Osteolathyrism におけるラット下顎骨の 病理学的研究

——形態計量学的所見を中心に——

雨 宮 璋 小 野 木 正 章 大 橋 勝 広

北海道大学歯学部 口腔病理学教室*

〔受付：昭和55年3月17日〕

抄録：osteolathyrism の場合のラット下顎骨の形態学的な変化を、より定量的に把握する目的で、Aminoacetonitrile (AAN) を投与したラットの下顎骨を、X線学的、病理形態学的及び形態計量学的に検索し、計量学的な所見を中心に、形態学的変化との関連等について検討した。

AAN の投与により、筋附着部を中心に過骨症が発現し、下顎骨は著しく変形した。軟骨内化骨の障害と既存骨梁の吸収によって骨は多孔性になり、歯根膜にも特徴的な変化が発生した。

形態計量学的には、水分の著しい増加に伴って湿重量、体積が増加した。灰分重量は正常に近い値を保っているにもかかわらず、湿重量及び体積に対する比率が減少し、密度は著しく低下した。Percentage ash weights には有意の減少がみられた。このような所見は、過骨症の発症とよく対応しており、osteolathyrism の場合の骨組織が、組成の上でも異常であることを示唆するものと思われる。

I. 緒 言

スイートピー (*Lathyrus odoratus*) の種子¹⁻¹⁵⁾、その有効成分である β -Aminopropionitrile (BA-PN)^{4,14-33)}あるいは化学的類似物質である Aminoacetonitrile (AAN)^{4,14,34-55)}などの lathyrigen を動物に投与すると、骨端軟骨の異常^{3,8,12,19,20,34,36,37,40,41,46-48,50)}、筋附着部における過骨症^{2,4-9,10,12,13,17,19,22,24,30,33,37,39,42-44,50,52-54)}、脊柱の後側彎^{1,9,37,49)}、骨多孔症^{2,9,11,13,15,19,20,25,33,37,46,52,54)}等、骨を中心にした間葉系組織に重篤な病変が発現するが、特に骨格系の変化は、osteolathyrism として良く知られている。

このような osteolathyrism の場合に、口腔顔面領域にも、歯の形成異常^{3,9,37)}、歯根膜の変化に基づく歯牙の動揺や移動^{9,15,17,37)}、関節軟骨の変化^{9,13,17)}、及び顎骨の咀嚼筋附着部の過骨症^{9,13,}

^{15,17)}などの著明な変化が起る。歯根膜の変化は、組織学的にもかなり特徴的であり、咬合機能との関係を含めて多くの研究がなされているが、顎骨そのものの変化については、Gardner^{9,13)}、Krikos¹⁷⁾等の報告を除けば、一般に極く簡単に記載されているに過ぎない。

一方、osteolathyrism の形態学的検索方法としては、従来より組織像を中心にした定性的なものが多く、定量的解析も試みられてはいるが、比較的少ない^{1,3,24,26,30,36,47-49,51,52,54)}。

著者らは、osteolathyrism の本態究明の一助として、形態計量学的な分析を試みているが、その一環として、特にラット下顎骨についてその変化をより定量的に把握するために、形態計量学的検索を行ない若干の知見を得たので、形態学的検索の結果と併せて報告する。

Pathological Studies of the Mandible in Lathyrus Rats.
——A Morphometrical Analysis——

Akira AMEMIYA, Masaaki ONOKI and Katsuhiko OHASHI (Department of Oral Pathology, School of Dentistry, Hokkaido University, Sapporo)

* 札幌市北区北13条西7丁目 (〒060)

Jap. J. oral Biol., 22 : 366-387, 1980.

II. 実験材料と方法

実験動物は、生後約6週で体重80~90gのWistar系雄性ラット160匹を用い、オリエンタル固型飼料と水道水を与えて飼育した。

実験動物は、次の三群に分けた。(1) lathyrism群として、Aminoacetonitrile hydrogen sulfate (AAN) (東京化成) の2.5%水溶液を体重(kg)あたり、200mgの割合で腹腔内に連日投与し、3, 5, 7, 10, 14日の間隔で屠殺した。またAANを14日間連続投与後、投与を中止し、3, 5, 7, 10, 14日目に屠殺した。(2) Weight-Pair対照群。(3) 正常対照群。

実験動物は、屠殺後直ちに、下顎骨を摘出し、10%中性ホルマリンで固定した後、X線学的、病理形態学的及び、形態計量学的に検索した。

1. X線学的観察

摘出下顎骨を左右に二分し、軟X線装置(ソフテックス社, softex CSH 型特)にて舌頰の方向から撮影した。

2. 病理形態学的観察

(1) 肉眼的観察

固定した下顎骨の軟組織を可及的に除去した後、乾燥脱水後、及び、乾式灰化後に、各々肉眼的に観察した。

(2) 走査電顕的観察

一部の下顎骨について、1% NaOHに浸漬し軟組織を除去した後、水洗、超音波洗滌器にて洗滌、乾燥後、通法に従って、走査型電子顕微鏡(日本電子, JSM-35型)にて観察した。

(3) 病理組織学的観察

固定した下顎骨をPlank-Rychloの迅速脱灰液にて脱灰し、通法によりパラフィン包埋して薄切後、Hematoxylin-Eosin染色、PAM染色及び、Azan-Mallory染色を施して、光学顕微鏡的に観察した。

3. 形態計量学的検索

固定した下顎骨の軟組織を可及的に除去し、肉眼的に観察した後、下顎骨の湿重量、及び、アルキメデスの原理によりその体積を測定し、恒温器にて、105°C, 120分間、恒量になるまで乾燥脱水して乾燥重量を測定した。そして電気炉にて、

620°C, 12時間、恒量になるまで乾式灰化して灰分重量を測定した。以上の測定により、下顎骨の湿重量、体積、密度、乾燥重量、水分重量、灰分重量、粗有機成分重量を分析して、Percentage ash weights及び、各々の成分比を算出した。

III. 結果

正常群に比して、lathyrism群では、体重はAAN投与期間中、若干減少の傾向を示した(図1)。AAN投与を中止すると、体重は比較的速やかに増加するようになる。

触診にて、実験開始後7日目頃より、主として上下肢の筋腱付着部に過骨症を触れるようになり、この頃より動物は歩行困難を示すようになった。

一方、同時期に顎骨にも、咀嚼筋付着部に過骨症を触れるようになる。このような変化は、14日間投与により顕著になり、顔貌が著しく変形した。投与を中止すると、変化は次第に回復に向い、中止後7日目頃には、多少過骨症を触れる程度になる。

1. X線学的所見、及び、病理形態学的所見

X線学的所見及び、病理形態学的所見については、一括して経時的に記載することにする。

(1) Osteolathyrism 期

AAN 3日間投与：肉眼的には、顎二腹筋、咬筋などの筋付着部の骨表面は、多少凹凸がある程

図1 体重

度で、比較的滑沢で、筋突起、下顎突起などの外形線にも変形は見られず、正常対照群(図2)と比較しても、ほとんど変化が認められない(図3)。X線学的には、顎二腹筋付着部の小隆起が、わずかながら粗糙な点を除けば、正常対照群(図4)とほぼ同様で、外形線は明瞭である(図5)。病理組織学的には、顎二腹筋付着部を中心に筋腱付着部において、間葉系細胞の増殖による、骨膜の肥厚と類骨組織の形成が認められた(図6)。

AAN 5日間投与：肉眼的、X線学的には3日間投与とほぼ同様の所見であった。病理組織学的には、細胞の増殖、骨膜の肥厚及び、類骨組織の増生が著しくなり、類骨組織の石灰化が見られた(図7)。

AAN 7日間投与：肉眼的に顎二腹筋付着部、顎角突起部、関節頭部、咬筋付着部等に、表面に凹凸のある骨の膨隆が認められた。X線学的にも、肉眼的に過骨症がみられた部位に一致して、境界不明瞭な不透過像が認められた。病理組織学的には、咀嚼筋等の筋付着部の骨膜の肥厚並びに、類骨組織及び、骨の形成が著しく、一部には骨膜の剝離も認められた。また下顎関節頭部の軟骨細胞層の幅は、正常対照群(図8)に比し若干狭く、その配列も不規則で、石灰化骨梁は数も少なく短い(図9)。

ANN 10日間投与：肉眼的に関節頭部、下顎突起部及び、顎二腹筋付着部に、塊状の骨腫様隆起が認められ、下顎骨は著しい変形を示していた(図10)。X線学的には、過骨症部に一致して、不規則な不透過像が見られるが、その周辺部には、一般に細い針状構造が認められ、その外形は不規則で且つ不鮮明であった(図11)。病理組織学的には、筋腱付着部に骨形成細胞が著しく増殖し、大量の類骨組織及び、骨組織の形成が認められたが、既存の骨との境界は明瞭であった(図12)。この場合の骨芽細胞は、比較的大きな核と豊富な細胞質をもっているが、活発な骨形成を行っている正常の骨芽細胞に比べると、若干小型で形状もやや不整形を示していた(図13)。一方関節頭部の変化も著明で、軟骨層は著しく菲薄で、骨梁は数も少なく不規則な配列を示していた(図14)。

AAN 14日間投与：肉眼的に筋突起、関節突起、

顎角突起、顎二腹筋付着部及び、咬筋付着部等に、表面が凹凸不整でやや軟かい骨腫様膨隆が認められ、顎骨は著しく変形した(図15)。X線学的にも、その変化が著しい顎角突起下縁部、及び、顎二腹筋付着部に、周辺に向かって放射状に走る微細な針状模様が見られ、筋突起及び関節突起頭部には、スリガラス状不透過像が認められるが、関節頭部は正常対照群に比し透過性を増し、粗糙な構造を示していた(図16)。病理組織学的にも、筋付着部に著明な骨形成がみられた。一方関節軟骨の変化、骨髓側における骨多孔症も著しく、顎骨の変化は高度であった。走査電顕的には、正常の骨質に比し、過骨症の発症部位と形態はより明瞭となった。顎二腹筋付着部、顎角突起部、関節突起部、咬筋付着部等に、軽石状を呈する新生骨がみられ(図17, 18)、その強拡大では、骨基質表面は桑実状を呈していた。

(2) Osteolathyris 回復期

投与中止後3日目：AAN 14日間投与群と比較して、肉眼的、X線学的変化はほとんど認められなかった(図19, 20)。走査電顕的には、投与14日目におけると同様な軽石状新生骨がみられたが(図21)、骨質の表面には吸収を思わせる小さな陥凹が認められた(図22)。

投与中止後5日目：肉眼的に変形の著しかった過骨症部に、吸収が見られ、形態の修復の傾向を示した。病理組織学的には、過骨症部の増殖細胞は著しく減少し、過骨症の縮小が認められた。一部には多数の破骨細胞による吸収像が見られたが(図23)、骨梁周辺には、多数の豊富な細胞質を有する、大型の骨芽細胞による骨の新生が見られ、骨基質は緻密化の傾向を示していた。

投与中止後7日目：肉眼的に、過骨症の縮小による変形の著しい改善が認められた。しかし顎二腹筋部、関節頭部、咬筋付着部等には、骨の膨隆が見られた。X線学的にも顎二腹筋付着部、顎角突起下縁部の針状構造が消失し、過骨症の吸収による縮小は明瞭で、下顎骨の辺縁も顎二腹筋付着部の凹凸不整を除くと、比較的明瞭な外形を示していた。病理組織学的にも、骨の改造が進展し、骨髓組織の新生が見られた。歯槽骨も比較的速やかな回復を示し、軟骨層にも、軟骨細胞の再配列

等、回復の傾向が認められた。

投与中止後14日目：動物により多少の差異がみられたが、一般に肉眼的に過骨症の吸収が著明で、顎二腹筋付着部、顎角突起などに軽度の凹凸が認められる以外は、顎骨の外形は、一般にはかなり回復された(図24)。X線学的にも、その外形線は比較的明瞭で、骨基質の緻密化が見られた(図25)。病理組織学的に過骨症の吸収及び、改造による緻密化が進み、一部をのぞいては、正常骨基質との区別は困難な程に回復した(図26)。

小 括

lathyrisms 群における、下顎骨の病理形態学的所見を要約すると次の如くである。

1. Osteolathyrisms 期

(1) 筋付着部に、間葉系細胞の増殖による、骨膜の肥厚と類骨組織の形成、及び、その石灰化による著明な過骨症が発現し、下顎骨は著しく変形した。骨芽細胞は、比較的大きな核と豊富な細胞質をもっているが、正常の活動的な骨芽細胞に比べて、若干小型でやや不整な外形を示していた。

(2) 関節頭部の軟骨細胞層は、その幅が菲薄化し、配列も不規則となり、石灰化骨梁の数も少なく短くなる。既存骨梁の吸収と相まって骨は多孔性になる。

(3) 歯根膜には、好酸性均質物質と、交互に棚状に配列する線維芽細胞による、特徴的な変化が発現した。

2. 回復期

AAN の投与を中止すると、比較的速やかに修復の傾向を示した。

(1) 過骨症部においては、増殖細胞の減少と破骨細胞による吸収により過骨症は縮小し形態の修復が進行する。骨の吸収と、活動的な骨芽細胞による骨新生によって、骨の改造が進み骨髄組織の新生及び、骨基質の緻密化が起きた。

(2) 関節頭部の軟骨層にも、軟骨細胞の再配列等改善がみられ、歯槽骨等の多孔性変化も比較的速やかな回復を示した。

(3) 歯根膜においても、好酸性均質物質の消失と、線維芽細胞による歯根膜線維の再生が起り、速やかに機能的配列を回復した。

2. 形態計量学的所見

形態計量の結果は、表に示すとおりである(表)。

(1) 体積

正常対照群では、経日的に直線的な増加を示した。lathyrisms 群では、AAN 投与5日目頃より急激な増加を示し、7日目以後正常対照群を凌ぎ、14日目には、実験開始時の約2.1倍、正常対照群同日の約1.5倍にまで増加した。AAN 投与を中止すると、速やかに減少し、中止後7日目以後は、正常対照群より低い値をとるようになった(図27)。

(2) 湿重量

基本的には体積と同様の変化を示した。正常対照群では、体重増加と共に直線的な増加を示す。lathyrisms 群では、AAN 投与5日目頃から急激に増加し、7日目以後正常対照群を凌ぎ、14日目には、実験開始時の約1.9倍、正常対照群同日の約1.3倍に達した。AAN 投与を中止すると、速やかに減少の傾向を示し、中止後5日目以後、正常対照群より低い値をとるようになった(図28)。

(3) 密度

正常対照群では、経日的に漸増する。lathyrisms 群では、AAN 投与5日目頃から急激に減少し、14日目で最低値を示した。投与を中止すると速やかに増加し、中止後7日目には投与開始時の値を凌駕するが、それ以後はほとんど増加を示さず、正常対照群に比し常に低い値を示した(図29)。

(4) 水分重量

基本的には、体積及び湿重量と類似の変化を示した。正常対照群では経日的な増加を示す。lathyrisms 群では、投与5日目頃より急激に増加し、14日目には、実験開始時の約2.4倍、正常対照群同日の約1.8倍まで増加した。投与を中止すると速やかに減少し、中止後7日目以後、正常対照群より低い値を示した。Weight-Pair 対照群では、全期間中ほとんど増減を示さず、ほぼ一定値を保った(図30)。

(5) 乾燥重量

正常対照群では、経日的な増加を示している。lathyrisms 群では、AAN 投与期間中、正常対照群とほぼ同様の増加を示すが、投与を中止すると、増加はゆるやかになり、中止後7日目以後は減少の傾向を示した。Weight-Pair 対照群では、実験開始後、増加率は減少するが、絶対量は僅かなが

表 形態計量の結果

	実験日数	個 体 数	体重 g	湿重量 mg	体積 mm ³	密度 mg/mm ³	乾燥 重量 mg	水分				灰分				粗有機成分			
								mg	mg	%		mg	%			mg	%		
Lathyrism 群	3	2	86	250	1*	165	1	1.52	0.02	152	0	98	0	39.2	0	105	0	42.0	0
	5	2	84	260	0	170	0	1.53	0	159	0	101	0	38.9	0	109	0	41.9	0
	7	2	81	310	18	211	16	1.47	0.02	177	4	133	14	42.9	1.9	119	2	38.4	1.6
	10	4	82	358	20	253	9	1.42	0.10	184	5	174	15	48.6	1.7	117	11	32.7	4.1
	14	2	83	455	1	332	0	1.37	0	223	2	232	2	51.0	0.5	143	3	31.4	0.8
	17(14- 3)**	2	89	420	0	293	0	1.43	0	219	0	201	0	47.8	0	141	0	33.6	0
	21(14- 7)	2	107	398	8	254	6	1.57	0	239	5	159	3	40.0	0.1	159	5	39.9	0.3
Weight-Pair 対照群	28(14-14)	2	124	347	1	221	4	1.57	0	221	0	126	1	36.3	0.4	153	0	44.1	0.4
	3	4	85	247	3	165	13	1.50	0.13	157	5	90	2	36.5	1.4	110	4	44.5	1.6
	5	4	86	259	17	156	2	1.66	0.09	163	7	96	7	37.1	1.7	108	5	41.7	2.0
	7	2	82	264	4	167	4	1.58	0	165	1	99	1	37.5	0.1	113	2	42.8	0
	10	4	84	267	3	165	1	1.62	0.09	172	12	95	5	35.6	1.8	117	1	43.8	0.5
	14	4	82	260	2	159	1	1.64	0	171	1	89	0	34.2	0.1	116	0	44.6	0.4
	17(14- 3)	4	86	279	13	168	9	1.66	0.01	187	8	92	5	33.0	0.3	131	5	46.9	0.5
正常対照群	21(14- 7)	4	104	294	10	177	6	1.66	0	210	5	84	5	28.6	0.7	150	4	51.0	0.9
	28(14-14)	4	124	316	8	186	4	1.70	0	221	6	95	2	30.1	0.2	157	3	49.7	0.3
	0	4	88	243	6	158	5	1.54	0.01	147	3	96	7	39.5	0.6	97	2	39.9	0.7
	3	2	102	247	1	162	1	1.52	0	147	0	100	1	40.5	0.2	95	0	38.5	0
	5	2	120	260	0	168	0	1.55	0.01	158	2	102	1	39.2	0.7	104	3	40.0	1.0
	7	2	125	320	0	206	0	1.55	0	196	0	124	1	38.8	0.4	128	1	40.0	0.3
	10	2	151	328	0	214	0	1.53	0	195	0	133	0	40.6	0.1	131	0	39.9	0.1
正常対照群	14	2	205	355	0	223	1	1.59	0.02	225	2	130	0	36.6	0	152	0	42.8	0.1
	21(14-7)	2	234	429	0	266	1	1.61	0	275	0	154	0	35.9	0.1	187	0	43.6	0.1

* 平均値±標準誤差

** 実験日数 (AAN 投与日数-回復日数)

ら増加の傾向を示している。回復期には速やかな増加がみられた(図31)。

(6) 粗有機成分重量

正常対照群では、経日的に直線的な増加を示す。AAN 投与により粗有機成分は比較的速やかに増加し、7日目以後、僅かながら正常対照群を凌駕し、14日目には Weight-Pair 対照群の約1.5倍の値を示した。投与中止後緩やかな減少を示し、中止後7日目以後、比較的急速に減少した(図32)。

(7) 灰分重量

正常対照群では、経日的に直線的な増加を示す。lathyrism 群では、投与10日目まで僅かに増加の傾向を示すが、投与10日目以後急激に増加する。投与を中止すると、増加率がやや減少し、中止後7日目以後はほとんど増加を示さなくなる(図33)。

(8) Percentage ash weights

灰分重量/乾燥重量×100を Percentage ash weights とした。

正常ラットでは65~68の範囲内で比較的安定した値を示し、Weight-Pair 対照群では、66~71とやや大きな値を示した。一方 lathyrism 群では、AAN の投与により有意の低下を示し、中止後は、比較的速やかな増加がみられた(図34)。

(9) 水分、灰分及び、粗有機成分重量の湿重量に対する比率

正常対照群では、経日的に僅かながら水分の減少と灰分の増加の傾向を示している。lathyrism 群では、AAN 投与により水分の占める割合が急激に増加し、これに比して、灰分の比率は減少した。投与14日目には、水分は51%に達した。投与

図 27 体 積

図 28 湿 重 量

図 29 密 度

図 30 水分重量

を中止すると水分の割合は急激な減少を示し、これに対応して灰分は増加し、正常対照群に近似し

た値を示した。粗有機成分の割合には、この期間中ほとんど変動がみられなかった。一方 Weight-Pair 対照群では、粗有機成分の割合はほとんど変動を示さないが、水分の割合は経日的に減少し、これに対応して灰分の比率は増加した(図34)。

(10) 水分、灰分及び、粗有機成分重量の体積に

図 31 乾燥重量

図 32 粗有機成分重量

対する比率

正常対照群では、粗有機成分にはほとんど変化がみられないが、水分の軽度の減少と、灰分の比較的明らかな増加がみられた。Weight-Pair 対照群でも、水分の減少と灰分の増加を示した。osteolathyrism の場合には、著しい変化がみられた。AAN 投与により水分は急激に増加し、一方灰分は減少し、14日目には単位体積あたりの重量は最低値を示した。粗有機成分にも変化がみられ、絶対量の増加にもかかわらず、体積あたりの重量は減少した。AAN 投与を中止すると、水分の減少に伴って灰分は著しく増加し、粗有機成分にも僅かながら増加がみられた(図35)。

図 33 灰分重量

小 括

lathyrism 群における下顎骨の形態計量の結果を要約すると、次の如くである。

1. 投与期間中、下顎骨の体積、湿重量は急激に増加し、投与14日目には各々実験開始時の約2.1倍、1.9倍となり、正常対照群に比しても約1.5倍、1.3倍の値を示したが、投与中止後、速やかに減少した。一方密度は低下し、投与14日目には、正常対照群の約86%にまで減少したが、AAN の投与を中止すると急激な増加を示した。

2. 体積、湿重量の増加に一致して、水分重量は著しい増加を示し、投与14日目には、実験開始時の約2.4倍、正常対照群同日の約1.8倍となった。また投与7日目を境に、水分重量が、灰分重量を凌いだ。投与中止により水分は急激な減少を示した。

3. 灰分重量は、投与期間中増加し、投与中止後7日目以降はほぼ一定値を示した。lathyrism 群と正常対照群の値の差は有意であった。

4. 粗有機成分重量は、投与中止後7日目まで、正常対照群を僅かに凌駕する程度にまで増加したが、投与中止後7日目以後は減少し、Weight-Pair 対照群へ漸近した。lathyrism 群と Weight-Pair 対照群の値の差は有意であった。

5. Percentage ash weights の有意の減少と、AAN 投与後の比較的速やかな増加がみられた。

* 実験日数 (AAN投与日数一回復日数)

** 灰分重量
乾燥重量 $\times 100$

図 34 水分、灰分、粗有機成分重量の湿重量に対する比率と Percentage ash weights (PAW)**

6. 湿重量に対する三成分比では、AAN 投与により、水分の比率は急激に増加し、これに対応して灰分の割合は減少した。投与中止後、水分比は急激な減少を示し、一方灰分の比はこれに対応して増加した。粗有機成分の割合は、実験期間中著しい変動を示さなかった。

7. 体積あたりの重量には、著しい変化が観察された。水分の急激な増加に反し灰分は減少し、14日目には最低値を示した。粗有機成分も、絶対量の増加にもかかわらず、体積あたりの重量は減少した。

IV. 考 察

病理形態学的検索は、従来定性的な観察が主で

あったが、形態学的変化をより定量的にとらえようとする試みは、古くからなされている。骨組織に於いては、乾燥法による水の定量⁵⁶⁾や、灰化法或いは、脱有機法による無機成分の計量⁵⁷⁾などが試みられており、Trotter らは、人骨に起る加齢的变化を、より定量的に把握するために、多数の成人骨格について、Percentage ash weights^{58,59)}及び、密度^{60,61)}を測定し報告している。osteolathyrisism の場合にもこの様な方法は試みられており、軟骨^{26,36,47,48)}や、骨^{26,49,51,52)}に水分の増加がみられることや、骨の無機質が減少すること^{1,3)}、などが報告されている。しかしながら、これらの検索のほとんどは、重量を基準にしてなされたものである。

*実験日数 (AAN 投与日数 - 回復日数)

図 35 水分, 灰分, 粗有機成分重量の体積に対する比率 (mg/mm³)

組織, 臓器を一つの有機的複合体とみなす時, それを構成する細胞や基質の立体的分布, 配列, 或いは, 病変時におけるそれらの変容を明らかにすることは, 重要なことと思われる。

著者らは, osteolathyrism の場合の下顎骨の変化を, より定量的に把握するために, 形態計量学的検索を行ったので, 計量学的所見を中心に, 形態学的変化との関連等を含めて, osteolathyrism の場合の下顎骨の変化について考察してみたい。

1. 体積, 湿重量, 密度

AAN の投与後, 咀嚼筋の付着部を中心に過骨症が発生する。初期には組織学的, X線学的に感知されるのみであるが, 7日目以後は肉眼的にも認めうようになり, 顎骨は著しく変形するが, この過程に一致して体積の著しい増加がみられた。Yeager & Taylor^{24,30)}は, lathyrism ラットの大腿骨の横断切片で, 過骨症の定量的分析を試みているが, 一般的には, 過骨症による体積の増加は, 肉眼的な所見として記載されているのみで, ほとんど計測されていない。

一般に骨組織の体積は, 成長に伴い増加するが,

下顎骨の体積も加齢的な体重の増加に一致して, ほぼ直線的に増加した(図27)。Weight-Pair 対照群では, ほとんど増加はみられなかったが, AAN 投与により, 5日目頃より急激な増加を示し, 14日目には, Weight-Pair 対照群の約2.1倍, 正常対照群の約1.5倍の値を示した。投与中止により速やかな減少を示し, 中止後7日目頃には正常値となり, その後更に減少して中止後14日目には, 中止後ゆるやかな増加を示す Weight-Pair 対照群の値に近づいた。この中止後の急激な減少は, 過骨症の吸収縮小に一致する所見であったが, 回復に多少の時間差を示している灰分や粗有機成分に比し, 水分の動態に特によく一致していた。本実験では, 歯牙を含めて計測しているが, 歯牙, 特にその歯冠部には, 体積の変動はほとんどないと考えられるので, Weight-Pair 対照群と対比しても, lathyrism 群における体積の増加は, その大部分が過骨症によるものと思われる。

高堀(1971)⁵²⁾は, AAN 投与ラットの大腿骨で, 湿重量の著明な増加がみられたことを報告しているが, 本実験でも体積の増加とほぼ一致して, 下

顎骨湿重量の著明な増加がみられた(図28)。AAN投与14日目には、Weight-Pair 対照群に比し約1.8倍、正常対照群に比べても約1.3倍の値を示した。投与中止後は急激に減少し、中止後14日目には、Weight-Pair 対照群に近づいた。

Broman ら⁶⁰⁾及び、Trotter ら⁶¹⁾の乾燥人骨の計量では、乾燥骨単位体積あたりの乾燥骨の重量を密度としているが、著者らは、生体におけるものにより近い状態で分析するために、非乾燥骨単位体積あたりの湿重量を密度とした。

今回用いた成長期ラットでは、顎骨の密度は、正常の場合加齢的な増加を示した。Weight-Pair 対照群では、正常対照群を上まわる増加率を示した。lathyrisim 群では、AAN 投与後5日目頃から急激な減少を示し、14日目には、正常対照群の約85%の値にまで減少した。投与中止後速やかに増加し、7日目には実験開始時の値にまで回復した(図29)。

このように lathyrisim の場合、過骨症の発生とはほぼ一致して、体積と湿重量の急激で著明な増加がみられたが、密度は著しく減少した。これは、湿重量の増加をはるかに上まわる体積の不均衡な増加が、起っている事を示唆するものであろう。本実験では、下顎骨を一塊として計量しているのですが、骨髓の存在も密度に影響を及ぼしていると思われるが、大腿骨等と比べると骨髓の占める比率が小さいことから、その影響は比較的少ないものと思われる。lathyrisim の場合には、多孔症も発生するので、これも密度に影響を及ぼすと考えられるが、密度の減少に最も大きく影響しているのは、過骨症の形成に伴う体積の増加と思われる。それ故、過骨症そのもののみ、取り上げれば、更に密度は小さくなるものと思われる。

2. 水分含有量

入倉ら⁴⁹⁾は、正常ラットの大腿骨の水分含有量は、年齢と共に一定の傾向で低下すると述べているが、今回用いた成長期の正常ラットの下顎骨では、水分含有量は加齢的に増加を示した(図30)。しかし、その増加率からみると灰分含有量(図33)のそれに比し、実験開始後21日目で約30%下まった。これは正常下顎骨に於ける密度の加齢的増加の大きな要因と思われる。

一方、lathyrisim 群では、体積の増減と近似した増減を示した。AAN 投与5日目頃より急激に増加し、14日目には Weight-Pair 対照群の約2.6倍、正常対照群の約1.8倍の値を示した。AAN 投与の中止により速やかな減少を示し、14日目には実験開始時の値近くまで減少した(図30)。

小椋ら⁵⁷⁾によれば、硬組織中の水の存在様式として、付着水、吸着水、化合水の他に、(1) アパタイト結晶のまわりの水和殻の存在、(2) 結晶格子内の水の存在、も考慮する必要があるが、今回の検索に用いた乾燥法では、付着水、吸着水、化合水の大部分が水分として計量されたと思われる。

osteolathyrisim の場合、軟骨の水分が増加することは、一致した所見であるが^{26,36,47,48)}、骨では不変⁴⁸⁾、或いは減少⁴⁷⁾するという報告もみられる。しかし入倉ら⁴⁹⁾は、ラットの大腿骨では、lathyrisim により水分が増加すること、その割合は動物の年齢と共に少なくなるが、lathyrogen の投与が15日を超えると、成獣の方が、水分含有量が大きくなると述べている。また西納ら⁵¹⁾や高堀⁵²⁾は、lathyrisim の場合、大腿骨の水分が増加すると報告し、特に高堀は、過骨症においては、著しい水分の増加がみられると述べている。

今回の検索で、lathyrisim ラットの下顎骨での水分の著明な増加が明らかになったが、その水分の増加の一因としては、多孔症のため拡大した骨髓腔における循環障害なども考えられるが、大部分は過骨症に起因するものと思われる。

入倉ら⁴⁹⁾は、幼若ラットでの AAN による骨の肥大は、主に水分の増加により、生後60日以降の成熟ラットでは、水分以外の不揮発成分の増加によると述べている。

今回、下顎骨にみられた水分の増加は、高堀⁵²⁾が大腿骨過骨症について述べている如く、主として細胞成分の著しい増加と、新生された基質によるものと思われる。

Borle ら(1959)³⁶⁾は、AAN を投与した幼若ラットの骨端軟骨では、Na が乾燥重量あたり8%の増加を示すことより、増加した水分は細胞外性のものであるとし、lathyrisim における硫酸の代謝障害が、軟骨における陰イオンの不足を来とし、

滲透圧の変化をもたらし、2次的に、水分含有量を増加させるのではないかと述べている。また Berntsen(1967)⁴⁸⁾も、AAN を投与した家兎の軟骨の水分、Na, K, Cl を測定し、軟骨の水分の増加は、単に血漿の滲出によるのではなく、滲透圧の変化に起因するものであり、これには酸性粘多糖類が関与している事を示唆している。

Levene(1966)²⁶⁾も、BAPN を投与した孵化鶏卵の軟骨の水分の増加は、抗ヒスタミン剤により阻止されないことから、過剰な水分は細胞外にあると推論している。また lathyism の軟骨の過剰水は、塩可溶性 collagen の量と比例関係にあることから、lathyism の collagen 分子は異常であり、その物理的性状が、水和に関係しているのではないかと述べている。

これらの研究は、いずれも軟骨に関するものであるが、今回の過骨症においても、水分の増加の一端は、細胞の増殖によるものと思われるが、その多くは産生された基質の含水量が多いことによるものと考えられる。

3. 乾燥重量

lathyism の場合の骨の乾燥重量について、Levene²⁶⁾は、孵化鶏卵の大腿骨では、僅かに減少すると述べているが、入倉ら⁴⁹⁾は、幼若ラット大腿骨では、正常と変らないが、成熟ラットでは正常より増加すると記載し、高堀⁵²⁾もラット大腿骨で増加したと報告している。

今回の下顎骨の検索では、経日的な増加を示す正常ラットに比し、AAN 投与群では、正常値をやや下まわるものの、ほぼ近似した増加率を示した(図31)。これは Weight-Pair 対照群に比すと14日目の時点で、約1.2倍であり、過骨症の形成とほぼ一致する所見である。AAN の投与を中止すると増加率は減少し、中止後7日目以後は絶対量も減少し、14日目以後、体重の増加と共に増加を示す Weight-Pair 対照群の値に近づく。この回復期の所見は、体積、湿重量及び含水量の変化に比べると、明らかな時間差を示しているが、これは回復期において、水分が速やかに吸収されるのに比し、石灰化基質の吸収、改造は多少遅れることを示すものと思われる。

骨の乾燥重量は、その粗有機成分と灰分の総和

なので、夫々について更に考察を加えたい。

(1) 粗有機成分

粗有機成分としては、細胞を構成する蛋白及び基質のコラーゲンや多糖類が主なものであるが、硬組織の結晶格子内の水分は、一般に水定量に用いる乾燥法では除去されず、200°C~400°C の加熱により脱水されるといわれており⁶⁵⁾、今回の検索でも、粗有機成分として測定したものの中に、ごく少量ながらこの結晶水を含むものと思われる。

正常対照群では、粗有機成分重量は体重の増加に比例し、経日的な増加を示した。AAN の投与により粗有機成分重量は、比較的速やかに増加し、7日目以後正常対照群を凌駕し、14日目には最大となり、Weight-Pair 対照群の約1.5倍の値を示した。AAN 投与を中止すると緩やかに減少し、中止後7日目には、正常群より低値を示し、以後急速に減少した(図32)。このように lathyism の場合は、体重の減少にもかかわらず、下顎骨の粗有機成分重量は正常対照群を上まわる値を示したが、これは過骨症の形成とほぼ一致するものであり、細胞の増殖と基質の産生によるものと思われる。

粗有機成分のうち、その主要な部分を占めるとされる collagen については、多くの研究がなされており、lathyism の場合、膠原線維の形成障害がみられることはよく知られている^{16,18,35,38)}。その成熟障害^{35,45,49,53,55)}により可溶性 collagen が著しく増加するが^{23,29,31-33,45,49,51,53,55)}、これは lathyrogen の作用により、collagen の架橋結合が障害されるためであると考えられている^{21,28,29)}。このような場合にも一般的には collagen 自体には質的にも^{21,29)}、量的にも^{14,35,51)}、正常の場合と差異はないと考えているものが多い。しかしながら、Enzinger & Warner (1960)³⁸⁾は、機械的刺激が欠除している場合は、hydroxyproline 量の減少することを報告している。一方基質の重要な構成要素である粘多糖類については、著しい変化はないとするもの^{4,55)}或いは、過剰の蓄積がみられたとするもの^{7,43)}、もあるが、一般的にはその減少を報告しているものが多い^{11,20,27,34,37,45,46,50)}。

今回の検索では、粗有機成分は正常を僅かに凌

いではいたが、水分の増加率に比すとはるかに少なかった。

(2) 灰分

正常対照動物では、加齢的に増加した。AANを投与すると、一時増加率が減少するが、10日目頃より急激に増加し、14日目には正常群に近い値になる。投与を中止すると、増加率は減少するものの、中止後7日目までは漸増し、7日目以後はほとんど横ばい状態となり、中止後増加を示すWeight-Pair対照群の値に近くなる(図33)。この変動は乾燥重量(図31)とよく類似しており、形態学的に確認された過骨症の形成、及び、AANの投与中止によるその吸収と改造の過程に、よく一致する所見である。

Geigerら(1933)¹¹⁾は、lathyrismのラットの大腿骨と上腕骨で、その灰分含有量を計測し、成熟ラットでは正常範囲内にあるが、幼若ラットでは重量が減少すると述べており、Dasler(1954)³⁾も、切歯ではやや増加したが、大腿骨では灰分が減少したことを報告している。下顎骨における今回の検索では、正常群に比しやや減少を示していたが、Weight-Pair対照群に比べると、14日目で、約1.2倍の値を示していた。このようにlathyrismの場合、体重の減少にもかかわらず、灰分量がほぼ正常値に近い値に維持されているのは、多量の過骨症の形成に依るものと思われる。一方lathyrismの場合、骨髓側においては著しい骨多孔症が起ることはよく知られており^{2,11,20,33,37,46,54)}、顎骨についても多孔性の変化が報告されている^{9,13,15)}。このような多孔症は、lathyrogenによる骨芽細胞の代謝障害による軟骨内化骨不全に加えて、過骨症形成に要するCaを、供給するために起る吸収の亢進により、発症すると考えられるが、これについては高堀⁵²⁾及び、増原・高堀⁵⁴⁾の詳細な報告がある。彼等は、AANを投与したラットの過骨症と骨多孔症とに及ぼす食餌性Caの影響について検討し、低Ca食の場合は、過骨症に沈着するCaの $\frac{3}{4}$ は、既存骨の吸収に依存しているが、高Ca食の場合は、過骨症に沈着するCaはほとんど食餌によるもので、骨多孔症は起らないことを明らかにしている。

一般に骨多孔症は、骨質の減少、即ち灰分の減

少をもたらすと考えられるが、今回の検索では、正常群に比しやや少ないものの、Weight-Pair対照群に比すと、はるかに多量の灰分を保存していることが明らかであり、lathyrismの場合のCa代謝を考える際に、非常に興味深い所見である。

(3) Percentage ash weights

Trotter & Peterson(1962)⁵⁹⁾によれば、この値は、密度とは異なり、年齢による変動がなく、海綿骨が多い場合は変位が大きいものの、骨髓の存在によって余り影響を受けないといわれている。

今回の検索では、正常ラットの場合、加齢的に極めて軽度の増加傾向がみられたが、65~68と比較的安定した値を示した。また、Weight-Pair対照群では軽度のばらつきがみられたが、66~71とやや大きな値を示した。これに対してlathyrism群では、AANの投与と共に有意の低下を示し、中止後比較的速やかな増加がみられた(図34)。

Trotter & Peterson⁵⁹⁾の120例の成人骨格による検索では、人種、性別により相違がみられたが、大腿骨で平均66.26~67.00、下顎骨で最も大きく平均で68.80~70.30の値を示した。

今回の検索では成長期のラットである点、直接対比することは困難だが、加齢的に極めて軽度ながら増加傾向を示してはいるものの、比較的近似した数値を示しており、動物による多少の差異はあるにしても、骨組織における無機質と有機質の比率には、大きな相違はないものと思われる。

osteolathyrismの場合に、Percentage ash weightsに明らかな減少がみられたことは、骨組織の質的な変化を示唆するもので興味深い。osteolathyrismの場合の石灰化の障害には、基質に対するCaの絶対量の不足も、当然考慮されねばならないが、基質の質的な異常が主に関与するものと思われる。この点については、今後更に検討したい。

4. 3成分の湿重量及び体積に対する比率

(1) 湿重量に対する比率

正常ラットでは、多少のばらつきはみられたが、加齢的な水分の減少と、これに伴う灰分の増加の傾向がみられた。Weight-Pair対照群では、この傾向が著明で、回復期にも続いた。lathyrism群では、AAN投与後、著明な水分の増加と灰分の

減少がみられ、AAN 投与中止後は、水分の速やかな減少と、灰分の増加がみられた。粗有機成分には著しい変動はみられなかった(図34)。このような変化は、過骨症の形成及び、回復期における吸収と改造にほぼ一致する所見であり、lathyism の場合に、骨組織の組成に著しい変化が生じていることを示唆するものと思われる。

(2) 体積に対する比率

すでに述べた如く、組織や臓器を構成する細胞や基質の、立体的分布や配列、或いは、病変時におけるそれらの変化を明らかにすることは、病変の本態を把握するために、重要なことだと思われる。

Krikos & Orbison (1958)¹⁶⁾は、ラットを用い lathyism の場合の創傷の治癒過程を検索し、単位領域あたりの線維芽細胞と膠原線維の数が、正常動物の場合に比し減少すると述べているが、これは組織の構成要素の分布、配列が立体的にも変容していることを示唆するものであり興味深い。このような観点から、三成分の単位体積に対する重量を算出した。

正常対照群では、粗有機成分にはほとんど変化がみられないが、水分の経日的な軽度の減少と、灰分の比較的明らかな増加がみられ、この結果前述した如く、密度は加齢的な漸増傾向を示した。Weight-Pair 対照群でも、粗有機成分には著しい増減はみられないが、水分の減少と灰分の著しい増加がみられ、密度は正常群に比しても高値を示した。

一方 osteolathyism の場合には顕著な変化がみられた。AAN の投与により、水分は急激に増加し、14日目には最大値を示した。灰分は経日的に減少し、14日目には、単位体積当りの重量は、投与開始時より約30%減の最低値を示した。この場合には、粗有機成分にも変化がみられ、絶対量が増加しているにもかかわらず、単位体積あたりの重量は減少した。この結果すでに述べた如く、密度は低下し、14日目には最低値を示した。AAN の投与を中止すると、水分の減少に伴って灰分は著しく増加し、粗有機成分にも僅かな増加がみられた(図35)。このような変化は、骨髓腔の存在、骨多孔症によるその拡大等も、十分考慮に入れな

ければならないが、過骨症の形成に最もよく一致し、組織学的にも石灰化の不良な、多量の骨質がみられること、又走査電顕的にも、過骨症部は多孔性で、特徴的な軽石状構造を示していること等にも、よく一致する現象であり、lathyism の場合形成される新生骨は、水分が著しく多く灰分に乏しい鬆疎な骨質であることを示すものと考えられる。

osteolathyism の場合、石灰化、特に軟骨内化骨が障害されることは、良く知られており^{20,37,39,41,55)}、基質の形成障害乃至は異常によるものと考えられている^{20,39,41)}。ラット大腿骨の過骨症の電顕的検索では、基質の形態学的異常と、平坦な石灰化前線及び、不均一な斑状石灰化が特徴的であった⁴⁴⁾。

Martino ら (1979)⁶²⁾は、BAPN を投与したラットの大腿骨の過骨症部を電顕的に検索し、同様な結節状石灰化を観察し、このような石灰化の様式は、急速に形成された線維骨に特徴的なものであろうと述べている。

今回の検索で、osteolathyism の場合の骨組織は、形態学的にも、組成の点でも異常であることが、明らかになったが、この場合の石灰化の異常は、その大部分が、基質の性状の異常に基づくものと思われる。

5. 過骨症の形成機序について

以上の検索から、下顎骨の計量学的な変化は、主として過骨症に起因することが示唆された。過骨症は、主に筋腱付着部に起こることから、筋による機械的刺激が、二次的な因子として重要な役割を演じていることは、一般に良く知られており^{2,12,13,37)}、Hamre & Yeager は、筋の切断⁶⁾、或いは、支配神経の切断¹⁰⁾により、筋の張力が失われた場合には、過骨症の発生をみないと報告している。一方、Enzinger & Warner³⁸⁾は、AAN を投与したラットの腹壁に、ビニールスポンジを埋入し、肉芽組織の形成と線維化の過程を検索し、組織に過剰な形成がみられなかったことより、基本的な変化は、結合組織の形成不全と成熟障害であり、機械的ストレスの存在下にみられる線維の過剰な形成は、一つの修復現象であらうと述べている。

今回の検索で、新生された骨基質は、形態学的にも組成の上からも異常であることが明らかにされたが、個々の骨形成細胞は、活発な骨形成を営んでいる正常の骨芽細胞に比して小型で、やや不規則な形態を示しており、大腿骨過骨症部の電顕的検索で、骨形成細胞に細胞小器官の発育不全がみられたこと⁴⁴⁾、などと併せ考察すると、基質の異常には、単に細胞外性に起因する collagen の成熟障害のみならず、このような骨形成細胞の機能不全乃至は、機能異常も関与していることが示唆される。そして、筋による機械的刺激が、障害された細胞、組織に対して、機能的要請として作用し、結果として、Ponseti & Aleu⁶³⁾も指摘している如く、質的な欠損を量的に補うために、骨形成細胞の増殖を促し、水分が多く無機成分に乏しい鬆疎な骨組織が、大量に形成されるものと思われる。

V. 結 論

osteolathyrism の場合の下顎骨の変化を、より定量的に把握するために、AAN を投与したラットの下顎骨について、形態計量学的な検索を行ない、その所見を中心に、形態学的変化との関連を含めて検討した。結果を要約すると次の如くである。

1. AAN の投与により、筋付着部を中心に過骨症が発現し、下顎骨は著しく変形した。軟骨内化骨の障害と既存骨梁の吸収によって骨は多孔性になり、歯根膜には特徴的な変化が発生した。

2. AAN の投与を中止すると、過骨症の吸収と改造、骨多孔症の修復、歯根膜線維の再配列等、比較的速やかな回復がみられた。

3. 計量学的検索でも下顎骨に著しい変化が認められたが、このような変化は、主として過骨症によることが示唆された。

4. 計量学的所見から、osteolathyrism の場合、骨組織の組成に著しい変化が起ることが明らかになった。

5. 今回の検索結果を基礎にして、過骨症の形成機序について、若干の考察を加えた。

文 献

1) GEIGER, B. J., STEENBOCK, H. and PAR-

- SONS, H. T.: Lathyrism in the rat. *J. Nutrition*, **6**: 427-442, 1933.
- 2) ROBINSON, J. J. and BAST, T. H.: Bone changes due to lathyrism in rats. *Anat. Rec.*, **59**: 283-295, 1934.
- 3) DASLER, W.: Incisor ash versus femur ash in sweet pea lathyrism (odoratism). *J. Nutrition*, **54**: 397-402, 1954.
- 4) PONSETI, I. V., WAWZONEK, S., SHEPARD, R. S., EVANS, T. C. and STEARNS, G.: Further studies on lathyrism in the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* **92**: 366-369, 1956.
- 5) YEAGER, V. L. and HAMRE, C. J.: Histology of lathyrus-induced exostoses of rats. *Arch. Path.*, **64**: 171-185, 1957.
- 6) HAMRE, C. J. and YEAGER, V. L.: Influence of muscle section on exostoses of lathyrus rats. *Arch. Path.*, **64**: 426-433, 1957.
- 7) MENZIES, D. W. and MILLS, K. W.: The aortic and skeletal lesions of lathyrism in rats on a diet of sweet pea. *J. Path. Bact.*, **73**: 223-237, 1957.
- 8) BÉLANGER, L. F.: Autoradiographic studies of sulfated mucopolysaccharide metabolism in cartilage of osteolathyrus rats and chicks. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **99**: 605-607, 1958.
- 9) GARDNER, A. F., DASLER, W. and WEINMANN, J. P.: Masticatory apparatus of albino rats in experimental lathyrism. *J. D. Res.*, **37**: 492-515, 1958.
- 10) HAMRE, C. J. and YEAGER, V. L.: Influence of denervated muscles on exostoses of rats fed a sweet-pea diet. *Arch. Path.*, **65**: 215-227, 1958.
- 11) BÉLANGER, L. F.: Observations on the manifestation of osteolathyrism in the chick. *J. Bone & Joint Surg.*, **41B**: 581-589, 1959.
- 12) AMATO, V. P., MALTA, S. and BOMBELLI, R.: Early skeletal and vascular changes in rats fed on sweet pea (*Lathyrus odoratus*) seeds. *J. Bone & Joint Surg.*, **41B**: 600-610, 1959.
- 13) GARDNER, A. F.: The effects of various levels of sweet peas (*Lathyrus odoratus*) in the diet, with and without dietary supplements, on the growth of the mandibular ramus and articulation in young rats. *J. D. Res.*, **38**: 805-822, 1959.
- 14) KENNEDY, J. S. and KENNEDY, G. D. C.: Autoradiographic studies in experimental lathyrism. *J. Path. Bact.*, **84**: 123-135, 1962.
- 15) MARWAH, A. S., DASLER, W. and MEYER, J.: Reversibility of lathyrus damage to the periodontal structures. *J. Periodont.*, **34**:

- 142-144, 1963.
- 16) KRIKOS, G. A. and ORBISON, D. C. : Effect of beta-aminopropionitrile upon wound healing. *Arch. Path.*, **65** : 312-322, 1958.
 - 17) KRIKOS, G. A., MORRIS, A. L., HAMMOND, W. S. and McCLURE, H. H. JR. : Oral changes in experimental lathyrism (odora-tism). *O. S., O. M., & O. P.*, **11** : 309-321, 1958.
 - 18) KRIKOS, G. A. and ORBISON, J. L. : His-tochemical studies of skin wounds in rats receiving beta-aminopropionitrile. *Arch. Path.*, **70** : 188-194, 1960.
 - 19) BOTTCHEER, E. J. : Lathyrism in rabbits. *J. Bone & Joint Surg.*, **44 A** : 717-729, 1962.
 - 20) HARTMANN, F. : Die enchondrale Minerali-sationsstörung beim experimentellen Lathyri-smus. *Verh. Dtsch. Ges. Path.*, **47** : 161-165, 1963.
 - 21) MARTIN, G. R., PIEZ, K. A. and LEWIS, M. S. : The incorporation of [^{14}C] glycine into the subunits of collagens from normal and lathyric animals. *Biochim. Biophys. Acta*, **69** : 472-479, 1963.
 - 22) YEAGER, V. L. and GUBLER, D. J. : Pro-tein histochemistry of lathyric periosteum. *Arch. Path.*, **76** : 158-165, 1963.
 - 23) TANZER, M. L. and HUNT, R. D. : Ex-perimental lathyrism. An autoradiographic study. *J. Cell Biol.*, **22** : 623-631, 1964.
 - 24) YEAGER, V. L. and TAYLOR, J. J. : Perio-steal response in lathyrism after semistar-vation. *Arch. Path.*, **80** : 647-650, 1965.
 - 25) BERRINGTON, E. P. and MEYER, J. : Reco-very of the rat dental organ from experi-mental lathyrism. *J. Periodont.*, **37** : 453-467, 1966.
 - 26) LEVENE, C. I. : The hydrating effect of lathyrogenic compounds on chick-embryo cartilage in vivo. *Biochem. J.*, **101** : 441-447, 1966.
 - 27) NABER, E. C., SCOTT, K. and JOHNSON, R. M. : Relationships of divalent cations to experimental lathyrism and collagen for-mation. *Fed. Proc.*, **26** : 121-128, 1967.
 - 28) PAGE, R. C. and BENDITT, E. P. : Interac-tion of the lathyrogen beta-aminopropioni-trile (BAPN) with a copper-containing amine oxidase. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **124** : 454-459, 1967.
 - 29) PAGE, R. C. and BENDITT, E. P. : A mole-cular defect in lathyrin collagen. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **124** : 459-465, 1967.
 - 30) YEAGER, V. L. and TAYLOR, J. J. : Lathy-rism and aging. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **129** : 44-46, 1968.
 - 31) GOLUB, L., STERN, B., GLIMCHER, M. and GOLDHABER, P. : The inhibition of the maturation of newly synthesized bone colla-gen by β -aminopropionitrile in tissue cul-ture. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **129** : 465-469, 1968.
 - 32) GOLUB, L., STERN, B., GLIMCHER, M. and GOLDHABER, P. : The effect of a lathyro-genic agent on the synthesis and degrada-tion of mouse bone collagen in tissue cul-ture. *Arch. Oral. Biol.*, **13** : 1395-1398, 1968.
 - 33) LALICH, J. J. and ANGEVINE, D. M. : Dysostosis in adult rats after prolonged β -aminopropionitrile feeding. *Arch. Path.*, **90** : 22-28, 1970.
 - 34) CASTELLANI, A. A. and CASTELLANI-BISI, C. : Decrease in hexosamine content of epiphyseal plates in experimental lathyrism. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **98** : 318-320, 1958.
 - 35) FOLLIS, R. H. JR. and TOUSIMIS, A. J. : Experimental lathyrism in the rat. Nature of defect in epiphyseal cartilage. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **98** : 843-848, 1958.
 - 36) BORLE, A. B., KARNOVSKY, M. J. and NICHOLS, G. JR. : Changes in inorganic composition of tissues in experimental osteo-lathyrism. *Am. J. Physiol.*, **197** : 1224-1228, 1959.
 - 37) 鈴木璋俊 : Aminoacetonitrile 注射による大黒鼠の硬組織病変に関する研究. お茶の水医学雑誌, **7** : 2469-2484, 1959.
 - 38) ENZINGER, F. M. and WARNER, E. D. : Experimental lathyrism. Effect of aminoacetonitrile on connective tissue formation in adult rats. *Arch. Path.*, **69** : 333-341, 1960.
 - 39) HAM, K. N. : The effects of aminoacetonitrile on rachitic rat cartilage. *J. Path. Bact.*, **79** : 175-178, 1960.
 - 40) KARNOVSKY, M. J. : Effects of lathyroge-nic agents on glycogen in epiphyseal car-tilage. *Lab. Invest.*, **9** : 639-655, 1960.
 - 41) KUHLMAN, R. E. : Enzyme alterations in the epiphyseal plate of the rabbit resulting from aminoacetonitrile administration. *J. Bone. & Joint Surg.*, **43 A** : 669-678, 1961.
 - 42) BERGQUIST, E. and HULTH, A. : A study of newly formed bone in lathyrin rats. Microradiographic, tetracycline labelling, and microangiographic techniques. *Virchows Arch. Path. Anat.*, **337** : 195-204, 1963.
 - 43) HULTH, A. : Formation of new bone in osteolathyrism. An autoradiographic inves-tigation, using S^{35} and H^3 thymidine. *Virchows. Arch. Path. Anat.*, **339** : 372-378,

- 1965.
- 44) AMEMIYA, A.: Electron microscopic study of periosteal hyperostosis in rats with lathyrisms induced by aminoacetonitrile. *Bull. Tokyo Med. Dent. Univ.*, **13** : 319-348, 1966.
- 45) SMITH, D. J.: Biochemical aspects of repair in lathyrisms. *J. Dent. Res.*, **45** : 500-502, 1966.
- 46) BERNTSEN, E.: Epiphyseal growth zones in acute lathyrisms. Histochemical study. Electrophoresis of cartilage and bone. *Acta. path. et. microbiol. scandinav.*, **69** : 161-178, 1967.
- 47) BERNTSEN, E.: Epiphyseal growth zones in acute lathyrisms. Uptake and distribution of $^{35}\text{SO}_4$ in cartilage and bone. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **124** : 731-734, 1967.
- 48) BERNTSEN, E.: Epiphyseal growth zones in acute lathyrisms. Determinations of sodium, potassium and chloride. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **124** : 985-987, 1967.
- 49) 入倉 勉, 西納啓吾, 篠田泰誉, 牛山敬一, 長谷川嘉成: Aminoacetonitrile およびその関連化合物の研究(第1報). 動物の年齢と lathyrisms の関係. 薬学雑誌, **87** : 1170-1174, 1967.
- 50) 佐藤温重: Lathyrogen の作用機序に関する研究. お茶の水医学雑誌, **16** : 47-65, 1968.
- 51) 西納啓吾, 牛山敬一, 篠田泰誉, 入倉 勉: Aminoacetonitrile およびその関連化合物の研究(第3報). Lathyrisms における酸性ムコ多糖体の動態. 薬学雑誌, **90** : 521-527, 1970.
- 52) 高堀恒男: Aminoacetonitrile 投与により生ずるラットの外骨症骨の骨塩代謝に及ぼす食餌性因子の影響. お茶の水医学雑誌, **19** : 13-30, 1971.
- 53) 三友善夫, 瀬山義幸, 坂本義光, 森 陽, 新延信吉: 実験的 osteolathyrisms の病理形態学および生化学的研究. 骨代謝, **4** : 13-20, 1971.
- 54) 増原泰三, 高堀恒男: Aminoacetonitrile 投与による実験的骨粗鬆症の発現と食餌性因子の関係について. 骨代謝, **5** : 232-241, 1972.
- 55) 岡 静夫: Lathyrisms の場合の骨端軟骨の不溶性 collagen の変化についての組織学的研究. 口病誌, **40** : 215-241, 1973.
- 56) 須賀昭一, 田熊庄三郎, 佐々木哲 編: 歯の研究法, 一構造と組成. 545-552, 医歯薬出版, 東京, 1973.
- 57) 須賀昭一, 田熊庄三郎, 佐々木哲 編: 歯の研究法, 一構造と組成. 552-559, 医歯薬出版, 東京, 1973.
- 58) TROTTER, M. and PETERSON, R. R.: Ash weight of human skeletons in per cent of their dry, fat-free weight. *Anat. Rec.*, **123** : 341-358, 1955.
- 59) TROTTER, M. and PETERSON, R. R.: The relationship of ash weight and organic weight of human skeletons. *J. Bone & Joint Surg.*, **44 A** : 669-681, 1962.
- 60) BROMAN, G. E., TROTTER, M. and PETERSON, R. R.: The density of selected bones of the human skeleton. *Am. J. Phys. Anthropol.*, **16** : 197-211, 1958.
- 61) TROTTER, M., BROMAN, G. E. and PETERSON, R. R.: Densities of bones of white and negro skeletons. *J. Bone & Joint Surg.*, **42 A** : 50-58, 1960.
- 62) MARTINO, L. J., YEAGER, V. L. and TAYLOR, J. J.: An ultrastructural study of the role of calcification nodules in the mineralization of woven bone. *Calcif. Tiss. Intl.*, **27** : 57-64, 1979.
- 63) PONSETI, I. V. and ALEU, F.: Fracture healing in rats treated with aminoacetonitrile. *J. Bone & Joint Surg.*, **40 A** : 1093-1102, 1958.

- 図 2 正常対照ラット, 左下顎骨(舌側面), 肉眼像。×2
 図 3 AAN 3日間投与ラット, 左下顎骨(舌側面), 肉眼像。ほとんど変化はみられない。×2
 図 4 正常対照ラット(図2と同一動物), 左下顎骨, X線像。×2.2
 図 5 AAN 3日間投与ラット(図3と同一動物), 左下顎骨, X線像。ほとんど変化はみられない。×2.2
 図 6 AAN 3日間投与ラット, 顎二腹筋付着部。骨膜の肥厚と類骨組織(Os)の形成がみられる。HE染色。×240
 図 7 AAN 5日間投与ラット, 筋付着部の骨新生。Azan-Mallory 染色。×240
 図 8 正常対照ラット, 関節頭部。HE染色。×240
 図 9 AAN 7日間投与ラット, 関節頭部。石灰化骨梁は数も少なく, 短い。HE染色。×240
 図 10 AAN 10日間投与ラット, 右下顎骨(舌側面), 肉眼像。関節頭部, 下顎突起部の骨腫様膨隆。×2
 図 11 同, X線像。骨腫様膨隆に一致して, 不規則な不透過像がみられ, 外形は凹凸不整である。×2.2

- 図 12 AAN 10日間投与ラット，筋付着部。外骨膜の著しい肥厚と，骨の新生 (NB：新生骨)。既存の骨質 (CB) との境界は明瞭。PAM 染色。×240
- 図 13 AAN 10日間投与ラット，過骨症部。Ob：骨芽細胞，OsOc：類骨細胞，Oc：骨細胞。HE 染色。×480
- 図 14 AAN 10日間投与ラット，関節頭部。軟骨層の幅は著しく狭く，石灰化骨梁の配列は不規則。HE 染色。×240

- 図 15 AAN 14日間投与ラット，左下顎骨（舌側面），肉眼像。筋付着部の骨腫様膨隆により，変形が著しい。 $\times 2$
- 図 16 同，X線像。過骨症に一致する不規則な骨新生像。顎二腹筋付着部及び顎角部には，放射状に走る針状石灰化像がみられる（矢印）。 $\times 2.2$
- 図 17 AAN 14日間投与ラット，右下顎骨（頬側面），SEM 像。骨表面はやや粗糙で，筋付着部には新生骨がみられる。 $\times 6$
- 図 18 筋付着部新生骨表面の拡大像。骨質は鬆疎，多孔性で，軽石状を呈している。 $\times 90$

- 図 19 AAN 投与中止後 3 日目ラット，右下顎骨(舌側面)，肉眼像。筋付着部の過骨症のため著しく変形している。×2
- 図 20 同，X線像。骨の外形は著しく変形し，凹凸不整。顎角突起部には吸収もみられる。×2.2
- 図 21 AAN 投与中止後 3 日目ラット，左下顎骨(舌側面)，SEM 像。筋付着部の著しい新生骨。×6
- 図 22 筋付着部新生骨表面の拡大像。骨質は多孔性で，軽石状を呈しているが，表面には吸収を示唆する陥凹がみられる。×100

- 図 23 AAN 投与中止後5日目ラット, 顎角突起部。多数の破骨細胞による過骨症骨の吸収がみられる。HE 染色。×120
- 図 24 AAN 投与中止後14日目ラット, 左下顎骨(舌側面), 肉眼像。筋付着部の過骨症は縮小し, 軽度の凹凸を除いて, 外形は比較的良く修復されているが, 関節頭部には変形が残っている。×2
- 図 25 同, X線像。外形線は比較的明瞭だが関節頭部は扁平化し, 顎角突起部には変形が残っている。×2.2
- 図 26 AAN 投与中止後14日目ラット, 筋付着部。過骨症骨は吸収, 改造され, 骨質は緻密になっている。HE 染色。×50