

[原 著]

Aminoacetonitrileによる顎骨の実験的 Osteolathyrisism
に対する成長ホルモン投与の影響

鈴木 晶三

東京医科大学口腔外科学教室

(主任：内田 安信 教授)

Lathyrogenic Effects of Aminoacetonitrile Together
with Growth Hormone in Periodontal Tissue and
Condyle of Mandibles

Shozo SUZUKI

Institute of Oral Surgery,
Tokyo Medical College

(Chief : Prof. Yasunobu UCHIDA)

Abstract

In order to examine the lathyrogenic effects using aminoacetonitrile together with growth hormone, the writer studied the periodontal and condylar tissues in 40 rats with histologic techniques.

Experimental animals were divided into 4 groups as follows :

Group A : 10 rats were injected moderate doses of aminoacetonitrile every day for 3 weeks.

Group B and D : Rats were injected aminoacetonitrile with the above mentioned method together with injections of growth hormone every other day.

Group C : 10 rats were injected aminoacetonitrile and growth hormone in the same manner as Group B and D after extirpation of the pituitary gland.

After 3 weeks, the writer recognized synergetic effects of growth hormone that accelerated the lathyrogenic response in mandibles.

The writer observed remarkable atrophic changes in periodontal tissues, destruction of hyaline cartilage zone, calcified zone and primary spongiosa in condyle, and bone proliferation in the muscle inserted area of the mandible.

Key words : Lathyrisism, A. A. N., S. T. H.

受付：昭和59年9月30日

緒 言

スイトピー (*Lathyrus Odoratus*) の種子をまぜた飼料を与えると、動物の骨、軟骨、結合組織に lathyrism または odoratism と称する特異な変化の起ることが古くから知られていた。

Dupuy,¹⁾ Schilling & Strong²⁾ は、動物の間葉系組織に一連の lathyrism 様変化を起す毒性因子は、スイトピーの種子に含まれる beta gamma-L-glutamyl-aminopropionitrile (以下 B. A. P. N. と略記) であると報告した。

P. Ramamulti & H. E. Taylor^{3,4)} は、B. A. P. N. のほかに、aminoacetonitrile ($\text{NH}_2\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\text{CN}$, 以下 A. A. N. と略記), mercaptoethylamine ($\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$, 以下 M. E. A. と略記) および semicarbazide ($\text{NH}_2\text{NH}\cdot\text{CONH}_2$, 以下 S. C. と略記) も間葉系に同様の変化を起し、その作用を比較検討すると、A. A. N. が最も強力であると報告した。その後の研究には、スイトピーの種子または A. A. N. の長期投与による実験、または A. A. N. の3~4週間の連続注射による実験が多くみられるようになった。H. Selye & I. Glickman⁵⁾ が、B. A. P. N. を投与すると骨以外に歯および歯周組織にも特異な変化が起り、その変化は甲状腺ホルモンあるいは A. C. T. H. の投与に、敏感に反応することを報告してから、歯科領域からも多数の報告がみられるようになった。A. F. Gardner,^{6,7)} W. Dasler,^{8,9)} J. A. Krikos,¹⁰⁾ らの報告を総合すると、実験的 osteolathyrism によって動物の顎骨および歯に起る変化は、歯槽の骨粗鬆症、歯根膜の著明な萎縮、歯の弛緩動揺、筋附着部における著明な外骨症の形成などがみられる。本邦においても、岡田(正),¹¹⁾ 鈴木,¹²⁾ 梅原,¹³⁾ 堀越,¹⁴⁾ 岩本,¹⁵⁾ 秋吉,¹⁶⁾ 雨宮,¹⁷⁾ 伊藤¹⁸⁾ らの研究がよく知られている。しかし実験的 osteolathyrism による歯および骨格の変化は、長期間放置すれば、修復も

起こり得る可逆性の変化であり、その点は炎症を伴い持続性に進行する臨床領域の歯周症とは、全く異なるものである。

しかしながら osteolathyrism の症状は、発症要因の投与方法、刺激または抑制因子の併用、および歯の咬合状態の変化などに反応して、著明にその姿を変えることがよく知られている。したがってこれを利用する研究は、顎および歯周組織の病態生理を知る上で、重要な意義がある。

著者は体重 100 g 前後の Wistar 系ラットに A. A. N. を投与して osteolathyrism を起こさせると同時に成長ホルモンの投与や脳下垂体摘出などを行い、歯周組織、下顎骨、関節頭などの変化を組織学的に追求して、二、三有意の所見を得たので報告する。

実験材料および方法

実験動物には、体重 100 g 前後の雄の Wistar 系ラット 40 匹を使用した。

飼料としては、オリエンタル酵母社製の固形飼料を適量の水とともに与えた。lathyrogenic agent としては、A. A. N. の 2.5% 水溶液を 1 cc / 100g 体重の割合で、動物の背部皮下に注射した。A. A. N. の注射は、毎日 1 回 3 週間連続して実施した。実験動物は、各 10 匹宛 A, B, C, D の 4 群に分け、A 群には A. A. N. 単独投与を行い、B, D 群には A. A. N. 皮下注射に加えて、成長ホルモンとして growth hormone (U. S. P.) の 1.5 g / 100 g 体重を、隔日 1 回腹腔内に注射した。C 群動物は、咽頭下垂体到達法によりあらかじめ脳下垂体を摘出し、室温を 27°C に保ちかつ十分飲料水を与えて、1 週間後に一般状態、食欲等の回復を確認して、B, D 群と同様に A. A. N. と成長ホルモンを並行投与した。

3 週間の実験期間の後に、動物は屠殺して解剖し、頭蓋を 10% formalin 液を用いて固定し、さらに 10% 蟻酸・イオン交換樹脂液を用いて脱

Table 1. Materials and methods

Group	Sex	Initial body weight (g)	A. A. N. injection	S. T. H. injection	Extirpat. of pit. gland	Feeding period (w)	Number of dead rats	Number of finally observed rats
A	♂	105	+	*ND	*ND	3	0	10
B	♂	96	+	+	*ND	3	0	10
C	♂	102	+	+	+	3	4	6
D	♂	94	+	+	*ND	3	2	8

*ND: not done

灰して標本を作製した。また下顎骨は前歯部、臼歯部、下顎枝部に3分割した。臼歯部は矢状断により、下顎枝部は前頭断を行った。10 μ Mの切片とし、主としてhematoxylin-eosin二重染色を行い、一部はvan-Gieson染色を施して、歯周組織および下顎関節頭構造の変化を組織学的に検索した。

これらの処置は一括して、Table 1に示した。

実験経過および成績

実験期間中は、ラットは3~5日目から食欲が減退し、体重は著明に漸減傾向を示した。実験7日目頃からは諸所の関節が腫脹し、眼瞼結膜はカタル性炎症の症状を呈し、陰茎の発赤糜爛も認められた。

14日目頃からこれらの症状は一層著明となり、運動は不活発となりかつ歩行蹣跚状態となる例も多くみられた。

上記はA. A. N. 単独投与を行なったA群ラットに共通の傾向であるが、A. A. N. と成長ホルモンの併用投与を実施したB, D群においては、一般に不気嫌で中には処置に抵抗するラットもみられ、食欲減退、衰弱の徴候も著明で、関節の腫脹は一層顕著となり、関節腔の内出血のために、局所の皮膚は紫紅色に腫脹し、終日ケージの一隅にうづくまっている例が約半数にみられた。

またあらかじめ脳下垂体を摘出し、A. A. N. と成長ホルモンの投与を併用したC群ラットに

おいては、関節部分の紫紅色に腫脹する例はみられなかったが、一般に元気に乏しく、下垂体摘出と2種の注射による二重のストレスのためか、食欲の減退は著明であり、1週間目に1匹、2週間目に3匹が死亡した。

死亡例を除いた実験初期と実験終了時の平均体重の減耗率は、A群で81%、B, D群で73%、C群で78%であった。これらの経過は、Fig. 1にグラフで標示した。

諸家の報告にみる歯周組織のlathyrismic responseは、歯根膜腔に塩基好性のやや大型の核を有する骨芽細胞の増殖が著明になり、これらは規則的に柵状に配列し、その間にエオジン好性の硝子様物質が充満し、方向と配列の乱

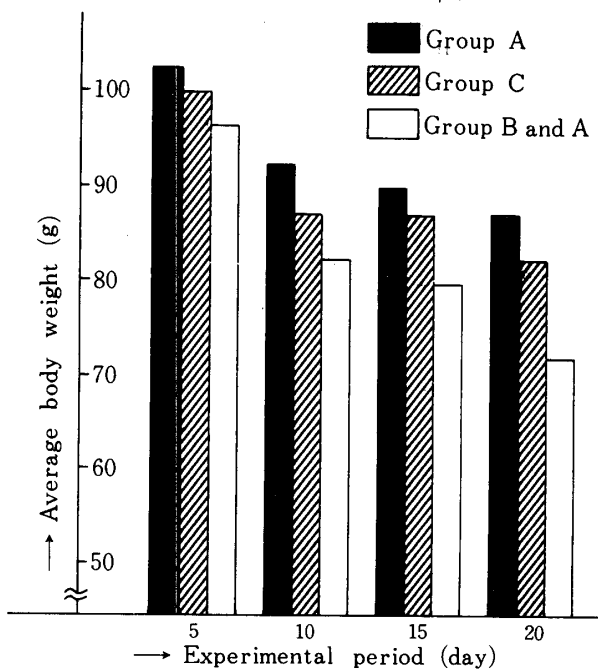


Fig. 1 Changes of the body weight of rats.

れた細い膠原線維が僅に認められる。増殖した骨芽細胞と硝子様物質の形成する縞模様は、歯槽内壁から根尖方向のセメント質に向って、斜下方に規則的に配列し、いわゆる観兵式様配列の状態を示す。

また類骨組織が歯槽の内壁に、類セメント質が原生セメント質の表面に添加形成され、歯根膜腔は遂次狭窄状態を示すようになる。

一方歯槽骨の骨髄側では、破骨細胞の活動による窩状吸収が諸所に出現し、骨髄は線維化が進み、骨粗鬆症の状態が著明になるといわれている。

また諸家の記載によれば、A. A. N. の連続投与により切歯の萌出が急速に変化し、過大に伸長した切歯は衝突性咬合を引き起こし、その尖端を破析することが多いと指摘されている^{14,15)} 著者の経験によれば、この変化は実験10日目位より著明となり、諸関節の腫脹とともに、歯周組織や関節構造の内部変化を示唆する指標となった。

しかし切歯の歯根膜変化は、持続する切歯の萌出現象に修飾されるためか、臼歯に比較してやや軽微で不定の傾向がみられ、実験各群の間の変化の差違を、正確に比較することが困難のように思われたので、歯周組織変化の評価と比較は、もっぱら臼歯を利用して実施することにした。

その結果、A. A. N. 単独投与を行なったA群ラットにおいては、下顎第1臼歯の歯周組織を

みると、歯根の根尖側 1/3 乃至 1/2 の部分には、増殖した骨芽細胞と硝子様物質が並行して、特異な縞模様像を呈し、萎縮した歯根膜線維を伴う骨芽細胞の列は、歯槽壁から歯根セメント質に向って斜下方に配列し、原生セメント質の表面の類セメント質の増生は歯根の根尖方向 1/3 の部分にほぼ限られていた (Fig. 2)。

歯槽骨の骨髄側における破骨細胞による吸収も諸所に散所に散見されたが、骨髄腔には細胞成分が未だ可成残っており、骨粗鬆症の進行は顕著という程ではなかった (Fig. 3)。

また歯頸部に近い歯根膜には、歯根膜線維の萎縮や配列の乱れを示す例もみられたが、骨芽細胞と硝子様物質の並行による縞模様を示す例は、全くみられなかった (Fig. 4)。

歯頸部周囲の靭帯にも、変化はみられなかった。

A. A. N. と成長ホルモンの投与を併用した B, D 群のラットにおいては、増殖した骨芽細胞と硝子様物質による縞模様が、歯根膜の殆んど全域にみられ、類骨組織と類セメント質の増生による歯根膜腔の狭窄を示す例が多くみられた (Fig. 5)。

また歯根膜の縞模様変化が、歯頸部に近い歯根長の上部にまで出現している上に、歯の弛緩と動揺によるとみられる歯根膜の出血巣や圧迫壊死像が、歯頸部附近、歯根分岐部、または根尖部などにみられる例が多く認められた (Fig. 6, 7)。

Table 2 Changes in periodontal tissues

Group	Final body weight (g)	Changes in periodontal tissues				
		Atrophy of periodontal fibers	Proliferation of osteoblasts, hyaline substance	Hemorrhage, compression necrosis	Stenosis of periodontal space	Osteoporosis
A	85	+	+	-	+	+
B	70	+	++	+	++	++
C	80	+	+	-	+	+
D	69	+	++	+	++	++

破骨細胞による歯槽外壁の窩状吸収、骨髄の線維化など骨粗鬆症の進行も、一段と著明な例が多くみられた (Fig. 8)。

あらかじめ脳下垂体を摘出し、A. A. N. と成長ホルモンの投与を併用したC群ラットにおいては、歯根膜における骨芽細胞と硝子様物質による縞模様は、歯根長の1/2の高さより下の歯根膜にみられ、歯根膜の出血巣や圧迫壊死を呈する例はみられなかった。(Fig. 9, 10)。

骨髄腔には可成細胞成分の残存する部分のみられ、骨粗鬆症の進行はB, D群よりやや軽微であることが認められた (Fig. 9, 10, 11)。

これらの変化は、Table 2 に一括標示した。

一般に下顎骨の発育センターは、関節頭の軟骨層にあり、その軟骨内化骨によって、下顎骨は下前方に発育し、歯の萌出に伴う歯槽骨の改造現象によって下顎骨体部が前方に発育するとされている。

Sarnat¹⁹⁾は、下顎の関節頭の構造は組織学的に他関節とやや異なり、関節円板の下面に接する濃密な被覆線維層から順に、移行層、発育軟骨層、成熟軟骨層、石灰化層からなり、一次海綿骨から骨幹端の形成に入るとした。一方、Gardner & Dasler²⁰⁾は、発育中の動物の下顎骨の関節頭の構造は、被覆線維層、移行層、発育軟骨細胞層、水腫軟骨変性層、細胞間物質石灰層、軟骨破壊層から成るが、軟骨内化骨の機序は本質的には他の管状骨のそれと異ならないとしている。

このように、下顎骨関節頭の組織構造については、軟骨細胞の形態や成熟度、またその機能的意義に基づいて、学者によってその分け方が相違している。

ここではW. H. Ware²¹⁾の考え方に準じて、関節頭の構造を被覆線維層、移行層、硝子様軟骨層、石灰化層に分けて、その下層の一次海綿骨から下部を骨幹端 (Metaphysis) として扱うことにした。

移行層とは、被覆線維層下部の疎性結合組織から成る層であり、この細胞が分化して軟骨芽細胞となり、それが機能サイズに発育して硝子様軟骨層を形成するものである。

A. A. N. 単独投与を行ったA群ラットにおいては、被覆線維層に変化はなく、関節頭の硝子様軟骨層の内側は、未熟な軟骨細胞基質の増加により厚さを増し、外側に向って薄くなっている (Fig. 12)。移行層には著明な浮腫がみられ、硝子様軟骨には僅な浮腫と深部の間質性増殖がみられる。石灰化層は部分的に残存しているが、一次海綿骨の間には線維結合組織が進入して萎縮が著明で、軟骨内化骨はほとんど認められないが、一部に骨芽細胞に囲まれた骨組織の小片もみられた (Fig. 13)。関節頭筋附着部には、著明な骨膜性骨増生がみられる。

A. A. N. と成長ホルモンを併用したB, D群においては硝子様軟骨層には間質性増殖と浮腫が一部にみられ、石灰化層は殆んど消失し、一次海綿骨の発達は極めて悪く、軟骨内化骨は板状の骨によって閉鎖されている。骨幹端部には、破骨細胞による窩状吸収が諸所にみられる (Fig. 14, 15)。関節頭筋附着部における外骨膜性の骨増生は特に顕著であり、一部は肥大した軟骨層の下部に迄及んでいる (また咬筋附着部の外骨症も顕著であった。)(Fig. 16)。

あらかじめ脳下垂体を摘出し、A. A. N. と成長ホルモンを併用したC群動物においては、未熟な軟骨細胞の不規則な配列がみられ、細胞群は可成豊富な基質に境されて、軟骨層は一定の巾を保っている。一部に石灰層が残存し、骨梁の周囲に骨芽細胞を僅に伴うものもあるが、軟骨内化骨は殆んど行われていない。関節頭の筋附着部における骨増生もみられるが、他群に比較して軽微であった (Fig. 17, 18)。

初期に下顎骨の咬筋附着部には、幼若な結合組織の増生が認められ、後にこの結合組織細胞は骨芽細胞に分化して、未熟な骨梁の不規則な

Table 3 Changes in mandibular condyle and body weight

Group	Sex	Initial body weight (g)	Changes in articular cartilage and ossification					Exostosis of mandible	Final body weight (g)
			Layer of fibrous tissue	Transitional layer	Layer of hyaline cartilage	Layer of calcification	Primary spongiosa		
A	♂	105	—	ED	AP IG	AP ±	DA AP OS	+	85
B	♂	96	—	ED	AP ED	RS ++	RS ++ OC	++	70
C	♂	102	—	ED	AT ±	AP ±	AP ± OB	+	80
D	♂	94	—	ED	AP ED	RS ++	RS ++ OC	++	69

Abbreviations as follows :

ED=Edema, AP=Aplasia, IG=Interstitial growth, AT=Atrophy
RS=Resorption, OB=Osteoblast, OC=Osteoclast, DA=Derangement
OS=Osteoid

配列がみられるようになる。

中期以後にはこの骨梁間の結合組織線維は、線維性の骨髄組織に似た所見を呈する。このような外骨症の形成は、強力な定型的な lathyrismic response として、何れの実験群にも出現し、微妙な変化の差違を比較検討することは困難であったが、量的には A. A. N. と成長ホルモンを併用した B, D 群に最も豊富にかつ広範囲に出現し、なお B, D 群の外骨症組織には類骨の出現のみられる例もあった。下顎骨および関節頭におけるこれらの変化は、要約して Table 3 に標示した。

総括ならびに考按

Gardner & Dasler,²⁰⁾ Mackay²²⁾らの B. A. P. N. による実験、Wawzoneck²³⁾の A. A. N. を用いた実験、および Ramamulti⁴⁾らの4種の lathyrogenic agent に関する比較研究の結果をみると、A. A. N. が最も強力な agent であることが認められる。また従来諸家の行った実験をみると、A. A. N. の投与方法にもいろいろ差があり、A. A. N. の水溶液を注射する方法、A. A. N. 水溶液を胃管カテーテルにより胃に強制的に注入する方法、A. A. N. を穀類に混ぜて飼料として与える方法、

A. A. N. を飲料水に溶かして自由に飲ませる方法などがみられる。

これらを仔細に検討すると、A. A. N. を飲料水または飼料に混入して自由に与える方法は、微量を連続投与する慢性的な実験には適しているが、喰いこぼし或は嘔吐等の影響を考慮すると、個々の動物の摂取量が最終的には不正確になり、各実験群の最終結果を比較研究するような実験には適当とはいえない。

筆者の実験目的は、Engfeld²⁸⁾が犬を用いて、Selye^{24, 25)}がラットを用いて、長管骨骨端軟骨の lathyrismic response を研究した成果を検討し、A. A. N. と成長ホルモンを併用してラットの下顎関節頭および歯周組織の変化を比較追求することにあり、実験方法を可及的に先人の方法に合わせる必要もあり、投与量も薬理学的に正確であることが必要であった。そこで筆者は、A. A. N. と成長ホルモンをそれぞれ背部皮下あるいは腹腔内に注射する方法を用いた。A. A. N. は東京化学社製品を、成長ホルモンは千葉大学生化学教室より分与された U. S. P 規格製品を使用した。

歯周組織変化の追求結果については、Table 2 に総括し、定型的な例を写真に示した。これらをみると、A. A. N. 1.5%水溶液毎日(1cc/100g

体重)の注射は, Dasler⁹⁾ Krikos¹⁰⁾らの業績に一致する定型的な lathyrisms 様変化を引き起こしており, 成長ホルモン投与の影響は, 反応の程度および拡りのほかに, 歯根膜の出血と圧迫壊死の出現, 著明な骨粗鬆症の進展などによって, 明瞭な差を示した。

下顎の関節頭における変化は Table 3 に総括し, 定型的な実験例を写真に示した。

Selye^{24,25)}は A. A. N. と成長ホルモンを投与し長管骨の変化を追及した実験において, 骨端板の早期閉鎖, 骨関節炎様の障害, 著明な骨粗鬆症の起ることを認め, 特に成長ホルモンの投与はこの変化を促進し, 関節面における pannus の形成, 発育軟骨における数個の亀裂の発生, 軟骨層は極端に薄くなり, 軟骨板に穿孔を生じ, 骨端軟骨と骨幹端の間に骨あるいは骨髄のみられる例もあると述べている。また Selye & Glickman⁵⁾は別の研究において, ACTH, Hydrocortisone, Thyroxin 等の投与が, A. A. N. 投与による歯周組織の lathyrisms 様変化を抑制するとも報告している。

一方, 伊藤¹⁸⁾は, A. A. N. を含む飲料水の長期連続投与によって, ラット大腿骨の骨端部の変化を追及して, 初期に骨端軟骨増殖細胞層の著明な増殖と, 石灰化層細胞の著明な減数と配列の混乱が起るが, 17日目以後の実験中期では骨端板の厚さが減少, 増殖軟骨層および成熟軟骨層における細胞数の著明な減少, 石灰化層の著明な減形成, 一次海綿骨の減形成がみられ, 71日例では骨端板の全域にわたる著しい萎縮, 各軟骨層の著明な細胞数の減少, 石灰化層の完全な消失, 一次海綿骨のほぼ完全な消失の起ることを報告した。

筆者の実験においては, A. A. N. と成長ホルモンを併用した B, D 群において, 石灰化層は一部の実験例において残存を認めるが, 殆んど例において完全な消失がみられ, 骨幹端においては一次海綿骨の破骨細胞による著しい吸収

を伴う全域の荒廃がみられ, A. A. N. 単独投与群,あるいは下重体摘出+A. A. N. 投与+成長ホルモン投与群と明瞭な差を示した。また A. A. N. 成長ホルモンの投与を併用した B, D 群のこれらの変化は, 骨端板の早期閉鎖と骨粗鬆症の進展を指摘した Selye の長管骨に認めた変化より軽微であるが, 組織構造の異なる下顎関節頭においても, 石灰化層と一次海綿骨の荒廃を主として, 伊藤の実験の長管骨における中期および後期所見に類似した著明な変化の起こることが認められた。

移行層および硝子様軟骨層における変化は, 実験各群に認められたが, やはり B, D 群において著明であった。これらの所見を, 実験計画および実験方法をふまえて再検討すれば, A. A. N. 1.5%水溶液毎日 1 cc の注射によって起る osteolathyrisms による変化は, 関節頭各層の変化を仔細に比較検討するためには, 反応自体がやや強烈にすぎ, 今後は A. A. N. の投与量をやや減量し, 実験期間を 6 週間位に延長して, 初期, 中期, 後期の所見を比較すれば, さらに微妙な変化の差が把握出来たものと考えられる。

またこれらの骨における lathyrisms response の成立に関し, 岩本¹⁵⁾は放射性同位元素 Ca^{45} および P^{32} の uptake 実験を行ったが, これは下顎骨を一体として扱ったために, 組織学的にみられる骨髄側における著明な萎縮性の所見と, 筋あるいは腱附着部における著しい骨膜性の骨増殖性所見といったような, 骨格内部における相反する二つの動きの実態を把握するにはいたらなかった。

その後高堀²⁶⁾はラットを用いて, Ca, P, ビタミン D 等の含有量を調整した数種の飼料を調製投与し, これに A. A. N. を投与して外骨症を発生させて, 大腿骨の Ca の定量ならびに Ca^{45} の取込み量等の計測を行った。その結果, A. A. N. 投与による外骨症形成においては, 先づ有機成分が先に形成され, 二次的にその石灰化が行わ

れることを確認したが、この外骨症の石灰化は明瞭に食餌性因子の影響を受けること、また、osteolathyrismによる骨粗鬆症は外骨症部の石灰化と不可分の関係にあり、外骨症部のCa要求量に対する、外因性Caの供給量の如何により、その発生が規制されることを認めた。

またKowalewsky²⁷⁾はS³⁵取込み量の抑制から、B. A. P. N. が硫酸ムコ多糖類の代謝のある段階を抑制することにより、基質の形成障害を招くことを指摘した。

Engfeld²⁸⁾はマイクロラジオグラフにより骨端軟骨—骨幹端結合部に横走するX線不透過像の出現を認めたこと、オートラジオグラフにより肥大軟骨層にS³⁵取込み量の抑制と不規則な分布を認めることから、A. A. N. 投与が軟骨基質の形成とくに硫酸ムコ多糖類の供給不足を生じることを指摘している。

さらにKennedy²⁹⁾は、スイートピーを含む飼料、B. A. P. N.およびA. A. N.の投与が、骨端軟骨および骨膜増殖部において、ムコ多糖類とくにコンドロイチン硫酸AとCの非膠原性蛋白との結合をブロックすることを、labelling amino acidを用いたオートラジオグラフの研究から結論している。

現在osteolathyrismの成因に関して、このように石灰化の障害^{26, 30)}と、骨、軟骨基質^{27, 28, 29)}の形成障害の両面から各種の研究が行われている。一般に成長ホルモンは、尿中Ca排出量の増加を来すが、同時に腸内Ca摂取量の増加を来すので、Ca代謝の平衡を乱すことはないと考えられ、また蛋白同化作用や結合組織の発育促進作用を持つことが知られている³¹⁾

その成長ホルモンを併用したとき、どのようにしてA. A. N. の骨、軟骨形成障害の促進を生ずるのか、そのことに関しては単なる病理組織学的研究では解明不可能であった。Selye⁵⁾は、cortisoneやA. C. T. H. の投与がosteolathyrismの発症を抑制するといひ、堀越¹⁴⁾は自律神

経遮断剤の投与が歯周組織におけるlathyrismic responseを抑制すると報告しており、成長ホルモンの投与が下垂体副腎系の機能に何等かの影響を与えていることも考えられるが、正確な結論は将来の組織化学的研究やオートラジオグラフによる研究の発展に期待するほかない。

結 論

筆者は正常ラット10匹にA. A. N. 単独投与を行い、20匹にA. A. N. と成長ホルモンの投与を併用し、さらに脳下垂体摘出ラット10匹にA. A. N. と成長ホルモンを投与して、3週間後に歯周組織、下顎骨体部、関節頭の変化を、組織学的に追及した。その結果成長ホルモンの投与はこれらの組織のlathyrismic responseを促進すること、また下顎関節頭においても、やや軽微であるが長管骨骨頭部とほぼ同様の変化が起こることが認められた。

擱筆に当り、御指導御校閲を賜った東京医科大学口腔外科学教室内田安信教授、御助言と御支援を賜った東日本学園大学口腔外科講座堀越達郎教授、同病理学講座奥山富三教授、賀来亨助教授の御好意に深甚なる感謝の意を表します。

文 献

1. Dupuy, H. and Lee, J. G. : The isolation of a material capable of producing experimental lathyrism. *J. Amer. Pharma. Ass.*, 43 ; 61—65, 1954.
2. Schilling, E. D. and Strong, F. M. : Isolation, structures and syntheses of a lathyrus factor from *lathyrus odoratus.*, *J. Amer. Chemi. Soc.*, 77 ; 2848—2854, 1954.
3. Ramamulti, P. and Taylor, H. E. : Histochemical studies of the evaluation and regression of skeletal deformities due to beta-aminopropionitrile, *Lab. Invest.*, 7 ; 115—123, 1958.
4. Ramamulti, P. and Taylor, H. E. : Skeletal lesions produced by semicarbazide and experimental

- analysis of action of lathyrogenic compound, *J. of Bone and Joint Surg.* 41(B) 3 ; 590—599, 1959.
5. Glickman, I. and Selye, H.: Systemic factors which influence osteolathyrism in the periodontium, (Abstract presented at 38th general meeting); *J. Dent. Res.*, 39 ; 729, 1960.
 6. Gardner, A. F. : Morphologic study of oral connective tissues in lathyrism, *J. Dent. Res.*, 39 ; 24—45. 1960.
 7. Gardner, A. F. : Masticatory apparatus of albino rats in experimental lathyrism, *J. Dent. Res.*, 37 ; 492—515, 1958.
 8. Dasler, W. : Production of experimental lathyrism in the rat by two different beta-substituted ethylamines. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 88 ; 196—201, 1955.
 9. Dasler, W. : Observation on odoratism (Sweet pea lathyrism) in the Rat, *J. Nutrition*, 35 ; 105—113, 1954.
 10. Krikos, G. A. : Oral changes in experimental lathyrism, *J. Path. Bact.*, 83 ; 1962.
 11. 岡田正弘 : aminoacetonitrile 注射の硬組織に及ぼす影響 (抄), *口腔病学会誌*, 25 ; 670, 1958.
 12. 鈴木章俊 : aminoacetonitrile 注射によるダイコクネズミの硬組織変化について (抄), *日本薬理学会誌*, 55 ; 30, 1959.
 13. 梅原義信 : 実験的に Lathyrism を起したラット白歯の歯周組織変化, *口腔病学会誌*, 26 ; 1432—1440, 1959.
 14. 堀越達郎 : 自律神経機能と歯周組織, *日本口腔科誌*, 10 ; 291—307, 1960.
 15. 岩本隆雄 : ダイコクネズミの Lathyrism による歯牙、顎骨の増殖 (抄), *日本口腔科誌*, 7 ; 412, 1958.
 16. 秋吉正豊 : A. A. N. 注射マウスにおける白歯歯根膜の変化, *口腔病学会誌*, 52 ; 100—101, 1963.
 17. 雨宮 暉 : ラットの osteolathyrism の類骨組織の形成と石灰化に関する電子顕微鏡的研究 (抄), *日本病理学会誌*, 53 ; 268, 1964.
 18. 伊藤正道 : 実験的 osteolathyrism の病理組織学的研究, *歯科学報*, 65 ; 115—151, 1965.
 19. Sarnat, B. G. : The temporomandibular joint, 2nd ed, 191—192, Charles C. Thomas, Springfield, 1964.
 20. Gardner, A. F. and Dasler, W. : Lathyrismic changes in the mandibular condyle of the albino rats., *Exp. Med, Surg.*, 17 ; 129—154, 1959.
 21. Ware, W. H. : Junqueira, Basic Histology, 128—129, Lange medical publisher, New York, 1971.
 22. Mackay, G. F. : A crystalline "Lathyrus factor" from lathyrus odoratus, *Archiv, Biochem.*, 52 ; 313—318, 1954.
 23. Wawzoneck, E. : Epiphyseal plate lesion, degenerative arthritis and dissecting aneurysms of the aorta by aminoacetonitrile, *Science*, 121 ; 63—68, 1955.
 24. Selye, H. : Lathyrism, *Review de canad, Biolog.*, 16 ; 1—7, 1957.
 25. Selye, H. : Effect of S. T. H. on experimental lathyrism, *Proc, Socie, Exp, Biol. and Med.*, 94 ; 133—137, 1957.
 26. 高堀恒男 : aminoacetonitrile 投与に生ずる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(2) ; 13—30, 1971.
 27. Kowalewsky, K. : Effect of lathyrus factor and an anabolic steroid on healing of fractures in rats (S^{35} uptake method), *Acta Endocrinol.*, 34 ; 317—322, 1960.
 28. Engfeld, B. : Early changes in the epiphyseal growth zone in experimental osteolathyrism, *Act, Path. Microbiol, Scand.*, 49 ; 39—54, 1960.
 29. Kennedy, J. S. and Kennedy, G. D. C. : Autoradiographic studies in experimental lathyrism, *J. Path, Bacteriol.*, 84 ; 123—133, 1962.
 30. Borle, A. B. and Karnovsky, M. J. ; Changes in inorganic composition of tissues in experimental osteolathyrism., *Amer, J. Physiol.*, 197 ; 1224—1228, 1959.
 31. 齊藤章二, 田村俊吉, 麻生芳郎共訳 : 薬理学, (Meyer, F. H. : Review of medical Pharmacology), 638—639, 広川書店, 東京, 1978.

Explanation of Figures

- Fig. 2** Atrophy and derangement of periodontal fibers, and proliferation of osteoblasts in the periodontal membrane near the apex of the dental root. The periodontal tissue is narrowed by the growth of cementoid tissue. Resorption of alveolar bone is also seen. Group A. H. E. stain X 400.
- Fig. 3** The dental cervical area of a rat in Group A shows no noteworthy changes. Resorption of alveolar bone is slight. H. E. stain X 100.
- Fig. 4** Atrophy and derangement of periodontal fibers and resorption of cementum in the upper than middle depth of the dental root is seen, but the proliferation of osteoblasts and the production of hyaline substance are not observed. Group A. Van-Gieson stain X 400.
- Fig. 5** Palisade-like arrangement of proliferated osteoblasts and hyaline substance between alignments of these cells are seen to occupy almost all of the space in the periodontium. Bone resorption by osteoclasts in the bone marrow sites is remarkable. Group B. H. E. stain X 100.
- Fig. 6** Pressure necrosis (C) and palisade arrangement of osteoblasts associated with hyaline substance (P) are shown in the periodontium. Lacunar resorption of alveolar bone by osteoclasts (arrows) and bone atrophy are remarkable. Group D. H. E. stain X 100.
- Fig. 7** The microphotograph shows the bifurcation area of the root in a rat in Group B. Pressure necrosis of the periodontal membrane is shown in the C area. Lacunar resorption of bone in the alveolar septum (arrows) is evident. H. E. stain X 100.
- Fig. 8** Lacunar resorption in the outer aspect of alveolar bone. Group D. H. E. stain X 400.
- Fig. 9** Atrophy of the periodontal fibers and bone resorption are less remarkable as compared with that in Group B and D rats. Haemorrhage and compression necrosis are not observed. Apposition of cementoid tissue on the root surface. Group C. Van-Gieson stain X 400.
- Fig. 10** Early changes of osteoblasts in the periodontium to palisade-like arrangement. These aligned cells are confined to the periodontium lower than its middle depth. Group C. H. E. stain X 400.
- Fig. 11** Growth of cementoid tissue (PC), and palisade-like arrangement of proliferated osteoblasts (PL) near the apex of dental root. AB: alveolar bone. Group C. H. E. stain X 400.
- Fig. 12** Condyle of a rat in Group A. The microphotograph showed atrophy of hyaline cartilage, and aplasia of the calcification layer and the primary spongiosa. Notable proliferation of the periosteal tissue is seen at the muscle attachment to mandibular condyle. H. E. stain X 100.
- Fig. 13** Metaphysis of a rat in Group A. An amount of osteoblasts are sometimes found around bone trabeculae. H. E. stain X 400.
- Fig. 14** Condyle of a rat in Group B. Remarkable resorption of the calcification layer and the primary spongiosa. Calcification nearly disappears and intrachondral ossification is closed completely. Remarkable periosteal bone formation is visible at the muscle attachment. H. E. stain X 100.
- Fig. 15** Lacunar resorption of trabeculae in a rat of Group B. H. E. stain X 400.
- Fig. 16** Wide and enormous proliferation of the bone tissue at the muscle attachment area (masseter muscle) of a rat of Group B. H. E. stain X 400.
- Fig. 17** Condyle of a rat in Group C. The hyaline cartilage layer maintains a definite width, but the calcification layer and the primary spongiosa are widely destructed. H. E. stain X 100.
- Fig. 18** Bone proliferation in the muscle attachment area (masseter muscle) of a rat of Group C. H. E. stain X 400.

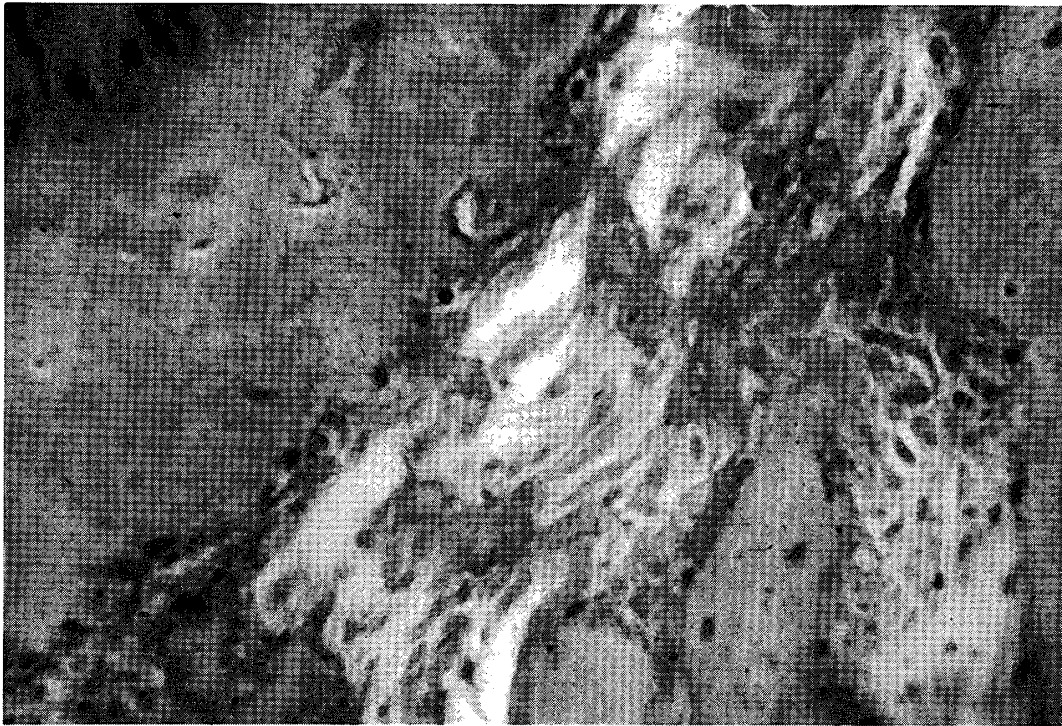


Fig. 2

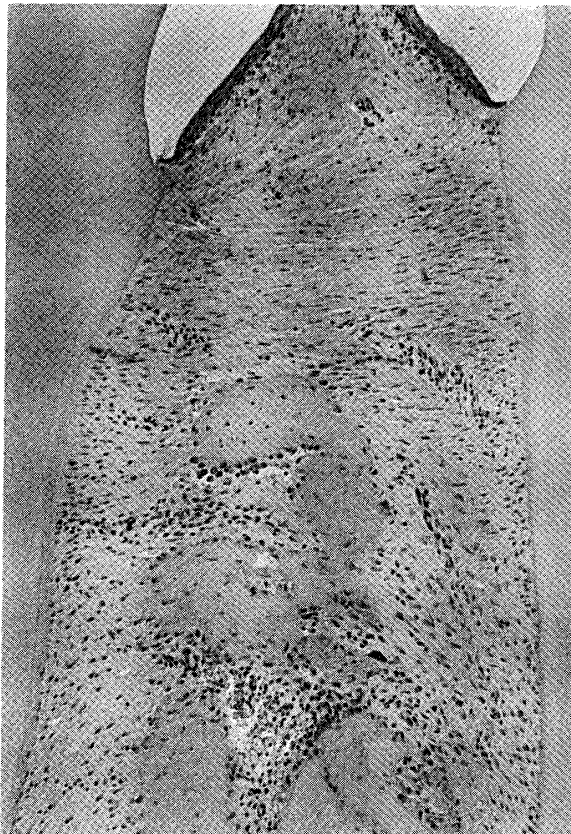


Fig. 3



Fig. 4

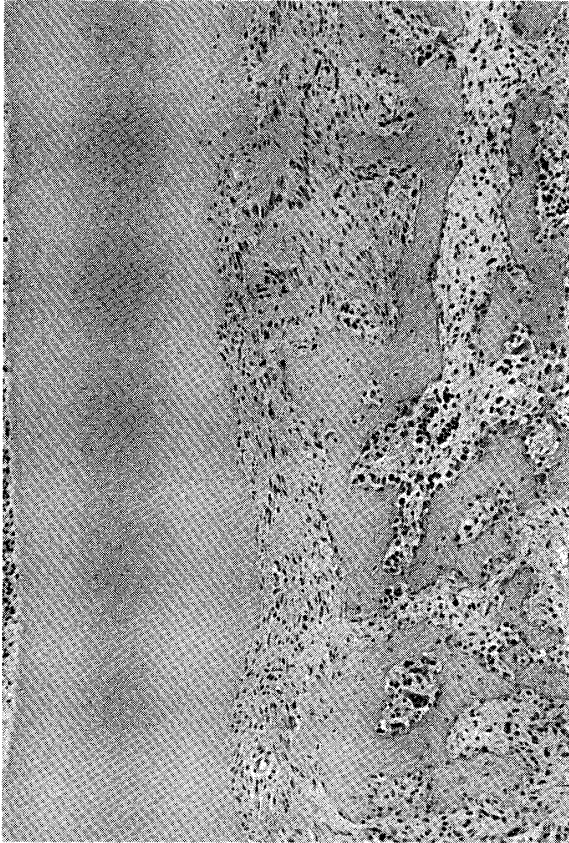


Fig. 5

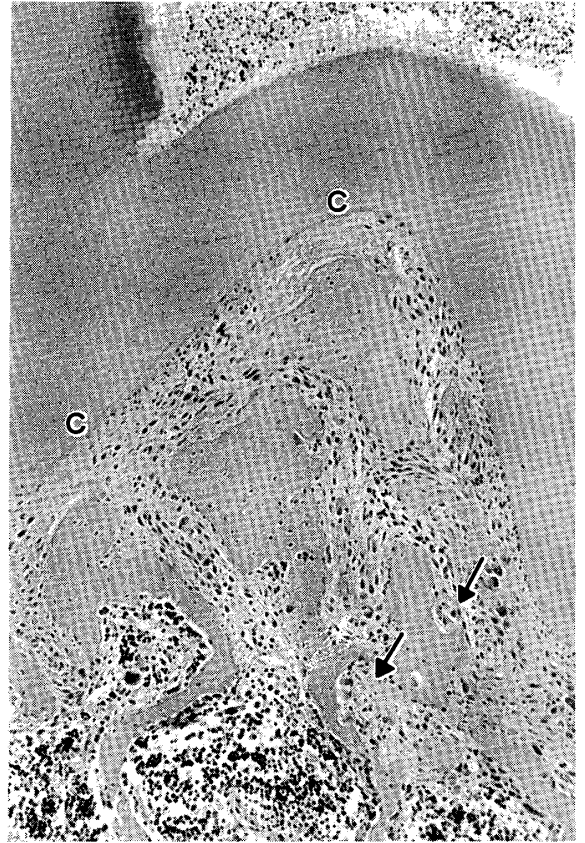


Fig. 7

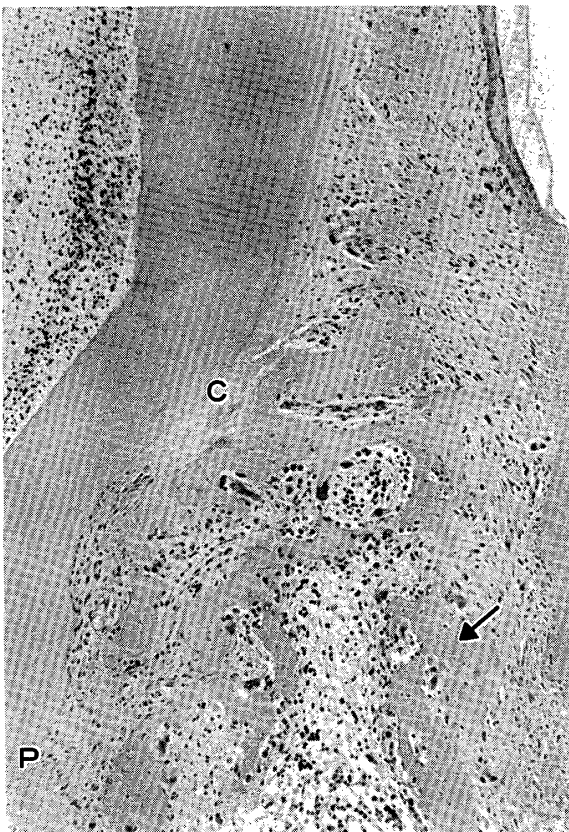


Fig. 6

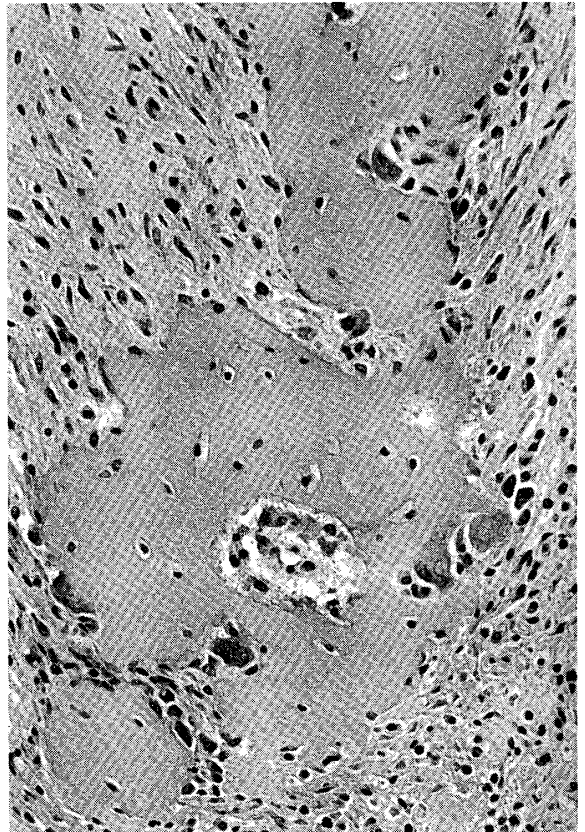


Fig. 8

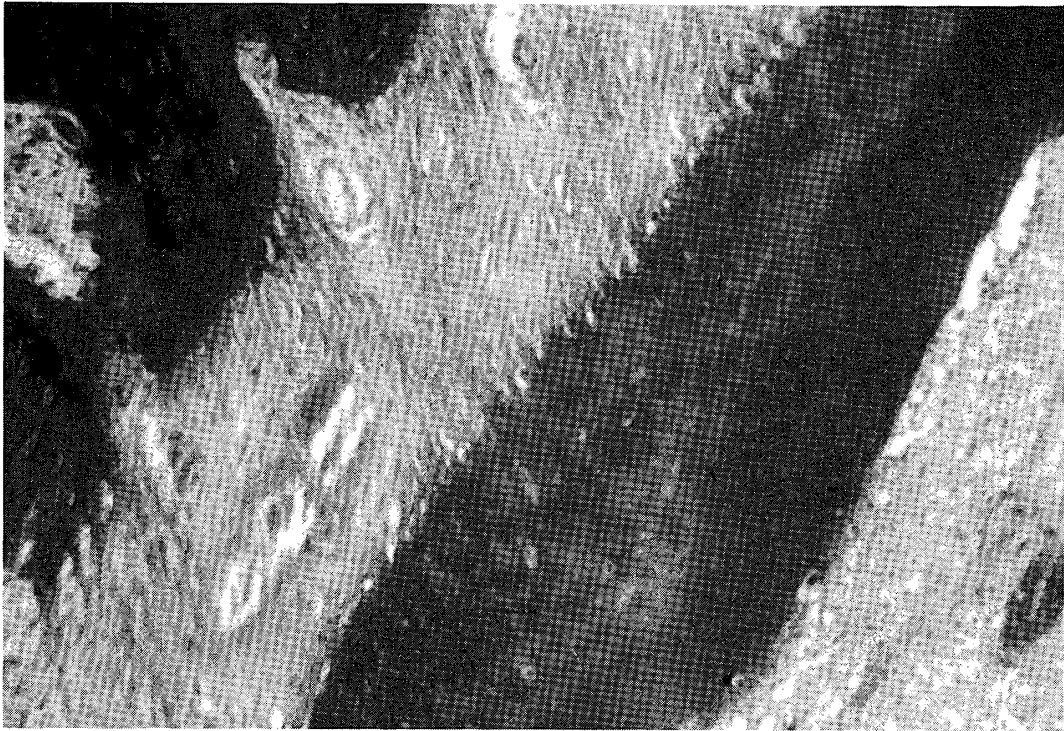


Fig. 9

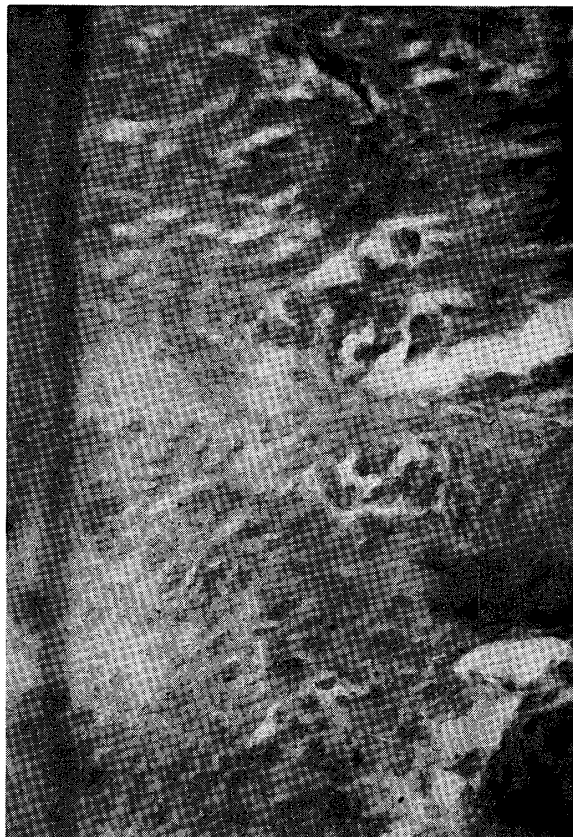


Fig. 10



Fig. 11



Fig. 12



Fig. 13

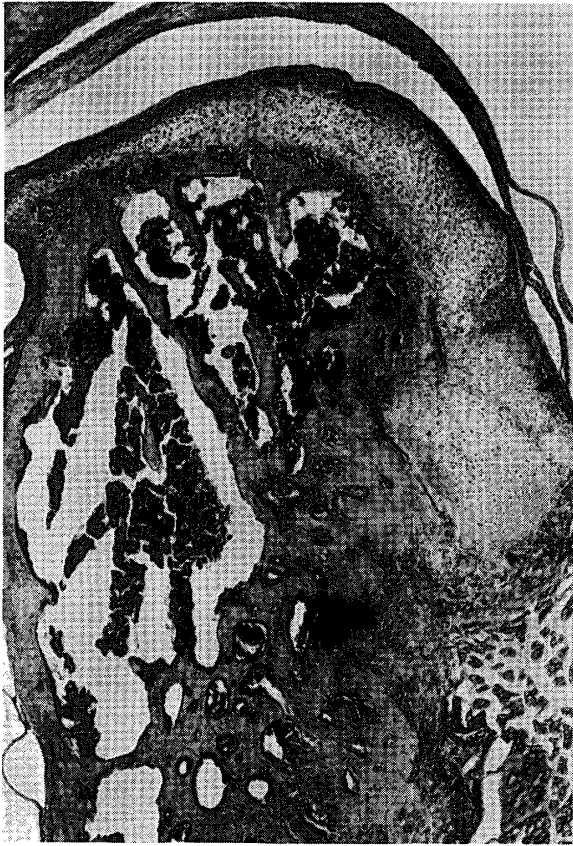


Fig. 14

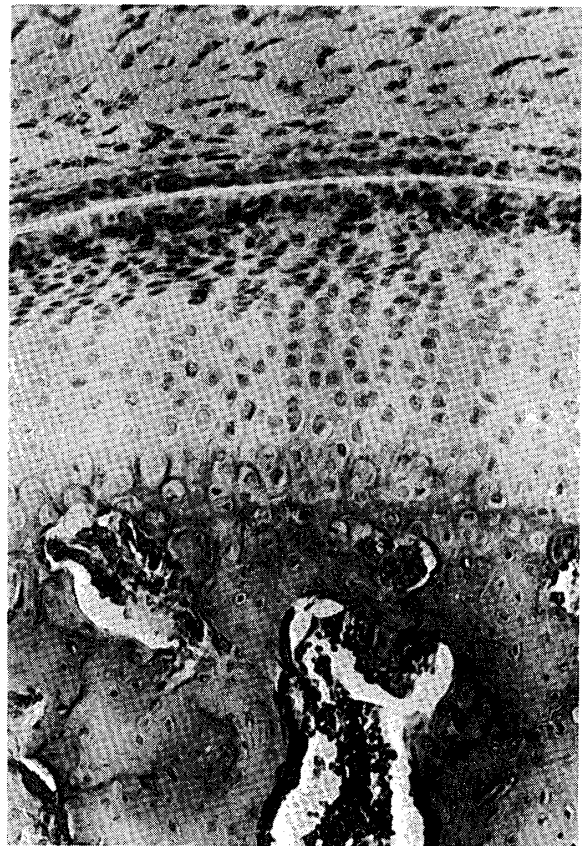


Fig. 15

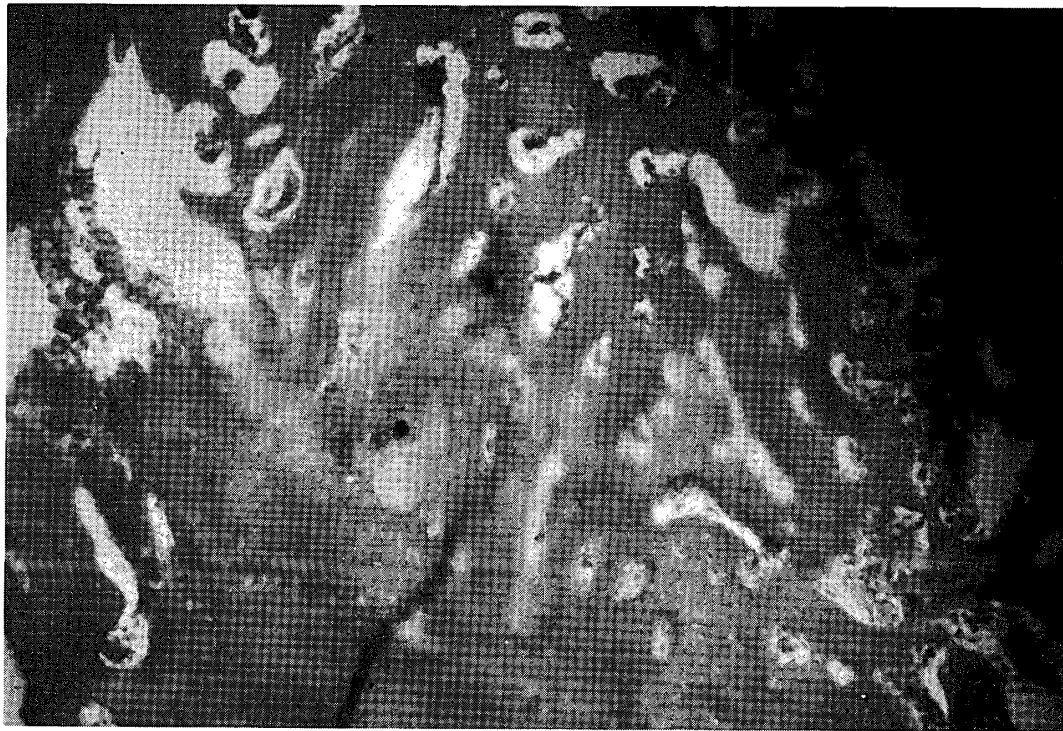


Fig. 16

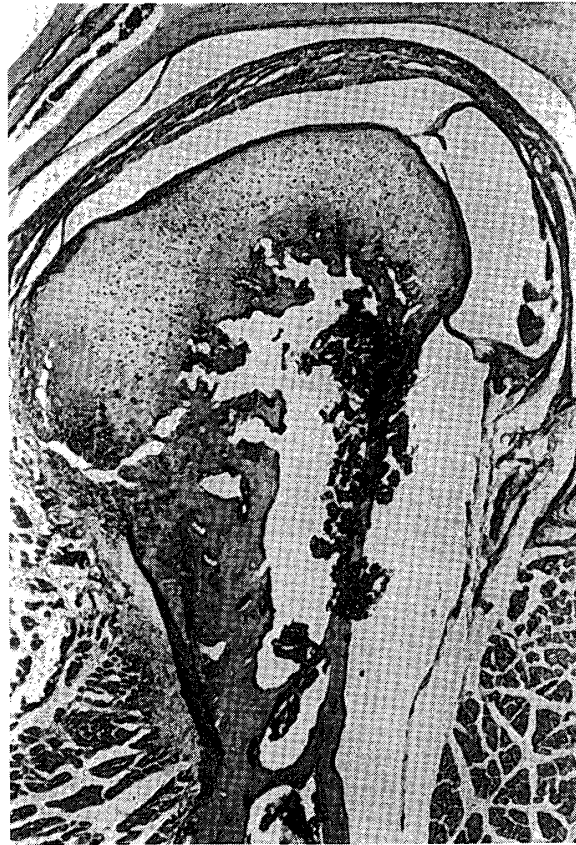


Fig. 17

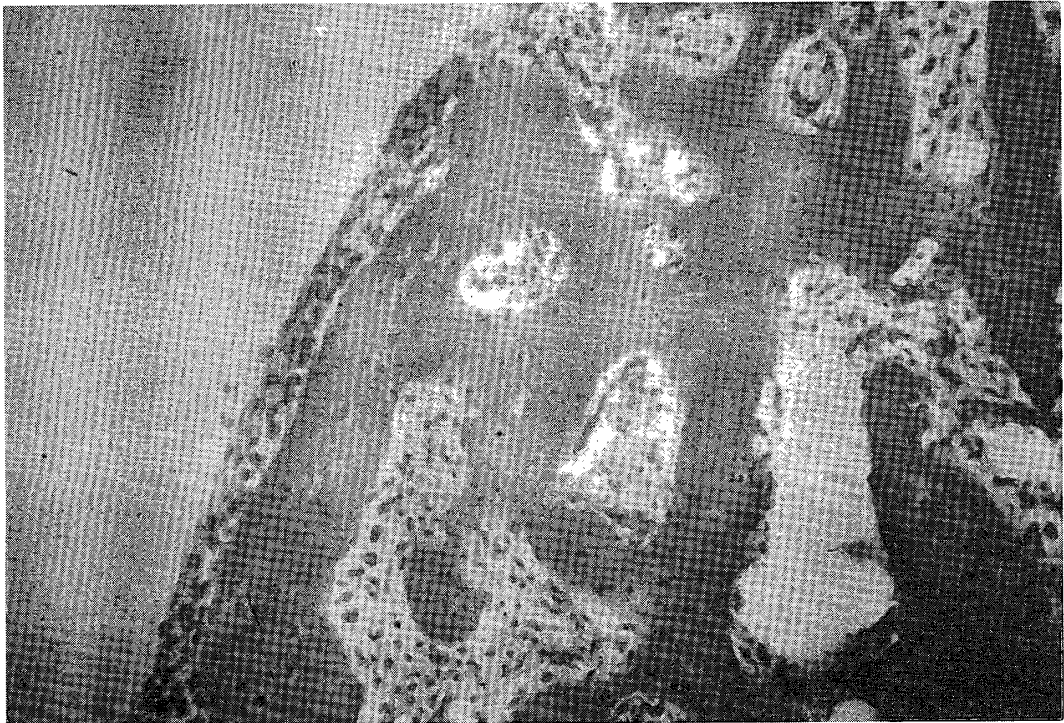


Fig. 18