

# 肺炎に起因するARDSに対するHLCM051の有効性: 傾向スコアマッチングによるヒストリカルコントロールとの比較

一門和哉<sup>1</sup>, 小谷透<sup>2</sup>, 近藤康博<sup>3</sup>, 今中秀光<sup>4</sup>, 上甲剛<sup>5</sup>, 藤本公則<sup>6</sup>, 布宮伸<sup>7</sup>, 川山智隆<sup>8</sup>, 澤田昌典<sup>9</sup>, 田坂定智<sup>10</sup>, 橋本悟<sup>11</sup>

1: 済生会熊本病院 呼吸器内科, 2: 昭和大学病院 集中治療科, 3: 公立陶生病院 呼吸器・アレルギー疾患内科, 4: 宝塚市立病院 集中治療救急室, 5: 関西労災病院 放射線科, 6: 久留米大学医学部 放射線医学講座, 7: 自治医科大学 医学部 集中治療医学部門, 8: 久留米大学 医学部 呼吸器・神経・膠原病内科部門 呼吸器病センター, 9: 株式会社ヘリオス, 10: 弘前大学医学部附属病院 呼吸器内科・感染症科, 11: 京都府立医科大学附属病院 集中治療部

## 背景と目的

- 急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) は生命を脅かす炎症性肺損傷であり、その死亡率は最大40%とされ、生存者においても肺の繊維増殖による身体機能の障害やQOLの低下が生じる<sup>1-3)</sup>。
- ARDSに対する有効性が確立された薬剤はなく、その治療は臨床的に重要な課題である。
- HLCM051 (MultiStem™, Atherys Inc., Cleveland, OH, USA/HLCM051) はヒト骨髄由来の幹細胞製品であり、抗炎症作用、免疫調整作用、細胞および組織の保護作用、血管新生作用、組織修復作用などが報告されている。
- HLCM051は米国および英国におけるPhase 1/2試験において、中等度から重度のARDS患者を対象としたプラセボ対照無作為化比較試験において、プラセボと比較して、28日間の死亡率低下、ICU入院期間の減少、人工呼吸器使用期間の低下などが示されている<sup>4)</sup>。
- 日本におけるHLCM051の有効性および安全性の評価に向けて、肺炎によるARDS患者を対象とし、標準治療群を対照とした第2相試験であるONE-BRIDGE試験が実施された。
- 今回、我々は先に実施されたONE-BRIDGE試験における有効性の結果を補完するため、ONE-BRIDGE試験の日本人コホートとヒストリカルデータとの比較を行った。

## ONE-BRIDGE試験

- ONE-BRIDGE試験は、肺炎によるARDS患者を対象として日本呼吸器学会によるARDS治療ガイドラインに基づいた標準治療と標準治療+HLCM051を比較した無作為化比較試験であり、2019年1月から2021年9月にかけて実施され、主要評価項目は、28日間の人工呼吸器不使用の日数 (Ventilator free days: VFDs) であった。
- HLCM051は $9.0 \times 10^8$  cellsを投与速度10 mL/minで30~60分かけて静脈内に単回投与した。
- ONE-BRIDGE試験の主な選択基準は以下であった: 1) 20-90歳, 2) 肺炎によるARDS, 3) 人工呼吸器使用, 4) HRCTスコアが211以上<sup>5)</sup>, 5) APACHEII スコアが27未満, 6) HLCM051をARDSの診断から72時間以内に投与。
- 主な除外基準は以下であった: 1) 生命予後<6ヶ月, 2) 人工呼吸器装着期間 $\geq$ 1週間, 3) 慢性肺線維症の急性増悪が疑われる患者, 4) びまん性肺出血, 5) 継続的な在宅酸素療法が必要な慢性呼吸器疾患の患者, 6) 重症COPD (GOLD stage  $\geq$  III), 7) 慢性肺高血圧, 8) 肺葉切除既往, 9) 片肺切除, 10) 肺移植, 11) 重症慢性肝疾患。
- ONE-BRIDGE試験の結果、HLCM051群は標準治療群と比較して、28日間のVFDsが相対的に多かったが有意な差はみられなかった。

## 方法

- 本研究はONE-BRIDGE試験におけるHLCM051投与コホートに対して、HLCM051非投与のヒストリカルコホートを設定し、傾向スコアを用いたマッチングにより、HLCM051群とヒストリカルコホート群の比較を行った。
- ヒストリカルデータは 2004年10月から2017年5月における済生会熊本病院の全ARDS患者210例のうち、肺炎に起因するARDS患者104例のデータを用いた<sup>6)</sup>。マッチングは年齢、性別、 $PaO_2/FiO_2$ 比、HRCTスコアより傾向スコアを算出し、1対1最近傍マッチングにより、ONE-BRIDGEコホートおよびヒストリカルコホートの各20例を抽出した。
- 本研究ではONE-BRIDGEコホートとヒストリカルコホート間において、1) 28日間におけるVentilator free days (VFDs), 2) 28日間, 60日間, 90日間, 180日間における死亡率, 3) 累積生存率, を比較した。

## Patient background

	HLCM051 (N=20)	Matched historical control (N=20)	Standardized difference
Age (years), Mean $\pm$ SD	69.2 $\pm$ 13.2	69.8 $\pm$ 8.7	0.058
Age $\geq$ 75 years, (n, %)	7 (35.0%)	6 (30.0%)	0.107
Sex (Male), n (%)	16 (80.0%)	17 (85.0%)	0.132
$PaO_2/FiO_2$ ratio (mmHg), mean $\pm$ SD	125.66 $\pm$ 52.28	116.36 $\pm$ 43.41	-0.194
$PaO_2/FiO_2$ ratio $\leq$ 100, (n, %)	6 (30.0%)	7 (35.0%)	0.107
HRCT score (Evaluator 1), mean $\pm$ SD	237.5 $\pm$ 43.0	239.2 $\pm$ 63.5	0.03
APACHE II score, mean $\pm$ SD	19.8 $\pm$ 5.1	22.1 $\pm$ 5.9	0.409

## Mortality

	HLCM051 (N=20)	Matched historical control (N=20)	p
Day 28			
Non-missing	19	20	
Death, n (%)	4 (21.1%)	10 (50.0%)	0.0958
Day 60			
Non-missing	19	20	
Death, n (%)	5 (26.3%)	12 (60.0%)	0.0536
Day 90			
Non-missing	19	20	
Death, n (%)	5 (26.3%)	12 (60.0%)	0.0536
Day 180*			
Non-missing	19	20	
Death, n (%)	5 (26.3%)	12 (60.0%)	0.0536

## 結果のまとめ

- HLCM051コホートではヒストリカルコホートと比較して、VFDsが有意に高かった。
- タイムポイントごとの死亡率はHLCM051コホートが相対的に低率であった。
- 累積生存率において、HLCM051の死亡に対するハザード比[95%CI]は0.330 [0.116, 0.938]であった。

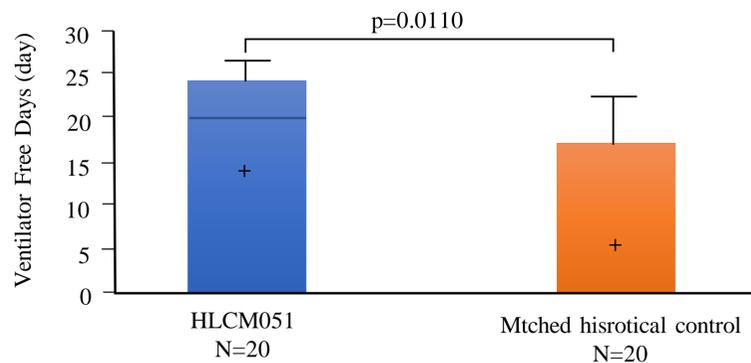
## 考察

- ARDSの病因および予後規定因子については解明されつつあるが、その治療法は限定的である。
- 先に実施した日本におけるHLCM051のPhase2試験 (ONE-BRIDGE試験) ではHLCM051群は標準治療群と比較し、28日間のVFDsの延長及び死亡率の低下傾向が確認された。
- 本研究の結果はMUST-ARDS試験の有効性に関するエビデンスを補完するものである。
- 本研究のサンプルサイズが各群とも20例であることは、本研究のLimitationである。
- ONE-BRIDGE試験結果と同様に、本研究において、HLCM051はARDSの死亡率低下および人工呼吸器からの早期離脱に寄与する可能性が示唆された。
- HLCM051はARDSの新しい治療となる可能性があるが、今後の更なるエビデンスの構築が必要である。

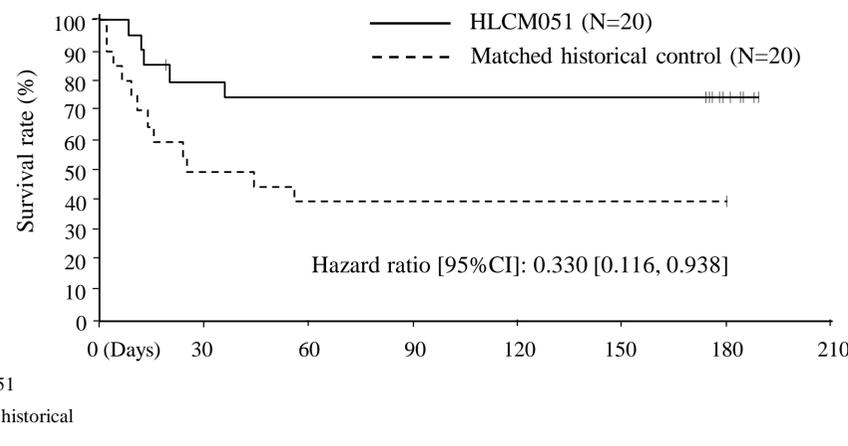
## 謝辞

ONE-BRIDGE試験データは全国29施設で治験を実施し、収集したデータを使用致しました。治験データの収集に対し、深謝申し上げます。

## Ventilator free days



## Survival rate



## References

- Matthay MA, et al. The acute respiratory distress syndrome. J Clin Invest. 2012;122:2731-40.
- Bellani G, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. JAMA. 2016;315:788-800.
- Bein T, et al. Long-term outcome after the acute respiratory distress syndrome: different from general critical illness? Curr Opin Crit Care. 2018;24:35-40.
- Bellingan G, et al. Safety and efficacy of multipotent adult progenitor cells in acute respiratory distress syndrome (MUST-ARDS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1/2 trial. Intensive Care Med. 2022;48:36-44.
- Ichikado K, et al. Fibroproliferative changes on high-resolution CT in the acute respiratory distress syndrome predict mortality and ventilator dependency: a prospective observational cohort study. BMJ Open. 2012;2:e000545.
- Ichikado K et al. Clinical phenotypes from fatal cases of acute respiratory distress syndrome caused by pneumonia. Sci Rep 2021; 11: 20051.

## 一筆頭発表者のCOI開示

項目	開示内容
①顧問	なし
②株保有・利益	なし
③特許使用料	なし
④講演料	なし
⑤原稿料	なし
⑥受託研究・共同研究費	なし
⑦奨学金	なし
⑧寄付講座所属	なし
⑨贈答品などの報酬	なし