

# Early Prediction and Judgement of Chemotherapeutic Effects on the Viability of Malignant Bone and Soft Tissue Tumors with 201Tl Scintigraphy

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/8545">http://hdl.handle.net/2297/8545</a>

## 骨・軟部悪性腫瘍の化学療法における<sup>201</sup>Tlシンチグラフィによる感受性予測ならびに治療効果判定に関する研究

金沢大学医学部核医学講座 (主任: 久田欣一教授)

宮内 勉

骨・軟部悪性腫瘍の化学療法に対する反応性を正確に判定することは、治療の終了あるいは再開の決定をするにあたって極めて重要である。さらに、化学療法開始後早期の効果予測は、患者の生活予後にとっても重要なことである。<sup>201</sup>Tlは、ATPアーゼ依存性Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ポンプを介して、血流のある悪性腫瘍組織中の生細胞に取り込まれる。本研究は、この原理を利用して、<sup>201</sup>Tlシンチグラフィの骨・軟部悪性腫瘍化学療法前後の腫瘍細胞生死判定における有用性を検討した。臨床的検討に先立ち、ヒトEwing肉腫移植ヌードマウスを用い、<sup>201</sup>Tlの体内動態を検討した。<sup>201</sup>Tlは腫瘍血流に依存して腫瘍に取り込まれ、シスプラチン(cis-diamminedichloroplatinum [II], CDDP)投与群ではCDDP非投与群に比べ腫瘍放射能摂取は有意に低下した(p<0.05)。一方、腫瘍体積には、CDDP投与12日後まで変化がみられなかった。したがって、<sup>201</sup>Tlの腫瘍摂取量による評価は、細胞の生死判定に関し腫瘍体積による評価より高感度であると考えられた。これらの結果をふまえ、21病巣の骨・軟部悪性腫瘍をもつ19例の患者において、シンチグラフィにおける<sup>201</sup>Tl腫瘍集積程度を5段階に分類し、化学療法前後で比較した。その結果、<sup>201</sup>Tlシンチグラフィの結果は、外科的に切除された腫瘍の組織学的所見とよく一致した。すなわち、組織学的に化学療法著効と判定された6病巣のシンチグラフィ上の改善度および中等度効果ありと判定された9病巣の改善度は各々、2.00±0.89, 1.33±0.47であったのに対し、化学療法無効であった6病巣では0.17±0.69と有意に差が認められた(p<0.05)。したがって、<sup>201</sup>Tlシンチグラフィで腫瘍細胞の生死判定を正確に行うことが可能であった。さらに、化学療法中にシンチグラフィ施行可能であった10例において、シンチグラフィ上の腫瘍摂取度から治療終了後の効果を予測することが可能であった。X線コンピュータ断層法(X-ray computed tomography, X-CT)や核磁気共鳴法(magnetic resonance imaging, MRI)の所見と<sup>201</sup>Tlシンチグラフィの所見の一致率は79.0%であり、<sup>201</sup>Tlシンチグラフィは、細胞の生死判定に形態学的診断とは異なる情報を提供すると考えられた。以上より、<sup>201</sup>Tlシンチグラフィは腫瘍細胞の正確な生死判定ができ、これにより化学療法の効果の早期予測および正確な判定が可能であることが判明した。したがって、<sup>201</sup>Tlシンチグラフィにより骨・軟部悪性腫瘍患者管理の改善が期待される。

**Key words** bone and soft tissue tumor, <sup>201</sup>Tl scintigraphy, chemotherapy, tumor cell viability, Ewing's sarcoma

骨軟部の悪性腫瘍に対する化学療法の種々のプロトコールが施行されているが<sup>1)~4)</sup>、同一の腫瘍組織型であっても薬剤感受性を含めた生物学的挙動は個々の症例によって大きく異なる。そこで、抗癌剤に対する薬剤感受性を治療前に予測するために、試験管内<sup>5)</sup>あるいは生体内で臨床材料を用いた感受性試験が試みられているが、臨床応用に耐えうる予測方法は確立されていない。したがって、生物学的多様性(heterogeneity)を有する腫瘍に対して、限界があるものの統一プロトコールを適用しているのが一般的である。

核医学的画像診断法における高分解能シングルフォトン断層(single photon emission computed tomography, SPECT)装置の登場やX線コンピュータ断層法(X-ray computed tomography, X-CT)・核磁気共鳴法(magnetic resonance imaging, MRI)の改良に伴う画像診断法の飛躍的進歩によって、骨・軟

部悪性腫瘍の存在診断および良悪性の鑑別診断に関しては、概ね良好な成績が得られるようになった。腫瘍細胞の生存性の評価による治療効果の判定、ならびに治療開始早期の段階での治療効果の予測(early prediction)が画像診断により達成されれば、より至適な治療法の選択が可能となり、治療に大いに貢献するであろう。そこで本研究では、血流のある増殖の盛んな生細胞に特異的に取り込まれる放射性アイソトープであるタリウム-201(<sup>201</sup>Tl)を用いることにより、骨軟部悪性腫瘍の治療早期段階で治療効果を正確に推定すること、ならびに治療後の治療状態の判定法を確立できるか否かを検討することを目的とする。まず、ヒト骨・軟部悪性腫瘍移植のヌードマウスモデルを用い、化学療法前後の<sup>201</sup>Tlの経時的体内動態と組織学的変化を比較検討し、引き続き、臨床的に<sup>201</sup>Tlシンチグラフィによる判定法を他の画像診断法と比較検討した。

平成5年12月17日受付, 平成6年2月16日受理

Abbreviations: ATCC, American Type Culture Collection; CDDP, cis-diamminedichloroplatinum [II]; X-CT, X-ray computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging; PBS, phosphate-buffered saline; SPECT, single photon emission computed tomography

## 対象および方法

### I. ノードマウスにおける基礎的検討

#### 1. 腫瘍細胞と培養

イメージングによるスクリーニングに用いたヒト腫瘍細胞株は線維肉腫細胞 HT-1080 [American Type Culture Collection (ATCC), Rockville, USA] と3種類の骨肉腫細胞, すなわち本学整形外科教室で樹立継代されたヒト骨肉腫樹立細胞株 (human osteogenic sarcoma Takase strain, OST, 本学整形外科より供与), 手術材料から得られたヒト骨肉腫由来細胞 (本学整形外科より供与) MNNG/HOS (ATCC から購入) および手術材料から得られたヒト Ewing 肉腫組織由来細胞 (本学整形外科より供与) である. 組織培養には 10% (v/v) 非働化ウシ胎児血清 (GIBCO, Grand Island, USA) と 0.3mg/ml グルタミン (日本製薬, 東京) を含んだ RPMI-1640 培地 (ニプロ, 大阪) を用い, 5% CO<sub>2</sub> 濃度, 37°C で培養した. 0.01% トリプシン (GIFCO, Detroit, USA) と 0.2% エチレンジアミン四酢酸二ナトリウムを含む 0.15M リン酸緩衝生理食塩液 (phosphate-buffered saline, PBS) を用いて付着細胞を剥離した. ノードマウスに移植する腫瘍細胞は, トリパンプルー色素排除試験法により, 90% 以上の生細胞があることを確認した.

#### 2. 実験動物

4-5 週齢の雌ノードマウス (BALB/c, nu/nu) を使用した.

#### 3. 放射性医薬品

動物実験用放射性医薬品として塩化タリウム-201 (日本メジフィジックス, 西宮) を使用した.

#### 4. 腫瘍細胞の移植

27ゲージ針付きの注射器を用いて  $1 \times 10^6$  個 (0.1ml) の腫瘍細胞をノードマウス右背部皮下に移植した. 以後の継代は以下の様に行なった. 継代中の腫瘍を無菌的に摘出し, PBS 内で腫瘍の壊死部分を可及的に除去し,  $3 \times 3 \times 3$ mm 大の腫瘍片を作製し, エーテル麻酔下にノードマウスの右背部皮下へ套管針を使用して移植した. 移植後, 1 週間に 2-3 回ノギスを用いて腫瘍径測定を行ない, 腫瘍重量を次式より推定した<sup>9)</sup>.

$$\text{腫瘍重量 (mg)} = [\text{短径 (mm)}]^2 \times [\text{長径 (mm)}] / 2$$

推定腫瘍重量が 100-400mg に達した時点で実験に使用した.

#### 5. イメージングによる <sup>201</sup>Tl の腫瘍集積の検討

ヒト腫瘍細胞移植マウスに <sup>201</sup>Tl 3.7MBq を尾静脈より投与し, 各腫瘍に対する <sup>201</sup>Tl の集積性を検討した. イメージングは以下の条件にて施行した. ピンホールコリメータ装着ガンマカメラ Sigma 414 (アロカ, 東京) を用い, エネルギーウィンドウは 70KeV $\pm$ 20% でプリセットカウントを10万カウントに設定した. 記録はアナログ撮像で行なった. イメージング上, 腫瘍の <sup>201</sup>Tl 集積が最も高かったのはヒト Ewing 肉腫由来細胞であった. よってこのモデルを用いて以下の実験を行なった.

#### 6. <sup>201</sup>Tl 投与後の腫瘍および血中放射能の経時的変化

担癌ノードマウスに <sup>201</sup>Tl 11.1MBq を尾静脈より投与し, 投与から 1, 3, 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120分後でマウス眼静脈より毛細管を用いて採血し, 腫瘍組織を21ゲージ針付きの注射器で吸引採取した. 得られた検体の湿重量と放射能を測定し, 全投与量に対する血液および腫瘍 1g 当たりの放射能の割合 (%ID/g) を求めた. 放射能測定はオートウェル型ガンマカウンター ARC360 (アロカ) を用いた.

7. ブリプラチン (cis-diamminedichloroplatinum [II]), CDDP (ブリストル・マイヤーズ・スクイブ, 東京) 投与後の経時的組織学的変化に関する検討

CDDP 5mg/kg を尾静脈より投与し, 2, 3, 7, 12日後および未治療の担癌マウスを屠殺し腫瘍を摘出, 10%中性緩衝ホルマリン液中で浸漬固定後ヘマトキシリン・エオジン (hematoxyline and eosine, H. E.) 染色標本を作製し, 経時的な組織学的変化を比較した.

#### 8. 担癌ノードマウスにおける <sup>201</sup>Tl の生体内分布

担癌ノードマウスを CDDP 低濃度 (1mg/kg) 投与群, 高濃度 (5mg/kg) 投与群および対照群の3群に分け, さらに CDDP 投与群は投与後 1, 3, 12日の3群に細分化して実験に使った. 各群は各々 5-7 匹であった. 各マウスに <sup>201</sup>Tl 1.85 MBq を尾静脈より投与し, 投与後10分および30分で脱血解剖した. 血液, 腫瘍, 筋肉, 肝臓, 脾臓, 腎臓, 肺, 骨, 心臓を摘出し, 湿重量および放射能を測定し, 全投与量に対する各臓器 1g 当たりの放射能の割合 (%ID/g) を求めた. 各群の平均腫瘍放射能の <sup>201</sup>Tl 投与30分後と10分後との比率を求めた. なお, CDDP 投与後も各群のマウスの腫瘍径を測定した.

#### 9. 腫瘍および心筋における <sup>201</sup>Tl の細胞内分布

CDDP 5mg/kg 投与後 1, 3日および対照群のマウス各2匹計6匹に <sup>201</sup>Tl 7.4MBq を尾静脈より投与後10分で屠殺し, 心筋と腫瘍を摘出した. 心筋および腫瘍重量の10倍量の 0.25M ショ糖加 0.01M トリス塩酸緩衝液 (pH7.4) を加えて, ポッター型ホモジナイザー (井内盛栄堂, 大阪) で心筋および腫瘍のホモジネートを得てガーゼでろ過した後, 冷却遠心器 KR-20000 (久保田, 東京) および超遠心器 L5-50B (Beckman, Palo Alto, USA) を用い 3段階 (2000rpm $\times$ 15min, 5000g $\times$ 15min, 105000g $\times$ 60min) の遠心操作を行なった. これらの遠心操作により順に核分画, リンゾームを含むミトコンドリア分画, ミクロゾーム分画, 上清分画に分離して各々の分画の放射能を ARC360 で測定した.

## II. 骨・軟部悪性腫瘍における臨床的検討

### 1. 対象

本学整形外科にて, 骨・軟部悪性腫瘍と診断され, 治療効果の期待された CDDP およびカフェイン・メソトレキセート・アドリアマイシン等の薬剤による化学療法 5-6 コース後に手術の施行された19例21病変を対象とした. 全例において治療前および化学療法施行後に <sup>201</sup>Tl シンチグラフィが施行された. 全症例の平均年齢は 31 $\pm$ 21 (mean $\pm$ S.D.) 歳であった. 全例において摘出標本での, 化学療法の治療効果が判定された. 判定法は整形外科・病理悪性骨腫瘍取扱い規約の組織学的効果判定基準 (案)<sup>9)</sup> のとおり4群に分類されており, その概要は以下の通りである.

グレード0 (無効): 腫瘍のかなりの範囲 (目安として50から100%) に腫瘍の生細胞が残るもの. グレード1 (軽度の効果あり): 腫瘍の生細胞が比較的残る場合 (目安として10から50%). グレード2 (かなりの効果あり): 広範囲の腫瘍細胞の壊死, 融解, 消失をみるが, 腫瘍の生細胞がごく一部 (目安として10%以下) に認められる. グレード3 (著効): 腫瘍の生細胞をまったく認めないもの.

### 2. 放射性医薬品

臨床的検討用の放射性医薬品として塩化タリウム-201 (日本メジフィジックス) を使用した.

### 3. $^{201}\text{Tl}$ シンチグラフィ

$^{201}\text{Tl}$  74-148MBq を静注し、15分後より全身像を撮像し、終了後より SPECT 早期像を、静注3時間後より SPECT 晚期像の撮像を開始した。(一部症例では全身像のみ撮像した。)ガンマカメラは全身像用には2検出器対向型ガンマカメラシステム GCA-90B/E2 (東芝, 東京) を、SPECT 用には3検出器型ガンマカメラシステム GCA9300A-GMS550U (東芝) ならびに2検出器対向型ガンマカメラシステム ZLC7500-シンチパック 700 (島津製作所, 京都) を用いた。各々のガンマカメラには高分解能低エネルギー用コリメータを装着し、70KeV $\pm$ 20% のエネルギーウィンドウを設定した。全身像は走査速度を15cm/min とし、256 $\times$ 1024画素のデータを収集した。SPECT での360度データ収集は1方向50秒で60方向より、GCA9300A では128 $\times$ 128画素で ZLC7500 では64 $\times$ 64画素で行なった。GCA9300A では、カットオフ周波数0.12で8次の Butterworth フィルタで収集データを前処理した後に Ramp フィルタを用い、また、ZLC7500 では9点荷重平滑化後 Shepp-Logan フィルタを用いて SPECT 像の再構成を行なった。吸収および散乱線補正は行なわなかった。

#### 4. データ解析

##### 1) $^{201}\text{Tl}$ 腫瘍集積の定性的評価

全身像における  $^{201}\text{Tl}$  の腫瘍集積度の評価は、集積度を視覚的に0度から4度の5段階にスコア化して行なった。0度: 集積を認めない。1度: 筋肉や骨のバックグラウンドと比較して軽度の集積増加。2度: 集積増加は明らかだが、心筋と比べて弱い。3度: 心筋と同等の集積。4度: 心筋より強い集積。一方、SPECT 像での  $^{201}\text{Tl}$  の腫瘍集積の視覚的評価は次の0度から4度の5段階に分類して行なった。0度: 集積を認めない。1度: バックグラウンドと比べて軽度の集積増加。2度: 集積は増加しているが、対側の筋肉に比べて弱い。3度: 対側筋肉と同等の集積。4度: 対側筋肉以上の集積。判定は4名の核医学専門の医師が別個に行ない、意見が相違した場合は3名以上の合意により最終判定した。化学療法の組織学的変化と化学療法前後での  $^{201}\text{Tl}$  腫瘍集積スコアの改善度とを比較検討した。さらに  $^{201}\text{Tl}$  シンチグラフィと同時期に施行された X-CT および MRI での腫瘍の縮小の有無、血管造影での腫瘍濃染の改善の有無と比較検討した。X-CT および MRI における腫瘍の有意な縮小とは腫瘍最大断面において腫瘍長径とそれに直角に交わる最大径の積を求め、次式に従い縮小率を算出し、これが50%以上の場合とした<sup>9)</sup>。

$$\text{縮小率} = \{1 - (\text{治療後の積}) / (\text{治療前の積})\} \times 100\%$$

なお化学療法中に  $^{201}\text{Tl}$  シンチグラフィを施行した10例も同様に  $^{201}\text{Tl}$  腫瘍集積性をスコア化しその経時的変化について検討を加え、治療効果の予測を試みた。

##### 2) $^{201}\text{Tl}$ 腫瘍集積の半定量的評価

SPECT 早期像での腫瘍の最大断面像において、オンラインデータ処理装置 GMS550U およびシンチパック700を用いて腫瘍部に関心領域を設定し、 $^{201}\text{Tl}$  の集積カウント (以下Eとする) を測定した。晚期像でも早期像と同一スライスにおいて同じ関心領域での  $^{201}\text{Tl}$  の集積カウント (以下Dとする) を測定し、早期・晚期像での腫瘍集積カウントの比 (D/E 値) を算出した。化学療法前後での  $^{201}\text{Tl}$  SPECT の D/E 値と組織学的な変化とを比較検討した。

### III. 統計処理

得られたデータは平均 $\pm$ 標準偏差 (mean $\pm$ S.D.) で表示した。平均値の差の検定には対応する t 検定あるいは対応のない t 検定および Wilcoxon の順位和検定を使用し危険率 (p) 5% 未満を有意とした。

#### 成績

##### I. ノードマウスにおける基礎的検討

###### 1. $^{201}\text{Tl}$ 腫瘍集積の経時的変化に関する検討

$^{201}\text{Tl}$  投与後の血液および腫瘍の時間放射能曲線を図1に示す。血液の放射能は  $^{201}\text{Tl}$  投与直後から10分までで急激に減少し、以後120分までの間での減少は緩徐であった。一方、腫瘍の放射能は投与後10分までは急激に上昇しその後は血中放射能より若干高値であった。

###### 2. CDDP 投与後の経時的組織学的変化発現に関する検討

CDDP 5mg/kg 投与1, 2, 3, 7日後で採取した腫瘍組織の H. E. 染色標本では対照群と比較して腫瘍の生細胞と壊死巣との割合や、変性像の有意な差を認めなかった。CDDP 5mg/kg 投与後12日の試料において化学療法によると思われる腫瘍生細胞の減少や壊死巣の広がりが確認できた。この時点では対照群との腫瘍重量に差は認められなかった。

###### 3. 担癌マウスにおける $^{201}\text{Tl}$ の生態内分布

各群の臓器別  $^{201}\text{Tl}$  の分布を表1に示す。 $^{201}\text{Tl}$  投与10分後での腫瘍への集積放射能は対照群で  $0.75 \pm 0.17\%$  ID/g、高濃度 CDDP 投与群においては、治療後1, 3, 12日の各群で各々  $1.04 \pm 0.54$ ,  $1.02 \pm 0.28$ ,  $0.68 \pm 0.20$  であり、各群の間に有意な差を認めなかった。 $^{201}\text{Tl}$  投与30分での腫瘍への集積放射能は対照群で  $1.15 \pm 0.35$ 、治療後1, 3日群では各々  $1.11 \pm 0.21$ ,  $1.31 \pm 0.56$  で12日群では  $0.70 \pm 0.13$  と有意 ( $p < 0.05$ ) に低下した。 $^{201}\text{Tl}$  投与30分と10分での腫瘍集積放射能の比 (30分値/10分値) は対照群で  $1.53 \pm 0.34$  であったが、治療により経時的に減少し12日では  $1.03 \pm 0.13$  と対照群に比べて有意 ( $p < 0.001$ ) に低下を示した (図2)。なお、各群の経時的腫瘍径計測による相対

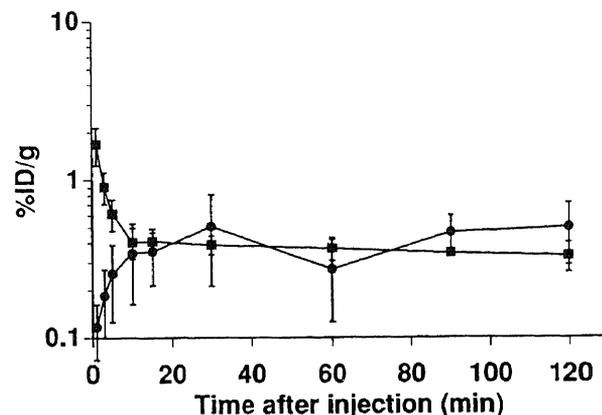


Fig. 1. Time course of radioactivities of the blood (■) and tumor (●) in human Ewing's sarcoma bearing Balb/c mice injected intravenously with Tl-201-chloride. The blood samples were obtained from the orbital sinus and tumor samples were obtained by aspiration biopsy. The data in this figure are expressed as the mean values for 4 mice at each time point. Each bar represents standard deviation. %ID/g; percent injected dose per gram.

Table 1. Biodistribution of Tl-201 in human Ewing's sarcoma bearing mice

Organ	Time of sacrifice (min)	Biodistribution of Tl-201 (% injected dose/g, mean±S. D. of 5-7 mice)					
		Control	Low dose treatment group <sup>a)</sup>		High dose treatment group <sup>b)</sup>		
			Day 1 <sup>c)</sup>	Day 3 <sup>c)</sup>	Day 1 <sup>c)</sup>	Day 3 <sup>c)</sup>	Day 12 <sup>c)</sup>
Blood	10	0.61±0.08	0.63±0.17	0.50±0.03	0.49±0.09	0.37±0.05	0.52±0.12
	30	0.25±0.05	0.32±0.04	0.39±0.07	0.29±0.02	0.27±0.06	0.36±0.05
Tumor	10	0.75±0.17	1.00±0.20	0.85±0.12	1.04±0.54	1.02±0.28	0.68±0.20
	30	1.15±0.35	0.96±0.11	1.12±0.34	1.11±0.21	1.31±0.56	0.70±0.13*
Muscle	10	3.38±1.28	3.70±0.61	3.28±0.59	4.60±1.73	3.99±1.07	3.65±0.50
	30	3.48±1.01	4.61±1.35	5.51±1.95	3.91±0.97	4.07±1.58	3.92±1.22
Bone	10	2.41±0.59	3.32±1.05	3.13±0.55	2.91±0.50	2.27±0.19	2.79±0.34
	30	2.42±0.52	3.71±0.25	4.30±1.31	3.30±0.72	2.55±0.59	2.87±0.44
Liver	10	4.69±0.78	5.87±0.41	5.01±0.67	5.31±0.87	4.47±0.64	6.04±1.08
	30	6.10±1.02	5.46±2.20	6.66±0.41	6.24±0.56	4.49±1.09	8.92±1.43
Spleen	10	7.69±1.89	8.13±0.64	6.46±1.05	5.86±0.72	6.23±1.01	5.02±1.77
	30	5.24±0.83	5.66±0.75	7.43±0.85	5.89±0.53	5.53±1.24	5.16±0.90
Kidney	10	42.52±7.52	54.13±9.23	49.73±4.63	41.93±2.98	34.03±4.89	54.02±5.27
	30	48.84±5.26	47.42±4.61	57.12±13.4	51.32±8.64	33.51±5.49	61.31±4.22
Lung	10	12.94±0.71	9.73±1.78	10.13±0.83	10.41±0.65	9.43±1.36	8.60±2.82
	30	5.50±1.10	6.37±0.55	8.06±2.08	6.43±0.88	5.42±0.86	4.20±0.52
Heart	10	28.83±2.03	27.21±3.11	27.93±2.34	24.52±1.74	20.33±0.97	27.33±3.77
	30	13.51±1.61	15.13±1.38	21.21±3.60	14.61±2.23	12.71±2.20	12.72±0.86

- a) 1 mg/kg of cis-diamminedichloroplatinum [II] was injected.  
 b) 5 mg/kg of cis-diamminedichloroplatinum [II] was injected.  
 c) cis-diamminedichloroplatinum [II] was injected 1, 3, and 12 days before Tl-201 injection.  
 d) \*, p<0.05 versus control by unpaired t test.

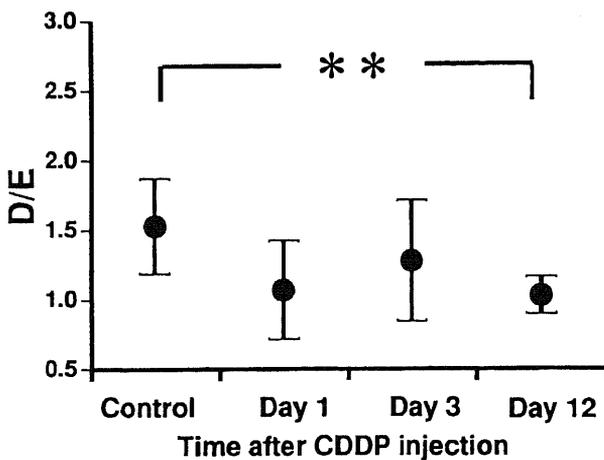


Fig. 2. The change of the D/E over time after chemotherapy. D/E, ratio of %ID/g tumor at 30 min to 10 min after Tl-201 injection; CDDP, cis-diamminedichloroplatinum [II]; \*\*, p<0.001 by unpaired t test.

平均腫瘍重量の有意な変化は認められなかった。

#### 4. 腫瘍および心筋における<sup>201</sup>Tlの細胞内分布

細胞分画法により求めた腫瘍および心筋細胞内放射能は図3に示すとおりである。上清分画で放射能は最大でついで核分画に多かった。対照群と治療群には明らかな差を認められず、治療群の間においても経時的な差は無かった。

#### II. 骨・軟部悪性腫瘍における臨床的検討

##### 1. <sup>201</sup>Tl 腫瘍集積の定性的評価

化学療法前の<sup>201</sup>Tlシンチグラフィでは19例中17例(21病変中

19病変)が全身像で腫瘍は陽性描画された。同時にSPECTが施行された10例では全例で陽性であった。全身像で陰性の2例はSPECTでは陽性であり、その内訳は1例が<sup>201</sup>Tl集積スコア4であり、もう1例は<sup>201</sup>Tl集積スコア1であった。

組織学的効果判定基準(案)<sup>7)</sup>にのっとった化学療法の効果はグレード3群が6例6病変、グレード2群が7例9病変、グレード1群が1例1病変、グレード0群が5例5病変であった。化学療法前と最終化学療法後での平面像における<sup>201</sup>Tl集積スコアの変化すなわち改善度を図4に示す。グレード3群では2.00±0.89、グレード2群では1.33±0.47、グレード1およびグレード0群では0.17±0.69であった。化学療法前後での<sup>201</sup>Tl集積スコアの改善度の平均はグレード3群とグレード1およびグレード0群の間さらにグレード2群とグレード1およびグレード0群の間に有意な差を認めた(p<0.05)。化学療法前後での<sup>201</sup>Tl集積スコアの改善度が1以上をシンチグラフィによる判定で有効とした場合、治療有効群(グレード2およびグレード3)と無効群(グレード0およびグレード1)検出における<sup>201</sup>Tlシンチグラフィ全身像での感度は100%、特異度は66.7%、正診率は90.5%であった。本判定法とX-CTあるいはMRI等による腫瘍縮小との一致率は79.0%で、血管造影での腫瘍濃染の減少との一致率は94.7%であった。化学療法有効群のなかで化学療法3コース後に<sup>201</sup>Tlシンチグラフィを行なった症例はグレード3群が3例、グレード2群が3例であった。この時点での<sup>201</sup>Tl集積スコアの改善度の平均は化学療法終了時のものと有意な差は認められなかった(図5)。また治療前と3コース終了時、および治療前と化学療法終了時での集積スコアの間には化学療法有効群では有意な差を認めた。

SPECTが施行された10例の内訳はグレード3群5例、グレード2群4例、グレード0群1例である。SPECTによる化

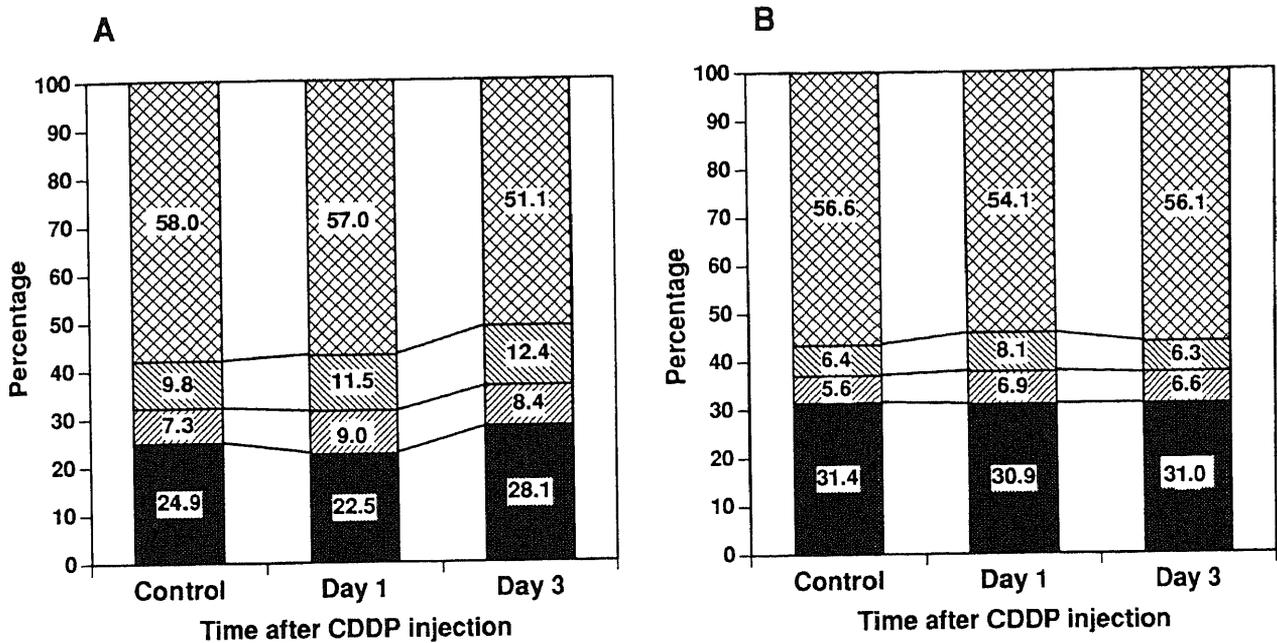


Fig. 3. Subcellular distribution of Tl-201 radioactivity in the tumors (A) and the heart (B) of tumor-bearing mice. Values were expressed as a percentage of the total radioactivity for all the fractions. Mean values for 2 mice. ■, Nuclear fraction; ▨, Mitochondrial fraction; ▩, Microsomal fraction; ▤, Supernatant fraction.

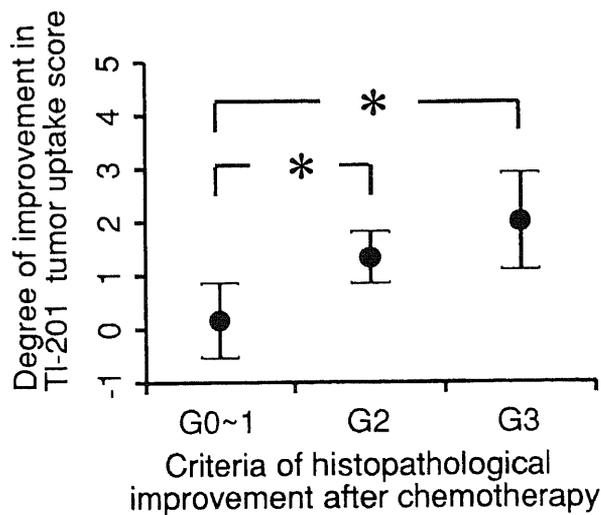


Fig. 4. The improvement in the Tl-201 tumor uptake score after chemotherapy compared with that at initial study. The improvement in the Tl-201 tumor uptake score was significantly better in the grade 3 or 2 group than in the grade 0 to 1 group. Tl-201 tumor uptake scores were defined as follows, 0=background activity (equal to bone or muscle), 1=slight increase, 2=definite activity, but less than heart, 3=definite activity equal to heart, 4=definite activity in tumor greater than heart. Histopathological response after chemotherapy was determined by the proportion of viable tumor cells in post-chemotherapy surgical specimen, and was graded on a scale of 0-3, with 0=viable tumor cells were observed 50-100% in the specimen, 1=viable tumor cells were observed 10-50% in the specimen, 2=viable tumor cells were observed less than 10% in the specimen, 3=no viable tumor cells were observed in the specimen. \*,  $p < 0.05$  by Wilcoxon rank sum test.

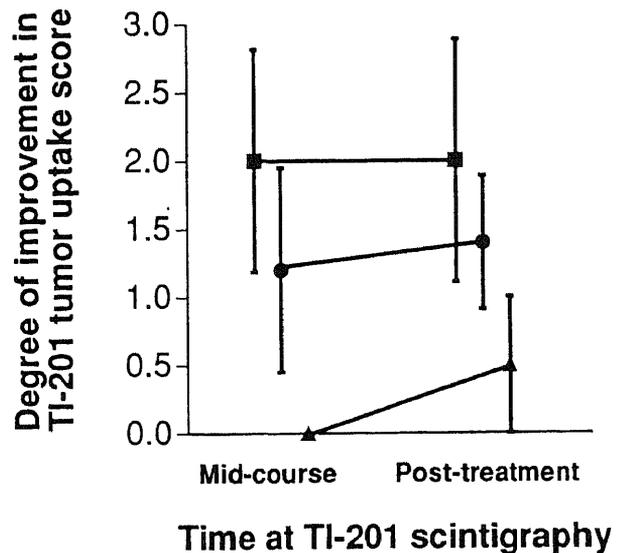


Fig. 5. Improvement in score compared with the initial Tl-201 scintigraphy on the planar images obtained in the mid-course of chemotherapy and after the final chemotherapy (typically 5 courses and 1 or 2 courses for poor responders). ■, 3 patients whose surgical specimens histologically showed grade 3 response to chemotherapy; ●, 5 patients whose surgical specimens showed grade 2 response; ▲, 2 patients whose surgical specimens showed grade 0 or 1 response. Each value represents the mean ± S.D.. There were no significant differences between 3 groups.

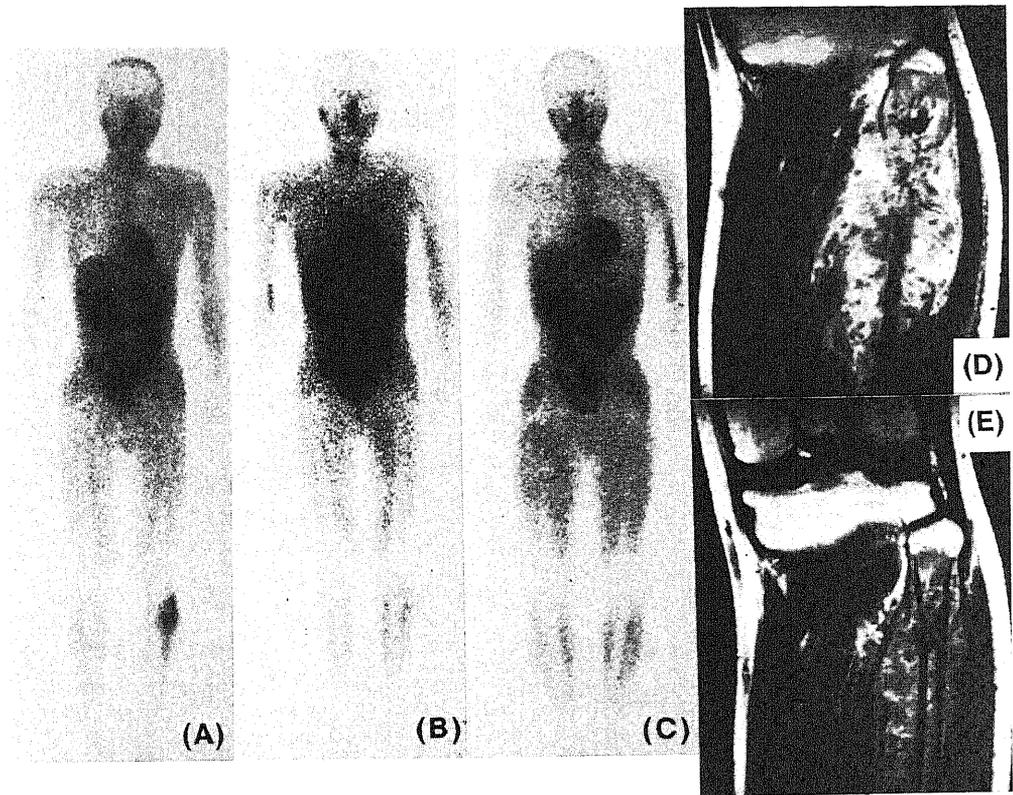


Fig.6. A case of 17-yr-old male with osteosarcoma in the left fibula. Before chemotherapy, Tl-201 scintigraphy (A) demonstrated an area of intense uptake to the tumor (score3) which is depicted well on MRI (T1 weighted image) (D). On the 2nd Tl-201 scintigraphy (B) performed after the 3rd course of the therapy, the tumor Tl-201 uptake became inappreciable (score0), indicating the favourable tumor response for the therapy. On the 3rd Tl-201 scintigraphy (C) after the final course of the therapy, the tumor Tl-201 uptake completely disappeared (score0). MRI (E) also showed the marked decrease in tumor size.

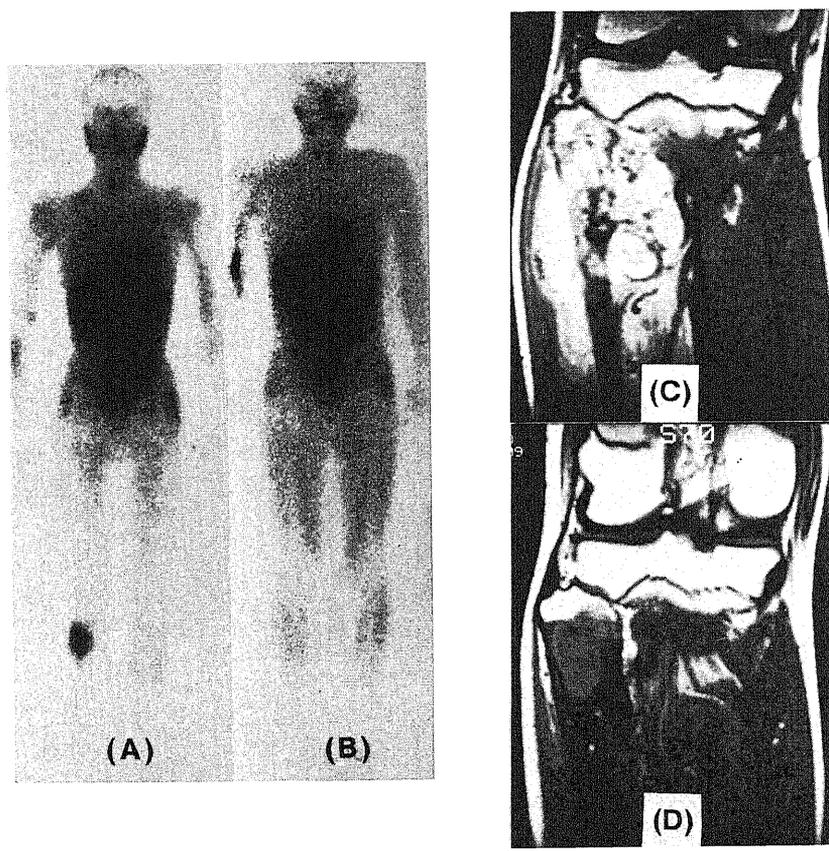


Fig. 7.

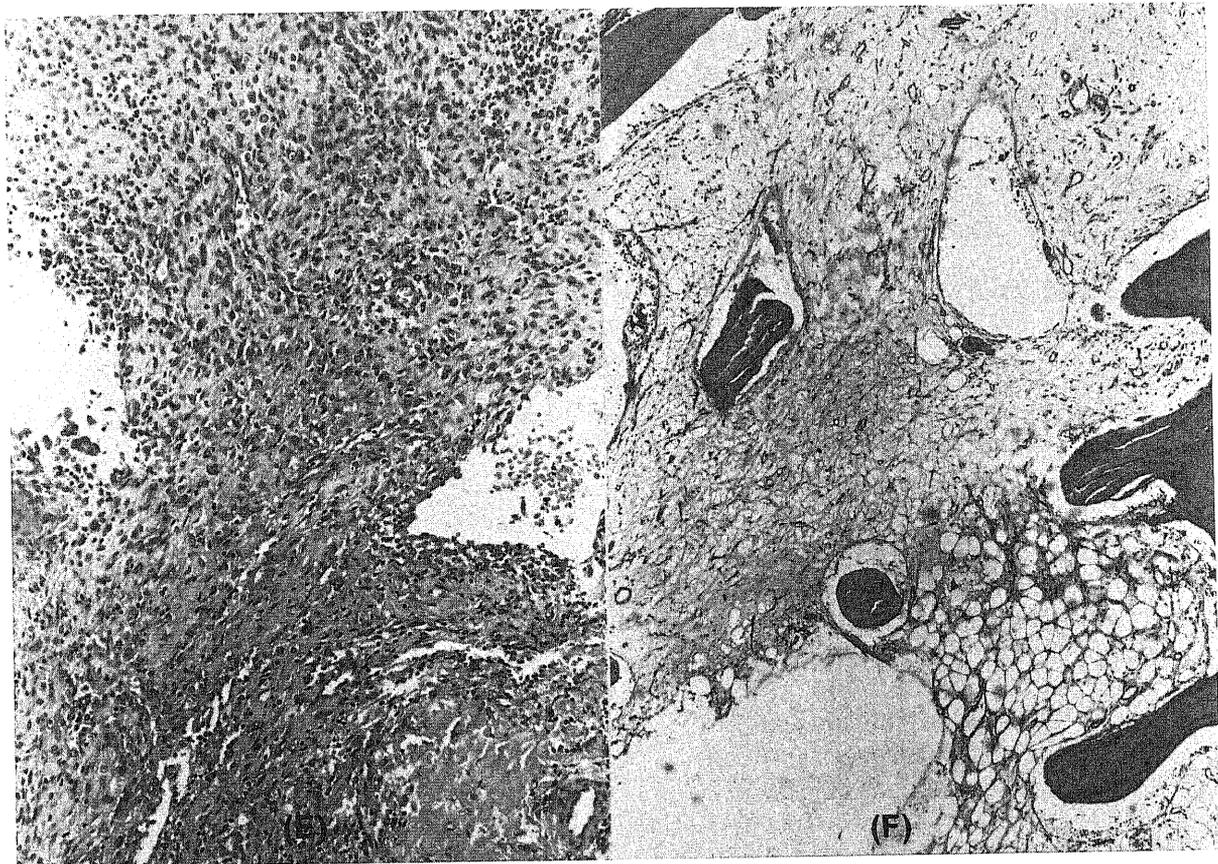


Fig. 7. A case of 15-yr-old male with osteosarcoma in the right fibula. Tl-201 scintigraphy before the chemotherapy (A) demonstrated prominent tumor uptake (score 3). MRI (T1 weighted image) (C) depicted the large tumor mass extending over the surrounding soft tissue. After the therapy, the tumor Tl-201 uptake became imperceptible (score 0) (B). This finding was compatible with MRI (D) which demonstrated remarkable shrinkage of the tumor. Pathological examination revealed that the large part of the tumor (E) became necrotic (F) (HE stain,  $\times 100$ ).

学療法前後での  $^{201}\text{Tl}$  集積スコアの改善度はグレード 3 群では  $3.00 \pm 1.55$ , グレード 2 群では  $1.00 \pm 1.13$  で, グレード 3 群とグレード 2 群の間に有意な差はみられなかった. グレード 0 群の 1 例では -2 と増悪しており, 以後の経過観察にて腫瘍の局所再発が確認された. SPECT において  $^{201}\text{Tl}$  集積スコアの改善度が 1 以上をシンチグラフィによる判定で有効とした場合, 治療有効群と無効群検出における感度は 66.7%, 特異度は 100%, 正診率は 70% であった. X-CT および MRI での腫瘍縮小との一致率は 80% で, 血管造影での腫瘍濃染の減少との一致率は 70% であった.

### 2. $^{201}\text{Tl}$ 腫瘍集積の半定量的評価

SPECT での腫瘍最大断面像にて腫瘍に設定した関心領域の D/E 値はグレード 3 群においては治療前で  $0.77 \pm 0.08$ , 治療後では  $0.70 \pm 0.21$  であり, グレード 2 群では各々  $0.79 \pm 0.07$ ,  $0.62 \pm 0.13$  と各群にて有意な差を認めなかった.

### 3. 症例呈示

症例 1 (図 6): 17 歳男性. 左腓骨骨肉腫症例. 治療前の  $^{201}\text{Tl}$  シンチグラフィでは全身像・SPECT とともに腫瘍への強い集積を認め, 全身像での集積スコアは 3 であった. 化学療法 3 コース終了時の  $^{201}\text{Tl}$  シンチグラフィでは腫瘍集積は消失し全身像で集積スコア 0 と顕著な改善を認め, 明らかな治療効果ありと予測された. 本症例では化学療法 5 コース終了後の  $^{201}\text{Tl}$  シンチグラフィでも腫瘍の集積は完全に消失しており化学療法有

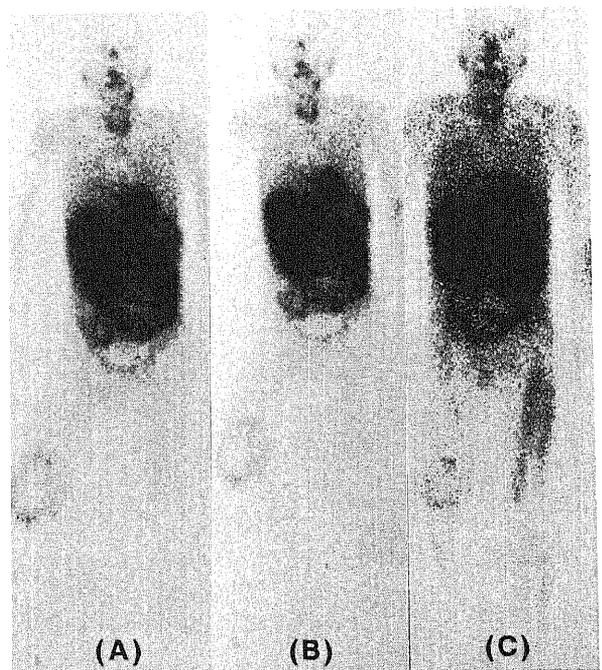


Fig. 8. ...

効例と判定された。X-CT および MRI で腫瘍の著明な縮小を認め、血管造影では腫瘍濃染はほぼ消失していた。摘出標本での病理学的検討では生きた腫瘍細胞は認められず、化学療法の効果はグレード3と判定された。したがって、化学療法終了時点での $^{201}\text{Tl}$  および形態学的診断法の有効性判定と最終的に病理結果が一致した症例であった。

症例2 (図7): 15歳男性。右腓骨骨肉腫症例。治療前の

$^{201}\text{Tl}$  シンチグラフィ全身像では腫瘍への高度の $^{201}\text{Tl}$  集積を認め(スコア3)、化学療法終了時にはこの異常集積は消失した(スコア0)。X-CT や MRI では右腓骨よりその周囲軟部組織に広がった腫瘍は著明に縮小し、血管造影での腫瘍濃染もほぼ消失した。摘出標本での病理学的検討では生きた腫瘍細胞は認められず、化学療法の効果はグレード3と判定された。

症例3 (図8): 57歳男性。右大腿軟骨肉腫症例。治療前の

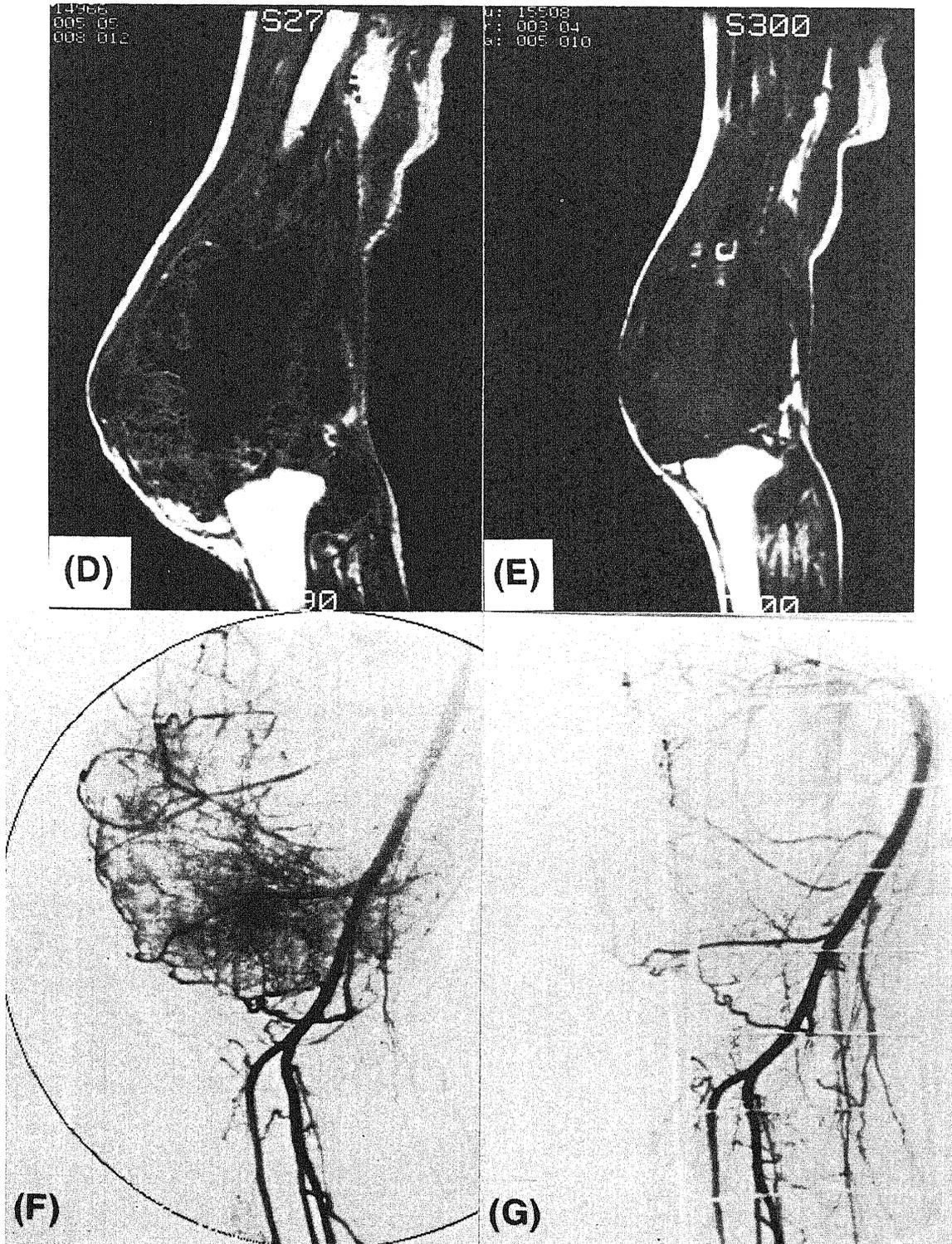


Fig. 8.

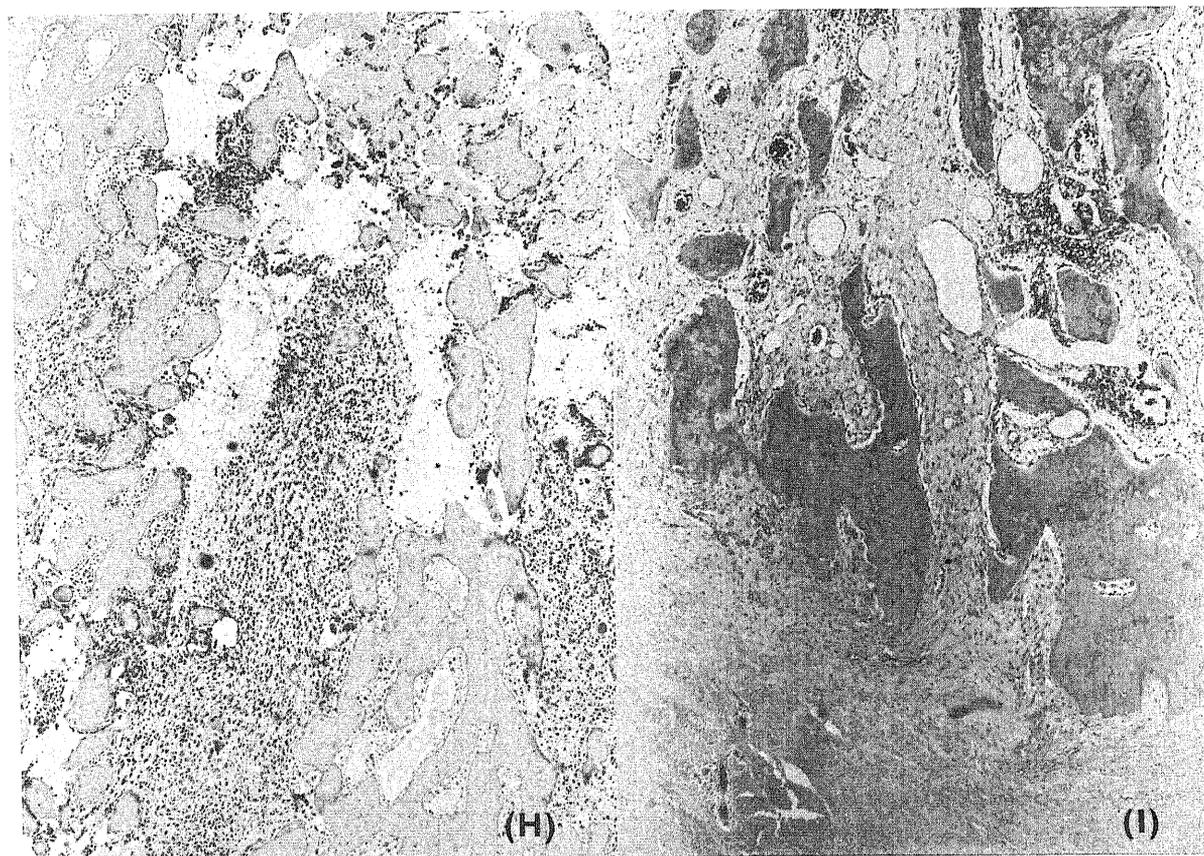


Fig. 8. A case of 57-yr-old male with chondrosarcoma in the right femur. Tl-201 scintigraphy before the therapy (A) showed the uptake in the marginal portion of the tumor. After the first chemotherapy, the uptake was persistent as before (B), indicating the tumor resistance against the therapy. Tumor uptake didn't disappear after final chemotherapy (C). Remarkable tumor shrinkage was observed on MRI (D and E). The digital angiogram demonstrated the decrease in the tumor size stain (F and G). Biopsy was performed prior to chemotherapy. Islands of cartilage containing anaplastic cells are observed in the biopsy specimen (H). The pathological examination of the surgical specimen (I) revealed the nest of the viable tumor cells, which was in consistent with the Tl-201 finding. (HE stain,  $\times 40$ ) D and F, pre-treatment study; E and G, post-treatment study.

$^{201}\text{Tl}$  シンチグラフィ全身像では腫瘍辺縁に異常集積を認め(集積スコア 2), 化学療法 1 コース終了後も  $^{201}\text{Tl}$  の腫瘍への集積スコアは不変であり, 化学療法に対する反応不良と推定された。化学療法 5 コース終了時での  $^{201}\text{Tl}$  シンチグラフィでも異常集積が腫瘍に持続し(集積スコア 2), 効果不十分例と判定された。一方, X-CT および MRI では 5 コース終了後, 腫瘍の縮小を認め, 血管造影での腫瘍濃染像は減少した。摘出標本による化学療法の効果はグレード 0 と判定された。したがって  $^{201}\text{Tl}$  シンチグラフィによる効果判定法が形態学的な画像診断法に基づく判定よりも病理学的な変化を正しく反映した症例であった。

#### 考 察

骨軟部病変の検出に広く用いられている放射性医薬品は骨スキャン用剤のテクネウム標識リン酸化合物である。この薬剤の集積はカルシウム代謝を反映しており, 集積がみられても非特異的である。骨肉腫には骨スキャン用剤が強く集積するが, 化学療法が奏効してくる場合には腫瘍の縮小とともに石灰化が進み, これにより骨スキャン用剤の強い集積を継続して認めることが多い<sup>9)10)</sup>。このように集積が増加した場合にそれが病変の進行を示すのか, それとも逆に治療効果のために生じたかの病

勢判断が困難な場合がある。

一方  $^{201}\text{Tl}$  はカリウム (K) の類似物質で血流にのった  $^{201}\text{Tl}$  の 80 から 90% が初回循環で細胞へ移行するため抽出率は極めて高い。そのため静注後早期の  $^{201}\text{Tl}$  分布は主に, 血流を反映する。また  $^{201}\text{Tl}$  の細胞内取り込み機序は, 細胞膜上の ATP アーゼ依存性の  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ポンプを介した能動輸送である。また細胞増殖能と ATP アーゼ活性とは密接な相関があるとされる<sup>11)</sup>。したがって,  $^{201}\text{Tl}$  の腫瘍への集積性は, 腫瘍血流と骨・軟部悪性腫瘍組織の生物学的活性あるいは増殖能により決定される。この機序に基づけば,  $^{201}\text{Tl}$  の高い集積を生体内で示す腫瘍は, 逆に血流と増殖の盛んな生細胞に富むことが示唆される。さらに集積した  $^{201}\text{Tl}$  の挙動を解析することで腫瘍の活動性が評価できると考えられている。事実,  $^{201}\text{Tl}$  は血流の豊富な生細胞に取り込まれ, ほぼ正確に腫瘍の広がりを表現することが臨床的に経験される。それ故に  $^{201}\text{Tl}$  は核医学検査の中では悪性腫瘍の検出にとって有用な放射性医薬品であり, 甲状腺腫瘍や肺腫瘍の診断に頻用されている<sup>12)13)</sup>。しかしながら骨軟部腫瘍への応用の報告は極めて限られており<sup>14)16)</sup>, 治療効果の判定に SPECT を用いたものや治療効果の予測まで言及したものについてはみうけられない。

近年、骨・軟部悪性腫瘍への化学療法の進歩により患肢温存が可能となり生存率も向上している。しかしながら、同一の腫瘍組織であっても同一薬剤に対する薬剤感受性は症例により大きく異なる。使用薬剤の有効性を早期に、しかも簡便かつ非侵襲的に評価することは重要である。核医学をはじめ X-CT や MRI などの各種画像診断法は急速に進歩し、骨・軟部腫瘍の存在診断および良悪性の鑑別診断に関しては概ね良好な成績が得られている。画像診断により、腫瘍細胞の生存性の評価あるいは治療効果の判定、さらに加えて治療開始早期の段階で治療効果が予測できれば至適治療法の選択に大いに貢献することができる。化学療法の薬効が正確に推定できれば、有効性が予想される症例では、より積極的な投与により腫瘍の完全消失を目指すことが可能となる。また効果が不十分であることが予想されるならば、過剰な使用による副作用の発現を未然に予防できるはずである。本研究では治療効果の正確な判定法と薬効の予測法の確立を目的として腫瘍親和性の高い放射性アイソトープである  $^{201}\text{Tl}$  を用いて、骨・軟部悪性腫瘍を含め種々の悪性腫瘍の治療にひろく使用される CDDP による治療効果と  $^{201}\text{Tl}$  の集積性の相関を検討した。

ヒト骨・軟部悪性腫瘍移植ヌードマウスに  $^{201}\text{Tl}$  を投与後経時的に血液および腫瘍を採取し放射能を測定した結果、血中の放射能は投与後10分までに速やかに減少し、これとは反対に腫瘍の放射能は投与後10分間で急激に上昇を認めた。以上より、今回、実験に用いた動物モデルでも投与後早期の腫瘍への  $^{201}\text{Tl}$  取り込みが、極めて速やかでありかつ血流の関与が確認できた。本研究において臨床例では  $^{201}\text{Tl}$  投与15分後の早期像と3時間後の晚期像を評価したが、ヌードマウスモデルでは10分後と30分後に解剖し生体内分布を解析した。まず、ヒトとマウスの循環時間の相違を考慮して予備的に実験を行ない、 $^{201}\text{Tl}$  を投与したマウスの心筋放射能が30分で約1/2に減少することが確認された。 $^{201}\text{Tl}$  シンチグラフィは心筋血流の評価法としての臨床応用が最も進んでおり人体での動態解析も詳細である。運動負荷後の健康心筋では約4時間で心筋に集積した  $^{201}\text{Tl}$  が洗い出しによって1/2に減少することが知られている<sup>17)</sup>。そこでマウス体内分布の検討は  $^{201}\text{Tl}$  投与10分後と30分後に行なうよう計画した。本研究の各群のマウス体内分布実験では、予備的な検討と同様に30分後で投与10分後の心筋放射能が半減していたことより、時間間隔の設定は妥当と考えられた。

ヒト骨・軟部悪性腫瘍移植ヌードマウスに治療至適量の CDDP<sup>10-20)</sup> 投与後の経過観察では、7日目までは腫瘍重量および組織学的変化は明らかではなく、投与12日後でようやく組織学的に軽度の壊死巣の出現傾向が認められるのみで、腫瘍重量の減少は依然認められなかった。すなわち、本研究の目的の1つである化学療法の早い時点での効果を予測するのに適切な実験系を構築できたと考えられた。

$^{201}\text{Tl}$  投与10分後の腫瘍への取り込みは、CDDP 投与後1日から12日までの間は未治療群に比べ有意な変化はなく、細胞分画法による心臓および腫瘍での放射能の分布にも有意な差は認められなかった。したがって、この実験モデルにおいて CDDP 投与12日までの範囲では有意の血流減少が生じないと推論された。しかしながら、 $^{201}\text{Tl}$  投与30分後では、CDDP 投与12日後の腫瘍放射能の有意な低下を認めた。これは、CDDP により腫瘍細胞の  $^{201}\text{Tl}$  取り込み・保持活性が障害されたことを示しており、この生物学的活性の低下は腫瘍の縮小等の可視的形態変化

に先行することが判明した。したがって、以上の結果から、腫瘍のサイズ縮小や造影効果の減少を治療効果の判定の指標とするよりも早い時期に、 $^{201}\text{Tl}$  シンチグラフィにより薬剤の抗腫瘍効果が検出可能であると判明した。

臨床例における  $^{201}\text{Tl}$  シンチグラフィの検討では、化学療法前後での全身像における腫瘍集積スコアの改善度が化学療法有効群と無効群の間に有意な差を認め、 $^{201}\text{Tl}$  シンチグラフィが化学療法の効果判定に有用であることが示された。 $^{201}\text{Tl}$  シンチグラフィは、腫瘍が深部に存在したり小さい場合には平面像での腫瘍検出率は低く、SPECT を併用することによって検出率は明かに向上する。また、 $^{201}\text{Tl}$  SPECT による化学療法の効果判定と病理標本による効果判定を比較した場合、特異度は100%を示した。したがって、SPECT 像で異常集積が認められなければ、腫瘍組織内に活動性の病巣は残存していないと高い確率で診断できる。

また、化学療法中に  $^{201}\text{Tl}$  シンチグラフィが複数回施行できた症例では、化学療法有効例では化学療法施行中早々に  $^{201}\text{Tl}$  の腫瘍集積性が減少し、無効例では化学療法前の  $^{201}\text{Tl}$  シンチグラフィと同等の強い集積が持続した。また、化学療法中と化学療法終了時の  $^{201}\text{Tl}$  集積スコアとの間に有意差が認められなかった。動物モデルより  $^{201}\text{Tl}$  シンチグラフィによる化学療法の効果予測が可能と結論されたが、実際の臨床例においても  $^{201}\text{Tl}$  シンチグラフィによる判定法の妥当性が証明された。 $^{201}\text{Tl}$  シンチグラフィ平面像による腫瘍集積スコア改善の有無と X-CT や MRI での腫瘍縮小の有無との一致率は79.0%であった。不一致の4例中3例で  $^{201}\text{Tl}$  シンチグラフィは組織学的変化と合致しており、より正確に治療効果を反映しているものと考えられた。

$^{201}\text{Tl}$  シンチグラフィによる診断は腫瘍組織の生物学的活性を反映するため、X-CT や MRI とは異なる情報を提供すると考えられ、形態学的な画像診断法に本法を併用することにより、悪性腫瘍の化学療法に対する反応性をより正確に評価できるため診断精度の向上に貢献できると結論された。

## 結 論

担癌ヌードマウスモデルを用い、化学療法前後の  $^{201}\text{Tl}$  の経時的体内動態と組織学的変化を比較検討するとともに、臨床的に  $^{201}\text{Tl}$  シンチグラフィによる判定法を他の画像診断法と比較検討し以下の結果を得た。

1. 担癌マウスにおいて投与後10分で  $^{201}\text{Tl}$  の血中放射能は極めて速やかに減少し、 $^{201}\text{Tl}$  は血流に依存し速やかに腫瘍組織に取り込まれた。

2. 担癌マウスでは化学療法により対照群との間に未だ腫瘍体積の変化を認められない12日目において、すでに  $^{201}\text{Tl}$  の腫瘍集積性は有意に低下した ( $p < 0.05$ )。組織学的な腫瘍壊死のごく早期の段階より  $^{201}\text{Tl}$  の細胞への取り込み機序の変化が生ずるためと推測した。

3. 化学療法がなされた骨・軟部悪性腫瘍患者19例での腫瘍への  $^{201}\text{Tl}$  集積度を5段階にスコア化し、化学療法前後で比較した。化学療法の効果が術後摘出標本にて著効と判定された群における  $^{201}\text{Tl}$  集積スコアの改善度は  $2.00 \pm 0.89$ 、かなり効果ありと判定された群では  $1.33 \pm 0.47$  であり、無効群における改善度  $0.17 \pm 0.69$  に比べて有意に高く、本法により化学療法の正確な効果判定が可能であると判明した。なお化学療法前と比較し

<sup>201</sup>Tl シンチグラフィ上集積スコアの1以上の改善を有効とした場合、同時期に行なわれた X-CT や MRI での腫瘍縮小の有無と比較したところ両者の一致率は79.0%であった。不一致4例中3例では組織学的に判定された化学療法の効果と <sup>201</sup>Tl シンチグラフィの集積スコア改善が一致していた。

4. 化学療法中にも <sup>201</sup>Tl シンチグラフィが施行できた10症例においては、<sup>201</sup>Tl 集積スコアの改善度は最終化学療法後での改善度とほぼ一致した。このことから、本法による治療効果の早期予測も可能であることが判明した。

以上、形態学的な画像診断法と異なり、腫瘍の生物学的活性を反映する <sup>201</sup>Tl シンチグラフィにより細胞レベルでの腫瘍の生存性が評価可能となり、判定法の精度向上に貢献できることが明らかとなった。

#### 謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導ならびに御校閲を賜りました恩師久田欣一教授に深甚なる謝意を表します。骨肉腫継代株および手術材料を提供して頂いた金沢大学整形外科講座富田勝郎教授、実験の場を提供して頂いた金沢大学動物実験施設永坂鉄夫教授、金沢大学アイソトープ総合センター森 厚文教授に深謝致します。本研究を直接御指導、御教授頂きました金沢大学医学部核医学講座横山邦彦先生、実験に際し多大なる御助力を頂いた秀毛範至先生、網谷清剛先生、孫 保福先生に衷心より謝意を表します。また、本研究遂行に当たり終始貴重な御助言を頂きました金沢大学医学部核医学講座利波紀久助教授はじめ教職員各位に心より御礼申し上げます。

塩化タリウム-201 (<sup>201</sup>Tl) を提供くださいました日本メジフィジックス株式会社にお礼申し上げます。

本研究の一部は、平成3年度および平成4年度厚生省がん研究助成金(久田班 3-35)ならびに平成5年度厚生省がん研究助成金(小西班 5-31) によったことを付記します。

#### 文 献

- 1) Jaffe, N.: Recent advances in the chemotherapy of metastatic osteogenic sarcoma. *Cancer*, **30**, 1627-1631 (1972).
- 2) Rosen, G., Caparros, B., Huvos, A. G., Kosloff, C., Nierenberg, A., Cacavio, A., Marcove, R. C., Lane, J. M., Mehta, B. & Urban, C.: Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: Selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy. *Cancer*, **49**, 1221-1230 (1982).
- 3) Rosen, G., Caparros, B., Nierenberg, A., Marcove, R. C., Huvos, A. G., Kosloff, C., Lane, J. & Murphy, M. L.: Ewing's sarcoma: Ten-year experience with adjuvant chemotherapy. *Cancer*, **47**, 2204-2213 (1981).
- 4) 富田勝郎, 坪田 聡, 土屋弘行: Ewing 肉腫, 悪性線維性組織球腫, 悪性リンパ腫の化学療法. *癌と化学療法*, **20**, 1915-1922 (1993).
- 5) 高木泰孝: 受精鶏卵を用いたヒト骨軟部悪性腫瘍の骨転移に対する抗がん剤感受性試験. *十全医会誌*, **102**, 391-403 (1993).
- 6) Geran, R. I., Greenberg, N. H., MacDonald, M. M., Schumacher, A. M. & Abbott, B. J.: Protocols for screening chemical agents and natural products against animal tumors and other biological systems. *Cancer Chemother. Reports*, **3**, 1-103 (1972).
- 7) 日本整形外科学会骨・軟部腫瘍委員会編: 整形外科・病理悪性骨腫瘍取扱い規約, 第2版, 27-54 頁, 金原出版, 東京, 1990.
- 8) 日本癌治療学会: 固形がん化学療法直接効果判定基準. *日癌治*, **21**, 931-941 (1986).
- 9) Chew, F. S. & Hudson, T. M.: Radionuclide bone scanning of osteosarcoma: Falsely extended uptake patterns. *Am. J. Radiology*, **139**, 49-54 (1982).
- 10) Smith, J., Heelan, R., Huvos, A. G., Caparros, B., Rosen, G., Urmacher, C. & Caravelli, J. F.: Radiographic changes in primary osteogenic sarcoma following intensive chemotherapy. *Radiology*, **143**, 355-360 (1982).
- 11) Elligsen, J., Thompson, J. E., Frey, H. E. & Kruuv, J.: Correlation of (Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>)-ATPase activity with growth of normal and transformed cells. *Exp. Cell Res.*, **87**, 233-240 (1974).
- 12) Tonami, N. & Hisada, K.: Clinical experience of tumor imaging with <sup>201</sup>Tl-chloride. *Clin. Nucl. Med.*, **3**, 75-81 (1977).
- 13) Mueller, S. P., Piotrowski, B., Guth-Tougelides, B. & Reiners, C.: Tc-99m MIBI and Tl-201 uptake in thyroid carcinoma. *J. Nucl. Med.*, **29**, 854 (1988).
- 14) Ramanna, L., Waxman, A., Binney, G., Waxman, S., Mirra, J. & Rosen, G.: Thallium-201 scintigraphy in bone sarcoma: Comparison with gallium-67 and technetium-MDP in the evaluation of chemotherapeutic response. *J. Nucl. Med.*, **31**, 567-572 (1990).
- 15) Caner, B., Kitapçlı, M., Unlü, M., Erben, G., Çalikoğlu, T., Gögüs, T. & Bekdik, C.: Technetium-99m-MIBI uptake in benign and malignant bone lesions: A comparative study with technetium-99m-MDP. *J. Nucl. Med.*, **33**, 319-324 (1992).
- 16) Ramanna, L., Waxman, A. D., Waxman, G., Binney, M. B., Brachman, D. E., Tanasescu, D. E. & Rosen, G.: Tl-201 (Tl) Scintigraphy in bone and soft tissue sarcoma: Evaluation of tumor mass and viability. *J. Nucl. Med.*, **29**, 854 (1988).
- 17) Wackers, F. J.: Myocardial perfusion imaging, p291-354. *In* A. Gottchak, P. B. Hoffer & E. J. Potchen (eds.), *Diagnostic Nuclear Medicine*, 2nd ed., Williams & Wilkins Co., Baltimore 1988.
- 18) 柳沢宗利, 町田豊平, 三木 誠, 谷野 誠, 赤坂雄一郎, 東雄一郎, 近藤直弥: スードマウス可移植性ヒト睾丸腫瘍株に対する Cis-platinum の効果. *癌と化学療法*, **10**, 1299-1307 (1983).
- 19) 岡田謙一郎, 吉田 修: スードマウスを用いた非ホルモン性抗癌剤による前立腺化学療法に関する研究. *泌尿器科紀要*, **25**, 993-1007 (1979).
- 20) 由井康雄: ヒト泌尿器系悪性腫瘍の異種移植に関する研究, 第一報, スードマウスへの移植実験およびスードマウス可移植性ヒト前立腺癌に対する治療実験. *日泌尿会誌*, **70**, 28-45 (1979).

