

二断面経食道心エコー図法
による家族性高コレステロ
ール血症患者の胸部大動脈
壁性状とその伸展性の検討

Assessment of athero-
sclerotic lesions and dis-
tensibility of the thoracic
aorta in familial hyper-
cholesterolemia by bi-
plane transesophageal
echocardiography

友近 康明
松崎 益徳
奥田 史雄
塔間 陽一
道重 博行
小野 史朗
和崎雄一郎
時澤 郁夫
藤野 尚子
楠川 禮造

Yasuaki TOMOCHIKA
Masunori MATSUZAKI
Fumio OKUDA
Yoichi TOHMA
Hiroyuki MICHISHIGE
Shiro ONO
Yuichiro WASAKI
Ikuo TOKISAWA
Hisako FUJINO
Reizo KUSUKAWA

Summary

Atherosclerosis involving the thoracic aorta frequently occurs in patients with familial hypercholesterolemia (FH). In this study, we employed two-dimensional (2-D) transesophageal echocardiography (TEE: 5 MHz) to assess atherosclerotic lesions of the thoracic aorta in 9 patients with FH (47.8 ± 10.3 yrs) and 11 age-matched normal control subjects. Biplane TEE probe (i.e., transverse or sagittal scan transducer) was used to permit direct imaging of the distal half of the ascending aorta. The atherosclerotic lesions were classified based on the severity of the aortic wall sclerosis as intimal thickening (I°), atheromatous plaque, (II°) and calcification (III°).

In all of the patients with FH, atherosclerotic lesions of grade I° or greater were observed particularly in the aortic arch and descending aorta, while, lesions more severe than grade I° in the thoracic aorta were not observed in any of the control subjects. In 6 FH patients (67%), atherosclerotic lesions more severe than grade II° were frequently observed, which were more frequent in the aortic arch and descending aorta than in the ascending aorta.

山口大学医学部 第二内科
宇部市小串 1144 番地 (〒755)

The Second Department of Internal Medicine, Ya-
maguchi University School of Medicine, Kogushi
1144, Ube 755

Received for publication February 15, 1990; accepted July 28, 1990 (Ref. No. 37-PS160)

We also measured the instantaneous dimensional (D) changes in the descending aorta occurring during the cardiac cycle using M-mode echograms. The compliance index [$\Delta D/\Delta P = (\text{maximum D} - \text{minimum D})/\text{pulse pressure: mm/mmHg}$] in FH (0.03 ± 0.01) was lower than that of the controls (0.04 ± 0.01), while there was no significant difference in minimum D at end-diastole, which indicate reduced aortic compliance in FH.

In conclusion, TEE with a biplane probe seemed to be a reliable approach for evaluating the wall properties of the thoracic aorta. Even in a relatively younger FH population, the incidence of atherosclerotic lesions in the thoracic aorta accompanied by reduced aortic compliance was significantly higher than that in the controls.

Key words

Transesophageal echocardiography

Familial hypercholesterolemia

Atherosclerosis of aorta

はじめに

家族性高コレステロール血症 (以下 FH) は、常染色体優性遺伝形式をとり、低比重リポ蛋白 (LDL) に対する受容体の異常症で¹⁻³⁾、若年から冠動脈および大動脈の粥状硬化症が発症、進行することが知られている⁴⁻⁷⁾。なかでも胸部大動脈壁の粥状硬化症病変は、本症に頻発する所見である。その診断に際しては、従来の経胸壁心エコー図法では胸部大動脈の描出が不明瞭なことが多く、主として X 線 CT 法や大動脈造影法が診断に用いられてきた。しかし、いずれの方法も解剖学的また病変の特徴から、大動脈壁性状の詳細な分析には不十分であった。従来より当教室を中心に発展してきた経食道心エコー図法は、近年、臨床の場で多く使用されるようになり、心疾患の診断だけでなく、胸部大動脈の壁性状やその伸展性の定量的評価も可能となってきた⁸⁻¹⁰⁾。今回、経食道心エコー図法を用い、FH 患者の胸部大動脈壁性状を詳細に観察し、さらにその壁伸展性についても検討し、若干の知見を得たので報告する。

対象および方法

FH の診断は未治療の状態で血清総コレステロール値が 280 mg/dl 以上で、WHO 分類上 IIa または IIb の表現型を呈し、さらに Fuji computed radiography による本人のアキレス腱側面像で、厚さが 9 mm 以上の腱黄色腫が存在するか、

または両親、同胞、子供に腱黄色腫を伴う高コレステロール血症が存在するものとした。ただし、二次性高コレステロール血症例は今回の研究からは除外した。以上をすべて満たす男性 5 例、女性 4 例の計 9 例、平均年齢 47.8 ± 10.3 歳 (mean \pm SD)、平均血清コレステロール値 354.2 ± 36.8 mg/dl、平均血圧 144/91 mmHg (FH 群) を対象とし、60 歳以下で高血圧、高脂血症、虚血性心疾患を伴わない症例 11 例、平均年齢 45.8 ± 7.3 歳、平均血圧 120/76 mmHg を対照とした。全例洞調律で、高度の心機能低下 (左室駆出率 50% 以下) および有意な弁膜疾患のないものとした。また、前日より循環器系作用薬は中止して検査を行なった。

心エコー図装置は Aloka 製 SSD 860 または 870 を使用し、既報の二方向性経食道超音波探触子 (32 素子、 2×5 MHz) を用いた。胸部大動脈は気管分岐部の blind portion (Fig. 1 内斜線部) を除く全範囲で観察可能であり、上行大動脈 (As)、大動脈弓部 (Arch) また、下行大動脈は門歯より 25 cm のレベルから横隔膜レベルまでの間を約 5 cm 間隔で 4 分割 (D1~D4) し、合計 6 断面につき、各々を評価した。水平断面像と縦断面像を用いて、それぞれにおける大動脈内膜面の硬化性病変の有無を連続的に観察した (Fig. 1)。

硬化性病変の程度は Fig. 2 に示すごとく、断層像にて 4 段階に分類した (0 度: 正常, I 度: 内膜肥厚, II 度: アテローム形成, III 度: 石灰化形成)。さらに、門歯より 35 cm 近く (僧帽弁レベ

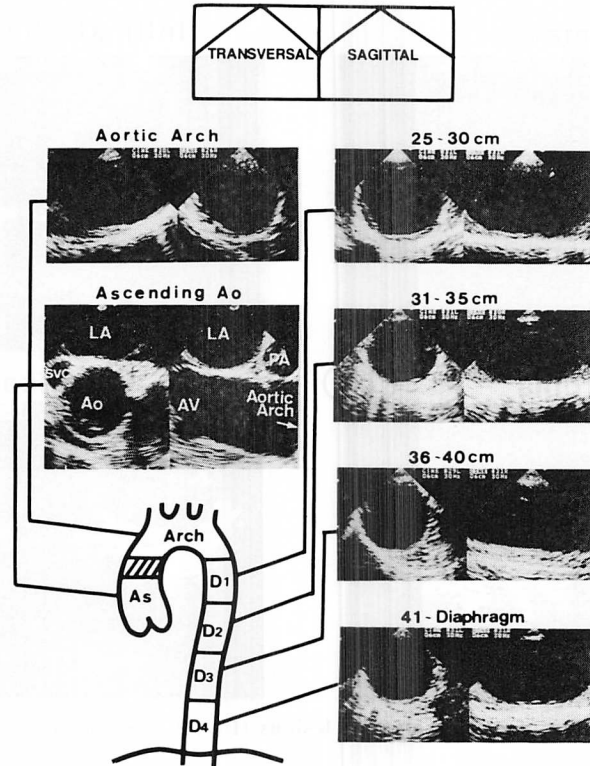


Fig. 1. A diagram and a series of the biplane scan echograms of the thoracic aorta obtained using biplane transesophageal echocardiography.

As=ascending aorta; Ao=aorta; LA=left atrium; PA=pulmonary artery; AV=aortic valve.

ル)で、下行大動脈の水平断面断層像を描出し、常に大動脈内膜エコー像が描出され、しかも断層像にて最大径を記録していることを確認しながら、内膜壁硬化の程度が 0~I 度の部位で、下行大動脈の心周期における径変化を、M モード法で記録した。また同時に Cuff 法にて体血圧を測定した (Fig. 3)。計測は拡張末期径 (Do, mm)、収縮期最大径 (Dmax, mm)、収縮期振幅 ($\Delta D = D_{max} - D_o$, mm)、収縮期大動脈径伸展率 ($\% \Delta D = D / D_o \times 100\%$)、compliance index として ($\Delta D / \Delta P$, mm/mmHg) を算出した (ΔP : 体血圧脈圧, Fig. 4)。

結 果

胸部大動脈壁性状

FH 群の断層像での大動脈壁性状の評価を Table 1 に示す。全例において胸部大動脈壁の硬化性病変が認められた。上行大動脈 (As) には I 度の動脈硬化像が僅か 2 例のみに認められたのに対して、大動脈弓部では I 度以上の病変が 8/9 例 (89%) にみられ、下行大動脈全体では 7/9 例 (78%) と弓部から下行大動脈にかけて硬化性病変の頻度が高かった。さらに各部位での硬化性病変の程度は、大動脈弓部において平均 score 2.0 ± 1.1 と最も強く、III 度の硬化性病変を 9 例中 4 例に認めた。下行大動脈では 9 例中 3 例に III 度の病変を認めた (Table 1)。

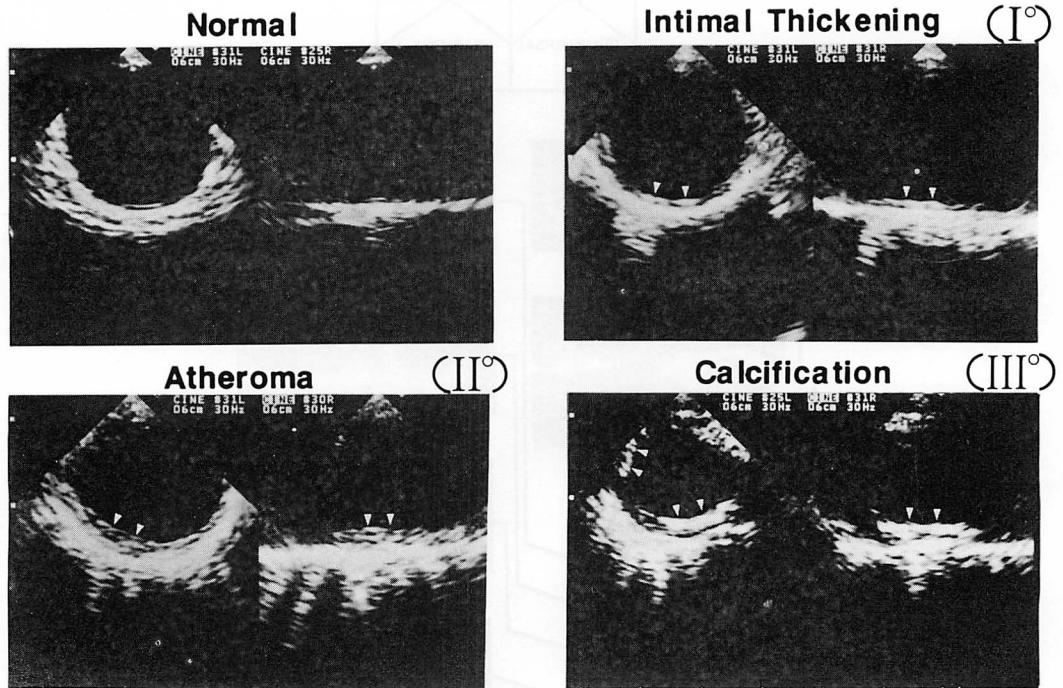


Fig. 2. Grading of atherosclerotic lesions (I°~III°) in the descending aorta.

胸部大動脈壁伸展性

一方, M モード法により計測した大動脈壁伸展性の指標を FH 群 8 例と対照群とで対比すると, Do, Dmax は両群間に有意差を認めなかったが, 一心周期における大動脈径変化 (ΔD) は, FH 群 (1.22 ± 0.40) で対照群 (1.72 ± 0.20) に比し, 有意に低下していた ($p < 0.01$). 壁伸展性は収縮期伸展率 ($\% \Delta D$) と compliance index ($\Delta D / \Delta P$) を用いて比較検討したが, FH 群の $\% \Delta D$ は $7.04 \pm 2.49\%$ で, 対照群の $9.40 \pm 2.01\%$ に比し, 有意に低値 ($p < 0.02$) であった. $\Delta D / \Delta P$ においても, FH 群 0.026 ± 0.011 mm/mmHg, 対照群 0.04 ± 0.06 mm/mmHg で, FH 群で有意に低下していた ($p < 0.01$, Fig. 5).

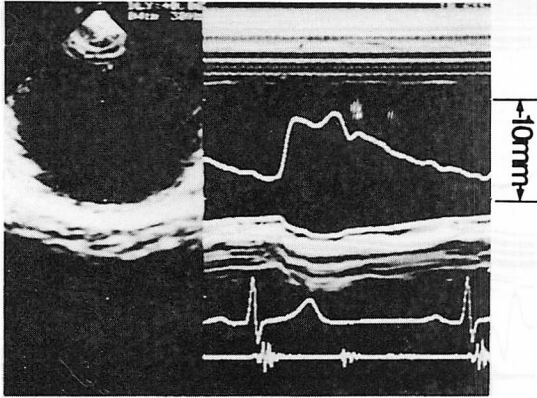
FH 群における血管硬化性病変の程度 (total score) と, 未治療の状態での初診時血清総コレステロール値との間には, $r = 0.43$ の正の相関関係があった. また胸部大動脈壁の compliance index

と血清総コレステロール値との間には, $r = -0.60$ の有意な負の相関関係がみられ (Fig. 6), 総コレステロール値が高い患者ほど大動脈壁硬化性病変は高度で, しかもその伸展性は低下する傾向がみられた. 一方, FH 患者と対照者における大動脈壁 compliance と加齢との関係を Fig. 7 に示す. 対照群 (上段) においては $r = -0.75$ の高い有意な負の相関関係がみられたのに対して, FH 群 (下段) においては $r = -0.59$ と, 有意ではあるものの, その関係は粗であった. FH 患者における胸部大動脈壁性状とその伸展性の変化に対する加齢の影響は, 対照者に比し直接的でなく, 血清総コレステロール値により強く影響されることが示唆された.

考 察

家族性高コレステロール血症 (FH) は, 常染色体優性遺伝形式をとる LDL 受容体遺伝子の異常

Control



FH

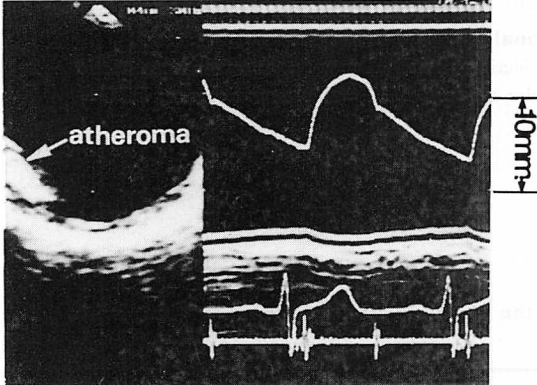


Fig. 3. Two-dimensional and M-mode echograms of the descending aorta in a control subject (control) and a patient with familial hypercholesterolemia (FH).

症である¹⁻³⁾。その遺伝形式から臨床的にホモ接合体とヘテロ接合体に分類される。異常遺伝子を一對持つホモ接合体は100万人に1人の頻度であり、極めてまれな疾患であるが、異常遺伝子を1つだけ持つヘテロ接合体は500人に1人と、先天性代謝異常症のなかで頻度の高いものの一つである。

本症に特異的な臨床所見としては、皮膚および臍の黄色腫であるが、FHの病態を考える上において最も重要視される合併症は、粥状動脈硬化症である。FHでは冠状動脈硬化が早期に発症、進

展し、ホモ接合体では、10歳代に、またヘテロ接合体においても60歳代までに、心筋梗塞を発症する頻度が高いとされている⁴⁻⁷⁾。今回の研究で対象としたFH群は、全例ヘテロ接合体であったが、9例中4例に心筋梗塞を合併していた。

一方、FHにおける血管障害は、冠状動脈のみならず、大動脈弁や大動脈、さらには末梢動脈にも発症し、進行する。従来、その診断に際しては観血的には心臓カテーテルを用いた血管造影法¹¹⁻¹³⁾、非侵襲的な診断方法としては単純X線写真、大動脈脈波速度、経胸壁超音波検査法^{14,15)}、さらにはX線CT法による定量的な動脈硬化診断法が導入されてきた。Limpertら¹⁶⁾はX線CT法による大動脈硬化性病変の定量的解析を行ない、硬化性病変の程度を5段階のカテゴリーに分類している。

本研究ではそれに対し、経食道心エコー図法を用いることにより、FH患者の胸部大動脈の硬化性病変の半定量的解析を行なうとともに、従来の検査法では困難であった大動脈壁伸展性についても検討した。二断面経食道超音波探触子を使用することにより、水平断面像にて、FHをはじめとする脂質代謝異常の特徴とされる動脈内膜病変¹⁷⁾の性状が明瞭に描出され、さらに縦断面像を同時に描出することによって、内膜病変の連続的な広がり詳細に診断できた。本対照群における胸部大動脈の性状は、一部、内膜肥厚(intimal thickening)を呈したのもみられたが、殆どの症例で正常内膜エコー像を呈した。それに対し、対照群と同世代のFH患者における内膜エコー像は、全例において動脈硬化性病変を呈し、アテロームおよび石灰化の出現は、特に大動脈弓部において頻度が高く、かつその程度も強かった。

ホモ接合体性FHにおける胸部大動脈の動脈硬化性病変については、Allenら⁴⁾が動脈造影法と経胸壁心エコー図法を用いて、またRobertsら¹⁸⁾は42例の剖検例を用いて検討し、大動脈弁から上行大動脈にかけて病変の強い傾向があると報告した。一方、Wuら¹⁹⁾は、WHHL rabbit (FH

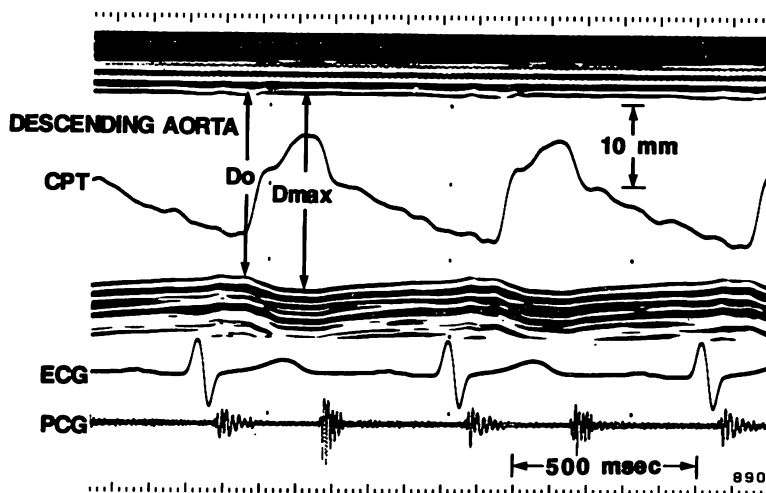


Fig. 4. Measurements of instantaneous dimensional changes of the descending aorta.

Do (mm)=minimum aortic dimension during a pre-ejection period; Dmax (mm)=maximum aortic dimension during an ejection period; CPT=carotid pulse tracing; ECG=electrocardiogram; PCG=phonocardiogram.

$$\Delta D \text{ (mm)} = D_{\text{max}} - D_{\text{0}}$$

$$\% \Delta D \text{ (\%)} = \Delta D / D_{\text{0}} \times 100$$

$$\Delta D / \Delta P = \Delta D / (\text{pulse pressure of the brachial artery})$$

Table 1. Severity of atherosclerotic lesions of the thoracic aorta in each patient with familial hypercholesterolemia

Name	Age (yrs)	Sex	Grade						Total score
			As	Arch	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	
T. T.	40	M	0	I	0	0	0	0	1
K. I.	58	F	0	III	II	III	III	II	13
N. T.	36	M	0	II	0	0	I	I	4
T. Y.	37	M	0	III	0	0	0	0	3
Y. Y.	52	F	0	0	I	I	I	I	4
H. M.	42	M	0	II	I	0	I	0	4
Y. O.	41	M	0	I	I	I	I	0	4
S. M.	58	F	I	III	III	II	II	I	12
S. T.	66	F	I	III	III	II	III	II	14
Mean	47.8		0.2	2.0	1.2	1.0	1.3	0.8	6.7
±SD	10.3		0.4	1.1	1.1	1.1	1.1	0.8	4.6

Abbreviations as in Fig. 1.

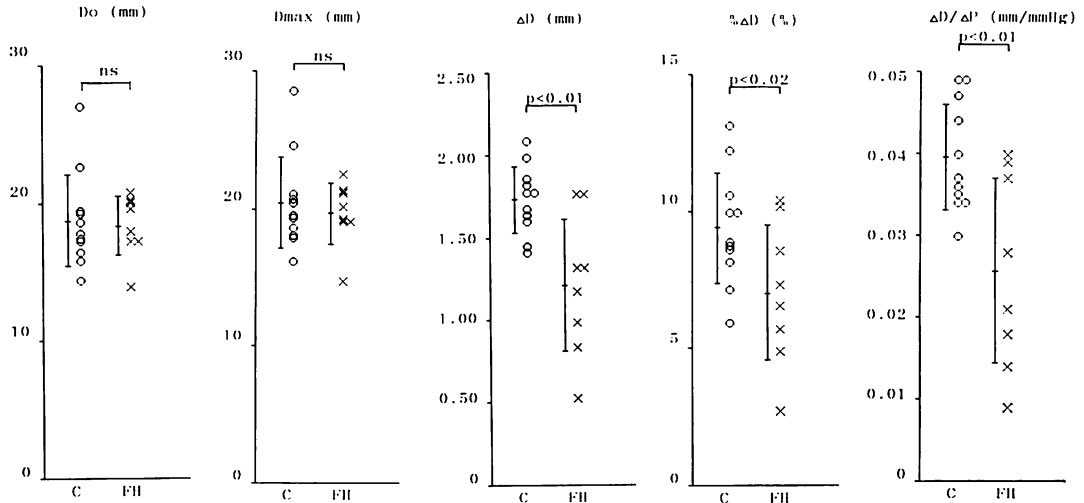


Fig. 5. Comparisons of D_o , D_{max} , ΔD , $\% \Delta D$ and $\Delta D/\Delta P$ between control subjects (C) and patients with familial hypercholesterolemia (FH).

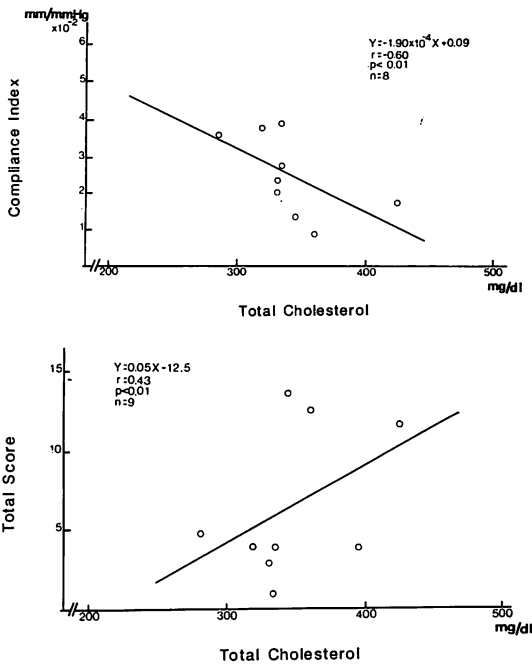


Fig. 6. Relationships of serum total cholesterol levels with total scores of atherosclerotic lesions (upper panel) and with compliance index of the thoracic aorta (lower panel) in patients with familial hypercholesterolemia.

の動物モデル)を用い、大動脈を大動脈弓部、下行大動脈、腹部大動脈の3つの部位分類して検討しているが、大動脈弓部に最も硬化性病変が強いことを証明している。今回の研究で対象としたヘテロ接合体においても、大動脈弓部から下行大動脈にかけてその硬化性病変は強かった。

動脈の粥状硬化形成の過程では、まず血管内皮細胞が傷害され、血管透過性の亢進が生じる。そこで防御機構が働き、細胞間質の浮腫や弾性線維の断裂および消失が生じる(可逆性の浮腫性動脈反応)。さらに進行すれば、平滑筋の脂質の取り込みの増加、単球様細胞(泡沫細胞)への脂質取り込みの増加・集積、あるいは内皮細胞下での脂質蓄積が増進する(線状脂質沈着巣)。さらに動脈内膜内において血小板凝集が促進され、コラーゲン増生が促され、フィブリンが沈着(線維性硬化巣)することにより粥腫が形成されると報告されているが、これらが動脈壁伸展性の低下をきたす原因であり、また動脈硬化の初期病変であるといえる²⁰⁻²³⁾。

我々は大動脈壁伸展性の評価をMモード法を用いて行なったが、その伸展性の指標としての

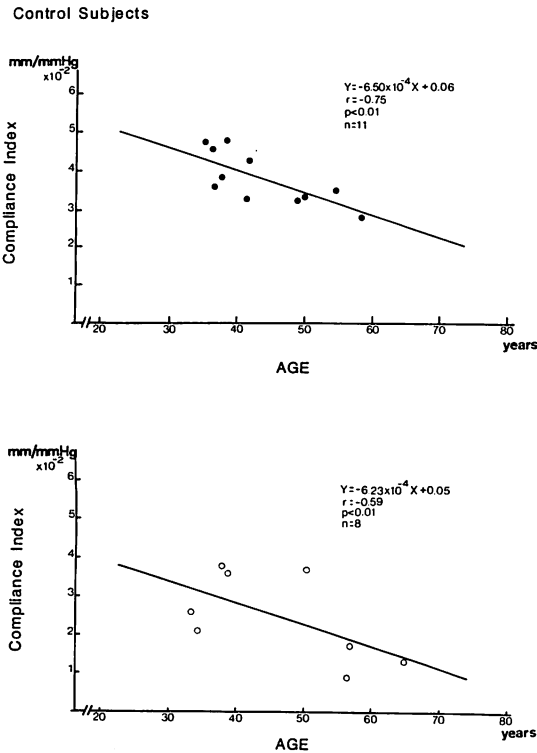


Fig. 7. Relationship between age and compliance index in the controls (upper panel) and patients with familial hypercholesterolemia (lower panel).

compliance index は、同世代の正常者に比して、FH 患者では有意に低下していた。FH 患者の動脈内膜を検討するにあたっては、あらかじめ B モード法にて正常エコー像もしくは内膜肥厚の程度の軽い部位を選び、その部位での大動脈径変化につき検討した。その結果、FH 患者では、大動脈内膜の硬化性病変の程度が高度となる前に、すでに大動脈の伸展性の低下が生じていることが示唆された。

一般に血清総コレステロール濃度の上昇は、高血圧、喫煙とともに、動脈アテローム硬化の三大危険因子であることが知られている。Strong^ら²⁴⁾の報告した剖検による冠動脈の内膜硬化病変とその発症年齢別頻度との関係では、30 歳代から加

齢とともにその頻度が増加し、50~60 歳代がピークとなっているが、いわゆる動脈硬化の初期病変である線状脂肪沈着巣は、10 歳代から発生し、30 歳をピークに、加齢とともにその頻度が減少すると報告している。高コレステロール血症をはじめとする危険因子がその初期病変の発生に重要な意味をもつことは明らかであり、FH 患者は若年から高コレステロール状態にさらされているために、その傾向がさらに顕著となると考えられる。

一方、FH 患者を代表とする脂質代謝異常を呈する疾患では、血清総コレステロール値と虚血性心疾患の発生率、および冠動脈の粥状硬化性病変の程度との間に直接的な相関関係がみられず、高コレステロール血症のみでなく、他の危険因子が混在した場合にのみ、その有意な相関関係がみられたとする報告^{25~28)}もある。今回の研究で対象とした FH 患者 8 例においても、心筋梗塞を発症した 4 例で、血清総コレステロール値が他の 4 例に比し、特に高値を呈していたということはなかった。しかし、胸部大動脈での検討では、血清総コレステロール値と動脈壁伸展性、さらには動脈の粥状硬化性病変の程度との間には有意な相関関係が認められた。このことより血清総コレステロール値の上昇は早期に胸部大動脈粥状硬化性病変を発症させ、動脈壁伸展性の低下を来すことが示された。本法により早期に大動脈粥状硬化の初期病変を的確に診断すれば、適確な治療を行なうことにより動脈硬化性病変の退縮が期待できるかもしれない。一方、動脈硬化に基づく心血管系の合併症も加齢とともに進行することが知られており、加齢も避けられない危険因子である。経食道心エコー図法を用いた当教室からの研究においても⁸⁾、加齢とともに大動脈壁の伸展性が低下することが示されている。本研究における正常対照群においても、加齢と大動脈壁コンプライアンスとの間には密な相関関係を認めたが、FH 群では加齢との関係は粗であった。これは FH では大動脈硬化性病変が比較的早期に発症するが、その伸展

性の低下は加齢の影響よりも、血清総コレステロール値がより直接的に関与する傾向の強いことを示唆している。

結 語

FH 患者における胸部大動脈硬化病変は、弓部から下行大動脈にかけて強い傾向がみられた。また、FH 患者では動脈硬化像が著明でなくとも、初期病変として動脈壁伸展性の低下を早期にきたすことが示唆された。さらに、FH 患者における胸部大動脈壁の硬化性病変の程度およびその壁伸展性は、加齢の影響よりも血清総コレステロール値の影響により強く関係することが示唆された。

要 約

家族性高コレステロール血症 (FH) 患者では、早期に冠動脈および大動脈の粥状硬化症が高頻度に発症することが知られている。なかでも胸部大動脈壁の粥状硬化性病変は本症に頻発する所見であるが、解剖学的また病変の特徴からも、従来の検査法では大動脈壁性状の詳細な分析は困難であった。今回二断面経食道心エコー図法を用い、FH 患者の胸部大動脈壁性状を詳細に観察検討した。

9例のFH患者に対し、既報の経食道超音波探触子を用い、上行大動脈、大動脈弓部、下行大動脈は門歯より25cmのレベルから横隔膜レベルまでの間を4分割し、合計6断面につき、それぞれにおける大動脈内膜面の硬化性病変の有無を視覚的に検討した。さらにFH患者8例と対照者11例の下行大動脈の心周期における径変化をMモード法で記録し、両群間のcompliance index (収縮期振幅/体血圧脈圧, mm/mmHg)を比較検討した。

FH患者における断層像の評価では、胸部大動脈硬化性病変は弓部から下行大動脈にかけて強い傾向がみられた。また、FH患者では、動脈硬化像が著明でなくとも、初期病変として動脈壁complianceの低下を早期に招来し、この傾向は

加齢による影響よりも、血清総コレステロール値の影響をより強く受けることが示唆された。

文 献

- 1) Khachadurian AK: The inheritance of essential familial hypercholesterolemia. *Am J Med* **37**: 402-406, 1964
- 2) Goldstein JL, Brown MS: Familial hypercholesterolemia. *in* The Metabolic Basis of Inherited Disease. (ed by Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, 5th ed) McGraw-Hill Book Co, New York, 1983, pp 672-707
- 3) Brown MS, Goldstein JL: Familial hypercholesterolemia: Genetic, biochemical and pathophysiologic considerations. *Adv Intern Med* **20**: 273-296, 1975
- 4) Allen JM, Thompson GR, Myant NB, Steiner R, Oakley CM: Cardiovascular complication of homozygous familial hypercholesterolemia. *Br Heart J* **44**: 361-367, 1980
- 5) Jensen J, Blankenhorn O, Kornerup V: Coronary disease in familial hypercholesterolemia. *Circulation* **36**: 77-82, 1967
- 6) Stone NJ, Levy RI, Fredrickson DS, Verter J: Coronary artery disease in 116 kindreds with familial type II hyperlipoproteinemia. *Circulation* **49**: 476-487, 1974
- 7) Heiberg A: The risk of atherosclerotic vascular disease in subjects with xanthomatosis. *Acta Med Scand* **198**: 249-261, 1971
- 8) Michishige H, Matsuzaki M, Toma Y, Ono S, Murata K, Kono M, Anno Y, Kusukawa R: Assessment of the influence of aging and hypertension on thoracic aortic wall distensibility by transesophageal echocardiography. *Circulation* **80** (Suppl II): II-2, 1989
- 9) Ono S, Matsuzaki M, Toma Y, Michishige H, Okuda F, Kusukawa R: Assessment of atherosclerotic lesions in thoracic aorta by transesophageal echocardiography. *Circulation* **80** (Suppl II): II-2, 1989
- 10) Tomochika Y, Matsuzaki M, Toma Y, Michishige H, Ono S, Wasaki Y, Fujino H, Anno Y, Okuda F, Kusukawa R: Assessment of atherosclerotic lesions of thoracic aorta in familial hypercholesterolemia (FH) by transesophageal echocardiography. *Proc JSUM* **55**: 407, 1989
- 11) Wennevold A, Jacobsen JG: Acquired supravalvular aortic stenosis in familial hypercholesterolemia. *Am J Med* **50**: 823-826, 1971
- 12) Mitchell JRA, Cranston WI: A simple method

- for the quantitative assessment of aortic disease. *J Atheroscler Res* **5**: 135-144, 1965
- 13) Jenkins PJ, Harper RW, Nester PJ: Severity of coronary atherosclerosis related to lipoprotein concentration. *Br Med J* **2**: 388-391, 1978
 - 14) Ferrucci JT: Body ultrasonography. *N Engl J Med* **300**: 538-542, 590-602, 1979
 - 15) Ribeiro P, Shapiro LM, Gonzales A, Oakley CM: Cross sectional echocardiographic assessment of the aortic root and coronary ostial stenosis in familial hypercholesterolemia. *Br Heart J* **50**: 432-437, 1983
 - 16) Limpert JD, Vogelzang RL, Yao JT: Computed tomography of aortic atherosclerosis. *J Vasc Surg* **5**: 814-819, 1987
 - 17) McGill HC Jr: Atherosclerosis: Problems in pathogenesis. *Atherosclerosis Rev* **2**: 27-32, 1977
 - 18) Roberts WC, Ferrans VS, Levy RI, Fredrickson DS: Cardiovascular pathology in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* **31**: 557-570, 1973
 - 19) Wu D, Fujiwara H, Tanaka M, Onodera T, Matsuda M, Ishida M, Kawamura A, Takemura G, Fujiwara T, Nagano Y, Ishii K, Kita T, Kawai C, Hamashima Y: Distribution and progression of coronary arterial and aortic lesions in the conventional Watanabe Heritable Hyperlipidemic Rabbit. *Jpn Circ J* **52**: 327-340, 1988
 - 20) Buja LM, Kovanen PT, Bilheimer DW: Cellular pathology of homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Pathol* **97**: 327-357, 1979
 - 21) Caro G, Fitzgerald JM, Schroter RC: Atheroma and arterial shear: Observation, correlation and proposal of a shear-dependent mass transfer mechanism for atherogenesis. *Proc R Soc Lond Biol*, **177**: 109-159, 1971
 - 22) Gerrity RG: The role of the monocyte in atherosclerosis: 1. Transition of blood-borne monocytes into foam cells in fatty lesions. *Am J Pathol* **103**: 181-190, 1981
 - 23) Steinberg D: Lipoproteins and atherosclerosis: A look back and a look ahead. *Atherosclerosis* **3**: 283-296, 1983
 - 24) Strong JP, Restrepo C, Guzman M: Coronary and aortic atherosclerosis in New Orleans: II. Comparison of lesions by age, sex and race. *Lab Invest* **39**: 364-369, 1978
 - 25) Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM: Serum cholesterol lipoprotein, and the risk of coronary heart disease: The Framingham Study. *Ann Intern Med* **74**: 1-12, 1971
 - 26) Kannel WB, Castelli WP, Gordon T: Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease: New perspectives based on the Framingham study. *Ann Intern Med* **90**: 85-91, 1979
 - 27) Cabin HS, Roberts WC: Relation of serum total cholesterol and triglyceride levels to the amount and extent of coronary arterial narrowing by atherosclerotic plaque in coronary heart disease: Quantitative analysis of 2037 five mm segments of 160 major epicardial coronary arteries in 40 necropsy patients. *Am J Med* **73**: 277-234, 1982
 - 28) Cabin HS, Roberts WC: Quantification of amounts of coronary arterial narrowing in patients with types II and IV hyperlipoproteinemia and in those with known normal lipoprotein patterns. *Am Heart J* **101**: 52-58, 1981