イヌの舌乳頭への放射線障害に関する実験的研究

九州歯科大学口腔解剖学第2講座(指導: 嶋村昭辰教授)

九州歯科大学歯科放射線学講座(指導: 大庭 健教授)

富 山 元 也

昭和61年10月23日受付

An Experimental Study on Radiation Hazard to Lingual Papillae of Dogs

Motoya Tomiyama

Second Department of Oral Anatomy (Director: Prof. Akitatsu Shimamura)

Department of Dental Radiology (Director: Prof. Takeshi Ohba)

Kyushu Dental College, Kitakyushu 803 Japan

Disturbance of the sense of taste is known to be caused by radiation therapy for tumors in the head and neck region. For the purpose of investigation of changes of the lingual papillae pathohistologically, X-ray irradiation to the lingual dorsal membrane of the tongue was experimented and light microscopic and scanning electron microscopic observations were made. Nineteen young dogs, 3~5 months old, were used for this experiment. Single dose of 1,000 was given in three irradiations at intervals of three days. Observations were made on the 1st, 3rd, 5th, 9th, 15th, 35th, and 60th days.

The main findings were as follows.

1. The dogs became slow in motion, lost appetite, and left a third of their feed beginning on the 5th day after irradiation. From the 8th to 9th days, eye mucus and secretion from the eyes increased and appearance of weakness increased. Beginning on the 15th day, signs of recovery were observed.
2. The cases on the 5th day showed marked degeneration of yellowish-brown color of the lingual mucous membrane in the region closest to the irradiation tube.
3. Microscopically, the degenerated region was coincident with the region of erosion formation in which neither the lingual papillae nor epithelial layers were observed. Lamina propria of the mucous membrane where infiltration of inflammatory cells was marked was exposed directly.
4. Scanning electron microscopic observation of this erosion region showed a mixed finding of innumerable inflammatory cell group that migrated to the surface of the lamina propria and debris of the epithelial layer.
5. In the lamina propria of the mucous membrane of this region, connective tissue fibers were disorderly arranged and most blood vessels were congested and expanded. Muscular fiber groups extending to this layer were atrophied and striated structures

were unclear.

6. The filiform and fungiform papillae in the ordinary mucous membrane neighboring to the degenerated one maintained their forms. However, erosion in part of the epithelial layer and edema in places including the lamina propria were seen. Scanning electron microscopically, both papillae changed some in morphology and their surfaces were rough, and countless microorganism and parasite-like structures aggregated together densely. The taste buds of fungiform papillae decreased in number, and showed atrophy, decrease, and vacuolar degeneration of their cells (light or sustentacular cells).

7. In the cases on the 5th day and those on the 15th day, the discolored region of mucous membrane was considerably limited beginning with the cases on the 9th day. In the cases on the 15th day, limitation was brought about by restoration of epithelium. Inflammation of adjacent healthy colored region was slight.

8. The shorter the interval after irradiation, the lighter was disturbed. In the cases of one day after irradiation, especially, any region appeared about the same as that of controls.

9. As epithelium of the mucous membrane recovered and proliferated in the cases on the 15th day and thereafter, the number of taste buds and of taste bud cells was restored. However, atrophy of cells still continued and cell arrangements were irregular. Even in the cases on the 35th day after irradiation infiltration of inflammatory cells was seen in some taste buds and complete restoration to the normal image was seen only after 60 days.

Key words : *X-ray irradiation / Lingual papillae / Dog / Pathohistology / SEM*

緒 言

頭頸部領域の腫瘍に対する放射線照射によって、味覚に異常障害を惹起することがよく知られている。放射線治療を受けた患者についての味覚障害の程度や、その回復に要する日数などを調べた研究報告はあるが¹⁻⁶、病理組織学的な立場から舌粘膜、とくに味覚乳頭ならびに味蕾にどのような形態学的変化が生じるかについての検索はあまりなされていない。臨床例における病理組織学的報告は、著者が渉猟した範囲では富田ら (1981)⁷⁾による扁桃癌 (6,000R 照射, 56才男性) 例のみのようである。彼らによると、有郭乳頭には味蕾は全く認められなかったと具体的に述べている。一方、動物実験による舌乳頭または味覚乳頭についての観察も比較的数字が少ない。マウスについては Conger ら (1969)⁸⁾、Schau-pp ら (1972)⁹⁾、太田 (1973)⁹⁾の報告があり、ウシについては Schatzman ら (1982)¹⁰⁾、魚類については Ghoneum ら (1983)¹¹⁾などの報告があげられる。彼ら

の報告の中で、ほぼ共通する所見として、味蕾の数の減少、味蕾細胞の減少、萎縮、空胞変性などが指摘されている。これらの変化はすべて味覚器官の直接的变化であって、これらの変化が起る以前の味覚乳頭を含めた舌粘膜全体としての病理組織学的な変化にも目を向ける必要があると考える。

本研究では、比較的少量のX線照射による影響に関する文献的データを追試しつつ、舌粘膜面の一般的病理学的変化のなかでの味覚乳頭とその味蕾の変化がどのように把握されるかを検索した。実験動物には中動物としての幼犬を用い、肉眼的、光顕的および走査電子顕微鏡的 (SEM) に観察した。それによって、先人の業績に若干の追加し得る知見を得ることができたので、その詳細を報告する。

実験動物と方法

実験動物としては、生後3カ月から5カ月前後の雑種幼犬を用いた。動物飼育室の犬舎にて一定期間馴れさせ

てから実験に供した。それに要した幼犬は全部で19頭で、照射後の経過日数1日目、3日目、5日目、9日目、15日目、35日目を主に観察対象とした。コントロールには教室所蔵の標本を利用した。X線照射は九州歯科大学歯科放射線学教室に設置されている高電圧深部治療装置（島津製信愛号）にて行った。管電圧：200 kVp，管電流20mA，Filter：0.5mm Cu + 1mm Al，焦点。舌外側縁間距離：40cm，HVL（半価層）：1.5mm Cu，照射野：4cmφの条件下で1,000 R/回/日として、3日間隔で総線量3,000 Rを照射した。線量測定は実験の都度 Ionex 線量計で測定し、ほぼ毎分100 Rを確認した。

照射方法はソムノペンチル静脈注射で麻酔した動物を側臥位に固定し、舌体中央部（左側下顎第2乳臼歯部に相当）を中心に前記条件にて照射した（Fig. 1）

観察方法

肉眼的観察：照射前に幼犬の外観上の健康状態が正常であることを確認し、さらに前記の方法で麻酔した後で、舌をはじめとする口腔内諸組織を観察した。該当する口腔周辺の皮膚については観察の対象から除外した。

Fig. 1 幼犬頭部の固定とX線照射

Fig. 2 幼犬舌背面の模式図

a～d部の粘膜を摘出して比較観察した。a部の斜線はX線照射後9日目に現われた粘膜の変色領域を示す。矢印はX線の照射方向を指す。

なお、口腔内組織粘膜の反応については楊（1981）¹²⁾の成績資料を参考にした。

光学顕微鏡の観察用：模式図（Fig. 2）に示す4カ所（a, b, c, d）からそれぞれ舌粘膜片（約4 mm²）を摘出して切片標本を作製した。a部位は照射筒に最も近接する領域であるから障害を最も強くうけるところである。a部を含めた斜線領域は照射後9日例にて最も顕著に現れた粘膜変色域を示す。bとc部位は、a部位に隣接するところとして選んだ。d部位は、もう一つの味覚乳頭として存在する有郭乳頭部を選んだ。

舌粘膜の試料摘出は肉眼的および実体顕微鏡的観察を十分に行った後に行い、直ちに Bouin 固定液に浸漬固定した。固定後は、法に従ってパラフィン包埋、4～6 μm の切片調整、hematoxylin・eosin や Azan・Mallory 染色を施して鏡見した。

走査電子顕微鏡の観察用：X線照射障害の最も強く現われた照射後9日例のa～c部位のみを対象とした。舌粘膜表面の微細構造を観察するため、試料採取後直ちに Karnovsky（1965）¹³⁾液にて2時間浸漬固定した。次いで、0.1Mリン酸緩衝液で数回洗浄してから1%四酸化オスミウムで90分間の後固定を行った。その後、エタノール脱水、酢酸イソアミルによる置換、臨界点乾燥、白金・パラジウムによるコーティングを経てJSM T-300走査型電顕（SEM）にて観察した。

所 見

1. 照射後の飼育観察

1) 1回目と2回目の照射（2000 R）後のイヌの日常状態はほとんど変化はない。食欲良好（飼料：イヌ用固型ビスケット）、元気よく走り回り、排泄状況もよい。

2) 3回目の照射後になって、挙動に変化が現われる。その主なものは次の通りである。

a. 照射終了翌日から犬舎の外に出るのを嫌がる。食欲に変化はない。

b. 照射後3日目になって、日常の元気がなくなり、すべての動作が緩慢である。食欲も不振で、軟かいものを好食する。

c. 照射後5日目にて食欲の減退が著しく、飼料を1/3ほど残すようになる。動作もより緩慢、目ヤニが出る。

d. 照射9日目にて、目ヤニ、流涙が多くなる。飼料の残しも多く、衰弱感著しく、いかにも重篤症状感を呈す。排便がない。

e. 照射後10日以降になって重篤症状から徐々に脱して回復の徴候を見せる。照射15日～20日にて少し食欲も

出て、動きもよくなってくる。

2. 非照射舌の肉眼的観察

イヌの舌は全般的に細長く、前方約 $\frac{1}{4}$ の舌背を左右対称的に分ける舌正中溝を有するが、前方約 $\frac{1}{2}$ まで顕著で、それより後方は漸次不明瞭になっている。ヒトにて観察される舌分界溝や舌盲乳は認められない。

糸状乳頭は舌尖からほぼ舌背全面にわたって分布するが、舌根部のものがより発達していて糸状よりも円錐状が相応しい外観を呈する。茸状乳頭はヒトをはじめとする他の動物と同じく舌体部に散在性に分布する。有郭乳頭は舌後方約 $\frac{1}{4}$ 辺に逆V字形を描くように4～7コ配列している。葉状乳頭は舌根部外側縁にして、口蓋舌弓の前縁に存在する。

3. 非照射舌の光顕的および走査電顕的観察

有郭乳頭列より前方の舌背全面には、ほぼ一定した形と大きさの糸状乳頭が分布するが、その形態像は Figs. 8—A, B, C に示すように、一次、二次および三次乳頭よりなる。その中の一次乳頭が最も大きくて、本乳頭の主体をなし、比較的小さな2本の二次乳頭とともに三尖状の外観をなす。乳頭の先端は大体舌根側に向けている。三次乳頭はより小さな乳頭にして、一次と二次の前方基底部に一定間隔を保って4本以上植立している。これらの乳頭の表面は至って平滑で、個々の細胞境界が識別される。上皮層表面の一部が剝離しかけているところも散見される。

乳頭表面を被覆する重層扁平上皮層は成犬に比べると、かなり薄い。とくに表層の角化層と下層の有棘細胞層の厚さに相異が認められる。染色反応による角化度をみても、幼犬の場合はかなり弱く、そのほとんどは錯角化である。また、乳頭の芯に相当する乳頭固有層の線維性結合組織の配列も成犬に比べると、幾分粗雑な配列をなしている。

茸状乳頭は前記の糸状乳頭間のみならず、舌根部の円錐乳頭間にも散在する。本乳頭の大部分の表面は、ヒトをはじめとする他動物と同じく、半円球状を呈するが、部分的に、とくに舌尖部のものは多少その外形を歪めている。大きさは、舌の後方のものほど大きい傾向にある(最大径250～350 μm)。

本乳頭は僅かに角化した重層扁平上皮にて被覆され、その背面上皮中には大抵味蕾が分布する。Brouwer ら(1978)¹⁴⁾によって試みられた味孔染色法(1% Ponceau S)を施すと、平坦な背面上皮面に多くて8コの味孔を認めることができる。切片上においても、同じ数の味蕾の分布を観察することができる。

有郭乳頭はヒトにみられるような、舌正中位のものはなく、片側に2～3コ又は2～4コ存在する。乳頭の周りには比較的深い溝を介して、かなり不規則な形の輪郭部があり、部分的に円錐乳頭に移行する乳頭もみられる。乳頭の背面は比較的平坦であるが、その中央辺に1コのくぼみ(depression)を有することがある。このくぼみの深さは乳頭によって異なる。乳頭と輪郭部の溝面上皮層中には沢山の味蕾が分布する。溝底よりほどその密度が高い。味蕾は乳頭背面のくぼみの上皮中、ときには他の背面上皮中にも観察されることがある。乳頭溝底には、他動物と同じように、漿液腺(エブネル腺)の導管が多数開口する。

4. 照射舌の肉眼的および光顕的観察

照射後1日例：

全般的にはコントロールとほとんど変らない。僅かに粘膜面が粗造感を呈する。

a 部位： 糸状、茸状の両乳頭の基本的形態はコントロールと変らないように見えるが、細かく観察してみると糸状乳頭の上皮の各層に変化が認められる。つまり、角化層が厚くなり、顆粒層における顆粒の分布密度が高く、有棘細胞層が少しばかり狭くなっている。

茸状乳頭では、背面にも薄い角化層を認められる以外は正常とほとんど変らない。背面上皮層に分布する味蕾細胞に僅かな萎縮傾向がみられるが、味蕾の数、大きさには変化はみられない(Fig. 3—A)。

b 部位： 糸状乳頭はa部位と変らない状態を示すが、茸状乳頭の外観に異常が認められる。いわゆる茸状を呈する外形の乳頭が見当らない。Fig. 3—Bに示すように、乳頭の側方遊離部の発育がなく、乳頭全体が沈下してしまって、背面部だけが遊離面に僅かに突出する形状をなす。外観的にはX線の照射障害というよりも、むしろ発育不全に近い状況を呈するように見える。もちろん背面上皮層に分布する味蕾の細胞はすべて萎縮傾向を示し、核も濃縮している。味蕾の数的分布は3～6コで、正常数と変らない。

c 部位： b 部位と大差ない

d 部位： 有郭乳頭の外観および上皮層の構成は正常とほとんど変らない。茸状乳頭と同じように、背面上皮層の中にも数コの味蕾が観察される。溝面上皮層に分布する味蕾を含めて、味蕾細胞のほとんどは萎縮傾向を示す。乳頭固有層における血管、神経の分布は比較的豊富である。乳頭下固有層の血管はやや充血傾向を示す(Fig. 3—c)。

照射後3日例：

Figs. 3 照射後1日例の組織像

A : a部位の糸状乳頭と茸状乳頭 5×20

B : b部位の茸状乳頭 5×20

C : d部位の有郭乳頭 5×20

粘膜面全体の色調は1日例と同じく、ほとんど変わらないが、粘膜面の粗造感はより一層強い。

a部位： 糸状乳頭上皮層の半分ほどあるいは部位によってはそれ以上にわたっての角化層剥離が顕著である。残る有棘細胞層でも細胞核の空胞化，細胞間隙の増大，遊走細胞の浸潤が多く観察される。一部の糸状乳頭では，その形態のほとんどが崩壊しているものも見られる。

茸状乳頭は糸状乳頭に比べると，その形態の保守は強く，変性上皮層の中に漸く外觀を保って存在する味蕾を認めることができる。もちろん，味蕾細胞のほとんどは萎縮変形し，細胞の種類の識別はほとんどできない

Figs. 4 照射後3日例の組織像

A : a部位の茸状乳頭 (矢印：味蕾) と糸状乳頭尖端の一部 5×20

B : b部位の糸状乳頭 5×20

(Fig. 4—A). 乳頭固有層における炎症細胞の浸潤は至って軽い.

b 部位: 上述の **a** 部位と大差なく, 糸状乳頭上皮層の半分以上は剝離または脱落しかけ, その中には浸潤した炎症細胞の多くを観察できる (Fig. 4—B). 茸状乳頭も **a** 部位のものと同じで, かろうじてその外観を保ち, 残った上皮層中に崩壊寸前の味蕾を見出すことができる. 乳頭固有層における炎症細胞の浸潤はほとんどみられない位である.

c 部位: 基本的には **a**, **b** 部位のものと変わらない. とくに茸状乳頭においては, 背面上皮の基底細胞層にも部分的ながら, その形態の崩壊が見られ, 同じく崩

壊途上の味蕾をかかえている像も見出される. 乳頭固有層における炎症細胞は極く僅かである.

d 部位: 有郭乳頭における上皮層の態度は **a** ~ **c** 部位の乳頭のものとは大して変わらないが, 上皮層の残留が幾分厚く, それに応じて変性味蕾の細胞形態は茸状乳頭のものよりもよく保守されている. しかしそれでも, 細胞の種類の識別はほとんどできない.

照射後 5 日例:

a 部位を中心とする舌体左側中央辺の舌背および舌下面粘膜面に黄褐色変化を示す領域が観察される. 実体顕微鏡下では上皮が部分的に剝離されて潰瘍状所見を呈する.

Figs. 5 照射後 5 日例の組織像

- A: **a** 部位の上皮層の剝離と血管の拡張, 充血 5×20
- B: **a** 部位における筋線維群の萎縮 5×20
- C: **b** 部位における半崩壊状の糸状乳頭 5×10
- D: **c** 部位における茸状乳頭の味蕾 5×40

a 部位： 乳頭形態は全く認められず、かつ上皮層のほとんどは消失してしまっていて固有層面が直接露出している。部分的には、上皮の残遺物が僅かに留まっているところもある。固有層全般にわたって炎症細胞が浸潤しているが密集しているわけではない。血管の拡張、充血傾向がみられる。また固有層の下部におよんでいる筋層の一部に萎縮した筋線維群も認められる (Figs. 5-A, B)。

b 部位： a 部位に比べて障害度は軽いが、糸状乳頭の上皮層上部が剝離、脱落によって半崩壊に近い形で留まっている。残った上皮層の半分近くは真正角化層で占められる。有棘細胞の核の多くは染色性が低下し、膨化傾向を示す (Fig. 5-C)。

また、茸状乳頭の高まりもほとんど姿を消し、崩壊した糸状乳頭とともに平坦化している。この場合の上皮層でも、真正角化層が増厚化し、顆粒層を欠いて直ちに隣接する有棘細胞層にも核の染色性の低下や、細胞によっては細胞と核の強い膨化を示すところもみられる。

C 部位： 糸状乳頭、茸状乳頭ともにほぼ原型を留めるが、多少小型化したような外観を呈する。角化上皮層は依然として厚いが、扁平化した核の存在が著明で、錯角化の状態を示している。

茸状乳頭の味蕾の分布数はコントロールと変わらない。構成細胞としての暗調細胞 (味細胞) と明調細胞 (支持細胞) の識別が容易なものとはっきりしないものがある。前者において、一部の明調細胞の基底側に空胞が認められる。a, b 部位に比べると、味覚器に対する障害は比較的軽微である (Fig. 5-D)。

d 部位： 観察した有郭乳頭の背面観はいずれも楕円状であるが、乳頭の中心位に小窩があって、しかも深く、断面的には溝状をなすものが多く見られる。この溝上皮層には、本来の周囲溝上皮層よりも沢山の味蕾が分布する。味蕾は全般的にコントロールと変わらず、構成する各細胞も明瞭に認められる。しかし、明調細胞の一部に核の脱落像が観察される。この核の脱落像は、乳頭の上皮層、とくに背面上皮層の表層から深層にかけても大小の細胞核の膨化脱落がみられ、中には完全に核部が空白化している細胞も観察される。

エブネル腺開口部の溝底上皮の一部に糜爛による上皮の崩壊像がみられる。固有層に分布する血管の多くは拡張充血している。

照射後9日例

重篤症状様を呈するイヌの状態からも判断されるように、照射障害が最も強く現われる経過日数例である。粘

Figs. 6 照射による舌粘膜一部の変色

A：照射後9日例の舌の背面観

B：照射後9日例の舌の側面観

C：照射後15日例の舌の背面観

膜所見としては、Figs. 6-A, B に示されるように、舌の前後の中央辺にして、左側舌背面から舌下面にかけての黄褐色変化が顕著である。丁度、焼けただれ面を思わせる。実体顕微鏡下で観察すると、潰瘍状所見を呈する。

a 部位： 5日例と同じく、糸状乳頭と茸状乳頭の姿は全く認められない。つまり、上皮層がすべて剝離され

Figs. 7 照射後9日例の組織像

- A** : a 部位の上皮層が剝離し、固有層が直接露出して炎症細胞が密集する. 5×20
B : a 部位における筋線維の萎縮 5×40
C : b 部位の茸状乳頭の味蕾 5×40
D : c 部位の茸状乳頭の味蕾 5×40

ているのみならず、乳頭固有層の突出もなく平坦な固有層面が直接露出している。露出固有層の表層には炎症の細胞浸潤が著しく密集し、典型的な糜爛像の形成をなす。固有層を形成する膠原線維束の配列も甚だ不規則で、分布する血管もウッ血または充血状態を呈する。炎症細胞の浸潤は固有層下の筋層間にも及び、比較的表層にある筋線維の多くはかなりの萎縮をなしている (Figs. 7-A, B)。

b 部 : a 部位におけるような糜爛形成はなく、肉眼的にはもちろんのこと、実体顕微鏡的にみてもあまり変

化のない粘膜面を示す。従って、切片標本上でも糸状乳頭と茸状乳頭の形態は大方保守されている。しかし、詳細に観察してみると、上皮の表層には軽度の糜爛があって、角化層の一部が剝離したり、角化層の増厚傾向、有棘細胞層の消失傾向などが認められる。

乳頭固有層では血管の充血、神経線維束の部分的断裂崩壊像がみられる。

茸状乳頭における味蕾の分布数も少な目にあり、多くて6コ程度、乳頭によっては0～3コのものも散見される。味蕾を構成する細胞形態のほとんどは歪み、部分的

な空胞化，細胞種の識別の困難なものが多い．比較的味蕾細胞の整ったものでは，明調細胞の存在が不明瞭になっている (Fig. 7—C)．

c 部位： この部位では **b** 部位でみられたような上皮層の糜爛は全く観察されない．上皮の角化層は **b** 部位と同じく厚目にある．そして，有棘細胞層の存在域がより明瞭化している．

茸状乳頭 1 コ当りの味蕾は 4～6 コほど数えられる．味蕾細胞の基底側に比較的大きな空胞を抱えている味蕾が散見される (Fig. 7—D)．

d 部位： 有郭乳頭の形態，上皮層，固有層の状態はコントロールとほとんど変わらないように見える．また，味蕾についても特別な変化は見当らない．

走査電顕的観察

a 部位： コントロールでみられた乳頭様形態は一切認めることができず，焼け跡を思わせる段階相が顕著である．切片標本での観察を裏付けるように，上皮層が消失し，固有層面に浸潤した炎症細胞が半球状の顆粒物として集密した像が観察される (Figs. 9—A, B, C)．

b 部位： 糸状乳頭と茸状乳頭の形態は保守されているものの乳頭上皮面は平滑さがなく，上皮の剝離や無数の微生物（桿菌と寄生虫様体）の付着にて非常に不潔な外観を呈する．もちろん，それによって味孔部の指摘はできない (Figs. 10—A, B)．

c 部位： 乳頭上皮面は **b** 部位のものよりも疎造感はない．つまり，微生物類の付着が少なく，平滑な上皮面をもつものが多い．しかし，乳頭の全体観がしおれた花をみるような精気のない，機能の大幅な減退を思わせる． (Figs. 11—A, B)．

d 部位： コントロールとほとんど変わらない外観を呈する．

照射後15日例

粘膜面の糜爛領域が部分的にかなり限局され，上皮の修復状況もある程度識別できる．

この部の粘膜面は多少凹凸があり，色調も他部と僅かに異っているため障害領域として指摘できる (Fig. 6—c)．

a 部位： 糜爛は 9 日例と同じく，上皮層がほとんど見られず，極く僅かの上皮残骸を留める領域と，角化層だけを欠いた上皮層領域が観察される．後者は上皮の修復部を現わす部にして，まだ乳頭様の高まりはないが，固有層への比較的長い上皮突起の伸長発育がみられる．上皮層の表層は顆粒層が占めるが，細胞間隙の増大や細胞の空胞化が目立ち，その中には数コまたはそれ以上の

遊走細胞の浸潤が依然として多く観察される (Figs. 12—A, B, C)．

b 部位： 上皮層はもろんのこと，乳頭形態の完全回が認められ，既に厚い角化層の一部が剝離しかけている．茸状乳頭の上皮層も角化層の増厚によって全体の厚さを増している．しかし，上皮層の一部には遊走細胞の浸潤が認められる．味蕾の数や大きさは，コントロールのものに近いが，一部の構成細胞，とくに明調細胞に僅かな萎縮傾向がみられる (Fig. 12—D)．

c 部位： **b** 部位と同じく，全般的に角化層が厚く，表面上皮の剝離の状況もコントロールとほとんど変わらない状況を示す．

d 部位： 有郭乳頭の外形，上皮層，固有層の状況はコントロールと変りない．しかし，味蕾の分布が乳頭背面中央の小窩上皮中のみに集中し，両側方溝の上皮中にはほとんど存在しない．味蕾の一部には，細胞の萎縮や核の濃縮を示すものが認められる．

照射後35日目

この段階になると，粘膜面の照射障害による変色領域は識別することはできない，つまり，肉眼的にはやや粗造感を呈する以外はコントロールとほとんど変わらない．

a 部位： 正常の乳頭形態を保っているが，上皮層における角化層が依然として厚目にあり，顆粒層の存在がはっきりしない．一部の糸状乳頭上皮層には，角化層から有棘層にかけて，細胞間隙の増大や細胞の水腫性変性を示すところが見られ，その多くには遊走細胞の入り込みが観察される．茸状乳頭の上皮層には，そのような変性像は認められないが，顆粒層から有棘層にかけての細胞の一部に，核の染色性低下や肥大化がみられる．味蕾においても，構成細胞の崩壊を示すものが依然としてみられ，なかには遊走細胞で満されているのも見出される．固有層における炎症細胞もまた若干観察される (Figs. 13—A, B)．

b 部位： **a** 部位と同じく，糸状乳頭における角化層は厚く，細胞間隙の増大などみられるが，水腫性変性を示す上皮層は全く観察されない．茸状乳頭においては，**a** 部位のものと同じく，顆粒層から有棘層にかけての細胞の一部に，核の染色性低下と肥大傾向を示すものが認められる．味蕾の分布は正常と変らないが，味蕾細胞の萎縮傾向が依然としてみられる (Fig. 13—C)．

c, d 部位： いずれも，コントロール所見と変らない (Fig. 13—D)．

照射後60日例

a～d の各部位とも，コントロールの正常組織像と変

Figs. 8 対照群の糸状乳頭と茸状乳頭のSEM像

Figs. 9 照射後9日例のa部位癰爛面のSEM像

A : 上皮の部分的変態残留と
固有層表面

B : 固有層表面の炎症細胞群

C : Bの一部拡大

Figs. 10 照射後9日例のb部位のSEM像

乳頭形態が多少ゆがむとともに、その表面は不潔にして無数の細菌や寄用虫様微生物がむらがっている。

らない。

総括および考察

Conger (1973)⁴⁾は臨床例において、放射線照射前、照射中および照射後におけるシュクローズ、塩酸、キニンなどの味覚閾値の変化を計測した。それによると、味感度の消失は照射量がますにつれて徐々に進行、240 rad で辛味が、400 rad では酸味の感度が半減し、3,000

rad を越えると急速になり、ティカップにスプーン約25杯山盛分の砂糖に匹敵するシュクローズ液をかろうじて甘いと感じ、家庭用の食酢の濃度の1.5倍の液をスプーイと感じ、さらにはビン詰の炭酸キニン水濃度の1,500倍液を苦いと感じるという。そして、味感度の10倍回復は、照射後20~60日以内に、完全な正常回復は60~120日以内と述べている。過度な照射は、味覚消失に近い障害を与えることを示されたわけであるが、それを病理組

Figs. 11 照射後9日例のC部位のSEM像

- A**：少し形態がゆがみ、表面が粗造感を呈する糸状乳頭と茸状乳頭
B：茸状乳頭表面の拡大

組織的にみるならば、味覚器官のうけるダメージは富田ら(1981)⁷⁾の報告にもあるように、相当なものであることが想定される。従って、その自然回復もかなり手間どることになる。味覚器が直接障害をうける前の、口腔粘膜全般の障害について文献的に言及してみることにする。

口腔領域悪性腫瘍の放射線治療によって惹起される早期の障害としては、放射線口内炎(radiostomatitis

or radiomucositis)があげられている。これの臨床に関しては、既に戦前時代から Coutard (1932)¹⁵⁾により報告され、その後の諸報告に関しては Rubin ら(1968)¹⁶⁾によって成書に集約されている。放射線照射に伴う口腔症状の主なものについて次のように述べている。

1 週末(1,000~2,000R)：有郭乳頭の突出、味反応変化。

2 週末(2,000~2,400R)：粘膜痛、嚥下痛、口腔の

Figs. 12 照射後15日例の組織像

A : a 部位における残留上皮 (ep) 5×20

B : a 部位における上皮の増生 5×10

C : B の一部拡大 5×40

D : b 部位の茸状乳頭と味蕾 5×20

乾燥感, 味覚の減退, 紅斑.

3 週末 (3,000~3,600R) : のど渇き感, 摂食困難, 唾液の粘稠度の増加, 粘膜炎症の拡大.

4 週末 (4,000~4,800R) : 前週症状の程度を増し, 上皮剝離.

5 週末 (5,000~6,000R) : 潰瘍上の偽膜形成.

諸条件の相異などからイヌ (著者) やモルモット (代田, 1932)¹⁷⁾ に現われた症状を単純に比較することはできないが, 少なくとも臨床的に認められる動作緩慢, 食欲不振 (摂食困難, 堅目の食物をさける), 全身衰弱感などは共通的症状として指摘できる. 物言わぬ動物にとっても, 嚥下痛, のど渇き感, 味覚の変調などがあったことと思われる.

一方, 放射線口内炎に関する実験的研究として, 代田 (1932)¹⁷⁾ はモルモット, 大竹 (1958)¹⁸⁾ はウサギ, Dale (1953)¹⁹⁾ はラット, Vos ら (1959)²⁰⁾, Shapiro ら (1960)²¹⁾, Goepf ら (1969)²²⁾ および太田 (1973)⁹⁾ らはマウスについてそれぞれ行っている. ラジウムを使用した代田を除くと, 彼らの実験は2,000R以下の頭部または全身照射によるもので, 舌粘膜を含めた口腔諸組織に及ぼす障害をいろいろと述べている. その中で, モルモットについて試みた代田 (1932) の病理組織学的記述がかなり具体的であり, 他の研究者が述べている諸症状のほとんどが含まれているので, それらを症状の軽度のものから順にあげると, 次のようになる.

◦ 上皮層から筋層にかけての円形細胞の浸潤.

Figs. 13 照射後35日例の組織像

- A : a 部位の糸状乳頭上皮層 5×20
 B : a 部位の茸状乳頭の味蕾 5×40
 C : b 部位の茸状乳頭の味蕾 5×20
 D : d 部位の有郭乳頭と味蕾の分布 5×20

- 錯角化, 一部の剝離, 下層上皮細胞の膨大, 空胞形成.
- 上皮層の壊死, 糜爛, 潰瘍形成, 膿性滲出物の付着, 痂皮の形成.
- 固有層の糜爛, 乳頭の壊死脱落, 結合組織細胞の核膨大, 濃縮, 崩壊.
- 筋線維の萎縮, 横紋の消失, 溷濁腫張, 蠟様変性.

以上の病理組織学的所見は, マウスを主とするケツ歯動物におけるものであるが, これに中動物としてのイヌの舌粘膜の障害を対比するのは照射量の相異はもとより, 照射方法, 舌乳頭の発育形態の違いなどで正確さを欠くきらいはあるが粘膜としての組織構成は同一である

ので, 障害程度の比較には大して差支えないものと判断される.

正常なイヌの舌の外観および舌背粘膜に関する肉眼的および光顕的観察知見は Miller ら (1967)²³⁾ や Adam ら (1970)²⁴⁾ の成書に詳しく述べられている. また, 舌乳頭の走査電顕的微細構造については藤ら (1982)²⁵⁾ によって報告されている. しかし, これらの記載はすべて成犬についてのものである. 本実験に使用した幼犬とは舌乳頭などの発育度に多少の相異があるので注意を要するところである. 以下に, 著者の実験による放射線障害を総括してみると, 次のようになる.

照射後9日目にて, 照射筒に最も接近している a 部位

の放射線障害が最も激しい。粘膜面の色調変化を始めとし、上皮層の部分的な糜爛形成、固有層における炎症細胞のび慢性浸潤、固有層に近接する筋線維の萎縮、横紋構造の不明瞭などが主な症状としてあげることができる。b, c 部位の障害の程度は a 部位に比べると甚だ軽微といってよい。味蕾についてみると、分布の減少傾向、味蕾細胞の萎縮変形、それに伴う細胞の種類の識別困難、明調細胞の減少傾向が指摘できる。

照射後 5 日目は、9 日目に比べると全般的に障害は軽い。しかし、部位によっては逆に障害が強いところもみられる。照射後 3 日目では、さらに一段と軽微となるが、味蕾の基本的な変化はあまり変わらない。照射後 1 日目では、ほとんどコントロールと変わらない。照射後の経過日数の長い 15 日目になると、9 日目にみられた糜爛の辺縁上皮組織の修復徴候が認められる。それに応じて、味蕾にも細胞の萎縮が減少傾向を示す。さらに長い照射後 35 日目に至ると、諸組織はコントロールとほとんど変わらない構造を呈する。

代田(1932, モルモット)¹⁷⁾、大竹(1958, ウサギ)¹⁸⁾、太田(1973, マウス)⁹⁾による動物実験において、いずれも実験直後に変化はなく、時間経過につれて障害が現われ、大体一週間前後より潰瘍形成などの障害が顕著になることが大体一致している。著者の場合の 5 日目と 9 日目の中間になるが、彼らの照射後の追跡観察が 7 日以降までに及んでいないので正確な比較対照にはならないが、大方の障害出現時期を現わすものとみてよいと思われる。このような発現の仕方は、放射線特有の作用機序によるとされるが、概して照射量に比例して強くなる。

一方、放射線による粘膜障害の回復はどんな経緯をとるか、これに関する文献的記述は案外と少ない。代田(1932)¹⁷⁾の実験(イヌ舌粘膜とモルモット外皮の腐蝕)によると、口腔粘膜の治癒機転は外皮よりもはるかに速く、また舌粘膜は頬粘膜よりも速く治癒する。ところが、放射線障害による粘膜の治癒機転ははるかに遅く、照射後 2～3 週間は治癒の所見はみられず、照射後 30～40 日にして始めて炎症消退、上皮の新生を認める、と述べている。著者の実験における照射後 35 日例に匹敵する所見であるが、残念ながら回復機転のスタート、即ち治癒の兆候についてはあまり触れていない。しかし粘膜上皮の中の味蕾については、2～3 の文献に記述がみられるので、以下に味蕾の障害を述べる中でとりあげてみる。

谷川(1963)²⁾は臨床的研究で、味覚障害は 1,000～4,000 R で現われ、3,000～7,000 R で味覚消失を来とし、

その回復は照射後 30～40 日を要すると述べている。マウス頭部に 1,500 R 照射実験を試みた Conger ら(1969)⁸⁾によると、味蕾の数、味蕾の細胞数は大体照射後 9 日で最少となり、10 日以降で回復が始まり、20 日で回復する。また、臨床的には(6,000 R 照射)照射後 60～100 日にて味覚が正常に回復する、と述べている。さらに Conger ら(1973)⁴⁾は本総括のぼう頭にも述べたように、3,000 R を越える照射では、失われた患者の味感度の 10 倍回復は照射後 20～60 日以内、完全回復は 60～120 日以内と報告している。一方、魚類(メダカ, 1,000 R)の味蕾について検索した Ghoneum(1983)¹¹⁾によると、味蕾の明調細胞(支持細胞)の方が放射線の感受性が高く、1 日目で既に数の減少がみられ、5 日目で著しく減少する。暗調細胞の方はさほど影響をうけない。10 日目で明調細胞は再生し、コントロールとほとんど変わらないようになると述べている。著者の実験したイヌでは、大体照射後 15 日以降に回復の兆が認められている。照射量その他の条件によって一定した回復日数は得られていないが、大方の回復スタートは臨床例では照射後 20 日以降、動物では 10 日以降、完全回復は臨床例で 60 日以降、動物でははっきりしない。Conger(1969)⁸⁾によるマウスの照射実験で、味蕾細胞の消失率およびその回復は、臨床例の場合の味感度の減退と回復の割合はよく合致するという興味あるデータを示した。これによると、ヒトも動物も一定の照射条件のもとでは同じであることを示すものといえよう。

著者による味蕾に関する所見を総括してみると、照射後 1 日目から味蕾細胞に僅かな萎縮がみられ、3 日目にかけて強くなる傾向を示した。それに応じて味蕾の細胞配列がゆがみ、味蕾によっては細胞の種類の識別も難しくなった。pyknosis を示す細胞も認められた。照射後 5 日目から 9 日目にかけては、上皮剝離のため味蕾を全く欠くところ(a 部位)、味蕾数の僅かな減少、味蕾細胞の萎縮、細胞識別困難、とくに明調細胞の不明瞭、核の脱落などがみられた。照射後 15 日目以降は、他の粘膜組織と同じく味蕾の諸変化も回復するものと思われるが、微妙な回復変化ははっきりと指摘はできず、光顕的には依然として味蕾細胞の萎縮、pyknosis など認められ、照射後 35 日目でも細胞崩壊を示す味蕾も観察された。照射後 2 カ月目のものでは、コントロールとほとんど変わらない味蕾像を認めることができた。以上の総括所見も、各部位的に詳しくみると多少まちまちな面もみられる。しかし、照射筒に最も近い a 部位の味蕾のうけるダメージは、他組織と同じく最も強いことには変りはない。

い。文献と比較してみても、味蕾の数的減少、細胞萎縮、**pyknosis**、細胞の部分的空胞変性、明調細胞の不明瞭など、類似した障害変化像を指摘することができたが、障害の強い照射後5日～15日目のa部位では味蕾どころか、肝心な上皮組織が一部の固有層組織とともに消え失せてしまっているから、その部位についてだけみると、味蕾の数、味蕾細胞の数の減少は100%に限りなく近いものとみてよい。味蕾細胞が萎縮変性を起すと、細胞形態がゆがむと同時に、大抵明調性の細胞の存在がはっきりしなくなる。つまり消失し、暗調性の細胞だけになって見える。さらに進行すると、暗調細胞自身の識別も困難になる。太田(1973)はマウスにて、支持細胞(明調細胞)が不鮮明になることを指摘し、**Ghoneum** (1983)も先に触れたように、明調細胞の方が放射線感受性が高く、暗調細胞の方はそれほど変化をうけないとし、照射1日目から数を減少し始め、10日目から再生すると、かなり具体的に示した。このような事実は、味蕾の支配神経切断にて生じる現象にある程度似ている。北村(1965)²⁶⁾の光顕的切断実験(ラット)によると、先づ味蕾内の神経に変性障害が切断後12時間目に現われ、次いで味蕾細胞のうちの支持細胞(明調またはⅡ型)の減少が目立ち、味細胞(暗調またはⅠ型)と中間型の細胞はそのままであると述べている。**Fujimoto**ら(1970)²⁷⁾も同じような実験(ウサギ)を電顕的に検索して、似たような結果を観察している。これらの先人の研究から、**Conger** (1969)⁸⁾は味蕾細胞に対する放射線障害も支配神経に対する直接障害(味蕾の栄養的維持機能を損う)ではないかと推察したが、神経染色学的にいろいろと検討しても何ら証明できるものはなかったと報告している。しかし、別の観点から**Conger**ら(1973)⁴⁾は味感覚の消失メカニズムを微細構造学的に示した。即ち、味蕾細胞(**taste cells**)の味毛あるいはその表面に対する照射障害であるとし、マウスで実験的に**microvilli**を有する細胞尖端が**erosion**をうけていることによることを実証した。

Congerら(1973)⁴⁾による、**microvilli**のダメージが正しい実証であるとするならば、明調細胞のみならず、むしろ**microvilli**がよく発達している暗調細胞の障害の方が大きく出現しなければならない筈である。従って、きめ手になる証明には至っていないように思われる。味蕾内の神経終末との関係も含めて、微細構造的面からの再検討が必要と考える。

最近、楊(1981)¹²⁾を始めとする池田(1985)²⁸⁾、久芳(1986)²⁹⁾、河井(1986)³⁰⁾、永山(1986)³¹⁾らはイ

ヌを使っての口腔諸組織の放射線に関する興味ある研究を行っている。楊は、有歯顎への3,000R照射にて歯頸部歯肉に潰瘍形成をみたが、無歯顎の同一条件では潰瘍形成は認められなかったと、歯の有無による影響の相違を強調している。乳歯列期の口腔組織を観察した池田は、照射後8日から15日までが最も生体反応が激しい時期にして、歯肉に発赤、潰瘍形成、易出血性がみられ、照射後2カ月にて潰瘍は回復したと述べている。久芳は幼犬の口腔組織を観察して、1週目から3週目にかけて歯肉粘膜の色素脱失、歯肉の発赤、3カ月目より歯肉の潰瘍、壊死、歯槽骨の露出、歯牙の動揺などについて述べている。河井は同じく幼犬の下顎骨をみて、骨髓は1週目ですでに脂肪髄の形成が認められ、8カ月ではほぼ顎全体が脂肪髄を呈していたという。幼犬の歯髓と歯根膜を主に観察した永山は次のように報告している。照射後1カ月～2カ月にて象牙芽細胞に萎縮がみられ、歯髓の一部は硝子様変性、石灰変性を示す。歯根膜のシャーピー線維は走向が不規則になり、線維芽細胞が大幅に減少する。照射後4カ月で象牙芽細胞の萎縮、消失が著しくなる。照射後8カ月で、歯髓の細胞核や、線維、血管などがほとんどみられなくなり、シャーピー線維の大部分も消失するという。

以上の諸報告から分るように、実験動物の成熟度や口腔の軟組織の違いによってはかなりの放射線障害の差が現わされている。とくに、同じ軟組織でも歯質または骨質に囲まれた歯髓、歯根膜および顎骨骨髓などは、口腔に直接露出する歯肉、頬、舌粘膜などと違って照射後8カ月までも強く障害が及ぶことは、ダメージをうけた各組織の形成細胞の回復機転が遅々として進行しないためによるものだろうか。生駒(1973)³²⁾によると、放射線の直接作用による組織の変性と、血管系への障害による間接的影響も強いのではないかと述べている。

本実験にて対象になった舌乳頭は、実験成績で述べたように、他の口腔諸組織に比べて放射線に対する感受性が高く、一方、照射後の回復力がかなり早い組織であること、そして、上皮の中で高度に分化した味覚器の形態と機能の完全回復だけは少しズレることなどについて指摘することできた。

結 論

幼犬(19頭)の舌背粘膜にX線照射(1,000R/3日間隔/3回)を試み、照射後1日目、3日目、5日目、9日目、15日目、35日目および60日目の各々について光顕的、走査電顕的(SEM)に観察した。得られた主な

知見は次のとおりである。

1. 該動物は照射後5日目から動作緩慢、食欲不振となり飼料約 $\frac{1}{2}$ を残す。8日目から9日目にかけて、さらに目ヤニ、流涙が多くなり衰弱感増す。15日目から回復の兆候を示す。

2. 照射後9日例において、照射筒に最も近い領域の舌粘膜に著しい黄褐色変性が観察される。

3. 黄褐色変性部は、顕微鏡的には糜爛形成部にし、舌乳頭の姿はもちろんのこと、上皮層が全く認められない。炎症細胞の浸潤が顕著な粘膜固有層が直接露出している。

4. SEMでこの糜爛部観察すると、固有層表面に遊出した無数に近い炎症細胞群や上皮層の部分的残骸などが入り混じった像としてみることができる。

5. この部の粘膜固有層における結合組織線維は配列が乱れ、血管のほとんどは充血拡張している。本層に及んでいる筋線維群には萎縮が認められるとともに、横紋構造が不鮮明になっている。

6. 変色粘膜に直接隣接する通常色を呈する粘膜領域の舌乳頭は、その形態を保守しているが、上皮層の一部に糜爛、固有層も含めて水腫が観察される。SEMでみると、糸状乳頭、茸状乳頭とも多少外形を変容させ、かつその表面が粗造で、無数の微生物や寄生虫様構造物が

密集している。

茸状乳頭の味蕾は数の減少、味蕾細胞の萎縮、減少(主に明調または支持細胞)、空胞変性などがみられる。

7. 照射後5日例と15日例における変色領域は9日例よりかなり限局されているが、後者は上皮層の修復によるものである。それに隣接する健康色領域の炎症は軽い。

8. 照射後3日目、1日目と照射日に近いほど障害の度合いが軽く、とくに1日目ではどの領域もコントロールと変わらないように見える。

9. 照射後15日以降の粘膜上皮の増殖回復に応じて、味蕾の数、味蕾細胞数の回復も認められるが、細胞の萎縮は依然として認められ、配列が不規則である。照射後35日例になっても、味蕾によっては炎症細胞の浸潤がみられ、完全な正常像への回復は照射後60日以後である。

稿を終えるに臨み、御指導と御校閲を賜りました嶋村昭辰教授と大庭健教授に深甚なる感謝の意を表します。また本研究に当って、実験材料の一部の提供をうけました、本学小児歯科学講座木村光孝教授に満腔の謝意を申し上げます。さらに、常に適切な御教示と御協力を賜りました口腔解剖学第2講座と歯科放射線学講座の各先生方に厚く御礼を申し上げます。

引用文献

- 1) Kalmus, H. and D. Farnsworth: Impairment and recovery of taste following irradiation of the oropharynx. *J. Laryngol. Oto.* **73**: 180—182, 1959.
- 2) 谷川一夫: 放射線による味覚障害の臨床的ならびに実験的研究. 日医放会誌 **23**: 704—712, 1963.
- 3) Schaupp, H., Bertram, K.J. und Schulz-Freywald, G.: Radiogene Geschmackschäden. *Z. Laryng. Rhinol.* **51**: 336—343, 1972.
- 4) Conger, A.D.: Loss and recovery of taste acuity in patients irradiated to the oral cavity. *Radiat. Res.* **53**: 338—347, 1973.
- 5) Mossman, K.L. and R.I. Henkin: Radiation-induced changes in taste acuity in cancer patient. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **4**: 663—670, 1978.
- 6) Mossman, K.L., J.D. Chencharick, A.C. Scheer, W.P. Walker, R.D. Ornitz, C.C. Rogers and R.I. Henkin: Radiation-induced changes in gustatory function. Comparison of effects of neutron and photon irradiation. **5**: 521—528, 1979.
- 7) 富田 寛・富山紘彦・岸 拓三: 味蕾の病理. 神経進歩 **25**: 344—353, 1981.
- 8) Conger, A.D. and Wells, M.A.: Radiation and aging effect on taste structure and function. *Radiat. Res.* **37**: 31—49, 1969.
- 9) 太田 正: 口腔組織に及ぼす放射線の影響. 九州歯会誌 **27**: 200—220, 1973.
- 10) Schatzman, A.R. and Mossman, K.L.: Radiation effects on bovine taste bud membranes. *Radiat. Res.* **92**: 353—358, 1982.

- 11) Ghoneum, M.M., Ijiri, K., Hamed, M.S. Gabr, O.M. and Egami, N. : Effects of Gamma rays on the taste buds of embryo and adults of the fish, *Oryzias*. *J. Radiat. Res.* **24** : 278—283, 1983.
- 12) 楊 栄展 : 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.
- 13) Karnovsky, M.J. : A formaldehyde-glutaraldehyde fixative of high osmolality for use in electron microscopy. *J. Cell Biol.* **27** : 137—138A, 1965.
- 14) Brouwer, J.N. and Wiersma, A. : Location of taste buds in intact taste papillae by a selective staining method. *Histochemistry*. **58** : 145—151, 1978.
- 15) Coutard, H. : Roentgen therapy of epitheliomas of the tonsillar region, hypopharynx and larynx, from 1920 to 1926. *Am. J. Roentgenol.* **28** : 313—331, 1932.
- 16) Rubin, P. and Casarett, G.W. : *Clinical radiation pathology*. Vol. 1, Saunders, Philadelphia, 1968, 120—152.
- 17) 代田源六郎 : ラジウム放射線に対する口腔粘膜の態度について (実験的研究). 京府医大誌 **6** : 1119—1133, 1932.
- 18) 大竹正敏 : X線照射が歯牙および口腔諸組織に及ぼす影響. 日本口腔科学会誌 **7** : 74—89, 1958.
- 19) Dale, P.P. : The effect of X-ray irradiation on the rat incisor. *J. Dent. Res.* **32** : 117—125, 1953.
- 20) Vos, O., Wensinck, F. and Van Bekkum, D.W. : Lesion of the tongue in irradiated mice. *Radiat. Res.* **10** : 339—346, 1959.
- 21) Shapiro, M., Brat, V. and Ershoff, B.H. : Periodontal changes following multiple sublethal doses of X-irradiation in the mouse (Abstract). *J. Dent. Res.* **39** : 668, 1960.
- 22) Goepp, R.A. and Fitch, F.W. : Radiation effects on oral epithelium in mice. *J. Dent. Res.* **48** (Suppl.) : 641—645, 1969.
- 23) Miller, M.E., G.C., Christensen and H.E. Evans : *Anatomy of the dog*. Saunders, Philadelphia, 1967, 654—656, 868—875.
- 24) Adam, W.S., Calhoun, M.L., Smith, E.M. and Stinson, A.W. : *Microscopic anatomy of the dog*. Charles C. Thomas Pub., Springfield, 1970, 102—113.
- 25) 藤 英俊・大森忠雄・三好作一郎 : 走査電顕によるカイイヌ舌乳頭の観察. 九州歯会誌 **36** : 468—475, 1982.
- 26) 北村勝也 : 味蕾の変性並びに再生に関する神経組織学的研究. 九州歯会誌 **18** : 96—135, 1965.
- 27) Fujimoto, S. and R.G. Murray. : Fine structure of degeneration and regeneration in denervated rabbit vallate taste buds. *Anat. Rec.* **168** : 393—414, 1970.
- 28) 池田政信 : 乳歯列期口腔組織の放射線障害に関する実験的研究. 九州歯会誌 **39** : 415—438, 1985.
- 29) 久芳陽一 : 幼若期口腔組織の放射線障害に関する実験的研究. 九州歯会誌 **40** : 70—90, 1986.
- 30) 河井 新 : 幼若期下顎骨の放射線障害に関する実験的研究. 九州歯会誌 **40** : 119—143, 1986.
- 31) 永山武彦 : 放射線照射の乳歯歯髓および歯根膜に及ぼす影響に関する実験的研究. 九州歯会誌 **40** : 555—580, 1986.
- 32) 瀬尾令士 : 乳歯列期下顎骨の放射線障害に関する実験的研究. **40** : 761—786, 1986.
- 33) 生駒文俊 : 放射線照射後の家兎歯根膜の微細血管の変化に関する研究. 歯学 **61** : 323—340, 1973.