

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 5 月 15 日現在

機関番号：84503

研究種目：若手 B

研究期間：2010～2011

課題番号：22791241

研究課題名（和文）

子宮筋腫・肉腫鑑別のための PET による細胞増殖イメージング

研究課題名（英文）

Tumor proliferative imaging by PET for the purpose of differentiation between uterine leiomyoma and leiomyosarcoma

研究代表者

山根 登茂彦 (YAMANE TOMOHIKO)

財団法人先端医療振興財団 映像医療研究開発部門 分子イメージング研究グループ 医師

研究者番号：20526660

研究成果の概要（和文）：

本研究の目的は、子宮平滑筋肉腫の可能性がある子宮腫瘍を有する患者を対象にFLT-PETおよびFDG-PETを施行し、その診断能や病理学的背景を探ることである。本研究の結果より、従来の検査で悪性が疑われる場合でも、FDG-PETあるいはFLT-PETで陰性所見を呈する場合は、悪性を否定できる可能性が高いことが示唆された。FLT-PETは、良性・悪性の鑑別能においてFDG-PETより優れ、また細胞増殖能とも関連していることがわかった。

研究成果の概要（英文）：

The aim of this study is to test the hypothesis that positron emission tomography (PET) with 3'-deoxy-3'-[¹⁸F]-fluorothymidine (¹⁸F-FLT) can differentiate malignancy from benign leiomyoma better than PET with 2-deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose (¹⁸F-FDG), and to evaluate whether ¹⁸F-FLT and ¹⁸F-FDG uptake correlate with immunohistochemical index of cell proliferation. In conclusion, negative findings on additional ¹⁸F-FDG or ¹⁸F-FLT PET may rule out the possibility of malignancy for the patients with suspected leiomyosarcoma diagnosed by conventional methods. ¹⁸F-FLT PET is superior to ¹⁸F-FDG PET in differentiating malignant from benign leiomyoma. Moreover, ¹⁸F-FLT uptake correlated well with the immunohistochemical index of cell proliferation.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2010年度 | 1,100,000 | 330,000 | 1,430,000 |
| 2011年度 | 1,700,000 | 510,000 | 2,210,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 2,800,000 | 840,000 | 3,640,000 |

研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：(1)FLT-PET、(2)子宮筋腫、(3)FDG-PET、(4)子宮肉腫

1. 研究開始当初の背景

悪性腫瘍の診断、治療効果判定、あるいは癌検診の目的で2-deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose (FDG)を用いたPET検査が広く行われている。悪性腫瘍の糖代謝亢進を画像化しているのであるが、偽陽性所見として一部の炎症性疾患や良性腫瘍にも集積することがある。FDG-PETが集積することのある良性腫瘍の代表として子宮筋腫があり、しばしば肉腫(悪性腫瘍)との鑑別が問題となる。

子宮筋腫は女性の約25%に認められる発生頻度の高い良性疾患である。何らかの症状がある場合にはホルモン療法や外科的手術を行うことがあるが、症状の無い場合は通常経過観察となる。一方、子宮肉腫は20歳以上の女性10万人あたり1.7人に認められるきわめて稀な悪性腫瘍である。両者は通常、超音波やMRI検査、腫瘍マーカーなどを含めた総合診断により鑑別されるが、変性の強い場合など確定診断に至らないこともしばしばある。

現時点で症状のない子宮筋腫に対して、悪性であるかもしれないという不安を軽減するためだけに子宮摘出術を行うことを正当化するエビデンスはなく、FDG-PETが偽陽性として集積した場合に肉腫を疑われ、不要に摘出されてしまうことも想定される。

筋腫と肉腫の鑑別は、時に病理学的にも困難な場合があるが、近年免疫組織化学的な手法として、細胞増殖能の指標とされるKi-67抗体を利用することで鑑別できるとされ、この細胞増殖能を画像として客観的に捉えることができれば、非侵襲的に診断が可能となる。

近年PET診断薬として、細胞増殖能を反映するといわれる¹⁸F-fluorothymidine (FLT)の有用性が注目されている。FLTは、チミジン誘導体を¹⁸Fで標識したもので、増殖細胞に取り込まれる。細胞内に取り込まれたFLTは、リン酸化酵素(チミジンキナーゼ:TK1)によりリン酸化され、その状態で細胞内にトラップされる。TK1はDNA合成のサルベージ経路の第一酵素で、

その活性は静止細胞期ではほとんどみられないが、増殖細胞の特にG1後期からS期で亢進している。FLTはチミジンと異なりDNAに取り込まれることはないが、これまでの検討からTK1活性を反映することが示されており、これにより細胞増殖能(DNA合成)を間接的に評価可能であると期待されている。種々の疾患で、FLT集積とKi-67抗体の発現に相関があったとの報告があるが、子宮筋腫・肉腫に関連する報告は無い。

2. 研究の目的

- (1). FLT-PET検査の安全性とプロトコルの妥当性を確認すること
- (2). FLT-PET検査の至適撮像条件を決定すること
- (3). FDG-PETおよびCT、MRI、病理等との対比を行って、次の段階の臨床研究に進むための臨床的有効性を探索すること
- (4). FLT-PETで子宮筋腫と肉腫との鑑別の可能性を探ること
- (5). FDG-PETとの有用性の比較、相違性の検討すること
- (6). 病理学的な裏付け(Ki-67抗体、各種ホルモンレセプター、癌遺伝子の発現など)を行うこと

3. 研究の方法

子宮肉腫の疑いがある子宮腫瘍患者を協力機関より募集した。当院にて検査内容について口頭および文章で説明し、同意を得た(インフォームド・コンセント)。異なる日にFLT-PETおよびFDG-PETを施行した。検査に使用しFLTおよびFDGは、当院で合成し、使用基準に合格したものを使用した。またPET検査と同時期に腫瘍を含む骨盤部のMRIも撮像し、画像融合を試みた。その後に施行された手術または長期的な経過観察により、最終診断を確定した。

手術を行った症例については、通常のHE染色に加えてKi-67抗体の免疫組織化学染色を行い、発現率の定量を試みた。

FLT-PETとFDG-PETは、SUVmaxを測定し、定量を試みた。この値を基準とし、各PET検査の診断能(良性・悪性の鑑別能)、Ki-67抗体発現率との相関について、分析した。

4. 研究成果

最終的に15例を対象として解析を行った。癌を含む悪性疾患の診断に関する感度はFLT-PET、FDG-PETともに100%であった。特異度および正診率については、FLT-PETで90.0%、93.3%であるのに対して、FDG-PETは70.0%、80.0%であり、FLT-PETの方が優れる結果となった。また細胞増殖能の指標とされるKi-67抗体発現率との比較においてFDG-PETでも一定の相関性はみられたものの、FLT-PETにおいてより優位な相関が得られた($R^2=0.91$ 、 $P<0.001$)。

PET検査に併せてMRIも同時期に撮像し、各PET検査との融合画像を作成した。融合画像はコンピュータ上でソフトウェア的に行い、全例で特に問題なく作成できた。特にFLT-PETは、骨髄に生理的な集積を認めるため、自動融合ソフトウェアで容易に画像合成を行うことができた。

従来の診断法にFLT-PETを追加することで、従来の診断法では判断が難しかった子宮肉腫・子宮筋腫の鑑別が容易になるものと考えられ、不要な手術を避けることができる可能性が示唆された。近年、良性の子宮筋腫に対して施行される塞栓療法や超音波収束療法などの子宮温存療法において問題となる、潜在性の子宮肉腫を検出する上でも、一定の効果が期待できる。一般の腫瘍性疾患の良性・悪性の鑑別に有用とされるFDG-PETは、本研究の結果FLT-PETに比して擬陽性が多く発生する可能性が高く、診断には注意を要することが示唆された。

本研究の問題点として、単施設での検討ゆえにエビデンスの構築に至るに十分といえる症例数があるとはいえないことが明らかになった。子宮筋腫、子宮肉腫には多様な形態を取るものがあり、さらに多くの症例を基に検討する必要がある。本研究を足がかりに、今後はより大規模な多施設共同研究

へと発展させる必要性があると考えられる。

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1件)

- ① 山根登茂彦、高岡亜妃、北正人、今井幸弘、千田道雄、¹⁸F-FLT PET performs better than ¹⁸F-FDG PET in differentiating malignant uterine corpus tumors from benign leiomyoma、Annals of Nuclear Medicine、査読有、(印刷中)
DOI: 10.1007/s12149-012-0597-0

[学会発表] (計5件)

- ① 山根登茂彦、高岡亜妃、北正人ら、FLT PET for Uterine Corpus Tumors: Differentiating Benign Leiomyoma from Malignancy、The Radiological Society of North America Scientific Assembly and Annual Meeting、2011/11、シカゴ (アメリカ合衆国)
- ② 山根登茂彦、清水敬二、長井英仁ら、FLT-PET を用いた子宮筋腫と子宮肉腫鑑別の試み、第50回日本核医学会総会、2010/11、さいたま市
- ③ 山根登茂彦、高岡亜妃、北正人ら、子宮筋腫・肉腫鑑別のためのFLT-PETの有効性、JSAWI2010、2010/9、兵庫県淡路市
- ④ 山根登茂彦、高岡亜妃、北正人ら、Initial experience of FLT PET for differentiating uterine leiomyosarcoma from leiomyoma、Society of Nuclear Medicine Annual Meeting、2010/6、ソルトレイクシティ (アメリカ合衆国)
- ⑤ 山根登茂彦、千田道雄、北正人ら、子宮筋腫と子宮肉腫の鑑別における[F-18]FLT-PETの初期検討、第69回日本医学放射線学会総会、2010/4、横浜市

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.ibri-kobe.org/laboratory/research/lab08/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山根 登茂彦 (YAMANE TOMOHIKO)

財団法人先端医療振興財団

映像医療研究開発部門

分子イメージング研究グループ 医師

研究者番号：20526660

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：