

RELATIONSHIP OF SERUM CHOLESTEROL AND OTHER RISK FACTORS TO
CARDIOVASCULAR DISEASE IN A JAPANESE COHORT
HIROSHIMA AND NAGASAKI

日本人集団における血清コレステロール及びその他の危険因子と
心臓血管疾患との関係，広島・長崎

TED P. SZATROWSKI, B.S.
ARTHUR V. PETERSON, Ph.D.
YUKIKO SHIMIZU, D.M.Sc. 清水由紀子
ROSS L. PRENTICE, Ph.D.
MARK W. MASON, B.Eng.
YASUO FUKUNAGA, M.D. 福永保夫
HIROO KATO, M.D. 加藤寛夫



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 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。

J Chronic Dis 37:569-84, 1984

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、日米研究職員、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发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。

RELATIONSHIP OF SERUM CHOLESTEROL AND OTHER RISK FACTORS TO
 CARDIOVASCULAR DISEASE IN A JAPANESE COHORT
 HIROSHIMA AND NAGASAKI

日本人集団における血清コレステロール及びその他の危険因子と
 心臓血管疾患との関係，広島・長崎

TED P. SZATROWSKI, B.S.¹; ARTHUR V. PETERSON, Ph.D.¹;
 YUKIKO SHIMIZU, B.S. (清水由紀子)¹; ROSS L. PRENTICE, Ph.D.¹; MARK W. MASON, B.Eng.¹;
 YASUO FUKUNAGA, M.D. (福永保夫)²; HIROO KATO, M.D. (加藤寛夫)¹

Departments of Epidemiology & Statistics¹ and Medicine²

疫学統計部¹及び臨床部²

SUMMARY

The relationship of serum cholesterol and other risk factors to cardiovascular disease was investigated in a 16-year cohort of 16,711 residents of Hiroshima and Nagasaki. Examined in detail was the relationship of serum cholesterol, and the joint relationships of serum cholesterol, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and other risk factors to coronary heart disease (CHD), cerebral infarction (CI), and cerebral hemorrhage (CH). Baseline and biennially collected risk factor data were analyzed. The latter type of measurement permitted convenient investigation of the short-term effect of cholesterol and other factors. In both types of analyses, both serum cholesterol and blood pressure showed strong associations with CHD incidence.

Multivariate analyses that also included several other risk factors (smoking habits, clinical diagnosis of diabetes mellitus, left ventricular hypertrophy or strain on electrocardiogram, relative body weight, hematocrit, and proteinuria) for which data were available showed such risk factors to be of lesser, but generally non-negligible, importance in this population. Serum cholesterol was found to be weakly or not at all related to incidence of CH and CI while blood pressure remained as a strong correlate. For CI some suggestion of a statistical interaction between blood pressure and serum cholesterol was found. Discussed are implications for theories of pathogenesis for CHD, CI, and CH.

要約

血清コレステロール及びその他の危険因子と心臓血管疾患の関係，広島・長崎で16年間観察されている16,711人の集団について調べた。冠状動脈性心疾患，脳梗塞及び脳出血と血清コレステロールとの関係を詳細に調査し，また，血清コレステロール，収縮期血圧，拡張期血圧その他の危険因子との同時効果を観察した。危険因子について，初診時の値及び2年ごとの測定値について解析を行った。後者の測定値を用いた場合は，コレステロールその他の因子の短期的影響を簡便に調査することができた。いずれの解析においても，血清コレステロールと血圧は冠状動脈性心疾患発生率と強い関連を示した。

その他の幾つかの危険因子（喫煙，糖尿病の臨床診断，心電図における左心室肥大又は緊張，比体重，ヘマトクリット，蛋白尿）も同時に考慮した多変量解析では，これらの危険因子は，調査集団に対し，あまり重要ではないが，全体的に見て無視できない因子であることが観察された。脳出血，脳梗塞においては，血清コレステロールとの関連は弱いか，全く認められなかったが，血圧とは強い関連が観察された。脳梗塞において，血圧と血清コレステロールの相互作用が観察された。冠状動脈性心疾患，脳出血，脳梗塞の発生理論に対する上記の所見の意義について考察を加えた。

INTRODUCTION

The investigation of risk factors for various forms of cardiovascular disease (CVD), particularly CHD, has been the subject of many epidemiologic studies in the last two decades.¹⁻¹⁰ Such investigations are relevant both for the clinical management of high risk patients and for the understanding of underlying disease mechanisms.

Although there is a reasonable degree of agreement as to the importance of several risk factors, at least in Western populations, the pathophysiological role of most risk factors and their interrelationships remain unclear. Moreover, a great deal of work has been done in American population samples, but research in other, particularly non-Western, populations is less voluminous.⁸⁻¹² While it is usually felt that cerebral thrombotic, embolic, and possibly hemorrhagic events represent the result of a disease entity similar to that in the coronary arteries which leads to ischemic heart disease, there are fewer population studies to support the idea. Generally, of readily quantitated risk factors, clinical measurements of serum cholesterol and blood pressure, presumably reflecting the potential for endothelial lipid accumulation and hemodynamic alterations, appear to come closest to reflecting an individual's potential for the formation of vascular pathology.¹³⁻¹⁶

Thus in the present study, we investigate the role of several general risk factors in a Japanese population and confirm findings in Western populations. In addition we are able to analyze in some detail each of several major components of cerebrovascular accidents (CVA) particularly CH and CI, with respect to the major risk factors, serum cholesterol and blood pressure, in order to highlight similarities and differences among these entities. Throughout, we place emphasis on the joint relationship and interaction of serum cholesterol and blood pressure to subsequent CVD in an attempt to shed light on how these two factors may interact.

This paper examines two distinct temporal aspects of the relationship between risk factors and CVD. The first is the overall association between baseline risk factor measurements and subsequent CVD incidence occurring during the entire follow-up period of up to 16 years. This is

緒言

種々な型の心臓血管疾患 (CVD), 特に冠状動脈性心疾患 (CHD) の危険因子の究明は, 過去20年間にわたり, 多くの疫学的研究の対象となってきた。¹⁻¹⁰ このような研究は, 危険度の高い患者に対する臨床的管理の点からも, 疾患の発生機序の理解という点からも意義深いものである。

幾つかの危険因子の重要性に関しては, 少なくとも欧米の集団においては, かなりの程度まで意見の一致が見られるが, 大部分の危険因子の病態生理学的役割及びその相互関係については明確ではない。更に, 米国の対象集団に対しては多くの研究が行われているが, その他の, 特に欧米を除く集団に関する研究は多くはない。⁸⁻¹² 脳血栓, 脳動脈塞栓及び恐らくは脳出血等の症状も, 虚血性心疾患に至る冠状動脈の疾患に類似した疾患発生の結果を示すものであると一般的に考えられているが, この考えを裏付ける研究は非常に少ない。一般的に見て, 数量化の容易な危険因子のうち, 血清コレステロール及び血圧の臨床測定値は, 恐らく血管内皮の脂質蓄積並びに血行動態の変化を現すものと考えられるので, 各個人の血管疾患の形成過程を最も良く反映していると思われる。¹³⁻¹⁶

本研究においては, 日本人の調査対象者における幾つかの一般的な危険因子の役割を研究し, 欧米の調査対象者から得られた所見を確認することを目的とした。また, 各疾患における類似性と差異を究明するため, 種々の脳卒中 (CVA) のうちの幾つかの主な疾病特に脳出血 (CH) と脳梗塞 (CI) を, 主な危険因子である血清コレステロール及び血圧との関連から, ある程度詳細に解析することができた。全体を通じて, 心臓血管疾患に対する血清コレステロールと血圧の同時効果に重点を置き, これら二つの因子がどのように相互に作用するか観察しようと試みた。

本報では, 危険因子と心臓血管疾患の間に見られる関係の二つの明確な経時的側面を検討した。第一は, 初診時の危険因子の測定値とその後の16年間にわたる追跡期間全体で発生した心臓血管疾患との全体的な

the usual approach in prospective epidemiologic studies and uses only initial baseline risk factor measurements. The second is the relationship between serial risk factor measurements and subsequent CVD incidence occurring only over a restricted, short-term period (0-4 years) following measurement. The ability to investigate separately the short- and long-term effects of serum cholesterol and blood pressure, which may provide clues about disease progress, is a special feature of this study and is facilitated by the availability of multiple (biennial) risk factor measurements for study participants.

The present work represents the analysis of data gathered in a long-term, large-scale prospective health study in a Japanese population. The incidence of CHD is much lower in Japan than in most North American and European countries, while conversely the incidence of CVA is much higher^{4,8,10}; the distribution of some risk factors can likewise show large differences when compared to the West.⁹

This paper illustrates and takes advantage of the usefulness of the recent proportional hazards methodology¹⁷ for analyzing follow-up epidemiologic studies with multiple risk factors. The analysis adjusts for differential follow-up times among individuals, and takes into explicit account not only whether a vascular disease event has occurred in a study patient, but also the time of disease onset. Furthermore, the methodology can accommodate covariables that change during follow-up, thus allowing convenient analysis of risk factors that are measured periodically.

MATERIALS AND METHODS

In 1958 a program of biennial examinations was begun by ABCC/RERF on about 20,000 persons in the Adult Health Study (AHS), a subset of the Life Span Study cohort of over 100,000 Hiroshima and Nagasaki residents.¹⁸ The primary purpose of the AHS was to detect possible late health effects among atomic bomb survivors. Its size and follow-up duration make it well suited to other epidemiologic purposes as well. As used in this study, males in the AHS sample constitute a subset of the epidemiologic study sample of Japanese men living in Japan, Hawaii, and California (Ni-Hon-San).^{8,9} The same AHS sample has been used more recently in several RERF cardiovascular epidemiologic

関連性である。これは、計画的疫学研究における通常の研究手法であり、初診時の基準となる危険因子測定値のみを用いる。第二は、危険因子の連続した測定値と、測定以後の限定された短期間(0~4年)にのみ発生した心臓血管疾患の発生率との関係である。疾患の進行に関する手掛かりになると思われる血清コレステロール及び血圧の、短期的並びに長期的影響を、別々に調べられるということが本研究の特徴であり、研究対象者の多重(2年ごとの)危険因子測定値が利用できることで、更に調査が容易になる。

本研究では、日本人調査対象集団に対する長期的な大規模の計画的健康調査で得られたデータの解析を示した。心臓血管疾患の発生率は日本の方が、北米及び欧州のほとんどの国より低く、逆に、脳卒中の発生率は日本の方がはるかに高い。^{4・8・10} 同様に、幾つかの危険因子の分布も、欧米と比較すると大きな差異が認められている。⁹

本報では、多重危険因子を用いた疫学的追跡調査を解析するための最近開発された比例ハザード法¹⁷の有用性について述べ、それを利用した。本解析では、個人間の異なる追跡時期を調整し、血管疾患がある調査対象患者に起こったか否かについてのみならず、発病の時期についても考慮に入れた。更に、この方法では、追跡中に変化する共変数も考慮できるので、定期的に測定する危険因子の簡便な解析も可能である。

材料及び方法

1958年に、ABCC/放影研は、広島及び長崎の住民中100,000人からなる寿命調査対象集団の副集団である成人健康調査(AHS)対象集団約20,000人に対し、2年ごとの健康調査を開始した。¹⁸ 成人健康調査の主目的は、原爆被爆者に発生すると思われる健康への後影響を探知することであった。対象集団の大きさと追跡調査の期間は、その他の疫学的目的にも十分かなうものである。本調査で用いたように、成人健康調査の男性対象者の一部は、日本、ハワイ及びカリフォルニア在住の日本人男性に関する疫学調査(Ni-Hon-San)対象者ともなっている。^{8・9} 最近放影研の幾つかの心臓血管疫学調査が同じ成人健康調査対象者について行われた。^{10・11・19} 調査対象者の選定

studies.^{10,11,19} The selection of the sample is described elsewhere²⁰; it is in most respects thought to be representative of these geographically defined populations. Moreover, periodic data analyses have not identified any consistent relationship between the various forms of CVD and radiation exposure.^{21,22} This analysis therefore does not attempt to control for radiation dose level while analyzing CVD risk factors.

Among persons who consented to participate in the study (90% of 18,566) compliance has been high and mortality data are believed to be virtually complete.

The cardiovascular project was incorporated as an intensive substudy and includes 16,491 individuals free of CHD and 16,290 free of CVA (see below) at initial examination. The present work analyzes the data accumulated prospectively from July 1958 through December 1974 (8¼ 2-year examination cycles).

Case Ascertainment

Case ascertainment was accomplished by an updated uniform review of 3,500 indexed cases who had been screened for indications of the presence of CVA or CHD from any of the following sources: AHS clinical diagnosis, electrocardiogram (ECG) data, death certificates, and autopsy findings regardless of principal diagnosis. The entire review and case confirmation procedure has been described in detail elsewhere.²¹

CHD was defined as angina pectoris, myocardial infarction (MI), or (sudden) death attributable to CHD. Angina pectoris diagnosis required steady substernal discomfort brought on by exertion, persisting for between two and three minutes, relieved by rest or nitroglycerin, and not attributable to gastrointestinal, pulmonary, or musculoskeletal disease. Diagnosis of MI required the appearance of changes on follow-up ECG as described by Robertson et al.⁸ When a history of prolonged chest pain typical of clinical MI was given, ECG changes not meeting the strict criteria were accepted. Cardiac enzyme data were not normally available, nor were data from exercise testing, isotope scanning, or echocardiography. Death from CHD was defined as death within 24 hours of the onset of chest pain in an ambulatory individual who had been

については別記したが、²⁰ 全体的に見て、広島・長崎市の住民集団を代表しているものと思われる。また、定期的なデータ解析では、種々の心臓血管疾患と放射線被曝の間に一貫した関係は認められなかった。^{21,22} したがって、本解析では、心臓血管疾患の危険因子を解析する際、放射線量の補正はしなかった。

受診率は高く(18,566人中90%)、死亡データはほぼ完全であると思われる。

心臓血管病調査は、大きな副次研究として組み入れられ、初診時において冠状動脈性心疾患に罹患していなかった者16,491人、脳卒中(下記参照)に罹患していなかった者16,290人について行われた。本研究では、1958年7月から1974年12月までの間(2年周期を8¼回)計画的に収集されたデータを解析した。

症例確認

成人健康調査の臨床診断、心電図(ECG)データ、死亡診断書、主剖検診断のみでなく、すべての剖検所見などのいずれかにより脳卒中又は冠状動脈性心疾患の存在を示唆された3,500人について同一の診断基準を用いて症例確認を行った。症例確認方法全体については別途に詳細に述べた。²¹

冠状動脈性心疾患は、狭心症、心筋梗塞、又は冠状動脈性心疾患による(急性)死と定義した。運動により胸骨下に間断のない不快感が起り、それが2ないし3分間継続し、休息又はニトログリセリンにより消失するが、この不快感が胃腸、肺、筋骨などの疾病によるものでない場合、狭心症と診断した。心筋梗塞の場合は、Robertsonら⁸が述べたように、追跡調査の心電図検査で変化が認められるか否かを診断基準とした。臨床診断上の心筋梗塞に特有な継続的な痛みが存在する場合、厳密な基準に合致しない心電図上の変化も診断基準として認めた。心臓の酵素に関するデータは通常得られず、運動テスト、アイソトープ・スキニング、超音波心電図検査のデータも得られなかった。冠状動脈性心疾患による死亡は、健康である歩行可能な人に胸痛が発生して

considered well, 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, while mortality from pulmonary embolism is known to be rare under these circumstances in this population.²³ MI at 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.

CVA was limited here to degenerative cerebrovascular disease manifested by clinical or autopsy evidence of subarachnoid hemorrhage, CH, CI, or cerebral embolus. Clinical diagnosis of stroke required a history of abrupt onset of a localized neurologic deficit such as hemiparesis or aphasia with confirming signs on physical examination; in those surviving the acute episode the criteria required that signs and symptoms persist for at least one week and that subsequent gradual progression not occur. The unexpected onset of unconsciousness with elevated blood pressure, but without fever, progressing to death was considered to be CVA unless there was evidence of another disease process such as trauma or cancer. Again, death certificate diagnoses were not accepted without confirmatory clinical evidence. The autopsy manifestations of CVA were gross or microscopic evidence of the four pathological categories given above.

There were 218 incident cases of CHD confirmed by these review criteria²¹ (of which 175 initially or eventually were infarction and 43 were angina or sudden death); similarly 469 confirmed cases of CI and 108 confirmed cases of CH were incident.

Risk Period

For analyses investigating the relationship of first-examination measurements with subsequent CVD, the risk period was defined to extend from the first examination cycle to the earliest cycle of CHD (or CH or CI) diagnosis, death, the cycle following the last examination, or the end of 1974. Time to incidence was measured in number of 2-year cycles, but events occurring after one or more missed examination periods were excluded. For analyses of serial measure-

24時間以内の死亡、又は胸痛がない場合は疾患発生後3時間以内の死亡と定義した。死亡診断書による診断のみでは判断しなかった。肺炎又は大動脈瘤破裂などのような別の重要な疾患の所見がある症例は除外した。このような条件では、対象集団中の肺動脈梗塞症による死亡はまれであることが観察されている。²³ 剖検時の心筋梗塞は、長径が少なくとも1 cmの壊死又は非連続線維形成、あるいは、壁外冠状動脈直径の75%以上狭窄を伴う壊死又は線維形成の所見を診断基準とした。

脳卒中は、ここでは、蜘蛛膜下出血、脳出血、脳梗塞又は脳塞栓の臨床所見あるいは剖検所見によって示された退行性脳血管疾患に限定した。脳卒中の臨床診断の場合、片側麻痺又は失語症のような局在的な神経系欠損が突然発生し、理学的検査でそれを確認する徴候がある場合診断基準とした。急性期を克服した患者の場合、症状が少なくとも1週間継続し、その後の緩慢な進行が起こらないことを条件とした。突然意識不明に陥り、血圧上昇を見るが発熱を伴わず、死に至るという症状は、外傷又は癌などの疾患進行の所見がなければ、脳卒中とみなした。ここでも、確実な臨床所見がない場合は、死亡診断書による診断は認めなかった。脳卒中の剖検による確認は、上述した四つの病理学的範疇の肉眼的又は顕微鏡的所見によった。

これらの診断基準により、218例の冠状動脈性心疾患が確認された²¹（このうち、175例は梗塞であり、43例は狭心症又は急性死であった）。同様に、469の確認例が脳梗塞、108例が脳出血であった。

観察期間

初診時における測定値と以後に発生した心臓血管疾患との関係の解析のため、観察期間を最初の検診周期から、冠状動脈性心疾患（又は脳出血あるいは脳梗塞）が初めて診断された周期、死亡した周期、最後に診察を受けた周期の次の周期、又は、1974年の終わりまでとした。疾患発生までの期間は、2年周期の数で数えたが、1回以上検診を受けなかった期間の後に発生した疾患は除外した。連続した測定

ments, the risk period was further restricted to those cycles where the needed covariable information was available. For example, in an analysis of CVD incidence with respect to previous-cycle cholesterol and blood pressure, an individual's risk period does not include any cycle immediately following a cycle during which the examination was missed or cholesterol and blood pressure were not measured. Thus persons at risk in previous-cycle analyses were substantially fewer than in first-examination analyses because at any examination not all patients had serum cholesterol measured. As usual, one must assume that in any cycle the individuals with available covariable data are representative of all cohort members having the same covariable values, whether known or unknown.

Risk Factor Determination

Information on systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), ECG, hematocrit, proteinuria, and relative body weight (RBW) was gathered at the RERF clinic using standard methods.²⁴

Serum cholesterol was measured using three different techniques until September 1967, after which a Technicon N24A autoanalyzer was used; for uniformity pre-1967 values were adjusted to N24A autoanalyzer equivalents by means of a linear regression predictive formula for which the correlation coefficient was always at least 0.96.²⁵

The presence of diabetes mellitus was determined by clinical diagnosis following laboratory screening and was coded as a binary variable.²⁶

Smoking information was available for 12,668 individuals by means of a survey taken between 1964 and 1966 (examination cycle 4). A binary covariable was assigned to indicate whether a person was a present smoker of cigarettes.

A binary covariable was used to indicate the presence of either left ventricular hypertrophy (LVH) or left ventricular strain (LVS) on ECG. Proteinuria was categorized as negative, trace, 1+ or 2+, and 3+ or 4+ and was coded using corresponding categorical values of 0, 1, 2, and 3. RBW is the ratio of weight to a standard body weight determined for the Japanese.²⁷

値の解析の場合、観察期間は更に、必要な共変数値が得られる検診周期に限定した。例えば、心臓血管疾患発生率と前回の検診周期のコレステロール及び血圧との解析においては、検診を受けなかったり、コレステロール及び血圧が測定されなかった検診周期直後の周期は観察期間には含まれない。したがって、どの検査においても、すべての患者が血清コレステロールの測定を受けるわけではないので、前回の周期の解析における観察人口は、初回の検診の解析よりも実質的に少なかった。いつものように、どの検診周期においても、共変数データの得られる対象者は、認められたものでもそうでないものでも、同じ共変数値をもつすべての対象者の代表であることを仮定しなければならない。

危険因子の測定

収縮期血圧 (SBP) と拡張期血圧 (DBP)、心電図、ヘマトクリット、蛋白尿及び比体重 (RBW) に関する資料を、放影研の外來において、標準的な方法を用いて収集した。²⁴

血清コレステロールは、1967年9月までは3種の異なる技法で測定したが、それ以降、Technicon N24A 自動分析機を用いた。統一を図るため、1967年以前の値を、線形回帰式を用いて、N24A 自動分析機に相当する値になるように調整した。線形回帰式では、相関係数はいつも少なくとも0.96であった。²⁵

糖尿病の存在は、検査室におけるスクリーニングに続いて臨床診断によって決定し、二分割の変数として符号化した。²⁶

喫煙歴は、1964年と1966年(第4検診周期)の間に行った調査により、12,668人から得られた。ある対象者が調査時喫煙者であるかどうかを示す二分割の共変数を用いた。

二分割の共変数を用いて、心電図上の左心室肥大 (LVH) 又は左心室緊張 (LVS) の存在の有無を示した。蛋白尿は、陰性、痕跡、1+又は2+, 3+又は4+と分類し、これに相当する分類用の値0, 1, 2, 3を用いて符号化した。比体重は、個人の体重と日本人用に求められた標準体重の比である。²⁷

Statistical Methodology

The statistical methodology used is the Cox proportional hazards regression analysis.^{17,28} For this analysis, individuals were stratified on the basis of sex and 5-year age categories. Denote by $\lambda_s(t; z)$ the disease incidence rate in examination cycle t for a person in stratum s , $s=1, 2, \dots$ with covariable measurements $z=(z_1, z_2, \dots, z_p)$. The Cox model specifies that

$$\lambda_s(t; z) = \lambda_{0s}(t) \cdot \exp\{z\beta\}, \dots \dots \dots (1)$$

where $\lambda_0(\cdot)$ is an underlying disease incidence rate whose dependence on examination cycle is unspecified, and $\beta=(\beta_1, \dots, \beta_p)$ is a vector of regression parameters to be estimated from the data. Relative incidence rate (relative risk) is conveniently expressed in terms of β ; the relative risk of an individual with covariable values z relative to an individual with covariable values z_0 is just $\exp\{(z-z_0)\beta\}$. The analyses reported here allow the underlying rate $\lambda_{0s}(\cdot)$, $s=1, 2, \dots$ to depend through the stratum definition on the factors sex and age, known to be strongly related to disease incidence,¹ and thereby effectively adjust for these factors in a nonparametric fashion. In addition to facilitating control of confounding factors in a comprehensive manner through the use of stratification, the Cox regression analysis can also conveniently accommodate incomplete follow-up and competing risks due, for example, to deaths from causes other than CVD.

The covariables z in (1) used in the analyses are defined in two different fashions, depending on whether the risk investigated is a) the overall risk during the entire follow-up period after initial measurement, or b) the short-term risk during the cycle following the cycle of measurement. Specifically:

- a) When overall risk during the entire follow-up period after initial measurement is investigated, then the covariables z used in the analysis are the initial measurements on each person. The estimated coefficients β in (1) then have the interpretation of an estimate of the overall relationship between the initial measurements and the risk during the entire follow-up period.

統計学的方法

使用した統計学的方法はCox比例ハザード回帰解析法である。^{17,28} この解析では、対象者を性及び5年の年齢階級に基づいて層化した。 $\lambda_s(t; z)$ で表したのは、検診周期 t における、層 $s(s=1, 2, \dots)$ の対象者の疾患発生率であり、 z は共変数で、 $z=(z_1, z_2, \dots, z_p)$ である。Coxモデルでは、次の式を規定する。

ここで、 $\lambda_0(\cdot)$ は基準発生率で、検診周期に対する依存性は不特定である。 $\beta=(\beta_1, \dots, \beta_p)$ はデータから推定する回帰パラメーターのベクトルである。相対的発生率(相対危険度)は便宜的に β として表した。共変数値 z をもつ対象者に対する共変数値 z_0 をもつ対象者の相対危険度は、 $\exp\{(z-z_0)\beta\}$ である。ここに示した解析により、基準発生率 $\lambda_{0s}(\cdot)$ 、($s=1, 2, \dots$)は、層の定義から、疾患発生に強い関連があることが知られている性及び年齢の因子に依存することができ、¹それにより、ノンパラメトリック方式で有効にこれらの因子を調整することができる。Cox回帰分析は、層化方式を用いて、包括的な交絡因子の補正を容易にするだけでなく、不完全な追跡結果や、例えば、心臓血管疾患以外の原因の死亡による競合危険度にも便宜的に配慮を与えることができる。

本解析で用いた(1)式における共変数 z は集団の危険度が、a)初回の測定以降の追跡期間全体の総合危険度であるか、又は、b)測定を行った周期の次の周期における短期的な危険度であるかによって、二つの異なる定義を用いた。これについて特記すれば次のようになる。

- a)初回の測定以降の追跡期間全体における総合危険度を調べるときは、解析で用いた共変数 z は各人の初回測定値となる。したがって、(1)式における推定係数 β は、初回測定値と追跡期間全体における危険度との総合的関係の推定値となる。

b) When short-term risk is investigated, then the covariables z used in the analysis depend on the cycle at risk, and are defined to be the measurements taken at the previous cycle. Such an analysis uses the covariable measurements from all cycles, and in essence considers simultaneously the relationships between the covariable measurements in cycle 1 with CVD in cycle 2, between covariable measurements in cycle 2 with CVD in cycle 3, and so on. The estimated coefficient β in equation (1) is a summary of these relationships and has an interpretation of an estimated measure of short-term risk.

b) 短期的危険度を調べるときには、解析で用いた共変数 z は、観察周期に依存し、前回の周期における測定値であると定義される。このような解析では、全周期の共変数測定値を用い、基本的に、第1周期における共変数測定値と第2周期における心臓血管疾患との関係、第2周期における共変数測定値と第3周期における心臓血管疾患との関係、等々を同時に考慮する。(1)式における推定係数 β はこれらの関係の要約であり、短期的危険度の推定値となる。

RESULTS

Age, Sex, and Risk Factor Profile of Study Population

Table 1 provides a description of the study population. The distribution of the population by sex and age (in July 1958) is shown in part (a) and the mean and standard deviation of serum cholesterol, SBP, DBP, and other first-examination risk factors are shown in part (b).

結果

対象集団の年齢、性及び危険因子の総括

表1に調査対象者を示した。性及び年齢(1958年7月当時)別の対象者の分布を(a)に示し、血清コレステロール、収縮期血圧、拡張期血圧及びその他の初回検診時の危険因子の平均並びに標準偏差を(b)に示した。

TABLE 1 NUMBER OF PERSONS AND MEAN AND STANDARD DEVIATION OF RISK FACTORS, IN CHD AND CVA STUDIES

表1 冠状動脈性心疾患及び脳卒中研究における対象者数並びに危険因子の平均及び標準偏差

(a) Number of persons by sex and 10-year age-groups 性及び10歳年齢群別対象者数

			Age in July 1958							
			<25	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75+	Total
CHD	Female	In study	829	2856	1740	1629	1315	414	63	8846
		CHD	0	2	3	18	32	18	2	75
	Male	In study	596	1574	758	1018	1030	327	41	5344
		CHD	0	2	12	31	49	26	3	123
	Total	In study	1425	4430	2498	2647	2345	741	104	14190
		CHD	0	4	15	49	81	44	5	198
CVA	Female	In study	830	2860	1756	1672	1341	430	67	8956
		CH	0	2	4	14	12	10	5	47
		CI	0	7	7	24	74	53	11	176
	Male	In study	577	1590	767	1050	1064	337	46	5431
		CH	0	3	2	12	15	4	2	38
		CI	0	1	15	54	109	65	7	251
Total	In study	1407	4450	2523	2722	2405	767	113	14387	
	CH	0	5	6	26	27	14	7	85	
	CI	0	8	22	78	183	118	18	427	

(Continue 続く)

TABLE 1 (Continued 続き)

(b) Mean and standard deviation of first-examination risk factors for persons in CHD study (similar for CVA study)

冠状動脈性心疾患研究における対象者の初回検診時の危険因子の平均及び標準偏差 (脳卒中研究と類似)

Risk factor	Mean \pm SD
Cholesterol (mg/100ml)	165.76 \pm 34.64
SBP (mm Hg)	126.99 \pm 24.92
DBP (mm Hg)	75.84 \pm 14.07
LVH or LVS (% positive finding)	2.69 \pm 16.19
Diabetes (% positive finding)	2.27 \pm 14.89
RBW (relative to 1.0)	0.992 \pm 0.141
Hematocrit (fraction of 1.0)	0.398 \pm 0.050
Proteinuria (0-3 scale)	0.051 \pm 0.219
Smoking (% present smokers)	35.09 \pm 47.73

The number of persons at risk and incident CVD cases by examination cycle are shown in Table 2. Part (a) shows the data for analyses using blood pressure and cholesterol data from only the first-attended examination and part (b) shows the number for analyses using blood pressure and cholesterol data from successive cycles to investigate next-cycle risk.

観察人口数及び発生した心臓血管疾患症例を検診周期別に表2に示した。(a)では、初回の検診のみから得られた血圧とコレステロールのデータを用いる解析のデータを示し、(b)では、次の周期の危険度を調べるため、連続した周期から得られた血圧及びコレステロールのデータを用いる解析のためのデータを示した。

TABLE 2 NUMBER OF PERSONS AT RISK AND NUMBER OF CVD EVENTS IN EACH EXAMINATION CYCLE

表2 各検診周期における観察人口数及び心臓血管疾患発生件数

(a) For analyses using first-examination blood pressure and cholesterol data

初回検診時における血圧及びコレステロールデータを用いる解析用

Examination cycle*	Persons at risk for CHD	CHD cases	Persons at risk for CVA	CH cases	CI cases
1	14190	1	14407	1	5
2	14189	16	14401	10	37
3	14145	45	14329	11	80
4	13838	36	14000	18	73
5	13324	26	13463	18	65
6	12670	25	12789	11	45
7	11968	22	12070	6	55
8	11152	18	11238	8	47
9	10209	9	10287	2	10
Total cases		198		85	417

(Continue 続く)

TABLE 2 (Continued 続き)

(b) For analyses using blood pressure and cholesterol data from successive cycles (next cycle CVD risk)
 連続した周期から得られた血圧及びコレステロールデータを用いる解析用(次周期の心臓血管疾患のリスク)

Examination cycle*	Persons at risk for CHD	CHD cases	Persons at risk for CVA	CH cases	CI cases
1	-	-	-	-	-
2	5673	16	5808	8	27
3	4850	18	4904	5	45
4	3431	8	3456	8	16
5	8402	20	8511	7	49
6	11378	25	11512	10	38
7	10349	13	10481	4	47
8	4574	13	4642	3	16
9	5578	1	5665	0	2
Total cases		114		45	240

*Two-year cycles beginning on 1 July 1958. In the ninth cycle the study period extends from 1 July 1974 to 31 December 1974.

1958年7月1日からの2年周期。第9周期では、調査期間は、1974年7月1日から同年12月31日までである。

Results of Analyses Using Baseline Risk Factor Data

The relationship between cholesterol, blood pressure, and other measurements and subsequent CVD events during a follow-up period of 16 years was investigated using baseline (first examination) risk factor data.

Coronary Heart Disease. Serum cholesterol and blood pressure were shown to be strongly associated with CHD after stratifying on age (in 1945) and sex, and remained the stronger correlates when other risk factors (LVS or LVH, diabetes, RBW, hematocrit, and proteinuria) were controlled for (p always less than or equal to .01), as shown in Tables 3 and 4. From column (4) of Table 3, serum cholesterol levels of 200, 240, and 280 correspond to relative risk estimates for CHD of $\exp \{.706(200-160)/100\} = 1.33$, 1.76, and 2.33, respectively, compared with a level of 160 while taking account of the estimated effect of blood pressure. Additional analyses (not shown) were done replacing the single cholesterol covariate with indicator cholesterol covariates to estimate the relative risk in the following cholesterol ranges: less than 150 mg/100 ml, 150-180 mg/100 ml, 180-220 mg/100 ml, and greater than 220 mg/100 ml. The results were estimated relative risks for the three upper intervals (relative to the first) of 1.30, 1.89, and 2.23, respectively. These estimates were consistent with the magnitude of the relative risks reported above for the log-linear model.

初診時の危険因子のデータを用いた解析結果

コレステロール、血圧、その他の測定値と、16年の追跡期間中に発生した心臓血管疾患との関係を、初検診時におけるこれらの危険因子を用いて解析した。

冠状動脈性心疾患。 表3及び4に示すように、年齢(1945年現在)及び性で層化すると、血清コレステロールと血圧は冠状動脈性心疾患と強い関連があることが観察された。また、その他の危険因子(左心室肥大又は緊張、糖尿病、比体重、ヘマトクリット、蛋白尿)を補正しても、強い相関関係が認められた($p \leq .01$)。表3の(4)欄を見ると、血清コレステロール値200、240及び280は、血圧の影響を考慮して160の値と比較すると、冠状動脈性心疾患の相対危険度推定値はそれぞれ $\exp \{.706(200-160)/100\} = 1.33$, 1.76, 2.33である。単一のコレステロール変数を複数のコレステロール指標変数と置き換えて更に解析(ここには示していない)を行い、次のようなコレステロール値の範囲における相対危険度を推定した。すなわち、150 mg以下/100 ml, 150-180 mg/100 ml, 180-220 mg/100 ml及び220 mg以上/100 ml。その結果、高値の三つの区間の推定相対危険度(最初の区間に対する)はそれぞれ、1.30, 1.89, 2.23であった。これらの推定値は、対数線形モデルでの上述した相対危険度の大きさと一致した。

TABLE 3 RESULTS OF COX REGRESSION ANALYSES, STRATIFIED ON AGE AND SEX, OF CHD INCIDENCE IN RELATION TO BASELINE MEASUREMENTS OF SERUM CHOLESTEROL, SBP, AND DBP

表3 冠状動脈性心疾患発生率と血清コレステロール、収縮期血圧及び拡張期血圧の初診時測定値の関係に関するCox 回帰解析の結果（年齢及び性別に層化）

	Covariate									
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)
	$\hat{\beta}$	$\hat{\beta}$	$\hat{\beta}$	$\hat{\beta}$	$\hat{\beta}$	$\hat{\beta}$	CHOL \geq 1.80 only $\hat{\beta}$	CHOL<1.80 only $\hat{\beta}$	DBP \geq .95 only $\hat{\beta}$	DBP<.95 only $\hat{\beta}$
Cholesterol/100	0.844 (<.0001)	0.702 (<.0001)	0.730 (.0001)	0.706 (.0001)	1.811 (.028)	2.685 (.014)	0.413 (.26)	0.433 (.41)	0.159 (.68)	0.876 (<.0001)
SBP/100		1.512 (<.0001)		1.613 (<.0001)	2.783 (.008)		1.716 (.005)	1.581 (.001)	1.751 (.018)	1.607 (.0002)
DBP/100			2.288 (<.0001)	-0.263 (.72)		6.290 (.006)	-1.119 (.30)	0.461 (.66)	-0.119 (.95)	0.292 (.79)
SBP \times $\frac{\text{Cholesterol}}{100}$					-0.705 (.22)					
DBP \times $\frac{\text{Cholesterol}}{100}$									-2.211 (.075)	
Number of persons	14190	14190	14190	14190	14190	14190	4317	9873	1239	12861
Number of cases	198	198	198	198	198	198	94	104	53	145
Maximum log partial likelihood	-1145.45	-1125.99	-1134.73	-1125.93	-1125.22	-1133.12	-442.07	-547.86	-221.94	-794.09

Shown are estimated regression coefficients ($\hat{\beta}$); two-sided significance levels for testing $\beta=0$ are given in parentheses. Results shown in columns (7) through (10) are restricted to certain subsets as noted.

$\hat{\beta}$ は推定回帰係数, $\beta=0$ を検定するための両側有意水準を括弧内に示した。欄(7)から(10)に示した結果は、明記した細区分群に限定した。

TABLE 4 RESULTS OF COX REGRESSION ANALYSIS, STRATIFIED ON AGE AND SEX,
OF CHD INCIDENCE IN RELATION TO BASELINE MULTIPLE RISK FACTORS

表 4 冠状動脈性心疾患発生率と初診時多重危険因子との関係に関する
Cox 回帰解析の結果 (年齢及び性別に層化)

	Covariate				
	Cycle 4 smoking indicator covariate not included		Cycle 4 smoking indicator covariate included		
	(1) $\hat{\beta}$	(2) $\hat{\beta}$	(3) $\hat{\beta}$	(4) $\hat{\beta}$	(5) $\hat{\beta}$
Cholesterol/100	0.650 (.001)	0.643 (.001)		1.122 (.0014)	1.213 (.0008)
SBP/100	1.494 ($<.0001$)	1.326 (.0005)		0.535 (.25)	0.604 (.39)
DBP/100		0.119 (.88)			-0.063 (.96)
Diabetes	0.358 (.20)	0.340 (.23)		0.652 (.39)	0.688 (.032)
Smoking			0.477 (.048)	0.431 (.13)	0.447 (.12)
LVH or LVS	0.433 (.077)	0.423 (.86)		0.678 (.027)	0.693 (.024)
RBW		-0.003 (.57)			-0.600 (.95)
Hematocrit		0.786 (.71)			-3.710 (.30)
Proteinuria		0.461 (.029)			-0.009 (.97)
Number of persons	12925	12735	12315	8066	8010
Number of cases	183	181	92	66	66

Shown are estimated regression coefficients ($\hat{\beta}$); two-sided significance levels for testing $\beta=0$ are given in parentheses.

$\hat{\beta}$ は推定回帰係数。 $\beta=0$ を検定するための両側有意水準を括弧内に示した。

Both serum cholesterol and blood pressure were strongly associated with CHD, but generally blood pressure was associated with larger relative risks per standardized unit of measure. Results using several models that allow modeling of statistical interaction suggested that their joint effect in this population may not be simply multiplicative on the relative risk. Column (6) of Table 3 shows some mild evidence ($p=.075$) that the relationship between serum cholesterol and (diastolic) blood pressure and CHD incidence may be attenuated in the upper range of these variables; a log likelihood ratio χ^2 (equation 1) statistic for the inclusion of a DBP-serum cholesterol interaction term in the relative

血清コレステロールと血圧はどちらも冠状動脈性心疾患と強く関連していたが、概して、血圧の方が、単位測定値当たりの相対危険度が大きく、関連が強かった。統計学的相互作用のモデル化が可能な幾つかのモデルを使用した結果、この対象集団におけるこれらの同時効果は、相対危険度に対し、単に乗法的な効果を与えるものではないと思われる。表3の(6)欄では、血清コレステロール及び(拡張期)血圧と冠状動脈性心疾患発生率との関係が、これらの変数の上の範囲で減弱するかもしれないということがわずかに認められる($p=.075$)。相対危険度モデルにおける拡張期血圧一血清コレステロールの

risk model is $-2(-1134.73+1133.12)=3.22$ ($.05 < p < .10$). Analyses reported in columns (7) through (10) continued the investigation of cholesterol-blood pressure interaction by focusing on high and low cholesterol and blood pressure subgroups. A comparison of the results of columns (9) and (10), for example, indicates that the magnitude of the cholesterol coefficient is large (and significant) in the low DBP group, whereas it is small (and not significant) in the high DBP group.

The above CHD analyses were repeated using MI (both fatal and nonfatal) alone as endpoints (yielding 162 cases), since MI is often considered by some to be a more reliable indicator of the presence of atherosclerotic disease than angina pectoris alone. The results (not shown) were essentially the same as for all CHD. Similarly, since atherosclerosis and other forms of vascular disease are thought to develop in diabetics in a possibly different manner than in nondiabetics,²⁹ CHD analyses were repeated excluding individuals with diabetes to ensure that the latter cases did not have an undue effect on the results in this particular study population; results were again virtually unchanged. Thus the inclusion of confirmed cases of angina pectoris in the CHD group and diabetics in the population at risk apparently does not alter conclusions to be drawn about the various CVD processes and may allow more precise estimation.

Analyses of CHD incidence using a regression procedure that incorporated several other risk factors in order to facilitate comparisons with well-known studies investigating similar questions in other populations^{10,30,31} were also done (Table 4). Analogous multivariate analyses on CVA endpoints in this population have been reported elsewhere.¹⁰ The presence of proteinuria and of either LVH or LVS gave some indication of adding predictive power as regards CHD incidence in the presence of other risk factors. RBW (a measure of obesity) and hematocrit were not found to be related to CHD incidence after controlling for other factors.

Of particular interest are the often cited but poorly understood risk factors of smoking and diabetes mellitus as they relate to CHD incidence in this Japanese population. The AHS data set has some difficulty shedding light on the smoking question largely owing to the limited

相互作用の項を含む対数尤度比検定統計量(1)式は $-2(-1134.73+1133.12)=3.22$ ($.05 < p < .10$) である。(7)から(10)欄に示した解析では、高コレステロール群、低コレステロール群、高血圧群、低血圧群に絞って、コレステロールと血圧の相互作用の分析を継続した。例えば、(9)欄と(10)欄の結果を比較すると、コレステロール係数の大きさは低拡張期血圧群で高く(有意)、一方、高拡張期血圧群で低い(有意ではない)ことが示された。

上記の冠状動脈性心疾患に関する解析は、心筋梗塞(致死的及び非致死的)のみを用いて繰り返し行った(162例を確認)。その理由は、心筋梗塞が、狭心症のみよりもアテローム性動脈硬化症の更に信頼できる指標であると一部の人々の間ではしばしば考えられるからである。その結果は(示していない)基本的にはすべての冠状動脈性心疾患と同様であった。同様に、アテローム性動脈硬化症及びその他の血管疾患は、糖尿病患者とそうでないものとは発生の様式が異なると考えられるので、²⁹ 糖尿病患者が、この特定の調査対象者の結果に不適当な影響を与えないように、糖尿病患者を除外して、冠状動脈性心疾患の解析を繰り返して行った。結果はここでも事実上変化がなかった。したがって、狭心症の確認例を冠状動脈性心疾患群に含め、糖尿病を観察人口に含めても、種々の心臓血管疾患に関して導かれる結論は変化せず、更に正確な推定が可能である。

その他の調査対象集団で類似の問題を扱っている有名な研究^{10,30,31}との比較を容易にするため、幾つかの他の危険因子を組み入れた回帰方法を用いた冠状動脈性心疾患発生率に関する解析も行った(表4)。この対象集団の脳卒中に対する類似の多変量解析については別途に報告した。¹⁰ 蛋白尿の存在及び左心室肥大又は緊張の存在は、その他の危険因子が存在する場合、冠状動脈性心疾患発生に関する予測能力が向上することをある程度示唆した。比体重(肥満の指標)及びヘマトクリットは、その他の因子を補正すると、冠状動脈性心疾患発生との関連は認められなかった。

特に興味があるのは、しばしば言及されながら、余り理解されていないこの日本人集団における冠動脈性心疾患発生の危険因子である喫煙と糖尿病についてである。成人健康調査のデータでは、主として、利用できる喫煙に関する情報が限られているため、喫煙に

smoking information available. When CHD incidence in individuals on whom smoking information was obtained in cycle 4 was examined from cycle 5 over a risk period of 8½ years, smoking showed a significant relationship with CHD incidence in univariate analyses but not in the presence of other factors (Table 4). Diabetes did not appear to be associated with CHD overall, although in the restricted population followed from 1966 an apparent association appeared, as shown in columns (4) and (5).

Finally, attention was focused on a subsample of males over age 55 at the beginning of the study. In contrast to the inconclusive results often reported for certain risk factors in this age-sex subgroup in Western populations,³² distinct patterns emerged from this study. Both SBP and serum cholesterol emerged as strong predictors of CHD (or MI only) as did the presence of ECG abnormalities reflecting LVH or LVS. Diabetes mellitus, RBW, and smoking (examined as above) were not important risk factors in this age-sex group (Table 5).

ついでの問題を解明することは困難である。喫煙歴が第4診察周期で得られた対象者について、心臓血管疾患発生率を、第5周期から8½年の観察期間にわたって調査すると、喫煙は、単変量解析においては心臓血管疾患と有意な関係を示したが、その他の因子が存在する場合は示さなかった(表4)。糖尿病は全般的に心臓血管疾患との関連は示さなかったが、(4)及び(5)欄に示したように、1966年以後追跡調査した限定的な集団には、明白な関連が見られた。

最後に、本研究の初めに、55歳以上であった男性群について解析した。欧米の対象集団におけるこの年齢一性集団について確定的でない結論³²がしばしば報告されているのとは対照的に、明瞭なパターンが本研究から得られた。左心室肥大又は緊張を示す心電図異常と同じように、収縮期血圧及び血清コレステロールが冠状動脈性心疾患(あるいは心筋梗塞のみ)の強い予測因子とみなされた。糖尿病、比体重及び喫煙(上述したとおりに調査)は、この年齢一性群では重要な危険因子ではなかった(表5)。

TABLE 5 RESULTS OF COX REGRESSION ANALYSIS, STRATIFIED ON AGE AND SEX, OF CHD INCIDENCE IN MALES OVER AGE 55
表5 55歳以上の男性における冠状動脈性心疾患発生率のCox 回帰解析の結果(年齢及び性別に層化)

	Covariate			
	$\hat{\beta}$	$\hat{\beta}$	$\hat{\beta}$	At risk from cycle 5 $\hat{\beta}$
Cholesterol/100	0.891 (.004)	0.763 (.014)	2.120 (.16)	1.389 (.008)
SBP/100		1.289 (.0001)	2.857 (.10)	0.176 (.78)
$\frac{SBP}{100} \times \frac{Cholesterol}{100}$			-0.893 (.36)	
LVS or LVH				0.847 (.034)
Diabetes				0.368 (1.41)
Smoking				0.343 (.37)
Number of persons	1399	1399	1399	720
Number of cases	78	78	78	32
Maximum log partial likelihood	-421.26	-415.47	-415.04	-148.14

Cerebrovascular Accident. The results for CVA endpoints contrast markedly with those for CHD. It was found that baseline serum cholesterol measurements were largely unrelated to the incidence of CH and CI (Table 6). A 95% confidence interval for the relative risk of CI at a serum cholesterol of 260 compared to 160 is, from column (1), 0.761-1.362. As with CHD, there was some statistical evidence for the inclusion of cholesterol-blood pressure interaction terms as shown in columns (4) and (5). Analyses by blood pressure and cholesterol subgroups did little to clarify such interaction (not shown).

In the case of CH, the general trends observed suggested that in fact a low serum cholesterol value may be associated with an increased incidence of disease, but in all cases such findings did not reach statistical significance. The exclusion from analysis of patients diagnosed as having diabetes, which is associated with many forms of vascular disease,^{29,32,33} tended to strengthen ($p=.10$) this inverse CH-serum cholesterol relationship (not shown). The strong association between CVA incidence and blood pressure is presented in detail elsewhere.^{10,19}

Results of Analyses Using Serial Risk Factor Data Short-term Risk of Coronary Heart Disease. The short-term (0-4 year) risk of cholesterol on CHD was investigated by using model (1) with the (cycle-dependent) covariate z specified to be the values of previous-cycle risk factors. The results for CHD are shown in Table 7. As in the results of 0 to 16-year risk (Table 4), the short-term association between cholesterol and CHD incidence was strong and significant. Column (2) shows that a strong short-term estimated effect of cholesterol on CHD was present even when one controlled for SBP and DBP. As in the baseline analyses reported above, there was a borderline significant interaction ($p=.052$, Table 7 column (3)) between SBP and serum cholesterol: persons with lower SBP tended to have a larger cholesterol coefficient than persons with higher SBP.

Short-term Risk of Cerebrovascular Accident. The results of analyses on short-term (0-4 year) risk of cholesterol on CI and CH are shown in Table 8. As in the analyses of overall risk (Table 6), there is no evidence of any association between serum cholesterol and short-term risk of CI, and this result holds regardless of whether

脳卒中。脳卒中についての調査結果は、冠状動脈性心疾患と著しい対照を示す。初診時の血清コレステロール測定値は概して、脳出血及び脳梗塞の発生率とは関係がなかった(表6)。血清コレステロール160と比較した260の値では脳梗塞の相対危険度に対する95%信頼区間は(1)欄により0.761~1.362である。冠状動脈性心疾患の場合と同様、(4)欄及び(5)欄に示すように、コレステロール-血圧相互作用の項は統計的に有意であった。血圧及びコレステロールを細区分した場合の解析は、このような相互作用を解明するのにほとんど役立たなかった(表には示していない)。

脳出血の場合、観察された一般的傾向によると、実際に、血清コレステロールの低値が疾患の発生率増加に関連すると思われたが、すべての解析でこのような所見は統計的に有意には達しなかった。糖尿病は多くの血管疾患と関連しているが、^{29,32,33} 糖尿病であると診断された患者を解析から除外することで、脳出血-血清コレステロールのこのような逆の関係を強化する($p=.10$)傾向になった(表には示していない)。脳卒中と血圧との強い関連性については、別途に詳述した。^{10,19}

連続した危険因子データを用いた解析の結果
冠状動脈性心疾患の短期的危険度。冠状動脈性心疾患に対するコレステロールの短期的(0~4年)危険度を、モデル(1)に基づき、前回の周期の危険因子の値で表される(周期依存の)共変数 z を用いて検討した。その結論を表7に示した。0-16年の危険度の検討結果(表4)と同じように、コレステロールと冠状動脈性心疾患発生率との短期的関連は強く、有意であった。欄(2)では、冠状動脈性心疾患に対するコレステロールの短期的な強い影響は、収縮期血圧と拡張期血圧を補正した場合でも存在することを示した。前述の初診時の危険因子を用いた解析に見られるように、収縮期血圧と血清コレステロールの間には、示唆的に有意な相互作用($p=.052$, 表7の欄(3))が認められた。収縮期血圧の低い人の方が、高い人よりコレステロールに関する係数は高い傾向を示した。

脳卒中の短期的危険度。脳梗塞及び脳出血の短期的(0~4年)危険度に関する解析の結果を表8に示した。全期間の危険度の解析(表6)に示すように、血清コレステロールと脳梗塞との間に関連があるという証拠はなく、また、この結果は、収縮期血圧と拡張期

TABLE 6 RESULTS OF COX REGRESSION ANALYSIS, STRATIFIED ON AGE AND SEX, OF CH AND CI INCIDENCE IN RELATION TO BASELINE MEASUREMENTS OF SBP, DBP, AND SERUM CHOLESTEROL

表6 脳出血及び脳梗塞発生率と収縮期血圧、拡張期血圧及び血清コレステロールの初診時測定値との関係に関するCox 回帰解析の結果(年齢及び性別に層化)

	Covariate									
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)
	Cerebral Infarction (CI) - 417 cases					Cerebral Hemorrhage (CH) - 85 cases				
	$\hat{\beta}$	$\hat{\beta}$	$\hat{\beta}$	$\hat{\beta}$	$\hat{\beta}$	$\hat{\beta}$	$\hat{\beta}$	$\hat{\beta}$	$\hat{\beta}$	$\hat{\beta}$
Cholesterol/100	0.018 (.90)	-0.127 (.39)	-0.137 (.36)	1.303 (.058)	1.488 (.079)	-0.142 (.67)	-0.497 (.15)	-0.494 (.15)	1.186 (.44)	-0.836 (.64)
SBP/100		1.930 ($<.0001$)	1.719 ($<.0001$)	3.446 ($<.0001$)			0.608 (.40)		4.625 (.003)	
DBP/100			0.562 (.28)		6.461 ($<.0001$)		6.258 ($<.0001$)	7.237 ($<.0001$)		6.635 (.036)
$\frac{SBP}{100} \times \frac{Cholesterol}{100}$				-0.893 (.036)					-0.913 (.31)	
$\frac{DBP}{100} \times \frac{Cholesterol}{100}$					-1.811 (.053)					0.347 (.85)
Maximum log partial likelihood	-2401.12	-2330.74	-2330.15	-2328.50	-2349.80	-491.82	-437.04	-437.57	-451.56	-437.55

There are 14,409 individuals at risk.

観察人口は14,409人

TABLE 7 RESULTS OF COX REGRESSION ANALYSIS, STRATIFIED ON AGE AND SEX, OF CHD INCIDENCE IN RELATION TO PREVIOUS CYCLE SERUM CHOLESTEROL, SBP, AND DBP

表7 冠動脈性心疾患と前回周期の血清コレステロール、収縮期血圧及び拡張期血圧との関係に関するCox回帰解析の結果(年齢及び性別に層化)

	Covariate			
	(1) $\hat{\beta}$	(2) $\hat{\beta}$	(3) $\hat{\beta}$	(4)* $\hat{\beta}$
Cholesterol/100	1.13 (<.0001)	1.09 (<.0001)	3.21 (.0032)	1.05 (<.0001)
SBP/100		1.83 (.0002)	4.57 (.002)	2.07 (.0002)
DBP/100		-2.01 (.0002)	-2.03 (.05)	-2.50 (.02)
$\frac{SBP}{100} \times \frac{Cholesterol}{100}$			-1.43 (.052)	

The estimated coefficients $\hat{\beta}$ are measures of short-term (0-4 year) CHD risk. These analyses are based on 105 cases.

推定係数 $\hat{\beta}$ は、短期(0~4年)の冠動脈性心疾患リスクの尺度である。これらの解析は105症例に基づいたものである。

*Analysis restricted to nondiabetics.

非糖尿病患者に限定した解析

TABLE 8 RESULTS OF COX REGRESSION ANALYSIS, STRATIFIED ON AGE AND SEX, OF CI AND CH INCIDENCE IN RELATION TO PREVIOUS CYCLE SERUM CHOLESTEROL, SBP, AND DBP

表8 脳梗塞及び脳出血発生率と前回周期の血清コレステロール、収縮期血圧及び拡張期血圧との関係に関するCox回帰解析の結果(年齢及び性別に層化)

	Covariate					
	Results for CI			Results for CH		
	(1) $\hat{\beta}$	(2) $\hat{\beta}$	(3) $\hat{\beta}$	(4) $\hat{\beta}$	(5) $\hat{\beta}$	(6)* $\hat{\beta}$
Cholesterol/100	.010 (.96)	-.057 (.76)	2.14 (.02)	.005 (.99)	.231 (.55)	-.010 (.017)
SBP/100		1.59 (<.0001)	4.04 (.0002)		.477 (.52)	.71 (.37)
DBP/100		.778 (.26)	.770 (.27)		6.72 (<.0001)	6.61 (<.0001)
$\frac{SBP}{100} \times \frac{Cholesterol}{100}$			-1.40 (.014)			

The estimated coefficients $\hat{\beta}$ are measures of short-term (0-4 year) CI and CH risk. There are 441 cases of CI and 53 of CH.

推定係数 $\hat{\beta}$ は、短期(0~4年)の脳梗塞及び脳出血リスクの尺度である。脳梗塞441例、脳出血53例。

*Nondiabetics.

非糖尿病患者

or not one controls for SBP and DBP (Table 8 columns (1) & (2)). Neither in these analyses nor in the baseline analyses did the exclusion of persons with diabetes change the results for CI appreciably (not shown).

There was, however, a significant ($p=.014$) negative statistical interaction between cholesterol and SBP (Table 8 column (3)), which led to additional analyses on the effect of cholesterol on CI incidence in various blood pressure groups. In analyses that controlled for SBP and DBP, the estimated cholesterol coefficients were .179 ($p=.51$) and $-.941$ ($p=.012$) for normotensive (DBP<90, SBP<140) and hypertensive persons (DBP 95+, SBP 160+) respectively (not shown). Finally, the risk of serum cholesterol was observed to differ significantly ($p=.043$) between persons under 65 ($\hat{\beta}=.438$) and persons over 65 ($\hat{\beta}=-.34$) (not shown).

Columns (4) and (5) of Table 8 show no evidence of an overall relationship between serum cholesterol and short-term CH risk. However, column (6) shows a strong negative association of cholesterol when the analysis is restricted to persons without diabetes.

DISCUSSION

Results of the analyses tend to confirm findings with regard to CHD in Western populations while results for CVA have been less well demonstrated previously. In both cases findings are duplicated in both short- and long-term settings.

Blood pressure and serum cholesterol are known to be strong predictors of CHD and, with some qualification, other manifestations of atherosclerotic CVD. Of the risk factors identified to date these two measurements come closest to reflecting primary vascular alterations through which it may be possible to draw conclusions on the nature of the atherogenic process. This study represents an investigation of several risk factors in a prospective epidemiologic study in a Japanese population, with special emphasis on the interrelationship between blood pressure and serum cholesterol. It is always difficult to draw conclusions about pathophysiological mechanisms from population studies in which the response variable is a clinical disease rather than a measure of the extent of the underlying pathological process, but it is of interest to examine the extent to which these results are

血圧を補正すると否とにかかわらずみられた(表8, 欄(1)及び(2)). これらの解析においても, 初診時データの解析においても, 糖尿病患者の除外が脳梗塞に関する結果を顕著に変えることはなかった(データは示さなかった).

しかしながら, コレステロールと収縮期血圧の間には有意な ($p=.014$) 負の統計学的相互作用が認められ(表8, 欄(3)), これにより, 種々の血圧群における, コレステロールの脳梗塞発生率に対する影響について更に解析を行った. 収縮期血圧及び拡張期血圧を補正した解析では, 推定コレステロール係数は, 正常血圧者(拡張期血圧<90, 収縮期血圧<140)及び高血圧者(拡張期血圧95+, 収縮期血圧160+)に対し, それぞれ, .179 ($p=.51$) 及び $-.941$ ($p=.012$)であった(データは示さなかった). 最後に, 血清コレステロールの危険度は, 65歳以下の人($\hat{\beta}=.438$)と65歳以上の人($\hat{\beta}=-.34$)とでは有意($p=.043$)に異なることが認められた(データは示さなかった).

表8の欄(4)及び(5)では, 血清コレステロールと脳出血の短期的危険度との間に総括的な関連は示されなかった. しかしながら, 欄(6)では, この解析を糖尿病でない人に限定した場合, コレステロールとの強い負の関連が認められた.

考 察

本解析の結果は, 冠状動脈性心疾患に関しては, 欧米の調査対象者から得られた所見を確認する傾向にあるが, 脳卒中に関しては以前の研究結果では述べられていない. 両者の場合共に, 短期的及び長期的な所見の両方とも類似したものである.

血圧と血清コレステロールは冠状動脈性心疾患の強い予測因子として知られており, また, ある条件付きで, 他のアテローム性動脈硬化性疾患の予測因子でもある. 現在までに確認された危険因子のうち, これら二つの測定値が, 主要な血管の変化を最もよく反映するものであり, これにより, アテローム発生過程の性質に関して結論を導くことが可能であろうと思われる. 本研究では, 日本人の対象集団に対する計画的疫学調査で得られた幾つかの危険因子を, 血圧と血清コレステロールとの相互関係を中心に研究した. 調査の対象が病理学的過程測定値ではなく臨床的疾患である場合の集団調査から, 病態生理学的機序に関して結論を導くことは常に困難なことであるが, 調査の結果が, 血管疾患の形成と進行に関する現在の理論とどの程度一致するかということを検討するのは興味深い. 一方, 血管造影法

consistent with current theories on vascular disease formation and progression. On the other hand the uniformly strong predictive power of blood pressure for CHD demonstrated here and in other studies in this same population, contrasted with the lack of importance of blood pressure on angiographically determined coronary occlusion,³³ reinforces the notion of a strong role for blood pressure in the development of angina pectoris and MI events (increased myocardial work, oxygen consumption) beyond its suggested primary role in atherogenesis.¹⁴ That serum cholesterol was found to be somewhat more weakly related to CHD than blood pressure may reflect not only a possibly more varied and important role for blood pressure in CHD but also an overall lower range of serum cholesterol values in Japan as compared to Western countries.⁹ In this respect, the study confirms, in a Japanese population with a lower incidence of CHD, findings in other CHD risk factor studies.

The association of cholesterol and CHD in older male populations has sometimes been inconsistent, but in this population the relationship remained quite strong in men over age 55.

Findings with respect to CVA may be of greater interest in that the relationship of similar risk factors (particularly serum cholesterol) to the incidence of cerebral vascular events and how the natural history of disease leading to those events may in fact differ from that in CHD are less well explored. While it is commonly held that CI in Western populations is the result of a pathological process in the branches of the carotid and vertebral arteries similar to that in the coronary arteries in CHD, the role of serum cholesterol was seen to be dramatically less important in CI in this population. The other major type of stroke (CH) is thought to be the result of a related but different vascular lesion, in which the degree of atheromatous involvement is unclear,^{33,35} and in this light it is perhaps less surprising that serum cholesterol was not a significant risk factor for this disease entity. Our data may support the hypothesis that stroke, in both its major forms, results from a pathological lesion that is characterized by mechanical distension of small arteries and subsequent loss of structural integrity on the part of the vessel wall permitting insudation of plasma constituents.³⁵ This lesion, though possibly related to atheroma,^{33,35} may well be funda-

で決定された冠状動脈閉塞症に対して血圧が重要性をもたないという事実³⁴と対照的に、本研究及び同じ対象集団に関するその他の研究で示されたように、血圧は冠状動脈性心疾患に対して一貫して強い予測力をもっているということは、血圧がアテローム発生において果たしているとされる主要な役割以上に、狭心症及び心筋梗塞症(心筋運動、酸素消費の亢進)の発生に大きな役割を演じているという概念を更に強めるものである。¹⁴ 血清コレステロールは血圧よりも冠状動脈性心疾患との関係がやや弱いことが認められたということは、同疾患に対して血圧が更に多様で重要な役割を演じていることを示すのみならず、欧米と比較して日本では血清コレステロール値が全体的に低いことも示している。⁹ これらの点に関して、今回の研究は、冠状動脈性心疾患の発生率により低い日本人集団において、同疾患の危険因子に関する他の調査でみられた所見を立証するものである。

高齢の男性対象者におけるコレステロールと冠状動脈性心疾患との関連性は一定でない場合もあるが、この集団において、55歳以上の対象者では関係は極めて強かった。

脳卒中に関する所見は非常に興味深い。それは、同様の危険因子(特に血清コレステロール)と脳血管における各症状の発生率との関係だけでなく、それらの症状に至る疾患の自然史が、冠状動脈性心疾患の症状と実際どのように異なるかも十分に解明されていないからである。欧米の調査対象者における脳梗塞は、冠状動脈性心疾患における冠状動脈と同様に、頸動脈及び脊椎動脈の支脈における病理学的変化の結果であると通常考えられているが、この集団における脳梗塞に対する血清コレステロールの役割は余り重要でないということが認められた。別の主要な型の脳卒中(脳出血)は、関係はあるが異なる血管病変の結果であると考えられている(アテロームの関与の度合は不明)。^{33,35} また、この見地からすると、血清コレステロールが、この疾患発生の有意な危険因子でなかったことは恐らく余り驚くべきことではない。我々のデータは、脳卒中が、主要な型の両方とも、脳小動脈の機械的膨張及びそれに続く血管壁の構造的統合性の喪失(これにより、血しょう成分は漏出する)で特徴付けられる病理学的病変の結果発生するという仮説を支持している。³⁵ この病変は、恐らくアテロームと関連があるが、^{33,35} 冠状動脈性心疾患

mentally different from that found in CHD.³⁶ Moreover it has been suggested³⁷ that in Japan a significant number of lesions related to CVA may more resemble arteriolosclerosis³³ with hyaline degeneration (also called small vessel sclerosis) than classical atherosclerosis involving the larger arteries. The relationship of this pathological entity to that described by Russel³⁵ is not entirely clear, but again the role of plasma lipids in the formation of such arteriolosclerotic changes may be of minor importance. In CVA in this population then, it may be that serum cholesterol levels are largely unimportant and that blood pressure plays a more central role than in CHD. How decreased serum cholesterol may tend to be associated with increased occurrence of CH in this Japanese population is unknown but probably merits further investigation.

The use of cycle-dependent covariables allowed examination of the relationship between near-term risk factor measurements and CVD incidence. These analyses reinforced the results using baseline measurements, and lend support to the use of continuous follow-up measurements of various risk factors to predict an individual's current risk of CHD.

In order to examine the joint effect of blood pressure and serum cholesterol several statistical models accommodating interaction terms were employed. Whereas blood pressure has usually been thought to act permissively or synergistically¹⁴ in the formation of atherosclerotic lesions, the relationship between blood pressure and cholesterol in CHD seems to exhibit some mutual modification in the high range of either variable, at least within a model in which risk factors act multiplicatively on the relative risk. Hence in an interactive proportional hazards model at a DBP of 70 the estimated relative risk of an individual in our study with a serum cholesterol value of 280, compared to a value of 180, is 3.12, while at a DBP of 100 the same relative risk estimate is 1.61. Despite a lack of statistical significance for the role of serum cholesterol in CI, the same sort of inter-relationship trend in the high ends of both scales was seen.

The finding that smoking and diabetes did not consistently influence the risk of CHD after controlling for serum cholesterol and blood

で観察されたものとは基本的に当然異なる。³⁶ 更に、日本においては、脳卒中に関連のあるかなり多数の病変が、大動脈に関係のある古典的なアテローム性動脈硬化症よりも、硝子様変性を伴う細動脈硬化症³³ (細血管硬化症とも言う)によりよく類似していることが示唆されている。³⁷ このような疾患発生と Russel³⁵ によって述べられた疾患発生との関係は全く明白なわけではないが、このような細動脈硬化の変化の形成における血しょう脂質の役割も、余り重要ではないと思われる。したがって、この対象集団における脳卒中では、血清コレステロールの値は概して重要ではなく、血圧の方が、冠状動脈性心疾患においてよりも更に中心的な役割を演ずるとと思われる。血清コレステロールの低値が、この日本人対象集団における脳出血の増加に対しどのような関連傾向があるかは知られていないが、恐らく、将来の研究に値する問題と思われる。

周期依存共変数を使用して、発症により近い時点での危険因子の測定値と心臓血管疾患発生との関係を検討することができた。これらの解析により、初診時の測定値を用いた結果が増強され、個人別の冠状動脈性心疾患の現在の危険度を予測するために種々の危険因子の継続した追跡測定値を用いることに支持が与えられた。

血圧と血清コレステロールの同時効果を検討するため、相互作用の項を含む幾つかの統計学的モデルを用いた。アテローム性動脈硬化病変の形成においては、血圧は任意又は共同的に作用すると普通考えられているが、¹⁴ 冠状動脈性心疾患における血圧とコレステロールとの関係は、どちらかの変数の高値の範囲においては、少なくとも危険因子が相対危険度に対して乗法的に作用するモデルでは、何らかの相互的修飾を示すものと思われる。つまり、相互作用を考慮した比例ハザードモデルでは、拡張期血圧70の場合には、血清コレステロール値が180のものに対して280の者の推定相対危険度は3.12であり、一方、拡張期血圧が100の場合、同じ相対危険度は1.61である。脳梗塞における血清コレステロールの役割には統計学上有意性は認められないが、両者の計測値の高い方に、同種の相互関係的傾向が認められた。

喫煙と糖尿病が、血清コレステロールと血圧を補正した後の冠状動脈性心疾患の危険度に一貫して影響

pressure not only underscores the relative importance of the latter two factors but also calls attention to differences between this and Western populations. American and European studies have found smoking and carbohydrate intolerance or diabetes mellitus to be strong predictors. In Japan, the link between smoking and heart disease has not been as readily demonstrated as in the West,⁹ while diabetes may be of a milder nature (predominantly of the adult onset type)³⁵ with less frequent vascular complications^{26,38,39} as compared to Western countries. Still, the fact that smoking was significantly associated with CHD incidence in a univariate setting cannot be ignored, especially in light of previous studies in which no association was found.⁹ That the size of the relative risk estimate for smokers does not change greatly when other risk factors are accounted for, but loses statistical significance, may indicate only an insufficient number of cases. Otherwise the effect of smoking in this population may well be mediated by, or at least explained by changes in, other risk factors.

This study also revealed nonnegligible contributions to CHD risk by LVH or LVS on ECG and proteinuria, as gauged by their role in multivariate analysis. RBW and hematocrit were seen to be significant risk factors for CHD in preliminary univariate analyses only.^{22,40} It is well to remember that factors primarily related to clinical disease itself rather than to underlying atherosclerosis ought to be more weakly associated with risk of disease in populations with lower rates of atherosclerosis.³⁵

Cox regression analysis has been used to examine the relationship between blood pressure, serum cholesterol, and other risk factors to the short- and long-term incidence of various forms of vascular disease in a Japanese cohort. The estimated relative risk of CHD is confirmed to increase as a function of increasing levels of blood pressure and serum cholesterol; CVA relative risk also showed a strong association with blood pressure, but how incidence of CI and CH may depend on serum cholesterol is more complex. Other risk factors for CHD, particularly smoking and diabetes mellitus, have been identified but need to be investigated further in Japanese populations.

を与えたわけではないという所見は、血清コレステロールと血圧の相対的重要性を強調するばかりでなく、この研究対象者と欧米の対象者との差異に対しても注意を喚起する。欧米の諸研究では、喫煙と炭水化物の不耐性又は糖尿病が強い予測因子であることが観察された。日本では、喫煙と心臓疾患との関係は欧米ほど容易に証明されていないが、⁹ 糖尿病は、欧米と比較して、血管の合併症を余り伴わない^{26,38,39} 軽い性質(多くは成人に達した後発病する型)³⁵ であると思われる。しかし、単変量の解析で喫煙が冠状動脈性心疾患と有意な関連をみせたという事実は、特に、関連が認められなかった以前の研究⁹ を考慮すると、無視することはできない。喫煙者の相対危険度推定値の大きさは、その他の危険因子を考慮すると、大きくは変わらないけれども、統計学的有意性を失うということは、ただ症例数が不十分であることを示すのみであると思われる。そうでなければ、この対象集団における喫煙の影響は当然、その他の危険因子によって伝達されるか、あるいは、少なくともそれらの変化によって説明されると思われる。

本研究ではまた、多変量解析でそれらが果たした役割で判断されるように、心電図上の左心室肥大又は緊張並びに蛋白尿の冠状動脈性心疾患の危険度に対する無視できない寄与が示された。比体重及びヘマトクリットは予備的な単変量解析においてのみ、冠状動脈性心疾患の有意な危険因子であることが認められた。^{22,40} アテローム性動脈硬化症の比率が低い対象集団においては、主として臨床的疾患に関連する因子は、基底をなすアテローム性動脈硬化症に関連する因子よりも当然、疾患危険度との関連性が更に低くなることを念頭におくことは当を得ている。³⁵

Cox 回帰分析を用いて、日本人対象集団における血圧、血清コレステロール及びその他の危険因子と種々の血管疾患の短期的及び長期的発生との関係について検討した。冠状動脈性心疾患の推定相対危険度は、血圧及び血清コレステロールの上昇値の関数として増加することを確認した。脳卒中の相対危険度もまた、血圧と強い関連性を示したが、脳梗塞及び脳出血の発生がどのように血清コレステロールに依存するかは非常に複雑である。冠状動脈性心疾患のその他の危険因子、特に喫煙及び糖尿病については確認されたが、日本人対象集団内において更に検討する必要がある。

REFERENCES

参考文献

1. KANNEL WB: Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham. *Am J Cardiol* 37:269-82, 1976
2. ROSENMANN RH, FRIEDMAN M, STRAUS R, JENKINS CD, ZYZANSKI SJ, WURM M: Coronary heart disease in the Western Collaborative Group Study: a follow-up experience of 4½ years. *J Chron Dis* 23:173-90, 1970
3. EPSTEIN FM, OSTRANDER LD, JOHNSON BC, PAYNE MW, HAYNER NS, KELLER JB, FRANCIS T: Epidemiologic studies of cardiovascular disease in a total community - Tecumseh, Michigan. *Ann Intern Med* 62:1170-87, 1965
4. STAMLER J: Epidemiology of coronary heart disease. *Med Clin North Am* 57:5-46, 1973
5. CHAPMAN JM, REEDEN LG, ROWEN ER, CLARK VA, COULSON AH: Epidemiology of vascular lesions affecting the central nervous system. The occurrence of stroke in a sample population under observation for cardiovascular disease. *Am J Public Health* 56:191-201, 1966
6. WILHELMSSEN L, WEDEL H, TIBBLIN G: Multivariate analysis of risk factors for coronary heart disease. *Circulation* 68:950-8, 1973
7. DEUBNER DC, WILKINSON WE, HELMS MJ, TYROLER HA, HAMES CG: Logistic model estimation of death attributable to risk factors for cardiovascular disease in Evans County, Georgia. *Am J Epidemiol* 112:135-43, 1980
8. 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 death from coronary heart disease. *Am J Cardiol* 39:239-43, 1977 (RERF TR 2-76)
9. 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 in 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)
10. LIN CH, SHIMIZU Y, KATO H, ROBERTSON TL, FURONAKA H, FUKUNAGA Y: Cerebrovascular diseases in a fixed population in Hiroshima and Nagasaki, with special reference to the relationship between type and risk factors. RERF TR 7-80
11. DOCK DS, FUKUSHIMA K: A longitudinal study of blood pressure in the Japanese, 1958-72. *J Chron Dis* 31:669-89, 1978 (RERF TR 8-76)
12. DUCIMETIÈRE P, RICHARD JL, CAMBIEN F, RAKOTOVAD R, CLAUDE JR: Coronary heart disease in middle-aged Frenchmen. Comparisons between Paris Prospective Study, Seven Countries Study and Pooling Project. *Lancet* 1:1346-50, 1980
13. ROSS R, GLOMSET JA: The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* 295:369-77, 420-5, 1976
14. HOLLANDER W: Role of hypertension in atherosclerosis and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 38:786-800, 1976
15. KANNEL WB: The role of cholesterol in coronary atherogenesis. *Med Clin North Am* 58:363-79, 1974
16. KINLOUGH-RATHBONE RL, MUSTARD JF: Atherosclerosis. *Current Concepts*. *Am J Surg* 141: 638-43, 1981

17. COX DR: Regression models with life tables (with discussion). *JR Statist Soc B* 34:187-220, 1972
18. Research plan for joint ABCC-NIH Adult Health Study in Hiroshima and Nagasaki. ABCC TR 11-62
19. PRENTICE RL, SHIMIZU Y, LIN CH, PETERSON AV, KATO H, MASON MW, SZATROWSKI TP: Serial blood pressure measurements and cardiovascular disease in a Japanese cohort. *Am J Epidemiol* 116:1-28, 1982 (RERF TR 22-81)
20. BEEBE GW, FUJISAWA H, YAMASAKI M: ABCC-JNIH Adult Health Study, reference papers. ABCC TR 10-60
21. 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 1958-74. RERF TR 12-79
22. PRENTICE RL, SHIMIZU Y, PETERSON AV, KATO H, MASON MW, SZATROWSKI TP: Unpublished data
23. YAMAMOTO T, MORIYAMA IM, ASANO M, GURALNICK L: RERF Pathology Studies, Report 4. The autopsy program and the Life Span Study, Hiroshima and Nagasaki, January 1961-December 1975. RERF TR 18-78
24. YANO K, UEDA S: Coronary heart disease in Hiroshima, Japan: Analysis of the data at the initial examination, 1958-60. *Yale J Biol Med* 35:504-22, 1963 (ABCC TR 9-62)
25. LEE K: Adjusting cholesterol values to assure comparability. Unpublished data.
26. FREDMAN LR, BLACKARD WG, SAGAN LA, ISHIDA M, HAMILTON HB: The epidemiology of diabetes mellitus in Hiroshima and Nagasaki. *Yale J Biol Med* 37:283-99, 1965 (ABCC TR 18-64)
27. MINOWA S, TAKAHASHI H, MAYUZUMI N, MIYASHITA H: Study concerning standard body weights of adults. *Nippon Iji Shimpo-Jpn Med J* 1988:24-8, 1962
28. KALBFLEISCH JD, PRENTICE RL: *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. New York, John Wiley and Sons Inc, 1980
29. COLWELL JA: Atherosclerosis in diabetes mellitus. *J Chron Dis* 34:1-4, 1981
30. KANNEL WB, McGEE D, GORDON T: A general cardiovascular risk profile. The Framingham Study. *Am J Cardiol* 38:46-51, 1976
31. The Pooling Project Research Group: Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight, and ECG abnormalities to incidence of major coronary events: Final report of the pooling project. *J Chron Dis* 31:201-306, 1978
32. HARRISON TR: *Principles of Internal Medicine*, 9th Ed. New York, McGraw-Hill, 1980
33. ROBBINS RL: *Pathologic Basis of Disease*, 2nd Ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1979
34. ANDERSON AJ, BARBORIAK JJ, RUMM AA: Risk factors and angiographically determined coronary occlusion. *Am J Epidemiol* 107:8-14, 1978
35. RUSSEL RWR: How does blood pressure cause stroke? *Lancet*: 1283-5, 1975
36. KULLER LH: Epidemiology of cardiovascular disease: Current perspectives. *Am J Epidemiol* 104: 425-56, 1976
37. MITSUYAMA Y, THOMPSON LR, HAYASHI T, LEE KK, KEEHN RJ, RESCH JA, STEER A: Autopsy study of cerebrovascular disease in Japanese men who lived in Hiroshima, Japan, and Honolulu, Hawaii. *Stroke* 10:389-95, 1979 (RERF TR 6-78)

38. BLACKARD WG, OMORI Y, FREEDMAN LR: Epidemiology of diabetes mellitus in Japan. *J Chron Dis* 18:415-27, 1965 (ABCC TR 5-64)
39. KAWATE R, YAMAKIDO M, NISHIMOTO Y, BENNETT PM, MAMMAN RF, KNOWTER WC: Diabetes mellitus and its vascular complications in Japanese migrants on the island of Hawaii. *Diabetes Care* 2:161-70, 1979
40. JOHNSON KG, YANO K, KATO H: Coronary heart disease in Hiroshima, Japan: A report of a six-year period of surveillance, 1958-64. *Am J Public Health* 58:1355-67, 1968 (ABCC TR 24-66)