

総説

アフェレシス療法における自己免疫疾患の臨床評価方法 (関節リウマチを中心に)

今 高 之・山 路 健

順天堂大学膠原病内科

Clinical Evaluation of Autoimmune Disease in Apheresis

Takayuki Kon and Ken Yamaji

Department of Rheumatology and Internal Medicine, Juntendo University School of Medicine

Summary Apheresis has been used for autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA), and malignant rheumatoid arthritis (MRA). Its treatment efficacy and safety has been reported. Apheresis shows its effects by removing autoantibodies and immune complexes, or calming down cytokine storms in the autoimmune diseases. In daily clinical practice, apheresis tends to be used after observation of adverse effects of medication or resistance to routine treatments. However, at the early stage of clinically active autoimmune disease, early induction of apheresis combined with an immunosuppressant provides rapid improvement and reduction of medication. Early induction of apheresis should be considered as a treatment of choice for autoimmune diseases.

Key words: rheumatoid arthritis, leukocytapheresis, systemic lupus erythematosus, autoimmune disease

1. 緒 言

全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus, SLE) をはじめとする全身性自己免疫性疾患に対するアフェレシス療法の有効性が示唆されたのは 1970 年代であり, 本邦では SLE と悪性関節リウマチ (malignant rheumatoid arthritis, MRA) が保険適応となっている。免疫複合体やサイトカインの除去により, 免疫抑制療法との併用による治療が有効であるとされている。

2004 年には関節リウマチ (rheumatoid arthritis, RA) に対する白血球除去療法 (leukocytapheresis, LCAP) が保険適応収載となり, 膠原病領域におけるアフェレシス療法はより裾野を広げ, その地位を確固たるものとしている。

全身性自己免疫性疾患におけるアフェレシス療法の位置づけはあくまで補助療法であり, 単独治療による寛解導入や維持は困難である場合が多い。ステロイド剤と免疫抑制剤による併用療法の進歩, B 細胞に対する薬剤であるリツキシマブや, 生物学的製剤など様々な治療法の確立により, 治療の選択肢は増加の一途を

たどっている。それゆえに, アフェレシス治療を用いる際には, その利点と欠点を熟知した上で, 病態の評価, 導入の判断基準などをより厳密に検討する必要があると考えられる。

現在, アフェレシス療法に対する保険適応がある疾患は限られているが, 臨床の間では適応外疾患に用いられることも多く, 一定の効果を挙げている。

2. 保険適応疾患

2.1 関節リウマチ (rheumatoid arthritis, RA)

RA は近年, メソトレキサートを治療の中心薬剤 (アンカードラッグ) と位置づけ, 治療強化の機会 (window of opportunity) を逃さずに早期診断, 早期治療から寛解導入へと導く考え方が一般的となっており, 生物学的製剤の隆盛がさらにこれに拍車をかけている。

以前は免疫複合体の過剰産生を伴う MRA のみがアフェレシス療法の保健適応疾患となっていたが, 2004 年に LCAP が RA に対する保険適応を取得し, 副作用や合併症などの問題により強力な免疫抑制療法が施行不可能な症例に用いられるほか, 抗リウマチ薬や生

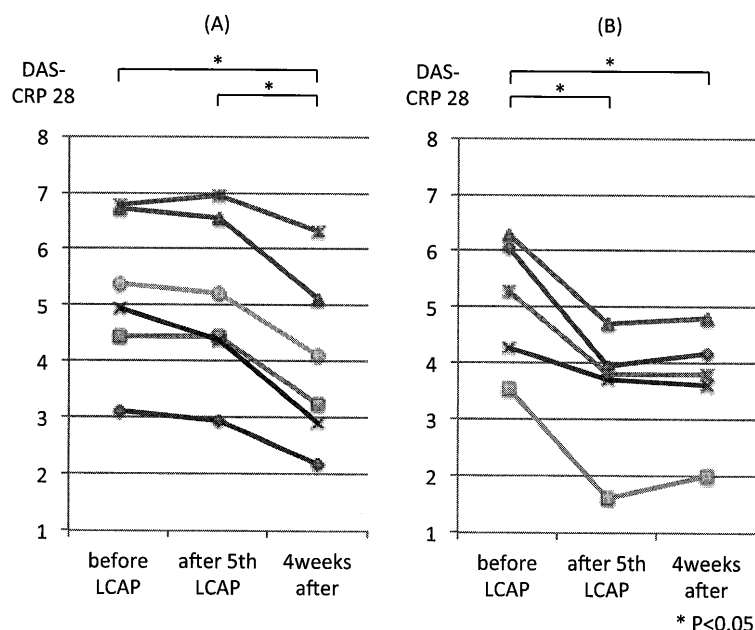


図1 当施設における、RA に対する LCAP 療法の治療効果

治療前、週1回、計5回終了後、治療終了後4週間経過時点での DAS-CRP28 で評価を行った。(A) 治療終了後に改善を認めた群。(B) 治療後4週間経過した時点でも治療効果が持続した群。どちらも治療終了後4週間経過した時点ではほぼ同等の改善を認めているが ($p < 0.05$)、A 群では治療後から4週後にかけ有意な改善を、B 群では5回終了の時点で有意な改善を認めている ($p < 0.05$)。

物学的製剤不応例に対し有効であるとの報告もあり^{1,2)}、重要な治療の選択肢のうちのひとつとなっている。

一般的に RA の活動性評価、治療評価の基準としては、ACR core set³⁾、より簡便な指標として DAS28-ESR、DAS28-CRP⁴⁾、S-DAI、C-DAI⁵⁾ が広く用いられており、LCAP の効果判定においてもこれらの指標が有用である。LCAP 施行直後に症状が改善する例もみられるが (図 1A)、終了後も緩徐に症状が改善する例が一般的であり (図 1B)、一般的に遅効性で効果が持続することから、治療終了後も 4、8、12 週において評価する必要がある。

また、臨床的寛解と乖離して骨破壊・関節変形が進む症例が問題視されるようになり⁶⁾、定期的なレントゲン画像による経過観察が重要であると考えられている。活動性残存が疑われる場合は関節超音波検査や造影 MRI 検査により画像的寛解が達成されているかどうか、評価を行う必要がある。

2.2 悪性関節リウマチ (malignant rheumatoid arthritis, MRA)

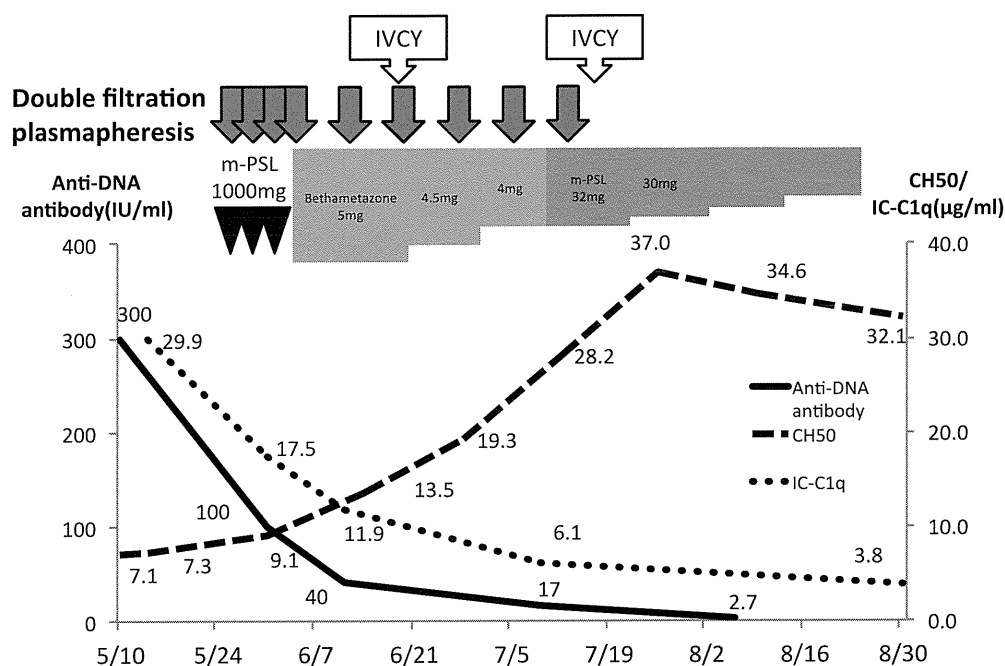
MRA は日本独自の疾患概念であり、欧米では血管炎を伴う RA (rheumatoid arthritis with vasculitis)

と呼称されている。免疫複合体の過剰産生により、多発単神経炎や皮膚潰瘍などの血管炎様症状、間質性肺炎等、様々な臓器病変を併発することが知られている。アフェレシス療法はこの免疫複合体の除去や、サイトカイン過剰産生を是正することにより、病態の改善に寄与することができる。保険では、週1回の継続施行が認可されている。

MRA に対するアフェレシス療法については、二重濾過法や免疫吸着療法が用いられ、保険適応外ではあるが LCAP が皮膚潰瘍やリウマトイド結節、補体低下や免疫複合体高値に有効であるとの報告がある⁷⁾。

特有の活動性の指標がないため、個々の症例、病態に応じた治療効果判定を行うこととなる。皮膚潰瘍の治癒などは、肉眼的にも観察可能な、良い指標となる。CRP、ESR などの炎症性マーカー、免疫複合体、低補体価の改善なども治療の指標として有効である。間質性肺炎の活動性評価には、KL-6、SP-D、LDH などが用いられる⁸⁾。

MRA に対するアフェレシス療法は、薬剤抵抗例や、副作用・合併症のため免疫抑制治療の強化が困難な例がよりよい適応となるが、治療早期からの介入も、過剰な免疫抑制を避けるために有効である。



IVCY: intravenous cyclophosphamide pulse therapy, m-PSL: methyl-prednisolone

図2 二重濾過法が著効した SLE の 1 例

治療早期よりアフェレシス療法を併用。速やかな抗 DNA 抗体の抗体価の低下、補体の改善を認め、免疫抑制剤も併用し、順調なステロイドの減量が可能となった。血漿交換療法は合計 9 回施行、抗 DNA 抗体の正常化を認めた時点で終了とした。経過中に白血球減少が持続したため、ステロイドをベタメタゾンからメチルプレドニゾロンへ変更している。

2.3 全身性エリテマトーデス (SLE)

SLE については、ループス腎炎、中枢神経性ループスなどの病態に対し、月に 4 回までのアフェレシス療法が保険適応となっており、薬剤抵抗例、合併症・副作用により治療強化が困難な例に加え、寛解導入時に併用することにより、ステロイド剤や免疫抑制剤の投与量軽減に効果的な場合がある。自験例を示す。

【症例：36 歳女性】

3 年前に関節痛より SLE を発症、抗核抗体陽性、抗 DNA 抗体陽性、リンパ球減少も併せ確定診断となるも、当初臓器病変なく無治療で経過観察されていた。1 年前より抗 DNA 抗体の上昇、補体価の低下が認められ、関節痛が増悪したためデキサメサゾン 0.5 mg/day で治療開始されたが、腹部膨満、顔面浮腫が出現、胸部レントゲン上も胸水貯留を認め、精査加療目的に入院となった。

入院時 2 g/day 前後の蛋白尿、ならびに広範な細胞性円柱を認め、SLE による漿膜炎、ループス腎炎と診断された。抗 DNA 抗体 300 IU/ml 以上、IC-C1q 3.8 IU/ml と上昇、血清補体価は 7.1 と低下し、高い疾患活動性を認めたため、メチルプレドニゾロン 500

mg/day 3 日間によるステロイドパルス療法の後、デキサメサゾン 5 mg/day の内服加療を開始。ならびに、同時期より二重濾過法による週 1 回のアフェレシス療法を併用した。

治療前、測定上限を超えていた抗 DNA 抗体は、治療開始後より速やかに低下。補体価の上昇ならびに蛋白尿の軽減も認めたが、いずれも正常化には至らなかったため、シクロフォスファミド大量静注療法を併用。二重濾過法は抗 DNA 抗体価ならびに血清補体価が正常化した時点で終了とした。その後も再燃はみられず順調にステロイドを減量し、退院となっている (図 2)。

SLE の活動性の指標としては 1992 年に提唱された SLEDAI⁹⁾をはじめ、慢性活動性病変の評価を中心に改良された SLEDAI-2K¹⁰⁾、SELENA-SLEDAI¹¹⁾の他、BILAG-Index¹²⁾、SRI¹³⁾などが知られているが、SLE 全体の活動性の評価には比較的有效であるものの、各臓器病変に対する治療効果判定には必ずしも有用とは言い難い。実際の臨床現場では、症例ごとに治療対象となる臓器のマーカーを測定し、判断することになる。

一般的には抗 DNA 抗体価、血清補体価といった検査に加え、腎症に関しては 1 日尿蛋白量、細胞性円柱などの尿沈渣が治療の指標となり、漿膜炎では胸腹水の量が、血球減少では血球数そのものが、治療の主な指標となる。

抗体や免疫複合体の除去というアフェレシス療法の原理からすると、抗 DNA 抗体価が高く、補体価が免疫複合体産生過剰により低下している症例が良い適応となる。

治療早期よりアフェレシス療法を併用し、4 週間後に抗体価、補体価、蛋白尿など上記の指標で疾患活動性の再評価を行う。寛解状態とみなされた場合はアフェレシス療法を離脱し、薬物療法のみでの経過観察を行うことも可能である。寛解導入が得られなかった場合は、以降 4 週毎に効果や継続の必要性についての再検討を行う。

また、月に 4 回までという制限はあるが、治療継続期間に関する制限はなく、免疫抑制療法の強化が難しい状況における維持療法の補助としても有用である。

3. 保険適応外疾患に対するアフェレシス療法

前述の保健適応疾患に加え、自己免疫疾患領域では、様々な疾患に対してアフェレシス療法併用のアプローチが行われている。

3.1 抗リン脂質抗体症候群 (anti phospholipid syndrome, APS)

APS に対しては、抗リン脂質抗体の除去を目的に、二重濾過法や免疫吸着療法が行われる。主な治療対象は血栓症であるため、その予防が治療効果の指標となる。流産歴のある APS 症例に対するアフェレシス療法の効果は既に報告されており^{14,15)}、アフェレシス療法が抗カルジオリピン抗体を有意に低下させることも知られている¹⁶⁾。

しかし、病態の本幹を成す抗リン脂質抗体の同定に未だ課題が残されているため、抗体の力価が病態を直接反映しているとは言い難く、血清学的検査による明確な治療効果判定は難しい。比較的病態との関連性が高いとされる β 2GPI 依存性抗カルジオリピン抗体に加え、近年ではより高い関連性をもつとされるホスファチジルセリン依存性抗プロトンビン抗体の有用性が提唱されているが^{17,18)}、検査の一般化も含め、未だ課題は多い。現状では、過去の経過と比較し、新規血栓症の発症を抑制できているかどうか、最も確実な評価の指標となる。また、活性化部分トロンボプラス

チン時間 (APTT) の延長や、血小板数の低下が認められた例では、その改善が指標の一つになる。

3.2 強皮症や血管炎症候群による皮膚潰瘍

末梢微小循環障害による潰瘍に対しては、1980 年代から既に血漿交換療法が有効であるとの報告があり¹⁹⁾、二重濾過法、免疫吸着療法をはじめ、LCAP もその効果が報告されており²⁰⁾、特に免疫抑制治療による効果が乏しい強皮症の症例に対しては、今後の適応拡大が期待される。

肉眼的に観察可能な潰瘍面積の縮小が最も簡便な治療効果の評価法となる。より正確な病態の把握のためには末梢血管の造影検査が必要になるが、肉眼所見が明らかな改善を認める場合は臨床的意義に乏しいと思われる。

3.3 血管炎症候群

血管炎に対しても、抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎による肺胞出血に対するアフェレシス療法の有効性の報告²¹⁾や、重篤な腎障害に対し有効であるとの報告²²⁾、顆粒球除去療法 (granulocyte and monocyte adsorption apheresis, GMA) や LCAP が顕微鏡的多発血管炎による肺胞出血や急速進行性糸球体腎炎に有効であるとの報告があり²³⁾、さらなる症例の蓄積が待たれる。

活動性評価の指標としては BVAS²⁴⁾が用いられるが、全体の活動性の指標とはなるものの、個々の臓器病変の評価には不向きであり、臨床現場における治療効果判定では、CRP や ESR などの炎症性マーカーに加え、ANCA 関連血管炎では ANCA の抗体価が活動性の指標となる²⁵⁾。間質性肺炎の活動性評価は MRA と同様に KL-6、SP-D、LDH などのマーカーや、CT 画像、呼吸機能検査による拡散能などで行われ、腎障害に関しては、蛋白尿、細胞性円柱、血尿などで評価が行われる。

3.4 成人発症 Still 病 (adult onset still disease, AOSD)

難治性の AOSD に対しても、アフェレシス療法が有効との報告がある。同疾患では血清 IL-18、IL-6 などが高値になることが知られており^{26,27)}、これらのサイトカインの除去により治療に貢献しているものと思われる。標的となるサイトカインが 10~90 kDa と小さいことから主に単純血漿交換療法が用いられるが、二重濾過法も有効であるとの報告^{28,29)}や、LCAP が有効であるとの報告もあり³⁰⁾、未知の機序が関与している可能性も否定できない。

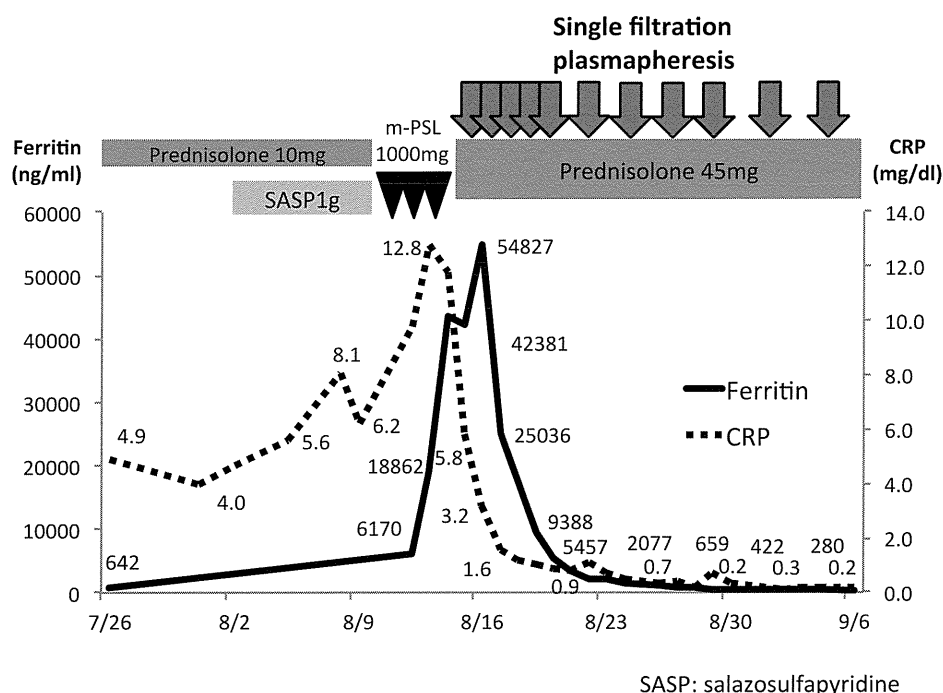


図3 単純血漿交換療法が奏功した AOSD の 1 例

関節痛に対しサラゾスルファピリジンを投与したところ、全身の紅斑、高熱、炎症反応高値、フェリチン異常高値を認め、AOSD と診断。ステロイド大量療法を行うも全身状態の悪化を認めたため、単純血漿交換療法を連日施行し、劇的な改善を認めた。

近年はトシリズマブの効果が報告され³¹⁾、治療抵抗例に対し多く用いられているが、急性の経過を示す例では免疫抑制療法に加え、アフエリシス療法の併用が有効である³²⁾。自験例を示す。

【症例：67 歳女性】

関節痛精査のため入院し、関節超音波にて手指、手関節、膝関節などに滑膜炎所見を認め、関節リウマチと診断。サラゾスルファピリジン 1,000 mg の投与を開始したが、投与 10 日目より全身性の多型滲出性紅斑が出現。発熱、咽頭痛、肝機能障害を伴い、血清フェリチン値 54,000 ng/ml と異常高値を認め、AOSD と診断。血小板減少、凝固能異常を伴い、肺うっ血による呼吸状態の悪化を認めた。

血清 IL-18 値は 83,000 pg/ml と上昇、メチルプレドニゾロン 1,000 mg/day 3 日間によるステロイドパルス療法を行い、その後プレドニゾロン 1 mg/kg/day (45 mg/day) による内服加療を開始したが、血小板減少、貧血の進行を認め、血栓性微小血管症の併発と考えられた。高サイトカイン血症によると考えられる諸症状に対し、連日の単純血漿交換療法を施行。速やかにフェリチン値の低下を認め、血小板数も正常化、発熱・皮疹・関節痛も消退し、呼吸状態も改善。単純

血漿交換は徐々に施行間隔を延長、計 12 回で離脱し、以降は順調にステロイドを漸減し退院となった (図 3)。

AOSD は特徴的な発熱、サーモンピンク疹、血清フェリチン値、CRP などの炎症反応で活動性の評価を行うことが多い。臨床症状としては咽頭痛、関節痛などが高頻度に見られ、疾患活動性に相関する。肝機能障害を認める例もあり、指標のひとつとなることもある。

3.5 ベーチェット病

好中球遊走能の亢進が疾患の本態とされるベーチェット病に対しても、アフエリシス療法の効果が報告されている³³⁾。近年では GMA の有用性に関する報告が多数みられており、眼病変に対する有用性³⁴⁾、皮膚病変に対する有用性の報告がある^{35,36)}。

眼病変の評価は、視力、眼圧、前房蓄膿の改善の有無で行われる。皮膚病変に関する臨床評価は、疼痛などの自覚症状もさることながら、皮疹の消退や潰瘍の縮小など、肉眼的に観察可能な病変の評価が主体となるため、効果判定は比較的容易である。初回施行時より改善を認める、比較的反応の速やかな例もあるが、

複数回施行後に効果発現をみる例もある³⁷⁾。

4. 結 語

自己免疫疾患領域におけるアフェレシス療法は、抗体や免疫複合体の除去、サイトカインストームの是正など、疾患活動性の本態にアプローチ可能なその特性から、非常に高い親和性をもつ治療といえる。

免疫抑制療法の進歩により、アフェレシス療法は徐々にその役割を変えつつある。欧米ではステロイド偏重の治療から、免疫抑制剤の併用を前提としたステロイド早期減量の治療へのシフトが行われているが、アフェレシス療法もまた、薬剤による副作用や過度の免疫抑制を防ぎつつ、疾患活動性を是正する有用な手段として活用しうる治療である。

臨床現場では、ステロイド治療や免疫抑制療法などに不応の難治例に対してアフェレシス療法が用いられることが多いが、症例で提示したように、疾患活動性が高く、高サイトカイン状態にある初期治療にこそ効果的であり、治療早期より、個々の臨床医がその有用性と適切な治療効果の評価方法を理解し、効果的なタイミングで施行することが重要であると考えられる。

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

- Onuma S, Yamaji K, Kempe K, et al: Investigation of the clinical effect of large volume leukocytapheresis on methotrexate-resistant rheumatoid arthritis. *Ther Apher Dial* 2006; **10**(5): 404-11
- 澤田 仁, 木本 理, 鈴木大介, 他: 白血球除去療法 (LCAP) の臨床的有用性の検討. *日本臨床免疫学会雑誌* 2009; **32**(6): 499-505
- Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al: Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; **38**: 727-35
- Van de Heijde DM, Van't Hof MA, Van Riel PM, et al: Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* 1990; **49**(11): 916-20
- Aletaha D, Smolen J: The Simplified Challenges of predicting treatment response in patients with rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2005; **1**(2): 62-3
- 杉原誠人, 堀越正信, 鈴木 豪, 他: 臨床的寛解と画像的寛解の乖離. *リウマチ科* 2010; **43**(1): 76-9
- Ogawa H, Matsumoto Y: The efficacy of plasmapheresis or leukocytapheresis for articular and extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis. *Ther Apher* 1997; **1**(4): 330-5
- 河野修興, 近藤圭一: 間質性肺炎の血清マーカー, KL-6, SP-A, SP-D の診断的意義. *最新医学* 2001; **56**(11): 2521-8
- Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al: Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992; **35**: 630-40
- Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB, et al: Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 2002; **29**: 288-91
- Petri M, Kim MY, Kalunian KC, et al: Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005; **353**: 2550-8
- Symmons DP, Coppock JS, Bacon PA, et al: Development and assessment of a computerized index of clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. Members of the British Isles Lupus Assessment Group (BILAG). *Q J Med* 1988; **69**: 927-37
- Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, et al: Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum* 2009; **61**: 1143-51
- 山路 健, 津田裕士, 橋本博史: リウマチ性疾患の難治性病態 (HPS, APS, TTP) に対するアフェレシス療法. *リウマチ科* 2002; **28**: 132-6
- Bosch T: Therapeutic apheresis—state of the art in the year 2005. *Ther Apher Dial* 2005; **9**: 459-68
- Bontadi A, Ruffatti A, Marson P, et al: Plasma exchange and immunoadsorption effectively remove antiphospholipid antibodies in pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *J Clin Apher* 2012; **27**(4): 200-4
- Sakai Y, Atsumi T, Ieko M, et al: The effects of phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody on thrombin generation. *Arthritis Rheum* 2009; **60**(8): 2457-67
- Atsumi T, Koike T: Antiprothrombin antibody: why do we need more assays? *Lupus* 2010; **19**: 436-9
- 大浦 孝, 仲宗根安樹, 長嶺文雄, 他: 進行性全身性強皮症に対する血漿交換療法. *臨床免疫* 1986; **18**: 662-7
- 山田里沙, 小沼 心, 草生真規雄, 他: 膠原病に伴う皮膚潰瘍に対し白血球除去療法を施行し効果を得た2例. *医工学治療* 2010; **22**(Suppl): 128
- Klemmer AM, Chalermkulrat W, Reif MS, et al: Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *J Kidney Dis* 2003; **42**: 1149-53
- Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al: Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007; **18**: 2180-8
- Hasegawa M, Kawamura N, Murase M, et al: Efficacy of granulocytapheresis and leukocytapheresis for the treatment of microscopic polyangiitis. *Ther Apher Dial* 2004; **8**(3): 212-6
- Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al: EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; **68**: 310-7
- 吉田雅治: 膠原病検査の進歩と診断・治療への応用 抗好中球細胞質抗体 (ANCA) (解説/特集). *日内会誌* 2003; **92**: 1941-7
- Kawashima M, Yamamura M, Tanai M, et al: Levels of interleukin-18 and its binding inhibitors in the blood circulation of patients with adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2001; **44**(3): 550-60
- Hoshino T, Ohta A, Yang D, et al: Elevated serum

- interleukin 6, interferon-gamma, and tumor necrosis factor-alpha levels in patients with adult Still's disease. *J Rheumatol* 1998; **25**(2):396-8
- 28) 戸谷義幸, 高木信嘉, 平和伸仁, 他: 二重濾過血漿交換療法が著効した成人発症 Still 病の 3 例. *日内会誌* 1993; **82**: 1713-4
- 29) Kato T, Kobayashi T, Nishino H, et al: Double-filtration plasmapheresis for resolution of corticosteroid resistant adult onset Still's disease. *Clin Rheumatol* 2006; **25**: 579-82
- 30) Izumi Y, Mori T, Matsuo M, et al: Leukocytapheresis (LCAP) for treating refractory adult-onset Still's disease (AOSD). *Mod Rheumatol* 2012; **22**(3): 483-7
- 31) Suematsu R, Ohta A, Matsuura E, et al: Therapeutic response of patients with adult Still's disease to biologic agents: multicenter results in Japan. *Mod Rheumatol* 2012; **22**(5): 712-9
- 32) Komiya Y, Takenaka K, Nagasaka K: Successful treatment of glucocorticoid and cyclosporine refractory adult-onset Still's disease complicated with hemophagocytic syndrome with plasma exchange therapy and tocilizumab: a case report. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2013; **36**(6): 478-83
- 33) Sonoda KH, Inaba S, Ariyama A, et al: Therapeutic neutrophil apheresis in patients with ocular Behçet disease. *Arch Ophthalmol* 2005; **123**: 267-9
- 34) Namba K, Sonoda KH, Kitamei H, et al: Granulocytapheresis in patients with refractory ocular Behçet's disease. *J Clin Apher* 2006; **21**(2): 121-8
- 35) Higashi Y, Shimokawa M, Kawai K, et al: Granulocyte and monocyte adsorption apheresis for Behçet's disease in a pregnant woman. *J Dermatol* 2013; **40**(12): 1042-4
- 36) Kanekura T, Gushi A, Iwata M, et al: Treatment of Behçet's disease with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *J Am Acad Dermatol* 2004; **51**(2 Suppl): S83-7
- 37) 天野國幹, 天野幹三, 久米健介: ベーチェット病に対する白血球除去療法. *日アフエレシス会誌* 2005; **24**(2): 196-8