BSP, ICG の解離に関する研究

その 1・解離症例の検討*

柴 田 久 雄 栗 林 宣 雄 田 島 幸**

Indocyanine green (以下 ICG と略す) はその性質上常に BSP と比較対比されるが BSP と同様に速やかに肝臓を経て胆汁中に排泄されるが BSP とは吸収曲線の大きな相異, 抱合されないで排泄されるといわれていること, 吸収ピークおよび分子吸光係数の大なることにより体外測定が可能である点等種々の特徴を有している。著者も昭和 37 年以来 ICG を種々取扱ってきたがその間に BSP と ICG が大きく解離する症例に遭遇するようになった。そこで今回の報告においてはとくに BSP と ICG の解離した一例を報告し, あわせて ICG と BSP を行った症例につき同時期にバイオプシーを行い, BSP と ICG がいかなる場合に解離するかを調べ, とくに ICG が BSP に比し著しく異常をした症例を中心として調査し, ICG の今後の利用に役立たせようとした。

症例および方法

ここにあげた症例はすべて本院入院および外来患者について行ったものである。このうち BSP, ICG, バイオプシーを同時期に行って比較したものは 35 例である。

これらの症例においては BSP, ICG, バイオプシーが可及的一週間以内にあるようにしたが ICG と BSP の間は少なくとも 2 日間をおいて行った。

ICG は三者の比較には 0.5mg/kg を用いたが, 別に ICG の投与量の違いによる BSP との比較のためには, 一部 0.25mg/kg を用いた。

1. BSP に対し ICG が著しく異常であつた 1 症例
患者 18 才, 男, 工具。

主訴: 黄疸

既往症: 特記すべきものはない。

昭和 42 年 7 月黄疸を認め本院に入院, 治療を受けた。自覚症状, 理学的所見も改善され, 検査所見も表 1 のごとく, GOT, GPT はじめ正常値がみられ経過良好と考えられた。しかし 10 月 5 日の検査で BSP は 8.5% にもかかわらず, ICG は $K=0.029$ と極端に悪い値を示した。この傾向は 11 月, 12 月の検査においても同じ傾向であった。その間自覚的にはほとんど症状を認めていない。

そこで (昭和 43 年) 1 月 28 日, 肝の針生検を施行した (図 1)。肝実質の変化はほぼ正常で黄疸色素その他

表 1. Liver function test Case No. 1

	7/17/67	8/21	9/12	10/5	11/6	12/22	3/1/68	5/24	8/9	9/9	12/2	2/6/69
II	134	22	11	14	17		10	14			11	
alkaline p	25.0	n	14.0	n	12		n	12			14.4	
GOT	430	18	15	10	10		18	3			16	
GPT	675	17	14	3	9		7	2			10	
Kunkel	4.7	7.1	4.8	7.1	3.9		8.5	5.7			6.2	
CH E	0.41	0.92	0.85	0.97	0.93		1.04	1.01			0.98	
BSP		14.8	11.5	8.5	4.5	9.9				7.1		
ICG				.029	.021	.026			.006			.023

* 本論文の要旨は第 4 回日本肝臓学会にて発表。

** H. Shibata, N. Kuribayashi, Y. Tajima: 国立東京第二病院研究検査科。

図 1. 経例 1. 肝の針生投像

異常な色素沈着症は認められず、星細胞の動員像もみられなかった。しかし間質で局所的にグリソン鞘を中心に軽度の円形細胞浸潤が認められた。この所見をもって形態学的に Gilbert 病あるいは Rotor 不全型と似た状態と判断することは不可能と思われるが、臨床症状ならびに血液化学的所見から Gilbert 病と同様な状態と診断すべき蓄然性が高いとされるならこの生検所見を当該疾患に当たると考えるのは不自然ではないと考えられる。

2. BSP と ICG の相関

BSP と ICG との関係を図 2, 図 3 に示した。図 2 は ICG 0.5mg/kg, 図 3 は ICG 0.25mg/kg 投与の場合を示した。図より明かなごとく BSP と ICG はおおよその相関を示すが、中には ICG 正常に近いのに BSP

異常を示すもの、逆に BSP が正常に近いのに ICG が異常を示すものがあり、この点より見て ICG が BSP とまったく同じ結果を示すとはいえない。ICG 0.25mg/kg と 0.5mg/kg との比較では ICG 0.25mg/kg のほうがやや消失率が全体として高値を示す傾向がうかがわれるが、0.5mg/kg の場合と同じく BSP, ICG が解離する症例を認める。

3. 全症例における肝バイオプシー所見の対比

以上の点より BSP, ICG, バイオプシーを同時期に行った症例につき比較を行うと表 2 のごとくである。表において BSP, ICG+とは BSP 5.1% 以上 10% 以下, ICG 0.101 以上, 0.150 以下を示し、以下 Ⅱ は BSP 11~20%, ICG 0.100~0.051 を Ⅲ は BSP 21% 以上, ICG 0.050 以下をさす。これらの BSP, ICG 平

図 2. Correlation of BSP and ICG (0.5mg/kg)

図 3. Correlation of BSP and ICG (0.25mg/kg)

表 2.

Group	1	2	3	4
Finding	ICG BSP (-)	ICG BSP (+)	ICG BSP (++)	ICG BSP (+++)
Degeneration	±~+	+	(-)	+
Necrosis	-	-~±	-	-
Sinusoid congestion	±	±	-	-
Edema	-~±	-	-	-
Kupffer C. Activation	±	±	-	±
Pigmentation	-	-~+	-~±	++
Cholangiolesin flamation	±~+	-~+	-	±
Bile pig.	-~±	-~+	-	-
Bile plugs	-	-	-	-
Glissonitis inactive	±	-~±	-	±
active	-	-~±	-	-
Cholanglitis	±	±	-	±
Fibrosis periportal	- - ±	-~+	+~++	+
Cirrhosis	-	-	+	+

行例では異常の程度にしたがって組織の変化も著しくなる。

4. BSP, ICG 異常性を呈するものの組合せによる分類およびその検討

BSP, ICG 異常のものは次の各群に分類される。

- ① BSP, ICG とともに著しく異常な群。
- ② BSP 異常, ICG 比較的正常に近い群。
- ③ ICG が著しく異常, BSP は比較的正常に近い群。

表 3.

	ICG	BSP	Diagnosis
T. M.	.099	21.5	liver cirrhosis
T. O.	.055	31.5	liver cirrhosis
M. T.	.054	14.5	liver cirrhosis
H. I.	.064	14.5	liver cirrhosis
K. I.	.037	15.5	liver cirrhosis
K. S.	.053	15.0	liver cirrhosis
S. K.	.099	18.0	liver cirrhosis
Y. H.	.082	28.2	sepsis?

表 4.

	ICG	BSP	Diagnosis
K. K.	.173	22.0	hepatitis
K. U.	.198	18.0	hepatitis
S. N.	.161	19.5	hepatitis

表 5.

		ICG	BSP	Diagnosis
1	H. I.	.021	4.5	hepatitis
2	M. K.	.107	2.4	hepatitis
3	K. H.	.115	5.5	gall stone
4	M. K.	.110	2.5	hepatitis
5	O. O.	.092	8.6	liver cirrhosis
6	T. Y.	.093	4.2	hepatitis
7	S. Y.	.087	3.8	gastric cancer
8	C. N.	.020	4.5	?
9	M. M.	.124	2.5	hepatitis

にわけて集計すると表3~5のごとくなる。

①に属するものは表3のごとくであり、バイオプシーをしない例を含めているが、ほとんど全例が肝硬変であった。これらはいずれも肝硬変として完成されたものであり、したがって ICG, BSP とともに著しく異常値を示すものは肝硬変であることが多いと考えられる。

②に属するものは表4のごとくであり、肝炎にこの形がみられた。この群に属する1例のバイオプシー所見を図4に示す。すなわち、胆管炎、胆汁栓、グリソン氏鞘に軽度の細胞浸潤が認められる。

③として ICG 異常で BSP 正常ないし正常に近い群があげられる(表5)。

このうち No. 1 の症例は先に記した症例であるが、

図 4. BSP 異常, ICG 比較的正常に近い群の肝生検所見の 1 例.

図 5. 症例 5. 肝生検所見

その他の症例のうち ICG 0.100 以下で BSP が正常に近いものを検討すると次のごとくである。

症例 No. 8 C.N., 41 才, 女.

主訴: 心窩部および右季肋部痛.

既往症: 37 才子宮外妊娠手術の際輸血を行っている.

経過: 43 年 4 月初め上記の痛みあり, 本院受診, 肝はわずかにふれるのみで肝機能検査は表 6 のごとくである. 胆嚢造影では胆嚢は造影された.

表 6. Liver function test (Case No. 8)

I. I.	11
Bilirubin	
total	0.98mg/dl
direct	23.7%
alkaline P.	normal
GOT	2
GPT	3
Kunkel	11

その後投薬により自覚症状は改善された. しかし本症例は肝バイオプシーにて肝組織が採取されなかったため組織学的所見は不明である.

この症例の ICG の BSP との解離は 2 回とも認められた.

症例 No. 6. T.Y., 34 才, 女.

昭和 42 年 9 月初め心窩部痛の後黄疸を生じ某病院入院, 当時 GOT 68, GPT 125. その後検査成績は正常化し, 本院に転院した. 本院入院後の成績は表 5 のごとくである.

この症例も ICG のみが異常で BSP と対照的である. しかし, 症例 No. 1 のごとき著しく低下が認められな

い. この時期における肝バイオプシーにおける組織学的所見は門脈周囲組織にも円形細胞の浸潤を軽度で認めるのみで, 慢性肝炎の明瞭な所見は認められなかった.

No. 5, BSP 8.6% で完全に正常とはいえないが, 肝バイオプシーでの所見は図 5 のごとく脂肪細胞を多数認めた.

No. 7. 当初上腹部症状を主訴として来院し, ICG の異常低下の原因は不明であったが後胃透視して胃癌と判明し, 肝転移を認めた症例である.

No. 4. 人工妊娠中絶のさい輸血をうけ血清肝炎を発病し, その後経過は順調であったが ICG のみ異常がつづいた症例であり, 発病より 3 カ月目の成績であるがこの点症例 1 と似ている点もあるが本症例ではその異常の程度も軽度で, その 3 カ月後には $K=0.139$ と回復がみられる.

考 察

近年 ICG が肝機能検査として用いられることが多くなってきたが, それにしたがって BSP と ICG とが解離する症例が認められるようになった. もともと解離の例についてはすでに初期より認められてきたことであって Cherrick¹⁾, Hunton²⁾ 以来わが国においても ICG について報告した人々によって報告されている. しかしこれらの報告はその多くが BSP 異常, ICG 正常例を取り扱っていることが特徴で, ICG が異常であり, BSP が正常もしくはこれに近い症例について論じているものは少ない. この中で南部³⁾らは ICG が異常で BSP が正常の例を数例あげている. このうち対照例は BSP が 0.4% であるのに ICG 0.139 であり, 臨床的には急性胃炎および自律神経失調症と診断された症例である. しかし消失率 K が 0.139 ということはそれほど異常とはいえない. その外急性肝炎の一例で発病後 3 週間たっ

た症例で BSP は 3% とほぼ正常であったが ICG は 0.116 と低下していた。また肝臓の2例では BSP 4% および 5% に対し、K は 0.092, 0.126 であった。またこの外胆石症、胆嚢炎1例、パンチ症候群1例、リウマチ性関節炎2例でそれぞれ ICG が BSP より低下しているとしている。

若者がここに報告した9例の内訳をみるとこの南部の報告と若干似ている点がある。しかし先にのべた急性肝炎の18オの一例はその他の症例(パイオプシーで切片をえられなかった No. 8. は別として)とは切りはなして考えるべきであると考えられる。この症例は南部らの症例や外の例と異なり、その解離は著しく、その解釈はやや困難を伴う。この症例は黄疸その他の自覚症状、GOT, GPT を初めとした検査所見が改善された後も、ICG のみが今日まで若い低下を示している。これは一回だけではなく、くりかえして今日まで同様の成績を示していることに意味があると考えられる。この例の肝パイオプシーの所見は著しい異常はなく、ICG の異常が組織所見に大きく現われない排泄異常を示すものと考えられる。このさい考えられる点として次のことがあげられる。

すなわち ICG は投与から肝細胞膜よりの uptake までの間のうち少なくとも蛋白結合の点よりみるかぎり BSP よりもビリルビンに近いものであると考えられる⁵⁾。したがってこの症例についてなんらか肝細胞での色素の uptake までの点の障害があると考えられる。これはあたかも Gilbert 病のごときのものであって一見急性肝炎がおさまった後にこの形の排泄の機能障害が残っているものと考えたい。慢性肝炎において往々として間接ビリルビンを主としたビリルビンの上昇がつづき、一見 Gilbert 病のごときを呈することが、これと類似のメカニズムと考えられる。この点についてはさらにこれを裏づけたいが、1つの著しい解離の症例として記録されるべきである。

そのほかの ICG 異常 BSP 正常群の中で南部らと共通しているのは胆石症、肝臓である。若者の症例は脂肪変性を含めた変性、ないし胆汁うっ滞を示すものがこれらの群に認められたことはこの群の一つの特徴と考えられる。

滝浪らは ICG と BSP の解離例について報告してい

るが、これは BSP が ICG より異常の例が多いとして主としてこの場合についてのべている。その中で1例のみ ICG が著しく BSP より悪い例としてあげているが BSP もその例では 25.5%, 30.0% と相当悪く典型的な解離の例ではない。ICG は急性肝炎後の症例で BSP よりも早く正常化する例も多いが、これも先にのべた ICG のビリルビンとの類似性を考えれば黄疸の消失と前後して正常化することを理解できる。一般的には ICG 異常例、BSP 正常例のほうが色素代謝の点より興味がある点であろう。

BSP と ICG がともに著しい異常を呈するものは肝硬変症に多いことはすでに前田⁶⁾らによってもめられており、今回の成績でも同様であった。したがって急性肝炎の黄疸期を除けば、ICG は肝硬変の診断を BSP とともに確実化するよい方法と考えられる。

結 語

急性肝炎後常に ICG が BSP に比し著しい低下を示す例を認め、肝パイオプシー所見で著しい所見を見なかったことを報告し、本例が急性肝炎後 Gilbert 病と似た機序による ICG 排泄障害を示唆した。このほか中等度の解離を示す症例につきこれらが疾病としては胆石、脂肪、肝炎、肝臓等により脂肪変性、胆汁うっ滞を示すものがあることを示した。

ICG 正常で BSP 異常の症例も肝炎の経過中でもあるがこの点も考察を行った。また症硬変では BSP, ICG がともに低下し ICG が診断の確定に役立つことをのべた。

- 文 献 1) Cherrick, G. R. et al.: J. Clin. Invest. 39: 592, 1960. 2) Hunton, D. B. et al.: Gastroenterology. 39: 713, 1960. 3) 滝野辰郎, 田淵頌二, 坂中俊男, 高森成之, 新楽 実, 桜井洋右, 長谷川弘之, 葛谷寛元, 増田正典, 滝野俊一: 肝臓 9: 421, 1968. 4) 南部勝司: 日消会誌 63: 777, 1966. 5) 柴田久雄: 未発表. 6) 前田種雄: 日消会誌 63: 1096, 1966.

* * *