

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年3月31日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21592124

研究課題名（和文） エストロゲンレセプター発現PETを用いた子宮肉腫の新たな診断・治療法の開発

研究課題名（英文） Additional value of  $16\alpha$ -[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro- $17\beta$ -oestradiol PET for differential diagnosis between uterine sarcoma and leiomyoma in patients with positive or equivocal findings on [ $^{18}\text{F}$ ]fluorodeoxyglucose PET

研究代表者

吉田 好雄 (YOSHIDA YOSHIO)

福井大学・医学部・准教授

研究者番号：60220688

研究成果の概要（和文）：通常 PET 検査でがん診断を行う際は、フルオロデオキシグルコース（FDG）というブドウ糖の類似体に放射性フッ素(F-18)を付加した PET 薬剤を用い、がん細胞で活発になるブドウ糖代謝活性を検出します。しかし、子宮肉腫ではブドウ糖代謝が活発になるものの、良性筋腫の代謝活性は様々で、高い代謝活性を示すものもあるため、従来の FDG-PET 検査のみでの診断は困難でした。そこで私たちは、子宮肉腫には女性ホルモンの作用部位である正常なエストロゲン受容体が少ないという基礎検討に基づき、フルオロエストラジオール(FES)と呼ばれる女性ホルモン（ $17\beta$ -エストラジオール）に F-18 を付加した PET 薬剤を用いる FES-PET 検査を、FDG-PET 検査に追加すると、手術前に子宮筋腫と肉腫の鑑別診断を正確に行える、という仮説を立て検討したところ、90%以上の正診率で鑑別ができることを確認しました。

研究成果の概要（英文）：Pathologic data suggest that the rate of estrogen receptor (ER) expression in uterine sarcoma is significantly lower than in leiomyoma. The present study aimed to investigate whether ER expression using ER imaging agents for positron emission tomography (PET) (of which the most successful has been  $16\alpha$ -[ $^{18}\text{F}$ ]-fluoro- $17\beta$ -estradiol (FES)) (FES-PET) is able to add useful information to the differential diagnosis of uterine sarcoma and leiomyoma in patients with positive or equivocal findings on [ $^{18}\text{F}$ ]fluorodeoxyglucose (FDG)-PET (FDG-PET). Additional FES-PET findings confirmed uterine sarcoma in 91.3% of a selected group of patients with equivocal or positive FDG uptake.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード：婦人科腫瘍学

## 1. 研究開始当初の背景

子宮肉腫は、発生頻度は低いが、極めて予後不良な悪性度の高い腫瘍である。子宮肉腫の、臨床上最大の問題点は、30歳以上の女性の約25%に生じる子宮筋腫との鑑別が、困難であること、さらに、有効な治療法がないというである。最近女性の晩婚化傾向が強くなり、子宮温存療法を希望する患者が急増し、子宮筋腫と子宮肉腫の鑑別法の確立、子宮肉腫の治療法の確立が、さらに強く求められるようになってきている。

生体機能検査の代表であるPETは、生体内で機能している腫瘍全体の、代謝や分子活動をイメージすることができる。悪性腫瘍の糖代謝能が亢進していることを利用した $^{18}\text{F}$ -FDG PETでの $^{18}\text{F}$ -FDG集積増加は、有望な画像診断法となってきた。我々の子宮肉腫の $^{18}\text{F}$ -FDG集積を評価した研究では、子宮肉腫には $^{18}\text{F}$ -FDG集積が高く、糖代謝能が高いことが判明した。しかしながら、子宮筋腫への $^{18}\text{F}$ -FDGの偽陽性集積例が多く認められ、診断法としては、まだ十分な方法とはいえない。

## 2. 研究の目的

(1) 本研究の目的は、生体機能検査であるPET (positron emission tomography)を用いて、生体内で機能している、エストロゲンレセプターの発現や、糖代謝能の発現を検討し、子宮筋腫・子宮肉腫の新たな鑑別診断法を開発することである。

## 3. 研究の方法

(1) 臨床経過(急速な腫瘍の増大、閉経後の腫瘍の増大傾向等)、内診所見、血液検査、超音波検査で非典型的な子宮筋腫もしくは間葉系腫瘍と疑診した23例を対象とした。術前にMRI検査とFDG-PET検査を施

行し、術後の病理組織診をもとに、両者の正診率を比較した。

(2) 子宮筋腫9例に対して、手術療法1ヶ月以内にFES-PETを行い、FESの集積率を半定量法で評価し、術後摘出した子宮筋腫の標本のER量と相関があるか否かを検討した。免疫染色はABC法を用い、抗体はDAKO Monoclonal Mouse Anti-Human Estrogen Receptorを用いた。MRIとPET画像を比較し、筋腫の中で最も高く集積がある部分より、5個以上の標本を作り、double blind法でER染色陽性細胞をカウントした。今回は50%以上陽性細胞を(+)、未満を(-)とし、FES集積率との相関をMann-WhitneyのU検定で検証した。

## 4. 研究成果

(1) 23例中、術後の組織診で2例が肉腫(子宮平滑筋肉腫)と確定診断された。MRI検査では5例が肉腫の疑いと診断され、FDG-PET検査で4例にFDGの有意な取り込みを認めた。また、実際に肉腫であった2例はMRI, PETのいずれでも術前に肉腫と疑診された。MRIでは5例中3例(60%)が偽陽性(3例とも巨大変性筋腫症例)、FDG-PETでは4例中2例(50%)が偽陽性(2例とも月経中)であった。またいずれの検査法にも偽陰性はなかった。(2) 結果は $p=0.0118$ と有意な相関関係を認めた。今回の検討では子宮筋腫のER量とFESの集積率は相関する可能性があることが判明した。

### 結論

FDG-PETでは4例中2例(50%)が偽陽性を認め、FESでは子宮筋腫のER量とFESの集積率は相関する可能性をみとめた。従って、FDG-PETでFDGの集積を認めた症例にFESを実施すれば診断が可能であると思われた。子宮間葉系腫瘍の診断に対して、

FDG-PET、FES-PET の組み合わせは良・悪性診断に有用である可能性があることが判明した。

5. 主な発表論文等  
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

1. Additional value of  $16\alpha$ -[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro- $17\beta$ -oestradiol PET for differential diagnosis between uterine sarcoma and leiomyoma in patients with positive or equivocal findings on [ $^{18}\text{F}$ ]fluorodeoxyglucose PET.  
Yoshida Y, Kiyono Y, Tsujikawa T, Kurokawa T, Okazawa H, Kotsuji F. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011 Oct;38(10):1824-31. Epub 2011 Jun 8.  
査読有  
DOI:10.1007/s00259-011-1851-8
2. Functional oestrogen receptor  $\alpha$  imaging in endometrial carcinoma using  $16\alpha$ -[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro- $17\beta$ -oestradiol PET. Tsujikawa T, Yoshida Y, Kiyono Y, Kurokawa T, Kudo T, Fujibayashi Y, Kotsuji F, Okazawa H. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011 Jan;38(1):37-45. Epub 2010 Aug 18.  
査読有  
DOI:10.1007/s00259-010-1589-8
3. Advances in imaging techniques for diagnosis of endometrial cancer Review. Yoshida Y, Kurokawa T,

Kotsuji F. Expert opinion on medical diagnosis .2010. 4:281-291.

査読有

4. Assessment of fluorodeoxyglucose uptake by leiomyomas in relation to histopathologic subtype and the menstrual state. Yoshida Y, Tsujikawa T, Kurokawa T, Tsuji T, Imamura Y, Fujibayashi Y, Okazawa H, Kotsuji F. J Comput Assist Tomogr. 2009 Nov-Dec;33(6):877-81.  
査読有  
DOI:10.1097/RCT.ob013e31819f1bb2

[学会発表] (計 5 件)

- ① Y. Yoshida : The Combination of the  $^{18}\text{F}$ -Deoxy-Glucose and  $16\alpha$ - $^{18}\text{F}$ - $17\beta$ -Estradiol Positron Emission Tomography is New Diagnostic Tool in the Endometrial Cancer. BIT 2<sup>nd</sup> Annual Congress and Expo of Molecular Diagnostic (CEMD-2009), 2009.11.21, Beijing(China)
- ② Y. Yoshida : The combination of [ $^{18}\text{F}$ ]fluorodeoxy-glucose and  $16\alpha$ -[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro- $17\beta$ -estradiol positron emission tomography for identifying leiomyosarcoma in uterine smooth muscle tumors. ASCO Annual Meeting, 2010.6.4-8, Chicago(USA)

③Y. Yoshida : The combination of the  
18F-deoxy-glucose and  
16alpha-18F-fluoro-17beta-estradiol  
positron emission tomography is  
new diagnostic tool in the endometrial  
cancer. BIT Life Science' 3rd World  
Cancer Congress 2010,2010.6.22-25,  
Singapore

〔図書〕（計2件）

①辻川哲也, 吉田好雄, 岡沢秀彦、先端  
医療技術研究所出版、「臨床医とコメディ  
カルのための最新クリニカルPET」第7  
章 11. 子宮・卵巣癌、2011、111-114

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

吉田好雄 (YOSHIO YOSHIDA)  
福井大学・医学部・准教授  
研究者番号：60220688

### (2) 研究分担者

黒川哲司 (KUROKAWA TETSUJI)  
福井大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号：60334835