

## LIPOFUSCIN に関する研究

第1編 Lipofuscin の組織化学的性状ならびに  
発現条件に関する研究

昭和34年7月15日 受付

信州大学医学部病理学教室 (指導: 那須 毅教授)

大 和 哲 郎

## STUDIES ON LIPOFUSCIN

I. Histochemical Characteristics of Lipofuscin and  
Predisposing Conditions of its Formation

Tetsuro OHWA

Department of Pathology, Faculty of Medicine, Shinshu University  
(Director: Prof. T. NASU)

## I 緒 言

Melanin とともに内生の自所色素として知られている Lipofuscin は、黄色ないし黄褐色の顆粒として筋組織、腺臓器の上皮細胞 あるいは肝、腎、副腎、神経細胞等の人体諸臓器に広くしかも生理的に存在し、年齢の増加と平行して増数し消耗に関連して消長することが古くより観察されていた。

LUBARSCH (1902, 1922, 1931) は脂肪染色色素に親和性を有し細胞の老廃によつて生ずるものと考えて "fetthaltiges Abnutzungspigment" と称し, HUECK (1912) は脂肪に由来し脂肪酸の酸化によつて生ずるだろうという考えから "Lipofuscin" と命名した。しかし SCHMIDTMANN (1917) は脂肪の含有量が年齢や栄養状態などにより異なり量的、質的に不定なことから、脂肪は本質的のものでなく蛋白質性のものに由来すると考えた。同様の考えから KUTSHERA-AICHBERGEN (1922), KÖNIG (1926) 等は分解蛋白からなる色素核を lipoid が被殻をなして取り囲んでいるものとの見解をもつた。

1938年浜崎は Karbol-fuchsin-Jod 法 (KFJ 法) を用い実験的飢餓家兎について研究し、変性した肝細胞核内に抗酸性顆粒として Lipofuscin を認め、原形質内に移行して褐色調をあらわす像を追及し核発生説を発表したが、新井 (1939) は Lipofuscin は好塩基性 (Dahlia 好性) および好銀性の基質顆粒とこれを取り囲む lipoid 被殻とより成立するもので、細胞核より由来するものでなく新陳代謝に関連して細胞内に発現した lipoid に、原形質内の特定蛋白顆粒が結合して生じたものであると述べている。

後年浜崎はリンパ節の洞網状細胞核内に黄褐色で紡錘形の抗酸性小体を認め、その染色態度、年齢的発現などが Lipofuscin と同一の傾向を示すことを観察し、白石 (1948) も結核性疾患屍のリンパ節に浜崎と同様の抗酸性紡錘小体を認め、固有の色調および染色性などが Lipofuscin と一致した態度を示すことを観察している。

最近、那須・塩沢 (1954, 1956, 1957) は心筋の好塩基性変性について研究し、その変性物質は糖蛋白体が種々な分布状態をなして混在していることを明らかにして糖蛋白体変性と称し、酸性粘質多糖体を主成分とする変性巢を粘質多糖体変性 (MPS 変性) と言い、中性粘質多糖体を含んでいる硝子様小体を類晶変性 (K 変性) と言つて二型に分類した。さらに K 変性を追究するとき、その組織内形態、染色態度などについて Lipofuscin との区別が極めて困難で両者が近似した性格をもっていることを知つた。

著者は那須教授指導のもとに、Lipofuscin の発現機転、出現の意義、組織化学的性状、組織内形態、その純製分離による観察 および電子顕微鏡的観察等に関して検索を行つた。本編においては Lipofuscin の組織化学的および組織形態的性状について報告する。

II 人体剖検材料における Lipofuscin  
の組織化学的染色態度

## i 検索材料および方法

当教室において剖検された人体材料の各種臓器について検索した。各種染色のため予め用意した種々の固定液を用いて固定し、5~10μ の paraffin 切片を作製した。また必要に応じて凍結切片を作製した。

染色は, Gentiana violet 染色, Neutral red 染色, Alcohol fuchsin 染色, Hematoxylin-eosin 染色 (以下 H-E 染色と略す), MALLORY の Azan 染色, GOLDNER の Trichrome 染色, LILLIE の Periodic Acid-SCHIFF 染色 (以下 PAS 染色と略す), BAUER 法, HALMI の Aldehyde fuchsin 染色, BEST の Carmine 染色, Mucicarmine 染色, HALERINEHART の Colloid-鉄染色, Toluidine blue による Metachromasia 法, Chrome 酸処理後の Metachromasia 法, FEULGEN 反応, Methyl green-pyronine 染色, 浜崎の KFJ 法, KÓSSA の Calcium 染色, SCHMORL 反応, PAP の 鍍銀染色, FEULGEN et VOIT の Plasmal 反応, Nile blue 染色, CIACCIO の Lipoid 染色, 川村-矢崎の Sudan III 染色, Alkaline phosphatase 染色, ZIEHL の Carbol-fuchsin 染色後の抗酸性等を試みた。

## ii 検索成績

各種染色法による Lipofuscin の組織化学的検索成績を表 1 に示した。Lipofuscin が塩基性色素と親和性を有し好染することは HUECK 以来知られているが, その染色性は各種染色液によつて必ずしも同様でなく大差がある。しかし著者の用いた gentiana violet, neutral red, alcohol fuchsin 等には良好に染出された。一般に塩基性色素をもつて染色した場合, Lipofuscin と周囲組織とが同色に染出されるためその識別は比較的困難であつた。

PAS 染色を施すと Lipofuscin はその形状, 大きさ, 集簇の度合等の如何に拘らず美しい帯褐輝赤色を呈して染出される。LISON (1953) は本染色が陽性に現われる化学物質は, (1) chondroitin 硫酸, 硫化 heparin を除く大部分の多糖体, (2) 活性基が hydroxyamide であらわされるような蛋白質および (3) 1-hydroxyketone を含む脂肪体の或る誘導体等を挙げている。また HIO<sub>4</sub> にかえて 4% chrome 酸 (室温, 40 分) で酸化し SCHIFF 試薬を作用させる BAUER 法では着色がやや低下しその色調は PAS 染色ほど強くなかつた。この差異は chrome 酸の酸化が carboxyl 基まで進む点で異なるためと考えられ, BAUER 法は多糖体に対して特異的なものであると言われている。

Lipofuscin は aldehyde fuchsin によつて美しい紫色に染出される。この染色法によつて染出される化学物質は明確でないが, PEARSE (1953) は弾力線維, 膵島 β 細胞顆粒, 下垂体 β 顆粒, 肥肝細胞顆粒 および Mucin, 胃粘膜主細胞, 神経分泌物質等を挙げている。これらの諸点よりある種の糖蛋白質も染出

されるものと思われる。

MAYER, STACEY あるいは正宗等によつて糖蛋白質の分類, 名称が異つているが, mucicarmine によつて染出される物質は mucin と見做されている。Lipofuscin は mucicarmine によつて美麗な赤褐色顆粒として染出されるが, 個々の顆粒には染色性に強弱があるらしくその色調は一様でない。

0.05% toluidine blue 液を作用させると酸性多糖体は metachromasia を呈し紫色ないし赤紫色に着染するが, Lipofuscin は青緑色に染出され metachromasia は陰性であつた。しかし 10% chrome 酸で 50 分間処理すると若干の Lipofuscin 顆粒は metachromasia を呈する。LISON は中性粘質多糖体は chrome 酸処理によつて carboxyl 基まで酸化されるために metachromasia を呈するようになると述べており, 本法を中性粘質多糖体証明の積極的な指標としている。

Lipofuscin が脂肪染色によつてよく染出されることは LUBARSCH, HUECK 以来知られている。著者の検索においても Nile blue により深青色に, Sudan III (比較的染色性は弱い) あるいは CIACCIO 法によつて黄橙色の滴状顆粒として認めることが出来た。しかし, Plasmal 反応は陰性であつた。FEULGEN et VOIT (1924) は SCHIFF 試薬で昇汞固定切片を染色して原形質内に SCHIFF 陽性 (Plasmal 反応陽性) の物質があることを認めた。この物質は凍結切片においてのみ認められ, paraffin あるいは celloidin 切片では認められなかつた。この Plasmal 反応陽性の物質を plasmalogen という一種の脂肪であると考え, 不飽和脂肪酸の autoxidation によつて多量に生ずることを知つた。

ENDICOTT & LILLIE (1944) は ceroid 色素を ZIEHL の carbol-fuchsin にて染色して後, 塩酸 alcohol で処理しても脱色されないことから, ceroid 色素は酸および alcohol に対する抵抗が強固なことを知り, Lipofuscin との鑑別に用いた。即ち, Lipofuscin は酸および alcohol に対して抵抗性がなく, carbol-fuchsin によつて暗赤色の光輝ある顆粒として染出されるが, 3% 塩酸 alcohol で 2 日間処理すると脱色されて固有の黄褐色調を呈する顆粒として認められる。

## iii Lipofuscin の組織化学的特性

以上行つた染色成績を基として Lipofuscin の組織化学的性状を要約すると, 好塩基性染色, 脂肪染色 および SCHMORL 反応に対して陽性に反応し, ZIEHL の Carbol-fuchsin 染色後は酸および alcohol に対して

表 1 各種染色法による Lpofuscin の染色態度

染色の種類	判定	着染態度	備考	
Gentiana violet 染色	卅	帯褐紫色		
Neutral red 染色	卅	深赤色		
Alcohol fuchsin 染色	卅	濃赤色		
Hematoxylin-Eosin 染色	hematoxylin	±	淡青灰色	一部に淡青灰染するものを認める
	eosin	-		
MALLORY の Azan 染色	azocarmine	-		
	anilin-orange G	-		
GOLDNER の Trichrome 染色	ponceau	-		
	orange G	--		
	light green	-		
LILLIE の PAS 染色 (HIO <sub>4</sub> )	卅	帯褐輝赤色	極めて美麗に着染する	
唾液消化後 PAS 染色	卅	帯褐輝赤色	唾液消化後も変化なし	
BAUER 法 (4% chrome酸)	+	輝赤色	LILLIE 法と比較して反応は弱い	
BEST の Carmine 染色	±	帯褐淡赤色	固有の色調にやや赤味加わる程度	
Mucicarmine 染色	卅	赤褐色	着染性に強弱があり色調は一様でない	
HALMI の Aldehyde fuchsin 染色	aldehyde fuchsin	卅	濃紫色	美麗に着染するが色調は一様でない
	light green-orange G	-		
HALE-RINEHART の Colloid-鉄染色	-			
Toluidine blue (pH7.0) による Metachromasia 法	-		好塩基性を示し、青緑色に着染する	
10% Chrome 酸処理後の Metachromasia 法	±	淡青紫色	一部に淡青紫染するものを認める	
FEULGN 反応	-			
浜崎の KFJ 法	卅	紫紅色	着染性に強弱があり色調は一様でない	
Methyl green-pyronine 染色	mathyl green	-		Baryt 水の影響を認めない
	pyronine	卅	赤褐色	
KÓSSA の Calcium 染色	-			
SCHMORL 反応	+	青藍色	着染性は比較的弱い	
PAP の鍍銀染色	±	黒褐色	心、肝のものは微細な銀微粒として認められるものもある	
FEULGEN et VOIT の Plasmal 反応	-			
Nile blue 染色	卅	深青色		
川村・矢崎の Sudan III 染色	+	黄橙色	着染性は比較的弱い	
CIACCIO の Lipoid 染色	卅	黄橙色	大小の滴状顆粒として認める	
Alkaline Phosphatase	-			
ZIEHL の Carbofuchsin 染色後耐酸性	--			

## 判定の説明

- 卅: 全顆粒が強く着染する
- 卅: 着染性に強弱がある
- +: 着染性が弱い
- ±: 僅かに染る (難染性)
- : 全く染らない (不染性)

は抵抗性をもたないが、最も著しい特色は PAS 染色によつて Lipofuscin の全顆粒がその形状、大きさあるいは集簇の度合等の如何に拘らず悉く陽性に反応し、個々の顆粒における色調の差異が全く認められなかつた点である。本染色は特に Lipofuscin を細胞内に発見証明し且つ組織形態的にこれを追究するとき最も優れた染色法であり、しかもその染色像は美麗である。無染色標本は勿論、好塩基性染色あるいは脂肪染色によつて不染性な部分も陽性に染出されるらしく、PAS 染色標本ではそれらに比較して Lipofuscin 顆粒数が増加して認められる。また  $HIO_4$  にかえて 4% chrome 酸で 1 時間酸化した場合 (BAUER 法) にはその色調は減弱して染出される。

0.05% toluidine blue 液 (pH 7.0) によつて metachromasia を呈しなかつたが、10% chrome 酸処理後では metachromatic となる顆粒も若干認め、また mucicarmine および aldehyde fuchsin によつて強く染出される。しかし、colloid-鉄あるいは carmine には着染しない。また eosin, orange G 等の酸性色素には全く親和性を示さなかつた。

Sudan III の染色性は比較的弱いが CACCIO 法によつて黄橙色の滴状顆粒として、また Nile blue によつて深青色に染出されることよりして lipid の存在は知られるが、FEULGEN et VOIT の plasmal 反応は陰性であつた。

### III 人体細胞内の Lipofuscin の性状と諸臓器における分布状態

#### i 検索材料および方法

当教室において剖検された人体材料の心筋、肝、腎、副腎、前立腺、精囊、気管および気管支、大脳および脊髄等について検索した。固定には主として 10% formalin 液、CARNOY 液を用い、paraffin 切片を製作し、主として無染色標本、H-E 染色標本、PAS 染色標本について観察し、必要に応じ第 II 章に掲げた各種染色を施し参考とした。

#### ii Lipofuscin の組織形態的性状

Lipofuscin は全身諸臓器に広く存し、無染色あるいは H-E 染色標本について観察すると、透光性で比較的均質な黄色ないし黄褐色調を呈する微細顆粒として認めることが出来る。この固有の色調は幼年者におけるものほど黄色調が強くなり、年齢が長ずるに従い漸次褐色調を増し老年者では著明な褐色調を呈する傾向がある。大きさは大小種々で多くは円形をなして認められるが、その周縁は比較的不鮮明で個々の顆粒は判然と区別し難く、集簇にさいしては塊状をなして認められ

る。

PAS 染色標本について観察すると、前述したように美麗な帯褐輝赤色を呈して認められ、形状は円形、不整円形あるいは不整四角形等多様であり、大きさも大小不同で微細粒状のもの、粗大塊状のもの等を認める。色調の差異は著明でない。年齢あるいは Lipofuscin 沈着の多少により顆粒の形状および大きさに幾分相違を認めることもあるが、その本態については差異がないように思われる。

#### iii 各種臓器における分布状態

(a) 心筋：心筋細胞における Lipofuscin の分布状態は極めて特徴的である。筋線維に平行する切断面では主として核周辺部 (endoplasm) に集合し、定型の場合には核を基底とする二等辺三角形に配列している。Lipofuscin 沈着が高度なものでは myofibril の長軸に沿つて点線状あるいは珠数状に配列し endoplasm のものは粗大となり、さらに増加すると集簇して塊状となつて myofibril に沿つて配列している。また微細粒状の顆粒は心筋細胞の外縁に沿つて点線状あるいは珠数状に配列して認められる。一見心筋細胞内に疎在しているようでも、顆粒の配列状態は規則的で endoplasm に集合しあるいは myofibril の長軸に沿つて認められる。その大きさは endoplasm のものほど大きく核を遠ざかるに従つて細小となる傾向を示す。

また、筋線維を横断する切断面においては核と全く関係なく不規則に散在して認められる。沈着が高度になると顆粒の配列が密になるのみで一定の規則性は認められない。顆粒の大きさも一定でなく大小不同の顆粒が入り乱れて配列している。

(b) 肝臓：肝細胞のものは心筋細胞のものと略ぼ同大あるいはやや細小で微細粒状のものが多く、円形あるいは不整円形をなして認められる。Lipofuscin の核周囲配列は心筋細胞におけるほど明瞭でなく、原形質内に散在性に存するものが多い。分布は一般に肝小葉中心部 (中心静脈周囲) に多く、周辺部にいたるに従い減少する傾向がある。これに反して hemosiderin 顆粒は肝小葉周辺部に多いようである。分布状態には規則性がなく、ある細胞に多数集簇して認められるのに他の細胞では僅かに数個を数えるにすぎないこともある。

(c) 腎臓：その大きさは肝のものと略ぼ同大であるが沈着は比較的軽度である。主として尿管管主部に多く存し、しかもその上皮細胞の刷子縁側に認められ基底膜側には少ない。

(d) 副腎：微細粒状のものが多く、屢々集簇して

塊状となつたものを認める。分布部位は皮質の網状層に多く特に髓質に接する部に多量で、それを遠ざかるに従つて少量となる傾向がある。

(e) 前立腺：他臓器のものよりやや細小である。腺周囲に多いが沈着が高度になると平滑筋細胞の myofibril に沿つて点線状に配列して認められる。その大きさは腺周囲のものの方が大きいようである。分布状態は腺周囲では不規則びまん性に散在して認められるが、筋層のものは心筋細胞のものと同様に myofibril に沿つて規則的線状に配列している。形状および色調は他臓器のものと同様である。

(f) 精囊：微細粒状のものが多く形状および色調には他臓器のものと差異を認めない。顆粒は上皮細胞の遊離縁側に多く固有膜側には少ない。配列は不規則でびまん性に発現するが、ある部に多数認めるのに反し他部では全く認めないこともある。

(g) 気管および気管支：一般に細小気管支に多い。上皮細胞の遊離縁側に集簇して発現することが多く固有膜側には少ない。その大きさは粒状で円形あるいは楕円形を呈している。色調は他臓器のものと同様である。また剝離した上皮細胞とともに細小気管支腔内にも認められることがある。

(h) 中枢神経系：大脳および脊髄の神経細胞内に多数認めることが出来る。心筋細胞のものと同大あるいはやや大きく、形状あるいは色調には他臓器のものと差異を認めない。主として細胞の一端に多数集簇して存するが他端にも僅かに認めることもある。しかし核内および軸索突起には全く認められなかつた。沈着が高度になると集簇して塊状となり細胞外にはみ出しているものも認める。さらに神経膠線維間に数個あるいは集簇して認めることも出来る。

IV 飢餓家兎における Lipofuscin の実験的生成について

i 研究材料および方法

実験動物として体重 2500g 以上の成熟家兎を使用した。飼料を漸次減量させ比較的飢餓の状態においた実験 I 群と、当初より全く飼料を与えず完全飢餓の状態においた実験 II 群とを材料に供した。対照として尋常な成熟家兎を ether 麻酔のもとに屠殺しその材料を用いて比較検索を行った。実験 I 群は実験開始より死亡までに約 1 ヶ月間を要し体重は 1300g 前後に減少し、実験 II 群は約 2 週間に及び体重は 1500g 前後に減少した(表 2 参照)。両群とも自然餓死するまでまちその心筋、肝、腎、副腎、平滑筋(胃幽門部壁筋層)、骨格筋(右大腿筋)および大脳等について検索を行つ

た。剖検にさいしては著明な羸瘦と乾燥を認めるほか諸臓器には著変を認め得なかつた。

表 2 飢餓実験による家兎体重の変動

実験群	実験番号	飢餓期間	体 重		
			開始時(g) 性	終了時(g)	減少(g) (%)
実験 I 群	1	36	3800, ♂	1860	-1960, (-51.1)
	2	31	2600, ♂	1280	-1320, (-50.8)
	3	30	2900, ♂	1390	-1510, (-52.1)
	4	34	2700, ♀	1310	-1390, (-51.5)
実験 II 群	5	11	2600, ♂	1460	-1140, (-43.8)
	6	12	2700, ♂	1530	-1170, (-43.3)
	7	10	2900, ♀	1580	-1340, (-46.2)
	8	18	2600, ♂	1440	-1160, (-43.3)
対照	9	—	2700, ♂	—	—
	10	—	2600, ♀	—	—

固定には 10% formalin 液と CARNOY 液を用い、所定の如く paraffin 包埋し 5~6μ の切片を作製した。染色には第 II 章で述べたものと同様の方法を用いたが、主として無染色標本、H-E 染色標本 および PAS 染色標本について系統的に検索を行った。

ii 実験成績 (表 3 参照)

家兎の諸臓器では Lipofuscin の生成が少なく、しかも無染色あるいは H E 染色標本で観察した場合、人体材料のものよりも褐色調が弱く淡黄色ないし黄色調を呈するため極めて発見し難い。しかし PAS 染色を施すと人体材料のものと同様美しい輝赤色を呈して

表 3 実験家兎の諸臓器における Lipofuscin の発現状況 (PAS 染色)

実験群	実験番号	心筋	肝臓	腎臓	副腎	平滑筋	骨格筋	大脳
実験 I 群	1	±	++	+	±	-	-	-
	2	-	+	±	-	-	-	-
	3	+	++	++	+	-	-	-
	4	±	+	+	-	-	-	-
実験 II 群	5	±	±	±	-	-	-	-
	6	+	++	+	+	-	-	-
	7	-	±	±	-	-	-	-
	8	-	±	±	-	-	-	-
対照	9	-	+	+	-	-	-	-
	10	-	±	±	-	-	-	-

染出され、また唾液消化によつても変化はうけなかつた。他の染色成績も人体材料における場合と同様であつた。その大きさは人体材料のものよりやや細小であるが形状・色調には著変を認めなかつた。

(a) 心筋：対照家兎の心筋細胞には全く Lipofuscin の発現を認めることが出来なかつた。実験家兎においては実験Ⅰ群3号と実験Ⅱ群6号においてその発現を認め、1, 4 および5号において僅かに認めた。無染色あるいは H-E 染色標本では固有の黄褐色調が著明でないため発見し難いが、PAS 染色標本では美麗な輝赤色を呈して染出される。周囲との境界は明瞭で円形をなし、大きさは人心筋細胞におけるものと同大あるいはやや細小で相互間に色調の差異も認められない。また CARNOY 液固定材料では10% formalin 固定のものより色調が強く染出され、唾液消化を行つても殆んどその影響をうけない。Lipofuscin が集簇せる部分では紅色ゼリー様で均質な硝子様の類晶変性巣と混在する場合が多く Lipofuscin との鑑別が困難であつた。一般に家兎の心筋細胞では Lipofuscin は生成し難いように思われ、その代りに糖蛋白質変性(那須)が可成り多数認められた。

(b) 肝臓：対照家兎の肝細胞にも少数の Lipofuscin を認める。その分布は肝小葉中心部(中心静脈附近)に多い。大きさは心筋細胞のものと同大あるいはやや大きい。これに反し hemosiderin 顆粒は比較的大きく GLISSON 鞘附近に多いようである。PAS 染色標本で観察すると大小不同で形状も多様であり、原形質内に散在性に認める。実験家兎においては全般的に増加して認められるが、対照家兎のそれに比較して質的な相違があるとは思われず、単なる数的の差があるのみである。その増数は実験群において著明であつた。配列は不規則でびまん性に散在するが、ある細胞内に多数発現して集合しているのに他の細胞では僅かに数個を認めるにすぎない場合もある。

(c) 腎臓：対照家兎にも僅かに認めることが出来る。出現部位は尿管管全部に多くその上皮細胞の刷子縁側に認める。大きさ、形状は肝細胞におけるものと同一である。実験家兎においては全般的に対照家兎に比較して増加して認められ、実験Ⅰ群3号と実験Ⅱ群6号に多数認めた。しかし出現部位および性状には変化がなく、単に数的の差のみが存在するにすぎない。

(d) 副腎：家兎副腎では人副腎と異なり Lipofuscin の生成は困難なようであつた。即ち、対照家兎においては全く発現が認められず、実験家兎においても実験Ⅰ群3号と実験Ⅱ群6号においてのみ認められた。出現部位は網状層特に髓質に接する部に多い。

Lipofuscin は比較的集合して発現し微細粒状のものが集塊をなして認められる。

(e) その他の臓器：以上述べた心筋、肝、腎、副腎のほか、平滑筋(胃幽門部壁筋層)、骨格筋(右大腿筋)および大脳について検索したが、対照家兎および実験家兎ともに Lipofuscin の発現を認め得なかつた。

## V 心筋 Lipofuscin 発現の統計的観察

### i 検索材料および方法

当教室において剖検された人体材料より無作為に340例を選びその心筋を採取して検索を行つた。材料採取の方法はなるべく心筋線維に沿つて観察するように努め、左室前壁中央部、左室後壁中央部、左室乳頭筋、右室前壁中央部、右室乳頭筋、室中隔、左房および右房の8ヶ所より切り出しを行つた。また年令的には新産児、乳児、1才~9才、10才~19才、20才~29才、30才~39才、40才~49才、50才~59才、60才~69才、70才以上の10年令層にわたつた。

固定はすべて10% formalin 液で行い、所定の法に従つて5~6 $\mu$ のparaffin切片を作り、H-E染色標本およびPAS染色標本について観察した。

顕微鏡標本中に算定された Lipofuscin 値を所定の検索カードに記入し、さらに年令、性別、剖検診断、剖検時の肉眼的心病変、組織学的所見および心重量等を記入し、340枚の検索カードを作製した。

Lipofuscin 値の算定方法は各顕微鏡標本の中より任意に30心筋細胞を選びその中に含有されているすべての Lipofuscin 顆粒を加算しこれを30で除したものを "Lipofuscin 値" とし、各症例における Lipofuscin 値を加算しこれを例数で除したものを "平均値" とした。

### ii 年令別および性別発現頻度

Lipofuscin は幼少時よりその発現を認め年令の増加に平行して増加することはあまねく知られている。著者は340心筋検索例を10年令層にわけ心筋 Lipofuscin の発現頻度を検索して図1に示す結果を得た。即ち、心筋 Lipofuscin の発現は10才以後では全例に認め、その後は年令の増加に従つて殆んど直線的に増数している。Lipofuscin の発現を全く認めなかつた症例は新産児12例(100%)、乳児6例(85.7%)1才~9才10例(41.7%)で合計28例(8.1%)にすぎず、心筋 Lipofuscin の発現消長は加令現象(Aging)に至大なる関係を有している。しかし性別的に男女間の有意差は殆んど認められなかつた。

現在までに記載されている Lipofuscin 発現の最年

少者は、1才(HOTZEN), 5才(星野), 8才(MAASS)等であるが、著者の検索では4ヶ月女児に比較的多数のLipofuscinを認めており、文献的にも珍しい症例と言える。

iii 心各部位における発現状況

心各部位(8ヶ所)におけるLipofuscinの発現状況を比較観察し図2に示す結果を得た。即ち、心筋Lipofuscinの発現は左室乳頭筋において最も多く、ついで左室前壁中央部、右室乳頭筋、左室後壁中央部、右室前壁中央部、室中隔、左房 および右房の順である。乳頭筋、室壁、房壁の三者においては乳頭筋において最も発現が著明であり、室壁では房壁より強い。また左室側は右室側よりも沈着が著明であつた。要するに本検索においては心筋の最も活動旺盛な部位においてLipofuscinの発現が強くと認められた。

iv 疾患別発現頻度

従来心筋Lipofuscinの発現が各種疾患によつて影響されしかも慢性消耗性疾患の際に著明に増加すると述べられているが、著者は340心筋検索性例を各種疾患群に分類し、例数10以上のものについて比較検討し表4に示す結果を得た。表中、悪性腫瘍には癌腫、肉腫、脳腫瘍等が、結核症には肺結核症、腎結核症、結核性腹膜炎、全身結核症等が、血液疾患には各種白血病、悪性貧血症等が、肝疾患には肝硬変症、急性肝炎等が、循環器病には冠動脈硬化症、弁膜症、心筋炎等が、腎疾患には各種腎炎、Nephrosis、尿毒症等が、消化器病には胃潰瘍、胆嚢炎等が、脳疾患には脳出血、脳軟化症、脳炎等が、急性化膿性疾患には膿胸、肺膿瘍、敗血症等が含まれる。

表4 各種疾患におけるLipofuscinの発現状況 (PAS染色)

疾患名	例数	平均年齢	Lipofuscin平均値
悪性腫瘍	151	52.9	60.4 (58.0)
結核症	35	31.2	40.7 (39.9)
血液疾患	30	39.4	36.8 (39.9)
肝疾患	21	44.6	39.2 (48.8)
循環器病	14	40.8	35.2 (48.8)
腎疾患	13	37.3	36.7 (39.9)
消化器病	12	48.2	45.1 (48.8)
脳疾患	11	49.6	47.6 (48.8)
急性化膿性疾患	11	30.9	37.6 (39.9)

( )内は同一年代平均値

表4に示された各種疾患におけるLipofuscinの発現について検討すると、いずれも同一年代平均値と大

図1 心筋Lipofuscinの年齢・性別による発現消長 (PAS染色)

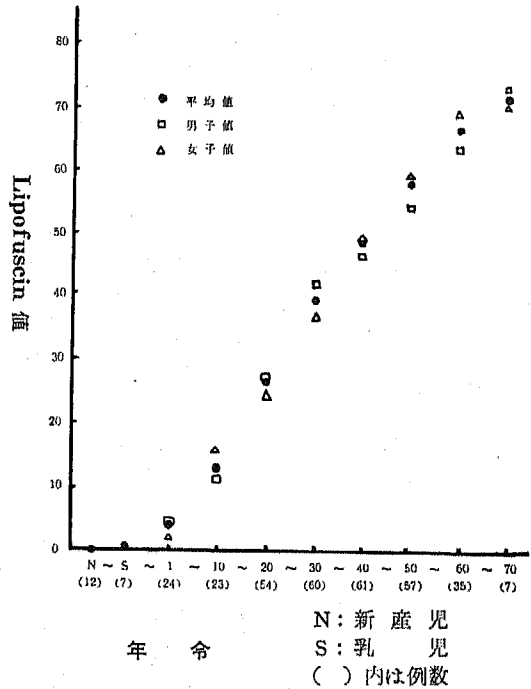
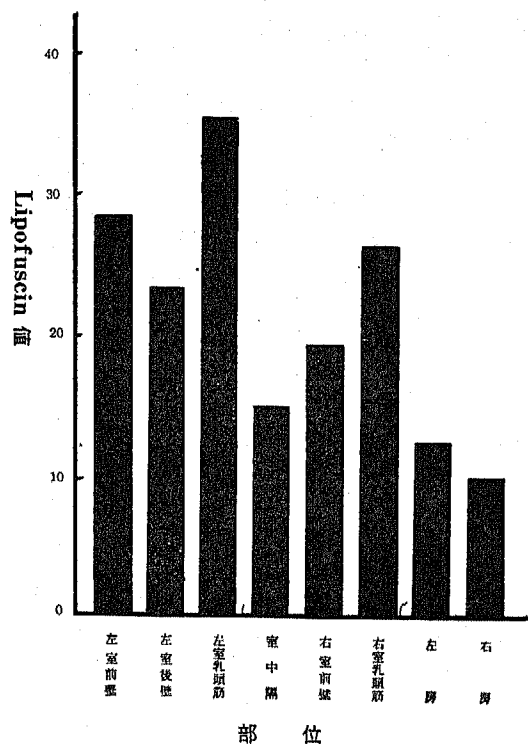


図2 心各部位におけるLipofuscinの発現状況 (PAS染色)



差なく特殊疾患に対する関連性は少なく、むしろ年令的条件と至大な関係を示している。また心固有疾患にさいしその発現が却つて減少することは注目に値する。即ち、心筋自身に変性が起るような強い負荷が加わる場合には Lipofuscin は発現し難いようである。

#### Ⅴ 小 括

Lipofuscin の発現と年令、性、心各部位 および各種疾患との関係について統計的に観察した。その結果、心筋 Lipofuscin の発現は特に特殊疾患に対する関連性が少なく、加令現象 (Aging) と至大なる関係を示ししかも心の活動旺盛な部位にその発現が強かつた。このさい Lipofuscin の発生母組織に強い障害・病変が加つた場合にはその部の発現が却つて少なく、むしろ病変部位と無関係な他臓器に多数発現するようである。また性別差は殆んど認められなかつた。諷つて塩沢の検索による心筋の MPS 変性および K 変性との発現状況とを比較するとき、両者の発現が全く平行することは注目に値する。

#### Ⅵ 総括および考按

著者が以上種々行つた組織化学的検索成績よりその特徴を基礎として Lipofuscin の組織化学的性状を考察すると次のようである。各種の塩基性色素、脂肪染色色素 および SCHMORL 反応に対しては従来の報告と同様陽性に反応したが、最も著しい特徴は PAS 染色によつて Lipofuscin の全顆粒がその大きさ、形状 および集簇の度合等の如何に拘らず悉く陽性に反応したことである。本染色法は特に Lipofuscin を組織内に発見証明し且つ形態的に追究するとき美麗で優れた方法である。PAS 染色の本態は未だ完全に解明されていないが、PAS 陽性物質は現在の組織化学的見地から大部分の多糖体と不飽和脂肪酸・ある種の蛋白質等が挙げられている。ENDICOTT は ceroid 色素および chromolipoid と不飽和脂肪酸との間に密接な関係があり、二重結合で相対している不飽和脂肪酸を酸化すると hydroxyketone 体を生じ、PAS 陽性の結果となると述べている。Lipofuscin が PAS 陽性であることは多糖体の存在を意味するか、あるいはまた不飽和脂肪酸によるものであろうか。特に Lipofuscin は lipid を有するのであるから不飽和脂肪酸による PAS 陽性と言うことを十分考慮する必要がある。

一方、前述したように那須・塩沢は心筋の好塩基性変性について研究し、糖蛋白体の変性物質の主成分をなしていることから糖蛋白体変性 (Glycoprotein Degeneration) と呼称し、酸性粘質多糖体を主とする粘質多糖体変性 (MPS 変性) と、中性粘質多糖体

または Glycoprotein, Mucoprotein 等の性状に近い類晶変性 (K 変性) との二型にわけた。細胞内で Lipofuscin を追究していると PAS 染色像上 K 変性との区別が極めて困難なものも多く、両者間には形態的に移行型と思われるものも多数認められ、また両者が混在して一塊をなしているとすら思われるものも認めることが出来る。一般に Lipofuscin は微細顆粒が集合して一塊をなした感があり色調もやや褐色調を帯びているのに反し、K 変性集は辺縁に微細な凹凸不平がなく色調も紅色ゼリー様で均質な感があることによつて区別している。しかし中には一見 K 変性集と思われるものでも詳細に観察すると多数の Lipofuscin が集合して形成されたとさえ思われるものもあり、PAS 染色像上両者間の区別は極めて困難である。さらに toluidine blue による metachromasia 法では大部分が陰性であるが、10% chrome 酸処理後の成績では pH 7.0 で両者ともに陽性化するものを認め、aldehyde fuchsin に好染し colloid-鉄・carmin にはともに反応を示さない。しかし両者間の染色化学的な相違は Lipofuscin の好塩基性々格が著明なのに反し、K 変性はどちらかと言えば eosin, orange G 等の酸性色素に対する親和性が強いようである。

実験的飢餓家兎の心臓には Lipofuscin は生成し難いようであるが、この場合にも糖蛋白体変性集とが混在するものが多かつた。PAS 染色の本態はともあれ、組織化学的な種々の染色法によつて Lipofuscin と K 変性とは殆んど同一の性状を示し、また形態的にも移行像が存し年令的にもその増加に伴つて Lipofuscin 値あるいは K 変性集も増加しており、両者に全く同一の発現条件を認めることが出来たことよりして、Lipofuscin と K 変性とは極めて密接不可分な関係にあることは明かである。

Lipofuscin の発生が核に由来するかあるいは胞体に由来するか種々議論されているが、一般に Lipofuscin が endoplasm に密集することよりして直ちに核に由来するという根拠はない。特に心筋 Lipofuscin を追究するとき、endoplasm に集簇したものは比較的粗大で塊状をなしているが、核より遠隔な部では myofibril に沿つて点線状あるいは珠数状に配列している。さらに、心筋細胞は常時伸縮運動を行つているが、endoplasm は胞体成分が疎で運動的にも最も安靜的な部分と考えられ、このため myofibril に沿つて発生した Lipofuscin が伸縮運動につれて endoplasm に集合し次第に粗大な顆粒になるものと思われる。また核由来のものとするれば PAS 染色像においても Lipofuscin の消長と核内顆粒との間の関連が認められ



なければならぬが、心筋においては核内に PAS 陽性顆粒を追究し得ずしかも核から移行する像をも全く認め得ず、少くとも直接的に細胞核にその由来を發するものとは思われない。

## VII 結 論

(1) Lipofuscin は染色化学的に糖蛋白質変性特に

K変性と核めて近似した性格をもっている。

(2) Lipofuscin の発現・消長は特殊疾患との関連が少なく、加齢現象 (Aging) に至大な関係をもっており、K変性の発現条件と全く同一の傾向を示す。

(3) Lipofuscin の発生は細胞核にその由来を發するものとは思われない。