

2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria

Medha Barbhaya ¹, Stephane Zuily ², Ray Naden,³ Alison Hendry,⁴ Florian Manneville,⁵ Mary-Carmen Amigo,⁶ Zahir Amoura,⁷ Danieli Andrade ⁸, Laura Andreoli ⁹, Bahar Artim-Esen,¹⁰ Tatsuya Atsumi,¹¹ Tadej Avcin,¹² Michael H Belmont ¹³, Maria Laura Bertolaccini,¹⁴ D Ware Branch,¹⁵ Graziela Carvalheiras,¹⁶ Alessandro Casini,¹⁷ Ricard Cervera,¹⁸ Hannah Cohen,¹⁹ Nathalie Costedoat-Chalumeau ²⁰, Mark Crowther,²¹ Guilherme de Jesús ²², Aurelien Delluc,²³ Sheetal Desai,²⁴ Maria De Sancho,²⁵ Katrien M Devreese,^{26,27} Reyhan Diz-Kucukkaya,²⁸ Ali Duarte-García ²⁹, Camille Frances,³⁰ David Garcia,³¹ Jean-Christophe Gris ³², Natasha Jordan,³³ Rebecca K Leaf,³⁴ Nina Kello ³⁵, Jason S Knight ³⁶, Carl Laskin,³⁷ Alfred I Lee,³⁸ Kimberly Legault,³⁹ Steve R Levine,⁴⁰ Roger A Levy ^{41,42}, Maarten Limper,⁴³ Michael D Lockshin,¹ Karoline Mayer-Pickel,⁴⁴ Jack Musial,⁴⁵ Pier Luigi Meroni ⁴⁶, Giovanni Orsolini ⁴⁷, Thomas L Ortel,⁴⁸ Vittorio Pengo ⁴⁹, Michelle Petri ⁵⁰, Guillermo Pons-Estel ⁵¹, Jose A Gomez-Puerta,⁵² Quentin Raimboug,⁵³ Robert Roubey,⁵⁴ Giovanni Sanna,⁵⁵ Surya V Seshan,⁵⁶ Savino Sciascia ^{57,58}, Maria G Tektonidou ⁵⁹, Angela Tincani,⁹ Denis Wahl,² Rohan Willis,⁶⁰ Cécile Yelnik,⁶¹ Catherine Zuily,⁶² Francis Guillemain,⁵ Karen Costenbader ⁶³, Doruk Erkan ¹ on Behalf of the ACR/EULAR APS Classification Criteria Collaborators

► Additional supplemental material is published online only. To view, please visit the journal online (<http://dx>).

膠原病・リウマチ内科 ジャーナルクラブ

岡秀樹

背景

- 最後のAPSの分類基準改定は2006年.
- それ以降, 非血栓性の臨床症状(non-manifestation criteria), aPL profileによるリスクの層別化, aPL+での伝統的な血栓症のリスク評価(GAPSS)などAPSに関する理解は進んでいる.
- 新分類基準は特異度を最大化することを目標に, ACRとEULARで新たなAPS分類基準を作成した.

方法と結果

Phase I and II : criteria generation, reduction

- Candidate criteriaの包括的リストを作成
- Criteria 152→27
- 6 domains (macrovascular(venous, arterial), microvascular, obstetric, cardiac valve, hematologic, and laboratory)

Phase III : criteria definition, further reduction, and weighting, and classification threshold identification

- clinical definitions (Phase III-A)

- (1)大血管血栓症, 静脈血栓塞栓症 (VTE), 心血管疾患 (CVD) の危険
- (2)微小血管疾患
- (3)妊娠の罹患率
- (4)心臓弁の関与
- (5)血小板減少症

- laboratory definitions (Phase III-B)

- (1)LAC の検査法と解釈は, 国際血栓止血学会(ISTH)に従うべき
- (2)反復検査ができない場合には, 1 回のLAC 陽性が妥当かもしれない

Clinical criteria

Domain 1 — Macrovascular (venous thromboembolism)

Venous thromboembolism(その他の理由が説明できず、適切な検査によって確認される)

肺塞栓症，四肢の深部静脈血栓症，内臓血栓症，腎静脈血栓症，脳静脈血栓症，網膜静脈血栓症/閉塞症が含まれるが，これらに限定されない。

Domain 2 — Macrovascular (arterial thrombosis)

Arterial thrombosis(その他の理由が説明できず、適切な検査によって確認される)

心筋梗塞(冠動脈血栓症)，末梢動脈血栓症，内臓動脈血栓症，網膜動脈血栓症，国際定義に基づく脳卒中，その他の臓器梗塞(腎臓，肝臓，脾臓)。

Domain 3 — Microvascular

Suspected:

livedo racemose (by physical examination)

それ以外では説明がつかない，皮膚の紫色，”網目状“，まだら状の斑点
均一で，可逆的で，壊れていない，対称的な変色を伴う *livedo reticularis* はスコアリングすべきではない。

livedoid vasculopathy lesions (by physical examination)

それ以外の場合は説明のつかない，痛みを伴う丘疹および紅斑。紫色で触知可能なプラークは，急速に出血性水泡となり，破裂すると痛みを伴う潰瘍となる。

aPL nephropathy (by physical examination or laboratory tests)

(a)新たな高血圧，または既存の高血圧の悪化 (b)UPCR \geq 0.5 mg/mg (c)Cre上昇を伴う急性腎不全 (d)糸球体性の顕微鏡的血尿

Pulmonary hemorrhage (by clinical symptoms and imaging)

呼吸器症状と肺胞出血を示唆し，その他の原因不明の肺浸潤影。

Established:

livedoid vasculopathy (by pathology)

他では説明のつかない, 小さな真皮血管の血栓症 and/or 内皮増殖

aPL nephropathy (by pathology)

(a)急性腎血管病変or TMA, (b)慢性腎血管病変 or 糸球体病変. SLEではLNとは関係なく aPL nephropathyが生じる.

Pulmonary hemorrhage (by BAL or pathology)

他では説明のつかない, BALで持続的な出血, ヘモジデリン含有マクロファージ>20%, 肺生検で毛細血管炎もしくは微小血栓を認める.

Myocardial disease (by imaging or pathology)

他では説明のつかない, 冠動脈造影が正常な非ST上昇心筋梗塞と cardiac MRIでの異常.

Adrenal hemorrhage or microthrombosis (by imaging or pathology)

他では説明のつかない, CTもしくはMRIでの微小出血, もしくは組織学的に副腎微小血管での血栓症.

Domain 4 – Obstetric

Prefetal death (preembryonic or embryonic loss): 妊娠10週0日より前の他では説明つかない流産.

Fetal death: 他では説明のつかない, 妊娠10週0日から15週6日まで流産(早期胎児死亡), または妊娠16週0日から34週0日までの流産.

Preeclampsia with severe features

Preeclampsiaは, 血圧正常者が妊娠20週以降に収縮期 ≥ 140 mmHgまたは拡張期 ≥ 90 mmHgが2回, 少なくとも4時間続く慢性高血圧と検尿で ≥ 0.3 mg/mgもしくは尿蛋白定性で ≥ 2 に加えて, 重度の血圧上昇, 新規発症の頭痛, 視野異常, 肺水腫, 肝機能異常(もしくは右上腹部痛か心窩部痛), 血清Cre >1.1 mg/dLの腎機能障害, 血小板低下($<100 \times 10^9/L$)と定義.

Placental insufficiency with severe features

子宮内胎児発育遅延は, 胎児体重もしくは出生後体重が在胎週数の10th percentile以下, かつ以下の1つ以上を認める. fetal surveillance testでの異常, 異常なドップラー波形, 胎児もしくは出生後体重が在胎週数の3rd percentile以下の重度子宮内発育遅延, 羊水過少.

Maternal vascular malperfusion on placental histology

胎盤血栓症/梗塞，子宮らせん動脈の不適切なリモデリング，血管合胞体膜の減少，合胞体結節の増加，脱落膜の炎症によって示唆。ただしこれらの所見は，APL陰性患者でも検出され，APSに特異的ではない。

Domain 5 – Cardiac valve

Valve thickening

他では説明のつかない，年齢に関わらない狭窄症や逆流を伴う弁肥厚。僧帽弁肥厚は20～39歳で4 mm以上，40歳以上は5 mm以上，その他の弁は年齢に関係なく3mm以上と定義。

Valve vegetation

他では説明のつかない，弁の疣贅。Shaggyで小葉状で丸い塊で，大きさは様々だが，通常は1cm以下。感染性心内膜炎の疣贅とは異なり，より丸く，弁破壊は起こさないが逆流や狭窄には関連する。

Domain 6 – haematology

Thrombocytopenia: 他では説明のつかない， $20\sim 130 \times 10^9 /L$ の血小板低下

Laboratory criteria

Domain 7 — aPL test by coagulation- based functional assay

lupus anticoagulant (LAC) assay: 国際血栓止血学会(ISTH)ガイドラインに基づいて実行, 解釈される.

LACの存在を確認は, 2つのスクリーニングテスト(diluted Russell's viper venom time and a sensitive activated partial thromboplastin time)のいずれかで, 3つのstep(screening – mixing study – confirmation)にて行われる.

LACは抗凝固薬投与中, 急性期の血栓症, CRP高値, 凝固因子が増える妊娠中には偽陽性・偽陰性になるため解釈に注意.
抗凝固薬投与中(Wf, ヘパリン, DOACなど)のサンプルでのLAC assayの実施や解釈は, 専門家によって行われるべきである.

Domain 8 — aPL test by solid phase-based assay

Anticardiolipin antibody(aCL) and anti- β 2- glycoprotein I antibody(anti- β 2GPI)

aCLおよびanti β 2GPIのmoderate(40–79 units)やhigh(>80 units)の決定は, 標準化されたELISAで行うべきである.

ELISAでのmoderate or highの評価と自動化プラットフォームでの相関関係は大幅に異なる.

40~79 unitesのIgG aCL ELISA 値は, 200~400 unitesのCLIA値および700~2000のmultiplex flow immunoassayに相当.

推奨: analytical platformsの結果を混合させない, APS分類のためにautomated platformsの使用を遅らせる, automated platformを研究で使わざるを得ないなら, ELISA閾値との相関させる努力が必要.

Definitions of high-risk venous thromboembolism (VTE) and cardiovascular disease (CVD) profiles

1. 高リスクVTE, またはCVD profileを持つ患者に血栓性イベントが発生したかどうかを判断するには, 研究者は患者の報告またはカルテのレビューに基づいてリスク要因データを収集し, レビューするためにあらゆる努力を払う必要がある.

血栓イベント時にVTE, またはCVDのリスク因子がカルテレビューで不明な場合は, 血栓症に対する抗リン脂質抗体寄与の過大評価を避けるために, 大血管イベントにゼロ以外の可能な限り低い重みを割り当てる.

2.高リスクVTE profileは, 血栓イベントに関連している場合, 1つ以上のmajorなVTEリスク因子, または2つ以上のminorなVTEリスク因子に基づいて定義.

Major VTE risk factors(イベント発生時点での以下のいずれか)

イベント時にactiveな悪性腫瘍を認める(無治療, ホルモン治療中, 治療中だが進行・再発ありなど)

イベント発生の3カ月以内に, 急性疾患で3日間寝たきりの入院歴あり

イベント発生の1カ月以内に, 骨折や脊髄損傷などの大きな外傷歴あり

イベント発生の30分以上の全身/脊椎/硬膜外麻酔による手術歴あり

Minor VTE risk factors(イベント発生時点での以下の2つ以上)

Activeな自己免疫性疾患, 炎症性腸疾患

Activeな重症感染症

中心静脈カテーテルの留置

ホルモン補充療法, 経口避妊薬, 体外受精の治療中

8時間以上の長距離旅行

BMI \geq 30 kg/m²

6週間以内の妊娠・出産歴

上記以外で長期の動けない状態(3日間寝たきりなど)

3.高リスクCVD profileは, イベントに関連している場合, 1つ以上のhigh CVDリスク因子, または3つ以上のmoderateなCVDリスク因子に基づいて定義

High CVD risk factors(イベント発生時点での以下のいずれか)

収縮期血圧 \geq 180 mmHg, または拡張期血圧 \geq 110 mmHg

eGFR 60 mL/分以下の慢性腎臓病が3か月以上

臓器障害, または長期罹患の糖尿病(1型は20年以上, 2型は10年以上)

総コレステロール 310 mg/dL以上, またはLDL コレステロール >190 mg/dLの高脂血症

Moderate CVD risk factors(イベント発生時点で以下の3つ以上)

治療中の高血圧, または持続性収縮期血圧 \geq 140 mmHg, または拡張期血圧 \geq 90 mmHg

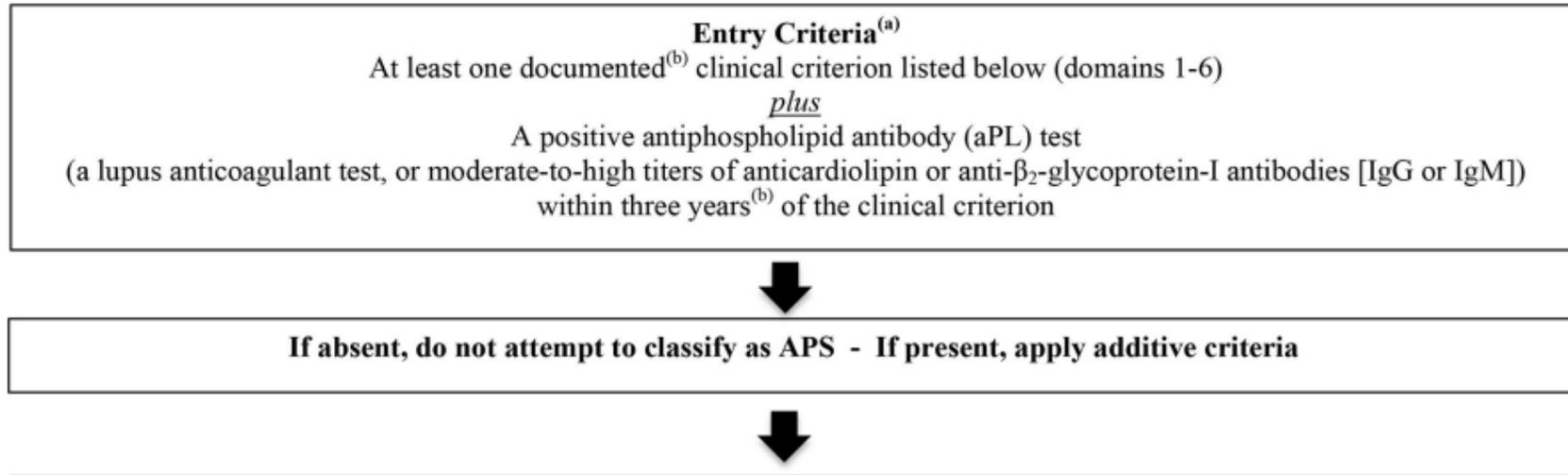
Current smoker

臓器障害がなく, 罹病期間が短い糖尿病(1型<20年, 2型<10年)

治療中の高脂血症, または総コレステロールが310 mg/dL未満, またはLDLコレステロールが190 mg/dL未満

BMI \geq 30kg/m²

Finalisation of the entry criteria (Phase III-C)



- 組み入れ基準

Domains 1-6の少なくとも1つを認め、かつ**3年以内(+/-)**にいずれかのaPLが陽性

aPLは、LAC or 中~高力価のaCL or β 2GP1 [IgG or IgM]

Real-world case collection and analysis (Phase III-C)

- derivation cohortからAPSの可能性がある314名で検討して、44%は“highly likely”，56%は“equivocal or unlikely”
- aPL陽性と臨床基準との間の期間は、89%で3年以内.

consensus discussions for further criteria reduction and final definitions (Phase III-C)

- 1000Minds分析による相対的な重みづけ

Domain	Level	Original weight	Simplified weight*	Final weight
Clinical				
1. Macrovascular (venous thromboembolism (VTE))	A. No	0	0	0
	B. VTE with high-risk profile	1.3	0.4†	1
	C. VTE without high-risk profile	7.2	2.4‡	3
2. Macrovascular (arterial thrombosis (AT))	A. No	0	0	0
	B. AT with high-risk profile	6.1	2	2
	C. AT without high-risk profile	12.3	4.1	4
3. Microvascular	A. No	0	0	0
	B. Suspected	6.2	2.1	2
	C. Established	13.5	4.5	5
4. Obstetric	A. No	0	0	0
	B. ≥3 consecutive prefetal (<10 weeks) and/or early (10–16 weeks) fetal deaths, or ≥1 fetal death (16–34 weeks) alone§	1.3	0.4†	1
	C. Preeclampsia with severe features OR placental insufficiency with severe features (<34 weeks) with or without fetal death¶	5.6	1.9 ‡	3
	D. Preeclampsia with severe features AND placental insufficiency with severe features (<34 weeks) with or without fetal death	12.3	4.1	4
5. Cardiac valve	A. No or not tested	0	0	0
	B. Valve thickening	6.1	2	2
	C. Valve vegetation	12.4	4.1	4
6. Haematology	A. No or not tested	0	0	0
	B. Thrombocytopenia ($20-130 \times 10^9$ /liter)	6.8	2.3	2
Laboratory				
7. Antiphospholipid antibody (aPL) testing by coagulation-based functional assays: lupus anticoagulant test	A. Negative or not tested	0	0	0
	B. Positive (single—one time)	9.4	3.1**	1
	C. Positive (persistent)	15.1	5	5
8. aPL testing by solid-phase assays: IgG/IgM anticardiolipin (aCL) and IgG/IgM anti-β ₂ -glycoprotein I (anti-β ₂ GPI) antibody enzyme-linked immunosorbent assay (persistent§§)	A. Negative or not tested	0	0	0
	B. Moderate or high positive (IgM alone) (aCL and/or anti-β ₂ GPI)††	1.3	0.4‡‡	1
	C. Moderate positive (IgG) (aCL and/or anti-β ₂ GPI)	10.8	3.6	4
	D. High positive (IgG) (aCL or anti-β ₂ GPI)	15	5	5
	E. High positive (IgG) (aCL and anti-β ₂ GPI)	20.4	6.8	7

2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria			
Entry criteria: clinical criteriaを少なくとも1つを認め、その3年以内にaPL(LAC or moderate~high aCL or β 2GP1 [IgG or IgM])が陽性			
Clinical domains and criteria			
D1. Macrovascular (venousthromboembolism, VTE)		Domain 2 – Macrovascular (arterial thrombosis, AT)	
high risk VTE profileのあるVTE	1	high risk AT profileのあるAT	2
high risk VTE profileのないVTE	3	high risk AT profileのないAT	4
D3. Microvascular		D4.Obstetric	
suspected(以下のうち1つ以上を認める)	2	3回以上連続した死産(15w6d)	1
Livedo racemose (exam)		重篤な症状を伴った妊娠高血圧腎症と胎盤機能不全がない死産(16w0d-33w6d)	1
Livedoid vasculopathy lesions (exam)		34w0d以内に、重篤な症状を伴った妊娠高血圧腎症 or 胎盤機能不全を認める(胎児の死亡の有無は問わない).	3
急性/慢性 aPL腎症 (exam or labo)		34w0d以内に、重篤な症状を伴った妊娠高血圧腎症 and 胎盤機能不全を認める(胎児の死亡の有無は問わない).	4
肺胞出血 (symptoms and imaging)			
Established(以下のうち1つ以上を認める)	5		
Livedoid vasculopathy lesions (pathology)			
急性/慢性 aPL腎症 (pathology)			
肺胞出血 (BAL or pathology)			
心筋疾患 (imaging or pathology)			
副腎出血 (imaging or pathology)			
D5. Cardiac Valve		D6. Hematology	
肥厚	2	血小板減少($20-130 \times 10^9/L$)	2
疣贅	4		
Laboratory (aPL) domains and criteria			
D7. aPL test by coagulation-based functional assay (Lupus anti coagulant test, LAC)		D8. aPL test by solid phase assay (aCL ELISA and/or β2GP1 ELISA [persistent])	
positive LAC (single-one time)	1	Moderate or high positive IgM (aCL and/or β 2GP1)	1
positive LAC (persistent)	5	Moderate positive IgG (aCL and/or β 2GP1)	4
		High positive IgG (aCL or β 2GP1)	5
		High positive IgG (aCL and β 2GP1)	7
Total score: clinical domain 3点以上、かつ laboratory domain 3点以上でAPSと分類			

Phase IV (validation)

	Validation cohort 1 (n=278)		Validation cohort 2 (n=275)	
	2023 ACR/EULAR APS criteria	Revised Sapporo APS criteria	2023 ACR/EULAR APS criteria	Revised Sapporo APS criteria
Criteria met, no. of subjects	83	120	97	143
Specificity (95% CI)	0.99 (0.98 to 1.00)	0.91 (0.86 to 0.95)	0.99 (0.97 to 1.00)	0.86 (0.81 to 0.92)
Sensitivity (95% CI)	0.83 (0.75 to 0.90)	1.00 (1.00 to 1.00)	0.84 (0.77 to 0.91)	0.99 (0.98 to 1.00)

95% CI, 95% confidence interval.

- それぞれの国際validation cohortでは，感度 83%と84%，特異度 99%と97%.
- Sapporo基準より高い特異度を示した.

特異度の高いAPS分類基準を作成

Clinical domain

- 従来の血栓リスク因子によって大血管イベントのリスクを層別化した。
- 中~大血管病変とは機序の異なる, microvascular domainを作った。
- 産科領域の定義を明確にした。
- 弁膜症と血小板低下を追加。

Laboratory domain

- ELISA測定を強調
- aPLをdomainを分けて, single, double, tripleで重みづけをした。
- aCL/ β 2GPI IgMを分離
- 臨床的に重要なaCL/ β 2GPI IgGを定義。

“Persistent”は, 少なくとも12週を空ける。

