
総 説

潰瘍性大腸炎に対する顆粒球吸着除去療法の効果 —潰瘍性大腸炎の標準的治療を目指して—

鈴木 康夫^{*1}・吉村 直樹^{*2}^{*1} 東邦大学医学部付属佐倉病院内科, ^{*2} 社会保険中央病院内科

The Efficacy of Granulocyte and Monocyte Adsorptive Apheresis (GCAP) for Patients with Ulcerative Colitis—GCAP Can Be One of the Standard Therapies for Patients with Ulcerative Colitis—

Yasuo Suzuki^{*1} and Naoki Yoshimura^{*2}

^{*1} Internal Medicine, Sakura Hospital, Faculty of Medicine, Toho University, ^{*2} Department of Internal Medicine, Social Insurance Chuo General Hospital

Summary Although Granulocyte and Monocyte Adsorptive Apheresis (GCAP) is an effective therapy with very few side effects for patients with ulcerative colitis, there still remains some insufficiency with regards to its efficacy. We attempted to improve the efficacy of GCAP, by determining the predictors of the outcome in addition to enforcing treatment sessions of twice a week instead of once a week, in order to shorten the days taken until remission. These steps can result in the induction of remission with GCAP in patients with active ulcerative colitis without steroid administration, thus increasing the potential for GCAP to become the first line therapy for remission induction in patients with ulcerative colitis. In addition, GCAP was shown to induce remission repeatedly with every relapse of the same patient. Thus, we concluded that GCAP has potential to become one of the standard therapies within UC remission-induction therapies.

GCAP combined with a medium quantity of steroid can induce remission in intractable severe cases, with the exception of those with broad mucosal defect and fulminate conditions. A further study of the contribution of GCAP in the maintenance therapy for long-term remission has become a necessity.

Key words: Granulocyte and Monocyte Adsorptive Apheresis (GCAP), ulcerative colitis, predictors of the outcome, steroid, intractable severe ulcerative colitis

1. はじめに

潰瘍性大腸炎（UC）患者数は本邦において増加の一途をたどり、現在では厚生労働省指定特定疾患患者受給者数によれば既に8万人近くに達し重要な疾患の1つとなっている。UCに対する治療としては、1942年Svartz¹⁾によって投与が開始されたサラゾスルファピリジン（SASP）と、その後副作用の軽減を目的に新たに開発された5アミノサリチル酸（5-ASA）製剤が基本薬として緩解導入および緩解維持に用いられている。しかし、中等症や多くの重症UCの緩解導入はSASPと5-ASA製剤単独では困難な場合が多く、ステロイド製剤の併用が行われる。ステロイド製剤は1955年Truelove²⁾によって重症UCの緩解導入を可能にすることが明らかにされて以降、UCの緩解

導入療法において最も確実な中心的治療薬とされてきた。しかし、ステロイド剤投与を中心とした現在の潰瘍性大腸炎の治療戦略にはステロイド自体がもたらす課題も存在する。即ち、ステロイド剤投与は各種副作用を高頻度に発現しその結果、患者Quality of Life (QOL) が損なわれる側面を有すること、一旦緩解導入に成功してもステロイドの減量と共に容易に再燃し副作用の発現に苦しみつつ投与が継続されるステロイド依存症例が存在すること、大量のステロイド剤投与によっても改善しない場合はもはや内科的治療の限界と判断され大腸全摘術が施行される症例が少なからず存在すること、などの課題が存在している。現在までにこれらの課題の解決を目指した試みとして、全身的副作用発現の軽減を目的に局所で強く作用するも吸収後直ちに不活性化されるantedrugタイプのステロイド

剤の開発応用³⁾、ステロイド剤投与の軽減を目的に6-MP, AZPあるいはCsAやFK 506といった免疫抑制剤投与の試み^{4,5)}、クローリン病で劇的有効性を発揮する抗TNF- α 抗体といった生物学的製剤投与なども新たに試みられつつある。このような潰瘍性大腸炎治療法の新たな開発応用への試みの一つとして、本邦で開発され有効性が実証された、従来の薬物療法とは全く異なる新たな治療方法が白血球系細胞吸着除去療法である。

2. 顆粒球吸着除去療法（GCAP）とは

白血球系細胞吸着除去療法には白血球吸着除去療法（LCAP）、顆粒球吸着除去療法（GCAP）そして遠心分離法（CFLA）という主に3つの方式があり、本邦においてGCAPが2000年4月、LCAPは2001年10月そしてCFLAは2004年4月に保険適応が認められ一般臨床の場で活用可能になっている。これら3種の白血球系細胞吸着除去療法の中でいち早く一般臨床の場に登場したのがGCAPである。GCAPとは、日本抗体研究所で開発された酢酸セルロースビーズが活性化した顆粒球を効率良く吸着させる性質のあることを利用し、酢酸セルロースビーズを充填したカラム（アダカラム）に体外循環装置を用いて循環血液を通過させ、末梢血中からリンパ球除去は少ないが顆粒球の65%，単球の60%を効率良く吸着除去させることを目的に開発された方法である。中等症以上のUC患者を対象に、ステロイド投与を中心とした従来の薬物療法とGCAPとを比較検討する多施設共同無作為比較臨床試験が実施された結果、GCAPは改善以上が58.5%と薬物治療より高い臨床的有効性と同時に薬物投与より有意に少ない副作用発現率が証明された⁶⁾。この治療成績によって、30 ml/min×60 minの体外循環を週1回連続5週間施行することを基本に、10回までの連続施行がUC緩解導入療法として正式認められた。抗凝固剤としてはヘパリンあるいはメシリ酸ナファモスタットが用いられ、カラム内の目詰まりが起きにくく操作性は比較的簡便である。2000年4月以降、我々はGCAPの有効性の実証と共に最大限に有効性を発揮させるための取り組みを開始した。そして、これらの取り組みを通じてGCAPがステロイド治療に代わるUCの標準的治療法になり得るか否かを検討することを目指してきた。以下に我々が目指した取り組みとその成果について述べていく。

3. 潰瘍性大腸炎における標準的治療法とは

UC緩解導入に対しての標準的治療法に求められる条件としては、1) 副作用の発現が少ないとこと、2) 緩解導入が高率に達成されること、3) 緩解導入が迅速であること、4) 初期治療として確実なこと、5) 繰り返し施行が可能で効果減弱を生じないこと、6) 簡便で安価なこと、などが考えられる。既に多施設共同臨床試験の成績によってGCAPは緩解導入効果が高く同時に極めて副作用の少ない治療法であることが示されている。一方、ステロイド剤は比較的迅速で確実な有効性を発揮する反面、大量および長期投与によって多種多様な副作用が高頻度に発現し結果的には患者QOLを低下させることが危惧される。従って、GCAPが上記に示した標準治療としての条件を十分に満たし得る治療法であることが実証されれば、ステロイド剤投与量の抑制効果さらにはステロイド治療に代わり得る治療方法として潰瘍性大腸炎治療戦略の標準的治療として位置づけることも期待される。

4. Responderの条件

我々が最初に取り組んだことは、GCAPを効率良く運用する方法の検討であった。多施設共同無作為試験の結果から、ステロイドと同等以上の有効性と少ない副作用発現を兼ね備え望ましい治療法であることが明らかにされた反面、体外循環装置を用いるなど運用上投薬に比べ煩雑な方式であることや投薬に比べ高価であるという経済性の両側面から治療結果に対しては高い確実性が求められる。無作為に実施された治療成績60%前後の改善率を更に向上させる必要があり、そのためにはGCAPの有効性が期待できる症例群Responder群と有効性が期待できない症例群Non-responder群を実際に施行する以前に予測を可能にする因子を見いだすことが重要と考えた。そして予測因子は出来るだけ簡便かつ迅速に判定出来る基準でなければならないとも考えた。予測因子を見いだす目的で、中等症および重症の活動期で無作為にGCAPが施行され各種検査項目の分析が可能な13症例を対象として、GCAP治療開始前の背景因子、各種臨床症状と検査値の変動、大腸内視鏡所見について治療結果に基づいて分析した。なお、免疫的パラメーターとしてCD4, CD8, CD11, HLA-DRについて、末梢血白血球サイトカイン産生能としてTNF- α , IL-1, IL-6, そしてIL-8の産生能についても併せて比較検討した。

結果：再燃回数、病型、重症度、過去の治療歴や血液検査所見および免疫的パラメーターの分析では緩解導入成功群（R 群）と緩解導入不成功群（NR 群）間に明らかな相違は認めなかった。しかし症状増悪後開始し GCAP 施行開始までのステロイド投与日数を検討したところ、R 群においては多くの症例でステロイド投与日数が 4 週以内であるのに対し、NR 群では全例 4 週間以上という長期に渡り投与が行われていた。また GCAP 開始直前の大腸内視鏡所見を、粘膜の浮腫や発赤が強くびらんが顆粒状に存在する状態を“びらん”型、潰瘍が多発し粘膜の浮腫や発赤も強いが潰瘍は比較的浅い状態を“潰瘍形成”型、潰瘍は深く粘膜欠損が強く偽ポリポージスを形成する状態を“深掘れ潰瘍”型に区分して比較してみると、R 群の多くは“びらん”型か“潰瘍形成”型であるのに対し、NR 群では“深掘れ潰瘍”型が多かった。以上の比較検討から、ステロイド投与期間が 4 週間以上の長期に渡り継続されている症例や大腸内視鏡所見で深掘れ潰瘍や広範囲に粘膜欠損を呈する症例は、GCAP による緩解導入が困難であることが予測されると考えた。UC 増悪期は単球や顆粒球といった急性炎症性細胞が病像形成の主体をなす acute on chronic の状態と考えられるが、ステロイド投与が長期になされた症例では病勢の程度にかかわらず単球や顆粒球は既に大きく修飾を受け、急性炎症反応に果たす役割が減少していることが推測される。R 群に比べステロイド長期投与 NR 群では病勢は一致しているにもかかわらず、末梢血中白血球を用いたサイトカイン産生能の検討で炎症起因性サイトカイン産生が低下していたことからも、長期ステロイド投与によって病態に占める顆粒球系細胞の役割が低下する状態が惹起され GCAP の有効性が発揮しにくくなっているのではないかと推測した⁶⁾。また大腸内視鏡所見によって有効性に差が生じた可能性に関しては、“深掘れ潰瘍”型を呈する症例は従来からステロイド不応症例に多く認められる所見として報告されていることから免疫抑制剤投与や外科的治療が考慮されるべき難治性重症例である可能性があり、このような症例に対して本療法の適応決定は慎重にする必要があると思われた。以上の 2 点の予測因子に基づいた適応基準に従い GCAP 施行症例を選別実施した結果、無作為に施行した緩解導入率 61.5% に対して 85.0% 前後の高い緩解導入率が得られるよう治療成績が向上したことから、我々の有効性予測判定基準には妥当性があると考えている⁷⁾。

5. 週 2 回 法

上記予測因子に基づいた適応基準に従って患者選択を行えば、GCAP による高い緩解導入成績が得られ効率性の向上は達成したが、施行経験の積み重ねと共にステロイド剤に比べ GCAP では臨床効果発現までに比較的多くの日数を要し、迅速性で劣るという欠点が明らかになってきた。臨床症状の明らかな改善が発現するのは平均 3 回目施行後、即ち、現行の運用方式である 1 週に 1 回のみ施行した場合、期間としては 2 週間以上を要する症例が多いことになる。出来るだけ迅速に症状改善が求められる重症症例に対する治療方法としては大きなマイナス要因と思われた。そこで本療法の治療効果発揮に至る期間の短縮化を目指す工夫として、実施間隔を短縮しあつ患者負担が少ないとと思われる 1 週間に 2 回施行する週 2 回法を実施し、従来の週 1 回法と比較検討した。週 1 回法に比べ週 2 回法において期待される点は、1 回法に比べさらに緩解導入率の向上、緩解に至るまでの期間の短縮化、入院日数の短縮化、ステロイド減量効果の増強などが考えられた。一方で、施行間隔の短縮に伴い患者の苦痛の増大など副作用が発現してこないかが危惧された。

結果：緩解導入率の比較では、我々の適応基準に沿って実施した症例で検討した限り、週 1 回法でも週 2 回法でもほぼ同等の 85% 前後の緩解導入率を示し相違は認められなかった。次に緩解に至るまでの日数を比較したところ、図 1 で示すように、縦軸には我々が用いている総合的臨床活動指数 Ulcerative Colitis Activity Index (UCAI : 20% 以下で非活動期と判断) を示し横軸に日数を表すと、週 2 回法では週 1 回法に比べ明らかに短期間で臨床効果が発現し緩解導入に要する日数の短縮化が計られることが判明した。入院日数で比較すると、週 1 回法では平均 38.7 ± 5.8 日であったが週 2 回法では 22.3 ± 4.1 日と有意に短縮していた。治療中のステロイド減量効果に関しても比較すると、図 2 で示されるように週 2 回法では週 1 回法に比べステロイド減量効果が明らかに大きいことも示された。危惧された、週 2 回法における副作用の発現増加は認められなかった。従って、現行の週 1 回法に比べ週 2 回法は短期間で臨床症状の改善と緩解導入を可能にし、欠点である臨床効果の発現が比較的緩やかである点を改善する優れた施行方法と思われる⁸⁾。

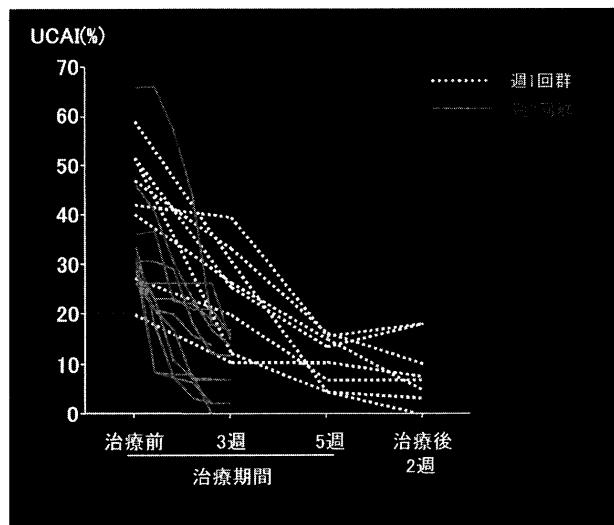


図1 GCAP週1回法および週2回法におけるUCAIの変動(週数)

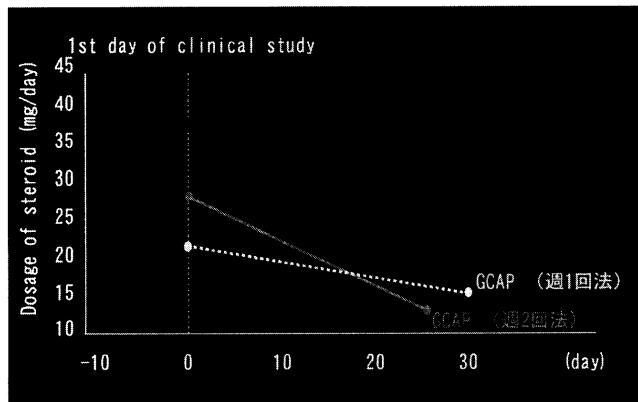


図2 潰瘍性大腸炎活動期におけるPSL平均投与量の推移

6. 初期療法としてのGCAP

現在GCAPが施行されている多くの症例は、ステロイド投与にもかかわらず改善を認めない場合更に追加の治療法として併用されている。今までGCAPの有効性に関する報告は、ステロイド投与を前提にその後併用施行された治療成績である。UC緩解導入の初期治療は、副作用の発現が懸念されるにもかかわらず第一にステロイド治療を選択するのが一般的である。多くの主治医はステロイド剤投与によって生じる各種副作用が患者に様々な苦痛をもたらすことに十分配慮せず、潰瘍性大腸炎の症状改善のみを期待してステロイド投与を実施しているのが現状である。ステロイド剤と同等に有効でステロイド剤に比べ副作用発現の少ない治療法であれば、緩解導入の初期治療としてステロイド投与に代わり施行可能な方法と思われる。そこで、GCAPがステロイド投与に代わり緩解導入のた

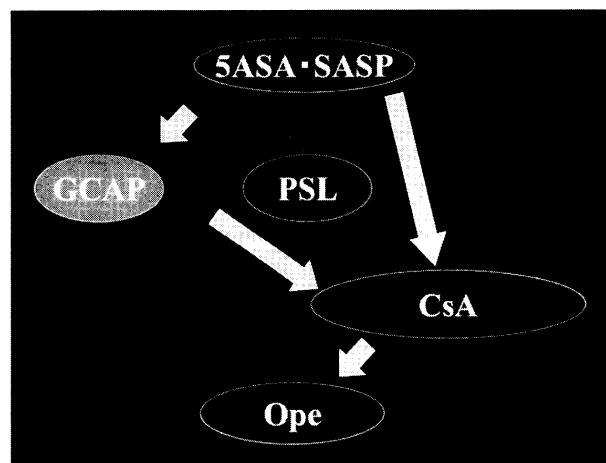


図3 新活動期潰瘍性大腸炎治療戦略

めの初期治療法として有用か否かを検証する目的で、ステロイド投与が必要とされるもステロイド投与が未だ全くなされていない活動期UC患者に対してGCAPを施行した場合、ステロイド投与と同等以上の緩解導入成績が得られるか否かを検討した。

対象：SASPや5-ASA製剤投与にもかかわらず厚生労働省難治性腸管障害研究班作成の診断基準および重症度分類で中等症および重症の活動期にありステロイド剤投与が開始されていない25名(男性/女性：16/9、平均年齢： 25.5 ± 11.1 、全大腸炎型/左側型：19/9)。

方法：SASPや5-ASA製剤投与は継続し、GCAPのみを併用し臨床改善率と内視鏡所見による改善率を検討した。臨床の改善効果の判定はRachmilewitzのClinical Activity Index(CAI)を用いGCAP施行ごとに判定した。内視鏡的改善度はRachmilewitzのEndoscopic Activity Index(EAI)を用いてGCAP療法開始前と全GCAP終了後を比較検討した。治療方法は週2回法に従い6回から最大10回まで行い、1回の治療における体外循環量は $30\text{ ml}/\text{min} \times 60\text{ min}$ で実施した。

結果：CAIを用いた臨床的緩解導入率は84%であった。緩解に至った症例の多くは6回終了後にCAI値で緩解状態値になっていた。またEAIによる内視鏡的緩解導入率は67%であった。副作用としては、治療の中止を必要とするような事象はなく、軽度の頭痛と発熱を認める患者が2名あるのみだった。一般にステロイド未使用活動期UC患者に対するステロイドによる緩解導入率は90%前後と言われていることから、今回のステロイド未使用患者に対するGCAP緩解導入率84%はそれに匹敵する成績と考えられる。

副作用発現頻度がステロイド投与に比べ明らかに少ないことを考え合わせると、ステロイド未使用で中等症から重症 UC 患者の緩解導入初期治療法として GCAP はステロイド投与にまさる治療法と考えた¹⁰⁾。我々は現在、中等症以上の活動期 UC 患者緩解導入の初期療法としてステロイドに代わり第一選択として GCAP を優先実施している（図 3）。

7. 繰り返し施行

GCAP が標準的緩解導入療法として運用される条件の一つに、同一患者に対して繰り返し施行しても施行ごとの有効性が損なわれない方法であることが望まれる。そこで GCAP にて緩解導入に成功した症例で、その後再燃ごとに GCAP を複数繰り返し施行された 11 名（男/女：7/4、平均年齢： 25.0 ± 12.5 、全大腸炎型/左側型：9/2、最大 4 回まで施行）における GCAP 繰り返し施行ごとの有効率を解析した。なお有効率の判定は、Rachmilewitz の CAI を用いて行い判断した。

結果：2 回目施行された 11 名における緩解導入率は 11 症例中 8 症例で 72.7% であったが、3 回目繰り返し施行された症例 3 症例および 4 回目を繰り返し施行された症例 2 症例はいずれも全例緩解導入に成功している。以上の結果から、GCAP は初回時緩解導入に成功した症例に対しては繰り返し施行しても初回時と同様の有効性が期待され、施行回数を重ねると共に有効性が失われるような治療方法ではないと考えた。

8. 難治性重症例への試み

重症例の中でも内視鏡所見にて“深掘れ潰瘍”を呈する大部分の症例は大量ステロイド投与を必要とするが、さらには大量ステロイド投与でも改善を示さず免疫抑制剤サイクロスボリン持続静注療法の併用によって初めて緩解導入が可能になる症例や更には大腸全摘術が選択される症例が含まれている。このような難治性重症 UC 症例に対して、大量のステロイド投与や免疫抑制剤投与さらには大腸全摘術を回避するために GCAP の貢献が期待される。しかし、このような症例では GCAP による緩解導入の期待が低いことは既に解説した。そこで難治性重症例である“深掘れ潰瘍”を呈する症例に対する新たな対応として、GCAP 開始と共に中等量ステロイド剤（PSL 20～40 mg）を同時併用して緩解導入を試みた。

対象：CAI が 10 以上で内視鏡所見で深掘れ潰瘍以上を呈する 12 症例（CAI 平均 13、最大 20）を対象に試みた。

結果：8 症例が緩解導入に成功し（図 4）、緩解導入率 66.7% であった。緩解導入に失敗した 4 症例の内訳は、1 例（CIA=20）はサイクロスボリン持続静注療法を併用後緩解に至ったが、残り 3 例はサイクロスボリン持続静注療法併用後も緩解に至らず大腸全摘術が施行された。手術に至った 3 症例中、2 症例は広範な深掘れ潰瘍を形成し粘膜欠損が主体となる内視鏡所見を呈していた。以上より、従来から PSL 60 mg 以上の大量ステロイド投与に対しても改善を示さないことが多いとされる難治性重症症例に対して PSL 40

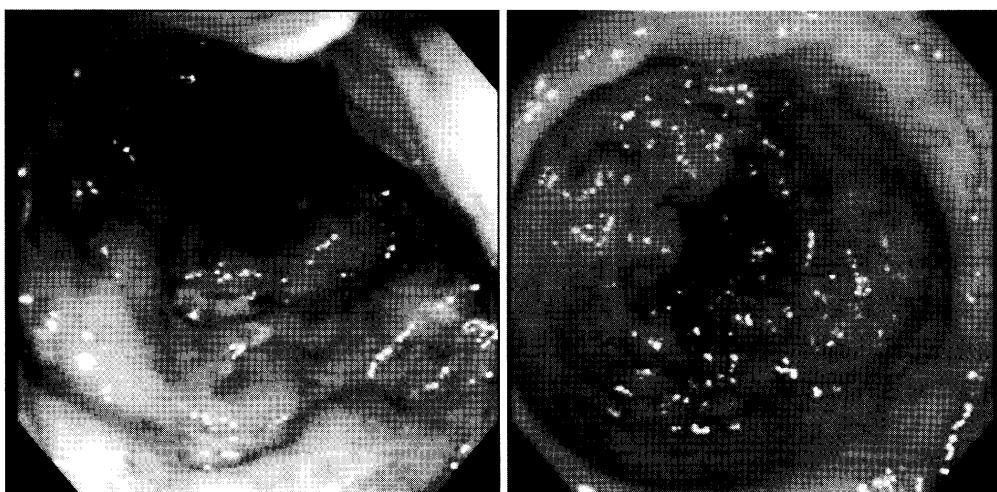


図 4 典型的症例の内視鏡像

左：治療前、右：治療後。

mg 以下という大量投与を回避しつつ GCAP を同時に併用することで緩解導入を可能にする方法であることが示された。しかし同時に、25%の症例が大腸全摘術に至ったことは GCAP 療法の限界が示されたとも考えられる。重症で内視鏡所見が高度で広範に深掘れ潰瘍を呈する症例に対しては、サイクロスボリン持続静注療法や外科的療法を迅速に選択実施することの必要性が示唆された。

9. 残された課題

潰瘍性大腸炎における臨床上の大きな課題として、緩解導入療法で長期に渡り緩解維持が期待される治療法がないことが挙げられる。そのため、長期緩解維持を目的にした新たな維持療法の工夫が必要である。GCAP は緩解導入に成功した後に、他の治療法に比較して長期緩解維持効果を有するのであろうか。我々が施行した各種緩解導入療法後の緩解維持率と GCAP 施行後の緩解維持率を比較検討したところ、現在までのところは図 5 (CyA : サイクロスボリンで緩解した症例群, PSL : プレドニンで緩解した症例群, Naïve : プレドニン未使用 GCAP で緩解した症例群, Refractory : プレドニン投与後 GCAP で緩解した症例群) に示すように、いかなる治療法も同等程度であることが示された。今後さらに、多数症例での検討によって患者背景や施行方法で長期緩解維持効果を発揮させることができか否かを検討する必要があると思われる。現在までのところ、有効な緩解維持療法としては AZP や 6-MP といった免疫抑制剤投与のみであり、GCAP が緩解維持療法として貢献する運用方法の工夫を検討することが望まれる。緩解導入後も引き続き一定間隔で GCAP の施行を継続することや、

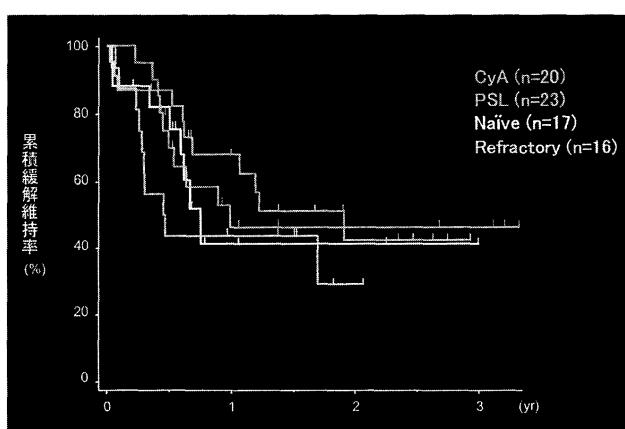


図 5 Kaplan-Meier 法による緩解維持曲線

出来るだけ早期に炎症の増悪を判断し限られた回数の GCAP を短期間で実施して再燃を早期に予防するといった、長期緩解維持に向けた施行方法の様々な工夫の検討が必要である。

10. 最 後 に

以上に述べたように、GCAP は UC 緩解導入療法の標準的治療として求められる、1) 副作用の発現が少ないと、2) 緩解導入が高率であること、3) 緩解導入が迅速であること、4) 初期治療として確実なこと、5) 繰り返し施行が可能であること、6) 簡便で安価なこと、といった 1) から 5) までの条件に関しては、実施方法の工夫によって実現可能なことを実証してきた。簡便性に関しては、本療法が体外循環システムに基づく療法である限り手技の煩雑性を薬物療法と単純に比較して論することは出来ない。GCAP を簡便に運用することは、UC 診療の専門医が体外循環システムに精通したスタッフの協力や育成によるチーム医療を行うことによって、実現可能と思われる。また GCAP は外来施行可能な簡便性を有する治療法であり、外来運用という積極的適応を考慮することが本療法の可能性の拡大にも貢献すると思われる。経済性に関しては、従来の薬物と比較して機材などを含め明らかに高価な治療法ではある。しかし真の意味で経済性を比較するためには、ステロイドや免疫抑制剤によって生じる副作用がもたらす治療費や就業就学の障害に伴う経済負担を考慮した全体の経済性を厳密に比較分析する必要がある。本療法は薬物や外科的療法とは全く異なる新規の方法ながら UC という炎症性疾患に有効性を発揮する極めて興味ある療法であるが、有効性の発現機序が十分に解明されているとは言えない。本療法の有効性の発現機序を明確に解析することが、GCAP を広く運用するために重要であるとともに、未だ不明な潰瘍性大腸炎の病因病態解明に大きく寄与することが期待される。

文 献

- 1) Svartz N: Salazopyrine. A new sulfanilamide preparation. Acta Med Scand 110: 577, 1942
- 2) Truelove SC, Witts LJ: Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. Br Med J 29: 1041-1048, 1955
- 3) Friend DR: Issues in oral administration of locally acting glucocorticosteroids for treatment of inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 12: 591-603, 1998

- 4) Cohen RD, Stein R, Hanauer SB: Intravenous cyclosporine in ulcerative colitis: A five-year experience. *Am J Gastroenterol* **94**(6): 1587-1592, 1999
- 5) Fellermann K, Ludwig D, Stahl M, et al: Steroid-unresponsive acute attacks of inflammatory bowel disease immunomodulation by tacrolimus (FK 506). *Am J Gastroenterol* **93**(10): 1860-1866, 1998
- 6) 鈴木康夫, 吉村直樹, 斎藤 康: 潰瘍性大腸炎に対する顆粒球吸着療法の効果と機序に対する考察. 日アフェレシス会誌 **20**: 17-26, 2001
- 7) 鈴木康夫, 吉村直樹, 神津照雄, 斎藤 康: ビーズを用いた白血球系細胞除去療法—活動期潰瘍性大腸炎に対する顆粒球吸着療法の有効性について一. 日アフェレシス会誌 **19**: 17-23, 2000
- 8) 鈴木康夫, 吉村直樹, 勝野達郎, 斎藤 康: 活動期潰瘍性大腸炎に対する顆粒球吸着除去療法の最適基準の考察. 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業. 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班—平成13年度研究報告書
- 9) 鈴木康夫, 吉村直樹, 時田健二, 他: 活動期潰瘍性大腸炎に対する初期治療としての顆粒球吸着除去療法の検討. 厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究事業. 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班—平成14年度研究報告書
- 10) Suzuki Y, Yoshimura N, Saniabadi AR, Saito Y: Selective granulocyte and onocyte adsorptive apheresis as a first-line treatment for steroid naive patients with active ulcerative colitis: A prospective uncontrolled study. *Dig Dis Sci* **49**(4): 565-571, 2004