実験的骨粗鬆症に対する食餌の影響に関する研究

— とくに歯槽骨の変化 —

九州歯科大学小児歯科学講座 (指導: 木村光孝教授)

住 本 和 隆

昭和61年10月23日受付

A Study of the Effect of food on Experimental Osteoporosis — Especially on Changes of the Alveolar Bone —

Kazutaka Sumimoto

Department of Pedodontics (Director: Prof. Mitsutaka Kimura)
Kyushu Dental College, Kitakyushu, Japan

Sixty young male Wistar rats, weighing 40g were used. Twenty animals were fed on a standard diet, 40 on a calcium-deficient diet. Latter group resumed a standard diet after three weeks. The effects of dietary content on the growing alveolar bone and tibia were investigated for weight, radiologically, optically, photo-densitically, histopathologically, and hematologically.

The results were as follows:

1. The rats in the experimental group showed considerable increase in weight four weeks after the experiment (one week after resumed a standard diet). Thereafter they showed a significant tendency for increase with time although there was some difference as compared with controls.

2. Radiologically, trabeculae increased in the alveolar bone of the rats of the experimental group, and marked increase in thickness and density of the alveolar bone was seen six weeks after the experiment. In the tibia, interosseous cortex and medial cortex thickened and trabeculae increased in number and became dense.

3. Optically, the inferior portion showed higher densitic curves than the superior portion and this tendency continued until the sixth week although the difference became smaller gradually. Unevenness of the densitic curves for trabeculae in the alveolar bone became less with time. In the tibia unevenness of the densitic curves for trabeculae in the tibia became more pronounced with time and densitic curves for bone rose on the whole. The densitic curves for interosseous cortex and medial cortex in the tibia changed from unevenness to smoothness and approximated the pattern of controls.

4. Photo-densitically, density of alveolar bones of rats in the experimental group increased with time although difference was seen between the superior and inferior portions of the alveolar bone. Six weeks after the experiment, bone density for the

superior portion for the experimental group increased to 0.78 and for the inferior portion to 0.83 with the value for controls as 1. In the tibia, interosseous cortex and medial cortex increased to 0.92 and 0.83, respectively, of controls four weeks after the experiment. Thereafter, increase in the value was seen, but the ratios decreased.

5. Histopathologically, thickening of bone layer was seen in the superior portion of the alveolar bone of the rats in the experimental group. In the inferior portion of alveolar bone, narrowing of the bone marrow due to thickening of bone layer and thickening of bone layer toward the periodontal membrane were seen. At the same time, Sharpey's fiber bundles also appeared. In the tibia, bone proliferation was seen from internal and external periosteum in interosseous cortex and medial cortex. However, fatty marrow did not improve until six weeks after the experiment.

6. Hematologically, ratios of electrolytic serum Ca to IP, and values of serum Na and Cl were very close to those of controls. However, values of serum IP and K were low. Biochemical CPK values, AL-P values and GOT values decreased to normal values, but GPT values varied up and down. On the basis of the foregoing findings, fragility of the alveolar bone and tibia due to osteoporosis at growing stage could be ameliorated considerably by dietary therapy. However difference remained in comparison with controls. As a means to overcome such difference, administration in combination with diet of calcitonin and activated vitamin D is recommended.

Key words : *Osteoporosis / Dietary therapy / Calcium-deficient diet / Rat of Wistar strain / Alveolar bone / tibia / Histopathology*

結 言

健常人の骨組織内では、骨吸収と骨形成が絶えず行われているが、この両者が均衡を保っているために骨量は一定に維持されているのである。しかし、骨粗鬆症においては骨吸収と骨形成の均衡が破綻をきたし、骨吸収が骨形成を上回る結果、骨量の減少が惹起される。しかも、その病因は種々であり multifactorial disorders と表現されている^{1,2,3)}。それゆえ、骨粗鬆症の治療は、これまで種々の方法が試みられてきたが、これらの原因の大部分を消去してしまうのが困難なことが多いのが事実である。本症の治療法としては従来から高蛋白食、ビタミンに富んだ食餌のほか薬剤としてカルシウム製剤⁴⁾、ビタミン剤^{5,6)}、フッ素⁷⁾、カルチトニン⁸⁾などの投与が行われている。また、蛋白同化ホルモン⁹⁾、エストロゲン¹⁰⁾の投与も行われ、現在まである程度の効果が報告されているが、なお検討の余地が残されており、いまだこれといって確立された治療方法はないようである。

成長期における骨粗鬆症は比較的な疾患とされている。その主なものは、自然治癒するといわれる特発性小児骨粗鬆症 (idiopathic juvenile osteoporosis) と osteogenesis imperfecta である¹¹⁾。しかしながら、他の疾患に続発するものや、iatrogenic な骨粗鬆症を含めるとかなり多いようである。特に1) ステロイドホルモン投与、2) 抗けいれん剤投与、3) 慢性腎不全、4) 慢性疾患に続発する immobilization に起因するもの、などの影響で発症するものが多いと考えられる¹¹⁾。最近、骨粗鬆症の原因の一つとしてカルシウム摂取不足によるものも報告されている¹²⁻¹⁵⁾。さらに骨粗鬆症に対し、高カルシウム投与は Ca balance が著しく正となり有効であるとの報告もある^{16,17)}。骨粗鬆症における骨カルシウムの回転は骨形成を上回る骨吸収を示し、著明なカルシウム負平衡であることから、骨粗鬆症の治療にはまずカルシウム補充によりカルシウム平衡をよくすることが基本的に重要な方法である。しかしながら、高カルシウム摂取による正の Ca balance は主として骨吸収の抑制のせいであり¹⁸⁾、骨形成を必要とす

る成長期においては十分な考慮の必要がある。

そこで、著者は本教室の石井（1986）¹⁹⁾の実験を基礎として、成長期にあり栄養吸収が最も旺盛であると思われる幼若ラットに実験的に骨粗鬆症をつくり、これに対する自然食餌の影響を体重、X線学的、光学的、写真濃度、病理組織学および血液学的に検索を行ったので報告する。

実験材料ならびに実験方法

実験材料として3週齢のWister系雄ラットを用い、体重は40g前後のものを60匹使用した。ラットは無作為に次の様な対照群と実験群に分けた。対照群は実験開始時より、オリエンタル酵母のB食変型カルシウム欠乏食飼料と蒸留水を与え飼育し、3週間後より実験完了まではオリエンタル酵母のラット標準飼料と水道水に変え飼育した。

飼育4週間、5週間および6週間後にそれぞれ大腿動脈より放血し、採血しながら致死させた。致死後直ちに頭骨と下腿骨を採取し、両者共に軟組織をつけたまま10%中性ホルマリン液にて固定した。

固定後の頭骨を正中で左右に分離し、脛骨と共にSoftex Type のCSMを用いて管電圧35kVp、管電流5mA、撮影時間60秒および焦点・皮膚間距離70cmの条件下で軟X線撮影を行った。軟X線写真上の骨濃度を客観的に評価するために撮影に際しては軟X線フィルム（Fuji softex film FG）にアルミニウム階段を貼って撮影した。

さらにX線学的観察は肉眼的観察以外に、さくらミクロフォトメーターPDS-15を用いて光学的観察を行った。濃度測定は光速スリット幅 $10 \times 500 \mu$ で行い、測定方法は石井（1986）¹⁹⁾の方法に準じて、下顎骨は下顎下縁より歯槽骨へ、脛骨は脛骨の骨間縁皮質骨より内側縁皮質骨へ走査しscanning patternを描出した。

血液検査は血清中のCa、IP、Ca/IP比、Na、K、Clなどの電解質およびCPK、SLDH、AL-P、GOT、GPTなどの生化学的検査を行った。

二分した頭骨と下腿骨を5%硝酸脱灰し、セロイジン包埋後、頭骨の下顎骨を前額断で、脛骨中心部を横断で $15 \mu\text{m}$ 連続切片標本作製し、ヘマトキシリン・エオジン重染色を施して鏡見した。

実験結果

I. 体重

実験開始時、体重は全て40g前後であったものが、実

表1 対照群および実験群の体重変化（g）

実験日数	対 照 群		実 験 群	
	平 均 値	標準偏差	平 均 値	標準偏差
実験前	41.8	2.14	41.2	1.91
1 週	79.9	3.86	39.9	2.93
2 週	129.4	6.26	39.0	3.35
3 週	185.2	8.85	44.5	6.92
4 週	212.2	3.88	108.4	12.80
5 週	264.5	31.42	129.8	5.51
6 週	296.4	25.36	157.7	2.32

験後1週目に対照群の平均が79.9gであり、実験群の平均が39.9gである。実験群の体重は実験前のものよりも減っており、対照群との差がみられた。実験後2週目に実験群の体重はさらに減り39gとなり、実験後3週目にやっと44.5gになったが、対照群の体重は正常に増加しており、実験後3週目になると体重の平均は185.2gになった。実験群は実験後4週目（標準飼料に変えて1週目）に体重の平均が108.4gとなり、かなりの増加が認められた。実験後6週目になると、実験群（標準飼料に変えて3週目）は157.7gまで上昇していたが、対照群はもうすでに296.4gの平均体重に達していた（表1）。

図1 対照群および実験群における体重の平均値と実験日数との相関関係

図1は実験群の前半（カルシウム欠乏食投与期間）、後半（標準飼料に変えての投与期間）および対照群における体重の平均値と実験日数との相関関係を示したものである。対照群の体重は実験開始後より実験日数の経過と共に増加し、相関係数0.99で急速な増加傾向を示していた。実験群の体重は実験後1週目から実験後3週目まで（カルシウム欠乏食投与期間）に相関係数0.49を示し、有意な正の相関は認められなかった。しかし、実験

後4週目から実験後6週目まで（再び標準飼料に変えての投与期間）には相関係数0.96を示し、対照群とほぼ同様に実験日数の経過につれて体重の増加が認められた。

Ⅱ. X線学的ならびに光学的所見

A. 実験後4週目

1. 歯槽骨

図2 実験後4週目の対照群における下顎骨のX線写真

図2は対照群の下顎骨のX線写真である。歯槽骨骨梁は整然とした排列をしており、ある程度の厚さを持って切歯の表面を被っている。骨濃度はほぼ均等に認められる。図3は実験群の下顎骨のX線写真である。歯槽骨の

図3 実験後4週目の実験群における下顎骨のX線写真

骨濃度は対照群のものよりも低く、骨梁の数も少なく、やや乱れて排列している。歯槽骨の中心部には骨髓の存在が認められる。

図4は図2の microphotogram である。歯槽骨を示す濃度曲線（矢印）は、骨梁の排列状態が凹凸の少ない pattern であり、骨髓の存在が極めて少ない濃度曲線である。図5は図3の microphotogram である。対照群のものとは比べ、骨梁の排列は乱れており、歯槽骨全体は

より低い濃度曲線として描出されている。歯槽骨上部（星印）と歯槽骨下部（米印）を示す濃度曲線は異った反応を示しており、歯槽骨上部が歯槽骨下部より低い濃度曲線を呈している。

図4 図2の microphotogram

図5 図3の microphotogram

2. 脛骨

図6 実験後4週目の対照群における脛骨のX線写真

図6は対照群の脛骨のX線写真である。脛骨の上部に骨間縁皮質骨が緻密なX線不透過像としてみられ、下部に内側縁皮質骨がみられ、その間にやや弱いX線不透過性の骨髄がみられる。骨梁の排列状態は整然としており、ほぼ均等にみられる。図7は実験群の脛骨のX線写

図7 実験後4週目の実験群における脛骨のX線写真

真である。対照群と比べ、骨間縁皮質骨と内側縁皮質骨はかなり薄く、骨濃度も低い。その間の骨髄は明瞭に認められるが、かなり広い。骨梁もみられるが、やや乱れている。

図8は図6の microphotogram である。骨間縁皮質骨を示す濃度曲線は最も高い濃度曲線として認められ、内側縁皮質骨を示す濃度曲線はかなり低いが、両皮質骨の間に骨髄を示す濃度曲線が明瞭にみられる。骨梁 pattern としては、凹凸が認められるものである。図9は図7の microphotogram である。骨間縁皮質骨、骨髄と内側縁皮質骨を示す濃度曲線 pattern は、対照群のものと近似しているが、両皮質骨を示す濃度曲線がよ

図8 図6の microphotogram

図9 図7の microphotogram

り鋭角状を呈している．骨梁を示す濃度曲線の凹凸も少ない．

B. 実験後5週目

1. 歯槽骨

図10は対照群の下顎骨のX線写真である．実験後4週

図10 実験後5週目の対照群における下顎骨のX線写真

目の対照群のものと比べ、歯槽骨の厚さと骨濃度はさらに増加している．骨梁の数はさらに多くなり、より緻密に排列している．骨髓は中央部に僅かに認められる．図11は実験群の下顎骨のX線写真である．実験後4週目の

図11 実験後5週目の実験群における下顎骨のX線写真

実験群のものと比べ、歯槽骨の厚さの変化はみられないが、骨濃度はかなり増加している．骨梁の数も増え、かなりの緻密さを呈している．骨髓の存在は中央部に僅かにみられる．対照群のものと比べると、歯槽骨の厚さと骨梁の緻密さは差がみられるが全体の骨濃度としては近似している．

図12は図10の microphotogram である．歯槽骨を示す濃度曲線（矢印）は、実験後4週目の対照群のものと比べ、さらに凹凸の少ない濃度曲線 pattern を示して

図12 図10の microphotogram

いる．骨髓を示す濃度曲線は認められないが、全体的に高い濃度曲線を呈している．図13は図11の microphotogram である．実験後4週目の実験群のものと比べ、歯槽骨を示す濃度曲線に顕著な変化はみられないが、より高い濃度曲線として認められる．歯槽骨上部（星印）と歯槽骨下部（米印）の濃度差も縮小しており、歯槽骨上部を示す濃度曲線はやや不明瞭になっている．

2. 脛骨

図14は対照群の脛骨のX線写真である．実験後4週目の対照群のものと比べ、骨間縁皮質骨と内側縁皮質骨の厚さはさらに厚くなり、その間に骨髓の存在も認められるが、骨梁の数がかなり増している．図15は実験群のX線写真である．実験後4週目の実験群のものと比べ、骨間縁皮質骨と内側縁皮質骨の厚みの増加がみられる．骨髓の骨濃度もかなりの増加が認められ、骨梁の排列は規則的になっている．しかし、対照群との差は皮質骨の厚さ、骨濃度においてまだ大きい．

図16は図14の microphotogram である．実験後4週目の対照群のものと比べ、骨間縁皮質骨と内側縁皮質骨を示す濃度曲線の幅はより大きく、骨髓を示す濃度曲線は不鮮明である．また、濃度曲線の凹凸 pattern も少

図13 図11の microphotogram

図14 実験後5週目の対照群における脛骨のX線写真

ない。図17は図15の microphotogram である。実験後4週目の実験群のものとは比べ、骨間縁皮質骨と内側縁皮質骨を示す濃度の幅はやや増加しているが、対照群のものよりも鋭角状を呈している。濃度曲線の凹凸は激しくなり、全体的にみられる。

C. 実験後6週目

1. 歯槽骨

図18は対照群の下顎骨のX線写真である。実験後5週

図15 実験後5週目の実験群における脛骨のX線写真

図16 図14の microphotogram

目の対照群のものとは比べ、歯槽骨の厚さにおける変化はないが、骨濃度はさらに増している。骨梁の数と緻密さの増加は著明である。図19は実験群の下顎骨のX線写真である。実験後5週目のものとは比べ、歯槽骨の厚さはさらに増加しており、骨濃度の増加もみられる。骨梁の数と排列の緻密さは増しながら、骨髓は対照群のものに比べてははっきり認められる。対照群との差はまだみられるが、形態的には近似している。

図20は図18の microphotogram である。実験後5週目の対照群のものとは比べ、歯槽骨を示す濃度曲線(矢印)

図17 図15の microphotogram

図18 実験後6週目の対照群における下顎骨のX線写真

図19 実験後6週目の実験群における下顎骨のX線写真

図20 図18の microphotogram

は、より凹凸の少ない安定した濃度曲線の pattern を呈しており、全体的にかなり高い濃度曲線として描出されている。図21は図19の microphotogram である。実験後4週目と5週目の実験群のものと比べ、歯槽骨を示す濃度曲線の幅は厚くなっている。歯槽骨上部（星印）と歯槽骨下部（米印）を示す濃度曲線は異った高さを示しながら、両濃度曲線の差はかなり縮小している。濃度曲線の凹凸も少ない。

2. 脛骨

図22は対照群の脛骨のX線写真である。実験後5週目の対照群のものと比べ、骨間縁皮質骨と内側縁皮質骨における厚さの変化はみられないが、骨濃度がさらに高くなっている。骨梁の数も増えており、排列はより緻密になっている。図23は実験群の脛骨のX線写真である。実験後5週目の実験群のものと比べ、骨間縁皮質骨と内側縁皮質骨の厚さはより厚くなっている。骨梁の数もかなり増えており、排列はさらに緻密になっている。対照群のものと比べ、骨濃度と皮質骨の厚みにおいてまだ差がみられるが、かなり近接している。

図24は図22の microphotogram である。実験後4週目と5週目の対照群のものと比べ、濃度曲線の凹凸は少

図21 図19の microphotogram

図22 実験後6週目の対照群における脛骨のX線写真

図23 実験後6週目の実験群における脛骨のX線写真

図24 図22の microphotogram

もみられる。

Ⅲ．歯槽骨及び脛骨の写真濃度

表2は対照群と実験群のX線写真における歯槽骨の骨濃度をAl当量に換算した厚みの平均値である。対照群の骨濃度の平均値を1としたとき、実験群の骨濃度の平均値に対する比も挙げている。実験後4週目の対照群の歯槽骨は1.49mmであり、歯槽骨上部と歯槽骨下部は0.83mmと0.97mmであり、差がみられる。両群の比としては、対照群は1であるのに対し、実験群の歯槽骨上部は0.56、下部は0.65とかなりの差が認められる。実験後4週目においては、対照群は1.83mmとなり、実験群の歯槽骨上部と歯槽骨下部は1.26mmと1.32mmとやや近接した値である。両群の比としては、歯槽骨上部が0.69まで上昇し、歯槽骨下部は0.72である。実験後6週

なく、かなり安定した濃度曲線として描出されている。骨間縁皮質骨と内側縁皮質骨を示す濃度曲線の幅は実験後5週目のものとほぼ同じであるが、内側縁皮質骨の濃度曲線の上昇が顕著である。図25は図23の microphotogram である。実験後4週目と5週目の実験群のものと比べ、濃度曲線の凹凸は激しくなり、特に骨髓における変化は大きい。骨間縁皮質骨と内側縁皮質骨を示す濃度曲線の幅も増大しているが、形態としては鋭角の痕跡

図25 図23の microphotogram

表2 対照群および実験群における歯槽骨濃度を
Al 当量に換算した厚み

実験日数	群 別	走査部位	Al 当量換 算 (mm)	対 比
4 週	対照群	歯 槽 骨	1.49	1
	実験群	歯槽骨下部	0.97	0.65
		歯槽骨上部	0.83	0.56
5 週	対照群	歯 槽 骨	1.83	1
	実験群	歯槽骨下部	1.32	0.72
		歯槽骨上部	1.26	0.69
6 週	対照群	歯 槽 骨	1.83	1
	実験群	歯槽骨下部	1.52	0.83
		歯槽骨上部	1.42	0.78

目になると、対照群は実験後5週目の対照群の骨濃度と同様に1.83mmであるが、実験群の歯槽骨上部と歯槽骨下部の骨濃度はさらに増加し、それぞれ1.42mmと1.52mmとなる。両群の比としては、歯槽骨上部は0.78、歯槽骨下部は0.83となり、対照群の骨濃度にかかなり近接している。

図26は歯槽骨濃度変化をグラフで示したものである。対照群の骨濃度は実験後4週目から5週目までは漸次上昇しているが、実験後5週目からは変化がみられない。実験群の歯槽骨上部と歯槽骨下部の骨濃度も対照群

図26 対照群および実験群における歯槽骨濃度の経時的変化

のものと同様に実験後4週目から5週目まではかなりの上昇がみられる。実験後5週目以後も歯槽骨上部と歯槽骨下部の骨濃度は対照群のものと同様に実験後4週目から5週目まではかなりの上昇がみられる。実験後5週目以後も歯槽骨上部と歯槽骨下部の上昇がみられるが、上昇傾向は緩慢である。実験後6週目においては対照群の歯槽骨濃度と実験群の歯槽骨上部と歯槽骨下部の濃度は近接している。しかしながら、歯槽骨上部と歯槽骨下部との濃度差は実験後4週目から実験後6週目まで認められる。

B. 脛骨

表3は対照群と実験群のX線写真における脛骨の骨濃度を Al 当量に換算した厚みの平均値である。対照群の

表3 対照群および実験群における脛骨濃度を
Al 当量に換算した厚み

実験日数	群 別	走査部位	Al 当量換 算 (mm)	対 比
4 週	対照群	骨間縁皮質骨	1.55	1
		内側縁皮質骨	1.20	1
	実験群	骨間縁皮質骨	1.42	0.92
		内側縁皮質骨	1.0	0.83
5 週	対照群	骨間縁皮質骨	2.05	1
		内側縁皮質骨	1.47	1
	実験群	骨間縁皮質骨	1.38	0.67
		内側縁皮質骨	1.0	0.68
6 週	対照群	骨間縁皮質骨	2.10	1
		内側縁皮質骨	1.75	1
	実験群	骨間縁皮質骨	1.45	0.69
		内側縁皮質骨	1.15	0.66

骨濃度の平均値を1としたとき、実験群の骨濃度の平均値に対する比も挙げている。実験後4週目の対照群の骨間縁皮質骨は1.55mm、内側縁皮質骨は1.20mmであり、実験群の骨間縁皮質骨と内側縁皮質骨は1.42mmと1.0mmである。両群の比としては、実験群は1であるのに対し、実験群の骨間縁皮質骨は0.92、内側縁皮質骨は0.83と差が認められる。実験後5週目においては、対照群の骨間縁皮質骨は2.05mm、内側縁皮質骨は1.47mmとなり、実験群の骨間縁皮質骨は1.38mm、内側縁皮質骨は1.0mmである。実験群の内側縁皮質骨以外はすべて実験後4週目のものよりも骨濃度が増加している。しかしながら両群の比としては実験群の骨間縁皮質骨と内側縁皮質骨がそれぞれ0.67と0.68となり、実験後4週目の比よりもかなりの減少がみられる。実験後6週目になると、対照群の骨間縁皮質骨は2.10mm、内側縁皮質骨は1.75mmであり、実験群の骨間縁皮質骨と内側縁皮質骨は1.45mmと1.15mmであり、骨濃度の増加が認められる。しかし、両群の比をみると、実験群の骨間縁皮質骨と内側縁皮質骨が0.69と0.66の比となり、変動はあまりみられない。

図27は脛骨の骨間縁皮質骨と内側縁皮質骨の濃度変化

図27 対照群および実験群における脛骨濃度の経時的変化

をグラフで示したものである。実験群の骨間縁皮質骨の骨濃度は、実験後4週目から実験後5週目にかけてやや減少をみるが、その他はすべて実験日数の経過につれ上昇している。対照群の骨間縁皮質骨と内側縁皮質骨の骨濃度の上昇傾向をみると、実験群のものはやや緩慢であり、実験後5週目以後は両群の差が大きい。

Ⅳ. 病理組織学的所見

A. 実験後4週目

1. 歯槽骨

図28は対照群下顎骨の第1臼歯前方3mmの部におけ

図28 実験後4週目の対照群における下顎骨の前額断組織像

る切歯の前額断である。歯槽骨は主として、切歯の腹側部歯根膜に接する骨組織からなっている。歯槽骨の骨質は、構造を異にする2種の骨組織からなっている。その一つは束状骨で歯根膜に接する部（microphotogram上の歯槽骨下部に相当する。以下歯槽骨下部と略す）で歯根膜のシャープ線維束で柵状に貫かれており、ハバース管は殆どなく、骨小腔は整然と歯槽面に平行に並んでいる。他の一つは骨髄を介して外側にみられる層板骨（microphotogram上の歯槽骨上部に相当する。以下歯槽骨上部と略す）で、ハバース管を中心に骨小腔が同心性に排列しており、層板状を呈している。また、骨髄に面した表面に骨芽細胞が認められる。図29は実験群切歯の前額断組織像である。対照群の歯槽骨と比べ、骨髄の占める割合は大きくて、僅かに脂肪を含む赤色骨髄であり、歯槽骨上部と歯槽骨下部の骨層は薄い。特に歯槽骨下部は歯槽面に平行する2～3層の骨小腔の厚さしかみられず、骨小腔の数もかなり少ない。歯根膜に面した表面には不規則な吸収像がみられるが、破骨細胞の存在は認められない。歯槽骨上部においては、骨層中にハバース管の存在は認められるが、数が少なく不規則で大きい。骨芽細胞層は対照群のものと同様に骨髄側に認められる。

2. 脛骨

図30は対照群の脛骨横断組織像である。骨間縁皮質骨（黒矢印）と内側縁皮質骨（白矢印）がみられ、その間に骨髄の存在もみられる。両皮質骨は共に厚くて緻密な骨質よりなっている。骨間縁皮質骨にはハバース管が多

図29 実験後4週目の実験群における下顎骨の前額断組織像

図30 実験後4週目の対照群における脛骨の横断組織像

黒矢印：骨間縁皮質骨

白矢印：内側縁皮質骨

数認められ、骨小腔はハバース管を中心に同心性に排列しているが、内基礎層板の一部に脛骨の円周に沿って排列されている骨小腔もみられる。内側縁皮質骨は骨間縁皮質骨よりも菲薄な所見を異にする2種の骨組織からなっている。内側縁皮質骨の内側 $\frac{1}{3}$ においては、ハバース管とハバース管を中心に同心性に排列している骨小腔がみられるが、内基礎層板の大部分は骨小腔のみがみられ

る。外側 $\frac{1}{3}$ にはハバース管はみられず、骨小腔もかなり少なく、脛骨の円周に平行に骨組織が排列している。両皮質骨の内骨膜と外骨膜に骨芽細胞層が認められる。図31は実験群の脛骨横断組織像である。対照群の脛骨と

図31 実験後4週目の実験群における脛骨の横断組織像

黒矢印：骨間縁皮質骨

白矢印：内側縁皮質骨

比べ、骨髓の占める割合が大きく脂肪髄であり、皮質骨はかなり菲薄である。骨間縁皮質骨（黒矢印）の中にハバース管がみられるが、数が少なく、また対照群のものに比べやや大きい。骨小腔もかなり少なく、その殆どが脛骨の円周に沿って排列している。内側縁皮質骨（白矢印）のハバース管は骨間縁皮質骨よりもさらに少なく、骨小腔も脛骨の円周に沿って排列している。両皮質骨の外骨膜に骨形成がみられ、内側縁皮質骨の外骨膜の表面と両皮質骨の内骨膜の表面に骨芽細胞層がみられる。

B. 実験後5週目

1. 歯槽骨

図32は対照群切歯の前額断組織像である。歯槽骨における骨髓の占める割合は小さく、歯槽骨上部と歯槽骨下部の肥厚が著しい。歯槽骨下部はその厚さを増し、歯根膜面は凹凸状を呈している。ハバース管の存在はなく、骨小腔が歯槽面に平行に排列され、その中はシャープー線維束で柵状に貫かれている。歯槽骨上部においてはハバース管の増加がかなりみられ、多数の骨小腔はハバース管を中心に同心性に排列し、層板状を呈している。歯

図32 実験後5週目の対照群における下顎骨の前額断組織像

槽骨下部の歯根膜に面した表面に骨芽細胞層が認められる。図33は実験群切歯の前額断組織像である。歯槽骨における骨髓はかなり少なくなり、脂肪髓の所見も少な

図33 実験後5週目の実験群における下顎骨の前額断組織像

い。実験後4週目の実験群のものと比べ、歯槽骨下部の増殖が著しくみられる。特に骨層の肥厚増殖が著明である。ハバース管は認められないが、骨小腔の数はかなり増している。骨小腔の排列はほぼ歯槽面に平行に排列しているが、不規則な部分もみられる。歯槽骨の一部にシ

ャーピー線維束で柵状に貫かれているところもみられる。歯槽骨上部においても骨層の肥厚が認められ、増殖した部分はハバース管はみられず、骨小腔のみが存在している。その他の部分ではハバース管を中心に同心性排列をしている。骨芽細胞は骨髓側にみられる。

2. 脛骨

図34は対照群の脛骨横断組織像である。骨間縁皮質骨

図34 実験後5週目の対照群における脛骨の横断組織像

黒矢印：骨間縁皮質骨

白矢印：内側縁皮質骨

（黒矢印）と内側縁皮質骨（白矢印）は実験後4週目の対照群のものよりもやや厚くなっている。骨間縁皮質骨骨層は内側縁皮質骨よりも厚く、その中にハバース管とハバース管を中心に同心性に排列している骨小腔が多数認められる。内基礎層板と外基礎層板の一部に脛骨の円周に沿って排列されている骨小腔もみられる。内側縁皮質骨も実験後4週目の対照群のものと同様に、やや所見を異にする2種の骨組織からなっている。外基礎層板の一部はまだ骨小腔がかなり少なく、脛骨の円周に平行排列するような骨組織であり、その他はハバース管が多数認められる層板骨である。両皮質骨の外骨膜の表面には骨芽細胞の存在が認められる。図35は実験群の脛骨横断組織像である。実験後4週目の実験群のものと比べ、骨間縁皮質骨（黒矢印）と内側縁皮質骨（白矢印）の骨の増殖が著しく認められる。骨髓は赤色骨髓よりなるが、かなりの脂肪もみられる。また、ハバース管の数もかなり増しており、特に骨間縁皮質骨に著しく認められ

図35 実験後5週目の実験群における脛骨の横断組織像

黒矢印：骨間縁皮質骨

白矢印：内側縁皮質骨

る。骨小腔の数も増加し、ハバース管を中心に同心性に排列しているが、やや不規則である。内側縁皮質骨においてもハバース管を中心に同心性に排列されている骨小腔を持つ骨層がみられるが、骨間縁皮質骨のものよりも薄い。両皮質骨の外骨膜と内骨膜にハバース管構造の乏しい骨層の増殖が認められる。増殖した骨層には骨小腔の存在がみられ、殆どが脛骨の円周に沿って排列している。両皮質骨の外骨膜と内骨膜の表面に骨芽細胞層がみられる。

C. 実験後6週目

1. 歯槽骨

図36は対照群切歯の前額断組織像である。歯槽骨全体は厚くなっており、緻密さも増している。歯槽骨下部の歯根膜に接する部の増殖は実験後5週目の対照群のものよりも著明に認められるが、増殖した部分の表面の凹凸は少ない。歯槽骨上部の表面にも増殖した部分はみられるが、歯槽骨下部の増殖したものと共にハバース管の存在が認められない。歯槽骨上部におけるハバース管の数はさらに増しており、骨小腔はハバース管を中心に同心性に排列されている。増殖した骨層の骨小腔は歯槽面に平行に排列され、歯槽骨下部はシャーピー線維束で柵状に貫かれている。表層に骨芽細胞の存在もみられる。図37は実験群切歯の前額断組織像である。骨髓は一

図36 実験後6週目の対照群における下顎骨の前額断組織像

図37 実験後6週目の実験群における下顎骨の前額断組織像

部のみみられ、歯槽骨の増殖は著明である。歯槽骨下部における歯根膜に接する部の増殖像がみられ、その表面はやや凹凸状を呈している。歯槽骨上部の骨層にはハバース管の出現が認められ、骨小腔もハバース管を中心に同心性に排列しているが、歯槽骨下部のものは骨小腔のみがみられる。歯槽骨上部におけるハバース管の数は実験後5週目の実験群のものとほぼ同様であるが、骨小腔の増加が著しい。歯槽骨上部の表面に増殖した骨層と歯槽骨下部の骨小腔は歯槽面に平行して排列している。

歯槽骨下部の歯根膜に面した部のシャープ線維束で柵状に貫かれているところはさらに多くなっている。骨芽細胞は骨組織の表面にみられる。

2. 脛骨

図38は対照群の脛骨横断組織像である。骨間縁皮質骨

図38 実験後6週目の対照群における脛骨の横断組織像

黒矢印：骨間縁皮質骨

白矢印：内側縁皮質骨

図39 実験後6週目の実験群における脛骨の横断組織像

黒矢印：骨間縁皮質骨

白矢印：内側縁皮質骨

V. 血液学的所見

A. 電解質

1. 血清 Ca

表4—1に示すごとく、対照群の血清Ca値は、実験後4週目が平均9.9mg/dl、実験後5週目が平均10.0mg/dl、実験後6週目が平均13.0mg/dlである。実験群の血清Ca値は実験後4週目が平均9.6mg/dl、実験後5週目が平均10.0mg/dl、実験後6週目が平均9.5mg/dlである。各週における対照群と実験群の平均値の差の検定を行ったところ、実験後6週目において1%の危険率で両群の間に有意差が認められ、実験群の方が低値であった。

2. 血清 IP

表4—1に示すごとく対照群の血清IP値は実験後4週目が平均10.7mg/dl、実験後5週目が平均15.8mg/dl、実験後6週目が平均13.6mg/dlである。実験群の血清IP値は実験後4週目が平均10.7mg/dlであり、実験後5週目が平均9.0mg/dlであり、実験後6週目が平均9.5mg/dlである。各週における対照群と実験群の平均値の差の検定を行ったところ、実験後5週目と実験後6週目において1%の危険率で両群の間に有意差が認められ、実験群の方が低値であった。

3. 血清 Ca と血清 IP との比

表4—1に示すごとく対照群の血清Caと血清IPと

（黒矢印）と内側縁皮質骨（白矢印）はさらに厚くなっており、全体的にほぼ均一な骨組織像を呈している。実験後5週目の対照群のものと比べると、ハバース管の増加が著しく、骨小腔の増加も認められる。骨間縁皮質骨は内側縁皮質骨よりも厚く、ハバース管の数も多い。骨小腔の排列は内基礎層板に近い程ハバース管を中心とした同心性に排列されているものが多く、外基礎層板に近い程脛骨の円周に平行排列するようなものが多くみられる。骨芽細胞層は外骨膜の表面にみられる。図39は実験群の脛骨横断組織像である。実験後5週目の実験群のものと比べ、骨層の増殖は著しいが、骨髄は脂肪髄を呈している。骨間縁皮質骨（黒矢印）は内側縁皮質骨（白矢印）よりも厚く認められ、特に内側1/2におけるハバース管を中心とした骨小腔が同心性に排列されている構造は多くみられる。骨間縁皮質骨の外側1/2はハバース管が存在しながら、骨小腔の殆どは脛骨の円周に平行排列されている。内側縁皮質骨においては、外側1/2と内側1/2が主に骨小腔のみが認められる部分である。骨芽細胞は内骨膜と外骨膜の表面に認められる。

表4-1 対照群および実験群における血液電解質検査値

実験 日数	Ca				IP				Ca/IP			
	対 照 群		実 験 群		対 照 群		実 験 群		対 照 群		実 験 群	
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
4 週	9.9	0.5	9.6	0.7	10.7	1.0	10.7	0.7	1.0	0.1	0.9	0.2
5 週	10.0	0.3	10.0	0.1	15.8	1.7	9.0 [*]	0.5	0.7	0.1	1.1 [*]	0.1
6 週	13.0	0.5	9.5 [*]	0.8	13.6	0.8	9.5 [*]	0.2	1.0	0.1	1.9	0.1

* $P < 0.01$

表4-2 対照群および実験群における血液電解質検査値

実験 日数	Na				K				Cl			
	対 照 群		実 験 群		対 照 群		実 験 群		対 照 群		実 験 群	
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
4 週	144.0	1.8	142.5	1.3	6.5	0.9	6.7	1.8	104.0	1.2	103.0	0.8
5 週	137.3	1.0	143.3 [*]	0.6	22.4	2.6	4.9 [*]	0.3	95.5	2.5	100.0 [*]	1.0
6 週	145.8	0.5	139.0 [*]	2.0	10.6	1.0	4.6 [*]	0.2	100.8	1.0	102.0	1.0

* $P < 0.01$

の比は実験後4週目が平均1.0, 実験後5週目が平均0.7, 実験後6週目が平均1.0である。実験群の血清Caと血清IPとの比は実験後4週目が平均0.9, 実験後5週目が平均1.1, 実験後6週目が平均1.9である。各週における対照群と実験群の平均値の差の検定を行ったところ, 実験後5週目において1%の危険率で両群の間に有意差が認められ, 実験群の方が高値であった。

4. 血清 Na

表4-2に示すごとく対照群の血清Na値は実験後4週目が平均144.0Eq/l, 実験後5週目が平均137.3Eq/l, 実験後6週目が平均145.8Eq/lである。実験群の血清Na値は実験後4週目が142.5Eq/l, 実験後5週目が平均143.3Eq/l, 実験後6週目が平均139.0Eq/lである。各週における対照群と実験群の平均値の差の検定を行ったところ, 実験後5週目と実験後6週目において, 1%の危険率で両群の間に有意差が認められ, それぞれ実験群の方が高値と低値であった。

5. 血清 K

表4-2に示すごとく対照群の血清K値は実験後4週

目が平均6.5Eq/l, 実験後5週目が平均22.4Eq/l, 実験後6週目が平均10.6Eq/lである。実験群の血清K値は実験後4週目が平均6.7Eq/l, 実験後5週目が平均4.9Eq/l, 実験後6週目が平均4.6Eq/lである。各週における対照群と実験群の平均値の差の検定を行ったところ, 実験後5週目と実験後6週目において1%の危険率で両群の間に有意差が認められ, 実験群の方が低値であった。

6. 血清 Cl

表4-2に示すごとく, 対照群の血清Cl値は実験後4週目が平均104.0Eq/l, 実験後5週目が平均95.5Eq/l, 実験後6週目が平均100.8Eq/lである。実験群の血清Cl値は実験後4週目が103.0Eq/l, 実験後5週目が100.0Eq/l, 実験後6週目が102.0Eq/lである。各週における対照群と実験群の平均値の差の検定を行ったところ, 実験後5週目において1%の危険率で両群の間に有意差が認められ, 実験群の方が高値であった。

B. 生化学

1. CPK

表5-1に示すごとく対照群のCPK値は実験後4週

目が平均1965.8u, 実験後5週目が平均2911.8u, 実験後6週目が平均3239.3uである。実験群のCPK値は実験後4週目が平均2895.3u, 実験後5週目が平均1895.7u, 実験後6週目が平均3350.0uである。各週における対照群と実験群の平均値の差の検定を行ったところ, 両群の間に有意差が認められなかった。

2. SLDH

表5-1に示すごとく, 対照群のSLDH値は実験後4週目が平均1320.8u, 実験後5週目が平均1724.5u, 実験後6週目が平均713.8uである。実験群のSLDH値は実験後4週目が平均1396.0u, 実験後5週目が平均946.7u, 実験後6週目が平均927.3uである。各週における対照群と実験群の平均値の差の検定を行ったところ, 実験後5週目において1%の危険率で両群の間に有意差が認められ, 実験群の方が低値であった。

3. AL-P

表5-1に示すごとく, 対照群のAL-P値は実験後4週目が平均412.0u, 実験後5週目が平均331.5u, 実験後6週目が平均344.3uである。実験群のAL-P値は

実験後4週目が平均453.3u, 実験後5週目が平均330.0u, 実験後6週目が平均252.0uである。各週における対照群と実験群の平均値の差の検定を行ったところ, 実験後6週目において5%の危険率で両群の間に有意差が認められ, 実験群の方が低値であった。

4. GOT

表5-2に示すごとく対照群のGOT値は実験後4週目が平均139.0u, 実験後5週目が平均186.8u, 実験後6週目が平均134.5uである。実験群のGOT値は実験後4週目が平均151.8u, 実験後5週目が平均117.0u, 実験後6週目が平均145.0uである。各週における対照群と実験群の平均値の差の検定を行ったところ, 実験後5週目において1%の危険率で両群の間に有意差が認められ, 実験群の方が低値であった。

5. GPT

表5-2に示すごとく, 対照群のGPT値は実験後4週目が平均26.3u, 実験後5週目が平均16.0u, 実験後6週目が平均42.8uである。実験群のGPT値は実験後4週目が平均38.5u, 実験後5週目が平均33.3u, 実験

表5-1 対照群および実験群における血液生化学検査値

実験 日数	CPK				SLDH				AL-P			
	対 照 群		実 験 群		対 照 群		実 験 群		対 照 群		実 験 群	
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
4 週	1965.8	523.6	2895.3	1198.4	1320.8	487.9	1396.0	435.8	412.0	37.1	453.3	30.3
5 週	2911.8	1775.2	1895.7	176.1	1724.5	82.8	946.7 [*]	146.0	331.5	104.6	330.0	36.4
6 週	3239.3	1754.1	3350.0	870.7	713.8	235.0	927.3	82.6	344.3	36.4	252.0 ^{**}	23.4

* $p < 0.01$ ** $p < 0.05$

表5-2 対照群および実験群における血液生化学検査値

実験日数	GOT				GPT			
	対 照 群		実 験 群		対 照 群		実 験 群	
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
4 週	139.0	30.1	151.8	36.8	26.3	3.6	38.5 ^{**}	8.7
5 週	186.8	11.6	117.0 [*]	8.9	16.0	6.8	33.3 [*]	1.5
6 週	134.5	29.8	145.0	17.7	42.8	10.2	30.7 ^{**}	3.8

* $p < 0.01$ ** $p < 0.05$

後6週目が平均30.7uである。各週における対照群と実験群の平均値の差の検定を行ったところ、実験後4週目と実験後5週目において、それぞれ5%と1%の危険率で両群の間に有意差が認められ、実験後6週目においては、5%の危険率で両群の間にも有意差が認められたが、実験群の方が低値であった。

考 察

骨粗鬆症は種々の原因によってもたらされる単位当たりの骨量の減少の状態であるが、そのうち、腰痛、歩行障害、病的骨折などの症状を有するものを骨粗鬆症と呼ぶことが多い²⁰⁾。なお、一次性骨粗鬆症は老人性または閉経後骨粗鬆症とも呼ばれ、加齢と共に骨量の減少をきたした一種の生理的現象とも考えられるが、その他の成因が加わって発症するものとも考えられている²¹⁾。その成因の1つとしてカルシウム代謝異常、ことにカルシウム摂取量の不足、腸管からのカルシウム吸収の不足、尿中、便中のカルシウム排泄量の増加などによるカルシウム不足から骨粗鬆症を出現するというカルシウム不足説があげられている^{12-15, 22)}。

種々の動物を低カルシウム食で飼育すると骨粗鬆症ができることが知られている^{23, 24)}が、カルシウム欠乏が骨粗鬆症の最も重要な成因の1つであることは、この事実からも明らかである。ヒトにおいてもカルシウム欠乏と骨粗鬆症の発生について論ぜられてきており^{25, 26)}、retrospectiveな疫学調査により、骨粗鬆症患者と健康者を比べ、カルシウム欠乏と骨粗鬆症の間に明らかに関係があるといえる²⁷⁾。本邦の漁村と農村との骨粗鬆症の疫学調査では、カルシウム摂取量の多い漁村では、農村に比し骨粗鬆症の発生が少なかったと報告されており、骨粗鬆症の成因としてカルシウム欠乏の重要性が述べられている²⁸⁾。また富田(1983)²⁰⁾はヒトにおける骨粗鬆症の成因は必ずしも単純なものではなく、カルシウム摂取量以外に蛋白質の摂取量、ビタミンD摂取量、運動量、食習慣など、栄養や日常生活なども大いに関係するが、一般にカルシウム欠乏と骨粗鬆症の発生とは関係が深いとしている。

上述のことから、カルシウム欠乏が実験的にも臨床的にも骨粗鬆症の最も重要な出現要因の1つであること、実際に成長期のカルシウム欠乏性骨粗鬆症において大量の低石灰化骨組織を認め、著明なカルシウム負平衡を示しながらも骨形成機能を失わないこと¹⁹⁾から、成長期骨粗鬆症の治療にはまずカルシウム平衡をよくすることが基本的に重要な方法であることがわかる。

著者は成長期ラットにカルシウム欠乏性骨粗鬆症を造り、その後カルシウムを含んだ正常食で飼育し、経時的に体重、X線学的、光学的、写真濃度、病理組織学および血液学的に観察したので、以下各項目ごとに考察する。

I. 体重について

飯田ら(1979)²⁹⁾は6週齢のラットを用いて低カルシウム食のみで飼育した群が実験後3週目に32%、低カルシウム食とカルチニン群が32%、低カルシウム食とプレドニゾン群が46%、低カルシウム食、プレドニゾンとカルチニン群が42%の、実験前の体重からの減少をみたと述べている。著者の実験においては、実験群は実験後1週目より減り、実験後2週目まで減少が認められている。実験後3週目になって、ようやく増加がみられた。飯田ら(1979)²⁹⁾の結果とはやや異なっているが、カルシウムの欠乏による体重の減少結果は一致している。本実験における実験群は、実験後3週目以後から標準飼料に変え、実験群の体重が急激に増加する結果となる。また、実験群のこの時期の体重の平均値と実験後日数との相関係数をみると、0.96と高い相関となり、体重の上昇が認められた。しかしながら、対照群との差はやはり大きい。Salomonら(1972)³⁰⁾もほぼ同じ週齢の成長期ラットを低カルシウム食で5カ月間飼育した後に、標準飼料に変え4カ月間飼育したラットの体重には、増加がみられたが対照群との差も認められたと述べている。著者の結果と合せてみると、発育時期において食事のカルシウムの欠乏は、たとえ短期間だけの場合でも、身体の成長に及ぼす影響は大きいと考える。

II. X線学的所見について

石井(1986)¹⁹⁾のカルシウム欠乏食による成長期ラット骨粗鬆症の実験とNagayama(1985)³¹⁾の低カルシウム食による実験における歯槽骨のX線所見は、共に骨濃度の減少である。石井(1986)¹⁹⁾はさらにその骨濃度の減少は、骨梁数の減少と排列の乱れによるものとしている。著者の実験において、実験後4週目(標準飼料に変えて1週目)には、ほぼ前述のような所見であり、すなわち、骨梁数が少なく、骨梁の排列が乱れている歯槽骨である。しかしながら、実験後5週目からは骨梁の数が増え始め、実験後6週目になると、歯槽骨の厚みと骨梁の緻密さの増加が顕著になっている。

Singhら(1973)³²⁾は骨粗鬆症における大腿骨頸部で骨量が減少することは骨梁の減少により起こるとし、大腿骨の近位部の骨梁構造に基づいて骨粗鬆症の程度を分類している。石井(1986)¹⁹⁾もSinghら(1973)³²⁾

の分類を紹介しているが、具体的に歯槽骨の骨粗鬆症所見との相関に言及しなかった。また、骨粗鬆症における歯槽骨の骨梁構造に基づいて、その程度を分類する試みもなされていない。著者の実験にみられる骨粗鬆症の歯槽骨の回復所見も、骨梁構造の変化からの判断である。このことから、骨粗鬆症における歯槽骨の障害の程度を知るには、X線所見上の骨梁数と排列状態による判断法を用いることはできるものとする。したがって骨粗鬆症の治療効果の判定法においても、歯槽骨の骨梁構造の変化を注意深く観察すべきである。ちなみに、本実験における歯槽骨の骨梁は、実験日数の経過につれ、骨梁数と骨梁排列の緻密さの増加が著しく認められた。

長管骨は骨粗鬆症の程度の判断、さらに治療効果の有無を検索する際しばしば用いられている。歯槽骨と長管骨は発生学的に異なるので、これらの組織に及ぼす影響を同時に観察することによって発生学的に異なる組織に対するカルシウムの作用態度も把握できるはずである。石井（1986）¹⁹⁾はカルシウム欠乏食による骨粗鬆症における歯槽骨と脛骨の所見について検索した結果、両者の骨虚弱状態には差があることがわかったが、脛骨は皮質骨幅の減少以外に、骨梁数の減少と骨梁の一つ一つは太く排列が乱れるなど、従来の報告の中には見当らない結果が得られた。かかる結果が得られたのは、骨梁の反応の速さを認識した上で骨虚弱状態を検索したことに起因すると思われる。

著者の実験においては、実験後4週目の脛骨は骨間縁皮質骨と内側縁皮質骨が薄く、骨梁排列の乱れもみられるが、実験後5週目になると両皮質骨の厚さが増しており、骨梁の排列も規則的になる。実験後6週目では、脛骨の骨間縁皮質骨と内側縁皮質骨の厚さはさらに厚くなり、骨梁の数が増え緻密に排列している。星野（1975）³³⁾は50g前後のWistar系雄ラットをカルシウム欠乏食で4週間飼育し、その後フッ化ソーダを30ppmの割合で飲料水に加え継続して飼育したが、カルシウム欠乏食のみの群と比べ、上腕骨における骨陰影に差がなかったと報告している。それはカルシウム欠乏食飼育を続けていたためとしている。しかしながら、井上（1975）³⁴⁾はラットを低カルシウム食で飼育しながら蛋白同化ホルモンを投与した実験で脊椎の骨梁は低カルシウム食のものよりも多く、ほぼ対照群のものと同様であると指摘している。また、低カルシウム食とエストロゲン投与群においては、対照群よりも骨梁の数が多く認められたとしている³⁴⁾。井上（1975）³⁴⁾の実験結果と比べ、本実験の骨梁の形成は多少劣っている。藤田（1975）³⁵⁾

は蛋白同化ホルモンを長期に用いると肝障害や男性化があり、エストロゲンは子宮出血などの副作用があつてしばしば長期投与が困難であると指摘している。

著者の実験における歯槽骨と脛骨のX線学的検索の結果では、標準飼料に変えて3週目まではかなりの回復所見が見えるが、対照群との差がまだ存在している。この点は今後さらにホルモンあるいはビタミンなどの薬剤投与方法を併用すべきかどうかを検討するうえでの課題である。

Ⅲ．光学的所見について

石井（1986）¹⁹⁾はカルシウム欠乏性骨粗鬆症の実験において、microphotogramにおける歯槽骨上部と歯槽骨下部のpatternが異なり、実験日数の経過につれ歯槽骨下部は下降するが、歯槽骨上部は上昇し、この現象は咬合外圧の刺激によるものとしている。著者の実験では実験後4週目に歯槽骨下部が歯槽骨上部よりも高い濃度曲線を呈し、その後両者の差は徐々に縮まっているが、実験後6週目でも歯槽骨下部はやはり歯槽骨上部よりも高かった。この相反する結果について、著者も咬合外圧の有無によるものと考えている。すなわち、骨虚弱状態においては咬合外圧が骨形成の刺激要因となるが、骨虚弱状態が改善され、カルシウムの補給が盛んになったとき、逆に咬合外圧という刺激が骨形成の抑制因子となるのではないかと考える。しかしながら、骨構造が正常になるにつれ、咬合外圧による影響も少なくなり、歯槽骨のpatternは歯槽骨上部と下部の濃度曲線の差は認められなくなる。本実験における実験初期にみられる歯槽骨骨梁の凹凸ある濃度曲線も、実験後6週目になるとかなり少なくなっている。骨梁の凹凸濃度曲線patternは、脛骨のmicrophotogramにもみられる所見であるが、歯槽骨骨梁の結果とは逆である。すなわち、脛骨の骨梁濃度曲線は、実験日数の経過につれ濃度曲線の凹凸が激しくなるものであった。脛骨の骨梁濃度曲線は凹凸を呈しながら全体的に上昇している状態であり、骨形成がかなり旺盛に進行している所見である。これも歯槽骨の反応と異った所見である。

脛骨の骨間縁皮質骨と内側縁皮質骨を示す濃度曲線は、奥村（1982）³⁶⁾と石井（1986）¹⁹⁾のいう先鋭化、鋭角化などのpatternから、やや幅の広い鈍角のpatternに変化していた。実験後6週目において、脛骨を示す濃度曲線patternは、対照群にかなり近似したpatternになったが、両群の差はまだみられる。これも歯槽骨と同様の結果であるが、食餌療法による骨虚弱状態の改善はmicrophotogramで実証できたと考える。

Ⅳ. 写真濃度について

microphotogram において骨虚弱程度が食餌療法によって改善されていることが、濃度曲線 pattern の解析では認められたが、それも相対的な現象であり絶対的な評価ではない。そこで著者は骨虚弱状態の治癒程度をさらに客観的に評価するため、楊 (1981)³⁷⁾、三箇 (1985)³⁸⁾、長谷川 (1986)³⁹⁾、石井 (1986)¹⁹⁾ らが用いた骨濃度を AI 当量に換算する方法を試みた。

実験群の歯槽骨の骨濃度は、歯槽骨上部と歯槽骨下部とで差が認められるが、実験日数の経過につれ、共に増加している。実験後6週目においては、歯槽骨上部の骨濃度は対照群の歯槽骨（対照群を1としたとき）の0.78、歯槽骨下部は0.83にまで回復していた。すなわち、歯槽骨の骨虚弱状態の改善はある程度まで認められた結果となる。また、歯槽骨上部と歯槽骨下部は治療に対する反応程度はほぼ同じといえるが、最後まで骨濃度の差をみることは今後さらに検討すべき問題でもある。

脛骨においては、骨間縁皮質骨と内側縁皮質骨の骨濃度は実験後4週目に対照群の0.92と0.83にまで回復したのに、実験後5週目に逆に0.67と0.68に下った結果となる。実験後5週目の AI 当量はそれぞれ1.38mmと1.0mmであり、骨間縁皮質骨の減少がみられるが、数字的な増減と対照群との比の下降は不一致であるように思われる。その原因は実験後4週目の対照群の骨間縁皮質骨と内側縁皮質骨の厚さが、それぞれ1.55mm、1.20mmから実験後5週目の2.05mmと1.47mmまでに急激な成長をしたことによると考える。すなわち、この時点における脛骨は盛んに成長する時期であり、それ以前においては治療結果を対比值により直接みることができるが、急激な成長期の到来によって数字的には治療効果が抹消されたと考える。実験後6週目になると、実験群の骨間縁皮質骨と内側縁皮質骨の骨濃度は、それぞれ1.45mmと1.15mmの厚さになったが、対照群との対比では、内側縁皮質骨が逆に0.66まで下った。これも前述のように、内側縁皮質骨の急成長によるものであるが、この現象は歯槽骨にみられないものである。すなわち、歯槽骨は脛骨よりも成長が速く、しかも食餌療法に対する治療法に、より有効に反応しているのではないかと考える。

Ⅴ. 病理組織学的所見について

著者の実験における歯槽骨の所見では、歯槽骨上部と歯槽骨下部において異った回復所見が認められた。歯槽骨上部は実験後4週目に不規則、大小不同で、しかも数の少ないハバース管が認められたが、実験後5週目になると骨層の肥厚により骨髓は狭小化されている。ハバース管の数も増している所見となる。しかもハバース管の存在がみられない骨髓側へ増殖した部位は、実験後6週目に骨小腔がハバース管を中心に同心性排列されている所見になった。また、骨小腔の増加もみられた。歯槽骨下部においては、実験後4週目に歯槽面に平行する2～3層の骨小腔の厚さしか認められない骨層が、実験後5週目になると骨髓側へ著しく増殖するのが認められた。また、骨小腔の数の増加と歯槽骨に柵状に貫かれているシャーピー線維束もみられるようになった。実験後6週目に歯根膜へのやや凹凸状の増殖像もみられ、さらに増加した骨小腔は歯槽面に平行して排列している。しかも実験後4週目に歯根膜に面した表面にみられた不規則な吸収窩は実験後5週目よりみられなくなった。

光学的所見は歯槽骨下部は終始歯槽骨上部よりも強い骨濃度であった。それは歯槽骨下部は骨層の肥厚による骨髓の狭小化だけではなく、歯根膜への増殖もみられることによると考える。また、歯槽骨下部の骨層は骨小腔のみ存在していることも一因であると思われる。歯槽骨上部と歯槽骨下部の骨層はほぼ対照群の程度にまで達しているが、骨小腔の数と歯槽骨上部にみられるハバース管の数とハバース管を中心とした骨小腔の同心性排列が少ない。それがX線学的および光学的に対照群よりも劣っている原因である。しかしながら、骨層の厚さが対照群の厚さまで回復したことにより、食餌の効果がある程度まであったといえる。

大泉 (1966)⁴⁰⁾ は生後50日の DD 系マウスに Na₂ EDTA を8週間注射し、その後放置観察群および男性ホルモン、女性ホルモンと蛋白同化ステロイドを8週間注射群に分け、16週間観察を行った。その中で男性ホルモン群は、男性ホルモン注射後3週目に特に脊椎において、著明な骨梁の増加がみられ、女性ホルモン群は各群中最高骨梁の増加を示し、特に初期に大腿骨に急増がみられ、蛋白同化ステロイド群は前述2群の中間であると述べている。著者の実験においては、脛骨の骨間縁皮質骨と内側縁皮質骨は、実験後より内骨膜と外骨膜に骨増殖が認められた。大泉 (1966)⁴⁰⁾ の実験では骨梁の増加は殆ど骨髓内にみられたものとしているが、飯田ら (1979)²⁹⁾ のカルチニン投与群では、本実験と同様に内骨膜と外骨膜で骨形成が正常に近い状態になっていると述べている。Salomon ら (1972)³⁰⁾ の実験においては、低カルシウム食で5カ月間飼育後に、標準飼料で4カ月間飼育した群に骨膜性骨新生が認められたが、対照群の骨層の厚さにまでは到達しなかったと指摘している。以上の結果から長管骨の骨虚弱状態が改善された場合、そ

の殆どは骨膜の骨新生の回復によるものと考える。

脛骨においては、歯槽骨のように著明な反応を示した部分はみられなかったが、骨間縁皮質骨におけるハバース管数の著しい増加がみられた。しかも骨間縁皮質骨にみられたハバース管を中心に骨小腔が同心性に排列されている構造は内側縁皮質骨のものよりも早く回復したように思われる。しかしながら、石井（1986）¹⁹⁾の実験的骨粗鬆症にみられた脂肪髄形成は本実験においても最後まで改善はみられなかった。

Ⅶ. 血液学的所見について

A. 電解質

石井（1986）¹⁹⁾の骨粗鬆症実験における電解質の変動は、実験群の血清 Ca および血清 Ca と血清 IP の比が低値を示し、血清 Cl が高値を示していたと報告している。著者の実験においては、血清 Ca は実験後4週目と5週目にほぼ対照群の値と同値になったが、実験後6週目再び対照群よりも低値を示した。血清 IP については実験後5週目と6週目に対照群よりも低値を示したが、血清 Ca と血清 IP の比はほぼ対照群の値に近い。血清 Na と血清 Cl における変動について部分的には対照群との差は認められたが、一定の変動傾向はみられなかった。しかしながら、血清 K は対照群よりもかなり低値を示していた。著者の実験は石井（1986）¹⁹⁾の骨虚弱状態を食餌療法で改善を図ったものであり、両者の違いにより電解質の改善傾向がみられると考えるが、血清 Ca と血清 IP の比、血清 Na および血清 Cl の値がほぼ対照群に近い結果以外にはみられなかった。血清 IP と血清 K がかなり低値を示したことは、骨虚弱状態の改善はさらに電解質の変動による調整が必要とするものである⁴¹⁾。

B. 生化学

著者の実験においては、実験群の AL-P 値は実験後6週目に対照群よりも低値を認め、GPT 値は実験後4週目と5週目に対照群よりも高値を認め、実験後6週目に逆に対照群より低値を認めた。石井（1986）¹⁹⁾の検査値と比較すると、CPK 値、AL-P 値と GOT 値などが正常値への下降現象が認められる。田辺（1966）⁴¹⁾の臨床的検査においても、AL-P 値、GOT 値と GPT 値の蛋白同化ステロイド投与後の下降現象がみられたが、GOT 値と GPT 値では一過性の増加もみられた。さらに田辺（1966）⁴¹⁾は AL-P 値などの減少は骨代謝の正の亢進であるとし、GOT 値と GPT 値の一過性の増加は必ずしも肝障害をあらわすものではないとしている。本実験にみられる GPT 値は石井（1986）¹⁹⁾の検査

値よりもかなり下降していたが、やはり実験後5週目までは対照群よりも高値であった。実験後6週目になると対照群よりも低値を示していることは、GPT 値が正常に戻るまでさらに時間がかかることを意味すると考えられる。

結 論

3週齢の Wistar 系雄ラットに、カルシウム欠乏食を与えて、実験的骨粗鬆症を起させ、このラットに再び標準飼料を与えて飼育し、食餌が成長期歯槽骨および脛骨に及ぼす影響を体重、X線学的、光学的、写真濃度、病理組織学および血液学的に検索し、次のような結果を得た。

1) 実験群の体重は、実験後4週目（標準飼料に変えて1週目）にかなりの増加がみられ、その後、対照群との差がありながらも実験日数の経過につれ有意な増加傾向が認められた。

2) X線学的所見として、実験群の歯槽骨における骨梁が増え、実験後6週目になると歯槽骨の厚みおよび緻密さの増加が顕著になった。脛骨においては骨間縁皮質骨と内側縁皮質骨の厚さが増し、骨梁の数が増え、緻密になった。

3) 光学的所見として、実験群における歯槽骨下部が歯槽骨上部よりも高い濃度曲線を呈し、その後、両者の差は徐々に縮まっているが実験後6週目まで認められた。歯槽骨の骨梁を示す濃度曲線の凹凸は、実験日数の経過につれ少なくなった。脛骨においては、脛骨の骨梁を示す濃度曲線の凹凸は、実験日数の経過につれ激しくなり、全体的に骨濃度曲線が上昇した。脛骨の骨間縁皮質骨と内側縁皮質骨を示す濃度曲線は、尖鋭化から鈍角に変化し、対照群の pattern に近似した。

4) 写真濃度所見として、実験群における歯槽骨濃度は、歯槽骨上部と歯槽骨下部とは差を表わしながら、実験日数の経過につれ共に増加した。実験後6週目になると、歯槽骨上部の骨濃度は対照群の歯槽骨（対照群を1としたとき）の0.78、歯槽骨下部は0.83まで増加した。脛骨においては、実験後4週目に骨間縁皮質骨と内側縁皮質骨は対照群の0.92と0.83まで増加したが、その後、Al 当量数の上では増加しながらも対照群との比は下降した。

5) 病理組織学的所見として、実験群における歯槽骨上部は骨層の肥厚がみられ、歯槽骨下部は骨層の肥厚による骨髓の狭小化と歯根膜側への骨層の肥厚がみられ、同時にシャーピー線維束の出現も認められた。脛骨にお

いては、骨間縁皮質骨と内側縁皮質骨は内骨膜と外骨膜よりの骨増殖がみられたが、脂肪髄の所見は実験後6週目まで改善がみられなかった。

6) 血液学的所見として、電解質の血清 Ca と血清 IP の比、血清 Na 値および血清 Cl 値はほぼ対照群の値に近似したが、血清 IP 値と血清 K 値が低値を示した。生化学的 CPK 値、AL-P 値と GOT 値は正常値へ下降したが、GPT 値がまだ上下に変動していた。

以上の結果により、成長期骨粗鬆症における歯槽骨と脛骨の骨虚弱状態は、食餌によってかなりの改善がみられることがわかった。しかし、対照群との差が正常食に変えた後にも未だみられる。今後は、この差を解決する方法として、食餌の改善と同時にカルチトニンあるいは

活性型ビタミンDの投与も併用すべきと思われる。

稿を終るにあたり、本研究に際して終始ご懇篤なるご指導とご校閲を賜りました恩師木村光孝教授に心から感謝致します。ご助言とご校閲を賜りました九州歯科大学前学長上野正康教授に厚くお礼申し上げます。また実験にご協力戴いた九州歯科大学楊 榮展博士ならびに九州歯科大学小児歯科学教室の皆様にお礼申し上げます。

本論文の要旨は昭和59年10月14日、第2回日本小児歯科学会九州地方会ならびに昭和61年5月23日第24回日本小児歯科学会大会および総会において発表した。

引用文献

- 1) Riggs, B.L. : *Osteoporosis*, Grune and Stratton, New York, 1979, 111.
- 2) 岸本英影・山本吉蔵・森尾泰夫・萩野 浩・豊島良太・前山 巖：骨粗鬆症連続療法の検討—橈骨骨塩量モニタリング—。整形外科 36 : 269—276, 1985.
- 3) Jowsey, J. : *Metabolic disease of bone*, W.B. Saunders, Philadelphia, 1977, 296.
- 4) Nordin, B.E.C. : Osteomalacia, Osteoporosis and calcium deficiency. *Clin. Orthop.* 17 : 235—258, 1960.
- 5) Lund, B., Hjorth, L., Kjaer, I., Reimann, I., Früs, T., Andersen, R.B. and Sørensen, O.H. : Treatment of osteoporosis of ageing with 1α -hydroxycholecalciferol. *Lancet.* 2 : 1168—1171, 1975.
- 6) Lindgren, J.U. and Lindholm, T.S. : Effect of 1α -OH-Vitamin D₃ on osteoporosis in rats induced by oophorectomy. *Calci. Tissue. Internat.* 27 : 161—164, 1979.
- 7) Jowsey, J., Schenk, R.K. and Reutter, F.W. : Some results of the effect of fluoride on bone tissue in osteoporosis. *J. Clin. Endocr.* 28 : 869—874, 1968.
- 8) 白木正孝・大山俊郎・井藤英喜・折茂 肇：老人性骨粗鬆症に対するブタカルチトニンの効果。骨代謝 8 : 339—345, 1975.
- 9) Reifstein, E.C. : Relationship of steroid hormone to development and management of osteoporosis in aging people. *Clin. Orthop.* 10 : 206—253, 1957.
- 10) Albright, F., Bloomberg, E. and Smith, P.H. : Post-menopausal osteoporosis. *Trans. Asso. Am. Phys.* 55 : 298—305, 1940.
- 11) 清野佳紀・石井経康・大和谷 厚・玉城晴孝・山岡完次・清水 寛・石田 允・隅 清臣・池田輝生・下辻常介・藪内百治：小児の osteoporosis—血漿25-OH-D, 1, 25-(OH)₂-D および PTH 値と 1α -OH-D₃ に対する効果。骨代謝 13 : 197—202, 1980.
- 12) 森井浩世：カルシウム摂取と成人病—骨疾患、血管障害との関連—。内科 48 : 757—762, 1981.
- 13) 江澤郁子・尾形悦郎：栄養と骨粗鬆症—ラット実験モデルによる検討—〔会〕。日骨代謝誌 1 : 29, 1983.
- 14) Matković, V., Kostial, K. S-imonović, I., Buzina, R., Brodarce, A. and Nordin, B.E.C. : Bone status and fractures rates in two regions of Yugoslavia. *Am. J. Clin. Nutr.* 32 : 540—549, 1979.
- 15) Nordin, B.E.C. : International patterns of osteoporosis. *Clin. Orthop.* 45 : 17—30, 1966.

- 16) Schwartz, E., Chokas, W.V. and Panaviells, V.A. : Metabolic balance studies of high calcium intake in osteoporosis. *Am. J. Med.* 36 : 233—241, 1964.
- 17) Pak, C.Y.C., Zisman, E., Evens, R., Jowsey, J., Delea, C.S. and Bartter, F.C. : The treatment of osteoporosis with calcium infusions. *Am. J. Med.* 47 : 7—16, 1969.
- 18) Schwartz, E., Panariells, V.A. and Saeli, J. : Radioactive calcium Kinetics during high calcium intake in osteoporosis. *J. Chin. Invest.* 44 : 1547—1560, 1965.
- 19) 石井貴三男：成長期顎骨における実験的骨粗鬆症に関する研究—とくに歯槽骨について—。九州歯会誌 40 : 530—554, 1986.
- 20) 富田明夫：治療—カルシウム—。“骨粗鬆症—基礎と臨床—”（藤田拓男編）。協和企画通信，東京，1983，563—569.
- 21) 森井浩世：栄養的原因—カルシウム—。“骨粗鬆症—基礎と臨床—”（藤田拓男編）。協和企画通信，東京，1983，91—100.
- 22) Gallagher, J.C., Riggs, B.L., Eisman, J., Hamstra, A., Arnaud, S.B. and Deluca, H.F. : Intestinal calcium absorption and serum vitamin D metabolites in normal subjects and osteoporotic patients. *J. Clin. Invest.* 64 : 729—736, 1979.
- 23) Harrison, M. and Fraser, R. : Bone structure and metabolism in calcium deficient rats. *J. Endocr.* 21 : 197—205, 1960.
- 24) Jowsey, J. and Gerson-Cohen, J. : Effect of dietary calcium levels on production and reversal of experimental osteoporosis in cats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 116 : 437—441, 1964.
- 25) Riggs, B.L., Kelly, P.J., Kinney, V.R., Scholz, D.A. and Bianco, A.J. : Calcium deficiency and osteoporosis. *J. Bone and Joint Surg.* 49-A : 915—924, 1967.
- 26) Avioli, L.V. : Osteoporosis : Pathogenesis and Therapy. In : *Metabolic bone disease vol. I* (ed. by Avioli, L.V. and Krane, S.M.). Academic Press, New York, 1977, 307—385.
- 27) Smith, R.W. and Frame, B. : Concurrent axial and appendicular osteoporosis. *New Engl. J. Med.* 273 : 73—84, 1965.
- 28) Wilkinson, R. : Absorption of Calcium, phosphorus and magnesium. In : *Calcium, phosphorus and magnesium metabolism* (ed. by Nordin, B.E.C.). Churchill Livingstone, Edingburgh, 1976, 36—112.
- 29) 飯田 勝・恩地圭典・磯部 饒・桜田豊三・堀 正幸：実験的骨粗鬆症とカルチトニン。骨代謝 12 : 409—417, 1979.
- 30) Salomon, C.D. and Volpin, G. : The effect of calcium-deficient diet on breaking strength and other physical parameters of rat bones. *Clin. Orthop. Res.* 82 : 207—213, 1972.
- 31) Nagayama, M., Saburi, N., Oka, T. and Matsumoto, A. : Endochondral ossification of the condyle in rats on a strontium or low-calcium diet. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 46 : 693—703, 1985.
- 32) Singh, M., Riggs, B.L., Beabout, J.W. and Jowsey, J. : Femoral trabecular pattern index for evaluation of spinal osteoporosis. *Mayo Clin. proc.* 48 : 184—189, 1973.
- 33) 星野 孝：骨レ線造影の硬組織学的研究。骨代謝 8 : 195—199, 1975.
- 34) 井上哲郎：脊椎骨粗鬆症の治療およびその経過。骨代謝 8 : 217—225, 1975.
- 35) 藤田拓男：骨粗鬆症の病態と治療。骨代謝 8 : 210—216, 1975.
- 36) 奥村秀雄：実験的骨粗鬆症。第4回 α -D₃ 骨粗鬆症研究会報告集：18—25, 1982.
- 37) 楊 榮展：放射線障害に関する研究—下顎骨の障害に及ぼす歯牙の影響について—。九州歯会誌 35 : 98—122, 1981.

- 38) 三箇正人：乳歯抜歯創の骨性治癒過程に関する実験的研究．九州歯会誌 39：691—717, 1985.
- 39) 長谷川 喬：Apexificationに伴う歯根膜の創傷治癒に関する実験的研究．九州歯会誌 40：1—30, 1986.
- 40) 大泉千春：実験的 osteoporosis に対する anabolic hormone の影響．日整会誌 40：269—283, 1966.
- 41) 田辺恵造：骨粗鬆症の治療（主に蛋白同化ステロイド療法について）．慈恵医大誌 80：430—449, 1966.