<症例報告>

確診20年後の状態を検討し得た

Dubin-Johnson 症候群の1例

—特に色素動態の変化と顆粒配在の変化について—

銭谷 幹男 杓掛 伸二 安部 明郎 島野毅八郎*
 浅尾 武士** 菊地 博*** 飛鳥田一朗 亀田 治男****

要 旨：抱合型高ビリルビン血症，黒色肝，肝細胞内色素顆粒 などにより 確診された Dubin-Johnson 症候群の1女性例を，20年後に肝生検を含めて再検し，比較検討した．今回検索の結果前回と異り，BSP 代謝は5mg/kg の投与で停滞率が著しく高度となり，また肝内色素顆粒のKupffer 星細胞への集簇が認められた．また BSP 1mg/kg 投与によって明らかな再上昇を認めた．肝組織で炎症を思わせる所見はみられず，問診上にも異常はみられなかった．尿中コプロボルフィリンの検討では% CoproIは55%であり，Dubin-Johnson 症候群としては低い値を示した．20年の長期の経過後の状態を検討した本症候群の報告は本例がはじめてである．また上記のような著明な変化についても報告がなく，本症例は Dubin-Johnson 症候群を含む体質性高ビリルビン血症の病態や予後の解明に，新たな知見を示したものである．

索引用語： Dubin-Johnson 症候群 BSP (一再上昇現象) Rotor 型高ビリルビン血症
 コプロボルフィリン

はじめに

Dubin-Johnson 症候群 (以下 D-J 症候群と略す.) は，1954年，Dubin & Johnson^{1,3)}，Sprinz & Nelson²⁾ らにより報告された症候群で，現在その診断は，抱合型高ビリルビン血症，黒色肝および肝細胞内色素顆粒，BSP 再上昇現象などによってなされている．

我国では1956年荒木⁴⁾らにより報告されて以来，常岡⁵⁾らをはじめとして多くの報告があり増田⁶⁾，浪久⁷⁾，滝野⁸⁾らにより全国集計もなされ少くとも298例以上の症例が確認されている．

本症例は1958年に常岡らにより報告された症例1の20年後の状態を検討し得たもので，かかる長期の間隔をもって肝生検を含めて再検された D-J 症候群は未だ報告

例がない．さらに本例では，抱合型高ビリルビン血症，黒色肝，肝機能検査には著しい変化を認めなかったものの，肝内色素顆粒の配在，BSP 代謝などに変化を認め，本症の病態解明に極めて示唆に富むものと思われるので報告する．

症 例

41歳，女性，美容師．

主訴：黄疸，易疲労感．

現病歴：17～8歳頃より友人に眼球結膜の黄染を指摘されていたが，特に自覚的に愁訴認めず放置していた．20歳時，黄疸精査のため東大病院第2内科に入院，腹腔鏡，肝生検等の検査をうけ D-J 症候群と診断された．その後も黄疸は持続したが，腹部疼痛などはみられず，日常生活には特別な支障がなく経過した．24歳にて結婚し，25歳，30歳で夫々男児，女兒を正常に分娩し，妊娠期間中にも異常は認められなかった．黄疸の程度は発熱時，疲労時に増強する傾向があり，同時に尿の濃染を伴った．時に掻痒感を伴うこともあったが特に治療を要

* 国立相模原病院内科

** 同 病 理

*** 菊地クリニック

**** 東京慈恵会医科大学第1内科

<受付日53年2月21日>

Table 1. Laboratory finding of the patient.

Hb	11.6g/100ml	γ -GTP	24mU/ml	β -lipoprotein	688mg/dl
RBC	$374 \times 10^4/\text{mm}^3$	TTT	1.6U		
Ht.	35%	ZnTT	7.6U	Urine	
Ret.	60‰	Cholesterol	181mg/100ml	Protein	(-)
WBC	8600/mm ³	Red cell osmotic fragility test		Suger	(-)
Plate.	$25.8 \times 10^4/\text{mm}^3$			Urobilinogen	(-)
				Bilirubin	(-)
Serum bilirubin		min.	0.42	Feces occult blood	(-)
Total	4.5mg/100ml	max.	0.28		
Direct	3.9mg/100ml	Total Protein	7.3g/dl	RA	(-)
S-GOT	28K.U.	Alb.	47%	CRP	(-)
S-GPT	10K.U.	α_1 -glob.	5.8%	HBs-Ag(R-PHA)	(-)
Al-P	9.6K-AU	α_2 -glob.	6.9%	HBs-Ab(PHA)	(-)
LDH	250U	β -glob.	15.2%		
LAP	181GRU	γ -glob.	24.5%	ESR < 1	6mm
				2	21mm

せず軽快している。昭和51年5月、感冒後黄疸増強し、精査のため当科入院となった。

家族歴：父は20歳頃、無熱、無症状の黄疸を経験したが、以後黄疸は認められず肝障害の指摘も受けていない。母は38歳のとき上腹部痛のため胆嚢摘出術を受けたが、黄疸、肝障害の既往はない。同胞2名、1名の弟は幼時より軽い黄疸を認め、肝生検により、D-J症候群の診断を受けている。他の1名には著患を認めない。2児のうち1名の女兒では、BSPの軽度停滞45分値12%を認めるが黄疸は認めず、その他異常は認めない。

既往歴：19歳のとき虫垂切除、飲酒、煙草たしなまず、輸血歴なし。

入院時現症：皮膚および眼球結膜に黄疸を認める以外著変なく、肝脾は触れない。クモ状血管腫、手掌紅斑、腹壁静脈怒張はみられず、黄色腫も認めない。

一般検査 (Table 1)：尿は褐色調が強いがビリルビンおよびウロビリノーゲン反応は陰性。血液学的検査では軽度の貧血を認めるが、溶血を示唆する所見は無い。血清学的検査ではHBs抗原・抗体ともに陰性、coombsテストも陰性であった。血液化学的検査では、入院時はTable 1の如く、3.9mg/dlの抱合型高ビリルビン血症を呈し、経過中多少の変動はあるものの、常に抱合型優位で、抱合型ビリルビンは2~3mg/dlの値を推移した。

20年前の東大病院第2内科入院時の検査データとの比較では (Table 2) BSP試験の45分値が著しく高値を示し、胆嚢造影法で胆嚢が造影されるようになったことをのぞいて、他には変化を認めなかった。

BSP 5mg/kgを静脈内投与し、血中の消失曲線を求め

Table 2. Comparative laboratory finding of the patient after an interval of 20years. (1956—1976)

		1956	1976
Ht	(%)	40	35
RBC	$\times 10^4/\text{mm}^3$	437	374
T. Bil	mg/dl	2.9	4.5
D. Bil	mg/dl	2.1	3.9
B.S.P.	R ₄₅ %	9	90
TTT	U	1.8	1.6
ZnTT	U	9.6	7.6
T.P	mg/dl	7.0	7.3
Cholesterol	mg/dl	163	181
Fe	γ/dl	79	148
GOT	U	12	28
GPT	U	10	10
Urine Urobilinogen		+	-
Urine Bilirubin		±	-
Red cell	min.	0.44	0.42
osmotic fragility	max	0.32	0.28
Melzer-Lyon	B-Bil M-G	350	320
Oral cholecystography		(-)	(+)

ると (Fig. 1) 15分値90%、45分値90%、120分値75%と極めて高度な停滞を示し、血中BSPは施行後30日間にわたり検出可能であった。Brauerらの変法⁹⁾による血中BSPのペーパークロマトグラフィによる分析では、血中BSPの約50%が抱合型を呈した。一方20年前のBSPテストでは45分値のみしか求められていないが、これは9%であり、この間に明らかな変化を認めた。

Fig. 1 Disappearance in plasma following a single dose injection of BSP and ICG.

通常量の1/5量である BSP 1mg/kg の投与では、15分値28%、45分値17%、120分値15%で、Fig. 1に示す如く90分以後に明らかな再上昇を示した。再上昇の際の血中 BSP のペーパークロマトグラフィによる分析では抱合型が65%を示していた。

ICG 0.5mg/kg 投与では、 $K=0.1733$ で、血中消失曲

線より求めた Transfer rate constant は、 $a=0.1688$, $b=0.006092$, $h=0.01107$ であり h が低値を示し、ICG 注入後72時間までに再上昇を認めなかった。

胆嚢造影法は経口法で48時間後に淡く造影され、胆石像などの異常所見を認めなかった。

^{131}I -Rose-Bengal による肝シンチグラムでは (Fig. 2) 肝の位置・形・大きさとも正常であるが、ラジオアイソトープの排泄は6時間後までみられず、投与後24時間を経ても、肝に放射能活性を認め、肝より胆道系への排泄障害と考えられた。

腹腔鏡検査では、肝は大きさ正常、表面平滑であるが、肝両葉全面にわたり本症候群特有の黒色を呈していた。

生検標本は肉眼的に褐色調の中に黒色点を混じった斑紋状を呈し、光学顕微鏡的に (Fig. 3) 肝細胞内、Kupffer 星細胞内に種々の大きさの顆粒を多数認めた。顆粒は小葉内にはほぼ均一に分布しているが、一部 Kupffer 星細胞内に集簇してみられる。肝細胞内顆粒と Kupffer 星細胞内にみられる顆粒は同じ染色性を示し、同種の顆粒と考えられた。炎症所見および胆汁うっ滞像、肝細胞

15 Min.

6 Hr.

2 Hr.

24 Hr.

Fig. 2 Liver scintigram using ^{131}I Rose-Bengal.

Fig. 3 Photomicrograph of the second liver biopsy of the patient with Dubin-Johnson syndrome after 20 years interval. An abundant accumulation of coarse pigment granules is observed in the Kupffer cells without any other histological changes. In the hepatocytes pigment granules are also seen but relatively decreased in number. (H.E. stain $\times 200$)

Fig. 4 Photomicrograph of the first liver biopsy of the patient. An abundant coarse pigment granules is seen in the hepatocytes, but not in the Kupffer cells. (H.E. stain $\times 200$)

変性所見などは認められなかった。

一方20年前の肝生検像では (Fig. 4), 顆粒は、主に肝細胞内に存在し、Kupffer 星細胞内にはほとんどみられていない。

顆粒の組織化学的性質の検討では、PAS 反応陰性、鉄反応陰性、Gmelin 反応陰性、Ceroid 反応陰性、Schmol 反応陽性、Ziel-Neelsen 反応陰性、Sudan black 反応陰性、Masson 反応陽性、Becker 法によるメラニン反応陰性であり、20年前に施行された同じ反応の結果と比

Fig. 5 Electron micrograph taken from the second biopsy reveals pigment granules both in the hepatocytes and the Kupffer cells. ($\times 1600$)

Fig. 6 Electron micrograph of the pigment granules in the hepatocytes. The pigment granules in the hepatocytes are surrounded by single limiting membrane and consisting of four components. ($\times 9600$)

べて⁹⁾同様であり、顆粒の性状に変化はみられなかった。

同生検肝の電子顕微鏡による観察では (Fig. 5) 光顕像に一致して Kupffer 星細胞内には最大径 2.5μ に及ぶ顆粒が多数認められ、また肝細胞内にも同様の顆粒が比較的少数ながら認められた。肝細胞内では、ミトコンドリアはやや数を増し、その形態はほぼ円形ないし類円形で空胞化あるいはクリスタの膨化などの変化また小胞体の断裂、空胞化などの所見を認めるが、毛細胆管はほぼ正常であった。強拡大で肝細胞内顆粒は (Fig. 6) 一層

Fig. 7 Electron micrograph of the pigment granules in Kupffer cells. Some of the pigment granules are almost similar to those of hepatocytes, but most of the granules show various shapes with lack of coarse granular material with high density and its aggregated mass. ($\times 6800$)

の膜に囲まれ、類球形ないし不整形で、その内部構造は次の4つの成分から成り立っていた。すなわち、① 中等度の電子密度の微細粒子状基質、② 電子密度の高い顆粒、及びそれらの凝集した小塊、③ さらに高い電子密度の円形小体、④ 脂肪滴様円形小体で、これら4種が種々の程度に混合し顆粒を形成していた。一方、Kupffer 星細胞内の顆粒は (Fig. 7)、肝細胞内の顆粒とはほぼ同様な構成からなるものもみられたが、多くの顆粒は、比較的電子密度の高い顆粒ないし、それらの凝集した小塊は少く、円形、おたまじゃくし様、勾玉様など肝細胞内顆粒に比べてより変化に富む形態を呈していた。これらは肝細胞内顆粒が Kupffer 星細胞内に何らかの機序により取り込まれ、変化したものと考えられた。

尿中コプロポルフィリンの検索では¹⁰⁾、1日尿中コプロポルフィリン総量 $23\mu\text{g/day}$ と低く、また% copro I は55%で、D-J 症候群としては低値を示した。

患者の血清蛋白と ICG, BSP の結合様式を Sephadex G 200カラムクロマトグラフィーで検討すると¹¹⁾ (Fig. 8)、血清蛋白は両者共に3峰に分かれ、ICG では図の如く大部分の ICG は第1峰の蛋白と結合しているが、第2峰の蛋白に一致してやや低いピークを認めた。BSP では第3峰の蛋白に殆どが結合しており、異常を認めなかった。

Fig. 8 Schematic elution pattern of BSP or ICG and the serum protein on Sephadex G-200.

考 察

本症例は20年前に、抱合型高ビリルビン血症、黒色肝、肝細胞内色素顆粒、胆嚢造影不良等の所見より、D-J 症候群と診断されたものであり、20年の間疲労などにより黄疸の増悪はみられたものの、他に大きな変化は認められず、2回の妊娠、分娩も異常なく経過したものである。今回の検討でも、抱合型高ビリルビン血症、黒色肝、肝細胞内顆粒は認められたが、そのほか身体的には異常を認めず本症候群の予後が良好であることを示している。

しかし、BSP 代謝、肝内色素顆粒の配在については著しい変化がみられた。すなわち、BSP 代謝では20年前に45分停滞率9%であったものが、今回は90%とその色素排泄が著しく遅延し、肝内色素顆粒の配在では、顆粒は Kupffer 星細胞内へ集族し、肝細胞内顆粒は著しく減少している。しかしこれらの変化を予想させるような所見は、問診、身体的所見、他の肝機能検査、腹腔鏡検査所見などには認められなかった。

体質性抱合型高ビリルビン血症としては、D-J 症候群の他に Rotor 型高ビリルビン血症¹²⁾ (以下 Rotor 型と略す) が知られている。これら両者間の差異をそれぞれの原著について比較すると、肝内色素顆粒の有無、BSP 停滯率の高低、胆嚢造影が可能か否かが、両者の鑑別上重要である¹³⁾。本例の20年前の状態は Dubin の原著の記載に適合しているが、今回の検討では、BSP 停滯率が異常高値になったこと、胆嚢造影がやや可能になったことなど、一致しない点が現われてきている。

1960年 Mandema¹⁴⁾ は D-J 症候群で、血中 BSP が投与後45~90分で再上昇をきたすことを指摘し (Mandema 現象)、また D-J 症候群が肝炎罹患などにより、肝細胞内顆粒が消失している時期にも Mandema 現象は存在することから^{15,16,20)}、Mandema 現象は D-J 症候群に特異的とされ、Dollinger¹⁷⁾ らはこの現象のみによって D-J 症候群の診断は可能であるとしている。

本例は普通量 BSP 5mg/kg の投与では45分停滯率90%で BSP の血中消退率が極めて遅延していたが、1/5量である BSP 1mg/kg の投与では Mandema 現象が認められ、この点から D-J 症候群特有の色素代謝状態を有していると考えられた。

しかし D-J 症候群で異なる投与量による、このような色素排泄動態の変化を明らかにしたという報告は未だみられない。また BSP 停滯率が高い Rotor 型において投与量を変化させその色素動態を観察している報告もみられずこのような症例の研究に1つの新しい方法と知見を示したものであるといえる。

顆粒の所在については、Dubin もその原著で D-J 症候群の肝細胞内顆粒は、一部が Kupffer 星細胞内にみられることを指摘しており、Hunter¹⁸⁾ らは肝炎罹患に際し、肝細胞内の顆粒が脱落して、Kupffer 星細胞に貪食されるとし、Brown¹⁹⁾、Ware²⁰⁾、Varma²¹⁾ らも同様に D-J 症候群の Kupffer 星細胞での顆粒の存在は、肝炎などにより肝細胞破壊が起こったときに放出された顆粒が Kupffer 星細胞に取り込まれたものとしている。本例では少くとも臨床的に肝炎罹患の徴候はなく、また組織学的にも肝炎の所見を認めない。したがって長期の経過中に、あるいは本例特有のある因子に基づいて、Kupffer 星細胞への集簇が起こったものとも考えられる。著者らが検索し得た限りでは D-J 症候群において、このような著しい顆粒の Kupffer 星細胞内への集簇をみた症例の報告はない。一方 Rotor 型でも肝細胞内に顆粒を認めることがあり、Johnson²²⁾、上田²³⁾、浪久²⁴⁾ らによ

っても報告されているが²⁵⁾、それらの顆粒は染色性などからも、いわゆる D-J 症候群の顆粒とは異なるようである。本例の顆粒は、組織化学的性状および電子顕微鏡的所見では諸家による、D-J 症候群の顆粒とよく一致した²⁶⁻³²⁾。Kupffer 星細胞内における顆粒の性状について詳しく記載したものは少いが^{33,34)}、電子顕微鏡的には、本例での Kupffer 星細胞内の顆粒は、肝細胞内に存在するものと同一のものと、明らかにそれらが変化しと思われるものとが認められた。以上より本例での顆粒の配在の変化は単に本例における特殊性かもしれないが、色素代謝の変化と合わせて、増田らが指摘した D-J 症候群と Rotor 型との近縁性を示している可能性もあり、今後の本症例の経過と併わせて示唆に富む所見である。

近年 Koskela³⁵⁾ らにより、D-J 症候群でコプロポルフィリン代謝異常のあることが指摘されており、Ben-Ezzer^{36,37)}、Wolkoff^{38,39)} らによっても、本症では尿中 coproporphyrin isomer の分布で I 型が大部分をしめるという異常所見が報告され、本邦で近藤⁴⁰⁾ らは BSP 代謝異常と同様に、尿中 coproporphyrin isomer 分布の異常を重視し、D-J 症候群の特徴として本症候群の診断基準に含めている。しかし本例は尿中 coproporphyrin isomer I の占める割合が55%と、Wolkoff、近藤らの報告に比べて有意に低く、この点に関しても本例は現在典型的な D-J 症候群といえる状態にあるとはいえない。Ben-Ezzer の報告の中にも D-J 症候群で尿中% coproporphyrin I が、10~40%と低いものもあり、本例を含めて、これらの症例についてさらに詳細な検討が必要かと思われる。

D-J 症候群と Rotor 型の異同については^{41,42)} 以上述べた Mandema 現象、尿中コプロポルフィリン動態、あるいは本例では実施できなかったが色素負荷による、Tm, S, Δ ^{43,44,45,46)} の分析、また遺伝様式の分析⁴⁷⁻⁵⁰⁾ などから、現在は異なる疾患単位とするものが多い^{51,52)}。しかし本例のように長期間経過した後の検討例⁵³⁾ で、肝内顆粒配在の変化⁵⁴⁾、色素代謝の変化などを認めたことは D-J 症候群、Rotor 型の病態を解明するにあたり、新たな視点をひらくものである⁵⁵⁾。また D-J 症候群において近年指摘されているコプロポルフィリン代謝異常、血中第VII因子欠乏症⁵⁶⁾ などの代謝異常を含めて、ビリルビン代謝異常について今後更に検討を行う必要があると思われる。

結 語

確診20年後の状態を検討し得た41歳の D-J 症候群女

性例について、その概要を報告し、肝内顆粒の配在変化、色素排泄動態変化、コプロボルフィン代謝異常等について検討し若干の文献的考察を加えた。

本例は本邦での最長経過観察例であり、今後かかる症例の検討が期待される。

尿中コプロボルフィン測定に御協力頂いた東京大学医科学研究所、清水純孝博士、血清蛋白の色素結合能の検討に御協力頂いた、東京大学第2内科、神坂和明博士、貴重な御助言を頂いた順天堂大学内科、浪久利彦教授に深謝致します。

なお本論文の要旨は第11回日本肝臓学会東部会及び第9回日本臨床電子顕微鏡学会総会にて報告した。

文 献

- 1) Dubin, I.N. & Johnson, F.B.: Chronic idiopathic jaundice with unidentified pigment in the liver cells: A new clinico-pathological entity with a report of twelve cases. *Medicine (Baltimore)*, **33**: 155, 1954.
- 2) Sprinz, H. & Nelson, R.S.: Persistent non-hemolytic hyperbilirubinemia associated with lipochrome-like pigment in liver cells: Report of four cases. *Ann. Int. Med.*, **41**: 952, 1954.
- 3) Dubin, I.N.: Chronic idiopathic jaundice: A review of 50 cases. *Am. J. Med.*, **24**: 268, 1958.
- 4) 荒木嘉隆, 上野幸久ほか: 直接型ビリルビンの増量を示した黄疸の1特異例. *日内会誌*, **45**: 1098, 1956.
- 5) 常岡健二, 野村益世ほか: Dubin-Johnson 症候群とその3症例. *日本臨床*, **16**: 1188, 1958.
- 6) 増田正典: 日本人の特殊黄疸: Dubin-Johnson 症候群と Gilbert 病. *日消誌*, **59**: 55, 1962.
- 7) 浪久利彦, 山口毅一: 本邦における体質性過ビリルビン血症の集計と観察 (1963年より1969年まで). *日内会誌*, **60**: 518, 1971.
- 8) 滝野辰郎, 高橋示人ほか: 本邦における体質性黄疸の臨床統計—1970年より1974年までの全国調査から. *日消誌*, **74**: 1518, 1977.
- 9) 森近 浩: BSP 代謝に関する臨床的研究. *日消誌*, **63**: 882, 1966.
- 10) Kondo, T. & Kuchiba, K. et al.: Coproporphyrin isomers in Dubin-Johnson syndrome. *Gastroenterology*, **70**: 1117, 1976.
- 11) 八辻行信, 平野正憲ほか: BSP・ICG 結合血清蛋白の検討およびその臨床的意義. *肝臓*, **19**: 763, 1975.
- 12) Rotor, A.B. & Manahan, L. et al.: Familial non-hemolytic jaundice with direct van den Bergh reaction. *Acta. Med. Phillipina*, **5**: 37, 1948.
- 13) 浪久利彦: 体質性黄疸における色素の移送と代謝. *日消誌*, **70**: 359, 1973.
- 14) Mandema, E. & Fraiture, W.H. et al.: Familial chronic idiopathic jaundice (Dubin-Sprinz disease), with a note on Bromsulphalein metabolism in this disease. *Am. J. Med.*, **28**: 42, 1960.
- 15) 大原三四二, 河野 保ほか: 血清肝炎を合併した Dubin-Johnson 症候群の1症例. *肝臓*, **7**: 363, 1966.
- 16) Masuda, M.: On the relation between Dubin-Johnson syndrome and Rotor type. A case of Dubin-Johnson syndrome complicated with serum hepatitis. *Rev. Int. Hepatol.*, **15**: 1227, 1965.
- 17) Dollinger, M.R. & Brandborg, L.L.: Late elevation in serum Bromsulphalein in Dubin-Johnson syndrome. A comparative case study. *Amer. J. Dig. Dis.*, New series, **12**: 413, 1967.
- 18) Hunter, F.M., Sparks, R.D. et al.: Hepatitis with resulting mobilization of hepatic pigment in a patient with Dubin-Johnson syndrome. *Gastroenterology*, **47**: 631, 1964.
- 19) Brown, N.L. & Shnitka, T.K.: Constitutional nonhemolytic jaundice with "Lipochrome" hepatosis (Dubin-Sprinz disease). *Am. J. Med.*, **21**: 292, 1956.
- 20) Ware, A.J. & Eigenbrodt, E.H. et al.: Viral hepatitis complicating the Dubin-Johnson syndrome. *Gastroenterology*, **63**: 331, 1972.
- 21) Varma, R.R. & Grainger, J.M. et al.: A case of Dubin-Johnson syndrome complicated by acute hepatitis. *Gut*, **11**: 817, 1970.
- 22) Johnson, F.B. & Dubin, I.N.: Excessive "lipochrome" pigment in liver cells in "con-

- stitutional hyperbilirubinemia". *Am. J. Path.*, **29**: 585, 1953.
- 23) 上田英雄, 武内重五郎ほか: 電子顕微鏡による肝 sinusoid, Kupffer 星細胞の病態生理および体質性過ビリルビン血症生検肝の検討. *肝臓*, **3**: 4, 1961.
- 24) 浪久利彦, 南部勝司ほか: Rotor 型過ビリルビン血症の1例—その色素代謝を中心として. *肝臓*, **8**: 63, 1967.
- 25) Ichida, F. & Funahashi, H.: Electron microscopic observation on liver cells with Dubin-Johnson syndrome. *Acta Hepatosplenol.*, **2**: 332, 1964.
- 26) 木谷威男, 大北速男: Dubin-Johnson 症候群に関する組織化学的並びに電子顕微鏡的研究. *総合臨床*, **8**: 153, 1959.
- 27) 小林敏成: 体質性過ビリルビン血症の肝組織の電子顕微鏡的観察. *肝臓*, **12**: 157, 1971.
- 28) Tanikawa, K.: Fine structure of the liver in Dubin-Johnson syndrome. *Kurume Med. J.*, **12**: 86, 1965.
- 29) 増田正典, 滝野辰郎: Dubin-Johnson 症候群—肝内色素顆粒の解明. *最新医学*, **18**: 1087, 1963.
- 30) 増田正典, 葛石覚之ほか: Dubin-Johnson 症候群の電子顕微鏡的観察. *肝臓*, **3**: 14, 1961.
- 31) 小林敏成: Dubin-Johnson 氏症候群の肝実質細胞の電子顕微鏡的観察 (とくに色素顆粒の電子顕微鏡的所見および黄疸発生の形態学的考察). *日消誌*, **59**: 209, 1962.
- 32) 林 久男, 船山 暎: Dubin-Johnson 症候群にみられる顆粒の電子顕微鏡的研究. *肝臓*, **14**: 364, 1973.
- 33) Toker, C. & Trevino, N.: Hepatic ultrastructure in chronic idiopathic jaundice. *Arch Path.*, **80**: 453, 1955.
- 34) Baba, N. & Ruppert, R.: The Dubin-Johnson syndrome electron microscopic observation of hepatic pigment a case study. *Amer. J. Clin. Pathol.*, **57**: 306, 1972.
- 35) Koskelo, P. & Toivonen, J. et al.: Urinary coproporphyrin isomer distribution in the Dubin-Johnson syndrome. *Clin. Chem.*, **13**: 1006, 1967.
- 36) Ben-Ezzer, J. & Rimington, C. et al.: Abnormal distribution of isomers of urinary coproporphyrin by patients with Dubin-Johnson syndrome in Israel. *Clin. Sci.*, **40**: 17, 1971.
- 37) Ben-Ezzer, J. & Blonder, J. et al.: Dubin-Johnson syndrome. Abnormal excretion of the isomers of urinary coproporphyrin by clinical unaffected family members. *Israel J. Med. Sci.*, **9**: 1431, 1973.
- 38) Wolkoff, A.W. & Choen, L.E. et al.: Inheritance of the Dubin-Johnson syndrome. *New Eng. J. Med.*, **288**: 113, 1973.
- 39) Wolkoff, A.W. & Wolpert, E. et al.: Rotors syndrome a distinct inheritable pathophysiologic entity. *Am. J. Med.*, **60**: 173, 1976.
- 40) Kondo, T. & Kuchiba, K. et al.: Clinical and genetic studies on Dubin-Johnson syndrome in a cluster area in Japan. *Jap. J. Hum. Genet.*, **18**: 378, 1974.
- 41) Arias, I.M.: Studies of chronic familial nonhemolytic jaundice with conjugated bilirubin in the serum with and without an unidentified pigment in liver cells. *Am. J. Med.*, **31**: 510, 1961.
- 42) Gollan, J.L. & Billing, H.: Hereditary disorders of bilirubin metabolism. *Acta Hepat-Gastro.*, **715**: 333, 1974.
- 43) Wheeler, H.O. & Meltzer, J.I. et al.: Biliary transport and hepatic storage of Sulfobromophthalein sodium in the unanesthetized dog, in normal man, and in patients with hepatic disease. *J. Clin. Invest.*, **39**: 1131, 1960.
- 44) Gutstein, S. & Alpert, S. et al.: Studies of hepatic excretory function. IV Biliary excretion of sulfobromophthalein sodium in a patient with the Dubin-Johnson syndrome and a biliary fistula. *Israel J. Med. Sci.*, **4**: 36, 1968.
- 45) Shani, M. & Gilon, E. et al.: Sulfobromophthalein tolerance test in patients with Dubin-Johnson syndrome and three relatives. *Gastroenterology*, **59**: 842, 1970.
- 46) 漆畑 勲: スルホ・プロモフタレイン (BSP) の代謝に関する臨床的並びに酵素学的研究 (第

- Ⅱ 篇) Dubin-Johnson 症候群, Rotor 型過ビリルビン血症に於ける BSP 代謝異常. 日消誌, **63**: 94, 1966.
- 47) Edwards, C.R. H.: Inheritance of the Dubin-Johnson-Sprinz syndrome. *Gastroenterology*, **68**: 734, 1975.
 - 48) Butt, H.R. & Anderson, V.E. et al.: Studies of chronic idiopathic jaundice (Dubin-Johnson syndrome) II. Evaluation of a large family with the trait. *Gastroenterology*, **51**: 619, 1966.
 - 49) Shani, M. & Selingsohn, U. et al.: Dubin-Johnson syndrome in Israel. I. Clinical, laboratory, and genetic aspects of 101 cases. *Quart. J. Med. New series*, **39**: 549, 1970.
 - 50) Shani, M. & Selingsohn, U. et al.: The inheritance of Dubin-Johnson syndrome. *Isr. J. Med. Sci.*, **9**: 1427, 1973.
 - 51) Arias, I.M.: Bilirubin metabolism and inheritable jaundice. *Isr. J. Med. Sci.*, **9**: 1419, 1973.
 - 52) 口羽和雄, 近藤俊文: Dubin-Johnson 症候群と Rotor 型過ビリルビン血症の関連について—Bucolom 投与をめぐって. *肝臓*, **15**: 80, 1974.
 - 53) Gupta, S.P. & Singh, H.: Chronic idiopathic jaundice (Dubin-Johnson syndrome) report of a case with a long follow up. *J. Ass. Phys. India.*, **13**: 681, 1965.
 - 54) 滝野辰郎, 田淵頌二ほか: Dubin-Johnson 症候群, その色素顆粒を巡って. *肝臓*, **12**: 163, 1971.
 - 55) Fang, L.Y. & Yung, C.H. et al.: Dubin-Johnson syndrome with extrahepatic pigment in neurofibroma. Report of a case. *Chinese Med. J.*, **84**: 386, 1965.
 - 56) Selingsohn, U. & Shani, M. et al.: Dubin-Johnson syndrome in Israel. II. Association with Factor VII. deficiency. *Quart. J. Med. New series.*, **39**: 569, 1970.

A Case with Dubin-Johnson Syndrome Re-Examination after an Interval of Twenty Years

Mikio ZENIYA, Shinji KUTSUKAKE, Akio ABE, Kihachiro SHIMANO*,
Takeshi ASAO**, Hiroshi KIKUCHI***, Ichiro ASUKATA and
Haruo KAMEDA****

A 41 year old woman who had been diagnosed as having Dubin-Johnson syndrome in 1956 was re-examined in 1976 after an interval of 20 years. The good stable condition of the disorder was noticed but the following three significant changes were observed.

1) After a single dose of an intravenous injection of BSP (5 mg/kg) the retention after 45 minutes was markedly increased (90%) but gradually decreased without another rise (Mandema's phenomenon), however it was discovered in a smaller dose of BSP (1 mg/kg).

2) A large amount of accumulation of pigment granules was observed in the Kupffer cells, where by in the hepatocytes were decreased. No other histological change was noticed.

3) By oral cholecystography a gallbladder was visualized. Such a case has never been found in the literature. Some problems of constitutional hyperbilirubinemia, including coproporphyrin metabolism, were discussed.

* Department of Internal Medicine

** Department of Pathology, Sagami National Hospital (Sagami, Kanagawa)

*** Kikuchi Clinic (Yamato, Kanagawa)

**** First Department of Internal Medicine, Jikei University School of Medicine (Tokyo)