

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医学 ）	氏名	中本 祐美子
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1、2 項該当		
論文題目			
<p>Clinical implications of ^{18}F-sodium fluoride uptake in subclinical aortic valve calcification: Its relation to coronary atherosclerosis and its predictive value</p> <p>（無症候性大動脈弁石灰化への ^{18}F-フッ化ナトリウム集積の臨床的意義：冠動脈硬化症との関係と大動脈弁石灰化増悪予測との関係）</p>			
論文審査担当者			
主 査	教授	栗井 和夫	印
審査委員	教授	高橋 信也	
審査委員	講師	小久保 博樹	
<p>〔論文審査の結果の要旨〕</p> <p>^{18}F-フッ化ナトリウム (NaF) は hydroxyapatite に結合し，活動性の高い石灰化を検出する PET tracer である。^{18}F-NaF は FDG とは異なり，心筋には集積せず，不安定な冠動脈プラークを特異的に検出する可能性が指摘されている。また，^{18}F-NaF は大動脈弁の新規石灰化に集積する可能性が報告されている。しかし，大動脈弁狭窄症に至る前段階での大動脈弁石灰化 (AVC) への ^{18}F-NaF 集積と冠動脈プラークとの関係は十分に解明されていない。以上の背景を基に，この研究では無症候性の AVC と冠動脈プラークにおける ^{18}F-NaF 集積を，心臓 CT との対比を通して，同時に検討した。</p> <p>心臓 CT にて AVC と冠動脈プラークを認める 25 症例に ^{18}F-NaF PET/CT を施行した。すべての患者は臨床的に大動脈弁狭窄症を認めていなかった。CT では，3mm スライス水平断面像において大動脈弁最下端から右冠動脈起始部レベルの石灰化 (130HU 以上) を AVC と定義した。AVC の Agatston score, volume, CT 値を測定し，冠動脈プラークはハイリスクプラーク (HRP; CT 値 < 30HU かつリモデリングインデックス > 1.1) の有無を評価した。PET/CT は，^{18}F-NaF を静脈内投与し，60 分間安静後に心電同期下で撮像した。大動脈弁石灰化と冠動脈プラークへの ^{18}F-NaF 集積を maximum tissue-to-background ratio (TBR_{max}) で評価した。また，患者毎の冠動脈プラークの最大 TBR_{max} も決定した。</p> <p>25 症例中 20 症例が男性 (80%) で，年齢は 70 ± 7 歳，高血圧症や脂質異常症を 8 割以上の症例で認めた。心臓 CT での AVC の広がりや PET での AVC への ^{18}F-NaF 集積と相関を認めた (AVC score は $r = 0.54$, $p = 0.0049$; AVC volume は $r = 0.52$, $p = 0.0081$; AVC の CT 値は $r = 0.54$, $p = 0.0052$)。HRP 患者では AVC への ^{18}F-NaF 集積が有意に上昇しており ($p = 0.0120$)，多変量解析でも同様であった ($\beta = 0.56$, $p = 0.0290$)。患者毎の冠動脈プラーク最大 TBR_{max} は，AVC の TBR_{max} と相関を認めた ($r = 0.55$, $p = 0.0043$)。また，11 症例で心臓 CT フォローを施行したが，AVC score の変化は baseline の AVC score のみでなく，AVC への ^{18}F-NaF 集積とも相関が示唆された ($r = 0.74$, $p = 0.0091$)。</p> <p>^{18}F-NaF 集積によって評価した無症候性大動脈弁石灰化の活動性は，CT における石灰化の広がりだけでなく，冠動脈硬化症の進展との関連を有することが示唆された。また，無症候性大動脈弁石灰化における ^{18}F-NaF 集積は，将来的な AVC 進展の予測指標となりうることを示唆された。</p> <p>既報論文において，大動脈硬化症 (大動脈弁最大血流速度 < 2.0m/s)，軽症，中等症，重症大動脈弁狭窄症のさまざまな重症度の患者群では，AVC への ^{18}F-NaF 集積が AVC score と相関することが報告されていたが，本研究ではそれが AVC 早期からみられることを示した。</p> <p>大動脈弁狭窄症と動脈硬化が類似する病態生理を有することは以前から報告されており，さまざまな重症度の患者群において AVC への ^{18}F-NaF 集積が冠動脈硬化症と弱い関連を有することも報告されている。本研究では無症候性の AVC 群で強い相関を認めており，無症候性の</p>			

AVC の石灰化の活動性は冠動脈硬化症と関連を有することが示唆された。AVC と冠動脈への $^{18}\text{F}\text{-NaF}$ 集積は、包括的な心血管リスク層別化と迅速な治療に有用な可能性がある。

さまざまな重症度の患者群で、AVC の $^{18}\text{F}\text{-NaF}$ 集積と、組織マーカーや AVC 進展に相関があることは以前に報告されているが、本研究では無症候性の AVC 早期から、 $^{18}\text{F}\text{-NaF}$ 集積が AVC 進展に相関することを確認し得た。このことより、 $^{18}\text{F}\text{-NaF}$ PET/CT は早期のリスク層別化や治療介入に有用な可能性がある。

以上の結果から、本論文は $^{18}\text{F}\text{-NaF}$ PET/CT が AVC に対する新たなイメージングツールとして、分子的性状や進展リスク評価に活用が期待されることを示したものと評価される。

よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。