

## Dubin-Johnson 症候群の1例

川崎医科大学 消化器内科

山本晋一郎, 難波昌子

山下佐知子, 大橋勝彦

平野寛

(1978年12月28日 受付)

### A case of Dubin-Johnson syndrome

Shinichiro Yamamoto, Masako Namba

Sachiko Yamashita, Katsuhiko Ohashi

and Yutaka Hirano

Division of Gastroenterology, Department of  
Medicine, Kawasaki Medical School

(Accepted on Dec. 28. 1978)

患者は52歳の女性で、全身倦怠感と軽度の黄疸を主訴として来院した。肝機能検査では血清ビリルビンが3.6 mg/dl と軽度の増加を示す以外は正常であった。点滴胆道造影では120分で胆嚢はよく造影された。BSP 排泄試験では45分値が16.8%を示し、60分以後に再上昇を示し、120分で24.6%に達した。肝生検組織検査で肝小葉内に瀰漫性の黄褐色顆粒を認めた。電顕的には肝細胞内に典型的なリポフスチン様顆粒と毛細胆管の微絨毛の減少が認められた。

The patient was a 52 year-old female, who visited our outpatient clinic because of general fatigue and mild jaundice. Liver function tests were mostly normal except slight elevation of serum bilirubin (3.6 mg/dl). Drip infusion cholangiography could visualize the gallbladder clearly in 120 minutes. Loading studies with bromsulphalein (BSP) demonstrated 16.8% of retention rate at 45 min and secondary rise of BSP from 60 min, which reached 24.8% at 120 min. Liver biopsy examination showed diffuse yellowish-brown pigmentation throughout the liver lobules. Electron microscopic studies of the liver specimen revealed typical lipofuscin-like granules within the liver cell and diminution of microvilli of the bile canaliculi.

### 緒言

体質性黄疸は肝細胞でのビリルビンの摂取、抱合、移送あるいは排泄の機構における先天

的欠陥の上に成り立つものと考えられ、現在Dubin-Johnson 症候群 (D-J 症候群), Rotor 型過ビリルビン血症 (R型), Gilbert病 (G病), Crigler-Najjar 症候群などが知られている。

体質性黄疸の本邦における臨床統計として増田(1962年)<sup>1)</sup>, 浪久ら(1967年)<sup>2)</sup>, および滝野ら(1977年)<sup>3)</sup>の成績があり, 色素動態の解析や肝電顕像についての特徴的变化が報告されてきた. 今回我々は52歳女性で, 典型的なD-J症候群の1例を経験したので報告する.

症 例

患者: M. K., 52歳, 女性, 主婦  
 既往歴: 約30年前に黄疸を指摘されたことあり,  
 家族歴: 父親は健在, 母親は産後に死亡. 同胞は姉2人と兄が1人で, 子供は1人いるがいずれも黄疸を指摘されたものはない.

主訴: 全身倦怠感  
 現病歴: 昭和53年5月はじめより全身倦怠感, 嘔気があり近医にて尿検査をうけたが異常なしといわれた. 7月はじめにも同様の症状があるため7月15日から9月3日まで某医院に入院した. この間血清ビリルビンは2.2—3.1 mg/dlで, その他の肝機能検査には異常を認めなかった. 全身倦怠感, 不眠等の症状が軽快しないため当科を紹介され, 9月11日入院した.

入院時現症: 眼球結膜は軽度黄染, 手掌紅斑(-), クモ状血管腫(-), 心肺には異常な

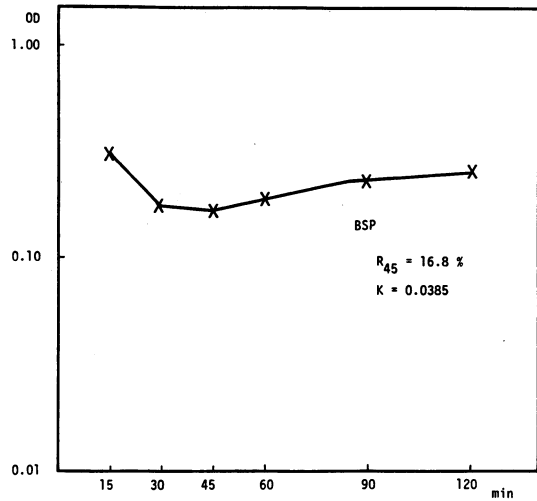


Fig. 1 Plasma disappearance curve of BSP. Rerising of BSP was noted from 60 to 120min.

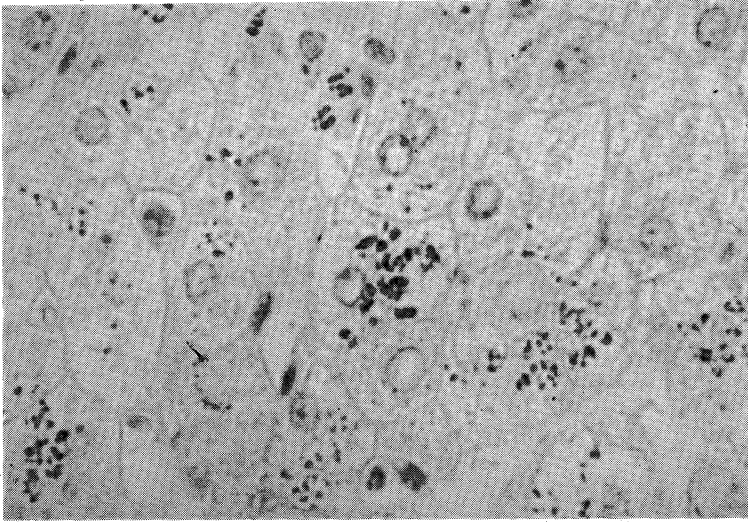
く, 肺肝境界は第6肋間, 肝は右肋弓下2cm触知し, 硬度は軟, 表面は平滑, 辺縁鋭で圧痛は認めなかった. また脾腫および腹水はみられなかった.

入院時検査成績: Table 1に示すように血清ビリルビンは3.1 mg/dlで, 直接型ビリルビンは69.2%であった. トランスアミナーゼは正常値で, HBs抗原, 抗体ともに陰性であった. ICG 15分停滞率3.6%と正常であった. BSPテストでは(Fig. 1)45分停滞率は16.8%と軽度の遅延を示し, 60分で19.4%, 90分で23%, 120分で24.8%と明らかな再上昇現象が認められた. また, 点滴胆道造影で胆嚢は造影されたが, 120分後でもっとも造影能がよく, 60分まではうすく造影され, いく分造影が遅延する傾向を認めた. なお, 総胆管もよく造影され, 拡張はなく器質的な病変は認められなかった.

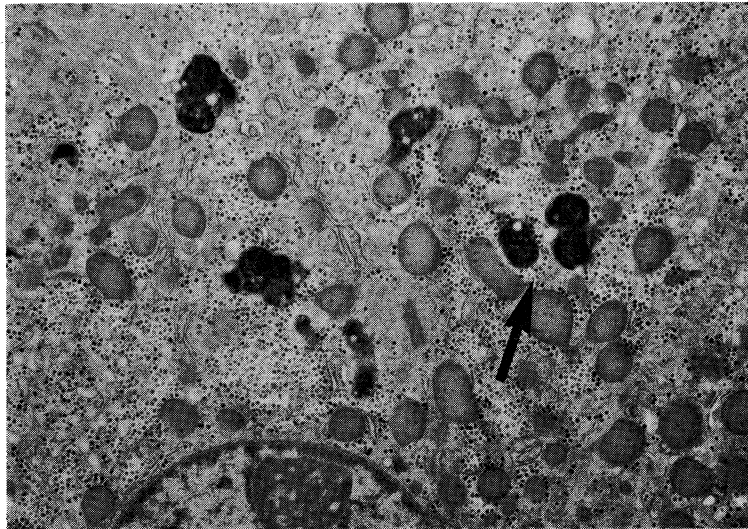
肝組織像: 9月14日盲目的肝生検を施行した. 採取された切片は緑黒色調を呈し, いわゆるblack liverの所見であった. 組織学的には肝小葉構造は保たれ, 門脈域にも細胞浸潤や線維の増生はみられないが, 肝細胞核の水腫様変性を散在性に認めるほか, 胞体内にリプフスチ

Table 1 Laboratory data on admission.

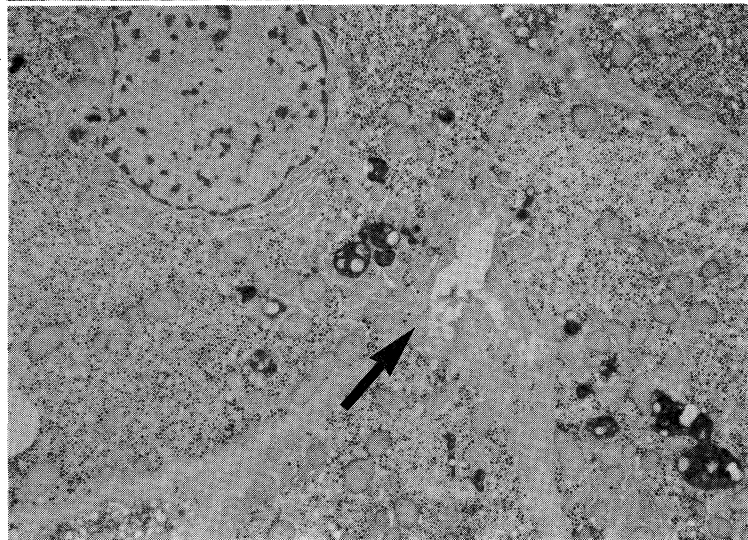
WBC 6400	GPT 13 I. U./l
RBC 504 × 10 <sup>4</sup>	GOT 7 I. U./l
Ht 42.7%	Crn 1.0 mg/dl
urine negative	BUN 7 mg/dl
stool negative	UrA 4.0 mg/dl
S. P. 7.9 g/dl	LDH 74 I. U./l
B. S. 88 mg/dl	LAP 20 I. U./l
A/G 1.46	IgG 1430
Bil 3.1 (D. 69.2%)	IgA 160
ALP 28 I. U./l	IgM 396
Chol 266 mg/dl	R <sub>15</sub> ICG 3.6%
TTT 3	HBs-Ag (-)
Alb 4.7 g/dl	HBs-Ab (-)
Glb 3.2 g/dl	CRP (-)
ChE 508 I. U./dl	RA (-)



**Fig. 2** Histological findings of liver specimen. Pigmented granules are noted in the hepatocytes. H. E. 400 $\times$ .



**Fig. 3** Typical D-J granules (arrow) are noted in the hepatocyte. 7500 $\times$ .



**Fig. 4** Dilated bile canaliculus with diminution of microvilli (arrow) is noted. 4500 $\times$ .

ン類似の黄褐色の顆粒状色素沈着 (Fig. 2) を認めた。この変化はとくに小葉中心部にやや著しい傾向があった。

**肝電顕像：**肝生検組織の一部をグルタルアルデヒド-オスミウム固定後、酢酸ウラニルとクエン酸鉛の二重染色を施し、電顕にて観察した。肝細胞質内には D-J 症候群に特有の顆粒 (Fig. 3) が存在し、とくに肝細胞周辺部に多く認められた。また、毛細胆管は拡張し microvilli の減少 (Fig. 4) も観察された。

## 考 察

本邦における体質性黄疸の実態調査は 1962 年<sup>1)</sup>、1967年<sup>2)</sup> および 1977年<sup>3)</sup> の 3 回行なわれており、これらを合計すると G 病 238 例 (37.8%)、D-J 症候群 298 例 (47.4%)、R 型 93 例 (14.8%) の計 629 例であった。これらの集計によると D-J 症候群がもっとも頻度が高く、G 病は日常临床上比較的多くみられるものの、肝生検上はほとんど変化を認めない点から症例報告される機会が少なく、したがって実際はもっとも高頻度に存在するものと考えられる。これに対して、D-J 症候群は黒色肝、BSP 再上昇現象など極めて特異的な病態を示すため、詳細な検討がなされてきた<sup>4)5)6)</sup>。

今回我々は 52 歳女性の定型的な D-J 症候群を報告したが、以下に本症例と従来の報告との比較検討を行ないたい。

まず発病年齢について、本症例では約 30 年前に黄疸を指摘されており、年齢的には 20 歳前半と推定される。増田の集計<sup>1)</sup> では、1—20 歳の発症が 58.2%、浪久ら<sup>2)</sup> らのそれは 84.7% で、いずれも若年者での発症が多い点で一致している。家族内発生について本症例では家族調査を行っていないが、黄疸を指摘されたものはいなかった。増田<sup>1)</sup> は 59%、浪久ら<sup>2)</sup> は 54.4%、また滝野ら<sup>3)</sup> は 38.8% という家族内発生率を報告しており、ほぼ 50% 以上に遺伝関係がみられるとされている。自覚症状として本症例では全身倦怠感、食欲不振を訴え、また肝も 1 cm 腫大が認められた。自覚症状は体質性黄疸全体

の 35.1—47.4% にみられるとの報告<sup>3)</sup> があり、肝腫大は D-J 症候群でもっとも頻度が高いとされている<sup>1)2)3)</sup>。血清ビリルビン値は本症例では 1.8 mg/dl から 3.3 mg/dl の間を動揺しており、長期間の観察では同一症例でもかなりの変動がみられることが明らかとなった。滝野ら<sup>3)</sup> は D-J 症候群で平均 3.48 mg/dl、R 型 4.75 mg/dl、G 病 2.90 mg/dl と R 型がもっとも高度の黄疸を来すとの統計を出しているが、この点は各報告とも一致しており<sup>1)2)3)</sup>、浪久ら<sup>2)</sup> は R 型では 6 mg/dl を越えるものが 3 分の 1 を占めていたと報告している。BSP 45 分停滞率は D-J 症候群で 76.4%<sup>3)</sup>、81.8%<sup>2)</sup> に異常が認められ、また再上昇現象については 91.2%<sup>2)</sup>、90.9%<sup>3)</sup> の頻度で認められており、BSP 再上昇現象は本症候群に極めて特異的であるとされている。本症例では 120 分値が 24.8% と最高値を示したが浪久らの統計<sup>2)</sup> でも 120 分値が最高値をとるものが多いことを示されている。南部ら<sup>4)</sup> は BSP 静注後経時的に採血し、上行性クロマトグラフィーを用いて血漿中の遊離型および結合型 BSP 濃度を求め、BSP 再上昇は結合型 BSP の増加にもとづくものと結論している。ICG については本症例では 3.6% と正常値であったが、D-J 症候群では 20.3% に 15 分停滞率の異常が認められ、再上昇現象も 7.5% にみられたとの報告<sup>3)</sup> がある。

胆嚢造影の可否について、D-J 症候群では不能であり R 型では可能であるとされ、両者の鑑別に用いられてきた。しかしながら浪久らの集計<sup>2)</sup> によれば経口法で可能な例は 29.2% に対し、経静脈法では 37.5% に可能であり、滝野らの集計<sup>3)</sup> でも経口法で 51.5%、経静脈法で 69.6% に造影可能であったとされている。本症例では経口法は施行していないが、点滴胆道造影法で胆嚢は造影された。しかしながら 120 分でもっともよく造影され 60 分までは十分な造影がえられなかった。この点に関し木原ら<sup>7)</sup> は <sup>125</sup>I-Biligrafin を用いて D-J 症候群の 6 例に胆嚢造影を行ない、全例 6 時間後によく造影されたという成績を報告している。このことは D-J 症候群で胆嚢造影陰性と判定される症例の中に

は、ビリグラフィンの排泄が遅延するため十分造影されるまでに時間がかかり、通常の造影時間内に造影されない場合もあるものと考えられる。

肝組織像に関して、D-J 症候群では黒色肝および肝内色素顆粒の存在がもっとも重要な診断基準とされており、浪久ら<sup>2)</sup>は76例中75例に、また滝野ら<sup>3)</sup>は96.3%に色素顆粒を認めたと報告している。増田<sup>1)</sup>はこの色素顆粒を化学的に検討し、水、有機溶媒、酸に不溶でアルカリに可溶である点、また赤外線吸収スペクトルでメラニンと類似している点などから、メラニン様物質であると結論し、タイロシン代謝障害に関連しているのではないかと推測している。肝電顕像については多数の報告がみられ<sup>8)9)10)11)</sup>。

毛細胆管の microvilli の減少、消失、空胞化、特有な色素顆粒の存在、毛細胆管周囲の ectoplasm の拡大、ゴルジ装置の肥大等の所見が報告されている。本症例でも特徴的な色素顆粒、毛細胆管の変化等が観察され、電顕像においても特有の変化を示した。

以上 D-J 症候群の1例を報告したが、色素顆粒の成因や BSP 再上昇現象の機序等まだ十分解明されていない点も多く、今後の研究の進展が期待される。

### 結 語

D-J 症候群の1例をその臨床像、肝組織および電顕像につき検討し若干の文献学的考察を加え報告した。

### 文 献

- 1) 増田正典：日本における特殊黄疸—Dubin-Johnson 症候群と Gilbert 病—, 日消誌, 59: 867—871, 1962.
- 2) 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). 日内誌, 60: 518—527, 1971.
- 3) 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—, 日消誌, 74: 1518—1528, 1977.
- 4) 南部勝司, 森近 浩, 高橋伸行, 浪久利彦, 有輪六朗：Dubin-Johnson 症候群の1症例—とくにその色素代謝について—, 肝臓, 6: 343—346, 1965.
- 5) 浪久利彦, 南部勝司, 森近浩, 金井卓也, 金城謙一郎, 高橋伸行, 黒田博之, 稲賀 齊：Dubin-Johnson 症候群の3例とその動態に関する考察. 肝臓, 9: 33—39, 1968.
- 6) 安斎哲郎, 野口英機, 井尾俊明, 秋野公孝, 安保内良和, 和田武雄, 坂本真一, 布施祐輔：Dubin-Johnson 症候群と Rotor 型過ビリルビン血症との対比観察—とくに Rotor 型過 bilirubin 血症における代謝, 移送障害の本態に関する一考察—, 肝臓, 10: 558—565, 1969.
- 7) Morita, M & Kihara, T.: Intravenous cholecystography and metabolism of meglumine iodiopamide (Biligraphin) in Dubin-Johnson syndromes. Radiology, 99: 57—60, 1971.
- 8) 三輪清三, 小藤田和郎, 伊藤 進, 徳弘英生, 佐藤忠夫, 町井 彰, 野沢陽一郎, 瀬田勝雄, 井沢明人：Dubin-Johnson 症候群と Gilbert 病. 肝臓 1: 191—202, 1960.
- 9) 中村 隆, 中村省三, 高橋 暁, 香取 瞭：Dubin-Johnson 症候群と Rotor 病. 肝臓 1: 202—211, 1960.
- 10) 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—160, 1971.
- 11) 谷川久一, 安倍弘彦, 都田格司, 奥田邦雄：体質性過ビリルビン血症の肝電顕所見. 肝臓 12: 160—163, 1971.