

令和5年度 厚生労働科学研究費補助金
(女性の健康の包括的支援政策研究事業)

課題名：健康寿命延伸に備えた女性の心身の健康支援のための普及啓発に向けた研究

分担研究報告書

研究名：女性の生殖因子と脳心血管潜在性動脈硬化性変化との関連

研究代表者 野村恭子 秋田大学大学院医学系研究科衛生学公衆衛生学講座・教授
研究分担者 大久保孝義 帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座・主任教授

要旨

本研究の目的は、妊娠、出産、初潮・閉経年齢、エストロゲン曝露期間が潜在性動脈硬化と関連するか明らかにすることである。この横断研究は1986年に開始された岩手県大迫町住民の追跡調査のデータを使用して行われた。潜在性脳血管動脈硬化症は、脳Magnetic Resonance Imaging (MRI)画像で明らかなWhite Matter Hyperintensity (WMH) およびラクナとして定義した。頸動脈硬化症は、頸動脈内膜中膜厚 (IMT) または同部位にあるプラークの存在のどちらかで定義した。1998年に55歳以上であった女性966人(平均年齢69歳)のうち、1992~2008年の間にMRIまたは1993~2018年に頸動脈超音波検査のいずれかを受けた女性を同定した。統計学的方法は、共変量で調整した多変量ロジスティック回帰モデルおよび一般線形回帰モデルを用いて検討した。妊娠の最高四分位(≥5 vs. 3)と出産の最高四分位(≥4 vs. 2)、出産の第2高四分位(3 vs. 2)は、WMHおよび頸動脈プラークのリスク増加と関連していた。初経年齢、閉経年齢、およびエストロゲン曝露期間については、いずれも、脳および頸動脈の動脈硬化性変化と関連していなかった。結論として、多妊娠および多産は、脳および頸動脈プラークの潜在性動脈硬化症と関連する可能性が示唆された。

A. 研究目的

初潮・閉経年齢、妊娠・出産回数といった女性の生殖因子と脳心血管の潜在性動脈硬化性変化について、我が国ではほとんど研究がない。また、生殖因子と脳心血管リスクとの関連の報告はあるが、研究の数自体報告が不足している[1-4]。これまでに、

分娩回数と心血管疾患死亡率の間については、統計的に有意な非線形の逆相関(U字型またはJ字型の関係)があることが報告されている[5-6]。

本研究の目的は、妊娠、出産、初潮・閉経年齢、エストロゲン曝露期間が潜在性動脈硬化症と関連するか明らかにすることであ

る。

B. 研究方法

1. 対象者の選定

対象は、岩手県花巻市、旧大迫町で実施されている循環器病コホート研究（大迫研究）に参加した住民で、1998年時に55歳以上だった女性2,388名とした。ここから、無効回答者1998年の自記式質問票への回答が無効であった者(n=41)、脳卒中と虚血性心疾患の既往がある者(n=84)、家庭血圧測定が3日未満の者(n=8)は除外した。さらに、1986年から2008年の間にMRI (n=211) および/または頸動脈超音波検査 (n=122) を受けていない患者は除外した。最終的に、MRIの対象者622例と頸動脈超音波検査の対象者711例の女性患者が研究対象集団となった。

2. 倫理的配慮

本研究は、帝京大学医学部(16-075-6)および秋田大学医学部(No.2271)の倫理委員会で承認され、研究参加者全員に研究の詳細を説明したうえで同意を得て実施された。

3. 生殖因子

生殖因子は1998年に実施された拡大調査の際に聴取された。使用した生殖因子は、初潮年齢、閉経年齢、エストロゲン曝露期間（初潮から閉経までの年数）、妊娠回数、出産回数である。各因子を4分位でカテゴリー変数化し、初潮年齢（13歳以下、14歳、15歳、16歳以上）、閉経年齢（47歳以下、48-49歳、50-51歳、52歳以上）、エストロゲン曝露期間（32年以下、33-35年、36-37年、38年以上）、妊娠回数（0-2回、3回、4回、5回以上）、

出産回数（0-1回、2回、3回、4回以上）とした。

4. 無症候性脳血管疾患

無症候性脳血管疾患の指標として、頸動脈超音波検査による頸動脈プラークの有無と平均内膜中膜厚、頭部MRIによるラクナ梗塞の有無と白質病変の有無を用いた。頸動脈プラークは、総頸動脈、頸動脈分岐部、内頸動脈、外頸動脈で両側から測定し、石灰化沈着物のみ、石灰化沈物と非石灰化沈物の組み合わせが内腔に突出、隣接するセグメントに対する局所的な病変と定義した。1か所以上プラークが認められる場合を頸動脈プラークありと定義した。平均内膜中膜厚は、頸動脈洞から約10mm近位を測定し、両側総頸動脈の近位壁と遠位壁の両方の最大内膜中膜厚の平均値と定義した。ラクナ梗塞は、頭部MRI T1強調画像で低強度、またはT2強調画像で高強度、大きさ3~15mmの領域と定義した。白質病変は、T2強調画像で白質の増多と定義し、グレード0（病変なし）、1（点状）、2（早期合流）、3（合流）のいずれかと判定し、グレード0を白質病変なし、1以上を病変ありとした。

5. 共変量

使用した共変量は、測定時の年齢、body mass index、教育歴、喫煙歴、飲酒歴、高血圧の有無、糖尿病の有無、高脂血症の有無、心血管疾患の既往歴である。

6. 統計解析

各生殖因子を説明変数、脳心血管系動脈硬化性変化を目的変数とする多項ロジスティック回帰を用いた。多変量解析における調整変数には前述の共変量を用いた。第一段階として、各生殖因子と脳心血管系動脈

硬化性変化との関連を検討し、第二段階として、有意な関連が認められた生殖因子の統計学的モデルにおいて、追加調整することにより、その生殖因子と無症候性脳血管疾患指標との関連を検討した。全ての解析において、欠損値は連鎖方程式による多重代入法によって代入した。解析には、SAS 9.4 を用い、有意水準は両側検定で 0.05 とした。

C. 研究結果

表 1 に MRI 対象者(n=622) と超音波対象者(n=711)の基本属性を示す。平均年齢は 67.9 歳、69.7 歳であり、出産回数の中央値はそれぞれ 3 回であった。MRI 画像を有する患者のうち、157 例 (25%) および 283 例 (46%) にラクナ梗塞と WMH が認められた。頸動脈超音波検査を受けた患者のうち、プラークは 191 例 (27%) で、IMT 中央値は 0.67mm (四分位範囲、0.63-0.75mm) であった。生殖に関し、欠測データを除外すると妊娠は、MRI 571 人と、超音波 665 人、分娩は MRI 582 人と超音波 672 人であった。

図 1 は、妊娠と出産における脳動脈と頸動脈の潜在性動脈硬化性変化の割合を示している。妊娠期間の 4 分位は WMH およびプラーク病変の割合と直線的に関連していた。

プラーク病変および平均 IMT と直線的に関連していた (すべて $p < 0.05$ の傾向)。分娩回数の四分位はラクナ病変およびプラーク病変の割合と直線的に関連していた。(すべて傾向 $p < 0.010$)。

表 2 MRI および US 対象者における妊娠

回数別基礎属性、表 3 は分娩回数別の基礎属性を示す。年齢は、妊娠・分娩数の四分位カテゴリーとともに直線的に増加した。妊娠・分娩数の最高四分位にある者は、教育水準が低い傾向があった。

図 2 に、多変量ロジスティック回帰分析で算出した、各生殖因子の WMH に与えるリスク比を 95%信頼区間とともに示す。解析の結果、妊娠回数の最高四分位 (OR、1.74 ; 95%CI、1.02-2.98) と分娩回数の最高四分位 (OR、1.95 ; 95%CI、1.15-3.30) が有意に WMH のリスク上昇と関連していた。

図 2. WMH に与える各生殖因子のリスク比

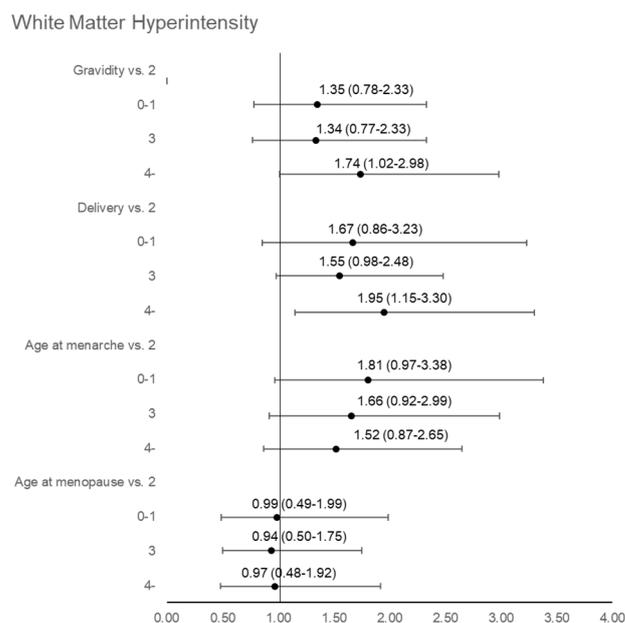


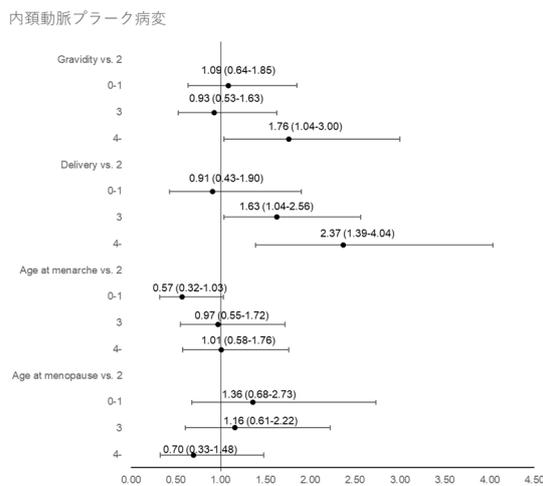
図 3 に、同じく多変量ロジスティック回帰分析で算出した、各生殖因子の内頸動脈プラーク病変に与えるリスク比を 95%信頼区間とともに示す。

内頸動脈プラーク病変に対しても、妊娠回数の最高四分位 (OR、1.78;95% CI、1.04-3.03) と分娩回数の最高四分位 (OR、2.32;

95% CI, 1.36–3.94) と第二最高四分位(OR, 1.57; 95% CI, 1.00–2.44) が有意にリスク上昇と関連していた。

初潮年齢、閉経年齢、エストロゲン曝露期間については、有意な関連は認めなかった。

図3. 内頸動脈プラーク病変に与える各生殖因子のリスク比



D. 考察

この研究では、妊娠の最高四分位数 (≥ 5 vs. 3) および分娩の最高四分位数 (≥ 4 vs. 2) が、脳 MRI 画像における WMH のリスク上昇と関連していることが明らかになった。さらに、妊娠の最高四分位 (≥ 5 vs. 3)、分娩の最高四分位 (≥ 4 vs. 2) および第二最高四分位 (3 vs. 2) は、頸動脈プラーク病変のリスク上昇と関連していた。以前の研究では、冠動脈カルシウム [7]、大動脈壁厚 [8]、IMT [9] のアテローム性動脈硬化性変化と女性における生殖因子との間に有意な関連があることが報告されているが、女性の生殖ライフイベントと MRI による脳の潜在性動脈硬化性病変との間に有意な関連があることを示したの

は、本研究が初めてである。本研究では、危険因子および社会経済的地位の測定値で調整しても、これらの関連を減弱させることはなかった。さらに、本研究では、初潮年齢、閉経年齢、エストロゲン曝露時間のいずれも、脳および頸動脈の性動脈硬化性変化とは関連していなかった。

これまでの研究で、WMH とラクナ病変は動脈硬化の病期によって異なることが示唆されており、脳 MRI の進歩により、ラクナ病変よりも目立たない初期の WMH が明らかになっている [10]。WMH は虚血性脳機能障害の引き金となる可能性があるため、認知、身体、脳卒中、認知症の潜在的な影響を改善するためには、可能な限り早い段階で小血管疾患による脳障害を予防または回復させることが重要である [11-14]。ベースライン時に重度の WMH が存在すると、将来の脳卒中リスクが 2 倍になることが報告されており [15]、重度の WMH を有する患者では、将来の全死亡リスクとその後の認知症リスクがそれぞれ 2 倍以上と 4 倍になることが報告されている [16]。これらの確証的データは、WMH の臨床的関連性を示す他の大規模集団ベースの研究から得られたリスク推定値と一致している [17-18]。

分娩回数よりも妊娠回数が多いことが確認されたことより、妊娠と分娩は重複している。妊娠は、体重増加、脂質異常症、血糖値上昇、インスリン抵抗性、内皮機能障害、炎症・止血プロセスなど、出産後も残る CVD 発症に悪影響を及ぼす生理的变化を誘発する [19]。このため、CVD に対するこれら 2 つのイベントの影響が異なる

ことから、本研究では分娩と妊娠を別々に扱って検討した。

妊娠・出産回数は、身体の生理学的変化に影響を及ぼし、アテローム性環境を引き起こし、最終的に脳および頸動脈の潜在性動脈硬化症のリスクを高める可能性が示唆された。

10件のコホート研究に基づく以前のメタアナリシスでは、出産回数とCVD死亡率の関係は、無分娩と比較してU字型またはJ字型の関連を示したが[5]、本研究ではそのような関連は観察されなかった。このことは、U字型またはJ字型曲線の左辺を形成する0-1分娩群に関して観察された有意性の低さを説明しているのかもしれない。あるいは、以前に行われた大規模疫学研究では、不妊期間が1年以上と定義された不育症は、不育症が5年以上続くとCVDリスクが上昇することが示された[20]。著者らは、その研究集団の不妊女性には、多嚢胞性卵巣、血液凝固亢進状態、甲状腺機能低下症などの脳血管リスクに関連する基礎疾患があった可能性を示唆した[20]。この点から、将来的な研究では、妊孕性に影響を及ぼす可能性のある産科および婦人科の情報を収集する必要がある。

エストロゲン曝露期間と脳動脈または頸動脈の動脈硬化性変化との間に有意な関連を示すことはできなかった。生殖イベントとCVDリスクとの関連を調査した先行研究[7,9,21-22]を参考に、初潮年齢から閉経年齢を差し引いてエストロゲン曝露期間を推定した。これらの研究の1つ[21]は、内因性エストロゲンへの曝露は、曲線下面積が小さいため、心血管死亡率に対する閉

経年齢の予測値を増加させないと報告している。しかし、より最近の研究では、生殖可能な期間が長いほど、60歳以上の女性における心血管および脳血管疾患のリスクが低いことが報告されている[22]。われわれの研究で閉経年齢とエストロゲン持続期間の両方が有意でなかったのは、参加者の特徴、授乳・死産・流産やホルモン使用（経口避妊薬や閉経期ホルモン療法）を含む内因性エストロゲン期間に関する情報不足など、いくつかの要因によるものと考えられる。残念ながら、我々のデータセットにはこれらの情報がなかったため、今後の研究の焦点となることが明らかである。

脳および頸動脈の潜在性動脈硬化性変化と関連する有意な共変量は、年齢、BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$ 、学歴、および高血圧であることがわかった。これらのうち、年齢、学歴、高血圧はCVDの独立した危険因子であったが[23]、過体重と肥満の予防効果については検討が必要である。われわれのサンプルは、平均年齢が66~67歳、BMIの中央値が23（四分位数間の範囲は21~26）であり、大多数が農民であるという点でユニークであり、このことは、われわれのサンプルの特徴が、肥満がより普及している欧米諸国の肥満者とは大きく異なっていることを示唆している。13のコホート研究の179,987人を対象とした大規模コホート研究によると、死亡率はBMIの連続値によってU字型に変化することが示されており[24]、低体重と肥満の両方が死亡とCVDのリスク上昇に関連していることを示している。

E. 結論

要約すると、初潮年齢、閉経年齢、エスト

ロゲン曝露期間のいずれも関連しなかったが、高い妊娠・出産回数は、脳および頸動脈の潜在性動脈硬化性変化のリスク上昇と関連することがわかった。これらの所見は、年齢、BMI、収縮期血圧、高血圧の既往などの従来の危険因子を調整した後でも一貫して観察された。

妊娠・出産は身体の生理学的変化に影響を及ぼし、アテローム性環境を引き起こし、最終的に脳および頸動脈におけるアテローム性動脈硬化症のリスクを高める可能性が示唆された。このような女性は臨床の場で注意深く観察する必要があるが、われわれの知見をより確かなものとし、現代の女性にも適用できるようにし、因果関係を確立し、根本的なメカニズムを解明するためには、さらに前向きで大規模な研究が必要である。

参考文献

- [1] Charalampopoulos D, McLoughlin A, Elks CE, and Ong KK: Age at menarche and risks of all-cause and cardiovascular death: A systematic review and meta-analysis. *Am J of Epidemiol*, 2014;180:29-40
- [2] Mishra SR, Chung HF, Waller M, and Mishra GD: Duration of estrogen exposure during reproductive years, age at menarche and age at menopause, and risk of cardiovascular disease events, all-cause and cardiovascular mortality: A systematic review and meta-analysis. *BJOG*, 2021;128:809-821
- [3] Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsors S, Laven JS, Fauser BC, Chowdhury R, Kavousi M, and Franco OH: Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality. *JAMA Cardiol*, 2016;1:767-776
- [4] Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, Pandeya N, Giles GG, et al: Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Health*, 2019;4:e553-e564
- [5] Lv H, Wu H, Yin J, Qian J, Ge J: Parity and cardiovascular disease mortality: A dose-response meta-analysis of cohort studies. *Sci Rep*, 2015;5:13411
- [6] Li W, Ruan W, Lu Z, Wang D: Parity and risk of maternal cardiovascular disease: A dose-response meta-analysis of cohort studies. *Eur J Prev Cardiol*, 2019;26: 592-6022020; 18(1).
- [7] Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, Rutten A, Bots ML, et al: Reproductive factors, metabolic factors, and coronary artery calcification in older women. *Menopause (New York, NY)*, 2008;15:899-904
- [8] Sanghavi M, Kulinski J, Ayers CR, Nelson D, Stewart R, et al: Association between number of live births and markers of subclinical atherosclerosis: The Dallas heart study. *Eur J Prev Cardiol*, 2016;23:391-399
- [9] Skilton MR, Bonnet F, Begg LM, Juonala M, Kahonen M, et al: Childbearing, childrearing,

- cardiovascular risk factors, and progression of carotid intima-media thickness: the Cardiovascular Risk in Young Finns study. *Stroke*, 2010;41:1332–1337
- [10] Wardlaw JM, Valdés Hernández MC, Muñoz-Maniega S. What are white matter hyperintensities made of? Relevance to vascular cognitive impairment. *J Am Heart Assoc*, 2015;4:001140
- [11] Poggesi A, Pantoni L, Inzitari D, Fazekas F, Ferro J, et al: 2001-2011: A decade of the LADIS (Leukoaraiosis And DISability) Study: What have we learned about white matter changes and small-vessel disease? *Cerebrovasc Dis*, 2011;32:577-588
- [12] Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, and Zimmerman RA: Mr signal abnormalities at 1.5 t in alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*, 1987;149:351-356
- [13] Smith EE: Leukoaraiosis and stroke. *Stroke*, 2010;41:S139-143
- [14] Black S, Gao F, Bilbao J: Understanding white matter disease: Imaging-pathological correlations in vascular cognitive impairment. *Stroke*, 2009;40:S48-52
- [15] Mishra SR, Chung HF, Waller M, Dobson AJ, Greenwood DC, et al: Association between reproductive life span and incident nonfatal cardiovascular disease: A pooled analysis of individual patient data from 12 studies. *JAMA Cardiol*, 2020;5:1410-1418
- [16] Debette S, Beiser A, DeCarli C, Au R, Himali JJ, et al: Association of MRI markers of vascular brain injury with incident stroke, mild cognitive impairment, dementia, and mortality: The Framingham Offspring Study. *Stroke*, 2010;41:600-606
- [17] Vermeer SE, Prins ND, Heijer TD, Hofman A, Koudstaal PJ et al: Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med*, 2003;348:1215-1222
- [18] Longstreth WT Jr, Arnold AM, Beauchamp NJ Jr, Manolio TA, Lefkowitz D, et al: Incidence, manifestations, and predictors of worsening white matter on serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: The cardiovascular health study. *Stroke*, 2005;36:56-61.
- [19] Parikh NI, Cnattingius S, Dickman PW, Mittleman MA, Ludvigsson JF, and Ingelsson E: Parity and risk of later-life maternal cardiovascular disease. *Am Heart J*, 2010;159:215–221
- [20] Parikh NI, Cnattingius S, Mittleman MA, Ludvigsson JF, and Ingelsson E: Subfertility and risk of later life maternal cardiovascular disease. *Hum Reprod*, 2012;27:568-575.
- [21] Kleijn MJ, Schouw YT, Verbeek AL, Peeters PH, Banga JD, et al: Endogenous estrogen exposure and cardiovascular mortality risk in postmenopausal women. *Am J Epidemiol*, 2002;155:339-

445

[22] Mansoor H, Elgendy IY, Segal R, and Hartzema A: Duration of reproductive years and the risk of cardiovascular and cerebrovascular events in older women: Insights from the National Health and Nutrition

Examination Survey. *J Womens Health*, 2017;26:1047-1052

[23] Shimamoto T, Iso H, Iida M, Komachi Y. Epidemiology of cerebrovascular disease: stroke epidemic in Japan. *J Epidemiol*, 1996;6:S43-7.

[24] Hozawa A, Hirata T, Yatsuya H, Murakami Y, Kuriyama S, et al: Association Between Body Mass Index and All-Cause Death in Japanese Population: Pooled Individual Participant Data Analysis of 13 Cohort Studies. *J Epidemiol*, 2019;29:457-463.

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sato W, Nomura K, Satoh M, Hara A, Tsubota-Utsugi M, Murakami T, Asayama K, Tatsumi Y, Kobayashi Y, Hirose T, Inoue R, Totsune T, Kikuya M, Hozawa A, Metoki H, Imai Y, Watanabe H, Ohkubo T. Female Reproductive Events and Subclinical Atherosclerosis of the Brain and Carotid Arteriopathy: the Ohasama Study. *J Atheroscler Thromb*. 2023 Aug 1;30(8):956-978. doi: 10.5551/jat.63592. Epub 2022 Oct 5.

2. 学会発表

Wakana Sato, Kyoko Nomura, Azusa

Hara, Michihiro Satoh, Megumi Tsubota-Utsugi, Ryusuke Inoue, Kei Asayama, Masahiro Kikuya, Hirohito Metoki, Yuuki Kobayashi, Yukako Tatsumi, Takuo Hirose, Takahisa Murakami, Atsushi Hozawa, Hiroyuki Watanabe, Yutaka Imai and Takayoshi Ohkubo.

Association of Parity and Gravidity with Carotid Intima-Media Thickness: The Ohasama Study. *European Society of Hypertension*. May 29 - June 1, 2020, Glasgow, United Kingdom

2. Kyoko Nomura, Wakana Sato, Michihiro Satoh, Azusa Hara, Megumi Tsubota-Utsugi, Yuuki Kobayashi, Takahisa Murakami, Tomoko Totsune, Takuo Hirose, Yukako Tatsumi, Ryusuke Inoue, Kei Asayama, Masahiro Kikuya, Hirohito Metoki, Atsushi Hozawa, Hiroyuki Watanabe, Yutaka Imai and Takayoshi Ohkubo. Associations of parity and age at menarche with silent cerebrovascular lesions of brain magnetic resonance imaging: The Ohasama Study. *European Society of Hypertension*. May 29 - June 1, 2020, Glasgow, United Kingdom

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

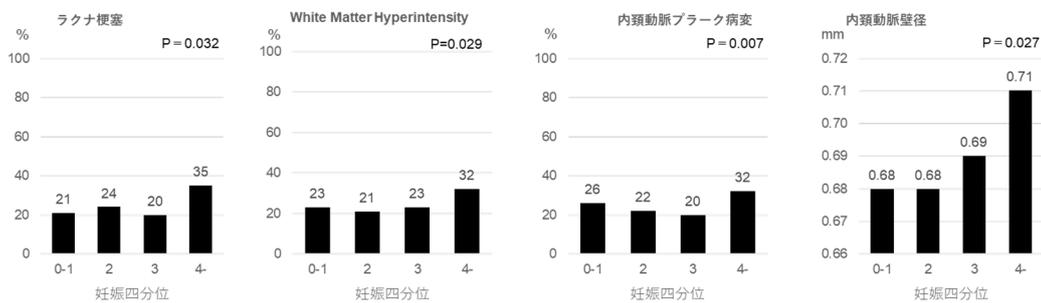
なし

3. その他

なし

図 1

(A) 妊娠



(B) 出産

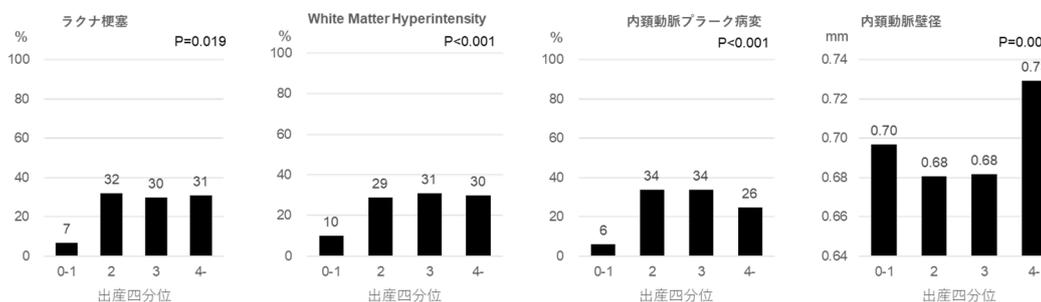


表 1 MRI 対象者 (n=622) と超音波対象者 (n=711) の基本属性

		MRI 対象者 (n=622)	超音波対象者 (n=711)
平均±標準偏差			
年齢, y		67.9±6.1	69.7±7.0
Body Mass Index, kg/m ²		23.8±3.3	23.8±3.4
家庭血圧, 収縮期血圧, mmHg		128.4 ±15.0	129.8±14.5
家庭血圧, 拡張期血圧, mmHg		74.3±8.7	74.3±8.5
median, interquartile range			
初潮年齢		15 (14-16)	14 (13-15)
閉経年齢		50 (48-52)	50 (48-52)
妊娠回数		3 (2-5)	3 (2-4)
出産回数		3 (2-3)	3 (2-3)
n (%)			
教育歴			
	小卒	82 (14)	49 (7)
	中卒	387(66)	410(60)
	高卒	122 (21)	2224(33)
Lifestyle			
	喫煙者	6 (1)	8 (1)
	飲酒者	80 (13)	96 (14)
既往歴			
	糖尿病 ^a	75 (12)	94(13)
	脂質異常症 ^b	199 (32)	272 (38)
	高血圧 ^c	301 (48)	419 (59)

a : FBS 値 \geq 200mg/dL, HbA1c の割合 \geq 6.5%, または抗糖尿病薬の使用のいずれかに基づく。

bLDL (低比重リポ蛋白) コレステロール値 \geq 160mg/dL, または脂質低下薬の使用のいずれかに基づく。

c 家庭血圧の平均値 \geq 135/85mmHg, または降圧薬の使用のいずれかに基づく。

表 2 MRI および US 対象者における妊娠回数別基礎属性

		出産回数									
		MRI対象者 (n=582)					超音波対象者(n=672)				
		0-1 (n=55)	2 (n=225)	3 (n=174)	4- (n=128)	<i>P</i>	0-1 (n=57)	2 (n=292)	3 (n=214)	4- (n=109)	<i>P</i>
平均±標準偏差											
	年齢, y	67.5±6.1	66.3±5.8	67.7±6.0	70.8±5.4	<0.001	70.2±6.5	69.3±7.0	69.0±7.1	71.8±6.2	0.004
	Body Mass Index, kg/m ²	23.8±3.1	23.8±3.2	24.1±3.2	23.5±3.4	0.479	23.9±3.0	23.7±3.5	23.9±3.2	23.7±3.5	0.87
	家庭血圧, 収縮期血圧, mmHg	126.6±15.7	127.5±15.1	128.9±14.0	130.0±15.8	0.347	127.7±13.0	129.9±14.6	128.8±14.2	132.1±15.1	0.174
	家庭血圧, 拡張期血圧, mmHg	73.9±9.1	74.3±8.7	75.2±8.5	73.3±8.8	0.315	74.4±8.4	74.5±8.3	74.2±8.6	73.7±9.0	0.84
n (%)											
	教育歴					<0.001					<0.001
	小卒	6 (11)	11 (5)	17 (10)	41 (33)		1 (2)	7 (2)	13 (6)	23 (22)	
	中卒	35 (64)	151 (69)	112 (67)	70 (57)		38 (67)	164 (57)	121 (59)	65 (61)	
	高卒	14 (25)	57 (26)	38 (23)	13 (10)		18 (32)	116 (40)	70 (34)	18 (17)	
	Lifestyle										
	喫煙者	2 (4)	1 (1)	2 (1)	1 (1)	0.211	0 (0)	3 (1)	4 (2)	1 (1)	0.646
	飲酒者	4 (7)	30 (13)	21 (12)	19 (15)	0.545	5 (9)	47 (16)	22 (10)	18 (17)	0.142
	既往歴										
	糖尿病 ^a	7 (13)	18 (8)	22 (13)	21 (16)	0.115	10 (18)	32 (11)	26 (12)	17 (16)	0.408
	脂質異常症 ^b	20 (36)	75 (33)	60 (35)	31 (24)	0.193	20 (35)	111 (38)	88 (41)	38 (35)	0.677
	高血圧 ^c	30 (55)	103 (46)	78 (45)	68 (53)	0.329	35 (61)	174 (60)	125 (58)	62 (57)	0.938

a : FBS 値 \geq 200mg/dL, HbA1c の割合 \geq 6.5%, または抗糖尿病薬の使用のいずれかに基づく。

b LDL (低比重リポ蛋白) コレステロール値 \geq 160mg/dL, または脂質低下薬の使用のいずれかに基づく。

c 家庭血圧の平均値 \geq 135/85mmHg, または降圧薬の使用のいずれかに基づく。

表 3 MRI および US 対象者における出産回数別基礎属性

		出産回数									
		MRI対象者 (n=571)					超音波対象者 (n=665)				
		-2 (n=148)	3 (n=141)	4 (n=133)	5- (n=149)	<i>P</i>	-2 (n=195)	3 (n=170)	4 (n=149)	5- (n=151)	<i>P</i>
平均±標準偏差											
	年齢, y	66.8±6.1	67.1±6.1	67.5±6.2	69.7±5.6	<0.001	68.6±6.9	68.8±7.2	70.7±7.1	71.0±6.4	0.001
	Body Mass Index, kg/m ²		23.8±3.2	23.9±3.1	23.8±3.6	0.935	23.6±3.2	23.8±3.4	23.9±3.3	23.9±3.6	0.882
	家庭血圧, 収縮期血圧, mmHg		129.3±15.6	129.3±15.8	128.5±14.4	0.364	128.5±13.8	129.7±15.1	131.1±14.9	129.9±14.0	0.428
	家庭血圧, 拡張期血圧, mmHg		74.5±9.4	75.4±9.0	73.6±8.1	0.352	74.4±8.3	74.1±8.6	75.4±9.1	73.3±8.3	0.189
n (%)											
	教育歴					<0.001					<0.001
	小卒	13(9)	11(8)	13(10)	33(23)		4(2)	8(5)	10(7)	18(12)	
	中卒	97(68)	96(71)	78(59)	93(64)		111(58)	98(60)	82(56)	95(65)	
	高卒	33(23)	28(21)	41(31)	19(13)		76(40)	57(35)	55(37)	34(23)	
	Lifestyle										
	喫煙者	1(1)	1(1)	3(2)	1(1)	0.49	0(0)	2(1)	4(3)	2(1)	0.161
	飲酒者	15(10)	14(10)	22(17)	23(15)	0.211	30(15)	21(12)	17(11)	25(17)	0.504
	既往歴										
	糖尿病 ^a	14(9)	16(11)	14(11)	24(16)	0.304	20(10)	24(14)	18(12)	23(15)	0.519
	脂質異常症 ^b	52(35)	43(31)	44(33)	43(29)	0.668	72(37)	67(39)	62(42)	53(35)	0.662
	高血圧 ^c	67(45)	65(46)	73(55)	67(45)	0.296	112(57)	94(55)	101(68)	85(56)	0.095

a : FBS 値 \geq 200mg/dL, HbA1c の割合 \geq 6.5%, または抗糖尿病薬の使用のいずれかに基づく。

b LDL (低比重リポ蛋白) コレステロール値 \geq 160mg/dL, または脂質低下薬の使用のいずれかに基づく。

c 家庭血圧の平均値 \geq 135/85mmHg, または降圧薬の使用のいずれかに基づく。