

Vitamin D₂, Thyroxine, 및 Calcium gluconate가 白鼠 顎下腺摘出로 인한 血中 Calcium濃度變化에 미치는 影響*

서울大學校 齒科大學

丁東均 · 朴魯喜 · 金重基

EFFECT OF VITAMIN D₂, TYROXINE, AND CALCIUM GLUCONATE ON THE SERUM CALCIUM LEVEL CHANGE BY SUBMAXILLARY GLAND REMOVAL IN RAT.

Cheong, Dong-Kyun, D.D.S., Park, No-Hee, L.D.S., Kim, Joon-Ki, D.D.S.

School of Dentistry, Seoul National University

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

Serum calcium level was decreased by submaxillary gland removal in rats. To investigate the mechanisms involved in the above change, the authors examined the effects of thyroxine, vitamin D₂, and calcium gluconate, which influence the metabolisms of calcium and submaxillary gland, on the serum calcium level of the intact and submaxillary gland removal rats.

The results were as follows :

- 1) Serum calcium level was decreased by submaxillary gland removal.
- 2) Vitamin D₂ increased the serum calcium level significantly.
- 3) Thyroxine failed to recover the decreased serum calcium level induced by submaxillary gland removal to the control level.
- 4) In submaxillary gland removal rats, vitamin D₂ failed to increase the serum calcium level.
- 5) In thyroxine administered rats for 55 days, of which submaxillary glands were removed, vitamin D₂ failed to increase the serum calcium level.
- 6) The serum calcium level in intact rats was increased slightly, but increased significantly in submaxillary gland removal rats shortly after intravenous injection of calcium gluconate.

I. 緒 論

實驗動物로부터 唾液腺을 摘出하거나 唾液腺管을 결찰하면 腦下垂體前葉, 甲狀腺 및 睪腺細胞의 增殖과 副

腎皮質, 副甲狀腺細胞 및 軟骨의 萎縮이 招來되며 어느 境遇에는 骨多孔症이 오는 수도 있다. 顎下腺과 甲狀腺의 相互關聯性에 對해서는 많은 學者들이 지적한 바 있다. 即 Grad 및 Leblond²⁾의 rat의 顎下腺이 正常의인 機能을 維持하기 爲해서는 thyroxine과 testoste-

* 本論文의 要旨은 1974年 10月 26日 大韓齒周科學會에서 發表하였음.

rone이 만드시 必要하여, 甲狀腺을 摘出하면 顎下腺의 萎縮이 招來된다고 하였다. Harry等⁴⁾은 顎下腺과 耳下腺에서 thyroxine의 分解代謝過程이 이루어진다고 하였고, Luckman⁵⁾은 thyroxine과 testosterone을 mice에 投與하면 顎下腺의 重量增加가 招來된다고 報告하였다. 또한 Suarez⁶⁾는 白鼠로부터 顎下腺을 摘出하면 甲狀腺細胞의 退行性病變이 온다고 하였으며, 此外에도 顎下腺摘出으로 因해서 耳下腺에서 parotin의 分泌가 增加된다는 報告도 있다⁷⁾. Bubyakina⁸⁾는 耳下腺을 摘出した 白鼠에 parotin을 投與하면 齒牙와 骨組織內로의 ⁴⁵Ca incorporatin이 正常으로 回復된다고 하였고 Nishimura⁹⁾는 副甲狀腺을 摘出した 白鼠에 parotin을 投與하면 血中 Ca濃度가 上昇된다고 報告하였다. Ito等^{9, 10)} 및 Anuma¹¹⁾는 顎下腺에도 parotin과 類似하게 血清 Ca 및 P濃度を 低下시키는 物質이 存在한다고 하였으며, Ito等^{12, 13, 14)}은 牛의 耳下腺으로부터 parotin과 類似한 作用을 保有하고 있는 β -parotin을 抽出하였다.

한편 vitamin D는 腸管으로부터 Ca의 吸收를 促進시키고 骨로부터 Ca와 P를 mobilization시켜서 血清 Ca濃度を 上昇시킨다^{15, 16, 17, 18, 19)}.

著者들은 白鼠에서 顎下腺摘出으로 招來되는 血清Ca濃度の 低下를 觀察하고 이러한 血清Ca濃度の 低下가 어떠한 機轉에 依한 것인가를 究明하기 爲해서 Ca 및 顎下腺代謝에 影響을 주는 thyroxine, vitamin D₂, 및 calcium gluconate를 白鼠에 投與하여 이들이 顎下腺摘出白鼠와 正常白鼠의 血清Ca濃도에 미치는 影響을 觀察한 바 興味있는 知見를 얻었기에 報告하는 바이다.

II. 實驗材料 및 方法

實驗動物로는 一定期間동안 同一한 條件에서 飼育한 體重 200Gm 內외의 雌性白鼠를 使用하였으며 對照群, 顎下腺摘出群, 顎下腺摘出後 thyroxine 投與群, vitamin D₂ 投與群, 顎下腺摘出後 vitamin D₂ 投與群, 顎下腺摘出後 thyroxine 및 vitamin D₂ 投與群, calcium gluconate投與群, 및 顎下腺摘出後 calcium gluconate 投與群等으로 區分하여 實驗하였다.

1) 顎下腺摘出方法

白鼠에 體重 kg當 30mg의 pentobarbital을 腹腔內注射하여 全身麻醉를 施行한 後 顎下腺을 摘出하고 細菌感染을 防止하기 爲하여 各各의 白鼠에 procaine penicillin G 50,000單位를 筋肉內注射하였다. 白鼠는 顎下腺摘出後 70日間 방치하였다.

2) Thyroxine, Vitamin D₂, Calcium gluconate 投與方法

① Thyroxine 投與方法 : Thyroxine의 投與는 2群으로 分離하여 施行하였다. 即 한群은 顎下腺摘出後 15日부터 白鼠體重 kg當 50 μ g의 thyroxine을 55日間 每日 1回씩 皮下注射하였으며, 다른 한群에서는 顎下腺摘出後 15日부터 15日間에는 體重 kg當 50 μ g을, 다음 15日 동안에는 100 μ g을, 마지막 25日 동안에는 200 μ g의 thyroxine을 每日 1回씩 皮下注射하였다.

② Vitamin D₂ 投與方法 : Ergocalciferol을 最少限의 ether로 溶解하여 propylene glycol로 稀釋하여 濃度を 200mg%溶液으로 만든 後에 白鼠體重 kg當 0.5mg을 每日 1回 3日間 皮下注射하였다.

③ Calcium gluconate 投與方法 : 白鼠를 體重 kg當 30mg의 pentobarbital로 全身麻醉시킨 後 尾靜脈에 體重 kg當 10mg의 calcium gluconate를 靜脈注射한 後 5分과 1時間에 各各 心臟으로부터 採血하였다.

④ 血清 Ca濃度 測定方法 : 白鼠體重 kg當 30mg의 pentobarbital을 腹腔內注射한 後 心臟으로부터 採血하였고 採血 前夜부터는 斷食시켰다. 採血한 血液을 3,860 g로 5分間 遠沈시켜 血清을 分離하였으며, Atomic Absorbance Spectrophotometer를 使用하여 血清 Ca濃度を 定量하였다.

本實驗에 使用한 藥物은 vitamin D₂(Sigma Chemical Co.), thyroxine(Sigma Chemical co.), calcium gluconate(Sigma Chemical Co.)等 이었다.

III. 實驗成績

1) 顎下腺摘出群

顎下腺을 摘出한 後 70日間 經過한 群에서 血清 Ca濃도는 10.8 \pm 0.22mg%로서 對照群에 比해서 7.7%의 減少를 보였다(Table 1).

2) 顎下腺摘出後 thyroxine投與群

白鼠顎下腺 摘出後 白鼠體重 kg當 50 μ g의 thyroxine을 55日間 每日 一回 投與한 群의 血清 Ca濃도는 10.9 \pm 0.18mg%로서 對照群에 比해서 6.8%의 減少가 있었으며, thyroxine의 投與量을 100 μ g, 200 μ g으로 增加시킨 群에서 血清 Ca濃도가 11.1 \pm 0.07mg%로서 對照群에 比해 5.1%의 減少率을 나타냈다(Table 1). 即 顎下腺摘出으로 招來된 血清 Ca濃度の 低下는 thyroxine 投與에 依해서는 거의 變化를 나타내지 않았다.

3) vitamin D₂ 投與群

白鼠에 vitamin D₂를 3日間 每日 1回씩 投與한 後 24時間에 血清 Ca濃도는 15.0 \pm 0.30mg%로서 對照群에 比해서 28.2%의 增加率을 나타냈다(Table 2).

4) 顎下腺摘出後 Vitamin D₂投與群

Table 1. Effect of Removal of Submaxillary Gland on the Serum Ca level in Rat.

	No. of preparation	Ca (mg%)	Diff. (%)	
		M±S.E		
Control	47	11.7±0.12		
Submax. gl. removal	6	10.8±0.22	-7.7	P<0.001
Submax. gl. removal+ thyroxine adm. (50µg/kg)	4	10.9±0.18	-6.8	P<0.001
Submax. gl. removal+ thyroxine adm. (200µg/kg)	4	11.1±0.07	-5.1	P<0.001

Table 2. Effect of Vitamin D₂ on the Serum Ca level in Submaxillary Gland Removal Rat.

	No. of preparation	Ca (mg%)	Diff. (%)	
		M±S.E		
Control	47	11.7±0.12		
Vitamin D ₂ (0.5Gm)	6	15.0±0.30	28.2	P<0.001
Submax. gl. removal	6	10.8±0.22	-7.7	P<0.001
Submax. gl. removal+ vitamin D ₂ (0.5mg/kg)	6	11.3±0.35	-3.4	0.2<P<0.3
Submax. gl. removal+thyroxine (50µg/kg)+vitamin D ₂ (0.5mg/kg)	4	10.9±0.28	-6.8	0.001<P<0.01
Submax. gl. removal+thyroxine (200µg/kg)+vitamin D ₂ (0.5mg/kg)	2	11.3±0.18	-3.4	0.05<P<0.1

Table 3. Effect of Calcium gluconate on the Serum Ca level in Submaxillary Gland Removal Rat.

	No. of preparation	Ca (mg%)	Diff. (%)	
		M±S.E		
Control	6	10.8±0.93		
5 min. after calcium gluconate (10mg/kg)inj.	6	12.3±0.39	13.9	0.1<P<0.2
1 hr. after calcium gluconate (10mg/kg)inj.	5	11.5±0.68	6.5	0.5<P
5 min. after Ca gluconate (10mg/kg) inj. in submax. gl. removal rat	5	18.0±2.07	72.2	0.01<P<0.02
1 hr. after Ca gluconate(10mg/kg) inj. in submax. gl. removal rat	6	11.9±0.45	10.2	0.3<P<0.4

顎下腺摘出後 67일부터 3日間 vitamin D₂를 投與한 群에서 血清 Ca 濃度가 11.3±0.35mg%로서 對照群에 比해서는 別로 變化가 없었으며, 正常白鼠에 vitamin D₂를 投與한 群에 比해서 현저하게 血清 Ca濃度가 低下된 樣狀을 나타냈다(Table 2).

5) 顎下腺摘出後 thyroxine과 Vitamin D₂ 群投與群

顎下腺摘出後 體重 kg當 50µg의 thyroxine 및 vitamin D₂를 投與한 群에서 血清 Ca濃度가 10.9±0.28mg%로서 對照群에 比해서 6.8%의 減少를 나타냈다. 한편 thyroxine 投與量을 100µg, 200µg으로 增加시킨 群에서 vitamin D₂를 함께 投與하면 血清 Ca濃度가 11.3

±0.18mg%로서 對照群에 比해서 3.4%의 減少를 나타냈다(Table 2).

6) Calcium gluconate投與群

正常白鼠에 calcium gluconate 注射後 5分 및 1時間에 血清 Ca濃度は 12.3±0.39mg% 및 11.5±0.68mg%로서 對照群에 比해서 各各 13.9% 및 6.5%의 增加率을 나타냈다(Table 3).

7) 顎下腺摘出後 Calcium gluconate 投與群

顎下腺摘出群에 calcium gluconate를 注射하면 注射後 5分 및 1時間에 血清 Ca濃度가 各各 18.0±2.07mg% 및 11.9±0.45mg%로서 對照群에 比해서 各各 72.2% 및

10.2%의 증가율을 나타냈다(Table 3).

IV. 考 察

一般的으로 顎下腺의 成長과 機能維持에 thyroxine이 關與한다고 한다^{2, 3, 5}). 또한 顎下腺과 耳下腺內에서 thyroxine의 分解代謝過程이 이루어지며⁴), 白鼠에서 顎下腺을 摘出하면 甲狀腺의 解剖學的 構造에 變化가 招來되는 바, 顎下腺摘出後 40日이 經過되면 甲狀腺細胞의 原形質이 減少하고 cytonuclear index가 低下되는 退行性病變이 招來된다고 한다⁶). 著者들은 白鼠顎下腺摘出로 인한 血清 Ca濃度の 低下가 顎下腺摘出로 인한 甲狀腺의 機能低下와 關聯이 있을 것으로 推測되어 顎下腺을 摘出した 白鼠에 thyroxine을 投與하여 보았다. Thyroxine의 投與量은 白鼠에서 thyroidectomy를 施行한 後 euthyroidism과 hyperthyroidism을 일으킬 수 있는 量을 投與하였다. 그러나 顎下腺摘出群에 thyroxine을 投與해도 血清 Ca濃度에는 全然 影響을 주지 못했다. 이러한 結果로 미루어보아 顎下腺摘出로 인한 血清 Ca濃度低下는 thyroxine分泌와는 無關한 것 같다.

한편 實驗動物로 부터 顎下腺을 摘出하면 耳下腺으로부터 parotin의 分泌가 上昇된다고 한다. 이 parotin은 血中 Ca量을 低下시키고 Mg量을 上昇시키며 Na과 Cl의 尿中 排泄을 減少시키고 K排泄을 促進시킨다¹). 또한 耳下腺을 摘出した 白鼠에 parotin을 投與하면 齒牙와 長骨內로의 ⁴⁵Ca沈着率이 上昇된다⁷). 이러한 事實로 미루어보아 顎下腺摘出로 인한 血清 Ca濃度低下는 顎下腺摘出로 因해서 耳下腺으로부터 parotin의 分泌가 上昇되므로서 招來되었다고 생각할 수도 있다.

Vitamin D는 腸管의 mucosal cell에서 Ca-binding protein¹⁵)과 Ca-dependent ATPase 合成에¹⁶) 關與하므로서 腸管에서 Ca과 P의 吸收를 促進시키고¹⁹) parathormone에 대해서 permissive effect를 나타내므로서¹⁸) 骨脫灰過程을 促進시켜서¹⁵) 血中 Ca量을 上昇시킨다. 顎下腺摘出群에서는 vitamin D₂投與時 全然 血清 Ca濃도가 上昇되지 않는다. 著者들은 이러한 結果가 顎下腺摘出로 인한 甲狀腺機能低下와 關聯性이 있을런지도 모른다고 생각되어 顎下腺摘出白鼠에 thyroxine과 vitamin D₂를 同時에 投與하여 보았다. 그러나 顎下腺摘出白鼠에서는 thyroxine과 vitamin D₂를 함께 投與해도 正常白鼠에서 볼 수 있었던 vitamin D₂로 인한 血清 Ca濃도 上昇效果는 볼 수 없었다.

이러한 結果로 미루어보아 顎下腺摘出白鼠에서 vitamin D₂의 效果가 나타나지 않는 것은 thyroxine分泌와는 無關하며, vitamin D가 肝이나 腎臟에서 活性化되

는 過程이 遮斷되거나 腸管細胞에서의 vitamin D의 作用이 遮斷되므로서 이러한 結果가 招來되었다고 생각할 수도 있다.

Calcium gluconate를 正常白鼠에 靜脈注射하면 血中 Ca濃도가 어느程度 약간 上昇하나 顎下腺摘出白鼠에서는 血中 Ca濃도가 현저히 上昇된다. 이러한 事實은 顎下腺摘出로 因해서 生體內에서 Ca homeostatic mechanism이 效果의으로 이루어지지 않고 있음을 意味하여 vitamin D가 生體內에서 Ca homeostatic mechanisms 中 一部에 關與한다는 事實로¹⁹) 미루어보아 顎下腺摘出時 vitamin D에 對한 生體의 反應이 나타나지 않았기 때문에 顎下腺摘出時 招來된 Ca homeostatic mechanism의 缺如가 vitamin D에 對한 生體의 無反應과도 關聯이 있을 것으로 推測된다.

V. 結 論

顎下腺摘出로 인한 血清 Ca濃度の 低下가 어떠한 機轉에 依해서 招來되는 가를 究明하기 爲하여, Ca 및 顎下腺代謝에 影響을 주는 thyroxine, vitamin D₂ 및 calcium gluconate를 白鼠에 投與하여 이들이 正常白鼠와 顎下腺摘出白鼠의 血清 Ca濃도에 미치는 影響을 觀察한 바 아래와 같을 結論을 얻었다.

1. 顎下腺을 摘出하면 血清 Ca濃도가 低下된다.
2. 白鼠에 vitamin D₂를 投與하면 血清 Ca濃도가 현저히 上昇한다.
3. Thyroxine은 顎下腺摘出로 因한 血清Ca濃度低下에 何等의 變化를 주지 못한다.
4. 顎下腺摘出白鼠에서 vitamin D₂는 血清Ca濃도를 上昇시키지 못한다.
5. 顎下腺摘出로 因한 血清 Ca濃度の 低下는 thyroxine과 vitamin D₂投與로 正常으로 회복되지 않는다.
6. 正常白鼠에 calcium gluconate를 투여하면 血清 Ca濃도가 약간 上昇되나 顎下腺摘出白鼠에서는 顯著히 上昇된다.

References

- 1) 覺道幸男: 齒と口腔の臨床生理, p.754, 昭和 41年 求末書店
- 2) Grad, B., and C.P. Leblond: The necessity of testis and thyroid hormones for the maintenance of the serous tubules of the submaxillary glands in the male rat. *Endocrinology* 45:

- 250, 1949.
- 3) Leblond, C.P., and Grad, B.: Controls of serous acini of rat submaxillary gland by thyroid hormone. *Anat. Rec.* 100 : 750, 1948.
 - 4) Harry, G.T., Charles, H.J. and Samuel, K.: Studies and diagnostic tests of salivary-gland and thyroid-gland function with radioiodine. *The New Eng. J. of Med.* 25 : 129, 1954.
 - 5) Luckman, C.: The response of the submaxillary glands of mature mice to treatment with the hormones of the thyroid gland and the testis. *Anat. Rec.* 139 : 77, 1961.
 - 6) Suarez, J.M.: Effect of removal of submaxillary glands on the thyroid gland. *J. Dent. Res.* 49 : 454, 1970.
 - 7) Bubyakina, M.S.: Effect of intramuscular injection of parotin on calcium metabolism in teeth and bones according to ⁴⁵Ca incorporation indexes. *Chemical Abstract*, 63 : 13666a, 1965.
 - 8) Nishimura, M.: Effect of salivary gland hormone, parotin on Ca metabolism in parathyroidectomized rats. *Chemical Abstract* 63 : 18589h, 1965.
 - 9) Ito, Y., Aonuma, S., Takigawa, H., and Shinoda, M.: Submaxillary gland. V. Purification of serum calcium level decreasing principle in bovine submaxillary gland. *Chemical Abstract* 50 : 6748a, 1953.
 - 10) Ito, Y., and Aonuma, S.: Effect of submaxillary gland extracts on blood sugar level. *Chemical Abstract* 50 : 6748b, 1953.
 - 11) Anonuma, S.: Extracts of equine submaxillary gland. *Chemical Abstract* 50 : 6748c, 1953.
 - 12) Ito, Y., Okabe, S., and Namba, S.: Physiological chemistry of the salivary glands. LXIV. Studies on betaparotin. 1. Extraction of betaparotin from autolyzed bovine parotid gland. *Chemical Abstract* 64 : 5540c, 1966.
 - 13) Ito, Y., Okabe, S., and Namba, S.: Physiological chemistry of the salivary glands. LXV. Studies on beta-parotin. 2. Purification of betaparotin. *Chemical Abstract* 64 : 5540d, 1966.
 - 14) Ito, Y., Okabe, S. and Namba, S.: Physiological chemistry of the salivary gland. LXVI. Studies on beta-parotin. 3. Activation of inactive beta-parotin by incubation. *Chemical Abstract* 64 : 5540e, 1966.
 - 15) Wasserman, R.H. and Taylor, A.N.: Vitamin D₃-induced calcium-binding protein in chick intestinal mucosa. *Science*, 152 : 791, 1966.
 - 16) Martin, D.L., M.J. Melancon, Jr., and DeLuca, H.F.: Vitamin D stimulated, calcium-dependent adenosine triphosphatase from brush borders of rat small intestine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 35 : 819, 1969.
 - 17) Nicolaysen, R., and Efg-Larsen, N.: The biochemistry of vitamin D. *Vitamins Hormones* 11 : 29, 1953.
 - 18) Rasmussen, H., DeLuca, H.F., Arnaud, C., Hawker, C. and Stedingk, V.: The relationship between vitamin D and parathyroid hormone. *J. Clin. Invest.* 42 : 1940, 1963.
 - 19) Omdhal, J.L. and DeLuca, H.F.: Regulation of vitamin D metabolism and function. *Physiol. Rev.* 53 : 327, 1973.

□ 각종 치과재료 일절 □

三光齒科材料商會

崔 光 鎬

서울특별시 중구 을지로 六가 二〇

TEL (二五) 六七七三