The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	201TIシンチグラフィによる温熱療法の治療効果判定についての基礎的検討
Author(s)	西山, 佳宏; 高島, 均; 川崎, 幸子 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1994, 54(7), p. 650-660
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18179
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

^{201}Tl シンチグラフィによる温熱療法の治療効果判定についての基礎的検討

西山　佳宏[1)]　高島　均[1)]　川崎　幸子[1)]
大川　元臣[1)]　田邉　正忠[1)]　小林　省二[2)]

1）香川医科大学放射線医学教室　2）同第一病理学教室

Experimental Investigation of ^{201}TlCl-Scintigraphy in Evaluating Therapeutic Effect of Hyperthermia

Yoshihiro Nishiyama[1)], Hitoshi Takashima[1)], Yukiko Kawasaki[1)], Motoomi Ohkawa[1)], Masatada Tanabe[1)] and Shoji Kobayashi[2)]

We investigated the usefulness of 201Tl-scintigraphy in the evaluation of therapeutic effect of hyperthermia. Satoh's experimental lung cancer tumors implanted in the right thighs of donryu rats were treated with hyperthermia using water bath. Tumors were heated at 44℃ or 46 ℃ for 15min.

^{201}Tl-scintigraphy was obtained before,immediately after and 24hrs after treatment. Counts ratio of the tumor to the normal muscle (T/N ratio) was measured by gamma camera. We examined blood flow of the tumor, and relative tumor growth rate, and performed autoradiogram and histopathological examination of the tumor after ^{201}Tl-scintigraphy.

Immediately after hyperthermia, T/N ratio and blood flow of the tumor significantly decreased ($p<0.05$). Autoradiogram showed that the accumulation of ^{201}TlCl in the tumor decreased diffusely. Histpathological finding showed congestion, thrombosis, and swelling of endothelial cells. These results suggest that the decrease in T/N ratio may be caused by the vascular damage due to hyperthermia.

The T/N ratio recovered 24hrs after hyperthermia but was still lower than that for the control. Autoradiogram showed that ^{201}TlCl greatly accumulated in the viable tumor tissue but was hardly seen in the necrotic tumor tissue. These results suggest that the decrease in T/N ratio may be caused by increase of necrotic areas. The T/N ratio 24hrs after hyperthermia correlated ($r=0.83$) with relative tumor growth rate on 7th day after hyperthermia and, therefore, can be used as an indicator of relative tumor growth rate. ^{201} Tl-scintigraphy can be useful for prediction of therapeutic effect of hyperthermia.

Research Code No. *: 749*

Key words *: ^{201}Tl-scintigraphy, Hyperthermia*

Received Oct. 25, 1993; revision accepted Dec. 21, 1993

1) Department of Radiology, Kagawa Medical School / 2) Department of Pathology, Kagawa Medical School

はじめに

^{201}Tl シンチグラフィはその腫瘍親和性から，種々の腫瘍の検出に使用され，その有用性が報告されている[1)-5)]．また，^{201}TlCl の腫瘍への摂取の程度と腫瘍の組織学的悪性度の関係や，腫瘍の局所再発と放射線壊死との鑑別などの報告は散見されるが[6),7)]，治療効果との関係について論じた報告は少ない[8)]．

温熱療法の有用性は癌治療において確立したも

のになっているが，これまでの固形癌に対する効果判定基準では不十分であり，新しい基準が必要であるとする報告もある[9),10)]．また現在ではＣＴを用いた温熱療法の効果判定基準案が日本ハイパーサーミア学会より提案され使用されている[11)]．一方，^{201}TlClはviableな腫瘍細胞へ集積することが報告されている[4),12)]．そこで今回，実験腫瘍を用い温熱療法における腫瘍内組織血流の変化，病理組織学的変化および治療効果との関連において^{201}Tlシンチグラフィの有用性について検討した．さらにオートラジオグラフと病理組織所見との関連についても検討した．

装置および方法

1．実験動物および腫瘍系

実験動物は日本クレアより入手した5週齢のドンリュウラット（メス　体重150～170g）を用いた．腫瘍系は川崎医科大学外科学教室より譲渡された佐藤肺癌を使用し，固形腫瘍の佐藤肺癌を約1㎜に細切後，ドンリュウラットの大腿部皮下に移植し，約10日後の腫瘍径が15～20mmに達した時点で実験を行った．これら担癌ラットに44℃および46℃の恒温槽による加温を行い，非加温群を含め44℃加温直後群，44℃加温24時間後群，46℃加温直後群，46℃加温24時間後群の5群に分け実験を行った．

2．腫瘍増殖率

腫瘍体積は1/2×長径×短径^{2}で求め，加温後の腫瘍体積を加温前の体積で除した値を腫瘍増殖率として算出した．

3．温熱療法

加温方法はドンリュウラットをペントバルビタール麻酔下（ネンブタール50mg/kg）にて四肢を固定し，腫瘍を含む患側肢を44℃および46℃の恒温槽に浸し，15分間加温した．熱電対で測定した腫瘍内温度は44℃の場合43.5～44.0℃，46℃の場合45.5～46.0℃であった．

4．^{201}Tlシンチグラフィ

ガンマカメラは東芝社製10Aで，コリメーターは低エネルギー汎用型コリメーターを用いた．^{201}Tlシンチグラフィは非加温群（10匹），44℃加温直後群（9匹），44℃加温24時間後群（17匹），46℃加温直後群（12匹），46℃加温24時間後群（10匹）のラットの尾静脈より^{201}TlCl 18.5MBq（0.5mCi）を静注し，静注2時間後に4分間のplanar像を撮像することで得た．データ解析は処理装置550U（東芝社製）を用い，得られたplanar像より，腫瘍（T）と対側健常肢（N）に任意の円形の関心領域（ROI）を設定し，それらのカウント数よりT／N比を算出した（Fig. 1）．

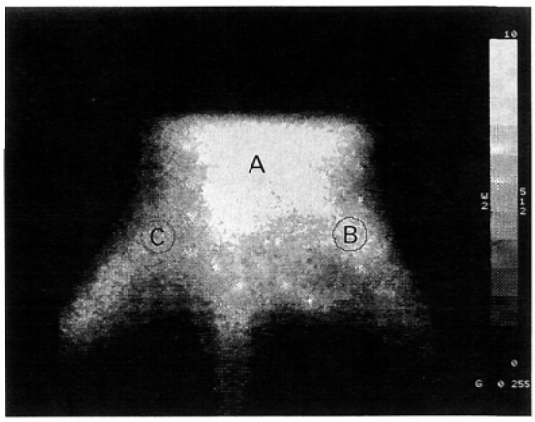


Fig. 1　^{201}Tl-scintigraphy of donryu rat implanted with Satoh lung cancer
A : small intestine and urinary bladder
B : tumor (tumor size : 15×14mm)
C : normal muscle

5．腫瘍内組織血流量

加温による腫瘍内組織血流量の変化を調べるため水素ガスクリアランス法で腫瘍内組織血流量を測定した．使用した装置はdigital　UH-meter modelMHG-D1（ユニークメディカル社製）で，電極は直径0.8mmニードルタイプを腫瘍中心部の皮下約5mmの位置に刺入した．

6．組織RI分布比

^{201}Tlシンチグラフィで求めたT／N比は腫瘍体積やbackgroundの影響が危惧され，T／N比と実際の腫瘍組織への核種の取り込みを検討するため，以下の方法で実際の組織のカウント数を求めた．非加温群（7匹），44℃加温直後群（4匹），44℃加温24時間後群（3匹），46℃加温直

後群（7匹），46℃加温24時間後群（6匹）のラットの尾静脈より^{201}TlCl 18.5MBq（0.5mCi）を静注し，^{201}Tl シンチグラフィを撮像しT／N比を求めた後，ラットを脱血死させ腫瘍を摘出し，腫瘍の辺縁（t1）と中心部（t2）の組織片および対側健常筋肉（m）の組織片を採取した．ウェル型シンチレーションカウンタによりカウント数を測定し，得られたカウント数を1g当たりのカウント数に補正し，それらよりt1／m比およびt2／m比を算出した．さらに腫瘍の辺縁部と中心部のカウント数の平均t／m比を求めた．

7．オートラジオグラフィ

腫瘍内の^{201}TlClの集積は一様ではなく，核種の集積部位を確認する目的で，非加温と46℃加温直後ならびに46℃加温24時間後のオートラジオグラフを以下の方法で求め，さらにオートラジオグラフと病理組織標本の比較を行った．非加温，46℃加温直後，46℃加温24時間後のラットの尾静脈に，^{201}TlCl 18.5MBq(0.5mCi) を静注し，2時間後に腫瘍を摘出した．摘出した腫瘍をパラフィン包埋し，薄い切片を作成後ヘマトキシリン・エオジン染色を行い病理組織標本を作成した．標本とイメージング・プレートを密着し，8日間露出を行い，データ処理装置TDIS-FILE-500（東芝社製）で処理しオートラジオグラフを得た．

結　果

1．腫瘍増殖率

非加温群・44℃加温群・46℃加温群の腫瘍増殖率の推移を示す（Fig. 2）．7日後の腫瘍増殖率において非加温群と44℃加温群および46℃加温群，ならびに44℃加温群と46℃加温群の間に有意差を認めた．

2．T／N比と腫瘍内組織血流量の変化

加温直後のT／N比には非加温群と44℃および46℃加温群の間に有意差を認めた．加温24時間後ではそれぞれの間に有意差を認めないものの非加温群に比しT／N比は低下しており，44℃と46℃の2群間では高温になるほどT／N比は低下した（Table 1）．

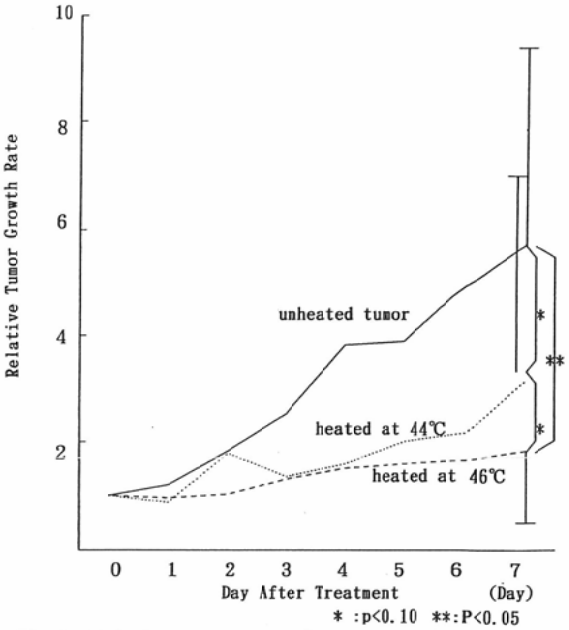


Fig. 2　Relative tumor growth rate curve for unheated tumor: Tumor heated at 44℃ for 15 min, and tumor heated at 46℃ for 15 min: Relative tumor growth rate was calculated by dividing the tumor volume on each day after heating, by that before heating.

腫瘍内組織血流量も加温により低下し，加温直後には非加温群と44℃および46℃加温群の間に有意差を認めた．しかし，44℃加温群と46℃加温群の間には有意差は見られなかった．加温24時間後では44℃加温群は回復したが，46℃加温群では回復は見られず，非加温群の間に有意差を認めた（Table 1）．

3．T／N比と腫瘍増殖率の関係

加温による腫瘍増殖率の変化とT／N比の関係を調べるため，加温直後のT／N比と加温24時間後のT／N比に分け検討した．

44℃・46℃加温24時間後のT／N比と7日後の腫瘍増殖率の関係を示した（Fig. 3）．T／N比が大きくなるほど7日後の腫瘍増殖率は上昇し，相関係数は0.83で良好な相関を認めた．一方，加温直後のT／N比と7日後の腫瘍増殖率には相関は見られなかった．

4．組織RI分布比とT／N比

T／N比と実際の組織カウント数の関係を調べ

Table 1　Changes in T/N ratio and blood flow in the tumor after treatment with hyperthermia

Group	n	T/N ratio	blood flow (ml/min/100g)
Control	10	2.60±1.10	39.1±12.1
44/0	9	1.77±0.44 *	1.4±0.3 *
44/24	17	2.37±0.75	35.0±36.9
46/0	12	1.61±0.54 *	5.9±13.1 *
46/24	10	2.08±0.56	8.5±16.0 *

n : sample number.
44／0 : Immediately after heating at 44℃ for 15 min.
44／24 : 24 hours after heating at 44℃ for 15 min.
46／0 : Immediately after heating at 46℃ for 15 min.
46／24 : 24 hours after heating at 44℃ for 15 min.
T／N ratio : Counts ratio of the tumor to the normal muscle.
The values are mean±SD.
* $P<0.05$ as compared to control (Student t-test).

るため組織カウント数を辺縁部と中心部に分け検討した．

非加温群では t2／m 比は t1／m 比と比べ低値を示した．加温により t1／m 比と t2／m 比は著明に低下し，非加温群と 44℃加温直後群の間の t1／m 比に有意差を認めた．t1／m 比は加温 24 時間後に回復したが，t2／m 比は加温 24 時間後においても回復しなかった．加温直後に平均 t／m 比は低下し，平均 t／m 比は非加温群と 44℃加温直後群および 46℃加温直後群の間に有意差を認めたが，加温 24 時間後はいずれも有意差を認めなかった（Table 2）．

組織 RI 分布比と T／N 比の関係では平均 t／m 比と T／N 比の間に相関係数 0.76 と良好な相関を認めた（Fig. 4）．t1／m 比および t2／m 比と T／N 比の間には相関はほとんど見られなかった．

5．オートラジオグラフと病理組織学的変化

非加温のオートラジオグラフでは腫瘍辺縁部に強い集積が認められるが，腫瘍中心部は辺縁部と比べて集積は極めて弱かった．（Fig. 5）．病理組織像は集積の強い部位は腫瘍細胞が密に存在し（Fig. 6），中心部は壊死巣であった．

46℃加温直後のオートラジオグラフでは非加温と比べ集積は全体に低下していた（Fig. 7）．実際の病理組織像では全体に腫瘍細胞は核や細胞質の空胞変性を示したり，鬱血や血栓形成が認めら

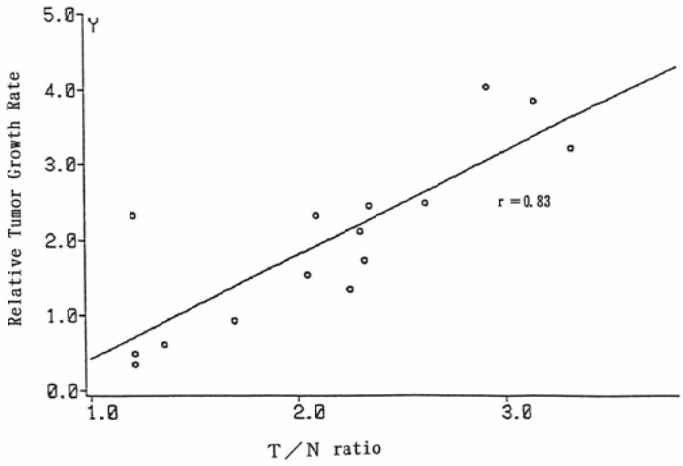


Fig. 3　Relationship between relative tumor growth rate on 7th day after hyperthermia and T／N ratio 24hr after hyperthermia : The two parameters have a significant correlation ($P<0.05$). Relative tumor growth rate was calculated by dividing the tumor volume on each day after heating, by that before heating. T／N ratio : Counts ratio of the tumor to the normal muscle by scintigraphy.

Table 2 Changes in t/m ratio in the tumor after treatment with hyperthermia

Group	n	t1/m ratio	t2/m ratio	mean t/m ratio
Gontrol	7	2.95±2.04	1.73±2.03	2.34±2.05
44/0	4	0.68±0.27 *	0.49±0.28	0.58±0.27 *
44/24	3	1.93±1.63	0.43±0.57	1.17±1.36
46/0	7	1.45±1.14	0.53±0.64	0.99±1.00 *
46/24	6	2.22±1.12	0.57±0.49	1.39±1.19

n : sample number　44／0 : Immediately after heating at 44℃ for 15min
44／24 : 24 hours after heating at 44℃ for 15min.　46／0 : Immediately after heating at 46℃ for 15min.　46／24 : 24 hours after heating at 44℃ for 15min.
T1／m ratio : Counts ratio of the peripheral tumor tissue to the normal muscle tissue.
t2／m ratio : Counts ratio of the central tumor tissue to the normal muscle tissue.
mean t／m ratio : The mean ratio of t1／m ratio and t2／m ratio
The values are mean±SD.　* P<0.05 as compared to control (Student t-test).

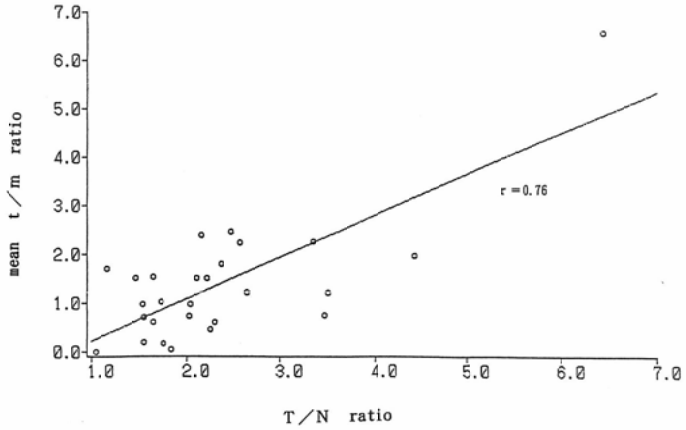


Fig. 4 Relationship between T／N ratio and mean t／m ratio : The two parameters have a significant correlation (P<0.05). T／N ratio : Counts ratio of the tumor to the normal muscle by scintigraphy. t／m ratio : Counts ratio of the tumor tissue to the normal muscle tissue by scintilation counter.

れた (Fig. 8(A)). 血管内皮細胞も丸く腫大していた (Fig. 8(B)).

46℃加温 24 時間後のオートラジオグラフでは腫瘍辺縁部に集積が再び認められていた (Fig. 9). 集積が再び見られた部位の病理組織像は非加温の組織像に類似していた (Fig. 10(A)). 血管内皮細胞の腫大は 24 時間後では回復していたが (Fig. 10(B)), 中心部の凝固壊死巣の拡大が見られた.

考　察

温熱療法は近年悪性腫瘍に対する治療法の一つとして広く臨床で用いられている. 温熱療法の作用機序は, 加温による細胞膜の変形や DNA 合成期の細胞に与える直接的影響[13),14)] と, 血管障害による腫瘍内組織血流量の変化による抗腫瘍効果があると考えられている[15),16)]. しかし, 温熱療法の治療効果判定は従来の腫瘍径のみの評価では困

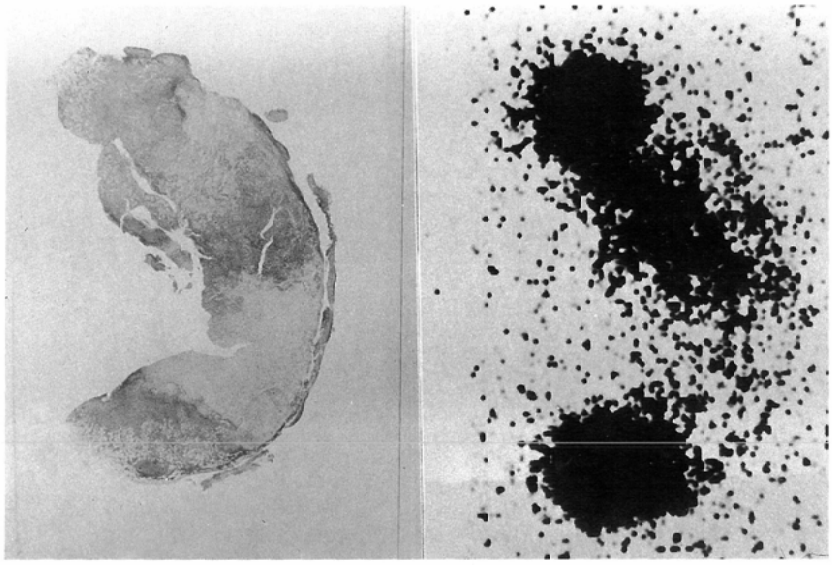


Fig. 5 Autoradiogram and Hematoxylin-Eosin staining of unheated tumor: Markedly dense areas exist at the periphery of the tumor.

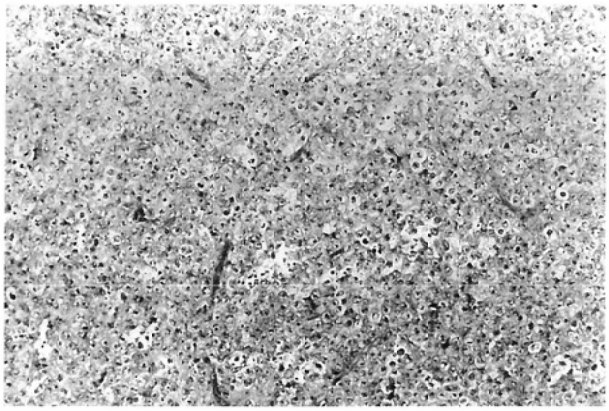


Fig. 6 Histological section of ^{201}TICl accumulated areas of unheated tumor: A lot of viable tumor cells can be seen.

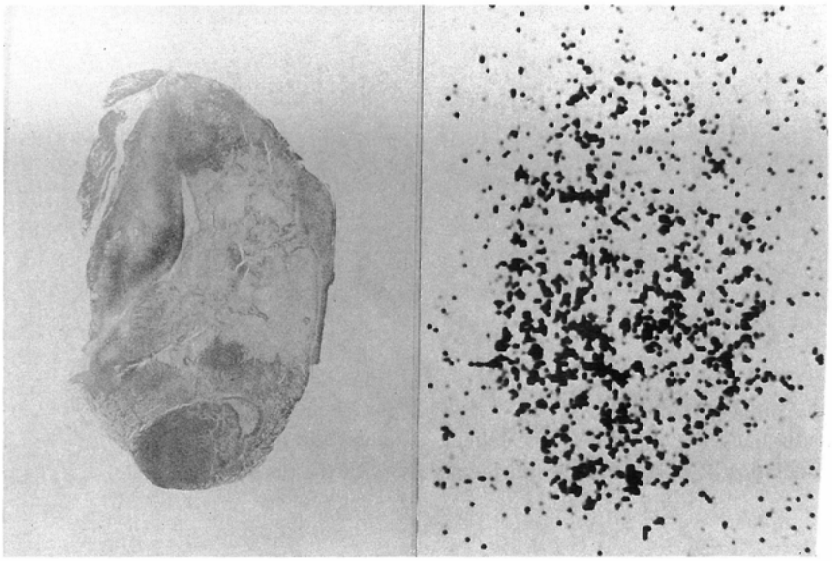
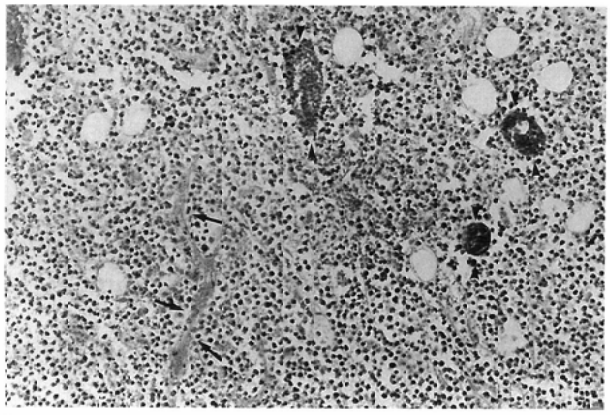


Fig. 7 Autoradiogram and Hematoxylin-Eosin staining of tumor immediately after heating at 46℃. The accumulation of ^{201}TICl decreased diffusely



(A)

(B)

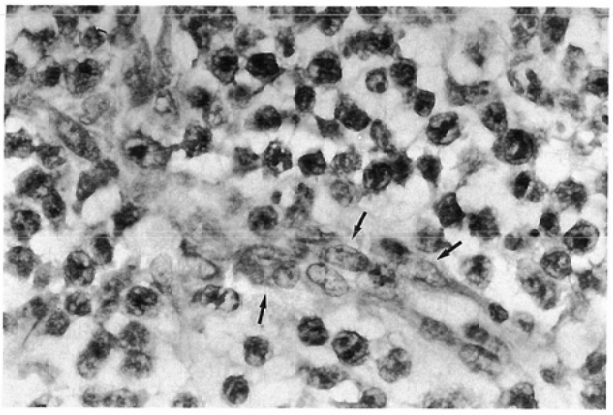


Fig. 8 Histological section of peripheral zone of tumor immediately after heating at 46℃. (A): Thrombus (arrows) and congestion (arrowheads) were observed. (B): Vascular damage caused by swelling of endothelial cells (arrows) was seen.

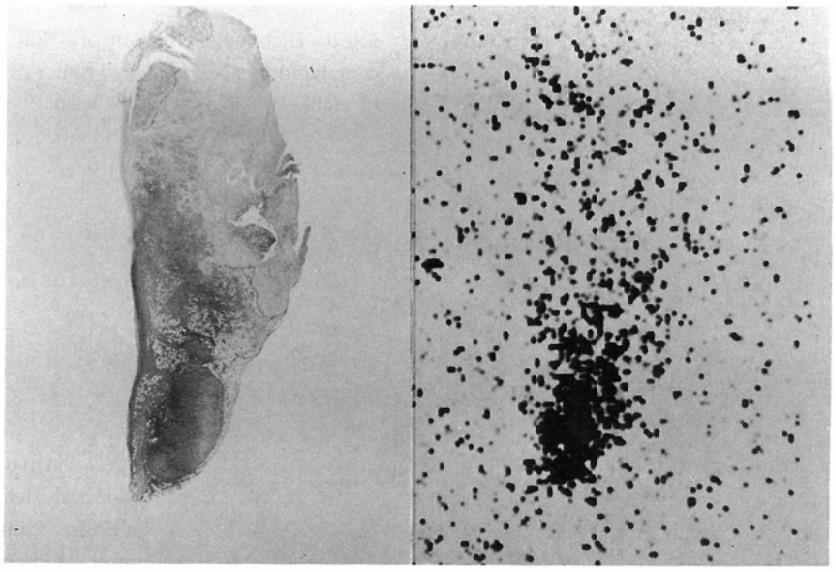
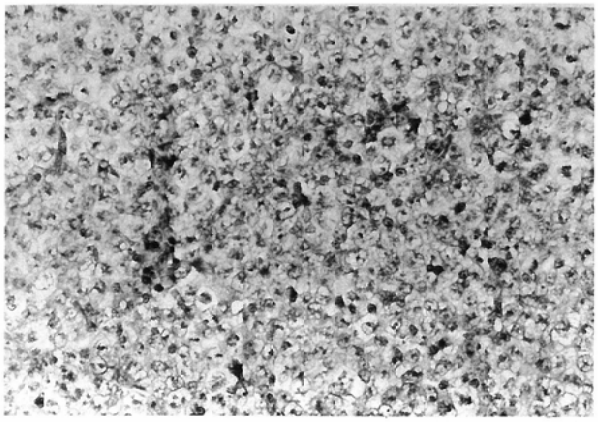


Fig. 9 Autoradiogram and Hematoxylin-Eosin staining of tumor 24hr after heating at 46℃. The accumulation of ^{201}TlCl returned to the periphery of the tumor.



(A)

(B)

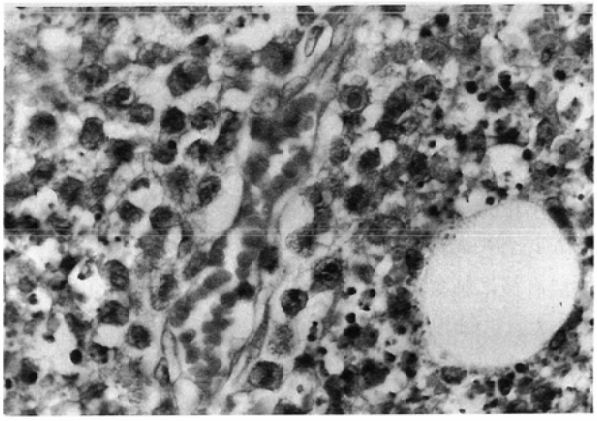


Fig. 10　Histological section of ^{201}TlCl accumuled areas of the tumor after heating at 46℃: (A) The degenerative changes appear to return to normal and appear similar to the histological section of the unheated tumor (Fig. 6). (B): There is no swelling of endothelial cells.

難な場合があり，一定の基準は定まっていない[9),10),17)]．そこで今回，温熱療法の治療効果判定における^{201}Tlシンチグラフィの有用性を実験腫瘍を用い検討した．

温熱療法の治療効果判定に^{201}Tlシンチグラフィを用いた報告は検索し得た範囲では見られず，また，T／N比を指標とした報告もなかった．今回の結果では加温24時間後のT／N比と腫瘍増殖率に相関係数r＝0.83の正の相関があり，T／N比が温熱療法の先行指標としての可能性が示唆された．しかしT／N比にはROIに含まれる腫瘍体積の影響などが危惧されたため，T／N比と組織RI分布比との相関を検討した．結果はT／N比と平均t／m比が相関係数r＝0.76の比較的良好な相関を示し，T／N比が実際の腫瘍への集積程度を表しているものと思われた．t1／m比およびt2／m比とT／N比とは相関しなかったが，平均t／m比と相関した．このことは^{201}TlシンチグラフィのROIのカウント数は腫瘍辺縁部と中心部を含んでおり，そのためT／N比と平均t／m比が相関したものと推察された．

T／N比と組織RI分布比は加温直後には著明に低下した．^{201}TlClの腫瘍集積に影響する因子として腫瘍への血流，Na-K ATP ase活性，腫瘍のviability，組織型などが考えられるとの報告[3)]がある．温熱療法の治療効果に影響する因子は，加温による腫瘍細胞の直接的障害の他に重要なものが腫瘍内組織血流の変化である[15),16)]．Nishimuraら[18)]は温熱感受性の異なる4種類の腫瘍において，加温による血管障害と温熱感受性の関連について組織学的検討を行った結果，加温後の血管障害の差が血管構築の差に起因し，これら血管障害の差がin vivoでの温熱感受性の差と密接に関係していると報告し加温による血管障害の重要性を強調している．Eddy[19)]はhamsterのcheek pouch chamber内の扁平上皮癌に温熱を

加えたときの血管系の変化を観察し，41℃30分においては毛細血管の血流速度の低下のみであるが，それ以上の温度上昇により血管の収縮による腫瘍血管径の縮小，血行停止，血栓形成，出血などの器質的変化が起こり，特に45.0℃において顕著であると報告している．小林ら[20]はH-23腫瘍で43.5℃20分の加温では6時間後には血流量は回復しており，器質的変化をもたらしたものとは考えられず，一過性のものと考えられたとしている．腫瘍血流低下の原因としてNishimuraら[21]は白血球の血管内皮細胞への付着や赤血球のrigidityの上昇が，Fujiwaraら[22]はvascular permeabilityの亢進が考えられるとしている．佐藤肺癌においても加温直後には腫瘍血流は著明に低下したが，病理組織学的検討では，加温直後の腫瘍血流の低下は血管内皮細胞の腫大による血管内腔の狭小化および鬱血や血栓形成などの血管障害によるものと考えられた．オートラジオグラフでは加温直後に腫瘍辺縁部および中心部とも集積は低下した．つまり，血管内皮細胞の腫大により血管内腔の狭小化が起こり，^{201}TlClの腫瘍集積機序の一つである腫瘍血流がほとんど見られなくなり[3]，T／N比が低下したものと考えられた．加温直後のT／N比と7日後の腫瘍増殖率の間に相関は見られなかったが，この原因として44℃以上の加温状態とするとその直後に腫瘍血流は著明に減少することから44℃加温群と46℃加温群ともに^{201}TlClの腫瘍への集積は低下し，そのために両者のT／N比に差がなくなったためと考えられた．

加温24時間後のT／N比も非加温群と比べ低下した．Sehweilら[4]は^{201}TlClの集積には腫瘍血流よりもNa-K ATP ase活性が重要であるとし，また腫瘍のviabilityを良く反映していると報告している．Andoら[12]はオートラジオグラフを用い，^{201}TlClはviableな腫瘍細胞の部位に一致して集積が見られたと報告している．今回のオートラジオグラフを用いた結果では腫瘍辺縁部に集積の再上昇が見られる一方，中心部では集積は低下したままであった．つまり^{201}TlClはviableな腫瘍細胞の部位に一致して集積が見られたのに対し，凝固壊死巣には集積は見られず，加温24時間後の^{201}TlClの集積も腫瘍のviabilityを表しているものと考えられた．また，加温24時間後のT／N比の低下は中心部の凝固壊死範囲の拡大による集積の低下と考えられ，T／N比はROI内に含まれるviableな腫瘍細胞の部位と壊死巣の平均されたもののため，44℃加温24時間後群と46℃加温24時間後群の間に有意差は見られなかった．水素ガスクリアランス法で測定した加温24時間後の腫瘍血流は44℃加温群では回復したが，46℃加温群では回復が見られなかった．一方，病理組織学的には血管内皮細胞の腫大は認められなくなり，本腫瘍系では腫瘍血管に対する非可逆的変化による血流低下ではなく，凝固壊死巣の拡大のため腫瘍血流測定時に電極が凝固壊死巣内に刺入されたためと思われた．

^{201}TlClは良性病巣に比べて悪性腫瘍に長く留まる傾向があり，delayed scanの観察によりある程度は良性・悪性の鑑別が可能であるとする報告もある[3]．今回の実験で用いた佐藤肺癌は悪性腫瘍であり，wash outは悪いと思われ，また，良性・悪性の鑑別ではないため^{201}Tlシンチグラフィを静注2時間後に撮像した．しかし，実際の臨床では改めてその撮像時間やdissectionの時間を検討する必要があると考えられる．また，温熱療法を臨床で行う際，腫瘍内温度は熱電対を用いて数か所の測定で代用されているが，腫瘍全体の温度を必ずしも表していない．特に深部臓器の加温の場合には腫瘍内温度の把握は必ずしも容易ではない．このような場合，温熱療法の血管障害による作用機序[15),16)]ならびに^{201}TlClの腫瘍集積の機序[3)-5)]から，加温後の^{201}Tlシンチグラフィが温熱療法の治療効果判定に有用であると考えられた．今回の実験結果から加温24時間後のT／N比と加温7日後の腫瘍増殖率に良好な相関を認め，T／N比が治療効果の先行指標としての有用性が示唆され，今後この方面から臨床的検討を加えたいと考えている．

ま と め

1．温熱療法の治療効果判定における ^{201}Tl シンチグラフィの有用性を実験腫瘍を用い検討した．

2．温熱療法による7日後の腫瘍増殖率は非加温群に比し有意差を認めた．

3．T／N 比は加温直後に著明に低下したが，24時間後には回復した．

4．加温24時間後のT／N 比と加温7日後の腫瘍増殖率に相関を認め，温熱療法の治療効果判定に加温24時間後の ^{201}Tl シンチグラフィの有用性が示唆された．

5．^{201}Tl シンチグラフィを用いたT／N 比は平均t／m 比と相関を認めた．

6．オートラジオグラフでは加温直後に核種の取り込みが著明に低下し，病理組織学的には腫瘍細胞が空胞変性を示した．24時間後のオートラジオグラフはRIの取り込みを辺縁に認め，病理組織学的には取り込みのある部位は辺縁のviable な腫瘍細胞，取り込みのない部位は凝固壊死巣であった．

7．加温直後には腫瘍血管の血管内皮細胞の腫大を認め腫瘍血流は低下し，加温直後のT／N 比の低下は血管障害に基づく血流低下に起因するものと考えられた．

8．加温24時間後には血管内皮細胞の腫大は消失したが，腫瘍中心部の凝固壊死巣は拡大し，T／N 比の低下は腫瘍中心部の凝固壊死巣の拡大に起因するものと考えられた．

なお，本論文の要旨を第33回日本核医学会総会において発表した．

文　献

1) 利波紀久，道岸隆敏，分校久志，他：201Tl-chloride による臨床腫瘍スキャニング．Radioisotopes 25：829-831, 1976

2) Matsuno S, Tanabe M, Kawasaki Y, et al.: Effectiveness of planar image and single photon emission tomography of thallium-201 compared with gallium-67 in patients with lung cancer. Eur J Nucl Med 19：86-95, 1992

3) 利波紀久：腫瘍のタリウム診断．核医学 30：449-455, 1993

4) Sehweil AM, McKillop JH, Milroy R, et al: Mechanism of ^{201}Tl uptake in tumours. Eur J Nucl Med 15：376-379, 1989

5) 岸田敏博：甲状腺組織への ^{201}Tl の集積機序の解明—^{201}Tl-chloride シンチグラフィの dynamic study による甲状腺腫瘍の質的診断の有用性—．核医学 24：991-1004, 1987

6) Kaplan WD, Takvorian T, Morris JH, et al: Thallium-201 brain imaging: A comparative study with pathologic correlation. J Nucl Med 28：47-52, 1987

7) Mountz JM, Stafford-Schuck K, McKeever PE, et al：Thallium-201 tumor/cardiac ratio estimation of residual astrocytoma. J Neurosurg 68：705-709, 1988

8) 戸村則昭，小林　満，清野康夫，他：脳腫瘍に対する放射線化学療法併用の効果判定における ^{201}TlCl-SPECT の利用．日本医放会誌 53：484-486, 1993

9) Hiraoka M, Akuta K, Nishimura Y, et al: Tumor response to thermoradiation therapy; Use of CT in evaluation. Radiology 164：259-262, 1987

10) 松田忠義，高橋正治，築山　巌，他：深在性腫瘍に対する温熱併用放射線治療—多施設による共同研究の解析—．日本ハイパーサーミア誌 6 (4)：411-424, 1990

11) 日本ハイパーサーミア学会治療効果判定基準作成委員会：ハイパーサーミアの治療効果判定基準（案）について．日本ハイパーサーミア誌 7 (4)：482, 1991

12) Ando A, Ando I, Katayama M, et al: Biodistribution of ^{201}Tl in tumor bearing animals and inflammatory lesion induced animals. Eur J Nucl Med 12：567-572, 1987

13) Westra A, Dewey WC: Variation in sensitivity to heat shock during the cell cycle of chinease hamster cells in vitro.: Int J Radiat Biol 19：467-477, 1971

14) 加納永一，古谷雅代，大坪俊夫，他：温熱感受性．癌の臨床 35：1507-1511，1989

15) Chang W. Song : Effect of local hyper thermia on blood flow and microenvironment : A review : Cancer Research 44 : 4721-4730, 1984

16) Emami B, Chang W. Song : Physiological mechanisms in hyperthermia : A review : Int J Radiation Oncology Biol Phys 10 : 289-295, 1984

17) 外山芳宏，高島　均，細川敦之，他：実験腫瘍の温熱療法における ^{31}P-MRS による thermal dose および治療効果判定の評価．日磁医誌 11：464-472，1991

18) Nishimura Y, Shibata Y, Jo S, et al : Relationship between heat induced vascular damage and thermosensitivity in four tumors. Cancer Research 48 : 7226-7230, 1989

19) Eddy HA,: Alterations in tumor microvasculature during hyperthermia. Radiology 137 : 515-521, 1980

20) 小林国力，藤本　茂，奥井勝二：ヒト胃癌に対する温熱療法における組織血流量の検討ー特に温熱増感剤併用においてー．癌の臨床 37：399-405，1991

21) Nishimura Y, Hiraoka M, Jo S, et al : Microangiographic and histologic analysis of the effects of hyperthermia on murine tumor vasculature. Int J Radiation Oncology Biol Phys 15 : 411-420, 1988

22) Fujiwara K, Watanabe T : Effect of hyperthermia, radiotherapy and thermo-radiotherapy on tumor microvascular permeability. Acta Pathologica Japonica 40 : 79-84, 1990