<原 著>

膵臓の老化過程についての地理病理学的研究

—— 在ハワイ，在日日本人例の比較 ——

井上 淳子*

<要約> 老性変化の病理形態学的研究の一環として在ハワイ日本人男子136例と在日日本人男子86例の剖検膵について逐齡的变化を組織学的ならびに微計測的に比較検討した。

膵重量，膵外分泌腺（膵腺）組織量，膵腺細胞数，間質量の逐齡的減少を認めた。膵島量は加齢の影響を受けず，各年代ではほぼ一定であった。脂肪組織量は個体差が大きく，一定の逐齡的消長を認めなかった。膵腺細胞の大きさは在日群（在日日本人）のみ逐齡的に増容したが，在ハワイ群（在ハワイ日本人）では高齢者でむしろ小さかった。膵腺細胞核の大きさは在ハワイ，在日両群とも逐齡的に増容した。

以上両群とも加齢による消長に本質的な差を認めなかったが，在ハワイ群において膵重量，膵腺組織量，膵島量，脂肪組織量，膵腺細胞および核の大きさはすべて大であった。また，これら両群間の差は在ハワイ群のすべてが2—3世からなる50歳代以下に特に著しく認められ，1世からなる70歳代以上ではその差が少なくなり，特に80歳代では両群における値が接近してくるものが多かった。この原因の一つとして，在ハワイ1世，2—3世，および在日日本人における生活環境，ことに栄養条件の差の果す役割を重視した。

既に報告された同一材料による肝の老化過程の様相と比較し，膵の実質細胞である膵腺細胞数の逐齡的減少および核の逐齡的増容が軽度である点などを中心として，肝細胞，膵腺細胞の分化度の差や膵外分泌機能の代償の可能性その他についても考察した。

結 言

“老化”は生体の発育，成熟に続いて起こる生理的現象であり，その生命の始まりと同時に遺伝的にプログラムされ，コントロールされていると考えられる。

しかし，個体の生活史における環境の異常その他によって，多くの人々はプログラムされた寿命を全うすることはできない。

田内ならびに協同研究者は人体剖検例の多くの実質臓器について，系統的な純形態学的検索を行い，加齢に伴ってみられる臓器の重量減少，萎縮は実質細胞の減数によることを指摘した¹⁾²⁾³⁾⁴⁾。さらに，環境のおよぼす影響についても人間では地理病理学的⁵⁾に，実験動物では若干の薬剤投与によるストレスの影響などについて検索を続けてきた⁶⁾。すでに，肝，腎については米白人，在ハワイ日本人，在日日本人の剖検材料について詳細な検

討がなされている⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾。

著者は，これら研究の一環として，在ハワイ日本人，在日日本人の剖検膵を対象とし，病理組織学的，微計測的検討を行い，若干の所見を得たのでここに報告し，老化の本質の解明の一助としたい。

検索材料および方法

すべて男子剖検例の膵臓で，在日日本人男子例（在日群，以下同様）は名古屋市立大学，名古屋大学，および中京病院の1950年より1970年にいたる剖検例の21歳から88歳までの86例であり，在ハワイ日本人男子例（在ハワイ群，以下同様）はハワイ，ホノルル市クワキニ病院における1963年より1970年にいたる剖検例の17歳より96歳までの136例で，50歳代以下はすべて2—3世，60歳代は3/5が2世，2/5が1世，70歳代以上はすべて1世で，ほぼ40年以上はハワイに在住していた。

検討に際し，生前に糖尿病，または膵疾患の既往があった症例，組織学的に膵に病的所見の認められた症例などを除外し，死後変化が組織学的に認められないか，ごく軽微なもののみを用いた。

* J. Inoue: 名古屋大学医学部病理学第二講座
名古屋大学医学部内科学第二講座
愛知県がんセンター臨床検査部

受付1976. 10. 5

剖検後10%ホルマリン液で固定され、頭部から頸部にかけて部位から切り出された脾組織片に H-E 重染色を行い検討に供した。

一方、名古屋大学法医学教室における1958年より1968年までの間の日本人男子剖検例192例、中京病院、愛知がんセンター、名大および名市大病理学教室における1950年より1973年までの間の日本人男子病理剖検例111例の症例について、その肝、脾重量計測値を用いた。

その際、肝、脾に病的所見の記載されているもの、死後24時間以上経過して剖検に付されたと推定されるものなどを除外した。

微計測的検討

脾構成各組織の面積比の測定には最終倍率50倍の顕微鏡写真について測点法（間隔4mm、特に細かい部分では2mm）により、合計35.2mm²の組織について計測し、脾臓組織、間質（脾管ならびに周囲組織、小葉間結合織を一括して間質として扱った）、脂肪組織、脾島の面積を求め、これより各組織構成成分の面積比を求めた。さらに、脾重量×面積比を算出して、各構成組織の概略の推定重量とした。

一定視野内脾臓細胞数は最終倍率1500倍の顕微鏡写真について任意の視野合計200,000μ²内の脾臓細胞数とした。また、この写真を用い、各年代毎に一定視野内脾臓細胞数とその年代の平均値に近いもの5例を選び、各例について任意の50個の脾臓細胞の細胞体および核の面積を測点法（間隔3mm）により測定し、その平方根をもって大きさを比較した。

一定視野内脾臓数は接眼×10、対物×4の顕微鏡下任意の視野合計872,000μ²の脾臓数を求めた。

脾内動脈を小動脈（径0.25mm以上）と細動脈に分け、後者をA（0.05mm～0.25mm）、B（0.05mm以下）に分けて組織学的にその硬化度の強弱を一から卅の段階に分類して表現した。

脾管上皮の乳頭状増生像および扁平上皮化生像についても同様に、その発現程度を一から卅の段階に分類して表現した。

各年代における微計測値および検索値の年代間の差は分散分析後、F検定によって有意性を検討し、平均的年齢差および群間差は年齢と群との共分散について分析後、F検定を行って有意性を検討した¹²⁾。

検索成績

脾重量を始め微計測値の各年代における平均値±標準

誤差、各年代間の有意差の検定結果を表1、表2に示した。また、在ハワイ、在日両群におけるこれら検索項目の夫々について、平均的群間差、あるいは年代毎の変換様相の群間差に関する推計学的検討結果を表3に示した。

1. 肝重量と脾重量の関連とその年齢的消長（図1）

今回組織を検討した症例は脾重値の実測値の記載がほとんどなかった。

脾重量を推定するために法医、病理解剖例の計測資料について、肝と脾の重量の年齢的消長を比較検討した。

図1に示すように脾重量の目盛を肝重量の目盛の1/12とすると、法医日本人男子剖検例、病理日本人男子剖検例とも60歳代までは脾、肝の加齢による重量曲線がほぼ一致し、逐齡的に減少するが、70歳以後では肝重量の減少度が強く、両者の曲線は1/12の比率では一致しなかった。70歳以上では個々の症例について肝重量の1/11を脾重量と推定し、平均値を求めると実測脾重量にはほぼ一致した。これにより、脾重量≒1/12肝重量（69歳以下）脾重量≒1/11肝重量（70歳以上）として推定することとした。在ハワイ群についても体重、肝重量と脾重量が一定の比例関係にあるとの文献に基づき一応この算出方法を用いることとした¹³⁾¹⁴⁾。

法医剖検例（在日日本人男子）の実測脾重量は逐齡的に減少した。

上記の算出方法により求めた在ハワイ、在日両群の推定脾重量は逐齡的に減少し、その傾向は在ハワイ群において有意であった。また、在ハワイ群が各年代とも常に大であったが、両群間の差は60歳代から徐々に縮小し、80歳代では両群の平均値はほぼ一致した。両群の平均的群間差は在ハワイ群に推計学的に有意に大であった。

2. 脾の各種組織構成成分の面積比および推定重量（脾重量×各種組織構成成分面積比）（表1、2、図2、3、4）

1) 脾臓組織

脾臓組織面積比は両群とも各年代間に特に差が認められなかった。また、両群間の差も同様に認められなかった。

脾臓組織推定量は両群とも逐齡的に減少し、その傾向は在ハワイ群で有意であった。在日群に比し在ハワイ群が各年代とも常に大であったが、両群間の差は60歳代から徐々に縮小し、80歳代ではほとんどみられなかった。推計学的にも両群の平均的群間差は在ハワイ群に有意に大であった。

図1 肝および脾重量の年齢的消長

図2 脾の各組織構成成分面積比の年齢的消長

表1 膵組織の微計測値一覧 (在ハワイ日本人男子)

() 内は検討例数

年代	-49 (19)	50-59 (20)	60-69 (34)	70-79 (27)	80- (36)
膵重量 (g)	130.0±9.09	126.2±6.77	113.1±3.99	109.0±5.43	87.6±2.47
膵腺組織	NS	NS	NS	NS	P<0.001
	NS	NS	P<0.05	P<0.001	P<0.001
	NS	NS	NS	P<0.001	P<0.001
	NS	NS	NS	P<0.001	P<0.001
	NS	NS	NS	P<0.001	P<0.001
間質	87.9±6.10	88.4±6.71	77.8±3.74	78.9±4.01	62.4±2.05
	NS	NS	NS	NS	P<0.005
	NS	NS	NS	NS	P<0.001
	NS	NS	NS	NS	P<0.001
	NS	NS	NS	NS	P<0.001
脂肪	32.1±3.69	28.9±2.41	26.5±2.29	22.5±2.52	18.2±1.25
	NS	NS	NS	NS	NS
	NS	NS	NS	NS	P<0.005
	NS	NS	NS	NS	P<0.001
	NS	NS	NS	NS	P<0.001
膵島	7.16±2.19	6.70±2.04	6.70±1.87	5.10±1.24	4.80±0.74
	NS	NS	NS	NS	NS
	NS	NS	NS	NS	NS
	NS	NS	NS	NS	NS
	NS	NS	NS	NS	NS
一定視野内膵腺細胞数 (200,000μ ²)	1193.8±34.3	1278.9±53.2	1243.5±32.8	1194.1±44.0	1204.4±26.3
	NS	NS	NS	NS	NS
	NS	NS	NS	NS	NS
	NS	NS	NS	NS	NS
	NS	NS	NS	NS	NS
膵腺細胞数 係数	105.2±6.66	106.7±6.85	93.9±4.16	89.9±5.64	75.3±2.95
	NS	NS	NS	NS	P<0.05
	NS	NS	NS	NS	P<0.001
	NS	NS	NS	NS	P<0.001
	NS	NS	NS	NS	P<0.001
膵腺細胞の 大きさ*	9.25±0.06	9.05±0.05	9.14±0.05	8.91±0.04	8.87±0.06
	P<0.01	NS	NS	P<0.001	NS
	NS	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.05
	NS	P<0.001	P<0.05	P<0.05	P<0.05
	NS	P<0.001	P<0.05	P<0.05	P<0.05
膵腺細胞核 の大きさ*	4.69±0.02	4.76±0.05	4.83±0.02	4.74±0.02	4.91±0.02
	NS	NS	NS	NS	P<0.001
	P<0.001	NS	P<0.05	P<0.05	P<0.05
	P<0.001	NS	NS	P<0.01	P<0.01
	P<0.001	NS	NS	P<0.01	P<0.01
一定視野内膵島数 (8,712,000μ ²)	21.7±1.67	15.8±2.19	17.7±2.14	16.1±1.67	21.7±2.19
	P<0.05	NS	NS	NS	P<0.05
	P<0.05	NS	NS	NS	P<0.05
	NS	NS	NS	NS	P<0.05
	NS	NS	NS	NS	P<0.05

* 面積の平方根

2) 間質

間質面積比は両群とも逐齡的にやや減少の傾向にあった。在日群において絶対値は常に大であったが、80歳代で両群は接近した。

間質推定量は両群とも逐齡的に減少した。50歳代以下では在ハワイ群が、逆に60歳代以上では在日群の方が、やや大で、80歳代では両群はほぼ等しかった。推計学的に両群間に差は認められなかった。

3) 脂肪組織

脂肪組織面積比は在日群では逐齡的に漸増した。在ハワイ群では一定の増減の傾向は認められなかった。在ハワイ群で常にその値は大であった。

脂肪組織推定量は在日群では60歳代を除き加齢とともにほぼ直線的に漸増の傾向にあったが、逆に在ハワイ群では逐齡的に減少する傾向を示した。在ハワイ群が各年代とも常に大で、両群間の差は加齢とともに縮小し、80歳代では両群の値は接近した。推計学的に両群の平均的群間差は有意であった。

表 2 脾組織の微計測値一覧（在日日本人男子）

（ ）内は検討例数

年代	-49 (23)	50-59 (14)	60-69 (20)	70-79 (18)	80- (11)
検索項目					
脾重量 (g)	94.4±5.49	93.6±9.09	92.2±4.43	88.6±4.94	84.2±6.10
	NS				
脾腺組織	65.5±4.33	63.7±6.02	59.8±3.06	58.5±3.27	60.1±5.43
	NS				
間質	26.4±2.22	27.0±4.53	27.8±2.00	25.8±2.50	18.1±1.29
	NS	NS	NS	NS	P<0.05
	NS	NS	NS	NS	NS
	NS	NS	NS	NS	NS
	P<0.005				
脂肪 (g)	0.90±0.27	1.34±0.44	3.30±0.88	2.75±1.06	4.36±1.39
	NS	NS	NS	NS	NS
	NS	P<0.05	NS	NS	NS
	NS	NS	NS	NS	NS
	P<0.05				
脾島	1.60±0.11	1.56±0.25	1.30±0.13	1.55±0.17	1.64±0.16
	NS				
一定視野内 脾腺細胞数 (200,000μ ²)	1504.5±74.6	1497.6±79.2	1272.9±74.2	1251.1±55.6	1250.2±55.1
	NS	NS	P<0.05	NS	NS
	NS	NS	P<0.05	P<0.05	P<0.05
	P<0.05		P<0.05	P<0.05	
脾腺細胞数 係数	103.3±7.54	97.2±11.81	88.2±7.15	71.6±3.77	74.8±6.88
	NS	NS	NS	NS	NS
	NS	P<0.001	NS	NS	NS
	P<0.05		NS	NS	
(μ)	7.44±0.03	7.75±0.06	7.39±0.03	8.18±0.04	8.42±0.04
脾腺細胞核 の大きさ*	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001
	NS	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001
	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001
脾腺細胞核 の大きさ*	4.27±0.02	4.41±0.02	4.48±0.02	4.61±0.02	4.55±0.02
	P<0.001	P<0.001	NS	P<0.001	NS
	P<0.001	P<0.001	P<0.001	NS	NS
	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001
一定視野内 脾島数 (8,712,000μ ²)	16.0±1.88	13.5±2.45	16.0±2.18	17.0±1.95	20.7±2.43
	NS				

* 面積の平方根

脂肪組織は両群とも各年代において大部分の症例では、その面積比は1%以下であったが、時に数%、稀に30%に達するものがあり、個体差が極めて大きいので比較の資料として必ずしも適当ではないが、一応年代毎の平均値を求めて比較検討した。

4) 脾島組織

脾島組織面積比は両群とも逐齡的に増加の傾向にあった。

脾島組織推定量は両群とも一定の傾向がみられなかった。在日群に比し在ハワイ群が各年代とも常に大であり、推計学的に両群の平均的群間差は有意であった。

3. 脾腺細胞の数および大きさ

1) 一定視野内脾腺細胞数（図5）

在日群において70歳代以後逐齡的減少が有意であった。在ハワイ群においても同様の傾向を認めた。在日群が各年代とも常に多く、推計学的に両群の平均的群間差は有意であった。また、年代毎の変換様相の群間差も有意であった。

2) 脾腺細胞数（図6）

一定視野内脾腺細胞数×脾重値×脾腺細胞面積比により脾腺細胞数係数として算出し比較した。

両群とも逐齡的に減数した。在ハワイ群では80歳代か

表3 脾における各種計測値の群差の
推計学的検討一覧¹²⁾

	平均群差	年代毎の変換 様相の群差
脾重量	$p < 0.001$	NS
脾推定 構成分量		
脾腺組織	$p < 0.001$	NS
間質	NS	NS
脂肪	$p < 0.001$	NS
脾島	$p < 0.001$	NS
一定視野内脾腺細胞数	$p < 0.001$	$p < 0.001$
脾腺細胞数係数	$p < 0.01$	NS
脾腺細胞の大きさ	$p < 0.001$	$p < 0.001$
脾腺細胞核の大きさ	$p < 0.001$	$p < 0.001$
一定視野内脾島数	NS	NS

図3 脾の各組織構成分量の年齢的消長
脾の各組織構成分量は脾重×面積比をもつて表
わした

図4 脾の各組織構成分量の年齢的消長
脾の各組織構成分量は脾重×面積比をもつて表
わした

図5 一定視野内脾腺細胞数の年齢的消長

図6 膵臓細胞数の年齢的消長

図7 膵臓細胞の大きさの年齢的消長

ら、在日群では70歳代から減数が有意となった。在ハワイ群が各年代とも常に大で、推計学的に両群の平均的群間差は有意であった。

3) 膵臓細胞の大きさ (図7)

在ハワイ群が各年代とも常に大であり、両群の平均的群間差は推計学的に有意であった。

また、在日群では逐齡的に増容したが、在ハワイ群ではむしろ高齢者に小さく、両群間の年代毎の変換様相の差は有意であった。

4) 膵臓細胞核の大きさ (図8)

在ハワイ群、在日群とも逐齡的に増容した。

在ハワイ群が各年代とも常に大で、推計学的に両群の平均的群間差は有意であった。また、両群の年代毎の変換様相の群間差も同様に有意であった。

4. 一定視野内膵島数 (図9)

両群とも60歳代以降逐齡的に増加の傾向を示した。両群の平均群間差は推計学的に認められなかった。

5. 膵内動脈硬化度 (図10, 11, 12)

両群とも逐齡的に増強の傾向にあった。在日群が在ハ

図8 膵臓細胞核の大きさの年齢的消長

図9 一定視野内膵島数の年齢的消長

ワイ群に比し軽度であった。一方、在ハワイ群では若年ですでに強い硬化を示すものがあり、やや不揃いな逐齡的増強傾向を示した。この傾向は動脈の大きさに関係なく、ほぼ同様であったが、径0.05mm以下の細動脈Bにもっとも明瞭に認められた。

6. 膵管上皮の変化 (図13, 14)

膵管上皮乳頭状増生像は在日群で50歳代以後に時にみられたが、在ハワイ群ではより若い年代に認められた。

在日日本人男子例

在ハワイ日本人男子例

図10 脳内動脈硬化度と年齢
小動脈 (径0.25 mm以上)

在日日本人男子例

在ハワイ日本人男子例

図12 脳内動脈硬化度と年齢
細動脈 B (径0.05mm 以下)

在日日本人男子例

在ハワイ日本人男子例

図11 脳内動脈硬化度と年齢
細動脈 A (径0.05mm—0.25mm)

在日日本人男子例

在ハワイ日本人男子例

図13 膵管上皮の乳腺状増生像発現と年齢

図14 膵管上皮の扁平上皮化生像発現と年齢

膵管上皮扁平上皮化生像は在日群で50歳代以後にみられたが、在ハワイ群では70歳代以後の1世群にのみ出現し、また、その程度も低い傾向があった。

(付) 膵の死後変化について

剖検例膵の組織学的検索は膵が極めて死後速やかに自己融解を起す点で困難なものとされている。私どもの今回の検索にあたっては極力、死後変化のみられるものを除外したが、この際、加齢とともに蛋白分解酵素の機能低下をきたすため文献記載にみる如く¹³⁾、一般に、高齢者では死後変化が少いか、または、ほとんどみられないものが多く、若年者では変化が著しく、除外する症例の多かったことを付記する。

総括ならびに考按

人膵における加齢に伴う変化として、次の点を今回の成績からあげることができよう。

膵重量、膵腺組織量、膵腺細胞数および間質量の逐齡的減少を認めた。また、膵島量は加齢の影響を受けず、各年代ともほぼ一定であったが、一定視野内膵島数は逐齡的に軽度増加する傾向にあった。脂肪組織量は個体差が大きく、一定の逐齡的消長を示さなかった。膵腺細胞の大きさは在日群で逐齡的に増容したが、在ハワイ群

においては高齢者でむしろ小さかった。膵腺細胞核の大きさは両群とも逐齡的に増容した。以上、両群とも老化過程に本質的な差をみなかったが、膵重量、膵腺組織量、膵腺細胞数、膵島量、脂肪組織量、膵腺細胞および核の大きさは在ハワイ群で有意に大であった。また、各項目について両群間の差は在ハワイ群が2—3世で占められる50歳代以下に特に著しく認められ、加齢とともにその差は少くなり、1世からなる80歳代で両群の値が接近してくるものが多かった。間質量は両群とも特に差は認められなかった。膵内動脈硬化度は一般に、在ハワイ日本人に強く、かつ若年者から不規則に現われ、実質細胞の減数と必ずしも平行的ではなかった。膵管上皮の扁平上皮化生像は在ハワイ群に比し在日群に比較的若年から出現した。以上、各項目について順を追って考察を進める。

老化の基本的な形態的变化の一つにまずあげられるのが全身諸臓器の重量減少ないし萎縮であることを田内らは強調してきており、これら臓器組織の加齢に伴う変化はその臓器により様でない点も指摘されている^{1) 2) 3) 4)}。

膵臓は脾、肝、腎に次いで比較的明らかな逐齡的重量減少を示す臓器とされている。また、肝と極めて良く似た年齢的推移を示すといわれ、体重とも高い相関を示すといわれている^{13) 14)}。膵重量に関して Rössle ら¹³⁾の報告同様、日本人においても30歳代で略最高に達し、50歳代以後は漸次減少する傾向があり、70歳代以後減少は顕著となると言われている¹⁴⁾。

一般に、膵は死後変化が迅速で、周囲臓器との関係、脂肪の付着等より正確な重量計測が困難で、一方、重量に関し個体差の著しい臓器である。私どもの検索症例については膵重量の計測してある症例がごく少数例に過ぎず、肝重値から算出した膵重値を用いた。Rössle らは膵重値を肝重値の1/19としているが、私どもの検討した例では69歳以下は1/12、70歳以上は1/11とするが妥当と考えられた。この算出方法により求めた推定膵重量は Rössle らの欧米人の値、浴風会症例の値¹⁴⁾に比べてやや大であったが、各年代間の比較検討にはほぼ満足できるものとして用いた。ただ在ハワイ群については膵重量の実測値がほとんどなく、この算出方法が妥当かどうかの判定ができない点、また、在ハワイ群と在日群との栄養環境の差の影響が必ずしも肝、膵に同様に及ぶかという点、さらに、70歳以上と69歳以下とでは膵重量推定の比率が異なった点などの問題点がないわけではない。し

かし、西本らによる在ハワイ日本人とその広島県在住の血縁者の身長、体重等の比較によれば、在ハワイ日本人は在日日本人に比し身長、体重が大であり その差は若年者ほど著明で、高齢になるにつれて少くなると報告されている¹⁶⁾。私どもの方式で求めた在ハワイ群と在日群の推定脾重量も同様の傾向を示しており、私どもの肝重量よりの算出方法で、ある程度の目安となり得ると考える。

間質量は逐齡的に増加するとの報告もみられるが¹⁴⁾¹⁵⁾、今回の検索では在日群、在ハワイ群とも逐齡的に減少した。この点は結合繊の増加は決して本質的な老化像ではないとする田内らのこれまでの成績に合致している^{1) 2) 3) 4)}。

脂肪組織量は加齢とともに増加するとの報告が多い¹⁵⁾。私どもの検索では脂肪組織量は在ハワイ群に常に大であった。これは体重、皮下脂肪の両群間の差に帰することも可能であろうが、脂肪組織量は極めて個体差が大きく、純粋に加齢による変動とはみなし難く、線維化と同様に病的所見の一つであり、小規模な脾臓組織の病的消失後、補空的に侵入してきたものと解すべきではなかろうか。いずれにしても脾全体からみて5%にとどまっており、大勢を支配するとは考えられない。

今回の成績では脾臓量には年齢差は認められず、一定視野内脾臓数に逐齡的な増加の傾向がみられた。内分泌腺組織の老性減数は実質臓器に比して軽い点はすでに田内らによって報告されている³⁾。脾臓に関してはKronrodらの報告があり^{17) 18)}、人の一定視野内脾臓断面の数は80歳以後に増加がみられ、外分泌腺組織におけるような年齢的衰退はみられないとしているが、私どもの成績はこれとも一致する。また、脾臓量には年齢差がみられないにも拘らず、一度視野内脾臓数が逐齡的に増加することは、他の脾組織構成成分の加齢に伴う衰退を裏づけるものと考えられる。脾臓内の各構成成分細胞の年齢的推移についても若干の報告があるが¹⁷⁾、今回の検索はこの点には触れ得なかった。

脾臓細胞の加齢に伴う消長は実質細胞の動向としてもつとも考慮されるべきものであるが、今回の成績では在日群では70歳代から、在ハワイ群では80歳代から逐齡的な減数が有意となった。古くから脾臓組織の加齢による萎縮、衰退が問題となっている^{15) 18)}。

脾臓細胞核の増容は両群とも逐齡的にみられた。これは田内らの言う分裂抑制状態における細胞減数に対する再生像の一つの表現とも考えられ^{1) 2) 3)}、脾臓細胞の加齢

による減数の裏づけとも解せられる。

また、細胞減数に伴う残遺細胞の代償性肥大とも解される脾臓細胞の増容は、在日群にみられたが、在ハワイ群にはみられなかった。

これは在ハワイ群では脾臓細胞の老性減数がより軽度で、機能的に尚余剰力を有しているためと推定される。

ここで、在ハワイ群と在日群の栄養環境について考えてみたい。臓器重量は体重とある程度平行関係にあり、また、身長、体重に栄養的因子が強く影響することは否定できない。

日本人の戦後の栄養環境の改善による体重の増加も認められている¹⁹⁾。西本らの身長、体重、皮下脂肪量、肥満度から血清コレステロール値、食生活の詳細に亘る各種の要素について在ハワイ日本人と彼らの血縁者の多い広島県に在住する日本人の両者について検討した報告があるが¹⁶⁾、身長、体重、皮下脂肪、血清コレステロール値などはすべて在ハワイ日本人に大であったが、70歳以上の1世群と広島在住群の差はかなり少くなっていた。また、在ハワイ日本人の栄養環境についても、癌の疫学的調査²⁰⁾、あるいは西本らの調査により、在ハワイ日本人2—3世の食生活はより米白人的であり、1世はかなり在日日本人と似ているが、在日日本人よりもより高蛋白食であり、また、脂肪の摂取量において特に差があると報告されている。間質量は先に述べた如く両群間に差がみられず、栄養環境による影響は問題にならないので、脾重量の両群間の差は実質細胞である脾臓組織によるものとすべきであり、ここに両群の栄養環境の差が反映されていると考えるべきであろう。

脾と同じreverting postmitoticsに属すると考えられている肝についてはほぼ同一の症例による在ハワイ、在日群の比較検討成績^{8) 9)}と、今回得られた脾における成績を若干比較検討すると、肝では重量、実質細胞数、細胞および核の大きさは在ハワイ群に有意に大であり、重量および細胞数の逐齡的な減少、細胞および核の増容は脾に比しはるかに著しい。肝重値に対する脾重値の比が70歳以後に小となる点についてはすでに脾重値算定の項で述べた如くである。肝細胞数の有意な減少は在ハワイ群では60歳代からすでに始まるが、在日群では70歳代以後から認め、両群の減数開始時期にはずれがみられた。老性減数に伴う核の逐齡的な増容は肝、脾ともみられたが、肝においてより強く、大小不同性、巨核出現も加齢とともに顕著となったが、脾ではほとんどみられなかった。肝における減数開始年代のずれについては在ハワイ2—3

世における成熟年齢の若年側へのずれ（栄養環境の影響）によって説明し、在ハワイ高齢群における在日群とはほぼ同様の強い細胞減数については実質細胞の老性減数はすでにその成長期から成熟期にかけての環境によってある程度規定され、成熟後の比較的良好な栄養環境も在ハワイ1世群の細胞数の不足を補うことはできず、代って強い肝細胞の肥大を招来したと考察されている。脾臓細胞の減数は肝細胞に比して軽く、また、肝細胞の場合のようなはっきりした“ずれ”はみられなかったが、その減数は在ハワイ群では80歳代から、在日群では70歳代から有意となり、肝とはやや異った様相を呈していた。

細胞および核の大きさについては肝、脾両細胞とも在ハワイ群に大であったが、その逐齡的推移について両者間若干の興味ある差を認めた。2—3世である50歳代以下の在ハワイ群では肝細胞および核ともはるかに在日群より大であった。脾臓細胞では細胞こそ同様に在日群に比しはるかに大であったが、核はさして大きくはなかった。一方、1世である高齢者では肝細胞および核は在日群に比し在ハワイ群がはるかに大で、ことに細胞において一層顯著であったが、脾臓細胞および核ともに高齢者では両群の値は接近した。

実質細胞の加齢に伴う減数は細胞の分化度に比例し、臓器組織あるいは細胞の種類によってその老化様相はきわめて種々である点は田内らの報告によっても明らかである³¹⁾。

脾外分泌腺の機能に関しては種々検討されており^{21) 22) 23)}、加齢に伴う分泌量の減少、あるいは静止期では分泌量に年齢差をみないがくりかえし刺激を与えると高齢者では分泌が有意に減少するとの報告もあるが²⁴⁾、一般に、脾外分泌能の加齢に伴う予備力の低下が認められている^{18) 25)}。脾臓細胞の逐齡的減数は脾外分泌機能予備力低下の一要素たりうると考えられる。

しかしながら腹部唾液腺の別名をもつ脾の機能のあるものは口腔唾液腺その他の機能とも密接に関係するとされ、脾部分あるいは全切除後の検討によっても脾外分泌機能のあるものは他臓器によってかなり代償されるのではないかと考えられる²⁶⁾。

田内らはかつて老化過程における実質細胞減数、残遺細胞の機能亢進および予備力低下などの間の悪循環の様相について報告しているが³⁾、このような状態が肝細胞に比し脾臓細胞では軽く、老個体の脾臓細胞では肝細胞のような強制された機能亢進状態が軽いようにも考えられる。このことは脾臓細胞の逐齡的減数が軽いこと、核

の増容を含む大小不同性や2核化の軽いことなどからもうかがうことができる。

脾臓細胞および核とも在日群に比して在ハワイ群に大で、この点肝細胞の場合と同様にその要因として環境ことに栄養の差を一応考えるべきであろう。一方、このような両群間の実質細胞における差は、脾臓細胞では在ハワイ2—3世からなる50歳代以下との比較では顯著で、1世からなる70歳代以後での比較では軽度であり、また、前者の場合核容積に比して細胞容積の差が大である点もみのがせない。いずれにしてもこのような肝、脾両細胞間の差についてはいろいろ考察の余地は残されているが、次の点は一応認められてよからう。

脾臓細胞数の減少が肝細胞数の減少に比して軽度な点、増殖に関与する核における変化が肝細胞に比して脾臓細胞では軽い点などは細胞の機能、分化と増殖能などとの関連のもとに理解し得よう。また、1世からなる在ハワイ群の高齢者における肝細胞体の顯著な増容は顯著な肝細胞減数と良好な栄養摂取に帰せられよう。一方、在日群の高齢者にみられた脾臓細胞体の増容については70歳代以後における比較的強い減数が問題になろうし、また、在ハワイ群の高齢者において肝細胞の場合と反対に脾臓細胞の加齢による増容のほとんどみられなかった点は細胞減数の軽い点とともに肝、脾両細胞に対する栄養摂取の影響の差も考慮する必要がなかろうか。また、脾臓細胞が肝細胞と同様に在ハワイ2—3世の成熟期ではともに在日群に比して容積増大が顯著であった点も合せ考えて、1世と2—3世ととの間の生活環境、ことに摂取栄養物における蛋白質、脂肪の量とその比率の差なども問題になろうか^{16) 20) 27)}。

本質的な老化像とは考えられないが、加齢とともにしばしばみられる所見としての脾内動脈硬化像が在ハワイ群に強く、また、若年者にも不規則に強い点は、栄養環境のもつ意義が大と考えられる。この点は在ハワイ群における血清コレステロール値が高値であった臨床検査成績とも一致し¹⁶⁾、肝、腎における動脈硬化の両群差とも同様の傾向であった^{8) 11)}。また、実質減数のむしろ軽い、在ハワイ群に動脈硬化が強く、若年から不規則に現われる点から、細胞減数と動脈硬化との間に直接関連性のない点を明確にするものと考えられる。脾管上皮の扁平上皮化生像発現が在日群では50歳以後から、在ハワイ群では70歳以後の1世群にのみみられた点は興味深い。扁平上皮化生像の発現と、vitamin A 欠乏とに関連性を認めた文献もある¹⁵⁾。この際両群間の栄養環境の差、とくに

脂肪の摂取量の在ハワイ、在日両群の差は無視し得ないものと考えられ、上皮化生に及ぼす栄養環境のもつ役割に注目したい。

結 語

老性変化の病理形態学的研究の一環として在ハワイ日本人男子136例と在日日本人男子86例の剖検肝について逐齡的变化を組織学的ならびに微計測的に比較検討した。

本質的には両群間に加齢による消長の差を認めなかったが、生活環境、ことに栄養条件の差が肝の老化過程の様相に興味ある差を示す点が推定された。

本論文の内容は第18回日本老年医学会にて発表した。

稿を終えるにあたり、貴重なる研究の機会を賜わり、終始御指導を下された名古屋大学医学部第2病理田内久教授および愛知がんセンター佐藤秩子博士に深甚なる謝意を表します。また、名古屋大学医学部第2内科佐竹辰夫教授、愛知がんセンター須知泰山臨床検査部長をはじめ関係諸賢の御教示、御支援に感謝いたします。

剖検材料およびその資料を提供下さったホノルル市クワニニ病院病理G.N. Stemmermann 博士および林卓司博士、名古屋市立大学医学部病理林活次博士、社会保険中央病院、名古屋大学医学部法医学教室の御厚意に感謝します。

文 献

- 1) Tauchi, H.: On the fundamental morphology of the senile changes. Nagoya J. Med. Sci., **24**: 97, 1961.
- 2) 田内 久: 老性萎縮を中心としての老性変化の病理形態学的検討, 老年病, **4**: 1, 1960.
- 3) 田内 久: 老化の病理形態学序説, 日病会誌, **63**: 3, 1974.
- 4) 田内 久, 佐藤秩子: 形態学的老化尺度, “老年学”(太田, 三浦, 江上編) 朝倉書店 東京, 1976, P.242—271,
- 5) Tauchi, H.: Effect of nutritional state on the ageing process of the human organs. Mech. Age. Dev., **1**: 111, 1972.
- 6) Tauchi, H., Adachi, F. & Shamoto, M.: Effect of age on the cellular changes experimentally produced in the rat liver. Proc. 7

- Internatl. Congr. Gerontol., Vienna, Austria, 127, 1966.
- 7) Sato, T., Miwa, T. & Tauchi, H.: Age changes in human liver of the different races. Gerontologia, **16**: 368, 1970.
- 8) 佐藤秩子, 田内 久: 老化と環境 (在ハワイ日本人剖検例の検討を中心として) 総合臨床, **23**: 453, 1974.
- 9) Tauchi, H. & Sato, T.: Effect of environmental conditions upon age changes in the human liver. Mech. Age. Dev., **4**: 71, 1975.
- 10) Tauchi, H., Tsuboi, K. & Okutomi, J.: Age changes in the human kidney of the different races. Gerontologia, **17**: 87, 1971.
- 11) 佐々良次: 腎臓の老化過程についての地理病理学的研究—在ハワイ日本人の腎臓を中心として—, 日老医誌, **13**: 308, 1976.
- 12) Steel, R.G.D. & Torrie, J.H.: Principles and procedures of statistics, McGraw Hill, New York, 1960, p. 265.
- 13) Rössle, R. & Roulet, F.: Mass und Zahl in der Pathologie, In ‘Pathologie und Klinik in Einzeldarstellungen, V, ed. by Aschoff, L. et al., Springer, Berlin, Wien, 1932, p. 56.
- 14) 村地悌二: 老年者と脾臓, 老年病, **5** (臨時増刊号): 141, 1961.
- 15) Becker, V.: Alternsgang der Bauchspeicheldrüse, ed. by Doerr, W., Seifert, G. & Uehlinger, F., Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1973, p. 174—187.
- 16) 西本幸男ら: 日系ハワイ島在住者とその広島県在住の血縁者に対する医学的比較調査, 広島大医誌, **18**: 359, 1970 (第2報, 身体計測値), **18**: 373, 1970 (第3報, 臨床検査成績), **20**: 129, 1972 (第5報, アンケート調査).
- 17) Schmidt, R.: Das Altern endokriner Drüsen, In Hdb. Allg. Pathologie, VI/4 Altern, ed. by Altmann, J.W. et al., Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1972, p. 629.
- 18) Schulz, H.J., Dietze, F. & Brüscke, G.: Die exkretorische Pankreasfunktion im Alter, Dtsch. Gesundheitsw., **29**: 2126, 1974.
- 19) 国民栄養調査, 国民栄養の現状, 昭和43年度国

- 民栄養調査成績, 厚生省公衆衛生局, 1970.
- 20) Wynder, F.L. & Shigematsu, T.: Environmental factors of cancer of the colon and rectum. *Cancer*, **20**: 1520, 1967.
- 21) 尼子富士郎ほか: 高齢者の膵機能に就て, 日内誌, 23 : 320, 1935.
- 22) Ritter, U.: Die altersbedingte Funktionseinbusse der Bauchspeicheldrüse. *Wien. Med. Wochenschr.*, **149**: 97, 1964.
- 23) 仁川正一: 老年者の膵に関する研究, 名古屋医学, 94 : 133, 1971.
- 24) Bartoš, V. & Groh, J.: The effect of repeated stimulation of the pancreas on the pancreatic secretion in young and aged men. *Gerontol. Clin.*, **11**: 56, 1969.
- 25) Fikry, M.F.: Exocrine pancreatic functions in the aged. *J. Am. Geriatr. Soc.*, **16**: 463, 1968.
- 26) 本庄一夫: 膵切除の病態生理, 第19回日本医学会総会会誌, 111, 1975.
- 27) Snook, T.J.: Effect of age and long term diet on exocrine pancreas of the rat. *Am. J. Physiol.*, **228**: 262, 1975.

Abstract

Histological and Micromeasuring Studies on the Senile Changes of the Pancreas with Special Reference to a Comparison between Hawaii and Native Japanese

Junko Inoue

In order to clarify environmental effects upon the aging process, a comparative study has been made histologically and micrometrically on the pancreas obtained at autopsy from Hawaii and native Japanese, and the results were compared with those of the similar study on the liver. It was postulated that the weight of the pancreas, the acinar tissue and of the interstitial connective tissue, and number of the acinar cells decreased gradually with age in both Japanese. The acinar cells increased in size with age only in the native Japanese, but their nuclei increased in size in both groups.

The islet tissue was not changed in volume with advancement of age. The fatty tissue was varied greatly in volume from case to case.

2nd Department of Pathology and 2nd Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine, and Department of Clinical Pathology, Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya, Japan

The estimated weights of pancreas and of acinar tissue, and sizes of both acinar cells and nuclei in the Hawaii Japanese were greater in every age decade compared with the native Japanese. These differences were more markedly noticed in the younger aged, composed of Nisei and Sansei, but less marked in the older aged, Issei. These are considered to be due mainly to an environmental, especially nutritional condition. The estimated volume of interstitial connective tissue was almost equal in Hawaii and native Japanese.

The decrease in number of acinar cells and increase in size of the nuclei were less marked compared with the results in case of the hepatic cells reported previously by the co-workers. For the discrepancy in the aging process between the pancreatic acinar cells and hepatic cells, some discussions have been made on difference in grade of the differentiation of these cells and further in their compensatory function.