

NY-198のラットにおける関節毒性試験

下 武男・松田一栄・斎藤明美・山崎光雄

北陸製薬株式会社 中央研究所

NY-198の100, 300mg/kgを幼若雄ラット（4週齢）に、300, 1000mg/kgを若齢雄ラット（6週齢）および成熟雄ラット（8および10週齢）に7日間連続経口投与し、肘および膝関節について病理学的に検査した。さらに、幼若雄ラット（300mg/kg）については、投与終了後3または10週間休薬させてその回復性を検討し、以下の結果を得た。

1) 投与終了時において、幼若ラットでは300mg/kg、若齢ラットでは300mg/kg以上で上腕骨滑車、大腿骨遠位端または脛骨近位端の内・外側顆に肉眼的に水疱、組織学的には関節軟骨中層部の顆粒変性、亀裂、空洞形成またはびらんが認められた。病変発現頻度は幼若ラットの方が若齢ラットよりも高く、また、病変発現部位は幼若ラットでは主に上腕骨滑車、若齢ラットでは脛骨近位端内・外側顆であった。一方、成熟ラットでは肉眼的および組織学的に関節病変は認められなかった。

2) 回復期間終了時において、300mg/kgで上腕骨滑車、大腿骨遠位端内・外側顆に肉眼的にびらん、組織学的にはびらんまたは関節軟骨中層部の亀裂と軟骨細胞の再生像が認められた。軟骨細胞の再生像を認めたことから、これらの病変は修復過程像と考えられた。

NY-198は北陸製薬株式会社中央研究所において新規に合成されたピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤であり、薬理的に広範な抗菌スペクトルと優れた抗菌作用を有している。一方、ピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤には幼若動物において関節軟骨に水疱等の出現することが報告されており¹⁻³⁾、このことは当社で先に実施した幼若ラットでの比較関節毒性試験においても確認された⁴⁾。また、一般に関節病変は成長と共に発現し難くなることが知られている⁵⁾。今回、関節病変の発現態度および回復性を検索するために、幼若ラットでの関節毒性試験および回復試験ならびに若齢および成熟ラットでの関節毒性試験を実施したので、その結果を報告する。

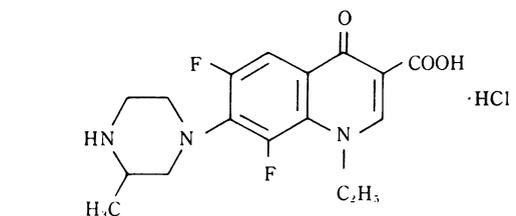
I 実験材料および方法

1. 被験物質

被験物質であるNY-198 (Lot No. YL 900, ZB690) は、Fig. 1に示す化学構造を有する白色結晶性粉末で、においては、水に溶けにくく、メタノールなどの有機溶媒にも極めて溶けにくい。

2. 使用動物および飼育条件

3週齢、5週齢、7週齢および9週齢で購入したCrj: CD (SD) 雄ラット（日本チャールス・リバー(株)）を6～7日間馴化させた後、発育良好で外観的に異常のない動物を試験に使用した。投与開始時の体重はそれぞれ86～98g, 195～216g, 303～333gおよび363～387gであつ



(±)-1-ethyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid hydrochloride

Fig. 1. Chemical structure and chemical name of NY-198

た。

動物は、室温23～25℃、相対湿度50～60%、室内照明を午前7時より12時間に設定した飼育室内でポリカーボネート製ケージ(265×425×200mm)に個別収容し、固形飼料(CRF-1固形飼料、日本チャールス・リバー社製)と水(次亜塩素酸ソーダにより消毒)を自由に摂取させた。

3. 投与量の設定および投与方法

NY-198の幼若ラットの経口投与における比較関節毒性試験⁴⁾(用量: 30, 100, 300, 1000mg/kg)において、300mg/kg以上の用量で高頻度に肘および膝関節の軟骨

面に水疱が発現した。この結果に基づき、幼若ラットの関節毒性試験の用量として100および300mg/kgの2用量を設定した。また、回復群の用量としては300mg/kgを設定し、回復期間としては3および10週間を設定した。若齢および成熟ラットの関節毒性試験の用量としては、幼若ラットで明らかな関節病変の認められた300および1000mg/kgを設定した。いずれの試験とも0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC)溶液のみを与える対照群を設けた。なお、動物数は1群雄10匹とした。

NY-198は0.5% CMC溶液にて懸濁し、10ml/kgの容量で胃ゾンデを用いて7日間連続経口投与(午前8:00~午前12:00)した。

4. 観察, 測定および検査

1) 一般症状

投与期間中は毎日投与前および投与後(午前と午後の2回)に、回復期間中は週2回の頻度で午前中に観察した。

2) 体重測定

投与期間中は週2回午前中に、回復期間中は週1回の頻度で午前中に測定した。

3) 肉眼的病理検査

解剖時に動物をエーテル麻酔死させ、速やかに左右の膝関節(大腿骨, 脛骨, 膝蓋骨)および肘関節(上腕骨, 尺骨, 橈骨)を摘出した。次いで、実体顕微鏡下でこれらの関節軟骨表面を観察した。投与終了時における肉眼所見は, GOUGH et al.の方法¹⁾を参考にして作成したTable 1に示す基準に従ってグレード化した。なお, 上記の摘出した骨は10%中性緩衝ホルマリン溶液で固定した。

4) 病理組織学的検査

各関節毒性試験とも投与期間終了時に屠殺した対照群およびNY-198高用量群の全例について、肘および膝関節を構成する骨の関節面を含む面に切り出し、常法に従ってパラフィン薄切切片とし、ヘマトキシリン-エオジン染色を施して組織学的に検索した。低用量群については解剖時に肉眼的異常を認めた関節骨および高用量群で組織病変を認めた関節骨に限定して同様に検査した。回復群については、回復解剖時に肉眼的異常を認めた関節骨および投与群の300mg/kg群で組織病変を認めた関節骨に限定して同様に検査した。なお、投与群においては、組織所見はTable 1に示す基準に従ってグレード化した。

5. データ処理

GOUGH et al.の方法¹⁾に準じて関節病変を肉眼的関節症指数(Gross Arthropathic Index: GAI)あるいは光顕的関節症指数(Microscopic Arthropathic Index: MAI)により評価した。すなわち、GAIおよびMAIはTable 1に示す計算式より最高値80(グレード4)×左右

(2)×動物数(10)に対する特定骨の関節面のグレードの百分率として算出した。

また、これらとは別に用量毎の肉眼的病変の出現頻度も算出した。この時、特定骨の左右いずれかに病変が認められた場合に集計に入れた。体重データについてはまずBartlettの検定を行ない、分散の不等性が認められた場合はKruskal-Wallisの検定を行ない、分散の均一性が認められた場合は一元配置分散分析を行なった。次に、これらの処理で群間に有意差が認められた場合は、Scheffé型の多重比較検定を行なった。

II 実験成績

1. 一般症状

投与および回復期間を通じて全ての投薬群で特記すべき症状はみられなかった。

2. 体重変化

幼若ラットにおいて投与期間中に300mg/kg群で有意な体重増加抑制が認められたが、回復期間中には対照群と差がなかった。若齢ラットおよび成熟ラットにおいて投与期間中に1000mg/kg群で有意な体重増加抑制が認められたが、いずれの動物でも300mg/kg群では特に変化はなかった。

3. 肉眼的病理検査

幼若ラットおよび若齢ラットにおける投与終了時の関節軟骨表面の病変出現頻度をそれぞれTable 2および3に、GAIをそれぞれTable 4および5に示した。

1) 幼若ラット

投与期間終了時において、NY-198 100mg/kg群の肘および膝関節のいずれにも病変はみられなかったが、300mg/kg群では上腕骨滑車または大腿骨遠位端内・外側顆の関節面に限局して水疱が認められた(Fig. 2)。この病変はその大半が単発性の水疱であり、その形状は上腕骨滑車では主に帯状形、大腿骨遠位端内・外側顆では円形または楕円形であった。病変の出現頻度は上腕骨滑車で6/10例、大腿骨遠位端内・外側顆で7/10例であり、両部位に差はなかった。GAIによれば病変の強さは上腕骨滑車の方が強かった。

回復期間終了時において、3および10週回復のいずれも300mg/kg群で上腕骨滑車では大半例に、大腿骨遠位端内・外側顆では少数例に、関節軟骨面のびらんが認められた(Fig. 3)。びらんの形状は投与期間終了時の水疱のそれと同様であった。

2) 若齢ラット

関節病変は、膝関節にのみ発現し、その大半は脛骨近位端内・外側顆の関節面であり、ごく少数で大腿骨遠位端内・外側顆の関節面でも認められた。これら関節病変は主に単発性の小水疱であり、その形状は円形または楕

Table 1. Pathological criteria used to grade severity of articular lesions and methods for calculation of GAI and MAI

Grade	Gross findings	Histological findings
0	No lesion	No lesion
1	One vesicle of not more than 1 mm in longest diameter	Small area of granular degeneration in intermediate zone of articular cartilage
2	One vesicle measuring 1~2 mm in longest diameter; or Two or more vesicles measuring not more than 1 mm in the longest diameter; or One vesicle measuring 1~2 mm in longest diameter and one measuring not more than 1 mm	Laminar necrosis in intermediate zone of articular cartilage; or Laminar necrosis and/or granular degeneration of cartilage associated with fissures or cavitation in intermediate zone of articular cartilage
3	Two or more vesicles exceeding 1 mm in longest diameter; or One vesicle exceeding 2 mm in longest diameter; or One vesicle exceeding 1 mm and 2 or more vesicles measuring not more than 1 mm	Similar to Grade 2 but more marked
4	Erosion	Erosion of the articular surface caused by detachment of surface due to the above-mentioned fissure or cavitation

$$\text{GAI} = \frac{\text{Total grade for gross articular lesions observed for a particular bone}}{80} \times 100$$

$$\text{MAI} = \frac{\text{Total grade for light microscopic articular lesions observed for a particular bone}}{80} \times 100$$

Table 2. Gross arthropathic incidence on articular surfaces of selected joints from juvenile rats treated with NY-198 for 7 days (p. o.)

Group	No. of animals	Elbow joint	Knee joint
0.5% CMC (Control)	10	0/10	0/10
NY-198 100 mg/kg	10	0/10	0/10
NY-198 300 mg/kg	10	6/10	7/10

円形であった(Fig. 4)。病変の出現頻度は300mg/kgにおいて大腿骨遠位端内・外側顆で1/10例, 1000mg/kgにおいては大腿骨遠位端内・外側顆で1/10例, 脛骨近位端内・

外側顆で8/10例であったが, GAIではその強さはいずれの骨でも弱い変化であった。

Table 3. Gross arthropathic incidence on articular surfaces of selected joints from adolescent rats treated with NY-198 for 7 days (p.o.)

Group	No. of animals	Elbow joint	Knee joint
0.5% CMC (Control)	10	0/10	0/10
NY-198 300 mg/kg	10	0/10	1/10
NY-198 1000 mg/kg	10	0/10	8/10

Table 4. Gross arthropathic index on articular surfaces of selected joints from juvenile rats treated with NY-198 for 7 days (p.o.)

Group	No. of animals	Elbow joint			Knee joint		
		Humerus	Ulna	Radius	Femur	Tibia	Patella
0.5% CMC (Control)	10	0	0	0	0	0	0
NY-198 100 mg/kg	10	0	0	0	0	0	0
NY-198 300 mg/kg	10	37.5	0	0	20.0	0	0

Table 5. Gross arthropathic index on articular surfaces of selected joints from adolescent rats treated with NY-198 for 7 days (p.o.)

Group	No. of animals	Elbow joint			Knee joint		
		Humerus	Ulna	Radius	Femur	Tibia	Patella
0.5% CMC (Control)	10	0	0	0	0	0	0
NY-198 300 mg/kg	10	0	0	0	2.5	0	0
NY-198 1000 mg/kg	10	0	0	0	1.3	16.3	0

3) 成熟ラット

8および10週齢のラット共、肘および膝関節の関節面に、何ら病変は認められなかった。

4. 病理組織学的検査

幼若ラットの投与終了時および回復期間終了時の組織所見を Table 6 に、若齢ラットの投与終了時のそれを Table 7 に示し、幼若ラットおよび若齢ラットの投与終了時の MAI をそれぞれ Table 8 および 9 に示した。

1) 幼若ラット

投与終了時において300mg/kgで上腕骨滑車と大腿骨遠位端内・外側顆の関節軟骨中層部に亀裂が散見され、

上腕骨滑車では亀裂周囲の軟骨細胞は壊死に陥っていた (Fig. 5, 6)。大腿骨遠位端内・外側顆では2/20カ所に関節軟骨の浅いびらんが認められた。さらに、上腕骨滑車と大腿骨遠位端内・外側顆の各1カ所に滑膜に軽度な小円形細胞浸潤が認められた。一方、MAIは上腕骨滑車で27.5、大腿骨遠位端内・外側顆では23.8であり、病変の強さは両部位ではほぼ同等であった。100mg/kgでは何ら変化は認められなかった。

3週間回復終了時において、300mg/kgで上腕骨滑車と大腿骨遠位端内・外側顆の関節軟骨面にびらんまたは関節軟骨中層部の亀裂が散見されたが、これらの病変部に

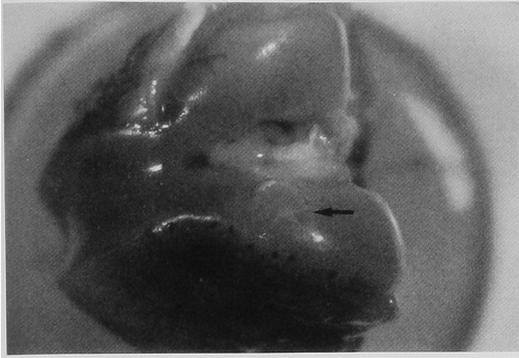


Fig. 2. Distal portion of left femur from juvenile male rat (No. 1) treated with NY-198 300mg/kg for 7 days : vesicle (arrow, Grade 2)



Fig. 4. Proximal portion of right tibia from adolescent male rat (No. 35) treated with NY-198 1000mg/kg for 7 days : vesicle (arrow, Grade 1)

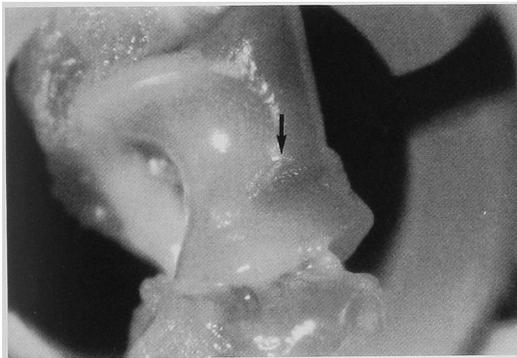


Fig. 3. Trochlea of right humerus from juvenile male rat (No. 11) treated with NY-198 300mg/kg for 7 days and allowed to recover for 3 weeks : erosion (arrow)

は肥大した軟骨細胞の密在が認められた (Fig. 7)。さらに、軟骨細胞の核小体は著明となり、大型化していた。

10週間回復終了時においては、300mg/kgで上腕骨滑車と大腿骨遠位端内・外側顆の関節軟骨に3週間回復終了時と同様な所見が認められ、びらん表面は滑らかになっていた (Fig. 8)。

2) 若齢ラット

300mg/kgで3/20カ所の大腿骨遠位端内・外側顆と1/20カ所の脛骨近位端内・外側顆の関節軟骨中層部に小範囲の顆粒変性が認められた。1000mg/kgでは脛骨近位端内・外側顆の関節軟骨中層部に顆粒変性あるいは顆粒変性または壊死を伴った亀裂、空洞形成が散見されたが、いずれも小範囲の中等度までの変化であった (Fig. 9)。さらに、4/20カ所には浅いびらんが認められた (Fig. 10)。一

方、大腿骨遠位端内・外側顆では1/20カ所の関節軟骨中層部に空洞形成がみられた。MAIは300mg/kgで大腿骨遠位端および脛骨近位端内・外側顆でそれぞれ3.8および1.3、1000mg/kgではこれらの部位でそれぞれ2.5および42.5であり、300mg/kgでは極めて低値を示した。

3) 成熟ラット

8および10週齢のラット共肘および膝関節の関節軟骨面に何ら異常は認められなかった。

III 考 察

先に、NY-198の幼若ラットでの比較関節毒性試験⁴⁾を行ない、NY-198の関節毒性について検討した。この結果に基づき、幼若ラット、若齢ラットおよび成熟ラットで一連の関節毒性試験を実施し、NY-198の関節毒性を総合的に評価した。

幼若ラットにおいて、投与終了時に300mg/kgで上腕骨滑車と大腿骨遠位端内・外側顆に病変がみられた。その病変は、肉眼的には水疱、組織学的には主に関節軟骨中層部の小範囲の顆粒変性、層状壊死で亀裂を伴うものであった。これらの所見は、先に行なった幼若ラットでの比較関節毒性試験と同様であった⁴⁾。一方、3および10週間回復終了時では肉眼的に上腕骨滑車と大腿骨遠位端内・外側顆にびらんがみられた。組織学的にはこれら関節軟骨面のびらんまたは関節軟骨中層部の亀裂がみられ、これらの病変部周囲には肥大した軟骨細胞の密在が認められた。この所見は軟骨細胞の再生像と考えられた⁹⁾。また、10週間回復終了時の方がびらん表面は滑らかであり、軟骨細胞の再生像も盛んであった。びらんは投与により生じた関節軟骨中層部における亀裂表層部の剝離によって生じたものと推察された。びらん底または亀裂周

Table 6. Histopathological findings on articular surfaces of selected joints from juvenile rats treated with NY-198 for 7 days and allowed to recover for 3 or 10 weeks after treatment (p. o.)

Organ	Microscopic observation	Grade	7 days treatment		3 weeks recovery		10 weeks recovery		
			Control	NY-198	Control	NY-198	Control	NY-198	
			(n=20)*	100mg/kg (n=20) 300mg/kg (n=20)	(n=20)	300mg/kg (n=20)	(n=20)	300mg/kg (n=20)	
Humerus (Elbow joint)	granular degeneration of articular cartilage fissure	±		1					
	fissure with necrosis of articular cartilage	± +		3		4			2
	necrosis of articular cartilage	± +		4		2			
	erosion developed after fissure exposure	++		1					
	cell infiltration in synovial membrane	+		2					
	regeneration of chondrocytes	± +		1		1			6
Femur (Knee joint)	granular degeneration	±							
	fissure with granular degeneration	±							
	fissure	± +		1					
	erosion developed after fissure exposure	±		3					1
	cell infiltration in synovial membrane	±		2					
	regeneration of chondrocytes	± +		1					1

* : Number of bones examined ± : Slight + : Moderate ++ : Severe

Table 7. Histopathological findings on articular surfaces of selected joints from adolescent rats treated with NY-198 for 7 days (p.o.)

Organ	Microscopic observation	Grade	Control	NY-198	
			— (n=20)*	300 mg/kg (n=20)	1000 mg/kg (n=20)
Femur	granular degeneration	±		3	
	cavitation with necrosis	+			1
Tibia	granular degeneration	±		1	5
		+			1
	fissure with granular degeneration or necrosis	±			2
		+			3
	cavitation with granular degeneration or necrosis	±			2
	necrosis	±			1
erosion	±			2	
		+			2

± : Slight + : Moderate ++ : Severe

* : Number of bones examined

Table 8. Microscopic arthropathic index on articular surfaces of selected joints from juvenile rats treated with NY-198 for 7 days (p.o.)

Group	No. of animals	Elbow joint			Knee joint		
		Humerus	Ulna	Radius	Femur	Tibia	Patella
0.5% CMC (Control)	10	0	0	0	0	0	0
NY-198 100 mg/kg	10	0			0		
NY-198 300 mg/kg	10	27.5	0	0	23.8	0	0

Table 9. Microscopic arthropathic index on articular surfaces of selected joints from adolescent rats treated with NY-198 for 7 days (p.o.)

Group	No. of animals	Elbow joint			Knee joint		
		Humerus	Ulna	Radius	Femur	Tibia	Patella
0.5% CMC (Control)	10	0	0	0	0	0	0
NY-198 300 mg/kg	10				3.8	1.3	
NY-198 1000 mg/kg	10	0	0	0	2.5	42.5	0

困に軟骨細胞の再生像を認めたことから、これらの病変は修復過程にあることが示唆された。

若齢ラットにおいて、300mg/kgおよび1000mg/kgで大腿骨遠位端と脛骨近位端内・外側顆に肉眼的に水疱、組織学的には主に関節軟骨中層部に顆粒変性あるいは亀裂、空洞形成などが認められた。しかし、これらの用量でみ

られた病変は頻度、程度とも本試験を含めた幼若ラットでの病変⁴⁾と比べて明らかに減弱していた。また、これらの病変は脛骨近位端内・外側顆に局限していた。関節病変は体重の機械的圧力と密接に関係するという報告³⁾があるが、このことを考慮すると体重の機械的圧力のかかる骨端部は成長と共に上腕骨と大腿骨の遠位端より主に



Fig. 5. Trochlea of right humerus from juvenile male rat (No. 42) treated with NY-198 300mg/kg for 7 days : moderate fissure with necrosis of articular cartilage (Grade 2), $\times 100$, H-E stain

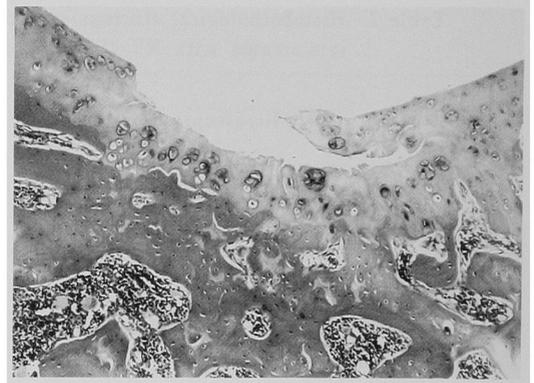


Fig. 7. Trochlea of right humerus from juvenile male rat (No. 34) treated with NY-198 300mg/kg for 7 days and allowed to recover for 3 weeks : dense aggregates of enlarged chondrocytes denoting an attempt to regeneration of erosion, $\times 100$, H-E stain

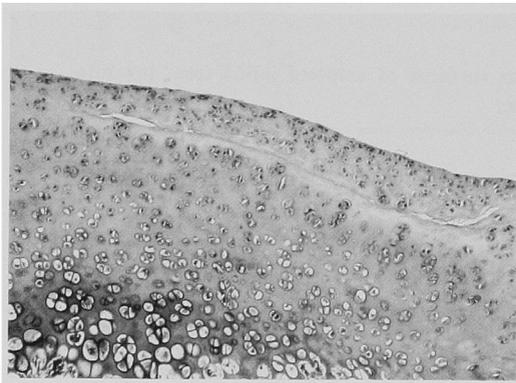


Fig. 6. Distal portion of left femur from juvenile male rat (No. 1) treated with NY-198 300mg/kg for 7 days : moderate fissure (Grade 2), $\times 100$, H-E stain

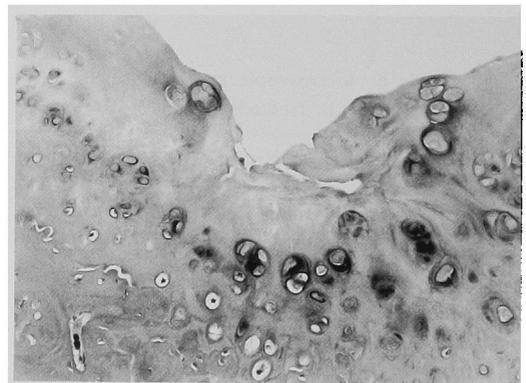


Fig. 8. Trochlea of right humerus from juvenile male rat (No. 49) treated with NY-198 300mg/kg and allowed to recover for 10 weeks : notably enlarged chondrocytes with pink prominent nucleolus within large lacunae, $\times 200$, H-E stain

脛骨近位端の方へ移行することが考えられた。

成熟ラットにおいて8および10週齢とも1000mg/kgでも関節病変は全く認められなかった。このことより、NY-198におけるラットの関節病変は8週齢以上では発現しないことが明らかとなり、関節病変は成長するにつれて発現し難くなることが確認された。しかし、幼若ラットにこの病変が主に発生する理由は不明である。また、この結果は市販のピリドンカルボン酸系の抗菌剤で報告

されている結果とも一致するものであった⁵⁾。

謝 辞

稿を終るに臨み、病理検査の御指導を賜った金沢医科大学第2病理学教室 武川昭男教授に深く感謝致します。(本研究は、昭和61年1月より昭和61年10月までの間に実施した。)

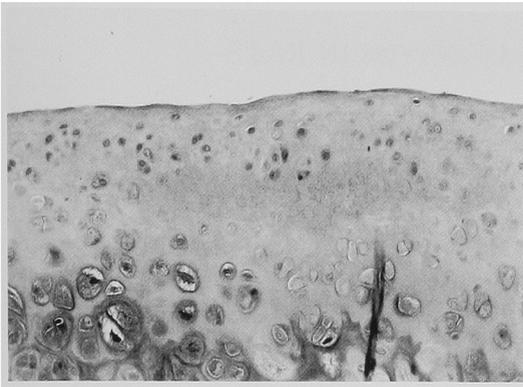


Fig. 9. Proximal portion of right tibia from adolescent male rat (No. 26) treated with NY-198 1000mg/kg for 7 days : slight granular degeneration of articular cartilage (Grade 1), $\times 200$, H-E stain



Fig. 10. Proximal portion of right tibia from adolescent male rat (No. 36) treated with NY-198 1000mg/kg for 7 days : erosion in articular cartilage (Grade 4), $\times 100$, H-E stain

文 献

- 1) GOUGH, A.; N.J. BARSOU, L. MITCHELL, E.J. MCGUIRE & F.A. DELA IGLESIA: Juvenile canine drug-induced arthropathy: Clinicopathological studies on articular lesions caused by oxolinic and pipemidic acids. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 51: 177 ~ 187, 1979
- 2) INGHAM, B.; D.W. BRETNALL, E.A. DALE & J.A. MCFADZEAN: Arthropathy induced by antibacterial fused N-alkyl-4-pyridone-3-carboxylic acids. *Toxicology Letters* 1: 21 ~ 26, 1977
- 3) TATSUMI, H.; H. SENDA, S. YATERA, Y. TAKEMOTO & K. OHNISHI: Toxicological studies on pipemidic acid. Effect on diarthrodial joints of experimental animals. *J. Toxicol. Sci.* 3: 357 ~ 367, 1978
- 4) 下 武男, 松田一栄, 斎藤明美, 山崎光雄: NY-198 とピリドンカルボン酸系抗菌剤の幼若ラットにおける比較関節毒性試験. 北陸製薬株式会社社内資料
- 5) 加藤道幸, 小野寺 威: ラット関節軟骨の発達とピリドンカルボン酸系抗菌剤による関節障害について, 第12回日本毒科学会学術年会プログラム・要旨集: 105, 1985
- 6) 榊田喜三郎, 井上四郎, 牧 陽一: 関節軟骨損傷の修復過程に関する研究. *整形外科* 23: 175 ~ 179, 1972

ARTHROTOXICITY STUDY OF NY-198 IN RATS

TAKEO SHIMO, KAZUE MATSUDA, AKEMI SAITO and MITSUO YAMAZAKI

Central Research Laboratory, Hokuriku Seiyaku Co., Ltd., Fukui

Arthrotoxicity of NY-198 was studied in juvenile (4 weeks of age), adolescent (6 weeks) and adult (8 and 10 weeks) male rats. NY-198 was orally administered at doses of 100 and 300 mg/kg to juvenile rats, and at 300 and 1000 mg/kg to both adolescent and adult rats for 7 consecutive days. In addition, juvenile rats in the 300 mg/kg group were allowed to recover for 3 or 10 weeks after the end of administration. The following results were obtained from pathological examinations on elbow and knee joints.

1) At the end of the administration period, gross examination revealed vesicles on the articular cartilage of the trochlea of humerus, the distal portion of femur or the proximal portion of tibia at a dosage of 300 mg/kg for juvenile rats and at more than 300 mg/kg for adolescent rats, while microscopic examination revealed granular degeneration, fissure or cavitation in the intermediate zone of articular cartilage or erosion on the same site at the dosages described above. The incidence of lesions was higher in juvenile than in adolescent rats, being mainly localized at the trochlea of humerus in the former and at the proximal portion of tibia in the latter.

Neither gross nor microscopic examinations revealed articular lesions in adult rats.

2) At the end of the recovery period, erosions on the trochlea of humerus or the distal portion of femur were grossly seen at 300 mg/kg and the microscopic lesions consisted of erosion or fissure in the intermediate zone of the articular cartilage, associated with regeneration of chondrocytes. Regeneration of chondrocytes suggests that a repair process is active in these lesions.