

頸動脈超音波法による動脈硬化症の
評価および冠危険因子との関係：特
に内膜・中膜複合壁厚の不均一性に
ついて

**Ultrasonographic Assessment of Ca-
rotid Atherosclerosis Emphasizing the
Variety of Intimal-Medial Thickness
and the Relationship With Coronary
Risk Factors**

須郷亜紀子
中島 滋夫
蔵田 健
杵野 浩司
代田 浩之
山口 洋

Akiko SUGO, MD
Shigeo NAKAJIMA, MD
Takeshi KURATA, MD
Hiroshi MOKUNO, MD
Hiroyuki DAIDA, MD
Hiroshi YAMAGUCHI, MD, FJCC

Abstract

Intimal-medial thickness (IMT) of the extracranial carotid arteries measured by B-mode ultrasonography has been used as a marker of systemic and coronary atherosclerosis. Previous studies have indicated that maximum and mean carotid IMT are significantly correlated with the extent and severity of coronary artery disease (CAD), but the clinical usefulness of these markers is limited because they are neither specific nor sensitive enough to identify patients with or without significant CAD. The correlation of a new IMT marker, variance of IMT, with coronary risk factors and coronary atherosclerosis was investigated in 200 patients who underwent carotid ultrasonography and coronary angiography. IMT was measured in 16 sites of the extracranial carotid arteries for the calculation of mean, maximum and variance of IMT.

Univariate analysis showed that these three indexes were significantly correlated with age, serum lipoprotein (a) and hypertension. However, age was correlated weakly with variance of IMT. There were significant gender differences in the mean and maximum IMT but not in the variance. There were also significant correlations of mean IMT with smoking, and maximum and variance of IMT with high-density lipoprotein. Multiple logistic regression analysis in 100 age and sex matched patients indicated that the only significant predictor for CAD in this subgroup was variance of IMT (odds ratio = 1.6).

These results indicated that each risk factor causes different morphologic manifestations in the carotid atherosclerotic lesion. Variance of IMT, which represents the irregularity of carotid IMT, was correlated well with CAD and appears to be useful for assessing systemic and coronary atherosclerosis.

J Cardiol 1997; 30 (6): 321-329

Key Words

Ultrasonic diagnosis, Coronary artery disease, Risk factors, Atherosclerosis (intimal-medial thickening)

はじめに

頸動脈はアテローム性動脈硬化の好発部位であり、

Bモード超音波断層法による狭窄あるいは閉塞病変の
評価は、脳血管障害の予測因子として^{1,2)}、また頸動脈
内膜剝離術の適否を決める上で重要な役割を担ってき

順天堂大学医学部 循環器内科：〒113 東京都文京区本郷 2-1-1

Department of Cardiology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo

Address for reprints: SUGO A, MD, Department of Cardiology, Juntendo University School of Medicine, Hongo 2-1-1, Bunkyo-ku, Tokyo 113

Manuscript received January 27, 1997; revised July 11 and September 1, 1997; accepted September 30, 1997

Selected abbreviations and acronyms

IMT=intimal-medial thickness

た。高周波超音波探触子の開発により、Pignoli ら³⁾が内膜中膜複合壁厚 (intimal-medial thickness: IMT) の測定が可能であることを報告して以来、IMT は全身の動脈硬化症の指標として用いられ^{4,7)}、冠危険因子との関係においては、その簡便さゆえに臨床研究のエンドポイントとしても応用されている⁸⁻¹⁰⁾。しかし動脈硬化病変の発症と進展は本来不均一なものであり、全ての危険因子が同一の形態学的変化をきたすとは限らないため、厚さのみで動脈硬化の進展度や危険因子コントロールによる効果を評価するには問題があると考えられる。そこで今回我々は、頸動脈硬化病変の不均一性を頸動脈硬化の指標として取り入れ、冠危険因子および冠動脈硬化症との関連について検討した。

対 象

1995年2月-1996年2月に頸動脈超音波と冠動脈造影を同時期に施行した200例(男性151例、女性49例、平均年齢60±11歳)を対象とした。基礎心疾患は狭心症74例、心筋梗塞77例、心臓弁膜症11例、心筋疾患9例、大動脈疾患14例、先天性心疾患1例、胸痛を有するが冠動脈に明らかな病変を認めないもの19例である。経皮的冠動脈形成術施行例、バイパス手術後、大動脈炎症候群例は対象から除外した。

方 法

1. 頸動脈超音波法

超音波断層装置は日立(東京)製EUB-555、7.5MHzリニア探触子を使用した。患者を仰臥位として、左右の総頸動脈から内頸動脈起始部までの長軸像、短軸像を描出し、総頸動脈の球部手前15mmおよび更にその15mm近位、球部、内頸動脈近位10mmの4分節に分割し、近位壁、遠位壁の8カ所、左右合計16カ所のIMTの、原則として各分節で最も肥厚している部位を測定した。同じ病変が隣接の分節に連続する場合には、測定より除外した。これらの測定値をもとに平均値、最大値を算出した(Fig. 1)。更に同一症例内でのIMT測定値のばらつきを表す尺度として分散値を各症例につき算出し、これをIMTすなわち頸動脈壁肥厚の

不均一性の指標として用いた。分散値は次の式で表される。

$$\text{分散値} = \sum_{i=1}^n (x_i - x_m)^2 / (n - 1)$$

n : 測定可能であったIMTの部位の数 ($8 \leq n \leq 16$)

x_i : 各部位でのIMT測定値

x_m : x_i の平均値

検査は1名の超音波検査技師と1名の医師が担当した。

2. 冠動脈硬化の診断

冠動脈造影検査は35mmシネフィルムに記録し、右冠動脈、左前下行枝、左回旋枝の主要分枝に50%以上の狭窄病変を有するものを冠疾患群とした。

3. 冠危険因子

危険因子として検討を加えたのは、年齢、性別、高血圧、糖尿病、喫煙、血清総コレステロール値、トリグリセリド値、HDLコレステロール値、LDLコレステロール値、リポ蛋白(a)値である。高血圧症は収縮期圧160mmHgまたは拡張期圧100mmHgを超えるもの、あるいは前医または外来で既に高血圧症の診断されているものとした。糖尿病については、前医または外来で既に糖尿病と診断されているもの、早期空腹時血糖が120mg/dl、HbA1cが6.0%を超えるものとした。血清総コレステロール値、トリグリセリド値、HDLコレステロール値、リポ蛋白(a)値は、冠動脈造影検査当日の早朝空腹時に採血した検体から測定した。LDLコレステロール値は総コレステロール、HDLコレステロール、およびトリグリセリド値からFriedewaldの式により算出した。

4. 統計解析

単変量解析としては、連続変数である危険因子とIMT各指標との関係を検討するためにPearsonの相関係数を、名義変数である危険因子の場合は、IMT各指標を中央値で2群に分け χ^2 検定を行った。

冠疾患の有無と危険因子の関係を検討するために、連続変数である危険因子においては t 検定を用い、名義変数である危険因子の場合は χ^2 検定により両群間を比較した。血清リポ蛋白(a)値については対数変換の後に解析を行った。

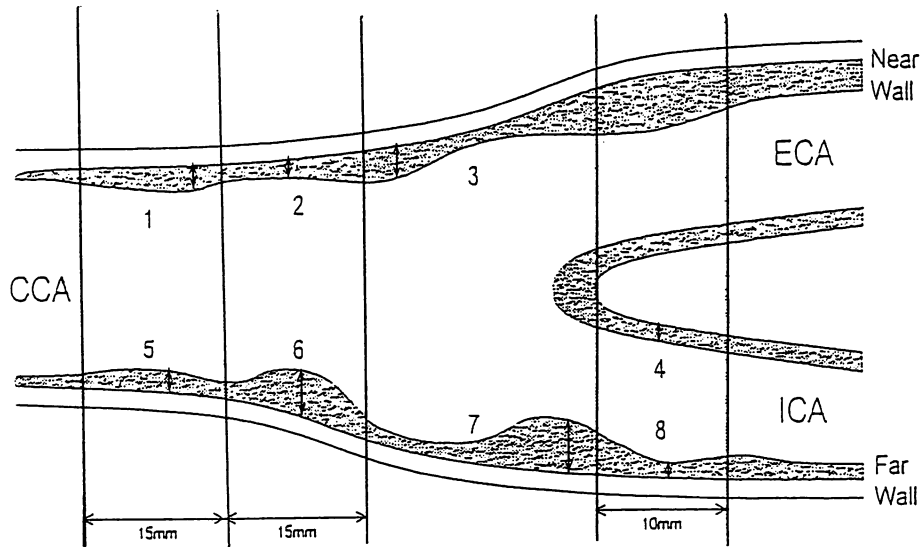


Fig. 1 Diagram showing the eight sites (arrows) of the extracranial carotid artery, and the 16 sites identified to measure intimal-medial thickening on both sides

CCA=common carotid artery; ECA=external carotid artery; ICA=internal carotid artery.

多変量解析として最尤法によるロジスティック回帰分析を用いた。ロジスティック回帰分析を行うにあたっては、連続変数である各危険因子およびIMT各指標は四部位数により4段階のカテゴリー化を行った。単変量解析で冠疾患の有無に影響を認めた危険因子とIMT各指標を独立変数とし、冠疾患の有無に与える影響の大きさを検討した。

結 果

1. 症 例

実際の症例を示す。症例1 (Fig. 2-上) は冠疾患のない群の47歳、男性で、頸動脈超音波上、IMTには肥厚および不整はいずれも認められなかった。症例2 (Fig. 2-中) は55歳、男性、左前下行枝近位部に90%の狭窄を有する一枝病変例で、IMTは瀰漫性の肥厚を呈する。症例3 (Fig. 2-下) は54歳、男性で、冠状動脈造影では重症な三枝病変を認めた症例であるが、頸動脈超音波上、IMTの肥厚および不整のいずれも高度であった。各症例における計測値および平均値、最大値、分散値を Table 1 に示す。

2. IMT 各測定点の検出率および測定精度

総頸動脈は近位壁で96.4% (771/800 部位)、遠位壁で99.5% (796/800 部位) と高い検出率を示した。分岐部では近位壁で65.8% (263/400 部位)、遠位壁で84.0%

Table 1 Intimal-medial thickness in three patients measured by B-mode ultrasonography

Sites	Case 1	Case 2	Case 3	
Left	1	0.6	1.3	1.3
	2	0.6	1.3	1.5
	3	0.6	1.3	1.5
	4	0.6		1.3
	5	0.5	1.3	1.4
	6	0.5	1.3	1.5
	7	0.7	1.4	1.8
	8	0.5		1.4
Right	1	0.5	1.0	1.5
	2	0.7	1.2	1.3
	3	0.6	1.2	1.7
	4	0.6		1.5
	5	0.6	1.0	1.7
	6	0.6	1.2	2.8
	7	0.7	1.6	4.3
	8	0.5	1.3	1.7
Mean	0.59	1.26	1.77	
Maximum	0.7	1.6	4.3	
Variance	0.0052	0.024	0.59	

Figures of each case are presented in mm.

(336/400 部位) であった。内頸動脈での検出率はそれに比し不良で、おのおの20.8% (83/400 部位)、35.3% (141/400 部位) であった。今回の対象は全例左右合計で8カ所以上が測定可能であり、Fig. 3 に示すように

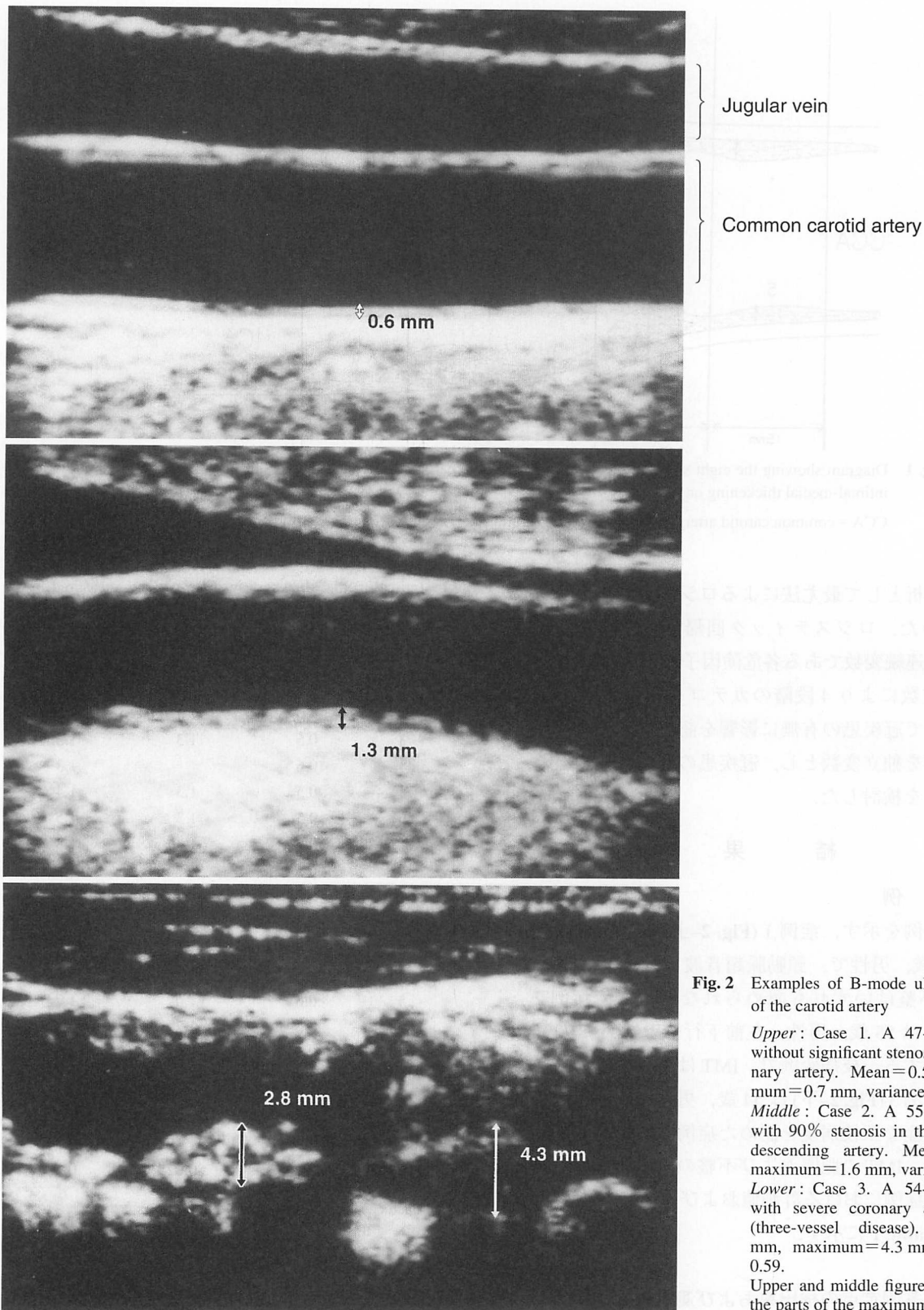


Fig. 2 Examples of B-mode ultrasonography of the carotid artery

Upper: Case 1. A 47-year-old man without significant stenosis in the coronary artery. Mean=0.59 mm, maximum=0.7 mm, variance=0.0052.

Middle: Case 2. A 55-year-old man with 90% stenosis in the left anterior descending artery. Mean=1.26 mm, maximum=1.6 mm, variance=0.024.

Lower: Case 3. A 54-year-old man with severe coronary atherosclerosis (three-vessel disease). Mean=1.77 mm, maximum=4.3 mm, variance=0.59.

Upper and middle figures do not show the parts of the maximum thickness.

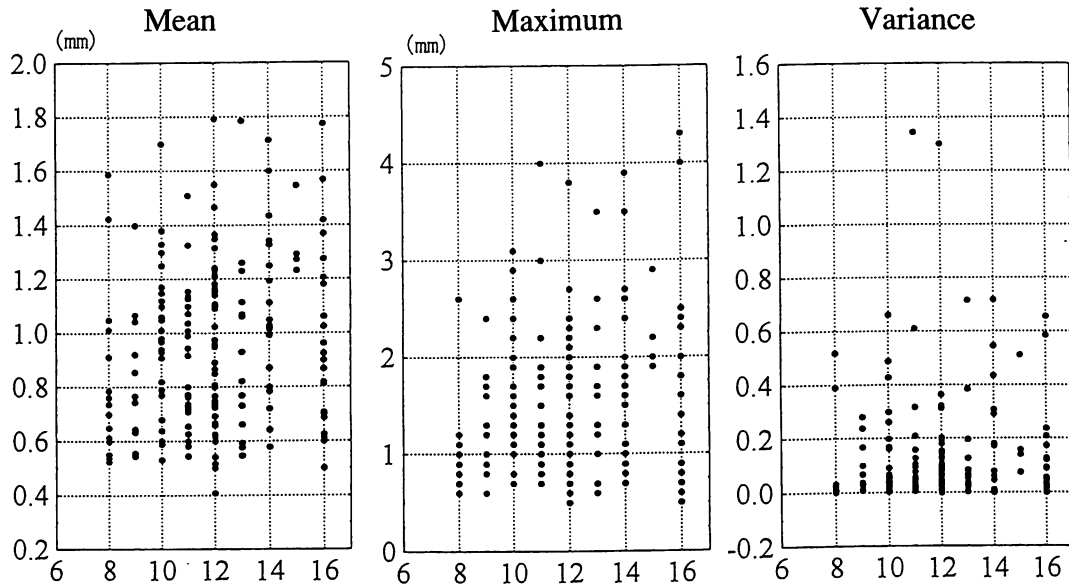


Fig. 3 Scatterplot indicating the number of detectable sites had no relationship with intimal-medial thickening (IMT) indexes

Table 2 Univariate correlations between risk factors and carotid IMT

	Mean	Maximum	Variance
Pearson's correlation coefficient			
Age (yr)	0.40**	0.35**	0.22**
Total cholesterol	-0.02	0.02	0.00
Triglyceride	0.002	-0.04	0.01
HDL-C	-0.11	-0.15*	-0.15*
LDL-C	0.02	0.05	0.05
Lipoprotein (a)	0.21**	0.25**	0.25**
χ^2 test (odds ratio)			
Hypertension	3.17**	2.69**	3.30**
Diabetes mellitus	1.39	0.91	1.35
Sex	2.24*	2.03*	1.67
Smoking	2.32**	1.54	1.20

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.
H(L)DL-C=high(low)-density lipoprotein cholesterol.

検出数とIMTの各指標の間には関連はみられなかった。

IMT測定精度は、検者間および検者内の変動係数により検討した。2名の検者が同時に5症例の総頸動脈左右各4カ所、合計40カ所のIMTを測定した結果では、検者間の変動係数は4.67%であった。またビデオテープに記録された画像を最も適する場所で静止させ、総頸動脈後壁のIMTを2名の検者がおのおのの同一症例について10回測定することにより算出した検者内変動係数は、2.82%および6.52%であった。

3. 冠危険因子とIMT

単変量解析ではIMTの3指標、すなわち平均値、最高値、分散値いずれとも有意な関連が認められたのは年齢、リポ蛋白(a)値、高血圧であった。そのうち年齢はIMT分散値の相関係数 $r=0.22$ に比較して、平均値0.40、最大値0.35とより良好な相関を示した。喫煙はIMT平均値においてのみ関連を認め、HDLコレステロール値は最大値と分散値において、性別は平均値と最大値においてのみ関連が認められた(Table 2)。

4. 冠状動脈硬化と冠危険因子

Table 3に示すように冠疾患群と冠疾患を有さない群との間で有意差がみられたのは、性別、年齢、血清総コレステロール値、HDLコレステロール値、LDLコレステロール値、高血圧、糖尿病の各因子であった。

5. IMT各指標と冠状動脈硬化

線形回帰分析でIMT各指標と冠状動脈病変枝数の関係を検討した結果では、3指標とも冠状動脈病変枝数と弱い有意な正相関を認めた(Fig. 4)。相関係数は平均値 $r=0.45$ 、最大値0.45、分散値0.36で、平均値および最大値が大であった。次に冠疾患の有無を目的変数とし、冠疾患の有無に影響を与えている各危険因子(年齢、高血圧、糖尿病、血清総コレステロール値、HDLコレステロール値、LDLコレステロール値)を調整したロジスティック回帰分析を用いることにより

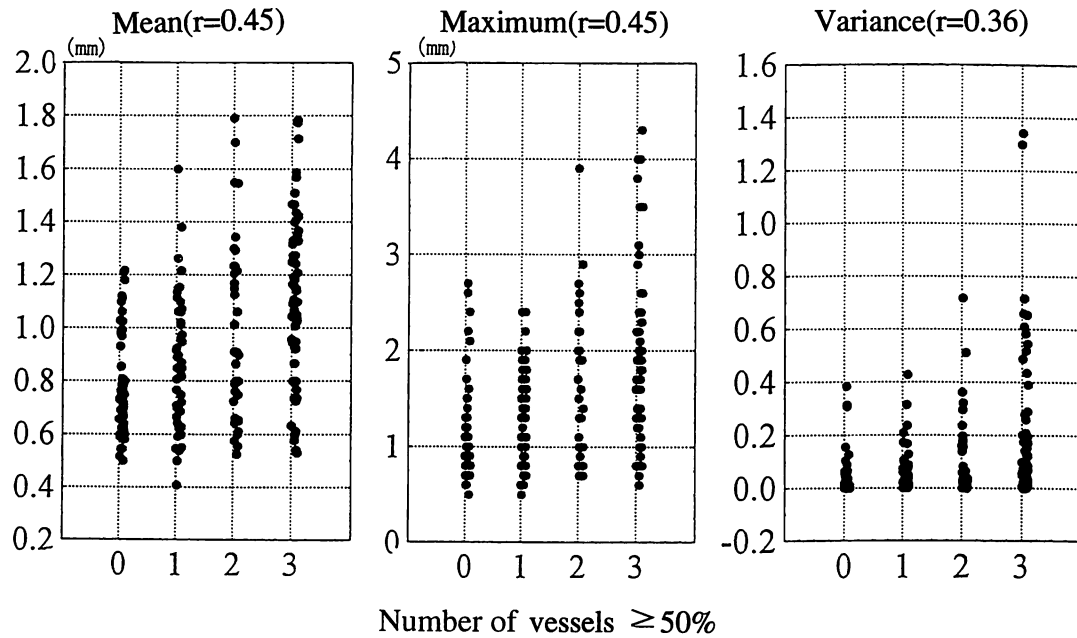


Fig. 4 Scatterplot showing a positive correlation between IMT indexes and the number of vessels with significant stenosis in 200 patients

Table 3 Risk factors of 200 study patients

	CAD (+) (n=147)	CAD (-) (n=53)
Sex (M/F)	118/29**	33/20
Age (yr)	60.9±10.4**	56.0±12.3
Total cholesterol (mg/dl)	200.8±43.3*	186.2±35.4
Triglyceride (mg/dl)	147.4±74.2	135.7±106.9
HDL-C (mg/dl)	42.3±12.3**	49.2±18.5
LDL-C (mg/dl)	129.2±40.2**	109.9±29.0
Lipoprotein (a) (mg/dl)	35.8±28.1	29.0±22.3
Hypertension (%)	55.1*	39.6
Diabetes mellitus (%)	39.5*	13.2
Smoking (%)	70.1	58.5

*p<0.05, **p<0.01. Mean±SD.

M=male; F=female. Other abbreviations as in Table 2.

Table 4 Multivariate adjusted logistic correlations between coronary atherosclerosis and carotid IMT

	Mean	Maximum	Variance
β	0.58	0.53	0.53
Standard errors	0.19	0.18	1.88
p value	<0.01	<0.01	<0.01
Odds ratio	1.79	1.69	1.69

Adjusted risk factors: age, hypertension, diabetes mellitus, total cholesterol, HDL-C, LDL-C.

β=regression coefficient. Abbreviations as in Table 2.

Table 5 Risk factors in 100 age- and sex-matched patients

	CAD (+) (n=50)	CAD (-) (n=50)
Sex (M/F)	32/18	32/18
Age (yr)	57.9±9.9	57.9±9.9
Total cholesterol (mg/dl)	202.2±44.2*	188.6±33.2
Triglyceride (mg/dl)	145.8±64.1	132.1±101.2
HDL-C (mg/dl)	41.6±11.1**	50.0±18.1
LDL-C (mg/dl)	131.1±41.2**	112.2±28.1
Lipoprotein (a) (mg/dl)	42.4±31.8*	29.7±22.5
Hypertension (%)	52.0	40.0
Diabetes mellitus (%)	40.0**	16.0
Smoking (%)	61.2	55.3

*p<0.05, **p<0.01. Mean±SD.

Abbreviations as in Tables 2, 3.

IMT 各指標と冠状動脈硬化の関係を検討したところ、Table 4 に示すようにオッズ比は平均値で最も高かった。

対象は、全例冠状動脈造影を施行しているという標本の特性上、200 例中、冠疾患を有しない群は 50 例のみで、一般対象と大きな差がある。そこで、冠疾患群 150 例からこの 50 例とそれぞれ年齢、性別が一致していた症例をランダムに選択し、各群 50 例、計 100 例のサブグループにおいて同様に検討した。この 2 群間での冠疾患の有無と冠危険因子との関係を Table 5 に示す。有意差がみられたのは糖尿病、血清総コレステ

ロール値, HDL コレステロール値, LDL コレステロール値, リポ蛋白 (a) 値であった. このサブグループで冠疾患の有無を目的変数とし, 冠疾患の有無に影響を与えている各因子に IMT 各指標を加えて多変量調整ロジスティック回帰分析を行った結果では, 有意差が認められたのは IMT 分散値のみであった. つまり分散値が $r=0.007$ から 0.02, 0.07 と, 四分位数の 1 単位上昇するごとに冠疾患を有するオッズ比は 1.6 倍に増加した (Table 6).

考 察

これまでの IMT を用いた臨床研究では, 頸動脈超音波は信頼性が高く, 再現性の良い非侵襲的な動脈硬化症の評価法であることが確認されている^{11,12}. 頸動脈超音波法で検出された動脈硬化の危険因子として, 年齢, 高血圧, 糖尿病^{13,14}, 血清総コレステロール^{15,16}, 血清リポ蛋白 (a)¹⁷, その他¹⁸⁻²⁰の報告があり, 冠状動脈硬化とも有意な相関が認められている^{21,22}. IMT の評価には, 平均化したもの²³や最大の厚さおよびその和を用いているものが多く^{24,25}, 我々の検討においても冠状動脈硬化と IMT の平均値, 最大値は相関を示している. しかし IMT の測定から冠状動脈硬化の有無を推測しうるか否かについては感度, 特異度とも十分でないとの報告もあり²⁶, IMT 測定の意義を明らかにさせることは臨床的にも重要な課題である²⁷. 特に今回我々が IMT の不均一性に着目したのは, 冠状動脈造影においても狭窄率が問題であるように, 動脈硬化とは本来不均一なものだからである.

危険因子と IMT の関係について, 今回の検討では平均値, 最大値, 分散値のおおので相関がみられる危険因子が異なっていた. すなわち年齢, リポ蛋白 (a), 高血圧はいずれとも有意な相関を認め, 性別も平均値と最大値で相関があった. 喫煙は平均値でのみ相関がみられ, HDL コレステロールは最大値と分散値で有意な相関が認められた. このうち, IMT が最も影響を受ける因子の一つである年齢は, 平均値, 最大値に比べ, 分散値において最も相関が弱く, 分散値は年齢による影響を平均値や最大値よりも受けにくいものと解釈出来る. 更に, 年齢は冠疾患の有無とも関連しており, 冠状動脈病変枝数と頸動脈硬化との相関について, 平均値, 最大値が分散値よりも良い値を示すのは, 年齢による変化をより強く反映するためである可能性があ

Table 6 Age- and sex-matched multivariate logistic correlations between coronary atherosclerosis and carotid IMT

	Mean	Maximum	Variance
β	0.32	0.47	0.45
Standard errors	0.20	0.24	0.22
<i>p</i> value	NS	NS	<0.05
Odds ratio	1.38	1.60	1.60

Adjusted risk factors: diabetes mellitus, total cholesterol, HDL-C, LDL-C, Lipoprotein (a).
Abbreviation as in Table 2.

る. 年齢, 性別の影響を除いたモデルで, 冠疾患の有無と最も関連を認めたのは分散値であったが, この理由としては年齢の影響が最も小さかったことの他に, HDL コレステロールに分散値が関連を認めたことが挙げられる. 最大値は同様に, HDL コレステロールとも関連しているが年齢の影響がより強かったものと思われる. このことから, 最大値と分散値は脂質動態と関連が深いことが推測される. 初期にまず脂肪線条が出来, 脂質に富んだプラーク形成が起こり, やがて不安定なプラークは破綻するといった動脈硬化病変の形態変化から考えても, 脂質動態は不均一性に影響を与える因子であることが予想される. 動脈硬化は種々の因子が複合作用して生じる疾患ではあるが, これらの結果からは, 各危険因子によって動脈硬化病変に及ぼす形態学的変化に差異が生じる可能性が示唆される.

これまでに IMT の厚さだけではなく形態の変化を評価法に取り入れ, 予後との関連をみた試みがなされている. Salonen ら¹⁸は, 1,257 例に頸動脈超音波法を行い, 1 ヶ月-3 年の経過観察を行った. 超音波所見を, 1) 非動脈硬化例, 2) IMT の肥厚 (≥ 1.0 mm), 3) 非狭窄性プラーク, 4) 狭窄性プラークに分類し, 動脈硬化性変化を持つ症例が急性心筋梗塞を発症するリスクは非動脈硬化症例の 3 倍となること, 頸動脈硬化が重症であるほどリスクも高くなることを示した. Belcaro ら²⁸は同様の超音波分類を用い, 2,000 例を 6 年間観察, 非動脈硬化症例とされた 1,835 例には心血管事故は観察期間中生じなかった. したがって頸動脈超音波により心血管事故を起こす危険のないものを選別出来るとしている. しかし, その他の冠危険因子の存在と事故との関連は検討されておらず, 頸動脈硬化を認めなかったグループは他の群に比較して平均年齢が若いという傾向があった.

冠状動脈硬化の危険因子は単一ではなく, 性別ご

と、年齢別ごとにみた場合、強く影響する因子はおのおの群で異なる可能性がある。IMTは加齢により肥厚し、加齢により冠状動脈硬化症も増加することは明らかであるが、冠状動脈造影上、明らかな冠状動脈硬化を有さない場合も、IMTは加齢により生理的な肥厚を生じている。したがってIMTと冠状動脈硬化、心血管事故の関係を明らかにするためには加齢によるIMTの変化を除外することが必要である。更に女性の場合、特に閉経前では、同年代の男性に比べて虚血性心疾患の罹患率が低く、危険因子との関連についても男性と同等ではない。このため今回は性別、年齢をマッチさせた冠疾患群、冠疾患を有さない群の2群間で検討を行い、頸動脈硬化の各指標と冠状動脈硬化の関連について検討した。冠疾患の有無に対するオッズ比が統計学的に有意であったIMTの指標は、頸動脈壁の不均一性を表す分散値のみであった。IMT平均値、最大値において冠疾患の有無に対するオッズ比が統計学的に有意にならなかったのは、これらが年齢や性別によ

り受ける影響が分散値に比べて強いことが推測される。分散値は平均値や最大値とも有意な相関を認める指標であるが、平均値や最大値だけでは反映出来ない動脈硬化病変において、不均一性の有無が動脈硬化の進展度を反映出来る可能性が示唆された。今回は分散値を不均一性の指標とし、以上の結果を得たが、今後更に形態を考慮に入れた簡便なIMT評価についての検討が望まれる。

結 論

頸動脈硬化病変の不均一性を定量化し、冠危険因子、冠状動脈硬化との関連を検討した。各冠危険因子の頸動脈硬化の形態に及ぼす影響は、おのおの異なる可能性を有することが示唆された。また頸動脈硬化の不均一性は冠状動脈硬化と関連を認め、IMTの分散値が、これまで用いられてきた平均値や最大値に加えて、新しい冠状動脈硬化の指標となりうることを示唆された。

要 約

Bモード超音波断層法による頸動脈内膜中膜複合壁厚 (IMT) は全身および冠状動脈硬化症の指標として用いられている。IMTの平均値や最大値を用いたこれまでの臨床研究においては、冠状動脈硬化症との間に有意な相関が認められているが、IMTから冠状動脈硬化症の重症度を推測するという点では感度、特異度とも十分ではない。今回我々は、頸動脈硬化病変の不均一性を頸動脈硬化の指標として取り入れ、冠危険因子および冠状動脈硬化症との関連について検討した。対象は頸動脈超音波法と冠状動脈造影を同時期に施行した200例で、頭蓋外頸動脈を4分割し、近位壁、遠位壁の8カ所、左右合計16カ所のIMTの平均値、最大値、更に頸動脈硬化の不均一性の指標として各測定点の分散値を算出した。この3指標を用いて冠危険因子および冠状動脈硬化症との関連を検討した。

単変量解析の結果、IMTの3指標と関連が認められた冠危険因子は年齢、リポ蛋白(a)値、高血圧であった。このうち年齢は分散値において最も相関が弱かった。性別は平均値、最大値において相関を認めたが、分散値では認めなかった。喫煙はIMT平均値においてのみ関連を認め、HDLコレステロール値は最大値と分散値において関連が認められた。更に年齢、性別を一致させた100例について、冠状動脈硬化症の有無を目的変数として、冠状動脈硬化に影響を与えている各因子を調整したロジスティック回帰分析により、IMT各指標の冠状動脈硬化に与える影響を検討したところ、有意差が認められたのはIMT分散値のみであった(オッズ比1.6)。

IMTの評価には、平均化したものや最大の厚さおよびその和を用いているものが多いが、今回の結果から、異なる各危険因子によって動脈硬化病変に及ぼす形態学的変化に差異が生じる可能性があること、頸動脈IMTの不均一性と冠状動脈硬化に関連を認めること、更にIMTの分散値が、平均値や最大値に加え、年齢や性別の影響を受けにくい新しい全身および冠状動脈硬化の指標となりうることを示唆された。

文 献

- 1) Chambers BR, Norris JW : Outcome in patients with asymptomatic neck bruits. *N Engl J Med* 1986; **315** : 860–865
- 2) Handa N, Matsumoto M, Maeda H, Hougaku H, Ogawa S, Fukunaga R, Yoneda S, Kimura K, Kamada T : Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis. *Stroke* 1990; **21** : 1567–1572
- 3) Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R : Intimal plus medial thickness of the arterial wall: A direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; **74** : 1399–1406
- 4) Gnasso A, Irace C, Mattioli PL, Pujia A : Carotid intima-media thickness and coronary heart disease risk factors. *Atherosclerosis* 1996; **119** : 7–15
- 5) Blankenhorn DH, Selzer RH, Crawford DW, Barth JD, Liu C-R, Liu C-H, Mack WJ, Alaupovic P : Beneficial effects of Colestipol-Niacin therapy on the common carotid Artery : Two- and four-year reduction of intima-media thickness measured by ultrasound. *Circulation* 1993; **88** : 20–28
- 6) Bots ML, Hofman A, Grobbee DE : Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis : The Rotterdam study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1994; **14** : 1885–1891
- 7) Willeit J, Keichel S : Prevalence and risk factors of asymptomatic extracranial carotid artery atherosclerosis : A population-based study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1993; **13** : 661–668
- 8) Ranke C, Hecker H, Creutzig A, Alexander K : Dose-dependent effect of aspirin on carotid atherosclerosis. *Circulation* 1993; **87** : 1873–1879
- 9) Salonen R, Nyyssönen K, Porkkala E, Rummukainen J, Belder R, Park J-S, Salonen JT : Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS) : A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1995; **92** : 1758–1764
- 10) Kritchevsky SB, Shimakawa T, Tell GS, Dennis B, Carpenter M, Eckfeldt JH, Peacher-Ryan H, Heiss G : Dietary antioxidants and carotid artery wall thickness : The ARIC Study. *Circulation* 1995; **92** : 2142–2150
- 11) O'Leary DH, Polak JF, Wolfson SK Jr, Bond MG, Bommer W, Sheth S, Psaty BM, Sharrett AR, Manolio TA, on behalf of the CHS Collaborative Research Group : Use of sonography to evaluate carotid atherosclerosis in the elderly : The cardiovascular health study. *Stroke* 1991; **22** : 1155–1163
- 12) Riley WA, Barnes RW, Applegate WB, Dempsey R, Hartwell T, Davis VG, Bond MG, Furberg CD : Reproducibility of non-invasive ultrasonic measurement of carotid atherosclerosis. *Stroke* 1992; **23** : 1062–1068
- 13) Kawamori R, Yamasaki Y, Matsushima H, Nishizawa H, Nao K, Hougaku H, Maeda H, Handa N, Matsumoto M, Kamada T : Prevalence of carotid atherosclerosis in diabetic patient. *Diabetes Care* 1992; **15** : 1290–1294
- 14) Yamasaki Y, Kawamori R, Matsushima H, Nishizawa H, Kodama M, Kajimoto Y, Morishima T, Kamada T : Atherosclerosis in carotid artery of young IDDM patients monitored by ultrasound high-resolution B-mode imaging. *Diabetes* 1994; **43** : 634–639
- 15) Salonen R, Seppänen K, Rauramaa R, Salonen JT : Prevalence of carotid atherosclerosis and serum cholesterol levels in eastern Finland. *Arteriosclerosis* 1988; **8** : 788–792
- 16) Wendelhag I, Wiklund O, Wikstrand J : Atherosclerotic changes in the femoral and carotid arteries in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1993; **13** : 1404–1411
- 17) Schreiner PJ, Morrisett JD, Sharrett AR, Patsch W, Tyroler HA, Wu K, Heiss G : Lipoprotein[a] as a risk factor for preclinical atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1993; **13** : 826–833
- 18) Salonen JT, Salonen R : Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; **87** (Suppl II) : II-56–II-65
- 19) Andrade M, Thandi I, Brown S, Gotto A, Patsch W, Boerwinkle E : Relationship of the apoprotein E polymorphism with carotid artery atherosclerosis. *Am J Hum Genet* 1995; **56** : 1379–1390
- 20) Malinow MR, Niet J, Szklo M, Chambless LE, Bond G : Carotid artery intimal-medial wall thickening and plasma homocyst(e)ine in asymptomatic adults : The atherosclerosis risk in communities study : *Circulation* 1993; **87** : 1107–1113
- 21) Craven TE, Ryu JE, Espeland MA, Kahl FR, McKinney WM, Toole JF, McMahan MR, Thompson CJ, Heiss G, Crouse JR III : Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis. *Circulation* 1990; **82** : 1230–1242
- 22) Wofford JL, Kahl FR, Howard GR, McKinney WM, Toole JF, Crouse JR III : Relation of extent of extracranial carotid artery atherosclerosis as measured by B-mode ultrasound to the extent of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1991; **11** : 1786–1794
- 23) Crouse JR III, Craven TE, Hagaman AP, Bond MG : Association of coronary disease with segment-specific intimal-medial thickening of the extracranial carotid artery. *Circulation* 1995; **92** : 1141–1147
- 24) Weiss G, Willeit J, Kiechl S : Increased concentrations of neopterin in carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1994; **106** : 263–271
- 25) Crouse JR III, Harpold GH, Kahl FR, Toole JF, McKinney WM : Evaluation of a scoring system for extracranial carotid atherosclerosis extent with B-mode ultrasound. *Stroke* 1986; **17** : 270–275
- 26) Adams MR, Nakagomi A, Keech A, Robinson J, McCredie R, Bailey BP, Freedman SB, Celermajer DS : Carotid intima-media thickness is only weakly correlated with the extent and severity of coronary artery disease. *Circulation* 1995; **92** : 2127–2134
- 27) Wikstrand J, Wiklund O : Frontiers in cardiovascular science : Quantitative measurements of atherosclerotic manifestations in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1992; **12** : 114–119
- 28) Belcaro G, Nicolaides AN, Laurora G, Cesarone MR, Sanctis MD, Incandela L, Barsotti A : Ultrasound morphology classification of the arterial wall and cardiovascular events in a 6-year follow-up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; **16** : 851–856