Multiple Risk Factor 保有者の運動療法における乳酸閾値に 相当する目標心拍数予測式の検討

庄 野 菜穂子¹⁾ 道 下 竜 馬²⁾ 松 永 和 美²⁾ 鶴 田 敏 幸²⁾

APPLICATION OF HEART RATE AT LACTATE THRESHOLD TO KARVONEN'S FORMULA IN CASES OF MULTIPLE RISK FACTORS

NAOKO SHONO, RYOMA MICHISHITA, KAZUMI MATSUNAGA and TOSHIYUKI TSURUTA

Abstract

Heart rate (HR) corresponding to lactate threshold (LT) was evaluated in patients with multiple risk factors and applied to determine the target HR by Karvonen's formula calculated from the predicted HR max. The subjects were 52 outpatients (33 men and 19 women) aged from 23 to 70 years old (mean 46.9) with more than 2 risk factors including obesity, hypertension, diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, dyslipidemia, hyperuricemia, and hyperinsulinemia. A multistage graded test of submaximal exercise on electric bicycle ergometer was performed for each subject before starting exercise therapy. The workload was increased every 4 minutes, and heart rate, blood pressure, and blood lactate concentration were measured during the last 1 minute of each stage. The LT-HR ranged from 80 to 120 beats/min (mean 101 ± 10) and Karvonen's coefficients ranged from 0.08 to 0.40 (mean 0.22 ± 0.08). Because of these differences and variance, it is suggested that LT-HR should be measured directly or about 20% HR reserve should be prescribed at least when starting exercise therapy for these cases.

(Jpn. J. Phys. Fitness Sports Med. 2003, 52: 141~148)

key word : lactate threshold, heart rate reserve, Karvonen's formula, multiple risk factor

I. 目 的

近年、肥満、高血圧症、高脂血症、糖尿病や耐糖能異常、高尿酸血症などの動脈硬化危険因子となる病態を有する人の増加が顕著である。これらの病態はインスリン抵抗性に伴う高インスリン血症の影響も含めて、個人で複数の因子を保有するものが認められることから、Multiple Risk Factor (MRF) Syndrome という概念で包括されるようになってきた¹⁾。一方、健康づくり対策として健康運動指導士などの人材育成や健康増進施設、運動療法施設などの環境整備がすすめられており、健康日本21対策の一貫として市町村でも運動指導を行う動きが広がりつつある。

それに先立ち我が国では、1989年健康づくりのための運動所要量と目標心拍数が設定され(表1)、健康づくりの指針として推奨されている。多くの現場ではこれに基づいて50%最大酸素摂取量($\dot{V}O_2\text{max}$)や、それに相当する目標心拍数(HR)を求める推定式(50%HR reserve または60~65% HR max)が使われている。ただし、その目標値は平均的体力を有する健常者(安静時心拍数70の平均的な人が50%に相当する強度の運動をした場合)の健康維持を意図とした設定であった²⁾。一方アメリカスポーツ医学会(ACSM)は、最新ガイドライン(2000)において、健常者の Physical fitness 向上のための運動強度の下限を $\dot{V}O_2\text{ reserve}$ または HR reserve の40~49%とした³⁾。さらに

¹⁾ 佐賀医科大学社会医学講座
〒849-8501 佐賀市鍋島5-1-1

²⁾ 鶴田整形外科
〒849-8307 佐賀県小城郡牛津町大字勝1241-6

Department of Preventive Medicine, Saga Medical School

Clinic of Tsuruta Orthopaedic Surgery

Table 1. Recommended exercise allowance for health promotion.

Age group	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69
Duration(min/week)	180	170	160	150	140
Target heart rate(beats/min)	130	125	120	115	110

Swain & Franklin は, $\dot{V}O_2\text{max}$ 40 ml/kg/min未満の低体力者においては 30% $\dot{V}O_2\text{ reserve}$ でも $\dot{V}O_2\text{max}$ の向上が見られたと報告している⁴⁾.

有疾患者を対象とした至適運動強度については未だに一致した結論はないものの, Lactate Threshold(LT)や Ventilatory Threshold(VT)などの変移点を指標とした運動強度は, 競技者, 健康者, 有疾患者のそれぞれに対応可能な共通の相対強度としての特徴があり, 有疾患者においてもその効果と安全性が実証されている^{5,6)}. 我々も, これまで肥満者やMRF保有者を対象として, LT強度の運動療法による危険因子(RF)の改善と有酸素性作業能の向上を報告してきた^{7,8)}.

しかし, RF 保有者の LT-HR は従来のガイドラインよりも低い傾向にあることに着目し, RF 保有者を対象とする場合には, 目標心拍数の下方修正が必要であると考えている. これまで虚血性心疾患や糖尿病患者における LT-HR や VT-HR は報告されているが, 方法論や評価の違いにより若干異なる結果が得られている⁹⁻¹³⁾.

そこで本研究の目的は, MRF 保有者を対象として LT-HR を評価し, 代表的な簡便法であるカルボーネン法¹⁴⁾を用いて LT-HR に相当する %HR reserve を検討することである.

Ⅱ. 方 法

A. 対 象

外来受診者のうち肥満(BMI $\geq$ 25 または体脂肪率 $\geq$ 女性30%, 男性20%), 耐糖能異常または2型糖尿病(空腹時血糖 $\geq$ 110 mg/dL または HbA1c $\geq$ 5.6%), 高血圧症(収縮期血圧: SBP $\geq$ 140 mmHg または拡張期血圧 $\geq$ 90 mmHg), 高脂血症(総コレステロール $\geq$ 220 mg/dL, 中性脂肪 $\geq$ 150

mg/dL, HDL コレステロール $<$ 40 mg/dL, LDL コレステロール: LDLC $\geq$ 140 mg/dL のいずれか), 高尿酸血症(尿酸 $\geq$ 7.6 mg/dL), 空腹時高インスリン血症(インスリン $\geq$ 10 μ U/mLまたは HOMA-R $\geq$ 2)のうち2項目以上を有しており, β -blocker など心拍数に影響を及ぼす薬剤を使用している者を除いた, 運動療法開始前の65例であった. 重複を含めた RF の内訳は肥満50例, 耐糖能異常6例, 糖尿病18例, 高コレステロール血症31例, 低 HDLC 血症4例, 高中性脂肪血症25例, 高血圧症34例, 高尿酸血症18例, 高インスリン血症30例であった.

B. 運動負荷試験

自転車エルゴメーター(コンビエアロバイク 75XL)を用いて, 身体活動量や重症度に応じて初期負荷(5, 10, 20 watts)と増加幅(5, 10, 15 watts)を決定し, 4分ごとに漸増する多段階運動負荷試験を実施した. 運動負荷の終点は血中乳酸 4 mMol もしくは ACSM のガイドラインに従い, 運動負荷総時間は30分以内とした. 心電図モニター(V5 誘導)を装着させ, 各負荷の3分目に血圧, 心拍数, Borg(小野寺)らの主観的疲労感を記録するとともに耳袋採血にて乳酸を測定した(ラクテートプロ; アークレイ). LT 前後に最低3ポイントを測定して回帰直線を求め, 2本の回帰直線の交点を LT と決定した(図1). 運動負荷

Fig. 1. The blood lactate concentration during incremental exercise tolerance test.

試験中の仕事率と心拍数の関係から LT 時の自転車負荷 (LT-watt) および心拍数 (LT-HR) を求めた。回帰直線の得られた 3 ポイントの心拍数と負荷から Åstrand と Rhyming のノモグラムを用いて $\dot{V}O_2\max$ を推定した。

C. 予測係数の計算

カルボーネン法において、最大心拍数 (HR max) には 220-年齢の予測値を採用、安静時心拍数には負荷試験時の実測値を採用して、予測係数 Estimated K を求めた。すなわち $LT-HR = (220 - \text{年齢} - \text{安静時心拍数}) \times \text{Estimated K} + \text{安静時心拍数}$ の式から逆算して Estimated K を求めた。

D. 統計処理

数値は平均値 $\pm$ 標準偏差、および最小値と最大値で範囲を表示した。2 変数の関連性には Pearson の単相関係数、多変数の関連性にはステップワイズ重回帰分析、対応のある 2 群の比較には Paired t-test、比率の差の検定には χ^2 -square test を用いて検定した。P<0.05 をもって統計的有意水準とした。

III. 結 果

LT 決定に必要な条件を満たさなかった 13 名を除外した 52 名が解析対象となった (平均年齢 46.9 才, 23 才 ~ 70 才)。対象者の年代別及び性別の BMI, $\dot{V}O_2\max$, および危険因子保有数は表 2 に示す通りであり, $\dot{V}O_2\max$ はいずれの年代も運動所要量の維持目標値を下回る低体力レベルであった。LT 時の血中乳酸レベルは 1.80 ± 0.36 mMol ($1.1 \sim 2.5$)、LT-HR は平均 101 ± 10 拍/分 ($80 \sim 120$)、LT-watt は平均 49 ± 18 watts ($20 \sim 110$)、体重に対する LT-watt は $70 \pm 22\%$ ($39 \sim 139$) であった。220-年齢を予測 HRmax とした場合、LT-HR は HR reserve (予測 HR max - 安静時心拍数) の $22 \pm 8\%$ ($8 \sim 40$) であった。すなわち、カルボーネン法の Estimated K は平均 0.22 ± 0.08 であった。また、予測 HR max の $58 \pm 5\%$ ($51 \sim 70$) に相当した。

図 2 a には年齢と運動所要量に使用されている目標心拍数 ($\div 138 - \text{年齢} / 2$)、及び本研究において実測した LT-HR との関係を示している。図 2 b には年齢と $40\% \dot{V}O_2\max$ 強度を推定する場合に

Table 2. Characteristics of the subjects.

Age group	20-	30-	40-	50-	60-	Total
Number	7	6	17	12	10	52
Women/Men	1/6	1/5	7/10	5/7	5/5	19/33
BMI (kg/m/m)						
Women	43.9	25.8	29.9	24.7	28.8	
Men	28.9	26.6	25.0	25.1	21.2	
$\dot{V}O_2\max$ (ml/kg/min)						
Women	17.1	32.1	28.8	26.6	24.7	
Men	36.9	33.1	34.7	36.2	34.2	
Obesity	5	5	13	9	7	39
Hypertension	2	2	7	5	7	23
High cholesterol						
or low HDL cholesterol	3	4	11	7	5	30
High triglyceride	2	4	8	4	1	19
High blood glucose	0	0	9	5	7	21
High uric acid	3	4	5	3	1	16
Hyperinsulinemia	6	3	10	2	4	25

Fig. 2. 2-a) The heart rate at lactate threshold and the target heart rate as shown in the recommended exercise allowance for health promotion calculated from the age of each subjects. 2-b) The heart rate at lactate threshold and the target heart rate at the intensity of 40% of estimated heart rate reserve calculated using Karvonen's formula.

用いられているカルボーネン法の Estimated K = 0.4 とした場合の目標心拍数, 及び本研究の LT-HR との関係を示している. LT-HR は年齢との間に有意な逆相関 ($r = -0.67, p < .001$) を認めた. しかし LT-HR と $138 - \text{年齢}/2$ および LT-HR と 40%HR reserve に相当する HR との間には, いずれも有意差を認めた ($p < .001$).

MRF 保有者における LT-HR や %HR reserve に影響を及ぼす要因を検討するため, まず各 RF の値と間の単相関分析を行った. LT-HR は年齢と強い逆相関を示したが, その他にも LDLC との間に逆相関の傾向 ($r = -0.32, p = 0.06$) を, また SBP との間に有意な逆相関 ($r = -0.34, p < 0.05$) を認めた. %HR reserve は, 年齢, LDLC, SBP との間に逆相関の傾向を認めた ($r = -0.30$,

$-0.31, -0.32$, いずれも $0.05 < p < 0.1$). これらの RF とともに年齢, $\dot{V}O_{2\max}/\text{LBM}$, BMI を独立変数とし, LT-HR 及び %HR reserve を従属変数として, それぞれ Stepwise 重回帰分析を実施した. その結果, LT-HR には年齢と $\dot{V}O_{2\max}$ が ($r^2 = 0.53$), %HR reserve には LDLC が有意な独立変数として採用された ($r^2 = 0.10$).

IV. 考 察

有疾患者を対象として, VT (VT を AT と表現している場合もある) や LT に相当する HR や運動負荷を測定し, 運動強度について検討している報告はいくつか見られる⁹⁻¹³). しかし, 本研究の結果とそれらの結果とを比較検討するためには, 1) VT と LT は一致する, 2) 運動負荷方法 (ランプ負荷, 多段階負荷) の違いによる誤差がない, 3) 運動様式 (自転車エルゴメーター, トレッドミル) による誤差がないことが前提条件として必要である.

これまでに VT と LT の両変移点を同一被検者について検討した報告によると, 両者の相関は高いものの, 発現には時間的なずれが生じるため, 各変移点に相当する HR, Watt, $\dot{V}O_2$ には有意差が認められている¹⁵). また多段階負荷でも負荷変更時間の長短により心拍反応や血中乳酸値には時間差が生じる可能性がある. この理由は呼吸循環器系の反応が定常状態を得られるかどうかが原因であると考えられている. Gullestad たち^{16,17}) は, 1 分ごとの多段階負荷法と 3 分ごとの多段階負荷法を比較して, 同一負荷時の乳酸値は前者のほうが有意に低く LT が発現する仕事率は有意に高い値であることを, 健康者および心臓移植後の患者で確認している. 従って, ランプ負荷による LT-watt は多段階負荷による LT-watt よりも過大評価されている可能性がある. また, トレッドミルと自転車エルゴメーターでは, 動員される筋の違いにより, $\dot{V}O_{2\max}$ は前者が有意に高いことが認められている¹⁸).

本研究では, 運動負荷方法として 4 分毎の多段階漸増負荷試験を採用した. LT は定常状態に近いと仮定する運動時の乳酸の代謝を求めたもので

ある¹⁹⁾ため、できるだけ定常状態で測定するのが妥当であり、また実際の運動療法時には処方された負荷での持続的運動を行うことから、負荷方法としては確実に定常状態を得られる多段階負荷のほうが適していると考えたからである。

以上の様な誤差要因を考慮すると、本研究と全く同一の方法で LT-HR とカルボーネン法を検討した報告は見当たらないが、方法論の違いを含めた上で比較検討を行った。北見たち⁹⁾は、アスリート、健常者、成人病患者を対象として自転車エルゴメーターを用いたランプ負荷で VT を測定し、成人病患者(内訳は不明)ではカルボーネン法の Estimated $K=0.31\pm0.09$ 、健常者で 0.41 ± 0.10 、アスリートで 0.49 ± 0.12 と報告している。また Omiya たち¹⁰⁾は、急性心筋梗塞後と冠動脈バイパス手術後の患者を対象に、前者と同様の方法で VT を測定し、急性心筋梗塞群(平均年齢58.5才)で $VT-HR=99\pm13$ 、Estimated $K=0.21\sim0.25$ 、冠動脈バイパス手術後の患者(平均年齢61.2才)で $AT-HR=113\pm13$ 、Estimated $K=0.27\sim0.32$ と報告している。また藤沼たち¹¹⁾は、糖尿病患者576例(30才～69才)を対象に自転車エルゴメーターを用いたランプ負荷試験により VT を測定し、糖尿病群の VT-HR は健常群よりも低く、年齢別予測 HR max に対して平均63～65%であり、その範囲は50～80%までと個人差が大きいことを報告している。これらの報告では本研究の結果より若干高い値であるが、負荷方法と評価指標の違いを考慮するならば、本研究の成績と整合性があると考えられる。

加藤たち¹²⁾は、糖尿病患者(平均年齢57才、8名)において自転車エルゴメーターを用いて 7.5～10 watts/min のランプ負荷中の LT を測定し、 $LT-HR=98\pm14$ 拍/分、 $60.6\pm9.4\%$ HR peak と報告している。また牧田たち¹³⁾は、平均年齢67才の男女18名(虚血性心疾患14名、高血圧2名、その他2名)において、トレッドミルを用いた3分ごとの多段階負荷(ブルース法)により $LT-HR=106\pm10$ 拍/分、 $78\pm7\%$ HR peak、 $K=0.53\pm0.1$ と報告している。この場合係数の計算には実測した HR peak を用いているため、他の報告と

比較して K 値が高くなっている。

カルボーネン法には、予測 HR max(例えば220-年齢)を用いる場合と実測 HR peak を用いる場合が見られるが、予測 HR max は実測 HR peak を上回る値であることが多いので、同じ HR であっても予測 HR max を用いれば実測 HR peak を用いた場合より係数 K が小さくなる。しかし、有疾患者では循環器系に及ぼすリスクや、筋骨格系の限界が先に表れやすいことを考えると、HR peak の測定条件をそろえるのは困難であり、all out に追い込めない有疾患者において正確な HR peak を求めることはむずかしい。また、現場では予測 HR max を用いた予測式の活用性が高いと考えられ、そのためにも RF の有無やその程度に応じた係数 K の設定基準が必要になってくると思われる。

本研究における結果が危険因子保有者に特有のものなのかどうかについては、同一方法で測定した健常者と RF 保有者との LT-HR の比較を行う必要がある。本研究ではすべての年代の健常者を集めることはできなかったため、その点については限界があることも認めざるをえない。しかし20～40才前半の非活動的な健常群13名について年齢をマッチングした患者群33名と比較すると、Estimated K は健常群0.30に対して患者群は0.21で有意差を認めており、比較的若い年齢層であっても RF を複数保有している場合には目標心拍数を下方修正する必要があると考えられる²⁰⁾。

MRF 保有者における LT-HR や %HR reserve の低さを裏付ける理由については不明であるが、重回帰分析の結果より $\dot{V}O_{2max}$ や、LDLC が有意な決定要因であった。従って MRF 保有者における有酸素性作業能の低さや動脈硬化化の変化が、運動負荷中の心拍反応の抑制に関与している可能性が示唆される。高血圧症の患者において我々と同じ方法で測定した報告^{5,6)}があり、Estimated K を計算するとそれぞれ0.37及び0.30となり、本研究よりやや高い傾向であったが、Single risk 者と Multiple risk 者では心拍反応が異なる可能性もある。疫学研究によると、RF の数が増えるほど、虚血性心疾患死亡率が指数関数的に増加している

21) ことから, MRF 保有者では動脈硬化性変化の重症化が背景にあるのではないかと推測される。

本研究の方法で求めた LT-HR にもとづく運動療法継続後には MRF や $\dot{V}O_2\text{max}$ の改善が認められており, 運動療法としての効果を確認している⁸⁾。このことから, MRF 保有者では日常生活活動に近い低強度の運動でも LT 強度に該当する者が多いため, 十分に効果が得られたものと推測される。また運動療法による全身持久力の向上や, 動脈硬化危険因子の改善にともなって同一患者における LT-HR や Estimated K は増加する可能性があり^{7,8)}, これらの点については今後明らかにしていきたい。

V. 結 論

Multiple Risk Factor 保有患者52名の LT-HR は平均 101 ± 10 拍/分(80~120)であり, 同年齢でも個人差が大きかった。カルボーネン法において, 予測 HR max は220-年齢, 安静時心拍数は実測値を採用した場合, LT-HR に相当する目標心拍数を求めるために予備心拍数に乗じる係数は平均0.22であった。

以上の結果より, Multiple Risk Factor 保有者の運動処方にあたっては, LT または LT に相当する変移点を直接測定することが望ましい。直接測定できない場合の初回運動処方には, Karvonen 法の予測係数を0.2程度に設定するべきでないと考えられた。

(受理日 平成15年1月27日)

文 献

- 1) Zavaroni, I., Mazza, S., Fantuzz, M., Dall'Aglia, E., Bonora, E., Delsignore, R., Passeri, M., Reaven, G. M. Changes in insulin and lipid metabolism in males with asymptomatic hyperuricaemia. *J. Intern. Med.*, (1993), **234**, 25-30.
- 2) 進藤宗洋, 厚生省の「健康づくりのための運動所要量について」-『身から錆を出さない, 出させない』暮らしの原理の提案-, 保健の科学, (1990), **32**, 139-156.
- 3) Pollock, M. L., Gaesser, G. A., Butcher, J. D., Despres, J. P., Garber, C. E. The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults. *Med. Sci. Sports Exerc.*, (1998), **30**, 975-991.
- 4) Swain, D. P., & Franklin, B. A. Is there a threshold intensity for aerobic training in cardiac patients? *Med. Sci. Sports Exerc.*, (2002), **34**, 1071-1075.
- 5) Kiyonaga, A., Arakawa, K., Tanaka, H., Shindo, M. Blood pressure and hormonal responses to aerobic exercise. *Hypertension*, (1985), **7**, 125-131.
- 6) Urata, H., Tanabe, Y., Kiyonaga, A., Ikeda, M., Tanaka, H., Shindo, M., Arakawa, K. Antihypertensive and volume-depleting effects of mild exercise on essential hypertension. *Hypertension*, (1987), **91**, 245-252.
- 7) 庄野菜穂子, 熊谷秋三, 近藤芳昭, 西住昌裕, 肥満女性の身体特性および心理特性に及ぼす有酸素的トレーニングの影響. *臨床スポーツ医学*, (1992), **9**, 1277-1283.
- 8) 庄野菜穂子, 松永和美, 道下竜馬, 石坂ひとみ, 真子千秋, 鶴田敏幸, 整形外科外来での内科的運動療法の試み~Multiple Risk Factor 保有者を対象として~, *ブラクティス*, (2002), **19**, 327-333.
- 9) 北見裕史, 伊東春樹, 田辺一彦, 松本晃裕, アスリート, 健康者及び成人病患者におけるAT時心拍数-カルボーネン法との比較検討-, *体力科学*, (1996), **45**, 693.
- 10) Omiya, K., Itoh, H., Osada, N., Kato, M., Koike, A., Sagara, K., Aoki, K., Fu, L. T., Watanabe, H., Kato, K., Tanabe, K., Murayama, M. Impaired heart rate response during incremental exercise in patients with acute myocardial infarction and after coronary artery bypass grafting: evaluation of coefficients with Karvonen's formula. *Jpn. Circ. J.*, (2000), **64**, 851-855.
- 11) 藤沼宏彰, 山崎俊朗, 清野弘明, 菊池宏明, 阿部隆三, 糖尿病患者の嫌気性作業閾値, 糖尿病, (1995), **39**, 9-15.
- 12) 加藤公彦, 山本貴子, 福典之, 柴田優子, 長崎大, 田村勝彦, 掛見宏一, 佐藤祐造, 携帯型血中乳酸測定器(ラクテートプロ TM)を用いた乳酸閾値(LT)測定の試み-糖尿病運動処方作成における有用性-, *臨床スポーツ医学* (2000), **17**, 1007-1011.
- 13) 牧田 茂, 野原隆司, 浜崎 博, 虚血性心疾患患者の集団スポーツ運動療法における血中乳酸濃度測定の意義-携帯型血中乳酸濃度測定器を用いて-, *臨床スポーツ医学*, (1998), **15**, 1167-1170.
- 14) Karvonen, M. J., Kentala, E., Mustala, O. The effects of training on heart rate. *Ann. Med. Exp. Biol. Fenn.*, (1957), **35**, 307-315.
- 15) Chicharro, J. L., Perez, M., Vaquero, A. F., Lucia, A., Legido, J. C. Lactic threshold vs ventilatory threshold during a ramp test on a cycle ergometer. *J. Sports Med. Phys. Fitness*, (1997), **37**, 117-121.
- 16) Gullestad, L., Myers, J., Bjornerheim, R., Berg, K. J., Djoseand, O., Hall, C., Lund, K., Kjekshus, J., Simonsen, S. Gas exchange and neurohumoral response to exercise: influence of the exercise protocol. *Med.*

- Sci. Sports. Exerc., (1997), **29**, 496-500.
- 17) Gullestad, L., Myers, J., Noddeland, H., Bjørnerheim, R., Djoseland, O., Hall, C., Gieran, O., Kjekshus, J., Simonsen, S. Influence of the exercise protocol on hemodynamic, gas exchange, and neurohumoral responses to exercise in heart transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant.*, (1996), **15**, 304-313.
- 18) Hermansen, L., & Saltin, B. Oxygen uptake during maximal treadmill and bicycle exercise. *J. Appl. Physiol.*, (1969), **26**, 31-37.
- 19) 八田秀雄, 乳酸の産生と除去の LT との関係, 臨床スポーツ医学, (1992), **9**, 745-750.
- 20) 庄野菜穂子, 道下竜馬, 鶴田敏幸, 血中乳酸閾値を基準とした目標心拍数予測及び運動負荷決定方法, 日本臨床スポーツ医学会誌, (2002), **10**, S100.
- 21) Kannel, W. B., Castelli, W. P., Gordo, T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study. *Ann. Intern. Med.* (1979), **90**, 85-91.