

中等度狭窄病変における生理的有意度の評価：冠動脈内血流速測定と運動負荷心電図との比較

Assessing the Physiologic Significance of Intermediate Coronary Lesions: Comparison of Coronary Flow Measurements With Exercise Electrocardiography

近藤 浩晃
福富 達也
茂山 潤鐘
伊藤 修
安江 直二
天野 和雄
伊藤 重範*
伊藤 誠*

Hiroaki KONDO, MD
Tatsuya FUKUTOMI, MD
Junsyo SHIGEYAMA, MD
Osamu ITO, MD
Naoji YASUE, MD
Kazuo AMANO, MD
Shigenori ITO, MD*
Makoto ITO, MD*

Abstract

Angiography may provide limited assessment of intermediate coronary stenoses. Doppler coronary flow reserve has been applied to determine the physiologic significance of such lesions. This study compared coronary flow reserve derived from intracoronary Doppler flow wire with the results of the exercise tolerance test to evaluate the validity of intracoronary flow measurements in the assessment of intermediate stenoses.

Sixty eight patients with 91 vessels harboring angiographically mild-to-severe coronary stenoses in the left anterior descending or right coronary artery were studied. All patients had single-vessel disease, and angiography showed the target vessel. Distal coronary flow reserve was measured with the Doppler guide wire during cardiac catheterization. Exercise tolerance tests by bicycle ergometer were performed the day before catheterization. Quantitative coronary angiography showed a mean percentage diameter stenosis of $44 \pm 21\%$ (range 0-90%). Forty seven of 91 vessels combined intermediate lesions (40% to 70%). Percentage diameter stenosis and coronary flow reserve were linearly correlated in both overall and intermediate lesions ($r = -0.52$ vs -0.42 ; both $p < 0.0001$). Percentage diameter stenosis of overall lesions was significantly higher in the positive exercise test group than the negative group ($59.8 \pm 17.2\%$ vs $37.7 \pm 18.1\%$, $p < 0.0001$), but not significantly different in intermediate lesions ($49.1 \pm 7.8\%$ vs $54.7 \pm 6.6\%$, $p = 0.03$). The positive exercise test group showed significantly lower coronary flow reserve compared to the negative group in both overall and intermediate lesions (overall: 1.6 ± 0.5 vs 2.6 ± 0.9 , $p < 0.0001$; intermediate: 1.6 ± 0.5 vs 2.5 ± 0.7 , $p < 0.0001$). Coronary flow reserve < 2.0 and positive exercise test agreed in 38 of 46 intermediate lesions (83%), and percentage diameter stenosis $\geq 50\%$ and positive exercise test agreed in 34 of these 46 lesions (74%).

Coronary flow reserve, more than percentage diameter stenosis, correlated with the results of the exercise tolerance test, and is considered to be useful to evaluate the functional severity of intermediate stenosis.

J Cardiol 1999; 34(5): 249-258

Key Words

- Coronary artery disease
- Coronary circulation (coronary flow reserve)
- Doppler ultrasound (Doppler guide wire)
- Electrocardiography

尾西市民病院 内科：〒494-8505 愛知県尾西市富田1777；*名古屋市立大学医学部 第一内科，名古屋
Department of Internal Medicine, Bisai City Hospital, Aichi；*The First Department of Internal Medicine, Medical School, Nagoya City University, Nagoya

Address for reprints: KONDO H, MD, Department of Internal Medicine, Bisai City Hospital, Tomita 1777, Bisai, Aichi 494-8505
Manuscript received November 30, 1998; revised May 11 and August 2, 1999; accepted August 3, 1999

はじめに

冠動脈造影上の中等度狭窄が血行動態的に有意であるか、また経皮的冠動脈形成術などのインターベンションが必要であるかといった判断を下す際に、臨床の場において苦慮することがあり、冠動脈造影からの情報のみでは狭窄の生理的な有意度を判断するのに限界があることが指摘されている¹⁻³⁾。虚血性心疾患の基本的検査法として位置付けられる運動負荷心電図検査は、広く冠動脈疾患の鑑別に用いられているが、有意狭窄の検出能力については、いまだ議論の余地がある。冠動脈造影所見と比較した従来の多段階負荷試験をまとめた報告⁴⁾によれば、運動負荷心電図検査の感度は23-100%、特異度は17-100%とされ、対象とする患者背景により大きな差がみられる。しかし、従来の報告は冠動脈造影上の狭窄度を比較対照としたため、厳密には生理的な有意狭窄を対照とした結果ではない。一方で近年、ドップラーフローワイヤーから測定される冠血流予備能は、生理的側面から有意狭窄を評価する方法として有用性が認められている²⁾。

今回、我々は冠動脈造影上、種々の狭窄を示した冠動脈病変に対しドップラーフローワイヤーから求めた冠血流予備能と運動負荷心電図の結果を比較し、とくに中等度狭窄病変(視認上の径狭窄率40-70%)に対する冠血流測定の有用性について検討した。

対象と方法

1. 対象

冠動脈造影において左前下行枝または右冠動脈に軽度ないし高度の冠動脈狭窄を認め、ドップラーフローワイヤーで冠血流予備能を測定しえた68例、91病変を対象とした。全例が冠動脈造影上で責任血管が明らかかな一病変であり、対側の径狭窄率40%以下の軽度狭窄も解析対象とした。また、左回旋枝に狭窄を認める例は除外した。冠動脈造影の適応基準は医師の臨床的な判断に従って行った。その内訳は胸痛の原因精査目的35例、冠動脈形成術後の確認造影検査目的33例であった。陳旧性心筋梗塞、弁膜症、高血圧性心疾患、肥大型および拡張型心筋症例は対象から除外した。

Table 1 Clinical and angiographic characteristics

No. of patients	68
No. of lesions	91
No. of intermediate lesions	50
Age (yr, mean \pm SD)	65.1 \pm 9.1
Gender (male/female)	40/28
Diabetes mellitus	26 (38.2)
Hypertension	25 (36.8)
Hyperlipidemia	29 (42.6)
Smoking	11 (16.2)
Lesion location	
Left anterior descending artery	52 (57.1)
Right coronary artery	39 (42.9)

() : %

2. 方法

冠血流速の測定は、診断用の5Fカテーテルまたは8Fのガイディングカテーテルを用いた左右の冠動脈造影の後、カテーテルから0.014inch径のドップラーフローワイヤー(FloWireTM, Cardiometric製)を冠動脈内に挿入、対象血管の狭窄遠部位で安定かつ良好な冠血流速が得られる場所に留置し、安静時平均最大血流速を測定した。冠血流予備能は塩酸パパペリンを冠動脈内に注入(右冠動脈8mg, 左冠動脈10mg)後の平均最大血流速と安静時平均最大血流速との比として求めた。径狭窄率の計測は定量的冠動脈造影法で行った。運動負荷心電図検査として漸増式自転車エルゴメーターを冠動脈造影の前日に行った。すべての患者において亜硝酸薬、Ca拮抗薬の投与を、検査施行24時間以上前から中止した。年齢、運動能力に応じて1分間に10-20Wずつ増加させ、運動は心拍数140-160/minに達するまで行った。陽性の判定基準は負荷後の心電図でJ点から80msec後のST変化が、ST低下の場合では水平型ないし下向型で基線より1.0mm以上、上向型では2.0mm以上、またST上昇例では基線より2.0mm以上の変化を認めたものとした。

以上の結果から、径狭窄率、冠血流予備能および運動負荷心電図検査の結果を全病変と中等度狭窄病変で比較検討した。

3. 統計学的分析

すべての結果は平均 \pm 標準偏差で表した。運動負荷

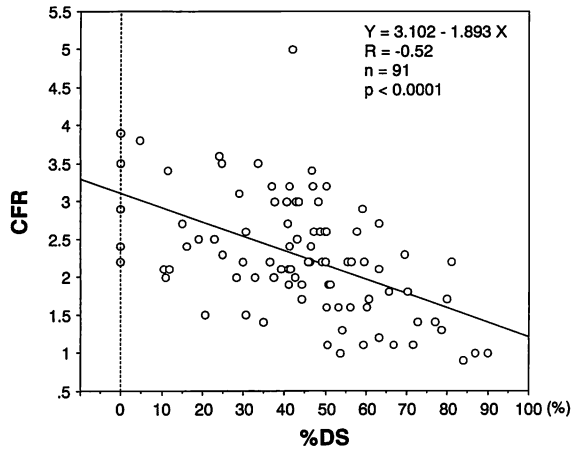


Fig. 1 Relationship between coronary flow reserve (CFR) derived from intracoronary Doppler flow measurements and percentage diameter stenosis (%DS) in overall vessels

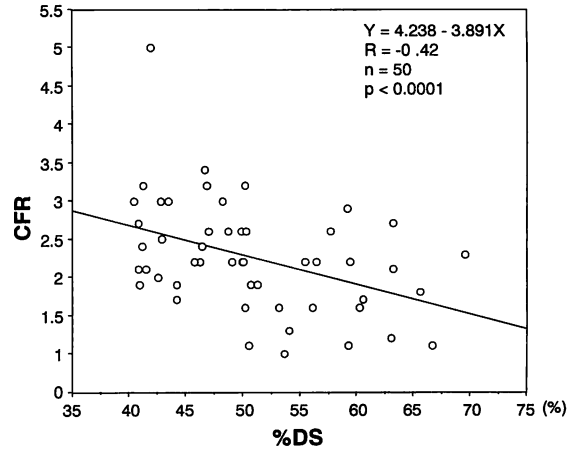


Fig. 2 Relationship between coronary flow reserve derived from intracoronary Doppler flow measurements and percentage diameter stenosis in vessels with intermediate lesions
Abbreviations as in Fig. 1.

心電図検査陽性群と陰性群の比較には Student の unpaired *t* 検定を行い、相関は単回帰分析を用いて検討した。径狭窄率および冠血流予備能のカットオフ値は判別分析を用いて求めた。正診率は真陽性と真陰性との和を全病変数で除した値とした。また、 $p < 0.01$ をもって有意差の判定とした。

結 果

患者背景および冠動脈造影所見を **Table 1** に示す。冠動脈造影上の径狭窄率 0-90%，平均狭窄率 $44 \pm 21\%$ であった。うち中等度狭窄(径狭窄率 40-70%)は 50 病変であった。運動負荷心電図検査は、負荷すべき運動量が不十分な例や身体的理由により施行不可能な例を除き、91 病変中 75 病変で評価可能であり、陽性 12 病変、陰性 54 病変であった。

1. 冠血流予備能と冠狭窄率との関係

全病変における冠血流予備能と径狭窄率の間には良好な負の相関を認めた($r = -0.52$, $p < 0.0001$; **Fig. 1**)。中等度狭窄病変のみで比較した場合も、同様に良好な負の相関を認めた($r = -0.42$, $p < 0.0001$; **Fig. 2**)。

2. 径狭窄率と運動負荷心電図検査の関係

全病変の径狭窄率は、運動負荷心電図検査陽性群 $59.8 \pm 17.2\%$ 、陰性群 $37.7 \pm 18.1\%$ と、陽性群で有意に高かった($p < 0.0001$; **Fig. 3**)。しかし、中等度狭窄

病変においては両群間に有意な差はみられなくなった(陽性群 $54.7 \pm 6.6\%$ 、陰性群 $49.1 \pm 7.8\%$, $p = 0.03$; **Fig. 4**)。判別分析から求めた径狭窄率のカットオフ値は、全病変で 49%、中等度病変で 52% であった。

3. 冠血流予備能と運動負荷心電図検査の関係

全病変の冠血流予備能は、運動負荷検査陽性群 1.6 ± 0.5 、陰性群 2.6 ± 0.9 と、陽性群で有意に低かった($p < 0.0001$; **Fig. 5**)。中等度狭窄病変においても陽性群 1.6 ± 0.5 、陰性群 2.5 ± 0.7 と、有意な差が保たれていた($p < 0.0001$; **Fig. 6**)。冠血流予備能のカットオフ値は全病変、中等度狭窄病変のいずれも 2.0 であった。

4. 径狭窄率、冠血流予備能を対照とした運動負荷心電図検査の感度、特異度

径狭窄率 50% 以上の病変を有意狭窄と定義した場合、全病変での運動負荷心電図検査の感度は 61%、特異度は 91% であり、中等度病変のみではそれぞれ 50%、92% であった。一方、有意狭窄を冠血流予備能 2.0 未満と定義した場合では、全病変で感度 74%、特異度 92%、中等度病変のみではそれぞれ 63%、93% となり、冠血流予備能を基準にしたほうが、運動負荷心電図検査の感度が高値であった。径狭窄率と冠血流予備能の 2通りの基準で正診率を比較すると、全病変、中等度病変のいずれにおいても、径狭窄率より冠血流

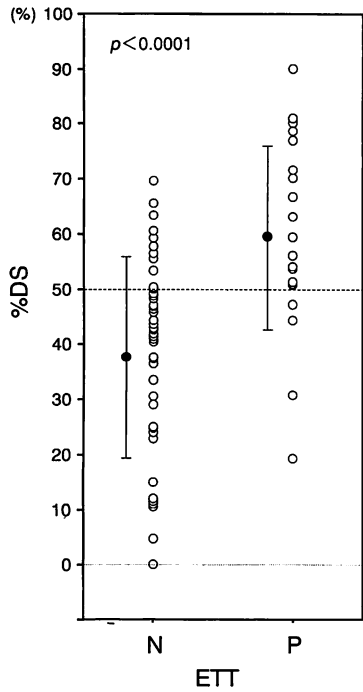


Fig. 3 Distribution of percentage diameter stenosis and the results of exercise tolerance test(ETT)in overall vessels
 N = negative ; P = positive. Other abbreviation as in Fig. 1.

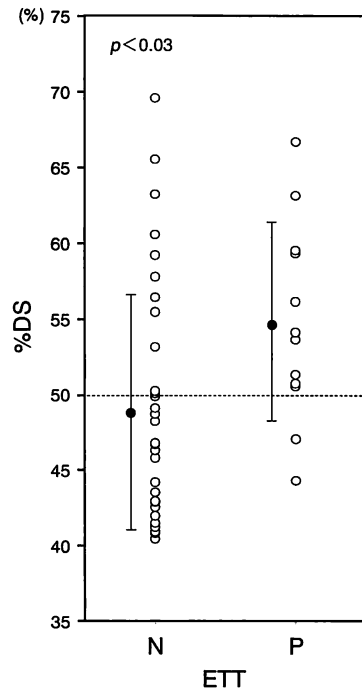


Fig. 4 Distribution of percentage diameter stenosis and the results of exercise tolerance test in vessels with intermediate lesions
 Abbreviations as in Figs. 1, 3.

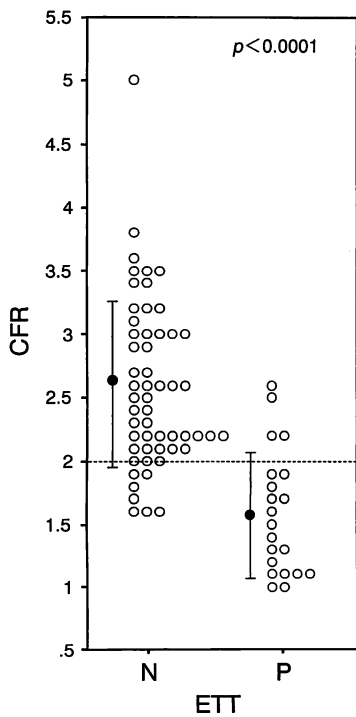


Fig. 5 Distribution of coronary flow reserve and the results of exercise tolerance test in overall vessels
 Abbreviations as in Figs. 1, 3.

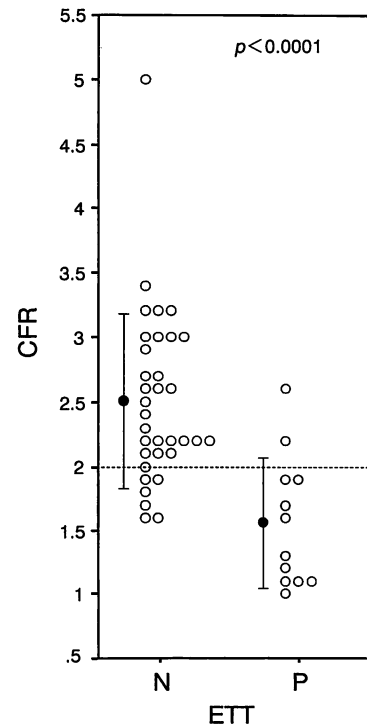


Fig. 6 Distribution of coronary flow reserve and the results of exercise tolerance test in intermediate lesions
 Abbreviations as in Figs.1,3.

Table 2 Comparison of coronary flow reserve, percentage diameter stenosis and exercise tolerance test in overall and intermediate lesions

	ETT		Sensitivity	Specificity	Accuracy
	Positive	Negative			
Overall					
%DS ≥ 50	17	11	} 17/28 (61%)	43/47 (91%)	60/75 (80%)
%DS < 50	4	43			
CFR < 2.0	17	6	} 17/23 (74%)	48/52 (92%)	65/75 (87%)
CFR ≥ 2.0	4	8			
Intermediate					
%DS ≥ 50	10	10	} 10/20 (50%)	24/26 (92%)	34/46 (74%)
%DS < 50	2	24			
CFR < 2.0	10	6	} 10/16 (63%)	28/30 (93%)	38/46 (83%)
CFR ≥ 2.0	2	28			

Accuracy was defined as the quotient of (true-positives plus true-negatives) and the total number of lesions. Abbreviations as in Figs. 1, 3.

予備能を基準にしたほうが、運動負荷心電図の正診率が高い結果となった(**Table 2**)。

症例提示

症例1 65歳, 男性

右冠動脈近位部に Palmatz-Shatz ステント留置後、6カ月の冠動脈造影でステント遠位部に再狭窄を認めた。径狭窄率は55%であったが(**Fig. 7-A**)、冠血流予備能が3.0と良好であり(**Fig. 7-B**)、運動負荷心電図検査も陰性であったため(**Fig. 7-C**)、インターベンションを行わず経過観察とした。さらに6カ月後の再造影においても狭窄の進行や冠血流予備能の変化は認められなかった。

症例2 63歳, 男性

左前下行枝遠位部の狭窄に対する経皮的冠動脈形成術後3カ月で再狭窄をきたしたため Wiktor ステントを留置、さらに3カ月後の確認造影でステント近位部に新たな狭窄(径狭窄率51%)を認めた(**Fig. 8-A**)。冠血流予備能は1.7と低下しており(**Fig. 8-B, C**)、運動負荷心電図検査も陽性であった(**Fig. 8-D**)ため、同部位に対し再度バルーンによる拡張を加えた。

考案

径狭窄率と冠血流予備能の関係を比較した今回の結果では、全病変において径狭窄率と冠血流予備能との

間に有意な相関がみられ、また中等度狭窄病変に関して検討した場合にも両者に有意な相関が認められた。従来の報告によれば、Wilsonら⁵⁾は、冠動脈断面狭窄率が51-99%の例を対象に塩酸パパペリン注入前後でドップラーカテーテルを用いて冠血流速を測定した結果、冠血流予備能と断面狭窄率との間に良好な負の相関関係がみられることを報告している($r = -0.85$)。一方で、Whiteら⁶⁾は、径狭窄率10-95%の例を対象とし、冠動脈造影上の狭窄率と冠血流予備能の間に相関が乏しい($r = -0.25$)と結論している。したがって、とくに中等度狭窄病変においては議論の余地がある。

今回、運動負荷心電図検査陽性群と陰性群で径狭窄率と冠血流予備能の値を比較した結果、全病変においては径狭窄率および冠血流予備能とも有意な差がみられたが、中等度狭窄に限って比較すると、径狭窄率は両群間で有意な差がみられなくなったのに対し、冠血流予備能では有意な差が保たれていた。このことから、臨床上問題となる中等度狭窄に関しては、冠動脈造影は生理的狭窄強度を評価できない可能性が示唆された。

従来の報告においても冠動脈造影上の狭窄率は、該当狭窄の生理的な有意度を評価するうえで限界があることが指摘されている^{1,2)}。剖検例での研究によれば、冠動脈造影上の狭窄度と解剖学的狭窄度との間に乖離がみられ、しばしば冠動脈造影は解剖学的狭窄度を過小評価すると報告されている⁷⁾。また冠動脈内エコー

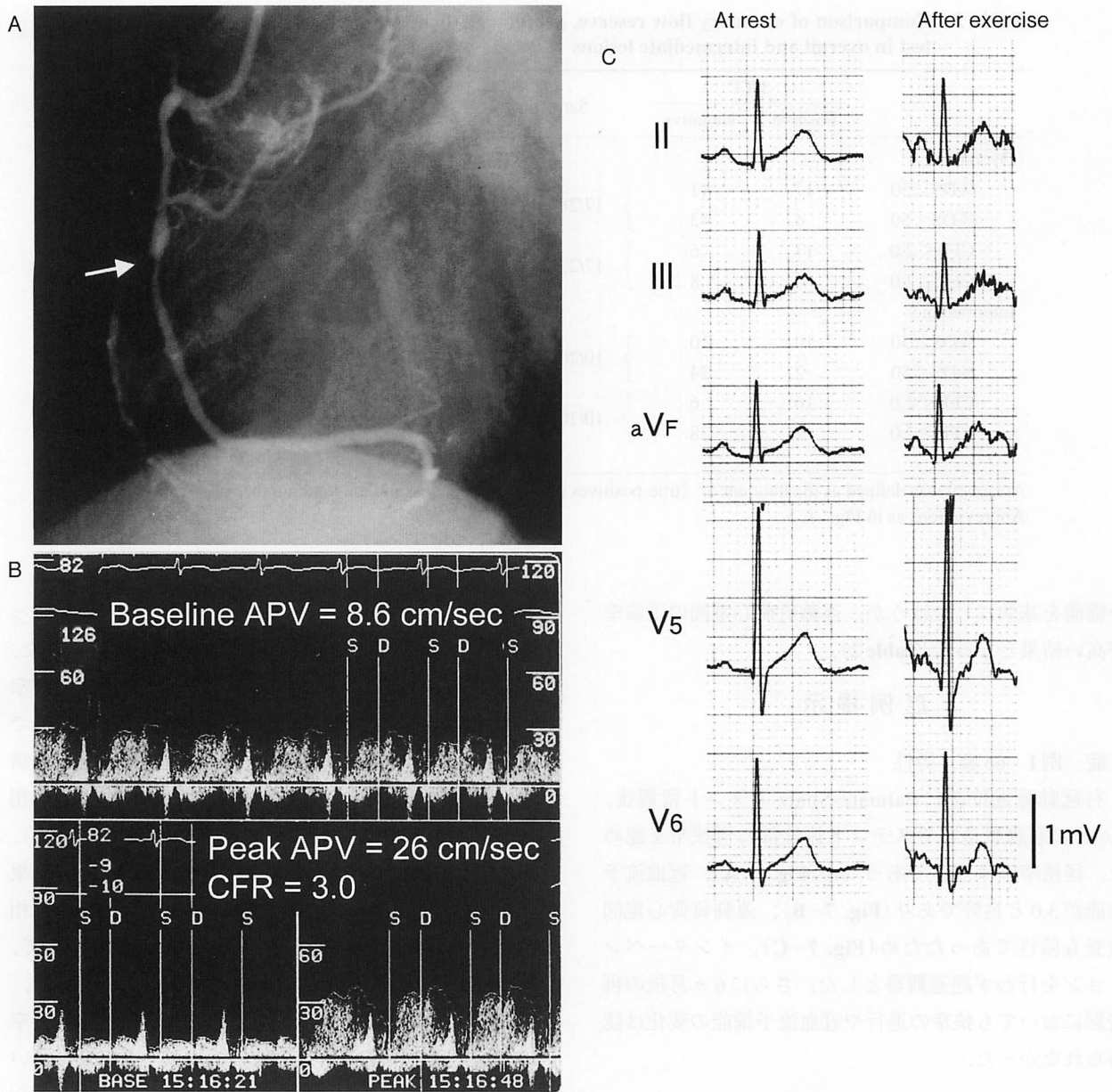


Fig 7 Diagnostic images of a 65-year-old man who received a Palmaz-Shatz stent

A: Coronary angiogram showing 55% stenosis (arrow) in the mid-right coronary artery after 6 months.
 B: Distal coronary flow at the baseline and hyperemia revealing baseline average peak velocity (APV) of 26 cm/sec and normal coronary flow reserve of 3.0.
 C: Exercise tolerance test revealing no significant ST change.
 Abbreviation as in Fig. 1.

図法を用いた研究において、冠動脈造影上正常と判断された部位にも少なからずプラークが存在することが指摘されており⁸⁾、これらの結果は冠動脈造影の形態学的な精度の限界を裏付けるものであるといえる。しかし、古くから冠動脈造影法は虚血性心疾患の診断および治療において主座を占め、臨床の場で大きく貢献

してきたばかりでなく、多くの臨床研究に用いられてきた。事実、運動負荷心電図や運動負荷心筋シンチグラフィなどの感度、特異度を評価するうえで、従来の研究は冠動脈造影上の径狭窄率から有意狭窄を定義している。一方で、冠血流予備能から有意狭窄を定義し運動負荷心電図の結果と比較した報告は少なく、

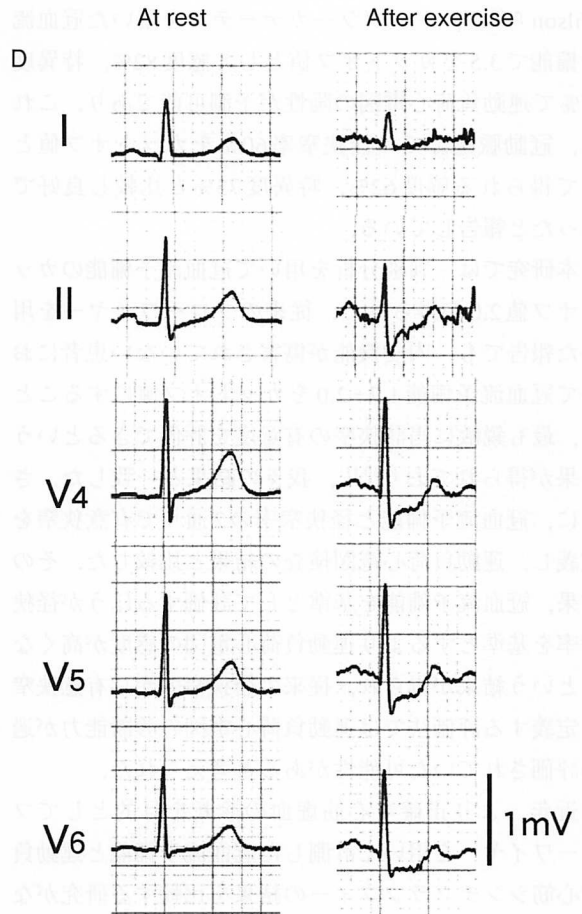
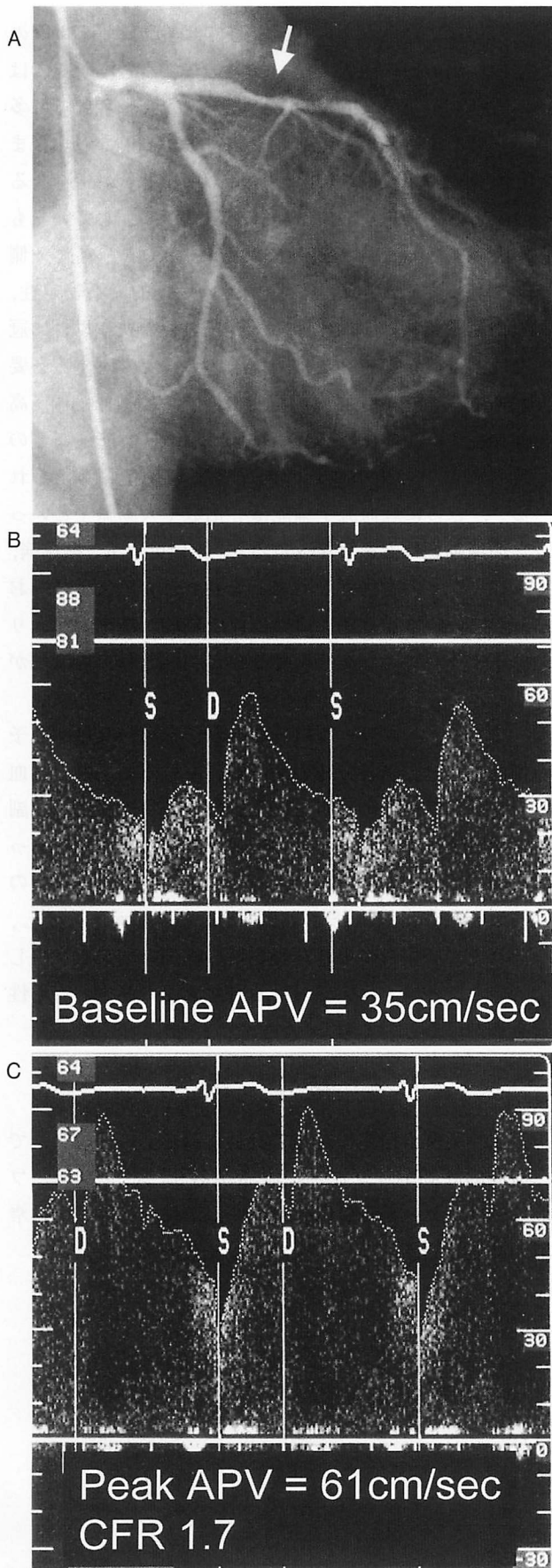


Fig. 8 Diagnostic images of a 63-year-old man who received a Wiktor stent

A: Coronary angiogram showing 51% stenosis (arrow) in the mid-left anterior descending coronary artery.
 B: Distal coronary flow velocity at baseline exhibiting average peak velocity of 35 cm/sec.
 C: Hyperemic coronary flow velocity revealing reduced coronary flow reserve of 1.7.
 D: Exercise tolerance test revealing horizontal ST depression of 1.2 mm in lead V₄-V₆.
 Abbreviations as in Figs.1,7.

Wilson ら⁹⁾が、ドップラーカテーテルを用いた冠血流予備能で3.5をカットオフ値として感度82%、特異度87%で運動負荷心電図の陽性が予測可能であり、これは、冠動脈造影での径狭窄率60%をカットオフ値として得られる感度62%、特異度73%と比較し良好であったと報告している。

本研究では、判別分析を用いて冠血流予備能のカットオフ値2.0が得られた。従来のフローワイヤーを用いた報告でも、内皮機能が傷害されていない患者において冠血流予備能1.7-2.0をカットオフ値にすることで、最も鋭敏に当該狭窄の有意度を評価できるという結果が得られており^{10,11)}、我々の結果と一致した。さらに、冠血流予備能と径狭窄率の2通りで有意狭窄を定義し、運動負荷心電図検査の結果と比較した。その結果、冠血流予備能を基準として評価するほうが径狭窄率を基準とするより運動負荷心電図の感度が高くなるという結果が得られ、従来の径狭窄率から有意狭窄を定義する評価法では運動負荷心電図の診断能力が過小評価されていた可能性があると考えられた。

近年、より正確な心筋虚血の診断を目的としてフローワイヤーを用いて計測した冠血流予備能と運動負荷心筋シンチグラフィの結果を比較する研究がなされている。Joye ら¹²⁾は、²⁰¹Tl single photon emission computed tomography (SPECT)を用いた心筋シンチグラフィの結果が冠血流予備能のカットオフ値2.0により感度94%、特異度95%で一致するとしており、Miller ら¹³⁾は^{99m}Tc-sestamibi SPECTを用いて同様にカットオフ値2.0で感度88%の一致をみ、さらに冠血流予備能が2.0以下の症例では全例にシンチグラフィに異常がみられたとしている。これらの結果は、ドップラーフローワイヤーを用いて計測した冠血流予備能が生理的な狭窄度を反映していることを裏付けるものと考えられる。

運動負荷心電図検査と比較した今回の結果では、これら心筋シンチグラフィの結果と比較し感度、特異

度が劣っていた。その原因としては運動負荷心電図の虚血検出能力の限界が第一に考えられる。本研究では一枝病変を対象としたため、このような患者群では多枝病変を有する患者群より偽陰性率が高くなり¹⁴⁾、また女性¹⁵⁾や上向性ST低下例¹⁴⁾に偽陽性率が高くなるといった運動負荷心電図自体の限界が関与しているものと考えられた。さらにドップラーフローワイヤー側の問題点として、冠血流測定上の手技的な不安定性、冠血流予備能の解釈の点で、表在血管の狭窄以外に冠血流予備能に影響を及ぼす因子について考慮する必要がある。つまり冠血流予備能の異常には糖尿病¹⁶⁾、高脂血症¹⁷⁾、高血圧¹⁸⁾、心筋梗塞¹⁹⁾および心筋症などの患者において微小血管の内皮傷害の存在が考えられる²⁰⁾。さらに冠血流予備能は心拍数や大動脈圧といった循環動態にも影響を受ける²¹⁾。本研究でも、糖尿病、高血圧などの合併症を有する患者も対象に含まれており、このような症例では冠血流予備能が本来の値より低下するため、誤って有意狭窄と判断された可能性がある。

また、ドップラーフローワイヤーを用いた冠血流予備能は、冠動脈各分枝の灌流域における局所的な虚血を評価しているのに対し、運動負荷心電図検査は側副血行路を含めた心筋全体の虚血を評価しているといった両検査方法の本質的な視点の相違があり、これらの結果を厳密には結び付けることはできない。しかし、それでも径狭窄率より運動負荷心電図の結果を反映していたことは、臨床における冠血流速度の測定の有用性を裏付けるものと考えられた。

結 語

中等度狭窄病変に対して冠動脈造影上の径狭窄率で機能的評価を行うことに限界があり、ドップラーフローワイヤーから計測した冠血流予備能は冠動脈狭窄の機能的評価により有用であると考えられた。

要 約

中等度狭窄病変の血行動態面の評価には、冠動脈造影からの情報のみでは限界があり、ドップラーフローワイヤーを用いた冠血流予備能は、このような病変に対する評価法として有用であることが報告されている。本研究では冠動脈造影で軽度から高度の動脈硬化病変に対しドップラーフローワイヤーを用いて計測した冠血流予備能と運動負荷心電図の結果を比較し、中等度狭窄病変(径狭窄率40-70%)の評価における冠血流測定の有用性について検討した。

冠動脈造影上、左前下行枝または右冠動脈に軽度ないし高度の狭窄を示した68例、91病変を対象とした。全例において冠動脈造影上、責任血管が明らかな一枝病変例で、対側に認めた軽度狭窄も解析対象とした。定量的冠動脈造影法で測定した平均狭窄率は $44 \pm 21\%$ (0-90%)であり、うち中等度狭窄は50病変であった。冠血流予備能はドップラーフローワイヤーを用いて狭窄遠位部で求めた。運動負荷心電図検査(漸増式自転車エルゴメーター)は冠動脈造影検査の前日に行った。全病変および中等度病変のいずれも径狭窄率と冠血流予備能は有意な相関を示した(それぞれ $r = -0.52, p < 0.0001$; $r = -0.42, p < 0.0001$)。全病変では運動負荷心電図陽性群、陰性群の間で径狭窄率に有意な差を認めた($59.8 \pm 17.2\%$ vs $37.7 \pm 18.1\%$, $p < 0.0001$)が、中等度病変では有意な差を認めなかった($49.1 \pm 7.8\%$ vs $54.7 \pm 6.6\%$, $p = 0.03$)。一方、冠血流予備能では全病変、中等度病変のいずれにおいても両群間に有意な差を認めた(全病変: 1.6 ± 0.5 vs 2.6 ± 0.9 , $p < 0.0001$; 中等度病変: 1.6 ± 0.5 vs 2.5 ± 0.7 , $p < 0.0001$)。中等度病変において径狭窄率50%以上を有意とした場合に運動負荷心電図の結果と74%で一致し、冠血流予備能2.0未満を有意とした場合の83%と比較し低値であった。

中等度狭窄病変において、冠血流予備能は径狭窄率よりも運動負荷心電図の結果をより反映しており、狭窄の機能的評価に有用であると考えられた。

J Cardiol 1999; 34(5): 249-258

文 献

- Harrison DG, White CW, Hiratzka LF, Doty DB, Barnes DH, Eastham CL, Marcus ML: The value of lesion cross-sectional area determined by quantitative coronary angiography in assessing the physiologic significance of proximal left anterior descending coronary arterial stenoses. *Circulation* 1984; **69**: 1111-1119
- Marcus ML, Skorton DJ, Johnson MR, Collins SM, Harrison DG, Kerber RE: Visual estimates of percent diameter coronary stenosis: A battered gold standard. *J Am Coll Cardiol* 1988; **11**: 882-885
- Vogel RA: Assessing stenosis significance by coronary arteriography: Are the best variables good enough? *J Am Coll Cardiol* 1988; **12**: 692-693
- Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, Lehmann K, Dubach P, Colombo A, McArthur D, Froelicher V: Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease: A meta-analysis. *Circulation* 1989; **80**: 87-98
- Wilson RF, Marcus ML, White CW: Prediction of the physiologic significance of coronary arterial lesions by quantitative lesion geometry in patients with limited coronary artery disease. *Circulation* 1987; **75**: 723-732
- White CW, Wright CB, Doty DB, Hiratzka LF, Eastham CL, Harrison DG, Marcus ML: Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis? *N Engl J Med* 1984; **310**: 819-824
- Arnett EN, Isner JM, Redwood DR, Kent KM, Baker WP, Ackerstein H, Roberts WC: Coronary artery narrowing in coronary heart disease: Comparison of cineangiographic and necropsy findings. *Ann Intern Med* 1979; **91**: 350-356
- Nissen SE, Gurley JC, Grines CL, Booth DC, McClure R, Berk M, Fischer C, DeMaria AN: Intravascular ultrasound assessment of lumen size and wall morphology in normal subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation* 1991; **84**: 1087-1099
- Wilson RF, Marcus ML, Christensen BV, Talman C, White CW: Accuracy of exercise electrocardiography in detecting physiologically significant coronary arterial lesions. *Circulation* 1991; **83**: 412-421
- Ofili EO, Kern MJ, Labovitz AJ, St Vrain JA, Segal J, Aguirre FV, Castello R: Analysis of coronary blood flow velocity dynamics in angiographically normal and stenosed arteries before and after endolumen enlargement by angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1993; **21**: 308-316
- Segal J, Kern MJ, Scott NA, King SB III, Doucette JW, Heuser RR, Ofili E, Siegel R: Alternations of phasic coronary artery flow velocity in humans during percutaneous coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1992; **20**: 276-286
- Joye JD, Schulman DS, Lasorda D, Farah T, Donohue BC, Reichek N: Intracoronary Doppler guide wire versus stress single-photon emission computed tomographic thallium-201 imaging in assessment of intermediate coronary

- stenoses. *J Am Coll Cardiol* 1994; **24**: 940–947
- 13) Miller DD, Donohue TJ, Younis LT, Bach RG, Aguirre FV, Wittry MD, Goodgold HM, Chaitman BR, Kern MJ: Correlation of pharmacological ^{99m}Tc-sestamibi myocardial perfusion imaging with poststenotic coronary flow reserve in patients with angiographically intermediate coronary artery stenoses. *Circulation* 1994; **89**: 2150–2160
 - 14) Goldschlager N, Selzer A, Cohn K: Treadmill stress tests as indicators of presence and severity of coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1976; **85**: 277–286
 - 15) Sketch MH, Mohiuddin SM, Lynch JD, Zencka AE, Runco V: Significant sex differences in the correlation of electrocardiographic exercise testing and coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 1975; **36**: 169–173
 - 16) Nahser PJ Jr, Brown RE, Oskarsson H, Winniford MD, Rossen JD: Maximal coronary flow reserve and metabolic coronary vasodilation in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 1995; **91**: 635–640
 - 17) Yokoyama I, Ohtake T, Momomura S, Nishikawa J, Sasaki Y, Omata M: Reduced coronary flow reserve in hypercholesterolemic patients without overt coronary stenosis. *Circulation* 1996; **94**: 3232–3238
 - 18) Houghton JL, Frank MJ, Carr AA, von Dohlen TW, Prisant LM: Relations among impaired coronary flow reserve, left ventricular hypertrophy and thallium perfusion defects in hypertensive patients without obstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1990; **15**: 43–51
 - 19) Claeys MJ, Vrints CJ, Bosmans J, Krug B, Blockx PP, Snoeck JP: Coronary flow reserve during coronary angioplasty in patients with a recent myocardial infarction: Relation to stenosis and myocardial viability. *J Am Coll Cardiol* 1996; **28**: 1712–1719
 - 20) Cannon RO III, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE: Angina caused by reduced vasodilator reserve of the small coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1983; **1**: 1359–1373
 - 21) McGinn AL, White CW, Wilson RF: Interstudy variability in coronary flow reserve: Influence of heart rate, arterial pressure, and ventricular preload. *Circulation* 1990; **81**: 1319–1330