

## 左室腔コントラスト剤によるドブ タミン負荷心エコー図法の診断能 の改善

## Contrast Agent Improves Diagnostic Value of Dobutamine Stress Echo-cardiography

上原 久和  
山本 忠彦  
平野 豊  
小笹 義尚  
山田 覚  
井川 寛  
石川 欽司

Hisakazu UEHARA, MD  
Tadahiko YAMAMOTO, MD  
Yutaka HIRANO, MD  
Yoshihisa OZASA, MD  
Satoru YAMADA, MD  
Hiroshi IKAWA, MD  
Kinji ISHIKAWA, MD,

### Abstract

**Objectives.** Suboptimal endocardial definition reduces the diagnostic value of stress echocardiography for coronary artery disease, but intravenous infusion of a left ventricular contrast agent (Albunex®) may enhance endocardial border delineation and improve the diagnostic value of dobutamine stress echocardiography.

**Methods.** Fifty-six patients, 38 with myocardial infarction, 16 with angina pectoris and two normal subjects, were enrolled in this study. Dobutamine was infused in scalar doses of 5 to 40 µg/kg/min. Intravenous infusion of Albunex (0.15 ml/kg) was administered at rest and during peak dobutamine stress during monitoring of the apical four-chamber view. The left ventricle in the apical four-chamber view was divided into six segments and an endocardial delineation score of 0 to 3 (none to excellent visualization) was given to each segment.

**Results.** Endocardial delineation score was increased after Albunex infusion from 2.0 to 2.3 in the basal-septal, 2.0 to 2.4 in the mid-septal, 1.1 to 1.8 in the apical-septal, 0.7 to 1.2 in the apical-lateral, 0.9 to 1.6 in the mid-lateral, and 1.2 to 1.9 in the basal-lateral segments during peak dobutamine administration. Endocardial border resolution in the lateral wall showed greater improvement than in the septal wall after Albunex infusion. Diagnostic values in the left anterior descending artery territory failed to improve with Albunex infusion (sensitivity 82% to 89%, specificity 94% to 89%, and accuracy 86% to 89%), whereas a higher diagnostic accuracy was noted in the left circumflex artery territory with Albunex compared to without Albunex (sensitivity 63% to 81%, specificity 88% to 98%, and accuracy 80% to 93%,  $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** Contrast agent improves the diagnostic accuracy of dobutamine stress echocardiography in the left circumflex artery territory.

J Cardiol 2001; 37(3): 135-141

### Key Words

Contrast echocardiography  
Coronary artery disease

Stress echocardiography (dobutamine)  
Diagnostic techniques

### はじめに

ドブタミン負荷心エコー図法は、虚血性心疾患に対

して良好な診断能を持ち<sup>1-5)</sup>、心筋蘇生能の判定<sup>6-8)</sup>や  
予後の推定<sup>9-11)</sup>が可能な検査法とされている。しかし、  
それらの判定はすべて左室壁運動の変化をとらえるこ

近畿大学医学部 第一内科: 〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東377-2

The First Department of Internal Medicine, Kinki University School of Medicine, Osaka

**Address for correspondence:** UEHARA H, MD, The First Department of Internal Medicine, Kinki University School of Medicine, Ohnohigashi 377-2, Osakasayama, Osaka 589-8511

Manuscript received November 16, 2000; revised December 18, 2000; accepted December 19, 2000

とであり，心エコー画像の画質が判定結果に大きな影響を与えている．壁運動異常の検出には心内膜境界の認識が重要であり，これが不良であると診断能は低下する<sup>12)</sup>．一方，アルブネックス<sup>®</sup>は末梢静脈投与で左心系に描出される左室腔コントラスト剤であり，心内膜境界の把握をより明瞭にすることができる<sup>13-15)</sup>．そこで今回我々は，ドパミン負荷心エコー図法施行時にアルブネックスを投与することで心内膜識別が改善され，診断能が向上するか否かを検討した．

## 方 法

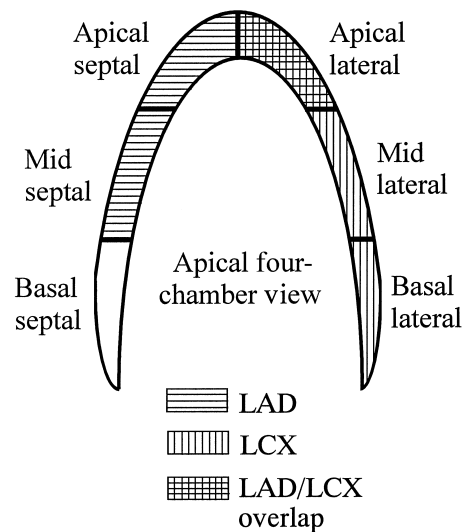
### 1. 対 象

対象は虚血性心疾患またはその疑いでドパミン負荷心エコー図法および冠動脈造影が施行された56例である．その内訳は陳旧性心筋梗塞が38例，狭心症が16例，正常冠動脈が2例であった．なお，心筋梗塞発症2週間以内，不安定狭心症，左脚ブロック例は対象から除外した．平均年齢は $60.5 \pm 8.9$ 歳であり，男性48例，女性8例であった．全例検査から3週以内に冠動脈造影を行い，American Heart Association (AHA)分類<sup>16)</sup>で75%狭窄以上を有意狭窄とした．冠動脈造影の結果は一枝病変31例，二枝病変16例，三枝病変6例，左主幹部病変1例であり，有意狭窄のない例は2例であった．

### 2. 方 法

#### 1) ドパミン負荷心エコー図法

ドパミン負荷心エコー図法は，ドパミンを $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ から開始し，3分ごとに10，20， $30 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ と増量し，最高を $40 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ とした．心電図と血圧を1分ごとに測定し，断層心エコー図を連続的にビデオテープに記録した．負荷の中止基準は胸痛，心室期外収縮の多発， $0.2 \text{ mV}$ 以上のST変化，収縮期血圧 $220 \text{ mmHg}$ 以上の上昇，85%目標心拍数到達，壁運動異常の出現とした．心エコー図装置はAgilent Technologies製SONOS-1500を用い，探触子の周波数は $3.5 \text{ MHz}$ を使用した．壁運動の解析には左室16分割モデル<sup>17)</sup>を用い，それぞれの分画の壁運動を正常壁運動：1点，軽度壁運動低下：2点，壁運動低下：3点，壁運動消失：4点，奇異性壁運動：5点に評価した．冠動脈の灌流領域はFig. 1に示すように左前下行枝領域，左回旋枝領域およびそれぞれの重複領域に分けた．



**Fig. 1 Segments for scoring**

The left ventricle in the apical four-chamber view was divided into six segments.

LAD = left anterior descending artery; LCX = left circumflex artery.

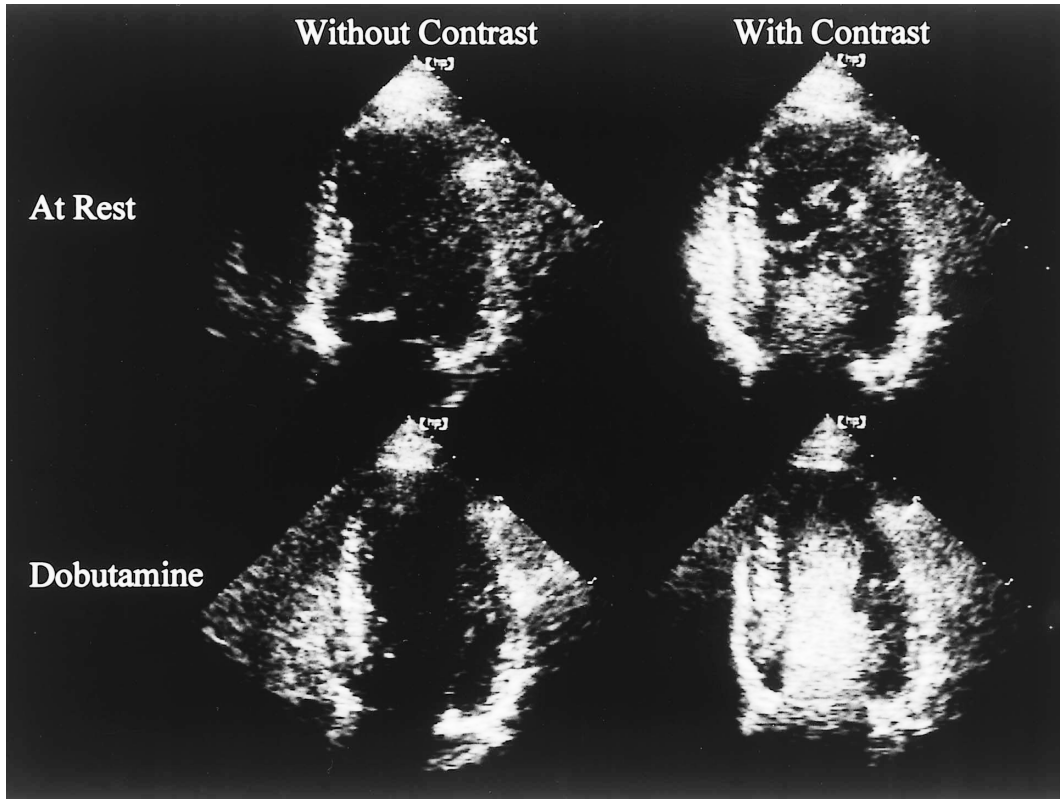
負荷で壁運動が悪化もしくは不変の領域をドパミン負荷陽性とし，この領域を灌流する冠動脈に有意狭窄があると判定した．

#### 2) 心内膜境界の識別

安静時とドパミン最大負荷時の心尖部四腔断層像記録時に，アルブネックス $0.15 \text{ ml}/\text{kg}$ を $1 \text{ ml}/\text{sec}$ の速度で20ゲージの注射針を通して左上腕肘静脈から注入し，その後 $10 \text{ ml}$ の生理食塩水でフラッシュした．心内膜境界の識別は壁運動評価時と同様の左室モデルを使い，心尖部四腔断層像の中隔基部，中隔中部，中隔心尖部，側壁心尖部，側壁中部，側壁基部の6分画についてアルブネックス投与前後で，それぞれ非常に明瞭：3点，明瞭：2点，やや不明瞭：1点，不明瞭：0点の4段階に半定量的にスコアリングした(Fig. 1)．判定は冠動脈造影結果を知らない2人の観察者によって行われ，判定が異なった場合は第三者の判定を仰いだ．検査は施行前に被験者に検査の方法，有用性および副作用について説明し，承諾を得たうえで施行した．

#### 3) 統計学的処理

数値は平均 $\pm$ 標準偏差で示し，ドパミン負荷前後およびアルブネックス前後の変化はStudentの $t$ 検定を，冠動脈有意狭窄に対する感度，特異度，正確度の比較は<sup>2</sup>検定とFisherの直接確率法を用い， $p < 0.05$ を有意差の判定とした．



**Fig. 2** Apical four-chamber views at rest(upper row) and during peak dobutamine administration (lower row)  
 Better definition of the endocardial border was observed with contrast agent(right column) than without (left column)

## 結 果

### 1. ドブタミン負荷

ドブタミンの最大負荷量は平均  $32 \pm 9 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  であり、負荷前後で心拍数は  $59 \pm 12$  から  $100 \pm 27/\text{min}$  へ、血圧は  $122 \pm 21$  から  $156 \pm 32 \text{mmHg}$  へと上昇した。負荷の中止は壁運動異常の出現が17例で最も多く、以下  $0.2 \text{mV}$  以上のST変化が9例、胸痛が5例、収縮期血圧  $220 \text{mmHg}$  以上の上昇が5例、心室期外収縮の多発が4例、85% 目標心拍数到達が4例であり、重篤な副作用の発生はなかった。また、アルブネックス投与による副作用の出現はなかった。

### 2. 壁運動評価

壁運動の解析は安静時では心尖部四腔断層像の6分画中  $4.9 \pm 1.2$  分画で評価可能であり、アルブネックス投与により  $5.7 \pm 1.4$  分画で評価可能になった。ド

ブタミン負荷時は6分画中  $5.0 \pm 1.2$  分画で壁運動評価が可能であり、アルブネックス投与により  $5.6 \pm 1.0$  分画で評価可能となった。アルブネックス投与前後の心尖部四腔断層像の1例を Fig. 2 に示す。図上段が安静時で、下段がドブタミン負荷時の心エコー図像である。アルブネックス投与で心内膜の識別が明瞭となり、その効果は安静時よりもドブタミン負荷時のほうが良好であった。

### 3. 心内膜スコア

アルブネックス投与前後の心内膜スコアの変化を Figs. 3, 4 に示す。安静時の心内膜スコアは各分画においてそれぞれアルブネックス投与前後で中隔基部以外は有意に改善した。ドブタミン負荷時のそれらも安静時と同様アルブネックス投与前後で中隔基部以外は有意に改善した。安静時、ドブタミン最大負荷時とも中隔側ではアルブネックス投与前から心内膜識別は比較

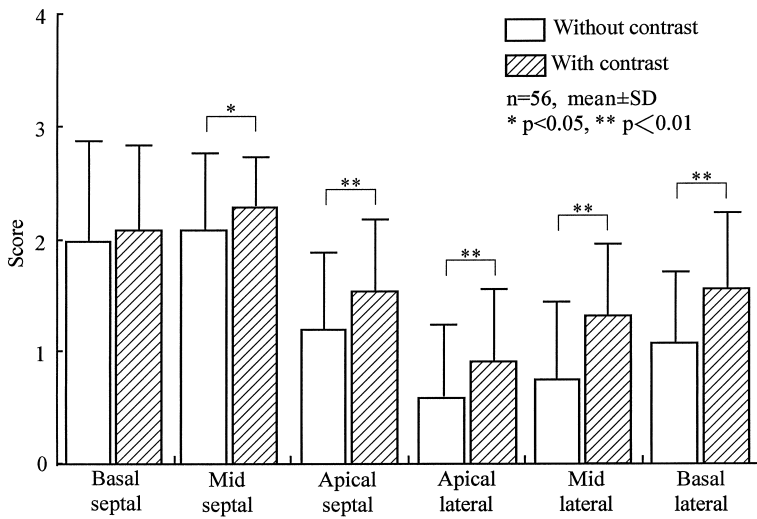


Fig. 3 Endocardial delineation score at rest with and without contrast agent

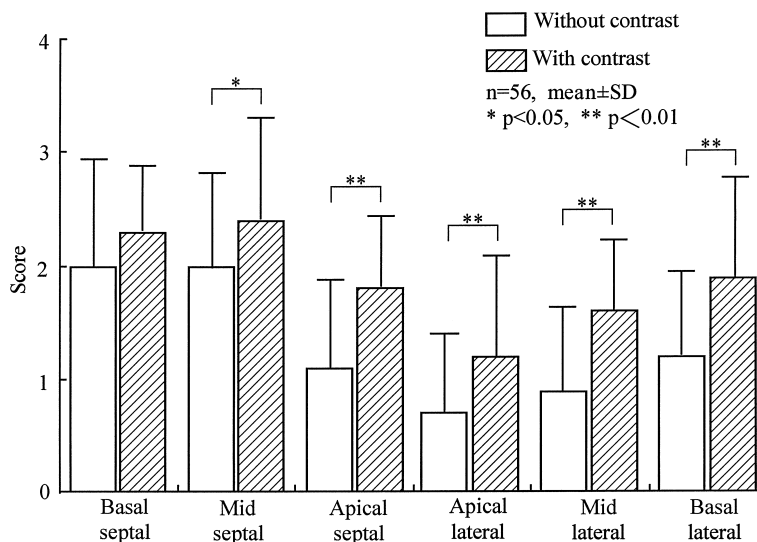


Fig. 4 Endocardial delineation score during peak dobutamine administration with and without contrast agent

的良好であり，アルブネックスによるスコアの改善は軽度であったのに対して，心尖部や側壁側では中隔側に比べてアルブネックス投与前のスコアは低く，アルブネックス投与によるスコアの改善は大であった．また，安静時とドブタミン負荷時とでアルブネックスによる改善効果を比べると，ドブタミン負荷時のほうが良好な効果があった．

#### 4. 診断能

アルブネックス投与前のドブタミン負荷心エコー図の冠動脈狭窄に対する診断能の変化を Table 1 に示す．感度，特異度，正確度はそれぞれ 87%( 45/52 )，100%( 4/4 )，88%( 49/56 )であり，アルブネックス投与後は

それぞれ 94%( 49/52 )，100%( 4/4 )，95%( 53/56 )と，感度と正確度は若干上昇したが，有意差はなかった．そこで冠動脈罹患枝別に検討すると，左前下行枝における感度，特異度，正確度はアルブネックス投与前はそれぞれ 82%( 31/38 )，94%( 17/18 )，86%( 48/56 )，アルブネックス投与後はそれぞれ 89%( 34/38 )，89%( 16/18 )，89%( 50/56 )と，ほぼ不変であったのに対して，左回旋枝ではアルブネックス投与前はそれぞれ 63%( 10/16 )，88%( 35/40 )，80%( 45/56 )，アルブネックス投与後はそれぞれ 81%( 13/16 )，98%( 39/40 )，93%( 52/56 )と，正確度はアルブネックス投与後に有意に改善した( $p < 0.05$ )．

**Table 1 Diagnostic value of dobutamine stress echocardiography with and without contrast agent**

	All cases (n = 56)		LAD (n = 38)		LCX (n = 16)	
	Without CA	With CA	Without CA	With CA	Without CA	With CA
Sensitivity(%)	87(45/52)	94(49/52)	82(31/38)	89(34/38)	63(10/16)	81(13/16)
Specificity(%)	100(4/4)	100(4/4)	94(17/18)	89(16/18)	88(35/40)	98(39/40)
Accuracy(%)	88(49/56)	95(53/56)	86(48/56)	89(50/56)	80(45/56)	93(52/56)

$p < 0.05$

CA = contrast agent. Other abbreviations as in Fig. 1.

## 考 察

今回の研究において、ドブタミン負荷心エコー図法施行時に、左室腔コントラスト剤であるアルブネックスを併用することにより、心内膜の識別が改善され、とりわけ左回旋枝領域において冠動脈狭窄の診断精度が改善することが示唆された。

ドブタミン負荷心エコー図法は虚血性心疾患に対して良好な診断精度を持つことが報告されている<sup>1-5)</sup>。しかし、左前下行枝や右冠動脈に比べて左回旋枝領域の診断能は低い<sup>4,5)</sup>。Segarら<sup>5)</sup>はドブタミン負荷心エコー図法の各冠動脈部位別診断感度を述べており、左前下行枝領域が79%と最も高値で、右冠動脈領域は77%、左回旋枝領域は70%と低値であったとしている。我々の施設<sup>4)</sup>の報告でも同様に、左前下行枝領域の診断正確度は80%、右冠動脈領域は82%であるのに対して、左回旋枝領域は76%と最も低値であった。左回旋枝領域の診断能が低いのは、左回旋枝の灌流領域である側壁の心内膜が心エコー図上は描出しにくく、壁運動の評価が困難なためと考えられている。

この心内膜描出を改善する手段の一つとして左室腔コントラスト剤投与がある。アルブネックスはアルブミンでコーティングされた微小気泡である。その直径の平均は4μmとほぼ均一で<sup>18)</sup>、赤血球の半分の大きさであり、肺の毛細血管を通過できるので、経静脈注入で左心室も造影できる我が国で初めてのコントラスト剤として幅広く使用された。今回の解析に用いた心尖部四腔断層像では、心室中隔の心内膜はアルブネックスなしでも十分認識可能であった。一方、心尖部および側壁は壁運動の判定が困難な例が多く、アルブネックス投与で心内膜識別が容易となった。ドブタミン負荷時はアルブネックスの左心系への出現は安静時に比べて大になり、ドブタミンはこの効果の増強する

薬剤としても利用できた。ドブタミン負荷時において左心系への出現効果が増強された理由としては、ドブタミン負荷による心拍出量の増加が最も影響していると報告されている<sup>19)</sup>。

Porterら<sup>19)</sup>、Falconeら<sup>20)</sup>、Yvorchukら<sup>21)</sup>は、5%ヒトアルブミンやアルブネックスをドブタミン負荷時や運動負荷時に用いることで心内膜識別の改善がみられたと報告したが、冠動脈部位別の診断能までは言及していない。今回の検討での新たな知見は、アルブネックスを併用してドブタミン負荷心エコー図法を施行することにより、心内膜の識別が改善し、とくに左回旋枝領域の診断精度が改善されたという左室腔コントラスト剤の診断的有用性である。Chauhanら<sup>22)</sup>の運動負荷心電図(Bruce protocol)を用いた冠動脈狭窄診断の感度は、左前下行枝領域が68.4%、右冠動脈領域が65.7%であるのに対して、左回旋枝領域が33.6%と左回旋枝領域で低値であった。左回旋枝領域の冠動脈狭窄診断にアルブネックスを併用してドブタミン負荷心エコー図法を施行することは、臨床的に有用であろう。

## 研究の限界

心尖部四腔断層像のみの解析であったため、今回の検討から右冠動脈病変は除外した。この評価のためには心尖部二腔断層像や傍胸骨短軸断面などの多断面の撮像が必要であり、探触子の回転やコントラスト剤の複数回投与が要求される。アルブネックスはアルブミンの微小気泡なので、振動や圧力に変化しやすいなどの弱点がみられた<sup>23)</sup>ため、現在製造が中止され、臨床使用は不可能となった。現在それらの欠点を補うべく新しいコントラスト剤としてSH/TA-508(レボピスト<sup>®</sup>)が開発された<sup>24)</sup>。これはガラクトース・パルミチン酸混合物(999:1)を注射用水により用事調整するコ

ントラスト剤である。今後、負荷心エコー図法の施行時に心内膜の識別不良な症例に使用され、壁運動異常の診断能が改善されることが期待される。

## 結 論

ドブタミン負荷心エコー時に左室腔コントラスト剤を併用することは、心内膜識別能を改善させ、回旋枝領域における診断能を向上させる。

## 要 約

目的: 負荷心エコー図法の虚血性心疾患に対する診断能は、心内膜の識別が不十分であれば低下する。そこで、ドブタミン負荷心エコー図法施行時に左室腔コントラスト剤であるアルブネックスを併用することで、心内膜の識別が改善され、診断能が向上するか否かを検討した。

方法: 対象は虚血性心疾患56例(心筋梗塞38例, 狭心症16例, 正常冠動脈2例)である。ドブタミンを5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  から開始し, 最高40  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  まで3分ごとに増加した。壁運動の解析は左室16分割モデルを用いた。負荷前と最大負荷時の心尖部四腔断層像記録時にアルブネックス0.15 ml/kgを1 ml/secの速度で静注した。心内膜境界の識別は心尖部四腔断層像を6分割し, 各分画を非常に明瞭の3点から不明瞭の0点の4段階に半定量的にスコアリングした。

結果: ドブタミン負荷時におけるアルブネックス投与前後での心内膜識別スコアの変化は, 中隔基部が2.0から2.3点, 中隔中部が2.0から2.4点, 中隔心尖部が1.1から1.8点, 側壁心尖部が0.7から1.2点, 側壁中部が0.9から1.6点, 側壁基部が1.2から1.9点へとそれぞれ改善し, その傾向は側壁側でより大であった。ドブタミン負荷心エコー図の前下行枝領域における感度, 特異度, 正確度はアルブネックス投与前でそれぞれ82%, 94%, 86%からアルブネックス投与後で89%, 89%, 89%と不変であったのに対して, 回旋枝領域ではアルブネックス投与前でそれぞれ63%, 88%, 80%からアルブネックス投与後で81%, 98%, 93%と正確度において有意な改善がみられた( $p < 0.05$ )。

結論: ドブタミン負荷心エコー図法施行時に左室腔コントラスト剤を併用することは, 心内膜識別能を改善させ, 回旋枝領域における診断能を向上させる。

*J Cardiol 2001; 37(3): 135 - 141*

## 文 献

- 1) Sawada SG, Segar DS, Ryan T, Brown SE, Dohan AM, Williams R, Fineberg NS, Armstrong WF, Feigenbaum H: Echocardiographic detection of coronary artery disease during dobutamine infusion. *Circulation* 1991; **83**: 1605 - 1614
- 2) Cohen JL, Greene TO, Ottenweller J, Binenbaum SZ, Wilchfort SD, Kim CS, Alston JR: Dobutamine digital echocardiography for detecting coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991; **67**: 1311 - 1318
- 3) Beleslin BD, Ostojic M, Stepanovic J, Djordjevic-Dikić A, Stojkovic S, Nedeljkovic M, Stankovic G, Petrasinovic Z, Gojkovic L, Vasiljevic-Pokrajcic Z, Nedeljkovic S: Stress echocardiography in the detection of myocardial ischemia: Head-to-head comparison of exercise, dobutamine, and dipyridamole tests. *Circulation* 1994; **90**: 1168 - 1176
- 4) Hirano Y, Katori R: Detection of myocardial ischemia by stress echocardiography. *Acta Med Kinki Univ* 1996; **21**: 289 - 302
- 5) Segar DS, Brown SE, Sawada SG, Ryan T, Feigenbaum H:

- Dobutamine stress echocardiography: Correlation with coronary lesion severity as determined by quantitative angiography. *J Am Coll Cardiol* 1992; **19**: 1197 - 1202
- 6) Pierard LA, De Landsheere CM, Berthe C, Rigo P, Kulbertus HE: Identification of viable myocardium by echocardiography during dobutamine infusion in patients with myocardial infarction after thrombolytic therapy: Comparison with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; **15**: 1021 - 1031
- 7) Smart SC, Sawada S, Ryan T, Segar D, Atherton L, Berkovitz K, Bourdillon PDV, Feigenbaum H: Low-dose dobutamine echocardiography detects reversible dysfunction after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. *Circulation* 1993; **88**: 405 - 415
- 8) Afridi I, Kleiman NS, Raizner AE, Zoghbi WA: Dobutamine echocardiography in myocardial hibernation: Optimal dose and accuracy in predicting recovery of ventricular function after coronary angioplasty. *Circulation* 1995; **91**: 663 - 670
- 9) Steinberg EH, Madmon L, Patel CP, Sedlis SP, Kronzon I, Cohen JL: Long-term prognostic significance of dobuta-

- mine echocardiography in patients with suspected coronary artery disease: Results of a 5-year follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1997; **29**: 969 - 973
- 10) Marcovitz PA, Shayna V, Horn RA, Hepner A, Armstrong WF: Value of dobutamine stress echocardiography in determining the prognosis of patients with known or suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996; **78**: 404 - 408
  - 11) Greco CA, Salustri A, Seccareccia F, Ciavatti M, Biferali F, Valtorta C, Guzzardi G, Falcone M, Palamara A: Prognostic value of dobutamine echocardiography early after uncomplicated acute myocardial infarction: A comparison with exercise electrocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1997; **29**: 261 - 267
  - 12) Hoffmann R, Lethen H, Marwick T, Arnese M, Fioretti P, Pingitore A, Picano E, Buck T, Erbel R, Flachskampf FA, Hanrath P: Analysis of interinstitutional observer agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 1996; **27**: 330 - 336
  - 13) Feinstein SB, Cheirif J, Ten Cate FJ, Silverman PR, Heidenreich PA, Dick C, Desir RM, Armstrong WF, Quinones MA, Shah PM: Safety and efficacy of a new transpulmonary ultrasound contrast agent: Initial multicenter clinical results. *J Am Coll Cardiol* 1990; **16**: 316 - 324
  - 14) Geny B, Mettauer B, Muan B, Bischoff P, Epailly E, Piquard F, Eisenmann B, Haberey P: Safety and efficacy of a new transpulmonary echo contrast agent in echocardiographic studies in patients. *J Am Coll Cardiol* 1993; **22**: 1193 - 1198
  - 15) Crouse LJ, Cheirif J, Hanly DE, Kisslo JA, Labovitz AJ, Raichlen JS, Schutz RW, Shah PM, Smith MD: Opacification and border delineation improvement in patients with suboptimal endocardial border definition in routine echocardiography: Results of the Phase I Alunex Multicenter Trial. *J Am Coll Cardiol* 1993; **22**: 1494 - 1500
  - 16) Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LSC, McGoon DC, Murphy ML, Roe BB: AHA committee report: A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. *Circulation* 1975; **51**: 7 - 40
  - 17) Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I, Silverman NH, Tajik AJ: Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography: American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; **2**: 358 - 367
  - 18) Bleeker HJ, Shung KK, Barnhart JL: Ultrasonic characterization of Alunex<sup>®</sup>, a new contrast agent. *J Acoust Soc Am* 1990; **87**: 1792 - 1797
  - 19) Porter TR, Xie F, Kricsfeld A, Chiou A, Dabestani A: Improved endocardial border resolution during dobutamine stress echocardiography with intravenous sonicated dextrose albumin. *J Am Coll Cardiol* 1994; **23**: 1440 - 1443
  - 20) Falcone RA, Marcovitz PA, Perez JE, Dittrich HC, Hopkins WE, Armstrong WF: Intravenous alunex during dobutamine stress echocardiography: Enhanced localization of left ventricular endocardial borders. *Am Heart J* 1995; **130**: 254 - 258
  - 21) Yvorchuk KJ, Sochowski RA, Chan KL: Sonicated albumin in exercise echocardiography: Technique and feasibility to enhance endocardial visualization. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; **9**: 462 - 469
  - 22) Chauhan A, Thuraisingham SI, Stone DL: Exercise electrocardiogram and single vessel coronary artery disease. *Postgrad Med J* 1997; **73**: 655 - 657
  - 23) Ota T, Hillman ND, Craig D, Kisslo J, Smith PK: Contrast echocardiography: Influence of ultrasonic machine settings, mixing conditions, and pressurization on pixel intensity and microsphere size of Alunex solutions in vitro. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; **10**: 31 - 40
  - 24) Miyatake K, Sakamoto T, Yoshikawa J, Yamaguchi T, Beppu S, Kitabatake K, Takatuji H, Omata M, Takenaka K, Igarashi T, Takamoto T, Hosoda S, Nakamura K, Sakai K, Tamura T, Saeki F, Hada Y, Ito N, Kato K, Sawada H, Hirai H, Suzuki M, Harada M, Nakatani S, Kamada T, Hori M, Masuyama T, Yamamoto K, Yoshida K, Okura H, Yokoyama M, Yokota Y, Kawai H, Iwasaki T, Kondo M, Ikeoka K, Matsuzaki M, Tanaka N, Wasaki Y, Tomochika Y, Ito S, Oki T, Iuchi A, Matsuo H, Hirabayashi K, Okumoto S, Takeshita A, Koyanagi S, Matsumoto T, Tanaka N, Tei C, Ogawa N, Omae T, Yamamura H: SH/TA-508 Clinical Phase II Study: Dose evaluation of SH/TA-508 in echocardiography. *J Cardiol* 1995; **26**: 111 - 133 (in Jpn with Eng abstr)