型は、軽度、中度および高度悪性度群に分類した場合、軽度悪性度群は1例のみであり評価困難であったが、中度および高度悪性度群においては TK 活性値に明らかな差は認められなかった。

細胞の表面形質では、T細胞群よりもB細胞群において TK 活性値が高値を示すものが多かったものの、統計学的な有意差は認められなかった。

臨床症状の有無では、A群とB群で TK 活性値には明らかな差は認められなかった。

性別では男性と女性間で、また、年齢でも若年者と高齢者間で明らかな有意差は認められなかった。

LDH 値は、異常高値群において TK 活性値も高値を示す傾向が示された ($p < 0.05$)。

(LDH 値と TK 活性値との相関)

同時に採血され、LDH 値と TK 活性値との比較

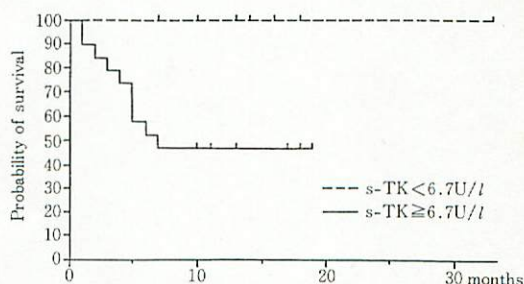


Fig. 4 Probability of Survival for 30 Patients with Pretreatment

Table 1 Patient Characteristics (N=30)

	Total	TK activity		p value*
		High	WNL	
Previous treatment				
: Without (Untreatment cases)	19/30 (63.3%)	10/30 (33.3%)	9/30 (30.0%)	NS
: With (Relapsed cases)	11/30 (36.7%)	9/30 (30.0%)	2/30 (6.7%)	
LDH: high	19/30 (63.3%)	15/30 (50.0%)	4/30 (13.3%)	p<0.05
WNL	11/30 (36.7%)	4/30 (13.3%)	7/30 (23.3%)	
Sex: Male	15/30 (50.0%)	11/30 (36.7%)	4/30 (13.3%)	NS
Female	15/30 (50.0%)	8/30 (26.7%)	7/30 (23.3%)	
Age: <60 yo	10/30 (33.3%)	4/30 (13.3%)	6/30 (20.0%)	NS
60 yo≤	20/30 (66.7%)	15/30 (50.0%)	5/30 (16.7%)	
Stage: I	7/30 (23.3%)	2/30 (6.7%)	5/30 (16.7%)	NS
II	8/30 (26.7%)	7/30 (23.3%)	1/30 (3.3%)	
III	7/30 (23.3%)	6/30 (20.0%)	1/30 (3.3%)	
IV	8/30 (26.7%)	4/30 (13.3%)	4/30 (13.3%)	
Site: Waldeyer's ring	11/30 (36.7%)	9/30 (30.0%)	2/30 (6.7%)	NS
Lymph node	4/30 (13.3%)	3/30 (10.0%)	1/30 (3.3%)	
Extranodal	15/30 (50.0%)	7/30 (23.3%)	8/30 (26.7%)	
Size: Bulky mass	12/30 (40.0%)	10/30 (33.3%)	2/30 (6.7%)	NS
Not bulky mass	18/30 (60.0%)	9/30 (30.0%)	9/30 (30.0%)	
Symptoms: A	20/30 (66.7%)	10/30 (33.3%)	10/30 (33.3%)	p<0.05
B	10/30 (33.3%)	9/30 (30.0%)	1/30 (3.3%)	
Pathology: Low grade	4/30 (13.3%)	1/30 (3.3%)	3/30 (10.0%)	NS
Intermediate grade	18/30 (60.0%)	14/30 (46.7%)	4/30 (13.3%)	
High grade	5/30 (16.7%)	2/30 (6.7%)	3/30 (10.0%)	
Unknown	3/30 (10.0%)	2/30 (6.7%)	1/30 (3.3%)	
Cell marker: T-cell	6/30 (20.0%)	2/30 (6.7%)	4/30 (13.3%)	NS
B-cell	22/30 (73.3%)	15/30 (50.0%)	7/30 (23.3%)	
Unknown	2/30 (6.7%)	2/30 (6.7%)	0/30 (0.0%)	

* chi-square test for independence and Fisher exact test

Table 2 Summary of the Fit Proportional Hazards Models about Prognosis

Variable	Beta coefficient	Standard error	Chi-square	p value
Age (<60 yo vs. 60 yo≤)	0.17599909	0.05661616	9.66	0.0019
Cell marker (B-cell vs. T-cell)	-1.86562971	0.72095276	6.70	0.0097

対応が可能であった214例について検討した結果、TK 値は、LDH 値との間に正の相関関係が認められ、統計学的にも有意であった ($p < 0.001$, $r = 0.47$, $n = 214$) (Fig. 3). また、Fig. 3の横軸の値は、LDH 値を LDH 値の正常上限値で除したものであるが、この値は1前後に分布するものが多く、これより LDH 値よりも TK 活性値の方がより鋭敏に異常を反映するという結果が示された。

(TK 活性値と生存率との関係)

新鮮未治療群と再発群30例について、その治療前の TK 活性値を正常値群と高値群に分け、治療後の生存率を検討した。背景因子は Table 1に示される。正常値群は、33カ月の時点において1例の死亡も確認されなかったが、高値群における20カ月の実測生存率は47.4%と不良であった (Fig. 4). logrank test においても有意差が認められた ($p < 0.01$).

次に、Table 1に示した10個の背景因子に TK 活性値を含めた11因子を対象に、Cox の重回帰型生命表法を用いた多変量解析を行った。この結果、年齢と細胞表面形質の2因子のみが予後に影響を与える因子として選択され、TK 活性値は選択されなかった (Table 2).

(治療前後の TK 活性値の変化について)

治療前後の評価が可能であった17例について、治療前と予定された治療終了時点での TK 活性値の

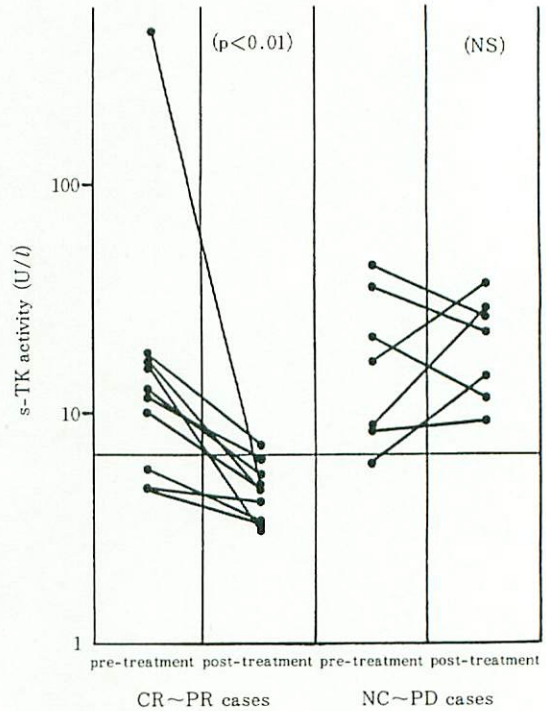


Fig. 5 Serum TK Activity before and after Treatment

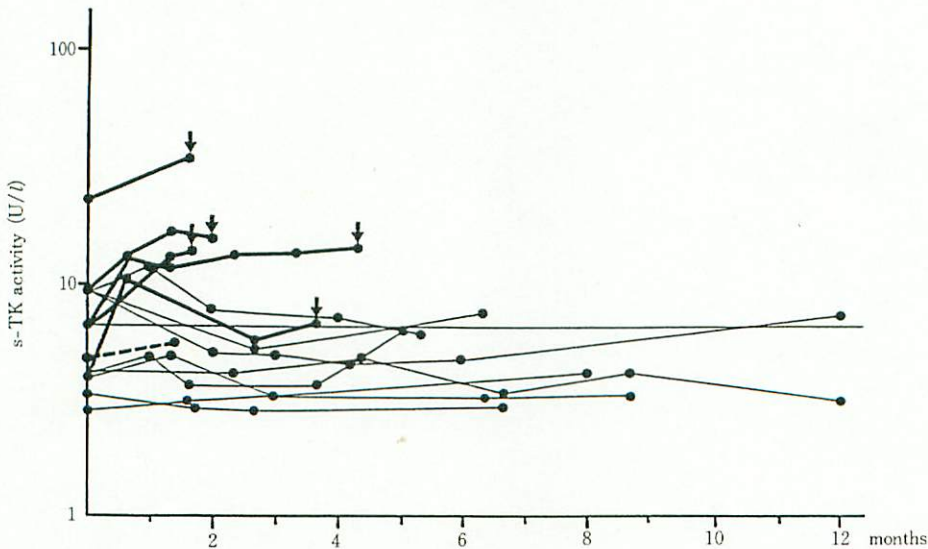


Fig. 6 Alteration of Serum TK in Patients with Remission

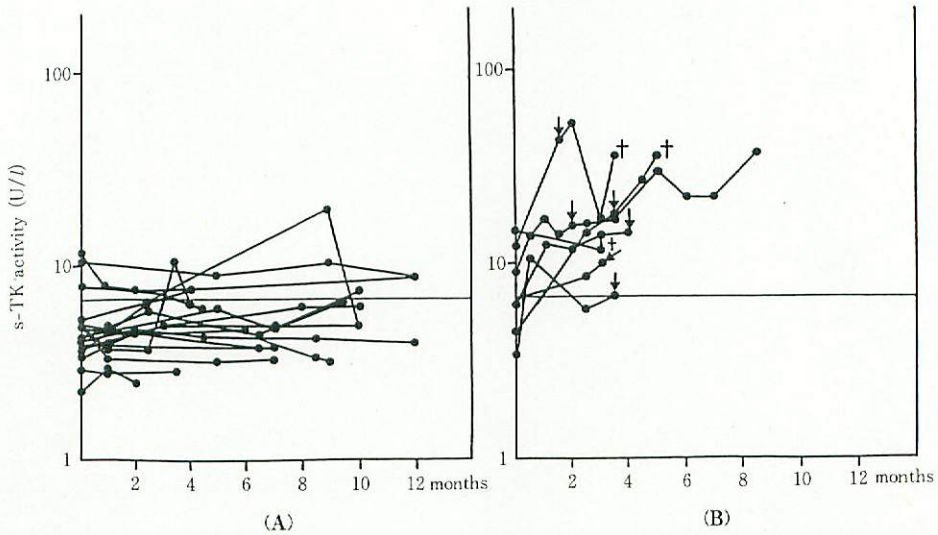


Fig. 7 Alteration of Serum TK in Follow up Cases
(A) NED
(B) Later Relapsed

変化を Fig. 5 に示した。治療効果判定を CR (Complete Remission) ~ PR (Partial Remission) 群と NC (No Change) ~ PD (Progressive Disease) 群の 2 群に分けた場合、CR ~ PR 群における TK 活性値はいずれも治療前より下降し、しかもほとんどの例が正常範囲内となったのに対して、NC ~ PD 群では正常範囲内への下降例は 1 例もなく、逆に上昇する例さえ認められた。Wilcoxon 符号付順位検定により、CR ~ PR 群は有意差が認められたが ($p < 0.01$)、NC ~ PD 群では明らかな有意差は認められなかった。

(完全寛解例における TK 活性値の経時的変化)

完全寛解に至った 14 例について、経時的な TK 活性値の変化について検討した (Fig. 6)。太線はその後再発をきたした例であり、矢印の時点で他所見により最終的に再発と診断された。なお破線は途中で他病死した例である。完全寛解が得られた後、その後も寛解が維持されている例では、そのほとんどが正常範囲内での変動であるが、再発に至った例では正常値を越えて漸次上昇していく傾向がみられた。

(経過観察例における TK 値の変化)

経過観察例における TK 活性値の経時的変化について検討した (Fig. 7)。A 群は最終採血時点において再発の認められていない例、B 群は再発が認め

られた例を示している。また、矢印は他の所見によって再発が確認された時点を示している。B 群の再発が確認された例では、TK 活性値が正常値を越えて上昇傾向を示す例が多かったものの、A 群の未再発群においては、正常値を越えていても段階的に上昇していった例は存在しなかった。

考 察

悪性リンパ腫の血液腫瘍マーカーとしては、 β_2 -microglobulin ($S-\beta_2m$)、LDH、 α_1 -acid glycoprotein ($S-\alpha_1AGP$)、ferritin、haptoglobin、copper、modified nucleosides、polyamines、erythrocyte sedimentation rate (ESR)、hemoglobin、C-reactive protein (CRP) などがこれまでに報告されている^{2),3)}。しかし現在では、LDH 以外のマーカーはあまり顧みられなくなってきているのではないかと考えられる。腫瘍マーカーとして期待されることは、腫瘍特異的であること、腫瘍の広がりやある程度の相関をもつこと、予後を推定する因子となること、治療効果を反映する因子であること、あるいは再発の早期発見の指標となることなどが考えられる。TK は、サルベージ回路における DNA 合成過程に作用する鍵ともいえるべき酵素であり、deoxythymidine から deoxythymidine monophosphate

へのリン酸化を触媒する。したがって、その活性上昇機序より、ほとんどの血液疾患、また、少なからずの固形癌でも上昇することが知られており^{1),4),5)}、悪性リンパ腫に特異的なマーカーとはいえない。

臨床病期でみると、IV期例においてTK活性異常高値例がみられたが、これらはいずれもbulky massを伴う症例であった。一方、III、IV期例であってもTK活性値が正常範囲内にあった例は、小病変が慢性に存在していた症例であった。したがって、悪性リンパ腫においてTK活性上昇に影響する因子の一つは、病変の広がりよりも総腫瘍量（増殖にかかわる細胞の絶対数）にあると考えられる。

また、腫瘍が急速に増大進行している例では、増殖速度の遅い例と比較してTK活性値は高値を示す。とくにこの傾向は、治療効果が不良な例あるいは再発例で顕著であり、治療効果の判定、再発の早期発見のうえで有用な指標となる可能性が示唆される。すなわち、TK活性上昇に影響を及ぼす2つめの因子としては、細胞増殖速度が考えられる。

TK活性値が、治療への反応性、予後をも含めた悪性リンパ腫の悪性度を反映し得るのであるならば、治療法の選択などに際し、臨床的にきわめて好都合といえる。今回の検討において、単変量解析上は、TK活性高値群の生存率は正常値群に比較して明らかに不良であった。しかし、なかには、急速な増大傾向があるbulky massで、かつTK活性値も高値を示しているような症例であっても治療によく反応し、少なくとも2年以上の再発が認められなかった症例も存在する。また、多変量解析による検討においても、TK活性値の予後因子としての独立性は認められなかった。一方、Hallekら¹⁾は、低悪性度群の非ホジキンリンパ腫においてはTK活性値は予後因子としてきわめて有用であるとしている。Hagbergら²⁾もIII、IV期の非ホジキンリンパ腫を対象に多変量解析を行った結果、すべての変数のなかでTK活性値が生存期間を予測するうえで最もすぐれていたと報告している。他にも予後因子としての有用性を報告する論文は多い^{6),7),8)}。自検例においては、TK活性値と病理組織学的悪性度あるいは細胞表面形質との間には明らかな相関関係は認められなかったが、TK活性値と年齢との関係では、高齢者例においてTK活性値も高値を示す傾向が認められた。このために、多変量解析では予後因子として浮び上がらなかったのかもしれない。ただし、TK活性値が上昇する背景には種々の要素が複雑に関与し

ていると考えられ、とくに予後を予測する因子となり得るか否かについては、今後症例数ならびに経過観察期間をさらに増やし検討を行っていく必要があると考えられる。

LDH値はTK活性値と正の相関関係がある。LDH値は汎用性があり、多くの疾患で測定されるために、コスト面における利点がある。一方、TK活性値の測定は、現在、白血病あるいは悪性リンパ腫などの造血器悪性腫瘍に保険上の適応が限定されているために、検体数の少ない施設においては結果の出るまでに時間がかかってしまう可能性がある。しかし結果のところでも示したように、TK活性値の方がLDH値に比べより鋭敏に異常を反映する傾向があり⁹⁾、TK活性値を測定するうえでの最大の利点と考えられる。また、採血や採血後の時間経過に測定値が左右されない点⁹⁾や、肝機能障害の患者においてその影響を無視できる点も有利であると考えられるが、TK活性値もウィルス感染症、化学療法によって上昇することがあり、採血時の状況についてよく考慮する必要があると思われる。

今回われわれは、治療中におけるTK活性値の測定も行っている。これは腫瘍の消褪率とTK活性値がある程度相関するか否かを検討する目的で行ったものであり、これまでも治療中の変化に関しての報告はない。結果のところでも示したとおり、ほとんどの症例においてTK活性値は上昇を示した。しかし症例のなかには、腫瘍の退縮が不良であるにもかかわらず、TK活性値のみが著しく下降した興味深い症例などもみられた。前段でも述べたようにTK活性値はさまざまな要因で上昇し得るため、治療中における活性値の変化の解釈についてはさらに検討を重ね、機会を改めて報告したい。

以上総括すると、TK活性値は悪性リンパ腫に特異的な腫瘍マーカーとはいえないが、腫瘍総量にある程度相関するものと考えられる。また、腫瘍の増大速度にも相関する。とくに臨床的に有用な点としては、治療効果をよく反映する、あるいは腫瘍再発を早期に予測する指標であることなどがあげられ、LDH値と比較してより鋭敏である。なお、TK活性値の独立した予後因子としての有用性に関しては、今後さらに検討の余地があるものと考えられた。

文 献

- 1) Hallek M, Wanders L, Strohmeyer S, et al: Thymidine kinase: a tumor marker with prog-

- nostic value for non-Hodgkin's lymphoma and a broad range of potential clinical applications. **Ann Hematol**, **65**: 1-5, 1992.
- 2) Hagberg H, Glimelius B, Gronowitz S, et al: Biochemical markers in non-Hodgkin's lymphoma stages III and IV and prognosis: A multivariate analysis. **Scand J Haematol**, **33**: 59-67, 1984.
 - 3) Child JA, Spati B, Illingworth S, et al: Serum beta 2 microglobulin and C-reactive protein in the monitoring of lymphomas. Findings in a multicenter study and experience in selected patients. **Cancer**, **45**: 318-326, 1980.
 - 4) Gronowitz JS, Kallander CFR, Diderholm H, et al: Application of an in vitro assay for serum thymidine kinase: results on viral disease and malignancies in humans. **Int J Cancer**, **33**: 5-12, 1984.
 - 5) 貞森直樹, 山口恭子, 池田修一, 他: 成人T細胞白血病およびその周辺疾患における血漿チミジンキナーゼ活性の測定. **臨血**, **31**: 1912-1917, 1990.
 - 6) Eriksson B, Hagberg H, Glimelius B, et al: Serum thymidine kinase as a prognostic marker in Hodgkin's disease. **Acta Radiol Oncol**, **24**: 167-171, 1985.
 - 7) Gronowitz JS, Hagberg H, Kallander CFR, et al: The use of serum deoxythymidine kinase as a prognostic marker, and in the monitoring of patients with non-Hodgkin's lymphoma. **Br J Cancer**, **47**: 487-495, 1983.
 - 8) Martinsson U, Glimelius B, Hagberg H, et al: Prognostic relevance of serum-markers in relation to histopathology, stage and initial symptoms in advanced low-grade non-Hodgkin lymphomas. **Eur J Haematol**, **40**: 289-298, 1988.
 - 9) 鍵本忠, 小田哲也, 中熊秀喜, 他: Adult T-cell Leukemia における血清 Thymidine Kinase 活性の臨床的検討. **癌と治療**, **18**: 63-67, 1991.

The Evaluation of Serum Deoxythymidine Kinase (s-TK) Activity in Malignant Lymphoma

Yasuhiro SAITO¹, Hiroshi YOSHIDA¹, Tetsuya TAKASHIO¹, Noriyuki SHUKE¹,
Tomonori YAMADA¹, Daihei YOSHIKAWA¹, Kaori KAWAGUCHI¹,
Setsuko TOUYAMA¹, Masayuki MINETA¹, Tamio ABURANO¹,
Yukio ISHIKAWA², Junichi SATO² and Yuzo KIKUCHI³

¹Department of Radiology, ²Department of Clinical Radiology, Asahikawa Medical College,
³Department of Diagnostic Radiology, Aichi Cancer Center Hospital

Summary

Serum levels of s-TK activity were investigated in 58 patients with malignant lymphoma. The median level of s-TK was significantly higher in cases with relapse as compared with that in cases with remission and also following ups. S-TK activity was correlated with tumor size and serum LDH value in untreated fresh cases. In patients of this series, a close correlation between s-TK activity and LDH value was proven statistically. The changes in s-TK activity levels, however, were more sensitive than those in serum LDH levels. The results indicate that s-TK activity might be more useful as a parameter for evaluation of responses to treatment and also for monitoring of relapse in malignant lymphoma. Although s-TK activity showed a significant relationship with the survival by the univariate analysis, the evaluation using the multivariate analysis should be further investigated to determine whether it really provides sufficient prognostic informations or not.

Key words : Thymidine kinase (TK), Malignant lymphoma