Primary Hemochromatosis の 1 剖検例*

森 克 巳   小笠原惟道   沖 啓 一
 吉岡貞臣   馬場道夫   林 喜代治
 田 渕 頌 二   金 加 茂 行   中 井 公 侃   井 上 光**

緒 言

Hemochromatosis は 1865 年 Trousseau¹⁾ がはじめて“bronze diabetes”として糖尿病の講義の中で言及し、1889 年 von Recklinghausen²⁾ は本症の特徴的な hemosiderin および hemofuscin の沈着は血液に由来するものと考え、hemochromatosis の名称を付した。さらに 1935 年 Sheldon³⁾ は当時までに報告されている hemochromatosis 311 例につき文献上詳細な検討を行なったが、彼の論文はその後の hemochromatosis の研究に大きく寄与し、以後種々の研究が報告されてきた。これらには臨床的・病理学的検索⁴⁻⁶⁾、hemochromatosis と hemosiderosis との比較^{7, 8)}、hemochromatosis に合併した貧血^{9, 10)}、鉄代謝の研究^{11, 12)}、放射性鉄の吸収¹³⁾等がある。また治療面においても、長期間に亘り繰返し大量瀉血¹⁴⁾を行なったり、鉄の尿排泄を高める目的で chelating agent¹⁵⁾ の使用等が報告されている。

Hemochromatosis は臨床上、肝硬変・糖尿病・皮膚の色素沈着を主徴とし、全身組織に鉄沈着および線維化をきたす疾患で、このような特徴的な病像から、臨床的、病理学的、生化学的——とくに鉄の代謝面から——非常に興味深い疾患である。

しかし種々の検索にもかかわらず、現在のところ

その病因は確定されておらず、さらに今後の研究が期待されるものである。

今日までに世界中で報告された症例数は約 1,200 例、本邦においては昭和 14 年須磨¹⁶⁾、村上¹⁷⁾らにより報告されて以来年々その数が増加しているが、上田¹⁸⁾によると 63 例であり比較的多い疾患といえよう。

最近、著者らはほぼ典型的な primary hemochromatosis と考えられる 1 例を経験したので、その臨床的所見および病理解剖所見を報告し、若干の考察を試みたい。

症 例

患者：西○光○，41 歳，男子，皮革商。

主訴：口渇，多尿，全身倦怠感。

家族歴：兄が糖尿病であるが、肝疾患は認められない。

既往症：著患なし。輸血，鉄剤の投与を受けた経験もない。

現病歴：約 4 年前より体重減少，口渇，多尿を認めるようになり，某医院で糖尿病と診断され，insulin 治療を受けた。さらに 1 年前より全身倦怠感が強くなり，また全身の皮膚が黒ずんできたことに気づく。その頃，肝および脾腫大，肝機能障害が指摘されたので，精査の目的で当科に入院した。陰萎はなく，煙草は喫わず，甘味もとくに好まないが，酒量は多く，1 日 3 合以上という大酒家である。

入院時所見：体格中等大，栄養やや不良。皮膚は全体に灰褐色を呈するが，眼結膜に黄疸，貧血は認めない。肺・心臓は理学的に異常なく，腹壁に軽度の静脈怒張がみられるが，腹水貯留，クモ状血管腫，手掌紅斑はない。右季肋部に肝を 3 横指触知し，表面は粗で辺縁は鋭

* 本文の要旨は，第 50 回日本内科学会近畿地方会において発表した。

** K. Mori, K. Ogasawara, K. Oki, S. Yoshioka, M. Bamba, K. Hayashi, S. Tabuchi, S. Kinka, I. Nakai, H. Inoue: 京都府立医科大学増田内科。

であるが、圧痛は認めない。また左季肋部に脾が3横指触知できるが、これも圧痛はない。他に上下肢、軀幹は正常で、反射・知覚・運動に異常なく、また陰毛、腋毛にはとくに脱毛の様子は無い。また睪丸の萎縮も認められない。血圧 96/70, 体重 46 kg, 眼底に糖尿病性変化は認められなかつた。

検 査 成 績

表 1 に示すごとく、血液検査はほとんど異常なく、骨髄像は軽度の赤芽球系の過形成がみられるが、他に著明な所見はない。血沈は中等度促進し、尿では尿糖が強陽性、ウロビリノーゲンは(±)である。肝機能検査では中

表 1. 西○光○, 41歳, 男, 臨床検査成績

血 液:		肝機能検査:		非蛋白性窒素:	18 mg/dl
赤血球数	418×10 ⁴	黄疸指数	12.3	尿素窒素	12 mg/dl
血色素量	14.8 g/dl	直接ビリルビン	0.70 mg/dl	血清電解質濃度:	
ヘマトクリット	44%	間接ビリルビン	0.06 mg/dl	Na	141 mEq/l
MCV	105 μ ³	チモール混濁試験	4.5 u.	K	3.9 mEq/l
MCH	35 γ	硫酸亜鉛試験	25.6 u.	Cl	102 mEq/l
MCHC	34%	総コレステロール	143 mg/dl	心電図:	著変なし
白血球数	5,900	エステル型コレステロール	53%	レントゲン:	
白血球分類		アルカリフォスファターゼ	10.6 B. L. u.	胸部	気管支炎
N. Band	28%	SGOT	130 u.		気管支拡張症
N. Seg.	34	SGPT	96 u.	胃腸部	胃下垂症
Eosin.	3	BSP	30' 24.4%		食道静脈瘤
Baso.	0		45' 19.6%	血清鉄	280 γ/dl
Lymph.	30	総蛋白量	7.4 g/dl	鉄結合能	460 γ/dl
Mono.	5	A/G	0.5	飽和度	61.0%
血 沈: 56 mm/hr., 92 mm/2 hr.		Al.	31.3%	副腎機能検査:	
血液ワ氏反応 (-)		α ₁ -Gl.	4.7	Robinson-Power-Kepler Test	正常
尿: 糖 (卅) 6.04 g/dl		α ₂ -Gl.	9.7	Thorn テスト	正常
蛋白 (-)		β-Gl.	10.6		
ウロビリノーゲン (±)		γ-Gl.	43.7		
尿: 潜血 (+) 虫卵 (-)					

表 2. 放射性鉄による鉄吸収率 (Stool recovery method) および血球利用率

症 例	性	年 齢	病 名	血清鉄 (γ/dl)	鉄結合能 (γ/dl)	飽和度 (%)	経口投与		静脈内 投 与
							尿 中 Fe ⁵⁹ (%)	血液 中 Fe ⁵⁹ (%)	血液 中 Fe ⁵⁹ (%)
本 例	男	41	Hemochromatosis	280	460	61.0	81.0	5.9	26.8
対照 1	男	51	慢 性 胃 炎	82	233	35.2	77.2	16.8	89.2
対照 2	男	53	"	93	245	38.0	81.3	12.5	90.5
対照 3	男	63	"	90	225	40.0	80.8	16.7	94.3
対照 4	男	19	"	88	265	33.2		26.9	
対照 5	女	33	回 虫 症	78	254	30.7		24.7	
対照 6	女	57	"	80	216	37.0		12.6	
			対照群の平均				79.7	18.3	91.3

等度の機能障害がうかがわれ、とくにアルカリフォスファターゼ値が高い。血清総蛋白量は正常であるが、A/G が著明に低下している。非蛋白性窒素、血清電解質濃度は正常で、副腎機能検査は Robinson-Power-Kepler 試験および Thorn テストでは異常が認められなかつた。心電図は正常である。X線検査では胸部に異常なく、消化管で食道下部に静脈瘤が認められた。出血時間 5 分 30 秒、凝固時間開始 4 分、終了 15 分、Rumpel-Leede 陰性、プロトロンビン時間 15.7 秒でやや延長している。

血清鉄は常に高値を示し、飽和度も上昇している。また本患者につき Fe^{59} を用いて鉄代謝の検索を行なつた (表 2)。すなわち $20 \mu\text{C}$ の Fe^{59} と 1 mg のキャリアー鉄を含む 60 ml の塩化鉄溶液を対照群とともに経口的に投与し、血中放射能より血球に導入された鉄と投与鉄に対する割合、すなわち血球利用率を求め、また Stool recovery method による鉄吸収量を測定した。それに

よると、対照群 6 例の放射性鉄経口投与後の血球利用率は $12.5 \sim 26.9\%$ (平均 18.3%) に対し、本例では 5.9% と低下している。Stool recovery method による鉄吸収率は対照群 3 例が $18.7 \sim 22.8\%$ (平均 20.3%)、本例では 19.0% であり、吸収量の増加は認められなかつた。さらに $5 \mu\text{C}$ の Fe^{59} と 1γ のキャリアー鉄を含む鉄液を静注し血球鉄利用率を求めると、対照群 3 例は $89.2 \sim 94.3\%$ (平均 91.3%) を示したが、本例では 26.8% と著明に低下している。

空腹時血糖値は 200 ないし 300 mg/dl を示し、ブドウ糖 50 g を経口負荷して血糖曲線を求めると、投与前 216 mg/dl 、負荷後 1 時間値 383 mg/dl 、2 時間値 374 mg/dl 、3 時間値 347 mg/dl で典型的な糖尿病性曲線が得られた。またラスチノンテストでは減少率 15% で低く、インシュリン感性試験ではインシュリンの感性は比較的保たれているが、その回復は不良であつた (図 1)。

ブドウ糖負荷試験 (50 g 経口投与)

図

Insulin 感性試験および Rastinon test

1.

腹腔鏡所見は肝靱帯がやや右に偏在し、肝は左右両葉共肥大している。表面は凹凸不整で部分的に顆粒状を呈し、色調は黒色を帯びている。脾臓も著明に肥大し、褐色で部分的に脂肪組織がみられた。その他、胆のう、胃、腹膜には異常なく、腹水も認められなかつた。

生 検 所 見

肝臓：結合組織が著しく増殖し、肝実質を区分して偽小葉を形成している。また増殖した結合組織の中には偽胆管もみられ、portal cirrhosis の像を呈する。肝細胞、Kupffer 星細胞および結合組織に hemosiderin が存在し、

小葉中心部より周辺部に多く、また Kupffer 星細胞および結合組織よりも肝細胞内に多い (図 2, 図 3)。

胃粘膜：結合組織の増殖および腺の萎縮あるいは細胞浸潤は著明ではないが、胃底腺の底部で主細胞および壁細胞に少量の hemosiderin 顆粒が認められた (図 4)。

皮膚：表皮の基底部に軽度のメラニンの増加が認められる。しかし hemosiderin 顆粒は表皮、真皮、汗腺等いずれにも証明されなかつた。

肝臓および胃粘膜の電子顕微鏡像：肝細胞、Kupffer 星細胞、胃主細胞、壁細胞、副細胞内に電子密度のたかい直径 $50 \sim 60 \text{ \AA}$ の微細な particle がみられた。この

図 2. 肝臓：線維化が著明で、偽小葉の形成が認められる。×150

図 3. 図 2 の強拡大。鉄染色により、肝細胞および Kupffer 星細胞内に鉄の沈着がみられる。×600

図 4. 生検胃：胃底腺の底部で、主細胞および壁細胞に鉄の沈着がみられる。×600

particle は Farrant¹⁹⁾が電子顕微鏡で示した ferritin 分子の像と全く同一で、これらは細胞内で散在または集合して存在する。その集合形態は種々様々で、肝細胞では一層の膜で囲まれて不定形を呈する集合像が最も多く、

また二重膜をもつ円形あるいは卵円形の集合像、いわゆる“siderosome”²⁰⁾もみられ、さらに細胞質内や核内の lipid あるいはその他変性物と考えられる沈着物の周辺にも Ferritin の沈着像が認められた。胃主細胞および副細胞では細胞質内に約 2μ の大きさで、一層の膜で囲まれた円形の構造物がみられ、その内部にさらに複雑な膜構造があり、その所々に Ferritin の集合像がみられたが、壁細胞では主として“siderosome”が多く、これは肝の場合より二重膜は明瞭で、基質の電子密度も高い。また“siderosome”の基質内に結晶様構造あるいは層板構造を有するものもみられた(図 5, 図 6)。

図 5. 生検肝の電子顕微鏡像
肝細胞内に電子密度の高い微細な ferritin の集合像がみられる。この集合像には、限界膜は認められない。また、細胞質内に散在する ferritin もみられる。
Mt：ミトコンドリア sER：滑面小胞体
×75,000

図 6. 生検胃の壁細胞の電子顕微鏡像
ミトコンドリアに囲まれ、細胞質より電子密度の高い基質中に、ferritin を有し、二重の限界膜により周囲を囲まれた siderosome (Richter) が認められる。
Mt：ミトコンドリア MV：microvilli
rER：粗面小胞体
×60,000

経 過

糖尿病に対し糖質 300 gr, 蛋白質 80 gr, 脂質 40 gr, 1,900 Cal の食餌を与え, NPH insulin 50 単位でコントロールを行なった。尿糖はほぼ消失し, 空腹時血糖は 100~150 mg/dl に低下し, 口渇, 全身倦怠感も改善された。肝障害に対しては肝底療法 (vitamin 剤, glucuronic amide) を行なつたが, 肝機能はほとんど変化がみられなかつた。また hypersideremia にはとくに治療は行なっていない (図 7)。

患者はこの間約 80 日入院したが, 都合により退院, 以後外来にて観察を続けたが, 退院後 4 カ月目に大量の吐血および下血あり, 食道静脈瘤の破裂による出血と診断し, 再入院の上輸血および止血剤を投与したが, 翌日死亡した。

図 7. 入院後の血糖および尿糖の経過

病理解剖所見

肝臓 (1,620 g): 著明に肥大し, 硬度も増加している。表面は細顆粒状を呈し, 色調は褐色である。被膜は結節状に肥厚しているのが認められた。剖面は円形の結節像が著明で, その直径は約 0.5 cm である。血管は拡張し間質も増殖している。組織学的には生検像と同様 portal cirrhosis の像を示し, 肝細胞, Kupffer 星細胞および間質細胞に鉄色素顆粒が認められた。

脾臓 (300 g): 肥大し, 硬度もやや硬い。被膜は平滑で弾力性あり。剖面では脾泡が著明に萎縮しているのが認められた。鉄色素はほとんど証明されず, うつ血がみられた。

膵臓 (110 g): やや肥大しているが, 硬度は正常。剖面に褐色の着色が認められる。中等度の間質増殖あり, 外分泌細胞およびラ氏島細胞に鉄色素が証明された。ラ氏島の萎縮はみられない (図 8)。

図 8. 膵臓: 鉄染色で, 外分泌細胞およびラ氏島細胞に鉄の沈着が認められる。×600

心臓 (260 g): 正常大で脂肪組織もよく発達している。心房・心室とも軽度拡張し, 心筋は褐色に着色している。僧帽および大動脈弁には軽度の硬化がみられ, 心筋細胞内に少量の鉄色素が認められた。

副腎: 萎縮し, 髄質部に褐色の着色が著明であり, 皮質の網状層に鉄色素が認められた。

その他, 腎, 睪丸には著明な変化は認められない。なお, 食道下部に静脈瘤があり, 2 カ所に穿孔が認められ, 胃および小腸に大量の血液凝固物がみられた。

考 按

Hemochromatosis は primary (idiopathic) hemochromatosis と Secondary (exogenous) hemochromatosis に分けられ, さらに secondary hemochromatosis は transfusional と nutritional に分けることができる。本症例は臨床および病理所見が示すごとく, 皮膚の着色・糖尿病・肝硬変の徴候を具え, 主として肝・脾の組織に線維化を伴い, 多量の鉄の沈着が認められ, また鉄剤, 輸血ともに投与された既往のないことから primary hemochromatosis と考えることができる。

Primary hemochromatosis の病因は現在でも確定されず, 種々の説が主張されている。すなわち, アルコール, 細菌毒素, 銅中毒が原因と考えられたこともあるが, 現在ではそのような説はほとんど支持されていない。他に網内系機能の変化²¹⁾とか, 肝の sinusoid の赤血球に対する透過性の増大²²⁾, 間脳の神経支配の変化²³⁾, mucosal block の低下による鉄の腸吸収の増加^{24), 25)}等が主張されているが, 現在最も支持されているのは, Sheldon³⁾ の先天性鉄代謝障害 (inborn error of iron metabolism) である。この説は hemochromatosis の家

系には hypsideremia, 糖尿病, 肝硬変あるいは腋窩や恥部の脱毛が多く認められるという報告²⁶⁾や, 肝生検あるいは血清鉄の測定によつて本症の患者の家族の $1/8 \sim 1/4$ に同様な傾向が認められるという報告^{27, 28)}等によつてもよく裏づけられるものである。しかし, 最近 MacDonald²⁹⁾ は Sheldon の先天性鉄代謝障害説に疑問をいだき, 過剰な鉄が組織の線維化をある程度起こしうるが, 肝硬変は起こさないという実験結果より本症は portal cirrhosis の一異型であると主張している。

本症は圧倒的に男子に多く (20:1)³⁾, この原因を Sheldon は男性遺伝の存在することによると考えたが, 一般に女子では 45 歳以下はまれ³⁰⁾で, また若年の女子に hemochromatosis が発生する場合には発病前に長い無月経の時期が存在していること³¹⁾から, 月経, 妊娠による鉄の喪失・利用の増加が原因となつているようである。

血清鉄は多くの場合高値を示すが, これは本症に特有のものでなく, また感染症, 悪性腫瘍の場合には逆に血清鉄は低下するので, これらの疾患と本症が併発しておれば, 当然血清鉄値の上昇が mask される場合³²⁾もあり, 血清鉄値のみでは診断の価値は少ない。しかし, 鉄結合能は正常ないし低下しているので, 飽和度は高値 (30~90%) を示し, これが本症の診断に有力なものとされている³³⁾。

放射性鉄を用いた本症の鉄代謝の研究は数多く行なわれているが, Chodos et al.³⁴⁾ は本症における鉄吸収が正常であることを報告しており, われわれの症例でも鉄吸収は対照群とほぼ同様の結果を得ているが, 鉄吸収は正常より増加しているという報告³⁵⁾もある。しかしいずれにせよ, 本症において吸収が増加していることは確かである。これが間歇的, あるいは疾患の初期に起こり, 完成された hemochromatosis では吸収の増加は起こらないと考えられる。Finch ら³⁶⁾は静脈内に鉄を投与し, 赤血球に利用される鉄を測定し, 正常人では 70~90% が赤血球に利用されるに反し, 本症では 20% 程度しか利用されていないことを報告している。われわれも同様の実験を行ない, 血球利用率が対照群では平均 91.3% に対し, 本例では 26.8% であり, Finch らとほぼ同様の結果を得た。これは hemochromatosis において鉄に対する組織の avidity が著明に上昇していることを示し, 過剰に吸収された鉄が組織に多量に沈着する原因になるものと考えられる。

Hemochromatosis における鉄の分布は肝, 脾, 心,

甲状腺に多く, 睾丸, 胃, 下垂体, 腎, 脾, 副腎, 骨髄, 皮膚にも認められる³⁷⁾。組織に沈着した鉄は, 主として hemosiderin として細胞内に存在するが, Popper³⁸⁾ はこのような鉄色素は緩徐に蓄積し, これが刺激となり fibrosis や細胞壊死の原因になると考えている。しかし鉄の沈着が組織に障害を与えうるかにつき数多くの実験^{11, 39, 40)}が行なわれているが, その結果の多くは否定的である。また H^2 を用いた実験で, 鉄が沈着した肝細胞の寿命は正常肝細胞となんら変りないという報告⁴¹⁾もある。したがって siderosis に fibrosis が続発するか, あるいは両者が独立した過程をとつて進行するか明瞭でない。

細胞内の hemosiderin は ferritin 分子の集まり⁴²⁻⁴⁴⁾と蛋白 (apohemosiderin) とよりなり, この蛋白部分は mucopolysaccharide, lipid を含んでおり, この酸性の mucopolysaccharide が鉄と親和性をもっている。この鉄以外の部分は細胞の種類によりわずかの相違があるようである⁴⁵⁾。ferritin は鉄 micelle と apoferritin から成り電子顕微鏡で認められ, 非常に電子密度の高い直径 50~60 Å の微細な粒子があり, この粒子は ferritin 分子の鉄の micelle に相当するものである⁴⁶⁾。われわれは本症例の肝および胃の生検材料を電子顕微鏡で観察したが, 肝細胞, Kupffer 星細胞, 胃底腺主細胞, 壁細胞, 副細胞にそれぞれ ferritin の集合像を認めた。この集合像は先に述べたように種々の形をとる。すなわち 1) 細胞内に分散しているもの, 2) 不定な形をとり, 一層の膜でおおわれ, 内部に ferritin が集合しているもの, 3) 二重膜をもち円形あるいは卵円形で, いわゆる “siderosome” と呼ばれるもので基質の電子密度は比較的高い。また基質中に結晶様構造または層板構造を有するものもある, 4) 比較的大型で一層の膜でおおわれた円形の構造物で内部に複雑な膜様構造を有し, 所々に ferritin の集合が認められるもの。このうち 1), 2) の型が肝細胞に多く, 3) は壁細胞, 4) は主細胞, 副細胞に比較的多くみられた。これらの ferritin 集合像と細胞内小器官との関係は判然とせず, ある特定の小器官ととくに密接な関係を示すような像は得られなかつた⁴⁶⁾。また細胞質内の脂肪とか, その他変性物と思われるような物質の周囲にも ferritin の沈着が認められている⁴⁶⁾。

本症がはじめて取りあげられたのが糖尿病の講義の中であつたことでも判るように, 糖尿病は本症に重要な症候である。その発生は約 82%⁴⁷⁾ にみられ, その程度は比較的軽度なものから大量の insulin を要する重症のも

のまで種々であるが、その程度は脾における鉄の沈着および線維化に必ずしも平行しないといわれている。われわれの症例では insulin を必要としたが、比較的その感性は保たれ、insulin および制限食でコントロールが容易であり、自覚症状も大幅に改善された。

皮膚の色素沈着も重要な症候で Sheldon は 84% に色素沈着が認められたと報告している⁸⁾。色調は灰褐色あるいは青銅色を示し、これは hemosiderin および melanin によるもので、hemofuscin は色調にほとんど影響を及ぼさない。hemosiderin は主として汗腺、結合組織細胞、毛細管内皮および大食細胞に沈着し、melanin は表皮の基底層に増加している。部位は露出部、腋窩、瘢痕部、鼠径部に著明で、ときには粘膜に認められることがある。

以前は本症の患者の余命は数カ月から数年であつたが、現在では食餌療法および insulin の使用により少なくとも 3～5 年以上の生命を保つようになった⁴⁹⁾。また頻回に瀉血を行なつてさらによい結果が得られている。これは肝不全およびうつ血性心疾患の併発を抑えるか、遅延せしめる効果があるとされている。本症の死因は insulin が使用される以前には糖尿病によるものが大半を占めていたが、現在では肝不全およびうつ血性心障害が多い。本例のごとく食道静脈瘤破裂によるものは比較的少なく 5%⁹⁾ を占めるに過ぎない。

結 語

最近経験した primary hemochromatosis につき報告し、若干の考察を行なつた。

稿を終るにあたり増田正典教授のご校閲を深謝いたします。

文 献

- 1) Trousseau, A. : Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris, Ed. 2, Baillière, Paris, 1865, p. 672.
- 2) von Recklinghausen, F. D. : Über Hämochromatose, Tagebl. d. Deut. Naturf. u. Ärzte, Heidelberg, 62 : 324, 1889.
- 3) Sheldon, J. H. : Haemochromatosis, Oxford University Press, London, 1935.
- 4) Marble, A. and Bailey, C. C. : Am. J. Med., 11 : 590, 1951.
- 5) Butt, H. R. and Wilder, R. M. : Arch. Path., 26 : 262, 1938.
- 6) Althausen, T. L. et al. : Arch. Int. Med., 88 : 553, 1951.
- 7) Kleckner, M. S. Jr., Baggenstoss, A. H. and Weir, J. F. : Am. J. Med., 16 : 382, 1954.
- 8) Spellberg, M. A. : Diseases of the Liver, Grune & Stratton, New York, 1954, pp. 534.
- 9) Zeltmacher, K. and Bevans, M. : Arch. Int. Med., 75 : 395, 1945.
- 10) Kark, R. M. : Guy's Hosp. Rep. 87 : 343, 1937.
- 11) Finch, C. A., Hegsted, D. M., Kinney, T. A., Thomas, E. D. Rath, C. E., Haskins, D., Finch, S. and Fluharty, R. G. : Blood, 5 : 983, 1950.
- 12) Granick, S. : Bull. N. Y. Acad. Med., 30 : 81, 1954.
- 13) Balfour, W. M., et al. : J. Exper. Med., 76 : 15, 1942.
- 14) Davis, W. D. and Arrowsmith, W. R. : Ann. Int. Med., 39 : 723, 1953.
- 15) Wishinsky, H., et al. : J. Lab. & Clin. Med., 42 : 550, 1953.
- 16) 須磨 : グレンツゲビート, 13 : 486, 1939.
- 17) 村上 : 日内会誌, 27 : 580, 1939.
- 18) 上田ら : 国際肝臓研究会日本支部会第 5 回総会, 1963 年 7 月.
- 19) Farrant, J. L. : Biochem. et Biophys. Acta, 13 : 569, 1954.
- 20) Richter, G. W. : J. Exper. Med., 106 : 203, 1957.
- 21) Vannotti, A. and Delachaux, A. : Iron Metabolism and Its Clinical Significance, Grune & Stratton, New York, 1949.
- 22) Rössle, R., in Henke, F. und Lubarsch, O. : Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Springer, Berlin, 1930, Vol. V/1, p. 243.
- 23) Brick, I. B. : Arch. Int. Med., 92 : 221, 1953 ; 96 : 26, 1955.
- 24) Granick, S. : J. Biol. Chem., 164 : 737, 1946.
- 25) Howard, R. B., Balfour, W. M. and Cullen, R. : J. Lab. & Clin. Med., 43 : 848, 1954.
- 26) Hoet, M. J. : Presse méd., 62 : 68, 1954.
- 27) Debré, R., Dreyfus, J. C., Frezal, J., Labie, D., Lamy, M., Maroteaux, P., Schapiro, F. and Schapiro, G. : Ann. Human Genet., 23 : 16, 1958.
- 28) Bothwell, T. H., Cohen, O. L. and Perold, S. M. : Am. J. Med., 27 : 730, 1959.
- 29) MacDonald, R. A. : Arch. Int. Med., 107 : 606, 1961.
- 30) Houston, J. C. : Brit. Med. Bull., 13 : 129, 1957.
- 31) Murray, Lyon, R. M. : Brit. med. J., 1 : 1297, 1936.
- 32) Demulder, R. : Arch. Int. Med., 102 : 254, 1958.
- 33) Gitlow, S. E. et al. : J. Lab. & Clin. Med., 40 : 541, 1952.
- 34) Chodos, K. B., Ross, J. F., Apt, L., Pollycove, M. and Hallkett, J. A. E. : J. Clin. Invest., 36 : 314, 1957.
- 35) Peterson, R. E. and Ettinger, R. M. : Am. J. Med., 15 : 518, 1953.
- 36) Finch, C. A., Gibson, J. G.,