HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	320列Multi-detector CT連続心筋撮像を用いて測定した定量的心筋血流量による冠動脈疾患の診断能について［全文の要約］
Author(s)	小原, 雅彦
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号：2288 他
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12547号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/66006
Type	doctoral thesis
File Information	Masahiko_Obara_summary.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 （ 要 約 ）

320 列 Multi-detector CT 連続心筋撮像を用いて測定した定量的心筋血流量による冠動脈疾患の診断能について

(Diagnostic Value of Quantitative Myocardial Perfusion Using Dynamic 320-Row Multi-Detector Computed Tomography in Patients with Coronary Artery Disease)

２０１７ 年 ３ 月

北 海 道 大 学

小 原 雅 彦

学 位 論 文 （ 要 約 ）

320 列 Multi-detector CT 連続心筋撮像を用いて

測定した定量的心筋血流量による

冠動脈疾患の診断能について

(Diagnostic Value of Quantitative Myocardial Perfusion Using Dynamic 320-Row Multi-Detector Computed Tomography in Patients with Coronary Artery Disease)

２０１７ 年 ３ 月

北 海 道 大 学

小 原 雅 彦

目次

発表論文目録及び学会発表目録 1

1. 緒言 2

1 - 1　研究の背景 2

CTP 検査 3

MBF 及び CFR 算出法 4

MBF_{CT} 及び CFR_{CT} 測定法の開発 4

MBF_{CT} 及び CFR_{CT} 測定の概要 5

1 - 2　未解明のこと 7

1 - 3　研究の目的 7

1 - 4　研究の結論 7

略語表 9

2. 研究方法 10

2 - 1　対象 10

2 - 2　患者背景 10

2 - 3　造影 CT による心筋及び冠動脈撮像法 10

2 - 4　放射線被ばく量測定 11

2 - 5　画質評価 11

2 - 6　冠動脈狭窄度評価 11

2 - 7　冠動脈疾患診断及び重症度評価 11

2 - 8　MBF_{CT} 及び CFR_{CT} 測定 11

2 - 9　統計解析 12

3. 研究結果 13

3 - 1　対象患者および血管数 13

3 - 2　患者背景 13
3 - 3　対象血管の狭窄度 13
3 - 4　左室全体負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} の冠動脈疾患診断能及び狭窄重症度との関連. 13
3 - 5　左室全体負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} の規定因子 14
3 - 6　局所負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} の有意狭窄血管診断能及び狭窄度との関連 14
4. 考察 15
4 - 1　本研究で得られた新知見 15
4 - 2　新知見の考察及び過去の報告との比較 15
負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} の診断能について 15
負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} と冠動脈重症度について 16
他 CTP 研究による MBF 及び CFR との比較 16
4 - 3　新知見の臨床的意義及び今後の展望 17
4 - 4　本研究の問題点 18
5. 総括及び結論 19
5 - 1　本研究で得られた新知見 19
5 - 2　新知見の意義 19
5 - 3　今後の展望 19
5 - 4　今後の課題 20
5 - 5　結論 20
6. 謝辞 21
引用文献 22

発表論文目録及び学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Masahiko Obara, Masanao Naya, Noriko Oyama-Manabe, Tadao Aikawa, Yuuki Tomiyama, Tsukasa Sasaki, Yasuka Kikuchi, Osamu Manabe, Chietsugu Katoh, Nagara Tamaki, and Hiroyuki Tsutsui
   Diagnostic value of quantitative myocardial perfusion using dynamic 320-row multi-detector computed tomography in patients with coronary artery disease
   Circulation journal (投稿中)

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 小原 雅彦, 納谷 昌直, 菊池 穏香, 真鍋 治, 益田 淳朗, 玉木 長良, 筒井 裕之
   高リスク冠動脈疾患患者では 320 列 CT で測定した冠血流予備能が低下する
   第 63 回 日本心臓病学会学術集会　2015 年 9 月　横浜

2. 小原 雅彦, 納谷 昌直, 相川 忠夫, 菊池 穏香, 真鍋 徳子,真鍋 治, 玉木 長良, 筒井 裕之
   High-risk coronary artery stenosis was associated with lower coronary flow reserve measured by 320-row multi-detector CT
   第 80 回 日本循環器学会学術集会　2016 年 3 月　仙台

1. 緒言

1 - 1　研究の背景

冠動脈疾患の評価には、冠動脈狭窄度の解剖学的な評価に加え、冠動脈循環の機能的な評価が重要である[1-3]。CT検査ではMulti-detector CT (MDCT)やDual-source CTの登場により高精度の広範囲撮像が可能となり、高い診断精度で冠動脈狭窄の検出が可能となった。現在では冠動脈CT検査が冠動脈狭窄評価に臨床的に広く使用されている。近年では、心筋虚血評価として薬物負荷中の心筋撮像画像による視覚的定性評価、CT Perfusion (CTP)検査の研究が進んでいる。CTP検査は心臓SPECTとほぼ同等の虚血診断精度があり、さらに冠動脈CTとあわせて単一modalityでの冠動脈狭窄及び心筋虚血の評価が可能である[4]。しかし、視覚的評価は、検者間でのバイアスが高く普遍性に乏しいという問題がある。

そのため定量的な心筋血流評価法として、Positron Emission Tomography (PET)を用いたMyocardial blood flow (MBF)、Coronary flow reserve (CFR)の測定法が開発され研究が進んでいる。MBFやCFRは臨床的に冠動脈疾患の診断や冠動脈狭窄の検出に有用であること、糖尿病や高血圧の患者では冠動脈狭窄がなくても冠動脈微小循環障害を反映し低下すること、冠動脈疾患患者では非狭窄部位においても局所領域では低下を認めること、及び冠動脈疾患患者の心血管イベント発生の独立した予測因子であることなどが報告されている[2,3,5-7]。MBFやCFRは普遍性が高く、虚血の詳細な評価が可能だが、PET検査は限られた施設でのみ施行可能であり汎用性に乏しいためより普及可能なmodalityによる定量評価が望ましいと考えられた。

そこで我々は健常ボランティアのデータを使用し、320列Multi-detector CT (MDCT)による低被ばく連続心筋撮像法を使用したMBF (MBF_{CT})及びCFR (CFR_{CT})の測定法を開発し、撮像プロトコールに冠動脈CT検査を加えることで、一連のCT検査にて冠動脈狭窄及び定量的な冠動脈循環を測定するプロトコールを開発した[8]。

CTP 検査

CTP 検査は CT による心筋虚血評価法である。

薬剤にて心筋負荷した状態で造影剤を投与し、造影剤が心筋へ分布するタイミング(造影剤テスト注入や下大動脈などに関心領域を設定したトリガー法を用いて設定する)で心電図同期にて負荷時の心筋撮像を行い、続けて同様の方法にて安静時の心筋撮像を行う。負荷時画像と安静時画像の心筋造影剤濃度を視覚的評価し、負荷時で造影低下が認められる場合は心筋虚血ありと評価する。当院での CTP と心筋シンチグラフィの比較についても図 1 に示す。

冠動脈疾患患者の治療選択には冠動脈狭窄と心筋虚血評価は重要であるが、冠動脈 CT による冠動脈狭窄検出能は高いが、虚血評価は困難である。CTP 検査は、心筋シンチグラフィとほぼ同程度の虚血診断能が報告されており、冠動脈 CT に追加することも容易であり、単一 modality での冠動脈狭窄と心筋虚血を可能とする有用な検査である。

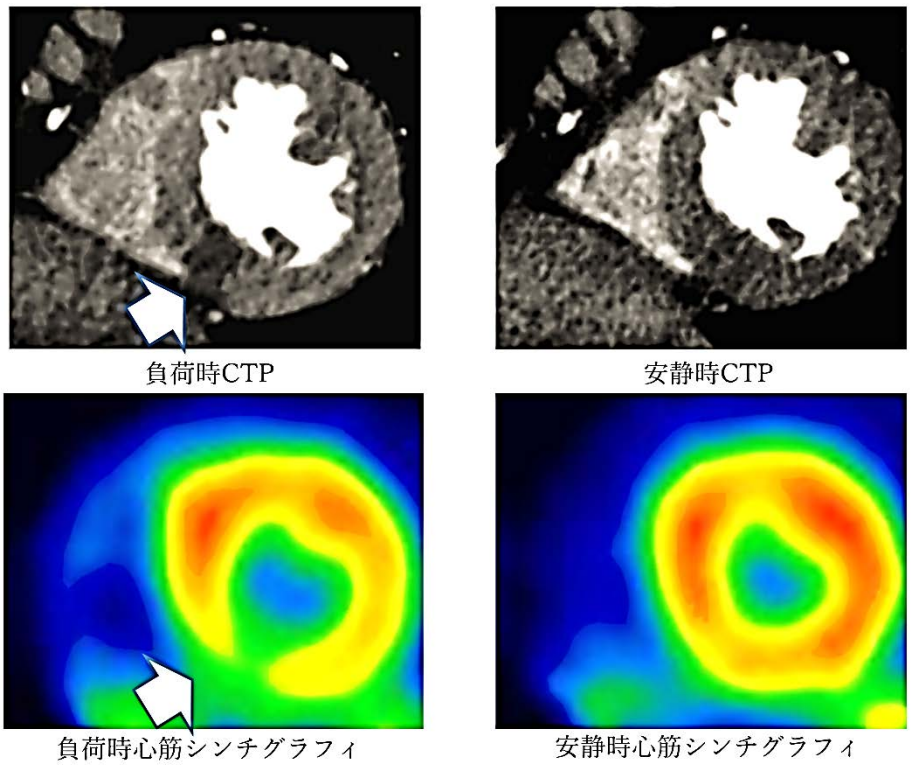

図 1. 当院で施行した CTP 検査と心筋シンチグラフィの比較

MBF 及び CFR 算出法

定量的な心筋血流評価として MBF 及び CFR は心臓 PET 検査にて主に研究されてきた。血流製剤として^{13}N 標識アンモニアや ^{15}O 標識水などが使用されるが、当院では血流追従性の高い^{15}O 標識水 PET による Single - tissue compartment model を使用した心筋血流測定が可能である。

$$\text{Single - tissue compartment model : } dCt(t)/dt = K1 \times Ca(t) - k2 \times Ct(t)$$

上記数式にて dCt(t)/dt は濃度の変化量を表し、K1 は流入速度定数、k2 は流出速度定数を表す。^{15}O 標識水 PET では心筋血流製剤の変化量が dCt(t)/dt、左室内腔から心筋へ流入する血液製剤量が K1×Ca(t)、心筋から左室内腔へ流出する血液製剤量が k2×Ct(t)となる。この式に実際に ^{15}O 標識水 PET で測定された左室内腔、左室心筋の血流製剤の時間によるカウント変化を代入し、流入速度定数（K1)を算出する。

^{15}O 標識水 PET に関しては他の血流製剤と異なり血流と直線相関することが知られており、その数値から MBF が直接算出できる。さらに、薬剤による負荷時と安静時の MBF を測定し、薬剤による相対的な血流増加を CFR（負荷時 MBF/安静時 MBF）として算出する。

MBF 及び CFR は定量的な数値であり、客観的かつ詳細な評価が可能である。また、冠動脈狭窄重症度に関連し低下すること、微小循環障害の検出が可能であることが報告されており、臨床的な有用性についても報告されている。

MBF_{CT} 及び CFR_{CT} 測定法の開発

連続心筋撮像を行い、左室心筋及び左室内腔の CT 値（HU)から Time density curves（TDCs)を描出する。CT 値を造影剤濃度へファントム研究で求めた換算式を使用して変換し、Single - tissue compartment model にて造影剤による速度定数（K1)を算出する。しかし、造影剤の K1 は MBF と直線相関しないため、K1 から MBF へとの Renkin - Crone model による換算式を求める。

$$\text{Renkin - Crone model : } K1 = (1 - \alpha \exp(-\beta/MBF))\ MBF$$

先行研究で健常者 12 症例の造影剤の K1 及び ^{15}O 標識水 PET による MBF を測定し、上記換算式の α、β を算出した（$\alpha = 0.889$、$\beta = 1.581$)。

また、算出された Renkin - Crone model 用いて測定した MBF_{CT} は、健常者 13 症例の検討にて、^{15}O 標識水 PET による MBF とよい相関関係が得られた（$r = 0.95$、$p < 0.01$)。また、CFR_{CT} は冠動脈疾患患者では健常者と比較して有意に低下していた（2.3 ± 0.8 vs. 5.2 ± 1.8、$p < 0.01$)。

MBF_{CT} 及び CFR_{CT} 測定の概要

1．320 列 MDCT にて負荷時及び安静時心筋連続撮像を行う。

図 2．撮像風景

2．負荷時心筋撮像画像にて関心領域（左室内腔、左室心筋全体、左前下行枝領域、左回旋枝領域、及び右冠動脈領域）を設定する。

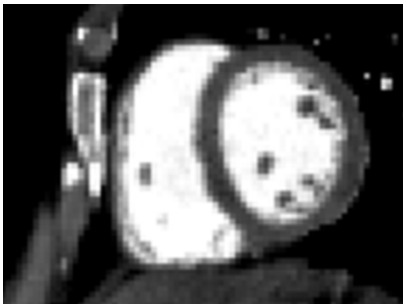

図 3-1．心筋撮像画像

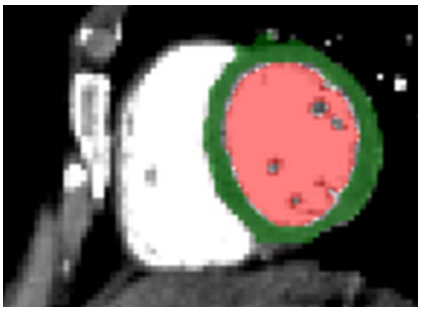

図 3-2．関心領域の設定

3．それぞれの関心領域における TDC を作成する。

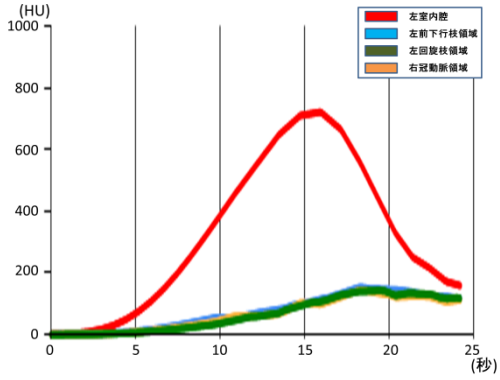

図 4-1．TDC

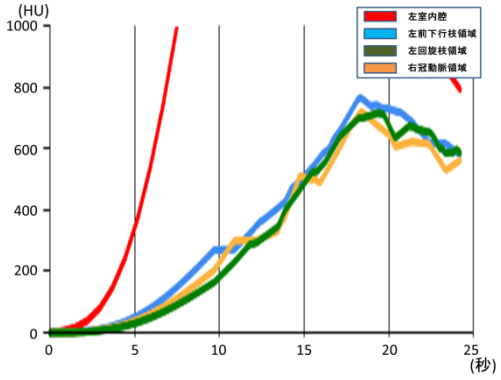

図 4-2．心筋領域 TDC（図 3-1 拡大）

4．下記数式を使用し TDC から負荷時 MBF_{CT} を算出する。

1）CT 値を造影剤濃度へ変換する。

$y = 47.9x + 49.1$　(y = CT 値,　x = 造影剤濃度)

2）Single - tissue compartment model で速度乗数(K1)を算出する。

$dCt(t)/dt = K1 \times Ca(t) - k2 \times Ct(t)$

(Ca(t) = 左室内腔造影剤濃度,　Ct(t) = 左室心筋造影剤濃度)

3）Renkin - Crone model を使用し、K1 から MBF_{CT} を算出する。

$K1 = (1 - 0.889 \exp(-1.581/MBF_{CT}))$

5. 同様の手順にて安静時 MBF_{CT} も求め、CFR_{CT} を算出する。

CFR_{CT} = 負荷時 MBF_{CT}/安静時 MBF_{CT}

6. 安静時、負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} からカラーマップを作成する。

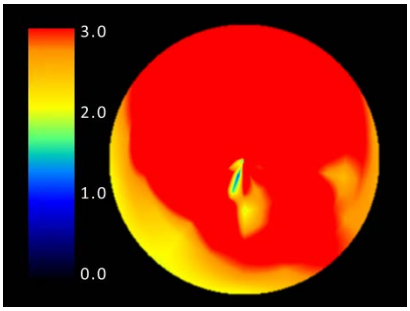

図 5-1.　安静時 MBF_{CT}

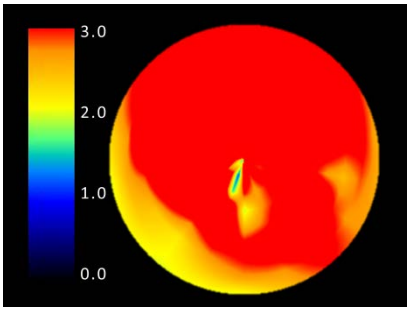

図 5-2.　負荷時 MBF_{CT}

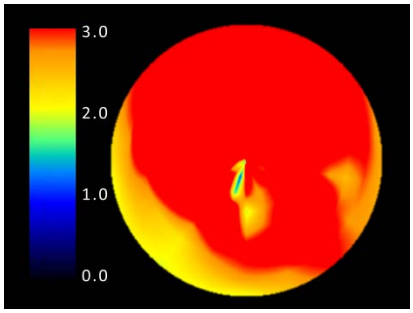

図 5-3.　CFR_{CT}

図 5.　健常者におけるカラーマップ

1 - 2　未解明のこと

・負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} を用いた冠動脈疾患診断能の検討(健常者と冠動脈疾患患者 7 症例の比較のみであり不十分)
・負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} と冠動脈狭窄重症度や微小循環障害との関連
・局所領域における MBF_{CT} 及び CFR_{CT} を用いた冠動脈狭窄診断能の検討
・局所領域における MBF_{CT} 及び CFR_{CT} と冠動脈狭窄度の関連

1 - 3　研究の目的

我々独自の CT による心筋血流量評価法を用いて、

・冠動脈疾患疑いの患者で左室全体及び冠動脈主要 3 枝（左前下行枝、回旋枝、右冠動脈)局所領域の負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} を測定する
・左室全体負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} を用いた冠動脈疾患診断能を測定する
・左室全体負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} と冠動脈狭窄重症度及び微小循環障害（冠危険因子、石灰化)との相関性を測定する
・局所負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} を用いた冠動脈有意狭窄検出の診断能を測定する
・局所負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} と冠動脈狭窄度との相関性を測定する

こととした。

1 - 4　研究の結論

本研究の結果、左室全体及び局所領域負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} は臨床的に冠動脈疾患が疑われる症例に対しても測定可能な指標であることが明らかとなった。また、心筋撮像画像での心筋領域画質に対しては、冠動脈 CT ではアーチファクトの要因となる冠動脈高度石灰化であっても影響を認めなかった。

左室全体負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} を用いた冠動脈疾患診断能は中等度であった。左室全体負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} は冠動脈 CT における解剖学的な冠動脈狭窄の重症度指標である CT angiography-adapted Leaman risk scoring (CT-LeSc)と有意な負の相関関係があった。左室全体 CFR_{CT} は、心筋微小循環障害を反映する、冠危険因子から包括的に算出した Pryor risk スコアと独立した負の相関性を認めた。

局所負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} は冠動脈有意狭窄を中等度の診断能で検出可能であった。局所負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} は血管狭窄度に関連して低下する傾向があった。冠動脈疾患患者で非有意狭窄血管領域でも非冠動脈疾患患者と比較して有意に低下していた。

以上の結果より、負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} は単独でも中等度の検出能があり、冠動脈 CT に追加することで石灰化等により血管狭窄評価が困難な症例の診断能が向上する可能性があると考えられた。また、血管造影検査で評価不能な心筋微小循環障害評価ができる可能性があり、研究を進めることで冠動脈疾患患者の治療選択や予後因子として臨床的にも有用な指標となる可能性が示唆された。

略語表

本文及び図中で使用した略語は以下の通りである

ATP	adenosine triphosphate
CFR	coronary flow reserve
CFR_{CT}	coronary flow reserve measured by computed tomography
CT	computed tomography
CT-LeSc	computed tomography angiography-adapted Leaman risk scoring
CTP	computed tomography perfusion
MBF	myocardial blood flow
MBF_{CT}	myocardial blood flow measured by computed tomography
MDCT	multi-detector computed tomography
PET	positron emission tomography
TDC	time density curve

2. 研究方法

2 - 1　対象

本研究は 2013 年 1 月に北海道大学病院倫理委員会により承認された前向き研究である。対象は、2013 年 3 月から 2016 年 4 月に北海道大学病院入院もしくは通院中の 20 歳以上で冠動脈疾患が疑われ、インフォームドコンセントに同意された患者とした。除外基準は、造影剤アレルギー、喘息、腎機能障害、高度房室ブロック、心臓手術の既往、半年以内の経皮的冠動脈再建術の既往、心筋梗塞の既往、およびペースメーカーなどの植え込み型デバイス挿入の患者とした。

2 - 2　患者背景

患者背景は、年齢、性別、body mass index、胸痛症状、高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙歴、心筋梗塞の既往、及び冠動脈血行再建の既往について定型の質問用紙を用いて取得した。安静心電図検査でＳＴ低下を評価した。それらの冠危険因子から検査前確率となる Pryor risk score を算出し、包括的に冠危険因子を評価した[9]。

2 - 3　造影 CT による心筋及び冠動脈撮像法

検査前 24 時間は、カフェインを含む飲食物の摂取を禁止した。

先行研究と同様に[8]最新の第二世代 320 列 MDCT (Aquilion ViSION edition, 東芝メディカルシステムズ)を用いて撮像し、連続心筋撮像は心電図 RR 間隔の 70 – 80 % の位相で、管電圧 80 kv、管電流 120 mA、ガントリー回転時間 275 ms の設定とした。画像は逐次近似法 (Adaptive Iterative Dose Reduction 3D, 東芝メディカルシステムズ)、ビームハードニングの補正を行った後、1mm スライス厚で再構成した。冠動脈ＣＴ画像は安静時連続心筋撮像中に管電流のみ 650 – 800 mA まで上昇させブースト撮像し、撮像範囲内の至適位相にて 0.5 mm スライス厚で再構成した。

撮像プロトコールを下記に示す[10]。

1．　冠動脈石灰化スコア評価目的の非造影の撮像をする。
2．　adenosine triphosphate (ATP)を 0.16 mg/kg/分で持続静脈注入を開始する。
3．　心拍増加後に造影剤 50 ml (350 mg I/ml)と生理食塩水 30 ml を
　　5.0 ml/秒で注入する。

4． 左室心筋が造影され始めるタイミングで 25 秒間の連続心筋撮像をする。
5． 撮像終了後に ATP 投与を終了する。
6． ATP の薬剤効果が消失する 15 分以上経過後、同量の造影剤、生理食塩水を使用し、25 秒間の連続心筋撮像に冠動脈 CT のブースト撮像を加える。

2 - 4 放射線被ばく量測定

放射線被ばく量については European guidelines on quality criteria of CT に記載されている方法に基づき、照射線量と長さから Dose-length product (DLP)を求め、心臓の放射線加重係数を積算した値を実行線量 (Sv)として算出した。

2 - 5 画質評価

画質評価は連続心筋撮像画像の心筋領域及び冠動脈 CT の主要冠動脈 3 枝領域の画像について、視覚的に 4 段階（4:アーチファクトなし、3:診断は十分できるが小さなアーチファクトはある、2:診断可能であるが中程度のアーチファクトがある、1:高度のアーチファクトのために診断が困難である）で評価した。

2 - 6 冠動脈狭窄度評価

冠動脈 CT 画像は、専用の解析ソフト (Ziostation 2 Plus, Ziosoft)を使用して再構成し、石灰化スコアを測定した。冠動脈は主要冠動脈のそれぞれについて、SCCT のガイドラインに沿って、短軸像における狭窄面積/血管面積による狭窄度 (0 %、1 – 49 %、50 – 69 %、および 70 – 100 %)、及び石灰化の有無について評価した[11]。同一血管に二つ以上の狭窄があった場合は、最も高度な狭窄度を使用し解析した。冠動脈狭窄度は全て、二人の臨床医により独立して評価された。

2 - 7 冠動脈疾患診断及び重症度評価

狭窄度 70 %以上を有意狭窄と定義し、1 血管以上の主要冠動脈で有意狭窄を認めた患者を冠動脈疾患と診断した。冠動脈狭窄の重症度は、心臓カテーテル検査で使用されている包括的な冠動脈重症度評価スコアである Leaman Score を冠動脈 CT 用に適応した、CT angiography-adapted Leaman risk scoring (CT-LeSc)を使用して評価した[12]。

2 - 8 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} 測定

負荷時及び安静時連続心筋撮像画像はそれぞれ位置補正ソフトウェア(Image

registration, 東芝メディカルシステムズ)を使用し位置補正を行った後、当院で開発した独自のソフトウェアを使用し MBF_{CT} 及び CFR_{CT} の測定を行った。

解析手順は、まず連続心筋撮像画像を左心室の心軸に沿って 1 mm スライス厚で画像を再構成する。そして、再構成された左室短軸画像で左室心内腔、左室心筋の領域をマニュアルで選択し、選択された部位のそれぞれの CT 値から自動で左室内腔、左室心筋の関心領域が抽出され、左室心筋領域はさらに 17 領域に自動で区分される [13]。左室全体及び 17 領域における左前下行枝、左回旋枝、右冠動脈関心領域の Time density curves (TDCs)は、ファントム研究を元にした計算式を用いて、造影剤の時間濃度曲線へ自動で変換される。さらに、左室内腔の時間濃度曲線に対する左室全体及び左前下行枝、左回旋枝、右冠動脈関心領域の時間濃度曲線の対応から Single - tissue compartment model、Renkin - Crone model を用いることでそれぞれの MBF_{CT}(mL/g/min)が算出される。負荷時、安静時それぞれについて MBF_{CT} から、負荷時 MBF_{CT}/ 安静時 MBF_{CT} を計算することで CFR_{CT} を算出する [8]。

2 - 9　統計解析

統計学的数値は平均値±標準偏差もしくは n (%)で表記した。石灰化スコアは正規分布をしないため、正規分布に近似するため対数変換の処理を行った。冠動脈疾患群と非冠動脈疾患群、及び冠動脈有意狭窄部と非有意狭窄部位の各パラメータの比較は、対応のない Student - t 検定もしくはフィッシャーの直接確率法を使用した。冠動脈疾患及び冠動脈有意狭窄検出の診断能評価はロジスティック回帰分析を用いた Reciever operating characteristic curve (ROC)にて解析し、Area under curve (AUC)を算出した。負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} それぞれの AUC はモデルの比較を使用して比較した。2 変数間の比較には線形単回帰分析を用いて、Pearson の相関係数を算出した。3 群以上の比較には、ANOVA 検定を施行し有意差を認めた場合に、多重比較として Bonferroni 法を用いた検定を行った。

左室全体負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} と冠危険因子、Pryor risk スコア、Log(石灰化スコア+1)、冠動脈疾患の有無については単変量解析を行い、有意差を認めた指標に関して追加で多変量解析を施行した。

すべての解析において統計学的有意水準 (P 値)は 0.05 と設定した。解析は統計学専用のソフトフェアである JMP12.0 (SAS Institute)、もしくは PRISM 7.0 (GraphPad Software)を用いて行った。

3. 研究結果

3 - 1　対象患者および血管数

登録された 36 人のうち、撮像タイミング不良の 4 人、低画質の 3 人、負荷中止となった 1 人を除外し、28 人を研究対象とした。また、血管領域は冠動脈奇形を認めた 1 症例の 3 血管をさらに除外し、81 血管領域を研究対象とした。

総被ばく量は 11.6 ± 2.1 mSv であった。冠動脈 CT は評価不能な血管は認めず、画質評価スコアは 3.5 ± 0.7 であった。連続心筋撮像画像は冠動脈高度石灰化領域でも心筋領域の画質低下は認めず、全ての心筋領域で MBF_{CT} 及び CFR_{CT} は評価可能であり、画質評価スコアは安静時 3.8 ± 0.5、負荷時 3.6 ± 0.6 であった。

3 - 2　患者背景

対象症例の平均 Pryor risk スコアは 60 %以上、冠動脈の平均石灰化スコアは 400 以上であり、冠動脈疾患である検査前確立が高い患者が多かった。対象患者 28 名のうち冠動脈疾患患者は 16 名であった。冠動脈疾患群は非冠動脈疾患群と比較して脂質異常症の患者が有意に多かったが、Pryor risk スコアでは有意差を認めなかった。

3 - 3　対象血管の狭窄度

81 対象血管のうち有意狭窄血管は 39 血管であった。非有意狭窄血管のうち、狭窄のない血管は 25 血管、1 - 49%狭窄は 10 血管、50 - 69%狭窄は 7 血管であった。非有意狭窄血管は冠動脈疾患群で 9 血管、非冠動脈疾患群で 33 血管認めた。

3 - 4　左室全体負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} の冠動脈疾患診断能及び狭窄重症度との関連

左室全体安静時 MBF_{CT} は冠動脈疾患群と非冠動脈疾患群で有意差を認めなかった。左室全体負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} は冠動脈疾患群では非冠動脈疾患群と比較して有意に低かった。左室全体負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} の AUC はそれぞれ 0.85 (95 %信頼区間 0.65 - 0.95, $p = 0.02$)、0.83 (95 %信頼区間 0.62 - 0.93, $p < 0.01$)であった。左室全体負荷時 MBF_{CT} でカットオフ値を 2.0 とした場合、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率はそれぞれ 94%、50%、71%、86%であった。また、左室全体 CFR_{CT} でカットオフ値を 2.0 とした場合、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率はそれぞれ 88 %、67 %、78 %、80 %であった。左室全体負荷時 MBF_{CT} と CFR_{CT} の AUC 比較

では、診断能に有意差は認めなかった（$p = 0.56$）。

左室全体負荷時 MBF_{CT}（$r = -0.46, p = 0.02$）、CFR_{CT}（$r = -0.47, p = 0.01$）は共に CT-LeSc と有意な負の相関関係を認めた。

3 - 5　左室全体負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} の規定因子

冠危険因子の中で脂質異常症の患者は脂質異常のない患者と比較し、左室全体 CFR_{CT} が低い傾向があった（1.76 ± 0.53 vs. $2.38 \pm 0.87, p < 0.05$）。Pryor risk スコアは左室全体 CFR_{CT} と中等度の負の相関関係を認めた（$r = -0.47, p = 0.02$）。対数変換した石灰化スコアと左室全体負荷時 MBF_{CT}（$r = -0.43, p = 0.02$）、左室全体 CFR_{CT}（$r = -0.49, p < 0.01$）は中等度の負の相関関係を認めた。

Pryor risk スコア、対数変換した石灰化スコア、及び冠動脈疾患の診断と左室全体 CFR_{CT} の多変量解析では、Pryor risk スコアと冠動脈疾患の診断が独立した左室全体 CFR_{CT} 低値の予測因子であった。

3 - 6　局所負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} の有意狭窄血管診断能及び狭窄度との関連

局所安静時 MBF_{CT} は有意狭窄領域と非有意狭窄領域で有意差を認めなかった。局所負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} は有意狭窄血管領域では非有意狭窄血管領域と比較し、有意に低下していた 。局所負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} の AUC はそれぞれ 0.69（95 % 信頼区間 0.65 - 0.95, $p < 0.01$）、0.72（95%信頼区間 0.62 - 0.93, $p = 0.01$）であった。局所負荷時 MBF_{CT} でカットオフ値を 2.0 mL/g/min とした場合、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率はそれぞれ 85 %、40 %、57 %、74 %であった。また、局所 CFR_{CT} でカットオフ値を 2.0 とした場合、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率はそれぞれ 74 %、50 %、58 %、68 %であった 。局所負荷時 MBF_{CT} と CFR_{CT} の AUC 比較では、診断能に有意差は認めなかった（$p = 0.26$）。

局所負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} は共に狭窄度に関連して低下する傾向を認めた。また、非有意狭窄血管領域で負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} は冠動脈疾患群で非冠動脈疾患群より有意な低下を認めた 。

4. 考察

4 - 1　本研究で得られた新知見

本研究により、冠動脈疾患が疑われる患者群でも、当院で開発した負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} 測定方法は使用可能であることが明らかとなった。特に冠動脈 CT のみで狭窄度評価が困難となる石灰化スコアが高値の患者であっても負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} 測定に使用する心筋領域にはアーチファクトは認めなかった。

2 点目に、左室全体負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} を用いた冠動脈疾患診断能、及び局所負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} を用いた冠動脈有意狭窄診断能は中等度であった。

3 点目に、左室全体負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} は冠動脈狭窄重症度と負の相関関係を認め、局所負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} も狭窄度と関連して低下していた。

4 点目に、左室全体負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} は冠危険因子や石灰化と関連する傾向を認め、微小循環障害との関連が示唆された。また、非狭窄部位局所負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} は冠動脈疾患群では非冠動脈疾患群と比較して低下していた。

以上の点から、本研究は冠動脈疾患が疑われる患者に対して負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} が測定可能であること、また臨床的にも有用である可能性について初めて報告した研究である。

4 - 2　新知見の考察及び過去の報告との比較

負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} の診断能について

本研究において、負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} の診断能は左室全体、局所共に高精度ではなかった。心臓 PET や MRI など他の modality における負荷時 MBF 及び CFR と心臓カテーテル検査や冠動脈 CT 検査における狭窄度の検出についての検討は行われているが、本研究と同様に中等度の診断能であった。本指標は喫煙などの冠危険因子や冠動脈石灰化と関連して低下することが報告されており[5,14]、血管造影によっては評価不能である微小循環障害に関連して低下するためと考えられている。本研究でも、CFR_{CT} は冠動脈リスクファクターを包括的に評価した Pryor risk スコアや対数変換した石灰化スコアと相関があった。負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} の診断能は、微小循環障害との関連が影響し、高精度とならなかったと考えられる。

また、局所における有意狭窄血管の検出能は、左室全体における冠動脈疾患の診断

と比較してやや低かった。非有意狭窄血管領域の負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} は冠動脈疾患群では非冠動脈疾患群と比較して有意に低下していた。そのため、非有意狭窄血管領域でも負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} が低値の部位があり、検出能が低下したと考えられる。心臓 PET でも、冠動脈疾患を有する患者では有意狭窄を認める血管以外でも負荷時 MBF 及び CFR が健常症例と比較すると低下することは知られており、非有意狭窄部位でも冠動脈疾患患者では微小循環障害を認めることが要因として考えられている [15]。

負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} と冠動脈重症度について

左室全体の負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} は CT-LeSc と有意な負の相関関係があった。Leaman スコアは、血管領域の血液還流量から冠動脈病変の重症度をスコアリングしたものであり [16,17]、冠動脈の近位部病変や多枝病変など血液還流低下が高度の病変であるほど高値となり、心血管イベント予後や血行再建方法の選択の際にも有用となる指標である。本研究の結果から、左室全体の負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} は冠動脈病変が近位部や多枝病変などにより重症となるほど低下する指標であることが示された。

局所領域における負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} は、冠動脈狭窄度と関連して低下することが示された。しかし、図 7 に示されるように同様の狭窄度であっても負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} 値にはばらつきが大きかった。原因としては既に記載したように同様の狭窄度であっても、微小循環障害の影響があり心筋血流にはばらつきがあったことが考えられる。また、冠動脈 CT 検査にて高度狭窄病変を認める部位であっても、慢性的に進行した病変であれば側副血行路が発達することがしられており、高度狭窄部位であっても側副血行路などの発達があれば心筋血流は保たれる可能性が考えられた。

他 CTP 研究による MBF 及び CFR との比較

CT perfusion による負荷時の MBF 指標はシーメンス社による 128 列の Dual-source CT を用いても測定もされている。この方法を用いた負荷時 MBF は心筋による他の modality での varidation はされていないため MBF 指標として測定されているが、CT perfusion 検査の視覚的な診断と比較して、機能的な有意狭窄（Fractional flow reserve が 0.75 以下）の病変をより高精度で検出できたこと、また冠動脈リスクの少ない患者群では冠動脈疾患の患者と比較して高いことが報告されている [18,19]。

一方で我々の測定した MBF_{CT} 及び CFR_{CT} は、実際の心筋血流と直線相関し、MBF 及び CFR 測定ではゴールデンスタンダードである心臓水 PET の値となるように算出式を設定している。そのため MBF_{CT} 及び CFR_{CT} は血流指標ではなく心筋血流を直接測定した数値と考えられる [8,20]。また、本研究では逐次近似法を使用した低被ばくによる撮像方法を使用しており、冠動脈 CT 撮像を加えても被ばく量は平均で 12mSv 程度と低被ばくでの検査が可能である。

4 - 3　新知見の臨床的意義及び今後の展望

本研究により 320 列 MDCT で測定する MBF_{CT} 及び CFR_{CT} の臨床的な実現可能性が初めて示された。他の modality では PET による測定が可能であるが、本邦では PET 検査が可能な施設が少なく、核種の合成も必要であり汎用性は低い。MRI に関しても測定の研究は進んでいるが、冠動脈狭窄の検出能が低く、本検査に優位性があると考えられる。

本検査では、単一 modality の検査にて、解剖学的な冠動脈狭窄診断に加え、機能的な心筋血流量を定量的に測定できることが可能である。定性評価と比較し定量評価は検査者間のバイアスが少ないと考えられ、虚血の診断精度が向上すると考えられる。定性評価やカテーテル検査及び冠動脈 CT による Fractional flow reserve などの機能的指標と比較し検討をすることが必要と考える。

また、冠動脈 CT では高度石灰化や冠動脈ステント留置後のある血管狭窄は評価困難となる場合がある。そのような症例でも本指標は測定可能であり、冠動脈 CT に追加することで冠動脈狭窄の診断精度が向上する可能性が示唆される。カテーテル検査による狭窄度評価を追加し、冠動脈 CT に本指標を追加することで診断精度が向上するかの検討が必要である。

本指標は冠危険因子や石灰化と関連して低下を認めており、冠動脈造影によって検出不能な微小循環障害の評価ができる可能性がある。冠動脈疾患患者において PET 検査による CFR 低値は独立した予後予測因子であること、治療選択の上でも有用であることが報告されている [2]。本研究でも有意狭窄のない患者でも MBF_{CT} 及び CFR_{CT} が低値である症例を認めた。症例を加え検討を進め、本指標についても予後や治療選択について有用な指標であるかを検討する必要がある。

冠動脈疾患患者では、非狭窄部位であっても非冠動脈疾患患者と比較して局所 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} が低下していた。前述のように微小循環障害を含んだ指標であり、冠動脈疾患患者では冠動脈造影で狭窄を認めない血管であっても微小循環障害が進ん

でいる可能性が考えられる。冠動脈疾患患者では治療後も再狭窄や他枝の狭窄進行が問題となることがあり、そのような症例の評価にも有用となる可能性があり、前向きに経過観察し評価することが必要である。

4 - 4　本研究の問題点

本研究は単施設研究であり、研究期間中登録症例が 36 症例と少なかった。そのため検出力に限界があり、特にサブ解析である冠危険因子や石灰化に関しての解析では冠動脈狭窄患者を含んだ解析であり、さらなる症例登録が必要であると考えられた。また、単施設の検討のため施設間、あるいは検者間の影響は不明である。

さらに、低被ばく検査法を使用しているが、検査には 12 mSv の被ばくを要する。また、総量 100 ml のヨード造影剤、及び ATP を使用しており、造影剤アレルギー、腎障害、ATP 使用不能の患者は検査対象外となる。連続心筋撮像中に 25 秒間の息止めが必要であり、呼吸障害の強い症例についても適正検査は困難と考える。

今回は対象としていないが、本研究プロトコールは体重を考慮した管電圧・管電流設定を行っておらず、高度肥満症例は画質不良となる。また、ペースメーカーなど心臓デバイス挿入症例では、リードから心筋へのアーチファクトがあり解析困難となると考える。高度肥満患者に対する至適な管電圧・管電流の設定や、ペースメーカー症例における評価についても今後検討が必要と考える。

5. 総括及び結論

5 - 1　本研究で得られた新知見

・冠動脈疾患が疑われる患者群でも、当院で開発した負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} 測定方法は使用可能であることが明らかとなった。
・左室全体負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} を用いた冠動脈疾患診断能は中等度であった。
・局所負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} を用いた冠動脈有意狭窄診断能は中等度であった。
・左室全体負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} は冠動脈狭窄重症度と負の相関関係を認めた。
・局所負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} は血管狭窄度と関連して低下していた。
・左室全体負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} は石灰化スコアと関連して低下していた。
・冠動脈疾患群では非冠動脈疾患群と比較して非狭窄部位の領域であっても局所負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} は低下していた。

5 - 2　新知見の意義

本検査法を使用することで、単一 modality の検査にて冠動脈狭窄と定量的な心筋血流測定が可能となる。定性評価と比較し検査者間のバイアスが少なく、虚血の正確な評価が可能となる。本研究結果より中等度の診断精度があり、冠動脈 CT による評価がアーチファクトなどで困難な際に、負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} を評価することで狭窄の診断精度が向上する可能性が考えられる。また、石灰化や冠動脈重症度との関連を認めており、冠動脈疾患の診断のみでなく微小循環障害も含めた冠循環全体を評価ができる可能性が示唆された。研究を進めることで、冠動脈疾患患者に対する予後予測や治療効果判定などの指標として臨床的に有用である可能性が示唆された。さらに、冠動脈疾患群では非狭窄部位であっても局所負荷時 MBF_{CT} 及び CFR_{CT} が低下していることが示され、冠動脈疾患患者では造影では血管狭窄の認めない血管であっても、微小循環障害が進行していることを定量的に示すことができた。さらに研究を進めることで造影による血管狭窄を認める前に、今後狭窄が進行する可能性の高い血管病変を検出できる可能性が示唆された。

5 - 3　今後の展望

冠動脈 CT で評価困難であった石灰化病変について、心臓カテーテル検査による狭窄度評価を加え、冠動脈 CT のみと比較して本検査法を追加することで診断精度が向

上するか検討する。心筋 SPECT、心臓 MRI、及び心臓 CTP による定性的な虚血評価、カテーテル及び冠動脈 CT による Fractional flow reserve などの機能的指標との関連について研究する。微小循環障害との関連を検討するため、冠動脈狭窄のない患者群において冠危険因子との関連性を評価する。冠動脈疾患患者の治療前後で測定し、治療による効果を評価する。冠動脈疾患患者の予後及び血管狭窄の進行との関連について、前向きの研究を検討する。

5 - 4　今後の課題

心臓 CTP 検査は本邦で保険適応外検査であり、冠動脈 CT 検査に追加して、被ばくや造影剤が必要となるため適応症例には慎重な検討と IC が必要であった。さらに、臨床使用している最新 CT による研究検査のため使用時間が限られ、負荷と安静の 2 回撮像を行うため待機時間も含める 1 時間程度の検査時間が必要ということもあり、登録症例が 36 症例と少なかった。

本検査による被ばく量は心臓 SPECT と同程度だが、心電図同期を使用した連続撮像であるため、高心拍症例では被ばく量が多くなる傾向があった。CT 機器の発展によりスキップ撮像を使用した低被ばく撮像も可能となることも示されており、機器の発展に合わせて撮像方法を改良する必要が考えられる。また、本研究では負荷時 MBF_{CT} の診断能は CFR_{CT} とほぼ同等であった。安静時撮像を省略し被ばく量、造影剤、及び検査時間を半減できる可能性も考えられ、今後の検討が必要である。

高度肥満患者やペースメーカーなどの植え込み機器挿入中の患者についてはアーチファクトの影響から今回除外している。高度肥満患者については至適な管電圧・管電流の設定について検討が必要である。心臓植え込み機器挿入中の患者については局所では評価可能な領域を認める可能性があり、そのような症例についての検討が必要である。

5 - 5　結論

当院で開発した 320 列 MDCT を使用した定量的な心筋血流測定値（MBF_{CT} 及び CFR_{CT}）は、臨床的に冠動脈疾患が疑われる患者にて左室全体及び主要冠動脈 3 枝領域にて測定可能であり、解剖学的な冠動脈狭窄診断能は中等度であった。また、冠動脈重症度や冠危険因子と負の相関関係を認め、解剖学的な有意狭窄の検出のみでなく、左室心筋の微小循環を含んだ総血流量評価に有用であり、予後予測や治療選択にも有用である可能性が示唆された。

6. 謝辞

本研究を結ぶにあたり、終始懇切なる指導を賜りました指導教官の北海道大学腫瘍内科学分野の秋田弘俊教授に深い感謝の意を表します。

そして、本研究に関して、全体的なご指導、サポートをいただいた九州大学医学部循環器内科学の筒井裕之教授、北海道大学病院循環器内科の納谷昌直講師に深く感謝いたします。

全体的な構成や撮像、解析方法に関して、さまざまなご協力をしていただいた北海道大学病院放射線診断科の真鍋徳子講師、菊池穏香医師、北海道大学大学院医学研究科病態情報学講座核医学分野の玉木長良教授、真鍋治助教、富山勇樹博士、北海道大学大学院保健科学研究院の加藤千恵次教授に深く感謝いたします。CT 撮像にご協力いただいた、北海道大学病院診療支援部の笹木工技師、北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学分野の相川忠夫医師、そして本研究にご協力いただきました多数の方々に心より感謝申し上げます。最後に、本論文は当該分野内外の先生方、その他の多くの方々のご指導とご協力に支えられ完成したものであり、ここに全ての方々への心からの感謝の意を表します。

引用文献

1 Naya, M., Murthy, V. L., Blankstein, R., Sitek, A., Hainer, J., Foster, C., Gaber, M., Fantony, J. M., Dorbala, S. & Di Carli, M. F. Quantitative relationship between the extent and morphology of coronary atherosclerotic plaque and downstream myocardial perfusion. *J. Am. Coll. Cardiol.* **58**, 1807-1816 (2011).

2 Taqueti, V. R., Hachamovitch, R., Murthy, V. L., Naya, M., Foster, C. R., Hainer, J., Dorbala, S., Blankstein, R. & Di Carli, M. F. Global coronary flow reserve is associated with adverse cardiovascular events independently of luminal angiographic severity and modifies the effect of early revascularization. *Circulation* **131**, 19-27 (2015).

3 Camici, P. G. & Crea, F. Coronary microvascular dysfunction. *N. Engl. J. Med.* **356**, 830-840 (2007).

4 Rochitte, C. E. *et al.* Computed tomography angiography and perfusion to assess coronary artery stenosis causing perfusion defects by single photon emission computed tomography: the CORE320 study. *Eur. Heart J.* **35**, 1120-1130 (2014).

5 Naya, M., Murthy, V. L., Foster, C. R., Gaber, M., Klein, J., Hainer, J., Dorbala, S., Blankstein, R. & Di Carli, M. F. Prognostic interplay of coronary artery calcification and underlying vascular dysfunction in patients with suspected coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* **61**, 2098-2106 (2013).

6 Danad, I., Uusitalo, V., Kero, T., Saraste, A., Raijmakers, P. G., Lammertsma, A. A., Heymans, M. W., Kajander, S. A., Pietila, M., James, S., Sorensen, J., Knaapen, P. & Knuuti, J. Quantitative assessment of myocardial perfusion in the detection of significant coronary artery disease: cutoff values and diagnostic accuracy of quantitative [(15)O]H2O PET imaging. *J. Am. Coll. Cardiol.* **64**, 1464-1475 (2014).

7 Yoshinaga, K., Katoh, C., Noriyasu, K., Iwado, Y., Furuyama, H., Ito, Y., Kuge, Y., Kohya, T., Kitabatake, A. & Tamaki, N. Reduction of coronary flow reserve in areas with and without ischemia on stress perfusion imaging in patients with coronary artery disease: a study using oxygen 15-labeled water PET. *J. Nucl. Cardiol.* **10**, 275-283 (2003).

8 Kikuchi, Y., Oyama-Manabe, N., Naya, M., Manabe, O., Tomiyama, Y., Sasaki, T., Katoh, C., Kudo, K., Tamaki, N. & Shirato, H. Quantification of myocardial blood flow using dynamic 320-row multi-detector CT as compared with (1)(5)O-H(2)O PET. *Eur. Radiol.* **24**, 1547-1556 (2014).

9 Pryor, D. B., Shaw, L., McCants, C. B., Lee, K. L., Mark, D. B., Harrell, F. E., Jr., Muhlbaier, L. H. & Califf, R. M. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Ann. Intern. Med.* **118**, 81-90 (1993).

10 Qian, Z., Anderson, H., Marvasty, I., Akram, K., Vazquez, G., Rinehart, S. & Voros, S. Lesion- and vessel-specific coronary artery calcium scores are superior to whole-heart Agatston and volume scores in the diagnosis of obstructive coronary artery disease. *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.* **4**, 391-399 (2010).

11 Abbara, S., Arbab-Zadeh, A., Callister, T. Q., Desai, M. Y., Mamuya, W., Thomson, L. & Weigold, W. G. SCCT guidelines for performance of coronary computed tomographic angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed

Tomography Guidelines Committee. *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.* **3**, 190-204 (2009).

12 de Araujo Goncalves, P., Garcia-Garcia, H. M., Dores, H., Carvalho, M. S., Jeronimo Sousa, P., Marques, H., Ferreira, A., Cardim, N., Campante Teles, R., Raposo, L., Mesquita Gabriel, H., Sousa Almeida, M., Aleixo, A., Mota Carmo, M., Pereira Machado, F. & Mendes, M. Coronary computed tomography angiography-adapted Leaman score as a tool to noninvasively quantify total coronary atherosclerotic burden. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* **29**, 1575-1584 (2013).

13 Cerqueira, M. D., Weissman, N. J., Dilsizian, V., Jacobs, A. K., Kaul, S., Laskey, W. K., Pennell, D. J., Rumberger, J. A., Ryan, T., Verani, M. S., American Heart Association Writing Group on Myocardial, S. & Registration for Cardiac, I. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* **18**, 539-542 (2002).

14 Naya, M., Tamaki, N. & Tsutsui, H. Coronary flow reserve estimated by positron emission tomography to diagnose significant coronary artery disease and predict cardiac events. *Circ. J.* **79**, 15-23 (2015).

15 Stuijfzand, W. J., Uusitalo, V., Kero, T., Danad, I., Rijnierse, M. T., Saraste, A., Raijmakers, P. G., Lammertsma, A. A., Harms, H. J., Heymans, M. W., Huisman, M. C., Marques, K. M., Kajander, S. A., Pietila, M., Sorensen, J., van Royen, N., Knuuti, J. & Knaapen, P. Relative flow reserve derived from quantitative perfusion imaging may not outperform stress myocardial blood flow for identification of hemodynamically significant coronary artery disease. *Circ. Cardiovasc. Imaging* **8** (2015).

16 Leaman, D. M., Brower, R. W., Meester, G. T., Serruys, P. & van den Brand, M. Coronary artery atherosclerosis: severity of the disease, severity of angina pectoris and compromised left ventricular function. *Circulation* **63**, 285-299 (1981).

17 Kalbfleisch, H. & Hort, W. Quantitative study on the size of coronary artery supplying areas postmortem. *Am. Heart J.* **94**, 183-188 (1977).

18 Rossi, A., Dharampal, A., Wragg, A., Davies, L. C., van Geuns, R. J., Anagnostopoulos, C., Klotz, E., Kitslaar, P., Broersen, A., Mathur, A., Nieman, K., Hunink, M. G. M., de Feyter, P. J., Petersen, S. E. & Pugliese, F. Diagnostic performance of hyperaemic myocardial blood flow index obtained by dynamic computed tomography: Does it predict functionally significant coronary lesions? *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* **15**, 85-94 (2014).

19 Ho, K. T., Ong, H. Y., Tan, G. & Yong, Q. W. Dynamic CT myocardial perfusion measurements of resting and hyperaemic blood flow in low-risk subjects with 128-slice dual-source CT. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* **16**, 300-306 (2015).

20 Gaemperli, O. & Kaufmann, P. A. PET and PET/CT in cardiovascular disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1228**, 109-136 (2011).

21 Schindler, T. H. & Dilsizian, V. PET-determined hyperemic myocardial blood flow: further progress to clinical application. *J. Am. Coll. Cardiol.* **64**, 1476-1478 (2014).