

## 総 説

## 潰瘍性大腸炎に対する GMA の最適化—ワンランク上の有効性をめざした GMA—

吉村直樹<sup>\*1</sup>・吉本 宏<sup>\*2</sup>・山家敏彦<sup>\*3</sup>・高添正和<sup>\*1</sup><sup>\*1</sup> 社会保険中央総合病院内科・炎症性腸疾患センター, <sup>\*2</sup> 同腎臓内科, <sup>\*3</sup> 同臨床工学部

## Optimizing GMA Therapy for Patients with Ulcerative Colitis—Moving Towards a More Effective GMA Regimen—

Naoki Yoshimura<sup>\*1</sup>, Hiroshi Yoshimoto<sup>\*2</sup>, Toshihiko Yamaka<sup>\*3</sup> and Masakazu Takazoe<sup>\*1</sup><sup>\*1</sup> Department of Internal Medicine, Division of IBD, <sup>\*2</sup> Department of Nephrology, and <sup>\*3</sup> Department of Clinical Engineering, Social Insurance Central General Hospital

**Summary** Granulocyte/monocyte adsorptive apheresis (GMA) is reported to be an effective adjunct therapy in patients with ulcerative colitis (UC). However, the current treatment schedule is not adequate for optimizing remission rates in patients with various UC severity levels. Therefore, the efficacy of this non-drug based treatment strategy needs to be optimized. The first step is to select patients based on colonoscopic findings. Patients with an early stage UC, and steroid-naïve cases without extensive or deep ulcers should be good responders. Patients with deep lesions and extensive loss of the mucosal tissue may not benefit from GMA therapy. The second approach is the treatment frequency; two GMA sessions/week should be more effective both in remission rate and time to remission as compared with one GMA session/week. The third option is to increase the processed blood volume in one GMA session. The routine processed blood volume has been 30 mL/min×60 min, regardless of the patient's body weight (BW), assuming that the potential GMA effect in patients with different BW is the same. We performed GMA at a higher processed blood volume, adjusted to the patients' BW (60 mL/kg). This approach was superior to the routine GMA therapy for inducing clinical and endoscopic remission, and maintaining remission.

**Key words:** GMA, ulcerative colitis, colonoscopic findings, GMA session, higher processed blood volume

## 1. はじめに

潰瘍性大腸炎 (Ulcerative colitis: UC) はいまだ原因不明の再燃と寛解を繰り返す慢性の難治性炎症性腸疾患である。UC の薬物療法の基本薬は、5-アミノサリチル酸 (5-aminosalicylic acid: 5-ASA) 製剤, ステロイド (Prednisolone: PSL) である。PSL は以前より中等症以上の UC の治療における中心的薬剤に位置づけられ PSL の投与で寛解導入できる症例は増加したが、一方で PSL 大量投与による副作用も少なくない。2000 年に保険適用となった血球成分除去療法の一つである顆粒球・単球吸着療法 (Granulocyte and Monocyte Adsorptive Apheresis: GMA) は PSL と比べ副作用が少なく、活動期 UC の新たな治療法として今日定着し治療法の工夫により GMA による寛解導入率は向上している。本稿ではワンランク上の有効性を

めざす上で保険認可時の GMA の問題点と改善策および適応症例について概説する。

## 2. 保険認可時の GMA

GMA は今日臨床の場で広く施行されており PSL に代わる UC の標準的初期治療法となっている。GMA は左右の肘静脈などを利用して一方の肘静脈から脱血された血液をヘパリンなどの抗凝固剤を用いてもう一方の肘静脈に返血する体外循環療法である。本療法で用いるアダカラム<sup>®</sup>には特殊加工した直径 2 mm の酢酸セルロースビーズが充填されており、その中を血液が還流することで活動性の高い顆粒球・単球が選択的に吸着される<sup>1)</sup>。

試験時の GMA の有効率は 58.5% と報告されており薬物群と同等以上の有効性が認められたが、副作用の発現率は 8.5% で薬物群の 42.9% と比べて有意に低く

安全性にも問題ないことが証明された<sup>2)</sup>。当初は1回当り 30 mL/分×60=1,800 mL の体外循環を週1回法で5回を1クールとして原則2クール10回(劇症例は11回)までの連続施行が重症/劇症例またはPSL抵抗/依存性例の寛解導入に認可された。しかし、GMAの有効率を向上させるための治療工夫、臨床研究が各施設で行われるにつれ次第に有効性が期待できる適応症例が明らかになってきた。GMA治療においてワンランク上の有効性をめざすためにはまずGMAの適応症例を選別することが重要である。

### 3. GMAの最適化のために

#### 3.1 内視鏡所見から診た適応症例

筆者らはUCの治療方針を決定するに際して必ず、大腸内視鏡検査を施行して潰瘍の範囲、深さなどを把握し治療方針を決定する。図1に示すように大腸内視鏡所見を大きく4つに分類して内視鏡所見に基づいて的確な治療法を選択している。実際、自験例で内視鏡所見に基づいたGMAの有効性をretrospectiveに検証してみた。

GMAを施行した86例(重症46例:中等症40例)を対象としてGMA導入前、終了後のRachmilewitzのClinical Activity Index(CAI)およびEndoscopic Index(EI)により<sup>3)</sup>臨床的および内視鏡的治療効果を判定した。CAI $\leq$ 4を臨床的寛解、EI $\leq$ 3を内視鏡

的寛解と定義し、著効(CAI $\leq$ 4かつEI $\leq$ 3となる改善を認めた症例)、有効(CAI $>$ 4であるが症状の改善を認めた症例)、無効を判定し内視鏡所見に基づいて治療成績を比較検討した。臨床的に寛解導入できた症例は65例(著効29例:有効36例)あり寛解導入率は75.6%であった。内視鏡所見で検討すると(1)びらん型35例、(2)浅い潰瘍のみの潰瘍形成型22例、(3)深掘れ潰瘍型22例、(4)粘膜欠損型7例の4型に分類され、各群の寛解導入率は(1)型33例(94.3%)、(2)型18例(81.8%)、(3)型14例(63.6%)であり(4)型は全例無効であった。さらに寛解導入症例中PSLを全く使用せずGMA単独で寛解導入できた症例の割合を検証すると(1)型33例中21例(63.6%)、(2)型18例中6例(33.3%)、(3)型14例中3例(21.4%)であり、びらん型はGMA単独でも寛解導入できる症例が多いことが示唆された(図2)。以上より、深掘れ潰瘍、粘膜欠損を呈する症例はPSL、シクロスポリン(Cyclosporin:CsA)などの免疫調節剤による強力静注療法の適応となるが、一方、深掘れ潰瘍を呈さない症例においてはGMAによる有効率が高く、PSLの副作用に抵抗を示す若年者においてはGMAが今後PSLに代わる標準的治療法になりうると考えられる。実際、深掘れ潰瘍を呈さない症例においてはPSL投与の反応を待たず(PSL naïve)、診断後早期にGMAを導入することで副作用を回避した高い寛解導入率が期待できることが報告されている<sup>4-6)</sup>。

#### 3.2 施行回数の問題

GMAの有効性を高めるためには次に、保険認可時のプロトコルを見直して更なる有効率の向上が期待できる治療スタイルの確立が望まれる。見直しの対象の一つに施行回数の問題である。保険認可時は基本的には週1回法という規定があったが、施行経験の積み重ねとともにGMAはPSLと比べ臨床効果発現までに期間を要し即効性、迅速性では劣るという欠点明らかになった。実際、臨床効果が発現するまでに3~5回の施行が必要であり当初の保険適用である週1回法の運用では少なくとも2週間以上の経過観察が必要となり手術回避のために迅速な効果発現が求められるPSL抵抗性の重症難治例においては不向きであると考えられた。そこで、本療法の治療効果を迅速に引き出すための工夫として施行間隔を短縮して週2回行う方式を採用したところ寛解導入率が向上し寛解導入までの期間、入院期間も短縮した<sup>7)</sup>。さらに、その後

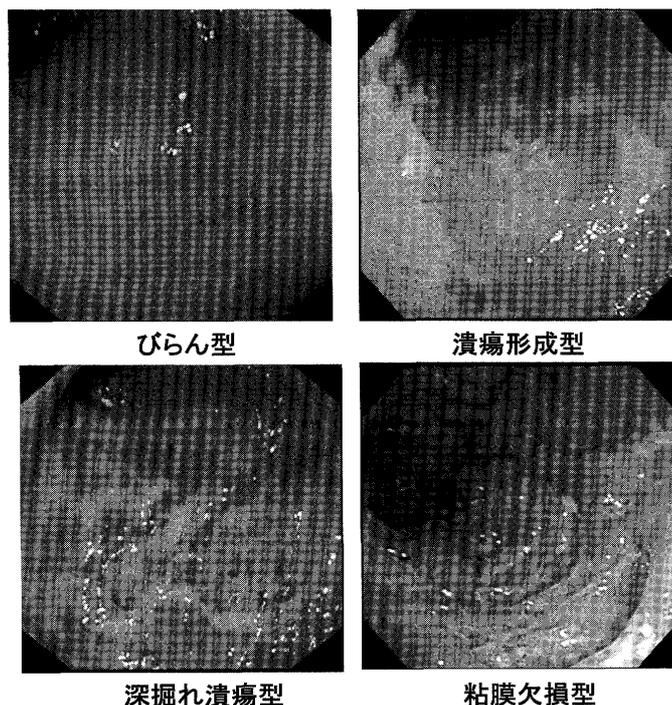
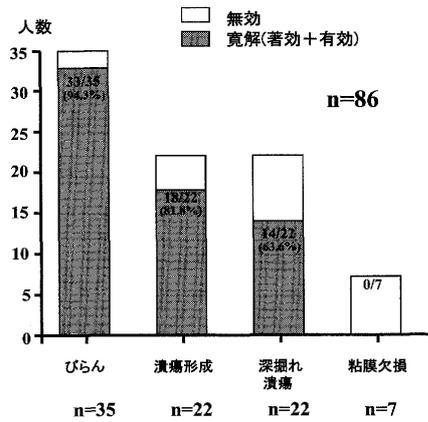


図1 大腸内視鏡所見型分類

GMAによる寛解導入率



寛解導入症例中のGMA単独症例の割合

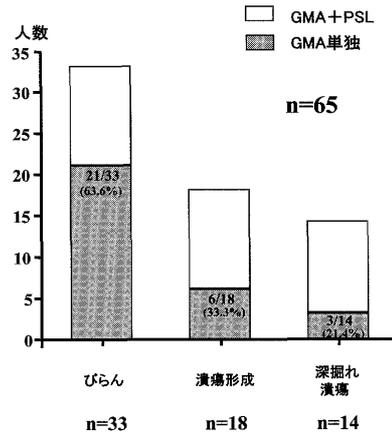


図2 内視鏡所見に基づいたGMAの有効性

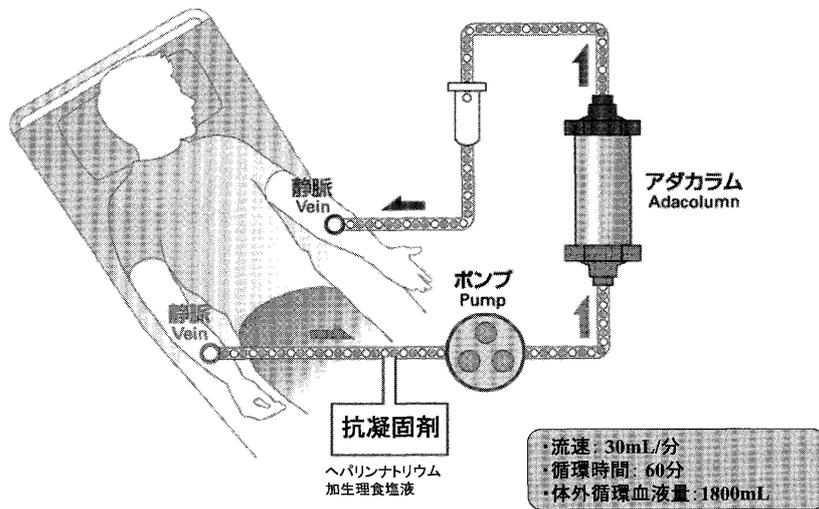


図3 GMA治療の実際

の大規模な多施設共同無作為割付比較試験の施行により週2回法の有用性が証明され<sup>8,9)</sup>, 2010年4月にはGMAの週1回法の規定がはずれいわゆる集中治療が保険上も可能となった。

### 3.3 処理量の問題

GMAの有効性を高める上で議論しなければならない残された問題として1回のGMAにおける血液処理量の問題がある。保険認可時よりGMAは流速30mL/分で60分間血液を還流させるため1回の体外循環血液流量は原則1,800mLとほぼ一定である(図3)。しかし、例えば体格の良い欧米人において日本人と同等の処理量でGMAを施行して同様の治療効果が期待できるかどうかは疑問である。UCの厚生労働省の治療指針においてもPSLの投与では体重(kg)当り1.0~1.5mgと体重を考慮した投与量が設定されている。そこで筆者らは今回患者の体重に着目して、体重

に応じて血液処理量を変える新たなGMA(高処理法GMA)を考案し、高処理法GMAの有効性と安全性について検討した。

#### 3.3.1 方法

2007年9月から2010年3月までに当院にてGMAを導入した中等症以上の活動期UC患者60例を対象とし通常群の1回の治療における体外循環血液量は従来通り30mL/分×60分とほぼ一定とした。一方、高処理群では体重(kg)当り60mLの血液を処理することにした。治療は原則週1~2回法により最大10回まで施行しGMA導入前と終了時のRachmilewitzのCAI, EIにより臨床的および内視鏡的治療効果を判定した。CAI≤4かつEI≤3までの改善を認めたものを著効, CAI>4でも臨床症状が明らかに改善したものを有効, 症状の改善を認めないものまたは悪化症例は無効と判定し2群間での有効性と安全性について比

表1 対象：GMAを導入した中等症以上の潰瘍性大腸炎60例

	通常群	高処理群	p value
例数	30	30	
平均年齢	29.6±10.7	32.7±10.3	NS*
平均体重 (kg)	56.5±13.1	54.3±9.7	NS*
平均処理量 (mL)	1,800	3,260±581	
平均CAI	9.1±2.4	9.6±2.6	NS*
平均EI	9.2±1.8	9.4±1.3	NS*
左側型/全大腸炎型	8/22	11/19	

\*NS=not significant.

社会保険中央総合病院 2007年9月～2010年3月.

表2 結果

	通常群 (n=30)	高処理群 (n=30)
著効	19	25
有効	7	4
無効	4	1
著効率 (%)	63.3	83.3

著効：CAI≤4かつEI≤3までの改善を認めたもの。

有効：CAI&gt;4であるが症状の改善を認めたもの。

無効：症状の改善を認めないもの。

較検討した。

### 3.3.2 結果

通常群30例の平均体重は56.5±13.1kgであった。一方、高処理群30例の平均体重は54.3±9.7kgで通常群と差を認めなかったが平均処理量は3,260±581mLであり通常群の約1.8倍であった。他の平均年齢、平均CAI、平均EIなど臨床背景に2群間で差を認めなかった(表1)。2群間で著効、有効率を検証すると通常群30例中の著効例は19例(63.3%)、有効例は7例(23.3%)、無効例は4例(13.4%)であった。一方、高処理群30例を検証すると著効例25例(83.3%)、有効例4例(13.4%)、無効例1例(3.3%)であり高処理群で有効、著効症例が多く認められた(表2)。実際、GMA導入前後のCAIによる臨床的活動性を比較検討すると通常群の平均CAIは9.1±2.4から4.0±2.1までの低下であったが、高処理群では9.6±2.6から2.3±2.1まで低下しており有意差を認めた( $p<0.05$ )。また、EIにより同様に内視鏡的活動性を比較検討すると通常群の平均EIは9.2±1.8から4.5±2.3までの低下であるのに対し高処理群では9.4±1.3から2.1±2.1まで低下しており内視鏡的寛解導入においても高処理群が優っていた( $p<0.01$ ) (図4)。次に、高処理群における白血球の吸着率について検証した。通常法のGMAにて終了となる60分経過時とGMA終了時の2ポイントでの高処理法GMAの白血球のカラム前

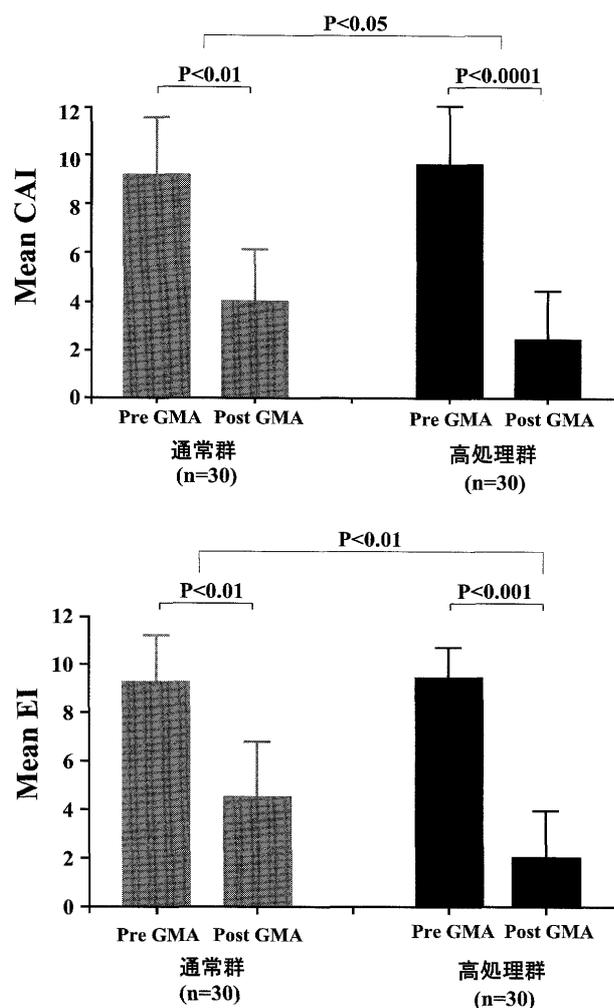


図4 Clinical Activity Index (上), Endoscopic Index (下)

(流入部)と後(流出部)の平均白血球数を比較検討すると60分経過時の白血球は7,800±2,200/μLから5,700±2,000/μLへと減少していた( $p<0.01$ )。一方、GMA終了時(平均109分)においても白血球数は8,100±2,300/μLから6,900±2,000/μLへと減少しており( $p<0.01$ )、GMAを60分以上施行してもカラムの吸着能は保たれていることが示唆された(図5)。最後に副作用・有害事象の発現率について検証した。高処理法の場合1回の平均循環時間は109分と通常法の約2倍であったが、認められた副作用は顔面紅潮、頭痛など軽微なもので治療の中止を必要とするような大きな副作用は認めず通常群と差を認めなかった。図6に高処理法GMAが著効した症例の大腸内視鏡所見を提示する。

## 4. 考 察

血球成分除去療法は患者の末梢血から体外循環装置を用いて白血球系細胞を吸着除去することにより免疫

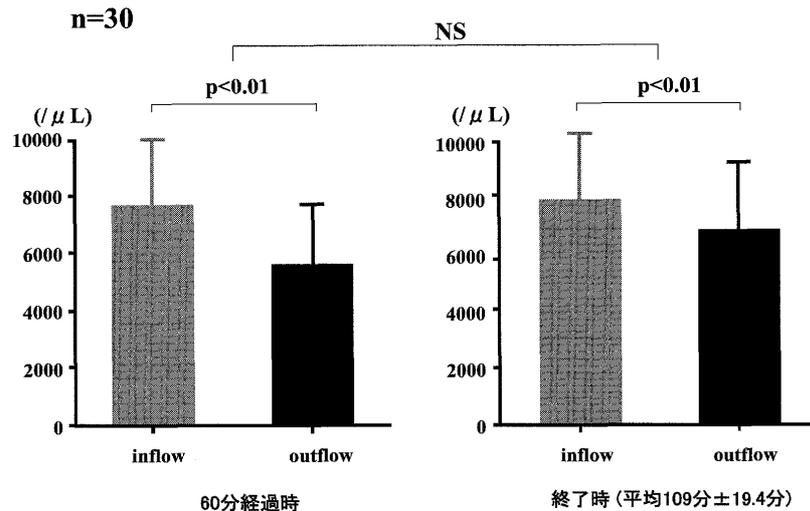


図5 高処理法 GMA におけるカラム前後の平均白血球数

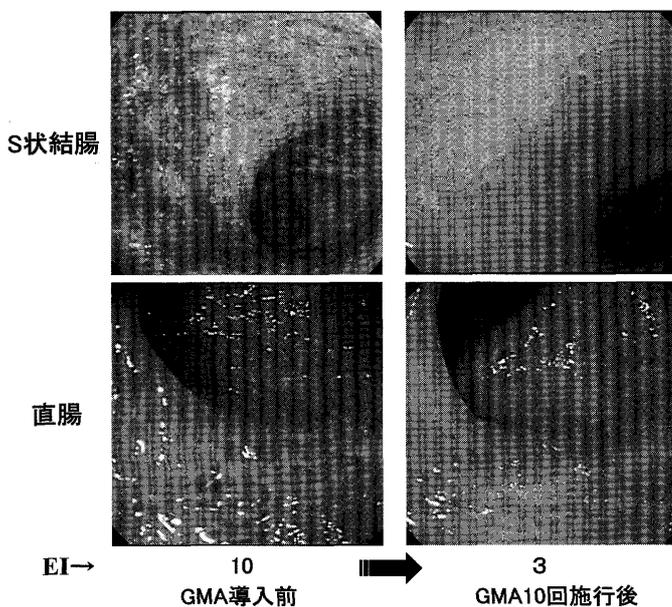


図6 高処理法 GMA 著効症例の大腸内視鏡所見

症例の患者背景：34歳，男性，再燃寛解型，体重70kg，1回の血液処理量：4,200mL，循環時間：140分。

学的な過剰反応を抑制し炎症を沈静化させる本邦で開発された治療法である。アダカラム®を用いたGMAでは顆粒球の65%，単球の55%が選択的に吸着される。当初は顆粒球や単球を吸着除去することによる量的変化にて抗炎症作用などの臨床効果が発現すると考えられていたが，現在ではカラム通過前後で活性酸素産生能の低下，顆粒球表面の接着分子発現の低下や炎症性サイトカイン産生能の低下などが認められることから炎症局所に浸潤しにくい顆粒球に質的に変化することで炎症が是正されると考えられている<sup>10-16)</sup>。

また，副作用の発現については保険認可前の多施設共同無作為割付比較試験においてGMAで改善以上の

効果を認めた症例は58.5%あり薬物治療と同等以上の臨床的有効性が確認されたが，一方で副作用発現率は8.5%で薬物療法の42.9%と比べ有意に低く安全性が証明されている<sup>2)</sup>。この結果を踏まえて1回当たり30mL/分×60=1,800mLの体外循環を週1回法で5回を1クールとして原則2クール10回までの連続施行が重症/劇症例とPSL抵抗/依存性例の寛解導入に認可されたが，その後臨床の場で当初の適用，運用では有効性の向上が望めないことが明らかになり有効性を増大させるための治療工夫，臨床研究が行われた。

有効性を増大するためにはまず，寛解導入できそうな症例を選ぶことが重要である。GMAの適用は臨床的重症度分類の重症，劇症例となっているが中毒性巨大結腸症を呈して手術が差し迫っているような劇症患者に週1回法でGMAを施行しても手術の回避は困難であり，Hb<8.0g/dLの著明な貧血が進行した重症例にはむしろGMAの施行は禁忌である。実際，治験時でもHb<8.0g/dLの著明な貧血を呈する患者は除外基準症例となっている。したがって，重症度分類から選別すれば中等症，重症の一部がGMAの適応となる。次に内視鏡所見からの適応基準であるが，内視鏡所見分類による深掘れ潰瘍，粘膜欠損型は自験例からも明らかなようにGMAの有効性は低いと考えられる。深掘れ潰瘍の中にはもちろんGMAとPSL中等量の併用で寛解導入できる症例もあるが，PSLを投与しても最初から抵抗性が予想される粘膜欠損型は免疫調節剤CsAの適用となる。内視鏡所見から診た場合，GMAの有効性が期待できるのはびらん型，浅い潰瘍形成型と考えられる。

GMAの有効性を増大させるためには次に保険認可

時のプロトコルを見直して有効率が向上する運用に改良，工夫することが重要である。その一つに施行回数，期間の問題がある。施行経験の積み重ねとともに PSL と比べ GMA では臨床効果発現までの期間を要するため即効性，迅速性という点では薬物療法には劣るという欠点が明らかになった。そこで，本療法の治療効果を迅速に引き出すための工夫として施行間隔を短縮して週 2 回法を用いることが一般的となった。実際，週 2 回法の導入で寛解導入率の向上が確かめられその後の多施設共同無作為割付比較試験の結果を踏まえて 2010 年 4 月に週 1 回法の規定がはずれ集中治療が保険上可能となった。保険適用上は 10 回までなら GMA の毎日の連続施行も可能であるが，毎日施行すると患者側の Quality of life (QOL) の低下も危惧されるので，週 3 回法が QOL とワンランク上の有効性をめざした最適な施行回数と筆者らは考えており集中治療が必要な入院患者の場合は現在週 3 回法を用いている。

アダカラム<sup>®</sup>の施行頻度の問題はようやくクリアされたがまだ black box となっている残された課題に血液処理量の問題がある。アダカラム<sup>®</sup>の 1 回当りの治療における血液処理量に関する検討では通常処理量より高処理法の方が有効であったとの報告もある<sup>17,18)</sup>。しかし，これまでの報告は一定の高処理量での検討であり患者の体重を考慮していない。例えば 30 kg の小児に対する GMA 処理量 1,800 mL と体重 60 kg の成人の処理量 1,800 mL が 1 回の体外循環で患者に及ぼす治療効果が等しいとは言いがたい。重症 UC 患者に投与する PSL も厚生労働省の治療指針において 1~1.5 mg/kg と体重を考慮した投与量が設定されている。以上より筆者らは UC の病態に基づいて体重により処理量を変えろという高処理法を考案してその有効性と安全性を検討してみた。当院の 60 例の検討でも通常法での著効率が 63.3% であるのに対し高処理法では 83.3% と高い著効率を示した。臨床的活動指数，内視鏡的活動指数を用いた解析でも高処理法の有用性が示唆された。一方，高処理法では例えば体重 60 kg の患者の場合は  $60 \text{ mL/kg} \times 60 \text{ kg} = 3,600 \text{ mL}$  の処理量となるが，流速は 30 mL/分と原則一定であることから GMA による循環時間が 120 分と通常法の 2 倍となり副作用発現頻度の増加が予想された。しかし，患者に実施したアンケートでも 120 分まで循環時間を延長することによる不満はなかった。さらに副作用の発現に関しても通常法と大きな差はなくいずれも鎮痛剤など

で対処可能で途中中止となった症例がなかったことより安全性の面でも問題ない治療スタイルと考えられる。また，循環時間を 2 倍近く延長して GMA を施行する場合アダカラム<sup>®</sup>自体の顆粒球の吸着能について検証する必要がある。通常法の場合は 60 分で終了となるが，高処理法の場合は 60 分以上アダカラム<sup>®</sup>を継続使用するので吸着能の低下が危惧される。そこで高処理法において 60 分経過時と終了時（平均 109 分）のカラム前後の血液から採取した平均白血球数を検証したところ 60 分経過時 ( $7,800 \pm 2,200/\mu\text{L}$ ) →  $5,700 \pm 2,000/\mu\text{L}$ ) と同様，終了時でも  $8,100 \pm 2,300/\mu\text{L}$  から  $6,900 \pm 2,000/\mu\text{L}$  と有意に減少しており 60 分以上継続使用してもアダカラム<sup>®</sup>の吸着能は維持されていることが証明された。症例は 34 歳男性でこれまで通常法の GMA で寛解導入できるも再燃を繰り返してきたが，今回高処理法導入により寛解後も再燃なく長期寛解を維持している。高処理法 GMA により臨床的のみならず内視鏡的寛解導入（粘膜治癒）が得られたためであり高処理法 GMA は長期寛解維持の点からも有用であることが示唆された。

## 5. おわりに

アダカラム<sup>®</sup>による GMA が活動期 UC の治療目的で保険認可され 10 年経過した。GMA は PSL などの薬物療法，外科的治療に次ぐ第 3 の治療として登場したが，治療法の工夫により寛解導入率は向上し今日では PSL に代わる標準的初期治療法に位置づけられている。また，2009 年 1 月にはクローン病にも適用が拡大し GMA は Inflammatory bowel disease (IBD) 治療の臨床の場で広く導入されている。当初は週 1 回という規定があったが，多施設共同比較試験による集中治療法の有効性の報告などから UC においては 2010 年 4 月に週 1 回法の規定がなくなり集中治療が保険上でも可能となり，ワンランク上の有効性をめざした GMA の最適化は加速されたと言っても過言ではない。残された血液処理量の問題についてはこれまで考察した文献は少ない。体重を考慮した高処理法による GMA 治療は UC の病態に立脚した治療法であり，UC 患者の QOL 向上に寄与する安全でワンランク上の有効性が期待できる治療戦略に成り得ると考えられる。

## 文 献

- 1) Ohara M, Saniabadi AR, Kokuma S, et al: Granulocytapher-

- resis in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Artif Organs* **21**: 989-994, 1997
- 2) 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一. *日アフエレシス会誌* **18**: 117-131, 1999
  - 3) Rachmilewitz D: Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomized trial. *Br Med J* **298**: 82-86, 1989
  - 4) 鈴木康夫, 吉村直樹, 神津照雄, 他: 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. *日アフエレシス会誌* **19**: 17-23, 2000
  - 5) Suzuki Y, Yoshimura N, Saniabadi AR, et al: Selective granulocyte and monocyte adsorptive apheresis as a first-line treatment for steroid naïve patients with active ulcerative colitis. A prospective uncontrolled study. *Dig Dis Sci* **49**: 565-571, 2004
  - 6) Suzuki Y, Yoshimura N, Saniabadi AR, et al: A retrospective search for predictors of clinical response to selective granulocyte and monocyte apheresis in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* **51**: 2031-2038, 2006
  - 7) 鈴木康夫, 吉村直樹: 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—. *日アフエレシス会誌* **24**: 146-152, 2005
  - 8) Sakuraba A, Sato T, Naganuma M, et al: A pilot open-labeled prospective randomized study between weekly and intensive treatment of granulocyte and monocyte adsorption apheresis for active ulcerative colitis. *J Gastroenterol* **43**: 51-56, 2008
  - 9) Sakuraba A, Motoya S, Watanabe K, et al: An open-label prospective randomized multicenter study shows very rapid remission of ulcerative colitis by intensive granulocyte and monocyte adsorptive apheresis as compared with routine weekly treatment. *Am J Gastroenterol* **104**: 2990-2995, 2009
  - 10) Zhou MJ, Brown EJ: CR3 and FcγRIII cooperate in generation of a neutrophil respiratory burst: Requirement for FcγRIII and tyrosine phosphorylation. *J Cell Biol* **125**: 1407-1416, 1994
  - 11) Walcheck B, Kahn J, Fisher JM, et al: Neutrophil rolling altered by inhibition of L-selectin shedding *in vitro*. *Nature* **380**: 720-723, 1996
  - 12) Voice JK, Lachmann PJ: Neutrophil Fcγ and complement receptors involved in binding soluble IgG immune complexes and in specific granule release induced by soluble IgG immune complexes. *Eur J Immunol* **27**: 2514-2522, 1997
  - 13) 鈴木康夫, 吉村直樹, 齋藤 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. *日アフエレシス会誌* **20**: 17-26, 2001
  - 14) Takeda Y, Hiraishi K, Takeda H, et al: Cellulose acetate beads induce release of interleukin-1 receptor antagonist, but not tumor necrosis factor-alpha or interleukin-1 beta in human peripheral blood. *Inflamm Res* **52**: 287-290, 2003
  - 15) Takeda Y, Shiobara N, Saniabadi AR, et al: Adhesion dependent release of hepatocyte growth factor and interleukin-1 receptor antagonist from human blood granulocytes and monocytes: evidence for the involvement of plasma IgG, complement C3 and beta2 integrin. *Inflamm Res* **53**: 277-283, 2004
  - 16) 花井洋行, 飯田貴之, 竹内 健, 他: 炎症性腸疾患に対する顆粒球・単球除去療法—有効性とそのメカニズム—. *日アフエレシス会誌* **28**: 21-30, 2009
  - 17) 白井孝之, 寺岡宏倫, 齊藤哲朗, 他: 潰瘍性大腸炎 (UC) のステロイドの離脱における顆粒球吸着療法 (GCAP). *消化器* **37**: 446-450, 2005
  - 18) Kanke K, Nakano M, Hiraishi H, et al: Clinical evaluation of granulocyte/monocyte apheresis therapy for active ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* **36**: 811-817, 2004