動脈硬化の臨床診断の進歩

都島 基夫

Key words：頸動脈 B モード超音波断層法，大動脈壁石灰化体積率，脳頸動脈系循環抵抗，大動脈脈波伝播速度法，リスクファクター集積症候群

(Jpn J Geriatr 1996 ; 33 : 727—733)

1. 動脈硬化の臨床モニタリング

動脈硬化の成因として，(1) 遺伝的に動脈硬化を起こしやすい体質をもっている，(2) リスクファクターや疾病因子をもつ，(3) ライフスタイルの乱れ，(4) 加齢などがある。患者の問診時に心血管病およびそのリスクファクターの家族歴を聴取し，遺伝的な負荷を知る。客観的な動脈硬化の存在を疑う臨床所見は，(1) 比較的若年者にみられる鮮明な角膜輪，(2) アキレス腱の肥厚は家族性高コレステロール血症の診断となり，厚いほど虚血性心疾患の危険度は増す。(3) 眼瞼黄色腫，結節性黄色腫の存在，(4) 触診での脈拍が硬く左右差があったり，触知が難しかったり，聴診上雑音が存在する。最近ではドブラ血圧計により ankle pressure index (API) が測定されている。(5) 狭心症や一過性脳虚血発作，椎骨脳底動脈循環不全，間欠性跛行などの虚血により症状は，進行した動脈硬化の存在する可能性が高い。

2. リスクファクターの検索

動脈硬化を進める高血圧，糖尿病，高脂血症，肥満などのメジャーリスクファクターや多血症，高尿酸血症，甲状腺機能低下症，内分泌疾患，膠原病などの疾病因子，さらに習慣性喫煙，多飲，運動不足，過食などのライフスタイルの乱れは動脈硬化の準備状態である。最近，Syndrome X¹⁾，死の四重奏，インスリン抵抗性症候群といった一人の人に高血圧，高インスリン血症を含む耐糖能異常，高トリグリセライドや低HDL コレステロールや small dense LDL，レムナン

トが出現する脂質代謝異常，さらに肥満ことに内臓脂肪蓄積型肥満，心血管病が合併するリスクファクター集積症候群が注目されている。

3. 非侵襲的動脈硬化診断 (表1)

心血管病を発症していないリスクを持つ無症候者を対象にした動脈硬化診断法は，(1) 外来で可能な非侵襲的な方法で，(2) 測定時間が短く，(3) 診断定量値の再現性が高い，臨床的には，(4) 病的動脈硬化や心血管発症前の早期動脈硬化の進展度を反映し，動脈硬化の進展退縮が観察できる，(5) 心血管病の発症の予知診断になり，(6) リスクファクター治療法を選択する判断資料となり，治療効果がモニターできる，などが要求される。これには直接動脈を観察する画像診断と血管機能の変化をみる生理機能診断に大別できる。

(1) 非侵襲的画像診断

1) B モード超音波断層法²⁾

中心周波数7.5または10MHz のパルスエコープローブを用い，高解像超音波断層装置により測定する。B モード超音波断層法の特徴は，(1) 総頸動脈から内外頸動脈分岐部にかけてや大腿動脈近辺，あるいは骨や肺などの妨げがなく，ビームが通りやすい大動脈基始部や腹部大動脈の粥状硬化度が評価できる，(2) 動脈壁の軽度病変から athermatous plaque が存在する有意狭窄病変まで描出でき，短軸像の断面積計測による狭窄度の測定も可能である。(3) コラーゲンなどの線維蛋白の動脈壁組織含量が多くなると高輝度に，脂肪が多いと低輝度となる。石灰沈着などでビームの反射が強くなると，acoustic shadow を引く。(4) 剖検時の病理組織診断との対比でも，動脈硬化の画像診断としての精度は高い。(5) 動脈壁は内膜表面から外膜面までの厚みを内膜中膜複合体 (intima-media-complex-thickness, IMT : mm, 写真1) として測定

Advances in clinical diagnosis of the atherosclerosis grading

M. Tsushima : 国立循環器病センター動脈硬化代謝内科

表1 非侵襲的動脈硬化診断

[1] 画像診断	<診断の目的>	[正常範囲]
(1) 眼底：細動脈硬化，高血圧性変化，糖尿病性網膜症		[変化なし]
(2) 単純X P：大動脈弓の突出，胸腹部の動脈の石灰化，蛇行，拡張， 大動脈弓部横径/横隔膜部胸郭横径		
(3) X線CT：石灰化率，壁肥厚狭窄率，壁肥厚石灰化狭窄率動脈瘤， 壁肥厚石灰化狭窄率		[ACI<20% SCI<10%]
(4) MRI：壁肥厚狭窄，潰瘍形成，動脈瘤，MR アンギオ		[所見なし]
(5) 超音波断層：壁肥厚，プラークの数，広がり，厚さ，潰瘍，狭窄率， [総頸動脈 IMT<1.1mm，内外頸動脈分岐部 plaque(-)]		
(6) カラー Doppler：血流状態，狭窄		
(7) RI アンギオ：臓器，血管の血流分布，		
(8) RI シンチグラム：血流分布，血小板の血管壁での活性(血小板シンチ)		
(9) サーモグラフィ：血流に伴う温度分布		
(10) DSA：狭窄，閉塞，蛇行，拡張，壁不整		
(11) ゼララジオグラフィ：メンケベルグ型石灰化， FH アキレス腱厚 [厚<8mm]		
[2] 生理機能検査(血管物性，血流動態)	<診断の目的>	[正常範囲]
(1) 脈波伝播速度(PWV)：大動脈等の血管物性の硬化性変化		[大動脈 PWV<9.0m/s]
(2) stiffness parameter β (超音波変位法)： 頸，大動脈等の血管機能		[β <13.0]
(3) 超音波定量的脳血流測定：血流速，血管径，容積弾性率，血管抵抗， [頸動脈血流量>6.4ml/s，血流速>12cm/s]		
(4) Transcranial doppler 法：頭蓋内血流計測		
(5) 脈波，加速度脈波：指尖脈波等の血管壁特性，血液流動性		
(6) Ankle Pressure Index：閉塞性動脈硬化症の診断		[API>0.8]

写真1 総頸動脈内中膜複合体肥厚度 (IMT) の計測
総頸動脈の分岐部より体幹側へ1, 2, 3cm の点における遠位側の IMT を，前斜位，側面，および後斜位の3方向にて測定し，両側総頸動脈における計18点の IMT を平均して用いた。

できる。動脈硬化の判定基準として，(1) 総頸動脈部位の IMT を求め数値化する，(2) 内外頸動脈分岐部近辺に存在するプラークの数を数えて粥状動脈硬化の指標とする，(3) プラークスコアを求める³⁾，(4) コンピューターの画像処理から，内中膜複合体の面積や血

管径に対する比率，狭窄率などを計測する方法，などで評価されている。Vascular Aging Study での59～71歳の516人の男性と756人の女性の住民を対象とした研究では，総頸動脈の IMT と内頸動脈や分岐部のプラークの存在頻度および重症度と有意の正相関を示し，IMT の上昇およびプラークの形成の両方に男性，年齢，高血圧，喫煙習慣が有意な危険因子となる。糖尿病は IMT 肥厚のみに関係があり，高コレステロール血症はプラーク形成のみに関係があった⁴⁾。筆者らは，肥満や糖尿病や TG が300mg/dl 以上の高脂血症や FH をのぞいた患者群で，IMT はインスリン抵抗性の指標となる SSPG 値，LDL-C，収縮期血圧と正相関，LDL 粒子サイズの指標である LDL-C/LDL-apo-B 比や HDL-C と逆相関を認めている⁵⁾。234人の男性において，冠動脈硬化の範囲が広いと頸動脈硬化が強い臓器相関が報告された⁶⁾。降圧薬や抗高脂血症薬による多くの動脈硬化の進展退縮研究が行われている。PLAC II⁷⁾では，対象が冠動脈疾患を有し，B モード超音波検査で IMT が1.3mm 以上のアテローム性硬化巣をひとつ以上有する，50～75歳の LDL-C が高い男

女151例(平均年齢63歳)で、プラバスタチン(75人)、プラセボ(76人)による二重盲検試験を行なった。実薬群ではLDL-Cが平均29%($p<0.001$)低下するなど脂質の改善が見られ、3年間での1年あたりの壁肥厚の進展速度は、プラセボ群と比べ総頸動脈で53.7%の抑制がみられ($p=0.02$)、分岐部でも13.1%抑制された。

2) X線CT

X線CTは、(1)比較的安全で短時間にでき、contrast分解能が高いので、石灰化の検出や造影剤による解析に適している。(2)直径2mm以上の動脈でCT画像の識別が可能、最近では0.5~1mm前後までに向上している。(3)厚みを持った切片の評価となる。(4)動脈全周の観察が可能だが、動脈硬化と血栓の鑑別は困難である。冠状動脈の石灰化検出と冠動脈造影所見との比較では、冠動脈のX線吸収値(CT値)と冠動脈狭窄率とが正相関することから、CT値の計測から冠動脈硬化の程度が推定できる⁸⁾。超高速CTが開発されて、薄い切片(3~5mm)の鮮明な画像が得られ、石灰化の定量評価や心機能評価が可能となった。

血管壁の性状をみるには大動脈、頸動脈、大腿動脈などの直線状の長い大血管がX線CTのよい対象と

なる。筆者らは粥状動脈硬化が早期に出現する総腸骨動脈分岐部の直上4cmの下部腹部大動脈を1cmの間隔、スライス幅1cmの条件で撮影した一連の4切片の大動脈CT画像を、安価に客観的に動脈硬化度を評価するための画像解析プログラムTES100-ICAPを開発した⁹⁾。パーソナルコンピュータ(Macintosh Quadra 840など)に取り込んだX線CTフィルムの白黒階調を10段階に階層化し、10色の色調で画出する(カラー画像分析法)。単純CTより石灰化体積率を、造影CTより壁体積率を求めた(写真2)。両者を加算すると動脈硬化巣を含む壁石灰化体積率となる。観察者間の測定における変動率は5.0%で再現性もよい⁹⁾。冠動脈疾患の疑いのある人では、冠状動脈の狭窄率と腹部大動脈の壁石灰化体積率との間に有意の正相関を示す。

最近、CTから三次元画像を構成し、動脈の狭窄、血栓、瘤などが描出されて、臨床的有用性が増した。

4) 磁気共鳴画像¹⁰⁾(MRA, MRI)

MRIの特徴は、(1)放射線被爆がなく何度でも行いうる。(2)軟部組織の濃度分解能がよく、血管壁の性状、内膜変化が描出できる。(3)任意の断層像が得られ、横断像と組み合わせた立体構築が試みられている。

写真2 腹部大動脈造影CT画像をパソコンソフトでカラー分析し、大動脈壁部分(ブルー〜ピンク)の体積率を計測した。黄〜赤の部分は、造影剤と石灰沈着による白い陰影部を示す。

(4) スピンエコー (SE) 法では、収縮末期で大動脈の内腔は無信号となり、不均一な壁肥厚、脂肪沈着により信号強度が増大し、動脈壁の鋸歯状変化が観察され、石灰化部分の信号強度は低下する。問題点として、MRIの空間分解能はX線CTには及ばず、撮影時間が長い。高速MRI (Field Echo 法) で太い冠動脈の動脈硬化を観察することが試みられている。

MR アンギオグラフィは造影剤やRIを使わずに血管系の画像描出が可能であり、超音波断層法やX線CTでは描出が不可能であった内頸動脈、中大脳動脈、脳底動脈領域の狭窄、閉塞の診断ができる。

(2) 血管物性、血流動態検査

1) 大動脈脈波伝播速度法 (PWV)

安静臥床後、左頸動脈脈波と左右いずれかの大腿動脈脈波を心音図、心電図と同時に記録して、両脈波の立ち上がりの時間差を求め、両検査部位の距離との比より速度を求める。脈波伝播速度に寄与する臨床上の因子は、血圧、年齢、脈拍数などであり、血管壁の内膜、中膜のコラーゲンの上昇、石灰化、アテローム、中膜のカルシウムの増加により脈波速度は速くなり、中膜エラスチンの増加、内膜のグリコサミノグリカンの増加は脈波速度を低下させる¹¹⁾。糖尿病、高血圧、加齢などともなう動脈硬化のよい指標となり、進展退縮などの評価も可能である。

2) 定量的脳頸動脈系血流測定装置 (QFM)

(1) 超音波ドプラ法により照射角に依存しない絶対血流速波形と、超音波パルス-tracking法による壁変化 (血管径) 波形とを同時に測定し、血流速と血管断面積の積により絶対血流量の波形と数値を表示する。頸動脈容積弾性率、脳頸動脈系循環抵抗が計算される。(2) 血圧波形については、同時に測定した上腕血圧値と脈波あるいは血管径波より脈圧波を求める。頸脳動脈系のモデル電気回路で、脳血管特性である脳動脈系血管抵抗などを定量的に算出できる (図1)。(3) シミュレーション血流量波形と絶対血流量波形の比較により最適近似した脳血管容量を求めることができる。(4) 壁変位と血圧値より動脈の応力歪関係から血管機能を表すstiffness parameter β を計算できる¹²⁾。健康者では、総頸動脈の血流速と血管径は逆相関を示し、高齢になるほど、年齢補正で高血圧者、肥満者、女性よりは男性で、血流速が遅く、血管径が広く、容積弾性率が高い¹³⁾。動脈硬化が進むと血管径の拡大と血流速の低下が認められ、狭窄などが存在すると血流量は低下し、循環抵抗は増大する。剖検例との対比

頸脳動脈系循環抵抗 Z_0 = 平均血圧/平均流量

頸動脈容積弾性率 $Ve = D \cdot dP / 2dD \times 1333$

D : 頸動脈径 dP : 内圧の変化 dD : 頸動脈拍動幅

図1 定量的脳頸動脈血流測定装置 (QFM2000XA) (Wada T et al Jikeikai Med J, 32 : 357, 1985)

では内外頸動脈、中大脳動脈系の動脈硬化度と血流量は逆相関、循環抵抗は正相関を示す (図1)¹⁴⁾。

3) 超音波変位法

拡張期血圧時の最小幅が動脈口径、振幅が口径変位となり、stiffness parameter β を計算することができる。

4) 指尖容積脈波、加速度脈波

(1) 血管系の形態、血液の流動性、血管壁の特性などにより脈波波形が変化する。(2) 心臓からの血液駆出により生ずる成分である前降波と末梢からの反射に

より生ずる成分である後隆波に大別できる。(3) 指尖容積脈波は血圧が高くなると後隆波は高くなり、血圧が低下すれば後隆波は低くなる。(4) 加速度脈波は、指尖容積脈波の二次微分波で、血圧補正すれば動脈硬化の指標として用いることができる。

5) 動脈壁血管開口伝播速度¹⁵⁾

血圧測定用カフの内周部に高分子圧電素子膜センサー2本を、平行に配置したものを長軸が被験者の上腕動脈と直交するように装着しておき、カフ圧が収縮期血圧よりわずかに低下した時点で血液が流れる際の、2つのセンサー間の血管壁変形の伝播速度を算出する。加齢にともない低下し、PWVと逆相関を示す。冠疾患で低値を示し、同一個体では脈拍や血圧の影響を受けず、再現性もよい。

4. 観血的動脈硬化診断法

(1) 血管障害の原因を明らかにし、(2) 血行再建などの治療法適応の判定資料となり、(3) 治療後であれば、その効果判定を行うことを目的とする。紙数の都合で項目だけ列挙する。

1) 動脈造影法

客観的、定量的にコンピューターを用いた評価、digital video planimetry systemなどの動脈硬化の定量評価法が開発され、抗高脂血症薬などをもちいた多施設での二重盲検介入試験の結果が報告されている¹⁶⁾。

2) 血管内視鏡¹⁰⁾¹⁷⁾

冠動脈や肺動脈、末梢動脈の血管内腔の病変部位を肉眼的に直接観察することで、(1) 血栓と動脈硬化の鑑別が可能、(2) 表面の性状より安定した蒼白の安定アテロームと、不整、潰瘍、intimal flapをとまなう複合病変 (complex atheroma)、不安定狭心症などに見られる破壊しやすい黄色の不安定アテロームの鑑別が可能、(3) 血栓の性状、起きやすい部位の観察ができる、(4) 予後の推定、治療の手技の選定、予後の予測、血管再建術の評価などに役立つ。

3) 経食道心エコー法 (TEE)¹⁰⁾¹⁸⁾

消化管内視鏡と同様に経食道超音波探触子を食道に挿入する。エコーにより、解離性大動脈瘤の診断などに使われるが、気管分岐部と交差する部分をのぞく上行大動脈、大動脈弓部、下行大動脈の内膜肥厚、アテローム形成、石灰化形成が描出でき、stiffness parameter β を計測して、粥状硬化の程度と、進展性を同時に定量診断できる。ドブラー法を用い、左冠動脈近位部の冠血流を検出し、血流指標から左主幹動脈から左前

冠動脈断面の平均直径値の変化と血清LDL-コレステロールとの相関

冠動脈造影の評価

図2 冠動脈造影の評価法 (下段) とコレステラミン投与試験における治療後 LDL-C 法と冠動脈平均内径値の変化との相関。

下行枝の狭窄率を間接的に測定することが試みられている。

4) 血管内超音波法¹⁰⁾¹⁹⁾

細小超音波振動子を装着したカテーテル型探触子によって血管内から血管壁エコー像を描出する血管内エコー法と血流パターンを描出する血管内ドブラー法がある。20~35MHzの高周波超音波を用いることで、血管壁の詳細な組織の性状が明らかになる。冠動脈では内腔狭窄の程度を正確に測定でき、全周の血管壁の性状がわかる。

5. 動脈硬化性心血管病における心血管機能、組織の虚血、梗塞の非侵襲的画像診断¹⁰⁾

(1) 核医学検査 (RI 法, ポジトロン CT)

1) 心筋血流イメージ¹⁰⁾

心筋などの viability や壊死の部分, すなわち, 虚血,

梗塞の範囲を明らかにし、interventionの可能性を知り、心血管機能の評価をする。

(i) ^{201}Tl (タリウム) シンチ²⁰⁾

(ii) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (テクネシウム)²⁰⁾

2) 心筋代謝イメージ

虚血が進行すると脂肪酸の β 酸化が抑制されて、解糖系がエネルギー源となり、虚血時に嫌気性解糖系が亢進することを応用した。

(i) ^{18}F -FDG (2-deoxy-2 [^{18}F]-fluoro-d-glucose)

空腹時に虚血心筋だけに集積することによる虚血の診断、糖負荷時には正常心筋にも集積し、梗塞壊死層には空腹時、糖負荷時とも集積しない。

(ii) ^{11}C -palmitate

^{123}I -BMIPP

3) 心臓交感神経イメージ (MIBG)

ノルアドレナリンの非生理活性アナログである ^{123}I -MIBG (meta-iodobenzyl guanidine) を静脈内投与して、心臓などの交感神経分布や機能を評価できる。

4) PET (positron emission computed tomography)

(2) 超音波コントラストエコー²¹⁾

5%アルブミンなどの基剤に微量の空気を混入攪拌して、径5~20 μm 程度の微小気泡の懸濁液などの超音波コントラストエコー剤を静脈内や選択的に動脈内注入を行う。心血管腔内の血流動態をみることができる。

6. おわりに

以上のほか血小板、フィブリノゲンシンチ、単純XP、眼底検査、サーモグラフィ、ゼロラジオグラフィ、transcranial dopplerなどで血流や血管壁の情報を得ることができる。

動脈硬化診断基準と予防治療法の指針の作成も含めた動脈硬化症のclinical entityを確立することが、高齢化社会における老人のquality of lifeの保持、保険財政の儉約につながるものと考えらる。

文 献

- 1) Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595—1607.
- 2) Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R: Intimal plus medial thickness of the arterial wall: A direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399—1406.

- 3) Handa N, Matsumoto M, Maeda H, Hougaku H, Ogawa S, Fukunaga R, Yoneda S, Kimura K, Kamada T: Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis. *Stroke* 1990; 21: 1567—1572.
- 4) Bonithon-Kopp C, Touboul P-J, Berr C, Leroux C, Mainard F, Courbon D, Ducimeriere P: Relation of intima-media thickness to atherosclerotic plaque in carotid arteries. —The Vascular Aging (EVA) Study—. *Art Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 310—316.
- 5) Suzuki M, Shinozaki K, Kanazawa A, Hara Y, Hattori Y, Tsushima M, Harano Y: Insulin resistance as an independent risk for carotid wall thickening. *Hypertension* 1996; 28(10): in press
- 6) Wofford JL, Kahl FR, Howard GR, McKinney WM, Toole JF, Crouse JR III: Relation of extent of extracranial carotid artery atherosclerosis as measured by B-mode ultrasound to the extent of coronary atherosclerosis. *Art Thromb* 1991; 11: 1786—1794.
- 7) Crouse JR III, Byngton RP, Bound MG, Espeland MA, Craven TE, Sprinkle JW, McGovern ME, Furberg CD: Pravastatin, lipids, and atherosclerosis in the carotid arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol* 1995; 75: 455—459.
- 8) 竹本明子: 冠状動脈硬化病変とCT値—冠状動脈造影所見と単純X線CT所見の対比を中心として—. *脈管学* 1990; 30: 561—569.
- 9) Tsushima M, Koh H, Suzuki M, Kyotani S, Waki M, Nishioeda Y, Harano Y, Omae T: Noninvasive quantitative evaluation of early atherosclerosis and the effect of monatepil, a new antihypertensive agent. An interim report. *Am J Hypertens* 1994; 7: 154S—160S.
- 10) 循環器画像診断の実態調査と有用性に関する研究委員会 (班長: 稲垣義明): 循環器画像診断ガイドライン. *Jpn Circ J* 1995; 59(Suppl III): 891—960.
- 11) 長谷川元治: 大動脈脈波速度検査法, 動脈硬化症診療ニューガイド, 八杉忠男, 中村治雄 編, p146—156, 1989年11月, 金原出版, KK, 東京.
- 12) Wada T, Kodaira K, Fujishiro K, Maie K, Tsukiyama E, Fukumoto T, Uchida T, Yamazaki S: Correlation of ultra-sound measured

- common carotid artery stiffness with pathological findings. *Art Thromb* 1994 ; 14 : 479—482
- 13) Tsushima M, Nakamori T, Maruyama C, Fukushima S, Yokoyama K, Maruyama T, Kawamura A : Obesity in inhabitants living in a fishing and a farm villages in Japan. *Diabetes Research Clinical Practice* 1990 ; 10 : s43—s47.
- 14) Wada T : Comparative studies on the degree of carotid and cerebral atherosclerosis by ultrasonic blood flow meter and autopsy. *Jikeikai Med J* 1985 ; 32 : 357—374
- 15) 新啓一郎, 美並真由美, 高木正雄, 石山明寛, 渡辺文督, 竹中 克, 小俣政男 : 新しい非侵襲的動脈硬化測定法としての動脈血管開口伝播速度, 一血清脂質および動脈硬化指数との関係一. *動脈硬化* 1994 ; 21 : 567—571.
- 16) Oliver MF, de Feyter PJ, Lubsen J, Pocock S, Simoons AM, MAAS Investigators : Effect of simvastatin on coronary atheroma : The Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS). *Lancet* 1994 ; 344 : 633—638.
- 17) Mizuno K, Miyamoto A, Satomura K, Kurita A, Arai T, Sakurada M, Yanagida S, Nakamura H : Angioscopic coronary macroangiopathy in patients with acute coronary disorders. *Lancet* 1991 ; 337 : 809—812
- 18) Matsuzaki M, Toma Y, Kusakawa R : Clinical applications of transesophageal echocardiography. *Circulation* 1990 ; 82 : 709—722
- 19) Potkin BN, Bartorelli AL, Gessert JM, Neville RF, Almagor Y, Roberts WC, Leon MB : Coronary artery imaging with intravascular high-frequency ultrasound. *Circulation* 1990 ; 81 : 1575—1585
- 20) Cuocolo A, Pace L, Ricciardelli B, Chiariello M, Trimarco B, Salvatore M : Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease : Comparison of thallium-201 scintigraphy with reinjection and technetium-99m-methoxyisobutyl isonitrile. *J Nucl Med* 1992 ; 33 : 505—511
- 21) Shapiro JR, Xie F, Meltzer RS : Myocardial contrast two-dimensional echocardiography : Dose-myocardial effect relations of intracoronary microbubbles. *J Am Coll Cardiol* 1988 ; 12 : 765—771.