

## 敗血症性凝固障害の重要なパラメーターの同定

名古屋大学医学部附属病院 救急科の春日井大介病院助教，後藤縁病院講師，小牧市民病院の尾崎将之救急集中治療科部長，名古屋大学大学院医学系研究科生物統計学分野の松井茂之教授，救急・集中治療医学分野の松田直之教授らの研究グループは、敗血症において相対的な血小板の減少の程度が播種性血管内凝固症候群(Disseminated Intravascular Coagulation: DIC)の病態を定量的に示していることを明らかにしました。

敗血症は、感染症に対する過剰な生体反応により、全身の臓器に障害が生じる病態です。世界中の集中治療室（ICU）で多くの患者が、敗血症により命を落としています。

敗血症ではDICと呼ばれる凝固機能の異常を引き起こします。DICは血小板が減少することが知られており、これまで国際的なDICの診断基準には「血小板の絶対値」が用いられていました。今回の研究では、米国の20万人のICUデータベースを用いて、敗血症における「血小板の減少の程度」が死亡リスクや出血・血栓リスクと関係すること、さらにこの関係性は「血小板の絶対値」によらないことを明らかにしました。血小板の相対的な減少率に着目した精密治療の開発・予防的な治療の開発・DICの病態解明に繋がっていくと期待されています。

本研究成果は、国際科学誌「Scientific Reports」（英国時間 2021年7月7日付けの電子版）に掲載されました。

## ポイント

- 敗血症性凝固障害において、血小板の減少の程度が病態を定量的に表していることが明らかになりました。
- 血小板が 11%以上減少した場合、死亡リスク・出血リスクだけでなく血栓症のリスクが高まることが明らかになりました。
- 今回の研究から、敗血症患者への凝固異常をターゲットとした精密医療の開発が期待されます。

### 1. 背景

敗血症は、感染症に対する過剰な生体反応により体の重要な臓器の機能不全を起こす病態です。集中治療室(ICU)で経験される主な病態の一つで、世界中で数多くの方がこの病気で亡くなっています。一方、この病態を治療すべくこれまでにたくさんの臨床試験が実施されてきましたが、有効な治療開発につながったものは限られており、画期的な治療法がないのが現状です。

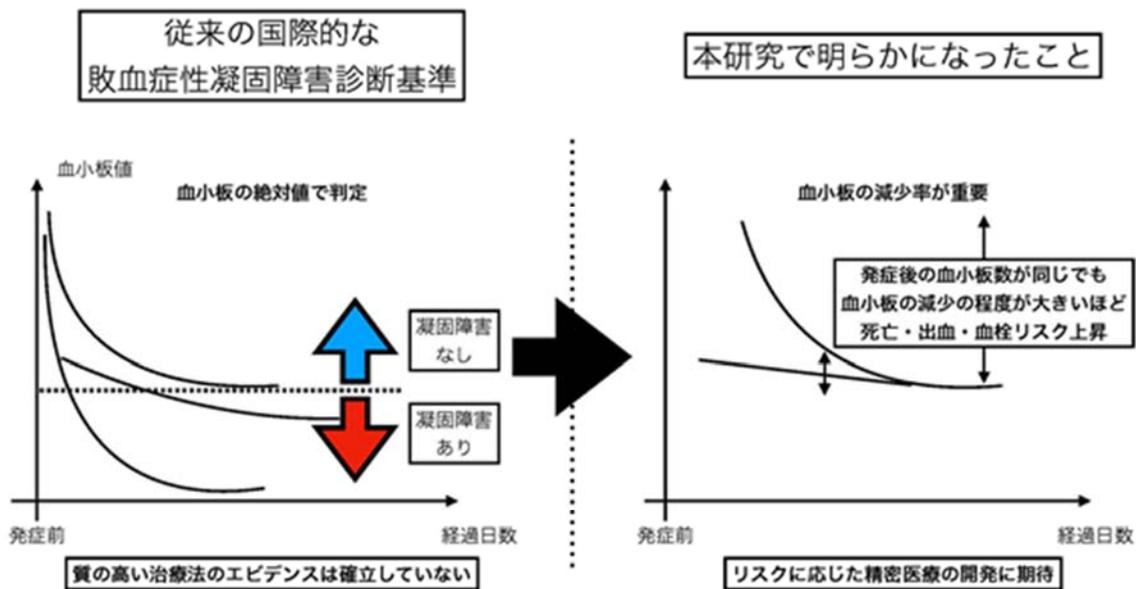
血小板減少症は敗血症の死亡率に関係することがこれまでに知られておりました。敗血症では重要な臓器に微小な血栓を作る播種性血管内凝固症候群(Disseminated Intravascular Coagulation: DIC)により臓器の障害が生じ、血小板の減少をきたすと考えられています。このことから、血小板減少症は敗血症による凝固障害の診断基準の一つとして国際的に用いられています。一方、血小板の減少の程度(どれくらいのスピードで減るのか)が DIC の病態を反映すると推測されていましたが、このことを示すエビデンスが確立していないことから日本国内の「急性期 DIC 診断基準」を除き、国際的には血小板の減少の程度は診断基準として考慮されてきませんでした。これまでの診断基準を用いて、DIC に対するいくつかの治療薬の臨床試験が実施されてきましたが、特効薬と言える十分なエビデンスが確立した治療はありません。

### 2. 研究成果

本研究では米国の 335 の ICU における約 20 万人のデータを用いて、敗血症における「血小板の減少の程度」が持つ病的意義を検討しました。その結果、「血小板の減少の程度」は最終的な血小板の絶対値とは無関係に敗血症の死亡リスクと相関することが明らかになり、減少の程度が強まるほど死亡リスクが増加していくことが示されました。さらに、血小板の減少が大きいほど出血のリスクだけでなく血栓症のリスクが高まることが世界で初めてわかりました。

### 3. 今後の展開

血小板の減少率が敗血症の凝固障害の病態をより正確に示すことが明らかになりました。この結果は、敗血症性凝固障害に対する精密治療の開発や予防的な治療の開発に役立つと考えられます。



#### 4. 発表雑誌

掲雑誌名：Scientific Reports

論文タイトル：Relative platelet reductions provide better pathophysiologic signatures of coagulopathies in sepsis

著者：Daisuke Kasugai<sup>1\*</sup>; Masayuki Ozaki<sup>1</sup>; Kazuki Nishida<sup>2</sup>; Yukari Goto<sup>1</sup>; Kunihiro Takahashi<sup>3</sup>; Shigeyuki Matsui<sup>2</sup>; Naoyuki Matsuda<sup>1</sup>.

所属：<sup>1</sup>Department of Emergency and Critical Care Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan.

<sup>2</sup>Department of Biostatistics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan.

<sup>3</sup>Department of Biostatistics, M&D Data Science Center, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

DOI：https://doi.org/10.1038/s41598-021-93635-5

English ver.

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_E/research/pdf/Sci\\_Rep\\_210707en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Sci_Rep_210707en.pdf)