

疫学的病理の手法を用いた、 高齢者臓器における炎症と臓器機能低下の解明

大分大学医学部 法医学講座
大学院生 貝森 峻

(共同研究者)

大分大学医学部 法医学講座 教授 森晋 二郎

大分大学医学部 法医学講座 助教 内田 智久

大分大学医学部 法医学講座 助教 村田 久美

はじめに

本邦の超高齢化社会到来に伴い、加齢関連疾患に共通する基盤病態である慢性炎症が注目されている。高齢者では血中炎症マーカーの増加が指摘されており⁽¹⁾、この炎症には細胞の老化と老化した細胞に対しての自己免疫応答が関与するとされ、炎症inflammationと加齢agingを組み合わせた”inflammaging”という概念が提唱されている⁽²⁾。これまで病理解剖での検体を用いた検索によって加齢により諸臓器に炎症細胞集簇が認められることが明らかになっている⁽³⁻⁷⁾。しかし、inflammagingの病理形態学的特徴は十分に明らかにされていない。その要因には、何らかの疾患が必ず存在している病理解剖においては炎症細胞集簇が ① 加齢によるもの（一次性）か、② 疾患によるもの（二次性）かの区別が難しい事が挙げられる。

法医学講座で解剖となる遺体の対象者は、病理解剖とは異なり、生前の疾患の有無や年齢を考慮していないため、加齢による変化が臓器にそのまま保存されるとともに人口全体を反映した標本集団が得られる。この為、多数の正常例や疾患例をバイアスなく扱うことができ（疫学的病理）、加齢による諸臓器の変化を法医学講座では精密に解析することができる。本研究では、大分大学医学部法医学講座で1980年から2021年12月までに司法解剖された症例のうち、病理学的検索が可能であった約200症例の延べ630スライドについて、炎症細胞集簇の評価を行い、inflammagingの病理組織学的背景について解析を行った。

結 果

対象は183例、男性116例、女性67例であった。年齢の平均は男性47.5歳（最低：0歳、最高：91歳）、女性36.0歳（最低：0歳、最高：96歳）であった。焼損や腐敗等の変化を除き、病理標本を作製できた腎臓、肝臓、副腎、甲状腺、下垂体、心臓を解析対象とした（表1）。

50個以上（心臓については10個以上）の免疫細胞を炎症細胞集簇とした。各臓器におけ

る炎症細胞集簇の出現頻度は、腎臓、肝臓、副腎で年齢と共に増加する傾向が認められたが、心臓や下垂体、甲状腺では年齢との明らかな相関は認められなかった。

炎症細胞集簇が認められたものについて、各臓器のスライドガラス1枚当たりの炎症細胞集簇個数0個をstage0、1個をstage1、2-4個をstage2、5個以上をstage3としてstagingを行った。肝臓については標本中の全Glisson鞘における炎症細胞集簇を認めたGlisson鞘の割合でstagingし、2%未満をstage0、2-24%をstage1、25-49%をstage2、50%以上をstage3とした。

表1 本研究対象となった症例の内訳

	male n=116	female n=67
age (average)	47.5	36.0
kidney (n)	94	59
liver (n)	102	60
adrenal (n)	61	38
thyroid (n)	55	30
pituitary (n)	32	18
heart (n)	49	32

図1 腎臓における炎症細胞集簇 staging と年齢

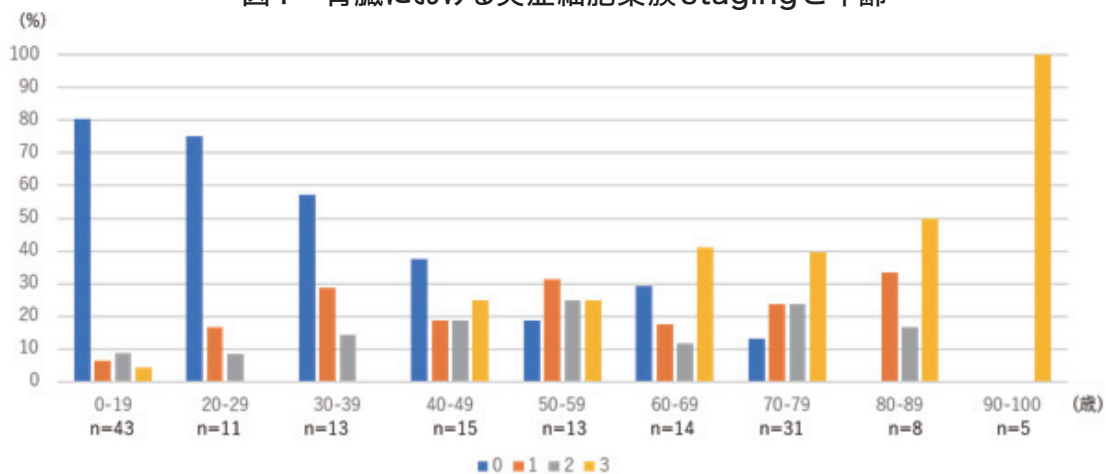
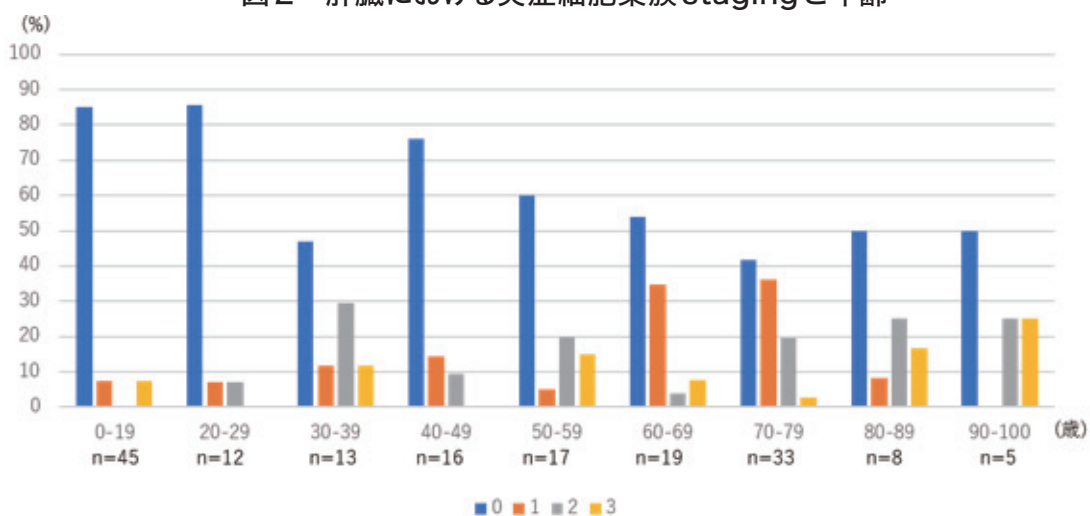


図2 肝臓における炎症細胞集簇 staging と年齢



年齢および各臓器における炎症細胞浸潤のstagingは、腎臓でのみ年齢と相関が認められた。腎臓では0-19歳でもstage2-3がわずかに認められるが約80%はstage0であり、年齢の増加と共にstageも上昇していく傾向が確認できた(図1)。一方、肝臓や副腎、心臓では出現頻度と年齢の相関が認められたものの、腎臓と異なり年齢の上昇に伴いstageも上昇する傾向はなかった(図2)。

考 察

これまで報告されていた年齢と各臓器における炎症細胞集簇は、病理解剖を用いた報告であり、何らかの疾患を背景に入院となっていた患者集団の解析であった。そこで本研究では、生前の疾患の有無や年齢を考慮していない司法解剖例を用いる事で、より実際の人口全体を反映していると考えられる集団を解析し、年齢と各臓器における炎症細胞集簇を評価する事を目的とした。

既報では肝臓、副腎、甲状腺、下顎腺において、年齢と共に炎症細胞集簇、stagingが上昇しておりinflammagingの形態学的変化の可能性が考えられていた。既報で対象としている生検あるいは病理解剖の検体は何らかの疾患の存在が想定され、疾患や治療介入(薬物等)による影響の可能性が否定できなかった。

今回おこなった多数の正常例や疾患例をバイアスなく扱う疫学的病理解析により、腎臓で炎症細胞集簇の出現頻度およびstagingと年齢に相関が認められた。この炎症細胞集簇は主に腎被膜直下側で観察でき、その周囲には硬化性変化を伴う血管や糸球体が認められたが、尿細管間質には炎症細胞はほぼ存在しなかった。年齢と共に炎症細胞集簇、stagingが増加していることから、高血圧等に伴う血管硬化と狭窄、それに伴う組織の虚血性変化として生じた硬化糸球体に対する反応として慢性炎症が惹起されてリンパ球を主とした炎症細胞集簇が生じていた可能性が考えられた。既報では、高齢者の腎臓において胚中心を伴う炎症細胞集簇(三次リンパ器官:TLT)の形成が、遷延性の腎障害、腎機能低下に寄与している可能性が示唆されていたが⁽⁸⁾、本研究では明らかな胚中心を伴う炎症細胞集簇は認められず、これら炎症細胞集簇が糸球体硬化等の病因なのか、結果なのかは判然としなかった。

肝臓、甲状腺、副腎においては年齢と炎症細胞集簇、stagingについて明らかな相関は認められなかった。肝臓では、0-29歳の低年齢層でもstaging1-3が散見され、また、全年齢層において半数以上がstage0であった。Stage1以上の症例とstage0の症例について、年齢や性別、BMIと関連があるか検討したが、明らかな関連は認められず、遺伝的背景や食生活や運動習慣等の環境因子についても更に詳細な解析をおこなう必要性が示唆された。甲状腺や副腎は解析数が少ないため、今後検体数を増やして解析する必要があると考えられた。

心臓や下垂体については症例数が少なかったため、今回は詳細な検討ができなかった。今後、症例毎に炎症細胞集簇が生じていた臓器の関連性、集簇を構成する細胞、最終診断(死因)との関連を検討したい。また、パラフィン包埋切片からのDNA抽出を試み、特定領域のメ

チル化頻度を測定することで、加齢による形態学的変化か、疾患による変化かを評価していきたいと考えている。

要 約

司法解剖症例を用いて、各臓器の炎症細胞集簇の出現頻度と staging、年齢との関係性を評価した。腎臓、肝臓、副腎では有意差は認めないものの年齢と共に炎症細胞集簇の出現頻度が増加する傾向が認められた。特に腎臓では年齢と共に staging が上昇する傾向が認められた。一方、心臓や下垂体、甲状腺では炎症細胞集簇の出現頻度と年齢とは関連性は認められなかった。今回の研究で、加齢に伴い一部の臓器で炎症細胞集簇頻度が増加することが示され、inflammagingによる形態学的変化の一端が明らかになった。

文 献

1. Shaw AC, Goldstein DR, Montgomery RR. Age-dependent dysregulation of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2013; **13**: 875-88
2. Franceschi C, Campisi J. Chronic Inflammation (Inflammaging) and Its Potential Contribution to Age-Associated Diseases. *J Gerontol Series A* 2014; **69**: S4-S9
3. Waterhouse JP, Doniach I. Post-mortem prevalence of focal lymphocytic adenitis of the submandibular salivary gland. *J Pathol Bacteriol.* 1966 Jan; **91** (1) :53-64.
4. Kurashima C, Hirokawa K. Age-related increase of focal lymphocytic infiltration in the human submandibular glands. *J Oral Pathol.* 1986 Mar; **15** (3) :172-8.
5. 鄭 洪新, 倉島 知恵理, 林 良夫, 江崎 行芳, 広川 勝. 老年者の肝臓に見られるリンパ球浸潤の免疫組織学的研究. *日本老年医学会雑誌.* 1990. 27巻. p749-755
6. Kurashima C, Hirokawa K. Focal lymphocytic infiltration in thyroids of elderly people. Histopathological and immunohistochemical studies. *Surv Synth Pathol Res.* 1985; **4** (5-6) :457-66.
7. Hayashi Y, Hiyoshi T, Takemura T, Kurashima C, Hirokawa K. Focal lymphocytic infiltration in the adrenal cortex of the elderly: immunohistological analysis of infiltrating lymphocytes. *Clin Exp Immunol.* 1989 Jul; **77** (1) :101-5.
8. Sato Y, Boor P, Fukuma S, Klinkhammer BM, Haga H, Ogawa O, Floege J, Yanagita M. Developmental stages of tertiary lymphoid tissue reflect local injury and inflammation in mouse and human kidneys. *Kidney Int.* 2020 Aug; **98** (2) :448-463.