

## 総 説

## 皮膚科アフェレシス 30 年の歩み

山 田 裕 道

国際親善総合病院皮膚科

## The Course of 30 Years in Dermatological Apheresis

Hiromichi Yamada

*Department of Dermatology, International Goodwill Hospital*

**Summary** It has been 30 years since the first successful treatment of a pemphigus vulgaris (PV) patient with plasma exchange (PE) was reported. I described the history of 30 years in dermatological apheresis. In the first 5 years, PE with the centrifugation method was performed for autoimmune bullous diseases such as PV and bullous pemphigoid (BP). In the second 5 years, double filtration plasmapheresis (DFPP) was developed and performed for those bullous diseases and toxic epidermal necrolysis (TEN). Plasmapheresis such as PE and DFPP resulted in a rapid reduction in the autoantibody titer in PV and BP, and improvement in clinical symptoms in PV, BP and TEN, remission thereby being achieved. Therefore the plasmapheresis for the treatment of PV and BP was recognized as treatment by the National Health Insurance in 1992 and that of TEN was recognized in 2006. Since 1994 immunoadsorption using a few adsorbents was tried as treatment for PV and BP, but the specific adsorbent for PV or BP has not been developed yet. Therefore the immunoadsorption method for the treatment of autoimmune bullous diseases is not established. Recently the efficacy of granulocytapheresis or leukocytapheresis for the treatment of pyoderma gangraenosum has been reported. The above-mentioned dermatological apheresis has developed over 30 years. I hope for more progress in the future.

**Key words:** apheresis, plasma exchange, double filtration plasmapheresis, immunoadsorption, skin disease

## 1. はじめに

皮膚科領域でアフェレシスが始まって、本年でちょうど30年になる。イタリア人の皮膚科医 Ruocco ら<sup>1)</sup>が副作用のためにステロイド剤の投与を中止せざるを得なくなった2例の尋常性天疱瘡 (Pemphigus vulgaris: PV) の患者に血漿交換療法を行い、1978年の *Br J Dermatol* に掲載された5ページの論文が世界で最初の報告例となった。同誌同号の2ページあとの Brief Communication (1ページ) にもイギリス人皮膚科医 Cotterill ら<sup>2)</sup>が同様に副作用のためにステロイド剤の投与を中止せざるを得なくなった1例の PV の患者に遠心分離法による血漿交換療法を行った報告がみられる。投稿の先陣争いがあったのか、偶然そうなったのか知る由もないが、*Br J Dermatol* 98巻2号は興味深い号ではある。

翻って本邦においては衆知のごとく、小川ら<sup>3)</sup>が糖尿病のためにステロイド剤の大量投与が危ぶまれた PV 患者に Bag 式遠心分離法による血漿交換療法を

行い寛解せしめた、1979年の順天堂医学に掲載された論文が本邦で最初の報告例となった。第一例を治療するという事は当然のことながら厳しいものがあり、担当医グループの覚悟のほどが小川著の本誌19巻の巻頭言<sup>4)</sup>に記されている。

それから30年、皮膚科アフェレシスの進歩はめざましいものがあり、技術的には遠心分離法、二重濾過膜血漿交換療法 (Double filtration plasmapheresis: DFPP)、免疫吸着療法、顆粒球除去・白血球除去療法と広がり、適応疾患も天疱瘡、類天疱瘡と中毒性表皮壊死症 (以上が保険適応疾患) のほか、本号で取り上げる種々の疾患に拡大している。本稿においてはこの30年をおよそ10年ごとの3期に分け、最初の10年を黎明期、中の10年を発展期、直近の10年を挑戦期と名付け皮膚科アフェレシスの30年の歩みを振り返ってみたい。

## 2. 皮膚科アフェレシスの黎明期 (1979~1988)

黎明期の前半は PV をはじめとする自己免疫性水

表1 本邦における皮膚科アフェレシスの30年

1979	最初の血漿交換療法 (Bag 式遠心分離法による尋常性天疱瘡の治療)
1984	二重濾過膜血漿交換療法 (DFPP) の登場
1988	中毒性表皮壊死症 (TEN) の血漿交換療法第一例
1992	天疱瘡・類天疱瘡に保険適応認可
1994	免疫吸着療法の試み
2002	壊疽性膿皮症の顆粒球除去療法はじまる
2006	TEN に保険適応認可

疱瘡に対し、遠心分離法による血漿交換が始まった時代であった。PV の血漿交換療法の第一例は先に述べたが、水疱性類天疱瘡 (Bullous pemphigoid: BP) は 1982 年 Takamori ら<sup>5)</sup> が、落葉状天疱瘡 (Pemphigus foliaceus: PF) は 1983 年 古賀ら<sup>6)</sup> が、後天性表皮水疱症 (Epidermolysis bullosa acquisita: EBA) は 1986 年 Furue ら<sup>7)</sup> がそれぞれ第一例を報告している。

これより前「死ねば天疱瘡、生きればジューリング疱疹状皮膚炎」といわれた時代があり、天疱瘡は予後が悪いことを意味し、予後がよければジューリング疱疹状皮膚炎であるという、予後と鑑別を兼ねた名言(迷言?)があった。しかもここでいったジューリング疱疹状皮膚炎は後に類天疱瘡に訂正された。それほど診断技術も低く、治療法も乏しい時代があった。その後蛍光抗体法の出現により免疫組織学的に鑑別が正確になり、またステロイド剤の登場により死亡率の著明な減少がみられるに至った。次に問題となったことは、ステロイドの長期大量投与を余儀なくされた結果生じた、副作用の出現であった。あるいはまた糖尿病、骨粗鬆症、胃潰瘍などの合併症があり、ステロイド剤を投与しがたい患者の出現であった。天疱瘡の予後は天疱瘡そのものによる死亡率より大量のステロイド投与の副作用・合併症による死亡率の方が高まったとの文献<sup>8)</sup>もみられた。

1979 年、この時期すでに天疱瘡、類天疱瘡の自己抗体の存在とその病因論的意義が明らかにされていたので、ステロイド剤を用いずに、あるいは少量投与にて天疱瘡、類天疱瘡を治療するにはこの自己抗体を除去すればいいのではないかと考えに至った。血漿交換療法が登場したのはまさにこのような時期であった。血漿交換療法により血中の自己抗体価は著明に減少し、それに平行して水疱の新生は停止し、びらん面は乾燥化が始まり、上皮化が進み、治癒に至った。皮膚科の疾患は内科疾患と異なり、改善の過程、治癒に至る過程が担当医のみならず、患者本人はもちろんのこと、

患者家族にまでも直視下にわかる。血漿交換療法の導入による臨床症状のドラスティックな変化には目を見張るものがあった。

またこの頃のエピソードとして、血漿交換が施行される少し前の症例で、ステロイドの長期大量投与を余儀なくされた天疱瘡患者が大量の消化管出血を併発し、大量輸血にて一命を取り止めたと同時に天疱瘡も治ったということがあった。わが恩師小川秀興先生がのちに「自然の経過で結果的に血漿交換が行われたようなものだね」と語った言葉が印象に残っている。

黎明期後半は DFPP の登場で幕をあける。DFPP 施行の各皮膚疾患の第一例は、PV では 1984 年筆者ら<sup>9)</sup> が、BP では 1985 年鈴木ら<sup>10)</sup> が、中毒性表皮壊死症 (Toxic epidermal necrolysis: TEN) では 1988 年花田ら<sup>11)</sup> が、皮膚筋炎では 1989 年 Suga ら<sup>12)</sup> が、EBA では 1993 年池嶋ら<sup>13)</sup> が、それぞれ報告している。これらの内、PV と BP については現在に至るまで、DFPP が主流として頻用されている。TEN についてはこの後 DFPP と遠心分離法による血漿交換の両方が広く行われている。

なおこの時期、尋常性乾癬<sup>14)</sup>、膿疱性乾癬<sup>15)</sup>、関節症性乾癬<sup>16)</sup> に血漿交換療法を行ったという報告が散見される。これは当初尋常性乾癬に血液透析が行われた時代があり<sup>17)</sup> これを継承してのことと推測される。しかしながら乾癬に対する血漿交換療法の治療的意義は不明瞭のまま、その後の発展はなかった。

### 3. 皮膚科アフェレシスの発展期 (1989~1998)

1991 年に筆者らは本邦皮膚科領域の血漿交換療法の実施状況に関して全国調査を行いその結果を報告<sup>14)</sup> している。調査対象は全国の大学病院と皮膚科研修認定一般病院の合計 306 施設で、回答率は 89.2% と極めて多数の協力が得られた。血漿交換施行率は大学病院で 53.4%、一般病院で 10.6% であった。血漿交換療法施行症例は全体で 23 疾患 164 例であった。その内訳は天疱瘡 57 例、類天疱瘡 37 例でこの 2 疾患で 57% を占めていた。次いで乾癬 22 例 (12.8%)、SLE 11 例 (6.7%)、強皮症 8 例 (4.9%)、TEN 6 例 (3.7%)、その他 23 例 (14.0%) であった。血漿交換療法の有効率は天疱瘡で 80.7%、類天疱瘡で 78.3% であった。副作用出現率は 13.4% であり、このうち 40% が肝障害であり、これはヒト新鮮凍結血漿 (FFP) の使用を控えることで、解決できると思われた。以上の結果は調査実施時期からみておおむね黎明

期の本邦の実情と思われる。この時期血漿交換療法の普及度は大学病院においてさえも50%で、一般病院に至ってはわずかに10%であった。その最大の理由はこの時期はまだ血漿交換療法が皮膚疾患には保険適応外であったためと思われる。

血漿交換療法は1992年に天疱瘡と類天疱瘡に健康保険の適応が認可されるに至り、多くの皮膚科施設で受け入れられ、施行症例数は増加していった。筆者らは1992年から2001年の10年間の皮膚科領域の血漿交換療法の学会発表・論文掲載の症例の集計を行った。その結果は16疾患144例に血漿交換が行われており、その内訳は天疱瘡77例(53.5%)、類天疱瘡30例(20.8%)、TEN 10例(6.9%)、SLE 8例(5.6%)、皮膚筋炎3例(2.1%)、自己免疫性蕁麻疹3例(2.1%)、強皮症2例(1.4%)、その他の膠原病3例(2.1%)、その他8例であった。学会発表や論文になっていない症例も存在するので、実際の施行例数はこれよりはるかに多いと推測される。この調査では天疱瘡と類天疱瘡で74.3%を占めており、のちに保険適応になるTENのほか自己免疫性疾患が上位を占めていた。このことはその前の10年の統計と比較して血漿交換の治療的意義がよく理解され、適応疾患も収束されつつある表れと思われる。

もう一つの、この期の特徴は血漿交換療法の評価が行われたことにある。1900年吉池ら<sup>18)</sup>はPVにおける、また塩沢ら<sup>19)</sup>はBPにおける血漿交換療法の有用性を施行例と非施行例の比較において論じている。さらに1993年にTakamoriら<sup>20)</sup>は血漿交換療法後のPVとBP症例の寛解期間の調査を、1997年には筆者ら<sup>21)</sup>は遠心分離法とDFPPのそれぞれの治療による評価を行った。以上の4つの論文ともその結果は血漿交換療法の有用性をあきらかにしたものであった。

またこの時期にはアフェレシスを用いたいくつかの研究結果も発表されている。最初は高IgE症候群という血清IgE高値と先天性免疫不全を特徴とする疾患においてDFPPはIgEを除去するのみならず、好中球走化能抑制因子を除去することによって走化能を改善させることが示された<sup>22)</sup>。ついで自己免疫性蕁麻疹においてはその原因の一つである抗IgE受容体抗体がDFPPによって除去され、血漿交換が治療につながることを示された<sup>23)</sup>。三つ目はPV治療におけるDFPPの最適な施行頻度に関する研究である。Yaguchiら<sup>24)</sup>はPV抗体価とIgGの変動および臨床症状との相関を検討し、DFPPを3日連続で施行し、7~10

日の間隔を以て1カ月に3クール行うことが最も有効な方法であることを示した。

#### 4. 皮膚科アフェレシスの挑戦期 (1999~2008)

直近の10年については、新しい技術、新規適応疾患へのチャレンジが行われた時代であり、またこれは現在も進行形である。さらには昨今いわれているEvidence Based Medicine (EBM) の時代でもあり、皮膚科アフェレシスのEBMを要求されることとなった。

##### 4.1 免疫吸着療法

自己抗体が病因をなす各種自己免疫疾患においてはその自己抗体を選択的、特異的にかつ安全に除去する技術が要求される。遠心分離法からDFPPへの進歩は自己抗体除去の選択性が向上したといえるが、グロブリン以外の物質も除去されるため、特異的除去とはいえない。この時期内科領域ではすでに病因物質を特異的に吸着するいくつかの免疫吸着剤が実用化されていた。すなわち抗アセチルコリン受容体抗体を特異的に吸着するTR-350、リウマチ因子、抗DNA抗体を特異的に吸着するPH-350および抗カルジオリピン抗体、抗DNA抗体を特異的に吸着する免疫吸着剤セレソープである。複数の皮膚科医のグループはこれらに注目し、PVやBPの治療にこれらの吸着剤の応用を試みた。1994年高森ら<sup>25)</sup>がTR-350を、次いでYaguchiら<sup>26)</sup>がPH-350を用いてPVの治療を行った。1997年Inoら<sup>27)</sup>はBPにセレソープを用いて治療した。その後1999年にもOgataら<sup>28)</sup>はPVにTR-350を用いて、2000年には新倉ら<sup>29)</sup>はBPにPH-350を用いて治療している。これらのうちPH-350によるPV治療以外はおおむね良好であった。しかしながらどの吸着剤も天疱瘡抗体、類天疱瘡抗体を特異的に吸着するわけではないので、治療効率に限界がある。

免疫グロブリンGを特異的に吸着するプロテインAカラムは欧米では認可されて、一般に使用されているが、本邦においては安全性の点で厚生労働省の認可がおりていない。この時期プロテインAカラムに匹敵するぐらいのIgG吸着剤が開発の段階にあった。セルロースビーズにヘキサメチレンジイソシアネイトを架橋した吸着剤CF-Xであり、これを充填した臨床治験用カラムをCL-502といった。筆者らはCF-Xのバッチ法、ミニカラム法において天疱瘡抗体が高率に吸着することを確認し<sup>30)</sup>、臨床の1/4スケールの

*in vitro* の閉鎖式循環回路を設定して実験を行った。その方法を図1に、結果を図2に示す。15分ごとにカラム入口、出口でサンプルを採取し、PV 抗体価、抗 Dsg 3 抗体価、IgG を測定した。カラム入口での測定はプール血清全体を、カラム出口での測定はカラム通過による吸着を反映する。図2に示すごとく120分の還流にてプール血清中の各測定項目は半減し、カラムの吸着能はまだ少し余裕を残していた。PV 抗体に

関しては、かつてこれまでの吸着能を有する吸着剤はなく、PV 治療に特性の高い吸着剤として非常に期待された。しかし CL-502 の臨床治験のデータは *in vitro* で示されたほどの効果はなく、現在は開発が中断されている。

#### 4.2 顆粒球除去療法・白血球除去療法

潰瘍性大腸炎やクローン病に対して顆粒球除去療法 (granulocytapheresis: GCAP) や白血球除去療法

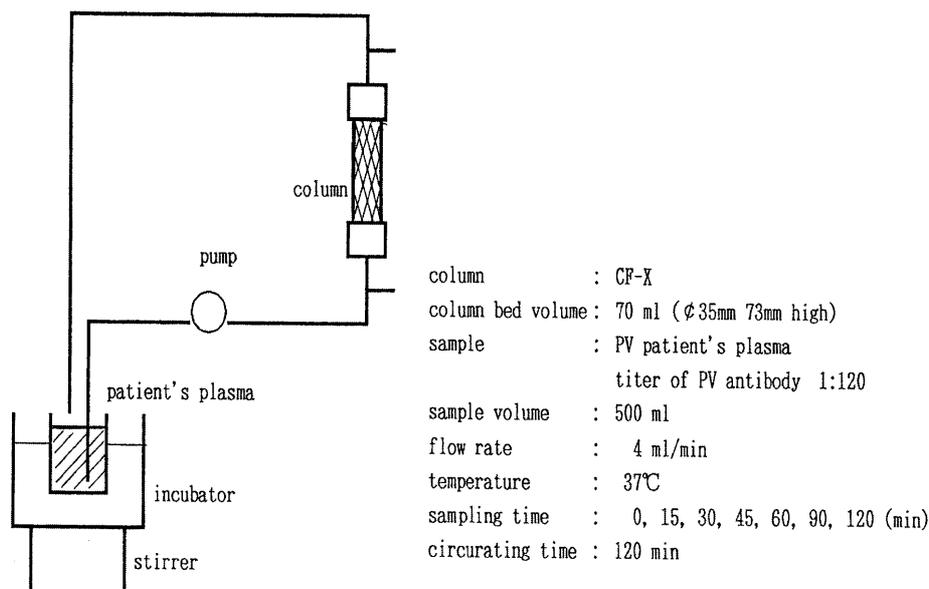


図1 Recirculating system for CF-X column adsorption method

臨床の1/5スケールの閉鎖式循環回路 (*in vitro*) を作成し、120分で480 ml (カラム容量の6.8倍量) の血清を還流させた。

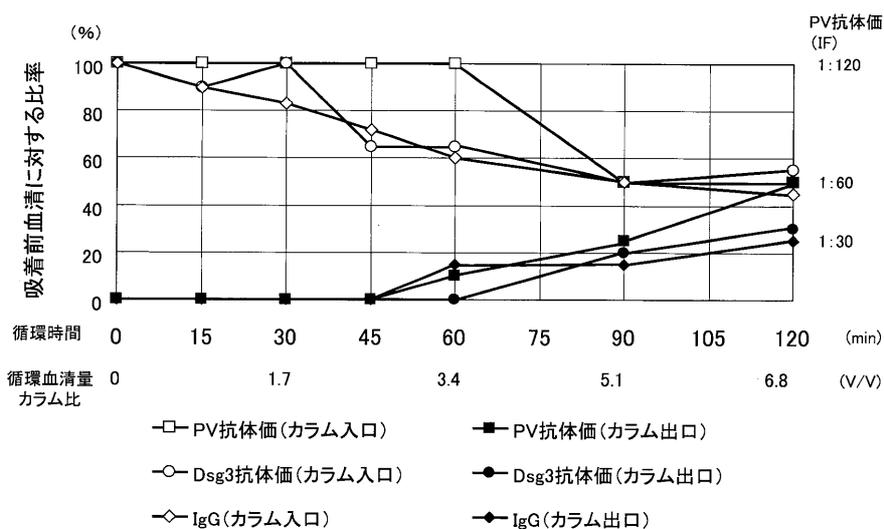


図2 天疱瘡 (PV) 患者血清 CF-X カラム循環吸着法: カラム入口出口における PV 抗体価, Dsg 3 抗体価, IgG の経時的変化

120分の還流でカラム入口 (血清プール全体を反映する) の PV 抗体価, 抗 Dsg 3 抗体価ならびに IgG 濃度は半減した。カラム出口での測定より120分の還流では抗 Dsg 3 抗体および IgG の吸着能は飽和していないことがわかる。

(leukocytapheresis: LCAP) が有効であることは以前から示されていた。そしてこれらの炎症性腸疾患に合併する壊疽性膿皮症までもが改善する<sup>31,32)</sup>ことが示されて以来、炎症性腸疾患が緩解中の壊疽性膿皮症や壊疽性膿皮症単独症例においても GCAP が施行されるようになった<sup>33,34)</sup>。壊疽性膿皮症では GCAP が先行しているが、筆者らは LCAP での改善例<sup>35)</sup>を報告している。皮膚疾患における GCAP の詳細は鹿児島大学金蔵拓郎教授に、壊疽性膿皮症の治療の詳細は大垣市民病院の清島真理子先生に執筆をお願いしたので参照されたい。

#### 4.3 TEN に対するアフレスシス治療

本邦における TEN に対する最初のアフレスシス治療は前述の花田ら<sup>11)</sup>による DFPP の報告例である。その後の 10 年間でもわずか 12 例しかみられなかったが、筆者らが第 23 回と第 24 回の日本アフレスシス学会で TEN のシンポジウムを企画して以来、施行例数は急速に増加し、直近の 10 年で 38 例を数える。2006 年に健康保険の適応が認可された影響も大きい。TEN に対するアフレスシス治療の詳細は順天堂大学の奥山泰裕先生に執筆をお願いしたので参照されたい。

#### 4.4 皮膚科アフレスシスの EBM

昨今の医療においてはより高位のエビデンスが要求される時代である。しかし有益な治療のすべてにおいて高いレベルのエビデンスが証明されるわけでもない。特に PV, BP や TEN はアトピー性皮膚炎や蕁麻疹に比べてまれな疾患であり、ランダム化試験や大規模臨床試験が行えるほどの症例数が集まらず、またそれができる施設も少ない。またアフレスシス治療の適応になる PV, BP や TEN は難治性で、重症で、緊急性が高いので二重盲検試験は倫理的に許されがたい。さらには自己抗体除去という理論的背景が明白であり、かつ他の代替治療が無効という状況下では必ずしもランダム化試験は必要ないと考えられる。そしてこのような場合 EBM を理解した上で、エキスパートはエビデンスレベルが高くなくても推奨度を高く設定してもよいとされている。アフレスシス治療の EBM の詳細は順天堂大学の黛暢恭先生に執筆をお願いしたので参照されたい。

### 5. おわりに

皮膚科アフレスシスの 30 年の歩みをおよそ 10 年ごとに区切って述べてきた。アフレスシスに理解のある多くの皮膚科医師たちの創意、工夫と努力の結果、皮

膚科領域のアフレスシスはめざましい進歩を遂げてきた。この分野は今後もさらに発展していくものと確信している。

最後にこれまでアフレスシスのご指導を戴いた順天堂大学の小川秀興名誉教授(現学長, 理事長)と高森建二名誉教授(現順天堂大学浦安病院長)に心から感謝申し上げます。

### 文 献

- 1) Ruocco V, Rossi A, Argenziano G, et al: Pathogenicity of the intercellular antibodies of pemphigus and their periodic removal from the circulation by plasmapheresis. *Br J Dermatol* **98**: 237-241, 1978
- 2) Cotterill JA, Barker DJ, Millard LG, et al: Plasma exchange in the treatment of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* **98**: 243, 1978
- 3) 小川秀興, 森岡真治, 榛沢信子: 天疱瘡の血漿交換療法. *順天堂医学* **24**: 421-425, 1979
- 4) 小川秀興: 皮膚疾患とアフレスシス. *日アフレスシス会誌* **19**: 147-148, 2000
- 5) Takamori K, Yoshiike T, Watanabe S, et al: Plasma exchange in the treatment of pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. In: Oda T, ed, *Therapeutic Plasmapheresis (II)* Stuttgart-New York: Schattauer, 534-538, 1982
- 6) 古賀美保, 清 佳浩, 樋口道生, 他: 血漿交換療法を施行した落葉状天疱瘡の 1 例. *臨床皮膚* **37**: 795-799, 1983
- 7) Furue M, Iwata M, Yoon HI, et al: Epidermolysis bullosa acquisita: Clinical response to plasma exchange therapy and circulating anti-basement membrane zone antibody titer. *J Am Acad Dermatol* **14**: 873-878, 1986
- 8) Rosenberg FR, Sanders S, Nelson CT: Pemphigus: A 20-years review of 107 patients treated with corticosteroids. *Arch Dermatol* **112**: 926-970, 1976
- 9) Yamada H, Kimura T, Kiyohara A, et al: Double filtration plasmapheresis in the treatment of pemphigus vulgaris. In: Oda T, ed, *Therapeutic Plasmapheresis (IV)* Stuttgart FK: Schattauer, 433-436, 1984
- 10) 鈴木朝美, 林 正幸, 中嶋 弘: 二重濾過血漿分離法が著効を示した水疱性類天疱瘡の 1 例. *皮膚臨床* **27**: 1011-1014, 1985
- 11) 花田勝美, 高橋正明, 平山順朗: 二重膜濾過血漿分離交換法が奏功した toxic epidermal necrolysis (TEN) の 1 例. *日皮会誌* **98**: 952, 1988
- 12) Suga Y, Yamada H, Takamori K, et al: A new trial of plasma exchange therapy for the treatment of steroid resistant dermatomyositis. In: Oda T, ed, *Therapeutic Plasmapheresis (IX)*, Press Cleveland, 101-105, 1990
- 13) 池嶋文子, 池田志孝, 吉池高志, 他: 血漿交換療法が有効であった後天性表皮水疱症. *臨床皮膚* **47**: 1049-1054, 1993
- 14) 山田裕道, 高森建二, 小川秀興: 皮膚科領域における血漿交換療法の実施状況について—特にその有用性の検討—. *日皮会誌* **102**: 363-367, 1992
- 15) 野崎重之, 末木博彦, 岩井雅彦, 他: 血漿交換療法が有効と考えられた膿疱性乾癬の一例. *皮膚臨床* **30**: 1092-1093, 1988

- 16) 難波晋一郎, 猪狩友行, 石井策史, 他: 皮膚疾患に対する血漿交換療法—天疱瘡, 水疱性類天疱瘡および関節症性乾癬の4例—. 透析会誌 **21**: 1051-1058, 1988
- 17) 金口忠彦, 渡辺和子, 中沢真人, 他: 難治性乾癬に対するhemofiltration療法. 人工透析研究会誌 **12**: 985-986, 1979
- 18) 吉池久美子, 塩沢恵美子, 山田裕道, 他: 天疱瘡の治療と予後に関する一考察—血漿交換療法を中心に—. 日皮会誌 **100**: 47-52, 1990
- 19) 塩沢恵美子, 吉池久美子, 山田裕道, 他: 類天疱瘡の治療と予後に関する一考察—血漿交換療法を中心に—. 臨床皮膚 **44**: 1137-1142, 1990
- 20) Takamori K, Yamada H, Morioka S, et al: Long term remission successfully achieved in severe type of pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid by the use of plasmapheresis. *Eur J Dermatol* **3**: 433-437, 1993
- 21) Yamada H, Yaguchi H, Takamori K, et al: Plasmapheresis for the treatment of pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. *Ther Apher* **1**: 178-182, 1997
- 22) Yamada H, Nagaoka I, Takamori K, et al: Double filtration plasmapheresis enhances neutrophil chemotactic responses in hyperimmunoglobulin E syndrome. *Artif Organs* **19**: 98-102, 1995
- 23) 山田裕道, 秀道広, 高森建二: 難治性慢性蕁麻疹に対するDFPP—DFPPで除去された蕁麻疹惹起物質の検討—. 日アフェレシス会誌 **20**: 72, 2001
- 24) Yaguchi H, Yamada H, Tsuda H, et al: Method and criteria for the use of double filtration plasmapheresis for the treatment of pemphigus vulgaris. *J Dermatol Sci* **20**: 219, 1999
- 25) 高森建二, 小川秀興: 血清成分除去療法の進歩—特に免疫吸着療法の尋常性天疱瘡への応用について—. 臨床皮膚 **48** (5増): 130-134, 1994
- 26) Yaguchi H, Yamada H, Takamori K, et al: Immunoabsorption with tryptophan and phenylalanine column as an effective treatment of pemphigus vulgaris. *Jpn J Apheresis* **16**: 128-132, 1997
- 27) Ino N, Kamata H, Matsuura C, et al: Immunoabsorption for the treatment of bullous pemphigoid. *Ther Apher* **1**: 372-376, 1997
- 28) Ogata K, Yasuda K, Matsusita M, et al: Successful treatment of adolescent pemphigus vulgaris by immunoabsorption method. *J Dermatol* **26**: 236-239, 1999
- 29) 新倉冬子, 後藤康文, 塩原順子, 他: 免疫吸着療法により改善がみられた難治性水疱性類天疱瘡の2例. 日皮会誌 **110**: 1143, 2000
- 30) Yamada H, Yaguchi H, Tsuda H, et al: *In vitro* study of the adsorbability of pemphigus antibody by a newly developed immunoabsorbent, CF-X. *Jpn J Apheresis* **17**: 223-225, 1998
- 31) 大森敏秀, 西川 稿, 花田佳典, 他: 顆粒球除去が著効した壊疽性膿皮症合併クローン病の一例. *Gastroenterological Endoscopy* **44** (Suppl 2): 1550, 2002
- 32) 村田昌彦, 大西芳明, 大藤 純, 他: 白血球除去療法が奏功した壊疽性膿皮症を合併した潰瘍性大腸炎の一例. *ICUとCCU* **27** (別冊): S 131-132, 2003
- 33) Kanekura T, Maruyama I, Kanzaki T: Granulocyte and monocyte adsorption apheresis for pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* **47**: 320-321, 2002
- 34) 石川博康, 熊野高行, 鈴木康之, 他: 顆粒球除去療法が奏功した壊疽性膿皮症の一例. 日皮会誌 **113**: 783, 2003
- 35) 渡辺裕美子, 山田裕道: 白血球除去療法が奏功した壊疽性膿皮症の一例. 日皮会誌 **117**: 325, 2007