

## 学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	病態制御科学領域病態病理学教育研究分野 氏名 安 欣
(論文題目) Pancreas atrophy and islet amyloid deposition in patients with elderly onset type 2 diabetes (高齢発症 2 型糖尿病では膵臓の萎縮と膵島アミロイド沈着が特徴的である)	
(内容の要旨) <p><b>背景:</b>先進国における社会の高齢化は著しい。特に本邦では現在 65 歳以上の人口が 25% を占めている。高齢化社会では、加齢に伴う様々な疾患の罹患率が上昇し、医療経済的にも大きな負担となる。この高齢者人口の増加は近年の 2 型糖尿病患者の激増と密接に関連している。実際 70 歳以上の人口のうち、30%は糖尿病を有しているといわれている。高齢者の糖尿病はその発症時期により 2 種類に分類されている。一つは中年発症型糖尿病 (mT2DM) とあと一つは老年になり初めて糖尿病を発症する老年発症型糖尿病 (eT2DM) がある。eT2DM は mT2DM と異なる臨床症状を有していることが知られている。mT2DM では網膜症を発症しやすいのに対し、eT2DM では低血糖を惹起しやすいことが分かっている。また、発症機序に関しても mT2DM は eT2DM に比し遺伝因子の関与が強く、<math>\beta</math> 細胞のインスリン分泌能が低い可能性があるなどの違いが指摘されているが、未だ詳細は不明である。さらに、これら二種類の病態における膵臓の病理学的違いは未だ明らかになっていない。そこで、今回 mT2DM と eT2DM および非糖尿病の各世代の剖検症例の膵組織を比較し、eT2DM の病態病理の解明を試みた。</p> <p><b>方法:</b>弘前大学医学研究科の剖検標本を用いた。13 症例の若年齢検体 (20-29 歳)、27 症例の mT2DM (45-87 歳)、22 症例の非糖尿病中年症例、15 症例の eT2DM (85 歳以上) および 30 症例の非糖尿病老年症例 (85 歳以上) を検討した。Body Mass Index (BMI)、糖尿病罹病期間、治療、膵重量、HbA1c などの臨床項目、検査所見を比較した。ホルマリン固定パラフィン包埋剖検膵臓の H&amp;E 切片を用いて、膵臓の線維化、炎症性細胞浸潤、脂肪浸潤、動脈硬化、導管内上皮性病変、腺房細胞の萎縮を評価した。抗クロモグラニン A 抗体を用いた免疫染色で膵島を、免疫 5 重染色でインスリン、グルカゴン、ソマトスタチン、PP ならびに Ki67 を同時に染色した。Image J を用いて、これら切片における膵島容積 (膵島面積/外分泌組織面積)、各内分泌細胞容積、膵島容量 (内分泌細胞容積と膵重量の積) ならびに膵島内分泌細胞容量を検討した。また、膵島アミロイド容積 (<math>V_{amy}</math>) はチオフラビン T 染色と抗クロモグラニン A 抗体を用いた 2 重蛍光染色切片を作製し、image J により評価した。</p> <p><b>結果:</b>糖尿病の推定発症時期は eT2DM で <math>80.8 \pm 1.4</math> 歳に対し、mT2DM は <math>48.3 \pm 2.4</math> 歳であった。BMI は eT2DM で 21.4、mT2DM では 22.8 で、明らかな違いは認められなかった。HbA1c は eT2DM と mT2DM で明らかな差は認められなかった。治療法についても明らかな違いは認められなかった。膵重量は eT2DM で他の群に比しほぼ 50% 減少していた (<math>p &lt; 0.01</math>)。eT2DM における膵重量の減少の病態を探るために、H&amp;E 染色による膵臓の病理学的検索を行った。eT2DM で膵上皮内腫瘍性病変による導管の閉塞、著明な腺房組織の萎縮、間質の線維化が認められた。それに対し、mT2DM では導管内病変や線維化は目立たないものの、脂肪浸潤が認められた。また、糖尿病症例では膵島にアミロイドの沈着を示す症例が認められた。eT2DM では mT2DM に比し有意に <math>V_{amy}</math> の増加が認められた (<math>p &lt; 0.01</math>)。膵島容量は非糖尿病群に比し eT2DM で著しく減少して</p>	

いたが ( $p<0.01$ ) , mT2DM では減少していなかった。 それに対し $\beta$ 細胞容積 ( $V_{\beta}$ ) は mT2DM と eT2DM で非糖尿病群に比し同程度減少していた。  $V_{amy}$  は  $V_{\beta}$  と逆相関したが、BMI とは相関しなかった。 血清生化学では eT2DM は軽度であるが有意にアミラーゼの上昇が認められた。 しかしながら、慢性膵炎の臨床症状は認められなかった。

**考察：** 今回の検討により eT2DM は mT2DM に比し、異なった膵の病理像を示すことが解明された。 eT2DM では膵臓の著明な萎縮、間質の線維化、導管内病変、閉塞、軽度の炎症、著明な膵島アミロイド沈着が認められた。このうち外分泌病変の原因としては、膵上皮内腫瘍性病変が挙げられる。導管内における上皮の腫瘍性病変のため、導管の閉塞、それに続く周囲腺房の萎縮、線維化がもたらされて、このことが膵重量の著明な減少につながっていることが考えられた。また、eT2DM では膵島に著明なアミロイドの沈着が認められた。これは eT2DM の $\beta$ 細胞ではインスリン分泌能が保たれていた時期がある可能性を示唆している。eT2DM ではその病因に遺伝因子の関与が少ないこと、また、フレイルなどによるインスリン抵抗性が主な発症要因であることを考慮すると、アミロイドの沈着が eT2DM に特徴的であっても矛盾しない所見であると考えられた。

**結論：** 今回の検討により、eT2DM は 2 型糖尿病の中でも独立した病態、病理であることが解明された。効率的な治療のためには、さらに症例を集めてその臨床的特長、分子的背景を明らかにする必要がある。

- ※1 乙の場合、〇〇領域〇〇教育研究分野にかえて、所属の〇〇講座を記入すること。  
※2 論文題目が英文の場合は ( ) 内に和訳を付記すること。