<原 著>

膵の加齢変化に関する組織学的検討

青山 栄 河村 奨 西尾 和政 播磨 一雄
 相部 剛 竹本 忠良

<要 約> 山口大学第1病理学教室の過去8年間の剖検例423例を年代別にわけて組織学的検索を加え、加齢によるいわゆる老性変化の有無について検討した。さらに、慢性膵炎の頻度および成因別頻度についても若干の検討を加えた結果、次のような結論を得た。

- 1) 加齢による膵のいわゆる老性変化として明らかなのは、膵内動脈硬化のみであるが、脂肪細胞浸潤、膵管上皮の杯細胞化生および扁平上皮化生においても、加齢とともに頻度の増加がみられた。
- 2) しかし、結合繊の増生および外分泌腺にみられる形態学的変化の多くは、加齢よりも基礎疾患による2次の修飾像の可能性が強い。
- 3) 慢性膵炎は39例(9.2%)にみられ、その約半数は60歳以上の高齢者であった。また39例のうち、臨床的に慢性膵炎の診断がついていたのは、わずかに1例であった。
- 4) 3)が示すように、剖検例において組織学的に慢性膵炎と診断される症例の頻度は、臨床的に診断される頻度よりはるかに多く、潜在性の慢性膵炎はかなり多い。
- 5) 慢性膵炎の成因別頻度をみると、アルコール、腹部手術、消化性潰瘍、胆砂～胆石の順にみられ、原因不明のものも38.4%みられた。

はじめに

従来から、加齢に伴う膵の形態学的変化として種々の組織学的変化があげられているが、実際には加齢との明瞭な相関々係を示すものは少ないようである。一方、剖検例について検討した慢性膵炎の発生頻度の報告をみても、諸家によってその値がはなはだしく異っている現状である。

そこでわれわれは、剖検例を用いて膵の組織学的検索を行ない、加齢現象と各種組織所見との相関々係の有無について検討した。さらに、各種膵疾患の頻度を病理組織学的に調査したので報告する。

材料と方法

検討材料は、最近8年間の山口大学第一病理学教室の剖検例のうちで、死産児および死後変化の強い剖検例を除いた総計423例である。これらを10歳間隔でもって9つの群に分け、各症例の膵頭部、膵尾部より1片づつ標本を採取し、H・E染色を行った。そして日本膵臓病研

学会の小委員会の統一見解¹⁾に従って、膵の各種組織所見(表1)を正常、軽度、中等度、高度の4段階に判定し、scoreを0, 1, 2, 3とした(表2)。ここでい

表1 膵の組織所見

小葉間結合繊の増生
膵管周囲結合繊の増生
小葉内結合繊の増生
炎症細胞浸潤
外分泌腺：萎縮・変性・出血壊死・打抜壊死
導管の拡張・腺組織の拡張
ラ 氏 島：萎縮・消失・新生・肥大
膵 管：扁平上皮化生
杯細胞化生
上皮の増殖(管内・周囲)
狭窄～閉塞～拡張
分泌物の濃縮化
脂肪繊の増生あるいは壊死

表2 各組織所見の Grade 分類

- 0：正 常(生理的範囲内と思われるもの)
- 1：軽 度(生理的範囲をやや越えているもの)
- 2：中等度(明らかな組織所見を有するもの)
- 3：高 度(組織所見が高度なもの)

S. Aoyama, S. Kawamura, K. Nishio, K. Harima, T. Aibe, T. Takemoto: 山口大学第一内科
 受付日1979. 7. 27

う軽度とは、できるだけ score に組織所見を反映させるため、生理的範囲内をわずかに逸脱するものとした。さらに各切片に Weigert の E・V・G 染色をし、各切片内の脾内動脈のうちで最も硬化の強い動脈について、出口の分類²⁾を参考にして動脈硬化度を 8 段階に判別し score を 0～7 とした。

単なる加齢による脾の組織学的変化の有無についての検討では、検討症例 423 のなかから脾への影響が大と思われる胆道疾患、胃・十二指腸潰瘍、重篤な脾疾患や肝疾患、悪性腫瘍などのない 104 例を健常群として抽出し、各種組織所見の score の平均値と出現頻度を頭部と尾部に分けて算出し、加齢との相関関係の有無について検討した。また全症例を基礎疾患別に分け、胆砂～胆石群 (35 例)、糖尿病群 (32 例)、胃・十二指腸潰瘍群 (15 例)、肝癌および肝硬変群 (28 例)、血液疾患群 (39 例)、腹部手術の既往のある群 (78 例) についても健常群と同様にそれぞれの平均値を算出した。さらに、各症例ごとに組織学的診断を下した。慢性脾炎の診断基準は林³⁾の論文に従い、「標本の大部分に小円形細胞を主体とする炎症細胞浸潤をともなう結合織の増生をみるもの」とした。また慢性脾炎と診断した群では、成因別頻度を調査した。アルコールについては、わが国ではその摂取量を日本酒に換算して 3 合以上、10 年以上の飲酒歴を有するものとの見解が一般的であり⁴⁾、酒客のアルコール性脾炎に関する論文^{5) 6) 7)}も多い。しかし、一方では、「何らかの慢性脾炎に罹患しやすい素質が遺伝的に存在し、通常ではこれらは subclinical な状態で止って

いるが、アルコールが負荷されると臨床症状が発現する」という Figarella & Sarles³⁾の仮説もあることから、本論文では、とくにアルコールの量は限定せず、毎日飲酒しているものとした。

成 績

健常群における各種組織所見の平均 score を表 3 に示す。図 1 のように、脾内動脈硬化では、頭部・尾部ともに明らかに加齢との相関関係がみられたが、他の組織所見は加齢との相関傾向が乏しく、わずかに脂肪細胞浸潤 (図 2)、脾管上皮の杯細胞化生 (図 3) および扁平上

図 1 健常群における年代別動脈硬化度

表 3 健常群における脾の組織所見の平均 Score

		小葉間結合織	脾管周囲結合織	小葉内結合織	ラ 氏 島				脾 管 上 皮				脂肪細胞浸潤	動脈硬化度	症 例 数
					萎 縮	消 失	新 生	肥 大	扁平上皮化生	杯細胞化生	周囲への増生	管内増生			
10 才未満群	頭部	0.54	0.54	0.54	0.36	0.36	0	0.27	0	0.18	0.64	0.36	0.18	0	11
	尾部	0.45	0.54	0.45	0	0	0.36	0.45	0	0.18	0.73	0.45	0.18	0.1	
10～19 才群	頭部	0.27	0.27	0.27	0.2	0	0	0.2	0	0	0.18	0.27	0.18	0.8	6
	尾部	0.67	0.67	0.27	0	0	0.2	0.6	0	0	0.67	0.27	0.18	1.5	
20～29 才群	頭部	1.0	0.9	0.7	0.11	0	0.22	0.11	0	0.11	0.89	0.33	0.67	1.8	10
	尾部	0.7	0.78	0.7	0.11	0.22	0.22	0.33	0.13	0	0.5	0.25	0.33	2.1	
30～39 才群	頭部	0.79	0.57	0.71	0.57	0.21	0	0.07	0.14	0.14	0.64	0.36	0.86	2.79	14
	尾部	0.57	0.71	0.50	0.36	0.33	0.07	0.29	0.07	0.14	0.78	0.57	1.21	2.62	
40～49 才群	頭部	0.43	0.29	0.36	0.25	0	0	0.17	0.21	0	0.93	0.57	0.71	3.0	12
	尾部	0.36	0.36	0.29	0.5	0.08	0	0.25	0.43	0	1.0	0.57	0.63	3.17	
50～59 才群	頭部	1.10	0.90	1.0	0.45	0.25	0.05	0.45	0.24	0.48	1.0	0.86	1.10	3.26	21
	尾部	0.95	0.78	1.0	0.35	0.05	0.05	0.25	0.29	0.43	0.95	0.52	1.10	3.3	
60～69 才群	頭部	1.08	0.92	1.08	0.46	0.31	0.08	0.54	0.08	0.33	0.92	0.62	1.23	4.58	13
	尾部	1.15	0.85	1.15	0.15	0.31	0.08	0.39	0.25	0.92	1.0	0.69	1.31	4.33	
70～79 才群	頭部	1.0	1.08	1.08	0.31	0.15	0.15	0.62	0.46	0.54	0.92	0.38	1.15	4.27	13
	尾部	1.0	0.92	1.0	0.38	0.15	0.15	0.31	0.46	0.85	1.15	0.77	1.15	4.36	
80 才以上群	頭部	1.0	1.0	1.0	0.75	0	0.75	0.25	1.67	0.87	1.25	1.33	0.75	4.5	4
	尾部	0.5	0.75	0.25	0	0	0	0.25	0.33	1.0	0.75	0.67	1.0	4.5	

図2 健常群における脂肪細胞浸潤

図3 健常群における膵管上皮の杯細胞化生

図4 健常群における結合織の増生

図5 健常群における膵管上皮の化生と脂肪細胞浸潤の出現頻度

皮化生、結合織の増生(図4)において加齢するに従い軽度ながら score の上昇がみられた。この相関傾向は、出現頻度(図5)でみた場合、より明確であった。しかし、膵管上皮の管内乳頭状増殖や膵管周囲への腺管の増生、ラ氏島の形態学的変化などについては、有意な所見は得られなかった。

全症例を年代別にみた場合(図6)、無病変膵の頻度は加齢とともに減少し、病変を有する膵が増加している。また40歳代からは、組織診断として脂肪細胞浸潤とした症例が出現しており、加齢とともに膵組織の萎縮ないし消失が進行していることがうかがえる。

図6 剖検例 423例の各種疾患年代別頻度

次に部位別にみた場合は、杯細胞化生と脂肪細胞浸潤において、頭部より尾部に高度にみられた以外、膵内動脈硬化、扁平上皮化生には有意差はみられなかった。一方、動脈硬化度と結合織の増生の相関々係の有無をみた場合、びまん性増生では、なんら相関傾向を見出せなかったが、周囲との境界が明瞭な限局性増生の場合には、病巣内のどこかに高度の硬化性病変をもった動脈を認めることが多く、村地⁹⁾の報告と一致した。

全症例の組織学的診断の頻度(図7)をみると、病変のあるものでは、びまん性線維症113例(26.7%)、腫瘍随伴膵炎(原発性膵癌および続発性膵癌に伴う膵炎)60例(14.2%)、限局性線維症41例(9.7%)、慢性膵炎39例(9.2%)、脂肪細胞浸潤21例(5.0%)があり、無病変膵は122例(28.8%)にみられた。慢性膵炎39例のうち、臨床的に診断されていたのは、わずかに1例のみであり、糖尿病を合併していたのは4例であった。男女比は20対19と大差ないが、若年～壮年層は女性に多く、高

図7 各疾患群における結合織の増生

図8 剖検例 423例の各種膵疾患頻度

図9 慢性膵炎の成因別頻度

年齢層では男性に多い傾向がみられた。成因別頻度（図9）をみると、アルコール45.4%、腹部手術の既往のあるもの30.7%、胃・十二指腸潰瘍17.9%、胆砂～胆石

10.3%の順に多く、原因不明の症例138.4%にみられた。性別にみると、アルコール（全例男性）、胆砂～胆石（男性1例、女性3例）において差がみられたが、他の成因群には性差がみられなかった。

考案

1. 膵の加齢変化について

加齢に伴う膵の形態学的変化として、重量の減少、膵管上皮の扁平上皮化生および杯細胞化生、小葉間ないし小葉内結合織の増生、脂肪細胞浸潤、動脈硬化などがこれまであげられているが、それらのすべてが、はたしてすべて加齢によって必然的に起る本質的な老性変化といえるかどうか、はなはだ疑問である。以前に経験した各種の疾患や、剖検例であるならば、死戦期の形態学的変化をも考慮する必要があるからである。そこで田内¹⁰⁾は加齢とともにみられるようになる形態学的変化を次の3つに大別している。

1. 加齢によって必然的に起こる変化、すなわちいわゆる本質的な老性変化

2. 加齢により長い生活史の間に経験された病的現象の蓄積としての変化

3. 高齢者であるが故にあらわれやすい変化、すなわちいわゆる老年病性変化

そして、本質的な老性変化として臓器組織の重量減少ないし萎縮をあげている¹¹⁾。しかし、田内¹⁰⁾も述べているように、これら3者を鑑別することは、「必ずしも容易ではなく、むしろしばしば不可能」である。したがって本論文では、これら3者を広義の「老性変化」として一括して取り扱い、加齢との相関関係の有無を調査した。その結果、上述したように、膵内動脈硬化は加齢との明らかな相関傾向があり、脂肪細胞浸潤、膵管上皮の杯細胞化生および扁平上皮化生、結合織の増生においても軽度ながら加齢にともなうscoreの上昇がみられた。須田¹²⁾は、老性変化として外分泌部の減少または萎縮、膵重量の減少、杯細胞化生をあげており、上皮化生の年齢分布は加齢的に増加し、杯細胞化生は扁平上皮化生より高頻度に見られるとしている。われわれの成績でも杯細胞化生は28.8%にみられ、扁平上皮化生（22.1%）を上回っていた。

しかし、膵臓各部の結合織の増生は、10歳未満群あるいは10～19歳群においても、内臓奇形、悪性腫瘍、脳性麻痺などの症例では増生している場合が多く、また成人群においても、たとえば転移性肝癌63例中、60例（95.2%）に腫瘍随伴膵炎がみられ、なんらかの因子が加わる

と容易に結合組織の増生が惹起されることが示唆される。また各疾患群における結合組織の増生の平均 score を比較した場合 (図8), 健常群および各疾患群間で有意差がみられたが, 他の組織所見では有意差がみられなかった。したがって, 結合組織の増生は加齢との相関々係より, 個々の成立機序は明らかでないが, 田内¹³⁾の主張するように, 各症例のもつ基礎疾患による2次的影響が強いものと思われる。

頭部と尾部を比較した場合に, 杯細胞化生と脂肪細胞浸潤で差が出る理由は, 膵内動脈硬化は部位による差がなかったことから影響は考え難く, 機能的あるいは解剖学的理由が推測される。さらに, 脂肪細胞浸潤については, 頭部と尾部の差は予想していたよりむしろ少なかったが, この理由のひとつには, 尾部の切り出しの際, 膵組織が確実に得られる部で採取したためと思われる。

外分泌部において腺組織の拡張・圧迫, 導管あるいは膵管の拡張, 分泌物のうっ滞・貯溜などの形態学的変化をきたすものは, 前述のように重篤な基礎疾患をもつものがほとんどであり, 結合組織の増生と同様, 真の老性変化とはいえない。

一方, ラ氏島は, H・E 染色しかしていないが, 脂肪細胞浸潤が高度で外分泌組織が消失した部でも島状に集簇して残存する傾向があり, 外分泌部に比較して形態学的変化が出現しにくいものと思われる。

以上のように, 加齢に伴ってみられる膵の形態学的変化は, 動脈硬化以外は, きわめて軽微であるが, 出現頻度からみると脂肪細胞浸潤, 杯細胞化生, 扁平上皮化生など確かに加齢とともに増加しているものもある。しかし, それが直ちに本質的な老性変化と言えるかどうかという点には未だ疑問が残されており, 以前に経験した種々の疾患の影響を考慮し, さらに検討しなければならない。

2. 慢性膵炎について.

慢性膵炎の発生頻度は, 0.12%¹⁴⁾ から66%¹⁵⁾ まで報告者により差が著しい。この原因のひとつには, 組織学的に慢性膵炎とするための診断基準が一定していなかったためと思われるが, その他の理由として小島¹⁶⁾は, 多数例の場合はプロトコルの記載にたよるため, 重症例のみしか拾い出せず, 逆に少数例の場合は, 軽い線維化症例までふくめるためであるかを指摘し, 軽度例をふくめて6%以下, 軽度例を除くと2%程度であろうと推測している。本論文では組織の読みにおいて, 軽度例を生理的範囲内をわずかに逸脱したものとしたため, 9.2%

とかなり高率になっている。しかし, 軽度例を除くと4.5%となり, 診断基準の相違を考えるとほぼ妥当な結果と思われる。ところが, そのうち生前に慢性膵炎を診断された症例は, わずか1例だけであり, 臨床的に慢性膵炎と診断されるような組織学的にも高度な所見を有する症例が非常に少ない反面, 潜在性の慢性膵炎がかなり多いという事実を物語るものであろうと思われる。また年代別にみてもわれわれの成績では, 約半数は60歳以上であり, 従来考えられていたより老年者に多いとする村地¹⁷⁾の報告と一致する。

成因別頻度では, アルコール, 胆砂～胆石は頻度, 性別ともに厚生省特定疾患研究班による全国集計の結果¹⁸⁾と一致する。一方, 腹部手術の既往を有するものは White⁴⁾, の結果で多いとされるオーストラリアやアメリカより数倍も多いことから, 他の国においても, 従来, 特発性とされているもののなかに, 腹部手術の既往があるものが含まれている可能性も推測され, 注目される。また慢性膵炎の成因としての胆砂～胆石の頻度は, 諸外国にくらべて本邦では極めて低く, 本邦の慢性膵炎の成因の特徴を示しているものと思われる。

結 語

山口大学第1病理学教室において過去8年間に執刀された剖検例423例について年代別に組織学的検索を加え, 加齢によるいわゆる老性変化の有無について検討した。

さらに, 慢性膵炎の頻度および成因別頻度についても若干の統計学的検討を加えた。

稿を終るにあたり, 剖検標本をこころよく提供して下さった本学第一病理学教室内野文弥教授, ならびに, 標本作製に御協力下さった山下 勝技官に深謝致します。

文 献

- 1) 日本膵臓病研究会：慢性膵炎の臨床, 診断基準に関する小委員会の記録概要, 日本膵臓病研究会, 1971.
- 2) 出口 昇：胃動脈硬化症の病理学的研究, 長崎医学会雑誌, **38** : 223—235, 1963.
- 3) 林 活次：知られざる臓器“膵”—膵臓の病理, エーザイ株式会社, 東京, 1975.
- 4) 佐藤寿雄, 斎藤洋一：内科 MOOK No. 6, 1979. 慢性膵炎, 慢性膵炎の疫学より引用.
- 5) 小田正幸ほか：慢性膵炎およびアルコール膵炎

- の疫学と成因, 総合臨床, **18** : 2789—2798, 1969.
- 6) 小島国次, 菅又 宏: 病理学よりみた慢性膵炎, 診療, **23** : 1471—1481, 1970.
- 7) 堀江昭夫 ほか: 高齢者および大酒家の膵病変. 日老会誌, **14** : 468—473, 1977.
- 8) Figarella, C. and Sarles, H.: Lactoferrin, a protein of human pancreatic external secretion, Scand. J. Gastroent. **10**: 449—000, 1975.
- 9) 村地悌二: 老年者と膵臓—特にラ氏島の変化について, 浴風園調査研究紀要, **36** : 1—17, 1962.
- 10) 田内 久: 病理形態と加齢 (シンポジウム, 主題: 老化の本態), 第18回日本医学会総会会誌, 597—601, 1971.
- 11) Tauchi, H.: On the fundamental morphology of the senile changes, Nagoya J. Med. Sci. **24**: 97—132, 1961.
- 12) 須田耕一: 膵の発生と老化, 医学のあゆみ, **103** : 253—260, 1977.
- 13) 田内 久: 病理形態学における加齢, 医学のあゆみ, **62** : 276—281, 1967.
- 14) Bell, E.T.: Pancreatitis I. A study of 179 fatal cases, Surgery **139**: 403—408, 1954.
- 15) Stein, A.A. and Powers, S.R. Jr.: Terminal pancreatitis, Arch. Path. **65**: 445—448, 1958.
- 16) 小島国次: 慢性膵炎—病理の立場から, 現代医療, **8** : 1319—1326, 1976.
- 17) 村地悌二: 膵臓と老化, 診療, **14** : 226—234, 1961.
- 18) 佐藤寿雄: 厚生省特定疾患, 慢性膵炎調査研究班, 昭和49年度研究業績, 1975.

Abstract

Histopathological Study on Aging of the Pancreas from 423 Autopsy Cases

Sakae Aoyama, Susumu Kawamura Kazumasa Nishio, Kazuo Harima, Tsuyoshi Aibe and Tadayoshi Takemoto

Routine sections of the pancreas (an average of 2 slides per case) from 423 autopsy cases from new born infant to 92 years old female were reviewed at every ten years old. And following results were obtained.

1) Arteriosclerosis was the only evident senile change due to aging. Slight mutual relationship with aging were also recognised in fatty cell infiltration and metaplasia of duct epithelium.

2) Possibility of secondary histological changes derived from fundamental disease of each case were

speculated in inter- and intralobular fibrosis and histological changes of exocrine gland.

3) 39 cases of chronic pancreatitis were detected in 423 autopsy cases and about 50% of them were above 60 years old. On the other hand, only one case with clinical diagnosis of chronic pancreatitis was recognised.

4) 3) indicates that many subclinical chronic pancreatitis are existing especially in adults above 60 years old.

5) The incidence of cause of chronic pancreatitis were alcohol, operation of abdomen, peptic ulcer and gall stone. Moreover, 38.4% of chronic pancreatitis with unknown cause were recognised.

The 1st Internal Medicine, Yamaguchi University School of Medicine