臨床 体質性indocyanine green (ICG) 排泄異常症の5例

中央鉄道病院消化器内科

天野 裕子◇ 南部 勝司 和田 偉将 崎田 隆一
上山 洋 今井 康充 上田 英雄

FIVE CASES WITH CONSTITUTIONAL INDOCYANINE GREEN EXCRETORY DEFECT

Hiroko AMANO, MD, Masaji NANBU, MD, Isho WADA, MD,
Ryuichi SAKITA, MD, Hiroshi UHEYAMA, MD,
Yasumitsu IMAI, MD and Hideo UEDA, MD
Department of Gastroenterology, Internal Medicine, Central
Hospital of Japanese National Railways, Tokyo

概要 体質性ICG排泄異常症の5例を報告した。ICG血中消失率(K)は0.0092から0.0216の範囲にあり、平均値および標準偏差は 0.0170 ± 0.0053 (mean $\pm$ SD)で、正常例に比べ著しく低下していた。ICG 15分停滞率(R₁₅)は72.8%から87.4%に分布(77.8 $\pm$ 6.3%)し、ICG試験は高度に異常であつた。これに対しBSP試験では、Kは1例を除いて正常か正常に近く、R₄₅は、1例を除いて全例正常であつた。5例中2例は、肝生検による組織学的検索で、光顯的には著変が認められず、このうちの1例はさらに電顯的に検索し、Disse腔内に細網線維の増加が観察された。家族内調査を行ない得た2例(この中の1例は肝組織像も検討)では、いずれもICG異常例の家族内集積がみられた。すなわち、5例中3例は肝機能も正常であることから体質性ICG排泄異常症の典型例と考えられた。残りの2例中1例は、血清トランスアミナーゼ値の一過性上昇があり、BSP試験が異常であつた。他の1例は広範囲熱傷による輸血後肝機能障害に加え、ICG試験の高度異常が認められた。これらの2例は、いずれも体質性ICG排泄異常症に肝障害を合併したものと推測され、肝硬変や肝炎後ICG排泄異常症との鑑別について考察した。ICG移行率では、全例肝摂取率が著しく低下しており、本症の原因は、肝へのICGの取り込みの障害であることが示唆された。

緒 言

1969年、柴田ら¹⁾は、急性肝炎回復期の患者でindocyanine green (ICG) 試験が高度の異常を呈しているのにsulfobromophthalein (BSP) 試験は正常である症例を報告した。それ以来、ICGとBSPに解離を示す症例が注目されていたが、浪久ら²⁾によつて、ICGが著しく異常でBSPが正常の非肝疾患例が見い出され、その家族内発生も証明されて、このような病態は体質性ICG排泄異常症と呼ばれるようになった。われわれは最近、その5例

を経験したので報告する。

症 例

症例1： SS, 47才, 男子, 国鉄職員。

現病歴： 中央鉄道病院循環器内科で高血圧治療中、昭和50年5月に肝機能の軽度異常(sGOT 61U, sGPT 43U)を指摘された。血清トランスアミナーゼ値の軽度上昇以外に、自他覚的に著変がなかつたので、外来で経過をみていたが、51年7月に、血清トランスアミナーゼ値が正常化した時点で、初めて測定したICG 15分停滞率(ICG R₁₅)が85%と著しい異常を呈した。

症例2： HH, 54才, 主婦。

現病歴： 昭和51年12月、悪心と全身倦怠感を

[昭和57年9月18日受稿]

本論文の要旨は、第321回日本内科学会関東地方会(昭和57年7月10日)において報告した。

主訴として中央鉄道病院消化器内科を受診した。この時の検査で、肝機能一般には異常を認めなかったが、ICG R₁₅が100%ときわめて高値であつたため、精査目的で入院した。

症例 3 : US, 47才, 男子, 国鉄職員。

現病歴 : 昭和56年11月, 健康診断でHBs抗原持続陽性(carrier)であることが指摘され, 肝機能精査の結果, ICG R₁₅だけが79.7%と異常高値を示したため入院した。

症例 4 : CO, 35才, 男子, 国鉄職員。

現病歴 : 昭和56年 8 月, 全身の広範囲熱傷(II~III)で中央鉄道病院麻酔科に入院し, 大量の輸血を受けた。同年11月, 肝機能に異常がみられるようになり, sGOT 72, sGPT 88, ZTT 13.0程度の肝機能障害を示した。熱傷による肝障害に, 輸血後肝炎(非B型)が加わつたものと判断したが, 57年11月30日, 消化器内科に紹介された時に行なつたICG試験で, ICG R₁₅は91.8%ときわめて高値であつた。

症例 5 : YI, 43才, 男子, 医師。

現病歴 : 実弟(麻酔科医)が急性肝炎の診断で群馬大学附属病院に入院した。入院時のICG R₁₅は86%と高値を示した。しかし, 肝機能検査成績がほぼ正常化した回復期でもICG R₁₅は74%と高値であつたため, 体質性ICG排泄異常症が疑われた。そこで当人についても肝機能検査で行なつたところ, ICG R₁₅だけが82%と著しい異常を示した。

現症 : 初診時あるいは入院時の現症は, 5例いずれも体格, 栄養中等度で, 理学的に著変が認められなかった。すなわち黄疸や貧血はなく, 肝や脾も触知しなかった。症例 4 は, 四肢と軀幹に熱傷による広範なケロイドをみるため, 皮膚症状の正確な判断はできないが, 他の 4 例に, 手掌紅斑やくも状血管腫などは認められない。腹壁静脈拡張はなく, 下肢に浮腫を認めない。

検査成績

1) 血液, 尿, 生化学検査成績 : 表 1 に示す如くで, 症例 4 を除いてほとんど異常を認めなかった。症例 3 でHBs抗原が陽性であつた。

表 1. 尿・血液・生化学的検査成績

Cases	1	2	3	4	5
TP (g/dl)	7.3	7.7	7.5	7.6	7.3
Alb (g/dl)	4.2	4.1	4.5	4.1	4.3
A/G	1.35	1.13	1.50	1.17	1.43
GOT (U)	19	14	27	72	12
GPT (U)	19	8	24	88	19
TTT (U)	10	2	1.5	5.4	1.4
ZTT (U)	7.5	8	7.5	13.0	7.1
ALP (U)	4.2	7	4.3	8.4	5.6
LDH (U)	337	228	459	418	283
T-Chol. (mg/dl)	183	177	138	138	244
S-Amylase(U)	190	181	207		
TG (g/dl)	115	92			
r-GTP (mu/dl)	22	6	10	42	24
T-Bilir. (mg/dl)	1.0	0.8	0.7	1.5	1.4
D-Bilir. (mg/dl)	0.5	0.5	0.3		
Ch-E (PH)	0.9	0.89	1.28	1.11	0.66
AFP (ng/ml)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
HBsAg	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)
HBsAb	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
RBC (10 ⁴ /mm ³)	478	356	473	496	
Hb (g/dl)	15	12.3	14.7	15.9	
WBC (mm ³)	4400	5000	6400	8600	
Throm. (10 ⁴ /mm ³)	28.3	19.6	19.1	30.8	
PT (min)	11	11.4	11.1		
Cholecystography	nor.	nor.			
Liver Scintil.		nor.			
Urinary Exam.	nor.	nor.	nor.	nor.	
ICG R ₁₅ (%)	72.8	79.2	73.1	91.8	87.4

2) ICG試験 : 早朝空腹時に前採血後, 0.5 mg/kgのICGを一側の肘静脈より速やかに注入し, 5分毎に20分まで, 10分毎に60分まで他側肘静脈より採血して, それぞれの血清中ICG濃度を既報の方法³⁾に従つて測定した。症例 5 は, 15分までしか採血していない。各濃度の光電光度計の読み(OD)を片対数グラフ上にプロットすると, 図 1 に示すような血中消失曲線がえられる。いずれの症例でも, ICGの血中からの消失は著しく遅延し, 血中消失率(K)は著しく低下していて, その値は 0.0170 ± 0.0053 (mean $\pm$ SD)であつた。ICG R₁₅は $77.8 \pm 6.3\%$ と著しく高かつた。

ICG移行率は 4 例で測定することができた。全例で共通していることは肝摂取率(a)の著しい低下であつた。血中への逆流率(b)は症例 4 で低下しており, 胆汁中への排泄率(h)は症例 3 で低かつた(表 2)。

症例 2 で, 南部³⁾の方法に従つて, ICGの最大排泄能(Tm)と比較的貯蔵能(S)を測定した。結

図1. ICGとBSPの血中消失曲線

果は表2に示すように、Tm, Sともに低かつたが、特にTmの低下が著しかつた。

3) BSP試験： 早朝空腹時に前採血後、BSP 5.0mg/kgを静注し、ICGと同様に経時的に採血して、それぞれの検体について、既報の方法⁴⁾に従って血中濃度を測定した。各症例について得られた血中消失曲線は比較的正常に近く、ICG血中消失曲線との間に明らかな差がみられた(図1)。しかし、症例2と3では初期消失がやや遅延しており、これは血中消失率にも表われて、この2例のKは低かつた。症例4はKもR₄₅も異常値を示し、他の症例と異なつていた(表2)。

4) ICGの血中消失におよぼすフェノバルビタールの影響と血中消失曲線の経年的変化： 症

図2. 症例2のICGとBSPの血中消失曲線、血中消失曲線に及ぼすフェノバルビタールの影響とその経年的変化。

左： フェノバルビタール投与前(○—○)と投与7日後(●—●)のICG血中消失曲線にまったく差を認めない。

右： 3年後に行なつたICG試験でも、その血中消失曲線に変化がみられない。

例2で、ICGの血中消失に及ぼすフェノバルビタールの影響を検討した。この結果は図2に示した。ここでみられるように、フェノバルビタール

表2. ICG試験とBSP試験、血中消失率(K), 停滞率(R), 移行率(a, b, h) 最大排泄能(Tm), 比較的貯蔵能(S)

Cases	1	2	3	4	5
ICG					
K (0.187 ± 0.019)	0.0216	0.0194	0.0209	0.0137	0.0092
R ₁₅ (10% >)	72.8	74.7	73.1	81.1	87.4
a (0.2171 ± 0.0123)	0.0248	0.0218	0.0226	0.0141	
b (0.0130 ± 0.0048)	0.0315	0.0266	0.0156	0.0065	
h (0.0640 ± 0.0205)	0.0546	0.0524	0.0166	0.0347	
Tm (0.95 ± 0.13)*		0.03			
S (129 ± 91.7)**		24.54			
BSP					
K (0.118 ± 0.029)	0.0824	0.0675	0.0751	0.0342	0.0813
R ₄₅ (3.1 ± 1.7%)	1.5	2.1	2.9	13.0	
a (0.1373 ± 0.0541)	0.0839	0.0682	0.0759	0.0370	
b (0.0193 ± 0.0223)	0.0032	0.0017	0.0021	0.0122	
h (0.0464 ± 0.0166)	0.0369	0.0088	0.0741	-0.0343	

unit * mg/min ** mg/mg% () normal range

図 3. 症例 3 (HBs抗原carrier) の肝電顕像. Disse腔内にreticulum fiberの増加を認める。

100mg/日, 7日間投与前後のICG血中消失曲線にはまったく差がなかった。

さらに症例 2 で, 約 3 年の間隔をおいて ICG 試験と BSP 試験を行ない比較した。BSP 試験は, 採血の時間が異なっているので細かい比較はできないが, ICG 試験は, この両者で, 血中消失曲線にほとんど差が認められなかった(図 2)。ICG K と R_{15} も, 昭和 52 年 3 月の場合が, それぞれ, 0.0169 と 79.2% と, 55 年 6 月の場合が 0.0194 と 74.7% で, いずれも有意の差がなかった。

5) 組織学的所見: 症例 2 と 3 で肝生検を行なった。2 例とも光顕では炎症, 肝細胞の壊死, 線維化などの所見はほとんど認められず, ほぼ正常の組織像であった。症例 3 では, さらに電顕的に観察したが, Disse腔内に細網線維の増加を認めるだけで, これまでの報告⁵⁾⁶⁾にみられるようなミトコンドリアの腫大変形, パラクリスタリン封入体の出現, 滑面小胞体の細分化, 粗面小胞体の層状構造の乱れ, 肝細胞内リポフスチン様顆粒の増

加などの所見はみられなかった(図 3)。症例 3 は HBs 抗原持続陽性であるところから, この組織所見にもとづいて healthy carrier と診断された。

家族内調査:

症例 2 と 5 で家族内調査を行なった。症例 2 では, 2 人の妹のうち 1 人は ICG R_{15} が 14%, 2 人の

家族の ICG 値 (HH)

図 4. 症例 2 の家系における ICG 異常例の家族内集積

家族の ICG 値 (YI)

図 5. 症例 5 の家系における ICG 異常例の家族内集積

子供はいずれも15%, 13%と軽度の上昇を示した。しかし、他の1人の妹(異父妹)は7%と正常であつた(図4)。

症例5は、発端となつた弟のICG R_{15} が、74.4%と高度の異常を示した(図5)。

考 案

肝機能検査でまったく異常がみられず、肝組織像にも著変を認めないのに、ICG試験だけが著しい異常を示し、しかも家族内発生を伴う病態の存在することが、1973年、浪久ら²⁾によつて初めて見い出され、これに体質性ICG排泄異常症の名称が提唱された。

体質性ICG排泄異常症(ICG異常症)と診断するには次の事項を満足する必要がある⁷⁾。すなわち、1) 肝機能成績に異常を認めない。2) 黄疸がない。3) ICG R_{15} が著しく高値である。大部分の症例では70%以上であり、これが50%以下であれば本症とは考えられない。またICG Kもきわめて低い。4) BSP R_{45} は正常である。しかしBSP Kは時に軽度の異常を示すことがある。5) 組織学的に、光顕では著変が認められない。6) 家族内に、ICG試験だけに異常を示すものがみられることがある。

ここに提示した5例についてみると、症例2は完全にこのcriteriaを満たしており、ICG異常症とするに異論はない。症例3は家族内調査が行なわれておらず、症例5は組織学的検索が行なわれていないが、その他のcriteriaには一致しており、本症と診断してまず間違いはないと考える。問題になるのは症例1と4である。

そもそもICG異常症は、厳密には疾患とはいえない。なぜなら、これはICGだけの代謝障害であつて、ビリルビンのような生理的物質の代謝障害を含まないからである。また、このICG代謝障害の原因もまだ証明されていないからである。したがつて本症のほとんどは、体質性黄疸のように自他覚的症状を現わすことがなく、術前精査を目的にICG試験を行なうか、あるいは全身倦怠感や食欲不振の訴えがあり、肝機能障害が疑われて、ICG試験を行なつてその高度の異常に気付く。症例1と4は、事実肝障害を伴つており、この様な症例は、

ICG排泄異常が慢性肝疾患によるものか、それとは別に存在するものかの鑑別が必要となる。

ICG R_{15} が50%以上にもなる病態は、肝硬変とRotor症候群である⁸⁾。これ以外にまず該当するものがない。Rotor症候群は黄疸が必発であるから、ICG異常症との鑑別は容易である。Rotor症候群ではまた、BSP試験も高度に異常である。肝硬変のICG値は、非代償性肝硬変でも R_{15} は悪くて50%程度であり⁸⁾、症例1や4のように70~80%にも達することは希である。これ程の高値を示す肝硬変があつたとしても、そのような症例では肝硬変の明らかな理学的徴候を現わすのが普通であつて、この2例のように、他覚的にその徴候をまったく現わさない肝硬変は考えられない。したがつて、症例1と4を肝硬変と診断するには無理があり、むしろ、ICG異常症に肝障害を合併したと考えるのが妥当である。

症例1は、高血圧治療中にトランスアミナーゼの軽度の上昇があつた。この原因はわからない。しかし、肝機能が正常化した時期で、ICG R_{15} だけは高値を示したし、その後の検査で昭和55年は72.8%、56年は73.1%と、まったく変化が見られていない。この間、肝機能に異常はなく、自他覚的な異常も認めていない。本例はICG異常症に一過性の肝機能障害を伴つた症例と考えられる。

症例4は慢性肝疾患例であるが、ICGの高度異常をこの病態に関連して考えるのは難かしい。しかしここで、一つ考えておかなければならないことは、山本⁹⁾らの提唱した肝炎後ICG排泄異常症との異同である。肝炎後ICG排泄異常症と診断するには、肝炎罹患前にICG試験が正常であつたことを証明する必要があるが、これは、特別の場合を除いては不可能である。われわれは、肝炎が順調に経過し、肝機能成績が改善されたにもかかわらず、ICG値だけが次第に増悪し、 R_{15} が高値を示すに至つた症例だけを肝炎後ICG排泄異常症と考えている。症例4は、肝障害が指摘された最初からICG R_{15} は高値を示しており、これまでの経過を通してその値はほとんど変わっていない。山本らの報告と、それに対するわれわれの解釈に従えば、

症例 4 は肝炎後 ICG 排泄異常症とは考え難く、ICG 異常症に輸血後肝障害が加わり、慢性化したと考えるのが妥当であろう。

このような症例は、南部ら¹⁰⁾が昭和49年までに集計した ICG 異常症例の中にも何例か含まれているし、青木¹¹⁾らは、肝硬変を合併し、家族内発生が証明された ICG 異常症の 1 家系を報告している。

ICG 異常症の原因は、ICG の肝細胞へのとり込みの障害を考えられている。ここに提示した 5 例中、ICG 移行率を算出し得た 4 例でいずれも肝摂取率の著しい低下が認められた。症例 2 で ICG Tm が低下しているのは、肝細胞へのとり込みの障害によつて、肝細胞内に ICG が貯留していないために起こった見かけ上の低下であつて、本症で、肝から胆汁中への ICG の排泄異常はない⁸⁾。

肝への摂取障害の原因についてはまだよくわかっていない。血清蛋白との結合に異常があるとの考え²⁾⁽¹²⁾⁽¹³⁾は否定的¹⁴⁾⁽¹⁵⁾である。多くの研究者は^{14)~17)}、肝細胞膜での ICG の移送障害を本症の原因と考えているが、詳細は不明¹⁷⁾である。症例 2 の電顕像でみられた Disse 腔内細網線維の増加は、他のどの報告例でも認められるので、これが肝への摂取障害と何らかの関係があるのかもしれない。しかしこれとて ICG 異常症に特異的な所見ではない⁸⁾。

ICG の血中消失におよぼすフェノバルビタールの影響についてであるが、フェノバルビタールは、肝小胞体における酵素活性を誘導し、ビリルビンでは、これによつて、グルクロン酸との抱合が促進されて間接型高ビリルビン血症で、血中ビリルビン濃度を低下させることが知られている。ICG は肝で抱合を受けないが、ICG の血中消失が著しく遅延した状態で、フェノバルビタールがどのように影響するかは興味もたれる¹⁸⁾。しかし、症例 2 で検討した結果では、その影響はまったく認められなかつた。

ま と め

体質性 ICG 排泄異常症の 5 例を提示し、その典型例を肝障害合併例について考察した。

文 献

- 1) 柴田久雄, 他: BSP, ICG の解離に関する研究. その 1, 解離症例の検討. 肝臓 10: 286, 1969.
- 2) 浪久利彦, 他: ICG と BSP の移送の差異に関する考察—ICG 試験異常, BSP 試験正常の 2 症例を中心として—. 日消誌 70: 966, 1973.
- 3) 南部勝司: Indocyanine green に関する臨床的研究. 日消誌 63: 777, 1966.
- 4) 西風 脩: 血清 BSP 測定法の検討とその改良. 医学のあゆみ 55: 551, 1965.
- 5) 浪久利彦, 他: 体質性 ICG 排泄異常症の肝電顕像. 日消誌 71: 208, 1974.
- 6) 小坂義種, 他: 体質性 ICG 排泄異常症の 10 例—その臨床病理を中心に—. 日消誌 77: 1756, 1980.
- 7) 南部勝司: 体質性 ICG 排泄異常症. 臨床医 7: 456, 1981.
- 8) 浪久利彦, 南部勝司: 血液・尿化学検査—その値をどう読むか. 日本臨床 38: 701, 1980.
- 9) 山本晋一郎, 他: 肝炎経過中に見られた ICG 試験高度停滞例 (肝炎後 ICG 排泄異常症). 日消誌 73: 62, 1976.
- 10) 南部勝司, 浪久利彦: ICG 試験高度異常, BSP 試験正常の解離例 (昭和49年までの全国集計例について). 日消誌 72: 1002, 1975.
- 11) 青木孝直, 他: ICG と BSP における著明な解離症例の家族内集積について. 肝臓 17: 914, 1976.
- 12) 川崎寛中, 他: ICG 試験高度停滞例の臨床的研究. 医学のあゆみ 83: 474, 1972.
- 13) 岡 富子, 水田 実: BSP 試験と ICG 試験の解離現象: 肝疾患例と家族性 ICG 停滞例を中心として. 肝臓 17: 327, 1976.
- 14) 木下正雄, 他: ICG 試験高度停滞と BSP 試験との解離を示した 2 家系 (ICG, 血清蛋白結合パターンに関する慢性肝疾患群との比較検討). 日消誌 74: 1069, 1977.
- 15) Namihisa T, et al: Nine cases with marked retention of indocyanine green test and normal sulfobromophthalein test without abnormal liver histology: Constitutional indocyanine green excretory defect. Hepato-Gastroenterol 28: 6, 1981.
- 16) 森川俊洋, 他: 体質性 ICG 排泄異常症の 1 例—その排泄異常機構についての 1 考察—. 肝臓 21: 1663, 1980.
- 17) 高瀬修二郎, 他: ラット肝における体質性 ICG 排泄異常症の血漿蛋白結合 ICG の摂取について. 日消誌 78: 1777, 1981.
- 18) 浪久利彦, 他: ICG 試験と BSP 試験に著明な解離を示した 1 症例 (体質性 ICG 排泄異常症)—特にその血中消失曲線における特異性について—. 日消誌 71: 168, 1974.