

EPIDEMIOLOGIC STUDIES OF CORONARY HEART DISEASE AND STROKE IN JAPANESE MEN
LIVING IN JAPAN, HAWAII, AND CALIFORNIA

日本、Hawaii および California に居住する日本人男子における冠動脈性心臓疾患
および脳卒中に関する疫学的調査

DISTRIBUTION OF BIOCHEMICAL RISK FACTORS

生 化 学 的 危 険 因 子 の 分 布

MILTON Z. NICHAMAN, M.D.
HOWARD B. HAMILTON, M.D.
ABRAHAM KAGAN, M.D.
O. THOMAS GRIER
SUSAN T. SACKS, M.D.
S. LEONARD SYME, M.D.



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION

国立予防衛生研究所 - 原爆傷害調査委員会

JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

TECHNICAL REPORT SERIES

業 績 報 告 書 集

The ABCC Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, advisory groups, and affiliated government and private organizations. The Technical Report Series is in no way intended to supplant regular journal publication.

ABCC業績報告書は、ABCCの日米専門職員、顧問、諮問機関ならびに政府および民間の関係諸団体の要求に応ずるための日英両語による公式報告記録であって、業績報告書集は決して通例の誌上発表論文に代わるものではない。

EPIDEMIOLOGIC STUDIES OF CORONARY HEART DISEASE AND STROKE IN JAPANESE MEN
LIVING IN JAPAN, HAWAII, AND CALIFORNIA

日本, Hawaii および California に居住する日本人男子における冠動脈性心臓疾患
および脳卒中に関する疫学的調査

DISTRIBUTION OF BIOCHEMICAL RISK FACTORS

生 化 学 的 危 険 因 子 の 分 布

MILTON Z. NICHAMAN, M.D.
HOWARD B. HAMILTON, M.D.
ABRAHAM KAGAN, M.D.
O. THOMAS GRIER
SUSAN T. SACKS, M.D.
S. LEONARD SYME, M.D.



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION
HIROSHIMA AND NAGASAKI, JAPAN

A Cooperative Research Agency of
U.S.A. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES—NATIONAL RESEARCH COUNCIL
and
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

with Funds Provided by
U.S.A. ATOMIC ENERGY COMMISSION
U.S.A. NATIONAL CANCER INSTITUTE
U.S.A. NATIONAL HEART AND LUNG INSTITUTE
U.S.A. ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH

原 爆 傷 害 調 査 委 員 会
広島および長崎

米国学士院—学術会議と日本国厚生省国立予防衛生研究所
との日米共同調査研究機関

米国原子力委員会, 米国癌研究所, 米国心臓・肺臓研究所
米国環境保護庁および日本国厚生省国立予防衛生研究所
の研究費による

CONTENTS

目 次

Summary	要 約	1
Introduction	緒 言	1
Methods	方 法	2
Results	結 果	6
Discussion	考 察	12
References	参考文献	14
Appendix. Interpopulation Comparisons	付録. 人口集団間の比較	14
Table 1.	Mean and range of coefficient of variation, for paired cholesterol, uric acid, and glucose determinations	
表	コレステロール, 尿酸およびグルコースの1対の測定値の変動係数の平均値および範囲	6
2.	Sample size of study population	
	調査集団の規模	7
3.	Means, standard errors, and significance tests	
	平均値, 標準誤差および有意性検定	7
4.	Fasting triglyceride: Means and standard errors	
	空腹時トリグリセリド値: 平均値および標準誤差	8
Figure 1.	Cumulative frequency distribution serum cholesterol	
図	血清コレステロールの累積頻度分布	9
2.	Cumulative frequency distribution serum glucose	
	血清グルコースの累積頻度分布	10
3.	Cumulative frequency distribution serum uric acid	
	血清尿酸の累積頻度分布	11

A paper based on this report has been published in the American Journal Epidemiology (102: 491-501, 1975).

本報告に基づく論文は American Journal of Epidemiology 102 : 491 - 501 , 1975 に発表された。

Approved 承認 31 March 1975

EPIDEMIOLOGIC STUDIES OF CORONARY HEART DISEASE AND STROKE IN JAPANESE MEN
LIVING IN JAPAN, HAWAII, AND CALIFORNIA

日本, Hawaii および California に居住する日本人男子における冠動脈性心臓疾患
および脳卒中に関する疫学的調査

DISTRIBUTION OF BIOCHEMICAL RISK FACTORS

生化学的危険因子の分布

MILTON Z. NICHAMAN, M.D.¹; HOWARD B. HAMILTON, M.D.²; ABRAHAM KAGAN, M.D.³;
O. THOMAS GRIER⁴; SUSAN T. SACKS, M.D.⁵; S. LEONARD SYME, M.D.⁵

Preventable Diseases and Nutrition Activity, Bureau of Smallpox Eradication, Center for Disease Control, Atlanta, Georgia¹; Department of Clinical Laboratories, ABCC²; Honolulu Heart Study, National Heart and Lung Institute, National Institutes of Health, Honolulu, Hawaii³; The Community Medicine Program, U.S. Public Health Service Hospital, San Francisco, California⁴; Program in Epidemiology, Department of Biomedical and Environmental Health Sciences, School of Public Health, University of California, Berkeley, California⁵

疾病制御センター対痘瘡局疾病予防および栄養管理部門 (Georgia 州 Atlanta 市)¹; ABCC 臨床検査部²; 米国衛生研究所心臓研究所 Honolulu 心臓調査班 (Hawaii 州 Honolulu 市)³; 米国公衆衛生局病院地域医療プログラム (California 州 San Francisco 市)⁴; Berkeley 市 California 大学公衆衛生学部生物医学および環境保健科学科疫学プログラム⁵

SUMMARY

Distributions of serum cholesterol, glucose, uric acid, and triglycerides are examined among Japanese men living in Japan, Hawaii, and California. Laboratory methods are described in detail and efforts are described to assure comparability of these methods. In every age group studied, the mean, median, and percentile for each of the biochemical variables are lower for men in Japan than in Hawaii and California.

INTRODUCTION

The correlation of serum lipid levels with the prevalence and incidence of coronary heart disease in various parts of the world has been well documented.¹⁻¹¹ A number of studies have suggested that there are marked differences in the mortality

要 約

日本, Hawaii および California に居住する日本人男子について, 血清コレステロール, グルコース, 尿酸およびトリグリセライド測定値の分布を調査した. 検査方法を詳細に記述するとともに, これらの方法の比較性を確実にするために払った努力についても説明した. 調査したいずれの年齢群においても, 各生化学的変数の平均値, 中央値および百分位数は Hawaii および California よりも日本に居住する男子の方が低い.

緒 言

世界各地における冠動脈性心臓疾患の有病率および発生率と血清脂質値との相関については, よく立証されている.¹⁻¹¹ 日本, Hawaii および California に居住する日本人の冠動脈性心臓疾患および脳血管性疾患による死亡率

rates for coronary heart disease and cerebrovascular disease in Japanese living in Japan, Hawaii, and California.¹²⁻¹⁴ In addition, studies have shown differences in serum lipid levels in small samples of Japanese living in these three areas.¹⁵ In order to investigate these differences among genetically similar people living under very different environmental conditions as a result of migration, a collaborative study utilizing similar methodology was developed in Japan, Hawaii, and California.¹⁶

The general objectives of this overall investigation were: (1) to study the prevalence of existing coronary heart disease and its relationship to such established risk factors as elevated serum cholesterol, elevated blood pressure, and cigarette smoking, as well as to such other possible risk factors as obesity and increased levels of serum glucose, triglyceride, and uric acid; (2) to study the association between risk factors and a series of selected environmental, behavioral, and acculturation parameters; and (3) to study the incidence of subsequent coronary heart disease and stroke in relation to risk factors identified in an initial examination of the study cohorts.

Among the variables studied were levels of serum cholesterol, triglyceride, uric acid, and glucose 1 hour after a 50 g oral glucose load. Kagan et al have reported the differences in mean levels for these biochemical risk factors in the three study populations.¹⁷ Since means and variances do not fully specify the actual distributions of individual values in populations, the present report is intended to examine these population differences in greater depth. Specifically, we will indicate the laboratory methods used in the study, the procedures employed to induce comparability of results, and the age-specific distributions of individual values in the three geographic areas.

METHODS

Selection of Study Population. Data for men 45-69 years of age were examined in this study. The Japanese sample was selected from the 20,000 people in the ABCC-JNIH Adult Health Study sample under clinical surveillance in Hiroshima and Nagasaki. All males from these two cities between the ages of 45-69 and alive on 1 January 1965 were selected for clinical study. About 10% of the 2,989 men satisfying these criteria had emigrated from the cities under study and, of the remainder, approximately 85% underwent examination yielding a sample of 2,141 men in Japan.

には著しい差のあることがいくつかの調査で示唆されている。¹²⁻¹⁴ それに加えて、これら3地域に居住する日本人の小規模集団を対象に行った調査で血清脂質値の差が認められた。¹⁵ 移住の結果はなほ大きく異なる環境条件のもとに住む遺伝的に同質な日本人におけるこれらの差を調べるため、日本、HawaiiおよびCaliforniaにおいて、同じ方法を用いた共同研究が展開された。¹⁶

この総合的な調査の概括的な目的は次のとおりであった：
(1) 冠動脈性心臓疾患の有病率を調べ、それと、血清コレステロールの上昇値、血圧上昇値、および喫煙などのすでに立証されている危険因子ならびに肥満症と血清グルコース、トリグリセリド、および尿酸の上昇値などの危険因子としての可能性のあるものとの関連を調べること。
(2) 危険因子と、環境、行動の変化、文化程度等特定のパラメータとの関連を調べること。
(3) 調査集団の最初の検診で確認された危険因子と、その後生じた冠動脈性心臓疾患および脳卒中の発生率との関連を調べること。

調査した因子は、経口50 g糖負荷1時間後の血清コレステロール値、トリグリセリド値、尿酸値、およびグルコース値等であるが、Kaganらは、三つの調査集団におけるこれら生化学的危険因子の平均値の差について報告している。¹⁷ 平均値や分散は集団中の各値の実際の分布を具体的には示さないで、本報はこれらの差をより深く掘り下げて調べる目的で計画された。具体的には、三つの地域に用いた検査方法、結果を比較できるようにするために用いた方法、および各値の年齢別分布を示した。

方法

調査集団の選定. 本調査では、45-69歳の男子についての資料を調べた。日本における対象集団は、広島・長崎で臨床調査が行われているABCC一予研成人健康調査の対象者20,000人から選定した。本臨床調査のため両市における45-69歳の男子で1965年1月1日に生存していた者全員を選定した。これらの選定基準を満たす2,989人のうち約10%は調査対象市から転出しており、残りのうち約85%が診察を受けた。すなわち、2,141人の男子が日本における対象群となった。

Using selective service registration records in Hawaii, attempts were made to identify all men of Japanese ancestry aged 45-69 and living on Oahu in 1965. This search identified 11,148 men and, of these, 8,006 men underwent examination in 1965-69.

A special census was used in California to locate Japanese-Americans living in the eight San Francisco Bay Area counties. The 2,733 men enumerated were invited to participate in a multiphasic exam in 1969-70. A total of 1,842 men were examined.

Collection of Blood Specimens. Laboratory data presented in this paper were derived from the analysis of specimens collected in Hiroshima and Nagasaki in 1967-68 for glucose, cholesterol, and uric acid. Specimens were collected in Hawaii between 1965 and 1968, and in San Francisco in 1969 and 1970. In all three sites blood specimens were collected one hour following the ingestion of a 50 g glucose load. No attempt was made to control food intake prior to examination. However, the time of food intake before drawing blood was noted in Honolulu and in San Francisco; this information was not available for the Hiroshima-Nagasaki cohort. Fasting specimens for triglyceride determination were obtained from all three sites in 1972.

Blood specimens were allowed to clot at room temperature for 20 to 30 minutes and the serum was frozen at -20°C prior to transfer to the laboratory for analysis. Specimens from Hawaii were shipped weekly to the laboratory in San Francisco for analysis. All serum samples were shipped frozen in dry ice. Glucose, uric acid, and cholesterol determinations from Honolulu and San Francisco were performed in the San Francisco laboratory of the Heart Disease and Stroke Control Program as were triglyceride determinations for all three cities. Determinations of cholesterol, glucose, and uric acid for Japan were performed at ABCC in Hiroshima.

Glucose Determinations. In both laboratories, the method of determination of glucose was the AutoAnalyzer N-2B modification of the method of Hoffman. The dialyzer membrane was changed approximately every 45 days from mid-1966 to mid-1968. From mid-1968 to the completion of the study, the dialyzer membrane was changed weekly in San Francisco while in Hiroshima it was changed at the usual 45-day intervals.

The stock standard in San Francisco was prepared from National Bureau of Standards dextrose. Up to March 1969, Technicon standards were used in Hiroshima, and from March 1969 to the completion of the study, Fisher dextrose was used. The concentrations of working standards were 50, 100, 150, and 200 mg/100 ml.

Hawaii では、選抜徴兵登録簿を用いて、1965年に Oahu 島に居住している45-69歳の日系男子全員を確認する試みが行われた。この調査では11,148人の男子が確認され、このうち 8,006 人が1965-69年に検診を受けた。

California では、San Francisco 湾沿岸にある八つの郡に住む日系米人の所在を調べるため、特別の人口調査資料を利用した。調査した2,733人の男子には、1969-70年の多角的検診に参加するよう懇請した。受診した者は合計1,842人であった。

血液標本の採集。 本報に示す臨床的資料は、グルコース、コレステロール、および尿酸値について1967-68年広島および長崎で採取された血液標本の分析によって得られたものである。血液標本の採取は、Hawaii では1965年から1968年までの期間に、San Francisco では1969年から1970年までの期間に行われた。三つの地区ですべて50 gの糖負荷1時間後に血液標本を採取した。検診前に食餌摂取を制限する試みは行われなかった。Honolulu および San Francisco では、採血前の食餌摂取時刻が記録されたが、これは、広島・長崎では行われなかった。トリグリセリド値測定のための空腹時標本は、三つの地区とも1972年に採取された。

標本は室温で20-30分間凝血後、血清は -20°C で冷凍した上、検査室へ送った。Hawaii の標本は毎週 San Francisco の検査室に送られ、分析された。血清標本はドライアイスで冷凍して発送された。Honolulu および San Francisco の標本のグルコース、尿酸およびコレステロールの測定、並びに3つの地区のトリグリセリド測定は Heart Disease and Stroke Control Program(心臓疾患・脳卒中プログラム)の San Francisco 検査室で行われた。日本の標本のコレステロール、グルコースおよび尿酸の測定は広島 ABCCで行った。

グルコース測定。 両検査室でグルコースの測定には Hoffman の方法の AutoAnalyzer N-2B 変法を用いた。1966年中期から1968年中期まで約45日ごとに透析膜を換えた。1968年中期から調査完了時までは、San Francisco では毎週透析膜を換えたが、広島では45日ごとに換えた。

San Francisco の保存標準液は米国商務省標準局のデキストローゼから作成した。広島では、1969年3月まで Technicon の保存標準液を用い、1969年3月から調査完了時までは Fisher のデキストローゼを用いた。使用標準液の濃度は、50, 100, 150 および 200 mg/100 ml であった。

Serum Cholesterol Determinations. In both Hiroshima and San Francisco, AutoAnalyzer method N-24 A was used. In San Francisco, a 1:21 isopropanol solution of serum was prepared using 500 lambda pipets for measuring the sera, and Fisher burets for dispensing the isopropanol, while in Hiroshima the serum extract was prepared by an AutoDiluter (Warner-Chilcott Corp.) measuring a serum volume of 0.25 ml. The reagents in Hiroshima and San Francisco were prepared in a similar manner with the exception that Japanese chemicals were used in Hiroshima. The stock standard was 5 mg/cholesterol/ml isopropanol obtained from Technicon Instruments Corp. Working standards were 105 mg/100 ml, 210 mg/100 ml, 315 mg/100 ml, and 420 mg/100 ml.

Uric Acid Determinations. During the entire study the AutoAnalyzer method N-13B was used in both Hiroshima and San Francisco. In San Francisco, however, from mid-1968 to the completion of the study this method was used in a simultaneous glucose and uric acid system. The stock standard was purchased from Technicon Instruments Corp. and contained 1 mg uric acid/ml. Working standards contained 2, 4, 8, and 12 mg/100 ml.

Triglyceride Determinations. Triglyceride determinations for the entire population in the three cohorts are not presented here since subjects were not fasting at the time blood was drawn. Fasting triglyceride values were obtained in 1972, however, from random samples of these three populations. Sample sizes were 262 in Japan, 1,755 in Honolulu, and 761 in California. Blood was drawn in EDTA, 1 mg/ml from subjects fasted for 12 or more hours. Specimens were sent refrigerated to the Lipoprotein Laboratory at the Public Health Service Hospital in San Francisco, where lipoprotein fractions were determined from plasma using standardized NIH procedures.¹⁸ Triglyceride values were determined by the autoanalysis modification of the fluorimetric procedure of Kessler and Lederer.¹⁹ The stock standard was 1 mg triolein/ml isopropanol (Applied Science Laboratories). Working standards had concentrations of 1, 4, 6, and 8 mg/dl. After dilution for analyzing with the unknown extracts, the working standard concentrations were 1.3, 5.3, 7.9, and 10.6 mEq/L.

Quality Control. A variety of similar control techniques were used in both laboratories to maintain quality and consistency of laboratory results. The quality control procedures were of three major types: (1) intra-laboratory, (2) inter-laboratory, and (3) extra-laboratory. In the two laboratories, serum pools and/or commercial pools ("P" samples) were randomly placed in each

血清コレステロールの測定. この測定には広島・San Francisco 共に AutoAnalyzer 法 N-24A を採用した. San Francisco では, 希釈抽出に 500 λ ピペットで血清をとり, Fisher 製ピュレットを用いてイソプロパノールを分配し, 血清の 1:21 イソプロパノール液を作った. 広島では AutoAnalyzer Warner-Chilcott Corp. 製)を用いて 0.25 ml の血清をとり血清抽出液を作成した. 広島で日本製の試薬を用いた以外は, 広島および San Francisco の試薬は同様な方法で作成された. 保存標準液は, Technicon Instrument Corp. から入手した 5 mg/コレステロール/ml イソプロパノールであった. 使用標準液はそれぞれ 105 mg/100 ml, 210 mg/100 ml, 315 mg/100 ml, および 420 mg/100 ml であった.

尿酸の測定. 広島・San Francisco 共に AutoAnalyzer 法 N-13B を採用した. しかし, San Francisco では, 1968 年中期から調査完了時まで, グルコースおよび尿酸の同時測定方式でこの測定法が用いられた. 保存標準液は, Technicon Instruments Corp. から購入したもので, 1 ml 当たり 1 mg の尿酸を含んでいた. 使用標準液には 100 ml 当たり 2, 4, 8 および 12 mg が含まれていた.

トリグリセリドの測定. 空腹時の採血でなかったために, 本報では三つの集団全員のトリグリセリド測定値をここに示していない. しかし, 1972 年にはこれら 3 集団の無作為抽出集団から, 空腹時のトリグリセリド値が入手された. 集団の規模は, 日本が 262 人, Honolulu が 1,755 人, California が 761 人であった. 12 時間以上空腹であった対象者から血液 1 ml 当たり EDTA 1 mg になるように EDTA を添加し血液を採取した. 血液標本は冷凍して San Francisco の Public Health Service (公衆衛生局) 病院にある脂肪蛋白検査室へ送られ, そこで NIH の標準的方法を用いて, 血漿から脂肪蛋白分画の測定が行われた.¹⁸ Kessler および Lederer の蛍光測定法の自動分析的変法によって, トリグリセリド値を測定した.¹⁹ 保存標準液は, 1 ml イソプロパノール当たり 1 mg トリオラインであった (Applied Science Laboratory 製). 使用標準液の濃度は, 1, 4, 6 および 8 mg/dl であった. 検体の測定のための希釈抽出と同様の操作の後には, 使用標準液の濃度は 1.3, 5.3, 7.9 および 10.6 mEq/L であった.

品質管理. 両検査室とも検査成績の品質と一貫性を保つために, 数種の同様の管理技法を用いた. 品質管理は, 次の 3 種であった. (1) 一つの検査室内の品質管理, (2) 検査室相互の品質管理, (3) 選ばれた他の検査室との間の品質管理. 二つの検査室において, AutoAnalyzer で血清のプールあるいは市販のプール ("P" 標本) を任意に

AutoAnalyzer run. Quality control limits based on the mean difference between duplicate pool specimens in each run, and the daily means of the duplicate specimens were set. These limits were based on a statistical analysis of the first 20 runs with a new pool. The usual quality control limits were plus or minus 2 standard deviations. Thus, AutoAnalyzer runs in which either the difference between duplicates or the mean of duplicates fell outside the quality control limit of 2 standard deviations were rejected, and the runs were then repeated in their entirety. During the entire study trends were assessed visually, and if the number of runs going out of control appeared to be increasing or a within-control trend was developing, methodology and techniques were reviewed and adjusted whenever necessary. In all cases, when a new pool was introduced, there was a minimum overlap of 40 runs with the previous quality control pool. In addition, every 17th unknown sample in an AutoAnalyzer run of 40 specimens was repeated in the next run.

To assess any difference in performance between the San Francisco and Hiroshima laboratories, duplicate serum samples, prepared by the Center for Disease Control (CDC, Atlanta, Georgia), were entered into the quality control programs of the two laboratories. Control sera shipped frozen from CDC to San Francisco were divided into two identical lots of some 500 aliquots (1ml each) containing varying amounts of the moieties (high, medium, low) to be measured. Each duplicate sample was given a code number, and one set was transshipped to Hiroshima. Each week, both laboratories ran three corresponding sets through the cholesterol, glucose, and uric acid procedures, treating these control sera as unknown samples, identifiable only by their code numbers. The Hiroshima results were sent weekly to San Francisco for comparative analysis. This method of monitoring the results, in addition to providing another means of quality control, was aimed at attaining comparability between the two laboratories. The coefficients of variation in each of the laboratories for the cholesterol, uric acid, and glucose determinations are shown in Table 1. For glucose determinations the mean value of all CDC pools in San Francisco was 1.6mg/100ml higher than in Hiroshima. The difference between mean values of sets of approximately 20 pool specimens ranged from -3.4mg/100ml to 9.1mg/100ml. For pools with higher glucose levels the differences were somewhat greater but no consistent pattern emerged. The average difference between San Francisco and Hiroshima for the CDC uric acid pools was 0. The differences for individual sets of pool specimens ranged from -0.28mg/100ml to +0.28mg/100ml.

測定した。各測定における2個のプール標本間の平均値の日差変動を用いて品質管理限界値を決めた。これらの限界値は、新しいプールによる最初の20回の測定の統計学的解析を基にしたものであった。通常の品質管理限界は ± 2 標準偏差であった。したがって、1対の標本間の差または1対の標本の平均値が2標準偏差の品質管理限界から逸脱した AutoAnalyzer の測定成績を捨て、改めてその測定を反復した。全調査期間中、肉眼によって傾向を評価し、管理基準から逸脱する測定が増加するように思われるか、または管理基準内ではあるが一定の傾向が生じている場合は、方法および技法を再検討し、必要に応じて調整した。いずれの場合においても、新しいプールを使用した場合は、以前の品質管理プールと最小限40日の測定を重複して行った。その上、40標本からなる AutoAnalyzer による測定の第17番目の検体を次回の測定で反復した。

San Francisco と広島 の検査成績の差を評価するため、Center for Disease Control (CDC: Georgia 州 Atlanta 市) で作成された、対になっている血清標本を、両検査室の品質管理プログラムに提供した。CDC から San Francisco へ冷凍輸送されたコントロール血清は、いろいろな量の対象(高, 中, 低)を含む二つの同様な群(1ml から成る約500の部分標本)に分けて、測定に供した。各1対の標本にはコード番号を付し、1組は広島へ輸送された。毎週、両市の検査室ともコレステロール、グルコースおよび尿酸値を得るため三つの対応標本を測定し、その際、これらのコントロール血清をコード番号によってのみ確認される未知の標本として扱った。広島 の検査成績を毎週 San Francisco へ送り、そこで比較検討した。成績を観察するこの方法は品質管理に寄与したばかりではなく、両市の検査室間の一致性を確保するために計画されたものである。表1では、各検査室におけるコレステロール、尿酸およびグルコース測定値の変動係数を示した。グルコース測定値については、San Francisco 検査室におけるすべての CDC プールの平均値は、広島より 1.6mg/100ml 高かった。約20プールの標本の平均値における差は、-3.4mg/100ml から 9.1mg/100ml までの範囲であった。グルコース値の高いプールについては、差はいくらか大きかったが、一貫した傾向は、見られなかった。San Francisco 検査室と広島検査室との間における CDC 尿酸プール標本測定の差は平均0であった。各プール標本の差は -0.28mg/100ml から +0.28mg/

TABLE 1 MEAN AND RANGE OF COEFFICIENT OF VARIATION, IN PERCENT, FOR PAIRED CHOLESTEROL, URIC ACID, AND GLUCOSE DETERMINATIONS, SAN FRANCISCO AND HIROSHIMA LABORATORIES, APRIL 1968 - OCTOBER 1970

表1 コレステロール, 尿酸およびグルコースの1対の測定値の変動係数の平均値および範囲(%): San Francisco および広島検査室, 1968年4月-1970年10月

Determination	Laboratory		
	San Francisco	Hiroshima	
Cholesterol	mean	1.5	2.0
	range*	0.8-2.5	1.5-2.6
Uric Acid	mean	3.9	5.7
	range*	1.6-9.6	1.3-19.9
Glucose	mean	1.2	2.4
	range*	0.7-1.7	1.3-3.7

* Range of values from 284 determinations throughout the study period.

Values for the CDC cholesterol pools were consistently higher in San Francisco than in Hiroshima, ranging from 0.3mg/100ml to 12.0mg/100ml with a mean of 7.0mg/100ml. Coefficients of variation for triglycerides in the San Francisco laboratory were 5.5% and 7.7% based on two pools provided by the CDC triglyceride standardization program.

The laboratories in Hiroshima and San Francisco also took part in certain other quality control programs originating in the CDC laboratory. Several times a year, CDC sends control samples (in effect unknowns) to the participating laboratories, which in turn report the results back to CDC. For each round of determinations, CDC prepares a summary report dealing with laboratory reproducibility, comparison with CDC expected values, and, in some cases, comparisons with results of other participating laboratories. These outside quality control programs include cholesterol, triglyceride, uric acid, and glucose determinations. During the period of this study, both Hiroshima and San Francisco laboratory fell well within the limits of reproducibility and comparability set by CDC for all determinations.

RESULTS

The data in Tables 2-4 and in Figures 1-3 summarize the findings. In addition, medians and percentile values are presented in the Appendix to facilitate interpopulation comparisons.

100mlまでの範囲であった。San Francisco 検査室のCDC コレステロール・プールの値は、範囲 0.3 mg/100 ml - 12.0mg/100 ml, 平均値 7.0 mg/100 ml で、広島より一貫して高かった。San Francisco 検査室におけるトリグリセリド値の変動係数は、5.5% および 7.7% で、これは CDC トリグリセリド標準化計画から提供された二つのプールに基づくものであった。

CDC が準備したその他の品質管理計画には、広島検査室および San Francisco 検査室も参加した。すなわち、1年に数回にわたり CDC はコントロール標本(事実上不明のもの)を、参加している検査室に送り、得られた検査成績を CDC へ返送した。CDC は、各測定値について、検査室における再現性、CDC が期待した値との比較、および場合によっては他の参加検査室の成績との比較を示した要約報告書を作成する。これら対外品質管理計画では、コレステロール、トリグリセリド、尿酸およびグルコースを対象とする。本調査の期間中は広島および San Francisco の両検査室のすべての測定成績は、CDC が定めた再現性および一致性の限界内にあった。

結 果

表2-4 および図1-3に示した資料は、所見の要約である。加えて、各集団間の比較ができるように中央値および百分位数を付録に示した。

TABLE 2 SAMPLE SIZES OF STUDY POPULATION*

表2 調査集団の規模

	Age Group					Total
	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	
Japan	287	442	457	517	435	2138
Hawaii	1823	2783	1583	1331	448	7968
California	728	523	272	166	155	1844

* Sample sizes may vary in the following tables as not all biochemical tests were taken on all individuals.

TABLE 3 MEANS, STANDARD ERRORS, AND SIGNIFICANCE TESTS*

表3 平均値, 標準誤差および有意性検定

Age	Variable											
	Cholesterol mg/100 ml			Glucose mg/100 ml			Uric Acid mg/100 ml					
	J	H	C	J	H	C	J	H	C			
45-49	\bar{X}	179.8	219.4	223.4	\bar{X}	135.0	147.3	157.4	\bar{X}	5.4	6.1	5.9
	SE	2.200	0.899	1.338	SE	5.169	1.079	1.735	SE	0.088	0.035	0.048
		J vs H	P ≤ .01		J vs H	P ≤ .05		J vs H	P ≤ .01			
		J vs C	P ≤ .01		J vs C	P ≤ .01		J vs C	P ≤ .01			
		H vs C		NS		H vs C		P ≤ .01				
50-54	\bar{X}	182.5	219.4	228.2	\bar{X}	140.6	151.8	158.6	\bar{X}	5.5	6.0	6.0
	SE	1.731	0.716	1.658	SE	3.899	0.973	2.303	SE	0.066	0.029	0.061
		J vs H	P ≤ .01		J vs H	P ≤ .01		J vs H	P ≤ .01			
		J vs C	P ≤ .01		J vs C	P ≤ .01		J vs C	P ≤ .01			
		H vs C		P ≤ .01		H vs C		NS				
55-59	\bar{X}	181.5	218.7	226.8	\bar{X}	138.1	157.1	165.5	\bar{X}	5.5	5.9	6.0
	SE	1.747	0.967	2.244	SE	3.086	1.330	3.590	SE	0.076	0.039	0.087
		J vs H	P ≤ .01		J vs H	P ≤ .01		J vs H	P ≤ .01			
		J vs C	P ≤ .01		J vs C	P ≤ .01		J vs C	P ≤ .01			
		H vs C		P ≤ .01		H vs C		NS				
60-64	\bar{X}	182.2	216.7	223.6	\bar{X}	153.7	166.0	165.3	\bar{X}	5.4	5.9	5.8
	SE	1.751	1.085	2.719	SE	4.246	1.457	3.827	SE	0.072	0.042	0.115
		J vs H	P ≤ .01		J vs H	P ≤ .01		J vs H	P ≤ .01			
		J vs C	P ≤ .01		J vs C	NS		J vs C	P ≤ .05			
		H vs C		NS		H vs C		NS				
65-69	\bar{X}	180.9	211.1	224.0	\bar{X}	149.2	174.5	172.2	\bar{X}	5.5	6.0	5.8
	SE	1.811	1.652	2.039	SE	4.226	2.944	4.642	SE	0.078	0.074	0.135
		J vs H	P ≤ .01		J vs H	P ≤ .01		J vs H	P ≤ .01			
		J vs C	P ≤ .01		J vs C	P ≤ .01		J vs C	NS			
		H vs C		P ≤ .01		H vs C		NS				

* The mean values for the Japan cohort shown in this table differ slightly from those published earlier in Kagan et al¹⁷ since the data shown here are taken from the 1967 examination cycle in Japan. In addition, glucose values for the Hawaii and California cohorts in this table differ slightly from those shown in Kagan et al¹⁷ since diabetics were excluded from the present analysis.

TABLE 4 FASTING TRIGLYCERIDE FOR JAPAN, HAWAII, AND CALIFORNIA: MEANS AND STANDARD ERRORS

表4 日本, Hawaii, および California の空腹時トリグリセリド値: 平均値および標準誤差

Age Group	Japan		Hawaii		California	
	\bar{X}	SE	\bar{X}	SE	\bar{X}	SE
45-49	142	37.2	—	—	192	12.7
50-54	136	19.3	182	6.7	182	12.6
55-59	124	9.2	180	7.5	170	14.7
60-64	148	18.2	162	6.4	147	10.4
65-69	134	23.5	153	6.0	145	10.0
All ages	136	9.0	173	3.6	178	6.7
Number of men	219		1859		610	

In every age group the mean, median, and percentiles for each of the biochemical variables are considerably lower for men in Japan than in California or Hawaii. These differences between Japan and American populations are quite substantial for the two lipid parameters but less so for glucose and uric acid. Examination of the cholesterol frequency distribution shows that at all ages the cholesterol values in Hawaii are slightly lower than those in California. In the younger age groups, glucose values in Hawaii are slightly lower than in California. In most of the age groups, the uric acid levels in Hawaii are somewhat higher than those in California. The relationship of the triglyceride distributions in Hawaii and California was not consistent from one age group to another.

いずれの年齢群においても、日本の男子における各生化学的変数の中央値および百分位数は、California および Hawaii よりも相当低い。日米両集団間のこれらの差は、二つの脂質パラメーターについては相当大きなものであるが、グルコースおよび尿酸についてはさほど大きくない。コレステロールの頻度分布を調べたところ、Hawaii におけるコレステロール値は、いずれの年齢においても California よりやや低いことが認められた。若年群においては、Hawaii におけるグルコース値は California の場合よりもわずかに低い。Hawaii の尿酸値は、ほとんどの年齢群において California よりもいくらか高い。Hawaii および California におけるトリグリセリド分布の関係は、各年齢群間に一貫性がみられなかった。

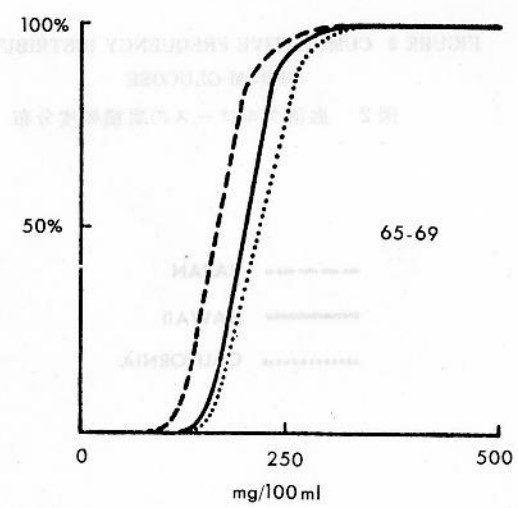
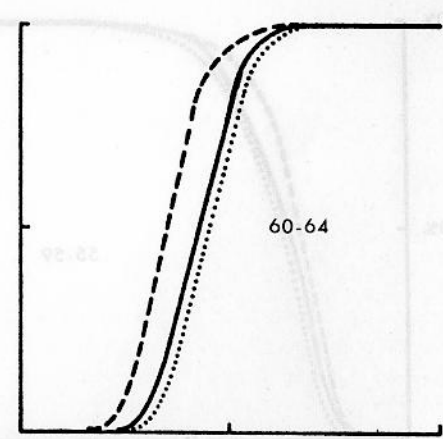
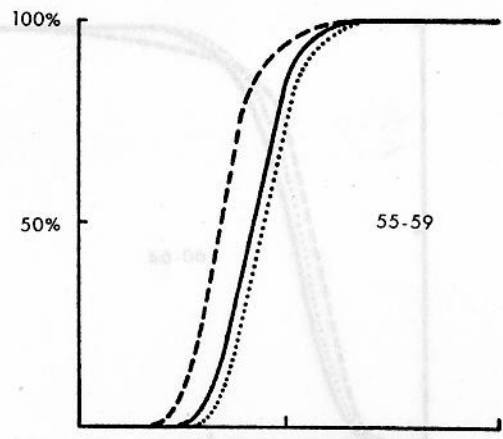
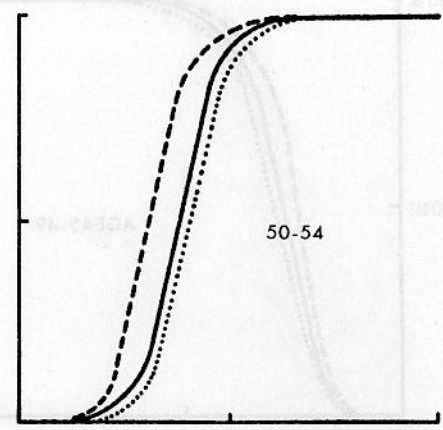
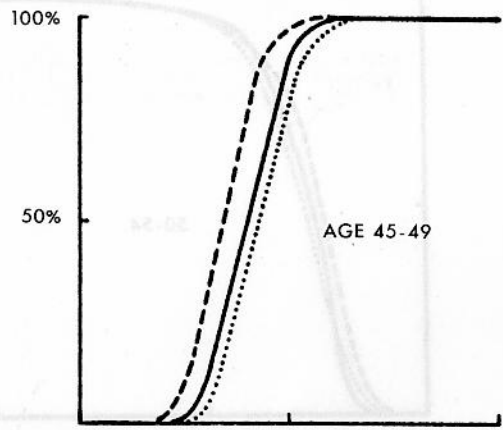


FIGURE 1 CUMULATIVE FREQUENCY DISTRIBUTION
SERUM CHOLESTEROL

図1 血清コレステロールの累積頻度分布

- JAPAN
- HAWAII
- CALIFORNIA

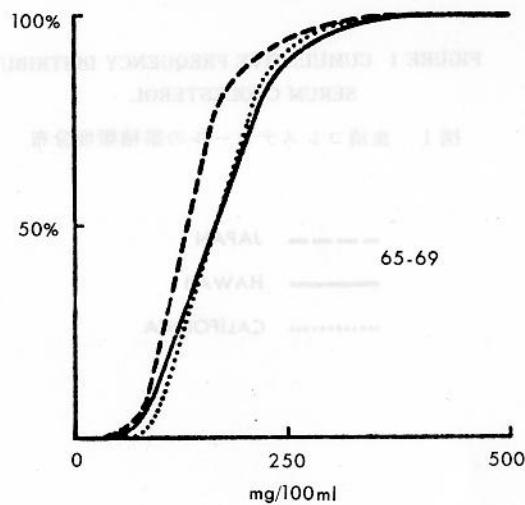
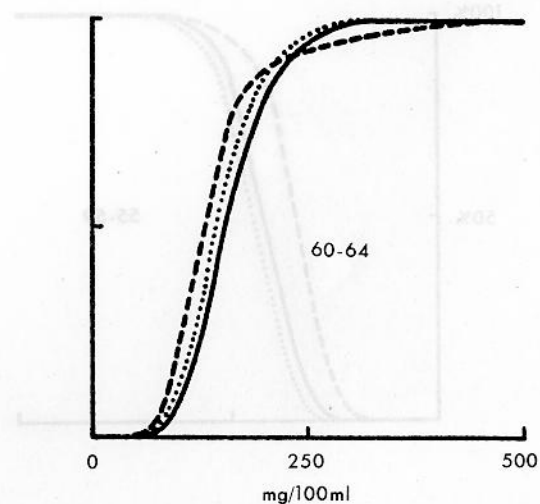
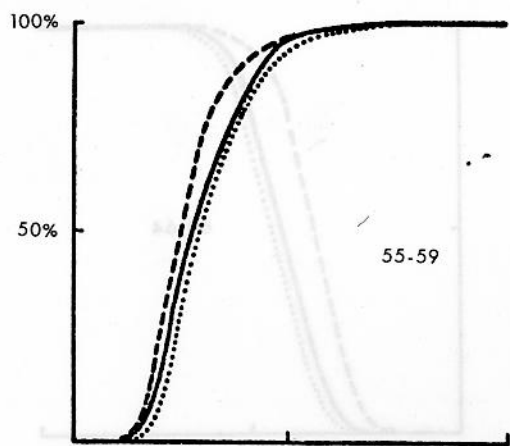
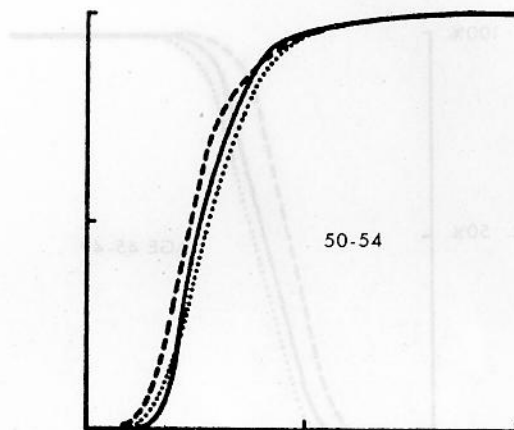
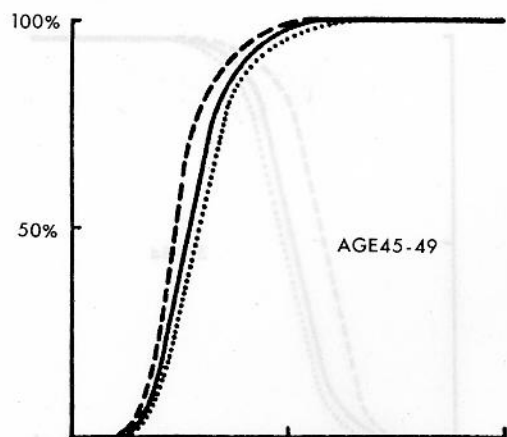


FIGURE 2 CUMULATIVE FREQUENCY DISTRIBUTION
SERUM GLUCOSE

図2 血清グルコースの累積頻度分布

- JAPAN
- HAWAII
- CALIFORNIA

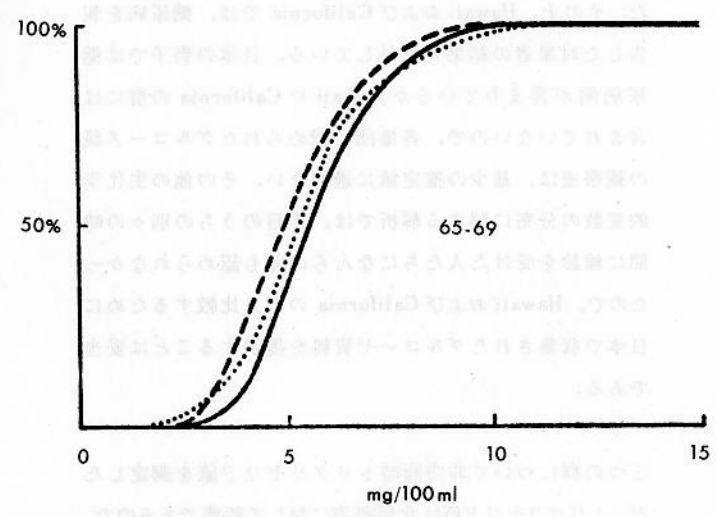
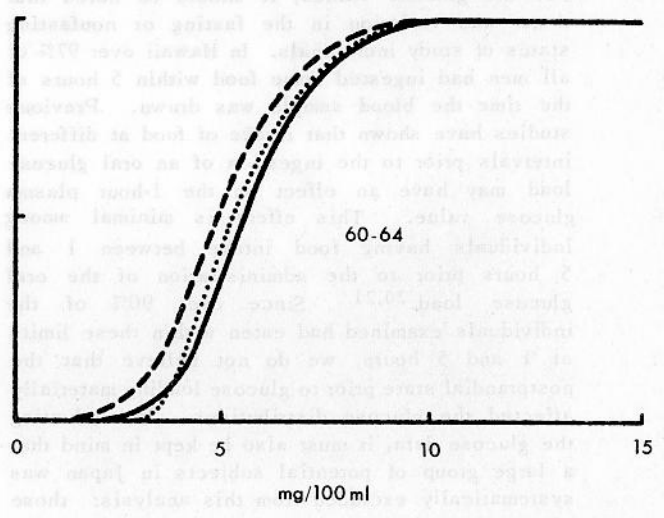
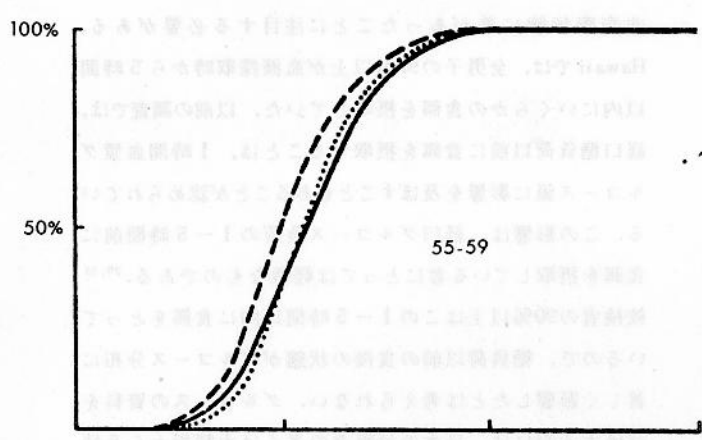
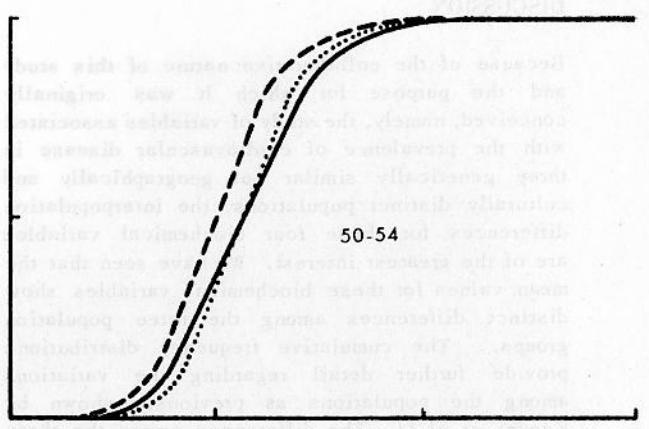
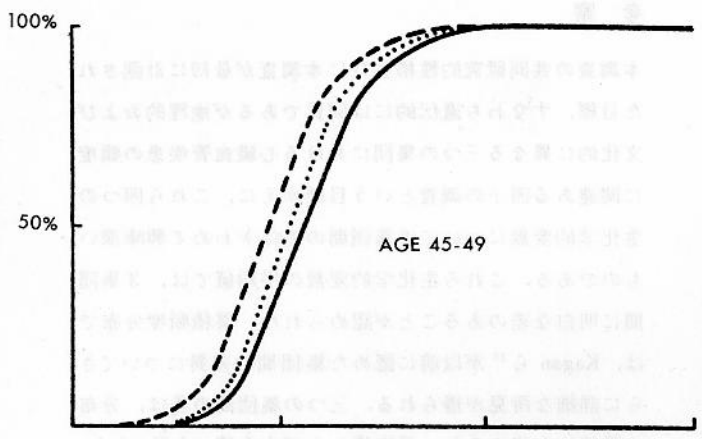


FIGURE 3 CUMULATIVE FREQUENCY DISTRIBUTION
SERUM URIC ACID

図3 血清尿酸の累積頻度分布

- JAPAN
- HAWAII
- CALIFORNIA

DISCUSSION

Because of the collaborative nature of this study and the purpose for which it was originally conceived, namely, the study of variables associated with the prevalence of cardiovascular disease in three genetically similar but geographically and culturally distinct populations, the interpopulation differences for these four biochemical variables are of the greatest interest. We have seen that the mean values for these biochemical variables show distinct differences among the three population groups. The cumulative frequency distributions provide further detail regarding the variations among the populations as previously shown by Kagan, et al.¹⁷ The differences among the three populations are evident at both extremes of the distributions as well as near the mean and median.

For the glucose values, it should be noted that there was variation in the fasting or nonfasting status of study individuals. In Hawaii over 97% of all men had ingested some food within 5 hours of the time the blood sample was drawn. Previous studies have shown that intake of food at different intervals prior to the ingestion of an oral glucose load may have an effect on the 1-hour plasma glucose value. This effect is minimal among individuals having food intake between 1 and 5 hours prior to the administration of the oral glucose load.^{20,21} Since over 90% of the individuals examined had eaten within these limits of 1 and 5 hours, we do not believe that the postprandial state prior to glucose loading materially affected the glucose distributions. In evaluating the glucose data, it must also be kept in mind that a large group of potential subjects in Japan was systematically excluded from this analysis: those who presented themselves for examination in the evening were not given the 50 g glucose load. In addition, the data from Hawaii and California exclude results from individuals who stated that they were diabetic. To the degree that diabetics are included among the men in Japan but not among those in Hawaii or California, the observed difference in glucose values among the populations is a minimal estimate. Inasmuch as an analysis of the distribution of the other biochemical variables did not show any differences among individuals examined at different times of the day, we believe that presentation of the glucose data collected in Japan for comparison with those from Hawaii and California is warranted.

Nonfasting triglyceride values were determined for the three cohorts but these data are not presented here because of the known sensitivity of triglycerides to prior food ingestion. Fasting specimens were

考 察

本調査の共同研究的性格並びに本調査が最初に計画された目標、すなわち遺伝的には同質であるが地理的および文化的に異なる三つの集団における心臓血管疾患の頻度に関連ある因子の調査という目標ゆえに、これら四つの生化学的変数についての集団間の差はきわめて興味深いものである。これら生化学的変数の平均値では、3集団間に明白な差のあることが認められた。累積頻度分布では、Kaganら¹⁷が以前に認めた集団間の差異についてさらに詳細な所見が得られる。三つの集団間の差は、分布の両端にも認められ、平均値および中央値にも見られた。

グルコース値については、調査対象者の空腹状態または非空腹状態に差があったことに注目する必要がある。Hawaiiでは、全男子の97%以上が血液採取時から5時間以内にいくらかの食餌を摂取していた。以前の調査では、経口糖負荷以前に食餌を摂取することは、1時間血漿グルコース値に影響を及ぼすこともあることが認められている。この影響は、経口グルコース負荷の1-5時間前に食餌を摂取している者にとっては軽微なものである。^{20,21} 被検者の90%以上はこの1-5時間以内に食餌をとっているため、糖負荷以前の食後の状態がグルコース分布に著しく影響したとは考えられない。グルコースの資料を評価する際には、日本の対象者の多くは本解析から系統的に除外されていることも銘記する必要がある。すなわち夕刻に検査を受けた者には50gの糖負荷は施されなかった。その上、HawaiiおよびCaliforniaでは、糖尿病を報告した対象者の結果を除外している。日本の男子では糖尿病例が含まれているがHawaiiやCaliforniaの群には含まれていないので、各集団に認められたグルコース値の観察差は、最少の推定値に過ぎない。その他の生化学的変数の分布に関する解析では、1日のうちの別々の時間に検診を受けた人たちになんらの差も認められなかったため、HawaiiおよびCaliforniaの群と比較するために日本で収集されたグルコース資料を提示することは妥当である。

三つの群について非空腹時トリグリセリド値を測定したが、トリグリセリド値は食餌摂取に対して敏感であるので、

obtained from random samples in California, Hawaii, and Japan during 1972. Subjects in the three groups had been fasting for at least 6 hours and all values were determined in the San Francisco Laboratory. While the casual levels were considerably higher among the California cohort and lowest in Japan, the fasting values indicate less marked differences although the values in Japan are still lower than in the other two groups.

In general, the biochemical values for Hawaii and California are similar but considerably higher than values for Japan. This pattern is consistent with findings for other coronary heart disease risk factors observed in this and other investigations. Specifically, in a previous paper from this collaborative study,¹⁷ Kagan et al reported similar differences for height, weight, subscapular skinfold thickness, and hematocrit, as well as for serum glucose, uric acid, and cholesterol, but not for systolic or diastolic blood pressure and triceps skinfold thickness. Furthermore, Tillotson et al²² showed a similar relationship for a number of dietary intake variables: total protein, total fat, cholesterol, percent protein from animal sources, percent saturated fat, and percent simple carbohydrate. Kato et al²³ in their study of lipids and diet in this collaborative investigation, found a strong positive correlation between serum cholesterol level and dietary cholesterol, saturated fat and animal protein; the correlation between serum triglyceride level and the dietary constituents, though positive, was less marked. It is interesting to note that the relationship to total carbohydrate and sodium intake among the three populations was the reverse of that noted above, Japanese intakes being considerably higher than Californian or Hawaiian.

Finally, Gordon^{12,13} found that mortality attributed to coronary heart disease among Japanese males was lowest for those living in Japan, intermediate for those in Hawaii, and highest for those in continental U.S.A., a striking correspondence with the distributional pattern of low, intermediate, and high serum levels of the biochemical variables reported here for Japanese men in the three geographic areas. These observations are in agreement with other studies showing positive associations between these moieties and coronary heart disease prevalence and incidence.^{1-11, 24-29} The detailed data on the four biochemical variables presented here will be the basis for later reports of relationships between these variables and other nonbiochemical parameters being analyzed in this collaborative study.

その測定値はここに示さなかった。1972年に California, Hawaii, と日本の任意抽出群から空腹時血液標本を採取した。少なくとも6時間以上食餌を摂取しなかった者から得た血液標本を San Francisco の検査室へ送り、そこで測定した。測定値は、California の群では相当高く、日本の群では最低であったが、空腹時の値における差は以前と比較して顕著ではなかった。しかし、日本の値は、他の二群と比較して低いものであった。

概して、Hawaii および California の生化学的値は近似していたが、日本の値よりも相当高い。このパターンは、本調査ならびに他の調査で認められたその他の冠動脈心臓疾患の危険因子に関する所見と一致したものである。特に、この共同調査による前回の報告¹⁷で、Kagan らは、身長、体重、肩甲下の皮壁の厚さおよびヘマトクリット、ならびに血清グルコース、尿酸およびコレステロールについては近似した差があるが、収縮期または拡張期血圧および三頭筋皮壁の厚さについてはそれが無いことを報告している。さらに、Tillotson ら²²は、いくつかの食餌摂取因子、すなわち、総蛋白、総脂肪、コレステロール、動物源の蛋白の百分率、飽和蛋白の百分率および単純炭水化物の百分率についての同様な関連を認めている。加藤ら²³は、この共同調査において脂質および食餌の調査を行い、血清コレステロール値と食餌コレステロール、飽和脂肪および動物性蛋白との間に強い関係があることを認めた。ただし、血清グリセリド値と食餌成分との関係は、認められたが、顕著なものではなかった。3集団間における総炭水化物およびナトリウム摂取量との関連は、上記のものと逆であり、日本居住者の摂取量は California または Hawaii 居住者よりもかなり高かったことが認められて興味深い。

最後に、Gordon^{12,13}は、日本人男子における冠動脈性心臓疾患による死亡率は、日本居住男子が最も少なく、Hawaii の男子が中間で、米大陸の男子が最も高かったことを認めているが、これは3地域の日本人男子について今回報告した生化学的変数における血清の低値、中位値、高値の分布に相応する顕著な所見である。これらの観察は、これらの値と、冠動脈性心臓疾患の有病率および発生率との関係を示すその他の調査と一致している。^{1-11, 24-29}今回認められた四つの生化学的変数に関する詳細な資料は、これらの変数と、この共同調査で解析されているその他の非生化学的パラメーターとの関係について発表される今後の報告の基礎となるものである。

APPENDIX. INTERPOPULATION COMPARISONS: MEDIANS & PERCENTILE VALUES BY AGE GROUP

付録. 人口集団間の比較: 年齢別中央値および百分位数

Percentile	45-49			50-54			55-59			60-64			65-69		
	J	H	C	J	H	C	J	H	C	J	H	C	J	H	C
Cholesterol (mg/100 ml)															
90	230	269	268	229	265	275	230	269	270	229	266	269	229	264	276
80	209	249	250	210	247	259	210	247	254	210	247	253	209	246	259
70	198	236	240	200	237	254	199	235	243	198	235	241	196	236	240
60	186	225	230	190	226	234	186	224	233	189	225	233	186	227	229
50	179	217	222	180	217	224	177	215	222	179	215	222	179	220	221
40	168	208	213	172	210	216	169	206	214	170	205	211	170	211	214
30	159	199	203	162	200	207	160	197	206	160	195	204	162	202	205
20	150	189	193	151	189	197	151	187	197	151	183	195	150	192	192
10	126	173	180	127	173	185	129	173	185	140	170	181	135	180	175
Glucose (mg/100 ml)															
90	179	204	220	209	214	219	199	235	235	214	245	230	215	269	254
80	154	180	193	169	185	191	166	204	204	185	215	196	184	229	216
70	142	160	176	151	167	173	153	181	180	160	192	179	160	205	192
60	134	149	160	136	153	159	139	166	166	146	175	163	144	186	173
50	126	137	147	126	141	147	128	152	151	134	163	150	132	170	160
40	115	128	136	117	130	134	121	140	140	125	150	140	123	155	146
30	108	120	125	106	121	122	109	129	127	115	137	130	110	142	135
20	102	110	114	97	111	111	102	117	115	106	125	119	101	130	120
10	86	99	107	87	100	100	90	104	102	94	110	100	90	113	110
Uric Acid (mg/100 ml)															
90	7.2	8.0	7.5	7.5	8.0	7.8	7.5	7.9	7.6	7.4	7.8	7.95	7.9	7.9	8.1
80	6.5	7.3	6.9	6.7	7.25	7.2	6.7	7.2	7.1	6.65	7.0	6.9	6.85	7.2	7.0
70	6.0	6.8	6.5	6.2	6.7	6.7	6.1	6.7	6.65	6.1	6.5	6.5	6.25	6.6	6.5
60	5.6	6.4	6.2	5.75	6.4	6.25	5.7	6.25	6.25	5.65	6.1	6.1	5.75	6.25	6.1
50	5.3	6.0	5.85	5.4	6.0	5.9	5.4	5.9	5.9	5.25	5.8	5.7	5.35	5.9	5.75
40	5.0	5.7	5.5	5.1	5.7	5.6	5.0	5.5	5.5	4.95	5.5	5.3	5.0	5.6	5.4
30	4.6	5.3	5.2	4.75	5.3	5.25	4.7	5.15	5.25	4.6	5.1	5.0	4.7	5.25	5.1
20	4.3	5.0	4.9	4.4	4.9	4.9	4.3	4.7	5.0	4.25	4.7	4.6	4.3	4.9	4.5
10	3.75	4.5	4.4	4.0	4.25	4.4	3.7	4.1	4.35	3.65	4.1	4.0	3.65	4.35	4.0

REFERENCES

参考文献

1. JOHNSON BC, EPSTEIN FH, KJELSBERG MO: Distributions and familial studies of blood pressure and serum cholesterol levels in a total community - Tecumseh, Michigan. J Chron Dis 18:147-60, 1965
2. KANNEL WB, DAWBER TR, KAGAN A., et al: Factors of risk in the development of coronary heart disease - six year follow-up experience, the Framingham study. Ann Intern Med 55:33-50, 1961
3. GARCIA-PALMIERI MR, COSTAS R Jr, CRUZ-VIDAL M, et al: Risk factors and prevalence of coronary heart disease in Puerto Rico. Circulation 42:541-9, 1970

4. KOZAREVIC D, PIRC B, DAWBER TR, et al: Prevalence and incidence of coronary disease in a population study. The Yugoslavia Cardiovascular Disease Study. *J Chron Dis* 24:495-505, 1971
5. MEDALIE JH, KAHN HA, GROEN JJ, et al: The prevalence of ischemic heart disease in relation to selected variables. *Isr J Med Sci* 4:789-800, 1968
6. DOYLE JT, HESLIN AS, HILLEBOE HE, et al: Early diagnosis of ischemic heart disease. *N Engl J Med* 261:1096-101, 1959
7. STAMLER J, LINDBERG HA, BERKSON DM, et al: Prevalence and incidence of coronary heart disease in strata of the labor force of a Chicago industrial corporation. *J Chronic Dis* 11:405-20, 1960
8. PAUL O, LEPPER MH, PHELAN WH, et al: A longitudinal study of coronary heart disease. *Circulation* 28:20-31, 1963
9. MCDONOUGH JR, HAMES CG, STULB SC, et al: Coronary heart disease among negroes and whites in Evans County, Georgia. *J Chronic Dis* 18:443-8, 1965
10. CHAPMAN JM, MASSEY FJ Jr: The interrelationship of serum cholesterol, hypertension, body weight, and risk of coronary disease. Results of the first ten years' follow-up in the Los Angeles Heart Study. *J Chronic Dis* 17:933-49, 1964
11. KEYS A, et al: Coronary heart disease in seven countries. *Circulation (Suppl D)*. 41-42:1-211, 1970
12. GORDON T: Mortality experience among the Japanese in the United States, Hawaii, and Japan. *Public Health Rep* 72:543-53, 1957
13. GORDON T: Further mortality experience among Japanese Americans. *Public Health Rep* 82:973-84, 1967
14. KIMURA N: Analysis of 10,000 post-mortem examinations in Japan. In *World Trends in Cardiology*, Vol I. Cardiovascular Epidemiology, ed by A. Keys and P.D. White. New York, Hoeber-Harper, 1956. pp 22-33
15. KEYS A, KIMURA N, KUSAKAWA A, BRONTE-STEWARD B, LARSEN N, KEYS MN: Lessons from serum cholesterol studies in Japan, Hawaii and Los Angeles. *Ann Intern Med* 48:83-94, 1967
16. BELSKY JL, KAGAN A, SYME SL (ed): Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii, California: Research Plan. ABCC TR 12-71
17. KAGAN A, HARRIS BR, WINKELSTEIN W Jr, et al: Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii, and California: demographic, physical, dietary, and biochemical characteristics. *J Chronic Dis* (in press)
18. FREDRICKSON DS, LEVY RI, LINDGREN FT: A comparison of heritable abnormal lipoprotein patterns as defined by two different techniques. *J Clin Invest* 47:2446-57, 1968
19. KESSLER G, LEDERER H: Fluorometric measurement of triglycerides. In *Automation in Analytic Chemistry, Technicon Symposium*, ed by L.T. Skeggs, Jr. New York, Mediad, Inc., 1965. pp 341-4
20. HAYNER NS, KJELSBERG MO, EPSTEIN FH, et al: Carbohydrate tolerance and diabetes in a total community, Tecumseh, Michigan: 1. Effects of age, sex, and test conditions on one-hour glucose tolerance in adults. *Diabetes* 14:413-23, 1965
21. GORDON T: The one-hour oral glucose tolerance test. National Center for Health Statistics. Series for Vital and Health Statistics. Series 2, Number 3. Washington, D.C. U.S. Government Printing Office, 1963
22. TILLOTSON JL, KATO H, NICHAMAN MZ, et al: Epidemiology of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: Methodology for comparison of diet. *Amer J Clin Nutr* 26:177-84, 1973
23. KATO H, TILLOTSON JL, NICHAMAN MZ, et al: Epidemiological studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California. Serum lipids and diet. *Amer J Epidemiol* 97:372-85, 1973
24. BROWN DF, KINCH SH, DOYLE JT: Serum triglycerides in health and in ischemic heart disease. *N Engl J Med* 273:947-52, 1965
25. EPSTEIN FH: Hyperglycemia, a risk factor in coronary heart disease. *Circulation* 36:609-19, 1967
26. EPSTEIN FH: The cardiovascular risk associated with elevated blood sugar. Minnesota Symposium on Prevention in Cardiology, Rochester, Minn. *Minn Med* 52:1271-82, 1969
27. EPSTEIN FH: International trends in coronary heart disease epidemiology. *Ann Clin Res* 3:293-9, 1971
28. GERTLER MM, GARN SM, LEVINE SA: Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease. *Ann Intern Med* 34:1421-31, 1951
29. KANNEL WB, GASTELLI WP, MCNAMARA PM: The coronary profile: Twelve year follow-up in the Framingham study. *J Occup Med* 9:611-9, 1967