

慢性弗素中毒症の実験的研究

第 2 編

慢性弗素中毒症と上皮小体その他内分泌腺との関係
並に骨折治癒機転に就て

岡山大学医学部津田外科教室（主任：津田誠次教授）

副 手 坂 口 勲

〔昭和 32 年 3 月 28 日受稿〕

内 容 目 次

第 1 章 緒 言

第 2 章 上皮小体その他内分泌腺の組織像

第 1 節 実験方法

第 2 節 実験成績

第 1 項 上皮小体

第 2 項 甲状腺

第 3 項 胸腺、顎下腺

第 3 節 小 括

第 3 章 上皮小体剔出の中毒発現に及ぼす影響

第 1 節 実験方法

第 2 節 実験成績

第 1 項 幼鼠の上皮小体を剔出した場合

第 2 項 成熟鼠の上皮小体剔出の場合

第 3 節 小 括

第 4 章 パロチンの中毒発現に及ぼす影響

第 1 節 実験方法

第 2 節 実験成績

第 1 項 幼鼠の場合

第 2 項 成熟鼠の場合

第 3 項 老ラットの既に罹患せる斑状歯に対する影響

第 3 節 小 括

第 5 章 慢性弗素中毒症における骨折治癒機転に就て

第 1 節 実験方法

第 2 節 実験成績

第 1 項 レ線写真による所見

第 2 項 組織学的所見

第 3 節 小 括

第 6 章 総括及び考案

第 7 章 結 論

第 1 章 緒 言

弗素の内分泌腺に対する作用について Schmidt¹⁾ (1953) は次のように述べている。 1) 微量の弗素は脳下垂体の作用を亢進せしめ、甲状腺、副腎、上皮小体等の機能を高めて、すべての生活、成長過程を促進させる。 2) 生理的量を越すと成長を進める反面、各種の酵素の働きを阻害して異常発育を起す。 3) 甚しく大量の時は弗素の作用がすべての内分泌腺に及び、骨カルシウムは奪却され成長過程

が抑制される。平田美穂²⁾ (1951) は “Fluorosis with Hypothyroidism” なる仮説を設け、斑状歯地帯の広範な調査を行つて甲状腺腫発生状況につき検索したが、緊密な関係が認められなかつた。同様の調査を W. Hoffmann-Axthelm³⁾ (1953) も Berggieß-hübel で行い、両者は全く関係がないと報告している。浜本⁴⁾ は弗素中毒患者の 17 ケトステロイドの減少(尿)を認め、弗素によつて副腎皮質に機能不全が起るのではないかと報告、骨変化と唾液腺の関係も重視している。唾液腺と弗素との

関係については宮崎等⁵⁾の研究がある。

一慢性弗素中毒症の最も顕著なる病変は斑状歯の発現であつて次いで骨にも変化を及ぼすのであるが、これら硬組織と密接な関係を有する内分泌腺は上皮小体であつてこれらの関係についても研究されてきたのは当然である。Pavlovic 及び Tihomirov 等⁶⁾は弗素が上皮小体を介して二次的に硬組織の変化を起すと述べた。Hauck, Steenbock 及び Parsons 等⁷⁾(1933)は組織学的にそれほどの変化を認めず両者の関係を否定した。Leo-Spira⁸⁾(1951)は上皮小体に分布する自律神経線維の障害を主張している。

このように慢性弗素中毒と内分泌腺との関係は重視されているが、不明な点が多い。私は上皮小体その他二、三内分泌腺との関係につき動物実験を行い、一定の成績を得たので報告する。

次にラットの慢性弗素中毒における骨変化は一般に軽度で肉眼的にもX線的にも著変を認めないことを前編で報告したのであるが、歯牙に強い変化を起し血清無機磷量にも変動が認められることより、骨にも異状代謝が存するであろうことは考えられるところであり、臨床的にも弗素地域の児童は比較的骨折を起し易く又その治療が遅延することがあるといわれているので、私はラットの長管骨の骨折治療の経過について観察し、弗素による骨障害の一端をうかがい得たのであわせて報告する。

第2章 上皮小体その他内分泌腺の組織像

第1節 実験方法

井水及び弗化ソーダ水によつて慢性弗素中毒を発症せしめた前編のラット及び新たに弗化ソーダ水を飲用せしめて発症したラットを心臓穿刺にて殺し、甲状腺及び上皮小体を切り出してその一部はトルジオンスメーターで秤量後、10%ホルマリン固定、パラフィン切片作製、主としてヘマトキシリン・エオジン染色を施して検索した。又少数例に於ては

胸腺、顎下腺について同様の組織標本作製して鏡検した。

第2節 実験成績

第1項 上皮小体(附図1)

対照動物：緻密に実質細胞が充満し、その間に少量の結合織が入つて小葉構造を不充分ながら形成している。実質細胞は明暗二種の主細胞よりなり、人の上皮小体でみられる酸好性細胞は存しない。明主細胞は原形質が明るく、細胞境界が明瞭で胞体はやや大きく、核は偏心性に位置するものが多い。暗主細胞は原形質が微細顆粒状で暗く、細胞境界は不明瞭で胞体は小さく、核は中心性に位置するものが多い。これら両種の細胞には移行型がみられる。部位的には周辺部に明細胞が多く中心部にいくに従つて暗細胞が多くなっている。

実験動物：対照に比し間質の軽度増加を認め、実質では暗主細胞が増加し、明主細胞が減少したものが多い。すなわち周辺部でも明主細胞は著しく減少して暗主細胞が多くなる。これら暗主細胞の核染色質は一般に少い。この変化は弗化ソーダ水による場合も井水による場合も同様な傾向にある。上皮小体1ヶの重さは0.8~1.3 mgで対照動物との差異がない。

第2項 甲状腺

対照動物：濾胞は均等に膠様質を含み、濾胞上皮は単層の扁平上皮細胞よりなる。濾胞間には結合織及び血管がある。

実験動物：対照と著明な差異はないが、膠様質がやや濃染し、濾胞は一般に小さい。濾胞上皮は扁平で、染色質に富んだ濃縮性の核をもつ細胞を認める。甲状腺の1個の重さは10~13 mgで対照との間に著変を認めない。

第3項 胸腺、顎下腺

胸腺実質は暗色の皮質と明色の髄質よりなるが、実験動物の皮質は対照に比しやや萎縮性で胸腺細胞が少くなっている。髄質のハッサル氏小体は対照より幾分増加している。

顎下腺は対照と殆んど区別されない。

第3節 小 括

慢性弗素中毒ラットの上皮小体は組織学的に暗主細胞が増加し、明主細胞の減少傾向を認めた。Bergmann⁹⁾によると通常の動物舎で飼育された動物の上皮小体は明細胞が暗細胞より多いという。原¹⁰⁾はラットの上皮小体は生後80日以後になると暗細胞が明細胞より多くなると述べている。明暗両種の細胞の機能については古くより論議されてきたところであるが、中川¹¹⁾ (1954)によると明主細胞が機能亢進型であり、暗主細胞は機能減退型であると述べている。田部¹²⁾も以前より同様の意見を主張しており、中村¹³⁾の実験成績からも明主細胞が機能亢進型だと考えるのが妥当と考えられる。これらの意見に従って私は慢性弗素中毒ラットの上皮小体は機能減退だと考える。

甲状腺は濾胞が一般に小さくなり膠様質はやや濃く、濾胞上皮細胞の核に濃縮性のものを認めたことより、機能減退の傾向にあると考える。しかし甲状腺の肥大又は縮小は認めなかつた。神沢¹⁴⁾は幼白鼠に弗化カルシウムを長期間与えると甲状腺は多くは著明に肥大すると述べている。新井¹⁵⁾は家兎に弗化ソーダを静注して甲状腺濾胞の小型化とコロイドの減少傾向をみたが、甲状腺腫の所見は示さなかつたという。

胸腺は軽度萎縮性の像を認めたが、頸下腺は殆んど正常であつた。

第3章 上皮小体剔出の中毒発現に及ぼす影響

第1節 実験方法

ラットの上皮小体は犬や家兎と異り甲状腺の前側面に殆んど例外なく位置し、左右対称性に1ヶ宛存するので発見は容易である。エーテル麻酔の下に背位固定し、頸部前面に約2 cmの皮膚縦切開をなし、筋肉を左右に分離して気管に達し甲状軟骨の側面に附着する甲状腺を求め、更にその側面やや上部をよく見ると甲状腺より淡明な粟粒大の小体を認めることが出来る。これは実体顕微鏡下ではよ

り一層はつきり認められ、甲状腺との境界も明瞭である。細く尖つたピンセットではさみ鈍的又は鋭的に剔出するのであるが、一度失敗すると出血のために上皮小体は判別し得なくなるので、第一着手で成功するように慎重にせねばならぬ。剔出物は氷結切片によつて上皮小体なるを確認する。かかる操作を経たラットを実験動物として以後 100 p. p. m. Fの弗化ソーダ水を飲用せしめる。対照動物は同様な皮切と甲状腺の露出を行うが、上皮小体は剔出することなく閉鎖し、同様に弗化ソーダ水を飲用せしめる。実験開始の時期は幼時、成熟後及びその中間期等のものがあるが、ここでは前二者について述べる。

第2節 実験成績

第1項 幼鼠の上皮小体を剔出した場合

剔出せる上皮小体の1個の重さは0.5 mg前後である。術後の経過は対照動物は始め元気なく食欲も減少するが2～3日で回復する。実験動物は約1週間にわたり元気なく偶にちぢこまつて震顫運動を起し食欲も殆んどないようで、これがラットにおけるテタニーの症状と解される。死亡するものは殆んどない。中毒の発生状況を斑状菌によつて観察すると、表1の如くである。これについて総括的に述べると、3週において実験動物が対照よりやや強く変化する傾向がみられる。しかし6週後における変化は対照より緩慢で、14週においても軽度又は中等度である。この時期の対照は中等度の変化で実験群よりやや強いようである。しかし斑状菌が発生するという基本的事実に変りはない。長管骨等のレ線所見には異状を認めない。体重増加の点よりみると、剔出群がおとつていて14週においては約30 gの低下がある。以上要するに剔出群は体重増加率は対照より少ないが、中毒発生に対しては著明な影響を及ぼさない。

第2項 成熟鼠の上皮小体剔出の場合

剔出せる上皮小体の1個の重さは1.0 mg前後である。剔出による一般的影響ことに震顫運動は幼鼠の場合よりやや著明である。しかし10日を経過するとこれらの症状は消失し

表 1

	始	2 W	3 W	4 W	6 W	8 W	10W	12W	14W
Na F	♂ 66 (g)	—	134 ±	+	176 ±	230 ±	230 ±	250	270 ±
	♂ 62	—	128 ±	+	158 ±	208 ±	205 ±	230	250 ±
上 剝 ⊕ Na F	♂ 74	—	118 ±	±~+	154 ±~+	214 +	218 +	220	240 ±
	♂ 64	—	117 +	+	152 ±	203 ±	200 ±		
	♂ 60	—	105 +	+	145 +	192 +	187 +	195	205 +

— 光沢ある黄褐色を呈す（切歯）

± 一部又は全部が灰白色となる。

+

± 斑著明で白色となり粗糙で先端磨滅す。

て、一見正常と変るところがない。斑状歯発現の状況は表2に示した。前項の場合より遅く斑状歯の発現が始る。対照では4週でその前徴があらわれ、8週で明らかとなりその後はあまり進行しない。剝出群では8週前後で前徴があらわれ、14週では両者が殆んど同程度となる。体重は幼若ラットの場合程著明な差がないが、軽度の低下は認められるようである。以上の如く発現時期は前項と異り、上剝群が幾分遅れたようであるが14週に於ては対照群と差を認めない。

表 2

	始	2	4	6	8	12	14W
Na F	255	—	240 ±	242 ±	265 ±~+	262 +	263 +
	245	—	240 —	240 —	262 ~±	245 ±~+	250 +
上 剝 + Na F	255	—	240 —	240 —	260 —	242 ±~+	245 +
	235	—	216 ±	221 ±	243 +	220 ±	235 ±

（数字は体重 g.）

第3節 小 括

本章の実験成績を総括すると、約1ヶ月の幼鼠の上皮小体を剝出して弗化ソーダ水を飲用せしめる場合は、剝出せずに同水を飲ます

場合に比して体重増加率は低く、14週で約30gの差異があるので、上皮小体剝出の影響は続いているものと考えられる。斑状歯発現の状況より考察するとその発現時期及び程度に於ては多少の遅速及び強弱が認められるが、本質的な差異は存しないようである。成熟鼠の場合も同様なことがいえると考ええる。

第4章 パロチンの中毒発現に及ぼす影響

第1節 実験方法

1) 幼若ラット3匹を用いその1匹を対照とし、2匹を実験動物とした。55~60gの雌性ラットで、パロチンの使用法は週2回皮下注射により、1匹には1回0.4mg、他の1匹には1回0.2mgを用いた。対照に対しては0.5ccの生理食塩水を皮下注射した。これらのラットは同一条件の下に100p. p. m. Fの弗化ソーダ水を自由飲用せしめ、注射の際斑状歯発現状況と体重を測定した。実験期間2ヶ月。

2) 成熟ラット170~190g（雌）4匹を用い、2匹を対照他の2匹を実験群とす。パロチンの使用法は週2回を原則とし1匹当り1回0.5mgを皮下注射し、対照には生理食塩水0.5ccを皮下注射した。観察事項は前

者と同様で期間は3ヶ月半である。

3) 中等度の斑状歯に罹患せる2匹の老雄性ラット2匹を選び、水道水を自由飲用せしめつつ、1匹に対してはパロチン 0.8 mg を週1回宛5週間皮下注射、他の1匹には生理食塩水 1 cc を同様に皮下注射し、2ヶ月間観察した。

第2節 実験成績

第1項 幼鼠の場合(表3)

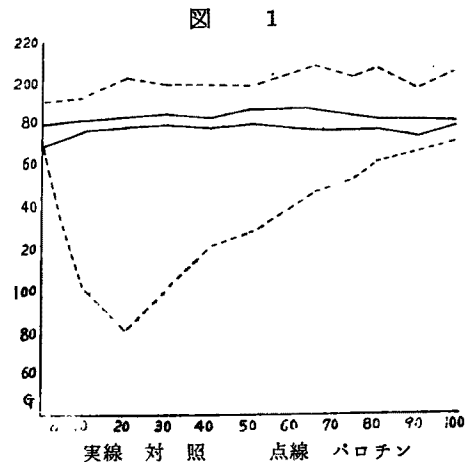
表 3

	始	2	4	6	8 W
パロチン 0.4 mg	60 —	95 —	100 +	106 +	120 ++
パロチン 0.2 mg	55 —	95 —	100 +	115 +~++	130 ++
対 照	55 —	92 —	100 +	112 +	130 ++

注射群と対照とは同様な体重増加を示し、斑状歯の発生状況も対照と類似しており4週では軽度ながら明らかな横斑を生じた。6週より7週にかけて中等度となつたが対照と差を認めなかつた。しかし8週後の所見はパロチン注射群が7週と同様であるのに、対照例は強度の斑状歯を生じた。すなわち脱色強く白墨様濁濁を呈し下切歯先端は欠損し上切歯の過成長もパロチン群より強い。以上の結果からパロチン注射は慢性弗素中毒の発現を防止することは出来ないが、進行の程度をやや軽減せしめる可能性がうかがわれる。

第2項 成熟鼠の場合(図1)

パロチン注射ラット2匹の中1匹は対照群と殆んど差異のない単純な経過をとつて軽度の斑状歯を発生したのみで、一般状態はよく、100日後における体重は開始時より10~20 g 増加したにすぎない。しかし他のパロチン注射ラットは特異な経過をとつた。第1回の注射後から体重の減少傾向を示し、開始時170 g であつたのが10日後の第4回注射時には100 g まで低下した。2週頃には下切歯に軽度の変化が起りつつあるようにみえた。3週になると体重80 g となつて $1/2$ 以下に減じるいしう甚しく一般状態もすこぶる悪化した。この



頃の歯は白色調がやや強いが、明らかな斑状歯ではない。ここで約2週間パロチン注射を中止したところ体重は回復し始めた。しかしこの間における歯の変化は強度で5週における下切歯は全く白色粗糙となつた。その後徐々にパロチン注射を再開し週1回程度で行つたが、次第に一般状態も良好となり3ヶ月後にはほぼ開始時の体重にもどつた。上切歯は2ヶ月で全く白色粗糙となつたが、これは実験終末まで全く好転の兆がなかつた。之に反し下切歯は2ヶ月半頃より黄色に着色し始め次第に正常色に返つて光沢も増し、実験終期にはごく軽度の斑を有するのみとなつた。この1例は非常に興味ある1例であつて、直接パロチンの影響と関係づけることは出来ないが、ただパロチン注射を機として異状の体重減少を来たし、しかもかかる体力の低下したラットに対しては弗素が強度の影響を及ぼしたものと考えられる。なおパロチン群で注目されたことは、皮膚の柔軟化であつて3週頃より皮下注射が対照に比し非常に容易になつた。これは皮膚性状の老化を防止し又は治癒せしめるものと考えられる。

これらのラットの大腿骨下端の骨端軟骨について、組織学的に興味ある所見を得たので次に記載する。ラットの骨端軟骨の組織所見については Lichtwitz¹⁶⁾ が次のような記述をなしている。骨端より (1) 硝子様軟骨細胞層、(2) 層状軟骨、(3) 肥厚した軟骨細胞層、(4) 退

行変性した軟骨細胞層、(5)骨基質又は予備骨の五つの層に分け、これらの何れの層がおかされても骨の成長が障害されるのであるが、とくに層状軟骨と肥厚した軟骨細胞とは軟骨組織の活動をしめすものだとしている。

私は生後7ヶ月の雌性ラットの大腿骨下端について探索したが、健常ラットでは上記の五層が規則正しく配列しており軟骨内化骨が進展していることを示している(附図2A)。4ヶ月水道水、次の3ヶ月半 100 p. p. m. Fの弗化ソーダ水を飲用せしめて軽度の斑状歯が発生しているラットの同部骨端軟骨の組織所見は、層状軟骨及び肥厚した軟骨細胞層が狭小となり細胞数が減少し、胞体も小で配列はやや不規則である。逆行変性した軟骨細胞層及び骨基質部はところどころ大きく残存しており、骨髓より血管新生による融解吸収機転が障害されていると考えられる。以上、慢性弗素中毒によつてラット大腿骨下端は軟骨内化骨の障害がおこることがわかる(附図2B)。

一方、同腹同性ラットに前例と同じ飼育を行い、弗化ソーダ水と同時にパロチン注射を行つたもの——斑状歯は対照と同程度に発生した——における同一部位における骨端軟骨の所見は次の如くである。上記各層は規則正しく配列し、層状軟骨及び肥厚した軟骨細胞層の狭小や配列の不整が認められず殆んど健常例と区別し得ない。骨基質部の残存もみられない。以上の所見からパロチンは弗素による骨端軟骨の化骨障害を緩和し得るものと思考される(附図2C)。

第3項 老ラットの既に罹患せる斑状歯に対する影響

弗化ソーダ水の投与をやめて水道水で飼育を始めると、約2ヶ月にして下切歯の光沢がやや増加して横斑も次第に消失していく傾向が認められた。しかし上切歯は殆んど治癒傾向を示さない。これらは対照とパロチン注射ラットとが同様な消長を示し、パロチンの影響は認められなかつた。

第3節 小 括

本章ではパロチンが慢性弗素中毒に対して如何なる影響を及ぼすかについて検討したのであるが、幼若鼠に対して0.2~0.4mgを週2回注射することにより斑状歯の発現を防止することは出来ないが、或る程度その進行をくいとめることが出来る。成熟鼠に対し0.5mgを同様の方法で注射する場合は斑状歯の発生に対する影響は認められない。しかしこの場合、パロチン注射を機として体位低下を来した1例があり、これに対して弗素は強力な作用を及ぼした。中等度の斑状歯を有する老鼠に対しパロチン0.8mg宛5回注射したが、明らかな影響は認めなかつた。特記すべきことは、大腿骨下部の骨端軟骨における軟骨内化骨は、弗素の持続投与によつて障害されるが、パロチン注射はこの障害を非常に軽減せしめるということである。

第5章 慢性弗素中毒症における骨折治癒機転に就て

第1節 実験方法

100 p. p. m. Fの弗化ソーダ水を4~6ヶ月飲用せしめて強い斑状歯を発生したラットの前腕骨に皮下骨折、皮膚切開後骨切術による骨折等を対照動物と出来るだけ同一条件で起生せしめ、1, 2, 3, 4週、場合によつては5, 7, 10週においてレ線写真をとつて観察した。

次に第2, 3中足骨中央部に完全皮下骨折を起さしめ、1, 2, 3, 5週において出血死せしめて骨折部を切り出し、10%フォルマリン固定、フォルマリン硝酸液にて脱灰、5%硫酸ソーダにて中和後水洗、パラフィン包埋を行い10 μ の切片を作製してHämatoxylin Eosin染色及びVan Gieson氏染色を行い鏡検した。

第2節 実験成績

第1項 レ線写真による所見

前腕骨折部の仮骨形成は第1週においては対照群にも実験群にも認められない。第2週になると両群共軽度の仮骨形成が起つてくる

(附図 6 A B). 第 3, 4 週になるとますます盛になるが, 仮骨量は実験群が対照より少い(附図 7 A B). 5 週になると対照群は仮骨の吸収改造機転が進んで骨折治癒が完了する. 実験群ではまだ吸収が行われず仮骨が残っているのを認める. 1 例において骨折端間に 5 ~ 7 週で透明像を生じ, 偽関節を思わせたが 10 週で治癒に向つたものあり, 骨折治癒過程には諸種の因子が関係するので簡単に結論づけることは出来ないが, 不利な条件が存する時はことに治癒が遅延されるものと考えられる.

骨折起生後の一般状態をみると, その外力侵襲によつて始め数日間体重の減少が認められるのが普通で, 1 ~ 2 週で回復増加していくが, 弗素動物においてはこの体重回復がみられず低下の一途をたどり, 2 ~ 4 週で死亡する場合をたびたび経験した. このようなことは上皮小体に対する手術の後でも経験すること, 外来刺激に対する抵抗性の減弱を思わせる. かかる場合には骨折部の仮骨形成は殆んど認められないか又は非常に貧弱である. これは骨折治癒に最も大切な要素である全身反応の欠如によるものと思われ, 弗素中毒による二次的な結果であろう.

第 2 項 組織学的所見

1) 骨折 1 週後の所見

対照群 (附図 3 A)

外仮骨は結合織性仮骨でその一部が軟骨性仮骨となり, 骨折端をはなれた部には梁状骨の新生も僅かに認める. 新生梁状骨の周縁には骨芽細胞の増殖あり, 骨質の添加が行われている. 骨幹はハーバース氏管の軽度拡張とハウシッ氏窩の形成あり, 骨幹の破壊吸収が行われている. 両骨折端の間には骨折血腫があつてまだ吸収されずに残っている. 内仮骨は外仮骨にくらべると軽度であるが, 結合織性仮骨の形成あり, 骨幹内面に沿つて新生梁状骨の形成を軽度に認める.

実験群 (附図 3 B)

外仮骨の結合織性の形成は対照よりやや貧弱で, 類軟骨細胞及び軟骨細胞の出現が認め

られるがその分化は対照に比し弱い. 梁状骨の形成も認められるが骨芽細胞の出現は少い. すなわち骨質添加が充分行われていない. 骨幹の破壊吸収は対照よりやや貧弱で, 内仮骨の形成もやや遅い. 骨折血腫の吸収も殆んど認められない.

2) 骨折 2 週後の所見

対照群

外仮骨は結合織性仮骨がやや減少し, 軟骨細胞は増加して軟骨性仮骨の形成が著明である. 直接骨化, 間接骨化による梁状骨の形成が盛んでその周縁には多数の骨芽細胞が並列して骨質添加が盛んである. 血腫は殆んど吸収され骨幹の破壊吸収も進行している. 内仮骨は梁状骨の新生が盛んでその周縁には多数の骨芽細胞及び破骨細胞が出現して骨質の添加吸収が盛んに行われている.

実験群

対照群に似ているが, 外仮骨の梁状骨の形成がやや貧弱で, 血腫の吸収組織化も充分進行していない. 内仮骨は梁状骨が出来つつあるが, まだ結合織性仮骨が残つていて骨芽細胞も少く骨質添加が障害されている.

3) 骨折 3 週後の所見

対照群 (附図 4 A)

外仮骨の分化が進み直接骨化による梁状骨と, 間接骨化による軟骨性仮骨の形成が極めて盛んで海綿性骨質の形成を認める. 骨芽細胞及び破骨細胞の出現も非常に多く, 原始髓腔の拡大も著明である. 内仮骨は新生梁状骨で置換され, 骨改造機転も著明で, 血腫も全く組織化されている. ハーバース氏管は拡大しハウシッ氏窩は著しく進展して骨幹は細く凹凸不整となり骨幹の破壊吸収が著しい.

実験群 (附図 4 B)

外仮骨における梁状骨の新生及び分化が盛んとなり原始髓腔も拡大しつつあるが, 梁状骨の間に軟骨組織の残存が著明に認められる. 内仮骨は直接骨化による梁状骨の形成が著明となつている. 骨幹の破壊吸収は著明に起つている.

4) 骨折 5 週後の所見

対照群 (附図 5 A)

外仮骨は殆んど新生した梁状骨で占められ、原始髓腔の拡大が進展して骨髓組織の形成と血管の新生が認められ、骨髓腔は相互に相通ずるようになる。一部に軟骨組織が残存する。内仮骨は殆んど吸収され、骨幹も破壊吸収が著しく進展している。

実験群 (附図 5 B)

外仮骨は新生梁状骨の改造機転が進展して原始髓腔内に骨髓組織と血管新生がみられるが、対照に比し多くの軟骨組織が介在する。内仮骨は吸収機転盛んにして骨端部に少量の梁状骨を残すのみである。

第 3 節 小 括

レ線写真によつて慢性弗素中毒ラットの骨折部仮骨形成が対照に比し少量であることを認めた。しかしこれは著明な差異でなく、骨の癒合も完全に行われる。弗素中毒のラットでは骨折が強い侵襲となつて体重減少をつづけ死亡することがしばしばある。かかるラットでは仮骨形成が殆んどあらわれない。1例において治癒が著しく遅延したものがある。

組織学的には 1 週後において実験群は対照に比し結合織性仮骨の形成と軟骨組織の分化がやや貧弱で、2 週後においては新生梁状骨の形成が盛んとなるが、骨芽細胞が少く骨質添加が幾分障害されている。3 週後になると結合織は減少し軟骨組織が多く梁状骨の分化改造が進み、原始髓腔も拡大され骨質添加も旺盛となつて対照と殆んどかわらない。5 週後では殆んど梁状骨で占められ骨髓組織と血管新生が著明となり、内仮骨は吸収されて、仮骨の整理改造機転が著しく進展するが、実験群では軟骨組織の残存が著明である。以上の所見から 100 p. p. m. F の弗化ソーダ水をラットに長期間飲用せしめても一般にはその骨折治癒に著しい障害を及ぼさないが、軽度の骨質添加障害と軟骨性仮骨の整理吸収が遅延される傾向にある。

第 6 章 総括及び考案

古来、慢性弗素中毒症の発生機序について

は弗素が硬組織に一次的に作用するものか、内分泌臓器を介して二次的に作用するものであるかについて論議されてきたが、まだ明確な説明がなされるに至っていない。弗素中毒と内分泌腺との関係については、甲状腺が最も研究の対象とされてきた。Goldenberg はラットを用い弗化ソーダの静注によつて基礎代謝の下降と甲状腺の機能低下像をみている。相沢¹⁷⁾ は弗化ソーダを 10 日間投与してラットの甲状腺の組織呼吸を検し、著明に酸素消費量の抑制されるのを認め、結論として新陳代謝を抑制し甲状腺機能の低下を来たと述べている。しかし Phillips Paul¹⁸⁾ は弗化ソーダ中毒のラットで基礎代謝に変化を与えず又パセドー氏病に対し影響を認めなかつたという。神沢¹⁴⁾ は幼いラットに弗化カルシウムを与えると甲状腺は著明に大きくなるのを認め、地方病性甲状腺腫の原因又は誘因たり得ると述べている。しかし新井¹⁵⁾ は甲状腺濾胞の軽い小型化とコロイドの減少傾向をみたのみで、実質性甲状腺腫の所見を示さないから、甲状腺腫との間に直接的関係はないと述べている。平田²⁾ は弗素が上位ハロゲン属であるところから、甲状腺ホルモンの沃素が弗素に置換されるという理論的考察の下に、緒言に記した如き“Fluorosis with Hypothyroidism”なる学説をもうけ、甲状腺腫との関係を調査したが、期待した成績が得られなかつた。私もラットで甲状腺の重量と組織像について検索したが、軽い退行性変化を認めたのみであつた。井水を長く飲用せしめた 1 例で腺様増殖を認めたが、弗素の影響とはいわれない。

上皮小体との関係についてもいくつかの研究がある。一体上皮小体¹⁹⁾ は 1880 年 Sandström により発見されたのであるが、Collip (1925) が有効物質の抽出に成功し、その剔出による著明なテタニーの発生と血清カルシウムの低下、機能亢進による高カルシウム血症と汎発性線維性骨炎との特異な臨床症状によつて学者の注目のまとなり、その血中カルシウム上昇機転について論議がつづけられて現在に至っている。それは該ホルモンが直

接に骨に作用するものか、腎を介して二次的に作用するものであるかの点であり、更に又肝との関係²⁰⁾についても問題視されている。Albright (1929) が腎仲介説をたてて以来多くの研究がなされ Tweedy (1950) もこれを支持している。Stewart (1952) によると、該ホルモンには血清カルシウム上昇因子と尿中磷排泄因子とが別々に存し、後者は脾、胸腺等にも存して上皮小体特有のものでなく、血清カルシウム上昇因子のみがこのホルモンの主体であると主張している²¹⁾。このようにカルシウム、磷に及ぼす作用機転についてはまだ解決が得られていないわけである。上皮小体の組織学の面かみた作用機序についても未解決の点が多い。人の上皮小体の実質には明暗の両主細胞と嗜酸細胞が存するが、嗜酸細胞は子供には存しないといわれる。又ラットやマウスにおいては明暗の両主細胞がみられるのみである。嗜酸細胞の出現増加が上皮小体の本来の機能であるとなす説²²⁾もあるが、以上のような事実から明暗両主細胞が根本的なものであると考えるのが妥当のようである²³⁾。明主細胞と暗主細胞についても異論があつて、明主細胞を機能営為細胞となす者と暗主細胞を機能細胞とし、明主細胞はその前段階であるとなす者とがあることはよく知られていることである。中村¹³⁾は骨折治癒機転の旺盛な時に明主細胞が増加肥大するのを認め、伊藤²⁴⁾は一側の上皮小体剔出によつて他側の上皮小体が肥大して透明細胞が増加するのを認めた。東條²⁵⁾は暗主細胞が増加するのは上皮小体の機能異状であつて骨変化を起すと述べている。田部¹²⁾も明主細胞が機能亢進型であるといっている。最近中川¹¹⁾はラットにおける実験成績から明主細胞を機能亢進型とし、暗主細胞の増加は機能の低下を示すものだと述べている。私は慢性弗素中毒症に罹患したラットの上皮小体を検索したが、肉眼的に変化なく重量も対照動物と変らなかつた。組織学的には暗主細胞の増加を認めるもの多く、明主細胞は逆に減少していたので、以上のような諸説に従つて機能減退だと考えてい

る。Sutro²⁶⁾はラットに2~3ヶ月にわたり上皮小体エキス700単位を皮下注射しつつ弗化ソーダを飲用せしめたが、斑状歯の発生を後らせることも阻止することも出来なかつたので、弗素中毒発症は上皮小体と関係なく化学成分の障害によるものとしている。Pavlovic 及び Tihomirov⁶⁾は家兎に弗化ソーダを静注して、上皮小体に脂肪変性と出血を認め、Hauck⁷⁾はその重量を測定してヒヨコで正常、ラットでは少し減少し細胞核は小さく濃縮性で、結合織の増加や脂肪変性も同時に認めたという。緒方²⁷⁾によると上皮小体では実質細胞が減じても脂肪組織が増加するので、その重さの増減は意義が少いという。Leo-Spira⁸⁾は慢性弗素中毒では外胚葉性で上皮小体によつて調整される器官組織に変化をきたすところから、上皮小体にそそぐ自律神経の異状を考えている。林²⁸⁾は脳下垂体、脾、上皮小体に変化を認めず甲状腺、耳下腺に変化を認めたという(家兎)。

顎下腺については宮崎⁵⁾は弗化物の大量投与時に変化を認め、平田(孟)²⁹⁾は P₃₂ が顎下腺に集中するのを認めたという。福島⁴⁰⁾は唾液腺剔出動物に弗化ソーダを皮下注射すると歯の石灰化が極めて不良になると述べている。私はラットの顎下腺に極めて軽度の萎縮像を認めたのみであつた。

全般的経過からみて 100 p. p. m. F の弗化ソーダ水の飲用はラットにとつて大量とはいえないようである。この量を長期間飲用せしめると上皮小体に機能低下又は異状が起ることが考えられるが、その他の内分泌腺の変化はごく軽度にとどまるもののようである。新井¹⁵⁾は1%弗化ソーダの静注又は腹腔内注射によつて多くの内分泌腺について検し、中毒性退行性の病変を認めているが、上皮小体については記されていない。これは極めて大量の投与ということが出来る。

次に私は上皮小体剔出が弗素中毒発現に及ぼす作用について実験を行つたが、その影響は軽度で慢性弗素中毒の発現に著明な差異がなかつた。城田³⁰⁾によると成熟家兎において

上皮小体を剔出して弗化ソーダを与えると、弗化ソーダ投与のみの場合より病変が顕著であつたという。前田³¹⁾は弗化ソーダと共に種々の物質を投与してその影響をしらべているが、甲状腺末を投与しても殆んど影響がなく、ヨードナトリウム又は総合ビタミンの影響も殆んどあらわれないという。しかし肝油を与えると3～5週間中毒の発現が遅くなるが、結局同じ変化があらわれてきたと述べている。市川はビタミン B₁₂ が血中弗素量の上昇をくいめると述べており、石井は弗素中毒による貧血を軽くすますることが出来ると述べている。城田はカルシウム剤が弗素中毒に有効とし、渡辺も同様な見解を発表した。

私は唾液腺ホルモンであるパロチンが弗素中毒発現に及ぼす影響を観察したが、斑状歯の発生を阻止することは出来ない。しかし8週における所見でパロチン投与群が対照よりやや軽度であつたので、パロチン投与方法の改善により更にその発生を軽減せしめ得る可能性はうかがわれる。パロチン投与によつて最も顕著な影響の認められたのは弗素中毒による骨端軟骨の障害に対する効果であつた。

最後に私は弗素中毒ラットの骨折治癒機転について観察した。Brissembret (1908)³³⁾は仮骨形成促進の目的で弗素を用いることを推奨したといわれる。Brasovau 及び Serdarsic³⁴⁾ (1936) は家兎で実験を行い、骨折後弗素を与えても治癒は促進しないが、長期間弗素を与えて後骨折を起し引きつづき弗素を与える場合には治癒促進を認めたという。その結果 Brissemoret が報じた如き骨折後に弗素投与を行うことは無意味だと述べている。Volkmann³⁵⁾ (1936) も遅延治癒の患者に弗素を与えたが効果が認められなかつたという。現今に於ては骨折治癒の根本が完全整復と固定であり、薬剤投与などは考える必要がないと思う。私は骨折治癒過程の状態から弗素中毒時の骨新陳代謝の様相とかがう目的で本実験を行つた。

レ線写真でみると、骨折に引きつづいて全身状態の悪化がおこり体重の回復が起らない

場合は仮骨の形成も殆んどあらわれない。このようなことは慢性弗素中毒におちいつたラットではしばしばみられる。これは慢性弗素中毒症においては外力侵襲に対する抵抗性が減弱していることをしめすもので、骨折に対しても局所及び全身反応が起らないことを知り得る。1～2週のうちに全身状態が回復し体重も増加していく場合には仮骨の形成は一般によく行われるが仮骨量は対照動物に比しやや少い。その整理吸収も軽度で延引する傾向がある。組織学的にみるとその治癒過程に根本的の差異は認められない。ただその進展がやや緩慢で2週後においては骨質添加の障害が軽度で認められ、5週後においては新生梁状骨の間に軟骨組織がやや多量に認められ、石灰化障害と共に整理吸収機転が遅延していることをしめしている。

近藤³⁶⁾は家兎に5～30 mg/kg の割合で連日皮下注射し6週後に、趾骨の皮下骨折治癒経過を検索しているが、3週後に於てもレ線的に透明層を残すものがあり、仮関節の形成を思わせるものもあるが4週後になると骨癒合が完成すると述べ、組織学的には軟骨性仮骨形成が著明でその整理吸収過程が遅延する傾向を認めたという。骨折治癒の根源である骨自体の性状についての最近の文献をみると、市川³²⁾は骨のアルカリフオスファターゼの僅かの減弱を認め、George H. Paff³⁷⁾ は骨フオスファターゼの土台としての Phospho-pyruvate の産生障害を主張している。宮崎³⁸⁾は骨芽細胞の機能障害によつて骨形成がおかされるとし、林²⁸⁾はラットの長管骨の骨質がレ線写真で淡くなると述べ、有蘭³⁹⁾は大腿骨のアルカリフオスファターゼ活性の著減を認めた。平田²⁹⁾は Radio-autograph によつてラットの骨を検し、中毒例で P₃₂ 分布が甚しく僅微となるのを認めている。以上の種々な因子は骨折治癒に対しても影響を及ぼすわけであるが、上皮小体機能減退も又その一端になうものと考えられる。上皮小体機能減退の時、骨改造機転が減退することについては伊藤²⁴⁾が実験的に明らかにしているところである。

第7章 結 論

1) 慢性弗素中毒症に罹患せるラットの上皮小体は暗主細胞が増加し、明主細胞が減少する傾向を認め、機能減退の像だと考えられる。

2) ラットでは上皮小体を剔出して弗化ソーダを与える場合と、単独に弗化ソーダを与える場合において、中毒発現に顕著な差異が認められない。

3) パロチン 0.2~0.5 mg 宛遇 2 回の注射では斑状歯の発現を抑制出来ない。0.5 mg

宛遇 2 回注射をつづけると、骨端軟骨に対する弗素の化骨障害を緩和せしめるようである。

4) 本症における骨折の治癒機転は軽度障害される。すなわち骨質添加が不十分で、軟骨性仮骨の整理吸収機転もやや遅延する。しばしば骨折によつて全身状態が障害され、かかる場合は治癒機転は非常に不良となる。

稿を終るに臨み終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜つた恩師津田教授に深く感謝します。

〔本論文の要旨は第30回日本整形外科学会総会（昭和32年）に於て発表した〕

文 献

- 1) Schmidt: D. Z. Z., 8J, 749.
- 2) 平田(美): 最新医学, 6, 513.
- 3) Axthem: D. Z. Z., 8J, 757.
- 4) 浜本: Proceedings of the Japan Academy, 30, 53.
- 5) 宮崎: 日本病理学会会誌, 昭和28年総会号, 76.
- 6) Pavlovic: C. r. Soc. Biol., 110, 497.
- 7) Hauck: Amer. J. Physiol., 103, 480, 489.
- 8) L. Spira: D. M. W., 76J, 1558.
- 9) W. Bergmann: Handbuch der Mikroskopischen Anatomie des Menschen (1939) 185.
- 10) 原淳: 名古屋医学会雑誌, 64, 2, 61.
- 11) 中川: 日本内分泌学会雑誌, 31, 2, 76.
- 12) 田部: 日新医学, 10, 363.
- 13) 中村: 岡山医学会雑誌, 49, 1142.
- 14) 神沢: 臨床と研究, 27, 550.
- 15) 新井: 日本病理学会会誌, 40, 52.
- 16) 医学のあゆみ, 12, 97.
- 17) 相沢: 日本内分泌学会雑誌, 15, 537.
- 18) Phillips Paul: Am. J. Physiol. 117, 155.
- 19) 堀越: 内分泌のつどい, I, 97.
- 20) 堀越: 日本内分泌学会雑誌, 28, 201.
- 21) 三木: 新しい内分泌学, 2, 81.
- 22) 鈴江: 最新医学, 4, 5.
- 23) 神中: 医学研究, 13, 2775.
- 24) 伊藤: 口腔病学会雑誌, 16, 310, 205.
- 25) 東條: 日本病理学会会誌, 31, 290.
- 26) Sutro, C. J.: Arch. Path. (Am.) 19, 159.
- 27) 緒方: 内分泌, 3, 1, 1.
- 28) 林: 内分泌, 2, 3, 223.
- 29) 平田(孟): 長崎医学会雑誌, 30, 5, 731.
- 30) 城田: 歯科学雑誌, 7, 2, 62.
- 31) 前田: 日本口腔科学会雑誌, 2, 3, 146.
- 32) 市川: 日本衛生学雑誌, 7, 1, 30.
- 33) 福岡医科大学雑誌, 32, 1093.
- 34) Brasovau u. Serdarusic: Arch. klin. Chir. 184, 1, 170.
- 35) Volkmann: Brun's Beitr. klin. Chir. 164, Med. 3, 487.
- 36) 近藤: 総合研究報告集録(医学及び薬学編)昭和29年2月, 325頁.
- 37) George, H. Paff: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 79, 518.
- 38) 宮崎: 日本病理学会会誌, 43, 164.
- 39) 有蘭: 内分泌, 2, 3, 223.
- 40) 福島: 日本病理学会会誌, 昭和28年号, 577 (第42巻総会号)
- 41) 大谷: 岡山医学会雑誌, 65, 7.
- 42) 水町等: 日本整形外科学会雑誌, 25, 190.
- 43) 牟礼剛: 感光色素, 31, 33.

附 図 説 明

〔附図1〕 中毒鼠の上皮小体は対照に比し、暗主細胞が増加し、明主細胞が減少している。

〔附図2〕 大腿下部骨端軟骨。中毒例は軟骨内化骨の進展が停滞しているが、同時にパロチンを注射した例は対照に類似する。

〔附図3〕 骨折1週後の外仮骨。結合織性仮骨形成は共に旺盛であるが、軟骨性仮骨及び新生梁状骨の形成は中毒例が幾分貧弱である。

〔附図4〕 骨折3週後の外仮骨。梁状骨の形成が共に著明であるが、中毒例では新生梁状骨は骨質添加が障害され繊弱である。

〔附図5〕 骨折5週後の外仮骨。外仮骨の分化が共に旺盛であるが、中毒例では軟骨性梁状骨の残存が多く、原始髓腔の拡大と骨髄組織・血管の新生が貧弱である。

〔附図6〕 骨折2週後の前腕骨で、共に軽度の仮骨形成を認める。

〔附図7〕 骨折4週後では仮骨形成が共に進展しているが、中毒例は対照に比し、やや貧弱である。

EXPERIMENTAL STUDIES ON CHRONIC FLUORINE POISONING.

Part II. Changes in parathyroid and other endocrine organs and healing mechanism of fracture in chronic fluorine poisoning.

By

Isao Sakaguchi

From the 2nd Surgical Department, Okayama University Medical School
(Director: Prof. Dr. Seiji Tsuda)

1) Originally oxyphil cells are absent in parathyroid of normal rat. It was found that dark chief cells increased and light chief cells decreased in parathyroid of rats in chronic fluorine poisoning. These changes were considered to show retarded function. There were, however, no changes in weight, weighting about one mg.

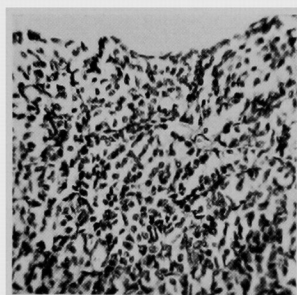
There were found no changes in thyroid gland, thymus and submaxillary gland.

2) Extirpation of parathyroid glands gave no effect in development of fluorine poisoning.

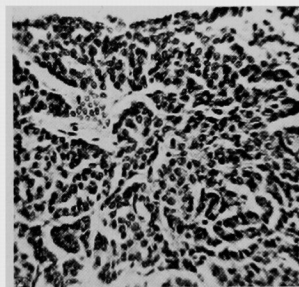
3) Parotin could not prevent development of fluorine poisoning though occurrence of poisoning was seemed to be somewhat retarded by alleviating interference of ossification of epiphyseal cartilage.

4) General condition of intoxicated rats were deteriorated in most cases by fracture-stress and callus formation were not found in such cases. Callus formation were noticed, though slightly poor compared with in control groups, in poisoned rats whose general condition were not so involved. Histologically, disturbance in osteogenesis and retarded absorption of cartilagenous callus were found.

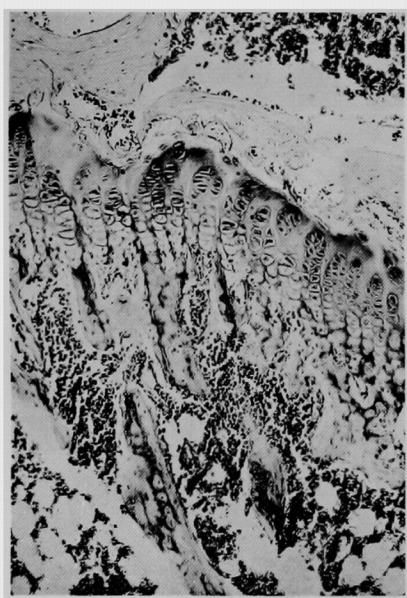
坂口論文附图



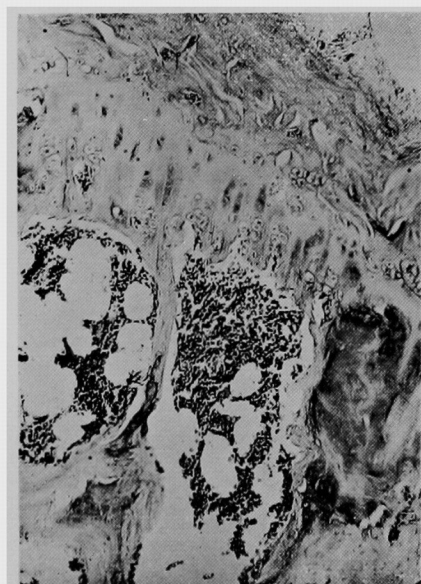
〔附图 1 A〕 上皮小体 (对照)
H. E. 染色 40×8



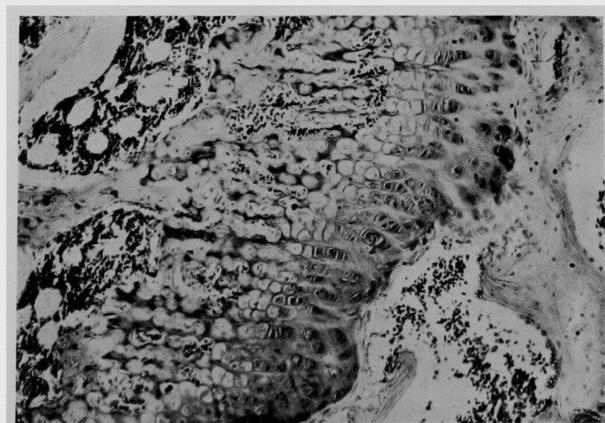
〔附图 1 B〕 上皮小体 (弗素中毒)
H. E. 染色 40×8



〔附图 2 A〕 骨端軟骨 (对照)
H. E. 染色 10×15

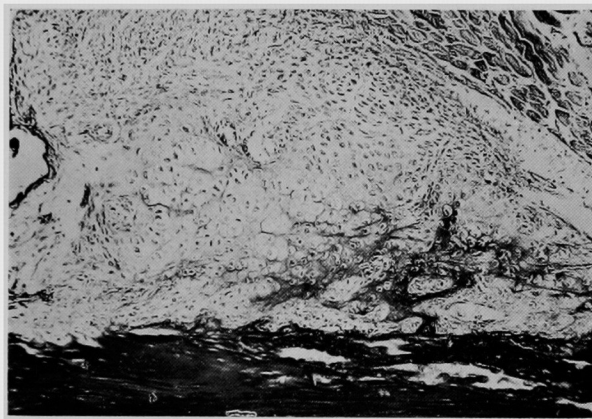


〔附图 2 B〕 骨端軟骨 (弗素中毒)
H. E. 染色 10×15

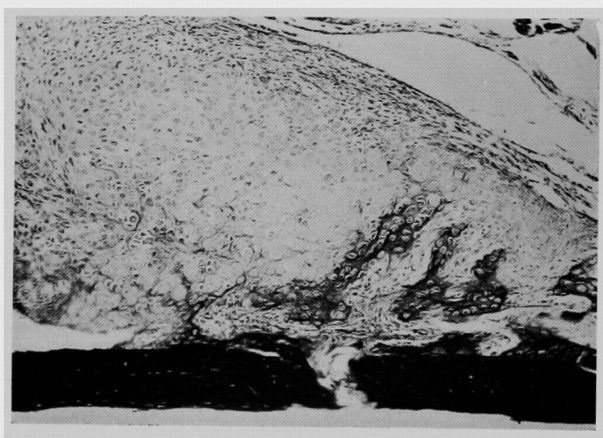


〔附图 2 C〕 骨端軟骨 (弗素+ハロチン)
H. E. 染色 10×15

坂 口 論 文 附 図



〔附图 3 A〕 骨折 1 週後対照 van Gieson 染色 50×

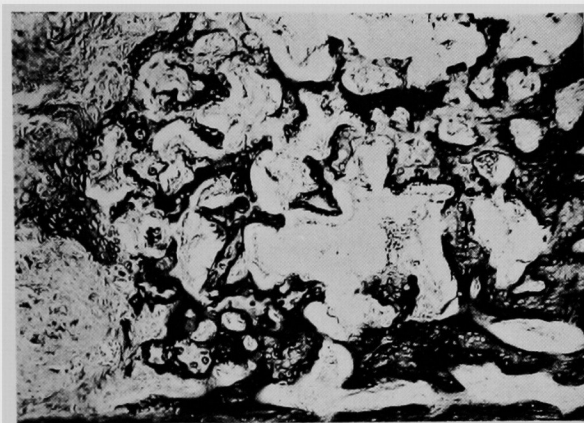


〔附图 3 B〕 骨折 1 週後弗素中毒 van Gieson 染色 50×

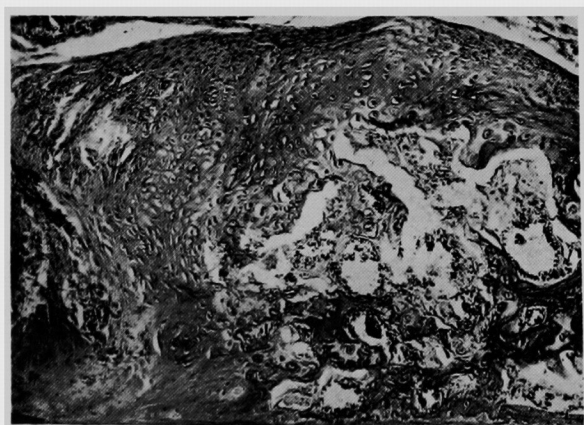


〔附图 4 A〕 骨折 3 週後対照 van Gieson 染色 100×

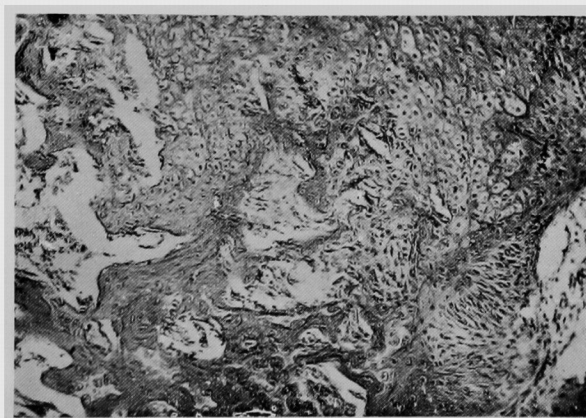
坂口論文附図



〔附図 4 B〕 骨折 3 週後弗素中毒 van Gieson 染色 100×

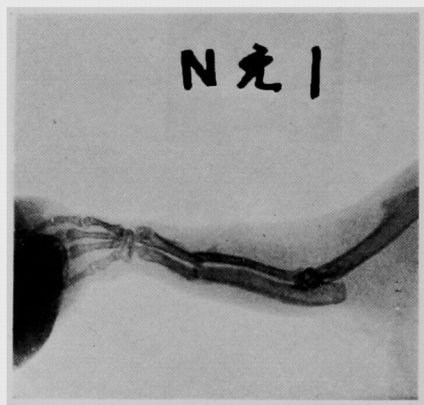


〔附図 5 A〕 骨折 5 週後対照 van gieson 染色 150×

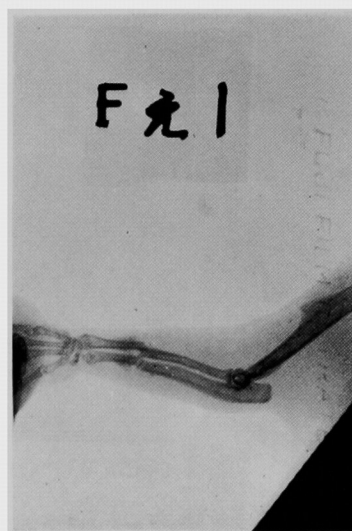


〔附図 5 B〕 骨折 5 週後弗素中毒 van Gieson 染色 150×

坂 口 論 文 附 図



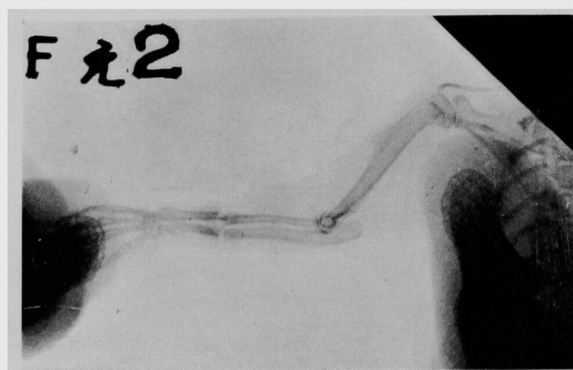
〔附図 6 A〕 骨折 2 週後 対照



〔附図 6 B〕 骨折 2 週後 弗素中毒



〔附図 7 A〕 骨折 4 週後 対照



〔附図 7 B〕 骨折 4 週後 弗素中毒