

原 著

サ症リンパ節における肉芽腫形成過程の解析

— 結核性リンパ節との比較 —

津田 富康・鬼塚 徹・吉松 哲之
三宮 邦裕・稲吉 鉦三・岡嶋 透

大分医科大学第3内科

受付 昭和59年8月30日

ANALYSIS OF THE PROCESS OF DEVELOPING SARCOID GRANULOMAS IN LYMPH NODE
— A Comparison of Tuberculous Granulomas in Lymph Node —

Tomiyasu TSUDA*, Osamu ONIZUKA, Tetsuyuki YOSHIMATSU, Kunihiro SANNOMIYA,

Shozo INAYOSHI, and Toru OKAJIMA

(Received for publication August 30, 1984)

Sarcoidosis is still defined a disease of unknown etiology, but it is well known that the sarcoid and tuberculous granulomas are resemble each other, both of which consists of epithelioid cells and giant cells, and that on the other hand, central necrosis and fusion of each granulomas were frequently seen in tuberculous granulomas but not in sarcoid granulomas. These suggest that there are different mechanisms between the developments of sarcoid and tuberculous granulomas. In this study, we attempted to clarify the process of developing sarcoid granuloma in the lymph nodes, as compared with those obtained from the tuberculous cervical lymphadenitis.

In the early stages (I to II) of sarcoid lymph nodes, most of the granulomas developed near the post capillary venules in the inner cortex (paracortical area) and combined in same part with neighboring granulomas. Some of the granulomas developed near the lymphoid sinuses (cortical, intermediate and medullary), and sinus histiocytosis was well seen in these stages. In more progressed stages (III and IV), enlarged granulomas occupied the entire lymph node and the sinus histiocytosis was finally out of sight. On the other hand, the tuberculous granulomas in the lymph nodes developed continuously from the medullary to the paracortical area and fused each other. The central necrosis was seen in the granulomas and the sizes of the granulomas were variable.

In this study, we also attempted to clarify the differences of the enzyme activities between the macrophages in the sinus histiocytosis and the epithelioid cells in the granulomas.

In sarcoid lymph nodes, acid α -naphthyl acetate esterase and acid phosphatase activities were markedly seen in the macrophages and epithelioid cells. β -Galactosidase activity was seen in the macrophages but not in the epithelioid cells. On the contrary, naphthol AS-D acetate esterase activity was not seen in the macrophages but seen in the epithelioid cells. In the tuberculous lymph nodes, the enzymes described in epithelioid cells of sarcoidosis showed almost same activities except for β -galactosidase, which showed

* From the Third Department of Medicine, Medical College of Oita, Hazama, Oita 879

the activity in a part of epithelioid cells affected with central necrosis of young granulomas.

Key words: Sarcoidosis, Epithelioid cell granuloma, Post capillary venules, Granuloma formation, Macrophage associated enzymes

キーワード: サルコイドーシス, 類上皮細胞肉芽腫, 肉芽腫形成, 後毛細血管静脈, マクロファージ関連酵素

はじめに

サルコイドーシス¹⁾(以後サ症と略す)の類上皮細胞も結核症²⁾³⁾にみられる類上皮細胞もともにマクロファージ(以後Mφと記す)由来であることはほぼ間違いのないと考えられている。また、これら類上皮細胞はMφが活性化Tリンパ球から産生されるリンホカインによって活性化される結果として生じてくると多くの人が認めているところである^{4)~6)}。但し、これらの類上皮細胞も光顕レベルを除くと、超微形態学的⁷⁾または、酵素学的¹⁾には種々の相違点を有していることも事実で、これらの差異が類上皮細胞に変化する前のMφのSubtypeを示すものか、Mφから類上皮細胞へと活性化されてくる過程での、刺激物質の性質によるのかは現在もまだ不明のまま残されている。

両疾患の背景因子を考えると、サ症ではいまだ病原物質が不明の上、肺を除いて細胞性免疫の低下が認められ、末梢血Tリンパ球の減少が報告されている。これに対し、結核症では、粟粒結核や播種性結核症など一部を除いては細胞性免疫の低下は認められていない。

そこで、今回は、両疾患の肉芽腫形成過程を調べる目的で両疾患の頸部リンパ節を採取し、サ症では sinus histiocytosis(以後S-Hと略す)と結節部(以後Nと略す)を比較し、Nの発生に対するS-Hの役割を解析

した。また、結核症ではリンパ節の本病巣と娘病巣の関係を比較検討した。

研究方法

対象および材料

サ症のリンパ節は8名(Table 1)の患者より21個のリンパ節を採取した。リンパ節病変の陳旧度は布施ら⁸⁾の分類に従い判定した。頸部リンパ節結核患者のリンパ節は3名より、3個のリンパ節を採取した。

操作法および染色法

上記各疾患の頸部リンパ節は、局所麻酔下で摘出後、小さいものは直接 acetone dry-ice を入れたビーカーの外壁で急速凍結し保存した。また、大きいリンパ節(サ症では7個、結核では3個)は中央にて2分し、一方は同様急速凍結にて保存、他の半分はホルマリン固定を行った。

以上の処置を行なったリンパ節のうち、凍結ブロックは cryostat にて6~8μの凍結切片とし、組織化学的染色を施したが、その際 acid α-naphthyl acetate esterase(以後 Acid α-Nと略す)⁹⁾と acid phosphatase(以後 Acid-Pと略す)¹⁰⁾はMφの marker enzyme とし、Mφの分布状態を解析する目的で使用した。また β-galactosidase(以後 β-Galと略す)¹¹⁾

Table 1. Histologic Study of 21 Lymph Nodes in 8 Sarcoid Cases

Case	Number of lymph nodes biopsied	A maximum size of lymph node cut at center (mm ²)	Histologic stage* of maturity of granulomas
No. 1.	4	25, 6, 6, 5	I, 0, 0, 0
No. 2.	2	2, 2	0, 0
No. 3.	6	45, 21, 8, 4, 2, 1	III, II, 0, 0, 0, 0
No. 4.	1	29	III
No. 5.	1	29	II
No. 6.	5	4, 4, 1, 1, 1	0, 0, 0, 0, 0
No. 7.	1	27	III
No. 8.	1	18	V

* Stage classification was made by the number of sarcoid granulomas and by the intensity of fibrosis in each lymph node biopsied. (Fuse's classification)
stage 0: negative granuloma, stage I: within 10 granulomas, stage II: from 10 to multiple granulomas without fibrosis, stage III: multiple granulomas with mild fibrosis, stage IV to V: atrophic multiple granulomas with prominent fibrosis.

Table 2. Comparison of Macrophage Associated Enzyme Activities in Sarcoidosis and Tuberculosis

Enzyme	Sarcoid lymph node		Tuberculous lymph node
	SH	N	
Acid α -N	+++	+++	+++
Acid-p	+++	+++	+++
β -Gal	+	-	--++ *
AS-D	-	++	++
ACE	+++	+++	+++

* Necrotic cells in center of granulomas

と naphthol AS-D acetate esterase¹⁾(以後 AS-D と略す) および substrate film 法を使用したの angiotensin-converting enzyme (以後 AcE と略す) の検討は M ϕ の機能, 成熟度の判定酵素として使用した。次にホルマリン固定ブロックからはパラフィン標本を作成し, 一般組織学的検討に使用した。

酵素活性の判定基準

組織化学的検査の判定: 活性の認められないものを陰性, 細胞の核が明瞭に認められる程度に染色されるものを(+~++)、細胞の核が不明瞭になるほど強く活性の認められるものを(+++)と判定した。

substrate film 法による判定: 後染色標本で組織切片の下に何の変化も認められないものを陰性, 組織切片のない部位に比し, 組織片の下の染色性の低下がわずかに認められるものを(+), 強い染色性の低下が認められるものを(++), 染色性の低下とともに同部の film 上に多数の消化性空胞を認めるものを(+++)と判定した。

結 果

1. 組織学的検討 (H E 染色)

サ症例: 比較的若いサ症リンパ節では, 多くは SH と N が混在している。SH とは, 髄質から傍皮質にかけて存在するリンパ洞内が M ϕ 系の細胞と思われる胞体の明るい細胞で満された状態を言う。この細胞群は円形ないしは腎臓型の核を胞体の中心にもち, 明瞭な核小体を 1 ないし 2 個もっていた。但し, 類上皮細胞に比し胞体の発育は悪く, また細胞間のシート状配列も粗である。これに対し, N の細胞はいわゆる成熟した類上皮細胞の形態を示し, 肥満した明るい胞体と腎臓形もしくは不規則な形をした大小不同の核を細胞の一側にもっていた。また, 核小体は明瞭で, 1 個ないし 2 個もっていた。そして, これらの細胞はシート状に緻密に配列していた。

また, SH は布施らの分類で stage I~II の若いリンパ節病変に多くみられた。しかし, N の数の増加(stage III~IV) が進むにつれてリンパ洞, 特に髄洞や中間洞は

圧排されて消失していた。また, stage 0 のリンパ節では辺縁洞のみに SH を認める症例と, 髄洞部と中間洞に SH の発達したものとがあった。二次小節は殆んど認められなかった。

結核例: リンパ節結核では 3 例ともに大きな中心壊死を伴った病巣を認めた。その中で 1 例は壊死を取り囲むように萎縮した類上皮細胞の層があり, その外側を結合織の層が再び取り囲み, その外側にリンパ球層と小数の M ϕ が散在的に認められた。また, そのリンパ洞内には, M ϕ の増加が軽度認められた。一方, 他の 2 症例では中心壊死を取り囲む類上皮細胞層と結合織の層は明瞭には分れず混在し, この層より連続的に娘病巣である類上皮肉芽腫(サ症の N に相当する)が形成されていた。また, 病巣とは不連続性に散在性に肉芽腫が認められる部分も同時に存在した。そして, このような娘病巣も中心壊死の傾向が認められ, H E 染色では結節中心部に小円形細胞浸潤と, 類上皮細胞の eosin 過染性(硝子様変性)を示す結節も多く認められた。また, サ症例同様に二次小節の発達は悪く, 殆んど認められなかった。

2. 組織化学的検討

病巣 M ϕ の分布の検討

Acid α -N は Acid-p と同様に M ϕ 系の細胞で強い活性を示すことが知られている。そこで, 連続切片標本について組織化学的に検討したところ, これら両酵素活性を示す細胞の分布状態はほぼ等しかったので, Acid α -N 強陽性細胞を M ϕ とみなしても差し支えないと考えられた。今回は染色性の安定した Acid α -N 染色を主に行ない, M ϕ の分布状態を検討した。

サ症例: サ症リンパ節では SH, N の細胞はともに Acid α -N に強染された。また, リンパ球層の中にも散在性に強陽性細胞が存在した。そこで最盛期でも比較的若い stage (I~III) のリンパ節において N 形成の初期像を検討した。この期のリンパ節 (Fig.1) では辺縁洞, 中間洞, 髄洞に多数の強陽性細胞が充満し, 一部の N はこの辺縁洞や中間洞から, またはこれらに接して出現していた。しかし, 多くの N は, これらリンパ洞とは無関

係に皮質周域から副皮質域に分布し、その型は短帯状から帯状の型をしたNとして認められた。また、Nの多くは一部で相互に連結している様子が認められた。このような構築を連続切片上で解析すると不完全な網目状構造を示しているものと考えられた。

次に最盛期で成熟した stage (Ⅲ~Ⅳ) のリンパ節ではSHが殆んど消失し、円形から短帯状のNがリンパ節全般に充満して存在していた。そして、このNも互いに

どこかで連結しているものが多かった。

結核例：結核の3症例のリンパ節では大きな中心壊死の周囲と娘病巣および辺縁洞に一致して Acid α -N 強陽性の細胞が分布し、リンパ球層の中にもサ症同様に散在性に同酵素活性強陽性の細胞が分布していた。娘病巣の多くは、リンパ節の中心部に位置する壊死巣と関わりを持ち連続的に発生しており、その形は複雑で且つ大小不同が著しかった (Fig.2)。

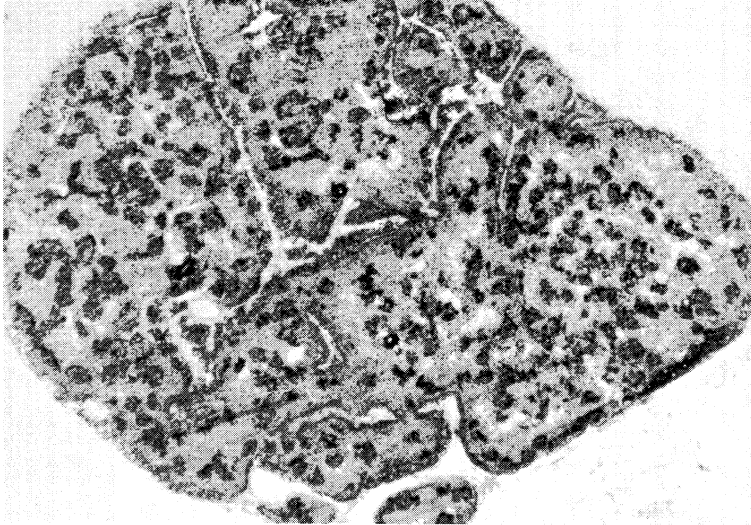


Fig. 1. Entire section of sarcoid lymph node (case 3). Epithelioid granulomas and lymphoid sinuses consisting of marginal, intermediate and medullary sinus were stained intensely with Acid α -N as a macrophage associated esterase. Most of epithelioid granulomas were located in inner cortex (paracortical area). $\times 10$.

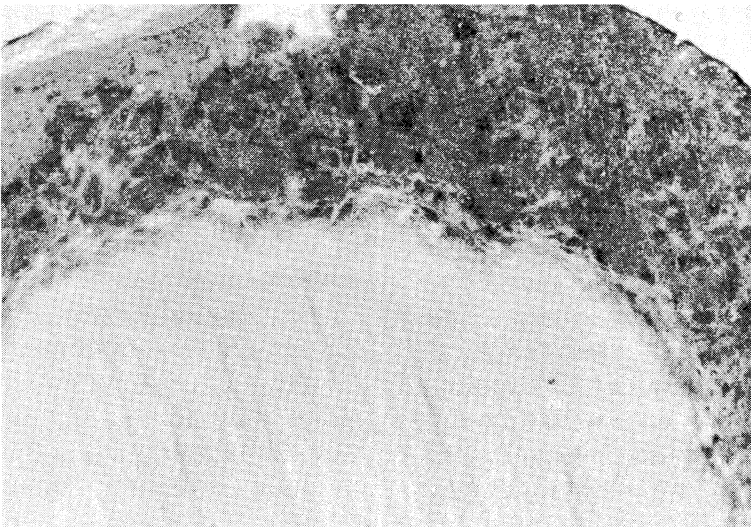


Fig. 2. Tuberculous lymph node. Epithelioid cells granulomas were stained intensely with AS-D as a macrophage associated esterase. The sizes of granulomas which spreaded from caseous center were various. $\times 20$.

病巣Mφの酵素活性の変化

病巣Mφにとって Acid α -N および Acid-P はサ症、結核をとわず、強い酵素活性を示した。サ症例ではSH, Nでその活性に差はなく、結核症例では主病巣周辺の萎縮したMφと娘病巣の類上皮細胞との間にも酵素活性の差を認めなかった。今回は前記両酵素のほか酵素として β -Galを、Mφの成熟の指標としてAS-Dを染色しサ症と結核の肉芽腫の機能的な差と成熟度について検討した。その総括はTable 2に示した。

サ症例： β -Gal活性(Fig.3 a~b)はSHのMφに(+)から(++)程度の活性を認めたが、Nではごく少数の類上皮細胞に(+)以下の活性を認めるのみで他は陰性であった。これに反し、AS-D活性(Fig.3 c~d)はNの類上皮細胞のみに認められ、SHで陰性を示した。また、Nの活性は類上皮細胞の成熟度に従い増強している傾向があり、Nの周辺細胞に強い活性が認められた。また、中には陰性のNも認められた。

結核例： β -Gal活性は(+)以下の活性が大きい中心壊死周辺の細胞や娘病巣の類上皮細胞に認められるが、全く陰性の細胞もあった。但し娘病巣の壊死の傾向を示

す細胞には(+)~(++)の活性(Fig.4)が認められた。

これに対し、AS-D活性は壊死周辺の細胞や娘病巣の細胞に認められるが一様でなく、活性の強いものから弱いものまでさまざま、特に強い活性を示す細胞は肉芽腫の周辺に多く認められた。

ACE活性

サ症例のSHとN、結核例の壊死周辺部の細胞と娘病巣の類上皮細胞とともに強い活性(++)が認められた。

考 案

以上サ症、結核の頸部リンパ節を採取し、組織学的ならびに酵素組織化学的に検討し、リンパ節内でのMφ系細胞の増加の部位と肉芽腫形成の関係について検討した。

元来、Mφ系細胞は正常リンパ節内ではリンパ洞内に多く認められるが、その他では胚中心やリンパ球層内に散在性に分布しており、細網組織とともに存在している。

今回のサ症例は大小さまざまな21個のリンパ節を検討した。その結果、最大断面積 8mm^2 (平均 $3.35 \pm 2.27\text{mm}^2$, $n=14$)以下の小リンパ節では殆んどNは認めら

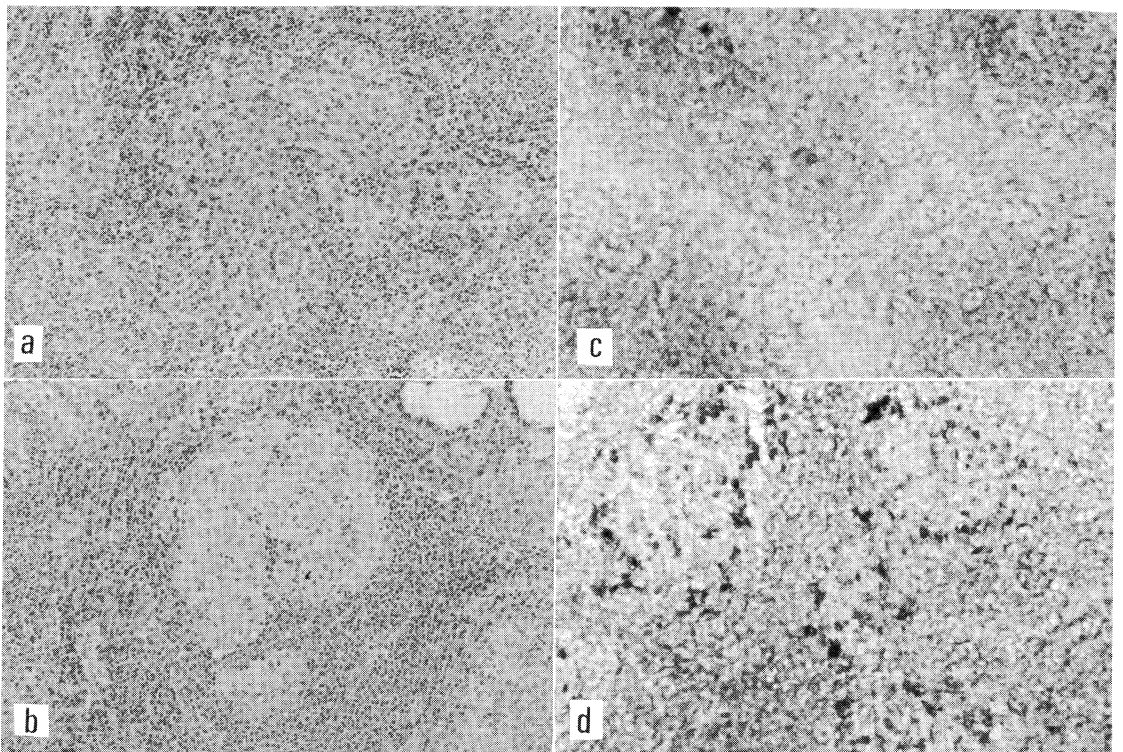


Fig. 3. β -Gal and AS-D activity in sarcoid lymph node.

β -Gal activity was seen in macrophages of sinus histiocytosis (a) but not in epithelioid cells of the granuloma (b).

AS-D activity was not seen in macrophages of sinus histiocytosis (c) but seen in epithelioid cells of the granulomas (d).

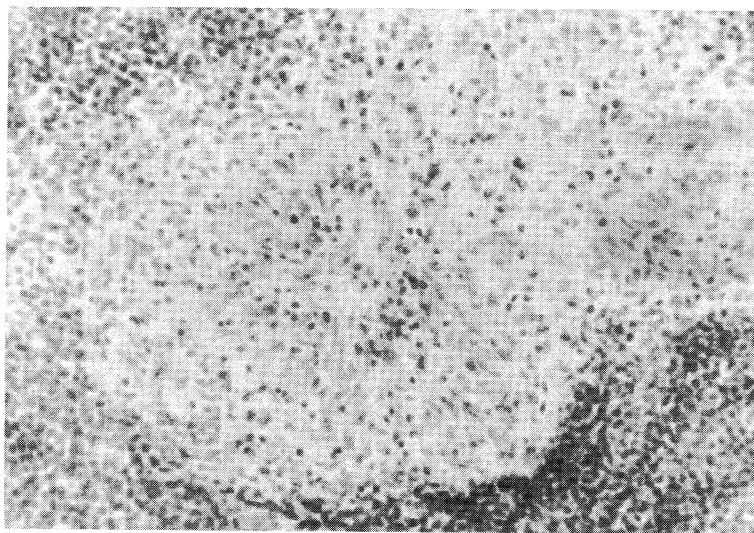


Fig. 4. Tuberculous lymph node.
 β -Gal activity was seen in epithelioid cells which located
 in center of the granuloma. $\times 300$.

れず、それに比しSHは既に発達していることが認められた。その發育様式は2種に分けることができたが、1つは辺縁洞のみM ϕ が充満しているものであり、他は辺縁洞と髓洞がともにM ϕ で充満されているものである。但し、このような2つの型は基本的な差ではなく、SHの発生段階の時間経過を示しているものと考えられるが、今回検討した症例ではこのことを推測させるに足る証拠は見出せなかった。

次に最大直径8mm²以上のリンパ節では全例にNを、一部のリンパ節ではSHの混在を認めた。また、そのリンパ節の陳旧度はI期1個、II期2個、III期3個、V期1個であった。そこでN形成の初期像を調べる目的でNとSHの混在した3症例について検討してみた。その結果、2つのパターンがあるように思われた。第1のパターンはNがSHに隣接して発生し、リンパ洞と続いているもの、第2のパターンはリンパ洞とは一見関係なく副皮質領域に発生、細長い結節として出現し、その周辺に血管構築を認めるものである。そして、本研究で認められた結節は主として後者であった。この副皮質領域(内皮質)は後毛細血管細静脈の分布する場所で、特徴のある背の高い内皮細胞があり、Tリンパ球やBリンパ球のリンパ実質内への再循環の場となっている¹³⁾。また、この細静脈の周囲にはTリンパ球が多く集まっていることも知られた事実である。このような場所に特にサ症肉芽腫(N)が形成されてくることは極めて興味深い事実であった。

次にサ症肉芽腫の發育様式を考えてみたい。まず、第一に辺縁洞近くのNは円形ないしは、洞にむかって広い底辺をもった半円形の結節として認められることが多く、

洞と深い関係にある。これに対し、副皮質のNは短帯状のM ϕ のNとして始まり次第に成熟し、類上皮細胞結節を作る。また、この各々の結節はどこかで互いに連結しているものが多く、連続切片を作り、検討すると一種の網目状構造を示しているように考えられた。このことと前記の後毛細血管細静脈の分布とを併せ考えると、サ症結節は後毛細血管細静脈領域のTリンパ球の豊富なところに血管に沿って形成されてくることが想像される。

次にリンパ節結核の肉芽腫形成過程であるが、我々が観察した3症例はともに大きな壊死層をリンパ節の中心にもち、リンパ節病変の初期の段階を知ることはできなかった。しかし、その初期には、髓洞やその近傍に初期病巣を作ったであろうことは、この大壊死層から周辺へむかう同心円状の娘病巣の拡大と娘病巣自体の初期からの壊死傾向(中心壊死)などから容易に推測できる。

次にサ症と結核の場合の相違点を論じなければならないが、サ症は原因不明の疾患であり、結核はあくまでも感染症の1つで、生きた細菌がリンパ節に到来してはじめて発病するわけで、明らかに破壊性病巣と考えてよい。生きた結核菌と細胞性免疫の生々しい葛藤の証拠が随所に認められ、リンパ節の正常構築が明らかに破壊されつつ増悪した病態を推測できる。

これに対し、サ症リンパ節に認められる病態は、正常リンパ節構築の中で、その構造を一時的にせよ破壊することなくM ϕ 、類上皮細胞が規則正しく増加成熟していく過程が観察され、その結果として正常構築が圧排萎縮するものとも想像できる。

次に酵素活性の立場より、サ症および頸部リンパ節結核のリンパ節を比較検討した。サ症例のNとSHを比較

した場合、Acid α -N や Acid-P は両部ともに強い活性が認められ、両部を形成している細胞がともにM ϕ 由来の細胞に間違いのないものと考えられた。これに対し、 β -Gal と AS-D は対照的な活性分布を示した。即ち、 β -Gal はSHで(+)~(++)陽性程度の酵素活性を示すM ϕ によって占められているのに反し、Nでは少数の類上皮細胞のみが(+)陽性程度の活性を示すのみで、多くの細胞は陰性を示していた。また、AS-DはSHでは殆んど陰性であったが、Nの多くで類上皮細胞は(++)~(+++)の強い活性を示していた。即ち、SHのM ϕ が成熟してNの類上皮細胞へと変化していくものであるならば、この変化はM ϕ から類上皮細胞への成熟過程の中でlysosomal enzymeである β -Galは低下していくことを意味し、lysosomal enzymesの一部は少なくとも低下するものと想像できる。しかし、ここで注意を要することはSHのM ϕ に β -Gal活性を認めること、即ち流入した直後のM ϕ 、または、まだ類上皮細胞へと変化を示していない段階のM ϕ で既にlysosomal enzymeが活性化されている可能性があること、言い換えるとactivated M ϕ に変化している可能性があることで、志摩ら¹⁴⁾の末梢単核血細胞の β -Gal活性の上昇が認められたとの報告とも一致する所見である。そしてこの事実、病巣に集められたM ϕ は再び流血中には再循環しないとの考え方からすると、流血中にM ϕ を活性化させる刺激物質が流入していることを示唆しているものと考えられる。

次にAS-D活性は β -Gal活性の変動とは対照的で、M ϕ の成熟過程で細胞内に酵素活性が増加してくる。このことは我々が今までに報告⁹⁾してきたごとく、AS-DはM ϕ の成熟過程の末期に上昇してくるとの従来の成績と一致している。また、我々はサ症で結核症を比べた場合、AS-D活性を強く示す類上皮細胞結節が少ないことを報告してきたが、このことと今回の実験結果を総合すると、サ症結節は結核結節に比しM ϕ から成熟類上皮細胞になるのに要する時間が少し長いのではないかと考えられる。

次に結核症例について検討した。Acid α -NとAcid-Pに関してはサ症と同様の結果を得、両疾患の類上皮細胞結節はともにM ϕ 由来であることが理解された。しかし、結核症例ではサ症のSHに相当する部位を認めなかったため、NとSHの比較はできなかった。 β -Gal活性は、類上皮細胞では一般に(+)~(++)の弱い酵素活性しか認められないが、娘病巣では壊死傾向を示す結節中心部の類上皮細胞で(++)陽性を示していた。このことは、病巣局所での酵素活性の発現があることを示している。また、活性は娘病巣の結節で強い活性を示し、結節外側に特に強い活性を示す類上皮細胞が認められた。

以上のようにAcid α -N、Acid-Pでサ症と結核の類上

皮細胞はともに同じ染色態度を示し、M ϕ 由来の細胞であることが理解される。また、Nの細胞がSHの細胞に比し、成熟した細胞であることもAS-D活性の推移から推論できた。そのうえサ症では、このような類上皮細胞の成熟過程の間にlysosomal enzymeの活性は却って低下していく傾向にあることも β -Gal活性の変化により推測された。結核症例の場合には β -Gal活性は一般には低いが、壊死傾向の強い細胞での上昇していることが認められ、 β -Galの活性化には局所での発現様式があるものと考えられた。次に組織ACE活性を調べたが、サ症、結核ともにM ϕ と類上皮細胞ともに強い活性が証明された。このことは両疾患におけるM ϕ ~類上皮細胞はリンパ組織内ではともに活性化マクロファージに変化しているものと考えてよい。

まとめ

サ症、結核の頸部リンパ節を検討し、結節形成の過程を解析した。

1) これらの疾病のリンパ節はともにM ϕ 系統の細胞の増加が著明であるがそのパターンは異なり、HE染色やAcid α -N染色でM ϕ 系細胞を選択的に染色すると、次の結果が確認された。サ症では初期にsinus histiocytosis、次いでsinus histiocytosisと結節形成、後期には結節が優位となった。また、初期から成熟期に至るリンパ節病変で解析すると、結節の出現は副皮質領域のPVC周域に多く認められた。結核症の場合は特定の部位はなく、連続的に娘病巣の出現と融合が繰り返されて病変が拡大していく経過が認められた。

2) サ症における結節とsinus histiocytosisの細胞を酵素学的に比較するとAcid α -N、Acid-Pは両部位とも強い活性が認められた。lysosomal enzymeの1つである β -Galはsinus histiocytosisの部位のみに活性が認められ、結節には認められなかった。

AS-Dは結節部に強い活性が認められsinus histiocytosisの細胞には認められなかった。

文 献

- 1) 鬼塚 徹他：サルコイド肉芽腫および結核性肉芽腫の類上皮細胞における非特異的エステラーゼ活性、日胸疾患誌、18：605~610、1980。
- 2) Adams, D. O. : The structure of mononuclear phagocytes differentiating in vivo, II The effect of mycobacterium tuberculosis, Am J Pathol, 80 : 101-116, 1975.
- 3) Sutton, J. S. and Weiss, L. : Transformation of monocytes in tissue culture into macrophage, epithelioid cells, and multinucleated giant cells, An electron microscope study,

- J Cell Biol, 28 : 303 - 332, 1966.
- 4) Hunninghake, G. W., et al. : Maintenance of granuloma formation in pulmonary sarcoidosis by T lymphocytes within the lung, N Eng J Med, 302 : 594- 598, 1980.
 - 5) Crystal, R. G., et al. : Pulmonary sarcoidosis : A disease characterized and perpetuated by activated lung T-lymphocytes, Ann Intern Med, 94 : 73-94, 1981.
 - 6) Rosen, Y., et al : Nongranulomatous interstitial pneumonitis in sarcoidosis, Relationship to development of epithelioid granuloma, Chest, 74 : 122 - 125, 1978.
 - 7) James, E. M. V. and Williams, W. J. : Fine structure and histochemistry of epithelioid cells in sarcoidosis, Thorax, 29 : 115 - 120, 1974.
 - 8) 布施裕輔, 平賀洋明, 泉 孝英 : サルコイドリンパ節 312 例の組織学的解析から, 日本臨床, 33 : 1544 ~ 1548, 1975.al.
 - 9) Pinkus, G. S., et al. : α -naphthyl acetate esterase activity-A cytochemical marker for T lymphocytes, Am J Pathol, 97 : 17 - 42, 1979.
 - 10) 津田富康他 : 結核病巣内の mononuclear phagocytes の酵素活性, 特に β -galactosidase および naphthol AS-D acetate esterase の変動, 結核, 53 : 419 ~ 424, 1978.
 - 11) Tsuda, T., et al. : Chronologic changes of activities of AS-D acetate esterase and other nonspecific esterases in the mononuclear phagocytes of tuberculous lesions, Am J Pathol, 80 : 235 - 246, 1979.
 - 12) 鬼塚 徹他 : Substrate film 法を使用したのサルコイド肉芽腫におけるアンギオテンシン変換酵素の局在, 日胸疾会誌, 22 : 255 ~ 259, 1984.
 - 13) 本陣良平 : 造血器系 hemopoietic system の免疫系 immune system 図説人体組織学, 南山堂 (東京) 876 ~ 883, 1984.
 - 14) 志摩 清他 : サルコイドーシス患者における Monocyte Enzyme Activity, 日胸疾会誌, 13 : 263 ~ 269, 1975.