1．核医学装置の技術革新が広げる循環器画像診断の可能性

3）動脈硬化における NaF-PET/CTの意義

中原　健裕／岩淵　雄／宮澤　雷太／藤林　靖久／陣崎　雅弘

慶應義塾大学医学部放射線科学教室

NaFの歴史

^{18}F-NaF（sodium fluoride）は，1962年にBlauら[1]により骨転移イメージングトレーサーとして初めて報告されたトレーサーである。機序としては，hydroxyapatiteの-OHを-Fに置換することで集積すると考えられている。当時は511 KeVの高いエネルギーを受け止められるような装置がなかったので，bisphosphonate製剤を用いたSPECT検査が行われてきた。PETの登場で，海外では骨転移評価にNaFを用いたPET検査を行うことが主流となりつつある。Derlinは，骨転移検索目的にNaF-PETを施行した75症例を検討したところ，総腸骨動脈や大動脈弓にNaFの集積を認めた[2]。これを契機に動脈硬化領域におけるNaF-PETが注目され，vulnerable plaque検出への応用が試みられている。そもそも，なぜ動脈硬化領域に応用できるのだろうか？

動脈硬化の進展における microcalcificationとNaF

ここで，動脈硬化の進展を俯瞰する[3]（**図1**）。動脈硬化は，びまん性内膜肥厚から始まり（**図1 A**），内膜に蓄積した酸化したリポプロテインは，遊走・分化したmacrophageに貪食され，泡沫化したmacrophageはapoptosisを起こす（**図1 B**）。初期の段階では，apoptosisの残骸はmacrophageに貪食され，炎症を抑えるサイトカイン（TGFβやIL10）が産生される。進行した領域では，apoptosisの残骸を貪食する速度が，残骸ができる速度についていけず，毒性のある内容物が放出され，炎症はさらに進行する（**図1 C**）。vasa vasorumも発達し，炎症をさらに惹起する。M2 macrophageは炎症を抑える働きをするが，M1 macrophageは炎症性サイトカインを放出し，炎症を継続させる（**図1 D**）。これらの炎症性サイトカイン発現に関連して，macrophageや血管平滑筋細胞は，炎症を抑えるために骨芽細胞・軟骨芽細胞様に分化する。これらから放出されるmatrix vesicleなどのextracellular vesicleはhydroxyapatiteが集まる核となり，これが初期の石灰化（microcalcification）となる。中膜の石灰化は骨芽細胞様分化が中心であるが，内膜の石灰化の90％は骨髄由来のmacrophageによる軟骨芽細胞様分化に起因しているとされており，内膜と中膜の石灰化は多少機序が異なるようである。炎症が治まるとプラークは安定化するが（**図1 E-2**），炎症が継続した場合，炎症細胞の浸潤・microcalcificationの産生も継続する（**図1 E-1**）。microcalcificationが集簇したものが，CT上でとらえられるspotty calcificationと考えられる。こういったプラークはまだ破綻しやすい状態である。すなわち，microcalcificationは，破綻して心筋梗塞を起こすようなプラーク（vulnerable plaque）に多く存在するのである（**図1**）[3)～9)]。この中で特に不安定な段階に認める現象，すなわち，macrophage，angiogenesis，hypoxia，matrix metalloproteinose（MMP）/myeloperoxidase，apoptosis，microcalcificationが，vulnerable plaque検出の標的となりうる。実験段階のものも数多く存在するが，現時点で，一部臨床応用されているトレーサーはいくつか存在する。そのvulnerable plaque検出への明瞭さをスコア化すると，**表1**のように考えており，すなわち特に期待できるのは，炎症を反映するFDGとmicrocalcificaitonを反映するNaFと考えている[4]。

臨床における NaF-PET/CTの循環器領域へ応用

NaF-PET/CTは冠動脈領域にも応用され，特に注目されているのはJoshiらの報告である。心筋梗塞群，安定狭心症群それぞれ40症例ずつを比較検討したところ，安定プラークに比べて破綻しやすいプラークでNaFの取り込みが上昇している一方で，FDGでは両群間に有意差がなかったことを示した[10]（**図2**）。現在，NaFのvulnerable plaque検出に対する有用性について多施設共同研究での検証が行われている。

動脈硬化は炎症～micorocalcification～macrocalcificationといったプロセスを進み，macroな石灰化は炎症を抑えると考えているが，炎症の検出にはFDG，microcalcification検出にはNaF，そしてmacroな石灰化検出には