

冠動脈造影法に代わる狭心症の非侵襲的検査法:
心筋コントラストエコー法 —
Strain Map に続く MCE Map へのゲートウェイ

“A Noninvasive Alternative to Coronary Angiography: Myocardial Contrast
Echocardiography Following Strain Map as a Gateway to Myocardial Contrast
Echocardiography Map”

柿原 理一郎

1. 緒言

[背景]

これまで局所左室壁収縮機能不全は冠動脈疾患(CAD)の重大な兆候として考えられている。一方、CAD を含む多くの心疾患は左室壁運動異常を引き起こすこともよく知られている。ゆえに、局所左室壁収縮機能不全が心筋虚血に起因するものかどうかを検証することは必須である。CAD の臨床的意義を決定づけるために、一般的には冠動脈造影検査(CAG)を行うが、マイクロバブル(微小気泡)造影剤を用いる心臓超音波検査により、非侵襲的に心筋虚血部位を可視化することができる。ペルフルブタンガスを内包する水素添加卵黄ホスファチジルセリンナトリウムを用いたシェルで構成されるペルフルブタン・マイクロバブルは、超音波の照射下でも壊れにくいという利点があるため、投与毎に繰り返し画像を取得することが可能である。

[方法]

位相反転法(Phase-inversion法)を用いるハーモニック超音波造影検査法により、CAGを受けた66例を対象に、冠動脈狭窄に起因する心筋虚血部位のペルフルブタン・マイクロバブルの検出能を評価した。CAG 施行前に、長軸方向のストレインで左室壁運動異常が見られた。拡張後期の点を結ぶ時間強度曲線(Time-intensity curve)によりペルフルブタン・マイクロバブルの投与前と投与後の画像を評価した。

[結果]

ペルフルブタン・マイクロバブルの投与後、正常な冠動脈($p < 0.0001$)の灌流領域において、左室壁の強度に大きな変化を生じることが心尖部(AP)像および短軸(SAX)像に示された。しかしながら、有意狭窄を有する冠動脈の灌流領域では変化が見られなかった。またROC曲線解析により、AP像に強度差6.3dB以下を示す症例では、感度98%、特異度94%、正診率97%で75%以上の冠動脈有意狭窄を検出することができた。また、SAX像に強度差5.1dB以下を示す症例では、感度97%、特異度96%、正診率97%で75%以上の冠動脈有意狭窄を検知した。

【結論】

最適な信号強度差パラメータを正確に定義することにより、ペルフルブタン・マイクロバブルは、冠動脈狭窄に起因する心筋虚血部位の可視化に安全に使用することができ、またその感度、特異度、正診率はいずれも高いことを本研究に示す。

2. 背景

心疾患に対する予防力、診断能、治療力はこの 20 年間にすばらしい進化を遂げている。それは画像技術の著しい進歩、また飛躍的な革新によるものであろう [1,2,3,4]。皮肉にも、昨今医師が自由に操作できる計算能力やソフトウェア設計の著増をさらに強固な存在にしているのが、比較的単純かつ容易に合成される分子、つまりマイクロバブルの出現である。ペルフルブタン・マイクロバブルは高分子ガスを内包する高分子シェルで構成され、一般的に直径 1~10 μ である。大きさが微小であるため、安全に血管内に送り込まれ、血液中に散乱する超音波を強化することにより、左室心筋壁の超音波画像をより高いコントラストで得ることができる。周波数 15MHz 以下で動作する Ultrascanner を用いてマイクロバブルを振動し、エコー信号を増強し、コントラストを上昇させる。また、マイクロバブルは振動することにより、選択的に信号対雑音比(Signal-to-noise ratio)を上昇させるハーモニック信号を放出する。マイクロバブルは、その診断的利点に加えて、電離放射線の使用もなく、概して経済的である。マイクロバブル造影剤を用いる超音波技術は、心臓以外の臓器（特に肝臓、脾臓、乳腺、腎臓）の画像診断に使用されており、臓器間で薬物を送達する媒体を対象に使用することも可能である [6]。さらに、基礎生物学研究者がプラスミド DNA などの高分子を細胞内に送り込む際には、マイクロバブル試薬は非常に有益である [7]。

心臓超音波検査に適用されるマイクロバブル試薬として、米国では OPTISON と Definity の二種類、欧州および中国では SonoVue、そして日本では Levovist が承認されている。しかし、OPTISON と Definity は左心室腔の不透明化の改善と左心室内膜境界の明確化にのみ使用されている。一方、Levovist は MCE 法に用いられる。初期段階ではどの試薬も安全性が問題となったが、継続的な臨床試験によりその効果を立証し、安全性への懸念を完全に払拭している。2 歳児を対象に施行された造影超音波検査 (CEUS) においても、安全性上の問題は認められなかったことが報告されている。さらに、ロッテルダムで開催された The 16th European Symposium on Ultrasound Contrast Imaging において、Porter(USA)は、核イメージングや非造影超音波法に比較し、CEUS は患者のアウトカム予測を改善することを非常に説得力のある事例をもとに発表した。その中で、CEUS は核技術固有の電離放射線への患者の被曝はないという利点があり、もっと活用されるべきであると提唱した。

前述の研究結果とこれまでの臨床経験により、我々はペルフルブタン・マイクロバブルの冠動脈疾患における有用性の研究を続けている。しかしながら、現在日本では、本造影剤の利用は肝疾患に

のみ承認されている。ここで、冠動脈造影検査を受けた患者 66 名に施行した MCE 検査において、ペルフルブタン・マイクロバブルを使用した経験を報告する。ペルフルブタン・マイクロバブルは、冠動脈有意狭窄に起因する心筋虚血部位の画像化を著しく、かつ安定的に向上させ、Levovist の使用時と比べ、より質の高い画像の取得が可能であることが本研究で分かった。ただし、画像化のパラメータには厳密な最適化が必要とされる点を留意したい。

3. 対象と方法

本研究は三か月以内に冠動脈造影検査を受けた患者 66 例を対象とし、対象全例からインフォームド・コンセントを得て実施した。また本研究はクリニック倫理委員会の承認を得ている。そしてヒトを対象とした研究に関する世界医師会倫理綱領（ヘルシンキ宣言）に基づく工程により行われた研究である。研究対象者より同意を得るために、以下の点が説明された：1）一般的な冠動脈疾患患者であることに加え、本研究の対象者に特に想定される効果、利益、リスク、考えられる副作用、2）国民保険サービスの規定に基づく費用、3）検査時間概算、4）検査中はクリニックの医師、専門家が立ち会うこと。また、倫理委員会から承認を受けるにあたり、以下の人員を含む専門チームにより本研究を実施するように要求があった：本研究の責任者である著者、MCE 検査の経験を持つ看護師および心臓超音波検査士、第一三共株式会社から Sonazoid 造影剤の専門担当者を少なくとも一名、Vivid 7 超音波システムを操作する機械工学士そして技術専門者。対象の 24 例は全て 75%以上の冠動脈有意狭窄（重症冠動脈狭窄）患者である。そのうち 11 例に一枝病変疾患、9 例に二枝病変疾患、4 例に三枝病変疾患を認めた。この中に心筋梗塞の既往歴のある患者は含まれていなかった。対象者データは以下の通りである：平均年齢 69.9 ± 11.4 歳、平均体重 60.5 ± 12.1 kg、体表面積 1.61 ± 4.3 m²、血圧 $128.6 \pm 15.3/67.7 \pm 9.9$ mmHg、心拍数 65.3 ± 9.0 bpm、（血管造影による）左室駆出率 60.5 ± 4.3 %、LDL コレステロール 125.6 ± 38.1 mg/dl、トリグリセライド 193.1 ± 134.1 mg/dl。また 6 例は糖尿病の経口投薬治療を受けており、平均 HbA1c は 6.3 ± 1.5 %であった。

3.2 使用機器

デジタル超音波装置 Vivid 7 Dimension の Version 7.0.3（General Electric Healthcare, Inc., U.S.A.）および 1.5/4.0MHz の active-matrix array（AMA）探触子を用いて Phase-inversion 法によるハーモニック超音波造影検査を施行した。取得した画像は Echo PAC PC Version 108.1.4 を用いてオフラインにて解析された。本検査は位相が反転するように 2 回の超音波パルスを送信し、そうでなければ同一の超音波信号が送信される。照射して返ってきた超音波をバッファーに集めることで、基本波の大部分を除去して、2 次高調波を効率よく強調する[12]。

3.3 第一段階

縦ピーク収縮期歪みマップ(LPSSM)は左室局所壁運動異常の検出において高い診断信頼度を持つ[13,14]。よって LPSSM は CAD リスクファクタを有する患者について作成された。LPSSM に左

室局所壁収縮期機能異常が認められる場合、その原因が心筋虚血にあるかどうかを確認するために、Sonazoid 造影剤を用いる MCE 検査を施行した。

3.4 第二段階

材料：超音波造影剤 Sonazoid（第一三共株式会社製）

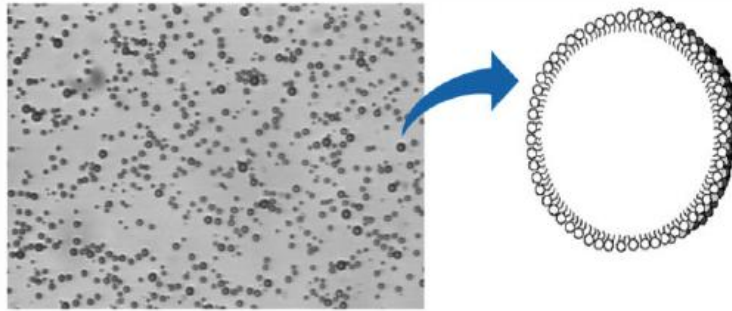
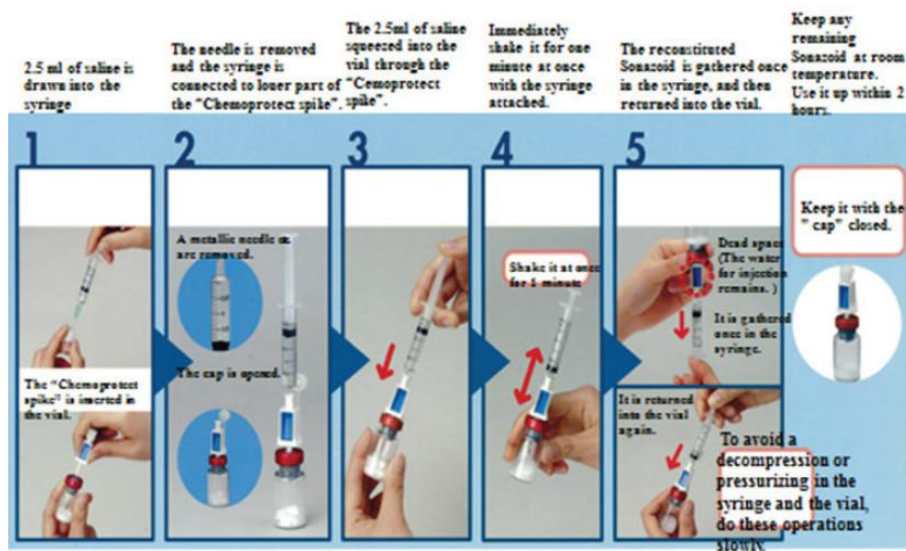


図1：Sonazoid 懸濁液の拡大図。高分子量ガスが高分子シェルで内包されている。マイクロバブルは非常にもろく、通常の物理的圧力や mechanical index(MI)値設定では容易に破壊されてしまう。2.5ml の注射用水で Sonazoid 造影剤を調整する：体積濃度：6.9 μ L MB/mL、粒度：2.3～2.9 μ m（中位径）関連ガス：ペルフルブタン（フッ化炭素：C₄F₁₀）膜要素：水素添加卵黄ホスファチジルセリン（ナトリウム）pH：5.7～7.0、浸透圧比 0.9～1.1。残りの Sonazoid 懸濁液は室温で保存し、調整後 2 時間以内に使用する。Sonazoid 造影剤のマイクロバブルは物理的圧力で破壊されやすいため、ATP(アデノシン三リン酸二ナトリウム 0.15mg/kg/min)の低量投与下で、全身循環時間を下回らないように、少なくとも 20 秒間以上で 2.5ml の生理食塩水を注入する：図1、図2、図3、図4。

計測：研究対象者の冠動脈造影検査結果について超音波検査士を盲検化した。Sonazoid 懸濁液の投与毎に、AP 像三断面および SAX 像一断面を記録した。使用機器の設定は次の通りである：mechanical index (MI) 0.4～0.6 (AP 像)、0.22 (SAX 像)、frame rate 21.2、frequency 1.5/3.0 MHz。肝臓イメージングの経験を持つ第一三共株式会社の専門担当者の推奨に基づき、MI 値はマイクロバブルを破壊しない程度に非常に低く、かつ振動させるには十分の高さに設定された。この振動エネルギーが心臓超音波画像の取得には必要である。上述の設定において、解析に十分な鮮明さと高画質を有する画像を取得することができた。P 波の始まる直前の拡張末期に、時間強度曲線より画像を取得した。Sonazoid 懸濁液投与前と投与後の強度差の測定は、同じ位置で行われた。尚、強度データはスクリーンの右上部に自動的に表示される。解析に使用した画像は、心尖部長軸像 (APLAX)：前中隔中央部および後壁中央部領域 (mid-anterior septum and mid-posterior segment)、心尖二腔像(AP2ch)：前壁中央部および下壁中央部領域(mid-anterior and mid-inferior segment)、そして心尖四腔像(AP4ch)：側壁中央部および中隔中央部領域 (mid lateral and mid-septal segments) の AP 像三断面および乳頭筋レベル中央部短軸像(SAX-pm)：前壁中央部、

側壁中央部、後壁中央部、下壁中央部、中隔中央部および前中隔中央部領域 (mid-anterior, mid-lateral, mid-posterior, mid-inferior, mid-septal and mid-anterior septal segments) とした。有意狭窄を有する冠動脈の灌流領域を示す AP 像三断面を A 群、同領域を示す SAX 像を B 群、正常な冠動脈または有意狭窄を認めない冠動脈の灌流領域を示す AP 像三断面を C 群、同領域を示す SAX 像を D 群とする。Paired t-test を用いて 4 群内で Sonazoid 懸濁液の投与前と投与後の強度を比較した。



Process of making Sonazoid reconstituted product

図 2 : Sonazoid 懸濁液の調整方法。ケモプロテクトスパイクをバイアルに挿入し、バイアル内の圧力を一定に保つ。2.5ml の注射用生理食塩水をシリンジにとる。針を抜き、シリンジをケモプロテクトスパイクのルアー部に接続する。ケモプロテクトスパイクを通して、2.5ml の生理食塩水をバイアルの中に押し出す。シリンジを付けたまま溶液を一分間振とうする。一度シリンジ内へ Sonazoid 懸濁液を採取し、再度バイアル中へ戻す。シリンジ又はバイアル内の減圧や加圧を防ぐため、ゆっくりと上記の操作を行う。

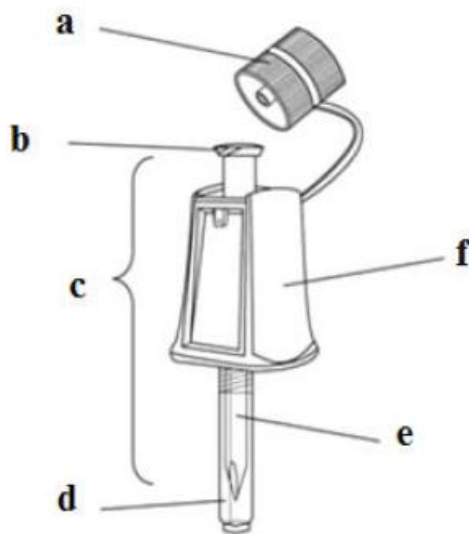


図3：ケモプロテクトスパイク。Sonazoid 懸濁液調整器具は、本体、ルアー部、フィルターハウジング、スパイク部、埋め込み型薬液ろ過用リキッドフィルター、そして換気用エアフィルターから成る。a: キャップ b: ルアー部 c: スパイク（本体） d: 保護キャップ e: 保護キャップ f: フィルターハウジング、リキッドフィルター、エアフィルター。

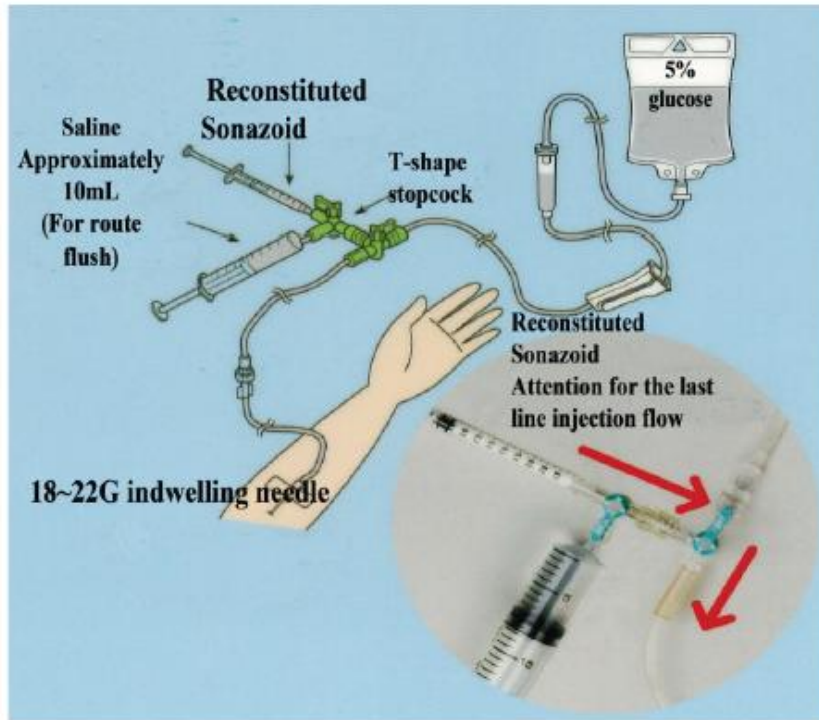


図4：Sonazoid 懸濁液の投与方法および投与経路。Sonazoid 懸濁液(2.5ml)を 20 秒以上かけてゆっくりと投与する。同液投与後、投与経路のフラッシュ用に生理食塩水(約 10ml)を注入する。

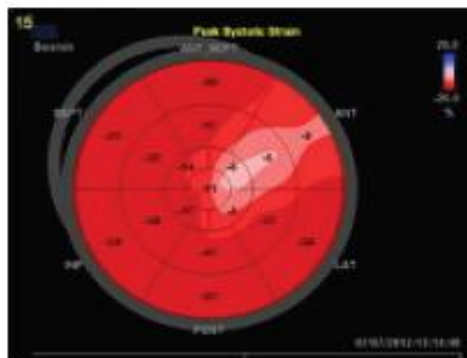


図5：縦ピーク収縮期歪みマップ(LPSSM)。左室壁運動異常部位を示し、虚血部位は示さない。ゆえに冠動脈疾患の鑑別診断には有用でない。

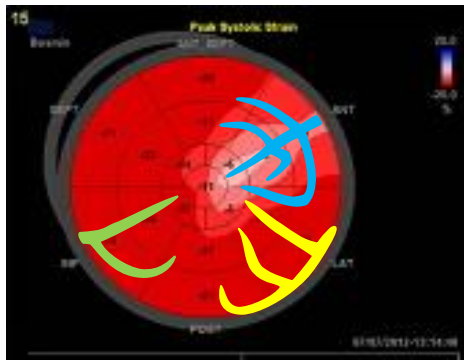


図6：冠動脈の画をLPSSM上に重ねて表示する。これにより冠動脈と左室壁運動異常部位の関連を確認することができる。

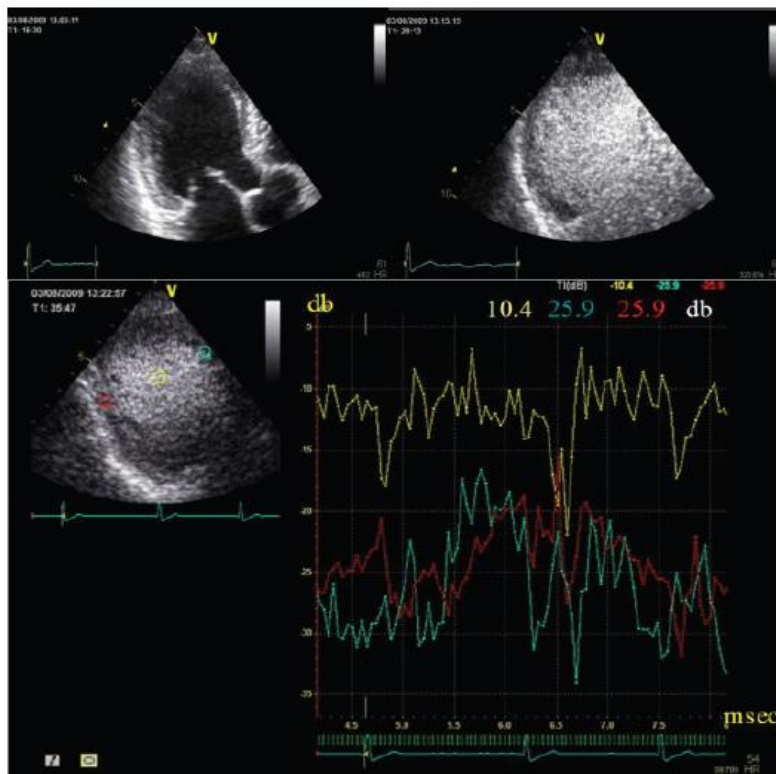


図7：Sonazoid造影剤を用いるMCE法—APLAX像。患者番号7番（参照：図11—冠動脈造影図）のSonazoid懸濁液の投与前(A)と投与後(B)のを検査した。検査機器MI=0.4に設定した。Sonazoid懸濁液与前(A)と投与後(B)のAPLAX像を示す。強度曲線(C)：黄色は左心室腔、赤色は後壁（左冠動脈回旋枝(LCX)領域）、青色は心室中隔（左冠動脈前下行枝(LAD) #6領域）を示す。

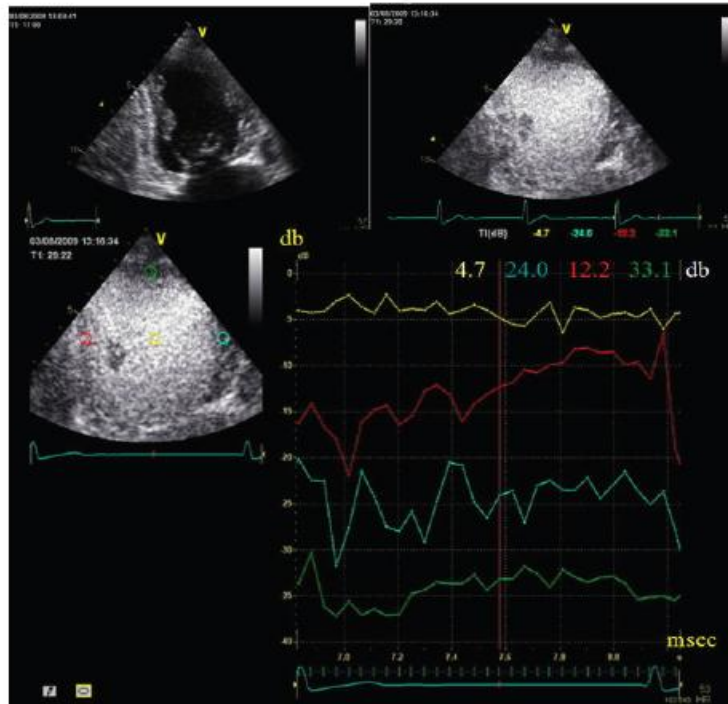


図8：Sonazoid造影剤を用いるMCE法—AP 2-ch像。検査機器はMI=0.4に設定した。Sonazoid懸濁液投与前（A）と投与後（B）のAP 2-ch像を示す。時間強度曲線（C）：黄色は左心室腔、赤色は下壁（右冠動脈（RCA）領域）、青色は前壁（LAD領域）を示す。

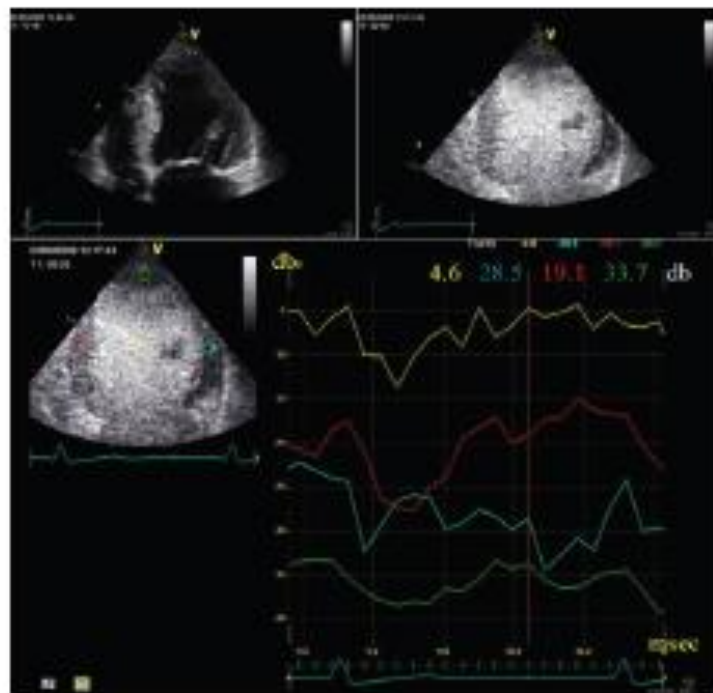


図9：Sonazoid 造影剤を用いる MCE 法—AP-4ch 像。検査機器は MI=0.4 に設定した。Sonazoid 懸濁液投与前 (A) と投与後 (B) の AP-4ch 像である。時間強度曲線 (C)；黄色は左心室腔、赤色は心室中隔 (LAD #6 領域)、青色は側壁および心尖部 (LAD#7 領域) を示す。

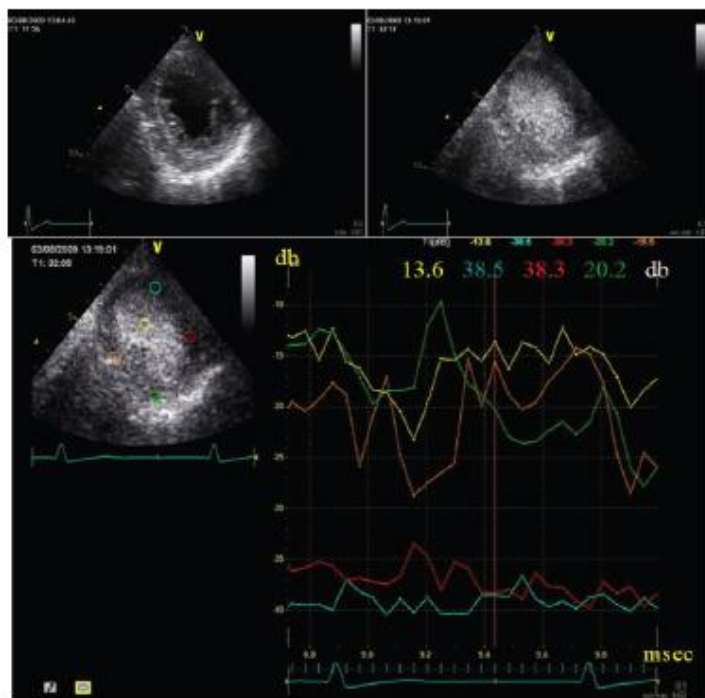


図10: Sonazoid 造影剤を用いる MCE 法—SAX-pm 像。検査機器は MI=0.22 に設定した。Sonazoid 懸濁液投与前 (A) 投与後 (B、C) の SAX-pm 像である。時間強度曲線 (D)；黄色は左心室腔、青色は前壁 (LAD#7 領域)、赤色は側壁(LAD#7 領域)、橙色は後壁、緑色は下壁を示す。

研究対象症例において検査後の副作用は認めなかった。全 66 症例は冠動脈造影検査を受け、冠動脈有意狭窄症と診断されていた。対象を前述の 4 群に分け、狭窄を有する冠動脈が灌流する心筋領域および正常な冠動脈が灌流する心筋領域について、Sonazoid 懸濁液の投与前と投与後に超音波検査を行った。図 5～図 10 に研究対象患者 (7 番) のデータを示す。Sonazoid 懸濁液投与前と投与後に撮られた超音波画像は、ストレインマップ、APLAX 像、AP2ch 像、AP4ch 像、SAX-pm 像の 6 断面である。図 5 および図 6 はいずれも LPSSM を表示しており、図 6 では冠動脈が LPSSM 上に重なって表示されている。これは対象症例に副作用を認めず、LAD の一枝病変疾患であることを強く示唆する。図 11 に左冠動脈および右冠動脈の血管造影図を示す。左の造影図 (左冠動脈) では、正常な血管径の 75% を閉塞する左冠動脈前下行枝狭窄がはっきりと認められる。矢印で示している箇所が狭窄部分である。一方、右冠動脈には障害を認めなかった。

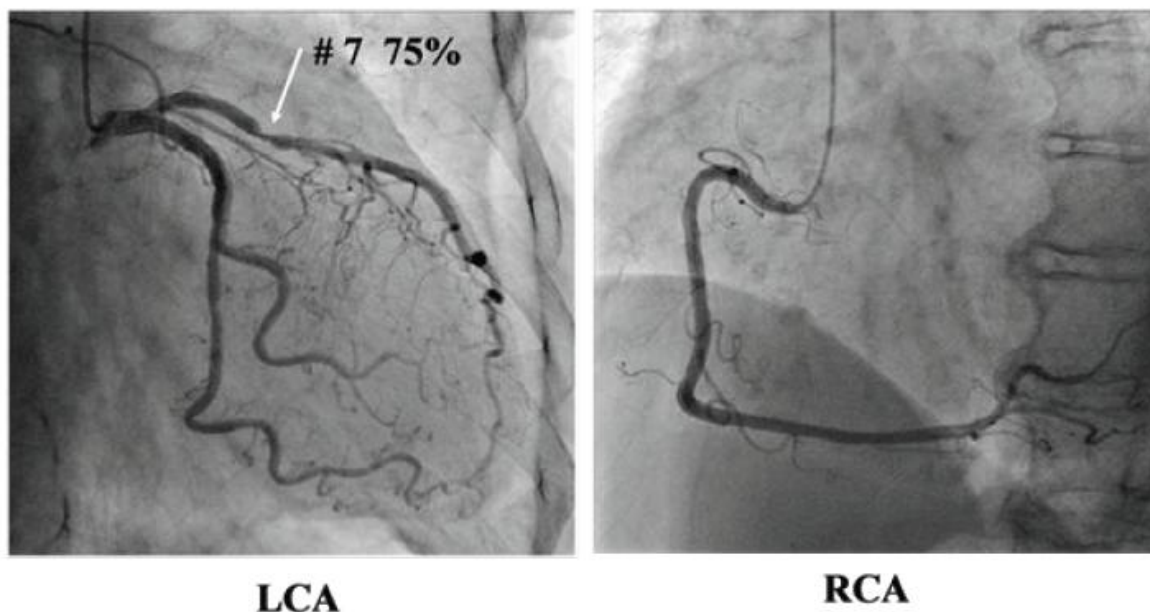


図 11：冠動脈造影図。左図：左冠動脈。左冠動脈前下行枝 #7 に 75%狭窄を認める。右図：正常な右冠動脈を示す。

対象の冠動脈疾患患者 66 例より、正常な冠動脈が灌流する心筋セグメント 100 症例（対象患者 16 例）と冠動脈狭窄のある心筋セグメント 283 症例（対象患者 50 例）のデータを、前述の A 群、B 群、C 群そして D 群の 4 群に分類し、表 1 および表 2 にまとめる。Sonazoid 懸濁液投与前の A 群（A-pre）と投与後（A-post）間の強度差は $1.3 \pm 3.5 \text{dB}$ であった。B 群の投与前（B-pre）と投与後（B-post）の強度差は $0.9 \pm 3.3 \text{dB}$ であった。A 群内また B 群内に有意な強度差は認められなかった。Sonazoid 懸濁液投与前の C 群（C-pre）と投与後（C-post）の強度はそれぞれ $-33.4 \pm 5.1 \text{dB}$ と $-22.3 \pm 6.8 \text{dB}$ であった。また D 群の投与前（D-pre）と投与後（D-post）の強度はそれぞれ $-36.2 \pm 4.8 \text{dB}$ と $-22.6 \pm 10.7 \text{dB}$ であった。C 群内（ $14.1 \pm 5.8 \text{dB}$ ）および D 群内（ $11.5 \pm 4.3 \text{dB}$ ）の比較では、ともに有意な強度差が認められた（ $p < 0.991$ ）。ROC（受信者操作特性曲線）解析を用いて、AP 像より強度差 6.3dB 以下であれば感度 98%、特異度 94%、正診率 97%で 75%以上の狭窄を検出できる。また SAX 像で強度差 5.1dB 以下であれば、感度 97%、特異度 96%、正診率 97%で 75%以上の狭窄を検出できる。これらのデータにより、Sonazoid 造影剤を用いる MCE 法により、高感度、高特異度そして高正診率で 75%以上の冠動脈狭窄を検出することができることを示唆する。

Stenotic Groups	
Group/View	Intensity difference
A/AP	1.3 ± 3.5 dB (N.S.)
B/SAX	0.9 ± 3.3 dB (N.S.)
Normal Groups	
Group/View	Intensity difference
C/AP	14.1 ± 5.8 dB (P < .001)
D/SAX	11.5 ± 4.3 dB (P < .001)

表 1 : Sonazoid 懸濁液投与前と投与後の強度差。A 群の投与前 (A-pre) と投与後 (A-post) : 1.3±3.5dB。B 群の投与前 (B-pre) と投与後 (B-post) : 0.9±3.3dB。それぞれの群の pre と post 間に有意な強度差は認めなかった。C 群の投与前 (C-pre) と投与後 (C-post) : それぞれ -33.4±5.1dB と -22.3±6.8dB。D 群の投与前 (D-pre) と投与後 (D-post) : それぞれ -36.2±4.8dB と -22.6±10.7dB。C 群 (14.1±5.8dB) と D 群 (11.5±4.3dB) のそれぞれの pre-post 間には有意な強度差を認めた (p<0.001)。

View	Sensitivity	Specificity	Accuracy
AP ($\Delta \leq 6.3$ dB)	98%	94%	97%
SAXpm ($\Delta \leq 5.1$ dB dB)	97%	94%	97%

表 2 : Sonazoid 造影剤の冠動脈狭窄の検出パラメータ。最適な dB カットオフ値は最も高い感度および特異度を引き出すように設定された。ROC 解析において、AP 像に強度差 6.3dB 以下を示す症例では、感度 98%、特異度 94%、正診率 97% で 75% 以上の冠動脈狭窄を検出できる。SAX 画像に強度差 5.1dB 以下を示す症例では、感度 97%、特異度 96%、正診率 97% で 75% 以上の冠動脈狭窄を検出する。

観察者内の再現性を検討するために、四週間の間隔をとって同患者の画像を撮り、カッパ係数 ($\kappa=0.76$, $p<0.001$) による計算を行った。また観察者間の再現性については、別の医療施設に所属し、本研究の手順を知らされていない超音波検査士らによる同患者の画像評価によって検討した。結果として、観察者間に良好な再現性を認めた ($\kappa=0.76$, $p<0.001$)。上述の二つの報告により、Sonazoid 造影剤を用いる MCE 法は臨床での活用に十分な再現性を持つことを示唆する。

4. 考按

過去 10 年間で心臓や他臓器の画像取得用の医用イメージングは著しく進歩している。しかしながら、冠動脈疾患に起因する死亡率および罹患率は世界中で今もなお非常に高い。この状況を改善できない大きな理由は、冠動脈狭窄の明確な診断ができないこと、そして冠動脈疾患の検査が簡便でなく、費用がかかることにある。冠動脈の狭窄度が 75%を超えると心筋虚血が生じると考えられているが、その段階では患者はたいてい無症状であり、通常の日常生活を送っている。狭窄度が 90%を超えると日常生活には影響はないが症状が出始める。現在、冠動脈造影検査が唯一の診断方法であるが、侵襲的で、費用も高い。ルーチン検査として予防的に行われる心臓イメージングが、安全であり（つまり電離放射線被曝がなく、アレルギー性造影剤を使わない）、高い感度および特異度を呈し、また経済的であれば、長年公衆衛生改善の妨げとなっている状況を緩和することができるのは明らかである。

最も進化を遂げた診断方法の一つである心臓超音波検査法は、最近革新的に最小化されており、専門の画像診断施設でなくても、一般的な診断室で使用可能である点は特に魅力的である。現在用いられる画像診断法には、リアルタイム 3 次元心エコー図法、スペクルトラッキング法、コントラスト心エコー図法、心腔内心エコー図法およびハンド・ヘルド心エコー図法がある。

Sonazoid 造影剤は場所を選ばず、どこの臨床現場でも適用することができ、また 75%以上の冠動脈狭窄を正確に検出することができることを本論に示した。その理由として、Sonazoid 造影剤は音圧への耐性があり、他のマイクロバブルベース超音波造影剤に比べ半減期が長いことが挙げられる[15]。さらに検査中および検査後に研究対象者に副作用を認めなかった。これは Sonazoid 造影剤に特有の無毒性によるものであり、また呼吸系を介して急速に循環するマイクロバブルの特性によると思われる。75%以上の冠動脈有意狭窄の検出精度について、我々の所見を他の報告[16,17]に比べ、同様の結果を得られていることが分かった。我々の研究データを提示し、MCE 法の適合性における継続的な検討、特に現在心臓医が入手可能なマイクロバブルベース超音波造影剤は限られている点を考慮し、本使用目的での最終承認の取得の必要性を主張する。今後の課題として、狭窄度の低い冠動脈狭窄における Sonazoid 造影剤の検出能を検討することは非常に興味深い。

5. 研究の限界

本研究方法に見られる限界は、心エコー図法と同様に、分厚い皮下脂肪層を持つ患者や機種性肺疾患患者において良好な B モード画像取得が困難である点である。心筋虚血部位の同定における MCE 法の信頼性は B モード画像の画質に頼るところが大きいことは明らかである。また、Levovist に比べ、Sonazoid 造影剤の調整方法は多少複雑である点も限界の一つである。さらにもう一点は、心筋虚血部位の同定には時間強度曲線の作成力また読解力が必要となる。しかしながら、4、5 例の対象データの解析により、これらの限界を克服できるということも学習した。

6. 結論

Sonazoid 造影剤は他の造影剤に比べて、臨床的に実用性があり、冠動脈有意狭窄の検出において、より正確な診断能を発揮することを本研究で示した。循環血液中の Sonazoid 造影剤の濃度は一定であり、本剤は他剤に比べてより長い半減期を持つことがその理由と考えられる。

研究対象者の冠動脈狭窄を有する心筋部位と正常冠動脈の心筋部位について、ATP 低量投与下において、Sonazoid 造影剤の投与前および投与後を比較した。MCE 法により、感度 97%、特異度 96%、正診率 97%で 75%以上の冠動脈狭窄を検出可能であることが分かった。ここでの重要な要因は、MI 値設定の最適化にある。我々の研究結果は、検査中および検査後に対象者に副作用を認めなかった点も含み、このような研究を今後継続的に行う必要があるということを強く示唆し、ルーチンの心臓超音波検査で使用可能な新しい強力な診断ツールを心臓医に備えるという最終目標の達成に近づくものである。

狭窄度の異なる冠動脈狭窄を同定する MCE 法の診断能の検討は、より大きい、ランダム化試験により行われる必要がある。従来の心臓超音波検査法では冠動脈狭窄に起因する心筋虚血の程度を特定することはできないが、ストレインマッピングを用いて心筋虚血に起因する左室壁収縮機能不全を検出することは可能である。この二法から、より正確な新しい診断方法を開発することができる。ストレインマップを MCE マップに合わせて作成することにより、直に冠動脈狭窄の重症度を診断できることに加え、心筋虚血の程度を評価することも可能である。

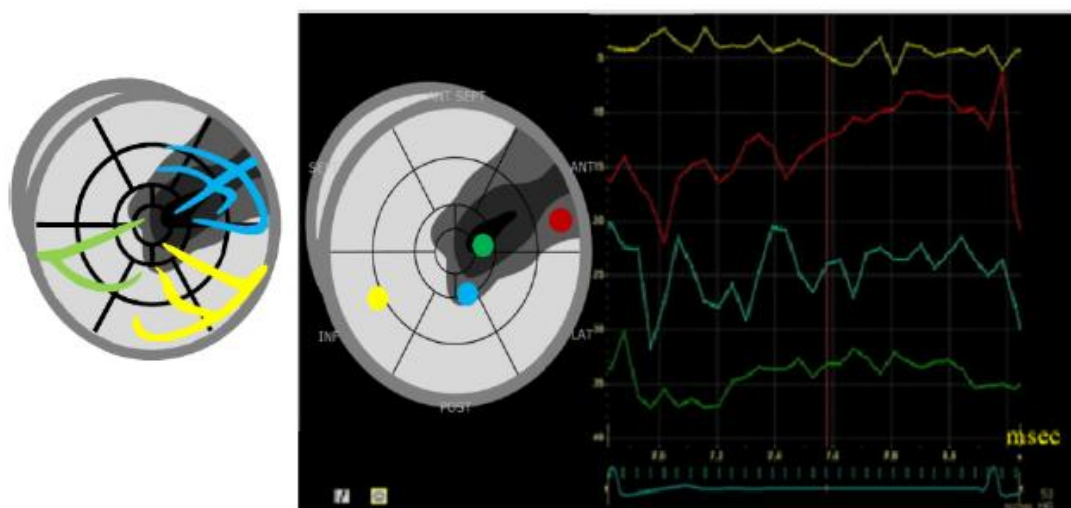


図 12 : MCE マップ (左図) と MCE マップと Time-intensity curve (右図)。

心筋虚血部位の程度を検出することは、冠動脈インターベンションの適応の決定指標として、非常に重要な役割を担っており、それは冠動脈狭窄の重症度の同定に勝るものである。

謝辞

本論文に図1、図2、図3および図4を提供して頂いたオオニシヨシオ氏（第一三共株式会社）に深謝の意を表す。またストレインマップの描出にお力添えを頂いたモリナガケンイチロウ氏およびアオキエイジ氏（正晃テック株式会社）には深謝の意を表す。そして本論文の編集にご助言頂いたコウミョウヒサシ氏に深く感謝の意を述べたい。

参考文献

- [1] Chelliah RK, Senior R. Contrast echocardiography: an update. *Curr Cardiol Rep.* 2009; 11(3) 216-224.
- [2] Platts D, West C, Boga T, Hamilton-Craig C, Burstow D. Direct visualization of septal perforator coronary arterial blood flow during perflutren microsphere contrast echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2009; 10(6) 808-810.
- [3] Cheng AS, Pegg TJ, Karamitsos TD, Searle N, Jerosch-Herold M, Choudhury RP, Banning AP, Neubauer S, Robson MD, Selvanayagam JB. Cardiovascular magnetic resonance perfusion imaging at 3-tesla for the detection of coronary artery disease: a comparison with 1.5-tesla. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49(25) 2440-2449.
- [4] Schwarz F, Ruzsics B, Schoepf UJ, Bastarrika G, Chiaramida SA, Abro JA, Brothers RL, Vogt S, Schmidt B, Costello P, Zwerner PL. Dual-energy CT of the heart-principles and protocols. *Eur J Radiol.* 2008;68(3) 423-433.
- [5] Schutt EG, Klein DH, Mattrey RM, Riess JG. Injectable microbubbles as contrast agents for diagnostic ultrasound imaging: the key role of perfluorochemicals. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2003; 42(28) 3218-3235.
- [6] Klivanov AL. Microbubble contrast agents: targeted ultrasound imaging and ultrasound-assisted drug-delivery applications. *Invest Radiol.* 2006; 41(3) 354-362.
- [7] Hernot S, Klivanov AL. Microbubbles in ultrasound-triggered drug and gene delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008;60(10) 1153-1166.
- [8] Dijkmans PA, Juffermans LJ, van Dijk J, Musters RJ, Spreeuwenberg, Kamp O. Safety and feasibility of real time adenosine myocardial contrast echocardiography with emphasis on induction of arrhythmias: a study in healthy volunteers and patients with stable coronary artery disease. *Echocardiography.* 2009; 26(7) 807-814.
- [9] Abdelmoneim SS, Bernier M, Scott CG, Dhoble A, Ness SA, Hagen ME, et al. Safety of contrast agent use during stress echocardiography: a 4-year experience from a

- single-center cohort study of 26,774 patients. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009 Sep; 2(9): 1048-1056. 200 What Should We Know About Prevented, Diagnostic, and Interventional Therapy in Coronary Artery Disease.
- [10] McMahan CJ, Ayres NA, Bezold LI, Lewin MB, Alonzo M, Altman CA, et al. Safety and efficacy of intravenous contrast imaging in pediatric echocardiography. *Pediatr Cardiol*. 2005 26(4) 413-417.
- [11] Moriyasu F, Itoh K. Efficacy of perflubutane microbubble-enhanced ultrasound in the characterization and detection of focal liver lesions: phase 3 multicenter clinical trial. *Am J Roentgenology*. 2009; 193(1) 86-95.
- [12] Stanton J, Rosenthal, Paul H, Jones, Louis H, Wetzel Phase Inversion Tissue Harmonic Sonographic Imaging: A Clinical Utility Study. *Am J Roentgenology*. 2001; 176(6) 1393-1398.
- [13] Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, Mutlak D, Lessick J, Friedman Z. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function : *J Am Soc Echocardiogr*. 2004 June; 17(6) 630-633.
- [14] Shimoni S, Gendelman G, Ayzenberg O, Smirin N, Lysyansky P, Edri O, Deutsch L, Caspi A, Friedman Z. Differential Effects of Coronary Artery Stenosis on Myocardial Function: The Value of Myocardial Strain Analysis for the Detection of Coronary Artery Disease : *J Am Soc Echocardiogr*. 2011; 24(7) 748-757.
- [15] Sontum PC. Physicochemical characteristics of Sonazoid, a new contrast agent for ultrasound imaging. *Ultrasound Med Biol*. 2008;34(5) 824-833.
- [16] I Jucquois, P Nihoyannopoulos, A D'Hondt, V Roelants, A Robert, J Melin, D Glass, and J Vanoverschelde. Comparison of myocardial contrast echocardiography with NC100100 and 99mTc sestamibi SPECT for detection of resting myocardial perfusion abnormalities in patients with previous myocardial infarction. *Heart*. 2000; 83(5) 518-524.
- [17] Binder T, Assayag P, Baer F, Flachskampf F, Kamp O, Nienaber C, Nihoyannopoulos P, Piérard L, Steg G, Vanoverschelde JL, Van der Wouw P, Meland N, Marelli C, Lindvall K. NC100100, a new echo contrast agent for the assessment of myocardial perfusion-safety and comparison with technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography in a randomized multicenter study. *Clin Cardiol*. 1999; 22(4) 273-282.