膵島の機能性 β -細胞腺腫の光顕および電顕的観察

小島 原 将 保

(駒竹田綜合病院病理 (会津若松市) (院長 : 菊地良郎博士)

(昭和57年12月17日 受付)

はじめに

ヒト膵臓の Langerhans 島細胞腫の症例報告は多く、この中には、電顕的な研究も含まれている^{1)~9)}。今回、膵島の機能性 β -細胞腺腫 (functioning β -cell adenoma) の手術例と、剖検により、膵に腺腫が発見されたが、その脳の病変から、同じく機能性の β -細胞腺腫と思われた2症例について、光顕的、電顕的に観察することができたので報告する。

症 例

症例1 (手術例)。50歳、女性 (農業)。10年前から、空腹時に発汗と目の前が暗くなることに気づいていたが、自然に回復していた。8か月前から、意識消失を伴う発作が、空腹時や、農作業中にもしばしば出現するようになった。検査の結果、空腹時血糖値は19mg/dl以下、また、血清免疫反応性インスリンテスト (IRI) は36 μ u/mlを示したので、膵島細胞腫 (insulinoma) が疑われた。開腹したところ、膵尾部に直径1cmのほぼ球形で境界鮮明な灰白色腫瘍が認められたので、周囲の健常組織をも含めて切除された (病理組織学的診断 : β -cell adenoma)。術後、血糖値は正常となった。

症例2 (剖検例)。56歳、女性 (農業)。死亡する4年前から、意識消失を伴う発作があり、発作前には眠くなるのに気づいていた。CT上、脳に萎縮があり、Creutzfeldt-Jacob病が疑われた。最後の発作に引き続いて、1年6か月の長いあいだ、一度も目覚めることがなく、肺炎と尿路感染症を合併して死亡した。剖検の結果は、膵尾部に2.0 $\times$ 1.2 $\times$ 1.0cmの境界鮮明、孤立性の灰白色腫瘍が発見された (病理組織学的診断 : β -cell adenoma with psammoma body)。脳では、皮質の軟化を伴った前頭葉の萎縮 (重量 : 990g) が認められたが、病理組

織学的には、Creutzfeldt-Jacob病の所見はなく、低血糖に基因した脳症 (hypoxic encephalopathy due to hypoglycemia) であった。副腎や脳下垂体には著変を認めない。なお、入院中、患者の血糖値が1度だけ測定されたが (99mg/dl)、IRIは検査されなかった。

検 索 方 法

光顕用標本は、ホルマリンに固定、パラフィンに包埋し、hematoxylin-eosin染色、Malloryの膠原線維染色、aldehyde-fuchsin染色、鍍銀染色などを施した。

電顕的検索には、ホルマリンに固定した組織を細片し、5% glutaraldehydeと2%オスミウム酸に再固定した。試料は、アルコールで脱水の後、Eponに包埋した。超薄切片はLKB-Ultratome IIIで作製し、酢酸ウランと鉛で二重染色を施し、JEM-100S (JEOL) で観察した。

観 察 結 果

腫瘍の肉眼的所見 症例1と2の膵尾部の腫瘍は、周囲の膵組織とは明瞭に境界されていた (図1)。

光学顕微鏡的所見 腫瘍組織と膵組織の間には、薄い結合組織が存在している。腫瘍細胞は、類円形核を有した多角形の細胞で、毛細血管に囲まれ、充実性胞巣状ないし索状に配列、場所によっては小腔を囲んでいる (図2a, b)。症例2では、腫瘍細胞間に砂粒体 (psammoma body) が散見された (図2b)。

電子顕微鏡的所見 腫瘍付近の膵島細胞は、2症例共、正常ヒトで観察されている所見と同様であった¹⁰⁾¹¹⁾。

腫瘍組織を弱拡大で観察すると、細胞塊は毛細血管を含む少量の結合組織で包まれている (図3)。腫瘍細胞には、細胞質が比較的明るい明調細胞と、や

図1 膵尾部の腫瘍 (症例2)

や胞体の暗い暗調細胞とが区別される (図3, 4). 前者には, 分泌顆粒が豊富であるが, 後者に含まれている分泌顆粒の数は, 少ないものから豊富なものまでさまざまである. 一般に, 分泌顆粒の電子密度は高い. 腫瘍細胞間には, 接着斑 (desmosome) がみられた.

腫瘍細胞の糸粒体は, 比較的多く, 類円形, ときに桿状構造を示し, その櫛 (crista) はほぼ平行に配

列している. しばしば脂質小体 (lipoidal body) がみられたが, その内部には, 多房性の小胞や空胞がまった状態, つまり polyvesicular lipoidal body の形であった (図5). 粗面小胞体 (rER) は, 層板状に配列していることが多いが, 一般に小さい. さまざまな大きさの lysosome ($1.5\sim 3\mu\text{m}$) が存在していたが, これらに極めて酷似した糸粒体も認められた (図7). 核の周囲や細胞質の一部には, 直径約 $100\text{\AA}$ の filament の束が諸方向に走り, あるいは糸まり状にかたまっている存在していた (図6). その中には, しばしば, 分泌顆粒が認められた (図6). 症例1の腫瘍細胞内に, ribosome lamella complex が存在していた (図8).

分泌顆粒. β -cell adenoma にみられた分泌顆粒の数はさまざまである. 顆粒の大きさは, おおよそ $300\sim 500\text{m}\mu$ で, その外側は一層の膜で覆われている. 顆粒の形は, 円形ないし楕円形で, その中に電子密度の高い芯 (core) を入れている. この芯の形はさまざまで, 球状, 板状, 針状などで, それぞれの形のもの数個づつ入れて core を形成しているものもある (図4-7). つまり, 腫瘍細胞の顆粒は, ヒト膵島の β -細胞の顆粒に酷似していた. また, 顆粒には, 低電子密度の均質性の芯, 殆んど芯を入っていないものなどがあり, 分泌顆粒の膜の断裂や一部

図2 病理組織学的所見. ㊶症例1, ㊶症例2.

図3 膵島 β -細胞腺腫の弱拡大電顕写真。×2,000.

図3～図10は症例1，図11は症例2の電顕写真。

略語：B，明調 β -細胞；DB，暗調 β -細胞；f，細胞質内 filament；CAP，毛細血管；ER，粗面小胞体；D，dense body；L，脂質小体；E，内皮細胞；BM，基底膜。

消失したものなども認められた（図9，11）。

腫瘍組織内にみられた毛細血管は、有窓性 (fenestrated capillary) で、その基底膜は連続して認められた。しばしば、毛細血管側の腫瘍細胞の膜に沿って、分泌顆粒が集簇して、または並んでみられた。また、血管腔内に、分泌顆粒類似の構造物が存在していた（図10）。

症例2にみられた砂粒体は、ほぼ類円形で、その超微形態は表層に中等度電子密度の層と、深部には電子密度の高い針状結晶様構造物が密に配列していた（図11）。

考 察

ヒト膵臓の Langerhans 島細胞には、 α 、 β 、 δ の各細胞があり、これらの細胞が集って1個の膵島を形成している¹⁰⁾¹¹⁾。

膵島由来の腫瘍は、インスリンの過剰分泌を示し、 β -細胞由来の機能的膵島腫瘍と、ホルモン分泌を示さない非機能的膵島腫瘍とが知られている¹²⁾¹³⁾。

症例1は、明らかに前者に属する。症例2は、膵島腫瘍と診断するのに必要な検査がなされていないが、臨床経過、脳の病理組織学的所見、および分泌顆粒の形態から、やはり機能的の腫瘍と思われた。

腫瘍細胞の分泌顆粒。Islet cell tumor における β -顆粒は、非腫瘍性 β -顆粒よりも多彩であること³⁾、過インスリン血症を伴った β -cell adenoma においては、顆粒は α -顆粒類似でインスリンの未分化顆粒または変化したものであること⁴⁾、また顆粒に2種類みられること⁸⁾などの報告がなされている。今回観察した2症例の腫瘍細胞に認められた分泌顆粒の core (芯) は、原則的には crystalloid で、顆粒膜と芯との間にはすきまがあり、芯の切れた面により多

図4 明調および暗調の腺腫細胞. $\times 4,000$.

図5 腫瘍細胞間には、接着斑がみられる (▶). $\times 10,000$.

図6 細胞質内 filament と β -顆粒, $\times 10,000$.

図7 腺腫細胞の分泌顆粒で、さまざまな形の芯がみられる。矢印は dense body を思わせる糸粒体, $\times 8,000$.

図8 腫瘍細胞にみられた ribosome lamella complex, $\times 20,000$.

図9 腫瘍組織内の毛細血管. 内皮細胞に fenestra がみられる. $\times 10,000$.

図10 毛細血管腔に分泌顆粒の芯を思わせる構造物をみる (矢印). $\times 7,500$.

図11 腺腫細胞と砂粒体. $\times 4,500$. 差込み図は β -顆粒で, 顆粒膜の断裂, 芯の不明瞭化などがみられる. $\times 15,000$.

彩となっていた。つまり、膵島の β -顆粒に酷似していた。腫瘍細胞の分泌顆粒は、明調および暗調細胞ともに認められたが、正常膵島においても同様である¹¹⁾。

腫瘍細胞における、顆粒形成の場所に関しては、rER¹⁾、Golgi装置¹⁴⁾¹⁵⁾などが考えられている。また、腫瘍細胞のGolgi装置は、正常の膵島細胞のそれよりも大きいと報告されているが¹⁴⁾、今回の観察においては、一般にGolgi装置は、rER同様小さかった。

β -顆粒の放出機序に関しては、諸説がある。すなわち、1)顆粒膜が細胞膜と融合し、顆粒の芯が基底膜を通して血管内に放出される開口放出 (emiocytosis)¹⁰⁾、2)顆粒の core が溶解性となり、顆粒の限界膜を通り、さらには細胞質を通して細胞外に放出される滲出放出 (diacrine release)¹¹⁾、腫瘍細胞が崩壊した際に生ずる全分泌 (holocrine secretion)⁵⁾などである。今回の観察では、毛細血管の基底膜に面した腺腫細胞には、分泌顆粒が膜に接して、あるいは集簇してみられたが、emiocytosisを積極的に支持する所見は得られなかった。しかし、毛細血管内腔に、分泌顆粒を思わせる高電子密度の物質が存在したことは、あるいは開口放出の結果かもしれない。

い。さらに、分泌顆粒に芯の電子密度の低下と顆粒膜の破壊がみられたことは、diacrine secretion をも示唆する¹¹⁾。要するに、腫瘍細胞の β -顆粒は、開口放出と滲出放出のいずれによっても分泌され得ると考えたい。

Lipoidal body やdense body などは、正常膵島細胞においても知られている¹¹⁾。今回の観察では、腫瘍細胞に fine filament⁴⁾ はみられたが、cilia⁴⁾ や Reinke の結晶様構造物¹⁶⁾ は証明できなかった。また、腫瘍組織に amyloid²⁾ の沈着も認められなかった。

一部の腫瘍細胞に、ribosome lamella complex が観察されたが、insulinoma においては、Perez-Atuyde (1982)¹⁷⁾ の報告が唯一のものである。本構造の意義に関しては、不明であるが、過剰に産生される insulin の合成に関与している可能性も否定はできない。

ま と め

1. 膵島の機能性 β -細胞腺腫 (functioning β -cell adenoma) の手術例 (50歳, 女性) と剖検例 (56歳, 女性) の2症例を、光顕および電顕的に観察した。

2. 腫瘍細胞には、明調および暗調細胞がみられ、両者共に分泌顆粒をもち、その芯 (core) には、さまざまな形が認められた。芯は、原則的には crystalloid で、正常膵島細胞の β -顆粒に酷似していた。

3. 腫瘍細胞には、rER や Golgi 装置のほか、dense body, 細胞質内 filament, lipoidal body などがみられたが、1例には ribosome lamella complex も認められた。

4. 分泌顆粒の放出には、開口分泌 (emiocytosis) と滲出放出 (diacrine secretion) の両者が考えられた。

当病院の青木孝直博士と倉重秀雄医学士には、臨床経過を、群馬大学病理学教室の石田陽一教授には、脳の病理組織学的診断を教えていただいた。先生方に深謝いたします。

文 献

1) Lacy, P.E., and Williamson, J.R., : Electron microscopy of Langerhans. Diabetes, 11 : 509-513, 1962.

2) Porta, E.A., Yelly, R., et al. : Amyloidosis of functioning islet cell adenomas of the pancreas. Amer. J. Path., 41 : 623-631, 1962.
 3) Bencosme, S.A., Aleen, R.A., et al. : Functioning pancreatic islet cell tumors studied electron microscopically. Amer. J. Path., 42 : 1-21, 1963.
 4) Greider, M. and Elliott, D.W. : Electron microscopy of human pancreatic tumors of islet cell origin. Amer. J. Path., 44 : 663-678, 1964.
 5) Honjin, R., Takahashi, A., et al. : Electron microscopy of a insulinoma. J. Electron Microsc., 14 : 183-188, 1965.
 6) Like, A.A. : The ultrastructure of the secretory cells of the islets of Langerhans in man. Lab. Invest., 16 : 937-951, 1967.
 7) 小玉孝郎, 他 : Insulinoma 細胞の電子顕微鏡的研究—とくに同一人の正常ラ氏島 β -細胞との比較について—内科, 22 : 1510-1514, 1968.
 8) Suzuki, H. and Matsuyama, M. : Ultrastructure of functioning beta cell tumors of the pancreatic islets. Cancer, 28 : 1302-1313, 1971.
 9) Rawlinson, D.G. and Christiansen, R.O. : Light and electron microscopic observations on congenital insulinoma. Cancer, 32 : 1470-1476, 1973.
 10) Yokoh, S., Iizuka, M., et al. : Electron microscopy of human pancreatic islet. Arch. hist. jap., 17 : 429-435, 1959.
 11) Shibasaki, S. and Ito, T. : Electron microscopic study on the human pancreatic islets. Arch. hist. jap., 31 : 119-154, 1969.
 12) 沖中重雄, 他 : ラ氏島腫瘍と過インスリン症, 最新医学, 16 : 967-989, 1961.
 13) 土屋雅春, 他 : 活動性ラ氏腫瘍の一例, 最新医学, 23 : 390-403, 1968.
 14) Nakayama, I., Takahara, O., et al. : An ultrastructural study of synthesis and release of beta granules in the human pancreas. Acta Path. Jap., 21 : 329-347, 1971.
 15) Kawanishi, H., Akazawa, Y., et al. : Islets of Langerhans in normal and diabetic

- humans-Ultrastructure and histochemistry, with special reference to hyalinosis. *Acta Path. Jap.*, 16 : 177-197, 1966.
- 16) Mori, H., Kawai, T., et al. : Crystalline structures in human pancreatic beta cell adenoma. *Acta Path. Jpn.*, 28 : 471-479, 1978.
- 17) Perez-Atayde, A.R., Hartmann, A.S., et al. : Ribosome lamella complex in a symptomatic insulinoma. *Arch. Path. Lab. Med.*, 106 : 221-223, 1982.

LIGHT AND ELECTRON MICROSCOPIC OBSERVATIONS OF FUNCTIONING BETA-CELL ADENOMA OF THE PANCREATIC ISLETS

MASAYASU KOJIMAHARA

Department of Pathology, Takeda General Hospital,
Aizuwakamatsu 965
(Director : Dr. Y. Kikuchi)

Summary

Specimens were obtained from two patients with functioning islet cell tumors. A pancreatic tumor believed responsible for episode of hypoglycemia was removed from a 50-year-old woman (tumor : 1 cm in diameter in the tail) and an autopsy material was obtained from a 56-year-old woman (tumor : $2 \times 1.2 \times 1$ cm nodule in the tail). Microscopically, both of the tumors showed mixed patterns of cellular structure. The islets of Langerhans in the remaining pancreas appeared normal in number and histology. Histopathological examinations of the brain tissue from the autopsy case revealed a hypoxic encephalopathy due to hypoglycemia.

Electron microscopically, almost all the tumor cells contained numerous beta-granules composed of varied shaped crystalloid components. These cores of the granules were bounded by a single membrane, and their general appearance indicated their beta-cell origin. The tumor cells had also rough endoplasmic reticulum, Golgi complex, dense bodies, lipoidal bodies, and cytoplasmic filaments.

Some of the secretory granules were infrequently found in the capillary lumina. Decrease of the core density and disappearance of their membranes of the secretory granules were also noticed in the tumor cells. Therefore, insulin secretion by beta-cells in tumors is suggested to release by emiocytosis and/or diacrine secretion.

No metastasis was found in two cases.

Key words : Functioning beta-cell adenoma, Electron microscopy, Beta-granule.