赤血球変形能と性, 年齢, 血圧, 肥満, 血清脂質, 飲酒および喫煙習慣との関連

那 須 恵 子^{*1}, 中 村 美詠子^{*2}, 青 木 伸 雄^{*2},
飯 樋 洋 二^{*3}, 近 藤 今 子^{*2}, 菊 池 佑 二^{*4}

^{*1}静岡県立大学短期大学部栄養学研究室, ^{*2}浜松医科大学衛生学

^{*3}東京農業大学短期大学部栄養学研究室

^{*4}独立行政法人食品総合研究所マイクロチャネルアレイ工学チーム

Red Blood Cell Deformability in Relation to Gender, Age, Blood Pressure, Obesity, Serum Lipids, Alcohol Consumption and Smoking

Keiko NASU^{*1}, Mieko NAKAMURA^{*2}, Nobuo AOKI^{*2},
Yoji ITOI^{*3}, Imako KONDO^{*2} and Yuji KIKUCHI^{*4}

^{*1}Department of Nutrition, Shizuoka College, University of Shizuoka, Shizuoka

^{*2}Department of Hygiene, Hamamatsu University School of Medicine, Shizuoka

^{*3}Department of Nutrition, Tokyo University of Agriculture, Tokyo

^{*4}Microchannel Array Technology Team, National Food Research Institute, Ibaraki

Abstract Objectives: To determine the effects of environmental factors on abnormalities in red blood cell deformability (RBCD), which may play an important role in the development of cardiovascular diseases, a cross-sectional epidemiological study was conducted in healthy subjects.

Method: The subjects were 350 males (mean age 52.7 ± 10.3 SD) and 364 females (52.6 ± 10.4) who participated in a health check program in the town of Akabane, Japan, in 1995-1998. Blood and serum were obtained to determine the values of RBCD and TP, TG, TCHOL, and HDLC. The inverse of RBCD (RBCDI, ms^{-1}) was used as an indicator of RBCD. The subjects were also investigated for drinking and smoking habits, BMI, and SBP. Males and females were stratified into tertiles for each variable except drinking and smoking. For those exceptions, male subjects were stratified into three groups according to alcohol consumption (non-drinkers, moderate drinkers (up to 27 ml pure ethanol per day), and habitual drinkers (28 ml or more per day)) and according to tobacco use (non-smokers, mild smokers (equal or fewer than 20 cigarettes per day), and heavy smokers, (more than 20)). Each stratum was further divided into two groups according to age (younger, < 50 years; older, ≥ 50 years).

Results: The mean value of RBCDI was significantly higher in males (1.041 ± 0.135 SD) than in females (1.013 ± 0.113). RBCDI declined with age in both genders. In analyses of variance, the averages of RBCDI decreased as TP increased in all ages and in both genders and as TCHOL increased in older males. With regard to alcohol consumption, the averages of RBCDI were the highest in moderate drinkers in younger males. Multiple linear regression analyses showed negative correlations between RBCDI values and age, TP or TCHOL values, and showed positive correlations between RBCDI values and BMI in males as well as negative correlations between RBCDI values and age and TP in females. When alcohol drinking was entered into the model, the statistical significance between TCHOL and RBCDI disappeared in males. No apparent relations between smoking habit and levels of SBP and TG to RBCDI were found.

Conclusions: RBCDI was higher in males than in females and higher in the younger group than in the older group. This study suggested that TCHOL may lower RBCDI and moderate drinking may improve it. Further epidemiological study is required to clarify these relationships.

Key words: red blood cell deformability (赤血球変形能), cross-sectional study (横断研究), serum lipids (血清脂質), alcohol drinking (飲酒), smoking (喫煙)

受付 2002 年 9 月 6 日, 受理 2002 年 12 月 24 日

Reprint requests to: Keiko NASU

Shizuoka College, University of Shizuoka (Shizuoka Kenritsu Daigaku Tanki Daigakubu) 2-2-1 Osika, Shizuoka City, Shizuoka 422-8021, Japan

TEL & FAX: +81(54)202-2633

結 言

血液循環動態は全身の健康状態を反映し、その異常は脳血管疾患や心疾患等の成因となっている (1, 2)。血液循環動態と関連する血液レオロジーの異常は長期間の代謝異常の反映として生じる二次的・可逆的変化であり、血管障害の前駆的徴候としてとらえることができる (3)。赤血球変形能はヘマトクリット、血液浸透圧、血漿蛋白成分等とともに血液レオロジーを規定する血液粘度へ影響する要因の一つである。この低下は血流速度の低下を招き、結果として細胞への栄養補給、老廃物の除去等に影響し、循環器疾患の発症・進展要因となることが想定されている (4)。患者を対象とした臨床医学的研究において、これまでに赤血球変形能と閉塞性動脈硬化症、パーリジャー病、レイノー症候群等 (5) や、脳血管障害 (6)、心筋梗塞 (7)、糖尿病 (8) 等との関連が報告されている。また、動物を用いた実験的研究もみられる (9) が、一般住民を対象とした疫学的研究は稀である (10)。

脳血管疾患や心筋梗塞等の主要な危険因子の一つである総コレステロール等の血清脂質と血液レオロジーとの関連については血漿粘度や血清総蛋白との関連が報告されている (11) が、赤血球変形能との関連についての疫学的研究報告は少ない (12)。そこで本研究では脳血管疾患や心筋梗塞等の一次予防や二次予防に役立てることを最終的な目的として、赤血球変形能についての基礎的疫学的知見を得ることを目的に、一般住民を対象として調査した。

対象と方法

1. 調査対象

愛知県渥美郡赤羽根町において平成 7～10 年度に実施した循環器疾患等予防特別健診（平成 7, 9 年度は町の西側 4 地区の男女、平成 8, 10 年度は東側 3 地区の男女の住民を対象に実施し、2 年間で住民全体が健診対象となるように設定されている）受診者のうち、平成 7, 8 年度は 35～70 歳の男性 746 人（平均年齢 53.3±10.7 歳、受診率 49.2%）を、また平成 9, 10 年度は 35～70 歳の女性 810 人（平均年齢 53.2±10.4 歳、受診率 54.0%）を本研究の対象とした。赤血球変形能の調査対象は受診者の中から、健診当日薬物の服用がなく、食事終了後 5 時間以上経過した者とし、さらに食生活記録実施者で飲酒習慣および喫煙習慣を把握できる者とした。なお、重複受診者はいないことを確認している。本調査に先立って、調査の意義、方法に関する研究計画書を作成し、赤羽根町福祉健康課の了承を得るとともに、被検者である住民に対しては、採血室に変形能検査に関するポスターを見やすい所に張り、検査について周知した。また、変形能検査結果は他の健診結果とともに、被検者へ文書（健診結果票）にて通知し、他の検査結果も考慮した保健指導を行い、住民の健康管理に役立てた。

2. 赤血球変形能の測定

赤血球変形能測定法には細孔通過法、マイクロピペット法、エクササイトメーター法がある (13) が、本研究では細孔通過法の Reid の菊池氏変法 (14) をもとに最近開発された「シリコン単結晶基板を用いた血液レオロジー測定装置」(15) を用いた。この装置（BMR II 型、サンツリー機工製、Bloody3S 型フィルター）は赤血球浮遊液を一定圧力下（毛細血管圧にほぼ等しい 20 cmH₂O 圧）で細孔（毛細血管径にほぼ等しい約 6 μm の細孔径）を持つフィルター膜に流し、通過時間を測定する細孔通過法の一方法である「シリコン単結晶基板を用いた擬毛細血管赤血球濾過法」(15) の原理を用いている。赤血球変形能測定用血液はベノジェクト 5 ml 真空採血管（抗凝固剤ヘパリンナトリウム 650 単位封入）を用いて採血した。その後、血液を 3,000 rpm. で 10 分間遠心分離し、血漿を採取し、パフィーコートの混入を避けるように注意して、血球層下部より血球を採取し、血球および血漿を再混合してヘマトクリットを約 10% に調整した赤血球-血漿浮遊液（以下、調整血）を作成した。調整血のヘマトクリットは毛細管法（11,000 rpm., 5 分間の遠心分離）で測定した。このようにして作成した調整血および血漿を血液レオロジー測定装置にかけ、その実測値を以下の計算式 (14, 16) に代入し、求めた赤血球 1 個あたりの平均流路通過時間を赤血球変形能とした。

赤血球 1 個の平均流路通過時間の算出方法：

調整血の合計流路通過時間（図 1）(14)

$$= T_{mc} + (b-1) \frac{V_p}{V_p}$$

調整血の合計流路通過体積

$$= S \times (a+b)$$

調整血の合計流路通過時間に全ての流路を通過する体積

$$= N \times S \times (a+b)$$

調整血 1 μl あたり通過時間（秒）；

$$T(s) = (T_{mc} + (b-1) \frac{V_p}{V_p}) / (N \times S \times (a+b))$$

赤血球 1 個の平均流路通過時間（ミリ秒）；

$$T_{mc}(ms) = T \times N \times S \times (a+b) - (b-1) \frac{V_p}{V_p} \cdots \text{式 (1)}$$

ここで

b: 1 個の赤血球の通過から次の赤血球の通過までの間に血漿が流れる距離（μm）

1: 流路の長さ（20 μm；フィルター溝長 10 μm + テラス部分の抵抗を流路の等価長として 10 μm）

V_p: 血漿だけの流路内流速（mm/s）

N: 流路の数（2,600 個）

Fig. 1 A schematic diagram of the passage of a red blood cell through the microchannel

T_{mc} : the average microchannel passage time of single red blood cells, V_p : the flow velocity of plasma in a microchannel, a : the average length of a red blood cell contained in a microchannel, b : length of plasma column which flows between two cells passing succeeding, l : the length of a microchannel.

S: 1 流路あたり断面積 ($27.7 \mu\text{m}^2$)

a : 流路に入る赤血球の平均の長さ (MCV/S)

MCV: 平均赤血球容積

$N \times S$: 流路の総断面積 ($2,600 \times 27.7 \mu\text{m}^2 = 7.202 \times 10^{-2} (\text{mm}^2)$)

$a+b$: a /調整血のヘマトクリット測定値 (小数で表されたもの)

測定は十分トレーニングした検査者 2 人が計測器 2 台を用いて室温 (約 25°C) で実施した。計測器間の測定誤差は調整血および血漿測定時にコントロールとして用いられる生理食塩水の流速を、すべての年度において同一の生理食塩水の流速を用いることにより調整した。赤血球変形能は血液の静脈穿刺から測定開始までの時間の遅れや保持温度に影響されるため (17), 赤血球変形能調査対象者のうち、採血後 2 時間以内および調整血の流路通過時間が経験的に正常と考えられる通過時間内 ($<10\text{s}/10\mu\text{l}$ および調整血通過時間-血漿通過時間 >0) に測定できた者を解析の対象とした。(1) 式から算出された赤血球変形能 (ms) は値が小さい方が良好な変形能を示すことから、本研究ではその逆数を赤血球変形能指標 (以下、変形能指標と略す) と定義した。

赤血球変形能指標 (ms^{-1}) $= 1/T_{mc}$ 式 (2)

3. 血圧および肥満度

血圧は水銀血圧計を用いて、日本循環器管理研究協議会の手技 (18) に準拠して測定した。肥満度は体格指数 (body mass index, BMI: 体重 $\text{kg}/$ 身長 m^2) (19) を用いた。

4. 血清脂質および赤血球関連血液検査

血液は肘正中皮静脈穿刺により真空採血をおこない、委託検査機関で分析した。本研究でとりあげた検査項目は総コレステロール (酵素法), HDL コレステロール (リントングステン酸-Mg 沈澱法), 中性脂肪 (酵素法), 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 総蛋白 (Biuret 法) である。

5. 飲酒習慣および喫煙習慣

飲酒習慣および喫煙習慣は問診票により把握した。飲酒習慣は「飲酒歴」(1. 飲まない 2. やめた 3. 飲んでいる) および現在飲酒習慣のある者については飲酒量を把握した。また、飲酒量は 1 日当たり飲酒量についてエタノール含量を考慮し、日本酒に換算して評価した。喫煙習慣は「喫煙歴」(1. 吸わない 2. やめた 3. 吸っている) および現在喫煙歴のある者については「喫煙期間 (年)」と「1 日あたり喫煙本数」を調査した。また喫煙本数へ喫煙期間 (年) を乗じたものを喫煙指数として検討した。

6. 解析方法

対象者の属性把握は性、年齢別度数分布、性別飲酒および喫煙習慣を度数分布で示した。また、赤血球変形能のヒストグラムを作成し、Kolmogorov-Smirnov test により、分布の正規性を検討した。赤血球変形能は男女とも 50 歳から明らかな低下がみられたため、年齢を 50 歳未満 (若年群) と 50 歳以上 (高年群) の 2 群に分け、群別に以下の解析を行った。性別に変形能指標、血清脂質等の平均値と標準偏差を求め、性差はステューデントの t 検定を用いて検討した。飲酒習慣および喫煙習慣と変形能指標との関連について、女性の飲酒者は 39 人と比較的少なく、喫煙習慣を持つ者は 4 人のみであったので、男性対象者のみ検討した。血圧、肥満度および血清脂質等血液検査所見は 3 分位で分けた 3 区分 (低値群, 中間群, 高値群) において、また、飲酒習慣は飲酒歴および飲酒量を、喫煙習慣は喫煙歴および喫煙本数について、分散分析を用いて変形能指標の平均値を比較した。区分間の差の検出には Bonferroni test (等分散が仮定されている) および Dunnett's T3 (等分散が仮定されていない) の多重比較検定を用いた。また、飲酒量については本研究対象者で 1 日 2 合を超える多量飲酒者は比較的少なかった (若年群 14.9%, 高年群 9.5%) ため、飲酒者を 1 日 1 合以下 (少量飲酒者) および 1 日 1 合を超える 2 群に分け、禁酒者を含めた現在非飲酒者の 3 群について分析した。喫煙本数についても、1 日 30 本を超える多量喫煙者は若年群 (8.5%) および高年群 (4.8%) とも少なかったため、喫煙者を 1 日 20 本以下および 1 日 20 本を超える 2 群に分け、禁煙者を含めた現在非喫煙者の 3 群について分析した。

血圧、肥満度、血清脂質等と変形能指標との関連についてスピアマンの順位相関係数を求めた。

血圧、肥満度、血清脂質、飲酒量および喫煙本数と変形能指標との関連について強制投入法による重回帰分析を行った。その際、血圧、血清脂質および総蛋白については分布の歪みを調整するため対数変換して用いた。また、赤血球変形能の性差を検討するため、性を二値変数 (男性=1, 女性=0) として重回帰分析に加えた。飲酒量および喫煙本数についても、非飲酒および非喫煙を基準としたダミー変数を作成し、重回帰分析に加えて検討し

Table 1 Characteristics of the subjects

Items		Male n(%)	Female n(%)
Age (years)			
35~39		42(12.0)	45(12.4)
40~44		56(16.0)	54(14.8)
45~49		53(15.1)	55(15.1)
50~54		37(10.6)	57(15.7)
55~59		54(15.4)	43(11.8)
60~64		47(13.4)	42(11.5)
65~70		61(17.4)	68(18.7)
Total		350 (100)	364 (100)
Alcohol (History of alcohol drinking)	Alcohol intake ^{a)} (go/day)		
Non-drinker	None {	109(31.1)	325(89.3)
Former drinker		6(1.7)	0(0.0)
Current drinker	≤1.0	114(32.6)	34(9.3)
	>1.0	115(32.9)	1(0.3)
	Unknown	6(1.7)	4(1.1)
Smoking habits (History of smoking habits)	Smoking frequency (cigarettes/day)		
Non-smoker	None {	125(35.7)	357(98.1)
Former smoker		53(15.1)	3(0.8)
Current smoker	≤20	108(30.9)	3(0.8)
	>20	62(17.7)	1(0.3)
	Unknown	2(0.6)	0(0.0)

n (%): number and percent of subjects.

^{a)} A go is a traditional unit in Japan, approximately 180 ml of sake, containing 27 ml of pure alcohol.

た。これらの分析には統計解析ソフト SPSS10.0.7Jを使用した。

結 果

受診者のうち、食後5時間以上、当日薬剤非服用、食生活記録実施者で飲酒習慣および喫煙習慣を把握できる者というすべての条件に該当した者は男性362人、女性407人であり、そのうち採血後2時間以内に、正常流路通過時間の範囲以内で赤血球変形能が測定できた者は男性350人(52.7±10.3歳; 平均±標準偏差, 受診者の46.9%, 測定対象者の96.7%), 女性364人(52.6±10.4歳; 平均±標準偏差, 受診者の44.9%, 測定対象者の89.4%)であり、合計714人を解析の対象とした。赤血球変形能指標と食後経過時間(順位相関係数; $r=-0.03$, $p=0.39$)および採血後経過時間(順位相関係数; $r=-0.03$, $p=0.43$)との相関は認められなかった。解析対象者の基本的特性を表1に示した。

1. 変形能指標の分布および性、年齢別平均値

変形能指標の中央値は男性1.04および女性1.02であり、男性では0.90~1.19に全体の75.7%が、女性では0.90~1.14に全体の79.4%が入り、若干左に裾の長い分布であったが、男女ともほぼ正規分布を示した(Kolmogorov-Smirnov統計量; 男0.036, 女0.047; 図2)。変形能指標の平均値は男性が女性よりも高値を示した(表2)。変形能指標の年齢階級別平均値は男性の35~39歳および女性の45~49歳で最も高値であり、65~70歳では統計学的に有意な性差を示した(図3)。

Fig. 2 Distribution of the RBC deformability index by gender

The distributions of the RBC deformability index for males and females were similar to the normal distribution.

Table 2 Gender differences in the RBC deformability index, age, SBP, BMI and serum lipids by age categories

Variables ^{a)}	<50years old		≥50years old		Total	
	Male n=151 Mean(SD)	Female n=154 Mean(SD)	Male n=199 Mean(SD)	Female n=210 Mean(SD)	Male n=350 Mean(SD)	Female n=364 Mean(SD)
RBCDI (ms ⁻¹)	1.062(0.129)	1.040(0.115)	1.024(0.138)	0.993(0.108) ^{*b)}	1.041(0.135)	1.013(0.113) ^{**b)}
Age (years)	42.4 (4.0)	42.4 (4.4)	60.4 (5.8)	60.0 (6.2)	52.7 (10.3)	52.6 (10.4)
SBP (mmHg)	116.8 (13.9)	111.7 (14.1) ^{**b)}	126.4 (19.3)	125.7 (19.3)	122.2 (17.8)	119.7 (18.6)
BMI (kg/m ²)	23.1 (2.8)	22.6 (3.2)	22.8 (2.9)	23.5 (3.1) [*]	22.9 (2.8)	23.1 (3.2)
TCHOL (mg/dl)	197.8 (33.4)	196.0 (32.4)	193.2 (35.0)	218.4 (33.5) ^{***}	195.2 (34.4)	208.9 (34.8) ^{***}
HDL-C (mg/dl)	45.1 (10.9)	55.5 (12.1) ^{***}	44.2 (12.2)	50.0 (11.9) ^{***}	44.6 (11.6)	52.3 (12.3) ^{***}
TG (mg/dl)	120.9 (83.8)	82.0 (70.8) ^{***}	118.0 (60.4)	111.9 (56.9)	119.3 (71.4)	99.2 (64.8) ^{***}
TP (g/dl)	7.4 (0.4)	7.5 (0.4) [*]	7.4 (0.4)	7.6 (0.4) ^{***}	7.4 (0.4)	7.5 (0.4) ^{***}

SD: standard deviation. ^{a)} RBCDI, red blood cell deformability index; SBP, systolic blood pressure; BMI, body mass index; TCHOL, HDLC, total and high density lipoprotein cholesterol; TG, triglycerides; TP, total protein.

^{b)} Student's t-test.

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

2. 血圧、肥満度、血清脂質等検査所見、飲酒習慣および喫煙習慣の3区分別変形能指標

若年群の男性において変形能指標と有意な関連がみられたのは BMI、総蛋白、飲酒歴および飲酒量であった。変形能指標は BMI 高値群が BMI 低値群より高く、総蛋白低値群の方が総蛋白高値群より高かった。飲酒者の変形能指標は飲酒経験のない者より高く、また 1 日 1 合以下の少量飲酒者の変形能指標は現在非飲酒者より有意に高かった。統計学的に有意ではないが、1 日 1 合を超える飲酒者の変形能指標は少量飲酒者より低値を示した。女性の若年群の変形能指標は総コレステロール低値群が総コレステロール中間群より高く、また総蛋白低値群は総蛋白高値群より高かった。高年群男性の変形能指標は総コレステロールおよび総蛋白とも、低値群が高値群より

高かった。高年群女性の変形能指標は HDL コレステロールおよび総蛋白に有意差がみられ、総蛋白低値群は総蛋白高値群より高かった。総数（全年齢）において、変形能指標は男性の総蛋白で負の関連を示し、飲酒量では中間群が低値群より高かった。喫煙習慣に有意差はみられなかった。女性では総コレステロールおよび総蛋白と負の関連を、HDL コレステロールとは正の関連を示した。収縮期血圧および中性脂肪は男女とも変形能指標と有意な関連を示さなかった。（表 3）。

3. 変形能指標と血清脂質等との順位相関分析

男性の変形能指標は若年群では BMI と有意な正の、年齢および総蛋白とは負の相関を示し、高年群では総コレステロールおよび総蛋白と有意な負の相関を示した。女

Fig. 3 Mean values of the RBC deformability index by gender and age
Vertical lines=1 SE.

**shows a significant gender difference at p<0.01 in the mean values of the RBC deformability index using the two-sample t test.

Table 3 Means of the RBC deformability index according to tertiles of SBP, BMI and serum characteristics by gender and age categories and alcohol and smoking habits in males

Variables ^{a)}	Subclass ^{b)}	<50 years old			≥50 years old			Total		
		n	Mean(SD) ^{c)}	F values	n	Mean(SD) ^{c)}	F values	n	Mean(SD) ^{c)}	F values
Male										
SBP (mmHg)	84–113	67	1.069(0.128)	0.25	48	1.028(0.153)	1.01	115	1.052(0.140)	1.45
	114–127	49	1.052(0.129)		60	1.042(0.133)		109	1.047(0.131)	
	128–192	35	1.062(0.132)		91	1.010(0.132)		126	1.024(0.133)	
BMI (kg/m ²)	16.3–21.6	42	1.025(0.102)	4.34*	74	1.036(0.151)	0.47	116	1.032(0.135)	0.82
	21.7–24.0	56	1.054(0.119)		60	1.019(0.128)		116	1.036(0.125)	
	24.1–31.4	53	1.100(0.148)		65	1.015(0.132)		118	1.053(0.145)	
TCHOL (mg/dl)	122–177	42	1.054(0.129)	0.59	71	1.057(0.139)	3.46*	113	1.056(0.135)	1.61
	178–206	52	1.078(0.132)		66	1.014(0.139)		118	1.042(0.139)	
	207–302	57	1.054(0.126)		62	0.997(0.129)		119	1.024(0.130)	
HDLc (mg/dl)	22–37	36	1.062(0.174)	0.64	65	1.010(0.150)	0.49	101	1.029(0.160)	0.86
	38–46	58	1.076(0.122)		67	1.031(0.142)		125	1.052(0.135)	
	47–87	57	1.049(0.100)		67	1.030(0.120)		124	1.039(0.111)	
TG (mg/dl)	32–83	52	1.043(0.132)	0.86	62	1.043(0.150)	1.96	114	1.043(0.142)	0.52
	84–123	49	1.069(0.113)		70	1.033(0.124)		119	1.048(0.121)	
	124–610	50	1.074(0.140)		67	0.998(0.137)		117	1.031(0.143)	
TP (g/dl)	6.2–7.1	46	1.100(0.145)	3.86*	50	1.087(0.126)	15.17***	96	1.093(0.135)	18.02***
	7.2–7.4	48	1.063(0.111)		69	1.046(0.128)		117	1.053(0.121)	
	7.5–8.8	57	1.031(0.122)		80	0.966(0.131)		137	0.993(0.131)	
Alcohol	non-drinker	46	1.009(0.113)	5.93**	63	1.028(0.143)	0.81	109	1.020(0.131)	2.48
	former drinker	2	1.066(0.084)		4	1.112(0.212)		6	1.096(0.170)	
	current drinker	102	1.085(0.130)		127	1.023(0.132)		229	1.051(0.135)	
Alcohol intake (go/day)	None	48	1.011(0.112)	6.55**	67	1.033(0.147)	0.82	115	1.024(0.134)	3.22*
	≤1.0	53	1.100(0.141)		61	1.038(0.136)		114	1.067(0.141)	
	>1.0	49	1.069(0.117)		66	1.009(0.128)		115	1.035(0.127)	
Smoking habits	non-smoker	44	1.067(0.128)	1.02	81	1.024(0.127)	0.27	125	1.039(0.128)	1.31
	former smoker	20	1.023(0.095)		33	1.009(0.114)		53	1.014(0.107)	
	current smoker	85	1.068(0.137)		85	1.030(0.156)		170	1.049(0.147)	
Smoking frequency (cigarettes/day)	None	64	1.053(0.119)	0.40	114	1.020(0.123)	0.19	178	1.032(0.122)	0.76
	≤20	48	1.075(0.136)		60	1.033(0.165)		108	1.052(0.153)	
	>20	37	1.058(0.140)		25	1.022(0.135)		62	1.044(0.138)	
Female										
SBP (mmHg)	88–107	73	1.038(0.134)	1.21	35	1.004(0.132)	0.26	108	1.027(0.134)	2.54
	108–126	54	1.056(0.101)		81	0.993(0.108)		135	1.018(0.109)	
	127–196	27	1.014(0.078)		94	0.989(0.099)		121	0.995(0.095)	
BMI (kg/m ²)	13.8–21.6	62	1.051(0.090)	0.91	59	0.982(0.133)	1.47	121	1.018(0.118)	1.93
	21.7–24.2	52	1.042(0.139)		70	1.011(0.090)		122	1.024(0.114)	
	24.3–34.7	40	1.020(0.117)		81	0.985(0.100)		121	0.997(0.107)	
TCHOL (mg/dl)	135–189	75	1.066(0.108)	3.79*	42	0.977(0.145)	0.65	117	1.034(0.129)	3.04*
	190–222	44	1.013(0.090)		82	0.994(0.096)		126	1.001(0.094)	
	223–332	35	1.019(0.146)		86	1.000(0.097)		121	1.005(0.113)	
HDLc (mg/dl)	26.0–45.6	30	1.046(0.117)	0.35	91	0.972(0.096)	3.15*	121	0.990(0.106)	3.59*
	45.7–55.9	52	1.048(0.136)		60	1.004(0.128)		112	1.025(0.133)	
	56.0–94.0	72	1.032(0.098)		59	1.014(0.097)		131	1.024(0.098)	
TG (mg/dl)	23–67	75	1.030(0.098)	1.67	43	0.998(0.140)	0.29	118	1.018(0.115)	2.37
	68–102	51	1.064(0.096)		72	0.998(0.111)		123	1.025(0.110)	
	103–815	28	1.024(0.174)		95	0.987(0.088)		123	0.995(0.114)	
TP (g/dl)	6.2–7.1	54	1.071(0.107)	3.81*	66	1.035(0.079)	11.82***	120	1.051(0.094)	15.28***
	7.2–7.4	37	1.040(0.087)		47	1.006(0.109)		84	1.021(0.100)	
	7.5–8.8	63	1.013(0.131)		97	0.958(0.113)		160	0.979(0.123)	

^{a)} SBP, systolic blood pressure; BMI, body mass index; TCHOL, HDLC, total and high density lipoprotein cholesterol; TG, triglycerides; TP, total protein; Alcohol, history of alcohol drinking; Smoking habits, history of smoking habits. ^{b)} Subclasses were constructed of the intervals of SBP, BMI and the serum characteristics according to tertiles by gender and alcohol and smoking habits in male. ^{c)} Analysis of variance was used to compare the means of red blood cell (RBC) deformability index among the three subclasses. SD: standard deviation.

*¹*p*<0.05; Bonferroni test. *²*p*<0.05; Dunnett's T3.

p*<0.05, *p*<0.01, ****p*<0.001

Table 4 Spearman's correlation coefficients between the RBC deformability index and age, SBP, BMI, serum characteristics by gender and age categories

Age categories variables ^{a)}	Male			Female		
	<50years old	≥50years old	Total	<50years old	≥50years old	Total
	n=151	n=199	n=350	n=154	n=210	n=364
Age	-0.174*	0.030	-0.121*	-0.040	-0.107	-0.236***
SBP	-0.029	-0.079	-0.089	-0.079	-0.057	-0.156**
BMI	0.242**	-0.039	0.074	-0.115	-0.027	-0.107*
TCHOL	-0.016	-0.149*	-0.083	-0.176*	0.078	-0.105*
HDLC	-0.055	0.039	0.006	-0.048	0.151*	0.129*
TG	0.133	-0.106	-0.013	0.007	-0.086	-0.149**
TP	-0.214**	-0.392**	-0.316**	-0.252**	-0.354**	-0.325**

^{a)} SBP, systolic blood pressure; BMI, body mass index; TCHOL, HDLC, total and high density lipoprotein cholesterol; TG, triglycerides; TP, total protein.
*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

性の変形能指標は若年群の総コレステロールおよび総蛋白と有意な負の相関を, 高年群の HDL コレステロールと正の, 総蛋白と負の有意な相関を示した。総数 (全年齢) において男女とも変形能指標は年齢および総蛋白との間に有意な負の相関を示し, 女性ではさらに収縮期血圧, BMI, 総コレステロールおよび中性脂肪とも有意な負の相関を示したが, HDL コレステロールとは有意な正の相関を示した (表 4)。

5. 変形能指標を目的変数とした重回帰分析

変形能指標を目的変数とし, 年齢, 血圧, 肥満度, 血

清脂質等の 7 要因を説明変数とした重回帰分析の結果, 男性では年齢, 総コレステロール, 総蛋白が負の, BMI が正の関連を示し, 女性では年齢および総蛋白が負の関連を示した。性を二値変数 (男性 1, 女性 0) として重回帰分析へ加えると, 年齢, 総蛋白が負の関連を示したが, 収縮期血圧, BMI, 総コレステロール, HDL コレステロール, 中性脂肪, 性との間には有意な関連はみられなかった。また, 男性において飲酒量を加えた検討では BMI が正の, 総蛋白が負の関連を示した。喫煙本数を加えた検討では, 変形能指標と BMI との間に正の, 年齢および総蛋白との間には負の関連がみられたが, 喫煙本数との有

Table 5 Multiple linear regression analyses^{a)} between the RBC deformability index and age, SBP, BMI, serum characteristics, gender, alcohol intake and smoking frequency

Explanatory variate	Male (n = 350)		Female (n = 364)		Total (n = 714)		Male (n = 344) ^{b)}		Male (n = 348) ^{c)}		Male (n = 342) ^{d)}	
	Standardized coefficients	pvalue	Standardized coefficients	pvalue	Standardized coefficients	pvalue	Standardized coefficients	pvalue	Standardized coefficients	pvalue	Standardized coefficients	pvalue
Age	-0.117	0.032	-0.208	0.000	-0.152	0.000	-0.098	0.073	-0.127	0.022	-0.109	0.052
SBP ^{e)}	0.026	0.660	0.046	0.424	0.035	0.395	0.007	0.905	0.015	0.806	-0.005	0.931
BMI	0.120	0.036	-0.080	0.150	0.026	0.513	0.132	0.022	0.121	0.039	0.132	0.025
TCHOL ^{e)}	-0.112	0.046	0.084	0.180	-0.043	0.297	-0.102	0.092	-0.109	0.054	-0.097	0.110
HDLC ^{e)}	0.042	0.458	0.006	0.919	0.037	0.404	0.047	0.459	0.036	0.529	0.037	0.557
TG ^{e)}	0.065	0.280	-0.018	0.792	0.036	0.420	0.072	0.252	0.063	0.299	0.068	0.278
TP ^{e)}	-0.369	0.000	-0.372	0.000	-0.355	0.000	-0.361	0.000	-0.380	0.000	-0.373	0.000
Gender ^{f)}					0.040	0.301						
Alcohol intake												
≤1.0							0.114	0.057			0.113	0.060
>1.0							0.013	0.847			0.019	0.775
Smoking frequency												
≤20									0.006	0.913	0.005	0.933
>20									-0.075	0.184	-0.073	0.203
F value (p value)	9.177(0.000)		10.688(0.000)		16.626(0.000)		7.527(0.000)		7.270(0.000)		6.256(0.000)	
R ² ^{g)}	0.158		0.174		0.159		0.169		0.162		0.173	
Adjusted R ²	0.141		0.157		0.149		0.146		0.140		0.145	

^{a)} All subset regression model was used. ^{b)} Excluded current drinker whose alcohol intake was unknown.
^{c)} Excluded current smoker whose smoking was unknown. ^{d)} Alcohol intake and smoking frequency were entered into the model simultaneously. ^{e)} The logarithmic transformation took the base 10 log of the explanatory variate.
^{f)} Gender: male=1, female=0.
^{g)} R²: coefficient of determination.

意な関連はみられなかった。さらに飲酒量と喫煙本数を同時に加え9要因を説明変数とした分析では、変形能指標と総蛋白が有意な負の関連を、BMIとは正の関連を示した。なお、これらの要因間に多重共線性はみられなかった(表5)。

考 察

赤血球変形能検査は循環機能管理のための一指標として普及することが望まれているものであるが、これまで一般住民を対象とした基礎的研究は殆ど行われていない。本研究において注目される結果は、1) 赤血球変形能は男女とも0.90～1.19に集団の75～80%が入り、比較的バラツキの少ない変数であること、2) 平均値において男性が女性より高く、男女とも加齢とともに低値を示したこと、3) 生活習慣の飲酒量との関連における分散分析において、男性の若年群の少量飲酒者で赤血球変形能が高かったこと、4) 血清脂質のうち総コレステロールは分散分析で男性高年群、女性若年群において赤血球変形能と負の関連を示したが、重回帰分析では男性においてのみ負の関連を示し、さらに飲酒を考慮すると有意性は消失したことである。

赤血球変形能測定は赤血球変形を規定する要因である赤血球膜の粘弾性、平均赤血球ヘモグロビン濃度(赤血球外液の粘度/赤血球内部粘度)、赤血球の形態(膜表面積/赤血球容積)等を用いて計測法が考案され、基本的には粘度測定法、赤血球膜の粘弾性や形態変化を観察するエクササイトメーター法、マイクロピペット法および赤血球の通過能を測定する濾過法に大別される(4)が、比較的簡便な方法として濾過法が臨床的に最も多く使用されている。濾過法では採血時の抗凝固剤(ヘパリンナトリウム、クエン酸塩、エチレンジアミン四酢酸)、用いる試験液(全血、緩衝液あるいは自家血漿による希釈血液)やフィルターの材質(ポリカーボネート薄膜[製品名、ニュークリポア]、シリコン単結晶基板、ニッケルメッシュ膜)等、研究者により種々の方法が用いられており、現在、統一した測定方法の開発が望まれている。赤血球変形能計測上の問題点として、従来のニュークリポアフィルターを用いた赤血球濾過法ではフィルター間の孔密度、孔径のバラツキ、気泡や凝集塊による孔の閉塞等が赤血球の細孔通過を阻害する等があり、赤血球本来の通過能を定量的に測定することはかなり難しいとされている(13)。本研究で用いた菊池らの計測法は集積回路(IC)の素材であるシリコン単結晶基板上へIC製造技術を応用した正確な微細流路を作成し、血流を顕微鏡下で観察測定することにより、流路上の閉塞の有無、白血球や血小板の沈着の有無を確認し、誤った流速測定を防ぐことができ、またシリコン単結晶基板は超音波洗浄により、繰り返し使用することができるため、フィルター間の誤差の問題を防ぎ、再現性の高い測定を可能としている(20)。2人を対象として、数週間間隔で4回測定し

た時の流路通過時間の変動係数はそれぞれ3.7%、9.1%であった(21)。

(1) 赤血球変形能の性差

沖野ら(22)はニュークリポアフィルターを用いて全血濾過量(ml/分)を測定し、これを赤血球変形能として、16～29歳の若年者(男性45人、女性30人)および30歳代以降10歳階級別に70歳までの男女各10人の変形能を検討し、女性が男性より高値であるが、加齢とともに男女差が減少し、閉経期の50歳代以降では性差がないと報告した。Kamenevaら(23)は年齢を一致させた健康な男性36人(26.8±5.2歳)と未閉経期の女性40人(26.1±5.0歳)の血液と血漿の粘度比を指標として変形能を比較し、女性が男性より有意に変形能が高いと報告した。このように20代の若い層で女性の方が男性より高いとする報告が多いが、30代以降の年齢層では、Shashaら(24)は健康な喫煙群(男性14人、女性11人、39.6±3.8歳)と性、年齢を一致させた非喫煙群(男性14人、女性11人、38.4±3.2歳)の赤血球変形能(濾過法)の比較研究において、喫煙群および非喫煙群とも有意な性差は認められないと報告している。また、江島ら(25)は健康な日本人139人(男性88人、女性51人、平均40.5±13.2歳)を対象としたニッケルメッシュフィルター法による赤血球変形能(血球懸濁液濾過量(ml/分)/懸濁溶媒濾過量(ml/分))の測定で性差がないと報告している。本研究の赤血球変形能の平均値は男性が女性より高く、性差が認められたが、他の要因を考慮すると有意な性差は認められなかった。従って赤血球変形能の平均値にみられた性差には飲酒や総蛋白等、他の要因の性差が影響していると考えられるが、性差については今後、種々の集団において多くの対象者を用いた検討が望まれる。

(2) 赤血球変形能と年齢との関連

対馬ら(5)は健康な老年群21人(男性6人、女性15人、57.2±6.6歳)と若年群24人(男性14人、女性10人、29.7±5.9歳)を比較し、老年群の全血通過時間は若年群の1.3倍に増加し、老年群の変形能が若年群より低いことを報告している。先にあげた沖野ら(22)も加齢とともに変形能が低下することを報告している。本研究においても男女とも加齢とともに低下しており、変形能は加齢により低下すると考えられる。

(3) 赤血球変形能と飲酒習慣との関連

多量飲酒者についてはアルコール性肝臓疾患患者において赤血球変形能の低下が報告されている。白石ら(26)はニュークリポアフィルターによる研究で、脂肪肝や肝硬変等をもつアルコール性肝臓疾患患者と正常者の赤血球変形能を評価し、アルコール性肝臓疾患患者の赤血球変形能は低下しており、この低下と平均赤血球容積の増加および膜流動性の減少との関連、赤血球の形態の変化(27)、肝臓の微小循環や代謝との関連がみられることを報告している。これらの多量飲酒者に関する報告はアルコール量として1日100g以上を5年以上継続摂取していた飲酒者を対象としている。本報告の平均飲酒量は1日

0.8 合 (アルコール量 17.3 g) 程度であり, 1 日 2 合をこえる飲酒者であってもアルコール量として 1 日平均 56 g 程度の飲酒量であり, 先の報告にあるような 1 日 100 g 以上に相当する多量飲酒者は 1 人であった。そこで本研究において若年群の飲酒歴は赤血球変形能と正の関連を示し, 総数においても有意ではないが, 飲酒者の方が飲酒歴のない者より高い変形能を示したのは多量飲酒者が少なかった影響が考えられる。また, 本研究の赤血球変形能は若年群, 高年群ともに 1 日 1 合以下の飲酒者で最も高く, さらに飲酒量が増加すると変形能は低下したが, 若年群では非飲酒者が最も低値であった。一方高年群では 1 日 1 合を超える飲酒者の変形能は非飲酒者より低かった。飲酒量と赤血球変形能との関連における年齢による相違は年齢によるアルコール代謝の違いが反映されている可能性があり (28, 29), 適切な飲酒量のレベル (30) は年齢を考慮する必要があると考えられる。

(4) 赤血球変形能と喫煙習慣との関連

本研究の赤血球変形能は喫煙歴および喫煙本数等の喫煙習慣と有意な関連を示さなかった。Shasha ら (24) は健康な喫煙群と性, 年齢を一致させた非喫煙群の赤血球変形能 (濾過法) について, 生理食塩水で洗浄した赤血球および非洗浄赤血球を用いて比較し, 喫煙本数の多少に関わらず喫煙群に非洗浄赤血球の変形能の低下を認めたが, 洗浄赤血球では喫煙本数との関連は認めなかった。即ち喫煙群における赤血球変形能の低下は何らかの血漿中成分を介した反応であると述べている。本研究では血漿流速, ヘマトクリット等を調整した上で, 喫煙歴および喫煙本数の赤血球変形能への影響をみているので, これらの喫煙習慣との有意な関連がみられなかったであろう。

(5) 赤血球変形能と血清脂質, 肥満および血圧との関連

高コレステロール血症者 (37 人, 平均総コレステロール 288 ± 28 mg/dl) で低下した赤血球変形能は, コレステロール低下 (平均総コレステロール 223 ± 20 mg/dl) 療法により有意に改善する報告があり (31), コレステロールは赤血球変形能の関連要因と考えられるが, 一方, 高血圧者を対象とした横断的研究において, 高脂血症群 (コレステロール > 6.20 mmol/l) の全血濾過能は正脂血症群 (コレステロール < 5.20 mmol/l) より低い, 年齢, 血圧を調整すると全血濾過能は血漿中総蛋白に含まれる血漿フィブリノーゲンとのみ有意な関係がみられ, コレステロールとの関連が消失したとする報告がある (12)。また, 血漿中総蛋白の増加は赤血球変形能を低下するとの報告もある (32)。本研究でも総蛋白が高いと赤血球変形能は低かったが, 血清総コレステロールの単変量解析でみられた, 男性高年群および女性若年群の赤血球変形能との負の関連は, 総蛋白や年齢, 血圧等の他の要因を調整すると男性においてのみみられ, さらに性あるいは女性の飲酒を考慮すると有意性が消失した。また, 女性の単変量解析による検討では HDL コレステロールも赤血球変形能と正の関連を認めたが, 総コレステロールと同

様に他の要因を考慮すると関連は消失した。実験的研究ではコレステロール付加は膜のリン脂質/コレステロール比の減少, 膜脂質の流動性の低下により赤血球変形能の低下を起こすことが報告されており (33), 血清総コレステロールは赤血球膜へ影響すると考えられるが, 疫学的検討においては総蛋白や飲酒習慣を含む多くの食生活・生活習慣関連要因を解析時に同時に考慮することは大切であり, 血清総コレステロールと赤血球変形能の間の複雑な関係についてさらに検討を加えていく必要がある。

肥満は赤血球変形能を含めた血液レオロジー要因と負の関連が報告されている (34) が, 本研究では男性の赤血球変形能と BMI との間に正の関連がみられ, 飲酒および喫煙を考慮しても同様であり, 先の報告と一致しなかった。これは先の報告の肥満者 (16 人, BMI 36.2 ± 1.1 : 平均 $\pm$ 標準誤差) は日本人の肥満基準 (35) の 3 度にあたり, WHO 基準でも class II に相当する高度肥満者であるが, 本研究の男性の BMI は先の研究の対照者 (32 人, BMI 22.4 ± 1.2) に近く, 日本人と欧米人との肥満度の差が関係しているものと思われる。

本態性高血圧者と正常血圧者との比較研究において高血圧者の赤血球濾過率 (36) あるいは赤血球粘性率 (37) から推定した赤血球変形能は高血圧者の方が有意に低いとする報告があるが, 後者 (37) ではまた, 赤血球変形能を含めた血液レオロジー要因と収縮期血圧および拡張期血圧との相関分析では有意な関連がなかったことを報告している。本研究では先の研究 (37) と同様に, 収縮期血圧, 拡張期血圧 (データ示さず) とともに, 赤血球変形能との有意な関連は示さず, 血圧との関連は少ないと考えられた。

生活関連要因の生体への影響を観察する場合, 約 120 日間の平均寿命を持つ赤血球の変形能は生活習慣の変化による血液環境の変化を示すよい指標となると思われるが, 本研究の赤血球変形能に対する年齢, 血圧, 血清脂質等の 9 要因のみの寄与率は男性 15.8%, 女性 17.4% と小さかった。従来の赤血球変形能に関する研究では, 結果は相対的な提示が多く, 変形能の数値そのものを研究施設間で比較するに至っていない。本研究の赤血球変形能は研究施設や研究対象が異なる場合でも同タイプのフィルターを用いることにより結果の比較が可能と考えられ, 今後, 食生活や自覚症状, 生活動作を含めた身体活動状況等, 血液循環へ影響するであろう生活環境要因の赤血球変形能への影響についてさらに多くの対象による検討を行い, 生活習慣レベルと赤血球変形能異常発現との関係を明らかにするとともに, 赤血球変形能の指標の標準化を行うことが課題である。

謝 辞

本研究の実施にあたり, ご協力いただきました赤羽根町住民の方々, 赤羽根町役場福祉健康課の皆様、内藤喜久

枝保健師, 中神末季保健師 (当時), 採血にご協力いただきました三河保健予防協会 (現医療法人しらゆりクリニック健診センター) の皆様, 血液マイクロレオロジー測定装置の借用をお願いできました浜松ホトニクス株式会社様に深く感謝申し上げます。

文 献

- (1) Hademenos GJ, Massoud TF. Biophysical mechanisms of stroke. *Stroke* 1997; 28: 2067-2077.
- (2) Lowe GDO. Blood viscosity, lipoproteins, and cardiovascular risk. *Circulation* 1992; 85: 2329-2331.
- (3) Lowe GDO, Forbes CD. Rheology of cardiovascular disease. In: Lowe GDO, editor. *Clinical Blood Rheology*. Fla: CRC Press, 1988: 113-140.
- (4) 秋山雅昭, 磯貝行秀. 赤血球変形能の測定法とその臨床的意義. *循環器科* 1985; 17: 589-596.
- (5) Tsushima N, Kato T, Matsuda T, Matsuo H, Hiramori K. Hemorheological analyses on cardiovascular diseases. *Clin Hemorheol* 1990; 10: 435-447.
- (6) 高松 滋, 水野成徳, 川村洋子, 長内郁子, 佐藤 敬, 秋田谷一, 東海林文一郎, 横内裕佳, 三上賛麿, 町田和幸, 高松むつ. 脳梗塞における赤血球変形能の低下と赤血球膜蛋白. *弘前医学* 1985; 37: 1-12.
- (7) Mares M, Bertolo C, Terribile V, Girolami A. Hemorheological study in patients with coronary artery disease. *Cardiology* 1991; 78: 111-116.
- (8) McMillan DE, Utterback NG, Puma JL. Reduced erythrocyte deformability in diabetes. *Diabetes* 1978; 27: 895-901.
- (9) Baskurt OK, Edremitlioglu M, Temiz A. Effect of erythrocyte deformability on myocardial hematocrit gradient. *Am J Physiol* 1995; 268: H260-H264.
- (10) Kobayashi S, Hamazaki T, Hirai A, Terano T, Tamura Y, Kanakubo Y, Yoshida S, Fujita T, Kumagai A. Epidemiological and clinical studies of the effect of eicosapentaenoic acid (EPA, C20:5 ω -3) on blood viscosity. *Clin Hemorheol* 1985; 5: 493-505.
- (11) Koenig W, Sund M, Ernst E, Mraz W, Hombach V, Keil U. Association between rheology and components of lipoproteins in human blood. Results from the MONICA Project. *Circulation* 1992; 85: 2197-2204.
- (12) Levenson J, Del Pino M, Razavian M, Merli I, Filitti V, Simon A. Hypercholesterolaemia alters arterial and blood factors related to atherosclerosis in hypertension. *Atherosclerosis* 1992; 95: 171-179.
- (13) Shiga T, Maeda N, Kon K. Erythrocyte rheology. *Crit Rev Oncol/Hematol* 1990; 10: 9-48.
- (14) Kikuchi Y, Arai T, Koyama T. Improved filtration method for red cell deformability measurement. *Med Biol Eng Comput* 1983; 21: 270-276.
- (15) Kikuchi Y, Sato K, Mizuguchi Y. Technical report: Modified cell-flow microchannels in a single-crystal silicon substrate and flow behavior of blood cells. *Microvasc Res* 1994; 47: 126-139.
- (16) Kikuchi Y, Sato K, Ohki H, Kaneko T. Optically accessible microchannels formed in a single-crystal silicon substrate for studies of blood rheology. *Microvasc Res* 1992; 44: 226-240.
- (17) International committee for standardization in haematology (expert panel on blood rheology). Guidelines for measurement of blood viscosity and erythrocyte deformability. *Clin Hemorheol* 1986; 6: 439-453.
- (18) 日本循環器管理研究協議会編. 高血圧・脳卒中・心臓病保健指導ハンドブック. 東京: 保健同人社, 1994: 106-110.
- (19) Marti B, Tuomilehto J, Salomaa V, Kartovaara L, Korhonen HJ, Pietinen P. Body fat distribution in the Finnish population: environmental determinants and predictive power for cardiovascular risk factor levels. *J Epidemiol Community Health* 1991; 45: 131-137.
- (20) 菊池佑二. 赤血球変形能と血液レオロジー. *日本バイオレオロジー学会誌* 1996; 10: 124-133.
- (21) Kikuchi Y, Da QW, Fujino T. Variation in red blood cell deformability and possible consequences for oxygen transport to tissue. *Microvasc Res* 1994; 47: 222-231.
- (22) 沖野 實, 三宅康夫, 木村 潔, 安永幸二郎. マイクロフィルター法による赤血球変形能の基礎的検討. *臨床血液* 1980; 21: 925-931.
- (23) Kameneva MV, Garrett KO, Watach MJ, Borovetz HS. Red blood cell aging and risk of cardiovascular diseases. *Blood Flow and Vessels* 1998; 18: 67-74.
- (24) Shasha SM, Kamal H, Kristal B, Galetzky G, Roguin N, Shkolnik T. Red cell filterability in cigarette smokers and its relations to cardiac hypertrophy. *Atherosclerosis* 1993; 98: 91-98.
- (25) Ejima J, Ijichi T, Ohnishi Y, Maruyama T, Kaji Y, Kanaya S, Fujino T, Uyesaka N, Ohmura T. Relationship of high-density lipoprotein cholesterol and red blood cell filterability: cross-sectional study of healthy subjects. *Blood Flow and Vessels* 2000; 22: 1-7.
- (26) Shiraishi K, Matsuzaki S, Ishida H, Nakazawa H. Impaired erythrocyte deformability and membrane fluidity in alcoholic liver disease: participation in disturbed hepatic microcirculation. *Alcohol & Alcoholism* 1993; 28: 59-64.
- (27) Takashimizu S, Shiraishi K, Watanabe N, Numata M, Kawazoe K, Miyachi H, Tokunaga M, Akatuka A, Matsuzaki S. Scanning electron microscopic studies on morphological abnormalities of erythrocytes in alcoholic liver diseases. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24: 81S-86S.
- (28) Hollstedt C, Olsson O, Rydberg U. The effect of alcohol on the developing organism. *Med Biol* 1977; 55: 1-14.
- (29) Tanaka E. In vivo age-related changes in hepatic drug-oxidizing capacity in humans. *J Clin Pharm Ther* 1998; 23: 247-255.
- (30) Jackson R, Beaglehole R. Alcohol consumption guidelines: relative safety vs absolute risks and benefits. *The Lancet* 1995; 346: 716.
- (31) Kohno M, Murakawa K, Yasunari K, Yokokawa K, Horio T, Kano H, Minami M, Yoshikawa J. Improvement of erythrocyte deformability by cholesterol-lowering therapy with

- pravastatin in hypercholesterolemic patients. *Metab Clin Exp* 1997; 46: 287-291.
- (32) Koyama T, Kikuchi Y. Reduced red cell filtrability due to red cell plasma protein interactions. *Biorheology* 1982; 19: 579-585.
- (33) Cooper RA. Influence of increased membrane cholesterol on membrane fluidity and cell function in human red blood cells. *Journal of Supramolecular Structure* 1978; 8: 413-430.
- (34) Le Devehat C, Khodabandehlou T, Dougny M. Hemorheological parameters in isolated obesity. *Diabete Metab* 1992; 18: 43-47.
- (35) 松澤佑次, 井上修二, 池田義雄, 坂田利家, 齋藤 康, 佐藤祐造, 白井厚治, 大野 誠, 宮崎 滋, 徳永勝人, 深川光司, 山之内国男, 中村 正. 新しい肥満の判定と肥満症の診断基準. *肥満研究* 2000; 6: 18-28.
- (36) 池田寿雄, 五味朋子, 池上文詔. 長期降圧薬治療の高血圧患者の血液レオロジーにおよぼす効果. *通信医学* 1997; 49: 441-448.
- (37) Sandhagen B, Frithz G, Waern U, Ronquist G. Increased whole blood viscosity combined with decreased erythrocyte fluidity in untreated patients with essential hypertension. *J Intern Med* 1990; 228: 623-626.