

経静脈性心筋コントラストエコー
図法における焦点の位置設定: 動
物実験での検討

**Optimal Setting of Focus Points for
Myocardial Contrast Echocardiography
With Intravenous Optison
(FS-69): An Experimental Study**

大門 雅夫^{*1}
別府慎太郎^{*2}
石蔵 文信^{*2}
上田 宏昭^{*2}
小林 春香^{*2}
柏木 寧^{*2}
矢倉佐知子^{*2}
吉川 純一

Masao DAIMON, MD^{*1}
Shintaro BEPPU, MD, FJCC^{*2}
Fuminobu ISHIKURA, MD, FJCC^{*2}
Hiroaki UEDA, MD^{*2}
Haruka KOBAYASHI, BS^{*2}
Yasushi KASHIWAGI, BS^{*2}
Sachiko YAGURA, BS^{*2}
Junichi YOSHIKAWA, MD, FJCC

Abstract

Objectives. Myocardial contrast echocardiography is useful to assess myocardial perfusion, but myocardial opacification is affected by the setup of the ultrasonic equipment. The optimal setting of focus points for adequate opacification of the myocardium was examined in myocardial contrast echocardiography.

Methods. Myocardial contrast echocardiography was performed in six dogs using triggered second harmonic technology following intravenous administration of Optison (FS-69). The short-axis view was recorded and baseline subtracted video intensity (peak intensity: PI) was calculated at three regions of the left ventricular wall, the anterior, septum, and posterior walls, to evaluate myocardial opacification. The focus point was set at near (2 cm), middle (4 cm) and far (6 cm) points. The myocardial opacification was evaluated at each focus setting. The effect of the acoustic power was also examined by changing the mechanical index to 1.6, 1.2 or 0.8.

Results. Myocardial opacification was recognized at all focus points, and segments near the focus points had high PI. However, the PI of the posterior wall was lowest at near focus, whereas the PI of the anterior wall was lowest at far focus. The difference of PI between the anterior and posterior walls was significant ($p < 0.05$, $p < 0.01$, respectively) at either focus point. Adequate myocardial opacification of all segments was observed when the focus was set at the middle point. The PI of the whole left ventricle increased relative to mechanical index.

Conclusions. Setting up of focus points at the middle of the left ventricle provides more homogeneous myocardial opacification of the whole left ventricle in myocardial contrast echocardiography, and high acoustic power possibly improves myocardial opacification. Inadequate setting of focus points leads to inadequate estimation of myocardial perfusion by myocardial contrast echocardiography.

J Cardiol 2001; 37(4): 201-207

Key Words

Contrast echocardiography
Coronary circulation

Contrast media
Experimental medicine

Myocardium

大阪市立大学大学院医学研究科 循環器病態内科学: 〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3; *(現)千葉大学医学部 第三内科: 〒260-8677 千葉市中央区亥鼻1-8-1; *² 大阪大学医学部 保健学科, 大阪

Department of Internal Medicine of Cardiology, Graduate School of Medicine, Osaka City University, Osaka; *(present) The Third Department of Internal Medicine, Chiba University School of Medicine, Chiba; *² School of Allied Health Sciences, Osaka University, Faculty of Medicine, Osaka

Address for correspondence: DAIMON M, MD, The Third Department of Internal Medicine, Chiba University School of Medicine, Inohana 1-8-1, Chuo-ku, Chiba 260-8677

Manuscript received November 10, 2000; revised January 25, 2001; accepted January 26, 2001

BS = bachelor of science

はじめに

近年，肺毛細血管を通過する微小気泡作成技術の開発により，経静脈性心筋コントラストエコー図法が可能となり¹⁾，その心筋灌流評価への臨床応用²⁻⁴⁾が期待されている．また，さまざまな超音波造影剤の開発とともにセカンドハーモニック法⁵⁾や間欠送信法^{6,7)}などの超音波装置側の技術革新により微小気泡の可視化技術も著しい進歩を遂げた．それとともに音圧，焦点，間欠送信周期などの超音波装置側の設定が心筋染影能に大きく影響することが明らかとなってきた⁸⁻¹⁰⁾．しかしながら，間欠送信法からリアルタイムイメージ法^{11,12)}へと新しい時代を迎えつつある現在に至っても，それら超音波装置側の設定に関しては，いまだ多くの議論の余地を残している．今回，我々はすでに米国で臨床応用され，近い将来日本でも臨床応用が期待される超音波造影剤Optison(FS-69 (MBI Pharmaceuticals 製)³⁾を用いて，超音波装置側の設定のうち，超音波焦点の位置が心筋染影に与える影響について検討した．

対象と方法

対象はビーグル成犬6頭とした．ネブタール(35 mg/kg)により静脈麻酔したのち，気管内チューブを挿入し，ハーバード型レスピレーターと接続して人工換気を行った．左前足静脈に20G留置針を穿刺して静脈ルートを確認した．超音波装置はAgilent Technologies 製SONOS 5500，S4探触子を用い，閉胸条件下で乳頭筋レベル左室短軸像を描出し，収縮末期に同期させた2心拍1回間欠送信，セカンドハーモニックモード(1.8/3.6 MHz)，mechanical index(MI)が1.2による経静脈心筋コントラストエコー図法を行った．その際，探触子は連続して同一断面が描出可能なように支持器で固定した．

超音波装置の設定条件のうち，焦点の位置と音圧の影響を検討した．焦点の位置は，上(2 cm: 左室前壁の高さ)，中(4 cm: 左室中央部の高さ)，下(6 cm: 左室後壁の高さ)の3つの異なる深さに設定した(Fig. 1)．音圧はMIで1.6，1.2，0.8と3段階に変化させた．超音波画像はS-VHSビデオテープを用い，造影剤注入前から心腔内の造影がおおむね消失するまでを記録した．

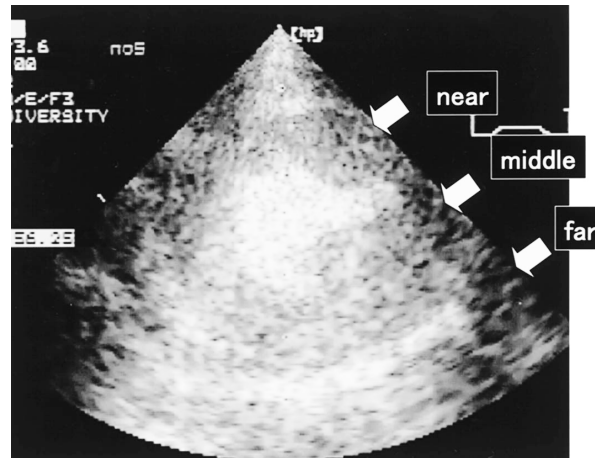


Fig. 1 Short-axis view of the left ventricle with focus points set at near(2 cm)，middle(4 cm)and far(6 cm)points

超音波造影剤としてオクタフルオロプロパン(C_3F_8)を内包空気とし，ヒトアルブミンを外殻とするOptison(FS-69)を用いた．バイアルをゆっくり攪拌し，内容を均一化したのち0.1 mlを静脈ルートより急速静注し，ブドウ糖乳酸リンゲル液による10 ml/minの点滴速度で後押しした．

心筋輝度の上昇度については，記録されたビデオテープよりTomTec製Color Cardiology Work Stationを用いてoff line解析を行った．まず50心拍分の連続画像を取り込み，左室短軸像での左室前壁，中隔，後壁の3カ所に直径約1 cmの円形の関心領域を設定し，呼吸による心臓移動をすべてのフレームごとに補正し，輝度・時間曲線を求めた．この輝度・時間曲線から心筋染影後の最高輝度値から注入前の輝度値を差し引いたものをその領域の心筋輝度上昇度(peak intensity: PI)と定義し，3カ所の関心領域におけるPIについて比較検討した．

すべての統計的数値は平均 \pm 標準偏差で表した．各領域間の比較には一元配置分散分析法を，多重比較にはFisherのPLSD法を使用した． $p < 0.05$ を有意差の判定とした．

結 果

いずれの設定によっても良好な心筋染影が観察されたが，設定条件による心筋染影への影響が観察された．

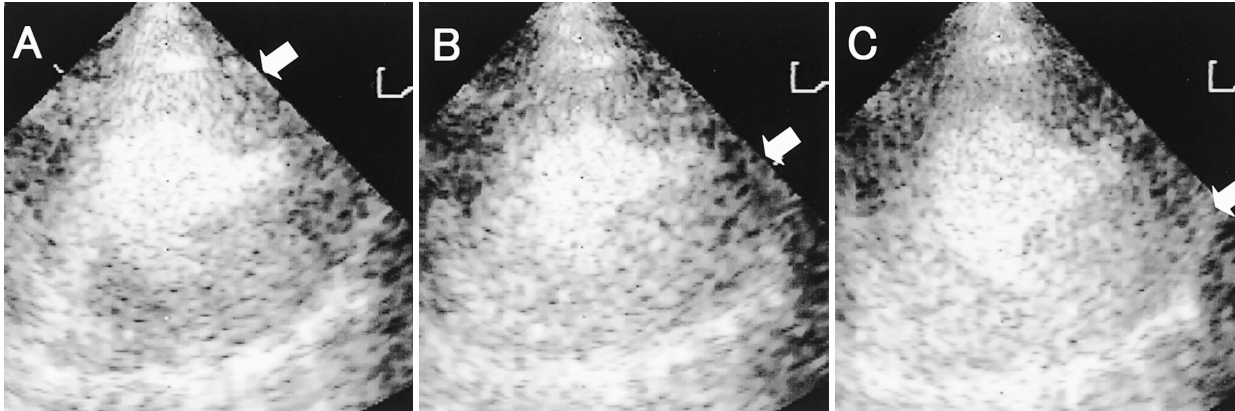


Fig. 2 Effect of three different focus points(short-axis view of the left ventricle)
Focus point was set at near(A), middle(B)and far(C)points. Myocardial opacification was recognized at all focus points, and segments near the focus points had high peak intensity.

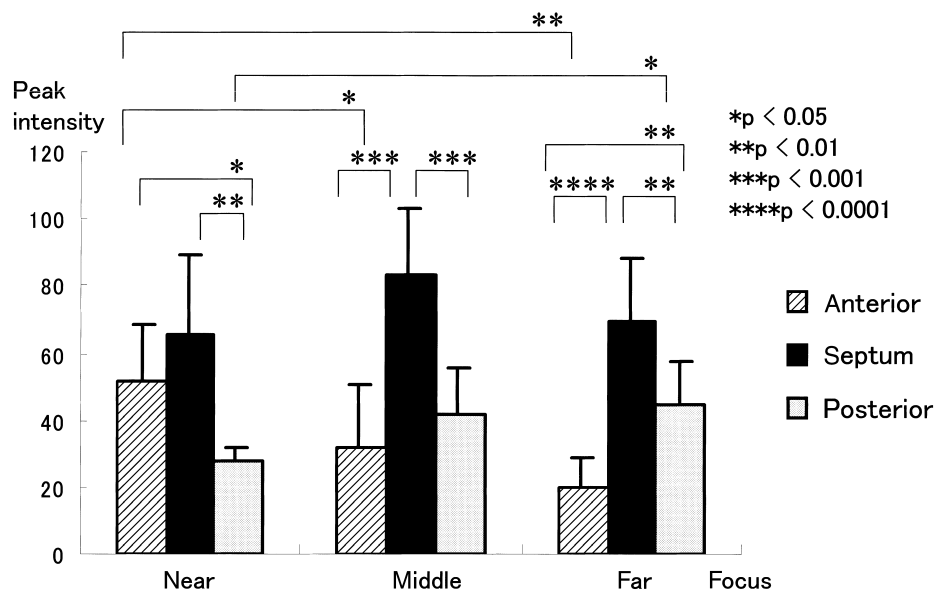


Fig. 3 Peak intensities of each left ventricular segment at three different focus points
Note that peak intensity of the posterior wall was lowest at near focus, whereas peak intensity of the anterior wall was lowest at far focus.

1. 焦点位置による心筋造影への影響(Fig. 2)

左室前壁, 中隔, 後壁のPIは, 3通りの焦点位置設定のうち, それぞれ焦点に近いときに最も高い値を示した(Figs. 2, 3). とくに探触子から最も近い左室前壁は焦点位置の変化による心筋造影度の変化が最も大きかった. 焦点位置を上, すなわち左室前壁とした場合と比較して焦点位置を中, 下とした場合, PIは有意に低下した(それぞれ $p < 0.05$, $p < 0.01$). とくに焦点が下の場合, 左室前壁のPIは 19.8 ± 8.1 で, 左室後

壁よりも有意に低下した($p < 0.01$). 左室後壁は焦点を中と下に置いた場合ではPI有意差は認められなかったが, 焦点を上にした場合のPIは 27.5 ± 4.1 と下においた場合に比べて有意にPIが低下し($p < 0.05$), 左室前壁より有意にPIが低かった($p < 0.01$). また, 心室中隔はいずれの焦点位置でも最も高いPIが観察され, 焦点の位置ごとでPIの有意差は認められなかった. 焦点位置を中, すなわち左室中央部とした場合, 前壁と後壁の心筋輝度差は最も少なく, この場合

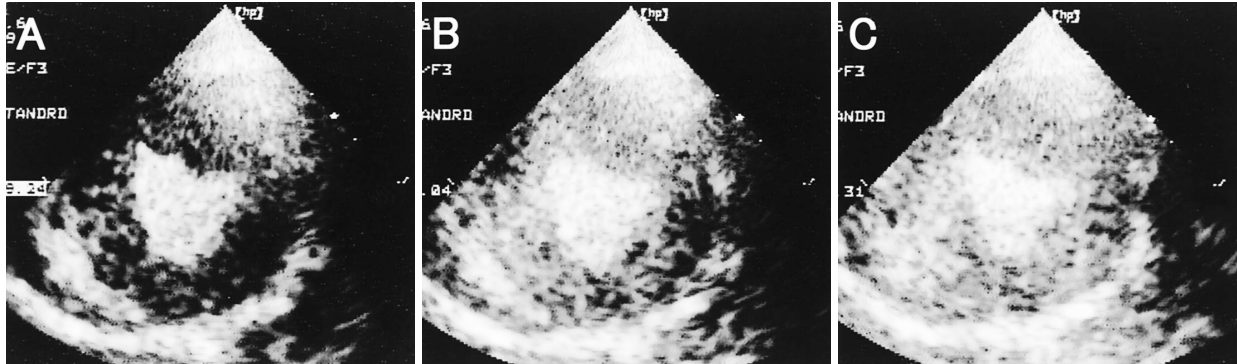


Fig. 4 Effect of increased mechanical index when the focus point was set at the middle point
A: Mechanical index (MI) 0.8. B: MI 1.2. C: MI 1.6.

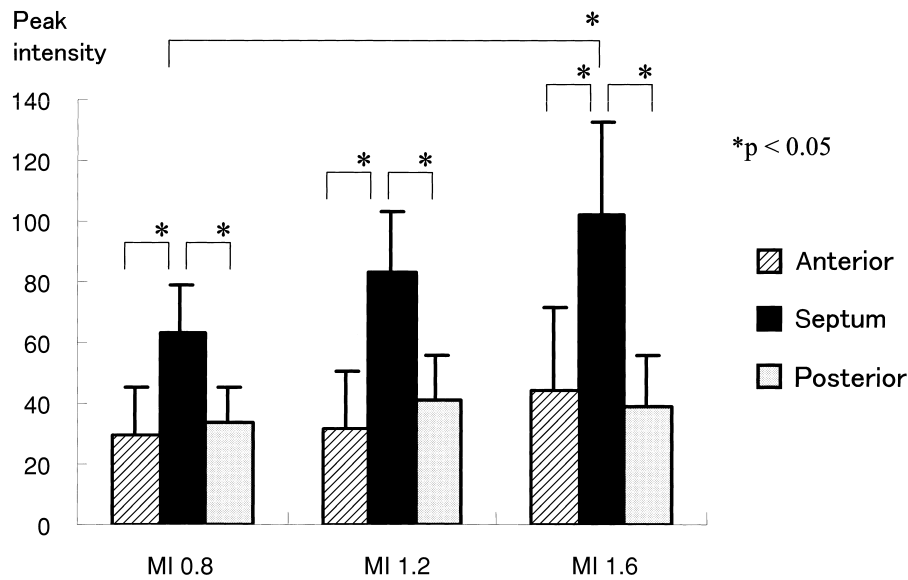


Fig. 5 Peak intensities of each left ventricular segment at three different focus points
The peak intensity of the whole left ventricle increased relative to the mechanical index.
Abbreviation as in Fig. 4.

のみ前壁と後壁のPIに有意差は認められなかった。

心室中隔のPIにのみ認められた($p < 0.05$)。

2. 音圧の影響 (Fig. 4)

焦点位置を中に設定したまま、音圧をMIで0.8, 1.2, 1.6と変化させた場合、いずれの設定でも心筋造影が観察された (Fig. 4)。しかし、各関心領域の輝度値は異なった (Fig. 5)。いずれの設定でも心室中隔のPIは他の部位よりも高かったが ($p < 0.05$)、左室前壁と後壁の間ではPIに有意差は認められなかった。またいずれの部位でもPIは音圧が高くなると上昇する傾向にあったが、統計的有意差はMIが1.6と0.8での

考 察

現在、経静脈性心筋コントラストエコー図法の臨床応用が広まりつつある^{2,4)}。それと同時に超音波造影剤の投与方法¹⁴⁾や探触子からの距離などの条件¹⁵⁾のほか、周波数、音圧、焦点、間欠送信などの超音波装置側の設定条件が超音波造影剤の造影効果に大きく影響することが知られるようになった^{8,10)}。しかし、現時点においても、どのような装置側の設定を行えば最大の心筋造影効果が得られるのかということに明確な

答えは得られていない。そこで、今回我々はその超音波装置側の設定のうち、焦点位置設定が心筋染色に与える影響について検討した。

1. 焦点位置と心筋染色

経静脈性超音波造影剤となる微小気泡は、超音波装置から発せられる超音波に反応して振動し、ついには崩壊するが、一般に音圧が強いほどその傾向は強くなる。このような気泡の非線形性反射を利用し、微小循環を映像化しているのが経静脈性心筋コントラストエコー図法である。超音波画像内での音場が不均一であれば、気泡の崩壊程度もその影響を受けて画像輝度も変化する⁹⁾。

現在、ほとんどの機種で使用されている電子セクターでは、各振動子に加えらる電気信号の時相を少しずつ遅延させるフェーズドアレイ方式により画像化しているが、この遅延を変化させることで焦点位置を変化させることが可能である。一般に超音波ビームの収束する焦点付近では音圧は最大となる。当然、微小気泡からの反射波も焦点付近からのものが最も強くなることが予想されるが、実際に心筋コントラストエコー図法で心筋染色に関して検討された報告はこれまでない。今回の動物実験の検討では、心筋コントラストエコー図法においては、焦点の移動により各領域の染影度が変化し、焦点付近で心筋染影度が高くなるということが肉眼的にも輝度解析によっても明らかになった。逆に、染影性の不足・低下という面では、いずれの設定でも中隔の染影はほぼ良好であったが、左室前壁、後壁では焦点から離れると心筋輝度は低下するということが明らかとなった。これには焦点付近では音圧が高く、離れた場所では音圧が低下することのほか、例えば焦点を下にした場合、探触子に近い左室前壁ではビームに幅があるため多重照射が生じ、気泡崩壊が起こり染影性が低下することも原因となっていると思われる。この焦点に依存した染影性の低下は、焦点位置の設定次第では染影部を非染影部と誤認する可能性があることを示し、心筋虚血を心筋コントラストエコー図法で評価する場合、大きな問題となりうる。すなわち、不適切な焦点位置の設定のために、十分な灌流があっても非灌流域と判定してしまう危険がある。とくに探触子から最も近い左室前壁はその染影度が焦点位置の設定に大きく依存し、適切な焦点位置の設定が重

要と思われた。今回の検討では焦点位置を左室中央部付近に設定することで、このような心筋染色の不均一性をより少なくすることができることが示された。

現在、不均一な心筋染色を改善すべく、さらに焦点を複数カ所設定可能な多段階焦点法や、ずん胴型の焦点法などの新しい技術が開発されている。今後、このような新技術により、さらに均一な心筋染色が得られる可能性があり、その技術的進歩が望まれるところである。

2. 音圧と心筋染色

前述のように、微小気泡の超音波による共振、破壊は音圧が高いほど大きくなり、心筋染色の輝度が大きくなることが予想される⁹⁾。今回の検討でも、音圧を高く、つまりMIを0.8から1.2、1.6と上げることで、統計学的有意差は少ないものの、左室全体の心筋染影度が高くなる傾向にあった。しかし、音圧を上げることによって不均一な心筋染色は改善されなかった。

では、音圧が高ければ高いほど心筋染影度は高くなるか。今回はMIが0.8から1.2、1.6の3段階のみの結果であり、この点に関していえば検討が不十分である。音圧が高いほど、微小気泡の崩壊も大きくなり、心筋染影時間が短くなる可能性もある。また、音圧の影響は超音波造影剤の種類によっても異なり、投与方法や間欠送信間隔によっても影響される可能性があり、今後の検討が必要である。

3. 本研究の限界と臨床応用への問題点

今回は閉胸麻酔犬を用いた検討であり、左室短軸像に限った検討であるため、ヒトへの臨床応用にあたってつぎのような問題点を含む。

まず、臨床応用の場合、右室腔内の造影剤の影響を避けるため、現在は心尖部二腔断層像あるいは心尖部四腔断層像が主に用いられる。フェーズドアレイを用いた電子セクターでは、両サイドで音圧が低下することが知られており、今回検討に用いた左室短軸像においては、中隔あるいは側壁領域でその影響を受けている可能性がある。さらに臨床での心尖部二腔断層像あるいは四腔断層像では、心基部付近が、今回検討した左室後壁よりも探触子からさらに離れた領域に存在する。加えて隣接する肺の影響もあり、臨床での至適な焦点位置については、多少の修正が必要である可能性

がある。しかし、胸壁での超音波減衰の程度に多少の相違はあったとしても、焦点の位置によって各領域の音圧は変化し、今回検討でみられたように焦点から近いほど心筋染影が良好となり、離れると不良となる現象は、臨床の場においても同様であると考えられる。とくに探触子から最も近い左室心尖部は虚血判定においてしばしば重要な領域であり、その染影が焦点位置に強く影響されることは十分考慮に入れておく必要があると思われる。

また、今回は麻酔閉胸犬での検討であり、心拍数がおよそ140-180/minとヒトの心拍数の2倍以上であり、人工換気を用いているために陽圧呼吸となっている点も実際の臨床と異なる。心電図同期下の間欠送信で、臨床では超音波照射回数が今回の実験による検討の半分以下となるため、心筋内の微小気泡の分布、密度が異なる可能性がある。また、陽圧換気により、Optisor(FS-69)が肺を通過する際に影響を受ける可能性もある。つまり、胸腔内圧の変化が微小気泡の大きさの分布に変化を及ぼし、これにより心筋輝度が影響を受ける可能性も考えられる¹⁶⁾。

しかし、いずれにせよ、焦点位置の変化による音場

の変化が心筋染影に影響を与えることは間違いなく、今回の検討で心筋コントラストエコー図法における焦点位置の設定の重要性が示された。

現在、心筋コントラストエコー図法は間欠送信からさらにリアルタイムイメージへと新たな時代を迎えようとしている^{11,12)}。しかし、常に焦点の位置に伴う問題を超音波装置から切り離して考えることはできない。そういう意味でも今回の検討は意義のあることと思われる。

結 論

今回の検討において、焦点の位置設定により心筋の各部位の染影度が異なることが明らかとなった。とくに心尖部は、焦点の位置によっては灌流異常と誤診する危険性が高いことが示された。

また、焦点を中央付近に設定することで造影画像における心筋全体の均一性を少なくすることが可能であった。

音圧については、音圧を高め設定することで均一性は改善されないが、左室全体の心筋染影度が高くなる可能性が示唆された。

要 約

目 的: 心筋コントラストエコー図法は心筋灌流の評価に有用である。しかし、心筋染影度は、装置側の設定条件により大きく左右される。今回我々は、超音波送信の焦点の位置設定による心筋染影への影響について検討した。

方 法: 麻酔閉胸犬6頭に対して、超音波造影剤Optisor(FS-69)を0.1 ml投与し、収縮末期同期の2心拍1回間欠送信、セカンドハーモニックモード(1.8/3.6MHz)による心筋コントラストエコー図法を行った。左室短軸断面を描出し、焦点の深度を上(2cm: 左室前壁の高さ)、中(4cm: 左室中央部の高さ)、下(6cm: 左室後壁の高さ)の3段階に変化させ、それぞれの焦点位置における左室前壁、中隔、後壁の心筋輝度上昇度(PI)を比較した。さらに音圧の影響を検討するためmechanical indexを0.8, 1.2, 1.6と変化させた。

結 果: いずれの条件においても造影剤による心筋染影が確認され、各部位のPIは焦点から近い場合に最も高くなった。しかし、焦点を上にした場合の後壁、焦点を下にした場合の前壁のPIは有意に低下し($p < 0.05$)、焦点から離れた部位の心筋染影はやや不十分であった。焦点を中央に設定した場合、前壁と後壁のPIはおおむね同一であった。また音圧に比例して全体的にPIは高くなる傾向であった。

結 論: 本実験においては、焦点を左室中央付近に設定することで不均一な心筋染影を少なくすることが可能であった。また、焦点位置によっては染影性の不均一のため灌流異常と誤認する可能性が示された。音圧は高めのほうが全体の心筋染影度は高くなる傾向であった。

文献

- 1) Keller MW, Feinstein SB, Watson DD: Successful left ventricular opacification following peripheral venous injection of sonicated contrast agent: An experimental evaluation. *Am Heart J* 1987; **114**: 570 - 575
- 2) Grayburn PA, Erickson JM, Escobar J, Womack L, Velasco CE: Peripheral intravenous myocardial contrast echocardiography using a 2% dodecafluoropentane emulsion: Identification of myocardial risk area and infarct size in the canine model of ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995; **26**: 1340 - 1347
- 3) Meza M, Greener Y, Hunt R, Perry B, Revall S, Barbee W, Murgu JP, Cheirif J: Myocardial contrast echocardiography: Reliable, safe, and efficacious myocardial perfusion assessment after intravenous injections of a new echocardiographic contrast agent. *Am Heart J* 1996; **132**: 871 - 881
- 4) Porter TR, Xie F: Visually discernible myocardial echocardiographic contrast after intravenous injection of sonicated dextrose albumin microbubbles containing high molecular weight, less soluble gases. *J Am Coll Cardiol* 1995; **25**: 509 - 515
- 5) Schrope BA, Newhouse VL: Second harmonic ultrasonic blood perfusion measurement. *Ultrasound Med Biol* 1993; **19**: 567 - 579
- 6) Porter TR, Xie F: Transient myocardial contrast after initial exposure to diagnostic ultrasound pressures with minute doses intravenously injected microbubbles: Demonstration and potential mechanisms. *Circulation* 1995; **92**: 2391 - 2395
- 7) 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* 1996; **9**: 599 - 605
- 8) Kobayashi H, Beppu S, Ishikura F, Ueda H, Matsushita K, Kashiwagi Y, Yagura S, Hamada T: Setting up ultrasonic equipment for myocardial contrast echocardiography with venous injection of Optison(FS-69): An experimental study. *J Med Ultrasonics* 2000; **27**: 103 - 109(in Jpn with Eng abstr)
- 9) Matsushita K, Beppu S, Ishikura F, Kobayashi H, Teruo Y, Kashiwagi Y, Yagura S: Flash effect of contrast microbubbles by ultrasound exposure. *J Med Ultrasonics* 2000; **27**: 967 - 972(in Jpn with Eng abstr)
- 10) Hamada T, Beppu S, Ishikura F, Ueda H, Kashiwagi Y, Yagura S, Matsushita K, Kobayashi H: Optimum trigger timing for intermittent mode in intravenous myocardial contrast echocardiography. *J Med Ultrasonics* 2000; **27**: 1037 - 1041(in Jpn with Eng abstr)
- 11) Porter TR, Li S, Jiang L, Grayburn P, Deligonul U: Real-time visualization of myocardial perfusion and wall thickening in human beings with intravenous ultrasonographic contrast and accelerated intermittent harmonic imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; **12**: 266 - 271
- 12) Tiemann K, Lohmeiers S, Kuntz S, Köster J, Pohl C, Burns P, Porter TR, Nanda NC, Lüderitz B, Becher H: Real-time contrast echo assessment of myocardial perfusion at low emission power: First experimental and clinical results using power pulse inversion imaging. *Echocardiography* 1999; **16**: 799 - 809
- 13) Skyba DM, Camarano G, Goodman NC, Price RJ, Skalak TC, Kaul S: Hemodynamic characteristics, myocardial kinetics and microvascular rheology of FS-069, a second-generation echocardiographic contrast agent capable of producing myocardial opacification from a venous injection. *J Am Coll Cardiol* 1996; **28**: 1292 - 1300
- 14) Miller JJ, Tiemann K, Podell S, Doerr Stevans JK, Kuvelas T, Greener Y, Killam AL, Goenechea J, Dittrich HC, Becher H: In vitro, animal, and human characterization of OPTISON infusions for myocardial contrast echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; **12**: 1027 - 1034
- 15) Porter TR, Xie F, Li S, Kricsfeld D, Deligonul U: Effect of transducer standoff on the detection, spatial extent, and quantification of myocardial contrast defects caused by coronary stenosis. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; **12**: 951 - 956
- 16) de Jong N, Hoff L, Skotland T, Bom N: Absorption and scatter of encapsulated gas filled microspheres: Theoretical consideration and some measurements. *Ultrasonics* 1992; **30**: 95 - 103