

HYPOCATALASEMIA
A NEW GENETIC CARRIER STATE

低カタラーゼ血症

新しい遺伝的保因状態

SHIGEO TAKAHARA, M.D. (高原滋夫)

HOWARD B. HAMILTON, M.D.

JAMES V. NEEL, M.D., Ph.D.

THOMAS Y. KOBARA, A.B.

YOSHIO OGURA, M.D. (小倉義郎)

EDWIN T. NISHIMURA, M.D.

with the technical assistance of
技術的援助

KYOKO OZAKI (尾崎恭子)

KIYOKO ITO (伊東貴代子)



THE ABCC TECHNICAL REPORT SERIES

A B C C 業績報告集

The ABCC Technical Reports provide a focal reference for the work of the Atomic Bomb Casualty Commission. They provide the authorized bilingual statements required to meet the needs of both Japanese and American components of the staff, consultants, advisory councils, and affiliated governmental and private organizations. The reports are designed to facilitate discussion of work in progress preparatory to publication, to record the results of studies of limited interest unsuitable for publication, to furnish data of general reference value, and to register the finished work of the Commission. As they are not for bibliographic reference, copies of Technical Reports are numbered and distribution is limited to the staff of the Commission and to allied scientific groups.

この業績報告書は、ABCCの今後の活動に対して重点的の参考資料を提供しようとするものであって、ABCC職員・顧問・協議会・政府及び民間の関係諸団体等の要求に応ずるための記録である。これは、実施中で未発表の研究の検討に役立たせ、学問的に興味が限定せられていて発表に適しない研究の成果を収録し、或は広く参考になるような資料を提供し、又 ABCCに於て完成せられた業績を記録するために計画されたものである。論文は文献としての引用を目的とするものではないから、この業績報告書各冊には一連番号を付して ABCC 職員及び関係方面にのみ配布する。

HYPOCATALASEMIA A NEW GENETIC CARRIER STATE

低カタラーゼ血症

新しい遺伝的保因状態

SHIGEO TAKAHARA, M.D.¹ (高原滋夫)

HOWARD B. HAMILTON, M.D.²

JAMES V. NEEL, M.D., Ph.D.³

THOMAS Y. KOBARA, A.B.⁴

YOSHIO OGURA, M.D.⁵ (小倉義郎)

EDWIN T. NISHIMURA, M.D.⁶

with the technical assistance of
技術的援助

KYOKO OZAKI⁷ (尾崎恭子)

KIYOKO ITO⁸ (伊東貴代子)

From Okayama University Medical School,^{1,5} and The ABCC Departments of Pathology⁶,
Clinical Laboratories,^{2,4,7,8} and Child Health Study³.

岡山大学医学部^{1,5} A B C C病理部⁶ 臨床検査部^{2,4,7,8} 及び 児童健康調査班³



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION
Hiroshima - Nagasaki, Japan

A Research Agency of the
U.S. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES - NATIONAL RESEARCH COUNCIL
under a grant from

U.S. ATOMIC ENERGY COMMISSION
administered in cooperation with the

JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH of the MINISTRY OF HEALTH & WELFARE

原爆傷害調査委員会
広島 - 長崎

厚生省国立予防衛生研究所
と共同運営される

米田字士院 - 学術会議の在日調査研究機関
(米国家原子力委員会研究費に依る)

ACKNOWLEDGMENT

感謝の言葉

We gratefully acknowledge the assistance of Mr. Shoichi Ueda, Department of Statistics, ABCC, in the analysis of laboratory error and in establishing the presumptive normal range for K_{cat} values.

本調査で原爆傷害調査委員会統計部の上田尚一氏が検査上の誤差の解析及び K_{cat} 値の推定正常範囲の決定について援助されたことを深く感謝する。

Presented in part at the Japan Genetic Society Meeting, Nagoya, Japan
October 20 1958.

1958年10月20日の名古屋における日本遺伝学会で一部発表された。

An article based on this report has been published in the following journal.

この報告書に基づく論文は下記の雑誌に掲載された。

"Journal of Clinical Investigation 39: 610-619, 1960"

Table of Contents
目次

	<i>Page</i>
List of Tables and Figures 挿入図表一覽表	1
Introduction 緒言	1
Method of Study 調査方法	1
Clinical Consideration and Description of Families Studied 臨床的考察及び調査対象家族の説明	5
Case Descriptions 症例報告	7
Results of Laboratory Studies 臨床検査結果	12
Genetic Considerations 遺伝学的考察	14
Discussion 考按	19
Summary 総括	21
References 参考文献	23

List of Tables and Figures
挿入図表一覧表

		<i>Page</i>
TABLE	1 Data from a typical catalase activity assay 定型的なカタラーゼ活性検査で得た資料	3
表	2 Data for families studied in detail 詳細に調査した家族で得た資料	13
	3 K_{cat} values in controls and in acatalasemic families 対照群及び無カタラーゼ血症家族における K_{cat} 値	13
. . .		
FIGURE	1 Moderate type of oral disease showing alveolar ulcers and recession of the alveolar bone after spontaneous loss of several teeth from the lower jaw. 若干の下顎歯が自然脱落した後における歯槽潰瘍 及び歯槽骨の後退 を示す中等度の口腔疾患	6
図	2 Pedigrees of families with acatalasemia in which hypo- catalasemia has been studied. 低カタラーゼ血症について調査を行なった無カタラーゼ血症 家族 の家系	8
	3 Abbreviated pedigrees of families with acatalasemia not studied for hypocatalasemia. 低カタラーゼ血症についての調査を行なわなかつた 無カタラーゼ 血症家族の家系略図	9
	4 Distribution of seventeen acatalasemic families in Japan. 日本における無カタラーゼ血症 17家族の分布	16

Introduction

Acatalasemia, a rare congenital abnormality characterized by an apparent lack of the enzyme catalase, was first discovered by Takahara in 1947.^{1,2} The lack of catalase activity in this disease was initially noted in whole blood, but subsequent studies of the tissues of other organs such as the nasal and oral cavities, the pharynx, bone marrow and liver have revealed a similar absence of activity for this enzyme.³⁻⁵ Since the initial description of this disease, a total of 38 cases in 17 families have been found and reported in Japan up to April 1959;⁶⁻¹⁸ as yet no reports of acatalasemia have appeared from any other countries of the world.

Shortly after the discovery of acatalasemia it became apparent that the condition probably resulted from homozygosity for a recessive gene.¹⁹ Because of the widespread interest in the biochemical identification of genetic carrier states, we undertook a study of persons presumed to be heterozygous for this gene. A recent preliminary report from this laboratory has shown that while certain members of the families of acatalasemic subjects have normal catalase activity in the peripheral blood, others have low values (hypocatalasemia).²⁰ It was shown further that individuals who from their position in the family should be genetic carriers (heterozygotes) are hypocatalasemic. The purpose of this paper is to review the clinical aspects of this disease and its carrier state, to describe in some detail the biochemical procedures utilized in the estimation of the catalase values, and to present certain genetic considerations concerning hypo- and acatalasemia.

Method of Study

The study team was divided into (a) a field investigation unit composed of two members of the Okayama University group and (b) four members of the Atomic Bomb

緒言

無カタラーゼ血症は、酵素カタラーゼの明らかな欠如を特徴とする稀な先天的異常で、1947年に高原によって、初めて発見報告された。^{1,2} この疾患におけるカタラーゼ活性の欠如は、最初血液について認められたが、その後、鼻腔、口腔、咽頭、骨髄、肝臓等その他の諸臓器組織の検査でも同様にこの酵素に対する活性が欠如していることが判明した。³⁻⁵ この疾患が初めて報告されて以来、1959年4月までに日本において17家族に合計38例が発見され、且つ報告されている。⁶⁻¹⁸ 諸外国では無カタラーゼ血症についての報告は、今までのところ発表されていない。

無カタラーゼ血症が発見されてから間もなく、この疾患は恐らく劣性遺伝子の同型接合の結果であろうということが明らかになった。¹⁹ 遺伝的保因状態の生化学的確認については広く興味を持たれているので、この遺伝子について異型接合体であると推定された人々の調査を行なった。先般我々の予報で無カタラーゼ血症の家族には末梢血液中のカタラーゼ活性が正常である者も認められるが、その他に低値を示す者（低カタラーゼ血症）も認められると報告した。²⁰ 更に、家系上の位置から遺伝的保因者（異型接合体）の筈であると考えられる人々が、低カタラーゼ血症であることが認められた。本報告書の目的は、この疾患の臨床面及びその保因状態を検討し、カタラーゼ値の測定に当って用いられた生化学的検査法を詳細に叙述し、且つ低カタラーゼ血症及び無カタラーゼ血症に関して若干の遺伝学的考察を行なうことである。

調査方法

調査班は、(a) 岡山大学の2名の班員よりなる現地調査隊と、(b) 原爆傷害調査委員会の4名の班員とに分けられた。現地調査隊の任務は、調査対象家族とのすべての連絡を行ない、その家

Casualty Commission. The field investigation group was responsible for the arrangement of all contacts with the families under study, for reviewing the genealogical relationship among their members, and for the physical examinations. This group collected all blood specimens and delivered them under refrigeration to the laboratory in Hiroshima within a few hours after obtaining the samples. The families presently investigated are those in which acatalasemia cases were previously detected and have been the subject of earlier reports.^{1, 6, 15, 16}

The standardization and the establishment of normal blood catalase values were performed on subjects at the medical clinic of the Atomic Bomb Casualty Commission in Hiroshima and Nagasaki.* The individuals tested were of both sexes and ranged in age from 11 years to over 70.

Blood, collected in a dry syringe, was immediately heparinized, and unless assay was performed shortly thereafter, was kept under refrigeration. Specimens collected from various areas in Japan were shipped to the laboratory in iced vacuum containers, since storage at 4° for 3 or 4 days was found to have no significant effect on catalase activity.

Hemoglobin was determined by the cyanomethemoglobin method of Drabkin²¹ as modified by Crosby, et al.,²² using a Coleman Junior Spectrophotometer.

The assay of catalase activity, based on methods developed by Von Euler and Josephson,²³ Bonnischen et al.,²⁴ and Herbert,²⁵ was performed as follows: an appropriate aliquot of whole blood was diluted to 500 ml. with distilled water to make a final hemoglobin concentration of 0.14 gm/ml, and mixed gently. Using a blow-out pipette, one ml. of the diluted hemoglobin solution was placed immediately into each of five test tubes containing a five ml. solution of 0.01 N hydrogen peroxide and 0.01 M phosphate buffer, pH 6.8, prewarmed to 37°C in a constant temperature water bath. After exactly 15 seconds

族の家系を調査し、且つ診察を実施することであった。この隊はすべての血液標本を採取し、採血後数時間内に標本を広島の検査室へ冷蔵輸送した。今回調査対象となった家族は、以前に無カタラーゼ血症例が検出され、既に報告されているものである。^{1, 6, 15, 16}

広島及び長崎両市の原爆傷害調査委員会の外来を訪れた人々について正常血液カタラーゼ値の測定を行ない、その標準を求めた*。被検者は男女で、その年齢は11才から70才以上に亘っていた。

血液は乾燥した注射器で採取した後、直ちにヘパリンを添加した。採血後短時間内に分析を実施しない場合には冷蔵保存した。血液を4°Cで3日乃至4日間保存してもカタラーゼ活性に有意な影響がないことが認められたため、日本の各地において採取された標本は、氷で冷却した魔法罫に入れて検査室に送付した。

血色素定量は、Junior型 Coleman 分光光度計を用いて、Crosby等²²により改変された Drabkin のチアンメトヘモグロビン法²¹で実施した。

カタラーゼ活性の測定は、Von Euler 及び Josephson²³, Bonnischen 等²⁴並びに Herbert²⁵が考案改良した方法に基づいて、次の如く実施した: 最終血色素濃度が0.14 g/mlになるように全血の適当量を蒸留水で500mlになるまで希釈して、静かに攪拌する。pH 6.8の0.01 N 過酸化水素及び0.01 M 磷酸緩衝液を予め5本の試験管に5 ml 宛と

*Although no significant difference was noted between the mean catalase value among those exposed to significant radiation and those who were not, the former have been excluded from the normal control group.

*有意な放射線照射を受けた者と然らざる者との平均カタラーゼ値に有意な差は認められなかったが、前者は正常対照群より除外した。

incubation timed by a stopwatch, the reaction in one tube was stopped by the immediate addition of approximately two ml. of 2N sulfuric acid from a beaker; similarly, acid was added successively to three of the remaining tubes at intervals of 30, 45, and 60 seconds. The fifth tube, to which acid was added before the diluted blood sample, was used to determine the initial hydrogen peroxide concentration; the peroxide concentration in each tube was determined by titration with 0.005 N potassium permanganate. Under these conditions the disappearance of peroxide follows first order kinetics, and the velocity constant K_1 , which may be used as a measure of catalase activity, is calculated for each time interval from the equation

$$K_1 = \frac{1}{t} \log_{10} \frac{x_0}{x} \quad (\text{sec}^{-1})$$

where x_0 is the initial peroxide concentration expressed as ml. of permanganate and x is the concentration at time t . In this report, the mean of the four values times 10^3 , hereinafter referred to as K_{cat} , is used to express erythrocyte catalase activity. Table 1 shows the data from a typical determination.

りこれら試験管を恒温槽中で37℃に加温しておきピペットを用いて各試験管内に希釈血液 1 ml を手早く吹き入れる。ストップウォッチで正確に15秒の反応時間を計った後、1本の試験管内に2N硫酸約2 ml を直ちに加えて、反応を停止させる。同様に、残りの試験管3本に、夫々30、45及び60秒の時に順次硫酸を加える。最初の過酸化水素濃度を知るために、第5番目の試験管に希釈血液を加える前に硫酸を入れておく。各試験管中の過酸化水素濃度は、0.005 N 過マンガン酸カリを用い滴定法によつて測定した。上記の状態で過酸化水素の消失は、熱力学の第一法則に従い、カタラーゼ活性の尺度として使用出来る反応速度恒数 K_1 は、下記の式によつて各反応時間について計算する。

$$K_1 = \frac{1}{t} \log_{10} \frac{x_0}{x} \quad (\text{sec}^{-1})$$

この式で、 x_0 は過マンガン酸の ml 単位で表わした最初の過酸化水素濃度であり、 x は t 時間における濃度である。本報告書では、以後 K_{cat} と称する4つの測定値の平均値を 10^3 倍したものを赤血球カタラーゼ活性を表わすのに使用した。表1は典型的な測定によつて得た資料を示す。

TABLE 1 DATA FROM A TYPICAL CATALASE ACTIVITY ASSAY

表1 代表的なカタラーゼ活性検査で得た資料

TIME (SECONDS) 時間 (秒)	H ₂ O ₂ REMAINING (AS ml KMnO ₄) 残余過酸化水素 (過マンガン酸カリ ml 単位として)	LOG ₁₀ x ₀ /x	K _{cat}
0	9.87	0	
15	8.07	0.0874	5.83
30	6.55	0.1781	5.94
45	5.37	0.2643	5.88
60	4.36	0.3548	5.91
MEAN 平均値			5.89

The four K_{cat} values for each determination agree closely and do not increase with increasing reaction times up to one minute. Analysis of twenty-five sets of four such readings (selected randomly) yielded a standard deviation of 0.11 K_{cat} units for a single reading within any set of four, the standard error of the mean of the four readings which is taken as the

1回の検査における4つの K_{cat} 値は殆んど一致していて、反応時間を1分まで延長しても値はふえない。かかる4つの測定値25組を任意抽出して解析を行なった結果、一つ一つの測定値に対する標準偏差は0.11 K_{cat} 単位であり、従つてその個人についての K_{cat} 値と見做される4つの測定値の平均値に対する標準誤差は、0.055 K_{cat} 単位にな

K_{cat} value for the individual thus being 0.055 K_{cat} units. Other sources of laboratory error are minimized by careful control of the conditions under which the assay is performed. As noted by Maehly and Chance²⁶ a first order reaction is obtained, provided 1) a short reaction time is employed, 2) a low substrate concentration and a low ionic strength buffer are used, and 3) the assay is carried out immediately after final dilution of the blood sample. Temperature in a range between 0 and 60°C has no significant effect on K_{cat} values and 37°C was found to be suitable and convenient for the present assay. Under these conditions, catalase activity was shown to be linearly related to enzyme concentration using purified human erythrocyte catalase prepared according to the method of Herbert and Pinsent.²⁷ There is also a linear relationship between catalase activity and hemoglobin concentration in normal individuals, a finding previously reported by Funaki²⁸ and Miller,²⁹ using different assay methods.

In addition to estimating the error of a single reading at 15, 30, 45, and 60 seconds, the variation between duplicate assays on the same sample was also studied. For eighteen such duplicate determinations, the standard deviation of the differences between the means of the four readings for each pair was found to be 0.04. The two sources of laboratory variation for which explicit estimates are provided, combine to produce a standard error of 0.07 for a K_{cat} determination on an individual. This estimate of laboratory error may be compared with the value 0.73 calculated as the standard deviation of the distribution of individual K_{cat} values, including both laboratory error and individual variation.

In establishing the range of normal values, it was found that neither age nor sex appeared to have any significant influence on the level of blood catalase activity. Daily and weekly fluctuations in normal individuals do not seem remarkable; serial determinations in both males and females showed variations not exceeding five per cent.

る。検査上の誤差を生ずる他の原因については、検査を実施する時の条件を注意深く規定することによって最少限に止め得る。Maehly 及び Chance²⁶ が認めた如く、(1) 反応時間が短かく、(2) 基質の濃度を低くしてイオン強度の低い緩衝液を用い、且つ(3) 血液標本の最終希釈の直後に検査を実施すれば、反応は熱力学の第一法則に従う。0°C から 60°C までの範囲の温度変化は、 K_{cat} 値に対して有意な影響はなく、37°C がこの検査には適当であり且つ好都合であると認められた。上記の状態の下で、Herbert 及び Pinsent の方法²⁷ によって作られた精製人赤血球カタラーゼを使用すると、カタラーゼ活性は酵素濃度に対して直線的関係にあることが示された。正常者でもカタラーゼ活性と血色素濃度との間に直線的関係があり、このことは舟木²⁸ 及び Miller²⁹ が別の検査方法を用いて以前に報告している。

15, 30, 45 及び 60 秒における各測定値の誤差を推定する他に同一標本について検査を 2 回実施した場合に生ずる差についても検討した。このような繰返し検査を行なった 18 標本について 1 回目と 2 回目のそれぞれの 4 つの測定値の平均値を比較するとその差の標準偏差は、0.04 であると認められた。検査手続に伴う変動のうち、隔年形で推定した 2 つの誤差を合せると、1 個人の K_{cat} 測定について 0.07 の標準誤差が生じる。この推定値を個人差と実験誤差との双方を含む各個人の K_{cat} 値の分布の標準偏差 0.73 と比較出来る。

正常値の範囲を設定するに当つて、年齢及び性別は血液カタラーゼ活性に対して有意な影響を及ぼさないように見える。正常者における日変動及び週変動も著明とは見られない。即ち、男女とも一連の測定値について、変動が 5% を超えないことが示された。

Clinical Consideration and Description of Families Studied

There is no gross difference in appearance between the blood of an acatalasemic and a normal individual. However, upon the addition of H_2O_2 , in contrast to normal blood which remains bright red and foams exuberantly due to the action of erythrocyte catalase, acatalasemic blood immediately turns a black-brown color as methemoglobin is formed, and no foaming occurs. On standing the black-brown color gradually fades and about thirty minutes later a flocculent yellow-white precipitate containing denatured protein settles out, leaving a clear colorless supernatant fluid containing propentdyopent, the final breakdown product of hemoglobin destruction by hydrogen peroxide.⁶

Clinically, approximately 60 per cent of the people with acatalasemia thus far examined develop, in their childhood, a peculiar progressive gangrenous disease within the oral cavity (Takahara's disease). In many cases this disease develops at the roots of the teeth, but in some rare instances, the original site may be the crypt of the tonsil. The disease that develops from the root of the teeth may be classified into three types according to the symptoms: mild, moderate or severe.

In the mild type, repeatedly recurring ulcers with pain are noted in the dental alveoli. In the moderate type (Figure 1) alveolar gangrene develops, atrophy and recession of the alveolar bone expose much of the necks of the teeth, which loosen and fall out spontaneously. In the severe type, the moderate gangrene of bone or of the soft tissues around the maxilla, mandible or teeth, progresses to the point of presenting a serious picture. Of the three types, the moderate is the most common (about 50 per cent) while the mild and severe types are seen with about equal frequency.

The pathogenesis of the oral ulceration may be related to the fact that various bacteria (hemolytic streptococci among

臨床的考察及び調査対象家族の説明

無カタラーゼ血症及び正常者の血液の外観には肉眼的に相違はない。しかし、過酸化水素を加えると、正常血液は鮮紅色を保ち赤血球カタラーゼの活動によって盛んに泡が生じるのに対して、無カタラーゼ血液はメトヘモグロビンが形成されるに従って直ちに黒褐色に変色し、泡を生じない。放置しておく、この黒褐色は次第に褪色して約30分後には変性蛋白を含む絮状の黄白色沈澱物が生じ、上澄に過酸化水素による血色素破壊の終末産物であるプロペントデオペントを含む澄明な無色の液体が残る。⁶

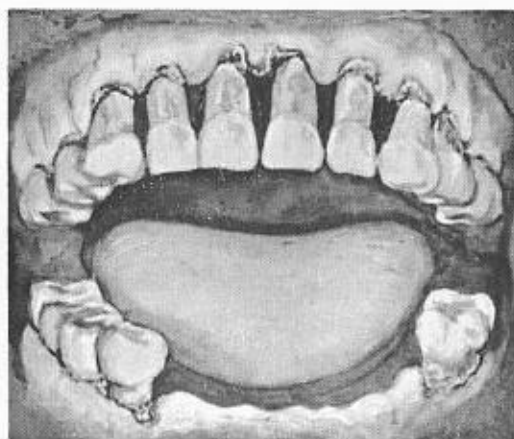
臨床的には、現在までに検査を受けた無カタラーゼ血症の約60%がその小児期において口腔内に特有の進行性壊疽性疾患（高原病）を生じている。多くの場合には、この疾患は歯根に発生するが、稀にこの疾患の原発部は扁桃腺窩であることがある。歯根より発病するこの疾患は、その症状に応じて3つの病型に分類される。即ち、軽度、中等度及び強度である。

軽度の型では、歯槽に疼痛を伴う潰瘍が繰返し生じる。中等度の型（図1）では、歯槽壊疽が生じ、歯槽骨の萎縮及び後退によって歯頸の大部分が露出し、歯は弛緩して自然脱落する。強度の型では、骨又は上顎骨、下顎骨或は歯の周辺の軟部組織の中等度の壊疽は更に進行して、重篤なる様相を呈するに至る。この3種の病型の中、中等度のものが最も多く（約50%）、軽度及び強度のものはほぼ同じ頻度で認められる。

口腔潰瘍の原因は、歯齦粘膜に普通認められる種々の細菌（溶血性連鎖球菌を含む）が適当な状態の下で急速に増殖する結果、多量の過酸化水素が発生することに関連しているかも知れない。

FIGURE 1 Moderate type of oral disease showing alveolar ulcers and recession of the alveolar bone after spontaneous loss of several teeth from the lower jaw, seen in the fifth child of the family I NA when she was four years of age.

図1 若干の下顎歯が自然脱落した後における歯槽潰瘍及び歯槽骨の後退を示す中等度の口腔疾患。家族I NAの第5子が4歳の時に認められたもの。



them) normally present in the gingival mucosa, may under favorable circumstances, rapidly proliferate so that excessive amounts of H_2O_2 are produced. Normal individuals have the capacity to destroy this product, but persons with acatalasemia cannot and a vicious circle is established. H_2O_2 oxidizes the hemoglobin of the red blood cells, thereby depriving the tissues of the oxygen normally carried by the erythrocytes, the hydrogen peroxide and bacteria invade the surrounding tissues, general tissue breakdown occurs, and gangrene supervenes.⁶

Treatment consists of extraction of the diseased teeth or tonsil and the use of antibiotics to control the harmful effects of the offending bacteria. There appears to be no difference in the speed of wound healing when compared with normal individuals, once treatment has been instituted.

As noted above, about 40 per cent of the acatalasemic patients are asymptomatic, and never develop any form of oral disease. Further, even those who have had some form of disease of the oral cavity in their childhood, are in other respects no different from normal people, and apparently

正常者にはカタラーゼがあるためこの過酸化水素を破壊する能力があるが、無カタラーゼ血症ではそれが出来ず、茲に悪循環が成立する。過酸化水素は赤血球の血色素を酸化するのでそのために普通赤血球によって運搬されていた酸素が組織に供給されないことになり、過酸化水素及び細菌は周辺組織を侵して、全般的な組織の崩壊が生じ、引続き壊疽が起る。⁶

治療としては、侵された歯或は扁桃腺を除去し、侵襲細菌の有害な影響を制御するため抗生物質を使用する。一旦治療を開始した場合、創面の治癒速度には正常者と比較して差がないように見受けられる。

上記で気付くように、無カタラーゼ血症の約40%は無症状であって、如何なる種類の口腔疾患も生じない。更に、小児期に或る種の口腔疾患を生じた者でも、その他の点では正常者と変るところはなく、強度の口腔疾患を生じた者でさえも、

after puberty even those individuals who had the severe type of oral disease become symptom-free. Among the twelve cases under observation by Takahara for ten years or more, aside from showing various manifestations of oral disease in childhood as described above, none has developed any particularly serious disease and all are alive and well at this time.

Case Descriptions

The family numbers used here and elsewhere in this report correspond to those of Takahara et. al.,^{30,31} who have tabulated all acatalasemics known to date, listing them in order of discovery. This effort to keep the numbers consistent accounts for the unusual numbering of Figure 2. The individuals discussed below may be located on the detailed pedigrees of Figure 2 by referring to the "pedigree position", consisting of a Roman and Arabic number, the former giving the generation and the latter the location in that generation.

Family 1 NA. The parents, first cousins once removed, are hypocatalasemic (II-1 and III-1). Four of the seven siblings are acatalasemic (IV-1, 2, 3, 5) and repeatedly developed oral disease in infancy and childhood; all are now in good health. Of the three remaining siblings, one is hypocatalasemic (IV-7) and the others are normal. All three have always been healthy.

The second child (IV-2) is the first case discovered by Takahara in 1946, when she was 11 years old. At that time extensive gangrene originating at the roots of the teeth of the upper jaw was cured by opening the maxillary sinus and removing a large part of the affected maxilla and soft tissue. Thereafter, severe oral disease beginning from the roots of the other teeth recurred several times; in addition gangrene developed from the tonsil crypts in one episode. This patient has developed normally, married at age 22, has had one full-term pregnancy without incident, and at present is living a healthy life.

思春期以後は症状は消失するように見受けられる。高原が10年間乃至それ以上に亘って観察して来た12症例の中には、前述の如く小児期に種々の口腔疾患を生じたことを除けば、特に重大な疾患に罹患した者はなく、全員現在生存して健康である。

症例報告

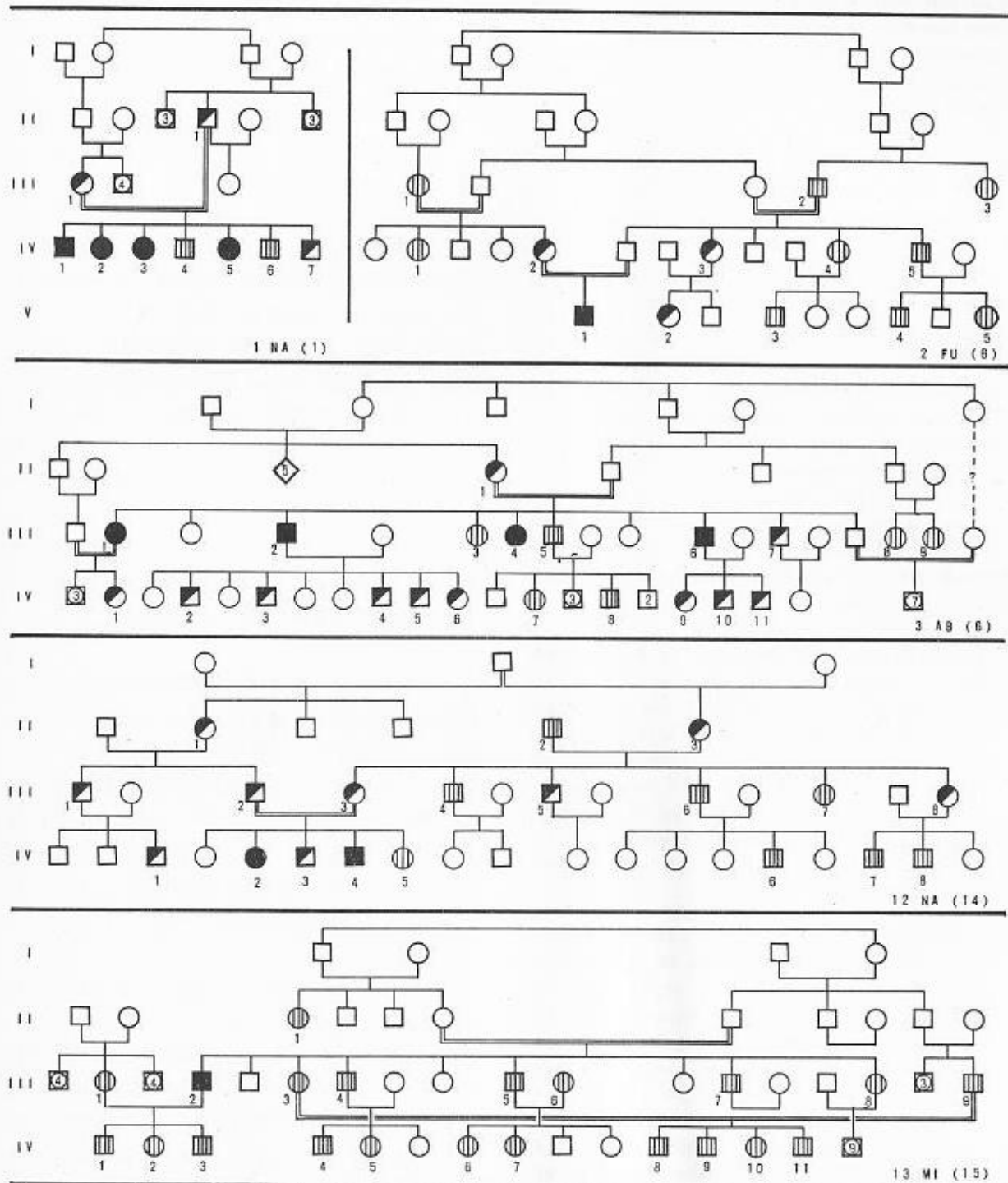
高原等^{30,31}は現在までに判明している無カタラーゼ血症について発見の順番に従ってその名簿を作成したが、下記及びこの報告書の他の箇所で使用する家族番号はこの名簿の家族番号に一致する。このように番号が一致するように努めたので、図2において変った番号のつけ方をした結果となった。次に記述する各個人の詳細な家系図上の位置はローマ数字及びアラビア数字によって示される“系図上の位置”を参照すれば図2によって知ることが出来る。ローマ数字は世代を示し、アラビア数字はその世代に於ける位置を示している。

家族1NA—両親はいとこ半同士で、いずれも低カタラーゼ血症である(II-1及びIII-1)。同胞7人の中4人は無カタラーゼ血症(IV-1, 2, 3, 5)であって、乳児期及び小児期に於て屢々口腔疾患を生じた。現在はいずれも健康である。残りの3人の同胞の中1人は低カタラーゼ血症(IV-7)であるが、その他は正常である。この3人はいずれも生来健康である。

第2子(IV-2)は1946年に高原により発見された最初の症例で、当時11才であった。その時、上顎歯根部から生じた広範な壊疽のため、上顎洞を切開して、侵された上顎骨及び軟部組織の大部分を除去して治癒した。その後、他の歯根より強度の口腔疾患が数回生じた。更に壊疽が扁桃腺窩より発生したことが1回あった。この患者の発育は正常で、22才の時に結婚し、1回順調な満期分娩があり、現在健康な生活を送っている。患者は総義歯である。患者の子供は現在1才でその発育は正常である。

FIGURE 2 PEDIGREES OF FAMILIES WITH ACATALASEMIA IN WHICH HYPOCATALASEMIA HAS BEEN STUDIED*

図2. 低カタラーゼ血症について調査を行なった無カタラーゼ血症家族の家系*



*The families are numbered according to Takahara, 30,31 Each person described in the case histories is placed within his sibship by the Roman numeral and Arabic number in the appropriate pedigree. Thus, I NA IV-2 is the second individual in the fourth generation of family 1 NA.

*家族番号は高原(30,31)の番号に従う。症例報告の各例の該当家系上の位置はローマ数字及びアラビア数字によって示す。かくして、1 NA IV-2は家族1 NAの第4世代における第2番目の人を示す。

FIGURE 2 (continued) 図2 (続き)

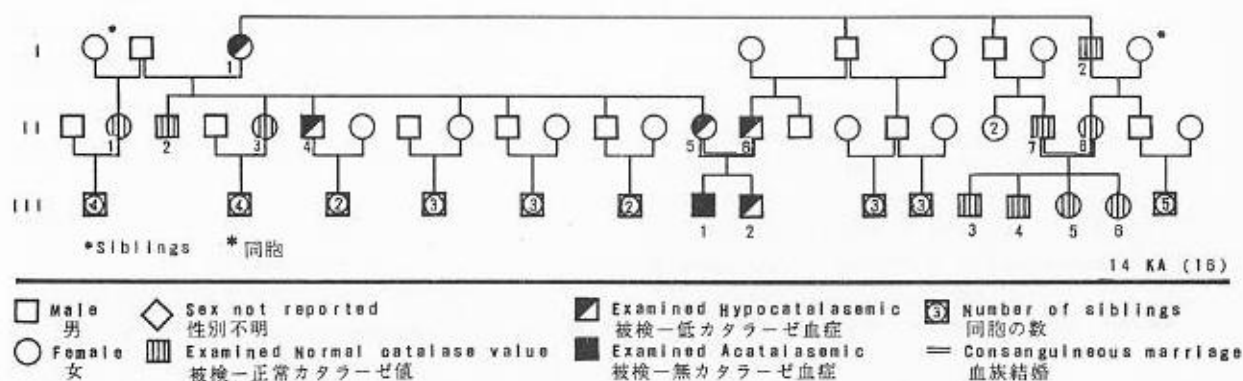
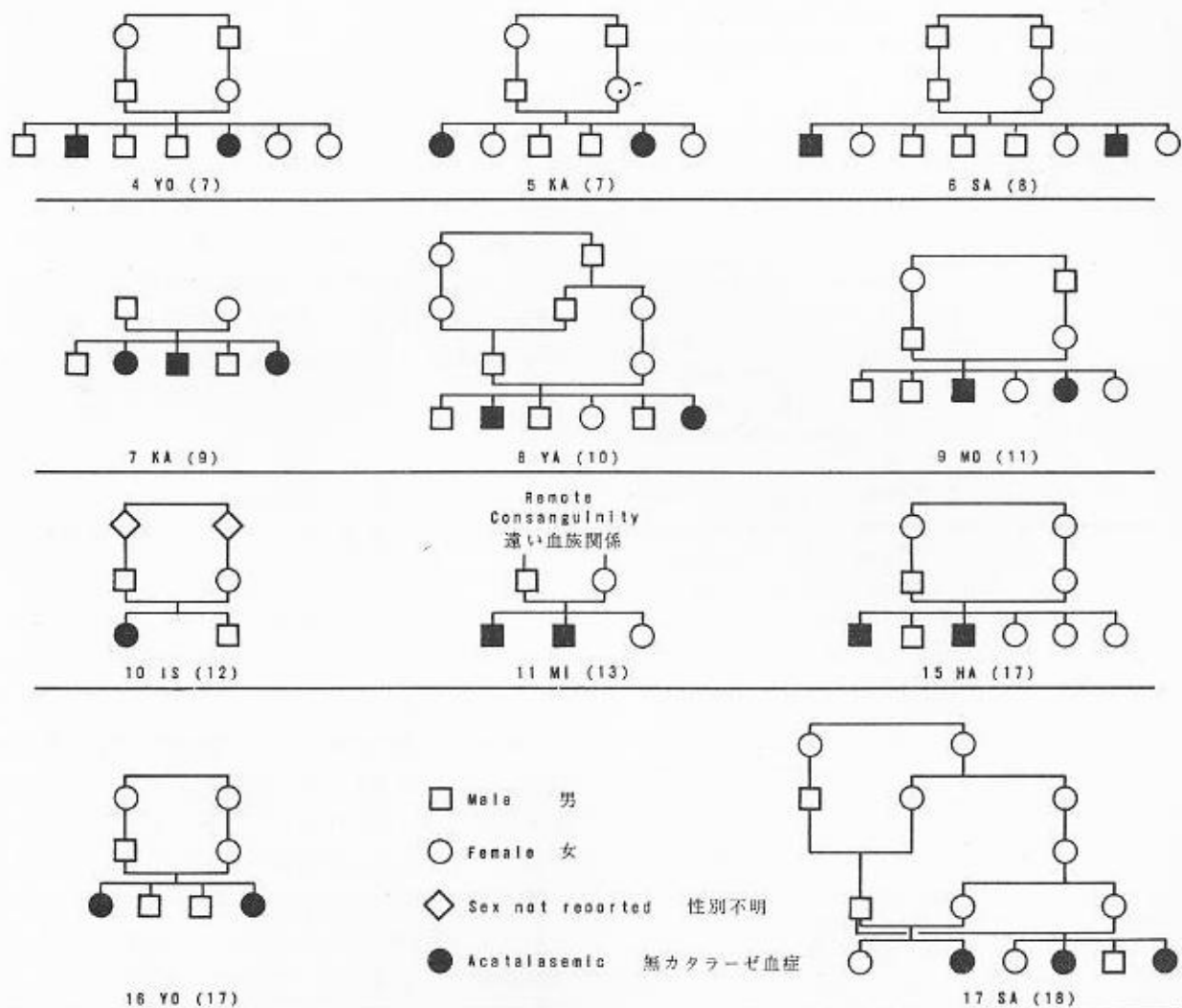


FIGURE 3 ABBREVIATED PEDIGREES OF FAMILIES WITH ACATALASEMIA NOT STUDIED FOR HYPOCATALASEMIA

図3 低カタラーゼ血症についての調査を行なわなかつた無カタラーゼ血症家族の家系略図



She uses a complete set of dentures. Her child, now one year old, has developed normally.

The eldest child (IV-1) was first seen at age 13 with severe mandibular gangrene which began from the roots of the teeth. The lesion of the mandible was excised and replaced by bone tissue from the rib with satisfactory recovery. He uses a complete set of dentures. At present, 25 years of age, he is in good health.

The third child (IV-3) has occasionally developed mild gingival ulcers which have been treated conservatively.

The fifth child (IV-5) has developed moderately severe gingival inflammation several times (see also Figure 1), but not to the extent of requiring surgical intervention.

In every instance above, drainage or removal of the lesion and the application of penicillin were very effective in eradicating the infection.

Family 2 FU. The parents were cousins and the patient (V-1) is the only child. The mother is hypocatalasemic (IV-2). The father was a casualty of the war; one of his younger sisters (IV-3) and her daughter (V-2) are hypocatalasemic.

At the age of 13 the patient suffered from recurrent bouts of severe oral disease which developed from the tonsils and teeth, but was cured after tonsillectomy and extraction or spontaneous loss of the teeth. At present aged 24, equipped with a complete set of dentures, he is in good health.

Family 3 AB. The parents were cousins; the father is dead. The mother (II-1) is hypocatalasemic. Four of the ten children are acatalasemic and two of these (III-2,4) frequently developed moderate dental stomatitis in childhood, while the other two (III-1,6) were apparently symptomless; all four are now over 40 years of age and in good health. Of the

第1子(IV-1)は13才の時に歯根部より始まった強度の下顎骨壊疽のため初診を受けた。下顎骨病変部を切除して離断した下顎骨間を肋骨組織の移植により連結し障害を遺さず治癒せしめ得た。現在25才で総義歯を使用しており健康状態は良好である。

第3子(IV-3)は時折り軽度の歯齦潰瘍を生じて、その都度保存的治療を受けて来た。

第5子(IV-5)は数回にわたって中等度の歯齦炎を生じたが(図1も参照)、外科的治療を必要とする程ではなかった。

上記のいずれの例でも、病変部の排膿或は切除及びペニシリンの投与が、感染を根治するのに非常に有効であった。

家族2FU-両親はいとこ同士で、患者(V-1)は独り子である。母親は低カタラーゼ血症(IV-2)である。父親は戦死者であり、彼の妹の1人(IV-3)及びその妹の娘(V-2)は低カタラーゼ血症である。

13才の時患者には扁桃腺或は歯から生じた強度の口腔疾患が繰返し現われたが扁桃腺摘出術及び抜歯或は歯の自然脱落の後で治癒した。現在患者の年齢は24才で、総義歯であるが、その健康状態は良好である。

家族3AB-両親はいとこ同士で父親は死亡している。母親(II-1)は低カタラーゼ血症である。10人の子供の中の4人は無カタラーゼ血症であり、その4人の中2人(III-2,4)は小児期に屢々中等度の口内炎を生じたが、他の2人(III-1,6)は無症状のようである。この4人は何れも現在40才以上であり、健康状態は良好である。検査を受けた残りの子供の中の1人(III-7)は

remaining children examined, one (III-7) is hypocatalasemic and the other normal. All fourth generation children examined who are offspring of acatalasemics are hypocatalasemic (IV-1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 11).

Family 12 NA. The parents are cousins and both are hypocatalasemic (III-2, 3). Two of their children (IV-2, 4) are acatalasemic but neither has suffered from oral disease. Acatalasemia was discovered when H_2O_2 was used in a surgical procedure which did not involve the oral cavity. Now aged 12 and 9, both are in good health.

Of the remaining siblings investigated, one (IV-3) is hypocatalasemic, the other normal. Several of the parent's siblings (III-1, 5, 8) are hypocatalasemic as are the maternal and paternal grandmothers (II-1, 3).

Family 13 MI. The parents, who are cousins, could not be examined. The affected individual (III-2) and two of his offspring (IV-1, 3) were reported as acatalasemic by Yonemaru in 1958¹⁵ on the basis of a simple qualitative test using only a small amount of blood available at that time. Subsequent studies by the present authors suggest that the father has an asymptomatic form of acatalasemia, but the observation that the two children are acatalasemic has not been confirmed by the quantitative test described above. All other members of this sibship who have been tested are normal with respect to catalase activity.

Family 14 KA. The parents are cousins and both are hypocatalasemic (II-5, 6). One of the children (III-1) is acatalasemic and the other (III-2) is hypocatalasemic. The affected individual, four years old, is healthy and asymptomatic. Acatalasemia was suspected when hydrogen peroxide was used at the time of treatment for pustular eruptions; subsequent studies confirmed this impression. The maternal grandmother (I-1) and a maternal aunt (II-4) are hypocatalasemic.

低カタラーゼ血症であるが、その他の一人は正常である。検査を受けた第4世代の子供は、無カタラーゼ血症の子供である場合、いずれも低カタラーゼ血症 (IV-1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 11) である。

家族12NA—両親はいとこ同士であり、共に低カタラーゼ血症 (III-2, 3) である。その子供の中の2人 (IV-2, 4) は無カタラーゼ血症であるが、いずれも口腔疾患に罹患したことはない。無カタラーゼ血症は、口腔には無関係な外科的処置で過酸化水素を使用した時に発見された。現在この2人の年齢は夫々12才と9才でいずれも健康である。

調査した残りの同胞の1名 (IV-3) は低カタラーゼ血症で、他は正常である。両親の同胞の中、若干の者 (III-1, 5, 8) は低カタラーゼ血症であり、母方及び父方の祖母 (II-1, 3) も又いずれも低カタラーゼ血症である。

家族13MI—両親はいとこ同士であるが、検査を実施することが出来なかった。患者 (III-2) 及びその子供の中の2人 (IV-1, 3) は、1958年に米丸によって、無カタラーゼ血症であると報告されたが¹⁵ その報告は、その時に入手し得た少量の血液のみを使用して実施した簡単な定性検査の結果に基づくものであった。その後、著者が実施した検査の結果では、父親に無症候型無カタラーゼ血症のあることが示唆されたが、2人の子供が無カタラーゼ血症であるとの観察は上記に述べた定量検査の結果では確認されなかった。検査を受けたこの家族の他の者は、いずれもカタラーゼ活性に関しては正常である。

家族14KA—両親はいとこ同士で、いずれも低カタラーゼ血症 (II-5, 6) である。子供の1人 (III-1) は無カタラーゼ血症であり、他の1人 (III-2) は低カタラーゼ血症である。本症例は4才で、健康且つ無症状である。膿疱性発疹に対する治療で過酸化水素を使用した際に、無カタラーゼ血症の疑いがあった。その後の検査の結果、この所見が確認された。母方の祖母 (I-1) 及び母方の伯母 (II-4) は、いずれも低カタラーゼ血症である。

The clinical picture in hypocatalasemias appears to be no different from that of normal individuals. There is, apparently, no remarkable susceptibility to unusual oral diseases and those hypocatalasemias who have been specifically questioned in this respect deny any such illnesses.

Results of Laboratory Studies

As noted under "Methods", normal standards were established from studies on 250 individuals undergoing evaluation in the Medical Clinic of the Atomic Bomb Casualty Commission. The distribution of K_{cat} values among these controls is well approximated by a normal probability curve of mean 5.38 and standard deviation 0.73. The 95 per cent confidence interval on the mean is 5.29 to 5.47. The range of control values is from 3.90 to 7.47. One would expect only 2.5 per cent of normal values to fall below the mean minus 2 SD (3.92 K_{cat} units) and only 0.15 per cent below the mean minus 3 SD (3.19 units).

The actual K_{cat} values for the 99 members of the six acatalasemic families studied in detail are shown in Table 2; the column "pedigree position" refers to the detailed pedigrees in Figure 2. When the 99 values are arrayed in order of magnitude, 55 are found to lie well within the range (3.90 to 7.47) of ABCC clinic controls and within the range of the observed control mean \pm two standard deviations (3.92 to 6.84); the lowest of the 55 values is 3.96. The next value in the array is 2.87, which lies more than three standard deviations below the observed control mean. There are 31 values in the range 2.87 to 1.48. All other individuals are acatalasemic, with 0 K_{cat} values. Thus it appears that there are at least three different groups of individuals within the acatalasemic families: the essentially normal, the hypocatalasemic, and the acatalasemic. The means, ranges, and standard deviations for the K_{cat} values of these three groups, as well as for the controls, are shown in Table 3. The hypocatalasemic values are definitely outside

低カタラーゼ血症の臨床像は正常者のそれと変わらないように見受けられる。特別の口腔疾患を特に起し易いことはないように見受けられ、この点について特に低カタラーゼ血症をくわしく調べたが、かかる疾病を全く否定している。

臨床検査結果

“調査方法”で述べた如く、 K_{cat} 値の正常範囲は、原爆傷害調査委員会で診察を受けた 259 名について実施した検査の結果によって設定した。この対照群における K_{cat} 値の分布は、平均値 5.38 及び標準偏差 0.73 の正規分布曲線によって表わされる。平均値の 95% 信頼区間は 5.29 から 5.47 までである。対照値の範囲は、最少 3.90 最大 7.47 であった。正常値の 2.5% 程度が“平均値 - 標準偏差の 2 倍” (3.92 K_{cat} 単位) 以下になり、0.15% のみが“平均値 - 標準偏差の 3 倍” (3.19 単位) 以下になると期待されるわけである。

精密検査を実施した無カタラーゼ血症 6 家族 99 人の実際の K_{cat} 値を表 2 に示す。“家系上の位置”欄は、図 2 の詳細な家系を示す。99 人の値を大きさの順番に並べると、55 人の値は、ABC 臨床での対照群の値の分布範囲内 (3.90 より 7.47 まで) に完全に入っており、また平均値 \pm 標準偏差の 2 倍の範囲内 (3.92 より 6.84 まで) に入っている；この 55 人の値で最低のものは、3.96 である。次の値は 2.87 であって、平均値と比べて標準偏差の 3 倍以上低くなっている。この 2.87 から 1.48 までの範囲内に、31 人の値が分布している。その他の人は、いずれも K_{cat} 値が 0、即ち無カタラーゼ血症である。かくして、無カタラーゼ血症家族の中に、少なくとも 3 つの異なった集団があるように見受けられる。即ち本質的に正常な者、低カタラーゼ血症及び無カタラーゼ血症である。対照群と上記の 3 集団の各々の K_{cat} 値の平均値、分布範囲及び標準偏差を表 3 に示す。低カタラーゼ

TABLE 2 DATA FOR FAMILIES STUDIED IN DETAIL

表2 詳細に調査した家族で得た資料

FAMILY 1 NA 家族 1 NA		FAMILY 2 FU 家族 2 FU		FAMILY 3 AB 家族 3 AB		FAMILY 12 NA 家族 12 NA		FAMILY 13 MI 家族 13 MI		FAMILY 14 KA 家族 14 KA	
PEDIGREE POSITION 家系上の位置	K_{cat}	PEDIGREE POSITION 家系上の位置	K_{cat}	PEDIGREE POSITION 家系上の位置	K_{cat}	PEDIGREE POSITION 家系上の位置	K_{cat}	PEDIGREE POSITION 家系上の位置	K_{cat}	PEDIGREE POSITION 家系上の位置	K_{cat}
II.1	2.62	III.1	4.74	II.1	2.87	II.1	2.08	II.1	5.05	I.1	1.49
III.1	1.89	III.2	4.44	III.1	0.0	II.2	4.05	III.1	6.47	I.2	4.11
IV.1	0.0	III.3	4.79	III.2	0.0	II.3	2.18	III.2	0.0	II.1	5.41
IV.2	0.0	IV.1	4.69	III.3	5.40	III.1	2.25	III.3	5.77	II.2	4.99
IV.3	0.0	IV.2	1.98	III.4	0.0	III.2	2.55	III.4	4.03	II.3	5.39
IV.4	4.41	IV.3	2.12	III.5	6.20	III.3	2.19	III.5	4.87	II.4	2.55
IV.5	0.0	IV.4	4.74	III.6	0.0	III.4	5.10	III.6	5.84	II.5	1.50
IV.6	4.77	IV.5	4.73	III.7	2.25	III.5	2.31	III.7	4.86	II.6	2.00
IV.7	2.21	V.1	0.0	III.8	5.54	III.6	4.13	III.8	4.04	II.7	4.72
-	-	V.2	2.45	III.8	5.02	III.7	5.83	III.9	5.04	II.8	4.89
-	-	V.3	4.71	IV.1	2.31	III.8	2.33	IV.1	5.03	III.1	0.0
-	-	V.4	5.42	IV.2	2.10	IV.1	1.55	IV.2	4.20	III.2	1.48
-	-	V.5	5.07	IV.3	2.13	IV.2	0.0	IV.3	5.83	III.3	5.95
-	-	-	-	IV.4	2.30	IV.3	1.57	IV.4	4.82	III.4	4.88
-	-	-	-	IV.5	2.23	IV.4	0.0	IV.5	3.96	III.5	4.89
-	-	-	-	IV.6	2.41	IV.5	4.83	IV.6	4.48	III.6	4.52
-	-	-	-	IV.7	5.40	IV.6	4.21	IV.7	4.41	-	-
-	-	-	-	IV.8	5.31	IV.7	5.56	IV.8	4.05	-	-
-	-	-	-	IV.9	2.32	IV.8	6.07	IV.9	6.18	-	-
-	-	-	-	IV.10	2.28	-	-	IV.10	5.49	-	-
-	-	-	-	IV.11	2.40	-	-	IV.11	4.79	-	-

TABLE 3 K_{cat} VALUES IN CONTROLS AND IN ACATALASEMIC FAMILIES表3 対照群及び無カタラーゼ血症家族における K_{cat} 値

SOURCE AND TYPE OF PATIENTS 被検者の出所及び分類	NUMBER OF INDIVIDUALS 人数	K_{cat} VALUES K_{cat} 値		
		MEAN 平均値	STANDARD DEVIATION 標準偏差	RANGE 範囲
ABCC CLINIC CONTROLS ABC C臨床対照	259	5.38	0.73	3.90-7.47
ACATALASEMIC FAMILIES:無カタラーゼ血症家族:				
'NORMALS' "正常者"	55	4.97	0.81	3.96-6.47
HYPOCATALASEMICS 低カタラーゼ血症	31	2.17	0.35	1.48-2.87
ACATALASEMICS 無カタラーゼ血症	13	0	-	-

the normal range. However, when the 55 values within the normal range are compared with the 259 ABCC clinic controls it is found that the means of 4.97 and 5.38 do differ significantly ($P < .01$). The discrepancy is thus not readily attributable to chance or sampling variation. A possibility to be considered is that a slight loss of enzymatic activity, not detected in the standardization studies, occurred in the blood specimens from acatalasemia family members, since these samples were analyzed on the average, some twenty-four hours after withdrawal, whereas the control samples were analyzed on the same day.

Genetic Considerations

The "recessive" inheritance of acatalasemia, first postulated by Takahara, Sato, Doi, and Mihara,¹⁹ has been amply confirmed by all subsequent family studies. In the 17 segregating sibships thus far reported (Figures 2 and 3), the ratio of affected to normal is 36 to 57, with males and females affected in equal numbers. This corresponds perfectly to expectation for a recessive trait, on the assumption of ascertainment through a single affected individual for each segregating sibship, an assumption which, while not strictly justified, provides a reasonable working approach to the data.

With respect to hypocatalasemia, a detailed consideration of the pedigrees shown in Figure 2 (ignoring for the moment family 13 MI) brings out a number of genetically significant facts: Hypocatalasemic values have been found in every instance where it has been possible to study one or both parents of an acatalasemic individual; the children of an acatalasemic and presumed normal non-related individuals are hypocatalasemic; the siblings of parents of affected individuals are found to be either normal or hypocatalasemic; the sex distribution among the hypocatalasemias is 17 males and 13 females; in three families (2, 12, 14) it has been possible to trace the defect for three generations. All these findings indicate that hypocatalasemia is the heterozygous

血症の値は、明らかに正常範囲外である。但し正常範囲内にある55人の値を259人のABCC臨床対照群の値と比較した場合に各々の平均値は4.97及び5.38で、両者の間に有意な差があることが認められ ($P < .01$)、この相違は、偶然あるいは標本抽出による変動のためであると直ちに考えられない。標準化検査では検出されないような軽度の酵素活性の喪失が、無カタラーゼ血症家族員の血液標本に生じたという可能性を考慮する必要がある。何故ならば、この標本は採血してから平均約24時間後に検査されたのに対して対照標本は採取した日の内に検査されたからである。

遺伝学的考察

高原、佐藤、土井及び三原¹⁹は、無カタラーゼ血症が“劣性”に遺伝すると初めて仮定したが、これはその後行なわれたすべての家族調査ではっきり確認された。今までに本症が報告されている17家族で無カタラーゼ血症と正常との比は36:57で、男性及び女性の無カタラーゼ血症者数は相半ばしている。このことは無カタラーゼ血症家族の1つの症例を通じて夫々の同胞の分離をしらべて症例が発見されると仮定すると無カタラーゼ血症が劣性形質である場合の期待値と全く一致している。勿論、この仮定は厳密には正しくないが、資料の解析上、合理的な手段となる。

低カタラーゼ血症に関しては、図2に示した系図について（さし当って家族13 MIを無視して）詳細な考察を行うと、遺伝学的に興味ある事実を幾つか認める。無カタラーゼ血症の両親の一方あるいは両方を調査することが可能であった場合には、すべての例で低カタラーゼ血症が認められた。無カタラーゼ血症と血族関係がない正常と思われる人との間に生まれた子供は、低カタラーゼ血症である。無カタラーゼ血症の両親の同胞は、正常者あるいは低カタラーゼ血症であると認められた。低カタラーゼ血症の性別分布は、男性17、女性13である。3家族（2, 12, 14）では3代にわたって無カタラーゼ血症者を調査することが可能であった。

carrier state for the gene which when homozygous is responsible for acatalasemia.

Family 13 MI, is anomalous with respect to the observations noted above. In this family there is one acatalasemic; all other members in the kindred who were tested (among whom are the affected individual's children, several of his siblings and their children, including the offspring of a consanguineous marriage between a sister and cousin) were found to have normal blood catalase activity. In this group, the acatalasemic individual and several others were retested six months later with similar results. Under carefully controlled conditions, such an observation would seem best interpreted as indicating a genetic heterogeneity of the acatalasemia phenotype, with the resultant conclusion that there are two (or more) recessively inherited types of acatalasemia, one associated with a definite decrease in catalase activity in heterozygotes, the other not. However, the uncertainties of research in human genetics are such that until satisfactory corroboration of this finding, complete with blood group studies is available, we shall consider this disease as a single entity.

The clinical significance, if any, of hypocatalasemia remains to be elucidated. As noted earlier, there are certainly no obvious ill effects. Despite the rarity of (homozygous) acatalasemics, the frequency of (heterozygous) hypocatalasemics is sufficient to make studies on this point both feasible and, in view of the poorly understood functions of this enzyme, desirable. Thus Figure 4 illustrates the location of the 17 Japanese families in whom acatalasemia has been reported. Neglecting for the moment the earlier discussed possibility that acatalasemia is genetically heterogeneous, a possibility to which we shall return later, then Figure 4 reveals that acatalasemia is not restricted to any one portion of Japan, with the corollary that the responsible gene is one of considerable antiquity which has become well dispersed throughout the country.

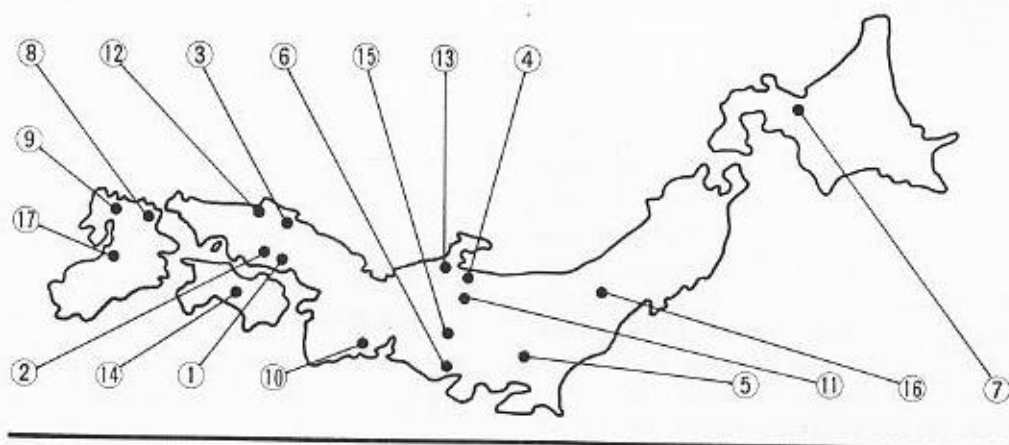
それらの所見はいずれも、同型接合体の場合に無カタラーゼ血症の原因になる遺伝子の異型接合体つまり保因状態が低カタラーゼ血症であることを示している。

家族13MIの所見は、上記に認められた観察とはいささかことなる。この家族には、1人の無カタラーゼ血症がいるが、検査したその他の家族員全員（この中には本人の子供及び本人の同胞数名とその子供、特に本人の姉妹の1人とそのいとこの近親結婚による子供を含む）は、いずれも血液カタラーゼ活性は正常であると認められた。この家族について、無カタラーゼ血症及びその他の若干名につき6箇月後に再検査を行なったが同様の結果を得た。ある条件では、かかる観察は、無カタラーゼ血症の表現型が遺伝学的に異なっていることを示していると解釈するのが最も妥当であるように思われ、その結果として無カタラーゼ血症に2つ（乃至それ以上）の劣性遺伝型式があり、その1つは異型接合体ではっきりとカタラーゼ活性減少を示すが他の1つはそうでないという結論が導かれる。たゞし、人類遺伝学の研究には不確実性があって、血液型の研究等完全な調査を行なって、上記の所見について満足出来る確証が得られるまでは、我々はこの疾患を単一なものであると考えることにする。

低カタラーゼ血症に臨床的意義があるかどうかはまだ明らかにされていない。以前に述べた如く、明白な悪影響のないことは確かである。無カタラーゼ血症（同型接合体）がごくまれであるにも拘らず、低カタラーゼ血症（異型接合体）の頻度が高いので、この点について十分な研究が可能で、且つこの酵素の機能に対する理解が乏しいことに鑑みて、その研究は望ましい。かくして図4は無カタラーゼ血症の報告されている日本人17家族の所在を示す。前述した家族13MIにおける無カタラーゼ血症は遺伝的には異なった因子による接合体であるという可能性については後で再検討することにして、ここではさし当ってその可能性を無

FIGURE 4 DISTRIBUTION OF SEVENTEEN ACATALASEMIC FAMILIES IN JAPAN

図4 日本における無カタラーゼ血症17家族の分布



Under these circumstances, the frequency of the gene can be approximated from the relationship

$$q = \frac{c(1-k)}{16k - 15c - ck}$$

where q = the frequency of the recessive gene responsible for acatalasemia,

k = the proportion of first cousin marriages among the parents of affected persons, and

c = the proportion of first cousin marriages among the population as a whole.

In the determination of k , the authors of case reports on material not available to ourselves have been requested to check their earlier observations concerning consanguinity; in so far as rechecks have been possible, the initial reports have been confirmed. Our own material has been carefully investigated on this point. Referring to Figures 2 and 3, it can be seen that, for the 17 sibships so far recorded as segregating for acatalasemia, consanguinity of some degree has been recorded in every single instance but one. Ten of the 17 marriages involve first cousins, while two involve not only first cousins but additional degrees of relationship. The treatment of these latter in the

視するならば、図4によって、無カタラーゼ血症は日本の一部に限定されたものではないことが判明し、従ってその原因となる遺伝子は可成り古いものの1つであって、日本国中を通じて広く分布していると考えられる。上記の状態の下では、遺伝子の頻度は次の関係式によって概算出来る。

$$q = \frac{c(1-k)}{16k - 15c - ck}$$

上の式で q = 無カタラーゼ血症の原因となる劣性遺伝子の頻度

k = 患者の両親におけるいとこ結婚の割合

c = 集団全体におけるいとこ結婚の割合

k の値の決定に当っては、我々が直接再検査出来なかった資料についてはその症例報告を行なった著者に対して以前の近親結婚についての観察を再調査して貰うように依頼したが、再調査が可能であった範囲内では、初期の報告通りであった。この点我々自身の資料については十分注意して調査した。図2及び3を参照すれば、今までに無カタラーゼ血症と記録されている17家族において1例を除く他のすべてにある程度の近親結婚が記録されていることがわかる。結婚17組の中の10組は、いとこ同士であり、2組は更に複雑な血族関係の

present context is uncertain, simply because most studies on the frequency of consanguineous marriage fail to record the details in such instances, and control population figures are not available. Disregarding these two marriages, the value of k becomes $\frac{10}{17} = 0.59$. The value of c is much higher for Japanese populations than European or American, approximating 0.06.³² The value of q is thus approximately 0.003. The frequency of heterozygotes is given by the expression $2q(1-q)(1-\alpha)$, while the frequency of homozygotes is $\alpha q + (1-\alpha)q^2$, where α represents the mean coefficient of inbreeding for the individuals comprising the population. In Japan, the value of α approximates 0.004.³² The frequency of homozygotes with manifest disease should thus approximate 0.000021, while the frequency of heterozygous carriers is 0.005958. In a country such as Japan, with 88,000,000 inhabitants, it would follow from the foregoing calculations that there are approximately 500,000 to 550,000 persons with hypocatalasemia and 1,800 to 1,900 with acatalasemia (assuming a normal life expectancy for both groups).

The use of these various formulae is based on the assumption that all acatalasemia is due to a gene change at the same genetic locus, and the further assumption of an essentially uniform distribution of the gene throughout Japan. Since it is the history of genetics that what appeared at first to be discrete clinical and genetic entities have repeatedly been shown to be heterogeneous, and since the distribution of a rare gene in a stable population can only approximate uniformity, these assumptions can only be justified on the grounds that they permit a first approximation of the frequencies of these entities that cannot readily be accomplished in any other way. A further assumption underlying the use of these formulae is that of genetic equilibrium in the population. In view of the likelihood that inbreeding levels in Japan have been decreasing over the past century, here too is cause to view the foregoing calculations with some reservations. Most of the sources of error in these assumptions and calculations are such

あるものである。本報告書で後者をいかに取扱うかは明確でない。その理由は、近親結婚の頻度についての研究の多くは、かかる場合について詳細な記録がなく、且つ対照集団の数字がないからである。上記の2組の結婚を無視すれば、 k の値は $\frac{10}{17} = 0.59$ になる。 c の値は、日本人では欧州人や米国人よりも高く、約0.06である。³² よって q の値は、約0.003である。異型接合体の頻度は、 $2q(1-q)(1-\alpha)$ なる式で示されるが、同型接合体の頻度は、 $\alpha q + (1-\alpha)q^2$ である。この場合 α は、集団を構成している個人に対する近親交配の平均係数を表わす。日本ではこの α の値は、約0.004である。³² 明白な疾患を伴う同型接合体の頻度は、かくして、約0.000021である筈で、異型接合体の頻度は、0.005958である。日本の如く人口が88,000,000人ある国では前述の計算方法によれば、約500,000から550,000人の低カタラーゼ血症並びに1,800から1,900人の無カタラーゼ血症がいるという結果になる（両集団の平均余命は正常と仮定する）。

上記の如き種々の式を使用する根拠は、すべての無カタラーゼ血症は同一の遺伝子座位における遺伝子の変化によって生ずるという仮定で、更にこの遺伝子が日本中に本質的に均一に分布しているという仮定に基づいている。遺伝学史によれば、最初には別々の臨床的及び遺伝的実体であると思受けられたものが、屢々異質的であることが示されているし、且つ安定した集団における稀少な遺伝子の分布は、大体において均一である。従って、他の方法では容易に出来ないこの実体の頻度推定が、上記の諸仮定によって可能になるという意味でこうした仮定が利用出来るのである。更に、これらの式を使用することの根拠となった今1つの仮定は、集団における遺伝子平衡の仮定である。日本における近親交配の程度が過去1世紀の間に減少しているという可能性もあるので、ここにも又、前述の計算を無条件に受け入れられない理由がある。上記の諸仮定及び計算において誤差の原因の多くは、低カタラーゼ血症及び無カタ

as to give inflated estimates of the frequency of hypo- and acatalasemia. However, even if, as is quite possible, the true value of q is of the order of 0.0015, the number of homozygotes still approximates 700, or with half normal life expectancy, 350, and the number of heterozygotes, 260,000. If as discussed earlier, there are actually two types of acatalasemia, only one of which is associated with an identifiable carrier state, then the frequency of hypocatalasemia is of course lower. The development of a rapid screening method for the detection of hypocatalasemia would make it possible to check directly on the correctness of the assumptions which have entered into this calculation of carrier frequencies.

Since the discovery of acatalasemia in Japan, there has been a vigorous, continuing search for new cases of the disease. On this basis, there would seem to be a real discrepancy between the number of cases estimated by gene frequency techniques to occur in Japan, and the number actually observed. A clue to this apparent discrepancy may be found in Takahara's clinical observation that some individuals with acatalasemia exhibit little in the way of ill effects. For instance, the discovery of acatalasemia in family 12 NA was quite fortuitous. Thus it is conceivable that in many sibships in which the trait is segregating and in which one or more affected individuals occur, the condition is so mild in its manifestations as to be of no clinical significance, and hence escapes detection.

There remains to be considered the apparently restricted distribution of acatalasemia. Although the discovery of this disease in Japan has sparked an enthusiastic quest for additional cases in that country which far exceeds the effort being expended in other countries, it seems unlikely that this is the entire answer to the lack of case reports from Europe or America. The possibility exists that the gene responsible for acatalasemia will be found to have just as restricted a distribution as genes responsible for hemoglobins

ラーゼ血症の頻度の推定を過大にする傾向がある。ただし、 q の真の値が0.0015位である可能性が十分あるが、若し、たとえそうであるとしても、同型接合体の数は尚ほぼ 700 であり、余命が正常の半分であるならば、350 になり、異型接合体の数は、260,000 になる。以前に述べた如く、若し実際に 2 つの型の無カタラーゼ血症があって、その中の 1 つのみが検出可能の保因状態に関連しているならば、低カタラーゼ血症の頻度は当然もっと低いものになる。一般人口から低カタラーゼ血症を検出するためにもっと容易に早く出来る検査法が考案されるならば、この保因者頻度の計算に用いられた仮定がどの位正確かを直接調べることも可能になる。

日本において無カタラーゼ血症が発見されて以来、この疾患の新症例の探索が強力に進められている。これによれば、遺伝子頻度推定法によつて日本に発生すると推定される症例の数と実際に観察された症例数との間には、はっきりとした相違が存在するように思われる。この明白な相違を解明する手がかりは、無カタラーゼ血症の中には何等症状を現わさない者がいるという高原の臨床的観察の中に求められるかも知れない。例えば家族 12NA で無カタラーゼ血症が発見されたのは、全く偶然なことであった。かくして 1 人乃至それ以上の無カタラーゼ血症のいる家族に於いても症状の現われ方が非常に軽いので臨床的に意義がなく従って、見落されているということが考えられる。

無カタラーゼ血症の分布が日本に限定されているように見受けられることについては十分考慮すべき事がある。日本において本疾患が発見されて以来、更に多数の症例発見のために日本では熱心な探索が開始されその努力は他の国々におけるよりも遥かに多いが、この事実が、欧州或は米国において症例報告がないということに対する全面的な解答であるようには思われぬ。アフリカ黒人における血色素 C 及び N の原因である遺伝子の分布が限定されている^{33, 34}と同様に、無カタラー

C and N in the African Negro.^{33, 34} One inference from these somewhat analogous situations is that although mutation generally tends to be repetitive in nature, these particular traits owe their occurrence to mutations of great rarity, which by chance, in some instances aided by selection, have become established in some populations but not in others. Only further research will tell whether acatalasemia is strictly a Japanese gene or whether, like the genetically controlled Diego factor, it will be found in all representative Mongolian populations.

Discussion

When Sir Archibald Garrod first proposed his concept of "inborn errors of metabolism" in 1908 he included four hereditary metabolic defects as illustrations of his thesis.³⁵ With increasingly refined techniques of biochemical investigation focusing attention on the biochemical activity of genes and their influence on molecular structure and enzymatic processes, Sir Archibald's fundamental concept has been expanded to include the idea of "molecular dysfunction". A number of heretofore ill-understood diseases have now been defined biochemically; in a recent summary more than fifty diseases have been added to Garrod's original list.³⁶

An ancillary step in the study of hereditary metabolic disease has been the successful detection of the carrier or heterozygote. By the application of appropriate laboratory tests to relatives of individuals who exhibit some biochemical abnormality as the expression of a hereditary disease, it is possible to detect clinically unapparent variations from normal that are clearly part of an altered genetic pattern. Thus far, laboratory tests capable of contributing with regularity to the detection of the heterozygous carriers of nominally recessive genes, exist for approximately a dozen entities.³⁷⁻³⁹ However, for only one other group of diseases, the hereditary hemoglobinopathies, is there the precision and ease of diagnosis of the carrier state

ゼ血症の原因となる遺伝子の分布も限定されている可能性がある。これらの或る程度類似した状態から引き出される1つの推論は、突然変異は一般的にその性質上反復する傾向があるが、これらの特定の特性が生ずるのは非常に稀な突然変異によるものであり、その突然変異は他の集団には認められないのに、ある場合は淘汰によって助成されて偶然にある集団に認められるようになる。更に、研究を続けることによってのみ、無カタラーゼ血症が厳密に日本人に限られた遺伝子であるか、或は遺伝的に支配される Diego 因子の如く、すべての代表的な蒙古人種に認められるものであるかが判明するであろう。

考 按

Garrod が、1908年に“代謝の先天性異常”についての概念を初めて発表した時、彼の論文の例証として4つの先天性代謝異常を挙げた。³⁵ 生化学的検査技術の改善が進み、遺伝子の生化学的作用並びに分子構造及び酵素作用に対する遺伝子の影響に注意が集中されるにつれてGarrodの基本的概念は拡大されて、“分子の機能不全”の概念を含めるようになった。過去においてははっきりと理解されていなかった疾患の多くは、現在では生化学的に定義されている。即ち、最近の総括では、50種以上の疾患がGarrodの最初の例証に加えられた。³⁶

保因状態即ち異型接合体の検出が先天的代謝疾患研究の補助的手段として使用されて来た。先天性疾患の表現として若干の生化学的異状を示す人の血族に対して適当な臨床検査を実施することによって明らかに遺伝型の異状の一部分で臨床に顕われていない変化を検出することが可能である。今までのところ、一応劣性遺伝子と考えられるものの異型接合体が規則的に検出できる臨床検査が、約12種のものに対して存在している。³⁷⁻³⁹ しかし、無カタラーゼ血症の場合のように保因状態の診断が正確且つ容易であるのは他に僅かに1種の疾患群即ち先天性血色素異常症の1群のみである。

which appears to exist for acatalasemia. In most other instances, there appears to be substantial overlapping of results between carriers and normals.

The fact that the catalase values of heterozygotes are very nearly intermediate between those of acatalasemics and normal individuals has important implications from the standpoint of biochemical genetics. Although the molecular structure of catalase has not yet been elucidated, it seems reasonable to postulate that acatalasemia involves either an alteration in the amount of enzyme protein produced or in the number of active sites on the molecule (e.g., an alteration in specificity). From the linearity of the relationship between the amount of catalase and catalase activity as measured by the technique described above, it would appear that the present test provides a rather direct measurement of the amount of active catalase present, and that therefore in individuals heterozygous for the acatalasemia gene, the amount of active enzyme protein seems to be very close to half of normal.

The most nearly comparable situation in human genetics thus far explored in detail pertains to inherited variations in the hemoglobin molecule. Hemoglobins A, S, and C, whose production is under control of a series of three allelic genes, differ from one another with respect to only a single amino acid out of the 300 amino acids present in each of the two symmetrical half molecules which comprise human hemoglobin.^{40,41} However, in individuals heterozygous for the gene responsible for hemoglobins S or C, only 30 to 40 per cent of the hemoglobin is of the abnormal type.^{42,43} Individuals homozygous for either of these genes, with all the hemoglobin abnormal, have a significantly decreased hematopoietic reserve.^{44,45} This leads to the conclusion that a probable quite minor change in a gene, so small as to result in a single amino acid substitution in a protein, may at the same time very significantly reduce what may roughly be termed "gene efficiency", i.e., as judged by the quantity of end product.⁴⁶

その他の場合の多くは、保因者と正常者との間には、結果の実質的な重複があるように見受けられる。

異型接合体のカタラーゼ値が、無カタラーゼ血症と正常とのカタラーゼ値の殆んど中間にあるという事実は、遺伝生化学の見地から重要な意義がある。カタラーゼの分子構造はまだ明らかにされていないが、無カタラーゼ血症は産出される酵素蛋白の量の変化、或は分子中の活性部分の数の変化（即ち特異性の変化）と関係があると仮定するのが合理的であるように思われる。上述の測定方法で、カタラーゼ量とカタラーゼ活性との間の関係は直線的であるので、現在の検査によって存在する活性カタラーゼ量の可成り直接的な測定が行なえるように考えられ、従って、無カタラーゼ血症遺伝子に対して異型接合の人では、活性酵素蛋白量は正常の殆んど半分であるように思われる。

今までのところ、本症に最も類似した状態で人類遺伝学上詳細に探究されたのは、血色素分子の先天性変化である。血色素A、S及びCの生産は一連の3つの対立遺伝子の支配下にあるが、人間の血色素を構成する2つの対称的な半分子の各々に存在している約300のアミノ酸中、たった1つのアミノ酸のみが互いに異なっている。^{40,41} ただし、血色素S或はCの原因となる遺伝子に対して異型接合の人では、血色素の30乃至40%のみが異常である。^{42,43} 上記の遺伝子のいずれかに対して同型接合体で血色素全部が異常である者ではその造血余備力に有意な減少がある。^{44,45} このことから、恐らく遺伝子の非常に小さい変化、即ち非常に小さいため、蛋白中の1個のみのアミノ酸の置換を生ずるような変化が、同時に最終産物の質によって判断して広く“遺伝子効果”と名づけられるものの非常に有意な減少を生じ得るという結論が導かれる。⁴⁶ 換言すれば、若し血色素を遺伝子或は遺伝子産物の触媒反応活性の可成り直接的な投射であると想定するなら、異常血色素症では、

Otherwise stated, if we envision hemoglobin as a fairly direct reflection of the catalytic activity of a gene or gene-product, then in the case of the hemoglobinopathies it would appear that a change so slight as to involve only a single amino acid in hemoglobin has very significantly impaired the catalytic effectiveness of that gene or gene product. The same gene change seems to have both qualitative and quantitative results.

The situation in acatalasemia appears to be potentially different. The enzymatic activity of the heterozygote is no more than half of normal -- taken at face value actually 44 per cent of normal, although a large error attaches to this value of 44 per cent. From the results to date it is not clear whether in acatalasemia no protein corresponding to the catalase of the normal individual is being formed, or whether a closely related protein which, however, lacks enzymatic activity is elaborated. It may be possible, by techniques currently available, to distinguish between these possibilities. If it is the former, then the possibility that the remaining normal allele may be associated, under these circumstances, with less than half the normal quantity of gene product is a puzzling observation, since one must assume that the mutant gene not only results in the absence of the end product normally associated with this locus but also seemingly depresses the activity of its normal allele. If, on the other hand, the alternative of the production of an altered protein which was suggested above is correct, then acatalasemia may be a case where a mutation is responsible for a change in the structure of a protein, but does not alter the "efficiency" of the gene involved, and indeed, if the data are taken at face value, may actually increase the efficiency.

Summary

A clinical, biochemical and genetic study has been made of a rare hereditary disease, acatalasemia, characterized by the absence of activity of the enzyme catalase from the

血色素中ただ1個のアミノ酸のみに関連するような非常に軽度の変化が、その遺伝子或は遺伝子産物の触媒反応効率に非常に有意な障害を生ずるように思われる。このように同一の遺伝子の変化が質的及び量的な影響を同時に起こすように思われる。

しかし無カタラーゼ血症の場合は異なっている可能性があるように思われる。異型接合体における酵素活性は、正常値の半分以下である。即ち、実際には正常値の44%であるが、この44%という値は大きな誤差を伴っている。現在までに判明した結果では、無カタラーゼ血症には正常のカタラーゼに相当する蛋白が形成されていないのであるか、或は酵素活性を欠如しているよく似た蛋白が作り出されているのかどうかは明らかでない。現在用いられている検査法で上記の2つの可能性を区別することが可能であるかも知れない。若し前者であるとするならば、これらの状態の下で残りの正常な対立因子が、遺伝子産物の正常量の半分以下と関連があるという可能性は、判断にくるしむところである。その理由は、突然変異遺伝子は普通この因子座に関連した最終産物を欠如する結果になるのみならず、その正常対立因子の活性も低下させるように思われると仮定しなければならないからである。これに反して、若し後者の変化した蛋白の産生の考えが正しいとするならば、無カタラーゼ血症は、突然変異が蛋白の構造上の変化を起しても、これに関係した遺伝子の“効果”に変化が生じていない場合であるかも知れない。事実、資料をそのまま信用すれば、突然変異でその効果が高められるかも知れない。

総括

ごく稀な先天性疾患である無カタラーゼ血症について臨床的、生化学的及び遺伝学的研究が行なわれたが、この疾患は血液及び他の組織に酵素カタラーゼが欠如していることが特徴である。臨

blood and other tissues. Clinically, about half of the acatalasemics suffer from a peculiar type of oral gangrene (Takahara's disease) in childhood. This disease, sporadically distributed throughout Japan, is as yet unreported elsewhere in the world. To date 38 acatalasemics in 17 sibships are known. The high incidence of consanguineous marriages between the parents of the affected persons, the normality of the parents, and the ratio of affected to normal in segregating sibships indicate that the acatalasemia phenotype is recessively inherited.

Heterozygotes for this disease have now been identified using a biochemical assay for red blood cell catalase activity; the mean activity (K_{cat} in this report) of a normal control group is 5.38 units while that of the heterozygotes is 2.17, and no overlap in values between the two groups has been found. The identification of this carrier state would thus place the gene responsible for acatalasemia in the category of an incompletely recessive (or incompletely dominant). In one of the six families studied, no carrier state could be demonstrated. There are apparently no clinical manifestations in the heterozygotes.

床的には、無カタラーゼ血症の約半数は、小児期に特有な口腔壊疽（高原病）に罹患する。この疾患は日本全国に散在しているが、外国ではまだその報告がない。現在までに、17家族38人の無カタラーゼ血症がいることが判明している。無カタラーゼ血症の両親の間で近親結婚の頻度が高いこと、両親は外見上正常者であること及び無カタラーゼ血症家族における無カタラーゼ血症と正常との比は、無カタラーゼ血症が劣性遺伝子によるものであることを示している。

この疾患に対する異型接合体は、現在では赤血球カタラーゼ活性について生化学的検査を行なうことによって確認されている；正常対照群の平均活性値（この報告書における K_{cat} 値）は5.38単位であるが、異型接合体のこの値は2.17であり、上記の2群の間では値は重複していないと認められた。この保因状態を確認することによって、無カタラーゼ血症の原因となる遺伝子は、不完全劣性（乃至は不完全優性）の範疇内に置かれるであろう。調査した6家族の中の1つでは、保因状態が実証出来なかった。異型接合体に特有な臨床症状はないように見受けられる。

REFERENCES

参考文献

1. 高原滋夫 (Takahara, S.) 宮本久雄 (Miyamoto, H.)
 家族的に見られたる歯性壊疽性顎骨炎の三例。1947年7月11日 日本耳鼻咽喉科学会第56回中国
 地方学会において発表。日本耳鼻咽喉科学会会報 51: 163-164, 1948.
 (Three cases of progressive oral gangrene due to lack of catalase in the blood.
 Read at the 56th Chugoku District Assembly of the Japanese Otorhinolaryngological
 Society, July 11, 1947. Nihon Jibi Inkoka Gakkai Kaiho 51: 163-164, 1948)
2. 高原滋夫 (Takahara, S.) 宮本久雄 (Miyamoto, H.)
 血液“カタラーゼ”欠乏に因ると思われる歯性進行性壊疽性顎骨炎の臨床的並びに実験的研究について。
 耳鼻咽喉科21: 53-56, 1949.
 (Clinical and experimental studies on progressive oral gangrene probably due to
 lack of catalase in the blood. Jibi Inkoka 21: 53-56, 1949)
3. Takahara, S., Mihara, S., Tsugawa, K., Doi, M.
 Acatalasemia II. Contents of catalase in blood and tissues of men and animals.
 Proc. Jap. Acad. 28: 383-387, 1952.
 (無カタラーゼ血症Ⅱ。人間及び動物の血液と組織のカタラーゼ含有量)
4. Takahara, S.
 Progressive oral gangrene probably due to lack of catalase in the blood (Acatalasemia). Report of nine cases. Lancet 2: 1101-1104, 1952.
 (血液カタラーゼ欠乏(無カタラーゼ血症)に因ると思われる歯性進行性壊疽性顎骨炎, 9症例の報告)
5. Nakamura, H., Yoshiya, M., Kajiro, K., Kikuchi, G.
 On "Anenzymia Catalasea" a new type of constitutional abnormality. Proc. Jap.
 Acad. 28: 59-64, 1952.
 (“無カタラーゼ症”と云う体質異常の新しい型について)
6. Takahara, S.
 Acatalasemia (lack of catalase in blood) and oral progressive gangrene. Proc.
 Jap. Acad. 27: 295-301, 1951.
 (無カタラーゼ血症(血液カタラーゼ欠乏)と歯性進行性壊疽性顎骨炎)
7. 吉屋勝 (Yoshiya, M.)
 “無カタラーゼ血症”について一體質異常の新しい型。口腔病学会雑誌. 19: 18-25, 1952.
 ("Anenzymia catalasea," a new type of constitutional abnormality. Kokubyo
 Gakkai Zasshi 19: 18-25, 1952)
8. 吉屋勝 (Yoshiya, M.) 向井健郎 (Mukai, T.)
 極めて軽症な経過をとつた“無カタラーゼ症”の1例について 口腔病学会雑誌. 20: 277-279, 1953.
 (A slight case of "Anenzymia Catalasea." Kokubyo Gakkai Zasshi 20: 277-279, 1953)
9. 林一 (Hayashi, H.) 尾崎精一 (Ozaki, S.) 石塚武 (Ishizuka, T.) 植田清八郎 (Ueda, S.)
 無カタラーゼの一症例。日本口腔科学会雑誌. 3: 254-257, 1954.
 (Case report of catalase deficiency. Nihon Kokuka Gakkai Zasshi 3: 254-257, 1954)
10. 久原勝之 (Kuhara, K.) 山田長敬 (Yamada, C.)
 兄弟に現われた無カタラーゼ症追加。臨床歯科. 205: 12-14, 1954.
 (Additional observations on acatalasemia in siblings. Rinsho Shika 205:12-14, 1954)
11. 調賢哉 (Shirabe, K.)
 “無症状型無カタラーゼ血液症”について。耳鼻咽喉科. 28: 57-59, 1956.
 (Symptomless acatalasemia. Jibi Inkoka 28: 57-59, 1956)

12. 北尻金三郎 (Kitajiri, K.) 桑原昌也 (Kuwahara, M.)
アカタラセミアの一症例. 日本耳鼻咽喉科学会会報. 57: 97, 1954.
(A case of acatalasemia. Nihon Jibi Inkoka Gakkai Kaiho 57: 97, 1954)
13. 竹内和夫 (Takeuchi, K.)
無症状型無カタラーゼ血液症症例. 耳鼻咽喉科. 29: 121-122, 1957.
(Case reports of symptomless acatalasemia. Jibi Inkoka 29: 121-122, 1957)
14. 菊地洋至 (Kikuchi, H.) 小倉義郎 (Ogura, Y.) 土井勝三郎 (Doi, K.)
腎炎を合併した無カタラーゼ血液症の2症例. 耳鼻咽喉科 30: 20-24, 1958.
(Two cases of acatalasemia complicated with nephritis. Jibi Inkoka 30: 20-24, 1958)
15. 米丸年也 (Yonemaru, T.) 三野 勇 (Sanno, I.)
無カタラーゼ血症 十全医学会雑誌 60: 572-576, 1958.
(Acatalasemia. Jyuzen Igakkai Zasshi 60: 572-576, 1958)
16. 大西長昇 (Onishi, C.) 久持秀臣 (Hisamochi, H.)
無症状型無カタラーゼ血症例の1例 - その統計的観察治療 41: 771-773, 1959.
(One case report of symptomless acatalasemia with statistical observations. Chiryō 41: 771-773, 1959)
17. 今川与曹 (Imagawa, Y.) 大西正男 (Onishi, M.)
30及び31に記載された文通
(Personal communication, listed in references 30 and 31.)
18. 柄原義人 (Tochihara, Y.)
無カタラーゼ血液症患者に初見参. 西海医報 119: 3, 1958.
(Initial observations on acatalasemic patients. Saikai Iho 119: 3, 1958)
19. Takahara, S., Sato, H., Doi, M., Mihara, S.
Acatalasemia III. On the heredity of acatalasemia. Proc. Jap. Acad. 28: 585-588, 1952.
(無カタラーゼ血症Ⅲ, 無カタラーゼ血症の遺伝について)
20. Nishimura, E. T., Hamilton, H. B., Kobara, T. Y., Takahara, S., Ogura, Y., Doi, K.
Carrier state in human acatalasemia. Science 130: 333-334, 1959. (ABCC TR 01-59)
(人間における無カタラーゼ血症の保因状態)
21. Drabkin, D. L.
Crystallographic and optical properties of human hemoglobin. A proposal for the standardization of hemoglobin. Amer. Jour. Med. Sci. 309: 268-270, 1945.
(人間血色素の結晶学的及び光学的特性 - 血色素標準化に対する提言)
22. Crosby, W. H., Munn, J. I., Furth, F. W.
Standardizing a method for clinical hemoglobinometry. U.S. Armed Forces Med. Jour. 5: 693-703, 1954.
(臨床的血色素測定方法の標準化)
23. Von Euler, H., Josephson, K.
Catalase I. Annals (Annalen der Chemie, Justus Liebig's) 452: 158-181, 1927.
(カタラーゼ I)
24. Bonnichsen, R. K., Chance, B., Theorell, H.
Catalase activity. Acta Chemica Scandinavica 1: 685-708, 1947.
(カタラーゼ活性)

25. Herbert, D.
Catalase from bacteria. *Methods of Enzymology*, eds., S. P. Colowick and N.O. Kaplan. New York, Academic Press 1955 Vol. 2 p. 784-788.
(細菌からのカタラーゼ, 酵素学的検査方法)
26. Maehly, A. C., Chance, B.
The assay of catalases and peroxidases. *Methods of Biochemical Analysis*, eds., D. Glick. New York, Interscience Publishers 1954 Vol. 1, p. 357-408.
(カタラーゼおよびペルオキシダーゼの分析, 生化学的分析方法)
27. Herbert, D., Pinsent, J.
Crystalline human erythrocyte catalase. *Biochem. Jour.* 43: 203-205, 1948.
(結晶性人間赤血球カタラーゼ)
28. Funaki, H.
Thermal analysis of blood catalase reaction. *Jap. Jour. Physiol.* 5:183-203, 1955.
(血液カタラーゼ反応の熱分析)
29. Miller, H.
The relationship between catalase and hemoglobin in human blood. *Biochem. Jour.* 68: 275-282, 1958.
(人血におけるカタラーゼと血色素との関係)
30. 高原滋夫 (Takahara, S.) 土井勝三郎 (Doi, K.)
文献に記載された無カタラーゼ血液症 (高原)・35症例の統計的観察 日本耳鼻咽喉科学会会報, 61: 1727-1731, 1958.
(Statistical observation on 35 cases of acatalasemia appearing in literature. *Nihon Jibi Inkoka Gakkai Kaiho* 61:1727-1731, 1958.)
31. Takahara, S., Ogura, Y., Doi, K.
Statistical study of acatalasemia, a review of thirty-eight cases appearing in the literature. *Acta Medicinæ Okayama* 13: 1-11, 1959.
(無カタラーゼ血症の統計学的研究: 文献に記載された38症例の検討)
32. Neel, J. V., Kodani, M., Brewer, R., Anderson, R. C.
The incidence of consanguineous matings in Japan, with remarks on the estimation of comparative gene frequencies and the expected rate of appearance of induced recessive mutations. *Amer. Jour. Human Genetics* 1:156-178, 1949.
(日本における近親結婚率と遺伝子頻度の推定及び誘発劣性突然変異の予想出現率についての知見)
33. Lehmann, H.
Human haemoglobins. *St. Bartholomew's Hospital Journal* 60: 237-242, 1956.
(人間の血色素)
34. Neel, J. V.
Human hemoglobin types: Their epidemiologic implications. *New England Jour. of Med.* 256: 161-171, 1957.
(人間の血色素型, その疫学的意義)
35. Garrod, A. E.
Inborn errors of metabolism. *Lancet* 2: 1-7; 73-79; 142-148; 214-220, 1908.
(代謝の先天性異常)
36. Hsia, D. Y-Y
Inborn Errors of Metabolism. Chicago, Year Book Publishers, 1959.
(代謝の先天性異常)

37. Neel, J. V.
The clinical detection of the genetic carriers of inherited disease. *Med.* 28: 115-153, 1947.
(先天性疾患の遺伝的保因者の臨床的検索)
38. Neel, J. V.
The detection of the genetic carriers of inherited disease. *Clinical genetics*, ed. A. Sorsby. St. Louis, C. V. Mosby, 1953 p. 27-34.
(先天性疾患の遺伝的保因者の検索, 臨床遺伝学)
39. Hsia, D. Y-Y
The laboratory detection of heterozygotes. *Amer. Jour. of Human Genetics* 9:98-116, 1957.
(異型接合体の臨床検査による検索)
40. Ingram, V. M.
Gene mutations in human haemoglobin: The chemical difference between normal and sickle cell haemoglobin. *Nature* 180: 326-328, 1957.
(人間血色素における遺伝子突然変異—正常血色素と鎌状貧血血色素との化学的相違)
41. Hunt, J. A., Ingram, V. M.
Allelomorphism and the chemical differences of the human hemoglobins A, S, and C. *Nature* 181: 1062-1063, 1958.
(対立形質の存在並びに人間血色素A, S及びCの化学的相違)
42. Wells, I. C., Itano, H. A.
Ratio of sickle-cell anemia hemoglobin to normal hemoglobin in sicklemics. *Jour. Biol. Chem.* 188: 65-74, 1951.
(鎌状赤血球症における鎌状貧血血色素と正常血色素との比)
43. Neel, J. V., Wells, I. C., Itano, H. A.
Familial differences in the proportion of abnormal hemoglobin present in the sickle cell trait. *Jour. Clinical Investigation* 30: 1120-1124, 1951.
(鎌状赤血球症形質に認められる異常血色素の割合についての家族中の相違)
44. Crosby, W. H., Akeroyd, J. H.
Limit of hemoglobin synthesis in hereditary hemolytic anemia. *Amer. Jour. Med.* 13: 273-283, 1952.
(遺伝性溶血性貧血における血色素合成の限界)
45. Terry, D. W., Motulsky, A. G., Rath, C. E.
Homozygous hemoglobin C: A new hereditary hemolytic disease. *New England Jour. Med.* 251: 365-373, 1954.
(同型接合血色素C—新しい遺伝性溶血性貧血)
46. Neel, J. V.
Aspects of the genetic control of the structure of the hemoglobin molecule. *Proc. Tenth International Congress of Genetics* 1: 108, 1959.
(血色素分子構造の遺伝的支配)