



薬剤溶出性ステント時代における運動負荷シンチ グラフィーと運動負荷エコー検査法の 心筋虚血検出能の比較研究

植木博之 平野 豊 池田智之 上野雅史 生田新一郎
岩永善高 宮崎俊一

近畿大学医学部内科学教室 (循環器内科部門)

抄 録

背景：運動負荷心筋シンチグラフィ検査 (負荷シンチ) および運動負荷心エコー検査 (負荷エコー) は心筋虚血の判定に広く利用されている。これまでの研究報告において、両者の心筋虚血検出感度は同等と報告されているが、末梢病変や分枝病変を含む複雑症例における心筋虚血検出能は不明である。一方、近年の実臨床においては薬剤溶出性ステント (DES) の再狭窄減少効果のために、従来は適応できなかった小血管や分枝病変にも冠動脈インターベンションの適応が拡大している。このような現況において、冠動脈治療後の心筋虚血検出能における負荷シンチ、負荷エコーの比較研究は少なく、従来の報告と同様かは不明である。

目的：DES 時代の実臨床における冠動脈疾患症例を対象として、負荷シンチと負荷エコーの両検査における心筋虚血検出能を比較検証する。

方法：当院にて2005年1月から2013年12月にかけて、虚血評価目的にて負荷シンチと負荷エコーを同時期に施行し、その後に冠動脈造影検査を行った症例を後ろ向きに解析した。冠動脈狭窄は AHA 分類の75%以上を有意狭窄とし、90%以上の高度狭窄病変と75%狭窄以上の病変に分けて解析した。

結果：冠動脈造影による高度狭窄病変 (n=54) を対象とした解析において、負荷シンチの方が負荷エコーより検査感度に優れていた (37.0% vs 14.8%, $p=0.0033$)。中等度以上 (高度+中等度) の狭窄病変 (n=161) を対象とした解析においても同様であった (27.3% vs 15.5%, $p=0.0061$)。高度狭窄病変の側枝病変 (n=29) においても負荷シンチの方が感度良好であった (34.5% vs 10.3%, $p=0.0233$)。また虚血領域が小さい病変 (n=43) においても同様に負荷シンチにて感度良好であった (32.6% vs 11.6%, $p=0.0077$)。

結語：DES 時代の冠動脈疾患における末梢および小灌流域病変に対する虚血評価は、負荷シンチの方が負荷エコーよりも感度において優れている。

Key words: 運動負荷シンチ, 運動負荷エコー, 心筋虚血, 冠動脈造影, 薬剤溶出性ステント

諸 言

心筋虚血の診断には、以前から運動負荷心電図 (負荷心電図) が用いられてきた。その感度は60-70%、特異度は40-70%程度であり¹⁻⁴、診断率を向上させるために心電図評価に加えて心エコーや塩化タリウム-201 (TL-201chloride 以下タリウム) を用いたアイソトープなどによる画像診断が併用されるようになった。タリウムを用いた運動負荷心筋シンチグラフィ (以下負荷シンチ) は心筋虚血や残存心筋の

判定が可能であり、血行再建の適応決定や治療効果判定などの冠動脈疾患の虚血評価に広く利用されている。一方、負荷シンチが心筋の血液灌流から心筋虚血の評価を行っているのに対して、運動負荷心エコー (負荷エコー) は左室壁運動の悪化から心筋虚血を評価している。これらの研究報告において負荷シンチ検査では心筋虚血検出の感度は約70-80%と言われており⁴⁻¹³、負荷エコーでも同等の感度であると言われているが、いずれの報告も冠動脈本幹近位部病変で冠血行再建術未施行例を対象とした研究

であり、末梢病変や分枝病変を含む複雑な病変をもつ症例における心筋虚血検出能は不明である。一方、近年の実臨床においては、薬剤溶出性ステント (DES) の顕著な再狭窄減少効果¹⁴ のために、従来は適応できなかった小血管や分枝病変にも冠動脈インターベンション (PCI) 適応が拡大している。現況において、PCI 後の心筋虚血評価を目的とした、末梢病変や分枝病変を対象に含む負荷シンチ、負荷エコーの比較報告は殆どなく、従来の報告と同様であるかは不明である。そのため冠動脈造影検査、PCI 前に負荷シンチと負荷エコーを同時期に施行した症例を調査し、それぞれの運動負荷試験の有用性に関して検討を行った。

方 法

対象患者

対象は2005年1月から2013年12月の間に負荷シンチと負荷エコーの両検査を約3ヶ月以内に行い、その後6ヶ月以内に冠動脈造影検査 (CAG) が施行された症例を後ろ向きに調査した。除外基準は冠動脈バイパス術施行例および、CAG において有意狭窄病変 (AHA 分類¹⁵ で75%以上) を持たない症例とした。上記症例群において、冠動脈の狭窄部位 (AHA 分類で75%以上の狭窄) に対する負荷シンチと負荷エコーの各検査感度を比較した。

運動負荷試験

負荷方法としては負荷シンチではトレッドミル負荷法、負荷エコーではトレッドミル負荷法もしくはエルゴメーター負荷法を使用した。各負荷試験を施行する前には経口薬剤の中止はしなかった。運動負荷時の目標心拍数は予測最大心拍数の85%に設定した。

運動負荷心筋シンチグラフィ

GE 社製トレッドミル装置 (GE Marquette Case T 2100 Stress System Treadmill) を用いてトレッドミル運動負荷を施行した。運動負荷は Bruce¹⁶ あるいは Ellestad¹⁷ の方法を用いた。安静時の心電図、血圧、心拍数を記録後に運動負荷を開始し、1分ごとに血圧と脈拍の記録を行った。負荷試験の中止理由としては目標心拍数の達成、収縮期血圧220 mmHg 以上、拡張期血圧120 mmHg 以上、下肢疲労、胸痛の出現あるいは増悪、心電図0.2 mV 以上の ST 低下、12分間の負荷終了とした。

運動負荷終了1分前に、タリウムを74 MBq を静脈内注入した。ただちに運動負荷直後の撮像 (早期像) を行い、3-4 時間後に後期像の撮像を行った。

評価方法としては早期像と再分布像の SPECT 像および Bull's eye 像を前壁、下壁、側壁領域に分

類しそれぞれの領域に関してタリウムの取り込みを5段階で評価を行った。早期像と比較して後期像で1段階以上のタリウム取り込みの上昇を認めた部位を虚血領域と評価した。

運動負荷心エコー

エコー・ストレステーブル 750EC (Lode 社製、オランダ) を用いて、臥位エルゴメーター運動負荷検査を行った。安静時の心エコー、心電図、血圧を記録した後に、運動負荷を25 W から開始して3分毎に25 W ずつ増加し、最大150 W まで運動負荷を施行した。いずれの運動負荷でも血圧と12誘導心電図を1分毎に記録した。トレッドミル負荷方法は負荷シンチと同様に施行した。

心エコーの評価は Aplio (東芝社製) あるいは iE-33 (フィリップス社製) を使用した。心エコーの断面は、傍胸骨長軸像、腱索レベル傍胸骨短軸像、乳頭筋レベル傍胸骨短軸像、心尖4腔像、心尖2腔像、心尖長軸像の6断面を記録した。トレッドミル運動負荷では安静時と運動負荷直後、エルゴメーター運動負荷では安静時と最大運動負荷時、負荷終了直後に各6画像を記録した。米国心エコー学会のガイドラインに従い前壁、下壁、側壁領域に分類し^{18,19}、負荷前後でそれぞれの領域の壁運動を評価した。負荷によって壁運動が低下した領域を虚血陽性とした。冠動脈造影

局所麻酔として1%キシロカイン、キシロカインテープを使用した。橈骨動脈あるいは大腿動脈を穿刺しシースを留置し、造影用カテーテルを使用し、硝酸イソゾルビドを冠動脈内に投与後に、造影剤を注入して選択的に冠動脈造影を行った。CAG での狭窄度は、負荷試験の結果を知らない2人以上の医師によって判定された。AHA75%以上の狭窄を有意狭窄病変とし、左前下行枝 (LAD)、右冠動脈 (RCA)、回旋枝 (CX) それぞれの血管の狭窄度を判定した。虚血を起こす可能性がある AHA75%狭窄 (実測51-75%の狭窄) を中等度狭窄病変、虚血を起こす可能性が高いと思われる AHA90%狭窄 (実測76-100%の狭窄) を高度狭窄病変とした。また、AHA 分類での segment: 1~3, 5~8, 11, 13の狭窄病変を本幹病変、segment: 4, 9, 10, 12, 14, 15の狭窄病変を側枝病変とした。同一の血管に複数の狭窄がある場合は最も高度の狭窄を、同程度の狭窄が近位と遠位にある場合には近位部の狭窄を、本幹と側枝にある場合は本幹の狭窄病変を選択した。

虚血スコア

Leaman らの報告による Coronary score を参考として²⁰、灌流領域を評価するために狭窄病変のスコアリングを行った。右冠動脈優位の症例では seg5

を5点, seg6を3.5点, seg7を2.5点, seg11を1.5点, seg1~4, 8, 9, 12を1点, seg10, 13, 14を0.5点, seg15を0点とした。左冠動脈優位の症例ではseg5を6点, seg6を3.5点, seg7, 11を2.5点, seg13を1.5点, seg8-9, 12, 14-15を1点, seg10を0.5点, seg1-4を0点とした。また上記評価では本幹病変はsegmentによって近位部と遠位部の情報が含まれるが, 側枝病変では位置情報が含まれないことから, 側枝病変の遠位部病変のスコアを×0.5とし評価した。本研究では高度狭窄に対してスコアリングを行い, 各病変に対して虚血スコアをつけた。虚血スコア1点以下を示す病変を虚血領域小群, 1点を超える病変を虚血領域大群とした。

統計解析

本研究ではCAGで有意狭窄病変を認めた症例において, 当該領域における負荷シンチおよび負荷エコー検査で心筋虚血陽性と判定された場合に的中と判定して感度を計算した。一方, 虚血陰性と判定された症例はCAGを施行されないこともあるため, 特異性を算出することに臨床的意義が認められないことから算出しなかった。

統計計算後の各種検査値は平均値±標準偏差(SD)で表記した。peakHR, peakBP, double productなどの数値変数の統計検討にはpaired t検定を使用し, 負荷検査中止理由および負荷エコーと負荷シンチの感度の比較にはMcNemar検定を使用した。いずれも $P<0.05$ をもって有意差ありとした。統計ソフトウェアはJMP 9.0 (SAS institute JAPAN, <http://www.jmp.com/japan/>)を用いておこなった。

結 果

患者背景

表1に患者背景を記載する。症例数は86人であり,

161病変を認めた。平均年齢は 67.3 ± 10.0 歳, 平均BMIは 23.9 ± 3.1 kg/m², 男性は86.0%, 心筋梗塞の既往があるものは41.9%, PCI歴があるものは88.4%であった。

運動負荷試験

表2に運動負荷の結果を示す。各検査を2回行った患者が5人おり, 症例数は90人であった。負荷シンチと負荷エコーにおいて最高心拍数は負荷シンチ

表1 患者背景

患者人数 (人)	86
狭窄病変数	161
年齢 (歳)	67.3±10.0
BMI (kg/m ²)	23.9±3.1
男性	74 (86.0)
陳旧性心筋梗塞	36 (41.9)
PCI歴	76 (88.4)
左脚ブロック	0 (0)
右脚ブロック	5 (5.8)
ペースメーカー (冠危険因子)	1 (1.2)
高血圧	78 (90.7)
脂質異常症	72 (83.7)
糖尿病	29 (33.7)
喫煙歴 (内服)	49 (57.0)
β遮断薬	66 (76.7)
カルシウム拮抗薬	30 (34.9)
ACE-I	19 (22.1)
ARB	36 (41.9)
脂質異常治療薬	67 (77.9)
経口糖尿病薬	14 (16.3)

ACE-I; アンギオテンシン変換酵素阻害薬, ARB; アンギオテンシンII受容体拮抗薬, BMI; 肥満指数, PCI; 経皮的冠動脈インターベンション
数値は人数あるいは病変数, 平均値±標準偏差を示す。
() 内は%を示す。

表2 負荷検査

	負荷シンチ	負荷エコー	P値
最大心拍数 (回/分)	124.0±16.7	113.7±18.2	<0.001
最大収縮期血圧 (mmHg)	159.7±31.1	192.6±30.7	<0.001
double product (中止理由)	19933.1±5194.4	22077.6±5829.3	0.0026
胸痛	5 (5.6)	3 (3.3)	0.68
呼吸困難	5 (5.6)	3 (3.3)	0.72
心電図変化	0 (0)	2 (2.2)	0.48
下肢疲労	36 (40.0)	66 (73.3)	<0.001
THR 達成	44 (48.8)	15 (16.7)	<0.001
完走	0 (0)	1 (1.1)	1

double product; 最大収縮期血圧×最大心拍数, THR; 目標心拍数
数値は人数あるいは平均値±標準偏差を示す。() 内は%を示す。

で高く（負荷シンチ 124.0 ± 16.7 vs 負荷エコー 113.7 ± 18.2 $P < 0.001$ ），最大収縮期血圧（負荷シンチ 159.7 ± 31.1 vs 負荷エコー 192.6 ± 30.7 $P < 0.001$ ）と double product（負荷シンチ 19933.1 ± 5194.4 vs 負荷エコー 22077.6 ± 5829.3 $p = 0.0026$ ）は負荷エコーで高かった。検査の中止理由の比較では負荷シンチでは目標心拍数（THR）達成，負荷エコーでは下肢疲労が多い傾向であった。

冠動脈造影

表3と4にCAG所見の結果と虚血スコアの結果を示す。病変枝161のうち高度狭窄は54であり，その内訳はLADが25，RCAは14，CXは15であった。

表3 病変枝の内訳

	90%以上狭窄 (N=54)	75%以上狭窄 (90%以上含む) (N=161)
(枝)		
LAD	25	72
RCA	14	42
CX	15	47
(部位)		
本幹	25	82
側枝	29	79

CX；回旋枝，LAD；左前下行枝，RCA；右冠動脈
数値は病変数を示す。

表4 虚血スコア

虚血領域 スコア (点)	0.25	0.5	1	1.5	2.5	3.5	平均
病変数	1 (1.9%)	9 (16.7%)	33 (61.1%)	2 (3.7%)	2 (3.7%)	7 (13.0%)	1.3 ± 0.9

病変：AHA90%以上の狭窄

数値は病変数あるいは平均値±標準偏差を示す。（ ）内は%を示す。

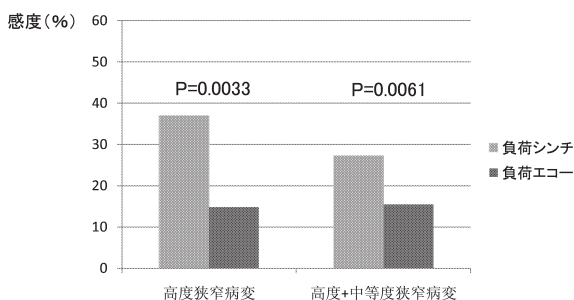


図1 冠動脈狭窄の程度と負荷検査の感度の比較
左：高度狭窄病変における負荷シンチ（青）と負荷エコー（赤）の感度（%）
右：高度+中等度狭窄病変における負荷シンチ（青）と負荷エコー（赤）の感度（%）

また本幹高度狭窄病変は25，側枝高度狭窄病変は29であった。虚血スコアの平均は 1.3 ± 0.9 点であり，1点以下（虚血領域小群）は43病変，1点より大きいもの（虚血領域大群）は11病変であった。

負荷シンチと負荷エコー

高度狭窄病変（ $n=54$ ）を対象とした解析において負荷シンチ検査の方が負荷エコー法より検査感度が有意に優れていた（37.0% vs 14.8%， $P=0.0033$ ）。中等度以上の狭窄病変（ $n=161$ ）を対象とした解析においても同様であった（27.3% vs 15.5%， $P=0.0061$ ）（図1）。90%以上狭窄の側枝病変（ $n=29$ ）における検討でも負荷シンチの方が感度は高かった（34.5% vs 10.3%， $P=0.0233$ ）が，本幹病変（ $n=25$ ）では有意差を認めなかった（40% vs 20%， $P=0.1306$ ）（図2）。虚血スコアに基づいた虚血領域の大きさ別の比較では，虚血領域小群では負荷シンチ検査の感度は有意に高かった（32.6% vs 11.6%， $P=0.0077$ ）。しかし，虚血領域大群では有意差を認めなかった。（54.6% vs 27.3%， $P=0.3711$ ）（図3）。

考 察

当院でルーチン検査として施行されている負荷シンチと，負荷エコーを共に施行した症例において，両所見をCAG所見と対比した。主としてその対象は，PCI後の経過観察目的での患者であった。解析

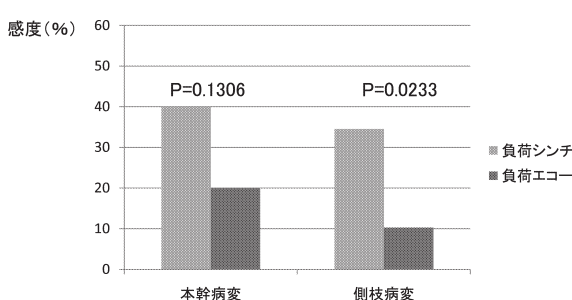


図2 本幹と側枝病変における感度の比較
左：本幹病変における負荷シンチ（青）と負荷エコー（赤）の感度（%）
右：側枝病変における負荷シンチ（青）と負荷エコー（赤）の感度（%）

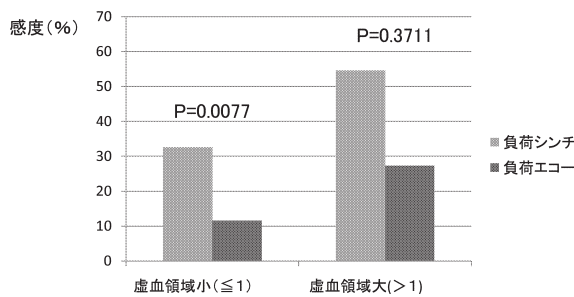


図3 虚血領域の大小における感度の比較
左：虚血領域小における
負荷シンチ（青）と負荷エコー（赤）の感度
（%）
右：虚血領域大における
負荷シンチ（青）と負荷エコー（赤）の感度
（%）

の結果、負荷エコーと比べて負荷シンチの方が感度は高く、さらには本幹と側枝に分けて検討したところ側枝病変で有意に負荷シンチの方が感度は高く、虚血領域が小さい症例でも負荷シンチの方が感度は高かった。

本研究では冠動脈の、主として末梢病変や小血管狭窄病変に対する負荷シンチ、負荷エコーの感度・有用性に対して検討を行うことで、現況における両負荷試験の感度を知ることができた。以前の報告では負荷シンチ、負荷エコーの感度は70-80%と報告されているが^{3,7,9}、今回の研究での各検査の感度は負荷シンチで40%弱、負荷エコーでは20%弱という結果であり、これまでの研究と比較して感度が低いという結果であった。これは以前の研究対象が新規冠動脈病変を検出することを前提とした前向き研究であるために、抗狭心症薬が投与されてない状態で心筋虚血判定を行っていることが一つの原因と思われる。また、多くの研究は冠動脈主幹部近位部病変の有無との合致を検討しているために、負荷シンチや負荷エコーでの虚血領域が大きくなり、診断が容易となっていたことが考えられる。つまり、これまでの研究では冠動脈病変の局在については評価されておらず、本幹・側枝病変や近位部・遠位部（末梢）の評価もなされていない。本研究では症例の大半がDESを用いたPCI後であった。従って、これらの症例では既に主病変は治療されており、冠動脈造影上の有意狭窄病変は、病変の血管径が小さいことや、末梢病変であることからPCI不適応と判断された病変が多く含まれる。このため虚血範囲が狭くなり、感受性が低くなったことも考えられる。また、負荷シンチでは負荷前後の静止断層画像を比較して心筋虚血判定を行うが、負荷エコーでは動画像を用いて判定するために負荷前後の差異を検出しにくく、検

者の主観的判断にゆだねられている面が大きく、その習熟度が影響している可能性も考えられる。

今回の検討では、負荷シンチの方が負荷エコーよりも負荷時の心拍数は有意に高値であった。その理由としては、負荷シンチが全例トレッドミルで実施されているのに対して、負荷エコーは臥位エルゴメーター運動負荷が6割を占めていることが挙げられる。同一症例にトレッドミルと臥位エルゴメーターを行って比較した報告では、トレッドミルの方が、負荷時の心拍数は有意に高く、収縮期血圧は有意に低かったが、心筋酸素消費量の指標とされる double product には差がなかったと報告されている^{21,22}。今回の検討では、全例トレッドミル負荷が行われた負荷シンチの方が、多くの症例で臥位エルゴメーター運動負荷が行われた負荷エコーより、負荷時の心拍数は有意に高かった。しかしながら心筋酸素消費量の指標とされる double product は負荷シンチより負荷エコーの方が高く、両検査の感度の差が負荷の程度によるものではないと考えられた。

本研究は後ろ向き研究であり、PCIから追跡造影までの間に負荷シンチと負荷エコーの両検査を施行した症例が多い。上記両負荷検査の間に新規の冠動脈狭窄が出現したために検査感度に差が出た可能性がないとは言えないが、対象症例には急性冠症候群を含んでいないので、両負荷検査の間に冠動脈の狭窄が急激に進行する可能性は低く²³、本研究結果に及ぼす影響は少ないと思われた。

負荷試験の前に β 遮断薬、カルシウム拮抗薬、ACE-I、ARBの休薬を行わなかったことによる負荷試験の感度に関して検討を行った。上記に関して高度狭窄群(N=54)において薬剤(β 遮断薬、カルシウム拮抗薬、ACE-I、ARB)の有無による両負荷試験の感度を比較した。その結果は β 遮断薬では負荷シンチ(内服群36.2%, 非内服群42.9%) 負荷エコー(内服群14.9%, 非内服群14.3%)、カルシウム拮抗薬では負荷シンチ(内服群14.3%, 非内服群45%) 負荷エコー(内服14.3%, 非内服15.0%) ACE-Iでは負荷シンチ(内服群30.0%, 非内服群38.6%) 負荷エコー(内服10%, 非内服15.9%)、ARBでは負荷シンチ(内服22.2%, 非内服44.4%) 負荷エコー(内服5.6%, 非内服19.4%)という結果であった。全体の傾向として内服群と非内服群の比較では内服群において高度狭窄病変での虚血の検出感度が低いという結果であったが、二群間において有意差を認めないという結果であった。ただし、例えば β 遮断薬を内服していない例は13.0%(7例)、カルシウム拮抗薬を内服している例は26.0%(14例)であり、症例数が少ないことが有意差の有無に関係している

可能性はあると思われた。

結 論

DES時代の冠動脈疾患における末梢および小灌流域病変に対する虚血評価は、負荷シンチの方が負荷エコーよりも感度において優れている。

謝 辞

本研究施行にあたり、御指導・御協力をいただきました教職員各位に深謝いたします。

Reference List

- Gianrossi R, et al. (1989) Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation*; 80: 87-98.
- Dewey M, Dubel HP, Schink T, Baumann G, Hamm B (2007) Head-to-head comparison of multislice computed tomography and exercise electrocardiography for diagnosis of coronary artery disease. *Eur Heart J* ; 28: 2485-2490.
- Galanti G, et al. (1991) Diagnostic accuracy of peak exercise echocardiography in coronary artery disease: comparison with thallium-201 myocardial scintigraphy. *Am Heart J* ; 122: 1609-1616.
- Garber AM, Solomon NA (1999) Cost-effectiveness of alternative test strategies for the diagnosis of coronary artery disease. *Ann Intern Med* ; 130: 719-728.
- Marcovitz PA, Armstrong WF (1992) Accuracy of dobutamine stress echocardiography in detecting coronary artery disease. *Am J Cardiol*: 1269-1273.
- Sawada SG, et al. (1991) Echocardiographic detection of coronary artery disease during dobutamine infusion. *Circulation* 83: 1605-1614.
- Amanullah AM, Lindvall K, Bevegard S (1992) Exercise echocardiography after stabilization of unstable angina: correlation with exercise thallium-201 single photon emission computed tomography. *Clin Cardiol* 15: 585-589.
- Wann LS, et al. (1979) Exercise cross-sectional echocardiography in ischemic heart disease. *Circulation* 60: 1300-1308.
- Quinones MA, et al. (1992) Exercise echocardiography versus 201Tl single-photon emission computed tomography in evaluation of coronary artery disease. Analysis of 292 patients. *Circulation* 85: 1026-1031.
- Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW (1974) Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol* 33: 87-94.
- Ho YL, et al. (1997) Dobutamine stress echocardiography compared with exercise thallium-201 single-photon emission computed tomography in detecting coronary artery disease-effect of exercise level on accuracy. *Cardiology* 88: 379-385.
- Picano E, Lattanzi F, Orlandini A, Marini C, L'Abbate A (1991) Stress echocardiography and the human factor: the importance of being expert. *J Am Coll Cardiol* 17: 666-669.
- Cheitlin MD, et al. (2003) ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Soc Echocardiogr* 16: 1091-1110.
- Mauri L, et al. (2008) Long-term clinical outcomes after drug-eluting and bare-metal stenting in Massachusetts. *Circulation* 118: 1817-1827.
- Austen WG, et al. (1975) A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation* 51(4 Suppl): 5-40.
- Bruce RA, Hornsten TR (1969) Exercise stress testing in evaluation of patients with ischemic heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 11: 371-390.
- Ellestad MH, Allen W, Wan MC, Kemp GL (1969) Maximal treadmill stress testing for cardiovascular evaluation. *Circulation* 39: 517-522.
- Schiller NB, et al. (1989) Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 2: 358-367.
- Lang RM, et al. (2005) Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 18: 1440-1463.
- Leaman DM, Brower RW, Meester GT, Serruys P, van den Brand M (1981) Coronary artery atherosclerosis: severity of the disease, severity of angina pectoris and compromised left ventricular function. *Circulation* 63: 285-299.
- Badrudin SM, et al. (1999) Supine bicycle versus post-treadmill exercise echocardiography in the detection of myocardial ischemia: a randomized single-blind crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 33: 1485-1490.
- Peteiro J, et al. (2012) Head-to-head comparison of peak supine bicycle exercise echocardiography and treadmill exercise echocardiography at peak and at post-exercise for the detection of coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr* 25: 319-326.
- Yokoya K, et al. (1999) Process of progression of coronary artery lesions from mild or moderate stenosis

to moderate or severe stenosis: A study based on four serial coronary arteriograms per year. Circulation 100 : 903-909.