



2015年8月12日放送

「エンドトキシン吸着法の評価とこれから」

順天堂大学静岡病院 外科教授
佐藤 浩一

エンドトキシンの作用

エンドトキシンは内毒素とも呼ばれ、大腸菌、緑膿菌などのグラム陰性菌の細胞壁成分です。リポポリサッカライドとも言われています。エンドトキシンが体内に入るとエンドトキシン血症となり、発熱、血圧低下、白血球数や血小板数減少などの全身症状を引き起こします。重症化すると、敗血症や敗血症性ショックを来し、さらに多臓器不全を引き起こし重篤な状態となります。重症敗血症、敗血症性ショックは米国で年間75万人と見積もられ、死亡率は28~80%と極めて高率で、とても恐ろしい疾患です。

このように、エンドトキシン血症、敗血症をきたす腹部疾患は、本邦でも日常よく遭遇します。たとえば、腸閉塞で腸が壊死した状態、大腸が穿孔し糞便性の腹膜炎となった状態、急性胆嚢炎や胆管炎、急性虫垂炎でも腹膜炎を併発すると敗血症をきたすことがあります。

このような疾患に対して、従来、手術療法、抗生物質、 γ グロブリン製剤、昇圧剤の投与などが行われて来ましたが、重症例は極めて死亡率が高率です。そこで登場したのがエンドトキシン吸着療法です。

PMXの成績

エンドトキシン吸着療法、以下はPMXと呼ばさせていただきます。PMXは日本発の血液吸着療法であり、1994年より日本では保険収載され、現在まで約10万名の患者がこの治療を受けている極めて有用な敗血症治療法です。重症敗血症、敗血症性ショック時に、PMXによりエンドトキシンを取り除く治療法を行うと、治療途中から劇的に血圧が改善することが知られています。また近年の研究では急性肺障害や間質性肺炎の急性増悪症例に対してPMXを行うと、肺酸素化能が改善することや炎症性メディエーターが減少することなどが学会で報告されています。

PMX は日本で開発された、日本発の治療法ですが、その開発は滋賀医大が中心になって行われました。PMX 保険収載の5年前の1989年には、すでに滋賀医大の小玉先生、谷先生らの論文が発表されました。その内容は、犬を用いた実験で、エンドトキシンを静注すると、対照群では8頭中1頭しか生存しなかったのに対して、PMX 群では、12頭中10頭が生存したと報告されています。また、1995年にPMX 臨床治験実施グループの報告が発表されました。全国8施設で、重症敗血症42例にPMX を施行した結果、エンドトキシン濃度の有意な低下、血圧の有意な上昇、循環動態の有意な改善を認めたと報告されており、動物実験でも、臨床研究でもPMX の良好な成績が発表されました。

海外における評価

また海外においても、2007年、PMX に関するメタ解析が、イタリアより発表されました。PubMed、コクランデータベースにより、Key word、PMX、polymyxin などで検索。

最終的に28論文のメタ解析を施行しました。採用論文は、ほとんどが日本の論文で、日本の論文の解析と考えるとよいと思います。対象患者は1425例と極めて多く、平均血圧はPMX で有意に上昇、昇圧剤の量はPMX で有意に減少、肺酸素化能はPMX で有意に改善、死亡率はPMX で有意に低率、エンドトキシン値はPMX で有意に低下したと報告しています。以上のようにメタ解析の結果も極めて良好でした。

1994年にPMX の臨床応用が認められて以来、本邦では多方面から研究が進み、多くのdataが蓄積されてきました。一方、欧米におけるPMX の評価はほとんどなされていませんでしたが、2009年、イタリアから前向きランダム化比較試験(以下RCTと訳します)が発表されました。これが有名なEUPHAS studyです。イタリアは日本に次いでPMX の使用が

CRITICAL CARE

IMPACT FACTOR
4.55

PMXに関するmeta-analysis
2007年



ヴィチエンツァ



【対象】28試験で1425例の患者、PMX群978例、対照群447例
PMXの試行回数は1~3回、2時間

【結果】

MAP
MAPは、PMX後有意に上昇(19mmHg, 15-22mmHg, p<0.001)
昇圧剤の量は、PMX後有意に減少(1.8µg/kg/min, 0.4-3.3µg/kg/min p=0.01)

P/F ratio
P/F ratioは、PMX後有意に改善(32, 23-41, p<0.001)

死亡率
死亡率は、PMX群で33.5%、対照群で61.5%とPMX群で有意に低率

エンドトキシン値
エンドトキシン値は、PMX後8.84から2.11pg/mlと有意に低下した(比濁時間法)

Early Use of Polymyxin B Hemoperfusion in Abdominal Septic Shock

The EUPHAS (Early Use of Polymyxin B Hemoperfusion in Abdominal Sepsis)
Randomized Controlled Trial



緊急手術後の腹腔内感染症由来の敗血症性ショック患者を対象とした無作為化割付試験(RCT)

JAMA, June 17, 2009-Vol 301, No.23, 2445-2452

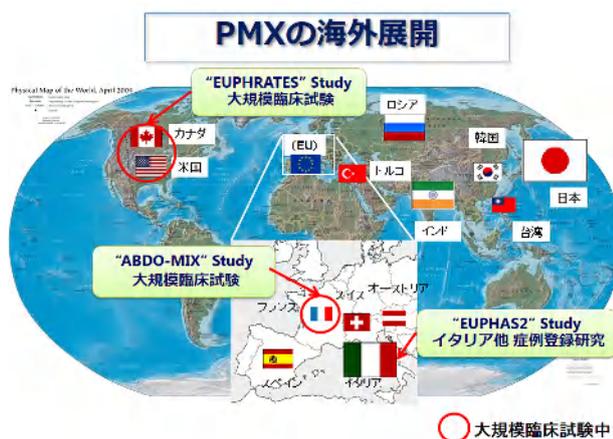
イタリアのICU10施設、2004.12-2007.12、prospective RCT

腹腔内感染症由来の敗血症または敗血症性ショック、腹部緊急手術を要する

対象は、コンピューターにより分類された(単純無作為)
対照群(SSCGに従った従来の治療) 30例
PMX群(SSCGに従った従来の治療+PMX-DHP、術後24時間以内、2時間、2回) 34例

多い国で、42の都市で、年間600カートリッジが使用されています。EUPHAS studyはイタリアのICU 10施設で行われたRCTで、対象は腹腔内感染症由来の敗血症または敗血症性ショックのうち、腹部緊急手術を要した症例です。結果は、PMXにより、平均血圧は有意に上昇、昇圧剤の量は有意に低下、肺酸素化能は有意に改善しました。またSOFAスコア、28日生存率も、PMX施行で有意に改善したと報告されています。以上のようにEUPHAS studyはすばらし結果で、いくつかの批評があったものの、PMXの有効性がRCTで証明されたことの意義は大きく、今後さらに質の高い研究が期待されます。

現在、ヨーロッパではイタリア、スペイン、フランス、スイス、オーストリアでPMXが施行されています。またヨーロッパ以外では、インド、トルコ、ロシア、韓国、台湾でPMXが使用されています。大規模臨床試験として、フランスでABDO-MIX study、アメリカとカナダでEUPHRATES studyがそれぞれ進行中です。また、イタリアを中心に、EUPHAS 2と呼ばれる症例登録研究が進行中です。



(フランス)

フランスにおける臨床試験、ABDO-MIX studyは、多施設共同、Open labelのRCTです。フランスの主要病院20施設で施行されています。2014年3月、ベルギーで行われた学会で結果の一部が報告されました。その内容ですが、Primary endpointの28日死亡率に、群間有意差は認められませんでした。またSOFAスコアは、PMX群のほうが良い傾向が見られましたが有意差はなく、結果は今ひとつと言えます。しかしABDO-MIX studyにはいくつかの問題点が挙げられています。1つは回路内の血液凝固が高率に起こり、PMXを2回完遂出来なかった症例が多かったこと、またもう一つは、28日死亡率が低率で、PMXの適応ではない軽症例が多く選択されていたことなどでした。

フランスにおける臨床試験

試験名:	ABDO-MIX
試験方法:	多施設共同、Open label、無作為化割付比較対照試験
対象:	腹腔内感染による敗血症性ショック
目標症例数:	240例 (PMX(+標準治療)群 120例、標準治療(control)群120例)
主研究者:	D Payen先生 (Lariboisiere University Hospital, Paris, France)
試験国:	フランス、主要病院20施設
試験開始時期:	2010年中

2014.3 ISICEM学会発表の内容

- ✓ 28日死亡率に、群間有意差は認められなかった。
- ✓ 3日後のSOFAスコアは、PMX群のほうが良い傾向が見られたが有意差はなかった。
- ✓ 有害事象の頻度に群間差はなく、PMXは安全に施行された。

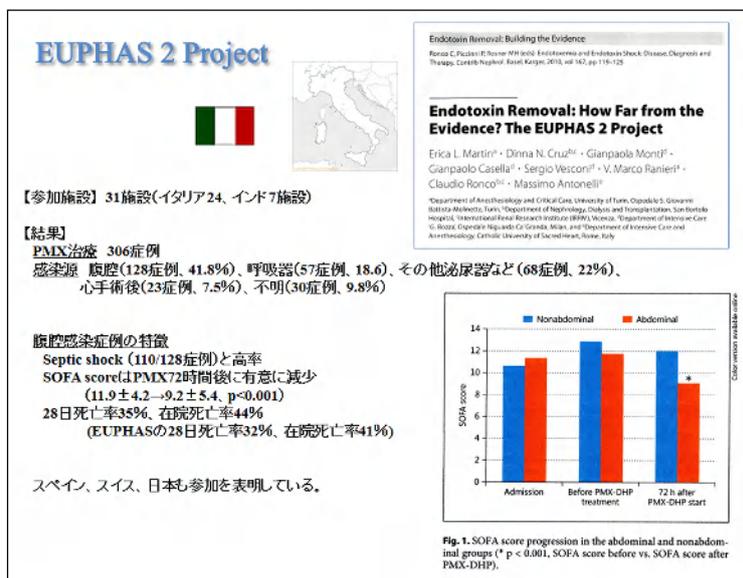
(イタリア)

さて、現在、イタリアを中心に、PMX 症例のデータを登録解析する観察研究、EUPHAS 2 study が進行中です。参加施設は、イタリア、インドの 31 施設で、PMX は 306 症例に施行されています。腹腔感染症症例では、敗血症性ショックを示すものが 86% と高率で、SOFA score は PMX により有意に減少、28 日死亡率は 35% と、EUPHAS study の結果とほぼ

同じでした。今後スペイン、スイス、日本も参加を表明しています。

(米国/カナダ)

さらに米国およびカナダにおいて多施設共同 RCT が進行中です。試験名は EUPHRATES study で、double blind 試験です。主研究者は、SSCG で有名な Dellinger 先生で、米国およびカナダの約 50 施設が参加しています。本研究の位置づけは「EUPHAS study の宿題」、つまり PMX の生命予後改善効果の検証です。第 2 回目の中間解析の結果、PMX 群と対照群で 10% 以上の死亡率の差が得られていることが推測されています。さらに最新のプレスリリースでは、登録症例数は 322 例となり、第 2 回中間解析後の予測よりも少ない症例数で群間有意差を示す可能性が示唆されています。2015 年の終わりまでに第 3 回目の中間解析が行われるという大変有望な情報です。



米国およびカナダにおける多施設共同RCT

試験名: EUPHRATES
試験方法: 二重盲検試験
対象: 敗血症性ショック患者
目標症例数: 360例(PMX群180例、control群180例)
主要評価項目: 28日生存率
主研究者: RP Dellinger (Cooper University Hospital, NJ, USA)
試験国: 米国およびカナダの約50施設
試験開始時期: 2010年中
Clinical trials. Gov: NCT 0104666

本研究の位置づけは「EUPHASの宿題」
つまりPMXの生命予後改善効果の検証

スペクトラル社からEUPHRATES Study についての最新のプレスリリース

- 現在の登録症例数は322例。
- 除外規定追加後、平均死亡率は顕著に高くなった。
この治療に適した患者群が適切に選択されていることを示す。
- 統計学的モデリングの結果
第2回中間解析後の予測よりも少ない症例数で有意な群間差を示すことができる可能性。
DSMBが指示し、FDAが承諾すれば、Early termination for benefitのルールにより、2015年の終わりまでに3回目の中間解析が行われる。

DSMB: Data and Safety Monitoring Board (データ安全性モニタリング委員会)

PMX の今後の展望

最後になりますが、PMX の今後の展望について述べさせていただきます。EUPHAS 2 study により、PMX 論文に利用されているデータの再現性が実証されれば、PMX 治療の恩恵を受ける集団が解明され、PMX の評価が確立されるものと思われます。さらに EUPURATES study では、中間解析から有望な結果が得られております。海外大規模臨床試験により、PMX の治療効果について、質の高いエビデンスが確立されることが期待されています。今後、大規模臨床試験で生存率の向上が証明されれば、日本発のこの医療機器が、全世界的に、敗血症性ショック患者の救命のための標準的治療法の1つとなることが期待されています。