



Title	Exercise-induced hypercalcemia and vasopressin-mediated bone resorption
Author(s)	千田, 将光
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/87725
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	千田 将光
論文題名 Title	Exercise-induced hypercalcemia and vasopressin-mediated bone resorption (バゾプレッシンを介した骨吸収亢進は運動誘発性高カルシウム血症と関連する)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 運動時、運動強度を徐々に上げると血中カルシウム(Ca)濃度も上昇し(運動誘発性高Ca血症)、運動負荷をなくすと速やかに低下することが報告されている。この運動誘発性高Ca血症について、脱水に伴う血液濃縮のみで説明できるとする報告がある一方、軟骨魚類と比較して硬骨魚類以降の脊椎動物で血中Ca上昇が顕著であることから、骨吸収亢進が関与する可能性も報告されている。 交感神経刺激が骨吸収を亢進させることが報告されているが、最近の基礎研究において、バゾプレッシン(AVP)が骨吸収亢進と骨形成抑制を促して、骨量を減少させることが報告された。重度の運動負荷によって実際にヒトにおいて運動誘発性高Ca血症が如何ほどの頻度で起こるかを検証し、さらにその病因を考察するのが目的である。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 訓練された健康な成人男性自衛隊員65名を対象に、前向き観察研究を実施した。31名は春に(Wave 1)、34名は秋に(Wave 2)行った。約5時間の過酷な運動負荷前後で体重、血清Total Ca(tCa)、血漿AVPや副甲状腺ホルモン(whole PTH)に加えて、骨吸収マーカーである血清骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ(TRACP-5b)、骨形成マーカーである血清Ⅰ型プロコラーゲン-N-プロペプチド(P1NP)、交感神経活性の評価としてカテコラミン3分画の測定を行った。また、運動中～直後に認めた臨床症状の問診も運動後に行った。Wave 2では血中イオン化Ca(iCa)も測定し、これらの関連を検討した。運動終了時点から採血までの時間が血中Ca濃度へ及ぼす影響を考慮するため、別のコホートのデータを用いて、両者の関係を明らかにした。この関係に基づき、運動直後の血中Ca濃度を推定した。 平均年齢は27歳、体重は運動前後で平均6.9%減少し、運動後60名(約92%)の被験者に高Na血症を、全例で高CK血症を認めた。tCaは9.5(0.4)から10.1(0.4) mg/dLへ、iCaは1.14(0.04)から1.22(0.05) mmol/Lへ有意に上昇し、12名(約18%)の被験者が運動誘発性高Ca血症(tCa$\geq$10.4 mg/dLまたはiCa$\geq$1.30 mmol/L)を呈した。血清TRACP-5bは有意に上昇した一方、血清P1NPおよび血漿whole-PTHは有意に低下した。血漿AVPおよびカテコラミン3分画はすべて有意に上昇した。 運動後血漿AVPは、運動後血清Na濃度とは関連せず、体重減少率と有意な正の相関を示した。iCa変化量は、運動前iCaで補正すると、TRACP-5b変化率と正の相関を示し、tCa変化量も運動前tCaや運動後アルブミン・ヘマトクリット、Waveで補正しても同様であった。一方、tCaおよびiCa変化量とP1NP変化率との明らかな負の相関は認められなかった。運動後血漿whole-PTHは運動後iCaやiCaと有意な負の相関を、また運動後血清P1NPと有意な正の相関を認めた。運動後血清TRACP-5bはその前値、Waveで補正すると、カテコラミン3分画とは関連しない一方で、運動後血漿AVPと有意な正の相関を認めた。また運動後血清P1NPは運動後血漿AVPと有意な負の相関を認めた。TRACP-5bおよびP1NPの変化率についても運動後血漿AVPとの関連は同様であった。 13名(20%)の被験者に嘔気・嘔吐の症状を認めた。運動後静脈血pHで補正すると、運動後iCaが高いほど嘔気・嘔吐の発生確率も高いという結果が得られた。 以上より運動誘発性高Ca血症は、運動による体液量減少等によりAVPの上昇が起こり、それによる骨吸収亢進を引き起こされる可能性が示唆された。また、運動誘発性高Ca血症が運動時の嘔気・嘔吐を引き起こしている可能性も考えられた。運動時の骨形成抑制は、「上昇したAVP」と「運動誘発性高Ca血症によるPTHの抑制」により惹起される可能性も示唆された。 〔総 括(Conclusion)〕 激しい運動により上昇したAVPが、骨吸収亢進を惹起し、運動誘発性高Ca血症を引き起こす可能性が示唆された。骨吸収の抑制が、運動誘発性高Ca血症と嘔気・嘔吐の治療戦略となり得るかもしれない。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 千田 将光		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査	大阪大学教授 守山 敏樹
	副 査	大阪大学教授 坂田 泰史
	副 査	大阪大学教授 大園 東一

論文審査の結果の要旨

運動時に血中カルシウム(Ca)濃度が上昇することが報告されている(運動誘発性高Ca血症)が、病態は明らかではない。本研究では、運動時に上昇するホルモンの一つであるバソプレッシン(AVP)と骨代謝、運動誘発性高Ca血症の関連を検討し、その病態を考察した。訓練された健常な成人男性自衛隊員65名を対象に前向き観察研究を実施し、体重が平均6.9%低下するような過酷な運動前後で採血や問診を行った。運動誘発性高Ca血症の発症頻度や、血中Ca濃度上昇と骨吸収亢進、脱水により上昇したAVPと骨吸収亢進・骨形成抑制の関連、骨形成抑制と運動誘発性高Ca血症により抑制された副甲状腺ホルモンとの関連を明らかにして運動誘発性高Ca血症の病態仮説を提唱した。さらに、随伴症状と思われる嘔気・嘔吐との関連についても報告し、骨吸収抑制がその治療戦略となり得る可能性も示した。本研究はAVP、骨代謝、運動誘発性高Ca血症の関連をヒトにおいて初めて報告した研究であり、学位に値するものと認める。