第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Significance of Anti-Phosphatidylethanolamine Antibodies in the Pathogenesis of Recurrent Pregnancy Loss

不育症の病態形成における抗フォスファチジルエタノラミン抗体の意義

日本医科大学大学院医学研究科　女性生殖発達病態学分野
研究生　米澤　美令

Reprod Sci. 2020 Oct;27(10):1888-1893.
DOI 10.1007/s43032-020-00208-4

不育症は、妊娠はするが流産・死産を繰り返し生児が得られない状態と定義される。不育症の原因は多岐にわたるが、抗リン脂質抗体症候群（APS）、子宮形態異常、夫婦染色体異常が三大原因といわれている。抗リン脂質抗体のひとつである抗 Phosphatidylethanolamine 抗体（抗 PE 抗体）は不育症との関連が示唆されているが、現在のところ抗リン脂質抗体症候群の分類基準には含まれてない。申請者らは、抗 PE 抗体陽性患者における抗体価の推移と妊娠転帰を後方視的に検討し、不育症と抗 PE 抗体の関係について検証した。

2012 年 1 月から 2017 年 6 月の間に日本医科大学付属病院不育症外来を受診し、原因検索のスクリーニングを行った 1,705 例（1 回以上死産既往含）を対象とした。抗 PEIgG 抗体または抗 PEIgM 抗体が陽性の場合、12 週間後に 2 回目の検査を行い、抗 PE 抗体反復陽性者に、妊娠時に低用量アスピリンの投与を行った。妊娠転帰が判明した 89 例について、抗 PE 抗体と妊娠予後との関係を後方視的に検討した。

初回検査陽性例は抗 PEIgG 抗体で 117 例（6.87%）、そのうちの 54 例に対する 12 週間後の再検では、90.3%の症例で初回値より低下し（0.43 ± 0.16 vs. 0.39 ± 0.16、$P = 0.038$）、持続陽性例は 37 例（68.5%）であった。抗 PEIgM 抗体の初回陽性例は 235 例（13.6%）で、そのうち 93 例について抗体値の推移をみたところ、71.4％で再検値が初回値より低下しており（0.6 2± 0.20 vs. 0.54 ± 0.33、$P = 0.0015$）、持続陽性例は 58 例（62.4%）であった。

抗 PE 抗体が持続陽性となるリスクを探るため、年齢、流死産歴、出産歴、喫煙、BMI、初回検査値、不妊治療の有無、流産から初回検査までの期間を持続陽性群と陰性化群で比較した結果、抗 PEIgG 抗体抗体価、抗 PEIgM 抗体価ともに初回検査値が持続陽性群で有意に高かった（抗 PEIgG 抗体持続陽性群 vs 陰性化群：0.467 ± 0.18 vs. 0.355 ± 0.052、$P = 0.0089$、抗 PEIgM 抗体：0.67 ± 0.233 vs. 0.538 ± 0.086、$P = 0.0006$）が、その他

の項目では有意差がみられなかった。さらに、その他の抗リン脂質抗体（LAC、抗 CLIgG 抗体、抗 CLIgM 抗体）、第 12 因子凝固活性、プロテイン S、プロテイン C などの血栓性素因保有率を比較しても有意差は認められなかった。

抗 PE 抗体（IgG + IgM）陽性不育症患者の次回妊娠の流産率をみると、抗 PE 抗体持続陽性群の流産率は 40.7%（22/54）で、陰性化群の 20.0%（7/35）より有意に流産率が高く（$P = 0.041$）、特に抗 PE IgM 抗体陽性群の流産率は持続陽性群では 46.9%（15/32）と陰性化群 16.7%（4/24）と比較して有意に流産率が高いことが明らかとなった（$P = 0.024$）。

今回の検討で抗 PE 抗体は抗リン脂質抗体症候群に定義されている抗体と同様に、持続陽性を示す場合は不育症のリスク因子と考えられることが明らかになった。さらに、抗 PEIgM 抗体が持続陽性を示す症例では、低用量アスピリンの効果が期待できないことが示唆された。

第二次審査では、抗 PE 抗体持続陽性の予測、抗凝固療法中の出血への対応、抗 PE 抗体の産生機序、γ グロブリン療法への期待、抗 PE 抗体妊婦の新生児予後、予防的治療の可能性、APS と比較したリスクの特徴、ヘパリン併用による前方視的検討等について質疑があり、いずれも的確に回答した。

本研究は、不育症の病態形成における抗 PE 抗体の意義を解明した研究であり、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。