

양전자방출단층촬영을 이용한 심근혈류 및 관상동맥 혈류예비능 평가

전남대학교 의과대학 핵의학교실
이병일 · 범희승

Evaluation of Myocardial Blood Flow and Coronary Flow Reserve Using Positron Emission Tomography

Byeong-il Lee, PhD., Hee-Seung Bom, M.D., PhD.

Department of Nuclear Medicine, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Positron emission tomography (PET) serves as a gold standard for noninvasive *in vivo* measurement of myocardial blood flow (MBF) and coronary flow reserve (CFR). CFR can be defined as the ratio of maximally vasodilated MBF over its basal flow. It is an important parameter for the evaluation of functional severity of coronary stenosis and prognostification in various diseases such as dilated cardiomyopathy. $^{13}\text{NH}_3$, H_2^{15}O , ^{82}Rb are widely used radiopharmaceuticals for measuring MBF and CFR. This review introduces imaging techniques and its clinical utility. Cardiac application of PET and PET/CT is expected to be increased in near future. (Korean J Nucl Med 39(2):118-123, 2005)

Key Words: Myocardial blood flow, Coronary flow reserve, Cardiac PET

서 론

1974년 Gould 등¹⁾에 의하여 제안된 관상동맥 혈류 예비능(coronary flow reserve, CFR)은 관상동맥 협착 정도의 평가 뿐 아니라 흉통 환자의 평가, 관상동맥질환에 대한 각종 치료경과의 평가 등에 유용한 지표이다.²⁾ CFR은 기저상태의 혈류량에 비해 관상동맥을 최대로 확장시켰을 때 혈류를 증가시킬 수 있는 능력을 의미하며,^{3,4)} 관상동맥 및 심근의 저항, 그리고 혈액의 성분(점성) 등에 의해 결정된다.^{5,6)} CFR은 관상동맥의 기저 심근혈류량(myocardial blood flow, MBF)에 대한 최대 MBF의 비로써 표시할 경우 절대혈류예비능(absolute flow reserve)이라고 하며, 정상 기준동맥의 최대혈류량에 대한 관상동맥의 최대혈류량의 비를 상대혈류예비능(relative flow reserve)이라 한다.³⁾ 심근의 최대혈류는 보통 혈관확장제를 정맥주사나 관상동맥내 주입을 통하여 유발하는데, 아데노신이 가장 널리 사용되는 약제이다.⁶⁾

MBF 및 CFR을 평가하는 것은 심장질환 환자의 적절한

치료방침의 결정과 환자관리에 중요하다. 관상동맥 질환이 의심되는 환자의 치료에 따른 위험성을 감별할 수 있으며, 환자의 예후를 객관적이고 정확하게 평가할 수 있다. 또한 CAD의 초기에는 혈관이 유의하게 좁아지지 않았더라도 CFR은 감소되어 있기 때문에, CFR을 측정함으로써 유의한 관상동맥질환의 발생을 초기에 진단할 수 있다.⁷⁾ 특히 CAD 가족력이 있으나 증상이 없는 고위험군 환자, 고지혈증, 당뇨병 및 심근비후 환자에서도 CFR을 측정함으로써 질병을 초기에 진단할 수 있으며, 적극적인 식생활 및 생활 치료를 통해 질병을 예방할 수 있다.⁸⁻¹⁴⁾ CFR은 심도자실에서 angioplasty나 도플러 와이어를 이용하여 보통 측정되지만 침습적인 방법이므로 일반적으로 시행하기에 적합한 비침습적인 방법들이 연구되어 왔다.

양전자방출단층촬영(positron emission tomography, PET)은 일찍이 심근혈류를 측정하기 위하여 연구되어온 방법으로, MBF 및 CFR 을 정량적으로 측정할 수 있다. 이 논문에서는 PET을 이용한 MBF 및 CFR의 측정기술과 임상응용에 대하여 고찰하고자 한다.

PET을 이용한 MBF 및 CFR 측정에 사용하는 방사성의약품

MBF 및 CFR 측정을 위한 PET용 방사성의약품에는

• Received: 2005. 3. 15. • Accepted: 2005. 4. 13.
• Address for reprints: Hee-Seung Bom, M.D., PhD., Department of Nuclear Medicine, Chonnam National University Hwasun Hospital, #160 Iljim-ri, Hwasun, Jeonnam 519-809, Korea
Tel: 82-61-379-7270, Fax: 82-61-379-7280
E-mail: hsbom@jnu.ac.kr

Table 1. Physical and biological characteristics of PET perfusion agents

	N-13 ammonia	Rubidium-82	O-15 water
Physical half life	10 min	78 sec	2 min
Positron path (mm)	0.7	2.6	1.1
Production	cyclotron	generator	cyclotron
First pass myocardial extraction	80%	50-60%	~100%
Dose (mCi)	20	60	60
Whole body exposure (rem)	0.166	0.0962	0.252
Critical organ	Bladder	kidneys	heart
Critical organ exposure (rem)	0.52	1.98	0.49

N-13 ammonia ($^{13}\text{NH}_3$), rubidium-82 (^{82}Rb), O-15 water (H_2^{15}O) 등이 있으며, 각각의 특징은 Table 1과 같다.^{15,16)}

1. N-13 ammonia ($^{13}\text{NH}_3$)

$^{13}\text{NH}_3$ 는 Na-K 펌프를 이온의 형태로 세포막 확산을 통해 통과하여 세포 내에서 글루타민 합성효소(glutamine synthetase)에 의해 글루타민에 포획된다. 세 가지 방사성의약품 중 가장 해상력이 좋은 영상을 얻을 수 있으나, 정상인에서 측벽의 섭취가 약간 낮은 불균일한 섭취 양상을 보인다는 점을 주의해야 한다. 경우에 따라서는 간의 섭취가 높을 때 MBF가 낮게 평가되기도 한다. $^{13}\text{NH}_3$ 를 활용한 심장혈류 연구가 활발한 것은 영상의 우수한 해상도와 함께 짧은 반감기를 이용하여 여러 번 검사하는 것이 가능하기 때문이다. 동적영상획득을 통한 혈류 측정에 사용하는 PET 촬영 방법 및 순서는 다음과 같다. 감쇠보정을 위한 투과촬영(PET 10분, PET/CT <1분), $^{13}\text{NH}_3$ 20 mCi를 bolus 주사한 후 6분간 동적영상을 획득한다. 충분한 반감기를 두기 위해 50분간 휴식을 한 후, 디피리다몰이나 아데노신을 이용하여 부하를 6분간하며, 3분째에 $^{13}\text{NH}_3$ 20 mCi를 주사하여 부하 동적영상을 6분간 획득한다.

2. Rubidium-82 (^{82}Rb)

^{82}Rb 는 strontium-82 (^{82}Sr)가 부착된 발생기로부터 간편하게 뽑아 쓸 수 있기 때문에 미국에서 가장 널리 사용하는 방사성의약품이나, ^{82}Sr 의 반감기가 25일이므로 발생기를 4주마다 교체해야 하기 때문에, 수입하는데 2주 이상이 소요되는 우리나라에서는 사용하기가 곤란하다. 그러나 반감기가 76초로 짧아 반복검사가 가능하다. 영상의 질은 다른 방사성의약품에 비해 낮은데 그 이유는 ^{82}Rb 의 비정거리가 길기 때문이다. Thallium-201과 같이 Na^+/K^+ ATPase 펌프를 통하여 통과하여 심근 추출이 비슷하게 이루어진다. Rb-82의 심근섭취는 혈류가 2~3 ml/g/min될 때까지 비례한다. 그러나 연부 조직감쇄로 인해 비만환자에서 영상의 질이 떨어질 수 있다. 촬영 방법 및 순서는 다음과 같다. ^{82}Rb 20 mCi를 주사한 후

심장위치 선정을 위한 투과촬영을 5분(PET/CT <1분)간 실시한다. 휴식기 영상을 위해서 ^{82}Rb 60 mCi를 주사한 후 게이트영상 및 관류영상을 각각 8분간 촬영한다. 부하영상도 같은 방법으로 획득하는데, 감쇠보정을 위한 투과촬영을 5분(PET/CT <1분)간 시행하고, 혈관확장제 및 ^{82}Rb 주사(주로 adenosine 0.14 mg/kg/min로 6분간 주사하며, 3분째 ^{82}Rb 60 mCi 주사) 후 관류영상을 8분간 촬영한다.

3. O-15-Water (H_2^{15}O)

H_2^{15}O 는 세포막을 자유확산에 의해 통과하기 때문에 일차 통과 추출율이 혈류에 무관하게 일정하며 심근세포의 추출효율이 거의 100%에 가깝다는 장점이 있다. 대사상태에 의해 변하지 않으므로 이상적인 혈류 추적자로서의 조건을 가지고 있다. 혈류에 따른 심근 내 농도는 심근 및 혈액에 분포하는 물의 용적과 관련이 많다. H_2^{15}O 는 영상의 대조도가 나빠서 영상분할에 많은 어려움이 따른다. 일산화탄소를 이용한 혈액플 영상 감산 방법을 사용하여 혈류를 측정하기도 하며, 여러가지 신호처리 방법의 기법을 이용하여 혈류를 측정하는 연구가 진행되고 있다. 국제적으로는 주로 일본에서 많이 이용되고 있으며 미국에서는 거의 사용하지 않는다. 발생기에 의해 쉽게 생산되는 ^{82}Rb 과는 달리 싸이클로트론으로부터 조심스럽게 생산해야 한다. 이를 위해 최근 일본에서 이동식 H_2^{15}O 전용 싸이클로트론을 개발하기도 하였다. 촬영 방법 및 순서는 다음과 같다. 감쇠보정을 위한 투과촬영(PET 10분, PET/CT <1분) 후, H_2^{15}O 25 mCi를 주사하여 4분간 촬영하고, 10분 휴식 후, 부하영상 획득을 위해 혈관확장제를 7분간 주사하며 부하시작 후 4분째에 H_2^{15}O 를 주사하고 다시 4분간 촬영한다.

PET을 이용한 MBF 및 CFR 측정 방법

PET은 혈류를 측정할 수 있는 대표적인 비침습적인 방법으로, 심근의 방사능을 단위시간 간격으로 반복하여 측정할 수 있다는 장점이 있다. PET으로 MBF와 CFR를 측정하

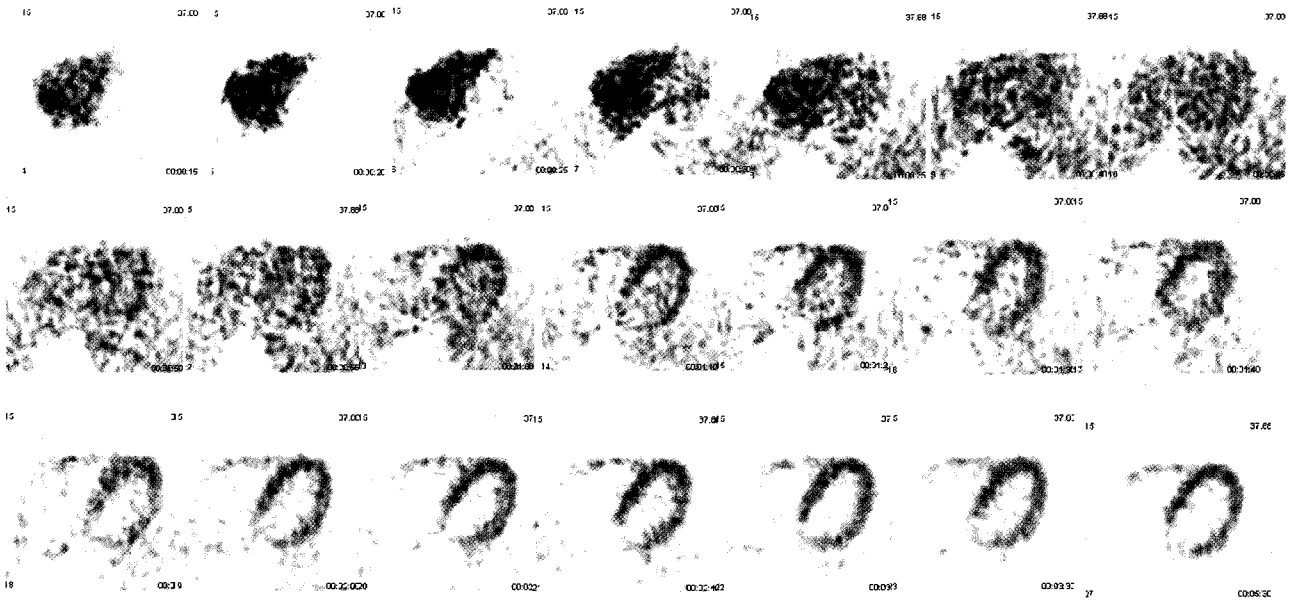


Fig. 1. Dynamic acquisition was performed during 6 minutes. Last six frames were acquired for 30 seconds each. Blood flow sequence was moved from right ventricle to left ventricle and then myocardium.

기 위해서는 이상의 방사성의약품을 사용하여 여러 시간 프레임의 영상을 동적으로 획득해야 한다. 심실과 심근에서의 방사능의 움직임을 측정하고 각각의 양을 시간-방사능 곡선으로 추출하면 심근의 혈류를 계산할 수 있다. 이렇게 추출한 시간-방사능 곡선을 이용한 MBF, CFR 측정 방법으로는 Patlak 그래픽 분석 방법과 일차통과 추출률 방법, 그리고 추적자 동역학모델이 있다.

$H_2^{15}O$ 는 심근혈류를 측정하기 위해 좋은 방사성의약품으로 알려져 있다. 자유확산에 장애가 없을 경우 주사 후 심근에 확산되므로 혈류 측정을 단일구획으로 가정하고 단순화하여 추정할 수 있다.¹⁷⁻²⁰ 동물실험을 통하여 모델을 확인하고 비침습적으로 측정된 심근혈류 계산방법이 보고되었다.^{21,22} 입력함수 추출을 위하여 인자분석법(factor analysis), 주성분분석법(principal component analysis), 독립성분분석법(independent component analysis: ICA) 등이 사용되었고,²³⁻²⁶ 입력함수의 추출이 어려운 환자 영상에서도 NMF (non-negative matrix factorization), 앙상블 ICA (ensemble independent component analysis) 방법 등을 통하여 입력함수의 추출이 CO 영상 없이도 가능함이 보고 되면서, 임상적용 연구가 진행되고 있다.²⁵⁻²⁶ 최근 제안된 NMF (non-negative matrix factorization) 방법은 독립성분분석법처럼 요소분석의 한계를 이론적으로 극복하며 동시에 독립성분분석과는 달리 간단한 학습방법을 사용한다. 학습 중 비용함수(cost function)로 요소분석에서 사용하는 정규 분포 대신 포아송 분포를 노이즈 모델로 사용하고 있어 PET 영상의 분

석에 적합하다. 독립성분분석의 목적은 관찰한 혼합자료부터 각 독립성분과 독립성분들에 대한 가중치를 동시에 찾아내는 것이다. 기존에 $H_2^{15}O$ PET 영상 분석에 적용한 독립성분분석법은 추정된 독립성분들 간의 결합 엔트로피(joint entropy)가 최대가 되도록 가중치를 바꿔가면서 순차적으로 원하는 독립성분들을 찾는 방식이다. 이 때 각 독립성분과 이들에 대한 가중치를 동시에 추정하며 이를 위하여 앙상블 학습 기법을 사용하는 앙상블 독립성분분석법을 이용한 혈류측정방법이 최근 보고 되었다.^{27,28}

영상의 대조도가 낮아서 $H_2^{15}O$ 를 임상적으로 사용하기 힘들었던 반면, $^{13}NH_3$ 는 높은 영상의 해상도로 인해 혈류 측정에 오랫동안 연구되어 왔다. 두구획모델(two compartment model, C2모델)이 주로 많이 사용되고 있으며 측정된 혈류량의 정확성도 높은 것으로 알려져 있다. C2모델에서는 처음 약 2분간의 데이터를 사용하여 혈액대사산물의 영향을 최소화하는 방법이 일반적이다.²⁹⁻³¹ C2모델에 기하학적인 개념을 포함하여 부분용적효과와 스피로버현상을 수학적모델을 이용하여 보정하는 방법이 제안되었으며, 좋은 결과를 보이고 있다.^{32,33} $^{13}NH_3$ 영상은 좋은 대조도로 인해 동적인 영상으로부터 관심영역을 직접 그릴 수 있다. Fig. 1은 동적으로 획득한 $^{13}NH_3$ 영상이다. Fig. 2는 관상동맥조영술에 유의한 협착은 없는 상태에서 흉통을 호소하는 환자의 $^{13}NH_3$ PET/CT 소견으로, 심첨부에만 약간의 가역적인 관류결손이 있으며, 휴식기 MBF는 모두 정상범위이지만 심첨부 및 LAD 영역에 CFR이 감소된 소견을 보여주고 있다. MBF와

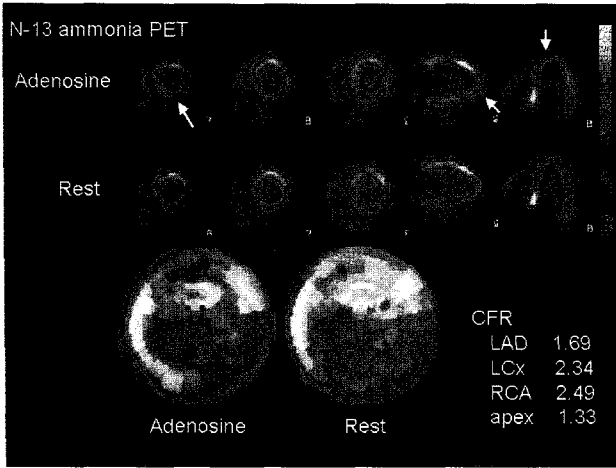


Fig. 2. A 56-year-old male patient who complained persistent chest pain despite anti-anginal medication. Coronary angiography showed no significant stenosis. N-13 ammonia PET shows mild reversible perfusion defect in apex (arrows). Resting myocardial blood flow (MBF) in apex, left anterior descending artery (LAD), left circumflex (LCx), and right coronary artery (RCA) territories are 1.26, 1.5, 0.91, and 1.3 ml/min/g, respectively. Coronary flow reserve (CFR) in those areas are 1.33, 1.69, 2.34, and 2.46, respectively.

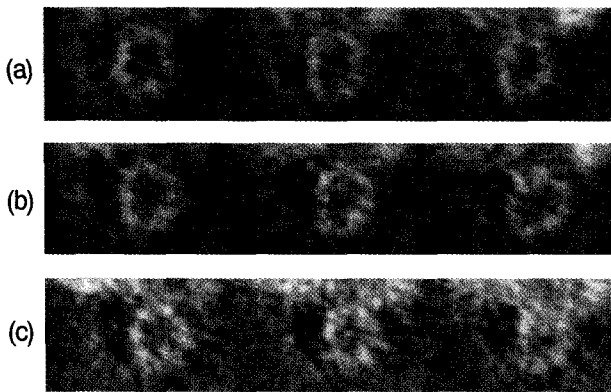


Fig. 3. The myocardium factor images were separated from H₂¹⁵O dynamic PET. Rest (a), cold pressor (b), and adenosine stress (c) images were obtained from a 25-year-old young male volunteer. Myocardial blood flows were 0.88 ml/min/g at rest, 1.41 ml/min/g on cold pressor, and 4.57 ml/min/g on adenosine stress.

CFR을 측정하였다.

임상적인 응용

1. 허혈성 심질환의 평가

관동맥의 협착은 혈류의 감소를 만들고, 혈류의 감소는 부하시 심근의 관류이상을 가져오므로 허혈을 초래한다. 심근허혈을 진단하기 위하여 간편하며 비침습적인 방법인 SPECT를 널리 이용하여 오고 있는데, SPECT를 이용하여 측정할 혈류 및 혈류예비능은 상대적인 수치이며 정확성이 떨어

어지는 문제가 있고, 미만성 관상동맥 심질환, 즉 'Balanced triple disease'에 대한 진단능이 떨어진다. PET은 절대 심근 혈류 및 혈류예비능을 구할 수 있으므로 이러한 미만성 허혈성 심질환에서 높은 진단능을 보인다. 아데노신이나 디피리다몰로 혈류증강을 시킨 후 심근의 절대 혈류예비능을 측정하여 허혈성 심질환을 조기에 진단할 수 있다.³⁴⁻³⁷⁾

2. 혈관내피세포 기능평가

혈관내피세포는 순환기능뿐 아니라 혈관의 형태와 기능을 유지하는데 매우 중요한 역할을 하고 있다. 관상동맥 내에 acetylcholine (Ach)을 투여하면 내피세포로부터 nitric oxide (NO)가 유리됨으로써 혈관확장을 일으키지만, CAD가 있는 경우에는 Ach을 투여하면 혈관확장이 일어나지 않거나 오히려 혈관수축이 일어나기도 한다. 이런 반응은 CAD 또는 심장사건의 독립적인 예후인자이며,³⁸⁻⁴⁰⁾ 고지혈증을 치료하거나 항산화제를 투여한 경우 내피세포 기능이 정상화될 수 있다.⁴¹⁾ 임상적으로 내피기능은 cold pressor test (CPT)로 진단할 수 있다. 찬물자극검사 후 정상인은 혈관내피의 기능에 의해 심근혈류가 조금(20%) 증가한다. 관동맥에 문제가 있는 경우 심근혈류증가가 뚜렷하지 않고 특히 흡연자에서는 심근혈류가 오히려 감소하는 경우도 관찰된다.⁴²⁻⁴⁴⁾ 관동맥혈관내피세포 의존성 심근혈류반응 유무에 따라 장기적인 예후가 계층화된다는 보고와 찬바람에 노출된 경우 심근허혈이 유발되는 것을 해석할 수 있다는 점에서 이런 검사가 의의를 지닌다. CPT를 위해서는 한 손을 얼음물에 60초간 담근 후 방사성의약품을 주사하고, 주사가 끝난 후 다시 60초간 얼음물에 담그게 하면서 MBF를 측정하며, 휴식기에 비해 MBF가 30~40% 증가하는 것이 정상이다. 이때 MBF를 PET으로 측정하여 내피세포의 기능을 평가할 수 있다. 비정상적인 CPT는 CAD초기, 고지혈증, 인슐린저항증, 당뇨병, 흡연자 등에서 관찰되며, 이들 질환의 치료 또는 습관의 변화에 의해 정상화될 수 있다.⁴⁵⁻⁴⁹⁾ Fig. 3은 H₂¹⁵O를 이용한 검사 영상으로, 젊은 정상인 남자의 휴식기, 찬물자극, 부하기의 분리된 심근영상을 보여주고 있다. 휴식기, 찬물자극, 부하기의 혈류가 각각 0.88 ml/min/g, 1.41 ml/min/g, 그리고 4.57 ml/min/g 으로 내피세포 의존성 혈류증가가 1.5배 이상이었으며, 약물부하를 통한 혈류증가는 약 5배 이상을 보였다.

MBF 및 CFR 측정을 위한 비핵의학적 방법

MBF 및 CFR 측정을 위한 다른 비핵의학적 방법은 침습적인 방법으로 Doppler wire 방법과 angioplasty wire 방법이

있다. Doppler wire 방법은 최초로 시행된 방법으로 0.014 인치의 guidewire를 이용하여 도플러 신호를 획득하고 혈류속도를 측정한다. 기저상태에서의 평균 측정치와 부하상태에서의 평균측정치의 비율을 관상동맥 혈류 예비능으로 평가한다. 알려져 있는 문제점으로는 고성능 도플러 신호를 사용해야 한다는 점과, 혈관의 꼬임이 있는 경우에 측정이 용이하지 않고, 심박동수나 혈압에 의존적이라는 것이다. Angioplasty wire 방법은 좌심실 외벽의 관동맥 협착에 대한 평가에서만 사용된다.⁵⁰⁻⁵³⁾ 비침습적인 방법으로는 Echocardiography를 이용하는 방법이 개발되어 왔으며 침습적인 도플러와이어 방법과의 좋은 상관성을 보였다. 그러나 이 방법은 LAD에서는 용이하나 다른 부분에 있어서는 측정의 어려움이 다소 따른다. 다른 비침습적인 방법으로는 Echocardiography와 더불어 MRI 방법이 많이 연구되고 있다.^{54,55)} 그러나 PET에 비해 과소평가되는 경향을 최근 보여주고 있다. 90년대초에는 단일평면 gradient-echo 시퀀스가 심근관류측정에 많이 사용되었으며, 최근에는 ultrafast multislice 기술들이 first-pass contrast enhanced MRI의 진단능을 향상시켰다. MR에서 혈류의 절대적 측정을 위해서는 심장에서 gadolinium의 복잡한 분포특성을 잘 설명하는 동역학 모델을 세워야 하는데, 몇몇 그룹에서 예비적인 결과를 보여주는 하였으나 표준화를 위해서는 아직도 많은 어려움이 남아 있다. MRI의 장점은 해상도와 대조도가 좋은 이미지를 얻을 수 있다는 것이고, 따라서 심내벽과 심내벽 관류를 구분할 수 있다는 것이다.

결 론

비침습적인 방법 중에서는 PET을 이용한 방법이 표준적인 절대값을 제공해주는 것으로 알려져 있다. 하지만 PET을 이용하여 기저상태와 부하상태의 심근혈류를 측정하는데에는 비용적인 부분과 복잡한 과정을 요구하고 있어 불편함이 있다. 또한 발전하고 있는 다른 의료장비들을 통하여 혈류를 분석하는 연구가 추진되고 있어서 심장핵의학 연구의 다양성을 추구할 필요가 있다. 특히 PET 기기의 제한된 해상도에 의한 부분체적효과와 심장의 움직임으로 인한 좌심실, 우심실, 그리고 심근방사능의 흘러넘침(spill-over) 때문에 좌심실 입력함수 추출을 위한 관심영역을 정확히 설정하기 어렵다. 따라서 심근혈류를 정확히 측정하기 위하여서는 입력함수를 추출하기 위한 방법의 개선이 계속적으로 필요하다. 최근까지 발전되어 온 방법론과 더불어 $^{13}\text{NH}_3$, H_2^{15}O , ^{82}Rb 을 이용한 임상적용 범위의 확장성에 대한 논의가 필요하며 다양한 임상적인 적용에 대한 연구가 요구된다.

References

- Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. *Am J Cardiol* 1974;33:87-94.
- Bradley AJ, Alpert JS. Coronary flow reserve. *Am Heart J* 1991;122(4 Pt 1):1116-28.
- Gould KL, Kirkeeide RL, Buchi M. Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:459-74.
- Ragosta M. The clinical assessment of coronary flow reserve in patients with coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2004;6:651-5.
- Hoffman JI. Problems of coronary flow reserve. *Ann Biomed Eng* 2000;28:884-96.
- Hirata K, Amudha K, Elina R, Hozumi T, Yoshikawa J, Homma S, et al. Measurement of coronary vasomotor function: getting to the heart of the matter in cardiovascular research. *Clin Sci* 2004;107:449-60.
- Sdringola S, Patel D, Gould KL. High prevalence of myocardial perfusion abnormalities on positron emission tomography in asymptomatic persons with a parent of sibling with coronary artery disease. *Circulation* 2001;103:496-501.
- Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899-1906.
- Andersen TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P. The effect of cholesterol lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995;332:488-93.
- Nabel EG, Ganz P, Gordon JB, Alexander RW, Selwyn AP. Dilation of normal and constriction of atherosclerotic coronary arteries cause by the cold-pressor test. *Circulation* 1988;77:43-52.
- Zeiher AM, Drexler H, Saubier B, Just H. Endothelium-mediated coronary blood flow modulation in humans. Effects of age, atherosclerosis, hypercholesterolemia, and hypertension. *J Clin Invest* 1993;92:652-62.
- Quinones MJ, Hernandez-Pampaloni M, Schelbert H, Bulnes-Enriquez I, Jimenez X, Hernandez G, et al. Coronary vasomotor abnormalities in insulin-resistant individuals. *Ann Intern Med* 2004;140:700-8.
- Nitenberg A, Ledoux S, Valensi P, Sachs R, Attali JR, Antony I. Impairment of coronary microvascular dilation in response to cold-pressor induced sympathetic stimulation in type 2 diabetic patients with abnormal stress-thallium imaging. *Diabetes* 2001;50:1180-5.
- Campisi R, Czernin J, Schoder H, Sayre JW, Schelbert HR. L-arginine normalizes coronary vasomotion in long-term smokers. *Circulation* 1999;99:491-497.
- Machac J. Cardiac positron emission imaging. *Semin Nucl Med* 2005;35:17-36.
- 이명철, 정준기 편저. 심장핵의학. 2003. 고려의학. 서울
- Iida H, Tamura Y, Kitamura K, Bloomfield PM, Eberl S, Ono Y. Histochemical correlates of ^{15}O -water-perfusible tissue fraction in experimental canine studies of old myocardial infarction. *J Nucl Med* 2000;41:1737-45.
- Iida H, Kanno I, Takahashi A, Miurakami M, Takahashi K, Ono Y, et al. Measurement of absolute myocardial blood flow with H_2^{15}O and dynamic positron-emission tomography strategy for quantification in relation to the partial volume effect. *Circulation* 1988;78:104-15.
- Kaufmann PA, Gneccchi-Ruscione T, Yap JT, Rimoldi O, Camici PG. Assessment of the reproducibility of baseline and hyperemic myocardial blood flow measurements with ^{15}O -labeled water and PET. *J Nucl Med* 1999;40:1848-56.

20. Schfers KP, Spinks TJ, Camici PG, Bloomfield PM, Rhodes CG, Law MP, et al. Absolute quantification of myocardial blood flow with $H_2^{15}O$ and 3-dimensional PET: an experimental validation. *J Nucl Med* 2002;43:1031-40.
21. Ahn JY, Lee DS, Lee JS, Kim SK, Cheon GJ, Yeo JS, et al. Quantification of regional myocardial blood flow using dynamic $H_2^{15}O$ PET and factor analysis. *J Nucl Med* 2001;42:782-7.
22. Lee JS, Lee DS, Ahn JY, Cheon GJ, Kim SK, Yeo JS, et al. Blind separation of cardiac components and extraction of input function from $H_2^{15}O$ dynamic myocardial PET using independent component analysis. *J Nucl Med* 2001;42:938-43.
23. Miskin JW, MacKay DJC. Application of ensemble learning to infra-red imaging. *Proc 2nd Inter Workshop Independent Component Anal and Blind Signal Separation* 2000;399-404.
24. Lee JS, Lee DD, Choi S. Non-negative matrix factorization of dynamic images in nuclear medicine. *Proc IEEE Nucl Sci Symp Med Imag Conf* 2001.
25. Lee DD, Seung HS. Learning the parts of objects by non-negative matrix factorization. *Nature* 1999;401:788-91.
26. Kim SK, Choi S, Lee BI, Hwang KH, Lee JS, Lee DS. Improved visualization of dynamic $H_2^{15}O$ PET data using NMF. *Korean J Nucl Med* 2002;36:53P [Abstract].
27. Miskin JW, MacKay DJC. Ensemble learning for blind source separation. In Roberts D, Everson R, eds; Independent component analysis, Principles and practice, *Cambridge University Press* 2001;209-33.
28. Lee BI, Lee JS, Lee DS, Kang WJ, Lee JJ, Kim SJ, et al. Development of quantification methods for the myocardial blood flow using ensemble independent component analysis for dynamic $H_2^{15}O$ PET. *Korean J Nucl Med* 2004;38:486-91.
29. Choi Y, Huang SC, Hawkins RA, Kuhle WG, Dahlbom M, Hoh CK, et al. A simplified method for quantification of myocardial blood flow using nitrogen-13-ammonia and dynamic PET. *J Nucl Med* 1993;34:488-97.
30. Hutchins GD, Schwaiger M, Rosenspire KC, Krivokapich J, Schelvert H, Kuhl DE. Noninvasive quantification of regional blood flow in the human heart using N-13 ammonia and dynamic positron emission tomographic imaging. *Circulation* 1992;86:1004-17.
31. Schelbert HR, Phelps ME, Huang SC, MacDonald NS, Hansen H, Selin C et al. N-13 ammonia as an indicator of myocardial blood flow. *Circulation* 1981;63:1259-72.
32. Hutchins GD, Caraher JM, Raylman RR. A region of interest strategy for minimizing resolution distortions in quantitative myocardial PET studies. *J Nucl Med* 1992;33:1243-50.
33. Kim JY, Choi Y, Lee KH, Kim SE, Choe YS, Ju HK, et al. A refined method for quantification of myocardial blood flow using N-13 ammonia and dynamic PET. *Korean J Nucl Med* 1997;31:73-82.
34. Cuocolo A, Acampa W, Imbriaco M, DeLuca N, Iovino GL, Salvatore M. The many ways to myocardial perfusion imaging. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2005;49:4-18.
35. Knuuti J. Clinical cardiac PET in the future. *Eur J Nucl Mol Imaging* 2004;31:467-8.
36. Tsukamoto T, Ito Y, Noriyasu K, Morita K, Katoh C, Okamoto H, Tamaki N. Quantitative assessment of regional myocardial flow reserve using Tc-99m-sestamibi imaging; comparison with results of O-15 water PET. *Circ J* 2005;69:188-93.
37. Iida H, Eberl S. Quantitative assessment of regional myocardial blood flow with thallium-201 and SPECT. *J Nucl Cardiol* 1998;5:313-31.
38. Lerman A, Burnett JC Jr. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation* 1992;86(suppl 3):III12-9.
39. Egashira K, Inou T, Yamada A, Hirooka Y, Marouka Y, Takeshita A. Impaired coronary blood flow response to acetylcholine in patients with coronary risk factors and proximal atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1993;91:31-7.
40. Vita JA, Traesure CB, Nable EG, Mclenachan JM, Fish RD, Yeung AC, et al. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1990;81:491-7.
41. Reddy KG, Nair RN, Sheehan HM, Hodgson JM. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:833-43.
42. JG, Peels HO, Blanksma PK, Tan ES, Pruijm J, van der Wall EE, et al. Comparison between positron emission tomography myocardial perfusion imaging and intracoronary Doppler flow velocity measurements at rest and during cold pressor testing in angiographically normal coronary arteries in patients with one-vessel coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996;78:526-31.
43. Meeder JG, Blanksma PK, van der Wall EE, Anthonio RL, Willemsen ATM Pruijm J, et al. Long term cigarette smoking is associated with increased myocardial perfusion heterogeneity assessed by positron emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1996;23:1442-7.
44. Campisi R, Czernin J, Schoder H, Sayer JW, Marengo FD, Phelps ME, et al. Effects of long-term smoking on myocardial blood flow, coronary vasomotion, and vasodilator capacity. *Circulation* 1998;98:119-25.
45. Zeiher A, Drexler H, Wollschlaeger H, Just H. Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with impaired coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. *Circulation* 1991;84:1984-92.
46. Zeiher A, Drexler H, Wollschlaeger H, Saurbier B, Just H. Coronary vasomotion in response to sympathetic stimulation in humans: importance of the functional integrity of the endothelium. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1181-90.
47. Di Carli MF, Bianco-Battles D, Landa ME, Kazmers A, Groehn H, Muzik O, et al. Effects of autonomic neuropathy on coronary blood flow in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 1999;100:813-9.
48. Hwang KH, Lee DS, Lee BI, Lee JS, Lee HY, Chung J-K, Lee MC. Evaluation of endothelium-dependent myocardial perfusion reserve in healthy smokers; cold pressor test using $H_2^{15}O$ PET. *Korean J Nucl Med* 2004;38:21-9.
49. Iwado Y, Yoshinaga K, Furuyama H, Ito Y, Noriyasu K, Katoh C, Kuge Y, Tsukamoto E, Tamaki N. Decreased endothelium-dependent coronary vasomotion in healthy young smokers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:984-90.
50. Storto G, Cirillo P, Vicario MLE, Pellegrino T, Sorrentino AR, Petretta M, et al. Estimation of coronary flow reserve by Tc-99m sestamibi imaging in patients with coronary artery disease: comparison with the results of intracoronary Doppler technique. *J Nucl Cardiol* 2004;11:682-8.
51. Kobayashi K, Yamoshita K, Tasaki H, Suzuka H, Nihei S, Ozumi K, Nakashima Y. Evaluation of improved coronary flow velocity reserve using transthoracic Doppler echocardiography after single LDL apheresis. *Thromb Apher Dial* 2004;8:383-9.
52. Pizzuto F, Voci P, Mariano E, Puddu PE, Spedicato P, Romeo F. Coronary flow reserve of the angiographically normal left anterior descending coronary artery in patients with remote coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2004;94:577-82.
53. Vogel R, Indermuhle A, Reinhardt J, Meier P, Siegrist PT, Namdar M, et al. The quantification of absolute myocardial perfusion in humans by contrast echocardiography. *JACC* 2005;45:754-62.
54. Bedaux WL, Hofman MB, Cock CC, Stoel MG, Visser CA, Rossum AC. Magnetic resonance imaging versus Doppler guide wire in the assessment of coronary flow reserve in patients with coronary artery disease. *Coronary artery disease* 2002;13:365-72.
55. Herold MJ, Seethamraju RT, Swingen CM, Wilke NM, Stillman AE. Analysis of myocardial perfusion MRI. *J Magn Reson Imaging* 2004;19:758-70.