

## 内因性ぶどう膜炎患者の血清 adenosine deaminase 活性および angiotensin converting enzyme 活性

深見 玲子<sup>1)</sup>, 大庭 静子<sup>1)</sup>, 石田 敬子<sup>2)</sup>, 中村 聡<sup>1)</sup>, 今野 稔<sup>3)</sup>, 大野 重昭<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>横浜市立大学医学部眼科学教室, <sup>2)</sup>日赤医療センター眼科

<sup>3)</sup>横浜市立大学医学部附属病院中央検査部

### 要 約

内因性ぶどう膜炎患者 76 例(サルコイドーシス 32 例, ベーチェット病 22 例, 原田病 22 例)および健康成人 253 例につき血清 adenosine deaminase (ADA) 活性および angiotensin converting enzyme (ACE) 活性を測定した。その結果, 正常対照群の ADA 活性は女性が男性に比し, 有意に上昇していた ( $p < 0.01$ )。サルコイドーシス患者では男性, 女性のいずれにおいても対照に比して血清 ADA 活性は有意に上昇していた ( $p < 0.01$ )。ベーチェット病患者では男性のみ対照に比して血清 ADA 活性が有意に上昇していた ( $p < 0.01$ )。しかし, 原田病患

者では対照に比べて血清 ADA 活性の有意な上昇は認められなかった。一方, 血清 ACE 活性はサルコイドーシス患者でのみ有意な上昇が認められた ( $p < 0.01$ )。サルコイドーシスの診断に際して血清 ADA 活性の上昇は特異的とはいえず, 血清 ACE 活性の上昇がより特異的と考えられた。(日眼会誌 98:287-292, 1994)

キーワード: 内因性ぶどう膜炎, アデノシンデアミナーゼ, アンジオテンシン変換酵素

## Serum Adenosine Deaminase and Angiotensin Converting Enzyme Activity in Patients with Endogenous Uveitis

Reiko Fukami<sup>1)</sup>, Shizuko Ohba<sup>1)</sup>, Keiko Ishida<sup>2)</sup>,  
Satoshi Nakamura<sup>1)</sup>, Minoru Konno<sup>3)</sup> and Shigeaki Ohno<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Ophthalmology, Yokohama City University School of Medicine

<sup>2)</sup>Eye Clinic, Japanese Red Cross Medical Center

<sup>3)</sup>Central Clinical Laboratories, Yokohama City University Hospital

### Abstract

Serum activity of adenosine deaminase (ADA) and angiotensin converting enzyme (ACE) was investigated in 32 patients with sarcoidosis, 22 patients with Behçet's disease, 22 patients with Vogt-Koyanagi-Harada's (VKH) disease and 253 healthy controls. In healthy controls, the ADA level was significantly higher in females than in males ( $p < 0.01$ ). In patients with sarcoidosis, the serum ADA level was significantly higher in both males and females than in the controls ( $p < 0.01$ ). In patients with Behçet's disease, the serum ADA level was significantly higher than in the controls ( $p < 0.01$ ) in

males only. In VKH disease, the serum ADA level showed no significant difference from the normal controls. Significant elevation of the serum ACE activity was observed only in patients with sarcoidosis ( $p < 0.01$ ). Serum ACE activity was therefore considered to be more specific to sarcoidosis than serum ADA activity. (J Jpn Ophthalmol Soc 98: 287-292, 1994)

Key words: Endogenous uveitis, Adenosine deaminase, Angiotensin converting enzyme

別刷請求先: 236 神奈川県横浜市金沢区福浦3-9 横浜市立大学医学部眼科学教室 深見 玲子  
(平成4年8月31日受付, 平成5年10月20日改訂受理)

Reprint requests to: Reiko Fukami, M.D. Department of Ophthalmology, Yokohama City University School of Medicine, 3-9 Fukuura, Kanazawa-Ku, Yokohama-shi, Kanagawa-ken 236, Japan

(Received August 31, 1992 and accepted in revised form October 20, 1993)

## I 緒言

内因性ぶどう膜炎は原因不明なものが多く、その免疫状態は必ずしも明らかにされてはいない<sup>1)~4)</sup>。中でもサルコイドーシスは全身性の非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を形成する疾患であり、病理学的な所見を基礎とした疾患である。したがって、その診断は本来、病理組織に基づいてなされるべきであるが、病理材料の採取は一般に容易ではなく、そのうえ得られた結果は不確実で満足なレベルに達していない。眼科領域では結膜が生検材料として用いられる<sup>5)</sup>が、高い陽性率は得られていない<sup>6)</sup>。近年、血清 adenosine deaminase (ADA) 活性がサルコイドーシスで上昇するという報告があり、その診断的価値が注目されている。ADA はアデノシンに作用し、イノシンとアンモニアを生成する反応を触媒するプリン代謝系の酵素である。ヒト臓器中にも幅広く分布し、胸腺、脾臓、リンパ節などのリンパ系組織に多く、リンパ系細胞のうちでは T 細胞に多いとされている<sup>7)</sup>。1957 年、Straub<sup>8)</sup> が癌患者の血清中 ADA 活性が上昇していることを発見し、その後、肝炎<sup>9)</sup>、肺結核<sup>10)</sup>、リンパ性白血病<sup>11)</sup> などでも有意に上昇していること、また、重症複合免疫不全患者の赤血球中で ADA が欠損していること<sup>12)</sup> が指摘されている。さらに、サルコイドーシス患者の血清中 ADA 活性が上昇しているという報告もある<sup>13)~17)</sup>。今回、我々は健康成人および内因性ぶどう膜炎患者（サルコイドーシス、ベーチェット病、原田病）の血清 ADA 活性を検索し、診断における特異性と、病態形成へのかかわりについて検討したので、それらの結果について報告する。

## II 方法

### 1. 対象

1989 年 1 月～1991 年 8 月までの 32 か月の間に横浜市立大学病院眼科ぶどう膜炎外来を受診した患者、および 1991 年 5 月～7 月までの 3 か月の間に日赤医療センター眼科を受診した患者のうち、サルコイドーシス 32 例（男性 8 例、女性 24 例、平均年齢 46.5 歳）、ベーチェット病 22 例（男性 14 例、女性 8 例、平均年齢 41.6 歳）、原田病 22 例（男性 10 例、女性 12 例、平均年齢 44.6 歳）、計 76 例を対象とした。サルコイドーシスの診断は 1990 年の厚生省特定疾患サルコイドーシス調査研究班の診断基準に基づいて行い、ぶどう膜炎を有し、確定診断が得られた症例を対象とした。ベーチェット病の診断は 1987 年厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班の診断基準に基づき、完全型および不全型を対象にした。また、原田病の診断は特有の眼症状および脳脊髄液中の細胞増多を指標とし、これに頭髪、耳、皮膚などの眼外症状を参考にして診断した。また、対照として横浜市大の職員 253 例（男性 125 例、女性 128 例、平均年齢 35.2 歳）を同様に検索した。サルコイドーシスについては angiotensin

converting enzyme (ACE) と ADA 活性を、① 組織診断群と臨床診断群、② ぶどう膜炎の活動性、③ ステロイド治療、について検討した。

### 2. ADA 活性の測定

血清材料は対象とした 76 例の肘静脈から採血後、遠沈して血清を分離し、 $-70^{\circ}\text{C}$  で凍結保存した。ADA の測定は、患者血清  $10\ \mu\text{l}$  に酵素試薬〔プリンスクレオシドホスホリラーゼ (PNP)、キサントニンオキシダーゼ (XOD)、ペルオキシダーゼ (POP)]  $250\ \mu\text{l}$  を加えて  $37^{\circ}\text{C}$  で 10 分間加温後、基質試薬アデノシン  $125\ \mu\text{l}$  を加えて  $37^{\circ}\text{C}$  で 3 分 30 秒間加温後、東芝メディカル TBA 30 R 自動分析機を用いて  $548\ \text{nm}$  および  $700\ \text{nm}$  での吸光度を比色測定した。

### 3. ACE 活性の測定

ACE の測定はサルコイドーシス 31 例、ベーチェット病 22 例について、ADA と同一の検体について行った。ACE 活性の測定方法は、N-[3-(2-フリル)アクリロイル]-L-フェルニアラニルグリシルグリシン (FAPGG)  $350\ \mu\text{l}$  と患者血清  $40\ \mu\text{l}$  を加えて 10 分間加温し、 $340\ \text{nm}$  での吸光度を比色測定した。

### 4. 検定

統計的検定は t-検定および母分散の差があるものには Welch の検定を用いた。

## III 結果

### 1. 正常対照群の ADA 活性

健康成人 253 例の血清 ADA 活性は  $12.4 \pm 3.0\ \text{IU/L}$  (平均  $\pm$  標準偏差) であった。男女別では図 1 のごとく、男性の平均値が  $11.5 \pm 2.21\ \text{IU/L}$  であったのに対し、女性では  $13.3 \pm 3.5\ \text{IU/L}$  と女性で有意に上昇していた ( $p < 0.01$ )。

### 2. 内因性ぶどう膜炎患者の ADA 活性

患者と対照との ADA 活性の比較は男女別に検討した。図 2、3 に示すごとく、サルコイドーシスの男性患者では血清 ADA 活性が  $20.1 \pm 9.8\ \text{IU/L}$ 、女性患者では  $18.9 \pm 5.1\ \text{IU/L}$  と高値を示し、正常対照に比べ、男女と

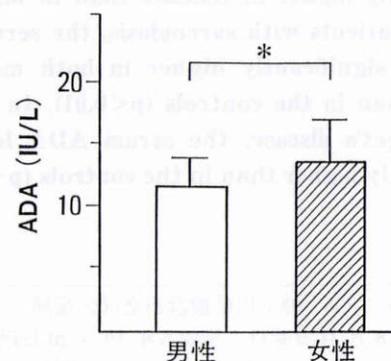


図 1 健康成人における血清 adenosine deaminase (ADA) 活性 (\*  $p < 0.01$ )。

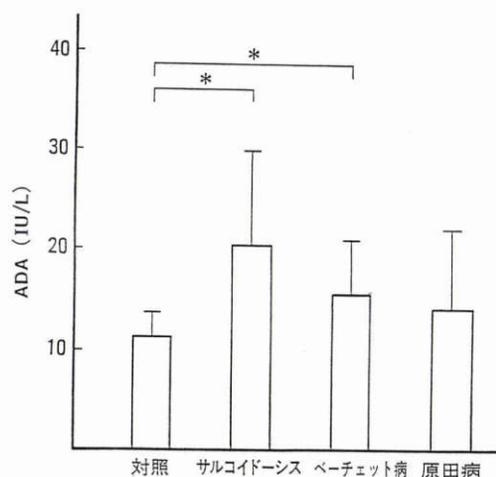


図2 男性内因性ぶどう膜炎患者の血清 ADA 活性 (\*  $p < 0.01$ ).

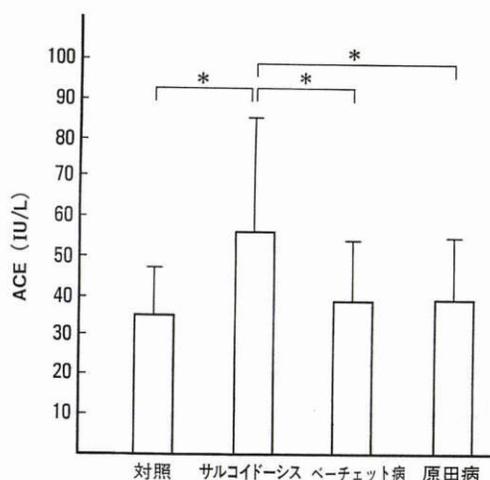


図4 内因性ぶどう膜炎患者の血清 angiotensin converting enzyme (ACE) 活性 (\*  $p < 0.01$ ).

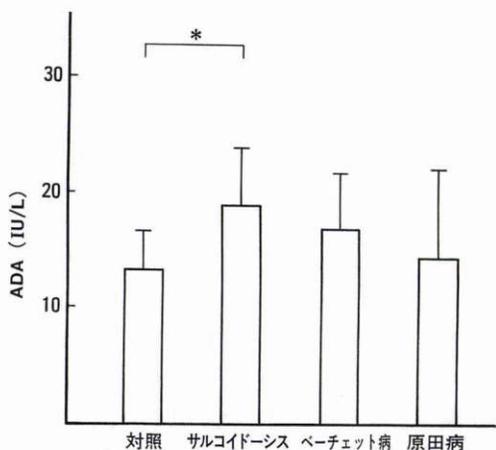


図3 女性内因性ぶどう膜炎患者の血清 ADA 活性 (\*  $p < 0.01$ ).

もそれぞれ有意に上昇していた ( $p < 0.01$ ). ベーチェット病患者の男性は  $16.1 \pm 4.7$  IU/L と男性の正常対照に比べ、有意に上昇していた ( $p < 0.01$ ). ベーチェット病の女性、原田病の男性、女性は正常対照との間に有意差は認められなかった。また、各疾患相互の有意差は認められなかった。

### 3. サルコイドーシス患者の ADA 活性と臨床像

次にサルコイドーシス患者の血清 ADA 活性と臨床像との相関を調べた。

#### 1) 組織診断群と臨床診断群

組織診断群は 23 例(男性 5 例, 女性 18 例), 臨床診断群は 9 例(男性 3 例, 女性 6 例)であった。組織診断群の男性の ADA 活性は  $19.8 \pm 7.4$  IU/L であり, 女性は  $18.1 \pm 5.5$  IU/L であった。臨床診断群の男性の ADA 活性は  $29.0 \pm 17.0$  IU/L であり, 女性は  $17.2 \pm 4.6$  IU/L であり, 組織診断群と臨床診断群の間に有意差は認めなかった。

#### 2) ぶどう膜炎の活動性

① 前部ぶどう膜炎, ② 隅角結節, 周辺虹彩前癒着, ③ 硝子体の数珠状, 雪玉状混濁, ④ 網膜血管周囲炎, 血管周囲結節, ⑤ 網脈絡膜滲出物のうち, 1 つでも認められるものを活動期とした。活動期は 14 例(男性 5 例, 女性 9 例), 非活動期は 18 例(男性 3 例, 女性 15 例)であった。活動期の男性の ADA 活性は  $28.4 \pm 11.9$  IU/L であり, 女性は  $18.1 \pm 4.7$  IU/L であった。一方, 非活動期の男性の ADA 活性は  $14.7 \pm 4.7$  IU/L であり, 女性は  $17.7 \pm 5.6$  IU/L であり, 活動期と非活動期の間に有意差は認めなかった。

#### 3) ステロイド治療の有無

ステロイド治療群は 27 例(男性 5 例, 女性 22 例), 非治療群は 5 例(男性 3 例, 女性 2 例)であった。ステロイド治療群の男性の ADA 活性は  $24.8 \pm 13.5$  IU/L であり, 女性は  $17.5 \pm 5.0$  IU/L であった。ステロイド非治療群の男性の ADA 活性は  $20.7 \pm 10.1$  IU/L であり, 女性は  $22.0 \pm 8.5$  IU/L であり, ステロイド治療群と非治療群の間に有意差は認められなかった。

### 4. 内因性ぶどう膜炎患者の ACE 活性

図4のごとく, サルコイドーシス患者の血清 ACE 活性は  $56.4 \pm 29.6$  IU/L と, 対照 ( $35.0 \pm 12.7$  IU/L) に比べ, 有意に上昇していた ( $p < 0.01$ ). ベーチェット病患者の血清 ACE 活性は  $39.1 \pm 14.7$  IU/L と, 対照に比べ, 有意な上昇は認められなかった。

また, 原田病患者の血清 ACE 活性は  $39.3 \pm 15.4$  IU/L と, 対照に比べ, 有意な上昇は認められなかった。

一方, サルコイドーシスではベーチェット病および原田病と比べ, 有意な上昇が認められた ( $p < 0.01$ ). ベーチェット病と原田病との間には有意差が認められなかった。

### 5. サルコイドーシス患者の ACE 活性と臨床像

次にサルコイドーシス患者の血清 ACE 活性と臨床像との相関を調べた。

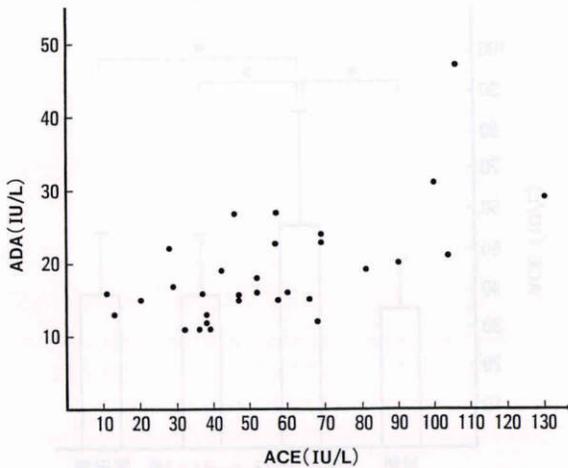


図5 サルコイドーシス患者の血清 ADA 活性と ACE 活性の相関。  
 $\gamma=0.63$  と有意の相関を示した ( $p<0.01$ )。

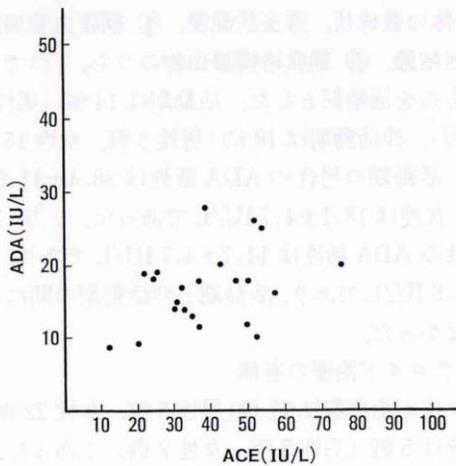


図6 ベーチェット病患者の血清 ADA 活性と ACE 活性の相関。  
 $\gamma=0.32$  と有意の相関を示さなかった。

#### 1) 組織診断群と臨床診断群

組織診断群の ACE 活性は  $58.1 \pm 30.0$  IU/L, 臨床診断群の ACE 活性は  $50.1 \pm 28.1$  IU/L であり, 組織診断群と臨床診断群の間に有意差は認められなかった。

#### 2) ぶどう膜炎の活動性

ADA と同様に検討した。活動期の ACE 活性は  $62.1 \pm 27.4$  IU/L, 非活動期の ACE 活性は  $50.6 \pm 30.1$  IU/L であり, 活動期でやや高値を示したが, 両群間に有意差は認められなかった。

#### 3) ステロイド治療の有無

ステロイド治療群の ACE 活性は  $52.7 \pm 29.3$  IU/L, ステロイド非治療群の ACE 活性は  $71.6 \pm 24.2$  IU/L であり, ステロイド治療群と非治療群の間に有意差は認められなかった。

#### 6. ACE 活性と ADA 活性の相関

ACE と ADA を同時に測定し得たサルコイドーシス

31 例, ベーチェット病 22 例につき両者の相関を検討した。図 5 に示すごとく, サルコイドーシスにおける ACE と ADA の間には相関係数 0.63 と正の相関が認められた ( $p<0.01$ )。しかし, 個々別についてみると ADA 高値にもかかわらず, ACE は正常範囲内の例もみられた。ベーチェット病における ACE と ADA の間には相関係数 0.32 と有意の相関は認められなかった (図 6)。

## IV 考 按

ヒトにおける ADA の臓器内分布は脾臓, 十二指腸, 空腸などに多く, 肺にはわずかしこ存在しない。末梢血中では単核球に多く, そのうちでも T 細胞に多く, 続いてマクロファージ, B 細胞の順となっている<sup>7)</sup>。血清 ADA 活性は年齢差はないとされている<sup>18)</sup>。今回の我々の結果で, 血清 ADA 値に正常対照において男女差が認められることの原因は不明である。RA, SLE など種々の免疫異常を伴う疾患において, その頻度に男女差を有するものがあるが, その原因として T 細胞をはじめとする免疫担当細胞の反応性に男女差があるという推測が成立し得る。一方で ADA 活性は何らかの T 細胞の機能を反映していると考えられるが正常人においても, 例えば, GOT などの酵素系に比べ男女差が認められることはあり得ることである。これまでに血清中 ADA 活性がサルコイドーシスで上昇することは Taylor<sup>13)</sup>, Klocker ら<sup>14)</sup> によって報告されているが, 今回我々はサルコイドーシスの眼症状の活動性をもとに検討を試みた。方法で述べた活動性に関しては, 今回掲げた 5 項目のうち 1 項目のみ陽性である症例も活動性ぶどう膜炎として治療を行う必要があると我々の臨床経験から考えられるため, このように定義した。その結果, 今回の我々の症例ではサルコイドーシスの活動性と血清 ADA 活性との間には相関がみられなかった。また, 陽性である項目と血清 ADA 活性の値にも有意差を認めなかった。今回はサルコイドーシス患者と, 男性ベーチェット病患者で ADA の上昇がみられたが, 原田病では上昇していなかった。サルコイドーシスの病態は何らかの病因物質によるマクロファージを介しての刺激が局所のリンパ球の集積と活性化を起こし, 活性化 T リンパ球が各種リンホカインを産生する。そのリンホカインの作用により末梢血単球が局所へ捕獲され, 単球からマクロファージへ, さらに活性化マクロファージを経て類上皮細胞へと分化し, 類上皮細胞肉芽腫病変の形成が起こるとされている<sup>12)</sup>。一方, ベーチェット病の詳細な発症機序は未だ明らかではないが, 活性化した T 細胞の産生するサイトカインおよび好中球の産生する活性酵素などがその病態に重要な役割を担っているとされている<sup>3)</sup>。これに対し, 原田病の病因は未だ不明であるが, 炎症の場では細胞障害性 T 細胞が主要な役割を果たしていると考えられている自己免疫疾患<sup>4)</sup>であり, サルコイドーシス, ベーチェット病とは異なる病

態が考えられる。今回の結果から、ADA は T 細胞に多く存在していることとあわせて、血清 ADA 活性は T 細胞の活性化を反映していることが考えられた。今回の成績は、サルコイドーシスとベーチェット病の病態に T 細胞の関与を示唆している。ベーチェット病において、男性のみ ADA が上昇したのは男性の方が重症例が多かったためかもしれない。

一方、ACE は今回サルコイドーシスでのみ有意に上昇していた。ACE はサルコイドーシスの類上皮細胞により産生される<sup>19)</sup>といわれているが、サルコイドーシスにおける ACE の真の役割は未だ解明されていない。ACE の有意の上昇はサルコイドーシス以外にも癩<sup>20)</sup>、ベリリウム症<sup>21)</sup>、Gaucher 病<sup>22)</sup>などでも認められるが、臨床的に鑑別は容易である。サルコイドーシスの活動性<sup>23)</sup>や、ステロイド治療の有無<sup>24)</sup>と ACE 活性の相関は多くの報告があるが、今回は有意差が認められなかった。サルコイドーシスでは ADA 活性と ACE 活性の間に有意の正の相関が認められた。今回の結果から診断における特異性に関しては、ACE の方が ADA より高いといえるが、ACE が正常範囲で ADA が上昇している例もあり、ADA もサルコイドーシスの診断に有用であると考えられる。近年、血清 ADA 活性のアイソザイム<sup>25)26)</sup>の検討も行われており、サルコイドーシスと ADA の相関、さらに ADA のアイソザイムを詳しく検討することは本病の病態を知るうえで何らかの手掛かりを与えてくれるものと考えられる。

なお、本研究の一部は文部省一般研究 (C)、厚生省特定疾患調査班研究、および横浜市特定研究事業難病研究班の補助を受けた。

#### 文 献

- 1) 泉 孝英：サルコイドーシスにおける免疫不全。医学の歩み 135: 805—810, 1985.
- 2) 泉 孝英：サルコイドーシスの診断・活動度。最新医学 43: 1522—1529, 1988.
- 3) 山本昇壮：病因病態分科会のまとめ。厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班平成2年度研究業績：11—12, 1991.
- 4) 杉浦清治：わが国の葡萄膜炎について。Vogt—小柳—原田病。Behçet 病を中心に。日眼会誌 80: 1285—1326, 1976.
- 5) Zeunel AK, Russell B: Conjunctival biopsy in sarcoidosis. Am J Ophthalmol 99: 68—73, 1985.
- 6) 池間昌陸, 岡村良一：サルコイドーシス。宇山昌延(編)：眼科 Mook, No 12, ぶどう膜炎, 金原出版, 東京, 145—161, 1980.
- 7) Martin B, Van Der Weyden, Kelly W: Human adenosine deaminase. J Biol Chem 251: 5448—5456, 1976.
- 8) Staub FB, Stephaneck O, Acs G: Plasma adenosine deaminase activity in tumour cases. Biokhimiya 22: 118—124, 1957.
- 9) Goldberg DM: Serum adenosine deaminase in the differential diagnosis of jaundice. Br Med J 1: 353—355, 1965.
- 10) Yasuhara A, Nakamura M, Shuto H: Serum adenosine activity in the differentiation of respiratory diseases in children. Clin Chim Acta 161: 341—345, 1986.
- 11) Yasmineh WG: Adenosine deaminase activity in lymphocytes of normal persons, leukemic patients, and kidney transplant recipients. Clin Chem 23: 2024—2029, 1977.
- 12) Giblett ER, Anderson JE, Cohen F, Pollara B, Meuwissen HJ: Adenosine deaminase deficiency in two patients with severely impaired cellular immunity. Lancet 2: 1067—1069, 1972.
- 13) Taylor A: Serum adenosine deaminase activity is increased in sarcoidosis. Clin Chem 30: 499—600, 1984.
- 14) Klockars M, Petterson T, Weber TH, Froseth B, Selroos O: Angiotensin converting enzyme (ACE), lysozyme (LZM), beta-2-microglobulin ( $\beta$ 2M) and adenosine deaminase (ADA) in sarcoidosis. In: Blasi A, et al (Eds): IV European Conference on Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders, Sorrento, Italy, 293, 1983.
- 15) Mana J, Orts J, Fuentes J, Badrinan F: Serum adenosine deaminase assay in sarcoidosis has little clinical usefulness. Clin Chem 32: 1429—1430, 1986.
- 16) Klockars M, Petterson T, Selroos O, Weber T: Activity of serum adenosine deaminase in sarcoidosis. Clin Chem 31: 155, 1985.
- 17) 宮地純樹：サルコイドーシス血清アデノシンデアミナーゼの検討。日胸臨 47: 45—48, 1988.
- 18) 佐々木禎一：アデノシンデアミナーゼ。総合臨床 40: 331—336, 1991.
- 19) Silverstein E, Friedland J, Lyons HA, Gourin A: Elevation of angiotensin-converting enzyme in granulomatous lymph nodes and serum in sarcoidosis: Clinical and possible pathogenic significance. Ann NY Acad Sci 278: 498—513, 1976.
- 20) Lieberman J, Rea TH: Serum angiotensin-converting enzyme in leprosy and coccidiomycosis. Ann Int Med 87: 422—425, 1977.
- 21) 池上理一郎, 古家 堯, 新津泰孝：サルコイドーシスにおける血清 ACE 活性の上昇。日本医事新報 2903: 23—30, 1979.
- 22) Lieberman J, Beutler E: Elevation of serum angiotensin-converting enzyme in Gaucher's disease. N Eng J Med 294: 1442—1444, 1977.
- 23) Yotsumoto H: Longitudinal observations of serum angiotensin-converting enzyme activity in sarcoidosis without treatment. Chest 82: 556, 1982.
- 24) Romer FK, Jacobsen F: The influence of prednisone on serum angiotensin-converting enzyme activity in patients with and without sarcoidosis.

Scand J Clin Lab Invest 42 : 377-382, 1982.

25) **Ratech H, Hirschhorn R**: Serum adenosine deaminase in normals and in a patient with adenosine deaminase deficient-severe combined immunodeficiency. Clin Chim Acta 115 : 341-347, 1981.

26) **Akedo H, Nishihara H, Shinkai K, Komatsu K**: Adenosine deaminase of two different molecular sizes in human tissues. Biochim Biophys Acta 212 : 189-191, 1970.

27) **倉田 距正, 鬼原道夫**: Adenosine deaminase 活性と分子多様性. 病床病理 32 : 857-880, 1984.

11) Yamashita W: Adenosine deaminase activity in lymphocytes of normal persons, leukemic patients, and aging transplant recipients. Clin Chim Acta 115 : 301-302, 1977.

12) Giffert ER, Anderson JB, Cohen F, Poljan B, Mersmann H: Adenosine deaminase deficiency in two patients with severely impaired cellular immunity. J Immunol 119 : 1089-1092, 1977.

13) Taylor A: Serum adenosine deaminase activity is lowered in autoimmune. Clin Chim Acta 115 : 303-304, 1977.

14) Kishida M, Portman T, Weber TH, Frensch B: Adenosine deaminase (ADA) deficiency in patients with severe combined immunodeficiency (SCID) and adenosine deaminase (ADA) deficiency. In: Blom H, et al (eds): IV European Conference on Paediatrics and Genetic Diseases. Amsterdam: Elsevier, 1982, pp 187-188.

15) Blom H, van der Burg A, Bredius K, van der Vliet A: Adenosine deaminase (ADA) deficiency in patients with severe combined immunodeficiency. Clin Chim Acta 115 : 305-306, 1977.

16) Kishida M, Portman T, Weber TH, Frensch B: Adenosine deaminase (ADA) deficiency in patients with severe combined immunodeficiency. Clin Chim Acta 115 : 307-308, 1977.

17) Kishida M, Portman T, Weber TH, Frensch B: Adenosine deaminase (ADA) deficiency in patients with severe combined immunodeficiency. Clin Chim Acta 115 : 309-310, 1977.

18) Kishida M, Portman T, Weber TH, Frensch B: Adenosine deaminase (ADA) deficiency in patients with severe combined immunodeficiency. Clin Chim Acta 115 : 311-312, 1977.

19) Kishida M, Portman T, Weber TH, Frensch B: Adenosine deaminase (ADA) deficiency in patients with severe combined immunodeficiency. Clin Chim Acta 115 : 313-314, 1977.

20) Kishida M, Portman T, Weber TH, Frensch B: Adenosine deaminase (ADA) deficiency in patients with severe combined immunodeficiency. Clin Chim Acta 115 : 315-316, 1977.

21) Kishida M, Portman T, Weber TH, Frensch B: Adenosine deaminase (ADA) deficiency in patients with severe combined immunodeficiency. Clin Chim Acta 115 : 317-318, 1977.

22) Kishida M, Portman T, Weber TH, Frensch B: Adenosine deaminase (ADA) deficiency in patients with severe combined immunodeficiency. Clin Chim Acta 115 : 319-320, 1977.

23) Kishida M, Portman T, Weber TH, Frensch B: Adenosine deaminase (ADA) deficiency in patients with severe combined immunodeficiency. Clin Chim Acta 115 : 321-322, 1977.

24) Kishida M, Portman T, Weber TH, Frensch B: Adenosine deaminase (ADA) deficiency in patients with severe combined immunodeficiency. Clin Chim Acta 115 : 323-324, 1977.

28) Kishida M, Portman T, Weber TH, Frensch B: Adenosine deaminase (ADA) deficiency in patients with severe combined immunodeficiency. Clin Chim Acta 115 : 325-326, 1977.

29) Kishida M, Portman T, Weber TH, Frensch B: Adenosine deaminase (ADA) deficiency in patients with severe combined immunodeficiency. Clin Chim Acta 115 : 327-328, 1977.

30) Kishida M, Portman T, Weber TH, Frensch B: Adenosine deaminase (ADA) deficiency in patients with severe combined immunodeficiency. Clin Chim Acta 115 : 329-330, 1977.

31) Kishida M, Portman T, Weber TH, Frensch B: Adenosine deaminase (ADA) deficiency in patients with severe combined immunodeficiency. Clin Chim Acta 115 : 331-332, 1977.

32) Kishida M, Portman T, Weber TH, Frensch B: Adenosine deaminase (ADA) deficiency in patients with severe combined immunodeficiency. Clin Chim Acta 115 : 333-334, 1977.

33) Kishida M, Portman T, Weber TH, Frensch B: Adenosine deaminase (ADA) deficiency in patients with severe combined immunodeficiency. Clin Chim Acta 115 : 335-336, 1977.

34) Kishida M, Portman T, Weber TH, Frensch B: Adenosine deaminase (ADA) deficiency in patients with severe combined immunodeficiency. Clin Chim Acta 115 : 337-338, 1977.

35) Kishida M, Portman T, Weber TH, Frensch B: Adenosine deaminase (ADA) deficiency in patients with severe combined immunodeficiency. Clin Chim Acta 115 : 339-340, 1977.

36) Kishida M, Portman T, Weber TH, Frensch B: Adenosine deaminase (ADA) deficiency in patients with severe combined immunodeficiency. Clin Chim Acta 115 : 341-342, 1977.

37) Kishida M, Portman T, Weber TH, Frensch B: Adenosine deaminase (ADA) deficiency in patients with severe combined immunodeficiency. Clin Chim Acta 115 : 343-344, 1977.

38) Kishida M, Portman T, Weber TH, Frensch B: Adenosine deaminase (ADA) deficiency in patients with severe combined immunodeficiency. Clin Chim Acta 115 : 345-346, 1977.

39) Kishida M, Portman T, Weber TH, Frensch B: Adenosine deaminase (ADA) deficiency in patients with severe combined immunodeficiency. Clin Chim Acta 115 : 347-348, 1977.

40) Kishida M, Portman T, Weber TH, Frensch B: Adenosine deaminase (ADA) deficiency in patients with severe combined immunodeficiency. Clin Chim Acta 115 : 349-350, 1977.

41) Kishida M, Portman T, Weber TH, Frensch B: Adenosine deaminase (ADA) deficiency in patients with severe combined immunodeficiency. Clin Chim Acta 115 : 351-352, 1977.

42) Kishida M, Portman T, Weber TH, Frensch B: Adenosine deaminase (ADA) deficiency in patients with severe combined immunodeficiency. Clin Chim Acta 115 : 353-354, 1977.

43) Kishida M, Portman T, Weber TH, Frensch B: Adenosine deaminase (ADA) deficiency in patients with severe combined immunodeficiency. Clin Chim Acta 115 : 355-356, 1977.

44) Kishida M, Portman T, Weber TH, Frensch B: Adenosine deaminase (ADA) deficiency in patients with severe combined immunodeficiency. Clin Chim Acta 115 : 357-358, 1977.

45) Kishida M, Portman T, Weber TH, Frensch B: Adenosine deaminase (ADA) deficiency in patients with severe combined immunodeficiency. Clin Chim Acta 115 : 359-360, 1977.

46) Kishida M, Portman T, Weber TH, Frensch B: Adenosine deaminase (ADA) deficiency in patients with severe combined immunodeficiency. Clin Chim Acta 115 : 361-362, 1977.

47) Kishida M, Portman T, Weber TH, Frensch B: Adenosine deaminase (ADA) deficiency in patients with severe combined immunodeficiency. Clin Chim Acta 115 : 363-364, 1977.

48) Kishida M, Portman T, Weber TH, Frensch B: Adenosine deaminase (ADA) deficiency in patients with severe combined immunodeficiency. Clin Chim Acta 115 : 365-366, 1977.

49) Kishida M, Portman T, Weber TH, Frensch B: Adenosine deaminase (ADA) deficiency in patients with severe combined immunodeficiency. Clin Chim Acta 115 : 367-368, 1977.

50) Kishida M, Portman T, Weber TH, Frensch B: Adenosine deaminase (ADA) deficiency in patients with severe combined immunodeficiency. Clin Chim Acta 115 : 369-370, 1977.