

エンドトキシン吸着療法の歴史と今後の展開

清水 智治¹⁾, 三宅 亨²⁾, 北村 直美³⁾, 遠藤 善裕⁴⁾, 谷 徹⁵⁾, 谷 眞至²⁾

¹⁾滋賀医科大学医学部附属病院医療安全管理部,

²⁾同 外科学講座消化器外科, ³⁾同 総合外科学講座,

⁴⁾同 臨床看護学講座, ⁵⁾同 革新的医療機器・システム研究開発講座

History and future in endotoxin adsorption therapy

Tomoharu shimizu¹⁾, Toru Miyake²⁾, Naomi Kitamura³⁾, Yoshihiro Endo⁴⁾, Tohru Tani⁵⁾, Masaji Tani²⁾

¹⁾Medical Safety Section, Shiga University of Medical Science Hospital

²⁾Department of Surgery, Shiga University of Medical Science

³⁾Department of Comprehensive Surgery, Shiga University of Medical Science

⁴⁾Department of Clinical Nursing, Shiga University of Medical Science

⁵⁾Department of Research and Development for Innovative Medical Devices and Systems, Shiga University of Medical Science

Abstract

Toraymyxin[®] (Toray Medical Co., Ltd, Tokyo, Japan) has been developed as a direct hemoperfusion column that contains polymyxin B-immobilized fiber to bind endotoxins in the patients' blood. Toraymyxin was approved by the Japanese National Health Insurance system for the treatment of endotoxemia and septic shock in 1994. We reviewed and analyzed clinical history and evidence of Toraymyxin, and assessed the current status of Toraymyxin use for the treatment of severe sepsis and septic shock.

Our review shows that Toraymyxin appeared to be effective in improving hemodynamics and respiratory function in septic shock requiring emergency abdominal surgery. The recent large-scale RCTs could not demonstrate whether prognosis is improved by Toraymyxin. The clinical studies based on large-scale data-base from Japan revealed that Toraymyxin appeared to have a survival benefit in patients with severe condition of septic shock. We also commented on the revised version of health insurance adaptation of Toraymyxin in April, 2020.

Endotoxin and Innate Immunity 23 : 1~6, 2020

Key words : endotoxin, septic shock, PMX

はじめに

ポリミキシンB固定化繊維を用いたエンドトキシン吸着器(トレミキシン;東レ・メディカル)は、滋賀医科大学旧外科学第一講座の谷徹前教授らが開発した血中のエンドトキシンを特異的に吸着する血液浄化用医療機器である。1994年に保険適用となり、本邦では、すでに四半世紀のあいだ臨床使用され続けている。

本稿では、トレミキシンの歴史について振り返り、エビデンスを検証して、PMXの今後について解説する。

トレミキシンの歴史、臨床成績と将来

教室では、元々、繊維にエンドトキシンを固定化した制癌作用を目的とした免疫賦活材料の開発をしていた。この開発の途中でエンドトキシンと特異的に結合するポリミキシンBという抗菌薬の情報入手し、逆の発想からポリミキシンBを繊維に固定化してエンドトキシン除去することを目的とした材料開発を行うことを1981年11月に谷前教授が提案したことからトレミキシンの開発が始まった¹⁾。1980年代前半にポリミキシンB固定化繊維が開発され*in vitro*, *in vivo*での実験が進められた。1989年2月より臨床治験が行われ、1994年7月には保険

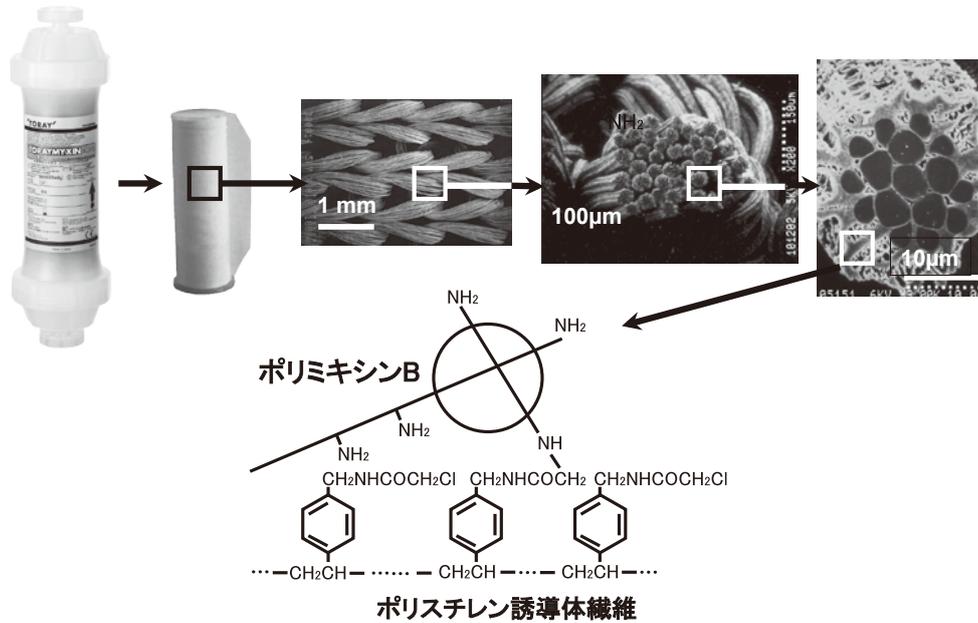


図 1 トレミキシンの構造と機能 (東レ・メディカルの資料より引用)

取載され、トレミキシンが上市されることとなった。

ポリミキシンBはエンドトキシンと高い親和性を持つ物質であるが、薬物として全身に注射投与すると、腎臓毒性や神経毒性が生じることが知られている。トレミキシンのカラム内には直径約20ミクロンの極細繊維から作られた編地シートが充填されており、この繊維の表面にポリミキシンBが、化学結合で固定化されている。したがって、トレミキシンでは、ポリミキシンBが体内に遊離することはなく、副作用を起こさずにエンドトキシンを血中から除去することができる(図1)。

第1相臨床試験は細菌感染が確認されるか血中エンドトキシンが検出された多臓器不全を有する16例に施行された。最大で7回までトレミキシンによる直接血液灌流(PMX)が施行され循環動態の改善とエンドトキシン値の低下、安全性が確認された。PMXによる有害事象としては、血小板減少を認めたが、出血が関連する有害事象はなかった²⁾。

第2相臨床試験(臨床治験)として標準治療群との比較も行われた。PMX治療群では生存率は有意に改善し、循環動態の改善とエンドトキシン値の改善が示された³⁾。

本邦からは、ランダム化比較試験(RCT)としては2001年にNemotoらからの発表がある⁴⁾。PMX治療群で標準治療群に比較して生存率が改善することが示された。重症度の高い症例(APACHE II >30)では、その効果は発揮されなかった(図2)。

一方、海外では1998年にCEマークを取得して2002年にはイタリアで臨床使用が開始された。海外では、EUPHAS, ABDO-MIX, EUPHRATESという3つの大規模RCTが行われた。EUPHAS試験ではPMX治療群

で生存率の有意な改善を認めたが、それ以外の試験ではnegativeな結果であったので、国内のガイドラインの推奨度は現状より下がる可能性も考えられる(表1)。最大規模のRCTであったEUPHRATES試験の後解析の結果が2018年に発表された。EUPHRATES試験の症例のうち、EAA値0.9以上の重症例を除き、2回PMXが完遂できた症例で検討をしたところ、PMX群で死亡率の有意な改善、循環機能、呼吸機能、腎機能の改善も認められた(図3)。この結果を受けて、米国FDAはTIGRIS試験(EUPHRATES試験の追加検討)を承認し、現在進行中である。この試験では、EUPHRATESの登録基準に準じ $0.6 \leq EAA < 0.9$, $MODS > 9$ の症例で28日後死亡率が主要評価項目として設定されている。2020年には試験が終了して、2021年にはFDA承認を取得し北米で販売開始される予定となっている。新型コロナウイルス感染症の影響で試験進行が遅れる可能性もあるが、その結果が期待される場所である(図4)。

国内では、DPCや学会などの大規模データベースを用いた臨床研究の成果が発表されている。2014年にIwagamiらにより発表されたDPCを用いた下部消化管穿孔による敗血症性ショックを対象とした傾向スコアマッチング法を用いた解析では、28日死亡率はPMX治療群17.1%、標準治療群16.3%と有意差を認めなかった(表2)。フランスで行われたABDO-MIX試験でも腹膜炎に伴う敗血症性ショックを対象としていたが、標準治療群の死亡率は19.5%程度であり、同様に有意差を認めなかった(表1)。さらに、Iwagamiらは敗血症性ショックを呈した急性腎障害に対して持続式腎代替療法を併用した患者で、PMX治療の効果を検討し、28日死亡率で

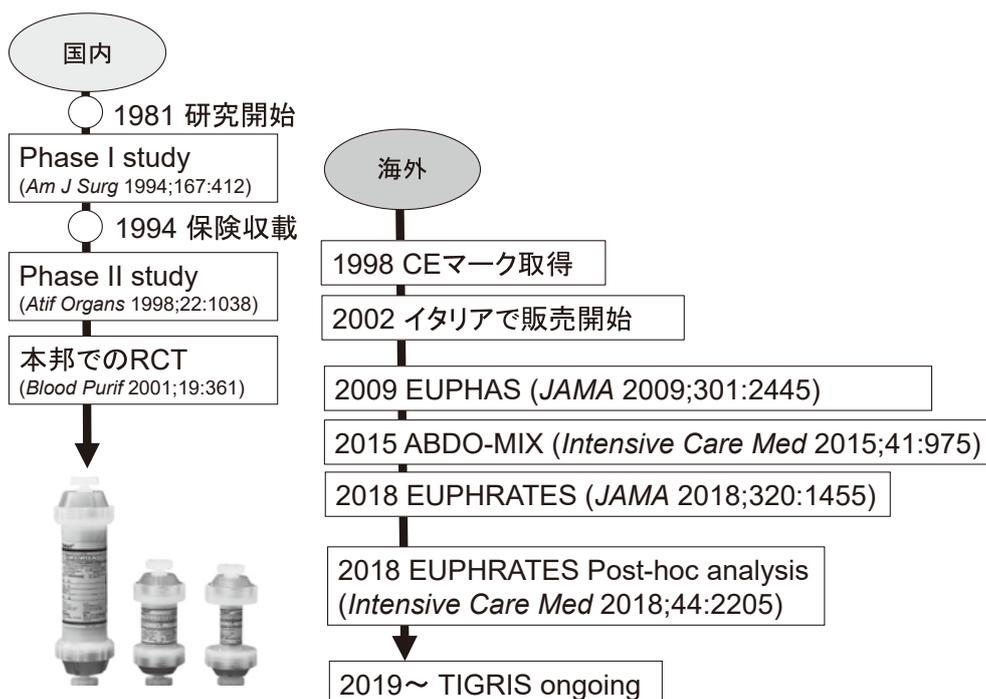


図 2 国内外でのトレミキシンに関連する主なエビデンス

表 1 トレミキシンの海外での大規模ランダム化比較試験の成績

	EUPHAS	ABDO-MIX	EUPHRATES
Trial method	Open-label RCT	Open-label RCT	Double-blind RCT
Country	Italy	France	USA, Canada
Case number	64 (PMX 34, Cont. 30)	232 (PMX 119, Cont. 113)	450 (PMX 224, Cont. 226)
Patients	Severe sepsis/Septic shock after emergency abdominal surgery	Septic shock due to peritonitis after emergency surgery	Septic shock New onset organ dysfunction EAA \geq 0.6, MODS \geq 9
PMX treatment	PMX-2 hr \times 2 (24h interval)		
Primary end-point	Baseline to 72 hours in MAP and vasopressor requirement	28-day mortality	28-day mortality
28-days mortality	PMX 32.4% Cont. 53.3% (Log-rank p=0.03)	PMX 27.7% Cont. 19.5% (p=0.14)	PMX 44.5% Cont. 43.9% (p=0.92)
Other results	MAP and vasopressor requirement, SOFA score at 72 hr significantly improved	No statistical significance in SOFA score variation first 3days, time to withdraw catecholamine	MAP, Ventilator free-day : significantly improved
Cartridge clotting	5.9% (4/68)	11.4% (25/220)	8.0% (17/212)
Reference	JAMA 2009 ; 301 : 2445	Intensive Care Med 2015 ; 41 : 975	JAMA 2018 ; 320 : 1455

は、PMX 治療群 40.2%、標準治療群 46.8%と有意差を認めた(表2)。2017年に発表されたNakamuraらのJSEPTIC DIC registryのデータでは、敗血症性ショックでSOFAの心血管スコアが3以上の症例で、在院死亡率はPMX治療群32.8%、標準治療群41.2%と有意に改善を認めた(表2)。以上の海外でのRCTの結果や国内での大

規模データベースからの臨床研究の結果を踏まえると、敗血症性ショックの症例のなかでも重症度の高い症例がPMX治療の生存への効果が発揮される可能性が示唆される。

1994年の保険収載時の適用条件としては、表1のように、エンドトキシン血症であるものもしくはグラム陰性

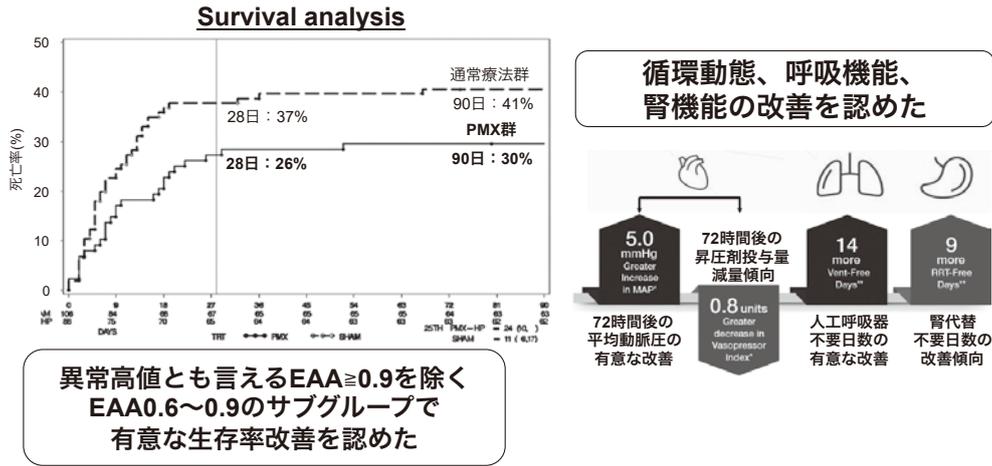


図 3 EUPHRATES 試験の後解析のデータ (Intensive Care Med 2018 ; 44 : 2205-2212)

Toraymyxin use to Information Gather Regarding Its efficacy and Safety for patients with endotoxemic septic shock

Spectral Medical Inc. プレスリリース 2019.2.19

TIGRIS試験のプロトコル

- 登録基準は EUPHRATESに準拠 (患者群はサブグループ解析で有効性が認められた群に準ずる)
条件: EA値: $0.6 \leq EAA < 0.9$, 臓器障害: MODS > 9
- 施設は米国のみ (PMXの使用実績があり高い登録率の施設を選定)
- ランダム化比率 2 : 1 (PMX群100例: 通常治療群50例), Open-label: Shamカラムは用いない
- 主要評価項目 28日後死亡率

試験の見通し

2019年2月: FDAの承認取得 (試験プロトコル)
 2019年4~6月: TIGRIS試験 患者登録開始
 2020年: 試験終了 FDA申請
 2021年: FDA承認取得 北米での販売開始

Spectral Medical Inc. 投資家向け情報を改変 2019.1

図 4 TIGRIS trial (EUPHRATES の追加検討) の概要

表 2 トレミキシンの国内での大規模データベースを用いた臨床研究

Database	DPC (Diagnosis Procedure Combination)	DPC	JSEPTIC DIC registry
Patients	Septic shock with lower gastrointestinal tract perforation	Septic shock + AKI requiring CRRT	Septic shock + Cardiovascular SOFA ≥ 3
Statistical Method	Propensity Score Matching		
Patients number	1,180 (590 : 590)	1,956 (978 : 978)	524 (262 : 262)
Mortality	28-day mortality PMX : 17.1% Control : 16.3% (p = 0.696)	28-day mortality PMX : 40.2% Control : 46.8% (p = 0.003)	Hospital mortality PMX : 32.8% Control : 41.2% (p = 0.042)
Other results		Mortality : PMX 2 session < 1 session < control	ICU-free days : Significantly longer in PMX group
Publication	Iwagami et al.(2014) Crit Care Med 42 : 1187-93	Iwagami et al.(2016) Blood Purif 42 : 9-17	Nakamura et al.(2017) Crit Care 21 : 134

表 3 トレミキシンの保険適用条件 (1994~2020 年 3 月)

エンドトキシン選択除去用吸着式血液浄化法は、次のアからウのいずれにも該当する患者に対して行った場合に算定する。

- ア) エンドトキシン血症であるもの又はグラム陰性菌感染症が疑われるもの
- イ) 次の (イ)~(ニ) のうち 2 項目以上を同時に満たすもの (SIRS の基準)
 - (イ) 体温が 38 度以上又は 36 度未満
 - (ロ) 心拍数が 90 回/分以上
 - (ハ) 呼吸数が 20 回/分以上又は PaCO₂が 32 mmHg 未満
 - (ニ) 白血球数が 12,000/mm³ 以上若しくは 4,000/mm³ 未満又は桿状核好中球が 10% 以上
- ウ) 昇圧剤を必要とする敗血症性ショックであるもの
(肝障害が重症化したもの (総ビリルビン 10 mg/dL 以上かつヘパプラスチンテスト 40% 以下であるもの) を除く。)

吸着式血液浄化用浄化器 (エンドトキシン除去用) は 2 個を限度として算定

SIRS : Systemic Inflammatory Response Syndrome (全身性炎症反応症候群)

表 4 トレミキシンの保険適用条件改訂 (2020 年 4 月~)

【18 歳以上】 次のいずれにも該当する患者

ア エンドトキシン血症が強く疑われる状態であり、次のいずれかの項目に該当するもの。

なお、診療報酬明細書の摘要欄に ① から ③ までのいずれかの要件を満たす医学的根拠について記載すること。

- ① 細菌感染症を疑ってから当該治療が終了するまでに、エンドトキシン選択除去用吸着式血液浄化法の開始前までに行った区分番号「D018」細菌培養同定検査の「3」血液又は穿刺液血液 (血液に限る。) において、グラム陰性桿菌の陽性が確認されている場合。
- ② 細菌感染症を疑ってから当該治療が終了するまでに、他の保険医療機関においてグラム陰性桿菌の感染が疑われ抗菌薬投与が行われていたことが証明されている患者であって、当該医療機関において初回に実施した区分番号「D018」細菌培養同定検査の「3」血液又は穿刺液血液 (血液に限る。) が陰性である場合。
- ③ 細菌感染症を疑ってから当該治療が終了するまでに、当該医療機関において初回に実施した区分番号「D018」細菌培養同定検査の「3」血液又は穿刺液血液 (血液に限る。) が陰性であるものの、グラム陰性桿菌による敗血症性ショックであることが区分番号「D018」細菌培養同定検査の「3」血液又は穿刺液血液 (血液に限る。) 以外の細菌培養同定検査において強く疑われ、日本救急医学会急性期 DIC 診断基準が 4 点以上の場合又はこれに準ずる場合。

イ 次のいずれも満たすもの。なお、診療報酬明細書の摘要欄に ① 及び ② の要件を満たす医学的根拠について記載すること。

- ① 「日本版敗血症診療ガイドライン 2016」に基づき、quick SOFA で 2 項目以上の項目を満たし、敗血症を疑った時から臓器障害評価を行った間で、総 SOFA スコアの 2 点以上の上昇を認めること。
- ② 適切な輸液負荷にもかかわらず、平均血圧 \geq 65 mmHg を維持するために循環作動薬を必要とし、かつ血清乳酸値 $>$ 2 mmol/L (18 mg/dL) を認めること。

菌感染症が疑われる症例で、SIRS の基準を満たし、昇圧剤を必要とする敗血症性ショックの症例である (表 3)。つまり、グラム陰性菌感染症に起因する Sepsis-1 の Septic shock が対象となっていた。

この適用条件は、2020 年 4 月に大幅に変更された。18 歳以上では、日本版敗血症診療ガイドライン (Sepsis-3) の Septic shock の定義を満たす症例で、血液培養などでグラム陰性菌感染が証明されている症例に原則として適用される。血液培養が陰性であっても、血液培養以外の胸水・腹水などの細菌培養でグラム陰性菌感染が強く疑われ、日本救急医学会急性期 DIC 診断基準が 4 点以上である場合が対象となる (表 4)。今回の改訂にて、これまでの対象者より重症患者に適用されることは明白である。現状の国内外のエビデンスから考えると、重症の敗血症性ショックを対象とすることは適切であると考え

る。エンドトキシンを吸着することを目的とした治療器具であるので、グラム陰性菌の感染の確認を求められていることも致し方ないと思える。しかし、エンドトキシン血症を迅速に評価する適切な診断法が本邦には存在しないために、今回の改訂では、グラム陰性菌感染の確認として、血液培養や胸水・腹水などの培養検査が必須項目となっていることが非常に残念である。培養検査は細菌感染の治療を行う上で Gold standard であるが、迅速な治療対応が必要とされる集中治療の場において、PMX 治療の適用の判断基準としては現実的でないと感じる。

今回の改訂によって、治療効果が発揮できる患者に PMX 治療が用いられるようになり、患者生存に寄与できることを期待している。また、PMX 治療適用のコンパニオン診断となるエンドトキシンを評価する適切な臨

床検査が本邦にも導入されることも望まれるところである。

謝 辞

本発表の一部は、科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）基盤研究（C）（一般）課題番号 19K07936, 20K09285 による。

文 献

- 1) 谷徹, 清水智治, 遠藤善裕 : PMX の開発経緯と臨床治験の結果. 日外感染症会誌 4 : 173-179, 2007
- 2) Aoki H, Kodama M, Tani T, et al. : Treatment of sepsis by extracorporeal elimination of endotoxin using polymyxin B-immobilized fiber. *Am J Surg* 167 : 412-417, 1994
- 3) Tani T, Hanasawa K, Endo Y, et al. : Therapeutic apheresis for septic patients with organ dysfunction : hemoperfusion using a polymyxin B immobilized column. *Artif Organs* 22 : 1038-1044, 1998
- 4) Nemoto H, Nakamoto H, Okada H, et al. : Newly developed immobilized polymyxin B fibers improve the survival of patients with sepsis. *Blood Purif* 19 : 361-368, 2001