

平成 29 年度(第 22 回)
弘前大学医学部学術賞
奨 励 賞 受 賞 論 文

XIN A, MIZUKAMI H, INABA W, YOSHIDA T, TAKEUCHI YK, YAGIHASHI S. Pancreas Atrophy and Islet Amyloid Deposition in Patients With Elderly-Onset Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102: 3162-71.

高齢発症 2 型糖尿病では膵臓の萎縮と膵島アミロイド萎縮が特徴的である

中国医科大学付属第一医院 重症医学科
弘前大学大学院医学研究科 分子病態病理学講座
安 欣

背景

2 型糖尿病は世界的に激増しており，社会的，医療経済的に大きな問題となっている．その主要な病態は 2 つある．一つは脂肪，筋組織におけるインスリン抵抗性，あと一つは膵島の機能不全である．特に膵島の機能不全では，グルコース刺激に対するインスリン分泌の低下，グルカゴン分泌の抑制の欠如が知られている．病理学的には 2 型糖尿病では， β 細胞容積の低下， α 細胞容積の増加，ヒトにおいてはアミロイドの沈着が知られており，膵島の機能不全に関与していると考えられている¹⁻³⁾．特に膵島のアミロイドの沈着は，膵島細胞容積の著明な低下を引き起こす．

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⁴⁾．高齢者の糖尿病はその発症時期により二種類に分類されている⁵⁾．一つは中年発症型糖尿病と，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がある．老年発症型糖尿病は中年発症型糖尿病と異なる臨床症状を有していることが知られている．中年発症型糖尿病では網膜症を発症しやすいのに対し，老年発症型糖尿病では低血糖を惹起しやすいことが分かっている⁵⁾．また，発症機序に関しても中年発症型糖尿病は老年発症型糖尿病に比し遺伝因子の関与が強く， β 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⁵⁾．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，中年発症型糖尿病と老年発症型糖尿病および非糖尿病の各世代の剖検症例の膵組織を比較し，老年発症型糖尿病の膵臓病態病理の解明を試みた．

方法

弘前大学医学研究科 分子病態病理学講座の剖検標本を用いた．13 症例の若年齢検体（20–29 歳），27 症例の中年発症型糖尿病（mT2DM）（45–87 歳），22 症例の非糖尿病中年症例，15 症例の老年発症型糖尿病（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．75 歳以上で糖尿病を発症した場合を eT2DM とした．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&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 (V_{amy}) 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。

結果

糖尿病の推定発症時期は eT2DM で 80.8 ± 1.4 歳に対し、mT2DM は 48.3 ± 2.4 歳であった。BMI は eT2DM で 21.4、mT2DM では 22.8 と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 ($p < 0.01$)。eT2DM における膵重量の減少の病態を探るために、H&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。mT2DM で年齢 87 歳、糖尿病病歴 35 年の症例では、膵臓への脂肪浸潤は目立つものの、萎縮、上皮内腫瘍性病変は目立たなかった。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 V_{amy} の増加が認められた ($p < 0.01$)。膵島容量は非糖尿病群に比し eT2DM で著しく減少していたが ($p < 0.01$)、一方で mT2DM では減少していなかった。β 細胞容量は非糖尿病よりも mT2DM で有意に減少していたが ($p < 0.01$)、eT2DM でさらに mT2DM に比し有意に減少していた ($p < 0.01$)。eT2DM において V_{amy} は V_{β} 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 ($p < 0.05$)。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、異なった膵臓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。膵島アミロイド沈着の促進因子には肥満、加齢、高血圧が知られている³⁾。eT2DM でアミロイド沈着が促進していたのに対し、mT2DM の高齢者症例ではアミロイド沈着は明らかではなかった。症例数が少ないために、なお検討の余地があるものの、一概に加齢だけのためにアミロイド沈着が促進しているのではない可能性が考えられた。eT2DM にアミロイド沈着が目立ったことは、eT2DM の β 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。

eT2DM における外分泌の萎縮がどのように膵島細胞の機能不全に関与しているかは未だ不明である。しかしながら、慢性膵炎における外分泌の脱落、萎縮、線維化は膵島細胞の構成を変化させることが知られている。特に、β 細胞容積の低下、α 細胞容積の増加と、2 型糖尿病様の変化を示すことが分かっている。このことから、eT2DM においても外分泌細胞の萎縮、線維化は膵島細胞の病理学的変化に影響している可能性があり、β 細胞容積の減少を促進しているかもしれない。

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, 病理である可能性が解明された. 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徴, 分子学的背景を明らかにする必要があると考えられた.

文献

- 1) Sakuraba H, Mizukami H, Yagihashi N, Wada R, Hanyu C, Yagihashi S. Reduced beta-cell mass and expression of oxidative stress-related DNA damage in the islet of Japanese Type II diabetic patients. *Diabetologia* 2002; 45:85-96.
- 2) Mizukami H, Takahashi K, Inaba W, Tsuboi K, Osonoi S, Yoshida T, Yagihashi S. Involvement of oxidative stress-induced DNA damage, endoplasmic reticulum stress, and autophagy deficits in the decline of β -cell mass in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2014;37:1966-1974.
- 3) Kamata K, Mizukami H, Inaba W, Tsuboi K, Tateishi Y, Yoshida T, Yagihashi S. Islet amyloid with macrophage migration correlates with augmented β -cell deficits in type 2 diabetic patients. *Amyloid* 2014;21:191-201.
- 4) Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, Huang ES, Korytkowski MT, Munshi MN, Odegard PS, Pratley RE, Swift CS. Diabetes in older adults. *Diabetes Care* 2012;35:2650-2664.
- 5) Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001;414:782-787.