

研修医のための教育講座

ビリルビン代謝からみる黄疸の臨床

上 裕 俊 法

近畿大学医学部附属病院臨床検査医学部

Clinical aspect of jaundice on the view from bilirubin metabolism

Toshinori Kamisako

Department of Clinical Laboratory Medicine Kindai University Faculty of Medicine

はじめに

黄疸は何らかの原因で血中のビリルビンが増加した状態をいう。通常、血中ビリルビンが2~3 mg/dL を越えるとは眼球結膜の黄染により気付かれる。これは眼球結膜のエラスチンがビリルビンに対し高い親和性を有するからと考えられている。日常診療で遭遇する黄疸の原因は肝胆道疾患である事が多いが、他にも様々な原因で起こる。

従来、高ビリルビン血症をおこす機序は、①ビリルビン合成系の亢進、②非抱合ビリルビンの肝細胞への取込の低下、③抱合能の低下、④抱合ビリルビンの胆汁への排泄の低下によるとされていた¹。このうち①から③のメカニズムが障害されると非抱合ビリルビンが増加し、④の場合は抱合ビリルビンの増加を来す事が知られているが、最近のビリルビン代謝研究の進歩から、高抱合ビリルビン血症のメカニズムとして④以外に近年肝細胞から血中に出た抱合ビリルビンの再取込の低下によっておこる事が明らかとなった²。

本稿においては、日常臨床における黄疸の鑑別診断に役立つビリルビン代謝の基礎から最近の進歩を概説する。

ビリルビン代謝：その合成から分解まで

ヒトでは250~400mg/日のビリルビンがヘムから産生されている。ヘムの由来は大きく分けて、老廃赤血球のヘモグロビン由来のもの（合成されるヘムの約80%）とそれ以外のヘム由来（約20%が骨髄や肝臓での代謝回転の早いヘムや臓器ヘム蛋白由来）がある³。ゆえにビリルビン代謝の源流はヘムの

合成にまでさかのぼる事ができる。ヘムはポルフィリン代謝を経て合成される。ポルフィリン代謝過程が障害されると何らかのポルフィリンが体内（肝臓、骨髄、皮膚）に異常蓄積おこしポルフィリン症を発症する。ポルフィリン症では肝障害が進行しなければ黄疸を来すことはなく、ヘムの分解過程以降のビリルビン代謝が障害されると黄疸を発症する事となる。

1. ビリルビン合成系

1-1. ヘム合成系としてのポルフィリンの代謝 (図1)

ビリルビン代謝の源流であるヘムの合成系は通常ポルフィリン代謝と称される。ポルフィリンは4つのピロールがメチン橋によって結合して環状構造をもつ分子の総称である。ポルフィリンの特性は金属イオンと配位結合し、複合物を作る。代表的な金属ポルフィリンにはヘム（鉄と結合したポルフィリン）や植物のクロロフィル（マグネシウムと結合したポルフィリン）がある。

ポルフィリン合成のスタートはサクシニル CoA とアミノ酸のグリシンである。これらは ALA 合成酵素により δ アミノレブリン酸 (δ ALA) となる。2分子の δ ALA からポルホビリノーゲンデアミナーゼ (PBGD) により1分子のポルホビリノーゲン (PBG) が合成される。4分子のPBGは酵素的に1分子のウロポルフィリノゲンIIIに、また非酵素的に1分子のウロポルフィリノゲンIにかわる。正常ではこれらのうちウロポルフィリノゲンIII生成が大部分である。図1にある代謝経路のウロポル

フィリノゲン以降ではピロール環を4個有する構造となっているが他のポルフィリノゲン（コプロポルフィリノゲン，プロトポルフィリノゲン）も含め，ポルフィリン環は形成していない（このためこれらは無色である）．プロトポルフィリノゲンIXはポルフィリンであるプロトポルフィリンIXになり，さら

にフェロケラターゼにより，2価鉄は挿入，配位結合し，ヘムが生合成される．この生合成は特に肝と骨髄で活発である．肝ではヘム蛋白であるP450などの代謝酵素が，骨髄では赤血球ヘモグロビン中のヘムとして合成される⁴．

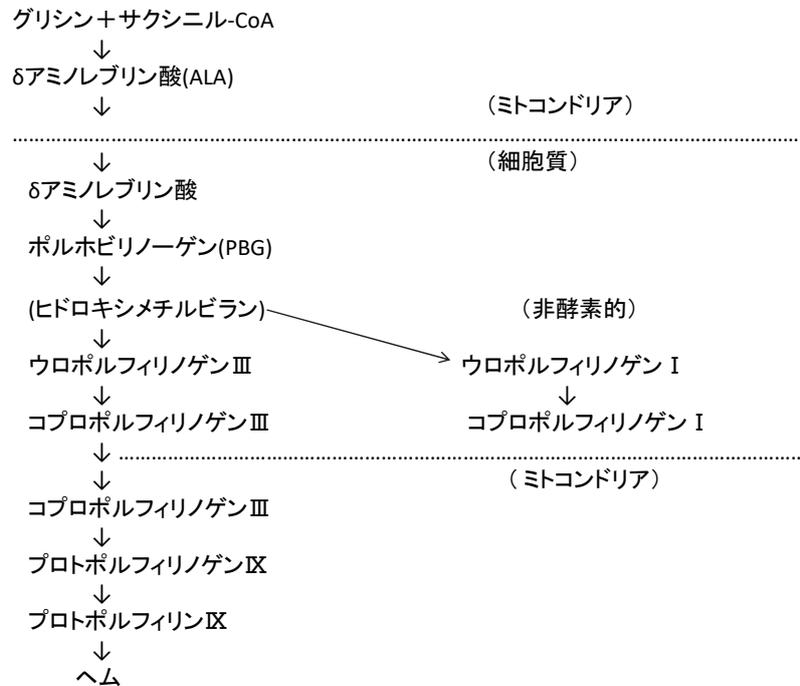


図1 ヘム合成経路

1-2. ヘムからビリルビンの合成 (図2)

ビリルビンが肝臓，脾臓，骨髄などの網内系において主にヘモグロビンから合成される事は100年以上前に明らかとなっていたが⁵，ヘムからビリルビンへのヘム分解の分子機構は永らく不明であった．近年この段階の分子機構が明らかになってきた．ヘムは上述のように4つのピロール環がメテン基で結ばれ閉環しているが，これが開環して緑色の α -ビリベルジンとなる，その際に α メテン炭素は一酸化炭素として失われ，この時鉄も遊離する．この反応を触媒するのがヘムオキシゲナーゼ(HO)である．HOによるヘム分解過程には α -ヒドロキシルヘム，ペルドヘム，ビリベルジン・鉄錯塩の計3つの中間体が存在し，1つの酵素上で3つの酵素添加反応が連続して起こっていることになる．ここで作られた

α -ビリベルジンはさらにビリベルジンレダクターゼにより α -ビリルビンとなる⁶．

2. 肝細胞への非結合ビリルビンの取込(図2, 図3)

血液中で非結合ビリルビンはアルブミンやリポ蛋白質の1つである high density lipoprotein (HDL) と結合して肝臓に運ばれる．非結合ビリルビンはDisse腔に到達すると結合蛋白から解離したのち類洞側肝細胞膜に存在する輸送蛋白(OATP1B1/OATP1B3が同定されているが他にも輸送蛋白は存在する可能性がある)によって肝細胞に取り込まれる^{7,8}(一部の非結合ビリルビンは拡散でも取り込まれるとも考えられている)．OATP1B1/OATP1B3は結合ビリルビンも肝細胞に取り込むことが知られる²．

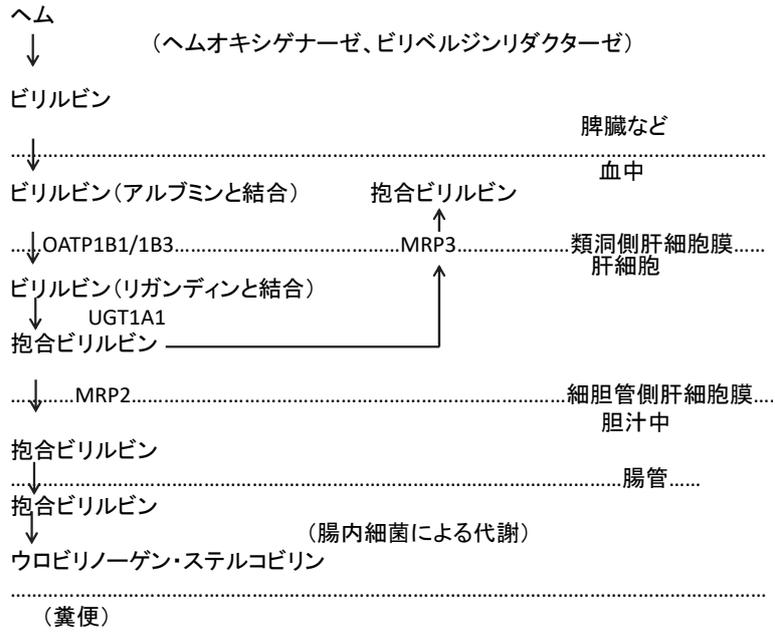
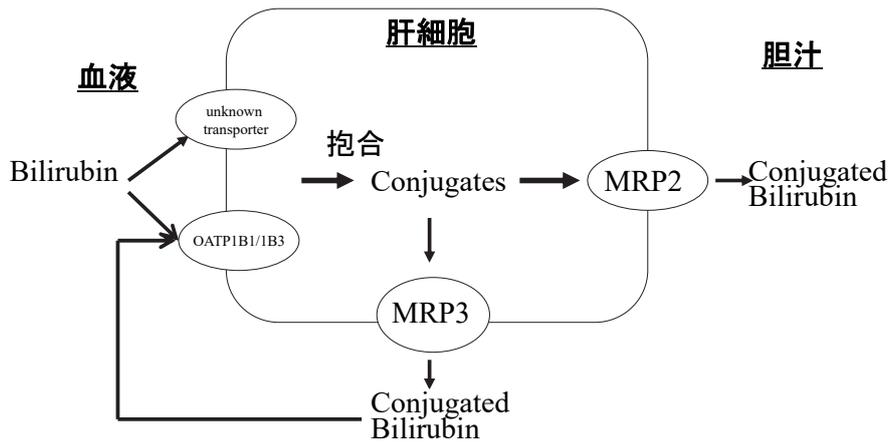


図2 ビリルビン代謝の概要



直接ビリルビン優位の高ビリルビン血症はビリルビンの排泄の障害がおこった為MRP3を介した血液中への抱合型ビリルビンの逆流がおこる。

図3 トランスポーターからみた黄疸発症機構

3. グルクロン酸抱合

肝細胞に取込まれたビリルビンは肝細胞内結合蛋白(リガンジン)と結合した後、小胞体へ運ばれグルクロン酸転移酵素の1つ UGT1A1により抱合ビリルビンとなる。グルクロン酸転移酵素群には染色体 2q37 に遺伝子座がある UGT1ファミリーと染色体 4q13 に遺伝子座がある UGT2 ファミリーの2つのファミリーがあり、前者はビリルビンやフェノールを、後者は胆汁酸やステロイドなどの抱合を行っている。UGT1遺伝子は5つのエクソンから構成されている。

UGT1遺伝子の第1エクソンは10~20kb 間隔で

クラスターを形成して配列しており、ヒトでは13個の第1エクソンが同定されており、各々が基質結合ドメインをコードする。第1エクソンの下流には各々の分子種に共通する第2~第5エクソンが存在している。肝細胞の小胞体内腔へ輸送されたビリルビンは UGT1のアイソザイムの1つである UGT1A1によってグルクロン酸抱合を受け非抱合型ビリルビンは抱合型ビリルビンに変化する。各々の第1エクソンの上流にはTATA box と呼ばれるチアミン(T)とアデニン(A)の繰り返し領域含むプロモーター領域が存在する。TATA box の繰り返し数はUGT1A1の発現を調整し、その繰り返し数が増加

するほどビリルビンの抱合能は低下する^{3,9}。この様に抱合能は遺伝的に決定されているが、フェノバルビタールなどの酵素誘導剤により酵素活性はある程度増加する事が知られている。

4. 胆汁中への抱合ビリルビンの排泄 (図3)

抱合ビリルビンは毛細胆管側肝細胞膜上に存在する ABC トランスポーターの一つである multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2) により ATP 依存性能動輸送され胆管内腔へ排泄される¹⁰。現在までに明確に抱合ビリルビンの輸送担体として同定されているのは MRP2のみであるが、MRP2欠損している Dubin Johnson 症候群や MRP2欠損モデル動物では胆汁中に抱合ビリルビンが存在することから胆汁中への排泄する他の輸送担体の存在が予想されている。

5. 血液中への抱合ビリルビンの輸送と肝細胞への再取込 (図3)

肝細胞の類洞側肝細胞膜上には種々の輸送蛋白が発現している。肝細胞の小胞体で抱合を受けた抱合ビリルビンは MRP2を介して胆汁中に排泄されるのみならず、MRP2を相同性の高い ABC トランスポーターである MRP3により血中に排泄される¹¹。生理的状態では血中の抱合ビリルビンは僅かである事から血液中への抱合ビリルビンの輸送もわずかであると考えられていた。しかし後述の高抱合ビリルビン血症を来す Rotor 症候群において OATP1B1/1B3の欠損が原因である事とヒトの OATP1B1/1B3と相同性の高い oatp1a/1b をノックアウトしたマウスが高い抱合ビリルビン血症を来したことは、正常状態でも MRP3により血中には抱合ビリルビンが輸送され、直ちに OATP1B1/1B3を介して肝細胞内に再摂取している事を示している²。

6. 腸管におけるビリルビン代謝

① 腸管内でのウロビリノーゲンへの代謝

腸管内に排出された抱合ビリルビンは腸内細菌の働きによって還元されてウロビリノーゲンに代謝される。腸管内のウロビリノーゲンはステルコビリノーゲンに変化し、さらに酸化されてステルコビリリンになる。ステルコビリリンは大便の茶色のもとである。腸管内のウロビリノーゲンは一部が腸肝循環によって再吸収され血中に入る。その大部分は肝臓でビリルビンに再合成されるが再び胆道系から腸管に排泄され、一部の血中ウロビリ

ノーゲンは腎臓から排泄される。

② 小腸からのビリルビン排泄

小腸上皮細胞の管腔側細胞膜には MRP2が、basolateral 膜には MRP3が発現しており、小腸における薬物を含む様々な有機陰イオン輸送に関与していることが知られている¹²。非抱合ビリルビンも腸管から排泄される事が知られている。Crigler-Najjar 症候群 I 型患者の様に非抱合型ビリルビンが高値になる場合には腸管からのビリルビン排泄が起る¹³。これらのメカニズムに関しては不明な点が多く、小腸におけるビリルビンの詳細な輸送や代謝過程の解明は今後の課題である。

7. 腎臓におけるビリルビン代謝

抱合ビリルビンは近位尿細管から MRP2を介して排泄する事が出来るため¹⁴、高抱合ビリルビン血症では尿ビリルビンは陽性となる。一方非抱合ビリルビンはアルブミンと結合しているため糸球体から濾過されず、尿細管からも分泌されない。すなわち尿中ビリルビンはすべて抱合ビリルビンである。

検査の対象となる代謝産物

1. 血中ビリルビン

血中のビリルビン濃度は健康人では0.2～1.2mg/dlである。その大部分が非抱合型ビリルビンであり、抱合ビリルビンは総ビリルビンの5%以下にすぎない。血清ビリルビンには4つの分画(非抱合ビリルビン、抱合ビリルビンである bilirubin monoglucuronide (BMG) と bilirubin diglucuronide (BDG) そして δ ビリルビン)がある。これらの血清ビリルビン分画(非抱合ビリルビン、BMG, BDG, δ ビリルビン)測定は肝胆道疾患の状態把握に臨床的意義が大きい¹⁵。

1-1. 血中の非抱合ビリルビンと抱合ビリルビン (表1)

血中非抱合ビリルビンはジアゾ法による間接ビリルビンとほぼ一致し、その濃度はビリルビン産生量、肝細胞への取込、抱合能に依存している。その大部分は血中では主にアルブミンに、一部に結合して存在しており、蛋白非結合ビリルビン (unbound bilirubin) は微量である。肝細胞障害時や胆汁うっ滞による黄疸の際には抱合型ビリルビンである bilirubin monoglucuronide (BMG) や bilirubin diglucuronide (BDG) の増加をみる。血中抱合ビリルビンはジアゾ法による直接ビリルビンとして計測

される。ただしジアゾ法による直接ビリルビンには含まれる。抱合型ビリルビンに加え後述の δ ビリルビンも含

表1 血清ビリルビンの分画

HPLC分画	分子形態	ジアゾ反応	水溶性	尿中排泄
α (ビリルビン)	非抱合ビリルビン	間接	-	-
δ (δ ビリルビン)	Albと共有結合	直接	+	-
β (BMG)	抱合ビリルビン	直接	+	+
γ (BDG)	抱合ビリルビン	直接	+	+

1-2. 血中 δ ビリルビン

δ ビリルビンはアルブミンと共有結合したビリルビンである。 δ ビリルビンは肝細胞に摂取されず糸球体を濾過されない為血中に長くとどまる。この事を利用して血中 δ ビリルビンは黄疸遷延時の予後推測に有用であるとされる。肝胆道疾患では病勢の極期に直接ビリルビン優位の黄疸がおり、病状が改善すると低下するが一部の症例にて黄疸が遷延することもある。遷延した黄疸も直接ビリルビン優位であるが、前述のごとく直接ビリルビンには抱合ビリルビンに加え δ ビリルビンも含む。黄疸が遷延した際には δ ビリルビンの割合の増加をみる。急性肝不全（急性肝炎、劇症肝炎）では抱合型ビリルビン上昇をとまう黄疸をみるが、疾患の臨床的予後と黄疸の程度は必ずしも合致しないが急性肝不全では血清ビリルビン分画のうち δ ビリルビン上昇例は非上昇例に比して予後が良いことが知られている。

血清ビリルビンの測定法

過去には重クロム酸カリウムを基準液としてビリルビンの色調を肉眼的に比較して濃度を概測する Meulengract 法があったが、現在は血清ビリルビンの測定法としてジアゾ法、ビリルビンオキシダーゼ法、メタバナジン酸酸化法、ドライケミストリー法が検査室レベルで用いられている（平成27年度の調査によれば大阪府の医療機関や衛生検査所で用いている方法は、それぞれ4.0%, 30.3%, 47.0%, 18.4%であった）。また研究室レベルでは HPLC 法も用いられている。

(1) ジアゾ法

ジアゾ法は古典的なビリルビン測定法であり、原法は1883年に Ehrlich らにより報告されている。1937年に Malloy と Evelyn らによってメタノールを反応促進剤としてジアゾ反応を行う方法が報告

され、この時から「直接」、「間接」という名称が使われ始めた¹⁶。血清に直接ジアゾ試薬を反応させる（直接反応）ことにより計測されるものを直接ビリルビンと呼び、血清にメタノールを加えてからジアゾ試薬を反応させる（間接反応）ことにより計測されるものを間接ビリルビンと呼ぶ。その後 Billing ら¹⁷により直接ビリルビンが抱合ビリルビンに間接ビリルビンが非抱合ビリルビンに相当する事があきらかとなった。本法は血清にジアゾ化スルフォニル酸を加える事によりジアゾ反応をおこさせたアゾ色素（赤色）を535nmで吸光度測定をするという簡便なものであり、発展途上国では計測に掛かるコストも低い事から主力の測定法である。我が国においても20世紀におけるビリルビン測定法の主力であったが、検査精度が他の方法に比べ劣る事から現在では多くの施設では用いられなくなってきている。

(2) ビリルビンオキシダーゼ法

精製したビリルビンオキシダーゼによりビリルビンをビリベルジンに酸化させることによる450nmでの吸光度の減少を測定する事を利用してビリルビンを測定する方法である。

本法は酵素反応時の pH と界面活性剤である SDS を変化させることにより非抱合ビリルビン（SDS 存在下で pH7~8）と抱合ビリルビン（SDS 非存在下で酸性 pH）に分ける事が可能である^{18,19}。本法の試薬には直接ビリルビンに相当する δ ビリルビンと抱合ビリルビンを測定するものと δ ビリルビンを測りこまない測定試薬（イアトロ LQ D-BIL など）がある。後者の測定法により得られた結果も、我が国の保険診療の制約の為に直接ビリルビンとして報告されている。このためビリルビンオキシダーゼ法によりビリルビンを測定した場合は何れの試薬を用いているかを留意せねばならないという事になる。

(3) バナジン酸法

バナジン酸による酸化によりビリルビンをビリベルジンに酸化させることによる450nmでの吸光度の減少を測定する方法である²⁰。直接ビリルビンは中性、総ビリルビンは酸性条件でビリルビンを酸化して測定する。測定コストが安い事もあり我が国ではバナジン酸法による測定が主流となってきている。

(4) 分画測定法 (表2)

ビリルビン分画を最も正確に測定する方法は高速

液体クロマトグラフィー (HPLC法) である。この方法により血清ビリルビンには4つの分画 (α 分画: 非抱合ビリルビン, β 分画: BMG, γ 分画: BDG, δ 分画: δ ビリルビン) を同時に分ける事ができる^{21,22}。ただし1検体測定にかかる時間が十から数十分である事にある。ドライケミストリー法においても非抱合ビリルビン, 抱合ビリルビンを定量する事ができ, さらに総ビリルビンから非抱合ビリルビンと抱合ビリルビンを引くことにより δ ビリルビン分画濃度を計算する事ができる²³。

表2 高ビリルビン血症をきたす疾患の分類

高非抱合ビリルビン血症	<p><u>ビリルビンの産生の亢進</u> (溶血性貧血、シャントビリルビン)</p> <p><u>ビリルビンの肝細胞への取り込み障害</u> (肝炎後高ビリルビン血症、ある種の薬物)</p> <p><u>抱合能異常</u> Gilbert症候群 Crigler-Najjar症候群</p>
高抱合ビリルビン血症	<p><u>抱合ビリルビン排泄障害</u> (抱合型ビリルビンの増加をみる) 肝胆道疾患 Dubin-Johnson症候群</p> <p><u>抱合ビリルビンの肝細胞への再取込の障害</u> Rotor症候群</p>

2. 尿中ウロビリノーゲン

日常検査としては試験紙法により判定している。測定法としては Ehrlich のアルデヒド反応を利用する方法とジアゾ反応を利用する方法があるが、前者は偽反応が起こりやすく、近年は後者の方法を用いる事が多くなっている。

尿中ウロビリノーゲン排泄は生理的に変化する。排泄量には日内変動があり、午後から夕方が高くなる。また肉食、運動、飲酒などで増加する。

尿中ウロビリノーゲン排泄が増加する疾患としては様々な肝胆道疾患がある。これは腸管から吸収されたウロビリノーゲンが肝臓で処理されないためとされる。これ以外に便秘、イレウス、溶血、シャント高ビリルビン血症などでも増加する。一方尿中ウロビリノーゲンが減少する疾患としては閉塞性黄疸、重度の下痢、抗菌薬の長期内服などがあり、ウロビリノーゲン産生の減少が原因である。

3. ICG 試験

indocyanine green (ICG) 試験は色素である ICG を静注し、経時的に血中 ICG 濃度を測定により、血

中から肝臓への取込みや胆汁への排泄を評価する検査である。ICG は経静脈的に投与すると血中のリポ蛋白に結合して肝に輸送され、類洞を通過する間に肝細胞に OATP1B3 を介して摂取された後、胆汁に排泄される。ビリルビン代謝と似ているが肝細胞内で抱合を受けない事、MRP2 による胆汁排泄ではない事が相違点である。

ICG 試験では以下のパラメーターの計測が可能であるが、現在は ICG 血中停滞率 (R15) の測定のみにより色素排泄能を判定する事が多い。

- ① ICG 血中停滞率 (R15) の測定: 血中停滞率 (R15) は ICG 静注後15分での血中濃度を測定し血中停滞率 (R15) を算出する。静注量から算出した ICG 血中濃度 (1 mg/dL) に対する静注後15分値の血中濃度の比 (%) で表わす。以下の計算式で求める。

$$\text{停滞率 (R15)} = (C_{15}/1.00) \times 100$$
- ② ICG 消失率 (K) の測定: 消失率の場合は静注後5分、10分、15分の各血中濃度から ICG の半減期 ($t_{1/2}$) を求め、これに係数 (=0.693) を乗じて求めたものである。

$$\text{消失率 (K)} = 0.693 / (t_{1/2})$$

③ ICG 最大除去率 (Rmax) の測定：肝臓の最大色素排泄機能計測を目的に行われる。Rmax は残存肝細胞機能を予測する指標となるが、負荷量を変えて2回以上 ICG 試験を行う必要があるため利用されることが少なくなった。

ICG 血中停滞率 (R15) が異常を示す疾患としては、肝硬変、慢性肝炎、胆汁鬱滞以外に後述の Rotor 症候群がある。

高非抱合ビリルビン血症をきたす疾患

抱合反応の前の段階でビリルビン代謝に異常があると高非抱合ビリルビン血症をきたす。最近のゲノムワイド関連解析 (GWAS) を用いた検討では非抱合ビリルビンの上昇は G6PD, OATP1B3, UGT1A1 が関連ありとされ⁸、従来の予測されていたことが確認された。

(1) ビリルビンの過剰合成(overproduction)による黄疸

ビリルビン合成が過剰になると非抱合ビリルビンの増加をみる。この過剰産生は溶血によるヘム供給の増加による場合や、無効造血の際に増加する早期ビリルビン (Early appearing bilirubin) の出現時にみられる。

溶血性貧血時には赤血球の破壊亢進により供給されるヘムが増加する為ビリルビン産生が増加し、非抱合ビリルビンが増加する。肝細胞での抱合能と胆汁中への抱合ビリルビンは正常であるため胆汁中には抱合ビリルビンの排泄が増加する。この為溶血性貧血では腸管内でのウロビリノーゲン産生が増加し尿中ウロビリノーゲンは増加する。

早期ビリルビンはヘム合成と分解を経ないで合成されるビリルビンである。1950年代から60年代に以下のような知見：①ヘムの原材料の¹⁵N標識グリシンを静脈内投与するとヘモグロビン由来ではないビリルビンが投与直後に血中に出現する事、②標識δアミノレブリン酸を静脈注射するとその大部分はヘムやヘモグロビンに編入されないが投与90分でビリルビンには転入される事、から存在が確認された^{24,25}。早期ビリルビン産生が増加する場合非抱合ビリルビンが増加し、これをシャント高ビリルビン血症と呼ぶ。シャント高ビリルビン血症は無効造血や肝臓における代謝回転の早いヘム由来の時にみられる。無効造血時にはヘム合成系を経て生成されたヘムがヘモグロビン合成に利用されない事により、直ちにヘム分解が起こるためと考えられているが、詳細な分子メカニズムはまだわかっていない。

シャント高ビリルビン血症を来す疾患としては巨赤芽球性貧血、鉄芽球性貧血に加え原発性シャント高ビリルビン血症も存在する。

(2) 肝細胞への非抱合ビリルビンの取込の異常による黄疸

この段階の障害によっておこる黄疸に関しては詳細が分かっていない。

非抱合ビリルビンは OATP1B1/OATP1B3 によって肝細胞に取り込まれるとされている^{7,8}。この段階の障害で高ビリルビン血症になるのは、シメプレビルなどの抗ウイルス薬による OATP1B1 の阻害や急性肝炎後に稀に見られる高非抱合ビリルビン血症である肝炎後高ビリルビン血症などが知られている。

(3) UGT1A1抱合能の低下による黄疸 (表3)

UGT1A1 抱合能の低下は高非抱合ビリルビン血症を引き起こす。抱合能は黄疸を伴う非代償性肝硬変においても比較的保たれる事が知られている。UGT1A1 抱合能の低下をきたすのは UGT1A1 遺伝子の変異や多型により発症すると考えられている。先天性ビリルビン代謝異常によりおこる黄疸を体質性黄疸と呼ぶが、高非抱合ビリルビン血症を引き起こす体質性黄疸は、血清ビリルビンの程度により Crigler-Najjar (CN) 症候群 I 型 (血清ビリルビン濃度が20mg/dl 以上)、Crigler-Najjar 症候群 II 型 (6mg/dl 以上20mg/dl 未満) と Gilbert 症候群 (1.2mg/dl 以上6mg/dl 未満) に分類される。これらの高非抱合ビリルビン血症を来す体質性黄疸では UGT1A1 遺伝子はコード領域の変異/多型や TATA box の多型などが知られている。

Crigler-Najjar 症候群 I 型は抱合活性を完全欠如する極めて稀な先天代謝異常であり UGT1A1 遺伝子のエクソンにホモ接合体のナンセンス変異、フレームシフトなどが報告されている²⁶。同症候群 II 型はビリルビン UGT 活性が正常の約10%まで低下しており UGT1A1 遺伝子のエクソンにホモ接合体のミスセンス変異を起こしている^{27,28}。Gilbert 症候群は人口の5%程度に存在するとされており、ビリルビン UGT 活性が正常の約30%である。Gilbert 症候群では UGT1A1 遺伝子コード領域のヘテロ接合体のミスセンス変異とプロモーター領域の TATA box 多型 (TA 繰り返し反りが正常では6回が7回となっている) の様々な組み合わせでおこる²⁹。

Gilbert 症候群の血中ビリルビン濃度が 2 mg/dL 未満にとどまる事も多く見逃されることもあるが、その頻度は概ね健常人の5%程度とされている。本

症候群患者で気を付ける点の一部の薬剤の代謝の遅延による血中薬物濃度上昇である。抗癌剤であるイリノテカンには Gilbert 症候群患者に用いると副作用である下痢や白血球減少が重篤化しやすいため薬物投与前に UGT1A1 遺伝子の変異の有無を確認が我が国の保険診療で認められている。

薬物による副作用に気を付けなければならないが Gilbert 症候群による高非結合ビリルビン血症には臨床的に大きなメリットもある。いくつかの疫学的研究により Gilbert 症候群患者は虚血性心疾患リスクやメタボリック症候群の頻度が低い事が知ら

れている^{31,32}。これはビリルビンの持つ抗酸化作用と関連があるとされている。

Crigler-Najjar 症候群 I 型は無治療では新生児期に核黄疸が必発であるため、核黄疸予防に光線療法、交換輸血などを行う。光線療法は終生行わねばならないが肝移植により根治が可能である。同症候群 II 型に対しては新生児期の光線療法は有効で、成長すると核黄疸のリスクはほぼなくなる。フェノバルビタールなどの酵素誘導薬で UGT1A1 活性が上昇する効果があり、美容上の問題がある時には考慮する。

表 3 Gilbert 症候群と Crigler-Najjar 症候群

	Crigler-Najjar症候群 I 型	Crigler-Najjar症候群 II 型	Gilbert症候群
頻度	数百万に1人	数十万に1人	人口の2~7%
診断時期	新生児期	生後1年以内	若年者に発症が多い
UGT1A1活性	0%	正常の10%	正常の30%
UGT1A1変異	C280X	G71R+Y486D	G71R, Y486D, L364Pなど
(日本人に多いもの)			A(TA)7TAA,
血清ビリルビン	20mg/dl以上	6~20mg/dl	1~6mg/dl
酵素誘導薬による減黄	なし	あり	あり
一般肝機能検査	正常	正常	正常
治療	光線療法、交換輸血、肝移植	新生児期のみ光線療法	必要なし
予後	核黄疸は必発	核黄疸はまれで予後良好	予後良好

結合ビリルビンが増加する黄疸

① 肝細胞性黄疸と胆汁鬱滞による黄疸

肝細胞障害時や胆汁鬱滞時には毛細胆管側肝細胞膜の MRP2 の発現が低下しており、結合ビリルビンは multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2) を介して胆汁中に排泄できない。このため類洞側のトランスポーター (MRP1 や MRP3) により肝細胞から血中に出される結合ビリルビンの増加をみる。正常では結合型ビリルビンが肝細胞に再取込まれ血中からは減少するが、これらの病態では肝細胞への再摂取が低下し、血中の結合ビリルビン増加をきたす。肝胆道系疾患に伴う黄疸の差異は胆汁中への胆汁酸排泄の障害もみられ血中胆汁酸濃度は上昇する。

② 結合ビリルビンが増加する体質性黄疸 (表 4)

結合ビリルビンが増加する体質性黄疸には

Dubin-Johnson 症候群と Rotor 症候群がある。

Dubin-Johnson 症候群

結合ビリルビンは毛細胆管側肝細胞膜に運ばれ、膜上の輸送蛋白である MRP2 により ATP 依存性能動輸送され胆管内腔へ排泄されるが、Dubin-Johnson 症候群は MRP2 欠損があり³³、この経路から胆汁中に結合ビリルビンが排泄できないために胆汁鬱滞同様に MRP1 や MRP3 を介して血中結合ビリルビンが増加する。本症候群は高直接ビリルビン血症 (2~5 mg/dl 程度) をきたし、黒色肝、肝細胞内粗大黒褐色顆粒、BSP 排泄試験でみられる再上昇現象、尿中コプロポルフィリン I 分画が 80% 以上 (正常では 20~50% 程度) などの特徴的所見がある。自覚症状はない³。胆汁酸の排泄は正常であることから血中の胆汁酸濃度は正常であり、胆汁うっ滞と鑑別される。

Rotor 症候群

Rotor 症候群は体質性黄疸の中で原因が永らく不明であったが、2012年に類洞側肝細胞膜に存在する organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1および OATP1B3の同時欠損で発症する事が明らかとなった²。抱合型ビリルビンは類洞側肝細胞膜に存在する MRP3により血中へも排泄され、同じく類洞側肝細胞膜に存在する OATP 1B1/1B3により再度肝細胞に取り込まれる。Rotor 症候群では OATP1B1 および

OATP1B3の同時欠損により抱合型ビリルビンの肝細胞への再摂取が障害されているため高ビリルビン血症となる。ICG 試験, BSP 試験ともに高度の排泄遅延を認め、BSP 再上昇現象は認めない。尿中 CP の排泄に関しては尿中 CP 総排泄量が著増し、I 分画の割合は増加するが80%以下にとどまる。本症候群の類縁疾患に体質性 ICG 排泄異常症がある。この疾患は肝疾患や黄疸を有さないが ICG 試験のみ高度の排泄異常を示す。近年この原因が OATP1B3の欠損であることが報告された。

表 4 Dubin-Johnson 症候群と Rotor 症候群

	Dubin-Johnson症候群	Rotor症候群
責任遺伝子	MRP2	OATP1B1/OATP1B3
血清ビリルビン値	1~7mg/dl	3~10mg/dl
一般肝機能検査	正常	正常
BSPテスト	45分値(R45)は軽度異常であるが120-150分で再上昇現象	R45は著明高値
ICGテスト	正常	15分値(R15)は著明高値
尿中コプロポルフィリン	総排泄量正常 CPイソマー I 比著増(80%以上)	総排泄量著増
肝形態学	黒色肝	正常

文 献

1. 滝川 一 (1997) 黄疸をみたら：黄疸の鑑別診断 日本内科学会雑誌 86:538-543
2. van de Steeg E, et al. (2012) Complete OATP1B1 and OATP1B3 deficiency causes human Rotor syndrome by interrupting conjugated bilirubin reuptake into the liver. J Clin Invest. 122: 519-528
3. Kamisako T, et al. (2000) Recent advances in bilirubin metabolism research: the molecular mechanism of hepatocyte bilirubin transport and its clinical relevance. J Gastroenterol. 35: 659-664
4. 上裕 俊法 (2017) 病態から学ぶポルフィリン・ビリルビン代謝とその動態 臨床検査 61:937-944
5. McNee J.W. (1914) Experiments on Hemolytic Icterus. J.Path. & Bact. 18:325-340
6. 吉田 匡 (2003) ヘムオキシゲナーゼとヘム分解反応 生化学 75: 201-212
7. Cui Y, König J, Leier I, Buchholz U, Keppler D. (2001) Hepatic uptake of bilirubin and its conjugates by the human organic anion transporter SLC21A6. J Biol Chem. 276: 9626-9630
8. Sanna S, et al. (2009) Common variants in the SLC10B3

- locus are associated with bilirubin levels and unconjugated hyperbilirubinemia. Hum Mol Genet. 18: 2711-2718
9. Sticova E, Jirsa M (2013) New insights in bilirubin metabolism and their clinical implications. World J Gastroenterol. 19: 6398-6407
10. Kamisako T, et al. (1999) Transport of monoglucuronosyl and bisglucuronosyl bilirubin by recombinant human and rat multidrug resistance protein 2. Hepatology 30: 485-490
11. Keppler D, et al. (2000) Localization, substrate specificity, and drug resistance conferred by conjugate export pumps of the MRP family. Adv Enzyme Regul. 40: 339-349
12. Murakami T, Takano M (2008) Intestinal efflux transporters and drug absorption. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 4: 923-939
13. Chowdhury JR, Chowdhury NR (1983) Conjugation and excretion of bilirubin. Semin Liver Dis. 3: 11-23
14. Leier I, Hummel-Eisenbeiss J, Cui Y, Keppler D (2000) ATP-dependent para-aminohippurate transport by apical multidrug resistance protein MRP2. Kidney Int. 57: 1636-1642
15. 山本 俊夫 (1989) δビリルビン 日本内科学会雑誌 78:1570-1575

16. Malloy HT, Evelyn K (1937) Determination of bilirubin with the photometric colorimeter. *J Biol Chem* 119: 481-490
17. Billing B A, Cole P G and Lathe G H (1956) The excretion of bilirubin as a Diglucuronide giving the direct van den Bergh reaction. *Biochem. J.* 65: 774-784
18. Perry B, Doumas BT, Buffone G, Glick M, Ou CN, Ryder K (1986) Measurement of total bilirubin by use of bilirubin oxidase. *Clin Chem.* 32: 329-332
19. Doumas BT, Perry B, Jendrzczak B, Davis L (1987) Measurement of direct bilirubin by use of bilirubin oxidase. *Clin Chem.* 33: 1349-1353
20. 徳田 邦明, 谷本 和仁 (1993) バナジン酸を用いるビリルビンの新規測定法 *臨床化学* 22: 116-122
21. Lauff JJ, Kasper ME, Ambrose RT (1981) Separation of bilirubin species in serum and bile by high-performance reversed-phase liquid chromatography. *J Chromatogr.* 226: 391-402
22. Adachi Y, et al. (1988) Clinical application of serum bilirubin fractionation by simplified liquid chromatography. *Clin Chem.* 34: 385-388
23. Adachi Y, et al. (1987) Serum bilirubin fractionation using multilayer film method in hepatobiliary diseases in comparison with high performance liquid chromatography. *Gastroenterol Jpn.* 22: 633-639
24. Israels LG, Yamamoto t, Skanderbeg J, Zipursky A (1963) Shunt bilirubin: evidence for two components. *Science.* 139: 1054-1055
25. Yamamoto T, Skanderbeg J, Zipursky A., Israels LG (1965) The early appearing bilirubin: evidence for two components. *J Clin Invest.* 44:31-41
26. Koiwai O, et al. (1995) Three Japanese patients with Crigler-Najjar syndrome type I carry an identical non-sense mutation in the gene for UDP-glucuronosyltransferase. *Jpn J Hum Genet.* 40: 253-257
27. Koiwai O, et al. (1996) Crigler-Najjar syndrome type II is inherited both as a dominant and as a recessive trait. *Hum Mol Genet.* 5: 645-647
28. Yamamoto K, et al. (1998) Analysis of bilirubin uridine 5'-diphosphate (UDP)-glucuronosyltransferase gene mutations in seven patients with Crigler-Najjar syndrome type II. *J Hum Genet.* 43: 111-114
29. Kamisako T, Soeda Y, Yamamoto K, Sato H, Adachi Y (1997) Multiplicity of mutation in UDP-glucuronosyltransferase 1*1 gene in Gilbert's syndrome. *Hepatol Res (formerly: Int Hepatol Commun)* 6, 249-252
30. Takeuchi K, et al. (2004) Genetic polymorphisms of bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene in Japanese patients with Crigler-Najjar syndrome or Gilbert's syndrome as well as in healthy Japanese subjects. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 19: 1023-1028
31. Breimer LH, Wannamethee G, Ebrahim S, Shaper AG (1995) Serum bilirubin and risk of ischemic heart disease in middle-aged British men. *Clin Chem.* 41: 1504-1508
32. Lin JP, et al. (2006) Association between the UGT1A1*28 allele, bilirubin levels, and coronary heart disease in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 114: 1476-1481
33. Kartenbeck J, et al. (1996) Absence of the canalicular isoform of the MRP gene-encoded conjugate export pump from the hepatocytes in Dubin-Johnson syndrome. *Hepatology* 23: 1061-1066