信州医誌，29(2)：193～209，1981

原　著

各種甲状腺手術（全摘術，亜全摘術，核出術）および バセドウ病におけるビタミンD代謝に関する研究

代　田　廣　志
信州大学医学部第二外科学教室
（主任：降旗力男教授）

STUDIES ON VITAMIN D METABOLISM IN VARIOUS THYROID OPERATIONS AND GRAVES' DISEASE

Hiroshi SHIROTA
Department of Surgery, Shinshu University School of Medicine
(Director : Prof. Rikio FURIHATA)

SHIROTA, H. *Studies on vitamin D metabolism in various thyroid operations and Graves' disease.* Shinshu Med. J., 29 : 193-209, 1981

Serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D (25-OH-D), 24,25-dihydroxyvitamin D (24,25-$(OH)_2$-D), parathyroid hormone (PTH), calcium and phosphorus were studied in patients with various thyroid operations and in those with Graves' disease. 25-OH-D and 24,25-$(OH)_2$-D were measured by competitive protein binding assay. 24,25-$(OH)_2$-D was purified by both Sephadex LH-20 column chromatography and high-pressure liquid chromatography prior to assay.

(1) In patients with total thyroidectomy for thyroid carcinoma, serum 24,25-$(OH)_2$-D level and the ratio of 24,25-$(OH)_2$-D/25-OH-D were significantly increased without a remarkable change of serum 25-OH-D concentration after the operation. Serum levels of PTH and calcium decreased postoperatively.

(2) Serum 24,25-$(OH)_2$-D level and the ratio of 24,25-$(OH)_2$-D/25-OH-D were significantly ($p<0.001$, respectively) higher in patients with Graves' disease than in controls. They also showed high serum calcium level and low serum PTH level as compared with those of the controls.

During treatment of antithyroid drugs for the patients with Graves' disease, serum 24,25-$(OH)_2$-D level and the ratio of 24,25-$(OH)_2$-D/25-OH-D were decreased in each case with remission of thyroid function. Serum 25-OH-D level showed no remarkable change. Serum 24,25-$(OH)_2$-D was positively correlated to thyroxine ($r=0.67$, $p<0.01$) and to triiodothyronine ($r=0.74$, $p<0.001$).

(3) In patients with subtotal thyroidectomy for Graves' disease, serum levels of calcium, phosphorus, PTH, 25-OH-D and 24,25-$(OH)_2$-D showed no significant changes after the operation. The ratio of 24,25-$(OH)_2$-D/25-OH-D elevated and a few cases showed high levels of serum 24,25-$(OH)_2$-D postoperatively.

(4) In patients with enucleation of thyroid nodules, serum concentrations of 25-OH-D, 24,25-$(OH)_2$-D, PTH, calcium and phosphorus showed no significant changes.

(Received for publication ; December 13, 1980)

Key words ; ビタミンD (vitamin D)
25—ヒドロキシビタミンD (25-hydroxyvitamin D)
24,25—ジヒドロキシビタミンD (24,25-dihydroxyvitamin D)
甲状腺全摘術 (total thyroidectomy)
術後上皮小体機能 (postoperative parathyroid function)

I 緒 言

カルシウム代謝をつかさどる重要な因子として上皮小体ホルモン(PTH), カルチトニンがあるが, 近年ビタミンDが脚光をあびている。ビタミンD_3は, 肝で活性型ビタミンD_3の前駆物質である 25-hydroxyvitamin D_3 (25-OH-D_3) が合成され, さらに腎で 1α, 25-dihydroxyvitamin D_3 [1α,25-$(OH)_2$-D_3], 24, 25-dihydroxyvitamin D_3 [24,25-$(OH)_2$-D_3] が合成される。1α,25-$(OH)_2$-D_3 の作用は小腸でカルシウムの吸収を促進させ, 骨からカルシウムを動員して, 血中のカルシウムを上昇させるホルモンと解釈されている。また, 24,25-$(OH)_2$-D_3 は現在不活性と考えられているが, 骨形成, 軟骨形成にあずかるという報告もある。このビタミンD_3の代謝に PTH は大きく関与し, 25-OH-D_3 から 1α,25-$(OH)_2$-D_3 の生成に促進的に働き, 24,25-$(OH)_2$-D_3 の生成に抑制的に働くことが知られている[1)-3)]。

甲状腺手術はその解剖学的位置から, 上皮小体にも手術侵襲が及び, 上皮小体機能にさまざまな影響を与え, ひいてはビタミンD代謝にも影響を及ぼすことが推測される。また, バセドウ病においては, 骨代謝が亢進し血中のカルシウムは高値を示すことが多く, 上皮小体機能低下の状態にあると考えられており[4)5)], ビタミンD代謝の異常も推測される。そこで, 著者は各種甲状腺手術およびバセドウ病における 25-OH-D および 24,25-$(OH)_2$-D を測定して, ビタミンD代謝を検討した。なお, 本研究における測定法では, ビタミンD_2系とビタミンD_3系とが区別できないので, 単に-Dと表現した。

II 研究対象

信州大学医学部第二外科で診療をうけた甲状腺疾患患者のうち, 肝機能および腎機能に異常のない症例を対象とした。肝機能としては, GOT, GPT, ZTT, TTT および血清総蛋白について, 腎機能としては, BUN, クレアチニンおよび尿酸について検討した。手術症例については術前の PSP 検査で異常がなく, 術後肝機能および腎機能に異常の認められない症例を選んだ。これらの症例について, 疾患および手術別に次の3群に分けた。

A 全摘例 (術前, 術後)

甲状腺癌 (乳頭癌) で, 甲状腺全摘術を行った症例8例 (男1例, 女7例, 年齢: 22歳～65歳, 平均年齢42.7歳) について, 手術日早朝および食事を正常に摂取できるようになった術後5日目の早朝に採血し, 血中のカルシウム, リン, PTH, 25-OH-D, 24,25-$(OH)_2$-D を測定した。

B バセドウ病

1 未治療例および抗甲状腺剤治療例

Thyroxine (T_4), triiodothyronine (T_3) の高値と, 甲状腺機能亢進症状を示した未治療時のバセドウ病12例 (男2例, 女10例, 年齢: 13歳～47歳, 平均年齢27.4歳) およびこれらの症例のうち抗甲状腺剤 (methylmercapto-imidazole または propylthiouracil) を1～3カ月投与中のバセドウ病10例 (男2例, 女8例, 年齢: 13歳～37歳, 平均年齢25.1歳) について, 血中のカルシウム, リン, PTH, T_4, T_3, 25-OH-D, 24,25-$(OH)_2$-D を測定した。なお, 抗甲状腺剤投与中の甲状腺機能は全例未治療時より改善されていた。

2 亜全摘例 (術前, 術後)

バセドウ病で抗甲状腺剤投与後 euthyroidになり, 甲状腺亜全摘術を行った13例 (男4例, 女9例, 年齢: 18歳～35歳, 平均年齢28.0歳) について, 手術日早朝, 術後5日目早朝に採血し, カルシウム, リン, PTH, 25-OH-D, 24,25-$(OH)_2$-D を測定した。なお亜全摘後の術後テタニー発生例は含まれていない。

C 核出例 (術前, 術後)

甲状腺良性腺腫核出術の10例 (男2例, 女8例, 年齢: 25歳～65歳, 平均年齢46.3歳) について, 手術日早朝, 術後5日目の早朝に採血し, カルシウム, リン, PTH, 25-OH-D, 24,25-$(OH)_2$-D を測定した。

III 研究方法

A カルシウムおよびリンの測定

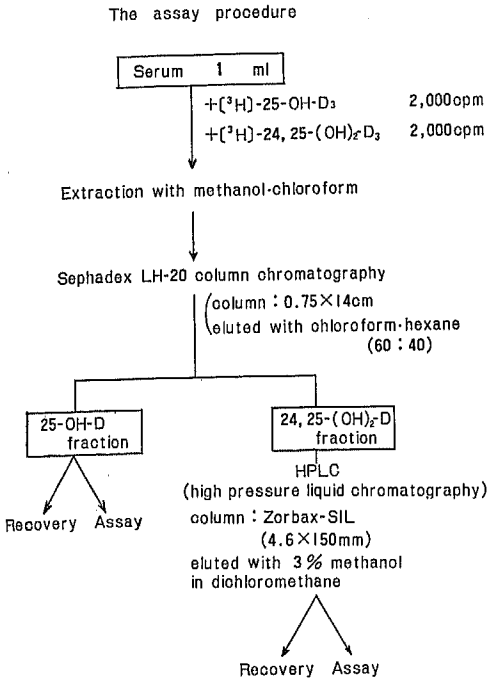

図1　25-OH-D および 24,25-$(OH)_2$-D の測定方法。

カルシウムおよびリンは SMAC (sequential multiple autoanalizer with computer) で測定した。

B　PTH の測定

PTH は栄研イムノケミカル社の PTH kit による二抗体法 (radioimmunoassay) で測定した[6]。

C　T_4, T_3の測定

T_4 は第一ラジオアイソトープ研究所のスパック T_4 RIA キット[7]で，T_3 はダイナボット RI 研究所のT-3・リアキットII[8]で測定した。

D　25-OH-D および 24,25-$(OH)_2$-D の測定

1　25-OH-D および 24,25-$(OH)_2$-D の抽出

25-OH-D および 24,25-$(OH)_2$-D は加納らの方法[9]に準じて測定した。その方法は，図1に示すように，血清1mlに回収率測定用の [^{3}H]-25-OH-D_3 2,000cpm および [^{3}H]-24,25-$(OH)_2$-D_3 2,000cpm を加えてよく混合させた後30分間静置した。[^{3}H]-25-OH-D_3 および [^{3}H]-24,25-$(OH)_2$-D_3 は The Radiochemical Centre (Amersham, England) より購入した [26,27-^{3}H]-25-OH-D_3 (比放射能 8 Ci/m mol) および [23,24(n)-^{3}H]-24,25-$(OH)_2$-D_3 (比放射能 68 Ci/m mol) を使用した。ついで，メタノール2.5mlおよびクロロホルム1.25mlを前述の血清に加えてよく攪拌後，4°Cの水中に60分間静置した。さらに，蒸留水1.0mlとクロロホルム1.25mlを加えて4°C 3,000 rpm で15分間遠沈し，下層のクロロホルム層を採取した。このクロロホルム層にさらに，蒸留水0.5ml を加えてよく攪拌後4°C 3,000 rpm で5分間遠沈し，下層のクロロホルム層を採取し蒸発乾固後，クロロホルム・ヘキサン混合溶液 (60 : 40v/v) に溶解させた。

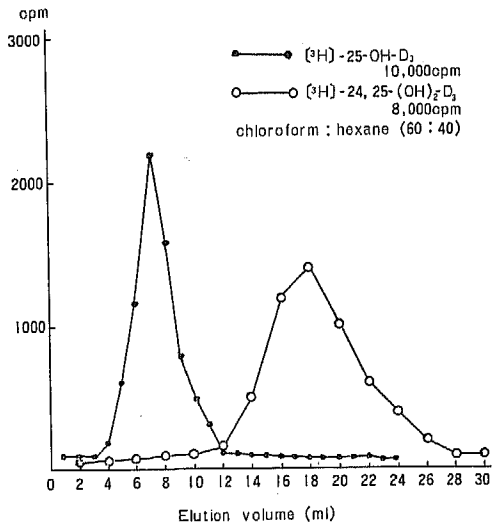

図2　Sephadex LH-20 カラムによる 25-OH-D_3 と 24,25-$(OH)_2$-D_3 の分離。

2　25-OH-D と 24,25-$(OH)_2$-D の分離

25-OH-D と 24, 25-$(OH)_2$-D の分離は Sephadex LH-20 を用いた 0.75×14cm のカラムを使用した。溶出液はクロロホルム・ヘキサン混合溶液 (60 : 40v/v) を使用した。図2に示すように，予備実験で 25-OH-D_3 は4mlから12mlに溶出され，24,25-$(OH)_2$-D_3 は12mlから28mlに溶出されたので，25-OH-D 分画として4mlから11.5mlを，24,25-$(OH)_2$-D 分画として13.5mlから28mlを採取した。採取した 25-OH-D 分画はエタノールに溶解し assay に供した。25-OH-D の回収率は 90.5±15.8% であった。

24,25-$(OH)_2$-D 分画はさらに，high-pressure liquid chromatography (HPLC) で精製した。HPLC は島津 LC-3 型，カラムは Du Pont 社の Zorbax-SIL 0.46×15cm を用い，溶出液は3%メタノールを含んだジクロルメタンを使用し，流速1.0ml/分で操作した。予備実験で行った standard の 25-

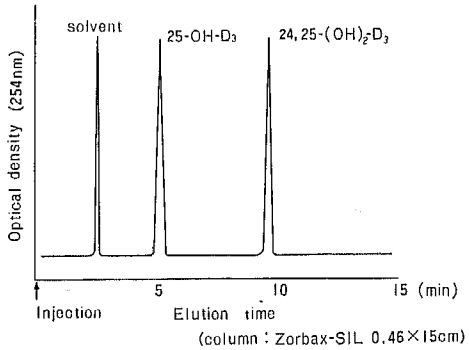

図3 HPLCによる25-OH-D_3と24, 25-$(OH)_2$-D_3の分離。

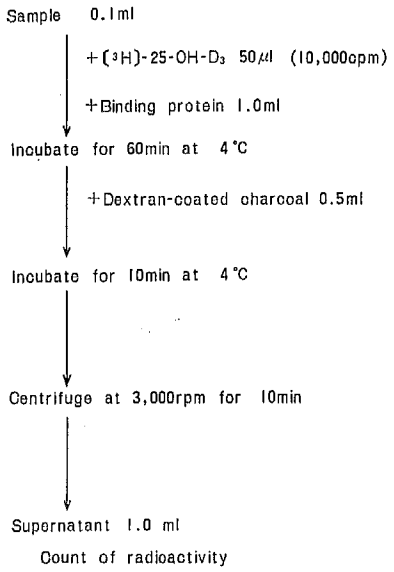

図4 25-OH-Dあるいは24,25-$(OH)_2$-Dのcompetitive protein binding assay.

OH-D_3, 24,25-$(OH)_2$-D_3を負荷した時のHPLCを図3に示したが，25-OH-D_3は4分40秒から5分30秒に出現し，24,25-$(OH)_2$-D_3は9分10秒から9分50秒までに出現した。25-OH-D_3と24,25-$(OH)_2$-D_3とはよく分離されたので，24,25-$(OH)_2$-D分画として9分から10分30秒までを採取して蒸発乾固後，エタノールに溶解しassayに供した。24,25-$(OH)_2$-Dの回収率は62.4±16.3%であった。

3 25-OH-Dおよび24,25-$(OH)_2$-Dのcompetitive protein binding assay (CPBA) (図4)

a 25-OH-DのCPBA

抽出・分離された25-OH-Dの検体0.1mlに[26, 27-^{3}H]-25-OH-D_3(比放射能8 Ci/m mol)の10,000 cpm/50μl・ethanolを加え，さらにビタミンD欠乏食で3～4週間飼育したSprague-Dawley系雄ラット血清をbarbital-acetate buffer (3.5mM sodium acetate, 3.5mM sodium barbital, 0.13M NaCl, pH8.6)で5,000倍に稀釈したbinding protein液1.0mlを加えてよく攪拌後，4°Cの水中で60分間のincubationを行った。B・Fの分離はdextran-coated charcoal液(barbital-acetate bufferにDextran T70 (Pharmacia社) 0.025%, Charcoal (Norit A) 0.25%を溶解)を0.5ml加えてよく攪拌し4°Cの水中に10分間放置した。次に4°C 3,000 rpmで10分間遠沈し，上清1.0mlをトルエン・トリトンシンチレーションカクテル(トルエン：2l，トリトンX—100：1l，PPO：12g，POPOP：600mg) 10mlに溶解し，液体シンチレーションカウンター(Packard, Model 3255)で測定した。標準曲線は0.05～12.8 ng/tubeの範囲で良好な反応曲線が得られ，再現性も良好であった。intra-assay varianceは8.4%，inter-assay varianceは10.2%であった。

b 24,25-$(OH)_2$-DのCPBA

25-OH-DのCPBAに使用したbinding protein(ビタミンD欠ラット血清)は24,25-$(OH)_2$-Dにもほぼ同様のaffinityをもつので，24,25-$(OH)_2$-Dの測定は25-OH-Dとほぼ同様の方法で行った。測定感度を高めるために，binding proteinとしてビタミンD欠ラット血清をbarbital-acetate bufferで25,000倍に稀釈し，比放射能の高い[23,24(n)-^{3}H]-25-OH-D_3(比放射能82 Ci/m mol, The Radiochemical Centre (Amersham, England)を用いた。標準曲線は0.0125～3.2 ng/tubeの範囲で良好な反応曲線が得られ，再現性も良好であった。intra-assay varianceは12.8%，inter-assay varianceは16.4%であった。

E 測定値について

測定値は平均値±標準偏差(mean±SD)で表現し，統計学的分析はStudent's t testにより$P<0.05$を有意差と判定した。PTHについては測定感度以下(0.1ng/ml以下)の症例があり，これらの症例のPTHは0.05ng/mlとして統計学的分析を行った。

Ⅳ 成 績

各群のカルシウム，リン，25-OH-D, 24,25-$(OH)_2$-D, 24,25-$(OH)_2$-D/25-OH-Dの値を表1に示した。

表1　全摘例，バセドウ病（未治療例，抗甲状腺剤治療例および亜全摘例），核出例におけるカルシウム(Ca)，リン（P），PTH，25-OH-D，24,25-$(OH)_2$-D，24,25-$(OH)_2$-D/25-OH-D.

		全摘例		バセドウ病・亜全摘例				核出例	
	単位	術前	術後	未治療	抗甲状腺剤治療	術前	術後	術前（対照）	術後
例数		8	8	12	10	13	13	10	10
Ca	mEq/l	4.45 ±0.28	3.84 ±0.70	4.83 ±0.16	4.68 ±0.21	4.52 ±0.20	4.46 ±0.19	4.58 ±0.09	4.57 ±0.16
P	mg/dl	3.36 ±0.44	4.34 ±1.17	3.56 ±0.58	3.48 ±0.56	3.58 ±0.49	3.65 ±0.72	3.15 ±0.62	3.23 ±0.52
PTH	ng/ml	0.278 ±0.160	0.089 ±0.052	0.078 ±0.037	0.109 ±0.050	0.133 ±0.108	0.162 ±0.113	0.336 ±0.151	0.290 ±0.125
25-OH-D	ng/ml	14.81 ±2.63	11.69 ±2.41	15.39 ±3.30	14.65 ±2.62	15.57 ±3.37	14.55 ±3.30	15.39 ±5.49	15.72 ±3.49
24,25-$(OH)_2$-D	ng/ml	1.20 ±0.26	5.55 ±1.55	3.13 ±1.23	1.80 ±0.97	1.52 ±0.66	1.83 ±0.79	1.40 ±0.33	1.40 ±0.29
24,25-$(OH)_2$-D / 25-OH-D	%	8.16 ±1.41	50.56 ±20.86	19.74 ±4.30	11.71 ±4.47	9.62 ±3.20	12.40 ±3.90	9.73 ±3.14	9.23 ±2.28

(mean±SD)

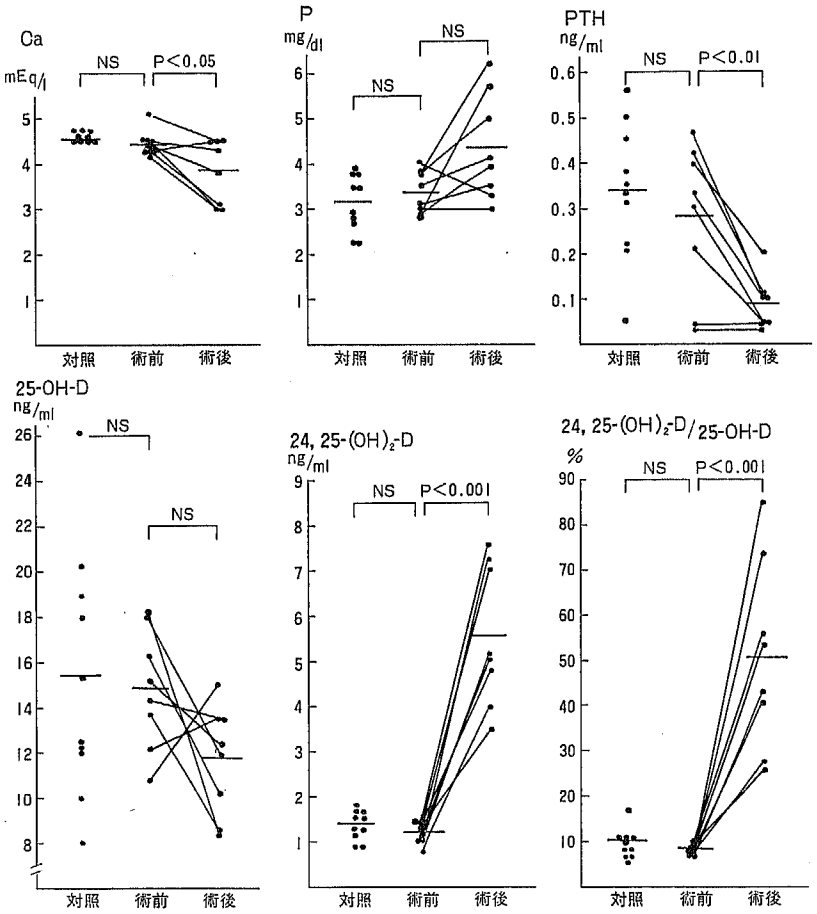

図5　全摘例のカルシウム（Ca），リン（P），PTH，24, 25-$(OH)_2$-D，24, 25-$(OH)_2$-D/25-OH-D の変動。

核出術を行った症例はすべてが甲状腺機能に異常を認めず，肝機能，腎機能に異常がなく，また，薬物の服用もしていなかったので，核出例の術前症例を対照として用いた。

A　全摘例（図5，表1）

1　カルシウム値の変動

術前の血清カルシウム値は 4.45±0.28mEq/l（平均値±標準偏差）で，対照（4.58±0.09mEq/l）との間に有意差を認めない。術後値は 3.84±0.70mEq/l で，術前値に比べて有意の低下を認めた（P<0.05）。

2　リン値の変動

術前の血清リン値は 3.36±0.44mg/dl で，対照（3.15±0.62mg/dl）との間に有意差を認めない。術後値は 4.34±1.17mg/dl で，術前値に比べて上昇しているが有意差は認められない。

3　PTH 値の変動

術前値は 0.278±0.160ng/ml で，全例が正常範囲内（0.5ng/ml 以下）にあり，対照（0.336±0.151

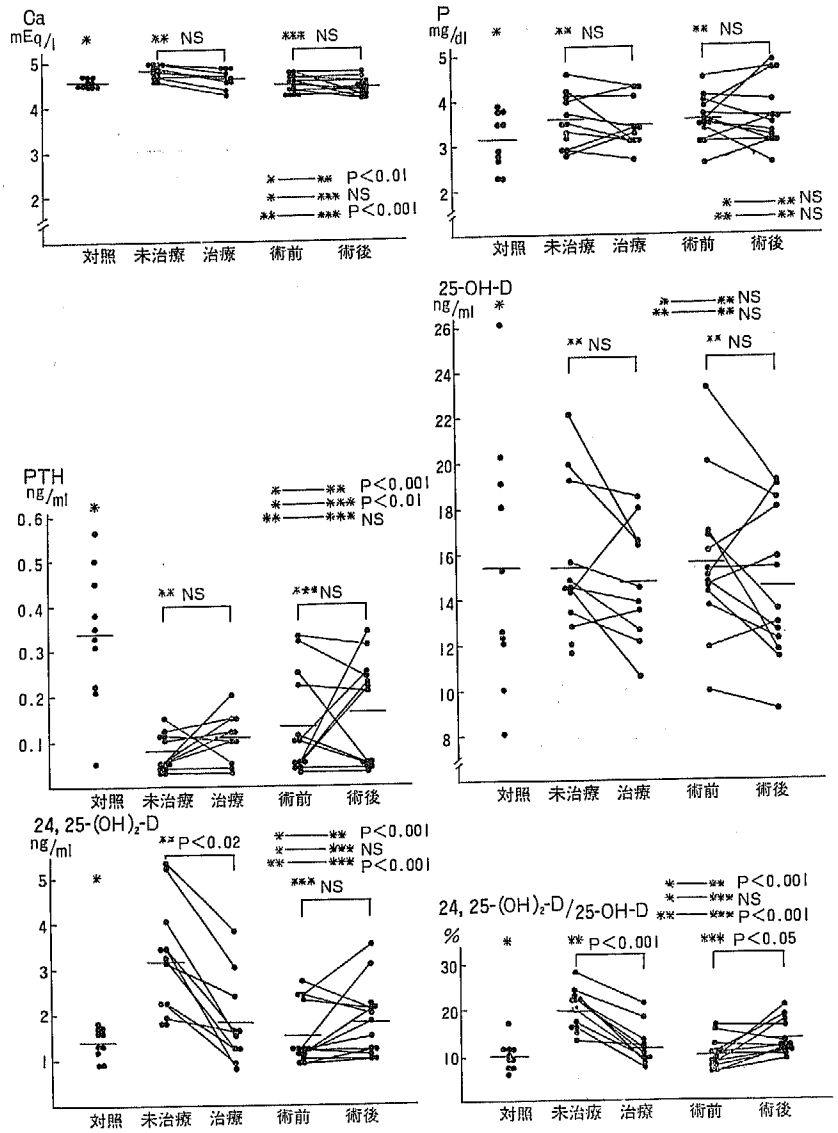

図6　バセドウ病のカルシウム（Ca），リン（P），PTH，25-OH-D，24,25-$(OH)_2$-D，24,25-$(OH)_2$-D/25-OH-D の変動。

ng/ml）との間に有意差を認めない。術後，全例が術前より低下し測定感度以下（0.1ng/ml 以下）の症例が多く認められた。術後値は 0.089±0.052ng/ml で，術前値に比べて有意に低下した（P<0.01）。

4　25-OH-D の変動

術前値は 14.81±2.63 ng/ml で，対照（15.39±5.49ng/ml）との間に有意差を認めない。術後値は 11.69±2.41ng/ml で，術前値に比べて低下したが有意差は認められない。

5　24,25-$(OH)_2$-D の変動

術前値は 1.20±0.26ng/ml で，対照（1.40±0.33 ng/ml）との間に有意差を認めない。術後値は 5.55±1.55ng/ml で，全例が著明に上昇し術前値に比べて有意に高値を示した（P<0.001）。

6　24,25-$(OH)_2$-D/25-OH-D の変動

ビタミンDは紫外線照射量による季節変動があり，血中の 25-OH-D および 24,25-$(OH)_2$-D が異常値を示すことがある。しかし，24,25-$(OH)_2$-D/25-OH-D は季節変動を問わずほぼ一定の値をとると考えられており，健常人では10%前後に保たれている。術前値は8.16±1.41%で対照（9.73±3.14%）との間に有意差を認めない。術後値は 50.56±20.86%で全例が著明に上昇し，術前に比べて有意に高値を示した（P<0.001）。

B　バセドウ病（図6，表1）

バセドウ病は未治療例および抗甲状腺剤投与例と，euthyroid になってから手術（甲状腺亜全摘）した症例の2つに分けて検討した。

1　バセドウ病の未治療例および抗甲状腺剤治療例

a　カルシウム値の変動

バセドウ病の未治療例の血清カルシウム値は4.83±0.16mEq/l で，対照（4.58±0.09mEq/l）に比べて有意に高値を示した（P<0.01）。抗甲状腺剤で治療中のカルシウム値は 4.68±0.21mEq/l で，対照，未治療例との間に有意差を認めない。

b　リン値の変動

未治療例の血清リン値は 3.56±0.58mg/dl で，対照（3.15±0.62mg/dl）との間に有意差を認めない。治療例は 3.48±0.56mg/dl で，対照，未治療例との間に有意差を認めない。

c　PTH 値の変動

未治療例は 0.078±0.037ng/ml で，測定感度以下の症例が多く認められ，対照（0.336±0.151ng/ml）に比べて有意に低値を示した（P<0.001）。治療例は 0.109±0.050ng/ml で，未治療例との間に有意差は認められないが，対照に比べてなお，有意に低値を示した（P<0.001）。

d　25-OH-D の変動

未治療例は 15.39±3.30ng/ml で，対照（15.39±5.49ng/ml）との間に有意差を認めない。治療例は 14.65±2.62ng/ml で，対照，未治療例との間に有意差は認めない。

e　24,25-$(OH)_2$-D の変動

未治療例は3.13±1.23ng/ml で，対照（1.40±0.33 ng/ml）に比べて有意に高値を示した（P<0.001）。治療例は 1.80±0.97ng/ml で，抗甲状腺剤投与によって甲状腺機能が正常化するとともに 24,25-$(OH)_2$-D は低下し，未治療例に比べて有意に低いが（P<0.02），対照との間に有意差は認められない。

f　24,25-$(OH)_2$-D/25-OH-D の変動

未治療例は 19.74±4.30% で，対照（9.73±3.14%）に比べて有意に高値を示した（P<0.001）。治療例は 11.71±4.47% で，未治療例に比べて有意に低下したが（P<0.001），対照との間に有意差は認められない。

g　甲状腺ホルモンと 25-OH-D，24,25-$(OH)_2$-D，24,25-$(OH)_2$-D/25-OH-D との相関

バセドウ病の未治療例の 24,25-$(OH)_2$-D，24,25-$(OH)_2$-D/25-OH-D が対照に比べて高値を示し，抗甲状腺剤投与による甲状腺機能の正常化とともに低下したので，これらについて T_4，T_3 との相関関係を検討した。

T_4 と 24,25-$(OH)_2$-D との間には図7のごとく正の相関（$r=0.67$，P<0.01）が認められ，T_3 と 24,25-$(OH)_2$-D との間にも図8のごとく正の相関（$r=$

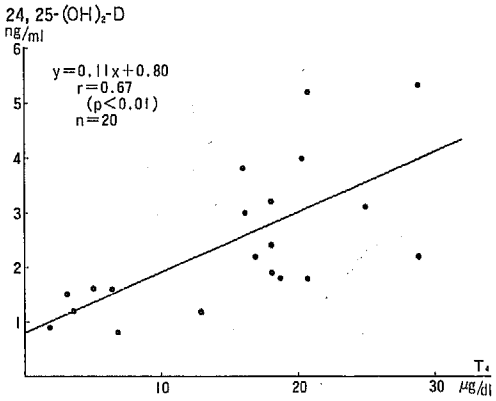

図7　T_4 と 24,25-$(OH)_2$-D との相関。

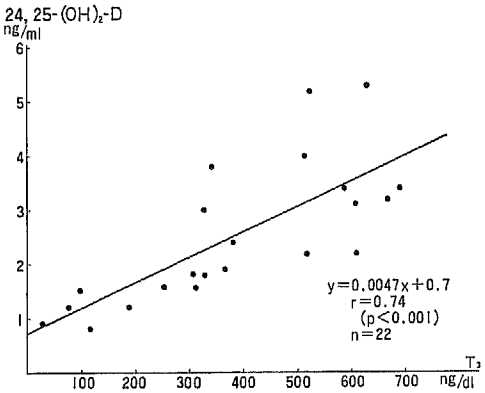

図8　T_3 と 24,25-$(OH)_2$-D との相関。

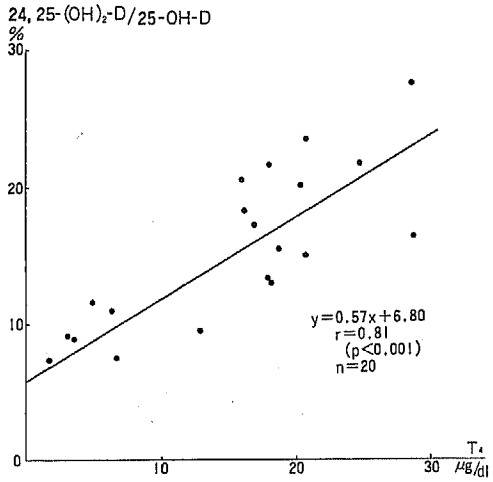

図9　T_4 と 24,25-$(OH)_2$-D/25-OH-D との相関。

0.74, P<0.001) が認められた。

つぎに，T_4 と 24,25-$(OH)_2$-D/25-OH-D との間には図9のごとく正の相関（$\gamma=0.81$, P<0.001）が認められ，T_3 と 24,25-$(OH)_2$-D/25-OH-D との間にも図10のごとく正の相関（$\gamma=0.89$, P<0.001）が認められた。しかし，T_4 と25-OH-D および T_3 と 25-OH-D の間には有意の相関はいずれも認められなかった。

2　バセドウ病の亜全摘例（図6，表1）

バセドウ病の手術症例は，前述の未治療，治療中の症例とは異なる症例で，euthyroid になってから入院し甲状腺亜全摘術を行った症例である。

a　カルシウム値の変動

術前値は 4.52±0.20mEq/l で，対照（4.58±0.09

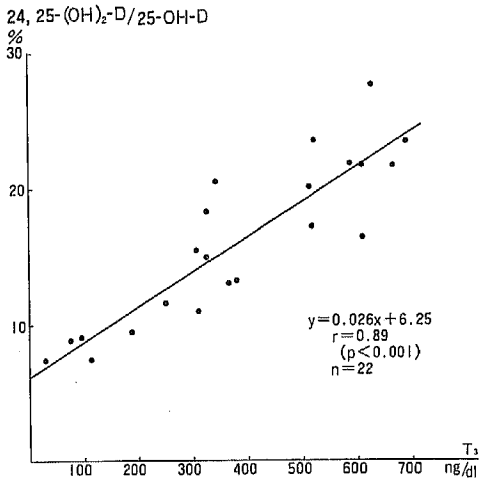

図10　T_3 と 24,25-$(OH)_2$-D/25-OH-D との相関。

mEq/l）との間に有意差を認めないが，未治療例（4.83±0.16mEq/l）と比べると有意に低値を示した（P<0.001）。術後値は 4.46±0.19mEq/l で，術前値との間に有意差を認めない。

b　リン値の変動

術前値は 3.58±0.49mg/dl で対照（3.15±0.62mg/dl）および未治療例（3.56±0.58mg/dl）との間に有意差を認めない。術後値は 3.65±0.72mg/dl で，術前値との間に有意差を認めない。

c　PTH 値の変動

術前値は 0.133±0.108ng/ml で，対照（0.336±0.151ng/ml）に比べて有意の低値を示したが（P<0.01），未治療例（0.078±0.037ng/ml）との間に有意差は認められない。術後値は 0.162±0.113ng/ml で術前値との間に有意差を認めない。

d　25-OH-D の変動

術前値は 15.57±3.37ng/ml で，対照（15.39±5.49ng/ml）および未治療例（15.39±3.30ng/ml）との間に有意差を認めない。術後値は 14.55±3.30ng/ml で，術前値との間に有意差を認めない。

e　24,25-$(OH)_2$-D の変動

術前値は 1.52±0.66ng/ml で，対照（1.40±0.33ng/ml）との間に有意差を認めないが，未治療例（3.13±1.23ng/ml）に比べると有意に低値を示した（P<0.001）。術後値は 1.83±0.79ng/ml で，術前値との間に有意差は認められない。しかし，一部の症例に 24,25-$(OH)_2$-D の高値が認められた。

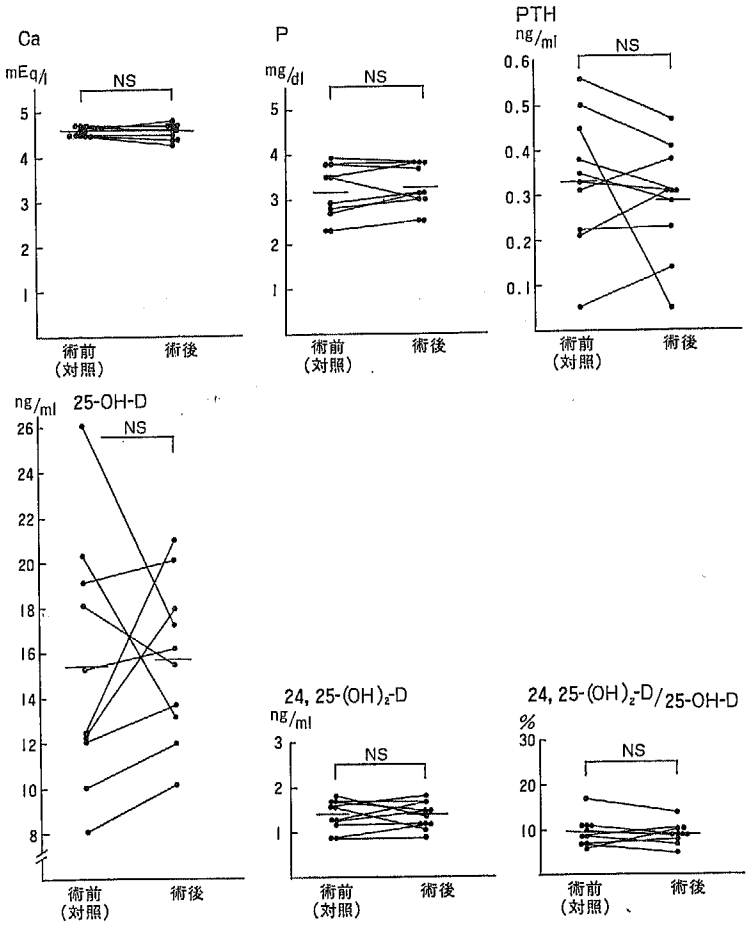

図11　核出例のカルシウム（Ca），リン（P），PTH，25-OH-D，24,25-$(OH)_2$-D，24,25-$(OH)_2$-D/25-OH-D の変動。

f　24,25-$(OH)_2$-D/25-OH-D の変動

術前値は9.62±3.20%で，対照（9.73±3.14%）との間に有意差を認めないが，未治療例（19.74±4.30%）に比べると有意に低値を示した（P<0.001）。術後値は12.40±3.90%で術前値に比べて有意に上昇した（P<0.05）。

C　核出例（図11，表1）

1　カルシウム値の変動

術前値は4.58±0.09mEq/lで，術後値は4.57±0.16mEq/lで，両者の間に有意差は認められない。

2　リン値の変動

術前値は3.15±0.62mg/dlで，術後値は3.23±0.52mg/dlで，両者の間に有意差は認められない。

3　PTH値の変動

術前値は0.336±0.151ng/mlで，術後値は0.290±0.125ng/mlで，両者の間に有意差は認められない。

4　25-OH-D の変動

術前値は15.39±5.49ng/mlで，術後値は15.72±3.49ng/mlで，両者の間に有意差は認められない。

5　24,25-$(OH)_2$-D の変動

術前値は1.40±0.33ng/mlで，術後値は1.40±0.29ng/mlで，両者の間に有意差は認められない。

6　24,25-$(OH)_2$-D/25-OH-D の変動

術前値は9.73±3.14%で，術後値は9.23±2.28%で，両者の間に有意差は認められない。

D　カルシウム，リン，PTHと25-OH-D，24,25-$(OH)_2$-D，24,25-$(OH)_2$-D/25-OH-Dとの相関

1　カルシウムと25-OH-D，24,25-$(OH)_2$-D，24,25-$(OH)_2$-D/25-OH-D との相関

カルシウムと25-OH-D，カルシウムと24,25-

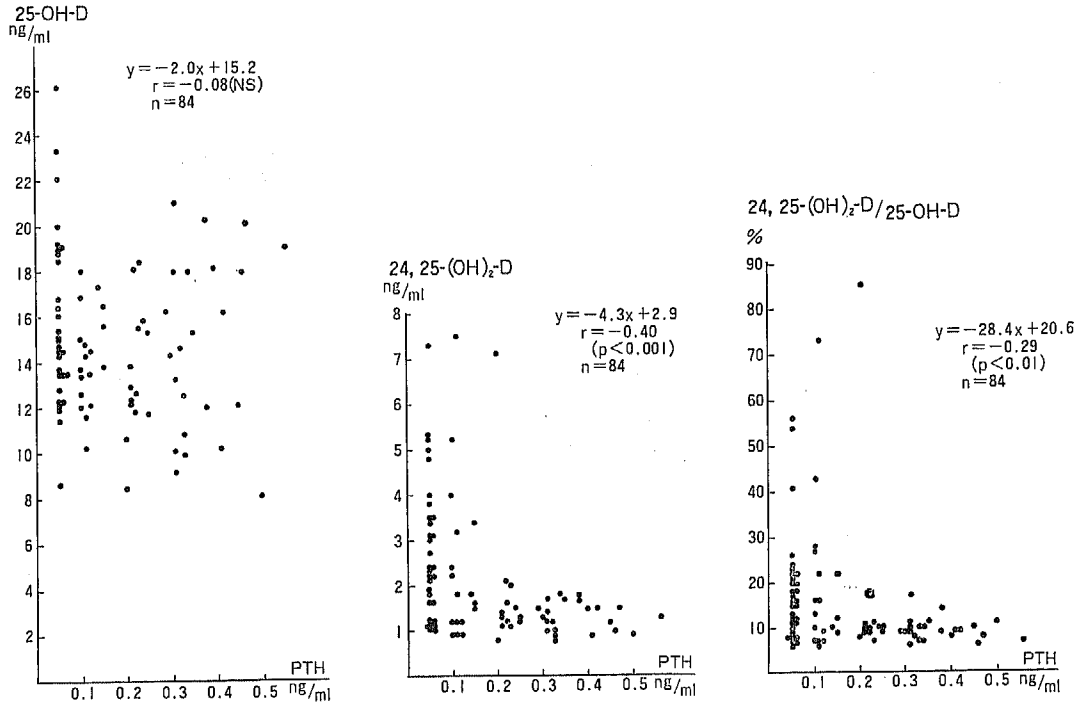

図12 PTH と 25-OH-D, 24,25-$(OH)_2$-D, 24,25-$(OH)_2$-D/25-OH-D との相関。

$(OH)_2$-D およびカルシウムと 24,25-$(OH)_2$-D/25-OH-D との相関を検討したが，いずれも相関を認めない。

2 リンと 25-OH-D, 24,25-$(OH)_2$-D, 24,25-$(OH)_2$-D/25-OH-D との相関

リンと 25-OH-D, リンと 24, 25-$(OH)_2$-D, リンと 24,25-$(OH)_2$-D/25-OH-D との相関を検討したがいずれも相関を認めない。

3 PTH と 25-OH-D, 24, 25-$(OH)_2$-D, 24,25-$(OH)_2$-D/25-OH-D との相関（図12）

PTH と 25-OH-D, PTH と 24,25-$(OH)_2$-D, PTH と 24,25-$(OH)_2$-D/25-OH-D との相関を検討した。PTH は測定感度以下の症例があり，これらについてはその値を 0.05ng/ml として計算した。PTH と 25-OH-D の相関係数は $\gamma=-0.08$ (NS) で，相関は認められない。PTH と 24,25-$(OH)_2$-D の相関係数は $\gamma=-0.40$ ($P<0.001$) で負の相関を認めた。PTH と 24,25-$(OH)_2$-D/25-OH-D の相関係数は $\gamma=-0.29$ ($P<0.01$) で負の相関を認めた。

V 考 察

A ビタミンDの代謝，測定法

ビタミンDは古くから脂溶性ビタミンとして知られ，血中のカルシウムを上昇させる作用のほかに抗クル病作用をもち，クル病の治療薬として用いられてきた。しかし，ビタミンD抵抗性のクル病の存在，ビタミンDを投与しても血中のカルシウム上昇に時間を要すること，などが契機となってビタミンD代謝の研究がすすみ，肝で生合成される 25-OH-D_3[10]，腎で生合成される 1α,25-$(OH)_2$-D_3[11][12]，24,25-$(OH)_2$-D_3[13] などが発見されるに至り，ビタミンDの代謝はほとんど解明されたといってよい。すなわち，ビタミン D_3 は皮膚の中のプロビタミンD_3 が紫外線照射により転換され，あるいは食物として摂取され，体内に導入される。体内に入ったビタミン D_3 は肝で25位の水酸化をうけて 25-OH-D_3 となり，ついで腎で1α位，または，24位が水酸化されて 1α,25-$(OH)_2$-D_3, 24,25-$(OH)_2$-D_3 が生合成される。1α,25-$(OH)_2$-D_3 は血清カルシウム，リンの低い時，PTH の作用の強い時に生合成され，24, 25-$(OH)_2$-D_3 は血清カルシウム，リンの高い時，PTH の作用の弱い時に生合成される[1)-3)]。ビタミン D_2 においてもビタミン D_3 と同様の代謝が行われ，その作用もビタミン D_3 と同様であると考えられている。

$1\alpha,25\text{-}(OH)_2\text{-}D_3$ の作用は[1)-3)]，腸管からのカルシウムの吸収を促進し，骨からカルシウムを放出させ，腎におけるカルシウムの再吸収を促進して，血中のカルシウムを上昇させる。さらに，腎における $1\alpha,25\text{-}(OH)_2\text{-}D_3$ の生合成を調節し[14)]，$1\alpha,25\text{-}(OH)_2\text{-}D_3$ はホルモンと考えられている。

$24,25\text{-}(OH)_2\text{-}D_3$ のヒトにおける生理作用は不明であり，不活性で甲状腺ホルモンにおける reverse T_3 と同じように解釈している人が多いが[1)2)]，最近骨形成[15)]，軟骨形成[16)]，PTH 分泌の調節[17)]，などの作用を有するという報告がある。

ビタミンD代謝を検討するには，ビタミンD代謝物を測定することが必要である。

活性型ビタミンDである $1\alpha,25\text{-}(OH)_2\text{-}D$ の測定は，結合蛋白質としてビタミンD欠ヒナの小腸クロマチン[18)]，あるいはビタミンD欠ヒナの腸管 cytosol[19)20)] を用いた radioreceptor assay が行われているが，操作が繁雑で技術的にも問題があり，測定は困難である。

活性型ビタミンDの前駆物質 25-OH-D の測定は，gas chromatography[21)]，HPLC[22)-24)] などがあるが，感度，設備から CPBA がもっとも一般的に行われている。CPBA では結合蛋白質が問題となり，D欠ラット血清[9)25)-27)]，D欠ラット腎 cytosol[28)]，正常ヒト血清[29)]，などの中でD欠ラット血清がもっとも使用されている。25-OH-D と $24,25\text{-}(OH)_2\text{-}D$ を分離しないで測定する direct assay[25)26)] は操作が少なく，簡便に測定できる利点をもち，著者もはじめ direct assay による甲状腺全摘例，甲状腺葉切除例，核出例の 25-OH-D を測定した[30)]。各種手術で 25-OH-D の差は認められず，みかけ上 25-OH-D の代謝異常がないように考えられた。しかし，D欠ラット血清を結合蛋白質に用いた場合，25-OH-D のみならず $24,25\text{-}(OH)_2\text{-}D$ にも強い affinity をもち，direct assay で測定した 25-OH-D は真の 25-OH-D のほかに $24,25\text{-}(OH)_2\text{-}D$ が加わっていることが報告された[9)24)]。ビタミンD代謝に異常のない場合は，$24,25\text{-}(OH)_2\text{-}D$ は 25-OH-D の10%前後で[9)24)]，direct assay の 25-OH-D に及ぼす影響は少ない。しかし，本研究の全摘例のように $24,25\text{-}(OH)_2\text{-}D$ が高値をとるようなビタミンD代謝異常のある場合，25-OH-D の測定に direct assay を用いることは不適当で，25-OH-D と $24,25\text{-}(OH)_2\text{-}D$ を分離した後 assay を行う必要がある。25-OH-D と $24,25\text{-}(OH)_2\text{-}D$ の分離は Sephadex LH-20 カラムを用いて広く行われているが，ほかにケイ酸カラム法[28)]がある。

$24,25\text{-}(OH)_2\text{-}D$ の測定は，HPLC 法[20)] のほかに CPBA 法[9)24)31)32)] があり，$24,25\text{-}(OH)_2\text{-}D$ にも強い affinity をもつD欠ラット血清を結合蛋白質として用いた CPBA 法が広く行われている。$24,25\text{-}(OH)_2\text{-}D$ は 25-OH-D と分離しただけでは不十分で HPLC で精製後 assay した方がよいといわれている[33)]。

本研究では，血清からビタミンD分画を抽出し，Sephadex LH-20 カラムで 25-OH-D と $24,25\text{-}(OH)_2\text{-}D$ とに分離し，$24,25\text{-}(OH)_2\text{-}D$ は HPLC でさらに精製して，D欠ラット血清を用いた CPBA で 25-OH-D と $24,25\text{-}(OH)_2\text{-}D$ を測定したが，対照の 25-OH-D は Bouillon ら[27)] の報告とほぼ同じ値を示し，加納ら[9)33)] の報告に比べてやや低い値を示した。$24,25\text{-}(OH)_2\text{-}D$ は，加納ら[9)33)]，Horst ら[24)] の報告とほぼ同じ値であった。

$24,25\text{-}(OH)_2\text{-}D/25\text{-}OH\text{-}D$ の意義についてみると，ビタミンDは健常者でも紫外線照射量による季節変動があり[25)33)]，血清 25-OH-D，$24,25\text{-}(OH)_2\text{-}D$ が多少の変動を示しても $24,25\text{-}(OH)_2\text{-}D/25\text{-}OH\text{-}D$ は季節を問わずほぼ一定であるといわれているので[33)]，この比を検討することはビタミンD代謝異常解明の上で十分意義があることと考えられる。Haddad ら[34)] はこの比を16%，加納ら[33)]は7.4%と報告しており，本研究における対照では9.8±3.0%であった。

B　各種甲状腺手術におけるビタミンD代謝

甲状腺手術の合併症の1つに術後上皮小体機能低下症がある[30)35)36)]。上皮小体は通常，甲状腺の左右両葉の後面に上下1個ずつ計4個存在しているが，注意深い探索にもかかわらず上皮小体を確認できないことはまれでなく，4個すべてを確認することは一層困難である。甲状腺手術による上皮小体機能障害の原因として，上皮小体の摘除，損傷，血流遮断および周囲の炎症性浮腫による圧迫などが考えられている[30)]。本研究では，甲状腺手術として代表的な，甲状腺癌の全摘術，バセドウ病の亜全摘術および核出術の3術式を選び，PTH，カルシウム，リンを測定し上皮小体機能を検討し，さらに，25-OH-D および $24,25\text{-}(OH)_2\text{-}D$ を測定しビタミンD代謝を検討した。

全摘術では，癌の浸潤のために，また，根治手術の目的で上皮小体を判別温存できない例も多く，たとえ温存できても上皮小体の損傷および血流遮断をおこし

やすい[30)36)]。このため全摘術は甲状腺手術の中でもっとも上皮小体機能低下がおこりやすい。本研究においても血清カルシウムは術後有意に低下し（$P<0.05$），血清リンは上昇する傾向がみられ，PTH は全例が術前に比べて低下し測定感度以下の症例が多く認められ，他の手術に比べて明らかに上皮小体機能低下をおこしていた。全摘術はまた，ビタミンD代謝にも大きな影響を与え，24,25-$(OH)_2$-D は術後著明に上昇した（$P<0.001$）。これは手術侵襲に対する生体反応によるものではなく，全摘術による PTH 分泌障害によるものと考えられる。Garabedian ら[37)]は，少量の 1α,25-$(OH)_2$-D_3 を与えておいたD欠ラットの甲状腺・上皮小体を全摘したところ，血中の 1α,25-$(OH)_2$-D_3 の生成量が減少し，代わりに 24,25-$(OH)_2$-D_3 の生成量が増加したことを報告し，さらに，このラットに上皮小体抽出物を投与したところ 1α,25-$(OH)_2$-D_3 の生成が再び増加し，24,25-$(OH)_2$-D_3 の生成が減少したことを報告している。上皮小体抽出物の投与により 24,25-$(OH)_2$-D_3 の生成が減少したことは，24,25-$(OH)_2$-D_3 の上昇は生体への手術侵襲によるものではなく，PTH 分泌障害によることを示している。また，健常人に過剰のビタミンDを投与するとビタミンD中毒がおこる。しかし，甲状腺全摘後の上皮小体機能低下患者に大量のビタミンDを投与しても低カルシウム血症は改善されないことが多いが，1α-hydroxycholecalciferol (1α-OH-D_3) の投与により血清カルシウムは上昇する[30)38)]。1α-OH-D_3 は肝で25位が水酸化されて活性型の 1α,25-$(OH)_2$-D_3 となりカルシウム上昇作用を発揮すると考えられており，腎での 1α 水酸化反応を必要としない[39)]。術後上皮小体機能低下患者では大量のビタミンD_2の投与にもかかわらず血清カルシウムが正常化しない理由として PTH 分泌障害があり，腎における 1α 水酸化反応が十分に行われないためと考えられる。全摘後の上皮小体機能低下患者のビタミンD_2の投与と 1α-OH-D_3 の投与による効果の相違は全摘術での PTH 分泌障害を示すものと考えられ，24,25-$(OH)_2$-D の上昇はこれを裏付けている。25-OH-D は術後低下する例が他の手術に比べて多かったが，術前とは有意差を認めなかった。このことは，PTH は肝での 25-OH-D の生合成に直接作用しないという考えと一致している。24,25-$(OH)_2$-D/25-OH-D の比を検討したが，24,25-$(OH)_2$-D と同様の傾向がみられた。これは 25-OH-D の変動よりも，24,25-$(OH)_2$-D の変動が大きいためと考えられる。術後の 1α,25-$(OH)_2$-D は PTH 分泌障害により低下していることが予想される。Lund ら[40)]は，ビタミンD_2による治療中の上皮小体機能低下患者および治療が行われていない術後上皮小体機能低下患者の 1,25-$(OH)_2$-D を測定したところ，測定感度以下の症例は認めなかったが，正常者に比べて有意に低く subnormal であったことを報告し，これら上皮小体機能低下患者の 1,25-$(OH)_2$-D が測定感度以下にならなかったのは PTH 以外の別の要因で 1,25-$(OH)_2$-D の basal production が行われていると報告している。一方，24,25-$(OH)_2$-D が上昇するには PTH 分泌抑制のほかに，1α,25-$(OH)_2$-D がある saturate したレベルに保たれていることが必要という報告[2)]もあり，術後の 1α,25-$(OH)_2$-D については今後の検討を要する。

亜全摘術は手術操作が甲状腺後面にまで及ばないよう心がけて手術を行っているので，上皮小体への手術侵襲は全摘術よりは小さく核出術より大きいのが通常である。血清カルシウムおよびリンは術前・術後でほとんど変動を認めない。一方，PTH は術前に測定感度以下の例が多く認められたが，全摘例のように術後低下する傾向は認められなかった。ビタミンD代謝では，24,25-$(OH)_2$-D/25-OH-D をのぞいて 25-OH-D, 24,25-$(OH)_2$-D はほとんど変動を認めなかった。しかし，一部の症例に 24,25-$(OH)_2$-D が術後高値をとる例が認められ，亜全摘例のなかには手術侵襲による PTH 分泌障害をおこしている例があることが考えられる。注目すべきは，術前の 24,25-$(OH)_2$-D が全摘例，核出例に比べてバラツキが大きく高値を示す例があったことで，後述するごとくバセドウ病におけるビタミンD代謝異常が示唆される。

核出術の上皮小体機能に及ぼす影響はほとんどないものと推測されたが，やはり術前・術後の血清カルシウム，リンおよび PTH の変動はほとんど認められなかった。また，25-OH-D, 24,25-$(OH)_2$-D および 24,25-$(OH)_2$-D/25-OH-D も変動を認めず，核出例におけるビタミンD代謝異常は認められない。

C　バセドウ病におけるビタミンD代謝

バセドウ病では血清カルシウム，リン，アルカリフォスファターゼが高値を示す例が多く，カルシウム代謝に異常のあることが報告されている[4)5)27)]。甲状腺ホルモンは骨の代謝（骨形成および骨吸収）にも関与し，バセドウ病では骨形成以上に骨吸収が亢進しており，カルシウム，リン，アルカリフォスファターゼが

高値を示すと考えられている[4)5)27)]。一方，腸管からのカルシウム吸収は低下しており[27)41)]，また，上皮小体機能は低下状態にある[4)27)41)]。本研究におけるバセドウ病の未治療例のカルシウムおよびPTHはこれらの報告と合致していた。抗甲状腺剤の投与により甲状腺機能が改善するとともに，カルシウム，PTHは正常化する傾向がみられた。小林[4)]によれば，血清カルシウムは甲状腺ホルモンの変化とほぼ並行して正常化するが，骨代謝および上皮小体機能の正常化には時間を要するという。

バセドウ病においては前述したようにカルシウム代謝異常があり，ビタミンD代謝の異常も推測されるが，バセドウ病のビタミンD代謝について検討した論文は少ない。

バセドウ病における25-OH-Dについて，Roginskyら[42)]は健常人の25-OH-Dは29.9±9.1ng/mlであるのに対し，甲状腺機能亢進症では52.9±3.5ng/mlで高値を示したことを報告している。Bouillonら[27)]は対照が14.4±4.0μg/lで，バセドウ病では13.1±2.9μg/lで両者の間に有意差を認めなかったことを報告している。一方，Velentzasら[43)]は対照が27.9±12.4ng/mlで，バセドウ病患者では10.8±3.4ng/mlと有意に低い値を示したことを報告している。また，Mosekildeら[44)]は対照が28.0±9.6ng/mlで，甲状腺機能亢進症では23.4±7.8ng/mlとわずかではあるが有意に低い値を示したことを報告し，加納ら[45)]は小児の甲状腺機能亢進症患者において25-OH-Dは正常範囲内であるが，低い値を示したと報告している。このようにバセドウ病の25-OH-Dは低値を示すという報告から高値を示すという報告までさまざまで一定していない。本研究におけるバセドウ病の未治療例の25-OH-Dは，Bouillonら[27)]の成績と同様で，対照との差を認めなかった。

バセドウ病における24,25-$(OH)_2$-Dについて，加納ら[45)]は小児の甲状腺機能亢進症で高値を示したことを報告しており，本研究でもバセドウ病の未治療例で高値を認めた。バセドウ病における24,25-$(OH)_2$-Dが高値を示した要因として，バセドウ病における上皮小体機能低下状態および高カルシウム血症が考えられる。このような状態下では，腎における1α水酸化反応は抑制され，24水酸化反応は促進して，24,25-$(OH)_2$-Dの産生が増加したと考えられる。別の要因として，バセドウ病における骨代謝亢進が考えられる。Edelsteinら[15)]は実験的にrachitic chickをつくり，1α-OH-D_3単独投与では血中のカルシウム，リンは改善されたが，骨病変は改善されず，24,25-$(OH)_2$-D_3の単独投与あるいは1α-OH-D_3との併用により骨病変が改善され，24,25-$(OH)_2$-Dが骨形成作用をもつことを報告した。バセドウ病では骨吸収のみならず骨形成も亢進していると考えられており，その結果24,25-$(OH)_2$-Dが高値を示した可能性も考えられる。さらに，もう一つの要因として，甲状腺ホルモンの関与が考えられる。本研究では未治療時に高値を示した24,25-$(OH)_2$-Dが抗甲状腺剤投与による甲状腺機能の改善とともに低下し，甲状腺ホルモン(T_4, T_3)と正の相関を認めた。このことから甲状腺ホルモンがビタミンD代謝，ことに24水酸化反応に関与している可能性が考えられるが，甲状腺ホルモンが直接作用するのか，あるいは他の要因（カルシウム，リン，PTHなど）を介して作用するのか，今後検討を要する。甲状腺ホルモンによる24,25-$(OH)_2$-Dの増加について，加納ら[45)]は甲状腺疾患をもたない別の患者にthyrotropin releasing hormone test (TRH試験)を行い，全例TSHが30分にピークを示す正常反応を示し，25-OH-Dは変化を認めなかったが，24,25-$(OH)_2$-DはTRH投与後120分で上昇を認めたことを報告している。

以上述べてきたように，バセドウ病では24,25-$(OH)_2$-Dの高値が認められ，その要因として上皮小体機能低下状態，高カルシウム血症，甲状腺ホルモン，骨代謝亢進が考えられ，これらが単独あるいは複合してビタミンD代謝異常を招来し，24,25-$(OH)_2$-Dが高値を示したと考えられる。

バセドウ病における1α,25-$(OH)_2$-Dは，24,25-$(OH)_2$-Dの高値，上皮小体機能低下状態，高カルシウム血症から減少していることが推測される。Bouillonら[27)]はバセドウ病における1,25-$(OH)_2$-Dを測定し，対照が42±13ng/lであるのに対し，バセドウ病では28.0±10.6ng/lで，有意に低くsubnormalの状態であったことを報告し，腸管からのカルシウム吸収の低下は1,25-$(OH)_2$-Dの低値によると報告している。また，福永ら[41)]も甲状腺機能亢進症では対照に比べて1,25-$(OH)_2$-Dが低値を示し，^{47}Caを経口投与して腸管からのカルシウム吸収を検討したところカルシウム吸収障害が認められたと報告している。

バセドウ病では時に肝機能障害を示す例がある[46)]。肝機能障害時のビタミンD代謝異常は，胆汁分泌障害

によるビタミンD吸収障害と肝における25位水酸化障害による25-OH-Dの低下が考えられている。本研究におけるバセドウ病症例ではいずれも肝機能に異常を認めず，25-OH-Dも異常を認めなかった。

D 上皮小体機能低下症の補助検査としての24,25-$(OH)_2$-Dの測定の意義

PTHの測定はradioimmunoassay (RIA) が一般に行われ[47][48]，上皮小体機能亢進症の患者では診断的価値が非常に高い。しかし，上皮小体機能低下症では多くが測定感度以下になり，また，健常者でも感度以下になることがあり，機能低下を知る検査としては不十分である。また，RIAによるPTHの測定法の問題点は[47]，血中に数種のPTH断片が存在し，それぞれが測定に用いられる抗体と異なった反応を示すことである。現在は不活性といわれるC末端の測定が広く行われているが，C末端は血中に長く存在し実際の上皮小体機能を反映しない可能性がある。実際の上皮小体機能を反映する生物学的測定法は，ホルモン活性のみを有するPTHを測定する点では有用であるが，現在のところ測定感度が低く実用的でない。

24,25-$(OH)_2$-DはPTH分泌障害によりその生成が増加するので，間接的に上皮小体機能を推測することができると考えられる。本研究において，PTHと24,25-$(OH)_2$-Dの関係を検討したが，PTHは測定感度以下の例があり相関関係を十分検討できなかった。しかし，24,25-$(OH)_2$-Dの高値はPTHの低値を示す例に多く，負の相関が認められ，24,25-$(OH)_2$-D産生はPTH分泌抑制を介することが示された。一方，PTH低値例でも24,25-$(OH)_2$-Dが高値をとらない例があること，また，24,25-$(OH)_2$-Dの生成にはPTHのほか，カルシウム，リン，1α,25-$(OH)_2$-Dなどの因子が関与するので，これらの因子について十分検討を加えれば，24,25-$(OH)_2$-Dの高値からPTH分泌障害を推測することも可能と考えられる。

Ⅵ 結　　論

甲状腺癌，バセドウ病および単純性結節性甲状腺腫などの手術（全摘術，亜全摘術，核出術）の前・後，バセドウ病の未治療時および抗甲状腺剤投与中の血中のカルシウム，リン，PTH，25-OH-D，24,25-$(OH)_2$-D，T_4，T_3を測定して次の成績を得た。

1 全摘例では，術後，カルシウムは低下し（$P<0.05$），リンは上昇の傾向がみられ，PTHは全例が低下した（$P<0.01$）。25-OH-Dは有意の変動は認められなかったが，24,25-$(OH)_2$-Dおよび24,25-$(OH)_2$-D/25-OH-Dは著明な上昇（ともに$P<0.001$）を認め，上皮小体機能低下とビタミンD代謝異常が認められた。

2 バセドウ病の未治療例では，対照に比べてカルシウムは高値を示し（$P<0.01$），PTHは測定感度以下の例が多く低値を示した（$P<0.001$）。25-OH-Dは対照との差を認めなかったが，24,25-$(OH)_2$-D，24,25-$(OH)_2$-D/25-OH-Dは対照に比べて高値を示し（ともに$P<0.001$），ビタミンD代謝異常が認められた。抗甲状腺剤の投与による甲状腺機能の正常化とともに，高値を示した24,25-$(OH)_2$-Dおよび24,25-$(OH)_2$-D/25-OH-Dは低下した。一方，25-OH-Dは有意の変動を認めなかった。

甲状腺ホルモン（T_4，T_3）と24,25-$(OH)_2$-Dおよび24,25-$(OH)_2$-D/25-OH-Dの間には正の相関が認められた。

3 バセドウ病の亜全摘例では，術後，カルシウム，リン，PTH，25-OH-D，24,25-$(OH)_2$-Dの有意の変動は認められなかったが，24,25-$(OH)_2$-D/25-OH-Dは有意の上昇が認められた（$P<0.05$）。一部の症例は術後24,25-$(OH)_2$-Dの高値を示し，ビタミンD代謝異常が認められた。

4 核出例では，カルシウム，リン，PTH，25-OH-D，24,25-$(OH)_2$-Dおよび24,25-$(OH)_2$-D/25-OH-Dの変動を認めず，ビタミンD代謝異常は認められなかった。

稿を終わるにあたり，本研究について御指導を賜りました恩師故降旗力男教授，宮川 信講師，25-OH-D，24,25-$(OH)_2$-Dの測定法について御指導を賜りました昭和大学歯学部口腔生化学教室須田立雄教授，また，高速液体クロマトグラフィーについて御指導を賜りました本学附属病院中央検査部金井正光教授に心から感謝いたします。

なお，本論文の要旨の一部は第13回（1979年7月），第14回（1980年7月）骨代謝研究会，第17回（1980年7月）術後代謝研究会において発表した。

文　献

1) 須田立雄，堀内　登，阿部悦子，西井易穂，福島政文，佐々木哲，鈴木ミチ子：新しいホルモン活性型ビタミンD，上田　泰，佐々木哲監集，藤田拓男，須田立雄編集，pp. 23-44，新宿書房，東京，1979
2) 須田立雄：ビタミンD代謝研究の最近の話題—ビタミンDの24位の水酸化反応の意味について—，第2回関東 α-D_3 研究会報告集，pp. 99-126，関東 α-D_3 研究会，東京，1980
3) DeLuca, H. F. : Vitamin D metabolism and function. Arch Intern Med, 138 : 836-847, 1978
4) 小林信也：バセドウ病における術後一過性テタニーの発生機序，日外会誌，82 : 130-138, 1981
5) Adams, P. and Jowsey, J. : Bone and mineral metabolism in hyperthyroidism : An experimental study. Endocrinology, 81 : 735-740, 1967
6) 小長谷陽子，内川厚司，中川ひふみ，富田明夫，今川卓一郎：副甲状腺ホルモンのラジオイムノアッセイキット"栄研"の基礎的臨床的検討．ホルモンと臨，27 : 533-537, 1979
7) 満間照典，鰐部春松，野木森剛：固相法を利用した T_4 Radioimmunoassay —スパック T_4 RIA キットの検討—．ホルモンと臨，26 : 1225-1229, 1978
8) 満間照典，鰐部春松，山内一征，今井幸宏，仁瓶禮之：Triiodothyronine radioimmunoassay — T_3 リアキットIIの検討—．ホルモンと臨，24 : 1297-1301, 1976
9) 加納健一，保崎純郎，矢田純一，吉田　久，阿部悦子，須田立雄：ヒト血清中の 25-hydroxyvitamin D 及び 24R,25-dihydroxyvitamin D の competitive protein binding assay について．ビタミン，53 : 11-19, 1979
10) Blunt, J. W., DeLuca, H. F. and Schnoes, H. K. : 25-hydroxycholecalciferol. A biologically active metabolite of vitamin D_3. Biochemistry, 7 : 3317-3322, 1968
11) Holick, M. F., Schnoes, H. K., DeLuca, H. F., Suda, T. and Cousins, R. J. : Isolation and identification of 1,25-dihydroxycholecalciferol. A metabolite of vitamin D active in intestine. Biochemistry, 10 : 2799-2804, 1971
12) Lawson, D. E. M., Fraser, D. R., Kodicek, E., Morris, H. R. and Williams, D. H. : Identification of 1, 25-dihydroxycholecalciferol, a new kidney hormone controlling calcium metabolism. Nature, 230 : 228-230, 1971
13) Holick, M. F., Schnoes, H. K., DeLuca, H. F., Gray, R. W., Boyle, I. T. and Suda, T. : Isolation and identification of 24,25-dihydroxycholecalciferol, a metabolite of vitamin D_3 made in the kidney. Biochemistry, 11 : 4251-4255, 1972
14) Tanaka, Y. and DeLuca, H. F. : Stimulation of 24,25-dihydroxyvitamin D_3 production by 1, 25-dihydroxyvitamin D_3. Science, 183 : 1198-1200, 1974
15) Goodwin, D., Noff, D. and Edelstein, S. : 24,25-dihydroxyvitamin D is a metabolite of vitamin D essential for bone formation. Nature, 276 : 517-519, 1978
16) Garabedian, M., Bailly du Bois, M., Corvol, M. T., Pezant, E. and Balsan, S. : Vitamin D and cartilage. I. *In vitro* metabolism of 25-hydroxycholecalciferol by cartilage. Endocrinology, 102 : 1262-1268, 1978
17) Canterbury, J. M., Lerman, S., Claflin, A. J., Henry, H., Norman, A. and Reiss, E. : Inhibition of parathyroid hormone secretion by 25-hydroxycholecalciferol and 24,25-dihydroxycholecalciferol in the dog. J Clin Invest, 61 : 1375-1383, 1978
18) Brumbaugh, P. F., Haussler, D. H., Bursac, K. M. and Haussler, M. R. : Filter assay for 1α,25-dihydroxyvitamin D_3. Utilization of the hormone's target tissue chromatin receptor. Biochemistry, 13 : 4091-4097, 1974
19) Eisman, J. A., Hamstra, A. J., Kream, B. E. and DeLuca, H. F. : A sensitive, precise,

and convenient method for determination of 1, 25-dihydroxyvitamin D in human plasma. Arch Biochem Biophys, 176 : 235-243, 1976

20) Dokoh, S., Morita, R., Fukunaga, M., Yamamoto, I., Miyaji, A. and Torizuka, K. : In "Vitamin D, basic research and its clinical application", pp. 239-242, Walter de Gruyter, Berlin New York, 1979

21) Sklan, D., Budowski, P. and Katz, M. : Determination of 25-hydroxycholecalciferol by combined thin layer and gas chromatography. Anal Biochem, 56 : 606-609, 1973

22) Eisman, J. A., Shepard, R. M. and DeLuca, H. F. : Determination of 25-hydroxyvitamin D_2 and 25-hydroxyvitamin D_3 in human plasma using high-pressure liquid chromatography. Anal Biochem, 80 : 298-305, 1977

23) Jones, G. : Assay of vitamins D_2 and D_3, and 25-hydroxyvitamins D_2 and D_3 in human plasma by high-performance liquid chromatography. Clin Chem, 24 : 287-298, 1978

24) Horst, R. L., Shepard, R. M., Jorgensen, N. A. and DeLuca, H. F. : The determination of 24,25-dihydroxyvitamin D and 25,26-dihydroxyvitamin D in plasma from normal and nephrectomized man. J Lab Clin Med, 93 : 277-285, 1979

25) 大原憲一，吉田政彦，大野丞二，須田立雄，若林清重，阿部悦子，西井易穂：血中 25-hydroxyvitamin D_3 —測定法と正常値—. 日臨，33 : 2414—2416, 1975

26) Belsey, R. E., DeLuca, H. F. and Potts, J. T. Jr. : A rapid assay for 25-OH-vitamin D_3 without preparative chromatography. J Clin Endocrinol Metab, 38 : 1046-1051, 1974

27) Bouillon, R., Muls, E. and De Moor, P. : Influence of thyroid function on the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D_3. J Clin Endocrinol Metab, 51 : 793-797, 1980

28) Haddad, J. G. and Chyu, K. J. : Competitive protein-binding radioassay for 25-hydroxycholecalciferol. J Clin Endocrinol Metab. 33 : 992-995, 1971

29) Imawari, M. and Goodman, DeW. S. : Immunological and immunoassay studies of the binding protein for vitamin D and its metabolites in human serum. J Clin Invest, 59 : 432-442, 1977

30) 代田廣志，千賀 脩，小林信也，岩浅武彦，宮川 信，牧内正夫，降旗力男：甲状腺全摘後の問題点—特に術後上皮小体機能低下について—. 骨代謝，13 : 512—519, 1980

31) Taylor, C. M., Hughes, S. E. and de Silva, P. : Competitive protein binding assay for 24, 25-dihydroxycholecalciferol. Biochem Biophys Res Commun, 70 : 1243-1249, 1976

32) Kremer, R. and Guillemant, S. : A simple and specific competitive protein binding assay for 24,25-dihydroxyvitamin D in human serum. Clin Chim Acta, 86 : 187-194, 1978

33) 加納健一，矢田純一，阿部悦子，須田立雄：血中 25-hydroxyvitamin D および 24,25-dihydroxyvitamin D の測定法と日本人の正常値について. 骨代謝，13 : 399—406, 1980

34) Haddad, J. G. Jr., Min, C., Mendelsohn, M., Slatopolsky, E. and Hahn, T. J. : Competitive protein-binding radioassay of 24,25-dihydroxyvitamin D in sera from normal and anephric subjects. Arch Biochem Biophys, 182 : 390-395, 1977

35) 宮川 信，降旗力男，牧内正夫，川村信之：甲状腺手術における副損傷. 臨外，30 : 811—819, 1975

36) Thompson, N. W. and Harness, J. K. : Complications of total thyroidectomy for carcinoma. Surg Gynecol Obstet, 131 : 861-868, 1970

37) Garabedian, M., Holick, M. F., DeLuca, H. F. and Boyle, I. T. : Control of 25-hydroxycholecalciferol metabolism by parathyroid glands. Proc Natl Acad Sci USA, 69 : 1673-1676, 1972

38) 福永仁夫，土光茂治，山本逸雄，小西淳二，森田陸司，鳥塚莞爾：1α-OH-D_3 (α-D_3) による術後性副甲状

腺機能低下症の治療—特に血中 1,25-$(OH)_2$-D レベルとの関係について—. 診療と新薬, 15 : 1521-1524, 1978

39) 西井易穂, 高梨 茂, 高垣善男, 新藤 実, 須田立雄 : 新しいホルモン活性型ビタミンD. 上田 泰, 佐々木哲監集, 藤田拓男, 須田立雄編集, pp.107-130, 新宿書房, 東京, 1979

40) Lund, Bj., Sørensen, O. H., Lund, Bi., Bishop, J. E. and Norman, A. W. : Vitamin D metabolism in hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab, 51 : 606-610, 1980

41) 福永仁夫, 滋野長平, 土光茂治, 山本逸雄, 森田陸司, 鳥塚莞爾 : 甲状腺機能亢進症におけるカルシウム, ビタミンD代謝について. 日本内分泌会誌, 56 : 437, 1980

42) Roginsky, M., Mendizabal, E. and Moo, F. : Measurement of plasma 25-hydroxycalciferol in clinical medicine. Clin Res, 21 : 636, 1973

43) Velentzas, C., Oreopoulos, D. G., From, G., Porret, B. and Rapoport, A. : Vitamin-D levels in thyrotoxicosis. Lancet, 1 : 370-371, 1977

44) Mosekilde, L., Lund, B., Sørensen, O. H., Christensen, M. S. and Melsen, F. : Serum-25-hydroxycholecalciferol in hyperthyroidism. Lancet, 1 : 806-807, 1977

45) 加納健一, 松谷秀智, 桜田則之, 岩川善英, 野々田昶, 矢田純一, 阿部悦子, 須田立雄 : 小児科領域における各種疾患の血中 25-hydroxyvitamin D と 24,25-dihydroxyvitamin D レベルについて. 骨代謝, 13 : 93-101, 1980

46) 上原昭夫, 山本邦宏, 下条 宏, 女屋敏正, 竹村喜弘, 柁原昭夫, 山田隆司, 七条小次郎 : 甲状腺機能亢進症における肝機能障害及びこれに関連した酵素的変化. 最新医学, 26 : 2406-2412, 1971

47) 中村一郎, 工藤信一, 福地総逸 : 副甲状腺ホルモン, 最近のトピックス. クリニカ, 5 : 610-617, 1978

48) 岡野一年 : 副甲状腺ホルモン. ホルモンと臨, 23 : 117-124, 1975

(55.12.13 受稿)