経胸壁心臓超音波検査によるマイクロバブルテストの有用性

高橋 奎太¹⁾, 吉川 浩一¹⁾, 藤崎 純¹⁾, 前谷 容¹⁾, 葉山 裕真²⁾,
牧野 健治²⁾, 橋本 剛²⁾, 内 孝文³⁾, 木原 英雄³⁾, 岩淵 聡⁴⁾

¹⁾ 東邦大学医療センター大橋病院臨床生理機能検査部

²⁾ 東邦大学医療センター大橋病院循環器内科

³⁾ 東邦大学医療センター大橋病院脳神経内科

⁴⁾ 東邦大学医療センター大橋病院脳神経外科

Usefulness of microbubble test by transthoracic echocardiography

Keita TAKAHASHI¹⁾, Koichi YOSHIKAWA¹⁾, Jun FUJISAKI¹⁾, Iruru MAETANI¹⁾, Hiromasa HAYAMA²⁾,
Kenji MAKINO²⁾, Go HASHIMOTO²⁾, Takafumi UCHI³⁾, Hideo KIHARA³⁾, Satoshi IWABUCHI⁴⁾

¹⁾ Department of Clinical Functional Physiology, Toho University Ohashi Medical Center

²⁾ Department of Cardiology, Toho University Ohashi Medical Center

³⁾ Department of Neurology, Toho University Ohashi Medical Center

⁴⁾ Department of Neurosurgery, Toho University Ohashi Medical Center

Patent foramen ovale (PFO) is associated with cerebral embolism of unknown embolic source and migraine, and recently, percutaneous catheter closure has been performed. PFO is confirmed by color Doppler echocardiography as a short-circuiting blood flow signal across atrial septum. However, PFO remains closed at rest in most cases, and color Doppler may not be able to visualize the short-circuiting blood flow. Transesophageal echocardiography (TEE) microbubble test is usually used to detect PFO. However, TEE is an invasive procedure, and the insertion of the probe interferes with adequate Valsalva stress. In this study, we investigated the diagnostic accuracy of PFO in noninvasive transthoracic echocardiography (TTE) microbubble tests. Forty-seven patients (29 males and 18 females, mean age 66.3 years) underwent simultaneous TTE and TEE microbubble tests between July 2018 and December 2019. Results showed that 44 patients (93.6%) had concordant microbubble test determinations of TTE and TEE. Microbubble test by TTE was a useful screening test for the diagnosis of PFO.

Keywords: transthoracic echocardiography, microbubble test, patent foramen ovale

(Received September 7, 2021; Accepted November 4, 2021)

はじめに

塞栓源不明の脳塞栓症 (embolic stroke of undetermined source: ESUS) や片頭痛に、卵円孔開存 (patent foramen ovale: PFO) が関与していることが報告されている¹⁾。PFO は最もよくみられる胎児起源の先天性心疾患であり、報告により異なるが成人の約 25% が開存しているといわれている²⁾。胎児期に右房から左房へ血液が流れ込むための卵円孔が、出生後も開存していることにより種々の疾患を引き起こす原因となっており、治療が必要な場合もある。PFO の存在は経胸壁心臓超音

波検査 (transthoracic echocardiography: TTE) にてカラー Doppler 法を用いることで心房中隔を短絡する血流信号として確認できるが (Fig.1), 通常左房圧は右房圧よりわずかに高いため安静時には PFO が機能的に閉鎖している症例がほとんどであり、このような場合にはカラー Doppler 法にて短絡血流は描出できない。そのため一時的に右房圧が左房圧を凌駕することを利用したバルサルバ負荷を併用し、経食道心臓超音波検査 (transesophageal echocardiography: TEE) にてマイクロバブルテストが行われてきた (Fig.2)。経皮的 PFO 閉鎖術を検討する際に TEE は必須検査とされており、実臨床におい

Reprint request

高橋奎太: 〒153-8515 東京都目黒区大橋 2-22-36 東邦大学医療センター大橋病院臨床生理機能検査部

Keita TAKAHASHI: Department of Clinical Functional Physiology, Toho University Ohashi Medical Center, 2-22-36, Ohashi, Meguro-ku, Tokyo 153-8515, Japan

E-mail: keita.takahashi@med.toho-u.ac.jp, Tel: +81-3-3468-1251 (ext. 3814), Fax: +81-3-3468-3756

Fig.1 Color Doppler imaging of PFO (TTE)

Color Doppler shows a short-circuit in the atrial septum from the left atrium to the right atrium.

Fig.2 Microbubble test by transesophageal echocardiography

Upon release of Valsalva load, the atrial septum becomes convex toward the left atrium, the functionally closed PFO opens, and microbubbles flowing from the right atrium into the left atrium can be seen.

て PFO の確定診断に広く用いられている。しかし TEE は侵襲的な検査であり、咽頭麻酔のみによる検査に恐怖心を抱く患者も少なくなく、鎮静をかけた状態ではバルサルバ負荷そのものが困難である。また若年者においては強い嚥下反射によりプローブ挿入が困難な例もある。さらに、バルサルバ負荷時にはプローブが挿入されていることにより、十分な負荷が行えないなどの問題も多い。そこで、簡便かつ非侵襲的にスクリーニング検査を行う方法として、TTE によるマイクロバブルテストの有用性を検討したので報告する。

対象と方法

対象

2018 年 7 月～2019 年 12 月までに当院にて脳梗塞と

診断され、PFO の検索目的で TEE を用いたマイクロバブルテストの検査依頼をされた連続 47 例（男性 29 例、女性 18 例、年齢 33～88 歳、平均 66.3 歳）の症例に対し、TTE を用いたマイクロバブルテストを TEE と同時に施行した。

方法

装置は Philips 社製 EPIQ7、プローブは X5-1 (TTE)、X8-2t (TEE) をそれぞれ用いて検査を行った。咽頭麻酔終了後にまず TTE によるマイクロバブルテストを行った。当院では通常の TTE は患者を左側臥位にし、検者は患者の背側から患者を抱き込むようにしてプローブ走査を行っているが、今回の検討では TTE 終了後患者の体位変換を行わずスムーズに TEE へ移行できるよ

Fig.3 Comparison of the visibility of the contrast agent with and without blood injection by the same subject

The echoluminescence of microbubbles entering the cardiac cavity is significantly higher in the contrast agent with blood (right) than in the contrast agent without blood (left), making it easier to detect microbubbles.

う配慮し、全例で検者が左側臥位になった患者の腹側からプローブ走査を行った。なお、TTEによるマイクロバブルテストにおけるプローブ走査は全例同一の検査技師が行った。描出断面は、原則としては心尖部四腔断層像に統一して行ったが、心尖部アプローチが描出不良な症例や、マイクロバブルテスト前のバルサルバ負荷の練習で呼吸により描出が不良になってしまう症例に関しては、適宜、胸骨左縁四腔断層像を用いて検査を行った。

右正中静脈に点滴ラインを確保し、三方活栓で連結した2つのシリンジにより生理食塩水（約8ml）と空気および患者血液（約1mlずつ）を用手法によって攪拌し、コントラスト剤を作製した。患者血液を混注することにより、マイクロバブルのエコー輝度が高くなりマイクロバブルが検出しやすくなる³⁾ため、当院では全例この方法で施行している（Fig.3）。

はじめにコントロールとしてこのコントラスト剤をバルサルバ負荷なしで静注し画像記録を行い、次にバルサルバ負荷を併用しながらコントラスト剤を静注して画像記録を行った。なお再現性を確認するためにバルサルバ負荷は最低でも2回行った。引き続きTEEでもガイドライン⁴⁾に従い検査を行い、同様にマイクロバブルテストを行った。

判定は、コントラスト剤を静注し右房内に粒状エコー（マイクロバブル）が充満したあとにバルサルバ負荷を解除し、解除後3心拍以内に左心系にマイクロバブルが確認される場合をPFOの可能性ありとし、潜在性脳梗塞に対する経皮的卵円孔開閉術の手引き³⁾に基づき左心系で確認されるマイクロバブル数によりgrade分類した（grade 0：0個，grade 1：1～5個，grade 2：6

～19個，grade 3：20個以上，grade 4：opacification）（Fig.4）。また潜在性脳梗塞に対する経皮的卵円孔開閉術の手引きにおけるTEEによるマイクロバブル数のgrade分類は，grade 0：0個，grade 1：1～5個，grade 2：6～19個，grade 3：20個以上となっているが，今回TEEとTTEのマイクロバブルテストを同時に施行し比較検討するにあたり，いずれもTTEの評価法に沿って検討した。

今回の検討は大橋倫理委員会の承認を受けており（承認番号H21023），論文発表に関して患者の同意も得られている。

結果

TTEではgrade 0：41例，grade 1：2例，grade 2：1例，grade 3：1例，grade 4：2例，TEEではgrade 0：40例，grade 1：2例，grade 2：0例，grade 3：3例，grade 4：2例であった。47例中3例のみTTEとTEEのgrade判定に乖離が見られたが，他の44例においては両者の判定が一致しており一致率は93.6%であった（Fig.5）。

grade判定に乖離が見られた3例は，①胸郭変形があり負荷解除時にTTEで描出が不明瞭となった症例，②バルサルバ負荷がうまく行えず腹部圧迫により負荷を施行した症例，③通常どおり検査ができたが負荷解除時にTTEでやや描出が不良になった症例であった。それぞれの症例のgrade判定は，①：TTE grade 1，TEE grade 3，②：TTE grade 0，TEE grade 1，③：TTE grade 2，TEE grade 3であった。

Fig.4 Comparison of the same subject with and without Valsalva loading (grade 4 case)

Microbubbles do not flow into the left heart after intravenous injection of contrast agent without Valsalva load (left), but after Valsalva load, the left heart is filled with microbubbles.

Fig.5 Number of cases by grade and grade comparison between TTE and TEE

There was a discrepancy between TTE and TEE in only 3 of 47 patients. ●, cases in which the TTE and TEE judgments match; ▲, cases in which the judgments of TTE and TEE are different.

考察

一般にカラードプラ法のみによる TTE では PFO の検出率が低いといわれているが、今回バルサルバ負荷を

併用したマイクロバブルテストを行うことによって、TTE においても TEE とほぼ同様の結果が得られた。

TEE との結果判定に乖離が見られた症例は、胸郭変形がありバルサルバ負荷解除後に描出不良になってしまった症例 (Fig.6) や、バルサルバ負荷がうまく行えない症例であった。TEE にてプローブを挿入していることによりバルサルバ負荷が十分に行えないような場合でも、患者自身がバルサルバ負荷をしっかりと行える場合には、TTE で十分な負荷をかけることができるという利点がある。しかし患者の病態 (脳梗塞、認知機能低下など) によってはバルサルバ負荷そのものが困難な場合があり、そのような症例では腹部圧迫などによる負荷方法も有効である⁵⁾。また TTE での判定は断層像の描出状態への依存度が高いため、コントラスト剤の静注前にバルサルバ負荷の練習を行い、プローブを当てる部位や角度を調節しながら、バブルが流入してくる右房と左心内腔が明瞭に観察できる部位を初期設定として探しておくことが必要である。初期設定の部位にプローブを当てて検査を行い、バルサルバ負荷中に描出が不良になってしまっても焦ってプローブの位置をずらしたりせず固定しておくことにより、負荷解除した際に初期設定で描出した明瞭な断層に戻ってくる場合があるので、一度場所を決定したらその後はプローブの微調節をしない方がよい。またコントラスト剤静注前に左房内を観察すると、輝度が比較的低く不整形の粒状エコーを一時的に観察することがある。これは non-smoke spontaneous individual contrast (NSSIC) と呼ばれ、肺静脈内の血流うっ滞による赤血球の連鎖形成を反映しているとされている⁴⁾。この NSSIC をマイクロバブルと見間違ふことがあるため、マイクロバブルを静注する前に心腔内の観察をエコーゲインの調整を適宜行い注意深く観察する必要がある。PFO を疑う症例では TEE を施行することが望ましく⁶⁾、経皮的 PFO 閉鎖術を検討する際には短絡血流の

Fig.6 Example of grade divergence between TTE and TEE

In TTE, the left maneuver was relatively clearly depicted during Valsalva maneuver (upper left), but it became unclear at the time of release (upper right), and it was judged to be grade 1 from the information of the left maneuver that was visible for a moment. In TEE (lower row), it was judged as grade 3, and there was a discrepancy between the two judgments.

検出のみならず，形態的特徴（PFO 高，トンネル長，心房中隔振幅幅）や心腔内構造物（Eustachian valve, Chiari network）の観察も必要であり，これらの評価においても TEE は不可欠である．したがって，両方の検査を施行できることが望ましいことには変わりはないが，TEE を行うにあたって禁忌である既往歴を有する患者（食道静脈瘤，胃・食道の出血・潰瘍・腫瘍，頸部・縦隔放射線治療の既往など）や，検査への理解・同意が得られず協力が困難な患者などに対しては，その状況に応じて検査を選択する必要がある．

結論

TTE と TEE によるマイクロバブルテストを同時に行い，TTE によるマイクロバブルテストの有用性を検討した．TTE を用いたマイクロバブルテストの有用性はすでに報告されているが⁷⁾，今回われわれが，従来ゴールドスタンダードとされている TEE でのマイクロバブルテストと同時に TTE を行った結果 93.6% の判定一致率が得られたことから，TTE によるマイクロバブルテストの有用性はよりいっそう高くなったと考えられる．

本論文の要旨は，第 39 回日本脳神経超音波学会総会（2020 年）において発表した．

利益相反：すべての著者に，本論文に関して開示すべき利益相反状態はない．

●文献

- 1) 井口保之：潜因性脳梗塞へのアプローチ．神経治療 2019; 36: 298-302.
- 2) Silvestry FE, Cohen MS, Armsby LB, et al.: Guidelines for the Echocardiographic Assessment of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale: From the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions. J Am Soc Echocardiogr 2015; 28: 910-958.
- 3) 日本脳卒中学会，日本循環器学会，日本心血管インターベンション治療学会：潜因性脳梗塞に対する経皮的卵円孔開存閉鎖術の手引き．脳卒中 2019; 41: 417-441.
- 4) The Joint Committee of "The Japan Academy of Neurosonology" and "The Japan Society of Embolus Detection and Treatment" on Guideline for Neurosonology: Exploration for Embolic Sources by Transesophageal Echo Cardiography. Neurosonology 2006; 19: 132-146.
- 5) Takaya Y, Watanabe N, Ikeda M, et al.: Importance of Abdominal Compression Valsalva Maneuver and Microbubble Grading in Contrast Transthoracic Echocardiography for Detecting Patent Foramen Ovale. J Am Soc Echocardiogr 2020; 33: 201-206.
- 6) 日本循環器学会，日本小児循環器学会，日本心エコー図学会，他合同研究班：先天性疾患，循環器超音波検査の適応と判読ガイドライン 2021 年改訂版，2021，p86-89.
- 7) Rodrigues AC, Picard MH, Carbone A, et al.: Importance of adequately performed Valsalva maneuver to detect patent foramen ovale during transesophageal echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2013; 26: 1337-1343.