

- E.T., 183~198, University of Minnesota Press, Minneapolis, 1951.
- 4) **Darmady, E.M., Offer, J. and Woodhouse, M.A.:** The parameters of the ageing kidney, *J.Pathol.*, **109**: 195~207, 1973.
- 5) **Kaplan, C., Pasternack, B., Shah, H. and Gallo, G.:** Age-related incidence of sclerotic glomeruli in human kidneys, *Am. J. Pathol.*, **80**: 227~234, 1975.
- 6) **Cohen, M.P. and Yu-Wu, V.:** Age-related changes in non-enzymatic glycosylation of human basement membranes, *Exp. Gerontol.*, **18**: 461~469, 1983.

司会 ありがとうございます。高齢者の腎機能低下の原因は、やはり細動脈硬化なのですか。あるいは動脈硬化なのですか。

鈴木(亨) 高血圧との関連をまだ最終的にみていませんので、はっきりしたことは分かりません。しかしこの

データで、血管のうち細動脈、中小動脈の硬化が一番の主役と考えられます。

司会 他臓器の血管変化、ことに心にも影響されるということですね。

鈴木(亨) はい、心機能が落ちますと、当然腎の血流量も落ちてきます。

司会 他にございますか。どうぞ。

発言者不明 血管病変でも、蛋白尿は出ますね。また、腎生検症例ですと、加齢以外の要素が加わりませんか。

鈴木(亨) 血管病変が進行し硝子化する糸球体が増えますと、腎の糸球体内の血圧が上昇して、尿中に蛋白が出てくると考えられます。

今回、加齢以外の要因を出来るだけ少なくするため、軽度の糸球体病変を来す高齢者を選びました。

しかし、やはり腎生検をやるということは、特殊な状態であり、人為的な要素も加味されると思います。

司会 続きまして、呼吸器につきまして、新潟大学第二内科の鈴木栄一先生、お願い致します。

### 3) 呼 吸 器

新潟大学医学部第二内科学教室 (主任: 荒川正昭教授) 鈴木 栄一・来生 哲  
荒川 正昭  
新潟市民病院呼吸器科 五十嵐謙一・原口通比古

#### Respiratory Disorders in Elderly

Eiichi SUZUKI, Kenichi IGARASHI  
Michihiko HARAGUCHI, Satoru KIOI  
and Masaaki ARAKAWA

*Department Medicine (II),  
Niigata University School of Medicine  
and  
Division of Pulmonary Diseases,  
Niigata Shimin Hospital*

The respiratory system is divided into the two partitions, the conducting airway and

Reprint requests to: Eiichi SUZUKI,  
Department of Medicine (II), Niigata  
University School of Medicine,  
Asahimachi-dori 1, Niigata City,  
951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町  
新潟大学医学部第二内科学教室  
鈴木 栄一

the terminal respiratory unit. The former is also subdivided into the upper and lower airways. In this symposium, we discussed the respiratory disorders, particularly, in the lower airway and terminal respiratory unit, in elderly people. These disorders included the physiological aging changes and the diseases related to aging, including chronic pulmonary emphysema, idiopathic interstitial pneumonia, bacterial pneumonia and primary lung cancer.

Key words: aged lung, age-related respiratory disorders, chronic pulmonary emphysema, interstitial pneumonia, bacterial pneumonia, lung cancer  
老人肺, 高齢者の肺疾患, 慢性肺気腫, 間質性肺炎, 細菌性肺炎, 肺癌

## I. はじめに

呼吸器は, その構造と機能から, 導管としての気道と, 直接ガス交換にあずかる狭義の肺(気腔)に, 大きく分けられる。前者はさらに, 口腔, 鼻腔, 副鼻腔から喉頭までの上気道と, 気管, 気管支, 非呼吸細気管支および終末細気管支の下気道に分けられる。一方, 後者は, 呼吸細気管支, 肺泡道, 肺泡嚢, そして肺泡へと分岐する。本稿では, 高齢者の呼吸器障害のなかで, 下気道を含めた肺の障害について, 肺という臓器の特殊性をふまえて, 述べてみたい。

種々の臓器と同じく, 高齢者における肺の障害は, 大きく分けて2つ考えられる。すなわち, 肺自体の老化の問題と, 加齢に関連していると考えられる肺疾患の問題であり, 両者は明確に区別して考えるべきである<sup>1)</sup>。まず, 肺の老化における変化を明らかにするために, 若干の知見とこれまでの報告を解説し, 後半で, 加齢に関連している疾患として, 慢性肺気腫, 特発性間質性肺炎, 細菌性肺炎および肺癌について, 現状を報告する。

## II. 肺の老化

肺は, その本来の機能である呼吸機能を営むために, 常に外界との間に空気の出し入れを行っている。そのため, 肺の老化には, 加齢による純粋な変化, すなわち, 生理的老化の他に, 喫煙, 大気汚染, 種々の気道感染等の環境暴露による変化, すなわち病的老化が加わっている<sup>1)</sup>。しかし, 両者を明確に区別することは困難で, 肺における生理的老化については, いまだ解明されていない部分が多い。このことをふまえた上で, 肺疾患のない肺における老化による変化を取り上げる。

### (1) 形態学的変化

肺は, 気腔内に空気が入っており, その形態の検討には, 肺を一定条件で膨らませる必要がある。加齢による肺の形態学的変化を明らかにするために, 肉眼的ならび

に光顕的に病変のない剖検肺を用い, 肺の組織計測を行った<sup>2)</sup>。経気道的に10%ホルマリン水を注入し, 25 cm 水柱の一定圧で48時間以上固定し, 光顕微標本を作成した。組織計測は, Carl Zeiss 社の画像解析装置 IBAS-II を用いて画像処理し, 間質の面積比率と単位面積当たりの気腔に面する表面の長さ Internal Surface Length を求めた。さらに, 肺泡入口輪を目安に, 末梢気腔における肺泡道, 肺泡嚢の容積比率を point counting 法により測定した。

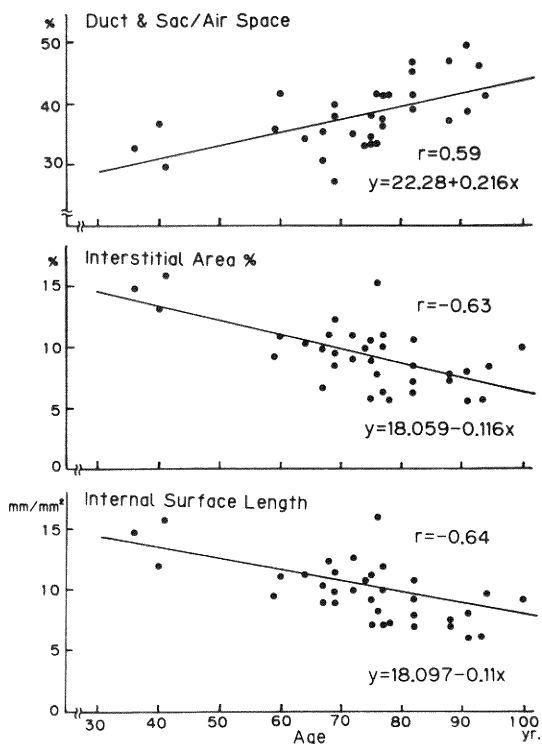


図1 加齢による末梢肺組織の変化  
(病変のない剖検肺を用いた組織計測)

図 1 に、その結果を示した。肺区域により多少の差はあるが、Internal Surface Length と間質の面積比は、加齢とともに減少し、一方、肺胞道、肺胞囊の比率は増加している。また、間質の面積比と肺胞道、肺胞囊の容積比率は逆相関し、加齢による末梢気腔の拡大は肺胞道、肺胞囊の拡大で、相対的に肺胞の容積は減少していく。これが、加齢による肺の変化、すなわち老人肺の形態学的特徴と考えられる。

このような肺の変化は、同様に一定圧で膨らませた肺であれば、肉眼的にも、気腔の拡大として観察可能である。肺割面を硫酸バリウム浸透法を用い、山中の基準<sup>1)</sup>にしたがって、肉眼的な老人肺の Grading を行ったところ、個体差はあるものの、加齢とともに老人肺の頻度

が増し、その程度も増強することが示唆された(図 2)。

(2) 機能的変化

肺の形態学的変化と肺を構成する結合織の変化によって、肺自身が縮もうとする力、すなわち肺の弾性収縮圧 elastic recoil pressure は低下する。図 3 は、Turner らにより測定された、剖検肺の弾性収縮圧と年齢の関係である。肺の成長、成熟とともに上昇し、10歳台でピークを迎えた後、加齢とともに低下している<sup>3)</sup>。このような加齢による変化は、当然呼吸機能にも反映される。多くの報告者により、肺疾患のない健康者において、種々の呼吸機能の指標が各年代別に測定されている。そのほとんどは、性差とともに、成人では年齢に平行してほぼ直線的に変化することがわかっている。

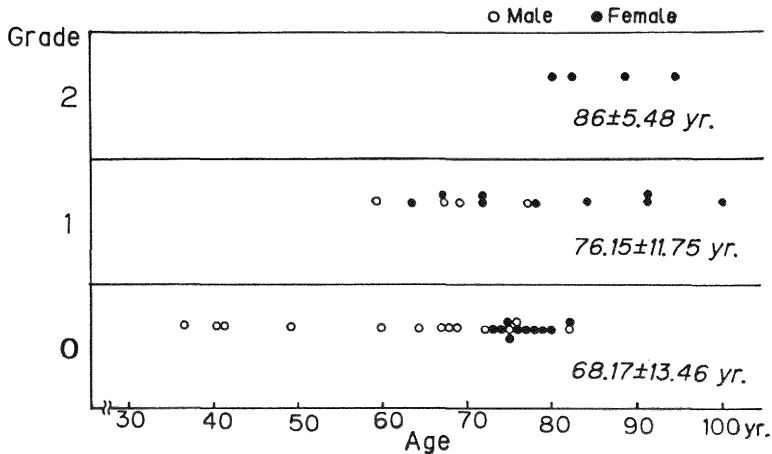


図 2 肉眼的な老人肺の Grading (硫酸バリウム浸漬法)

表 主な呼吸機能の予測式

単 位	性	回 帰 式	報 告 者
VC	ℓ	男 (2.763-0.0112・A)・H 女 (2.178-0.0101・A)・H	Baldwin et. al. 同上
FEV <sub>1.0</sub>	ℓ	男 3.62・H-0.031・A-1.41 女 3.29・H-0.033・A-1.42	Cotes et. al. Hall et. al.
FEV <sub>1.0</sub> %	%	男 -0.373・A+91.8 女 -0.222・A+86.5	Berglund et. al. Hall et. al.
RV/TLC%	%	男 0.343・A+16.7 女 0.43・A+14.33	Golden & Becklake. Hall et. al.
D <sub>Lco</sub>	ml/min/mmHg	男 32.5・H-0.20・A-17.6 女 21.2・H-0.16・A-2.66	Cotes et. al. Billiet et. al.
D <sub>Lco</sub> /VA	ml/min/mmHg/l	男 -0.03887・A+6.578 女 -0.02093・A+6.189	Cotes & Hall. 同上

A: 年齢 H: 身長

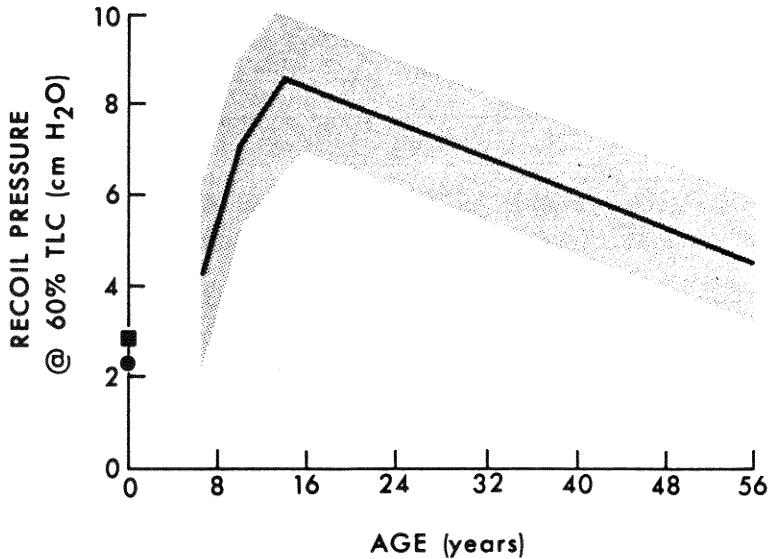


図3 肺の弾性収縮圧と年齢 (Turner らによる)

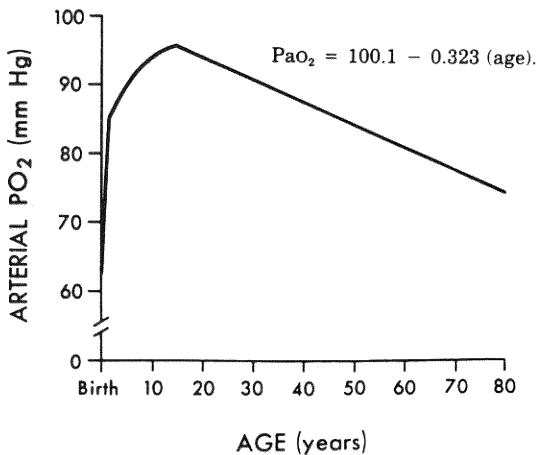


図4 動脈血酸素分圧と年齢  
(Murray による)

こうしたデータをもとに、呼吸機能の多くの指標では、正常値に年齢の因子が加味されている。表は、当科で用いている、成人の主な呼吸機能の予測式である。これらの各指標の回帰式には、年齢 (A) の因子が入っている。健常人において、肺活量、一秒量、一秒率、 $D_{LCO}$ 、 $D_{LCO}/VA$  は、年齢とともに低下し、残気率は上昇することがわかる。同一人で経時的に一秒量を測定したところ、年単位の変化率でみると、30歳台以降は低下していくことが示

されている<sup>4)</sup>。

動脈血ガス分析による動脈血酸素分圧  $PaO_2$  の正常値も、加齢とともに低下する。図4は、Murray がいくつかの文献からまとめた健常人  $PaO_2$  と年齢との関係で、成人では直線的に低下する<sup>5)</sup>。 $PaO_2$  の予測式は、種々提唱されているが、実際には  $[100 - 0.3 \times \text{年齢}]$  という簡便な式で十分であるといわれている。一方、pH や  $PaCO_2$  の値は、ほとんど有意に変動しない。

### (3) 防御機構の変化

肺の形態学的変化、機能的変化に関連して、肺における防御機構の変化も当然想像される。呼吸器系における防御機構は、非特異的なものと特異的なものに大別される。前者には、mucociliary transport をはじめとするクリアランスの問題、気道における mucus、肺胞における surfactant といった分泌の問題、気道上皮、肺胞マクロファージや、血中からの好中球、単核球による細胞性防御、および antiproteolytic enzyme や antioxidant といった生化学的防御がある。後者は免疫学的防御機構を意味し、抗体を介するものでは血清免疫グロブリンの他、分泌型 IgA も重要な役割を担っており、細胞性免疫を介するものには種々の cytokine が関与している。

これらの防御機構の変化が、肺における病変の成り立ちに深く関与していることは容易に想像されるが、加齢によりどのように変化するかについては、いまだ明らかになっていない点も多く、今後の検討が必要と思われる。

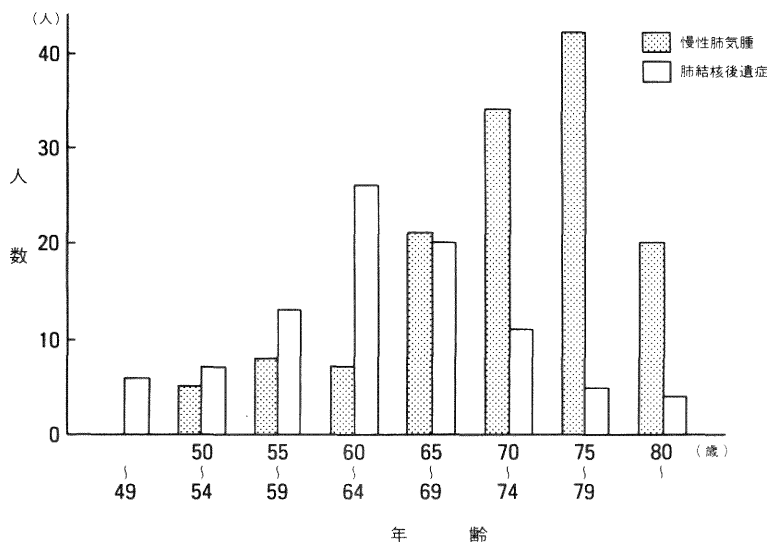


図5 在宅酸素療法導入時の年齢  
— 慢性肺気腫と肺結核後遺症の比較 —  
(1987年, 1988年 北陸4県)

### Ⅲ. 加齢に関連した肺疾患

高齢者が増加するにしたがって、当然、高齢者の肺疾患は増えてくる。頻度のみでみれば、肺結核病巣（硬化性病巣）や肺結核後遺症のような、非可逆性の病変ないし疾患は、高齢者ほど多いのは当然である。ここでは、加齢がその発症に関連していると考えられる疾患について、その現状を簡単に触れるにとどめる。

#### (1) 慢性肺気腫

高齢者の疾患の代表的なものの一つとして、慢性肺気腫があげられる。肺気腫の定義は、形態学的に破壊を伴った末梢気腔の拡張であり、この点で破壊を伴わない老人肺と区別される。肺気腫は、その形態から、①汎小葉型、②小葉中心型、③巣状型の3型に分けられる。汎小葉型は、 $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠損症でみられるような肺結合組織の異常が原因と考えられる。小葉中心型は、喫煙等の吸入物質が細気管支周囲へ沈着し、それを中心に肺泡の破壊が起こることが原因である。巣状型は、小さな癒痕巣の周囲や胸膜直下に形成される。各型とも、肺気量が増加するが、前二者では、肺胞壁の破壊とそれによる肺弾性圧の低下により、呼気における高度の閉塞性障害をきたし、拡散障害が強くなる。剖検肺を検討すると、肺気腫は加齢的に増加することが知られている<sup>1)</sup>が、汎小葉型は本邦では少なく、呼吸不全をきたすよう

な臨床的に問題となるのは、小葉中心型が主体となる。

近年、呼吸不全に対し在宅酸素療法が広く行われているが、その基盤疾患としては、慢性肺気腫と肺結核後遺症が大多数を占めている。図5は、厚生省呼吸不全調査研究班で調査した、北陸4県における両疾患の在宅酸素療法導入時の年齢である。肺結核後遺症に比し、慢性肺気腫が加齢的に増加している。肺気腫の発症年齢は、なかなか推定しがたいが、少なくとも臨床的に問題とな

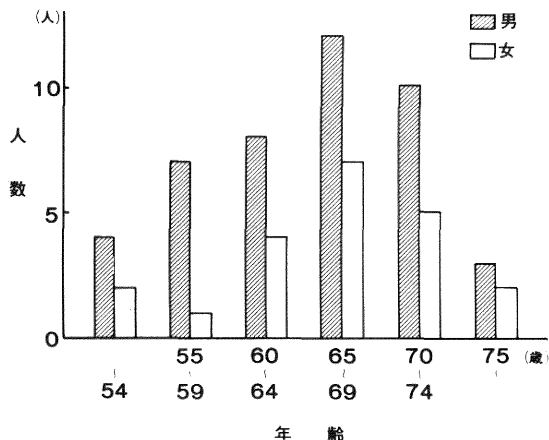


図6 特発性間質性肺炎の初診時年齢  
(新潟大学第二内科)

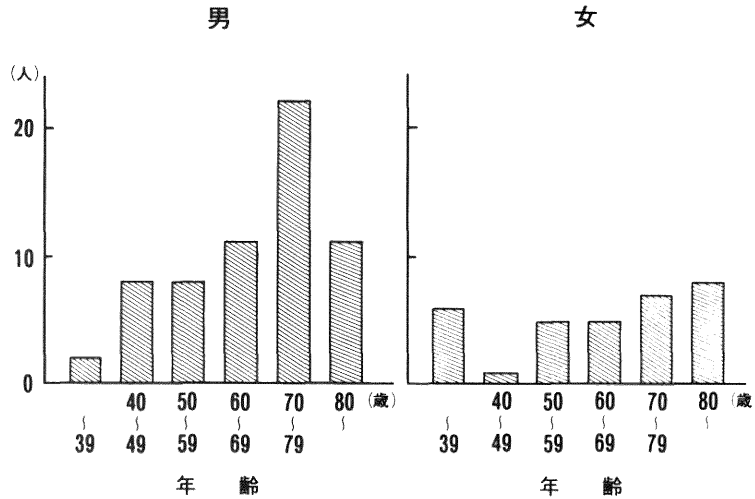


図7 肺炎(主診断)入院患者の年齢  
(1987年, 1988年 新潟市民病院呼吸器科)

る症例は、年齢とともに増加してくることは明らかである。

(2) 特発性間質性肺炎

肺気腫とは逆に、肺胞壁が浮腫性、細胞性に肥厚し、やがて肺線維症にいたる間質性肺炎のうち、原因不明のものが特発性間質性肺炎(以下 IIP)としてまとめられている。IIP の肺は硬く、含気が減少し、進行すると胸膜下に、いわゆる蜂巢肺 honey comb が形成される。乾性咳嗽、労作時呼吸困難で発症し、呼吸機能上、拘束性障害と拡散障害をきたすのが特徴である。

予後不良の疾患で、多くは数年で呼吸不全で死亡する。

図6は、当科初診時の年齢を性別にみたものである。IIP は男性に多いことが知られており、慢性肺気腫と比較すると、やや若年であるが、男女とも高齢者に多い疾患といえる。このことは、膠原病に伴った間質性肺炎や薬剤性間質性肺炎と比べると、明らかに高齢で発症することがわかる。

IIP は、その名のとおおり原因不明の疾患であるが、経気管支肺生検組織を分析電顕により検討すると、肺組織中にはいくつかの元素が検出される<sup>6)</sup>。IIP と膠原病に伴った間質性肺炎を比較すると、前者により多くの結晶構造物、元素が検出され、より広範に沈着している。また、より高齢で発症すること、なんらかの吸入歴のある人が多いことなどから、IIP の原因の一つに吸入物質の関与も示唆されている。しかし、いわゆる塵肺症とはかなり異なっており、その発症機序の解明が待たれるとこ

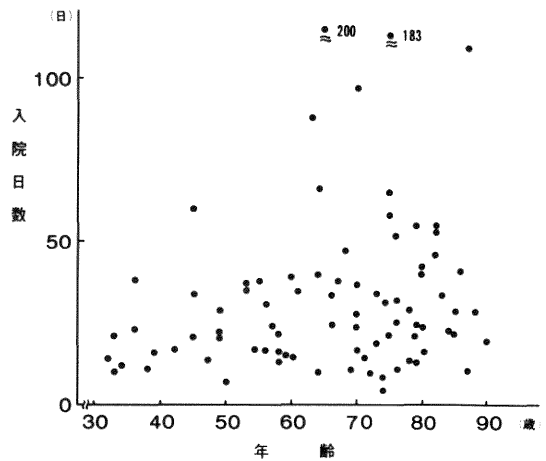


図8 肺炎(主診断)入院患者の入院日数  
(1987年, 1988年 新潟市民病院呼吸器科)

ろである。

(3) 細菌性肺炎

つぎに、呼吸器疾患の中で最もポピュラーな疾患である、細菌性肺炎と加齢について考えたい。当科入院例における肺炎は、そのほとんどが基礎疾患を有した、いわゆる compromised host に発症したものであり、年齢との関連を検討するのに適当でないと考え、今回は、新潟市民病院呼吸器科のデータを示した(図7, 8)。肺炎が主病名の症例の年齢分布を男女別にみると、ともに加

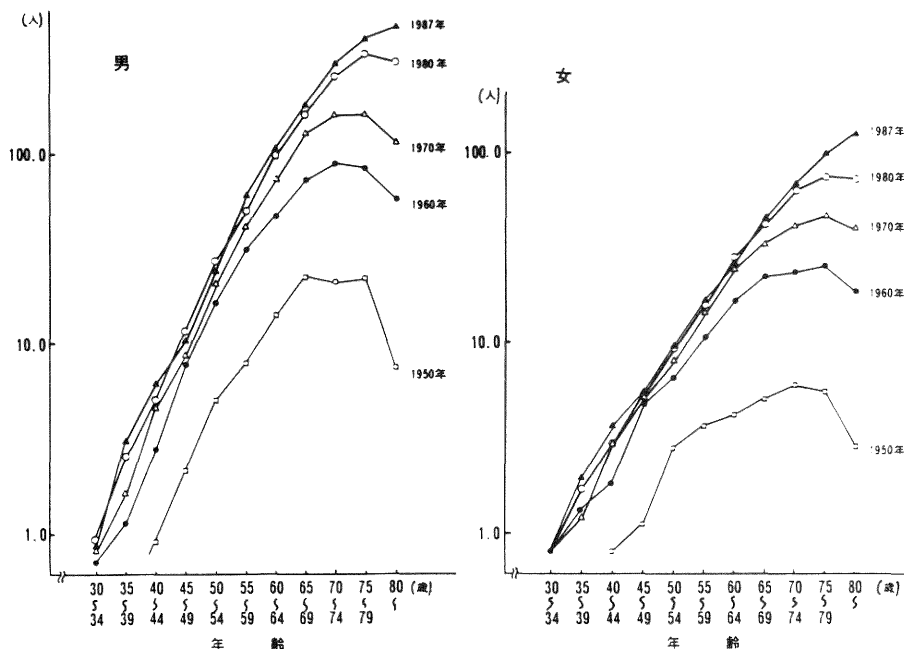


図 9 年齢階級別肺癌死亡率の年次推移 (昭和63年人口動態統計)

齡的に増加している。今回、マイコプラズマ肺炎は除外したが、若年女性でやや多いのは、マイコプラズマ肺炎と診断し得なかった症例が含まれていると考えられる。死亡例、転院例を除いた症例の入院日数をみると、当然予測されることだが、1カ月以上または50日以上長期入院例は、圧倒的に高齢者に多い。年齢以外の要素もあると思われるが、高齢者が肺炎に罹患しやすく、また、重症化しやすいのは事実といえる。

高齢者における肺炎を、老人肺炎としてひとつにまとめる考え方もあり、その病態として、先に述べた種々の防御機構の低下、形態学的ならびに機能的肺予備力の低下、基礎疾患および合併症、さらに高齢者でみられる誤嚥の問題が考えられる。したがって、老人肺炎の特徴としては、高熱が少なく、炎症所見に乏しいこと、呼吸不全に陥りやすく、合併症をきたしやすいくこと、さらに誤嚥性肺炎の頻度が高いことなどが上げられる。すなわち、高齢者の肺炎では、典型的な肺炎の臨床像に乏しく、発見が遅れやすい一方で、重症化しやすいということを念頭に置いて、診療にあたることが重要と思われる。

(4) 肺癌

最後に、近年明らかに増加している肺癌に触れたい。本邦で最も多い胃癌による死亡率が、年々低下している

のに対し、肺癌死亡率は、確実に増加している。男女別にみても、ともに第二位となっており、近い将来、胃癌を抜くものと推定されている。図9は、男女別肺癌死亡率を、年齢階級別に対数グラフに表わしたものであるが、年次推移とともに死亡年齢のピークが60歳代から70歳代、さらに80歳代へと徐々に高齢化してきていることがわかる<sup>7)</sup>。最近では、ほぼ直線化して、加齢とともに対数的に多くなっている。年齢階層別の組織型の割合は、若年者で腺癌が多いのに対し、加齢とともに徐々に扁平上皮癌と小細胞癌が増加する。このことは、喫煙といった外的因子が発癌に強く関与していることが知られているが、発癌における生体防御機構の低下についても検討されている。

一方、肺癌に対する根治的治療法は、当然のことながら手術的に切除することであるが、高齢者では、これまで述べてきたような種々の要因により、手術困難な例が多い。また、近年、特に小細胞癌に対してかなり有効な化学療法が開発されているものの、その強力ゆえに副作用も多く、高齢者に行いがたいのも現状である。今後、肺癌に対する、より効果的な治療法の開発が待たれるところである。

#### IV. おわりに

以上、高齢者の呼吸器障害について、老化と肺疾患の両面から、若干の知見と現状について報告した。

#### 参考文献

- 1) 山中 見: 臨床老年医学大系. 情報開発研究所, 18~40, 1983.
- 2) 鈴木栄一, 他: 肺末梢組織の加齢による変化—組織計測学的研究, 日胸疾会誌, 23(増): 294, 1985.
- 3) Turner, J.M., et al.: Elasticity of human lung in relation to age. J Appl Physiol, 25: 664~671, 1968.
- 4) 来生 哲, 他: 受動喫煙の呼吸機能に与える影響—努力呼出の諸指標による評価. 日胸疾会誌, 26(増): 225, 1988.
- 5) Murray, J.F.: The normal lung. W S Saunders, Philadelphia, 339~360, 1986.
- 6) 丸山倫夫, 他: 特発性間質性肺炎における肺組織内結晶構造物の検討—膠原病肺との比較. 気管支, 11(増): 88, 1989.
- 7) 厚生省統計情報部: 昭和63年人口動態統計, 1988.

司会 ありがとうございました。質問がございましたら、お願いします。

喜多野 老人の肺機能の低下, それから肺癌と喫煙歴との因果関係について, お話したいと思います。

鈴木(栄) 肺の場合は, 長年大気を吸い込むという影響が非常に高い臓器です。呼吸機能が加齢的に低下することが, 純粹に加齢による変化なのか, 喫煙, 近年の大気汚染など長期にわたる外氣的な暴露のためなのか, clear cut に分けることはなかなか難しいのが, 現状であると思います。肺癌に関しては, 平山先生の統計にもありますように, 特に扁平上皮癌と小細胞癌については, 喫煙との関係が非常に大きいと思います。ただ, 生体側の防御機構, 発癌に対する防御が, 加齢と共に低下するとも言われています。

司会 加齢による呼吸機能の低下は, やはり喫煙が加速しますか。

鈴木(栄) 教室の成績では, long-time smoker と non smoker について, 呼吸機能の年次変化を見ますと, non smoker に比べて, smoker の方が明らかに低下している傾向が見られます。やはり, 喫煙は悪化因子の一つであることは間違いないと思います。

司会 続きまして, 肝と脾について, 新潟大学第三内科の青柳先生, お願いします。

#### 4) 加齢と肝疾患

新潟大学医学部第三内科 青柳 豊・朝倉 均

Liver Diseases in Aged

Yutaka AOYAGI and Hitoshi ASAKURA

*The Third Division, Department of Internal Medicine,  
Niigata University School of Medicine*

An acquisition of antibody to hepatitis A viruses increased with advancing age. It was recognized rapidly at the age of more than 30. Consequently, type A acute viral hepatitis was predominantly observed at the age less than 40. Seroconversion (possession

Reprint requests to: Yutaka AOYAGI,  
The Third Division, Department of  
Internal Medicine, Niigata University  
School of Medicine, 757, Asahimachi-dori 1,  
Niigata City 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町757  
新潟大学医学部第三内科 青柳 豊