



Beyond Coronary CT Angiography: CT Fractional Flow Reserve and Perfusion

전산화단층촬영 관상동맥조영술: 분획혈류예비력과 심근관류 영상

Moon Young Kim, MD¹ , Dong Hyun Yang, MD² ,
Ki Seok Choo, MD³ , Whal Lee, MD^{4*} 

¹Department of Radiology, Seoul Metropolitan Government-Seoul National University Boramae Medical Center, Seoul, Korea

²Department of Radiology and Research Institute of Radiology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

³Department of Radiology, Pusan National University Yangsan Hospital, Pusan National University School of Medicine, Yangsan, Korea

⁴Department of Radiology, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Cardiac CT has been proven to provide diagnostic and prognostic evaluation of coronary artery disease for cardiovascular risk stratification and treatment decision-making based on rapid technological development and various research evidence. Coronary CT angiography has emerged as a gateway test for coronary artery disease that can reduce invasive angiography due to its high negative predictive value, but the diagnostic specificity is relatively low. However, coronary CT angiography is likely to overcome its limitations through functional evaluation to identify the hemodynamic significance of coronary artery disease by analyzing myocardial perfusion and fractional flow reserve through cardiac CT. Recently, studies have been actively conducted to incorporate artificial intelligence to make this more objective and reproducible. In this review, functional imaging techniques of cardiac computerized tomography are explored.

Index terms Coronary Artery Disease; Computed Tomography Angiography; Fractional Flow Reserve, Myocardial; Perfusion; Decision Making

서론

관상동맥 죽상경화증은 초기에는 증상 없이 진행되며 내경 협착이 심해짐에 따라 심근의 산소 요구량과 공급량의 불균형으로 인한 심근허혈을 일으킨다(1). 해부학적 협착증이 심화되면서 혈류역학적으로 유의한 협착증에서 임상 증상으로 발전하는 병리적 진행을 허혈연

Received November 15, 2021

Revised December 15, 2021

Accepted December 27, 2021

*Corresponding author

Whal Lee, MD

Department of Radiology,
Seoul National University Hospital,
Seoul National University
College of Medicine,
101 Daehak-ro, Jongno-gu,
Seoul 03080, Korea.


Tel 82-2-2072-0141

Fax 82-2-743-6385

E-mail whal.lee@gmail.com


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 iDs

Moon Young Kim 


<https://>

orcid.org/0000-0003-3025-0409

Dong Hyun Yang 


<https://>

orcid.org/0000-0001-5477-558X

Ki Seok Choo 

<https://>

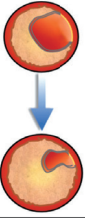
orcid.org/0000-0001-5072-4259

Whal Lee 

<https://>

orcid.org/0000-0003-1285-5033

Table 1. Myocardial Ischemic Cascade and Evaluation Modalities

Manifestation of Ischemic Cascade		CT	MRI	SPECT	PET	Echo	ECG
	Degree of coronary artery stenosis	○	○*				
	Hypoperfusion	○	○	○	○		
	Metabolic change			○	○		
	Diastolic dysfunction	○	○	○	○	○	
	Systolic dysfunction	○	○	○	○	○	
	ECG abnormality						○

*Less commonly used.

ECG = electrocardiogram, Echo = echocardiography, SPECT = single-photon emission computed tomography

쇄반응(ischemic cascade)이라 하며 다양한 검사들을 통해 협착증과 허혈을 평가할 수 있다(Table 1) (2-4). 관상동맥 협착증이 심해지면 심근관류가 감소하고 심근 대사의 변화, 심실의 이완과 수축 부전, 심전도 이상, 흉통 등의 증상을 순차적으로 유발한다(2). 심근허혈과 수축기능저하는 경피적 관상동맥 중재술(percutaneous coronary intervention; 이하 PCI) 또는 관상동맥 우회술(coronary artery bypass graft; 이하 CABG)과 같은 재관류 치료로 호전될 수 있다. 대규모 다기관 임상시험을 통해 약물부하검사 시 심근허혈 여부에 따른 치료 방침 결정이 관상동맥 질환(coronary artery disease; 이하 CAD)의 예후를 개선함이 증명되었다(5, 6). 따라서 현행 국제 지침은 재관류 치료 전에 각종 비침습적 또는 침습적 검사들을 통해 심근허혈을 진단하도록 권고하고 있다(7, 8).

2019년 유럽심장학회 가이드라인에서는 심장 전산화단층촬영(이하 CT)을 CAD를 진단하는 주요 비침습적 검사로 권고하였다(9). 관상동맥 칼슘 점수(coronary artery calcium score; 이하 CACS)와 CT 관상동맥 조영술(coronary CT angiography; 이하 CCTA)은 CAD로 인한 심혈관계 사건(adverse cardiovascular event) 발생과 예후 예측, 심혈관 위험 계층화 및 치료 의사결정을 위한 CAD의 경화반 정량화 및 특성화 등 해부학적 및 형태학적 평가를 함께 진행할 수 있다(10, 11). 이에 더해 하드웨어 및 소프트웨어의 발전으로 혈류역학적으로 유의한 CAD를 진단할 수 있는 심근관류 CT (CT perfusion; CTP)와 CCTA를 이용한 CT 기반 분획혈류예비력(CT-fractional flow reserve; 이하 CT-FFR) 측정 기법이 도입되어 심장 CT는 CAD에 대한 기능적인 분석이 가능하게 되었다. 이러한 기능적 분석을 이용하면, 병변에 특이적인 허혈(lesion-specific ischemia)과 심혈관계 사건의 예측능이 증가함이 입증되었다(12-15).

본 종설에서는 심장 CT를 이용해 허혈성 CAD의 양성 예측도를 증가시킬 수 있는 기능적 분석 기법인 CTP와 CT-FFR의 실무적인 방법론, 장단점, 관련 연구 결과를 다루고자 한다.

폐쇄성 관상동맥 질환의 기능적 평가 기준(Gold Standard)

분획혈류예비력(fractional flow reserve; 이하 FFR)은 침습적 관상동맥 조영술(invasive coronary angiography; 이하 ICA) 중 약물로 유발한 최대 혈관확장상태에서 압력측정 와이어를 통해 측정된 평균 대동맥혈압 대비 협착부 원위혈압의 비율로 계산한다(16). 이는 혈류역학적으로 관상

동맥 협착부위로부터 혈류를 공급받는 심근의 최대 혈류량을 해당 심근의 이론적 정상 최대 혈류량으로 나눈 비율을 반영하며 이 값이 작을수록 심근 산소요구량과 공급량의 불균형이 심화됨을 의미한다(17). FFR ≤ 0.80 인 경우, 심근허혈이 있는 관상동맥 협착증을 식별하기 위한 진단 정확도가 90% 이상으로 알려져 있다. FAME (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) 연구에서 ICA만 시행하고 PCI를 시행한 군에 비해 FFR ≤ 0.80 인 허혈 유발병변에 스텐트를 삽입한 군에서 사용된 스텐트의 수(2.7 ± 1.2 vs. 1.9 ± 1.3 , $p < 0.001$)와 주요 심혈관계 이상사건(major adverse cardiovascular event; 이하 MACE, 18.3% vs. 13.2%, $p = 0.02$)이 현저히 감소하였다(6). 이런 결과를 바탕으로 혈류역학적 기능검사(FFR)를 해부학적 검사(ICA)에 추가함으로써, FFR을 이용한 PCI (FFR-guided PCI)는 허혈성 CAD의 예후를 개선하고 불필요한 PCI를 감소시키는 표준 절차(standard protocol)로 정립되어 왔다. 하지만 침습적 FFR은 급성 ST 분절상승 심근경색에서는 신뢰할 만한 FFR 값을 얻을 수 없거나, 높은 추가 비용과 시술의 침습성 및 복잡성 등의 문제로 전반적인 임상적 적용에 제한이 있다(18, 19). 한편, ISCHEMIA (International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches) 연구를 통해 중등도에서 중증 허혈이 있는 안정형 관상동맥 질환자의 심혈관 사건을 줄이는 데 초기 침습적 치료와 약물치료 사이에 큰 차이가 없음이 확인되었다(20). 이로 인해 수십 년 동안 CAD 치료의 근간이었던 심근허혈을 근거로 하는 재관류 치료의 효용성에 대한 논의가 활발해지고 CCTA를 비롯한 비침습적 검사의 중요성이 더욱 강조되고 있다(21).

CT 기반 분획혈류예비력(CT-FFR)

원리

CT-FFR은 전산유체역학을 사용하여 CCTA 데이터에서 관상동맥 흐름, 압력 및 저항과 연관된 수학적 모델을 이용해 FFR을 계산한다(22). CT-FFR은 다음 네 가지 원리와 가정에 기반한다. 1) 휴식기에 총 관상동맥 혈류는 심근 질량에 비례한다. 2) 휴식기 관상동맥 미세혈관저항은 표재관상동맥의 크기에 반비례한다. 3) ICA 중 아테노신으로 관상동맥이 확장되면, 일반적으로 미세혈관저항성이 21%로 감소하는 것으로 예측하여 최대 충혈상태의 계산 모델을 만들 수 있다. CT-FFR 측정 시 아테노신은 필수적이지 않지만, 니트로글리세린의 투여가 필요하다. 4) 유체역학을 결정하는 3차원 Navier-Stokes 방정식을 통해 관상동맥 전체의 흐름과 압력을 계산할 수 있다(23).

기법

CT-FFR의 측정은 기본 CCTA 영상을 원격 외부 서버로 보내 시행을 하거나(이하 원격 CT-FFR; off-site CT-FFR), 의료기관 내 현장에서 영상진단보조 소프트웨어를 이용해 분석(이하 현장 CT-FFR; on-site CT-FFR) 하는 방법이 있다.

대부분의 초기 CT-FFR 연구는 HeartFlow®를 이용한 결과이며 이는 미국식품의약국(US Food and Drug Administration)의 승인을 받은 원격 CT-FFR 시스템이다. HeartFlow®를 사용하기 위해서는 CCTA 데이터를 보안 네트워크를 통해 외부(HeartFlow 연구소[Redwood, CA, USA])로

전송해야 한다. CCTA 데이터를 분할(segmentation) 한 후 관상동맥의 3차원 모델을 생성하고 앞서 기술한 수학적 가정을 사용하여, 슈퍼컴퓨터로 복잡한 후처리를 수행한다. 이후 총혈혈류 및 압력 데이터가 생성되면 그 결과는 1-4시간 이내에 의뢰 기관에 통보된다(22, 24).

현장 CT-FFR 소프트웨어로는 cFFR (Siemens), DEEPVESSEL FFR (Keya Medical Technology), HeartMedi (AI Medic), 1-D CFD (Canon), uCT-FFR (United-Imaging Healthcare) 등이 있으며, 기계 학습 알고리즘(25, 26), 4차원 CT 영상 추적과 구조 및 유체 분석(27), 환자별 집중매개 변수 모델(patient-specific lumped parameter) (28, 29) 등을 이용한다. 이 중 HeartMedi (AI Medic)는 현재 유일하게 대한민국 식품의약품안전처의 품목허가를 받았다(30).

CT-FFR의 평가와 임상적 적용

CT-FFR은 각 관상동맥 혈관을 따라 계산된 CT-FFR 값이 수치와 색상 분포도로 표시된다(Fig. 1). CT-FFR 결과는 혈관 크기, 협착 유무 및 위치, 혈관 재개통 적합성 등의 CCTA 소견과 함께 평가한다. 협착부의 직후에는 협착 후 확장(post-stenotic dilatation)으로 인해 혈류 속도와 압력이 줄어들기 때문에 협착부의 말단에서 10-20 mm 원위부의 CT-FFR 값을 사용하는 것을 권장한다(31, 32). CT-FFR은 CCTA의 중등도(50%-70%) 협착증의 혈역학적 유의성을 판단하여 치료 결정에 도움이 된다(33). 침습적 FFR과 마찬가지로 CT-FFR의 절삭값은 0.80을 이용한다. CT-FFR > 0.8이면, 혈역학적으로 거의 유의성이 없는 병변으로 다른 추가검사 없이 적절한 약물치료를 시행한다. 반면,

Fig. 1. CT-FFR.

A. A 62-year-old male shows moderate stenosis (arrow) in the proximal left anterior descending artery on a curved multiplanar reconstruction image.

B. CT-FFR reveals a value of 0.75 at the corresponding lesion (arrow), indicating hemodynamically significant stenosis.

C. Invasive coronary angiography demonstrates a decreased FFR of 0.76 (arrow).

FFR = fractional flow reserve

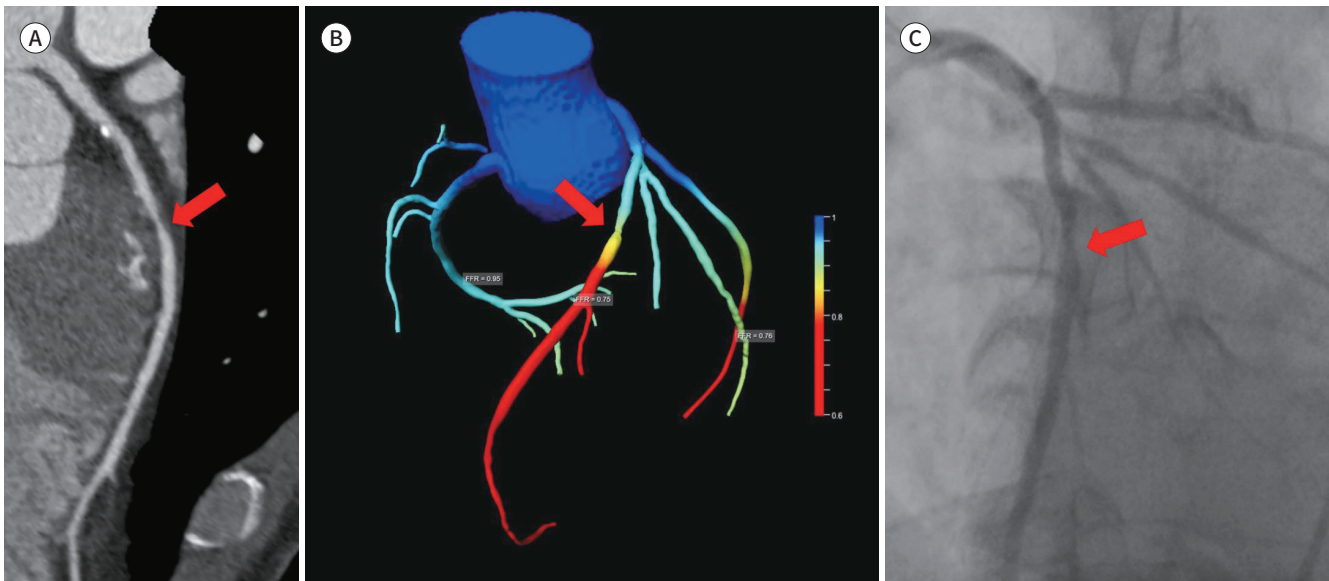
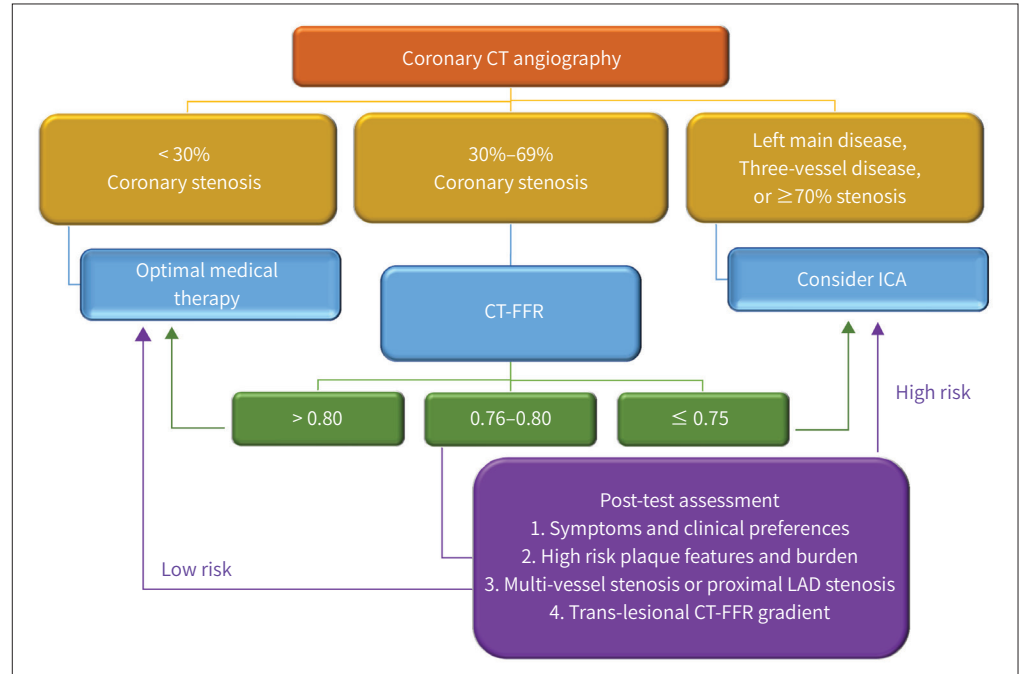


Fig. 2. Recommended risk stratification of obstructive coronary artery disease with coronary CT angiography and CT-FFR.



FFR = fractional flow reserve, ICA = invasive coronary angiography, LAD = left anterior descending artery

≤ 0.75인 경우, 혈액학적으로 유의한 협착의 가능성이 높아 ICA와 재개통 치료를 고려해야 한다 (Fig. 2) (31).

CT-FFR 0.76–0.80은 경계값으로 위험계층화를 위한 정보가 추가로 필요하다(24). 심혈관사건 고위험군을 시사하는 정보로는 취약경화반(저염영, 양성 재형성[positive remodeling], napkin-ring sign), 경화반의 양, 관상동맥의 근위부 협착, 협착부 해당 심근부피(subtended myocardial mass), 경변 CT-FFR 경사(translesional CT-FFR gradient) 등이 있다(34). 특히, 경변 CT-FFR 경사가 ≥ 0.06인 경우, 급성 관상동맥 증후군의 원인 병변일 가능성이 높다(35). 한편, CT-FFR의 경계값은 국소 협착 없이 혈관을 따라 압력이 점차 정상적으로 감소하는 현상이거나, 작은 혈관 크기, 니트로글리세린 등 질산염(nitrates)에 충분히 반응하지 못하여 덜 확장된 관상동맥, 미만성 협착에 의한 부정확한 결과일 수 있다(22, 24). 그러므로 증상과 동반질환, 해부학적/혈역학적 협착의 기여도를 종합해서 CT-FFR을 해석하고 혈관 재개통 여부를 판단해야 한다(36, 37).

CCTA에서 < 30% 협착증만 보이는 경우 CT-FFR 또는 ICA를 시행하지 않고 약물치료를 한다. CCTA에 중증 협착, 좌주동맥질환이나 three-vessel disease (3VD)는 CT-FFR 없이 ICA를 시행한다(31).

CT-FFR의 진단성능

침습적 FFR을 참조표준(reference standard)으로 사용한 원격 CT-FFR과 기계학습(machine learning; 이하 ML) 등을 기반으로 한 현장 CT-FFR에 대해 여러 연구에서 진단성능이 검증되었

다. 침습적 FFR ≤ 0.8 을 기준으로 HeartFlow®를 이용한 CT-FFR을 사용할 때 CCTA만 사용할 때보다 진단특이도가 개선됐다(DISCOVER-FLOW 82% vs. 40%; DeFACTO 54% vs. 42%; NXT 79% vs. 34%) (23, 38, 39). 특히 NXT 연구에서 위양성의 68%가 진음성으로 재분류되었다(39). 유럽, 아시아 및 미국의 5개 지역에서 ML 기반 CT-FFR를 평가한 MACHINE (Machine Learning Based CT Angiography Derived FFR) 연구에서 진단 정확도(CT-FFR 78% vs. CCTA 58%)와 특이도(ML CT-FFR 76% vs. CCTA 38%)가 크게 개선된 결과를 보였다(25). CT-FFR에 대한 메타 분석에서 환자별 허혈성 병변 진단의 통합민감도 89% (95% 신뢰구간, 85-92), 통합특이도 71% (95% 신뢰구간, 61-80)와 혈관별로 통합민감도 85% (95% 신뢰구간, 82-88), 통합특이도 82% (95% 신뢰구간, 75-87)를 보였다. 환자별과 혈관별 분석 모두 CT-FFR이 CCTA보다 특이도(환자별 0.71 vs. 0.32; 혈관별 0.82 vs. 0.46)가 높았지만 민감도는 유의한 차이가 없었다(환자별 0.89 vs. 0.93; 혈관별 0.85 vs. 0.88) (40).

CT-FFR은 심근허혈에 대한 진단 정확도가 단일광자방출 단층촬영(single photon emission computed tomography; 이하 SPECT)와 비슷했지만(70% vs. 68%) FFR 유도 혈관재개통을 예측하는 데 있어 SPECT보다 민감도는 더 높았다(91% vs. 41%) (41). 또한 CT-FFR은 혈관별 진단 성능이 CCTA, SPECT 또는 양전자방출단층촬영(이하 PET)보다 우월했고, PET는 환자별 및 진단-의향(intention-to-diagnose) 분석에서 우수한 성능을 보였다(42).

이처럼 CT-FFR은 병변별 허혈 평가에 대한 특이도가 높아 ICA 시행 전 효과적인 선별검사임이 연구 결과들을 통해 증명되었다. PLATFORM (Prospective Longitudinal Trial of FFRct: Outcome and Resource IMpacts) 연구에서 CT-FFR을 사용하면 CCTA 소견만 바탕으로 결정했던 ICA 중 61%의 시술을 취소했고, ICA를 시행했을 때 비폐쇄성 CAD 발생률은 CT-FFR을 사용한 그룹에서 현저히 낮았다(73% vs. 12%) (43). 1년 추적 관찰에서 CCTA와 CT-FFR를 함께 사용한 경우 CCTA만 시행한 경우보다 평균 의료비용이 33% 적게 소요되었다(44). RIPCORD (Does Routine Pressure Wire Assessment Influence Management Strategy at Coronary Angiography for Diagnosis of Chest Pain?) 연구에서는 CT-FFR을 사용하면 환자의 36%에서 치료 계획(약물치료, PCI, 또는 CABG)이 변경되었다(PCI 30% 감소, 치료 대상 혈관의 변경 18%, 약물치료에서 PCI로 변경 12%) (45). SYNTAX III (A Randomized Study Investigating the Use of CT Scan and Angiography of the Heart to Help the Doctors Decide Which Method is the Best to Improve Blood Supply to the Heart in Patients With Complex Coronary Artery Disease III) Revolution 연구에서 좌주동맥 또는 3VD를 대상으로 CCTA와 CT-FFR에 기초한 치료 결정은 ICA로 도출된 치료 결정과 일치도가 높았고(Cohen's kappa 0.82, 95% 신뢰구간 0.74-0.91) CT-FFR을 CCTA에 추가하면 7%에서 치료 결정(PCI나 CABG)이 변경되었고 12%에서 재관류 대상 혈관이 변경되었다(46). DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) 연구에서 CT-FFR을 사용하면 ICA만 시행한 경우에 비해 1년 동안 MACE가 12% 감소하고 의료비용이 30% 절감되었다(47). ADVANCE (Assessing Diagnostic Value of Non-invasive FFRCT in Coronary Care) 연구에서 CT-FFR > 0.80 인 경우, 1년간 MACE와 혈관 재개통시술이 감소했다(15). 한편, EMERALD (Exploring the

MEchanism of Plaque Rupture in Acute Coronary Syndrome Using Coronary CT Angiography and computational Fluid Dynamic) 연구에서 병변 전후의 CT-FFR 변화 값이 높을수록 급성 관상동맥 증후군의 고위험군을 시사했다(area under the curve [이하 AUC], 0.725) (48).

장점

CT-FFR은 표준 CCTA 외에 추가적인 조영제나 약물투여, 방사선 노출 없이 혈역학정보를 얻을 수 있는 장점이 있다. 다혈관 질환이나 연속 병변이 있는 경우 CT-FFR은 혈관 재개통이 필요한 병변을 식별하는 데 도움이 된다(49). 또한 해당 병변에 가상 스텐트를 삽입하고 재관류 시술 이후 혈역학적 변화를 예측할 수 있다(37, 50).

한계

CT-FFR은 CCTA 영상 품질에 크게 좌우되기 때문에 분석이 불가능한 비율이 상대적으로 높다. CT-FFR 분석 거부율은 ADVANCE 연구에서 2.9%, 대규모 임상 코호트에서 8.4%로 나타났다(51, 52). 충분히 관상동맥이 확장된 상태에서 영상 잡음, 움직임이나 오정렬 인공물이 없도록 영상을 획득하는 것이 중요하다(24, 51, 53).

혈관 직경이 작거나 병변이 길수록 CT-FFR의 특이도와 정확도가 감소할 수 있고, 혈역학적으로 유의한 협착을 진단하는 데 있어 CT-FFR의 진단능(AUC, 0.73)이 CCTA의 최소혈관내면적(minimal lumen area; AUC, 0.71)과 비교해 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않을 수 있다($p = 0.21$) (54). 부적절한 조영제 주입이나 심한 석회화는 CT-FFR 평가에 부정적인 영향을 미칠 수 있지만 CACS가 높은 환자에서 CT-FFR의 진단능이 CCTA만 시행한 것보다 우수한 것으로 나타났다(55-57).

CT-FFR은 안정형 CAD에 대해서 주로 연구되었으며, 스텐트가 있거나 CABG 또는 심근경색 과거력, 불안정형 협심증이 있는 경우 적합하지 않다. 불안정형 협심증은 안정형 협심증에 비해 혈관의 부피가 작아서 저항을 계산하는 수학적 모델의 기준이 되는 가정에 큰 영향을 미치기 때문에 CT-FFR은 효과적이지 않다(58).

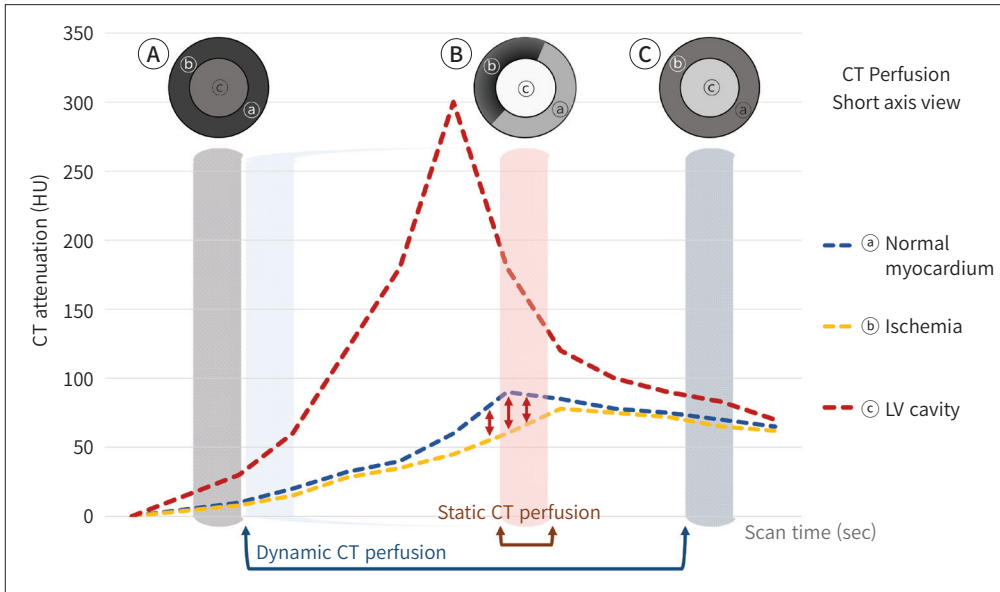
침습적 FFR을 기준으로 CT-FFR은 전반적으로 진단 정확도가 높지만(81.0%) 0.7-0.8 CT-FFR 범위에서는 정확도가 높지 않았다(46.1%) (59). 일부 연구에서는 CT-FFR의 재현성이 다소 떨어지거나, CT-FFR과 침습적 FFR 간에 완벽한 일치를 보이지 않았다(58, 59). 이런 결과는 침습적 FFR에 대한 압력 센서가 CT-FFR이 측정되었던 위치에 있지 않았거나 CCTA의 영상 질이 부적합하거나 니트로글리세린이 투여되지 않았기 때문일 수 있다(24). 경한 협착증(< 50%) 중 최대 16.6%에서 CT-FFR이 비정상이고, 반대로 중증도 협착증 중 50%에서 CT-FFR이 정상일 수 있다(60, 61). 따라서 CT-FFR의 결과는 각종 위험 요인을 고려해 신중하게 해석해야 한다.

한편, 위의 기술적 한계를 고려하더라도 해외 연구에 의하면, 만성 안정형 협심증에는 CT-FFR을 통한 의료비용 절감 효과가 현저하였다(47, 62). 하지만 한국의 상대적으로 낮은 의료비용을 감안할

Fig. 3. Time attenuation curves of normal and ischemic myocardium (blue and yellow) and LV cavity (red) in CT perfusion.

A-C. A and C are too early and too late, respectively, to detect myocardial ischemia, which shows similar attenuation in normal and ischemic myocardium, and serial scans should be obtained between A and C dynamic CT perfusion. B indicates the optimal scan time for static CT perfusion, wherein the ischemic myocardium is demonstrated as the less enhanced portion than the normal myocardium.

HU = Hounsfield unit, LV = left ventricle



때, CT-FFR 분석에 필요한 추가적인 시스템, 전문인력, 시간과 비용은 이를 일상적인 진단 프로토콜로 도입하는 데에 걸림돌이 될 수 있으나, 인공지능 기법을 이용해 그 문턱을 낮추어 가고 있다(63).

CT 심근관류검사(CTP)

원리

CTP는 휴식기(rest phase)와 부하기(stress phase)에 각각 조영제가 심근을 1차 통과하면서 발생하는 정상 심근과 허혈 심근 간의 관류 차이를 평가한다(Fig. 3) (64). 심근관류는 관상동맥과 미세혈관을 혈류가 통과하는 과정이다. 보통 80% 이하의 관상동맥 협착이 생기면 표재혈관의 혈류 및 관류압을 감소시키는 반면 미세혈관은 확장되어 저항을 낮추는 자동조절(autoregulation)이 이루어진다. 이러한 자동조절을 통해 휴식기에는 심근관류가 유지되나 부하기에는 심근 산소 소비가 높아지기 때문에 자동조절 이상이 발생하여 심근관류가 저하된다. 그보다 심한 협착증에는 휴식기와 부하기에 모두 자동조절이 제한되어 심근관류가 저하된다. 이런 원리를 이용해 휴식기와 부하기의 심근관류를 통해 심근허혈의 정도를 평가할 수 있다(65).

심근부하 유발약제(Myocardial Stress Agents)

혈관확장제인 아데노신(adenosine), 삼인산아데노신(adenosine triphosphate; 이하 ATP), 디

Table 2. Myocardial Stress Agents for CT Perfusion

	Action Mechanism	Administration	Half-Life	Excretion
Adenosine	Nonselective adenosine receptor agonist	0.14 mg/kg/min IV for 5 minutes	1-5 seconds	Cellular clearance
Adenosine triphosphate	Metabolized to adenosine	0.16 mg/kg/min IV for 5 minutes	≤ 20 seconds	Cellular clearance
Dipyridamole	Increasing concentration of endogenous adenosine	0.14 mg/kg/min IV for 4 minutes	30-45 minutes	Liver
Regadenoson	A2A adenosine receptor agonist	0.4 mg IV for 10 seconds followed by saline flushing	33-108 seconds	Kidney

IV = intravenous

피리다몰(dipyridamole), 레가데노손(regadenoson) 등을 정맥 투여하면 심근에 울혈이 발생하여 심근부하를 유발할 수 있다(Table 2). 아데노신은 A2A 아데노신 수용체와 결합해 관상동맥 혈관확장을 유발한다. 아데노신, ATP, 디피리다몰은 비선택적인 아데노신 수용체 작용제로 두통, 흉부불편감, 홍조 등을 일으키며, 아데노신이나 ATP은 반감기가 매우 짧기 때문에 보통 자연적으로 호전된다. 반면, 디피리다몰로 인한 부작용이 지속되는 경우 아미노필린(aminophylline 50-250 mg)을 사용할 수 있다. 레가데노손은 선택적 아데노신 A2A 작용제로 부작용 위험이 상대적으로 낮다(66-68). 검사 전에 24시간 이상 카페인을 섭취하지 않아야 관상동맥 혈관확장 효과에 대한 간섭을 예방할 수 있다.

충분한 심근부하 반응은 휴식기와 비교해 심박수가 분당 10회 이상 상승하거나 수축기 혈압이 10 mm Hg 이상 감소함을 통해 확인한다(69). 부하기 CTP 영상은 부하 유발약제를 투여한 후 약제와 환자 특성에 따라 2-5분 후 충분한 심근부하 반응이 일어났을 때 획득하고, 아데노신의 경우 일반적으로 연속 주입(continuous infusion)을 시작하고 3-4분 이후 영상을 얻게 된다(64).

동적 CTP와 정적 CTP (Dynamic and Static CTP)

동적(4D) CTP는 조영제가 심근을 처음 통과하는 동안 연속적인 영상을 획득하는 검사로 심근관류를 정량화할 수 있다(Fig. 4) (12). 전향적 심전도 동기화를 이용해 수축기(40% R-R 간격)에서 영상을 획득하면 움직임 인공물의 영향을 덜 받고 확장기보다 저음영이 잘 보인다(70). 전체 심장에 대한 관류 데이터를 얻으려면 좋은 시간해상도와 넓은 검출기 범위를 가지는 CT를 사용할 필요가 있다. 이중선원 CT는 높은 시간해상도(≥ 66 ms)로 빈맥에서도 상대적으로 움직임이 적은 영상을 획득할 수 있고 동적 CTP 영상에서 관상동맥 협착을 동시에 진단하기에 충분한 CCTA도 얻을 수 있다(71). 광역 검출기 CT (256 또는 320 다중 검출기, z 축 범위: 8 cm 또는 16 cm)로 획득한 동적 CTP는 PET 만큼 심근관류를 정확하게 정량화할 수 있다(Table 3) (72).

정적 CTP는 조영제가 심근을 1차 통과하는 동안 관류 영상을 한 번 획득하는 방법으로(Fig. 5) 동적 CTP에 비해 영상이 획득되는 시기에 따라 관류 이상에 대한 진단능력이 영향을 받을 수 있다(Fig. 3) (73). 최적의 영상획득시기는 심박출량, 조영제 주입 속도, 관류 이상의 중증도 등에 의해 영향을 받기 때문에 사전 추정이 쉽지 않지만 보통 조영제 추적기법을 이용해 상행대동맥의 최고 조영증강 시점에서 약 2-10초 후가 적합하다(74, 75). 부하기와 휴식기 각각 호흡을 참는 동안

Fig. 4. Dynamic CTP.

A. A perfusion defect on the inferolateral wall is visible on a short-axis grayscale stress dynamic CTP picture, indicating hemodynamically substantial distal obtuse marginal artery disease (arrows).

B, C. The corresponding area shows decreased blood flow (B) and volume (C) on the color maps compared with normal myocardium.

D. Time attenuation curves represent the change of normal (green circle) and ischemic (yellow circle) myocardial attenuation over time (green and yellow lines depict normal and ischemic myocardial attenuation, respectively) during dynamic CTP study.

CTP = CT perfusion

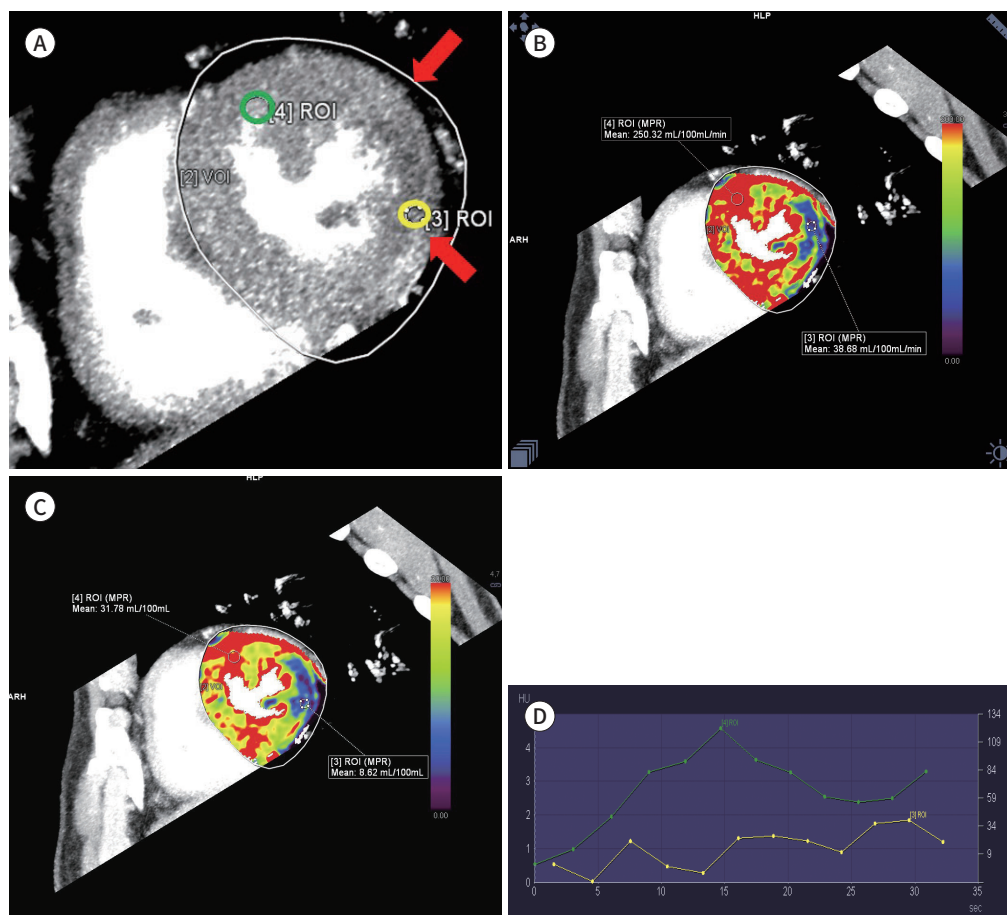


Table 3. Characteristics of Dynamic and Static CT Perfusion

	Dynamic CT Perfusion	Static CT Perfusion
Advanced CT scanner and post-processing technology	More necessary	Necessary
Breath-hold time, post-processing time	Longer	Shorter
Radiation dose, susceptibility artifact	Higher	Lower
Optimal acquisition time	Less essential	Essential
Simultaneous coronary and myocardial perfusion evaluation	No	Yes
Analysis of myocardial perfusion	Qualitative/semi-quantitative/quantitative More useful in multi-vessel and microvascular disease	Qualitative/semi-quantitative

Fig. 5. Static CTP.

A. A 54-year-old male underwent coronary CT angiography to evaluate exertional chest pain. A curved multiplanar reconstruction image demonstrates tight stenosis at the distal LM and LAD ostium.

B. The subendocardial perfusion defect is noted at LM territory on the short-axis static CTP image (arrows).

C. Invasive coronary angiography shows consistent findings (severe stenosis at distal LM and LAD ostium) with coronary CT angiography and static CTP.

CTP = CT perfusion, LAD = left anterior descending artery, LM = left main

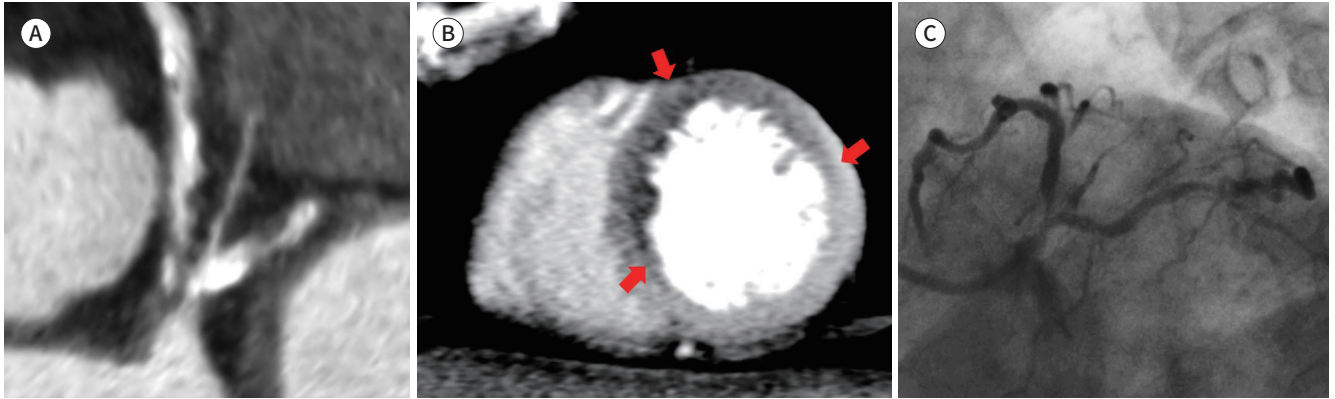


Table 4. Comparison of Stress-First and Rest-First Protocols in CT Perfusion

Protocol	Stress-First	Rest-First
Recommended indication	- High pre-test probability of obstructive CAD - Extensive calcifications or stents - Multi-vessel CAD	- Low-to-intermediate pre-test probability of obstructive CAD
Advantages	- High sensitivity for myocardial ischemia - No cross-contamination of contrast from the rest phase - No interference by beta-blockers or nitrates	- High sensitivity for myocardial infarction - No subsequent stress scan after rest scan with < 30% obstructive CAD resulting in radiation and contrast medium dose reduction
Limitations	- Less sensitive for persistent perfusion defect indicating infarction in the rest phase due to delayed enhancement - Risk of imaging quality degradation of rest scan due to tachycardia by long half-life stress agent - Stress scan performed regardless of the presence of obstructive CAD	- Less sensitive for inducible perfusion defect indicating ischemia due to cross-contamination of contrast to the stress phase and prolonged effect of beta-blocker administered before rest scan

CAD = coronary artery disease

전향적 또는 후향적 심전도 동기화 CTP 영상을 획득한다. 후향적 심전도 동기화를 사용하면 국소 벽운동이상도 함께 평가가 가능하다(Table 3).

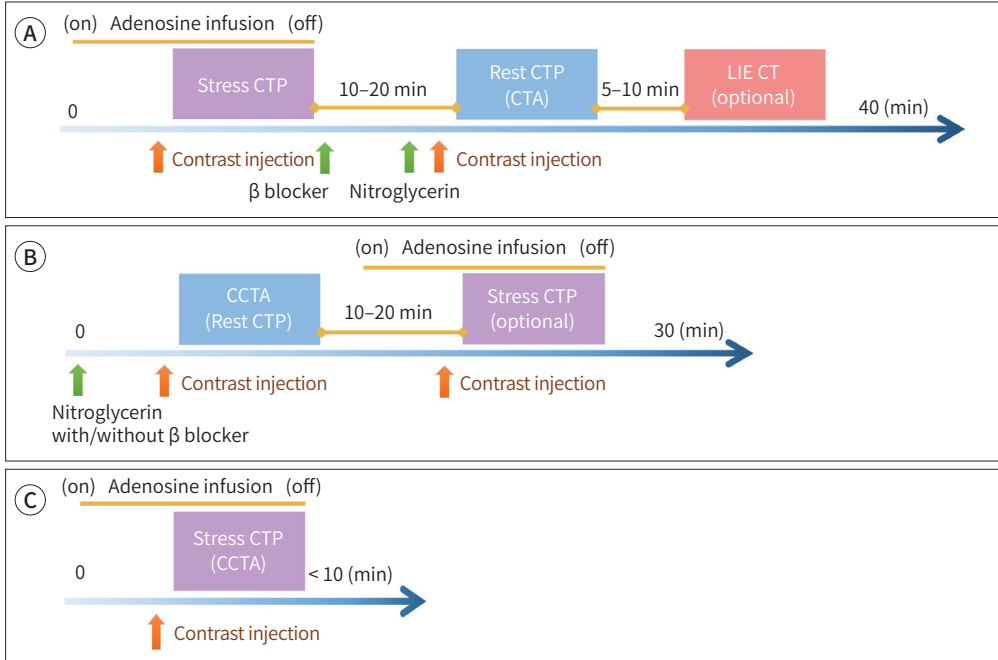
Stress-First CTP, Rest-First CTP, or Stress-Only CTP

CTP는 부하기와 휴식기에 각각 영상을 획득하기 때문에 촬영 순서에 따라 장단점이 있다(Table 4). 이전 검사에 사용된 약제의 영향을 줄이기 위해 부하기와 휴식기 CTP 사이에 10-20분가량 간격이 필요하다(Fig. 6) (64).

부하기 우선(stress-first) CTP는 부하기 관류검사를 먼저 시행하여 심근허혈을 민감하게 검출할 수 있고 이후 휴식기에는 베타차단제나 질산염을 투여하여 휴식기 심근관류와 함께 관상동맥

Fig. 6. Timelines of CTP protocols.

A. Stress scan is first performed under adenosine infusion (pharmacological stress) followed by 10–20 minutes of pause to diminish the effects of stress agent to rest scan, with beta-blocker and/or nitrates administered to improve image quality and optional LIE CT to visualize the myocardial infarction clearly.
 B. For the rest-first protocol, when the rest scan demonstrates no significant stenosis in the coronary artery, the stress scan can be omitted.
 C. Stress-only protocol may be used to decrease radiation exposure with considerable diagnostic performance. CCTA = coronary CT angiography, CTP = CT perfusion, LIE = late iodine enhancement



협착을 정확히 평가하는 데 유용하다.

휴식기 우선(rest-first) CTP는 부하기 우선 CTP보다 심근경색 진단에 대한 민감도가 높고 휴식기 CTP의 CCTA에서 유의한 병변이 없을 경우 부하기 CTP를 시행하지 않아도 된다(66). 휴식기 우선 CTP에서 휴식기 조영제의 잔류로 부하기 조영증강에 영향을 미쳐 부하기 CTP의 심근허혈에 대한 진단성능을 낮출 수 있다.

낮은 검사 전 CAD 유병가능성(pre-test probability of CAD)을 보이는 환자는 휴식기 우선 CTP를, 높은 검사 전 CAD 유병가능성, 광범위한 관상동맥 석회화, PCI나 심근경색 이력이 있는 환자는 부하기 우선 CTP를 시행하는 것이 바람직하다(68).

한편, 동적 CTP는 상대적으로 더 많은 방사선에 노출되기 때문에 부하기 단독(stress-only) CTP만 획득하기도 하며, 휴식기 정보가 부족하지만 심근관류의 정량적 분석을 통해 심근허혈에 대한 상당한 진단성능을 보였다(76-78). CT 공간/시간 해상도 향상으로 더 낮은 유효 방사선량(2.5 ± 1.1 mSv)으로 부하기 정적 CTP만으로 심근 관류와 관상동맥 질환을 동시에 평가할 수도 있다(79).

이중 에너지 CT 심근관류검사

이중 에너지 전산화단층촬영(dual energy CT; 이하 DECT)는 서로 다른 두 에너지 수준에 대한

CT 영상을 획득한다. 한 에너지 수준으로 촬영한 일반 CT 영상에서는 비슷한 감쇠 계수를 보이는 물질들이 서로 다른 에너지 수준에서는 서로 다른 원자에 특이적인 감쇠 특성을 보임으로써 물질을 구별한다(80). DECT는 이중 선원, 고속 kVp 전환, 이중층 검출기 등의 기술을 통해 요오드 분포도와 가상 단일 에너지 영상(virtual monoenergetic image; 이하 VMI) 등의 여러 추가 영상을 생성한다(81). 요오드 분포도는 요오드가 포함된 픽셀을 강조하여 부하기 CTP에서 정상, 허혈 및 경색 심근을 구별할 수 있다(82). 요오드 분포도는 기존 영상보다 진단성능이 우수하고 정량적 분석이 가능하다(81, 83). VMI는 40-200 keV 범위에서 얻어진 단일 에너지 레벨의 영상이며 저에너지 VMI (< 70 keV)는 요오드 K-edge와 근접하기 때문에 요오드의 높은 감쇠를 보인다. 따라서 정상 심근과 허혈심근의 대비가 강화되어 관류 결손이 더 두드러진다(84). 한편, 고에너지 VMI는 빔 경화 인공물을 줄이는 데 유용하기 때문에 심근허혈에 대한 진단성능을 높일 수 있다(85).

지연기 요오드 조영증강 CT

지연기 요오드 조영증강(late iodine enhancement; 이하 LIE) CT는 CTP를 획득한 후 심근경색 평가를 위한 지연기 영상으로 지연기 가돌리늄 조영증강 MRI (late gadolinium enhancement MRI)와 유사하다. 요오드 조영제도 흉터/섬유화의 세포외공간에 저류되어 LIE CT를 통해 심근생존성을 추정하고 심장유육종과 같은 비허혈성 심근병증의 평가에 사용할 수 있다(86-88). LIE가 명확히 나타나려면 조영제가 상대적으로 다량 필요하고 CTP의 경우 LIE CT에 충분한 조영제가 투입되지만, 일반적인 CCTA 단독시행인 경우, LIE CT를 적절히 획득하려면 조영제 추가 주입이 필요할 수 있다(87, 89-91). 기존 LIE CT는 낮은 대조도잡음비로 사용이 제한적이었지만 낮은 관전압, 반복 재구성, 이중에너지 CT를 통한 저에너지 VMI 및 요오드 분포도를 이용해 진단성능이 개선될 수 있다(91).

심근관류의 평가

정적 CTP는 주로 시각적 평가를 이용해 이환되지 않은 심근과 비교해 심내막하 또는 심근 전층의 음영이 낮은 부위를 관류결손으로 평가한다. 휴식기에는 보이지 않고 부하기 CTP에서만 보이는 관류결손은 심근허혈이며 부하기와 휴식기 모두에서 관류결손이 보이면 심근경색이다. 부하기 우선 CTP를 획득하는 경우 부하기에 주입했던 조영제가 잔류해 휴식기 관류결손을 가려 경색을 놓칠 수 있기 때문에 정확한 감별을 위해서는 LIE CT가 필요하다(64).

한편, SPECT와 유사하게 미국 심장 협회에서 권고하는 17분절 별로 점수를 매겨 분절별 점수를 합산해 각각 부하기와 휴식기 합산 점수(각각 summed stress score and summed rest score)와 두 점수의 차인 합산 차이 점수(summed difference score)로 심근허혈을 반정량화할 수 있다(92, 93). 또한 경동맥 관류비(transmural perfusion ratio = 내막하 평균 음영[attenuation]/외막하 평균 음영)와 심근관류 예비 지수(myocardial perfusion reserve index = [부하기 음영-휴식기 음영]/휴식기 음영)를 반정량적으로 계산할 수 있고 다른 시각적 평가방법들과 유사한 진단성

능을 보였다(94, 95).

동적 CTP는 정적 CTP와 동일하게 시각적 평가도 가능하지만 정적 CTP에 비해 보통 영상 대조도가 낮아 주로 반정량 또는 완전정량적으로 평가한다(96). 반정량 분석은 시간-감쇠 곡선에서 도출되는 상승선(upslope), 최고 조영증강(peak enhancement), 최고치 도달시간(time to peak), 곡선 아래 영역(AUC) 등이 있다. 그중 상승선은 관류 이상에 대한 가장 높은 진단성능을 가진 것으로 나타났다(97). 완전 정량적 분석은 동맥과 심근의 시간-감쇠 곡선으로 도출되는 심근혈류량(myocardial blood flow; 이하 MBF), 심근혈액량(myocardial blood volume), 평균 전달시간(mean transit time)이 있다. MBF는 가장 중요한 정량 변수로서 관류 평가에 자주 사용되는 반면 심근 혈액량 및 평균 전달 시간의 유용성은 잘 연구되지 않았다(98). 정량적 분석은 SPECT에서 평가하기 어려운 3VD의 균형 허혈(balanced ischemia)을 평가하는 데 유용하다. 동적 CTP에서 심근 관류를 정량화하는 수학적 방법에는 최대 상승선, 패틀락 도표(Patlak plot), 구획 모델(compartment model), 확장 토프트 모델(extended Toft model), 페르미 매개변수 모델(Fermi parametric model), model-independent deconvolution 등으로 다양하지만 표준화가 충분하지 않고 절삭값이 연구마다 상당한 차이가 있어 적용에 한계가 있다(76, 99, 100).

한편, 상대혈류 예비량(relative flow reserve; 이하 RFR = 부하기 MBF/휴식기 MBF)이 절대 MBF보다 나은 값으로 나타났다(101-103). RFR은 표재관상동맥과 미세혈관 기능에 대해 모두 반영하기 때문에 표재 CAD나 관상동맥 기능 장애가 있는 경우 낮은 값을 보인다(72). RFR과 부하기 MBF가 환자별과 혈관별 분석에서 침습적 관상동맥 조영술에 의해 평가된 폐쇄성 CAD를 진단하기에 충분한 민감도, 양성 예측도, 음성 예측도를 보였고 PET과 유사한 결과를 보였다(104, 105). RFR은 진단 및 예후 예측 인자로 매우 유용하지만, 스트레스 및 휴식 동적 CTP 프로토콜은 상대적으로 많은 방사선 피폭이 된다는 점을 극복할 필요가 있다(106).

진단성능

CTP는 여러 연구에서 혈액학적으로 유의한 협착증을 검출하는 데 있어 높은 진단성능이 검증되었다(102, 107-109). CRESCENT-II (Comprehensive Cardiac CT Versus Exercise Testing in Suspected Coronary Artery Disease 2) 연구에서 동적 CTP는 안정형 CAD 진단 시 기존 기능 검사(부하심전도, 부하심초음파, 또는 SPECT)를 시행하는 경우보다 추가 검사의 필요성(17% vs. 37%)과 ICA 시행 빈도를 낮춤으로써 다른 기능 검사들을 효과적으로 대체할 수 있음이 증명됐다(110). CORE320 (Coronary Artery Evaluation using 320-row Multidetector Computed Tomography Angiography and Myocardial Perfusion) 연구에서 정적 CTP와 CCTA를 함께 사용하는 경우가 CCTA 단독보다 혈액학적으로 유의한 협착 병변에 대한 특이도(74% vs. 51%), 양성 예측도(65% vs. 53%), 진단정확도(AUC 0.87 vs. 0.82)가 향상되었고 정적 CTP가 SPECT보다 높은 진단 정확도(AUC 0.78 vs. 0.69)를 보였다(111, 112). 동적 CTP (MBF)는 임상 위험인자와 무관하게 CCTA와 CT-FFR보다 MACE에 대한 예후 예측능이 높은 것으로 나타났다(위험비: MBF-10.1 vs. CCTA-1.2 vs. CT-FFR-2.2) (13). 또한 정적 및 동적 CTP는 MACE의 임상적 위험인자와

CCTA에 비해 추가적인 예후 예측이 가능함이 확인되었다(113, 114).

장점

CTP는 MRI와 마찬가지로 관류결손을 높은 시간 및 공간 해상도로 시각화할 수 있다(115). CTP는 관상동맥 병변의 혈역학적 유의성, 분류, 평가에 유용하여 CCTA와 함께 CAD의 해부학적, 형태학적, 혈역학적 요소들을 동시에 평가가 가능하다(12, 116). 또한 심근관류를 정량화할 수 있으며 재개통 치료 후 효과를 평가할 수 있다(76, 117). CTP는 CT-FFR의 한계인 심한 석회화 또는 스텐트가 있는 환자에서도 기능 정보를 제공할 수 있다(78, 118). CTP는 SPECT와 비교해 관류 이상을 감지하는 공간해상도와 진단능력이 높고 환자 선호도와 비용 효율이 높았다(112, 119, 120).

제한점과 개선 방향

CTP는 보통 CCTA 단독검사에 비해 대비 더 높은 선량이 요구되며 동적 CTP에 필요한 방사선량은 정적 CTP보다 상당히 높다(정적 CTP 1.9–15.7 mSv, 동적 CTP 3.8–12.8 mSv, CCTA와 부하기 CTP 3–16 mSv) (121). 하지만 CT 기기의 발전, 낮은 관전압, 반복 재구성(iterative reconstruction; 이하 IR) 기법 등을 통해 영상 질 저하를 최소화하면서 방사선 노출(< 4 mSv)을 줄일 수 있다(100, 122, 123). 낮은 관전압을 이용하는 저선량 CT에 IR 알고리즘을 접목하여 영상 질을 유지하면서도 영상 잡음을 줄일 수 있다(124, 125). IR 알고리즘에는 재구성 시간을 줄이기 위해 여과 역투영 기법과 결합된 하이브리드 IR이나, 완전 IR 기법이 있다(126). 하이브리드 IR과 비교해, 완전 IR을 사용하면 저선량 동적 CTP에서 혈역학 변수를 수정하지 않아도 영상질이 향상된다(122). 최근에는 영상 재구성 시간을 단축하고 저선량 CTP의 영상질을 최적화하는 데에 인공지능이 적극적으로 적용되고 있다(127-129).

CTP는 각종 인공물로 인한 위양성이 발생한다. X선 중 저에너지 광자의 우선 감쇠에 의해 발생하는 빔 경화 인공물(beam-hardening artifact)이 제일 흔하다. 빔 경화는 일반적으로 심근 전층에 영향을 미치고 고음영 구조물에 인접한 X선 평면 방향으로 발생한다. CTP에서 빔 경화 인공물은 좌심실의 자유벽에 인접한 좌심실내강과 하행대동맥의 조영증강에 의해 발생하며 좌심실의 기저부 하벽과 전벽에서 가장 흔히 볼 수 있다(64, 93). 빔 경화 보정 알고리즘 또는 DECT를 사용하여 빔 경화 인공물을 최소화할 수 있다(85, 130). 움직임 인공물 또는 원추형 빔 인공물 같은 재구성 인공물로 인한 위양성 관류결손이 나타날 수 있다. 2회 이상의 심박동 동안 영상이 획득되면 오정렬 인공물이 발생한다(64).

위의 사항들을 고려할 때 CTP는 고성능 CT, 재구성 알고리즘을 필요로 하기 때문에 널리 사용하는 데 진입장벽이 생긴다. 또한 부하 유발약제 투여와 관련한 인적자원이 추가로 필요하고 약제 부작용에 대처할 방안도 함께 마련해야 한다(121, 131).

한편, 동적 CTP는 정량적 분석에서 측정치들의 절삭값 표준화가 쉽지 않다는 점과 정적 CTP는 CABG 수술 이후 관상동맥 및 이식편을 통한 복잡한 심근관류는 평가가 제한적이라는 점을

Table 5. Comparison of CT-FFR and CT Perfusion

	CT-FFR	CTP
Advantages	Functional analysis based on CCTA anatomy and CFD No additional scan to CCTA Preferred for balanced ischemia, multi-vessel disease, or tandem lesion	Real-time visualization of myocardial perfusion Flow quantification (dynamic CTP) Preferred for Heavy calcification or stent in coronary arteries
Limitations	High dependency on image quality of CCTA Appropriate patient selection (patient-related factors influencing CT-FFR calculation) Time-consuming and additional cost (off-site CTP)	Radiation exposure and contrast agent additional to CCTA Use and side effects of myocardial stress agent Longer duration for examination (30–40 minutes) Requirement of high-end CT scanner (dynamic CTP)

CCTA = coronary CT angiography, CFD = computational fluid dynamics, CT-FFR = CT-fractional flow reserve, CTP = CT perfusion

고려해야 한다.

기능적 분석 기법의 비교와 선택

CAD의 혈역학적 분석 기법인 CT-FFR와 CTP 중에 선택은 가용 자원과 인력에 크게 영향을 받는다(Table 5). CT-FFR은 대부분의 심장 CT에서 얻는 CCTA를 이용해 측정할 수 있지만, 화질이 좋아야 하며, 원격 CT-FFR을 사용하는 경우, 결과를 얻기까지 시간과 상당한 추가 비용이 발생한다(132). 현장 CT-FFR은 반자동 시스템으로 특히 석회화가 심한 병변을 대상으로 수기 교정이 필요하다. CTP는 단일 심박동 내 심장 전체를 스캔할 수 있고, 해당 프로토콜 및 후처리가 가능한 첨단 CT 기기와 심근부하약물을 다루는 전담인력이 필요하다. CT-FFR은 재개통 기술이 필요한 균형 허혈, 다혈관 질환, 연속 병변이 있는 경우 CTP보다 낮지만, 불안정형 협심증과 급성 ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI)에서는 평가가 제한적이다(23). CTP는 석회화가 심하거나 스텐트가 있는 경우 CT-FFR보다 좋다(133, 134).

CTP와 CT-FFR은 침습적 FFR을 기준으로 기능적으로 유의한 CAD를 식별함에 있어 비슷하게 우수한 진단 정확도를 보였고 두 기법 모두 CCTA보다 진단성능을 향상시켰다(108, 118, 135). 메타 분석에서 CT-FFR (0.72)나 CTP (0.77)를 이용하면 CCTA (0.43)의 통합 특이도를 개선했다(136). 특히, CT-FFR 0.74–0.85일 때, 동적 CTP를 시행하면 AUC 0.78에서 0.85로 진단성능이 개선되었다(118). 한편, 정적 CTP보다는 CT-FFR이, CT-FFR보다는 동적 CTP가 허혈성 CAD에 대한 특이도가 높은 경향을 보였다(137-139).

결론

CCTA는 CAD에 대한 해부학적 진단 민감도가 매우 우수하고 CAD를 배제함에 있어 높은 특이도를 보이나 협착 병변의 혈류역학적 유의성에 대한 평가는 제한적이다. CTP와 CT-FFR은 협착 증의 혈역학적 유의성에 대한 기능적 정보를 비침습적으로 파악할 수 있어 심장 CT를 통해 심근 허혈 환자의 위험 계층화와 치료 결정에 더 많은 기여를 할 수 있다.

Author Contributions

Conceptualization, K.M.Y., L.W.; data curation, K.M.Y.; formal analysis, K.M.Y.; investigation, K.M.Y.; methodology, K.M.Y., L.W.; project administration, K.M.Y., L.W.; resources, all authors; software, K.M.Y., Y.D.H., C.K.S.; supervision, L.W.; validation, all authors; visualization, K.M.Y., Y.D.H., C.K.S.; writing—original draft, K.M.Y., and writing—review & editing, all authors.

Conflicts of Interest

The authors have no potential conflicts of interest to disclose.

Funding

None

Acknowledgments

The authors are grateful to Seong Yong Pak (Siemens Healthineers, Seoul, South Korea) for his technical assistance in analyzing dynamic CT perfusion.

REFERENCES

1. Mori H, Torii S, Kutyna M, Sakamoto A, Finn AV, Virmani R. Coronary artery calcification and its progression: what does it really mean? *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:127-142
2. 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
3. Renker M, Baumann S, Rier J, Ebersberger U, Fuller SR, Batalis NI, et al. Imaging coronary artery disease and the myocardial ischemic cascade: clinical principles and scope. *Radiol Clin North Am* 2015;53:261-269
4. Nesto RW, Kowalchuk GJ. The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *Am J Cardiol* 1987;59:23C-30C
5. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003;107:2900-2907
6. 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
7. Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, Douglas PS, Hendel RC, Kramer CM, et al. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:380-406
8. Yamagishi M, Tamaki N, Akasaka T, Ikeda T, Ueshima K, Uemura S, et al. JCS 2018 guideline on diagnosis of chronic coronary heart diseases. *Circ J* 2021;85:402-572
9. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407-477
10. Cho I, Al'Aref SJ, Berger A, Ó Hartaigh B, Gransar H, Valenti V, et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography findings in asymptomatic individuals: a 6-year follow-up from the prospective multicentre international CONFIRM study. *Eur Heart J* 2018;39:934-941
11. Chow BJ, Small G, Yam Y, Chen L, Achenbach S, Al-Mallah M, et al. Incremental prognostic value of cardiac computed tomography in coronary artery disease using CONFIRM: COroNary computed tomography angiography evaluation for clinical outcomes: an International Multicenter registry. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:463-472
12. Pontone G, Baggiano A, Andreini D, Guaricci AI, Guglielmo M, Muscogiuri G, et al. Dynamic stress computed tomography perfusion with a whole-heart coverage scanner in addition to coronary computed tomography angiography and fractional flow reserve computed tomography derived. *JACC Cardiovasc Imaging*

- 2019;12:2460-2471
13. van Assen M, De Cecco CN, Eid M, von Knebel Doeberitz P, Scarabello M, Lavra F, et al. Prognostic value of CT myocardial perfusion imaging and CT-derived fractional flow reserve for major adverse cardiac events in patients with coronary artery disease. *J Cardiovasc Comput Tomog* 2019;13:26-33
 14. 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
 15. Patel MR, Nørgaard BL, Fairbairn TA, Nieman K, Akasaka T, Berman DS, et al. 1-year impact on medical practice and clinical outcomes of FFRCT: the ADVANCE registry. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:97-105
 16. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek J, Koolen JJ, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996; 334:1703-1708
 17. van de Hoef TP, Meuwissen M, Escaned J, Davies JE, Siebes M, Spaan JA, et al. Fractional flow reserve as a surrogate for inducible myocardial ischaemia. *Nat Rev Cardiol* 2013;10:439-452
 18. Pijls NH, Tanaka N, Fearon WF. Functional assessment of coronary stenoses: can we live without it? *Eur Heart J* 2013;34:1335-1344
 19. Dewey M, Siebes M, Kachelrieß M, Kofoed KF, Maurovich-Horvat P, Nikolaou K, et al. Clinical quantitative cardiac imaging for the assessment of myocardial ischaemia. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:427-450
 20. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2020;382:1395-1407
 21. Shaw L, Kwong RY, Nagel E, Salerno M, Jaffer F, Blankstein R, et al. Cardiac imaging in the post-ISCHEMIA trial era: a multisociety viewpoint. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:1815-1833
 22. Taylor CA, Fonte TA, Min JK. Computational fluid dynamics applied to cardiac computed tomography for noninvasive quantification of fractional flow reserve: scientific basis. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2233-2241
 23. Koo BK, Erglis A, Doh JH, Daniels DV, Jegere S, Kim HS, et al. Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms. Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1989-1997
 24. Rabbat MG, Berman DS, Kern M, Raff G, Chinnaiyan K, Koweek L, et al. Interpreting results of coronary computed tomography angiography-derived fractional flow reserve in clinical practice. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2017;11:383-388
 25. Coenen A, Kim YH, Kruk M, Tesche C, De Geer J, Kurata A, et al. Diagnostic accuracy of a machine-learning approach to coronary computed tomographic angiography-based fractional flow reserve: result from the MACHINE consortium. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018;11:e007217
 26. Itu L, Rapaka S, Passerini T, Georgescu B, Schwemmer C, Schoebinger M, et al. A machine-learning approach for computation of fractional flow reserve from coronary computed tomography. *J Appl Physiol (1985)* 2016;121:42-52
 27. Fujimoto S, Kawasaki T, Kumamaru KK, Kawaguchi Y, Dohi T, Okonogi T, et al. Diagnostic performance of on-site computed CT-fractional flow reserve based on fluid structure interactions: comparison with invasive fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019; 20:343-352
 28. van Hamersvelt RW, Voskuil M, de Jong PA, Willeminck MJ, Išgum I, Leiner T. Diagnostic performance of on-site coronary CT angiography-derived fractional flow reserve based on patient-specific lumped parameter models. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2019;1:e190036
 29. Donnelly PM, Kolossváry M, Karády J, Ball PA, Kelly S, Fitzsimons D, et al. Experience with an on-site coronary computed tomography-derived fractional flow reserve algorithm for the assessment of intermediate coronary stenoses. *Am J Cardiol* 2018;121:9-13
 30. Kim SH, Kang SH, Chung WY, Yoon CH, Park SD, Nam CW, et al. Validation of the diagnostic performance of 'HeartMedi V.1.0', a novel CT-derived fractional flow reserve measurement, for patients with coronary artery disease: a study protocol. *BMJ Open* 2020;10:e037780
 31. Nørgaard BL, Fairbairn TA, Safian RD, Rabbat MG, Ko B, Jensen JM, et al. Coronary CT angiography-derived fractional flow reserve testing in patients with stable coronary artery disease: recommendations on interpretation and reporting. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2019;1:e190050
 32. Cami E, Tagami T, Raff G, Fonte TA, Renard B, Gallagher MJ, et al. Assessment of lesion-specific ischemia

- using fractional flow reserve (FFR) profiles derived from coronary computed tomography angiography (FFRCT) and invasive pressure measurements (FFRINV): importance of the site of measurement and implications for patient referral for invasive coronary angiography and percutaneous coronary intervention. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2018;12:480-492
33. Fairbairn TA, Nieman K, Akasaka T, Nørgaard BL, Berman DS, Raff G, et al. Real-world clinical utility and impact on clinical decision-making of coronary computed tomography angiography-derived fractional flow reserve: lessons from the ADVANCE registry. *Eur Heart J* 2018;39:3701-3711
 34. Yang DH, Kang SJ, Koo HJ, Kweon J, Kang JW, Lim TH, et al. Incremental value of subtended myocardial mass for identifying FFR-verified ischemia using quantitative CT angiography: comparison with quantitative coronary angiography and CT-FFR. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:707-717
 35. Lee JM, Choi G, Koo BK, Hwang D, Park J, Zhang J, et al. Identification of high-risk plaques destined to cause acute coronary syndrome using coronary computed tomographic angiography and computational fluid dynamics. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:1032-1043
 36. Modi BN, Sankaran S, Kim HJ, Ellis H, Rogers C, Taylor CA, et al. Predicting the physiological effect of revascularization in serially diseased coronary arteries. *Circ Cardiovasc Interv* 2019;12:e007577
 37. 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
 38. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, Berman DS, Koo BK, van Mieghem C, et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *JAMA* 2012;308:1237-1245
 39. 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
 40. 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
 41. Sand NPR, Veien KT, Nielsen SS, Nørgaard BL, Larsen P, Johansen A, et al. Prospective comparison of FFR derived from coronary CT angiography with SPECT perfusion imaging in stable coronary artery disease: the ReASSESS study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:1640-1650
 42. Driessen RS, Danad I, Stuijffzand WJ, Raijmakers PG, Schumacher SP, van Diemen PA, et al. Comparison of coronary computed tomography angiography, fractional flow reserve, and perfusion imaging for ischemia diagnosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:161-173
 43. Douglas PS, Pontone G, Hlatky MA, Patel MR, Nørgaard BL, Byrne RA, et al. Clinical outcomes of fractional flow reserve by computed tomographic angiography-guided diagnostic strategies vs. usual care in patients with suspected coronary artery disease: the prospective longitudinal trial of FFR(CT): outcome and resource impacts study. *Eur Heart J* 2015;36:3359-3367
 44. Douglas PS, De Bruyne B, Pontone G, Patel MR, Nørgaard BL, Byrne RA, et al. 1-year outcomes of FFRCT-guided care in patients with suspected coronary disease: the PLATFORM study. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:435-445
 45. Curzen NP, Nolan J, Zaman AG, Nørgaard BL, Rajani R. Does the routine availability of CT-derived FFR influence management of patients with stable chest pain compared to CT angiography alone?: the FFRCT RIPCORT study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:1188-1194
 46. Collet C, Onuma Y, Andreini D, Sonck J, Pompilio G, Mushtaq S, et al. Coronary computed tomography angiography for heart team decision-making in multivessel coronary artery disease. *Eur Heart J* 2018;39:3689-3698
 47. Hlatky MA, Saxena A, Koo BK, Erglis A, Zarins CK, Min JK. Projected costs and consequences of computed tomography-determined fractional flow reserve. *Clin Cardiol* 2013;36:743-748
 48. Park J, Lee JM, Koo BK, Choi G, Hwang D, Rhee TM, et al. Relevance of anatomical, plaque, and hemodynamic characteristics of non-obstructive coronary lesions in the prediction of risk for acute coronary syndrome. *Eur Radiol* 2019;29:6119-6128
 49. Rajiah P, Maroules CD. Myocardial ischemia testing with computed tomography: emerging strategies. *Cardiovasc Diagn The* 2017;7:475-488
 50. Schuijff JD, Ko BS, Di Carli MF, Hislop-Jambrich J, Ihdahid 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
51. Leipsic J, Yang TH, Thompson A, Koo BK, Mancini GB, Taylor C, et al. CT angiography (CTA) and diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve: results from the Determination of Fractional Flow Reserve by Anatomic CTA (DeFACTO) study. *AJR Am J Roentgenol* 2014;202:989-994
 52. Pontone G, Weir-McCall JR, Baggiano A, Del Torto A, Fusini L, Guglielmo M, et al. Determinants of rejection rate for coronary CT angiography fractional flow reserve analysis. *Radiology* 2019;292:597-605
 53. Abbara S, Blanke P, Maroules CD, Cheezum M, Choi AD, Han BK, et al. SCCT guidelines for the performance and acquisition of coronary computed tomographic angiography: a report of the society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee: endorsed by the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2016;10:435-449
 54. Koo HJ, Kang JW, Kang SJ, Kweon J, Lee JG, Ahn JM, et al. Impact of coronary calcium score and lesion characteristics on the diagnostic performance of machine-learning-based computed tomography-derived fractional flow reserve. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;22:998-1006
 55. 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
 56. Tesche C, Otani K, De Cecco CN, Coenen A, De Geer J, Kruk M, et al. Influence of coronary calcium on diagnostic performance of machine learning CT-FFR: results from MACHINE registry. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:760-770
 57. Nørgaard BL, Leipsic J, Koo BK, Zarins CK, Jensen JM, Sand NP, et al. Coronary computed tomography angiography derived fractional flow reserve and plaque stress. *Curr Cardiovasc Imaging Rep* 2016;9:2
 58. Gaur S, Bezerra HG, Lassen JF, Christiansen EH, Tanaka K, Jensen JM, et al. Fractional flow reserve derived from coronary CT angiography: variation of repeated analyses. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2014;8:307-314
 59. 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
 60. Ahmadi A, Stone GW, Leipsic J, Serruys PW, Shaw L, Hecht H, et al. Association of coronary stenosis and plaque morphology with fractional flow reserve and outcomes. *JAMA Cardiol* 2016;1:350-357
 61. Narula J, Nakano M, Virmani R, Kolodgie FD, Petersen R, Newcomb R, et al. Histopathologic characteristics of atherosclerotic coronary disease and implications of the findings for the invasive and noninvasive detection of vulnerable plaques. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1041-1051
 62. Karády J, Mayrhofer T, Ivanov A, Foldyna B, Lu MT, Ferencik M, et al. Cost-effectiveness analysis of anatomic vs functional index testing in patients with low-risk stable chest pain. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2028312
 63. Juarez-Orozco LE, Knuuti J. Machine learning in defining computed tomography-derived fractional flow reserve. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;22:1007-1008
 64. Rossi A, Merkus D, Klotz E, Mollet N, de Feyter PJ, Krestin GP. Stress myocardial perfusion: imaging with multidetector CT. *Radiology* 2014;270:25-46
 65. 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
 66. Techasith T, Cury RC. Stress myocardial CT perfusion: an update and future perspective. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:905-916
 67. Saab R, Hage FG. Vasodilator stress agents for myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2017;24:434-438
 68. Henzlova MJ, Duvall WL, Einstein AJ, Travin MI, Verberne HJ. ASNC imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures: stress, protocols, and tracers. *J Nucl Cardiol* 2016;23:606-639
 69. Kramer CM, Barkhausen J, Bucciarelli-Ducci C, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. *J Cardiovasc Magn Reson* 2020;22:17
 70. Nagao M, Matsuoka H, Kawakami H, Higashino H, Mochizuki T, Uemura M, et al. Myocardial ischemia in acute coronary syndrome: assessment using 64-MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:1097-1106

71. Dai X, Yu M, Pan J, Lu Z, Shen C, Wang Y, et al. Image quality and diagnostic accuracy of coronary CT angiography derived from low-dose dynamic CT myocardial perfusion: a feasibility study with comparison to invasive coronary angiography. *Eur Radiol* 2019;29:4349-4356
72. Kikuchi Y, Oyama-Manabe N, Naya M, Manabe O, Tomiyama Y, Sasaki T, et al. Quantification of myocardial blood flow using dynamic 320-row multi-detector CT as compared with ¹⁵O-H₂O PET. *Eur Radiol* 2014; 24:1547-1556
73. Kurata A, Mochizuki T, Koyama Y, Haraikawa T, Suzuki J, Shigematsu Y, et al. Myocardial perfusion imaging using adenosine triphosphate stress multi-slice spiral computed tomography: alternative to stress myocardial perfusion scintigraphy. *Circ J* 2005;69:550-557
74. Tanabe Y, Kido T, Kurata A, Uetani T, Fukuyama N, Yokoi T, et al. Optimal scan time for single-phase myocardial computed tomography perfusion to detect myocardial ischemia—derivation cohort from dynamic myocardial computed tomography perfusion. *Circ J* 2016;80:2506-2512
75. Bischoff B, Bamberg F, Marcus R, Schwarz F, Becker HC, Becker A, et al. Optimal timing for first-pass stress CT myocardial perfusion imaging. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013;29:435-442
76. Tanabe Y, Kido T, Uetani T, Kurata A, Kono T, Ogimoto A, et al. Differentiation of myocardial ischemia and infarction assessed by dynamic computed tomography perfusion imaging and comparison with cardiac magnetic resonance and single-photon emission computed tomography. *Eur Radiol* 2016;26:3790-3801
77. Coenen A, Lubbers MM, Kurata A, Kono A, Dedic A, Chelu RG, et al. Diagnostic value of transmural perfusion ratio derived from dynamic CT-based myocardial perfusion imaging for the detection of haemodynamically relevant coronary artery stenosis. *Eur Radiol* 2017;27:2309-2316
78. Ildayhid AR, Sakaguchi T, Linde JJ, Sørgaard MH, Kofoed KF, Fujisawa Y, et al. Performance of computed tomography-derived fractional flow reserve using reduced-order modelling and static computed tomography stress myocardial perfusion imaging for detection of haemodynamically significant coronary stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:1234-1243
79. 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
80. Danad I, Fayad ZA, Willemink MJ, Min JK. New applications of cardiac computed tomography: dual-energy, spectral, and molecular CT imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8:710-723
81. Kalisz K, Halliburton S, Abbara S, Leipsic JA, Albrecht MH, Schoepf UJ, et al. Update on cardiovascular applications of multienergy CT. *Radiographics* 2017;37:1955-1974
82. Delgado Sánchez-Gracián C, Oca Pernas R, Trinidad López C, Santos Armentia E, Vaamonde Liste A, Vázquez Caamaño M, et al. Quantitative myocardial perfusion with stress dual-energy CT: iodine concentration differences between normal and ischemic or necrotic myocardium. Initial experience. *Eur Radiol* 2016; 26:3199-3207
83. Pelgrim GJ, van Hamersvelt RW, Willemink MJ, Schmidt BT, Flohr T, Schilham A, et al. Accuracy of iodine quantification using dual energy CT in latest generation dual source and dual layer CT. *Eur Radiol* 2017; 27:3904-3912
84. Carrascosa PM, Cury RC, Deviggiano A, Capunay C, Campisi R, López de Munain M, et al. Comparison of myocardial perfusion evaluation with single versus dual-energy CT and effect of beam-hardening artifacts. *Acad Radiol* 2015;22:591-599
85. Rodríguez-Granillo GA, Carrascosa P, Cipriano S, De Zan M, Deviggiano A, Capunay C, et al. Beam hardening artifact reduction using dual energy computed tomography: implications for myocardial perfusion studies. *Cardiovasc Diagn Ther* 2015;5:79-85
86. Tanabe Y, Kido T, Kurata A, Kouchi T, Fukuyama N, Yokoi T, et al. Late iodine enhancement computed tomography with image subtraction for assessment of myocardial infarction. *Eur Radiol* 2018;28:1285-1292
87. Goetti R, Feuchtnner G, Stolzmann P, Donati OF, Wieser M, Plass A, et al. Delayed enhancement imaging of myocardial viability: low-dose high-pitch CT versus MRI. *Eur Radiol* 2011;21:2091-2099
88. Aikawa T, Oyama-Manabe N, Naya M, Ohira H, Sugimoto A, Tsujino I, et al. Delayed contrast-enhanced computed tomography in patients with known or suspected cardiac sarcoidosis: a feasibility study. *Eur Radiol* 2017;27:4054-4063
89. Kurobe Y, Kitagawa K, Ito T, Kurita Y, Shiraishi Y, Nakamori S, et al. Myocardial delayed enhancement with

- dual-source CT: advantages of targeted spatial frequency filtration and image averaging over half-scan reconstruction. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2014;8:289-298
90. Tanabe Y, Kido T, Kurata A, Fukuyama N, Yokoi T, Kido T, et al. Impact of knowledge-based iterative model reconstruction on myocardial late iodine enhancement in computed tomography and comparison with cardiac magnetic resonance. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017;33:1609-1618
 91. Ohta Y, Kitao S, Yunaga H, Fujii S, Mukai N, Yamamoto K, et al. Myocardial delayed enhancement CT for the evaluation of heart failure: comparison to MRI. *Radiology* 2018;288:682-691
 92. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002;105:539-542
 93. Tamarappoo BK, Dey D, Nakazato R, Shmilovich H, Smith T, Cheng VY, et al. Comparison of the extent and severity of myocardial perfusion defects measured by CT coronary angiography and SPECT myocardial perfusion imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:1010-1019
 94. George RT, Arbab-Zadeh A, Miller JM, Kitagawa K, Chang HJ, Bluemke DA, et al. Adenosine stress 64- and 256-row detector computed tomography angiography and perfusion imaging: a pilot study evaluating the transmural extent of perfusion abnormalities to predict atherosclerosis causing myocardial ischemia. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:174-182
 95. Pontone G, Andreini D, Guaricci AI, Guglielmo M, Baggiano A, Muscogiuri G, et al. Quantitative vs. qualitative evaluation of static stress computed tomography perfusion to detect haemodynamically significant coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:1244-1252
 96. Nieman K, Shapiro MD, Ferencik M, Nomura CH, Abbara S, Hoffmann U, et al. Reperfused myocardial infarction: contrast-enhanced 64-Section CT in comparison to MR imaging. *Radiology* 2008;247:49-56
 97. Huber AM, Leber V, Gramer BM, Muenzel D, Leber A, Rieber J, et al. Myocardium: dynamic versus single-shot CT perfusion imaging. *Radiology* 2013;269:378-386
 98. Greif M, von Ziegler F, Bamberg F, Tittus J, Schwarz F, D'Anastasi M, et al. CT stress perfusion imaging for detection of haemodynamically relevant coronary stenosis as defined by FFR. *Heart* 2013;99:1004-1011
 99. van Assen M, Pelgrim GJ, De Cecco CN, Stijnen JMA, Zaki BM, Oudkerk M, et al. Intermodel disagreement of myocardial blood flow estimation from dynamic CT perfusion imaging. *Eur J Radiol* 2019;110:175-180
 100. Ishida M, Kitagawa K, Ichihara T, Natsume T, Nakayama R, Nagasawa N, et al. Underestimation of myocardial blood flow by dynamic perfusion CT: explanations by two-compartment model analysis and limited temporal sampling of dynamic CT. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2016;10:207-214
 101. Tomizawa N, Chou S, Fujino Y, Kamitani M, Yamamoto K, Inoh S, et al. Feasibility of dynamic myocardial CT perfusion using single-source 64-row CT. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2019;13:55-61
 102. Yang J, Dou G, He B, Jin Q, Chen Z, Jing J, et al. Stress myocardial blood flow ratio by dynamic CT perfusion identifies hemodynamically significant CAD. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:966-976
 103. Kuwahara N, Tanabe Y, Kido T, Kurata A, Uetani T, Ochi H, et al. Coronary artery stenosis-related perfusion ratio using dynamic computed tomography myocardial perfusion imaging: a pilot for identification of hemodynamically significant coronary artery disease. *Cardiovasc Interv Ther* 2020;35:327-335
 104. Obara M, Naya M, Oyama-Manabe N, Aikawa T, Tomiyama Y, Sasaki T, et al. Diagnostic value of quantitative coronary flow reserve and myocardial blood flow estimated by dynamic 320 MDCT scanning in patients with obstructive coronary artery disease. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e11354
 105. Danad I, Uusitalo V, Kero T, Saraste A, Raijmakers PG, Lammertsma AA, et al. Quantitative assessment of myocardial perfusion in the detection of significant coronary artery disease: cutoff values and diagnostic accuracy of quantitative [¹⁸O]H₂O PET imaging. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1464-1475
 106. Tanabe Y, Kurata A, Matsuda T, Yoshida K, Baruah D, Kido T, et al. Computed tomographic evaluation of myocardial ischemia. *Jpn J Radiol* 2020;38:411-433
 107. 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
 108. 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
 109. Rossi A, Dharampala A, Wragg A, Davies LC, van Geuns RJ, Anagnostopoulos C, et al. Diagnostic perfor-

- mance of hyperaemic myocardial blood flow index obtained by dynamic computed tomography: does it predict functionally significant coronary lesions? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:85-94
110. Lubbers M, Coenen A, Kofflard M, Bruning T, Kietselaer B, Galema T, et al. Comprehensive cardiac CT with myocardial perfusion imaging versus functional testing in suspected coronary artery disease: the multicenter, randomized CRESCENT-II trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:1625-1636
 111. Rochitte CE, George RT, Chen MY, Arbab-Zadeh A, Dewey M, Miller JM, et al. Computed tomography angiography and perfusion to assess coronary artery stenosis causing perfusion defects by single photon emission computed tomography: the CORE320 study. *Eur Heart J* 2014;35:1120-1130
 112. George RT, Mehra VC, Chen MY, Kitagawa K, Arbab-Zadeh A, Miller JM, et al. Myocardial CT perfusion imaging and SPECT for the diagnosis of coronary artery disease: a head-to-head comparison from the CORE320 multicenter diagnostic performance study. *Radiology* 2014;272:407-416
 113. 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
 114. Nakamura S, Kitagawa K, Goto Y, Omori T, Kurita T, Yamada A, et al. Incremental prognostic value of myocardial blood flow quantified with stress dynamic computed tomography perfusion imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:1379-1387
 115. Bettencourt N, Chiribiri A, Schuster A, Ferreira N, Sampaio F, Pires-Morais G, et al. Direct comparison of cardiac magnetic resonance and multidetector computed tomography stress-rest perfusion imaging for detection of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1099-1107
 116. Pontone G, Andreini D, Guaricci AI, Baggiano A, Fazzari F, Guglielmo M, et al. Incremental diagnostic value of stress computed tomography myocardial perfusion with whole-heart coverage CT scanner in intermediate-to high-risk symptomatic patients suspected of coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:338-349
 117. Shikata F, Imagawa H, Kawachi K, Kido T, Kurata A, Inoue Y, et al. Regional myocardial blood flow measured by stress multidetector computed tomography as a predictor of recovery of left ventricular function after coronary artery bypass grafting. *Am Heart J* 2010;160:528-534
 118. 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
 119. Minhas A, Dewey M, Vavere AL, Tanami Y, Ostovaneh MR, Laule M, et al. Patient preferences for coronary CT angiography with stress perfusion, SPECT, or invasive coronary angiography. *Radiology* 2019;291:340-348
 120. Meyer M, Nance JW Jr, Schoepf UJ, Moscariello A, Weininger M, Rowe GW, et al. Cost-effectiveness of substituting dual-energy CT for SPECT in the assessment of myocardial perfusion for the workup of coronary artery disease. *Eur J Radiol* 2012;81:3719-3725
 121. 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
 122. Tanabe Y, Kido T, Kurata A, Kouchi T, Hosokawa T, Nishiyama H, et al. Impact of knowledge-based iterative model reconstruction on image quality and hemodynamic parameters in dynamic myocardial computed tomography perfusion using low-tube-voltage scan: a feasibility study. *J Comput Assist Tomogr* 2019;43:811-816
 123. So A, Imai Y, Nett B, Jackson J, Nett L, Hsieh J, et al. Technical note: evaluation of a 160-mm/256-row CT scanner for whole-heart quantitative myocardial perfusion imaging. *Med Phys* 2016;43:4821
 124. Tang K, Wang L, Li R, Lin J, Zheng X, Cao G. Effect of low tube voltage on image quality, radiation dose, and low-contrast detectability at abdominal multidetector CT: phantom study. *J Biomed Biotechnol* 2012;2012:130169
 125. Oda S, Utsunomiya D, Funama Y, Awai K, Katahira K, Nakaura T, et al. A low tube voltage technique reduces the radiation dose at retrospective ECG-gated cardiac computed tomography for anatomical and functional analyses. *Acad Radiol* 2011;18:991-999
 126. Yuki H, Utsunomiya D, Funama Y, Tokuyasu S, Namimoto T, Hirai T, et al. Value of knowledge-based iterative model reconstruction in low-kV 256-slice coronary CT angiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2014;8:115-123
 127. Wu D, Kim K, El Fakhri G, Li Q. Iterative low-dose CT reconstruction with priors trained by artificial neural

- network. *IEEE Trans Med Imaging* 2017;36:2479-2486
128. Wang Y, Liao Y, Zhang Y, He J, Li S, Bian Z, et al. Iterative quality enhancement via residual-artifact learning networks for low-dose CT. *Phys Med Biol* 2018;63:215004
 129. Tatsugami F, Higaki T, Nakamura Y, Yu Z, Zhou J, Lu Y, et al. Deep learning-based image restoration algorithm for coronary CT angiography. *Eur Radiol* 2019;29:5322-5329
 130. Kitagawa K, George RT, Arbab-Zadeh A, Lima JA, Lardo AC. Characterization and correction of beam-hardening artifacts during dynamic volume CT assessment of myocardial perfusion. *Radiology* 2010;256:111-118
 131. Hamon M, Geindreau D, Guittet L, Bauters C, Hamon M. Additional diagnostic value of new CT imaging techniques for the functional assessment of coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2019;29:3044-3061
 132. Shaw LJ, Nicol E. Lesion-specific ischemia with noninvasive computed tomographic angiography: superior to conventional stress testing? *JAMA Cardiol* 2017;2:717-719
 133. Arbab-Zadeh A, Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography coronary angiography according to pre-test probability of coronary artery disease and severity of coronary arterial calcification. The CORE-64 (coronary artery evaluation using 64-row multidetector computed tomography angiography) international multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:379-387
 134. Sharma RK, Arbab-Zadeh A, Kishi S, Chen MY, Magalhães TA, George RT, et al. Incremental diagnostic accuracy of computed tomography myocardial perfusion imaging over coronary angiography stratified by pre-test probability of coronary artery disease and severity of coronary artery calcification: the CORE320 study. *Int J Cardiol* 2015;201:570-577
 135. Pontone G, Baggiano A, Andreini D, Guaricci AI, Guglielmo M, Muscogiuri G, et al. Stress computed tomography perfusion versus fractional flow reserve CT derived in suspected coronary artery disease: the PERFECTION study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:1487-1497
 136. Gonzalez JA, Lipinski MJ, Flors L, Shaw PW, Kramer CM, Salerno M. Meta-analysis of diagnostic performance of coronary computed tomography angiography, computed tomography perfusion, and computed tomography-fractional flow reserve in functional myocardial ischemia assessment versus invasive fractional flow reserve. *Am J Cardiol* 2015;116:1469-1478
 137. 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
 138. Guo W, Lin Y, Taniguchi A, Zhu Y, Tripathi P, Yang S, et al. Prospective comparison of integrated on-site CT-fractional flow reserve and static CT perfusion with coronary CT angiography for detection of flow-limiting coronary stenosis. *Eur Radiol* 2021;31:5096-5105
 139. Ko BS, Linde JJ, Ihsdayhid AR, Norgaard 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

전산화단층촬영 관상동맥조영술: 분획혈류예비력과 심근관류 영상

김문영¹ · 양동현² · 추기석³ · 이 활^{4*}

심장 전산화단층촬영은 비약적인 기술발전과 다양한 연구 결과를 바탕으로 심혈관위험 계층화와 치료 결정을 위한 관상동맥 질환의 진단과 예후 평가능력이 입증되었다. 전산화단층촬영 관상동맥조영술은 폐쇄성 관상동맥 질환에 대한 음성 예측도가 높아서 침습적 혈관조영술의 빈도를 줄일 수 있는 관상동맥 질환 관련 검사의 관문으로 부상했지만, 진단특이도가 상대적으로 낮다. 하지만 심장 전산화단층촬영을 이용한 분획혈류예비력과 심근관류를 분석하여 관상동맥 질환의 혈역학적 유의성을 확인하는 기능적 평가를 통해 그 한계를 극복할 수 있다. 최근에는 이를 보다 객관적이고 재현 가능하도록 인공지능을 접목하는 연구들이 활발히 진행되고 있다. 본 종설에서는 심장 전산화단층촬영의 기능적 영상화 기법들에 대해 알아보고자 한다.

¹서울특별시보라매병원 영상의학과,

²울산대학교 의과대학 서울아산병원 영상의학과,

³부산대학교 의과대학 양산부산대학교병원 영상의학과,

⁴서울대학교 의과대학 서울대학교병원 영상의학과