

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

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

CORONARY HEART DISEASE RISK FACTORS IN JAPAN & HAWAII

日本と Hawaii における冠状動脈性心臓疾患の危険因子

THOMAS L. ROBERTSON, MD
HIROO KATO, MD 加藤寛夫
TAVIA GORDON
ABRAHAM KAGAN, MD
GEORGE G. RHOADS, MD, MPH
CHARLES E. LAND, PhD
ROBERT M. WORTH, MD, PhD
JOSEPH L. BELSKY, MD
DONALD S. DOCK, MD
MICHIIHIRO MIYANISHI, MD 宮西通博
SADAHISA KAWAMOTO, MD 河本定久



RADIATION EFFECTS RESEARCH FOUNDATION
財団法人 放射線影響研究所

A cooperative Japan - United States Research Organization
日米共同研究機関

A paper based on this report was accepted for publication by
The American Journal of Cardiology

本報告に基づく論文は発表報文として American Journal of Cardiology に受理された。

RERF TECHNICAL REPORT SERIES

放影研業績報告書集

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

放影研業績報告書は、日米専門職員、顧問、諮問機関の要求に応えるための日英両語による公式報告記録である。業績報告書は決して通例の誌上発表論文に代わるものではない。

The Radiation Effects Research Foundation (formerly ABCC) was established in April 1975 as a private nonprofit Japanese Foundation, supported equally by the Government of Japan through the Ministry of Health and Welfare, and the Government of the United States through the National Academy of Sciences under contract with the Energy Research and Development Administration.

放射線影響研究所(元ABCC)は、昭和50年4月1日に公益法人として発足した。その経費は日米両政府の平等分担とし、日本は厚生省の補助金、米国はエネルギー研究開発局との契約に基づく米国学士院の補助金とをもって充てる。

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

CORONARY HEART DISEASE RISK FACTORS IN JAPAN & HAWAII

日本と Hawaii における冠動脈性心臓疾患の危険因子

THOMAS L. ROBERTSON, MD^{1*}; HIROO KATO, MD (加藤寛夫)²; TAVIA GORDON³;
ABRAHAM KAGAN, MD⁴; GEORGE G. RHOADS, MD, MPH^{4,5}; CHARLES E. LAND, PhD²;
ROBERT M. WORTH, MD, PhD⁵; JOSEPH L. BELSKY, MD¹; DONALD S. DOCK, MD¹;
MICHIOHITO MIYANISHI, MD (宮西通博)⁶; SADAHISA KAWAMOTO, MD (河本定久)¹

RERF Departments of Medicine,¹ and Epidemiology & Statistics,² and Biometrics Research Branch, U.S. National Heart and Lung
Institute,³ Honolulu Heart Study, U.S. National Heart and Lung Institute,⁴ University of Hawaii School of Public Health,⁵ and
Department of Internal Medicine, Hiroshima University School of Medicine⁶

放射線臨床部,¹ 疫学統計部,² 米国心臓肺臓研究所生物測定学研究部門,³ 心臓肺臓研究所 Honolulu 心臓調査班,⁴
Hawaii 大学公衆衛生学部,⁵ 広島大学医学部内科学教室⁶

SUMMARY

A number of risk factors were evaluated to explain a significantly greater incidence of coronary heart disease in men of Japanese ancestry resident in Hawaii compared with men resident in Japan. The independent predictors of coronary heart disease incidence in both Japan and Hawaii were systolic blood pressure, serum cholesterol, relative weight, and age. These factors appeared to influence incidence similarly in both countries since in each case the correlation coefficients for Japan and Hawaii did not differ significantly.

The hypothesis that the higher incidence in Hawaii could be attributed to differences in levels of these risk factors was tested by the Walker-Duncan method. The four-variable multiple logistic function describing the probability of coronary heart disease in Japan was applied to the cohort characteristics observed in Hawaii. Estimated incidence thus obtained was not significantly different from that actually observed in the men resident in Hawaii. Thus the higher coronary risk profile in Hawaii can account for the higher incidence there relative to the incidence in Japan.

要 約

Hawaii 在住の日系男子における冠動脈性心臓疾患の発生率が日本に居住する日本人男子に比較して有意に高い理由を究明するため多くの危険因子について検討を行った。日本と Hawaii の両地域において冠動脈性心臓疾患の発生を予想するための個々の因子は、心収縮期血圧、血清コレステロール、相対的体重および年齢であった。日本と Hawaii とにおいて相関係数に有意な差異はなかったため、両国においてこれらの因子は発生率に同じように影響を及ぼすようであった。

Hawaii における高い発生率はこれらの危険因子間の値の差に起因するものであろうとの仮説に対して Walker-Duncan 法によって検定を加えた。日本における冠動脈性心臓疾患発病を説明する四つの因子の多重ロジスティック係数は Hawaii の調査集団に観察された値に適用された。このようにして得た推定発生率は、Hawaii 居住の男子に実際に観察された発生率と比べて有意な差はなかった。したがって、Hawaii における冠動脈性心臓疾患発生危険因子の値が高いことは日本における発生率と比べて、同地における発生率が高くなっていることの説明となる。

*U.S. Public Health Service, assigned to the Radiation Effects Research Foundation by the Health Effects Research Laboratory, U.S. Environmental Protection Agency

* 米国公衆衛生局所属で米国環境保護庁健康影響研究所より放射線研へ派遣;

Current cigarette smoking was significantly related to risk of coronary heart disease in Hawaii but not in Japan. This difference was not explained by the present analysis but requires further investigation.

INTRODUCTION

We have reported a significantly higher incidence of myocardial infarction and coronary heart disease (CHD) death in men of Japanese ancestry resident in Hawaii compared with men resident in Japan.¹ CHD prevalence and mortality were also higher in Hawaii.^{2,3} These reports from the Ni-Hon-San Study⁴ are in agreement with Gordon's earlier analysis of United States and Japanese vital statistics.⁵ This experience of the Japanese is similar to that reported for other ethnic groups who have migrated from regions with low CHD rates to the United States and other countries with high rates.⁶⁻⁸

In the present report we compare CHD risk in two culturally divergent cohorts of Japanese men⁹ to determine the extent to which the observed difference in incidence may be explained by different levels of suspected risk factors. Risk in California will be considered in another report.

METHODS

Selection of the cohorts in Japan (Hiroshima and Nagasaki) and Hawaii (Island of Oahu) and measurement of baseline characteristics have been described.^{4,9} To minimize methodological and observational differences a joint protocol was followed.⁴

The men considered here at risk for development of CHD were born between 1900 and 1919 and were free of myocardial infarction as determined by a review of electrocardiograms recorded at baseline examinations.¹ The common age range of the two cohorts was 45 through 68 years. Follow-up examinations were obtained 2 years after baseline examinations. In Hawaii 7,705 men were at risk for 2 years. In Japan the sample is examined biennially; therefore, to obtain more person years of experience for comparison, the sample was redefined at two follow-up cycles of examination conducted through 1970. At these subsequent cycles of examination men over age 68 were excluded and the remainder were considered at risk if they were free of myocardial

Hawaii では紙巻き煙草を喫煙していることは、冠動脈性心臓疾患の発生に有意な関係があったが、日本ではみられなかった。本解析でこの差違については十分な説明ができなかったもので、さらに調査する必要がある。

緒 言

日本に居住する男子に比較して Hawaii に居住する日系男子における心筋梗塞 (MI) の発生率および冠動脈性心臓疾患 (CHD) による死亡が有意に高いことを既に報告した。¹ CHD の有病率² および死亡率³ も Hawaii の方が高かった。Ni-Hon-San 調査⁴ から得たこれらの結果は以前に Gordon が解析した米国および日本の人口動態統計を用いた調査の結果と一致している。⁵ 日本人についてのこの調査の結果は、CHD 有病率の低い国から CHD の率の高い米国⁶ その他の国^{7,8} に移住した他の人種について報告されたものに類似している。

本報告では、疑わしい危険因子の値の差によってどの程度まで観察された発生率の差が説明できるかを明確にするため、文化的に異なる二つの日本人男子集団⁹ における CHD の危険因子の値を比較する。California における危険因子は、別の報告で考察を加える。

方 法

日本 (広島および長崎) および Hawaii (Oahu 島) における調査集団の選択並びに基本となる検診時における種々の因子の測定方法は既に記述されている。^{4,9} 調査方法および観察における差を最小限度にするため、合同研究計画書に従った。⁴

本調査で CHD 発生の観察対象となった男子は、1900 年から 1919 年までの間に生まれ、基本となる検診で記録された心電図の検討で MI のないことが確かめられたものである。¹ 両集団の年齢範囲は 45 歳から 68 歳までであった。基本となる検診を実施した 2 年後に経過観察を行った。Hawaii では、7,705 名が 2 年間の観察を受けた。日本では、調査対象集団は 2 年ごとに検診を受けている。したがって、比較のための観察人年を多くするため 1970 年までに実施された 2 回の定期検診において、調査対象者を設定した。これらの定期検診では、68 歳以上の人を除外し、残ったものについて、その検診時に記録された

infarction as shown by the electrocardiogram recorded at the subsequent examination. A total of 1,963 men* were examined at least once and the majority were examined and followed during three successive 2-year periods of risk between 1965 and 1972. The average follow-up was for 5.0 years.

Incidence cases were defined either by the appearance of myocardial infarction on biennial follow-up electrocardiogram or by the occurrence of death attributed to CHD by our criteria.^{1,4} Based on a prior study³ it is reasonable to assume that virtually all deaths have been identified by our extensive mortality surveillance. For decedents in both cohorts with suspected CHD death, death certificates, histories of terminal illness, and autopsy protocols from all autopsied cases were reviewed by one of the investigators (TLR). The methods and criteria used for identifying men with definite CHD have been reported.^{1,4}

Processing of the data from the three 2-year periods of risk in Japan in a manner comparable to the single 2-year period in Hawaii resulted in the identification of 16 men who developed CHD as compared with 47 in Hawaii.¹ To obtain a larger number for evaluation of risk characteristics in Japan, the surviving men were considered at risk for up to 6 years following initial examination regardless of their attendance at biennial follow-up examination but not beyond an attained age of 70 years. With this 6-year follow-up method, a total of 22 men with disease were identified. Since this longer period of follow-up results in an overstatement of the incidence in Japan relative to Hawaii, an adjustment was made to constrain the incidence rate with the 22 men to the level observed with the 16 men in the estimates made by the Walker-Duncan method.

A number of variables with suspected relationship to CHD were measured at baseline examination.⁹ Quality control studies indicated good inter-laboratory agreement for serum cholesterol, casual serum triglycerides, 1-hour serum glucose (post 50 g load), and serum uric acid determinations.¹⁰ Blood pressure measurements were obtained from the left arm of subjects who were seated and relaxed; the onset and disappearance

心電図でMIがなければ観察対象者とした。合計1,963名の男子*が少なくとも1回受診しており、その大部分は1965年から1972年までの間、すなわち、2年周期の検診を連続3回受けた。平均観察期間は5年であった。

発生例は、2年ごとに実施する検診時の心電図検査によって認められたMIか、われわれの設定した調査基準でのCHDに起因する死亡によるものかのいずれであると定義された。^{1,4} 以前実施された調査³を基に考えると、広範囲にわたって行っている死亡調査によって、事実上、死亡者全員が確認されたと推定するのは妥当であろう。CHDによる死亡の疑いのある両調査集団中の死亡者については、死亡診断書、最終疾患の病歴および全剖検例の剖検記録が調査担当者の一人(TLR)によって検討された。診断確実なCHDを有する者を確認するのに使用される方法および基準については既に報告した。^{1,4}

日本における2年ごとの調査資料3回分を、Hawaiiでの2年間の資料1回分との比較が可能な方法で処理した結果、CHD発生の男子は、Hawaiiの47人に対し16人であった。¹ 日本における危険因子の特徴を評価・検討するのに更に多くの対象者が必要であるため、生存男子は2年ごとの追跡検診の受診成績とは無関係に、初診後6年間は観察の対象としたが、この間に70歳に達したものは含めなかった。この6年の追跡検診で計22人の発生例が確認された。この他地区より長い期間にわたる追跡調査の結果、Hawaiiに対して日本での発生率は過大となるので、この22人の男子の発生率を、Walker-Duncan法(下記参照)により推定された16人の男子の値に押えるよう調整した。

CHDと関係があるのではないと思われるいくつかの要因については基本となる検診が実施された時に測定した。⁹ 品質管理に関する調査の結果、各検査室間に血清コレステロール、通常時の血清トリグリセライド、血清グルコース(50g負荷後)1時間値、および血清尿酸定量については一致度が良好であった。¹⁰ 血圧の測定は、椅子に腰かけ、くつろいだ形で被検者の左腕を用いて測定した；コロトコフ音

*In reference 1, incidence estimates were based on the experience of 2,096 men including 133 men born after 1919 who entered the eligible age range during the 6-year duration of the study. Since this small group included no incidence cases, the effect of its omission from the present analysis is minimal.

参考文献1では、発生率推定は、2,096名の検診結果を基に求められた。この中には1919年以降に生れたもの133名が含まれていた。これらのものは調査期間の6年の間に対象該当年齢に達したのである。この小数のものの中には発生例はなかったので、本解析からこれらを省いても、その影響は極めて小さい。

TABLE 1 MEAN VALUES OF SELECTED ATTRIBUTES OF MEN, AGE 45-68 AT FIRST EXAMINATION, IN JAPAN AND HAWAII WITH AND WITHOUT SUBSEQUENT CHD (MYOCARDIAL INFARCTION AND CHD DEATH)

表1 日本および Hawaii の初診時年齢45-68歳の男子における特定の要因の平均値。
CHD (MI および CHD 死亡)の有無別.

		Japan			Hawaii		
		CHD Cases	Others	Test	CHD Cases	Others	Test
Weight	(kg)	56.2	55.1	NS	67.9	63.3	P<.01
Relative weight	(%)	105.0	101.9	NS	121.4	113.9	P<.01
Subscapular skinfold	(mm)	11.6	10.2	NS	19.2	16.4	P<.01
Serum cholesterol	(mg/100 ml)	209.5	181.0	P<.01	232.9	218.0	P<.01
Serum triglyceride	(mg/100 ml)	170.9	134.3	NS	305.9	229.3	P<.01
Serum uric acid	(mg/100 ml)	5.7	5.4	NS	6.7	6.0	P<.01
1-hour serum glucose	(mg/100 ml)	172.1	146.4	NS	177.4	160.9	NS
Systolic blood pressure	(mmHg)	153.3	133.0	P<.01	145.2	132.7	P<.01
Diastolic blood pressure	(mmHg)	92.6	83.1	P<.01	89.0	81.9	P<.01
Pulse pressure	(mmHg)	60.4	49.2	P<.01	56.2	50.8	P<.05
Hematocrit	(%)	41.9	43.1	NS	46.2	45.0	NS
Total calories/24 hours		2159	2180	NS	2030	2289	P<.05

Values based on 47 cases in 7705 men observed for 2 years in Hawaii and 22 cases in 1963 men observed for approximately 5 years in Japan.

Hawaii で2年間観察された7705人の男子のうち47例, ならびに日本で約5年間観察された1963人の男子のうち22例に基づく値.

Significance test results by Student's *t* test. *t*-検定による有意性検定の結果.

of Korotkoff sound (phases I and V) were used to determine systolic and diastolic pressures, respectively.¹¹ Standards for relative weight were developed from a special study in Honolulu¹² and are similar to standards independently derived by Minowa¹³ in Japan; standard, or desirable, weights by height are approximately 2.3 kg (5 pounds) less than those derived from the Metropolitan Life Insurance Company tables of desirable weights for Caucasians.¹² Caloric consumption was estimated from 24-hour recall of food intake.¹⁴ Current cigarette smoking history was obtained by interview at baseline examination.⁴

RESULTS

A number of characteristics were considered to explain the difference in CHD risk between the men resident in Japan and the men resident in Hawaii. Table 1 shows mean values of selected characteristics observed at first examination in those who subsequently developed CHD and in the others. Men with CHD in one or both cohorts had significantly higher weight, relative weight, subscapular skinfold thickness, serum cholesterol, serum triglycerides, serum uric acid, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and

(第Iおよび第V相)の開始および消失をもってそれぞれ収縮期および拡張期血圧を測定するのに使用した.¹¹ 相対的体重についての基準は, Honolulu における特別調査によって得られ,¹² これは日本で養輪¹³が独自に得た標準値に類似している. この標準的または望ましい身長対体重値は, 白人について望ましい体重とされた Metropolitan 生命保険会社の表¹²から得たものより約2.3 kg (5 lbs) 少ない. カロリー消費量は24時間食餌摂取記憶調査によって推定された.¹⁴ 紙巻き煙草の喫煙歴は, 基準となる検診時の面接において入手したものである.⁴

結 果

日本に居住する男子と Hawaii に居住する男子との間の CHD 疾患の危険要因の差について説明するため, 数多くの要因について考察した. 表1は, 後日 CHD の発生した者および, 発生しなかった者において初診時に観察した特定の因子の平均値を示す. 個々の群においても, 両方の群においても, CHD 疾患を有する男子は, 体重, 相対的体重, 肩甲骨下皮厚, 血清コレステロール, 血清トリグリセライド, 血清尿酸, 収縮期血圧, 拡張期血圧および脈圧はいずれ

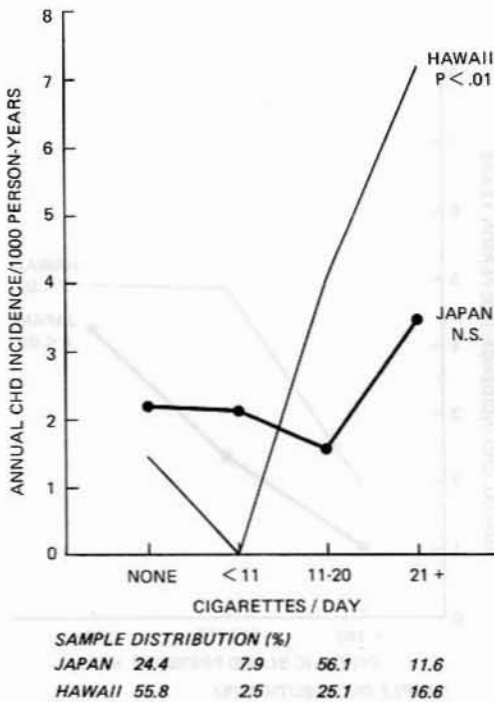


Figure 1 Smoking and risk of CHD. Age adjusted incidence, standardized to the Hawaii sample, of CHD (myocardial infarction and CHD death) according to cigarette smoking status at baseline examination in Japan and Hawaii. Non-smokers include ex-smokers. Significance tests indicate whether slopes differ significantly from zero.

図1 喫煙とCHD発生率。日本およびHawaiiの基本となる検診時における喫煙状態別年齢訂正CHD(MIおよびCHD死亡)発生率。非喫煙者には元喫煙者を含む。有意性検定は、回帰係数が0との間に有意の差があるかどうかを示す。

pulse pressure. Significantly lower mean caloric intake was observed in men who developed CHD in Hawaii.

An increasing incidence of CHD with the number of cigarettes smoked per day was highly significant in Hawaii but not in Japan (Figure 1). The reason for this difference is not obvious. A higher proportion of men in Japan were smokers but fewer were heavy smokers. Increasing incidence at increasing levels of systolic blood pressure, serum cholesterol, and relative weight (Figures 2-4) appear comparable in Japan and Hawaii although the trend with relative weight in Japan is irregular, probably because of the small number of obese men in that cohort. Higher rates of CHD were also observed at higher levels of diastolic blood pressure, pulse pressure, serum triglycerides, serum 1-hour glucose, serum uric acid, subscapular skinfold thickness, and hematocrit.

Since a number of the variables under consideration are mutually correlated, multiple regression analysis was used to identify the variables with independent relationships. Independent relationships with incidence were observed for systolic blood pressure, serum cholesterol, relative weight, smoking, and age in one or both cohorts. The

も有意に高かった。HawaiiでCHD疾患の発生した男子に、摂取カロリー量の平均値が有意に低いのが認められた。

1日当たりの喫煙本数によるCHD疾患の発生増加はHawaiiでは有意に高かったが、日本ではそうではなかった(図1)。この理由は明白でない。日本における男子は喫煙者の数は多かったが、大量喫煙者の数はむしろ少なかった(図1)。日本とHawaiiでは、収縮期血圧(図2)、血清コレステロール(図3)および相対的体重(図4)の増加に伴い、発生率の増加が認められたが、これは日本およびHawaiiの両調査群で類似していた。ただし日本における相対的体重の傾向は、肥満者の数が少ないため不規則である。また、拡張期血圧、脈圧、血清トリグリセライド、血清グルコース1時間値、血清尿酸、肩甲骨下皮厚、およびヘマトクリットの高い測定値の認められる場合にも高いCHD発生率が認められた。

考慮の対象になっている要因のいくつかには、相関があるので、独立した関係をもった要因を確認するのに、多重回帰解析を用いた。一つの群または両方の調査対象群で発生率と独立に関係しているものとして収縮期血圧、血清コレステロール、相対的体重、喫煙および年齢があった。体重に対するカロリー摂

Figure 2 Systolic blood pressure and risk of CHD. Age adjusted incidence, standardized to the Hawaii sample, of CHD (myocardial infarction and CHD death) at increasing levels of systolic blood pressure in Japan and Hawaii (See legend to Figure 1)

図2 収縮期血圧とCHD発生率。日本およびHawaiiにおける収縮期血圧値増加に伴うCHD(MIおよびCHD死亡)年齢訂正発生率(図1の凡例を参照)。

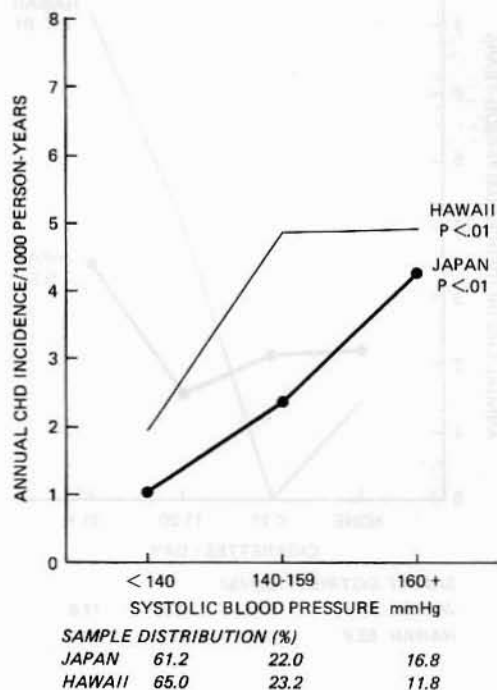
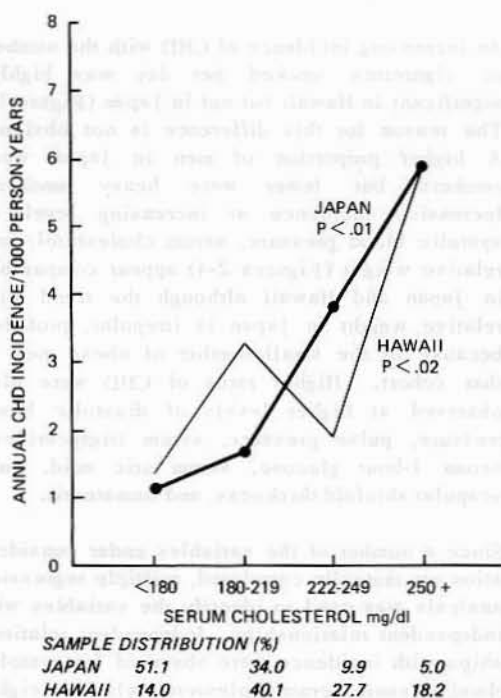


Figure 3 Serum cholesterol and risk of CHD. Age adjusted incidence, standardized to the Hawaii sample, of CHD (myocardial infarction and CHD death) at increasing levels of serum cholesterol in Japan and Hawaii (See legend to Figure 1).

図3 血清コレステロール値とCHD発生率。日本およびHawaiiにおける血清コレステロール値増加に伴うCHD(MIおよびCHD死亡)の年齢訂正発生率(図1の凡例を参照)。



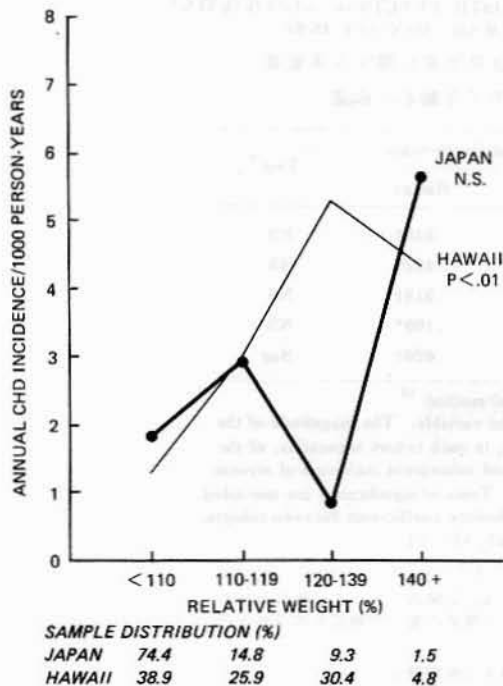


Figure 4 Relative weight and risk of CHD. Age adjusted incidence, standardized to the Hawaii sample, of CHD (myocardial infarction and CHD death) at increasing levels of relative weight in Japan and Hawaii (See legend to Figure 1).

図4 相対的体重とCHD発生率。日本およびHawaiiにおける相対的体重の増加に伴うCHD(MIおよびCHD死亡)の年齢訂正発生率(図1の凡例を参照)。

ratio of caloric intake to body weight (calories/weight) was also independently related to CHD in Hawaii; however, the physiologic significance of this index is uncertain with the data used here. Further consideration is reserved for future analysis. After the influence of these variables was accounted for, no significant additional contribution to the explanation of CHD incidence was obtained with diastolic blood pressure, casual serum triglycerides, 1-hour serum glucose, serum uric acid, or subscapular skinfold thickness in either Japan or Hawaii.

To estimate the extent to which differences in the levels of risk factors might account for the Hawaii-Japan difference in incidence, multiple logistic function analyses were performed for the men age 45-64 by the method of Walker and Duncan.¹⁵ Risk factors chosen as independent variables for these functions were those identified by the multiple regression procedure from the Japan and Hawaii data. Table 2 shows the standardized coefficients for these variables in Japan and Hawaii. The standardized coefficients for systolic blood pressure, serum cholesterol, relative weight, and age have approximately the same rank order in Japan and Hawaii. For each of these four variables the coefficients for the two cohorts did not differ

取の率(カロリー/体重)もHawaiiではCHDの発生率に関係があった。しかし、ここに用いた資料だけではこの指標の生理学的意義は不明確である。これ以上の考察は将来の解析にゆだねる。これらの要因を考慮すると、日本またはHawaiiのいずれにおいても拡張期血圧、通常時の血清トリグリセライド、血清グルコース1時間値、血清尿酸、または肩甲骨下皮厚などの測定値はCHDの発生率との間に有意な関係はみられなかった。

Hawaiiと日本との間における危険因子間における差がどの程度発生率の差の原因となっているかを推定するために、年齢45-64歳の男子についてWalker-Duncan法¹⁵を用いて多重ロジスティック関数の解析を実施した。この解析において独立変数として選択された危険因子は、日本およびHawaiiの資料から多重回帰法によって確認されたものを用いた。表2は、日本およびHawaiiにおけるこれらの要因の標準化された係数を示す。収縮期血圧、血清コレステロール、相対的体重および年齢の標準化係数は、日本およびHawaiiにおいてほぼ同じ順位であった。この四つの要因については、二つの調査集団の係数間に有意な

TABLE 2 STANDARDIZED MULTIVARIATE LOGISTIC FUNCTION COEFFICIENTS¹
FOR RISK OF CHD IN JAPAN AND IN HAWAII: MEN AGE 45-64表2 日本および Hawaii における CHD 発生率に関する多変量
ロジスティック関数の標準化係数: 男子年齢45-64歳。

Risk Factors		Standardized Coefficients ²		Test ³
		Japan	Hawaii	
Age	(yr)	.547*	.340†	NS
Systolic blood pressure	(mmHg)	.465*	.432†	NS
Serum cholesterol	(mg/100 ml)	.410*	.318†	NS
Relative weight	(%)	.270	.109*	NS
Cigarette smoking		.009	.626†	Sug

1. Calculated by maximum likelihood (Walker-Duncan) method.¹⁵

2. Coefficient times standard deviation of independent variable. The magnitude of the standardized coefficients indicates the rank order, in each cohort separately, of the strength of association between the risk factors and subsequent incidence of myocardial infarction and coronary heart disease death. Tests of significance are one-sided.

3. Two-sided test for significance of difference in absolute coefficients between cohorts. NS=not significant; Sug. .1<P<.05; *.01<P<.05; †P<.01

1. 最大尤度 (Walker-Duncan) 法によって算定されたもの。

2. 係数に標準偏差を掛けたもの。標準係数の大きさは、危険因子と、その後における心筋硬塞の発生および冠動脈心疾患による死亡との関係の強さの順位を各コホート別に示す。有意性検定は片側検定である。

3. 各コホート間の絶対係数における差の有意性に関する両側検定。

significantly. Cigarette smoking, an exception, appeared as the most significant risk factor in Hawaii but was unrelated to the incidence in Japan. This discrepancy in coefficients approached statistical significance ($P=.07$).

At the levels of the four common risk factors (serum cholesterol, systolic blood pressure, relative weight, and age) measured in the men resident in Hawaii, the risk function for Japan estimated 47.5 CHD cases compared to 43 actually observed. This difference was not significant. Since the confidence intervals around the estimate is large, reexamination with a larger person-years experience will be necessary for confirmation.

As indices of obesity, relative weight and subscapular skinfold thickness were compared. They were highly correlated; correlation coefficients exceeded 0.7 in each cohort. Although either of these variables predicted CHD about as well as the other in multiple regression analysis, relative weight was preferred because its measurement is more reproducible.

Low order correlations (correlation coefficients in the range of 0.2) were found between relative weight and systolic blood pressure, and between

差はなかった。例外として、喫煙は、Hawaii では最も有意な危険因子であると思われたが、日本では発生率に無関係であった。係数におけるこの差異は、統計的に有意なものに近かった ($P=.07$).

Hawaii 居住の男子について測定された四つの危険因子 (血清コレステロール、収縮期血圧、相対的体重および年齢) の値を、日本における関数式に当てはめて、CHD 発生数を推定すると 47.5 である。実際観察された発生は 43 であり、この差は統計的には有意ではない。しかし推定値を中心にした信頼区間は大であるので、確認のためさらに規模の大きな人年を基にした調査によって再検討することが必要である。

肥満の指標として、相対的体重と肩甲骨下皮厚を比較した。それらの間には著しい相関があり、相関係数は各調査集団において 0.7 以上であった。多重回帰解析によってこれら二つの因子はいずれもが CHD の予測に同程度役立つことが明らかであるが、計測値の再現性の観点からみれば、相対的体重の方が望ましい。

相対的体重と収縮期血圧との間および、相対的体重と血清コレステロールとの間に弱い相関関係 (相関係数 0.2 程度) が認められた。CHD の発生率に対する

relative weight and serum cholesterol. Independence of relationship of these variables to the incidence of CHD was evaluated by multivariate analysis (Table 2) and can be further illustrated by cross classification (three-way analyses). The relative risk at relative weights below 110% and at 110% and above in those with low and high systolic blood pressure is shown in Figure 5. A similar analysis with respect to serum cholesterol is shown in Figure 6.

In Hawaii there is excess risk with high relative weight regardless of systolic blood pressure or serum cholesterol levels. The excess risk observed at relative weights above 110% is significant and is additive with respect to the risk associated with high systolic blood pressure and, separately, with respect to the risk associated with high serum cholesterol. Such conclusions are not as clear from the Japan data, but this may be due to the small number of men who were obese or hypercholesterolemic. Only 1.5% of men in Japan exceeded a relative weight of 140% compared with 4.8% of men in Hawaii. Serum cholesterol above 250mg/100ml was seen in 4.5% of men in Japan compared to 18.1% of men in Hawaii.

The highly significant role of cigarette smoking in Hawaii was confirmed in multivariate analysis (Table 2); this contrasted with the apparent absence of association in Japan. Since the distributions of other risk factors differ between the two cohorts, explanation for the difference in the smoking effect was sought in interactions between risk factors. Table 3 shows the risk of CHD at low (<200mg/100ml) and at high (200+mg/100ml) levels of serum cholesterol in men smoking 10 or more cigarettes per day compared with men smoking less (including nonsmokers and exsmokers). In Hawaii, risk was higher in heavier smokers at each cholesterol level and significantly so at the higher level of serum cholesterol. At the high level of serum cholesterol, smoking added more to the CHD risk than at the low level, but in a formal test of interaction P was approximately 0.1.

Three-way analyses of risk with smoking and systolic blood pressure and with smoking and subscapular skinfold thickness were consistent with independence and additivity of the effects of these factors in Hawaii. No relationship with smoking was found in Japan.

これらの要因の関係の独立性は、多変量解析(表2)によって評価検討されたが、これはさらに相互分類(三元解析)法によって説明することができる。高収縮期血圧および低収縮期血圧を有する人で相対的体重が110%未満と110%以上である人の相対的危険率を、図5に示した。血清コレステロールについての同様な解析は、図6に示した。

Hawaiiにおいては、収縮期血圧または血清コレステロール値に関係なく、相対的体重が高い場合、疾病発生の危険率が高い。相対的体重が110%以上のものに認められる危険率の増加は有意であり、相対的体重は血清コレステロール値とは無関係に単独で収縮期血圧とは相加的にCHDの発生に作用する。このような結論は、日本の資料からはそれほど明白ではないが、これは肥満または過コレステロール血症であった者の数が少なかったことに原因があるかも知れない。相対的体重が140%以上であったのはHawaiiの男子で4.8%に対し日本の男子では1.5%のみであった。血清コレステロールが250mg/100ml以上であったのは、Hawaiiの男子で18.1%に対し日本の男子では4.5%であった。

Hawaiiにおける喫煙の影響が有意に高かったことが多変量解析によって確認された(表2); これについては、日本において関連性が認められないのと対照的であった。この喫煙の影響における差は、二つの調査集団間において他の危険因子の分布に差があるので、喫煙と他の危険因子間の相互作用によるのではないかと考えられた。表3は、血清コレステロールの高い(200+mg/100ml)群と低い(<200mg/100ml)群におけるCHD危険率をさらに1日10本以上の煙草を喫う男子と、さほど多く喫わない男子(禁煙者および元喫煙者を含む)とについて比較して示した。Hawaiiでは、多量喫煙者における危険率は各コレステロール値群とも高いが特にコレステロール値の高い群においては有意に高かった。血清コレステロール値の高い者は、喫煙のCHD発生に及ぼす影響は、コレステロール値の低い者よりも大であったが、相互作用の検定ではPは約0.1であった。

Hawaii集団では喫煙と収縮期血圧別の発生率、および喫煙と肩甲骨下皮厚別の発生率の三元解析では、これら因子はお互に独立で相加的に作用していることが認められた。日本では喫煙との間に関係は認められなかった。

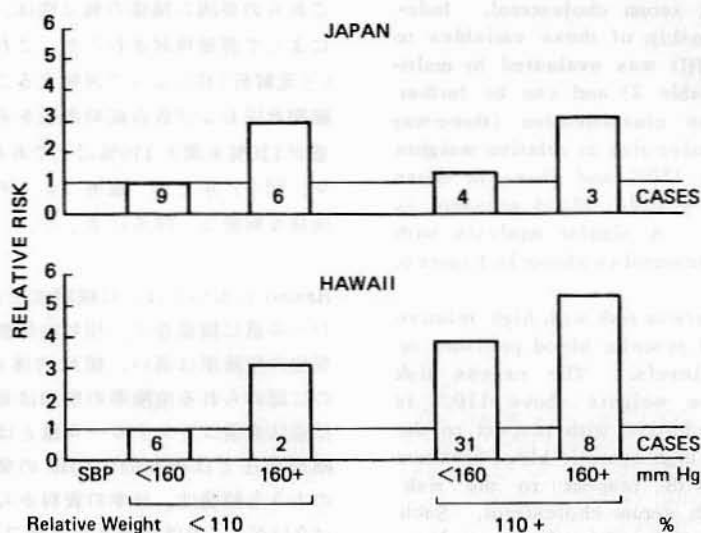


Figure 5 Relative risk of CHD (myocardial infarction and CHD death), after age adjustment, at low and high levels of systolic blood pressure and relative weight in Japan and Hawaii.

図5 日本および Hawaii における低および高収縮期血圧値ならびに相対的体重別年齢訂正 CHD (MI および CHD 死亡) の相対的危険率。SBP = 収縮期血圧, RW = 相対的体重

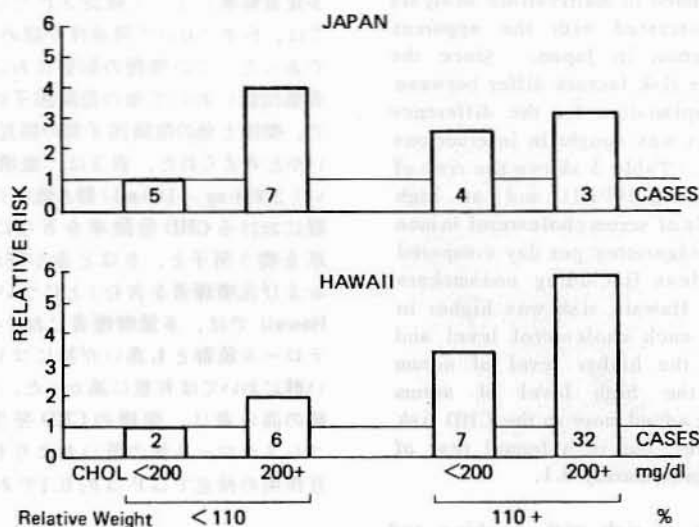


Figure 6 Relative risk of CHD (myocardial infarction and CHD death), after age adjustment, at low and high levels of serum cholesterol and relative weight in Japan and Hawaii (Cholesterol values were not available for three of the cases in Japan.)

図6 日本および Hawaii における低および高血清コレステロールおよび相対的体重別年齢訂正 CHD (MI および CHD 死亡) の相対的危険率 (日本における症例中 3 例については、コレステロール値は入手できなかった。) CHOL = 血清コレステロール; RW = 相対的体重。

TABLE 3 CHD INCIDENCE AT LOW AND HIGH LEVELS OF SERUM CHOLESTEROL AND CIGARETTE SMOKING

表3 低および高血清コレステロール値と喫煙量別CHDの発生率。

	Serum Cholesterol			
	<200 mg/100 ml		200+mg/100 ml	
	0-9*	10+	0-9	10+
Japan				
Observed	4	5	4	6
Expected	5.0	9.2	2.1	3.6
O/E	0.81	0.54	1.94	1.65
Relative risk	1.0	0.67	2.40	2.04
Number of subjects	405	867	170	340
Hawaii				
Observed	3	6	10	27
Expected	8.5	6.5	19.0	12.4
O/E	0.35	0.92	0.53	2.18
Relative risk	1.0	2.63	1.51	6.23
Number of subjects	1342	1061	3089	2117

Test for interaction between smoking and cholesterol is suggestive in Hawaii ($P \approx 0.10$) but not in Japan by Cochran-Mantel-Haenszel method with linear decomposition of chi-square. (A variable was unavailable for three cases in Japan and one case in Hawaii.)

* Cigarettes smoked per day as reported at baseline examination. Includes nonsmokers and ex-smokers. Expected cases adjusted for age.

χ^2 検定の線型分解を用いた Cochran-Mantel-Haenszel 法によれば、喫煙とコレステロールとの相互作用に関する検定結果は、Hawaii では示唆的 ($P \approx 0.10$) であるが、日本ではそうでない。²⁸ (日本の3例および Hawaii の1例については一つの変数が得られていない。)

基準となる検診で報告された1日当たり喫煙量。非喫煙者および元喫煙者を含む。年齢訂正期待例数。

DISCUSSION

Risk of CHD in cohorts of Japanese men in Japan and Hawaii increased with increasing levels of systolic blood pressure, serum cholesterol, relative weight, and age. After these four factors were accounted for, other risk factors were not independently related to the incidence in both samples of men. Since the levels of serum cholesterol and relative weight were significantly higher in Hawaii, it seemed reasonable to estimate the extent to which the higher risk profile could account for the higher incidence there. A risk function for men in Japan, based on the four common variables, predicted the number of incidence cases in the Hawaii sample rather well. Other considerations, however, suggest that the difference in incidence may require a more complex explanation.

考 察

日本および Hawaii における日本人男子の調査集団の CHD 発生率は、収縮期血圧値、血清コレステロール値、相対的体重および年齢が増加するにつれて増加した。これら四つの危険因子を除いて、他の危険因子を考慮すると単独には発生率と明確な関係は認められない。血清コレステロール値および相対的体重は、Hawaii の方が有意に高かったので、Hawaii で発生率が高いことが、これらの要因の値が Hawaii の方が高いということによってどの程度まで説明できるかを調べた。四つの共通の因子の Hawaii における値と日本における関数式を用いて Hawaii 集団における発生数をかなりよく予測できた。しかしこの発生率における差についてはさらに詳細な説明が必要とするかも知れない。

Cigarette smoking was a strong risk factor in Hawaii and this risk was additive to, or possibly potentiated by, the risk with serum cholesterol. Smoking was not a significant risk factor in Japan. It was, therefore, surprising that the observed incidence in Hawaii did not exceed that predicted by the four-variable risk function for men in Japan because this function did not include a factor for smoking effect.

Cigarette smoking may be less important at a CHD risk factor in men with low levels of serum cholesterol. Absence of significant excess risk with smoking has been found in other studies of men with low serum cholesterol levels in Japan, Europe, and Puerto Rico.¹⁷⁻²⁰ These negative findings are, as in our data, generally found in data series with few cases. Additionally, the difference in risk attributable to current cigarette smoking between the cohorts in Japan and Hawaii could be due to more subtle differences in tobacco consumption.²¹ Analysis with a larger series of cases will be necessary before more firm conclusions can be reached.

Serum cholesterol levels were correlated with relative weight in these men.¹⁴ Thus it is reasonable to infer that higher serum cholesterol levels in Hawaii are due in part to the fact that average relative weight was 12% higher than in Japan. The excess risk with high relative weight, however, is only partially explained by mutual correlations with other risk factors. There is also a substantial difference in diet in these two areas; on the average 23% of calories were consumed as saturated fat in Hawaii compared to 6.6% in Japan. Saturated fat intake was moderately correlated with serum cholesterol level in Japan, only trivially in Hawaii.¹⁴

In an independent study, incidence in the Hawaii Japanese men was significantly lower than predicted by a risk function for Framingham men.²⁰ With risk functions based on the experience of Caucasian Americans, CHD incidence was also overestimated for men resident in Europe²² and for black men resident in Evans County, Georgia.²³

Incidence may be less than predicted when high risk characteristics are not acquired until middle age. There is evidence that Japanese American men in Hawaii followed a more Japanese lifestyle until World War II.²⁴ American habits, particularly eating habits, were adopted later.⁹ Since risk factors are less important at older age,²⁵ the risk profile of these older men may

喫煙は、Hawaiiにおいては強い危険因子であり、これは血清コレステロール値とは相加的に作用するかまたは、それによってより発生率が高められた可能性がある。日本においては、喫煙は有意な危険因子ではなかった。前述の予測に用いた関数式には喫煙の影響に関する因子が含まれていなかったため、日本の関数式を用いて四つの危険因子によって予測された発生数がHawaiiの実際に観察された発生数よりも多かったことは意外であった。

喫煙は、血清コレステロール値が低い集団では、CHD発生要因としてさほど重要ではないかも知れない。血清コレステロール値の低い日本^{17, 18} 欧州,¹⁹ Puerto Rico²⁰ において行われた他の調査研究では、喫煙による有意な危険率増加は認められていない。しかしこれらの陰性の所見は、われわれの資料の場合のように、一般に少数例についての調査に認められている。さらに、日本とHawaiiにおける調査集団間における現在の喫煙に起因する危険率の差は、喫煙量の微妙な差によって生じたかも知れない。²¹ もっと明確な結論を得るにはさらに規模の大きな調査集団についての解析が必要であろう。

血清コレステロール値は、これら男子の相対的体重と相関している。¹⁴ したがって、Hawaiiにおける高い血清コレステロール値の一部には平均相対的体重が、日本よりも12%も高かったためであると推論するのは合理的である。しかし、高い相対的体重における危険率増加は、他の危険因子との相関関係のみによっては部分的にしか説明できない。¹ これらの二つの地域において食餌にも本質的な差がある；日本においては、カロリーの消費量の6.6%が飽和脂肪として摂取されているのに比して、Hawaiiでは平均23%であった。飽和脂肪摂取量は、日本における血清コレステロール値とは中等度に相関し、Hawaiiではごくわずかな相関しかない。¹⁴

別の研究調査では、Hawaiiの日系人男子の発生率は、Framinghamの男子に関する危険関数式によって予測されたものよりも有意に低率であった。²⁰ 日系米人を基にした危険関数式を用いてCHD発生率を予測すると、ヨーロッパに居住の男子²² およびGeorgia州、Evans郡に居住の黒人²³ 共に実際の発生数よりも多い値を示した。

発生要因の値が中年まで高くない場合は、実際の発生率は予測値よりも低いのかも知れない。Hawaiiにおける日系米人は、第二次世界大戦までは日本風の生活様式を保っていたという報告がある。²⁴ 米国式の習慣、特に食習慣は後になって採択された。⁹ 高年齢における危険因子はそれほど重要でないで、²⁵ これら高齢の男子に認められる危険要因の状態が、

overstate the risk accrued during earlier decades. It is notable that, in the comparison between Framingham and Honolulu,²⁰ the young Japanese men in Honolulu experienced a CHD risk which was much closer to that of Framingham than was true of the older men. In contrast, younger men in the population sample in Japan have consistently manifested lower incidence;^{1,22} in fact, during the 6-year period here reported, no events were observed in those age 45-49.

The experience of early life may play the predominant role in determining subsequent risk of CHD. Prevention may require intervention long before middle age when high risk becomes overtly manifested.

若年期に実際に経験してきた危険率を誇張して表わしているのかも知れない。Framingham と Honolulu との比較において、²⁰ Honolulu における若年日系男子は、年輩の日本人男子と比べて、CHD 発生率が Framingham 居住者の CHD 発生率に近似していたことは注目に値する。一方、日本における対象集団の若年男子では一貫してより低い発生率を示してきた。^{1,22} 事実、本報告で述べている 6 年間には、45-49 歳間のものにこの疾患の発症は認められていない。

若年期における経験がその後の CHD の発生率を決定する上に重要な役割を演じるかも知れない。予防には、発生率が明らかに高くなる中年に達するずっと以前に、処置を講ずる必要があるかも知れない。

REFERENCES

参考文献

1. ROBERTSON TL, KATO H, RHOADS GG, KAGAN A, MARMOT M, SYME SL, GORDON T, WORTH R, BELSKY JL, DOCK DS, MIYANISHI M, KAWAMOTO S: Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii, and California: Incidence of myocardial infarction and coronary heart disease death. To be published
2. MARMOT MG, SYME SL, KAGAN A, KATO H, COHEN JB, BELSKY J: Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii, and California: Prevalence of coronary and hypertensive heart disease and associated risk factors. *Am J Epidemiol* 102:514-25, 1975
3. WORTH RM, KATO H, RHOADS GG, KAGAN A, SYME SL: Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii, and California: Mortality. *Am J Epidemiol* 102:481-90, 1975
4. BELSKY JL, KAGAN A, SYME SL: Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii, and California: Research Plan. ABCC TR 12-71
5. GORDON T: Mortality experience among the Japanese in the United States, Hawaii, and California. *Public Health Rep* 72:543-53, 1957
6. MILLER DC, TRULSON MF, MCCANN MB, et al: Diet, blood lipids and health of Italian men in Boston. *Ann Intern Med* 49:1178-200, 1958
7. STENHOUSE NS, MCCALL MG: Differential mortality from cardiovascular disease in migrants from England and Wales, Scotland and Italy, and native born Australians. *J Chronic Dis* 23:423-31, 1970
8. MEDALIE JH, KAHN HA, NEUFELD HN, et al: Myocardial infarction over a five year period - I. Prevalence, incidence, and mortality experience. *J Chronic Dis* 26:63-84, 1973
9. KAGAN A, HARRIS BR, WINKELSTEIN W, JOHNSON KG, KATO H, SYME SL, RHOADS GG, GAY ML, NICHAMAN MZ, HAMILTON HB, TILLOTSON J: 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* 27:345-64, 1974
10. NICHAMAN MZ, HAMILTON HB, KAGAN A, GRIER ST, SACKS ST, SYME SL: Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii, and California: Distribution of biochemical risk factors. *Am J Epidemiol* 102:491-501, 1975
11. WINKELSTEIN W Jr, KAGAN A, KATO H, SACKS ST: Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii, and California: Blood pressure distributions. *Am J Epidemiol* 102:502-13, 1975
12. GORDON T, KAGAN A, RHOADS GG: Relative weights in different populations (letter). *Am J Clin Nutr* 28:304-5, 1975
13. 箕輪真一, 高橋熙内, 篠 なつ, 宮下弘子: 成人の標準体重に関する研究. 日本医事新報 1988: 24-8, 1962 (MINOWA S, TAKAHASHI H, MAYUZUMI N, MIYASHITA H: Study concerning standard body weight of adults. *Nippon Iji Shimpo - Jpn Med J*)

14. KATO H, TILLOTSON J, NICHAMAN MZ, RHOADS GG, HAMILTON HB: Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii, and California: Serum lipids and diet. *Am J Epidemiol* 97:372-85, 1973
15. WALKER SH, DUNCAN DB: Estimation of the probability of an event as a function of several independent variables. *Biometrika* 54: 167-79, 1967
16. BEEBE GW, KATO H, LAND CE: JNII-ABCC Life Span Study, Hiroshima-Nagasaki. Report 5. Mortality and radiation dose, October 1950-September 1966. ABCC TR 11-70. pp 148-61
17. JOHNSON KG, YANO K, KATO H: Coronary heart disease in Hiroshima: Report of a six year period of surveillance, 1958-64. *Am J Public Health* 58:1355-67, 1968
18. KIMURA N, NAKAYAMA Y: Natural history of heart disease from epidemiological investigation. *Jpn Circ J* 36:11-4, 1972
19. KEYS A: Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 41 (Suppl I):1-211, 1970
20. GORDON T, CARCIA-PALMIERI MR, KAGAN A, et al: Differences in coronary heart disease in Framingham, Honolulu and Puerto Rico. *J Chronic Dis* 27:329-44, 1974
21. HIRAYAMA T: Analytic and experimental epidemiology of cancer. Proc 3rd Internat Symposium Princess Takamatsu Cancer Research Fund (Nakayama W, ed). University of Tokyo Press, 1973. pp 393-420
22. KEYS A, ARAVANIS C, BLACKBURN H, et al: Probability of middle-aged men developing coronary heart disease in five years. *Circulation* 45:815-28, 1972
23. KLINEBAUM DG, KUPPER LL, CASSEL JC, et al: Multivariate analysis of coronary heart disease in Evans County, Georgia. *Arch Intern Med* 128:943-8, 1971
24. MILLER CD: A study of the dietary and value of living of 44 Japanese families in Hawaii. University of Hawaii Bull, Vol 18, No. 2, 1938
25. SHURTLEFF D: Some characteristics related to the incidence of cardiovascular disease and death: Framingham Study: 18-year follow-up. In *the Framingham Study: An epidemiological investigation of cardiovascular disease, Section 30* (Kannel WB, Gordon T, ed). Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service (NIH), No. 74-599, 1974