AGING CHANGES IN THE HUMAN INFERIOR NASAL TURBINATE

— A HISTOPATHOLOGICAL STUDY —

AKIRA SAITO, M. D.

Department of Otorhinolaryngology, School of Medicine, Kitasato University, Sagami-hara

The age-related histological changes of the human inferior nasal turbinates were studied by means of morphometric and other quantitative techniques. The specimens used in this study were 100 inferior turbinates (31 females and 69 males) obtained at autopsy. They were from 1.3 to 84 years of age and without any apparent nasal pathology.

The height of mucous epithelial layer and the number of basal cells decreased with age. Although the incidence of epithelial atrophy increases, obvious age effects are not observed in the incidence of epithelial squamous metaplasia and in the population density of goblet cells.

The thickness of basement membrane under epithelial layer increases with age accompanied by marked hyalinization. The incidence of loosening of the basement membrane, however, does not apparently change with age.

In lamina propria, the number of infiltrating small round cells and the proportion of glandular tissue area to lamina propria decreased with age. As the age advances, the intimal thickening of muscular arteries and fibrosis of lamina propria are obviously observed.

Although these changes are caused by either or both intrinsic and extrinsic factors, these changes should be interpreted as a whole to elucidate the age-related histological changes of the entire inferior nasal turbinate.

A86—0125—32010

ヒト下鼻甲介における年齢変化

—— 組織学的研究 ——

北里大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：設楽哲也教授）

齊 藤 彰

I 緒 言

高齢者に鼻アレルギーや慢性副鼻腔炎が少ないことなど、加齢に伴って鼻疾患の様相が変化することはよく知られている。これはどのような組織学的変化を背景としたものであろうか。鼻腔は外気との接点にあるため外的刺激の関与も否定できないが、その影響も含めて鼻粘膜の加齢に伴う変化を把握することは、病態の年齢推移を

考える上で重要な鍵となろう。このためには年齢に伴う変化の有無や変化の仕方をできるだけ普遍的、総合的に表現することが必要である。したがって、粘膜を構成する個々の組織構成要素の変化を客観的に表現すると同時に、それら組織変化と年齢との間に有意な関係が成立するか否かの吟味も必要であろう。

本研究は以上の観点から、鼻粘膜の加齢に伴う組織学

的变化を，下鼻甲介を対象として微計測的観察および観察結果の数量的表現を用いることにより検討しようとしたものである。

Ⅱ 対象および方法

対象は昭和52年1月より昭和56年12月までの北里大学病院病理部における病理剖検例中，重篤な代謝疾患や血液疾患を除き，明らかな鼻疾患や経鼻挿管の既往のない，1歳3カ月から84歳までの100例の下鼻甲介である（表1）。

表1 全体例の年齢・性別構成

年齢(歳)	男性	女性	計
10歳未満	3	3	6
20—29	4	3	7
30—39	10	1	11
40—49	8	4	12
50—59	9	1	10
60—69	13	11	24
70—79	18	8	26
80—89	4	0	4
総 計	69	31	100

標本採取は剖検時に下鼻甲介切除術に準じて行い，可及的に下鼻甲介骨の基部よりその全長にわたって採取した。採取後直ちに10%ホルマリン液で固定し，一定期間後下鼻甲介の中央部でその長軸に垂直な前額断として切り出した。この部分は採取下鼻甲介に確実に含まれ，かつ採取時の損傷が最も少ないためである。切り出し後，10%ホルマリンと10%蟻酸の等量混合液で脱灰しパラフィン包埋した。薄切は厚さ4 μ mとしHaematoxylin-Eosin, Elastica-van Gieson, Mallory's AZAN, PAS, Sudan Ⅲおよび鍍銀染色を行って資料とした。

観察および結果の集計，解析は以下の方法で行った。なお，微計測的観察に当っては1 $\times$ 1mmに百分割された1辺10mmの正方形と0.1mm目盛で10mm長の2種の接眼用マイクロメータを適宜使用した。

1. 粘膜上皮について

① 粘膜上皮層高の計測：標本の下鼻道側，下鼻甲介遊離縁および鼻中隔側の3部位につきその全域にわたるよう各々3—5カ所を選び，それぞれについて最低10カ所，3部位で計90—150カ所の計測を行った。各部位毎

の平均を部位別平均とし，3部位全体の平均を項目別平均とした。なお，これには線毛長は含まれない。

② 単位長(0.25mm)当りの上皮基底細胞数の計測：①と同様に3部位について各々3—5カ所，3部位で計9—15カ所を計測し，部位別および項目別平均を算出した。

①，②共に部位別平均が3部位すべてについて計測できなかった例や部位の判別が困難な例では，計測できた部位についての平均または計測値全体の平均値を代表値として項目別平均にかえた。以下，他の計測項目もこれに準ずる。

③ 粘膜上皮の萎縮，化生の有無：診断基準は河合³⁾，長松¹³⁾のそれを参考とし，基底細胞形態の消失（短円柱上皮化，扁平化）または基底細胞の小円形化の認められたものを萎縮ありとし，基底細胞が円柱上皮への分化を示さず，上皮が扁平上皮化生を示すものを化生ありとした。

2. 基底膜について

① 基底膜幅の計測：粘膜上皮層高の計測と同様に行い，部位別および項目別平均を算出した。

② 基底膜の硝子化，粗鬆化の有無：前記河合³⁾，長松¹³⁾および高柳¹¹⁾らの診断基準を参考とし，基底膜全体が同質性均等に染色され（エオジン好性でElastica-van Gieson染色で赤染，Mallory's AZAN染色で青染し，鍍銀染色では均一無構造で細網状構築を認めない），固有層との境界が明瞭な例を硝子化ありとした（図1）。

図1 硝子化を示す上皮下層。
(Elastica-van Gieson 染色，20 $\times$ 5)

図 2 粗鬆化を示す上皮下層。
(Elastica-van Gieson 染色, 20×5)

逆に固有層との境界が判別しにくく同質性の失われたものや基底膜内の間隙形成が著明で遊走細胞を入れる変化が著しい例は粗鬆化ありとした(図 2)。

3. 固有層について

① 単位面積 ($6.25 \times 10^{-2} \text{mm}^2$) 当たりの浸潤小円形細胞数の計測: 上皮基底細胞数の計測時と同様の部位選択を行い, 粘膜上皮に近い固有層浅部の浸潤小円形細胞数を計測し, 部位別および項目別平均を算出した。

② 細小動脈壁に占める内・中膜比率の計測: M. L. Warnock ら⁴¹⁾ による方法を改変し, 円形または楕円形の切断面を持つ細小動脈を選び, 2, 3, 4, 8, 9, 10時の各方向について内膜最内側縁—中膜最外側縁間距離と動脈壁の全体幅を計測し, 前者の平均を後者の平均で除して百分率で表わしたものを 1 つの動脈における値とし, その全体平均を項目別平均とした。

③ 細小動脈内腔に対する内膜比率の計測: C. A. Wagenvoort ら⁴⁰⁾ の方法を改変し, 円形または楕円形の切断面を持つ細小動脈につき, その長径と短径に沿って各々の内弾性板外縁間距離と内膜幅を計測し, 後者を前者で除したものの平均を百分率で表わして 1 動脈における値とし, 上記②と同様に項目別平均を算出した。

④ 固有層幅の計測: 下鼻道側, 下鼻甲介遊離縁および鼻中隔側の 3 部位について, 骨と粘膜上皮を含め固有層全体の幅を各々 5—7 カ所, 計 15—21 カ所計測し, その平均を項目別平均とした。

図 3 左側のように固有層線維化のほとんどみられない例をAとし, 右側のように線維化の進んだ例をCとし, 中間にある例をBとして分類した。(Elastica-van Gieson染色, 10×5)

⑤ 固有層線維化度: 固有層結合組織の増生程度を図 3 のように 3 段階に分類した。

以上の内, 微計測的観察項目については, その成績と個体の年齢との間の相関と回帰を求め, さらに 10 歳毎の項目別平均と, 部位別平均を算出した場合はそれも含めて加齢に伴う各平均の推移を求めた。また定性的および半定量的な観察項目については, 年齢を 30 歳毎に, 10 歳未満—20 歳代(若年期), 30 歳—50 歳代(壮年期)および 60 歳—80 歳代(老年期)の 3 つに層別化した際の出現率の変化を求めた。これらは下鼻甲介を構成する個々の組織構成要素についての年齢変化を示すことになり, 同時に, それら個々の変化単独で個体の年齢との間に有意な関係が成立しうるか否かを検討する意味を持つ。

性差については, 年齢との相関係数, 10 歳毎の平均値および年齢を層別化した際にみられた変化における男女比について検定を行った。

4. 総合的な解析

個体の年齢は加齢現象を表わす数量, 各観察結果はそれに関連した特性量と考えることができる。ここではそれら特性量を総合して現象数量がいかに予測, 表現できるか, また各観察項目はそれの中でどの位の重みを持つかを重回帰分析, 数量化理論 I 類により検討した。これは各種変化を総合して下鼻甲介全体の変化とした場合, それと個体の年齢との間に有意な関係が成立するか否かを「予測」の可否に置き換えて吟味する意味を持つ。この際, 重回帰分析には上記の微計測的観察結果に加えて,

図 4 左側のように杯細胞密度の低い例を A とし、右側のように高密度な例を C とし、中間の例を B として分類した (H-E 染色、 5×20)。

標本の固有層面積に占める腺組織面積の比率を拡大組織写真上でプランイメータを使用して計測したものを含めた。また、数量化理論 I 類には上皮杯細胞密度を図 4 のように 3 段階に分類した結果を加えた。

これらの総合的な解析に当っては、観察項目相互間の相関および各々の観察項目と年齢との相関をより厳密にとるため、全観察項目につき全部が漏れなく観察できた例をその対象とした。

Ⅲ 結 果

1. 粘膜上皮について

① 粘膜上皮層高の変化 (図 5, 6)

粘膜上皮層高の項目別平均は年齢と負の相関を否定できない ($p < 0.01$)。年齢を目的変量としたときの上皮層高の回帰係数 ($\beta = -0.713$) も有意である ($p < 0.001$)。したがって加齢に伴う上皮層高の低下を認めることはできるが、回帰の寄与率 (0.249) は低い。以下、ここにおける回帰係数は年齢を目的変量とした際の各説明変量 (微計測結果) にかかる係数を示す。詳しくは後述する。

これらを 10 歳毎の各平均の推移でみると、遊離縁側が他部位に比べ高い傾向を認める。

② 上皮基底細胞数の変化 (図 7)

基底細胞数の項目別平均は年齢と負の相関を否定できない ($p < 0.01$)。①と同様に回帰係数 ($\beta = -0.980$) も有意である ($p < 0.001$)。したがって加齢に伴う上皮基底細胞数の減少は認められるが回帰の寄与率 (0.123) は①よりさらに低い。

図 5 粘膜上皮層高の項目別平均値の散布図。

図 6 粘膜上皮層高の 10 歳毎の各平均値の推移。

図 7 上皮基底細胞数の項目別平均値の散布図。

10 歳毎の部位別平均の推移では部位による差は明らかでない。

③ 粘膜上皮の萎縮、化生の出現率の変化

④ 萎縮の出現率 (図 8): 高年齢層ほど増加を示す ($p < 0.005$)。この差は壮年期と老年期の間でも明らかで

図 8 粘膜上皮萎縮出現率の変化。

図 9 粘膜上皮化生出現率の変化。

ある ($\chi^2 = 18.338$, $p < 0.005$).

⑥ 化生の出現率 (図 9): 年齢期によりその出現率に変化はあるが ($p < 0.05$), 壮年期と老年期の間には有意差は認めない。したがって, 40歳代を中心とする壮年期で化生出現率は高いといえるが, 加齢に伴う増加は肯定し難い。

2. 基底膜について

① 基底膜幅の変化 (図 10, 11)

基底膜幅の項目別平均は年齢との正の相関を否定できず ($p < 0.01$), 回帰係数 ($\beta = 0.682$) も有意である ($p < 0.001$)。したがって, 加齢に伴う基底膜幅の増大は認められるが回帰の寄与率 (0.391) は低い。

10歳毎の各平均の推移をみると, 全体として40歳以降で増加が明らかであるが, 部位による差は認められない。

② 基底膜の硝子化, 粗鬆化の出現率の変化 (図 12)

ここでは基底膜の大部分が正常であっても一部に変化

図 10 基底膜幅の項目別平均値の散布図。

図 11 基底膜幅の10歳毎の各平均値の推移。

図 12 基底膜硝子化, 粗鬆化の出現率の変化。

を認めた場合は変化ありとした。観察範囲が限られていることを考慮したためである。また, 変化を認めた比較的多くの例で硝子化と粗鬆化は混在していたが, 記載に当たっては主体となる変化を採り, どちらとも判断できない例を混在像とした。

まず, 硝子化と粗鬆化をまとめて「基底膜変化」とし

図 13 固有層浸潤小円形細胞数の項目別平均値の散布図。

図 15 細小動脈壁に占める内・中膜比率の項目別平均値の散布図。

図 14 固有層浸潤小円形細胞数の10歳毎の各平均値の推移。

図 16 細小動脈壁に占める内・中膜比率の10歳毎の平均値の推移。

てその出現率をみると高年齢層ほどその率が高くなる ($p < 0.005$)。この傾向は壮年期と老年期の間でも明らかである ($\chi^2 = 13.453$, $p < 0.005$)。次に硝子化と粗鬆化に分けてその割合の変化を壮年期と老年期の間でみると、これには有意差がない。すなわち、基底膜変化の出現率は加齢により増加し、これは図で示されるように硝子化が主体であり特に粗鬆化が高齢者で増加するとはいえない。

3. 固有層について

① 浸潤小円形細胞数の変化 (図 13, 14)

この項目別平均は年齢と負の相関を否定できず ($p < 0.01$)、回帰係数 ($\beta = -0.468$) も有意である ($p < 0.001$)。したがって、加齢に伴い浸潤小円形細胞数は減少するといえる。しかし回帰の寄与率 (0.393) はやはり低値である。

10歳毎の各平均の推移をみると、30歳までに比較的急

速な減少を示すが以降50歳代まではほとんど変動せず、60歳以上で再びやや減少を示す。部位による差は明らかでない。

② 動脈壁に占める内・中膜比率の変化 (図 15, 16)

この項目別平均は年齢と負の相関を否定できず ($p < 0.01$)、回帰係数 ($\beta = -1.004$) も有意ではある ($p < 0.02$)。したがって加齢に伴う比率の減少はいえるが、回帰の寄与率 (0.092) は非常に低い。これは10歳毎の平均の推移で明らかのように、30歳代を中心とするおおむね山型の経過をとり線形回帰のあてはめに無理があることによる。

③ 動脈内腔に対する内膜比率の変化 (図 17, 18)

この項目別平均は年齢と正の相関を否定できず ($p < 0.01$)、回帰係数 ($\beta = 1.170$) も有意である ($p < 0.001$)。したがって、加齢と共に動脈内腔に占める内膜比率は増加し内腔の狭小化が進行するといえる。しかし回帰の寄

図 17 細小動脈内腔に対する内膜比率の項目別平均値の散布図。

図 19 固有層線維化度の変化。

図 18 細小動脈内腔に対する内膜比率の10歳毎の平均値の推移。

与率 (0.440) は満足できる水準に達しない。

10歳毎の平均の推移は、内膜比率の増加傾向が比較的若年期より認められることを示している。

④ 固有層幅の変化

年齢との相関を認めず、平均 2mm 前後で全年代を通じてほぼ一定している。

⑤ 固有層線維化度の変化 (図 19)

高年齢層ほど線維化程度の高い例の出現率が増加する ($p < 0.005$)。

以上の結果から主な変化を要約すると、粘膜上皮では加齢に伴い上皮層高が低下し、基底細胞数は減少する。粘膜上皮萎縮の出現率は加齢と共に増加するが、上皮化生は壮年期に多いほか、経年的な出現率の増加は認め難い。基底膜はその幅を増し硝子化や粗鬆化をみる例が増加する。固有層はその全体幅は変化しないが、線維化が進行し小円形細胞の浸潤は減少する。細小動脈では内腔

に対する内膜比率の増加が著明な変化である。さらに、有意水準を 5% にとり検定した結果、すべての観察項目でその年齢推移に明らかな性差は認められなかった。この結果に対象の性構成に多少偏りがあることがどの程度関与しているかは明らかでない。

ここで、相関係数は単に年齢と微計測結果の 2 変量間の直線的な関係度合を定量的に評価する手段として用いてきた。この場合、2 変量のどちらを基準 (目的変数) とするかは問われない。したがって散布図の上では、便宜的に微計測結果を目的変数 (Y) とした回帰式を与えた。しかし年齢を基準とし、それに伴う観察結果の変化を関数関係として積極的に吟味するには、逆に年齢を目的変数とした回帰式を考える必要がある。以上で行ってきた回帰係数 (β) の検定は、その時に説明変数 (X) とした観察結果にかかる係数についてのものである。そして、これら個々の微計測結果と年齢との間に関係式 (回帰式) を立てて両者の関係をある程度評価することはできても、回帰の寄与率がいずれも低く個々の組織変化単独で年齢を予測、説明するには有効とはいえない。すなわち、両者間に存在するある傾向を示すことはできるが、ここでいう有意の関係を求めるには少し無理があるといえる。

4. 総合的な解析結果について

対象と方法の項で記載した条件を満足する 57 例について行った (表 2)。年齢構成、性比共に 100 例のそれと同様である。分析法の詳細は成書に譲るが、基本的には年齢と各観察結果という 2 組の変量を考え、一方の変量 (目的変数 = 年齢) のばらつきを他方の複数の変量 (説明変数 = 各観察結果) のばらつきにより説明しようとす

るものである。すなわち、標本各々について2組の变量間に線形関係を想定して標本数分の連立方程式を立て、これに最小2乗法を適用して説明变量に対応する目的变量の予測値を表わす線形式（重回帰式）を求めるのである。この際、説明变量が1つの単回帰式では予測値が $y = b_0 + b_1x_1$ の1次式として2次元平面のベクトルで表現されるのに対し、重回帰式では説明变量が p 個あれば、 $Y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_px_p$ の線形式となり、 $p+1$ 次元超平面におけるベクトルとして表現されることになる。

① 重回帰分析の結果

各項目別平均間および年齢との相関行列を表3に示す。年齢との相関は100例全体と同様固有層幅を除く全項目で有意である ($p < 0.05$)。追加計測を行なった固有層に対する腺組織の面積比率は、年齢と負の相関を否定できず ($p < 0.05$)、回帰係数 ($\beta = -0.487$) も有意である ($p < 0.01$)。加齢に伴う減少傾向を認めるが、他の

項目同様に回帰の寄与率 (0.088) は低い。この腺面積比率の全体平均と標準偏差は $10.469 \pm 6.574\%$ であった。

全測定項目をすべて説明变量として採用したときの分析結果を表4に示す。分散比、重相関係数および重回帰寄与率はいずれも高く、この重回帰式を受け入れることができる ($p < 0.01$)。すなわち、各種変化を総合したものから個体の年齢は有効に予測でき、両者の間に有意な

表4 重回帰分析結果 - 1.

(Aは標準偏回帰係数による重回帰式を表わす)

I. 分散分析表

変動要因	平方和	自由度	不偏分散	分散比
回帰による変動	17545.15192	8	2193.14399	27.98109
残差の変動	3752.21650	48	78.37951	
全変動	21307.36832	56		

重相関係数 0.90743

寄与率 0.82343

II. 重回帰式

(A) $Y = -0.21584 \times X(1) \dots \dots \dots$ 粘膜上皮層高
 $+0.22857 \times X(2) \dots \dots \dots$ 基底膜幅
 $-0.20052 \times X(3) \dots \dots \dots$ 基底細胞数
 $-0.16530 \times X(4) \dots \dots \dots$ 浸潤小円形細胞数
 $-0.08086 \times X(5) \dots \dots \dots$ 動脈壁の内・中膜比率
 $+0.46655 \times X(6) \dots \dots \dots$ 動脈内腔に対する内膜比率
 $+0.07994 \times X(7) \dots \dots \dots$ 固有層幅
 $-0.16562 \times X(8) \dots \dots \dots$ 固有層に対する腺面積比率

(B) $Y = -0.32167 \times X(1) \dots \dots \dots$
 $+0.24114 \times X(2) \dots \dots \dots$
 $-0.60067 \times X(3) \dots \dots \dots$
 $-0.10948 \times X(4) \dots \dots \dots$
 $-0.28104 \times X(5) \dots \dots \dots$ 同上
 $+0.78775 \times X(6) \dots \dots \dots$
 $+1.53680 \times X(7) \dots \dots \dots$
 $-0.48714 \times X(8) \dots \dots \dots$
 $+91.22229$

表2 多変量解析対象群の年齢・性別構成

年齢(歳)	男性	女性	計
10歳未満	1	2	3
20—29	2	2	4
30—39	4	0	4
40—49	4	3	7
50—59	5	1	6
60—69	9	4	13
70—79	12	6	18
80—89	2	0	2
総計	39	18	57

表3 多変量解析対象群の各観察結果間および年齢との相関行列

粘膜上皮層高	1.000									
基底膜幅	-0.294	1.000								
基底細胞数	0.115	-0.019	1.000							
浸潤小円形細胞数	0.335	-0.451	0.305	1.000						
動脈壁の内・中膜比率	0.184	-0.148	0.268	0.054	1.000					
動脈内腔に対する内膜比率	-0.348	0.424	-0.006	-0.368	-0.148	1.000				
固有層幅	0.152	0.216	0.183	-0.087	-0.027	-0.184	1.000			
固有層に対する腺面積比率	0.054	-0.298	-0.141	0.129	0.067	-0.063	-0.294	1.000		
年齢	-0.535	0.647	-0.267	-0.606	-0.297	0.708	0.039	-0.296	1.000	

関係が成立することが明らかである。

さらに変量の追加・除去基準を各々 F-分布の 5%点にとり、段階的手段により最良回帰式を求めた結果が表 5 である。動脈壁に占める内・中膜比率と固有層幅が除去され、残る 6 項目だけでも満足すべき重回帰式が得られる。この重回帰式において予測年齢に対する影響（重み）の大きいものは、表 5（A）に示した標準偏回帰係数の比較により、細小動脈内腔に対する内膜の比率＞基底膜幅＞粘膜上皮層高＞上皮基底細胞数＞固有層に対する腺組織面積比率＞固有層浸潤小円形細胞数の順となる。

表 5 重回帰分析結果 - 2.

（A は標準偏回帰係数による重回帰式を表わす）

I. 分散分析表

変動要因	平方和	自由度	不偏分散	分散比
回帰による変動	17297.70818	6	2882.95136	35.95007
残差の変動	4009.66024	50	80.19320	
全変動	21307.36842	56		
重相関係数	0.90101			
寄与率	0.81182			

II. 重回帰式（最良回帰式）

(A) $Y = -0.21340 \cdot X_1 \cdots \cdots$ 粘膜上皮層高
 $+0.25928 \cdot X_2 \cdots \cdots$ 基底膜幅
 $-0.21117 \cdot X_3 \cdots \cdots$ 基底細胞数
 $-0.16329 \cdot X_4 \cdots \cdots$ 浸潤小円形細胞数
 $+0.45049 \cdot X_6 \cdots \cdots$ 動脈内腔に対する内膜比率
 $-0.18324 \cdot X_8 \cdots \cdots$ 固有層に対する腺面積比率

(B) $Y = -0.31804 \cdot X_1$
 $+0.27353 \cdot X_2$
 $-0.63256 \cdot X_3$
 $-0.10815 \cdot X_4$
 $+0.76062 \cdot X_6$
 $-0.55364 \cdot X_8$
 $+81.02839$

} 同上

② 数量化理論 I 類の結果（表 6, 7）

表 6 に示した各要因とそのカテゴリーの分類は、既に述べた結果をそのまま用いた。しかし 1 つの要因内で 2 つ以上のカテゴリーを重複して選択できないため、基底膜変化の要因項で先に混在像とされた例はすべて粗鬆化のカテゴリーに入れた。

各観察項目（要因）と年齢との有意相関 ($p < 0.05$) は、基底膜変化＞固有層線維化度＞粘膜上皮萎縮の有無の順であった。追加観察した上皮杯細胞密度は、粘膜上皮化生の有無と同様、年齢との明らかな相関は認められない。

これらの観察項目と年齢との間には表 7 に示すような

表 7 数量化理論 I 類の分析結果-2.

標準化カテゴリーウェイトによる重回帰式	
$Y = 56.895 \cdots \cdots$	標本 (57 例) の平均年齢
$-6.474 (1) \cdots \cdots$	粘膜上皮萎縮 (-)
$+6.251 (2) \cdots \cdots$	" " (+)
$+0.982 (1) \cdots \cdots$	粘膜上皮化生 (-)
$-3.322 (2) \cdots \cdots$	" " (+)
$-13.740 (1) \cdots \cdots$	基底膜変化 (正常)
$+4.596 (2) \cdots \cdots$	" " (粗鬆化)
$+4.345 (3) \cdots \cdots$	" " (硝子化)
$-20.792 (1) \cdots \cdots$	固有層線維化度 (A)
$-0.609 (2) \cdots \cdots$	" " (B)
$+4.816 (3) \cdots \cdots$	" " (C)
$-0.673 (1) \cdots \cdots$	杯細胞密度 (A)
$+2.333 (2) \cdots \cdots$	" " (B)
$-1.794 (3) \cdots \cdots$	" " (C)

表 6 数量化理論 I 類の分析結果-1.

（観察結果間および年齢との相間行列および各要因項のカテゴリー分類）

1 : 粘膜上皮萎縮の有無	1.000					
2 : 粘膜上皮化生の有無	-0.032	1.000				
3 : 基底膜の変化 (正常・粗鬆化・硝子化)	0.336	-0.115	1.000			
4 : 固有層の線維化度 (A・B・C)	0.349	-0.181	0.483	1.000		
5 : 杯細胞の密度 (A・B・C)	-0.018	0.145	0.042	-0.005	1.000	
Y : 年 齢	0.586	-0.018	0.682	0.653	0.096	1.000
重相関係数	0.842					

重回帰式が成立する。すなわち、定性的および半定量的観察結果を総合したものからも個体の年齢は有効に予測され、両者間に有意の関係を認めることができる。実際計算上は各要因毎に該当するカテゴリー1つに1を、他には0をかけて消去して全体を加算すれば予測年齢が得る。

Ⅳ 考 按

年齢変化についての明確な定義は定まっていない。研究目的や対象、方法などにより扱いが異なるからである。加齢に伴ってみられるさまざまな変化の内から生体外の因子による影響を除いた本質的、生理的な変化をいう場合もある。しかし実際の老化は、外因性老化と内因性老化の入り組んだ表現であり¹⁷⁾、病理形態学的にこれらを厳密に区別することはしばしば不可能である⁵⁾⁶⁾⁸⁾²³⁾。ここではそれらを特に区別せずに扱ってきた。鼻粘膜のように外的刺激と不可分の関係にある組織では、そこで加齢に伴って認められるあらゆる普遍的で進行性の変化を包括して年齢変化として扱う¹²⁾方が現実的と考えたからである。それらが個体の年齢と明らかに相関するものであるなら、また逆に、それら変化から個体の年齢が十分に予測できるならば、加齢による組織変化の全体像を把握する上で不可欠のものといえよう。

以下、個々の結果について考按を加える。

1. 粘膜上皮について

ここで明らかになった粘膜上皮層高の低下、上皮基底細胞数の減少および上皮萎縮の出現率増加などは、これを老性減数、老性萎縮^{2)・8)}の表われとしてよいであろうか。加齢に伴う被蓋上皮高の低下は鼻粘膜²⁶⁾の他、嗅上皮¹⁾や口腔粘膜³²⁾など異なる組織型のものについても指摘されている。また粘膜上皮萎縮の経年的な増加は、喉頭・気管についても報告³⁾がある。これら上皮はいずれも外界と密接な関係を持つため外的刺激の影響を無視できない。しかし同時に、これら上皮がslow renewing cell populationに分類され、加齢と共に細胞増殖能や再生力が減弱する²⁰⁾²¹⁾³⁵⁾ことを考慮する必要がある。つまり粘膜上皮の変化は、外的因子または細胞自体の本質的加齢変化のどちらか一方による単純表現と考えるより、刺激とそれに対抗する組織修復能の均衡変化の表われとする方が妥当といえる。

粘膜上皮層は20歳代以上で下鼻道側が低く下鼻甲介遊離縁が最も高い。粘膜輸送機能や鼻腔の通気生理と何らかの関係があると思われるが明らかでない。

粘膜上皮の扁平上皮化生の出現率の年齢傾向は長松¹³⁾の報告とほぼ一致する。被蓋上皮の化生は鼻粘膜の他、喉頭³⁾³⁴⁾、気管³⁾、気管支²⁾などでも報告があり、総じて40歳—60歳に多いとされ必ずしも高年齢者ほど出現率が高いとしていない点が注目される。円柱上皮からの扁平上皮化生は非可逆的なものではない⁸⁾が、鼻粘膜呼吸部では明らかに生後に出現すること³⁰⁾、慢性副鼻腔炎で上皮化生を認める例が多い¹⁸⁾ことなどから、これを加齢に伴って蓄積された病変または加齢により現われ易い病変と解する⁸⁾こともできる。しかしそれだけではある年齢層で出現率が高く、年齢との明らかな相関を認めないという今回の成績を説明できない。気道上皮の化生にみられるほぼ一致したこの傾向は、ある年齢層における上皮組織の反応様式と関連するのではないか。すなわち、外的刺激に対し化生的増殖を起こし易い何らかの生体内環境が壮年期にあることを疑わせる。

2. 基底膜について

ここで認められた基底膜変化の主体は、原始基底膜⁹⁾(第一次基底膜¹⁰⁾)直下における硝子化層の著明化に伴う膜幅の増大と、それに並行してみられる粗鬆化である。

加齢に伴う基底膜硝子化の進行は鼻粘膜¹³⁾¹⁶⁾の他、喉頭³⁾や気管支¹¹⁾でも指摘されているが、その本態は不明な点が多い。鼻咽腔では多列線毛上皮や多列円柱上皮下に限って出現し、上皮を介しての何らかの組織反応の現われと考えられている¹⁰⁾。

基底膜のいわゆる粗鬆化は、上皮が扁平上皮化生を起こした所や上皮下にリンパ球浸潤や浮腫が明らかな部位にみられることから、炎症性反応との関連が考えられている³⁾⁹⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁶⁾。粗鬆化のこのような出現傾向は本研究においても認められ、必ずしも高齢者ほどその割合が増加するわけではない。

硝子化は基底膜の全体にわたりほぼ一様に、粘膜上皮から固有層方向に進行するように見え、粗鬆化は逆に固有層方向から粘膜上皮方向に向かい、さまざまな部位に種々の程度で認められる。したがってこの変化を一元論的に解釈するには無理があろう。粘膜上皮下の基底膜の存在意義については不明な点も多いが、一般論として、基底膜には内部環境の変様から実質細胞蛋白を保護する役割があるといわれる³³⁾。このような点を考慮すると、基底膜の硝子化は持続的な外的刺激に対する組織反応の蓄積としての、いわば静的な状態ないし結果であろうと思われる。それに対し粗鬆化は、組織内環境の活動的ま

たは病的変化に直接晒されたための、いわば動的状态とも考えられる。いずれにせよその本態は不明の点が多く、老化過程自体に直接関与するものとはいえないが、個体の生活史と密に結びついた変化である。

3. 固有層について

① 浸潤小円形細胞数の変化

観察された小円形細胞の主体はリンパ球である。鼻粘膜のリンパ球の年齢推移については長松¹³⁾の報告がある。観察部位や方法は本研究と異なるが、1歳—19歳に多く40歳—60歳でさらに高度出現を認めたとし、慢性炎症と密接な関係があるとしている。しかし20歳—40歳未満に少ない理由については触れていない。

鼻粘膜の細胞浸潤が可逆的であるにせよ、慢性刺激による組織反応の表われとすると、生活史の長い例ほど浸潤細胞数が多くなると考えられ二峰性の推移を説明できない。同一刺激下でも19歳以下と40歳以上では反応が強いつも考えられなくはないが、鼻副鼻腔の炎症性疾患の罹患状態の年齢推移¹⁴⁾はこの傾向と一致しない。

細胞浸潤に外的刺激が関与するのは確かであろう。しかしここで認められた浸潤細胞の減少傾向は、末梢血リンパ球²⁵⁾や軟口蓋上咽頭側粘膜上皮下のリンパ様組織¹⁰⁾の年齢推移にほぼ等しい。これらの推移はいずれも免疫系年齢変化の一端をなすものと考えられ、鼻粘膜の浸潤小円形細胞の推移もそれを反映していると考えの方が合理的である。この量的な変化は、鼻粘膜中のIgAの経年的減少傾向⁴³⁾と無縁でないと思われる。

② 細小動脈における変化

動脈壁に占める内・中膜比率を計測したのは、これが外膜や中膜の結合組織成分の占める割合を反映すると予想したことによる。結果的には年齢と負の相関を否定できず、動脈壁における結合組織成分の加齢に伴う増加を推論できないわけではないが、その直接的証明にはなっておらず、これを積極的に肯定するのは問題が多い。

中膜線維化の加齢に伴うある程度の増強は指摘されているが³¹⁾⁴¹⁾、これは巣状変化として現われることが多く、ここで用いたような微計測方法では表現できない部分が多い。外膜についても類似のことがいえよう。さらには中膜筋組織の肥厚によっても比率が左右されるため、比率変化があってもこれを単に結合組織成分の増減と短絡させては考えられないことになる。これら壁成分変化を正確に把握するためには、より合理的な計測方法と組織生化学的手段が必要であろう。

動脈内腔に対する内膜比率の増加は、ここで対象とし

たような細・小動脈でよく認められることが知られている³⁾⁴⁰⁾。しかしこれがどのような意味を持つのかについては必ずしも意見の一致をみていない。その理由の第1は、血管系変化に関与する因子が多彩であり、病的変化と生理的变化の鑑別は程度の差による問題もあってしばしば困難である⁹⁾¹⁴⁾ことによる。第2は、動脈の種類や分布部位によりその変化は一樣でなく⁵⁾³⁵⁾、形態像や発現様相が極めて雑多であり⁶⁾統一的な解釈が難しいことによる。下鼻甲介においては、この内膜比率の増加は比較的若年期から加齢に伴って普遍的、進行性に認められ、かつ下鼻甲介粘膜全体としての年齢変化に占める重みも大きいことなどから、特定の病的状態下における変化とは考えにくい。いずれにせよこのような細小動脈の変化が、結果的に組織の循環調節異常をもたらす⁹⁾ことは想像に難くない。局所循環障害を伴う炎症性鼻疾患の経年的な変様に、何らかの影響を与えていると思われる。

③ 固有層の幅と線維化

固有層の幅は変化しないまま線維化は加齢に伴って進行する。いわば下鼻甲介が硬化してくる。

加齢に伴う線維成分の増加は鼻粘膜²³⁾の他、喉頭・気管などでも指摘され³⁾、加齢組織における一般的現象ともいわれる¹²⁾。線維化は実質細胞の萎縮・喪失を置換するための2次的な現象¹⁹⁾との見方もあるが、下鼻甲介粘膜固有層ではこの線維増生に見合うだけの実質細胞の萎縮・喪失を認めるのは難しい。

口腔⁴²⁾や副鼻腔粘膜²²⁾で報告されているような固有層の硝子化が、下鼻甲介でも線維化の強い例の上皮近くでしばしば認められる。このことは、ここにみられる線維化が慢性的な刺激（さらにはそれに対する炎症状態）に対する組織反応である可能性⁶⁾³⁸⁾を示している。つまり経年的に蓄積された病態の表われといえよう。

4. 鼻腺および杯細胞について

この両者は重回帰分析と数量化理論I類の追加資料として57例について観察したものである。

鼻腺は管状胞状分枝単一混合腺で、その密度は固有鼻腔で高く²⁷⁾、下鼻甲介では下方が基部よりやや高く後方ほど減少するといわれる³⁷⁾。慢性副鼻腔炎や鼻アレルギーでは増加し¹⁵⁾³⁸⁾³⁹⁾、加齢と共に漿液細胞の比率増加をみ²²⁾²⁶⁾、最終的には腺全体が萎縮をきたすという²²⁾。耳管の腺組織についても同様の報告³⁶⁾がある。顎下腺では被膜内脂肪および結合組織の割合が加齢と共に増加すると報告¹²⁾されている。これら混合腺はいずれも加齢に伴う

萎縮（または容積減少）が指摘され、今回の観察もそれを要づける結果を得た。しかしこれが周囲結合組織増生とどのような関係にあるのか、また、容積減少が分泌能にいかんにか反映するのかなど不明の点が多く、意義づけは難しい。今後の課題と思われる。

上皮杯細胞は慢性炎症や刺激による上皮増殖後に増加するとされ¹⁵⁾²⁴⁾²⁹⁾、鼻粘膜や気管支粘膜では加齢により増加するとの報告²⁾²⁶⁾がある。しかしこれらは部位により差があることを考慮する必要がある。固有鼻腔でも鼻中隔や鼻甲介による差があり、かつ後方ほど高密度となる²⁸⁾²⁹⁾。したがって同じ鼻粘膜の杯細胞を対象としても、観察部位による相違が年齢による変化に重なることが考えられる。今回の観察では杯細胞の年齢変化は明らかでなかったが、方法に問題があったとも思われる。少なくとも下鼻甲介長軸に沿った矢状断標本についての検討を要するであろう。なお、杯細胞密度と腺密度には相関がないと報告²⁷⁾されている。

以上のような組織学的変化は機能面とどのように関係するのだろうか。粘膜上皮の変化からは線毛輸送機能や組織抵抗力の低下が、固有層の変化からはある種の組織反応性の減退や下鼻甲介の肥大・収縮性の低下などが予想される。実際に加齢による鼻腔通気抵抗の減少や吸気の加温能の低下が報告⁴⁾され、この推論をある程度裏づけている。しかし腺組織や杯細胞のように機能変化により重点が置かれるべき組織を、形態変化から説明するにはさらに詳細な何らかの直接的証明が必要¹²⁾であろう。それは本研究の意図した域を越えている。加齢を考慮した上でそれらの関係を詳細に検討した研究が、少なくとも鼻科学領域において極めて乏しいことを指摘するに止めたい。

5. 組織年齢変化の表現について

ここで観察した項目の多くは個体の年齢と何らかの相関を有し、その原因はさまざまにしろ年齢と共に変化することを示した。同時に、年齢変化の様式は下鼻甲介を構成する個々の組織で異なることや「予測」という形で年齢との関数関係を吟味したとき、単一の組織変化では積極的にその関係を評価するには無理があることも示した。このため多変量解析手段を用いて、複数の組織変化を総合して変化の全体像としたとき、はじめて個体の年齢との間に有意な関係が成立することを明らかにした。ここで得られた重回帰式は下鼻甲介の組織変化と個体の年齢との関係を表現する記述的数量モデルである。

重回帰分析で最良重回帰式を求めたとき、固有層幅と動

脈壁に占める内・中膜比率が除去された。年齢との積分的関数関係評価が他より劣ることによるもので、100%全体の観察項目別の検討からも予想されたことである。ここで求められた個々の組織変化が予測年齢に占める割合は、厳密には今回得られた回帰式にのみ適用されるが、同様の組織構成を持つ対象についての観察結果を検討する際にも有効な指標となろう。

数量化理論Ⅰ類は、定性的および半定量的な観察結果について重回帰分析と同様の目的で行ったものである。得られた結果は回帰平面へのあてはめの良さからみるとやや不満は残るが、この種の対象を基にしたものとしては妥協すべき値であろう。回帰式は一見複雑だが、ここで各カテゴリーに与えられた数値は規準化されており、標本平均年齢に対してプラスかマイナスかの具体的大きさを表わしている。すなわち、最もマイナスの大きいもの（若年化指標となるもの）は、固有層の線維化がほとんどみられないことであり、逆にプラスの大きいもの（老年化指標となるもの）は、粘膜上皮萎縮の存在ということになる。これも重回帰分析の変量の重みと同様に、他の組織の観察結果を検討する上である種の指標となろう。

これらの解析は先述したように個々の変化をまとめて変化全体に見たことで、年齢との間に線形の関係を求め得た。これを別な角度からみると、ここで得られた関係式は、各組織変化に重みを与えて総合した、変化のバランスを表わすものといえる。下鼻甲介組織の年齢変化は、生活史の中で受けた種々の刺激に対する反応の蓄積やそれと表裏をなす組織反応性低下から生じる変化およびこれに加わる何らかの本質的老性変化などのバランスの在り方として表現される。そして、それらのバランスを計ることにより逆に年齢を予測、説明できるといえる。

V 結 論

下鼻甲介における組織学的な年齢変化を、観察結果を数量的に表現することにより検討し、以下のような結論を得た。

1. 粘膜上皮では、加齢に伴い上皮層高の低下、上皮基底細胞数の減少および上皮萎縮出現率の増加などを認めた。これらは加齢による、外的刺激とそれに対抗する組織修復機構の平衡変化の表現と考えられる。粘膜上皮の扁平上皮化生は30歳—50歳代の壮年期に多いが経年的増加傾向は明らかでなく、この年代に化生を起し易い

何らかの生体内環境があることを疑わせる。

2. 基底膜は加齢に伴う硝子化層の著明化によりその幅が増す。粗鬆化出現率の経年的増加は明らかでない。これらの変化は共に組織変化としての積極的意味は不明だが、個体の生活史と密に結びついた変化と思われる。

3. 固有層における浸潤小円形細胞数の加齢に伴う減少は、免疫系年齢変化の一端をなすものと考えられる。細小動脈では加齢に伴う内膜肥厚が明らかで、病的変化か否かの判別は困難だが、ここでは特定の病的状態における変化とは考えにくい。固有層線維化も加齢と共に進行するが、これは慢性刺激による影響が大きいと考えられる。固有層に対する腺組織の面積比率は加齢と共にやや減少し従来の報告を裏づける形になった。

4. 下鼻甲介全体としての組織学的な年齢変化は、原因の異なる各種変化の複合形として年齢に対し線形の記述的数量モデルとして表現しうる。

5. これらの解析結果は、組織年齢変化をみる際だけでなく、各種病態の組織像を検討、表現する上で有効な評価基準の一つになると考える。

参 考 文 献

- 1) 石井哲夫 他: ヒト嗅粘膜の加齢による組織学的変化 耳鼻臨床 6: 779-787, 1973.
- 2) 岡田慶夫 他: 呼吸器の老化—形態 Geriat Med 16: 404-409, 1978.
- 3) 河合 岸: 喉頭並びに気管粘膜の病理組織学的研究 補遺一殊にその老性変化を中心として 名市大医誌 10: 220-236, 1959.
- 4) 設楽哲也: 耳鼻咽喉科領域における年齢変化 世紀社, 東京, 1980.
- 5) 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: 1-17, 1960.
- 6) 田内 久: 病理形態学からみた変化の基本像 最新医学 27: 2388-2395, 1972.
- 7) 田内 久: 老化の病理形態学序説 日病会誌 63: 3-15, 1974.
- 8) 田内 久: 老化の形態学—基本的病態像とその周辺 理工学社, 東京, 1980.
- 9) 武内 望: 加齢 (Aging) シリーズ 6. 加齢と動脈硬化 臨床科学 14: 772-778, 1978.
- 10) 高橋妙子: 軟口蓋の鼻咽腔粘膜の加年の変化についての病理組織学的研究 日耳鼻 76: 1100-1116, 1973.
- 11) 高柳輝雄: 人体気管支粘膜の基底膜に関する形態学的研究 日大医誌 15: 1821-1827, 1956.
- 12) 鶴藤 丞: 結合組織と加齢 医学のあゆみ 62: 308-313, 1967.
- 13) 長松一穂: 人体鼻腔粘膜における生後の変貌事象について 名古屋医学 69: 154-166, 1955.
- 14) 細田泰弘: 循環系老化の病理形態学的表現 医学のあゆみ 97: 603-608, 1976.
- 15) 三吉康郎: 気道粘膜の生理と病態 [宿題報告 第72 回日耳鼻総会] 日耳鼻 74: 1671-1682, 1971.
- 16) 武藤幸治 他: 正常並びに病的状態に於ける人体下鼻甲介の粘膜下基底膜に就いて 日病会誌 43: 106-107, 1954.
- 17) 村地悌二 他: いわゆる老衰について 最新医学 27: 2411-2418.
- 18) Abdelhady R M et al: Pathology of chronic sinusitis and possible blood changes. Rhinology 20: 33-39, 1982.
- 19) Andrew W: Tissue changes in old age: similarities and differences in man and laboratory animals. Geriat 12: 433-438, 1957.
- 20) Cameron L I: Cell proliferation and renewal in aging mice. J Geront 27: 162-173, 1972.
- 21) Cameron L I: Cell renewal and cell loss in the tissues of aging mammals. Interdiscipl Topics Gerontol 10: 108-129, 1976.
- 22) Dutta L M: Age changes in respiratory epithelium of nose in man. Calcutta Med J 70(7-8): 173-180, 1973.
- 23) Franks M L: Cellular aspects of aging. Exp Geront 5: 281-289, 1970.
- 24) Latta S J et al: The histology of the epithelium of the paranasal sinuses under various conditions. Ann otol rhinol laryngol 43: 945-959, 1934.
- 25) MacKinney A A Jr: Effect of age on the peripheral blood lymphocyte count. J Geront 33: 213-216, 1978.
- 26) Malaty A H et al: A histological and histochemical study on the human nasal mucosa in different ages. Alexandria Med J 16: 487-497, 1970.
- 27) Mogensen C et al: Quantitative histology of the maxillary sinus. Rhinology 15: 129-140, 1977.

- 28) Mogensen C et al: Density of goblet cells on normal adult nasal turbinates. *Anat Anz* 142: 322-330, 1977.
- 29) Mogensen C et al: Density of goblet cells in the normal adult human nasal septum. *Anat Anz* 141: 237-247, 1977.
- 30) Poulsen J et al: Goblet cells in the developing human nose. *Acta Otolaryngol* 80: 434-442, 1975.
- 31) Shaheen H O: Arterial epistaxis. *J Laryng* 89: 17-34, 1975.
- 32) Shklar G: The effects of aging upon oral mucosa. *J invest derm* 47(2): 115-120, 1966.
- 33) Sommers C S: Basement membranes, ground substance and lymphocytic aggregates in aging organs. *J Geront* 11(3): 251-260, 1956.
- 34) Stell M P et al: Age changes in the epithelial lining of the human larynx. *Gerontology* 28: 208-214, 1982.
- 35) Thrasher D J: Age and the cell [cycle of the mouse esophageal epithelium. *Exp Geront* 6: 19-24, 1971.
- 36) Tomoda K et al: Deviation with increasing age in histologic appearance of submucosal glands in human Eustachian tube. *Acta Otolaryngol* 92: 463-467, 1981.
- 37) Tos M et al: Density of mucous glands in the normal adult nasal turbinates. *Arch Oto-rhino-laryng* 215: 101-111, 1977.
- 38) Tos M et al: Nasal glands in nasal allergy. *Acta Otolaryngol* 83: 498-504, 1977.
- 39) Tos M et al: Quantitative histologic features of the nasal frontal sinus. *Arch Otolaryngol* 106: 143-148, 1980.
- 40) Wagenvoort A C et al: Age changes in muscular pulmonary arteries. *Arch Pathol* 79: 524-528, 1965.
- 41) Warnock L M et al: Changes with age in muscular pulmonary arteries. *Arch Pathol lab med* 101: 175-179, 1977.
- 42) Waterhouse P J et al: Replacement of functional parenchymal cells by fat and connective tissue in human submandibular salivary glands: An age-related change. *J oral patho* 2: 16-27, 1973.
- 43) von Werner E et al: Immunoglobulinnachweis in der Nasenschleimhaut und im Nasensekret des Menschen — Eine Studie zur Altersabhängigkeit. *Acta histochem* 63: 162-167, 1978.

稿を終えるに臨み、御指導、御校閲を賜りました北里大学医学部耳鼻咽喉科学教室設楽哲也教授に深謝致します。また、下鼻甲介の採取や標本作成に御協力戴きました北里大学病院病理部および北里大学医学部病理学教室の西山保一教授、奥平雅彦教授はじめ諸先生、技師諸氏に深謝致します。さらに、統計処理やプログラムについて御指導戴きました北里大学医学部耳鼻咽喉科学教室竹内義夫助教授に深謝致します。終わりに、直接の御指導を戴きました北里大学医学部耳鼻咽喉科学教室高橋廣臣助教授および教室員各位に深謝致します。

本研究の一部は、第18回、第19回、第21回日本鼻副鼻腔学会および第81回日本耳鼻咽喉科学会総会において発表した。

本研究は昭和55年度文部省科学研究費（奨励研究(A)・課題番号 577639）の補助を受けた。

（原稿受付 昭和 57. 8. 28日）

別刷請求先 〒228 相模原市北里 1-15-1

北里大学医学部耳鼻咽喉科学教室 斉藤 彰