

乳幼児突然死症候群における膵内分泌細胞の検討

神奈川県立こども医療センター
病理科

佐々木佳郎、上保もも子

内分泌・代謝科

諏訪 城三

はじめに

乳幼児突然死症候群 (SIDS) の病因の一つに、内分泌異常説があり、Polak らや Cox らは、SIDS と低血糖の関係を重視する報告をした。すなわち SIDS の膵で、内分泌細胞の異常が認められ、形態学的に Nesidioblastosis や膵島インシュリン分泌細胞の過形成があるとした。一方 Naege らは、SIDS 病例の血中インシュリン値上昇は認めないとして、低血糖病因説を否定した。さて膵における内分泌細胞の異常の有無を形態学的に判定することは、極めて難かしく、主観的な観察結果に頼らざるを得ないことが多い。我々は今回、SIDS の病因としてインシュリン分泌細胞の異常説が支持でき得るか否かを、膵内分泌細胞異常に関する形態学的所見を、客観的に分析する手段を模索しながら検討した。

症 例

検索に用いられた症例は表 1 に示した合計12例で、SIDS 5 例、対照 7 例である。SIDS 5 例は、1 例が神奈川県立こども医療センターで、4 例は横浜市立大学医学部法医学教室で経験されたものである。これらの 5 例のうち 2 例の年齢は 1 ヶ月、他の 3 例の年齢はほぼ 1 才と考え、それぞれ第 I 群・第 II 群とした。一方対照例 7 例は、1983 年に神奈川県立こども医療センターで剖検された症例のうち、年齢が第 I 群に近いと考えられる 4 症例と第 II 群に相当する 3 例を無作為的に選んだ。それぞれの年齢及び基礎疾患は表 1 に示したごとくである。

表 1 症例

	SIDS		Control	
1	1 ヶ月	A74-98	1 ヶ月	低酸素性脳症
2	1 ヶ月	YH-6	1 ヶ月	ToF
3			2 ヶ月	9P ⁺
4			2 ヶ月	BPD
5	13 ヶ月	YH-5	10 ヶ月	VSD. PDA. PH. PLSVC
6	18 ヶ月	YH-7	9 ヶ月	Doum. ASD. VSD. PH. TI
7	11 ヶ月	YH-8	17 ヶ月	ECD. ToF

方 法

膵体部の一部をホルマリン固定・パラフィン包埋し、 4μ で3枚の連続薄切々片を作製した。各症例の連続切片のうち、最初の一枚は、抗インシュリン抗体による免疫染色を、PAP法で、2枚目はヘマトキシリン・エオジン(HE)染色を施し、3枚目は抗インシュリン抗体・抗グルカゴン抗体及び抗ソマトスタチン抗体による3重の免疫染色をPAP法で行った。なお免疫染色には、協和メディックス社のDAKO PAP KIT K512を使用した。

1. 膵島面積：3重免疫染色標本をキャビン工業社製プレパラミクロビュアーM2000で投影し、武藤工業社製の画像処理システム、デジグラマー・モデルGにて、50個の膵島面積を測定し、その平均を求めた。
2. 膵島内インシュリン産生(β)細胞の島内全内分泌細胞に対する割合：HE染色或いは3重免疫染色標本で膵島の位置を確認し、膵島内細胞総数に対して、抗インシュリン抗体に単独に反応する細胞の割合を、10個の膵島の平均値で求めた。
3. 膵島外に散在するインシュリン産生内分泌細胞数：島外で、外分泌細胞間に散在する抗インシュリン抗体で陽性に染色される細胞数を、倍率200倍で、20視野につき数え、その平均を求めた。
4. 膵体に占めるインシュリン産生細胞の体積の割合：抗インシュリン抗体を用いた免疫染色標本で、Chalkleyの方法を用いて、インシュリン産生細胞の膵全体に対する体積の割合を求めた。

結 果

1. 膵島面積(表2)：第1群のSIDS例では、平均 $728\mu^2$ で、対照群の $543\mu^2$ に比較して膵島面積は、SIDSで若干大きいと思われるが、統計学上、有意の差は認めなかった。第II群ではSIDS例の平均 $678\mu^2$ に対して、対照群は $619\mu^2$ で、第I群同様に有意の差はみられなかった。また第1群と第II群の間でも、殆んど差は認められなかった。
2. 膵島内インシュリン産生(β)細胞の島内全内分泌細胞に対する割合(表3)：第1群でSIDS例の平均は46.3%、対照例平均は40.8%で、両者間に有意の差を認めない。第

表2 ラ氏島の平均面積(50島平均)

I群(1ヵ月)

症 例	SIDS(μ^2)	Control(μ^2)
1	810	718
2	645	387
3		565
4		502
平 均	728	543

T:(-), P=0.09

II群(1年)

症 例	SIDS(μ^2)	Control(μ^2)
5	681	372
6	963	642
7	481	842
平 均	678	619

T:(-), P=0.33

表3 ラ氏島内 B-Cell の島内全内分泌細胞に対する割合

I群(1ヵ月)

症 例	SIDS(%)	Control(%)
1	43.9	50.1
2	48.6	39.3
3		41.7
4		31.9
平 均	46.3	40.8

T : (-)、P=0.20

II群(1年)

症 例	SIDS(%)	Control(%)
5	61.5	27.0
6	61.0	60.4
7	57.9	56.8
平 均	60.1	48.1

T : (-)、P=0.16

表4 ラ氏島外のインシュリン産生内分泌細胞(20視野平均)

I群(1ヶ月)

症 例	SIDS(個)	Control(個)
1	25.4	30.7
2	22.9	29.0
3		32.5
4		24.1
平 均	24.1	29.0

T : (-)、P=0.08

II群(1年)

症 例	SIDS(個)	Control(個)
5	11.7	12.8
6	7.2	18.9
7	10.3	10.0
平 均	9.7	13.9

T : (-)、P=0.12

表5 膵全体に占めるインシュリン産生細胞の体積(Chalkley 法)

I群(1ヶ月)

症 例	SIDS(%)	Control(%)
1	5.14	4.90
2	5.68	3.27
3		4.13
4		3.09
平 均	5.41	3.85

T : (+)、P=0.037

II群(1年)

症 例	SIDS(%)	Control(%)
5	3.10	2.22
6	1.79	2.65
7	2.21	1.04
平 均	2.37	1.97

T : (-)、P=0.28

II群では、SIDS 例平均60.1%で、対照例平均48.1%に対してや、SIDS 例でβ細胞の増加が示唆されるが、統計学的には有意の差が認められなかった。なお第1群の全症例の平均42.6%に対して第II群全症例平均54.1%の間には、有意の増加(P=0.04)を認めた。

- 膵島外のインシュリン産生内分泌細胞数(表4)：第1群 SIDS 例では平均24.1個に対して、対照例平均29.0個より少ない。また第II群においても、SIDS 平均9.7個に対し対照例平均13.9個で同様な結果であり、第I群・第II群ともに、SIDS 例と対照例との間に有意差が認められなかった。なお第I群全例の平均27.4個と第II群全例平均11.8個では、明らかに有意差(P=0.02)がみられた。
- 膵全体に占めるインシュリン産生細胞の体積の割合(表5)：第I群 SIDS 例平均は、

5.41%、対照例平均は3.85%であり、第II群でSIDS例平均2.37%、対照例平均1.97%であった。第I群ではSIDS例と対照例の間に有意の差を認めた($P=0.037$)が、第II群では有意の差は認められなかった。なお第I群全例の平均は4.63%、第II群では2.17%であり、第I・II群間では明らかな相違を認めた。

考 察

膵内分泌病変に対して、形態学的に客観的な分析を試みた報告は、今までにも認められるが、今回我々は、SIDS例が膵島の過形成やNesidioblastosisに関係があるとする報告に対して、追試を行うべく4つの基準を設定して検索した。すなわち、膵島面積及び膵島内における β 細胞数の比率は、主に膵島過形式に対して、また膵島外インシュリン産生細胞数及びインシュリン産生細胞の膵全体に占める体積の割合は、主にNesidioblastosisの検索を目標として設定されたものである。検討の結果は、インシュリン産生細胞の膵全体に占める体積の割合が、第I群のみで統計学的有意を示したが、その他の検索方法による結果では、対照群とSIDS群で統計学的に有意の差は認められず、SIDSの病因を膵に求めた仮説を、十分に支持できる、あるいは完全に否定できるものではなかった。検索した症例数、殊に対照群症例が少なかったことや、剖検例中から単に年齢のみを基準として抽出された対照群が適切であったか否か、インシュリン以外の膵島が産生し、インシュリンの作用に補助的或いは拮抗的な働きをする他のホルモン——グルカゴンやソマトスタチンに関する検索がなされていないなど、検索方法に多数の問題点を残した。今後これらの点に留意して更に検討する必要があると思われた。

謝 辞

本研究に症例の使用を快く御許可下された横浜市立大学医学部法医学教室、津田征郎博士に深謝いたします。また膵体部連続切片の作製は、神奈川県立こども医療センター検査科、吉田力、森下喜久郎、絹田美苗の諸氏をお願いした。



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



はじめに

乳幼児突然死症候群(SIDS)の病因の一つに、内分泌異常説があり、Polak らや Cox らは、SIDS と低血糖の関係を重視する報告をした。すなわち SIDS の臍で、内分泌細胞の異常が認められ、形態学的に Nesidiblastosis や臍島インシュリン分泌細胞の過形成があったとした。一方 Naeye らは、SIDS 病例の血中インシュリン値上昇は認めないとして、低血糖病因説を否定した。さて臍における内分泌細胞の異常の有無を形態学的に判定することは、極めて難しく、主観的な観察結果に頼らざるを得ないことが多い。我々は今回、SIDS の病因としてインシュリン分泌細胞の異常説が支持でき得るか否かを、臍内分泌細胞異常に関する形態学的所見を、客観的に分析する手段を模索しながら検討した。