症 例

胆石症を合併した Dubin-Johnson 症候群の 1 例

大阪市立大学医学部第 2 外科学教室（主任：酒井克治教授）

久保 正 二 酒 井 克 治 木 下 博 明
 松 岡 修 二 長 田 栄 一 街 保 敏
 広 橋 一 裕

大阪市立小児保健センター病理

小 林 庸 次

A CASE OF DUBIN-JOHNSON SYNDROME WITH GALLBLADDER STONES

Shoji KUBO, Katsuji SAKAI, Hiroaki KINOSHITA,
 Shuji MATSUOKA, Eiichi NAGATA, Yasutoshi TSUJI
 and Kazuhiro HIROHASHI

The 2nd Department of Surgery, Osaka City University Medical School
 Yasutsugu KOBAYASHI
 Department of Pathology, Children's Medical center of Osaka City

Dubin-Johnson 症候群は体質性過ビリルビン血症の代表的疾患で、本邦でも多くの報告例がある。しかしその胆石症の合併例は著者らの調べた範囲内では16例にすぎない。最近著者らは胆石症を合併した Dubin-Johnson 症候群の 1 例を経験し、その胆汁酸代謝について検討を加えた。症例は27歳の男性。主訴は黄疸および右季肋部痛である。入院時検査では血清総ビリルビン値および直接ビリルビン値の上昇を認め、超音波検査上、胆嚢頸部に strong echo を伴う音響陰影を認めた。ICG 消失曲線は正常パターンを示したが、BSP 負荷試験では60分以降の血中停滞率が再上昇していた。血清総胆汁酸値は16.2nmol/ml と上昇し、UDCA（ウルソデオキシコール酸）300mg を用いた経口胆汁酸負荷試験では負荷30分後に最大値となり、以後徐々に低下した。血清胆汁酸分画ではUDCA, CA（コール酸）、CDCA（ケノデオキシコール酸）の著明な増加とDCA（デオキシコール酸）の著明な減少を認めた。手術時、肝臓は黒色を呈し、胆嚢頸部にはコレステロール系結石が認められた。病理組織学的には、肝小葉周辺部を中心に肝細胞内に茶褐色色素顆粒が多数認められた。術後血清総ビリルビン値および直接ビリルビン値は一般胆石症患者より上昇していた。逆に本例の胆汁中総ビリルビン値は低値であった。また血清総胆汁酸値はT-tube クランプ後急激に上昇した。しかし胆汁中への胆汁酸1日総排泄量は常に2mmol 以上であり、肝での胆汁酸合成能に障害はないと考えられた。また術後胆汁中総コレステロール値は本例で高値であった。

Dubin-Johnson 症候群では胆石症合併頻度がやや高く、発症年齢も若い。またそのほとんどがコレステロール系結石である。以上本例に認められた胆汁酸代謝異常が Dubin-Johnson 症候群にもとづくものなのか、さらには胆石症の成因にいかに関与するかは今後症例を重ねて検討をすべき問題である。

索引用語：Dubin-Johnson 症候群，胆石症，胆汁酸代謝

はじめに

Dubin-Johnson 症候群（以下 D-J 症候群）は、1954 年 Dubin and Johnson¹⁾ および Sprinz and Nelson²⁾ によって報告された体質性過ビリルビン血症の代表的疾患であり、本邦での報告例も少なくない。しかし胆石症の合併例は著者らの調べた範囲内では 16 例にすぎない。最近、著者らは胆石症を合併した D-J 症候群の 1 例を経験、経口胆汁酸負荷試験、術後胆汁中および血中胆汁酸を測定し、若干の知見を得たので報告する。

I. 症 例

症例：27 歳，男性

主訴：黄疸および右季肋部痛

家族歴：特記すべきことなし

前病歴：14 歳時，十二指腸潰瘍にて胃広範囲切除，Billroth I 法を受けた。24 歳時，mild pulmonary stenosis を指摘され，27 歳時，虫垂切除術を施行された。

現病歴：幼少時より軽度の黄疸が持続していた。昭和 58 年 4 月 30 日，右季肋部痛と 39℃ の発熱が出現したため某市民病院を受診し，胆石症と診断され，黄疸の精査と治療のため 7 月 11 日本院に入院した。

入院時現症：身長 166.5cm，体重 56.6kg，脈拍 70/分，整，血圧 114/50mmHg，体温 36.7℃。眼瞼結膜に貧血はなかったが，眼球結膜の黄染を認めた。胸部では第 2 肋間胸骨左縁に最強点をもつ収縮期駆出性雑音（Levine 3/6）が聴取された。腹部では上腹部正中線および右下腹部に手術痕を認めたが，平坦，軟で圧痛はなかった。肝，脾，腎は触知しなかった。

入院時検査成績：尿はいわゆる dark urine で，ウロ

表 1 入院時検査成績

1) 尿検査		T-Bil	2.7mg/dl
糖	—	D-Bil	2.4mg/dl
蛋白	±	GOT	24IU
ケトン	—	GPT	29IU
ビリルビン	—	CHE	1.00ΔpH
ウロビリノーゲン	+	ALP	4.8KAU
2) 血液検査		γ-GTP	25mu/ml
WBC	6600/mm ³	LAP	19mu/ml
RBC	501×10 ⁴ /mm ³	LDH	252WU
Hb	14.2g/dl	BUN	10mg/dl
Ht	43.6%	creatinine	0.9mg/dl
Platelet	30.1×10 ⁴ /mm ³	Na	140mEq/l
Bleeding T.	8分	K	4.2mEq/l
Clotting T.	9分30秒	Cl	102mEq/l
Prothrombin T.	115%	T-CHO	157mg/dl
Hepaplastin T.	88%	FBS	79mg/dl
3) 生化学的検査		血清総胆汁酸	16.2nmol/ml
TP	7.4g/dl	4) その他	
TTT	2.3U	HbAg	陰性
ZTT	6.4U	HbAb	陽性

ビリノーゲン（+），ビリルビン（—）であった。血清総ビリルビン値および直接ビリルビン値の上昇を認めたが，他の肝機能検査には異常を認めなかった。また，血液・凝固系，腎機能にも異常は認めなかった（表 1）。DIC 検査で胆嚢は造影されず，超音波検査にて胆嚢頸部に strong echo を伴う音響陰影を認めた。ICG 消失曲線は正常のパターンを示したが，BSP 消失曲線をみると 60 分以降の血中停滞率が再上昇していた（図 1）。以上の結果より胆石症を合併した D-J 症候群と診断した。また血清総胆汁酸（以下 STBA）値は 16.2nmol/

図 1 術前に施行した各種負荷試験

図 2 術中写真

肝は黒色を呈し、胆嚢周囲には炎症性の癒着を認めた。

図 3 肝の病理組織像 (HE 染色)

表 2 術前の血清総胆汁酸値およびその分画

血清総胆汁酸値 16.2 nmol/ml(正常値10 nmol/ml 以下)			
分画			
ウルソデオキシコール酸(UDCA)	890ng/ml	↑↑	
コール酸(CA)	394ng/ml	↑	
ケノデオキシコール酸(CDCA)	1394ng/ml	↑	
デオキシコール酸(DCA)	11ng/ml	↓↓	
リトコール酸(LCA)	検出されず		

ml と高値を示し、ウルソデオキシコール酸300mg を用いた経口胆汁酸負荷試験では負荷30分後に最大値となり、以後徐々に低下した(図1)。STBA 分画ではウルソデオキシコール酸(UDCA)、コール酸(CA)、ケノデオキシコール酸(CDCA)の著明な増加とデオキシコール酸(DCA)の著明な減少が認められた(表2)。なお総胆汁酸は酵素法³⁾で、その分画は高速液体クロマトグラフィー(HPLC)と3 α -hydroxysteroid dehydrogenase(3 α -HSD)の固定化カラムとを組み合わせた方法⁴⁾により測定された。

手術所見：昭和58年8月24日、上腹部正中切開で開腹した。肝臓は本症候群に特徴的な黒色を呈し、表面平滑、弾性硬であった。胆嚢周囲は前回の手術および胆嚢炎のためか横行結腸、大網が炎症性に癒着していた(図2)。胆嚢頸部に結石を触知したので胆摘術に総胆管切開を加え手術を終了した。なお結石はコレステロール系結石であった。

病理組織所見：光顕像で胆嚢粘膜は慢性炎症の像を呈していた。肝では主として小葉周辺部の肝細胞内に茶褐色色素顆粒が多数認められ、Kupffer 細胞内にも少量の色素顆粒が認められた。リボフスチン反応試験、メラニン反応試験を行ったところ、この顆粒はメラニン顆粒に類似していた。なお肝細胞の変性壊死、線維化などは認められなかった(図3)。電顕像では高電子密度の不規則な顆粒状物質が毛細胆管周囲ないし胞体内全体に認められ、その大きさは径0.5~2.5 μ でsingle membraneに囲まれていた。また毛細胆管は軽度に拡張し、microvilliは数が少なく、発育不良であった(図4)。

術後経過：GOT およびGPT 値は術後一過性に上昇したが、まもなく正常値に復した。血清総ビリルビン値および直接ビリルビン値は術後上昇し、術3日後に最高値に達したが、術3週後に術前値に回復した。胆汁中総ビリルビン値および総胆汁酸値は術後早期には低下し、その後徐々に上昇した。またSTBAの経過をみると、T-tube クランプ後急激に上昇した。STBA

図4 肝の病理組織像(電顕)

の分画ではUDCAは著明に減少、CA、CDCAは一度減少したのち増加、DCAは漸増した。胆汁中胆汁酸分画でもUDCAは著明に減少、CA、CDCAは一度減少したのち増加、DCAは消失した。なお術3週後の肝機能検査では全てが術前値に復しT-tubeを抜去、術4週後には軽快退院した。

II. 考 察

D-J 症候群は1954年のDubin and Johnson およびSprinz and Nelsonが報告して以来、比較的多くの症例が報告され、本邦においても増田⁵⁾、浪久ら⁶⁾、滝野ら⁷⁾の集計がある。一方これらの報告例の増加にとも

表 3 胆石症合併 Dubin-Johnson 症候群の本邦報告例

症例(年度)	年齢	性	主 訴	結石の部位・性状
1 (1966) ⁸⁾	27	男	不 明	胆のう内コ系石
2 (1966) ⁹⁾	65	女	不 明	不 明
3 (1970) ¹⁰⁾	31	女	黄疸, 右季肋部痛	胆のう内コ系石
4 (1972) ¹¹⁾	46	男	黄疸, 発熱, 右上腹部痛	胆のう内コ系石
5 (1972) ¹²⁾	53	男	便 秘	胆のう内コ系石
6 (1974) ¹³⁾	38	女	黄疸, 心窩部不快感	胆のう内色素コ系石
7 (1975) ¹⁴⁾	41	男	黄疸, 右季肋部痛	胆のう内コ系石
8 (1975) ¹⁵⁾	49	女	黄疸, 発熱, 上腹部痛	胆のう内コ系石
9 (1976) ¹⁶⁾	37	男	黄疸, 右季肋部痛	胆のう内結石
10 (1977) ¹⁷⁾	23	女	黄 疸	胆のう内コ系石
11 (1977) ¹⁸⁾	34	男	黄 疸	肝内・総胆管内コ系石
12 (1978) ¹⁹⁾	33	女	黄疸, 右季肋部痛	胆のう内結石
13 (1980) ²⁰⁾	27	男	黄疸, 右季肋部痛	胆のう内コ系石
14 (1981) ²¹⁾	32	男	黄疸, 上腹部痛	胆のう内結石
15 (1981) ²²⁾	49	男	黄疸, 右背部痛	胆のう内コ系石
16 (1982) ²³⁾	65	男	黄 疸	胆のう内結石
17 自験例	27	男	黄疸, 右季肋部痛	胆のう内コ系石

なって肝炎などを合併した報告例も散見される。しかし本邦での胆石症合併例は、著者らの調べた範囲内では自験例を含めて17例^{8)~23)}にすぎない(表3)。

もともと D-J 症候群における胆石症合併の頻度は Dubin²⁴⁾によると50例中5例、10%と高率であるといわれている。本邦においては滝野らが報告した1970年~1974年の間における胆石合併率3.3%に対し、同時期の亀田ら²⁵⁾の有症状胆石保有率は1.5%で、前者の合併率がやや高い。また胆石症を合併した本症の年齢は20~30歳台が過半数を占め、一般の胆石症より低いのが特徴である。結石の部位はほとんどが胆嚢内結石で、その性状は記載ない5例を除いてコレステロール系結石11例、色素コレステロール系結石1例であった。

さて D-J 症候群における STBA は一般に正常であ

るとされている。しかし Kawasaki ら²⁵⁾は STBA の上昇を認めた症例を報告しており、本例でも16.2 nmol/ml とやや高値であった。また経口胆汁酸負荷試験においても Kawasaki ら²⁶⁾, Ohkubo ら²⁷⁾, 南部ら²⁸⁾は異常を認めたと報告しているが、本例でも負荷30分後の STBA の上昇とその後の遅延が認められた。STBA 分画では UDCA, CA, CDCA の著明な増加と DCA の著明な減少がみられたが、なかでも本来少量しか存在しない UDCA の増加と DCA の低下が特徴的であった。この UDCA の増加は肝での CDCA から UDCA への変換が何らかの原因で亢進したためではないかと考えられた。次に術後の血清および胆汁中総ビリルビン値を一般胆石症患者5人の平均値と比較すると、本例では胆汁中総ビリルビン値は低く、逆に血

図5 術後血清および胆汁中総ビリルビン値の変動

図6 術後血清および胆汁中総胆汁酸値の変動

図7 術後胆汁中総コレステロール値の変動

清総ビリルビン値は高値であった(図5)。その結果本例では胆汁中へのビリルビン排泄が障害されていると考えられた。またSTBAの経過をみるとT-tubeクランプ後本例のSTBAは急激に上昇した(図6)。このような胆汁酸負荷試験あるいはT-tubeクランプ時にみられたSTBAの上昇は本例における胆汁酸の肝への取り込み障害や胆汁中への排泄障害の存在を示唆すると考えられた。しかし、胆汁中への胆汁酸1日総排泄量は常に2mmol以上であり、胆汁中CA・CDCA比、G・T比が術後著明に増加していることより肝での胆汁酸合成能に障害はないと考えられた。術後胆汁中総コレステロール値も本例において常に一般胆石症患者より高値であった(図7)。

ともあれ、本例にみられた胆汁酸代謝異常はD-J症候群にもとづくものなのか、2次的な代謝異常に基因するのか、さらには胆石発生率の増加、特にコレステロール系結石の成因にビリルビン、胆汁酸、コレステロールの異常がいかに関与するかは今後症例を重ねて検討すべき問題であると考えられる。

おわりに

最近、著者らは胆石症を伴ったD-J症候群の1例を経験、その術前後の血清および胆汁中胆汁酸値を測定し、胆汁酸代謝について検討したので若干の文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) Dubin, I.N. and Johnson, F.B.: Chronic idiopathic jaundice with unidentified pigment in liver cell. A new clinicopathologic entity with a report of 12 cases. *Medicine (baltimore)*, 33: 155

—197, 1954.

- 2) Sprinz, H. and Nelson, R.S.: Persistent non-hemolytic hyperbilirubinemia associated with lipochrome-like pigment in liver cells: Report of four cases. *Ann. Intern. Med.*, 41: 952—962, 1954.
- 3) Mashige, F., Imai, K. and Osuga, T.: A simple and sensitive assay of total serum bile acid. *Clin. Chim. Acta*, 70: 79—86, 1979.
- 4) 奥山澄彦: 高速液体クロマトグラフィー法と固定化酵素カラムの組み合わせによる血清遊離およびグリシン抱合・タウリン抱合各胆汁酸分画の分析, *臨床症理*, 29: 446—458, 1981.
- 5) 増田正典: 日本における特殊黄疸—Dubin-Johnson症候群とGilbert病—, *日消病会誌*, 59: 867—871, 1962.
- 6) 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—527, 1971.
- 7) 滝野辰郎, 高橋示人, 奥野忠雄: 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—, *日消病会誌*, 74: 1518—1528, 1977.
- 8) 中嘉一郎, 松岡 弘, 石井只正ほか: Dubin-Johnson症候群の2例, *日消病会誌*, 63: 300, 1966.
- 9) 奥村英正, 八田貞人, 大林完二ほか: 胆石症を伴ったDubin-Johnson症候群の1例, *日消病会誌*, 63: 363, 1966.
- 10) 大平誠一, 末 永 守, 高橋 徹ほか: 胆石症を合併したDubin-Johnson症候群の1例, *大原綜合病院年報*, 13: 59—63, 1970.
- 11) 高橋俊博, 清沢研道, 赤羽賢浩ほか: 慢性肝炎, 胆石症を伴ったDubin-Johnson症候群の1例, *日内会誌*, 61: 1227, 1972.
- 12) 安原 宏, 佐々木澄治: 胆石を合併したDubin-Johnson症候群の1例, *日外会誌*, 73: 123, 1972.
- 13) 畠山勝義: 胆石症を合併したDubin-Johnson症候群の1例, *新潟医誌*, 88: 343—344, 1974.
- 14) 相川啓子, 三国主税, 井林 淳ほか: 胆石症を合併したDubin-Johnson症候群の1例, *日内会誌*, 64: 63, 1975.
- 15) 柳 郁夫, 井手裕雄: Dubin-Johnson症候群を併存した胆石症の1手術例, *臨外*, 31: 657—660, 1976.
- 16) 口羽和雄, 近藤俊文, 山本泰寛ほか: Dubin-Johnson症候群における手術侵襲の肝機能に及ぼす影響, *外科*, 38: 496—502, 1976.

- 17) 新井宗博, 長坂一三, 功刀正史ほか: 胆石症を合併した Dubin-Johnson 症候群の 1 例, 診断と治療, 66: 308—312, 1977.
- 18) 田宮宗久, 入宇田能順, 国田晴彦ほか: Dubin-Johnson 症候群に胆石症を併発した 1 例, 北勤医師, 4: 91—94, 1977.
- 19) 小倉嘉文: 胆石症を伴った Dubin-Johnson 症候群の一症例, 三重医学, 21: 580, 1978.
- 20) 岸本幸広, 村脇義和, 堀江 裕ほか: 胆石症を合併した Dubin-Johnson 症候群の 1 例, 肝臓, 21: 1275, 1980.
- 21) 山本裕久, 安里 洋, 荒木隆一ほか: 胆石症を合併した Dubin-Johnson 症候群の 1 例, 日内会誌, 70: 1042, 1981.
- 22) 青木悦雄, 本田豊彦, 小西洋子ほか: 胆石症, 早期胃癌, 血管腫を合併した Dubin-Johnson 症候群の 1 例, 通信医, 33: 487, 1981.
- 23) 古谷雅幸, 増田久之, 井上修一ほか: 胆石症を合併した Dubin-Johnson 症候群の 1 例, 日消病会誌, 79: 899—900, 1982.
- 24) Dubin, I.N.: Chronic idiopathic jaundice. A review of fifty cases. Amer. J. Med., 24: 268—292, 1958.
- 25) 亀田治男, 松本和則, 加藤善久ほか: 小児の胆石症, 小児科診療, 36: 889—899, 1973.
- 26) Kawasaki, H., Yamanishi, Y., Kishimoto, Y., et al.: Abnormality of oral ursodeoxycholic acid tolerance test in the Dubin-Johnson syndrome. Clin. Chim. Acta, 112: 13—19, 1981.
- 27) Ohkubo, H., Okuda, K., Iida, S., et al.: Ursodeoxycholic acid oral tolerance test in patients with constitutional hyperbilirubinemias and effect of phenobarbital. Gastroenterology, 81: 126—135, 1981.
- 28) 南部勝司, 浪久利彦, 山城雄二ほか: 体質性黄疸におけるウルソデオキシコール酸経口負荷試験—Dubin-Johnson 症候群と Rotor 症候群の相違—, 肝臓, 20: 878, 1979.