<原 著>

高齢者における血清過酸化脂質値および 赤血球 SOD 活性値について

東原 英治   芳原 達也   小林 春男
川本 俊弘   岩本 晋   酒井 恒美

<要 約>60～89歳の健康高齢者118名および20歳代の健康成人30名を対象として、血清過酸化脂質 (LPO) および赤血球 Superoxide dismutase (SOD) 活性を測定し、検討を行った。また、合わせて測定した血清 α -Tocopherol (α -Toc), 総コレステロール (Total-CH), 中性脂肪 (TG), High density lipoprotein-cholesterol (HDL-CH) および β -リポ蛋白 (β -Lipo) の4種類の血清脂質との関係さらに血圧との関係を検討した。

得られた結果は以下のごとくである。

1. 高齢者の血清 LPO 値 (MDA 値) の平均値±標準偏差および95%棄却限界は、 $4.86 \pm 1.04 \text{ nmol/ml}$ および $2.79 \sim 6.93 \text{ nmol/ml}$ で、高齢者での値は若年者での値より有意に高かった。
2. 血清 MDA 値は、TG 濃度が高いほど、また、HDL-CH 濃度が低いほど高い。
3. 高齢者の赤血球 SOD 活性値の平均値±標準偏差および95%棄却限界は、 $11.23 \pm 1.49 \text{ units/mgHb}$ および $8.27 \sim 14.19 \text{ units/mgHb}$ で、高齢者での値は若年者での値より有意に低かった。
4. 血清 MDA 値、赤血球 SOD 活性値および血清 α -Toc 濃度間についてみると、SOD 活性値が高いほど MDA 値は低く、また SOD 活性値は α -Toc 濃度が高いほど高い。
5. 収縮期血圧、拡張期血圧とともに、MDA 値が高いほど高かったが、SOD 活性値との間には有意の関係が認められなかった。

Key word : 血清過酸化脂質, 血清 α -トコフェロール, 赤血球 SOD 活性値, 血清脂質, 血圧

I. 結 言

近年、生体内脂質 (不飽和脂肪酸) などの酸化物である過酸化脂質 (Lipid peroxide, 以下 LPO と略す) が、ガン、動脈硬化性疾患およびその他の成人病に深く関与することが多数報告^{1)~4)}されている。一方、Superoxide dismutase (以下 SOD と略す) は、生体内 Free radical に対して Scavenger として働き、過酸化物質の生成に重要な役割をもつことが Fridovich⁵⁾ により明らかにされた。また、ビタミン E は、生体内抗酸化作用をもち、その欠乏時に出現する Ceroid が MDA の重合物質であることから、MDA との密接な関係が知られている⁶⁾。これらの知見は、生体の老化現象とのかかわりにおいて興味深いものと思われる。そ

こで著者らは、高齢者での血清 LPO、赤血球 SOD 活性はどのようなレベルにあるのであろうか、相互の関係は、またビタミン E との関係は、このような点の追究を行ったので報告する。

II. 対象および方法

1. 被検者および材料

被検者は60歳から89歳までの男女118名で、特定の治療は受けておらず、また身体的異常の訴えをもたない者のみである。なお、20歳代の健康成人男女30名を対象として検査した。また、血液は、早朝空腹時に正中静脈より10ml 採取した。

2. 測定方法

血清 LPO の測定値として MDA 値を用いた八木の蛍光法⁷⁾、赤血球 SOD 活性は芳原らによる改良法⁸⁾、血清ビタミン E は阿部らの血清 α -トコフェロール (以下 α -Toc と略す) の蛍光定量法⁹⁾、血清総コレステロール (以下 Total-CH と略す) は Zurkowski 変法¹⁰⁾、中性脂

E. Higashihara, T. Hobara, H. Kobayashi, T. Kawamoto, S. Iwamoto, T. Sakai : 山口大学医学
部公衆衛生学教室

受付日. 1983. 1. 7

肪(以下 TG と略す)および High density lipoprotein-cholesterol (以下 HDL-CH と略す)はともに酵素法¹⁰⁾, β -リポ蛋白 (以下 β -Lipo と略す)はヘパリン-CaCl₂沈澱比濁法¹⁰⁾で測定した。また、脂満度は Broca 法の日本人への適用式(身長(cm)-100)×0.9による Broca Index¹¹⁾を用いた。

III. 成 績

1. 血清 MDA 値

高齢者における血清 MDA 値を性別、年齢層別に集計した成績は Table 1 のごとくである。男女とも年代間に、またいずれの年代においても男女間に有意の差はみられなかった ($p>0.05$)。60, 70および80歳代の男女を合わせて求めた平均値±標準偏差および95%棄却限界は $4.86\pm1.04\text{nmol/ml}$ および $2.79\sim6.93\text{nmol/ml}$ であった。一方、20歳代の男女を合わせて求めたそれらは、 $3.35\pm0.80\text{nmol/ml}$ および $1.69\sim5.01\text{nmol/ml}$ で、高齢者での値は若年者での値より有意に高かった ($p<0.01$) (Fig. 1)。

2. 血清 MDA 値と血清脂質濃度との関係

血清脂質として Total-CH, β -Lipo, TG および HDL-CH を取り上げ、高齢者全員について求めたそれぞれの濃度の平均値±標準偏差は $163.59\pm28.58\text{mg/dl}$, $375.34\pm101.73\text{mg/dl}$, $90.86\pm15.77\text{mg/dl}$ および $49.11\pm9.63\text{mg/dl}$ であった。

Table 2 は、高齢者全員での測定値から求めた MDA 値と4種類の血清脂質濃度それぞれとの間の相関係数を示したものである。MDA 値は、TG 濃度が高いほど、また、HDL-CH 濃度が低いほど高いといえる。Total-CH および β -Lipo 濃度とは有意の相関を認めなかった ($p>0.05$)。

Table 1 Serum MDA value (nmol/ml) in the aged

Sex	Age group	N	Mean	SD
Male	60's	17	5.11	1.25
	70's	37	4.82	1.07
	80's	16	5.04	0.48
	60, 70 and 80's	70	4.91	1.05
Female	60's	18	4.74	1.29
	70's	18	4.98	0.87
	80's	12	4.41	0.66
	60, 70 and 80's	48	4.73	1.00
Male and Female	60, 70 and 80's	118	4.86	1.04

Fig. 1 Serum MDA levels in the aged and Younger.

The mean and SD are shown.

Table 2 Correlation between levels of serum MDA and each of serum lipids

	Total-CH	β -Lipo	TG	HDL-CH
MDA	0.078 ^{ns}	-0.003 ^{ns}	0.258**	-0.410**

** : $p<0.01$, ns : $p>0.05$

3. 血清 MDA 値と血圧との関係

高齢者全員での測定値について、MDA 値および4種類の血清脂質濃度それぞれと収縮期血圧および拡張期血圧のそれぞれの間の相関係数ならびに偏相関係数を求めた結果は Table 3 のごとくである。偏相関では、変量として脂満度 (Broca Index) を合わせ取り上げた。ちなみに、Broca Index と収縮期血圧、拡張期血圧および MDA 値との間には有意の相関を認めた ($p<0.05$) が、血清脂質濃度との間には有意の相関がみられなかった ($p>0.05$)。収縮期血圧、拡張期血圧はともに、MDA 値が高いほど高いと言える。また、4種類の血清脂質濃度との間の偏相関はいずれも有意でなかった ($p>0.05$)。なお、収縮期血圧、拡張期血圧および Broca Index の平均値±標準偏差はそれぞれ $154.7\pm22.0\text{mmHg}$, $88.1\pm14.2\text{mmHg}$ および 1.04 ± 0.16 であった。

4. 赤血球 SOD 活性値

高齢者における赤血球 SOD 活性値を性別、年齢層別に集計した成績は Table 4 のごとくである。男女とも年代間に、またいずれの年代においても男女間に有意の差はみられなかった ($p>0.05$)。60, 70および80歳代の男女を合わせて求めた平均値±標準偏差および95%棄却限界は、 $11.23\pm1.49\text{units/mgHb}$ および $8.27\sim14.19\text{units/mgHb}$ であった。一方、20歳代の男女を合わせて求めたそれらは $14.73\pm2.32\text{units/mgHb}$ および $9.91\sim19.55\text{units/mgHb}$ で、高齢者での

Table 3 Correlation between levels of serum MDA and lipids and blood pressure

		MDA	Total-CH	β -Lipo	TG	HDL-CH	(Broca Index)
Systolic blood pressure	Correlation	0.609**	0.070 ^{ns}	-0.044 ^{ns}	0.182*	-0.343**	(0.272**)
	Partial C.	0.473**	0.099 ^{ns}	-0.074 ^{ns}	-0.016 ^{ns}	-0.147 ^{ns}	(0.072 ^{ns})
Diastolic blood pressure	Correlation	0.543**	0.072 ^{ns}	-0.005 ^{ns}	0.224*	-0.229*	(0.354**)
	Partial C.	0.398**	0.019 ^{ns}	-0.042 ^{ns}	0.102 ^{ns}	-0.015 ^{ns}	(0.185*)

** : $p < 0.01$, * : $p < 0.05$, ns : $p > 0.05$ **Table 4** Erythrocyte SOD activity (unit/mgHb) in the aged

Sex	Age group	N	Mean	SD
Male	60's	17	11.27	1.31
	70's	37	10.91	1.54
	80's	16	11.27	1.60
	60, 70 and 80's	70	11.06	1.50
Female	60's	18	11.84	1.68
	70's	18	11.26	1.05
	80's	12	11.17	1.68
	60, 70 and 80's	48	11.46	1.48
Male and female	60, 70 and 80's	118	11.23	1.49

Table 5 Correlation between serum MDA value, erythrocyte SOD activity and serum α -Toc concentration

	MDA	SOD
α -Toc	-0.202*	0.341**
SOD	-0.400**	

** : $p < 0.01$, * : $p < 0.05$

値は若年者での値より有意に低かった($p < 0.01$) (Fig. 2).

5. 血清 MDA 値, 赤血球 SOD 活性値および血清 α -Toc 濃度間の関係

高齢者全員での MDA 値, SOD 活性値および α -Toc 濃度について, 各 2 者間の相関係数を求めた結果は Table 5 のごとくである。いずれの 2 者間にも有意の相関が認められた ($p < 0.05$)。そこで, 他の変量を固定した場合の各 2 者間の偏相関係数を求めると, Table 6 のごとくである。SOD 活性値が高いほど MDA 値は低いといえる。また, SOD 活性値は α -Toc 濃度が高いほど高いといえる。しかし, MDA 値と α -Toc 濃度との間の偏相関は有意ではなかった ($p > 0.05$)。なお, α -Toc 濃度の平均値 $\pm$ 標準偏差は $0.87 \pm$

Table 6 Partial correlation between serum MDA value, erythrocyte SOD activity and serum α -Toc concentration

	MDA	SOD
α -Toc	-0.076 ^{ns}	0.290**
SOD	-0.360**	

** : $p < 0.01$, ns : $p > 0.05$ **Table 7** Partial correlation between levels of erythrocyte SOD and serum MDA and blood pressure

	SOD	MDA
Systolic blood pressure	-0.144 ^{ns}	0.547**
Diastolic blood pressure	-0.024 ^{ns}	0.504**

** : $p < 0.01$, ns : $p > 0.05$ **Fig. 2** Erythrocyte SOD levels in the aged and Younger.

The mean and SD are shown.

0.29mg/dlであった。ちなみに, 20歳代でのそれは 0.90 ± 0.28 mg/dl で, 高齢者での値との間に有意の差を認めなかった ($p > 0.05$)。

6. 赤血球 SOD 活性値と血圧との関係

高齢者全員での測定値から求めた SOD 活性値と収

縮期血圧および拡張期血圧との間の相関係数は、それぞれ -0.348 ($p<0.01$), -0.236 ($p<0.01$) であった。上述のごとく、SOD 活性値、血圧とともに MDA 値と有意の相関をもつので、それを変量に取り入れて算出した偏相関係数は Table 7 のごとくである。MDA 値を固定すれば、SOD 活性値と血圧との間には有意の相関は認められなかった ($p<0.05$)。

IV. 考 察

最近、生体の老化および各種疾患と過酸化脂質、Superoxide dismutase 活性さらにはビタミン E との関連が注目されている¹¹⁻¹⁴⁾。

得られた成績について、まず高齢者での血清 MDA 値をみると、若年者に比して有意に高値を示していた。この成績は、赤沢ら¹²⁾、船迫ら¹³⁾の報告と一致する。一方、赤血球 SOD 活性値は、若年者に比べて高齢者のほうが有意に低値を示した。これは、赤血球 SOD 活性値が加齢とともに減少すると報告した植田¹⁴⁾、芳原ら¹⁵⁾の報告と一致した。なお、血清 α -Toc 濃度に関して、Desai¹⁶⁾、Lewis¹⁷⁾らは、年齢との間に有意の正の相関を認めたと報告しているが、清水ら¹⁸⁾は相関を認めなかったとしている。著者らの成績では高齢者と若年者との有意の差がなかったが、研究者によるこのような差異は、生活環境条件等の相違に基づくものと考えられる。

次に、血清 MDA 値と赤血球 SOD 活性値との関係について、富田ら¹⁹⁾はラットを用いて脳出血を発症させると MDA 値が著増し、同時に赤血球 SOD 活性値が著明に減少すると報告している。また、血清 MDA 値とビタミン E 濃度との関係について、船迫ら¹³⁾は相関を認めないとしているが、木畑²⁰⁾は逆相関を認めたとし、正路ら²¹⁾はヒトの心筋梗塞に似た心筋壊死をイソプロテレノールの大量投与によって惹起させた場合、MDA 値の上昇とビタミン E 濃度の低下がみられたと報告している。これらの成績は、血清 MDA 値、赤血球 SOD 活性値および血清ビタミン E 濃度の 3 者間に関係があることを示唆するが、十分な説明を与えてはくれない。本稿は、SOD 活性値が低いほど MDA 値が高く、また α -Toc 濃度が高いほど SOD 活性値は高いが、 α -Toc 濃度と MDA 値との間には有意の相関が認められないことを示した。すなわち、生体内 SOD 活性の低下は Free radical の増加を招き、LPO の生成を促す可能性がうかがえるように思われる。近年、 α -Toc に LPO の生成を抑制するはたらきがあるとする

報告²⁰⁾がある。本稿においても、単純相関では α -Toc と LPO との間に有意の逆相関が認められた。しかし、SOD 活性を固定すると有意の相関はみられなかった。LPO、SOD および α -Toc 3 者間の関係について得られた成績は興味深いものと思われるが、本稿の限りでは断定的な結論は避けるべきであろう。実験的ならびに臨床的により詳細な追究を必要とするものと考ええる。

血清 MDA 値および赤血球 SOD 活性値と血圧との関係を取り上げたのは、加齢に伴う生体変化の一面をそれによってみようとしたものである。収縮期血圧、拡張期血圧ともに、血清脂質濃度、肥満度を固定した上で、MDA 値が高いほど高いことがみられたが、Total-CH、 β -Lipo、TG および HDL-CH のいずれとも MDA 値、肥満度を固定した上では、有意の関係が認められなかったことは興味深い。血圧と SOD 活性値との間にも、MDA 値を固定した上では有意の関係がみられなかった。

V. 結 語

1. 高齢者の血清 MDA 値の平均値 $\pm$ 標準偏差および 95% 棄却限界は、 $4.86 \pm 1.04 \text{ nmol/ml}$ および $2.79 \sim 6.93 \text{ nmol/ml}$ で、高齢者での値は若年者での値より有意に高かった。
2. 血清 MDA 値は、TG 濃度が高いほど、また、HDL-CH 濃度が低いほど高い。
3. 高齢者の赤血球 SOD 活性値の平均値 $\pm$ 標準偏差および 95% 棄却限界は、 $11.23 \pm 1.49 \text{ units/mgHb}$ および $8.27 \sim 14.19 \text{ units/mgHb}$ で、高齢者での値は若年者での値より有意に低かった。
4. 血清 MDA 値、赤血球 SOD 活性値および血清 α -Toc 濃度間の関係についてみると、SOD 活性値が高いほど MDA 値は低く、また SOD 活性値は α -Toc 濃度が高いほど高い。
5. 収縮期血圧、拡張期血圧とともに、MDA 値が高いほど高かったが、SOD 活性値との間には有意の関係が認められなかった。

稿を終えるにあたり、血圧測定値を利用させていただき、また本研究に御助言を賜りました山口大学医学部第二内科楠川禮造教授ほか、諸先生に厚く御礼を申し上げます。

文 献

- 1) 荒木英爾：癌と脂質過酸化。Geriatr Med 16: 1383-1389, 1978.

- 2) 内藤周幸, 山中 健: 動脈硬化性疾患と過酸化脂質. 日老医誌 15 : 187—191, 1978.
- 3) 阿部 裕, 末松俊彦, 鎌田武信, 松村高勝, 鉄谷多美子: 血清過酸化脂質と老化, 特に肝疾患との関連について. 日老医誌 15 : 211—214, 1978.
- 4) 坂本信夫, 佐藤裕造: 糖尿病と過酸化脂質. Geriatr Med 16 : 1393—1398, 1978.
- 5) Fridovich I: Superoxide radical and superoxide dismutase. Accounts Chem Res 5 : 321—326, 1972.
- 6) Strehler BL, Mark DD, Mildran AS: Rate and magnitude of age pigment accumulation in the human myocardium. J Geront 14 : 430—439, 1959.
- 7) Yagi K: A simple fluorometric assay for lipoperoxide in blood plasma. Biochem Med 15 : 212—216, 1976.
- 8) 芳原達也, 小林春男, 東原英治, 岩本 晋, 広田晴郎, 橋爪 章, 酒井恒美: 正常犬の赤血球および臓器中の Superoxide dismutase 活性. 山口医学 30 : 311—315, 1981.
- 9) 阿部皓一, 勝井五一郎: 血清トコフェロールの蛍光定量. 栄養と食糧 28 : 277—280, 1975.
- 10) 金井 泉, 金井正光: 臨床検査法提要. 金原出版, 東京, 1978.
- 11) 藤原元典, 渡辺徹一: 総合衛生公衆衛生学. 南江堂, 東京, 1978. 290.
- 12) 赤沢好温, 小出操子, 早川道雄, 東 淑江, 大石まり子, 菱本恒温, 高野恵美子, 高安正夫: 血清脂質とくに過酸化脂質と加齢の関係について. 医療 33 : 29—32, 1979.
- 13) 船迫真人, 上江州朝洋, 岡本幸春, 阪上良行, 谷本幸三, 大田幸一郎, 大畑雅洋, 藤田拓男: 加齢と血清過酸化脂質—比色法及び蛍光法による検討—. 日老医誌 15 : 347—354, 1978.
- 14) 植田和子: 血中 Superoxide dismutase 活性の加齢による変動および環境汚染物質による阻害. 第2報. 幼年期, 成年期, 老年期における血中 Superoxide dismutase 活性の比較. 岡山医学会雑誌 90 : 451—455, 1978.
- 15) 芳原達也, 東原英治, 小林春男, 岩本 晋, 広田晴郎, 西村洋子, 酒井恒美: 健康成人の血液中 Superoxide dismutase 活性値と血清脂質濃度との関係. 山口医学 30 : 317—322, 1981.
- 16) Desai ID, Lee M: Plasma vitamin E and cholesterol relationship in Western Canadian Indians. Am J Clin Nutr 27 : 334—338, 1974.
- 17) Lewis JS, Kiang A, et al: Relationship of plasma tocopherol, plasma cholesterol and age of normal and diabetic male and female human. Federation Proc 29 : 693, 1970.
- 18) 清水能人, 宮原 潔, 正路浩二郎, 佐野 清, 木畑正義: 健康成人の血清 Vit. E と血清脂質. 臨床栄養 53 : 173—175, 1978.
- 19) 富田 勲, 佐野満昭, 芦沢重男, 大田邦生, 菊地勝, 進上一男: 脳卒中易発症 SHR における脂質過酸化物と関連酵素活性の変動. 過酸化脂質研究 2 : 111—114, 1978.
- 20) 木畑正義: 血管障害における α -トコフェロールの動態をめぐって. 日老医誌 16 : 295—302, 1979.
- 21) 正路浩二郎, 木畑正義, 那須祥恵, 宮原 潔, 佐野清: 実験的心筋硬塞における過酸化脂質およびビタミン E の検討. 動脈硬化 7 : 395—398, 1979.

Abstract

Studies on Serum Lipidperoxide Values and Erythrocyte SOD Activities in an Aged Group

Eiji Higashihara, Tatsuya Hobara, Haruo Kobayashi, Toshihiro Kawamoto,
Susumu Iwamoto and Tsunemi Sakai

Serum lipidperoxide (LPO) values and erythrocyte superoxide dismutase (SOD) activities of one hundred and eighteen healthy persons ranging from sixty to eighty-nine years of age were measured and compared with those of thirty healthy young adults in their twenties.

At the same time, α -tocopherol (α -Toc), serum total-cholesterol (Total-CH), serum triglyceride (TG), serum high density lipoprotein cholesterol (HDL-CH), serum β -lipoprotein (β -Lipo) and blood pressure of the former group were measured and discussed as to the relationship with LPO and SOD.

The results obtained were as follows.

1) The mean and standard deviation (SD) of serum

LPO values (MDA values) in the aged group were 4.86 ± 1.04 nmol/ml and 95% rejection limits were 2.79~6.93 nmol/ml. Serum MDA values in the aged group were significantly higher than those in the young group.

2) TG levels increased and HDL-CH levels decreased according as MDA values increased.

3) The SOD activities in the aged group were 11.23 ± 1.49 units/mgHb, 8.27~14.19 units/mgHb, and were significantly lower than those in the young group.

4) SOD activities increased according as MDA values decreased or as α -Toc levels increased.

5) The higher MDA values were related to the higher systolic and diastolic pressures but there were no significant relations between blood pressure and SOD activity.

Key words: *Serum lipidperoxide, serum α -tocopherol, erythrocyte superoxide dismutase, serum lipid, blood pressure*

Department of Public Health, Yamaguchi University
School of Medicine, Ube, JAPAN