

ポリミキシン B 固定化繊維カラムを用いた エンドトキシン吸着療法の進展

小路 久敬

東レ・メディカル株式会社

Progress of endotoxin adsorption therapy with polymyxin B fixed fiber column

Hisataka Shoji

Toray Medical Co., Ltd.

Abstract

Evidence for endotoxin removal therapy with polymyxin B immobilized column (PMX) has been accumulated these more than two decades. However, the evidence level is still weak. RCT is currently on going in US. The targeted patient's population with high, but some definitive range of blood endotoxin level and organ dysfunction score who is likely to benefit from PMX therapy could be clarified through this trial.

Recently, PMX has been used for the different kind of patients' population such as acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis (AE-IPF) and septic shock due to viral infection such as H1N1. Improvement of hemodynamics and oxygenation have been reported in these patients' population as same as the case of endotoxemic septic shock. Under the current SARS-CoV-2 pandemic, it is reported PMX was applied for COVID-19 patient. The reduction of inflammatory state of the patient and the improvement of chest radiographic findings were observed.

Interestingly, the effective action of PMX therapy looks happening in a similar fashion for these different kinds of patient's population. The comprehensive mechanism of action to explain this clinical effectiveness is urgently needed to be studied.

PMX has a multi-faceted action such as endotoxin removal, removal of pro- and anti-inflammatory mediators, improvement of coagulation abnormality, removal of proapoptotic factor and immunomodulatory effect due to monocyte and neutrophil removal. It is required to study how these actions could lead to the improvement of each organ dysfunction.

Endotoxin and Innate Immunity 23 : 73~76, 2020

Key words : Septic shock, Endotoxin removal, polymyxin B fixed column, EUPHRATES, COVID-19

はじめに

エンドトキシンと結合親和性の高い抗生物質ポリミキシン B を固定化した吸着材から構成される吸着型血液浄化用浄化器 (エンドトキシン除去向け) トレミキシン (PMX) は, 1994 年 8 月の健康保険取載以来, エンドトキシン血症が強く疑われる敗血症性ショック患者に対し, 臨床で広く使用されてきた。海外では, 1998 年の欧州認証 CE マーク取得を経て 2003 年頃からイタリアでの臨床使用が始まり, 2020 年現在では, 他の欧州諸国 (ロシア, スペイン, スイスなど), アジア諸国 (韓国, 台湾, インド, タイなど) でも臨床使用されている。また北米では, カナダ (Health Canada) での承認が得られ

ている。

PMX の臨床使用の進展に伴い, 国内外から数多くの研究論文が発表され, 治療に伴う生体応答反応, 循環動態など臨床症状の改善, ビッグデータ解析やシステムティックレビューによる生命予後の改善効果などが示されてきた。一方, 近年の Evidence Based Medicine (EBM) を追求する動きに伴い, 無作為比較対照試験によって, 生命予後の改善効果を証明することがより一層求められ, EUPHAS (Italy, 2009 年), ABDOMIX (France, 2015 年), EUPHRATES (North America, 2018 年) などの比較対照試験が, それぞれ実施されてきた。しかしながら, PMX 治療 28 日後の生命予後の改善については, いまだ一定の結論を得ていないのが現状で

ある。EUPHRATES 試験については、post hoc 解析によって PMX 治療群で生命予後の有意に改善したサブグループが見出された。現在、同様の症例を対象とした TIGRIS 試験が米国で進行中である。

敗血症性ショックへの PMX 適用において血圧上昇を伴う循環動態の改善は、顕著な臨床効果として報告されてきた。血中エンドトキシン除去の結果として、どのような生体応答反応が惹起され恒常性の回復に至るのか、その機序は明確ではない。

外科系疾患のなかでも穿孔性腹膜炎に伴う敗血症性ショックは、エンドトキシン血症の関与が強く疑われ、PMX の良い適用とされてきた経緯がある。一方でエンドトキシン血症の関与が必ずしも明確になっていない特発性肺線維症の急性増悪 (Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis : AE-IPF) 症例においても、PMX 適用による循環動態や肺酸素化能の改善が報告されてきた。さらには、H1N1 などウイルス感染由来の敗血症に対しても PMX が使用され、有効例が報告された歴史がある。最近では、COVID-19 症例においても使用され、有効性が報告されている。

本稿では、PMX 治療の EBM 構築に向けた臨床研究の結果と現状についてレビューし、また最近の AE-IPF やウイルス感染症への PMX の臨床使用も含めて観察されてきた臨床効果、そこから考えられる作用機序の推定、解明へ向けたアプローチについて考察する。

1. PMX 治療のエビデンスの集積

1-1. EUPHRATES 試験から TIGRIS 試験へ

EUPHRATES 試験は米国、カナダで実施された PMX の二重盲検法による無作為比較対照試験である¹⁾。昇圧薬が必要な敗血症性ショック、新たな 1 個以上の臓器障害の発症、感染またはその疑いがあり、EAA (Endotoxin Activity Assay) 法によるエンドトキシンレベルが 0.6 以上である症例を対象とした。PMX 群は、従来の標準治療に加えて PMX が 2 回施行され、対照群は、標準治療のみを受けた。中間解析の結果、MODS (Multi Organ Dysfunction Score) が 10 以上である条件が追加された。試験を完了した 449 症例において、治療 28 日後での死亡率は、PMX 群、対照群で有意な差異を認めなかった (PMX 群 84/223 (37.7%)、対照群 78/226 (34.5%))。また MODS スコアが 10 以上の症例に限っても、両群間に死亡率の差異は無かった。

しかし、post hoc 解析によって、EAA レベルが 0.6 以上 0.9 未満の症例に限ると、28 日後死亡率に、両群間に絶対値で 10% の有意な差異が検出された (PMX 群 23/88 (26.1%)、対照群 39/106 (36.8%))。さらに、PMX 群における有意な平均動脈圧の上昇や人工呼吸器装着日数の短縮を認めた²⁾。EAA レベル 0.9 以上では体内のエンドトキシン負荷量が過剰であり、PMX の 2 回治療で

は不十分な可能性が示唆された。

Post hoc 解析結果を踏まえて、TIGRIS 試験が米国で進行中である。EUPHRATES 試験と同様の患者群を対象とし、EAA レベルが 0.6 以上 0.9 未満、MODS が 10 以上であることを入症条件としている。目標症例数 150 例のオープンラベル比較対照試験である。Post hoc 解析結果を再現できるか否か、結果が待たれる。

1-2. プロペンシティスコアマッチングによるコホート研究

Nakamura らは、国内 42 の ICU が参加して実施された JSEPTIC DIC Study のデータセットを用い、3,195 例の重症敗血症および敗血症性ショック症例から、条件を満たす 1,723 例 (PMX 施行 1,201 例、非施行 522 例) を選択した。さらにプロペンシティスコアマッチング法により、おのおの 262 症例を抽出し解析した³⁾。院内死亡率は、PMX 施行群で有意に低かった (PMX 施行群 32.8%、非施行群 41.2%、 $p=0.042$)。また ICU 滞在を必要としない日数は、PMX 施行群で有意に長くなっており (PMX 施行群 18 日、施行無し群 14 日、 $p=0.045$)、PMX 治療による臓器不全の改善効果が寄与していることが示唆された。

岩上らは、2007 年 7 月～2012 年 3 月 (39 カ月) の DPC (Diagnosis Procedure Combination) データを用いて PMX 治療の生命予後に及ぼす影響を検討した。ICU において敗血症と診断され、昇圧薬の投与があり、加えて CRRT (Continuous Renal Replacement Therapy) を施行した症例を対象とした。適格症例 3,759 例の内、1,068 例が PMX 治療を受けていた。プロペンシティスコアマッチングにより、それぞれ 978 例を抽出し解析した。28 日後での死亡率は、PMX 治療群で有意に低かった (PMX 群 40.2% (978/2432)、PMX 非施行群 46.8% (458/978)、 $p=0.003$)。また回帰分析では、PMX の施行と 28 日後の死亡率との間に有意な相関を認めた (Odds 比 0.75, Confidence Interval (CI) 0.62～0.91)。DPC という日常診療での大規模データを用いた解析において効果が検出された意味は大きい。

1-3. システマティックレビュー

国内外から、幾つかの論文が報告されている。Tzu-Chang らは、PMX 治療の生命予後に及ぼす効果に言及した 17 報の論文を採用して解析を行った。全体での死亡率 (各試験によって 28 日後、院内、ICU、90 日後、2 週間後など評価期間が異なるため) のリスク比は 0.81 (95% CI, 0.70～0.95) であり、PMX 治療を施行しなかった比較群に比べて PMX 治療に有利であった。さらに重症度の異なるサブグループで解析すると、比較群の死亡率が 60% 以上の高リスク群、30～60% の中等度リスク群で、死亡率のリスク比は、それぞれ 0.84 (95% CI, 0.77～

0.92), 0.64 (95% CI, 0.52~0.78) となり, 中等度以上の重症度患者群に対して, PMX 治療が救命効果を示すことが示唆された。一方, 比較群の死亡率が 30% 未満の低リスク群では, リスク比は, 1.278 (95% CI, 0.888~1.839) となり, 救命効果は示唆されなかった。

寺山らのシステマティックレビューおよびメタ解析論文でも, 7 報の論文を採用し, Tzu-Chang らと同様に, PMX 治療による死亡率の低減効果を認めている。

藤井らは, 寺山らが採用した論文と同一の論文 3 件と, 最近の EUPHRATES 試験および従来採用されてこなかった 1 報を含めた計 5 報の論文を用いてメタ解析を行った。28 日後の死亡率のリスク比が 1.03 となり, PMX 治療による死亡率のリスク低減効果を検出することはできなかった。システマティックレビューでは, 採用する論文が異なることによって, 導かれる結果が異なってくるのは事実であり, 解釈には注意が必要である。

2. PMX の各種疾患への適用

2-1. エンドトキシン血症を伴う敗血症性ショックへの適用

血中エンドトキシンレベルを低下させることが, 予後の改善に関係しているか否かについて大規模臨床試験で証明された結果は少ない。Rachoin らは, EUPHRATES 試験の post-hoc 解析における 194 症例を対象として興味深い結果を報告した⁴⁾。血中エンドトキシン EAA レベルの治療前値から day 3 (PMX カラム 2 本目施行後 24 時間後) での全症例における低下率の中央値, および day 3 までに達成する目標 EAA レベルに対する, 各群の EAA レベルの変化の影響について検討した。

全体の EAA レベル低下率の中央値は 10.4% であった。PMX 群, 対照群を問わず EAA レベルの低下率が中央値を超えた症例の死亡率は 26% (25/95), 10.4% 低下を達成できなかった症例の死亡率は 38% (36/96) ($p=0.1$) と死亡率が高くなる傾向にあった。さらに day 3 の EAA レベルが死亡率と最も良く関連し, その数値は 0.65 と算出されたことから, day 3 の EAA レベルが 0.65 以下を達成した群と 0.65 を超えていた群とで比較した。0.65 以下を達成できた群の 28 日後死亡率は, 25% (23/91), 一方達成できなかった群では 38% (38/100) ($p=0.06$) であった。Day 3 で EAA レベル 0.65 以下を達成した PMX 治療群は, 対照群に比して死亡率が低くなる傾向を示した (16% vs 33%, $p=0.06$)。さらに人工呼吸器無装着日数の増加 (20 vs 16, $p=0.05$), Kaplan-Meier 法での死亡率低下 (17%) を認めた。

エンドトキシン血症を伴う敗血症性ショックの治療において, PMX によってエンドトキシンレベルを低下させることが, 死亡率の低減に通じるという仮説を提案する結果であり, 前向き比較対照試験によって証明される必要があると提案されている。

2-2. 特発性肺線維症の急性増悪 (AE-IPF) への適用

AE-IPF の予後は, 極めて不良であると報告されている。Abe らは, 国内の 18 施設において標準治療に加えて PMX 治療を施行した急性増悪を伴う間質性肺炎 160 症例 (73 例の特発性肺線維症を含む) について, レトロスペクティブに検討した⁵⁾。AE-IPF 症例では, $\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2$ 比が 2 回の PMX 治療後に有意に改善した (173.9 ± 105.4 から 195.2 ± 106.8 Torr, $p=0.003$)。また治療 1 カ月後, 3 カ月後の生存率は, それぞれ 70.1%, 34.5% であり, 生存率の従来報告値 80%, および 96% に比べて大いに改善されていた。

Oishi らは, 自施設で治療を受けた AE-IPF の 50 症例 (PMX 治療: 27 例, 非 PMX 治療: 23 例) についてレトロスペクティブに検討した。両群ともステロイドパルス療法を受けていた。多変量解析では, PMX 治療が 12 カ月生存の良好な予後予測因子であった ($\text{HR}=0.442$, 95% CI 0.223~0.873, $p=0.019$)。12 カ月後の生存率は, PMX 治療群で有意に高かった (41.7% vs. 9.8%, $p=0.040$)。AE-IPF に対する PMX 治療の作用メカニズムは, いまだ明確ではない。

2-3. H1N1 ウイルス, SARS-CoV-2 感染による重症肺炎への適用

Araki らは, 2010 年に発生した H1N1 ウイルス感染による重症肺炎に対し, PMX 治療を行った症例を報告した。発熱, および 100% 酸素下での人工呼吸管理にもかかわらず低酸素血症が持続した。胸部 X 線写真では, 両側に浸潤影, すりガラス状の陰影を認めた。気管内吸引検体検査で H1N1 ウイルス陽性が確認され, H1N1 感染による重症肺炎と診断された。薬剤治療と併せて PMX 治療を施行したところ, 施行開始と同時に動脈血酸素分圧が 65 mmHg から 195 mmHg に急速に回復した。患者は, 第 16 病日に抜管し, 合併症も無く退院できた。著者らは, サイトカインストームの病態と考え, PMX 治療による高サイトカイン血症の改善を意図したと報告している。

国内での COVID-19 に対して PMX や CHDF などの血液浄化法が使用され, 炎症の低減や胸部 X 線写真での陰影改善などが報告されている。海外でも PMX が使用されたとの情報があるが, 詳細は報告されていない。

3. 作用機序の解明に関するアプローチ⁶⁾

敗血症性ショックに対する PMX 施行によって, 血中エンドトキシン, メディエータ類や各種臓器不全に関連するマーカーの血中レベルが変化することが多数報告されてきた。IL-6, IL-10, HMGB-1 などのサイトカイン類, 心筋傷害に関連した心筋トロポニン-T, 肺傷害に関連する顆粒球エラスターゼ, 血管新生因子であるアンギオ

ポエチン-1, -2のバランス, 腎傷害マーカーとしての尿中L-FABP (liver-type fatty acid-binding protein), 血管内皮細胞の傷害を示すマーカーとしてのエンドセリン-1, 血液凝固, 血小板系に関係するPAI-1, PF-4, トロンボモデュリン, フォン・ヴィレブランド因子などである。メディエータや臓器傷害マーカーの推移から作用機序に迫るアプローチが試みられてきたが, その過程は複雑で, 解明に至っていない。

敗血症における臓器傷害の機序として, 細胞の壊死やアポトーシスが推定されている。PMX 施行による血中のアポトーシス促進因子の除去が, 敗血症に伴う急性腎障害の改善に関与するとする臨床研究や動物実験結果が報告されている。

また, PMX 治療後の免疫細胞機能の修飾作用が報告されてきた。敗血症では, 炎症性反応と抗炎症免疫抑制反応が発生しているとされ, 炎症惹起性のCD16陽性単球の割合がPMX カラム通過後に低下することや免疫不応答状態を反映するHLA-DR陰性の単球の割合がPMX 治療後に低下し, 免疫不応答状態が改善することが示唆されている。PMX カラムによる異常な単球や好中球の吸着除去の結果とも推定される。

AE-IPF へのPMX 治療の有効性機序について, Abeらは, 活性化白血球の吸着除去による機序を推察している。臨床使用後のPMX カラム吸着体にHLA-DR, CD14, CD62L, CD114を高度に発現した好中球が大量に吸着されていたこと, さらにMMP-9 (Matrix metalloproteinase) の血中レベルがPMX 治療後に有意に低下することなどを観察した。

エンドトキシンの吸着除去の結果としての間接的なメディエータレベルの低下, また, ある種のメディエータの直接的な吸着除去, アポトーシス促進因子の除去, 活性化された単球や好中球の除去による免疫調節反応や炎症反応の抑制など, PMX 治療は多面的な作用を発揮していると推定される。これらの作用が, どのように臓器不全の改善に結びついて行くのか, その過程を明らかにする必要があると思われる。

おわりに

PMX の臨床使用の進展に伴い数多くの臨床研究が実

施され, 臓器不全の改善に関する一定のエビデンスは, 蓄積されてきたと考えられる。しかしながら, 生命予後の改善については, 比較対照試験での明確な証明に至っておらず, エビデンスレベルは低い。現在, 米国で進行中の臨床試験に期待したい。PMX は, 血中エンドトキシンの吸着除去をベースとして, 多面的な作用を発揮することが報告されている。臓器不全の改善に至る経路を明らかにして行くことが, 作用機序の解明につながるものと考えられる。

文 献

- 1) Dellinger RP, Bagshaw SM, Antonelli M, et al. : Effect of Targeted Polymyxin B Hemoperfusion on 28-Day Mortality in Patients with Septic Shock and Elevated Endotoxin Level : The EUPHRATES Randomized Clinical Trial. *JAMA* 320 : 1455-1463, 2018
- 2) Klein DJ, Foster D, Walker PM, et al. : Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia : a post hoc analysis of the EUPHRATES trial. *Intensive Care Med* 44 : 2205-2212, 2018
- 3) Nakamura Y, Kitamura T, Kiyomi F, et al. : Potential survival benefit of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock : a propensity-matched cohort study. *Crit Care* 21 : 134, 2017
- 4) Rachoin JS, Foster D, Giese R, et al. : Importance of Endotoxin Clearance in Endotoxemic Septic Shock : An Analysis from the Evaluating Use of Polymyxin B Hemoperfusion in a Randomized Controlled Trial of Adults Treated for Endotoxemic Septic Shock (EUPHRATES) Trial. *Crit Care Explor* 2 : e0083, 2020
- 5) Abe S, Azuma A, Mukae H, et al. : Polymyxin B-immobilized Fiber Column (PMX) Treatment for Idiopathic Pulmonary Fibrosis with Acute Exacerbation : A Multicenter Retrospective Analysis. *Intern Med* 51 : 1487-1491, 2012
- 6) 小路久敬 : 血中エンドトキシン除去カラム (PMX) の有用性と意義の確立に向けた多角的アプローチ. *日アフェレシス会誌* 31 : 109-117, 2012