

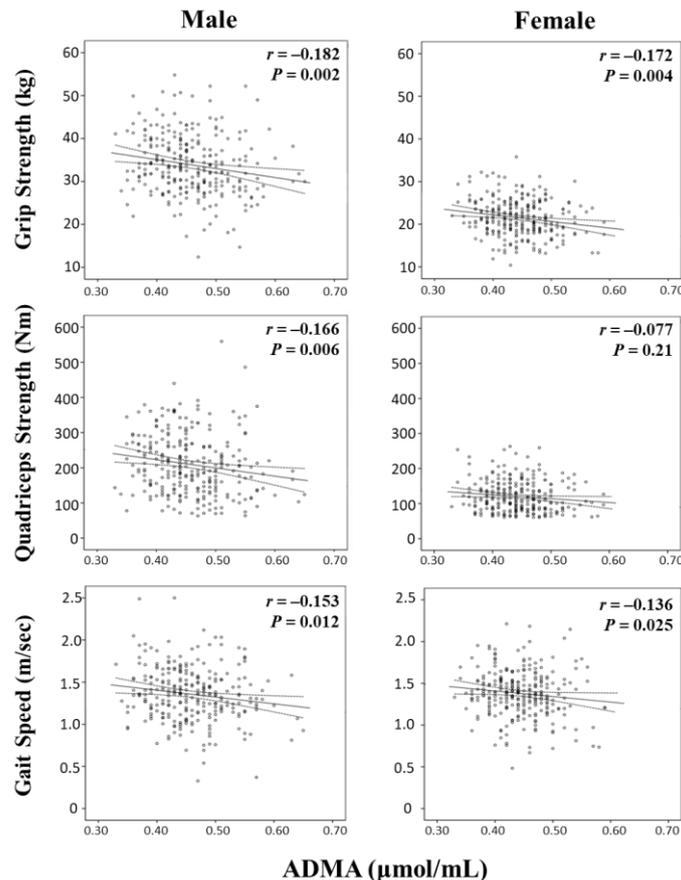
### Association of Serum Asymmetric Dimethylarginine with Muscle Strength and Gait Speed: A Cross-Sectional Study of the HEIJO-KYO Cohort.

Obayashi K, Saeki K, Maegawa T, Sakai T, Kitagawa M, Otaki N, Kataoka H, Kurumatani N.

J Bone Miner Res. 2016; 31(5):1107-1113.

#### 論文サマリー

高齢者の筋力や歩行速度の低下はその後の身体機能の低下や障害だけでなく、心血管疾患や予後に関連することが知られている。一酸化窒素 (NO) は骨格筋における炎症反応の制御など重要な生理機能に関わっているが、内因性の NO 産生阻害因子である ADMA (asymmetric dimethylarginine) の血中濃度と筋力や歩行速度の関連を報告した研究はない。我々は平城京コホートスタディの対象者 550 名 (平均年齢 71.2 歳) について、血清 ADMA 濃度、握力、大腿四頭筋力および通常歩行速度を測定し横断関連を検討した。対象者の平均 ADMA 濃度は  $0.45 \pm 0.06 \mu\text{mol/L}$ 、平均握力は  $27.7 \pm 8.4 \text{ kg}$ 、平均大腿四頭筋力は  $165.1 \pm 81.6 \text{ Nm}$ 、平均歩行速度は  $1.37 \pm 0.3 \text{ m/s}$  であった。男女ともに ADMA 濃度の増加が握力の低下および歩行速度の低下を有意に関連していた (Figure)。大腿四頭筋力と ADMA 濃度の関連について男性では有意な負の関連を認めたが、女性では有意でなかった。交絡因子 (年齢、性、BMI、喫煙、飲酒、年収、高血圧、糖尿病、腎機能、身体活動量) を調整した多変量線形回帰分析で、ADMA 濃度は握力 ( $\beta$ , -1.257; 95%信頼区間, -1.990 to -0.515;  $P = 0.001$ )、大腿四頭筋力 ( $\beta$ , -11.730; -20.924 to -2.536;  $P = 0.012$ )、歩行速度 ( $\beta$ , -0.065; 95%信頼区間, -0.108 to -0.022;  $P = 0.003$ ) のすべての指標と有意に関連していた。



ADMA を三分位値で 3 群 (Low、Intermediate、High) に分け、慢性腎臓病の有無 (CKD あり、CKD なし) と合わせて 6 群における筋力および歩行速度を検討した (Table)。Low ADMA + CKD なし群 (n = 161) と比較して、握力は High ADMA + CKD なし群 (n = 128) および High ADMA + CKD あり群 (n = 41) で有意に低下しており (それぞれ P = 0.034、P = 0.020)、大腿四頭筋力および歩行速度は High ADMA + CKD あり群で有意に低下していた (それぞれ P = 0.009、P = 0.001)。さらに ADMA カテゴリと CKD 有無の交互作用項は、独立して歩行速度と有意に関連していた (P for interaction = 0.002)。

|  | Tertile of serum ADMA levels |                          |                         |                          |                          |                           |
|--|------------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
|  | Low                          |                          | Intermediate            |                          | High                     |                           |
|  | CKD (-)<br>(n = 161)         | CKD (+)<br>(n = 25)      | CKD (-)<br>(n = 162)    | CKD (+)<br>(n = 31)      | CKD (-)<br>(n = 128)     | CKD (+)<br>(n = 41)       |
| ADMA, mean (SD), $\mu\text{mol/L}$         | 0.39 (0.02)                  | 0.39 (0.02)              | 0.45 (0.01)             | 0.45 (0.01)              | 0.52 (0.05)              | 0.53 (0.05)               |
| eGFR, mean (SD), mL/min/1.73m <sup>2</sup> | 75.5 (11.6)                  | 55.3 (4.9)               | 75.2 (9.7)              | 52.3 (7.2)               | 75.5 (11.2)              | 48.8 (8.6)                |
| <b>Grip strength†, mean (SE), kg</b>       | 28.342 (0.398)               | 28.855 (1.003)           | 27.643 (0.397)          | 28.177 (0.875)           | 27.055 (0.447)           | 26.253 (0.792)            |
| Difference (95% CI)                        | ref                          | 0.513 (-1.610, 2.636)    | -0.699 (-1.794, 0.396)  | -0.165 (-2.059, 1.729)   | -1.287 (-2.059, -0.100)  | -2.089 (-3.841, -0.336)   |
| P-value                                    | ref                          | 0.64                     | 0.21                    | 0.86                     | 0.034                    | 0.020                     |
| <b>P for interaction = 0.31</b>            |                              |                          |                         |                          |                          |                           |
| <b>Quadriceps strength†, mean (SE), Nm</b> | 171.421 (4.958)              | 183.667 (12.424)         | 163.657 (4.933)         | 182.480 (11.003)         | 159.339 (5.588)          | 142.125 (9.935)           |
| Difference (95% CI)                        | ref                          | 12.246 (-14.077, 38.568) | -7.764 (-21.396, 5.867) | 11.059 (-12.735, 34.853) | -12.083 (-26.885, 2.719) | -29.296 (-51.262, -7.330) |
| P-value                                    | ref                          | 0.36                     | 0.26                    | 0.36                     | 0.11                     | 0.009                     |
| <b>P for interaction = 0.06</b>            |                              |                          |                         |                          |                          |                           |
| <b>Gait speed†, mean (SE), m/sec</b>       | 1.396 (0.024)                | 1.485 (0.059)            | 1.357 (0.023)           | 1.398 (0.052)            | 1.366 (0.027)            | 1.210 (0.047)             |
| Difference (95% CI)                        | ref                          | 0.090 (-0.035, 0.214)    | -0.039 (-0.104, 0.026)  | 0.002 (-0.111, 0.115)    | -0.030 (-0.100, 0.040)   | -0.185 (-0.290, -0.081)   |
| P-value                                    | ref                          | 0.16                     | 0.24                    | 0.97                     | 0.40                     | 0.001                     |
| <b>P for interaction = 0.002</b>           |                              |                          |                         |                          |                          |                           |

ADMA, asymmetric dimethylarginine; CKD, chronic kidney disease; SE, standard error; CI, confidence interval.  
† Adjusted for age, gender, and body weight.

これらの結果から、高齢者で血清 ADMA 濃度が筋力や歩行速度と関連することが明らかになった。さらに慢性腎臓病で血清 ADMA 濃度が高い群で筋力や歩行速度の低下が顕著であり、ADMA と慢性腎臓病の歩行速度に対する交互作用を認めた。慢性腎臓病で多く認める身体機能低下に ADMA が関与している可能性があり、今後の研究が期待される。

### 著者コメント

本研究は血清 ADMA 濃度が筋力や歩行速度と関連することを明らかにした点で新規性が高い。また ADMA は循環器疾患の危険因子であることや慢性腎臓病で血中濃度が増加することはよく知られているが、本研究の結果は、慢性腎臓病で多く認める身体機能低下のメカニズムに ADMA が関与している可能性を示唆する点で重要であると考えられる。このほか平城京コホートスタディでは、抗酸化作用を有する松果体ホルモンであるメラトニンの分泌量低下が筋力低下と関連することなど新規性の高い研究報告 (J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2016. in press) をしており、今後さらに精度の高い研究成果を公表していきたい。

### 論文キーワード

ADMA、筋力、CKD