〈原 著〉

Dubin-Johnson 症候群の 1 症例*

—とくにその色素代謝について—

南部 勝 司 森 近 浩 高 橋 伸 行

浪 久 利 彦 有 輪 六 朗**

緒 言

Dubin-Johnson 症候群の症例については、Dubin-Johnson¹⁾ および Sprinz-Nelson²⁾ の発表以来数多く、けつしてまれな疾患ではない。

しかし本症候群においてみられる肝細胞内の異常色素沈着および特異的な色素排泄障害は他の疾病にみられない特異な点であり、その意義が解明されていないことからなお興味深いものを有している。

最近われわれは本症候群の患者を経験し、その BSP 代謝および indocyanine green (以下 ICG と略す) 試験を施行して多少の知見をえたので報告する。

症 例

患者は 20 才の男子で職業は工員である。

昭和 39 年 6 月 30 日、重い物を持ち上げた直後の左下腹部痛を主訴として来院し、このとき眼球結膜に黄疸を指摘され、精検のため入院した。自覚的には全身倦怠感、食欲不振、発熱、皮膚掻痒感などなく、便通、睡眠などにも異常を訴えなかつた。

既往歴には特記すべきものなく、今までに黄疸を指摘されたこともなかつた。

家族歴では姉に黄疸の既往があり、胆嚢炎と診断されたことがあるが精検を受けていない。

入院時所見：体格栄養中等、眼球結膜に黄疸を認めるが、眼結膜に貧血なく、皮膚は亜黄疸色で、くも状血管

腫、手掌紅斑などは認められない。脈搏、呼吸に異常なく、リンパ腺の腫脹はみられない。胸部に打、聴診上異常所見なく、腹部でも、とくに圧痛、腫瘍、腹水などを認めず、肝、脾も触れない。四肢にも異常を認めない。

入院時検査成績：血液検査で色素量 16 g/dl, 赤血球数 540×10^4 , 白血球数 6,800, 血液像は塩基性球 0, 酸性球 2%, 単球 5%, リンパ球 25%, 桿状核球 3%, 分葉核球 65%, 血小板数 30×10^4 , 網状赤血球 5%, 赤血球抵抗；最小 0.46%, 最大 0.40%, 抵抗巾 0.06%, 出血時間 4 分, 凝固時間；開始 5 分, 終結 9 分 30 秒, クームス試験陰性である。

血沈は 1 時間 2 mm, 2 時間 6 mm, 血液梅毒反応陰性。肝機能検査では黄疸指数 22, 血清ビリルビン；直接型 3.9 mg/dl, 間接型 2.5 mg/dl で直接型の増量を認め、膠質反応はチモール混濁反応 1 単位, 硫酸亜鉛混濁試験 6 単位, セファリンコレステロール絮状試験 (±) と著変がなかつたが, BSP (45 分値) は 6%, ICG 血漿消失率は 0.085 で色素排泄機能障害が認められた。

血清トランスアミナーゼは GOT 8 単位, GPT 10 単位, 総コレステロール 160 mg/dl, コリンエステラーゼ (4pH) 0.9, 尿素窒素 8.5 mg/dl と正常, アルカリフォスファターゼ (キング, アームストロング法) は 13.5 単位で軽度の上昇をみたが、病的とはいえない。ろ紙電気脈動法による血清たんぱく分画では総たんぱく 7.0 mg/dl, アルブミン 69%, グロブリン； α_1 3.5%, α_2 6.0%, β 6.5%, γ 15.0% と著変を認めなかつた。尿は肉眼的に暗褐色の色調を呈し、ビリルビン、ウロビリノ、ウロビリノーゲンはいずれも陽性で、とくにウロビリノーゲンは強陽性であつた。また Melanogenuria に対する検討の 1 つとして、尿を強酸性にして数日間放置すると、黒褐色を呈し、FeCl₃ 反応、ニトロプルシット反応 (Thormählen) はいずれも陽性であつた。念のため閉塞性黄疸患者尿で同試験を試みたが陰性であつた。

* 要旨は昭和 40 年 2 月日本消化器病学会関東地方会にて発表した。

** K. Nanbu, H. Morichika, N. Takahashi, T. Namihisa: 順天堂大学村上内科; R. Ariwa: 同第 1 病理。

糞便検査では潜血反応陰性で、寄生虫卵も陰性であつた。十二指腸液検査でB胆汁の排泄障害があり、胆嚢造影では β プロピオン酸ナトリウム塩(ビロブチン)経口投与法で影像がえられず、ビロブチンの経口投与とビリブラフィン静注法の併用を試みたが造影はできなかった。

血中の遊離型および結合型 BSP の分離定量はブタノール・水を展開剤とした上行性クロマトグラフィーで行ない、BSP 静注後 15, 30, 45, 60, 90, 120 分に採血、血漿中の遊離型および結合型 BSP 濃度を求め、片対数表とにプロットすると図 1 に示すように、遊離型 BSP

図 1. BST 代謝曲線

では、15 分から 30 分にかけて下降した曲線が 45 分から 90 分にかけて上昇し、90 分をピークとして再度下降するのが観察され、結合型 BSP では 45 分に急上昇し 45 分から 90 分にかけてゆるやかに上昇、90 分をピークとして下降するのが認められた。

ICG は体重 kg あたり 0.5 mg を負荷し、5, 15, 30, 45, 60, 90, 120 分に採血、血漿中の色素濃度を、日立 EPU-2A 分光光度計にて測定し、片対数表上にプロットすると図 2 に示すように、1 度低下した ICG 血中消失曲線が 60 分より 90 分にかけて再上昇するのが認められた。

肝針生検所見(図 3, 4): 肝組織片は肉眼的に黒褐色を呈し、その組織学的所見では、小葉中心帯から中間帯、さらに周辺帯にわたりかなり広汎かつ高度の粗大な肝細胞内黄褐色色素顆粒が認められた。この色素は星細胞にはほとんどなく、星細胞の動員や炎症像、小葉構造の改

図 2. ICG 血中消失曲線

図 3. $\times 3.2$

図 4. $\times 40$

染ないしグリソン氏鞘の線維化などの所見はみられなかった。肝細胞核はやや濃縮の傾向があり一部には核の空泡化が認められた。PAS 染色による PAS 陽性物質はよく保たれているが、細胞内顆粒は PAS 陰性であり、ベルリンブルーによる鉄反応も陰性であった。

入院後経過：軽度の全身倦怠感を訴える以外にとくに自覚症状はなく、入院後くり返し行なつた肝機能検査では、黄疸指数と BSP の軽度上昇以外に著変なく、とくに黄疸指数は 20 から 30 と動揺していたが、黄疸の強いとき自覚的訴えが強くなる傾向はなかつた。また尿ウロビリノーゲンは常に強陽性であった。入院後1カ月半ころより右眼痛および視力障害を訴え眼科にて続発性緑内障と診断された。

コーチゾンの点眼、ダイアモックスの服用にて視力は回復したが、本症候群と緑内障との関係については不明である。入院以来約2カ月にわたつて肝底療法を試みたが黄疸は軽減せず、現在外来にて経過を追っているが自覚症状、肝機能検査成績とも不変である。

考 按

本症例は臨床経過および検査成績、とくに血中直接型ビリルビンの増量、色素排泄機能障害、胆嚢造影陰性、肝針生検による肝の肉眼的、組織学的所見から Dubin-Johnson 症候群と考えられた。

Dubin-Johnson 症候群の特長の1つは色素排泄機能障害であり、すでに Mandema⁹⁾ は本症に BSP を負荷し、血中、胆汁中および尿中 BSP 濃度を観察し、血中 BSP は負荷 45 分後より 210 分にかけて濃度の再上昇することを認め、この上昇は主に結合型 BSP によることを明らかにした。また胆汁中の結合型 BSP は正常に比し著しく排泄が遅延し、尿中には結合型 BSP の排泄が長時間にわたり増加していることを観察している。

また ICG の排泄に関しても青柳ら⁴⁾、川崎ら⁵⁾により観察され、ICG 消失率の低下とともに血中濃度の再上昇することが認められ、ICG 濃度の再上昇に関しては BSP ほど明瞭でなかつたと報告している。

われわれの症例においても BSP 負荷後 45 分より 120 分にわたり遊離型および結合型 BSP の再上昇することが認められ、ICG においても 90 分より 120 分にわたり明らかに濃度の再上昇することが観察された。

われわれはすでに BSP および ICG の代謝についての研究を行ない、各種疾患における意義について報告⁶⁻⁸⁾してきたが、本症候群に特異な色素代謝曲線がみら

れることより、色素代謝の面より本症の成因とくに色素排泄異常についての考察を行なつてみたい。

BSP の、血中より肝細胞内へのとりこみに関しては、遊離型 BSP に関するかぎり肝細胞の障害いかにかわらず一定の濃度比をもつて、あたかも拡散によるようにとりこまれ、肝細胞内に貯蔵され、しかる後胆汁中に排泄せられるといわれ、血中 BSP の排泄は肝細胞より胆汁中への BSP 排泄速度に左右せられるものと考えられている。しかし結合型 BSP に関しては遊離型 BSP の排泄機序と異なり、血中遊離型 BSP の肝細胞内とりこみ、肝細胞内における BSP とアミノ酸（主としてグルタチオン）との結合、結合型 BSP と遊離型 BSP の胆汁中排泄の経過が考えられ、この過程には肝細胞障害の有無が大いに関与するものと考えられている。各種疾患における BSP 排泄の過程において本症にみられるように濃度の再上昇を呈するものはいまだ観察されず、それゆえに特異的なものと考えられているが、すでに Lang⁹⁾ は BSP 負荷 45 分後にデヒドロコール酸を投与し、その後血中 BSP 濃度が再上昇することを認め、われわれは⁷⁾ この再上昇は遊離型のみならず結合型 BSP の濃度も再上昇すると報告し、また奥村ら¹⁰⁾ は Dubin-Johnson 症候群にデヒドロコール酸を投与し、遊離型および

図 5.

結合型 BSP の著しい再上昇を認めたと報告している。

またわれわれは、ICG の BSP 代謝におよぼす影響を観察するため、イヌに BSP を負荷し、30 分後に ICG を静注負荷して、その BSP 濃度を検討し図 5 に示すような結果をえたが、ICG 注入後 15 分に遊離型および結合型 BSP の再上昇を認め、本症にみられた BSP 代謝曲線ときわめて類似した所見をえた。

これらの実験結果は、ある種の負荷を行なった場合には血中 BSP 濃度の再上昇を起こすことを示すものであり、そのさいの血中 BSP は遊離型のみならず結合型 BSP も上昇が認められることから、デヒドロコール酸投与においては、BSPの肝細胞より胆汁へのしぼりだし現象があり、それに伴って1部 BSP は血中に逆流するものと考えられ、胆汁排泄機構に障害があればその現象はさらに著しくなるものと考えられる。また ICG 負荷後の BSP 再上昇に関しては肝細胞内 BSP と ICG の排泄競合現象の結果、遊離型および結合型 BSP の血中逆流がみられるのではないかと考えられた。

これらの結果をただちに本症の色素排泄障害、とくに BSP 濃度の再上昇に 対応できるものとは考えられないが、Mendema の示すように胆汁中の結合型 BSP の排泄が遅延しているものとするれば、肝細胞への遊離型 BSP のとりこみは拡散により行なわれ、アミノ酸との結合も正常に行なわれ、肝細胞内における胆細管への送り出しが不十分であればいわゆる“あふれだし”の現象から血中に再上昇することも考えられ、また遊離型 BSP と結合型 BSP の排泄に競合がみられるとすれば結合型 BSP の濃度再上昇とそれに伴った遊離型 BSP の“あふれだし”現象も考えられるところである。

ビリルビン代謝が BSP 代謝と同一機構によるものか否かは不明であるが、とりこみ、結合、排泄という機序は BSP 代謝に類似しているものと考えられ、この意味から本症候群に、直接型より間接型の増量を示す報告がみられることは、遊離型 BSP の再上昇現象とあわせ考えて興味深い。

結 論

Dubin-Johnson症候群の1症例を報告し、その色素代謝について考察を行なった。とくにBSP代謝曲線では結合型BSPの再上昇を認め、その診断的意義を認識し、さらにICG血中消失曲線でも再上昇現象が認められ、ICGがBSPとほぼ同様の動態をとることが推測された。

村上教授、石山大和病院長、および関東通信病院、久内博士のご指導ご校閲を深謝する。

文 献

- 1) Dubin, I. N. & Johnson, F. B. : Medicine, 33 : 155, 1954. 2) Sprinz, H. & Nelson, R. S. : Ann. Int. Med., 14 : 952, 1954. 3) Mandema, E. et al. : Am. J. Med., 28 : 42, 1960. 4) 青柳利雄ほか : 日消会誌, 60 : 527, 1963. 5) 川崎寛中ほか : 日内会誌, 52 : 153, 1963. 6) 浪久利彦ほか : 内科, 10 : 368, 1962. 7) 村上精次ほか : 日消会誌, 60 : 817, 1963. 8) 村上精次ほか : 日消会誌, 61 : 1006, 1964. 9) Lang, N. : Klin. Wschr., 37 : 931, 1959. 10) 奥村英正ほか : 日本消化器病学会第 51 回総会にて発表.

* * * * *