

**Comparative analysis of hyperfibrinolysis with activated coagulation
between amniotic fluid embolism and severe placental abruption**

羊水塞栓症と重症常位胎盤早期剥離における
凝固活性化を伴う線溶亢進についての比較解析

Ide R, et al. *Sci Rep. Sci Rep.* 2024;14(1):272. PMID: 38168649

羊水塞栓症 (Amniotic fluid embolism, AFE) と常位胎盤早期剥離 (Placental abruption, PA) は、播種性血管内凝固症候群 (Disseminated intravascular coagulation, DIC) を伴う代表的な産科疾患である。AFE と PA の妊産婦死亡例ではどちらも発症早期の大量出血前に血中フィブリノゲン値が著明に低下する。つまり、凝固活性化によって血中の凝固因子が消費され、止血機能に障害をもたらす。AFE では、thromboelastography や rotational thromboelastometry の結果から、線溶系活性化により血餅が早期に溶解されることが示唆された [Fudaba M, et al. *J Thromb Thrombolysis* 51:818–20, 2021; Chiao SS, et al. *A A Pract* 14:e01349, 2020]。また、血中プラスミンの著明な増加が報告されている [Oda T, et al. *Crit Care Med* 48:e1251–9, 2020]。一方で、PA では著しい線溶活性化は報告されていない。そこで、AFE では線溶反応を活性化する特有のメカニズムが存在するという仮説を立てた。本研究では AFE、DIC を合併した PA、および周産期コントロールの凝固・線溶因子を比較することを目的とした。

日本の羊水塞栓症血清補助診断事業に登録された AFE 症例、および当該施設で診療を受けた DIC を合併した PA 症例 (severe PA, sPA) および周産期コントロール症例を対象とした。DIC の診断については Erez の診断基準 [Erez O, et al. *PLoS One* 9:e93240, 2014] を用いた。血漿中の凝固線溶因子として prothrombin fragment 1 + 2 (PF1+2)、plasmin α 2-plasmin inhibitor complex (PIC)、tissue factor (TF)、tissue plasminogen activator (tPA)、annexin A2 (AnnA2)、活性型を含む thrombin activatable fibrinolysis inhibitor 総量 (total TAFI)、plasminogen activator inhibitor-type 1 (PAI-1) を測定し、3 群間で比較した。統計学的有意差ならびに相関係数はノンパラメトリック検定を用いた。

PF1+2 および PIC は、コントロール群 (n=23) と比較して、AFE (n=27) および sPA (n=12) の両方で著明に増加したが、AFE と sPA の 2 群間には有意差を認めなかった。しかし、sPA 群では PF1+2 と PIC の間に有意な正の相関 (Spearman's $\rho = 0.77$, $P < 0.05$) があつたものの、AFE 群では PF1+2 値に対して PIC が著明に上昇する複数の症例の影響で PF1+2 と PIC の間に有意な相関を認めなかった (Spearman's $\rho = 0.31$, $P = 0.23$)。AFE 群では、sPA 群と比較して、血漿 tPA 値が有意に上昇し、total TAFI 値が有意に低下した。

結論として、AFE と sPA はともに凝固系と線溶系が著明に活性化していた。しかし、凝固系と線溶系の相関を sPA と比べた時、AFE は同量のトロンビン産生量に対してプラスミン産生量が多かった。AFE では凝固亢進状態下でより線溶系が活性化されることが示唆された。この線溶系活性化には tPA の増加と、TAFI の減少による抗線溶機能の低下が関連している可能性があり、これらが AFE の特異的な線溶活性化経路の根底にあるのかもしれない。

本研究では、DIC を合併した羊水塞栓症と常位胎盤早期剥離の凝固・線溶因子量を測

定し、特に線溶活性化の観点から両者の相違を検討しており、とても興味深い。羊水塞栓症では、凝固活性化の程度に相関しない著明な線溶亢進をきたしうることを意識して、抗線溶因子を含む新鮮凍結血漿や抗線溶薬であるトラネキサム酸などによる積極的な線溶抑制が効果的な DIC 治療に重要であると考えられる。

(2024 年 10 月 文責：評議員・幹事 小田智昭)