

종 설(Review)

## 안정형 협심증 환자에서 허혈에 기반한 치료법

울산대학교 의과대학 서울아산병원 심장내과

김 영 학

### Ischemia-guided Revascularization for Stable Ischemic Heart Disease

Young-Hak Kim

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Seoul Asan Medical Center,  
University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Current evidence and guidelines support the strategy of ischemia-guided revascularization for treatment of patients with stable coronary symptoms. However, anatomical stenosis is often targeted in revascularization treatment using percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass surgery without seriously considering objective evidence of myocardial ischemia. Angiographic complete revascularization was traditionally considered to be an ideal objective of revascularization treatment, particularly for patients with multivessel disease. However, recent observational studies have contradicted the concept of angiographic complete revascularization and have, instead, supported the benefits of ischemia-guided selective revascularization based on non-invasive and invasive functional evaluation for detection of ischemia-producing coronary lesions. No trials have been specifically designed to assess the relative benefits of either strategy. Therefore, the present review explores current concepts of the strengths and weaknesses of anatomical versus functional revascularization. (Korean J Med 2014;87:675-685)

**Keywords:** Coronary artery disease; Stent; Bypass graft; Ischemia

## 서 론

안정형 협심증 환자에서 경피적관동맥중재시술(percutaneous coronary intervention, PCI)이나 관상동맥우회술(coronary artery bypass graft, CABG) 시행 여부를 결정하는 것은 아직까지도 다양한 의견이 있다. 미국이나 유럽 등의 각종 치료 권고 안들은 안정형 협심증인 경우에는 즉각적인 PCI나 CABG 등 재관류 치료를 하지 말고 약물치료에 반응을 하지 않는 경우

혹은 허혈 검사상 재관류 치료를 요하는 정도의 심한 허혈 부위가 있는 경우에만 시행하여야 한다고 되어 있다[1,2]. 그러나 실제 현실에서는 허혈을 관찰하는 기능적 검사 없이 computed tomography (CT)나 혈관조영술을 시행하고 형태적인 병변이 관찰되면 즉각적으로 재관류 치료를 하는 경향이 있다. 최근 약물 스텐트(drug-eluting stent)가 개발되어 재협착의 가능성성이 줄어들면서 이러한 경향은 더욱 심화되어 불필요한 시술이 증가되고 의료비의 상승이나 시술과 연관된 합

Correspondence to Young-Hak Kim, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Seoul Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

Tel: +82-2-3010-3955, Fax: +82-2-486-5918, E-mail: mdyhkim@amc.seoul.kr

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

병증의 발생이 증가되고 있는 경향이 있다. 그래서 본 논문에서는 혈관을 검사하는 기능적 심장 검사의 유용성에 관하여 살펴보고 이들 검사를 근거로 환자를 치료하는 경우의 임상적 유용성에 대해 알아보고자 한다.

## 혈관조영술상 완전혈관재개통술

### 완전혈관재개통술의 정의

혈관조영술상 완전혈관재개통술(complete revascularization)은 단어가 주는 의미와 같이 혈관조영술상 병변이 있는 부위를 PCI나 CABG 등의 재관류 치료법을 활용하여 완전히 치료하는 방법을 의미한다. 이 개념은 최근까지도 의사들이 시술 성공의 근거로 삼아온 정도로 임상적 가치가 높다고 받아들여지고 있다. 그러나 단어의 의미를 조금 더 고민해 보면 완전혈관재개통술이 어떠한 수준의 재개통술인지 그 정의에 따라 달라짐을 알 수 있다. 과거의 연구들을 보면 혈관의 크기가 1.5 mm 이상이고 50% 이상 협착이 있는 모든 병변을 치료하는 것이라는 견해도 있었고[3,4], 이것이 현실적이지 못하다고 하여 70% 이상 협착이 있는 곳만 치료하면 된다는 견해[5], 혹은 더 큰 혈관으로 2.5 mm 이상 되는 부위를 치료하면 된다는 의견도 있었다[6,7].

완전혈관재개통술의 정의에 따라 재관류 치료 후 완전혈관재개통술의 성공률도 다양하다. PCI 시술은 1.5 mm 이상 혈관에서 50% 이상 협착으로 정의하는 경우 성공률은 50% 미만이며 큰 혈관에 국한한 경우 성공률은 60% 이상으로 보고되고 있다[3,5-12]. 반면 CABG의 경우는 수술의 특성상 약 70% 이상의 성공률로 보고되고 있어 PCI보다는 완전혈관재개통술의 빈도가 높다[13]. 침습적 영상 검사로 혈관내 초음파(intravascular ultrasound) 등이 이용되면서 혈관 내부의 동맥경화증을 더욱 더 잘 관찰할 수 있게 되었고, 형태학적 병변의 정의도 더욱 다양해져서 완전혈관재개통술의 성공률 및 임상적 영향도 변하고 있다[14].

### 완전혈관재개통술의 임상적 영향

완전혈관재개통술은 전통적으로 임상경과를 향상시킨다고 간주되어 왔다. 따라서 시술이나 수술을 담당하게 되는 의사는 가능한 이를 성취하려고 노력하였고 이로 말미암아 때로는 과다한 치료를 하거나 수술합병증이 증가되기도 하였다. 한편 불완전혈관재개통술은 좋지 않다고 알려져 있어

불가피한 임상 상황, 즉 환자의 상태가 좋지 않아 수술이나 시술시에 완전재개통술이 불가능한 경우에 심한 부위만 치료하기 위하여 선택적으로 시행되어 왔다. 그러나 대부분의 임상연구들은 후향적 연구들이며 분석 과정에서 불가피하게 발생하는 선택편의(selection bias)나 교란변수(confounding factor)들에 의하여 공정하고 일관된 평가는 어려웠다(Table 1) [3,8,15-21].

완전혈관재개통술의 임상적 의미는 PCI 시술의 경우 일반 금속 스텐트(bare metal stent)와 약물 스텐트를 사용하는 시기에 따라 조금 다를 수 있다. 일반 금속 스텐트의 경우 Arterial Revascularization Therapies Study 연구에서는 1,205명의 환자를 대상으로 1.5 mm 이상 혈관에서 50% 이상의 협착이 있는 모든 병변을 치료하는 것을 완전혈관재개통술이라 정의하였고 PCI는 71%, CABG는 98%에서 시행되었다[3]. PCI 군에서는 1년 경과 시점에서 사망, 심근경색, 뇌졸중 혹은 재차 시술의 빈도가 불완전혈관재개통군에 비하여 23.4% vs. 30.6%로 의미 있게 낮았다( $p < 0.05$ ). CABG군의 경우에는 완전과 불완전 시술의 임상사건 발생이 10.1% vs. 12.2%로 차이가 없었다. 이러한 결과는 최근 뉴욕 PCI 레지스트리 연구에서도 관찰되었으며 21,945명의 PCI 환자를 대상으로 하였을 때 완전재개통술은 69%의 환자에서 시행되었으며 병원에 따라 약 52%에서 88%의 성공률이 있었다[8]. 3년 생존율은 완전재개통군이 91.4%였고 불완전재개통군에서는 2개 혈관 불완전개통군 89.5%, 완전폐색병변군 88.8%, 1개 혈관 불완전재개통과 완전폐색동반병변군이 88.7%로 관찰되었다. 결국 통계적으로 보정된 위험도(hazard ratio)는 불완전군이 완전군에 비하여 1.15배 증가하였다(95% 신뢰구간, 1.01-1.30).

약물 스텐트 시술의 경우에도 완전재개통술이 임상경과의 호전을 보인다는 보고들이 있다. 미국 뉴욕주 레지스트리 연구에서는 약물 스텐트를 시술한 11,394명을 대상으로 하였을 때 완전재개통술이 39%에서 시행되었으며 위험도보정 생존율이 완전재개통술 94.9%, 불완전재개통술 93.8%로 차이가 없었다[5]. 그러나 propensity score를 활용한 3,803쌍 matching군에서는 완전재개통술의 8년 생존율이 높았다 (80.8% vs. 78.5%; 위험도, 1.12; 95% 신뢰구간, 1.01-1.26;  $p = 0.04$ ) [19]. 수술적 치료에 있어서는 스웨덴 병원 레지스트리에서 1개 혈관 이상을 불완전재개통하는 경우에 5년 사망률이 증가된다는 보고가 있다(위험도, 1.82; 95% 신뢰구간,

**Table 1. Studies comparing angiographic complete vs. incomplete revascularization for patients with non-acute coronary symptoms**

	Tanburino et al. [15]	Hannan et al. [5]	Sano et al. [9]	Kim et al. [66]	Wu et al. [19]	Song et al. [17]	Head et al. [16]	Rosner et al. [21]	Chung et al. [18]
Date	2008	2009	2010	2011	2011	2011	2012	2012	2012
Duration	27 mon	18 mon	5 yr	5 yr	35 mon	3 yr	1 yr	3.9 yr	
Design	single center registry	New York State ARITS-II registry	single center PCI registry	New York State PCI registry	single center PCI registry <sup>a</sup>	SYNTAX study	ACUITY study	single center registry <sup>a</sup>	
Significant lesion <sup>b</sup>	≥ 50% in ≥ 2.25 mm	≥ 70% in ≥ 1.5 mm (AHA/ACC)	≥ 50% in ≥ 1.5 mm (SYNTAX)	≥ 70% in ≥ 1.5 mm (SYNTAX)	≥ 50% in ≥ 1.5 mm (SYNTAX)	≥ 50% in ≥ 1.5 mm (SYNTAX)	≥ 50% in ≥ 2 mm	≥ 50% in ≥ 2.5 mm	
Definition of completeness <sup>c</sup>	segment	major CA	segment	major CA	major CA	major CA	segment	segment	major CA
Type of stent	DES	BMS or DES	DES	DES	BMS	DES	DES	BMS or DES	DES
	IR	CR	IR	CR	IR	CR	IR	CR	IR
No. of patients	296	212	7,795	3,499	228	360	573	3,803	255
Age, yr	63	61	-	-	63	62	61	-	65
LVEF, %	49	51	-	-	-	-	58	-	-
LVEF < 35, %	18 <sup>d</sup>	11	13 <sup>d</sup>	8	0	0	-	-	-
Diabetes, %	35	32	34 <sup>d</sup>	28	27	25	33	30	37
SYNTAX score	-	-	-	24	19	19 <sup>d</sup>	15	-	23
LM stenosis, %	9	10	0	0	0	13	18 <sup>d</sup>	0	11
Triple-vessel disease, %	54 <sup>d</sup>	15	32 <sup>d</sup>	10	-	-	54 <sup>d</sup>	22	6
Total occlusion, %	51 <sup>d</sup>	23	-	-	-	24 <sup>d</sup>	16	13.2	-
Long-term outcome									
All-cause death, %	-	-	6 <sup>d</sup>	5	6	4.4	8.8	6.2	21.5 <sup>d</sup>
Cardiac death, %	8.1 <sup>d</sup>	2.8	-	-	-	-	-	-	-
MI, %	-	-	-	-	7	8	-	-	3.9
Stroke, %	-	-	-	-	3.1	4.2	-	-	2.4
Repeat revascularization, %	32.8 <sup>d</sup>	16.5	-	-	25.6 <sup>d</sup>	16.9	-	-	20 <sup>d</sup>
MACCE, %	-	-	-	-	31.1	25.3	26.3	24	-
MAACE, %	39.9 <sup>d</sup>	20.3	-	-	-	11.7	9.4	-	26.3 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>Propensity-matched subset of each registry.<sup>b</sup>Presented as a percentage of diameter stenosis in a vessel of a certain diameter. Terms in parentheses mean definitions of coronary artery segments used in each study.<sup>c</sup>Segment means revascularization of all diseased segments; major CA, revascularization of all diseased major coronary artery.<sup>d</sup> $p < 0.05$  between IR vs. CR.

ARTS II, Arterial Revascularization Therapies Study II; ACUITY, Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy; AHA/ACC, American Heart Association/American College of Cardiology classification; BMS, bare-metal stent; CR, complete revascularization; CA, coronary artery; DES, drug-eluting stent; IR, incomplete revascularization; No, number; LM, left main coronary artery; LVEF, left ventricular ejection fraction; MACCE, major adverse cardiovascular events; MI, myocardial infarction; PCI, percutaneous coronary intervention; SYNTAX, Synergy Between PCI With Taxus and Cardiac Surgery.

1.15-2.85) [11]. 그러나 수술 연구에서는 대부분 완전개통술이 반드시 임상경과를 호전시키지는 못하였다[3,6,10]. 좌주간부나 세혈관 질환에서 PCI와 CABG의 임상양상을 비교한 Synergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) 소연구에서는 PCI의 경우 완전혈관재개통을 시행한 경우 사망, 심근경색, 뇌졸중 혹은 재차 시술의 주심장혈관사건(major adverse cardiac and cerebrovascular events, MACCE)의 빈도가 낮았다(66.5 vs. 76.2%,  $p < 0.001$ ) [16]. 그러나 CABG군에서는 차이가 없었다.

총 2,686명의 비ST절상승심근경색증 환자를 대상으로 한 ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) 연구에서 시술 후 남아 있는 병변의 정도를 점수화한 잔여 SYNTAX 점수(residual SYNTAX score)가 8점을 초과한 경우 1년 후 사망과 심근경색증이 증가된다는 보고가 있다[20]. 전체 환자에서 잔여 SYNTAX 점수가 0인 완전혈관재개통은 40.4%에서 시행되었다. 한편 잔여 SYNTAX 점수를 = 0, > 0-2, > 2-8, > 8의 4군으로 구분하였을 때 점수가 높을수록 사망, 심근경색, 재차 시술의 빈도가 점차적으로 증가하였다. 한편 잔여 SYNTAX 점수가 사망(상대위험도, 1.05; 95% 신뢰구간, 1.03-1.08;  $p < 0.001$ ), 심근경색(상대위험도, 1.02; 95% 신뢰구간, 1.01-1.04,  $p = 0.003$ ), 예기하지 않은 재차 시술(상대위험도, 1.04, 95% 신뢰구간, 1.02-1.05;  $p < 0.001$ ) 등의 임상사건과도 연관성이 있었다. 다변량분석에서는 2.0 mm 이상 혈관을 불완전재개통하는 것이 사망, 심근경색, 허혈기반 재차 수술 빈도의 독립적 예측인자였다(상대위험도, 1.36; 95% 신뢰구간, 1.12-1.64;  $p = 0.002$ ) [21].

이상과 같이 완전혈관재개통술의 임상적 우수성에 대한 연구 결과가 여러 편 있었지만 반드시 모든 연구 결과가 일치하는 것은 아니다. 서울아산병원의 다혈관 레지스트리 연구에서는 완전혈관재개통술이 임상경과를 의미 있게 호전시키지 못하였다[7]. 다혈관 질환으로 약물 스텐트(1,400명)나 CABG (514명)를 시행 받은 1,914 환자 중 917명(47.9%)의 환자가 1.5 mm 이상 50% 이상 협착병변에서 완전혈관개통술을 시행 받았다. 이 중 PCI군에서는 573명(40.9%), CABG군에서는 344명(66.9%)에서 완전재개통술이 시행되었다. 5년 경과 후 MACCE는 완전, 불완전재개통술군 간에 차이가 없었다(22.4% vs. 24.9%; 보정위험도, 0.91; 95% 신뢰구간, 0.75-1.10;  $p = 0.32$ ). 완전재개통술의 정의를 2.5 mm 이상 혈관이나 근위부로 국한하였을 때도 MACCE 위험도의 차이는 없

었다. 다만 다혈관 질환에서 불완전개통이 된 368명(19.2%)은 그렇지 않은 군에 비하여 MACCE의 빈도가 높았다(30.3% vs. 22.1%; 상대위험도, 1.27; 95% 신뢰구간, 0.97-1.66;  $p = 0.079$ ). 연구 결과들마다 조금씩 다른 결과가 나타나는 것은 대상군의 차이, 시술 방법의 차이, 완전재개통술의 정의의 차이 등 다양하게 해석할 수 있으나 형태학적인 병변의 협착이 반드시 허혈을 의미하지는 않기 때문이라는 설명도 가능하다 [7,10,13]. 실제 각종 가이드라인에서도 형태학적인 변화만으로 재판류 치료를 하는 것을 엄격히 금하고 있다.

## 심근 허혈 진단법

### 형태학적인 협착과 기능적인 허혈의 차이

관상동맥의 형태학적 협착뿐만 아니라 유발되는 심근허혈(inducible ischemia)은 심혈관 질환의 예후와 연관되어 있고[22,23], 혈관의 치료 필요 여부를 결정하는 매우 중요한 고려 사항이다[24]. 심근동위원소 single-photon emission tomography (SPECT) 검사를 이용한 연구에서 143명의 세혈관 질환 환자 중 77명(54%)은 동위원소 결손 부위 즉, 허혈 부위가 없거나 혹은 한 혈관 부위에서만 관찰되었다[25]. 다른 SPECT 연구에서도 67명의 다혈관 질환 환자 중 50명이 결손 부위가 없거나 한 개 결손 부위만 관찰되었다[26]. 분획 혈류예비력(fractional flow reserve, FFR) 검사를 활용한 Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation (FAME) 연구에서는 형태적으로 세혈관 질환이 있는 환자에서 FFR 검사 결과, 단지 14%에서만 세혈관에서 허혈이 관찰되었고 9% 환자는 심지어 허혈이 전혀 관찰되지 않았다[27]. 혈관조영술상 협착이 50-70%, 71-90%, 91-99%인 병변에서 FFR값이 0.8 이상 되는 정상 심장이 65%, 20%, 4%였다는 사실은 형태학적 협착이 실제 기능적인 허혈과 상당히 많은 병변에서 일치되지 않는다는 것을 시사하는 소견이다. 이 연구 결과는 여러 방법을 동원하여 기능적인 허혈을 객관적으로 진단하는 것이 협심증 환자의 치료에 매우 중요하다는 것을 강조하는 것이다[28].

### 비침습적 허혈 검사

이미 설명하였듯이 심장 허혈 검사는 협심증 환자의 진단과 치료에 매우 중요하다. 최근 23,887명의 안정형 협심증 환자를 대상으로 운동부하 검사와 핵의학 영상 검사를 시행한

결과 1년에 150명 이상을 시술하는 것과 의사의 연령이 많을 수록 PCI 전에 비침습적 허혈 검사를 많이 한다는 연구 결과가 있다[22]. 이는 권고안에서 안정형 협심증 환자에서 반드시 시행하도록 되어 있어도 의사의 취향이나 선택에 의하여 실제로는 많이 이용되지 않는다는 점을 의미한다.

여러 비침습적 검사 중에서 비용-효과면에서 가장 우수한 운동부하심전도 검사는 일차적으로 가장 먼저 추천된다[28, 29]. 그러나 운동부하심전도는 환자의 기능적인 허혈 상태는 측정 가능하나 허혈 부위를 구체적으로 진단할 수 없다는 단점이 있다. 이 문제로 인하여 실제 임상에서는 핵의학 영상 검사, 부하 심초음파 검사, 부하 CT 검사 혹은 부하 magnetic resonance imaging (MRI) 검사와 같은 다양한 검사법들이 대체 검사로 제시되고 있다.

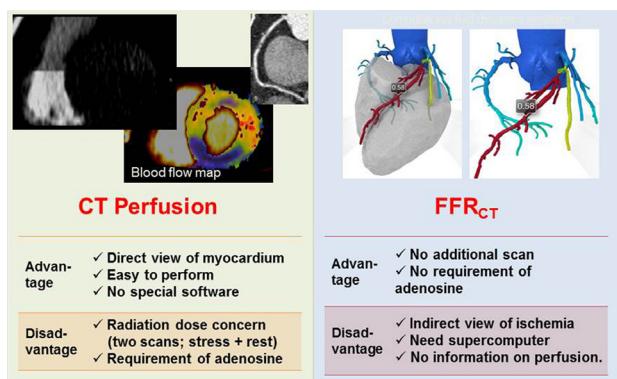
비침습적 검사 중에서 SPECT 검사는 최근까지도 가장 널리 사용되고 있으며 임상 결과도 풍부하다[30,31]. 총 19,000명의 환자를 대상으로 시행한 연구에서 음성예측력은 매우 높았으며 6년간 추적관찰 결과 임상경과의 예측력도 매우 우수하였다. 최근에 시행한 2,287명의 안정형 협심증 환자를 대상으로 약물치료와 PCI 시술의 효과를 비교한 Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation 부속 연구에서도 이러한 점은 잘 증명되었다[22]. 대상 환자 중 314명의 환자에서 SPECT 검사가 시행되었으며 5% 이상의 허혈 부위 감소는 약물치료군에서 19%, PCI군에서 33%가 관찰되었다( $p = 0.004$ ). 허혈 부위의 감소가 있었던 군이 사망이나 심근경색의 발생이 더 적었다( $p = 0.037$ ).

SPECT가 가장 널리 사용되는 비침습적 허혈 검사이나 상대적으로 낮은 해상도는 문제점으로 지적되어 왔다. 특히 다혈관 질환이나 좌주간부 질환 등이 있는 경우 참조로 삼을 만한 관류 부위가 적어서 상대적인 ‘balanced ischemia’ 현상으로 인하여 위음성 결과가 나올 수 있다는 점은 흔하지 않지만 심각한 문제점으로 제기될 수 있다. 실제 임상연구에서도 좌주간부나 다혈관 질환의 허혈 진단에는 부하 초음파 검사가 SPECT보다 우월하다는 연구 결과가 있다[32]. 부하 심초음파는 SPECT와 마찬가지로 향후 심장 합병증을 예측할 수 있고 정상 부하 심초음파인 경우 예후도 매우 양호하였다[30]. 그러나 부하 심초음파는 판독에 시간이 걸리고 전문가가 검사에 반드시 참여하여야 한다는 등의 실질적인 제한점이 있다.

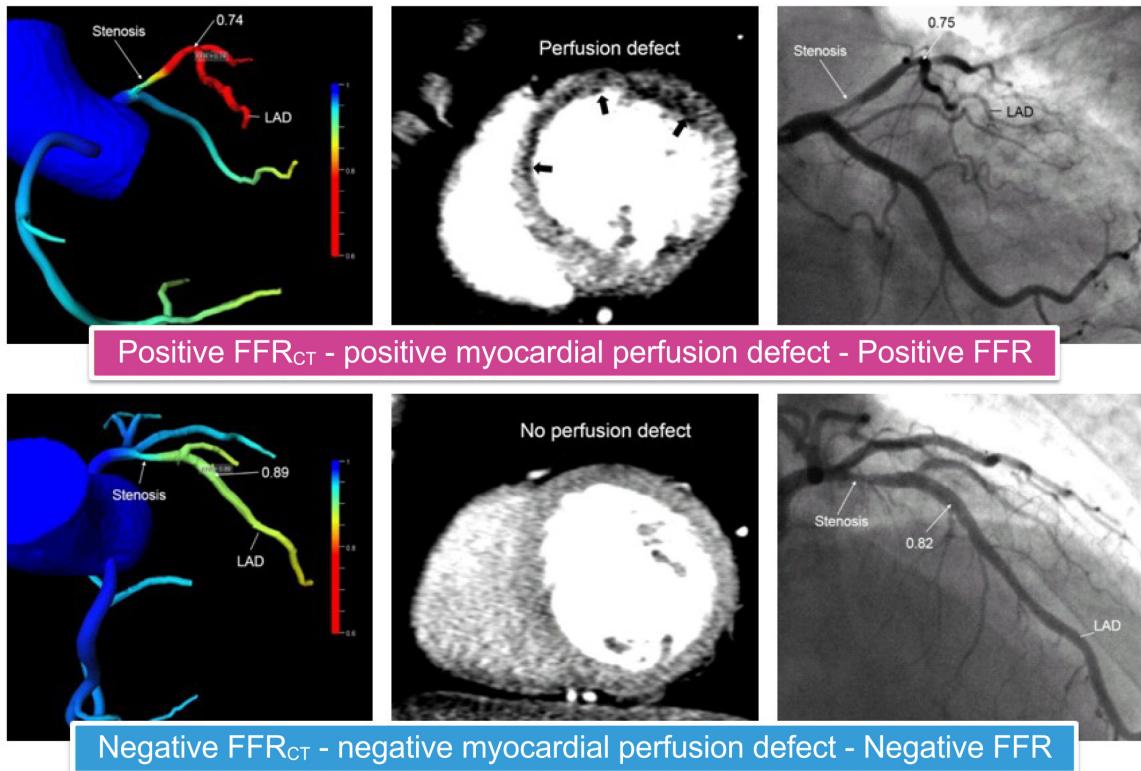
최근에는 심장 MRI와 positron emission tomography (PET)

검사도 허혈 진단에 이용되고 있다. 최근 메타분석에서는 MRI나 PET이 SPECT보다 진단 정확도가 우수하다는 연구 결과가 있다[33]. PET이나 MRI는 SPECT보다 해상도가 좋고 조영 보정 능력이 좋다는 장점이 있다. 그러나 민감도와 특이도가 좋음에도 불구하고 MRI나 PET는 가격이 너무 비싸서 실제 임상에서 광범위하게 사용하기에는 제한점이 있다.

또 다른 새로운 검사법으로 심장 CT를 활용한 허혈 진단 방법들이 제안되고 있다(Fig. 1). 생체유체공학을 응용하여 FFR을 비침습적으로 계산한 Fractional flow reserve based on computed tomography (FFR<sub>CT</sub>) 방법이 고안되었으며 최근 그 임상적 유용성이 보고되고 있다[34-36]. 다른 방법으로는 CT를 이용하여 SPECT 검사의 원리와 같이 관류를 측정하는 CT 관류 검사도 허혈 검사의 대안으로 제시되고 있다[37-39]. CT 관류 검사는 혈관확장제인 adenosine, regadenoson, dipyridamole 등을 투여하여 약물 스트레스 하에서 심근 관류가 저하된 부분을 관찰하여 허혈을 진단하는 방법이다. 아직 임상적인 유용성에 대해서 좀 더 연구가 필요하나 침습적 FFR, SPECT, MRI 등과의 비교 연구에서 우수한 진단 정확도를 보여 관류 CT 검사가 심근허혈을 진단하는 하나의 대안으로 대두되고 있다. 한편 CT 관류 검사와 FFR<sub>CT</sub>는 상보적으로 작용할 수 있을 것으로 기대한다. FFR<sub>CT</sub>는 혈관의 형태학적 소견을 근거로 하여 FFR을 간접적으로 측정하여야 하므로 CT 관상동맥조영술이 선명하지 않은 경우에는 정확한 값을 계산할 수 없다. 그러나 이 경우에도 관류 CT 검사는 관상동맥의 형태학적 소견과 무관하게 관류를 측정할 수 있는 장점이 있다. 그림 2는 동일한 환자에서 시행한 FFR<sub>CT</sub>, 관류 CT 검



**Figure 1.** CT-based functional imaging. Use of CT perfusion (left panel) and CT-FFR (right panel) to detect inducible myocardial ischemia. CT, computed tomography; CT-FFR or FFR<sub>CT</sub>, Fractional flow reserve based on computed tomography.



**Figure 2.** CT-FFR, CT perfusion, and invasive FFR. Upper and lower figures: abnormal and normal CT-FFR (left panel), CT perfusion (central panel), and invasive FFR (right panel), respectively. CT, computed tomography; FFR, fractional flow reserve; CT-FFR or FFR<sub>CT</sub>, fractional flow reserve based on computed tomography.

사, 관상동맥조영술과 침습적 FFR값의 실제 예이다.

#### 침습적 FFR 검사

병변 부위 전후의 압력차를 근거로 하여 허혈정도를 검사하는 FFR 검사는 1990년도에 도입되었으며 국소적 허혈 상태를 진단하는 방법으로는 가장 정확하다[40-42]. FFR은 관상동맥 협착 원위부와 근위 정상 부위의 최대 혈류량의 비를 의미한다. 혈류량은 Ohm's law에 따라 저항이 적고 일정하다면 압력에 비례하기 때문에 정맥의 압력을 0으로 가정했을 때 관상동맥병변 전후의 압력의 비로서 쉽게 측정할 수 있다. 따라서 FFR 0.75라는 것은 정상 관상동맥혈관에 비해 25%의 혈류량 감소를 의미하는 것이다. 과거 수많은 연구를 통하여 FFR < 0.75는 높은 민감도, 특이도, 양성/음성 예측도로 허혈을 의미하는 수치로 결정되었으며, FFR > 0.80은 95%의 정확도로 비허혈을 의미하는 기준으로 제시되었다 [40,41,43-52]. 그러나 FFR 0.75-0.80 사이인 경우에는 환자의 여러 조건을 고려한 임상적인 판단이 필요하다. FFR 검사는

병변 특이적이며 혈역학적 인자에 비교적 영향을 적게 받는다는 장점이 있다. 그러나 혈관내피 기능부전, 좌심실 비대, 그리고 급성심근경색증의 급성기에는 결과 해석에 주의가 필요하며, 또한 측정 방법의 오류로 인한 결과의 부정확성도 유의해야 한다.

#### 허혈을 근거로 한 스텐트 시술

##### 심근 허혈이 유발된 경우의 자연 경과

심근 허혈이 유발되는 경우의 자연 경과에 대해 여러 연구가 있었다. SPECT를 이용한 한 메타분석에서는 검사가 정상인 경우 매년 사망이나 심근경색이 발생할 확률은 0.6%에 불과하였다[53]. 이를 근거로 연구자들은 핵의학 영상 검사가 정상인 경우 스텐트 시술 등을 하지 않고 자연 경과를 관찰하는 것만으로도 충분하다는 견해를 밝히고 있다. FFR to Determine Appropriateness of Angioplasty in Moderate Coronary Stenoses 연구는 325명의 환자를 3개 군으로 나누어 5년

간 임상경과를 관찰하였다[54]. FFR값이 0.75 미만인 병변 (144명)은 PCI를 시행하였고, FFR이 0.75 이상인 병변은 무작위 배정하여 91명은 약물치료만 시행하였고, 90명은 PCI를 시행하였다. 5년 경과 관찰 동안 FFR값이 0.75 미만인 환자군의 사망과 심근경색증의 발생률은 16%로 가장 높았고, FFR값이 0.75 이상이면서 약물치료를 시행한 군은 3%였고, FFR값이 0.75 이상이면서 PCI를 시행한 군은 8% ( $p = 0.21$ )로써 FFR이 0.75 이상인 중등도 협착병변의 예후는 스텐트 시술로 호전되지 않았으며, 연간 사망이나 심근경색증 등의 임상사건의 발생률은 1% 미만으로 약물치료만으로 훌륭한 예후를 기대할 수 있었다. 최근 FAME 2년 임상 추적 관찰 연구에서는 513명의 환자를 대상으로 하였을 때 FFR 결과를 근거로 약물치료를 한 경우 심근경색증은 0.2%에서 발생하고 3.2%의 환자가 재차 시술을 받게 되었다[55].

#### 심근허혈을 근거로 한 스텐트 시술의 임상경과: FFR 연구

불필요한 스텐트 시술은 시술 비용을 증가시키며 시술과 연관된 합병증을 야기하여 치료를 하지 않는 것보다 더 해로울 수 있다. 1990년대에 이미 이러한 영향을 관찰한 연구가 있었다. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot 연구에서 558명의 환자를 대상으로 하여 협심증이 있고 PCI 시술한 군 183명, 허혈이 있고 시술한 군 183명, 급하게 시술한 군 192명을 비교하였으며 2년 시점에서 사망률이 증상군 6.6%, 허혈군 4.4%, 급박 시술군 1.1%였다( $p < 0.02$ ) [56]. 사망이나 심근경색은 각각 12.1%, 8.8%, 4.7%로 관찰되었다( $p < 0.04$ ).

단일 혈관 질환에 비하여 다혈관 질환이 있는 경우 허혈을 기반으로 한 PCI 시술의 효과에 대한 연구가 많이 이루어졌다. Berger 등[57]은 102명의 다혈관 질환 환자를 대상으로 하여, FFR > 0.75일 경우 PCI를 시행하지 않고 연기하였으며, FFR < 0.75일 경우에는 PCI를 시행하였다. 113개의 혈관을 치료하였으며, 127개의 혈관은 치료를 연기하였다. 3년의 경과 관찰 기간 동안 13%의 환자에서 임상사건(사망, 심근경색증, 혈관재개통술)이 발생하였으며, 22개의 혈관이 임상사건의 발생과 관련이 되었는데, 8건(6.3%)의 임상사건은 치료를 연기한 혈관과 관련이 있었고, 반면 14건(12.3%)의 임상사건은 PCI로 치료한 혈관과 관련이 있었다. 비슷한 연구가 Wongpraparut 등[58]에 의해 시행되었으며 137명의 환자에서 혈관조영술만을 근거로 한 PCI와 FFR을 이용한 PCI를 비교하였다. FFR군에서 협착병변이 FFR < 0.75일 경우 PCI를 시

행하였을 때, 30개월 동안의 심장 사건이 없는 생존율은 FFR을 이용한 PCI군이 혈관조영술만을 이용한 PCI군에 비해서 높았다(89% vs. 59%,  $p < 0.01$ ).

상기 두 연구를 바탕으로 하여 FFR을 근거로 한 PCI의 효과를 평가하기 위한 전향적 연구가 시행되었다. FAME 연구에서는 북미와 유럽의 20개 병원에서 약 1,005명의 환자를 FFR 근거 PCI와 혈관조영술 근거 PCI 두 군을 무작위 비교하였다[59]. 환자들은 혈관조영술상 50% 이상의 협착이 적어도 2개의 혈관에 있는 다혈관 질환 환자였으며, FFR 근거 PCI군은 FFR을 기준으로 하여  $FFR \leq 0.8$ 일 경우 목표 병변에 약물 스텐트를 시술하였으며  $FFR > 0.8$ 일 경우에는 시술하지 않고 경과 관찰을 하였다. 혈관조영술상 협착이 의심되는 관상동맥병변의 63%만이  $FFR \leq 0.8$ 로 관찰되었고, FFR 근거 PCI군에서는 스텐트 삽입 수가 혈관조영술 근거 PCI보다 33%가량 적었으며, 더 적은 양의 조영제가 사용되었고, \$ 700의 비용감소가 있었으며[60], 입원 기간이 단축되었다. FFR 측정을 시행함에도 불구하고, 시술 시간은 두 군 간에 차이가 없었다. 1년 후 임상사건의 평가에서는 오히려 FFR 근거 PCI군이 더 우수하였다. 심근경색증의 발생, 사망, 혹은 혈관재개통술 시행의 복합임상사건의 발생은 FFR 근거 PCI군에서는 13.2%, 혈관조영술 근거 PCI군 18.3%로 FFR 근거 PCI군에서 28% 낮은 것으로 밝혀졌다. 또한 사망과 심근경색증의 발생은 FFR 근거 PCI군이 7.3%, 혈관조영술 근거 PCI군이 11.1%로 35%가량 감소하였다. 최근 FAME 연구자들은 2년의 경과 관찰 결과를 발표하였는데, 1년 관찰에서 보고된 FFR 근거 PCI의 임상적 우위는 2년까지 유지되며, 협심증 증상 또한 2년의 경과 관찰 동안 두 군에서 비슷하게 발생함을 보고하였다[55].

Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation-2 연구는 안정형 협심증 환자에서 FFR 근거 PCI 시술과 약물치료의 임상경과를 비교하였다[61]. FFR을 근거로 PCI를 시행한 군이 1년 미만의 경과 관찰 기간 동안 약물치료군에 비하여 사망, 심근경색, 응급 재개통술의 빈도가 4.3% vs. 12.7%로 의미 있게 낮았다. 이 차이는 약물치료군에 비하여 PCI군의 응급 혈관재개통술의 빈도가 1.6% vs. 11.1%로 차이가 나서 발생하였다( $p < 0.001$ ). 명백한 양군 간의 예후 차이로 인하여 이 연구는 예상보다 조기에 연구를 종료하여 1,220명이 등록되었을 때 연구를 중단하였다.

좌주간부병변(left main stenosis)에 대한 적절한 시술의 근

거도 최근에는 FFR 등 허혈 검사를 기초로 하여야 한다는 연구 결과들이 있다. Hamilos 등[62]은 213명의 좌주간관상동맥 질환 환자를 대상으로 하여 FFR값이 0.80 이상이면 약물치료를 시행하였고, FFR값이 0.80 미만이면 관상동맥우회술을 시행하였다. 5년 생존율은 약물치료군에서 89.8%였고, 관상동맥우회술군에서는 85.4%였다( $p = 0.48$ ). Jasti 등[63]은 55명의 환자를 대상으로 하여 FFR 0.75를 기준으로 하여 FFR값이 0.75 미만이면 관상동맥재개통술을 시행하였고(14명), 0.75 이상이면 약물치료(37명)를 시행하였을 경우 3년 생존율이 100%임을 보고하였다. 따라서 좌주간관상동맥 평가와 치료 방법의 결정에 FFR이 매우 중요한 역할을 할 수 있을 것으로 사료된다. 그러나 좌주간관상동맥 질환은 좌주간관상동맥에 단독 병변만 존재하는 경우가 드물며, 대부분 다혈관 질환을 동반하고 있다. 이 경우 하부혈관의 협착, 즉 좌전하행지 혹은 좌회선지에 협착병변이 있을 경우에 그렇지 않은 경우보다 FFR값이 상승되어 위음성이 될 수 있으므로 좌주간관상동맥 질환의 FFR 평가는 항상 주의를 요한다.

#### 심근허혈을 근거로 한 혈관재개통술의 임상경과: 기타 연구

무작위 비교 연구뿐만 아니라 비무작위 관찰 연구에서도 허혈을 근거로 한 시술의 장점이 연구된 바 있다. Hachamovitch 등[23]은 SPECT 검사상 허혈 부위가 임상경과에 영향을 미친다는 사실을 보고하였다. 총 10,627명의 환자를 대상으로 하였을 때 혈관재개통술이 중등도 이상의 허혈이 있는 경우에 사망이나 심근경색의 발생을 줄일 수 있었고 경도의 허혈이나 허혈이 없는 경우에는 임상경과의 호전이 없었다. 이때 임상경과의 호전이 있는 허혈의 정도는 10% 이상이었다. Kim 등[64]도 대규모 단일기간 코호트 연구에서 SPECT상 허혈을 기준으로 혈관재개통술을 하는 경우에 임상경과가 호전됨을 발표하였다. 총 2,587명 환자의 SPECT에서 허혈이 관찰된 경우에만 약물 스텐트를 이용한 경우가 12.4%에서 있었으며 5년간 경과 관찰 결과 다른 군에 비하여 사망, 심근경색, 뇌졸중, 재차 시술의 빈도가 17.4% vs. 22.8%로 감소하였다(보정위험도, 0.59; 95% 신뢰구간, 0.43-0.81;  $p = 0.001$ ). 재차 시술의 빈도도 9.9% vs. 14.8%로 감소되었다(보정위험도, 0.53; 95% 신뢰구간, 0.35-0.80;  $p = 0.003$ ). 일본에서 시행된 다기관 연구에서도 SPECT를 이용한 시술에서 혈관조영술 결과만을 근거로 시술하는 경우보다 재차 시술의 빈도가 낮았다(상대위험도, 5.36; 95% 신뢰구간, 4.07-7.05) [65]. 이러

한 연구 결과들은 허혈을 근거로 재관류 시술을 하는 것이 비용을 낮추고, 시술 합병증을 줄이며 장기적인 임상경과를 호전시킬 수 있다는 것을 의미한다.

허혈근거 시술의 효과를 무작위 연구로 증명하기 위하여 International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches 연구가 진행 중이다. 이 연구는 중등도 이상의 심근허혈이 증명된 안정형 협심증 환자에서 약물치료와 PCI 시술의 효과를 무작위로 비교하는 연구로 허혈과 재관류 시술의 연관성을 증명하기 위한 매우 중요한 연구가 될 전망이다.

## 결 론

안정형 협심증 환자에서 허혈을 근거로 재관류 시술을 하여야 한다는 것은 이미 누구에게나 권고되는 사실이다. 그러나 현실에서는 여러 가지 이유로 인하여 허혈이 없음에도 불구하고 불필요한 스텐트 시술이 많이 행하여지고 있다. 최근에 개발되는 다양한 침습적, 비침습적 영상 검사들은 정확도가 더욱 향상되고 있어 허혈을 진단하고 치료에 적극적으로 활용하기가 매우 용이하게 되었다. 협심증 환자의 진단과 치료에 이들 검사법들을 좀 더 적극적으로 활용하여 전체 의료비를 줄이고 환자들의 예후도 증가시킬 수 있도록 하는 노력이 절실히 필요하다.

**중심 단어:** 관상동맥 질환; 스텐트; 우회술; 허혈

## REFERENCES

1. Deyell MW, Buller CE, Miller LH, et al. Impact of national clinical guideline recommendations for revascularization of persistently occluded Infarct-related arteries on clinical practice in the United States. *Arch Intern Med* 2011;171:1636-1643.
2. Lin GA, Dudley RA, Lucas FL, Malenka DJ, Vittinghoff E, Redberg RF. Frequency of stress testing to document ischemia prior to elective percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2008;300:1765-1773.
3. van den Brand MJ, Rensing BJ, Morel MA, et al. The effect of completeness of revascularization on event-free survival at one year in the ARTs trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:559-564.
4. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting

- for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360: 961-972.
5. Hannan EL, Wu C, Walford G, et al. Incomplete revascularization in the era of drug-eluting stents: impact on adverse outcomes. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:17-25.
  6. Vander Salm TJ, Kip KE, Jones RH, et al. What constitutes optimal surgical revascularization? Answers from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol* 2002;39:565-572.
  7. Kang SJ, Mintz GS, Park DW, et al. Mechanisms of in-stent restenosis after drug-eluting stent implantation: intravascular ultrasound analysis. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4:9-14.
  8. Hannan EL, Racz M, Holmes DR, et al. Impact of completeness of percutaneous coronary intervention revascularization on long-term outcomes in the stent era. *Circulation* 2006;113: 2406-2412.
  9. Sarno G, Garg S, Onuma Y, et al. Impact of completeness of revascularization on the five-Year outcome in percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass graft patients (from the ARTS-II study). *Am J Cardiol* 2010;106: 1369-1375.
  10. Rastan AJ, Walther T, Falk V, et al. Does reasonable incomplete surgical revascularization affect early or long-term survival in patients with multivessel coronary artery disease receiving left internal mammary artery bypass to left anterior descending artery? *Circulation* 2009;120(11 Suppl):S70-77.
  11. Synnergren MJ, Ekroth R, Odén A, Rexius H, Wiklund L. Incomplete revascularization reduces survival benefit of coronary artery bypass grafting: role of off-pump surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:29-36.
  12. Aziz A, Lee AM, Pasque MK, et al. Evaluation of revascularization subtypes in octogenarians undergoing coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2009;120(11 Suppl):S65-69.
  13. Dauerman HL. Reasonable incomplete revascularization. *Circulation* 2011;123:2337-2340.
  14. Yoon HJ, Hur SH. Optimization of stent deployment by intravascular ultrasound. *Korean J Intern Med* 2012;27:30-38.
  15. Tamburino C, Angiolillo DJ, Capranzano P, et al. Complete versus incomplete revascularization in patients with multivessel disease undergoing percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;72: 448-456.
  16. Head SJ, Mack MJ, Holmes DR Jr, et al. Incidence, predictors and outcomes of incomplete revascularization after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting: a subgroup analysis of 3-year SYNTAX data. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:535-541.
  17. Song YB, Lee SY, Hahn JY, et al. Complete versus incomplete revascularization for treatment of multivessel coronary artery disease in the drug-eluting stent era. *Heart Vessels* 2012;27: 433-442.
  18. Chung JW, Park KH, Lee MH, et al. Benefit of complete revascularization in patients with multivessel coronary disease in the drug-eluting stent era. *Circ J* 2012;76:1624-1630.
  19. Wu C, Dyer AM, King SB 3rd, et al. Impact of incomplete revascularization on long-term mortality after coronary stenting. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4:413-421.
  20. Généreux P, Palmerini T, Caixeta A, et al. Quantification and impact of untreated coronary artery disease after percutaneous coronary intervention: the residual SYNTAX (Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery) score. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2165-2174.
  21. Rosner GF, Kirtane AJ, Genereux P, et al. Impact of the presence and extent of incomplete angiographic revascularization after percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes: the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUITY) trial. *Circulation* 2012;125: 2613-2620.
  22. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008;117: 1283-1291.
  23. 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.
  24. Task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Wijns W, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010;31:2501-2555.
  25. Lima RS, Watson DD, Goode AR, et al. Incremental value of combined perfusion and function over perfusion alone by gated SPECT myocardial perfusion imaging for detection of severe three-vessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:64-70.
  26. Melikian N, De Bondt P, Tonino P, et al. Fractional flow reserve and myocardial perfusion imaging in patients with angiographic multivessel coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:307-314.
  27. Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2816-2821.

28. Qaseem A, Fihn SD, Williams S, et al. Diagnosis of stable ischemic heart disease: summary of a clinical practice guideline from the American College of Physicians/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American Association for Thoracic Surgery/Preventive Cardiovascular Nurses Association/Society of Thoracic Surgeons. *Ann Intern Med* 2012;157:729-734.
29. Patel MR. Appropriate use criteria to reduce underuse and overuse: striking the right balance. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:1885-1887.
30. Gibbons RJ. Noninvasive diagnosis and prognosis assessment in chronic coronary artery disease: stress testing with and without imaging perspective. *Circ Cardiovasc Imaging* 2008; 1:257-269.
31. Nanasato M, Morita S, Yoshida R, et al. Detection of coronary artery disease using automated quantitation of myocardial perfusion on single-photon emission computed tomography images from patients with angina pectoris without prior myocardial infarction. *Circ J* 2012;76:2280-2282.
32. Mahajan N, Polavaram L, Vankayala H, et al. Diagnostic accuracy of myocardial perfusion imaging and stress echocardiography for the diagnosis of left main and triple vessel coronary artery disease: a comparative meta-analysis. *Heart* 2010;96:956-966.
33. Jaarsma C, Leiner T, Bekkers SC, et al. Diagnostic performance of noninvasive myocardial perfusion imaging using single-photon emission computed tomography, cardiac magnetic resonance, and positron emission tomography imaging for the detection of obstructive coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1719-1728.
34. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *JAMA* 2012;308:1237-1245.
35. Ko BS, Cameron JD, Meredith IT, et al. Computed tomography stress myocardial perfusion imaging in patients considered for revascularization: a comparison with fractional flow reserve. *Eur Heart J* 2012;33:67-77.
36. Ferket BS, Genders TS, Colkesen EB, et al. Systematic review of guidelines on imaging of asymptomatic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1591-1600.
37. Schwartz L, Bertolet M, Feit F, et al. Impact of completeness of revascularization on long-term cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D). *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:166-173.
38. Ko BS, Cameron JD, Defrance T, Seneviratne SK. CT stress myocardial perfusion imaging using multidetector CT-a review. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2011;5:345-356.
39. Dwivedi G, Dowsley TF, Chow BJ. Assessment of cardiac computed tomography-myocardial perfusion imaging - promise and challenges. *Circ J* 2012;76:544-552.
40. Pijls NH, Van Gelder B, Van der Voort P, et al. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation* 1995;92:3183-3193.
41. De Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, Heyndrickx GR. Relation between myocardial fractional flow reserve calculated from coronary pressure measurements and exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1995;92:39-46.
42. Fearon WF. Physiologic approach for coronary intervention. *Korean J Intern Med* 2013;28:1-7.
43. 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;334:1703-1708.
44. Bartunek J, Van Schuerbeeck E, de Bruyne B. Comparison of exercise electrocardiography and dobutamine echocardiography with invasively assessed myocardial fractional flow reserve in evaluation of severity of coronary arterial narrowing. *Am J Cardiol* 1997;79:478-481.
45. Chamuleau SA, Meuwissen M, van Eck-Smit BL, 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;37:1316-1322.
46. Caymaz O, Fak AS, Tezcan H, et al. Correlation of myocardial fractional flow reserve with thallium-201 SPECT imaging in intermediate-severity coronary artery lesions. *J Invasive Cardiol* 2000;12:345-350.
47. Jiménez-Navarro M, Alonso-Briales JH, Hernández García MJ, Rodríguez Bailón I, Gómez-Doblas JJ, de Teresa Galván E. Measurement of fractional flow reserve to assess moderately severe coronary lesions: correlation with dobutamine stress echocardiography. *J Interv Cardiol* 2001;14:499-504.
48. Usui Y, Chikamori T, Yanagisawa H, et al. Reliability of pressure-derived myocardial fractional flow reserve in assessing coronary artery stenosis in patients with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;92:699-702.
49. Yanagisawa H, Chikamori T, Tanaka N, et al. Correlation between thallium-201 myocardial perfusion defects and the functional severity of coronary artery stenosis as assessed by pressure-derived myocardial fractional flow reserve. *Circ J* 2002;66:1105-1109.
50. Meuwissen M, Chamuleau SA, Siebes M, et al. The prognostic value of combined intracoronary pressure and blood flow velocity measurements after deferral of percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;71: 291-297.
51. De Bruyne B, Pijls NH, Bartunek J, et al. Fractional flow reserve in patients with prior myocardial infarction. *Circulation*

- 2001;104:157-162.
52. Samady H, Lepper W, Powers ER, et al. Fractional flow reserve of infarct-related arteries identifies reversible defects on noninvasive myocardial perfusion imaging early after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2187-2193.
  53. Metz LD, Beattie M, Hom R, Redberg RF, Grady D, Fleischmann KE. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:227-237.
  54. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2105-2111.
  55. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-Year Follow-Up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:177-184.
  56. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation* 1997;95:2037-2043.
  57. Berger A, Botman KJ, MacCarthy PA, et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:438-442.
  58. Wongpraparut N, Yalamanchili V, Pasnoori V, et al. Thirty-month outcome after fractional flow reserve-guided versus conventional multivessel percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2005;96:877-884.
  59. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360:213-224.
  60. Fearon WF, Bornschein B, Tonino PA, et al. Economic evaluation of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease. *Circulation* 2010;122:2545-2550.
  61. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012;367:991-1001.
  62. Hamilos M, Muller O, Cuisset T, et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided treatment in patients with angiographically equivocal left main coronary artery stenosis. *Circulation* 2009;120:1505-1512.
  63. Jasti V, Ivan E, Yalamanchili V, Wongpraparut N, Leesar MA. Correlations between fractional flow reserve and intravascular ultrasound in patients with an ambiguous left main coronary artery stenosis. *Circulation* 2004;110:2831-2836.
  64. Kim YH, Ahn JM, Park DW, et al. Impact of ischemia-guided revascularization with myocardial perfusion imaging for patients with multivessel coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:181-190.
  65. Yamauchi T, Tamaki N, Kasanuki H, et al. Optimal initial diagnostic strategies for the evaluation of stable angina patients: a multicenter, prospective study on myocardial perfusion imaging, computed tomographic angiography, and coronary angiography. *Circ J* 2012;76:2832-2839.
  66. Kim YH, Park DW, Lee JY, et al. Impact of angiographic complete revascularization after drug-eluting stent implantation or coronary artery bypass graft surgery for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2011;123:2373-2381.