

Task Report

SH/TA-508 臨床第 II 相試験：心臓領域における至適用量の検討

SH/TA-508 Clinical Phase II Study : Dose Evaluation of SH/TA-508 in Echocardiography

| | | | | | |
|------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| 宮武 邦夫 ^{1)*1} | 坂本 二哉 ^{2)*2} | 吉川 純一 ^{3)*2} | Kunio MIYATAKE ^{1)*1} | Tsuguya SAKAMOTO ^{2)*2} | Junichi YOSHIKAWA ^{3)*2} |
| 山口 徹 ^{4)*2} | 別府慎太郎 ^{5)*2} | 北 畠 顕 ⁶⁾ | Tetsu YAMAGUCHI ^{4)*2} | Shintaro BEPPU ^{5)*2} | Akira KITABATAKE ⁶⁾ |
| 高辻 浩也 ⁶⁾ | 小俣 政男 ⁷⁾ | 竹 中 克 ⁷⁾ | Hiroya TAKATSUJI ⁶⁾ | Masao OMATA ⁷⁾ | Katsu TAKENAKA ⁷⁾ |
| 五十嵐 力 ⁷⁾ | 高元 俊彦 ⁸⁾ | 細田 瑳一 ⁹⁾ | Tsutomu IGARASHI ⁷⁾ | Toshihiko TAKAMOTO ⁸⁾ | Saichi HOSODA ⁹⁾ |
| 中村 憲司 ⁹⁾ | 酒井 吉郎 ⁹⁾ | 田 村 勤 ¹⁰⁾ | Kenji NAKAMURA ⁹⁾ | Kichiro SAKAI ⁹⁾ | Tsutomu TAMURA ¹⁰⁾ |
| 佐伯 文彦 ¹⁰⁾ | 羽田 勝征 ¹¹⁾ | 伊藤 敦彦 ⁴⁾ | Fumihiko SAEKI ¹⁰⁾ | Yoshiyuki HADA ¹¹⁾ | Nobuhiko ITO ¹¹⁾ |
| 加藤 和三 ¹²⁾ | 澤 田 準 ¹²⁾ | 平井 寛則 ⁴⁾ | Kazuzo KATO ¹²⁾ | Hitoshi SAWADA ¹²⁾ | Hironori HIRAI ⁴⁾ |
| 鈴木 真事 ⁴⁾ | 原田 昌彦 ⁴⁾ | 中 谷 敏 ¹⁾ | Makoto SUZUKI ⁴⁾ | Masahiko HARADA ⁴⁾ | Satoshi NAKATANI ¹⁾ |
| 鎌田 武信 ¹³⁾ | 堀 正 二 ¹³⁾ | 増 山 理 ¹³⁾ | Takenobu KAMADA ¹³⁾ | Masatsugu HORI ¹³⁾ | Toru MASUYAMA ¹³⁾ |
| 山本 一博 ¹³⁾ | 吉 田 清 ⁵⁾ | 大倉 宏之 ⁵⁾ | Kazuhiro YAMAMOTO ¹³⁾ | Kiyoshi YOSHIDA ⁵⁾ | Hiroyuki OKURA ⁵⁾ |
| 横山 光宏 ¹⁴⁾ | 横田 慶之 ¹⁴⁾ | 川合 宏哉 ¹⁴⁾ | Mitsuhiro YOKOYAMA ¹⁴⁾ | Yoshiyuki YOKOTA ¹⁴⁾ | Hiroya KAWAI ¹⁴⁾ |
| 岩崎 忠昭 ¹⁵⁾ | 近藤 誠宏 ¹⁵⁾ | 池岡 清光 ¹⁵⁾ | Tadaaki IWASAKI ¹⁵⁾ | Masahiro KONDO ¹⁵⁾ | Kiyomitsu IKEOKA ¹⁵⁾ |
| 松崎 益徳 ¹⁶⁾ | 田中 伸明 ¹⁶⁾ | 和崎雄一郎 ¹⁶⁾ | Masunori MATSUZAKI ¹⁶⁾ | Nobuaki TANAKA ¹⁶⁾ | Yuichiro WASAKI ¹⁶⁾ |
| 友近 康明 ¹⁶⁾ | 伊 東 進 ¹⁷⁾ | 大 木 崇 ¹⁷⁾ | Yasuaki TOMOCHIKA ¹⁶⁾ | Susumu ITO ¹⁷⁾ | Takashi OKI ¹⁷⁾ |
| 井 内 新 ¹⁷⁾ | 松尾 裕英 ¹⁸⁾ | 平林 浩一 ¹⁸⁾ | Arata IUCHI ¹⁷⁾ | Hirohide MATSUO ¹⁸⁾ | Koichi HIRABAYASHI ¹⁸⁾ |
| 澳本 定一 ¹⁸⁾ | 竹 下 彰 ¹⁹⁾ | 小柳 左門 ¹⁹⁾ | Sadaichi OKUMOTO ¹⁸⁾ | Akira TAKESHITA ¹⁹⁾ | Samon KOYANAGI ¹⁹⁾ |
| 松本 高広 ¹⁹⁾ | 田中 信行 ²⁰⁾ | 鄭 忠 和 ²⁰⁾ | Takahiro MATSUMOTO ¹⁹⁾ | Nobuyuki TANAKA ²⁰⁾ | Chuwa TEI ²⁰⁾ |
| 小川 暢也 ^{21)*3} | 尾前 照雄 ^{22)*4} | 山村 秀夫 ^{23)*4} | Nobuya OGAWA ^{21)*3} | Teruo OMAE ^{22)*4} | Hideo YAMAMURA ^{23)*4} |

Abstract

A cooperative study was conducted at 18 institutions to evaluate the safety and usefulness of SH/TA-508, a contrast medium for ultrasound diagnosis, and to find its optimum dose.

One hundred and one patients with confirmed or suspected ischemic heart disease were examined with two-dimensional echocardiography, and 95 patients with mild mitral insufficiency were studied with the color Doppler method. The contrast medium was administered at low-dose (1.5–1.6 g galactose) and high-

SH/TA-508 Clinical Research Group

*1論文執筆者および中央委員, *2中央委員, *3コントローラー, *4治験総括医師

¹⁾国立循環器病センター 内科心臓部門, ²⁾前東京大学教授, ³⁾神戸市立中央市民病院 循環器センター内科, ⁴⁾東邦大学医学部附属大橋病院 第三内科, ⁵⁾大阪大学医学部 保健学科, ⁶⁾北海道大学医学部 循環器内科, ⁷⁾東京大学医学部 第二内科, ⁸⁾佐々木研究所附属杏雲堂病院 循環器科, ⁹⁾東京女子医科大学附属日本心臓血圧研究所 循環器内科, ¹⁰⁾三井記念病院 循環器センター内科, ¹¹⁾JR 東京総合病院 循環器内科, ¹²⁾心臓血管研究所附属病院 循環器科, ¹³⁾大阪大学医学部 第一内科, ¹⁴⁾神戸大学医学部 第一内科, ¹⁵⁾兵庫医科大学 第一内科, ¹⁶⁾山口大学医学部 第二内科, ¹⁷⁾徳島大学医学部 第二内科, ¹⁸⁾香川医科大学 第二内科, ¹⁹⁾九州大学附属心臓血管研究施設 内科部門, ²⁰⁾鹿児島大学医学部附属病院 霧島リハビリテーションセンター, ²¹⁾愛媛大学名誉教授, ²²⁾国立循環器病センター名誉総長, ²³⁾康済会病院理事長

Address for reprints : MIYATAKE K, MD, Department of Cardiology, National Cardiovascular Center, Fujishirodai 5-7-1, Suita 565

Received for publication June 29, 1995

dose (3.0–3.2 g galactose) levels at concentrations of 200, 300 and 400 mg/ml. The contrast effect was evaluated into five grades by two-dimensional echocardiography: – (ineffective), + (weak), 2+ (moderate), 3+ (good), 4+ (excessive effect) and into four grades with the color Doppler method, – (ineffective), + (weak), 2+ (optimum), 3+ (excessive effect). The two-dimensional echocardiographic studies showed effects graded at 2+ and above in most patients (83–93%). These findings were significantly more common in patients who had received the 300 and 400 mg/ml concentrations than in those who received the 200 mg/ml concentration. Statistical analysis found no significant differences between the high-dose and low-dose groups. Color Doppler echocardiography found signal enhancement graded at 2+ and above in 80–93% of cases. There were no significant differences in enhancement effect attributable to concentration or total dose. However, since excessive signal intensity was seen quite frequently, the dose levels in the present study were considered to be a little too high. Side effects includes transient feelings of warmth or cold, and the incidence of side effects was higher at higher doses and concentrations. The results show that the optimum concentration for two-dimensional echocardiography is 300 mg/ml and for color Doppler 200 mg/ml.

No particular safety problems were seen with SH/TA-508, and this contrast medium is useful in echocardiography of the left ventricle and in enhancing mitral regurgitation signals in color Doppler examinations. Therefore, a phase III multicenter trial should be performed.

Key Words

SH/TA-508, contrast medium, clinical trials (phase II study)

はじめに

心臓の超音波診断は心エコー図法、ドップラー法に大別でき、とくに断層心エコー図法、カラードップラー法が近年心疾患診断の中心的役割を果たしている。

断層心エコー図法は各種心疾患の形態診断に有用で、とくに心筋梗塞の心室局所壁運動異常が非観血的に評価可能である。また心筋虚血診断のための負荷テストにおいても、壁運動をリアルタイムに観察し、心筋虚血の出現を逸早く検出するのに有用な方法である。一方、その断層心エコー図上に血流情報を追加したカラードップラー法は、血行動態診断を行ううえで、心臓超音波診断には欠くことのできない検査法となっており、とくに弁逆流や心内短絡を有する心疾患の診断においては、心臓カテーテル検査に匹敵、あるいはそれを凌駕する情報を提供するまでに達しつつある。

しかし一方では、経胸壁アプローチによるこれらの検査は、画質的に、常に対象患者の胸壁による超音波減衰性の差や、超音波ビームの入射角による影響を受けやすい欠点がある。これらを解決し、より鮮明な画像情報を得るための一助として、経静脈性の左心系超音波用造影剤の開発が望まれていた。

超音波画像上で、コントラスト効果を得るためにマイクロバブルの散乱効果を利用することは、断層心エコー図上では心腔と心筋の境界域の明瞭化に、カラー

ドップラー上ではノイズの混入による不明瞭な血流シグナルの明瞭化に有用であり、これらの診断向上目的に利用できる。

SH/TA-508は Schering 社(ドイツ)により開発されたエコー図およびドップラーエコー図検査用造影剤である(欧米での識別番号 SH U 508 A)。SH/TA-508はガラクトース 99.9%とパルミチン酸 0.1%よりなる顆粒製剤で、使用時注射用蒸留水で調製することにより、マイクロバブルを主体とする超音波コントラスト剤となる。

本剤は国内および海外臨床第 I 相試験成績^{1,2)}、海外臨床第 II 相試験成績³⁻¹⁰⁾から、エコー図およびドップラーエコー図造影剤としての有用性が期待されている。このプロジェクトでは、脳血管、肝腫瘍、腎血管領域とともに、同一の実施要領に従い、Table 1 に示す心臓グループ研究班により、心臓領域における有用性と至適用量の検討を目的とした共同研究を実施したので、ここにその内容を報告する。

対象と方法

1. 対象

対象は 1) 虚血性心疾患もしくはそれが疑われる症例(断層心エコー図法)、2) 軽度僧帽弁閉鎖不全症例(カラードップラー法)のうち、心エコー図検査、カラードップラー検査を必要とする 20–65 歳の患者とした。対象患者には今回の試験の目的、方法、安全性、予

Table 1 Organization of joint study team for SH/TA-508

| Participating institutions | Department | Doctors responsible for investigation |
|---|--|---------------------------------------|
| Hokkaido University | Cardiology | KITABATAKE A |
| University of Tokyo | Second Internal Medicine | OMATA M |
| Kyoundo Hospital | Cardiology | SAKAMOTO T |
| Tokyo Women's Medical College | Affiliated Japan Heart/Blood Pressure Research Institute (Cardiology) | HOSODA S |
| Mitsui Memorial Hospital | Cardiology | TAMURA T |
| JR Tokyo General Hospital | Cardiology | HADA Y |
| Cardiovascular Research Institute-Affiliated Hospital | Cardiology | KATO K |
| Toho University | Third Internal Medicine | YAMAGUCHI T |
| National Cardiovascular Center | Cardiology | MIYATAKE K |
| | Cardiovascular Dynamics | BEPPU S |
| Osaka University | First Internal Medicine | KAMADA T |
| Kobe General Hospital | Cardiology | YOSHIKAWA J |
| Kobe University | First Internal Medicine | YOKOYAMA M |
| Hyogo Medical College | First Internal Medicine | IWASAKI T |
| Yamaguchi University | Second Internal Medicine | MATSUZAKI M |
| Tokushima University | Second Internal Medicine | ITO S |
| Kagawa Medical College | Second Internal Medicine | MATSUO H |
| Kyushu University | Affiliated Cardiovascular Research Institute (Department of Internal Medicine) | TAKESHITA A |
| Kagoshima University | Department of Rehabilitation | TANAKA N |

期される効果および同意後も随時これを撤回できる旨の説明を行い、本人の同意を得た。なお、以下に記載の患者は本試験の対象としなかった。

- 1) ガラクトース血症患者
- 2) 肺高血圧患者
- 3) 重篤あるいは末期病変を有し、観察期間中の臨床症状が不安定と思われる患者(例えば、重症心不全の患者、発症後1ヵ月未満の心筋梗塞患者、重篤な不整脈を有する患者、重篤な脳血管障害患者、急性腎不全患者、慢性透析患者など)
- 4) 心・肺短絡疾患の患者
- 5) 重篤な糖尿病患者
- 6) 人工弁を有する患者
- 7) 妊婦、授乳婦および妊娠している可能性のある患者
- 8) 以前に SH/TA-508 の検査を受けた患者(本治験中、同一患者に2度使用しない)

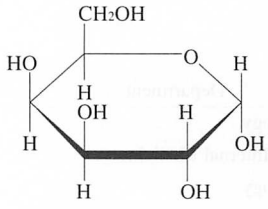
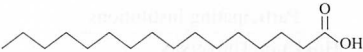
また、以下に記載の患者は本試験における臨床所見・臨床検査値に影響を及ぼすおそれがあるため対象としないこととした。

- 9) 本検査後24時間以内に新たな治療(放射線療法・塞栓術など)を行う患者
 - 10) 臨床検査値の変動の大きな患者
 - 11) 本検査前2週間以内になんらかの治験薬を投与されていた患者
 - 12) 本検査前48時間、検査後24時間以内にX線造影剤、MRI造影剤あるいは超音波造影剤(sonicated albuminなど)による検査を受ける患者
- その他、主治医が本試験を実施するに不相当と判断した患者は、治験の対象とはしなかった。

2. 試験薬剤

試験薬剤は SH/TA-508 で、その成分はガラクトース 99.9% とパルミチン酸 0.1% からなる顆粒である。

Table 2 Properties of SH/TA-508

| Identification No. | SH/TA-508 | | |
|--|---|--|----------------|
| Generic name | α -D-galactose | Palmitic acid | |
| Chemical name | α -D-galactopyranose | Hexadecanoic acid | |
| Structural formula |  |  | |
| Molecular formula | C ₆ H ₁₂ O ₆ | C ₁₆ H ₃₂ O ₂ | |
| Molecular weight | 180.16 | 256.42 | |
| Viscosity (mPa·S): Suspension (Temperature of measurement, 25°C) (Left to stand for 5 min) | 200 mg/ml | 300 mg/ml | 400 mg/ml |
| | 1.4 | 3.6 | 8.0 |
| Osmotic pressure (mOsm/kg·H ₂ O) (Temperature of measurement, 37°C) | 200 mg/ml | 300 mg/ml | 400 mg/ml |
| | 1,175* 912† | 1,965* 982† | 2,894* 948† |

*Solution: The suspension is dissolved by warming for 10 min at 50°C, and then filtered to remove undissolved substances. The filtrate thus obtained is used for measurement.

†Supernatant: The suspension, after being prepared, is left to stand for 2 min, and then filtered to remove undissolved substances. The filtrate thus obtained is used for measurement.

その剤型は SH/TA-508 の 2.5 あるいは 5.0 g を含有する 20 ml バイアルで、溶解液として注射用水を、さらにフラッシュ用として生理食塩液を添付した。SH/TA-508 の薬剤特性は Table 2 に示す。

本剤は不規則な表面を持つ微粒子 (Fig. 1) を水に懸濁したとき、表面の一部が濡れずに、バブルが微粒子上に形成される原理を応用し開発された製剤である。本剤の顆粒が蒸留水と接触し、バブルが形成された瞬間を Fig. 2 に示した。

3. 投与方法および投与量

1) 造影剤の調製方法

造影剤は調製表 (Table 3) に従い、注射用水を SH/TA-508 含有バイアルに加え、約 7-10 秒間振盪して調製した。このようにして得られた造影剤を均質化するため、振盪後約 2 分間放置し、注射筒に吸引した。また、顆粒含有バイアルへの注射用水の注入や造影剤の注射筒への吸引には、特製のスパイク (STERIFIX®) を用いた (Fig. 3)。また、静脈内投与前には肉眼で認められるバブルのないことを確認した。



Fig. 1 Microscopic view of the surface of one granule of SH/TA-508 (magnification $\times 3,500$)

Granules are composed of microparticles ($< 8 \mu\text{m}$).

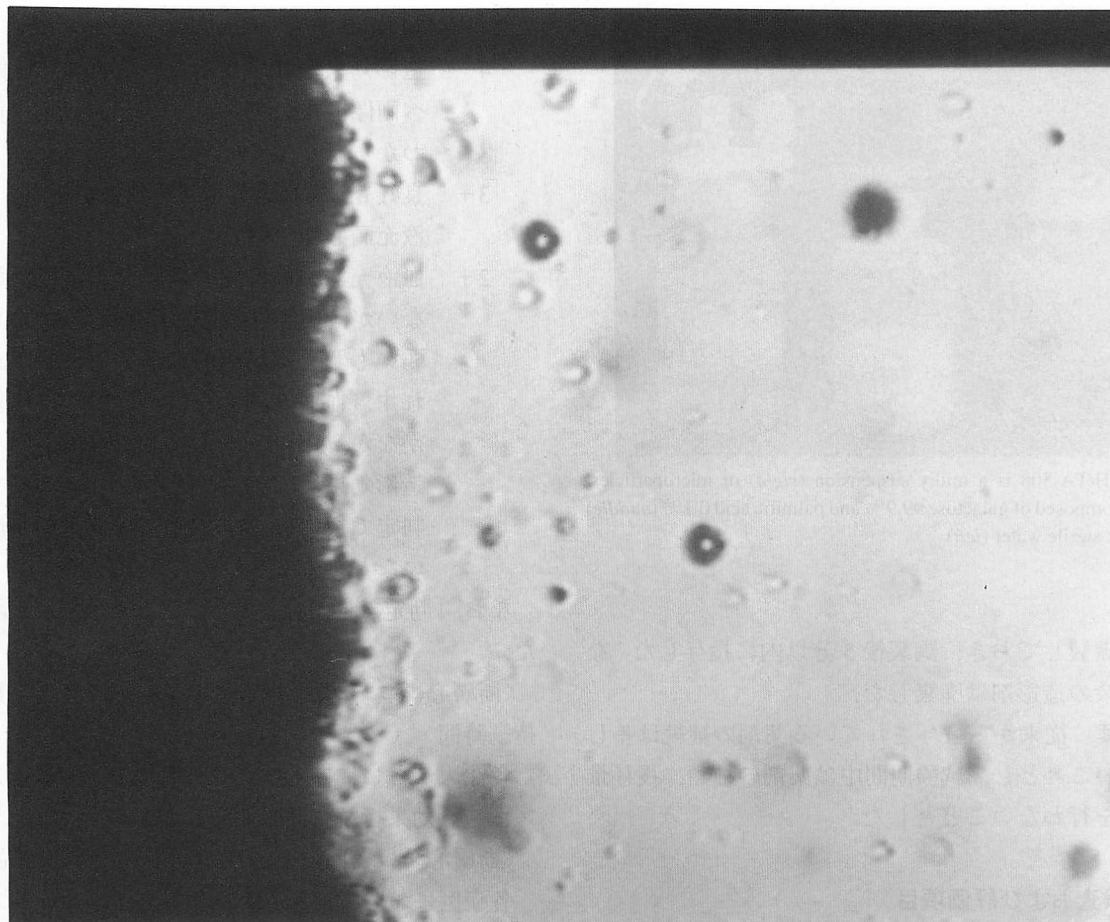


Fig. 2 Microscopic view just after sterile water was added to one granule of SH/TA-508 (magnification $\times 400$)
Microairbubbles were generated from microparticles.

Table 3 Preparation of SH/TA-508 suspension

| Concentration of contrast agent (mg/ml) | Vial (g) | Amount of sterile water for injection (ml) | Total amount of prepared suspension (ml) |
|---|----------|--|--|
| 200 | 2.5 | 10.9 | 12.5 |
| 300 | 2.5 | 6.8 | 8.4 |
| | 5.0 | 13.5 | 16.7 |
| 400 | 5.0 | 9.3 | 12.5 |
| | 5.0 | 9.3 | 12.5 |

2) 投与方法

患者の無作為化と投与方法 施設当たりの目標症例数を低用量群 (1.5–1.6 g 投与群) および高用量群 (3.0–3.2 g 投与群) に 2 分し (Table 4), 各群への組み入れ順序は、コントローラーにより、無作為割り付けされた順序に従った。

注入方法 翼状針あるいはエラストー針 (19–20G) を

つないだ三方活栓に、生理食塩液 5 ml を入れた注射筒と SH/TA-508 懸濁液 (造影剤) を入れた注射筒の両方をセットし、空気抜き後、正肘静脈に固定した。なお、注射針と造影剤の入った注射筒は水平方向に接続した。各用量をポーラス (約 2 ml/sec) に注入後、ただちに生理食塩液でフラッシュ (約 2 ml/sec) した。造影剤は前項 (造影剤の調製方法) に記載したとおり投与約 2

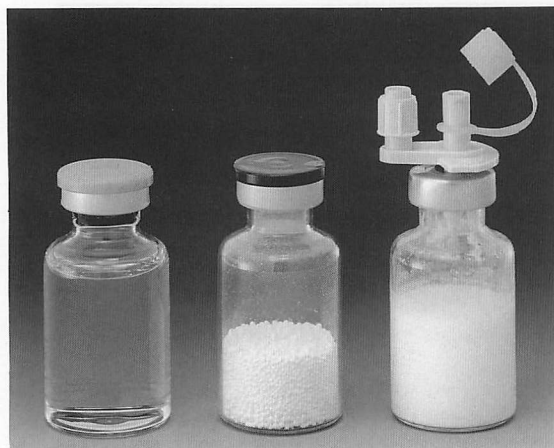


Fig. 3 SH/TA-508 is a milky suspension (right) or microparticles, composed of galactose 99.9% and palmitic acid 0.1% (middle) in sterile water (left)

分前に調製しておき、調製後5分以内に投与した。なお、残余の造影剤は廃棄した。

併用薬 従来から投与されている薬剤の継続は差し支えないこととし、試験期間中は薬剤の種類、投与量の変更を行わないこととした。

4. 検査および評価項目

1) 造影効果 (担当医師判定)

断層心エコー図法 断層心エコー装置は原則として探触子 3.5–3.75 MHz, 電子セクター探触子の素子数 64 以上のものを使用した。

各症例とも心尖部四腔断面による断層、ゲインなどの設定を行い、試験終了まで同一設定条件でのビデオ記録を行った。投与前画質の判定と投与後の左心室および右心室の映像は、下記判定基準に従い評価した。ビデオ記録は注入前より記録を開始し、造影効果が消失するまで連続して記録した。なお、ビデオテープには症例記録用紙に記載した組番を同定番号として記録し、さらに各注入回ごとに注入開始のシグナルも記録した。ただし、濃度、容量は記録しなかった。

〈断層心エコー図法：投与前画質の判定基準〉

- 1: 良好
- 2: 中等度
- 3: 不良 (対象外とするのが望ましい)

なお、「3: 不良」の場合には、その原因を記録した。

〈断層心エコー図法：投与後のコントラスト造影効

果ピーク時判定基準〉

- 4+: 造影効果が強すぎるため、単純断層像と比べ画像情報が減少した (例えば、境界領域がわからなくなった)
- 3+: 良好もしくは十分な造影効果が認められ、血液充満心腔の輪郭が描かれた
- 2+: 血液充満心腔の輪郭は完全には描かれていないが、中等度の造影効果が認められた
- +: 弱いもしくは局所的な造影効果しか認められず、血液充満心腔はエコー的に輪郭を描かなかった
- : 造影効果はほとんど認められなかった
- ×: 判定できず (超音波装置の不良や断層面の違いなどによるもの)

なお、「判定できず」の場合には、その原因を記録した。

〈断層心エコー図法：投与後のコントラスト造影効果持続時間〉

各注入ごとに、左心室の2+および3+のコントラスト造影効果持続時間を測定した。

〈断層心エコー図法：診断の向上への寄与順位〉

各症例において、3濃度のうち上記コントラスト造影効果ピーク時判定およびコントラスト造影効果持続時間を総合して、超音波診断の向上への寄与の高い順に順位をつけた。また、順位の1位については、その理由を下記より選んだ。

- A: コントラスト造影効果が良好で、コントラスト造影効果持続時間も十分であった
- B: コントラスト造影効果は4+であったが、その時間は短く、コントラスト造影効果持続時間が十分で、診断の向上に寄与した
- C: その他

カラードップラー法 カラードップラー装置は原則として探触子 2.5 MHz, 電子セクター探触子の素子数 64 以上のものを使用した。

まず通常のカラードップラー検査を実施し、その後造影剤による検査を実施した。検査にさいしては、最も診断に有利な断面による同一断層、同一設定条件 (ゲインなど) でのビデオ記録を行い、投与前後の映像を下記判定基準に従い評価した。ビデオ記録は注入前より記録を開始し、造影効果が消失するまで連続して記録した。なお、ビデオテープには症例記録用紙に記

Table 4 Plan of administration

| Group | Target disease | Order of injection | Concentration (mg/ml) | Volume (ml) |
|-----------|---|--------------------|-----------------------|-------------|
| Low dose | Ischemic heart disease (two-dimensional echocardiography) | First | 200 | 8 |
| | Mild mitral insufficiency (color Doppler method) | Second | 300 | 5 |
| | | Third | 400 | 4 |
| High dose | Ischemic heart disease (two-dimensional echocardiography) | First | 200 | 16 |
| | Mild mitral insufficiency (color Doppler method) | Second | 300 | 10 |
| | | Third | 400 | 8 |

載した組番を同定番号として記録し、さらに各注入回ごとに注入開始のシグナルも記録した。ただし、濃度、容量は記録しなかった。

〈カラードップラー法：投与前の判定基準〉

- 1: ほとんど血流 (逆流) シグナルなし
- 2: 低レベルの血流 (逆流) シグナルもしくはノイズとの区別がやや不明瞭
- 3: 中等度もしくはやや不満足な血流 (逆流) シグナル
- 4: 十分な血流 (逆流) シグナル (対象外とするのが望ましい)

〈カラードップラー法：投与後の血流シグナル増強効果ピーク時判定基準〉

- 3+: ゲインが適切であったにもかかわらず、血流 (逆流) シグナルが増強しすぎ、診断にかえて悪影響を及ぼした
- 2+: 血流 (逆流) シグナルの最適な増強効果を認めた
- +: 血流 (逆流) シグナルの増強はわずかであった
- : 血流 (逆流) シグナルはほとんど変化しなかった
- ×: 判定できず (超音波装置の不良や断層面の違いなどによるもの)

なお、「判定できず」の場合には、その原因を記録した。

〈カラードップラー法：投与後の血流 (逆流) シグナル増強効果持続時間〉

各注入ごとに、目的部位の血流 (逆流) シグナル増強

効果 2+ の持続時間を測定した。

〈カラードップラー法：診断の向上への寄与順位〉

各症例において、3 濃度のうち上記血流 (逆流) シグナル増強効果ピーク時判定および血流 (逆流) シグナル増強効果持続時間を総合して、超音波診断の向上への寄与の高い順に順位をつけた。また、順位の 1 位については、その理由を下記より選んだ。

A: 血流 (逆流) シグナル増強効果が良好で、血流シグナル増強効果持続時間も十分であった

B: 血流シグナル増強効果は 3+ であったが、その時間は短く、血流シグナル増強効果持続時間が十分で、診断の向上に寄与した

C: その他

2) 造影効果 (読影医判定)

試験終了後、各施設からビデオテープを回収し、コントローラーの指示に従い、症例内において注入順序をランダム化した。選定された 2 名の読影医は、造影効果、その持続時間および診断の向上への寄与順位をこれらのテープにより判定した。ただし、読影医は担当施設の患者の読影は行わないようコントローラーにより割り付けが行われた。なお、断層心エコー図法では、コントラスト造影効果持続時間の判定は右心室も追加して行った。

判定基準：判定基準は断層心エコー図法、カラードップラー法とも担当医師の判定基準と同一とした。

判定の取り扱い：担当医師と読影医の判定が著しく異なる場合 (2 段階以上) は担当医師のコメントを求め、場合によっては担当医師による再読影を実施した。

3) 臨床検査

血圧および脈拍数: 検査前, 各注入直前, 最終注入20分後および20-28時間後に測定した。

心電図: 検査前, 最終注入15分後および20-28時間後に標準12誘導で測定した。また, 投与前3分以内から投与中および最終投与10分まではモニターによる測定を実施した。

血液一般検査: 検査前, 最終注入30分後および20-28時間後に下記項目を測定した。

赤血球数, 白血球数, 血小板数, ヘモグロビン, MCV (mean corpuscular volume: 平均赤血球容積), 白血球分画, 血液生化学検査

検査前, 最終注入30分後および20-28時間後に下記項目を測定した。

GOT, GPT, γ -GTP, ALP, LDH, アミラーゼ, 総蛋白, アルブミン, BUN, クレアチニン, 総ビリルビン, CK, 電解質(Na^+ , K^+ , Cl^-), 血糖(空腹時)

尿検査: 検査前および20-28時間後に下記項目を測定した。

蛋白, 糖, ウロビリノーゲン(定性半定量)

4) 自覚症状(神経症候を含む)

試験薬投与中および投与後に発現した自覚症状については, その発現時間, 持続時間, 経過, 処置および重篤度, 程度, 試験薬との関連性について下記評価基準に従って症例記録用紙に記入し, 試験薬との関連性が明白に否定できる場合を除き“副作用”として取り上げた。

① 症状の有無

1: 無 2: 有

② 重篤度の程度

〈重篤度の判定基準〉

1: 重篤でない 2: 重篤である

重篤な症状とは, 死亡, 回復不可能あるいは重大な障害, 長期入院を必要としたもの, その他生命が脅かされた症状などとした。

③ 程度の判定

〈程度の判定基準〉

1: 軽度 2: 中等度 3: 高度

④ 関連性の判定

〈関連性の判定基準〉

1: なし~考えられない(unrelated ~ unlikely)

2: 可能性あり(possibly related)

3: おそらくあり(probably related)

4: あり(definitely)

5: 不明(unknown)

5) 追跡調査

臨床検査値, 自覚症状などに異常がみられた場合には, 試験薬との因果関係について考察し, 担当医師が臨床的に有意な異常と判断した場合には, 投与前あるいは正常域に戻るまで再検査または追加検査をできる限り実施することとした。

6) 概括安全度

副作用および臨床検査値異常について, 試験薬との関連性を考慮して総合的に下記判定基準に従い判定した。

〈概括安全度の判定基準〉

1: 安全である(副作用がない)

2: ほぼ安全である(軽度の副作用はあったが, 臨床的にとくに問題がない)

3: 安全性に問題あり(副作用によりなんらかの対策・治療が必要)

4: 安全性に極めて問題あり(副作用のため試験の中止が必要な程度のもの)

5: 判定不能

7) 有用性

有効性(3回注入のうち, 診断の向上への寄与順位が1位の濃度についての判定)および概括安全度を考慮して, 総合的に試験薬の有用性を下記判定基準に従い判定した。

〈有用性の判定基準〉

1: 極めて有用(例えば造影効果は2+以上を示し, その持続時間が診断のため十分であり, かつ安全である, あるいはほぼ安全である)

2: 有用(例えば造影効果は2+を示し, その持続時間が診断のためほぼ十分であり, かつほぼ安全である)

3: やや有用(例えば造影効果は+であり, かつほぼ安全である)

4: 好ましくない(例えば造影効果が認められても安全性に問題がある)

5: 使用に耐えない(例えば副作用のため途中で試験を中止した)

6: 判定不能(例えばなんらかの理由のため有効性

または安全性の評価ができない)

5. 不完全例の取り扱い

プロトコル基準を逸脱した症例については、中央委員会でその取り扱いを決定した。

6. データの集計解析方針

1) 主要解析項目

造影効果と持続時間を主要解析項目とし、低用量群 (I 群)、高用量群 (II 群) の各群内での濃度間比較、各濃度別の群間 (容量間) の比較を行った。検定は同一群内の各 2 濃度間の比較を Tukey-Kramer の多重比較法を用いた。各濃度ごとに容量間の比較を Wilcoxon の順位和検定、2+ 以上の率に対して Fisher の直接法を用いて行った。また濃度間の比較は、3 回注入のうち 2 回以上評価可能な症例を対象とした。造影効果判定は読影医の判定とし、担当医師の判定との対称性を参考に検討した。

2) 血圧・心拍数、心電図、一般臨床検査

血圧・心拍数、心電図、一般臨床検査につき、検査項目別に経時変化を視覚化して検討した。

3) 副作用

副作用につき、種類別に経時的に発現度を検討した。

4) 概括評価

概括安全度、有用性につきその分析を検討した。

結 果

1. 症例の内訳および背景

1992 年 9 月–1993 年 12 月の間に、Table 1 に示す 18 施設で実施した。

1) 断層心エコー図法

低用量群、高用量群各 51 例の計 102 例において実施されたが、施行直前に患者が同意撤回し、未実施となった 1 例 (高用量群) については評価対象から全項目除外した。また、ビデオ記録がない症例、担当医または読影医のコントラスト造影効果判定が断面設定不良などで「×: 判定できず」の症例、および左下肢静脈より投与した症例は当該注入のコントラスト造影効果を評価対象から除外した。さらに、読影委員による持続時間の判定がビデオ記録がなされなかったなどの理由で判定不能となった症例は、当該注入の持続時間を

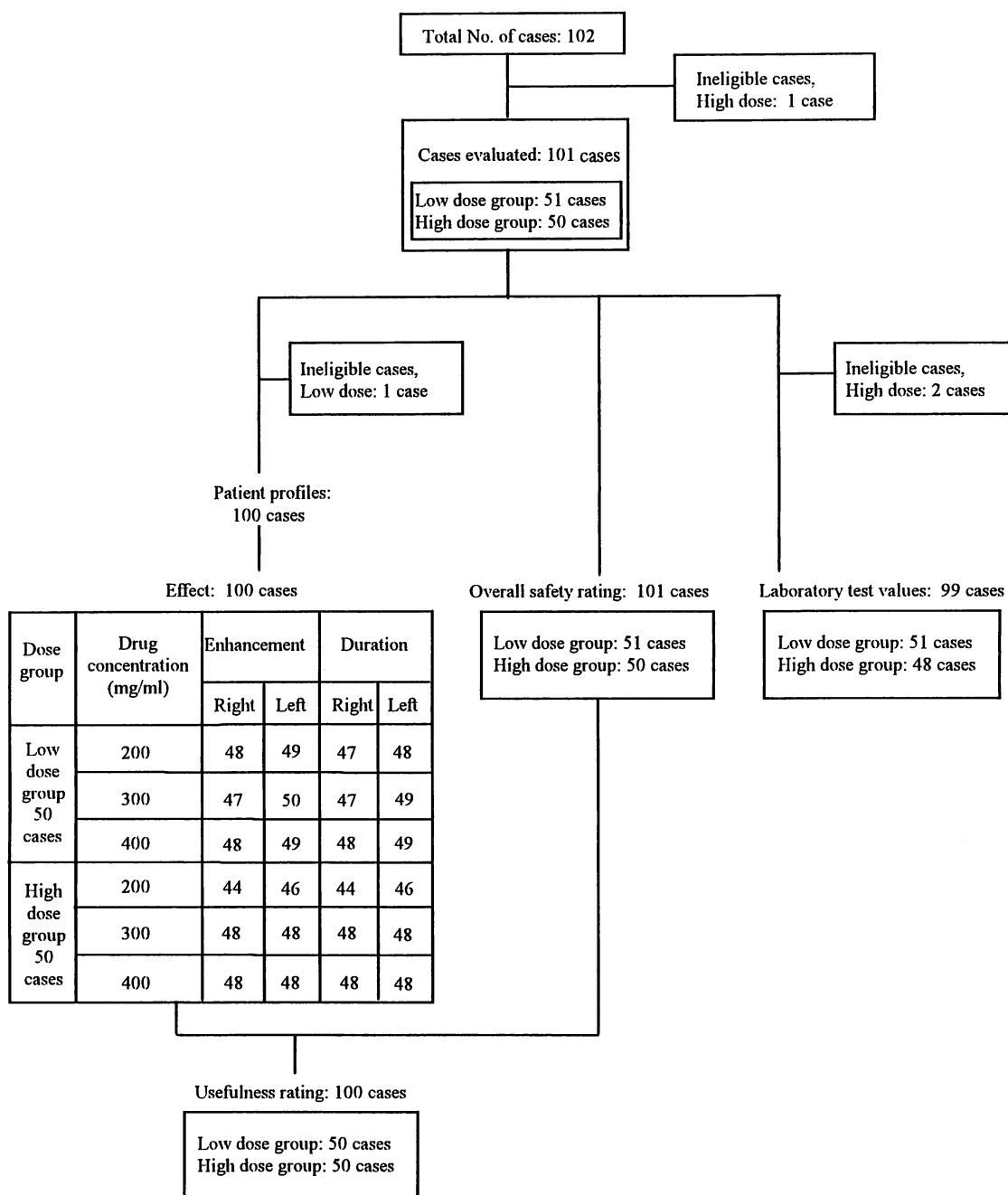
評価対象から除外した。心電図、血圧・心拍数について所定の測定時期を逸脱した症例は当該時期の測定を除外した。また、臨床検査値 (血液、尿検査) のうち、本剤投与 1 ヶ月以上前の検査前値は除外した。本試験の症例の構成を Fig. 4 に示した。なお、効果不採用となった 1 例は、造影剤の投与前後で心エコー図断面がずれていたことから評価対象から除外した。

評価対象となった 100 例の患者の背景を Tables 5, 6 に示した。低用量群 50 例、高用量群 50 例を合わせると、入院 91 例、外来 9 例であった。また、性別は男 85 例、女 15 例、年齢は 32–80 歳 (平均年齢 58 ± 8.5 歳)、体重は 35–80 kg (平均体重 62 ± 9.3 kg) であった。対象例の基礎疾患は狭心症 43 例、心筋梗塞 42 例、無痛性虚血性心疾患 10 例、その他 5 例 (高血圧 2 例、心筋症 2 例、高血圧によるうっ血性心不全 1 例) であった。背景因子のうち、投与前画質に関して低用量群で良好な症例が、高用量群で不良の症例がやや多かった ($p < 0.05$, Wilcoxon の順位和検定) 以外は、両群間に偏りは認められなかった。

2) カラードップラー法

低用量群 49 例および高用量群 46 例の計 95 例において実施されたが、読影医が僧帽弁閉鎖不全による逆流シグナルが検出されないと判断した 10 症例は、患者背景、シグナル増強効果および有用性の評価対象としては不適切なため除外した。また、ビデオ記録がない症例、担当医師または読影医のシグナル増強効果判定が断面設定不良などで「×: 判定できず」の症例、ビデオ記録がシグナル増強効果のピークを過ぎて途中から始まっている症例、および読影医により画像ずれを指摘された症例は、当該注入のシグナル増強効果を評価対象から除外した。また、臨床検査値 (血液、尿検査) のうち本剤投与 1 ヶ月以上前の検査前値は除外した。本試験の症例の構成を Fig. 4 に示した。

評価対象 85 例の患者の背景を Tables 5, 7 に示した。低用量群 42 例、高用量群 43 例を合わせると、入院 68 例、外来 17 例であった。また、性別は男 59 例、女 26 例、年齢は 21–90 歳 (平均年齢 58 ± 13.4 歳)、体重は 32–84 kg (平均体重 57 ± 10.2 kg) であった。対象は僧帽弁逆流を有する心疾患で、僧帽弁閉鎖不全症 32 例、心筋症 14 例、心筋梗塞 12 例、狭心症 3 例、僧帽弁狭窄兼閉鎖不全症 2 例、僧帽弁狭窄症 1 例、その他 13 例 (心房中隔欠損術後など) であった。



A. Two-dimensional echocardiography
Fig. 4 Composition of cases

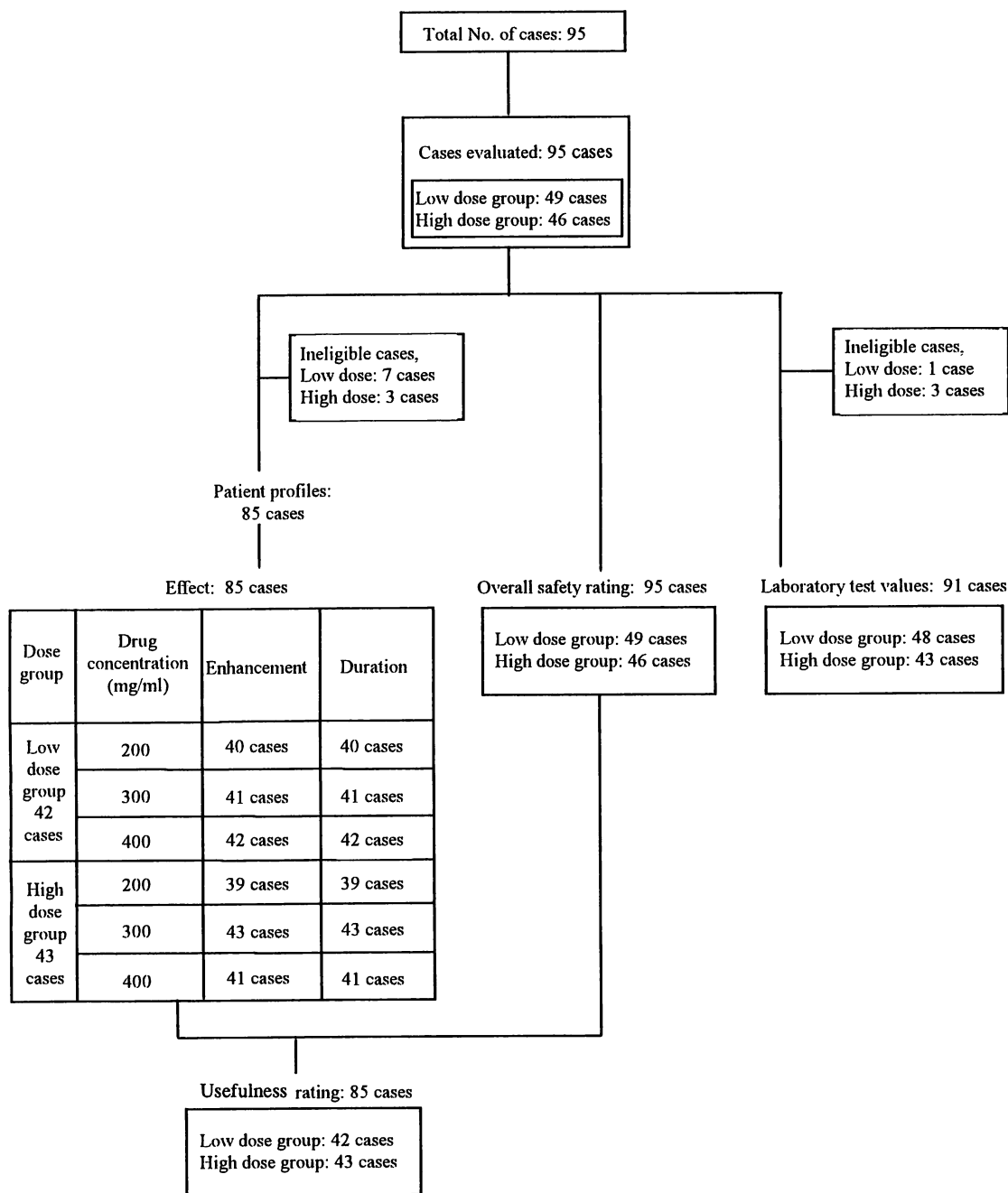
なお、各背景因子について、低用量群と高用量群の間に偏りは認められなかった。

2. コントラスト造影剤による造影効果およびドップラーシグナル増強効果

1) 断層心エコー図法

読影医によるコントラスト造影効果の判定を Table 8

に示した。左心室における「2+」以上の心腔内のコントラスト造影効果は、低用量群の 200 mg/ml で 49 例中 40 例 (81.6%)、300 mg/ml は 50 例中 45 例 (90.0%)、400 mg/ml は 49 例中 47 例 (95.9%) であった。高用量群はそれぞれ 46 例中 37 例 (80.4%)、48 例中 45 例 (93.8%)、48 例中 47 例 (97.9%) であった (Fig. 5)。また、右心室では「2+」以上のコントラスト造影効果



B. Color Doppler method
Fig. 4 Composition of cases

は、低用量群の全濃度とも 100.0% であった。高用量群は 200 mg/ml で 44 例中 43 例 (97.7%), 300 mg/ml は 48 例中 48 例 (100.0%), 400 mg/ml は 48 例中 48 例 (100.0%) であった。低用量群, 高用量群の各 2 濃度間の造影効果比較では左心室および右心室とも用量にかかわらず, 200 と 300 mg/ml および 200 と 400 mg/ml の間に有意差 ($p < 0.01$) が認められた (Tukey-Kramer 型

多重比較)。300 と 400 mg/ml の間では左心室の低用量群に有意差 ($p < 0.05$) が認められたが, 左心室の高用量群および右心室の両用量群には差は認められなかった。300 と 400 mg/ml の間で有意差のあった左心室のコントラスト造影効果に対して 2+ 以上の有効率による Fisher 検定を実施したところ, 有意差はなかった。さらに同濃度の用量間を比較したところ, 3 濃度とも

Table 5 Patient profiles : (1)

| Item | Two-dimensional echocardiography | | | Color Doppler method | | |
|----------------------------|----------------------------------|---------------|---------------|----------------------|---------------|---------------|
| | Low dose (n) | High dose (n) | Total | Low dose (n) | High dose (n) | Total |
| Classification | | | | | | |
| Inpatient | 45 | 46 | 91 | 35 | 33 | 68 |
| Outpatient | 5 | 4 | 9 | 7 | 10 | 17 |
| Sex (male : female) | 43:7 | 42:8 | 85:15 | 30:12 | 29:14 | 59:26 |
| Age (yrs) | | | | | | |
| 20-29 | | | | 2 | | 2 |
| 30-39 | 2 | | 2 | 3 | 3 | 6 |
| 40-49 | 7 | 11 | 18 | 8 | 4 | 12 |
| 50-59 | 18 | 16 | 34 | 10 | 12 | 22 |
| 60-69 | 22 | 19 | 41 | 11 | 16 | 27 |
| 70-79 | 1 | 3 | 4 | 7 | 6 | 13 |
| 80-90 | | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 |
| Mean \pm SD | 57 \pm 8.8 | 58 \pm 8.4 | 58 \pm 8.5 | 56 \pm 14.1 | 60 \pm 12.5 | 58 \pm 13.4 |
| Height (cm) | | | | | | |
| Unknown | 1 | | 1 | | | |
| 130-139 | | | | | 1 | 1 |
| 140-149 | 4 | 2 | 6 | 2 | 4 | 6 |
| 150-159 | 10 | 11 | 21 | 16 | 12 | 28 |
| 160-169 | 29 | 28 | 57 | 17 | 19 | 36 |
| 170-179 | 5 | 8 | 13 | 6 | 7 | 13 |
| 180-189 | 1 | 1 | 2 | 1 | | 1 |
| Mean \pm SD | 162 \pm 7.8 | 163 \pm 8.0 | 163 \pm 7.9 | 161 \pm 8.0 | 161 \pm 9.7 | 161 \pm 8.9 |
| Body weight (kg) | | | | | | |
| Unknown | 1 | | 1 | | | |
| 30-39 | | 1 | 1 | | 2 | 2 |
| 40-49 | 5 | 4 | 9 | 11 | 8 | 19 |
| 50-59 | 14 | 17 | 31 | 14 | 13 | 27 |
| 60-69 | 22 | 16 | 38 | 13 | 15 | 28 |
| 70-79 | 8 | 11 | 19 | 3 | 5 | 8 |
| 80- | | 1 | 1 | 1 | | 1 |
| Mean \pm SD | 62 \pm 8.5 | 62 \pm 10.1 | 62 \pm 9.3 | 57 \pm 9.7 | 57 \pm 10.7 | 57 \pm 10.2 |
| Concomitant disease | | | | | | |
| No | 21 | 14 | 35 | 16 | 13 | 29 |
| Yes | 29 | 36 | 65 | 26 | 30 | 56 |
| Concomitant drug(s) | | | | | | |
| No | 6 | 7 | 13 | 9 | 12 | 21 |
| Yes | 44 | 43 | 87 | 33 | 31 | 64 |
| Duration of disease | | | | | | |
| < 1 yr | 21 | 22 | 43 | 11 | 11 | 22 |
| 1-5 yrs | 15 | 18 | 33 | 15 | 15 | 30 |
| 5-10 yrs | 6 | 3 | 9 | 7 | 5 | 12 |
| > 10 yrs | 7 | 6 | 13 | 4 | 6 | 10 |
| Unknown | 1 | 1 | 2 | 5 | 6 | 11 |

n = number of cases.

用量による差は認められなかった (Fisher 検定). 同濃度の用量間比較において, 探触子周波数の違いによる層別の解析 (Wilcoxon 順位和検定) も実施したが, 有意

差は認められなかった. また, 投与前画質偏り補正後の左心室におけるコントラスト造影効果も用量間で比較したが, 有意差は認められなかった (拡張 MANTEL

Table 6 Patient profiles: (2) Two-dimensional echocardiography

| Item | Low dose (n) | High dose (n) | Total |
|--|--------------|---------------|-------|
| Diagnosis | | | |
| Ischemic heart disease except for AP, MI | 6 | 4 | 10 |
| Angina pectoris (AP) | 19 | 24 | 43 |
| Myocardial infarction (MI) | 23 | 19 | 42 |
| Others | 2 | 3 | 5 |
| Total | 50 | 50 | 100 |
| Imaging quality before administration | | | |
| Good | 19 | 7 | 26 |
| Moderate | 24 | 30 | 54 |
| Poor | 7 | 13 | 20 |
| Total | 50 | 50 | 100 |

n = number of cases.

Table 7 Patient profiles: (3) Color Doppler method

| Item | Low dose (n) | High dose (n) | Total |
|--|--------------|---------------|-------|
| Diagnosis | | | |
| Mitral insufficiency | 15 | 17 | 32 |
| Mitral stenoinufficiency | 1 | 1 | 2 |
| Mitral stenosis | 1 | | 1 |
| Mitral valve prolapse | 5 | 3 | 8 |
| Cardiomyopathy | 6 | 8 | 14 |
| Myocardial infarction | 7 | 5 | 12 |
| Angina pectoris | 1 | 2 | 3 |
| Others | 6 | 7 | 13 |
| Total | 42 | 43 | 85 |
| Mitral regurgitation signal before administration | | | |
| Almost no signal | 7 | 7 | 14 |
| Weak level of signal | 12 | 15 | 27 |
| Moderate level of signal | 14 | 13 | 27 |
| Adequate level of signal | 9 | 8 | 17 |
| Total | 42 | 43 | 85 |

n = number of cases.

検定). なお, 担当医師によるコントラスト造影効果判定を **Table 9** に示した.

2) カラー Doppler 法

読影医による僧帽弁逆流カラー Doppler シグナルの増強効果の判定を **Table 10** に示した (**Fig. 6**). 2+ 以上のシグナル増強効果は, 低用量群の 200 mg/ml で 40 例中 32 例 (80.0%), 300 mg/ml は 41 例中 36 例 (87.8%), 400 mg/ml は 42 例中 39 例 (92.9%) であった. 高用量群ではそれぞれ 39 例中 32 例 (82.1%), 43 例中 37 例 (86.0%), 41 例中 34 例 (82.9%) であった. しかしながら, 過剰効果を示す 3+ は低用量群で 47.5–63.4% に, 高用量群で 69.2–79.1% に認められた (**Fig. 7**).

なおピーク時に過剰なシグナル増強効果 (「3+」) を認める症例では, 通常, その後速やかに「2+」の効果になることから有効例としたが, 過剰シグナル増強効果を示したものの「2+」の効果を得ることなくシグナル増強効果が消失した症例は無効例とした.

低用量群, 高用量群の各 2 濃度間の有効率の比較では, 用量にかかわらず有意差は認められなかった (Tukey-Kramer 型多重比較). さらに同濃度における用量間の有効率を比較したところ, 3 濃度とも容量による差は認められなかった (Fisher 検定). 同濃度の用量比較において, 探触子周波数の違いによる層別解析 (Wilcoxon 順位和検定) を実施したところ, 有意差は認められなかった. なお, 担当医師によるシグナル増強

Table 8 Two-dimensional echocardiography : Contrast effect (reading physician)

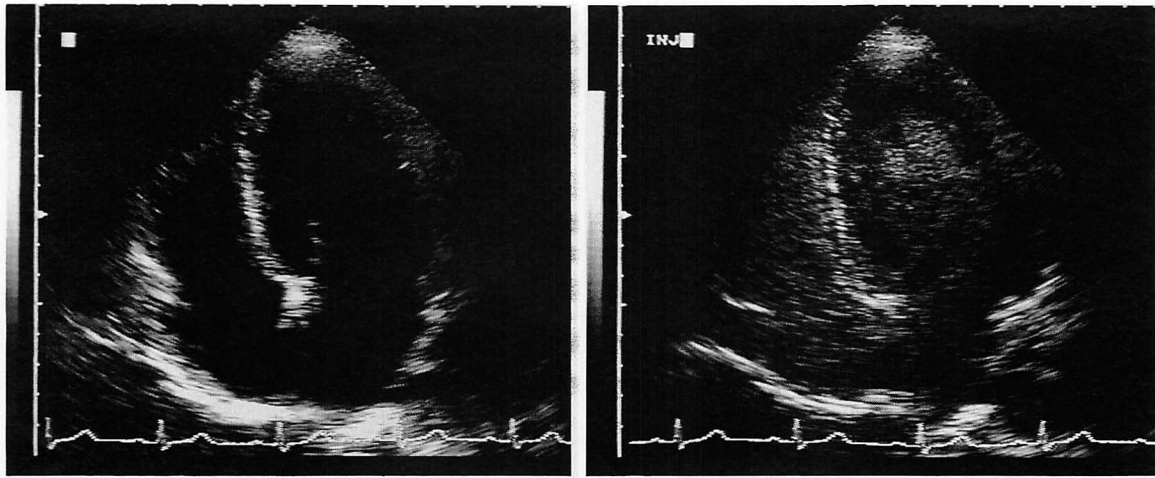
| Drug concentration (mg/ml) | Group (dose) | Right ventricular signal enhancement | | | | | | Cases analyzed | 2+ and above (%) | Wilcoxon 2 sample test | Left ventricular signal enhancement | | | | | | Cases analyzed | 2+ and above (%) | Wilcoxon 2 sample test | | | |
|----------------------------|--------------|--------------------------------------|----|----|-------|---|---|----------------|------------------|------------------------|-------------------------------------|----|----|-------|----|---|----------------|------------------|------------------------|----|------|------------|
| | | Total | | | Total | | | | | | Total | | | Total | | | | | | | | |
| | | 4+ | 3+ | 2+ | + | - | X | | | | 4+ | 3+ | 2+ | + | - | X | | | | 4+ | 3+ | 2+ |
| 200 | Low | 51 | 11 | 35 | 2 | 0 | 0 | 3 | 48 | 100.0 | $p=0.3785$ | 51 | 0 | 26 | 14 | 5 | 4 | 2 | 49 | 40 | 81.6 | $p=0.2793$ |
| | High | 51 | 16 | 24 | 3 | 0 | 1 | 7 | 44 | 97.7 | | 51 | 0 | 18 | 19 | 5 | 4 | 5 | 46 | 37 | 80.4 | |
| 300 | Low | 51 | 31 | 14 | 2 | 0 | 0 | 4 | 47 | 100.0 | $p=0.5327$ | 51 | 1 | 36 | 8 | 3 | 2 | 1 | 50 | 45 | 90.0 | $p=0.3102$ |
| | High | 51 | 35 | 10 | 3 | 0 | 0 | 3 | 48 | 100.0 | | 51 | 6 | 30 | 9 | 3 | 0 | 3 | 48 | 45 | 93.8 | |
| 400 | Low | 51 | 35 | 11 | 2 | 0 | 0 | 3 | 48 | 100.0 | $p=1.0000$ | 51 | 5 | 38 | 4 | 1 | 1 | 2 | 49 | 47 | 95.9 | $p=0.0973$ |
| | High | 51 | 35 | 11 | 2 | 0 | 0 | 3 | 48 | 100.0 | | 51 | 10 | 35 | 2 | 1 | 0 | 3 | 48 | 47 | 97.9 | |

X: not evaluated.

Table 9 Two-dimensional echocardiography : Contrast effect (investigating physician)

| Drug concentration (mg/ml) | Group (dose) | Right ventricular signal enhancement | | | | | | Cases analyzed | 2+ and above (%) | Wilcoxon 2 sample test | Left ventricular signal enhancement | | | | | | Cases analyzed | 2+ and above (%) | Wilcoxon 2 sample test | | | |
|----------------------------|--------------|--------------------------------------|----|----|-------|---|---|----------------|------------------|------------------------|-------------------------------------|----|----|-------|----|---|----------------|------------------|------------------------|----|------|------------|
| | | Total | | | Total | | | | | | Total | | | Total | | | | | | | | |
| | | 4+ | 3+ | 2+ | + | - | X | | | | 4+ | 3+ | 2+ | + | - | X | | | | 4+ | 3+ | 2+ |
| 200 | Low | 51 | 9 | 37 | 2 | 0 | 0 | 3 | 48 | 100.0 | $p=0.0359$ | 51 | 0 | 11 | 25 | 9 | 4 | 2 | 49 | 36 | 73.5 | $p=0.9398$ |
| | High | 51 | 17 | 26 | 1 | 0 | 0 | 7 | 44 | 100.0 | | 51 | 0 | 13 | 19 | 9 | 5 | 5 | 46 | 32 | 69.6 | |
| 300 | Low | 51 | 23 | 23 | 1 | 0 | 0 | 4 | 47 | 100.0 | $p=0.1363$ | 51 | 1 | 30 | 13 | 3 | 3 | 1 | 50 | 44 | 88.0 | $p=0.8844$ |
| | High | 51 | 31 | 16 | 1 | 0 | 0 | 3 | 48 | 100.0 | | 51 | 1 | 28 | 13 | 3 | 3 | 3 | 48 | 42 | 87.5 | |
| 400 | Low | 51 | 28 | 19 | 1 | 0 | 0 | 3 | 48 | 100.0 | $p=0.0932$ | 51 | 2 | 35 | 9 | 2 | 1 | 2 | 49 | 46 | 93.9 | $p=0.8109$ |
| | High | 51 | 36 | 11 | 1 | 0 | 0 | 3 | 48 | 100.0 | | 51 | 7 | 26 | 13 | 2 | 0 | 3 | 48 | 46 | 95.8 | |

X: not evaluated.



A. Before injection
B. After injection
Fig. 5 Contrast effect before (A) and after (B) SH/TA-508 injection in apical four-chamber view

Table 10 Color Doppler method : Signal enhancement (reading physician)

| Drug concentration (mg/ml) | Group (dose) | Total | Signal enhancement | | | | | Cases analyzed | 2+ and above | 2+ and above (%) | Wilcoxon 2 sample test |
|----------------------------|--------------|-------|--------------------|----|---|---|---|----------------|--------------|------------------|------------------------|
| | | | 3+ | 2+ | + | - | × | | | | |
| 200 | Low | 49 | 19 | 16 | 3 | 2 | 9 | 40 | 32 | 80.0 | $p=0.0433$ |
| | High | 46 | 27 | 10 | 2 | 0 | 7 | 39 | 32 | 82.1 | |
| 300 | Low | 49 | 26 | 13 | 1 | 1 | 8 | 41 | 36 | 87.8 | $p=0.1313$ |
| | High | 46 | 34 | 7 | 2 | 0 | 3 | 43 | 37 | 86.0 | |
| 400 | Low | 49 | 24 | 17 | 1 | 0 | 7 | 42 | 39 | 92.9 | $p=0.1700$ |
| | High | 46 | 30 | 9 | 2 | 0 | 5 | 41 | 34 | 82.9 | |

×: not evaluated.

効果の判定を Table 11 に示した。

3. コントラスト造影効果およびシグナル増強効果持続時間

1) 断層心エコー図法

読影医判定による左心室における低用量群の増強効果の持続時間は、200 mg/ml では 36 ± 43 秒、300 mg/ml は 71 ± 67 秒、400 mg/ml は 95 ± 91 秒であり、高用量群では、それぞれ 24 ± 34 、 55 ± 53 および 89 ± 70 秒であった。また、右心室における低用量群の持続時間は、200 mg/ml では 30 ± 22 秒、300 mg/ml は 33 ± 26 秒、400 mg/ml は 53 ± 50 秒であり、高用量群ではそれぞれ 29 ± 23 、 39 ± 29 および 51 ± 36 秒であった (Table 12, Figs. 8-A, B)。各 2 濃度間の比較では左心室は容量にかかわらず、各濃度間で有意差が認められた (Tukey-Kramer 型多重比較: $p < 0.05$ または $p < 0.01$)。右心室では、低用量群の 200 と 300 mg/ml の間、高用量群では

300 と 400 mg/ml の間以外は、有意差 ($p < 0.05$ または $p < 0.01$) が認められた。持続時間を 30 秒以上および 30 秒未満の 2 群に分け、同様に左心室および右心室別に用量群ごとの 2 濃度間を比較したところ、左心室では用量にかかわらず 200 と 300 mg/ml および 200 と 400 mg/ml の間で有意差 ($p < 0.01$) が認められたが、300 と 400 mg/ml の間では有意差は認められなかった。また、右心室では低用量群および高用量群の 200 と 400 mg/ml の間で有意差 ($p < 0.05$ または $p < 0.01$) が認められたが、200 と 300 mg/ml および 300 と 400 mg/ml の間には有意差は認められなかった。さらに同濃度の用量間を比較したところ、3 濃度とも用量による差は認められなかった。また、投与前画質偏り補正後の左心室における持続時間も用量間で比較したが、有意差は認められなかった (拡張 MANTEL 検定)。

2) カラー Doppler 法

読影医判定による低用量群の持続時間は、200 mg/

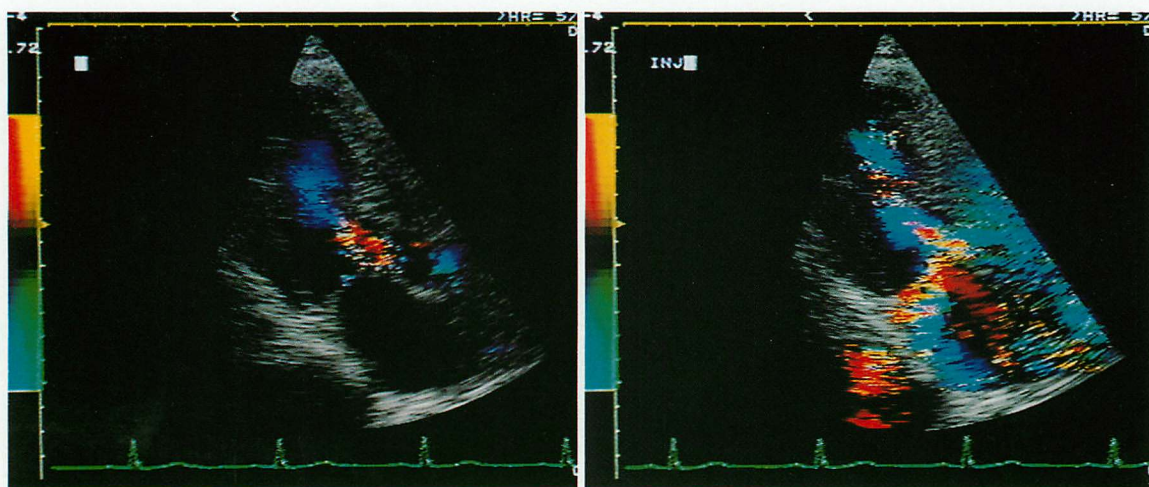


Fig. 6 Signal enhancement before (A) and after (B) SH/TA-508 injection for mitral regurgitation

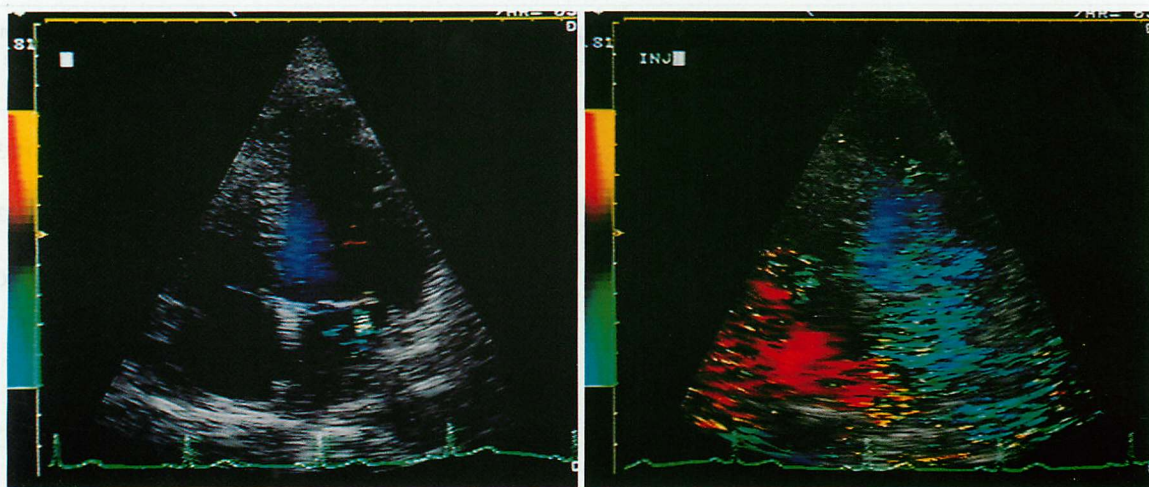


Fig. 7 Excessive Doppler signal enhancement by SH/TA-508 for mitral regurgitation

Table 11 Color Doppler method : Signal enhancement (investigating physician)

| Drug concentration (mg/ml) | Group (dose) | Total | Signal enhancement | | | | | Cases analyzed | 2+ and above | 2+ and above (%) | Wilcoxon 2 sample test |
|----------------------------|--------------|-------|--------------------|----|---|---|---|----------------|--------------|------------------|------------------------|
| | | | 3+ | 2+ | + | - | × | | | | |
| 200 | Low | 49 | 16 | 16 | 7 | 1 | 9 | 40 | 32 | 80.0 | $p=0.0232$ |
| | High | 46 | 25 | 11 | 3 | 0 | 7 | 39 | 36 | 92.3 | |
| 300 | Low | 49 | 25 | 11 | 5 | 0 | 8 | 41 | 36 | 87.8 | $p=0.1946$ |
| | High | 46 | 31 | 11 | 1 | 0 | 3 | 43 | 42 | 97.7 | |
| 400 | Low | 49 | 30 | 10 | 2 | 0 | 7 | 42 | 40 | 95.2 | $p=0.3277$ |
| | High | 46 | 33 | 7 | 1 | 0 | 5 | 41 | 40 | 97.6 | |

×: not evaluated.

Table 12 Two-dimensional echocardiography : Duration of contrast effect

| Site | Group | Drug concentration (mg/ml) | Mean±SD (sec) |
|-----------------|-------|----------------------------|---------------|
| Left ventricle | | | |
| Low dose | | 200 | 36±43 |
| | | 300 | 71±67 |
| | | 400 | 95±91 |
| High dose | | 200 | 24±34 |
| | | 300 | 55±53 |
| | | 400 | 89±70 |
| Right ventricle | | | |
| Low dose | | 200 | 30±22 |
| | | 300 | 33±26 |
| | | 400 | 53±50 |
| High dose | | 200 | 29±23 |
| | | 300 | 39±29 |
| | | 400 | 51±36 |

ml では 66±62 秒, 300 mg/ml は 99±80 秒, 400 mg/ml は 104±77 秒であり, 高用量群ではそれぞれ 79±65, 105±92, 111±103 秒であった (Table 13, Fig. 9). 各 2 濃度間の比較では低用量群の 200 と 300 mg/ml の間および 200 と 400 mg/ml の間, 高用量群では 200 と 400 mg/ml の間で有意差 ($p<0.05$ または $p<0.01$) が認められた (Tukey-Kramer 型多重比較). 持続時間を 30 秒以上および 30 秒未満の 2 群に分け, 同様に用量群ごとの 2 濃度間を比較したところ, 両群とも各 2 濃度間に有意差は認められなかった.

さらに同濃度の容量間を比較したところ, 3 濃度とも容量による差は認められなかった.

4. 診断への寄与順位

1) 断層心エコー図法 (B モード)

低用量群および高用量群とも読影医判定による寄与順位は 400, 300, 200 mg/ml の順が多かった (Table 14). 用量群ごとに各 2 濃度間を比較したところ, 両用量群とも各 2 濃度間すべてに有意差が認められた (Tukey-Kramer 型多重比較: $p<0.01$).

2) カラー Doppler 法

低用量群および高用量群とも読影医判定による寄与順位は 400, 300, 200 mg/ml の順が多かった (Table 14). 用量群ごとに各 2 濃度間を比較したところ, 低用量群の 200 と 400 mg/ml の間にのみ有意差 ($p<0.01$) が認められた (Tukey-Kramer 型多重比較).

5. 血圧および心拍数

1) 断層心エコー図法 (B モード)

用量群別に収縮期血圧, 拡張期血圧および心拍数の変化を Figs. 10, 11 に示した. 血圧については, 低用量群および高用量群ともに投与前と各測定時期との間で有意差は認められなかった. 心拍数については, 低用量群の 2 回目注入直前および注入 20 分後, 高用量群では 2 回目, 3 回目の注入直前および注入 20 分後と投与前の間で有意差が認められた (Wilcoxon 順位和検定: $p<0.05$ または $p<0.01$).

2) カラー Doppler 法

用量群別に収縮期血圧, 拡張期血圧および心拍数の変化を Figs. 12, 13 に示した. 血圧については, 低用量群には投与前後に有意差を認めなかったが, 高用量群において, 拡張期血圧の投与前と 3 回目注入直前との間にのみ有意差 ($p<0.05$) が認められた. しかし, 他の測定時期および収縮期血圧については, 投与前との間で有意差は認められなかった. 心拍数については, 低用量群の 2 回目および 3 回目注入直前, 高用量群では 2 回目注入直前と投与前の間で有意差 ($p<0.05$ または $p<0.01$) が認められた (Wilcoxon 順位和検定).

6. 副作用および臨床検査の異常変動

1) 心電図

断層心エコー図法およびカラー Doppler 法とも, 低用量群では異常変動は認められなかった. 一方, 断層心エコー図法の高用量群の 1 例に, 最終注入 20–28 時間後の V_5 – V_6 誘導においてやや ST 低下傾向が認められたが, 異常変動とは考えられない程度の変化であった. また, カラー Doppler 法の高用量群において, 最終注入 15 分後に第 1 度房室ブロック (PQ=0.22 秒) が 1 例に認められたが, 最終注入 20–28 時間後には消失していた (PQ=0.20 秒). 本症例は検査中に睡眠したため, PQ 延長が認められたものと考えられた.

2) 血液一般検査, 血液生化学検査および尿検査

異常変動「あり」と判断され, 治験薬との関連性が「可能性あり」, 「おそらくあり」, 「あり」または「不明」と評価された項目は, 投与後 30 分値で, 白血球数 1 件, 好中球 1 件, 好酸球 1 件, 単球 1 件, GOT 1 件, BUN 1 件, CK 2 件, ナトリウム 1 件, 血糖 1 件の計 10 件であった. また, 投与 20–28 時間後では白血球数 1 件, 血小板数 1 件, BUN 1 件の計 3 件で, 延べ 13 件

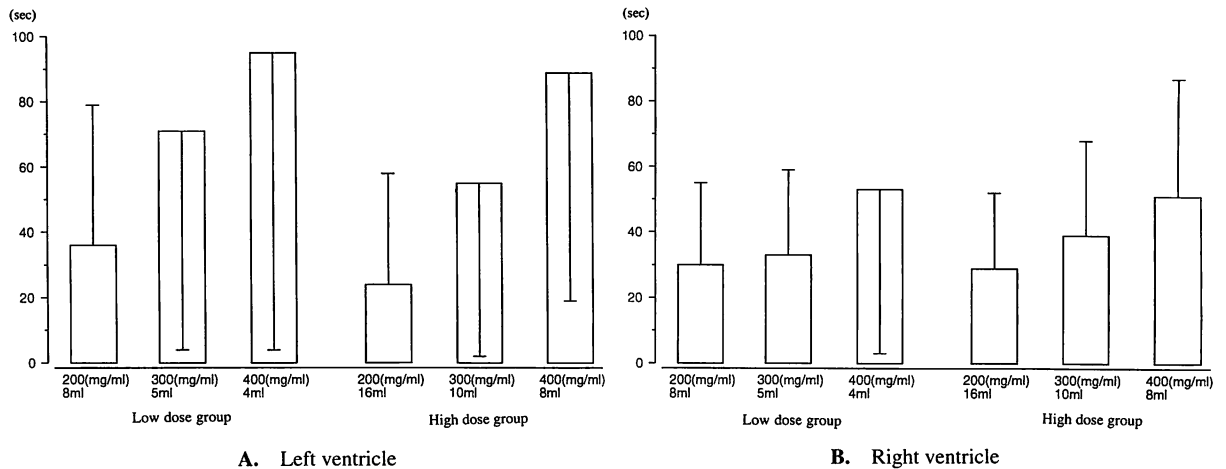


Fig. 8 Duration of contrast effect : Two-dimensional echocardiography

Table 13 Color Doppler method : Duration of single enhancement

| Group | Drug concentration (mg/ml) | Mean ± SD (sec) |
|-----------|----------------------------|-----------------|
| Low dose | 200 | 66 ± 62 |
| | 300 | 99 ± 80 |
| | 400 | 104 ± 77 |
| High dose | 200 | 79 ± 65 |
| | 300 | 105 ± 92 |
| | 400 | 111 ± 103 |

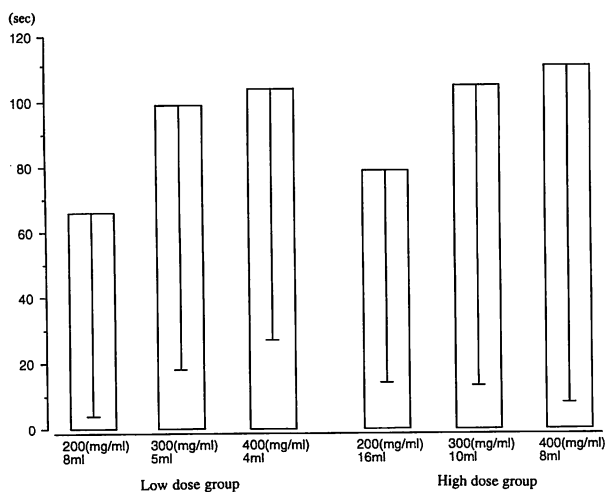


Fig. 9 Duration of signal enhancement : Color Doppler method

であった (Table 15).

3) 自覚症状

低用量群に3例(3.0%), 高用量群に15例(15.6%)の自覚症状が認められた。

なお、自覚症状の内容は熱感、局所疼痛などであり、いずれも処置を必要としなかった軽度一過性の症状であった (Table 16).

7. 概括安全度

1) 断層心エコー図法

低用量群では「安全である」が51例中50例(98.0%), 「ほぼ安全である」が1例(2.0%)であった。高用量群では「安全である」が50例中41例(82.0%), 「ほぼ安全である」が9例(18.0%)であった (Table 17). 「ほぼ安全である」と判定された10例は、局所疼痛、熱感などの一過性の副作用が発現した症例であった。また、低用量群と高用量群の間に有意差が認められた (Fisher 検定: $p < 0.01$).

2) カラー Doppler 法

低用量群では、「安全である」が49例中46例(93.9%), 「ほぼ安全である」が2例(4.1%), 「判定不能」が1例(2.0%)であった。高用量群では、「安全である」が46例中40例(87.0%), 「ほぼ安全である」が6例(13.0%)であった (Table 17). 「ほぼ安全である」と判定された8例は、全例、局所疼痛、熱感などの一過性の副作用が発現した症例であった。両群間に有意差は認められなかった (Fisher 検定).

なお、本検査前日に心臓カテーテルを施行した症例で、3回目の400 mg/mlの4 mlを注入後、右心内に血栓を思わせるような可動性の高輝度構造物が出現した症例があった。本患者は自覚症状の訴えはなかったが、ICUに収容し、urokinase治療を行った。翌日には

Table 14 Classification of improvement in diagnosis

| Examination method | Group | Drug concentration (mg/ml) | Order of improvement | | | | Total |
|----------------------------------|-----------|----------------------------|----------------------|----|----|---|-------|
| | | | 1 | 2 | 3 | × | |
| Two-dimensional echocardiography | | | | | | | |
| | Low dose | 200 | 1 | 7 | 40 | 2 | 50 |
| | | 300 | 9 | 33 | 7 | 1 | 50 |
| | | 400 | 39 | 8 | 1 | 2 | 50 |
| | High dose | 200 | 1 | 8 | 38 | 3 | 50 |
| | | 300 | 10 | 36 | 2 | 2 | 50 |
| | | 400 | 39 | 6 | 3 | 2 | 50 |
| Color Doppler method | | | | | | | |
| | Low dose | 200 | 8 | 10 | 21 | 3 | 42 |
| | | 300 | 11 | 22 | 8 | 1 | 42 |
| | | 400 | 23 | 9 | 8 | 2 | 42 |
| | High dose | 200 | 7 | 17 | 14 | 5 | 43 |
| | | 300 | 17 | 16 | 9 | 1 | 43 |
| | | 400 | 19 | 7 | 13 | 4 | 43 |

× : not evaluated.

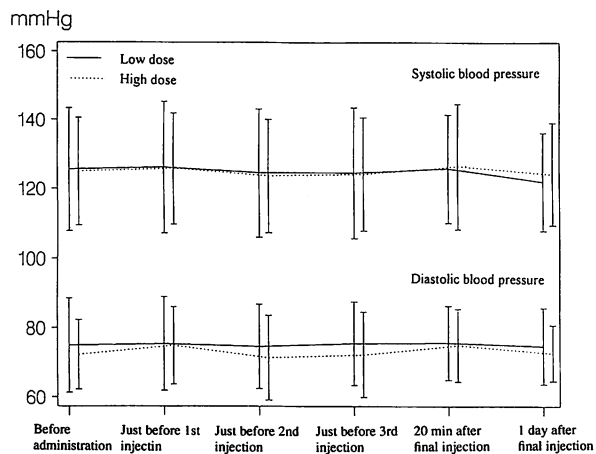


Fig. 10 Two-dimensional echocardiography: Serial changes in blood pressure (mean \pm SD)

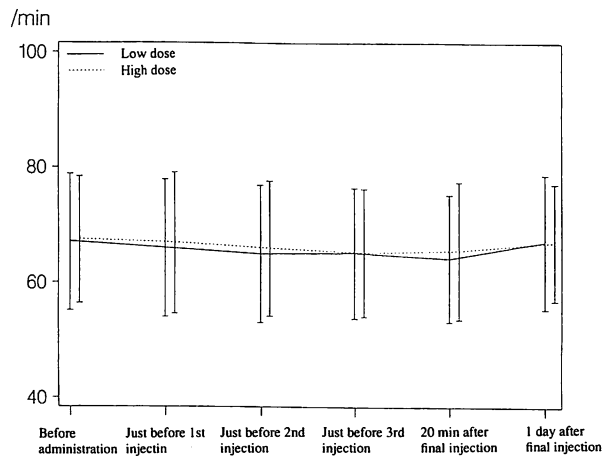


Fig. 11 Two-dimensional echocardiography: Serial changes in heart rate (mean \pm SD)

その所見は消失し、肺シンチグラフィーを実施しても肺梗塞の所見は認められなかった。治験に先行(前日午前)してベッド上安静、心臓カテーテル検査(右心も含む)を行っていることにより、血栓形成を起こしやすい状況にあったとも思われ、この1例は概括安全度が「判定不能」となった。本患者の検査値には異常変動は認められなかった。

8. 有用性

1) 断層心エコー図法(Bモード)

低用量群では「極めて有用」が38例(76.0%)、「有用」が9例(18.0%)、「やや有用」が2例(4.0%)、「好

ましくない」が1例(2.0%)で、有用率(「有用」以上の率)は94.0%であった。高用量群では「極めて有用」が38例(76.0%)、「有用」が8例(16.0%)、「やや有用」が4例(8.0%)で、有用率は92.0%であった(Table 18)。

なお、低用量群と高用量群の間に有意差は認められなかった(Wilcoxon検定)。

2) カラードップラー法

低用量群では「極めて有用」が30例(71.4%)、「有用」が8例(19.0%)、「やや有用」が2例(4.8%)、「好ましくない」が1例(2.4%)、「判定不能」が1例(2.4%)で、有用率は90.5%であった。高用量群では

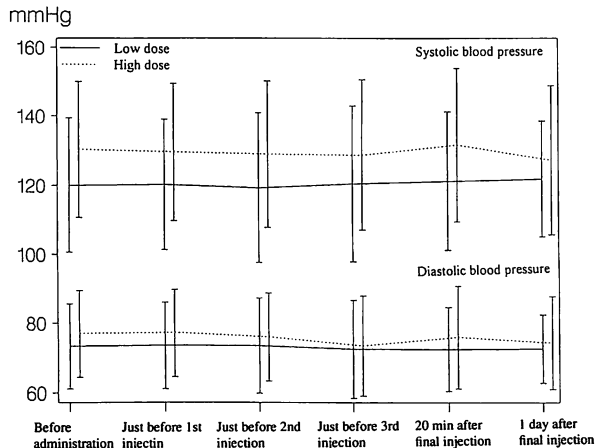


Fig. 12 Color Doppler method : Serial changes in blood pressure (mean ± SD)

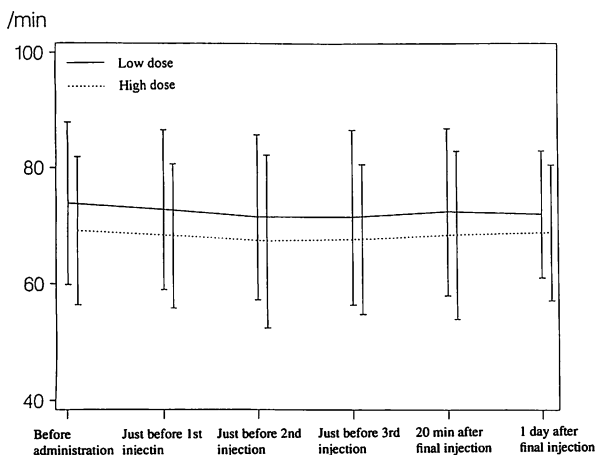


Fig. 13 Color Doppler method : Serial changes in heart rate (mean ± SD)

「極めて有用」が 31 例 (72.1%), 「有用」が 6 例 (14.0%), 「やや有用」が 5 例 (11.6%), 「好ましくない」が 1 例 (2.3%) で, 有用率は 86.0% であった (Table 18).

なお, 低用量群と高用量群の間に有意差は認められなかった (Wilcoxon 検定).

考 察

超音波造影剤は 1968 年, Gramiak と Shah によるコントラスト心エコー図法に始まり¹¹⁾, その後も広く臨床応用がなされ, すでに 30 年になろうとしているが, 静脈投与による左心室造影の可能なコントラスト剤はなく, 製剤化の困難さから, 肺の毛細血管を通過する製品として市場に出たものはなかった. しかし, 1993

Table 15 Cases of abnormal laboratory test values

| Item | Before administration | After administration (30 min) |
|------------------------------------|-----------------------|-------------------------------|
| Leukocyte count (mm ³) | 7,900 | 10,700 |
| Neutrophils (%) | 58.5 | 68 |
| Eosinophils (%) | 8 | 29 |
| Monocytes (%) | 4.4 | 15 |
| GOT (IU/l) | 19 | 41 |
| BUN (mg/dl) | 20 | 25 |
| CK (IU/l) | 91 | 184 |
| (2 cases) | 71 | 242 |
| Sodium (mEq/l) | 142 | 164 |
| Blood glucose (mg/dl) | 91 | 182 |

| Item | Before administration | After administration (20–28 hrs) |
|---|-----------------------|----------------------------------|
| Leukocyte count (mm ³) | 6,100 | 9,600 |
| Platelets (10 ⁴ /mm ³) | 20.6 | 12.1 |
| BUN (mg/dl) | 20 | 27 |

年末にアルブネックス®が市販されるに至り, 本格的な超音波造影剤開発の時代に入ったといえる.

超音波造影剤として, 画像上にコントラストをもたらすメカニズムは理論的に次の 3 つが考えられている¹²⁾.

1. 超音波の散乱効果を増加させる
2. 超音波エネルギーの減衰率を増加させる
3. 超音波の伝導速度を変化させる

これらの中で最も効率のよい方法は「散乱効果を増加させる」方法である. また, 散乱効果を効率よく増加させるにはガスバブルが最適¹³⁾である. しかし, バブル径の縮小に伴い, 散乱効果も減少傾向となる. 一方, 静脈より投与されるバブルが肺の毛細血管を通過するには, 直径 6 μm 以下でなければならない. 経静脈性の超音波造影剤にはいくつもの満足しなければならない条件があるが, SH/TA-508 はこれら条件に合致する造影剤である. すなわち, SH/TA-508 のバブルサイズは 2–4 μm に分布し, 2.7 μm がピークとなっており, 赤血球より小さい¹⁴⁾. また, このバブルは無殻のバブルに近い挙動をし, 圧力に対して伸縮することが実験的に示され¹⁴⁾, この点ではシェル状のバブルに比べ優れている. さらにバブルの持つ伸縮性のゆえに, バブル自体が超音波に共振する程度が強い.

バブルサイズが 10 μm 以下になると, そのバブルは超音波と共鳴現象を起こす. その共鳴周波数は 1–10

Table 16 Distribution of the incidence of side effects of SH/TA-508, by type of side effect

| | Low dose | | | High dose | | | Total | | |
|-------------------------------------|----------|-----|-----|-----------|-----|-----|-------|-----|-----|
| | | | | | | | | | |
| Cases evaluated | 100 | | | 96 | | | 196 | | |
| Cases of side effects | 3 | | | 15 | | | 18 | | |
| Incidence of side effects | 3.0% | | | 15.6% | | | 9.2% | | |
| Occurrence by concentration (mg/ml) | 200 | 300 | 400 | 200 | 300 | 400 | 200 | 300 | 400 |
| Type of side effect | | | | | | | | | |
| Feeling of heat | 1 | | | 3 | 5 | 8 | 3 | 6 | 8 |
| Feeling of warmth | | | | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Feeling of cold | | | | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 |
| Pain | 1 | | | | 1 | 1 | 2 | 1 | |
| Hot facial flushes | | | | 1 | 1 | | 1 | 1 | |
| Strange sensation of pharynx | | | | | | | 1 | | 1 |
| Chest discomfort | | | | | | | | 1 | |
| Nausea | | | | 1 | | | | 1 | |
| Abdominal pain | | | | | | | 1 | | 1 |
| Diarrhea | 1 | | | | | | 1 | | |
| Total | 1 | 1 | | 9 | 10 | 12 | 10 | 11 | 12 |
| | 1 | | | | | | 1 | | |

Table 17 Overall safety rating

| Examination method | Group | Total | Safe | Almost safe | Some safety problem | Definite safety problem | Evaluation impossible | Fisher test | Safety rate (%) |
|----------------------------------|-----------|-------|------|-------------|---------------------|-------------------------|-----------------------|-------------|-----------------|
| Two-dimensional echocardiography | | | | | | | | | |
| | Low dose | 51 | 50 | 1 | | | | $p=0.0079$ | 98.0 |
| | High dose | 50 | 41 | 9 | | | | | 82.0 |
| Color Doppler method | | | | | | | | | |
| | Low dose | 49 | 46 | 2 | | | 1 | $p=0.1542$ | 93.9 |
| | High dose | 46 | 40 | 6 | | | | | 87.0 |

Table 18 Usefulness rating

| Examination method | Group | Total | Very useful | Useful | Slightly useful | Undesirable | Evaluation impossible | Wilcoxon test | Usefulness rate (%) |
|----------------------------------|-----------|-------|-------------|--------|-----------------|-------------|-----------------------|---------------|---------------------|
| Two-dimensional echocardiography | | | | | | | | | |
| | Low dose | 50 | 38 | 9 | 2 | 1 | | $p=0.9705$ | 94.0 |
| | High dose | 50 | 38 | 8 | 4 | | | | 92.0 |
| Color Doppler method | | | | | | | | | |
| | Low dose | 42 | 30 | 8 | 2 | 1 | 1 | $p=0.7925$ | 90.5 |
| | High dose | 43 | 31 | 6 | 5 | 1 | | | 86.0 |

MHzにあり、ちょうど、医療上、画像診断に利用している周波数帯と重なる。このため共鳴による散乱効果が増加し、径の小さいバブル(例えば2-3 μm)も音響的に問題とはならず、コントラスト効果をもたらす¹²⁾。

以上のごとく、SH/TA-508は既存のコントラスト剤に比べ、効果、持続時間ともに勝る可能性が高いと考

えられ、第I相試験においても良好な結果を得たので、引き続き臨床第II相試験により、心臓領域における本剤の至適用量、安全性および有用性につき検討した。

断層心エコー図法における左心室のコントラスト造影効果では、200 mg/mlの濃度において「2+」以上の

有効率は80%を越えたが、「3+」の例数は少なく、300および400 mg/mlとの濃度間に低用量群、高用量群とも有意差があった。300と400 mg/mlとの濃度間の比較では、低用量群に有意差を認めたが、「2+」以上の有効率によって比較した場合には有意差がなかったこと、400 mg/mlになると「4+」(効果が強すぎ、陰影を生じた例)が増加することを考えると、この300と400 mg/mlの間の有意差は臨床的には大きな意味を持たないと考えらるべきであろう。低用量群と高用量群の同一濃度間の比較では、3濃度とも有意差はなかったことから、コントラスト造影効果からは、低用量の300 mg/mlが断層心エコー図法に至適と考えられた。

次に「2+」と「3+」のコントラスト造影効果持続時間の検討では、濃度の上昇に伴い、持続時間も延長した。一方、左室局所壁運動異常の診断に必要な持続時間は約30秒あればよいと考えられるので、各群、各濃度とも十分であった。

診断への寄与順位では濃度が高くなるにつれ順位の高い例が多く、同一症例内のわずかの差が反映された評価であった。しかし300と400 mg/mlのコントラスト造影効果有効率(低用量群では90.0%と95.9%)、あるいは持続時間(低用量群では平均71秒と95秒)をみた場合、300 mg/mlで临床上は十分である。400 mg/ml濃度は粘稠度、浸透圧が高くなるため、むしろ300 mg/mlのほうが使いやすいといえる。

カラードップラー法ではドップラーシグナル増強効果の有効率は200 mg/mlにおいて80%を示し、濃度の上昇に伴い、過剰効果からアーティファクトを生じた例が多くなった。また、各2濃度間の比較では有意差が認められず、200 mg/ml以上の濃度は本法には必要ないことが明らかとなった。「2+」のシグナル増強効果持続時間の検討では、断層心エコー図法におけるコントラスト造影効果持続時間よりさらに延長し、診断にはいずれも十分な持続時間であった。また、300から400 mg/mlへ濃度を上昇させても持続時間は伸びず、これらの濃度が過剰効果をもたらすことを示した。

診断への寄与順位では高濃度になるにつれ寄与順位の高い症例が多くなるが、断層心エコー図法と比べバラツキがあり、本法には高濃度が不必要であることを示した結果といえる。これらの結果を考慮すれば、200 mg/mlが至適濃度と考えられた。

以上、断層心エコー図法、カラードップラー法の至

適濃度はそれぞれ、300, 200 mg/mlが適切と考えられた。しかし、今後さらに容量について検討の余地があると思われ、これは臨床第III相試験における検討課題である。

安全性のパラメーターでは、臨床検査値の異常変化が13件に認められたが、重篤なものはない。心電図、血圧、心拍数も大きな変化はなく問題はなかった。副作用は高用量群に多く、また、濃度の上昇に従って増える傾向にあった。重篤な症状はなく、局所の熱感、疼痛などが多く、本剤の浸透圧濃度が影響したものと考えられた。概括安全度では低用量群で96%以上が安全であると評価された。両群合わせてほぼ安全であると評価された18例は疼痛、熱感などの副作用の認められた例であった。なお、本検査前日に心臓カテーテルを施行した症例について、本剤との関連性については、先行してカテーテルを施行したこと、長時間ベッド上安静を保ったことから考えて、どちらの影響かは判定できないとの担当医のコメントが得られたことから、本症例は概括安全度が判定不能となった。

有用性は断層心エコー図法、カラードップラー法とも低用量群にて90%以上であることから、低用量において十分であることが示された。好ましくないと判定された3例は、3回注入とも造影効果がなかった症例であり、安全性に問題のあった症例ではなかった。

SH/TA-508は心臓はもとより全身の血流ドップラーシグナルの増強に应用できることから、本格的なエコー用造影剤であり、その臨床応用が待たれている。

以上、SH/TA-508は超音波造影剤として広く臨床応用されることが期待され、今後、臨床第III相試験に移行することが勧められる。

結 語

超音波用造影剤SH/TA-508の安全性、有用性および至適用量につき、全国18施設において検討した結果、以下の成績を得た。

1. 断層心エコー図法では虚血性心疾患もしくはそれが疑われる症例101例、カラードップラー法は軽度僧帽弁閉鎖不全症例95例を対象として本試験を実施した。
2. 断層心エコー図法では80-98%の症例でコントラスト増強効果が得られ、「2+」以上のコントラスト

増強効果は 300 と 400 mg/ml 濃度でとくに優れていた。カラードップラー法は 80–93% の症例で「2+」以上のシグナル増強効果が得られ、各濃度間に有意差は認められず、持続時間も十分であった。比較的高頻度に過剰シグナルが出たことから、今回の投与量は過剰であった可能性が考えられる。

3. 副作用は一過性の熱感、冷感などが認められ、高容量、高濃度ほど多かった。

以上の結果から、断層心エコー図法の至適濃度は 300 mg/ml、カラードップラー法の至適濃度は 200 mg/ml と考えられる。

SH/TA-508 は安全性にとくに問題はなく、断層心エコー図法による左室の造影およびカラードップラー法による僧帽弁逆流シグナル増強において有用性が認められたため、今後、多施設における臨床第 III 相試験への移行が望まれる。

文 献

- 1) 別府慎太郎, 入野忠芳, 中谷 敏, 松田尚雄, 宮武邦夫: SH/TA-508 臨床第 I 試験. 基礎と臨床 1995; **29**: 3245–3257
- 2) Schlieff R, Staks T, Mahler M, Ruffr M, Fritsch T, Seifert W: Successful opacification of the left heart chambers on echocardiographic examination after intravenous injection of a new saccharide based contrast agent. *Echocardiography* 1991; **7**: 61–64
- 3) Schlieff R, Schurman R, Niendorf HP: Blood-pool enhancement with SH U 508 A: Results of phase II clinical trials. *Invest Radiol* 1991; **26**: S188–S189
- 4) Beckmann S, Scharlt M, Bocksch W, Paepfer H: Stre echokardiographie: Beurteilung der linksventrikulären Funktion nach Gabe des lungengängigen Echokontrastmittels SH U 508 A. *Z Kardiol* 1993; **82**: 317–323
- 5) von Bibra H, Becher H, Firschke C, Schlieff R, Emslander HP, Schönmig A: Enhancement of mitral regurgitation and normal left atrial color Doppler flow signal with peripheral venous injection of a saccharide-based contrast agent. *J Am Coll Cardiol* 1993; **22**: 521–528
- 6) Illiceto S, Caiati C, Aragona P, Verde R, Schlieff R, Rizzon P: Improved Doppler signals intensity in coronary arteries after intravenous peripheral injection of a lung-crossing contrast agent (SH U 508A). *J Am Coll Cardiol* 1994; **23**: 184–190
- 7) Völler H, Schröder K, Spielberg C, Uhrig A, Wilkenschhoff U, Dissmann R, Schlieff R, Schröder R: Does cardiac function modify left heart opacification with transpulmonary echo contrast agents? *Echocardiography* 1993; **10**: 41–47
- 8) Bogdahn U, Becker G, Schlieff R, Reddig J, Hassel W: Contrast-enhanced transcranial color-coded real-time sonography. Results of a phase-two study. *Stroke* 1993; **24**: 676–684
- 9) Ries F, Honisch C, Lambertz M, Schlieff R: A transpulmonary contrast medium enhances the transcranial Doppler signal in humans. *Stroke* 1993; **24**: 1903–1909
- 10) Otis S, Rush M, Boyajian R: Contrast-enhanced transcranial imaging. Results of an American phase-two study. *Stroke* 1995; **26**: 203–209
- 11) Gramiak R, Shah PM: Echocardiography of the aortic root. *Invest Radiol* 1968; **3**: 356–366
- 12) Nanda NC: Advances in echocontrast enhancement. *Adv Echo-Contrast* 1990; **1**: 3–7
- 13) Ophir J, Parker KJ: Contrast agents in diagnostic ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1989; **15**: 319–333
- 14) Schlieff R, Schuermann R, Balzer T, Zomack M, Niendorf HP: Saccharide based contrast agents. *in Advances in Echo Imaging Using Contrast Enhancement*. Kluwer Academic Publishers, Amsterdam, 1993; pp 71–96