

胆石症を併存した Dubin-Johnson 症候群の 1 例

北海道大学第 1 外科

石村 美樹 真鍋 邦彦 田口 和典
 田村 元 大村 孝志 内野 純一

胆石症を併存した Dubin-Johnson 症候群 (以下 D-J 症候群) の 1 手術例を報告する。症例は 35 歳の男性で黄疸, 右季肋部痛を主訴とし, 点滴静注胆嚢・胆管造影法で, 結石の有無は不明であったが, 超音波検査で胆嚢内に音響陰影を伴った結石エコーが描出された。摘出胆嚢内には, コレステロール含量 98% 以上の 327 個のコレステロール胆石があった。術後肝機能検査所見は術前とほとんど変わりなく, 術後 3 日では血清総ビリルビン 5.6 mg/dl, 直接型ビリルビン 4.0 mg/dl と最高値を示したが, 経過は良好で, 術後 11 日で退院した。1988 年までの胆石症を併存した D-J 症候群の本邦報告例は本症例を含めて 24 例であった。D-J 症候群を併存しない胆石症手術例の年齢分布と比較して, 報告された 24 例中では 10 代, 20 代の若年者に胆石の併存が多かった。D-J 症候群の患者が腹痛を訴えた時は, 胆石症の併存も考慮して超音波検査を第一に行うことが必要である。

Key word: D-J syndrome with gallstone

はじめに

Dubin-Johnson 症候群 (以下 D-J 症候群) は Dubin and Johnson¹⁾ および Spring and Nelson²⁾ によって直接型高ビリルビン血症を主徴とする体質性黄疸として報告されて以来, わが国では 1980 年までに 353 例³⁾⁻⁶⁾ が集計されているが, 今回, われわれは胆石症を併存した D-J 症候群の 1 手術例を経験したので報告する。

症 例

患者: 35 歳, 男性。

主訴: 黄疸, 右季肋部痛。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 黄疸のため 7 歳, 14 歳時, および 15 歳時に入院し D-J 症候群と診断された。

入院時現症: 体格, 発育, 栄養状態は正常であった。眼球強膜および皮膚の黄染をみとめたが, 貧血はなかった。胸部理学的所見に異常なく, 腹部は平坦で, 右季肋部に圧痛を認めた。

臨床検査所見では一般検血に異常なく, 生化学検査で血清総ビリルビン 3.1 mg/dl, 直接型ビリルビン 2.6 mg/dl, と高値を示した (Table 1)。BSP 排出試験では, 30 分値 8.7%, 45 分値 8.5% と下降したが, 1 時間値では 10% と再上昇を認めた (Fig. 1)。一方, ICG 15

Table 1 Laboratory data on admission

1) Hematological :		BUN	12.1 mg/dl
WBC	5000 /mm ³	Cr.	0.95 mg/dl
St.	1 %	T.P.	7.5 g/dl
Seg.	56 %	T.chol.	100 mg/dl
E.	6 %	LCAT	58 U/ml
Ly.	37 %	FBS	90 mg/dl
RBC	485 × 10 ⁴ /mm ³	FFA	332 μEq/ℓ
Hb	13.5 g/dl	A/G	1.9
Ht	41 %	Alb.	66.0 %
Plt	23.7 × 10 ⁴ /mm ³	α ₁ -gl.	9.4 %
ESR 1hr	17 mm	α ₂ -gl.	9.6 %
2hrs	44 mm	β-gl.	9.4 %
CRP	(-)	γ-gl.	14.6 %
2) Biochemical :		3) Urinalysis :	
T.Bil.	3.1 mg/dl	Urobilinogen	(+)
D.Bil.	2.6 mg/dl	Bilirubin	(+)
GOT	15 IU/ℓ	Protein	(±)
GPT	12 IU/ℓ	Glucose	(-)
LDH	115 IU/ℓ	4) Others :	
LAP	27 IU/ℓ	ICG R ₁₅	5.3 %
γ-GTP	6 IU/ℓ	HBs-Antibody	(+)
Amylase	240 IU/ℓ	Bleeding time	2 min.
CHE	3859 IU/ℓ	Clotting time	9 min.
ALP	115 IU/ℓ	Prothrombin time	11.8 sec.
TTT	4.7 K.E.	Hepaplastin test	133 %
ZTT	17.8 K.E.	Fibrinogen	259 mg/dl
Na	143 mEq/ℓ	FDP	10 μg/ml ↓
K	4.2 mEq/ℓ		
Cl	100 mEq/ℓ		
Ca	4.2 mEq/ℓ		

分値は 5.3% と正常であった。

Drip infusion cholecystocholangiography (DIC) では総胆管および胆嚢は造影されたが, 結石の有無は

<1990年4月11日受理> 別刷請求先: 石村 美樹
 〒060 札幌市北区北15条西7丁目 北海道大学医学
 部第1外科

Fig. 1 The plasma BSP concentration 60 to 180 minutes after injection is greater than that at 45 minutes.

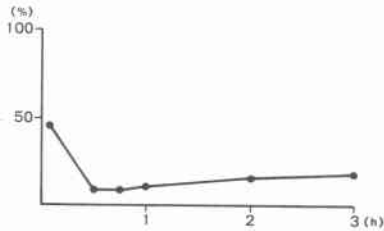


Fig. 2 DIC: The common bile duct and gallbladder were visualized by DIC, but the gallstone was not demonstrated.



不明であった (Fig. 2).

超音波検査では胆嚢内に音響陰影を伴った結石エコーが描出された (Fig. 3).

以上より、D-J 症候群に併存した胆嚢内結石症と診断し、昭和62年3月27日手術を施行した。

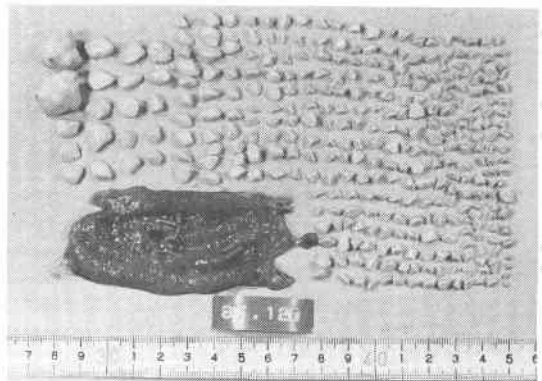
開腹したところ腹水はなく、肝表面は平滑で黒色を呈し、D-J 症候群の特徴を備えていた。胆嚢には軽度の炎症所見があり、多数の結石を触知し、胆嚢摘出術を施行した。術中胆道造影では、異常所見はなかった。肝右葉より肝生検をし、閉腹した。

摘出した胆嚢内には、接面形成および層状構造のあるコレステロール胆石が327個あり、赤外線分光光度計

Fig. 3 Ultrasonography showed a strong echo with acoustic shadow in the gallbladder.



Fig. 4 Operative specimen: The gallbladder contained 327 cholesterol gallstones.

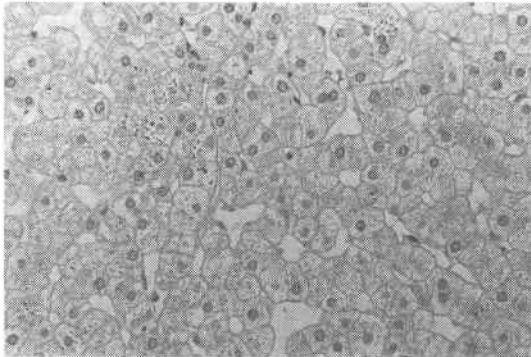


による結石成分分析ではコレステロール含量98%以上であった (Fig. 4).

病理組織所見では肝組織に、胆汁うっ滞、fibrosis、cirrhosisなどの所見はなく、中心静脈付近の肝細胞を中心に、胞体内にD-J症候群の際に特徴とされる黒褐色の色素顆粒が認められた (Fig. 5).

術後肝機能検査所見は術前とほとんど変わりなく、術後3日では血清総ビリルビン5.6mg/dl、直接型ビリ

Fig. 5 HE Stain $\times 400$. Photomicrograph shows pigmentations in liver cells.



ルビン4.0mg/dlと最高値を示したが、経過は良好で、術後11日に退院した。

考 察

D-J 症候群は、体質性黄疸の一病型であり、常染色体劣性遺伝である。予後は良好で治療を必要としない。病態生理は、肝細胞小胞体でグルクロン酸抱合を受けたビリルビンの毛細胆管への排出障害による直接型高ビリルビン血症である。本症の発症年齢は10~20歳の間にピークがあり⁹⁾、男が71.1%を占める。臨床症状は、全身倦怠感、腹痛、黒色尿、軽度の肝腫大などであるが、腹痛は注意すべき症状とされ、22.3%に見られたという⁹⁾。

診断には直接型高ビリルビン血症、BSP 試験再上昇、黒色肝、Dubin-Johnson 顆粒、尿中コプロポルフィリン異性体 I/III 比の逆転などが重要である。

D-J 症候群における胆石併存率は、Dubin⁷⁾によると50例中5例10%と高率であるが、著者の調べた1988年までの本邦報告例では本症例を含めて24例の報告⁹⁾⁻³⁰⁾があるにすぎず、Dubin の報告より頻度は低いと思われる (Table 2)。

これら24例の男女比は17:7で、男性に多い。年齢は19~66歳で、10代1例(4.2%)、20代5例(20.8%)、30代7例(29.2%)であった。帯広協会病院外科で昭和54年から昭和60年6月の間に手術した胆石症例数は391例であるが、10代1例(0.3%)、20代20例(5.1%)、30代60例(15.3%)、40代78例(19.9%)、50代85例(21.7%)、60代84例(21.5%)、70代60例(15.3%)、80代3例(0.8%)であった。これらを比較すると、報告されたD-J 症候群では、10代($p < 0.01$)、20代($p < 0.01$)の若年者に胆石の併存が多いといえる。また、

Table 2 Dubin-Johnson syndrome with gallstone in Japan

No.	Author	Year	Age	Sex	Visualization of gallbladder	Nature of gallstone	
						GB	CBD
1	Naka	1966	27	M	+	C	
2	Okumura	1966	65	F	+	unknown	
3	Ohhira	1970	31	F	-	C	
4	Takahashi	1972	46	M	+	C	
5	Yashuhara	1972	53	M	unknown	C	
6	Hatakeyama	1974	38	F	unknown	C	
7	Sugioka	1974	33	M	+	C	
8	Aikawa	1975	41	M	-	C	
9	Kuchiba	1976	37	M	-	unknown	
10	Yanagi	1976	49	F	-	C	
11	Tamiya	1977	34	M	unknown		C
12	Arai	1978	23	F	-	C	
13	Kishimoto	1980	27	M	+	C	
14	Yamamoto	1981	32	M	-	unknown	
15	Aoki	1981	49	M	-	C	
16	Furuya	1982	65	M	+	unknown	
17	Hashimoto	1984	64	M	+	C, P	
18	Kubo	1984	27	M	-	C	
19	Tsukamoto	1984	66	F	unknown	C	
20	Nakajima	1985	26	M	unknown	unknown	
21	Matsuda	1985	19	F	unknown	C	
22	Kuroiwa	1986	56	M	unknown	C	
23	Shimada	1986	56	M	-	C	
24	Ishimura	1989	35	M	+	C	

GB: gallbladder. CBD: common bile duct
C: cholesterol gallstone. P: pigment gallstone

柴田ら³¹⁾による胆石症全体の年齢分布 ($n=457$) と比較しても10代 ($p < 0.03$)、20代 ($p < 0.01$) の若年者に同じことがいえる。しかし、若年者に多いという病態生理は不明である。D-J 症候群は若年より胆道系の検査を施行され、胆石症を発見されやすいのに比べ、D-J 症候群を併存しない胆石症は無症状胆石症もあり、若年時に胆石を発見されにくいということが原因とも考えられる。

D-J 症候群に併存した胆石症の報告例は1例を除いて、すべて胆嚢内結石であった。コレステロール胆石1個と色素胆石2個を含む胆嚢内結石症が1例あったが、総胆管結石症の1例を含めて、記載のある17例中16例は、すべてコレステロール胆石であった。結石の個数は1~327個であり、自験例はコレステロール胆石であり、個数は最も多かった。

D-J 症候群におけるコレステロール胆石の成因として胆汁中のコレステロール分泌過剰と胆汁酸および磷脂質の排出障害が考えられている³²⁾。また直接型ビリルビンの肝より胆汁への排出障害のため、胆汁中のビリルビン濃度が正常より低く、色素胆石ができにくいと考えられる。一方、D-J 症候群の胆汁酸排出障害については否定的な意見³³⁾もあり、D-J 症候群における胆石の成因については尚、不明な点が多い。

自験例の血清胆汁酸分画の内、コール酸 $1.34\mu\text{M/l}$ 、ケノ・デオキシコール酸 $0.97\mu\text{M/l}$ 、ウルソ・デオキシコール酸 $0.46\mu\text{M/l}$ 、デオキシコール酸 $0.79\mu\text{M/l}$ 、グリコウルソデオキシコール酸 $0.4\mu\text{M/l}$ と高値を示した。

D-J 症候群の患者が腹痛を訴えた時は、胆石症の併存も考慮して検査を行う必要がある。しかし、経口法および静脈法による胆嚢造影の陽性率は、51.5%、69.6%とあまり高くはなく⁵⁾、本邦報告24例中でも不明の7例を除いて、胆嚢造影陽性率は経口法、静脈法をあわせて8例(47.1%)と低く、自験例のように胆嚢陰影陽性でも胆石の診断が不能のことがある。診断率の高い超音波検査を第一に選択すべきと考える。

35歳、男性の、胆石症を併存した Dubin-Johnson 症候群の1例を文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) Dubin IN, Johnson FB: Chronic idiopathic jaundice with unidentified pigment in liver cells. *Medicine* 33: 155-197, 1954
- 2) Sprinz H, Nelson RS: Persistent non-hemolytic hyperbilirubinemia associated with lipochrome-like pigment in liver cells, report of four cases. *Ann Int Med* 41: 952-962, 1958
- 3) 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, 1958
- 4) 浪久利彦: 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
- 5) 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: 56-65, 1978
- 6) 滝野辰郎, 高橋示人: Dubin-Johnson 症候群. *日臨* 45: 586-587, 1987
- 7) Dubin IN: Chronic idiopathic jaundice, a review of fifty cases. *Am J Med* 24: 268-292, 1958
- 8) 中嘉一郎, 松岡 弘, 石井只正: Dubin-Johnson 症候群の2例. *日消病会誌* 63: 52, 1966
- 9) 奥村英正, 八田真人, 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: 胆石症を伴った Dubin-Johnson 症候群の1例. *大原病年報* 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: 1277, 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* 74: 123, 1972
- 13) 畠山勝義, 城西昭夫, 土屋 克: 胆石症を合併した Dubin-Johnson 症候群の1例. *新潟医学会誌* 88: 343-344, 1974
- 14) 杉岡武彦, 中江導義, 久下 博ほか: 胆石症を伴った Dubin-Johnson 症候群の1例. *日内会誌* 63: 405-406, 1974
- 15) 相川啓子, 三國市悦, 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
- 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) 柳 郁夫, 井出裕雄: Dubin-Johnson 症候群を併存した胆石症の1手術例. *臨外* 31: 657-660, 1976
- 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. *北勤医誌* 4: 91-94, 1977
- 19) 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
- 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: 1275-1276, 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) 橋本雅夫, 杉本恵洋, 榎本光伸ほか: Dubin-Johnson 症候群に合併した胆石症の1例と、その文献的考察. *日臨外医会誌* 45: 728-732, 1984
- 25) 久保正二, 酒井克治, 木下博明ほか: 胆石症を合併した Dubin-Johnson 症候群の1例. *日臨外医会誌* 45: 1133-1139, 1984
- 26) 塚本拓司, 米山桂八, 固武健二郎ほか: 胆嚢結石を合併した Dubin-Johnson 症候群の1手術例. *臨外* 39: 1791-1794, 1984
- 27) 中嶋孝治, 溝淵 昇, 畑 真ほか: Dubin-Johnson 症候群に合併した胆石症の1例. *日消病会誌* 82: 2874, 1985
- 28) 松田光郎, 嶋崎陽一, 川口洋祐ほか: 胆石症を合併した Dubin-Johnson 症候群の1例. *日大医誌* 44: 149, 1985
- 29) 黒岩丈清, 西岡正好, 塩路信人ほか: 胆石症を合併した Dubin-Johnson 症候群の1例. *和歌山医誌* 37: 91-95, 1986

- 30) 嶋田浩介, 佐々木政一, 石田 淳ほか: 胆石症を合併した Dubin-Johnson 症候群の 1 例. 外科診療 28 : 1616-1619, 1986
- 31) 柴田耕司, 石原扶美武, 亀田治男: 胆石症・胆道感染症. 本邦臨床統計集, 日臨 41 : 580-588, 1983
- 32) Shaffer EA, Small DM : Biliary lipid secretion in cholesterol gallstone disease: The effect of cholecystectomy and obesity. J Clin Invest 59 : 828-840, 1977
- 33) Alpert S, Mosher M, Shanske A et al : Multiplicity of hepatic excretory mechanism for organic anions. J Gen Physiol 53 : 238-247, 1969

A Case Report of Dubin-Johnson Syndrome with Gallstones

Haruki Ishimura, Kunihiko Manabe, Kazunori Taguchi, Motoshi Tamura,
Takashi Ohmura and Jun-ichi Uchino
First Department of Surgery, Hokkaido University School of Medicine

We had one cholecystectomized case of Dubin-Johnson syndrome (D-J syndrome) complicated with gallstones, a 35 year old man with jaundice and right hypochondralgia. His common bile duct and gallbladder were visualized by Drip Infusion Cholecystocholangiography (DIC), but no gallstones appeared. Ultrasonography showed a strong echo with acoustic shadow in the gallbladder, which on cholecystectomy contained 327 cholesterol gallstones. They consisted of more than 98% cholesterol. His postoperative liver function was almost the same as the preoperative one. On the 3rd postoperative day his maximum level of serum total bilirubin and direct bilirubin were 5.6 mg/dl, 4.0 mg/dl respectively. His postoperative course was uneventful. A total of 24 such cases are reported in Japan to 1988, including our case. In these cases, younger generation from 10 to 29 years old is more frequently complicated with gallstones, compared with the same generation of operated gallstone cases without D-J syndrome. When patients with D-J syndrome complain of abdominal pain, it is important to check for gallstones by ultrasonography at first too.

Reprint requests: Haruki Ishimura First Department of Surgery, Hokkaido University School of Medicine
W-7, N-15, Kita-ku, Sapporo, 060 JAPAN
