

RISK FACTORS FOR MYOCARDIAL INFARCTION AND ANGINA
PECTORIS IN A JAPANESE COHORT, 1958-78

日本人集団における心筋梗塞及び狭心症のリスク因子
1958～78年

WILLIAM E. BARLOW, M.S.

KAZUNORI KODAMA, M.D. 兒玉和紀

HIROO KATO, M.D., M.P.H. 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

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。

**RISK FACTORS FOR MYOCARDIAL INFARCTION AND ANGINA
 PECTORIS IN A JAPANESE COHORT, 1958-78**

 日本人集団における心筋梗塞及び狭心症のリスク因子
 1958～78年

 WILLIAM E. BARLOW, M.S.¹; KAZUNORI KODAMA, M.D. (兒玉和紀)²;
 HIROO KATO, M.D., M.P.H. (加藤寛夫)¹
Departments of Epidemiology & Statistics¹ and Medicine²

 疫学統計部¹ 及び臨床部²
SUMMARY

Risk factors for myocardial infarction (MI) and angina pectoris (AP) were studied in 16,738 participants in a Japanese cohort. All were residents of Hiroshima or Nagasaki who had participated in a biennial examination program, the ABCC/RERF Adult Health Study, for at least one 2-year cycle in the period 1958-78. There were 267 new definite or probable MI cases and 128 new AP cases in the follow-up period. The intent of the study was to establish risk factors for both manifestations of coronary heart disease for persons age 40 or older. Subsequently, predictions of absolute risk for MI were derived.

Multivariate analyses showed MI incidence depended upon sex, age, systolic blood pressure (SBP), left ventricular hypertrophy (LVH), smoking, serum cholesterol, and the presence of earlier AP. Incidence of AP depended upon sex, and increased with age, SBP, and LVH. There was no significant dependence of AP on smoking or cholesterol. A prediction formula for estimating the probability of MI is given.

INTRODUCTION

The intent of the present study is to establish risk factors in a Japanese cohort for MI so that prediction of absolute risk may be made. Secondly, risk factors for AP will be established separately to allow comparisons in etiology of these two manifestations of coronary heart disease (CHD). Furthermore, trends in incidence for the period 1958-78 will be examined after adjustment for shifting covariates.

要約

日本人集団の対象者16,738人における心筋梗塞及び狭心症のリスク因子を調査した。対象者はいずれも、2年を周期とする検診計画のABCC/放影研成人健康調査に、1958～78年の期間中の少なくとも1周期の検診に参加していた広島・長崎の住民であった。この経過観察期間において、診断確実又はほぼ確実な心筋梗塞が267例及び狭心症が128例新しく認められた。調査の目的は、40歳以上のこれら二種の冠動脈性心疾患のリスク因子を確認し、それによって心筋梗塞の絶対リスクを予測することであった。

多変量解析では、心筋梗塞の発生率は、性、年齢、収縮期血圧、左室肥大、喫煙、血清コレステロール及び狭心症の有無に依存することが判明した。一方狭心症の発生率は、性に依存し、年齢、収縮期血圧及び左室肥大によって増大した。狭心症は喫煙又はコレステロールに有意に依存することが認められなかった。心筋梗塞の確率を推定するための予測公式を提示した。

緒言

本調査の目的は、日本人集団における心筋梗塞のリスク因子を確立して、絶対リスクが予測できるようにすることである。次に、狭心症のリスク因子を別個に確立し、それによってこれら二種の冠動脈性心疾患について病因論的比較を行う。更に、共分散の移動に対して調整を行った後に1958～78年の期間における発生率の動向を調べる。

The effect of elevated blood pressure on CHD has been well established.¹⁻⁹ Similarly, serum cholesterol, smoking, and electrocardiogram (ECG) abnormalities have also been implicated as risk factors.⁸⁻¹¹ Their separate effects on MI and AP incidence have not been as well established. For example, in the Framingham report SBP and cholesterol were discriminators of CHD but could not discriminate between MI and AP cases.¹² It is often noted that AP occurs in individuals who subsequently have an MI.^{7,12} Consequently, the presence of prior AP will be included as a risk factor for MI.

In a recent report on the Adult Health Study (AHS) cohort it was found that CHD incidence had shown little change for males over the period 1958-78.¹³ Females showed an unclear, but fluctuating pattern over the same interval. In that report it was suggested that this incidence pattern might be the result of two countervailing forces, decreasing SBP and increasing cholesterol. Average cholesterol levels in this cohort increased rapidly until the period 1972-74 when they reached a peak, and have since declined slightly.¹⁴ Average SBP declined until about 1972, but has shown a slight increase since that time. The present analysis allows computation of incidence rates adjusted for SBP and cholesterol. After adjustment, any remaining temporal patterns in MI and AP incidence may then be adequately reviewed.

MATERIALS AND METHODS

Study Population

As originally conceived, the AHS was comprised of 19,965 subjects, stratified by city and distance from the hypocenters of the atomic explosions in Hiroshima and Nagasaki.¹⁵ Of these, 16,738 were resident in one of the two cities in 1958 and participated at least once in the biennial examination program. This program is extensively described elsewhere.¹⁶ Briefly, every two years each participant has a general medical examination including medical history, blood pressure measurement, ECG examination, chest X ray, blood tests including serum cholesterol, and urinalysis. Details of blood pressure measurement may be found in Prentice et al.⁷ Information on smoking was obtained from survey data which was obtained at several times during the study. Examination dates were staggered

高血圧の冠動脈性心疾患に及ぼす影響は十分に確立されている。¹⁻⁹ 同様に、血清コレステロール、喫煙、及び心電図異常もリスク因子として関連付けられている。⁸⁻¹¹ しかし、これらの因子が心筋梗塞及び狭心症に別々に及ぼす影響は確立されていない。例えば、Framinghamの報告では、収縮期血圧及びコレステロールは、冠動脈性心疾患の識別因子であったが、心筋梗塞と狭心症を識別することはできなかった。¹² 狭心症は心筋梗塞の発現前に起ることがしばしば認められている。^{7,12} したがって、前症としての狭心症は心筋梗塞のリスク因子として含まれるであろう。

成人健康調査集団に関する最近の報告では、1958～78年の期間における男子の冠動脈性心疾患発生率にはほとんど変化が認められていない。¹³ 女子では、同じ期間に不明瞭ではあるがパターンに変動が認められた。同報告は、この発生率のパターンが、収縮期血圧の減少及びコレステロールの増加という二つの相殺する力の作用の結果であろうと示唆している。この集団における平均コレステロール値は、それがピークに達する1972～74年の期間までは急上昇し、それ以後はやや下降した。¹⁴ 平均収縮期血圧は1972年ごろまでは下降したが、それ以後はやや増加している。今回の解析では、収縮期血圧及びコレステロールについて調整した発生率の算定が可能である。調整後、心筋梗塞及び狭心症の発生率に一時的なパターンが認められれば、それに対して適切な検討が加えられるであろう。

材料及び方法

調査集団

最初の計画どおり、成人健康調査集団は、都市別及び両市の爆心地からの距離別に層化した19,965人の対象者から成る。¹⁵ これらのうち、16,738人は1958年に両市のいずれかに居住し、2年ごとの検診計画に少なくとも1回参加した者である。この検診計画については、別途に広範な記述がある。¹⁶ 簡単にいえば、2年ごとに各対象者は、病歴聴取、血圧測定、心電図検査、胸部X線検査、血清コレステロールを含む血液検査、並びに検尿など全身の医学的検査を受ける。血圧測定の詳細はPrenticeら⁷の報告にみられるであろう。喫煙に関する資料は、調査期間中数回入手されている調査資料から得た。検診

with the first medical examinations given between July 1958 and June 1960. This report encompasses 10 examination cycles with the last cycle beginning in 1976. Thus, each person may be at risk for an 18-year span in the period 1958-78. It was necessary to exclude cycles completed after 1978 because ascertainment of cases is not yet complete. Participation in the AHS remains high with approximately 75% to 90% of the surviving group attending each examination.^{14,15}

Diagnostic Criteria and Risk Period Definition

One of the authors (KK) participated in the review of the clinical records, autopsy protocols, and death certificates of those patients suspected of having CHD. On the basis of this evidence, four grades of certainty of diagnosis were established by the criteria shown in Table 1 (see page 21). In this report all definite and probable diagnoses of MI or AP were included as cases while possible and indefinite diagnoses were excluded, in accordance with other analyses of the same cohort.^{7,13,17} However, analyses including the possible cases were also conducted and any differences in risk factors are noted. Of course, incidence is higher when the less stringent definition is used.

A person is considered to be at risk for MI (or AP) until either the occurrence of an event meeting the criteria for definite or probable MI (or AP) as given in Table 1 or until censoring due to death from another cause, loss to observation, or end of the observation period. Table 2 shows the number of subjects by city and sex who attended at least one examination, the number at risk for MI or AP at the beginning of the study, the number of new incident cases, and the number alive in January 1978. The interval between two scheduled examinations (or cycles), e.g., cycles t and $t+1$, will be denoted as period t . Figures 1 and 2 show the distribution of disease grades by sex and period for MI and AP, respectively. Most of the AP cases are classified as possible, thus restriction to definite or probable cases entails a loss of statistical power to detect the risk factors of AP. On the other hand, AP is difficult to diagnose and therefore there may be many misclassifications if the possible cases are included. Thus, for both MI and AP, only the definite and probable cases are used in the major analyses.

の日付はずらして設定し、最初の検診は1958年7月から1960年6月までの期間に行われた。本報は、1976年に始まる周期を最終とする10検診周期を対象としたものである。したがって、各対象者は、1958～78年の期間中の18年間は観察を受けているかもしれない。1978年以後に完了した周期の症例確認はまだ完全でないので、その周期は除外する必要があった。成人健康調査の受診率は依然として高く、生存者の約75%～90%が各検診周期に受診している。^{14,15}

診断基準及び観察期間の定義

著者の一人(KK)は、冠動脈性心疾患の疑いがある患者の臨床記録、剖検記録、及び死亡診断書の検討に参加した。これらの証拠を基に、表1(21頁に掲載)に示す基準によって、4階級の診断確実度を確立した。本報では、同一集団に関するその他の解析^{7,13,17}に従って、心筋梗塞及び狭心症の診断確実及びほぼ確実例は症例として含めたが、診断不確実及び不明のものは、除外した。しかし、不確実例を含む解析も行っており、リスク因子に幾らかの違いが認められる。もちろん、このように余り厳密でない定義を用いた場合、発生率は高くなる。

表1に示されている確実、ほぼ確実な心筋梗塞(又は狭心症)の診断基準をみたま症状の発現まで、あるいは他の原因による死亡のための調査、検診不参加、又は観察期間の終了までを、ある人の心筋梗塞(又は狭心症)に関する観察期間と考えた。表2は、少なくとも1回は受診している対象者の都市別及び性別の数、調査開始時における心筋梗塞又は狭心症の観察対象数、新しい発症例数、及び1978年1月における生存者数を示す。二つの検診(又は周期)、例えば周期 t と $t+1$ の間の期間は期間 t として表す。図1及び2は、心筋梗塞及び狭心症によるそれぞれの確診度分布を性別、並びに期間別に示したものである。狭心症例のほとんどは不確実例として分類されているので、診断確実又はほぼ確実な例に限定することは、狭心症のリスク因子を探知する統計学的能力の喪失を伴う。反面、狭心症は診断が困難なので、不確実例を含める場合は、分類の誤まりが多いかもしれない。したがって、心筋梗塞及び狭心症のいずれについても、主要な解析では、診断確実例及びほぼ確実例のみを用いた。

TABLE 2 ENUMERATION OF SAMPLE BY SEX, CITY, AND STATUS

表 2 対象集団の内訳；性，都市，及び状態別

Status	Hiroshima		Nagasaki		Total	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Attended 1 or more examinations	4254	7315	2190	2979	6444	10294
At risk for MI	4232	7305	2182	2979	6414	10284
MI incidence cases	127	87	39	14	166	101
At risk for AP	4235	7301	2187	2979	6422	10280
AP incidence cases	57	46	14	11	71	57
Alive in January 1978	2976	5906	1730	2635	4706	8541

FIGURE 1 NUMBER OF MYOCARDIAL INFARCTION CASES BY GRADE, SEX, AND PERIOD

図 1 心筋梗塞例数；確診度，性，及び期間別

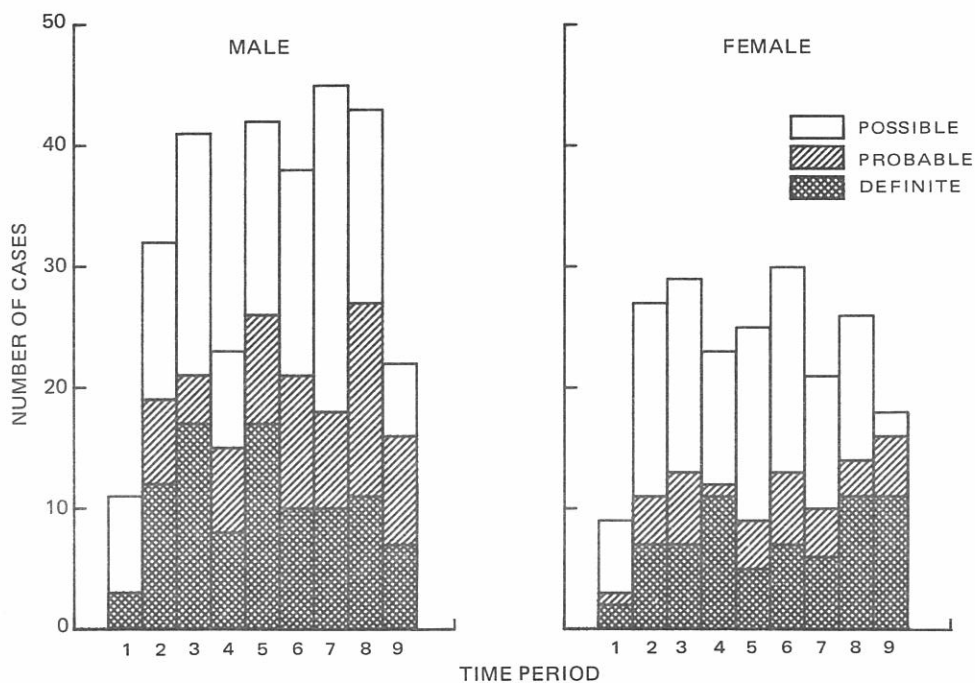
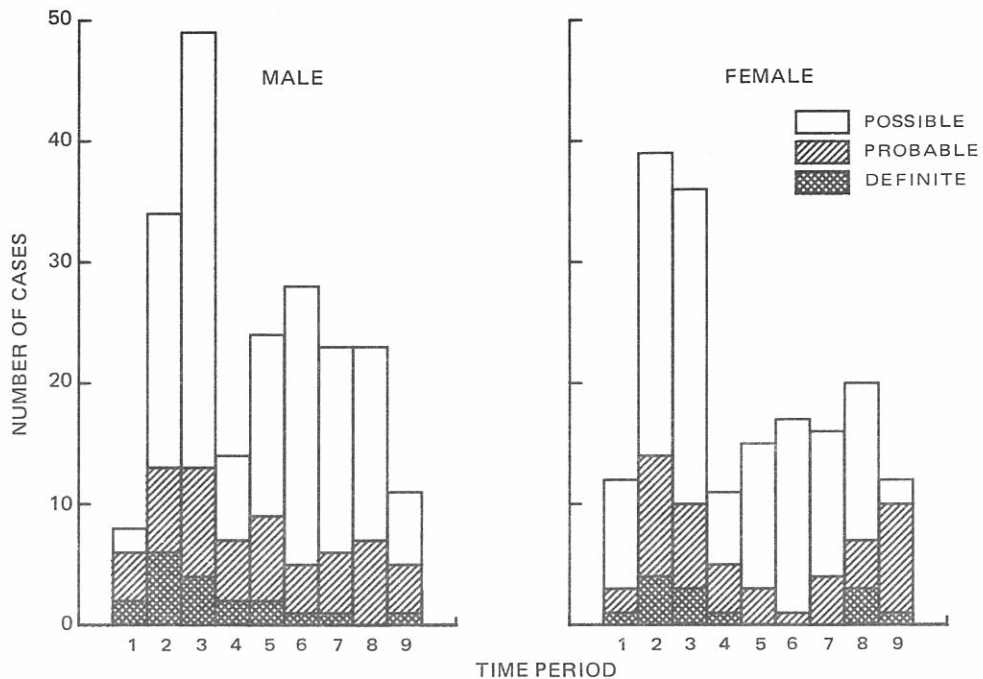


FIGURE 2 NUMBER OF ANGINA PECTORIS CASES BY GRADE, SEX, AND PERIOD

図2 狭心症例数；確診度，性，及び期間別



The intent of this study was to model CHD incidence in relation to risk factors (covariates) measured a relatively short time before the period of risk. Therefore, subjects were considered to be at risk only during 2-year periods following medical examinations actually attended. By way of contrast, analyses of the Framingham study used covariate measures from earlier examinations if a current measurement was not available.¹⁸ Due to the large sample size of this study, estimation of the covariates was not made and such risk periods were not included in the analysis. However, this resulted in the elimination of 28 (10%) of the 267 MI cases and 7 (5%) of the 128 AP cases since these cases occurred in a period for which an examination at the beginning of the risk period was not conducted. Additionally, since CHD is primarily confined to those aged 40 or more, a person is considered to be not at risk until reaching age 40 at an examination. This resulted in the elimination of two more MI cases and two more AP cases. These cases could have had great effect on the estimated age coefficients, disproportionate with their number.

本調査の目的は、冠動脈性心疾患発生率と、観察期間前の比較的短期間に測定したリスク因子(共変数)との関係のモデルを作成することであった。したがって、対象者は、実際に受診した後の2年区切りの期間のみ観察対象と考えられた。対照として、Framingham調査の解析では、最新の測定値が得られなかった場合は、初期の検診により得られた共変数の測定値を用いた。¹⁸ この調査の集団は規模が大きいため、共変数の推定は行わず、そのような以前の観察期間は解析に含めなかった。しかし、このため、心筋梗塞267例中の28例(10%)及び狭心症128例中の7例(5%)は、観察期間の初期に検診が行われなかった時期に発現しているため、除外することになった。その上、冠動脈性心疾患は当初40歳以上の者に限定されていたので、検診時年齢が40歳に達するまでは観察の対象となっていないとした。この結果、更に2例の心筋梗塞及び2例の狭心症例を除外することになった。これらの例は、その数が少ないにもかかわらず、推定年齢係数に大きい影響を及ぼしたと考えられる。

Since some MI cases are unobserved by the patient and detected only by ECG and since AP cases are detected only by patient report, a well-defined endpoint is essential. For this reason a person is considered at risk in a period only if there was an initial examination, and only if the period had an endpoint of death, disease, or the next examination. For example, suppose a person attended examinations for cycles 1 and 2, missed cycle 3, attended cycle 4, and died shortly thereafter with no evidence of MI (or AP). As above, define period t as the interval between scheduled examinations, t and $t+1$. Then periods 1 and 4 are valid periods of observation since the former was bounded by examinations and the latter had an initial examination, followed by death. Both periods 2 and 3 were lost. Period 2 did not have a follow-up examination and period 3 did not have an initial examination. Since there are 10 cycles there are nine periods of observation.

Examinations of subjects are scheduled at 2-year intervals, but occasionally this is altered slightly to accommodate the subject or clinic scheduling. Accordingly, calculation of person-years at risk (PYAR) is based on actual months at risk. Furthermore, the month of occurrence of disease was not always recorded. This is probably due to the inability of the patient or physician to determine precisely when the event occurred. This occurred for 60 (22%) of the 267 MI cases and 33 (26%) of the 128 AP cases. In these cases if the patient died in the same year that disease was detected, then the month of occurrence was estimated to be the same month as death. Otherwise, July was assigned as the month for computation of PYAR.

Statistical Methods

Since this report depends heavily on its statistical underpinnings, the methodology will be discussed in some detail. In recent analyses of data from the same cohort, a conditional method based on partial likelihood functions has been used.^{7,17} This method allows for the specification of time-dependent covariates which is an important feature of this data set since most of the predictors of CHD such as SBP, cholesterol, and ECG are measured every two years. However, the conditional method does not allow estimation of absolute risks, only relative risks, unless the baseline hazard function (i.e., the portion of the

心筋梗塞例の中には、患者自身によっては認められず、心電図によってのみ探知されるものもあり、また狭心症例は患者の報告によってのみ探知されるものであるから、最終点に関する十分な定義が不可欠である。このため、ある期間に対象者が観察対象とされるのは、初診が行われており、また、その期間中に死亡、疾患、又は次回の検診のうちいずれかの最終点が存在する場合のみである。例えば、第1及び第2検診周期に受診し、第3周期に受診せず、第4周期に受診し、その後間もなく心筋梗塞(又は狭心症)の所見を示さず死亡した例を仮定する。前述のように、期間 t を、予定された検診 t と $t+1$ との間の期間と定義すると、期間1はそれ以後に検診があり、期間4には初診があり、その後死亡しているので、両期間とも有効な観察期間である。期間2及び3はいずれも適当ではない。なぜなら期間2には経過診察がなく、期間3には初診がないからである。周期が10あるので、観察期間は9である。

対象者の検診は2年ごとに予定されるが、対象者又は外来の都合により時々若干変更される。したがって、観察人年の算定は実際の観察月数に基づいて行う。その上、疾患の発生日は必ずしも記録されていない。これは恐らく、患者又は医師が症状が発生した時点を正確に決定することができないためであろう。これは心筋梗塞267例中60例(22%)、狭心症128例中33例(26%)に認められた。これらの例では、患者が、疾患が探知されたのと同じ年に死亡した場合は、発病月を死亡の月と同じと推定した。それ以外は、7月を観察人年の計算の月とした。

統計学的方法

この報告は、主として統計学的な裏付けに依存するので、方法についてはかなり詳細に述べる。同じ集団から得られた資料に関する最近の解析では、部分尤度関数に基づく条件法が用いられている。^{7,17} 収縮期血圧、コレステロール、及び心電図のような冠動脈性心疾患の予測因子のほとんどは2年ごとに測定されるので、この方法では、この資料の重要な特徴である時間依存性共変数の指定が考慮されている。ただし、条件法では、基準ハザード関数(すなわち、リスク関数の時間にもみ依存する部分)がある方

hazard function depending only on time) is estimated in some manner.^{19,20} Moreover, prior analyses of this cohort have been based on number of persons at risk, rather than PYAR. Since 21% of the cohort died during the period of follow-up, slight differences might accrue if PYAR is used in lieu of number at risk.

An analysis that provides estimates of absolute risk in terms of PYAR, and that also gives estimates of relative risks similar to those of the conditional methods, can be derived. Suppose that the time axis is divided into I periods indexed by i and that the covariate space is partitioned into J cells indexed by j . Further, suppose that the time to disease is exponentially distributed with an expectation that depends upon the known covariates and an unknown parameter vector β . The hazard is constant within the period since the covariate values are considered fixed within that period. Then the number of incident cases occurring in time period i and covariate cell j is a Poisson-distributed random variable with mean $R_{ij} \times \mu_{ij}$, where R_{ij} is the total PYAR during that period for persons with that particular covariate combination, and μ_{ij} is the expected number of cases per PYAR.²¹ One representation of μ_{ij} is given by the log-linear model $\log \mu_{ij} = \alpha_i + X_{ij}^T \beta$. Pierce et al²² give a family of forms for μ_{ij} which includes the log-linear and proportional hazards models as special cases. Only the log-linear model is considered here.

If each person is at risk for the entire period and all periods are of the same length, then $R_{ij} \propto N_{ij}$, with N_{ij} the number at risk in interval i and covariate set j . Whitehead²³ has shown the Poisson model will yield identical estimates to those of the Cox model, if there is a single death in each interval. Furthermore, using Peto's method²⁴ for ties in the Cox regression analysis, Whitehead has shown the equivalence with a Poisson analysis, even if there are multiple deaths in the interval. The current study is based on actual PYAR, rather than number at risk, in each period and cell combination. In each period most subjects at risk survive the 2-year period without MI or AP. Therefore, the estimates of the relative risks should be similar to those of the conditional analysis. The α_i parameters in the log-linear formulation are not nuisance parameters, but reflect variation of incidence rates over time, after adjustment for the

法^{19,20}で推定されなければ、条件法では絶対リスクの推定はできず、相対リスクの推定のみ可能である。更に、この集団に関する以前の解析は、観察人年よりもむしろ観察人数に基づいている。この集団の21%は経過観察の期間中に死亡しているの、観察数の代りに観察人年を用いる場合は若干の差が生じるかもしれない。

観察人年による絶対リスクの推定値が得られ、条件法の場合と同様の相対リスクの推定値も得られる解析法が求められる。時間軸を i で示される I 期間に分割し、共変数スペースを j で示される J セルに分割するものと想定し、更に疾患までの時間が指数関数的に分布すると想定し、既知の共変数及び未知のパラメーターのベクトル β に依存するものと期待する。共変数の値はその期間内では固定していると考えられるので、その期間内のハザードは一定している。したがって、期間 i 及び共変数セル j における発生例数は Poisson 分布による無作為の変数であり、その平均値は $R_{ij} \times \mu_{ij}$ であるが、この場合、 R_{ij} は特定の共変数の組み合わせをもつ者におけるその期間の総観察人年であり、 μ_{ij} は人年当たりの期待例数である。²¹ μ_{ij} の 1 例は、対数線形モデル $\log \mu_{ij} = \alpha_i + X_{ij}^T \beta$ で示される。Pierce ら²² は、特別の例として、対数線形モデル及び比例ハザードモデルを含む μ_{ij} の形式族を示している。ここでは対数線形モデルのみについて考える。

各対象者を全期間観察し、いずれの期間も同じ長さのものである場合は、 $R_{ij} \propto N_{ij}$ となる。ここで N_{ij} は期間 i 及び共変数群 j における観察例数である。Whitehead²³ は、各期間にただ 1 例の死亡がある場合は、Poisson モデルは Cox モデルのものと同一の推定値をもたらすことを認めている。更に、彼は、Cox 回帰解析における tie に関する Peto の方法²⁴ を用いて、その期間に多数の死亡がある場合でも Poisson 解析と同様の結果を認めている。今回の調査は、観察例数よりも各期間とセルとの組み合わせにおける実際の観察人年に基づいている。各期間とも、ほとんどの観察対象者は心筋梗塞又は狭心症を発現することなく 2 年間生存している。したがって、相対リスクの推定値は条件解析のものと同様であるはずである。対数線形の公式化における α_i パラメーターはニューサンス・パラメーターではないが、共変数の調整後の経時的な発生率の変動を

covariates. Further, using the original exponential model, estimates of absolute risk can be made. The specification of the model allows covariates to change at the beginning of each period, but they are presumed to be constant throughout each period. Finally, the log-linear model may be modified: using $\log \mu_{ij} = \alpha + i\tau + i^2\zeta + X_{ij}^T\beta$, for example, to assess changes in incidence in time, though the similarity to Cox regression analysis is lost.

Analyses that depend on categorical covariates may quickly induce large arrays of case frequency and PYAR data which tax the computing facilities. It was therefore necessary to restrict the number of covariates and to form ordered categories of continuous variables. Secondly, structural zeros (i.e., the number of cases in a particular cell is constrained to be zero by the model) may arise, since for some time period i , and some covariate combination j , $R_{ij} = 0$ for that cell. Since these cells are eliminated in the analysis, the number of degrees of freedom (df) is reduced. Estimation is usually possible if the sufficient statistics for a particular model, certain marginal totals, are positive and the tables are nonseparable.²⁵ In the following analyses all models seemed to be identifiable and convergence was obtained.

Classification of Covariates

In all analyses, age at examination was grouped into four intervals: 40-49, 50-59, 60-69, and 70+. Anyone under age 40 at examination was considered not at risk until that age was attained at a subsequent examination. Age-group is coded 1 to 4 and is modeled either as an ordinal variable or as a qualitative variable with separate parameters for each age-group. When age is included in interaction terms, it is presumed to be ordinal in both the main effect and the interaction terms. Sex is a binary variable coded 0 for males and 1 for females. Thus, a negative coefficient for sex will indicate a greater risk for males.

Of the other covariates only smoking behavior was not recorded at each period. Smoking data were drawn from surveys conducted many times during the follow-up period, but the dates of the survey were not recorded in this particular data set. Persons identified as current or past smokers on any survey were classified simply as smokers for the duration of the study.

反映する。更に、最初の指数モデルを用いて絶対リスクの推定を行うこともできる。このモデルの指定によって、共変数は各期間の初めには変化してもよいが、各期間を通じては一定しているものと仮定される。最後に、Cox 回帰との類似性は失われるが、発生率の経時的变化を評価するため、対数線形モデルを、例えば対数 $\mu_{ij} = \alpha + i\tau + i^2\zeta + X_{ij}^T\beta$ に修正することも考えられる。

カテゴリー共変数に依存する解析では、症例頻度や観察人年に関する膨大な資料が迅速に出てくるので、コンピューター業務は過重となる。したがって共変数の数を制限し、連続変数の順序のあるカテゴリーを作る必要があった。次に、ある期間 i 及びある共変数の組み合わせ j については、そのセルでは $R_{ij} = 0$ であるので、構造上のゼロ（すなわち、特定のセルにおける症例数はモデルによって 0 とされる）が生じるかもしれない。これらのセルは解析では除外するので、自由度も減少する。特定モデルの十分な統計量、すなわち特定の限界合計が正の値で、表が分割できない場合、推定は通常可能である。²⁵ 次の解析では、いずれのモデルも識別可能と思われ、収束も得られた。

共変数の分類

いずれの解析においても、検診時年齢は、40～49歳、50～59歳、60～69歳、70歳以上の四つの区間に分類した。検診時に40歳未満であった者は、その後の検診で40歳に達するまでは観察対象とされなかった。年齢群を1～4にコードし、各年齢群に別々のパラメーターを与えて、序変数又は定性的変数としてモデル作成を行った。年齢を相互作用項に含める場合は、それは主要な影響項及び相互作用項のいずれにおいても序変数とした。性は二項変数で、男子は0、女子は1とコードする。したがって、性の係数が負であることは男子のリスクが大きいことを示す。

その他の共変数のうち、喫煙のみはいずれの期間にも記録しなかった。喫煙資料は、経過観察の期間中に何度も行われた調査から入手したものであるが、この資料には調査の年月日が記録されていない。いずれかの調査で現在又は過去の喫煙者として確認された者は、単にその調査の期間中の喫煙者として

Preliminary analysis indicated that the ex-smokers showed relative risks more similar to those of smokers than to those of nonsmokers in this study (these analyses utilized conditional methods mentioned in the discussion). Consequently, smoking behavior was an indicator variable for ever having smoked vs never having smoked. Smoking behavior in this sample is largely sex related: 84% of the men and 16% of the women in this sample were classified as smokers.

The remaining covariates were considered to be time-dependent for each period. That is, their values may change at each medical examination but not within a period. Another analysis of data from this cohort has shown that SBP measured in earlier cycles may be more predictive of CHD than the most recent measurement.⁷ Nonetheless, the present analysis is restricted to 2-year periods of follow-up with successive periods of follow-up considered to be independent (possible under the Poisson distribution assumption). Some reports suggest that SBP is a better predictor of CHD than diastolic blood pressure (DBP) for those over age 45.^{1,5} Since this study was concerned with incidence after age 40, it was assumed that SBP would be a better measure for this sample. The inclusion of both systolic and diastolic measurements may induce collinearities which cause problems of estimation, certainly in the case of the linear model and probably in the nonlinear one.²⁶ For example, the significance levels of Rabkin et al⁵ are less impressive when both variables are included than when only one is included. Preliminary analysis with many SBP groups was conducted, but four categories seemed to be sufficient: 1) under 120; 2) 120-139; 3) 140-159; and 4) 160+ mmHg. The last two categories correspond to the usual definitions of borderline and frank hypertension, respectively. In these models, SBP is included as an ordinal variate, coded by values 1 to 4. Other authors have emphasized the linear relationship of the effect of SBP on CHD.^{1,7}

Serum cholesterol and ECG results were also included as predictors. Preliminary analysis suggested that cholesterol might be dichotomized into those under 190 mg/100 ml and those 190 or above (coded as an indicator variable for high cholesterol) without loss of too much information. In an earlier report on this cohort,²⁷

分類した。予備解析によると、この調査では、元喫煙者は非喫煙者よりも喫煙者に近い相対リスクを示した(これらの解析では前に述べた条件的方法が用いられた)。したがって、喫煙は、喫煙したことがある者とない者の対比に関する指標変数であった。この集団における喫煙はおおむね性に関連しており、男子の84%及び女子の16%は喫煙者として分類されている。

残りの共変数は、各期間とも時間依存性であると考えられた。すなわち、この値は各検診ごとに変動することはありうるが期間内には変動しない。この集団から得られた資料の別の解析では、初期の検診周期に測定された収縮期血圧は、ごく最近の測定よりも冠動脈性心疾患に対する予測性が高いことを示している。⁷しかし、今回の解析は、2年間の経過観察期間に限定し、その後の経過観察期間は(恐らくPoisson分布の仮定に基づいて)独立したものと考えた。幾つかの報告は、45歳以上の者の場合、収縮期血圧は拡張期血圧よりも冠動脈性心疾患の予測因子として優れていることを示唆している。^{1,5} 今回の調査は、40歳以後の発生率に関するものであったので、この集団については収縮期血圧がよりよい基準であると思われた。収縮期及び拡張期の双方の測定値を含めることは、線形モデルの場合には確実に、非線形モデルでも恐らく、推定上問題となる共線性を誘発すると考えられる。²⁶例えば、Rabkinら⁵の有意値は、両変数を含める場合の方がその一方のみを含める場合よりも顕著でない。多くの収縮期血圧群を用いて予備解析を行ったが、次の4群で十分であると思われた。1) 120mmHg未滿, 2) 120~139mmHg, 3) 140~159mmHg, 4) 160mmHg以上。最後の二群はそれぞれ境界域高血圧及び明白な高血圧という通常の見解に相当するものである。これらのモデルでは、収縮期血圧は序変数として含め、1~4の値でコードする。他の著者らは冠動脈性心疾患に及ぼす収縮期血圧の影響の線形関係を強調している。^{1,7}

血清コレステロール及び心電図の結果も予測因子として含めた。予備解析では、コレステロールは、膨大な資料を失うことなく190mg/100ml以下と190mg/100ml以上(これは高値のコレステロールの指標としてコードした)とに二分されることが示唆された。この集団に対する過去の報告²⁷では、コレステロール

cholesterol had been categorized into four groups: 1) less than 125; 2) 125-179; 3) 180-219; and 4) 220+ mg/100ml. In univariate analyses the risks of CHD were about the same for the two higher groups but both were higher than the two lower groups. In the present study, 190 is an approximate median for cholesterol with 54% of the PYAR below this value. Since ECG tests were usually administered each period, the absence or presence of LVH could be assessed (0 or 1, respectively).

In the analyses no attempt was made to assess intercity differences or radiation effects. Other analyses of this cohort show no city differences after age correction and only weak radiation effects on MI.¹³ The size of the contingency table precluded any further division of the data, either by finer categorization of existing variables or the addition of new variables.

RESULTS

The number of cases, the number at risk, the total PYAR, and the age-adjusted incidence per 1,000 PYAR is shown in Table 3 for each sex and period combination. Only person-periods with an examination at the beginning of the period and a definite endpoint are included in Table 3. The incidence rates are adjusted separately by sex to the overall age distribution summed over periods. Sex-specific incidence per 1,000 PYAR is shown in Figure 3 for MI and Figure 4 for AP. It should be noted that because of the staggered cycles, periods do not correspond perfectly to calendar time, consequently, temporal trends are more difficult to assess. While calendar time could be used in these analyses it would complicate matters when other covariates are included. Consequently, period is used as a substitute for calendar time in discussions of temporal trends. Clear temporal patterns are difficult to discern. The incidence of MI is particularly low in period 1. If person-periods with an indefinite endpoint are included, the pattern changes little. This group would be those without the disease who did not have an examination at the end of the period. Of those who had an examination at the beginning of a period, 8% to 14% did not have an examination at the end of that 2-year period. If these PYAR were included, overall incidence rates would be lowered by about 10%, but the pattern over time would be changed only slightly.

を次の4群に分類している: 1) 125mg/100ml 以下; 2) 125-179mg/100ml; 3) 180-219mg/100ml; 4) 220mg/100ml 以上. 単一変数解析では, 二つの高コレステロール群の冠動脈性心疾患リスクはほぼ同じであったが, 両方とも二つの低コレステロール群より高かった. 本調査では, 190mg/100ml がコレステロールの近似中央値であり, 観察人年の54%がこれ以下の値を示している. 心電図検査は各期間ごとに通常的に行われたので, 左室肥大の有無を調べることができた(それぞれ0ないし1).

本解析では広島・長崎間の差や放射線の影響を評価する試みは行わなかった. この集団に関するその他の解析では, 年齢訂正後の両市間の差は認められず, また, 心筋梗塞に対して弱い放射線影響が認められるにすぎない.¹³ 分割表の規模が小さいので, 既存の変数の細分又は新しい変数の追加によって資料を更に分割することはできなかった.

結 果

表3は, 性と期間を組み合わせ, 症例数, 観察数, 総観察人年, 及び1,000観察人年当たりの年齢訂正発生率を示したものである. 表3には, 期間の初めに検診を受けており, 最終点が明確な人-期間のみを含めた. 発生率は, 全期間合計の年齢分布全体に対して男女別々に調整した. 図3は, 心筋梗塞について, 図4は狭心症について, 1,000観察人年当たりの性別発生率を示すものである. 周期にずれがあるため, 期間は完全には暦時間に相当せず, したがって経時的動向の評価は更に困難であることに注目すべきである. これらの解析では暦時間を用いることも可能であるが, その他の共変数を含めると問題が複雑になると考えられる. したがって, 経時的動向に関する検討では, 暦時間に代わるものとして期間を用いた. 明確な経時的パターンを確認することは困難である. 期間1では, 心筋梗塞の発生率は特に低い. 不明確な最終点を伴う人-期間を含めた場合でも, そのパターンはほとんど変化しない. この群は疾患のない群で期間の終りに検診を受けていない者である. 期間の初めに受診した者のうち, 8%~14%はその2年期間の終りに受診していない. これらの観察人年を含めると, 全発生率は約10%低くなるが, 経時的なパターンはわずしか変化しない.

TABLE 3 NUMBER OF CASES, NUMBER OF PERSONS AND PERSON-YEARS AT RISK, AND AGE-ADJUSTED INCIDENCE BY SEX AND PERIOD

表3 症例数, 観察例数及び観察人年, 並びに年齢訂正発生率; 性及び期間別

		Period	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Total	
Myocardial Infarction	Male	N	2367	2794	2836	2785	2711	2792	2897	2862	2621		48474
		PYAR	4603	5521	5547	5401	5306	5477	5808	5599	5212		48474
		Cases	3	19	18	14	24	18	16	24	11		147
		Incidence*	0.63	3.81	3.33	2.35	4.40	3.19	2.72	4.21	2.08		
Myocardial Infarction	Female	N	3513	4151	4507	4930	5082	5258	5451	5375	4920		86028
		PYAR	6924	8241	8938	9715	10149	10479	11085	10625	9872		86028
		Cases	3	11	12	9	9	11	10	12	13		90
		Incidence	0.62	1.63	1.43	0.95	0.86	1.01	0.86	1.02	1.12		
Angina Pectoris	Male	N	2367	2794	2835	2794	2723	2805	2918	2878	2643		48640
		PYAR	4600	5524	5545	5424	5325	5499	5841	5629	5253		48640
		Cases	6	13	12	6	8	4	6	7	5		67
		Incidence	1.41	2.46	2.08	1.00	1.38	0.75	0.96	1.36	1.00		
Angina Pectoris	Female	N	3512	4146	4493	4916	5070	5251	5449	5369	4911		85896
		PYAR	6918	8236	8906	9689	10129	10468	11078	10613	9859		85896
		Cases	3	13	9	5	3	1	3	6	9		52
		Incidence	0.38	1.71	1.05	0.53	0.30	0.09	0.32	0.56	0.81		

*Incidence per 1,000 PYAR adjusted for each sex by the overall age distribution summed over periods.
全期間合計の年齢分布全体に対して性別に訂正した1,000観察人年当たりの発生率。

FIGURE 3 MYOCARDIAL INFARCTION INCIDENCE PER 1,000 PYAR BY SEX, AGE, AND TIME PERIOD

図3 1,000観察人年当たりの心筋梗塞発生率; 性, 年齢, 及び期間別

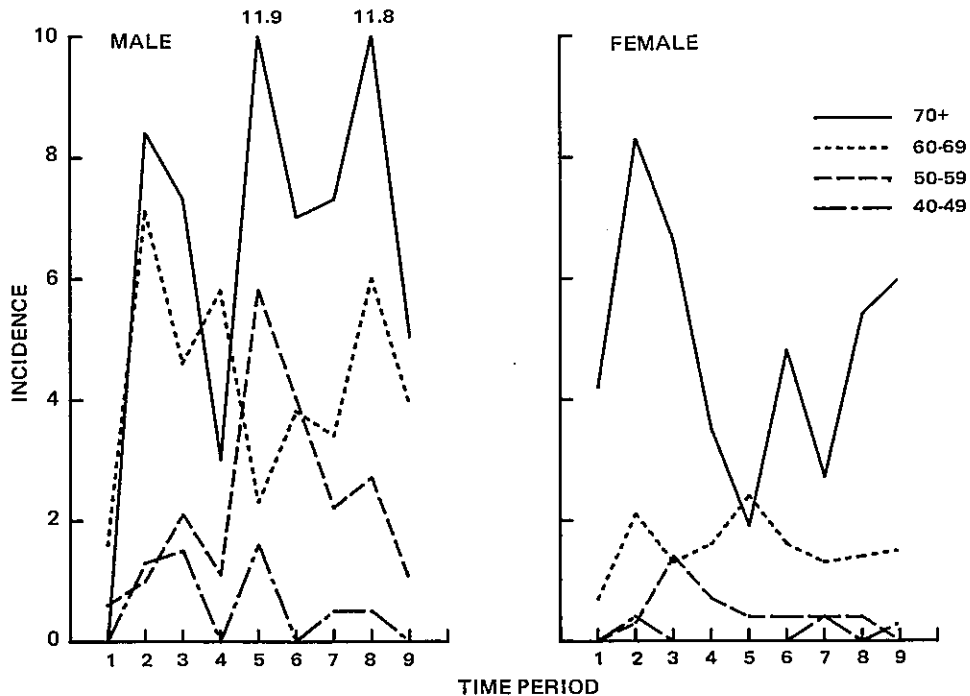
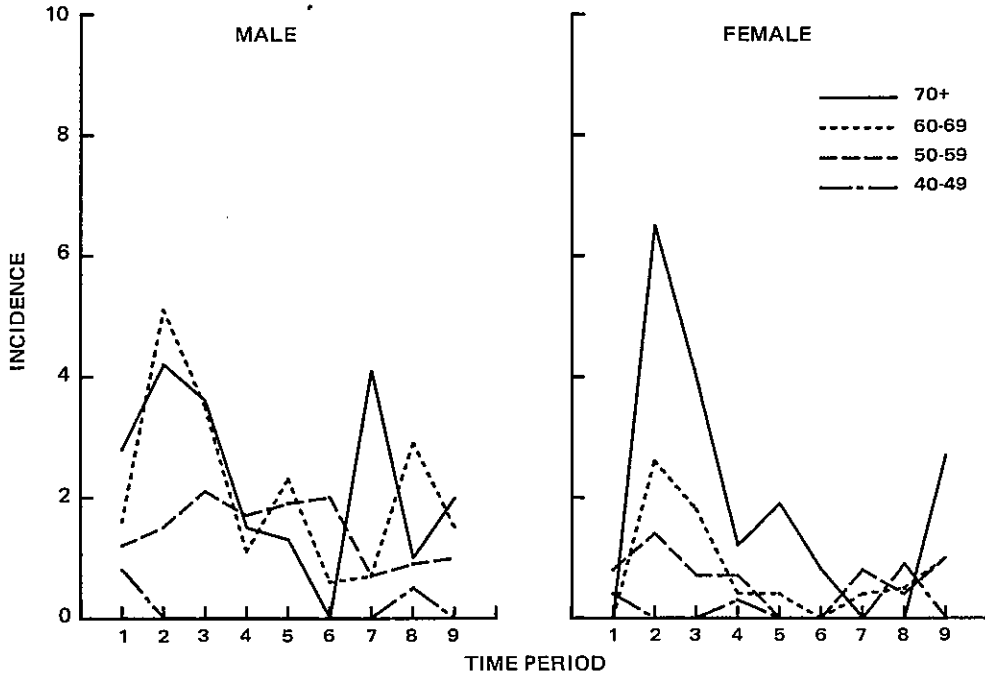


FIGURE 4 ANGINA PECTORIS INCIDENCE PER 1,000 PYAR BY SEX, AGE, AND TIME PERIOD

図4 1,000観察人年当たりの狭心症発生率；性、年齢、及び期間別



Models of MI and AP incidence using the Poisson approach and only sex, age, and period as predictors are shown in Table 4. Various model choices are compared by assessing the deviance, which is defined as -2 times the log-likelihood. The deviance is a standard measure of lack of fit and it is output by some package programs such as GLIM.²⁸ Age is modeled as an ordinal variate over the four age-groups in Models 1 and 2, and as a qualitative variable in Model 3. Period is modeled using an individual parameter for each period in Models 1 and 3. In Model 2 a separate parameter was used only for period 1. Attempts to model the effect of period as a polynomial with terms of the form $(\text{period}-5)^k$, $k=1, 2, \dots, m$, showed that at least a quartic polynomial was necessary for both MI and AP. For MI, if no attempt to incorporate period effects was made, then a significantly worse model was obtained. For example, in Model 1 if period is omitted from the model then the deviance increases to 78.14 on 68 df. The period parameters are relative to the baseline of zero for period 1. Positive values indicate that

表4では、Poissonの方法を用い、また、予測因子として性、年齢及び期間のみを用いた心筋梗塞及び狭心症の発生率モデルを示した。対数尤度の -2 倍と定義されている偏差を評価して各モデルの比較を行った。この偏差は、適合の欠如の標準的尺度で、GLIMのような幾つかのパッケージプログラムにより得られる。²⁸年齢は、モデル1及び2では四つの年齢群における序変数として、またモデル3では定性的変量としてモデル作成を行った。期間のモデル作成には、モデル1及び3においては、各期間に対する個々のパラメーターを用いた。モデル2では、期間1についてのみ別のパラメーターを用いた。(期間 -5)^k, $k=1, 2, \dots, m$ の項を伴う多項式として期間の影響のモデルを作ったところ、心筋梗塞及び狭心症のいずれにとっても少なくとも4次多項式が必要であることが認められた。心筋梗塞の場合、期間の影響を加えないときには、有意に劣等なモデルが得られた。たとえば、モデル1では、期間をモデルから除外すると、自由度68についての偏差は78.14まで増加する。期間のパラメーターは、期間1の場合の基準ゼロに比例する。正の値は、年齢及び性の影響

TABLE 4 ESTIMATED COEFFICIENTS FOR SEX, AGE, AND PERIOD FOR MODELS OF MYOCARDIAL INFARCTION AND ANGINA PECTORIS INCIDENCE

表4 心筋梗塞及び狭心症の発生率モデルにおける性、年齢、及び期間の推定係数

Variable	MI Model 1		MI Model 2		AP Model 3	
	Beta [†]	SE	Beta	SE	Beta	SE
Grand mean	-8.823	.480	-7.632	.274	-8.335	.485
Sex	-2.314	.496	-2.320	.494	-.6780	.185
Age-group (1-4)	.7282	.087	.7173	.087		
Age 50-59					1.619	.390
Age 60-69					1.961	.383
Age 70+					2.321	.399
Sex * Age-group	.4437	.150	.4431	.149		
Period 1			-1.157	.414		
Period 2	1.385	.447			.8503	.387
Period 3	1.291	.447			.5659	.399
Period 4	.9630	.459			-.1251	.450
Period 5	1.280	.444			-.1346	.450
Period 6	1.107	.449			-.9368	.558
Period 7	.9363	.454			-.3803	.473
Period 8	1.292	.442			.0352	.436
Period 9	.9227	.457			.1416	.430
Deviance		59.79		66.62		64.96
df		60		67		59

[†] Beta estimates and their standard errors (SE) are derived from the maximum-likelihood estimation of the parameters.

ベータ推定値及びその標準誤差(SE)はパラメーターの最大尤度推定から得た。

Age-group is an ordinal variable taking values 1 to 4.

年齢群(AGEG)は序変数で、1から4までの値をとる。

incidence was higher in those periods than in period 1 after adjusting for age and sex effects. Particularly for MI, incidence in period 1 seems quite low, indicating there may have been inadequate ascertainment in this period. The other period parameters seem quite similar. While Model 1 provides estimates that are similar to those of the proportional hazards model, an adequate representation of the data may be provided by Model 2. The difference in deviances between Models 1 and 2 is 6.83, which is not significant when compared to a chi-squared variable with 7 df. Thus, for all periods after period 1, the incidence rate of MI, adjusted for age and sex, does not depend upon time. The modeling of MI incidence has a deviance close to its expectation, the degrees of freedom, which suggests that the model is adequate to describe the data.

の訂正後は、それらの期間の発生率が期間1より高かったことを示す。特に心筋梗塞については、期間1の発生率はかなり低いように思われるが、これはこの期間における確認が不十分であったかもしれないことを示す。その他の期間パラメーターはかなり近似しているように思われる。モデル1では、比例ハザードモデルと同様の推定値が得られるが、データの適切な表現は、モデル2によって得られるかもしれない。モデル1とモデル2における偏差の差は6.83であり、これは自由度7である χ^2 変数と比較すると有意ではない。したがって、期間1以後のいずれの期間においても、年齢及び性を訂正した心筋梗塞の発生率は時間に依存しない。心筋梗塞の発生率のモデルを作ると、期待値に近い偏差、すなわち自由度が得られるが、これはそのモデルがこの資料を説明するのに適当であることを示唆する。

Model 3 in Table 4 is an analysis of AP incidence with respect to age, sex, and period. In this model a separate parameter is employed for each age-group. While a model fitting age-group as an ordinal variate with both linear and quadratic components provided a similar fit, it seemed more difficult to interpret than Model 3 in Table 4. The period parameters show some variability, since that for period 2 is quite high and that for period 6 very low. If the period parameters are omitted, the deviance increases by 26.94, which is significant when compared to a chi-squared variable with 8 df. The results show strong age and sex effects on AP incidence. Unlike the analysis of MI incidence, there is no significant interaction of age and sex in their effect on AP incidence.

Temporal changes in incidence may reflect changes in the population for known risk factors such as blood pressure and serum cholesterol. If such measures are included as time-dependent covariates, then temporal changes in incidence may be investigated after controlling for these factors. In subsequent analyses, cholesterol, SBP, LVH, smoking, and prior other CHD are used as predictors of MI or AP. While only person-periods with a medical examination at the beginning of the period are used in these analyses, occasionally certain values will be missing from the medical record. If any of the measurements of SBP, DBP, cholesterol, or ECG were missing then that person was excluded for that period only. If information about smoking was unavailable then the person was completely excluded. Missing covariate values resulted in the elimination of approximately 40% of the PYAR for MI and AP, and 40% of the MI cases, and 50% of the AP cases (Table 5).

In the analysis of MI incidence the final covariate to be included was the presence or absence of AP in any preceding period. For example, if MI incidence in period j is being analyzed then a history of AP prior to (but not including) period j is considered as a possible predictor. This includes incidence of AP prior to the beginning of the study. For the analysis of AP incidence, it is not of much practical interest to include MI as a predictor. The apparent asymmetry in order of occurrence (AP usually precedes MI) may be confirmed by the inclusion of prior MI as a covariate in the analysis of AP incidence.

表4のモデル3は、年齢、性及び期間との関連で狭心症発生率を解析するものである。このモデルでは、各年齢群に別々のパラメーターを用いている。1次及び2次成分を有し、序変数としての年齢群に適合するモデルが同様な適合度を示したが、それは表4のモデル3よりも説明が困難であるように思われた。期間2に関するパラメーターはかなり高く、期間6に関するパラメーターは非常に低く、期間パラメーターにはある程度の可能性がみられる。期間パラメーターを除外すれば、偏差は26.94だけ増加する。これは自由度8で、 χ^2 変数と比べると有意である。この結果は、年齢及び性が狭心症発生率に及ぼす影響が強いことを示す。心筋梗塞の発生率の解析と違って、狭心症発生率に及ぼす年齢及び性の影響には、有意な相互作用は認められない。

発生率における経時的変化は、血圧及び血清コレステロールのような既知のリスク因子に関する集団における変化を反映するかもしれない。この測定値を時間依存性共変数として含める場合は、これらの因子をコントロールした後、発生率における経時的変化を調べることもありうる。その後の解析では、心筋梗塞又は狭心症の予測因子として、コレステロール、収縮期血圧、左室肥大、喫煙、及び過去におけるその他の冠動脈性心疾患を用いている。これらの解析では、期間の初めに検診が行われている人-期間のみを用いているが、ときには医学記録から特定の値が脱落している場合も考えられる。収縮期血圧、拡張期血圧、コレステロール、又は心電図の測定値のいずれかが認められない場合は、その対象者はその期間のみ除外した。喫煙資料を入手できなかった対象例があれば、それは完全に除外した。共変数値の脱落により、心筋梗塞及び狭心症の観察人年の約40%、心筋梗塞例の40%、狭心症例の50%を除外する結果になった(表5)。

心筋梗塞の発生率の解析では、対象となる最後の共変数は、過去の各期間における狭心症の有無であった。例えば、期間 j における心筋梗塞発生率を解析中である場合は、期間 j 以前(ただしこの j を含めない)の狭心症の病歴は予測因子と考えられる。これには本調査開始前の狭心症の発現も含める。狭心症発生率の解析の場合、心筋梗塞を予測因子として含めることは実質的にあまり重要なことではない。狭心症発生率の解析に過去の心筋梗塞を共変数として含めれば、発生率の順序(狭心症は通常心筋梗塞に先行する)における明白な非対称性は確認されるかもしれない。

TABLE 5 NUMBER OF CASES AND PERSONS AND PERSON-YEARS AT RISK REMAINING AFTER ELIMINATION OF PERIODS WITH MISSING VALUES BY SEX AND PERIOD

表5 数値の得られない期間を除外した後の症例数、並びに観察数及び観察人年；性及び期間別

Male, Myocardial Infarction										
Period	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Total
N	1190	838	699	1913	2433	2456	1835	1708	2424	
PYAR	2335	1728	1404	3738	4805	4872	3728	3369	4837	30816
Cases	1	3	3	12	24	15	11	19	9	97
Female, Myocardial Infarction										
Period	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Total
N	1991	1094	826	2994	4543	4466	2143	3111	4511	
PYAR	3943	2232	1653	5931	9125	8988	4388	6235	9060	51555
Cases	0	3	2	5	4	10	5	5	11	45
Male, Angina Pectoris										
Period	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Total
N	1190	838	698	1922	2439	2470	1849	1726	2447	
PYAR	2334	1731	1400	3762	4815	4897	3753	3403	4879	30974
Cases	2	0	3	5	7	4	4	4	4	33
Female, Angina Pectoris										
Period	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Total
N	1987	1090	823	2985	4534	4463	2142	3104	4503	
PYAR	3933	2226	1646	5915	9108	8983	4384	6223	9049	51467
Cases	2	1	2	3	3	1	2	3	8	25

The contingency tables for MI and AP were quite large, being composed of 4,608 cells for age (4), sex (2), period (9), SBP (4), cholesterol (2), LVH (2), smoking (2), and previous other CHD (2). Of these cells only 1,895 had positive PYAR for MI and 1,892 for AP. Since the empty cells are omitted, the number of degrees of freedom is far smaller than the complete table size. The number of cells is bounded above, so will not increase infinitely if the number of subjects increases. The deviance measures should show an asymptotic chi-squared distribution.²³ The presence of many cells with nonzero R_{ij} but with y_{ij} equal to zero may bound the contribution to the deviance, however. Thus, total deviances may be considerably less than the degrees of freedom and will not adequately test lack-of-fit. The difference in two deviances is still considered to be an asymptotic test for hierarchical models.²⁹ When fitting models with one additional parameter, the difference in deviances is approximately the square of the ratio of the estimate of the relevant coefficient divided by its standard error, another asymptotic test for the effect of adding a covariate to the model.

心筋梗塞及び狭心症に関する分割表はかなり大きく、年齢(4)、性(2)、期間(9)、収縮期血圧(4)、コレステロール(2)、左室肥大(2)、喫煙(2)、及び以前のその他の冠動脈性心疾患(2)に関する4,608個のセルから成っている。これらのセルのうち、観察人年に正の値が認められたのは心筋梗塞がわずかに1,895件、狭心症が1,892件であった。空欄は除外したので、自由度の数値は完全な表の規模よりはるかに小さい。セルの数は上記のように制限されているので、仮に対象者数が増加しても無限に増加することはない。偏差測定値は、漸近的 χ^2 分布を示す。²³ただし、ゼロでない R_{ij} 、及びゼロに等しい y_{ij} を有するセルが多いことは、偏差に対する寄与を制限するかもしれない。したがって、総合偏差は自由度よりかなり少なく、それによって適合欠如を十分に調べることはできない。二つの偏差の差は、依然として階層モデルに関する漸近的検定と考えられている。²⁹もう一つのパラメーターを有するモデルに適合させる場合は、偏差間の差は、おおよそ、該当係数の推定値の比率の二乗を標準誤差で割った値であり、モデルへ共変数を加えることの影響をみるもう一つの漸近的検定である。

The best fitting models of MI incidence, controlling for the covariates, are shown in Table 6. Both Models 1 and 2 employ a separate parameter for each period. In Model 3, a period parameter is included for period 1 only. In Model 1 history of prior AP is not included as a risk factor for MI, while in Models 2 and 3 it is included. All covariates had an effect on MI incidence either directly or through an interaction with other covariates. Sex and age remained as strong predictors though the sex and age interaction is no longer significant. Those with high cholesterol had elevated risk, as did smokers. As expected, SBP (as an ordinal variable) was also a risk factor though it interacted with both age and LVH. By itself, LVH was a powerful predictor of MI incidence.

表6は、共変数をコントロールして、心筋梗塞発生率の最適モデルを示したものである。モデル1及び2のいずれにおいても、各期間ごとに別々のパラメーターを用いる。モデル3では、期間パラメーターは期間1の場合にのみ含めた。モデル1では、狭心症の前歴は、心筋梗塞のリスク因子として含めていないが、モデル2及び3では含めた。共変数はいずれも、直接又は他の共変数との相互作用を通じて心筋梗塞の発生率に影響を及ぼした。性及び年齢の相互作用は、もはや有意なものではないが、依然として強い予測因子であった。喫煙者と同様、コレステロール値の高い者にはリスクの上昇がみられた。収縮期血圧(序変数としての)は年齢及び左室肥大の両者と相互作用があったが、予想どおりリスク因子であった。左室肥大はそれ自体心筋梗塞発現の強力な予測因子

TABLE 6 ESTIMATED COEFFICIENTS OF COVARIATES FOR PREDICTING MYOCARDIAL INFARCTION AND ANGINA PECTORIS INCIDENCE

表6 心筋梗塞及び狭心症の発生率を予測する共変数の推定係数

Variable	MI Model 1		MI Model 2		MI Model 3		AP Model 4	
	Beta	SE	Beta	SE	Beta	SE	Beta	SE
Grand Mean	-13.35	1.307	-13.27	1.320	-11.40	.923	-9.502	.804
Sex	-.8140	.228	-.778	.234	-.760	.233	-.6125	.266
Age-group (1-4)	1.328	.280	1.289	.283	1.293	.282		
Age 50-59							1.407	.537
Age 60-69							1.348	.543
Age 70+							1.723	.570
SBP group (1-4)	1.080	.294	.8982	.302	.9045	.301	.6389	.204
SBP group * Age-group	-.2478	.093	-.2037	.095	-.2057	.095		
Cholesterol	.6228	.176	.5363	.178	.5193	.175		
LVH	3.177	.715	2.892	.726	2.844	.724	1.175	.335
SBP group * LVH	-.4739	.204	-.4263	.202	-.4162	.202		
Smoking behavior	.8297	.259	.9431	.270	.9514	.270		
Smoking behavior * LVH	-.8999	.418	-1.016	.428	-1.012	.427		
Prior AP			5.787	.916	5.805	.910		
AP * Age-group			-.7363	.291	-.7403	.289		
AP * Smoking behavior			-1.074	.478	-1.060	.485		
Period 1					-1.887	.962		
Period 2	1.846	1.04	1.846	1.04			-1.107	1.06
Period 3	1.839	1.05	1.876	1.06			.6816	.671
Period 4	1.686	.986	1.731	.991			-.0859	.618
Period 5	2.041	.973	2.022	.977			-.0539	.595
Period 6	2.038	.975	2.043	.979			-.6597	.673
Period 7	1.723	.987	1.783	.992			-.2531	.650
Period 8	1.963	.978	1.953	.983			-.2296	.634
Period 9	1.654	.982	1.668	.987			.1561	.586
Deviance		691.1		600.2		603.0		381.2
df		1877		1874		1881		1877

When history of AP is added to Model 1 then a significant decrease in the deviance occurs. The effect of previous AP is moderated by age and smoking behavior as the negative coefficients for the interactions indicate. If the covariates of Model 2 are fit without including the period parameters then an increase of 9.9 in the deviance (8 df) occurs. Fitting a single parameter for period 1 accounts for 7.1 of that increase (1 df). Therefore, Model 3 appears to give a reasonable description of the data and is more parsimonious than Model 2.

The incidence rates for MI in period 1 are particularly low, possibly due to poor ascertainment. The effect of omitting this period was investigated in a separate analysis. Employing the same predictors as Model 2, the parameter estimates were remarkably similar, usually to the second or third decimal place. The estimates of the coefficients will not be reported here.

If the possible cases are included as MI cases then there may be some misclassifications. One might suspect that the relationship of the risk factors to the disease outcome may be weakened. In an analysis that included the possible cases, the covariates of Model 2 were significant predictors of MI, although the interactions involving smoking were no longer significant. The parameter estimates were smaller in magnitude than those in Table 6 for all main effects. For most covariates the changes were slight, but for the main effect of smoking and its interactions there were substantial changes. Of course, the standard errors are smaller since there are more cases. These results will not be discussed further.

It is more difficult to ascertain and to model AP than MI. Model 4 shows that sex, age, SBP, and LVH are all related to AP incidence. In this case, age is better modeled not as an ordinal variate but as a qualitative variable. After 50 years of age the risk is relatively constant but is much higher than those in the 40-49 age-group. Men show greater risk for AP, as do people with LVH or high SBP. Neither smoking nor cholesterol were significant predictors of AP. History of previous MI when included as a covariate is a significant predictor of AP, but to much less of an extent than the converse. Only MI as a main effect and the interaction of MI and sex caused a significant

であった。モデル1へ狭心症の病歴を加えると、偏差に有意な減少が生じる。相互作用の負の係数が示すように、以前の狭心症の影響は年齢及び喫煙によって抑制されている。期間パラメーターを含めずにモデル2の共変数を適合する場合は、偏差(自由度8)が9.9増加する。期間1における単独のパラメーターへの適合は、その増加(自由度1)の7.1を占める。したがって、モデル3は資料を適切に表しているように思われ、モデル2よりも控え目である。

期間1における心筋梗塞の発生率は、恐らく確認が不十分なため、特に低い。この期間を除外することの影響は別の解析で調べた。モデル2と同じ予測因子を用いた場合は、パラメーター推定値は通常小数第二又は第三位まで著しく近似していた。係数の推定値についてはここでは述べない。

診断不確実な例を心筋梗塞例に含める場合は、分類の誤りが幾らか生じることもありうる。リスク因子と疾患発生との関係が弱まることも考えられる。診断不確実例を含めた解析では、モデル2の共変数は心筋梗塞の有意な予測因子であったが、喫煙を含めた相互作用はもはや有意ではなかった。すべての主要な影響に関するパラメーター推定値は、表6のものより小さかった。ほとんどの共変数に関する変化は軽微なものであったが、喫煙の主要な影響とその相互作用については、相当な変化があった。もちろん、例数は多くなるので、標準誤差は小さなものである。これらの結果についてはこれ以上述べないことにする。

狭心症は心筋梗塞よりも確認及びモデル作成が困難である。モデル4は、性、年齢、収縮期血圧及び左室肥大がすべて狭心症発生率と関係があることを示す。この場合、年齢は、序変数としてでなく、定性変数としての方がよいモデルになる。50歳以後ではリスクは相対的に一定しているが、40~49歳群のそれよりもはるかに高い。男子では、左室肥大又は収縮期血圧値の高い集団と同じく、狭心症のリスクの方が大きい。喫煙やコレステロールはいずれも狭心症の有意な予測因子ではなかった。以前の心筋梗塞を共変数として含める場合は、狭心症の有意な予測因子になるが、その程度は逆の場合よりもはるかに小さい。主要な影響としての心筋梗塞、並びに心筋梗塞と性との相互作用のみが、モデル4の偏差

decrease in the deviance of Model 4, a reduction of 24.70 on 2 df. By contrast, inclusion of AP and its significant interactions as predictors of MI incidence resulted in a reduction of 90.9 on 3 df. If the period parameters of Model 4 are omitted, the increase in the deviance is not significant, a chi-squared value of 6.79 on 8df. However, for comparison to a Cox regression analysis (based on the approximation given in formula 4.8 of Kalbfleisch and Prentice²⁰) these period parameters must be included. The effect on the estimates of the covariate coefficients appears to be negligible, however.

The number of AP cases increases dramatically if the possible cases are included. While the overall beta coefficients are smaller than those of Model 4, the same covariates remain significant. However, a better fitting model includes cholesterol as a significant but weak risk factor. The diagnosis of possible AP must be regarded critically, however, as misclassifications may be common.

DISCUSSION

After controlling for covariates which have changed over time, there appears to be little temporal change in incidence of MI after the first period 1958-60. Again it should be noted that "period" as defined in this report, does not correspond directly to calendar time. The low incidence in period 1 may be an artifact due to variation of ascertainment procedures. For the early periods, chart review was conducted some years later and only suspected cases were selected for review. Furthermore, the examination physicians were originally Americans, who were replaced in later years by Japanese physicians. It is likely that slight differences in completeness of ascertainment arose as a result. Other periods which show low incidence in Figure 3 (e.g., period 4) have estimated period coefficients similar to those of other periods after adjustment for the covariates. Deletion of period 1 gave results that were quite similar, therefore it seems that these ascertainment problems are unrelated to the covariates.

As expected, sex, blood pressure, LVH, cholesterol, and age were predictors of MI incidence. It is of interest that all were important in the multivariate analysis, even when history of prior AP was included. If the risk factors

に有意な減少, すなわち自由度 2 で 24.70 の減少をもたらした. これと対照的に, 狭心症を含めたこと並びに心筋梗塞の発生率の予測因子として同疾患が有意な相互作用を示したことにより, 自由度 3 の値で 90.9 の減少があった. モデル 4 の期間パラメーターを除外した場合, 偏差の増加は有意なものでなく, 自由度 8 で χ^2 の値は 6.79 となる. ただし, Kalbfleisch と Prentice²⁰ の公式 4.8 に示した概算に基づく Cox 回帰解析と比較するため, これらの期間パラメーターを含める必要がある. しかし, 共変数の推定における影響は無視してよい.

狭心症の例数は, 診断不確実例を含める場合は著しく増加する. 全ベーター係数はモデル 4 のものよりも小さいが, 同じ共変数は依然として有意である. しかし, 適合度が更に高いモデルに含まれるコレステロールは, リスク因子として有意ではあるが弱い. ただし, 分類の誤りはよくみられるかもしれないので, 診断不確実な狭心症の診断は厳密に考える必要がある.

考 察

経時的に変化している共変数をコントロールすると, 最初の期間の 1958~60 年以後の心筋梗塞の発生率に経時変化はほとんど見られないように思われる. また本報で定義した "期間" は暦年時に直接対応しないことに注意すべきである. 期間 1 の発生率が低いことは, 確認手続きの変動による人為的要因によるのかもしれない. 初めごろの期間では, 診療録の検討は数年後に行われ, 疑診例のみが検討の対象に選ばれている. その上, 診察担当医師は最初は米国人であったが, その後日本人医師がそれに代わった. その結果, 確認の確実性に若干の差異が生じたと思われる. 図 3 で低い発生率を示すその他の期間 (例えば期間 4) では, 推定期間係数は, 共変数の訂正後のその他の期間のものと同様であった. 期間 1 を削除したところ, かなり類似した結果が得られたので, これらの確認の問題は共変数とは関係がないように思われる.

予想どおり, 性, 血圧, 左室肥大, コレステロール, 及び年齢は, 心筋梗塞発現の予測因子であった. そのすべてが, 以前の狭心症の病歴を含めたときでさえ多変量解析では重要であったことは興味深いことである. 心筋梗塞及び狭心症のリスク因子が同じで

for MI and AP were the same, then inclusion of prior AP as a risk factor for MI might negate the effect of the other covariates. It was also surprising that smoking behavior was a significant predictor, the relative risk for smoking vs nonsmoking being 2.59 in Model 3 for a person without AP or LVH. An earlier analysis of this cohort did not find an association between smoking and CHD risk.⁴ In earlier studies ex-smokers were classified with nonsmokers while in this study participants were classified by whether they had ever smoked. No attempt to model amount of smoking was done because of the size of the contingency table required. The interactions of 1) age and SBP, 2) LVH and SBP, 3) LVH and smoking, 4) smoking and AP, and 5) age and prior AP in the analysis of MI incidence all have negative coefficients. The effects of prior AP, smoking, advanced age, LVH presence, and high blood pressure on the log-relative risk do not appear to be additive when risk is already high. In fact, LVH often occurs after periods of high blood pressure so an interaction is not surprising.³⁰

Since diagnosis of AP depends upon patient report, it is more difficult than MI to ascertain accurately. It is also more difficult to find significant predictors of AP. The difference in risk factors for MI and AP may be due to ascertainment differences or to real differences in etiology, or both. The apparent asymmetry in the ability of prior AP to predict MI vs the converse suggests that AP may be a precursor of MI. One reviewer suggested that since these are two manifestations of the same disease (i.e., coronary atherosclerosis) the risk factors for the disease should be the same. In this report, however, the risk factors for the particular manifestations are investigated and these need not be the same even if they arise from the same underlying disease. It should be noted that because the risk factors for MI and AP are different, analyses of CHD that use both MI and AP as an endpoint may be misleading. Since MI is much more serious from the medical standpoint, it is suggested that AP be included not as endpoint under the umbrella designation of CHD, but rather as a predictor of MI.

Finally, from these coefficients absolute risk of MI can be estimated. Since the analysis is based on 2-year intervals, extrapolation to longer periods is somewhat dangerous. Appendix A

あるとすれば、以前の狭心症を心筋梗塞のリスク因子として含めることによってその他の共変数の影響は否定されるかもしれない。喫煙は有意な予測因子であり、喫煙と非喫煙の相対リスクは、狭心症や左室肥大のない者に関するモデル3では2.59であることも驚くべきことであった。この集団についての以前の解析では、喫煙と冠動脈性心疾患リスクとの関係は認められなかった。⁴ 初期の調査では元喫煙者は非喫煙者と一緒に分類されたが、本調査ではこれまで喫煙したことがあるかどうかによって対象者の分類を行った。分割表の大きさを考慮して、喫煙量のモデルを作る試みは行わなかった。心筋梗塞の発生率の解析では、1) 年齢と収縮期血圧、2) 左室肥大と収縮期血圧、3) 左室肥大と喫煙、4) 喫煙と狭心症、及び5) 年齢と以前の狭心症の各相互作用の係数は、いずれも負である。以前の狭心症、喫煙、高齢、左室肥大の有無、及び高血圧が対数相対リスクに及ぼす影響は、リスクが既に高いときには相加的とは思われない。事実、左室肥大はしばしば高血圧の期間後に起こるので、相互作用は驚くにはあたらない。³⁰

狭心症の診断は患者の報告に依存しているので、心筋梗塞よりも正確に確認することは難しい。しかも、狭心症の有意な予測因子を見付けることは更に困難である。心筋梗塞及び狭心症のリスク因子における差は、確認上の差又は病因における実際の差、あるいはその両者によるかもしれない。以前の狭心症が心筋梗塞を、逆に以前の心筋梗塞が狭心症を予測する能力が明白な非対称性を示すことは、狭心症が心筋梗塞の前駆症状でありうることを示唆する。同じ疾患(すなわち、冠状アテローム性動脈硬化症)が2通りに発現するのであるから、その疾患のリスク因子は同じはずだと示唆したreviewerがいる。しかしながら、本報では、特定の病型のリスク因子について検討しているので、それが同じ原疾患に由来するものであっても、リスク因子が同じである必要はない。心筋梗塞と狭心症のリスク因子は異なるので、心筋梗塞及び狭心症の両者を最終点として用いる冠動脈性心疾患の解析は誤謬を導く可能性があることに留意すべきである。心筋梗塞は医学的見地からははるかに重大なものであるから、狭心症は、冠動脈性心疾患という総括的名称のもとでの最終点としてでなく、むしろ心筋梗塞の予測因子として含めることを提案したい。

最後に、心筋梗塞の絶対リスクはこれらの係数から推定される。解析は2年区切りの期間に基づいているので、より長期に対する外挿は幾らか危険である。付録Aは、リスク因子の各群に関する指数

shows absolute risk for a 6-year period based on the exponential model for each constellation of risk factors. After period 1 there was no apparent trend in time, as shown by the period parameters in Model 2. For this reason it is assumed that the risk remains constant after adjustment for the covariates, so the estimates of Model 3 are used to predict absolute risk. Unfortunately, adequate model assessment is difficult since the deviance is not a good measure of fit. The size of the data set precludes residual and diagnostic plots.³¹ The assumption of Poisson random variation cannot be tested by standard methods³² since the offset depends upon the Poisson model. Even plots of expected incidence per 1,000 PYAR are misleading since this analysis minimizes the differences between observed and expected counts rather than rates. Since for the Poisson distribution the variance is equal to the expectation, the weight of each observation $\mu = \text{PYAR} * \exp(\eta)$ increases as PYAR increases. Plots of expected incidence are independent of PYAR and thus could diverge considerably from observed incidence rates even for well-fitting models. Caution in interpretation of absolute risk is therefore essential.

The method of analysis used in this study has been suggested by many authors^{21,22,33} but has not yet been applied to the AHS data. This methodology provides estimates of absolute risks not provided directly by the Cox proportional hazards model. However, the computation of PYAR is cumbersome, and does not allow easily for reformulations of the model. Furthermore, the present extensive partition of the data does not allow for the inclusion of any more covariates or extensions of current variates. If one is interested in only relative risks, then a better methodology may be to condition on the number of cases in each stratum with the strata formed by cross-classification based on sex, age, and period. The controls for each stratum could be randomly sampled and the data analyzed by conditional methods, an approach which provides adequate estimates of the coefficients.^{34,35} One could still include PYAR in such a formulation. Of particular interest, an analysis that details the risk of MI with respect to smoking amount and duration could be performed using conditional methods. The conditional framework can aid in model construction, but cannot provide

モデルに基づく6年間の絶対リスクを示す。期間1以後では、モデル2の期間パラメーターが示すような明白な経時的動向は認められなかった。このため、共変数の訂正後もリスクは依然として一定であるので、モデル3の推定値を絶対リスクの予測に用いる。残念ながら、偏差は適合の尺度として十分なものではないので、モデルの適切な評価は困難である。資料群の規模により、残差プロットや診断プロットは除外する。³¹ オフセットはPoissonモデルに依存するので、Poisson確率変動に関する仮定は標準的方法では検定できない。³² 本解析は、観察率と期待率との差よりもむしろ観察数と期待数の差を最少限にするので、1,000観察年当たりの期待発生率のプロットも誤謬を生ずる。Poisson分布の場合、分散は期待値に等しいので、各観察の加重値 $\mu = \text{PYAR} * \exp(\eta)$ は、観察年数の増加に伴って増加する。期待発生率のプロットは観察年数には依存しないので、適合性のよいモデルの場合でも、観察発生率からかなり逸脱することが考えられる。したがって、絶対リスクの解釈には注意が不可欠である。

本調査で用いた解析法は、多くの著者^{21,22,33}が提案しているが、成人健康調査資料へはまだ採用されていない。この方法によると、Cox比例ハザードモデルによって直接得られない絶対リスクの推定値が得られる。しかし、観察年数の計算は厄介なものであり、モデルの改訂は簡単にはできない。更に、今回既に広範に資料が分割されているので、これ以上多くの共変数を含めたり、現在の変数を拡大することはできない。相対リスクのみに興味がある場合は、性、年齢、及び期間に基づく相互分類によって形成された層の各層における症例数を調節することがよりよい方法であるかもしれない。各層の対照例は無作為に抽出することができ、条件法によって、その資料解析を行うことができる。^{34,35} すなわち係数の適当な推定値が得られる方法である。観察年数もこの公式に含まれる。特に興味深いのは、心筋梗塞と喫煙量及び喫煙期間との関係についての詳細な解析を条件法を用いて行うことができるという点である。条件付きの枠組はモデル作成に寄与するが、絶対

estimates of absolute risk. Thus the Poisson analysis used in this paper was necessitated.

In summary, this study shows the incidence of MI to depend on sex, age, SBP, cholesterol, LVH, smoking, and prior manifestation of AP. Similarly, AP incidence depends also on age, sex, SBP, and LVH. The effects of the covariates are stronger for MI than AP, so analyses which combine the two manifestations into one category, CHD, may show weakened covariate effects. It is clear that other predictors of MI and AP incidence need to be identified.

リスク推定値は得られないので本報で使用した Poisson 解析が当然必要になった。

要するに、今回の調査は、心筋梗塞の発生率が、性、年齢、収縮期血圧、コレステロール、左室肥大、喫煙、及び以前の狭心症の所見に依存することを示している。同様に、狭心症の発生率も、年齢、性、収縮期血圧、及び左室肥大に依存する。心筋梗塞に対する共変数の影響は狭心症の場合より強いので、この二つの病型を冠動脈性心疾患という一つのカテゴリーに組み合わせた解析では、共変数の影響が弱化する可能性がある。心筋梗塞及び狭心症の発生率におけるその他の予測因子を確認する必要があることは明らかである。

TABLE 1 DIAGNOSTIC CRITERIA FOR GRADING MYOCARDIAL INFARCTION AND ANGINA PECTORIS

表 1 心筋梗塞及び狭心症の診断基準

MYOCARDIAL INFARCTION

心筋梗塞

1. Definite 診断確実

A. Clinical 臨床所見

- i. Chest pain followed by death within one hour in the absence of any other significant disease.

i. 他に有意な疾患がなく、胸痛が発生して1時間以内に死亡した場合。

B. ECG 心電図検査

- i. Results codable in columns 18-19, items 1-10 of the ABCC/RERF code.³⁶ In addition the change in the Q or QS wave from the previous examination must exceed 0.1 mV amplitude and 0.01 sec duration and be associated with codable ST or T wave changes (hereafter codes refer to the ABCC/RERF code).

i. ABCC/放影研コードの1~10項、18~19欄にコードできる結果。³⁶ そのほか、前回の検診以後にQ波又はQS波の変化が、振幅0.1mV、時間0.01秒を超え、コード可能なST又はT波の変化と関連している場合(以下コードはABCC/放影研コードを意味する)。

C. Autopsy 剖検

- i. Evidence of gross MI or fibrotic scar exceeding 1 cm in greatest dimension or coronary occlusion (atherosclerotic or thrombotic) in the absence of any other cause of death.

i. 肉眼的心筋梗塞所見、又は最大直径1cmを超える線維性瘢痕又は冠動脈閉塞(粥状硬化性又は血栓性)があり、その他のいかなる死因も認められない場合。

2. Probable 診断ほぼ確実

A. Clinical 臨床所見

i. An episode of steady substernal or anterior chest pain of at least 30 minutes duration not attributable to other disease. If there is a subsequent ECG it must show codable ST or T wave changes of at least class 15-2 or 16-2 or left branch block. Without ECG, a history of hospitalization with a diagnosis of MI is acceptable.

i. 少なくとも30分間は間断なく続く胸骨下又は前胸部の疼痛で、その他の疾患に起因しないもの。その後の心電図資料があれば、少なくとも15-2又は16-2の階級のコード可能なST波又はT波の変化、あるいは左脚ブロックが見られる場合。心電図資料がない場合は、心筋梗塞との診断による入院歴でもよい。

ii. Death occurring within 24 hours of chest pain in the absence of other known serious disease. Without a report of chest pain, death occurring within three hours of the onset of other symptoms.

ii.他に既知の重篤な疾患がなく、胸部痛の発生後24時間以内に死亡した場合。胸部痛の記載がない場合は、その他の症状の発生3時間以内に死亡した場合。

B. ECG 心電図検査

i. Interval development of "ischemic" T wave (greater than 5 mm inversion) and not associated with hypertensive heart disease. If in a subsequent ECG more than one year later, T wave inversion is greater than 5 mm, this will result in classification as possible instead of probable.

i. "虚血性" T波(陰性部の深さ5mm以上)の発現で高血圧性心疾患とは関係のないもの。もし、1年以上後の心電図で、陰性T波が5mmより大きい場合、これは診断ほぼ確実ではなく不確実として分類する。

ii. Cases classified under old ABCC/RERF ECG criteria as probable or definite and not meeting the new criteria for definite will be classified as probable. Exceptions are those cases with gradually increasing Q waves from cycle to cycle who do not have distinct qualitative increases in Q waves associated with ST change.

ii.古いABCC/放影研の基準によって、診断ほぼ確実又は診断確実として分類された例で、診断確実の新しい基準を満たさないものは、診断ほぼ確実として分類する。各診察周期ごとにQ波が徐々に増加する例で、ST波の変化と関連してQ波に著明な質的増加が認められない者は例外である。

iii. Development of QS in V1 and V2 without ST or T wave changes in conjunction with a history of chest pain or death certificate diagnosis of AP or MI.

iii.胸部痛の病歴を有するか、又は死亡診断書の診断名が狭心症や心筋梗塞の場合のST又はT波の変化を伴わない、V₁及びV₂におけるQSの発現。

C. Autopsy 剖検

i. Evidence of scars less than 1 cm² in size accompanied by significant (greater than 75% narrowing) atherosclerotic involvement or occlusion of coronary arteries.

i.有意な(75%以上の狭窄)粥状変化又は冠動脈閉塞を伴う1cm²未満の瘢痕。

3. Possible 診断不確実

A. Clinical 臨床所見

i. History of chest pain or death certificate diagnosis of AP or MI with no other likely cause.

i.胸部痛の病歴又は狭心症や心筋梗塞の死亡診断書診断があり、他に有力な原因がない場合。

B. ECG 心電図検査

i. ST and T wave changes not attributable to other disease or QRS items codable by the ABCC/RERF or Minnesota codes.

i.他の疾患に起因するものでないST及びT波の変化、あるいはABCC/放影研コード又はMinnesotaコードによってコードできるQRS項目。

C. Autopsy 剖 検

- i. Autopsy evidence that is equivocal for technical reasons.
- i. 技術上の理由により不明瞭な剖検所見。

4. Indefinite 診断不明

Any evidence suggesting MI but with evidence of possible other disease.

心筋梗塞を示唆する所見があるが、その他の疾患によると考えられる所見もある場合。

ANGINA PECTORIS

狭心症

1. Definite 診断確実

Primary Evidence 主要所見

A. Clinical 臨床所見

- i. History of steady substernal discomfort consistently related to physical exertion with radiation of discomfort into the neck or arms and relieved by rest or nitroglycerin with duration under 30 minutes on more than three occasions over a period longer than three months.

i. 身体運動に伴う持続的な胸部不快感が頸部又は腕部へかけて放散し、それは休息又はニトログリセリン投与により軽快し、更に発作持続は30分以内で、これが3か月以上にわたって3回以上起こった場合。

- ii. History of chest pain without radiation of discomfort into the neck or arms but with corroborating evidence.

ii. 頸部や腕部への不快感の放散はないが、次に示す確認的所見のある胸部痛を有す場合。

Corroborating Evidence 確認的所見

A. Clinical 臨床的所見

- i. Definite MI, including old MI.
- i. 陳旧性心筋梗塞を含む診断確実な心筋梗塞。

B. ECG 心電図検査

- i. Positive Masters two-step test (Minnesota code 11-1) or ECG findings for ST of code 15-1 or 15-2 or T wave codes 16-1 or 17-1.

i. Master 2段階テスト陽性(Minnesota コード11-1)、あるいはコード15-1や15-2のST、又はT波コード16-1や17-1に関する心電図所見に異常が認められたもの。

C. Autopsy 剖 検

- i. Coronary artery narrowing of at least 75% in a main branch.
- i. 主要枝に少なくとも75%の冠動脈狭窄があるもの。

2. Probable 診断ほぼ確実

A. Clinical 臨床所見

- i. Rose questionnaire positive for AP or death certificate diagnosis specifying AP predating MI by three months and ECG evidence of ST segment depression with code 15-1 or 15-2 without significant other pulmonary disease.

i. Rose質問票で狭心症が認められ、あるいは死亡診断書で心筋梗塞の3か月前に狭心症が明記され、心電図所見でコード15-1又は15-2のST部の下降が認められ、他に有意な肺疾患がない場合。

ii. Specified substernal pain with exertion or emotion and corroborating evidence either by ECG (code 15-1) or by autopsy (75% stenosis) in the absence of pulmonary disease and hiatus hernia.

ii. 肺疾患及び裂孔ヘルニアがなく、労作又は感情に伴う特定の胸部痛があり、心電図(コード15-1)又は剖検(75%の狭窄)による確証的所見が得られる場合。

3. Possible 診断不確実

Primary Evidence 主要所見

A. Clinical 臨床所見

i. Incomplete history suggestive of AP.

i. 狭心症を示唆する不完全な病歴

ii. Complete history meeting definite or probable criteria but complicated by other disease.

ii. 確実又はほぼ確実な診断の基準をみたす完全な病歴があるが、その他の疾患を合併している場合。

iii. Chest discomfort with exertion as indicated on the Rose or Cornell questionnaires with corroborating evidence.

iii. Rose 又は Cornell 質問票に示されているような、労作に伴う胸部不快感があり、それを確証する以下の所見がある場合。

Corroborating Evidence 確証的所見

A. Clinical 臨床所見

i. Definite or probable MI.

i. 診断確実又はほぼ確実な心筋梗塞

B. ECG 心電図検査

i. ST depression (codes 15-1, 15-2, 15-3), bundle branch block, intraventricular conduction delay, first degree or more AV block, left axis deviation (10-1).

i. ST 下降(コード15-1, 15-2, 15-3), 脚ブロック, 心室内伝導障害, 1度以上の房室ブロック, 左軸偏位(10-1).

C. Autopsy 剖検

i. 60% narrowing of a major coronary artery.

i. 主要冠動脈の60%狭窄

4. Indefinite 診断不明

History of chest pain not ascribable to other pulmonary disease.

その他の肺疾患に起因しない胸部痛の病歴。

APPENDIX A

付 録 A

Table of Estimated Myocardial Infarction Incidence Probability in a 6-Year Period

The following table gives the estimated probability that a person with a particular set of covariates will have an MI within a 6-year period. The estimates are based on an exponential model and are derived from the coefficients given in Model 3 of Table 6. The second line gives an approximate "95% confidence interval" for this probability. The third line in the table gives the number of 2-year person-periods with a well-defined endpoint that were actually observed with this particular set of covariates. The total number of person-periods is 41,175. A more complete statistical formulation follows the table.

The user of this table should be aware that rare combinations of covariates may have poorly estimated probabilities of occurrence. Particularly when a person has several values indicative of high risk then this model may not adequately reflect the complexity of the interactions among the variables. For this reason probabilities for persons who have both a prior history of AP and have LVH are not shown in the following table. Of all the person-periods only 56 such periods showed a history of AP and the presence of LVH. Clearly, estimation in these cells may entail extrapolation beyond the limits of the data. However, the presence of both of these risk factors should indicate a very high risk of having an MI.

Smoking behavior (SMOK), smokers (SMK), non-smokers (NONSMK), and cholesterol (CHOL).

6年間の心筋梗塞の推定発生確率表

次の表は、特定の共変数群を有する者に、6年の期間内に心筋梗塞が発生する推定確率を示す。この推定値は指数関数モデル並びに、表6のモデル3に示す係数に基づいている。2行目は、この確率に関する近似“95%信頼区間”を示す。表中の3行目は、最終点の定義が明確である2年人-期間で、この特定の共変数群で実際に認められた数を示す。人-期間の合計数は41,175である。表に続いてより完全な統計学的公式を示す。

この表の利用者は、共変数の組み合わせがまれである場合は、推定発生確率は不十分なものになりうることに留意する必要がある。特に、対象者に高いリスクを示す値が幾つかみられる場合は、このモデルは変数間の相互作用の複雑さを十分には反映しないこともある。このため、次の表では、狭心症の前歴及び左室肥大の両者を有する者の確率は示していない。すべての人-期間のうち、狭心症の病歴及び左室肥大が認められたのは、56人-期間にすぎなかった。明らかに、これらのセルの推定には、資料の限界を超える外挿が必要であるかもしれない。ただし、これらリスク因子の両者が認められることは、心筋梗塞を有するリスクが極めて高いことを示している。

喫煙 (SMOK), 喫煙者 (SMK), 非喫煙者 (NONSMK) 及びコレステロール (CHOL)。

PROBABILITY OF MYOCARDIAL INFARCTION IN A SIX-YEAR PERIOD

SEX: MALE		AGE RANGE: 40-49		SYSTOLIC BLOOD PRESSURE			
ANGINA	VARIABLES LVH CHOL SMK	< 120	120-139	140-159	160+		
NO AP	NO LVH < 190 NONSMK	.0005 (0.000,0.001) 128	.0010 (0.001,0.001) 109	.0020 (0.001,0.003) 40	.0040 (0.002,0.006) 22		
NO AP	NO LVH < 190 SMK	.0013 (0.001,0.002) 982	.0026 (0.002,0.003) 826	.0051 (0.004,0.006) 312	.0103 (0.007,0.013) 136		
NO AP	NO LVH 190+ NONSMK	.0008 (0.000,0.001) 79	.0017 (0.001,0.002) 71	.0033 (0.002,0.004) 31	.0067 (0.004,0.009) 10		
NO AP	NO LVH 190+ SMK	.0021 (0.001,0.003) 407	.0043 (0.004,0.005) 413	.0086 (0.007,0.010) 149	.0173 (0.012,0.022) 61		
NO AP	LVH < 190 NONSMK	.0056 (0.000,0.011) 0	.0074 (0.004,0.011) 0	.0098 (0.006,0.013) 0	.0129 (0.006,0.020) 2		
NO AP	LVH < 190 SMK	.0052 (0.001,0.009) 3	.0069 (0.004,0.010) 11	.0092 (0.007,0.012) 15	.0122 (0.007,0.018) 17		
NO AP	LVH 190+ NONSMK	.0093 (0.000,0.018) 0	.0124 (0.006,0.019) 1	.0164 (0.010,0.022) 2	.0217 (0.010,0.033) 2		
NO AP	LVH 190+ SMK	.0088 (0.002,0.016) 5	.0116 (0.007,0.016) 7	.0154 (0.011,0.019) 6	.0204 (0.011,0.029) 12		
AP	NO LVH < 190 NONSMK	.0750 (0.000,0.162) 0	.1451 (0.007,0.264) 0	.2705 (0.054,0.437) 0	.4697 (0.079,0.695) 0		
AP	NO LVH < 190 SMK	.0675 (0.000,0.135) 0	.1312 (0.031,0.221) 1	.2464 (0.093,0.374) 1	.4339 (0.149,0.623) 1		
AP	NO LVH 190+ NONSMK	.1228 (0.000,0.254) 0	.2317 (0.020,0.397) 0	.4114 (0.106,0.612) 0	.6556 (0.164,0.858) 0		
AP	NO LVH 190+ SMK	.1109 (0.000,0.212) 0	.2105 (0.061,0.336) 0	.3784 (0.167,0.536) 0	.6157 (0.269,0.798) 0		

PROBABILITY OF MYOCARDIAL INFARCTION IN A SIX-YEAR PERIOD

SEX: FEMALE		AGE RANGE: 40-49					
ANGINA	VARIABLES			SYSTOLIC BLOOD PRESSURE			
	LVH	CHOL	SMOK	< 120	120-139	140-159	160+
NO AP	NO LVH	< 190	NONSHK	.0002 (0.000,0.000) 2578	.0005 (0.000,0.001) 1441	.0009 (0.001,0.001) 468	.0019 (0.001,0.003) 184
NO AP	NO LVH	< 190	SMK	.0006 (0.000,0.001) 411	.0012 (0.001,0.002) 237	.0024 (0.002,0.003) 92	.0048 (0.003,0.007) 27
NO AP	NO LVH	190+	NONSHK	.0004 (0.000,0.001) 1394	.0008 (0.001,0.001) 969	.0016 (0.001,0.002) 392	.0031 (0.002,0.004) 160
NO AP	NO LVH	190+	SMK	.0010 (0.001,0.001) 216	.0020 (0.002,0.002) 149	.0040 (0.003,0.005) 68	.0081 (0.005,0.011) 18
NO AP	LVH	< 190	NONSHK	.0026 (0.000,0.005) 6	.0035 (0.002,0.005) 13	.0046 (0.003,0.006) 14	.0061 (0.003,0.009) 4
NO AP	LVH	< 190	SMK	.0025 (0.000,0.005) 0	.0033 (0.002,0.005) 2	.0043 (0.003,0.006) 5	.0057 (0.003,0.009) 4
NO AP	LVH	190+	NONSHK	.0044 (0.000,0.008) 4	.0058 (0.003,0.008) 11	.0077 (0.005,0.010) 9	.0102 (0.005,0.015) 10
NO AP	LVH	190+	SMK	.0041 (0.000,0.008) 2	.0055 (0.003,0.008) 0	.0072 (0.005,0.010) 3	.0096 (0.005,0.014) 3
AP	NO LVH	< 190	NONSHK	.0358 (0.000,0.077) 1	.0707 (0.008,0.129) 0	.1371 (0.035,0.229) 3	.2567 (0.054,0.416) 0
AP	NO LVH	< 190	SMK	.0322 (0.000,0.068) 0	.0637 (0.009,0.115) 1	.1239 (0.032,0.207) 2	.2336 (0.048,0.383) 0
AP	NO LVH	190+	NONSHK	.0594 (0.000,0.123) 1	.1159 (0.020,0.202) 2	.2195 (0.070,0.345) 0	.3926 (0.115,0.583) 1
AP	NO LVH	190+	SMK	.0535 (0.000,0.109) 1	.1047 (0.021,0.181) 1	.1994 (0.066,0.314) 1	.3606 (0.104,0.544) 0

PROBABILITY OF MYOCARDIAL INFARCTION IN A SIX-YEAR PERIOD

SEX: MALE		AGE RANGE: 50-59			SYSTOLIC BLOOD PRESSURE			
ANGINA	VARIABLES LVH	CHOL	SHOK	< 120	120-139	140-159	160+	
NO AP	NO LVH	< 190	NONSHK	.0015 (0.001,0.002) 121	.0024 (0.002,0.003) 154	.0039 (0.003,0.005) 84	.0064 (0.005,0.008) 47	
NO AP	NO LVH	< 190	SHK	.0038 (0.003,0.004) 766	.0062 (0.006,0.007) 818	.0101 (0.009,0.011) 534	.0165 (0.014,0.019) 365	
NO AP	NO LVH	190+	NONSHK	.0025 (0.002,0.003) 67	.0040 (0.003,0.005) 102	.0066 (0.005,0.008) 51	.0107 (0.008,0.013) 36	
NO AP	NO LVH	190+	SHK	.0063 (0.005,0.007) 405	.0104 (0.009,0.011) 471	.0169 (0.016,0.018) 314	.0275 (0.024,0.031) 175	
NO AP	LVH	< 190	NONSHK	.0164 (0.005,0.027) 0	.0177 (0.011,0.025) 2	.0191 (0.014,0.025) 1	.0206 (0.013,0.028) 9	
NO AP	LVH	< 190	SHK	.0155 (0.007,0.024) 5	.0167 (0.012,0.021) 11	.0180 (0.015,0.021) 18	.0194 (0.014,0.025) 59	
NO AP	LVH	190+	NONSHK	.0274 (0.009,0.046) 0	.0296 (0.018,0.041) 1	.0319 (0.023,0.041) 3	.0344 (0.022,0.047) 7	
NO AP	LVH	190+	SHK	.0258 (0.012,0.040) 1	.0279 (0.020,0.035) 14	.0301 (0.025,0.035) 14	.0324 (0.024,0.041) 34	
AP	NO LVH	< 190	NONSHK	.1044 (0.040,0.164) 0	.1652 (0.086,0.238) 0	.2560 (0.150,0.348) 1	.3838 (0.228,0.508) 0	
AP	NO LVH	< 190	SHK	.0942 (0.053,0.133) 1	.1495 (0.103,0.194) 1	.2330 (0.172,0.289) 1	.3523 (0.257,0.435) 2	
AP	NO LVH	190+	NONSHK	.1692 (0.070,0.257) 0	.2618 (0.146,0.362) 1	.3916 (0.249,0.507) 0	.5568 (0.368,0.689) 2	
AP	NO LVH	190+	SHK	.1532 (0.092,0.210) 4	.2384 (0.173,0.299) 2	.3597 (0.282,0.429) 5	.5181 (0.408,0.608) 8	

PROBABILITY OF MYOCARDIAL INFARCTION IN A SIX-YEAR PERIOD

SEX: FEMALE		AGE RANGE: 50-59					
ANGINA	VARIABLES			SYSTOLIC BLOOD PRESSURE			
	LVH	CHDL	SMOK	< 120	120-139	140-159	160+
NO AP	NO LVH	< 190	NONSMK	.0007 (0.001,0.001) 955	.0011 (0.001,0.001) 880	.0018 (0.002,0.002) 437	.0030 (0.002,0.004) 302
NO AP	NO LVH	< 190	SMK	.0018 (0.001,0.002) 242	.0029 (0.002,0.003) 203	.0047 (0.004,0.005) 90	.0077 (0.006,0.009) 59
NO AP	NO LVH	190+	NONSMK	.0011 (0.001,0.001) 1163	.0019 (0.002,0.002) 1266	.0031 (0.003,0.003) 705	.0050 (0.004,0.006) 496
NO AP	NO LVH	190+	SMK	.0030 (0.002,0.004) 267	.0049 (0.004,0.006) 260	.0079 (0.007,0.009) 133	.0130 (0.010,0.015) 95
NO AP	LVH	< 190	NONSMK	.0077 (0.003,0.013) 8	.0083 (0.005,0.011) 15	.0090 (0.007,0.011) 24	.0097 (0.007,0.013) 43
NO AP	LVH	< 190	SMK	.0073 (0.003,0.012) 2	.0078 (0.005,0.011) 7	.0085 (0.006,0.011) 9	.0091 (0.006,0.012) 13
NO AP	LVH	190+	NONSMK	.0129 (0.005,0.021) 9	.0140 (0.009,0.019) 18	.0151 (0.012,0.018) 37	.0163 (0.011,0.021) 71
NO AP	LVH	190+	SMK	.0122 (0.005,0.019) 0	.0131 (0.009,0.017) 11	.0142 (0.011,0.017) 12	.0153 (0.010,0.020) 19
AP	NO LVH	< 190	NONSMK	.0503 (0.022,0.077) 0	.0810 (0.046,0.115) 2	.1291 (0.081,0.175) 2	.2026 (0.125,0.273) 3
AP	NO LVH	< 190	SMK	.0452 (0.021,0.069) 0	.0730 (0.042,0.103) 0	.1167 (0.073,0.158) 2	.1838 (0.111,0.250) 0
AP	NO LVH	190+	NONSMK	.0830 (0.041,0.124) 0	.1323 (0.082,0.180) 2	.2074 (0.141,0.269) 0	.3165 (0.215,0.405) 0
AP	NO LVH	190+	SMK	.0748 (0.039,0.110) 0	.1196 (0.076,0.161) 0	.1882 (0.128,0.244) 1	.2892 (0.194,0.373) 2

PROBABILITY OF MYOCARDIAL INFARCTION IN A SIX-YEAR PERIOD

SEX: MALE		AGE RANGE: 60-69					
ANGINA	VARIABLES		SMK	SYSTOLIC BLOOD PRESSURE			
	LVH	CHOL		< 120	120-139	140-159	160+
NO AP	NO LVH	< 190	NONSMK	.0043 (0.003,0.005) 96	.0058 (0.005,0.007) 130	.0077 (0.006,0.009) 117	.0102 (0.008,0.012) 121
NO AP	NO LVH	< 190	SMK	.0112 (0.010,0.012) 469	.0148 (0.014,0.016) 685	.0197 (0.019,0.021) 590	.0262 (0.024,0.028) 516
NO AP	NO LVH	190+	NONSMK	.0073 (0.006,0.009) 54	.0097 (0.008,0.011) 86	.0129 (0.011,0.015) 78	.0171 (0.014,0.020) 58
NO AP	NO LVH	190+	SMK	.0187 (0.017,0.021) 234	.0248 (0.023,0.026) 414	.0329 (0.032,0.034) 340	.0437 (0.041,0.046) 312
NO AP	LVH	< 190	NONSMK	.0479 (0.022,0.073) 1	.0422 (0.028,0.056) 5	.0372 (0.028,0.046) 5	.0328 (0.023,0.042) 16
NO AP	LVH	< 190	SMK	.0452 (0.027,0.063) 10	.0398 (0.032,0.048) 37	.0351 (0.030,0.040) 54	.0309 (0.025,0.037) 113
NO AP	LVH	190+	NONSMK	.0792 (0.037,0.120) 0	.0700 (0.047,0.092) 7	.0618 (0.047,0.077) 6	.0545 (0.039,0.070) 13
NO AP	LVH	190+	SMK	.0747 (0.045,0.104) 2	.0660 (0.052,0.079) 12	.0583 (0.050,0.066) 29	.0514 (0.042,0.061) 69
AP	NO LVH	< 190	NONSMK	.1445 (0.085,0.200) 0	.1878 (0.122,0.249) 0	.2421 (0.164,0.313) 0	.3089 (0.209,0.396) 0
AP	NO LVH	< 190	SMK	.1306 (0.098,0.162) 3	.1702 (0.136,0.203) 1	.2202 (0.180,0.258) 5	.2822 (0.228,0.332) 3
AP	NO LVH	190+	NONSMK	.2307 (0.141,0.311) 0	.2950 (0.200,0.379) 0	.3725 (0.266,0.464) 1	.4627 (0.333,0.567) 1
AP	NO LVH	190+	SMK	.2096 (0.162,0.254) 2	.2692 (0.223,0.313) 5	.3416 (0.290,0.389) 5	.4272 (0.361,0.487) 2

PROBABILITY OF MYOCARDIAL INFARCTION IN A SIX-YEAR PERIOD

SEX: FEMALE		AGE RANGE: 60-69			SYSTOLIC BLOOD PRESSURE			
ANGINA	VARIABLES		SMK	< 120	120-139	140-159	160+	
	LVH	CHOL						
NO AP	NO LVH	< 190	NONSMK	.0020 (0.002,0.002) 451	.0027 (0.002,0.003) 565	.0036 (0.003,0.004) 430	.0048 (0.004,0.005) 349	
NO AP	NO LVH	< 190	SMK	.0052 (0.004,0.006) 120	.0070 (0.006,0.008) 142	.0093 (0.008,0.010) 108	.0123 (0.010,0.014) 83	
NO AP	NO LVH	190+	NONSMK	.0034 (0.003,0.004) 543	.0045 (0.004,0.005) 834	.0060 (0.005,0.007) 730	.0080 (0.007,0.009) 700	
NO AP	NO LVH	190+	SMK	.0088 (0.007,0.010) 138	.0117 (0.010,0.013) 229	.0155 (0.014,0.017) 145	.0207 (0.018,0.023) 142	
NO AP	LVH	< 190	NONSMK	.0227 (0.011,0.034) 16	.0200 (0.014,0.026) 14	.0176 (0.014,0.021) 31	.0155 (0.012,0.019) 74	
NO AP	LVH	< 190	SMK	.0214 (0.011,0.032) 5	.0188 (0.013,0.024) 7	.0166 (0.013,0.020) 15	.0146 (0.011,0.018) 20	
NO AP	LVH	190+	NONSMK	.0379 (0.019,0.056) 6	.0334 (0.024,0.042) 25	.0294 (0.024,0.035) 63	.0259 (0.020,0.032) 121	
NO AP	LVH	190+	SMK	.0357 (0.019,0.052) 3	.0314 (0.023,0.040) 16	.0277 (0.022,0.033) 23	.0244 (0.018,0.030) 34	
AP	NO LVH	< 190	NONSMK	.0704 (0.044,0.096) 2	.0927 (0.064,0.121) 3	.1216 (0.087,0.155) 0	.1587 (0.112,0.203) 4	
AP	NO LVH	< 190	SMK	.0634 (0.041,0.086) 1	.0836 (0.058,0.109) 0	.1098 (0.077,0.141) 0	.1436 (0.099,0.186) 0	
AP	NO LVH	190+	NONSMK	.1154 (0.077,0.152) 0	.1508 (0.110,0.190) 6	.1958 (0.148,0.241) 7	.2521 (0.189,0.310) 14	
AP	NO LVH	190+	SMK	.1042 (0.071,0.136) 0	.1364 (0.100,0.172) 1	.1776 (0.133,0.220) 1	.2294 (0.169,0.285) 0	

PROBABILITY OF MYOCARDIAL INFARCTION IN A SIX-YEAR PERIOD

SEX: MALE		AGE RANGE: 70+		SYSTOLIC BLOOD PRESSURE			
VARIABLES				< 120	120-139	140-159	160+
ANGINA	LVH	CHOL	SMK				
NO AP	NO LVH	< 190	NONSMK	.0128 (0.009,0.016) 37	.0138 (0.011,0.017) 70	.0150 (0.012,0.018) 71	.0163 (0.013,0.020) 88
NO AP	NO LVH	< 190	SMK	.0327 (0.027,0.038) 144	.0355 (0.032,0.038) 243	.0384 (0.036,0.041) 241	.0416 (0.037,0.046) 264
NO AP	NO LVH	190+	NONSMK	.0214 (0.015,0.027) 27	.0232 (0.019,0.027) 48	.0251 (0.021,0.029) 43	.0272 (0.022,0.033) 62
NO AP	NO LVH	190+	SMK	.0544 (0.045,0.064) 80	.0589 (0.054,0.064) 160	.0637 (0.060,0.068) 139	.0690 (0.062,0.076) 161
NO AP	LVH	< 190	NONSMK	.1355 (0.061,0.204) 0	.0990 (0.066,0.131) 5	.0719 (0.054,0.090) 7	.0520 (0.036,0.068) 19
NO AP	LVH	< 190	SMK	.1281 (0.075,0.178) 4	.0934 (0.074,0.113) 26	.0678 (0.058,0.077) 41	.0490 (0.039,0.059) 68
NO AP	LVH	190+	NONSMK	.2171 (0.101,0.318) 1	.1607 (0.109,0.209) 4	.1178 (0.089,0.146) 4	.0858 (0.060,0.111) 16
NO AP	LVH	190+	SMK	.2058 (0.122,0.281) 5	.1520 (0.121,0.182) 13	.1113 (0.096,0.127) 19	.0810 (0.064,0.097) 47
AP	NO LVH	< 190	NONSMK	.1981 (0.069,0.310) 3	.2130 (0.097,0.314) 0	.2289 (0.114,0.329) 0	.2458 (0.115,0.358) 0
AP	NO LVH	< 190	SMK	.1797 (0.090,0.261) 0	.1934 (0.116,0.264) 1	.2080 (0.132,0.277) 3	.2236 (0.135,0.303) 2
AP	NO LVH	190+	NONSMK	.3100 (0.114,0.463) 0	.3314 (0.160,0.468) 0	.3540 (0.185,0.488) 0	.3776 (0.187,0.523) 0
AP	NO LVH	190+	SMK	.2831 (0.148,0.397) 0	.3032 (0.191,0.400) 0	.3243 (0.215,0.418) 6	.3464 (0.220,0.453) 0

PROBABILITY OF MYOCARDIAL INFARCTION IN A SIX-YEAR PERIOD

SEX: FEMALE				AGE RANGE: 70+			
ANGINA	VARIABLES		SMOK	SYSTOLIC BLOOD PRESSURE			
	LVH	CHOL		< 120	120-139	140-159	160+
NO AP	NO LVH	< 190	NONSMK	.0060 (0.004,0.008) 120	.0065 (0.005,0.008) 229	.0071 (0.006,0.008) 237	.0076 (0.006,0.009) 209
NO AP	NO LVH	< 190	SMK	.0154 (0.011,0.020) 28	.0167 (0.014,0.020) 54	.0182 (0.015,0.021) 55	.0197 (0.016,0.024) 56
NO AP	NO LVH	190+	NONSMK	.0100 (0.008,0.012) 146	.0109 (0.009,0.012) 283	.0118 (0.011,0.013) 332	.0128 (0.011,0.015) 391
NO AP	NO LVH	190+	SMK	.0258 (0.019,0.032) 34	.0280 (0.024,0.032) 68	.0303 (0.026,0.034) 57	.0329 (0.027,0.039) 68
NO AP	LVH	< 190	NONSMK	.0658 (0.031,0.100) 8	.0476 (0.033,0.062) 6	.0343 (0.027,0.042) 22	.0247 (0.018,0.031) 50
NO AP	LVH	< 190	SMK	.0621 (0.030,0.093) 3	.0448 (0.031,0.058) 8	.0323 (0.025,0.040) 8	.0232 (0.016,0.030) 27
NO AP	LVH	190+	NONSMK	.1082 (0.053,0.160) 5	.0787 (0.057,0.100) 16	.0569 (0.046,0.068) 24	.0411 (0.031,0.051) 71
NO AP	LVH	190+	SMK	.1021 (0.051,0.150) 1	.0742 (0.053,0.095) 3	.0537 (0.042,0.065) 8	.0387 (0.028,0.049) 26
AP	NO LVH	< 190	NONSMK	.0981 (0.037,0.155) 0	.1060 (0.052,0.157) 0	.1145 (0.060,0.166) 3	.1236 (0.061,0.182) 1
AP	NO LVH	< 190	SMK	.0885 (0.033,0.141) 0	.0956 (0.046,0.143) 0	.1033 (0.053,0.151) 0	.1116 (0.053,0.167) 0
AP	NO LVH	190+	NONSMK	.1593 (0.065,0.244) 0	.1716 (0.089,0.247) 2	.1848 (0.103,0.259) 3	.1989 (0.105,0.283) 5
AP	NO LVH	190+	SMK	.1442 (0.059,0.222) 0	.1554 (0.080,0.225) 0	.1675 (0.092,0.237) 0	.1804 (0.092,0.260) 0

Statistical Basis for the Estimation of the Probability of a Myocardial Infarction

The estimates of beta derived in the text utilize 2-year periods with risk presumed to be constant over such periods. The tabled estimates assume a constant risk over a 6-year period. This may be a tenable assumption, as the estimated period parameters did not show much variability after adjustment for the covariates. In this case the covariate values are also assumed to be fixed over the 6-year period.

Let x_i represent the covariate vector for covariate set i , and let $\theta_i = x_i' \beta$ be a linear combination of the betas. The mean $\mu_i = \exp(\theta_i)$ is the parameter of the exponential distribution. The probability of failure under the exponential model is

$$(*) \quad \Pr(T < t; x_i) = 1 - \exp(-t \mu_i).$$

Asymptotically, the maximum likelihood estimate $\hat{\theta}_i$ is normally distributed with mean θ_i and variance $\sigma_i^2 = x_i' \text{Var}(\beta) x_i$. By the delta method the estimate $\hat{\mu}_i$ is normally distributed with expectation $\mu_i = \exp(\theta_i)$ and variance $v_i^2 = \mu_i^2 \sigma_i^2$. Approximate 95% confidence limits for μ are given by $\hat{\mu} \pm 1.96 v$ so that $\hat{\mu}_{\text{lower}} = \max(0.0, \hat{\mu}^*(1 - 1.96\sigma))$ and $\hat{\mu}_{\text{upper}} = \hat{\mu}^*(1 + 1.96\sigma)$. Substitution of the lower and upper limits into (*) gives approximate limits on the probability of failure. It may be seen that the width of the confidence interval depends both on the magnitude of $\hat{\mu}$ and the variance estimate σ .

心筋梗塞の確率推定に関する統計学的基礎

本文で得られたベータの推定値には、2年期間を用い、リスクはそれら期間を通して一定であるとした。付録表の推定値では、6年間にわたって一定であるリスクを仮定している。期間のパラメーターの推定値は、共変数の訂正後は大きな変動を示さなかったもので、これは妥当な仮定であると思われる。この場合、共変数の値も6年間にわたって固定されると仮定する。

共変数群 i の共変数ベクトルを x_i とし、ベータの線形組み合わせを $\theta_i = x_i' \beta$ とすると、平均値 $\mu_i = \exp(\theta_i)$ は指数関数分布のパラメーターである。指数関数モデルにおける失敗の確率は次のとおりである。

$$(*) \quad \Pr(T < t; x_i) = 1 - \exp(-t \mu_i).$$

漸近的に、最大尤度推定値 $\hat{\theta}_i$ は正常に分布しており、その平均値は θ_i 、分散は $\sigma_i^2 = x_i' \text{Var}(\beta) x_i$ である。デルタ法によって、推定値 $\hat{\mu}_i$ は正常な分布を示し、期待値 $\mu_i = \exp(\theta_i)$ 、分散 $v_i^2 = \mu_i^2 \sigma_i^2$ である。 μ に関する近似95%信頼限界は、 $\hat{\mu} \pm 1.96v$ で示されるので、 $\hat{\mu}_{\text{lower}} = \max(0.0, \hat{\mu}^*(1 - 1.96\sigma))$ であり、 $\hat{\mu}_{\text{upper}} = \hat{\mu}^*(1 + 1.96\sigma)$ である。下限及び上限を(*)へ代入すると、失敗の確立に関する近似限界が得られる。信頼区間の幅は、 $\hat{\mu}$ の大きさ及び分散推定値 σ の両者に依存することが認められるかもしれない。

REFERENCES

参考文献

1. KANNEL WB, GORDON T, SCHWARTZ MJ: Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 27:335-46, 1971
2. LIBRACH G, SCHADEL M, SELTZER M, HART A: Assessing incidence and risk factors in myocardial infarction. *Geriatrics* 30:79-93, September 1975
3. ROSENMAN RH, SHOLTZ RI, BRAND RJ: A study of comparative blood pressure measures in predicting risk of coronary heart disease. *Circulation* 54:51-8, 1976
4. 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)
5. RABKIN SW, MATHEWSON FAL, TATE RB: Predicting risk of ischemic heart disease and cerebrovascular disease from systolic and diastolic blood pressures. *Ann Intern Med* 88:342-5, 1978
6. RABKIN SW, MATHEWSON FAL, TATE RB: Longitudinal blood pressure measurements during a 26-year observation period and the risk of ischemic heart disease. *Am J Epidemiol* 109:650-62, 1979
7. 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)
8. TRUETT J, CORNFIELD J, KANNEL W: A multivariate analysis of the risk of coronary heart disease in Framingham. *J Chronic Dis* 20:511-24, 1967
9. ROSENMAN RH, BRAND RJ, JENKINS CD, FRIEDMAN M, STRAUS R, WURM M: Coronary heart disease in the Western Collaborative Group Study: Final follow-up experience of 8½ years. *JAMA* 233:872-7, 1975
10. KEYS A, TAYLOR HL, BLACKBURN H, BROZEK J, ANDERSON JT, SIMPSON E: Mortality and coronary heart disease among men studied for 23 years. *Arch Intern Med* 128:201-14, 1971
11. KLEINBAUM DG, KUPPER LL, CASSEL JC, TYROLER HA: Multivariate analysis of risk of coronary heart disease in Evans County, Georgia. *Arch Intern Med* 128:943-8, 1971
12. GORDON T, VERTER J: Serum cholesterol, systolic blood pressure and Framingham relative weight as discriminators of cardiovascular disease. The Framingham Study, Section 23, 1969
13. KODAMA K, SHIMIZU Y, SAWADA H, KATO H: Incidence of stroke and coronary heart disease in the Adult Health Study sample, 1958-78. RERF TR 22-84
14. SAWADA H, KODAMA K, SHIMIZU Y, KATO H: RERF Adult Health Study Report 6, Results of six examination cycles, 1968-80 Hiroshima and Nagasaki. RERF TR, in preparation
15. Research plan for joint ABCC-NIH Adult Health Study in Hiroshima and Nagasaki. ABCC TR 11-62
16. 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)
17. PRENTICE RL, SZATROWSKI TP, FUJIKURA T, KATO H, MASON MW, HAMILTON HB: Leukocyte counts and coronary heart disease in a Japanese cohort. *Am J Epidemiol* 116:496-509, 1982 (RERF TR 20-81)

18. GORDON T, SORLIE P, KANNEL WB: Coronary heart disease, atherothrombotic brain infarction, intermittent claudication - A multivariate analysis of some factors related to their incidence: Framingham Study, 16-year follow-up. The Framingham Study, Section 27, 1970
19. COX DR: Regression models and life tables. JR Stat Soc B 34:187-202, 1972
20. KALBFLEISCH JD, PRENTICE RL: The Statistical Analysis of Failure Time Data. New York, John Wiley and Sons Inc., 1980
21. HOLFORD TR: The analysis of rates of survivorship using log-linear models. Biometrics 36:299-305, 1980
22. PIERCE DA, PRESTON DL, ISHIMARU T: A method for analysis of cancer incidence in Japanese atomic bomb survivors, with application to leukemia. RERF TR 15-83
23. WHITEHEAD J: Fitting Cox's regression model to survival data using GLIM. App Stat 29:268-75, 1980
24. PETO R: Contribution to the discussion of Cox. JR Stat Soc B 34:205-7, 1972
25. BISHOP YMM, FIENBERG SE, HOLLAND PW: Discrete Multivariate Analysis: Theory and Practice. Cambridge, Massachusetts, The MIT Press, 1975
26. BELSLEY DA, KUH E, WELSCH RE: Regression Diagnostics: Identifying Influential Data and Sources of Collinearity. New York, John Wiley and Sons Inc., 1980
27. KODAMA K: Longitudinal study of coronary heart disease in a fixed adult population: Secular trends of incidence of coronary heart disease (1958-78), Relationship of its incidence to risk factors and secular trends of risk factors (1958-80). Hiroshima University School of Medicine dissertation, 1983 (In Japanese with English summary)
28. BAKER RJ, NELDER JA: The GLIM Manual - Release 3. Oxford, Numerical Algorithms Group, 1978
29. BRESLOW NE, DAY NE: Statistical Methods in Cancer Research: The Analysis of Case-Control Studies. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer, 1980
30. DOLLERY CT: Arterial hypertension. In *Cecil: Textbook of Medicine, 15th Edition*. Ed by PB Beeson, W McDermott, JB Wyngaarden. Philadelphia, W.B. Saunders, 1979. pp 1199-218
31. PREGIBON D: Logistic regression diagnostics. Ann Stat 9:706-24, 1981
32. PREGIBON D: Goodness of link tests for generalized linear models. App Stat 29:15-24, 1980
33. BRESLOW NB, LUBIN JH, MAREK P, LANGHOLTZ B: Multiplicative models and cohort analysis. JASA 78:1-12, 1983
34. MANTEL N: Synthetic retrospective studies and related topics. Biometrics 29:479-86, 1973
35. PRENTICE RL, BRESLOW NB: Retrospective models and failure time models. Biometrika 65:153-8, 1978
36. BELSKY JL, KAGAN A, SYME SL: Epidemiological studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii, and California: Research plan. ABCC TR 12-71