

## Microvascular Integrity가 심근 분획 혈류예비력 및 관동맥 협착 저항지수에 미치는 영향

아주대학교 의과대학 순환기내과학교실

윤명호 · 탁승제 · 최소연 · 안성균 · 유상용 · 최정현  
정진국 · 최병주 · 최태영 · 황교승 · 신준한

### Effects of Microvascular Integrity on the Evaluation of Fractional Flow Reserve and Epicardial Stenosis Resistance Index

Myeong-Ho Yoon, MD, Seung-Jea Tahk, MD, So-Yeon Choi, MD, Sung-Gyun Ahn, MD, Sang-Yong Yoo, MD, Jung-Hyun Choi, MD, Zhen-Guo Zheng, MD, Byoung-Joo Choi, MD, Tae-Young Choi, MD, Gyo-Seung Hwang, MD and Joon-Han Shin, MD

Department of Cardiology, School of Medicine, Ajou University, Suwon, Korea

#### ABSTRACT

**Background and Objectives :** The fractional flow reserve (FFR) and the hyperemic epicardial stenosis resistance index (hESRI) are known to be useful indexes for evaluating the hemodynamic severity of an epicardial coronary stenosis. However, the influence of the microvascular integrity of the distal segment of the lesion on the FFR and hESRI has not been clearly defined. **Subjects and Methods :** A total of fifty-nine intermediate lesions of 51 patients (mean age:  $58 \pm 11$ , 13 infarct-related arteries (IRA)) were studied. The area of stenosis (r-AS%) on the IVUS, the FFR, the coronary flow reserve (CFR) and the hESRI were measured before and after PCI. The hyperemic microvascular resistance index (hMVRI) of the distal site of the lesion was measured after PCI. The studied lesions were divided into two groups (Group 1, post-stent hMVRI  $\leq 2.09$  mmHg  $\cdot$  cm<sup>-1</sup>  $\cdot$  sec, n=38; Group 2, post-stent hMVRI  $> 2.09$  mmHg  $\cdot$  cm<sup>-1</sup>  $\cdot$  sec, n=21; 2.09 is the best cutoff value (BCV) for a CFR of 2.5). **Results :** The FFR and hESRI had excellent correlation with the r-AS% (group 1:  $r=0.767$ ,  $p<0.001$ ;  $r=0.740$ ,  $p<0.001$ ; group 2:  $r=0.680$ ,  $p=0.004$ ;  $r=0.713$ ,  $p=0.002$ , respectively). Although no significant difference was found in the r-AS% between the two groups, the FFR was significantly lower in group 1 ( $0.69 \pm 0.14$  vs.  $0.79 \pm 0.10$ ,  $p=0.004$ ). In group 1, the BCV of the FFR and hESRI for a r-%AS of 75% were 0.75 and 0.64, respectively, and the concordance rates were 86.8% ( $\kappa=0.721$ ,  $p<0.001$ ) and 81.6% ( $\kappa=0.627$ ,  $p<0.001$ ), respectively. However, in group 2, the BCV of the FFR and hESRI for an r-%AS of 75% were 0.83 and 0.50, respectively, and the concordance rates were 61.9% ( $\kappa=0.282$ ,  $p=0.125$ ) and 66.7% ( $\kappa=0.364$ ,  $p=0.061$ ), respectively. **Conclusion :** The FFR and hESRI were significantly affected by the microvascular integrity of the distal segment of the lesion and the anatomic severity of the coronary stenosis was underestimated in the cases with microvascular dysfunction. (Korean Circulation J 2005;35:742-752)

**KEY WORDS :** Fractional flow reserve ; Coronary stenosis.

논문접수일 : 2005년 7월 5일

심사완료일 : 2005년 9월 6일

교신저자 : 탁승제, 443-749 경기도 수원시 팔달구 원천동 산 5번지 아주대학교 의과대학 순환기학교실

전화 : (031) 219-5723 · 전송 : (031) 219-5712 · E-mail : ajoucard@netsgo.com

## 서론

관동맥 협착의 정도를 평가하는 방법으로 관동맥 조영술이나 관동맥내 초음파(intravascular ultrasound: IVUS)를 이용하여 해부학적으로 평가하는 방법과 관동맥의 혈류의 장애 정도를 측정하여 기능적으로 평가하는 방법이 있다. 중간 정도의 협착 병변(intermediate stenosis)의 경우에 병변의 해부학적 협착의 정도와 함께 기능적으로도 심근의 허혈과 관련이 있는지를 객관적으로 정확하게 평가할 수 있는 기능적 협착 지표는 중재시술의 여부를 결정하는데 도움을 줄 수 있다.

심근 분획 혈류예비력(myocardial fractional flow reserve, FFR)은 협착의 정도를 기능적으로 평가하는 지수로서 비침습적인 검사 결과와 상관관계가 높고<sup>1,2)</sup> 심각한 관동맥 협착과 관련된 FFR의 임계수치(best cutoff value, BCV)인 0.75는 비침습적 또는 침습적으로 평가한 심근의 허혈 여부나 관동맥의 심각한 해부학적 협착 여부와 일치율이 높은 것으로 알려져 있어서<sup>2-4)</sup> 관동맥 질환의 진단 및 중재시술 시에 유용한 지표로 사용되고 있다. 그러나 Serruys 등<sup>5)</sup>와 di Mario 등<sup>6)</sup>이 보고한 관동맥 혈류속도-압력곡선 사이의 관계에서 보면 FFR의 주요 결정 인자인 병변 전·후의 압력차(pressure gradient)는 관동맥 협착의 정도 이외에 관동맥 내의 혈류의 속도에 많은 영향을 받는다. 즉, 비슷한 정도의 협착 병변에서도 관동맥 내의 혈류의 속도가 빠르면 병변 전·후의 압력차가 커지며 FFR의 수치가 낮게 측정되어 협착의 정도를 실제보다 과평가(overestimate)하고 반대의 경우에는 저평가(underestimate)할 수 있다. 관동맥 내 혈류의 속도는 병변 원위부의 microvascular integrity의 영향을 받는 것으로 알려져 있는데<sup>7)</sup> Meuwissen 등<sup>8)</sup>은 최대충혈 시의 관동맥 협착 저항지수(hyperemic epicardial stenosis resistance index, hESRI)가 압력차와 관동맥 혈류속도를 동시에 반영한 장점이 있어서 협착 정도의 평가시 FFR 보다 탈륨 스캔의 결과와 잘 일치함을 보고하였다. 본 연구에서는 관동맥 협착의 정도의 평가할 때 FFR과 hESRI가 병변 원위부의 microvascular integrity를 반영하는 hMVRI에 따라서 어떤 영향을 받는지를 알아보고 FFR과 hESRI의 임상적 의미 및 이용의 제한점을 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 대상환자

구 대상은 허혈성 심질환으로 관동맥 조영술과 IVUS를 시행하고, 관동맥내 도플러 유도철선 및 압력철선을 이용하여 관동맥 혈류속도 및 관동맥압을 측정환자 중, IVUS에서 협착이 가장 심한 부위에서의 최소 내강 면적(minimal lumen area, MLA)을 참고 혈관 내강 면적(reference lumen area: RLA)으로 나눈 백분율을 이용한 협착의 정도, 즉 참고혈관

대비 면적 협착률(reference area stenosis, r-AS%: percent of minimal luminal area compare to mean luminal area of proximal and distal reference lumen)이 50~90%이고 중재시술을 시행한 51명의 환자, 59 병변(infarct-related artery(IRA) 13 병변, non-IRA 46 병변)을 대상으로 하였다. 좌 주간지 병변, 미만성 협착 병변, 심인성 축, 심각한 부정맥이나 2도 이상의 심방-심실 차단으로 adenosine을 이용한 혈역학적 기능 평가가 어려운 환자는 제외하였다. FFR과 hESRI를 이용한 관동맥 협착의 기능적 평가 시 microvascular integrity의 영향을 알아보기 위하여 대상 병변을 CFR 2.5에 대한 최대충혈 시의 미세혈관 저항지수(hyperemic microvascular resistance index, hMVRI)의 임계수치(best cutoff value, BCV)인 2.09 mmHg · cm<sup>-1</sup> · sec(Fig. 1) 이하인 경우(group 1, n=38)와 2.09 mmHg · cm<sup>-1</sup> · sec보다 큰 경우(group 2, n=21)로 나누어서 비교하였다.

### 관동맥 조영술

관동맥 조영술은 우측 대퇴동맥을 Seldinger씨 방법으로 천자 후 7Fr 동맥 유도초(arterial sheath)를 삽입한 후 유도도관(guiding catheter)을 병변이 있는 좌 관동맥 또는 우 관동맥의 입구에 위치시킨 후에 여러 각도에서 관동맥을 촬영하였다. 관동맥의 정량적 분석(quantitative coronary analysis: QCA)은 automated computerized edge detection 방법(Phillips Medical System, Eindhoven, Netherlands)을 이용하여 평가하였으며 중재시술 전·후의 최소 혈관 내경(minimal lumen diameter: MLD), 참고 혈관의 크기(reference vessel size: RVS) 및 내경 협착률(percent of diameter stenosis: DS)를 구하였다.

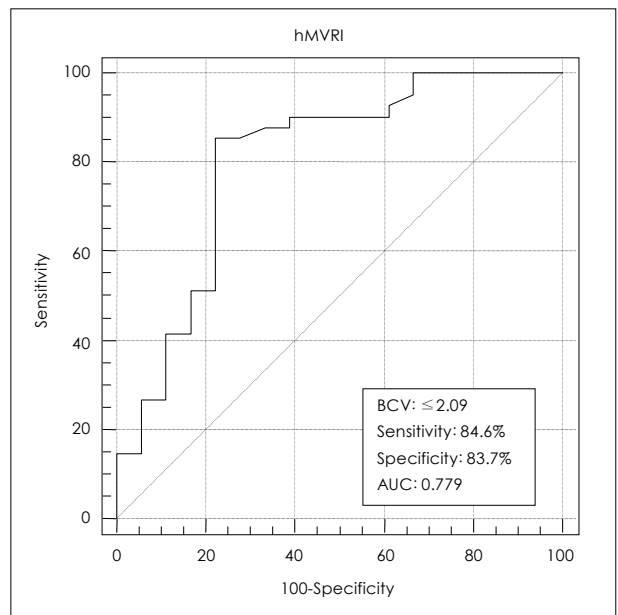


Fig. 1. Best cutoff value of hMVRI for CFR 2.5. hMVRI: hyperemic microvascular resistance index, BCV: best cutoff value, AUC: area under the curve.

**관동맥내 초음파(IVUS) 검사**

중재시술 전·후에 0.014 inch 유도철선을 병변의 원위부에 위치시키고 200~300  $\mu$ g의 니트로글리세린을 관동맥내로 주입한 후 유도철선을 따라서 IVUS 카테터(30 Mhz, 3.2 Fr, Boston Scientific Co.)를 삽입한 후 병변의 원위부에서 automated motorized pullback system을 이용하여 초당 0.5 mm의 속도로 천천히 빼면서 관동맥 혈관의 입구까지 검사를 하였고 촬영한 영상을 S-VHS 비디오 테이프에 녹화한 후 off-line system에서 computer assisted planimetry를 이용하여 정량적 분석을 하였다. 참고 혈관 내강 면적은 병변의 10 mm 이내에서 정상적으로 보이는 부분의 근위부 및 원위부에서의 참고 혈관 내강 면적의 평균으로 구하였으며, 참고 혈관 면적(reference vessel area: RVA)은 병변의 근위부와 원위부의 참고 혈관 면적의 크기의 평균값으로 하였다. 해부학적 협착의 정도는 참고혈관 대비 면적 협착률(r-AS%)로 평가하였다.

**심근 분획 혈류예비력(FFRmyo)의 측정**

관동맥압은 0.014 inch 압력철선(0.014 inch fiberoptic pressure monitoring wire, Radi Medical System, Uppsala, Sweden)을 이용하여 중재시술 전·후에 측정하였다. 유도 도관을 관동맥 입구에 위치시키고 대동맥의 압력과 압력 철선의 압력을 일치시킨 후에 압력 철선을 병변의 원위부에 위치시켰다. Adenosine을 관동맥 내로 24~48  $\mu$ g을 투여 후 미세혈관의 최대충혈 시에 병변 원위부의 평균혈압(Pd, mmHg)과 병변 근위부의 평균 대동맥압(Pa, mmHg)을 측정하였으며 FFR은 Pd/Pa로 정의하였다.

**도플러 유도철선을 이용한 관동맥 혈류속도의 측정**

중재시술 전·후 측정하였으며 관동맥 내로 니트로글리세린을 100~300  $\mu$ g 투여한 후, 0.014 inch 도플러 유도 철선(FloWire, Cardiometrics, Mountain View, CA, USA)의 끝을 병변의 원위부에 위치시키고 관동맥 조영술에서 정상으로 보이는 참고혈관 부위에서 기저시의 평균 최고 혈류속도(baseline average peak velocity, bAPV, cm/sec)를 측정후 관동맥 내로 adenosine을 24~48  $\mu$ g 투여 후 최대충혈시의 관동맥 평균 최고 혈류속도(hyperemic average peak velocity, hAPV, cm/sec)를 측정하였다. 관동맥 혈류 예비력(coronary flow reserve: CFR)은 hAPV를 bAPV로 나눈 값으로 정의하였다.

**관동맥 혈관 협착 저항지수(hESRI) 및 미세혈관 저항지수(MVRI)의 정의**

hESRI(mmHg  $\cdot$  cm<sup>-1</sup>  $\cdot$  sec)는 최대충혈 시의 압력철선을 이용하여 측정된 병변 전·후의 압력차를 도플러 유도철선을 이용하여 측정된 병변 원위부의 hAPV로 나누어서 구하였으며, 시술 후의 MVRI(microvascular resistance index,

mmHg  $\cdot$  cm<sup>-1</sup>  $\cdot$  sec)는 압력철선을 이용하여 기저시 또는 최대충혈 시에 측정된 Pd를 도플러 유도철선을 이용하여 측정된 bAPV 또는 hAPV로 나누어서 구하였다.

**통계 분석**

응용 통계프로그램인 window용 SPSS 11.0을 사용하였다. 연속변수에 대해서는 평균(표준편차로 표시하였으며 두 집단간의 평균치의 비교는 Student t-test를 사용하였다. 비연속 변수의 비교는 Chi-square test를 사용하였다. FFR, hESRI와 혈관내 초음파에서의 r-AS% 사이의 상관관계의 분석은 curvilinear regression analysis를 이용하였고 75%의 r-AS%에 대한 FFR 및 hESRI의 임계수치는 receiver operating characteristic(ROC) curve analysis를 이용하였다. P값이 0.05 이하인 경우에 통계적으로 유의한 것으로 정의하였다.

**결 과**

**대상 환자 및 대상 병변의 임상적 특성**

대상 환자의 평균 연령은 58 $\pm$ 11세였으며 r-AS%는 75.4 $\pm$ 9.5%였고 전체 59 병변 중에서 LAD 40(67.8%)예, LCx 7(11.9%)예, RCA 12(20.3%)예 이었다. IRA가 13 병변이었고 non-IRA가 46 병변이었다. Group 1에서 group 2보다 평균

**Table 1.** Comparison of clinical characteristics between two groups

	Group 1 (hMVRI $\leq$ 2.09)	Group 2 (hMVRI $>$ 2.09)	P
Patients number	31	20	
Age	55 $\pm$ 10	62 $\pm$ 12	0.032
Gender (male, %)	30/31 (96.8%)	15/20 (75.0%)	0.019
AMI (%)	4 (12.9%)	11 (55.0%)	0.002
Risk factor			
Hypertension	9 (29.0%)	10 (50.0%)	0.247
DM	6 (19.3%)	3 (15.0%)	0.720
Smoking	24 (77.4%)	15 (75.0%)	0.518
Dyslipidemia	10 (32.3%)	5 (25.0%)	0.543
Lipid profile (mg/dl)			
Total cholesterol	195 $\pm$ 42	186 $\pm$ 31	0.391
Triglyceride	166 $\pm$ 92	152 $\pm$ 90	0.129
HDL-cholesterol	44 $\pm$ 9	40 $\pm$ 9	0.563
LDL-cholesterol	115 $\pm$ 36	109 $\pm$ 32	0.645
Lesion number	38	21	
IRA	4 (10.5%)	9 (42.9%)	0.007
Studied artery			0.161
LAD	29 (76.3%)	11 (52.4%)	
LCX	3 ( 7.9%)	4 (19.0%)	
RCA	6 (15.8%)	6 (28.6%)	

hMVRI: hyperemic microvascular resistance index, AMI: acute myocardial infarction, DM: diabetes mellitus, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein, IRA: infarct-related artery, LAD: left anterior descending artery, LCX: left circumflex artery, RCA: right coronary artery

**Table 2.** Comparison of quantitative coronary angiographic results and quantitative IVUS finding

	hMVRI≤2.09 (n=38)	hMVRI>2.09 (n=21)	P
<b>Angiographic finding</b>			
<b>Pre-PCI</b>			
MLD(mm)	1.04 ± 0.56	0.84 ± 0.46	0.185
DS(%)	70.5 ± 14.5	74.6 ± 12.5	0.296
<b>Post-stent</b>			
MLD(mm)	3.32 ± 0.40	3.21 ± 0.53	0.426
DS(%)	7.27 ± 6.11	3.59 ± 9.60	0.136
RVD(mm)	3.55 ± 0.44	3.36 ± 0.44	0.142
<b>IVUS finding</b>			
Pre-PCI VA(mm <sup>2</sup> )	15.6 ± 5.6	12.8 ± 4.9	0.061
Pre-PCI LA(mm <sup>2</sup> )	2.57 ± 1.19	2.28 ± 0.90	0.153
Ref. LA(mm <sup>2</sup> )	10.45 ± 3.18	9.27 ± 2.37	0.885
Ref. VA(mm <sup>2</sup> )	14.78 ± 3.66	13.36 ± 3.26	0.153
Pre-PCI r-AS%	75.54 ± 9.74	75.15 ± 9.16	0.882

MLD: minimal lumen diameter, DS: diameter stenosis, RVD: reference vessel diameter, IVUS: intravascular ultrasound, PCI: percutaneous coronary intervention, VA: vessel area, LA: lumen area, Ref.: reference, r-AS%: percent of minimal luminal area compare to mean luminal area of proximal and distal reference lumen

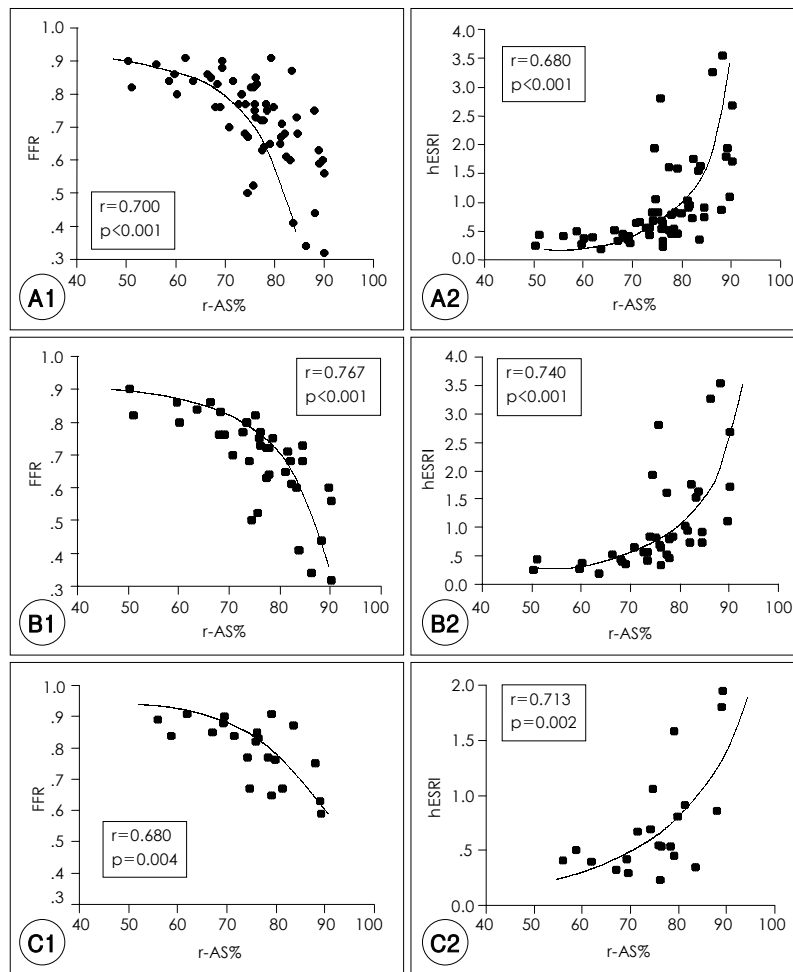
연령이 의미있게 낮았고(55±10세 vs. 62±12세, p=0.032), 남자가 많았으며(96.8% vs. 75.0%, p=0.019), IRA의 빈도는 적었다(10.5% vs. 42.9%, p=0.007)(Table 1). 양 군 사이에 주요 심장 혈관 질환에 대한 위험인자의 임상적 차이는 없었다(Table 1).

**IRA 여부에 따른 혈액학적 지수의 차이**

IRA와 non-IRA 사이의 r-AS%의 차이는 없었지만(75.4 ± 8.1% vs. 75.4 ± 9.9%, p=0.992) IRA에서 중재시술 후 hMVRI가 의미있게 높았고 CFR은 낮았다(2.54 ± 0.91 vs. 1.84 ± 0.59, p=0.002; 2.19 ± 0.60 vs. 3.45 ± 1.07, p<0.001, respectively). IRA에서 중재시술 전의 병변 전·후의 압력차가 의미있게 작았고 FFR은 의미있게 높았다(19.4 ± 12.0 mmHg vs. 30.3 ± 13.9 mmHg, p=0.010; 0.81 ± 0.11 vs. 0.70 ± 0.14, p=0.012, respectively).

**hMVRI 2.09를 기준으로 나눈 양 군 사이의 관동맥 조영술 및 관동맥 내 초음파 소견의 비교**

관동맥 조영술을 이용한 대상 병변의 내경 협착률, 참고



**Fig. 2.** A1, 2: correlation between FFR, hESRI and r-AS in total lesion, B1, 2: correlation between FFR, hESRI and r-AS in group 1, C1, 2: correlation between FFR, hESRI and r-AS in group 2. FFR: fractional flow reserve, hESRI: hyperemic epicardial stenosis index, r-AS%: area stenosis rate compared to reference lumen area of the reference lumen artery.

혈관의 크기 및 대상 병변의 위치는 양 군 사이에 차이가 없었다. IVUS에서 중재시술 전·후에 측정된 r-AS%(group 1 vs. group 2: 75.5±9.7% vs. 75.2±9.2%, p=0.882) 및 근위부와 원위부 참고 혈관의 평균 면적도 양 군 사이에 차이가 없었다(14.8±3.7 mm<sup>2</sup> vs. 13.4±3.3 mm<sup>2</sup>, p=0.153)(Table 2).

**양 군 사이의 해부학적 협착의 정도와 FFR 및 ESRI 사이의 상관관계**

전체 대상 병변의 FFR 및 hESRI와 r-AS% 사이에 의미있는 곡선·선형(curvi-linear)의 상관관계(r=0.700, p<0.001; r=0.680, p<0.001)를 보였으며, group 1에서 더 높은 상관관계를 보였다(Fig. 2). IVUS에서의 r-AS%는 양 군 사이에 차이가 없었지만 group 2에서 중재시술 전의 병변 전·후의 압력차는 작았고(21.0±11.0 mmHg vs. 31.7±14.5 mmHg, p=0.005) FFR은 높았으며(0.79±0.10 vs. 0.69±0.14, p=0.004), hESRI는 낮은 경향을 보였다(0.73±0.49 vs. 1.03±0.85, p=0.086)(Table 3).

IVUS에서 75%의 r-AS%를 기준으로 ROC 곡선 분석을 이용하여 구한 FFR의 임계수치는 group 1에서는 0.75이었으나 group 2에서는 0.83으로 높았고 hESRI의 임계수치는 group 1에서는 0.64이었지만 group 2에서는 0.50로 낮았다(Fig. 3).

**양 군의 FFR 및 hESRI와 r-AS% 사이의 일치율(Concordance rate) 비교**

전체 대상 병변에서 75%의 r-AS%에 대한 FFR 및 hESRI의 임계수치에 따른 일치율은 FFR이 80.0%(예민도 74.3%, 특이도 83.3%, p<0.001; κ=0.558, p<0.001)였고 hESRI가 76.3%(예민도 68.6%, 특이도 87.5%, p<0.001; κ=0.533, p<0.001)였다. Group 1에서 75%의 r-AS%에 대한 FFR의 일치율은 86.8%(예민도 91.3%, 특이도 80.0%, p<0.001)였고 의미있는 상관관계(κ=0.721, p<0.001)를 보였으나, group 2에서는 일치율이 61.9%(예민도 41.7%, 특이도 88.9%, p=0.178)였고 의미있는 상관관계(κ=0.282, p=0.125)는 없었다(Table 4). 특히 예민도가 group 1의 91.3%에 비하여 group 2에서는 41.7%로 낮았다. Group 1에서 75%의 r-AS%에 대한 hESRI의 임계수치에 따른 hESRI와의 일치율은 81.6%(예민도 78.3%, 특이도 86.7%, p<0.001)였고 의미있는 상관관계(κ=0.627, p<0.001)를 보였으나, group 2에서는 일치율

이 66.7%(예민도 50.0%, 특이도 88.9%, p=0.078)였고 의미있는 상관관계(κ=0.364, p=0.061)는 없었다(Table 4). 특히 예민도가 group 1의 78.3%에 비하여 group 2에서 50.0%로 낮았다.

병변 원위부의 microvascular integrity가 정상인 예로서 r-AS%가 76.4%의 심각한 해부학적 협착이 있고 기능적 평가에서도 FFR이 0.68, hESRI가 0.91 mmHg·cm<sup>-1</sup>·sec로 심각한 협착 병변으로 평가되어 해부학적 협착의 정도와 기능적 협착의 정도가 서로 일치함을 알 수 있다(Fig. 4). Microvascular dysfunction이 있는 경우에는 중재시술 후 hMVRI가 2.54 mmHg·cm<sup>-1</sup>·sec로 증가되어 있는 경우로서 r-AS%가 76.2%로 심각한 병변이지만 기능적 평가에서는 FFR

**Table 3.** Comparison of hemodynamics, coronary flow velocity and intracoronary pressure

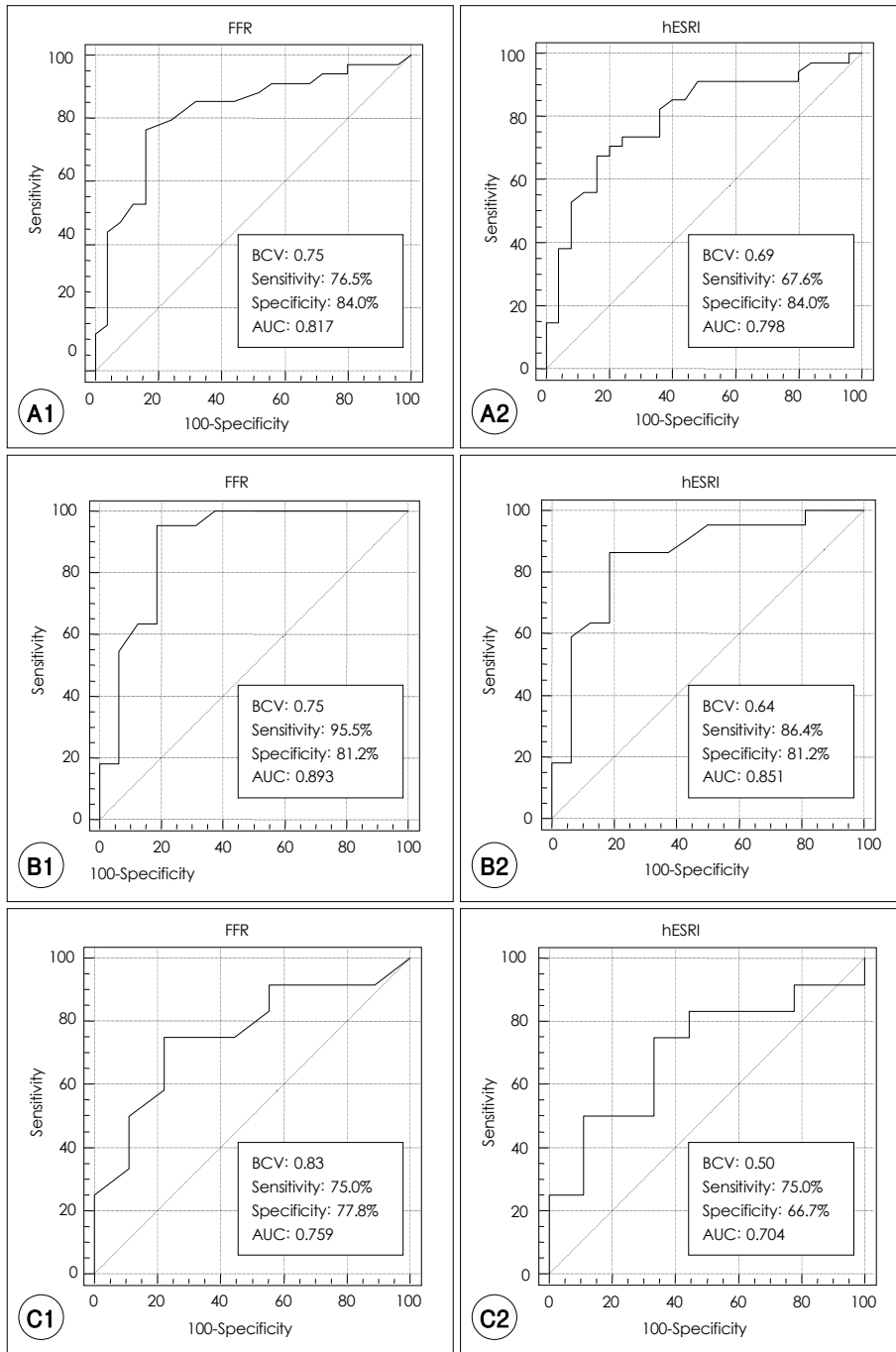
	hMVRI≤2.09 (n=38)	hMVRI>2.09 (n=21)	p
Basal HR (pulse/min)	63.2 ± 14.0	76.8 ± 14.6	0.001
Hyperemic HR (pulse/min)	63.3 ± 13.9	77.1 ± 14.8	0.001
Basal MBP (mmHg)	91.7 ± 16.1	87.5 ± 11.5	0.310
Hyperemic MBP (mmHg)	91.2 ± 14.2	87.2 ± 11.4	0.285
Flow velocity parameters			
Pre-PCI			
bAPV (cm/sec)	16.8 ± 6.2	17.5 ± 7.2	0.694
hAPV (cm/sec)	40.3 ± 16.6	31.6 ± 8.9	0.011
CFR	2.55±0.95	1.99± 0.60	0.008
Post-PCI			
bAPV (cm/sec)	17.1 ± 6.7	16.1 ± 5.3	0.586
hAPV (cm/sec)	57.3 ± 16.6	36.5 ± 7.3	<0.001
CFR	3.58±1.03	2.49± 0.91	<0.001
Pressure parameter			
hPa (mmHg)	101.0 ± 12.0	99.7 ± 15.1	0.716
hPd (mmHg)	69.3 ± 17.3	78.6 ± 14.1	0.039
hPG (mmHg)	31.7 ± 14.5	21.0 ± 11.0	0.005
FFRmyo	0.69±0.14	0.79± 0.10	0.004
Pre-PCI hESRI (mmHg·cm <sup>-1</sup> ·sec)	1.03±0.85	0.73± 0.49	0.086
Post-PCI hMVRI (mmHg·cm <sup>-1</sup> ·sec)	1.59±0.38	2.71± 0.65	<0.001

HR: heart rate, MBP: mean blood pressure, PCI: percutaneous coronary intervention, bAPV: baseline average peak velocity, hAPV: hyperemic average peak velocity, CFR: coronary flow velocity reserve, bMVRI: baseline microvascular resistance index, hMVRI: hyperemic microvascular resistance index

**Table 4.** Concordance between FFR, hESRI and r-AS% in group 1 and group 2

Group 1 (hMVRI≤2.09)	FFR		hESRI		Group 2 (hMVRI>2.09)	FFR		hESRI							
	≤0.75	>0.75	≥0.69	<0.69		≤0.75	>0.75	≥0.69	<0.69						
IVUS	≥75%	21	2	23	18	5	23	IVUS	≥75%	5	7	12	6	6	12
	<75%	3	12	15	2	13	15		<75%	1	8	15	1	8	9
		20	18	38	20	18	38			6	15	21	7	15	21

Group 1 FFR: Agreement 86.8%, Sensitivity 91.3%, Specificity 80.0%, κ value 0.721, p value (agreement) <0.001, Group 1 hESRI: Agreement 81.9%, Sensitivity 78.3%, Specificity 86.7%, κ value 0.627, p value (agreement) <0.001. Group 2 FFR: Agreement 61.9%, Sensitivity 41.7%, Specificity 88.9%, κ value 0.282, p value (agreement) 0.125. Group 2 hESRI: Agreement 66.7%, Sensitivity 50.0%, Specificity 88.9%, κ value 0.364, p value (agreement) 0.061. FFR: fractional flow reserve, hESRI: hyperemic epicardial stenosis resistance index



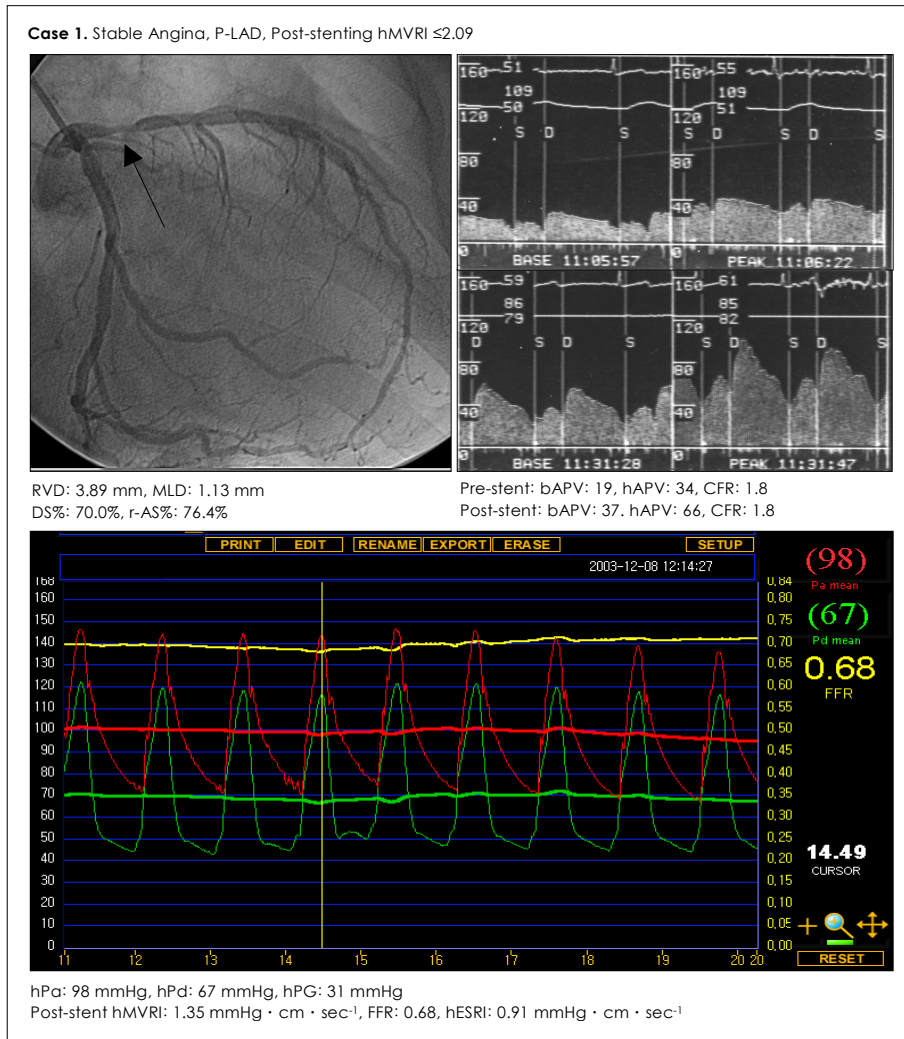
**Fig. 3.** A1, 2: best cutoff values of FFR, hESRI for r-AS 75% in total lesion, B1, 2: best cutoffs value of FFR, hESRI in group 1, C1, 2: best cutoff values of FFR, hESRI in group 2. FFR: fractional flow reserve, hESRI: hyperemic epicardial stenosis resistance Index, BCV: best cutoff value, AUC: area under the curve.

이 0.87, hESRI가 0.23 mmHg · cm<sup>-1</sup> · sec로 심각한 병변이 아닌 것으로 평가되어 FFR 및 hESRI가 병변의 협착의 정도를 저평가하였음을 알 수 있다(Fig. 5).

### 고 찰

허혈성 심질환을 갖고 있는 환자에서 관동맥 조영술을 이

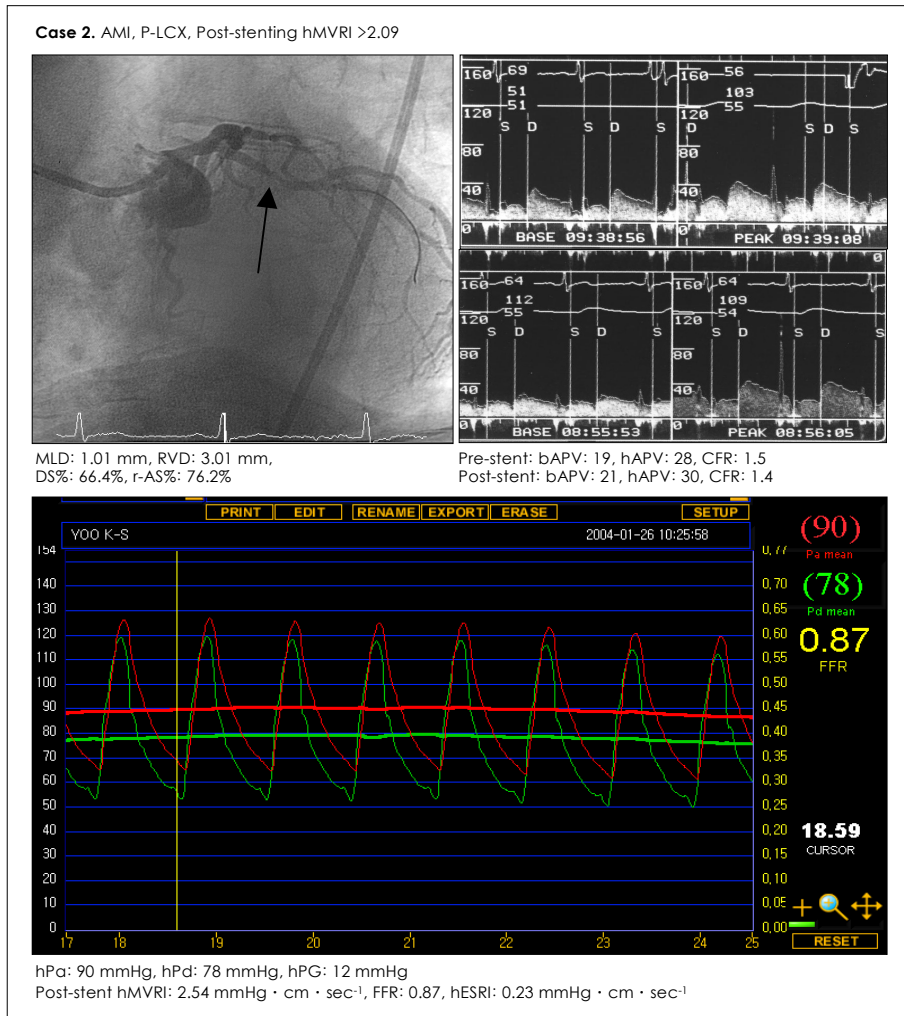
용하여 관동맥 협착의 정도를 해부학적으로 평가하는 경우 관찰자 간의 차이가 있을 수 있는 것으로 알려져 있으며<sup>9)10)</sup> IVUS는 실제적인 혈관의 내강, 혈관의 크기 및 동맥경화반을 정량적 또는 정성적으로 평가할 수 있고 중재시술 전·후의 병변의 변화를 평가할 수 있는 장점이 있어서 중재시술 중에 널리 사용되고 있으나<sup>11)12)</sup> 관동맥 협착의 정도가 실제 혈류의 장애와 관련이 있는지를 기능적으로 평가하기에는 어려



**Fig. 4.** A case of FFR and hESRI in patients with normal microvascular integrity. FFR (0.68) and hESRI (0.91 mmHg · cm · sec<sup>-1</sup>) showed significant stenosis (← arrow) and agreed with anatomical stenosis severity assessed by coronary angiography and IVUS. RVD: reference vessel diameter, MLD: minimal lumen diameter, DS: diameter stenosis, APV: average peak flow velocity, CFR: coronary flow reserve, hPa: hyperemic mean aortic pressure, hPd: hyperemic mean pressure of distal site of the lesion, hPG: hyperemic pressure gradient across the lesion, hMVRI: hyperemic microvascular resistance index, FFR: fractional flow reserve, hESRI: hyperemic epicardial stenosis resistance index.

움이 있다. 특히 중간 정도(intermediate stenotic lesion)의 협착을 갖는 병변은 검사 방법에 따라서 협착 정도의 평가에서 차이가 있을 수 있으므로 관동맥 조영술이나 IVUS로 측정된 해부학적인 협착의 정도뿐 아니라 기능적으로 협착의 정도가 실제로 심근에 허혈을 일으키는지에 대한 평가는 병변의 시술 여부를 결정하고 임상적 예후를 예측하는데 많은 도움을 준다.<sup>13)14)</sup> 관동맥 협착의 정도를 기능적으로 평가하는 방법으로 심도자실에서 많이 시행하는 검사로 FFR<sup>1-5)13)14)</sup>과 CFR<sup>15)16)</sup>이 있다. CFR이 2.0 미만인 경우에 심근의 허혈과 관련이 있으며<sup>17)</sup> CFR이 2.0보다 큰 경우에는 중재시술을 연기하여도 예후가 좋은 것으로 보고된 바 있다.<sup>18)</sup> 그러나 CFR은 많은 혈액학적 요인과 microvascular integrity의 영향을 받는 것으로 알려져 있어서 CFR은 관동맥 협착의 정도를 평가하기에는 비특이적 지수이다.<sup>19-21)</sup> 그러나 FFR은 협심증 환자에서 관동맥 협착의 정도를 기능적으로 평가할 수 있는

좋은 지표로 알려져 있다.<sup>1-4)</sup> Pijls 등<sup>1)</sup>은 협심증 환자의 중간 정도의 FFR이 0.75 보다 낮은 경우에는 심근의 허혈을 예측하는데 비침습적 부하검사와 비교하여 정확도가 93%로 정확한 지표임을 보고하였는데 Briguori 등<sup>4)</sup>은 협심증 환자에서 IVUS로 측정된 해부학적 협착의 정도와 FFR을 비교하였는데 FFR 0.75에 대한 임계수치는 심각한 해부학적 협착의 정도와 잘 일치함을 보고하였다. 그러나 심근경색 등과 같이 microvascular dysfunction이 있는 경우에서의 FFR의 유용성에 대해서는 아직까지도 논쟁 중으로 Claeys 등<sup>22)</sup>에 의하면 non-IRA와 IRA 병변에서 FFR을 측정하였을 때 관동맥 조영술에서는 양 군의 내경 협착율이 비슷함에도 불구하고 최대충혈 시 병변 전·후의 압력차는 IRA 병변에서 non-IRA와 비교하여 의미있게 작았고(13±11 mmHg vs. 21±13 mmHg, p=0.05) FFR도 IRA에서 관동맥 협착의 정도를 저평가 하는 경향이 있음을 보고하였으며 국내에서는



**Fig. 5.** A case of FFR and hESRI in patient with microvascular dysfunction. FFR (0.87) and hESRI (0.23 mmHg · cm · sec<sup>-1</sup>) showed not significant stenosis despite significant anatomical stenosis (← arrow) severity assessed by coronary angiography and IVUS. RVD: reference vessel diameter, MLD: minimal lumen diameter, DS: diameter stenosis, APV: average peak flow velocity, CFR: coronary flow reserve, hPa: hyperemic mean aortic pressure, hPd: hyperemic mean pressure of distal site of the lesion, hPG: hyperemic pressure gradient across the lesion, hMVRI: hyperemic microvascular resistance index, FFR: fractional flow reserve, hESRI: hyperemic epicardial stenosis resistance index.

홍 등<sup>23)</sup>이 급성 심근경색 환자에서 FFR이 관동맥 협착의 정도를 역시 저평가 함을 보고하였다.

병변 전·후의 압력차와 관동맥 혈류속도 사이에는  $\Delta P = aV + bV^2$  (P=pressure, V: velocity, a, b: specific constants)의 곡선·선형의 상관관계를 갖는 것으로 알려져 있으며<sup>5-8)</sup> 같은 정도의 협착 병변 일지라도 관동맥 혈류의 속도에 따라서 병변 전·후의 압력차 및 FFR이 다르게 측정될 수 있다. 즉 FFR은 관동맥 협착의 정도뿐 아니라 관동맥 혈류속도에도 많은 영향을 받게 되는데 심근경색 등과 같이 미세혈관의 저항이 증가되어 최대 충혈시의 혈류의 감소가 있는 경우에는 FFR은 관동맥 협착의 정도를 실제보다 저평가 할 수 있다. Meuwissen 등<sup>7)</sup>은 관동맥 혈류의 속도가 낮은 경우에는 심각한 협착 병변 임에도 불구하고 FFR의 수치가 높게 측정되어 협착의 정도를 저평가하고 관동맥 혈류의 속도가 증가되어 있는 경우에는 FFR의 수치가 낮게 측정되어 협

착의 정도를 과평가 할 수 있음을 보고하였다. De Bruyne 등<sup>24)</sup>은 microvascular integrity의 손상이 있는 심근경색 환자에서도 탈륨 스캔에서 재분포가 있고 microvascular integrity의 손상이 적은 군과 재분포가 없고 microvascular integrity의 손상이 많은 군 사이에 관동맥 협착의 정도가 비슷함에도 불구하고 탈륨 스캔에서 재분포가 없는 군에서 FFR이 의미있게 높음을 보고하여, 심근경색 내에서도 심근의 생존능(myocardial viability)이 작고 microvascular integrity의 손상이 심한 경우에는 FFR이 관동맥 협착의 정도를 저평가 함을 보고하였으며, Tamita 등<sup>25)</sup>도 급성 심근경색 환자에서 중재시술 후 FFR이 TIMI(Thrombolysis in Myocardial Infarction) flow 2인 경우에 TIMI flow 3인 경우보다 높음 ( $0.98 \pm 0.02$  vs.  $0.93 \pm 0.05$ ,  $p=0.017$ )을 보고하였다.

최근에 FFR이 혈류속도의 영향을 받는 제한점을 극복하고자 Meuwissen 등<sup>8)</sup>은 협착의 정도를 평가할 때 협착 병변



전·후의 압력차뿐 아니라 관동맥 혈류속도를 동시에 고려하여 hESRI라는 새로운 지수를 보고하였는데 이는 협착 병변 전·후의 압력차를 병변 원위부의 혈류속도로 나눈 값으로 탈륨 스캔과 비교하여 정확도가 90% 정도로 매우 높은 기능적 지표라고 하였다.

본 연구에서는 FFR과 hESRI를 이용하여 관동맥 협착의 정도를 기능적으로 평가할 때 microvascular integrity의 영향을 정확히 평가하기 위하여 IRA 여부보다는 성공적인 중재술 후 심각한 관동맥 협착을 제거한 후에 microvascular integrity의 기능의 정도를 수치로 평가할 수 있는 MVRI를 측정하여 이 지수에 따른 FFR과 hESRI가 받는 영향을 평가하였다. hMVRI는 기저시의 혈류와는 상관이 없는 혈액학적 지수로서 심근의 손상정도, 즉 microvascular dysfunction의 정도와 직접적인 관련이 있으며<sup>26)27)</sup> FFR과 hESRI가 최대충혈시에 측정할 혈액학적 지수이므로 기저시의 혈액학적 지수에 영향을 받는 CFR보다는 hMVRI가 FFR 및 hESRI와 관련이 더 높을 것으로 사료된다. 그러나 현재까지는 hMVRI가 microvascular dysfunction 여부를 반영할 수 있다고 알려진 정확한 임계수치는 알려져 있지 않으며 본 연구에서는 microvascular dysfunction 여부를 hMVRI 2.09를 기준으로 하였는데 이 수치는 일반적으로 중재술 후의 비정상적 CFR로 알려진 2.5<sup>28)</sup>에 대한 hMVRI의 임계수치로서 대상 환자에 따라서 적은 차이가 있을 수 있을 것으로 사료된다. 본 저자들의 이전의 연구에서는<sup>29)</sup> CFR 2.5에 대한 임계수치는 2.20으로 본 연구와 비슷한 수치를 보였으며 microvascular dysfunction에 대한 hMVRI의 임계수치는 더 많은 연구가 필요하리라 사료된다. 본 연구는 처음으로 FFR 및 hESRI에 대한 microvascular integrity의 영향을 hMVRI를 이용하여 알아본 연구이다.

#### Microvascular integrity가 FFR에 미치는 영향

전체 대상 환자에서 FFR로 평가한 기능적 협착의 정도는 해부학적 협착의 정도를 반영하는 r-AS%와 선형·곡선형의 상관관계가 있었으며(Fig. 2) 이전의 연구와 비슷한 결과로<sup>4)</sup> FFR이 관동맥 협착의 정도를 기능적으로 평가할 수 있는 좋은 지표임을 알 수 있었다. 또한 심각한 협착의 정도를 반영하는 75%의 r-AS%에 대한 FFR의 임계 수치 0.75에서 기존의 연구<sup>1-4)</sup>와 유사하게 매우 높은 정확도를 보여서(Fig. 3) FFR이 심각한 해부학적 협착의 정도를 예측할 수 있는 좋은 지표임을 알 수 있었다. 그러나 양 군이 관동맥 협착의 정도가 비슷한 군임에도 불구하고 group 2에서 group 1보다 최대 충혈시의 병변 전·후의 압력차가 작고 평균 FFR이 높았으며 75%의 r-AS%에 대한 FFR의 임계수치가 0.83으로 group 1의 0.75와 비교하여 높았음은 FFR이 hMVRI의 영향, 즉 microvascular integrity의 영향을 받는 것으로 사료된다(Fig. 3). 또한 group 1에서 75%의 r-AS%에 대한 FFR의 임계수치에 따른 일치율이 더 높았으며 의미있는 상관관계를 보였으나 group 2

에서는 일치율이 낮고 상관관계가 없었으며 특히 예민도가 낮음을 보여 microvascular dysfunction이 있는 군에서는 FFR이 해부학적 협착의 정도를 저평가함을 알 수 있었다(Table 4).

#### Microvascular integrity가 hESRI에 미치는 영향

전체 대상 병변에서 hESRI는 r-AS%와 역시 좋은 곡선·선형의 상관관계를 보여 해부학적 협착의 정도를 잘 반영함을 알 수 있었다(Fig. 2). 그러나 Group 1에서 75%의 r-AS%를 예측하는 hESRI의 값이 0.64인 반면에 h-MVRI가 증가한 group 2에서는 0.50으로 microvascular dysfunction이 있는 경우에는 hESRI도 관동맥 협착의 정도를 저평가할 수 있음을 알 수 있었다. 양 군에서의 평균 hESRI는 의미있는 차이를 보이지 않았는데 이는 hESRI가 압력뿐 아니라 관동맥 혈류의 속도도 반영함으로써 microvascular integrity의 영향을 어느 정도 보완하는 것으로 사료된다. 그러나 group 1에서 75%의 r-AS%에 대한 hESRI의 임계수치에 따른 일치율이 더 높았고 의미있는 상관관계를 보였으나 group 2에서는 일치율이 낮고 상관관계가 없었으며 특히 예민도가 낮음을 보여 microvascular dysfunction이 있는 군에서는 hESRI가 해부학적 협착의 정도를 상대적으로 저평가함을 알 수 있었다(Fig. 4). hESRI가 심근 원위부의 microvascular integrity를 동시에 반영하는 기능적인 관동맥 협착지수로서 microvascular integrity의 영향을 이미 고려한 수치이므로 microvascular dysfunction의 영향이 비교적 적을 것으로 사료되지만 본 연구에서는 microvascular dysfunction이 있는 군에서 심각한 협착병변 여부에 대한 임계수치는 microvascular function이 정상인 군과 비교하여 저평가한 소견을 보였다. 이는 hESRI가 압력차와 혈류속도라는 두 가지 지수의 비율로서, microvascular dysfunction 있는 군에서 병변 전·후의 압력차와 혈류 속도가 동시에 감소하였더라도, 분자인 압력차는 상대적으로 혈류속도보다는 절대수치가 작기 때문에 혈류속도에 비하여 변화율이 상대적으로 크게 감소하므로 hESRI가 낮게 평가되고 해부학적 협착의 정도를 저평가할 수 있는 원인이 되었을 것으로 사료된다. 또한 본 연구에서 최대충혈의 유발을 관동맥내 adenosine 24~48  $\mu$ g을 일시에 투여하는 방법을 이용하였는데 이는 기존의 연구에서 이미 많이 사용되었던 방법이지만 약 16% 정도의 환자에서는 충분한 최대충혈이 일어나지 않을 수 있으며<sup>30)</sup> 최대충혈시간이 짧음으로 인하여 FFR이 저평가 될 가능성이 있는 것으로 알려져 있다. 특히 microvascular dysfunction이 있는 경우에는 최대충혈의 유발이 상대적으로 더 어려우므로 FFR과 hESRI가 저평가 될 수 있는 기회가 많았을 것으로 사료된다.

또한 이 지수가 압력과 혈류속도를 동시에 반영하는 수치로 단위가 다른 두 지수의 비율이므로 환자마다 값의 변화가 상대적으로 큰 편이어서 대상환자의 수가 적은 group 2 군에서 상대적으로 group 1보다 상관관계 정도가 낮게 나온

것으로 보인다. 그러나 본 연구의 결과에서 양 군에서 평균 hESRI가 의미있는 차이를 보이지 않았음은 FFR보다는 저평가의 정도를 보완한 것으로 보이며 앞으로 이에 대한 연구가 필요하리라 사료된다.

본 연구에서 microvascular dysfunction이 있는 경우에는 FFR과 hESRI와 같은 기능적 협착지수가 해부학적 협착의 정도를 상대적으로 저평가함을 보였는데 이는 해부학적으로는 심각한 협착병변이지만 FFR이 심각한 협착이 아닌 경우에는 FFR이 심근의 허혈 여부와 관련된 협착의 정도를 저평가 하였다기보다는 해부학적으로는 심각한 협착이지만 실제 기능적으로는 심근의 허혈이 없는 병변일 수 있음을 반영한다고 해석할 수 있으며 이러한 경우의 중재시술 여부는 해부학적 협착과 함께 기능적 협착의 정도도 고려해야 할 것으로 사료된다.

결론적으로 본 연구에서 관동맥 협착을 기능적으로 평가하는 FFR과 hESRI가 microvascular dysfunction이 없는 경우에는 IVUS를 이용한 해부학적인 협착의 정도와 잘 일치함을 보였으나 중재시술 후의 병변 원위부 hMVRI가 2.09 mmHg · cm<sup>-1</sup> · sec보다 큰 경우, 즉 microvascular dysfunction이 있는 경우에는 기능적으로 평가한 협착의 정도가 해부학적 협착의 정도보다 저평가됨을 알 수 있었다.

**요 약**

**배경 및 목적 :**

FFR(myocardial fractional flow reserve)과 hESRI(hyperemic epicardial stenosis resistance index)는 관동맥 협착의 정도를 기능적으로 평가하는 지수로서 잘 알려져 있으나 이러한 지수들에 대한 microvascular integrity의 영향에 잘 알려져 있지 않다. 본 연구에서는 microvascular integrity와 관련이 있는 병변 원위부의 hMVRI(hyperemic microvascular resistance index)가 FFR과 hESRI로 관동맥 협착의 정도를 평가하는데 어떠한 영향을 주는지 알아보 고자 하였다.

**방 법 :**

허혈성 심질환으로 IVUS에서 r-AS%가 50~90% 사이의 환자를 대상으로 중재시술 전·후 도플러 유도철선 및 압력철선을 이용하여 CFR(coronary flow reserve), FFR 및 hESRI를 측정한 51명의 환자, 59 병변을 대상으로 하였다. 중재시술 후 hMVRI가 2.09 이하인 군(n=38)과 2.09보다 큰 군(n=21)으로 나누어서 FFR, hESRI를 비교하고 양 군에서 r-AS% 75%를 예측할 수 있는 임계수치 및 일치율 구하였다.

**결 과 :**

전체 병변에서 FFR 및 hESRI는 r-AS%와 의미있는 상관관계를 보였다(r=0.700, p<0.001, r=0.680, p<0.001). Group 1에서 FFR 및 hESRI와 r-AS%와의 상관관계는 각각 r=0.767(p<0.001), 0.740(p<0.001)이었으며 group 2에

서는 각각 r=0.680(p=0.004), 0.713(p=0.002)였다. 양 군에서의 r-AS%에서 차이는 없었으나(75.5±9.7% vs. 75.2±9.2%, p=0.882) group 2에서 병변 전·후의 압력차가 작았고 FFR이 높았다(21.0±11.0 mmHg vs. 31.7±14.5 mmHg, p=0.005; 0.79±0.10 vs. 0.69±0.14, p=0.004, respectively). 75%의 r-AS%에 대한 FFR의 임계수치는 group 2에서 0.83로 group 1의 0.75보다 높았고 hESRI의 임계수치는 group 2에서 0.50으로 group 1의 0.63보다 낮았다. Group 1에서 75%의 r-AS%에 대한 FFR 및 hESRI의 임계수치에 따른 일치율은 86.8%(κ=0.721, p<0.001), 81.6%(κ=0.627, p<0.001)였으나 group 2에서는 일치율은 각각 61.9%(κ=0.282, p=0.125), 66.7%(κ=0.364, p=0.061)였다.

**결 론 :**

관동맥의 협착을 평가할 때 FFR과 hESRI는 hMVRI가 2.09 mmHg · cm<sup>-1</sup> · sec 보다 증가하여 microvascular dysfunction이 있는 경우에는 관동맥 협착의 정도를 저평가 함을 보였다.

**중심 단어 :** 심근 분획 혈류 예비력 ; 관동맥 협착.

**REFERENCES**

- 1) Pijls NH, de Bruyne B, Peels K, et al. *Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. N Engl J Med* 1996;334:1703-8.
- 2) Chamuleau SA, Meuwissen M, Koch KT, et al. *Fractional flow reserve, absolute and relative coronary blood flow velocity reserve in relation to the results of technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography in patients with two vessel coronary artery disease. J Am Coll Cardiol* 2001;37:1316-22.
- 3) Kim DH, Kwan J, Seo JK, et al. *Fractional flow reserve in coronary artery disease: comparison with intravascular ultrasound. Korean Circ J* 1999;29:773-80.
- 4) Briguori C, Anzuini A, Airolidi F, et al. *Intravascular ultrasound criteria for the assessment of the functional significance of intermediate coronary artery stenoses and comparison with fractional flow reserve. Am J Cardiol* 2001;87:136-41.
- 5) Serruys PW, di Mario C, Meneveau N, et al. *Intracoronary pressure and flow velocity with sensor-tip guidewires: a new methodologic approach for assessment of coronary hemodynamics before and after coronary interventions. Am J Cardiol* 1993;71:41D-53D.
- 6) di Mario C, Krams R, Gil R, Serruys PW. *Slope of the instantaneous hyperemic diastolic coronary flow velocity-pressure relation: a new index for assessment of the physiological significance of coronary stenosis in humans. Circulation* 1994;90:1215-24.
- 7) Meuwissen M, Chamuleau SA, Seibes M, et al. *Role of variability in microvascular resistance on fractional flow reserve and coronary blood flow velocity reserve in intermediate coronary lesions. Circulation* 2001;103:184-7.
- 8) Meuwissen M, Siebes M, Chamuleau SA, et al. *Hyperemic stenosis resistance index for evaluation of functional coronary lesion severity. Circulation* 2002;106:441-6.
- 9) Brown BG, Bolson E, Frimer M, Dodge HT. *Estimation of dimensions, hemodynamic resistance and atheroma mass of coronary artery lesions using the arteriogram and digital computa-*

- tion. *Circulation* 1977;55:329-37.
- 10) Ozaki Y, Violaris AG, Kobayashi T, et al. Comparison of coronary luminal quantification obtained from intracoronary ultrasound and both geometric and videodensitometric quantitative angiography before and after balloon angioplasty and directional atherectomy. *Circulation* 1997;96:491-9.
  - 11) Hodgson JB, Reddy KG, Suneja R, Nair RN, Lesnefsky EJ, Sheehan HM. Intracoronary ultrasound imaging: correlation of plaque morphology with angiography, clinical syndrome and procedural results in patients undergoing coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:35-44.
  - 12) Mints GS, Painter AD, Pichard AD, et al. Atherosclerosis in angiographically normal coronary artery reference segments: an intravascular ultrasound study with clinical correlations. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1479-85.
  - 13) Bech GJ, de Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation* 2001;103:2928-34.
  - 14) Pijls NH, Klauss V, Siebert U, et al. Coronary pressure measurement after stenting predicts adverse events at follow-up: a multicenter registry. *Circulation* 2002;105:2950-4.
  - 15) Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenosis on the coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol* 1974;34:48-55.
  - 16) Gould KL, Kirkeeide RL, Buchi M. Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:459-74.
  - 17) Miller DD, Donohue TJ, Younis LT, et al. Correlation of pharmacological <sup>99m</sup>Tc-sestamibi myocardial perfusion imaging with post-stenotic coronary flow reserve in patients with angiographically intermediate coronary artery stenoses. *Circulation* 1994;89:2150-60.
  - 18) Kern MJ, Donohue TJ, Aguirre FV, et al. Clinical outcome of deferring angioplasty in patients with normal translesional pressure-flow velocity measurements. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:178-87.
  - 19) McGinn AI, White CW, Wilson RF. Interstudy variability of coronary flow reserve: influence of heart rate, arterial pressure, and ventricular preload. *Circulation* 1990;81:1319-30.
  - 20) Rossen JD, Winniford MD. Effect of increases in heart rate and arterial pressure on coronary flow reserve in humans. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:343-8.
  - 21) Kim GA, Seo JK, Kwan J, et al. Comparison of myocardial fractional and coronary flow reserve after revascularization in acute myocardial infarction. *Korean Circ J* 1998;28:1435-42.
  - 22) Claeys MJ, Bosmans JM, Hendrix J, Vrints CJ. Reliability of fractional flow reserve measurements in patients with associated microvascular dysfunction: importance of flow on translesional pressure gradient. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;54:427-34.
  - 23) Hong ES, Seo JK, Kwan J, et al. Functional severity of coronary stenosis in relation to luminologic severity in AMI: comparison with angina. *Korean Circ J* 2002;32:38-46.
  - 24) de Bruyne B, Pijls NH, Bartunek J, et al. Fractional flow reserve in patients with prior myocardial infarction. *Circulation* 2001;104:157-62.
  - 25) Tamita K, Akasaka T, Takagi T, et al. Effects of microvascular dysfunction on myocardial fractional flow reserve after percutaneous coronary intervention with acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;57:452-9.
  - 26) Teiger E, Garot J, Aptecar E, et al. Coronary blood flow reserve and wall motion recovery in patients undergoing angioplasty after myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999;20:285-92.
  - 27) Hori M, Inoue M, Kitakaze M, et al. Role of adenosine in hyperemic response of coronary blood flow in microembolization. *Am J Physiol* 1986;250:H509-18.
  - 28) Serruys PW, de Bruyne B, Pijls N, et al. Randomized comparison of primary stenting and provisional balloon angioplasty guided by flow velocity measurement. *Circulation* 2000;102:2930-7.
  - 29) Yoon MH, Tahk SJ, Choi SY, et al. Effects of microvascular resistance index of fractional flow reserve and epicardial stenosis resistance index. *Eur Heart J* 2003;24:424;p2229 (A).
  - 30) Wilson RF, Wyche K, Christensen BV, Zimmer S, Laxson DD. Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. *Circulation* 1990;82:1595-606.