一家系にみられた4例の褐色細胞腫

	森	義	則
大阪府立成人病センター泌尿器科	清	原	久
	三	木	恒
大阪府立成人病センター内科	堀	内	成
大阪大学医学部泌尿器科教室	古	武	敏
			彦

FAMILIAL PHEOCHROMOCYTOMA: FOUR CASES IN ONE KINDRED

Yoshinori Mori, Hisakazu Kiyohara and Tsuneharu Miki

Department of Urology, the Center for Adult Diseases, Osaka

Naruto Horiuchi

Department of Internal Medicine, the Center for Adult Diseases, Osaka

Toshihiko Kotake

Department of Urology, Osaka University Medical School

Four cases of pheochromocytoma in one kindred were operated on and proved histologically. In this kindred two cases of von Hippel-Lindau disease were also noted. All four cases of those pheochromocytomas had norepinephrine secreting tumors and were not associated with thyroid carcinoma. In Japanese literature twenty-four cases of familial pheochromocytoma in nine families were reported so far, including those reported here, and high incidence of bilateral tumors is noted. Familial pheochromocytoma is inherited as autosomal dominant trait and probably has neuroectodermal dysplasia as a base.

最近褐色細胞腫の中に家族性発生のみとめられるもの
のあることが知られるようになり、遺伝性疾患としての
褐色細胞腫が認識されてきている。また褐色細胞腫と甲
状腺髄様癌、神経線維腫症あるいは von Hippel-Lindau
氏病との合併例のあることが注目されてきており、また
これらの疾患の遺伝形式はいずれも常染色体性優性遺伝
でありこれらの疾患が一つの疾患群に属する可能性が示
唆されている。本邦においても家族性褐色細胞腫の報告
例がしだいにふえてきているが、当科においても1家系
にみられた4例の褐色細胞腫に対して手術を行なったの
で以下にその経験をのべる。この家系にはその他の2例
の von Hippel-Lindau 氏病患者の発生をみており病因論
の上からも興味深い。

症 例

自験例の家系図は図1に示した如くで、症例1は症例
3の長男、症例4は症例2の次男で、症例2と症例3は
姉妹である。

症例1. 27歳, 男子

図1 家系図

初診: 昭和39年9月16日

入院: 昭和47年2月14日

主訴: 口褐感

既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 昭和39年に体重減少のため精査をうけたところ
糖尿を指摘された。以後糖尿病の治療をうけていた。
昭和46年夏ころより頭痛が週1, 2回おこるようになり
高血圧を指摘された。尿中カテコールアミン高値がみつ
められたため精査のため入院した。

現症：体格は中等度で、顔面に異常なく、甲状腺に触診上異常みとめず。胸腹部に理学的異常所見みとめず。

検査成績：血圧：160～215/110～150mmHg

検血：赤血球525万，白血球9,900，Hb 15.9g/dl

血液化学：Na 135mEq/l，K 4.7mEq/l，BUN 17mg/dl

ぶどう糖負荷試験：血糖値，前241mg/dl，60分350mg/dl，120分298mg/dl，180分167mg/dl

眼底：糖尿病性網膜症 Scott II a 度

基礎代謝率：+4.4%

心電図：ST 軽度降下，T 平低

尿中 VMA：6～12mg/day

尿中メタネフリン：5120～7420μg/day

後腹膜気体レ線像（図2）：左副腎部に腫瘍陰影をみとむ。

腹部大動脈レ線像：左副腎部に血管に富む腫瘍陰影があり，右副腎部にも明瞭ではないが腫瘍を疑わせる像がみとめられた。

手術：以上の所見より両側性副腎腫瘍も考えられたがまず腫瘍のはつきり描出されている左側の副腎摘除を行なうこととした。左腰部斜切開にて第11肋骨を切除し後腹膜腔に達した。左副腎腫瘍は左腎上極と癒着し，また腎茎血管をとりかこむように発育しておりこれを注意深く剝離し腫瘍を摘出した。摘除した左副腎（図3）は鶏卵大で重量61gであり，その病理組織学的診断は褐色細胞腫であつた。

術後経過は順調であつた。術後血圧は110～130/80～90mmHgと下降し術前自覚していた頭痛は消失した。術後のぶどう糖負荷試験で血糖値，空腹時134mg/dl，120分166mg/dlと改善したがなおやや高値を示した。術後メタネフリンは1000～5800μg/dayとなお高値を示し右副腎にも褐色細胞腫のある可能性強く以後外来にて経過観察中である。

症例2. 53歳，女子

初診：昭和42年10月16日

入院：昭和47年11月15日

主訴：口渇感

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和36年頃より口渇，多飲，多尿あり糖尿病を指摘され，以来経口糖尿病治療剤による治療をうけていた。昭和46年頃より血圧上昇傾向あり，症例1である甥が褐色細胞腫のため手術をうけたので，尿中カテコールアミン測定をうけたところ高値であつたため精査の目的で入院した。

現症：顔面，頸部および全身皮膚に著変なく，胸腹部に理学的異常所見みとめず。

検査成績：

血圧：155～190/85～110mmHg

検血：赤血球413万，白血球8,000，Hb 13.3g/dl

血液化学：Na 138mEq/l，K 5.2mEq/l，Cl 98mEq/l，BUN 12.5mg/dl

ぶどう糖負荷試験：血糖値，前189mg/dl，60分375mg/dl，120分342mg/dl，120分432mg/dl，180分274mg/dl

眼底：糖尿病性網膜症 Scott V 度

基礎代謝率：+24.9%

尿中 VMA：6.5mg/day

尿中メタネフリン：3150μg/day

後腹膜気体レ線像（図4）：右副腎部に腫瘍陰影をみとめる。

手術：以上より右副腎腫瘍の診断のもとに昭和47年12月6日右腰部斜切開のもとに右副腎摘除術を施行した。摘除した右副腎腫瘍（図5）は大きさ6.0×5.0×3.5cm，重量63gで，その病理組織学的診断は褐色細胞腫であつた。

術後経過は順調であつた。術後血圧は115～135/65～85mmHgと正常化し，尿中 VMA 4.5mg/day，尿中メタネフリン510μg/dayと正常範囲内となつた。ぶどう糖負荷試験でも血糖値，空腹時110mg/dl，60分266mg/dl，120分289mg/dl，180分218mg/dlと改善している。

症例3. 51歳，女子。

初診：昭和47年10月9日

入院：昭和48年5月8日

主訴：口渇感

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和37年頃より口渇感あり糖尿病のため治療をうけてきた。また昭和44年頃より高血圧を指摘されており，頭痛，発汗，頻脈が発作性におこることが時々あつた。症例1である長男と症例2である姉が褐色細胞腫の手術をうけたため尿中カテコールアミンの測定をうけたところ高値を示していることがわかつたので精査のため入院した。

現症：顔面，頸部および全身皮膚に著変をみとめず。胸腹部に理学的異常所見をみとめず。

検査成績：

血圧：160～195/90～110mmHg

検血：赤血球331万，白血球7,000，Hb 10.2g/dl

血液化学：Na 139mEq/l，K 4.5mEq/l，Cl 98mEq/l，

Ca 4.5mEq/l, Pi 4.0mg/dl, BUN 10mg/dl

ぶどう糖負荷試験：血糖値，前217mg/dl，60分430mg/dl，120分296mg/dl

眼底：糖尿病性網膜症 Scott II a 度

基礎代謝率：+16%

尿中 VMA：7.7mg/day

尿中メタネフリン：3360μg/day

静注性腎盂レ線像（図6）：右腎が下方へ圧排されている。

後腹膜気体レ線像：右副腎部に腫瘍陰影がみとめられる。

手術：以上より右副腎腫瘍の診断で昭和48年5月23日に右腰部斜切開のもとに右副腎摘除術を施行した。摘除した副腎腫瘍（図7）は大きさ7.0×3.0×2.0cm，重量71gで，その病理組織学的診断は褐色細胞腫であつた。

術後経過は順調であり，術後血圧は130～150/80～90mmHgと下降し，尿中 VMA 7.0mg/day，尿中メタネフリン1300μg/day と尿中メタネフリンがやや高値を示した。ぶどう糖負荷試験は血糖値，空腹時82mg/dl，120分150mg/dl と良好な結果であつた。

症例4. 27歳，男子

初診：昭和50年8月25日

入院：昭和50年8月25日

主訴：心悸亢進

既往歴：22歳のとき胃潰瘍

現病歴：約1年前より時々心悸亢進のおこることを自覚していたがすぐおさまるので放置していた。昭和50年8月24日ゴルフをしている途中心悸亢進を強く感じ今回はなかなかおさまらなかつた。晩になつて近医を受診し投薬をうけるもなおらず，発汗，口渴，全身倦怠感あり不安感つよく翌8月25日に当センターを受診したところ心電図（図8）にて発作性上室性頻脈（心拍数1分間約200）がみとめられたため直ちに入院した。今までに高血圧を指摘されたことはない。

現症：顔面，頸部および全身皮膚に著変をみとめず。胸腹部に理学的異常所見をみとめず。

検査成績：

血圧：110～130/60～90mmHg

検血：赤血球476万，白血球7,300，Hb 13.5g/dl

血液化学：Na 145mEq/l，K 4.5mEq/l，Cl 106mEq/l，Ca 4.8mEq/l，Pi 3.2mg/dl，BUN 12mg/dl

ぶどう糖負荷試験：血糖値，前114mg/dl，60分218mg/dl，120分123mg/dl，180分88mg/dl

図8 症例4の心電図（頻脈発作時）

眼底：右眼に軽度の毛細血管拡張をみとめる他に異常所見をみとめず。

基礎代謝率：+7.0%

尿中 VMA：13.7mg/day

尿中メタネフリン：4350μg/day

後腹膜気体レ線像（図9）：右副腎部にまいる腫瘍陰影とおもわれる像をみとめる。

手術：以上より右副腎腫瘍の診断であつたが，家族性褐色細胞腫は両側性発生が高率であるため経腹膜的に両側副腎を検索することをすすめたが，患者の母親である症例2が右副腎摘除のみでうまく行つていることもあり，患者の希望は右副腎のみの手術であつた。昭和50年9月22日に右腰部斜切開のもとに第11肋骨を切除し後腹膜腔に達し右副腎をみると，右副腎内に多発性腫瘍を触知し右副腎摘除を行なつた。摘除した右副腎（図10）は重量25gで大小5つの腫瘍が多発しており，その病理組織学的診断は褐色細胞腫であつた（図11）。

術後経過は順調であり，心電図は正常となつた。術後尿中メタネフリンは1541μg/dayとなお高値を示し反対側にも腫瘍の存在する可能性がつよく慎重に経過を観察中である。この症例については正常血圧であつたことと，一側副腎内に多発した腫瘍であつたことが興味深い点であつた。

以上4例の術前術後の尿中カテコールアミンおよびその代謝産物を表1に示すが，この家系の4例の褐色細胞腫はいずれもノルエピネフリン産生腫瘍であつた。

なおこの家系には褐色細胞腫の他に2例の von Hippel-Lindau 氏病患者の発生をみている。症例1の妹は小脳の血管腫のため他院にて手術をうけ，症例4の姉は両側眼底に網膜血管腫がみとめられ¹⁹⁾，いずれも von Hippel-Lindau 氏病であつた。これら2例の von Hippel-

図2 症例1の後腹膜気体レ線像

図3 症例1の左副腎腫瘍

図4 症例2の後腹膜気体レ線像

図5 症例2の右副腎腫瘍

図6 症例3の静注性腎盂レ線像

図7 症例3の右副腎腫瘍

図9 症例4の後腹膜気体レ線像

図10 症例4の右副腎腫瘍

図11 症例4の右副腎腫瘍病理組織像

表1 尿中カテコールアミンおよびその代謝産物

		VMA (mg/day)	Metanephrine (μg/day)	Epinephrine (μg/day)	Norepinephrine (μg/day)
症例1	術前	12.3	7420	28	2428
	術後	5.8	2340	n. d.	89
症例2	術前	6.9	3160	n. d.	243
	術後	4.5	510	8	60
症例3	術前	7.7	3360	38	685
	術後	4.6	840	18	105
症例4	術前	13.7	4350	n. d.	434
	術後	5.1	1541	0.8	368

n. d. : not detectable

Lindau 氏病患者の副腎については検索がなされていない。

考 按

褐色細胞腫は1927年の Mayo¹⁴⁾ の最初の手術成功以来の報告がなされており、もはやそれほど稀な疾患ではなくなつてきている。最近褐色細胞腫のなかに家族性発生のみとめられるもののあることが注目されるようになってきている。褐色細胞腫の家族発生例は1943年 Hyman and Mencher⁹⁾ が最初に報告したがその後家族性褐色細胞腫の報告例はしだいに増加し、三浦ら (1969)¹⁶⁾ は欧米文献より30家系97症例を集め検討している。本邦においても1968年東北大学三浦ら¹⁷⁾ により最初の家系が報告されて以来自験例も含めて9家系24症例が報告されている (表2)。さらに家族性発生が強く疑われるものが3家系報告されている^{1) 12) 22)}。

本症の遺伝形式については Carman and Brashear (1960)⁹⁾ はすでに報告されていた9家系に彼らの1家系を加え分析し常染色体性優性遺伝であることを明らかにした。Cushman (1962)⁴⁾ はさらに2家系を加え、褐色細胞腫の家系図について Neel¹⁸⁾ の提唱した三つの診断基準、即ち1) 親から子への直接の伝達、2) 病気の親からうまれる子供の約半数がおかされる。3) 性比がほぼ等しい、が満されるとして常染色体性優性遺伝説を支持した。自験例の家系についても常染色体性優性遺伝と考えてよいと思われる。優性遺伝をする疾患の特徴は、1) 発症年齢がまちまちであること、2) 症状が多様であること、であり¹⁵⁾、家族性褐色細胞腫についてもこのことがあてはまる。優性遺伝をする代表的な疾患である神経線維腫症 (Recklinghausen 氏病) についてみれば単に皮膚の café-au-lait spot ののみみられる軽症のもの

表2 本邦における家族性褐色細胞腫報告例

	報告者	年齢	性	部位 (副腎)	甲状腺癌 の合併
I	佐藤等 ²⁴⁾	37	女	両側	?
	三浦等 ¹⁷⁾	30	女	両側	+
II	佐藤等 ²³⁾	44	女	両側	+
	"	26	女	両側	+
III	舟生等 ⁵⁾	15	男	両側	—
	"	17	女	両側	—
IV	西尾等 ¹⁹⁾	29	女	両側	—
	"	29	男	両側	—
V	近藤等 ¹¹⁾	34	男	両側	—
	"	39	男	左	?
VI	池上等 ⁹⁾	31	女	左	—
	"	34	女	両側	—
	"	36	女	両側	—
	"	38	女	右	+
	"	33	男	右*	—
VII	佐藤等 ²⁵⁾	37	男	両側	—
	"	33	女	左**	—
	"	28	女	両側	—
VIII	小原等 ²⁰⁾	24	女	両側	+
	"	22	男	両側	+
IX	自験例	27	男	左	—
	"	53	女	右	—
	"	51	女	右	—
	"	27	男	左	—

* 昭和36年当センターにて手術

** 右副腎にも腫瘍があつたがこれは tuberculoma と判明

からひどく醜い皮膚を呈するようになるものまでいろいろの程度のもがみられるのであるが、褐色細胞腫について考えれば軽症のものは気付かれないうまにすんでい可能性があり、Cushman⁴⁾ はすべての褐色細胞腫が遺伝的基礎をもっていることも考えられるとのべている。優性遺伝をする疾患の何パーセントかは新らしく生じた突然変異により発生することが推測されているが、褐色細胞腫についても散発性のものについては新しい突然変異により生じた可能性がある。しかしその親に本当に褐色細胞腫がなかったのか、あるいは褐色細胞腫がありながら気付かれずにすんでいただけなのかはわからないことが多い。自験例についても尿中カテコールアミンの測定がなされてなければ糖尿病の家系としてすまされていたかも知れず、褐色細胞腫で典型的な症状を呈しないものはかなりみのがされているものもあると思われる。褐色細胞腫の遺伝学的検討はなお今後へのこされた課題である。

家族性褐色細胞腫と散発性褐色細胞腫について、年齢、性別、症状、検査成績についてはあまり目立つた差はないようであるが、家族性のものに両側副腎に発生するものの多いことが顕著な差である¹⁶⁾²⁷⁾。副腎外発生頻度については両者の間の差はあまりないようである。本邦例についてみると24例中15例(63%)が両側性であり、自験例についても症例1、症例3、症例4は手術により確認したのは一側であるが、術後のメタネフリン値よりみて両側性の可能性がつよい。一側副腎内において多発した腫瘍をみとめた報告も多く、自験例の症例4の右副腎に5つの褐色細胞腫が多発していることがみられた。また手術時正常と思われた副腎から何年もたつて褐色細胞腫が発生した報告や、外見上正常の部分の副腎に小結節状 micropheochromocytoma のみとめられた報告もあり²⁰⁾、家族性褐色細胞腫は多発傾向のつよいことが示されている。このことは家族性褐色細胞腫の手術のさいに重要な点であり両側副腎摘除を行なうべきか否かという問題を提起する。外見上正常の副腎組織であつてもそれを少しでものこせばそれから褐色細胞腫が発生する危険はあるが、しかし両側副腎全摘後の副腎皮質ホルモン補充を確実に行なえない場合に生命に対する危険はそれ以上である。したがって家族性褐色細胞腫の患者に両側副腎摘除を行なうか否かは腫瘍の程度と術後の副腎皮質ホルモン補充療法のことを考え個々の患者について決定すべきことである。

自験例の家系には2例の von Hippel-Lindau 氏病の患

者の発生がみとめられているが、褐色細胞腫に神経線維腫症や von Hippel-Lindau 氏病が合併することがあるのはかなり以前より知られていた。Lindau の最初の症例に両側性副腎腫瘍がみとめられていたということは大変興味深い³⁾。神経線維腫症は褐色細胞腫の4~20%に合併していると報告されている。また von Hippel-Lindau 氏病と褐色細胞腫の合併については Wise and Gibson (1971)²⁹⁾ は8例を集めている。Chapman and Diaz-Perez (1962)³⁾ の家系では母と息子に両側性副腎腫瘍と von Hippel-Lindau 氏病がみとめられる。また Tisherman et al (1962)²⁸⁾ の199名の家系調査では17例の褐色細胞腫と2例の von Hippel-Lindau 氏病および高率に café-au-lait spot をみとめている。神経線維腫症、von Hippel-Lindau 氏病、結節性硬化症および Sturge-Weber 症候群の四つの疾患は神経皮膚症候群(neurocutaneous syndrome)に属し、いずれも神経外胚葉性発生異常によりおこるとされている⁶⁾。家族性褐色細胞腫も神経外胚葉性発生異常に起因している可能性がつよい。ただし結節性硬化症と Sturge-Weber 症候群に褐色細胞腫の合併した報告はない。

褐色細胞腫と甲状腺癌の合併頻度の高いことは Sipple (1961)²⁶⁾ の指摘以来みとめられており、さらにその後褐色細胞腫に合併する甲状腺癌はほとんどすべて髄様癌であることが明らかにされ、褐色細胞腫と甲状腺髄様癌の合併は Sipple 症候群とよばれるようになった。さらに Steiner et al (1968)²⁷⁾ は褐色細胞腫、甲状腺髄様癌、副甲状腺腫瘍の三者の合併は、それまでに知られていた下垂体、副甲状腺、脾腫瘍の合併とはちがう疾患単位であり、後者を Multiple Endocrine Neoplasia, Type 1 (MEN, Type 1), 前者を Multiple Endocrine Neoplasia, Type 2 (MEN, Type 2) とよぶことを提唱した。MEN, Type 2 は家族性発生がみとめられその遺伝形式は常染色体性優性遺伝であり、褐色細胞腫の発生母地である副腎髄質と甲状腺髄様癌の発生母地である甲状腺C細胞はいずれも神経外胚葉より発生することが明らかにされており、褐色細胞腫と甲状腺髄様癌の発生は遺伝子により決定されているものと思われる。副甲状腺の病変は腺腫のことも過形成のこともあり、有馬ら (1975)¹⁾ は家族性のものに過形成が多く散発性のものには腺腫が多いとのべている。副甲状腺病変の発生機序については甲状腺髄様癌より分泌されるカルシトニンの刺激によるとする説と、副甲状腺機能亢進症は高カルシトニン血症と関係なくおこり遺伝子により決定されているという説があり

なおはつきりしていない。また最近褐色細胞腫、甲状腺髄様癌、粘膜神経腫の合併は副甲状腺機能亢進症の合併頻度が低く、これを別の疾患単位として Multiple Endocrine Neoplasia, Type 3 とよぶことが提唱されている¹⁰⁾。

家族性褐色細胞腫には Sipple 症候群の家系とそうでない家系のものがあるようであり、本邦報告例でも甲状腺髄様癌をとまなうものが4家系、とまなわないものが5家系ある。

Sipple 症候群における褐色細胞腫のカテコールアミン分泌の特徴につき、Steiner et al (1968)²⁷⁾は甲状腺癌をとまなう褐色細胞腫には持続性高血圧がまれで norepinephrine 対 epinephrine 比が低いというカテコールアミン分泌パターンをとるため、甲状腺癌をとまなう家系の褐色細胞腫は、甲状腺癌をとまなわない家系の褐色細胞腫とは病因が異なる可能性があるとのべている。また Sato et al (1975)²⁸⁾は Sipple 症候群の褐色細胞腫では epinephrine が norepinephrine よりも多くふくまれていると報告し、もし副腎腫瘍が epinephrine を50%以上含有している場合は甲状腺髄様癌を合併している可能性がつよくさらに頸部を精査すべきであるとのべている。自験例の家系は Sipple 症候群ではなく、4例共にすべて norepinephrine 産生腫瘍であつた。

Multiple Endocrine Neoplasia の発生病因について Pearse ら²¹⁾は下垂体の somatotroph, melanotroph, 甲状腺のC細胞、胃のガストリン産生細胞、膵のランゲルハンス氏島細胞、副腎髄質のカテコールアミン産生細胞、腸の enterochromaffin 細胞は APUD 系細胞 (Amine content and/or amine Precursor Uptake and Decarboxylation) と総称される一つの細胞群でありいずれも神経冠 (neural crest) より由来するといつており、MEN, Type 1 と Type 2 の差は異常の発生する neural crest の部位の差であろうと考えている。優性遺伝をする疾患は構造蛋白 (structural protein) の欠陥による (劣性遺伝が酵素蛋白の欠陥によるのに対して) と推定されているのを考えてみると¹⁰⁾, MEN, Type 1, Type 2 および甲状腺髄様癌をとまなわない家族性褐色細胞腫がそれぞれ別々の遺伝子による構造蛋白の欠陥により生じた神経外胚葉性発生異常によることが推測され、今後さらに臨床的観察が積み重ねられることにより明らかにされてゆくことであろう。

結 語

2世代にわたる4例の家族性褐色細胞腫の手術経験に

つきのべた。4例共に甲状腺髄様癌は合併せず、ノルエピネフリン産生腫瘍であつた。この家系には他に2例の von Hippel-Lindau 氏病の患者がみとめられた。家族性褐色細胞腫につき若干の文献的考察を加え、神経外胚葉性発生異常にもとづく遺伝性疾患として褐色細胞腫を認識すべきであることをのべた。

(症例1, 2, 3は第23回日本泌尿器科学会中部連合地方会および日本臨床第33巻, 478~483⁷⁾に発表したのと同じ症例であり、症例4は第75回日本泌尿器科学会関西地方会において発表したのと同じ症例である。

表2の第Ⅶ家系2例目の症例につき御教示いただいた京都府立医大渡辺渉教授に深謝いたします。)

文 献

- 1) 有馬正明, 清原久和, 栗田 孝, 木下勝博, 水谷修太郎, 竹内正文, 高井新一郎: 日泌尿会誌, 66, 193, 1975.
- 2) Carman, C.T. and Brashear, R.E.: New Engl. J. Med., **263**, 419, 1960.
- 3) Chapman, R.C. and Diaz-Perez, R.: J.A.M.A., **182**, 1014, 1962.
- 4) Cushman, P., Jr.: Am. J. Med., **32**, 352, 1962.
- 5) 舟生富寿, 白岩康夫, 三川原和男, 工藤茂宣, 三国恒靖: ホと臨, 20, 229, 1972.
- 6) Glushien, A.S., Mansuy, M.M. and Littman, D.S.: Am. J. Med., **14**, 318, 1953.
- 7) 堀内成人, 赤神宏尚, 伊藤忠雄, 伊藤泰二, 森義則, 和田 昭: 日本臨床, 33, 478, 1975.
- 8) Hyman, A. and Mencher, W.H.: J. Urol., **49**, 755, 1943.
- 9) 池上奎一, 飯星元博, 鶴田一真, 鶴沢春生, 坂本安弘: 診断と治療, 64, 1075, 1976.
- 10) Khairi, M.R.A., Dexter, R.N., Burzynski, N.J. and Johnston, C.C.: Medicine, **54**, 89, 1975.
- 11) 近藤徳也, 岡島英五郎, 井本 卓, 本宮善哉, 松島進, 林威三雄: 泌尿紀要, 20, 359, 1974.
- 12) 牧野英二, 服部貞治, 矢島 力, 川井和夫, 金原 武, 真山 俊, 島津和貴男, 羽田忠紘, 西正与: 日内科誌, 62, 520, 1973.
- 13) Matsusaka, T. and Otsuji, T.: Annual Report of the Center for the Adult Diseases, **10**, 12, 1971.
- 14) Mayo, C.H.: J.A.M.A., **89**, 1047, 1927.
- 15) McKusick, V.A.: Heritable Disorders of Connective Tissue. 4th ed., p. 1—31, The C.V. Mosby Company, Saint Louis, 1972.
- 16) 三浦幸雄, 佐藤辰雄, 阿部圭志, 毛利虎一, 鈴木雅夫, 小野磐夫, 斎藤慎太郎, 桜田俊郎, 古川洋太郎, 奥山牧夫, 三原章男, 吉永 馨,

- 遊佐津根雄, 渡辺 洸, 三橋啓司 : 日本臨床, **27**, 1866, 1969.
- 17) 三浦幸雄, 佐藤辰雄, 阿部圭志, 毛利虎一, 関敏克, 鈴木雅夫, 三原章男, 吉永 馨 : 日内科誌, **58**, 243, 1969.
- 18) Neel, J.V. and Schull, W.J.: *Human Heredity*. p. 41, University of Chicago Press, Chicago, 1954. (cited by Cushman, P. Jr., *Am. J. Med.*, **32**, 352, 1962.)
- 19) 西尾一郎, 増山善明, 山田律爾, 吉利 和, 小磯謙吉 : 代謝, **9**, 1067, 1972.
- 20) 小原孝男, 藤本吉秀, 岡 厚, 福光正行, 鈴木秀郎, 阿部 薫, 安達 勇 : 日内分泌誌, **51**, 439, 1975.
- 21) Pearse, A.G.E. and Polak, J.M.: *Med. Biol.*, **52**, 3, 1974.
- 22) 林正健二, 添田朝樹 : 泌尿紀要, **22**, 81, 1976.
- 23) 佐藤辰男, 小野磐夫, 吉永 馨 : 日内分泌誌, **46**, 83, 1971.
- 24) 佐藤辰男, 三浦 清, 三浦幸雄, 吉永 馨 : 日内科誌, **57**, 1283, 1968.
- 25) Sato, T., Kobayashi, K., Miura, Y., Sakuma, H., Yoshinaga, K. and Nakamura, K.: *Tohoku J. Exp. Med.*, **115**, 15, 1975.
- 26) Sipple, J.H.: *Am. J. Med.*, **31**, 163, 1961.
- 27) Steiner, A.L., Goodman, A.D. and Powers, S.R.: *Medicine*, **47**, 371, 1968.
- 28) Tisherman, S.E., Gregg, F.J. and Danowski, T.S.: *J.A.M.A.*, **182**, 152, 1962.
- 29) Wise, K.S. and Gibson, J.A.: *Brit. Med. J.*, **1**, 441, 1971.

(1976年10月25日受付)