



## 【日本血栓止血学会サイト お役立ちリンク集】

日本血栓止血学会サイトに掲載しているおすすめコンテンツのリンクをご紹介します。

- ・ [診療ガイドライン](#)
- ・ [研修医のお役立ち論文コンテンツ](#)
- ・ [用語集](#)

本編は次ページより掲載しております。

## 抗リン脂質抗体症候群

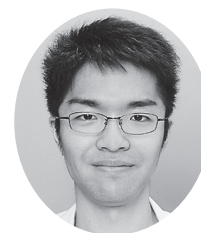
阿部靖矢，渥美達也\*

### Antiphospholipid syndrome

Nobuya ABE, Tatsuya ATSUMI

**要約：**抗リン脂質抗体症候群(APS)は抗リン脂質抗体(aPL)と呼ばれる自己抗体が産生され、動脈血栓症、静脈血栓症、習慣性流産などを引き起こす自己免疫疾患である。APS 国際分類基準の 2006 年改訂 Sapporo 基準では、aPL として抗カルジオリピン抗体、抗 $\beta$ 2 グリコプロテイン I 抗体、ループスアンチコアグラントが含まれるが、ホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体も高い血栓症リスクを有することから注目すべき aPL の一つである。APS の病態生理はいまだ不明な点が多いが、aPL によるリン脂質結合蛋白の機能低下や凝固・線溶系に及ぼす影響以外にも細胞内シグナル伝達の変化や細胞膜受容体、補体活性化、ヒト白血球抗原 class II の関与や、最近では活性化好中球と接着分子との関連も明らかとなってきた。APS の臨床症状に対しては抗血栓療法が主体となるが、血栓症を繰り返す患者も多く、近年再度注目される免疫調整薬や、上述の病態形成機序に即した新規薬剤の開発に期待が高まっている。

**Key words:** antiphospholipid antibody, antiphospholipid syndrome, review



阿部靖矢

2013年3月  
北海道大学医学部卒業  
2017年4月  
北海道大学大学院医学院  
免疫・代謝内科学教室 医員  
〔主な学会活動歴〕  
日本内科学会(認定内科医)  
日本リウマチ学会  
日本血栓止血学会  
日本感染症学会

### はじめに

抗リン脂質抗体症候群(antiphospholipid syndrome: APS)は、種々のリン脂質あるいはリン脂質・血漿蛋白の複合体に結合する抗リン脂質抗体(antiphospholipid antibody: aPL)と総称される抗体群が関連して血栓症および妊娠合併症を含む様々な病態を示す自己免疫疾患である<sup>1,2)</sup>。APS は単独で発症する場合を原発性と分類するが、約半数は全身性エリテマトーデス(SLE)に合併する。現在の APS の国際分類基準は改訂 Sapporo 基準であり、Sydney 基準とも呼ばれている(表 1)<sup>1,3)</sup>。

APS の病態形成について、aPL の対応抗原である

リン脂質結合蛋白とその修飾、病原性の発現に関して、これまで多数の報告がなされており、近年では単球や血管内皮細胞、血小板などの向血栓細胞活性化が重要な役割を担うと考えられている。昨今、向血栓細胞の細胞表面受容体の病態への関与なども明らかになってきており、病態生理の解明が進んでいる分野であるが、血栓形成の機序は完全にはわかっていない。

本稿では、日々研究の進む APS の基礎と臨床について、最新の知見を踏まえて概説する。

### 1. 抗リン脂質抗体の検出

APS の血栓形成において、aPL は最も重要な因子であり、SLE などの膠原病や疾患感受性をもった個人が感染微生物に晒されることで生じると一般的に考えられているが、明らかになっていない点が多い。また、aPL は「病原性自己抗体」に位置づけられ、

\*責任者連絡先：

北海道大学大学院医学研究院免疫・代謝内科学教室  
〒060-8638 北海道札幌市北区北 15 条西 7 丁目  
Tel: 011-706-5915, Fax: 011-706-7710  
E-mail: at3tat@med.hokudai.ac.jp

表1 抗リン脂質抗体症候群の分類基準(改訂 Sapporo 基準, 2006年)<sup>1)</sup>

<p>以下の臨床基準の1項目以上、かつ検査基準の1項目以上を満たす場合に抗リン脂質抗体症候群と分類する*。</p> <p>臨床基準</p> <p>1. 血栓症<sup>注1)</sup></p> <p>1 回以上の動静脈血栓症<sup>注2)</sup>のエピソード<sup>注3)</sup>があり、対象組織・臓器は問わない。画像検査または病理学的に確認されたもので、血管炎による閉塞を除く。</p> <p>2. 妊娠合併症</p> <p>a. 妊娠10週以降で他に原因のない正常形態胎児の死亡、または</p> <p>b. 妊娠高血圧症、子癇または胎盤機能不全による妊娠34週以前の形態学的異常のない胎児の1回以上の早産<sup>注4)</sup>、または</p> <p>c. 形態学的、内分泌学および染色体異常のない習慣流産</p> <p>検査基準<sup>注5)</sup></p> <p>1. 国際血栓止血学会のループスアンチコアグラントガイドラインに沿った測定法で、ループスアンチコアグラントが12週をあけて2回以上陽性</p> <p>2. 標準化されたELISA法で、IgGまたはIgM型抗カルジオリピン抗体(中等度以上の力価または健常人の99パーセントイル以上)が12週をあけて2回以上陽性</p> <p>3. 推奨された測定法に従い標準化されたELISA法で、IgGまたはIgM型抗β2-グリコプロテインI抗体(健常人の99パーセントイル以上)が12週をあけて2回以上陽性</p>
--

\* 臨床症状と抗リン脂質抗体の検出間隔が12週以下または5年以上である場合にはAPSと分類すべきではない。

注1) 先天性・後天性の血栓素因が共存してもAPSを除外する理由とはならないが、年齢(男性>55歳、女性>65歳)、高血圧症、糖尿病、高LDL-C血症、低HDL-C血症、喫煙、若年性心血管障害の家族歴、肥満、ミクロナルブミン尿、腎機能低下、家族性血栓症、経口避妊薬、ネフローゼ症候群、悪性腫瘍、長期臥床、手術などの危険因子の(a)あり、(b)なしで、サブグループに分類する。

注2) 表在静脈血栓症は臨床基準に含まない。

注3) 過去の血栓症も診断方法が適切で明らかな他の原因がない場合は臨床所見に含めてよい。

注4) 一般的な胎盤機能不全の臨床像とは、(i) non-stress testにおける無反応など胎児低酸素を示唆する胎児検査異常、(ii) 胎児低酸素を示唆するDoppler所見、(iii) 乏羊水症、(iv) 出産後の体重が10パーセントイル以下をさす。

注5) 研究においてAPS患者は、I: 2つ以上の検査基準を満たす(組み合わせは問わない)、IIa: ループスアンチコアグラントのみ陽性、IIb: 抗カルジオリピン抗体のみ陽性、IIc: 抗β2-グリコプロテインI抗体のみ陽性以下のカテゴリーに分類することが望ましい。

病態の解明が特異的治療法に直結する可能性がある。aPLの主要な対応抗原は陰性荷電リン脂質と結合したβ2-グリコプロテイン(GP)Iとプロトロンビンであることが明らかとなっている。しかし、疾患を定義するaPLの多様性から、aPL検出の標準化が困難であることはいまだ課題である。aPL検出には、酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA)などの固相法によって検出される免疫学的手法と、凝固検査で検出される機能的な手法があり、両者は同じ性質をもつ自己抗体群を異なった手法で検出しており、現時点では抗カルジオリピン抗体(aCL)、抗β2GPI抗体(anti-β2GPI)、ループスアンチコアグラント(LAC)がAPSの分類基準に記載されているが、その他にホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体(anti-PS/PT)もAPSとの関連が強い自己抗体であることがわかっている(図1)。

## 1) 抗カルジオリピン抗体と抗β2-グリコプロテインI抗体

一連のaPL測定法で、aCLの免疫学的検出法は最も早く確立された。当初はリン脂質であるカルジオリピンがaCLの対応抗原と考えられていたが、現在ではAPSと関連したaCLはカルジオリピンに結合し変形したβ2GPIを認識していると考えられており、この点がポリクローナルなB細胞活性化を伴う膠原病(APSを合併しないSLEやSjögren症候群など)や感染症患者にみられる非特異的なaCLとの違いと考えられている<sup>4,5)</sup>。したがって、aCLには「①梅毒などの感染症で検出される固相化したカルジオリピンと直接反応する非特異的なaCL」と「②固相化したカルジオリピンに結合したβ2GPIに反応するβ2GPI依存性aCL」があり、APS患者で検出されるのは②のβ2GPI依存性aCLである<sup>6)</sup>。

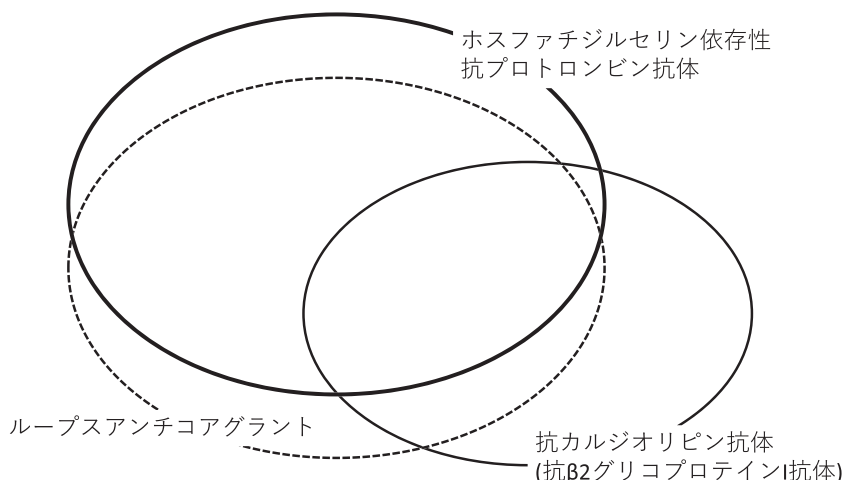


図1 抗リン脂質抗体(群)の関係

抗リン脂質抗体のうち機能的手法で検出されるループスアンチコアグラントと、免疫学的手法で検出される抗カルジオリピン抗体およびホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体の関係の模式図を示す。抗カルジオリピン抗体のうち抗リン脂質抗体症候群に特異的な自己抗体は、抗 $\beta 2$ グリコプロテインI抗体と同一である。

現在本邦で使用されている aCL 測定キットは、 $\beta 2$ GPI 依存性 aCL だけでなくその他の co-factor を含む aCL を総じて検出しているものと考えられ、ELISA で測定する aPL のスクリーニング検査としての意味合いがある。本邦では、aCL IgG のみ保険収載されている。また、本邦で測定に用いられている  $\beta 2$ GPI 依存性 aCL(IgG)ELISA キットでは、 $\beta 2$ GPI 存在下および非存在下で aCL を測定し、前者の力価が基準値を超え、かつ  $\beta 2$ GPI 非存在下での力価よりも高い場合を陽性と判定している。

anti- $\beta 2$ GPI は直接  $\beta 2$ GPI を ELISA プレートに固相化して行う検査法で、基本的には  $\beta 2$ GPI 依存性 aCL と同じ抗体を検出していると考えられており、anti- $\beta 2$ GPI は aCL の特異性を高めることが示されている<sup>7)</sup>。

## 2) ループスアンチコアグラント

LAC は「*in vitro* のリン脂質依存性凝固反応を阻害する免疫グロブリン」と定義される。LAC は aPL の一種だが、抗体を直接測定するのではなく、凝固時間法を用いて機能的に測定する。2009 年に国際血栓止血学会の aPL 標準化委員会が LAC 検査のガイドラインを改訂した<sup>8)</sup>。ガイドラインでは①活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)、希釈ラッセ

ル蛇毒時間(dRVVT)でリン脂質依存性凝固時間が延長していることをスクリーニングし、②交差混合試験で正常血漿添加によっても凝固時間が是正されないことから、inhibitor の存在を確認し、③過剰リン脂質添加による凝固時間の是正により、その inhibitor が aPL であることを証明する、という手順が示されている。

検査で注意すべき点は、LAC 検査はリン脂質依存性凝固検査であるため、患者血漿中に血小板などのリン脂質供給源が存在すると中和されてしまい、偽陰性と判定されうる点である。また、試薬のリン脂質濃度によって感度に変化するため、LAC に高感度の aPTT 試薬を用いてスクリーニングすることが望ましい。また、dRVVT 法では外注検査で実施する場合は、LA test Gradipore(MBL 社)が用いられており、交差混合試験と過剰リン脂質添加試験を同時に実施することができる。なお、過剰リン脂質添加試験は Staclot LA(Roche 社)が主に用いられている。

## 3) ホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体

LAC には  $\beta 2$ GPI 依存性 LAC およびプロトロンビン依存性 LAC の 2 種のサブタイプがある。後者は抗プロトロンビン抗体であり<sup>9)</sup>、aCL と同様にリン脂質

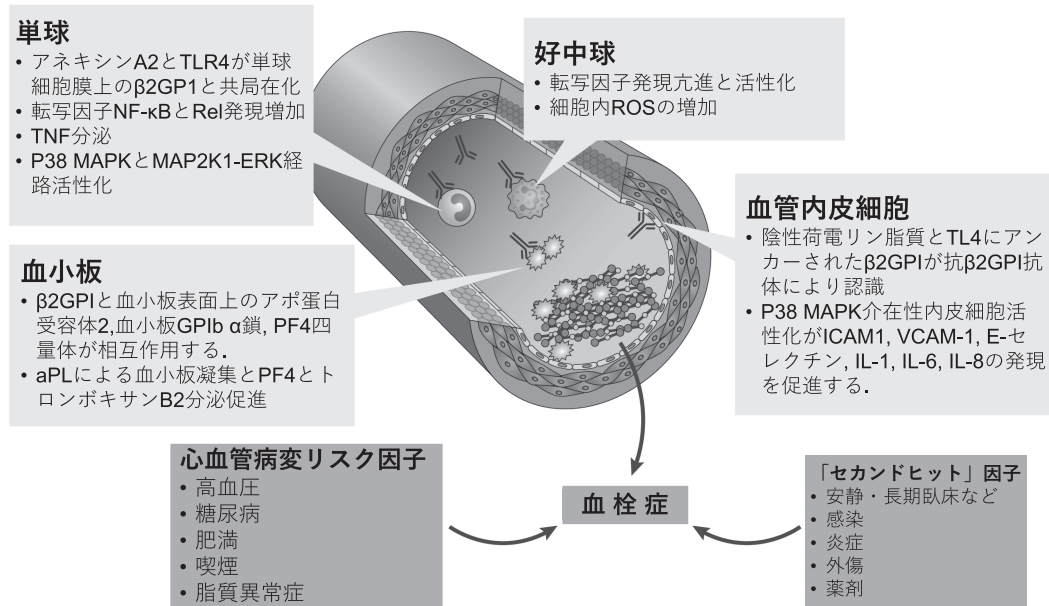


図2 抗リン脂質抗体による血栓形成の機序(文献52より引用改変)

抗リン脂質抗体は血管内皮細胞、好中球、血小板や単球との相互作用を介して血栓形成を促進する。これらの機序は向血栓状態を引き起こすが、血栓形成には抗リン脂質抗体を有する「ファーストヒット」と他の向血栓状態を引き起こす状態を合併する「セカンドヒット」の2つのステップが必要となる。その他の心血管病変リスク因子もまた血栓形成に寄与している。

MAP2K1-ERK, dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 1-extracellular signal-regulated kinase; p38 MAPK, p38 mitogen-activated protein kinase; TNF, tumor necrosis factor; Rel, proto-oncogene c-Rel; NF-κB, nuclear factor-kappa B; β2GPI, beta 2 glycoprotein I; TLR4, Toll-like receptor 4; PF4, platelet factor 4; GPIb, glycoprotein Ib; ROS, reactive oxygen species; IL, interleukin; VCAM-1, vascular cell adhesion molecule-1; ICAM-1, intercellular adhesion molecule-1.

であるホスファチジルセリンに結合し構造変化を来したプロトロンビンに対する抗体である。anti-PS/PTはAPSの臨床症状やLACの存在と非常に強い相関があり、LAC陽性者の半数はanti-PS/PT陽性であり、anti-PS/PT陽性者は9割以上がLAC陽性であった。したがってanti-PS/PTはLACやAPSの有効な(検査/診断)マーカーと考えられ、LACの補助診断としての意義は大きい。LACは複雑な検査手法を必要とし、判定困難なことも多く、ワルファリンやヘパリンによる抗凝固療法中には判定不能であるなどの問題点がある。しかし、anti-PS/PTはこのような症例や血漿確保が困難な症例において有用な検査となりうる<sup>10)</sup>。

anti-PS/PTはホスファチジルセリンをELISAプレートに固相化し、プロトロンビンを吸着させて抗原としたものを用いてELISAで測定する。最近になり、anti-PS/PTの測定キットが数社から発売され、APS診断におけるその検査意義が多く施設から報告されるようになったが、現時点ではanti-PS/PT

測定キットは標準化されておらず、また保険収載もされていない。しかし、先述の検査利便性が考えられ、今後のAPSの診断項目化が期待されている。

## 2. 抗リン脂質抗体症候群の基礎と病態生理(図2)

APSに関連する臨床症状は、aPLによる血栓形成作用を含めた凝固経路への多様な作用により引き起こされると考えられ、プロテインC、アネキシンV、血小板、プロテアーゼ、toll様受容体(TLR)、組織因子(tissue factor: TF)、線溶異常やp38 mitogen-activated protein kinase (MAPK)、ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼ/Aktシグナル伝達系を介した機序の他<sup>11-21)</sup>、ヒト白血球抗原(HLA)/主要組織適合性複合体(MHC)Class IIの関与や、近年では好中球細胞外トラップ(neutrophil extracellular traps: NETs)も血栓形成に関わる可能性が報告されている。

### 1) リン脂質結合蛋白機能、凝固・線溶系への影響

aPLによるAPSの血栓形成の機序について、aPL

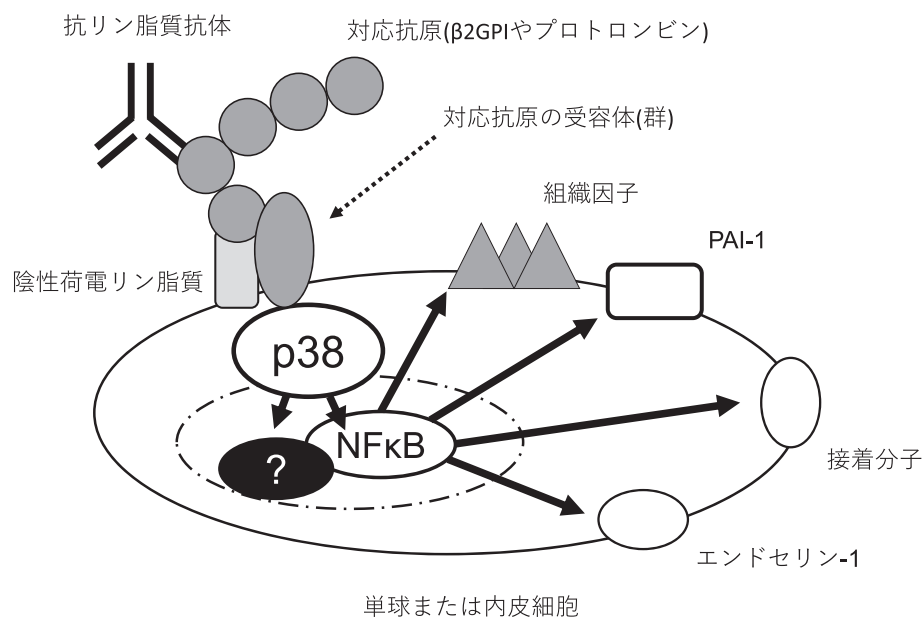


図3 抗リン脂質抗体による細胞の活性化のメカニズム

β2GPI が向血栓細胞(内皮細胞や単球)表面の陰性荷電リン脂質を介して細胞に結合し、p38 MAPK 系を活性化して向血栓物質が誘導される。  
β2GPI, beta 2 glycoprotein I; p38 MAPK, p38 mitogen-activated protein kinase; NF-κB, nuclear factor-kappa B; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1

が凝固・線溶系や対応抗原であるリン脂質結合蛋白(β2GPI やプロトロンビンなど)の機能に及ぼす影響が当初は検討された。aPLの凝固系への影響として、プロテインC活性<sup>22-24</sup>、プロテインS活性<sup>25, 26</sup>をaPLが抑制することが報告されており、線溶系への影響として、PAI-1の発現亢進<sup>27</sup>やリポ蛋白(a)<sup>28</sup>の機能障害を惹起することなどが報告されている。しかし、APS患者では、①血中β2GPI濃度は必ずしも低下しないこと、②β2GPI欠損者では明らかな血栓傾向を示さないこと<sup>29</sup>、③他の凝固・線溶系異常による血栓性疾患と異なり静脈血栓症のみならず動脈血栓症も発症しうることなどから、aPLによるリン脂質結合蛋白の機能低下や凝固・線溶系に及ぼす影響だけでは病態を十分に説明できない。

## 2) 向血栓細胞の活性化(図3)

aPLによるTFや接着因子の誘導が向血栓細胞活性化をもたらす<sup>18, 19</sup>、APSの病態形成に関与している可能性がある。In vitroにおいて単球細胞株をヒトモノクローナルanti-β2GPIで刺激することで、p38 MAPKのリン酸化およびNFκBの核内移行を引き起こし、TFのmRNAが誘導されるが、この活性化は

β2GPI存在下で認められ、p38MAPKの特異的阻害薬で阻害された<sup>20</sup>。aPLによる細胞活性化におけるp38MAPKの重要性は血小板、血管内皮細胞でも明らかとなった<sup>30, 31</sup>。また、同様の現象はanti-PS/PTを用いた刺激系でも認められており<sup>32</sup>、対応抗原が異なる自己抗体が同一の細胞活性化機序を有するという現象だが、自己抗体のプロファイルにより病態の違いを認めないというAPSの特徴に合致している。

## 3) 細胞膜受容体・分子

anti-β2GPIによるTFの発現は、β2GPIが存在している時のみ認められ、単球の細胞活性化はβ2GPIに依存していたことから、β2GPIはアンカー蛋白として存在し、受容体分子や共役分子の存在が想定された。われわれはプロテオミクス解析により、細胞骨格と関連する分子のgelsolinを結合分子として同定した。gelsolinは血漿中に分泌され、フィブリネクチンを介してα5β1インテグリンに結合し、これらの分子がAPSの血栓傾向と関連する可能性が考えられた<sup>33</sup>。昨今、APS患者において酵素的酸化されたリン脂質ファミリーの亢進が示され、β2GPIの

細胞膜への結合を促進し、*in vitro* / *in vivo* の両方で血栓形成を促進することが新たにわかった<sup>34)</sup>。

#### 4) 補体経路活性化

近年になり、APS は SLE と病態発症に関与する遺伝子異常を複数共有する類縁疾患と考えられているが、補体活性化が APS においても認められ、病態生理に関与することがわかってきた。われわれは APS 患者における補体活性化を 42 名の原発性 APS 患者と非 SLE 膠原病患者および健常人を対照群として検討し、APS 群では病態像にかかわらず、非 SLE 膠原病群に比べ高率に低補体血症を認めた。また、低補体血症を伴う APS 群では血清 C3a, C4a 値の有意な上昇を認め、低補体血症の原因が補体活性化であることを確認した。補体活性化例では免疫複合体形成が認められる一方で各種補体制御因子の機能不全は認めず、補体活性化は主に免疫複合体形成による古典経路の活性化によるものと考えられた<sup>35)</sup>。凝固系および補体系は両者ともにセリンプロテアーゼを有し、基質特異的な蛋白分解カスケードを構成しているが、一部が互いの反応経路をバイパスして反応することが判明している。C5a は単球・血管内皮細胞や好中球において TF 発現を促進し、補体経路の最終産物である膜侵襲複合体 C5b-9 はプロトロンビンを分解し、トロンビン産生を亢進することが報告されている<sup>36)</sup>。また、トロンビンは C5 を C3 の存在下で直接分解し C5a を産生する<sup>37)</sup>。APS の病態像は血栓と炎症のクロストークをみている可能性があり、APS における補体活性化機序のさらなる解明は、血栓症そのものの機序の解明にもつながるかもしれない。

#### 5) HLA/MHC class II

HLA class II は免疫関連遺伝子が多く存在する第 6 染色体短腕に位置し多型に富む。その多型は aPL 産生や APS 発症との関連も多く検討されている。

aCL, anti-β2GPI と HLA class II との関連は、英国白人では DQB1\*0604/5/6/7/9-DQA1\*0102-DRB1\*1302 と DQB1\*0303-DQA1\*0201-DRB1\*0701 ハプロタイプが関連し、とりわけ前者は原発性 APS における anti-β2GPI 陽性の最大のリスク因子であった<sup>38)</sup>。LAC と HLA class II との関係についても報告があり、LAC 陽性者 20 名の検討では、HLA-DQB1\*0301 が関連することが報告されている<sup>39)</sup>。HLA-DQB1\*0301 アリ

ルは T 細胞への抗原提示に関与している部位を所持しており、LAC 活性を来す自己免疫に関与している可能性が示唆されている。anti-PS/PT の存在と HLA-DQB1\*0301/4 が関連するとの報告もあり<sup>40)</sup>、この結果は LAC の存在と HLA-DQB1\*03 が関連するという結果を支持している。

昨今、HLA class II が細胞内でミスフォールドした β2GPI と β2GPI/HLA class II 複合体を形成・細胞表面へ表出し、APS 患者の 83.3% でこの複合体への自己抗体が認められることが明らかとなった。さらに β2GPI/HLA class II 複合体に対するヒトモノクローナル aPL の結合能が HLA-DRB1\*0701 において顕著であること、ヒトモノクローナル aPL がこの複合体を介して補体依存性細胞障害を誘導することが報告され<sup>41)</sup>、APS の病態形成において β2GPI/HLA class II 複合体形成が重要である可能性が示唆されている。

#### 6) 好中球細胞外トラップ

NETs は凝固カスケードの亢進に重要な因子の一つであり、近年になり APS における血栓形成に重要な因子であると考えられている。APS 患者と APS マウスモデルから採取した好中球は NETs を放出しやすく、ヒトモノクローナル anti-β2GPI で亢進した<sup>42, 43)</sup>。また、原発性 APS 患者から採取した好中球において、トランスクリプトーム解析では Interferon signature や細胞防御機構、細胞間接着に関連した遺伝子の過剰発現を認め、中でも重要な接着分子である P-セレクテングリコプロテインリガンド 1 (PSGL-1) に着目した。APS 患者 IgG で血栓形成誘導するモデルにおいて、PSGL-1 ノックアウトしたマウスでは血栓形成を認めず、好中球の血管壁接着や NETs 形成が減少した。野生型マウスの好中球を投与することで血栓傾向は再出現し、抗 PSGL-1 モノクローナル抗体は野生型マウスにおいても血栓形成を抑制した<sup>44)</sup>。好中球に関わる接着分子や NETs 形成は APS による血栓形成抑制の重要な治療標的となる可能性がある。

### 3. 抗リン脂質抗体症候群の臨床

#### 1) 臨床症状・所見(表 2)

aPL を持つ個人が全身性の症候群である APS を発症するためには、現在では「セカンドヒット」が必要

表2 抗リン脂質抗体症候群の臨床症状

高頻度(20%以上)
・ 静脈血栓症
・ 血小板減少
・ 流産・死産
・ 脳梗塞, 一過性脳虚血発作
・ 片頭痛
・ 網状皮斑
10~20%
・ 心臓弁膜症
・ 子癇, 子癇前症
・ 早産
・ 溶血性貧血
・ 冠動脈疾患
稀(10%未満)
・ てんかん
・ 血管性認知症
・ 舞蹈病
・ 腎動脈・静脈血栓症
・ 一過性黒内障
・ 肺高血圧症
・ 皮膚潰瘍
・ 壊疽
・ 骨壊死
・ 抗リン脂質抗体症候群関連腎症
・ 腸間膜虚
1%未満
・ 副腎出血
・ 横断性脊髄炎
・ Budd-Chiari 症候群

(文献2より一部改変)

であると考えられており、代表例としては喫煙、長期臥床、妊娠、経口避妊薬、ホルモン補充療法、悪性腫瘍、ネフローゼ症候群、高血圧、脂質異常症などが挙げられる<sup>45)</sup>。また、aPLの種類や抗体価により血栓リスクを定量化するスコアリングが提唱されており、われわれはAPS scoreとして報告し、aPLを疾患の「診断ツール」から「リスク因子」へと昇華させた<sup>46)</sup>。その他のスコアリングとして、risk scale<sup>47)</sup>や心血管系リスクを含めたGAPSS<sup>48)</sup>が提唱されており、aPL陽性SLE患者や原発性APS患者などのコホート研究で血栓症発症をよく予測できることが示されている<sup>49)</sup>。

APSでは静脈のみならず動脈に血栓症を起こすことが特徴的である。また、APSでは脳梗塞や一過性脳虚血発作などの脳血管障害が多く、虚血性心

疾患が比較的少ない<sup>50)</sup>。実際に脳血管障害が動脈血栓症の90%以上を占めており、日本人APS患者の解析では動脈血栓症が静脈血栓症の約2倍の有病率であった<sup>51)</sup>。欧州白人ではその比率はほぼ等しいか静脈血栓症がやや多いため、高頻度の動脈血栓症は日本人APS患者の特徴といえる。

妊娠合併症は習慣流産がもっとも多いが、子宮内胎児発育不全や妊娠高血圧症もよく知られる。通常の流産が胎盤形成以前の妊娠初期に多いことに対し、APS患者の流産はむしろ妊娠中・後期によく起こる。

血栓症と妊娠合併症以外の分類基準に含まれない臨床症状として、表在静脈血栓症、血小板減少症、aPL関連腎症、心弁膜症、網状皮斑、神経症状(とくに舞蹈病)が挙げられる<sup>52)</sup>。中でもaPLを伴う免疫学的血小板減少症(aPL関連血小板減少症)は出血と血栓症のリスクを共に有しており管理が困難となる場合がある<sup>53)</sup>他に、最近、われわれは血小板数が低値であるほど血栓症リスクが高くなる可能性を示した<sup>54)</sup>。

## 2) 血栓症予防・治療(表3)

APSは自己免疫性の血栓性疾患であるが、高サイトカイン血症を背景とした劇症型APSなどの特殊な病態を除いて、グルココルチコイドや免疫抑制薬は使用されない<sup>55)</sup>。APSに特異的な治療法は現時点ではないが、一方でAPSは血栓症再発率が高く、慢性期管理においてはとくに2次予防(再発予防)が重要となってくる。

### i) 血栓症・妊娠合併症の1次予防

血栓症の既往がないaPL陽性の患者に対する1次予防としての抗血栓療法に関しては、いまだ十分なエビデンスはない。症例ごとに血栓症の危険因子、背景疾患(とくにSLEの有無)<sup>56)</sup>や状況を考慮した上で、低用量アスピリンの投与を検討することもある<sup>57,58)</sup>が、一般的ではない。

血栓・流産の既往がないaPL陽性妊娠者に関しても、1次予防としてのアスピリン投与を検討することはあるが<sup>59)</sup>、154例のaCL陽性妊娠者に対するアスピリン投与の有益性は示されなかった<sup>60)</sup>など、やはり十分なエビデンスはない。

### ii) 血栓症の急性期治療

急性静脈血栓塞栓症に対してはヘパリン、ワル



表3 抗リン脂質抗体症候群の治療

1. 抗リン脂質抗体陽性者の1次予防	無投薬, または症例に応じて少量アスピリン
2. 血栓症の2次予防	
a. 静脈血栓症	ワルファリン(PT-INR 2.0-3.0 および D-ダイマー陰性化を目標とする) * リバーロキサバンなどの直接経口抗凝固薬は現時点では推奨しない.
b. 動脈血栓症	少量アスピリン * 症例に応じてワルファリン(PT-INR 2.0-3.0 目標)を併用する. * 効果不十分であれば, クロピドグレルやシロスタゾールなどの抗血小板薬2剤目を併用する.
3. 妊娠合併症	
a. 抗リン脂質抗体陽性のみ	無投薬, または症例に応じて少量アスピリン
b. 血栓症の既往あり	受胎時より少量アスピリン, 妊娠中に低分子ヘパリン(治療量)併用 * 未分画ヘパリンを使用してもよい.
c. 妊娠合併症の既往のみ	受胎時より少量アスピリン, 妊娠中に低分子ヘパリン(予防量)併用 * 未分画ヘパリンを使用してもよい.
4. 免疫抑制薬・調整薬	
・リツキシマブ: 分類基準外症状の改善(抗リン脂質抗体価への影響なし)* 保険適用外	
・ヒドロキシクロロキン: 全身性エリテマトーデスに合併した抗リン脂質抗体群で血栓症イベント減少 * 保険適用外	
・スタチン: 血栓症イベント減少の可能性	

ワルファリンでの治療を行い, PT-INR は 2.0-3.0 を目標とする. 急性動脈血栓症・塞栓症(脳梗塞, 急性心筋梗塞, 急性腎動脈血栓症, 急性腸間膜動脈血栓症など)の治療は非 APS 患者と同様に実施する.

### iii) 血栓症・妊娠合併症の2次予防

特発性の静脈血栓症とされた患者において, aPL 陽性者と陰性者では, 陽性者で血栓症再発率が高く, 長期にわたる抗凝固療法が推奨されている<sup>61)</sup>. 抗血栓療法にもかかわらず, 1年間で7%の患者に血栓症の再発がみられ, 患者によっては複数回の再発がみられたと報告がある<sup>55)</sup>.

#### ①静脈血栓症

静脈血栓症を認めた APS 患者では, PT-INR 2.0-3.0 および D-ダイマー値を基準値内とすることを目標としたワルファリンによる抗凝固療法が推奨されている<sup>62)</sup>. APS 患者における PT-INR 2.0-3.0 のエビデンスについては, 2つのランダム化比較試験(RCT)で示されており, 深部静脈血栓症を認めた APS 患者を, PT-INR 3.0-4.0 で治療した群と PT-INR 2.0-3.0 で治療した群で比較し, PT-INR 3.0-4.0 とする強化治療

群の再発予防に対する優位性は証明されず, むしろ出血のリスクが高かった<sup>63, 64)</sup>.

#### ②動脈血栓症

APS 患者における動脈血栓症の適切な管理について専門家間でのコンセンサスは乏しく, エビデンスも十分ではない<sup>63)</sup>. 高齢者の再発性脳梗塞について, aPL 陽性者では低用量ワルファリン(PT-INR 1.4-2.8, 平均 2.0)とアスピリンの効果に差がないことが報告されている<sup>65)</sup>. APS 患者の動脈血栓症の再発予防に関して, 複数のシステマティックレビュー<sup>66, 67)</sup>は行われているが, 現時点で国際的に確立された APS の動脈血栓症に関する診療ガイドラインはない.

以上から, 質の高いエビデンスはないものの, APS task force は通常投与量のワルファリン(PT-INR 2.0-3.0)に低用量アスピリンを第一選択とし, 高齢者では低用量アスピリン単剤を推奨している<sup>62)</sup>. しかし, 本邦では厚生労働省の特定疾患対策研究事業「自己免疫疾患の病因・病態解析と新たな治療法の開発に関する研究班」において, 動脈血栓は動脈硬化や攣縮のような血管壁の変化によるずり応力によ

る血小板の粘着・凝集・活性化が血栓形成の契機となると考えられており、ワルファリンよりもむしろアスピリンやクロピドグレルなどの抗血小板薬を積極的に使用することを推奨している。

### ③妊娠合併症

血栓症既往のある APS 患者では、低分子ヘパリンを治療投与量で用いることが推奨されている<sup>68)</sup>。また、子癩前症のリスクを下げるために低用量アスピリンを併用することは考慮してよい。妊娠合併症で診断された APS 患者では、受胎時からの低用量アスピリンが推奨されており、血栓症既往がない場合は妊娠中には予防投与量での低分子ヘパリン投与が推奨されている<sup>59, 68-70)</sup>。RCT でアスピリン単剤と比較して、アスピリンとヘパリンの併用が胎児死亡を減少させることが示されている<sup>69)</sup>。

### ④リスク因子の改善

抗血栓療法に加えて、血栓症の可逆的なリスク因子である高血圧症、糖尿病、脂質異常症、喫煙、肥満、経口避妊薬使用などの改善に注意を払うことは言うまでもない。また周術期においても抗血栓療法の中止期間を最低限にし、歩行の早期開始などにも留意する。

### ⑤抗血栓療法の中止

一般に深部静脈血栓症を発症した場合は aPL 陰性患者では抗凝固療法は通常 3~6 カ月継続し治療を終了するが、APS 患者においては、抗凝固療法を中止後に約 50~70% の血栓症再発リスクがあると報告されており<sup>55, 71)</sup>、生涯にわたる抗血栓療法が望ましい。経過中に aPL が陰性化する患者における抗血栓療法の中止について、観察研究では aPL 陰性となった APS 患者において抗凝固療法を中止しても、血栓症再発はなかったとする報告もあるが、患者数は少なく aPL も単独陽性に留まり、観察期間も短いことから、解釈には注意が必要である<sup>72)</sup>。

## iv) その他の治療法

### ①直接経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulant: DOAC)

ダビガトランや活性化第 10 因子拮抗薬の使用は、有効性および安全性について質の高いエビデンスは乏しいため、APS 患者において推奨されない。2016 年に実施されたリバーロキサバンとワルファリンの RCT (RAPS 試験) ではリバーロキサバン群でワルファリン群と比べて、代替マーカーである内因性ト

ロンビン産生能の上昇を認め、ワルファリンと非劣勢は証明されなかった。血栓症イベントについて 2 群で差はなかったが、検出力不足であった<sup>73)</sup>。

### ②リツキシマブ (RTX)

血液学的病態や血栓性微小血管障害の臨床像を示す症例や通常治療では管理困難な APS 患者において使用される場合がある。血小板減少症や皮膚潰瘍、認知機能障害などの APS の分類基準外症状に対する RTX の臨床試験では有効性は示されたが、aPL の抗体価は減少しなかった<sup>74)</sup>。本邦では保険適用外である。

### ③ヒドロキシクロロキン

本邦では SLE に対する適用を取得しており、APS を合併した SLE 患者で血栓症イベントを減少させることが報告されているものの、エビデンスは十分ではない<sup>56, 75)</sup>。現在国際規模での RCT が実施されている。

### ④スタチン

炎症性サイトカインや血管内皮細胞活性化の減弱などが認められており<sup>76)</sup>、aPL 陽性 SLE 患者において、血栓症イベントを減少させる可能性が示されているものの、観察研究で症例数も少なく、今後さらなる検討が望ましい<sup>77)</sup>。

## おわりに

APS は血栓症・妊娠合併症のみならず多様な臨床症状を示し、再発率が高く、慢性期の 2 次予防が重要である。的確な診断とともにリスク因子を考慮した管理が重要で、治療については抗血栓療法が主体であるものの、それでもなお血栓症を繰り返したり、出血合併症に至ったりする患者が多い。APS の病態の解明を進めることで、向血栓細胞の活性化や細胞内シグナル伝達の調整などの観点から、より効果的な新規治療薬の開発に努めていきたい。

著者の利益相反 (COI) の開示:

阿部靖矢: 本論文発表内容に関連して開示すべき企業との利益相反なし

渥美達也: 講演料・原稿料など (田辺三菱製薬, 中外製薬, アステラス製薬, 武田薬品工業, ファイザー, 第一三共, エーザイ, アッヴィ合同会社, ブリストル・

マイヤーズスクイブ, UCB ジャパン, イーライリリー)

臨床研究(治験)(アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン, アストラゼネカ, バイエル薬品, 中外製薬, アステラス製薬, 武田薬品工業, ファイザー, 日本ベーリンガーインゲルハイム, 第一三共, エーザイ, アッヴィ合同会社, ブリストル・マイヤーズスクイブ, イーライリリー, ヤンセンファーマ) 研究費(委託研究, 共同研究, 寄付金等)(アステラス製薬, 田辺三菱製薬, ブリストル・マイヤーズスクイブ, 中外製薬, 第一三共)

企業などが提供する寄附講座(田辺三菱製薬, 興和創薬)

## 文献

- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA: International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* **4**: 295–306, 2006.
- Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA: Antiphospholipid syndrome. *Lancet* **376**: 1498–1509, 2010.
- Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, Brey R, Derksen R, Harris EN, Hughes GR, Triplett DA, Khamashta MA: International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* **42**: 1309–1311, 1999.
- Matsuura E, Igarashi Y, Fujimoto M, Ichikawa K, Koike T: Anticardiolipin cofactor(s) and differential diagnosis of autoimmune disease. *Lancet* **336**: 177–178, 1990.
- Matsuura E, Igarashi Y, Yasuda T, Triplett DA, Koike T: Anticardiolipin antibodies recognize beta 2-glycoprotein I structure altered by interacting with an oxygen modified solid phase surface. *J Exp Med* **179**: 457–462, 1994.
- Matsuura E, Igarashi Y, Fujimoto M, Ichikawa K, Suzuki T, Sumida T, Yasuda T, Koike T: Heterogeneity of anticardiolipin antibodies defined by the anticardiolipin cofactor. *J Immunol* **148**: 3885–3891, 1992.
- Amengual O, Atsumi T, Khamashta MA, Koike T, Hughes GR: Specificity of ELISA for antibody to beta 2-glycoprotein I in patients with antiphospholipid syndrome. *Br J Rheumatol* **35**: 1239–1243, 1996.
- Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, De Groot PG; Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* **7**: 1737–1740, 2009.
- Sakai Y, Atsumi T, Ieko M, Amengual O, Furukawa S, Furusaki A, Bohgaki M, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Koike T: The effects of phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody on thrombin generation. *Arthritis Rheum* **60**: 2457–2467, 2009.
- Atsumi T, Amengual O, Yasuda S, Koike T: Antiprothrombin antibodies—are they worth assaying? *Thromb Res* **114**: 533–538, 2004.
- Forastiero R, Martinuzzo M: Prothrombotic mechanisms based on the impairment of fibrinolysis in the antiphospholipid syndrome. *Lupus* **17**: 872–877, 2008.
- Urbanus RT, Derksen RH, de Groot PG: Platelets and the antiphospholipid syndrome. *Lupus* **17**: 888–894, 2008.
- Chen PP, Giles I: Antibodies to serine proteases in the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* **12**: 45–52, 2010.
- Rand JH, Wu XX, Quinn AS, Taatjes DJ: Resistance to annexin A5 anticoagulant activity: a thrombogenic mechanism for the antiphospholipid syndrome. *Lupus* **17**: 922–930, 2008.
- Raschi E, Borghi MO, Grossi C, Broggin V, Pierangeli S, Meroni PL: Toll-like receptors: another player in the pathogenesis of the anti-phospholipid syndrome. *Lupus* **17**: 937–942, 2008.
- Kinev AV, Roubey RA: Tissue factor in the antiphospholipid syndrome. *Lupus* **17**: 952–958, 2008.
- Bu C, Gao L, Xie W, Zhang J, He Y, Cai G, McCrae KR: beta2-glycoprotein I is a cofactor for tissue plasminogen activator-mediated plasminogen activation. *Arthritis Rheum* **60**: 559–568, 2009.
- Atsumi T, Khamashta MA, Amengual O, Hughes GR: Up-regulated tissue factor expression in antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* **77**: 222–223, 1997.
- Amengual O, Atsumi T, Khamashta MA, Hughes GR: The role of the tissue factor pathway in the hypercoagulable state in patients with the antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* **79**: 276–281, 1998.
- Bohgaki M, Atsumi T, Yamashita Y, Yasuda S, Sakai Y, Furusaki A, Bohgaki T, Amengual O, Amasaki Y, Koike T: The p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway mediates induction of the tissue factor gene in monocytes stimulated with human monoclonal anti-beta2Glycoprotein I antibodies. *Int Immunol* **16**: 1633–1641, 2004.
- Canaud G, Bienaimé F, Tabarin F, Bataillon G, Seilhean D, Noël LH, Dragon-Durey MA, Snanoudj R, Friedlander G, Halbwachs-Mecarelli L, Legendre C, Terzi F: Inhibition of the mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* **371**: 303–312, 2014.
- Marciniak E, Romond EH: Impaired catalytic function of activated protein C: a new in vitro manifestation of lupus anticoagulant. *Blood* **74**: 2426–2432, 1989.
- Ieko M, Ichikawa K, Triplett DA, Matsuura E, Atsumi T, Sawada K, Koike T: Beta2-glycoprotein I is necessary to inhibit protein C activity by monoclonal anticardiolipin antibodies. *Arthritis Rheum* **42**: 167–174, 1999.
- Atsumi T, Khamashta MA, Amengual O, Donohoe S, Mackie I,

- Ichikawa K, Koike T, Hughes GR: Binding of anticardiolipin antibodies to protein C via beta2-glycoprotein I (beta2-GPI): a possible mechanism in the inhibitory effect of antiphospholipid antibodies on the protein C system. *Clin Exp Immunol* **112**: 325–333, 1998.
- 25) Ames PR, Tommasino C, Iannaccone L, Brillante M, Cimino R, Brancaccio V: Coagulation activation and fibrinolytic imbalance in subjects with idiopathic antiphospholipid antibodies—a crucial role for acquired free protein S deficiency. *Thromb Haemost* **76**: 190–194, 1996.
- 26) Ginsberg JS, Demers C, Brill-Edwards P, Bona R, Johnston M, Wong A, Denburg JA: Acquired free protein S deficiency is associated with antiphospholipid antibodies and increased thrombin generation in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* **98**: 379–383, 1995.
- 27) Cugno M, Cabibbe M, Galli M, Meroni PL, Caccia S, Russo R, Bottasso B, Mannucci PM: Antibodies to tissue-type plasminogen activator (tPA) in patients with antiphospholipid syndrome: evidence of interaction between the antibodies and the catalytic domain of tPA in 2 patients. *Blood* **103**: 2121–2126, 2004.
- 28) Atsumi T, Khamashta MA, Andujar C, Leandro MJ, Amengual O, Ames PR, Hughes GR: Elevated plasma lipoprotein(a) level and its association with impaired fibrinolysis in patients with antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* **25**: 69–73, 1998.
- 29) Yasuda S, Tsutsumi A, Chiba H, Yanai H, Miyoshi Y, Takeuchi R, Horita T, Atsumi T, Ichikawa K, Matsuura E, Koike T: beta(2)-glycoprotein I deficiency: prevalence, genetic background and effects on plasma lipoprotein metabolism and hemostasis. *Atherosclerosis* **152**: 337–346, 2000.
- 30) Vega-Ostertag M, Harris EN, Pierangeli SS: Intracellular events in platelet activation induced by antiphospholipid antibodies in the presence of low doses of thrombin. *Arthritis Rheum* **50**: 2911–2919, 2004.
- 31) Vega-Ostertag M, Casper K, Swerlick R, Ferrara D, Harris EN, Pierangeli SS: Involvement of p38 MAPK in the up-regulation of tissue factor on endothelial cells by antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* **52**: 1545–1554, 2005.
- 32) Oku K, Amengual O, Zigon P, Horita T, Yasuda S, Atsumi T: Essential role of the p38 mitogen-activated protein kinase pathway in tissue factor gene expression mediated by the phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody. *Rheumatology (Oxford)* **52**: 1775–1784, 2013.
- 33) Bohgaki M, Matsumoto M, Atsumi T, Kondo T, Yasuda S, Horita T, Nakayama KI, Okumura F, Hatakeyama S, Koike T: Plasma gelsolin facilitates interaction between  $\beta 2$  glycoprotein I and  $\alpha 5\beta 1$  integrin. *J Cell Mol Med* **15**: 141–151, 2011.
- 34) Lauder SN, Allen-Redpath K, Slatter DA, Aldrovandi M, O'Connor A, Farewell D, Percy CL, Molhoek JE, Rannikko S, Tyrrell VJ, Ferla S, Milne GL, Poole AW, Thomas CP, Obaji S, Taylor PR, Jones SA, de Groot PG, Urbanus RT, Horkko S, Uderhardt S, Ackermann J, Vince Jenkins P, Brancale A, Kronke G, Collins PW, O'Donnell VB: Networks of enzymatically oxidized membrane lipids support calcium-dependent coagulation factor binding to maintain hemostasis. *Sci Signal* **10**: ean2787, 2017.
- 35) Oku K, Atsumi T, Bohgaki M, Amengual O, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Koike T: Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* **68**: 1030–1035, 2009.
- 36) Wiedmer T, Esmon CT, Sims PJ: Complement proteins C5b-9 stimulate procoagulant activity through platelet prothrombinase. *Blood* **68**: 875–880, 1986.
- 37) Huber-Lang M, Sarma JV, Zetoune FS, Rittirsch D, Neff TA, McGuire SR, Lambris JD, Warner RL, Flierl MA, Hoesel LM, Gebhard F, Younger JG, Drouin SM, Wetsel RA, Ward PA: Generation of C5a in the absence of C3: a new complement activation pathway. *Nat Med* **12**: 682–687, 2006.
- 38) Caliz R, Atsumi T, Kondeatis E, Amengual O, Khamashta MA, Vaughan RW, Lanchbury JS, Hughes GR: HLA class II gene polymorphisms in antiphospholipid syndrome: haplotype analysis in 83 Caucosoid patients. *Rheumatology (Oxford)* **40**: 31–36, 2001.
- 39) Arnett FC, Olsen ML, Anderson KL, Reveille JD: Molecular analysis of major histocompatibility complex alleles associated with the lupus anticoagulant. *J Clin Invest* **87**: 1490–1495, 1991.
- 40) Bertolaccini ML, Atsumi T, Caliz AR, Amengual O, Khamashta MA, Hughes GR, Koike T: Association of antiphosphatidylserine/prothrombin autoantibodies with HLA class II genes. *Arthritis Rheum* **43**: 683–688, 2000.
- 41) Tanimura K, Jin H, Suenaga T, Morikami S, Arase N, Kishida K, Hirayasu K, Kohyama M, Ebina Y, Yasuda S, Horita T, Takasugi K, Ohmura K, Yamamoto K, Katayama I, Sasazuki T, Lanier LL, Atsumi T, Yamada H, Arase H:  $\beta 2$ -Glycoprotein I/HLA class II complexes are novel autoantigens in antiphospholipid syndrome. *Blood* **125**: 2835–2844, 2015.
- 42) Yalavarthi S, Gould TJ, Rao AN, Mazza LF, Morris AE, Núñez-Álvarez C, Hernández-Ramírez D, Bockenstedt PL, Liaw PC, Cabral AR, Knight JS: Release of neutrophil extracellular traps by neutrophils stimulated with antiphospholipid antibodies: a newly identified mechanism of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol* **67**: 2990–3003, 2015.
- 43) Meng H, Yalavarthi S, Kanthi Y, Mazza LF, Elfline MA, Luke CE, Pinsky DJ, Henke PK, Knight JS: In Vivo Role of Neutrophil Extracellular Traps in Antiphospholipid Antibody-Mediated Venous Thrombosis. *Arthritis Rheumatol* **69**: 655–667, 2017.
- 44) Knight JS, Meng H, Coit P, Yalavarthi S, Sule G, Gandhi AA, Grenn RC, Mazza LF, Ali RA, Renauer P, Wren JD, Bockenstedt PL, Wang H, Eitzman DT, Sawalha AH: Activated signature of antiphospholipid syndrome neutrophils reveals potential therapeutic target. *JCI Insight* **2**: e93897, 2017.
- 45) Erkan D, Lockshin MD: What is antiphospholipid syndrome? *Curr Rheumatol Rep* **6**: 451–457, 2004.
- 46) Otomo K, Atsumi T, Amengual O, Fujieda Y, Kato M, Oku K, Horita T, Yasuda S, Koike T: Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. *Arthritis Rheum* **64**: 504–512, 2012.
- 47) Sciascia S, Cosseddu D, Montaruli B, Kuzenko A, Bertero MT: Risk Scale for the diagnosis of antiphospholipid syn-

- drome. *Ann Rheum Dis* **70**: 1517–1518, 2011.
- 48) Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML: GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology (Oxford)* **52**: 1397–1403, 2013.
  - 49) Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML: The global anti-phospholipid syndrome score in primary APS. *Rheumatology (Oxford)* **54**: 134–138, 2015.
  - 50) Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Lakos G, Tincani A, Kontopoulou-Griva I, Galeazzi M, Meroni PL, Derksen RH, de Groot PG, Gromnica-Ihle E, Baleva M, Mosca M, Bombardieri S, Houssiau F, Gris JC, Quéré I, Hachulla E, Vasconcelos C, Roch B, Fernández-Nebro A, Boffa MC, Hughes GR, Ingelmo M; Euro-Phospholipid Project Group: Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* **46**: 1019–1027, 2002.
  - 51) Fujieda Y, Atsumi T, Amengual O, Odani T, Otomo K, Kato M, Oku K, Kon Y, Horita T, Yasuda S, Koike T: Predominant prevalence of arterial thrombosis in Japanese patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus* **21**: 1506–1514, 2012.
  - 52) Sciascia S, Amigo MC, Roccatello D, Khamashta M: Diagnosing antiphospholipid syndrome: ‘extra-criteria’ manifestations and technical advances. *Nat Rev Rheumatol* **13**: 548–560, 2017.
  - 53) Atsumi T, Furukawa S, Amengual O, Koike T: Antiphospholipid antibody associated thrombocytopenia and the paradoxical risk of thrombosis. *Lupus* **14**: 499–504, 2005.
  - 54) Hisada R, Kato M, Sugawara E, Fujieda Y, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Yasuda S, Atsumi T: Thrombotic risk stratification by platelet count in patients with antiphospholipid antibodies: a longitudinal study. *J Thromb Haemost* **15**: 1782–1787, 2017.
  - 55) Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR: The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* **332**: 993–997, 1995.
  - 56) Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, Moutsopoulos HM: Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* **61**: 29–36, 2009.
  - 57) Erkan D, Harrison MJ, Levy R, Peterson M, Petri M, Sammaritano L, Unalp-Arida A, Vilela V, Yazici Y, Lockshin MD: Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals. *Arthritis Rheum* **56**: 2382–2391, 2007.
  - 58) Arnaud L, Mathian A, Ruffatti A, Erkan D, Tektonidou M, Cervera R, Forastiero R, Pengo V, Lambert M, Martinez-Zamora MA, Balasch J, Zuily S, Wahl D, Amoura Z: Efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: an international and collaborative meta-analysis. *Autoimmun Rev* **13**: 281–291, 2014.
  - 59) Derksen RH, Khamashta MA, Branch DW: Management of the obstetric antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* **50**: 1028–1039, 2004.
  - 60) Amengual O, Fujita D, Ota E, Carmona L, Oku K, Sugiura-Ogasawara M, Murashima A, Atsumi T: Primary prophylaxis to prevent obstetric complications in asymptomatic women with antiphospholipid antibodies: a systematic review. *Lupus* **24**: 1135–1142, 2015.
  - 61) Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, Turpie AG, Green D, Ginsberg JS, Wells P, MacKinnon B, Julian JA: A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* **340**: 901–907, 1999.
  - 62) Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, Erkan D, Krilis S, Machin S, Pengo V, Pierangeli S, Tektonidou M, Khamashta M: Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus* **20**: 206–218, 2011.
  - 63) Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, Laskin C, Fortin P, Anderson D, Kearon C, Clarke A, Geerts W, Forgie M, Green D, Costantini L, Yacura W, Wilson S, Gent M, Kovacs MJ: A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* **349**: 1133–1138, 2003.
  - 64) Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, Schinco P, Wisloff F, Musial J, Baudo F, Berrettini M, Testa S, D’Angelo A, Tognoni G, Barbui T: A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost* **3**: 848–853, 2005.
  - 65) Levine SR, Brey RL, Tilley BC, Thompson JL, Sacco RL, Sciacca RR, Murphy A, Lu Y, Costigan TM, Rhine C, Levin B, Triplett DA, Mohr JP; APASS Investigators: Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* **291**: 576–584, 2004.
  - 66) Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW: Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA* **295**: 1050–1057, 2006.
  - 67) Ruiz-Irastorza G, Hunt BJ, Khamashta MA: A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* **57**: 1487–1495, 2007.
  - 68) Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO: VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* **141**: e691S–e736S, 2012.
  - 69) Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR: Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol* **99**: 135–144, 2002.
  - 70) Tincani A, Branch W, Levy RA, Piette JC, Carp H, Rai RS, Khamashta M, Shoenfeld Y: Treatment of pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus* **12**: 524–529, 2003.
  - 71) Khamashta M, Taraborelli M, Sciascia S, Tincani A: Antiphos-

- pholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* **30**: 133–148, 2016.
- 72) Coloma Bazán E, Donate López C, Moreno Lozano P, Cervera R, Espinosa G: Discontinuation of anticoagulation or antiaggregation treatment may be safe in patients with primary antiphospholipid syndrome when antiphospholipid antibodies became persistently negative. *Immunol Res* **56**: 358–361, 2013.
- 73) Cohen H, Hunt BJ, Efthymiou M, Arachchillage DR, Mackie IJ, Clawson S, Sylvestre Y, Machin SJ, Bertolaccini ML, Ruiz-Castellano M, Muirhead N, Doré CJ, Khamashta M, Isenberg DA; RAPS trial investigators: Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol* **3**: e426–436, 2016.
- 74) Erkan D, Vega J, Ramón G, Kozora E, Lockshin MD: A pilot open-label phase II trial of rituximab for non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* **65**: 464–471, 2013.
- 75) Erkan D, Unlu O, Sciascia S, Belmont HM, Branch DW, Cuadrado MJ, Gonzalez E, Knight JS, Uthman I, Willis R, Zhang Z, Wahl D, Zuily S, Tektonidou MG; APS ACTION: Hydroxychloroquine in the primary thrombosis prophylaxis of antiphospholipid antibody positive patients without systemic autoimmune disease. *Lupus* **27**: 399–406, 2017.
- 76) Meroni PL, Raschi E, Testoni C, Tincani A, Balestrieri G, Molteni R, Khamashta MA, Tremoli E, Camera M: Statins prevent endothelial cell activation induced by antiphospholipid (anti-beta2-glycoprotein I) antibodies: effect on the proadhesive and proinflammatory phenotype. *Arthritis Rheum* **44**: 2870–2878, 2001.
- 77) Watanabe T, Oku K, Amengual O, Hisada R, Ohmura K, Nakagawa I, Shida H, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Atsumi T: Effects of statins on thrombosis development in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies. *Lupus* **27**: 225–234, 2018.