

生命の危機に瀕した重症未診断疾患のリアルタイム endotyping法を開発するための基盤構築



名古屋大学医学部附属病院救急科・病院助教 春日井 大介

敗血症は体が感染症に反応して起こす、制御不能な病態です。これは集中治療室でよく見られる重症の状態で、時に命を脅かすこともあります。敗血症は、体が感染に対して過剰に反応してしまうことで、全身に炎症を引き起こします。これにより、血圧が低下したり、重要な器官の機能が低下したりすることがあります。一方で、「sepsis mimics」とは、敗血症に似た症状を示すが、異なる原因による病態を指します。これには、様々な炎症性疾患や自己免疫性疾患が含まれます。これらの病気は、特に重症化すると敗血症と非常に似た症状を引き起こすことがあり、早期にこれらの病態を正確に区別することは非常に難しいです。例えば、非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）や特発性多中心性キャスルマン病などは、敗血症とは全く異なる治療を必要としますが、症状が似ているため診断が困難な場合があります。臨床医は、治療初期には通常敗血症を疑い、様々な検査結果が出てくるにつれて、総合的に病態を鑑別していきます。しかし、このプロセスには時間がかかり、その間に患者の状態はさらに悪化する可能性があります。そのため、敗血症とそれに似た病態を早期に正確に区別することが、適切な治療を迅速に開始する上で非常に重要です。本研究では、敗血症とそれを模倣する様々な重症疾患をリアルタイムで鑑別する診断パネルを開発することを最終目的としています。2023年度には以下の研究活動を行いました。

1. 敗血症を含む多施設共同観察研究

研究課題名「感染症の凝固異常と臓器障害進展機構の解明に関する研究」（承認番号 2022-0211）（AESCULAPIUS study）を実施し、日本全国の全49施設から多数の症例登録をしていただき、2024年3月31日にて症例登録期間を満了しました。今後最終的な中期アウトカムを収集するための更なる半年間のフォローアップを行い、臨床検体の収集・情報収集が完了する見込みです。

2. 外部の難病レジストリとの共同研究によるバイオマーカーの探索

研究課題名「未診断重症疾患の鑑別バイオマーカーの探索」（承認番号 2023-0314）として、長崎大、京都府立医科大学との共同研究により非典型溶血性尿毒症症候群、特発性多中心性キャスルマン病の亜型であるTAFRO症候群、二次性血球貪食症候群と敗血症を鑑別するためのバイオマーカー探索研究に着手しました。2024年3月に共同研究機関での倫理審査が完了したため、2024年度にオミクス解析を実施するための準備が整いました。

3. ICUにおけるsepsis mimicsの診療経験に関する質的分析

本研究で提唱するsepsis mimickersは診療医によって想定する内包される疾患群の構成要素が異なる可能性があります。また、その実態はこれまでに明らかにされていませんでした。そこで、研究課題「ICUにおけるsepsis mimicsの診療経験に関する質的分析」(2023-0281)として、集中治療での臨床経験の豊富な所属施設の異なる7名の臨床医に対して半構造化インタビューを行い、sepsis mimicsの診療経験・診断困難・治療戦略についての内容を聴取しました。この調査により得たインタビュー内容の逐語録を作成し、得られた知見を質的に統合しました。これに基づき、2024年度は定量的な質問票による全国横断的調査研究を実施するための準備を進めています。

4. sepsis mimicsの実態に関する病理剖検データの解析

sepsis mimicsを臨床的に鑑別することから、これまで国内においてその実態は明らかになっていませんでした。そこで、病理学会が運営する病理剖検員報を共同研究によって解析させていただく機会を得ました。約5万人の日本国内で臨床的に敗血症と診断され病理解剖が実施された患者さんの病理所見を分析することで、病理学的な血球貪食症候群の特徴がさまざまな臨床像や臓器障害パターンと関連している可能性が示唆されました。これらの知見をもとに、より早期にsepsis mimicsを鑑別し治療につなげるための治療戦略を検討していきたいと思えます。