

総 説

アダカラムを用いた顆粒球・単球除去療法

竹 中 良 則

(株)日本抗体研究所学術部

Granulocyte and Monocyte Apheresis Therapy Using the Adacolumn

Yoshinori Takenaka

Scientific Information Division, Japan Immunoresearch Lab. Co., Ltd.

Summary The Adacolumn is an extracorporeal granulocytes and monocytes adsorption column. The Adacolumn contains bead-type adsorbent made from cellulose diacetate. The beads are 2 mm in diameter and 60 degrees in contact angle with water. This column removes 20-40% of granulocytes and monocytes from introduced peripheral blood. The removal rate for lymphocytes and platelets is about 5%. Usually blood is drawn from a vein and is returned via another vein. Blood flow rate is 30 mL/min and the extracorporeal method consists in direct hemoperfusion. The Adacolumn has been applied to various kinds of autoimmune diseases and inflammatory diseases, and is now confirmed effective for rheumatoid arthritis and ulcerative colitis. In Japan, the population of patients with ulcerative colitis has been increasing and is mainly treated with steroid. However, there are many steroid-resistant patients and the side-effects of steroid cause serious problems. Therefore, the Adacolumn will be the next standard treatment for ulcerative colitis.

Key words: granulocyte, monocyte, column, adsorption, cellulose diacetate

1. は じ め に

血球成分除去療法は、平成12年4月に体外循環顆粒球除去器アダカラムの潰瘍性大腸炎に対する保険収載に際して、従来の活性炭やエンドトキシン吸着に関する吸着式血液浄化法に加える形で、処置料の一つとして新設された。全血をカラムに灌流させる体外循環ということで、ほぼ同様の技術内容と判断されたものと考えられる。血漿成分ではなく、血球を除去することで治療効果を発揮できることが保険段階で認められたものとしては瀉血療法があるが、血球成分除去療法はこれに次ぐものと考えられる。

平成12年4月以降では、平成13年10月に他のフィルターが潰瘍性大腸炎で追加適用された以外には、保険に新たな疾患の追加は行われていない。しかし、これまでの各種疾患での検討結果から、この血球成分除去療法は大きな可能性を持っていると考えられ、血漿交換療法と同様、今後多くの疾患に適用が拡大されるものと期待されている。

また、血漿交換療法では膜型血漿分離器や遠心分離機に加えて2次膜や吸着器を用いるため、複雑な体外循環となるケースが多いが、血球成分除去療法は全血

灌流のためシンプルな循環システムとなり、手技も簡便となる利点も持つものである。

2. アダカラム開発の経緯と現況

アダカラム開発の切っ掛けは、末期ガン患者では顆粒球が増加し、顆粒球とリンパ球の比(G/L比)が著しく上昇している場合には予後が悪く¹⁾、この顆粒球を除去することでガンの縮小、延命を目指す、というものであった。動物実験ではガンに対する抗腫瘍効果、延命効果が確認されたが、臨床評価では延命効果は認められたものの抗腫瘍効果が認められず、製造承認を得ることはできなかった。

一方、自己免疫疾患や炎症性疾患においては、関節リウマチ患者の膝関節に浸潤する顆粒球は 1×10^9 個以上²⁾、との報告を基に、末梢血から顆粒球を除去することで抗炎症効果が期待できるのでは、との仮説の下に臨床評価が開始された。2度の治験で臨床効果の確認には到り、ヨーロッパでの承認(CEマーク)は得られたが、厚生労働省の製造承認を得ることはできなかった。

更に、炎症性腸疾患の一つである潰瘍性大腸炎では、ステロイド使用群との比較試験で有効性、安全性が確

認められ³⁾、国内及びヨーロッパの承認を得ることができた。

その他、炎症性腸疾患ではクローン病の治験が現在進行中であり、また各種の自己免疫疾患や炎症性疾患で臨床効果の検討が進行中である。また、今回の特集の範囲からは若干外れるが、AIDS⁴⁾やインターフェロン抵抗性のC型肝炎⁵⁾などウイルス性疾患に対しても有効であることが報告されている。

3. 材料と白血球付着

3.1 材料の親水・疎水性と白血球付着

各種の素材に白血球、特に顆粒球や単球が付着することは以前から知られており、白血球の貪食作用との関連で検討が進められていた。異物の貪食に関しては、異物表面の荷電や親水性・疎水性が大きく影響し、荷電については白血球が生理的 pH では負に荷電しているため、正荷電物質が貪食されやすいと考えられている。また、Stinson らは、親水性の高い黄色ブドウ球菌やネズミチフス菌は白血球の貪食作用に抵抗を示すこと、親水性の高いと考えられるきょう膜を除去することにより貪食されやすくなることを報告⁶⁾している。貪食の過程では、細胞内への異物取り込みに先立ち、白血球の異物への付着が起こるため、付着性に劣る物質は貪食されにくくなると考えられる。

材料への白血球付着に関し、特に親水・疎水との関係を検討したものとしては、筏義人の基礎的検討⁷⁾がある。図1に示すように、水に対する接触角の小さな、親水性の高い材料に対しては白血球の付着数は少なく、接触角が大きくなるに従い付着数が増加した。接触角が80度程度でこの付着は極大となり、更に接触角が

大きく、疎水性が強くなると、付着数は減少した。また、セルロース、ポリビニルアルコール、ポリヒドロキシエチルメタクリレートなどの水酸基を持つ高分子材料は、他の多くの材料で認められた付着曲線から大きく上方にずれ、白血球が付着しやすいことを報告している。

米川らも、水に対する接触角の異なる各種の素材(表1)について、白血球の付着性を検討した⁸⁾。その結果、図2に示すように、接触角が60度の酢酸セルロースが顆粒球を最も良く付着させ、またリンパ球の付着が少ないことを確認した。

3.2 材料表面の凹凸と白血球付着

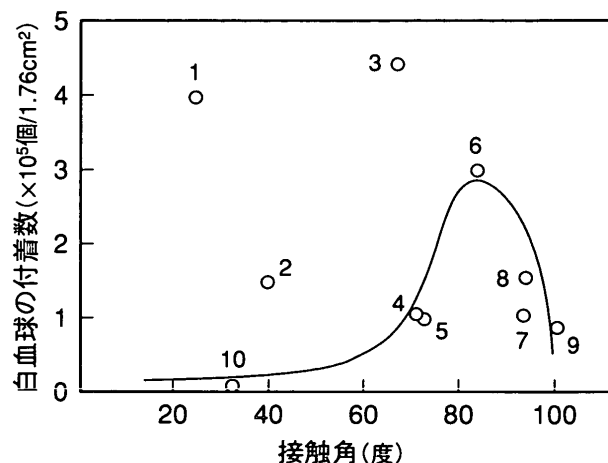
材料表面の粗さと白血球付着に関する検討は少なく、日本抗体研究所ではこの点の基礎検討を実施した。粗さの指標として中心線平均粗さ Ra 値 (JIS B 0601-1982) 及び凹凸の平均間隔 Sm 値 (基準長さ L の間にある山の間隔を Smi としたとき、次式で定義される値である。n: 山数) を選択した。

$$Sm = 1/n \sum_{i=1}^n Smi$$

実験は各種の素材のフィルムやビーズを用いた。表2は、ほぼ同等の Ra 値を持ち、Sm 値を変化させた試料への白血球付着を示したものである。この結果、

表1 各種素材と、水に対する接触角

材料	水に対する接触角 (°)
ガラス	8
酢酸セルロース	60
6-ナイロン	70
ポリスチレン	91
PTFE	108



用いた材料

1. セルロース
 2. ポリビニルアルコール
 3. ポリヒドロキシエチルメタクリレート
 4. ポリメチルメタクリレート
 5. ポリエチレンテレフタレート
 6. ポリエチレン
 7. テトラフルオロエチレン
 8. ヘキサフルオロエチレン共重合体
 9. シリコーン
 10. ポリテトラフルオロエチレン
- ポリアクリルアミドを固定化した
ポリエチレン

図1 種々の人工材料と生体物質との反応(補体系存在下における種々の高分子材料に対する白血球の付着)(筏 義人, 文献8より引用)

Sm 値は 100 μm 以上では付着数が少なく、また 100 μm 以下の粗さの程度の大きな表面では付着数は増加した。また、100 μm 以下ではより小さな Sm 値としても付着数は増加しなかった。図 3 は、Ra 値を変化させたときの顆粒球とリンパ球の付着を検討したものである。この結果、顆粒球の付着は Ra 値が 0.6 μm 以下の滑らかな表面では著しく抑制され、1 μm 以上では付着数が増加した。また、1 μm 以上では、より

粗さの程度を大きくしても付着数の増加は認められなかった。一方、リンパ球は Ra 値が 10 μm 程度までは、付着数は殆ど変わらず、低値を保った。

4. アダカラムの概要

4.1 アダカラムの構造・仕様

顆粒球・単球を選択的に吸着させるため、吸着材としては表面に微小の凹凸を持つ酢酸セルロースを選択した。図 4 はアダカラムの外観写真で、直径 2 mm の酢酸セルロース製ビーズを、直径 60 mm、長さ 206 mm のポリカーボネート製容器に約 35,000 個充填したものである。充填液は生理食塩液、血液充填量は約 130 mL、滅菌法は高圧蒸気滅菌である。

4.2 アダカラムの体外循環

4.2.1 体外循環条件

アダカラムは全血灌流型の吸着器であり、通常は上腕静脈から 18 ゲージ程度の針で脱血し、カラムの下から上に血液を流し、肘静脈に返血する V-V 方式を採用している。通常、この種の全血灌流型吸着器はカラムの上から下に血液を流すことが多い。しかし、アダカラムでは白血球がビーズの間に物理的にトラップされることを防ぎ、粘着性の高い細胞のみを選択的に吸着させるため、ビーズ充填密度を低く抑えた設計としたため、上から下に流すと片流れが起きやすく、このため下から上に流すことにしている。

潰瘍性大腸炎での血流速は 30 mL/分、循環時間は

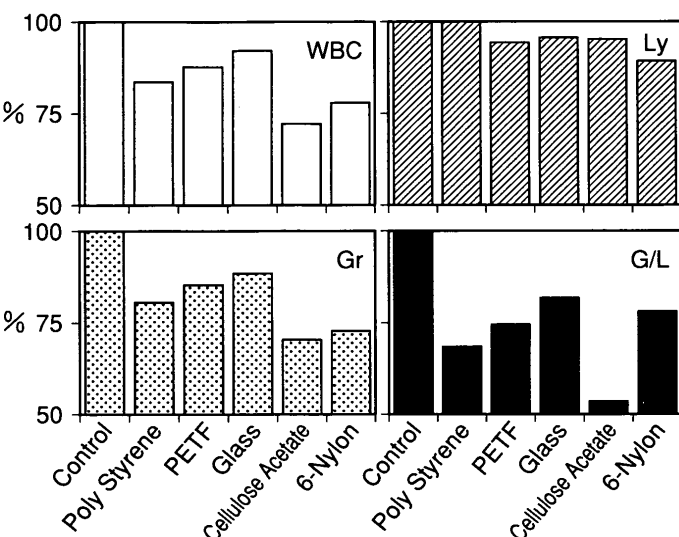


図 2 血球成分の付着 (Changes of blood components after incubation at 37°C for 30 min) (米川元樹ら、文献 9 より引用)

表 2 PET フィルムの Sm 値と付着白血球数

試料 No.	1	2	3	4	5
Sm 値 (μm)	374	213	101	56	31
Ra 値 (μm)	0.81	0.87	0.69	0.75	0.78
付着白血球数 (個/ mm^2)	90	105	876	805	751

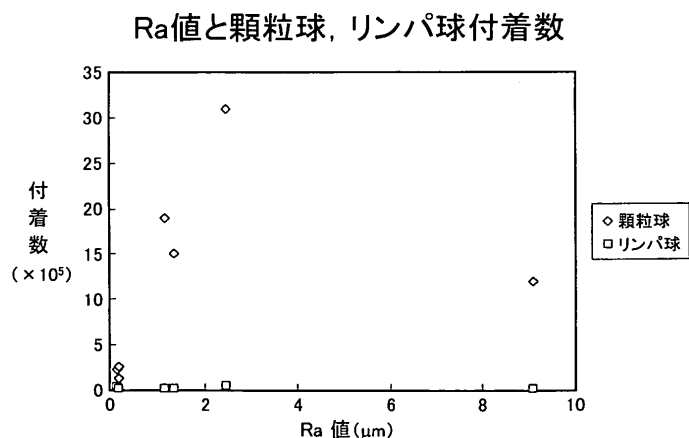


図 3 Ra 値と顆粒球、リンパ球付着数



図 4 アダカラム外観

1時間、血液処理量は1.8Lで治験を行い、これを一応の目安としている。他の体外循環治療に比べ患者の拘束時間が短く、患者に対する負担の少ない治療法と考える。但し、潰瘍性大腸炎の活動期では連日の激しい下痢により脱水症状をきたしている患者も存在し、肘静脈では30 mL/分の確保が困難な場合も多い。このようなときは20 mL/分に血流速を低下させ1.5時間の循環を行うが、これも実施困難な場合は下肢又は内頸静脈からの脱血を検討する。しかし、高齢患者等ではこれでもとれないケースもあり、動脈穿刺を行う場合もある。

4.2.2 抗凝固剤

関節リウマチの治験時は、抗凝固剤は全例ヘパリンで実施した。

潰瘍性大腸炎を対象とした治験では、抗凝固剤はヘパリンとメシル酸ナファモスタットを約半数ずつで実施した。大腸からの出血に関しては、ヘパリン使用時に悪化したと考えられる症例はなかった。

顆粒球・単球の付着数は、ヘパリン使用時の方が有意に多かった(図5)が、臨床効果に有意な差は認められなかった(図6)。このため、本治療の効果発現には、除去すべき細胞の総数には最低限の必要数がある

と考えられるが、それがどの程度かは不明である。なお、本治療の作用メカニズムが細胞除去のみによるものか、他のメカニズムも働いているかは興味のあるテーマであるが、これも現時点では解明されていない。

また、リンパ球の付着は両者で有意差は認められなかった。

4.2.3 装 置

潰瘍性大腸炎患者を対象とする治療では、使用する装置は脱血不良に対応するため20 mL/分程度の低流速が安定して確保できるものが望まれる。専用装置としては大塚電子が開発したアダモニターがあり、血液回路の主要部がパネルに組み込まれた簡便な装置である。図7に、本装置にアダカラム、血液回路を取り付けたところを示す。これ以外でも、血液透析用ベッドサイド・モニターや血漿交換用装置、持続緩徐式血液濾過装置などが使用可能である。

4.3 アダカラムの体外循環での付着

4.3.1 顆粒球・単球

図8は潰瘍性大腸炎患者でのアダカラム使用時の顆粒球の変動を見たものである。

顆粒球は、潰瘍性大腸炎患者では正常よりも若干増加しているが、アダカラムはカラム入口での顆粒球の約1/3程度を吸着し、2/3の顆粒球は通過させた。また、体外循環中の顆粒球数が著しく減少することは、細菌感染などで問題となる可能性があるが、平均値が2,000を下回ることにはなかった。

図9は、潰瘍性大腸炎患者での単球の変動を見たも

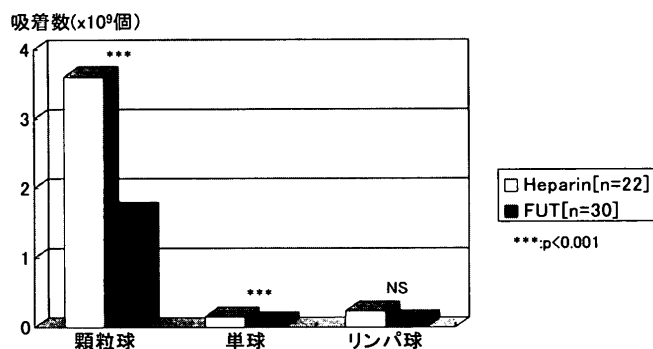


図5 抗凝固剤の種類による吸着数の比較(潰瘍性大腸炎患者)

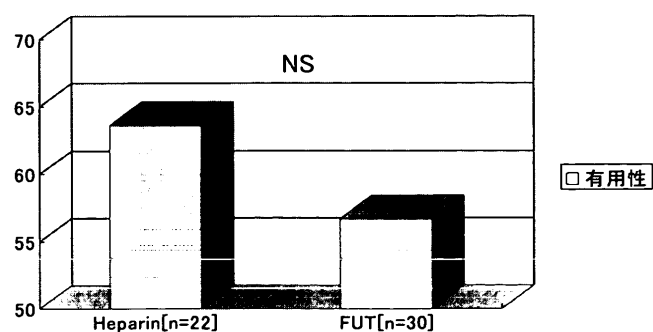


図6 抗凝固剤の種類による有用度の比較(潰瘍性大腸炎患者)

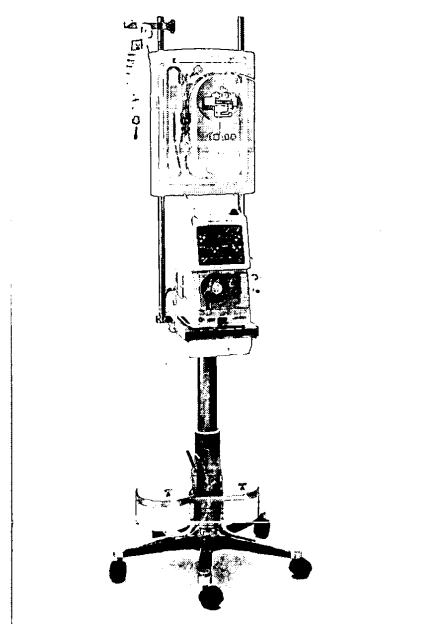


図7 アダカラム専用装置(アダモニター)

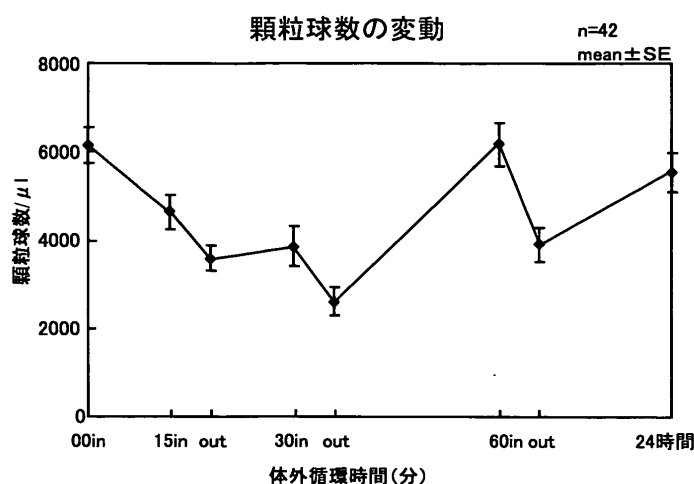


図8 顆粒球数の変動

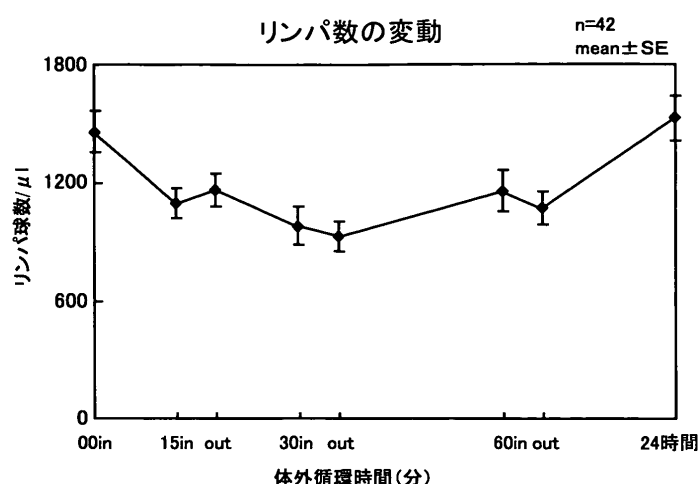


図10 リンパ球数の変動

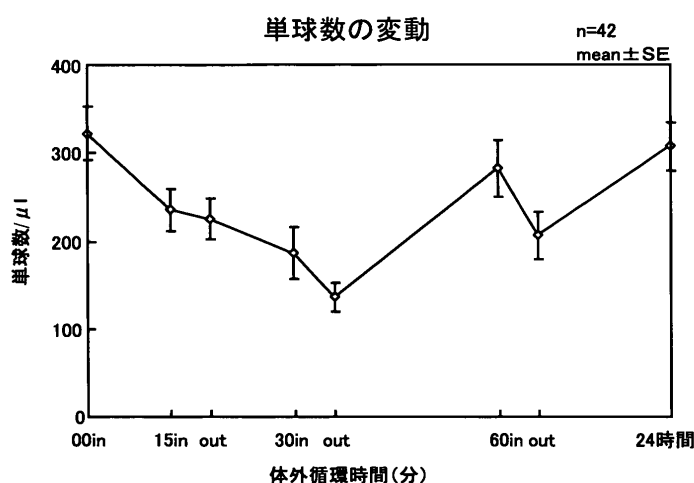


図9 単球数の変動

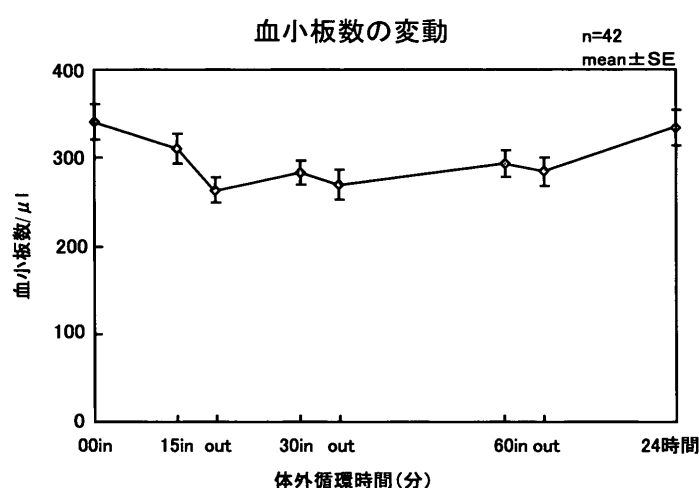


図11 血小板数の変動

のであるが、顆粒球と類似した変動であった。

4.3.2 リンパ球

図10は潰瘍性大腸炎患者でのアダカラム使用時のリンパ球の変動を見たものである。

リンパ球は、潰瘍性大腸炎患者では正常よりも若干減少しているが、アダカラムのカラム前後でのリンパ球の吸着はわずかであった。

4.3.3 血小板

図11は潰瘍性大腸炎患者でのアダカラム使用時の血小板の変動を見たものである。

血小板は、潰瘍性大腸炎患者では正常よりも若干増加しているが、アダカラムは循環の初期には若干の血小板を吸着した。しかし、終了時の血小板数の低下はわずかであった。

4.4 体外循環時の血球の機能変化

アダカラム循環時は、顆粒球や単球が除去されるだ

けではなく、様々な機能変化を起こすことが確認されている。顆粒球では、カラムを通過した顆粒球は貪食能は変化がなかったが、ローリングに児与する接合因子である LECAM-1 の発現量が低下しており、この結果、内皮細胞への接合性の低下も報告されている。また、白血球分画や単球の、炎症性サイトカイン (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 など) 産生能が低下すること、循環中に未成熟顆粒球が動員されることなど、血球除去効果以外にも抗炎症的に作用する可能性が存在する。

5. 自己免疫疾患での結果

5.1 関節リウマチ

関節リウマチは多発性関節痛及び骨破壊を主症状とする原因不明の疾患である。その背景には液性及び細胞性免疫の異常が存在し、炎症部位には多数の顆粒球

の浸潤が認められる。

アダカラムの治験は2度にわたって実施され^{9,10)}、活動性関節点数、疼痛関節点数、腫脹関節点数、朝のこわばり時間、握力など、赤沈を除く Lansbury 指数の各因子が有意に改善した。

5.2 ペーチェット病

ペーチェット病は口腔粘膜のアフタ性潰瘍、ぶどう膜炎、結節性紅斑などを主症状とする難治性の疾患であり、重篤な場合は失明に到る疾患である。自己免疫疾患と考えられており、炎症部位には多数の好中球を主体とする白血球の浸潤が認められる。

松田らは本疾患患者でのアダカラムの効果を検討し、眼発作急性期に本療法を行うと、炎症の進行が抑制され、視力予後の改善が期待される、と報告している¹¹⁾。

6. 炎症性疾患での結果

6.1 潰瘍性大腸炎

潰瘍性大腸炎は大腸に慢性炎症が生じる原因不明の疾患であり、20歳代の若年者で発症率が高く、厚生労働省から特定疾患の指定を受けている。特定疾患に登録している患者は約7万人であり、激しい下痢や血便等により、著しくQOLが損なわれる。

従来の治療法はステロイドを中心とした薬物療法であるが、大量のステロイドを投与しても改善しないステロイド抵抗症例や、一旦緩解してもステロイドを減量すると再燃するステロイド依存症例も存在する。このような症例ではステロイドの副作用（骨量低下、骨粗鬆症、肝機能不全、ムーン・フェイス、等々）が出

やすく、ステロイドに頼らない治療法の開発が望まれていた。

6.1.1 治験での結果

潰瘍性大腸炎に対するアダカラムの治験では、アダカラム群60症例と、厚生労働省薬物療法指針に従ったステロイド群60症例で実施された。対象は軽症を除く中等症以上の活動期患者であり、直腸炎型を除く左側大腸炎型と全大腸炎型で実施した。

治験プロトコルは、ステロイド療法群は薬物療法指針に基づき5週間行い、アダカラム群は週1回、5週連続で行った。

評価は以下の3項目を主な判定項目とした。

- ・下痢、血便等の臨床症状
- ・内視鏡所見
- ・炎症マーカー（赤血球沈降速度、CRP）

判定は7週後に実施した。この治験結果の概要を以下に紹介する。

① ステロイド生涯投与量との関係

図12にステロイド生涯投与量と、ステロイド群及びアダカラム群の有用度の関係を示した。有用度とは、効果を著効（緩解に到ったもの）、有効（緩解には到らなかったが、症状等が改善されたもの）、不変、悪化に分類して有効性を算出し、この有効性に安全性を加味して算出した。

ステロイド群では、生涯投与量が1g程度までの患者で有用度が高く、アダカラム群との差は認められなかった。しかしステロイド生涯投与量が増えるに従い有用度は下がり、10gを越えた患者ではアダカラム

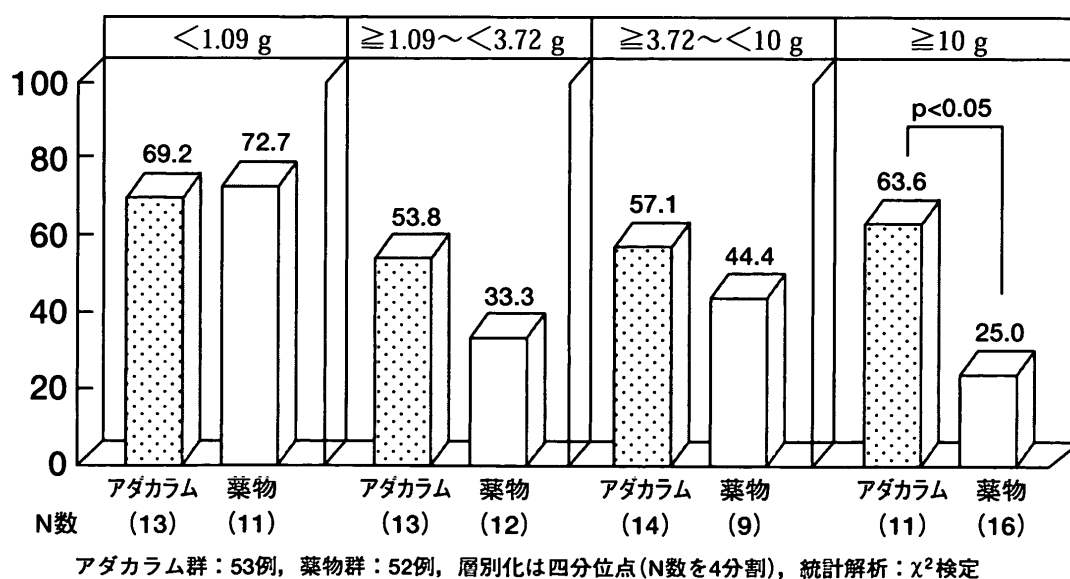


図12 ステロイド生涯投与量と2群の有用度

群と比べ有用度は有意に低い結果となった。

② 罹病期間との関係

罹病期間が1年程度の患者ではステロイドの効果は高く、アダカラム群との差は認められなかった。しかし、罹病期間が長くなるに従いステロイド群の有用度は下がり、罹病期間が5年以上の患者ではアダカラム群の有用度はステロイド群に比べ有意に高い結果となった(図13)。

③ 重症度との関係

図14に中等症、重症、劇症患者での両群の有用度を示した。中等症ではステロイド群、アダカラム群で有用度に差はなかった。重症患者ではステロイドは効果が低く、アダカラム群で有意に高い有用度となった。劇症患者は両群ともエントリーがなかった。

④ 初発、難治、非難治での効果

図15に示すように、初発患者ではステロイド、アダカラムとも有用度は高く、両者に差はなかった。

難治の定義は、厳密な内科的治療下でありながら、次のいずれかの条件をみたすものである。

- ・慢性持続型
- ・再燃後6ヶ月以上なお活動期にある
- ・頻回に再燃を繰り返す

このタイプではステロイドは効果が低く、アダカラム群が有用度では有意に高い結果となった。

非難治患者では、両群で有用度に差は認められなかった。

⑤ 安全性、副作用

副作用(図16)に関しては、ステロイド群はアダ

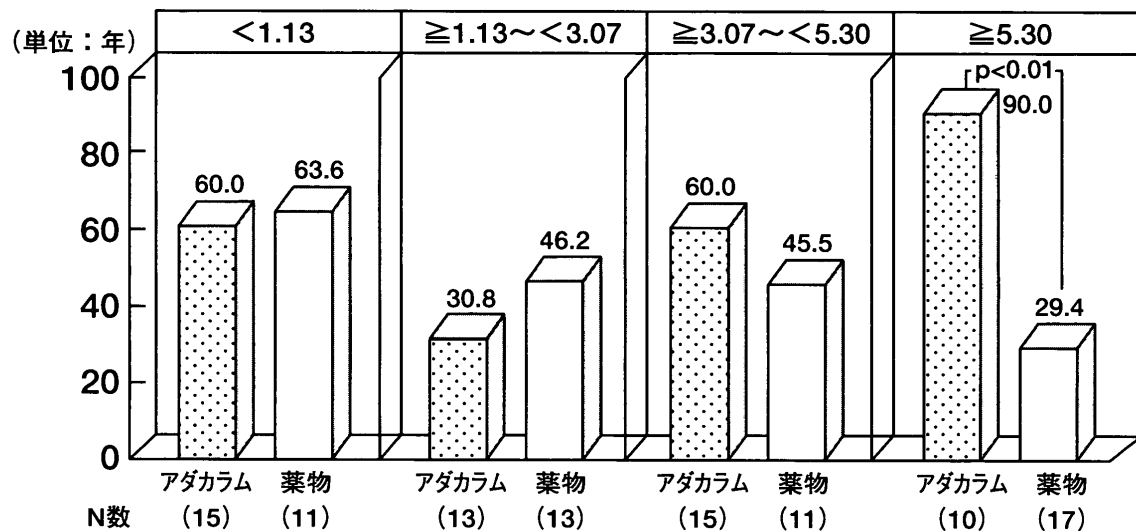


図13 罹病期間と2群の有用度

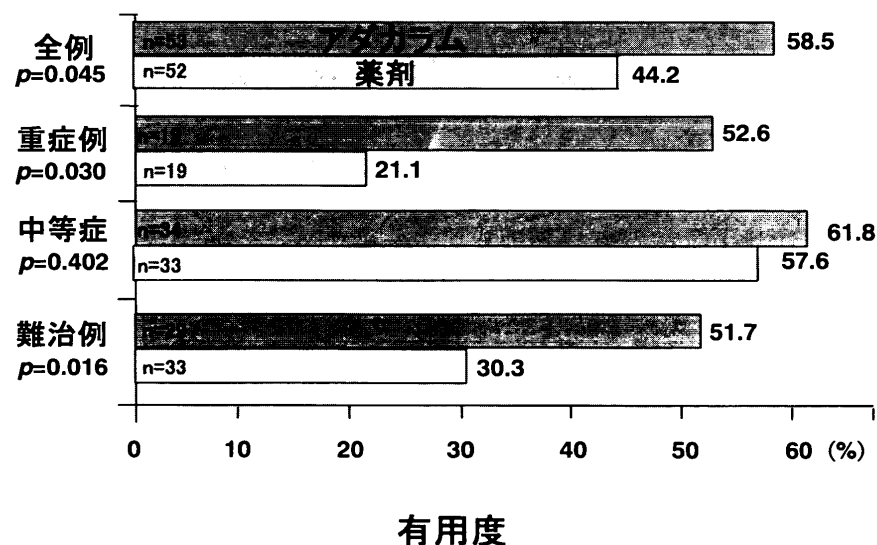


図14 重症度と2群の有用度

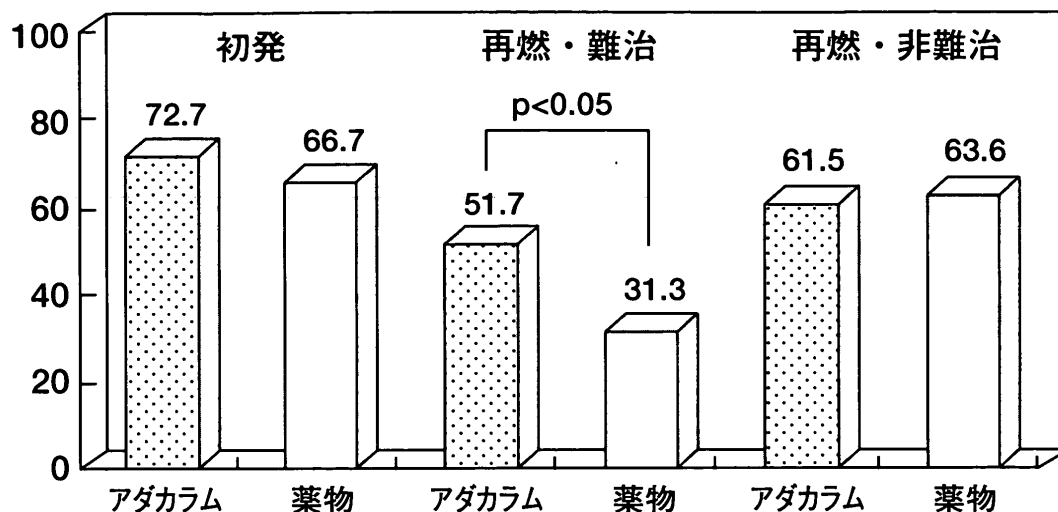


図 15 初発、難治患者と、2群の有用度

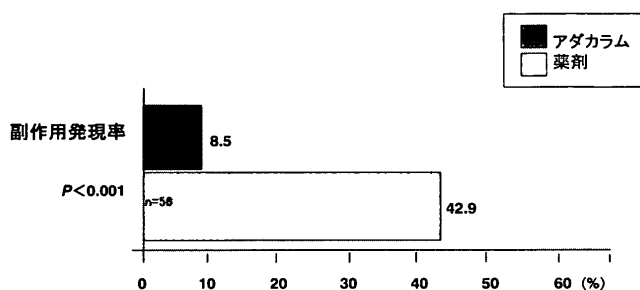


図 16 2群の副作用

カラム群と比べ、副作用発現率が有意に高く、肝機能異常、骨量低下、骨粗鬆症などの後に残る副作用が認められ、56 症例中 24 例 (42.9%)、40 件が発現した。副作用により治験から脱落した症例も存在した。

アダカラム群では軽度の発熱、頭痛等が 59 症例中 5 例 (8.5%)、8 件が発現したが、何れも一過性であり、副作用により脱落した症例はなかった。

6.1.2 その他の報告

潰瘍性大腸炎では大腸炎による下痢、血便などの症状以外に、関節炎や結節性紅斑などの腸管外合併症を持つ患者が存在する。緒林らはこのような多発性関節炎と結節性紅斑を合併した潰瘍性大腸炎患者にアダカラム治療を行い、大腸症状と共に腸管外合併症も消失したと報告している¹²⁾。

また、ステロイド療法の問題点の一つに、小児症例での成長障害があげられる。佐々木らはプレドニゾン 60 mg/day、及びメチルプレドニゾンのパルス療法が無効であった 12 歳の重症全大腸炎型の男児患者にアダカラム治療を行い、緩解導入及び成長障害の改善が認められたと報告している¹³⁾。

6.2 クローン病

クローン病は潰瘍性大腸炎と類似した炎症性腸疾患であるが、日本国内ではアダカラムの治験が進行中のため詳細は省略する。英国での Rembacken らの検討では、6 例の患者に 4 回のアダカラム治療を行い、CDAI (Crohn's disease activity index) に改善傾向が認められたことが報告されている¹⁴⁾。

6.3 回盲部単純性潰瘍

単純性潰瘍は腸管バーチエット病と類似した、回盲部に深い潰瘍を認める難治性の炎症性疾患である。奥山らはこの患者にアダカラムを 5 回施行し、潰瘍の速やかな癒着、縮小化を確認できたと報告した¹⁵⁾。

6.4 壊疽性膿皮症

壊疽性膿皮症は難治性の潰瘍を伴う、慢性に経過する皮膚疾患であり、潰瘍性大腸炎に合併することも多い。Kanekura らは、この患者にアダカラムを 4 回施行し、ニコチンよりも良好な結果を得た、と報告している¹⁶⁾。

7. お わ り に

アダカラムはステロイドが効果を有する各種の自己免疫疾患、炎症性疾患に対し有効性を発揮し、また副作用はステロイドに比べ軽微である。その効果が何に由来するものかは、現時点では解明されていないが、炎症に関与する顆粒球、単球を多数除去すること、顆粒球の活性化を制御すること、また白血球分画の炎症性サイトカイン産生能の抑制、未成熟顆粒球の動員、などが関係しているものと考えられる。現時点では、関節リウマチ以外の疾患に関する論文は少ないが、ステロイドが有効ではあるが長期投与で効果が低下する

疾患は多く、また副作用でステロイドが投与できない患者も存在するため、今後多くの疾患でアダカラムの適用が検討されると考える。

また、血球成分除去療法の治療効果を更に向上させるためには、その効果発現メカニズムを解明することが重要となる。アダカラムは顆粒球や単球から出発して炎症、免疫を調節しようとしてきた。一方、フィルター法や遠心分離法はリンパ球除去から出発したと考えられるが、関節リウマチや潰瘍性大腸炎では三者がほぼ同等の効果を有することがヒントとなるものと考ええる。

文 献

- 1) 家富克之：担癌宿主における顆粒球の動態に関する研究—宿主 Indicator としての G/L 比の検討—。日本癌治療学会誌 25 (3)：662-671, 1990
- 2) Hollingsworth JW, Siegel ER, Creasey WA : Granulocyte survival in synovial exudate. Yale J Biol Med 39 : 289-296, 1967
- 3) 下山 孝, 澤田康史, 田中隆夫, 他：潰瘍性大腸炎の活動期における顆粒球吸着療法—多施設共同無作為割付比較試験—。日アフレスシス会誌 18 : 117-131, 1999
- 4) Beretta A, Clerici M, Hasson H, et al : *Ex-vivo* purging of circulating monocytes results in immunovirologic improvement in partially HAART responder HIV-infected patients. J Biol Regul Homeost Agents 14 (1) : 27-31, 2000
- 5) 下山 孝, 澤田康史, 福田能啓：サイトアフレスシス開発と今後の展開。日本大腸検査学会雑誌 19 (1) : 1-13, 2002
- 6) Stinson MW, van Oss CJ : Immunoglobulin as aspecific opsonins II. The influence of specific and aspecific immunoglobulins on the *in vitro* phagocytosis of noncapsulated, capsulated, and decapsulated bacteria by human neutrophils. J Reticuloendothel Soc 9 : 503-512, 1971
- 7) 筏 義人：人工臓器材料に対する生体反応。化学と生物 28 (8) : 552, 1990
- 8) 米川元樹, 久木田和丘, 目黒順一, 他：癌治療を目的とする Extracorporeal Granulocyte/Lymphocyte Regulation System の開発。人工臓器 21 : 1163-1167, 1992
- 9) 粕川禮司, 吉野慎一, 大原守弘, 他：慢性関節リウマチ患者に対する顆粒球体外吸着療法 (G-1)。炎症 14 (3) : 239-254, 1994
- 10) 粕川禮司, 東 威, 橋本博史, 他：顆粒球除去器 (G-1) の慢性関節リウマチに対する臨床的検討—多施設共同による臨床試験—。炎症 17 (1) : 57-80, 1997
- 11) Matsuda T, Ishida K, et al : Beneficial effect of extracorporeal granulocyte adsorption in Behcet's disease : a case report. Behcet's disease (Pub Adhoua) : 439-440, 1997
- 12) 緒林 誠, 清水紀子, 勝部智也, 他：潰瘍性大腸炎に合併した多発性関節炎, 結節性紅斑に対して顆粒球除去療法が著効した 1 症例。日本消化器病学会雑誌 99 (8) : 951-955, 2002
- 13) 佐々木美香, 佐藤陽子, 千田勝一：顆粒球吸着療法。小児科診療 65 (7) : 1123-1127, 2002
- 14) Rembacken BJ, Newbould HE, Richards SJ, et al : Granulocyte apheresis in inflammatory bowel disease : Possible mechanisms of effect. Ther Apheresis 2 (2) : 93-96, 1998
- 15) 奥山祐右, 牧山明子, 岡島達也, 他：顆粒球吸着療法が効果を示した回盲部単純性潰瘍の 1 例。日本消化器病学会雑誌 99 (6) : 622-625, 2002
- 16) Kanekura T, Maruyama I, Kanzaki T : Granulocyte and monocyte adsorption apheresis for pyoderma gangrenosum. J Am Acad Dermatol 47 (2) : 320-321, 2002