

LEUKOCYTE COUNTS AND CORONARY HEART DISEASE IN
A JAPANESE COHORT

日本人集団における白血球数と冠動脈性心臓疾患

ROSS L. PRENTICE, Ph.D.
TED P. SZATROWSKI, B.S.
TOSHIO FUJIKURA, M.D. 藤倉敏夫
HIROO KATO, M.D., M.P.H. 加藤寛夫
MARK W. MASON, B.Eng.
HOWARD B. HAMILTON, M.D.



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

ACKNOWLEDGMENT

謝 辞

The authors would like to thank Dr. Anthony V. Pisciotta for helpful suggestions.

有益な示唆をいただいた Dr. Anthony V. Pisciotta に謝意を表す。

A paper based on this report was published in the following journal:

本報告に基づく論文は下記の雑誌に掲載された。

Am J Epidemiol 116:496-509, 1982

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 not 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 Department of Energy.

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もので、その経費は日米両政府の平等分担により、日本は厚生省の補助金、米国はエネルギー省との契約に基づく米国学士院の補助金とをもって運営されている。



LEUKOCYTE COUNTS AND CORONARY HEART DISEASE IN A JAPANESE COHORT

日本人集団における白血球数と冠動脈性心臓疾患

ROSS L. PRENTICE, Ph.D.¹; TED P. SZATROWSKI, B.S.¹;
 TOSHIO FUJIKURA, M.D. (藤倉敏夫)²; HIROO KATO, M.D., M.P.H. (加藤寛夫)¹;
 MARK W. MASON, B.Eng.¹; HOWARD B. HAMILTON, M.D.³

Departments of Epidemiology & Statistics¹, Pathology², and Clinical Laboratories³

疫学統計部¹, 病理部², 及び臨床検査部³

SUMMARY

Coronary heart disease (CHD) incidence, during 1958-74, in a cohort of Hiroshima and Nagasaki residents, is found to relate significantly ($P=0.01$) to total leukocyte count, taken an average of two years earlier. Relative risks, as a function of leukocyte count, do not appear to depend on sex or cigarette smoking status, but may be larger for subjects less than 65 years of age than for older persons. This study examines, for the first time, differential leukocyte counts and percentages in relation to CHD incidence. Both neutrophil count and eosinophil count significantly relate to CHD incidence, while there is also a suggestion for a relationship with monocyte count. A possible immunopathologic basis for such associations is mentioned. It will be important for other studies to confirm these relationships, however, as the present data do not allow one to clearly show the relative risk, at a specified total leukocyte count, to depend on the differential leukocyte fractions. Available data also leave uncertainty concerning the independence of leukocyte counts in the specification of CHD risk, relative to such known risk factors as cigarette smoking habits and serum cholesterol levels.

INTRODUCTION

Friedman et al¹ indicated elevated leukocyte count to be a risk factor for myocardial infarction (MI). The need for validation of this

要約

広島及び長崎の住民集団における1958~74年の冠動脈性心臓疾患(CHD)発生率は、それより平均2年前に得られた総白血球数と有意な($p=0.01$)関係のあることが認められた。白血球数の関数としての相対的リスクは、性又は喫煙状態に依存するとは思われないが、その値は65歳以上の者よりも65歳未満の者の方が大きいかもしれない。本調査では、初めて分類白血球の白血球数及び百分率とCHD発生率との関係を調べた。好中球数及び好酸球数のいずれもCHD発生率と有意な関係があるが、単球数との関係も示唆される。このような関係の免疫病理学的根拠について述べた。しかし、今回の資料では、総白血球数におけるCHD相対的リスクが特定の白血球分類百分率に依存することを明らかにすることができなかった。ほかの調査によってこれらの関係を確認することが重要である。現在入手できる資料でも、白血球数が喫煙習慣及び血清コレステロール値のような既知の危険因子とは独立してCHDの危険因子であるか否かは、依然として明らかにすることはできなかった。

緒言

Friedmanら¹は、白血球数の増加は心筋梗塞の危険因子であることを指摘した。この関係は、心筋梗塞

result by other groups was emphasized, since the association arose in an exploratory study that screened a large number of possible predictors. In spite of the fact that cigarette smokers have clearly elevated leukocyte count,^{2,3} it did not appear that the observed relationship in Friedman et al¹ could be wholly explained on the basis of cigarette smoking status or other known CHD risk factors. A recent report⁴ from the Paris Prospective Study also found a significant relationship between leukocyte count and MI incidence. Their report, however, argued that leukocyte count was only predictive among cigarette smokers and, more specifically, only among cigarette smokers who inhale. The authors further suggested that leukocyte count may have appeared to be an independent predictor in Friedman et al¹ because of a lack of careful control of cigarette smoking habits.

This study examines total leukocyte count as a CHD risk factor by relating biennial examination leukocyte counts in a large cohort of Hiroshima and Nagasaki residents, to disease incidence in subsequent (2-year) examination cycles. Counts and percentages of individual leukocyte cell lines are also studied in relation to CHD incidence. Such study of differential counts has the potential of identifying stronger and more specific risk indicators than total leukocyte count alone and may give rise to incisive hypotheses on disease mechanism.

The study of CHD risk factors in Japanese populations is particularly interesting in view of the low CHD incidence rates in comparison, for example, to those among Japanese Americans.^{5,6} This difference in rates has only partially been explained on the basis of differential levels of known risk factors.⁷ Leukocyte counts could contribute to this explanation since such counts are relatively low⁸⁻¹⁰ in the Hiroshima and Nagasaki cohorts considered herein.

MATERIALS AND METHODS

Study Population

The ABCC/RERF has, since 1950, utilized a Life Span Study cohort of over 100,000 persons, with residence in Hiroshima or Nagasaki as of 1950, in order to ascertain the late effects of radiation exposure on mortality. In July 1958 a program of biennial examination, termed the Adult Health Study (AHS), began on a subset of

の予測因子と考えられる多数についてスクリーニングを行った調査で認められたものであったので、他の研究者によって確認される必要のあることが強調された。喫煙者には明らかに白血球数の上昇^{2,3}が認められているにもかかわらず、Friedmanらが認めた関係は、喫煙状態や他の既知のCHDの危険因子によっては完全に説明されたとは思われない。Paris計画調査からの最近の報告⁴も、白血球数と心筋梗塞との有意な関係の存在を認めている。ただし、その報告では、白血球数は、喫煙者、特に煙を吸い込む者においてのみ予測的役割を示したと述べている。更に同著者らは、Friedmanら¹の報告では、喫煙歴についての慎重な考慮が払われなかったために、白血球数が独自の予測因子のように思われたかもしれないと示唆している。

今回の調査は、広島及び長崎の住民からなる大規模集団について2年ごとの検診で得られた白血球数と、その後の2年ごとの診察周期におけるCHD発生率との関係を求めて、CHDの危険因子としての総白血球数を調べたものである。各白血球分類の数及び百分率と、CHD発生率との関係についても調べた。白血球分類に関するこのような調査では、総白血球数のみよりも強く、もっと具体的な危険指標が確認される可能性があり、また疾患機序に関する明敏な仮説が生まれることもあり得る。

日本人集団におけるCHDの危険因子の調査は、CHDの発生率が、例えば、日系米国人集団^{5,6}に比べて、低いという観点から、特に興味深い。この率の差は、集団間の既知の危険因子⁷の分布の平均値の差によって部分的にしか説明されていない。白血球数は、ここで対象としている広島・長崎の集団においては相対的に低い⁸⁻¹⁰ので、CHDの発生率が低い説明に役立つと考えられる。

材料及び方法

調査集団

ABCC/放影研は、1950年現在広島又は長崎のいずれかの市に在住していた100,000人を超える寿命調査集団を対象として、それ以来放射線被曝が死亡率に及ぼす後影響の調査を行っている。1958年7月には、この集団中の一部を対象に成人健康調査と称する

this cohort. Though its primary purpose is the study of radiation-related health effects, the sample size, data ascertainment, and follow-up duration are such that the AHS program is valuable for a variety of other epidemiological purposes.

Selection of the AHS sample has been previously described.¹¹ The sampling design involved a stratification by distance from the respective explosion hypocenters, but the cohort is otherwise thought to be representative of these geographically defined populations. Periodic data analyses, including the present work, have failed to identify any consistent relationship between CHD incidence and radiation exposure. The analyses presented below, therefore, make no accommodation for radiation dose level in studying leukocyte counts in relation to CHD.

This study is based on the 16,711 persons who were examined at least once during the follow-up period 1958-74. Of persons eligible for examination (alive and still resident in their city of origin) about 85%-90% were examined in each 2-year cycle of this follow-up period.

General Procedures

Participants in the AHS program were scheduled for biennial examination that includes clinical history taking, general physical examination, blood pressure measurement, complete blood counts, blood chemistries (including serum cholesterol), urinalysis, chest X-ray, electrocardiogram, stool examination, and special tests to confirm suspected diagnosis.^{9,10} Persons unable to undergo examination at the clinic were visited at their home or place of hospitalization. For leukocyte counts, venous blood was diluted with 3% acetic acid in a dilution factor of 20. Cells were counted in eight large squares of Neubauer's chamber. Wright's stain was used for differential leukocyte counts. Usually the counts were based on 100 cells using an oil immersion lens, though during certain time periods 200 cells were counted. It is worth noting also that cycle-, sex-, and age-group-specific leukocyte counts and percentages are evidently not related to radiation exposure level.¹⁰ Leukocyte counts do, however, exhibit the expected decline with advancing age.

Smoking histories during the study period were ascertained by means of an epidemiologic

2年ごとに検診を行う研究計画が開始された。その主要目的は、放射線と関連ある健康への影響の調査であるが、その集団の規模、資料入手の方法、及び経過観察の期間は、他のいろいろな疫学的調査に利用するのに好都合のように設定されている。

成人健康調査集団の抽出法については以前に述べられている。¹¹ 集団の抽出方法は両市の爆心地からの距離別に層化して行ったが、その他の点ではこの集団はそれぞれの地域住民を代表するものと考えられている。今回の調査を含む定期的な資料解析では、CHDの発生率と放射線被曝との一貫した関係が確認できなかった。したがって、ここに述べる解析では白血球数とCHDとの関係を調べるに当たり、放射線量を考慮していない。

本調査は、1958～74年の経過観察の期間中に少なくとも1回受診した16,711人の対象者を基盤としたものである。受診該当者すなわち、存命していて、被曝した都市にまだ居住している者のうち、各2年周期の経過観察期間中に、約85%～90%の者が受診している。

一般診察要綱

成人健康調査計画の対象者は、2年ごとの検診で、病歴、全身検査、血圧測定、完全血球数算定、血液化学検査(血清コレステロール検査など)、検尿、胸部X線検査、心電図検査、検便、及び疑わしい診断を確認するための特別検査を受けるように来所予定日が組まれている。^{9,10} 外来で受診できない者には、家庭又は入院先を訪問している。白血球数算定については、静脈血を3%酢酸によって20倍に希釈した。血球数は、Neubauer計算盤の八つの大きな区画で計算した。白血球分類にはWright染色を用いた。白血球分類検査では、油浸レンズを使用して通常100個の血球を数えるが、一時期には200個の血球を数えたこともある。診断周期、性、及び年齢群別の白血球数算定及び百分率は、放射線被曝線量とは無関係のようである¹⁰ ことをここに述べておくこともまた有意義である。しかし、白血球数は年齢の上昇とともに予想どおり下降を示す。

調査期間中の喫煙歴については、第4診察周期中の

questionnaire administered in 1965, during the fourth examination cycle. Data were requested on current cigarette smoking habits, on the number of cigarettes per day, and on the cigarette smoking starting date. Ex-cigarette-smokers were queried as to their starting and stopping dates. No attempt was made to ascertain inhalation data.

Case Ascertainment and Criteria

Case ascertainment and review criteria have been described in detail by Robertson et al.¹² Briefly, all medical records were reviewed when there was an indication of CHD from any one of the following sources: AHS clinical diagnosis, electrocardiogram, death certificate or autopsy findings, regardless of the principal diagnosis. Mortality information was obtained by making periodic koseki (family register) checks on the entire sample and by obtaining death certificates. The mortality data is thought to be essentially 100% complete. An autopsy rate of 30% was maintained during the study period.

The review¹² of these records used fixed detailed criteria that pertained to the entire study period. CHD was defined to include angina pectoris, MI, or death from CHD. Angina pectoris diagnosis required steady substernal discomfort, consistently brought on by exertion, persisting between 2 and 30 minutes, relieved by rest or nitroglycerin and not attributable to gastrointestinal, pulmonary, or musculoskeletal disease. MI diagnosis required the appearance of changes on follow-up electrocardiogram.⁶ When the history of prolonged chest pain was typical of clinical MI, electrocardiogram changes not meeting these strict criteria were accepted. Death from CHD was defined as death within 24 hours of the onset of chest pain in an ambulatory individual, or, in the absence of chest pain, death within 3 hours of the onset of the terminal illness.

Death certificate diagnosis alone was not accepted. Cases were excluded if there was evidence of another serious disease such as pneumonia or ruptured aortic aneurysm. MI diagnosis by autopsy required the finding of an area of necrosis or discrete fibrosis measuring at least 1 cm in greatest dimension, or an unmeasured area of necrosis or fibrosis associated with 75% or more narrowing of the diameter of an extramural coronary artery.

1965年に実施した疫学的質問票によって確認されている。その当時の喫煙習慣、1日当たりの喫煙本数、及び喫煙開始時期に関する資料を求めた。禁煙者には、その開始時期及び中止時期について質問した。喫煙の際に、深く吸い込むか否かに関する資料の確認は行わなかった。

症例確認及び基準

症例確認及び検討基準については、Robertson ら¹²によって詳述されている。簡単に言えば、下記の資料源のいずれかに CHD の徴候がある場合は、医学記録すべてを検討した。すなわち、成人健康調査臨床診断、心電図、死亡診断書又は剖検所見(主要診断のいかにかわらず)である。死亡に関する情報は、対象者全員の定期的な戸籍照合及び死亡診断書の入手によって収集した。この死亡に関する資料はほとんど100%完全と思われる。調査期間中は、30%の剖検率が維持されていた。

これらの記録に関する検討¹²では、全調査期間にわたって一定の詳細な基準が用いられている。CHD は、狭心症、心筋梗塞又は CHD による死亡を含むものと定義した。狭心症と診断するための条件は、胃腸管、肺、又は筋骨格の疾患に起因しない胸骨下部の不快感で、常に労作負荷に伴って生じ、2～30分間持続し、安静又はニトログリセリンによって軽減するものとした。また心筋梗塞の診断には、発作後の経過観察のための心電図に変化が認められることが必要であるとした。⁶ 長期にわたる持続性胸部痛の病歴が臨床的心筋梗塞の特色をよく示した場合は、これらの厳正な基準を満たさない心電図変化も受容した。CHD による死亡は、外来通院患者の場合は胸部痛発生後24時間以内の死亡、また胸部痛がない場合はその最終疾患の発症後3時間以内の死亡とした。

死亡診断書の診断のみによる場合は受容しなかった。肺炎又は大動脈瘤破裂のような重篤な疾患が他に認められる場合は、その症例は除外した。剖検による心筋梗塞の診断には、最大直径が少なくとも1 cmの壊死又は明確な線維化部分があることを必要とし、壁外冠動脈に直径の75%以上の狭窄とそれに関連ある壊死又は線維化部分があった場合は未測定でも良いとした。

A total of 421 persons had some evidence of CHD at their first attended examination and are excluded from the analyses given below. Of the remaining 16,290 persons, 1,003 subsequently developed some evidence of CHD, of whom 218 were confirmed by the above criteria. Of these, about one-third had angina pectoris as their initial CHD event during the study period. By the end of the follow-up period 175 of the 218 confirmed cases had documented evidence of an MI.

Risk Period Definition

The analyses below relate CHD risk in a specific examination cycle to leukocyte count and other data items from one or more previous cycles. A person therefore contributes to the analysis (i.e., is at risk) in a particular examination cycle if the relevant previous examinations were attended and the necessary data recorded. The risk period for a study subject terminates at the earliest of CHD diagnosis, death, or the end of 1974. The study period was not extended beyond 1974 since the necessary adjudication of the diagnostic data was incomplete for more recent CHD events.

Statistical Methods

The disease incidence data were analyzed in relation to leukocyte counts and other factors using the Cox regression method.¹³ A detailed discussion of this method, along with various generalizations used here, is given in Kalbfleisch and Prentice.¹⁴ Study subjects were stratified on the basis of sex and age (in 1960) in 5-year classes. Denote by $z(t) = \{z_1(t), \dots, z_p(t)\}$ leukocyte count and other study subject characteristics in examination cycle t and let $Z(t) = \{z(1), \dots, z(t-1)\}$ denote the collective covariate information on the individual for all cycles prior to t . Let $\lambda_s\{t; Z(t)\}$ denote the CHD incidence rate for a person in age-sex stratum s with leukocyte and other covariate information $Z(t)$. The Cox regression model, used herein, assumes

$$\lambda_s\{t; Z(t)\} = \lambda_{0s}(t) \exp \{ \underline{x}(t) \underline{\beta} \}$$

where, in each stratum, $\lambda_{0s}(\cdot) \geq 0$ is a completely unrestricted 'baseline' disease incidence function, $\underline{x}(t) = \{x_1(t), \dots, x_q(t)\}$ is a vector consisting of functions of $Z(t)$, such as leukocyte counts in cycles $t-1, t-2, \dots$, and $\underline{\beta}' = (\beta_1, \dots, \beta_q)$ is a corresponding vector of regression coefficient to

初来診時に何らかのCHD徴候を示した者が合計421人あったが、これらは下記の解析の対象から除外した。残り16,290人のうち、1,003人はその後何らかのCHD徴候を発現し、そのうち218人は前述の基準によって確認された。これらのうち、調査期間中にCHDの最初の発作として狭心症を示したものが約1/3であった。経過観察期間の終了時までには心筋梗塞が記録されていた者は、診断確実な218例中、175例であった。

観察期間の定義

下記の解析は、特定の診察周期におけるCHDリスクと、それ以前の少なくとも一つの周期における白血球数及び他の資料項目との関係について行った。したがって、対象者が直前の診察周期の検診を受け、その必要資料が記録されている場合は、特定の診察周期の解析に利用できる(すなわち、観察の対象となる)。調査対象者の観察期間は、CHDが最初に診断された時点か、死亡か、又はそれ以外の生存者については1974年末までとした。最近発生したCHDの所見については診断資料が必要な判定を下すのに不完全であったので、調査期間を1974年以降には延ばさなかった。

統計学的方法

Cox 回帰法¹³を用いて、本疾患発生率資料と白血球数その他の因子との関係について解析を行った。この方法の詳細及び本報で用いた一般事項に関する詳細は、Kalbfleisch及びPrentice¹⁴に述べられている。調査対象者を性及び年齢(1960年現在)を基に五つの群に層化した。診察周期 t における白血球数及びその他の調査対象の特徴を $\underline{z}(t) = \{z_1(t), \dots, z_p(t)\}$ で表し、その対象者における t 以前の全診察周期に関する集合共変数資料を、 $Z(t) = \{z(1), \dots, z(t-1)\}$ とする。また年齢・性 s に分類した対象者のCHD発生率並びに白血球その他の共変数資料 $Z(t)$ を $\lambda_s\{t; Z(t)\}$ で表すと、本報で用いたCox回帰モデルは、次のとおりとなる。

ただし、各分類群とも、 $\lambda_{0s}(\cdot) \geq 0$ は、基準となる正常群における疾患発生率関数であり、 $\underline{x}(t) = \{x_1(t), \dots, x_q(t)\}$ は、 $t-1, t-2, \dots$ 、の各周期における白血球数のような $Z(t)$ の関数からなるベクトルであり、 $\underline{\beta}' = (\beta_1, \dots, \beta_q)$ はそれと対応して推定されるべき回帰係数のベクトルである。共変数 $Z(t)$ に關

be estimated. Note, particularly, that the relative risk associated with covariate value $Z(t)$, compared to that at some standard value $Z_0(t)$ is

$$\lambda_s \{t; Z(t)\} / \lambda_s \{t; Z_0(t)\} = \exp \{x(t) - x_0(t)\} \beta.$$

In fact, since the $\lambda_{0s}(\cdot)$ functions, $s=1, 2, \dots$, are completely arbitrary, this statistical model is equivalent to specifying the multiplicative model, $\exp \{x(t) - x_0(t)\} \beta$, for the relative risk. Note that this parametric relative risk function can, in principle, be generalized to any desired degree by suitable definition of $x(t)$. In particular, the CHD relative risk as a function of leukocyte count can readily be allowed to depend on such individual characteristics as age, sex, and cycle number.

It is worth mentioning that the data analysis method outlined above provides a very thorough accommodation of possible confounding effects of age and sex, since the statistical model permits the basic incidence rate in each cycle to depend arbitrarily on age and sex. This is important since both CHD incidence rates and leukocyte counts³ depend quite strongly on age and sex. The statistical method outlined above also thoroughly accommodates secular trends in disease incidence by allowing the basic incidence rate to depend arbitrarily on cycle number.

The partial likelihood method of parameter estimation^{14,15} was utilized along with a tied data approximation.¹⁶ This approximation, which will be excellent in these circumstances, is used to accommodate the fact that disease incidence times are grouped into 2-year examination cycles. This data analysis method is quite similar to specifying a binary logistic regression model for the probability of disease development in each examination cycle, while allowing the logistic location parameter to depend arbitrarily on age, sex, and cycle number. The partial likelihood estimation procedure avoids the need to estimate the numerous parameters that would result from such a specification.

RESULTS

Total Leukocyte Count and CHD Risk

Table 1 shows the number of persons at risk for CHD and the number of CHD cases by sex and age (in 1960). Only leukocyte counts in

する相対的リスクを、ある標準的な値 $Z_0(t)$ におけるそれと比べると、次のようになることを特に銘記されたい。

事実、 $\lambda_{0s}(\cdot)$ 関数、 $s=1, 2, \dots$ は完全に任意のものであるから、この統計学的モデルは、相対的リスクに関する乗法のモデル、すなわち $\exp \{x(t) - x_0(t)\} \beta$ を指定するに等しい。このパラメーターの相対的リスク関数は、原則的に、 $x(t)$ の適切な定義付けによって希望するいかなる度合にでも普遍化できることを知るべきである。特に、白血球数の関数としての CHD の相対的リスクは、年齢、性及び診察周期回数などの各特徴に容易に左右され得る。

統計モデルが、各周期における基準発生率を年齢及び性に任意に依存させるので、上記で概説した資料解析法は、交絡因子として作用するであろう性及び年齢の影響に対して極めて完全に対処することができることを述べておく必要がある。CHD 発生率及び白血球数³ のいずれも、かなり強く年齢及び性に依存するので、このことは重要である。上記に概説した統計学的方法は、また、基準となる発生率を診察周期の回数に任意に依存させることによって、疾患発生率の年次推移に十分に対処するものである。

パラメーター推定^{14,15} の部分尤度法を結束資料近似法¹⁶ とともに用いた。これらの状況下で優れているこの近似法は、疾患発生時期が2年ごとの検診周期にまとめられているという事実に対処するのに用いられる。この資料解析法は、ロジスティック位置パラメーターを年齢、性及び診察周期回数に任意に依存させながら、各診察周期における疾患発症の確率に対して二項ロジスティック回帰モデルを指定するのとなり類似している。部分尤度推定法では、このような指定から生じる多くのパラメーターを推定する必要はない。

結 果

総白血球数及び CHD のリスク

表1は、CHDの観察対象者数及びCHD例数の年齢及び性別分布(1960年)を示す。第1診察周期におけ

TABLE 1 SUBJECTS AT RISK AND CHD EVENTS BY SEX AND AGE,
HIROSHIMA AND NAGASAKI 1958-74

表1 調査対象数及びCHD患者数、性別年齢分布：
広島・長崎、1958～74年

	Age in 1960						Total
	<35	35-44	45-54	55-64	65-74	75+	
	Male						
At risk for CHD	2413	766	1121	1162	458	82	6002
CHD cases	1	11	22	51	22	7	114
	Female						
At risk for CHD	3526	2279	1705	1667	595	135	9907
CHD cases	1	2	15	26	25	2	71

TABLE 2 NUMBER OF PERSONS AND CHD EVENTS THAT CONTRIBUTE
TO ANALYSES OF CHD INCIDENCE IN RELATION TO PREVIOUS CYCLE
LEUKOCYTE COUNT, HIROSHIMA AND NAGASAKI 1958-74

表2 CHD発生率と以前の周期検診時の白血球数との関係について
解析に利用できる調査対象数及びCHD患者数。
広島・長崎、1958～74年

	Examination Cycle						
	3	4	5	6	7	8	9
At risk for CHD	12858	12516	12273	11644	10778	10292	9771
CHD cases	47	26	24	25	13	18	1

examination cycle 2 or later are utilized in the analyses described below, since counts in the first cycle were computerized with limited precision (e.g., only a single digit was used to record differential percentages). Table 1 therefore excludes persons dying or developing CHD in the first or second examination cycle since such persons do not contribute to the study of CHD risk as a function of leukocyte counts in cycle 2 or later. This leaves a total of 15,909 study subjects, of whom 185 developed CHD during the study period.

Table 2 shows the number of persons at risk and the number of CHD cases in each of cycles 3-9. In this table, a study subjects is at risk in cycle t only if the examination in cycle $t-1$ was attended and both leukocyte count and blood pressure (BP) measurements were recorded. There are then 154 contributing cases and about 145,000 person-years of follow-up. The number of cases in cycle 9 is small because the study period extends only six months into this cycle.

る白血球数のコンピューター入力では、精度が限定されていた(例えば、白血球分類の百分率の記録に1桁のみが用いられた)ので、下記の解析では第2診察周期以後の白血球数のみを用いた。したがって、表1では、第1又は第2診察周期に死亡していた者又はCHDを発症した者は除外した。その理由は、そのような者は第2周期以後の周期における白血球数を関数とするCHDのリスクを調べるのに利用できないためである。その結果、調査対象者は合計15,909人となり、そのうち調査期間中にCHDの発症が認められたのは185例であった。

表2は、第3～9の各周期における観察例数及びCHD例数を示す。この表では、 $t-1$ 周期に受診し、白血球数及び血圧測定値の両者が記録されている場合にのみ、その調査対象者は t 周期に観察されたことになる。したがって、利用可能なCHD症例は154例となり、経過観察人年は約145,000である。第9周期における例数は少ないが、これは調査期間内に含まれたのが6か月にすぎないからである。

TABLE 3 COX REGRESSION ANALYSES OF CHD INCIDENCE IN RELATION TO PREVIOUS CYCLE LEUKOCYTE COUNT, HIROSHIMA AND NAGASAKI, 1958-74

表3 CHD 発生率と以前の周期検診時の白血球数との関係に関する Cox 回帰解析。広島・長崎, 1958~74年

Covariate	Total Leukocyte Count			Leukocyte Count (3000, 15000) only			
	All Subjects	All Subjects	All Subjects	Male	Female	Age < 65	Age 65+
	$\hat{\beta}^* (\times 10^2)$	$\hat{\beta} (\times 10^2)$	$\hat{\beta} (\times 10^2)$	$\hat{\beta} (\times 10^2)$	$\hat{\beta} (\times 10^2)$	$\hat{\beta} (\times 10^2)$	$\hat{\beta} (\times 10^2)$
Total leukocyte count (100/mm ³)	0.90 (0.01)†	0.87 (0.02)	1.00 (0.03)	1.02 (0.06)	0.94 (0.23)	1.44 (0.03)	0.57 (0.36)
Systolic blood pressure (mmHg)		0.87 (0.05)	0.86 (0.05)	0.93 (0.10)	0.76 (0.29)	1.51 (0.04)	0.53 (0.33)
Diastolic blood pressure (mmHg)		-0.27 (0.76)	-0.28 (0.76)	-0.43 (0.70)	0.01 (0.99)	-0.93 (0.52)	-0.06 (0.96)
Coronary Heart Disease Cases	154	154	154	100	54	67	87

Analyses stratified on sex and 5-year age groups. 性及び年齢(5歳年齢階級)に関する層化解析。

* $\hat{\beta}$ is maximum likelihood estimate of regression coefficient in the linear log-relative risk function.

$\hat{\beta}$ は、線形対数相対的リスク関数における回帰係数の最大尤度推定値。

†Significance levels for testing $\beta=0$ are given in parentheses (may be inaccurate if number of CHD cases is small).

括弧内は、 $\beta=0$ の検定に関する有意水準(CHD 例数が少ない場合は、これらの有意水準は不正確であるかもしれない)。

Table 3 gives the results of applying the Cox regression method, described above, with at risk and case data as in Table 2, and with a log-relative risk that is a linear function of total leukocyte count. The first column of Table 3 shows a significant ($P=0.01$) positive relationship between CHD incidence and total leukocyte count, taken an average of two years earlier in the preceding examination cycle. The second column indicates that the strength of the relationship is not much altered when linear terms in systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressures are added to the log-relative risk function. Note that the negative coefficient estimate for DBP arises because SBP is simultaneously included in the relative risk function. Before considering in more detail the form of the relative risk function it seemed appropriate to restrict the leukocyte range, in order to avoid undue influence by extreme values that may arise from leukocyte-related disorders, such as leukemia, or possibly from measurement or recording errors. The analyses reported on the right side of Table 3, and all subsequent analyses, therefore exclude persons from the risk set if their preceding cycle leukocyte count was 15,000+ or <3000. A significant ($P=0.03$) relationship with total

表3は、表2に含まれている観察及び症例数と総白血球数の線形関数である対数相対的リスク関数に対して、上述のCox回帰法を適用した場合の結果を示す。表3の第1欄は、CHD発生率とそれ以前の平均2年間、つまり前診察周期に得られた総白血球数との有意な関係($p=0.01$)を示す。第2欄は、収縮期及び拡張期血圧における線形項を対数相対的リスク関数に加えてもその関係の強さはあまり変わらないことを示す。収縮期血圧が同時に相対的リスク関数に含まれるので、拡張期血圧の係数推定値は負になることを銘記されたい。相対的リスク関数の形をより詳細に考慮する前に、白血病など白血球関連疾患、あるいは測定上又は記録上の誤差から起こり得る極端な値による不当な影響を避けるために、白血球数の範囲を限定することが適当と思われた。したがって、表3の右側に報告されている解析、及びその後のすべての解析では、前の周期の白血球数が15,000以上又は3000以下であった者を除外した。総白血球数との有意な関係($p=0.03$)は依然として探知でき

leukocyte count can still be detected. Following these restrictions the average leukocyte counts in cycles 2 through 8 are 6513, 6416, 6337, 6169, 6058, 6121, and 6160, respectively. Leukocyte counts were rounded down to the nearest 100. A decline in leukocyte counts is evident as the cohort ages. The fraction of persons with leukocyte counts of 9000 or greater ranged from about 10% early in the study period to 6% toward the end. The corresponding fraction of persons with leukocyte counts of 4500 or less is about 11% early, and 14% late in the study period.

The fit of linear log-relative risk model (Table 3, column 3) was examined by comparing the observed and model-predicted number of CHD cases corresponding to each of five categories for preceding cycle leukocyte count; namely, <4500, [4500, 6000), [6000, 7500), [7500, 9000), and 9000+. The observed number of CHD cases in these categories were 12, 48, 51, 31, and 12, respectively. The corresponding model-predicted numbers are 15.4, 47.7, 48.5, 26.4, and 16.0 giving rise to an approximate χ^2 score test of fit,¹⁷ of value 2.66, which is far from significant ($P=0.62$). It then seems appropriate to use the fitted model for relative risk estimation. For example, estimated relative risks at leukocyte counts of 6000, 8000, and 10,000 are, respectively, $\exp \{(6000-4000) (1.00) (10^{-4})\} = 1.22, 1.49,$ and 1.82 as compared to leukocyte count of 4000, where exp denotes exponentiation.

The final columns of Table 3 give separate analyses by sex and attained age. There is no indication that the total leukocyte count coefficients differ between males and females ($P=0.86$). There is a slight, but nonsignificant, suggestion that leukocyte count may be a stronger predictor, in terms of relative risk, among younger (<65) as compared to older subjects ($P=0.33$).

Analyses were also carried out to relate CHD incidence in a particular cycle to leukocyte counts in two or more preceding cycles. For brevity, these results will only be summarized in the text: First, CHD incidence in cycle t ($t=4, \dots, 9$) was studied in relation to leukocyte count ($t-1$), the leukocyte count in the immediately preceding cycle, and leukocyte count ($t-2$), the next most recent leukocyte count, as well as blood pressure measurements in cycle

る。これらの制限をすると第2～8周期の平均白血球数は、それぞれ6513, 6416, 6337, 6169, 6058, 6121及び6160である。白血球数は、すべて最も近い100の位まで切り下げた。集団の年齢が進むとともに白血球数に減少が認められる。調査期間初期に白血球数が9000以上であった者の割合は約10%であったが、終了期近くでは6%であった。それに対して白血球数が4500以下であった者の割合は、調査期間の初期では約11%、終了期では14%であった。

前の周期の白血球数、すなわち<4500, [4500～6000), [6000～7500), [7500～9000)及び9000+の5群の各々に対応するCHDの観察例数とモデルからの予測数との比較を行って、線形対数相対的リスクモデルの適合性(表3, 第3欄)を調べた。これらの各群における観察例数は、それぞれ12, 48, 51, 31及び12であった。それに対応するモデルからの予測数は15.4, 47.7, 48.5, 26.4及び16.0であり、適合度の検定結果¹⁷ ($\chi^2=2.66$)は有意から程遠い値である($p=0.62$)。したがって、相対的リスクモデルを用いることは妥当であると思われる。例えば、白血球数4000に比べて、白血球数6000, 8000及び10,000とした際の推定相対的リスクは、それぞれ $\exp \{(6000-4000) (1.00) (10^{-4})\} = 1.22, 1.49$ 及び1.82である。ここで exp は指数を示す。

表3の最後の欄は、性及び年齢別に解析した結果を示す。総白血球数の係数が男女間で異なることを示すものは何もない($p=0.86$)。高齢者に比べて、若年者(65歳以下)では、白血球数は、相対的リスクの面でより強い予測因子である可能性のあることがわずかに示唆されたが、これは有意ではない($p=0.33$)。

特定の周期におけるCHD発生率と、それ以前の二つ以上の周期における白血球数の値との関係を調べる解析も行った。簡単にするためこれらの結果は、本文でのみ次のように要約する。まず、 t 周期($t=4, \dots, 9$)におけるCHD発生率と、その直前の周期における白血球数($t-1$)との関係、次の最も近い周期($t-2$)における白血球数、並びに($t-1$)における血圧測定値との関係を調べた。(t-1)白血球

TABLE 4 COX REGRESSION ANALYSES OF CHD INCIDENCE, IN RELATION TO PREVIOUS CYCLE TOTAL LEUKOCYTE COUNT AND OTHER RISK FACTORS HIROSHIMA AND NAGASAKI, 1958-74

表4 CHDリスクと前の周期検診時の総白血球数及びその他のリスク因子との関係に関するCox回帰解析。性及び年齢(5歳年齢階級)に関する層化解析。広島・長崎, 1958~74年

Covariate	All Subjects			Never Smokers	Current Smokers
	$\hat{\beta}^*$ ($\times 10^2$)	$\hat{\beta}$ ($\times 10^2$)	$\hat{\beta}$ ($\times 10^2$)	$\hat{\beta}$ ($\times 10^2$)	$\hat{\beta}$ ($\times 10^2$)
Total leukocyte count (100/mm ³)	0.90 (0.21)†	0.74 (0.21)	0.43 (0.58)	1.10 (0.38)	0.74 (0.40)
Smoking Status (0=never; 100=current)	0.77 (0.02)		0.78 (0.02)		
Serum cholesterol (mg/100 ml)		0.83 (0.0006)	0.99 (0.0008)		
Systolic blood pressure (mmHg)	0.55 (0.42)	1.12 (0.04)	0.72 (0.32)	0.70 (0.55)	0.52 (0.56)
Diastolic blood pressure (mmHg)	-0.73 (0.61)	-1.20 (0.27)	-1.26 (0.37)	1.03 (0.67)	-1.64 (0.35)
Cases	67	98	62	21	46

See Footnote Table 3

t-1. The estimated coefficients of linear terms in leukocyte count (t-1) and leukocyte count (t-2) were 0.0082 (P=0.19) and 0.0041 (P=0.43), respectively. Distinct predictive roles for leukocyte count (t-1) or leukocyte count (t-2) are therefore not evident. A similar analysis was carried out to relate risk in cycle t (t=6, ..., 9) to leukocyte count (t-1) and leukocyte count (t-4), the leukocyte count 6-8 years in advance of cycle t. The estimated coefficients for leukocyte count (t-1) and leukocyte count (t-4) were, respectively, 0.0095 (P=0.33) and -0.0124 (P=0.19). The negative sign for the coefficient of leukocyte count (t-4) is consistent with the notion that persons who have experienced increases in leukocyte counts during recent years are particularly at risk.

Total Leukocyte Count, Other Risk Factors, and CHD Incidence

Table 4 shows the results of analyses that regress CHD incidence on total leukocyte count, along with cigarette smoking status, previous cycle serum cholesterol level, and blood pressure measurements. As mentioned previously, cigarette smoking data were obtained during the fourth examination cycle. Analyses that include

数と(t-2)白血球数との線形関係の推定係数は、それぞれ0.0082 (p=0.19)及び0.0041 (p=0.43)であった。したがって、(t-1)の白血球数又は(t-2)の白血球数の明白な予測的役割は認められない。t周期(t=6, ..., 9)におけるリスクと、(t-1)の白血球数及びそれより6~8年以前のものである(t-4)の白血球数との関係を求めて、同様の解析を行った。(t-1)の白血球数及び(t-4)の白血球数の推定係数は、それぞれ0.0095 (p=0.33)及び-0.0124 (p=0.19)であった。(t-4)の白血球数の係数に負の記号が付くことは、近年白血球数が増加した者ではリスクが特に高いという考えと一致する。

総白血球数、その他のリスク因子、及びCHD発生率表4は、総白血球数、喫煙状態、前周期の血清コレステロール値及び血圧測定値に関するCHD発生率の回帰解析の結果を示す。上述のごとく、喫煙の資料は第4診察周期に得られた。したがって、喫煙資料

cigarette smoking data are therefore restricted to disease incidence in examination cycles 5-9. This, along with the exclusion of ex-smokers, reduces the number of contributing cases to 67. Serum cholesterol level was not obtained for a substantial number of study subjects in some examination cycles, so that its inclusion in the relative risk function also gives rise to a substantial reduction in the number of contributing cases.

The first column of Table 4 shows the estimated regression coefficient for total leukocyte count to be quite similar to that given in Table 3, even though a smoking status indicator variable is included in the log-relative risk function. This occurs in spite of the fact that the average total leukocyte count is 5,899 based on 30,669 determinations in never smokers, as compared to an average of 6,638 based on 17,558 determinations in current cigarette smokers. With this number of contributing cases, however, the leukocyte regression coefficient is not significantly different from zero. The two columns on the right of Table 4 show the leukocyte count regression coefficient estimates to be quite similar between cigarette smokers and non-smokers, when the two groups are analyzed separately. Returning to the first column of Table 4, cigarette smoking is associated with a relative risk estimate of $\exp(0.77) = 2.16$ ($P = 0.02$). The relationship between cigarette smoking and CHD is, therefore, not explainable on the basis of smoking-induced elevations in total leukocyte count.

The second column of Table 4 shows the leukocyte count regression coefficient estimate to be somewhat reduced when serum cholesterol is included in the regression vector. Further reduction occurs (column 3) when both cigarette smoking status and serum cholesterol are included. These analyses, with their rather small number of cases, therefore do not allow one to establish a role for total leukocyte count in the specification of CHD risk, beyond the associations attributable to cigarette smoking and serum cholesterol. To the extent that the data address this question however, they do not support the interpretation, given in Zalokar et al.,⁴ that total leukocyte count only appears to be a risk factor because of its association with cigarette smoking habits. In fact, the estimated leukocyte count regression coefficient is some-

を含む解析は、第5～9診察周期中の疾患発生率に限定される。これにより、また禁煙者を除外することによって、利用可能な症例数は67例に減少する。幾つかの診察周期では、相当数の調査対象者の血清コレステロール値が得られていないので、相対的リスク関数にそれを含まれば、利用可能な症例数は相当減少する。

表4の最初の欄は、たとえ喫煙状態の指標変数が対数相対的リスク関数に含められる場合でも、総白血球数の推定回帰係数は表3のそれとかなり類似していることを示す。この現象は、現在の喫煙者では17,558人の測定に基づく平均総白血球数が6,638であるのに比べ、非喫煙者では、測定件数30,669に基づく平均総白血球数は5,899であるという事実にもかかわらず起こるのである。ただし、この利用可能な症例数によって、白血球の回帰係数が0と有意に異なるとは言えない。表4の右側の二つの欄は、喫煙群と非喫煙群を別に解析する場合は、両群の白血球数の回帰係数推定値はかなり類似していることを示す。表4の最初の欄にもどって、喫煙は相対的リスク推定値 $\exp(0.77) = 2.16$ ($p = 0.02$) と関係がある。したがって、喫煙とCHDとの関係は、喫煙によって誘発される総白血球数の上昇によっては説明できない。

表4の第2欄は、血清コレステロールが回帰ベクトルに含まれる場合は、白血球数回帰係数推定値は幾らか減少することを示す。喫煙状態と血清コレステロールの両者を含める場合は、更に減少が起こる(第3欄)。したがって、幾らか少ない症例数を用いたこれらの解析では、喫煙及び血清コレステロールに起因する関連を除けば、CHDリスクに対する総白血球数の役割を確立することはできない。しかし、この問題に関するかぎり、この資料によっては、総白血球数は喫煙習慣との関連があるためにリスク因子のように思われるにすぎないというZalokarら⁴の解釈は支持されない。事実、推定白血球数の回帰係数

TABLE 5 COX REGRESSION ANALYSES OF CHD IN RELATION TO PREVIOUS CYCLE LEUKOCYTE COUNTS HIROSHIMA AND NAGASAKI, 1958-74

表5 CHD発生率と前の周期検診時の白血球数との関係に関するCox回帰解析。
広島・長崎, 1958~74年

Covariate	$\hat{\beta}^*(\times 10^2)$	$\hat{\beta}(\times 10^2)$	$\hat{\beta}(\times 10^2)$	$\hat{\beta}(\times 10^2)$	$\hat{\beta}(\times 10^2)$	$\hat{\beta}(\times 10^2)$	$\hat{\beta}(\times 10^2)$	$\hat{\beta}(\times 10^2)$	$\hat{\beta}(\times 10^2)$	$\hat{\beta}(\times 10^2)$
Neutrophil count (100/mm ³)	1.14 (0.05)†	0.72 (0.35)								
Lymphocyte count (100/mm ³)			0.53 (0.62)	0.46 (0.74)						
Monocyte count (100/mm ³)					5.85 (0.10)	3.57 (0.43)				
Eosinophil count (100/mm ³)							4.97 (0.16)	6.53 (0.18)		
Basophil count (100/mm ³)									9.72 (0.53)	20.63 (0.28)
Systolic blood pressure (mmHg)	0.91 (0.04)	1.15 (0.03)	0.90 (0.04)	1.14 (0.03)	0.92 (0.04)	1.15 (0.03)	0.91 (0.04)	1.13 (0.04)	0.91 (0.04)	1.13 (0.04)
Diastolic blood pressure (mmHg)	-0.44 (0.62)	-1.42 (0.19)	-0.40 (0.65)	-1.39 (0.20)	-0.43 (0.63)	-1.39 (0.20)	-0.38 (0.67)	-1.32 (0.23)	-0.39 (0.66)	-1.34 (0.22)
Serum cholesterol (mg/100 ml)		0.83 (0.0006)		0.85 (0.0004)		0.85 (0.0004)		0.86 (0.0004)		0.85 (0.0004)
Coronary heart disease cases	153	97	153	97	153	97	153	97	153	97

See Footnote Table 3.

what larger among never smokers than among current smokers. Serum cholesterol level is a strong risk factor in this population.

Differential Leukocyte Counts and CHD

Table 5 examines preceding cycle leukocyte differential counts in relation to CHD risk in examination cycles 3-9. Based on the 79,274 total leukocyte and differential determinations that contribute to these analyses, the average leukocyte fractions were 56.6% neutrophils, 33.1% lymphocytes, 6.9% monocytes, 2.8% eosinophils, and 0.6% basophils.

The first column of Table 5 indicates a positive ($P=0.05$) relationship between neutrophil count (total leukocyte count times neutrophil fraction) and subsequent CHD when only neutrophil count and blood pressure measurements enter the relative risk function. The second column shows the neutrophil coefficient to be reduced when serum cholesterol level is added to the regression vector. As shown in subsequent columns, none of the other leukocyte cell lines have a significant association with CHD incidence

は、非喫煙者の方が現在の喫煙者よりも幾らか大きい。血清コレステロール値は、この本調査集団では強いリスク因子となっている。

白血球分類測定値とCHD

表5は、前周期の白血球分類と第3~9診察周期のCHDリスクとの関係を調べたものである。これらの解析に利用できる79,274件の総白血球数及び白血球分類測定値によれば、好中球56.6%、リンパ球33.1%、単球6.9%、好酸球2.8%、好塩基球0.6%であった。

表5の最初の欄は、好中球数のみと血圧測定値を相対的リスク関数に含めた場合は、好中球数(総白血球数と好中球百分率との積)とその後のCHDとの関係が正($p=0.05$)であることを示す。第2の欄は、血清コレステロール値が回帰ベクトルに加えられる場合は、好中球係数が減少することを示す。その次の

TABLE 6 ESTIMATED CHD RELATIVE RISKS AS A FUNCTION OF LEUKOCYTE COUNTS AND FRACTIONS, HIROSHIMA AND NAGASAKI, 1958-74

表6 白血球数及び白血球分類の関数としての推定 CHD 相対的リスク。
広島・長崎, 1958~74年

Covariate	$\hat{\beta}^*$ ($\times 10^2$)	Relative Risk (RR) Estimate: Monocytes & Eosinophils														
		Monocyte Count/mm ³														
Total leukocyte count (100/mm ³)	0.94 (0.04) [†]	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th><360</th> <th>[360, 600]</th> <th>>600</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RR Estimate</td> <td>1¹</td> <td>0.81 (0.27)²</td> <td>1.26 (0.26)</td> </tr> <tr> <td>CHD Cases</td> <td>61</td> <td>51</td> <td>41</td> </tr> </tbody> </table>				<360	[360, 600]	>600	RR Estimate	1 ¹	0.81 (0.27) ²	1.26 (0.26)	CHD Cases	61	51	41
	<360	[360, 600]	>600													
RR Estimate	1 ¹	0.81 (0.27) ²	1.26 (0.26)													
CHD Cases	61	51	41													
Lymphocyte fraction	-0.53 (0.56)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th><120</th> <th>[120, 300]</th> <th>300+</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RR Estimate</td> <td>1</td> <td>1.74 (0.002)</td> <td>1.78 (0.01)</td> </tr> <tr> <td>CHD Cases</td> <td>50</td> <td>68</td> <td>35</td> </tr> </tbody> </table>				<120	[120, 300]	300+	RR Estimate	1	1.74 (0.002)	1.78 (0.01)	CHD Cases	50	68	35
	<120	[120, 300]	300+													
RR Estimate	1	1.74 (0.002)	1.78 (0.01)													
CHD Cases	50	68	35													
Monocyte fraction	1.05 (0.69)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th><420</th> <th>420+</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Eosinophil Count/mm³</td> <td><240</td> <td>240+</td> </tr> <tr> <td>RR Estimate</td> <td>1</td> <td>1.52 (0.12)</td> </tr> <tr> <td>CHD Cases</td> <td>(48 cases)</td> <td>(20 cases)</td> </tr> </tbody> </table>				<420	420+	Eosinophil Count/mm ³	<240	240+	RR Estimate	1	1.52 (0.12)	CHD Cases	(48 cases)	(20 cases)
	<420	420+														
Eosinophil Count/mm ³	<240	240+														
RR Estimate	1	1.52 (0.12)														
CHD Cases	(48 cases)	(20 cases)														
Eosinophil fraction	2.43 (0.34)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th><420</th> <th>420+</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Eosinophil Count/mm³</td> <td><240</td> <td>240+</td> </tr> <tr> <td>RR Estimate</td> <td>1</td> <td>1.84 (0.01)</td> </tr> <tr> <td>CHD Cases</td> <td>(56 cases)</td> <td>(29 cases)</td> </tr> </tbody> </table>				<420	420+	Eosinophil Count/mm ³	<240	240+	RR Estimate	1	1.84 (0.01)	CHD Cases	(56 cases)	(29 cases)
	<420	420+														
Eosinophil Count/mm ³	<240	240+														
RR Estimate	1	1.84 (0.01)														
CHD Cases	(56 cases)	(29 cases)														
Basophil fraction	1.92 (0.85)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th><420</th> <th>420+</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Eosinophil Count/mm³</td> <td><240</td> <td>240+</td> </tr> <tr> <td>RR Estimate</td> <td>1</td> <td>1.84 (0.01)</td> </tr> <tr> <td>CHD Cases</td> <td>(56 cases)</td> <td>(29 cases)</td> </tr> </tbody> </table>				<420	420+	Eosinophil Count/mm ³	<240	240+	RR Estimate	1	1.84 (0.01)	CHD Cases	(56 cases)	(29 cases)
	<420	420+														
Eosinophil Count/mm ³	<240	240+														
RR Estimate	1	1.84 (0.01)														
CHD Cases	(56 cases)	(29 cases)														
Systolic blood pressure (mmHg)	0.91 (0.04)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th><420</th> <th>420+</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Eosinophil Count/mm³</td> <td><240</td> <td>240+</td> </tr> <tr> <td>RR Estimate</td> <td>1</td> <td>1.84 (0.01)</td> </tr> <tr> <td>CHD Cases</td> <td>(56 cases)</td> <td>(29 cases)</td> </tr> </tbody> </table>				<420	420+	Eosinophil Count/mm ³	<240	240+	RR Estimate	1	1.84 (0.01)	CHD Cases	(56 cases)	(29 cases)
	<420	420+														
Eosinophil Count/mm ³	<240	240+														
RR Estimate	1	1.84 (0.01)														
CHD Cases	(56 cases)	(29 cases)														
Diastolic blood pressure (mmHg)	-0.43 (0.63)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th><420</th> <th>420+</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Eosinophil Count/mm³</td> <td><240</td> <td>240+</td> </tr> <tr> <td>RR Estimate</td> <td>1</td> <td>1.84 (0.01)</td> </tr> <tr> <td>CHD Cases</td> <td>(56 cases)</td> <td>(29 cases)</td> </tr> </tbody> </table>				<420	420+	Eosinophil Count/mm ³	<240	240+	RR Estimate	1	1.84 (0.01)	CHD Cases	(56 cases)	(29 cases)
	<420	420+														
Eosinophil Count/mm ³	<240	240+														
RR Estimate	1	1.84 (0.01)														
CHD Cases	(56 cases)	(29 cases)														
Coronary heart disease cases	153	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th><420</th> <th>420+</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Eosinophil Count/mm³</td> <td><240</td> <td>240+</td> </tr> <tr> <td>RR Estimate</td> <td>1</td> <td>1.84 (0.01)</td> </tr> <tr> <td>CHD Cases</td> <td>(56 cases)</td> <td>(29 cases)</td> </tr> </tbody> </table>				<420	420+	Eosinophil Count/mm ³	<240	240+	RR Estimate	1	1.84 (0.01)	CHD Cases	(56 cases)	(29 cases)
	<420	420+														
Eosinophil Count/mm ³	<240	240+														
RR Estimate	1	1.84 (0.01)														
CHD Cases	(56 cases)	(29 cases)														

See Footnote Table 3.

¹ Relative risk defined as 1 in this category.

この範囲の相対的リスクを1と定義した。

² Significance level for testing RR=1 given in parentheses.

括弧内は、RR=1の検定に関する有意水準。

when examined in this manner, though suggestive relationships with monocyte count and eosinophil count merit further consideration. It should be noted that counts for the less common leukocyte types may have large regression coefficients with small corresponding risk gradients. On the other hand, with only 100 or 200 cells counted in order to estimate differential fractions it is possible that measurement errors will predominate in the estimation of some regression coefficients. For example, measurement errors in the estimation of basophil counts could prevent the detection of even a fairly strong relationship between the true basophil count and disease incidence.

The left side of Table 6 shows the results of one type of analysis to simultaneously relate CHD incidence to the five leukocyte cell lines. In this analysis total leukocyte count, along with the fraction of leukocytes that were lymphocytes, monocytes, eosinophils, or basophils enters the linear log-relative risk function. The positive coefficient estimates corresponding to monocyte, eosinophil, and basophil fractions indicate the

他のどの白血球分類にも CHD 発生率との有意な関連は認められないが、単球数及び好酸球数との示唆的な関係は再考に値する。一般的でない種類の白血球の数は、回帰係数が大きく、それに対応してリスク勾配は小さいかもしれないことに注目する必要がある。他方、白血球分類百分率の推定のために算定された白血球数は100又は200にすぎないので、幾つかの回帰係数の推定には測定上の誤差が強く現れる可能性がある。例えば、好塩基球の推定における測定誤差によって、真の好塩基球数と疾患発生率とのかなり強い関係でさえ探知を妨げられることが考えられる。

表6の左側は、CHD発生率と、五つの白血球分類との関係を同時に求める解析の一つの結果を示す。この解析では、総白血球数、並びにリンパ球、単球、好酸球、又は好塩基球の百分率は、線形の対数相対的リスク関数に含まれる。単球、好酸球及び好塩基球の各百分率における係数推定値が正の値である

estimated CHD risk, at a specified total leukocyte count, to increase as the fractions of these cell lines increase relative to the neutrophil fraction. On the other hand, the estimated risk decreases as the lymphocyte fraction increases relative to the neutrophil fraction. Note, however, that an overall test that the four leukocyte fraction coefficients takes value zero is not significant. This analysis, therefore, does not allow one to assert that any of the five leukocyte cell lines are specifically predictive of CHD risk, beyond their contribution to total leukocyte count.

Some further analyses were carried out to examine the possibility of (marginal) relationships between monocyte or eosinophil counts and disease incidence. The right side of Table 6 gives relative risk estimates and corresponding significance levels for testing relative risks equal to unity for some arbitrary categories for monocyte and eosinophil counts. From this view of the data there is little evidence for monocyte count-CHD association whereas there is a fairly strong indication ($P=0.002$) that even a moderately elevated eosinophil count is associated with increased risk. On the basis of somewhat different count categories there is a suggestion that each of eosinophil and monocyte counts may be associated with disease incidence, as shown in the lower right of Table 6.

In summary, elevated neutrophil count appears to be somewhat predictive of CHD risk though this association is difficult to distinguish from the corresponding association with total leukocyte count since, typically, neutrophils constitute over half of the total count. Eosinophil count, on the other hand, usually constitutes a small fraction of the total. On the basis of Table 6 a rather clear association can be seen between eosinophil count categories and disease incidence. Monocyte count may make an additional contribution to risk prediction though the evidence is not strong. Since an overall association between leukocyte cell counts and disease incidence could not be detected at specified total leukocyte count, and since these associations were examined without specific hypothesis in mind, this work should be viewed largely as a hypothesis-generating activity.

Table 7 shows monocyte and eosinophil count coefficients to be large, but not significant, when separate analyses are carried out for cigarette

ことは、ある特定の総白血球数における推定 CHD リスクが、これらの白血球分類の百分率が好中球の百分率に比例して増加すると増加することを示す。他方、リンパ球百分率が好中球百分率に比例して増加すると、推定リスクは減少する。ただし、四つの白血球分類の係数値が0になる全体の検定結果は有意でないことに注目されたい。したがって、この解析に基づいて、総白血球数に対して五つの白血球分類が影響を及ぼすことはあるが、それ以上に、その分類のいずれかが CHD のリスクを具体的に予測すると断言することはできない。

単球又は好酸球の数と疾患発生率との(限界的な)関係の可能性を調べるため、更に幾つかの解析を行った。表6の右側は、単球数及び好酸球数に関する任意に定めた範囲のリスクを1とした相対的リスク推定値及びそれに対応した有意水準を示す。単球数と CHD との関係はほとんど認められないが、他方中等度に上昇した好酸球数でもリスクの増加を示唆している($p=0.002$)。幾分異なる範囲を用いれば、表6の右下に示すように、好酸球数及び単球数はそれぞれ疾患発生率と関係があるのではないかと示唆される。

要約すれば、好中球数の上昇は CHD リスクを幾らか予測するようと思われるが、好中球は総白血球数の半分以上を占めているので、この関連は、それに相応する総白血球数との関連とは区別しがたい。一方、好酸球数の総白血球数に占める割合は通常小さい。表6によれば、好酸球数と疾患発生率の間には、幾らか関連が認められる。強い証拠はないが、単球数はリスク予知に貢献するもう一つの因子になるかもしれない。白血球数と疾患発生率との総合的な関係は、特定の総白血球数では探知できなかったし、また、これらの関係は、具体的な仮説を念頭に置かず、調べたものである。この調査は、主として仮説を設定するためのものであるとみなされるべきである。

表7は、単球及び好酸球数の係数は大きい、喫煙者と非喫煙者とで別々に解析を行う際には有意な

TABLE 7 COX REGRESSION ANALYSES OF CHD INCIDENCE IN RELATION TO LEUKOCYTE COUNTS AND CIGARETTE SMOKING HABITS, HIROSHIMA AND NAGASAKI, 1958-74

表7 CHD発生率と白血球数及び喫煙との関係に関するCox回帰解析。
広島・長崎, 1958~74年

Covariate	Never Smokers	Current Smokers
	$\hat{\beta}^* (\times 10^2)$	$\hat{\beta} (\times 10^2)$
Monocyte count	5.54 (0.61)†	6.83 (0.28)
Eosinophil count	9.50 (0.22)	13.03 (0.06)
Systolic blood pressure (mmHg)	0.77 (0.51)	0.52 (0.56)
Diastolic blood pressure (mmHg)	1.10 (0.65)	-1.63 (0.36)
Coronary heart disease cases	21	46

See footnote Table 3.

smokers and never smokers. In spite of the small number of CHD cases the eosinophil regression coefficient is nearly significant ($P=0.06$) in smokers.

DISCUSSION

As in two earlier studies^{1,4} in Western populations, an association is observed between total leukocyte count and CHD incidence in the Japanese cohort considered herein. More specifically, disease incidence in a particular 2-year examination cycle was found to relate significantly to total leukocyte count taken an average of two years earlier, during the preceding biennial examination cycle. In terms of relative risk, a leukocyte count of 10,000, for example, corresponds to an estimated disease incidence that is 1.82 times that at a count of 4000. Among persons less than 65 years of age the corresponding relative risk estimate is 2.37. Relative risk estimates of this magnitude, including the somewhat larger estimate among younger persons, are quite consistent with the results of Friedman et al¹ in spite of average leukocyte counts that are here about 1000/mm³ lower. In comparison, the report of Zalokar et al⁴ shows average leukocyte counts that are similar to those in the present study, but with a relative risk estimate of over four among persons with total leukocyte count 9000+ as compared to

ものにならないことを示す。CHD症例数が少数であるにもかかわらず、喫煙者においては好酸球の回帰係数はほとんど有意 ($p=0.06$) なものである。

考 察

欧米の集団を対象にした別の二つの調査^{1,4}と同様、本報でも日本人集団において総白血球数とCHD発生率との間に関係が認められた。もっと具体的に言えば、特定の2年診察周期での疾患発生率は、発症前平均2年の診察周期における総白血球数と有意な関係のあることが認められた。相対的リスクの点では、例えば白血球数10,000における推定疾患発生率は、4,000の1.82倍に相当する。65歳未満の者では、それに相当する相対的リスク推定値は2.37である。推定値が幾らか大きい若年者を含めた上記程度の相対的リスク推定値は、本調査における平均白血球数が約1000/mm³ほど少ないにもかかわらず、Friedmanら¹の結果とかなり一致する。これに対して、Zalokarら⁴の報告では、平均白血球数は本調査のそれと類似しているが、白血球数が6000以下である者に比べ9000以上である者では、相対的リスク推定値は

those with a count of <6000 . An inter-study difference of this magnitude is surprising. An apparent deficiency in the work of Zalokar et al⁴, however, is the lack of any control whatsoever for study subject age. If, for example, cigarette inhalers tend to be older than non-smokers (or noninhalers) the magnitude of the relationship between leukocyte count and MI incidence could be markedly overestimated. Within smoking categories the relative risks associated with leukocyte count in Zalokar et al⁴ are more consistent with the other studies.

The relationship between total leukocyte count and CHD in the present study was not explained by the subjects age, sex, or blood pressure measurements. In spite of elevated leukocyte counts among smokers, cigarette smoking habits do not appear able to explain this leukocyte count-CHD association, though the available data are not definitive on this point. Similarly, leukocyte count regression coefficients were somewhat reduced upon including serum cholesterol level in the relative risk function but the number of cases is rather small in these analyses.

When counts for specific leukocyte cell lines were individually included in a linear log-relative risk function, only neutrophil count was significantly ($P=0.05$) related to CHD incidence. When certain leukocyte categories were considered, however, it appeared that even moderately elevated eosinophil counts were associated with increased disease incidence. For example, estimated eosinophil counts in the range 120 to 300/mm³ have a risk estimate of 1.74 ($P=0.002$) times that among subjects with lesser eosinophil counts. Elevated monocyte count may also merit further study. Since differential fractions were usually based on only 100 cells, the estimated basophil counts may be dominated by measurement errors. Confirmation of these associations on the basis of other data sets will be important since they arose in an exploratory manner and since available data do not allow one to assert an overall relationship between disease incidence and the individual leukocyte fractions, given total leukocyte count.

Similar analyses, with these same Hiroshima and Nagasaki cohorts,¹⁸ show a positive association between total leukocyte count and cerebral infarction incidence. Neutrophil count was clearly associated with cerebral infarction

4以上であることを示す。調査間にこれほどの差があるのは驚くべきことである。ただし、Zalokarら⁴の調査で不備と思われるものは、調査対象者の年齢に関する制限が全く設けられなかったことである。例えば、煙を深く吸い込む者が非喫煙者(又は煙を吸い込まない者)より年齢が高い傾向があったなら、白血球数と心筋梗塞との関係の大きさは、著しく過大評価されるであろう。喫煙に関する分類では、Zalokarら⁴における白血球数と関係のある相対的リスクは他の調査のものの方がよく一致した。

本調査では、総白血球数とCHDとの関係は対象者の年齢、性又は血圧測定値によっては説明できなかった。喫煙者に白血球数の上昇が認められるにもかかわらず、喫煙習慣はこの白血球数とCHDの関係を説明できないように思われる。ただし、入手されている資料はこの点に関して決定的なものではない。同様に、血清コレステロール値を相対的リスク関数に含めた場合は、白血球数の回帰係数は幾らか減少したが、これらの解析においてはその例数はかなり少ない。

白血球分類の血球数を線形対数相対的リスク関数に個々に含めた場合は、好中球数のみがCHD発生率と有意な($p=0.05$)関係を示した。しかし、ある特定の白血球分類を対象にした場合は、中等度以上上昇した好酸球数でさえ疾患発生率の増加と関係があるように思われた。例えば、推定好酸球数が120~300/mm³の場合のリスク推定値は、それより少ない者の1.74倍($p=0.002$)である。単球数の上昇も再調査に値するかもしれない。白血球分類の百分率は、大抵100個の血球のみを基にしているの、推定好塩基球数は測定上の誤差に左右されるかもしれない。その他の資料群によって、これらの関係を確認することは重要である。なぜなら、それらは解析の折に見いだされた所見であり、また、総白血球数が得られていても疾患発生率と各白血球分類百分率との総合的関係を入手資料によって断定することができないからである。

広島・長崎におけるこれらの同一集団を用いた同様の解析でも、総白血球数と脳梗塞発生率との間に正の関係が認められる。¹⁸好中球数は脳梗塞の発生率と明らかに関連があったが、その他の白血球分類

incidence, while counts or fractions for the other leukocyte cell lines did not make a further contribution to risk specification.

There has been little attempt to date to suggest a biological basis for the observed relationship between leukocyte count and CHD, perhaps because of the many possible influences on leukocyte counts. Friedman et al¹ mention psychosocial stress as possibly related to CHD incidence and leukocytosis, the latter on the basis of an increase in circulating catecholamines.¹⁹ Zalokar et al⁴ argue that cigarette smoking habits may largely explain the association. To the extent that certain leukocyte cell lines are specifically associated with CHD, a smoking explanation is also not supported by the present data, since each of the leukocyte cell line counts are increased by about the same fraction among cigarette smokers, as is the case in Corre et al.² As an exception, a case of marked eosinophilia, that is apparently smoking induced, has been reported.²⁰

Pathophysiological mechanisms may be considered to link leukocytosis to subsequent elevated CHD incidence. On a descriptive level, one might consider that the extent to which persons experiencing chronic inflammatory processes or bacterial infections that give rise to neutrophilia or monocytosis²¹ may tend to be at relatively high risk for CHD. One could similarly consider whether persons with allergic disorders (e.g., bronchial asthma), parasitic infections, or certain hypereosinophilic syndromes, that are associated with eosinophilia,²¹⁻²⁹ may tend to be at elevated CHD risk. The prevalence of such disease processes is, however, such that they seem unlikely to substantially explain the observed leukocyte-CHD association. Infection with parasites, such as ascaris or tape worm, was formerly prevalent in Japan, but presumably was not a major source of eosinophilia during the follow-up period for this study.

An immunopathologic basis for the observed associations may also be entertained. Of possible relevance is the work of Jacob and Hammerschmidt³⁰ on complement-induced granulocyte aggregation. These authors find C5a to induce substantial clumping of granulocytes and monocytes, without a corresponding effect on lymphocytes. They also speculate as to how such aggregation could be important in athero-

の白血球数や百分率はリスクの説明に役立たなかった。

白血球数に影響を及ぼすと思われるものが多いためか、白血球数とCHDとの間に認められる関係の生物学的根拠を明かそうとする試みは、今までのところほとんどない。Friedmanら¹は、CHD発生率と白血球増多症に関係があり得るものとして社会心理学的ストレスを挙げている。後者は循環血中のカテコラミンに増加が認められることを根拠としている。¹⁹ Zalokarら⁴は、その関係は喫煙習慣によってほとんど説明できると述べている。白血球分類の各々の数値は、Correら²の場合と同様に、喫煙者にほぼ同じ割合で増加しているの、ある特定の白血球分類が個別的にCHDとの関係を示しているからには、喫煙による説明もまた今回の資料によって支持されない。ただ、一つの例外として、喫煙に誘発されたと思われる著しい好酸球増多症の1例が報告されている。²⁰

白血球増多症とその後に認められるCHD発生率の上昇とを結び付けるものとして病理生理学的機序が考えられる。記述の段階では、好中球増多症、あるいは単球増多症²¹を誘発する慢性炎症性疾患又は細菌感染を経験した者において、どの程度CHDリスクが相対的に高くなる傾向があるかを考慮することができよう。同様に、好酸球増多症²¹⁻²⁹と関連性のあるアレルギー性障害(例えば気管支喘息)、寄生虫感染、あるいは特定の好酸球増多症性症候群を有する症例において、CHDリスクが上昇する傾向があるかどうかについても考慮することができよう。しかし、このような疾患過程の有病率は、その状況から、観察された白血球-CHD関係を十分に説明できるようなものではないと思われる。回虫や糸虫などの寄生虫感染は、以前から日本では高頻度に認められたものであるが、それは、本調査の経過観察期間中は好酸球増多症の主因ではなかったものと思われる。

観察されたこれらの関係の免疫病理学的根拠も興味を引くかもしれない。関係があると考えられるのは、補体誘発性顆粒球凝集に関するJacob及びHammerschmidt³⁰の研究である。彼らは、C5aがリンパ球に影響を与えることなく、顆粒球及び単球に相当の凝集を誘発させることを認め、またこの凝集が、アテローム性動脈硬化の発現及び心筋梗塞にいかに関与した役割を果たし得るかについての推測も行っている。特に、壊死性心臓組織の存在は補体

genesis and MI. In particular, they argue that the presence of necrotic cardiac tissue may give rise to complement activation and the formation of leukoembolisms capable of occluding small vessels and extending infarct size.

Since platelet masses constitute a major component of arterial thrombi it would be of interest to study leukocyte and platelet counts simultaneously in relation to CHD. Platelet counts have, however, only recently begun to be systematically obtained on this study population. Jacob and Hammerschmidt³⁰ note that platelet and granulocyte aggregation are quite different phenomena with granulocyte aggregation particularly stimulated during inflammation. They also offer the opinion that granulocyte aggregation is a pathological process, whereas platelet aggregation is primarily physiological.

Elucidation of the pathological mechanism that links leukocyte counts to subsequent CHD incidence promises to contribute valuably to the understanding of this important disease process.

の活動を促進させ、かつ小血管を閉塞させ、梗塞の大きさを拡大する白血球塞栓を起こし得ると述べている。

血小板塊は動脈血栓の主要素を構成するので、白血球数及び血小板数とCHDとの関係を同時に調べることは興味深いことである。しかし、本調査集団については、血小板数は最近になって系統的に入手され始めたばかりである。Jacob及びHammerschmidt³⁰は、血小板及び顆粒球の凝集は、全く異なる現象であり、特に顆粒球の凝集は炎症によって刺激されると述べている。彼らはまた、顆粒球の凝集は病理学的な過程であるが、血小板の凝集は主として生理学的であるとの意見も述べている。

白血球数とその後のCHDリスクとを結ぶ病理学的機序の解明は、この重要な疾患過程の理解に貴重な貢献を果たすことが期待される。

REFERENCES

参考文献

1. FRIEDMAN GD, KLATSKY AL, SIEGELAUB AB: The leukocyte count as a predictor of myocardial infarction. *N Engl J Med* 290:1275-8, 1974
2. CORRE F, LELLOUCH J, SCHWARTZ D: Smoking and leukocyte counts: Results of an epidemiological survey. *Lancet* 2:632-4, 1971
3. FRIEDMAN GD, SIEGELAUB AB, SELTZER CC, FELDMAN R, COLLEN MF: Smoking habits and the leukocyte count. *Arch Environ Health* 26:137-43, 1973
4. ZALOKAR JB, RICHARD JL, CLAUDE JR: Leukocyte count, smoking, and myocardial infarction. *N Engl J Med* 304:465-8, 1981
5. 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 (ABCC TR 9-74)
6. ROBERTSON TL, KATO H, RHOADS GG, KAGAN A, MARMOT M, SYME SL, GORDON T, WORTH RM, 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. *Am J Cardiol* 39:239-43, 1977 (RERF TR 2-76)
7. ROBERTSON TL, KATO H, GORDON T, KAGAN A, RHOADS GG, LAND CE, WORTH RM, BELSKY JL, DOCK DS, MIYANISHI M, KAWAMOTO S: Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke among Japanese men living in Japan, Hawaii and California: Coronary heart disease risk factors in Japan and Hawaii. *Am J Cardiol* 39:244-9, 1977 (RERF TR 1-76)
8. ICHIMARU M, UEDA S, BLAISDELL RK: Studies of factors in the decline of the leukocyte count in Hiroshima and Nagasaki from 1947 to 1959. *Proc 8th Int Congr Hemat* 1962, Vol 1, pp 191-3 (ABCC TR 3-63)
9. FREEDMAN LR, FUKUSHIMA K, SEIGEL DG: ABCC-JNIH Adult Health Study, Report 4. 1960-62 Cycle of examinations, Hiroshima and Nagasaki. ABCC TR 20-63
10. BELSKY JL, TACHIKAWA K, JABLON S: ABCC-JNIH Adult Health Study, Report 5. Results of the first five examination cycles, Hiroshima-Nagasaki 1958-68. *Yale J Biol Med* 46:284-96, 1973 (ABCC TR 9-71)
11. BEEBE GW, USAGAWA M: The major ABCC samples. ABCC TR 12-68
12. ROBERTSON TL, SHIMIZU Y, KATO H, KODAMA K, FURONAKA H, FUKUNAGA Y, LIN CH, DANZIG MD, PASTORE JO, KAWAMOTO S: Incidence of stroke and coronary heart disease in atomic bomb survivors living in Hiroshima and Nagasaki 1958-1974. RERF TR 12-79
13. COX DR: Regression models and life tables (with discussion). *J Roy Statist Soc B* 34:187-220, 1972
14. KALBFLEISCH JD, PRENTICE RL: *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. New York, John Wiley and Sons Inc., 1980
15. COX DR: Partial likelihood. *Biometrika* 62:269-76, 1975
16. BRESLOW NE: Covariance analysis of censored survival data. *Biometrics* 30:89-99, 1974
17. RAO CR: *Linear Statistical Inference and Its Applications*, 2nd Ed. New York, John Wiley and Sons Inc., 1973. p 418

18. PRENTICE RL, SZATROWSKI TP, KATO H, MASON MW: Leukocyte counts and cerebrovascular disease. *J Chron Dis* 35:703-14, 1982 (RERF TR 21-81)
19. FRIEDMAN M, St GEORGE S, BYERS SO, ROSENMAN RH: Excretion of catecholamines, 17-ketosteroids, 17-hydroxycorticoids and 5-hydroxyindole in men exhibiting a particular behavior pattern (A) associated with high incidence of clinical coronary artery disease. *J Clin Invest* 39:758-64, 1960
20. SCHOEN I, PIZER M: Eosinophilia apparently related to cigarette smoking. *N Engl J Med* 270:1344-7, 1964
21. WINTROBE MM, LEE GR, ROGGS DR, BITHELL TC, ATHENS JW, FOERSTER J: *Clinical hematology*, 7th Ed. Philadelphia, Lea and Febiger, 1974. pp 1283-8
22. FAUCI AS, HAYNES BF, KATZ P: The spectrum of vasculitis: Clinical, pathologic, immunologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 89:660-76, 1978
23. BUTTERWORTH AE, DAVID JR: Current concepts: Eosinophil function. *N Engl J Med* 304:154-6, 1981
24. ZUCKER-FRANKLIN D: Eosinophil function and disorders. *Adv Intern Med* 19:1-25, 1974
25. BEESON PB, McDERMATT W: *Textbook of Medicine*, 14th ed. Philadelphia, WB Sanders Co., 1975. pp 180-1
26. BRINK AJ, WEBER MD: Fibroplastic parietal endocarditis with eosinophilia; Löffler's endocarditis. *Am J Med* 34:52-70, 1963
27. SPRY CJF, TAI PC: Studies on blood eosinophilia; 11 Patients with Löffler's cardiomyopathy. *Clin Exp Immunol* 24:423-34, 1976
28. PIERCE LE, HOSSEINIAN AH, CONSTANTIVE AB: Disseminated eosinophilic collagen disease. *Blood* 29:540, 1967
29. HALL JW, KOZAK M, SPINK WW: Pulmonary infiltrates, pericarditis and eosinophilia. *Am J Med* 36:135-43, 1964
30. JACOB HS, HAMMERSCHMIDT DE: Complement-induced granulocyte aggregation. *JAMA* 245:2013-7, 1981