

運動負荷 ^{201}Tl 心筋 SPECT
を用いて負荷量を補正し
た冠予備能指標の検討:
PTCA 前後の対比を含めて

Coronary flow reserve
index corrected by ex-
ercise load using Tl-201
SPECT: Evaluation by
PTCA

窪田 靖志
杉原 洋樹
東 秋弘
片平 敏雄
中川 達哉
川田 公一
中村 隆志
古川 啓三
勝目 紘
中川 雅夫

Yasushi KUBOTA
Hiroki SUGIHARA
Akihiro AZUMA
Toshio KATAHIRA
Tatsuya NAKAGAWA
Kouichi KAWATA
Takashi NAKAMURA
Keizo FURUKAWA
Hiroshi KATSUME
Masao NAKAGAWA

Summary

For simple, non-invasive evaluations of coronary flow reserve during exercise, we investigated the coronary flow reserve index using the ratio of change of fractional distribution in the regional myocardium to oxygen demand. The subjects included 24 patients with effort angina pectoris and 11 normal volunteers. PTCA was performed for 11 patients. Using the biological properties of Tl-201, single photon emission computed tomography (SPECT) was performed at submaximal exercise and at rest by two successive injections of Tl-201 within a short time interval (double dose method).

The correlation between the fractional distribution in the myocardium (Δ -Fract) and the oxygen demand during exercise and at rest were evaluated. Δ -Fract correlated well with the rate of change of the pressure rate product (Δ -PRP), and Δ -Fract/ Δ -PRP (CRI) was a good indicator of the coronary flow reserve index. CRI in the ischemic region correlated well with the percent area stenosis of the supplying coronary artery and improved with resolution of percent area stenosis of the target coronary artery after PTCA, but in some cases they were not above the normal range.

CRI as obtained by exercise SPECT using the double dose method is useful for non-invasively estimating the coronary flow reserve during exercise, and it can be used for evaluating the effect before and after PTCA.

Key words

Coronary flow reserve Double dose method Tl-201 exercise myocardial scintigraphy Angina pectoris
Percutaneous transluminal coronary angioplasty

京都府立医科大学 第二内科
京都市上京区河原町広小路梶井町 465 (〒602)

The Second Department of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kawaramachi-Hirokoji, Kamigyo-ku, Kyoto 602

Received for publication April 4, 1989; accepted August 26, 1989 (Ref. No. 36-173)

はじめに

運動負荷 ^{201}Tl 心筋シンチグラフィは、虚血性心疾患例の有力な治療法である経皮的冠動脈形成術 (PTCA)¹⁾ の治療効果判定法として有用であるとされる²⁻⁵⁾が、負荷による一過性虚血の有無の評価が中心⁶⁾である。一方、最近、PTCA の効果判定には、冠動脈造影上の形態的な狭窄度改善に加えて、機能的な意味を持つ冠血流量予備能からの評価も重要とされ⁷⁻⁹⁾、これは主に観血的な手法によりなされてきた¹⁰⁾が、いまだ不十分かつ複雑である。このため、非観血的かつ比較的簡便に繰り返し施行可能な評価法があれば、その意義は高いと思われる。しかし、運動負荷法を用いて冠予備能を評価する場合、被検者間の負荷量の差が存在することなどもあって、この方法はいまだ確立されたものとは言い難い。そこで我々は、 ^{201}Tl 二回投与方法¹¹⁾を運動負荷 ^{201}Tl 心筋 single photon emission computed tomography (SPECT) に応用して、局所心筋血流分布率の変化率を算出し

た。その際、最大負荷時の血圧および心拍数の影響を考慮し、心筋酸素消費の指標として、pressure-rate product (PRP)¹²⁾ の増加率で基準化した新たな冠予備能指標を算出、それと定量的冠狭窄度との関連を検討し、さらに本指標に基づいて、PTCA 前後の冠血流量予備能変化を検討した。

対 象

冠動脈近位部に狭窄を有し、梗塞のない労作性狭心症例 24 例 (一枝病変 16 例, 二枝病変例 8 例, 平均年齢 56 ± 9 歳, PTCA 施行は一枝病変例 11 例), および正常例 11 例 (平均年齢 53 ± 6 歳) を対象とした。

方 法

1. タリウム二回投与方法の原理 (Fig. 1)

タリウムの静脈内投与における初期分布は臓器血流に依存し、特に心臓では、初回循環時に 85~88% が心内に取り込まれ、短時間であればその状態が保持される⁶⁾。この特性により、タリウム

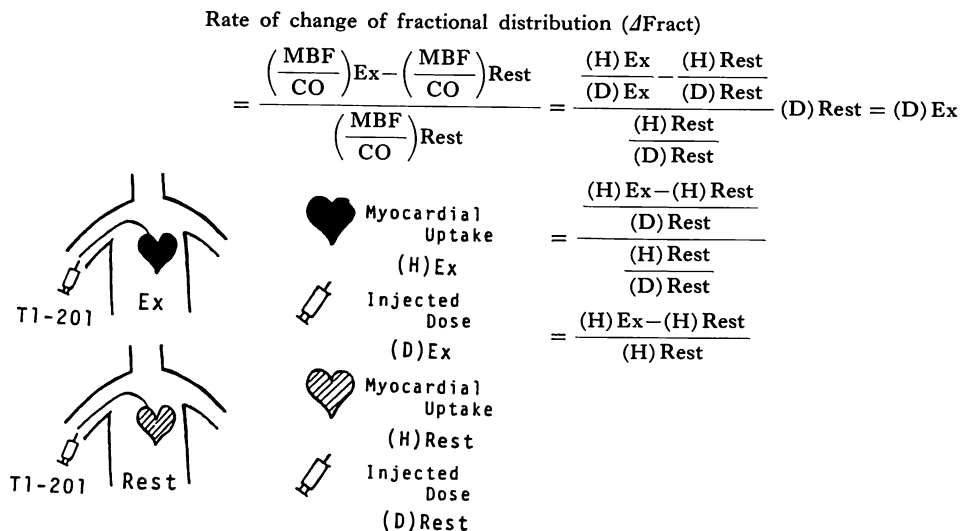


Fig. 1. The principle of the rate of change of fractional distribution during exercise.

The initial distribution of Tl-201 in an organ reflects blood flow to its organ. Using this biological property, the radioactivity of Tl-201 uptake in the heart divided by that of Tl-201 dose is nearly equal to myocardial blood flow divided by cardiac output.

Ex=exercise; Tl=thallium; CO=cardiac output; MBF=myocardial blood flow.

の心筋への初期分布は、心臓内に取り込まれた総カウント数を投与量で除した場合、心拍出量に対する心筋血流量、すなわち心筋血流分布率を示す¹³⁾と考えられる。さらに投与量を同一として、二回に分け、おのおのにタリウムを投与すれば、初回および第二回目の心筋内のタリウムの総カウント数の比は、心筋血流分布率の変化率(Δ Fract)を意味する。

2. タリウム二回投与法による運動負荷 ²⁰¹Tl 心筋 SPECT

自転車エルゴメーターを用い、3分毎 25 W 漸増多段階運動負荷を実施し、胸痛、心電図変化などを中止点として、第一回目の ²⁰¹Tl 2 mCi を投与し、ついでそのまま1分間の運動負荷を施行した。初回の ²⁰¹Tl 投与5分後より、高感度平行孔型ガンマカメラ(島津製 LFOV)を左後部150度より右前30度まで1方向40秒、18方向、180度回転させミニコンピューター(島津製 Scintipack 1200)内にデータを収集した。ついで、第一回目のデータを収集後、第二回目の ²⁰¹Tl を静注、5分後より第二回目のデータを同様な条件で収集した(Fig. 2)。得られたデータを再構成し、体軸断層像または長軸断層像を用いて虚血部に関心領域を設定し、運動時の安静時に対するカウント数の増分の変化率、すなわち、心筋血流分布の変化率(Δ Fract)を算出した。なお、多枝病変群では視覚的に虚血の最も強い部位に関心領域を設定した。また、検査施行前およびタリウム投与時の収縮期血圧と心拍数より PRP を算出し、最大運動負荷時の PRP より安静時の PRP を差し引き、それを安静時の PRP で除した Δ PRP を算出し、心筋酸素需要と供給の関係から冠予備能指標 Δ Fract / Δ PRP (coronary flow reserve index, 以下, CRI) を算出した(Fig. 3)。

3. 定量的冠狭窄度の評価

選択的冠動脈撮影はジャドキンス法により、シネアンジオ装置(東芝製 CAS-CP-2S)を用いて、ニトログリセリン舌下投与後に、多方向より撮像した。得られたシネアンジオフィルムをプロジェ

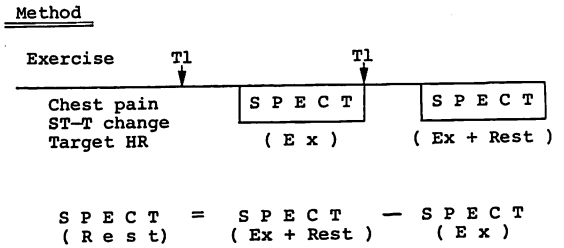
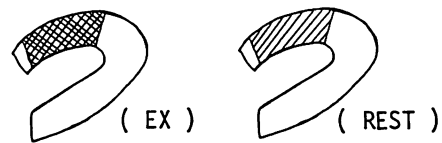


Fig. 2. Protocol for exercise Tl-201 SPECT using the double dose method.

Exercise was performed by graded bicycle ergometer with a 25-W increment every 3 min. Two mCi of thallium-201 was injected at submaximal exercise. After the first SPECT data were obtained, a second Tl-201 bolus was injected in the same manner and the second SPECT data were collected. Resting SPECT data were obtained through (second SPECT—first SPECT) data.

SPECT=single photon computed tomography; Ex=exercise.



$$\Delta \text{Fract} = \frac{\text{COUNT}_{\text{Ex}} - \text{COUNT}_{\text{Rest}}}{\text{COUNT}_{\text{Rest}}}$$

$$\Delta \text{Pressure Rate Product (PRP)} = \frac{\text{PRP}_{\text{Ex}} - \text{PRP}_{\text{Rest}}}{\text{PRP}_{\text{Rest}}}$$

$$\text{CRI} = \frac{\Delta \text{Fract}}{\Delta \text{PRP}}$$

Fig. 3. Measurement of the rate of change in blood flow distribution (Δ -Fract), the change in a pressure rate product (Δ -PRP) and the coronary flow reserve index (CRI).

The same regions of interest were set in the ischemic or normal regions of myocardial images both during exercise and resting state. Δ -Fract was calculated [the counts during exercise (COUNT_{Ex})—counts at rest (COUNT_{Rest})]. The change of PRP was obtained from change the of PRP in both conditions.

クター(ELK 製 CAP-35B)より、CCD ビデオカメラを用いて狭窄およびその両端が鮮明に判読できる部位を拡張期に撮像し、さらに画像解析

装置 (Kontron 製 Mipron) に 512×512 matrix で入力した. % area stenosis は狭窄部位の濃度をバックグラウンドを差し引いて求め, さらに, 対照部位の濃度により除して算出した.

4. PTCA 前後の冠予備能改善度の検討

PTCA 施行例は術前後 1 週間に同様なプロトコルにて検査を施行し, また Bruce protocol により treadmill 運動負荷試験を実施し, 水平型または右下がり 1 mm 以上の ST 低下を示したものを負荷試験陽性とした.

結 果

正常例および労作性狭心症例の正常部では Δ Fract と Δ PRP は $r=0.81$ ($p<0.002$) と有意な正の相関関係を認め (Fig. 4), 心筋酸素需要の増大に応じて心筋血流分布率は増加することが示された.

労作性狭心症虚血部の CRI (Δ Fract / Δ PRP) は正常群に比して有意 ($p<0.001$) に低下したが, その分散は大であった (Fig. 5). この指標 CRI の分散の意義を明らかにするために, 一枝病変群の CRI と % area stenosis とを対比すると (Fig. 6), $r=-0.75$ ($p<0.002$) という比較的良好な負

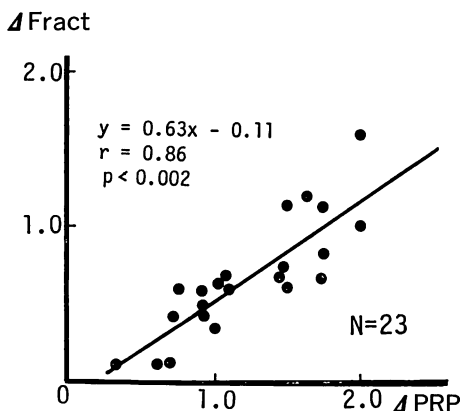


Fig. 4. The relationship between Δ Fract and Δ PRP in the non-ischemic regions.

Δ Fract in the non-ischemic regions of normal controls and single vessel disease patients correlated with Δ PRP with a good coefficient.

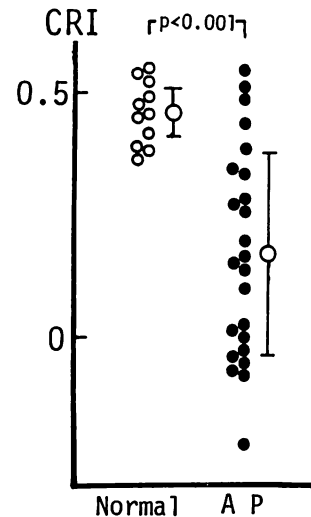


Fig. 5. Coronary flow reserve index (CRI) in the normal and ischemic regions in angina pectoris (AP).

CRI of angina pectoris is more decreased than that of normal controls. However, CRI in angina pectoris has a wider range.

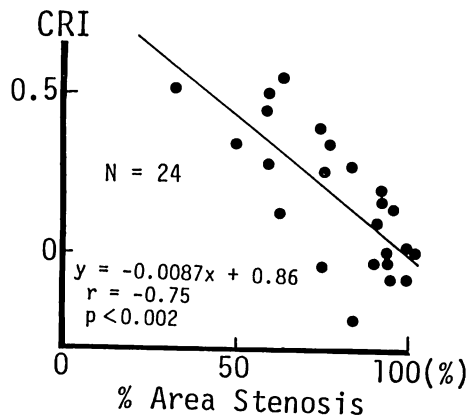


Fig. 6. The relationship between the coronary flow reserve index (CRI) and % area stenosis.

In patients with single vessel disease, CRI correlated well with % area stenosis of the coronary artery.

の相関関係が示された.

PTCA 前後に検討した例では, CRI は PTCA 後, 有意に ($p<0.001$) 増加した (Fig. 7). また,

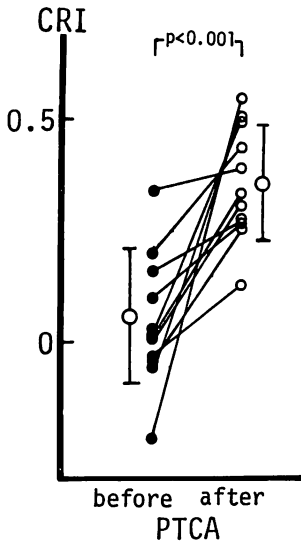


Fig. 7. The change of the coronary flow reserve index in the target region before and after PTCA.

Following PTCA, CRI improves significantly.

CRIは11例中5例(45%)で正常域(平均 $-2SD$)に改善し, 11例中6例(55%)では正常域(平均 $-2SD$)にまでは改善しなかった(Fig. 8). 以上の関係を冠狭窄度の改善から検討した(Fig. 9). PTCA 施行例は11例であり, そのうち, % area stenosis が75%以下に改善した例が8例である. うち, PTCA後のtreadmill負荷心電図で陰性例は4例であり, いずれもCRIは正常域(平均 $-2SD$)に改善した. treadmill負荷心電図陽性の4例中, 1例はCRIが正常域に改善し, 3例は正常域に改善しなかった. また, % area stenosis が75%以上にしか改善しない症例は, いずれも術後のtreadmill負荷心電図は陽性であり, CRIは正常域まで改善しなかった.

考 按

今回の検討より, 狭心症患者心の冠動脈非狭窄領域では, 正常心と同様に, 局所心筋血流分布率の変化率 $\Delta Fract$ と心筋酸素消費の指標の変化率 ΔPRP は高い相関を示し, 両者が密接に関連す

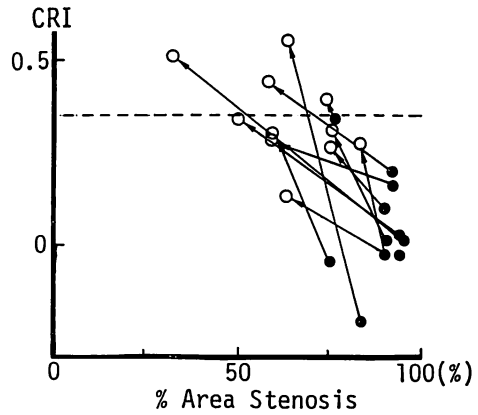


Fig. 8. The relationship between the coronary flow reserve index (CRI) and % area stenosis of the coronary artery before and after PTCA.

The horizontal broken line is the lower limit of CRI in normals. The CRI increases with an improvement of the % area stenosis after PTCA. CRI in some cases does not reach the lower limit of the normal range.

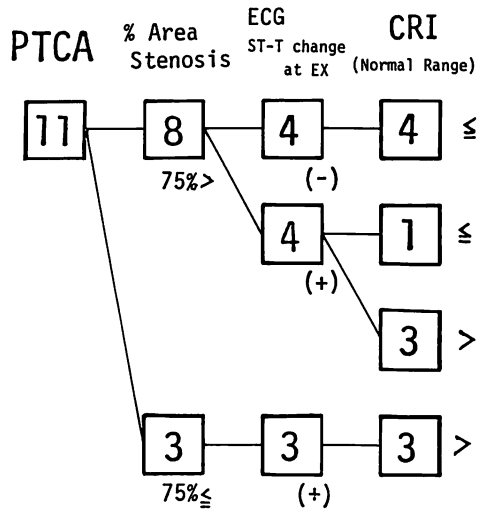


Fig. 9. Results of PTCA according to the % area stenosis, treadmill exercise test and the coronary flow reserve index (CRI).

ることは明らかであった. この結果に基づき, 簡便法として, 心筋血流分布率の変化率を心筋酸素消費の指標 PRP の増加率で基準化し, 冠予備能

指標を算出した。一方、冠狭窄度はこれまで主に視覚的判定でなされてきたが、PTCA 前後の狭窄度の評価には、本指標と従来の視覚的な方法による観察者間の誤差¹⁴⁾を除外した、ビデオ入力による判定が重要である¹⁵⁾と考えられる。この定量的冠狭窄度と本法による冠血流予備能指標は、比較的良好な負の相関関係を示した。これは Gouldらの動物実験上、冠血流予備能が冠動脈狭窄度と密接に関連するとした報告^{16~19)}や、他の digital subtraction angio (DSA)、ドップラーカテーテル、positron emission computed tomography (PET) による臨床的な知見と同様な結果^{9,19~22)}であった。

我々はこれまで、運動負荷時の冠予備能評価を短時間内で施行可能なタリウム二回投与方法を用い、虚血部では PRP の増加に対し、心筋血流分布率の変化率 Δ Fract が低下する²³⁾ことを報告した。心筋酸素摂取率は、強度な運動時でも、安静時の 65% から 80% の増加にとどまるため、その酸素供給は主に冠血流量の増加に依存する^{24,25)}。また、冠血流量は心筋酸素需要に応じて増加し^{26,27)}、今回の検討より、健常部の心筋血流分布率の変化も、心筋酸素需要を反映する PRP の変化と良好な相関を示した。すなわち、被検者間の負荷の程度による差を考慮した場合は、誤差を生じる冠血流の算出などの複雑な操作を省き、むしろ心筋血流分布と心筋酸素需要の対応関係を用いるのが、より簡便であると考えた。以上の背景により、プラナー像の欠点を考慮し、²⁰¹Tl 心筋 SPECT を用い、さらに心筋血流分布率の変化率を PRP の変化率で基準化した指標につき検討した。

運動負荷では狭窄部以下の細血管の最大拡張が得られず、簡易的に、心筋酸素需要を反映する PRP の変化率のみで補正した本指標では、厳密な意味での冠予備能を評価し得ない可能性がある²⁸⁾。しかし、従来の最大冠血流を得たとする薬物負荷による冠予備能と冠狭窄度の関連^{9,19~22)}同様、今回の結果でも、冠予備能指標と冠狭窄度は

$r = -0.75$ と比較的良好な負相関を示した。このことは虚血心の運動負荷時の冠予備能は主に冠狭窄度に規定される²⁹⁾ことを示唆していると推測された。

また最近、PTCA 前後の治療効果の判定が運動負荷 ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィーを用いて検討され、その有用性が論じられている^{2~5)}。その負荷法については、負荷の程度を術前後で同一量とすることも考慮されるが、運動持続時間や自覚症状の改善度の評価が不可能であるため、通常、症状を限界とした検討が多い。しかし、この場合、術前後での負荷量の差が問題となり、しかも運動時、再分布時の心筋シンチグラムの評価のみでは、検査施行時の負荷程度により、当然欠損度にも差が生じる可能性がある。したがって、これらの問題点を解消するために、術前後での負荷量の差を考慮し、簡単に心筋酸素供給と心筋酸素需要の対応関係により算出した本指標を用いることは、妥当であると考えられた。

PTCA 前後での検討では、冠狭窄度が改善したにもかかわらず、正常域まで冠血流予備能が改善しない症例が存在した。その成因は明らかではないが、今回の術後の負荷心電図の結果からは、拡張冠動脈領域の虚血が残存していることが推察される。この点について、Manyari ら³⁰⁾は、運動負荷 ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィー上、PTCA 直後に再狭窄を認めない症例においても残存虚血を有する例があり、約 6 ヶ月後に改善を認めたとし、また、Wilson ら⁹⁾は、ドップラーカテーテルによる冠血流予備能より、術直後で改善せず、約 7 ヶ月後に改善する症例があり、術早期には慢性虚血下の影響が残存し、冠動脈の自動調節能が改善していない可能性を推測しているが、今回の検討では長期経過観察例は含まれておらず、今後の検討を要する点と思われた。

以上、被検者間あるいは検査時の負荷量の差を基準化した本指標は、非観血的な運動負荷時冠予備能評価のために有用であり、冠血行再建術の効果判定にも応用可能であると考えられた。

要 約

タリウム二回投与法を運動負荷 ^{201}Tl 心筋 SPECT に適用し、運動時の安静時に対する局所の心筋血流分布の変化率を pressure rate product (PRP) の変化率で基準化した指標を定量的冠狭窄度と対比し、PTCA 前後の変化を併せ検討した。対象は正常群 11 例、労作性狭心症群 24 例 (PTCA 施行, 11 例) である。Tl の静脈内投与後の初期分布は主に血流量に依存することに基づき、運動時およびその後の安静時にそれぞれ同量の Tl を投与後、SPECT を施行、安静時に対する運動時の心筋血流分布率 (心筋摂取量 / 投与量 = 心筋血流量 / 心拍出量) の変化率 ΔFract を虚血部位で算出した。また、運動時の安静時に対する PRP の変化率 ΔPRP を求め、 $\Delta\text{Fract} / \Delta\text{PRP}$ (CRI) を算出し、冠予備能指標とした。一方、densitometry 法により狭窄冠動脈の % area stenosis を計測、また、PTCA 施行例はその前後一週間内で評価した。

1. 正常域で ΔFract と ΔPRP は有意に相関 ($r=0.86$) を示した。

2. 狭心症群の虚血部位での CRI は正常群に比して有意に低下し、冠狭窄度と比較的良好な負の相関 ($r=0.75$, $p<0.002$) を示した。

3. PTCA 後の CRI は有意に ($p<0.001$) 増加したが、冠狭窄度の改善率と増加度は一致しない症例が存在した。これらの症例は術後の treadmill 負荷心電図で陽性を示す例が多く、冠狭窄の改善にかかわらず、PTCA 直後には冠予備能の低下した病態が一部の症例で存在することが推察された。

以上、本法による冠予備能指標により、非観血的かつ簡便に運動負荷時の冠予備能が評価可能であると考えられた。

文 献

1) Gruentzig AR, Senning A, Siegenthaler WE: Nonoperative dilation of coronary-artery stenosis: Percutaneous transluminal angioplasty. *N Engl J*

Med **301**: 61-68, 1979

- 2) Hirzel HO, Nuesch K, Gruentzig AR, Luetolf UM: Short- and long-term changes in myocardial perfusion after percutaneous transluminal coronary angioplasty assessed by thallium-201 exercise scintigraphy. *Circulation* **63**: 1001-1007, 1981
- 3) Okada RD, Lim YL, Boucher CA, Pohost GM, Chesler DA, Block PC: Clinical, angiographic, hemodynamic, perfusional and functional changes after one-vessel left anterior descending coronary angioplasty. *Am J Cardiol* **55**: 347-356, 1985
- 4) Wijns W, Serruys PW, Reiber JHC, de Feyter PJ, vanden Brand M, Simoons ML, Hugenholtz PG: Early detection of restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty by exercise-redistribution thallium scintigraphy. *Am J Cardiol* **55**: 357-361, 1985
- 5) Breisblatt WM, Weiland FL, Spaccavento LJ: Stress thallium-201 imaging after coronary angioplasty predicts restenosis and recurrent symptoms. *J Am Coll Cardiol* **12**: 1199-1204, 1988
- 6) Beller GA, Gibson RS: Sensitivity, specificity, and prognostic significance of noninvasive testing for occult or known coronary disease. *Prog Cardiovasc Dis* **29**: 241-270, 1987
- 7) O'Neill WW, Vogel RA, Walton JA, Bates ER, Colfer HT, Auerson FM, Lefree MT, Pitt B: Criteria for successful coronary angioplasty as assessed by alterations in coronary vasodilatory reserve. *J Am Coll Cardiol* **3**: 1382-1390, 1984
- 8) Zijlstra F, Fioretti P, Reiber JHC, Serruys PW: Which cineangiographically assessed anatomic variable correlates best with functional measurements of stenosis severity? A comparison of quantitative analysis of the coronary cineangiogram with measured coronary flow reserve and exercise/redistribution thallium-201 scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* **12**: 686-691, 1988
- 9) Wilson RF, Johnson MR, Marcus ML, Alyward PEG, Skorton DJ, Collins S, White CW: The effect of coronary angioplasty on coronary flow reserve. *Circulation* **77**: 873-885, 1988
- 10) Vogel RA: The radiographic assessment of coronary blood flow parameters. *Circulation* **72**: 460-465, 1985
- 11) Sugihara H, Adachi H, Torii Y, Miyanaga H, Nishida K, Niki S, Yamada C, Kono Y, Furukawa K, Katsume H, Ijichi H, Miyao K: Evaluation of organ blood flow distribution in man with consecutive double dose Tl-201 scintigraphy: Effect of dipiridamole and the application to diagnosis of ischemic heart disease. *Jpn J Nucl Med* **19**:

- 903-908, 1982 (in Japanese)
- 12) Gobel FL, Nordstrom LA, Nelson RR, Jorgensen CR, Wang N: The rate-pressure product as an index of myocardial oxygen consumption during exercise in patients with angina pectoris. *Circulation* **57**: 549-556, 1977
 - 13) Strauss HW, Harrison K, Pitt B: Thallium-201: Non-invasive determination of regional distribution of cardiac output. *J Nucl Med* **18**: 1167-1170, 1977
 - 14) Trask N, Califf RM, Conley MJ, Kong Y, Peter R, Lee KL, Hackel DB, Wagner GS: Accuracy and interobserver variability of coronary cineangiography: A comparison with postmortem evaluation. *J Am Coll Cardiol* **3**: 1145-1154, 1984
 - 15) Zijlstra F, Ommersen JV, Reiber HC, Serruys PW: Does the quantitative assessment of coronary artery dimensions predict the physiologic significance of a coronary artery? *Circulation* **75**: 1154-1161, 1987
 - 16) Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW: Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis: Instantaneous response and regional distribution during coronary hyperemia as measurement of coronary flow reserve. *Am J Cardiol* **33**: 87-94, 1973
 - 17) Gould KL, Kelley KO, Bolson EL: Experimental validation of quantitative coronary arteriography for determining pressure-flow characteristics of coronary stenosis. *Circulation* **66**: 930-937, 1982
 - 18) Kirkeeide RL, Gould KL, Parsel L: Assessment of coronary stenosis by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilation: VII. Validation of coronary flow reserve as a single integrated functional measure of stenosis severity reflecting all its geometric dimensions. *J Am Coll Cardiol* **7**: 103-113, 1986
 - 19) Gould KL, Goldstein RA, Mullani NA, Kirkeeide RL, Wong WH, Tewson TJ, Berridge MS, Bolomey LA, Hartz RK, Smalling RW, Fuentes F, Nishikawa A: Noninvasive assessment of coronary stenosis by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilation: VIII. Clinical feasibility of positron cardiac imaging without a cyclotron using generator-produced rubidium-82. *J Am Coll Cardiol* **7**: 775-789, 1986
 - 20) Legrand V, Macini GBJ, Bates ER, Hodgson JM, Gross MD, Vogel RA: Comparative study of coronary flow reserve, coronary anatomy and results of radionuclide exercise tests in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* **8**: 1022-1032, 1986
 - 21) Goldstein RA, Kirkeeide RL, Demer LL, Merhige M, Nishikawa A, Smalling RW, Mullani NA, Gould KL: Relation between geometric dimensions of coronary artery stenosis and myocardial perfusion reserve in man. *J Clin Invest* **79**: 1473-1478, 1987
 - 22) Goldstein RA, Kirkeeide RL, Smalling RW, Nishikawa A, Merhige ME, Demer LL, Mullani NA, Gould KL: Changes in myocardial perfusion reserve after PTCA: Noninvasive assessment with positron tomography. *J Nucl Med* **28**: 1262-1267, 1987
 - 23) Sugihara H, Adachi H, Yoshiga M, Nishida K, Niki S, Yamada C, Kono Y, Furukawa K, Katsume H, Ijichi H: Analysis of coronary hemodynamics in exercise by ²⁰¹Tl scintigraphy: Examination of rates of change of cardiac output, myocardial blood flow distribution, coronary blood flow and coronary vascular resistance. *J Cardiol* **13**: 233-241, 1983 (in Japanese)
 - 24) Rubio R, Berne RM: Regulation of coronary blood flow. *Prog Cardiovasc Dis* **18**: 105-122, 1975
 - 25) Hoffman JIE: Transmural myocardial perfusion. *Prog in Cardiovasc Dis* **29**: 429-464, 1987
 - 26) Lombardo TA, Rose L, Taeschler M, Tuluy S, Bring RJ: The effect of exercise on coronary blood flow, myocardial oxygen consumption and cardiac efficiency in man. *Circulation* **7**: 71-78, 1953
 - 27) Nelson RR, Gobel FL, Jorgensen CR, Wang K, Wang Y, Taylor HL: Hemodynamic predictors of myocardial oxygen consumption during static and dynamic exercise. *Circulation* **50**: 1179-1189, 1974
 - 28) Hoffman JI: Maximal coronary flow and the concept of coronary vascular reserve. *Circulation* **70**: 153-159, 1984
 - 29) Demer L, Gould KL, Kirkeeide R: Assessing stenosis severity, coronary flow reserve, collateral function, quantitative coronary arteriography, positron imaging, and digital subtraction angiography: A review and analysis. *Prog Cardiovasc Dis* **30**: 307-322, 1988
 - 30) Manyari DE, Knudtson M, K'oiber R, Roth D: Sequential thallium-201 myocardial perfusion studies after angioplasty: Delayed resolution of exercise-induced scintigraphic abnormalities. *Circulation* **77**: 86-95, 1988