

総 説

皮膚疾患に対する顆粒球吸着除去療法

金 蔵 拓 郎

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学

Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis for Skin Diseases

Takuro Kanekura

Department of Dermatology, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

Summary Granulocyte and monocyte adsorption apheresis (GCAP), an extracorporeal apheresis instrument using a column containing cellulose acetate beads, was initially approved for the treatment of ulcerative colitis. We carried out a clinical study to assess the therapeutic effectiveness of GCAP in patients with neutrophilic dermatoses such as pyoderma gangrenosum which is often associated with ulcerative colitis, Behçet's disease, Sweet's disease, pustular psoriasis, psoriatic arthropathy, cutaneous allergic vasculitis, Reiter's disease, adult onset Still's disease, and leg ulcer associated with rheumatic arthritis. The effect of GCAP on skin lesions and arthropathy was assessed in 73 and 26 patients, respectively. Of 73 patients, 63 (86.3%) benefited from GCAP. Improvement of arthropathy was observed in 21 of 26 patients (80.8%).

On the basis of the results of our clinical study, a multi center study on GCAP for pustular psoriasis was designed. The study period was from December 2009 to July 2011. For this study, 11 facilities participated and 15 patients were enrolled. The severity index was decreased from 8.6 ± 1.3 to 4.0 ± 0.3 with statistical significance ($p=0.0027$). Adverse events were recorded in 3 patients but no severe events were observed. This multi center study clearly proved the effectiveness and safety of GCAP for pustular psoriasis.

Key words: granulocyte and monocyte adsorption apheresis, neutrophilic dermatosis, pustular psoriasis, multi-center study

1. はじめに

好中球は細菌や真菌に対する感染防御など生体防御機構に与る細胞で、炎症刺激を受けると局所に向かって遊走・集積し、活性酸素や加水分解酵素を放出することによって病原微生物を貪食、殺菌したり周辺組織に障害を与えたりする。一方微生物の侵入とは関係なく、好中球が無菌的に活性化され組織に浸潤・集積する病態もある。潰瘍性大腸炎や関節リウマチがその代表的なもので、皮膚疾患では壊疽性膿皮症、ベーチェット病、スウィート病、隆起性持久性紅斑などいわゆる好中球性皮膚症、尋常性乾癬、膿疱性乾癬、掌蹠膿疱症、関節症性乾癬、膿疱症関連骨関節症など乾癬とその類縁疾患群、結節性動脈炎、皮膚アレルギー性血管炎など組織学的に白血球破砕性血管炎 (leukocytoclastic vasculitis) の病理像を呈する血管炎症候群等がこの範疇に含まれる。これらの疾患ではいずれも従来の治療に抵抗性を示す難治例が多い。

顆粒球吸着除去療法 (Granulocyte and monocyte adsorption apheresis: GCAP) は酢酸セルロースビーズを充填したカラムを用いる体外循環療法で、炎症組織に集積し病因となっている顆粒球・単球の除去とその細胞機能の制御を目的として開発され、2000年に潰瘍性大腸炎に対して保険の適応を受けた¹⁾。我々は上述の皮膚疾患に対する顆粒球吸着除去療法の効果に関する臨床研究を展開し優れた結果を報告してきた²⁻¹¹⁾。また酢酸セルロースビーズ表面に吸着された補体 iC3b と、活性化した好中球がその表面に発現している接着分子 Mac-1 の結合を介して活性化した病的好中球のみが選択的に吸着・除去される機序についても明らかにした¹²⁾。我々の臨床研究と基礎的研究の成果を踏まえ2010年からGCAPの膿疱性乾癬に対する全国多施設共同試験が実施され、有効性と安全性が示された。共同試験の結果を受けて顆粒球吸着除去療法の膿疱性乾癬に対する適応が承認され2012年10月に保険に収載された。

2. 顆粒球吸着除去療法的好中球性皮膚疾患に対する臨床効果の検討

本療法は体外循環療法であるため二重盲検，プラセボ対照試験を行うことは困難である。したがって有効性と安全性を確認する第二相試験的な研究デザインとし，将来の多施設共同試験の基礎データとして耐え得る結果を集積することを目的とした。

2.1 対象疾患・患者

本研究では皮膚症状を73例，関節症状を26例で検討した。内訳はそれぞれ以下の通りである。皮膚症状は膿疱性乾癬36例，ベーチェット病13例，壊疽性膿皮症10例，SLE3例，結節性紅斑，皮膚アレルギー性血管炎，稽留性肢端皮膚炎，スウィート病各2例，ライター病，成人ステイル病，関節リウマチに伴う下腿潰瘍各1例。関節症状は関節症性乾癬21例，ベーチェット病，スウィート病，ライター病，成人ステイル病，下腿潰瘍を伴う関節リウマチ各1例。なお，この臨床研究は鹿児島大学医学部・歯学部附属病院臨床研究倫理委員会の承認を得て実施され，本人の同意が得られた症例のみを対象とした。

2.2 顆粒球吸着除去療法

酢酸セルロースビーズを充填したカラム (Adacolumn®; JIMRO) を用い，1回の治療で毎分30mlの流量で60分間，合計1,800mlの血液を循環させた。血液は肘静脈から脱血しカラムを通し対側の肘静脈に返血する。5日ないし7日に1回，合計5回施行し効果を判定した。5回終了時に改善傾向がみられる場合は10回を上限に治療を追加した。

2.3 臨床効果の評価法

皮膚病変の程度は，皮疹の大きさ，色調，数の他覚症状および自覚症状に基づいた overall lesional assessment (OLA) を用い，4：高度，3：中等度，2：軽度，1：軽微，0：症状なしの5段階で評価し，4段階改善を著効，2～3段階改善を有効，1段階改善をやや有効，改善なしを無効と判定した。関節症状は visual analogue scale (VAS) で評価し，VASが20%以下に改善したものを著効，50%以下に改善したものを有効，90%以下に改善したものをやや有効，10%未満の改善を無効と判定した。

また治療の前後で白血球数，好中球数，CRP値，および末梢血好中球上の Mac-1 の発現量を比較した。

表1 皮膚症状に対する顆粒球吸着除去療法の効果

疾患名	症例数	著効	有効	やや有効	無効
膿疱性乾癬	36	6	16	9	5
ベーチェット病	13	3	6	3	1
壊疽性膿皮症	10	3	4	3	
SLE	3		1		2
結節性紅斑	2	1	1		
皮膚アレルギー性血管炎	2	1	1		
稽留性肢端皮膚炎	2		1		1
スウィート病	2		1		1
ライター病	1		1		
成人ステイル病	1		1		
関節リウマチ+下腿潰瘍	1		1		
合計	73	14	34	15	10

2.4 結果

2.4.1 皮膚症状

皮膚症状に対する治療の結果を表1に示す。73例中膿疱性乾癬6例，ベーチェット病3例，壊疽性膿皮症3例，結節性紅斑，皮膚アレルギー性血管炎各1例の計14例(19.2%)で著効が得られた。有効と判定されたものは膿疱性乾癬16例，ベーチェット病6例，壊疽性膿皮症4例，他の8疾患で各1例の計34例(46.6%)であった。膿疱性乾癬9例，壊疽性膿皮症，ベーチェット病各3例の計15例(20.5%)ではやや有効であった。無効例は膿疱性乾癬5例，ベーチェット病1例，SLE2例，稽留性肢端皮膚炎1例，スウィート病1例の計10例(13.7%)であった。悪化例はなかった。73例全体では有効以上が65.8%，やや有効を加えると86.3%であった。

疾患別に見ると，膿疱性乾癬では36例中著効6例(16.7%)，有効16例(44.4%)，やや有効9例(25.0%)，無効5例(13.9%)，ベーチェット病では13例中著効3例(23.1%)，有効6例(46.2%)，やや有効3例(23.1%)，無効1例(7.7%)，壊疽性膿皮症では10例中著効3例(30.0%)，有効4例(40.0%)，やや有効3例(30.0%)であった。

2.4.2 関節症状

関節症状に対する治療の結果を表2に示す。26例中関節症性乾癬3例，ベーチェット病1例，成人ステイル病1例の計5例(19.2%)で著効が得られた。有効は関節症性乾癬8例，ライター病1例，関節リウマチ1例の計10例(38.5%)で，やや有効は関節症性乾癬6例(23.1%)であった。関節症性乾癬4例，スウィート病1例の計5例(19.2%)では無効であった。悪化例はなかった。26例全体では有効以上が57.7%，

表2 関節症状に対する顆粒球吸着除去療法の効果

疾患名	症例数	著効	有効	やや有効	無効
関節症性乾癬	21	3	8	6	4
ベーチェット病	1	1			
スウィート病	1				1
ライター病	1		1		
成人ステイル病	1	1			
関節リウマチ+下腿潰瘍	1		1		
合計	26	5	10	6	5

やや有効を加えると 80.8%であった。

関節症性乾癬では 21 例中著効 3 例 (14.3%)、有効 8 例 (38.1%)、やや有効 6 例 (28.6%)、無効 4 例 (19.0%) であった。

2.4.3 検査項目

白血球数, 好中球数, CRP 値および末梢血好中球上の Mac-1 の発現量の平均値は治療前後でそれぞれ 8,048/mm³ と 6,983/mm³, 5,625/mm³ と 4,555/mm³, 2.58 mg/dL と 1.48 mg/dL, 34.5 MFI (平均蛍光強度) と 20.2 MFI でいずれも有意に低下した。

2.4.4 副作用

今回治療を行った全例で重篤な副作用はみられなかった。

3. 顆粒球吸着除去療法 (GCAP) の膿疱性乾癬に対する多施設共同試験¹³⁾

以上の我々の臨床研究の結果を受けて多施設共同試験が計画された。対象疾患は日本皮膚科学会の診療ガイドラインで重症度判定基準が明確に定められている膿疱性乾癬とした¹⁴⁾。

3.1 実施施設および試験期間

表 3 に示す全国の 11 施設で 2009 年 12 月から 2011 年 7 月まで実施した。

3.2 対象

3.2.1 選択基準

①「膿疱性乾癬 (汎発型) 診療ガイドライン 2008 年版」に準じて, 次の 1)~3) を満たす, 膿疱性乾癬 (汎発型あるいは限局型) と診断された患者

- 1) 発熱あるいは全身倦怠感等の全身症状を伴う。
- 2) 全身または広範囲 (限局型の場合は身体の一部; 多くは掌蹠) の潮紅皮膚面に無菌性膿疱が多発し, ときに融合し膿海を形成する。
- 3) 病理組織学的に Kogoj 海綿状膿疱を特徴とする好中球性角層下膿疱を証明する。

表3 多施設共同試験参加施設

旭川医科大学病院
鹿児島大学医学部歯学部付属病院
岐阜大学医学部付属病院
順天堂大学医学部附属順天堂医院
順天堂大学医学部附属浦安病院
聖路加国際病院
東京逓信病院
名古屋市立大学病院
兵庫医科大学病院
横浜市立大学附属病院
横浜市立大学附属市民総合医療センター

②「膿疱性乾癬 (汎発型) 診療ガイドライン 2008 年版」に定められる重症度判定スコアを準用して, 次の 1)~2) を満たす “中等症以上” の患者

1) 「皮膚症状」および「全身症状・検査所見」の評価の合計が 7 点以上。

2) 「皮膚症状」の評価のうち “膿疱を伴う紅斑面積” のスコアが 2 点以上。

③体重が 25 kg 以上の患者

④体外循環の施行が可能な患者

⑤治験参加にあたって本人または代諾者による同意を文書によって得られた患者

3.2.2 除外基準

①顆粒球数が 2,000 個/mm³ 以下の患者

②重篤な貧血の患者 (Hb ≤ 8 g/dL)

③低血圧症の患者 (収縮期血圧 ≤ 80 mmHg)

④抗凝固剤過敏症の既往のある患者

⑤重篤な心血管系疾患, 肝障害, 腎障害を有する患者

⑥赤血球減少 (RBC ≤ 300 万/mm³), 極度の脱水 (RBC ≥ 600 万/mm³), 凝固系亢進 (Fib ≥ 700 mg/dL) が認められる患者

⑦明らかな感染症を有する患者

⑧新生児, 乳児の患者

⑨妊娠中, 授乳中および治験期間中に妊娠を希望する女性の患者

⑩ベースライン検査・観察日から起算して,
・前 168 日 (6 ヶ月) 以内に治験薬の投与あるいは治験機器 (体外循環を行う機器または原疾患の治療に用いる機器) の使用がある患者

・前 168 日 (6 ヶ月) 以内に体外循環療法を受けた患者

・前 56 日 (8 週間) 以内に生物製剤の投与がある患者

表4 重症度判定スコア
 〈重症度判定スコア：皮膚症状〉

皮膚症状	高度	中等度	軽度	なし
紅斑面積*	3点	2点	1点	0点
膿疱を伴う紅斑面積**	3点	2点	1点	0点
浮腫の面積**	3点	2点	1点	0点

* 体表面に対する面積 % (高度：75% 以上, 中等度：25 以上～75% 未満, 軽度：25% 未満).

** 体表面に対する面積 % (高度：50% 以上, 中等度：10 以上～50% 未満, 軽度：10% 未満).
 限局型の場合は体表面ではなく, 両手掌・足底の面積を合わせて 100% として算出する. なお, 面積の算出は手掌を体表面積の 1% として勘案する.

〈重症度判定スコア：全身症状・検査所見〉

全身症状・検査所見	2点	1点	0点
体温 (°C)	38.5 以上	37 以上 38.5 未満	37 未満
白血球数 (/ μ L)	15,000 以上	10,000 以上 15,000 未満	10,000 未満
CRP (mg/dL)	7.0 以上	0.3 以上 7.0 未満	0.3 未満
血清アルブミン (g/dL)	3.0 未満	3.0 以上 3.8 未満	3.8 以上

- ・前 14 日以内に下記を投与開始した患者 (外用剤の場合は別の患部への塗布も新たな開始とみなす), あるいは容量を変更した患者
- ・エトレチナート, シクロスポリン, メトトレキサート, 当該疾患治療のための外用剤 (ステロイド外用剤, ビタミン D₃ 外用剤等)
- ・前 14 日以内に光線療法 (PUVA, UVA, UVB) を実施した患者
- ・前 7 日以内にステロイド経口剤を投与開始した患者, あるいは容量を変更した患者
- ・前 7 日以内に非ステロイド性抗炎症剤 (外用剤を除く) の投与がある患者

① 治験責任医師あるいは分担医師が不適当と判断した患者

3.3 試験デザイン

オープン, シングル試験とし, 15 例 (汎発型 10 例以上) を目標症例数とした. GCAP による体外循環は, 1 週間に 1 回の頻度で 5 週連続で行った.

3.4 有効性評価項目および評価・判定方法

3.4.1 主要有効性評価項目

GCAP 最終使用日 (GCAP 使用 5 回目) から 14 日後にあたる日を「治験の判定日」とし, 治験の判定日の有効率を主要な有効性評価項目とする.

3.4.2 副次的有効性評価項目

GCAP 使用 3 回目の体外循環実施日を「副次的判定日」とし, 下記を副次的な有効性評価項目とする.

- ・副次的判定日における有効率
- ・DLQI の評価 (GCAP 使用前から治験の判定日の変化)

- ・重症度判定スコアの各評価項目の変化 (GCAP 使用前に対する GCAP 使用 3 回目および治験の判定日それぞれの変化)

- ・予後評価日 (有効例における治験の判定日から 56 日後) における病態評価 (治験の判定日からの持続効果)

3.4.3 有効性評価方法

「膿疱性乾癬 (汎発型) 診療ガイドライン 2008 年版」に示される“重症度判定スコア” (表 4) を用いて, GCAP 使用前 (ベースライン検査・観察日: 1 回目の治療開始前 7 日以内) と GCAP 使用后 (治験の判定日または副次的判定日あるいは中止日) の重症度をスコア化する. 限局型の「皮膚症状」の評価については, 両手掌足底の面積を 100% として重症度をスコア化する.

3.5 安全性の判定方法

初回 GCAP 使用日から治験の中止日, 治験の判定日もしくは予後調査日までの期間中に発生した脱血不良・血管確保困難等の不具合, 有害事象および副作用の発現件数, 発現例数, 発現率を調査し, 総合的に GCAP の安全性を判定する.

3.6 結果

3.6.1 症例数

試験実施症例数は 15 例であった. 1 例は 1 回目の体外循環療法後脱落したため, 有効性は 14 例, 安全性は 15 例で評価した.

3.6.2 有効性 (表 5)

3.6.2.1 皮膚症状

紅斑面積は $76.8 \pm 13.7\%$ が $47.9 \pm 30.7\%$ ($p = 0.0042$),

表5 膿疱性乾癬に対する顆粒球吸着除去療法の有効性

皮膚症状	前	後	p 値
紅斑面積 (%)	76.8±13.7	47.9±30.7	0.0042
膿疱を伴う紅斑面積 (%)	24.7±12.8	5.2±8.1	0.0031
浮腫の面積 (%)	26.3±19.1	6.4±11.0	0.0014
全身症状・検査所見	前	後	p 値
体温 (°C)	36.7±0.35	36.6±0.54	NS
白血球数 (/μL)	1.06±0.37	1.02±0.28	NS
CRP (mg/dL)	1.25±1.62	1.37±3.27	NS
血清アルブミン (g/dL)	3.9±0.3	4.0±0.3	NS
重症度スコア	8.6±1.3	4.0±3.6	0.0027

Results are represented as mean±SD (n=14). Statistics: Paired t test. NS: not significant.

膿疱を伴う紅斑面積は 24.7±12.8% が 5.2±8.1% (p=0.0031), 浮腫の面積は 26.3±19.1% が 6.4±11.0% (p=0.0014) へといずれも有意に改善した。

3.6.2.2 全身症状・検査所見

体温, 白血球数, CRP 値, 血清アルブミン値いずれも有意な変化はみられなかった。

3.6.2.3 重症度スコア

皮膚症状と全身症状・検査所見を総合した重症度スコアは治療前が 8.6±1.3, 治療後が 4.0±0.3 (p=0.0027) で有意に改善しており GCAP の有効性が示された。

3.6.2.4 DLQI (Dermatology Life Quality Index)

治療前後の DLQI は 16.6±7.9 と 9.7±7.8 で GCAP により患者の QOL が改善することが示された。

3.6.3 安全性

副作用は 3 例で報告された。頭痛・めまいが 1 例で GCAP 治療との因果関係は“たぶん有”とされた。1 例で合併症(水疱性類天疱瘡)の悪化がみられたが因果関係は“不明”である。胸部陰影がみられたものが 1 例あり因果関係は“たぶん有”とされた。但し、この症例は GCAP 開始の 2 ヶ月前にインフリキシマブの投与歴があり、1 ヶ月前から試験終了時までメソトレキサートを併用されていた治療歴がある。いずれも重篤な副作用ではなく GCAP の安全性が示された。

3.6.4 多施設共同試験のまとめ

今回の多施設共同試験では GCAP の膿疱性乾癬に対する有効性と安全性が示された。本試験の結果、2012 年 5 月に製造販売が承認され、同年 10 月 1 日に保険収載された。

4. 考 察

我々は皮膚疾患に対する GCAP の臨床研究を重ね、

本療法が壊疽性膿皮症^{2,9)}, 膿疱性乾癬³⁾, 関節症性乾癬⁴⁾, 成人ステイル病⁶⁾, ベーチェット病⁷⁾, 関節リウマチに伴う下腿潰瘍⁸⁾, 皮膚アレルギー性血管炎¹⁰⁾, ライター病¹¹⁾に有用であることを報告してきた。また全国 11 施設で実施された膿疱性乾癬に対する多施設共同試験では GCAP の有用性が示された¹³⁾。比較試験はなされていないが、これらの臨床研究および多施設共同試験で得られた結果は近年使用されるようになった生物学的製剤にも劣らないと思われる。

GCAP の主要な奏効機序は TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8 などの炎症性サイトカインの血中レベルを低下させることである¹⁵⁾。血液を GCAP のカラムを通すと酢酸セルロースビーズの表面に補体 iC3b が吸着される。活性化した好中球の表面には iC3b のリガンドである接着分子 Mac-1 が発現しており、両者の結合を介して活性化した好中球のみが選択的に吸着・除去される¹²⁾。その結果、血中のサイトカインレベルが低下し病態が改善すると考えられる。以上の作用機序から GCAP が副作用の少ない安全な治療法であることが理解される。

GCAP の適応症の拡大に伴い小児と妊婦に対する安全性の確立が望まれる。小児と妊婦に対する系統的な臨床試験は未だになされていないが、炎症性腸疾患における市販後調査には 18 歳未満の症例が 27 例含まれており、18 歳以上の症例と比較して有効性と不具合の発生率には有意差がなく、副作用の発生率は有意に高いが重篤なものはないことが示された。また同じく炎症性腸疾患が GCAP で有効かつ安全に治療された小児および妊婦例の報告が蓄積されつつある¹⁶⁻²⁵⁾。

本稿では皮膚疾患に対する GCAP についてこれまでの臨床研究と多施設共同試験について紹介した。本療法は有効かつ安全な治療法であり、多くの皮膚疾患に対する有用性が期待される。皮膚疾患への適応の更なる拡大を目指して臨床研究を展開している。

著者の利益相反 (conflict of interest: COI) 開示: 本論文発表内容に関連して特に申告なし。

文 献

- 1) Saniabadi AR, Hanai H, Takeuchi K, et al: Adacolumn, an adsorptive carrier based granulocyte and monocyte apheresis device for the treatment of inflammatory and refractory diseases associated with leukocytes. Ther Apher Dial 2003; 7: 48-59
- 2) Kanekura T, Maruyama I, Kanzaki T: Granulocyte and monocyte adsorption apheresis for pyoderma gangrenosum. J Am Acad Dermatol 2002; 47: 320-1

- 3) Kanekura T, Yoshii N, Yonezawa T, et al: Treatment of pustular psoriasis with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *J Am Acad Dermatol* 2003; **49**: 329-32
- 4) Kanekura T, Kawabata H, Maruyama I, Kanzaki T: Treatment of psoriatic arthritis with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *J Am Acad Dermatol* 2004; **50**: 242-6
- 5) Kanekura T, Hashiguchi T, Mera Y, et al: Improvement of SLE skin rash with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *Dermatology* 2004; **208**: 79-80
- 6) Kanekura T, Terasaki K, Higashi Y, et al: Improvement of adult Still's disease with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *Clin Exp Dermatol* 2004; **29**: 410-2
- 7) Kanekura T, Gushi A, Iwata M, et al: Treatment of Behcet's disease with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *J Am Acad Dermatol* 2004; **51**: S83-7
- 8) Kanekura T, Mochitomi Y, Fujimoto S, et al: Granulocyte and monocyte adsorption apheresis for leg ulcers in a patient with rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2005; **52**: 1108-9
- 9) Kanekura T, Kawahara K, Maruyama I, Kanzaki T: Treatment of pyoderma gangrenosum with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *Ther Apher Dial* 2005; **9**: 292-6
- 10) Kanekura T, Yoshii N, Kawahara K, et al: Granulocyte and Monocyte adsorption apheresis for cutaneous allergic vasculitis. *Ther Apher Dial* 2006; **10**: 287-90
- 11) Yoshifuku A, Oyama K, Ibusuki A, et al: Granulocyte and monocyte adsorption apheresis as an effective treatment of Reiter's disease. *Clin Exp Dermatol* 2012; **37**: 241-4
- 12) Kanekura T, Hiraishi K, Kawahara K, et al: Granulocyte and monocyte adsorption apheresis (GCAP) for refractory skin diseases caused by activated neutrophils and psoriatic arthritis: Evidence that GCAP removes Mac-1-expressing neutrophils. *Ther Apher Dial* 2006; **10**: 247-56
- 13) Ikeda S, Takahashi H, Suga Y, et al: Therapeutic depletion of myeloid lineage leucocytes in patients with generalized pustular psoriasis indicates a major role for neutrophils in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* (in press)
- 14) 日本皮膚科学会/厚生労働省難治性疾患克服事業「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班」編, 膿疱性乾癬 (汎発型) 診療ガイドライン 2008 年版
- 15) Kashiwagi N, Sugimura K, Koiwai H, et al: Immunomodulatory effects of granulocyte and monocyte adsorption apheresis as a treatment for patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2002; **47**: 1334-41
- 16) Ruuska T, Wewer V, Lindgren F, et al: Granulocyte-monocyte adsorptive apheresis in pediatric inflammatory bowel disease: Results, practical issues, safety, and future perspectives. *Inflamm Bowel Dis* 2009; **15**: 1049-54
- 17) Martin de Carpi, Vilar P, Prieto G, et al: Safety and efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in pediatric inflammatory bowel disease: A prospective pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; **46**: 386-91
- 18) Kumagai M, Yamato Y, Maeda K, et al: Extracorporeal leukocyte removal therapy for patients with ulcerative colitis. *Pediatr Int* 2007; **49**: 431-6
- 19) Ikeda H, Ishimaru Y, Takayasu H, et al: Efficacy of granulocyte apheresis in pediatric patients with ulcerative colitis: A pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; **43**: 592-6
- 20) Mori K, Yoshihara T, Ando T, et al: Cytapheresis therapy for ulcerative colitis in three pediatric patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; **39**: 549-51
- 21) Tomomasa T, Kobayashi A, Kaneko H, et al: Granulocyte adsorptive apheresis for pediatric patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2003; **48**: 750-4
- 22) 森佳奈子, 千代延友裕, 石田宏之, 他: 顆粒球除去療法が奏効した劇症型潰瘍性大腸炎の 1 小児例. *日小児会誌* 2002; **106**: 1914-8
- 23) Mizushima T, Tanida S, Mizushita T, et al: A complicated case of tacrolimus-induced rapid remission after cesarean section in the early third trimester for refractory severe ulcerative colitis flaring in the initial period of gestation. *Case Rep Gastroenterol* 2011; **5**: 144-51
- 24) 島筒理香子, 坂下知久, 谷川美穂, 他: 妊娠中に再燃し, 顆粒球除去療法で緩解した潰瘍性大腸炎合併妊娠の一例—当科における炎症性腸疾患合併妊娠の検討—. *現代産婦人科* 2008; **56**: 21-5
- 25) 塚田有紀子, 中村 眞, 中尾正嗣, 他: 顆粒球除去療法 (granulocytapheresis: GCAP) の併用によって妊娠継続が可能になった潰瘍性大腸炎の 1 例. *透析会誌* 2007; **40**: 871-5