

ICG 排泄遅延例の一家系

川崎医大 消化器 I 内科

山本 晋一郎, 松江 右文

大橋 勝彦, 平野 寛

川崎医大 実験病理

難波 正義

(昭和49年12月21日受付)

Delayed Clearance of Plasma Indocyanine Green Observed in a Family

Shinichiro Yamamoto, Migifumi Matsue,

Katsuhiko Ohashi and Yutaka Hirano

Division of Gastroenterology I, Kawasaki Medical School

Masayoshi Namba

Department of Experimental Pathology, Kawasaki Medical School

(Accepted on Dec. 21, 1974)

BSP が正常で ICG の高度停滞を示す 24 歳の男子の症例を呈示する。検査成績では BSP 試験が正常 ($R_{45}BSP=3.5\%$) に比べて ICG の排泄遅延 ($K_{ICG}=0.033$) がみられる他には肝機能の異常を認めなかった。同じタイプの ICG の異常が兄および妹にもみられ K_{ICG} は各々 0.028 と 0.027 であった。これに対し母親のそれは 0.173 であった。これらの家族性にみられた ICG と BSP の解離の原因は不明であるが、遺伝形式は優性遺伝と考えられる。血清と ICG の混和物をセファテックス G-200 カラムクロマトグラフィーで分画すると血清は I (19 S), II (7 S) および III (4 S) の 3 峯にわかれる。ICG は主として I, II 峯に結合していた。III 峯 (アルブミン) にはわずかに結合しているにすぎなかった。この患者血清の流出パターンは正常対照者に比較して顕著な変化を認めなかった。この患者の染色体分析も特に異常を認めなかった。本症例のごとく一家族の同胞全員が同じ ICG の異常を示した例は未だ報告がなく、この異常が遺伝的性格のつよいものであることを示唆している。

A case of 24 year-old man who showed highly delayed clearance of plasma indocyanine green (ICG) with normal decay of plasma bromsulphalein (BSP) was presented. Laboratory examinations showed normal liver function except delayed clearance of ICG ($K_{ICG}=0.033$) compared with normal BSP clearance ($R_{45}BSP=3.5\%$). The same type of ICG abnormalities was also found in his elder brother and younger sister, K_{ICG} of whom was 0.028 and 0.027, respectively, whereas that of the mother was 0.173. Although the cause of these familiarly observed

ICG-BSP discrepancy remained to be elucidated, the mode of transmission seemed to be dominant. Mixture of serum and ICG was fractionated by Sephadex G-200 column chromatography and serum was separated into three peaks, I (19s), II (7s) and III (4s). ICG mainly binds with I and II peaks, to the lesser extent with III (albumin). The elution pattern of this patient's serum showed no remarkable changes compared with normal control. Analysis of the patient's chromosome revealed no particular abnormalities. Such cases as ours that all the siblings in a family showed the same kind of ICG abnormalities have never been reported yet and this disorder seemed to be highly genetic.

緒言

ICG (Indocyanine green) と BSP (Bromsulphalein) とはよく相関することが知られているが、症例によっては両者の解離をみることもあり、慢性肝炎活動型や肝硬変において BSP 試験が ICG 試験より異常のつよい症例を認めたとの報告がある¹⁾。これに対し、ICG 試験が高度の異常を示し BSP 試験が正常である例は極めて稀で、現在までに10数例の報告があるにすぎない。これらの症例では ICG の排泄障害が極めて高度であることから、ICG の生物学的特異性、投与量、血清蛋白との結合などが問題となり、この面からの検討がおこなわれている。さらにこのような高度の ICG 停滞を示す例には、肝機能が正常であり、しかも家族性にみられる症例があることから浪久ら²⁾ は本症に「体質性 ICG 排泄異常症」の名称を提唱している。しかしながら同一家族内の複数者に ICG と BSP の解離を示すという報告はほとんどなく、解離の度合が軽度であるもの²⁾ や、近親婚家系内に認められたという報告³⁾ があるに過ぎない。今回我々は一家族内の同胞全員に著しい ICG と BSP の解離を認めた例を経験したので報告する。

症例と方法

発端者は24歳の健康な男子で、既往歴、家族歴ともに特記すべきものはない。健康人を対象とする ICG 試験で15分値が95%と高度の停滞がみられたため再検したところ、ICG 15分値

90%、BSP 45分値は3.5%と両者の解離が著明であった。この症例の家族は母親および兄、妹と本人の4人家族である(図1)。各人について

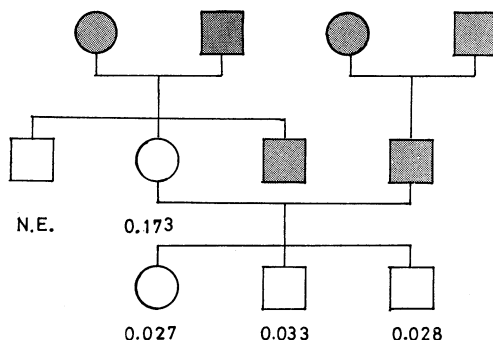


Fig. 1. Family of the patient. Numbers under each person show K_{ICG} . N.E.=not examined.

て ICG, BSP および他の肝機能検査を行なった。ICG は 0.5 mg/kg, BSP は 5 mg/kg を負荷し60分まで経時的に採血して血漿消失率 (K 値) を求めた。表1に示すように発端者、兄、妹の3人に ICG が80%以上の停滞を認めたが、BSP はいずれも正常であった。これに対し母親は ICG, BSP とともに正常であった。他の肝機能検査では全員異常を認めなかった。

次に血清蛋白と ICG の結合をみるため、血清 1 ml に ICG (20 mg/dl) 1 ml を in vitro で混和し、室温で1時間放置した後、0.01M 磷酸緩衝液 (pH 7.4) を用い、Sephadex G-200 カラムクロマトグラフィー (26×300 mm) を行なった。3 ml ずつ試験管に採取した後、分光光度計にて蛋白濃度は 280 m μ , ICG 濃度は

Table 1. Laboratory Findings of the Family

	Patient	Mother	Brother	Sister
I. I.	6	6	7	5
S. P.	7.1	6.7	7.1	7.0
Alb	4.4	4.1	4.3	4.2
Glb	2.7	2.6	2.8	2.8
A/G	1.63	1.58	1.54	1.50
ChE	326	328	319	378
AIP	38	28	34	69
Chol	204	182	189	249
UreaN	8	18	14	19
GPT	13	11	7	11
GOT	14	14	13	14
HB-Ag	(—)	(—)	(—)	(—)
ICG ₁₅ (%)	90	6.9	88	83
BSP ₄₅ (%)	3.5	2.5	3	2

805 mμ で測定した。

さらに本症例は遺伝的色彩が濃厚なため、患者の末梢血より白血球を培養し Moorhead らの方法⁴⁾ に従って染色体の検討を行なった。

結 果

1. ICG および BSP の血中消失曲線

ICG および BSP を負荷後 15 分までは 5 分おきに 60 分までは 15 分おきに採血して血中の色素濃度を求め片対数上にプロットすると、それぞれ図 2 に示すごとき 曲線がえられた。ICG は 30 分まで、BSP は 45 分まで直線状下降を示した。浪久ら⁵⁾ は消失曲線が 20 分から 25 分にかけて平坦になり、ステップ形成がみられることを本症者の特徴であると提唱しているが、我々の症例ではステップ形成はみとめられなかった。

2. 遺伝的關係

本症例の家族は図 1 に示した如く父親は昨年胃潰瘍のため死亡しているため、母親と本人を含む兄妹 3 人について検討を行なった。図 1 中の数字は K_{ICG} を示す。母親は K = 0.173 と正常であるのに比し、子供 3 人ともに K = 0.027 - 0.033 と著明な低下を認め、ICG の血中消失曲線も図 3 に示すように兄妹 3 人ともに同じよ

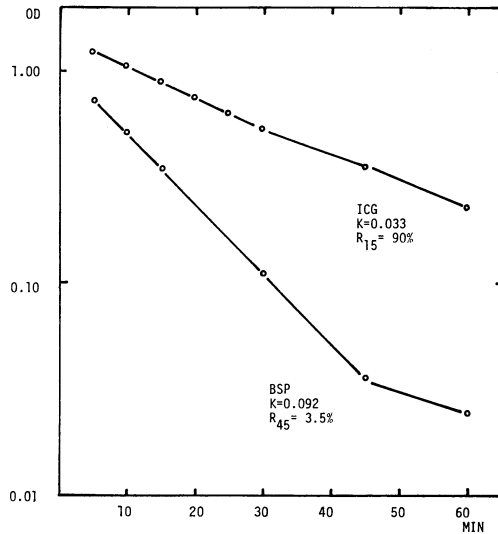


Fig. 2. Plasma disappearance curve of ICG and BSP.

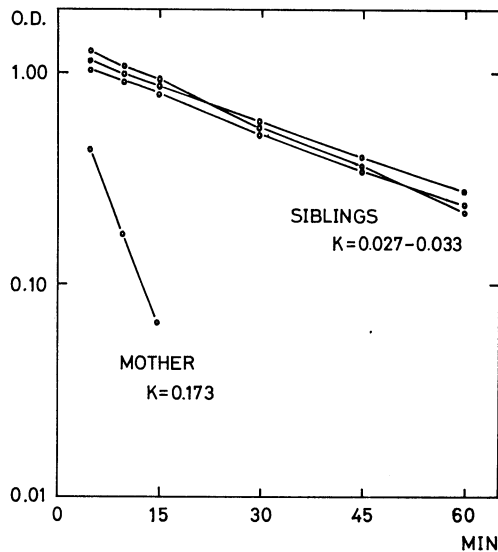


Fig. 3. Plasma disappearance curve of ICG of mother and siblings.

うなパターンを示した。母親の弟については遠隔地に居住しているため、今回は調査していない。父親が死亡している点、また父親の兄弟がいない点から父系の遺伝を確認する手段はないが、母親が全く正常である点を考慮すると父系からの遺伝の可能性が極めて強い。遺伝形式は優性遺伝が考えられる。

3. ICG と血清蛋白との結合

Sephadex G-200 によるカラムクロマトグラフィの結果は図4に示すように、正常対照例でも解離例でも血清蛋白は Flodin らの報告⁶⁾の如く3峯に分かれ流出の早いものから I 峯(19S), II 峯(7S) および III 峯(4S) とした。ICG も同じく3峯に分かれたが主として I 峯(リボ蛋白)に結合しているのがみられ、III 峯(アルブミン)との結合は僅かしかみられなかった。解離例と正常対照の間には分離パターン、結合比とも有意の差がみられなかった。

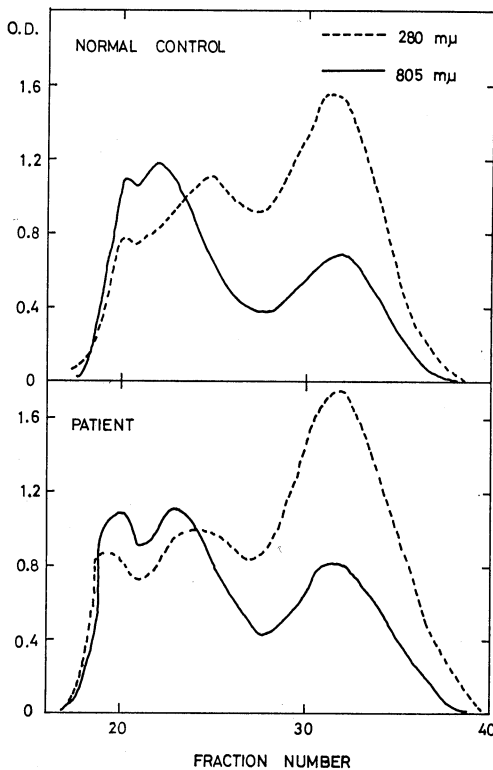


Fig. 4. Chromatographic pattern of serum protein and ICG utilizing Sephadex G-200.

4. 染色体分析

本症例においては兄妹3人すべてに ICG の高度停滯がみとめられた点から遺伝的色彩の濃厚な例と考え染色体分析を行なった。図5は本症例の末梢血より分離した白血球の染色体を示したものであるが、常染色体および性染色体と

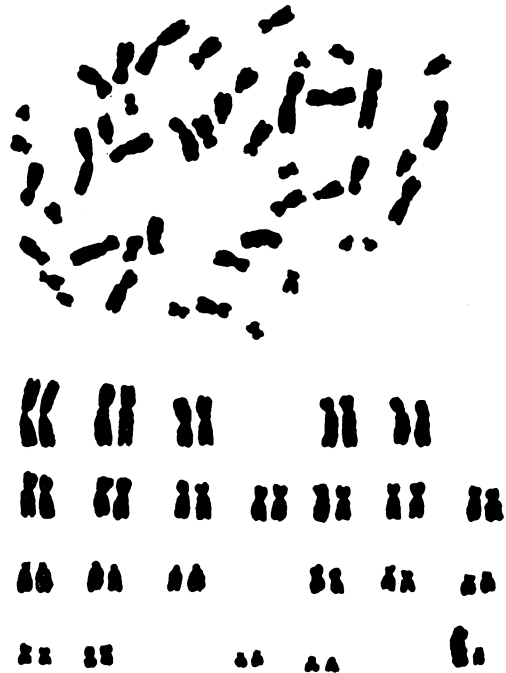


Fig. 5. Chromosome of this patient.

もに異常を認めなかった。

考 察

ICG が高度停滯を示し BSP が正常である例は表2に示したごとく、我々の慢性肝炎の例も含め12例報告があり最近の学会発表も含めると20例を越す症例が報告されている。表2からも明らかなように肝炎例は12例中3例、Gilbert病は1例、それ以外は肝機能検査上全く異常のない症例である。すなわち ICG 異常症の3分の2は肝疾患のない健康者にみられるということは注目し値する。本症例において家族内集積が濃厚にみられたこと、とくに兄妹3人全員に解離を認めた点は従来の報告にはみられない。浪久ら²⁾は ICG 高度停滯例の父親に ICG 15分値17%、BSP 45分値4.5%の軽度の解離を認めた例を報告し、先天性あるいは体質性の色素移送異常と考え「体質性 ICG 排泄異常症」の名称を提唱している。他方、口羽ら³⁾は近親婚家系の3代にわたる調査によって一家系内20名中5名の ICG 排泄遅延例を認め、常染色体劣性遺

Table 2. Cases with Discrepancy between ICG and BSP

Patient	Diagnosis	R ₁₅ ICG	R ₄₅ BSP	K _{ICG}	Reporter	Year
32 M	serum hepatitis	57.3	12	0.023	Kikuchi	1968
18 M	Gilbert	—	8.5	0.029	Shibata	1969
41 F	Epigastralgia	—	4.5	0.020	Shibata	1969
24 M	chronic hepatitis	73	7	0.016	Haga	1971
27 F	healthy	—	4.9	0.026	Nakagawa	1972
33 M	fatigue	73.5	5.5	0.023	Mori	1972
49 M	peptic ulcer	80	5	0.014	Kawasaki	1972
53 F	cholelithiasis	89	2.9	0.023	Namihisa	1973
35 M	duodenal ulcer	50	4.5	0.017	Namihisa	1973
29 F	aurantiasis	70.2	3.4	0.024	Namihisa	1974
16 F	pul. paragonimiasis	70	—	0.017	Kuchiba	1974
30 M	chronic hepatitis	102	7	0.018	Yamamoto	1974

伝であると推測している。我々の症例においては兄妹全員に異常が認められた点から優性遺伝であると考えたが、染色体分析で異常がみとめられなかった点から極めて僅かの遺伝子の変化に基づくものであることが推定される。現在までの報告を分析すると、肝炎経過中のもの、Gilbert 病に合併したもの、および肝機能検査上全く異常の認められないものの3群に ICG 高度停滞症が報告されているが、家族内集積のみられた例は肝炎経過中のものや Gilbert 病の例にはなく、すべて肝機能正常群にみられることは、先天性、体質性の異常にもとづくものであることを支持すると考えられる。これに反して、肝炎経過中の例で最初 ICG と BSP が相関していたにもかかわらず徐々に両者の解離が強くなった例⁷⁾を経験しており、この症例では家族内に異常者を認めなかった。従って本論文で報告した先天的遺伝的な ICG 排泄異常症のほかに、肝炎経過中に異常を“獲得する”後天的な ICG 排泄異常症も存在すると我々は推測している。

本症の原因については、ICG と BSP の生物学的特異性の相違、負荷量の差、血清蛋白との結合などの面から検討が行なわれているがまだ一定の見解はえられていない。ICG と血清蛋白との *in vitro* での結合パターンについて、川崎ら⁸⁾は本症者ではⅢ峯のアルブミンと結合する ICG の相対比が大きいと報告している。

浪久ら²⁾はⅠ峯に含まれる ICG が正常対照と比べて多いと報告している。また大久保ら⁹⁾は Gilbert 病合併例では正常例とほとんど流出パターンに差が認められないが、非合併例ではⅢ峯の ICG が減少しⅠ峯に多く含まれていると報告している。我々の症例では正常対照例と比較して結合パターンは基本的に差異を認めなかった。

浪久ら⁵⁾は本症者の肝生検標本の光顕的および電顕的検索を加え、光顕的には肝の基本構造の変化を認めないが、電顕的には lipofuscin 顆粒の増加、Disse 腔内の reticulum fiber の増加、小胞体の細分化、mitochondria の腫大、paracrystalline 包入体の出現などの所見がみられることから、体質性黄疸と本質的には同一の疾患単位であると考えている。肝細胞の ICG の取り込みの障害は、ICG と血清蛋白との結合、ICG と肝内蛋白との結合、あるいは肝細胞膜の透過性のいずれかの障害にもとづくと考えられるので、今後、後2者の点について更に検討を加える必要がある。

本論文の要旨は第9回日本肝臓学会東部会(仙台)において発表した。稿を終るに臨み、本研究に御助力いただいた中央検査部上田智教授および竹田千代氏に心から感謝する。

参 考 文 献

- 1) 浪久利彦: ICG と BSP の解離について. 第4回犬山シンポジウム, 1: 91—99, 1972.
- 2) 浪久利彦, 南部勝司, 小林教雄, 黒田博之, 久内 徹: 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; 日消会誌, 70: 966—976, 1973.
- 3) Kuchiba, K. and Kondo, T.: Studies on Familially Observed Delay in Clearance of Plasma Indocyanine Green, 肝臓, 15: 223—227, 1974.
- 4) Moorhead, P. S., Nowell, P. C., Mellman, W. J., Battips, D. M. and Hungerford, D. A.: Chromosome preparations of leucocytes cultured from human peripheral blood, Expt. Cell Res., 20: 613—616, 1960.
- 5) 浪久利彦, 南部勝司, 小林教雄, 黒田博之: 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—日消会誌, 71: 168—173, 1974.
- 6) Per Flodin and Johan Killander: Fractionation of human serum proteins by gel filtration, Biochim. Biophys. Acta, 63: 403—410, 1962.
- 7) 山本晋一郎, 平野 寛: ICG と BSP が著明な解離を示した2症例. 第9回日本肝臓学会東部会講演要旨, 1974年12月(仙台).
- 8) 川崎寛中, 合馬 紘, 坂口正剛, 富永喜久男, 平山千里: ICG 高度停滞症例の臨床的研究. 医学のあゆみ, 83: 474—475, 1972.
- 9) 大久保秀樹, 武者広隆, 小藤田和郎, 奥田邦雄: ICG, BSP 解離5症例の検討(特に Gilbert 病合併としからざるものとの比較) 第16回日本消化器病学会抄録, 1974年9月(秋田).