

心筋コントラストエコー図法を施行中に発生する心室期外収縮の検討: 送信方法, 音圧, 造影剤投与量の関与

Premature Ventricular Contraction During Myocardial Contrast Echocardiography: Relationship With Imaging Method, Acoustic Power and Dose of Contrast Agent

岡± 樹里
石藏 文信
浅沼 俊彦
大谷健太郎
別府慎太郎

Juri OKAZAKI, BS
Fuminobu ISHIKURA, MD, FJCC
Toshihiko ASANUMA, MD
Kentaro OTANI, BS
Shintaro BEPPU, MD, FJCC

Abstract

Objectives. This study investigated the influence of imaging method, acoustic power, and dose of contrast agent on the occurrence of premature ventricular contraction during myocardial contrast echocardiography.

Methods. Myocardial contrast echocardiography was performed with a Toshiba POWER VISION 6000 and YM454(Definity in USA) contrast agent. Myocardial contrast echocardiography in the short-axis view at the mid-papillary muscle level and electrocardiography in lead V₁ were recorded on videotape in nine awake beagles. The imaging method was continuous, using 1:1 and 1:4 intermittent end-systolic triggered mode. Acoustic power was low, middle and high(as mechanical index, 0.4, 0.8 and 1.0 at continuous mode and 0.6, 1.0 and 1.4 at intermittent mode). YM454 was given intravenously at doses of 1, 10, 30, 50 and 100 μl/kg/min. Premature ventricular contractions were counted on the videotape for each experimental condition. The examination was repeated on a separate day to ascertain the reproducibility.

Results. At low and middle acoustic power, no premature ventricular contraction was induced with any combinations of YM454 doses and trigger intervals. The highest incidence of premature ventricular contraction was 5.1% of all ultrasound pulses at the combination of high acoustic power, 1:4 intermittent and 30 μl/kg/min of YM454. All premature ventricular contractions induced by trigger mode were observed concomitantly to the end-systolic phase. Reproducibility was low at 0.9%.

Conclusions. Although high acoustic power, intermittent myocardial contrast echocardiography with high dose of contrast agent induced premature ventricular contractions, the incidence of premature ventricular contractions was low. Low acoustic power or low dose of contrast agent induced no premature ventricular contractions.

J Cardiol 2004 Feb; 43(2): 69 - 74

Key Words

- Contrast echocardiography
- Contrast media
- Experimental medicine
- Arrhythmias (premature ventricular contraction)

はじめに

心室期外収縮は、日常よく遭遇する不整脈であり、放置可能なものから致命的なものまで、そのスペクト

ラムは広い。心室期外収縮の成因・増悪因子には種々あるが、心室壁に対する何らかの機械的刺激も誘因となる。その一つに超音波照射があり、高音圧の超音波による不整脈発生が報告されている¹⁾。しかし、通常

大阪大学医学部 保健学科: 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘1-7
School of Allied Health Sciences, Faculty of Medicine, Osaka University, Osaka

Address for correspondence: BEPPU S, MD, FJCC, School of Allied Health Sciences, Faculty of Medicine, Osaka University, Yamadaoka 1-7, Suita, Osaka 565-0871

Manuscript received March 24, 2003; revised August 15 and October 17, 2003; accepted October 23, 2003

BS = bachelor of science

の超音波検査法の使用でこのような効果は報告されておらず²⁾、超音波検査は安全で人体に影響を及ぼさないと考えられている。一方で、近年、心筋コントラストエコー図法において、日常診断用に用いられている音圧を超えない範囲でも、心室期外収縮が発生するという報告がある³⁾。

今回の実験では、新規開発の超音波造影剤YM454(山之内製薬)の心室期外収縮発生に対する安全性の評価を目的とし、送信方法、音圧、超音波造影剤の投与量を変化させたときの心室期外収縮発生数について検討した。

対象と方法

何ら前処置を施していない覚醒状態の9匹のビーグル犬(平均体重 10.7 ± 1.3 kg)を対象とした。麻酔犬を用いなかった理由は、麻酔薬が不整脈発生に何らかの影響を与える可能性があるためである。覚醒犬を保持台に立位で保定し、第 誘導心電図をモニターし20G留置針を前脚に穿刺して、静脈ルートを確認した。立位にあるイヌの左側胸部から探触子を当てて、左室の乳頭筋レベルで左室短軸像を描出し、心電図とともにSony Videocassette Recorder SVO-9500MDを用いてビデオテープに記録した。

使用した装置は東芝製POWER VISION 6000で、映像方式は1.875 MHz送信/3.75 MHz受信のセカンドハーモニック法とした^{4,5)}。変動させた条件は、送信方法、送信音圧、造影剤投与量の3種である。送信方法としては連続送信(real-time: RT) 30フレーム/sec、1心拍1回収縮末期時送信(1:1)、4心拍1回収縮末期時送信(1:4)の間欠送信(intermittent)を用いた。音圧はmechanical index(MI)表示で、連続送信で1.0, 0.8, 0.4、送信間隔1:1, 1:4の間欠送信で1.4, 1.0, 0.6と変化した。超音波造影剤は、パーフルオロカーボン(C₃F₈)およびリン脂質からなるYM454(Definity μ)を用いた⁶⁾。YM454(2mlを生理食塩水18mlに溶解)は静脈ルートから注入した。投与量は1, 10, 30, 50, 100 μ l/kg/minの5段階の濃度設定とした。いずれも超音波焦点は、左室中央部に固定した。探触子は超音波ゼリーを介して胸壁に密着させた。

なお、すべての対象犬につき、上記検査結果の再現性や偶発性の検討のために、1週間以上の間隔を開け2回の検討を行った。検査時間は条件設定ごとに一定

になるようにおおむね30秒間で検討した。ただし、覚醒犬であるために不可避免的な体動で超音波造影像または心電図の記録が不確実な場合は、検討から除外した。

心室期外収縮の発生頻度の評価は、発生件数、検査時間当たりの発生個数(連続送信法では観察時間当たり、間欠送信法では送信回数当たりの発生個数)に拠った。心室期外収縮の発生時期にも注目し、とくに間欠送信法ではトリガー時期との関連を検討した。

各条件での心室期外収縮の発生件数に関して、Fisherの直接確率法を施行し、発生頻度の差を検討した。原則として、同一条件での2回の測定で、いずれかに心室期外収縮が認められた場合を心室期外収縮発生陽性とし、1回のみ測定でも、心室期外収縮が認められた場合は、やはり陽性とした。 $p < 0.05$ を有意差の判定とした。

結 果

1. 心室期外収縮発生件数

覚醒犬を対象としたため、多少の体動は避けられず、9匹のうち2匹は1回の検査を2日に分けて行った。また、造影剤の投与量が最高用量の100 μ l/kg/minでは、心腔内の造影剤による音響陰影が著しく、左室の位置の認識も不完全となり、4匹の検討以降は造影剤の投与量が50 μ l/kg/minを上限とした。検討数は延べ572回であった(Fig. 1)。検討対象のうち、検査前の状態からすでに1分間に2-3回の単発性心室期外収縮を示した例が1例あった(Fig. 1のD-15第1回検査)以後、この検査分を自然発症例と称す。検査中に1回でも心室期外収縮が発生した頻度は31件(5.4%)、自然発症例を除外すると545件中18件(3.3%)であり、同一条件で2回の検討がなされ、その再現性が確認できた228件中、心室期外収縮がいずれの検査の際にも発生したのは2件(0.9%)であった。

心室期外収縮の発生件数に関しては、高音圧照射で高用量の造影剤投与時、かつ長い間欠送信例に頻度が多い傾向があった(Figs. 1, 2)。自然発症例と例数の少ない造影剤投与量100 μ l/kg/minを除いたとき、Fisherの直接確率法では、1:4送信、造影剤投与量30 μ l/kg/minの高音圧照射時でのみ有意差が認められた($p = 0.0007$)。なお、造影剤投与前の通常の超音波検査だけで心室期外収縮が認められた例は、自然発生

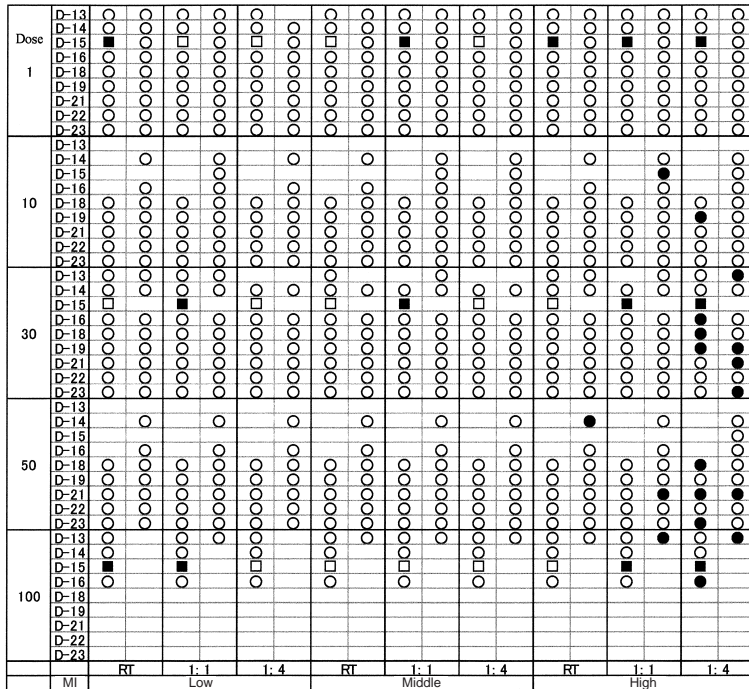


Fig. 1 Occurrence of premature ventricular contractions in each canine

Closed circle or square (●, ■) indicates premature ventricular contractions, and open circle or square (○, □) indicates no premature ventricular contractions during experiment. Squares show spontaneous premature ventricular contractions even before the experiment. Open squares (□) indicate that no premature ventricular contractions were observed during the experiment.

RT = real-time; MI = mechanical index.

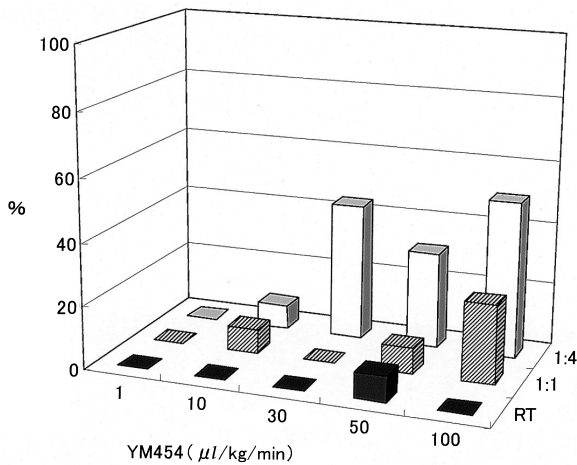


Fig. 2 Population of canines showing premature ventricular contractions during exposure to high acoustic power

Abbreviation as in Fig. 1.

例を除き皆無であった。

2. 検査時間当たりの心室期外収縮発生頻度

連続照射における平均観察時間は28.3秒であった。自然発生例を除き、造影剤投与量が50 μl/kg/minで、かつ高音圧照射時に1回だけ心室期外収縮が発生し、それ以外の条件下では心室期外収縮は認められなかった。

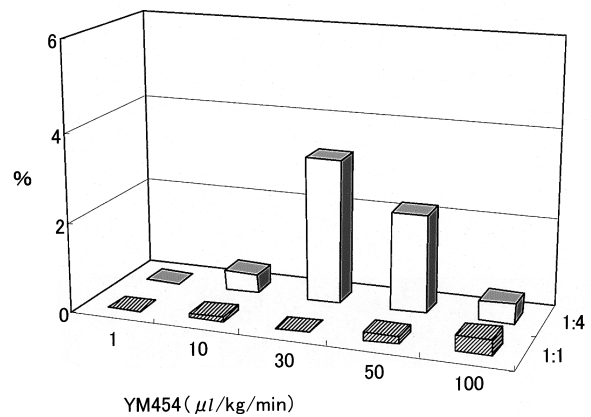


Fig. 3 Incidence of premature ventricular contractions among all cardiac beats during exposure to high acoustic power

間欠送信法における送信個数は、各投与量ごとに1:1送信で平均817送信, 1:4送信で平均322送信であった。自然発生例を除き、間欠送信法では低音圧および中音圧では心室期外収縮の発生はなく、すべて高音圧照射時であったが、送信数に対する発生頻度は1:4送信, 造影剤投与量30 μl/kg/minの場合で5.1%と最も多く、投与量が50 μl/kg/minの場合では1.8%, 100 μl/kg/minの場合では0.4%であった (Fig. 3)。個々の検討での最高発生頻度は、1:4送信, かつ造影剤投

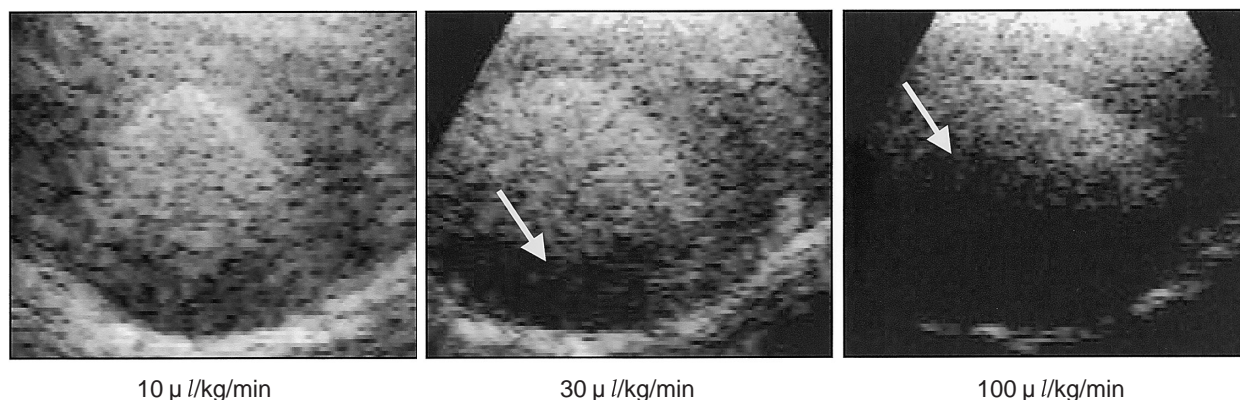


Fig. 4 Acoustic shadowing (arrow) using high dose administration (10, 30, 100 μ l/kg/min) of contrast agent
High acoustic power and 1: 4 intermittent triggering were utilized.

与量 30 μ l/kg/min の場合で、心室期外収縮 12 回/50 送信、投与量 50 μ l/kg/min では 11 回/18 送信数であった。

間欠送信における心室期外収縮の発生時相は、すべて超音波を送信した収縮末期時に一致した。しかし、いずれも単発であり、連発や心室頻拍・細動に移行したものはなかった。また、モニター心電図上同一波形であった。

自然発生例では、上述と同様の傾向がみられたが、とくに増加は認められず、間欠送信時の心室期外収縮発生の最高発生頻度は、1: 4 送信、造影剤投与量 30 μ l/kg/min の場合であり、4 回/26 送信であった。

考 察

心筋組織への強い超音波照射が心室期外収縮を引き起こすことは、動物実験や臨床例で報告されている¹⁾ものの、通常の超音波検査の場合には、心室期外収縮を含め、何らかの不整脈を誘発することはないとされている。しかし、微小気泡を用いた心筋コントラストエコー図法が普及するにつれ、心室期外収縮がみられることが報告されている。超音波による気泡の共振作用やキャビテーション効果を考えると、両者が共存する場合には、何らかの作用が心筋に働き心室期外収縮を発生するという可能性は十分理解できる。超音波による生物学的効果は一般的に加熱効果と非加熱効果に分けられる。非加熱効果の一つ、キャビテーションは心室期外収縮を引き起こす可能性が報告されている^{7,8)}。微小気泡は音圧が高いと容易に崩壊しやすい。今回の検討において、音圧が高くなればなるほどより

多くの心室期外収縮を誘発するという関係が示されたのは、上記の考え方に合致する。

心筋染影画像作成の面からは、連続送信法よりも間欠送信法、それも間隔を空けた送信法が染影度は高い⁹⁾。今回の検討のように、心室期外収縮発生の面からも、連続送信よりも間欠送信において心室期外収縮の発生頻度が高かったのは、間欠送信では心筋に気泡が十分に充満してから気泡を破壊するので、連続送信と比較して多くの気泡が一気に破裂し、心筋に与える影響が大きくなったと考えられる。

高音圧時において、1: 1 の間欠送信では投与量の増加とともに心室期外収縮数は徐々に増加傾向を示したのに対し、1: 4 の間欠送信では、投与量 30 μ l/kg/min で心室期外収縮を一番多く認め、投与量がそれ以上多くなると、心室期外収縮発生数はむしろ減少傾向を示した。この原因としては、造影剤の投与量に依存して音響陰影が認められることから、音響陰影の影響の可能性が考えられる。1: 4 の間欠送信時、投与量 30 μ l/kg/min の心筋染影像では後壁に音響陰影が出現し、投与量 100 μ l/kg/min の心筋染影像では心腔にも音響陰影が出現した (Fig. 4)。造影剤投与量が増加すると音響陰影が多くみられるようになり、その範囲も広がるため、音響陰影の影響で超音波は後壁まで届かず、微小気泡の破壊の影響も少なくなり、結果として心室期外収縮発生数は減少したのかもしれない。

問題点

本研究では、心筋コントラストエコー図法を施行す

るうえで、心室期外収縮の発生頻度とその誘因を検討し、安全性を評価することを目的とした。安全性の面からいえば、考えられるさまざまな条件設定を試す必要があるため、リアルタイム高音圧照射のような心筋染影の面では不利な条件でも評価している。そのため、どの条件が心筋染影にとって最適かといった問題は検討していない。

覚醒犬を用いた閉胸実験のため、イヌの体動を回避する目的で専用のイヌ保持装置により実験を実施した。実際の心筋コントラストエコー図法の実施時間は数分以上になるが、今回の検討では種々の条件を組み合わせる必要性があったこと、ならびにイヌを長時間静止状態に保つことが困難であり、体動による影響を避けるために観察時間を約30秒に設定せざるをえなかった。そのため、今回の結果を、比較的長時間にわたる臨床での超音波検査時に認められる心室期外収縮の発生に外挿することは限界があると考えられる。また、心室期外収縮がとくに重要な意味を持つのは、虚血時や低心機能状態であるが、本研究は正常心筋での検討であるため、このような低心機能時の心室期外収縮の発生については不明であり、今後の検討が必要である。

心周期の中で、どの時相に同期をかければ心室期外収縮が発生しやすいかは、興味ある点である。拡張末期に比べ、収縮期末期トリガーで心室期外収縮が多く発生したという報告⁷⁾を参考にして、本研究ではあえて収縮末期でのみの検討を行った。しかしながら、このように心室期外収縮が起こりやすいとされる設定に

もかわらず、再現性は0.9%と低いものであった。心室期外収縮をきたすための時相設定が非常に微妙なのか、それともまったく別の要因が存在するのか、その詳細を検討することはできなかった。心室期外収縮のフォーカスの検討など、電気生理学的評価も必要であろう。

心室期外収縮の発生頻度が超音波造影剤の種類に依存するかどうかについても不明である。微小気泡としての性質、すなわち内包気体の種類、微小気泡の殻の有無、殻の種類などにより超音波に対する振動性や破壊性は異なる。これらがどのように関連するかは今後の検討が必要であるが、今回の検討より、高濃度・高音圧の条件下で心室期外収縮が発生しても、その頻度は全体としてみれば低く、いずれも単発性のものであり、さらには自然発生例での心室期外収縮の頻度を増強させなかったことは重要な点として挙げられる。さらに、低音圧の連続照射では心室期外収縮がまったくみられていない点は注目すべきである。今回使用した造影剤はフッ化炭素を内包気体とする第2世代の造影剤であり、臨床的にも低音圧によるリアルタイム心筋コントラストエコー図法が可能である¹⁰⁾。臨床利用する際にも参考になるとと思われる。

結 語

多量の造影剤、高音圧照射と間欠送信が心室期外収縮を引き起こしやすいと考えられるが、造影剤投与量を減らし、高音圧を避けることで心室期外収縮の発生を防ぐことが可能である。

要 約

目的: 経静脈性心筋コントラストエコー図法において、心室期外収縮の発生が報告されているが、その原因の詳細は未解明である。本研究では、心室期外収縮発生数に対する送信方法、音圧、超音波造影剤投与量の影響を検討した。

方法: 覚醒ビーグル犬9匹を用い、乳頭筋レベルの左室短軸断面の心筋コントラストエコー図法像(東芝製POWER VISION 6000)を心電図(第誘導)とともにビデオテープに記録した。送信方法は連続送信、収縮末期同期の1心拍1回(1:1)、4心拍1回(1:4)の間欠送信の3種類を用いた。音圧は、連続送信ではmechanical index(MI)値が1.0, 0.8, 0.4, 間欠送信ではMI値が1.4, 1.0, 0.6の3段階に変化させた。超音波造影剤はYM454を用い、投与量は1, 10, 30, 50, 100 $\mu\text{l}/\text{kg}/\text{min}$ の5段階で持続投与した。それぞれの条件で、ビデオテープから心室期外収縮発生数を求めた。再現性の検討のため、同じ検討を日を変えて2回検討した。

結果: 送信方法のいかんを問わず、低・中音圧では心室期外収縮の発生は観察されなかった。高音圧では、YM454の30 $\mu\text{l}/\text{kg}/\text{min}$ 持続注入時に、1:4の間欠送信をした際に、最も多く心室期外

収縮が発生した(送信数の5.1%)。すべての心室期外収縮は超音波を送信した収縮末期に同期してみられた。また再現性は0.9%と低かった。

結 論: 心筋コントラストエコー図法検査により心室期外収縮が誘発され, その危険因子は高音圧照射, 間欠送信時, 高用量造影剤投与であることが示唆されたが, その頻度は少なかった。造影剤が低用量もしくは照射超音波が低音圧の場合, 心室期外収縮は誘発されないことが確認された。

— J Cardiol 2004 Feb; 43(2): 69 - 74 —

文 献

- 1) Greenstein A, Kaver I, Lechtman V, Braf Z: Cardiac arrhythmias during nonsynchronized extracorporeal shock wave lithotripsy. J Urol 1995; **154**: 1321 - 1322
- 2) Kitzman DW, Goldman ME, Gillam LD, Cohen JL, Aurigemma GP, Gottdiener JS: Efficacy and safety of the novel ultrasound contrast agent perflutren(definity)in patients with suboptimal baseline left ventricular echocardiographic images. Am J Cardiol 2000; **86**: 669 - 674
- 3) MacRobbie AG, Raeman CH, Child SZ, Dalecki D: Thresholds for premature contractions in murine hearts exposed to pulsed ultrasound. Ultrasound Med Biol 1997; **23**: 761 - 765
- 4) Kim AY, Choi BI, Kim TK, Kim KW, Lee JY, Han JK: Comparison of contrast-enhanced fundamental imaging, second-harmonic imaging, and pulse-inversion harmonic imaging. Invest Radiol 2001; **36**: 582 - 588
- 5) Mulvagh SL, Foley DA, Aeschbacher BC, Klarich KK, Seward JB: Second harmonic imaging of an intravenously administered echocardiographic contrast agent : Visualization of coronary arteries and measurement of coronary blood flow. J Am Coll Cardiol 1996; **27**: 1519 - 1525
- 6) Moran CM, Anderson T, Pye SD, Sboros V, McDicken WN: Quantification of microbubble destruction of three fluorocarbon-filled ultrasonic contrast agents. Ultrasound Med Biol 2000; **26**: 629 - 639
- 7) van Der Wouw PA, Brauns AC, Bailey SE, Powers JE, Wilde AA: Premature ventricular contractions during triggered imaging with ultrasound contrast. J Am Soc Echocardiogr 2000; **13**: 288 - 294
- 8) Shi WT, Forsberg F, Tornes A, Ostensen J, Goldberg BB: Destruction of contrast microbubbles and the association with inertial cavitation. Ultrasound Med Biol 2000; **26**: 1009 - 1019
- 9) 別府慎太郎: 心筋コントラストエコー法: 経静脈性の know how(別府慎太郎 編), 第1版 . 文光堂, 東京, 2000; p 29
- 10) 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