

<原著>

肺機能が正常値を示す一般集団における終末糖化産物の蓄積と肺機能の低下の関係：60歳以上の対象における検討

Association Between Skin Autofluorescence and Pulmonary Function in Elderly People with Normal Spirometry Results

加藤倫卓¹, 久保明^{1,2}, 杉岡陽介³, 三井理恵³, 福原延樹³, 栗田泰成¹, 塚本敏也¹, 竹田義彦⁴
Michitaka KATO, Akira KUBO, Yosuke SUGIOKA, Rie MITSUI, Nobuki FUKUHARA,
Yasunari KURITA, Toshiya TSUKAMOTO, Yoshihiko TAKEDA

1 常葉大学健康科学部静岡理学療法学科

Department of Shizuoka Physical Therapy, Faculty of Health Science, Tokoha University, Shizuoka, Japan

2 銀座医院抗加齢センター

Anti-aging Center, Ginza Hospital, Tokyo, Japan

3 銀座医院臨床検査科

Department of Clinical Laboratory, Ginza Hospital, Tokyo, Japan

4 銀座医院内科

Department of Internal Medicine, Ginza Hospital, Tokyo, Japan

【要 旨】

【目的】本研究は、肺機能が正常値を示す一般集団において、skin autofluorescence (SAF) によって測定された皮膚における終末糖化産物 (AGEs) の蓄積量と肺機能の低下の関係を調査することを目的とした。【方法】対象は、肺機能が正常値を示す60歳以上の男女50名（平均年齢66±8歳，男性46%）とした。SAFをAGEsの指標として、一秒量 (FEV1) を努力性肺活量 (FVC) で除した値である一秒率 (FEV1/FVC) を肺機能の指標とした。FEV1/FVCと独立して関係する因子を単変量および多変量解析を使用して検討した。【結果】単変量解析によって、FEV1/FVCと有意な相関関係が認められた項目は、喫煙状況とSAFであった（それぞれ、 $r=0.374$, $p=0.011$; $r=-0.361$, $p=0.013$ ）。喫煙状況とSAFは、年齢、性別などの交絡因子を調整した多変量解析後にも、FEV1/FVCに独立して関係する因子として抽出された (β , -7.48, $p<0.01$, $t=-4.45$, 95%CI, -10.88 - -4.07; β , -8.25, $p<0.01$, $t=-4.34$, 95%CI, -12.11 - -4.39)。【結論】60歳以上の肺機能が正常値を示す対象において、SAFによって測定された皮膚におけるAGEsの蓄積量はFEV1/FVCに独立して関係する因子であった。

Key Words : 一秒率, 終末糖化産物, skin autofluorescence

1. 背景

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は、長期間の喫煙の曝露によって引き起こされ、その病態は気道の炎症とリモデリング、そして肺胞の気腫化の結果、気流制限が生じることが特徴である¹⁾。また、COPDは、炎症性メディエーターが肺から全身へ流出することにより、全身の慢性炎症が存在することも知られている¹⁾。

近年、喫煙者やCOPD患者において、血中の終末糖化産物（AGEs）が高値であることが報告されている^{2,3)}。AGEsはタンパク質や脂質が非酵素的糖化によって形成される高分子である^{4,5)}。先行研究によると、AGEsの過剰な生成は、炎症の増大を介してCOPDの発症や進展に関与することが報告されている⁶⁾。AGEsの測定は、血中のAGEsの量を評価する方法以外に、非侵襲的に皮膚のAGEsの蓄積量を評価する方法（skin autofluorescence）も臨床応用されておりされており、COPD患者のskin autofluorescence（SAF）は、健常者と比較して高値を示すことが報告されている^{2,7)}。しかし、肺機能が正常値を示す者において、SAFと肺機能の間の関係は十分に明らかにされていない。COPDの発症は、運動機能障害の悪化や死亡リスクの増加に与える影響が大きいため、COPDを発症していない肺機能が正常値を示す一般集団において、肺機能の低下に関連する要因を検討することは極めて重要である。

本研究は、肺機能が正常値を示す一般集団において、SAFによって測定された皮膚におけるAGEsの蓄積量と肺機能の低下の関係を調査することを目的とした。

2. 方法

2.1. 対象

本研究は横断研究であり、銀座医院の倫理委員会により承認が得られている。また、全

ての対象に対して書面による説明を行った。

対象は、2014年6月から2016年1月までの間に銀座医院で健康診断を受診した256例とした。除外基準として、肺機能は加齢により低下し、特に60歳以降で著明に低下することが知られていることから^{6,8,9)}、60歳未満の者を除外した。また、肺機能検査において、閉塞性パターンを示す者、拘束性パターンを示す者、あるいは混合性パターンを示す者を本研究から除外した。さらに、肺機能に影響を与えると考えられる疾患（COPD、間質性肺炎あるいは気管支喘息）を有している者も、本研究から除外した。最終的に、50名を本研究の対象として採用した。

2.2. 測定

AGEs、肺機能および血液の測定を午前中の空腹時に実施した。対象には、測定の前少なくとも8時間の間、食事、コーヒーあるいはアルコールの摂取を避けるように説明した。加えて、検査の8時間前から中等度～高強度の運動を実施しないように指示をした¹⁰⁾。

2.3. 終末糖化産物

AGE Reader (DiagnOptics Technologies B.V., Groningen, The Netherlands) を用いて SAF を測定し、AGEs の指標として使用した¹¹⁾。SAF の値は、皮膚における AGEs の蓄積量を反映し、その値は健常者、糖尿病あるいは COPD 患者において、血中の AGEs の指標である血清ペントシジンやカルボキシメチルリジン（CML）と強い正の相関があることが報告されている^{2,12)}。また、末梢動脈疾患患者において、SAF の値が高いほど死亡や心血管リスクが高いことが報告されている¹³⁾。

AGE Reader は、いくつかの種類の AGEs が励起光によって蛍光する原理を応用して、皮膚に蓄積した AGEs の量を非侵襲的に評価する測定器である。光学技術に関する詳細は、先行研究で既に報告されている¹²⁾。

300 ~ 420 nm の波長範囲の励起光を、 1cm^2 の穴を通して皮膚の表面に投影し、その後、420 ~ 600nm の間の波長で皮膚から発せられた光の強度を、グラスファイバーを通して分光計によって測定した。SAF の値は、皮膚から発せられた 420 ~ 600nm の波長光の平均値を、300 ~ 420nm の波長の励起光の平均値で除することで計算し、任意の単位 (AU) で表した。SAF の測定は座位の姿勢で実施し、肘の約 10cm 上の上腕の内側を測定した¹⁴⁾。

2.4. 肺機能

努力性肺活量 (FVC) と一秒量 (FEV1) を、日本呼吸器学会のガイドラインに従い、スパイロメーター (SP370 Hyper, FUKUDA DENSHI, Tokyo, Japan) を使用して測定した¹⁵⁾。本研究では、それぞれの対象において、3 回の FVC の測定を実施し、最高値を解析値として使用した。FVC の値を、年齢、性別そして身長から算出した FVC の予測値に対する比率として表した (%FVC)。また、FEV1 の値を FVC の値で除した値 (FEV1/FVC) を一秒率として表し、比率で表した¹⁶⁾。なお、対象の肺機能は、以下のように分類した：正常パターン、%FVC ≥ 0.8 と FEV1/FVC ≥ 0.7 ；拘束性パターン、%FVC < 0.8 と FEV1/FVC ≥ 0.7 ；閉塞性パターン、%FVC ≥ 0.8 と FEV1/FVC < 0.7 ；混合性パターン、%FVC < 0.8 と FEV1/FVC < 0.7 。

2.5. そのほかの調査項目

身長と体重を、標準的な身体計測法を用いて測定した。Body mass index (BMI) を、体重 (kg) を身長 (m) の二乗で除することで計算した。血圧を自動血圧計 (HBP-9021, OMRON COLIN, Tokyo, Japan) を用いて、5 分間の安静後に、座位の姿勢で測定した。

血液サンプルを、対象者が着座した姿勢

で、肘正中静脈から採取した。HbA1c のレベルをラテックス凝集テストによって (Kyowa Medex, Tokyo, Japan)、血清中性脂肪 (TG) の濃度を酵素法によって (Kyowa Medex, Tokyo, Japan)、血清低比重リポ蛋白コレステロール (LDL-C) と血清高比重リポ蛋白コレステロール (HDL-C) の濃度を直接分析法によって (SEKISUI MEDICAL, Tokyo, Japan)、血清クレアチニン (Cr) を酵素分析法によって測定した (NITTOBO MEDICAL CO., LTD., Tokyo, Japan)。なお、推定糸球体濾過率 (eGFR) を以下の式を用いて計算した： $eGFR (\text{mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2) = 194 \times \text{Cr} - 1.094 \times \text{Age} - 0.287$ (女性はこれに $\times 0.739$)¹⁷⁾。

対象の年齢、性別、喫煙状況 (非喫煙者、前喫煙者、現在喫煙者)、飲酒習慣 (なし、週に 1 ~ 6 日、あるいは毎日)、併存症 (糖尿病 [DM]、高血圧症 [HT]、脂質異常症 [DL]) の有無の情報を、問診により調査した。

本研究において、毎日の身体活動レベルは、国際身体活動質問紙 (IPAQ) の short version を使用して評価した¹⁸⁾。対象者の身体活動レベルを、IPAQ の独自のアルゴリズムを用いて 3 つのカテゴリーに分けた (低強度、中等量強度、高強度)¹⁹⁾。

2.6. 統計解析

データに関して、連続変数を平均値 \pm 標準偏差 (SD)、カテゴリー変数をパーセンテージで表した。

まず、FEV1/FVC と SAF を含めた調査項目との関係について、スピアマンの順位相関係数を用いて単変量解析を実施した。その後、FEV1/FVC を従属変数として、変数減少法を用いた重回帰分析を実施した。独立変数の選択は、臨床的な判断、FEV1/FVC との単変量解析における関係性そして先行研究⁷⁾

を参考にして行い、FEV1/FVCに強く影響を及ぼすと考えられる変数を選択した。なお、独立変数の選択には多重共線性を考慮して、variance inflation factor (VIF)が10以上である変数を除外した。なお、重回帰分析を実施する際のカテゴリ変数は、性別では女性を(0)、男性を(1)とし、喫煙状況では非喫煙者を(0)、前喫煙者および現在喫煙者を(1)とした。

有意水準を、全ての統計においてP<0.05に設定した。全ての統計解析は、SPSS19.0 (SPSS Statistics, IBM, Tokyo, Japan)を使用して実施した。

3. 結果

対象の背景を表1に示す。50名の対象者は、平均年齢66±8歳、男性23名、女性27名、BMI23.4±3.9kg/m²、FEV1/FVC0.81±0.06、SAF2.1±0.5AUであった。

FEV1/FVCとSAFを含めた調査項目との間の単変量解析の結果を表2に示す。FEV1/FVCと有意な相関関係が認められた項目は、喫煙状況とSAFであった(それぞれ、r=-0.374, p=0.011; r=-0.361, p=0.013)。また、年齢、LDL-CおよびCrは、FEV1/FVCと相関関係の傾向が認められた(それぞれ、r=-0.251, p=0.089; r=0.210, p=0.183; r=-0.258, p=0.091)。

FEV1/FVCを従属変数に、年齢、性別、LDL-C、Cr、喫煙状況そしてSAFを独立変数とした重回帰分析の結果を表3に示す。全ての独立変数間で多重共線性は認めなかった。FEV1/FVCと独立して関係する因子として、喫煙状況とSAFが抽出された(それぞれ、β, -7.48, p<0.01, t=-4.45, 95%CI, -10.88 - -4.07; β, -8.25, p<0.01, t=-4.34, 95%CI, -12.11 - -4.39)。

表1 対象の背景

N	50
年齢(歳)	66 ± 8
男性/女性	23 / 27
BMI (kg/m ²)	23.4 ± 3.9
HDL-C (mg/dL)	62 ± 13
LDL-C (mg/dL)	125 ± 34
TG (mg/dL)	101 ± 41
Cr (mL/min/1.73m ²)	0.71 ± 0.19
HbA1c (%)	5.8 ± 0.7
糖尿病 (%)	15
高血圧症 (%)	30
脂質異常症 (%)	7
身体活動量(低強度/中等度強度/高強度) (%)	56/37/7
飲酒状況(なし/週に1~6日/毎日) (%)	37/46/17
喫煙状況(非喫煙者/前喫煙者/現在喫煙者) (%)	67/20/11
%FVC (%)	0.98 ± 0.17
FEV1/FVC	0.81 ± 0.06
SAF (AU)	2.1 ± 0.5

平均値±標準偏差。BMI, body mass index; HDL-C, 血清高比重リポ蛋白コレステロール; LDL-C, 血清低比重リポ蛋白コレステロール; TG, 中性脂肪; Cr, 血清クレアチニン; HbA1c, グリコヘモグロビン; %FVC, %肺活量; FEV1/FVC, 一秒率; SAF, skin autofluorescence.

表2 FEV1/FVCとAGEsを含めた調査項目との間の単変量解析の結果

	r	p
年齢	-0.251	0.089
BMI	-0.056	0.711
HDL-C	-0.081	0.610
LDL-C	0.210	0.183
TG	0.135	0.393
Cr	-0.258	0.091
HbA1c	-0.041	0.798
喫煙状況	-0.374	0.011
SAF	-0.361	0.013

BMI, body mass index; HDL-C, 血清高比重リポ蛋白コレステロール; LDL-C, 血清低比重リポ蛋白コレステロール; TG, 中性脂肪; Cr, 血清クレアチニン; HbA1c, グリコヘモグロビン; SAF, skin autofluorescence.

表3 FEV1/FVCを従属変数とした多変量解析の結果

	β	p	t	95%CI
年齢	-0.05	0.60	-0.50	-0.27 - 0.16
性別	-2.34	0.23	-1.23	-6.23 - 1.51
LDL-C	0.17	0.445	0.77	-0.03 - 0.06
Cr	-1.97	0.66	-0.44	-11.01 - 7.07
喫煙状況	-7.48	<0.01	-4.45	-10.88 - -4.07
SAF	-8.25	<0.01	-4.34	-12.11 - -4.39
R	0.675			
R ²	0.427			

LDL-C, 血清低比重リポ蛋白コレステロール; Cr, 血清クレアチニン; SAF, skin autofluorescence.

4. 考察

本研究は、SAFによって測定した皮膚におけるAGEsの蓄積量と肺機能の低下の関係を検討した。

その結果、60歳以上の肺機能が正常値を示す対象者において、喫煙状況とSAFは、FEV1/FVCの減少に独立して関係する因子であることが明らかとなった。

本研究では、喫煙状況がFEV1/FVCの減少に独立して関係する因子であった。タバコ煙は、酸化ストレスを増大させる活性酸素種(ROS)を含んでいることが知られている²⁰⁾。動物の先行研究によると、酸化ストレスの増大は、気道上皮において杯細胞の増加を介して粘液の過剰な分泌を生じさせ、その結果、呼気の気流制限を起こすことが報告されている²¹⁾。また、タバコ煙中のROSは、転写因子のNF-κBを活性化させることにより、インターロイキン6(IL-6)や腫瘍壊死因子(TNF-α)のような炎症性サイトカインを増加させることが知られている^{22,23)}。気道における炎症性サイトカインの増加は、好中球の遊走やマクロファージの気道上皮細胞への浸潤を促し^{24,25)}、それらが好中球エラスターゼやマトリックスメタロプロテアーゼ-12(MMP-12)の様な蛋白分解酵素を放出することにより肺胞壁を破壊することが報告されている^{26,27)}。本研究で確認された結果は、喫煙が肺機能を低下させることを示した多くの先行研究の結果と一致していると考えられる。

本研究では、SAFもFEV1/FVCに独立して関係する因子であった。COPD患者に加え健常者を対象としたHoonhorstらの報告によると、SAFの高値はFEV1/FVCの減少に、年齢、性別および喫煙状況を調整後も独立して関係することが示されている⁷⁾。これは、本研究と同様の結果であると考えられる。AGEsは、肺内において細胞の表面

に存在するAGEsのレセプターであるRAGEと結合することで、RAGEを活性化させることが報告されている⁵⁾。活性化したRAGEは、転写因子のNF-κBを介して炎症を増大させることが知られている²³⁾。このことから、AGEsの蓄積は、炎症の増大を助長してFEV1/FVCの減少を加速させたと考えた。

肺機能検査の実施には、いくつかの制限や禁忌があることがよく知られている。特に、心筋梗塞などの不安定な心血管疾患や脳梗塞の発症から3ヶ月以内の患者、収縮期血圧が200mmHg以上のコントロールされていない高血圧症を有する患者、あるいは、大動脈瘤を有する患者等は、安全面から積極的な肺機能検査の実施ができないと考えられる²⁸⁾。さらに、肺機能検査は、被検者の自発的な努力を必要とする検査であることから、意識障害や認知症を合併している者に対する実施は困難である。一方で、SAFの評価には制限や禁忌は無く、また、患者の努力も必要としない。このことから、肺機能検査の実施が困難な対象者にとって、SAFを喫煙状況と併せて評価することによって、FEV1/FVCの減少を推測するためのひとつの方策となる可能性が考えられた。

本研究はいくつかの限界を含んでいる。まずは、本研究は横断研究のため、SAFがFEV1/FVCを直接的に減少させる要因であるか否かを確認できていない。また、本研究では60歳以上のみを対象としており、若年から中年の対象において、SAFと肺機能の関係を調査できていない。さらに、SAFとFEV1/FVCの減少との間の関係を明らかにするためには、炎症や酸化ストレスの評価が重要であるが、本研究においてこれらの指標については検討していない。また、SAFとFEV1/FVCに關係する交絡因子として喫煙期間、喫煙本数、大気汚染、遺伝素因などが知られているが、これらについても調査でき

ていない。今後、SAFとFEV1/FVCとの間のさらなる関係についての前向きの研究が必要である。

5. 結論

60歳以上の肺機能が正常値を示す対象において、SAFによって測定された皮膚に蓄積したAGEsはFEV1/FVCに独立して関係する因子であった。

6. 謝辞

本論文作成にあたり、データ収集に関わった銀座医院の抗加齢センターのスタッフに厚く御礼申し上げます。

7. 引用文献

- 1) Barnes PJ, Celli BR: Systemic manifestations and comorbidities of copd. *Eur Respir J*. 2009 May;33(5):1165~1185.
- 2) Gopal P, Reynaert NL, Scheijen JL, et al: Plasma advanced glycation end-products and skin autofluorescence are increased in copd. *Eur Respir J* 43:430~438. 2014
- 3) Yue X, Hu H, Koetsier M, et al: Reference values for the chinese population of skin autofluorescence as a marker of advanced glycation end products accumulated in tissue. *Diabet Med* 28:818~823. 2011
- 4) Fu MX, Requena JR, Jenkins AJ, et al: The advanced glycation end product, nepsilon-(carboxymethyl)lysine, is a product of both lipid peroxidation and glycooxidation reactions. *J Biol Chem* 271:9982~9986. 1996
- 5) Semba RD, Nicklett EJ, Ferrucci L: Does accumulation of advanced glycation end products contribute to the aging phenotype? *The journals of gerontology. J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 65:963~975. 2010
- 6) Wu L, Ma L, Nicholson LF, et al: Advanced glycation end products and its receptor (rage) are increased in patients with copd. *Respir Med*. 105:329~336. 2011
- 7) Hoonhorst SJ, Lo Tam Loi AT, Hartman JE, et al: Advanced glycation end products in the skin are enhanced in copd. *Metabolism* 63:1149~1156. 2014
- 8) Xu X, Laird N, Dockery DW, et al: Age, period, and cohort effects on pulmonary function in a 24-year longitudinal study. *Am J Epidemiol* 141:554~566. 1995
- 9) N. P, NK. M: Influence of age on lung function tests. *Journal of exercise science and physiotherapy* 8:1~6. 2012
- 10) Kato M, Kubo A, Sugioka Y, et al: Relationship between advanced glycation end-product accumulation and low skeletal muscle mass in japanese men and women. *Geriatr Gerontol Int*. doi: 10.1111/ggi.12787. [Epub ahead of print] 2016
- 11) Gerrits EG, Lutgers HL, Kleefstra N, et al: Skin autofluorescence: A tool to identify type 2 diabetic patients at risk for developing microvascular complications. *Diabetes care* 31:517~521.2008
- 12) Meerwaldt R, Graaff R, Oomen PH, et al: Simple non-invasive assessment of advanced glycation endproduct accumulation. *Diabetologia* 47:1324~1330.2004
- 13) de Vos LC, Mulder DJ, Smit AJ, et al: Skin autofluorescence is associated with 5-year mortality and cardiovascular events in patients with peripheral artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 34:933~938.2014

- 14) Momma H, Niu K, Kobayashi Y, et al: Skin advanced glycation end product accumulation and muscle strength among adult men. *Eur J Appl Physiol* 111:1545~1552. 2011
- 15) Guideline of respiratory function tests-
-spirometry, flow-volume curve, diffusion capacity of the lung. *Nihon Kokyuki Gakkai zasshi; Suppl*:1~56.2004
- 16) Osaka D, Shibata Y, Abe S, et al: Relationship between habit of cigarette smoking and airflow limitation in healthy japanese individuals: The takahata study. *Intern Med* 49:1489~1499.2010
- 17) Matsuo S, Imai E, Horio M, et al: Revised equations for estimated gfr from serum creatinine in japan. *Am J Kidney Dis* 53:982~992. 2009
- 18) Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, et al: International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 35:1381~1395. 2003
- 19) Rangul V, Holmen TL, Kurtze N, et al: Reliability and validity of two frequently used self-administered physical activity questionnaires in adolescents. *BMC Med Res Methodol* 15;8:47. 2008
- 20) Chow CK: Cigarette smoking and oxidative damage in the lung. *Ann N Y Acad Sci* 686:289~98. 1993
- 21) Takeyama K, Jung B, Shim JJ, et al: Activation of epidermal growth factor receptors is responsible for mucin synthesis induced by cigarette smoke. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 280:L165~172. 2001
- 22) Hasnis E, Bar-Shai M, Burbea Z, et al: Cigarette smoke-induced nf-kappab activation in human lymphocytes. *J Physiol Pharmacol* 58 Suppl 5(Pt 1):263~274. 2007
- 23) Luevano-Contreras C, Chapman-Novakofski K: Dietary advanced glycation end products and aging. *Nutrients* 2:1247~1265.2010
- 24) Barnes PJ: Therapy of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Ther* 97:87~94. 2003
- 25) Shoji S, Ertl RF, Koyama S, et al: Cigarette smoke stimulates release of neutrophil chemotactic activity from cultured bovine bronchial epithelial cells. *Clin Sci (Lond)* 88:337~344.1995
- 26) Hautamaki RD, Kobayashi DK, Senior RM, et al: Requirement for macrophage elastase for cigarette smoke-induced emphysema in mice. *Science* 277:2002~2004.1997
- 27) Shapiro SD, Goldstein NM, Houghton AM, et al: Neutrophil elastase contributes to cigarette smoke-induced emphysema in mice. *Am J Pathol.* 163:2329~22335.2003
- 28) Cooper BG: An update on contraindications for lung function testing. *Thorax* 66:714~723.2011

Association Between Skin Autofluorescence and Pulmonary Function in Elderly People with Normal Spirometry Results

Michitaka KATO¹, Akira KUBO^{1,2}, Yosuke SUGIOKA³, Rie MITSUI³, Nobuki FUKUHARA³, Yasunari KURITA¹, Toshiya TSUKAMOTO¹, Yoshihiko TAKEDA⁴

¹ Department of Shizuoka Physical Therapy, Faculty of Health Science, Tokoha University, Shizuoka, Japan

² Anti-aging Center, Ginza Clinic, Tokyo, Japan ³ Department of Clinical Laboratory, Ginza Clinic, Tokyo, Japan

⁴ Department of Internal Medicine, Ginza Clinic, Tokyo, Japan

【Purpose】 The present study aimed to investigate the association between pulmonary function and advanced glycation-end product (AGE) accumulation in elderly people with normal spirometry results.

【Methods】 A total of 50 subjects (mean age, 66 ± 8 years; men 46%) were enrolled in this cross-sectional study. Subjects aged < 60 years were excluded. Skin autofluorescence (SAF) was assessed as a measure of AGE accumulation. Forced vital capacity (FVC) and force expiratory volume in one second (FEV1) were measured using a spirometer, and the FEV1/FVC ratio was calculated. Multiple linear regression analysis was performed for age, sex, serum low-density lipoprotein cholesterol, serum creatinine, smoking status and, SAF as exploratory variables, and the FEV1/FVC ratio as the dependent variable.

【Results】 SAF and smoking status were identified as significant independent factors associated with the FEV1/FVC ratio (β , -7.48, $p < 0.01$, $t = -4.45$, 95%CI, -10.88 - -4.07; β , -8.25, $p < 0.01$, $t = -4.34$, 95%CI, -12.11 - -4.39).

【Conclusion】 SAF was an independent factor associated with the FEV1/FVC ratio in elderly people with normal spirometry results.