



Evaluation of Myocardial Ischemia Using Coronary Computed Tomography Angiography in Patients with Stable Angina

안정형 협심증 환자들에서 관상동맥 전산화단층촬영을 이용한 심근허혈의 평가

Sung Min Ko, MD*

Department of Radiology, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju Severance Christian Hospital, Wonju, Korea

Assessment of myocardial ischemia in patients with stable angina is important in deciding whether to treat coronary artery disease and in predicting clinical outcome. The fractional flow reserve is a standard reference for the diagnosis of myocardial ischemia, but this procedure has limitations because of its invasiveness. Coronary computed tomography angiography (CCTA) is now an established tool in the anatomic diagnosis of coronary artery disease; however, there are limits to the diagnosis of hemodynamically important stenosis that causes myocardial ischemia. In order to address this problem, studies using quantification of coronary atherosclerotic plaques, myocardial perfusion, and noninvasive calculation of fractional flow reserve based on CCTA have been actively conducted and recognized for their diagnostic value. In this review, several imaging techniques of CCTA used to assess myocardial ischemia are described.

Index terms Myocardial Ischemia; Computed Tomography Angiography; Angina, Stable; Coronary Angiography; Coronary Artery Disease

서론

심혈관계 약물의 중요한 발전에도 불구하고 관상동맥질환(coronary artery disease; 이하 CAD)은 국내외를 막론하고 현대사회에서 지속적으로 증가하고 있으며 주요 성인 사망 원인 중의 하나이다(1). 그러므로 관상동맥질환 발생위험도(risk pretest probability) 분류는 관상동맥질환을 가진 환자들을 관리하는데 매우 중요하다(2, 3). 현재 관상동맥질환의 저위

Received February 11, 2020
Revised March 20, 2020
Accepted March 29, 2020

*Corresponding author
Sung Min Ko, MD
Department of Radiology,
Yonsei University Wonju College
of Medicine, Wonju Severance
Christian Hospital, 20 Ilsan-ro,
Wonju 26426, Korea.

Tel 82-33-731-1487
Fax 82-33-731-8281
E-mail ksm9723@yahoo.co.kr

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ORCID iD

Sung Min Ko
[https://
orcid.org/0000-0002-7420-6269](https://orcid.org/0000-0002-7420-6269)

험 사전검사 확률(low risk pretest probability)의 환자들은 위험인자 변화를 권고하고, 중등도 사전검사 확률의 환자들에게는 비침습적 영상검사를 추천하고 있다(4).

관상동맥질환의 진단은 비침습적인 방법 또는 침습적인 방법이 사용된다. 비침습적 진단은 운동부하 심전도검사(tread mill test), 운동 또는 약물부하 심장초음파 검사(echocardiography), 약물부하 단일광자방출 컴퓨터단층촬영(single photon emission computed tomography; 이하 SPECT)과 양전자방출단층촬영(positron emission tomography; 이하 PET) 그리고 심장자기공명영상(cardiac magnetic resonance imaging; 이하 CMR) 관련검사가 있으며, 이러한 방법들은 심근허혈을 유발하는 혈액학적으로 유의한 관상동맥 협착을 찾아내는데 사용된다(5, 6). 침습적 검사인 고식적 관상동맥 혈관조영술(conventional coronary angiography; 이하 CCA)은 관상동맥 협착을 진단하는 표준검사로 널리 사용되고 있고, CCA 시술 중에 시행하는 압력철선(pressure wire)을 이용한 분획혈류예비력(fractional flow reserve; 이하 FFR) 검사법은 현재 심근허혈 진단의 표준검사법이다(7).

관상동맥 전산화단층촬영 혈관조영술(coronary computed tomography angiography; 이하 CCTA)은 관상동맥 협착에 관한 종합적인 형태적 정보, 즉 협착 유무, 협착 부위, 협착의 중등도, 그리고 협착을 일으키는 죽상경화판(atherosclerotic plaque)의 특성에 대한 정보를 제공하며, 관상동맥 협착의 진단 정확도는 CCA와 비교해서 음성예측도가 95~99%로 형태적으로 유의한 관상동맥 협착을 진단하는 중요한 검사 방법이다(Fig. 1) (8-10). 최근 영국 National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 가이드라인은 안정형 협심증(stable angina) 환자가 비정형 또는 전형적인 협심증 증상(atypical or typical angina)을 보이거나 협심증의 흉통이 아니나 심전도에서 허혈이 의심되는 경우(non-anginal chest pain but 12-lead resting ECG has been done and indicates ST-T changes or Q waves), 관상동맥질환의 사전검사 확률에 관계없이 CCTA를 관상동맥질환의 최우선적인 평가 방법으로 사용하도록 권고하였다(11).

과거에는 안정형 협심증 환자에서 CCA에서 발견된 형태적으로 유의한 관상동맥 협착에 대해 심근허혈에 대한 평가 없이 즉각적인 경피적관상동맥중재 시술(percutaneous coronary intervention)이나 관상동맥우회술(coronary artery bypass graft)을 통해 협착된 관상동맥의 재관류 치료를 시행해 왔다. 하지만 이에 대해 때로는 불필요한 관상동맥 스텐트 시술이 시술 비용의 증가와 시술과 관련된 합병증을 일으켜 치료하지 않는 것보다 해로울 가능성이 있다는 문제점이 제기되어 왔다. 최근에는 여러 연구들에서 심근허혈을 근거로 시행한 재관류 시술과 약물치료가 전반적인 의료비용을 낮추고, 시술 합병증을 줄이고, 장기적인 임상 경과를 호전시킨다고 보고하였고, 재관류 치료는 협착된 관상동맥이 약물치료에 반응을 하지 않는 경우와 FFR이나 약물부하 핵의학 심근관류검사에서 재관류 치료를 필요로 하는 정도의 심한 심근허혈이 진단된 경우에만 시행하라고 권고하였다(12, 13). 즉 재관류 시술 전에 심근허혈을 정확하게 진단하는 것이 필수적이라는 것이다.

CCTA는 관상동맥 협착 평가에 대해 음성예측도는 매우 높지만 석회화, 인공물 등으로 인한 위양성 때문에 상대적으로 양성예측도와 특이도가 낮다. 또한 심근허혈을 진단하고 정량화할 수 없기 때문에 하부검사(downstream investigation)를 증가시키는 문제점이 있다(Fig. 1) (14). 하지만 최근 CT의 기술적 발전과 분석 소프트웨어의 향상으로 CCTA를 이용한 심근허혈 진단 방법들

Fig. 1. Example of CCTA in a 37-year-old man with obstructive coronary artery disease of the RCA.

A. Curved multiplanar reformatted CCTA image shows significant stenosis (arrow) with non-calcified plaque and negative remodeling of the proximal RCA.

B. Static rest perfusion CT image shows no perfusion defect in the mid inferior and inferoseptal left ventricular wall.

C. Conventional coronary angiography shows significant stenosis (arrow) of the proximal RCA.

CCTA = coronary computed tomography angiography, RCA = right coronary artery



이 개발되어 사용하고 있다. 이러한 새로운 진단 방법은 죽상경화판의 형태적 특성과악과 정량화, CT FFR, 전산화단층촬영 심근관류(CT myocardial perfusion; 이하 CTP) 검사로 그 진단적 가치를 인정받아 심근허혈검사의 대안으로 제시되었다(6, 15, 16). 이번 종설에서는 불안정형 협심증 환자의 치료에 있어 심근허혈의 임상적 중요성과 심근허혈평가에 사용하는 CCTA의 여러 영상기법에 대해 소개하고자 한다.

심근허혈(Myocardial Ischemia)

관상동맥혈류의 감소는 심근관류 저하를 일으켜 심근의 산소 공급과 필요의 불균형을 초래하고 결국 심근경색으로 진행된다. 혈액학적으로 유의한 관상동맥 협착에 의한 심근허혈 반응은 대사 이상, 심실이완기능부전, 심실수축기능부전, 심전도 이상, 그리고 임상 증상(흉통)으로 진행되는 허혈연쇄반응(ischemic cascade)을 일으킨다. 이러한 심근허혈의 진단은 허혈연쇄반응의 기본적인 병태생리학적 그리고 순차적인 과정에 따라 적합한 진단 방법을 선택해야 한다. 심근허혈의 가장 초기 이상 소견이 관류 감소이므로 심근관류검사는 안정형 협심증 환자에서 초기 심근허혈을 진단할 수 있다(17, 18).

심근의 휴식기 산소요구량은 부하기에 비해 유의하게 낮으며 좁아져 있는 혈관은 보상성 확장을 가지므로 관상동맥 협착이 있어도 상당기간 휴식기 혈류는 정상으로 유지된다. 따라서 관상동맥 협착이 80%까지 진행하는 경우에도 휴식기 심근관류 영상에서 관류 이상이 관찰되지 않을 수 있다. 운동을 하거나 약물부하를 하면 정상 혈관의 최대관혈류는 안정 시 혈류의 4~6배가 된다. 그러나 50% 이상 협착이 있는 관상동맥은 더 이상 보상성 확장을 할 수 없어 심장혈류전환현상(coronary steal phenomenon)을 보여 심근에 허혈이 발생한다(19). 즉 CCA에서 얻은 관상동맥의 형태적인 협착의 정도는 심근허혈 정도를 평가하는데 한계가 있고 특히 관상동맥에 50~70%의 내경 협착이 있는 경우 약물부하 심근관류검사로 협착의 임상적 의의를 평가하는 것이 중요하다. 약물부하 핵의학 심근관류검사에 비해 약물부하 CMR이 공간해상도가 우월하고 방사선 노출이 없으므로 현재로서는 가장 추천할만한 검사법이다(18, 20).

심근허혈 가이드 재관류 치료의 중요성

Patel 등(21)의 보고에 의하면 CCA를 시행한 환자의 37.6%에서만 협착성 관상동맥질환이 있었고, 특히 39.2%의 환자에서는 병이 없거나 20% 미만의 협착이 있었다. 또한 심근허혈검사서 양성을 보인 환자군이 허혈검사를 시행하지 않은 환자군에 비해 협착성 관상동맥질환이 유의하게 많았다(41.0% vs. 35.0%; $p < 0.001$). 즉 CCA를 시행한 62.4% 환자는 불필요한 검사를 시행한 것이고 허혈평가를 위한 영상검사들도 완벽하지 않다는 것이다.

Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial은 유의한 관상동맥질환과 심근허혈을 가진 2287명의 안정형 관상동맥질환(stable CAD) 환자들을 대상으로 한 연구로 경피적관상동맥중재 시술과 적정 약물치료(percutaneous coronary intervention with optimal medical therapy) 그룹($n = 1149$)이 적정 약물치료만 시행한 그룹($n = 1138$)에 비해 사망, 심근경색 그리고 다른 주요 심혈관계 사건들의 위험을 감소시키지 않았다고 보고하였다(22). 그러나 COURAGE trial의 sub-study에서는 SPECT 심근관류검사에서 5% 이상 심근허혈 범위를 감소시킨 환자에서 재관류 치료가 5% 미만의 환자에 비해 좋은 임상 결과들을 보였다(23). 다혈관 관상동맥질환을 가진 환자들을 대상으로 한 Kim 등(24)의 연구에서 SPECT 심근관류검사에 기반한 심근허혈 가이드 재관류 치료 성적은 CCA 가이드 재관류 치료에 비해 주요 심장 및 뇌혈관계 부작용(major adverse cardiac and cerebrovascular events)이 훨씬 적었다(16.2 vs. 20.7%, $p = 0.001$). Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation (이

하 FAME) 연구에서(25) FFR 가이드는 CCA 결과만으로 치료한 그룹에 비해 환자당 사용한 스텐트의 숫자도 적었으며(2.7 ± 1.2 vs. 1.9 ± 1.3 , $p < 0.001$) 1년의 경과관찰에서 심근경색증의 발생, 사망 그리고 혈관재개통술 시행의 복합임상사건의 발생도 유의미하게 낮았다(18.3% vs. 13.2% , $p = 0.02$). 즉 FFR에 의한 혈역학적검사 가이드에 따른 치료가 CCA에 의한 해부학적검사 가이드에 따른 치료에 비해 우월함을 증명하였다.

결론적으로 여러 무작위 임상시험들에서 SPECT 심근관류 영상검사와 FFR을 이용한 심근허혈 가이드 재관류 치료가 CCA 가이드 재관류 치료보다 사망이나 심근경색의 발생을 줄이고, 심근허혈의 범위와 중증도가 관상동맥질환을 가진 환자들의 위험의 결정 요인들이었으며, 심근허혈을 감소시키는 것이 중요한 치료 목표임을 확인하였다(26, 27). 여러 국제지침들은 안정형 관상동맥질환 또는 협심증 환자에서 재관류 치료 전에 심근허혈검사를 하여 심근허혈을 증명하는 것을 권고하고 있고, 현재는 CCA를 하면서 시행하는 침습적 FFR이 심근허혈의 표준검사이다.

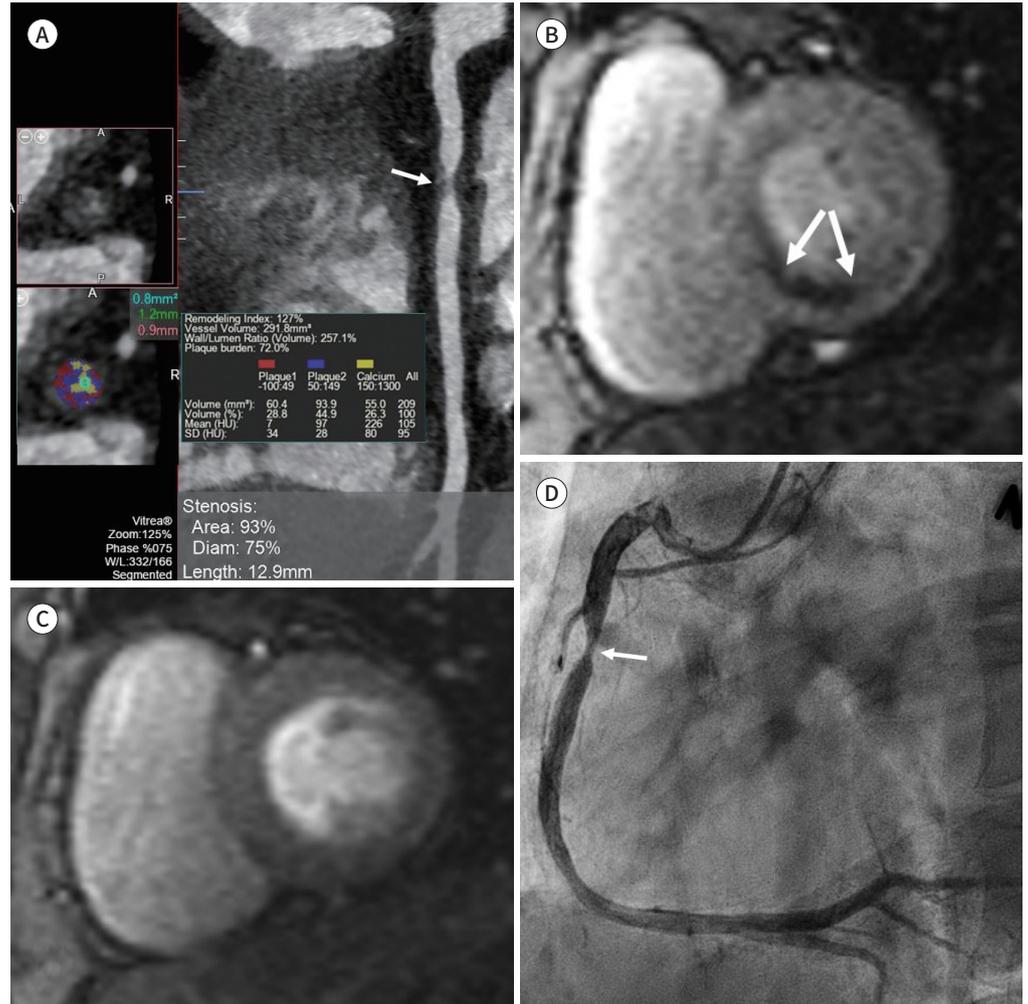
정량적 관상동맥 전산화단층촬영 혈관조영술(Quantitative CCTA)

CCTA에서 관상동맥 협착의 중증도는 최대 내경협착의 정도에 따라 결정되며 50% 이상의 내경협착을 형태적으로 유의한 협착으로 진단한다. 그러나 CCA와 비교해서 CCTA는 기술적인 한계로 인해서 관상동맥 내경협착을 과대 또는 과소평가한다. CCA에서 측정된 관상동맥 내경협착이 70% 이상인 경우에 FFR에서 혈역학적으로 유의한 협착이 47% 정도였고(28), CCA에서 정상인 경우에도 FFR에서는 18%에서 혈역학적으로 유의한 관상동맥 협착이 있었다(29). FAME 연구에서도(25) 내경협착이 50~70% 있던 혈관의 35%에서만 FFR 검사에서 혈역학적으로 유의한 협착을 보여 병변의 형태적인 중증도와 혈역학적 이상 사이에 불일치를 보였다.

CCTA는 관상동맥의 3차원적인 형태학적 정보를 제공하므로 내경협착, 병변 길이, 최소내경면적(minimum luminal area), 최소내경지름(minimum lumen diameter), 그리고 퍼센트 내경협착(percent diameter stenosis)을 분석할 수 있다. 이러한 정량적인 변수들은 관상동맥 내경협착만으로 관상동맥 협착을 평가를 하는 것보다 혈역학적으로 유의한 관상동맥 협착의 진단 정확도를 향상시키거나 여전히 충분하지는 않다(30, 31). 따라서 CCTA를 이용하여 얻은 죽상경화판의 특성이 심근허혈을 진단하는데 유용한지를 평가한 여러 연구들이 시도되었다. 퍼센트 집합죽상경화판 용적(percent aggregated plaque volume)은 전체 혈관용적대비 누적죽상경화판 용적(cumulative plaque volume)으로 내경협착의 CCTA 정량적인 변수들에 비해 심근허혈을 진단하는데 우월하고, 함께 사용하면 중등도 협착(30~69% 내경협착)에서 심근허혈의 확인, 식별 그리고 재분류를 향상시킨다고 하였다(28). Park 등(32)의 연구에 의하면 여러 죽상경화판 특성들[퍼센트 집합죽상경화판 용적, 양성 재구성(positive remodeling, 병변직경/기준직경 ≥ 1.1), 저음영 죽상경화판(any voxel < 30 HU), 점성 석회화(spotty calcification, 결절 석회화 죽상경화반 < 3 mm)]이 허혈을 일으키는 관상동맥병변을 찾아내는 것을 향상시켰고, 특히 양성 재구성은 모든 심근허혈을 일으키는 병변들과 관련이 있었으나, 퍼센트 집합죽상경화판 용적과 저음영 죽상경화판은 오직 50% 이상의 협착에서 보였던 심근허혈과 관련이 있었다. Driessen 등(33)은 유해죽상경화판특성(adverse plaque characteristics; 저음영 죽상경화판, 양성 재구성, 점성 석회화, 넙킨링 징후,

Fig. 2. Example of quantitative CCTA in a 62-year-old man with obstructive coronary artery disease of the RCA.

A. Curved multiplanar reformatted CCTA image shows significant stenosis (arrow) with non-calcified plaque containing low attenuation plaque and positive remodeling in the proximal RCA.
B, C. Cardiac magnetic resonance images acquired during stress (**B**) and at rest (**C**) show complete reversible subendocardial perfusion defect (arrows, **B**) in the mid-inferoseptal and inferior left ventricular wall.
D. Conventional coronary angiography shows significant stenosis of the proximal RCA (arrow).
 CCTA = coronary computed tomography angiography, RCA = right coronary artery



협착 정도, 죽상경화관 길이, 용적과 면적)의 양이 증가할수록 충혈성 심근혈류(hyperemic myocardial blood flow)도 감소함을 보고하였다. 특히 양성 재구성과 비석회화 죽상경화관용적(< 150 HU)이 PET에서 측정된 충혈성 심근혈류장애의 독립예측인자 이었다. 침습적 FFR과 비교한 커브 아래면적(area under the receiver-operating characteristic curve; 이하 AUC)은 협착 정도는 0.86, 협착 정도와 비석회화 죽상경화관용적이 0.89 ($p < 0.001$), 그리고 양성 재구성까지 더하면 0.90 ($p = 0.044$) 이었다. 결론적으로 CCTA의 협착 정도에 의존하는 전통적인 방법과 비교해서 유해죽상경화관 특징을 접목하여 함께 평가하면 심근허혈을 찾아내는데 유용하다(Fig. 2) (34, 35).

현재까지 고위험 죽상경화관과 심근허혈과의 관계를 명확하게 설명할만한 알려진 병인론적 기전은 없지만 이들 죽상경화관이 산화스트레스와 국소염증의 원인이 되는 상당한 크기의 괴사 핵

심을 가지고 있기 때문에 가정하고 있다(36). 협착성 관상동맥질환이 심근허혈을 동반하면 재관류 치료의 대상이 되나 비협착성 관상동맥질환이 심근허혈을 동반하고 고위험 죽상경화판이라면 죽상경화판 안정화와 FFR의 정상화를 위해 고용량 스타틴 치료가 권고된다(37).

전산화단층촬영 심근관류검사(CT Myocardial Perfusion)

아데노신(adenosine), 디피리다몰(dipyridamole), 그리고 레가데노손 (regadenoson)과 같은 혈관확장제를 정맥주사하여 심근충혈을 유발하여 관류검사를 시행하며 관상동맥 혈류의 증가는 기저 상태의 3~5배에 이른다. 아데노신을 가장 많이 사용하며 보통 4분간 아데노신을 정맥주사하는 동안 조영제를 주입하여 관류영상을 얻는다. 부하기와 휴식기 관류검사의 검사 순서는 대개 부하기를 먼저 검사한다. 부하가 유발한 허혈 부위는 휴식기 혈류는 정상이고 부하기에 혈류가 감소하므로 요오드 조영제가 제대로 심근에 전달되지 못해 상대적으로 다른 심근에 비해 감약계수가 감소하는 가역성 관류결손으로 나타난다. 심근경색 부위(myocardial infarction/fibrosis)는 휴식기와 부하기에 모두 혈류가 감소하므로 지속성 관류결손으로 나타난다(6, 16, 38, 39).

CTP는 조영제를 주입해서 얻는 CT 촬영시간과 영상 숫자에 따라 두 가지 방법으로 나눈다. 역동적 CT 관류검사(dynamic CTP)는 심근의 시간-감쇄율 곡선(time-attenuation curve)을 따라 다수의 CT data를 얻어 동적영상을 구현하며 심근 조영증강의 upslope를 계산하여 심근혈류의 절대값을 구할 수 있다(Fig. 3). 여러 연구에서 혈액학적으로 유의한 관상동맥 협착을 찾는 심근혈류의 절삭값(cut-off value)은 75~88 mL/100 mL/min으로 알려져 있다. 정적 CT 관류검사(static CTP)는 예측되는 최대심근 조영증강 시간에서 단일 CT data를 얻는다. 보통 조영증강된 대동맥에서 100~150 HU를 넘고 난 후 7~16초에 영상을 얻으며 시각적으로 심근 감쇠의 차이를 통해 심근허혈을 진단한다(Fig. 4) (40, 41). 전층관류비율(transmural perfusion ratio)을 이용하여 심근허혈 진단을 위해 정량적인 방법을 사용하기도 하나 시각적으로 평가(qualitative analysis)하는 것보다 진단적 가치가 높지는 않다(42). 이론적으로는 단순히 시각적으로 최대 조영증강 상태에서 심근허혈을 찾아내는 정적 CTP보다는 조영증강 심근혈류의 절대치를 측정(quantitative analysis) 할 수 있는 역동적 CTP가 중등도 협착이나 다중혈관을 침범한 경우에 심근허혈을 좀 더 정확하게 진단할 수 있다(40). 또 다른 방법으로는 다중에너지 CT를 이용한 관류검사이다. 이중에너지 CT는 다른 에너지 준위의 두 X선(80 kV와 140 kV, 혹은 100 kV와 140 kV)이 특정 물질에서 일으키는 감쇠 정도의 차이가 있다는 사실에 착안하여 물질의 종류를 구분할 수 있다는 원리를 이용한 방법이다. 단일 기관 연구에서 약물부하 없이 안정기에서도 이중에너지 CT로 심근 혈액풀을 평가할 수 있는 요오드분포지도를 이용하여 심근허혈을 찾아낼 수 있다고 보고하였다(Fig. 5) (43).

CT 심근관류검사의 진단 성적

사용된 CTP 프로토콜에 따라 심근허혈 진단 성적은 다양하게 보고되고 있다. CORE 320 (The Coronary Artery Evaluation using 320-row Multidetector Computed Tomography Angiography and Myocardial Perfusion) 다기관 연구에서(44) CCTA와 정적 CTP 조합은 CCA와 SPECT 조합과 비교해서 2년 추적관찰에서 주요 심혈관계 사건[(AUC = 0.68; 95% 신뢰구간:

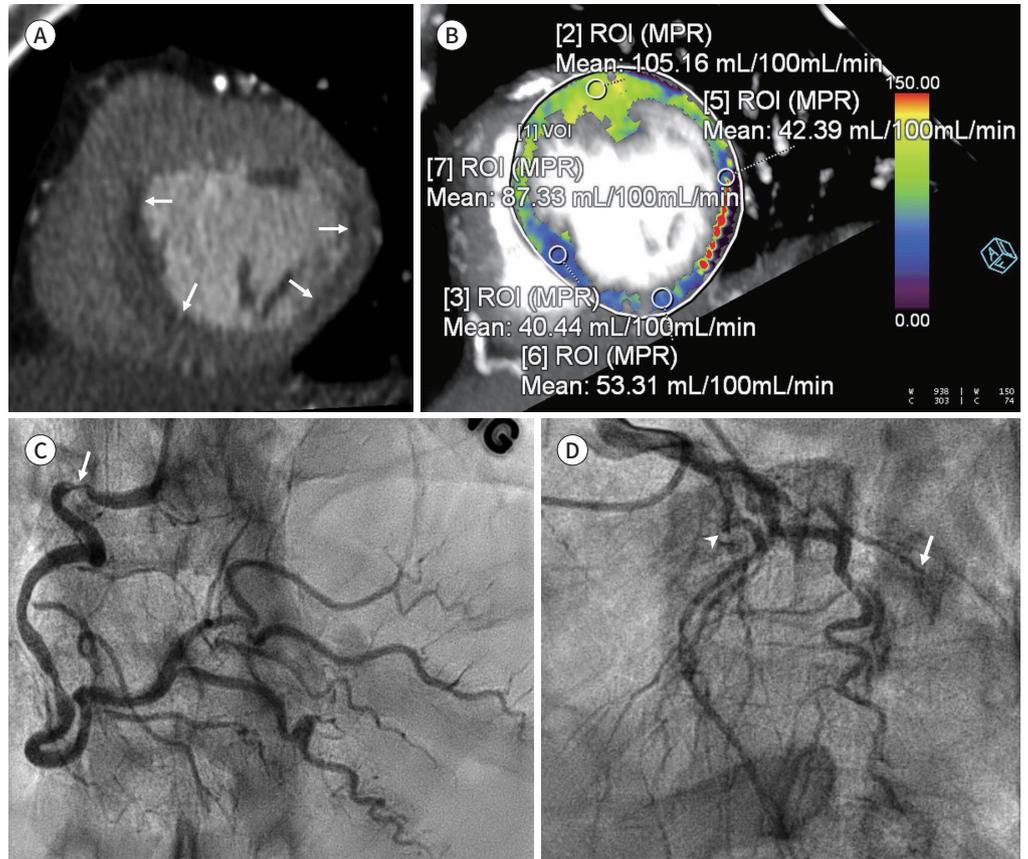
Fig. 3. Example of dynamic stress CTP in a 64-year-old man with chest pain.

A. Dynamic CTP image shows subendocardial perfusion defect in the mid-inferoseptal, inferior, and infero-lateral left ventricular wall (arrows).

B. Color-coded dynamic CTP image shows decreased myocardial blood flow (blue color, 40–53 mL/100 mL/min) in the RCA and LCX territories compared to that in LAD territory (green color, 105 mL/100 mL/min), indicating the presence of hemodynamically significant stenosis of the RCA and LCX.

C, D. Conventional coronary angiography images show significant stenosis of the proximal RCA (arrow, **C**) and occlusion of the proximal LAD (arrowhead, **D**) with TIMI 1 flow and proximal LCX (arrow, **D**) with TIMI 0 flow and collateral flow from inter-arterial collateral.

CTP = CT myocardial perfusion, LAD = left anterior descending coronary artery, LCX = left circumflex artery, MPR = multiplanar reformation, RCA = right coronary artery, ROI = region of interest, TIMI = thrombolysis in myocardial infarction



0.62~0.75) vs. (AUC = 0.71; 95% 신뢰구간: 0.65~0.79) $p = 0.36$] 후기 주요 심혈관계 사건 그리고 무사건 생존율의 예측이 유사하였다. CTP와 CCTA 검사의 조합은 CCA와 재관류 치료를 5배 감소 시키고 12개월 주요 심혈관계 사건도 낮추었다(45).

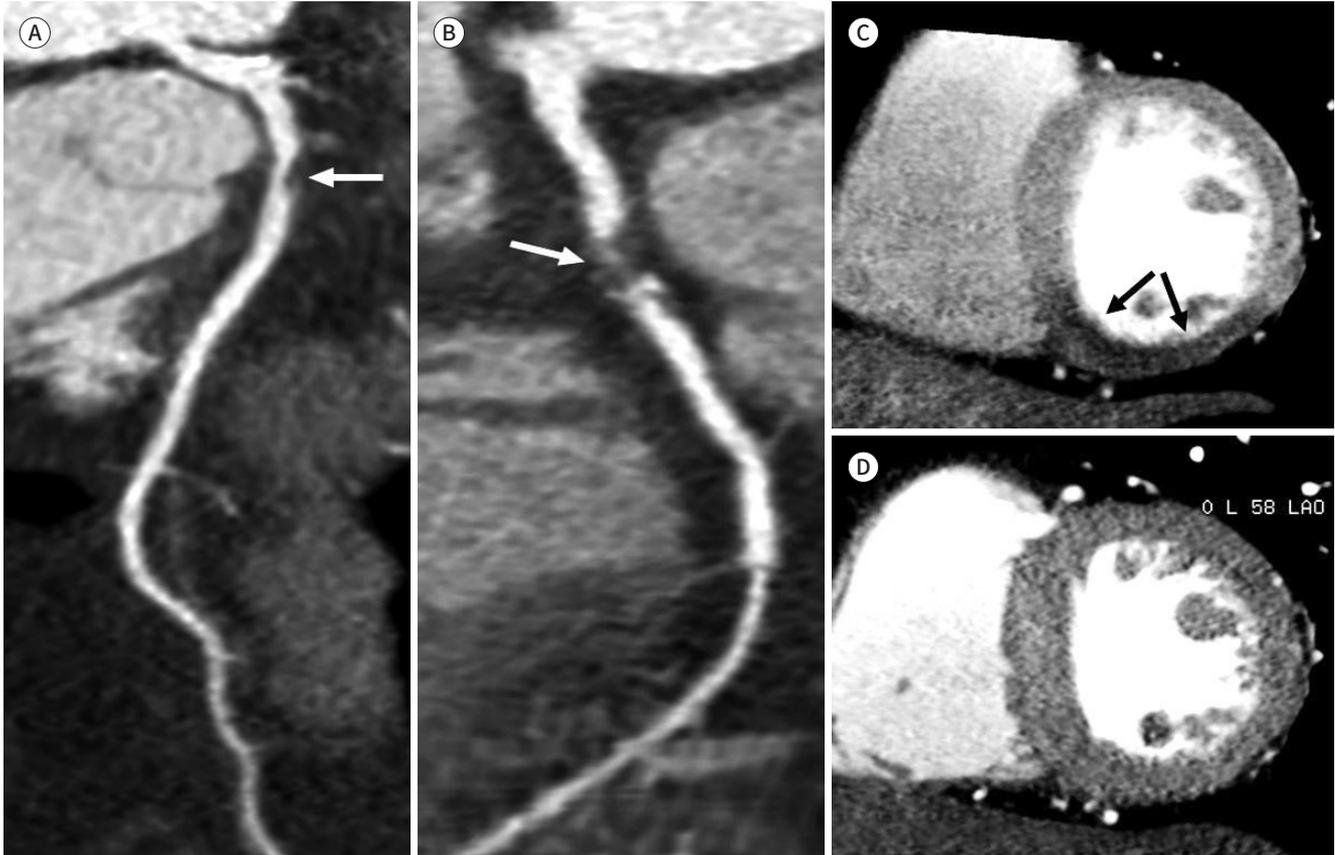
정적 CTP 메타분석에서(46) 정적 CTP는 SPECT와 CMR과 비교해 좋은 성적을 보였다. 환자 레벨에서(per patient) 민감도 0.85 (95% 신뢰구간: 0.70~0.93), 특이도 0.81 (95% 신뢰구간: 0.59~0.93), AUC 0.90 (95% 신뢰구간: 0.87~0.92) 이었고 혈관 레벨에서(per vessel) 민감도 0.80 (95% 신뢰구간: 0.67~0.88), 특이도 0.81 (95% 신뢰구간: 0.72~0.88) 그리고 AUC 0.87 (95% 신뢰구간: 0.84~0.90)이었다. 또한 CCTA와 정적 CTP를 조합하면 CCA와 비교해 민감도의 유의한 감소 없이 특이도가 환자 레벨에서 0.62 (95% 신뢰구간: 0.52~0.70)에서 0.84로(95% 신뢰구간:

Fig. 4. Example of static CTP in a 62-year-old man with chest pain on walking.

A, B. Curved multiplanar reformatted CCTA images show significant stenosis with non-calcified plaque of the proximal LAD (arrow, A) and mid RCA (arrow, B).

C, D. Static CTP images acquired during stress (C) and at rest (D) show complete reversible subendocardial perfusion defect (arrows, C) in the mid-inferoseptal and inferior LV wall.

CCTA = coronary computed tomography angiography, CTP = CT myocardial perfusion, LAD = left anterior descending coronary artery, LV = left ventricular, RCA = right coronary artery



0.74~0.91) ($p = 0.008$), 그리고 혈관 레벨에서 0.72 (95% 신뢰구간: 0.63~0.79)에서 0.90으로(95% 신뢰구간: 0.85~0.93) ($p = 0.001$) 증가하여 정적 CTP가 심근허혈을 찾는데 높은 진단 정확도를 보였다. 여러 심근허혈 영상진단법과 비교한 역동적 CTP 메타분석에서는(47) 심근혈류의 통합민감도와 통합특이도는 분절 레벨(per segment)에서 0.83 (95% 신뢰구간: 0.80~0.86)과 0.90 (95% 신뢰구간: 0.88~0.91), 혈관 레벨에서 0.85 (95% 신뢰구간: 0.80~0.88)와 0.81 (95% 신뢰구간: 0.78~0.84) 그리고 환자 레벨에서 0.93 (95% 신뢰구간: 0.82~0.98)과 0.82 (95% 신뢰구간: 0.70~0.91)를 보였다. 이러한 성적은 정적 CTP와 비교해 더 우월하다. 역동적 CTP에서 관류결손의 존재와 숫자는 주요 심혈관계 사건의 고위험과 관련이 있었고 이는 CCTA에서 진단된 관상동맥 협착과 임상적 위험요소들보다 주요 심혈관계 사건이 증가하는 양상을 보였다(48).

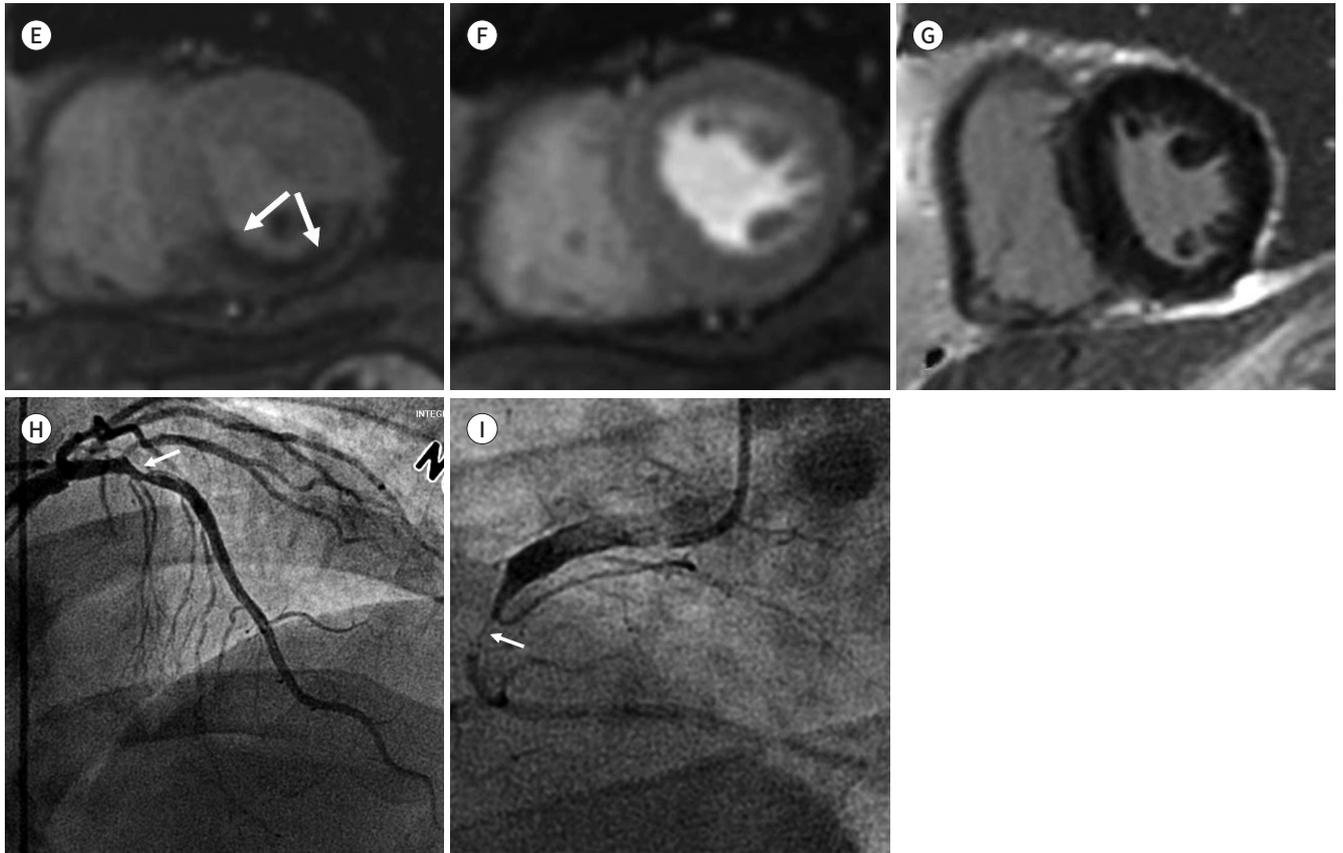
최근 CCTA를 시행하지 않고 정적 CTP만으로 관상동맥과 심근관류를 한 번에 평가해 일반적인 표준 휴식기와 부하기 프로토콜과 유사한 진단 성적을 보이면서 관상동맥의 형태적 그리고 혈액학적까지 검사가 가능함을 보고하였다(Fig. 5) (49, 50). 정적 CTP만을 이용하는 경우 다음과 같은

Fig. 4. Example of static CTP in a 62-year-old man with chest pain on walking.

E-G. Cardiac magnetic resonance images acquired during stress (**E**), at rest (**F**), and delayed enhancement (**G**) show complete reversible sub-endocardial perfusion defect (arrows, **E**) without delayed hyperenhancement (**G**) in the mid-inferoseptal and inferior LV wall.

H, I. Conventional coronary angiography images show significant stenosis of the proximal LAD (arrow, **H**) and near-total occlusion of the mid RCA (arrow, **I**).

CTP = CT myocardial perfusion, LAD = left anterior descending coronary artery, LV = left ventricular, RCA = right coronary artery



진단 프로토콜을 고려해 볼 수 있다. CCTA와 CTP 모두가 음성이면 더 이상 추가 검사가 필요 없고, CCTA가 음성이나 CTP가 양성이면 CCTA의 높은 음성예측도를 생각해서 더 이상 검사는 필요 없고, CCTA와 CTP 모두 양성이면 CCTA의 영상의 질을 따져봐서 나쁘면 고식적인 CCTA를 찍어보고 영상의 질이 적합하면 바로 환자는 CCA를 시행하면 된다. CCTA가 양성인데 CTP가 음성이면 혈관의 혈액학적으로 유의한 협착은 없다고 할 수 있다. 결국 이 방법은 방사선 노출과 조영제 사용 그리고 검사 시간을 단축시켜 향후 임상적 유용성이 있을 것으로 기대된다.

CT 관류검사에서 고려해야 하는 사항

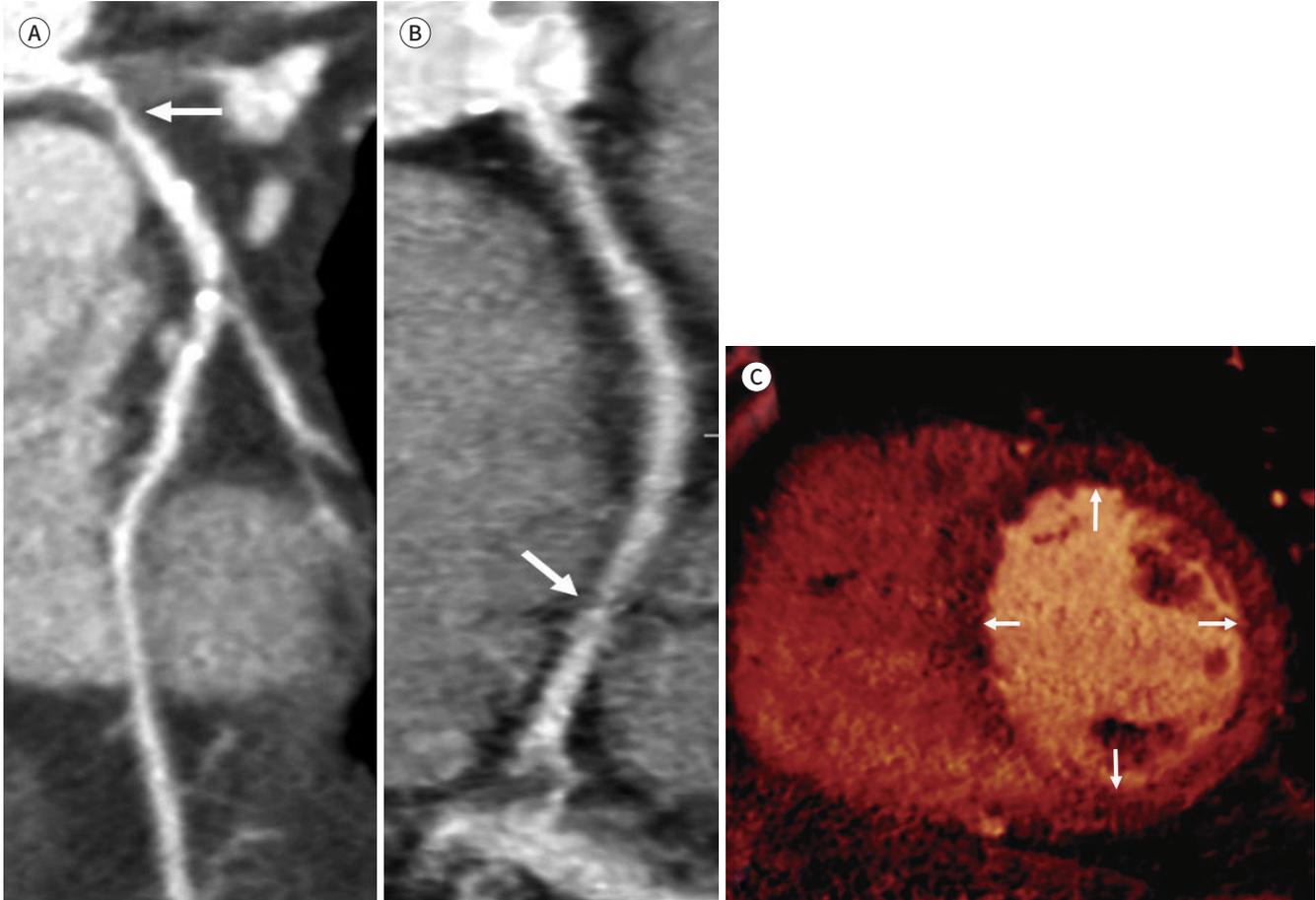
CTP를 시행할 때 검사 방법 외에도 고려해야 할 여러 사항들이 있다. 첫째로는 부하기와 휴식기 관류검사의 검사 순서, 즉 부하기를 먼저 시행하는 프로토콜(stress first protocol)과 휴식기를 먼저 시행하는 프로토콜(rest first protocol)이다(51). 부하기 먼저 프로토콜은 부하기를 먼저 검사하고 10~15분 후 휴식기 CTP를 시행하여 안정시의 심근관류와 관상동맥 협착을 동시에 진단하는 방법으로 이전 검사로 인한 조영 효과를 피하여 깨끗한 심근관류 영상을 얻는다. 하지만 이 순

Fig. 5. Example of single stress dual-energy CTP in a 63-year-old man with chest pain.

A, B. Curved multiplanar reformatted CCTA images show significant stenosis with noncalcified plaque of the left main trunk and the ostium of LAD (arrow, A) and near-complete occlusion of the distal RCA (arrow, B).

C. Stress dual-energy CTP-iodine map image shows circumferential perfusion defects in the entire mid LV wall (arrows).

CCTA = coronary computed tomography angiography, CTP = CT myocardial perfusion, LAD = left anterior descending coronary artery, LV = left ventricular, RCA = right coronary artery



서는 관상동맥 협착의 유무와 정도를 알지 못한 상태에서 시행하므로 불필요한 약물부하 관류검사를 조장할 수 있다는 단점이 있다. 그에 비해 휴식기 먼저 프로토콜은 휴식기 CTP 즉, 일반적인 CCTA로 먼저 관상동맥을 확인한 후 관류검사 시행 여부를 결정하므로 불필요한 관류검사를 피할 수 있으나 심한 협착이 있는 경우 조영제 오염으로 관류검사를 방해하여 진단적 가치를 훼손할 수 있다는 단점이 있다. 관상동맥질환의 예비 가능성이 중등도 이상이거나 석회화점수가 심한 환자의 경우 부하기 먼저 프로토콜을 시행하는 것이 추천된다.

다음으로 생각해야 할 것은 과연 휴식기 CCTA가 약물부하 CTP를 대체할 수 있느냐 하는 문제이다. 여러 연구들에서 단일에너지와 이중에너지 CCTA로 가역성 심근허혈을 진단할 수 있다고 보고되었으나 민감도가 약물부하 CTP보다 의미 있게 낮아 현재로서는 임상적으로 사용되기에는 한계가 있다(43, 52). 특히 동일한 환자군에서 부하기와 휴식기 이중에너지 CTP의 정확도를 평가한 연구에서 부하기 CTP의 민감도가 훨씬 높았다(53).

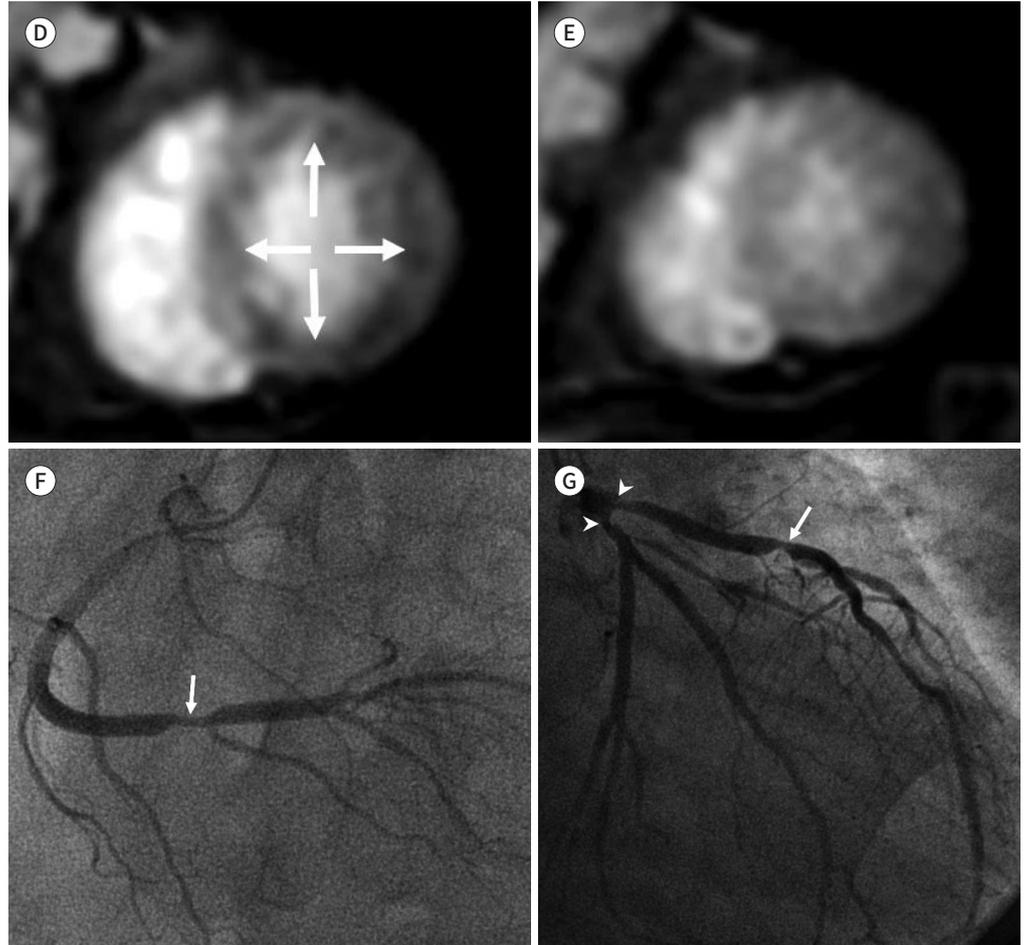
셋째, 휴식기 CTP 없이 약물부하 CTP 검사만으로 심근허혈과 관상동맥 협착을 함께 진단할 수

Fig. 5. Example of single stress dual-energy CTP in a 63-year-old man with chest pain.

D, E. Cardiac magnetic resonance images acquired during stress (**D**) and at rest (**E**) show complete reversible subendocardial perfusion defect in the entire mid LV wall (arrows).

F, G. Conventional coronary angiography images show significant stenosis of the left main trunk, ostia of LAD and left circumflex artery (arrowheads, **G**), mid LAD (arrow, **G**), and distal RCA (arrow, **F**).

CTP = CT myocardial perfusion, LAD = left anterior descending coronary artery, LV = left ventricular, RCA = right coronary artery



있느냐 하는 문제이다. 최근의 이중선원 CT와 wide area 검출기 CT를 이용한 연구들에서 가능성을 입증하였다(49, 50). 하지만 혈관확장제에 의한 심박동수의 증가로 인한 영상의 질 저하가 생기고 휴식기 영상이 없으므로 가역성과 비가역성 관류결손을 명확하게 판단하는데 한계가 있다.

넷째, 베타차단제의 사용 여부이다. 베타차단제는 심박동수, 혈압 그리고 심근 수축력을 감소시켜 심근의 산소 소비를 줄여준다. 또한 관상동맥관류의 기간을 증가시켜 이완기충만을 연장시킨다. 베타차단제를 사용하면 약물부하 관류검사하는 동안 심박동수를 낮춰 심장인공물이 적은 영상을 얻는데 도움이 되지만 심근허혈을 찾는데 영향을 줘 혈액학적으로 유의한 협착을 찾는데 방해할 가능성이 있다(54).

다섯째, 혈관확장제나 요오드 조영제에 의한 증상이나 알레르기반응을 고려해야 한다면 CTP는 심근허혈의 사전검사 확률이 높은 환자들에게서 선별 검사로 사용되어서도 또한 심근허혈을 확정하기 위해 사용되어서도 안 된다. 이런 환자들은 CCA와 FFR 검사가 진행되어 경피적관상동맥

중재 시술이 시행될 가능성이 높기 때문이다. 그러므로 CTP는 임상적으로 심근허혈의 중등도 사전검사 확률을 가진 환자들에게서 사용하여야 한다(55).

마지막으로 고려해야 할 사항은 부하기와 휴식기 CTP의 판독이다. 진짜 가역적 심근허혈은 부하기에 관류결손이 관상동맥 영역을 따르고 휴식기에는 관류결손이 없어야 한다. 정적 CTP에서는 수축기와 이완기 영상에서 동일한 부위에 결손이 있어야 하며 국소적 벽운동 저하를 동반할 수 있으며 역동적 CTP에서는 심근혈류가 의미 있게 감소하여야 한다. 불가역적 관류결손은 부하기와 휴식기 모두에서 관찰되어야 한다. 주의해야 할 점은 빠른 심박동수와 빔경화효과에 의한 가짜 결손이다. 진짜 관류결손과 달리 관상동맥영역을 따르지 않고 수축기나 이완기에서만 보인다. 특히 심첨 앞벽과 기저아래바깥쪽벽에서 빔경화효과로 인해 진짜 결손과 유사한 저음영을 보이므로 주의를 요한다(56). 표준화된 관류검사 기법이 임상적으로 널리 사용되는데, 가장 큰 걸림돌은 조영제를 추가로 사용해야 하고 방사선 노출이 증가한다는 것이다. 정적 CTP 방사선피폭이 1.9~15.7 mSv이고 평균 5.93 mSv이다. 역동적 CTP 방사선피폭이 3.8~12.8 mSv이고 평균 9.23 mSv이다(40).

CT 분획혈류예비력(CT-Derived FFR)

CCA에서 압력센서가 부착된 가이드 와이어를 이용한 FFR 검사법은 일반적으로 아데노신으로 유도되는 최대 충혈상태에서 측정하며 대동맥의 압력 대비 협착 부위 원거리 지점의 압력의 비율로 정의하며 CCA에서 심근허혈 병변을 확인하는데 사용된다. FFR 0.8 이하를 허혈증의 절삭값으로 정의하여 중재시술 시행 여부를 결정한 것이 CCA만을 이용하여 시행한 경피적관상동맥중재시술과 비교하였을 때 임상 성적 결과가 더 좋다고 하여 이제는 관상동맥질환에서 심근허혈검사의 표준으로 인정되고 있다(25, 57-59). 하지만 FFR 검사는 관상동맥 내 침습적 시술로 전신 혈관의 확장을 유발하는 약제의 사용, 추가적인 시술 시간의 필요성, 그리고 이로 인한 환자의 불편감 및 합병증 등의 위험성이 있다. 최근 생체유체공학을 응용하여 통상적인 CCTA 영상에서 관상동맥의 3차원적 기하학적 구조를 얻고, CT에서 얻은 심근질량을 이용해 심장의 말초 저항을 계산하고, 간단한 생리적 데이터(혈압, 심박동수)를 입력하면 컴퓨터 시뮬레이션 기술을 활용해 FFR을 비침습적으로 계산하는 CT-derived FFR (이하 FFR_{CT}) 방법이 고안되었다. 미국과 유럽에서 임상적 유용성이 보고되어 현재 임상에서 사용하고 있으나 계산시간이 수 시간으로 오래 걸린다는 단점이 있다. 또한 분석 회사가 미국의 Heartflow 독점으로 CT 자료를 미국에 보내야 하므로 현재 국내에서 이용은 어렵다. 다른 방법으로는 독립적인 워크스테이션을 사용하여 기계학습(machine learning)에 기반을 둔 on-site computation of CT-derived FFR (이하 cFFR_{CT})이 개발되어 연구용으로 사용 중이며 아직 임상에 사용하고 있지 않지만 여러 연구에서 좋은 진단 정확도를 보이고 있다(Fig. 6). cFFR_{CT}는 계산시간을 획기적으로 줄여 FFR_{CT}가 임상 영역에서 널리 사용할 수 있는 가능성을 열어 놓았다(60).

CT 분획혈류예비력 검사의 진단 성적

최근 Nørgaard 등(61)의 중등도 협착성 관상동맥질환(30~70% 협착)을 가진 환자들을 대상으로 한 연구에서 FFR_{CT}는 침습적 표준검사인 FFR ≤ 0.8을 기준으로 비교하였을 때 73%의 환자와

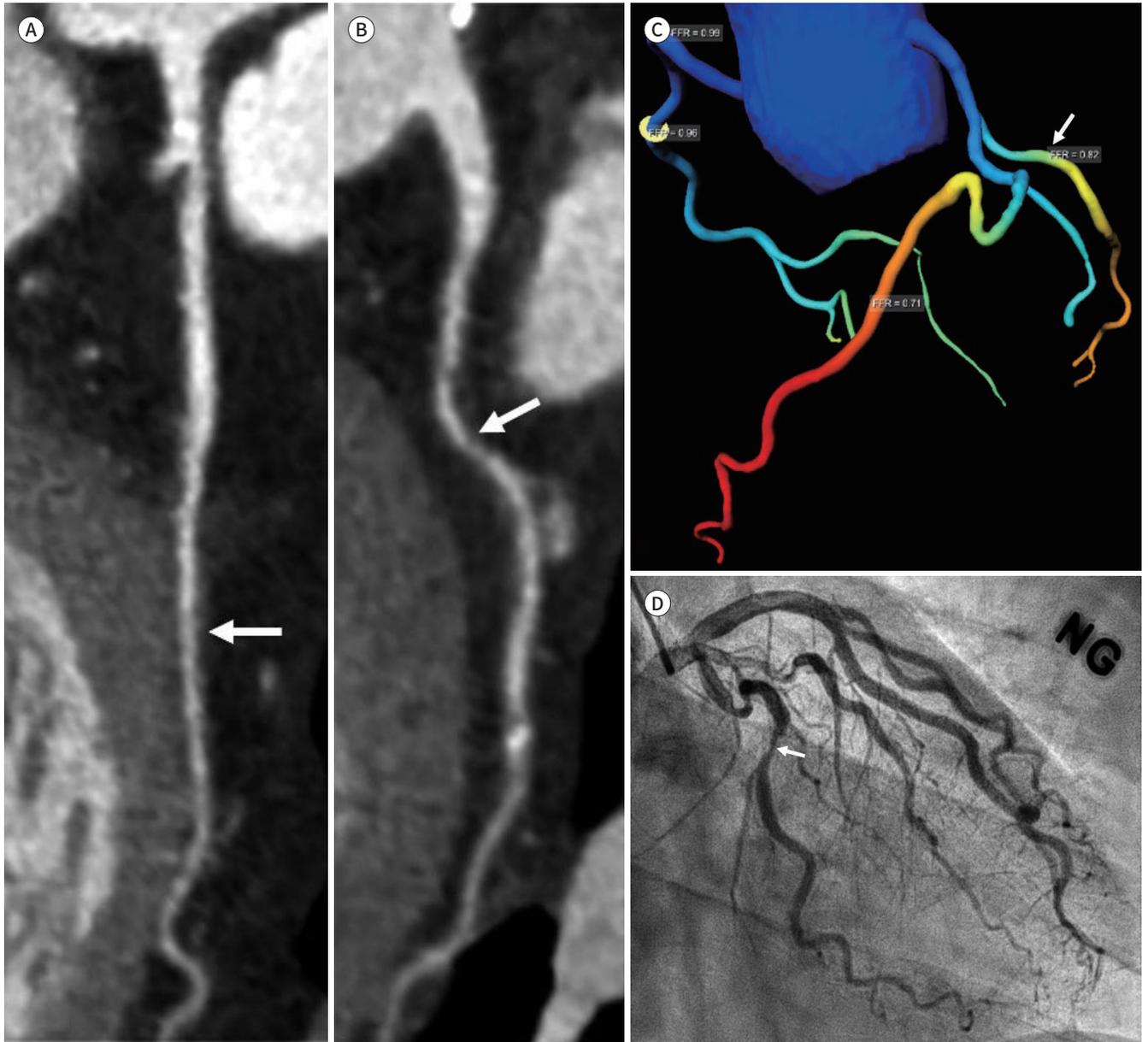
Fig. 6. Example of CT-derived FFR in a 60-year-old man with chest pain.

A, B. Curved multiplanar reformatted CCTA images show significant stenosis with noncalcified plaque of the distal LCX (arrow, **A**) and superficial type of myocardial bridging in the mid LAD (arrow, **B**).

C. The CT-derived FFR value of the distal LCX lesion (arrow) is 0.82, which indicates insignificant coronary stenosis.

D. Conventional coronary angiography image shows insignificant stenosis (arrow) with a FFR of 0.81 in distal LCX.

CCTA = coronary computed tomography angiography, FFR = fractional flow reserve, LAD = left anterior descending coronary artery, LCX = left circumflex artery



70%의 혈관들을 정확하게 분류하였다. 게다가 FFR > 0.8인 환자들에게 CCA는 더 이상 시행되지 않았고, 이 환자들을 추적하는 12개월 동안 주요 심혈관계 사건들이 생기지 않았다. Zhuang 등 (62)의 메타분석에서 FFR_{CT}의 환자 레벨에서 통합민감도와 통합특이도는 0.89 (95% 신뢰구간: 0.85~0.92)와 0.71 (95% 신뢰구간: 0.61~0.80)이었고 혈관 레벨에서는 0.85 (95% 신뢰구간: 0.82~0.88)와 0.82 (95% 신뢰구간: 0.75~0.87) 이었다. 특히 FFR_{CT}의 특이도는 환자(0.71 vs. 0.32)

와 혈관 레벨(0.82 vs. 0.46)에서 모두 CCTA보다 높았다. Tan 등(63)의 메타연구에서 FFR_{CT}와 cFFR_{CT} 두 방법을 비교하였는데 FFR_{CT}가 cFFR_{CT}보다는 혈관 레벨에서 [통합민감도 0.73 (95% 신뢰구간: 0.66~0.80) vs. 0.72 (95% 신뢰구간: 0.62~0.83), $p = 0.04$, 통합특이도 0.93 (95% 신뢰구간: 0.88~0.98) vs. 0.87 (95% 신뢰구간: 0.78~0.97), $p = 0.010$] 더 높은 진단 정확도를 보였다. FFR_{CT}는 CCTA의 민감도는 변화시키지 않으면서 특이도를 증가시키므로 CCTA와 함께 사용하면 CCA를 대체할 수 있는 안전한 검사이며 침습적 FFR의 대체 검사가 될 수 있다.

관상동맥 석회화, 운동인공물 그리고 저하된 신호대잡음비에도 불구하고 FFR_{CT}의 진단수행도는 높지만(64) CT data를 이용하기 때문에 영상이 나쁘면 관상동맥의 해부학적 모델의 질을 저하시켜 FFR_{CT} 진단 정확도가 떨어진다. 최근 경험이 많은 단일 기관 연구에 의뢰된 FFR_{CT} 중 2%의 증례는 부적합한 영상의 질 때문에 평가가 불가능하였다(61). The Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps (NXT) trial(65)에서는 13%의 환자에서 CCTA의 영상의 질이 나빠 평가할 수 없었다. 최근 cFFR_{CT}를 포함한 8개의 연구로부터 얻은 메타연구에서(66) 통합민감도와 통합특이도는 각각 93%와 82%이었고 FFR_{CT} 절삭값을 0.74 미만으로 하면 진단 정확도가 90%에 가까워지는데 이는 중등도 협착과 관상동맥석회화가 진단 정확도를 제한하였기 때문이라 하였다.

FFR_{CT}는 CT 관류검사와 달리 추가적인 검사나 조영제를 사용하지 않고 표준 CCTA로부터 얻는 큰 장점이 있다. 다발병소(tandem lesion)의 경우에 FFR_{CT}는 혈액학적으로 유의한 culprit lesion을 찾아 재관류하는데 가이드 역할을 하고 virtual stent를 삽입해 재관류에 대한 반응을 예측할 수도 있다(67, 68). 하지만 FFR_{CT}의 정확도는 FFR_{CT} 값의 경계구역(borderline or gray zone, 0.7~0.8)을 가진 환자들에서 낮다는 단점이 있다. 또한 FFR_{CT}를 다른 영상진단법과 비교한 data가 적다. FFR_{CT}가 침습적 FFR의 절삭값 0.8을 그대로 적용해 사용해도 되는지에 대한 의문도 여전히 있다(69).

비침습적 심근허혈검사법들의 진단수행도 비교

영상진단법의 선택은 진료받는 지역과 병원에 따라 다른데 특히 의료진의 전문성과 관점에 따라 달라진다. 관상동맥질환의 진단에서 형태학적인 평가를 선호할 수 있고 또한 기능적인 평가를 선호할 수 있다.

Prospective longitudinal trial of FFR_{CT}: outcome and resource impacts (PLATFORM) 연구에서(70) FFR_{CT}와 CCTA의 조합은 CCA를 계획했던 환자의 60.6%를 취소하게 하였고, CCA를 시행한 환자의 12.4%에서만 협착성 관상동맥질환이 없었으나 바로 CCA를 시행한 환자군(direct referral group)에서는 73.3%가 협착성 관상동맥질환이 없었다. 1년 추적관찰 기간 동안 악화된 결과는 없었다. 향후 FFR_{CT}는 침습적 FFR과 유사하게 재관류 치료의 가이드 역할을 할 것으로 기대 볼 수 있다. 침습적 FFR을 표준검사로 하여 SPECT, stress echocardiography, CCA, CCTA, FFR_{CT} 그리고 CMR의 심근허혈을 일으키는 관상동맥질환의 진단 정확도를 평가한 Danad 등(70)의 메타분석에서 CMR이 가장 높은 진단 정확도를 보였다. 혈관 레벨에서 CCTA는 민감도 91% (95% 신뢰구간: 88~93), 특이도 58% (95% 신뢰구간: 55~61), AUC 0.85를 보였으나 FFR_{CT}는 민감

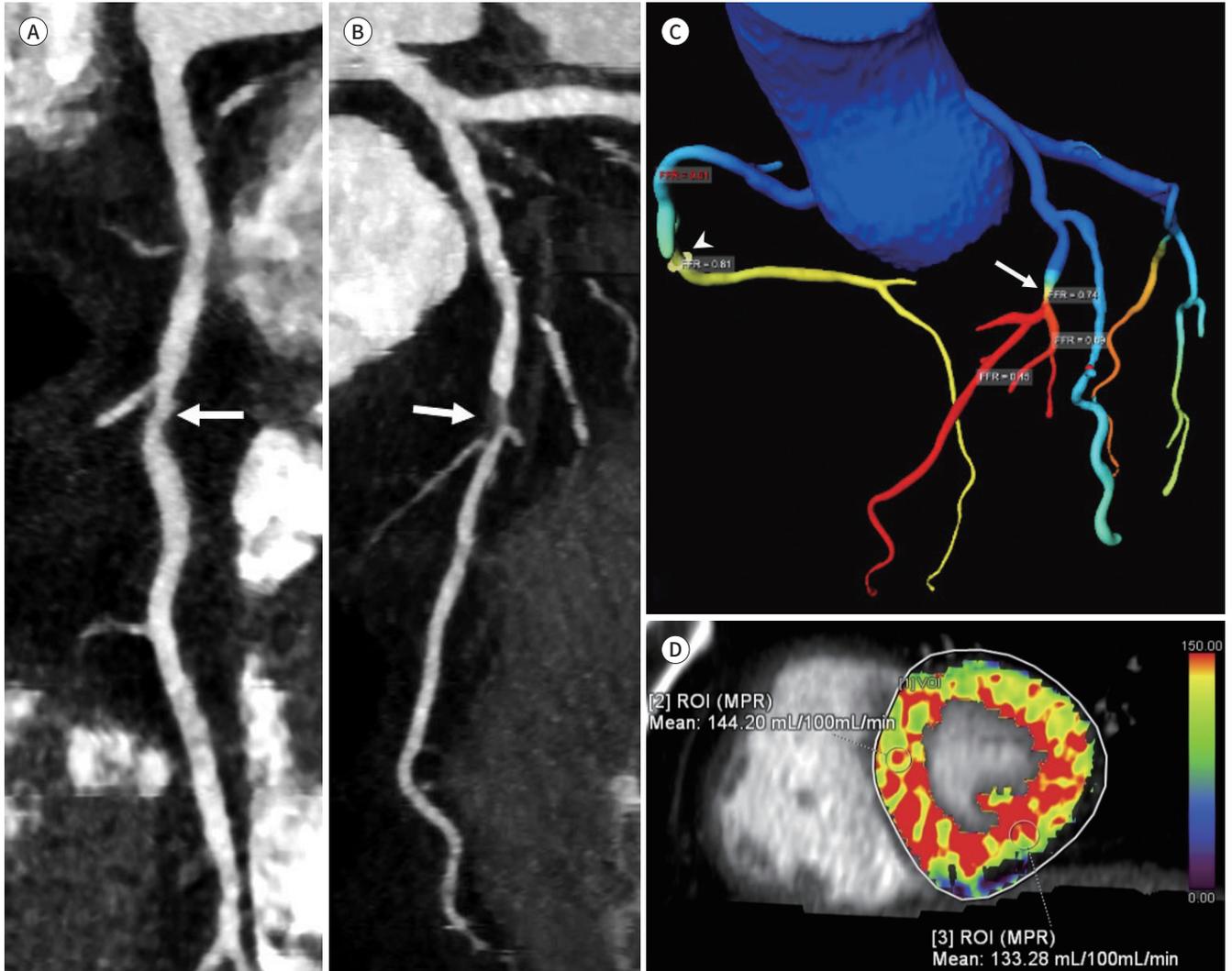
Fig. 7. Example of CT-derived FFR and dynamic stress CTP in a 54-year-old man with chest pain.

A, B. Curved multiplanar reformatted CCTA images show significant stenosis of the mid RCA (arrow, **A**) with non-calcified plaque and mid LAD (arrow, **B**).

C. The CT-derived FFR value of the mid LAD lesion (arrow) is 0.74, which indicates significant coronary stenosis. The CT-derived FFR value of the mid RCA lesion (arrowhead) is 0.81, which indicates insignificant coronary stenosis.

D. Color-coded dynamic CT perfusion image shows normal myocardial blood flow (> 133 mL/100 mL/min) in all coronary artery territories.

CCTA = coronary computed tomography angiography, CTP = CT myocardial perfusion, FFR = fractional flow reserve, LAD = left anterior descending coronary artery, MPR = multiplanar reformation, RCA = right coronary artery, ROI = region of interest



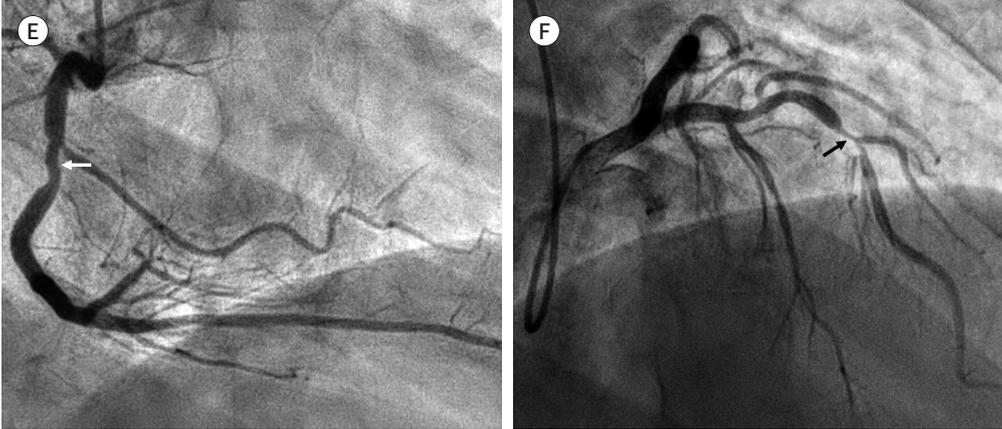
도 83% (95% 신뢰구간: 78~87), 특이도 78% (95% 신뢰구간: 78~81), AUC 0.92로 혈액학적으로 유의한 협착을 찾는데 우수한 비침습적 진단 방법임을 보여주었다.

FFR_{CT}와 CTP는 기본적으로 검사 방법이 다르기 때문에 이들을 비교할만한 표준검사가 부족하다(Fig. 7). 정적 CTP와 cFFR_{CT}를 침습적 FFR과 비교한 연구에서 진단 성적은 유사하였다. 즉 두 검사 동일하게 진단 정확도 70%와 AUC가 0.78이었고 특이도 68% vs. 60%, 민감도 73% vs. 82% 이었다. 또한 FFR_{CT} 0.74~0.85 사이의 환자들에서 CTP를 선택적으로 사용하면 혈관 레벨에서 FFR_{CT}의 정확도를 55%에서 77%까지 증가시키므로 중등도 협착의 혈액학적 분류를 향상시킨다고 하였다(71). Yang 등(72)의 cFFR_{CT}를 이용한 72명을 대상으로 한 연구에서 cFFR_{CT}와 CTP 사이

Fig. 7. Example of CT-derived FFR and dynamic stress CTP in a 54-year-old man with chest pain.

E, F. Conventional coronary angiography images show insignificant stenosis in the mid RCA (arrow, E) and significant stenosis of the mid LAD (arrow, F).

CTP = CT myocardial perfusion, FFR = fractional flow reserve, LAD = left anterior descending coronary artery, RCA = right coronary artery



에 혈액학적으로 유의한 협착을 찾는 AUC 값은 차이가 없었고 CCTA와 함께 사용되면 진단적 능력이 향상된다고 보고하였다. Ko 등(73)은 관상동맥질환이 의심되는 환자 51명(96개 혈관)을 대상으로 정적 CTP와 FFR_{CT}를 침습적 FFR과 비교하였는데 혈관 레벨에서 FFR_{CT}의 민감도, 특이도 그리고 AUC는 CTP (visual analysis)보다 높았으며 (81% vs. 50%, 85% vs. 89%, 84% vs. 75%, 0.89 vs. 0.70) CCTA (AUC 0.70)와 결합하여 사용하였을 때 AUC는 0.90으로 CTP (0.77)보다 유의하게 높았다. 즉 FFR_{CT}가 정적 CTP보다 우월함을 보여줬다. 그러나 LI 등(74)은 안정성 협심증 환자 86명(157개 혈관)을 대상으로 동적 CTP (절삭값 99 mL/100 mL/min)는 cFFR_{CT}와 비교해서 특이도(93% vs. 68%, $p < 0.001$)와 정확도(94% vs. 78%, $p = 0.04$)는 혈관 레벨에서 높았고 AUC 역시 유의하게 높았으나(0.97 vs. 0.85, $p < 0.001$) 민감도는 유사하다고 하였고(96% vs. 88% $p = 0.11$), 동적 CTP가 중등도 협착성 병변의 평가에서 cFFR_{CT}에 비해 우월함을 보였다.

결론

안정형 협심증 환자에서 심근허혈검사를 통해 심근허혈이 확인된 경우에 재관류 치료가 권고되나 CCA와 CCTA에서 평가된 관상동맥의 형태학적 내경협착이 심근허혈을 유발하는 혈액학적 협착과 항상 일치하는 것은 아니다. CCTA를 이용한 심근허혈평가 즉, 정량적 CCTA, CTP, 그리고 FFR_{CT}는 SPECT와 CMR 관류검사와 비교할만한 진단적 성과를 보인다. 또한 위의 방법들을 함께 사용하면 단순한 내경협착과 비교해서 CCTA의 특이도를 증가시켜 위음성을 낮추어 CCA 시행을 줄여주고, 혈액학적으로 유의한 관상동맥 협착의 진단 정확도를 향상시킨다. 하지만 이러한 방법들이 임상적으로 널리 사용되기에는 여러 제한점이 많다. 앞으로 CCTA를 이용하여 관상동맥 협착과 심근허혈 사이의 관계를 규명하는 우리나라 실정에 적합한 전향적 연구가 필요하다.

Conflicts of Interest

The author has no potential conflicts of interest to disclose.

REFERENCES

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095-2128
2. Laslett LJ, Alagona P Jr, Clark BA 3rd, Drozda JP Jr, Saldivar F, Wilson SR, et al. The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:S1-49
3. Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016;133:e38-360
4. Qaseem A, Fihn SD, Dallas P, Williams S, Owens DK, Shekelle P. Management of stable ischemic heart disease: summary of a clinical practice guideline from the American College of Physicians/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American Association for Thoracic Surgery/Preventive Cardiovascular Nurses Association/Society of Thoracic Surgeons. *Ann Intern Med* 2012;157:735-743
5. Tandon V, Hall D, Yam Y, Al-Shehri H, Chen L, Tandon K, et al. Rates of downstream invasive coronary angiography and revascularization: computed tomographic coronary angiography vs. Tc-99m single photon emission computed tomography. *Eur Heart J* 2012;33:776-782
6. Ko SM, Hwang HK, Kim SM, Cho IH. Multi-modality imaging for the assessment of myocardial perfusion with emphasis on stress perfusion CT and MR imaging. *Int J Cardiovasc Imaging* 2015;31 Suppl 1:1-21
7. Hanson CA, Bourque JM. Functional and anatomical imaging in patients with ischemic symptoms and known coronary artery disease. *Curr Cardiol Rep* 2019;21:79
8. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, et al. Diagnostic performance of 64-multi-detector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1724-1732
9. Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM, Mark D, Min J, O'Gara P, et al. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 appropriate use criteria for cardiac computed tomography. A report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the American Society of Nuclear Cardiology, the North American Society for Cardiovascular Imaging, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circulation* 2010;122:e525-e555
10. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003
11. Adamson PD, Hunter A, Williams MC, Shah ASV, McAllister DA, Pawade TA, et al. Diagnostic and prognostic benefits of computed tomography coronary angiography using the 2016 National Institute for Health and Care Excellence guidance within a randomised trial. *Heart* 2018;104:207-214
12. Deyell MW, Buller CE, Miller LH, Wang TY, Dai D, Lamas GA, et al. Impact of National Clinical Guideline recommendations for revascularization of persistently occluded infarct-related arteries on clinical practice in the United States. *Arch Intern Med* 2011;171:1636-1643
13. Lin GA, Dudley RA, Lucas FL, Malenka DJ, Vittinghoff E, Redberg RF. Frequency of stress testing to document ischemia prior to elective percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2008;300:1765-1773
14. Machida H, Tanaka I, Fukui R, Shen Y, Ishikawa T, Tate E, et al. Current and novel imaging techniques in coronary CT. *Radiographics* 2015;35:991-1010
15. Schmermund A, Eckert J, Schmidt M, Magedanz A, Voigtländer T. Coronary computed tomography angiography: a method coming of age. *Clin Res Cardiol* 2018;107:40-48
16. Koo HJ, Yang DH, Kim YH, Kang JW, Kang SJ, Kweon J, et al. CT-based myocardial ischemia evaluation: quantitative angiography, transluminal attenuation gradient, myocardial perfusion, and CT-derived frac-

- tional flow reserve. *Int J Cardiovasc Imaging* 2016;32 Suppl 1:1-19
17. Nesto RW, Kowalchuk GJ. The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *Am J Cardiol* 1987;59:23C-30C
 18. Stillman AE, Oudkerk M, Bluemke DA, De Boer MJ, Bremerich J, Garcia EV, et al. Imaging the myocardial ischemic cascade. *Int J Cardiovasc Imaging* 2018;34:1249-1263
 19. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol* 1974;33:87-94
 20. Rajiah P, Maroules CD. Myocardial ischemia testing with computed tomography: emerging strategies. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017;7:475-488
 21. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010;362:886-895
 22. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-1516
 23. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008;117:1283-1291
 24. Kim YH, Ahn JM, Park DW, Song HG, Lee JY, Kim WJ, et al. Impact of ischemia-guided revascularization with myocardial perfusion imaging for patients with multivessel coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:181-190
 25. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, Van't Veer M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360:213-224
 26. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Siebert U, Ikeno F, Bornschein B, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:177-184
 27. Shaw LJ, Weintraub WS, Maron DJ, Hartigan PM, Hachamovitch R, Min JK, et al. Baseline stress myocardial perfusion imaging results and outcomes in patients with stable ischemic heart disease randomized to optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2012;164:243-250
 28. Nakazato R, Shalev A, Doh JH, Koo BK, Gransar H, Gomez MJ, et al. Aggregate plaque volume by coronary computed tomography angiography is superior and incremental to luminal narrowing for diagnosis of ischemic lesions of intermediate stenosis severity. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:460-467
 29. De Bruyne B, Hersbach F, Pijls NH, Bartunek J, Bech JW, Heyndrickx GR, et al. Abnormal epicardial coronary resistance in patients with diffuse atherosclerosis but "Normal" coronary angiography. *Circulation* 2001;104:2401-2406
 30. Meijboom WB, Van Mieghem CA, Van Pelt N, Weustink A, Pugliese F, Mollet NR, et al. Comprehensive assessment of coronary artery stenoses: computed tomography coronary angiography versus conventional coronary angiography and correlation with fractional flow reserve in patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:636-643
 31. Rossi A, Papadopoulou SL, Pugliese F, Russo B, Dharampal AS, Dedic A, et al. Quantitative computed tomographic coronary angiography: does it predict functionally significant coronary stenoses? *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:43-51
 32. Park HB, Heo R, Ó Hartaigh B, Cho I, Gransar H, Nakazato R, et al. Atherosclerotic plaque characteristics by CT angiography identify coronary lesions that cause ischemia: a direct comparison to fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8:1-10
 33. Driessen RS, Stuijzand WJ, Rajmakers PG, Danad I, Min JK, Leipsic JA, et al. Effect of plaque burden and morphology on myocardial blood flow and fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:499-509
 34. Gaur S, Øvrehus KA, Dey D, Leipsic J, Bøtker HE, Jensen JM, et al. Coronary plaque quantification and fractional flow reserve by coronary computed tomography angiography identify ischaemia-causing lesions. *Eur Heart J* 2016;37:1220-1227
 35. Diaz-Zamudio M, Fuchs TA, Slomka P, Otaki Y, Arsanjani R, Gransar H, et al. Quantitative plaque features from coronary computed tomography angiography to identify regional ischemia by myocardial perfusion

- imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:499-507
36. Lavi S, Yang EH, Prasad A, Mathew V, Barsness GW, Rihal CS, et al. The interaction between coronary endothelial dysfunction, local oxidative stress, and endogenous nitric oxide in humans. *Hypertension* 2008;51:127-133
 37. Pontone G. Anatomy and physiology in ischaemic heart disease: a second honeymoon? *Eur Heart J* 2016;37:1228-1231
 38. Yang DH, Kim YH. CT myocardial perfusion imaging: current status and future perspectives. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017;33:1009-1020
 39. Mehra VC, Valdiviezo C, Arbab-Zadeh A, Ko BS, Seneviratne SK, Cerci R, et al. A stepwise approach to the visual interpretation of CT-based myocardial perfusion. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2011;5:357-369
 40. Danad I, Szymonifka J, Schulman-Marcus J, Min JK. Static and dynamic assessment of myocardial perfusion by computed tomography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:836-844
 41. Caruso D, Eid M, Schoepf UJ, Jin KN, Varga-Szemes A, Tesche C, et al. Dynamic CT myocardial perfusion imaging. *Eur J Radiol* 2016;85:1893-1899
 42. Yang DH, Kim YH, Roh JH, Kang JW, Han D, Jung J, et al. Stress myocardial perfusion CT in patients suspected of having coronary artery disease: visual and quantitative analysis-validation by using fractional flow reserve. *Radiology* 2015;276:715-723
 43. Ruzsics B, Lee H, Zwerner PL, Gebregziabher M, Costello P, Schoepf UJ. Dual-energy CT of the heart for diagnosing coronary artery stenosis and myocardial ischemia-initial experience. *Eur Radiol* 2008;18:2414-2424
 44. Chen MY, Rochitte CE, Arbab-Zadeh A, Dewey M, George RT, Miller JM, et al. Prognostic value of combined CT angiography and myocardial perfusion imaging versus invasive coronary angiography and nuclear stress perfusion imaging in the prediction of major adverse cardiovascular events: The CORE320 Multicenter Study. *Radiology* 2017;284:55-65
 45. Van Rosendael AR, Dimitriu-Leen AC, De Graaf MA, Van Zwet EW, Jukema JW, Bax JJ, et al. Impact of computed tomography myocardial perfusion following computed tomography coronary angiography on downstream referral for invasive coronary angiography, revascularization and, outcome at 12 months. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:969-977
 46. Sørgaard MH, Kofoed KF, Linde JJ, George RT, Rochitte CE, Feuchtnner G, et al. Diagnostic accuracy of static CT perfusion for the detection of myocardial ischemia. A systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2016;10:450-457
 47. Lu M, Wang S, Sirajuddin A, Arai AE, Zhao S. Dynamic stress computed tomography myocardial perfusion for detecting myocardial ischemia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2018;258:325-331
 48. Meinel FG, Pugliese F, Schoepf UJ, Ebersberger U, Wichmann JL, Lo GG, et al. Prognostic value of stress dynamic myocardial perfusion CT in a multicenter population with known or suspected coronary artery disease. *AJR Am J Roentgenol* 2017;208:761-769
 49. Song I, Yi JG, Park JH, Kim MY, Shin JK, Ko SM. Diagnostic performance of static single-scan stress perfusion cardiac computed tomography in detecting hemodynamically significant coronary artery stenosis: a comparison with combined invasive coronary angiography and cardiovascular magnetic resonance-myocardial perfusion imaging. *Acta Radiol* 2018;59:1184-1193
 50. Pontone G, Baggiano A, Andreini D, Guaricci AI, Guglielmo M, Muscogiuri G, et al. Diagnostic accuracy of simultaneous evaluation of coronary arteries and myocardial perfusion with single stress cardiac computed tomography acquisition compared to invasive coronary angiography plus invasive fractional flow reserve. *Int J Cardiol* 2018;273:263-268
 51. Cademartiri F, Seitun S, Clemente A, La Grutta L, Toia P, Runza G, et al. Myocardial blood flow quantification for evaluation of coronary artery disease by computed tomography. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017;7:129-150
 52. Spiro AJ, Haramati LB, Jain VR, Godelman A, Travin MI, Levsky JM. Resting cardiac 64-MDCT does not reliably detect myocardial ischemia identified by radionuclide imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200:337-342
 53. Ko SM, Park JH, Hwang HK, Song MG. Direct comparison of stress- and rest-dual-energy computed tomography for detection of myocardial perfusion defect. *Int J Cardiovasc Imaging* 2014;30 Suppl 1:41-53
 54. Zoghbi GJ, Dorfman TA, Iskandrian AE. The effects of medications on myocardial perfusion. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:401-416
 55. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a re-

- port of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:e44-e164
56. Singh A, Mor-Avi V, Patel AR. The role of computed tomography myocardial perfusion imaging in clinical practice. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2019 [In press] doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2019.05.011>
 57. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012;367:991-1001
 58. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010;31:2501-2555
 59. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for percutaneous coronary intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the society for cardiovascular angiography and interventions. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:e44-e122
 60. Mathew RC, Gottbrecht M, Salerno M. Computed tomography fractional flow reserve to guide coronary angiography and intervention. *Interv Cardiol Clin* 2018;7:345-354
 61. Nørgaard BL, Hjort J, Gaur S, Hansson N, Bøtker HE, Leipsic J, et al. Clinical use of coronary CTA-derived FFR for decision making in stable CAD. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:541-550
 62. Zhuang B, Wang S, Zhao S, Lu M. Computed tomography angiography-derived fractional flow reserve (CT-FFR) for the detection of myocardial ischemia with invasive fractional flow reserve as reference: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2020;30:712-725
 63. Tan XW, Zheng Q, Shi L, Gao F, Allen JC Jr, Coenen A, et al. Combined diagnostic performance of coronary computed tomography angiography and computed tomography derived fractional flow reserve for the evaluation of myocardial ischemia: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017;236:100-106
 64. Min JK, Koo BK, Erglis A, Doh JH, Daniels DV, Jegere S, et al. Effect of image quality on diagnostic accuracy of noninvasive fractional flow reserve: results from the prospective multicenter international DISCOVER-FLOW study. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2012;6:191-199
 65. Nørgaard BL, Leipsic J, Gaur S, Seneviratne S, Ko BS, Ito H, et al. Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: the NXT trial (analysis of coronary blood flow using CT angiography: next steps). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1145-1155
 66. Tesche C, De Cecco CN, Albrecht MH, Duguay TM, Bayer RR 2nd, Litwin SE, et al. Coronary CT angiography-derived fractional flow reserve. *Radiology* 2017;285:17-33
 67. Schuijff JD, Ko BS, Di Carli MF, Hislop-Jambrich J, Ithdayhid AR, Seneviratne SK, et al. Fractional flow reserve and myocardial perfusion by computed tomography: a guide to clinical application. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:127-135
 68. Kim KH, Doh JH, Koo BK, Min JK, Erglis A, Yang HM, et al. A novel noninvasive technology for treatment planning using virtual coronary stenting and computed tomography-derived computed fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:72-78
 69. Cook CM, Petraco R, Shun-Shin MJ, Ahmad Y, Nijjer S, Al-Lamee R, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography-derived fractional flow reserve : a systematic review. *JAMA Cardiol* 2017;2:803-810
 70. Danad I, Szymonifka J, Twisk JWR, Nørgaard BL, Zarins CK, Knaapen P, et al. Diagnostic performance of cardiac imaging methods to diagnose ischaemia-causing coronary artery disease when directly compared with fractional flow reserve as a reference standard: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2017;38:991-998
 71. Coenen A, Rossi A, Lubbers MM, Kurata A, Kono AK, Chelu RG, et al. Integrating CT myocardial perfusion and CT-FFR in the work up of coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:760-770
 72. Yang DH, Kim YH, Roh JH, Kang JW, Ahn JM, Kweon J, et al. Diagnostic performance of on-site CT-derived fractional flow reserve versus CT perfusion. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:432-440
 73. Ko BS, Linde JJ, Ithdayhid AR, Nørgaard BL, Kofoed KF, Sørgaard M, et al. Non-invasive CT-derived fractional flow reserve and static rest and stress CT myocardial perfusion imaging for detection of haemodynamically significant coronary stenosis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2019;35:2103-2112
 74. Li Y, Yu M, Dai X, Lu Z, Shen C, Wang Y, et al. Detection of hemodynamically significant coronary stenosis: CT myocardial perfusion versus machine learning CT fractional flow reserve. *Radiology* 2019;293:305-314

안정형 협심증 환자들에서 관상동맥 전산화단층촬영을 이용한 심근허혈의 평가

고성민*

안정형 협심증 환자에서 관상동맥질환의 치료 여부를 결정하고 임상 결과를 예측하기 위해서는 심근허혈의 평가가 중요하다. 현재 심근허혈 진단의 표준검사법으로 분획혈류예비력 검사법이 인정되나 침습적 검사라는 제한점이 있다. 또한, 관상동맥 전산화단층촬영은 형태적인 관상동맥질환 진단에 유용한 방법으로 정립되었지만, 혈액학적으로 유의한 협착에 의한 심근허혈 진단에는 한계가 있다. 최근 이러한 문제를 해결하고자 관상동맥 전산화단층촬영 영상을 기반으로 측정한 관상동맥 죽상경화판의 정량화, 심근관류, 그리고 심근 분획혈류 예비력을 이용한 연구들이 진행되어 왔고, 그 진단적 가치를 점차 인정받고 있다. 본 종설에서는 심근허혈진단과 관련된 관상동맥 전산화단층촬영 혈관조영술의 여러 영상기법들에 대해서 알아보려고 한다.

연세대학교 원주의과대학 원주세브란스기독병원 영상의학과