虚弱歯槽骨に対する高カルシウム食・カルシトニンの 併用療法に関する実験的研究

小 野 清 一 郎

九州歯科大学大学院歯学研究科小児歯科学専攻 (指導: 木村光孝教授)

平成6年12月26日受理

An Experimental Study on a Combined Treatment Method of a High-calcium Diet and Calcitonin on Alveolar Bone Debility

Seiichiro Ono

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

Three-week-old male Wistar rats were maintained on a non-calcium diet or a low-calcium diet and bone debility was induced in them. Then the rats were given a high-calcium diet and eel calcitonin (ECT), and the effect on the alveolar bone was investigated.

The results were as follows :

1. Analysis of radiological bone shadow density

Al equivalence of the bone shadow density decreased in the order of the control group, the low-calcium diet, high-calcium diet and ECT group, the low-calcium diet and standard diet group, the non-calcium diet, high-calcium diet and ECT group.

2. Characteristic and quantitative analyses

In every group, the characteristic X-ray image showed higher density Ca than P in any individual trabeculae.

3. Light microscopic findings

As compared with the control group, higher bone absorption and higher decrease in bone quantity were observed in the non-calcium diet, high-calcium diet and ECT group and the low-calcium diet and standard diet group. In the low-calcium diet, high-calcium diet and ECT group, bone construction was accelerated highest next to the control group.

4. Scanning electron microscopic findings

As compared with the control group, wider expansion of bone marrow and more extensive bone absorption findings were observed in the non-calcium diet, high-calcium diet and ECT group and the low-calcium diet and standard diet group. The low-calcium diet, high-calcium diet and ECT group showed morphologically similar findings to those of the control group.

On the basis of the foregoing results, a combined treatment method of a high-calcium diet and calcitonin for alveolar bone debility has proved to accelerate remodeling in calcification of bone and bone construction.

Key words : Alveolar bone debility / A high-calcium diet / A low-calcium diet / ECT / Wistar rats

緒 言

成長期の小児、とくに低年齢児のカルシウムが欠乏すると、骨の形態的变化ならびに内部構造に大きな影響を及ぼすことが、当教室の一連の研究結果¹⁻²⁷⁾から明らかとなった。臨床では骨粗鬆症の治療として、高カルシウム食やカルシウム代謝性因子であるカルシトニン、活性型ビタミン D₃ などが応用されてきたが、いまだ研究者によりその見解は一致していない。

虚弱骨に対する単独療法として、高カルシウム食を用いた陳 (1989)¹⁾、木村ら (1989)²⁾、黄本 (1990)³⁾、梅津 (1991)⁴⁾、中河原 (1992)⁵⁾ ら、カルシトニンを用いた橋本 (1987)⁶⁾、鯨坂 (1988)⁷⁾、新城 (1988)⁸⁾、木村 (1991)⁹⁾ ら、活性型ビタミン D₃ を用いた井上 (1988)¹⁰⁾、岩永 (1989)¹¹⁾、大倉 (1990)¹²⁾、高野 (1990)¹³⁾ らの報告がある。併用療法としては、加来 (1992)¹⁴⁾ は高カルシウム食と活性型ビタミン D₃ を用い、金城 (1991)¹⁵⁾、内野 (1991)¹⁶⁾、稲川 (1992)¹⁷⁾、木村ら (1992)¹⁸⁾ はカルシトニンと活性型ビタミン D₃ を応用し、いずれも骨構築に対する効果を得たと報告している。

しかし、これらの実験をはじめ多くの研究¹⁻³⁶⁾に用いられたカルシウム欠乏飼料や低カルシウム飼料のカルシウム含有率は、標準飼料の 10% 未満という非常に低い値で、in vivo の再現性に乏しいのが実情である。

このような流れのなかで、著者は臨床的立場から、カ

ルシウム含有率を正常飼料の 30% まで高めた低カルシウム飼料に注目した。そこで当教室用に配合された 30% 低カルシウム飼料と従来のカルシウム欠乏飼料で惹起した虚弱骨に対して、高カルシウム飼料と骨吸収抑制作用を持つウナギカルシトニン誘導体 (ECT) の併用療法を応用した結果、いささかの知見を得たので報告する。

材料ならびに方法

材料は生後 3 週齢のウィスター系雄ラット 40 匹を用い、無作為に次のような 4 群に分けた。

対照群 (標準食群) : ラット標準飼料 (オリエンタル酵母工業) と水道水で 6 週間飼育した。

カルシウム欠乏食・高カルシウム食・ECT 群 : A 食変型カルシウム欠乏飼料 (オリエンタル酵母工業) と蒸留水で 3 週間飼育後、ラット標準飼料と牛骨粉 (バイオクリン) の重量比 2 : 1 混合飼料と水道水に切り換え 3 週間飼育しながら、ECT を 0.2U/kg 大腿後部に毎日筋注した。

低カルシウム食・標準食群 : A 食変型低カルシウム飼料 (オリエンタル酵母工業) と蒸留水で 3 週間飼育後、ラット標準飼料と水道水に切り換え 3 週間飼育した。

低カルシウム食・高カルシウム食・ECT 群 : A 食変型低カルシウム飼料と蒸留水で 3 週間飼育後、ラット標準飼料と牛骨粉の重量比 2 : 1 混合飼料と水道水に切り換え 3 週間飼育しながら、ECT を 0.2U/kg 大腿後部に毎

Table 1-1 Composition of experimental diets (%)

Ingredients	Normal diet	Non-Ca diet	Low-Ca diet
β -corn starch	38.00	38.00	37.64
Vitamin-free casein	25.00	25.00	25.00
α -potato starch	10.00	10.00	10.00
Cellulose powder	8.00	8.00	8.00
Soy bean oil	6.00	6.00	6.00
Mineral mixture	♥ 6.00	◆ 6.00	◆ 6.00
Granulated sugar	5.00	5.00	5.00
Vitamin mixture	♠ 2.00	♠ 2.00	♠ 2.00
CaCO ₃	0.00	0.00	0.36
	100.00	100.00	100.00

Table 1-2 Composition of experimental diets

Vitamin mixture	♠ (／100g)	Mineral mixture	♥ (／100g)	◆ (／100g)
Vitamin A・acetate	50000IU	NaCl	4.660g	4.680g
Vitamin D ₃	10000IU	MgSO ₄	7.170g	7.087g
Vitamin E・acetate	500mg	Na ₂ HPO ₄	0.000g	9.380g
Vitamin K ₃	520mg	KH ₂ PO ₄	25.720g	28.333g
Vitamin B ₁ ・HCl	120mg	K ₂ HPO ₄	0.000g	9.550g
Vitamin B ₂	500mg	Fe-citrate	3.180g	3.187g
Vitamin B ₆ ・HCl	80mg	KI	0.010g	0.006g
Vitamin B ₁₂	0.05mg	ZnCl ₂	0.000g	0.104g
Vitamin C	3000mg	CuSO ₄ ・5H ₂ O	0.030g	0.033g
D-biotin	2mg	MnSO ₄ ・4-5H ₂ O	0.120g	0.128g
Folic acid	20mg	CaHPO ₄ ・2H ₂ O	14.560g	0.000g
Calcium pantothenat	500mg	NaH ₂ PO ₄	9.350g	0.000g
Nicotinic acid	600mg	Ca-lactate	35.090g	0.000g
p-aminobenzonic acid	500mg	ZnCO ₃	0.000g	0.000g
Inositol	600mg	Cellulose	rest	rest
Choline chloride	2000mg			
Cellulose	rest			

日筋注した。なお飼料については Table 1-1, 2 に示す通りである。

飼育中、毎日定時に上皿天秤で体重測定を行い、飼育完了後、イソゾール（吉富製薬）を腹腔内に注射し、深麻酔下にて屠殺した。直ちに頭部を採取し、10% 中性ホルマリン液にて浸漬固定した。固定後の頭部を正中で分離し、ソフテックスタイプの撮影装置（ESM-2, ソフテックス）にて管電圧 35 kVp, 管電流 5 mA, 撮影時間 60 秒, 焦点皮膚間距離 70 cm の条件下でアルミニウムステップを貼って軟 X 線撮影を行った。さらにマイクロフォトメーター（PDS-15, コニカ）により、高速スリット幅 10 × 500 μm でスキニングパターンを描出して光学的観察を行った。

次に定性・定量分析用試料で歯槽骨における Ca と P の分布状態を観察するために、エネルギー分散型 X 線マイクロアナライザー（JED-2000, 日本電子）を用いて定性・定量分析を行った。

また、5% 硝酸脱灰後セロイジン包埋した光顕用試料から、下顎歯槽骨の連続脱灰切片標本を 15 μm の前額断で作製し、ヘマトキシリン・エオジン重染色後鏡見した。

さらに、走査型電顕観察用試料から下顎骨を取り出し、切歯と歯槽骨を前額断で摘出してリン酸緩衝液（pH 7.2）に浸漬しながら、超音波洗浄器で洗浄してか

ら 2.5% グルタルアルデヒドで 1 時間浸漬固定した。その後 1% オスミック酸に 4℃ で約 2 時間浸漬し、さらに上昇エタノール系列にて脱水した後、2-メチル-2-プロパノールを経て凍結乾燥装置（ID-2, エイコーエンジニアリング）で凍結乾燥した。試料表面には、イオンスパッタ（JFC-1100, 日本電子）用いて金蒸着を行い、走査型電子顕微鏡（JSM T-300, 日本電子）で観察した。

結 果

I. 体重

実験開始時は全群平均体重 40 g 前後だったが、実験 1 週目に対照群は 62.54 g, カルシウム欠乏食・高カルシウム食・ECT 群は 68.67 g, 低カルシウム食・標準食群は 63.58 g, 低カルシウム食・高カルシウム食・ECT 群は 71.58 g だった。対照群とその他各群との平均値の差の検定では、低カルシウム食・高カルシウム食・ECT 群の間に 1%, カルシウム欠乏食・高カルシウム食・ECT 群の間に 5% の危険率で有意差が認められ、対照群が低値だった。

実験 2 週目に対照群は 119.94 g, カルシウム欠乏食・高カルシウム食・ECT 群は 87.39 g, 低カルシウム食・標準食群は 113.23 g, 低カルシウム食・高カルシウム食・ECT 群は 116.91 g だった。同様の検定では、カル

シウム欠乏食・高カルシウム食・ECT 群の間に 1% の危険率で有意差が認められ、対照群が高値だった。

実験 3 週目に対照群は 161.74 g, カルシウム欠乏食・高カルシウム食・ECT 群は 102.07 g, 低カルシウム食・標準食群は 136.00 g, 低カルシウム食・高カルシウム食・ECT 群は 160.39 g だった。同様の検定では、カルシウム欠乏食・高カルシウム食・ECT 群, 低カルシウム食・標準食群の間に 1% の危険率で有意差が認められ、対照群が高値だった。

実験 4 週目に対照群は 201.76 g, カルシウム欠乏食・高カルシウム食・ECT 群は 155.84 g, 低カルシウム食・標準食群は 167.77 g, 低カルシウム食・高カルシウム食・ECT 群は 215.98 g だった。同様の検定では、カルシウム欠乏食・高カルシウム食・ECT 群, 低カルシウム食・標準食群の間に 1% の危険率で有意差が認められ、対照群が高値だった。低カルシウム食・高カルシウム食・ECT 群の間に 5% の危険率で有意差が認められ、対照群が低値だった。

実験 5 週目に対照群は 248.32 g, カルシウム欠乏食・高カルシウム食・ECT 群は 218.38 g, 低カルシウム食・標準食群は 216.72 g, 低カルシウム食・高カルシウム食・ECT 群は 266.77 g だった。同様の検定では、カルシウム欠乏食・高カルシウム食・ECT 群, 低カルシウム食・標準食群の間に 1% の危険率で有意差が認められ、対照群が高値だった。低カルシウム食・高カルシウム食・ECT 群の間に 1% の危険率で有意差が認められ、対照群が低値だった。

実験 6 週目に対照群は 292.37 g, カルシウム欠乏食・

高カルシウム食・ECT 群は 267.06 g, 低カルシウム食・標準食群は 256.09 g, 低カルシウム食・高カルシウム食・ECT 群は 309.72 g だった。同様の検定では、カルシウム欠乏食・高カルシウム食・ECT 群, 低カルシウム食・標準食群の間に 1% の危険率で有意差が認められ、対照群が高値だった。低カルシウム食・高カルシウム食・ECT 群の間に 5% の危険率で有意差が認められ、対照群が低値だった (Table 2)。

II. X線学的所見

対照群の歯槽骨は、骨梁が多く見られ、配列は規則正しく走行し、厚さも太く、ほぼ一定の厚みをもって切歯の表面を被っていた (Fig. 1)。

カルシウム欠乏食・高カルシウム食・ECT 群は、対照群の歯槽骨に比べ細く、骨梁の配列は不規則で、厚さも一定でなかった (Fig. 2)。

低カルシウム食・標準食群の歯槽骨は、対照群に比べ骨梁が減少し、疎だったが、カルシウム欠乏食・高カルシウム食・ECT 群より規則的な配列だった (Fig. 3)。

低カルシウム食・高カルシウム食・ECT 群の歯槽骨は、骨梁が増加し、配列もかなり規則的で、厚さも増加していた (Fig. 4)。

III. X線学的骨密度 (骨塩量)

骨密度の平均 AI 当量は、対照群が 1.94 mm, カルシウム欠乏食・高カルシウム食・ECT 群が 0.69 mm, 低カルシウム食・標準食群が 0.55 mm, 低カルシウム食・高カルシウム食・ECT 群が 0.96 mm だった。対照群とその他各群との平均値の差の検定では、全て 1% の危険率で有意差が認められ、対照群が高値だった (Table 3)。

Table 2 Body weight between the control group and each experimental group (g)

Date	Contol group		Non-Ca diet, high-Ca diet and ECT group		Low-Ca diet and standard diet group		Low-Ca diet, high-Ca diet and ECT group	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.
Pre-ex.	38.43	3.85	40.40	1.36	37.33	2.77	40.18	2.26
7th day	62.54	5.69	68.67 *	4.68	63.58	2.80	71.58 **	5.17
14th day	119.94	7.26	87.39 **	6.09	113.23	6.87	116.91	10.26
21st day	161.74	9.98	102.07 **	6.41	136.00 **	15.08	160.39	10.23
28th day	201.76	13.94	155.84 **	7.43	167.77 **	12.30	215.98 *	10.84
35th day	248.32	14.00	218.38 **	11.53	216.72 **	13.78	266.77 **	12.80
42nd day	292.37	11.45	267.06 **	17.55	256.09 **	14.49	309.72 *	11.84

** p<0.01

* p<0.05

Fig. 1 Radiogram of the 6th week.
Control group
Arrow : Alveolar bone

Fig. 3 Radiogram of the 6th week.
Low-Ca diet, standard diet group
Arrow : Alveolar bone

Fig. 2 Radiogram of the 6th week.
Non-Ca diet, high-Ca diet and ECT group
Arrow : Alveolar bone

Fig. 4 Radiogram of the 6th week.
Low-Ca diet, high-Ca diet and ECT group
Arrow : Alveolar bone

Table 3 Bone shadow density between the control group and each experimental group

Group	(mm)	
	Mean	S.D.
Control group	1.94	0.36
Non-Ca diet, high-Ca diet and ECT group	0.69 **	0.15
Low-Ca diet and standard diet group	0.55 **	0.07
Low-Ca diet, high-Ca diet and ECT group	0.96 **	0.17

** $p < 0.01$

* $p < 0.05$

IV. 定性・定量分析所見

X線マイクロアナライザーによる面分析で、対照群のCaの特性X線像の濃度は、同一骨梁の範囲内ではPより高かった (Fig. 5-a, b). その他の群でも同様

の所見が認められた (Fig. 6-8).

点分析でのCaの占める割合の平均は、対照群が66.78%, カルシウム欠乏食・高カルシウム食・ECT群が67.09%, 低カルシウム食・標準食群が66.14%, 低カ

Fig. 5-a Ca characteristic X-ray images of alveolar bone.
Control group

Fig. 5-b P characteristic X-ray images of alveolar bone.
Control group

Fig. 6-a Ca characteristic X-ray images of alveolar bone.
Non-Ca diet, high-Ca diet and ECT group

Fig. 6-b P characteristic X-ray images of alveolar bone.
Non-Ca diet, high-Ca diet and ECT group

Fig. 7-a Ca characteristic X-ray images of alveolar bone.
Low-Ca diet and standard diet group

Fig. 7-b P characteristic X-ray images of alveolar bone.
Low-Ca diet and standard diet group

Fig. 8-a Ca characteristic X-ray images of alveolar bone.
Low-Ca diet, high-Ca diet and ECT group

Fig. 8-b P characteristic X-ray images of alveolar bone.
Low-Ca diet, high-Ca diet and ECT group

Table 4 Analysis of Ca and P of alveolar bone by X-ray microanalyzer (%)

Group	Element	Ca		P	
		Mean	S.D.	Mean	S.D.
Control group		66.78	0.78	33.22	0.78
Non-Ca diet, high-Ca diet and ECT group		67.09	3.97	32.91	3.97
Low-Ca diet and standard diet group		66.14	3.94	33.79	3.83
Low-Ca diet, high-Ca diet and ECT group		64.51	2.98	35.49	2.98

** $p < 0.01$

* $p < 0.05$

Fig. 9 Alveolar bone of the 6th week.
Control group
H·E stain (× 20)

Fig. 10 A higher magnification of Fig. 9.
H·E stain (× 100)

ルシウム食・高カルシウム食・ECT 群が 64.51% だった。対照群とその他各群との平均値の差の検定では、有意差は認められなかった。P では、対照群が 33.22%、カルシウム欠乏食・高カルシウム食・ECT 群が 32.91%、低カルシウム食・標準食群が 33.79%、低カルシウム食・高カルシウム食・ECT 群が 35.49%、同様の検定では、有意差は認められなかった (Table 4)。

V. 光学顕微鏡所見

A. 対照群

下顎第一臼歯前方 3 mm の部の前額断組織像を観察した。観察部は、切歯と歯根膜線維で結ばれている歯槽骨と、エナメル器が存在し血管を含有した疎性結合組織に対応している歯槽骨だった。前者は構造が異なる二種類の骨組織からなっていた。歯根膜に接する部分は、歯根膜のシャープリー線維束で柵状に貫かれている線維骨から

なっており、ハバース管はほとんどなく、骨小腔は整然と並んでいた。大小の骨髓を囲む部分は、層板状を呈し、最表層では緻密骨としての基質面に、骨小腔が整然と配列していた。緻密骨の範囲は広く、海綿骨とほぼスムーズに癒合していた (Fig. 9, 10)。また、中心側表面では骨芽細胞が認められ、外側では鋸歯状の骨吸収像が認められた (Fig. 11, 12)。後者は、エナメル器が存在し血管を含有した疎性結合組織によって占められている中心側部と外側部が連続し、中央で厚い歯槽骨を形成していた (Fig. 13, 14)。

B. カルシウム欠乏食・高カルシウム食・ECT 群

線維骨が多量に消失し、骨髓が拡大し、大幅な骨量の減少が認められた (Fig. 15, 16)。中心側や外側の歯槽骨ではハバース管を中心とした同心円状の層板構造が認められたが、骨小腔は少なく表面の骨芽細胞は認められ

Fig.11 A higher magnification of Fig. 9.
H·E stain (×100)

Fig.13 Alveolar bone of the 6th week.
Control group
H·E stain (×20)

Fig.12 A higher magnification of Fig. 9.
H·E stain (×100)

Fig.14 A higher magnification of Fig. 13.
H·E stain (×100)

なかった (Fig. 17, 18). 一方エナメル器に対応する歯槽骨では結合組織の占める割合が多く, 骨量の減少が顕著だった. 層板構造は認められなかった (Fig. 19).

C. 低カルシウム食・標準食群

カルシウム欠乏食・高カルシウム食・ECT 群と同様の骨吸収所見を呈し, 歯根膜に接する線維骨は認められなかったが, 骨髄を囲む骨層の増加も見られ, 歯根膜のシャープー線維束は不規則に新生骨層を貫き, ハバース系が存在した (Fig. 20, 21). 中心側表面には骨芽細胞が認められ, 外側ではハバース系も認められた (Fig. 22, 23). 一方エナメル器に対応する歯槽骨では骨量の増加が見られた (Fig. 24, 25).

D. 低カルシウム食・高カルシウム食・ECT 群

低カルシウム食・標準食群に比べ厚く, 骨髄も更に減少し, 歯根膜に接する骨層はより増加していた. 骨髄を囲む骨層は緻密になっていた. ハバース系は更に増加

Fig. 17 A higher magnification of Fig. 15.
H·E stain (×100)

Fig. 15 Alveolar bone of the 6th week.
Non-Ca diet, high-Ca diet and ECT group
H·E stain (×20)

Fig. 18 A higher magnification of Fig. 15.
H·E stain (×100)

Fig. 16 A higher magnification of Fig. 15.
H·E stain (×100)

Fig. 19 Alveolar bone of the 6th week.
Non-Ca diet, high-Ca diet and ECT group
H·E stain (×100)

Fig. 20 Alveolar bone of the 6th week.
Low-Ca diet and standard diet group
H·E stain (× 20)

Fig. 23 A higher magnification of Fig. 20.
H·E stain (× 100)

Fig. 21 A higher magnification of Fig. 20.
H·E stain (× 100)

Fig. 24 Alveolar bone of the 6th week.
Low-Ca diet and standard diet group
H·E stain (× 20)

Fig. 22 A higher magnification of Fig. 20.
H·E stain (× 100)

Fig. 25 A higher magnification of Fig. 24.
H·E stain (× 100)

し、骨小腔は規則的に配列していた (Fig. 26, 27). 中心側の歯槽骨は厚く、規則的に配列した骨小腔が多く認められ、外側ではハバース系が存在し鋸歯状の吸収像も見られた (Fig. 28, 29). 一方エナメル器に対応する歯槽骨でも骨量が増加したのが認められた (Fig. 30).

VI. 走査型電子顕微鏡所見

対照群は、歯槽骨の全体が緻密に形成され骨髓腔が少なく、厚く太い骨層を有していた (Fig. 31). 骨層の表面のコラーゲン原線維束の走行は一定方向で、その表面にはコラーゲン原線維網が多量に認められた (Fig. 32).

Fig. 26 Alveolar bone of the 6th week.
Low-Ca diet, high-Ca diet and ECT group
H·E stain (× 20)

Fig. 27 A higher magnification of Fig. 26.
H·E stain (× 100)

Fig. 28 A higher magnification of Fig. 26.
H·E stain (× 100)

Fig. 29 A higher magnification of Fig. 26.
H·E stain (× 100)

Fig. 30 Alveolar bone of the 6th week.
Low-Ca diet, high-Ca diet and ECT group
H·E stain (× 100)

カルシウム欠乏食・高カルシウム食・ECT 群の歯槽骨の全体像は小さく、骨髓腔が多く存在し、非常に低い骨構築が認められた (Fig. 33). 骨層の一部に吸収所見が広範に見られ、その表面は疎で不規則な走行のコラーゲン原線維網で覆われ不定形の骨小腔も存在した (Fig. 34).

低カルシウム食・標準食群は、カルシウム欠乏食・高カルシウム食・ECT 群に比べ、歯槽骨の全体像は厚く、均一に緻密化の傾向を示し、骨髓腔が減少していた (Fig. 35). 骨層の一部には吸収像が認められ、露出した浅い骨小腔も存在し、その表面はコラーゲン原線維網によって覆われているのが観察されたが、対照群に比べてその走行は不規則で疎だった (Fig. 36).

低カルシウム食・高カルシウム食・ECT 群は、低カルシウム食・標準食群に比べ、骨層全体はさらに厚くなり、均一に緻密化の傾向を示し、より高い骨構築が認められた (Fig. 37). 骨層の一部には多量のコラーゲン原線維束やコラーゲン原線維網が規則的に走行しているのが観察された (Fig. 38).

VII. 血液所見

A. 電解質検査

1. 血清 Ca

対照群の平均血清 Ca 値は 10.38 mg/dl, カルシウム欠乏食・高カルシウム食・ECT 群は 10.36 mg/dl, 低カルシウム食・標準食群は 10.53 mg/dl, 低カルシウム食・高カルシウム食・ECT 群は 10.75 mg/dl だった. 対照群とその他各群との平均値の差の検定では、低カルシウム食・高カルシウム食・ECT 群の間に 1% の危険率で有意差が認められ、対照群が低値だった.

2. 血清 P

対照群の平均血清 P 値は 7.66 mg/dl, カルシウム欠乏食・高カルシウム食・ECT 群は 8.90 mg/dl, 低カルシウム食・標準食群は 8.88 mg/dl, 低カルシウム食・高カルシウム食・ECT 群は 10.20 mg/dl だった. 同様の検定では、全て 1% の危険率で有意差が認められ、対照群が低値だった.

3. 血清 Ca と血清 P の比

血清 Ca と血清 P の比の平均値は対照群が 1.36, カルシウム欠乏食・高カルシウム食・ECT 群は 1.19, 低カルシウム食・標準食群は 1.19, 低カルシウム食・高カルシウム食・ECT 群は 1.06 だった. 同様の検定では、全て 1% の危険率で有意差が認められ、対照群が高値だった.

4. 血清 Na

対照群の平均血清 Na 値は 142.88 mEq/l, カルシウム欠乏食・高カルシウム食・ECT 群は 141.25 mEq/l, 低カルシウム食・標準食群は 145.13 mEq/l, 低カルシウム食・高カルシウム食・ECT 群は 141.75 mEq/l だった. 同様の検定では、カルシウム欠乏食・高カルシウム食・ECT 群の間に 5% の危険率で有意差が認められ、対照群が高値だった. 低カルシウム食・標準食群の間に 1% の危険率で有意差が認められ、対照群が低値だった.

5. 血清 K

対照群の平均血清 K 値は 5.10 mEq/l, カルシウム欠乏食・高カルシウム食・ECT 群は 5.74 mEq/l, 低カルシウム食・標準食群は 5.60 mEq/l, 低カルシウム食・高カルシウム食・ECT 群は 5.51 mEq/l だった. 同様の検定では、全て 5% の危険率で有意差が認められ、対照群が低値だった.

6. 血清 Cl

対照群の平均血清 Cl 値は 102.88 mEq/l, カルシウム欠乏食・高カルシウム食・ECT 群は 103.63 mEq/l, 低カルシウム食・標準食群は 102.63 mEq/l, 低カルシウム食・高カルシウム食・ECT 群は 100.25 mEq/l だった. 同様の検定では、低カルシウム食・高カルシウム食・ECT 群の間に 1% の危険率で有意差が認められ、対照群が高値だった (Table 5).

B. 生化学検査

1. GOT

対照群の平均 GOT 値は 144.38U, カルシウム欠乏食・高カルシウム食・ECT 群は 199.88U, 低カルシウム食・標準食群は 241.75U, 低カルシウム食・高カルシウム食・ECT 群は 182.25U だった. 対照群とその他各群との平均値の差の検定では、全て 1% の危険率で有意差が認められ、対照群が低値だった.

2. GPT

対照群の平均 GPT 値は 32.38U, カルシウム欠乏食・高カルシウム食・ECT 群は 41.88U, 低カルシウム食・標準食群は 43.13U, 低カルシウム食・高カルシウム食・ECT 群は 35.88U だった. 同様の検定では、カルシウム欠乏食・高カルシウム食・ECT 群, 低カルシウム食・標準食群の間に 1% の危険率で有意差が認められ、対照群が低値だった.

3. LDH

対照群の平均 LDH 値は 1004.38U, カルシウム欠乏食・高カルシウム食・ECT 群は 1174.75U, 低カルシウム食・標準食群は 2396.25U, 低カルシウム食・高カルシ

Fig.31 Alveolar bone of the 6th week. Control group (SEM)

Fig.32 A higher magnification of Fig.33. (SEM)

Fig. 33 Alveolar bone of the 6th week.
Non-Ca diet, high-Ca diet and ECT group (SEM)

Fig. 34 A higher magnification of Fig. 33. (SEM)

Fig.35 Alveolar bone of the 6th week.
Low-Ca diet and standard diet group (SEM)

Fig.36 A higher magnification of Fig.35. (SEM)

Fig.37 Alveolar bone of the 6th week.
Low-Ca diet, high-Ca diet and ECT group (SEM)

Fig.38 A higher magnification of Fig.37. (SEM)

Table 5 Laboratory values of electrolytes

Electrolyte	Control group		Non-Ca diet, high-Ca diet and ECT group		Low-Ca diet and standard diet group		Low-Ca diet, high-Ca diet and ECT group	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.
Ca(mg/dl)	10.38	0.24	10.36	0.42	10.53	0.16	10.75**	0.09
P (mg/dl)	7.66	0.40	8.90**	0.92	8.88**	0.43	10.20**	0.47
Ca/P	1.36	0.07	1.19**	0.14	1.19**	0.06	1.06**	0.05
Na(mEq/l)	142.88	1.05	141.25*	1.48	145.13**	0.78	141.75	0.97
K (mEq/l)	5.10	0.42	5.74*	0.53	5.60*	0.28	5.51*	0.30
Cl (mEq/l)	102.88	1.83	103.63	1.58	102.63	0.99	100.25**	1.20

**p<0.01

*p<0.05

Table 6 Laboratory values of blood chemistry

Substance	Control group		Non-Ca diet, high-Ca diet and ECT group		Low-Ca diet and standard diet group		Low-Ca diet, high-Ca diet and ECT group	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.
GOT (U)	144.38	10.10	199.88**	35.66	241.75**	58.24	182.25**	23.45
GPT (U)	32.38	4.55	41.88**	6.29	43.13**	8.04	35.88	3.06
LDH (U)	1004.38	161.65	1174.75	177.33	2396.25**	434.65	1342.13*	262.55
CPK (U)	1848.13	222.10	2481.38*	545.26	5561.25**	2400.41	2908.50**	502.91
ALP (U)	200.63	27.91	234.25	37.88	250.13*	44.71	181.75	48.27

**p<0.01

*p<0.05

ウム食・ECT 群は1342.13U だった。同様の検定では、低カルシウム食・標準食群の間に 1%, 低カルシウム食・高カルシウム食・ECT 群の間に 5% の危険率で有意差が認められ、対照群が低値だった。

4. CPK

対照群の平均 CPK 値は1848.13U, カルシウム欠乏食・高カルシウム食・ECT 群は2481.38U, 低カルシウム食・標準食群は5561.25U, 低カルシウム食・高カルシウム食・ECT 群は2908.50U だった。同様の検定では、低カルシウム食・標準食群, 低カルシウム食・高カルシウム食・ECT 群の間に 1%, カルシウム欠乏食・高カルシウム食・ECT 群の間に 5% の危険率で有意差が認められ、対照群が低値であった。

5. ALP

対照群の平均 ALP 値は200.63U, カルシウム欠乏

食・高カルシウム食・ECT 群は234.25U, 低カルシウム食・標準食群は250.13U, 低カルシウム食・高カルシウム食・ECT 群は181.75U だった。同様の検定では、低カルシウム食・標準食群の間に 5% の危険率で有意差が認められ、対照群が低値だった (Table 6)。

考 察

骨組織では、分化が完了した後も、絶えず吸収と形成を通じて改造現象が起こり、骨組織自身の更新と、体内のカルシウム・リン酸の調節が行われる²⁸⁾。分化が完了した骨組織では、カルシウム摂取量が所要量に達していれば、骨吸収量と骨形成量は平衡状態を保つことができるが、達していなければ、血中 Ca 濃度は低下傾向を示し、骨の他にも血液・神経・筋・内分泌系等に重大な影響を及ぼすことになる。この時骨組織では、形成量が減

少するだけでなく吸収量は増加し、積極的にカルシウムを血中へ動員して徐々に虚弱状態に陥るとされている。

この様に、骨組織がカルシウムの貯蔵庫として恒常性維持機構確立の為に重要な役割を果たしていることは、様々な動物実験¹⁻³⁵⁾により解明されてきた。ただしこれらの実験は、摂取量が所要量の10%未満という極度のカルシウム欠乏状態で虚弱骨を惹起しており、*in vivo*での環境に程遠いことは否めない。また、成長期でのカルシウム欠乏状態が惹起した虚弱骨に対する様々な実験的治療が、いずれも高い効果を発揮しつつも完全な回復には至らなかった¹⁻²⁷⁾のも、こうした *in vitro* での極度のカルシウム欠乏状態に起因するものと推測される。

そこで著者は、より多量のカルシウムを摂取しながらカルシウム欠乏状態に陥るような30%低カルシウム飼料を調製した。この30%低カルシウム飼料で惹起された虚弱歯槽骨と、従来のカルシウム欠乏飼料で惹起された虚弱歯槽骨の二種に対して高カルシウム食とECTの併用療法が及ぼす影響について検索したので考察する。

I. 体重

石井 (1986)¹⁹⁾ は、カルシウム欠乏食を与えられたラットでは、実験1週目までは対照群とカルシウム欠乏食群の体重はほぼ同様に増加しているが、2週目になると実験群は逆に減少し、その後は緩慢に増加するが対照群との差は大きくなっていくとし、梅津 (1991)⁴⁾ は、生後3週齢のラットに3週間カルシウム欠乏食を与えその後正常食で飼育した群と高カルシウム食で飼育した群とを比較する実験において、カルシウム欠乏食群・標準食群、カルシウム欠乏食群・高カルシウム食群とも対照群よりは低値に推移したが、カルシウム欠乏食・高カルシウム食群の方がカルシウム欠乏食・標準食群より高値で推移したと述べている。また、内野 (1991)¹⁶⁾ のECT・活性型ビタミンD₃の併用療法の実験でも、カルシウム欠乏食・標準食・ECT・活性型ビタミンD₃群の体重は実験5週目までは依然として対照群の値には及ばなかった。著者の実験で、カルシウム欠乏食・高カルシウム食・ECT群、低カルシウム食・標準食群が実験期間中に対照群に追いつくことができず、前者の方が後者より低値で推移したのは、骨から血中へのカルシウム動員量の差に由来すると推測される。また、標準食を用いた群より高カルシウム食とECTを併用した群の方が回復効果が高かったのも注目すべき結果であり、骨の回復程度の差を示唆している。しかし、低カルシウム食・高カルシウム食・ECT群が実験4週目より対照群より高値で推移したことから直ちに対照群より高い骨構築を結論付

けることはできない。Salomon (1972)²⁹⁾ が言うように、骨組織の増減により体重の増減が引き起こされることは十分考えられるが、骨形成に付随する筋組織やその他の組織の形成発達も無視できず、体重増減の本態をこの結果だけから判断することはできない。しかし、カルシウム欠乏状態が原因の体重減少に対して、高カルシウム食とECTの併用療法が効果的なことは明らかとなった。

II. X線学的所見

石井 (1986)¹⁹⁾ は、カルシウム欠乏食を与えられたラットでは実験3週目に歯槽骨の骨密度が減少し、骨梁の減少と配列の乱れが見られ、5週目まで低濃度で、骨梁は疎ではあるが太くなると述べている。住本ら (1985)²⁰⁾ は、生後3週齢のラットに3週間カルシウム欠乏食を与えその後正常食で飼育した実験において、歯槽骨の厚さは増加し骨梁の数は増えてより緻密に配列し、虚弱骨の改善が見られたと指摘している。本実験も、低カルシウム食・標準食群は対照群に比べ歯槽骨の厚さと緻密さでは劣り、一旦虚弱状態に陥った歯槽骨は正常食だけでは完全には回復しにくいことを示している。そこでカルシウムの増量に着目すると、木村ら (1987)²¹⁾ のカルシウム欠乏食の後、標準食とイワシパウダーの混合食を与えた実験では、歯槽骨のX線学的所見で実験8週目に骨梁が増加し、黄本 (1990)³⁾ も同様の実験で、日数の経過と共に骨梁がより多くなり緻密に配列したことを認めた。梅津 (1991)⁴⁾ は、イワシパウダーの代わりに今回著者が用いた牛骨粉を応用したが、カルシウム欠乏食・高カルシウム食群においてやはり骨の石灰化と骨梁形成が促進されたと述べている。ECTの効果に関して鯨坂 (1988)⁷⁾ は、カルシウム欠乏食で飼育されているラットにECTを投与したところ、歯槽骨は薄く骨梁は少なく配列しているが、カルシウム欠乏食群より歯槽骨は厚く骨梁も多く見られたと述べ、新城 (1988)⁸⁾ は、正常食で飼育されているラットにECTを投与した結果、骨梁は対照群より緻密になったと報告している。本実験では、虚弱骨に対して高カルシウム食とECTを投与したが、正常食単味を応用した群よりも歯槽骨は厚くなり骨梁も増加して緻密に配列し、高カルシウム食とECTの併用療法は虚弱骨に対してX線学的に高い効果を示すと考えられる。

III. X線学的骨密度 (骨塩量)

石井 (1986)¹⁹⁾ は、カルシウム欠乏食性骨粗鬆症の実験において、実験群の歯槽骨の骨密度が対照群より低かったと述べている。黄本 (1990)³⁾ は、実験8週目か

らは高カルシウム食群の方が対照群より骨密度は高かったと述べている。一方 ECT について新城 (1988)⁸⁾ は、ECT 投与 3, 4 週目では実験群の骨密度は対照群より高かったと報告している。著者の実験でも、虚弱骨に対して高カルシウム食と ECT の併用療法の方が標準食単味より骨密度が増加することが分った。この結果は低カルシウム食による虚弱骨で認められたものの、3 週間の応用では対照群の値までには回復しなかった。したがって、虚弱骨の骨密度を回復させるのに高カルシウム食と ECT の併用療法が効果的なことは示唆されたが、その応用期間に関しては今後更に検討すべきである。

IV. 定性・定量分析所見

面分析に関して陳 (1989)¹⁾ は、同一骨梁の範囲内では Ca の特性 X 線像は、対照群でも実験群でも P に比べ濃度が高いとし、中園 (1991)²²⁾、加来 (1992)¹⁴⁾、首藤 (1992)²³⁾、坂本 (1994)²⁴⁾ らも同様の所見を得た。著者の実験でも、骨虚弱状態やその回復過程でも Ca と P の組成は変化しないことが分った。点分析の結果でも、全ての群で Ca と P の比はほぼ一定で有意差はなく、骨組織の組成自体には異常が認められなかった。

V. 光学顕微鏡所見及び走査型電子顕微鏡所見

石井 (1986)¹⁹⁾ は、カルシウム欠乏が歯槽骨の歯根膜に接する部分での骨吸収を促し、吸収層の表面での骨芽細胞の出現を抑え、低石灰化層を増加させたと述べている。一度虚弱化した歯槽骨に対して高カルシウム食を応用し、黄本 (1990)³⁾ はハバース管と骨小腔の増加を、梅津 (1991)⁴⁾ は破骨細胞の減少、骨梁の活発な形成、層板骨の形成を認めたが、中河原 (1992)⁵⁾ は、高カルシウムの長期間の摂取が腸管での吸収能を低下させ骨芽細胞によるコラーゲン原線維の産生や石灰化を阻害すると述べている。一方 ECT を用いた鯨坂 (1988)⁷⁾ はハバース管と骨小腔の増加や破骨細胞と吸収窩の減少を認め、また、木村 (1991)⁹⁾ も同様の所見を得、ECT の骨吸収抑制作用と骨形成促進作用を確かめた。坂本 (1994)²⁴⁾ は、標準食と ECT の併用療法の方が標準食単味よりハバース系が増加したと述べている。今回の実験では高カルシウム食と ECT を併用し、標準食単味より高い骨構築所見を得た。これは ECT の血清 Ca 低下作用が優位に働き、高カルシウム摂取状況でも腸管でのカルシウム吸収能が低下しなかったためと考えられる。従って、虚弱骨に対する高カルシウム食と ECT の併用療法は骨の再構築において病理組織学的に有効なことが示唆された。

VI. 血液所見

A. 電解質検査

血清 Ca 値で対照群と低カルシウム・高カルシウム・ECT 群の間に有意差が認められたが、全ての値は木村ら (1992)³⁷⁾ の正常値範囲内だった。Albright ら (1940)³⁸⁾ や真田 (1966)³⁹⁾ らは骨粗鬆症の血液所見の特徴は、血清 Ca、血清 P の値が正常なことだと述べているが、著者の実験でもこれに合致した所見が得られ、血中 Ca 濃度がカルシウム欠乏状態でも一定に保たれることが裏付けられた。その他異常は認められない。

B. 生化学検査

今回の実験では、カルシウム欠乏食・高カルシウム食・ECT 群、低カルシウム食・標準食群、低カルシウム食・高カルシウム食・ECT 群とも対照群と比べ、GOT と GPT が上昇傾向にあり肝機能の低下が引き起こされた可能性がある。また低カルシウム食を用いた 2 群では LDH と CPK が同時に上昇傾向を示したことで心筋への影響が示唆された。また、ALP は低カルシウム食・高カルシウム食・ECT 群以外が対照群と比べ高値を示し、真田 (1966)³⁹⁾ の骨粗鬆症に関する報告に合致した。

全ての結果から、成長期の虚弱骨において、高カルシウム食と ECT の併用療法が骨構築を促進し高い効果を示すことが分った。陳 (1989)¹⁾、木村ら (1989)²⁾、黄本 (1990)³⁾、梅津 (1991)⁴⁾ らが虚弱骨に対する高カルシウム食の有用性を認める一方で、中河原 (1992)⁵⁾ は、長期に及ぶ投与期間が、腸管でのカルシウム吸収能の低下を招き骨構築に逆効果であることを示唆した。しかし、今回の実験では、ECT と併用し標準食単味より高い効果を得ることができた。松本ら (1988)⁴⁰⁾ の報告にみられるように ECT は破骨細胞に作用し、骨塩溶解を抑制する一方、腎近位尿細管における活性型ビタミン D₃ 産生を高める。活性型ビタミン D₃ の作用は細胞の分化誘導、免疫調節など多岐に渡るが、最も重要な作用は腸管からのカルシウム吸収の促進と腎遠位尿細管でのカルシウム再吸収の促進で、このことが腸管でのカルシウム吸収能の低下を阻害したと推測される。

結 論

生後 3 週齢のウィスター系雄ラットにカルシウム欠乏食や低カルシウム食を投与し虚弱歯槽骨を惹起させ、高カルシウム食と ECT の併用療法による骨構築の促進作用を検索したところ、次のような結果を得た。

1. 体重

低カルシウム食・高カルシウム食・ECT 群は対照群よ

り高値まで回復したが、その他の群は低値だった。

2. X線学的所見

対照群に比べ他の群では、骨梁は減少し配列も不規則だったが、歯槽骨の骨構築状態はかなり改善された。

3. X線学的骨密度 (骨塩量)

骨密度の平均 AI 当量は対照群が最も高く、次いで低カルシウム食・高カルシウム食・ECT 群、低カルシウム食・標準食群、カルシウム欠乏食・高カルシウム食・ECT 群の順だった。

4. 定性・定量分析所見

全ての群において、歯槽骨の同一骨梁内における特性 X 線像は、Ca の濃度の方が P より高かった。

5. 光学顕微鏡所見

対照群と比べカルシウム欠乏食・高カルシウム食・ECT 群、低カルシウム食・標準食群は骨吸収が顕著で骨量の減少が認められた。低カルシウム食・高カルシウム食・ECT 群は対照群に次いで骨構築が促進されていた。

6. 走査型電子顕微鏡所見

対照群と比べカルシウム欠乏食・高カルシウム食・ECT 群、低カルシウム食・標準食群では骨髄の拡大と、広範な骨吸収所見が認められた。低カルシウム食・高カルシウム食・ECT 群は、形態的には対照群とほぼ同様な所見を呈していた。

7. 血液所見

電解質検査では異常が認められなかったが、生化学検査では一部異常が認められた。

以上の結果から、虚弱骨に対する高カルシウム食と ECT の併用療法は、骨の石灰化度と骨構築に関し標準食単味より高い効果を示すことが明らかとなり、臨床での応用が期待できることが示唆された。

稿を終わるに当たり、日夜を問わず終始懇切なる御指導と御校閲の労を賜りました恩師木村光孝教授に深甚なる敬意と感謝の意を捧げます。また、実験に御協力頂いた九州歯科大学小児歯科学教室の各位にお礼を申し上げます。

引用文献

- 1) 陳 溢宮：成長期顎骨とカルシウム摂取に関する実験的研究—とくに下顎頭の変化—。九州歯会誌 43：710-745, 1989.
- 2) 木村光孝, 西田郁子, 牧 憲司, 横本 満, 曾我富美雄, 尾崎章寿, 古谷充朗, 高橋由丈：成長期顎骨の実験的骨粗鬆症に対する高カルシウム食の影響に関する研究—とくに

- 歯槽骨の変化—。九州歯会誌 43：778-801, 1989.
- 3) 黄本恒裕：実験的骨粗鬆症に対するカルシウムの影響に関する X 線学的ならびに病理組織学的研究—とくに成熟期の歯槽骨—。九州歯会誌 44：556-581, 1990.
- 4) 梅津哲夫：虚弱骨に対する高カルシウム食の影響に関する X 線的, 光顕的および走査電顕的研究—歯槽骨の変化—。九州歯会誌 45：629-652, 1991.
- 5) 中河原哲朗：虚弱下顎骨に対するカルシウム療法に関する病理組織学的および超微形態学的研究—とくに骨基質形成—。九州歯会誌 46：764-781, 1992.
- 6) 橋本敏昭：カルチトニンの成長期顎骨に及ぼす影響に関する実験的研究—とくに下顎頭の変化—。九州歯会誌 41：886-915, 1987.
- 7) 鯉坂一郎：実験的骨粗鬆症に対するカルチトニンの効果に関する研究—とくに歯槽骨の変化—。九州歯会誌 42：523-558, 1988.
- 8) 新城啓和：カルチトニンの成長期顎骨に及ぼす影響に関する実験的研究—とくに歯槽骨の変化—。九州歯会誌 42：648-688, 1988.
- 9) 木村光孝：カルシウム不足の成長期顎骨に対する生理活性物質の応用に関する透過型電顕的研究—とくに下顎頭の変化—。平成 2 年度歯科大学研究助成金研究成果報告書, 九州地区歯科医師会連合会, 福岡, 1991, 1-16.
- 10) 井上秀人：成長期顎骨の実験的骨粗鬆症に対する活性型ビタミン D₃ の影響に関する研究—とくに歯槽骨の変化—。九州歯会誌 42：918-948, 1988.
- 11) 岩永典人：実験的骨粗鬆症に対する活性型ビタミン D₃ の影響に関する X 線的, 光顕的ならびに電顕的研究—とくに成長期下顎頭の変化—。九州歯会誌 43：226-262, 1989.
- 12) 大倉秀一郎：ビタミン D の成長期下顎頭に及ぼす影響に関する実験的研究。九州歯会誌 44：1-38, 1990.
- 13) 高野 治：虚弱骨に対する生理活性物質の影響に関する X 線的, 光顕的ならびに電顕的研究—とくに下顎頭の変化—。九州歯会誌 44：890-919, 1990.
- 14) 加来弘志：虚弱骨に対するカルシウム含有食, 活性型ビタミン D₃ の併用療法に関する実験的研究。九州歯会誌 46：462-481, 1992.
- 15) 金城 敬：虚弱骨に対するカルシウム, 生理活性物質の併用療法に関する X 線的, 光顕的ならびに電顕的研究—とくに下顎頭の変化—。九州歯会誌 45：143-174, 1991.
- 16) 内野公一：虚弱骨に対する生理活性物質の併用療法に関する実験的研究—とくに歯槽骨の変化—。九州歯会誌 45：425-445, 1991.
- 17) 稲川祐成：虚弱骨に対するカルシトニン, 活性型ビタミン D₃ の併用療法に関する光顕的ならびに電顕的研究—下顎頭の変化—。九州歯会誌 46：140-175, 1992.
- 18) 木村光孝, 牧 憲司, 稲川祐成, 渡辺 博, 若杉淳二郎, 曾我富美雄, 横本 満, 矢野目鎮照, Raymond L. Braham：カルシウム不足の成長期下顎頭に対するカルシトニン, 活性型ビタミン D₃ の併用療法。小児歯誌 30：69-79, 1992.
- 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) 住本和孝, 木村光孝, 楊榮展: 実験的骨粗鬆症に対する食餌療法に関する研究—特に歯槽骨について—, 小児歯誌 23: 271-272, 1985.
 - 21) 木村光孝, 内野公一, 佐藤秀輝, 竹中正史, 原田和巳, 栗生 悟: カルシウムの成長期顎骨に及ぼす影響に関する X 線学的検索, 小児歯誌 25: 521-530, 1987.
 - 22) 中園志保: 顎骨の成長に関する X 線の, 光顕的ならびに走査電顕的研究—食物の硬軟による下顎頭の変化—, 九州歯会誌 45: 1-23, 1991.
 - 23) 首藤洋治: 顎骨の成長に関する X 線の, 光顕的ならびに走査電顕的研究—食物の硬軟による歯槽骨の変化—, 九州歯会誌 46: 574-595, 1992.
 - 24) 坂本淑子: 虚弱下顎頭に対するカルシウム, カルシトニンの併用療法に関する光顕的ならびに超微形態的研究, 九州歯会誌 48: 6-28, 1994.
 - 25) 中尾利夫: 成長期顎骨における実験的骨粗鬆症に関する研究—とくに下顎頭の変化—, 九州歯会誌 41: 46-67, 1987.
 - 26) 篠崎英一: 実験的骨粗鬆症に対する食餌の影響に関する研究—とくに下顎頭の変化—, 九州歯会誌 41: 102-121, 1987.
 - 27) 木村光孝, 西田郁子, 牧 憲司, 加来昭典, 矢野目鎮照, 高橋宙丈, 松田容士子: 虚弱骨に対する食餌の影響に関する研究—とくに下顎頭の変化—, 小児歯誌 28: 949-955, 1990.
 - 28) Liu, C. C. and Baylink, D. J.: Differential response in alveolar bone osteoclasts residing at two different bone sites. *Calcif. Tissue Int.* 36: 182-188, 1984.
 - 29) Salomon, C. D.: Osteoporosis following calcium deficiency in rats. *Calcif. Tissue Res.* 8: 320-333, 1972.
 - 30) 松本文博: 低カルシウム食飼育成長期ラットにおける下顎頭軟骨の組織学的研究, 四国歯誌 3: 161-177, 1989.
 - 31) 大谷啓一, 天野 均, 小椋秀亮: 低カルシウム食飼育ラットの臼歯部歯槽骨吸収の進行に関する研究, 口病誌 59: 585-593, 1992.
 - 32) Urist, M. R. and McLean, F. C.: Accumulation of mast cells in endosteum of bone of calcium-deficient rats. *A. M. A. Arch. Pathol.* 63: 239-251, 1957.
 - 33) Ornoy, A., Wolinsky, I. and Guggenheim, K.: Structure of long bones of rats and mice fed a low calcium diet. *Calcif. Tissue Res.* 15: 71-76, 1974.
 - 34) Sissons, H. A., Kelman, G. J. and Marotti, G.: Mechanisms of bone resorption in calcium-deficient rats. *Calcif. Tissue Int.* 36: 711-721, 1984.
 - 35) Okudoh, M.: Alveolar bone resorption after calcium deficiency in rats. *Bull. Tokyo Med. Dent. Univ.* 20: 131-144, 1973.
 - 36) Jowsey, J. and Gershon-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.
 - 37) 木村光孝, 西田郁子, 尾崎章寿, 今村隆子, 太田和子, 村田真知子: ラットにおける血液検査測定値に関する加齢的変動, 小児歯誌 30: 1037-1047, 1992.
 - 38) Albright, F., Bloomberg, E. and Smith, P. H.: Postmenopausal osteoporosis. *Trans. A. Amer. Phys.* 55: 298-305, 1940.
 - 39) 真田孝三: 骨粗鬆症の臨床像, 慈恵医大誌 80: 617-635, 1966.
 - 40) 松本俊夫, 尾形悦郎: 血清カルシウム濃度の調節系, *Medicina* 25: 1482-1484, 1988.