

経静脈左心系コントラストエコー 図法の臨床的有用性：アルブネッ クス肺動脈注入による検討

Intrapulmonary Arterial Injection of Albunex for Left Heart Con- trast Echocardiography

福井 温
林 英幸
中谷 大作
川野 成夫
児玉 和久*¹
増山 理*²
浅沼 博司*²
堀 正二*²
三嶋 正芳

On FUKUI, MD
Young-Jae LIM, MD
Daisaku NAKATANI, MD
Shigeo KAWANO, MD
Kazuhisa KODAMA, MD, FJCC*¹
Tohru MASUYAMA, MD*²
Hiroshi ASANUMA, MD*²
Masatsugu HORI, MD, FJCC*²
Masayoshi MISHIMA, MD

Abstract

Contrast enhancement of the left heart cavity and myocardium were assessed after venous injection of the ultrasound contrast agent Albunex®. Myocardial perfusion was also assessed using a drug stress and image analyzing system.

The study population consisted of 46 patients with normal cardiac function and without coronary artery disease, and 38 patients with effort angina. Contrast echocardiography was performed by imaging the parasternal or apical long-axis view during pulmonary arterial injection of Albunex through a Swan-Ganz catheter. Contrast enhancement in the left ventricular cavity and ascending aorta were visually assessed. Hemodynamic, arterial blood gas and electrocardiography changes were recorded before and after the injection of Albunex. Contrast echocardiography was performed before and during intravenous infusion of dipyridamole to assess left ventricular myocardial enhancement by both visual inspection and peak background-subtracted gray level using an image analyzing system. Doppler flow signal change after the injection of Albunex was assessed in 26 patients using a Doppler guide wire located in the left anterior descending coronary artery.

Good contrast enhancement was obtained in all patients in the left ventricular cavity and in 17% of patients in the ascending aorta. No significant changes were observed in hemodynamics, electrocardiograms and aortic gas analysis. Significant myocardial enhancement was not seen in any patient but gray level analysis of the echo images during dipyridamole infusion showed significant enhancement in 25% of the patients without coronary artery disease and in 34% of the patients with effort angina. Doppler flow signal in the coronary artery was significantly augmented in all patients after injection of Albunex and suggests that ultrasound contrast agent reaches coronary arteries in all patients regardless of myocardial contrast enhancement.

Contrast echocardiography with pulmonary arterial injection of Albunex is safe and useful to obtain sufficient left ventricular contrast enhancement. For myocardial perfusion assessment, further refinement of the ultrasound contrast agent and echo equipment is necessary.

J Cardiol 1998 ; 31 (2) : 99-107

Key Words

Coronary artery disease, Echocardiography (transthoracic, contrast), Doppler ultrasound, Myocardial perfusion

河内総合病院 循環器科：〒578-0955 大阪府東大阪市横枕東28；*¹大阪警察病院 心臓センター内科，大阪；*²大阪大学医学部 第一内科，大阪

Department of Cardiology, Kawachi General Hospital, Osaka；*¹Cardiovascular Division, Osaka Police Hospital, Osaka；*²The First Department of Internal Medicine, Osaka University School of Medicine, Osaka

Address for reprints：FUKUI O, MD, Division of Cardiology, Kawachi General Hospital, Yokomakura-higashi 28, Higashi-osaka, Osaka 578-0955

Manuscript received September 3, 1997；revised December 2, 1997；accepted December 2, 1997

はじめに

近年開発され、臨床適用において急速に発展しつつあるコントラスト心エコー図法は、主として心腔内・心血管内の血流動態評価に際して、血流状況を実時間で直接的に可視化するという大きな特徴を有し¹⁻³⁾、更には同様の検討に用いられるカラードプラー法における計測上の問題点(ドプラー角度依存性, aliasing, 低速血流の捕捉困難など)が殆どないという利点がある。ところで、従来なされてきた末梢静脈内投与によるコントラスト心エコー図法の報告では、左心系を良好に染色する頻度がやや低いとされたこと⁴⁾、冠動脈を介した心筋灌流状況の評価は解析困難であったため、殆ど検討されなかったことなどが問題点として残されていた。

また、心筋梗塞例における左室心筋灌流の評価に心筋コントラスト心エコー図法は有用とされてきた^{7,8)}が、左室心筋灌流を評価するに際しては、カテーテルを介して超音波コントラスト剤を冠動脈内に直接注入する方法が用いられ、左心カテーテル法を必要とする問題点を有した。それゆえ、末梢静脈ないし右心系からの注入法により左心系の心腔内血流や心筋血流の検出を可能とすることは、心腔内や冠循環の血流動態からの病態解析や、治療評価を低侵襲の手法で可能とするという点で、臨床心臓病学に貢献出来ると考えられる。

本研究では、健常例および労作性狭心症例において、市販に供された超音波コントラスト剤であるアルブネックス (Albunex[®]) を Swan-Ganz カテーテルを介して肺動脈内に注入し、左心内腔と左室心筋の染色の有無とその程度を評価するとともに、更に薬剤負荷で冠血流を増加させたうえで、画像解析システムを用いて経静脈的に行ったコントラスト心エコー図法により、心筋灌流を評価することが可能かについても検討を加え、経静脈左心系コントラスト心エコー図法の臨床的有用性を検討した。

対象と方法

1. 対 象

コントラスト剤による左室腔および上行大動脈の染色に関する検討には、心エコー図検査と左心室造影検査にて局所壁運動異常を認めず、かつ冠動脈造影にて American Heart Association 機能分類 75%以上の有意

冠狭窄を認めない健常 30 例を対象とした。性別は男性 18 例、女性 12 例、年齢 46-79 歳、平均 62±7 歳である。

コントラスト剤による左室心筋染色に関する検討には、有意冠狭窄のない健常 16 例(男性 9 例、女性 7 例、年齢 48-73 歳、平均 62±10 歳)と、労作性狭心症 38 例(男性 27 例、女性 11 例、年齢 40-79 歳、平均 63±12 歳)を対象とした。

2. 方 法

超音波コントラスト剤として、アルブネックス(1 バイアル=5 ml)を用いた。超音波装置には東芝製(東京) SSH-140A を用い、3.75 MHz 経胸壁探触子を使用した。断層心エコー図上、傍胸骨長軸像もしくは心尖部長軸像の描出・観察下に、Swan-Ganz カテーテル(7 Fl, 4 ルーメン)から、アルブネックス 5 ml を用手攪拌法を模した自動攪拌器 [ゲッツブラザーズ製(東京)エコーローター ALB-G1] で 1 分間攪拌し、1 ml/sec の速度で肺動脈に注入して、左心房・左心室・上行大動脈の染色の経過をビデオテープに記録した。記録はコントラスト剤注入前より、注入後左室腔の染色が完全に消失するまでとした。更に dipyridamole 0.14 mg/kg/min を 4 分間静注後⁹⁾に、同様の計測を行った。26 例(健常 6 例、狭心症 20 例)では左冠動脈にドプラーガイドワイヤーを留置し、アルブネックス注入後、ドプラー信号が変化するか否かを検討した。

アルブネックス肺動脈注入の安全性に関しては、注入前、直後、5 分後の心拍数、血圧、肺動脈圧、心拍出量、血液ガス、12 誘導心電図を記録し、愁訴の有無を観察した。

コントラスト剤による左室腔および上行大動脈の染色については、アルブネックス肺動脈注入後の左室腔および上行大動脈の染色度を、以下のように肉眼的に 4 段階に評価した。

Good: 腔内全体に良好な染色を認める, moderate: 腔内の半分以上に染色を認めるが、腔内全体には認めない, poor: 腔内の半分未満に染色を認める, none: 腔内に全く染色を認めない。

コントラスト剤による左室心筋染色に関しては、コントロール時と dipyridamole 負荷時に、心室中隔と左室後壁心筋の染色性を、肉眼的評価と画像解析システムによる gray level 評価との両方から評価した。肉眼的評価は、心室中隔、左室後壁のいずれかで、独立し

Table 1 Hemodynamic and aortic gas before and after injection of Albunex into the pulmonary artery

	Before injection	Just after injection	5 min after injection
Heart rate(/min)	73±10	73±10	75±13
Systemic BP(mmHg)	139±20/70±10	138±18/66±11	131±23/64±13
PA pressure(mmHg)	28±10/9±4	28±12/9±4	27±11/9±5
Cardiac output(l/min)	5.0±1.5	5.0±1.5	4.9±1.2
SaO ₂ (%)	97±1	97±2	97±1

No significances in all data.

BP=blood pressure; PA=pulmonary artery; SaO₂=arterial oxygen saturation.

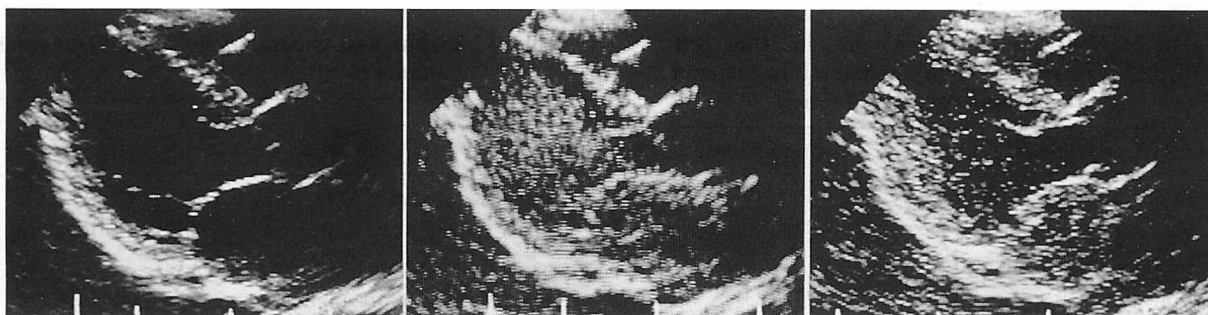


Fig. 1 Contrast echocardiograms in a patient with normal cardiac function

Contrast enhancement in the left ventricular cavity increases at diastolic phase but markedly decreases at systolic phase. Contrast enhancement in the ascending aorta is poor in both diastolic and systolic phases.

Left : baseline image at end-diastole before the injection of Albunex in the parasternal long-axis view.

Middle : contrast image at end-diastole after the injection of Albunex.

Right : contrast image at mid-systole after the injection of Albunex.

た2人の検者がともに染影ありとした場合を有意とした。画像解析システムによる評価は、ビデオテープの画像から、Apple computer 製(USA)Macintosh 画像解析システム Adobe Systems 製 Adobe Photoshop 3.0 を使用し、解析を行った。心室中隔心筋および左室後壁心筋に半径約 6 mm の円形の関心領域を設定し、アルブネックス注入後の心筋の染影度を gray level 表示(0-255 gray scale unit 表示)し計測した。計測は注入前の拡張末期連続 2 心拍と、注入後、左室腔のコントラスト剤による shadowing がほぼ消失した時点の拡張末期連続 3 心拍にて行い、それぞれの平均値を求めた。注入前後の心筋 gray level を比較し、心室中隔、左室後壁のいずれかで、注入後の平均 gray level が 10 単位以上上昇したものを有意なエコー輝度上昇あり、すなわち、心筋染影ありとした。

全例において、心臓カテーテル検査と上記の方法に

よるコントラスト心エコー図検査に関する説明を行い、了承を得た後に両検査を実施した。

結 果

アルブネックス肺動脈注入の安全性については注入前後(注入前、直後、5分後)で、心拍数、血圧、肺動脈圧、心拍出量、血液ガス、心電図の変化、愁訴の有無について検討したところ、いずれも有意な変化や愁訴の出現はなかった(**Table 1**)。

コントラスト剤による左室腔および上行大動脈の染影に関しては健常例において、アルブネックス肺動脈注入による肉眼的検討では、左室腔の染影において全例で moderate 以上の良好な染影となり、うち good が 83%であった。上行大動脈の染影においては moderate が 17%であったが、good は 0%であった(**Fig. 1, Table 2**)。

コントラスト剤による左室心筋染影に関しては以下のような結果が得られた。

1)肉眼的評価: 左室心筋染影が得られた症例は、健常例では負荷前は0%に対して、dipyridamole 負荷時は13%に増加した。狭心症例では負荷前は0%に対して、dipyridamole 負荷時は24%に増加した(**Table 3**)。

2)画像解析システムによる gray level 評価: 有意なエコー輝度上昇が得られた症例は、健常例では負荷前はなかったが、dipyridamole 負荷時は25%に認められた。狭心症例では負荷前は13%に対して、dipyridamole 負

荷時は34%に増加した(**Fig. 2, Table 4**)。

3)ドップラーガイドワイヤーによる冠血流評価: アルブネックス注入後、全例でドップラー信号の増強が認められ、コントラスト剤注入により、冠動脈内の血流信号が増幅されることがわかった(**Fig. 3**)。

考 察

アルブネックス肺動脈注入を行った健常例における肉眼的検討では、左室腔は全例で良好な染影が得られたが、上行大動脈の染影は一部の症例でのみ得られた。

Table 2 Contrast enhancement in the left ventricular cavity and aorta in patients with normal cardiac function

	Left ventricle	Ascending aorta
Good	87%(26)	0%(0)
Moderate	13%(4)	17%(5)
Poor	0%(0)	7%(2)
None	0%(0)	77%(23)

(): Number of patients.

Table 3 Visual assessment of myocardial contrast enhancement

	Enhancement	
	(+)	(-)
Patients without CAD		
Control	0%(0)	100%(16)
Dipyridamole	13%(2)	87%(14)
Patients with effort angina		
Control	0%(0)	100%(38)
Dipyridamole	24%(9)	76%(29)

(): number of patients.

CAD=coronary artery disease.

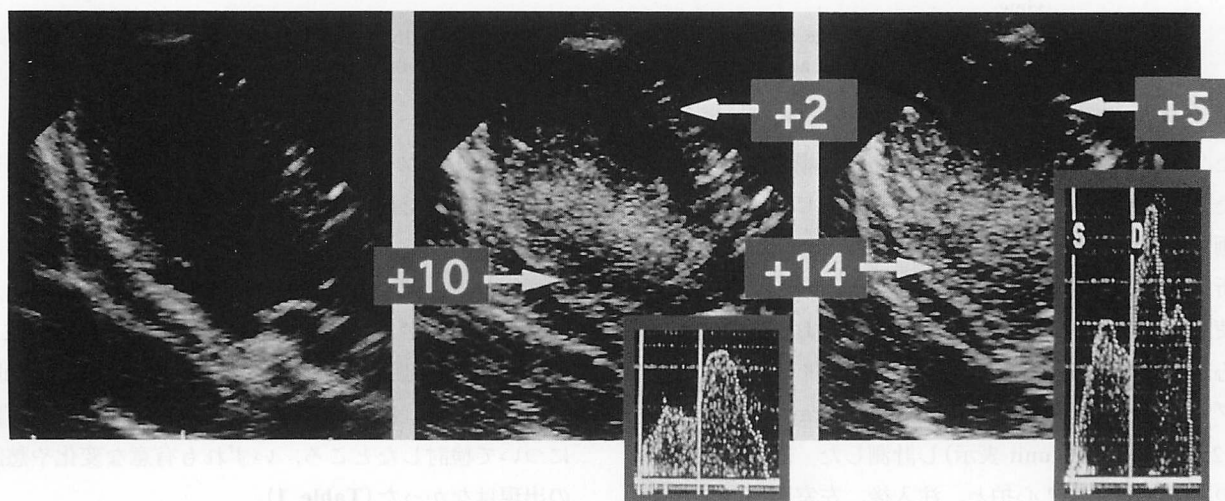


Fig. 2 Contrast echocardiograms in a patient with effort angina

This patient had a severe stenotic lesion in the proximal portion of the left anterior descending coronary artery. Myocardial contrast enhancement is not visible after injection of Alburnex at control. However, mild myocardial contrast enhancement is visible in the left ventricular posterior wall after injection of Alburnex during dipyridamole infusion.

Left: baseline image of the parasternal long-axis view.

Middle: contrast image after injection of Alburnex.

Right: contrast image after the injection of Alburnex during dipyridamole infusion.

Middle inset and right inset: Doppler flow patterns in the left anterior coronary artery measured by Doppler flow wire before and during dipyridamole infusion.

左室心筋染影に関する検討では、肉眼的評価は困難であったが、画像解析システムによる gray level 評価で左室心筋の有意なエコー輝度上昇が、dipyridamole 負荷を用いたところ約 3 分の 1 の症例で得られた。

1. アルブネックス肺動脈注入による左心系コントラストエコー図法の安全性

アルブネックスの末梢静脈からの注入では、日本国

Table 4 Gray level assessment in myocardial contrast enhancement

	Enhancement	
	(+)	(-)
Patients without CAD		
Control	0%(0)	100%(16)
Dipyridamole	25%(4)	75%(12)
Patients with effort angina		
Control	13%(5)	87%(33)
Dipyridamole	34%(13)	66%(25)

(): number of patients.
Abbreviation as in Table 3.

内での臨床試験において、投与前から投与後にわたり観察された心拍数、血圧、血液ガス、心電図、呼吸機能検査、自覚症状、神経症状の推移から、塞栓所見の出現は認められず、安全に施行出来たと報告されている¹⁰⁾。

本研究において、血行動態、血液ガス、心電図をアルブネックスの注入前、直後、5分後に測定したところ、有意な変化は認められなかった。アルブネックスの肺動脈注入によるコントラストエコー図法は、副作用なく安全に施行出来ると考えられた。

2. コントラスト剤による左室腔および上行大動脈の染影性の評価

アルブネックスの肺動脈注入により、正常心機能例では全例で良好な左室染影が得られた。他方、従来の報告⁹⁾によると、末梢静脈からのほぼ同等量の注入では、肉眼的に左室腔内で中等度以上の染影が得られたのは全体の 47% という低値であった。正常心機能例に近いと思われる狭心症例だけに限っても、良好染影例は 70% で、不十分と考えられた。アルブネックスを直接

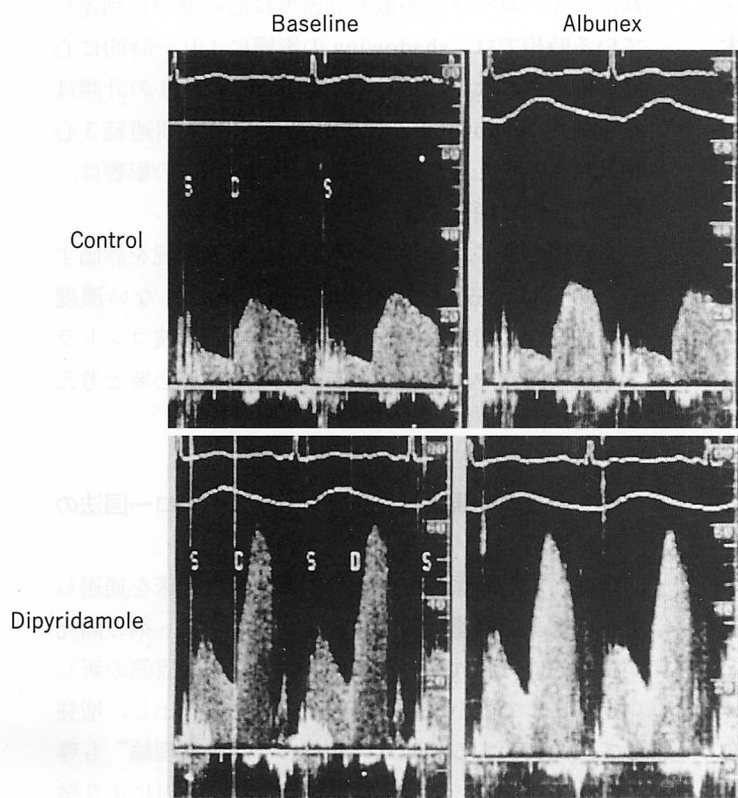


Fig. 3 Doppler flow signal augmentation by the injection of Albumex

Doppler flow tracings made by Doppler flow wire in the proximal portion of the left anterior descending coronary artery in a patient without coronary artery disease. Doppler flow signal is significantly augmented before and during dipyridamole infusion although no myocardial contrast enhancement is observed visually.

Left upper: baseline Doppler flow tracing.
Right upper: Doppler flow tracing after injection of Albumex.
Left lower: baseline Doppler flow tracing during dipyridamole infusion.
Right lower: Doppler flow tracing after injection of Albumex during dipyridamole infusion.

肺動脈内に注入することにより、末梢静脈および右房・右室・三尖弁通過時におけるマイクロバブルの消失、破壊もしくは停滞を抑制することにより、左室において良好な染色効果が得られたと考えられた。

心筋梗塞、心不全の急性期においては、Swan-Ganzカテーテルが留置されることが多い。血行動態のモニタリングとともに、Swan-Ganzカテーテルを利用してアルブネックスを肺動脈から注入すれば、従来の方法に比して、多くの症例で簡便に急性期左室内血流パターンの評価が可能である。

左室内血流パターンの観察により、不全心での左室各領域の染色の程度、更に左室内血流鬱滞、渦流などの異常血流等の評価が可能である。我々¹¹⁾は本法を用いて急性心筋梗塞における左室内血行動態を経時的に観察したところ、血行動態、壁運動異常の変化に伴って、左室心尖部の血流鬱滞や、左室中央部の渦流といった異常血流パターンが出現・消失する変化を、肉眼的に観察することが出来た。心筋梗塞において本法により描出される左室内異常血流は、高度の壁運動異常と密接に関連し、本法は心筋梗塞急性期の病態解析や抗血栓療法への適応決定にも寄与すると考えられる。

上行大動脈の染色が不良であったことは、左室収縮期圧の影響を受け、アルブネックス内のマイクロバブルが減少もしくは破壊されるためと考えられ、上行大動脈血流評価のためには更なる工夫が必要と考えられた¹²⁾。

3. コントラスト剤による左室心筋染色性の評価

本法による左室心筋染色の検討では、検出頻度が低値であり、アルブネックスによる染色増強はごくわずかであった。上行大動脈染色が不良であったことは、以前より推測されていたように、冠動脈に到達するバブルの個数が少ないためと考えられた¹²⁾。このことより、静脈注入による左室心筋染色性を改善するためには、圧抵抗性の超音波コントラスト剤の開発が肝要と考えられた。

Dipyridamole 負荷において、狭心症例のうち一部の症例で左室心筋の染色が得られた。Dipyridamole の冠血管拡張作用により、健常側冠動脈の冠血流量が増加、病変冠動脈の冠血流量は不変もしくは低下するという、いわゆる冠盗流(coronary steal)現象により非虚血心筋の染色性が増強したため、心筋染色が得られた可

能性が考えられた¹³⁾。しかしながら心筋染色が得られたといっても、その染色の程度、描出率ともに低値であり、今回の検討では左室心筋の分節ごとの評価は困難であった。

ドップラーガイドワイヤーを用いた冠血流評価において、アルブネックス注入後、ドップラー信号強度の増強が認められたことから、コントラスト剤内のマイクロバブルが冠動脈まで到達していることが証明された。明らかな心筋染色が得られない例でも、ドップラーガイドワイヤーによる信号強度の増強は全例で認められたことから、マイクロバブルの一部が冠動脈まで到達していると考えてよい。したがって、マイクロバブルの圧抵抗性を上げ、到達するバブルの個数を増加させるか、心エコー図装置側の画像構築能力を改善することにより、静脈注入による明瞭な心筋染色を得ることが可能になると考えられた。

4. 本手法の問題点

アルブネックス注入後、心腔内染色が出現すると、一部の染色良好例で同時に著しい shadowing が出現し、心筋染色計測のための安定した関心領域の設定が困難となった。すなわち、左室腔内が最も強く染色され、マイクロバブルが最も高密度に心筋灌流に到達している時相では、shadowing の影響により一時的に心筋が描出されなくなるため、心筋 gray level の計測は左室腔内 shadowing の消失直後の拡張末期連続3心拍とせざるをえなかった。この shadowing の影響は、特に下後壁に顕著であった。

全時相を通じ、全領域の左室心筋灌流状況の評価するためには、左室腔内 shadowing が起こらない濃度で、良好な心筋染色が得られるような超音波コントラスト剤の開発や、心エコー装置側の改良が必要と考えられた。

5. 今後の非観血的心筋コントラストエコー図法の展望

現在、末梢静脈からの投与により肺血管床を通過して左心系まで到達する超音波コントラスト剤の開発が積極的に行われている¹⁴⁻¹⁹⁾。心エコー装置側の新しい進歩として微小気泡の反射波だけを取り出し、増強して画像表示する“セカンドハーモニック理論”も導入されている²⁰⁾。また間欠的な超音波の照射により微

小気泡の破壊を防ぎ、良好な心筋染影を得る“超音波間欠照射法 (intermittent imaging 法)”も報告されている²¹⁾。

超音波コントラスト剤の進歩と心エコー装置側の進歩が相まって、静脈内投与による心筋コントラストエコー図法の臨床応用が可能となりつつある。静脈注入による心筋コントラストエコー図法では、左・右冠動脈支配灌流域の選択的描出は不可能であるが、非観血的に再灌流前のリスクエリア、再灌流後の梗塞領域の同定が可能である。本手法により、非観血的にベッドサイドで再灌流前のリスクエリアが再灌流後経時的に変化していく過程を捉えることが出来、慢性期の梗塞領域を確定することが可能なので、個々の症例における再灌流療法の梗塞縮小効果も正確に評価出来るようになる。再灌流療法の評価以外にも、狭心症発作時の心筋内血流分布の測定^{22,23)}、側副血行路の機能評価²⁴⁾な

どへの応用が期待される。

なお現在、アルブネックスは流通上の諸問題によりいったん発売中止となったが、アルブネックスにまさる新しい超音波コントラスト剤が多数開発され、臨床治験中である。新世代の超音波コントラスト剤が臨床の場に供されれば、本研究における限界点の幾つかは解決されるものと期待される。

結 論

アルブネックスの肺動脈内注入による左心系コントラストエコー図法は、左心系の心腔描出に有用であった。

現時点では本手法による左室心筋灌流評価は肉眼的観察では困難であったが、超音波コントラスト剤の進歩と心エコー装置の改良により、今後可能になると考えられた。

要 約

健常例と労作性狭心症例において、超音波コントラスト剤(アルブネックス®)をSwan-Ganzカテーテルを介して肺動脈内に注入し、左心内腔と左室心筋の染影性を肉眼的に評価するとともに、冠血流を増加させる薬剤負荷と画像解析システムの併用によって、経静脈的な心筋灌流評価の可能性を検討することにより、経静脈左心系コントラストエコー図法の臨床的有用性を検討した。

健常 46 例と労作性狭心症 38 例を対象として、Swan-Ganzカテーテルからアルブネックスを肺動脈内に注入し、断層心エコー図描出下にコントラストエコー法を施行した。アルブネックス注入後の左室腔と上行大動脈の染影度を肉眼的に評価するとともに、その安全性を検討した。次にコントロール時とdipyridamole負荷時にもアルブネックスを肺動脈内に注入し、左室心筋の染影性を肉眼的評価と画像解析システムを用いたgray level評価との両方から検討した。また、26例で左冠動脈にドップラーガイドワイヤーを留置し、アルブネックス注入後、ドップラー信号強度の変化を検討した。

左室腔の染影は全例で良好(moderate以上)であったが、上行大動脈の良好染影は17%であった。アルブネックス注入による血行動態、心電図、血液ガス所見の有意な変化はなかった。左室心筋コントラスト染影を検討すると、肉眼的に明瞭かつ有意な心筋染影を検出することは困難であったが、画像解析システムを用いたgray level評価では、dipyridamole負荷時に、健常例の25%、狭心症例の34%で心筋染影を検出することが出来た。ドップラーガイドワイヤーによる冠血流評価では、アルブネックス注入により、ドップラー信号強度は全例で増強し、超音波コントラスト剤の冠動脈への到達が確かめられ、更に薬剤負荷による心筋灌流検出の可能性が示唆された。

アルブネックスの肺動脈内注入によるコントラストエコー図法は、副作用なく安全に施行出来、正常心機能例では全例で良好な左室染影が得られた。現時点では本手法により左室心筋灌流を評価することは肉眼的には困難と考えられたが、薬剤負荷の併用、超音波コントラスト剤の進歩や心エコー装置の改良により、今後可能になると考えられた。

文 献

- 1) Armstrong WF, Mueller TM, Kinney EL, Tickner EG, Dillon JC, Feigenbaum H: Assessment of myocardial perfusion abnormalities with contrast-enhanced two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1982; **66**: 166-173
- 2) Tei C, Sakamaki T, Shah PM, Meerbaum S, Shimoura K, Kondo S, Corday E: Myocardial contrast echocardiography: A reproducible technique for identifying regional perfusion deficits. *Circulation* 1983; **67**: 585-593
- 3) Kaul S, Glasheen W, Ruddy TD, Pandian NG, Weyman AE, Okada RD: The importance of defining left ventricular area at risk in vivo during acute myocardial infarction: An experimental evaluation with myocardial contrast two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1987; **75**: 1249-1260
- 4) Griffin B, Timmis AD, Henderson RA, Sowton E: Contrast perfusion echocardiography: Identification of area at risk of dyskinesia during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 1987; **114**: 497-502
- 5) Beppu S, Izumi S, Miyatake K, Nagata S, Park YD, Sakakibara H, Nimura Y: Abnormal blood pathways in left ventricular cavity in acute myocardial infarction: Experimental observations with special reference to regional wall motion abnormality and hemostasis. *Circulation* 1988; **78**: 157-164
- 6) Machii K, Sakamoto T, Yoshikawa J, Yamaguchi T, Beppu S, Hirai H, Yoshida K: S-132 clinical study group report(3): Cardiac ventricle contrast effect and safety of a new contrast agent, S-132: Phase III clinical trial in cardiac patients. *J Cardiol* 1992; **22**(Suppl 32): 47-66(in Jpn with Eng abstr)
- 7) Ito H, Tomooka T, Sakai N, Yu H, Higashino Y, Fujii K, Masuyama T, Kitabatake A, Minamino T: Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis: A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 1992; **85**: 1699-1705
- 8) Lim YJ, Nanto S, Masuyama T, Kohama A, Hori M, Kamada T: Myocardial salvage: Its assessment and prediction by the analysis of serial myocardial contrast echocardiograms in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1994; **128**: 649-656
- 9) Gould KL: Noninvasive assessment of coronary stenosis by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilatation: I. Physiologic basis and experimental validation. *Am J Cardiol* 1978; **41**: 267 (abstr)
- 10) Machii K, Sakamoto T, Yoshikawa J, Yamaguchi T, Beppu S, Hirai H, Yoshida K: S-132 clinical study group report(2): Efficacy and safety of a new echocardiographic contrast agent, S-132: Phase II clinical trial in hypertensive patients. *J Cardiol* 1992; **22**(Suppl 32): 29-46(in Jpn with Eng abstr)
- 11) Asanuma H, Lim YJ, Fukui O, Nakatani D, Mishima M, Masuyama T: Serial changes in left intraventricular flow pattern in acute myocardial infarction assessed with contrast echocardiography. *Jpn J Med Ultrasonics* 1996; **23**(Suppl I): 124(abstr)
- 12) Shapiro JR, Reisner SA, Lichtenberg GS, Meltzer RS: Intravenous contrast echocardiography with use of sonicated albumin in humans: Systolic disappearance of left ventricular contrast after transpulmonary transmission. *J Am Coll Cardiol* 1990; **16**: 1603-1607
- 13) Reisner SA, Ong LS, Fitzpatrick PG, Lichtenberg GS, Sullebarger JT, Allen MN, Meltzer RS: Evaluation of coronary flow reserve using myocardial contrast echocardiography in humans. *Eur Heart J* 1992; **13**: 389-394
- 14) Cotter B, Kriett J, Perricone T, Kwan OL, Cha Y, Nozaki S, Calisi C, DeMaria AN: Detection of coronary artery occlusion by decreased myocardial opacification following intravenous injection of QW3600(EchoGen). *Circulation* 1994; **90**(Suppl I): I-67(abstr)
- 15) Camarano GP, Ismail S, Goodmann NC, Kaul S: Assessment of risk area during coronary occlusion and infarct size after reperfusion can be determined with myocardial contrast echocardiography using intravenous injections of FS-069, new contrast agent. *Circulation* 1994; **90**(Suppl I): I-68(abstr)
- 16) Grauer S, Pantely GA, Xu J, Shiota T, Gong Z, Giraud GG, Reller MD, Sahn DJ: Aerosomes[®] MRX 115: Echocardiographic and hemodynamic characteristics of new echo contrast agent that produces myocardial opacification after intravenous injections in pigs. *Circulation* 1994; **90**(Suppl I): I-556(abstr)
- 17) Porter T, Xie F, Kricsfeld A, Kilzer K: Noninvasive identification of acute myocardial ischemia and reperfusion with contrast ultrasound using intravenous perfluoropropene-exposed sonicated dextrose albumin. *J Am Coll Cardiol* 1995; **26**: 33-40
- 18) Porter T, Xie F: Visually discernible myocardial echocardiographic contrast after injection of sonicated dextrose albumin microbubbles containing high molecular weight, less soluble gases. *J Am Coll Cardiol* 1995; **25**: 509-515
- 19) 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
- 20) Mulvagh SL, Foley DA, Aeschbacher BC, Klarich KK, Seward JB: Second harmonic imaging of an intravenously administered echocardiographic contrast agent. *J Am Coll Cardiol* 1996; **27**: 1519-1525
- 21) Porter T, Xie F, Kricsfeld D, Armbruster RW: Improved myocardial contrast with second harmonic transient ultrasound response imaging in humans using intravenous perfluorocarbon-exposed sonicated dextrose albumin. *J Am Coll Cardiol* 1996; **27**: 1497-1501
- 22) Cheirif J, Zoghbi WA, Bolli R, O'Neill PG, Hoyt BD, Quinones MA: Assessment of regional myocardial perfusion by contrast echocardiography: II. Detection of changes in transmural and subendocardial perfusion during dipyridamole-induced hyperemia in a model of critical coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1989;

- 14: 1555-1565
- 23) Lim YJ, Nanto S, Masuyama T, Kodama K, Ikeda T, Kitabatake A, Kamada T: Visualization of subendocardial myocardial ischemia with myocardial contrast echocardiography in humans. *Circulation* 1989; **79**: 233-244
- 24) Lim YJ, Nanto S, Masuyama T, Kohama A, Kodama K, Kitabatake A, Kamada T: Coronary collaterals assessed with myocardial contrast echocardiography in healed myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; **66**: 556-561