

## Massive platelet-rich thrombus formation in small pulmonary vessels in amniotic fluid embolism: an autopsy study

### 羊水塞栓症における肺小血管の多血小板血栓形成：剖検研究

Yamashita A, et al. BJOG. 2023. doi:10.1111/1471-0528.17532. PMID: 37184040.

羊水塞栓症（AFE）は、羊水成分の母体循環への流入により発症し、突然の心肺停止と播種性血管内凝固（DIC）から死亡に至ることのある重大かつ深刻な産科合併症である。従来、羊水成分が肺循環を機械的に閉塞させ、心肺機能の低下を引き起こすと考えられてきたが、現在では、羊水中の物質や抗原に対する複雑な免疫機構や炎症反応が関与していると考えられている。また、凝固能活性化と消費性凝固障害が特徴であるが、血小板消費のメカニズムは不明であった。本研究の目的は、AFEにおける肺、子宮の血栓形成について分析することである。

本研究は、病理学的に AFE と診断された剖検例の肺組織 11 例と子宮組織 9 例、肺血栓塞栓症（PTE）の肺組織 14 例、非 AFE の剖検例もしくは帝王切開時の子宮組織 5 例を対象とした。組織学的評価として、H&E 染色の顕微鏡画像から、AFE および PTE の肺動脈の血栓面積と AFE および非 AFE の子宮静脈の血栓面積を測定した。免疫組織化学として、血小板糖蛋白 IIb/IIIa、フィブリン、好中球エラスターゼ、シトルリン化ヒストン H3、肥満細胞キマーゼの陽性面積を測定した。また、免疫蛍光染色も行った。結果として、AFE では肺小動脈、毛細血管に羊水成分の塞栓の有無に関わらず、びまん性の血栓形成を認めた。AFE の肺血栓の大きさ（中央値  $0.012\text{mm}^2$ ）は、AFE の子宮静脈血栓 ( $0.61\text{mm}^2$ ) または PTE ( $29\text{mm}^2$ ) のより有意に小さかった ( $p < 0.0001$ )。また、AFE の肺血栓における血小板糖蛋白 IIb/IIIa 免疫陽性面積 (39%) は、AFE の子宮静脈血栓 (23%)、PTE (15%) より有意に大きかった ( $p < 0.01$ )。AFE の肺血栓のフィブリン (0%) およびシトルリン化ヒストン H3 (0%) の免疫陽性は、AFE の子宮静脈血栓 (26%, 1.1%)、PTE (42%, 0.4%) より有意に小さかった ( $p < 0.001, p < 0.01$ )。また、AFE の肺血栓には好中球エラスターゼを認めたが、肥満細胞は認めなかった。肺実質、子宮実質には、肥満細胞を認めた。免疫蛍光染色では、AFE における肺血栓は血小板と白血球が主体であったが、PTE の血栓は血小板、フィブリン、白血球で構成されていた。

AFE では、肺小血管に血小板が豊富な血栓が形成され、子宮静脈には血小板、フィブリンが豊富な血栓が形成されることが明らかとなった。子宮静脈に流入した羊水が血小板の凝集を誘導し、凝固カスケードを活性化し、血栓形成することにより、消費性凝固障害および肺血管の塞栓が引き起こされる。つまり、子宮からの血栓が遊離し肺循環を塞栓する可能性は低い。また、アナフィラクトイド反応の概念は支持されるが、血栓形成に肥満細胞は寄与していないことが分かった。

本論文は、AFE の子宮循環と肺循環で異なる血栓形成のメカニズムがあることを新知見として示した。肺における大量の血栓形成と消費性凝固障害を病態とする AFE の治療戦略として、凝固因子の補充だけでなく、肺血栓に対する対応が重要となるかもしれない。

(2023 年 6 月 文責：評議員・幹事 二井理文)