

◎原 著

## 膵外分泌機能に及ぼす加齢の影響

—加齢と糞便中キモトリプシン活性—

松本 秀次, 原田 英雄, 越智 浩二, 武田 正彦  
 田中淳太郎, 森永 寛<sup>1)</sup>, 吉田 光雄<sup>2)</sup>, 木村 郁郎<sup>2)</sup>

岡山大学医学部附属環境病態研究施設成人病学分野

<sup>1)</sup>岡山大学医学部附属病院三朝分院<sup>2)</sup>岡山大学医学部第2内科

**要旨** 膵外分泌機能に及ぼす加齢の影響を検討する目的で、健常人43名、非膵疾患患者41名、老人ホーム入居者39名を対象として比色法により糞便中キモトリプシン活性（FCA）を測定し、以下の結論を得た。

- 1) FCAは逐齡的に低下し、60歳以上は60歳未満より有意の低値を示した。しかし、分布図のretrospectiveな検討からは、膵外分泌機能の低下は、実際には65～70歳あたりから明らかになることが示唆された。
- 2) FCAの正常下限値を14.5U/gに定めたが、高齢者の診療にあたってはこの正常値のみを根拠にして疾病の有無を判定すべきではない。
- 3) 老人ホーム入居者のFCAは特に低値を取ったがその主要因は高齢者が多いためと考えられた。

**キーワード**：糞便中キモトリプシン活性，加齢，膵外分泌機能，膵，酵素

Fecal chymotrypsin activity, Aging, Pancreatic exocrine function,  
Pancreas, Enzyme

## 緒 言

一般的に加齢にもなってみられる老齡個体の形態学的な特徴を田内は①加齢によって必然的におこる変化、すなわち本質的な老年性変化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、すなわち老年病性変化の3つをあげている<sup>1)</sup>が、これらを厳密に区別することは困難である。加齢が機能に及ぼす影響を論ずる場合にも同様のことが言える。その点をふまえ、これまで種々の膵外分泌機能検査により加齢の膵外分泌機能に及ぼす影響が検討されてきたが、いまだに統一した結論が得られていないのが現状である。そこで今回、糞便中キモトリプシン活性の面から、膵外分泌機能に及ぼす加齢の影響を検討したので報告

する。

## 対 象

対象は健常人43名（23～87歳，平均51.3歳）消化器疾患のない老人ホーム入居者39名（63～92歳，平均78.6歳），非膵疾患41名（31～83歳，平均56.0歳）（Table 1），健常人とは健康で活動的な日常生活を送っている者であり，年齢によりあらかじめA群（60歳未満）とB群（60歳以上）の2群をほぼ同数集めるよう計画した。60歳を境に2群を設けた理由は，筆者らが以前報告した如く<sup>2)</sup>，

Pancreozymin-secretin試験を用いた検討において60歳を境に加齢現象が著明になる成績を得たからである。結果的にはA群21名（23～50歳，平均35.0歳），B群22名（60～87歳，平均66.7歳）について検討した。非膵疾患群は，肝障害8例，

	n	Age (y.o.)	
		Range	Average
Healthy Controls	43	23-87	51.3
Group A	21	23-50	35.0
Group B	22	60-87	66.7
Controls in an Old-Age Home	39	63-92	78.6
Patients with Non-Pancreatic Diseases	41	31-83	56.0

潰瘍性大腸炎 4 例, 胃・十二指腸潰瘍 5 例, 過敏性腸症候群 4 例, 胆石症 2 例, 慢性胃炎 3 例, その他の消化器以外の疾患 15 例からなる。

方 法

糞便中キモトリプシン活性 (facal chymotrypsin activity, 以下FCAと略) の測定においては, モノテストカイモトリプシン (ベーリンガー・マンハイム山ノ内) を用いた。試料は排便直後より 7 日以内の糞便を用いた。基礎的検討において 7 日以内はFCAの変化を認めないことを確認したためである。膵酵素剤を投与していた場合は, 投与中止した日より 4 日以降の糞便を用いた。投与中止以後 3 日間は薬剤の影響が残ることを確認しているからである。以上の糞便の一定の部位 (中央部) より便塊 100mg を食物残渣物が混入しないように採取し, ソルベント (0.7% ラウリルトリメチルアンモニウムクロライド, 0.5M NaCl, 0.1M CaCl<sub>2</sub>) 10ml を加え, 振盪機を用いて 10 分間攪拌し, 2,500 回転で 10 分間遠心分離した。遠心分離後の上清 100 μl を反応試薬 (100mM トリス緩衝液, 0.5mM 基質すなわち Succ-Ala-Ala-Pro-Phe-pNA, 20mM CaCl<sub>2</sub>, 250mM NaCl) と混和した後キュベットに移し, 37°C で 1 分間反応させた。その後正確に 1 分後, 2 分後, 3 分後の吸光度を波長 405nm で測定し, 1 分間あたりの吸光度変化の平均値 ( $\Delta E/\text{min}$ ) を求め, FCA (U/g) を算出した。有意差検定には student の t 検定法を用い,  $p < 0.05$  をもって有意水準とした。

成 績

1. 健常人のFCA

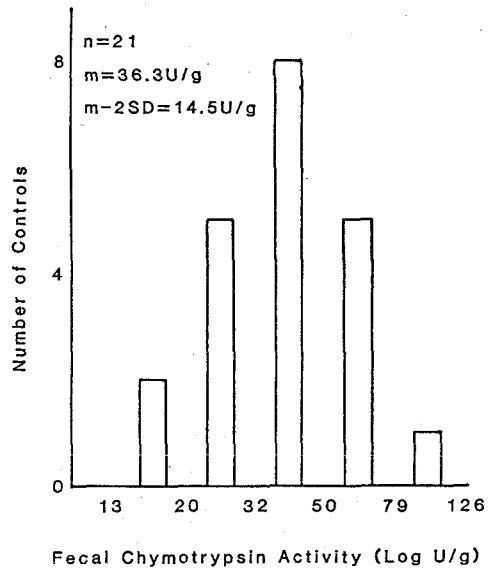


Fig. 1 Fecal Chymotrypsin Activity in Healthy Controls (Group A)

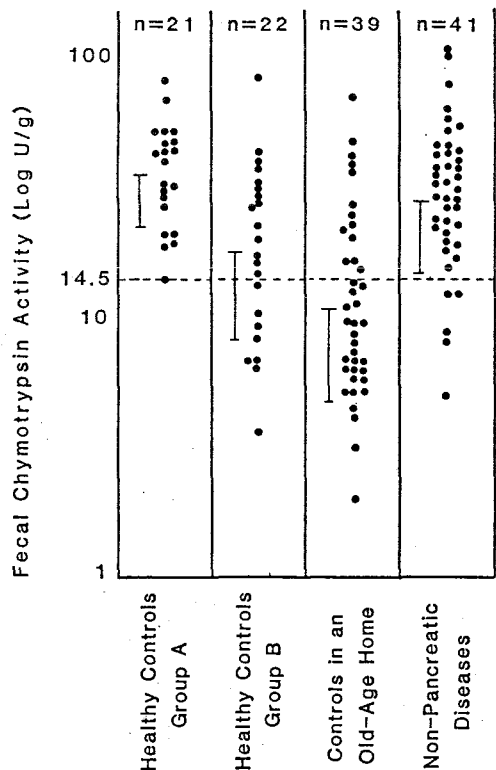


Fig. 2 FCA in Controls and Non-Pancreatic Diseases

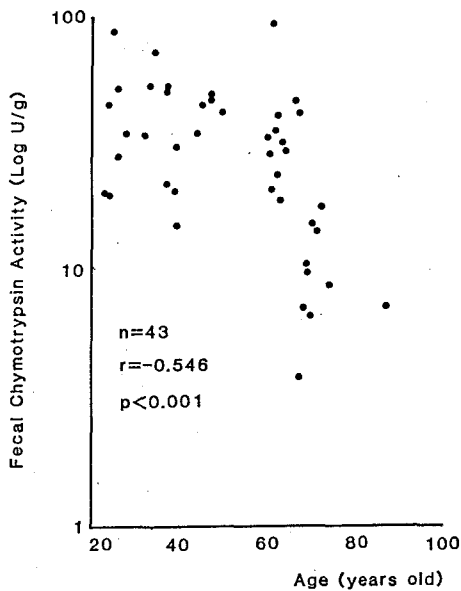


Fig.3 FCA as Related to Age in Healthy Controls

健康人A群(60歳未満群)21名のFCAの対数値は正規分布を示し、対数変換後の平均値は36.3 U/g, m-2SDは14.5U/gであった。(Fig. 1、2)従って、以下のFCA値の統計処理には対数値を用いた。

健康人B群(60歳以上群)22名のFCAの平均値は18.1U/g, m-2SDは3.77U/gであった。(Fig. 2)

## 2. 健康人群の加齢とFCA

健康人B群は健康人A群に比し $p < 0.01$ で有意の低値をとった。(Fig. 2)健康人A群21名+健康人B群22名、計43名において、FCAと年齢の間には、 $r = -0.546$ で有意の負の相関が認められた( $p < 0.001$ )。(Fig. 3)

## 3. 非膵疾患群41名のFCA

非膵疾患患者41名のFCAの平均値は29.3U/g, m-2SDは8.01U/gであった。(Fig. 2)FCAと年齢の間には $r = -0.35$ で有意の負の相関が認められた( $p < 0.05$ )。(Fig. 4)

## 4. 老人ホーム入居者のFCA

老人ホーム入居者39名のFCAの平均値は11.2 U/g, m-2SDは4.9U/gであり、健康人B群に比し $p < 0.05$ で有意の低値を示した。(Fig. 2)

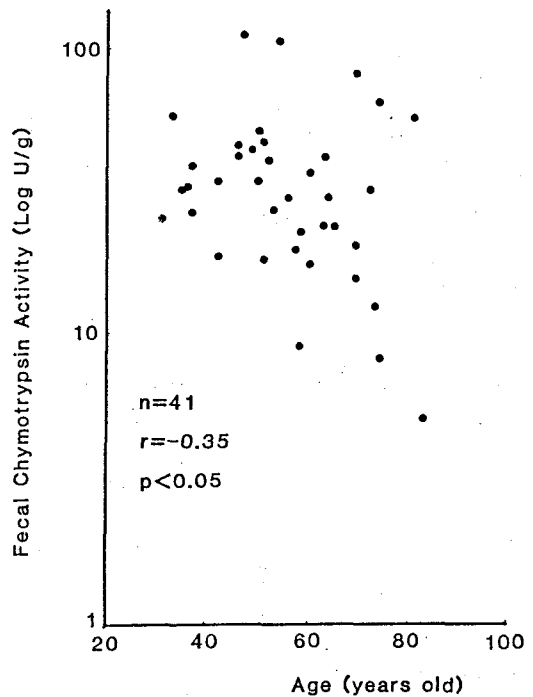


Fig.4 FCA as Related to Age in Patients with Non-Pancreatic Diseases.

老人ホーム入居者群は健康人B群と多少年齢構成が異なるので、年齢をマッチさせたのち老人ホーム入居者群12名(63~75歳, 平均70.8歳)、健康人14名(63~74歳, 平均68.1歳)について比較したところ、前者のFCAの平均値は17.3U/g、後者の平均値は14.2U/gであり、両者間に有意差は認められなかった。

## 考 察

現在施行可能な膵外分泌機能検査法のなかでパングレオザイミン・セクレチン試験(以下、PS試験と略)が最も信頼性が高いとされているが、PS試験は手技の繁雑さと患者の苦痛を伴うため、より簡便で苦痛の少ない膵外分泌機能検査法の開発が進められてきた。

経口的にN-B. T. PABAを投与して6時間尿中PABA排出率で膵外分泌機能を評価するPFID試験もその1つである。さらに糞便中膵酵素を測定する方法も種々検討され、諸種膵酵素のなかで最も安定なキモトリプシンの測定の有用性が示唆されたが、従来の滴定法<sup>3)</sup>は測定手技の簡便さ

に欠けるため広く普及するには至らなかった。しかし最近、合成基質を用いた簡便な比色法<sup>4)</sup>が開発され、滴定法との間にも高い相関性が存在することが報告された。一方、加齢と腓変化に関しては、腓臓は脾、肝、腎について逐齡的重量減少を示す臓器とされ、膵腺組織重量及び腺細胞数も加齢とともに減少する<sup>5)</sup>ことから、膵外分泌機能も加齢による影響をうけることが推測される。これはすでにPS試験では総液量、最高重炭酸塩濃度、アミラーゼ分泌量、リパーゼ分泌量、トリプシン分泌量などの測定により検討され、種々の結果が報告されているが、糞便中膵キモトリプシン測定による検討は殆どなされていない。唯一の報告はSchneiderの滴定法を用いた検討<sup>6)</sup>であるが、加齢とともに糞便中キモトリプシンが低下するという記述のみで統計的処理方法等は不明である。PS試験は最大刺激に近い非生理的な量の外因性膵刺激ホルモンを投与して分泌される膵液について測定を行うのに対し、FCAは日常生活の条件下において排泄される糞便について検査する点で、より生理的であるという利点がある。この他に普及している膵外分泌機能検査としてはPFD試験があり、PFDもPS試験と比較してより生理的条件下における膵外分泌機能を検討できるという利点がある。しかしPFD試験では、加齢に伴う腎機能の低下、排泄障害に影響されるため、膵機能以外の因子が混入する恐れがある。以上の理由で、膵と加齢の関係を検討するにあたり今回筆者らは比色法によるFCA測定をとりあげたわけである。その結果、FCAは逐齡的に低下し、60歳以上群は60歳未満群にくらべ有意の低値を示すことが証明できた。しかし、図2をretrospectiveに検討するとprospective studyとして60歳を境に2群に分けたためにこのような成績が得られたのであり、実際には65歳あるいは70歳位から加齢現象が明らかになってくることが示唆される。今後さらにこの年齢層の症例を増やして検討をすすめる必要があると思われる。ここで問題となるのは、何故高齢者でFCAの低下が起こるのかということである。田内が指摘した三つの要因のうち、今回は、アプローチ可能な第3の要因について検討してみた。すなわち高齢化とともに起こる排便習慣、食事習慣の変化がFCAの低下に関係して

いるか否かを調査した。便秘は、腸内通過時間の延長により糞便中キモトリプシン活性の低下を招き、また食物摂取量の減少・嗜好の差異（アルコール摂取量、蛋白・脂肪摂取量の低下など）は膵外分泌刺激の低下を介してFCAの低下を招く可能性がある。しかし調査の結果、60歳以上群でFCA正常値を示した14名と低値を示した8名の間には摂取量・嗜好の差はなかった。第二の要因についても、病歴及び現在の活動状況からみる限りそれを支持する根拠はないが、subcriticalな病的現象の存在は完全には否定できない。したがって今回の成績から加齢とともに膵外分泌能が低下することは確実であり、その現象が加齢によって起こる必然的な変化と考えたいが冒頭に述べた如く3要因それぞれの関与の有点をクリアカットにすることは困難であった。

非膵疾患群においても健常人同様FCAの逐齡的低下が認められ、加齢に伴う膵外分泌の低下現象は普遍的と考えられる。

老人ホーム入居者のFCAは健常人A群のみならず健常人B群に比べても有意の低値をしめした。(Fig. 2)しかし、老人ホーム入居者は高齢者が多く、健常人B群に比しても年齢に有意差が認められる(Table 1)ことを考慮し、老人ホーム入居者と健常人B群の年齢構成を揃えて検討してみた。その結果は健常人B群(14名、63~74歳、平均68.1歳)のFCAは $m = 14.2U/g$ ,  $m - SD = 3.26U/g$ ; 老人ホーム入居者(12名、63~75歳、平均70.8歳)のFCAは $m = 17.3U/g$ ,  $m - SD = 3.31U/g$ で、両者の間に有意差は認められなかった。従って老人ホーム入居者が特に低値をとったのは、より高齢者が多いためと思われる。健常人A群の $m - 2SD$ の $14.5U/g$ を正常下限値すると、健常人B群においては22名中8名が、老人ホーム入居者においては39名中26名が、正常値以下の値を示すこととなり、非常に高率である。このことより年齢を考慮せず正常下限値のみから疾病の有無を判断することは危険であり、三島らの言う如く<sup>2)</sup>生理値をも考慮に入れることが、FCAにおいても重要なことが分かる。健常人B群の生理的下限は、対数変換後の $m - 2SD$  ( $3.8U/g$ )を取ると95%が正常と判定され、 $3.8U/g$ が妥当と思われる。

## 結 語

糞便中キモトリプシン活性の測定により、膵外分泌機能は加齢とともに低下することを明らかにし、その意義について考察を加えた。

## 文 献

- 1) 田内 久：病理形態と加齢 第18回日本医学会総会誌：597-601, 1971.
- 2) 三島邦基, 菊池武志, 万袋昌良ほか：Pancreozymin-secretin testの再検討一年齢層別正常範囲の設定—臨成人病 2：1251-1258, 1972.
- 3) Ammann, R. W., Tagwecher, E., Kashiwagi, H. and Rosenmund, H. : Diagnostic value of fecal chymotrypsin and trypsin assessment for determination of pancreatic disease. Amer. J. Dig. Dis. 13 : 123-146, 1968.
- 4) Kasper, P., Möller, G. and Wahlefeld, A. : New photometric assay for chymotrypsin in stool. Clin. Chem. 30 : 1753-1757, 1984
- 5) 佐藤秩子, 田内 久：老化における環境因子—臓器による影響の差を中心に—, 最新医学, 31 : 2329-2335, 1976.
- 6) Schneider, R., Dürr, H. K. und Bode, J. Ch. : Diagnostische Wertigkeit der Bestimmung von Chymotrypsin in Stuhl für die Erfassung einer exokrinen Pancreasinsuffizienz : Dtsch. med. Wschr. 99:1449-1454, 1974.
- 7) 中川雅夫, 馬場忠雄ほか：PFDと加齢, 胆と膵 10 : 1259-1264, 1982.

Effect of aging on pancreatic exocrine function

—Aging and fecal chymotrypsin activity—

Shuji Matsumoto, Hideo Harada  
Koji Ochi, Masahiko Takeda, Juntaro Tanaka, Hiroshi Morinaga,<sup>1)</sup> Mitsuo Yoshida<sup>2)</sup> and Ikuro Kimura<sup>2)</sup>

Department of Adult Diseases, Institute for Environmental Medicine, Okayama University Medical School.

<sup>1)</sup> Department of Medicine, Okayama University Medical School, Misasa Medical Branch.  
<sup>2)</sup> Second Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School.

To examine the effect of aging on the pancreatic exocrine function, fecal chymotrypsin activity (FCA) was measured by the photometric method in 43 healthy controls, 39 controls in an old-age home and 41 patients with non-pancreatic diseases. Following conclusions were obtained.

1) Pancreatic exocrine function showed a significant decrease with aging as indicated by the present prospective study : ① a significantly lower FCA in the B group of 22 healthy controls ( $\geq 60$  years of age) than the A group of 21 healthy controls ( $< 60$  years of age) ; ② significant correlation-ship between aging and FCA in the 43 healthy controls and also in the 41 patients with non-pancreatic diseases.

2) FCA in controls in an old-age home was especially low. Presumably it was due to their far-advanced aging.

3) The calculated lower limit of normal in FCA was  $14.5U/g$ . However, the diagnosis of pancreatic diseases should not be coined solely on the basis of decreased FCA value.