第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

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

日本医科大学大学院医学研究科　女性生殖発達病態学分野
研究生　横手　遼子
Journal of Reproductive Immunology 156 (2023) 103920 掲載
DOI: 10.1016/j.jri.2023.103920

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るが、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いた。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、染色体異常による流産リスクの上昇が懸念されるため、高年齢の不育症女性にとって不利益となる。そこで申請者らは、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て治療介入できる可能性について検討した。

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 抗体については、IgG 抗体または IgM 抗体が 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。aCL 抗体価が持続陽性となるリスク因子について多変量解析を行い、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。

aCL 抗体の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かった。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た。

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った。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±4.5 U/mL (p=0.0091)、aCL-IgM 抗体価の平均値は、持続陽性群で 19.2±10.1 U/mL、一過性群で 13.1±6.8 U/mL (p=0.0225) であった。

一方で、患者年齢、臨床的流産回数、妊娠 10 週以降の流死産回数、その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陽性の有無、これまでに報告されてきた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との間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ところ、aCL-IgG 抗体では、カットオフ値は 15 U/mL（99.1 パーセンタイル相当）、感度 83.6%、特異度 88.0%であった。aCL-IgM 抗体では、カットオフ値は 11 U/mL（99.2 パーセンタイル相当）、感度 84.0%、特異度 70.4%であった。

本研究によって、初回検査における aCL 抗体価高値が、aCL 抗体が持続陽性となるリスク因子となることが初めて明らかになった。

第二次審査では、抗リン脂質抗体症候群の分類基準がかわったことへの対応、第XII因子欠乏症との関係、その他のリスク因子を考慮した今後の臨床応用、初回高値例の臨床的予後、IgM 抗体と IgG 抗体陽性者の臨床的な違い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、再検を待たずに抗リン脂質抗体症候群への治療が導入できることによって、早期の妊娠を切望する高年齢の不育症患者にメリットをもたらす可能性があり、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。