老年期における疾患の成立ち

＜司会＞ 大 島 研 三 (日本大学)

1) 老 化 と 疾 患

村 地 悌 二*

I. は じ め に

老化を問題にする際に当面する困難は、どのような現象を対象として論を進めるかということである。実際のところ「老化」という言葉の定義が今日のところ明確でない。研究の対象となる生物の種類によって、また個々の研究者の立場によって、扱っている現象そのものが異なっているが、ヒトや高等動物を対象として研究している人々の間で比較的一般的な見解をまとめると、「老化は、成熟期以後個体の機能が徐々に失われて行く状態である。」ということができよう¹⁾。

こうした機能の低下の究極には、死が予見されている。しかし「老化は死の確率を増すが、死の原因とはならない。」といわれているように、病理学的な検索成績によれば、老年者といえどもほとんどすべての例が何らかの疾患を原因とし、あるいは少なくとも何らかの疾患に関係して死亡するのが現実である²⁾。老化と死との間には、分かちがたい連鎖として疾患が結びついているように思われる。

II. 老化の諸相

はじめに記したように、老化現象としてとらえられているものの自体が論者によってまちまちである。この点を整理するために、Korenchevsky 博士³⁾ は老年者にみられる変化を現象面から観察し、すべての人に共通してみられる変化と、老年期に高頻度に見られるが全例に必発するとはかぎらない変化とに分け、前者を生理的老化、後者を病的老化と名づけている。

生理的老化とは、すべての生物において、時の経過とともに避けることのできない恒常的かつ普遍的な変化があることを予想して名づけられたものであり、当然そうした変化は個々の細胞自体に根ざしたものであり、あるいは全細胞に共通して現われてくるものであろうと考えられる。

一方、ヒトにおける病的老化のもっとも大きな原因は、動脈硬化による二次的な老化促進作用であるとのべられているが、全身の組織がその栄養を血管系を介してあおんでいる以上、動脈硬化は組織や細胞の代謝に障害をもたらし、その結果ひき起こされる変化は生理的老化と区別することが困難な場合が多い。したがって実際上は生理的、病的両種の変化が、一括して老化現象として取り扱われることも、ある程度やむをえないと思われる。

しかし同じく動脈硬化といっても、血流に対してもっとも大きな障害を及ぼす粥状硬化は、それ自身病的な機序であるとする見解が多く、その結果起こってくる局所的な変化は明確に一つの疾患としてとらえられている。老年者に多い疾患である種々の動脈硬化性病変がこの例である。

組織の栄養と老化の関係については、Max Bürger 教授⁴⁾ は、毛細血管を有せず浸透によって栄養がもたられる組織、いわゆる bradytrophe Gewebe に年令的变化がとくに著明に現われることを強調している。こうした組織の変化が局所的に強く現われたときには、やはり一つの疾患の形をとってくる。眼の水晶体や、軟骨組織の病変がそのいい例である。

以上とりあげた諸疾患は、いずれも老年期にきわめて多くみられるものであって、その成り立ちの中に、老化と疾患との一つのかかわり合いが示されている。

* T. Murati: 日医大老人病研究所臨床部。

表 1. 老化の諸学説

A. 老化を病的な過程とみなすもの	
1) 病理蓄積説	} 消耗説
2) ストレスによる老化学説	
B. 老化を生理的な過程とみなすもの	
1) 生氣説	
2) 臓器原発説	
3) 害物質の蓄積説	
4) 放射線学説	
5) 自己免疫学説	

Ⅲ. 老化学説と関連した諸疾患

前章で記した Korenchevsky 博士の所説では、真の意味の生理的老化と疾患とが対極した位置におかれており、その中間に病的な機序によって起こるものであるが實際上生理的老化と区別しがたいものとして、病的老化の存在が設定されている。

それでは老化に関する諸学説において、疾患はどのように位置づけられているであろうか。表 1 は、尼子富士郎先生⁵⁾、篠原恒樹博士^{6,7)}の総説に基づいて従来の諸学説を整理し、上記の観点から分類したものである。

A として、老化を病的な過程とみなすものがある。古くからいわれている病理蓄積説がその代表的なものであり、Selye 博士のストレスによる老化学説もこの範疇に含まれる。いわゆる消耗説として一括することもできるこれらの学説の中では、老化と疾患とが本質的には区別されていない。

次に B として、老化を生理的な過程とみなすものがある。これらの学説においては、前章でものべたように、老化はすべての生物に共通の不可避な、恒常的かつ普遍的な、時の経過に伴う変化としてとらえられている。したがって最近のこの方面の研究は、細胞のレベル、あるいはさらに分子生物学のレベルで進められる傾向が強いが、これらの学説でとりあげられている変化が、特殊な形で偶発的かつ局所的に現われた場合には、一つの疾患の形をとる可能性が考えられる。

たとえば、第 4 の放射線学説は、放射線による体細胞の突然変異が、該細胞に有害に働いて体細胞の減少をきたすという説であるが、ここで老化と関連づけて問題とされている細胞の突然変異と癌の発生との関係は一つの興味のある課題である。第 5 の自己免疫学説は、脊椎動物において、時の経過とともに体細胞内の認識 pattern の喪失により自己免疫反応が惹起され、これが老化をも

図 1. 昭和44年度女子死亡率 (厚生省：人口動態統計)

たらすという説である。ここで重視されている年齢に伴う免疫機構の変化と、諸種の自己免疫疾患との関係も今日の課題として欠かすことができない。

その他老化を説明するためにとりあげられているさまざまな機序は、一方またある疾患の発生とも関係しているものが多い。そうした疾患は必ずしも老年者に特徴的なものとはかぎらないが、全年令を通じて起こってくる経時的変化と疾患の発生とを関係づけるものとして注目される。ここに老化と疾患との第 2 のかわり合いをみることができる。

Ⅳ. 老化と死

第 1 章でのべたように、老化は死につながり、死は實際上疾患によってもたらされる。そこで本章では、年齢と死との関係を検討したい。

「死の確率は年齢とともに対数的に増加する。」これは高等動物を通じてみられる有名な Gompertz 氏の法則⁸⁾である。わが国の死因統計について検討しても、昭和 44 年度的女子死亡率の年齢的推移を記した 図 1 のように、総死亡率は 30 才前後から片対数グラフの上で直線に近い上昇を示している。具体的には、ほぼ 8 年ごとに倍増するという成績である。

さらに疾患別にみると、脳血管疾患および心疾患による死亡率は、単に老年期で上位を占めるばかりでなく、

総死亡率と同様の対数的な増加を示している。動脈硬化と関係が深いこれらの疾患が、老年期の死に対して大きな意味をもつことは、第1章に記したことからも当然予想される。

次に多くみられるのは悪性腫瘍による死亡であるが、その死亡率は年令が進むと上昇の度が減じ、高令期ではかえって低下している。本図にみられるかぎりでは、悪性腫瘍は確かに老年期に多い疾患ではあるが、前記2種の疾患群ほど、老年期に特徴的であるとはいえないように思われる。

ここに今一つ重視されるべき疾患がある。図にも示した肺炎および気管支炎であって、その死亡率は全死亡率よりもさらに急峻な線を描いて、年令とともにみごとに対数的に増加している。このような傾向を示す疾患はほかには見出すことができない。

以上の成績は、米国の死因統計について、Kohn 博士¹⁰⁾が記しているところとよく一致している。

肺の炎症は全年令層を通じてきわめて常在的な疾患であり、罹患に際しての体外的な要因がとくに老年者で多いとは考えられないのに、それによる死亡が前述のようにきわめて典型的な年令の上昇を示すことをみると、罹患から死にいたる過程に、患者の身体機能の状态が大きく影響していることが考えられる。この点から、年令に伴う機能の変化と、死亡率の上昇との関係についての考察が、実際の意味をもつ一つの機縁が生じてくる。また、本章の最初にかかげた命題は、「疾患にかかる機会、あるいは疾患が死をもたらす確率は、年令とともに対数的に増加する。」といふおすこともできるであろう。

図 2. 視覚単純反応時間 (村地ほか)
(健康女子: 352名)

ここに老化と疾患との第三のかかわり合いが生じてくる。

V. 老化と機能

それでは生体の機能は年令とともにどのような推移を示すであろうか。図2は、年令の影響が端的に現われるとされている反応時間のうち、もっとも簡単な視覚単純反応時間を厳選された健康女子を対象として測定した著者らの成績¹¹⁾から作製したもので、20才代の反応する速度を100%として、各年代の平均値を示してあるが、全体としてほぼ直線的に低下していくとみなしてよいように思われる。

多くの機能検査によって同様の事実が確かめられており、「身体の機能に関する測定値は時とともに直線的に低下する。」ことが、Shock 博士¹²⁾によって老化の属性の一つにあげられている。そこで機能の直線的低下と死亡率の対数的な上昇、この両者をいかに結びつけるかという点に、これまで多くの論議がかわされてきた⁹⁾。いわゆる老化の数理説の一部をなすものであるが、そうした学説のあるものは二つの事実を同時に説明することができず、一方この点を説明しえたとするものはこれまでのところ不確定な仮説を前提としているというそしりを免れていない。

ここで一つ留意すべきことは、論議の基となっている生体機能に関する測定値が、いずれも認知するに十分な量の刺激が与えられて、これに反応する結果をみたもの

図 3. 右第1趾足底面振動覚 (村地, 石丸)
(150 c/s: 1,302名)

であり、生体内外の情報が認知される過程の年令的变化は、考察の外におかれている点である。こうした面を考慮した場合、生体機能の低下がはたしてすべての面で直線的といえるかどうかという問題は、あらためて検討する価値があると思われる。

図3は、著者らが以前行った振動覚閾値の年令的变化に関する研究¹³⁾の中から、右第1趾足趾面で知覚しうる最小の振動幅を測定した成績を示したものであるが、20才から50才までの健康者で対数的に上昇する傾向が認められる。60才以上の被検対象は老人ホームの在住者であって真に健康といえない例が含まれていたためか、それまでの推移に比べより高い値が示されている。いずれにせよ全年令層を通じての閾値の上昇が、直線的な推移を上回ることは確かである。

振動覚閾値の上昇が年令に対し対数的であることはそれ以前の諸家の成績にもみられるが、聴覚の閾値に関する比較的新しい Hinchcliffe 博士¹⁴⁾の報告でも、その年令の推移が同じく対数的であることが記載されている。

このような成績から、外部からの刺激を知覚するに際して、認知されない情報の数が年令とともに対数的に増加することが予想されるが、生体内部の情報伝達に際しても、同じような欠除が将来されるのではないかと考えられる。こうした事象が、ただちに死亡率の対数的増加と結びつくと主張するわけにはいかない。しかし、「生体の機能が直線的に低下する。」と語られる際には、少なくともそれと同様な重さをもって、「閾値が年令とともに対数的に上昇する。」ことがとりあげられるべきであろうと著者は考えている。

VI. 終わりに

本稿においては老年者に多い疾患の成り立ち、老化学説にとりあげられている事象に関連をもつ疾患、ならびに機能の年令的变化と疾患と死との関係について論述した。最後の事項については次のような事実があると考え

られる。

「疾患に罹患し、あるいは疾患が死をもたらす確率は年令とともに対数的に増加する。一方、生体機能に関する測定値のうち多くのものは直線的に低下するが、知覚の閾値は対数的に上昇する。」

- 文 献 1) 村地悌二, 篠原恒樹: 老化と老年期, 病態栄養学双書第9巻, 老年者, 第一出版, 東京, 1972, p. 3. 2) 関 増爾, 豊倉康夫: 老年者の死因 (剖検 1,866 例について), 老年病 1: 52, 1957. 3) Korotchevsky, V.: Physiological and Pathological Ageing, S. Karger, Basel & New York, 1961. 4) Bürger, M.: Altern und Krankheit, 4 Aufl., G. Thieme, Leipzig, 1960. 5) 尼子富士郎: 老化学説の概観, 浴風園紀要 48: 1, 1968. 6) 篠原恒樹: 加齢の諸学説, 医学のあゆみ 62: 249, 1967. 7) 篠原恒樹: 老化の諸学説, 日医師会誌 64: 503, 1970. 8) Gompertz, B.: On the nature of the function expressive of the law of human mortality and on a new mode of determining life contingencies, Phil. Trans. Roy. Soc. (London), Ser. A. 115: 513, 1825 (文献9より引用). 9) Strehler, B. L.: Time, Cells, and Aging, Academic Press, New York and London, 1962. 10) Kohn, R. R.: Human aging and disease, J. Chronic. Dis. 16: 5, 1963. 11) 村地悌二: 健康老年者の栄養状態, 日老医誌 3: 237, 1966. 12) Shock, N. W.: Physiological aspects of aging in man, Ann. Rev. Physiol. 23: 97, 1961. 13) 石丸安世: 振動感覚に関する研究, 日内会誌, 47: 967, 1958. 14) Hinchcliffe, R.: The pattern of the threshold of perception for hearing and other special senses as a function of age, Gerontologia 2: 311, 1958.

2) 老 化 と 代 謝

山 村 雄 一*

老化に伴って、核酸、蛋白質、脂質、糖質の代謝は、表1に示すようにいずれもその turnover rate が低下する。したがって血清中の生化学的測定値が変化していないときでも、その背景を形づくる代謝の回転は低下していることが多い。

たとえばラットを用いて血清のコレステロール量と、コレステロールの代謝を調べてみると、老化に伴って血清コレステロール量はそれほど変化しないラットでも、その背景となっている腸管からのコレステロールの吸収、肝におけるコレステロールの生合成、胆管へのコレステロールの排泄などはいずれも低下していた。

次に正常健康な男子に卵黄9個を毎日1週間与えて血清コレステロールレベルを測定したところ、著しくレベルが上昇した者と、ほとんど変化を認めないものがあることがわかった。そこで Wistar 系統系ラットを用いて1%コレステロール食を7週にわたって与えたところ、著明に血清コレステロールが上昇する群 (good responded) と、若干上昇する群と、ほとんど上昇しないかわずかに上昇する群 (poor responded) との3群に分かれることがわかった。

そこで good responded と poor responded の両群をとりあげ、おのおののコレステロール代謝を調べたところ、コレステロールの吸収や生合成にはほとんど差異は認められないが、胆管からの代謝排泄速度に大きな差異があり、poor responded に比べて good responded の排泄は著しく遅延していた。

次にこの2群の動物を標準食餌で飼育を続けると、生後2ヵ月ではコレステロール値に差がないのかかわらず、6ヵ月になると両者の間に差が認められ、good responded の血清コレステロール値は有意に高い値を示した。

そこで生後1, 12, 24ヵ月のラットについて、それぞれ1% および 2.5% コレステロール食1週間投与を行

表 1. 老化と代謝

	老化に伴って起こる変化
核 酸	核分裂の低下 DNA の新生 (核分裂に伴う), turn over はいずれも低下 DNA の消耗, DNase の活性上昇 DNA と蛋白との結合が強くなり, 不可逆結合となる.
蛋白質	体細胞数の減少 血清アルブミンの turn over の低下, 半減期の延長 尿中クレアチン量の増加
脂 質	血清リポ蛋白, トリグリセリド, コレステロールは一般に上昇しやすい, その後老化が進むと低下 コレステロールの turn over 低下
糖 質	グルコース処理能力の低下
電解質	細胞内: K, Mg, P の減少 細胞外: Na, Ca 不変
水	老化は乾燥への過程である. 日本人 老人 57%, 若人 61% 米国人 老人 53%, 若人 61%

ったところ、コレステロール値の上昇度は高令ラットとなるほど上昇率が高くなることがわかった。また一度コレステロール値が高まった good responded のラットを高令にいたるまで飼育しても、コレステロール値は poor responded に比しかなり長期間高い値を示すことが明らかとなった。しかし高令ラットの肝におけるリポ蛋白生合成速度には両者の間に差は認められない。

次に good と poor responded のラット同志を交配して子ラットを得たところ、雌雄ともに親と同様な反応を示し、コレステロール食を与えることによって血清コレステロール値の上昇度に差を認めた。

このような結果から、老化に伴って起こる代謝回転速度の低下とその結果としてみられる代謝異常には遺伝的背景がかなり濃厚であることを指摘したい。

* Y. Yamamura: 阪大第3内科.

3) 老 化 と 免 疫

畔 柳 武 雄* 杉 山 始 篠 原 恒 樹**

緒 言

感染症の病像および予後に関して若年者と老年者の間に認められる大きな差異は、生体反応ことに免疫反応の差によるものと常識的に考えられているが、これがあまりにも当然視され過ぎた結果として、今日まで“老化と免疫”というテーマがあまり研究者の関心をひかなかったことは否むべくもない。

本稿では“老化と免疫”の問題について、主として臨床的研究成果にもとづいて、若干の考察を加えてみたい。

老化と免疫不全

1920 年、1950 年および 1967 年のわが国における年令別にみた肺炎死亡率（人口 10 万対）を検討してみると、図 1 に示すように化学療法剤抗生物質発見以前の 1920 年に比し、化学療法の普及をみた 1950 年および 1967 年では 5 才～59 才代では死亡率の著減を示しているが、0 才～4 才群および 60 才以上群の死亡率の減少はそれほど顕著ではない。0 才～4 才を各年令別に分け、1967 年の年令別肺炎死亡率を検討すると、0 才群で死亡率が著しく高率で以後急減し 60 才以上で急増し始め、70 才以後では 0 才群以上の死亡率を示す。

1967 年度の年令別インフルエンザ死亡率（人口 10 万対）をみても同様の傾向がみられ、70 才以後の死亡率は 0～4 才群以上の高率である。球菌感染症には血清抗体が、ウィルス感染症には細胞免疫が大きな意義を有するが、以上の事実は老年者ことに 70 才以上では、免疫能の未熟な 0 才群と同等あるいはそれ以上の血清抗体および細胞免疫の両面にわたる免疫不全が存在することを示唆している。

年令別に Anti-Flagellin, Anti-Streptolysin (ASLO) および Anti-Coli I の抗体価を検討すると、三者とも 61 才以後著明に低下しとくに 71 才以後ではきわめて著しい低値を示す (Haferkamp¹⁾)。久保²⁾ は老年者では

図 1. 年次別にみた年代別肺炎死亡率
(人口10万対)

肺炎球菌に対する血液殺菌力価が著しく低値を示し、同種赤血球凝集素価も著しい低値を示すことを明らかにしている。

年令別にツベルクリン反応陽性率を検討すると、50 才代約 75%，60 才代約 80% を示すが以後減少し 70 才代約 68%，80 才代 40% となる (阪田³⁾)。さらに年令別にツベルクリン反応の強さを検討すると、70 才以後ではツベルクリン反応 (H) のものの比率が著減する。いうまでもなくツベルクリン反応は遅延型アレルギーであり、cell mediated immunity に関係する。したがって老年者ことに 70 才以後では、細胞免疫の低下が存在すると推定できる。

末梢リンパ球の PHA による幼若化率は、細胞免疫を反映するものと考えられているが、20 才代健康者 46 例および 70 才代健康者 30 例について、末梢リンパ球の PHA 幼若化率を検討すると、表 1 に示すように Mitose の % は 20 才代 46%，70 才代 22% で、0.1% 以下の危険率で 70 才代群の Mitose % の低値が証明される。芽球化率は 20 才代 59%，70 才代 45% で、やはり 0.1% 以下の危険率で、70 才代群における低値が証

*T. Kuroyanagi: 東大第 3 内科 (現 埼玉医大)。

**H. Sugiyama, T. Shinohara: 浴風会病院。

表 1. 老年者のリンパ球 PHA 幼若化率

年 令	21 ~ 30	71 ~ 80
例 数	46	30
ミ ト ー ゼ	46 ± 18%	22 ± 18%
<i>p</i>	<0.001	
芽 球 化 率	59 ± 12%	45 ± 18%
<i>p</i>	<0.001	

明された。

急死剖検例⁴⁾について、年令別に脾重量および体重比を検討すると、60 才以上老年者では脾重量および体重比の著明な減少が認められる。若年者と老年者について、末梢リンパ球数を比較してみると、白血球数およびリンパ球百分率はそれぞれ若年者群白血球数 6680/cmm, リンパ球百分率 36.0%, 老年者群白血球数 6840, リンパ球百分率 36.5% で、有意差はない。Adrenalin 皮下注射により末梢リンパ球は一過性増加を示すが、その増加率は若年者群 +282%, 老年者群 +168% で、老年者群におけるリンパ組織よりのリンパ球動員能の低下を示している (前川・衣笠⁵⁾)。

年令別に急死剖検例について、胸腺重量およびその体重比を検討すると、60 才以後老年者では両者とも著明に低下している。さらに年令別に胸腺髄質の Hassal 小体数を検討すると、加令とともに減少し、50 才以後では著明な低値を示す (Hammar⁶⁾)。

老年者における自己免疫

年令別に血清蛋白像を検討すると、総蛋白量は各年代間に有意差はないが、 γ -globulin 値は 15~25 才群 15%, 26~45 才群 14.1%, 46~60 才群 17.4%, 61~91 才群 18.6% と明らかに老年者で高値を示す (Haferkamp)。我々の検討でも 25~49 才群 15.6%, 50~64 才群 16.1%, 65~79 才群 17.8%, 80~91 才群 18.4% と加令とともに増加し、ことに 65 才以上で増加の著しいことを示していた。

年令別に IgG, IgA および IgM 値を検討すると、61~91 才群では、IgG 23.2 mg/ml, IgA 6.5 mg/ml, IgM 2.3 mg/ml と 26~45 才群の IgG 16.1 mg/ml, IgA 5.1 mg/ml, IgM 2.1 mg/ml に比し、IgG および IgA の明らかな増加を示しているが、IgM は大きな差はない (Haferkamp⁷⁾)。さて若年対照群の値を 100% と

し老年者群の値を求めると、IgG 210%, IgA 200%, IgM 130%, ASLO 70%, Anti-Coli I 40%, Anti-Staphylolysin 40% で、老年者では IgG, IgA は高値を示すが、逆に ASLO, Anti-Coli I, Anti-Staphylolysin などの抗体価は低値を示す。

Rowley⁸⁾ は健康者における年令別の抗核抗体陽性率を検討し、陽性率は加令とともに上昇し、70 才以後では約 40% に及ぶ陽性率となることを報告している。欧米の報告⁹⁾ では、老年者では抗甲状腺抗体、抗胃抗体およびリウマチ因子などの陽性率が著しく高いとされている。我々が年令別にクームス試験、抗核抗体、LE test, および TA test の陽性率を検討した成績では、クームス試験が 65 才以上群で 2/139 例、抗核抗体が 65 才以上群で 4/603 例、TA test が 65 才以上群で 1/139 例に陽性であったのみである。これに反し、リウマチ反応の陽性率は加令とともに増加し、25~49 才群 10%, 50~64 才群 13%, 65~79 才群 20%, 80~91 才群 20% の陽性率を示した。年令別にリウマチ反応陽性例と陰性例について、血清 γ -globulin 値を比較すると、図 2 に示すように、リウマチ反応陽性例は陰性例に比し γ -globulin 値が高値を示した。

以上の事実は、老年者では、extrinsic antigen に対する血清抗体産生能が低下しているのに免疫グロブリン値が増加しており、これは内因性自己抗原に対する自己抗体産生能がむしろ亢進しているためであることを示唆する所見といえる。

Axelsson¹⁰⁾ が 6,995 例について良性単クローン性免疫グロブリン血症の年令別頻度を検討した成績では、20 才代 0%, 30 才代 0.2%, 40 才代 0.1%, 50 才代 1.1.

図 2. RA test 陽性例および陰性例の年代別 γ -globulin 値

表 2.

良性単クローン性免疫グロブリン血症の出現頻度	
18~69才	0/572
70才以上	12/661 (1.8%)
男	8/509 (1.6%)
女	4/152 (2.6%)
M 蛋白の Ig 型および L 鎖型	
IgG	8 例
IgA	3 例
IgM	1 例
λ 型	6 例
κ 型	6 例

%, 60 才代 1.7%, 70 才代 2.0%, 80 才代 5.7% と 50 才以後頻度の急激な上昇を示す。我々が 1,233 例について検索した成績では、表 2 に示すように 18~69 才群 572 例中 0%, 70 才以上群 661 例中 12 例 1.8% に本態性良性単クローン性免疫グロブリン血症を見出した。IgG 型 8 例, IgA 型 3 例, IgM 型 1 例で、Light chain は κ 型 6 例, λ 型 6 例であった。

Michaux & Heremans¹¹⁾ は良性単クローン性免疫グロブリン血症をリンパ網内系腫瘍に合併する第 1 群、遷延感作を誘因とすると思われる第 2 群および本態性の第 3 群に分類している。河合¹²⁾によれば、良性単クローン性免疫グロブリン血症 156 例中、第 1 群 10%, 第 2 群 60%, 第 3 群 30% であった。この 156 例の発症年齢分布を検討すると、50~75 才群で著しく頻度が高い。56 才以後第 2 群の頻度が著増し、61 才以後は第 3 群の著増をみる。

考 察

老年者では外因性抗原に対する抗体産生能が低下している。ツベルクリン反応および末梢リンパ球の PHA 刺激による幼若化現象は細胞免疫能を反映するが、老年者でこれがともに低下していることは、老年者では細胞免疫が低下していることを物語る所見である。老年者における血清抗体および細胞免疫両面にわたる免疫不全は、加齢に伴う抗体産生組織の萎縮によるものと考えられるが、Kishimoto¹³⁾ はマウスにおいて、老化に伴い血清抗体産生細胞および細胞免疫に関与するリンパ球が減少することを明らかにしている。

老年者においては、化学療法にもかかわらず肺炎死亡率が免疫能の未熟な 0 才群以上に高率であり、またイン

フルエンザ死亡率が高いことは、老年者における免疫不全がきわめて大きな役割をなしていることを示すものであり、老年者の感染症の治療上重要な因子である。

Gazdar¹⁴⁾ は (NZB/Bl×NZW) F₁ hybrid マウスにおける自己免疫疾患の発現と murine sarcoma virus 腫瘍に対する腫瘍免疫能（細胞免疫）との関係を年令的に検討し、老化とともに腫瘍免疫能が低下し、これに続発して自己免疫疾患が続発することを明らかにしている。Zatz¹⁵⁾ も NZB マウスの自己免疫疾患と細胞免疫との関係を追求し、老化とともにリンパ組織の recirculating lymphocyte (細胞免疫に関与する胸腺依存性リンパ球) の pool が著減し、これに続発して自己免疫疾患が発現することを認めている。これらの動物実験は、老化に伴う免疫不全ことに細胞免疫が種々の自己免疫現象の発現の predisposing factor となることを明らかに示している。

老年者では外因性抗原に対する抗体産生能は低下しているにもかかわらず、免疫グロブリン値はむしろ高値を示しているが、これは内因性自己抗原に対する自己抗体産生がむしろ亢進しているためであろう。さてこの自己抗体の産生に、老年者でみられる血清抗体産生能および細胞免疫の両者にわたる免疫不全が predisposing factor となっていることは、上述の NZB マウスを用いる実験成績から容易に推定されるところである。

老年者では第 2 群良性単クローン性 M 免疫グロブリン血症の頻度が高いが、このことは老年者では免疫不全ことに細胞免疫不全により慢性感染による長期間の持続性抗原刺激が起り、岡林¹⁶⁾ のいう遷延感作の機序で抗体産生細胞の変貌が招来され、M 蛋白クローンの増殖による M 蛋白血症や禁止クローン増殖による自己免疫現象が惹起されることを示唆する所見といえる。

Jacobs¹⁷⁾ らは年令別に末梢リンパ球の染色体分析を実施し、aneuploid リンパ球の出現率が加齢とともに増加し、65 才以上では 10% 以上に及ぶことおよび老年者女性で出現率の高いことを明らかにしている。このことは老年者では immunocyte の不安定性が増大していることを物語る所見といえる。一方老年者ことに 71 才以後では、第 3 群の本態性良性単クローン性免疫グロブリン血症の頻度が高いが、これは老年者における immunocyte の不安定性を支持する所見といえる。この immunocyte の不安定性が禁止クローンの増殖へとつながることは推定にかたくない。老年者で胸腺の萎縮および髄質 Hassall 小体数の著減をみることは、老年者における自己免疫現

図 3.

象の発現に、胸腺の免疫中枢としての機能の低下ないし喪失がなんらかの役割をなしていることを推定せしめるものである。

以上老年者の自己免疫現象には、図3のように免疫不全に続発する遷延感作、immunocyte の不安定性に起因する禁止クローンの増殖および胸腺機能の低下などが複雑にからみあっているものと推定される。

Walford¹⁸⁾ は老年者にみられる自己免疫現象が老化の原因であるとの仮説を提唱している。本稿ではこの問題については論ずるところがなかったが、Walford の仮説は確かに attractive な仮説ではあるが、なお今後の研究にまつべき点がきわめて多いといわざるをえない。また老年者にみられる免疫不全ことに細胞免疫不全が発癌とどのように関連するかの問題もきわめて重要な研究課題である。これらの点を含め“老化と免疫”の問題は、明日に残された重大な研究課題であり、今後わが国においてこの面での研究の飛躍的進歩が切望される。

文 献 1) Haferkamp, O., Schlettwein-Gsell, D., Schwick, H. G. & Störko, K.: Serumprotein in ageing population with particular reference to evaluation of immune globulins and antibodies, *Gerontologia* **12**: 30, 1966. 2) 久保郁哉, 吉村博子: 血液殺菌力並びに之に関連する血液因子の年令的差異について, *日血会誌* **11**: 144, 1948. 3) 阪田泰正, 中村フサエ, 矢吹豊秋: 老人に於けるツベルクリン反応に関する研究, *老年病*

3: 679, 1959. 4) 林香苗: 日本人並びに日本産医学実験動物の解剖学及び生理学計数, 解剖生理計数表刊行会, 岡山, 1956. 5) 前川正, 衣笠恵士: 老年期の正常血液像, *日血会誌* **20** (3): 105, 1957.

6) Hammar, J. A.: Die Menschen Thymus in Gesundheit und Krankheit. Teil I; Das normale Organ, *Z. Mikr. Anat. Forsch.* **6**: 107, 1929. 7) Haferkamp, O., Schlettwein-Gsell, D., Schwick, H. G. & Störko, K.: Serumproteine in hohen Lebensalter unter besonderer Berücksichtigung der Immunglobuline und Antikörper, *Klin. Wschr.* **44**: 725, 1966. 8) Rowley, M. J., Buchanan, H. & Mackay I. R.: Reciprocal change with age in antibody to extrinsic and intrinsic antigens, *Lancet* **2**: 24, 1968. 9) Lichtman, M. A., Vaughn, J. H. & Hames, C. G.: The distribution of serum immunoglobulins, anti- γ G globulins (“rheumatoid factors”) and anti-nuclear antibodies in white and negro subjects in Evans county, Georgia, *Arthritis Rheum.* **10**: 204, 1967. 10) Axelsson, U., Bachmann, R. & Hällén, G.: Frequency of pathological proteins (M-components) in 6995 sera from an adult population, *Acta Med. Scand.* **179**: 235, 1966.

11) Michaux, J. L. & Heremans, J. F.: Thirty cases of monoclonal immunoglobulin disorders other than myeloma or macroglobulinemia. A classification of disease associated with the production of monoclonal type immunoglobulins, *Amer. J. Med.* **46**: 562, 1969. 12) 河合忠: 良性M蛋白血症; 免疫グロブリン病, 畔柳・大高・松橋編集, 医学書院, 東京, 1971, p. 143. 13) Kishimoto, S., Isuguchi, I. & Yamamura, Y.: Immune response in aged mice, *Clin. Exp. Immunol.* **5**: 525, 1969. 14) Gazdars, A. F., Beitzel, U. & Talal, N.: The age related responses of New Zealand mice to a murine sarcoma virus, *Clin. Exp. Immunol.* **8**: 501, 1971. 15) Zatz, M. A., Mellor, R. C. & Lance, E. M.: Changes in lymphoid populations of ageing CBA and ZNB mice, *Clin. Exp. Immunol.* **8**: 491, 1971.

16) 岡林篤: 感作, 感染の免疫病理学的研究, *日病会誌* **51**: 223, 1962. 17) Jacobs, P. A., Bruton, M., Court Brown, W. M., Doll, R. & Goldstein, H.: Changes of human chromosomes count distribution with age: evidence for a sex difference with age, *Nature* **197**:

1080, 1963. 18) Walford, R. L.: The immunologic theory of aging, *Gerontologist* 4: 195, 1964.

4) 内科の立場から

—動脈硬化症—

八 杉 忠 男 佐 々 英 一*

I. 目 的

最近では動脈硬化症、とくに粥状硬化症は、老化というよりはむしろ脂質代謝異常をその成因の一端とする代謝性疾患の一つであるとの考え方もある。しかし粥状硬化症の進展に加齢という要素も重要な役割を果たしていることも事実であり、ここでは老化の粥状硬化症の進展に関与する本態について、とくに脂質代謝の面から、

1) 低比重 (LDL) および超低比重リポ蛋白 (VLDL), 2) 高比重リポ蛋白 (HDL), 3) 動脈組織へのリポ蛋白の取り込みおよび放出の三点について検討を加えた。

II. 研究方法

1) 血清リポ蛋白の測定: 健常例, 脳卒中例, 虚血性心臓病例の計 710 例について, 低比重リポ蛋白, 超低比重リポ蛋白, 高比重リポ蛋白を超速心法によって測定した。

2) リポ蛋白の取り込みおよび放出の測定: 実験対象としては一般に体重 3 kg の生後 6 ヶ月の雄性家兎を用いたが, 加齢による影響については生後 20 日, 2 ヶ月, 6 ヶ月, 24 ヶ月の雄性家兎を対象とした。

測定方法の詳細はさきに他に報告した方法によったが, コレステロール C¹⁴ により標識したリポ蛋白を用い, これと家兎の胸部大動脈を incubate し, 取り込まれた放射能を液体シンチレーターで測定した。またあらかじめ標識リポ蛋白を取り込ませた動脈組織を medium と incubate し, medium 中に放出される放射能を測定した。

3) ヒト胸部大動脈のリポ蛋白分布に関する免疫組織学的検索: 超速心法によって得たヒト LDL と Freund

の完全抗原を等量加えて抗原として家兎を免疫し, 3 週間後に追加免疫を行った。次いで 1 週間後に瀉血し, 抗ヒト LDL 血清を得た。なお前記血清から低温エタノール分画法によって γ -globulin 分画を取出し, これに螢光色素 (FITC) をラベルした。標本の作製は凍結切片法により, 染色は 37°C にて 30 分間反応させた。

III. 成績および考察

1) LDL および VLDL の atherogenesis について

脳卒中例, 虚血性疾患例では健常対象例に比して LDL, VLDL ともにその血中濃度は増加しており, 高脂血症の存在が動脈硬化症の進展を促進させるという諸家の報告と一致する。図 1 は LDL, VLDL の年令推移を示しているが, 男性では年令とともに増加し, 40 才を過ぎるとより急激に増加するが, 60 才代ではかえって低下の傾向がみられる。女性では若年時代の男性より低値を示すが, やはり年令とともに増加し, 更年期を過ぎるとその程度は顕著で男性を越えるが, 60 才代では低下する傾向にある。現在, LDL および VLDL に atherogenesis のあることは衆知の事実であり, この点, LDL および VLDL が年令とともに増加し, とくにその程度が中年から初老にかけて強いということは, この時期に血中脂質よりとくに強い atherogenesis を受けることを示唆している。一方, より高令になると, 両リポ蛋白の血中濃度はかえって減少してくるが, これは食餌や, 代謝回転の低下の影響を受けるためと考えられるが, また一方ではある程度以上の血中脂質値を続けたものは, この年代ではもはや動脈硬化性疾患の臨床症状を呈し, 低値をとったもののみが, 健常例として残ってきたためであるとも考えられる。いずれにしても, この年

* T. Yasugi, E. Sasa: 日大第2内科。

図 1. Serum concentration of low and very low density lipoproteins

図 2. Serum concentration of high density lipoproteins

代で LDL, VLDL の血中濃度が低下するという事は、この年代ではより若年者に比して血中脂質の面からの atherogenesis の受けかたは減少しているものと考えられる。この点、White らの多数の剖検例の検討では、動脈硬化は若年代より始まり、中年になると急激に進展し、50 代で頂点に達したあと、その後の進展はゆるやかになるとの報告は興味がある。

2) HDL の antiatherogenesis について

図 2 は男性症例を高脂血症のあるもの、健常平均値を示すもの、著しい低値を示すものの 3 群に分け、さらにそれぞれ健常例と動脈硬化症例に分けた HDL 値を示したものであるが、いずれの場合でも健常対象例はほぼ一

定の値を示しているのに対して、動脈硬化症例では著明に低下しているのが認められる。

次に家兎の胸部大動脈を用いて動脈壁への LDL の取り込み実験を行ったが、incubate する medium 中に LDL と HDL を同時におくと、LDL の大動脈への取り込みは、LDL 単独に比して約 1/2 に抑制された。また、あらかじめ放射性 LDL を取り込ませてある動脈壁よりの LDL の放出に対する影響をみるために、me-¹²⁵I medium 中に HDL をおくと、放出は medium 単独に比して約 3 倍に増加する。これらの事実は、HDL は動脈組織への LDL の取り込みを抑制し、また同組織よりの LDL の放出を促進させるという機序により、antiatherogenesis を有する可能性を示唆するもので、前記した動脈硬化症例における HDL 値の低下という事実を説明しうるものと思われる。

図 3 は健常例の高比重リポ蛋白の年齢推移を示したものである。男性ではほぼ一定の値をとり続けており、女性では男性より高値をとるが、30 代、40 代、50 代と一定の値を示すが、60 代では男性とほぼ同程度になる。一般に女性のほうが HDL の血中濃度が高いということが、男性に比して女性のほうが動脈硬化の進展が軽いということに通じるのであろうが、男性、女性ともに年齢に伴う変動は少なく、したがって動脈硬化症例で認められる HDL の低下は、加齢に伴うものとは考えがたく、むしろ加齢以外のなんらかの理由で HDL が減少し、atherogenesis を助長させるものと考えられる。

図 3. Serum concentration of high density lipoproteins (normal subjects)

3) 動脈組織へのリポ蛋白取り込みに及ぼす加齢の影響

蛍光抗体法によって生後 4 日目の新生児, 8 才の小児, 38 才の成人, 63 才の老人の胸部大動脈における低比重リポ蛋白の分布に検討を加えると, 新生児では血管壁全層にわたって膠原線維部に蛍光が著明であり, 小児ではやはり全層にわたって蛍光を認めるが, 細胞内に顕著である。成人においては蛍光は内膜に近いほど強くなり, 老年者では内膜部に集中しており, 中膜部では若年者にくらべて著明に少ないのが注目される。

このように成長期にあるもの, 成熟期にあるもの, 老年期にあるものでは, 組織の代謝活性に応じて, 低比重リポ蛋白の分布にかなりの差異が認められるので, 動脈組織へのリポ蛋白の取り込みに対する加齢の影響をみるために, 生後 20 日目, 2 ヶ月目, 6 ヶ月目, 24 ヶ月目の家兎の大動脈への C^{14} -標識リポ蛋白の取り込みを検討した。生後 20 日目および 2 ヶ月目のものでは, ほぼ等量の LDL の取り込みを認めたのに対して, 成熟した 6 ヶ月目のものでは著しい取り込みの増加を認める。なお 24 ヶ月目のものでは, 再び取り込み量が減少してくる。

図 4 は生後 2 ヶ月目のものと 24 ヶ月目のものについて動脈壁からの LDL の放出を検討した成績であるが, 同程度の取り込みに対して, 高令のものでは放出量が約 1/2 に低下しているのが注目される。すなわち, 高令者では必ずしも高脂血症はなくとも, 組織よりの LDL の放出能が低下しており, このため LDL の貯留をきたして, 動脈硬化の進展を助長する可能性が強いものと考えられる。

図 4. Influence of age to outflux of L. D. L. from aortic wall

IV. 結 論

動脈硬化症の進展に影響を与える脂質代謝異常は, 青年および初老期では高脂血症の存在であり, 老年期では組織での代謝回転の低下に基づく LDL 除去能の低下であって, 必ずしも高脂血症は存在しなくとも atherogenesis は受けるものと思われる。

高比重リポ蛋白が低値を示すためにもたらされる antiatherogenesis の低下は, とくに加齢には関係なく, 各年代を通じて同じような影響を受けるものと考えられる。

協同研究者 清水 隆 飯島 真 木下 毅 富田基治
原田 衛 小針貞雄 松本 浩 小林 功 竹下治生
杉田勝一 西条元彦 瀬戸優子 岡田素子 磯本清美

最後に本シンポジウムに参加の機会を与えられた日本老年学会会長相沢豊三先生, 日本老年医学会会長吉川政己先生, 司会大島研三先生に感謝する。

- 文 献 1) Gofman, J. W. et al.: Science **111**: 166, 1950. 2) Gofman, J. W. et al.: Plasma Ann II-N. 4, Unione Tipografica, Milano 1954, p. 413.
3) 八杉忠男: 日内誌 **48**: 209, 1959. 4) 八杉忠男: 分析化学 **13**: 173, 1964. 5) 樋口晃正: 日循誌 **32**: 1171, 1968.
6) 八杉忠男, 羽尾裕司: 日本脈管学会誌 **9**: 207, 1969. 7) 原田衛ほか: 第 12 回日本老年医学会総会 Nov., 1970.

5) 白内障のなりたち

高 久 功*

老人白内障は高年者にきわめて多くみられるものであり、それにより視力障害を訴え、手術によって視力の回復は得られるものの、それに伴う経済的、また身体的負担等により老年医学上重要な課題の一つである。

本症の成因について明確なものはなく、薬物治療もその効果に疑問もあり、その本態の究明が重視されている。

我々は、近年、本症について若干の研究を行いつつある¹⁻⁴⁾が、今回のシンポジウムを機とし、まとめた中間成績の若干を報告する。

I. 発症率——その形態的特徴——

長崎県上五島、有川町、太田部落を対象とし、40 才以上のもの 115 名について、眼科精密検診を行った。水晶体はミドリン散瞳下にナイツ小型細隙灯顕微鏡により、同一人により観察、その所見を記録した。眼底検査、検尿により、網膜色素変性症、糖尿病等、白内障を併発するものを除外し、一方水晶体においても、点状あるいは冠状白内障等、先天白内障の可能性のあるもの、また、外傷白内障等、さらに白内障手術後のもので水晶体混濁の判定をしないものも所見分類から除外した。

老人白内障の発症率を年令別にみると表 1 のごとくであり、60 才代 64% 弱、70 才代以上 95% 弱に達し、Duke-Elder の System of Ophthalmology に記載された外国の統計（この場合の年令区分は 41~50、51~60 等となっており、厳密には一致しない）とほぼ一致している。

その形態的变化は、表 2 のごとく、主として皮質性、また後囊下混濁が若年群に多く、高令になるに伴い核混濁が増加している。こういう点から、老人白内障は赤道部皮質および後囊直下の混濁に始まるということが出来る。

II. 老人白内障患者の全身検査所見

一方、長崎大学病院ならびにその関連病院を対象とし、

表 1. 白内障発生率

年令	40~49	50~59	60~69	70~
五 島 列 島	16.6%	24.3%	63.6%	94.3%
Anderson (1924)	38.2	65.1	85.4	92.0
Grade (1926)	34.1	66.2	68.4	90.9
Cinotti (1968)	63.3	58.6	83.2	93.1

表 2 a. 白内障の形態的变化

年代	40才~	50才~	60才~	70才~
混濁の部位				
皮 質 の み	4	2	18	12
後 囊 下 + 皮 質	6	4	3	8
後 囊 下 + 核		2	2	6
核 の み			6	8
皮 質 + 核			4	2

表 2 b. 白内障の程度

初 発	10	6	28	21
未 熟	0	2	5	11
成 熟	0	0	0	4
術 後			1	2

表 3. 全身検査の対象とした老人性白内障

	初 発	未熟・成熟	無水晶体
調 査 数	47人	30人	17人
男	15	8	7
女	32	22	10
平均年令	68才	65才	65才
男	70	61	71
女	66	67	63

白内障患者につき血圧、血中電解質 (Na, K, Cl) 血中総蛋白、血中の尿素窒素、コレステロール、中性脂肪、クレアチニン等を測定した。対象となった患者の分布は表 3 のごとくであり、その成績は図 1~5 に示すごとくである。血中尿素窒素、中性脂肪、コレステロール値に

* I. Takaku: 長崎大眼科。

図 1.

図 2.

において正常値の上限に近いものも多く、白内障の進行程度とともに増加する傾向もみられるが、高令者の多い対象でもあり、必ずしも有意とは考えられない。

Ⅲ. 病理学的変化

庄司¹⁴⁾によると、白内障における病理学的変化は次のように総括される。すなわち、①上皮細胞の増殖とひき続く退行性変化、偽性上皮細胞の出現と囊下の結合線維化、②水晶体線維の膨化、次いで変性、③水晶体核の線

維の輪部の消失である。徳永は、電子顕微鏡的に白内障眼を検討した結果、同一水晶体においてもかなりの多相性のあることを示し、また、上皮細胞も線維も、比較的良好その正常構造を保つことを示しており、水晶体の上皮細胞の変性を白内障発生の第一義的なものとするのに疑問を抱かせる。

Ⅳ. 水晶体化学的構成における諸変化

白内障の発症機構に関する生化学的なる研究を行う上

図 3.

図 4.

で著しい障害となる点は、ヒトの老年、および若年者の水晶体の入手困難ということである。白内障水晶体は近年全摘手術が普及したこともあり、比較的容易に得ることができるが、対照となるべき材料の不足が研究の阻害となっている。

一方、動物における各種実験白内障は、容易に得ることもできるが、これは人間の老人性白内障の再現ではな

い。したがって動物実験白内障で得られた知見をヒト白内障に当てはめようかどうか也十分なる検討を必要とする。

高久ら¹⁾は、東北大学在任中よりネズミを用い、その老化に伴う変化を追求した。さらにひき続き、長崎においてヒトを材料とした分析を行いつつあり、少数例であるが、ネズミでみた変化とヒトの老人における白内障化

図 5.

表 4. ネズミ水晶体の aging

	重 量 (mg)	水 分 (%)	蛋 白	
			溶性 (%)	不溶性 (%)
Young	20	68	92.5	7.5
Aged	50	63	74.0	26.0

表 5. ヒト水晶体の水分と蛋白

	重 量 (mg)	水 分 (%)	蛋 白*	
			溶 性 (%)	不溶性 (%)
対 照	234.1	63	81	19
白内障眼	199.5	53	52	48

*Mach (1963) による

表 6. 老人性白内障水晶体皮質蛋白

Crystallin	α	β	γ
対 照	31.4	58.7	9.9
白内障眼	34.5	57.1	8.4

との間の関連を検討してみた.

1) まず、ネズミにおいて加齢に伴い、水晶体中の水分ならびに蛋白量は高久¹⁾、長谷川²⁾ によって報告されている (表 4, 5). ヒトにおける老人白内障と老人非白内障間には、含水量において白内障眼 53%, 非白内障

障眼 63% となる. 水晶体で水以外の大部分は蛋白であるので、白内障の蛋白は 1 個当り 93.8mg, 非白内障で 86.7 mg, その不溶性蛋白は 白内障 45 mg, 非白内障 16.5mg と白内障眼で著しく大である. ネズミにおける aging に伴う net change は長谷川の報告のごとくきわめて大である.

水晶体皮質の可溶性蛋白の分画を Separax を用いて行った成績は、表 6のごとくであり、長谷川¹⁾ のネズミの例に比して白内障における分画比はあまり異ならない. しかし、net change は α , β , γ とも著明な減少がみられる.

水晶体の不溶性蛋白である Albuminoid の Subnit は、 α -Crystallin のそれと一致していることが知られており、 β -Crystallin は Thiol 基に富み容易に変性を受けやすい、白内障に伴うあるいはその病的機転は可溶性蛋白の変性に基づくとする見解は事実と思われる. さらに、水晶体の蛋白代謝のきわめて遅いことも指摘されており、一方、囊の透過性の変化に伴う leak も考えられる. これらについては長谷川が詳しくのべているごとくである.

2) 水晶体の amino 酸

水晶体中の遊離アミノ酸について、渡辺³⁾ がネズミを材料としその老化との関連をみた. さらに渡辺⁴⁾ は、水晶体中のアミノ酸のとりこみを 14C-AIB を用いて検討している. 遊離アミノ酸の大部分においては、著明な変動をみていない. しかしそのとりこみは、老化に伴い著しく減少することを明らかにした. その成績と長崎におけるヒト白内障における成績に対比してみた (表 7, 8). とくに注目されることは、グルタチオンの変動である. ネズミの老化に伴い GSH の低下は認められるが、白内障においては未熟、成熟と順をおって GSH 濃度が低下している. しかし一般に信じられているように完全に消失はしていない. (なお、高久の第 1 報におけるグルタチオン濃度の表に示した単位は mg/g であり、訂正する.) GSH^{5,9)} は水晶体における酸化還元、 β -クリスタリン, Thiol 基の保護, Glyceroaldehyd-3-phosphate-dehydrogenase の prosthetic group として重要な役を予想されているが、これの減少が白内障に直接結びついたものか問題がある. GSH は水晶体内で合成されるのであるから、アミノ酸のとりこみに比して、ATP の減少等によって合成が阻害されているとも考えられる.

3) ソルビトール等について (表 9, 10)

表 7. ネズミ水晶体遊離アミノ酸の加量的変動
($\mu\text{g}/100\text{mg lens}$)

生後	7 日	25 日	100 日	1 年
Lysine	20.44	24.40	21.10	20.20
Histidine	8.93	7.70	2.02	2.20
Arginine	15.99	20.60	15.86	14.02
Taurine	131.75	222.25	180.90	205.15
Ophthalmic acid	5.64	4.21	7.23	7.23
GSH	249.45	267.10	240.65	210.90
Aspartic acid				1.46
Threonine	13.45	10.25		7.95
Serine	10.70	11.56	14.50	9.68
Glutamine	17.25	13.29		10.99
Glutamic acid	90.75	58.85	53.40	38.84
Proline		14.50	8.45	
Glycine	5.14	5.14	4.51	3.59
Alanine	13.88	15.30	13.60	12.29
Cysteine	1.44		1.04	
Cystathionine	2.44		1.78	
Valine	6.91	7.84	6.47	5.98
Methionine	6.11	6.46	6.11	5.58
Isoleucine	3.80	4.42	3.09	2.62
Leucine	7.99	5.83	8.65	5.92
Tyrosine	43.15	15.27	22.40	8.33
Phenylalanine	9.49	9.89	10.70	7.28
Ornithine	4.88	1.90	2.13	1.83

表 9. ネズミ水晶体の aging (mg/100gw)

	Sorbitol	Glucose	Fructose	Inositol
Young	18.4	10.0	7.3	45.0
Aged	32.0	8.0	22.1	78.2

我々は先¹⁾にネズミ水晶体老化に伴う水晶体中のソルビトール、フルクトースの増量、イノシトールの増加を報告した。老人性の白内障についての検討はいまだ行っていないが、Pirie および V. Heyningen の成績⁶⁾ (表 10) をみるとヒトでは Inositol の減少をのぞいて白内障に伴う変動は明らかでない。

水晶体の糖代謝の一型式として、Sorbital pathway とよばれる回路が存じ、glucose level の高いとき働くことは Kinoshita ら¹³⁾ が Sugar cataracta に際し発見した重要な事実である。しかし、少なくともヒトの白内障に重要な意義はないようである。

4) その他

表 8. ヒト老人性白内障における水晶体遊離アミノ酸
($\mu\text{g}/100\text{mg lens}$)

水晶体	対 照	白 内 障 (未 熟)	白 内 障 (成 熟)
Lysine	5.16	4.80	4.84
Histidine	3.84	2.84	2.88
Arginine			
Taurine			
Ophthalmic acid			
GSH	63.00	42.48	26.12
Aspartic acid	2.76	2.52	2.32
Threonine	6.00	5.52	5.56
Serine	10.72	7.52	7.76
Glutamine			
Glutamic acid	39.84	15.56	20.92
Proline			
Glycine	2.96	1.96	2.00
Alanine	10.00	5.72	6.32
Cysteine			
Cystathionine			
Valine	14.28	7.68	7.48
Methionine	2.44	3.48	3.46
Isoleucine	6.96	12.72	7.68
Leucine	6.56	5.36	6.24
Tyrosine	10.16	7.00	7.44
Phenylalanine	8.92	5.80	6.08
Ornithine			

表 10. 老人水晶体の
Sorbitol, Glucose, Fructose, Inositol 量
($\mu\text{m}/\text{g, w:}$)

		Sorbitol	Glucose	Fructose	Inositol
非 白 内 障	DM (--)	0	0	0	26 (20—32)
	DM (+)	6.0 (2.5-12.5)	5.3 (1.5-12.5)	3.0 (1.5—5.5)	23.3 (10—35)
白 内 障	DM (—)	—	0.5 (0—3.5)	0.1 (0—0.5)	14 (2—25)
	DM (+)	1.0	1.7 (0—5.0)	0.7 (0—3.7)	12 (2—20)

前項でのべたネズミにおける Inositol の経年的増加、また白内障における減少はほぼ明らかであるが、Inositol はなぜ水晶体にこのように高濃度に存するか、その意義もわかっていない。

一般に RNA-蛋白結合を保護すると考えられており、

表 11. ヒト水晶体脂質 (7/mg. d.)

	正 常	白 内 障
Cholesterol	9.5	14.2
Cholesterol-ester	0.2	0.2
Glycerides	2.8	2.8
Cephalins	1.1	3.2
Lechithin	1.2	2.6
Sphingonyelin	3.4	8.7
計	18.2	31.7

G. L. Feldman (1965)

また一方、水晶体内の浸透圧の均衡を保つ上に重要とも考えられている。その正常水晶体内における多量の存在は Inositol pump によるとも考えられている。

本物質は代謝的非活性と考えられているが、著者はその polyol 構造はなんらの意味をもつものと考えている。近年、gaschromatography の発達に伴い水晶体内の脂質も重視されている。

とくに白内障水晶体における遊離 cholesterol の増加¹²⁾も表 11 にみるごとく認められており、その意義は水晶体線維の構成因子である cholesterol が遊離したためであろうと考えられている。一方、過酸化脂質と白内障発生の関連も注目されており、この方面はさらに研究を必要とする。白内障水晶体におけるアスコルビン酸の減少も注目されており、とくに GSH との共軛が重視されているが、ラットの加齢における変化はなお明らかでない。

水晶体の囊の化学的構成の変化も注目される現象である。水晶体囊は、コラーゲン類似の蛋白と glycoprotein からなっている。しかも、ヒトにおいて Hydroxyprolin の含量は白内障水晶体において著明に増加をしている一方、ウサギにおける Hydroxyprolin¹⁴⁾も加齢とともに増加しており、水晶体囊の透過性に変化がきたされるであろうとの根拠となる。

V. ま と め

以上の事実、また一般に確認された事実をもとにして示したものが表 12 である。

K については水晶体はその細胞外領域がきわめて少ない (4~6%) ので経年的に増加の傾向がある。したがって K/Na は増加するが、白内障がすすむと K は減少する。K pump により、水晶体 K はその 50% が 23

表 12. ま と め

	ネズミの老化	ヒトの白内障変化
水分	↓	↑ ↓
K	→	→ ↓
全蛋白量	↑	↓
可溶性蛋白の割合	↓	↓
α-7	→	↓
β-7	↓	↓
γ-7	↓	↓
Glucose	→	→
Sorbitol	↑	↑
Fructose	↑	~
Inositol	↑	↓
GSH	→	↓
Ascorbate	?	↓
ATP	↓	↓
Amino 酸の transport	↓	↓
Lens capsule の Collagen	↑	↑

時間で交換されることが知られており、active transport が破壊されると K の減少が認められるにいたる。その他の各項目について、検討するときネズミの老化でみられる現象とヒトの白内障発生における過程が、よく一致しているのに注目される。

これらの成績から著者らはヒト白内障発生は老化現象として理解すべきであるが、白内障がある一定に達して初めて、RNA, ATP, LDH 活性をはじめ多くの代謝経路に非連続的な障害が惹起されると考えたい。

本稿でとくにふれなかったが、Ca-ion の影響も膜透過性と関連し重要であり、SH 基の代謝の面、さらには各種磷酸代謝補酵素系の変動も重視されるべきものである。

協同研究者 徳永次彦 中塚和夫 古賀雪子 (長崎大眼科) 長谷川桂子 渡辺幸子 (東北大眼科)

本シンポジウムに発表の機会を与えられた司会 大島研三教授、会長 吉川政己教授に深い感謝を表す。

文 献 1) 高久功ほか：白内障の成因に関する実験

的研究 (第一報), 日眼 **71** : 305, 1967. 2) 長谷川桂子: 同上 (第2報), 臨眼 **25** : 569, 1971. 3) 渡辺幸子: 同上 (第3報), 臨眼 **25** : 585, 1971. 4) 同上: 同上 (第4報) **25** : 595, 1971. 5) Graymore: *Biochemistry of the Eye* Academic Press, London, New York, 1970.

6) A. Pirie & R. V. Heyningen: The effect of diabetes in the content of sorbital glucose fructose and inositol in the human lens, *Exp. Eye Res.* **3**: 124, 1964. 7) S. Lerman: Carbohydrate metabolism in the rat lens as related age of the animal, *A. M. A. Arch. Ophthalm.* **65**: 181, 1961. 8) G. F. R. Kuck: Sugar and sugar alcohol levels in the aging rat lens, *Invest. Ophthalm.* **2**: 607, 1963. 9) T. O. Sippel: Respiration and

glutathion in the growing rat lens, *Invest. Ophthalm.* **1**: 629, 1962. 10) S. Lerman & S. Zigman: The metabolism of the lens as related to aging and experimental cataractogenesis, *Invest. Ophthalm.* **4**: 643, 1965.

11) Z. Dische & Z. Ginerva: The content and structural characteristic of the collagenous protein of rabbit lens capsules at different ages, *Invest. Ophthalm.* **4**: 174, 1965. 12) G. L. Feldman & L. S. Feldman: New concepts of human lenticular lipids and possible role in cataracts, *Invest. Ophthalm.* **4**: 162, 1965. 13) J. H. Kinoshita: Pathway of glucose metabolism in the lens, *Invest. Ophthalm.* **4**: 619, 1965. 14) 庄司義治: 日眼全書, 水晶体, 金原出版, 東京, 1960.

6) 整形外科の立場から

——脊椎骨粗鬆症, 変形性脊椎症を中心に——

伊 丹 康 人 井 上 哲 郎*

整形外科の領域において老年期疾患の双壁ともいうべきものは, 脊椎骨粗鬆症, 変形性脊椎症の二つである。しかし, この二つの疾患の診断的根拠はX線像である。したがって, もしX線写真のこれらの変化が aging と密接な関係があるとする, 疾患と生理的現象との区別をどこにするかが大きな問題である。私達はかつて, 40才以上の男女の腰椎について, X線撮影による集団検診を行ったが, 図1のごとく, 脊椎骨粗鬆症と変形性脊椎症がかなりの発現率でみられた。ではこれらのX線変化を示すものが, すべてなんらかの臨床症状を訴えているかという, 愁訴のあるものはX線に変化のあるものの50~60% なのである。したがって臨床の実際においては, X線像で変化のある50~60% が我々の外来を訪れ, 疾患として取り扱われているにすぎないことになる。以上の事実から, もっとも大きな問題となることはまずX線像でみられる脊椎骨粗鬆症, 変形性脊椎症という変化がなぜ現われるかということ, 次は愁訴が発現するにい

たる mechanism は何か, ということである。

まず脊椎骨粗鬆症についてのべる。私の教室では表1のごとく脊椎骨粗鬆症を四つの程度に分類している。このような骨粗鬆症は“loss of bone mass”であることには, 現在誰も異論はないが, その成因に関してはsteroid hormone の unbalance によるとするもの, Caの欠乏によるとするもの, 老化の一分症として考えているものなどで, いまだ定説がない。そこでまず我々は表2のごとき1,386名について疫学的調査を行ってみた。その結果, 脊椎骨粗鬆症を認めたものは222名(16.1%)で, その男女別年齢別発生頻度をみると, 高令になるにつれ増加し, また女子に圧倒的に多くみられた。次に各調査群別に脊椎骨粗鬆症の発生率をみると, 発生率にかなりの差がみられた。そこでまず我々は農村地区に属すると思われる群と, 漁村地区に属すると思われる両群の環境調査を行った。その中でとくに差がみつかったのは, 1日当りの平均栄養摂取の差である。その結果, Caの摂取量は農村群の512.4 mg/day に対し, 漁村群は749.1 mg/day であることがわかった。また飲料水のCa

* Y. Itami, T. Inoue: 慈恵医大整形外科.

図 1. 疾患別分類

を比較してみると、漁村群で 41.4mg/l であって、井水の中に多量の Ca を含んでいることがわかった。そこで脊椎骨粗鬆症患者における Ca 代謝を解明するため、老人ホームの閉経後の老人婦人 15 名に ⁸⁵Sr を投与し、長期間全身計測を行い、その data により compartment theory による数理解析を試みた。その結果、脊椎骨粗鬆症患者では、骨萎縮度が進むにつれて体内での代謝が著しく低下していることがわかった。

次に本症が高率に発生している人工閉経群について検討してみた。その結果では、手術時年齢の増加に伴い、発生率も増加し、とくに手術時 40 才以上のもので、術後経過年数 8 年以上のものの発生率は 79% にも及んでいることがわかった。

次いで脊椎骨粗鬆症患者について、種々なる臨床検査を行ってみたが、とくに目についたことは、各種尿中ホルモンの低下である。中でも 17-KS, Estrogen の低下は著明で、また Estrogen は骨萎縮度が進むにつれ減少する傾向がみられた。以上のほかに血清中の parathyroid hormone を、東大 藤田講師との協同研究で測定したところ、骨萎縮度が進むにつれて増加し、secondary hyperparathyroidism を思わせる所見を示していた。以上のように、老化現象として現われる骨粗鬆症の

表 1. 脊椎骨粗鬆症の X 線による分類基準

初期：全体に骨濃影度の低下と、骨梁の細小化をみるもの。
I 度：横の骨梁が減少し、縦の骨梁の細小化をみるもの。
II 度：横の骨梁はさらに減少し、縦の骨梁は粗になっているもの。
III 度：横の骨梁はほとんど消失し、縦の骨梁も不明瞭、全体にはやけた感じを示すもの。

表 2. 集団検診

	検診者数<男 女	平均年齢	検診率
漁 村	408名<150 258	55.8才	35%
農 村	502名<183 319	55.9 "	89 "
都 会(人 間 ドック)	155名<133 22	52.2 "	100 "
老 人 ホ ー ム	188名<33 155	75.0 "	91 "
人 工 閉 経	133名<0 133	52.9 "	46 "
計	1,386名<499 887		

X 線上の変化 (768 例, 男 395, 女 373)

成因は多元的で、加齢に伴う骨組織の老化が大きな基盤となり、その上に Ca の代謝や、内分泌相互の変化が重なり合って、骨粗鬆症の発生が促進されるものと思われる。

次は腰背痛の発生機序であるが、本症では脊椎骨が脆弱となり、外力に対する抵抗力が減弱しているため、小さな外傷でも脊椎の圧迫骨折などを起こしてくる。これが原因で痛みを訴えることも少なくないが、ほとんどの症例では、外傷もないのに腰背痛を訴えるものである。これらの腰痛の原因をさぐる方法として、我々は軀幹直立筋を筋電図学的に研究してみた。その結果、健康人では、安静立位で腰背筋の放電をみないが、前屈運動を開始すると放電が現われ、約 50 度を越すと放電が消失する。これ以上続けても放電をみない、この時期には、背筋は弛緩して脊椎は靱帯のみで支えられている。以上のことを屈曲弛緩現象と呼んでいるが、脊椎骨粗鬆症では安静立位でもかなりの放電を認め、また屈曲弛緩現象をみないのが普通である。少しでも重量を負荷すると、こ

図 2. X線上的変化 (768 例, 男 395, 女 373)

の現象は著明になってくる。さらに重量持ち上げの限度、すなわち抗重力能を調べてみると、著明な低下がみられた。これは脊柱自体の弱体化による抗重力能の低下を腰背筋の働きで補うため、腰背筋は常に over work を強いられ、その結果として筋肉の循環障害、酸素欠乏、疲労、痛み、自律神経への刺激、筋肉の循環障害という悪循環を招来し、腰背痛が持続してくるものと解された。

次に変形性脊椎症についてのべる。変形性脊椎症の贅骨というものがどうしてできるかということがまず問題である。20 才以上の男女 768 名について、X線像で贅骨形成の状態を調べてみると、図2のごとくである。すなわちこの贅骨形成は、老化にしたがってみられる脊椎の変化といっても過言ではない。さらに贅骨の発生部位と椎間板との関係などについて調べてみた。その結果では、椎間板狭小化と贅骨形成頻度との間にはある程度の相関関係があった。

贅骨形成頻度を部位別にみると、脊柱運動のはげしい部、すなわち第4、第5腰椎椎体前縁に高頻度に認められた。椎体後縁の贅骨形成は、贅骨形成をみた196例中25例(12.7%)に認めたにすぎない。この著しい差は脊柱の運動が、椎体の後側の椎間関節を中心に行われ、したがって前側のほうが運動範囲が大きいということと照合してみると、理解が容易である。従来、椎間板も他の組織と同様に、20才代後半より次第に退行変性が現われ、その結果、徐々に弾力性が失われ損傷を受けやす

くなるといわれている。またその結果、椎体間の弛緩が起こって異常運動が可能となり、種々なる靱帯が過度に伸展され、その附着部に反応性化骨現象、すなわち贅骨を形成するものと考えられる。千葉大学の辻らも、骨棘形成機序を究明し、脊柱運動という mechanical factor を重視し、それに基づく椎間板外層の線維の亀裂、前縦靱帯の弛緩などに対する脈管反応力が、骨棘形成の potential になるとしている。いずれにしても、椎間板の変性とその基盤をなしており、これに脊柱の運動が障害として働いて、線維輪の亀裂を起こすことが本症の発生源と考えられる。

次に腰背痛がいかに発生するかの問題であるが、この点に関しては、贅骨が神経を刺激するとか、椎間板の変性の結果生ずる化学的物質が発痛の原因になるとか、脊椎椎間関節の関節症に起因するとか、いろいろな憶測が行われている。しかし前述のごとく、愁訴とX線像が一致するものは50~60%である。また症例によっては、高度な贅骨形成をみるにもかかわらずまったく腰背痛を感じたことがないものもある。このような事実から、以上の説はいずれも、たくましい想像力によって作りあげられた架空な考え方であるといえよう。また椎間関節症についても、贅骨形成をみた196例中16例(8.1%)にしか認めることができず、発生頻度としては低いものである。また頸椎部と異なり、贅骨が椎間孔をせばめ、神経を圧迫または刺激するということはまれである。

我々の晒骨調査でも、大きな贅骨形成を前縁に認めても、後縁の贅骨形成が椎間孔をせびめているような例はなかったのである。変形性脊椎症のときの腰痛の特徴は寝腰ということである。寝腰とは朝起きたときのみ腰痛があり、軽い運動によって次第に消失するものである。そこで我々は、このような症例を筋電図によって検索してみた。その結果は、初めは屈曲弛緩の現象をみないが、数回の前屈運動により正常に近づく症例が多いのである。これらのことを考え合わせると、椎間板変性、線維

輪の亀裂、諸種靱帯の弛緩などにより脊椎の支持能力が減退し、その上に、後方椎間関節部における関節症性変化による、関節包滑液膜への刺激などが重なり合って、筋肉に彎縮が起こり、同部の神経が刺激され、病態が進行するにつれ筋筋膜症状も合併するにいたって、持続的疼痛へと進展するものと考えられた。

以上老年期における代表的骨疾患としての脊椎骨粗鬆症と変形性脊椎症について、その成り立ちに対する我々の考えをのべた。

討 論

司会者 会場より演者へ何か質問は？

金子 (東一病理) ただいま贅骨形成といわれたのは、spondylitis deformans と同じものか？ Spondylitis deformans と arthritis deformans とは平行して出現するか？ また spondylitis deformans の発生は職業的に差があるか？

伊丹 両者は平行して出現するものではないが、ともに stress のかかる所に炎症性の増殖として出現する。職業的に脊椎でも膝でも stress のかかるときにできやすい。

司会者 村地先生は老化にはすべての学説が少しずつ複合的に作用すると考えるか、それともある場合にはどれか一つがとくに作用するというようなことがあるか？

村地 老化の学説はきわめて多岐にわたっているが、その理由の一つは、人によって老化という言葉の意味するものがはなはだ異なることである。現在はまず老化という言葉の定義を整理するところから始めるべきであろう。したがって講演の中でのべた諸学説は必ずしも同一の基盤に立ってのべられたものでなく、これらを並列して考えるわけにはいかない。そこで私は、それぞれの学説における疾患の位置をのべたわけであって、そのいずれが正しいかは、現在定めることが困難である。ただ老化の原因を一元的に説明しようとする学説の当否の決定は困難であるが、老化に伴う現象面についてはある程度客観的な事実があり、これを論ずることが可能である。私は意志決定から行動に移る段階よりも、むしろ情報を把握し認識する面に年令の影響がより強く現われる可能性があると思う。

司会者 生理的老化と病的老化ということは概念的に

はわかっていても実際的にはなかなかむずかしいと思うが。

村地 両者の区別は実際上は区別がむずかしいと思うが、人においては生理的老化は年令とともに強くなる。これに対し病的老化は、たとえば動脈硬化によってひき起こされる二次的变化のように年令に伴って増加せず、むしろ 80 才以上になると頻度が減少するというようなことがある。

司会者 山村先生、老化とともに水分が減少するということは、老化の原因でしょうか、結果でしょうか。

山村 代謝変化の結果と思う。水分の低下は、生体内蛋白質の量的および質的变化がもっとも大きな原因と考えられる。

司会者 Turn over rate が老化とともに slow down することは老化の現われと思うが。

山村 核酸の消耗、それに基づく蛋白の異化への傾斜、中でも酵素や機能蛋白の減少が老化において大きな役割を演ずると思う。Turn over rate の低下には、老化とともに genetic な問題が大きな影響を与える。またその低下度は、代謝物質によって相違していると思われる。

司会者 無菌動物は、life span が 2 倍になるといわれるが、これは老化と免疫が関係あるということになるのか？

畔柳 老化に伴い免疫不全が起こるが、無菌動物ではこのような状態では感染の機会がまったくないということと関係するものと思う。

司会者 免疫異常と老人病と、どんな関係があると思うか？

畔柳 老化現象のすべてを自己免疫で説明できるかどうかは問題が多い。自己免疫と老化との関係を研究するよい model はラント病と思うが、ラント病における生体現象と老年者におけるそれとの類似性の研究はいまだ

報告がなく、今後の問題と思う。老化とともに抗胃抗体の頻度が増し、萎縮性胃炎の頻度も増すが、一定の臓器の疾患、たとえば悪性貧血などが自己抗体で説明できる可能性は否定できないが、これも今後の問題である。

司会者 白内障の原因は蛋白代謝の変化か、グルタチオンの減少か？

高久 水晶体の機能低下の現われとして、蛋白の変性やグルタチオン低下が起こるのであろう。RNAやATPも老化とともに減少する。水晶体が大となるのに膨張する余地がなく、このため一種の Druckatrophie を起こすのではないか。

すのではないか。

司会者 老人の胃の変化は、食事である程度予防が可能か？

伊丹 Ca 代謝面からは、食事である程度予防できると思う。すなわち Ca を十分にとることである。

司会者 ビタミンや蛋白は？

伊丹 それももちろん必要と思う。

司会者 老化の本質につながる問題として吉川教授がこのシンポジウムを企画されたものと思うが、予期以上の成果があったと思う。

* * * * *