

厚生労働科学研究補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
分担研究報告書

「血管内皮機能(FMD)、中心血圧、脈波増大係数(Augmentation Index)に関する疫学研究」

研究分担者 磯 博康 大阪大学大学院医学研究科公衆衛生学 教授
研究協力者 今野 弘規 大阪大学大学院医学研究科公衆衛生学 准教授
崔 仁哲 大阪大学大学院医学研究科公衆衛生学 助教
劉 克洋 大阪大学大学院医学研究科公衆衛生学 特任助教
崔 美善 大阪大学大学院医学研究科公衆衛生学 博士課程

研究要旨

本研究では、健診に導入しうる新しい検査として、測定時間が比較的短く、比較的簡便に測定可能な血管内皮機能(FMD)、中心血圧、脈波増大係数(Augmentation Index, AI)に着目し、各検査の有用性を検討するため、地域住民における3つの疫学研究、すなわち、(研究1) FMDと喫煙習慣との関連、(研究2) FMDと中心血圧・上腕血圧との関連、(研究3) AIと心房細動・不整脈との関連の検討を行った。その結果、研究1では、30～79歳の男女910名(男性517名、女性393名)を対象にした横断研究により、非喫煙者に対する大量喫煙者(≥40本/日)におけるFMD低下(FMD<5.1%)の多変量調整オッズ比(95%信頼区間; 95%CI)は、1.83(1.04-3.20)、同様に、長期喫煙者(40年以上)においては2.16(1.15-4.06)と、それぞれ有意な関連が認められた。研究2では、30～79歳の男性507名を対象にした横断研究により、中心血圧低値群(<116mmHg)に対する高値群(≥131mmHg)のFMD低下(FMD<5.0%)の多変量調整オッズ比(95%CI)は、全体で1.5(0.9-2.6)、降圧剤非服薬者で2.4(1.2-4.8)、降圧剤非服薬者で1.4(0.5-3.8)であった。一方、FMD低下と上腕血圧値との間に有意な関連は認められなかった。研究3では、40-79歳の男女4,264人を対象にした横断研究の結果、AI低値群(<79%)に対するAI高値群(≥88%)における心房細動および不整脈の多変量調整オッズ比(95%CI)は、それぞれ3.4(1.4-8.6)、1.8(1.2-2.7)であった。一方、大動脈脈圧および上腕動脈脈圧とAI値との間に有意な関連は認められなかった。以上より、FMD検査、中心血圧、AIは、いずれも健診に導入可能な有用性の高い検査であると考えられた。

A. 研究目的

本研究では、健診に導入しうる新しい検査として、血管内皮機能(FMD)、中心血圧、脈波増大係数(Augmentation Index, AI)に着目した。FMD検査は、動脈硬化による形態学的変化が現れるより以前の機能的変化を早期に捉えられ、検査所要時間は1人10～15分程度である。また、橈骨動脈における脈波解析装置による中心血圧は、従来の

上腕血圧よりも心臓に近い血圧値を反映する。さらに同じ装置で得られるAIは、心臓の負荷の指標と考えられており、検査所要時間は1人5分以内と、いずれも比較的短時間で簡便に測定可能な検査である。昨年度は、メタボリックシンドロームの構成因子の集積がFMD低下と関連する傾向が認められたことを報告した。今年度はさらに、以下の3テーマについて検討した。

(研究 1) FMD と喫煙習慣との関連

世界の喫煙による死亡者数は毎年 600 万人に及び、そのうち心血管疾患による死亡が 10%を占めると言われている。一方、血管内皮機能は心血管疾患の発症と密接な関係があり、喫煙が血管内皮機能に対して急性影響を呈することがこれまでに報告されている。しかしながら、地域の一般住民を対象に喫煙習慣と血管内皮機能障害との関連を検討した研究は見られないことから、喫煙量や喫煙年数と FMD との関連を分析した。

(研究 2) FMD と中心血圧・上腕血圧との関連

FMD と中心血圧 (CAP) および上腕収縮期血圧 (SBP) のいずれが FMD とより強く関連しているかは不明であることから、地域住民男性における CAP・SBP と FMD との関連を分析した。

(研究 3) AI と心房細動・不整脈との関連

一般集団における AI と心房細動および不整脈との関連を検討した研究は限られていることから、地域住民においてそれらの関連を分析した。

B. 研究方法

(研究 1)

CIRCS (the Circulatory Risk in Communities Study) における大阪府八尾市 M 地区、秋田県井川町の 30~79 歳住民のうち、2013~2016 年に循環器健診を受診し、FMD 検査に参加した男女 910 名 (男性 517 名、女性 393 名) を分析対象とし、横断研究を行った。血管内皮機能障害は、FMD 値第 1 四分位数以下 (FMD <5.1%) と中央値以下 (FMD <6.8%) の 2 種類で定義し、喫煙量が 40 pack-years 以上を大量喫煙、喫煙期間が 40 年以上を長期喫煙と定義した。喫煙習慣と血管内皮機能障害との関連を性別、年齢、地域、Body Mass Index (BMI)、収縮期血圧、HDL コレステロール、non-HDL コレステロール、中性脂肪、糖尿病、飲酒状況、身体運動、降圧剤服薬の有無、糖尿病薬剤治療の有無、高脂血症治療薬服薬の有無と安静時血管径を調整した多重ロジスティックモデルを用いて分析した。

(研究 2)

CIRCS における大阪府八尾市 M 地区、秋田県

井川町の 30~79 歳住民のうち、2013 年~2015 年に健診を受診し、FMD 検査に参加した男性 507 名を分析対象とし、横断研究を行った。CAP は、橈骨動脈における脈波解析装置 (HEM-9000AI、オムロンコーリン社製) を用いて測定した。血管内皮機能障害は全対象者の 30%以下 (FMD <5.0%) と定義した。CAP および SBP と血管内皮機能障害との関連を年齢、地域、心拍数、安静時血管径、血清総コレステロール、中性脂肪、糖尿病、飲酒状況、喫煙状況を調整した多重ロジスティックモデルを用いて分析した。

(研究 3)

CIRCS における大阪府八尾市 M 地区、秋田県 I 町、茨城県筑西市 K 地区の 40-79 歳住民のうち、2010~2012 年の循環器健診を受診した男女 4,264 人を対象に、脈波解析装置 (HEM-9000AI、オムロンコーリン社製) を用いて、AI 値、大動脈脈圧値 (中心動脈圧値と上腕拡張期血圧値の差)、上腕動脈脈圧値 (上腕収縮期圧値と上腕拡張期血圧値の差) を計測した。また、心電図のミネソタコード分類に従って、心房細動 (ミネソタコード: 8-3-1, 8-3-2)、期外収縮頻発 (8-1-1, 8-1-2)、不整脈 (8-1-1, 8-1-2, 8-3-1, 8-3-2, 8-9-1) と定義した。さらに、AI 値、大動脈脈圧値、上腕脈圧値をそれぞれ 3 分位に区分し、各低値群を基準として、各高値群における心房細動および不整脈の有病率に対するオッズ比を算出した。調整変数には、年齢、性、BMI、心拍数、収縮期血圧値、飲酒・喫煙の有無、血清総コレステロール値、HDL-コレステロール値、中性脂肪、糖尿病既往、降圧剤服薬の有無、高コレステロール血症治療薬服薬の有無及び地域を用いた。

C. 研究結果

(研究 1)

喫煙習慣による性・年齢調整後の心血管リスクファクター平均値と割合を表 1 に示した。非喫煙者は 364 名、過去喫煙者は 342 名、喫煙者は 204 名であり、その内、一日の喫煙本数が 30 本以上の喫煙者は 34 名、大量喫煙者は 115 名、長期喫煙者が 78 名であった。喫煙者の %FMD 平均値は、非

喫煙者と比べて有意に低かった。性・年齢を調整した%FMD 平均値(SE)は、非喫煙者で 7.37 (0.17)、30 本/日以上吸っている喫煙者で 6.21 (0.51)、大量喫煙者で 6.63(0.30)、長期喫煙者で 6.33(0.35)であった。喫煙状況による低 FMD のオッズ比を表 2 に示した。FMD 値第 1 四分位数以下 (FMD<5.1%) の多変量調整オッズ比 (95%信頼区間)は、非喫煙者と比べて、タバコを 30 本/日以上吸っている喫煙者で 2.23(1.00-5.14)であった。さらに、喫煙強度と喫煙年数による低 FMD のオッズ比を表 3 に示した。大量喫煙者で 1.83 (1.04-3.20)、長期喫煙者で 2.16(1.15 -4.06)であった。FMD 中央値以下(FMD<6.8%) の多変量調整オッズ比 (95%信頼区間)はそれぞれ 2.17 (1.01-5.05), 1.70 (1.01-2.86), 1.98 (1.07-3.69)であった。

(研究 2)

対象者の心血管リスクファクターの平均値および標準偏差を表 4 に、CAP・SBP(三分位数)における低%FMD の年齢・多変量調整オッズ比を表 5 に示した。CAP 低値群(第1三分位群,<116mmHg)に対する CAP 高値群(第3三分位数,≥131 mmHg)の血管内皮機能障害(FMD <5.0%) の多変量調整オッズ比(95%CI)は、全対象者で 1.5(0.9-2.6)、降圧剤非服薬者で 2.4(1.2-4.8)、降圧剤服薬者で 1.4(0.5-3.8)であった。SBP 低値群(第1三分位群)に対する SBP 高値群(第3三分位数)の血管内皮機能障害(FMD <5.0%) の多変量調整オッズ比(95%CI)は、全対象者で 0.9(0.5-1.5)、降圧剤非服薬者で 1.3(0.7-2.5) 降圧剤服薬者で 0.8(0.3-2.2)であった。

(研究 3)

上腕動脈脈圧・大動脈脈圧および Augmentation index 三分位別に見た対象者の属性を表 6 に、上腕動脈脈圧・大動脈脈圧および Augmentation index 三分位別に見た心房細動・不整脈のオッズ比を表 7 に示した。心房細動および不整脈の有病率は、AI 高値群において最も高かった。AI 低値群(<79%)に対する AI 高値群(≥88%)における心房細動および不整脈の多変量調整オッズ比(95%CI)は、心房細動で 3.4(1.4-8.6, p for

trend = 0.008)、不整脈で 1.8(1.2-2.7, p for trend = 0.004)であった。一方、大動脈脈圧値および上腕動脈脈圧値については、いずれも AI 値との間に有意な関連は認められなかった。

D. 考察

地域住民を対象とした横断研究において、大量喫煙および長期喫煙は、他の循環器疾患リスクファクターとは独立して血管内皮機能障害と関連していた。前年度は、同じく地域住民を対象とした横断研究においてメタボリックシンドロームのリスク因子の集積が、喫煙、血清総コレステロールとは独立して血管内皮機能の低下と関連する傾向を認めたことを報告した。以上より、動脈硬化による形態学的変化が現れるより以前の機能的変化を早期に捉えられる FMD 検査の有用性が示された。

また、橈骨動脈における脈波解析装置による中心血圧は、降圧剤非服薬者において FMD 検査による内皮機能障害と有意な関連が認められた。この関連は上腕血圧では明らかではなく、中心血圧で明らかであった。

さらに、同じ脈波解析装置による AI は、心房細動および不整脈の有病率と有意な関連が認められた。この関連は、上腕動脈脈圧値や大動脈脈圧値では認められなかった。AI は、心臓への負荷の指標と考えられているが、それを裏付ける結果であり、AI の有用性が示された。

以上に加え、FMD 検査および橈骨動脈における脈波解析装置を用いた検査の 1 人あたりの検査所要時間は、それぞれ 10~15 分、5 分以内と比較的短時間であることから、今後の新しい健診に導入可能な検査として有用であると考えられた。

E. 結論

地域住民における FMD 検査、中心血圧、AI に関する疫学研究の結果、いずれも健診に導入可能な有用性の高い検査であると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Cui M, Cui R, Liu K, et al. Associations of Tobacco Smoking with Impaired Endothelial Function: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). J Atheroscler Thromb 2018, in press.
- Liu K, Cui R, Eshak ES, et al. Associations of central aortic pressure and brachial blood pressure with flow mediated dilatation in apparently healthy Japanese men: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). Atherosclerosis 2017;259:46-50.
- Cui R, Yamagishi K, Murak I, et al. Association between markers of arterial stiffness and atrial fibrillation in the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). Atherosclerosis 2017;263:244-248.

2. 学会発表

- 崔美善、他. 喫煙と血管内皮機能障害との関連: CIRCS 研究. 第 28 回日本疫学会学術総会(福島). 2018 年 2 月
- 崔仁哲、他. 地域一般住民における動脈硬化度のマーカーと心房細動との関連. 第 76 回日本公衆衛生学会総会(鹿児島). 2017 年 11 月.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

1. ~3. のいずれも該当なし

表 1. 喫煙習慣による性・年齢調整後の心血管リスクファクター平均値と割合.

	生涯非喫煙者	過去喫煙者	現在喫煙者	
			<30 本/日	≥30 本/日
人数	364	342	170	34
年齢	50.7(0.5)	54.3(0.5) ^{***}	51.6(0.7)	50.8(1.6)
男性, %	25	76 ^{***}	79 ^{***}	100 ^{***}
FMD 平均値, %	7.37(0.17)	7.05(0.16)	7.01(0.23)	6.21(0.51) [*]
FMD<5.1, %	18	26 [*]	28 [*]	42 ^{**}
FMD 中央値, %	7.2	6.60 [*]	6.45 [*]	6.00 [*]
FMD<6.8, %	48	50	53	68 [*]
FMD 最高値と最低値, %	0.7, 20.3	0.7, 18.2	1.3, 17.4	1.9, 16.2
安静時血管径, mm	3.94(0.03)	3.95(0.03)	3.97(0.04)	4.11(0.09)
現在飲酒者, %	45	65 ^{***}	59 ^{**}	82 ^{***}
運動習慣, %	49	50	35 ^{**}	21 ^{**}
BMI, kg/m ²	23.5(0.2)	23.4(0.2)	23.2(0.3)	23.9(0.6)
収縮期血圧, mmHg	122(1)	125(1) [*]	125(1) [*]	129(3) [*]
拡張期血圧, mmHg	80(1)	80(1)	80(1)	81(2)
高血圧, %	20	30 [*]	30 [*]	33 ^{**}
降圧剤使用, %	15	16	25 ^{**}	23
総コレステロール, mg/dL	211.2(2.1)	208.1(2.1)	205.7(2.9)	207.8(6.4)
HDL コレステロール, mg/dL	63.2(0.9)	64.3(0.8)	58.8(1.2) ^{**}	59.8(2.6)
中性脂肪, mg/dL	101.4(7.2)	112.4(6.9)	148.9(9.7) ^{***}	167.0(21.5) ^{**}
糖尿病, %	13	14	17	38 ^{***}

	生涯非喫煙者	喫煙強度, pack-years		
		1-	20-	40-
人数	364	256	175	115
年齢	50.7(0.5)	48.8(0.5) ^{**}	55.1(0.6) ^{***}	60.4(0.8) ^{***}
男性, %	25	59 ^{***}	93 ^{***}	98 ^{***}
FMD 平均値, %	7.37(0.17)	7.10(0.19)	7.01(0.24)	6.63(0.30) [*]
FMD<5.1, %	18	23	24	33 ^{**}
FMD 中央値, %	7.2	6.8	6.40 [*]	5.90 ^{***}
FMD<6.8, %	48	50	51	60 [*]
FMD 最高値と最低値, %	0.7, 20.3	0.7, 17.4	1.3, 18.2	1.5, 17.8
安静時血管径, mm	3.94(0.03)	3.91(0.03)	4.03(0.04)	4.01(0.05)

現在飲酒者, %	45	65***	60**	64***
運動習慣, %	49	48	42	36*
BMI, kg/m ²	23.5(0.2)	23.4(0.2)	23.5(0.3)	23.0(0.4)
収縮期血圧, mmHg	122(1)	122(1)	126(1)*	127(2)*
拡張期血圧, mmHg	80(1)	79(1)	82(1)	79(1)
高血圧, %	20	23	34*	28
降圧剤使用, %	15	15	26*	26*
総コレステロール, mg/dL	211.2(2.1)	207.9(2.3)	207.5(3.0)	205.6(3.6)
HDL コレステロール, mg/dL	63.2(0.9)	62.9(0.9)	61.6(1.2)	61.6(1.5)
中性脂肪, mg/dL	101.4(7.2)	126.6(7.7)	125.4(10.1)	128.7(12.3)
糖尿病, %	12	12	17	30***

	生涯非喫煙者	喫煙年数, years		
		1-	20-	40-
人数	364	209	259	78
年齢	50.7(0.5)	48.6(0.6)**	53.6(0.5)***	64.6(1.0)***
男性, %	25	67***	91***	100***
FMD 平均値, %	7.37(0.17)	7.14(0.21)	7.03(0.19)	6.33(0.35)**
FMD<5.1, %	18	21	26	37**
FMD 中央値, %	7.2	6.9	6.40*	5.50***
FMD<6.8, %	48	48	53	65*
FMD 最高値と最低値, %	0.7, 20.3	0.7, 18.2	1.3, 17.4	1.5, 17.8
安静時血管径, mm	3.94(0.03)	3.92(0.04)	4.00(0.04)	3.99(0.06)
現在飲酒者, %	45	68***	61***	59*
運動習慣, %	49	52	38*	38*
BMI, kg/m ²	23.5(0.2)	23.5(0.2)	23.4(0.2)	23.0(0.4)
収縮期血圧, mmHg	122(1)	121(1)	125(1)	127(2)*
拡張期血圧, mmHg	80(1)	79(1)	81(1)	79(1)
高血圧, %	20	24	29	31
降圧剤使用, %	15	16	24*	22
総コレステロール, mg/dL	211.2(2.1)	210.3(2.5)	204.7(2.4)	207.6(4.3)
HDL コレステロール, mg/dL	63.2(0.9)	64.6(1.0)	61.1(1.0)	59.2(1.8)
中性脂肪, mg/dL	101.4(7.2)	113.4(8.6)	119.1(8.0)	140.3(14.6)***
糖尿病, %	13	11	19*	24*

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ 生涯非喫煙者と比較

表2. 喫煙状況による低FMDのオッズ比 (95% 信頼区間).

	生涯非喫煙者	過去喫煙者	現在喫煙者	
			<30 本/日	≥30 本/日
総対象				
人数	364	342	170	34
FMD<5.1 人数	62	93	46	14
FMD<5.1 割合, %	17	27	27	41
性・年齢調整オッズ比	1	1.17 (0.76-1.78)	1.26 (0.77-2.06)	2.24 (1.01-4.97)*
多変量調整オッズ比 ^a	1	1.18 (0.75-1.84)	1.26 (0.75-2.13)	2.23 (1.00-5.14)*
FMD<6.8 人数	161	185	93	24
FMD<6.8 割合, %	44	54	55	71
性・年齢調整オッズ比	1	1.07 (0.76-1.52)	1.21 (0.80-1.83)	2.32 (1.03-5.24)*
多変量調整オッズ比 ^a	1	1.05 (0.73-1.49)	1.07 (0.70-1.64)	2.17 (1.01-5.05)*
男性				
人数	89	260	134	34
FMD<5.1 人数	23	76	43	14
FMD<5.1 割合, %	27	29	32	41
性・年齢調整オッズ比	1	0.97 (0.56-1.68)	1.32 (0.85-2.06)	2.13 (1.02-4.46)*
多変量調整オッズ比 ^a	1	0.92 (0.52-1.62)	1.25 (0.78-2.00)	2.22 (1.01-4.95)*
FMD<6.8 人数	50	146	79	24
FMD<6.8 割合, %	56	56	59	71
性・年齢調整オッズ比	1	0.85 (0.51-1.40)	1.26 (0.83-1.91)	2.27 (1.04-4.95)*
多変量調整オッズ比 ^a	1	0.75 (0.44-1.27)	1.08 (0.69-1.69)	2.16 (1.00-5.00)*
女性				
人数	275	82	36	0
FMD<5.1 人数	38	17	3	0
FMD<5.1 割合, %	14	21	8	0
性・年齢調整オッズ比	1	1.73 (0.91-3.30)	0.51 (0.15-1.72)	—
多変量調整オッズ比 ^a	1	1.73 (0.85-3.53)	0.57 (0.16-2.06)	—
FMD<6.8 人数	111	39	14	0
FMD<6.8 割合, %	40	48	39	0
性・年齢調整オッズ比	1	1.47 (0.89-2.44)	0.91 (0.45-1.84)	—
多変量調整オッズ比 ^a	1	1.52 (0.89-2.59)	0.99 (0.47-2.10)	—

*p < 0.05 生涯非喫煙者と比較

a. 年齢、性別、地域、安静時血管径、BMI、収縮期血圧、降圧剤使用、非 HDL コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、高脂血症治療薬使用、糖尿病、糖尿病治療薬使用、飲酒状況と運動状況を調整

表3. 喫煙強度と喫煙年数による低FMDのオッズ比 (95% 信頼区間).

	生涯非 喫煙者	喫煙強度, pack-years			P for trend
		1-	20-	40-	
総対象					
人数	364	256	175	115	
FMD<5.1 人数	62	59	50	44	
FMD<5.1 割合, %	17	23	29	38	<0.01
性・年齢調整オッズ比	1	1.13 (0.73-1.73)	1.21 (0.73-1.99)	1.81 (1.06-3.11)*	0.02
多変量調整オッズ比 ^a	1	1.10 (0.70-1.70)	1.14 (0.69-1.90)	1.83 (1.04-3.20)*	0.03
FMD<6.8 人数	161	129	97	76	
FMD<6.8 割合, %	44	50	55	66	<0.01
性・年齢調整オッズ比	1	1.07 (0.76-1.51)	1.11 (0.72-1.70)	1.70 (1.02-2.79)*	0.05
多変量調整オッズ比 ^a	1	1.00 (0.70-1.42)	1.04 (0.67-1.61)	1.70 (1.01-2.86)*	0.06
男性					
人数	89	152	163	113	
FMD<5.1 人数	24	40	49	44	
FMD<5.1 割合, %	27	26	30	39	0.04
性・年齢調整オッズ比	1	0.97 (0.54-1.75)	1.16 (0.66-2.07)	1.73 (1.01-3.15)*	0.03
多変量調整オッズ比 ^a	1	0.85 (0.46-1.57)	1.04 (0.58-1.88)	1.75 (1.00-3.28)*	0.03
FMD<6.8 人数	50	83	90	76	
FMD<6.8 割合, %	56	55	55	67	0.05
性・年齢調整オッズ比	1	0.94 (0.55-1.59)	0.96 (0.57-1.62)	1.67 (1.05-2.66)*	0.07
多変量調整オッズ比 ^a	1	0.74 (0.42-1.28)	0.96 (0.64-1.46)	1.76 (1.13-3.09)*	0.06
女性					
人数	275	104	12	2	
FMD<5.1 人数	38	19	1	0	
FMD<5.1 割合, %	14	18	8	0	0.76
性・年齢調整オッズ比	1	1.39 (0.76-2.55)	0.57 (0.07-4.52)	—	0.98
多変量調整オッズ比 ^a	1	1.58 (0.83-3.00)	0.59 (0.07-4.93)	—	0.91
FMD<6.8 人数	111	46	7	0	
FMD<6.8 割合, %	40	44	58	0	0.46
性・年齢調整オッズ比	1	1.17 (0.74-1.85)	2.07 (0.64-6.68)	—	0.53
多変量調整オッズ比 ^a	1	1.25 (0.78-2.01)	2.53 (0.74-8.63)	—	0.35

	生涯非 喫煙者	喫煙年数, year			P for trend
		1-	20-	40-	
総対象					
人数	364	209	259	78	
FMD<5.1 人数	62	46	74	33	
FMD<5.1 割合, %	17	22	29	42	<0.01
年齢、性別調整オッズ比	1	1.01 (0.64-1.61)	1.31 (0.85-2.04)	2.14 (1.18-3.86)*	<0.01
多変量調整オッズ比 ^a	1	1.07 (0.66-1.75)	1.20 (0.75-1.94)	2.16 (1.15-4.06)*	0.03
FMD<6.8 人数	161	103	144	55	
FMD<6.8 割合, %	44	49	56	71	<0.01
年齢、性別調整オッズ比	1	0.99 (0.69-1.44)	1.20 (0.83-1.73)	2.07 (1.16-3.71)*	0.02
多変量調整オッズ比 ^a	1	0.98 (0.66-1.45)	1.05 (0.71-1.57)	1.98 (1.07-3.69)*	0.08
男性					
人数	89	140	210	78	
FMD<5.1 人数	24	32	68	33	
FMD<5.1 割合, %	27	23	32	42	<0.01
年齢、性別調整オッズ比	1	0.80 (0.44-1.48)	1.30 (0.75-2.25)	1.99 (1.04-3.80)*	<0.01
多変量調整オッズ比 ^a	1	0.75 (0.40-1.41)	1.14 (0.64-2.02)	1.97 (1.00-3.89)*	0.01
FMD<6.8 人数	50	72	122	55	
FMD<6.8 割合, %	56	51	58	71	0.04
年齢、性別調整オッズ比	1	0.83 (0.48-1.41)	1.08 (0.66-1.78)	2.10 (1.21-3.64)*	0.02
多変量調整オッズ比 ^a	1	0.69 (0.39-1.21)	0.89 (0.52-1.50)	2.05 (1.10-3.86)*	0.05
女性					
人数	275	69	49	0	
FMD<5.1 人数	38	14	6	0	
FMD<5.1 割合, %	14	20	12	0	0.78
年齢、性別調整オッズ比	1	1.59 (0.81-3.13)	0.87 (0.35-2.18)	—	0.98
多変量調整オッズ比 ^a	1	1.87 (0.89-3.94)	0.76 (0.28-2.10)	—	0.9
FMD<6.8 人数	111	31	22	0	
FMD<6.8 割合, %	40	45	45	0	0.44
年齢、性別調整オッズ比	1	1.21 (0.71-2.05)	1.20 (0.65-2.22)	—	0.48
多変量調整オッズ比 ^a	1	1.30 (0.74-2.25)	1.27 (0.67-2.42)	—	0.39

*p <0.05 生涯非喫煙者と比較

a.年齢、性別、地域、安静時血管径、BMI、収縮期血圧、降圧剤使用、非 HDL コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、高脂血症治療薬使用、糖尿病、糖尿病治療薬使用、飲酒状況と運動状況を調整

表 4. 対象者の心血管リスクファクターの平均値および標準偏差（日本人男性 507 名）

	総人数	%FMD		P for difference ^a
		≤5	>5	
	507	153	354	
%FMD 平均値	6.7±0.1	3.7±0.1	6.3±0.1	
%FMD≤5, n	153			
安静時血管径, mm	4.5±0.6	4.7±0.6	4.4±0.5	<0.01
年齢, years	54.1±0.5	56.9±0.7	53.0±0.6	<0.0001
BMI, kg/m ²	24.2±0.2	24.3±0.3	24.2±0.2	0.6
中央収縮期血圧, mmHg	124.5±0.8	127.9±1.4	123.1±0.9	<0.01
上腕収縮期血圧, mmHg	129.2±0.7	132.1±1.3	127.9±0.9	0.05
上腕拡張期血圧, mmHg	82.3±0.5	83.2±0.8	82.6±0.6	0.56
総コレステロール, mg/dL	202.2±1.5	200.2±2.7	203.0±1.7	0.47
中性脂肪, mg/dL	135.9±4.7	141.0±8.4	133.7±5.7	0.58
HDL-コレステロール, mg/dL	56.6±0.7	57.1±1.1	56.4±0.8	0.88
飲酒, %	74	76	73	0.02
喫煙, %	33	37	31	0.31
糖尿病, %	8	12	7	0.07
高血圧, %	35	45	31	<0.01
降圧剤服薬, %	26	35	21	<0.01

^aカテゴリー変数にはカイ二乗検定を用いた；連続変数には ANOVA を用いた。

表 5. 中心血圧・上腕収縮期血圧（三分位数）における低%FMD の年齢・多変量調整オッズ比（95%信頼区間）

	中央収縮期血圧 (mmHg)			OR per 1SD increment ^b	上腕収縮期血圧 (mmHg)			OR per 1SD increment ^b
	T1 (低)	T2	T3 (高)		T1 (低)	T2	T3 (高)	
総人数, No.	169	173	165		165	171	171	
血圧範囲	≤115	116-130	≥131		≤122	123-135	≥136	
%FMD 平均値±SD								
年齢調整%FMD	6.9±0.2	6.7±0.2	6.4±0.2		6.8±0.2	6.6±0.2	6.6±0.2	
多変量調整%FMD ^a	6.8±0.2	6.8±0.2	6.4±0.2		6.6±0.2	6.6±0.2	6.7±0.2	
低 FMD, No.	41	51	61		44	53	56	
年齢調整 OR	1	1.1 (0.7-1.8)	1.5 (0.9-2.4)	1.2 (1.0-1.4)	1	1.0 (0.6-1.7)	1.0 (0.6-1.7)	1.2 (0.9-1.4)
多変量調整 OR ^a	1	1.1 (0.6-1.9)	1.5 (0.9-2.6)	1.2 (1.0-1.5)	1	0.9 (0.5-1.6)	0.9 (0.5-1.5)	1.0 (0.8-1.3)
降圧剤非服薬者	142	124	111		145	127	105	
血圧範囲	≤113	114-128	≥129		≤118	119-132	≥133	
%FMD 平均値±SD								
年齢調整%FMD	7.3±0.3	6.9±0.3	6.6±0.3		7.2±0.3	6.8±0.3	6.8±0.3	
多変量調整%FMD ^a	7.1±0.3	7.0±0.3	6.6±0.3		7.1±0.3	6.8±0.3	6.9±0.3	
低 FMD, No.	29	32	38		30	38	31	
年齢調整 OR	1	1.5 (0.8-2.7)	2.0 (1.1-3.7)	1.2 (1.0-1.5)	1	1.3 (0.7-2.3)	1.4 (0.8-2.5)	1.1 (0.9-1.4)
多変量調整 OR ^a	1	1.9 (0.9-3.9)	2.4 (1.2-4.8)	1.3 (1.0-1.7)	1	1.2 (0.7-2.3)	1.3 (0.7-2.5)	1.1 (0.8-1.4)
降圧剤服薬者	27	49	54		20	44	66	
血圧範囲	≤123	124-137	≥138		≤128	129-140	≥141	
%FMD 平均値±SD								
年齢調整%FMD	5.6±0.5	6.1±0.4	5.8±0.4		4.5±0.6	6.1±0.4	6.1±0.3	
多変量調整%FMD ^a	5.5±0.5	6.2±0.4	5.7±0.4		4.5±0.6	6.2±0.4	6.0±0.3	
低 FMD, No.	12	19	23		14	15	25	
年齢調整 OR	1	1.2 (0.5-2.8)	1.3 (0.6-3.1)	1.1 (0.8-1.5)	1	0.5 (0.2-1.1)	0.8 (0.3-1.8)	1.0 (0.7-1.4)
多変量調整 OR ^a	1	1.1 (0.4-3.0)	1.4(0.5-3.8)	1.2 (0.8-1.8)	1	0.5 (0.2-1.4)	0.8(0.3-2.2)	0.9 (0.5-1.4)

1-SD for CAP= 16.3 mmHg, and 1-SD for SBP= 13.9 mmHg. a 年齢、地域、心拍数、安静時血管径、血清総コレステロール、中性脂肪、糖尿病、飲酒状況、喫煙状況を調整した。 b 線形回帰分析により計算した。

表 6. 上腕動脈脈圧・大動脈脈圧および Augmentation index 三分位別に見た対象者の属性

	上腕の脈圧, mmHg			大動脈の脈圧, mmHg			Augmentation index, %		
	低	中	高	低	中	高	低	中	高
人数, 人	1388	1511	1365	1404	1443	1417	1467	1311	1486
男性, %	39	37	36	41	37*	34‡	38	38	36
年齢, 歳	58.4	61.8‡	66.2‡	58.5	61.8‡	65.8‡	59.6	62.8‡	63.9‡
上腕動脈脈圧, mmHg	36.2	47.7‡	63.1‡	42.3	47.8‡	56.6‡	48.2	48.8	49.7‡
収縮期血圧, mmHg	111.6	123.6‡	137.9‡	118.3	123.1‡	131.5‡	121.4	124.5‡	127.0‡
拡張期血圧, mmHg	75.4	75.9	74.8	76.0	75.3	74.9†	73.2	75.7‡	77.3‡
大動脈血圧, mmHg	118.1	125.6‡	136.6‡	111.0	124.6‡	144.2‡	116.7	127.1‡	136.1‡
Augmentation index, %	83.0	83.2	84.5‡	78.6	83.1‡	88.8‡	72.9	83.4‡	94.1‡
Body Mass Index, kg/m ²	23.1	23.4†	23.6‡	23.2	23.4	23.6†	23.5	23.5	23.1†
総コレステロール, mmol/L	5.48	5.52	5.48	5.46	5.48	5.54*	5.49	5.49	5.50
HDL-コレステロール, mmol/L	1.67	1.66	1.64	1.66	1.66	1.66	1.67	1.66	1.65
中性脂肪, mmol/L	1.18	1.22	1.32‡	1.21	1.22	1.29*	1.22	1.23	1.28
アルコール摂取量, g/day	15.6	17.8	20.1†	16.2	17.8	19.7*	17.8	17.5	18.1
現在喫煙習慣あり, %	37	37	38	37	38	36	35	38	38
高血圧あり, %	23	29‡	59‡	27	33†	51‡	33	36	41‡
降圧剤服薬あり, %	10	14†	18‡	10	13*	18‡	14	14	13
コレステロール低下薬服薬あり, %	10	10	12	10	11	10	12	10	9†
糖尿病あり, %	8	11†	17‡	10	13*	13*	13	13	10*

性・年齢調整値. *p < 0.05, †p < 0.01, ‡p < 0.001

表 7. 上腕動脈脈圧・大動脈脈圧および Augmentation index 三分位別に見た心房細動・不整脈のオッズ比

	上腕の脈圧, mmHg			P for trend	大動脈の脈圧, mmHg			P for trend	Augmentation index, %			P for trend
	低	中	高		低	中	高		低	中	高	
人数, 人	1388	1511	1365		1404	1443	1417		1467	1311	1486	
心房細動 ^a , 人	13	12	12		15	10	12		8	10	19	
性年齢調整 オッズ比	1.0	0.7 (0.3-1.6)	0.5 (0.2-1.2)	0.13	1.0	0.6 (0.3-1.4)	0.7 (0.3-1.7)	0.51	1.0	1.3 (0.5-3.4)	2.4 (1.0-5.8)	0.03
多変量調整 オッズ比	1.0	0.7 (0.3-1.7)	0.5 (0.2-1.2)	0.53	1.0	0.7 (0.3-1.8)	1.1 (0.5-2.9)	0.75	1.0	1.5 (0.6-4.2)	3.4 (1.4-8.6)†	0.008
1-SD increment オッズ比**	1.0 (0.6-1.7)				0.9 (0.6-1.4)				1.6 (1.1-2.3)†			
期外収縮の 頻発 ^b , 人	18	28	24		27	20	23		18	26	26	
性年齢調整 オッズ比	1.0	1.3 (0.7-2.4)	1.1 (0.6-2.4)	0.88	1.0	0.6 (0.4-1.2)	0.7 (0.4-1.2)	0.22	1.0	1.5 (0.8-2.8)	1.3 (0.7-2.4)	0.40
多変量調整 オッズ比	1.0	1.3 (0.7-2.3)	1.1 (0.6-2.1)	0.16	1.0	0.7 (0.4-1.3)	0.8 (0.4-1.5)	0.54	1.0	1.6 (0.8-2.9)	1.4 (0.7-2.6)	0.30
1-SD increment オッズ比**	1.2 (0.8-1.7)				0.9 (0.6-1.1)				1.3 (1.0-1.7)*			
不整脈 ^c , 人	57	70	66		71	58	64		46	70	77	
性年齢調整 オッズ比	1.0	1.0 (0.7-1.4)	0.9 (0.6-1.2)	0.39	1.0	0.7 (0.5-1.0)	0.7 (0.5-1.1)	0.14	1.0	1.6 (1.1-2.4)*	1.6 (1.1-2.3)*	0.02
多変量調整 オッズ比	1.0	1.0 (0.7-1.4)	0.8 (0.6-1.2)	0.66	1.0	0.8 (0.5-1.1)	0.9 (0.6-1.3)	0.53	1.0	1.7 (1.2-2.5)†	1.8 (1.2-2.7)†	0.004
1-SD increment オッズ比**	0.8 (0.7-1.1)				0.9 (0.8-1.1)				1.3 (1.1-1.6)‡			

*p<0.05, †p<0.01, ‡p<0.001

**多変量調整オッズ比。上腕の脈圧、大動脈の脈圧と Augmentation index それぞれの 1-SD increment は 16.5, 12.9 と 11.0 である。

年齢、性、Body Mass Index、心拍数、収縮期血圧値、飲酒と喫煙の有無、血清総コレステロール値、HDL-コレステロール値、中性脂肪、糖尿病有無、降圧剤服薬の有無、コレステロール低下剤服薬の有無及び地域を調整。

^a ミネソタコード 8-3-1 と 8-3-2 で判定。

^b ミネソタコード 8-1-1 と 8-1-2 で判定。

^c ミネソタコード 8-1-1、8-1-2、8-3-1、8-3-2 と 8-9-1 で判定。