

令和元年6月19日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09141

研究課題名(和文) 多地域一般住民でのCKDとsdLDL-Cの複合因子と認知機能の関連

研究課題名(英文) Association of CKD and sdLDL-C with cognitive function in general population

研究代表者

石川 鎮清 (Ishikawa, Shizukiyo)

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号：70306140

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：平成22年から開始したコホート研究で6,436人を登録した。5,866人(男性2,739人、女性3,127人)に対して、small dense (sd) LDLを測定した。男女別にメタボリック・シンドローム(MetS)、CKD、認知機能障害の有無でsd LDLの値をt検定で比較したところ、男性ではsdLDLは、MetS有りが高く、CKDおよび認知機能障害有りで低かった。女性では、sdLDLは、MetS有りが高かったが、CKDおよび認知機能障害有りでは有意な関連はなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

都心部では、生活習慣の欧米化に伴い、sdLDLコレステロールと心血管疾患との関連があるとの報告があるが(吹田研究)、比都市部においても同様の結果となるのかは不明であった。今回、日本の非都市部の多地域における一般住民のsdLDLコレステロールと他の疾患との関連を明らかにすることができた。コホート研究としては発症との関連を検討することができなかったため今後の課題となる。

研究成果の概要(英文)：We have conducted cohort study about association of chronic kidney disease (CKD) and small dense LDL-cholesterol (sdLDL-C) with cognitive function in Japanese general population. Total study subject were 6,434 men and women, and sdLDL-C was measured in 5,866 subjects. The value of sdLDL-C was higher in the subjects with metabolic syndrome (MetS), but that was lower in those with CKD and cognitive dysfunction in men. Whereas, the value of sdLDL-C was higher in the subjects with MetS, but no significant difference was seen in between those with and without CKD and cognitive dysfunction in women.

研究分野：コホート研究

キーワード：コホート研究 sdLDLコレステロール メタボリック・シンドローム

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 近年注目されている CKD (慢性腎臓病) は、心血管疾患のリスクを高め、心腎は密接に関連していることが知られており、心腎連関と言われている (Keith DS et al : Arch Intern Med 164 : 659, 2004)。CKD 患者は 20 歳以上で推計で 1,330 万人いるとされており (エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013)、高齢者の増加に伴い今後 CKD 患者も認知症と同様にますます増加する。CKD は、心血管疾患の危険因子であるが、心血管危険因子とは独立した認知症に対するリスクであると研究結果が報告された (Miwa. et al. Neurology 2014;82:1051-1057)。また、尿毒症を呈する高度の腎不全患者のみならず、安定した透析患者や軽度の腎機能低下例においても、認知機能障害 (cognitive impairment ; CI) の合併頻度が高いことも報告されている (Toyoda K, et al. Lancet Neurol. 2014;13:823-33)。

(2) LDL コレステロールは、冠動脈疾患およびアテローム血管性脳梗塞との関連は指摘されているが、脳血管性認知症の原因として多いラクナ梗塞では、LDL コレステロールは明らかな関連は指摘されていない (Imamura T, et al. Stroke. 2009; 40: 382-8)。LDL は粒子サイズの異なる亜分画より構成されており、そのうち粒子サイズが小さく比重の重いものを small dense LDL コレステロール (sdLDL-C) と呼び、普通サイズの LDL より、血中の滞在時間が長く血管壁に沈着し、酸化されやすい性質のため動脈硬化の形成に関与する (Berneis KK, et al. J Lipid Res, 2002; 43: 1363-1379)。

## 2. 研究の目的

軽度腎機能低下と認知機能の関係について、CKD では sdLDL が上昇するが、その両者の複合関連がどのように認知機能に影響しているかを日本における多地域の一般住民を対象に検討する。

## 3. 研究の方法

(1) 平成 22 年度より多地域での心血管疾患発症のコホート研究を開始しており、現在まで秋田県から大分県までの全国 13 地区で 6,436 人を対象に研究登録を行った。ベースラインデータの収集は、主として一般住民の健診 (特定健診) の場を利用して行った。国保加入者とその家族が主な対象者となるため、コホート研究を行うことについて市町村に協力を求め、健診当日に研究への参加のインフォームド・コンセントを実施し同意を得た。既に収集したベースラインデータとして、喫煙、飲酒、食事、運動、睡眠などの生活習慣についてのアンケート調査および血圧、BMI、血糖、総コレステロール、中性脂肪、HDL コレステロール、血清クレアチニン、および sdLDL-C の測定を行った。

(2) メタボリック・シンドローム (MetS) は、日本の基準を用いた ( )。CKD は CKD 診療ガイドライン 2012 を参考に eGFR を計算し、 $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$  を CKD ありとした。

認知機能は、簡易法として3つの言葉を覚えてもらい5分後に3つのうち一つでも回答できなかった場合 CI ありとした。

#### 4 . 研究成果

(1) 全対象者 6,436 人のうち、5,866 人 (男性 2,739 人、女性 3,127 人) に対して、sdLDL-C を測定した。平均年齢は、男性 64.6 歳、女性 64.0 歳、BMI は男性 23.5 kg/m<sup>2</sup>、女性 22.7 kg/m<sup>2</sup> であった。sdLDL-C の平均は男性 37.4 mg/dL、女性 33.6 mg/dL で男性が女性に比べて有意に高かった。

(2) MetS、CKD、CI について、男女別に割合を検討したところ、MetS は男性で 23.6%、女性で 7.9% で、CKD は男性 15.6%、女性 13.5% で、CI は男性 9.3%、女性 5.4% でいずれも男性の方が女性より有意に割合が多かった。

(3) MetS、CKD、CI の有無で男女別に sdLDL-C の値を t 検定で比較した。sdLDL-C の値は、男性では、MetS ありで、MetS なしに比べて有意に増加していた (p<0.001、MetS あり : 44.8 mg/dL、MetS なし : 35.1 mg/dL) が、CKD および CI ではどちらもありの方がなしより有意に低下していた (CKD : p = 0.001、CKD あり : 34.8 mg/dL、CKD なし : 37.9 mg/dL ; CI : p = 0.03、CI あり : 34.5 mg/dL、CI なし : 37.7 mg/dL)。女性では、MetS ありで、MetS なしに比べて有意に増加していた (p<0.001、MetS あり : 41.9 mg/dL、MetS なし : 32.9 mg/dL) が、CKD、CI では、いずれも有意差はなかった (CKD : p = 0.08、CKD あり : 32.5 mg/dL、CKD なし : 33.8 mg/dL ; CI : p = 0.3、CI あり : 33.9 mg/dL、CI なし : 33.5 mg/dL)。

(4) 今回、日本の非都市部の多地域における一般住民の sdLDL コレステロールと他の疾患との関連を明らかにすることができた。コホート研究としては発症との関連を検討することができなかつたため今後の課題となる。

< 引用文献 >

なし

[ 学会発表 ] ( 計 1 件 )

Combined effect of small dense low-density lipoprotein cholesterol (sdLDL-C) and remnant-like particle cholesterol (RLP-C) on low-grade inflammation in Japanese general population.

#### 6 . 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：小谷 和彦

ローマ字氏名：(KOTANI, kazuhiko)

所属研究機関名：自治医科大学

部局名：地域医療学センター地域医療学部門

職名：教授

研究者番号(8桁): 60335510

研究分担者氏名：中村 剛史

ローマ字氏名：(NAKAMURA, takeshi)

所属研究機関名：自治医科大学

部局名：地域医療学センター地域医療学部門

職名：講師

研究者番号(8桁): 20554554