

令和 5 年 6 月 7 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08483

研究課題名（和文）新規エコー技術を用いた微小血流の可視・定量化と心血管病への臨床応用

研究課題名（英文）An advanced ultrasound application used to assess microvessels in cardiovascular diseases: superb microvascular imaging

研究代表者

渡邊 博之（Watanabe, Hiroyuki）

秋田大学・医学系研究科・教授

研究者番号：80323145

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：新規超音波技術superb microvascular imaging（SMI）による微小血管の可視化・血流定量化が、重症下肢虚血患者のfoot perfusion 検出指標に、頸動脈vasa vasorum 増生が高安動脈炎の活動性指標、頸動脈プラーク内新生血管が不安定プラークの指標になることを明らかにした。また、SMIを心不全患者での内皮機能検査に応用するなど心血管イメージングの分野に新知見をもたらした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで動物を用いた基礎実験や剖検でしか知りえなかった病態下での微小血流の挙動を、本研究ではリアルタイムで定量・評価できることを示した。この成果は未だ不明な心血管難病の病態メカニズム解明や新規検査法・治療法の開発など、今後の循環器領域研究の発展に大きく寄与すると考えられる。とくに高安動脈炎でのSMIによる頸動脈壁内血管増生の検出はFDG/PET検査に代わるより安価で簡便な活動性評価方法となる可能性を示唆した。

研究成果の概要（英文）：A novel ultrasound modality termed superb microvascular imaging (SMI) has enabled visualization of microvessels. SMI ultrasound studies have significantly extended our knowledge of tissue microcirculation and the arterial microenvironments of atherosclerotic lesions. We here present a current knowledge on the utility of SMI assessment of vascular diseases and highlight certain peripheral microcirculation disorders for which SMI is particularly valuable. The evidence indicates that SMI reveals the foot microcirculation and yields a quantitative vascular index in line with the angiosome concept; vascularization of the carotid arterial wall detected by SMI is a potential marker of disease activity in patients with Takayasu arteritis; and, SMI can detect intraplaque neovascularization and usefully assess carotid plaque vulnerability. In general, microcirculatory evaluation by SMI is an attractive field for future research on therapeutic strategies for peripheral vascular diseases.

研究分野：循環器内科学 超音波医学

キーワード：微小血管 血管エコー 重症下肢虚血 高安動脈炎 頸動脈プラーク 心不全 反応性充血

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

### 1. 研究開始当初の背景

微小血管床は、全身血管系の90%以上を占める広大な循環網を形成している。心血管病の病態生理を考える際には導管血管に注目が集まるが、微小循環網も体内の物質交換と新陳代謝を営む場として重要な役割を果たしている。しかし、これまで微小循環の病態生理学的知見は、動物を用いた基礎研究や剖検検体で検討されたもの、あるいは間接的に導管血管で評価したものがほとんどであり、in vivo かつ非侵襲的な微小血流の可視化、定量化が困難なため直接評価したものはなかった。

最近、モーションアーチファクトだけを取り除くエコー技術が進歩し、従来は困難であった低流速血流の検出能に優れた Superb Micro-vascular Imaging(SMI)が開発された。直接微小血流を可視化でき、かつ vascular index (SMI-VI)として定量化もできるようになった。

### 2. 研究の目的

SMI による末梢組織の微小血流定量化とその心不全・血管不全診療への臨床応用を目指す。具体的に、次のことを明らかにしていく。

- (1) SMI-VI が重症下肢虚血患者 (CLI) における foot perfusion の検出指標・治療効果判定指標となること
- (2) SMI で可視される vasa vasorum 増生が高動脈炎の局所炎症の活動性指標になること
- (3) SMI で可視される頸動脈プラーク内新生血管が不安定プラークの指標になること
- (4) SMI-VI が内皮機能検査に応用でき、心不全患者の予後指標になること

### 3. 研究の方法

(1) CLI の検出指標・治療効果判定指標として SMI-VI の有用性を実証。診断が確定した CLI 症例 50 名の angiosome 分布に基づいた安静時 foot perfusion を SMI-VI で評価。他の modality である血圧脈波や skin perfusion pressure と比較した。また血管内治療前後で各 angiosome の SMI-VI を測定し、治療後の血流改善を観察した。

(2) 高動脈炎の局所炎症の活動性指標として SMI で観察した vasa vasorum 増生の有用性を実証。対象者活動性高動脈炎患者 9 名に 18F-FDG-PET/CT、赤沈・CRP などの炎症マーカー測定を行った。また同対象 9 名の体表から観察可能な 54 部位に SMI を適用し血管炎指標としての vasa vasorum 増生を観察した。18F-FDG-PET 陽性 (max SUV > 2.1) をゴールドスタンダードとした場合の SMI による血管炎検出の感度・特異度をもとめた。また赤沈・CRP などの炎症マーカーとの比較を行った。

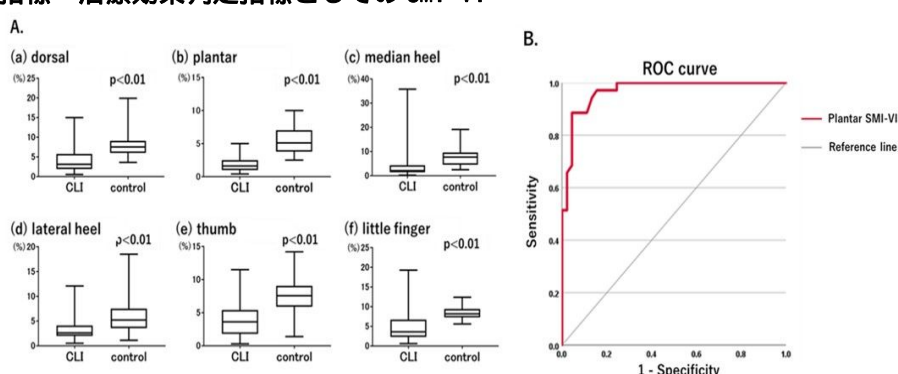
(3) 頸動脈不安定プラークの指標として SMI で観察したプラーク内新生血管の有用性を実証。頸動脈内膜剥離術を予定している患者 (n=21) を対象として、同部の頸動脈プラーク内新生血管を SMI で術前評価し、術後摘出標本の病理所見で確認、SMI の感度・特異度を求めた。

(4) SMI-VI の内皮機能検査への応用。対象者 20 名 (健康者 12 名、心不全患者 8 名) に FMD 検査と SMI-VI による反応性充血の観察測定を同時に行い、FMD との相関を検討した。

### 4. 研究成果

#### (1) CLI の検出指標・治療効果判定指標としての SMI-VI

私達は SMI を用いて 50 名の CLI 症例の足部微小循環を定量的に評価し、その診断治療における SMI 有用性を検討した。SMI-VI は、CLI による全 angiosome 分布に基づいた循環障害、さらに血圧脈波、SPP その他の画像検査でも判定困難な足趾の虚血をも鋭敏に反映し



CLI症例の各部位におけるSMI-VI値;健康者との比較

SMI-VIによるCLI診断のROC曲線

Suto Y, Watanabe H et al., Diagnostics 2022

図1

ていた。下腿3分枝の領域ごとに微小血流を評価できることから、局所治療効果判定にも有用であった<sup>1)</sup>(図1A)。CLI診断の感度特異度はそれぞれ88.6%、95.6%であった(図1B)。この検出能力は血圧脈波と比較し優位に優れており、その検査施行率は検査時痛みを伴うSPPと比較

較して優位に高いことも示された。さらに CLI で発生した潰瘍病変でもその潰瘍底の血流を SMI で観察し、その血流の程度が治癒予測因子になることを報告した(図2)。このように SMI は下肢虚血の診断や重症度評価、治療効果判定に有益な検査法であり、今後多くの臨床場面で使用されることが期待される。



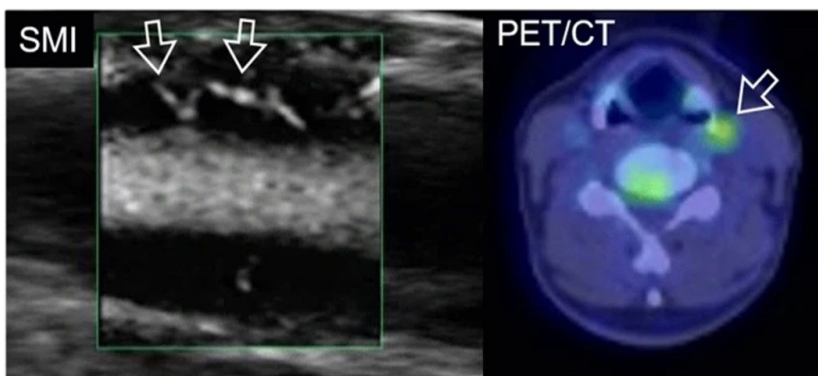
Suto Y, Watanabe H et al., Diagnostics 2022

EVT 治療前後での皮膚潰瘍と潰瘍底血流の比較

### (2) 高安動脈炎の局所炎症の活動性指標としての SMI の有用性

FDG-PET/CT を gold standard とし

て、SMI で検出した vasa vasorum 増生の活動性指標としての有用性を検討した<sup>2,3</sup>。その結果、高安動脈炎症例の頸動脈病変 (n=54) が、FDG/PET 検査陽性 (max SUV > 2.1) 所見を活動性ありとした場合、SMI による頸動脈壁内血管増生の検出は、感度 100%、特異度 97%で活動性を反映するという結果を得た。高安動脈炎で FDG-PET 集積部での vasa vasorum 増生は、赤沈や CRP など炎症マーカーとの比較においてもその検出能力は優れており、SMI による頸動脈壁内血管増生の検出が FDG/PET 検査に代わるより安価で簡便な評価方法となる可能性を示している(図3)。ステロイド治療後、炎症の鎮静化を得た例では、血管炎の活動性の低下とともに SMI で観察される血管壁内血管増生も消退した症例も経験し、治療効果判定での有用性も示した。



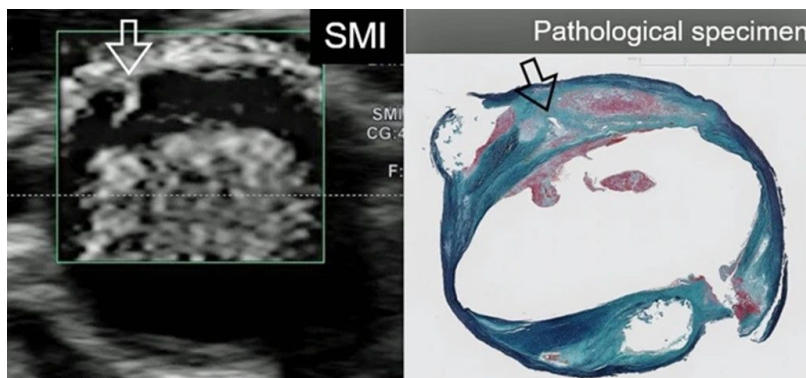
Sato W, Watanabe H et al., J Echocardiogr 2021

高安動脈炎活動期の vasa vasorum 増生の観察

図3

### (3) 頸動脈不安定プラーク指標としての SMI の有用性

頸動脈内膜剥離術を予定している患者 (n=21) を対象として、同部の頸動脈プラーク内新生血管を SMI で術前評価し、術後摘出標本の病理所見で確認、SMI の感度・特異度を求めた(図4)。その結果、SMI は感度・特異度 94%、80%でプラーク内新生血管を検出できることを報告した<sup>3</sup>。また、不安定プラーク切除標本での血管径の計測から 200 μm サイズの血管まで SMI は検出可能であることを確認した。SMI で可視される頸動脈プラーク内新生血管は不安定プラークの一指標であることが示唆された。



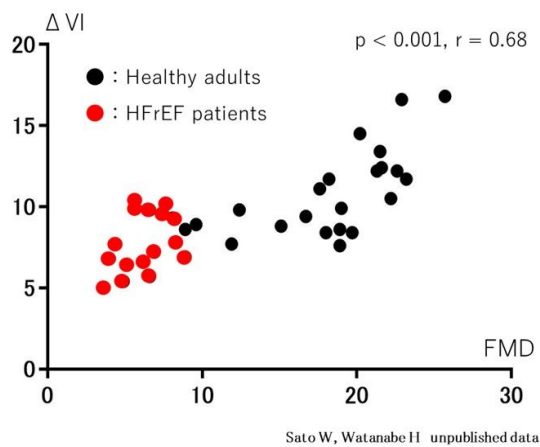
Sato W, Watanabe H et al., J Echocardiogr 2021

SMIで観察された総頸動脈プラーク内新生血管と  
切除標本での同血管の同定

図4

(4) SMI-VI の内皮機能検査への応用  
心不全患者を対象に、FMD (Flow Mediated Dilation)とSMIによる微小血管反応性充血を評価したところ、指尖SMI-VIはFMDと同様に血管内皮機能障害を反映することが示唆され(図5) 今後FMDの代用として用いられることが期待される。

以上 SMI の重症下肢虚血での foot perfusion の評価、高安動脈炎頸動脈病変の活動性評価、頸動脈不安定プラークの検出における有用性、内皮機能検査への応用についての研究成果を報告した。他にもオスラー病での telangiectasia 検出、レイノー病の微小血管障害の検出など、さらに多くの循環器領域での利用が期待される。



健常者とHFrEF症例における $\Delta VI$ とFMDの相関

図5

#### 引用文献

- 1) Suto Y, Sato W, Yamanaka T, Unuma M, Kobayashi Y, Aokawa M, Watanabe H. Utility of Superb Microvascular Imaging in the Assessment of Foot Perfusion in Patients with Critical Limb Ischemia. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(11):2577.
- 2) Sato W, Sato T, Iino T, Seki K, Watanabe H. Visualization of arterial wall vascularization using superb microvascular imaging in active-stage Takayasu arteritis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(6):719.
- 3) Sato W, Suto Y, Yamanaka T, Watanabe H. An advanced ultrasound application used to assess peripheral vascular diseases: superb microvascular imaging. *J Echocardiogr*. 2021;19(3):150-157.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Suto Yuta, Sato Wakana, Yamanaka Takayuki, Unuma Mayu, Kobayashi Yuki, Aokawa Mako, Watanabe Hiroyuki	4. 巻 12
2. 論文標題 Utility of Superb Microvascular Imaging in the Assessment of Foot Perfusion in Patients with Critical Limb Ischemia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 2577 ~ 2577
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/diagnostics12112577	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kato Tsukasa, Sato Wakana, Sato Teruki, Shimizu Hiroaki, Watanabe Hiroyuki	4. 巻 13
2. 論文標題 Carotid Artery Revascularization Improves Cardiac Sympathetic Nerve Activity in Patients With Carotid Artery Stenosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cardiology Research	6. 最初と最後の頁 289 ~ 296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14740/cr1402	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Sato W, Suto Y, Yamanaka T, Watanabe H	4. 巻 19
2. 論文標題 An advanced ultrasound application used to assess peripheral vascular disease: superb microvascular imaging	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Echocardiogr	6. 最初と最後の頁 150-157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12574-021-00527-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Umeta Y, Iino T, Miura K, Kudo K, Tamura Y, Sato W, Seki K, Iino K, Watanabe H	4. 巻 78
2. 論文標題 Clinical Implications of Antegrade Diastolic Pulmonary Artery Flow in Adults	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Cardiol	6. 最初と最後の頁 542-549
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2021.07.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -



1. 著者名 Hidehiro Iwakawa, Takako Iino, Hiroshi Yamamoto, and Hiroyuki Watanabe	4. 巻 4
2. 論文標題 Large non-coronary sinus of Valsalva aneurysm: a case report of an unusual cause of angina pectoris	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur Heart J Case Rep.	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ehjcr/ytaa241	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Minato T, Nirasawa S, Sato T, Yamaguchi T, Hoshizaki M, Inagaki T, Nakahara K, Yoshihashi T, Ozawa R, Yokota S, Natsui M, Koyota S, Yoshiya T, Kumagai K.Y, Motoyama S, Gotoh T, Nakaoka Y, Penninger J.M, Watanabe H, Imai Y, Takahashi S, Kuba K.	4. 巻 11
2. 論文標題 B38-CAP is a bacteria-derived ACE2-like enzyme that suppresses hypertension and cardiac dysfunction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-14867-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Sato W, Sato T, Seki K, Iino T, Watanabe H	4. 巻 6
2. 論文標題 Visualization of arterial wall vascularization using superb microvascular imaging in active-stage Takayasu arteritis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur Heart J Cardiovasc Imaging.	6. 最初と最後の頁 719
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ehjci/je285	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Iino T, Yamanaka T, Sato W, Iino K, Watanabe H	4. 巻 10
2. 論文標題 Manifestation of coronary subclavian steal phenomenon using reactive hyperemia in the ipsilateral forearm	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Echocardiography	6. 最初と最後の頁 1956-1958
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/echo.14485	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Tsukasa Kato, Sho Torii, Norihito Nakamura, Kazuki Aihara, Hiroyuki Watanabe, Yuji Ikari
2. 発表標題 Pathological Characteristics of Medial Calcification and the Relationship with atherosclerotic lesions including intimal calcification
3. 学会等名 第87回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Nobuhiro Ogasawara, Wakana Sato, Hazuki Hatakeyama, Mayu Suzuki, Michiru Seki, Mako Aokawa, Mayu Unuma, Takayuki Yamanaka, Yusuke Takagi, Hiroyuki Watanabe
2. 発表標題 Underestimation of Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) in Patients with Severe Aortic Stenosis
3. 学会等名 第87回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tsukasa Kato, Wakana Sato, Teruki Sato, Tomohito Suzuki, Hiroyuki Watanabe
2. 発表標題 Carotid Artery Revascularization Improves Cardiac Sympathetic Nerve Activity in Patients with Carotid Artery Stenosis
3. 学会等名 第87回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 須藤佑太, 佐藤和奏, 大高麻子, 小林雄紀, 鶴沼 真由, 山中卓之, 渡邊博之
2. 発表標題 重症下肢虚血診療におけるSuperb Micro-vascular Imaging の有用性
3. 学会等名 第120回日本内科学会総会・講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takahashi Y, Okura K, Sato T, Suzuki T, Watanabe H.
2. 発表標題 心不全患者の運動耐容能評価における耳朶血流測定の意義
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Suto Y, Sato W, Yamanaka T, Sato T, Iino T, Seki K, Suzuki T, Terata K, Iino K, Watanabe H.
2. 発表標題 Assessment of Foot Microcirculation by Using Superb Microvascular Imaging in Patients with Critical Ischemia
3. 学会等名 ACC 2020 米国心臓学会議 (国際学会)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Sato W, Kobayashi Y, Otaka M, Unuma M, Yamanaka T, Suto Y, Sato T, Iino T, Seki K, Suzuki T, Terata K, Iino K, Watanabe H
2. 発表標題 Validity of Ultrasound Arterial Wall Vascularization for assessment of Vascular Inflammation
3. 学会等名 ESC 2020 欧州心臓病学会議 (国際学会)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Sato W, Iino T, Seki K, Iino K, Yamamoto H, Watanabe H
2. 発表標題 Totally Thrombosed Valsalva Aneurysm Mimicking Cardiac Tumor.
3. 学会等名 ESC 2020 欧州心臓病学会議 (国際学会)
4. 発表年 2020年～2021年



1. 発表者名 Sato T, Kuba K, Watanabe H
2. 発表標題 Involvement of Orai1/Orai3-mediated Ca <sup>2+</sup> Entry in a Molecular Link between Inflammation and Endothelial Function.
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sato W, Iino T, Kobukai Y, Sato T, Seki K, Iino K, Hasegawa H, Watanabe H
2. 発表標題 Carotid Artery Revascularization Improves the Blood Pressure Variability in Patients with Carotid Artery Stenosis.
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Suto Y, Sato W, Seki K, Kobukai Y, Sato T, Iino T, Suzuki T, Iino K, Watanabe H
2. 発表標題 Assessment of Foot Perfusion by Using Superb Microvascular Imaging in Patients with Critical Limb Ischemia.
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamanaka T, Sato W, Suto Y, Iino T, Iino K, Watanabe H
2. 発表標題 Validity of the Superb Microvascular Imaging-based Vascular Index for Assessment of Endothelial Function.
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤和奏、須藤佑太、関 勝仁、飯野貴子、飯野健二、渡邊博之
2. 発表標題 重症下肢虚血診療におけるSuperb micro-vascular imagingの有用性
3. 学会等名 第51回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 貝森亮太
2. 発表標題 血流依存性血管拡張反応を利用し非侵襲的に診断し得たcoronary-subclavian steal症候群の一例
3. 学会等名 第23回日本心不全学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

秋田大学大学院医学系研究科循環器内科学講座ホームページ <a href="https://www.med.akita-u.ac.jp/~naika2/index.html">https://www.med.akita-u.ac.jp/~naika2/index.html</a>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	佐藤 和奏  (Sato Wakana)  (50748283)	秋田大学・医学系研究科・助教    (11401)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	飯野 健二  (Iino Kenji)  (30400485)	秋田大学・医学系研究科・准教授    (11401)	
研究分担者	飯野 貴子  (Iino Takako)  (70620871)	秋田大学・医学部附属病院・助教    (11401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関