

## 経食道超音波法による心筋コントラストエコー法

秋山 真樹

心コントラストエコー法は、心エコー図検査の際に超音波用の造影剤を使用する画像診断法である。近年の心コントラストエコー法の技術的進歩は、経胸壁心エコー図法による局所心筋灌流の定量評価を可能にした。しかし、経食道超音波法(TEE: transesophageal echocardiography)による心筋コントラストエコー法についての報告は1報告のみで、特に第二世代経静脈性超音波造影剤や、セカンドハーモニック法を使用した経食道心筋コントラストエコー法についての報告は無い。本研究では第二世代経静脈性超音波造影剤(FS 069)と、セカンドハーモニック法を使用して、TEEによる心筋コントラストエコー法の可否を確認するとともに、心筋局所血流灌流の定量化が可能であるかどうかを検討し、以下の結論を得た。1) セカンドハーモニック法と第二世代経静脈性超音波造影剤(OPTISON®)を用いることにより、探触子に近い左室下壁領域においてTEEによる心筋コントラストエコー法が可能である。2) この方法により、左室下壁領域の冠血流予備能の定量化が可能である。

(平成14年4月22日受理)

### Myocardial Contrast Echocardiography Employing Transesophageal Echocardiography

Maki AKIYAMA

Contrast echocardiography is an echocardiographic imaging technique using contrast agents. Recently, the technical advances in contrast echocardiography have made possible quantification of myocardial perfusion abnormalities by transthoracic echocardiography. However, there has been only one report on myocardial contrast echocardiography (MCE) using transesophageal echocardiography (TEE), and no reports regarding MCE employing TEE with a second harmonic imaging technique or second generation contrast agents. In the present study, we evaluated whether it is possible to perform MCE using TEE with a second harmonic imaging technique and second contrast agents(OPTISON®) and to quantify myocardial perfusion abnormalities in vivo. We concluded that 1) MCE using TEE with such an imaging technique and such contrast agents is possible in only the left ventricular inferior wall near a transducer, and 2) coronary flow reserve can be assessed by this method in the left ventricular inferior wall.(Accepted on April 22, 2002)

*Kawasaki Igakkaishi 28(2) : 95-100, 2002*

**Key Words** ① Myocardial contrast echocardiography  
② Transesophageal echocardiography  
③ Second harmonic imaging technique

## ④ Second generation contrast agents

## はじめに

心筋灌流が低下した際には、その程度に依存して、心筋拡張障害、心筋収縮障害、心電図異常、自覚症状の順で心筋灌流低下の徴候が現れることが知られている。現在日常臨床上虚血性心疾患の診断は、主に心電図、負荷心エコー図、核医学検査により行われているが、心電図や負荷心エコー図では、心電図異常や心筋収縮障害が生じてはじめて虚血診断が可能で、虚血の結果生じる電氣的異常や壁運動の異常を評価しているに過ぎない。一方核医学検査は、心筋灌流低下の段階で異常が診断でき、感度の高い心筋虚血診断法である。しかし、核医学検査には、患者や医療従事者の被曝の問題があり、核種の取り扱いが面倒な上、高額な検査方法である。したがって、より低侵襲かつ安価な局所心筋灌流評価法の開発が望まれる。

心コントラストエコー法は、心エコー図検査の際に超音波用の造影剤を使用する画像診断法である<sup>1)</sup>。超音波造影剤とは微小気泡を含んだ液体である。液体と気体では音響インピーダンスが大きく異なるため、微小気泡の境界面において超音波が反射し、超音波造影剤はエコー源となる。超音波造影剤を血管内に投与すると、微小気泡が赤血球と類似の動態を示して循環し、結果として微小気泡の存在部位すなわち血流がエコー元として描出される。近年、心コントラストエコー法は、超音波検査装置の進歩と新しい経静脈性超音波造影剤の出現とにより大きく発展した。超音波検査装置側の進歩としては、二次高調波を検出するセカンドハーモニック法(微小気泡からの反射超音波は送信周波数の2倍の周波数成分の超音波の割合が高い。この2倍の周波数成分の超音波、すなわち二次高調波を画像化する方法)の開発<sup>2)</sup>、超音波送受信方法の工夫<sup>3)</sup>(間歇送信法;数秒間に1回のみ超音波の送受信を行い1枚の画像を作成する方法

で、数秒間に1枚の静止画像が得られる。超音波造影剤の微小気泡は超音波によって破壊され造影効果を失う性質を有するため、この方法を用いなければ、冠微小血管内の低流速の微小気泡は造影効果を示さない。(心電図に同期させて超音波を送受信することが多い。)があげられる。超音波造影剤の進歩としては、肺を通過し左心系の造影が可能な造影剤の開発<sup>4)</sup>があげられる。これらの大きな進歩が相まって、経静脈的に超音波造影剤を投与することで経胸壁心筋コントラストエコー法が可能となった<sup>5),6)</sup>。経胸壁心筋コントラストエコー法については、in vivoにて局所心筋灌流量の定量評価が可能であると報告されている<sup>7),8)</sup>。しかし、経食道超音波法(TEE:transesophageal echocardiography)による心筋コントラストエコー法の報告は1報告のみ<sup>9)</sup>で、特に第二世代経静脈性超音波造影剤(超音波造影剤の微小気泡の内腔が血液に溶けにくい気体で造られており造影効果が高い)<sup>10),11)</sup>や、セカンドハーモニック法を使用した経食道心筋コントラストエコー法についての報告は皆無である。

本研究の目的は、第二世代経静脈性超音波造影剤(OPTISON®)<sup>12)</sup>と、セカンドハーモニック法を使用して、1)TEEによる心筋コントラストエコー法が可能かどうか確認すること、2)TEEによる心筋コントラストエコー法を用いて、心筋局所血流灌流の定量化が可能であるかどうかを検討することである。

## 方 法

## 実験モデルの作成

雑種成犬(体重20-30 kg)3頭を用いた。前投薬として塩酸ケタミン(25 mg/kg)筋肉内投与後、ペントバルビタール(30 mg/kg)を静脈内投与して麻酔導入した。気管内挿管後、従量式人工呼吸器にて呼吸管理し、ハロセンの吸入により麻酔を維持した。呼吸パラメータと

して動脈血ガス分析を用い pH7.35-7.45, PO<sub>2</sub> 70-120 mmHg, PCO<sub>2</sub> 25-45 mmHg を維持した。右前脚の表在静脈より18ゲージの留置針にて輸液ルートを確認した。左大腿動脈より6フレンチのカテーテルシースを挿入し、動脈圧を測定した。また体表面心電図も記録した。超音波診断装置は米国 ATL 社製 HDI 5000, 経食道用探触子 4-7 MHz を使用し、左室短軸乳頭筋レベルを描出した。装置設定は組織セカンドハーモニック法を使用、収縮期心電図同期間歇送信法を行った。メカニカルインデックスは0.8, ダイナミックレンジは150 dB, フォーカスは左室中央の深さに設定した。超音波造影剤は、人血清アルブミンマイクロスフェア中にオクタフロプロパンを含む OPTISON®(平均粒子直径 2.0-4.5 μm の微小気泡を 1 ml 中に約 5-8 × 10<sup>8</sup> 個有する) を使用した。本実験は川崎医科大学動物実験委員会の承認を受け、川崎医科大学動物実験指針に基づき実施された。

実験 1.

上記の実験モデル犬 3 頭を用い、経食道超音波診断装置にて心筋コントラストエコー法を行った。超音波造影剤投与法は、OPTISON® 0.1 ml または 0.2 ml bolus 静脈内投与後、生理食塩水を 5 ml を 5 秒で追加投与した。各々の造影剤投与量において 1 心拍に 1 回、または 4 心拍に 1 回の収縮期心電図同期間歇送信法により、心筋コントラストエコー法を施行した。超音波診断画像は、超音波診断装置内蔵の MO ドライブにより MO にデジタル記録した。オフラインの解析ソフト (HDI-Lab) により、関心領域を心室中隔及び下壁に設定して、関心領域内の平均輝度 (acoustic intensity) を測定し、時間輝度曲線を作成した。時間輝度曲線から、造影剤投与前の連続 3 心拍と最大心筋輝度変化時の連続 3 心拍の平均輝度を求めた。造影剤投与前と最大心筋輝度変化時の関

心領域内の平均輝度間に有意差が存在するかどうかを検定した。検定は、対応なしの t 検定を用い p ≤ 0.05 を有意とした。

実験 2.

上記の実験モデル犬 3 頭を用い、胸骨正中切開による開胸後、心膜切開にて心臓を露出した。左冠動脈回旋枝 (LCX) を剥離し超音波血流量計 (Transonic Systems 社製 T206) を装着し、同部位のすぐ中枢側にスネアオクルーダーを装着した。このスネアオクルーダーによって LCX に任意の程度の狭窄を作成し、安静時と最大充血時に、経食道超音波法による心筋コントラストエコー法を行った。最大充血はアデノシン三リン酸 (ATP) 600 μg/kg/min の静脈内持続投与によって誘発した。2 心拍に 1 回の収縮期心電図同期間歇送信法を用い、超音波造影剤投与法は、FS069 0.1 ml bolus 静脈内投与に続いて、生理食塩水 5 ml を 5 秒で追加投与した。超音波診断画像は、超音波診断装置内蔵の MO ドライブにより MO に記録した。オフラインの解析装置 (HDI-Lab) により、関心領域を側壁 (LCX 領域) に設定して、関心領域内の平均輝度を測定した。安静時と ATP 投与による最大充血時に、それぞれ時間輝度曲線を作成した。時間輝度曲線から background subtracted peak intensity (造影剤投与前と最大心筋輝度変化時の関心領域内の平均輝度の差) を求め、最大充血時と安静時の background subtracted peak

$$IR(\text{Intensity ratio}) = \frac{\text{反応性充血時の上昇輝度}(B'-A')}{\text{安静時の上昇輝度}(B-A)}$$

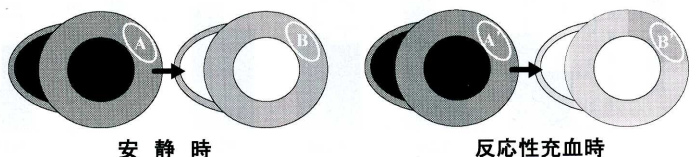


Fig. 1. A definition of IR (intensity ratio)

IR is defined as a ratio of a mean background subtracted peak intensity at rest (B-A) and a mean background subtracted peak intensity at hyperemia (B'-A').



intensity の比を IR (intensity ratio) とした (Fig. 1). また, 超音波血流量計により求めた最大充血時と安静時の LCX 血流量の比を冠血流予備能 (CFR: coronary flow reserve) とし両者の相関を求めた.

### 結 果

#### 実験 1

Fig. 2 に経食道超音波法による心筋コントラ

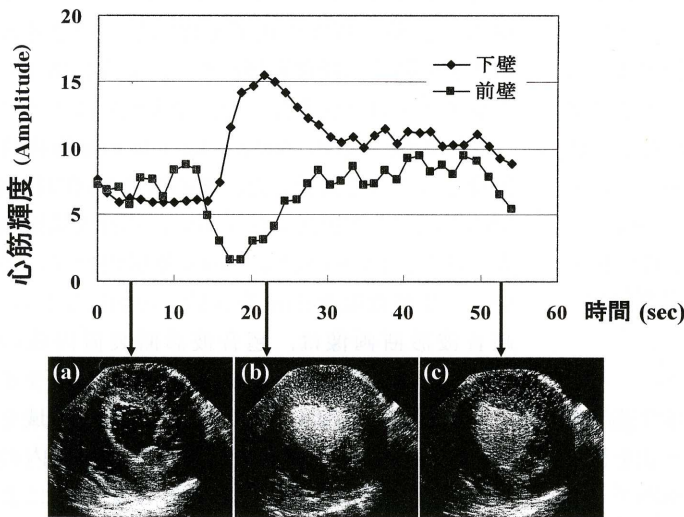


Fig. 2. A representative experiment of myocardial contrast echocardiography (MCE) by TEE in a case of OPTISON® 0.2 ml injection and 4 : 1 intermittent end systolic ECG triggering  
The upper section : A time-intensity curve  
The lower section : A MCE imaging before injections of contrast agent (a), at peak injections of contrast agent (b), and after injections of contrast agent (c)

ストエコー法の代表例を示す (FS-069を0.2 ml, 心電図同期間歇送信間隔 4 : 1 の場合). 探触子に近い下壁では, 造影剤投与後一過性の輝度上昇を認めた. 時間輝度曲線では心筋輝度のピークは造影剤投与後約20秒後で, その後20秒以上の間心筋造影は持続した. 一方下壁は, 左心室腔内に造影剤が流入すると音響陰影が出現し, 心筋輝度は低下した.

Figure 3 に各々の造影剤投与量, 収縮期心電図同期間歇送信法による, 造影剤投与前と最大心筋輝度変化時の心筋輝度の平均値を示す. 探触子に近い下壁の造影剤投与前と最大心筋輝度変化時の心筋輝度は, 造影剤0.1 ml 投与で1心拍に1回の間歇送信法の場合のみ  $7.35 \pm 1.07$  対  $8.06 \pm 0.74$  ( $p = 0.3$ ) と有意差を認めなかったが, 造影剤0.1 ml 投与で4心拍に1回の間歇送信法の場合  $5.02 \pm 0.24$  対  $8.23 \pm 0.53$  ( $p < 0.01$ ), 造影剤0.2 ml 投与で4心拍に1回の間歇送信法の場合  $5.97 \pm 0.10$  対  $14.68 \pm 0.55$  ( $p < 0.01$ ), 造影剤0.2 ml 投与で1心拍に1回の間歇送信法の場合  $8.73 \pm 0.36$  対  $10.67 \pm 0.22$  ( $p < 0.01$ ) と, 最大心筋輝度変化時の心筋輝度は有意な上昇を認めた (Fig. 3 (a)). 一方, 探触子から遠い前壁の造影剤投与前と最大心筋輝度変化時の心筋輝度は, 造影剤0.1 ml 投与で1心拍に1回の間歇送信法の場合  $7.35 \pm 1.07$  対  $3.50 \pm 0.50$  ( $p < 0.01$ ), 造影剤0.2 ml 投与で1心拍に1回の間歇送信法の場合  $6.73 \pm 0.36$  対  $2.50 \pm 0.22$  ( $p < 0.01$ ) と, 最大心筋輝度変化時の心筋輝度は有意な低下を認めた (Fig. 3 (b)).

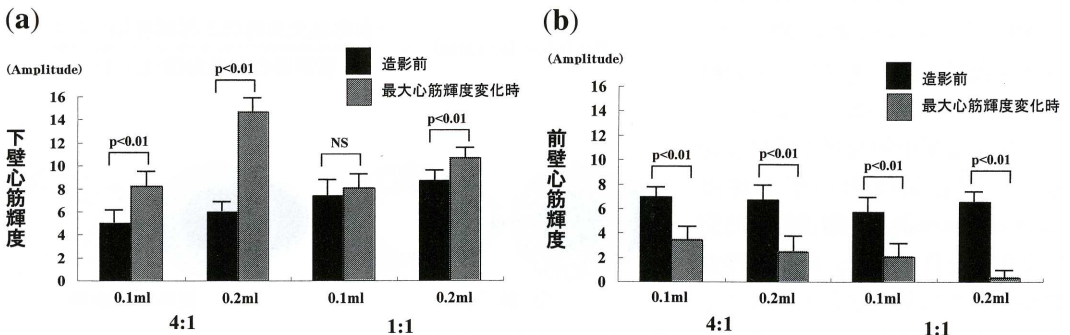


Fig. 3. Mean acoustic intensities before and at peak injections of contrast agent  
(a) Mean acoustic intensities in left ventricular inferior wall  
(b) Mean acoustic intensities in left ventricular anterior wall

筋輝度変化時の心筋輝度は、造影剤0.1 ml 投与で4心拍に1回の間歇送信法の場合 $7.00 \pm 0.46$ 対 $3.45 \pm 0.76$  ( $p < 0.01$ ), 造影剤0.2 ml 投与で4心拍に1回の間歇送信法の場合 $6.69 \pm 0.73$ 対 $2.45 \pm 0.79$  ( $p < 0.01$ ), 造影剤0.1 ml 投与で1心拍に1回の間歇送信法の場合 $5.70 \pm 0.82$ 対 $2.02 \pm 0.77$  ( $p < 0.01$ ), 造影剤0.2 ml 投与で1心拍に1回の間歇送信法の場合 $6.56 \pm 0.52$ 対 $0.35 \pm 0.10$  ( $p = 0.01$ ) と、いずれの条件でも最大心筋輝度変化時の心筋輝度は有意な低下を認めた (Fig. 3 (b)).

#### 実験2

Fig. 4 に側壁 (LCX 領域) における IR と超音波血流量計により求めた LCX 領域の CFR との関係を示す。IR と CFR の間には  $y = 1.11x - 0.56$ ,  $R = 0.87$ ,  $p < 0.0001$  の相関関係を認めた。

## 考 察

実験1により経食道超音波法による心筋コントラストエコー法が可能であることが証明された。探触子に近い下壁では、FS069を0.1 ml 投与し、心電図同期間歇送信間隔1:1の場合、超音波造影剤投与後に有意な心筋輝度値の上昇は認められなかったが、FS-069を0.1 ml 投与し、心電図同期間歇送信間隔4:1の場合、有意な心筋輝度値の上昇が認められた。これは、

間歇送信間隔すなわち超音波照射間隔をあけることで、冠微小血管内の微小気泡の濃度が高くなり、超音波造影剤がより強い造影効果を発揮したものと考えられる。0.2 ml 投与の場合では、心電図同期間歇送信間隔1:1, 4:1の場合とも有意な心筋輝度値の上昇が認められ、造影剤投与条件や間歇送信間隔を変えることにより心筋コントラストエコー法が可能であることが証明された。一方探触子から遠い中隔では、いずれの場合においても造影剤投与後に輝度が低下した。これは、TEE では経胸壁超音波法の場合と比較して送信周波数が高いため、超音波信号が深部まで到達しにくいことに加え、左心室腔内の造影剤の音響陰影によるものと推察される。経胸壁心筋コントラストエコー法では、これとは逆に、探触子から遠い下壁の心筋染色が不良であることが臨床上の問題点であることから、経食道超音波法はこれを補うことができる可能性があると考えられる。実験2において、TEEによる心筋コントラストエコー法によって求められた心筋輝度変化と冠血流予備能に相関関係が認められ、この方法により心筋灌流を定量化することが可能であることが証明された。冠血流予備能は冠動脈狭窄率と相関し、冠血流予備能2.0以下では心筋虚血を生じることが、基礎的、臨床的研究から明らかにされている<sup>13), 14)</sup>。よってTEEによる心筋コントラストエコー法により心筋虚血を判定できる可能性が示唆される。

## 結 語

セカンドハーモニック法と、第二世代経静脈性超音波造影剤 (OPTISON®) を用いることにより、探触子に近い左室下壁領域においてTEEによる心筋コントラストエコー法が可能である。この方法により、左室下壁領域の冠血流予備能の定量化が可能である。

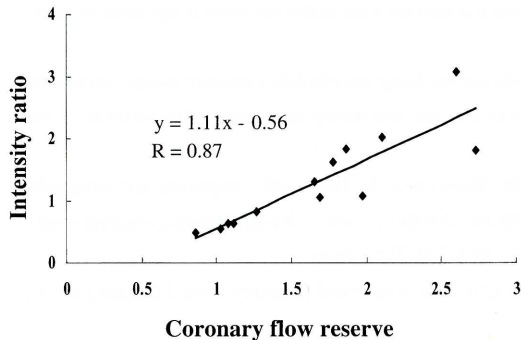


Fig. 4. Relationship between IR (intensity ratio) in left ventricular lateral wall and CFR (coronary flow reserve) of the circumflex artery. There is a good relationship between IR and CFR.

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、終始ご指導とご鞭撻を賜りました吉田清教授、赤阪隆史助教授をはじめとする川崎

医科大学循環器内科学教室の皆様には深甚なる謝意を表します。

なお本論分の要旨の一部は第8回体腔内心血管エコー研究会(2000年8月、於大阪)で発表しました。

## 参 考 文 献

- 1) Gramiak R, Shah PM, Kramer DH : Ultrasound cardiography : contrast studies in anatomy and function. *Radiology* Apr 92 : 939-948, 1969
- 2) Firschke C, Lindner JR, Goodman NC, Skyba DM, Wei K, Kaul S : Myocardial contrast echocardiography in acute myocardial infarction using aortic root injections of microbubbles in conjunction with harmonic imaging : potential application in the cardiac catheterization laboratory. *J Am Coll Cardiol* Jan 29 : 207-216, 1997
- 3) Porter TR, Xie F, Li S, D'Sa A, Rafter P : Increased ultrasound contrast and decreased microbubble destruction rates with triggered ultrasound imaging. *J Am Soc Echocardiogr* Sep-Oct 9 : 599-605, 1996
- 4) Ten Cate FJ, Feinstein S, Zwehl W, Meerbaum S, Fishbein M, Shah PM, Corday E : Two-dimensional contrast echocardiography. II. Transpulmonary studies. *J Am Coll Cardiol* Jan 3 : 21-27, 1984
- 5) Armstrong WF, Mueller TM, Kinney EL, Tickner EG, Dillon JC, Feigenbaum H : Assessment of myocardial perfusion abnormalities with contrast-enhanced two-dimensional echocardiography. *Circulation* Jul 66 : 166-173, 1982
- 6) Tei C, Sakamaki T, Shah PM, Meerbaum S, Shimoura K, Kondo S, Corday E : Myocardial contrast echocardiography : a reproducible technique of myocardial opacification for identifying regional perfusion deficits. *Circulation* Mar 67 : 585-593, 1983
- 7) Skyba DM, Jayaweera AR, Goodman NC, Ismail S, Camarano G, Kaul S : Quantification of myocardial perfusion with myocardial contrast echocardiography during left atrial injection of contrast. Implications for venous injection. *Circulation* Sep 90 : 1513-1521, 1994
- 8) Wei K, Jayaweera AR, Firoozan S, Linka A, Skyba DM, Kaul S : Basis for detection of stenosis using venous administration of microbubbles during myocardial contrast echocardiography : bolus or continuous infusion? *J Am Coll Cardiol* Jul 32 : 252-260, 1998
- 9) Voci P, Bilotta F, Merialdo P, Agati L : Myocardial contrast enhancement after intravenous injection of sonicated albumin microbubbles : a transesophageal echocardiography dipyridamole study. *J Am Soc Echocardiogr* 7 : 337-346, 1994
- 10) Mattrey RF, Andre MP : Ultrasonic enhancement of myocardial infarction with perfluorocarbon compounds in dogs. *Am J Cardiol* Jul 1 54 : 206-210, 1984
- 11) Porter TR, Li S, Kilzer K : Smaller intravenous perfluorocarbon-containing microbubbles produce greater myocardial contrast with intermittent harmonic imaging and better delineation of risk area during acute myocardial ischemia. *J Am Soc Echocardiogr* Oct 10 : 792-797, 1997
- 12) Cohen JL, Cheirif J, Segar DS, Gillam LD, Gottdiener JS, Hausnerova E, Bruns DE : Improved left ventricular endocardial border delineation and opacification with OPTISON (FS069), a new echocardiographic contrast agent. Results of a phase III Multicenter Trial. *J Am Coll Cardiol* Sep 32 : 746-752, 1998
- 13) Gould KL, Lipscomb K : Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol* Jul 34 : 48-55, 1974
- 14) Ofili EO, Labovitz AJ, Kern MJ : Coronary flow velocity dynamics in normal and diseased arteries. *Am J Cardiol* May 20 ; 71 : 3D-9D, 1993