

## 활동기 궤양성 대장염에 있어서 과립구흡착요법의 전향적 다기관 연구

경희대학교 의과대학 내과학교실\*, 진단검사의학교실\*\*, 한양대학교 의과대학 내과학교실†, 울산대학교 의과대학 내과학교실§, 진단검사의학교실§§, 아주대학교 의과대학 내과학교실||, 고려대학교 의과대학 내과학교실¶, 연세대학교 의과대학 내과학교실‡, 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실♠, 서울대학교 의과대학 내과학교실†

김효종\* · 김주성† · 한동수‡ · 양석균§ · 함기백|| · 이우인\*\* · 권석운§§  
최재현¶ · 김원호♠ · 최규용♠ · 송인성†

### Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis in Korean Conventional Treatment-refractory Patients with Active Ulcerative Colitis: A Prospective Open-label Multicenter Study

Hyo Jong Kim, M.D.\*, Joo Sung Kim, M.D.†, Dong Soo Han, M.D.‡, Suk-Kyun Yang, M.D.§, Ki Baik Hahm, M.D.||, Woo In Lee, M.D.\*\*, Seog-Woon Kwon, M.D.§§, Jai Hyun Choi, M.D.¶, Won Ho Kim, M.D.♠, Kyu Yong Choi, M.D.♠, and In Sung Song, M.D.†

Departments of Internal Medicine\* and Laboratory Medicine\*\*, Kyunghee University College of Medicine; Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine†; Departments of Internal Medicine§ and Laboratory Medicine§§, University of Ulsan College of Medicine; Department of Internal Medicine, Ajou University College of Medicine||; Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine¶; Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine‡; Department of Internal Medicine, The Catholic University College of Medicine♠; Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine†, Seoul, Korea

**Background/Aims:** In chronic inflammatory conditions such as ulcerative colitis (UC), the migration of granulocytes and monocytes/macrophages from the circulation into the colonic mucosa is especially important in maintaining inflammation. The aim of this trial was to assess safety and efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in patients with moderate-to-severe UC refractory to conventional drug therapies. **Methods:** Twenty-seven patients with moderate (55.6%) to severe (44.4%) active UC refractory to conventional drug therapies who had no changes in their conventional therapy regimen in the past two weeks before the recruitment were enrolled in an open-label trial. Concomitant medications were allowed, and steroids were tapered down according to the clinical activity during the course. We used an adsorptive type extracorporeal column (Adacolumn®; JIMRO, Takasaki, Japan), which selectively adsorb granulocytes and monocytes. Patients took five apheresis sessions, each with 60 minutes duration for 5 consecutive weeks. The primary efficacy variables were clinical disease activity, short inflammatory bowel disease questionnaire (SIBDQ), C-reactive protein (CRP), and endoscopic scores. These variables were scored at regular intervals, and analyzed at week 7 on an intention-to-treat (ITT) principles. **Results:** At 7 weeks, 70.4% of patients showed overall improvement. Clinical disease activity ( $p <$

접수: 2004년 8월 26일, 승인: 2004년 12월 31일  
연락처: 송인성, 110-744, 서울시 종로구 연건동 28번지  
서울대학교 의과대학 내과학교실  
Tel: (02) 2072-8112, Fax: (02) 743-6701  
E-mail: issong@snu.ac.kr

\* 본 논문의 초록은 Asian Pacific Digestive Week (APDW) 2004 의 Congress Presidential Awards Session에서 구연되었음.

Correspondence to: In Sung Song, M.D.  
Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine  
28 Yeongeon-dong, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea  
Tel: +82-2-2072-8112, Fax: +82-2-743-6701  
E-mail: issong@snu.ac.kr

0.0001), endoscopic score ( $p < 0.001$ ), and the quality of life as assessed by SIBDQ ( $p < 0.0001$ ) were significantly improved after the therapy. In 56.3% of concomitant steroid users, tapering down or discontinuation of steroids was possible. Treatment was well tolerated, and no severe adverse events were observed. **Conclusions:** Adacolumn was very efficacious in patients with moderate-to-severe active UC refractory to conventional drug therapy, but further assessment is needed. (*Korean J Gastroenterol* 2005;45:34-44)

**Key Words:** Ulcerative colitis; Granulocyte and monocyte adsorption apheresis

## 서 론

궤양성 대장염은 혈변을 특징으로 하는 원인불명의 만성 재발성 대장염이다. 궤양성 대장염의 통상적인 내과 치료는 5-aminosalicylic acid (5-ASA), 스테로이드(corticosteroids, CS)와 6-mercaptopurine/azathioprine (6-MP/AZA) 등 항염증제와 면역억제제 등을 단독 또는 병합하여 사용한다.<sup>1</sup> 그러나 5-ASA 치료반응률은 제한적이고, CS는 의존성과 저항성, 6-MP/AZA는 심각한 부작용을 유발할 수 있다.<sup>1,3</sup> 결국 급성 궤양성 대장염 환자의 20-40%는 통상적인 약물치료에 실패하여 전대장절제술의 대상이 된다.<sup>4,6</sup> 최근 통상적인 약물치료에 반응이 없는 환자들에서 cyclosporine A가 시도되고 있으나 장기 유효성과 부작용에 대한 우려가 제기되고 있다.<sup>7,8</sup>

궤양성 대장염의 새로운 치료법 개발의 필요성<sup>9,10</sup>에 따라 생물학치료법<sup>11,12</sup>과 염증성 장질환 병인의 중심 역할을 하고 있는 백혈구를 제거하는 과립구흡착요법(granulocyte/monocyte adsorption apheresis)<sup>13-17</sup> 등이 시도되고 있다. 이 중 생물학치료법은 뚜렷한 효과를 거두지 못하고 있으나,<sup>9</sup> 과립구흡착요법은 높은 치료효과와 안정성이 보고되고 있다.<sup>13-18</sup> 이에 이번 연구는 우리나라에서 통상적인 내과 치료에 불응하는 급성 활동성 궤양성 대장염 환자의 치료에 있어서 과립구흡착요법의 유효성, 안전성을 검토하고 치료효과를 예측할 수 있는 인자들을 규명하기 위하여 본 연구를 계획하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구 계획

이번 연구는 전향적 개방 단일군 다기관 시험으로 실시하였다. 이번 시험에서 유효성 평가와 안전성 평가는 ITT (intention-to-treat) 분석을 이용하였다.

### 2. 대상

#### 1) 환자

중등증 이상의 활동성 궤양성 대장염 환자 중 최근 일정 기간 통상적인 치료약제를 사용함에도 불구하고 증상이 악화되는 27명의 환자들을 대상으로 국내 8개 의과대학에서

실시하였다. 이번 임상시험은 각 기관의 임상시험 심사위원회에서 제4상 임상시험을 허가받았고, 시험 시작 전에 모든 피시험자들로부터 서면동의서를 받았다.

#### 2) 선정 기준

궤양성 대장염 환자 중 최근 2주 이상 일정 관찰기간 동안 통상적인 치료약제 투약에도 증상 개선이 없고 Truelove-Witts 분류에서 중등증 이상의 활동성 궤양성 대장염 정의에 합당한 환자로 하였다.<sup>19,20</sup> 단, 기존의 치료약제의 종류 및 투여기간, 병변의 범위, 초발, 재발 여부는 고려하지 않았다.

#### 3) 제외 기준

치료 개시 이전 2주 동안 투약 중이던 약제의 용량과 종류가 변경되거나 증상이 호전된 환자, 12세 이하, 76세 이상의 환자, 과립구 수가  $2,000/\text{mm}^3$  이하의 환자, 전신감염이 있거나 합병이 의심되는 환자, 임신 또는 수유 중의 여성, 임신가능성이 있거나 시험기간 중에 임신을 희망하는 여성, 심한 심혈관계나 뇌혈관계 질환 환자, 수축기 혈압이 80 mmHg 이하인 환자, 극도의 탈수, 응고항진, 심한 빈혈(헤모글로빈  $\leq 8 \text{ g/dL}$ ) 환자, 체외순환치료의 기왕력이 있고 치료 중에 쇼크를 일으킨 경험이 있는 환자와 기타 의사가 임상대상으로서 부적당하다고 판단한 환자 등은 연구에서 제외하였다.

#### 4) 병용 약제

치료 개시 2주 전부터 투약 중이던 약제들은 시험기간 중 동일한 투여량을 병용 투여하고 증상 개선 시 감량을 원칙으로 하였다. 시험기간 중 기존 약제의 증량이나 본 시험결과에 영향을 미칠 수 있는 새로운 약제를 추가한 경우에는 그 시점에서 해당 환자를 시험에서 제외하였다.

### 3. 치료방법

#### 1) 과립구흡착요법

연구에 사용된 과립구흡착기 Adacolumn (Japan Immunoresearch Laboratories Co., Ltd., Takasaki, Japan)는 흡착형 체외순환 혈액정화기(adsorptive-type extracorporeal apheresis)로 335 mL 용량의 컬럼 내에 과립구와 단핵구를 선택적으로 흡착하는 2 mm 지름의 cellulose acetate beads (G-1 beads)

35,000개가 충전되어 있다. 과립구흡착요법은 동맥 및 정맥측 혈액회로의 압력 및 컬럼 및 혈액회로 내의 기포 모니터링 등 신장투석과 같은 과정으로 시행하였다. 요약하면 환자의 정맥혈을 18구경 주사바늘로 전주정맥에서 채취한 후 분당 30 mL의 속도로 과립구흡착기를 통과시켜 반대편 팔의 전주정맥으로 60분 간 순환시켰다. 과립구흡착요법 시행 전에 1 L의 생리식염수로 선순환시킨 후, 4,000 단위의 헤파린이 함유된 1 L의 생리식염수를 연결하여 치환하였다. 60분 간의 혈액성분 채집 중에는 2,000 단위의 헤파린이 함유된 250 mL의 생리식염수를 컬럼 내로 지속적으로 주입하였다. 이와 같은 방법으로 매주 1회씩 연속 5주간 시행하였다(Fig. 1).

2) 시험기간

이번 연구는 치료 개시 전 2주일 간의 관찰기간, 5주간의 치료기간과 치료 종료 후 2주 간의 추적관찰기간 등 총 9주 동안 진행되었다. 평가는 치료 개시 3주째(3회째 치료 직전)에 항목별 중간평가를 하고, 7주째에 종합평가를 시행하였다. 중간평가에서 환자의 증상이 치료 시작 전에 비하여 악화되었거나, 담당의사에 의하여 효과가 없다고 판단되는 증례와 다른 이유로 지속적인 임상시험 참여가 불가능하다고 판단된 증례는 시험에서 제외하였다.

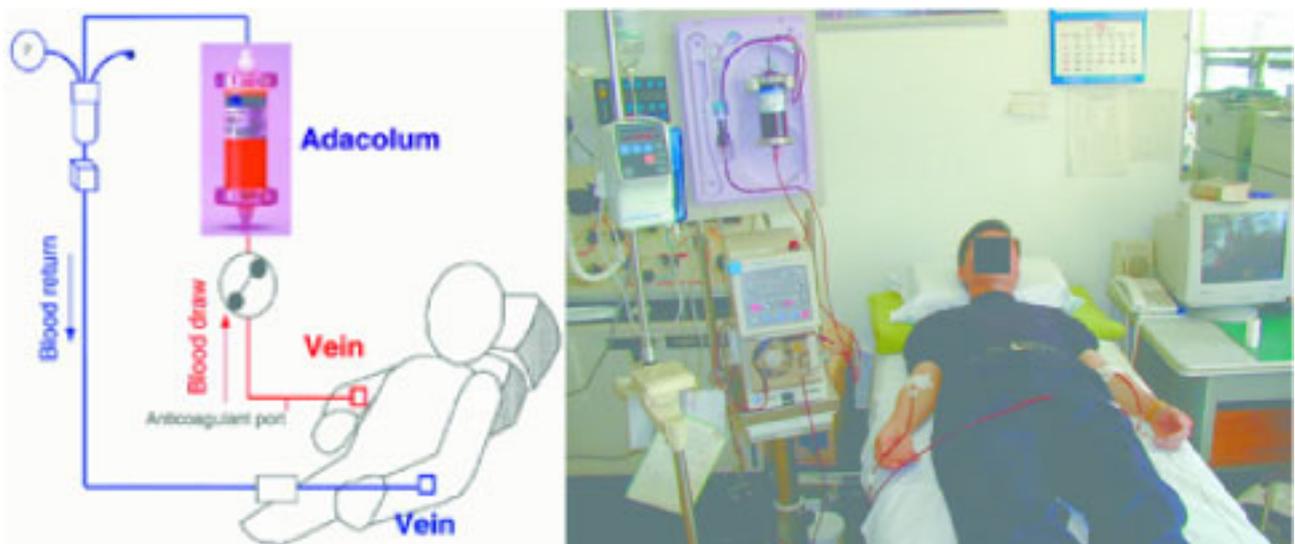
4. 유효성 평가

현재까지 임상연구의 유효성 평가를 위하여 광범위하게 이용되고 있는 통일된 궤양성 대장염 활성도 측정방법은 없다.<sup>17,21</sup> 따라서 이번 연구에서는 보다 정확하고 객관적인 유효

**Table 1.** Scoring System and Definition of Improvement for the Assessment of Efficacy in Ulcerative Colitis Patients Who Received Granulocyte/Monocyte Adsorption Apheresis

Scoring system	Scale
1. Clinical activity score <sup>23</sup>	0-21
2. Endoscopic severity score <sup>24</sup>	0-3
3. Laboratory score (ESR/CRP)	<20 mm/hr <0.5 mg/dL
4. SIBDQ score <sup>27</sup>	7-70
Definition of overall improvement	
Sum score	
1. Marked improved	≥5
2. Improved	3-4
3. Unchanged	0-2
4. Deteriorated	-1

For global assessment, scoring system consisted of 4 item scores were selected. Four items used for the scoring system were: 1) clinical activity score (scale 0-21), 2) endoscopic severity score (scale 0-3), 3) laboratory score [ESR (mm/hr)/CRP (mg/dL)] (scale 20/0.5). 4) SIBDQ score (scale 7-70). For the assessment of efficacy, overall improvement was defined in 4 categories on the basis of their sum score, and the patient is rated on a 4-point scale ranging from 3 (markedly improved) to 0 (deteriorated). Sum score is sum of total of all four item scores in scoring system describing diseases signs and symptoms (clinic activity, endoscopic severity, laboratory, and SIBDQ score). ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; SIBDQ, short inflammatory bowel disease questionnaire.



**Fig. 1.** Method for delivering granulocyte and monocyte adsorption apheresis therapy. The left side shows the column and its circuit line. Blood is drawn into the column from the antecubital vein of one hand returns to the patient via the antecubital vein of the other hand. Blood is circulated through the column placed in an extracorporeal circuit consisting of a regular dialysis circuit and a pump. The right side shows a patient with ulcerative colitis receiving apheresis therapy.

효성 평가를 위하여 아래 네 개의 유효성 평가항목을 선정하고 평가기준을 정의하여 사용하였다. 유효성 평가는 네 개의 평가항목을 치료 전과 치료 종료 후 평가기준에 의한 점수를 비교하여 현저한 개선(3점)에서 악화(-1점)까지 4단계 척도로 판정한 후 4가지 평가항목 점수를 합산하여 종합 판정하였다(Table 1).

### 1) 유효성 평가

유효성을 평가하기 위해 임상 활성도, 내시경 활성도, 염증지표, 삶의 질을 평가하였다. 임상 활성도 평가는 8개 항목을 기준으로 매주(치료 전-7주) 시행하였다.<sup>7</sup> 항목별 평가 기준은 일일 설사 횟수, 야간설사, 대변 내 피의 양, 대변 자체, 휴식 시 배아픔, 전신 상태, 눌렀을 때 배아픔, 지사제 사용이었다. 8개 항목 총점의 범위는 0-21점으로 점수가 낮을수록 임상 활성도가 낮음을 의미한다. 내시경 활성도는 4단계<sup>22</sup>로 분류하여 치료 전과 치료 종료 후 시행하였다. 염증지표는 치료 전, 치료 3주 및 치료 종료 후에 정량화된 ESR (Wintergreen법에 의한 1시간 값)과 CRP (mg/dL)치를 측정하였다.<sup>23,24</sup> 환자의 삶의 질 평가는 10문항, 4영역으로 구성되어 있는 Korean SIBDQ (short inflammatory bowel disease questionnaire)를 사용하여 환자의 증상과 삶의 질을 치료 전, 치료 3주 및 치료 종료 후에 10문항에 관하여 7단계로 보기를 선택하여 평가하였다.<sup>25,26</sup> 10개 문항 총점의 범위는 10-170점으로 높은 점수가 삶의 질이 좋은 것을 의미한다.

### 2) 유효성 판정

환자의 증상, 내시경 소견, 염증지표 및 환자의 삶의 질 평가 등의 4가지 항목을 주요 판정기준으로 하여, 각 항목의 평가 정도를 현저한 개선 2점, 개선 1점, 불변 0점, 악화 -1점으로 하여 4단계로 판정하였다(Table 1).

(1) 임상 활성도: 임상 활성도의 4단계 판정기준은 현저한 개선; 치료 개시 전과 비교하여 >50% 감소한 경우 또는 점수의 총합이 4점 이하인 경우(2점), 개선; 치료 개시 전과 비교하여 25-50% 감소한 경우(1점), 불변; 치료 개시 전과 비교하여 -25-25%인 경우(0점), 악화; 치료 개시 전과 비교하여 >25% 증가한 경우(-1점)로 하였다.

(2) 내시경 활성도: 내시경 활성도의 4단계 판정기준은 현저한 개선; 치료 개시 전과 비교하여 2단계 이상 개선되거나, 혈관투견상이 출현한 정상인 경우(2점), 개선; 치료 개시 전과 비교하여 1단계 이상 개선한 경우(1점), 불변; 치료 개시 전과 비교하여 불변인 경우(0점), 악화; 치료 개시 전과 비교하여 악화된 경우(-1점)로 하였다.

(3) 염증지표(ESR/CRP): 염증지표의 4단계 판정기준은 현저한 개선; 치료 개시 전과 비교하여 ESR이 >50% 개선 또는 정상화되고 CRP가 >50% 개선 또는 정상화된 경우(2

점), 개선; 치료 개시 전과 비교하여 ESR과 CRP가 25-50% 개선 또는 한 항목만 >50% 개선 또는 정상화된 경우(1점), 불변; 치료 개시 전과 비교하여 ESR이  $\pm 25\%$ 인 경우 또는 CRP가  $\pm 25\%$ 인 경우(0점), 악화; 치료 개시 전과 비교하여 ESR이 >25% 악화 또는 CRP가 >25% 이상 악화된 경우(-1점)로 하였다.

(4) 환자의 삶의 질 판정기준: 환자의 삶의 질의 4단계 판정기준은 현저한 개선; 치료 개시 전과 비교하여 15점 이상 증가된 경우 또는 총점이 60점 이상인 경우(2점), 개선; 치료 개시 전과 비교하여 7-14점 증가된 경우(1점), 불변; 치료 개시 전과 비교하여 0-6점 증가된 경우(0점), 악화; 치료 개시 전과 비교하여 감소된 경우(-1점)로 하였다.

### 3) 유효성 종합판정

유효성의 판정은 중간판정과 종합판정 등 2차례 실시하였다. 중간판정은 치료 개시 3주째(3차 치료 직전)에 내시경 검사를 제외한 항목별 중간평가를 시행하였다. 3주 중간평가에서 환자의 증상 등이 치료 시작 전에 비하여 악화되었거나, 의사가 지속적인 임상시험 참여가 불가능하다고 판단하는 경우에는 대상 환자를 시험에서 제외하였다. 유효성의 종합판정은 5차 치료 후 2주간의 추적관찰기간을 거쳐 7주째에 4가지 평가항목의 판정 점수의 합계를 현저한 개선; 합계가  $\geq 5$ 점인 경우, 개선; 합계가 3-4점인 경우, 불변; 합계가 0-2점인 경우, 악화; 합계가  $\leq -1$ 점인 경우 등의 기준으로 4단계로 판정하였다(Table 1).

### 5. 통계 분석

인구학 데이터에 대하여 평균과 95% 신뢰구간을 제시하였다. 치료 전후의 질환의 활성도, 염증지표 및 내시경검사 결과 비교를 위하여 paired t-test를 하였다. 백혈구 분획 항목 자료 분석에서 정규 검정에 만족하면 paired t-test하였고, 만약 정규 검정에 만족하지 않으면 Wilcoxon signed rank test 하였다. 병용 약제에 관한 비교분석에는 Fisher's exact chi-square test를 하였고 병용 약제에서 남녀 간의 차이를 보는 경우는 Mantel-Haenszel chi-square test를 하였다. 유효성 평가는 Chi-square test를 하였으며, 남녀에서 개선 정도의 평가가 동일한지를 알아보기 위해서 Mantel-Haenszel chi-square test를 하였다.

## 결 과

### 1. 환자

#### 1) 임상 특성

대상 환자들은 남자 17명과 여자 10명으로 평균연령은 35

**Table 2.** Demographic and Baseline Characteristics of the Patients with Ulcerative Colitis who Received Granulocyte/Monocyte Adsorption Apheresis

Characteristics	No. of cases (%)
Male/Female	17/10
Age (yr)	34.9±9.1
Disease duration (mo)	43.1±29.7
Length of current exacerbation (mo)	16.2±19.5
Clinical course	
Acute fulminant	1 (3.7%)
First attack	1 (3.7%)
Relapsing remittent	11 (40.7%)
Chronic continuous	14 (51.9%)
Severity	
Moderate	15 (55.6%)
Severe	12 (44.4%)
Disease extent	
Extensive colitis	12 (44.4%)
Left sided colitis	12 (44.4%)
Proctitis	3 (11.2%)
Concomitant medications at entry	
5-ASA	11 (40.7%)
CS	2 (7.4%)
CS+5-ASA	10 (37.0%)
CS+6-MP/AZA	1 (3.7%)
CS+5-ASA+6-MP/AZA	3 (11.2%)

Values represent the mean±standard deviation. 5-ASA, 5-aminosalicylate; CS, corticosteroid; 6-MP/AZA, 6-mercaptopurine/azathioprine.

세이었다. 유병기간은 평균 43개월이었으며, 악화된 기간은 평균 16개월이었다. 병변의 분포는 좌측결장염 이상이 88.8%이었으며, 임상경과는 만성 지속형이 가장 많았다. 질병의 활성도의 분포는 중등증 15예(55.6%), 중증 12예(44.4%)이었다(Table 2).

2) 입원 당시 병용 약제

환자들은 대개 CS와 5-ASA를 복용하고 있었고 4명에서는 6-MP/AZA를 복용하고 있었다(Table 2). 5-ASA를 단독 또는 병합 투여받은 환자는 24명으로 평균용량은 1.85 g/day (0.5-3.0 g/day), 평균투여기간은 352.4일이었으며, CS를 단독 또는 병합 투여받은 환자는 16명으로 평균용량은 29.64 mg/day (5-94 mg/day), 평균투여기간은 84.5일이었다. 6-MP/AZA를 단독 또는 병합 투여받은 환자는 4명으로 평균용량은 43.5 mg/day (25-75 mg/day), 평균투여기간은 110.6일이었다. 6-MP/AZA 용량은 AZA 용량을 2로 나누어 6-MP 용량으로 계산하였다.

3) 중도 탈락

시험에 참가한 27명의 환자 중 4명(14.8%)이 중도 탈락하였다. 이 중 2명(7.4%)은 3주째 유효성 종합판정에서 불변으로 중도 탈락하였고, 나머지 2명(7.4%)은 과립구흡착요법과는 상관없는 6-MP/AZA에 의한 췌장염과 심혈관질환으로 각각 탈락하였다.

4) CS 용량의 변화

시험기간 중 총 9명(56.3%)에서 CS 용량 변화가 있었다. 이 중 2명(12.5%)은 시험기간 중 증상의 호전으로 CS를 중단할 수 있었고, 7명(43.8%)에서는 감량이 가능하였다. 나머지 7명은 시험기간 중 용량에 변화가 없었다.

2. 유효성 판정

1) 항목별 유효성 판정

(1) 임상 활성도가 치료 전 10.8에서 치료종료 후 4.8로 현저히 호전되었다(p<0.0001). 악화된 경우는 없었으며, 개선이 12명(44.5%)으로 가장 높았으며, 현저한 개선은 7명(25.9%)으로 70.4%에서 개선 이상의 유효성이 관찰되었고, 나머지 29.6%(8명)는 불변이었다(Fig. 2, 3).

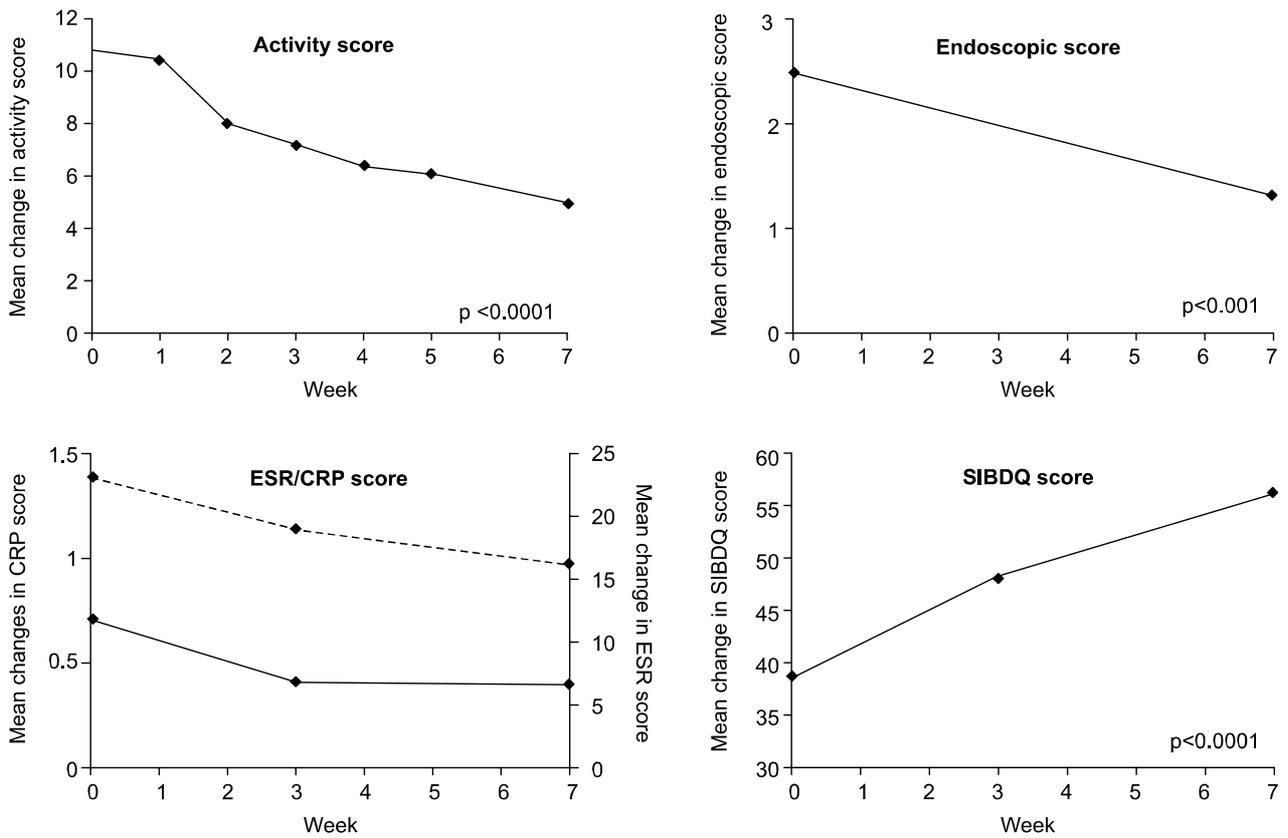
(2) 내시경 활성도는 치료 전 2.52에서 치료 종료 후 1.30으로 의미 있게 호전되었다(p<0.001). 유효성 판정에서 악화된 경우는 없었으며, 개선이 10명(43.5%)으로 가장 높았으며, 현저한 개선은 9명(39.1%)으로 82.6%에서 개선 이상의 유효성이 관찰되었고, 나머지 4명(17.4%)은 불변이었다. Fig. 4에 현저한 개선으로 판정된 대표 증례의 치료 전후의 내시경, 조직병리 소견을 제시하였다.

(3) 염증지표 중 ESR은 치료 전 23.12 mm/hr에서 치료 종료 후 15.91 mm/hr로 호전되었고, CRP는 0.71 mg/dL에서 0.38 mg/dL로 호전되었으나 통계적 유의성은 없었다(p=0.225/0.247). 이 중 현저한 개선 등 개선 이상이 45.5%이었다.

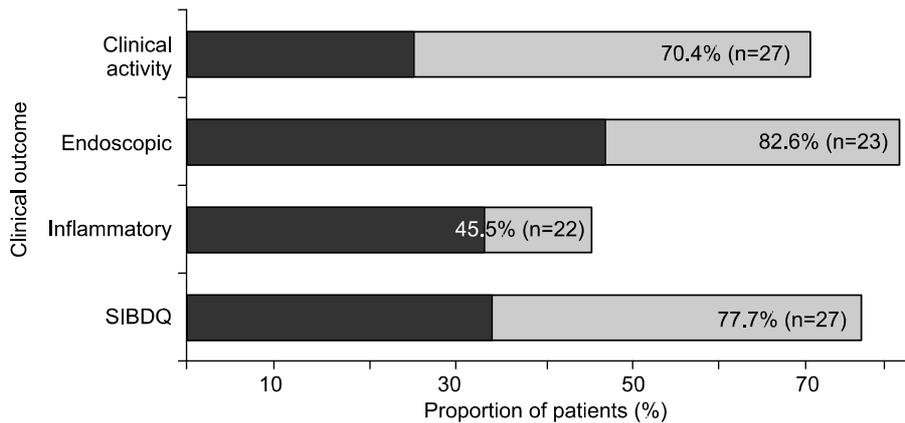
(4) SIBDQ는 치료 전 38.60에서 치료 종료 후 4.78로 호전되었다(p<0.0001). 이 중 현저한 개선 등 개선 이상이 77.7%이었다(Fig. 2, 3).

3. 유효성 종합판정

유효성의 종합판정은 5차 치료 후 2주간의 추적관찰기간을 거쳐 7주째에 4가지 평가항목의 유효성 판정 점수의 합계를 기준으로 평가하였다. 평가 결과 현저한 개선의 빈도가 12예(44.4%)로 가장 높았으며, 이어 개선 7예(25.9%), 불변 7예(25.9%)의 순서였고 악화된 예는 1예(3.7%)이었다. 임상 활성도(최초: 10.8, 7주: 4.8)와 내시경 활성도(최초: 2.5, 7주: 1.3)는 현저히 호전되었다. 염증지표(CRP; 최초: 0.71, 7주: 0.38)와 SIBDQ로 측정된 삶의 질(최초: 35.6, 7주: 56.4)도 치료 전과 비교하여 호전되었다(p=0.029)(Fig. 5).



**Fig. 2.** Mean change in scoring system among ulcerative colitis patients who received granulocyte/monocyte adsorption apheresis. Values are expressed as the group medians. Scores for the activity score range from 0 to 21, with lower scores indicating less disease activity. Scores for the endoscopic score range from 0 to 3, with lower scores indicating less disease activity. Scores for the SIBDQ range from 10 to 170, with high scores indicating less disease activity. p values are for the comparison with the value week 0. Data were missing for 4 patients who were withdrawn from the study. ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; SIBDQ, short inflammatory bowel disease questionnaire.



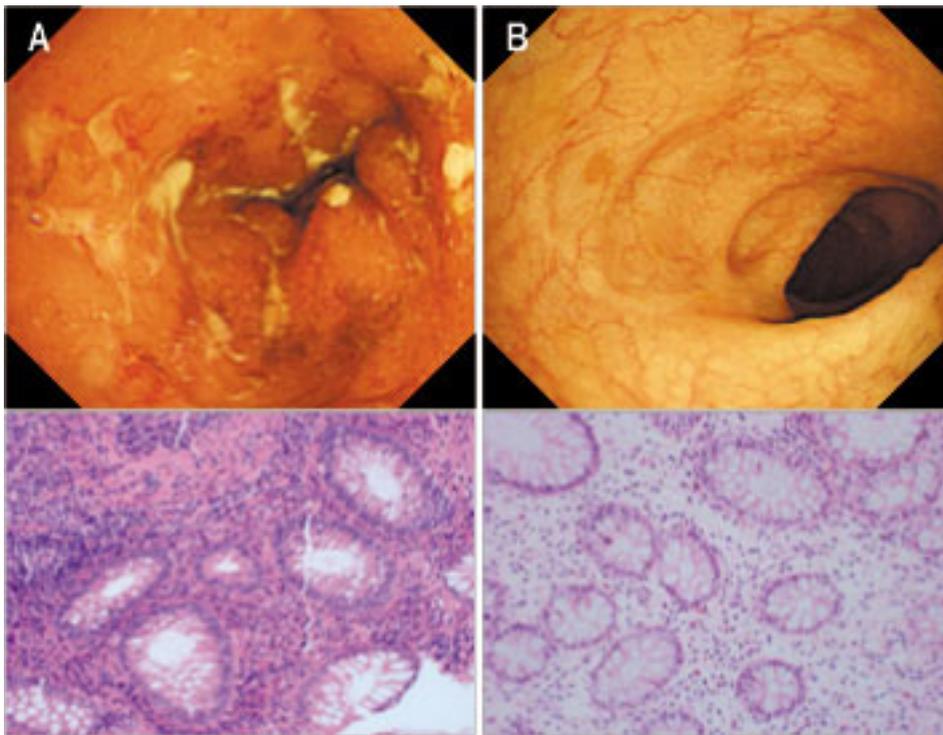
**Fig. 3.** Rates of improvement according to scoring system in patients with ulcerative colitis following granulocyte/monocyte adsorption apheresis with Adacolumn. Improved, improved; Markedly improved, markedly improved. See Table 1 for other definitions.

4. 안전성

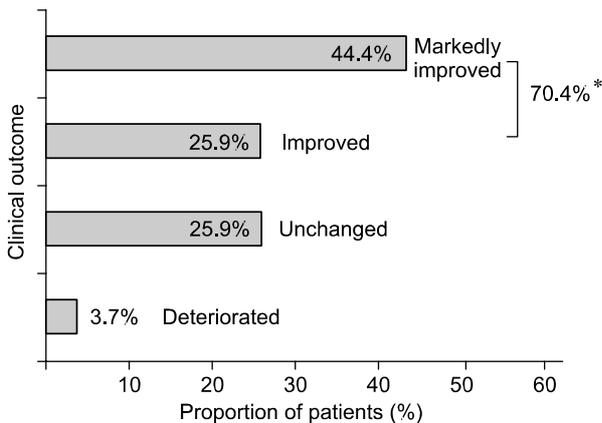
안전성은 첫 치료 후 시작된 이상 반응들과 검사실 평가, 활력징후 등으로 평가하였다.

1) 치료와 연관된 이상 반응

치료와 연관된 이상 반응은 총 131회 중 3회(1.6%) 발생하였다. 이상 반응 중 두통이 2예(1.5%), 안면홍조가 1예(0.1%)이었으나 이상 반응으로 치료를 중단한 환자는 없었다 (Table 3).



**Fig. 4.** Colonoscopy/pathology photographs from sigmoid colon showing typical response to granulocyte/monocyte adsorptive apheresis with Adacolumn in a 43-year-old male with severe extensive ulcerative colitis. (A) Photograph taken at entry to Adacolumn therapy shows severe inflammation and ulcers (H&E stain,  $\times 200$ ). (B) Photograph of the same site taken at 7 weeks following 5 Adacolumn sessions shows remission of inflammation and ulcers (H&E stain,  $\times 200$ ). Corresponding pathologic findings in lower panel correlate with endoscopic findings.



**Fig. 5.** Rates of overall improvement in patients with ulcerative colitis following granulocytes/monocyte adsorptive apheresis with Adacolumn. The overall improvement was defined in 4 categories on the basis of their sum score, and the patient is rated on a 4-point scale ranging from 3 (markedly improved) to 0 (deteriorated). \*  $p=0.0293$  in Chi-square test. See Table 1 for other definitions.

2) 검사실 평가

검사실 평가에 의한 이상 반응은 총 백혈구와 중성구는 치료 3주 후와 7주 후 각각 9.1%, 6.5%에서 6.6%로 감소하였다. 이에 비하여 림프구는 치료 3주 후 4.3% 감소에서 7주 후 4.7% 증가하였고 단핵구 역시 12.3% 감소에서 37.0%로 증가하였다. 치료 전과 치료 종료 후의 모든 항목의 평균

**Table 3.** Adverse Events among Ulcerative Colitis Patients who Received Granulocyte/Monocyte Adsorption Apheresis

Variables	No. of adverse events (%)
Headache	2 (1.5%)*
Facial flushing	1 (0.1%)*
Nausea	-
Vomiting	-
Fever	-
Chills	-
Nasal obstruction	-
Others	
Clotting in the leukocyte removal filter	NA
Clotting in the blood line	NA

\* Adverse event (rate) was derived from all Adacolumn therapy sessions (131 sessions). NA, not available.

이 정상범위에 포함되어 있었으나, 칼슘만이 10.4 mg/dL로 치료 시작 전에 비하여 0.9% 증가하였으나 임상 의미가 없는 것으로 판단하였다.

3) 활력징후

활력징후는 치료기간 중 모든 환자들에서 정상범위 내에 있었다.

## 5. 유효성 예측인자 규명

성별에 따른 유효성 비교에서 남자 환자 중 개선 이상이 64.7%이었으나 여자 환자에서 개선 이상이 80%로 여자 환자군에서 유의한 치료효과를 보였다( $p=0.041$ ). 중증도에 따른 유효성 비교에서 개선 이상의 효과는 중증 궤양성 대장염에서 91.7%로 중등증 궤양성 환자군의 53%보다 높아 중증 궤양성 대장염군에서 보다 좋은 치료효과를 보이는 경향이었으나 유의한 차이는 없었다. CS 의존성과 불응성 간의 유효성 비교에서 개선 이상의 효과는 CS 불응성<sup>27</sup> 궤양성 대장염에서 100%로 CS 의존성<sup>28</sup> 궤양성 환자군의 63.6%보다 높아 CS 의존성군보다 좋은 치료효과를 보였으나 통계적 유의성은 없었다. 병용 약제에 따른 유효성 비교에서 6-MP/AZA를 포함하는 병합 투여군에서 치료효과가 낮았으나 대상 환자 수가 적어 통계 분석은 불가능하였다.

## 고 찰

궤양성 대장염의 정확한 병태생리는, 최근 발병에 기여하는 유전, 면역, 염증기전들과 환경 자극에 대한 이해의 발전에도 불구하고 현재까지 규명되지 못하고 있다.<sup>9</sup> 그러나 궤양성 대장염 환자들의 말초혈액에 전염증성 시토카인 분비의 주된 근원<sup>29</sup>인 활성화된 백혈구가 생존시간이 증가된 채 수적으로 증가되어 있고,<sup>30,31</sup> 점막병변 내에는 백혈구가 침윤하며,<sup>32</sup> 점막병변 내 백혈구침윤 정도와 임상 활성도 간의 상관관계<sup>33</sup> 등 여러 소견에서 백혈구가 궤양성 대장염의 발병과 재발에 있어서 중요한 역할을 하고 있음을 알 수 있다.<sup>34</sup> 최근 장염증이 장내피세포 내 케모카인수용체를 상향 조정하여 염증 부위로 면역세포를 동원하여 염증을 악화시키며 궤양성 대장염 환자들의 미세혈관 내피세포의 백혈구 부착능 증강<sup>35</sup> 등의 백혈구와 장미세혈관 내피세포 간의 상관관계에 대한 연구가 활발히 진행되면서 백혈구가 궤양성 대장염의 직접적인 치료 대상으로 관심을 끌고 있다. 이에 따라 면역활성의 제동기인 백혈구의 기능차단을 목표로  $\alpha 4 \beta 7$ -integrin에 대한 단일클론항체,<sup>36,37</sup> 표피세포 성장인자<sup>38</sup> 등과 함께 과립구흡착요법이 궤양성 대장염 치료에 이용되고 있다.

이번 연구 결과 Adacolumn을 이용한 과립구흡착요법은 통상적인 약물치료에 불응성인 중등도와 중증의 활동성 궤양성 대장염 환자들의 70.4%에서 유효하였으며 56.3%에서 CS를 중단 또는 감량할 수 있었다. 이번 연구와 유사한 방법으로 시행된 Shimoyama 등<sup>17</sup>의 연구에서는 대상 환자의 58.5%가 증상이 관해 또는 개선되었고, CS 용량은 초기 용량의 58%까지 감량시킬 수 있었다. 이번 연구는 기존 연구에 비해 Adacolumn을 이용한 과립구흡착요법의 치료효과를

명확하게 확인하기 위하여 유효성 판정기준 중 임상 활성도를 보다 객관적인 기준으로 사용하였고, 임상시험의 중요한 평가인자의 하나인 환자의 삶의 질에 대한 평가<sup>39</sup>를 추가하여 시험 결과를 평가하였음에도 불구하고 기존 연구보다 높은 유효성을 확인함과 동시에 과립구흡착요법이 환자의 삶의 질도 향상시킬 수 있음을 확인하였다.

연구에 사용된 과립구흡착요법의 치료효과 기전은 분명하지 않으나 일차적으로 과립구흡착요법이 호중구, 단핵구 등의 흡착제거에 의한 면역세포의 개체 수 감소와 관계가 있을 것으로 생각된다.<sup>15,40</sup> 그러나 흡착운반체 통과 직후의 호중구와 단핵구의 높은 제거율에도 불구하고 환자의 체순환 내의 백혈구 수는 시험기간 내내 정상범위 이하로 감소되지 않았다. 백혈구는 치료 3주 후 치료 전에 비하여 평균 9.1%가 감소하였고, 최종 평가에서는 치료 전에 비하여 6.5%로 감소율이 저하되었을 뿐 시험기간 내내 정상범위 이하로 감소되지 않았다. 따라서 이번 연구에서 관찰된 임상 호전과 백혈구 수치의 변화 양상은 과립구흡착요법의 치료효과가 과립구의 양적 변화 즉 수적 감소만으로는 설명될 수 없으며 치료효과 상당 부분이 과립구의 질적 변화에 기인함을 시사한다. 실제로 과립구의 흡착기 통과 전후의 분석에서 과립구가 흡착기 통과 후에는 TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 등의 전염증성 시토카인 생산능이 저하되고, LECAM-1 (leukocyte-endothelial cell adhesion molecule-1)과 같은 백혈구 부착분자의 발현이 저하된다. 또한 과립구흡착요법은 CXC 케모카인들에 대한 수용체인 CXCR3 (CD183)의 발현을 떨어뜨린다.<sup>41</sup> 또한 유세포 분석에서 중성구가 흡착요법에 의하여 제거됨에 따라 환자의 말초혈액 중에는 전염증성 시토카인을 생산할 능력이 매우 저하되어 있는 CD10 항원 음성의 비활성화된 미숙한 새로운 과립구가 골수 등으로부터 동원됨이 관찰된다.<sup>42</sup>

이상의 결과를 종합하여 보면 과립구흡착요법의 치료효과는 백혈구의 수적 감소에 의한 양적 변화와 함께 과립구흡착운반체를 통과한 과립구들의 질적 변화에 의한 전염증성 시토카인의 하향 조절, 전신순환 중인 백혈구 동원 억제에 의한 면역제어작용 등 복합적인 기전에 의함을 알 수 있다.<sup>17</sup>

과립구흡착요법은 현재 일본에서 궤양성 대장염 치료에 있어서 기존의 치료를 대치할 수 있는 치료법으로 인정되고 있다.<sup>34</sup> 그러나 아직까지 통일된 치료법이나 치료효과 예측인자 등은 규명되지 못하고 있다. 이는 궤양성 대장염 환자군은 매우 이질적인 집단으로 다양한 임상양상이 나타나며, 대단위 무작위 비교연구 임상시험이 없었기 때문이다. 최근까지의 연구에서 과립구흡착요법에 좋은 치료반응을 보이는 환자군은 점막 내 IL-8 mRNA가 증가된 경우<sup>43</sup>와 강력한 CS치료에도 불응하는 중증 활동성 궤양성 대장염 환자들이었다.<sup>44</sup> 그러나 과립구흡착요법이 중등도 또는 중증 재발성

퀘양성 대장염 환자들에서 CS와 병용치료하는 이점이 없다는 주장도 있다.<sup>45</sup> 이번 연구에서도 치료반응 예측인자 규명을 위하여 성별, 중증도, CS 의존성과 불응성 그리고 병용약제에 따른 유효성을 비교하였으나 대상 환자군이 적어 유의한 결과를 얻지는 못하였다. 단지 여성에서 유의하게 높은 치료효과를 보였으나 보다 많은 환자군을 대상으로 확인이 필요하다. 과립구흡착요법으로 충분한 관해 도입 효과를 얻기 위해서 중증도 환자에서는 5번, 병력기간이 길거나 중증의 환자에서는 보다 많은 회수의 흡착요법이 필요하며,<sup>44</sup> 과립구흡착요법으로 관해에 이른 CS 의존 퀘양성 대장염 환자군을 대상으로 동일한 유지요법을 지속하여 관해 유지가 가능<sup>46</sup>한 점으로 미루어 이에 대한 전향적 연구가 필요하다.

과립구흡착요법의 치료효과는 퀘양성 대장염과 함께 염증성 장질환의 다른 하나의 축인 크론병에서도 예측할 수 있다. 크론병 역시 활성화된 백혈구가 수적으로 증가되어 있고, 점막병변 내에는 백혈구들이 고밀도로 침윤되어 있기 때문이다.<sup>30</sup> 그러나 크론병에서의 과립구흡착요법은 현재까지 매우 제한적이어서<sup>47</sup> 정확한 결론을 얻기 위하여서는 더 많은 연구가 필요하다.

과립구흡착요법의 부작용은 매우 드물다.<sup>18</sup> 대표적으로 기존의 연구에서 5명의 환자에서 경미한 부작용이 발생하였을 뿐 시험을 중단할 만한 심각한 부작용은 발생하지 않았으며, 이번 연구에서도 131회의 시술 중 두통 등 단 3건의 부작용만이 발생하였고 시험의 중단 예는 없었다. 4명(14.8%)이 중도 탈락하였으며, 이 중 2명(7.4%)은 효과 부족, 나머지 2명(7.4%)은 본 치료법과 무관한 AZA에 의한 채장염과 심혈관질환으로 각각 탈락하였다.

결론적으로 Adacolumn을 이용한 과립구흡착요법은 통상적인 약물치료에 반응하지 않는 급성 퀘양성 대장염 환자들의 순환혈액에서 활성화된 과립구들을 제거하고 면역제어효과를 조장하는 효과적이고 안전한 치료법이다. 그러나 이번 연구의 제한점은 시험이 개방 단일군을 대상으로 관해유도를 연구한 단기간 임상시험이라는 사실이다. 따라서 본 시험 결과의 확인과 함께 본 치료법의 장기간의 치료효과와 치료방법에 대한 대단위 무작위 이중맹검 시험의 시행이 필요하다.

## 요 약

**목적:** 백혈구는 염증성 장질환 병인의 중심 역할을 하고 있으며 백혈구를 제거하는 과립구흡착요법은 높은 치료효과를 보이고 있다. 이에 이번 연구는 통상적인 내과 치료에 불응하는 중증증 이상의 급성 활동성 퀘양성 대장염 환자들의 치료에 있어서 과립구흡착요법의 유효성, 안전성을 검토하고, 치료효과를 예측할 수 있는 인자들을 규명하기 위하

여 시행하였다. **대상 및 방법:** 남자 17명과 여자 10명으로 총 27명 중증증 이상의 활동성 퀘양성 대장염 환자, 최근 일정기간 전통적인 치료약제를 이용한 적극적인 치료에도 불구하고 증상이 악화되는 경우를 대상으로 8개 의과대학에서 실시하였다. 과립구흡착요법은 과립구흡착기 Adacolumn을 이용하여 60분 간 매주 1회 치료로 연속 5주간 시행하였다. 본 시험은 본 치료 개시 전 2주일 간의 관찰기간, 5주간의 치료기간과 치료 종료 후 2주간의 추적관찰기간 등 총 9주 동안 진행되었다. 평가는 치료 개시 3주째 항목별 중간평가를 하고, 7주째에 종합평가를 시행하였다. 유효성은 임상 활성도, 내시경 활성도, 염증지표, 환자의 삶의 질 평가 등 4가지 평가항목으로 평가하여 종합판정하였다. **결과:** 최종 평가에서 대상 환자의 70.4%에서 개선 이상의 결과를 보였다. 임상 활성도(최초: 10.8, 7주: 4.8)는 현저히 호전되었고, 내시경 활성도(최초: 2.5, 7주: 1.3)는 의미 있게 호전되었고, 염증지표(CRP; 최초: 0.71, 7주: 0.38), SIBDQ로 측정된 삶의 질은 유의하게 호전되었다(최초: 35.6, 7주: 56.4). 시험기간 중 2명(12.5%)은 증상의 호전으로 CS를 중단할 수 있었고, 7명(43.8%)에서는 감량이 가능하여 총 9명(56.3%)에서 CS 용량의 변화가 가능하였다. 유효성 예측인자 규명 연구에서, 여자에서 보다 좋은 치료효과를 보이고 있었으나 질병의 중증도, CS 의존성과 불응성, 병용약제 등은 치료효과와 무관하였다. 치료와 연관된 이상 반응은 총 131회 중 3회(1.6%) 발생하였으나 이상 반응으로 치료를 중단한 예는 없었다. **결론:** 과립구흡착요법은 기존 치료에 반응하지 않는 중증도 이상의 급성 활동성 퀘양성 대장염 환자 치료에 있어서 매우 유효하고 안전한 치료방법이나 향후 대단위 비교연구 임상시험에 의한 확인이 필요하다.

색인단어: 퀘양성 대장염, 과립구흡착요법

## 참고문헌

1. Farrell RJ, Peppercorn MA. Ulcerative colitis. *Lancet* 2002; 359:331-340.
2. Hanauer SB. Medical therapy of ulcerative colitis. *Lancet* 1993; 342:412-417.
3. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002;347:417-429.
4. Kim YM, Yang SK, Myung SJ, et al. Clinical features at diagnosis and course during the first year of diagnosis in Korean patients with ulcerative colitis. *Korean J Gastroenterol* 2000;36: 635-643.
5. Kim JW, Kim CG, Kim HD, et al. The trends of the incidence rates, short-term outcome of treatment and relapse rates of ulcerative colitis. *Korean J Gastroenterol* 2003;41:15-25.

6. Kornbluth A, Marion JF, Salomon P, Janowitz HD. How effective is current medical therapy for severe ulcerative and Crohn's colitis? An analytic review of selected trials. *J Clin Gastroenterol* 1995;20:280-284.
7. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994;330:1841-1845.
8. Stack WA, Long RG, Hawkey CJ. Short and long-term outcome of patients treated with cyclosporin for severe acute ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:973-978.
9. Hanauer SB. Medical therapy for ulcerative colitis 2004. *Gastroenterology* 2004;126:1582-1592.
10. van Deventer SJ. The future of the inflammatory bowel disease therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:301-305.
11. Van Assche G, Dalle I, Noman M, et al. A pilot study on the use of the humanized anti-interleukin-2 receptor antibody daclizumab in active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:369-376.
12. Gordon FH, Hamilton MI, Donoghue S, et al. A pilot study of treatment of active ulcerative colitis with natalizumab, a humanized monoclonal antibody to alpha-4 integrin. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:699-705.
13. Suzuki Y, Yoshimura N, Saniabadi AR, Saito Y. Selective granulocyte and monocyte adsorptive apheresis as a first-line treatment for steroid naive patients with active ulcerative colitis: a prospective uncontrolled study. *Dig Dis Sci* 2004;49:565-571.
14. Sawada K, Muto T, Shimoyama T, et al. Multicenter randomized controlled trial for the treatment of ulcerative colitis with a leukocytapheresis column. *Curr Pharm Des* 2003;9:307-321.
15. 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. *Therap Apher Dial* 2003;7:48-59.
16. Hanai H, Watanabe F, Takeuchi K, et al. Leukocyte adsorptive apheresis for the treatment of active ulcerative colitis: a prospective, uncontrolled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:28-35.
17. Shimoyama T, Sawada K, Hiwatashi N, et al. Safety and efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in patients with active ulcerative colitis: a multicenter study. *J Clin Apheresis* 2001;16:1-9.
18. Nagase K, Sawada K, Ohnishi K, Egashira A, Ohkusu K, Shimoyama T. Complications of leukocytapheresis. *Ther Apher* 1998;2:120-124.
19. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;4947:1041-1048.
20. Seo M, Okada M, Yao T, Okabe N, Maeda K, Oh K. Evaluation of disease activity in patients with moderately active ulcerative colitis: comparisons between a new activity index and Truelove and Witts' classification. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1759-1763.
21. Walmsley RS, Ayres RC, Pounder RE, Allan RN. A simple clinical colitis activity index. *Gut* 1998;43:29-32.
22. Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. *Br Med J* 1964;5375:89-92.
23. Prantera C, Davoli M, Lorenzetti R, et al. Clinical and laboratory indicators of extent of ulcerative colitis. Serum C-reactive protein helps the most. *J Clin Gastroenterol* 1988;10:41-45.
24. Linskens RK, van Bodegraven AA, Schoorl M, Tuynman HA, Bartels P. Predictive value of inflammatory and coagulation parameters in the course of severe ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2001;46:644-648.
25. Kim WH, Cho YS, Yoo HM, Park IS, Park EC, Lim JG. Quality of life in Korean patients with inflammatory bowel diseases: ulcerative colitis, Crohn's disease and intestinal Behcet's disease. *Int J Colorectal Dis* 1999;14:52-57.
26. Irvine EJ, Zhou Q, Thompson AK. The short inflammatory bowel disease questionnaire: a quality of life instrument for community physicians managing inflammatory bowel disease. CCRPT Investigators. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1571-1578.
27. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994;35:360-362.
28. Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1974;7866:1067-1070.
29. Cassatella MA. The production of cytokines by polymorphonuclear neutrophils. *Immunol Today* 1995;16:21-26.
30. McCarthy DA, Rampton DS, Liu YC. Peripheral blood neutrophils in inflammatory bowel disease: morphological evidence of in vivo activation in active disease. *Clin Exp Immunol* 1991;86:489-493.
31. Meuret G, Bitzi A, Hammer B. Macrophage turnover in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1978;74:501-503.
32. Allison MC, Dhillon AP, Lewis WG, Pounder RE. Inflammatory bowel disease. *Hosp Physician* 1998;8:2-17.
33. Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, Fagerhol MK, Bjarnason

- I. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000;119:15-22.
34. Sawada K. Leukocytapheresis as an adjunct to conventional medication for inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum* 2003;46:66-77.
35. Hatoum OA, Miura H, Binion DG. The vascular contribution in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:1791-1796.
36. Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ, et al. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:83-88.
37. Ghosh S, Goldin E, Gordon FH, et al. Natalizumab for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:24-32.
38. Sinha A, Nightingale J, West KP, Berlanga-Acosta J, Playford RJ. Epidermal growth factor enemas with oral mesalamine for mild-to-moderate left-sided ulcerative colitis or proctitis. *N Engl J Med* 2003;349:350-357.
39. Fletcher A, Gores S, Jones D, Fitzpatrick R, Spiegelhalter D, Cox D. Quality of life measures in health care. II: Design, analysis, and interpretation. *BMJ* 1992;305:1145-1148.
40. Ohara M, Saniabadi AR, Hirata I. Granulocytapheresis in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Artif Organs* 1997;21:989-994.
41. Biswas P, Mantelli B, Hasson H, et al. In vivo modulation of leukocytes trafficking receptor following therapeutic purging of myeloid cells: implications for treatment of HIV infection and other immune disorders. *Clin Immunol* 2003;109:355-358.
42. Kashiwagi N, Saniabadi A, Shimoyama T. Immunomodulatory effects of granulocyte and monocyte adsorption apheresis as a treatment for patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2002;47:1334-1341.
43. Tsukada Y, Nakamura T, Iimura M, Iizuka BE, Hayashi N. Cytokine profile in colonic mucosa of ulcerative colitis correlates with disease activity and response to granulocytapheresis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2820-2828.
44. Hanai H, Watanabe F, Saniabadi A, Matsushita I, Takeuchi K, Iida T. Therapeutic efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in severe active ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2002;47:2349-2353.
45. Yajima T, Takaishi H, Kanai T, et al. Predictive factors of response to leukocytapheresis therapy for ulcerative colitis. *Ther Apher* 1998;2:115-119.
46. Kondo K, Shinoda T, Yoshimoto H, Takazoe M, Hamada T. Effective maintenance leukocytapheresis for patients with steroid dependent or resistant ulcerative colitis. *Ther Apher* 2001;5:462-465.
47. Matsui T, Nishimura T, Mataka H, Ohta T, Sakurai T, Yao T. Granulocytapheresis for Crohn's disease: a report on seven refractory patients. *Am J Gastroenterol* 2002;98:511-512.
-