

頸動脈超音波法による冠動脈病変のスクリーニング

Diagnostic Accuracy of Carotid Ultrasonography in Screening for Coronary Artery Disease

川崎 友裕
 古賀 伸彦
 挽 地 裕
 大坪 義彦
 近藤 克洋
 白石 隆吉
 渡邊 剛士
 東方 利徳
 秋吉 重康*
 倉重 康彦*

Tomohiro KAWASAKI, MD
 Nobuhiko KOGA, MD
 Yutaka HIKICHI, MD
 Yoshihiko OTSUBO, MD
 Katsuhiko KONDO, MD
 Takayoshi SHIRAIISHI, MD
 Tsuyoshi WATANABE, MD
 Toshinori HIGASHIKATA, MD
 Shigeyasu AKIYOSHI*
 Yasuhiko KURASHIGE*

Abstract

Objectives. This study investigated the diagnostic accuracy of carotid ultrasonography in screening for significant coronary artery disease (% diameter stenosis \geq 75%).

Methods. Five hundred sixty patients (342 males, 218 females, mean age 66.4 years) underwent both coronary angiography and carotid ultrasonography. Gensini's coronary score was calculated as a quantitative parameter of coronary atherosclerosis. The most hypertrophic intimal-medial complex thickness (IMT) of the bilateral common carotid arteries (distal and proximal to the echo probe in each artery) was measured within 2 or 3 cm from the carotid bifurcation. The mean IMT (mean of these 4 sites), the maximum IMT (maximum of these 4 sites), and number of plaques (localized hypertrophy of IMT \geq 1.1 mm) were calculated as a quantitative parameter of carotid atherosclerosis.

Results. The screening parameters were determined as 0.85 mm mean IMT, 1.1 mm maximum IMT, and at least 2 sites of plaque. The sensitivity, specificity and accuracy rate for the detection of coronary artery disease were 57.3%, 61.6% and 59.6% for mean IMT, 43.5%, 71.1% and 58.6% for maximum IMT, and 60.8%, 70.5% and 66.1% for number of plaques. Furthermore, the overall results (except maximum IMT) were 73.3%, 49.2% and 60.2%.

Conclusions. These results suggest that carotid ultrasonography is useful as a non-invasive and easy screening method for coronary artery disease. Furthermore, carotid ultrasonography will allow routine observations to follow the progression of coronary atherosclerosis.

J Cardiol 2000; 36(5): 295 - 302

Key Words

Coronary artery disease Ultrasonic diagnosis (carotid ultrasonography)
 Atherosclerosis Plaque (carotid)

はじめに

近年，頸動脈に対する超音波断層法において，頸動脈硬化の優れた定量的指標としての内膜・中膜複合体

の肥厚度 (intimal-medial complex thickness : IMT) の有用性が確立され¹⁾，直結する脳血管疾患だけでなく，全身の動脈硬化性疾患との関連についても論じられるようになり，頸動脈超音波法は全身の動脈硬化を評価

新古賀病院 心臓血管センター，*生理機能検査室：〒830-8577 福岡県久留米市天神町120
 Cardiovascular Center, *Clinical Laboratory, Shin-Koga Hospital, Fukuoka

Address for reprints: KAWASAKI T, MD, Cardiovascular Center, Shin-Koga Hospital, Tenjin-cho 120, Kurume, Fukuoka 830-8577
 Manuscript received February 25, 2000; revised June 14 and July 28, 2000; accepted July 31, 2000

する非侵襲的診断方法として注目されるようになった。今回我々は、頸動脈超音波検査により冠動脈病変のスクリーニングが可能か否か、その診断精度について検討した。

対象と方法

1. 対象

1997年6月・1998年6月に冠動脈疾患が疑われ当院で新規に冠動脈造影検査が行われた患者のうち、頸動脈超音波検査が施行された連続560症例(男性342例、女性218例、年齢範囲28-88歳、平均年齢66.4歳)を対象とした。冠危険因子は喫煙232例(41.4%)、高血圧227例(40.5%)、高コレステロール血症193例(34.5%)、糖尿病122例(21.8%)であった。急性冠動脈症候群(急性心筋梗塞、不安定狭心症)や経皮的冠動脈形成術または冠動脈バイパス手術の既往のある患者は除外した。

2. 方法

1) 頸動脈超音波法(Figs. 1, 2)

装置はAcuson製Sequoia 512, 8L4, 8MHz-linear typeを用い、両側の総頸動脈におけるIMTを計測した。計測は内頸・外頸動脈分岐部より2-3cm以内の総頸動脈においてIMTが最大となる部位を前壁と後壁の2カ所、左右で合計4カ所を計測し、その平均値(平均IMT)と最大値(最大IMT)を求めた。またIMTが1.1mm以上の限局性の壁肥厚をプラークと定義し、

可視範囲における頸動脈壁のプラークの総数をカウントし、0+から4+以上の5段階に分類した。

2) 冠動脈病変の重症度評価

冠動脈造影上、対照血管径の75%以上の狭窄を有意狭窄病変とし、従来どおり罹患枝数による重症度分類を行った。さらに、今回は冠動脈硬化を定量化し重症度評価を行った。定量的指標として1983年にGensini²⁾が提唱したスコアリング法を用いた。これは冠動脈の狭窄度(American Heart Associationの基準に準ずる)に応じて重症度スコアが、また病変部位に応じて重症度スコアの倍率が決められており、各病変ごとのスコア(重症度スコア×倍率)の総和により、Gensini's coronary score(GCS)を算出した。

3) 評価

以下の項目について検討した。1) 頸動脈硬化と冠危

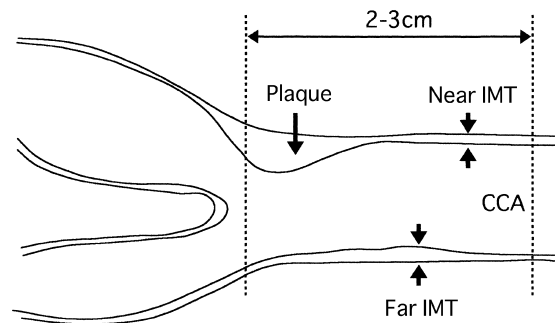


Fig. 1 Schema of carotid ultrasonography

CCA = common carotid artery; IMT = intimal-medial complex thickness.

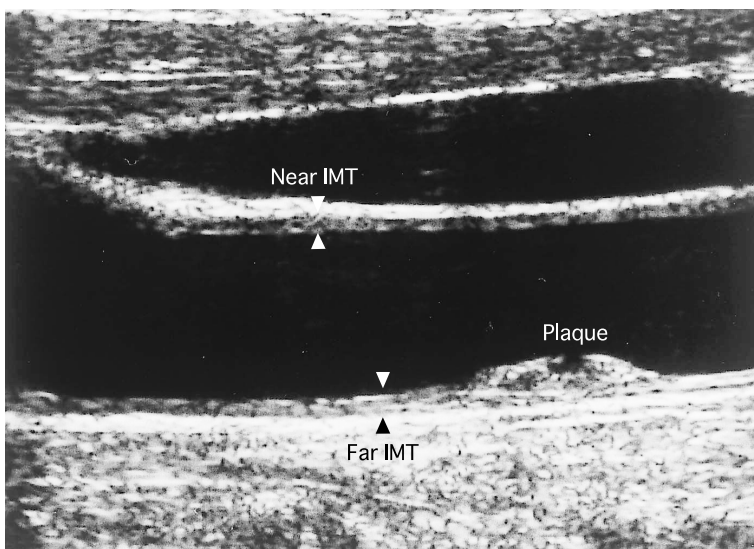


Fig. 2 B-mode imaging of the left carotid artery

Intimal-medial complex thickness measured by B-mode ultrasonography was 0.93 mm at the distal site and 0.81 mm at the proximal site(arrow), and non-calcified plaque was observed at the distal site. Abbreviation as in Fig. 1.

Table 1 Intimal-medial complex thickness level and number of plaques associated with coronary risk factors

Risk factors		Parameter		
		Mean IMT(mm)	Maximum IMT(mm)	Number of plaques
Hypertension	(+)	0.89 ± 0.02	1.11 ± 0.04	1.63 ± 0.13*
	(-)	0.85 ± 0.02	1.06 ± 0.03	1.17 ± 0.10
Smoking	(+)	0.88 ± 0.04	1.09 ± 0.06	1.43 ± 0.11
	(-)	0.87 ± 0.02	1.09 ± 0.03	1.28 ± 0.18
Diabetes mellitus	(+)	0.89 ± 0.03	1.10 ± 0.05	1.56 ± 0.19
	(-)	0.85 ± 0.02	1.06 ± 0.03	1.26 ± 0.09
Hypercholesterolemia	(+)	0.86 ± 0.03	1.07 ± 0.04	1.38 ± 0.10
	(-)	0.86 ± 0.02	1.07 ± 0.03	1.28 ± 0.14

Values are mean ± SD.

* $p < 0.05$ vs hypertension(-).

The number of plaques in hypertensive patients was significantly higher than in non-hypertensive patients.

Abbreviation as in Fig. 1.

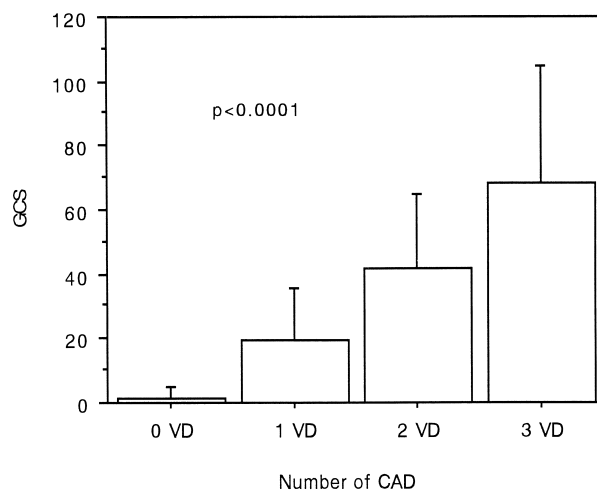


Fig. 3 Comparison of Gensini's coronary score for coronary artery disease values

Gensini's coronary score was significantly correlated with increasing coronary artery disease.

CAD = coronary artery disease; VD = vessel disease; GCS = Gensini's coronary score.

險因子の関連, 2) IMT値, プラーク数とGCSの関連性, 3) 冠動脈病変の検出のための平均IMT, 最大IMT, プラーク数の至適スクリーニング値, 4) 頸動脈超音波法による冠動脈病変の診断精度.

4) 統計学的解析

数値は平均 ± 標準偏差で示した. 2群間の連続値はStudentのunpaired t 検定を, 非連続値は χ^2 検定を用いた. 多群間の連続値は分散分析法を用いて検討し, 各

指標の相関は回帰分析を用いて検討した. いずれも $p < 0.05$ を有意差の判定とした.

結 果

1. 冠危険因子と頸動脈硬化

本検討における冠危険因子別の平均IMT値, 最大IMT値ならびにプラーク数を示す(Table 1). 非高血圧患者に比べて高血圧患者で有意にプラーク数が多くなっていったが($p < 0.05$), 個々の冠危険因子について各指標に有意な差はみられなかった.

2. 冠動脈罹患枝数と Gensini's coronary score

罹患枝数の増加に伴いGCSは有意に増加した($p < 0.0001$; Fig. 3).

3. 内膜・中膜複合体の肥厚度と Gensini's coronary score

平均IMTとGCS, 最大IMTとGCSにはそれぞれ $r = 0.567$ ($p < 0.0001$), $r = 0.552$ ($p < 0.0001$)と有意な正の相関を認めた(Fig. 4).

4. スクリーニング値の設定

罹患枝数別の平均IMT, 最大IMTの平均値を Fig. 5 に示す. 平均IMTは一枝病変以上の患者で有意に高値($p < 0.0001$)となるため, そのスクリーニング値は一枝病変群と罹患枝なしの群間で, かつ一枝病変以上

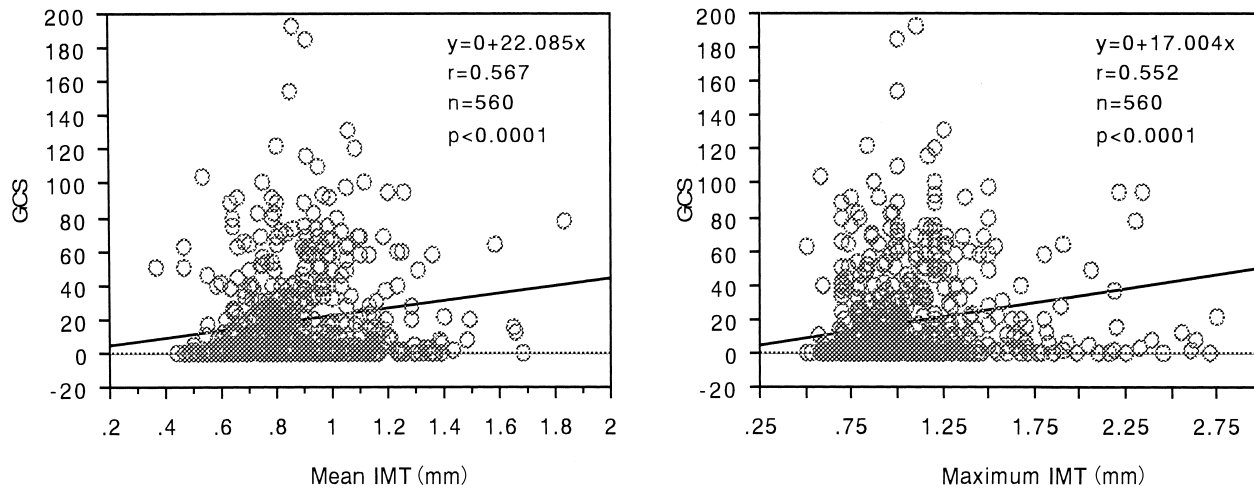


Fig. 4 Relationships between mean (left) and maximum (right) intimal-medial complex thickness and Gensini's coronary score
Abbreviations as in Figs. 1, 3.

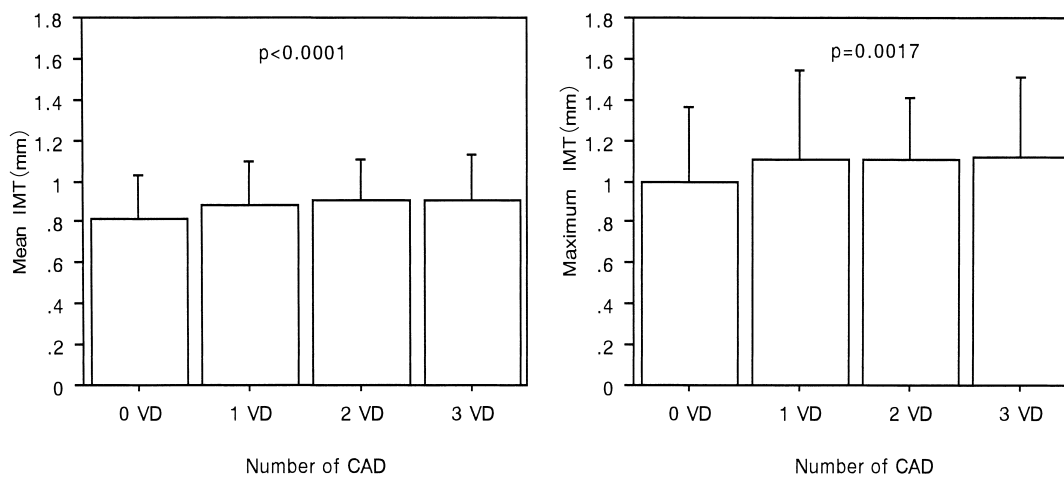


Fig. 5 Comparison of mean (left) and maximum (right) intimal-medial complex thickness for coronary artery disease values
Both mean and maximum intimal-medial complex thickness in diseased vessels were significantly higher than those in non-diseased vessels.
Abbreviations as in Figs. 1, 3.

と罹患枝なしの場合の平均GCSの差(GCS)が最大となる平均IMTの値,すなわち0.85mmとした(Fig. 6). 最大IMTも平均IMT同様に一枝病変以上で有意に高値となった($p = 0.0017$). 通常, 正常日本人では最大IMTが1.1mmを越すことはないとされるため^{3,4)}, 最大IMTのスクリーニング値は1.1mmとした. つぎにプラーク数とGCSとの関連をFig. 7に示す. プラークが2個以上の場合に有意にGCSが高値となるため, プ

ラーク数が2個以上か否かをスクリーニング値とした.

5. 内膜・中膜複合体の肥厚度およびプラーク数による診断精度

平均IMT ≥ 0.85 mmの場合, 冠動脈病変検出の診断精度は感度57.3%, 特異度61.6%, 正診率59.6%であった. 最大IMT ≥ 1.1 mmの場合, それぞれ43.5%,

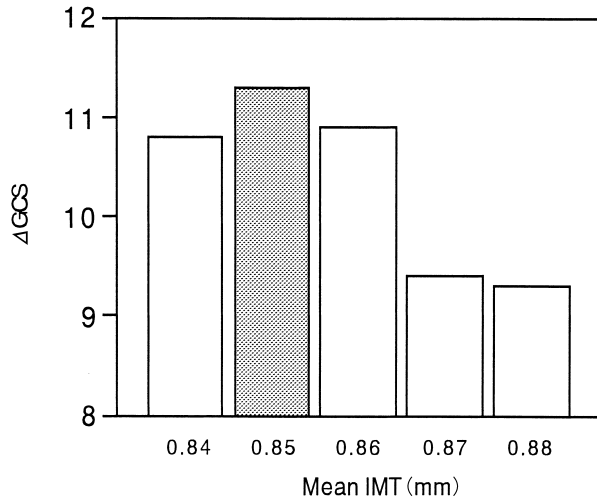


Fig. 6 Comparison of GCS for each grade of mean intimal-medial complex thickness
GCS became largest at 0.85 mm mean intimal-medial complex thickness.
Abbreviations as in Figs. 1, 3.

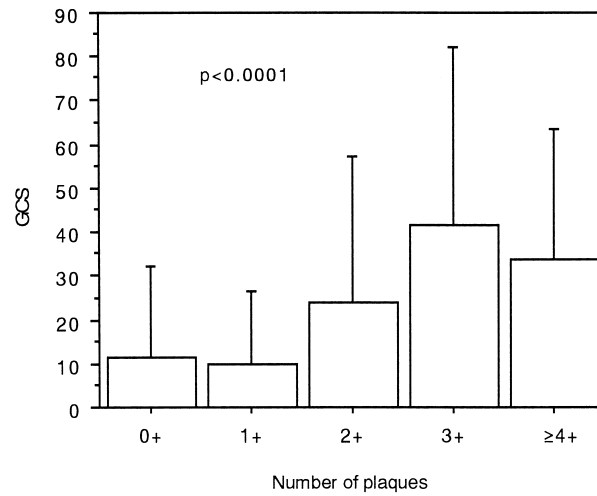


Fig. 7 Comparison of Gensini's coronary score for number of plaques
Gensini's coronary score was significantly higher in the group with more than 2 sites of plaque.
Abbreviation as in Fig. 3.

Table 2 Diagnostic accuracy of carotid ultrasonography for the detection of coronary artery disease

Screening parameter	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Accuracy(%)
Mean IMT \geq 0.85 mm	57.3(146/255)	61.6(188/305)	59.6(334/560)
Maximum IMT \geq 1.1 mm	43.5(111/255)	71.1(217/305)	58.6(328/560)
Number of plaques \geq 2	60.8(155/255)	70.5(215/305)	66.1(370/560)
Mean IMT \geq 0.85 mm or number of plaques \geq 2	73.3(187/255)	49.2(150/305)	60.2(337/560)

Abbreviation as in Fig. 1.

71.1% , 58.6% であった。またプラーク数 \geq 2個の場合、それぞれ60.8% , 70.5% , 66.1% であった。以上の結果から感度の低かった最大IMTを除いて検討したところ、平均IMT \geq 0.85 mm またはプラーク数 \geq 2個のいずれかを満たす場合、頸動脈超音波所見による冠動脈病変検出の診断精度は感度73.3% , 特異度49.2% , 正診率60.2% となった(Table 2)。

考 察

現代の心疾患の大部分を占めるようになった虚血性心疾患は、年々増加傾向にあるため、冠動脈病変の早期発見の意味は大きい。近年、超音波断層法の進歩により直接的な動脈壁の観察が可能となり、とくに頸動

脈領域においてはIMTが頸動脈硬化の優れた定量的指標となりうることを示された¹⁾。以来、頸動脈超音波法は全身の動脈硬化性病変を評価するための一検査手段として広く認識され、冠動脈病変との関連について論じた報告も散見されるようになった。しかし、従来の報告のほとんどが頸動脈硬化症の定性的評価と冠動脈疾患の発生との関連について述べるにとどまり、さらに冠動脈病変のスクリーニング方法として頸動脈超音波の精度・有用性について検討した報告はない。今回、頸動脈硬化と冠動脈硬化の関連について定量的指標を用いて検討し、頸動脈超音波法が冠動脈病変のスクリーニング方法として有用となりうるか否か、その診断精度について検討した。

1. 頸動脈超音波法における指標としての内膜・中膜複合体の肥厚度とプラークの妥当性

プラークと冠動脈疾患の関連については、冠動脈事故の発生においてプラークの存在の重要性を述べた Salonen ら⁵⁾の報告や、プラークスコア(左右頸動脈の1.0mmを超える病変の厚みの総和)の程度や石灰化を伴うプラークの存在が重要であるとした岡田ら⁶⁾の報告をはじめ、評価の指標としてプラークスコアの重要性を述べた半田ら^{7,8)}の報告、さらに虚血性心疾患症例においてプラークを持つ患者が有意に多いことを論じた寺島ら⁹⁾の報告や冠動脈罹患枝数の増加とともにプラークの合併率は増加する傾向にあると論じた田中ら¹⁰⁾の報告など、プラークの有無やその性状は冠動脈疾患との関わりが大きく、重要であることは異論のないところである。一方、IMTについては罹患枝数の増加とともに最大IMT値も有意に増加するという Geroulakos ら¹¹⁾の報告や、IMT値と冠動脈疾患の重症度には正の相関があるとする Visona ら¹²⁾の報告、IMT増加率と冠動脈疾患発生率の関連を述べた Hodis ら¹³⁾の報告など、冠動脈疾患との関連性ありとするものと、IMT値からは冠動脈疾患病変の検出は困難とする Nowak ら¹⁴⁾の報告など、IMT値と冠動脈疾患との関連については一定した見解はない。しかし、今回の検討ではIMTと冠動脈硬化(GCS)の関連性が認められ、冠動脈硬化症の重症度を反映しうることが示された。さらに罹患枝数の増加とともに有意に増加していたことから、罹患枝数の予測因子となりうる可能性も示唆された。

2. 冠動脈病変に対する診断精度

今回の検討では、冠動脈病変の検出に対する個々の指標の感度はいずれも低値であった。この理由として、今回スクリーニング値として用いた平均IMT 0.85mmは、一般的には73歳に相当する値であり^{8,15-18)}、今回の対象群(平均年齢66.4歳)にとっては高い基準であったと考えられる。最大IMTについても、正常日本人の場合は1.1mmを超えることはない⁸⁾とされていることから、スクリーニングの基準としては高く、このため偽陰性が増える結果となり、感度が低下したと考えられた。また、プラークについては今のところ明確な定義はなく^{8,19-21)}、プラーク数と冠動脈疾患の関連について述べた報告もないが、IMT同様にスクリーニ

ング値としては高い基準であった可能性がある。今回、とくに感度が低かった最大IMT値を除いた2つの指標(平均IMT値、プラーク数)を併用することにより、冠動脈病変に対する感度は73.3%となり、正診率60.2%という結果が得られたが、特異度は49.2%と低下することとなった。

3. 冠動脈病変のスクリーニング方法としての頸動脈超音波法の有用性

現在、虚血性心疾患の主なスクリーニング方法には運動負荷心電図法と核医学検査法がある。いずれも基本的には運動負荷を要するため施行困難となる場合も少なくはなく、その診断精度は前者で感度68%(23-100%)、特異度77%(17-100%)²²⁾と対象患者の背景や検査方法、判定基準により大きなばらつきがある。また、後者は感度75-94%、特異度38-85%²³⁻²⁵⁾と診断精度は高いものの前処置や長い検査時間を要し、費用が高額で常設してある施設も多くはなく、一般的に行えるスクリーニング手段とは言いがたい。今回の結果は、感度が運動負荷心電図法とほぼ同等で許容できるものと考えられたが、特異度が低く、スクリーニングの指標やその値の設定方法などに、さらなる議論の余地はある。しかし、頸動脈超音波法は判定基準の曖昧さがなく、また検者内、検者間による再現性も良く^{26,27)}、患者の状態に関係なく容易に短時間で行える非侵襲的な検査方法であり、外来で行いうるスクリーニング法としての価値はあると考えられる。さらに、本研究でも示されたように、IMTやプラークは冠動脈硬化の程度を反映しうるため、これらを継続的に観察することで冠動脈硬化症の進展を予測することが可能となるのではないかと考えられる。

4. 本研究の限界

本研究は狭心症が疑われて冠動脈造影検査を行った患者を対象とした後ろ向きの検討である。今回の検討では、動脈硬化に関連する危険因子の有無やプラークの性状(石灰化の有無など)などが加味されていなかった。さらに今回用いたIMTやプラークのように加齢により、その正常域が変わる(大きくなる)ような指標をスクリーニング値として用いる場合は、各年齢層に応じた値の設定が望ましく、これらの点についてさらに詳細な検討を行うことで診断精度をより向上させる

可能性があり、今後の課題といえる。また今回の検討により、IMTと冠動脈硬化(GCS)の間に関連性は認められたものの、IMT高値でもGCSが低値である症例や、その逆を示す症例が多数存在することも明らかとなり、本研究の限界と考えられた。

結 論

頸動脈超音波法におけるIMTやプラークは、冠動

脈硬化の程度を反映しうることが示された。さらに、冠動脈病変を検出するためのスクリーニング値として、平均IMT ≥ 0.85 mm、プラーク数 ≥ 2 個が妥当と考えられ、このいずれかを満たす場合、冠動脈病変を検出するための診断精度は感度73.3%、特異度49.2%、正診率60.2%であった。本検討の結果、頸動脈超音波法は冠動脈病変のスクリーニング方法になる可能性が示唆された。

要 約

目 的: 冠動脈病変(狭窄率 $\geq 75\%$)のスクリーニング方法としての頸動脈超音波法の有用性を検討した。

方 法: 対象は冠動脈疾患を疑い冠動脈造影検査を行った患者のうち、頸動脈超音波検査が行われた連続560例(男性342例, 女性218例, 平均年齢66.4歳)である。冠動脈硬化の定量的指標としてGensini's coronary score(GCS)を、頸動脈硬化の定量的指標として平均内膜・中膜複合体の肥厚度(IMT; 分岐部から2-3cm以内の総頸動脈の前壁, 後壁で最大となるIMTの左右合計4カ所の平均値), 最大IMT(合計4カ所の最大値), およびプラーク数(IMTが1.1mm以上の限局性の肥厚の総数)を求め、頸動脈硬化と冠動脈硬化の関連性を検討し、さらに冠動脈病変の検出に対する頸動脈超音波法の診断精度を求めた。

結 果: 冠動脈病変を検出するためのスクリーニング値として、平均IMT 0.85 mm, 最大IMT 1.1 mm, プラーク数2個以上が妥当と考えられ、それぞれの感度, 特異度および正診率は、平均IMTの場合57.3%, 61.6%, 59.6%, 最大IMTの場合43.5%, 71.1%, 58.6%, プラーク数の場合60.8%, 70.5%, 66.1%であった。この結果、平均IMT ≥ 0.85 mmまたはプラーク数 ≥ 2 個のいずれかを満たした場合、冠動脈狭窄病変を検出するための診断精度は感度73.3%, 特異度49.2%, 正診率60.2%となった。

結 論: スクリーニング値の設定や評価方法などにさらなる検討の余地はあるものの、今回の結果から頸動脈超音波法は非侵襲的で容易に短時間で行える冠動脈病変のスクリーニング手段として許容できるものであり、継続的な観察で冠動脈硬化症の進展の予測も可能である。

J Cardiol 2000; 36(5): 295 - 302

文 献

- 1) 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
- 2) Gensini GG: A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983; **51**: 606
- 3) 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 patients: Ultrasound high-resolution B-mode imaging on carotid arteries. *Diabetes Care* 1992; **15**: 1290 - 1294
- 4) 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
- 5) Salonen JT, Salonen R: Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; **11**: 1245 - 1249
- 6) 岡田豊治, 福間晴子, 中島滋夫, 片山尚子, 佐藤裕之, 山口 洋, 猪狩 淳: 断層エコー法を用いた頸動脈硬化の性状分類と冠動脈硬化の関連について. *医検* 1996; **45**: 1156 - 1160
- 7) 半田伸夫, 松本昌泰, 米田正太郎: 超音波計測のイメージ化. *総合臨* 1990; **39**: 1640 - 1645
- 8) 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
- 9) 寺島 茂, 栃原敏彦, 川村巖根: 頸動脈超音波断層法. *超音波検査技術* 1995; **20**: 14 - 20

- 10) 田中秀和, 石田麻里子, 西野雅巳, 福永隆三, 安野雅夫, 末吉建治, 山田義夫, 安部 裕: 冠動脈疾患における頸動脈硬化症ならびに無症候性脳梗塞. 脈管学 1991; **31**: 819 - 824
- 11) Geroulakos G, O Gorman DJ, Kalodiki E, Sheridan DJ, Nicolaides AN: The carotid intima-media thickness as a marker of the presence of severe symptomatic coronary artery disease. *Eur Heart J* 1994; **15**: 781 - 785
- 12) Visona A, Pesavento R, Lusiani L, Bonanome A, Cernetti C, Rossi M, Maiolino P, Pagnan A: Intimal medial thickening of common carotid artery as indicator of coronary artery disease. *Angiology* 1996; **47**: 61 - 66
- 13) Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP: The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; **128**: 262 - 269
- 14) Nowak J, Nilsson T, Sylven C, Jogestrand T: Potential of carotid ultrasonography in the diagnosis of coronary artery disease: A comparison with exercise test and variance ECG. *Stroke* 1998; **29**: 439 - 446
- 15) Riley WA, Barnes RW, Evans GW, Burke GL: Ultrasonic measurement of the elastic modulus of the common carotid artery: The Atherosclerosis Risk in Communities(ARIC) study. *Stroke* 1992; **23**: 952 - 956
- 16) Hayashi S, Asizaki T, Tanabe N, Miyanishi K, Izumi T, Shibata A, Toyoshima H: The incidence of atherosclerotic lesions of the carotid artery in people of one community. *Jpn J Hyg* 1993; **48**: 966 - 972 (in Jpn with Eng abstr)
- 17) Yamasaki Y, Kodama M: Detection of early change in carotid arteriosclerosis by ultrasound high-resolution B-mode imaging. *Diabetes* 1995; **23**: 25 - 27
- 18) Howard G, Sharrett AR, Heiss G, Evans GW, Chambless LE, Riley WA, Burke GL, for the ARIC Investigators: Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. *Stroke* 1993; **24**: 1297 - 1304
- 19) Poli A, Tremoli E, Colombo A, Sirtori M, Pignoli P, Paoletti R: Ultrasonographic measurement of the common carotid artery wall thickness in hypercholesterolemic patients: A new model for the quantitation and follow-up of preclinical atherosclerosis in living human subjects. *Atherosclerosis* 1988; **70**: 253 - 261
- 20) Tell GS, Howard G, McKinney WM: Risk factors for site specific extracranial carotid artery plaque distribution as measured by B-mode ultrasound. *J Clin Epidemiol* 1989; **42**: 551 - 559
- 21) Salonen R, Seppanen K, Rauramaa R, Salonen JT: Prevalence of carotid atherosclerosis and serum cholesterol levels in eastern Finland. *Arteriosclerosis* 1988; **8**: 788 - 792
- 22) Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, Lehmann K, Dubach P, Colombo A, McArthur D, Froelicher V: Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease: A meta-analysis. *Circulation* 1989; **80**: 87 - 98
- 23) Tamaki N, Takahashi N, Kawamoto M, Torizuka T, Tadamura E, Yonekura Y, Okuda K, Nohara R, Sasayama S, Konishi J: Myocardial tomography using technetium-99m-tetrofosmin to evaluate coronary artery disease. *J Nucl Med* 1994; **35**: 594 - 600
- 24) Thorley PJ, Ball J, Sheard KL, Sivananthan UM: Evaluation of 99Tcm-tetrofosmin as a myocardial perfusion agent in routine clinical use. *Nucl Med Commun* 1995; **16**: 733 - 740
- 25) Montz R, Perez-Castejon MJ, Jurado JA, Martin-Comin J, Esplugues E, Salgado L, Ventosa A, Cantinho G, Sa EP, Fonseca AT, Vieira MR: Technetium-99m tetrofosmin rest/stress myocardial SPECT with a same-day 2-hour protocol: Comparison with coronary angiography: A Spanish-Portuguese multicenter clinical trial. *Eur J Nucl Med* 1996; **23**: 639 - 647
- 26) Persson J, Stavenow L, Wikstrand J, Israelsson B, Formgren J, Berglund G: Noninvasive quantification of atherosclerotic lesions: Reproducibility of ultrasonographic measurement of arterial wall thickness and plaque size. *Arterioscler Thromb* 1992; **12**: 261 - 266
- 27) Salonen R, Haapanen A, Salonen JT: Measurement of intima-media thickness of common carotid arteries with high-resolution B-mode ultrasonography: Inter- and intra-observer variability. *Ultrasound Med Biol* 1991; **17**: 225 - 230