

Hormones 및 弗素가 Ergocalciferol에 의한 血中 數種成分의 變動에 미치는 影響

서울대학교 大學院 齒醫學科 齒周學專攻

(主任 齒周學教室 李 在 賢 副教授)

(指導 齒科藥理學教室 丁 東 均 副教授)

李 相 信

THE INFLUENCE OF HORMONES AND FLUORIDE ON ERGOCALCIFEROL INDUCED
CHANGES IN CONCENTRATION OF SEVERAL COMPONENTS IN SERUM.

Dept. Of Periodontology, Graduate School, Seoul National University

Sang Shin Lee, D.D.S

Directed by Assoc. Prof., Dept. of Dent. Pharmacol.

Dong Kyun Cheong, D.D.S., Ph. D.

Chairman, Assoc. Prof., Dept. of Periodontology

Jae Hyun Lee, D.D.S., Ph. D.

.....> Abstract <.....

The interaction among various steroid hormones, thyroxine, sodium fluoride and ergocalciferol was studied by observing the effect of steroids, thyroxine, and sodium fluoride on the changes of serum concentration of calcium, inorganic phosphate, magnesium, and hydroxyproline induced by ergocalciferol injection.

One hundred and ninety rats weighing 120gm to 130gm were used in these experiments.

These experiments were divided into three phases.

Phase 1 experiment consisted of procedures (0.5mg, 1.0mg, and 2.0mg of ergocalciferol injection for three days; 5mg/kg of sod. fluoride injection twice a day for 5 days; 2.5mg of prednisolone injection twice a day for 5 days; 2.5mg of estradiol benzoate injection once a day for 5 days; 50mg of testosterone injection once a day for 5 days) carried out on intact animals.

In phase 2, the influences of NaF and steroid hormones on various doses of ergocalciferol induced effect on serum components of intact rats were studied. In phase 3, the influences of thyroid function (hypothyroidism, euthyroidism, and hyperthyroidism) on ergocalciferol induced metabolic effect on serum components of thyroparathyroidectomized rats were studied.

Results were as follows.

1. Various doses (0.5mg, 1.0mg, and 2.0mg) of ergocalciferol injection to intact rats elevated the Ca, P, Mg, and hydroxyproline levels in serum. The increase of these contents, however, were not parallel to increasing doses.
2. The calcium contents in serum of intact rats injected by sod. fluoride or estrogen were greater than control group. The phosphorus content in serum was increased in testosterone administered group. The magnesium level in serum was increased in all groups except prednisolone administered group. The hydroxyproline content in serum was increased in all groups, of which estrogen or testosterone administered group showed the marked elevation.
3. The administration of sod. fluoride, prednisolone or estrogen counteracted significantly the ergocalciferol induced hypercalcemia and the elevated level of hydroxyproline in intact rats, while testosterone group did not counteract.
4. The administration of 0.5mg or 1.0mg of ergocalciferol to the thyroparathyroidectomized rats elevated the serum calcium level up to two times, while lowered the serum phosphorus level.

Ergocalciferol induced hypercalcemic effect in hypothyroid rats was decreased in euthyroid or hyperthyroid rats, while hypophosphatemic effect was increased. Those effect was greater in hyperthyroid rats than in euthyroid rats.

— 目 次 —

- I. 緒 論
- II. 實驗材料 및 方法
- III. 實驗成績
- IV. 考 察
- V. 結 論
- 參考文獻

1. 緒 論

血中 Ca 농도가 正常的으로 維持되는 것은 腸管을 통한 Ca의 吸收量, 腎細尿管을 통한 Ca의 再吸收와 糸球體의 濾過率 및 骨組織中の Ca의 調節機轉에 依하며 Parathormone, Calcitonin, Vitamin D 및 A 등은 이들 機能에 큰 影響을 주므로서 血中 Ca濃度를 調節하고 있다는 것은 周知의 事實이며 이 外에 여러 Hormones도 直接 間接的으로 Ca 代謝에 影響을 미친다는 것도 漸次 밝혀지고 있다.

Gallagher 와 Spencer¹⁾, 및 Smith²⁾는 Osteoporosis 患者가 正常的인 副腎皮質의 Steroid分泌를 보이지만 ACTH를 投與하면 正常人에 比하여 Hydroxycorticoids의 分泌가 增加한다고 하였다.

Smith³⁾는 또한 Osteoporosis患者에서 Estrogen의

分泌量이 적다고 하였고 Riggs등⁴⁾은 Estrogen이 骨吸收를 抑制함으로써 Osteoporosis에 治療의 效果가 있었다고 하였으며 Gordan과 Eisenberg⁵⁾는 Estrogen이 Osteolysis를 抑制하는 效果가 있다고 하였다.

Testosterone은 同化促進作用뿐만 아니라⁶⁾ Nitrogen, Calcium, 및 Phosphorus의 貯溜를 增加시키기 때문에⁶⁾ Osteoporosis나 Osteogenesis imperfecta의 治療藥物로서 시사된바 있으나⁷⁾ ⁸⁵Sr을 사용한 Kinesis研究에 依하면 骨組織增大率에 影響을 미치지 못한다고 하였다⁸⁾.

弗素는 溶解성이 적은 Apatite Crystal로 된 良質의 骨을 形成하여 骨組織에 石灰成分을 蓄積하는 作用이 있기 때문에 Osteoporosis의 治療 또는 豫防에도 臨床的으로 試圖되고 있다^{9,10)}.

弗素에 있어 齒牙齶蝕症 豫防의 目的으로 弗素化된 上水道 飲料水에 依한 弗素의 繼續的인 吸收는 微量이라고는 하나 Ca代謝와의 關聯性을 考慮하지 않을 수 없다.

Thyroxine은 Ca Compartment size를 增加하고 이 Compartment로 부터의 Ca의 遊離와 沈着을 促進시키며¹¹⁾ 骨組織에 對한 直接作用으로 骨組織의 turnover에 影響을 미친다고 생각하기 때문에¹²⁾ Ca代謝의 調節에 있어 重要한 役割을 하리라고 推測된다.

著者は 이런 점을 감안하여 NaF, Prednisolone,

Estrogen, Testosteron, 및 Thyroxine 과 Ergocalciferol과의 相關關係를 研究 한바 知見을 얻었기에 이에 報告하는 바이다.

2. 實驗材料 및 方法

1. 實驗材料

實驗動物은 一定한 飼料로서 飼育한 120~130gm程度의 白鼠를 性에 關係없이 實驗에 供試하였다. Ergocalciferol (Sigma Chem. Co.)은 最少量의 Ethanol로 溶解하여 Propylene glycol로 稀釋하여 200mg%로 調製하였고 NaF는 蒸溜水로 溶解하여 200mg%가 되도록 하였다. Thyroxine은 蒸溜水로 溶解하여 5mg%가 되도록 하였다. 投與한 藥物은 NaF(米山藥品, 日本國), Thyroxine (Sigma Chem. Co., 美國), Estradiol benzoate(三一製藥韓國), Testosterone propionate(三一製藥, 韓國), 및 Prednisolone acetate (동신제약, 韓國)등이 있다.

2. 實驗方法

(一) 動物實驗 : 三部實驗으로 大別하여 다음과 같이 施行하였다.

第一部實驗 :

第一群은 對照群으로서 正常白鼠에게 生理食鹽水를 1日 2回 5日間 腹腔內 注射하였다. 第二群, 三群, 四群은 Ergocalciferol을 體重 Kg當 0.5mg, 1.0mg, 2.0mg을 各各 每日 一回 3日間 皮下注射한 後 48時間에 Pentobarbital 麻醉後에 心臟으로 부터 採血하였고 採血前夜 부터는 斷食시켰다.

第五群은 NaF投與群으로서 體重 Kg當 5mg을 每日 2回 5日間 腹腔注射한 後 12時間에 Ergocalciferol投與群처럼 處理하여 採血하였다.

第六群은 Prednisolone 投與群으로서 Kg當 20mg을 每日 2回 5日間 筋肉內注射하고 NaF投與群처럼 處理하였다.

第七群은 Estradiol Benzoate投與群으로서 Kg當 20mg을 每日 一回 5日間 筋肉注射한 24時間後 採血하였다.

第八群은 Testosterone投與群으로서 Kg當 400mg을 每日 1回 5日間 筋肉內 注射하고 Estrogen群처럼 處理하였다.

第二部 實驗 :

NaF, Prednisolone, Estrogen 및 Testosterone이 各 用量的 Ergocalciferol의 作用에 미치는 影響을 觀察한

實驗이다. NaF, Prednisolone, Estrogen, 및 Ergocalciferol을 各各 各用量的 Ergocalciferol投與前 24時間부터 Ergocalciferol의 最終投與後 24時間까지 繼續投與하고 그後 24時間에 採血하여 血中 및 가지 成分濃度の 定量에 供試하였다.

이 實驗期間中 對照群도 같이 實驗 하였다.

第三部 實驗 :

甲狀腺機能이 Ergocalciferol에 依한 代謝變化에 미치는 影響을 觀察한 實驗이다.

體重 150gm內外의 白鼠의 甲狀腺과 副甲狀腺을 性에 關係없이 Pentobarbital麻醉下에 外科的 摘出法만으로 剔出하고 6日後에 採血하여 血中 Ca濃도가 8mg%以下의 것만 選擇하여 實驗에 供試하였다.

甲狀腺 副甲狀腺摘出後 7日부터 28日까지 第一群은 放置하여 Hypothyroidism狀態를 만들었고 第二群은 體重 Kg當 50 μ g의 Thyroxine을 每日 一回 皮下注射하여 Euthyroidism狀態를 만들었다.

第二群은 7日부터 12日까지는 50 μ g/kg, 13日부터 18日까지는 100 μ g, 19日부터 28日까지는 200 μ g을 每日 一回 注射한 後 24時間에 化學實驗에 供試하였다.

Hypothyroidism, Euthyroidism, Hyperthyroidism 狀態의 實驗動物群은 다시 各各 二小群으로 나누어 第一小群은 0.5mg의 Ergocalciferol을 第二小群은 1.0mg의 Ergocalciferol을 各各 採血前 5日부터 每日 一回 3日間 皮下注射하였다.

(二) 化學實驗

血清을 試料로서 使用하였는데 化學實驗할 때까지는 零上 4°C이하의 冷藏庫에 저장하였다.

Ca은 Coleman發行的 21-900 operating directions에 따라 Coleman Flame Photometer을 使用하여 定量하였고 無機磷은 Kuttner 와 Cohen¹³⁾의 方法에 따랐고 Mg定量은 Atomic Absorption Spectro-photometer를 使用하였다. Hydroxyproline의 定量 : 4~5마리로 부터 얻은 血清을 pooling하여 2ml를 取하고 30% TCA 0.4ml를 注加하여 遠沈 除蛋白한後 上清液 約 1.3ml를 試料로서 使用하였다. Hydroxyproline의 定量은 Bergman 과 Loxley의 方法¹⁴⁾에 따랐는데 Reagent Blank 또는 標準曲線用 標準溶液을 만들기 위하여서는 再蒸溜水 2ml 또는 標準溶液 2ml를 取하여 TCA 溶液 0.2ml를 混合한 後 其中 1.3ml를 取하여 試料로서 使用하였다.

血清中에는 蛋白과의 結合型의 Hydroxyproline이 無視할 만큼 微量이 있기 때문에 除蛋白過程에서 Hydroxyproline의 損失은 없었다.¹⁵⁾

3. 實驗成績

I. 第一部 實驗

여러 用量的 Ergocalciferol, Steroid Hormones 및 NaF가 血清中 Ca, P, Mg, 및 Hydroxyproline濃도에 미치는 影響을 觀察하여 다음과 같은 成績을 얻었다.

1. 血清中 Ca, P, Mg 및 Hydroxyproline濃도에 미치는 여러 用量的 Ergocalciferol의 影響

Table 1에서와 같이 Ergocalciferol의 增量에 따라 Ca농도가 增加하였으나 2mg群과 1mg群사이에 差異가 없었고 P濃도는 Ergocalciferol의 어느 用量群에서나 增加하였으나 比例的인 增加率을 보이지는 않았다.

Mg濃도는 1mg 및 2mg投與時에만 增加하였고 Hydroxyproline은 Ergocalciferol을 增量함에 따라 上昇하는 傾向이 있었다.

Table 1: The effect of ergocalciferol on the concentration of Ca, P, Mg, and hydroxyproline in serum.

	Control M±SE	Ergocalciferol					
		0.5mg		0.1mg		2.0mg	
		M±SE	Diff(%) ¹	M±SE	Diff(%) ¹	M±SE	Diff(%) ¹
Ca(mg%)	11.7±0.121(47)	15.0±0.300 (8)	28.2 ^a	16.2±0.384(10)	38.5 ^a	16.3±0.327(12)	36.5 ^a
P(mg%)	9.04±0.265(11)	10.9±0.435 (8)	8.6	11.2±0.247(10)	23.9 ^a	11.1±0.471(10)	22.8 ^a
Mg(μg/ml)	2.37±0.094 (9)	2.38±0.0387(8)	•	2.49±0.1109(9)	5.1	2.52±0.0781 (10)	6.3
Hydroxyproline (μg/ml)	1.5 (3)	3.0 (2)	106	3.5 (2)	141	3.6 (2)	148

() ; Observed number. 1: Difference (%) of ergocalciferol administered group to control group.
 {Ergocalciferol administered group-control group}/ control group × 100.
 2; Difference (%) of drug pretreatment group to none pretreatment group.
 {(Drug pretreatment group-None pretreatment group) / None pretreatment group} × 100

a: P<0.001 b: P<0.01 c: P<0.02 d: P<0.05

Table 2: The effect of NaF, prednisolone, estrogen, and testosterone on the concentration of Ca, P, Mg, and Hydroxyproline in serum.

	Control	NaF 5mg/kg twice a day	Prednisolone 20mg/kg twice a day	Estrogen 20mg/kg once a day	Testosterone 400mg/kg once a day
	M±SE	M±SE	Diff (%) ¹	M±SE	Diff (%) ¹
Ca(mg%)	11.7±0.118 (47)	12.7±0.10 (6)	8.6 ^a	11.9±0.19 (5)	1.7
P(mg%)	9.04±0.265 (11)	9.6±0.428 (6)	6.2	9.7±0.311 (5)	7.3
Mg(μg/ml)	2.37±0.094 (9)	2.49±0.198 (6)	5.1	2.39±0.337 (5)	0.8
Hydroxyproline (μg/ml)	1.4 (3)	2.4 (2)	64.3	1.9 (1)	32.9

II. 第二部 實 驗

2. 血清中 Ca, P, Mg, 및 Hydroxyproline 濃度 에 미치는 NaF, Prednisolone, Estrogen, 및 Testosterone의 影響

Table 2에서와 같이 Ca 및 P濃度は 모든 實驗群에서 다 增加하였다. Ca濃도에 있어 NaF 및 Estrogen投與群이 特히 顯著히 增加하여 統計的 有意差가 있었고 P濃度에서는 Testosterone群이 顯著히 增加하여 統計的 有意差가 있었다 Mg濃度は 모든 實驗群에서 增加하는 傾向이 있었으나 統計的 有意差는 없었다.

血中 Hydroxyproline濃度は 모든 群에서 增加하였으나 特히 Estrogen 및 Testosterone 投與群에서 顯著하였다.

弗素 및 Steroid Hormones가 Ergocalciferol에 依한 血中 Ca, P, Mg, 및 Hydroxyproline濃度變化에 미치는 影響을 관찰하여 다음과 같은 成績을 얻었다.

3. NaF가 Ergocalciferol投與에 因한 血清成分 濃度變化에 미치는 影響.

Table 3에서와 같이 NaF前投與로 Ca 및 P濃度は Ergocalciferol의 어느 用量群에서나 다 같이 抑制되었으나 特히 1mg 및 2mg投與群에서 顯著하였다.

Mg濃度は 1mg 및 2mg Ergocalciferol投與群에서 抑制되었고 Hydroxyproline濃度は 어느 用量의 Ergocalciferol投與群에서나 뚜렷하게 抑制되는 傾向을 보였다.

Table 3: The effect of NaF on ergocalciferol induced change in serum.

Serum components	Pretreatment	Ergocalciferol						
		No ergocalciferol	0.5mg			1.0mg		2.0mg
		M±SE	M±SE	Diff (%)	M±SE	Diff (%) ¹	M±SE	Diff (%) ¹
Ca(mg%)	None	11.7±0.118 (47)	15.0±0.300 (8)	28.2	16.2±0.384 (10)	38.5	16.3±0.327 (12)	39.3
	NaF	12.7±0.100 (6)	14.1±0.417 (5)	11.0 ^b	14.2±0.245 (5)	11.8 ^b	15.0±0.283 (5)	18.1 ^a
	Diff (%) ²	8.6 ^a	-6.0		-12.4 ^a		-8.0 ^b	
P(mg%)	None	9.04±0.265 (11)	10.9±0.435 (8)	8.6	11.2±0.247 (10)	23.9	11.1±0.471 (10)	22.8
	NaF	9.6±0.428 (6)	11.8±0.736 (5)	22.9 ^a	9.7±0.176 (5)	1.0	9.6±0.456 (6)	0
	Diff (%) ²	6.2	8.3		-13.4 ^a		-13.5 ^b	
Mg(μg/ml)	None	2.37±0.094 (9)	2.38±0.039 (8)	0	2.49±0.111 (9)	5.1	2.52±0.078 (10)	6.3
	NaF	2.49±0.198 (6)	2.44±0.082 (5)	-2.0	2.14±0.098 (7)	-14.1 ^a	2.36±0.083 (7)	-5.2
	Diff (%) ²	5.1	2.5		-14.1 ^b		-6.4	
Hydroxyproline (μg/ml)	None	1.6	3.0	106	3.5	141	3.6	148
	NaF	2.4 (2)	2.2 (1)	-6.4	2.4 (2)	0	2.3 (2)	-4.3
	Diff (%) ²	67.9	-26.7		-31.4		-36.6	

4. Prednisolone | Ergocalciferol 에 의한 血清成分濃度變化에 미치는 影響.

Table 4 에서와 같이 Ca 濃度는 Ergocalciferol 의 0.5mg 및 1.0mg 投與群에서 뚜렷하게 抑制되었고 P 濃度는 1.0mg Ergocalciferol 投與群에서 뚜렷하게 抑制되었고 Hydroxyproline level도 顯著하게 抑制되었다.

5. Estrogen | Ergocalciferol 에 의한 血清成分 濃度變化에 미치는 影響

Table 4: The effect of prednisolone on ergocalciferol induced change in serum

Serum component	Pre-treatment	No ergocalciferol	Ergocalciferol						
			0.5mg			1.0mg		2.0mg	
			M±SE	M±SE	Diff (%) ¹	M±SE	Diff (%) ¹	M±SE	Diff (%) ¹
Ca(mg%)	None	11.7±0.118 (47)	15.0±0.300 (8)	28.2	16.2±0.384 (10)	38.5	16.3±0.327 (12)	39.4	
	Prednisolone	11.9±0.196 (5)	13.4±0.355 (5)	12.9 ^a	14.0±0.583 (5)	17.7 ^c	15.0±0.558 (5)	26.1 ^b	
	Diff (%) ²	1.7	-10.0 ^a		-13.6 ^b		-8.0		
P(mg%)	None	9.04±0.265 (11)	10.9±0.435 (8)	8.6	11.2±0.247 (10)	23.9	11.1±0.471 (10)	22.8	
	Prednisolone	9.7±0.311 (5)	9.8±0.598 (4)	1.0	9.3±0.624 (4)	-4.1	10.4±0.583 (5)	7.2	
	Diff (%) ²	7.3	-10.1		-17.0 ^c		-6.3		
Mg(μg/ml)	None	2.37±0.094 (9)	2.38±0.039 (8)	0	2.49±0.111 (9)	5.1	2.52±0.078 (10)	6.3	
	Prednisolone	2.39±0.337 (5)	2.41±0.108 (4)	0.8	2.52±0.075 (4)	5.4	2.62±0.150 (5)	9.6	
	Diff (%) ²	0.8	1.3		1.2		4.0		
Hydroxyprolin(e μg/ml)	None	1.5 (3)	3.0 (2)	106	3.5 (2)	141	3.6 (2)	148	
	Prednisolone	1.9 (1)	1.8 (1)	-5.3	1.8 (1)	-5.3	1.7 (1)	-10.5	
	Diff (%) ²	35.7	-40		-49		-52		

Table 5: The effect of estrogen on ergocalciferol induced change in serum.

Serum components	Pre-treatment	No ergocalciferol	Ergocalciferol						
			0.5mg			1.0mg		2.0mg	
			M±SE	M±SE	Diff (%) ¹	M±SE	Diff (%) ¹	M±SE	Diff (%) ¹
Ca(mg%)	None	11.7±0.118 (47)	15.0±0.300 (8)	28.2	16.2±0.384 (10)	38.5	16.4±0.327 (12)	39.3	
	Estrogen	12.8±0.262 (6)	13.7±0.321 (5)	7.0	13.8±0.497	7.8	13.6±0.397 (5)	6.3	
	Diff (%) ²	9.4	-8.7 ^c		-14.8 ^a		-17.1 ^a		

P(mg %)	None	9.04±0.265 (11)	10.9±0.435 (8)	8.6	11.2±0.247 (10)	23.9	11.1±0.471 (10)	22.8
	Estrogen	10.0±0.440 (6)	10.5±0.574 (5)	5.0	10.1±0.095 (5)	1.0	8.9±0.390 (5)	-11.0
	Diff (%) ²	10.6	-3.7		-9.8 ^a		-19.8 ^b	

Mg(μg/ml)	None	2.37±0.084 (9)	2.38±0.0387 (8)	0	2.49±0.1109 (9)	5.1	2.52±0.0781 (10)	6.3
	Estrogen	2.50±0.0346 (6)	2.44±0.098 (4)	-2.4	2.43±0.029 (4)	-2.8	2.40±0.175 (5)	-4.0
	Diff (%) ²	5.5	2.5		-2.4		-4.8	

Hydroxyproline (μg/ml)	None	1.5 (3)	3.0 (2)	106	3.5 (2)	141	3.6 (2)	148
	Estrogen	3.1, 3.4 (2)	2.1 (1)	-35.4	2.5, 3.1 (2)	-13.9	2.7, 2.9 (2)	-13.9
	Diff (%) ²	132	-30		-18.8		-21.1	

Table 5에서와 같이 Ca濃度は 어느 用量的 Ergocalciferol 投與群에서나 顯著하게 抑制되었으나 P濃度は 1.0mg 및 2.0mg 投與群에서만 뚜렷하게 抑制되었고 Mg濃度は 輕微하게 抑制되는 傾向이 있었다.

Hydroxyproline 濃度は Ergocalciferol의 어느 投與群에서나 抑制되었다.

Table 6: The effect of testosterone on ergocalciferol induced change in serum.

Serum components	Pretreatment	No ergocalciferol	Ergocalciferol					
		M±SE	0.5mg		1.0mg		2.0mg	
			M±SE	Diff (%) ¹	M±SE	Diff (%) ¹	M±SE	Diff (%) ¹
Ca (mg%)	None	11.7±0.118 (47)	15.0±0.300 (8)	28.2	16.2±0.384 (10)	38.5	16.4±0.327 (12)	39.3
	Testosterone	12.1±0.499 (4)	14.4±0.432 (4)	19.0 ^a	16.3±0.292 (7)	34.7 ^a	15.7±0.342 (4)	29.8 ^a
	Diff (%) ²	3.4	-4.0		0.6		-4.3	

P(mg%)	None	9.04±0.265 (11)	10.9±0.435 (8)	8.6	11.2±0.247 (10)	23.9	11.1±0.471 (10)	22.8
	Testosterone	11.2±0.272 (4)	11.1±0.574 (4)	-0.9	10.1±0.401 (7)	-9.8	10.8±0.425 (4)	-3.6
	Diff (%) ²	23.9	6.7		2.0		2.0	

Mg(μg/ml)	None	2.37±0.094 (9)	2.38±0.089 (8)	0	2.49±0.111 (9)	5.1	2.52±0.078 (10)	6.3
	Testosterone	2.53±0.034 (4)	2.54±0.036 (4)	0	2.54±0.096 (7)	0	2.57±0.143 (4)	1.6
	Diff (%) ²	6.8	6.7 ^b		2.0		2.0	

Hydroxy- proline ($\mu\text{g/ml}$)	None	1.5 (3)	3.0 (2)	106	3.7 (2)	141	3.6 (2)	148
	Testo- sterone	3.1 (1)	4.1 (1)	32.3	3.4, 5.0 (2)	35.5	3.7, 4.7 (2)	35.5
	Diff (%) ²	121	36.7		24.6		21.1	

6. Testosterone에 Ergocalciferol에 의한 血清成分 濃度變化에 미치는 影響

Table 6 에서와 같이 Testosterone은 Ergocalciferol投與로 變化된 Ca, P, 및 Mg濃도에 影響을 미치지 못하였으나 Hydroxyproline濃도는 Ergocalciferol의 어느 用量群에서나 더욱 增加하였다.

III. 第三部 實驗

甲狀腺機能이 Ergocalciferol에 의한 血中 Ca, 및 P濃度變化에 미치는 影響

1. 0.5mg Ergocalciferol投與群에 對한 Thyroxine의 效果

Table 7: The effect of thyroxine on ergocalciferol (0.5mg) induced change in serum.

Thyroid activity	Ca(mg%)			P(mg%)		
	Before Vit. D ₂	After Vit. D ₂	Diff (%) ¹	Before Vit. D ₂	After Vit. D ₂	Diff (%) ¹
Intact	11.7±0.118 (47)	15.0±0.306 (10)	28 ^a	9.0±0.265 (11)	10.9±0.435 (10)	21.1
Hypothyroidism	8.0±0.273 (4)	15.8±0.425 (4)	98 ^a	9.6±0.350 (4)	7.3±0.295 (4)	-24
Euthyroidism	7.6±0.265 (4)	14.5±0.397 (4)	91 ^a	9.1±0.415 (4)	6.8±0.300 (4)	-25.3
Hyperthyroidism	7.6±0.314 (3)	12.7±0.320 (3)	67 ^a	8.8±0.369 (3)	5.5±0.345 (3)	-37.5

2. 1.0mg Ergocalciferol 投與群에 對한 Thyroxine의 效果

Table 8: The effect of thyroxine on ergocalciferol(1.0mg) induced change in serum.

Thyroid activity	Ca(mg%)			P(Mg%)		
	Before Vit. D ₂	After Vit. D ₂	Diff (%) ¹	Before Vit. D ₂	After Vit. D ₂	Diff (%) ¹
Intact	11.7±0.118(47)	16.2±0.384(10)	38.5 ^a	9.0±0.265 (11)	11.2±0.247(10)	24 ^a
Hypothyroidism	8.0±0.357 (4)	16.6±0.457 (4)	108 ^a	9.6±0.350 (4)	9.0±0.357 (4)	-7
Euthyroidism	7.6±0.267 (4)	14.2±0.325 (4)	86.8 ^a	9.1±0.415 (4)	6.9±0.385 (4)	-24
Hyperthyroidism	7.6±0.291 (3)	12.±0.320 (3)	60.5 ^a	8.8±0.369 (3)	6.3±0.371 (3)	-28

Table 7 및 8에서와 같이 甲狀腺 副甲狀腺摘出群에 Ergocalciferol을 投與하였을때 血中 Ca濃도는 2倍程度 增加하였다.

甲狀腺 副甲狀腺摘出群에 Thyroxine의 少量 또는 過量 投與로 誘導된 Euthyroidism群 또는 Hyperthyroidism群에 있어서 Ergocalciferol投與에 의한 血中 Ca濃度 上昇傾向은 抑制되었고 이 現象은 特히 Hyperthyroidism群에서 顯著하였다. 血中 P濃度の 下降傾向은 Hyperthyroidism群에서 가장 뚜렷하였다.

4. 考 察

Vitamin D₂나 Vitamin D₃는 生理的인 效果로서 腸管으로 부터 Ca의 吸收를 促進시키며 比較的 大量的

Vitamin D₂의 投與는 骨組織으로 부터 石灰分을 유리시키므로 Hypercalcemic effect를 招來한다는 것은 周知의 事實이다.

著者の 實驗結果로는 VitaminD₂ 投與에 의한 血中 Ca, P, Mg, 및 Hydroxyproline의 上昇效果는 1mg投與群에서 最高反應을 보였고 2mg 投與群에서 그 以上の 效果는 볼수 없었다.

Carlson¹⁶⁾ 및 Bauer 등¹⁷⁾은 生理的인 VitaminD가 血液으로 骨石灰分을 移動시키므로서 血中 Ca 농도를 增加시킨다고 하였고 Carlsson 과 Lindquist¹⁸⁾는 Vitamin D 投與로 招來되는 腸管을 통한 Ca吸收量은 投與量에 對한 漸近線의 機能으로서 增加된다고 報告함으로서 Vitamin D投與에 因한 Hypercalcemic effect의

機轉은 腸管을 통한 Ca의 吸收에 依한 것이 아니라고 하였다. 한편 Gran¹⁹⁾은 Vitamin D가 Ca의 腎細尿管 再吸收機轉을 促進시킨다고 하였으나 信賴性은 없는 것으로 알려져 있다.

著者が 0.5mg(20,000單位)의 Vitamin D₂를 投與해서 얻은 血中 Ca 濃도 上昇效果는 Bell 과 Stern이²⁰⁾ 80,000 및 64,000單位의 Vitamin D₂를 白鼠에 投與해서 얻은 結果와 類似하였다.

Candlish²¹⁾은 Parathyroid Hormone이 骨組織의 主要性분들 即 Ca, Hydroxyproline, Uronic acid의 移動을 促進시킨다고 하였고 Harrison 등²²⁾, Harrison 과 Harrison²³⁾, Rasmussen 등²⁴⁾ 및 Raisz 등²⁵⁾은 Parathyroid Hormone의 이런 作用이 Vitamin D에 依해서 左右된다고 하였다.

이러한 點을 참작할때 著者の 實驗에 있어서 Ergocalciferol 投與에 의한 Hydroxyproline의 血中 濃도의 增加는 骨溶解作用에 因한듯 하다.

弗素는 白鼠에 있어서 長期間 比較的 少量을 投與하면 骨組織中 Ca과 P의 濃도가 增加되거나 大量을 投與하면 오히려 減少되는듯²⁶⁾ 本實驗에서 大量의 NaF의 單獨投與로 血中 Ca濃도가 增加한 것은 上記 實驗結果와 類似點이 있다.

또한 本實驗에서 大量의 NaF가 Ergocalciferol에 依한 血中 Ca 및 Mg濃度 上昇反應을 抑制하였다. 이런 結果는 弗素가 溶解性이 적은 Apatite Crystal로 된 良質의 骨을 形成하여 骨組織의 石灰分을 蓄積하는 作用이 있을뿐 아니라²⁷⁾ 腸管에 있어서는 弗素의 酵素抑制作用에 依해서 Ca과 Vitamin D의 吸收을 抑制하기 때문에²⁸⁾ 招來된 것으로 思料된다.

本實驗에서 NaF 單獨投與는 血中 Hydroxyproline을 增加 하였는데 Kruger가²⁹⁾ 大量의 弗素를 投與했을때 白鼠의 Ameloblast에 依한 Proline의 吸收가 抑制된다고 한 業績과 比較해서 類似性이 있다.

Prednisolone 單獨投與群의 血中 Hydroxyproline 濃도가 增加되는 傾向을 本實驗에서 確認하였다. Little³⁰⁾은 Cortisol이 筋肉組織이나 骨組織에서 蛋白質合成 過程을 抑制하고 Amino acid의 plasma中 濃도를 增加시킨다고 하였고 Goodlad 와 Munro³¹⁾ 및 Smith 와 Allison³²⁾은 Glucocorticoid의 骨組織에 對한 效果는 抗異化作用과 一致하며 筋肉에 對한 Hormone의 作用과 一致한다고 하였다. 即 Glucocorticoid는 모든 次元에서 成長과 發育을 抑制하고 成長中인 生體에 있어 基質의 粘液多糖類와 Collagen의 合成을 抑制함으로써³³⁾ 血中 Hydroxyproline 濃도를 增加시키는 듯하다.

또한 本實驗에서 Prednisolone이 Ergocalciferol에

依해서 上昇된 血中 Ca 및 Hydroxyproline 濃도를 뚜렷하게 抑制하였고 血中 P 濃도는 輕微하게 抑制하는 傾向이 있었다. Thomas 와 Morgan³⁴⁾은 白鼠에서 Cortison이 Hypervitaminosis D로 招來되는 Primary Spongiosa의 吸收을 抑制한다고 하였고 Raisz 와 Trummel³⁵⁾은 Hydrocortison이 Parathormone 投與로 招來되는 骨吸收을 抑制하였으나 25-Hydroxycholecalciferol로 招來되는 骨吸收는 抑制하지 못한다고 하였다.

Avioli 등³⁶⁾은 Prednisolone 投與로 Vitamin D₃가 生體內에서 活動性代謝物인 25-hydroxycholecalciferol로 代謝되는 것이³⁷⁾ 抑制된다고 하였다. 著者の 實驗에서 Ergocalciferol의 作用이 Prednisolone에 依해서 抑制가 되는 것은 Prednisolone이 Ergocalciferol의 活動性 代謝物質 形成過程을 抑制하기 때문에 招來되는 것으로 思料된다.

本研究에서 Estrogen이나 Testosterone 單獨投與群에 있어 다 같이 血中 Ca, P, Mg, Hydroxyproline 濃도가 增加되는 傾向이 있었는데 Estrogen으로 특히 Ca와 Hydroxyproline이, Testosterone으로 Hydroxyproline만이 뚜렷하게 增加되었다.

Estrogen은 Androgen처럼 Salt, 水分, Nitrogen 및 其他 原形質을 形成하는데 必要한 要素를 貯溜하는 作用이 있는데 이런 同化促進效果는 Estrogen보다 Androgen이 더욱 強力한 것으로 알려져 있다³⁸⁾.

本實驗에서는 Estrogen이 Ergocalciferol에 依한 血中 Ca 및 Hydroxyproline 濃도를 뚜렷하게 抑制하였던 것과는 對照의으로 Testosterone은 Ergocalciferol의 作用에 거의 影響을 미치지 못하였다. Smith 와 Allison³⁹⁾ 및 Silberberg 등⁴⁰⁾은 Estrogen이 軟骨과 骨의 Collagen을 增加시키며 이는 Ground Substance의 減少로 招來되는듯 하다고 하였으나, Bernsten⁴¹⁾ 및 Vaes⁴²⁾ 등은 骨의 Collagen으로 ¹⁴C-glycine의 incorporation이 增加되는 것으로 보아 Collagen 生合成을 增加하는듯 하다고 하였고, Simmons⁴³⁾은 Estrogen이 前驅細胞로 부터 形成되는 Osteoblast의 數를 增加시키기 때문에 Osteoblast에 依한 增殖을 促進한다고 하였다. 한편 Riggs 등³⁾은 Estrogen이 骨吸收를 抑制함으로써 Osteoporosis에 治療의인 效果가 있다고 하였고 Gordan 과 Eisenberg⁴⁾는 Estrogen이 Osteolysis를 抑制한다고 하였다.

Testosterone 投與의 경우에 있어서는 骨組織등에서 N, Ca 및 P의 貯溜가 增加되기 때문에 Osteoporosis나 Osteogenesis imperfecta의 治療藥物로서 試圖한바도 있으나 ⁸⁵Sr을 使用한 Kinetics 研究에 依하면 骨組織

增加率에 영향을 미치지 못하는 듯하였다.

이런點으로 보아 Estrogen이 Ergocalciferol에 의한 血中 Ca 및 Hydroxyproline 농도上昇效果를 抑制하는 것은 Ergocalciferol의 骨吸收作用을 抑制하기 때문이라고 思料된다.

本實驗에서 甲狀腺 副甲狀腺 摘出後 6日에 血中 Ca 농도는 正常群에 比하여 2/3로 減少하였고 Vitamin D를 0.5mg 또는 1.0mg를 投與했을때 血中농도는 거의 2倍로 增加하였다.

Thyroxine의 投與로 Euthyroidism 및 Hyperthyroidism 狀態를 만들었을때 Ergocalciferol에 對한 反應은 漸次 減少하였다. 일찌기 Jowsey 와 Detenbeck⁴⁴⁾, Talmage 와 Kennedy⁴⁵⁾, 및 Talmage등⁴⁶⁾이 指摘하였던 바와 같이 Calcium Homeostasis에 있어 甲狀腺機能이 重要な 役割을 하고 있는 것으로 思料된다.

5. 結 論

Ca代謝에 顯著的한 影響을 미치는 Hormones, 弗素 및 Ergocalciferol의 相關關係를 研究코져 成長中에 있는 120~130gm의 白鼠를 性別없이 使用하여 實驗을 三部로 大別하여 血中 Ca, P, Mg, 및 Hydroxyproline濃도를 測定하였다.

一部實驗은 0.5, 1.0, 및 2.0mg의 Ergocalciferol을 3日間, 10mg/kg의 NaF, 40mg/kg의 Prednisolone, 20mg/kg의 Estadiol benzoate 및 50mg의 Testosterone을 5日間 各各 投與하였고 二部實驗은 NaF, Prednisolone, Estrogen 및 Testosterone이 各 用量的 Ergocalciferol의 使用에 미치는 影響을 實驗하였고 三部實驗은 甲狀腺機能의 程度가 Ergocalciferol에 依한 代謝變化에 미치는 影響을 實驗하였다. 實驗結果는 다음과 같다.

1) 0.5mg, 1.0mg, 및 2.0mg의 Ergocalciferol을 投與했을때 血中 Ca, P, Mg, 및 Hydroxyproline 濃도가 增加하였으나 Ergocalciferol의 用量에 比例에서 增加하지는 않았다.

2) NaF, Estrogen, Testosterone 및 Prednisolone 單獨投與群에 있어서 血中 Ca농도는 NaF 및 Estrogen 投與群에서 增加하였고 P농도는 Testosterone 投與群에서만 增加하였으며 Mg농도는 Prednisolone 投與群을 除外한 모든 群에서 增加하였다.

血中 Hydroxyproline농도는 모든 群에서 增加하였으나 특히 Estrogen 및 Testosterone 投與群에서 顯著하였다.

3) NaF, Prednisolone 및 Estrogen은 Ergocalcife-

rol의 投與로 顯著하게上昇된 血中 Ca농도 및 Hydroxyproline농도를 뚜렷하게 抑制하였으나 이와는 對照的으로 Testosterone 投與群은 Ergocalciferol로上昇된 血中 Ca농도에 影響을 미치지 못하였고 血中 Hydroxyproline농도는 오히려 增加하였다.

4) 甲狀腺 副甲狀腺 摘出群에 있어서 Ergocalciferol 0.5mg 및 1.0mg 投與는 血中 Ca농도를 2倍以上 增加시켰고 P농도는 減少시켰다. Thyroxine의 投與로 誘導된 Euthyroidism群과 Hyperthyroidism群에서 Ergocalciferol 投與에 依한 血中 Ca농도上昇의 傾向은 低下되었고 血中 P농도 下降傾向은 더욱 增加되었는데 이런 現象은 Hyperthyroidism群에서 더욱 뚜렷하였다.

(끝으로 本論文을 作成하는데 있어 편달하여주신 文東先教授 및 李在賢副教授, 口腔生化學教室 鄭泰英 助教授에게 謝意를 表함과 아울러 實驗에 적극 參與하여 協助하여 주신 齒科藥理學 教室 朴魯喜先生 및 金慶勛君에게 眞心으로 感謝하는 바이다. 끝으로 서울 醫大 動物室職員 여러분의 勞苦를 致賀하는 바이다.)

References

1. Gallagher, T.F. and Spencer, H.: Steroid hormone metabolism in osteoporosis and the response to adrenocorticotropin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 22 : 1122, 1962.
2. Smith, R.W. Jr.: Dietary and hormonal factors in bone loss. *Fed. Proc.* 26 : 1237, 1967.
3. Riggs, B.L., Jowsey, J., and Kelly, P. J.: Resorption of osteoporotic bone. *J. Clin. Invest.* 48 : 1065, 1969.
4. Gordan, G.S. and Eisenberg, E.: The effect of Oestrogen, Androgens, and Corticoids on skeletal kinetics in man. *Proc. Roy. Soc. Med.* 56 : 1027, 1963.
5. Goodman, L.S. and Gilman, A.: *The pharmacological Basis of Therapeutics.* p.1569, 4th Ed. 1970, Macmillan Co.
6. Reifenshtein, E.C. Jr. and Albright, F.: *J. Clin. Invest.* 26 : 24, 1947.
7. Ropes, M.W., Rossmeisel, E.C. and Bauer, W.: *J. Clin. Invest.* 25 : 932, 1946.
8. Eisenberg, E.: Effects of androgens, estrogens, and corticoids on strontium kinetics in man. *J. Clin. Endocri.* 26 : 566, 1966.
9. Bernstein, D. and Cohen, P.: Use of sod. flu-

- oride in the treatment of osteoporosis. *J. Clin. Endocr.* 27 : 197, 1967.
10. Bernstein, D., Sadowsky, N., Hegsted, D.M., Guri, D. and Stare, F. J. : Prevalence of osteoporosis in high-and low-fluoride areas in North Dakota. *J. Amer. Med. Assoc.* 198 : 499, 1966.
 - 11) Adams, P. and Jowsey, J. : Effect of calcium on cortisone-induced osteoporosis: a preliminary communication. *Endocrinology.* 81 : 152, 1969.
 12. Scholz, D.A. and Gershon-Cohen J. : Quantitative microradiographic studies of normal and osteoporotic bone. *J. Bone Joint Surg. (Amer.)*, 47 : 785, 1965.
 13. Kuttner and Cohen: *J. Biol. Chem.*, 75 : 517, 1947,
 14. Bergman, I. and Loxley, R. : Two improved and simplified methods for the spectrophotometric determination of hydroxyproline. *Analytical Chemistry.* 35 : 1961, 1963.
 15. Laitinen, O, Nikkila and Kivirikko, K.I. : Hydroxyproline in the serum and urine. *Acta Medica Scand.* 179 : 275, 1966.
 16. Carlson, A. : *Acta Physiol. Scand.* 26 : 212, 1952
 17. Bauer et al. : *The Biochemistry and Physiology of Bone*, p.299 2nd Ed. Academic Press, 1972.
 18. Carlson, A. and Lindquist, B. : *Acta Physiol. Scand.* 35 : 53, 1955
 19. Gran, F.C. : The retention of parenteral injected calcium in rachitic dogs. *Acta Physiol. Scand.* 50 : 132, 1960,
 20. Bell, N.H. and Stern, P.H. : Effects of changes in serum calcium on hypocalcemic response to thyrocalcitonin in the rat. *Amer. J. Physiol.* 218 : 64, 1970
 21. Candlish, J. K. : The urinary excretion of calcium, hydroxyproline and uronic acid in the laying fowl after the administration of parathyroid extract. *Comp. Biochem. Physiol.* 32 : 703, 1970
 22. Harrison, H.C., Harrison, H.E., and Park, E.A. : Vitamin D and citrate metabolism. Effect of vitamin D in rats fed diets adequate in both calcium and phosphorus. *Amer. J. Physiol.* 192 : 432, 1958
 23. Harrison, H.E. and Harrison, H.C. : The interaction of vitamin D and parathyroid hormone on calcium, phosphorus and magnesium homeostasis in the rat. *Metabolism.* 13 : 952, 1964.
 24. Rasmussen, H., De Luca, H., Arnaud, C., Hawker, C., and Von Stedingk, M. : The relationship between vitamin D and parathyroid hormone. *J. Clin. Invest.* 42 : 1940, 1963
 25. Raisz, L.G. : Bone resorption in tissue culture. Factors influencing the response to parathyroid hormone. *J. Clin. Invest.* 44 : 103, 1965.
 26. Macuch, P., Kortus, J., Balazova, G. and Mayer, J. : Effects of sodium and hydrogen fluorides on the metabolism of fluorine, calcium and phosphorus in rats. *Brit. J. Indust. Med.* 25 : 131, 1968.
 27. Rich, C. and Ensink, J. : Effect of sodium fluoride on calcium metabolism in human beings. *Nature (Lond.)*. 191 : 184, 1961.
 28. Faccini, J.M. : Fluoride and bone. *Calc. Tiss. Res.* 3 : 10, 1969.
 29. Kruger, B.J. : An autoradiographic assesment of the effect of fluoride on the uptake of tritiated protein by ameloblasts in the rat. *Arch. Oral Biol.* 15 : 103, 1970.
 30. Little, K. : *Bone Behavior*. p.271, Academic press. 1973.
 31. Goodlad, G.A. and Munro, H.N. : Diet and action of cortisone on protein metabolism. *Biochem. J.* 73 : 343, 1959.
 32. Smith, Q.T. and Allison, D.J. : Skin and femur collagens and urinary hydroxyproline of cortisone-treated rats. *Endocrinology.* 77 : 785, 1965.
 33. Miner, R.W. and Hechter, O. : *Ann.N.Y. Acad. Sci.* 56 : 623, 1952.
 34. Thomas, W.C. Jr. and Morgan, H.G. : Hypervitaminosis D-induced bone resorption counteracted. *Endocrinology.* 63 : 57, 1958.
 - 35 Raisz, L.G. and Trummel, C.L. : In "the fat soluble vitamins"(H.F. Deluca and J.W.Suttie, ed)p.93~99. Univ. of Wisconsin Press, Madison.
 36. Avioli, L.V., Birge, S.J., and Lee, S.W. : Effects of prednisone on vitamin D metabolism in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 28 : 1341,

- 1968.
37. De Luca, H.F.: Recent advances in the metabolism and function of vitamin D. Fed. Proc. 28: 248, 351, 759, 1969.
 38. Goodman, L.S. and Gilman, A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics. p. 1541. 4th ed. 1970, Macmillan Co.
 39. Smith, Q.T. and Allison, D.J.: Changes of collagen content in skin, femur and uterus of 17-beta-esteradiol-treated rats. Endocrinology. 79: 486, 1966.
 40. Silberberg, M. and Silberberg, R.: Fibrillogenesis in the articular cartilage of young mice: Electron microscopic studies of prolonged action of estrogenic hormone. Growth. 29: 311, 1965.
 41. Bernstein, E.: Epiphyseal growth zones in oestradiol-treated rabbits. Acta Endocr. (Kobenhaven) 57: 69, 1968.
 42. Vaes, G.M. and Nichols, G. Jr.: Metabolism of glycine-1-C¹⁴ by bone in vitro effects of hormones and other factors. Endocrinology. 70: 890, 1962.
 43. Simmons, D.F.: Cellular changes in the bones of mice as studied with tritiated thymidine and the effects of estrogen. Clin. Orthop. 26: 176, 1963.
 44. Jowsey, J. and Detenbeck, L.C.: Importance of thyroid hormones in bone metabolism and calcium homeostasis. Endocrinology. 85: 87, 1969.
 45. Talmage, R.V., and Kennedy, J.W. III: Influence of the thyroid on the response of rats to administered calcitonins. Endocrinology. 84: 1026, 1969.
 46. Talmage, R.V., Neuenschwander, J. and Minkin, C.: Influence of the thyroid on calcium and phosphate concentrations in extracellular fluid compartments. Endocrinology. 84: 1016, 1969.

대한소아치과학회 지원고 모집

우선 회원 여러분의 건강과 발전을 기원합니다.
본 학회에서는 금번 학회지 창간호 발간에 즈음하여 다음과같이
원고를 모집하고자 하오니 회원여러분의 적극적인 투고를 바랍니다.

—원고내용—

원저, 증례보고, 종설, 해외문헌초록 및 수필, 기타 회원 각자의
근황 및 경조 관계에 관한 소식

모집기간: 1974년 9월 20일

기고처: 서울대학교 치과대학 소아치과학교실