

29-Ⅲ-09

MRP2の変異を確認したDubin-Johnson症候群 (DJS)
3例の肝組織所見について

町田 育男¹⁾、涌沢 伸哉¹⁾、林 久男¹⁾、
矢野 元義²⁾

北陸大学 薬学部 薬物治療学教室¹⁾

名古屋大学 医学部 消化器内科²⁾

DJSは予後良好な過比血症の1つであるが、多彩な薬物代謝障害を持つ。本症ではmultidrug resistance protein 2 (MRP2, canalicular multi-organic anion transporter; cMOAT) の変異が同定され、代謝異常の病因が明らかになった。C型肝炎を合併したためDJS顆粒の減少、黄疸の増強のため、その臨床診断が困難であった症例をふくめ、3名の電子顕微鏡所見を見直し、報告する。

【患者及び方法】女性1名、男性2名、直接型過比血症、rebound in BSP testを示した。MRP2遺伝子変異は2名が、homozygous、1名はcompound heterozygousであった。症例3は当初より慢性肝炎の合併が疑われ、その後、HCV陽性であることが判明したので30年後に2回目の肝生検をした。

針生検で採取した肝組織を、(1) 光顕、(2) 電顕に供した。電顕用にはオスミウム酸固定、エボン包埋し、超薄切片を作製した。鉛染色をして、JEM100CX (JEOL)の透過像を鏡、撮影した。症例3の2回目の肝組織には(3) 微小領域元素分析も加えた。組織の一部を細切し2.5%グルタールアルデヒドにて固定、2.3M蔗糖液を介し液体窒素で凍結した。凍結超薄切片を金メッシュに乗せ、無染色で鏡した。NORAND/VOYAGER IIIを装着したJEM2010 (JEOL)を使用して、TEM像観察と肝細胞内顆粒をEDSにより分析した。

【結果】光学顕微鏡：2名の肝組織は典型的なDJS (DJS顆粒を認める他は正常な肝形態) であった。HCV陽性の症例3は、初診時にはDJS顆粒の減少、グネ炎を、30年後には、肝硬変となり、減少したDJS顆粒の一部は鉄染色陽性であった。電子顕微鏡：肝炎の合併のない2名の肝細胞では多数のDJS顆粒と、正常と区別できない毛細胆管像をみた。症例3の1回目の肝細胞には、DJS顆粒のほか、毛細胆管周囲のミエンリン様封入体が散見されるが、毛細胆管に明らかな異常はなかった。強い黄疸を示す30年後には、数を減じた顆粒には鉄が同定された。ミエンリン様封入体は肝細胞全域に多数出現した。毛細胆管自身の変化は軽微であった。

【結論】MRP2はDJSの責任遺伝子であるが、その存在部位である毛細胆管膜の形態的变化は通常の電子顕微鏡では確認できないと思われる。DJSにC型肝炎が合併すると、特徴的は顆粒の量的、質的变化、黄疸の増強など臨床像が変化するので注意が必要である。