膵ラ氏島に β_2 -microglobulin 由来のアミロイド沈着を認めた 糖尿病性腎不全の1剖検例

井上 聖士 吾妻 真幸 平林 俊明 稲垣 王子
森 頼太郎 藤田 嘉一 後藤 武男* 三木 章三*

兵庫医科大学人工透析部 高砂市民病院内科*

(平成1年8月17日受付, 同2年2月20日受理)

key words: 膵ランゲルハンス島, アミロイド沈着, β_2 -microglobulin, 糖尿病性腎不全

〈要旨〉

糖尿病性腎不全で4回の血液透析後に消化管出血で死亡, 剖検により膵ラ氏島に β_2 -MG 由来のアミロイド沈着を認めた症例を報告する。68歳, 女性, 約10年前初めて糖尿病と診断され食事療法を行っていた。約2年前よりインスリン療法開始, 蛋白尿出現。4か月前より高窒素血症, 浮腫のため入院, 保存的治療を行っていたが高窒素血症増悪のため血液透析を開始, 計4回の透析を行うも消化管出血で死亡。剖検膵のラ氏島にアミロイド沈着がみられ, PAP法による免疫組織化学検査でアミロイド蛋白は β_2 -MG を含むことが証明出来た。他の全身臓器にはアミロイド沈着はみられなかった。長期透析症例の全身臓器のアミロイド沈着の報告はあるが, 短期の糖尿病性腎不全の膵ラ氏島に β_2 -MG 由来のアミロイド沈着がみられたのは稀で珍しく貴重な症例と考えられた。

An autopsy case of a diabetic chronic renal failure patient demonstrating amyloid deposition containing β_2 -microglobulin in the islets of Langerhans

Seishi Inoue, M. D., Masayuki Azuma, M. D., Toshiaki Hirabayashi, M. D., Oshi Inagaki, M. D., Hidetaro Mori, M. D., Yoshikazu Fujita, M. D., Takeo Gotoh, M. D.*, Shozo Miki, M. D.*

Dialysis Unit, Hyogo College of Medicine; Department of Internal Medicine, Takasago City Hospital*

We report an autopsy case of diabetic renal failure that demonstrated the deposition of amyloid containing β_2 -microglobulin (β_2 -MG) in the islets of Langerhans.

The patient was a 68-year-old diabetic female who had received diet and insulin therapy for 10 years, and was hospitalized because of systemic edema and azotemia 4 months previously. She died of intestinal bleeding after 4 hemodialyses. Histopathological examination showed the deposition of amyloid in the islets of Langerhans. It was confirmed by immunohistochemical examination using the peroxidase-antiperoxidase (PAP) method that the amyloid deposits contained β_2 -MG. There was no amyloid deposition in other organs.

There are several reports concerning the visceral involvement of dialysis amyloidosis, having been found after only four hemodialysis treatments. It was confirmed that the amyloid contained β_2 -MG as a component of dialysis amyloidosis.

緒言

長期透析患者に手根管症候群^{1~4)}や破壊性脊椎関節症⁵⁾などアミロイドーシスに起因する合併症^{6,7)}が重要な問題となってきた。そして, 最近この透析患者にみられるアミロイドーシスの前駆蛋白が, 腎不全で高濃度に貯留する β_2 -microglobulin (β_2 -MG) であることも証

明されている^{8,9)}。一方, 内分泌臓器に沈着するアミロイドはAEアミロイドとして, 他のアミロイドと区別されている¹⁰⁾。膵島アミロイドはインスリンまたはその前駆物質から構成されていると考えられ, 糖尿病はもとより, 非糖尿病にも認められている。今回我々は糖尿病性腎不全のため血液透析を開始したが短期間で死亡し, 剖検で得られた膵に長期腎不全患者でしばしばみられる, β_2 -MG 由来のアミロイドが証明された症例を経験した。

症例

68 歳，女性。

現病歴：昭和 44 年頃糖尿病と診断，食事療法を開始する。昭和 50 年からインスリン療法を開始するもその頃より蛋白尿を認めるようになり，以後糖尿病性腎症によるネフローゼ症候群のため数回短期的入退院をくり返していた。昭和 54 年に入り高窒素血症が持続，ネフローゼ症候群も高度となったため入院，約 3 か月間は保存的治療を行っていたが 4 か月目に入り，高窒素血症増悪のため血液透析を開始した。しかし計 4 回の透析を行ったものの消化管出血にて入院後 4 か月で死亡した。

家族歴：糖尿病なし，その他特別なものなし。

既往歴：特別なものなし。

現症：身長 143.6 cm，体重 40.0 kg，血圧 230/84 mmHg，脈拍 整 84/分，眼瞼結膜 貧血，心 拡大および機能性雑音，肺 異常なし，下肢 浮腫著明。

入院時検査成績：貧血，高窒素血症，代謝性アシドーシス，胸水と心嚢液貯留を認めた。血中 β_2 -MG は当時測定されていなかった（表 1）。

耐糖能検査：経静脈性糖負荷試験（ivGTT）はブドウ糖 0.3 g/kg の負荷を行い表 2 のごとき結果であったが IRI は殆ど反応せず K 値は 0.59 で著しい耐糖能低下を示した。

組織学的検査：剖検により得られた 9 種の臓器のすべてに HE 染色とアミロイド沈着の有無を検索するため Congo Red 染色を行い，かつ偏光顕微鏡による複屈折性を検査した。またアミロイド沈着が認められた腓については抗ヒト β_2 -MG 抗体を用いた DAKO kit による peroxidase-antiperoxidase (PAP) 法でアミロイド蛋白を同定した。

HE 染色では心，肺，肝，脾，甲状腺，副腎，胃壁には特別な所見はみられなかった。腎は殆どの糸球体は硝子化し，尿細管萎縮を認め糖尿病性腎症の末期像であった。腓はラ氏島に一致して無構造の沈着物がみられアミロイド沈着を思わせた。外分泌腺，間質には特記すべき所見はみられなかった。

Congo Red 染色では腓ラ氏島は無構造な結節型あるいは塊状型の赤色の沈着物で置き換わり本来のラ氏島細胞は著しく萎縮しかつ数が減少していた（図 1 太矢印）。同様の所見は脾組織内の他のラ氏島にも同様の沈着態度で同程度に観察されアミロイド沈着と考えられた。ラ氏島以外の組織では実質内小動脈壁に無構造な赤色の沈着物（図 1 小矢印）がみられアミロイドの沈着が疑われた。小葉間結合組織や被膜については明らかにアミロイド沈着とする所見は得られなかった。

偏光顕微鏡による観察では図 2 に示すごとくラ氏島に

表 1 Laboratory data on admission

末梢血検査		血液ガス	
RBC	223×10 ⁴ /mm ³	pH	7.31
Hb	6.5 g/dl	PO ₂	83.2 mmHg
Ht	20.9 %	PCO ₂	31.5 mmHg
WBC	4,500/mm ³	HCO ₃	15.7 mEq/l
Plt	18.3×10 ⁴ /mm ³	BE	-9.1 mEq/l
血沈	55/1hr		
生化学検査		尿検査	
BUN	120 mg/dl	尿量	1,000 ml
UAC	9.2 mg/dl	糖	0
Cr	8.0 mg/dl	蛋白	100 mg/dl
Na	143 mEq/l	ケトン体	(-)
K	4.3 mEq/l	沈渣	
Cl	94 mEq/l	赤血球	2~4/F
GOT	30 KU	白血球	3~5/F
GPT	12 KU	扁平上皮	0~3/F
ALP	2.7 BLU	その他	
LDH	326 U	胸部 X-P	CTR 62 %
T-Chol	241 mg/dl		両側胸水貯留
TG	147 mg/dl	ECG	左室肥大
TP	6.4 g/dl		左房負荷
Alb	63.0%		低電位
α_1 -G	3.4%	心エコー	心機能正常
α_2 -G	7.5%		心嚢液貯留
β -G	6.1%		
γ -G	20.0%		

表 2 Blood sugar and IRI level at hospitalization

血糖日内変動 (mg/dl)							
空腹時	朝食後	昼食前	昼食後	夕食前	夕食後	午後10時	
184	188	109	102	154	148	171	
ivGTT							
Time (min)	0	5	10	20	30	60	
BS (mg/dl)	125	304	310	303	294	236	
IRI (μ U/ml)	49.4	47.8	45	48.4	56.4	61.9	
K 値 0.59							

一致して淡緑から黄色に変わる複屈折を示すアミロイドの沈着がみられた（図 2 太矢印）。同様の所見は実質内の小動脈壁（図 2 細矢印）や被膜の結合組織（同図短矢印）にも観察された。過マンガン酸カリウム処理によってもこのアミロイドの染色性は消失せず，AA 蛋白ではないと考えられた。

アミロイド蛋白が β_2 -MG か否かを検索するため，PAP 法による免疫組織化学的染色を行った。図 3 に示すごとく，ラ氏島内沈着物に一致して赤褐色に β_2 -MG が染色された。ただ本法の場合は，Congo Red 染色の際に

図 1 Amyloid deposit in islets of Langerhans (◄) and small artery wall (←). Congo Red Stain. $\times 400$

図 2 Same pancreas as Fig.1 under polarized light. Islets (◄) and a small artery (←) and capsules (→) are yellow and pale green. Congo Red Stain. $\times 200$

図 3 β_2 -microglobulin (β_2 -MG) in islets of Langerhans (◄) β_2 -MG is reddish brown. Immunohistochemical stain by peroxidase-antiperoxidase (PAP) method (DAKO kit). $\times 400$

は同程度の濃度に一樣に染色されたのに対し、濃淡部分が観察され、濃染の部分は、本来のラ氏島の細胞の残存部に近い所に集まっている印象をうけた。この濃淡部分については手根部韌帯にも同様にみられるため、 β_2 -MG 由来のアミロイドの沈着度の差と考えられた。他には小動脈壁に軽度の染色性が認められたのみであった。

考察

内分泌臓器に沈着するアミロイドは第3回アミロイドーシス国際シンポジウム(1979)において AE (amyloid of endocrine tissue related) アミロイドと呼ばれるようになった¹⁰⁾。腓ラ氏島のアミロイドもこの AE アミロイドに属し、これは従来のアミロイドとは異なるインスリンまたはプロインスリンを前駆物質としている^{11,12)}。

糖尿病患者の腓ラ氏島におけるアミロイドの検出率は種々の研究者によってかなり高率であることが判っている。Yamada¹³⁾ は 222 例の糖尿病の腓を検索しラ氏島に 55.8% (124/222) にもアミロイド沈着を認めている。また年齢の高齢化と共に陽性率が高くなるとしている。しかし、ラ氏島のアミロイド沈着は非糖尿病にもみられ、Arey¹⁴⁾ は 50 歳以上の非糖尿病患者の 16.7% (19/114) にラ氏島にアミロイドを認めている。糖尿病と非糖尿病の比較についてみると Bell¹⁵⁾ は糖尿病 1,661 例、非糖尿病 3,959 例について比較検討し、高齢者はどラ氏島のアミロイド沈着の発生率が高く、かつ年齢を一致させると糖尿病の方が 3~18 倍頻度が高いと述べている。同じく Ehrlich ら¹⁶⁾ は糖尿病 49.5% (45/91)、非糖尿病 3.9% (7/178) にラ氏島にアミロイド沈着を認め、Haloy らは糖尿病 59% (16/27)、非糖尿病 12% (17/142) にラ氏島にアミロイド沈着を認めたと報告している。以上の報告のごとく腓ラ氏島のアミロイド沈着は糖尿病はもとより、非糖尿病においてもしばしば認められている。

ラ氏島に沈着したアミロイドの性状については前述したごとくインスリンまたはインスリン関連物質であることが明らかにされている。Iwata ら¹⁷⁾ はインスリンノーマに合併したアミロイドから抽出したアミロイドで抗体を作り PAP 法で糖尿病および老年者のラ氏島アミロイドを同定したところ同一であることを報告している。Berns ら¹⁸⁾、Shneider ら¹⁹⁾ も蛍光抗体法にてラ氏島アミロイドにインスリンを証明している。すなわち糖尿病、非糖尿病における腓ラ氏島アミロイドはインスリンであることがほぼ確実に出来てきている。

一方、透析患者に手根管症候群^{1~4)}や肩腕痛などアミロイド沈着に由来すると考えられる症状が高頻度に発現しており、透析アミロイドーシスと呼ばれるようになった。このアミロイドは、腎不全において高値を示す β_2 -MG がその前駆蛋白となっていることが下条ら⁸⁾の研究から

明らかにされている。透析アミロイドーシスについては、その後の多くの研究者達によって、比較的透析期間の短いうちから、むしろ透析期以前の腎不全の時期から始まっており、また従来骨関節周囲に症状が限られていた感があったが、それら以外の臓器、例えば心、肺、肝などの内臓にも高頻度に発生していることが明らかにされている^{18,19)}。我々も腎不全と合併症で死亡した 32 剖検例についてアミロイド沈着の有無を検索し、その沈着の開始時期は透析期間ではなく、腎不全の時期から始まっている可能性を報告して来た²⁰⁾。本例はそのうちの 1 例であるが腓ラ氏島のアミロイドが β_2 -MG であったことが注目される。我々の知見では、これまで β_2 -MG を主要蛋白とする腓ラ氏島アミロイド沈着の報告はみられず本例が唯一の症例である。本例のラ氏島アミロイドが β_2 -MG のみからなるものか、または β_2 -MG と AE アミロイドとの複合沈着であるか否かについては、抗インスリン抗体を用いた染色なども加えて検索をすすめていく考えであるが、図 1 のラ氏島のアミロイドの均一染色性と図 3 の β_2 -MG の濃淡を示した不均一染色性のギャップを埋めるためにも AE アミロイドとの複合沈着の有無の証明は大切な課題として残っている。ラ氏島以外の血管壁や被膜のアミロイド沈着は β_2 -MG 由来と考えている。インスリンを前駆蛋白とした AE アミロイドはラ氏島のみ沈着するからである¹⁰⁾。

本症例が透析導入初期より、また腓のみに沈着したことについては補足的推定が必要であろう。前述したごとく我々の観察では透析導入初期に何らかの臓器にアミロイドの沈着がみられるのは決して稀なことではなく、特に心筋についてはかなり高頻度に観察されている²⁰⁾。さらに β_2 -MG は透析前から血中濃度が著しく上昇していることは衆知の事実であり、本例は糖尿病性腎症由来であり、当然透析前より高 β_2 -MG 血症が存在し、アミロイドの前駆蛋白として十分の濃度に達していたものと推測される。

本例のアミロイド沈着が腓のみに特異的に生じたものか、偶然腓のみに発見されたものなのか不明であるが、腓のラ氏島以外の小血管壁にも沈着が認められていることは全身の臓器にも同様のアミロイド沈着が生じている可能性はある。ただし今回の検索では発見出来なかった。同様のことは心筋にもみられ、心筋のみに β_2 -MG 由来のアミロイド沈着がみられ他臓器にはみられない場合が稀でない。ただラ氏島のアミロイド沈着については、本例が糖尿病性腎症由来の腎不全であるので、まず AE アミロイド沈着が生じ、腎不全の進行に従って β_2 -MG の血中濃度が上昇し、AE アミロイドが β_2 -MG 由来のアミロイド形成を中介促進した可能性は残されている。今

後同様の症例が発見されればさらに深い考察が可能となろう。

結語

腓ラ氏島に β_2 -MG 由来のアミロイド沈着を認めた糖尿病性腎不全の1剖検例を紹介した。

文献

- 1) Warren DJ, Otieno LS : Carpal tunnel syndrome in patients on intermittent haemodialysis. *Postgrad Med J* 51 : 450-452, 1975
- 2) 竹本文美, 野島美久, 葛敬八郎, 原 茂子, 鈴木好夫, 二瓶 宏, 三村信英, 立花新太郎, 内瀉雅信 : アミロイド沈着により手根管症候群を呈したと考えられる長期透析症例の一例. *日腎誌* 25 : 1449, 1983
- 3) 下条文武, 本間則行, 丸山弘樹, 西 慎一, 荒川正昭, 小林宏人, 斉藤英彦 : 透析アミロイド症. *腎と透析* 23 : 614-620, 1987
- 4) 下条文武, 本間則行, 佐藤 隆, 丸山雄一郎, 大原一彦, 荒川正昭, 斉藤英彦, 石原法子 : 手根管症候群とアミロイド. *総合臨床* 36 : 384-391, 1987
- 5) 下条文武, 本間則行, 丸山弘樹, 荒川正昭 : 透析アミロイド症と骨・関節症状. *腎と骨代謝* 1 : 155-165, 1988
- 6) 楊 鴻生, 中野利彦, 前田昌穂, 別所康生, 富永浩司, 立石博臣, 中野謙吾, 井上聖士 : 骨内アミロイド沈着により大腿骨頸部病的骨折をきたした一透析症例. *腎と骨代謝* 1 : 107-114, 1988
- 7) 本間則行 : 透析アミロイドーシスに関する研究. 血液透析患者の手関節部嚢胞状X線骨透亮像とアミロイド骨関節症について. *透析会誌* 21 : 389-398, 1988
- 8) Gejyo F, Odani S, Yamada T, Honma N, Saito H, Suzuki Y, Nakagawa Y, Kobayashi H, Maruyama Y, Hirasawa Y, Suzuki M, Arakawa M : β_2 -microglobulin : A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis. *Kidney Int* 30 : 385-390, 1986
- 9) Shirahama T, Skinner M, Cohen AS, Gejyo F, Arakawa M, Suzuki M, Hirasawa Y : Histochemical and immunohistochemical characterization of amyloid associated with chronic hemodialysis as β_2 microglobulin. *Lab Invest* 53 : 705-709, 1985
- 10) 内野文彌, 山下吉美, 榎藤俊一, 岩田隆子 : 腓島アミロイドーシス. *臨床科学* 24 : 166-174, 1988
- 11) Berns AW, Owens CT, Blumenthal HT : A histo and immunopathologic study of the vessels and islets of Langerhans of the pancreas in diabetes mellitus. *J Geront* 19 : 179-189, 1964
- 12) Schneider HM, Störkel FS, Will W : The influence of insulin on local amyloidosis of the islets of Langerhans and insulinoma. *Pathol Res Pract* 170 : 180-191, 1980
- 13) Yamada Y : Pathologic study on amyloidosis. Amyloidosis of the islets of Langerhans in diabetes mellitus. *Bull Yamaguchi Med School* 15 : 227-250, 1968
- 14) Arey JB : Nature of the hyaline changes in islands of Langerhans in diabetes mellitus. *Arch Pathol* 36 : 32-38, 1943
- 15) Bell ET : Hyalinization of the islets of Langerhans in nondiabetic individuals. *Am J Pathol* 35 : 801-805, 1959
- 16) Ehrlich JC, Ratner IM : Amyloidosis of the islets of Langerhans. A restudy of islet hyalin in diabetic and nondiabetic individuals. *Am J Pathol* 38 : 49-59, 1961
- 17) Iwata T, Uchino F : Immunological homology of the amyloid of insulinoma and the islet amyloid of the aged. Biochemical characterization of the insulinoma amyloid. In "Amyloidosis", ed, Glenner GG p 813-820, Plenum Publishing Corporation, 1986
- 18) Noël LH, Zingraff J, Bardin T, Kuntz C, Drüeke T : Tissue distribution of dialysis amyloidosis. *Clin Nephrol* 27 : 175-178, 1987
- 19) Campistol JM, Cases A, Torras A, Soler M, Munoz-Gomez J, Montliu J, Lopez-Pedret J, Revert L : Visceral involvement of dialysis amyloidosis. *Am J Nephrol* 7 : 390-393, 1987
- 20) 井上聖士, 吾妻真幸, 平林俊明, 稲垣王子, 森顯太郎, 藤田嘉一 : 長期透析患者における全身臓器のアミロイド沈着の検討(抄録). *日内会誌* 78 : 231, 1989