論文内容の要旨

Risk factors for persistent positive anticardiolipin antibodies in women with recurrent pregnancy loss

不育症患者における抗カルジオリピン抗体持続陽性化リスク因子の検討

日本医科大学付属病院　産婦人科学教室

研究生　横手遼子

Journal of Reproductive Immunology 156 (2023) 103920　掲載

【背景】

抗リン脂質抗体症候群は不育症の主要な原因の一つであり、札幌クライテリア・シドニー改変分類基準（2006）によって診断される。確定診断には抗リン脂質抗体のうち少なくとも1項目の抗体価が12週間以上の間隔をあけて99パーセンタイルを上回ることが求められており、それまでは抗血栓療法を前提とした妊娠を企図することはできない。この12週間という長い検査間隔は、年齢に伴う卵子の数やクオリティの低下や、胚染色体異常による流産リスクの上昇が懸念される高年齢の不育症女性にとって、心理的負荷も含め不利益となっている。そこで本研究は、代表的な抗リン脂質抗体である抗カルジオリピン抗体(aCL抗体)が持続陽性となるリスク因子を抽出し、より早期に抗リン脂質抗体症候群の診断を確定し、治療介入する可能性について検証した。

【方法】

2012年2月から2020年2月に日本医科大学付属病院で不育症検査を受けた不育症または妊娠10週以降の流死産歴のある患者を対象とし、aCL抗体価とリスク因子の解析を行った。aCL抗体はIgG抗体またはIgM抗体は95パーセンタイル以上であった場合に12週間以上の間隔をあけて再検査を行った。対象のうち、aCL-IgG抗体を測定したのは2399例、aCL-IgM抗体を測定したのは2289例であった。初回値が95パーセンタイル以上であったのはaCL-IgG抗体が130例、aCL-IgM抗体が103例であり、そのうち99パーセンタイル以上であったのはaCL-IgG抗体が74例、aCL-IgM抗体が81例であった。再検されなかった患者を除くと、aCL抗体価が持続陽性であったのは113例（aCL-IgG抗体63例、aCL-IgM抗体50例）、一過性であったのは76例(aCL-IgG抗体49、aCL-IgM抗体27例)であり、これらについてリスク因子の二変量解析を行った。さらにROC分析を用いてaCL抗体が持続陽性となる初回抗体価のカットオフ値を算出した。

【結果と考察】

aCL抗体の初回平均値は、aCL-IgG抗体が17.9±8.8U/mL、aCL-IgM抗体が15.9±9.4U/mLであり、再検値の平均値はそれぞれaCL-IgG抗体が17.0±8.6U/mL、aCL-IgM抗体が13.7±8.5U/mLであった。初回値と再検値を比較すると、IgG抗体とIgM抗体のいずれも初回値の方が12週間後に実施した再検値よりも有意に高いことが明らかとなった。この結果より、検査前の流産から初回検査までの期間や感染のイベントがaCL抗体価の推移に影響している可能性が示唆される。

aCL抗体の持続陽性群と一過性群で、患者背景と検査結果を比較すると、初回aCL抗体価が高値を示す事が持続陽性のリスク因子であることが明らかとなった。具体的には、aCL-IgG抗体価の平均値は持続陽性群で23.2±9.3 U/mL、一過性群で16.9±4.5U/mL (p=0.0091)、aCL-IgM抗体価の平均値は持続陽性群で19.2±10.1、一過性群で13.1±6.8U/mL (p=0.0225）を示した。本研究は、不育症または妊娠10週以降の流死産歴のある産科的抗リン脂質抗体症候群に焦点を当てたものであるが、近年、血栓症既往を含む抗リン

脂質抗体症候群患者全体を対象とした解析において同様の傾向が報告されている。
一方で、患者年齢、臨床的流産回数・妊娠 10 週以降の流死産回歴、他の抗リン脂質抗体の有無、妊娠予後が不良とされる複数の抗リン脂質抗体の陽性など、その他の既存の不育症リスク因子については、いずれも持続陽性群と一過性群で有意差を認めなかった。

次に、ROC 曲線を描き、aCL 抗体の再検値が 99 パーセンタイルを上回る初回 aCL 抗体価のカットオフ値を計算した。aCL-IgG 抗体では AUC は 0.899 であり、カットオフ値は 15U/mL（99.1 パーセンタイル相当）、感度は 83.6%、特異度は 88.0%であった。aCL-IgM 抗体では AUC は 0.791 であり、カットオフ値は 11U/mL（99.2 パーセンタイル相当）、感度は 84.0%、特異度は 70.4%であった。

抗リン脂質抗体はウィルス等への感染によって一過性に陽性となる場合があるため、抗リン脂質抗体症候群と診断する上では一定の間隔をあけて持続陽性であることが必要とされている。良く知られた感染源として HIV や HCV が挙げられるが、最近では COVID-19 感染も一過性陽性の原因となることが報告されている。札幌クライテリアでは初回検査から再検までの間隔は 6 週間とされていたが、その後のシドニー改定で 12 週間に変更された。これは、再検間隔が 6 週間と 12 週間のどちらが適切かという検討に基づいたものではなく、最もサンプル数の多い研究で用いられた 12 週間という間隔が採用されたという経緯がある。さらに、研究対象となった集団は血栓症既往患者が主体であり、不育症や妊娠 10 週以降の流死産歴を臨床背景として診断される産科的抗リン脂質抗体症候群における検討はなされていなかった。

本研究では自施設の不育症患者のデータに基づき、初回検査における aCL 抗体価は aCL 抗体が持続陽性となる唯一のリスク因子であることが初めて明らかになった。さらに、初回検査値を用いて高精度に産科的抗リン脂質抗体症候群と診断するカットオフ値を算出した。本知見に基づき、12 週間後の再検を待たずに抗リン脂質抗体症候群への治療導入することによって、早期の妊娠を切望する女性年齢の高い不育症カップルに少なからずメリットをもたらす可能性がある。