原発性ヘモクロマトーシスの1家系

自治医科大学血液科

坪山 明寛◇ 佐々木龍平 高久 史磨

同 血液研究所造血発生部門

溝口 秀昭 三浦 恭定

A FAMILY STUDY OF IDIOPATHIC HEMOCHROMATOSIS

Akihiro Tsuboyama, M.D., Ryuhei Sasaki, M.D. and Fumimaro Takaku, M.D.

Department of Medicine, Division of Hematology, Jichi Medical School, Tochigi Pref.

Hideaki Mizoguchi, M.D. and Yasusada Miura, M.D.

Division of Hematopoiesis, Hematology Research Institute, Jichi Medical School, Tochigi Pref.

概要 原発性ヘモクロマトーシス（以下Hchr.と略す）の発生病理は、現在なお不明であるが、遺伝的要因が関与すると言われている。われわれは、家族発生ヘモクロマトーシスの1家系を経験したので報告する。発端者は、症例1の40才男子。全身の色素沈着著明で、血清鉄 $334 \mu\text{g/dl}$, UIBC $5 \mu\text{g/dl}$, 肝、骨髄、皮膚、胃粘膜などで鉄沈着が著明で、desferrioxamineの投与により尿中鉄排泄量が著増し、鉄過剰状態の存在が明白であつた。軽度貧血、肝機能障害、インスリン分泌不良、尿中17-KS、血中テストステロン値の低下がみとめられた。症例2は、症例1の実妹で、血清鉄著増、鉄飽和率高値、組織への鉄沈着、肝障害、性腺機能障害、成長ホルモン分泌障害、強度の糖尿病がありHchr.の診断がなされた。症例1は、ヒューマンカウンターによる鉄吸収試験で、著明な鉄吸収の亢進がみとめられた。この2例の家族検索の結果9人同胞中5人が発症し、そのうち3人が若年女性であつた。患者の両親が近親婚があり、かつ両親は表現型としては健康であつたこと、いずれも比較的若年に発症している事から劣性遺伝が推定された。

緒 言

原発性ヘモクロマトーシスは、明らかな原因もなく鉄過剰の状態がおこり、肝臓、脾、心臓、性腺などに、過剰の鉄が沈着して障害をおこす疾患である。その発生病理は不明であるが、家族発生の報告があることから、遺伝的な要因の関与が考えられている¹⁾。われわれはきわめて希とされる若年女性例を含む家族発生ヘモクロマトーシスの1家系を経験したので、若干の文献学的考察を加え報告する。

[昭和50年7月12日 第258回関東地方会推薦]

症 例

症例1: [黒塗り], 40才, 男, 農業。

主訴: 皮膚色素沈着。

既往歴: 21才の時、左尺骨骨膜骨髓炎に罹患。肝疾患、輸血、鉄剤服用の既往なく、酒などアルコール類の嗜好、食餌偏食もない。煙草は1日20本。

生活歴: 住居変更なし。

家族歴: 両親はいとこ同志である。

父は68才の時心不全、母は59才で腸癌で死亡。姉、兄はそれぞれ28才、20才の時全身の色素沈

着、肝腫大、腹水貯留の状態で死亡。妹（症例 2）は、色素沈着、糖尿病のために当院に入院中。

現病歴： 小学校時代より体格が小さく色黒であつたが、運動能力、成績は普通であつた。中学校卒業後、農業に従事、とくに変わったこともなく元気にすごしていた。昭和35年26才で結婚、8才、3才の2児がある。昭和49年9月、心窩部痛、食欲不振、嘔吐がおこつたため近医を受診、約1週間の内服治療によつて上記症状は軽快したが、色素沈着の精査のため、自治医大病院を受診、昭和49年12月に血液科に入院した。全身倦怠感、体毛菲薄、睪丸の萎縮には10年位前から気付いている。口渇、多飲、多食などはない。

入院時現症： 体格小（150.8cm, 41kg）。栄養中等度。脈拍60/分、整。

血圧 106/56mmHg。眼底正常。皮膚は乾燥し黒褐色を呈する。顔面の一部は青銅色。体毛（毛髪、腋毛、陰毛）菲薄、手掌紅斑、くも状血管腫、表在性リンパ節腫脹などをみとめず。肺肝境界第5肋間。心拡大なし。エルブ領域にI度の収縮期雑音あり。肺野正常。肝2横指触知、弾性硬、圧痛なし。脾腫なく、腹壁静脈怒張および腹水の貯留をみとめず。下腿浮腫なし。睪丸の萎縮あり。神経学的異常なし。

入院時検査（表1）： 尿糖陰性、尿中ヘモジデリン（-）、血液検査では軽度の大球性正色素性貧血がみとめられるが、白血球数、百分比ともに正常。胸骨々髄は低形成で細胞数10万/cmm。組織検査で中等度のヘモジデロシスの像がみられた。出血、凝固機能正常。血清蛋白、トランスフェリン正常。GOT軽度上昇。膠質反応は正常。ICG試験正常。アミラーゼ正常、オーストラリア抗原、 α -フェトプロテインともに陰性。尿素窒素、電解質ともに正常であつた。その他の検査では、胃液は正酸で、ガストリン刺激による反応も良好。内視鏡では胃体部に潰瘍があり、全体に緑色々素沈着が著明で、肝は表面凹凸があり、褐色々素沈着著明であつた。X線学的には骨發育遅

表 1. 症例 1 入院時検査成績

尿		総蛋白	7.0g/dl
グルコース	(-)	Alb	67.4%
ヘモジデリン	(-)	γ -gl	10.8%
糞便		トランスフェリン	正常
虫卵	(-)	CCLF	(-)
Guaiac	(-)	TTT	0.6unit
末梢血液所見		ZTT	3.3unit
RBC	417 $\times 10^4$ /cmm	T.bilirubin	0.6mg/dl
Hb	13.7g/dl	T.cholesterol	169mg/dl
Ht	41.3%	Triglyceride	146mg/dl
MCH	33.1 μ g	GOT	57unit
Retics	9%	GPT	41unit
Plat.	21 $\times 10^4$ /cmm	Alk-P-ase	10.9unit
WBC	8900/cmm	LDH	281unit
骨髄		ChE	0.79 Δ PH
NCC	10 $\times 10^4$ /cmm	Amylase	16unit
M/E	3.7	Au-Ag	陰性
ヘモジデロシス	中等度	α -fetoprotein	陰性
血清銅	118 μ g/dl	腎機能	正常範囲
血清鉄	334 μ g/dl		
UIBC	5 μ g/dl		

内 分 泌 学 的 検 査

空腹時血糖	129mg/dl	17 OHCS	6.9-10.9mg/d
50g GTT		17 KS	2.2-3.7mg/d
D M 型		Cortisol	25 μ g/dl
インスリン分泌不良		RAPID ACTH test	
BMR	-6%		正常範囲
T 4	8.2 μ g/dl	成長ホルモン	
TBC index	1.05	Arginine	負荷
Free T 4 index	7.8		正常範囲
Testosterone	0.532ng/ml		

延があつた。染色体検査でも異常は認められなかつた。心電図では、不完全右脚ブロック、V₁₋₈でT波の平低下がみとめられた。内分泌学的検査では、空腹時血糖はやゝ高く、50g GTTで、糖尿病曲線を示し、インスリン分泌も不良であつた。尿中17-KSの低値、さらに血中テストステロンも低値を示していた。ラビッドACTH試験、アルギニン負荷による成長ホルモン分泌試験は正常であつた。

鉄代謝にかんする検査（表2）： 血清鉄著増、不飽和鉄結合能は著減を示し、飽和指数は増大していた。desferrioxamineによる尿中鉄排泄試験では、24時間排泄総量11mgと著増していた。生検を皮膚、肝臓、胃、十二指腸で行ない、下記の所見を得ている。

皮膚； 基底層のメラニンの増殖が著明で、汗腺細胞への鉄沈着は軽度のみとめられた。

肝臓； グリソン鞘（グ鞘と略）の拡大があり、グ鞘とグ鞘を連続する線維化もみられる。

表2. 症例1 鉄代謝データ

1. 血清鉄 334 $\mu\text{g/dl}$
 UIBC 5 $\mu\text{g/dl}$
 2. Desferal 試験 (500mg, im.)

3. 生 検
 肝、胃、十二指腸、皮膚に鉄沈着著明。
 4. 家族の鉄代謝
 図3. Family tree 参照。

図1. 肝臓 (鉄染色, $\times 400$) 症例1

偽胆管の増生があり、一部に再生結節もみられる。ほとんど全ての肝細胞に著しいヘモジデリンの沈着を認める。ヘモジデリンを吞食した組織球もみられる。拡大したグザン内には、リンパ球浸潤が軽度みとめられる。脂肪化した肝細胞もみとめられる。

胃； 噴門腺、とくに主細胞に著明な鉄沈着があり、幽門腺は高度に萎縮し、鉄沈着はない。

十二指腸； ブルンネル腺に中等度鉄沈着。

日	1	2	5	7	10	15
吸収率	95.9	71.6	71.4	69.4	68.1	57.6

図2. 鉄吸収試験 (human counterによる) $5 \mu\text{Cr}$ ^{59}Fe -citrate投与

鉄吸収試験； $5 \mu\text{Ci}$ の ^{59}Fe -citrate経口摂取による鉄吸収試験を、Price²⁾らの方法に準じてヒューマンカウンターを用いて測定した結果、図2に示した如く15日目で57.6%と正常に比べ明らかな亢進を示していた。

症例2： [redacted], 28才，主婦。

主訴： 全身倦怠感，多尿，無月経。

既往歴： 特になし。

家族歴： 症例1の妹。

現病歴： 13才で初潮があつたが，18才で無月経となり，時に両側下肢，下背部に痛みがおこる様になつた。23才の頃より全身倦怠感，易疲労感あり，多食傾向となり，また皮膚が化膿しやすくなつてきた。25才で多飲，多尿，多食が増強，27才で糖尿病の診断を受け，以後インスリン治療を受けていた。昭和50年4月28才の時に糖尿病のコントロールを目的として自治医大病院内分泌代謝科に入院。この間，色素沈着には気付いていない。なお，21才の時53kgであつたが，現在39kgと体重減少が著明である。

入院時現症： 体格やや小 (151cm, 33.5kg)。血圧94/52mmHg。脈拍62/分，整。心肺系に異常なく，肝脾腫もみられない。顔面，首，手に青銅

表3. 症例2 入院時検査成績

尿		総蛋白	7.3g/dl
グルコース	4.2g/dl	Alb.	60.2%
ヘモジダリン	(+)	γ -gl.	20.3%
糞便		CCLF	—
虫卵	(-)	TTT	1.0unit
Guaiac	(-)	ZTT	3.0unit
末梢血液所見		T. bilirubin	0.3mg/dl
RBC	325×10^4 /cmm	T. cholesterol	205mg/dl
Hb	11.1g/dl	Triglyceride	252mg/dl
Ht	33.1%	GOT	93unit
MCH	34.5 μ g	GPT	43unit
Retics	6%	Alk - P - ase	18.2unit
Plat.	11.6×10^4 /cmm	LDH	302unit
WBC	2700/cmm	ChE	0.49 Δ PH
骨髓		Amylase	61unit
NCC	12.3×10^4 /cmm	LAP	235GRunit
ヘモジデロシス 著明		Au - Ag	陰性
ESR	6 - 16 - 39 mm	α - fetoprotein	陰性
血清銅	87 μ g/dl	腎機能	正常範囲
血清鉄	278 μ g/dl		
UIBC	12 μ g/dl		

内 分 泌 学 的 検 査

空腹時血糖	363mg/dl	T 4	6.1 μ g/dl
50g GTT		TBC index	1.06
DM型		Free T 4 index	5.8
c - peptide	(200 μ U/ml)	17 KS	2.2 - 4.3mg/d
Estron	9.54pg/dl	17 OHCS	9.2 - 30.6mg/d
Estradiol	9.24pg/dl	成長ホルモン	
Estriol	10 pg/dl	Arginine	負荷
TRH test	正常範囲		反応不良
Standard ACTH test	正常範囲	L - DOPA	負荷
	正常範囲		反応不良
Rapid ACTH test	正常範囲	LHRH test	
	正常範囲	LH	反応不良
Metopiron test	正常範囲	FSH	反応不良

色の色素沈着がある。婦人科的所見としては、子宮、卵巣の萎縮があつた。

入院時検査(表3): 尿糖陽性, アセトン(±), 尿中ヘモジデリン陽性。血液検査では軽度の正球性正色素性貧血あり。胸骨穿刺では有核細胞数 12.3 万とやや低形成で、鉄沈着は著明であつた。血清蛋白正常。トリグリセライド, alk-P-ase, GOT, LAPの上昇がみられた。HB抗原, α -フェトプロテインはともに陰性であつた。心電図では上室性期外収縮, T波平低を示した。内視鏡では、肝に強い褐色々素沈着をみとめたが、表面平滑で肝硬変の像はなかつた。胃、十二指腸には、症例1のような色素沈着はみられなかつた。頭蓋、胸部、腹部のX線検査では異常をみとめていない。内分泌検査では、空腹時血糖 363mg/dl, 50 g GTTは糖尿病曲線を示し、C-ペプチドは 200

μ U/ml以下と明白な糖尿病の所見を示した。血中のエストロン、エストラジオール、エストリオールはいずれも低値を示した。表3に示したように、ACTH試験、メトピロン試験は正常で下垂体副腎系には異常がなかつた。甲状腺機能検査では、 T_3 0.8ng/mlと軽度低下を示すが、全体としては正常域にあつた。しかしアルギニン負荷、L-DOPA負荷による成長ホルモン分泌は不良。さらにLHRH刺激によるLH, FSHの分泌はともに不良で下垂体不全の存在を示していた。

生検は、肝臓、胃、十二指腸、皮膚でおこなっている。

肝臓: やや腫大した肝細胞、Kupffer細胞にび慢性強度のヘモジデリンの沈着があり、変性した壊死細胞もみとめられる。門脈領域には軽度の炎症細胞浸潤と線維化がみとめられ、一部は周辺肝細胞を壊し小葉内へ伸展し始める像がある。

胃: 幽門腺、噴門腺とともに著明な鉄沈着がみとめられた。

十二指腸: ブルネル腺に軽度の鉄沈着があつた。

皮膚: 基底層のメラニンが増殖し、表皮内にも中等度鉄沈着がみとめられた。汗腺細胞、血管周囲にも中等度鉄沈着がみとめられた。

家族検索(図3): 両親に血族結婚があり、9人兄弟のうち、黒で点記した第1子、2子は、全身色素沈着、肝腫大、腹水で死亡しており、ヘモクロマトーシスであつた可能性が強く考えられる。黒く塗りつぶした第3子、8子が報告した症例1と2である。なお斜線の第7子は臨床症状はないが、血清鉄 266 μ g/dl, UIBC 17 μ g/dlと鉄飽和指数が増大している。父は長年心疾患を指摘され療養中であつたが、心不全にて死亡、母は小腸癌で死亡しているが、いずれも色素沈着はなかつたという。

経過 症例1は退院後、浮血にて治療中である。症例2は糖尿病に対してインスリン療法をおこない、現在セミレンテ・インスリン50単位でコントロール中である。無月経に対しては、卵胞ホ

図3. Family tree

ルモンとして安息香酸エストラジオール，黄体ホルモンとしてカプロン酸ヒドロキシprogesteronを使用し，2週間後に少量の出血を見た．現在経過観察中である．

考 案

本例は，皮膚色素沈着，糖尿病，性器萎縮があり，組織への鉄沈着とそれによる障害，鉄吸収亢進の存在などから原発性ヘモクロマトーシスと診断された症例で，家族歴および第2例が実妹であることから家族発症が明らかである．

ヘモクロマトーシスは，体内に鉄の過剰沈着をきたし，その結果，臨床的には肝腫大，皮膚の色素沈着，糖尿病をきたす疾患である．1865年Trousseauにより，‘Bronze Diabetes’として記載されたのが最初で，1889年Von Recklinghausenがヘモジデリンの沈着であることを発見し，ヘモクロマトーシスと命名した．原発性ヘモクロマトーシスの原因，発生病理に關してなお不明であるが，鉄代謝過程の異常をもとにした1疾患単位としてまとめられている．発症頻度は，外国で1960年まで1100例⁸⁾，本邦では，1969年まで，ほぼ200例の報告がみられる⁴⁾．発症年齢は，大多数が50才から60才台にみられるが，本症例のように20才台に発症をみる若年型もあり，その発生機転を考

える上で興味深い．

原発性ヘモクロマトーシスの病態である，鉄過剰の証明は，(1) 諸臓器，とくに肝臓および骨髓における過剰の鉄沈着，(2) 血清鉄および鉄飽和度の高値，(3) デスフェラルテストによりなされるが，本症例も肝臓，骨髓，皮膚，胃粘膜に組織化学的に著明な鉄沈着を認め，血清鉄および飽和度は，2症例とも高値を示し，症例1では，デスフェラルテスト（500mg筋注後の1日鉄排泄量）は11.0mgと高値を示していることから鉄過剰の状態にあると診断された．さらに本症例の場合，輸血，鉄治療など明らかに鉄過剰をおこす原因がないことより原発性ヘモクロマトーシスの診断は間違いないと考えられる．

原発性ヘモクロマトーシスの発症について，Sheldon⁵⁾は，先天性鉄代謝異常であると言及しているが，MacDonald⁶⁾は，アルコール性肝硬変患者の50%でヘモジデリン沈着がみられ，また鉄負荷のみでは典型的色素性肝硬変はおこらなかったことから，ヘモクロマトーシスも肝硬変の1亜型にすぎないと反論している．しかし肝硬変とヘモクロマトーシスの鉄沈着状態は異なっているし，またWilliams⁶⁾，Felts⁷⁾，Dillingham⁸⁾，Lloyd⁹⁾などの報告では，明らかな家族発症がみられ，原発性ヘモクロマトーシスにおける鉄代謝に關する先天性異常の存在が示唆されている．

家族発症の頻度は，ヘモクロマトーシスの1～2%にすぎないと言われ，本邦では検索した範囲では，2家系の報告がみられるのみである¹⁰⁾¹¹⁾．これらの家族例の報告をみると，その遺伝方式には優性遺伝と劣性遺伝の両方の考え方がある¹²⁾¹³⁾．Williams⁶⁾の報告では，16例の患者の近親者41人の血清鉄，鉄結合能，肝機能，耐糖能，さらに肝生検などを検索したところ，34人(74%)が鉄過剰の状態にあり，Felts⁷⁾，Lloyd⁹⁾による報告例でも高い浸透率をもつた優性遺伝を示した．しかし本症例の場合これらと異なり，両親が近親婚で，9名同胞中2名が，28才と20才で死亡，さらに本報告例2名が20才台で発症，さらに1名が血

清鉄、鉄飽和率が著明な高値を示し、両親は表現型の上では、本病にかんしては健康であり、劣性の遺伝が考えられる。本例と同様、近親婚を伴ったヘモクロマトーシス発症例の報告としては、Williams⁹⁾によると1962年までに、Nussbaumer¹⁴⁾らの4例があり、その他に中尾¹⁰⁾、川¹¹⁾、Haan¹⁵⁾の報告などがみられるのみである。

Nussbaumerの報告では、12人の兄弟中、男子1人、女子3人が発症し、いずれも若年発症で、3人は23才、24才、25才で死亡している。中尾の報告は9人兄弟中、男子1人、女子4人が発症し、いずれも20才、23才、24才、25才、29才で死亡している。以上の報告例を考慮すると、原発性ヘモクロマトーシスの遺伝形式には、次の2型があると思定される。すなわち、(1) 通常みられる型として、発症が40才台以上で、進行が緩徐、さらに男子に多く発症する(男:女=10:1)優性遺伝形式のヘモクロマトーシスと、(2) 希にみられる若年発症(20~30才台)で、進行が急激で男女平等に発症する劣性遺伝形式のヘモクロマトーシスである。以上の分類に従えば、本症例は劣性遺伝を示す第(2)の型に属し、両親は保因者であつたと考えられる。Debre¹⁶⁾は、若年発症例は、ホモ接合状態で、40才台発症例は、ヘテロ接合状態であろうと推定している。しかしヘモクロマトーシスを遺伝的な欠陥によつておこつた疾患であると確定するには、トランスフェリンなどの合成に関係する酵素に異常を見出す必要があると考えられる。例えば、Mazur¹⁷⁾はferritinから鉄が解離される際に働らく xanthine oxidase の活性が、ヘモクロマトーシスの患者の肝臓で低値を示したと報告している。これらの問題は今後検索されるべき課題であらう。

本症の性別頻度は、男子10に対し女子1と言われる。その理由は女子が妊娠、授乳、月経などにより1生涯の中に10~15gの鉄を喪失することに関連があると言われる。従つて若年女性にヘモクロマトーシスが発症することはきわめて希であり、検索した限りではRoth & Gordon¹⁸⁾らの7報

告があるのみである。これらの症例ではいずれも、われわれの報告した症例と同様に無月経が、長期間あり、このことが鉄吸収、鉄沈着を促進させているものと考えられる。あるいは本症例の場合のように近親婚があり、劣性遺伝があることから、鉄吸収を促進させるmutant geneをホモ接合の状態でも有しており、そのため女性として喪失する以上の速度で鉄の吸収がおこなわれ、その結果、若年性発症がおこつたのかも知れないと考えられる。

ヘモクロマトーシスの発症機転に鉄吸収亢進を考えて検索し、亢進があつたとの報告もある¹⁹⁾。本症例1でも、図2に記載されているように、対照⁴⁾あるいはPrice²⁾らの5.7~24.7%という正常値と比較して、15日後57.6%と著明な吸収亢進があり、腸管上皮細胞における鉄の吸収機構に異常のあることが強く示唆される結果である。

若年発症の本症は、syndrome endocrino-hepatomyocardiqueの表現に要約されるように多彩な症状、所見を呈する。本報告でも内分泌学的にみた場合、第1例ではインスリン分泌不良、17-KS、テストステロンは低値を示し、また第2例では、エストロゲンが低値を示し、成長ホルモン分泌、LH・FSH分泌はいずれも不良であり、糖尿病、無月経の症状を呈していた。また心筋障害の報告も若年発症例では15%と多く、症状は常に進行性で、多くはジギタリス剤は無効で、その過半数は心不全の徴候を示してから1年以内に死亡すると言われる。本報告例でも第1例で右脚ブロック、T波平低の所見がみられ、今後の治療上留意しておかなければならない点であると考えられる。

ヘモクロマトーシスの治療には、原因療法として汚血と除鉄剤使用の二つの方法がある。汚血による治療は²⁰⁾、通常血色素濃度、ヘマトクリット、血清蛋白をみながら毎週500mlほど汚血すると、1回200~250mgの鉄が除去され、本症における貯蔵鉄25~60gを除去するのに2~4年かかる。その後は3カ月毎に500ml汚血すれば良い。

一方鉄の尿中排泄促進を目的とするキレート剤にはいろいろあるが、デスフェロキサミンが有効である。デスフェロキサミンは、低血圧など軽い副作用はあるが、 Fe^{2+} との親和性が高いキレート剤として、ヘモクロマトーシスの治療に使用されている。通常1日 800～1,200mgの投与により、ヘモクロマトーシスでは平均10～20g/dの尿中鉄排泄をみる。

ヘモクロマトーシスの治療として、泻血とデスフェロキサミンのいずれが有効であろうか。週2回 500mlずつ泻血すると、1年間に約25gの鉄が除かれるが、800mgのデスフェロキサミンを毎日投与した時（尿中鉄排泄は20mg/dに維持されたとして）1年間に7.3gの除鉄がおこなわれるにすぎない。従つて慢性の鉄過剰状態、すなわちヘモクロマトーシスの治療としては、泻血がすぐれていると考えられる。本症例も退院後、毎週200～400mlの泻血をおこなつている。

結 語

近親婚による、きわめて希な若年女性を含む家族発生ヘモクロマトーシスの症例を報告し、本症例の遺伝形式、鉄動態、さらに内分泌学的検査結果について、文献学的考察を加えて報告した。

症例2を検索して下さった自治医科大学内分泌代謝科小俣純子学士、杉田泰雄学士、葛谷健教授、吉田尚教授および鉄吸収率の測定を行なつて下さった放医研平嶋邦猛博士、栗栖明博士、熊取敏之博士に篤くお礼申し上げます。

文 献

- 1) Balcerzak, S.P. et al.: Idiopathic hemochromatosis; A study of three families. *Amer. J. Med.* 40: 857～873, 1966. —2) Price, D.C. et al.: The determination of iron absorption and loss by whole body counting. *Blood* 20: 517～531, 1962. —3) MacDonald, R.A. et al.: Hemochromatosis and hemosiderosis: study of 211 autopsied cases. *Arch. intern. Med.* 105: 686～699, 1960. —4) 浅野茂隆, 栗栖 明: 日本住血吸虫症を合併した原発性ヘモクロマトーシスの1

- 例. *臨血*, 15: 8, 962～967, 1974. —5) Sheldon, J.H.: *Haemochromatosis*. Oxford University Press, London, 1935, pp. 382. —6) William, R. et al.: The inheritance of idiopathic hemochromatosis: A clinical and liver biopsy study of 16 families. *Quart. J. Med.* 123: 249～265, 1962. —7) Felts, J.H. et al.: Hemochromatosis in two young sisters: case studies and a family survey. *Ann. intern. Med.* 67: 117～123, 1967. —8) Dillingham, C.H.: Familial occurrence of hemochromatosis: Report of four cases in siblings. *New Eng. J. Med.* 262: 1128～1130, 1960. —9) Lloyd, H.M. et al.: Idiopathic hemochromatosis in menstruating women: A family study, including the use of Diethylene Triamine Penta-acetic acid. *Lancet* 12: 555～557, 1964. 10) 中尾 勇, 手塚文代, 新谷和夫, 石河利雄: 家族性若年性ヘモクロマトーシスの症例とその家系. *臨血* 5: 2, 155～162, 1964. —11) Akira Kawa, et al.: A case of familial occurrence of hemochromatosis. *Acta Medica Univ. Kagoshima*, 7: 29～38, 1965. —12) Sheiberg, H. et al.: The genetics of hemochromatosis. *Arch. intern. Med.* 132: 126～128, 1973. —13) Crosby, W.H.: Hemochromatosis. *Arch. intern. Med.* 133: 1072, 1974. —14) Nussbaumer, T. et al.: Hemochromatose juvenile chez trois soeurs et un frere avec consanguinite des parents: Etude anatomo-clinique du syndrome endocrino-hepatomyocardique. *J. Genet. Hum.* 1: 139～168, 1952. —15) Haan, B.B.: Iron excess, early glucose intolerance and impaired insulin secretion in idiopathic hemochromatosis. *Europ. J. Invest.* 3: 179～187, 1973. —16) Debre, R. et al.: Genetics of hemochromatosis. *Ann. Hum. Genet.* 23: 16, 1958. —17) Mazur, A. et al.: Mechanism of release of ferritin iron in vivo by xanthine oxidase. *J. clin. Invest.* 37: 1809～1817, 1958. —18) Roth, P. et al.: Idiopathic hemochromatosis in a thirty-nine-year-old woman. *Arch. intern. Med.* 104: 311～312, 1959. —19) Williams, R. et al.: Iron absorption in the relation of patients with idiopathic hemochromatosis. *Lancet* 1: 1243～1246, 1965. —20) Williams, R. et al.: Venesection therapy in idiopathic hemochromatosis: An analysis of 40 treated and 18 untreated patients. *Quart. J. Med. n.s.* 149: 1～16, 1969.