

(東女医大誌 第58巻 第9号)
(頁 967~972 昭和63年9月)

原 著

インスリン自己免疫症候群における膵の免疫組織学的研究

東京女子医科大学 病院病理科

ヒラ ヤマ アキラ サクラ ダ ミノル
平 山 章・櫻 田 実

東京女子医科大学 糖尿病センター

ヒラ タ ユキ マサ
平 田 幸 正

国立予防衛生研究所 病理部

クラ タ タケシ
倉 田 毅

(受付 昭和63年5月18日)

Immunohistological Study of Pancreas in Insulin-autoimmune Syndrome

Akira HIRAYAMA*, Minoru SAKURADA*, Yukimasa HIRATA**
and Takeshi KURATA***

*Department of Surgical Pathology, Tokyo Women's Medical College

**Diabetes center, Tokyo Women's Medical College

***Department of Pathology, National Institute of Health

The pancreatic tissue obtained surgically or in autopsy from 3 patients with insulin-autoimmune syndrome, 3 patients of diabetes mellitus, 3 patients of nondiabetic gastric cancer were histochemically and immunohistochemically examined. In all cases of insulin-autoimmune syndrome, islet cells including B-cells were prominent hyperplastic; they were scattered in the exocrine pancreas and periductal regions, forming clusters, nest, or new islets. In one case, islet cells showed hydropic swelling. Immunohistochemical studies with the methods of peroxidase antiperoxidase or avidin-biotin complex revealed that islets as well as islet cell nests contained cells stained for insulin, glucagon, somatostatin or C-peptide without any unusual staining pattern. Antibodies against herpes simplex virus were positive in one case of insulin-autoimmune syndrome and in one case of diabetes mellitus. In addition, one case of insulin-autoimmune syndrome that revealed positive for herpes simplex virus were positive for IgA.

Results suggest that in insulin-autoimmune syndrome, some persistent viral infection of pancreatic islet cells without cytopathic effects might induce an autoimmune state.

はじめに

インスリン自己免疫症候群における膵の組織所見についての報告は我が国では5例あるが、膵島の組織所見については必ずしも一定しておらず、今後更に総合的検討がなされる必要があると思われる。

今回その5例中の3例の膵のパラフィン包埋組織標本について、組織学的および免疫組織学的検討を加えることができたので報告する。

症 例

症例1: 52歳, 男性, 1968年6月, 九州大学第三内科に低血糖発作で入院, 膵の1/3を切除した。術前の血糖曲線は糖尿病型であり, インスリン抗体陽性, 術前血中IRIは2,220~1,300 μ U/mlであった。本症例は平田ら¹⁾によって報告された。

症例2: 61歳, 男性, 1969年9月, 低血糖発作で岡山済生会総合病院に入院, 膵の2/3を切除された。その詳細は平田ら²⁾により報告された。

なお、症例1および症例2の膵の組織計測的検索の一部はすでに報告されている³⁾。

症例3：71歳、男性、1983年6月、低血糖発作で京都市立病院内科入院、第30病日に脳塞栓で死亡した。インスリン抗体陽性、死亡前血中IRIは7.500 μ U/mlであった。その臨床像の詳細と膵組織像については中村ら⁴⁾によって報告されたが、本研究のため改めて標本の提供をうけた。

なお、対照例として糖尿病で死亡し剖検した3例の膵と胃癌で膵切除を行った3例の膵を使用した。

材料および方法

膵組織のうち症例1はブアン固定を行ったもので、その他はホルマリン固定を行い通常の方法で組織処理を行いパラフィン包埋した材料を3 μ で薄切しヘマトキシリン・エオジン染色、マッソン3色染色を行った他Peroxidase-Anti-Peroxidase間接法(PAP法)(Sternberger)およびAbidin-Biotin-Peroxidase Complex法(ABC法)(Childs)でインスリン、グルカゴン、ソマトスタチン、C-peptide、IgG、IgA、IgM、Light chain κ 、 λ 染色を行い検討した。

抗インスリン抗体、抗グルカゴン抗体、抗ソマトスタチン抗体はMiles Laboratoriesの製品、IgG、IgA、IgM、Light chain κ 、 λ はDAKO社の製品を使用し、C-peptide抗体は東海大学病理学教室の長村義之博士のご好意により矢内原昇博士から提供された抗体を使用した。また、コクサッキー-B₃、B₄、B₅の抗体は米国の防疫センター(Centers for Disease Control)でウサギで作製されたものでDr. J.B. McCormickより提供された(中和抗体価で ≥ 512 倍以上)、抗単純ヘルペス(1型と2型)抗体(それぞれの補体結合価512倍)、抗ムンプス、抗麻疹ウイルス(ヌクレオカプシド-蛋白に対する抗体)はウサギで作製したものである。また、水疱帯状疱疹ウイルスの Maus 単クローン抗体は大阪大微研山西博士より提供をうけた。一次血清はすべて1:20に希釈し二次血清は抗ウサギIgG-FITC(MILES-YEDA, Ltd. Israel)および抗マウスIgG-FITC(MILES-YEDA, Ltd. Israel)を1:20で使用した。

所 見

症例1：膵島細胞のインスリン、グルカゴン、ソマトスタチン、C-peptideの免疫組織学的染色性は正常の膵島細胞と同様な染色性を示していた。膵島の数はやや増加し不整形の膵島が目立った。膵外分泌部内にはGoudswaardら⁵⁾が述べている膵島細胞腫の場合などのホルモンの変動の際に膵に認められる膵導管周囲の膵島細胞の増殖(ductoendocrine proliferation)、外分泌部内の単独あるいは集簇の膵島細胞の増殖(diffuse endocrine proliferation)と小葉被膜下や導管周囲の線維組織内の膵島細胞の増殖(septal islet)の所見が認められたが症例2に比べると程度はやや軽かった。グルカゴン陽性細胞は部分的にやや増加していた。外分泌部の炎症は認められなかった。コクサッキー-B、単純ヘルペス、ムンプス、水疱帯状疱疹、風疹、麻疹抗原に対する上述の抗体による免疫染色および上述の免疫グロブリン染色はいずれも陰性であった。

症例2：膵は肥大し膵島細胞は水腫様に腫大しており膵島数の増加も認められたが(写真1、2)その内容の子細に観察すると、ductoendocrine proliferation, diffuse endocrine proliferation, septal islet(写真3、4、5)や膵島内に導管が認められる肥大した膵島(写真6)などが目立っており、外分泌部には所々僅かではあるがリンパ

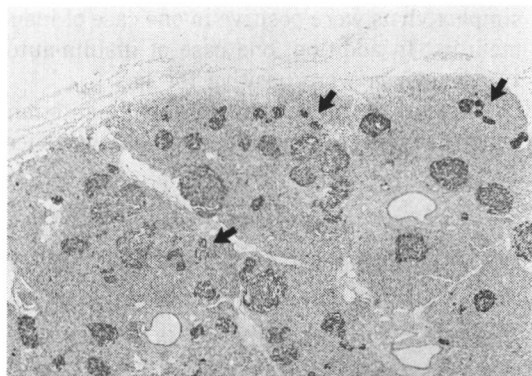


写真1 インスリン抗体による膵のPAP染色、 $\times 40$
膵島は大小不揃いであり肥大した膵島が多い。外分泌部内にもインスリン抗体で陽性を示すB細胞が集簇性に散在している(矢印)(diffuse endocrine proliferation)。(症例2)

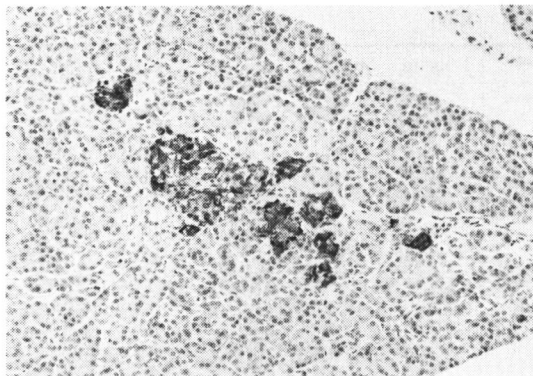


写真2 インスリン抗体による膵のPAP染色, ×100
孤立性にあるいは小巣状にインスリン抗体で陽性をしめす細胞が外分泌部内に増殖している (diffuse endocrine proliferation), (症例2)

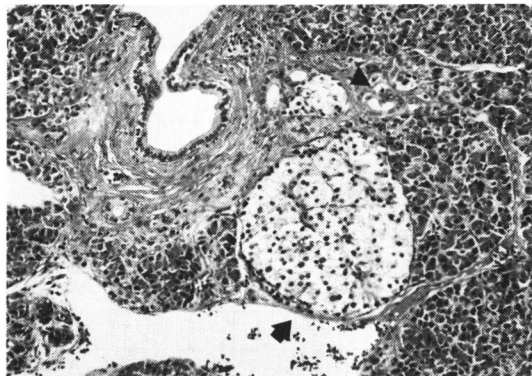


写真4 膵のヘマトキシリン・エオジン染色, ×100
膵小葉被膜下に膵島の形成 (矢印) (septal islet) が認められるほか導管周辺に膵島細胞の増殖が起こっている (三角矢印) (ductoendocrine proliferation), (症例2)

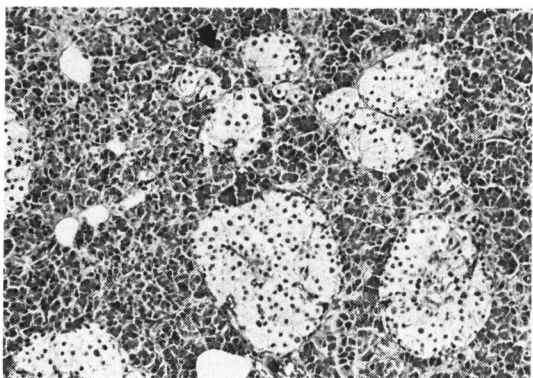


写真3 症例2のヘマトキシリン・エオジン染色, ×100
膵島の水腫様腫大と外分泌部内の膵島細胞の増殖 (矢印) (diffuse endocrine proliferation) が著しい。

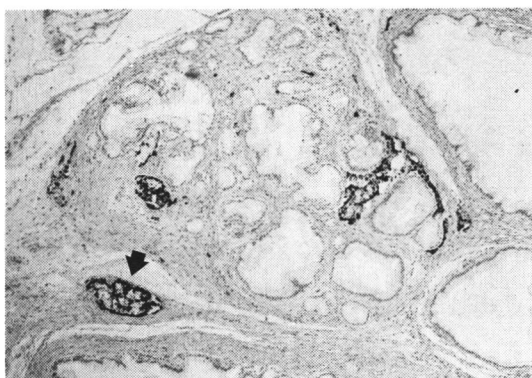


写真5 インスリン抗体による膵のPAP染色, ×40
太い導管と周囲の結合組織内にB細胞の増殖が起こっている (ductoendocrine proliferation), 矢印は septal islet.

球浸潤が認められた。

免疫組織学的所見では膵島および外分泌組織内に認める内分泌細胞のインスリン, グルカゴン, ソマトスタチン, C-peptide の染色性は正常の膵島細胞の場合と同様の染色性を示しており, B細胞の増加が目立ったがA細胞, D細胞も相対的に増加しているように思われた。

また, 上述の免疫グロブリンおよびウイルスの免疫染色はいずれも陰性を示した。

症例3: 膵島の分布密度は高く大小が目立った。また, 膵島細胞は外分泌部内にも認められ上

述の diffuse endocrine proliferation や septal islet の所見が認められた。外分泌部では一部にリンパ球浸潤を認めるほか浮腫が強く, 一部には線維化と微小な壊死が認められた。

免疫組織学的所見では膵島細胞のインスリン, ソマトスタチン, グルカゴン, C-peptide の染色性は正常であり, A細胞は部分的にはやや目立ったが部分的な所見であり正常範囲の所見であった。D細胞に関しては正常の分布と染色性を示していた。コクサッキーB, ムンプス, 水疱帯状疱疹, 風疹, 麻疹の各ウイルスに対する抗体および上述の

表 1 Results of immunostain

Name	Age	Sex	Diagnosis	HSV	Coxsackie B	Mumps	VZ	Rubella	Measles	IgG	IgA	IgM	κ	λ
MH	52	M	IAS	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
MF	61	M	IAS	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
K T	71	M	IAS	+	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—
10784	64	M	DM	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10198	52	M	DM	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10340	62	M	DM	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
T Y	55	F	GC	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
S I	54	F	GC	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
I N	67	M	GC	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

IAS: Insulin-autoimmune syndrome, DM: Diabetes mellitus, GC: Gastric carcinoma, HSV: Herpes simplex virus, VZ: Varicella zoster virus

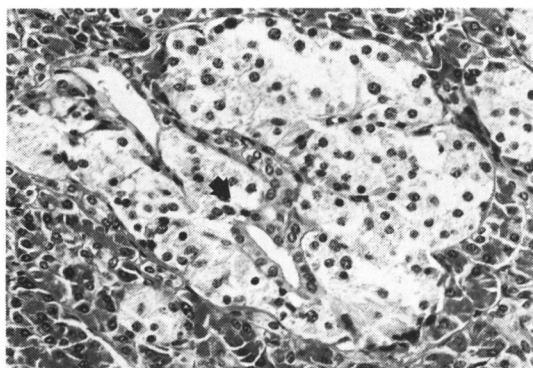


写真 6 症例 2 の膵のヘマトキシリン・エオジン染色, $\times 200$
腫大した膵島内に導管 (矢印) が認められる。

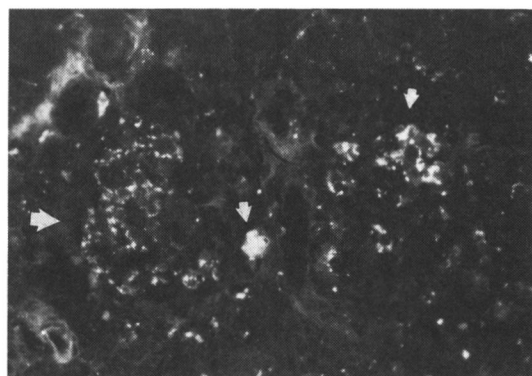


写真 8 ヘルペスウイルス抗体による蛍光抗体間接法
糖尿病症例 (10340)。外分泌細胞内に散在性に陽性細胞 (写真では白色) が認められる。

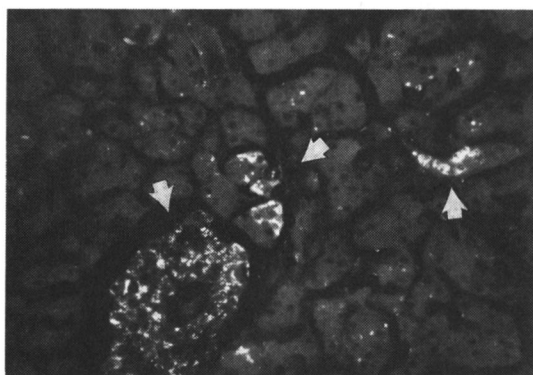


写真 7 ヘルペスウイルス抗体による蛍光抗体間接法
症例 3。膵島細胞と外分泌細胞の一部に特異的な蛍光 (矢印) (写真では白色に見える) が認められる。

免疫グロブリン抗体による免疫染色では陰性であったが、単純ヘルペスウイルス (写真 7), IgA は膵島細胞と外分泌細胞の一部が陽性を示した。

対照例: いずれも膵の組織所見では異常は認められず、免疫組織学的検査では糖尿病例 1 例の膵外分泌細胞が単純ヘルペスウイルス陽性を示した (写真 8)。

以上の症例の免疫染色の結果は表 1 に示すごとくである。

考 察

これまでの報告ではインスリン自己免疫症候群における膵島の組織所見に関しては一定の所見が得られていないように思われるが、今回本症候群

3例の膵組織について免疫組織学的に検査する機会があり検討した結果、これら3例ではいずれもインスリンの分泌増加に対応する膵島および外分泌部内における膵島細胞の増殖が認められた。また、A細胞、B細胞、D細胞それぞれのホルモンの免疫組織学的染色性には異常は認められなかった。従来、成人になると膵および膵島細胞は種々のホルモンの変化が起こった場合でも形態学的反応は示さないと考えられていたがGoudswaardら⁵⁾は成人の場合でも膵島細胞は胎生期から幼児期にかけての膵島細胞の発育形態と同じ形態像を維持しており hormonal feedback の変化に対して素早く敏感に形態的、機能的に反応すると述べている。著者もインスリンノーマを有する患者の膵内では膵島の増殖と膵外分泌部内のB、A、D細胞の増加が起こる場合の多いことを認めており⁶⁾、今回検索したインスリン自己免疫症候群における膵の組織所見でも同様な所見が得られたことは興味深いことである。

すなわち、インスリン自己免疫症候群においては、原因は不明であるが、膵のインスリン産生を高めるファクターが働き、それに対する適応として上述のような膵の形態変化が起こってくるものと想定される。また、膵島細胞、ことにB細胞の免疫組織学的染色性が変わらないということは、B細胞内で産生されるインスリンとインスリン抗体との反応は正常インスリンの場合と同じであるといえる。

症例1と症例3では外分泌部にリンパ球浸潤が、症例3では外分泌部の浮腫、線維化と微少な壊死が認められたが、この部分の膵組織の上述の抗体に対する免疫染色はいずれも陰性でありヘルペスウイルス感染との関係はつけにくい。

今回の免疫組織学的検索では表1に示すごとくインスリン自己免疫症候群の1例と糖尿病例1例に、単純ヘルペス抗原が検出され、また、インスリン自己免疫症候群で単純ヘルペス陽性を示した例ではIgAも陽性を示した。1969年頃から糖尿病とウイルスとの関係が疑われるようになってきたが⁷⁾、その後コクサッキーウイルスと糖尿病との関係が色々と論じられるようになって久しく、ま

た、それに関する文献は枚挙に暇ない⁸⁾。最近Tishonら⁹⁾はlymphocytic choriomeningitis virus (LCMV) をマウスに感染させ糖尿病を発病させることに成功した。また、彼らはsubdiabetogenic doseのstreptozotocinを加えることで膵島B細胞が異常なインスリン代謝を行うようになることを見出し、色々なenvironmental insultsによって膵島のB細胞は組織学的な細胞構造の変化は示さないが機能異常を起こすようになることと述べている¹⁰⁾。また、Tonioloら¹¹⁾も同様の現象がコクサッキーB₃とB₅でも起こると述べている。

インスリン自己免疫症候群における今回の組織所見は膵内のホルモンあるいはその他の原因不明な刺激に対応して膵島細胞が反応を起こしたと考えられる所見であり、一方、免疫組織学的にはインスリン自己免疫症候群では3例中1例に単純ヘルペスウイルス陽性の所見が認められ、また、糖尿病例3例中の1例でも単純ヘルペスウイルス陽性の所見が認められた。この所見は膵島B細胞のインスリン分泌異常が起こる場合にウイルス感染が関与する場合もあることを示唆する所見¹²⁾かもしれない。今後この問題についてさらに詳しい検討が必要である。

結 語

インスリン自己免疫症候群3例の膵組織標本について免疫組織学的検討を行った結果、膵島細胞は程度の差はあるが反応性の増殖を示しインスリン自己免疫症候群の1例と糖尿病の1例では単純ヘルペスウイルス抗体に対して陽性の所見がえられた。したがって膵島B細胞のインスリン分泌の異常が起こる原因の一つとしてウイルス感染の可能性も考慮する必要があるといえる。

謝辞：今回の組織学的検討のために快く貴重な症例3の標本の提供を頂いた京都市立病院病理 鷹巣晃昌博士、大月 健博士に心から感謝します。

文 献

- 1) 平田幸正, 石津 汪, 大内伸夫ほか：インスリン自己免疫を示した自発性低血糖の1例。糖尿病 13：312-320, 1970
- 2) 平田幸正, 有道 徳：インスリン自己免疫を示した自発性低血糖(第2例)。糖尿病 15：187-192,

- 1972
- 3) 中村直登, 伏木雅人, 林孝平ほか: インスリン自己免疫症候群の1剖検例. 糖尿病 29: 625-630, 1986
 - 4) 平田幸正, 清水雅彦, 湯本東吉ほか: インスリン自己免疫症候群の2例における膵の組織学的所見について. 糖尿病 18: 325-331, 1975
 - 5) **Goudswaard WB, Houthoff HJ, Koudstaal J et al:** Nesidioblastosis and endocrine hyperplasia of the pancreas: A secondary phenomenon. *Hum Pathol* 17: 46-54, 1986
 - 6) 平山 章: ヒトインスリンノーマにおけるA,B,D細胞の形態学的, 病理学的観察. ホルモンと臨床 6: 76-79, 1978
 - 7) **Gamble R, Kinsley ML, Fitzgerald MG et al:** Viral antibodies in diabetes mellitus. *Br Med J* 3: 627-630, 1969
 - 8) **Hayashi K, Boucher DW, Notkins AL:** Virus induced diabetes mellitus. *Am J Pathol* 75: 91-102, 1974
 - 9) **Toshon A, Oldstone MBA:** Persistent virus infection associated with chemical manifestation of diabetes. II. Role of viral strain, environmental insult and host genetics. *Am J Pathol* 126: 61-72, 1987
 - 10) **Oldstone MBA:** Virus can alter cell function without causing cell pathology: Disordered function leads to imbalance of homeostasis and disease. *In Concepts in Viral Pathogenesis.* (Notkins AL, Oldstone MBA ed), pp269-276, Springer-Verlag, New York (1984)
 - 11) **Toniolo A, Onodera T, Yoon JW et al:** Induction of diabetes by cumulative environmental insults from viruses and chemicals. *Nature* 288: 383-385, 1980
 - 12) **Notkins AL, Onodera T, Parabhakar B:** Virus induced autoimmunity. *In Concepts in Viral Pathogenesis.* (Notkins AL, Oldstone MBA ed), pp211-215, Springer-Verlag, New York (1984)
-