



## 【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](#)
- ・ [1\) 血栓止血の臨床-研修のために【第2版】（前編）](#)  
2018年29巻6号 p. 537-764, 2018.
  - ・ オーバービュー 1編
  - ・ 検査 14編
  - ・ 血小板・血管の異常による出血性疾患 12編
  - ・ 凝固・線溶系異常による出血性疾患 17編
  - ・ 出血性疾患の治療（血液製剤など） 8編
- ・ [2\) 血栓止血の臨床-研修のために【第2版】（後編）](#)  
2019年30巻1号 p. 3-247, 2019.
  - ・ 血栓性疾患 17編
  - ・ 血栓性疾患の治療薬 13編
  - ・ 血小板減少を伴う血栓性疾患 18編

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の動脈血栓症に対する 抗血小板薬二剤併用療法

藤枝雄一郎\*

## Efficacy of dual antiplatelet therapy for preventing recurrence of arterial thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome

Yuichiro FUJIEDA

**Key words:** antiphospholipid syndrome, dual antiplatelet therapy, arterial thrombosis

### 1. はじめに

抗リン脂質抗体症候群(antiphospholipid syndrome: APS)は、血中に抗リン脂質抗体と呼ばれる自己抗体が証明され、動・静脈血栓症や妊娠合併症を来す難治性の自己免疫疾患である<sup>1)</sup>。APS患者の急性期の動・静脈血栓症に対しては、抗凝固療法や線溶療法など血栓症に対する一般的な治療が行われ、APSに特異的な治療法は現時点ではない。一方でAPSは再発率が高く、APS患者の慢性期の管理においては再発予防(二次予防)が重要である。本総説では、われわれが報告した日本人APSの動脈血栓症の疫学および血栓症の二次予防における抗血小板薬二剤併用療法の可能性について紹介する。

### 2. 日本人 APS 患者における動脈血栓症の頻度について

APSは稀な疾患であるだけでなく、合併する臨床症状は多彩な因子が関係していることから、臨床研究を行うことが難しい疾患である。2002年にCerveraらによって1,000人のAPS患者の疫学データ<sup>2)</sup>が発表されたことから、われわれはアジア初の

APS患者の疫学データを2012年に発表した<sup>3)</sup>。141人の日本人APS患者を登録し、臨床的特徴を解析した。血栓症は121人(85.8%)にみられ、動脈血栓症は93人(66.0%)、静脈血栓症は46人(32.6%)にみられた。動脈血栓症のうち、脳梗塞が最も多く86人(61.0%)だった。欧米の疫学データとの比較では日本人APSは、脳梗塞を主とした動脈血栓症の割合が多く、静脈血栓症の割合が低いことが明らかとなった(図1)。この傾向は、もともと日本人が持つ血栓症の疫学データと類似したものである。近年、抗リン脂質抗体は血栓症のリスクであると考えられており<sup>4,5)</sup>、抗リン脂質抗体を持つ患者の血栓症の発症は、もともとの遺伝的・環境要因に関連していることを示唆している。したがって、特に日本人APS患者では、動脈血栓症の二次予防が重要である。

### 3. 動脈血栓症を有する APS 患者の二次予防について

2012年に発表されたイギリスのAPSガイドラインでは、血栓二次予防治療のgold standardはワルファリン(Warfarin: Wf)であり、動・静脈血栓にかかわらず国際基準化比(international normalized ratio: INR) 2.0-3.0での管理が推奨されている<sup>6)</sup>。一方、APSワークショップのガイドラインでは、動脈血栓症のあるAPS患者はINRを3.0以上、もしくは抗血小板薬を併用し、INR 2.0-3.0で管理すること

\*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: edaichi@med.hokudai.ac.jp

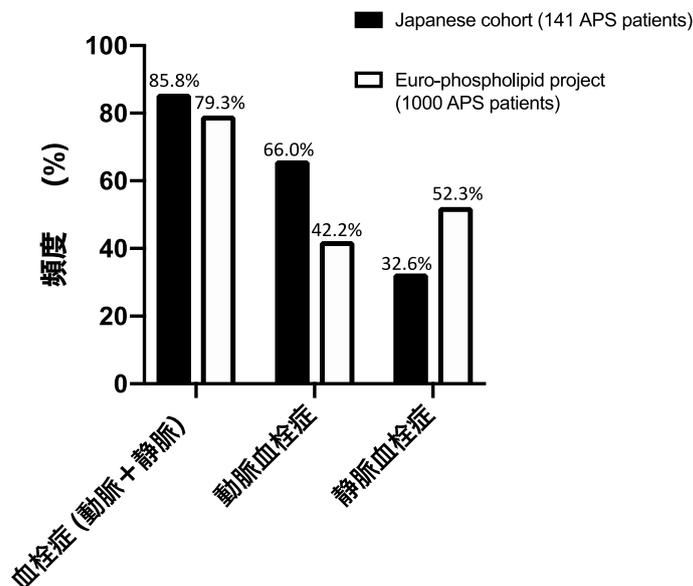


図1 APS患者の血栓症の頻度の比較(欧州コホート vs 日本人コホート)

欧州のコホートである Euro-phospholipid project<sup>2)</sup>の1,000例のAPSデータと日本人のコホート<sup>3)</sup>の141例のAPSデータを抜粋し、血栓症の頻度を示した。

が推奨されている<sup>7)</sup>。出血合併症のリスク<sup>8)</sup>や血栓症再燃のリスク<sup>2,9,10)</sup>を考慮してこれらのガイドラインが作成されているが、動脈血栓症の再発予防に関するエビデンスは乏しい。

#### 動脈血栓症を有するAPS患者における抗血小板薬二剤併用療法について

抗血小板薬二剤併用療法(dual antiplatelet therapy: DAPT)は動脈血栓症のハイリスク患者に対して、一般的に選択されている治療戦略である。しかしAPS患者におけるDAPTの有用性についての検討はこれまでなかった。そこでわれわれは動脈血栓症を有するAPS患者におけるDAPTの有用性に関する後ろ向き研究を報告した<sup>11)</sup>。

当院で札幌基準(シドニー改変)<sup>12)</sup>を用いてAPSと診断した患者データベースを用い1990年から2016年の期間で通院歴がある患者を対象とした。そのうち、動脈血栓症の既往があり、かつ、観察期間が2年以上の患者を抽出し、動脈血栓症発症から血栓症再燃までを観察期間とし、血栓症の再燃の有無、有害事象(重篤な出血合併症、死亡)の有無を確認した。患者は、治療によって4群(Wf単独群: Wf, 抗血小板薬単剤群: AP, Wf+抗血小板薬群: Wf+AP, DAPT群: DAPT)に分けた。

#### 1) 患者背景

206例のAPSデータベースから90例の患者が対象患者として抽出された(表1)。81.1%が女性、観察期間の中央値は8年であり、90%の患者が脳梗塞を発症していた。各群における動脈血栓症のリスク因子に有意な差はなかったが、静脈血栓症の既往の割合については、Wf群、Wf+AP群が有意に多かった。抗血小板薬使用の内訳は、アスピリンが71.1%で使用されており、DAPT群の組み合わせは、アスピリンとチクロピジン/クロピドグレルが46.6%、アスピリンとシロスタゾールが20.0%であった(表2)。

#### 2) 血栓症の再発率

血栓症の再発は40例(再発率4.96/100人年)に認められた(表3)。再発の内訳は、動脈血栓症35例、静脈血栓症5例であった。特に動脈血栓症では脳梗塞が29例(32.2%)、静脈血栓症では深部静脈血栓症が3例(3.3%)に認められた。Kaplan-Meier生存曲線で求められるevent free survivalにおいて、Wf群は、他の治療群と比較し再発が多いことが示された(Log-rank  $P=0.0027$ )(図2)。INRは1.5-2.5を目標に管理されていたが、再発群の平均INRは、2.17(1.75-2.39)であった。それぞれの治療群における血

表1 患者背景(抗血栓療法開始時)

	全体 (N=90)	Wf (N=13)	AP (N=41)	Wf + AP (N=21)	DAPT (N=15)	P 値
女性	73 (81.1%)	10 (76.9%)	37 (90.2%)	14 (66.7%)	12 (80.0%)	0.156
診断時年齢(中央値(四分位):年)	45 [31~53]	34 [26~51]	46 [34~56]	46 [29~53]	44 [36~51.5]	0.594
観察期間(中央値(四分位):年)	8 [5~13]	6 [2~10]	7 [4~12]	9 [6~17]	11 [7.5~14]	0.072
原発性 APS	37 (41.1%)	4 (30.8%)	20 (48.8%)	9 (42.9%)	4 (26.7%)	0.397
SLE 合併 APS	53 (58.9%)	9 (69.2%)	21 (51.2%)	12 (57.1%)	11 (73.3%)	0.397
喫煙	31 (37.8%)	5 (38.5%)	15 (36.6%)	6 (28.6%)	5 (33.3%)	0.916
高血圧症	51 (56.7%)	9 (69.2%)	25 (61.0%)	9 (42.9%)	7 (46.7%)	0.341
脂質異常症	40 (44.4%)	9 (69.2%)	18 (43.9%)	9 (42.9%)	4 (26.7%)	0.151
糖尿病	16 (17.8%)	2 (15.4%)	5 (12.2%)	5 (23.8%)	4 (26.7%)	0.527
aPL-S	31 [14~50.5]	33 [13.0~71.0]	26 [13.0~42.0]	35 [15.0~54.5]	33 [20.0~41.0]	0.434
動脈血栓症の既往						
脳梗塞	81 (90.0%)	11 (84.6%)	39 (95.1%)	20 (95.2%)	11 (73.3%)	0.115
虚血性心疾患	8 (8.9%)	2 (15.3%)	2 (4.9%)	0	4 (26.7%)	0.025*
下肢動脈閉塞	3 (3.3%)	0	1 (2.4%)	2 (9.5%)	0	0.296
腸間膜動脈血栓症	3 (3.3%)	1 (7.7%)	1 (2.4%)	1 (4.8%)	0	0.612
網膜中心動脈閉塞症	2 (2.2%)	0	1 (2.4%)	1 (4.8%)	0	0.737
腎梗塞	1 (1.1%)	0	0	1 (4.8%)	0	0.400
静脈血栓症の既往	18 (20.0%)	8 (61.5%)	2 (4.9%)	6 (28.6%)	2 (13.3%)	0.002*
深部静脈血栓症	14 (15.6%)	5 (38.5%)	2 (4.9%)	5 (23.8%)	2 (13.3%)	0.022*
肺血栓塞栓症	7 (7.8%)	4 (30.8%)	0	2 (9.5%)	1 (6.7%)	0.004*
表在性血栓性静脈炎	2 (2.2%)	0	0	0	2 (13.3%)	0.017*

\*P 値 <0.05. Kruskal-Wallis 検定を用いて 4 群間を統計解析した。診断時年齢と観察期間, aPL-S は中央値で記載した。N: 患者数, Wf: ワルファリン単剤, AP: 抗血小板薬単剤, Wf+AP: ワルファリン+抗血小板薬併用療法, DAPT: 抗血小板薬 2 剤併用療法, APS: 抗リン脂質抗体症候群, SLE: 全身性エリテマトーデス, aPL-S: 抗リン脂質抗体スコア

表2 抗血小板薬内訳

抗血小板薬	全体 (N=90)	Wf (N=13)	AP (N=41)	Wf + AP (N=21)	DAPT (N=15)
アスピリン(最大用量 100 mg/日)	64 (71.1%)	-	34 (83.9%)	18 (85.7%)	12 (80.0%)
チクロピジン(200-300 mg/日)またはクロピドグレル(50-75 mg/日)	12 (13.3%)	-	2 (4.9%)	0 (0%)	10 (66.7%)
シロスタゾール(100-200 mg/日)	10 (11.1%)	-	4 (9.8%)	1 (4.8%)	5 (33.3%)
その他の抗血小板薬*	6 (6.7%)	-	1 (2.4%)	2 (9.5%)	3 (20.0%)

\*その他の抗血小板薬: ジピリダモール(最大用量 400 mg/日), ベラプロスト(最大用量 120 mg/日), サルボグレラート塩酸塩(最大用量 300 mg/日)。全体および各治療群における抗血小板薬使用患者数および割合を記載した。また DAPT における抗血小板薬の併用はアスピリンとチクロピジンまたはクロピドグレル 7 例(46.6%), アスピリンとシロスタゾール 3 例(20.0%), アスピリンとその他の抗血小板薬 2 例(13.3%), チクロピジンまたはクロピドグレルとシロスタゾール 2 例(13.3%), チクロピジンまたはクロピドグレルとその他の抗血小板薬 1 例(6.7%)であった。N: 患者数, Wf: ワルファリン単剤, AP: 抗血小板薬単剤, Wf+AP: ワルファリン+抗血小板薬併用療法, DAPT: 抗血小板薬 2 剤併用療法

表3 血栓再発および重篤出血と死亡

	全体 (N=90)	Wf (N=13)	AP (N=41)	Wf + AP (N=21)	DAPT (N=15)	P 値
動脈血栓症再発						
脳梗塞	29 (32.2%)	9 (69.2%)	13 (31.7%)	6 (28.6%)	1 (6.7%)	0.004*
虚血性心疾患	3 (3.3%)	0	3 (7.3%)	0	0	0.184
下肢動脈閉塞	1 (1.1%)	1 (7.7%)	0	0	0	0.268
網膜中心動脈閉塞症	2 (2.2%)	0	0	1 (4.8%)	1 (6.7%)	0.285
静脈血栓症再発						
深部静脈血栓症	3 (3.3%)	1 (7.7%)	2 (4.9%)	0	0	0.352
網膜静脈分枝閉塞症	1 (1.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0.303
表在性血栓性静脈炎	1 (1.1%)	0	0	1 (4.8%)	0	0.345
重篤出血	9 (10.0%)	0	5 (12.2%)	2 (9.5%)	2 (13.3%)	0.373
頭蓋内出血	4 (4.4%)	0	2 (4.9%)	1 (4.8%)	1 (6.7%)	
心臓血管系からの出血	2 (2.2%)	0	1 (2.4%)	0	1 (6.7%)	
肺出血	1 (1.1%)	0	0	1 (4.8%)	0	
消化管出血	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)	0	0	
多発性皮下出血	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)	0	0	
死亡	14 (15.6%)	1 (7.7%)	5 (12.2%)	4 (19.1%)	4 (26.7%)	0.476
出血に関連する死亡	3 (3.3%)	0	1 (2.4%)	1 (4.8%)	1 (6.7%)	
血栓再発に関連する死亡	2 (2.2%)	1 (7.7%)	0	1 (4.8%)	0	

重篤出血は入院加療が必要な出血または輸血が必要であった出血イベントと定義した。\*P 値 <0.05。Kruskal-Wallis 検定を用いて4群間を統計解析した。N：患者数，Wf：ワルファリン単剤，AP：抗血小板薬単剤，Wf+AP：ワルファリン+抗血小板薬併用療法，DAPT：抗血小板薬2剤併用療法

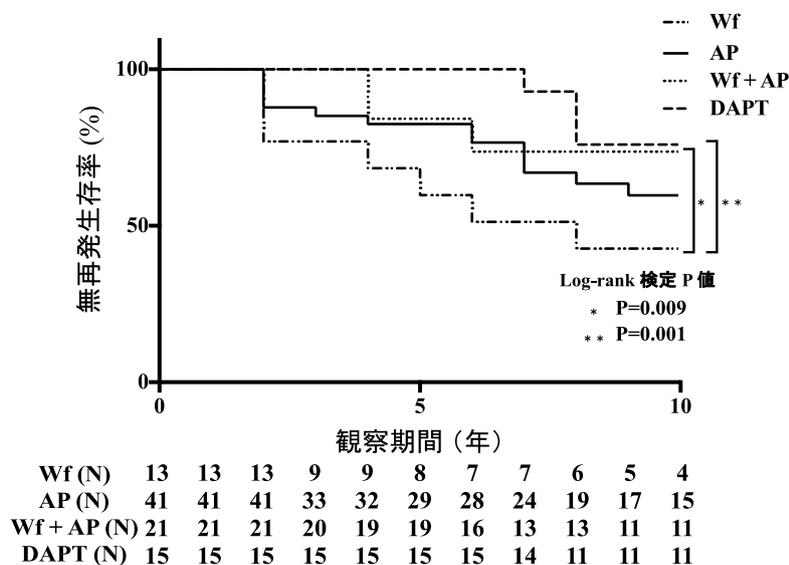


図2 血栓再発

Kaplan-Meier 生存曲線を用いて血栓予防法4群間の血栓症再発を解析した(P 値 <0.05)。Wf 単剤で血栓二次予防をした群は他の群と比較して血栓再発予防効果は乏しい結果であった。また Wf 単剤加療群は抗血小板薬併用群，Wf と抗血小板薬併用群に比較して，統計学的有意差を認めた。全体の10年無血栓再発率は62%で，血栓再発症例数は40症例(44.4%)，血栓再発率は4.96/100人年であった。各治療群における血栓再発症例数および血栓再発率は，Wf で11症例(84.6%)および11.58/100人年，AP で18症例(43.9%)および5.47/100人年，Wf+AP で8症例(38.1%)および3.72/100人年，DAPT で3症例(18.8%)および1.81/100人年であった。血栓再発時のWfはINR2-3で調整されていた。

表4 血栓症発症リスク因子解析

	単変量解析			多変量解析		
	無調整ハザード比	(95%信頼区間)	P値	調整ハザード比	(95%信頼区間)	P値
Wf単剤	2.93	(1.394 ~ 5.731)	0.007*	4.23	(1.686 ~ 10.378)	0.003*
男性	1.50	(0.672 ~ 3.046)	0.302	1.05	(0.442 ~ 2.296)	0.909
診断時年齢 ≥ 50歳	1.16	(0.618 ~ 2.218)	0.654	1.46	(0.727 ~ 3.077)	0.295
ステロイド加療	1.09	(0.554 ~ 2.253)	0.813	1.01	(0.492 ~ 2.175)	0.984
喫煙	1.43	(0.722 ~ 2.714)	0.295	1.63	(0.782 ~ 3.271)	0.188
高血圧症	1.34	(0.715 ~ 2.608)	0.364	1.18	(0.602 ~ 2.382)	0.637
脂質異常症	1.06	(0.559 ~ 1.980)	0.859	1.49	(0.692 ~ 3.317)	0.314
糖尿病	1.41	(0.565 ~ 3.045)	0.436	1.76	(0.683 ~ 4.036)	0.225
aPL-S >30	1.04	(0.559 ~ 1.985)	0.895	1.01	(0.484 ~ 2.063)	0.990

\*P値 <0.05. Cox 回帰分析を用いて血栓症再発リスク因子を統計解析した。また Wf 単剤加療、診断時年齢が 50 歳以上、ステロイド加療歴、喫煙、高血圧症、脂質異常症、糖尿病、aPL-Score > 30 の因子で多変量解析を行った。aPL-S: 抗リン脂質抗体スコア

栓の再発率は、Wf群 11.58 / 100 人年、AP群 5.47 / 100 人年、Wf+AP 3.72 / 100 人年、DAPT 1.81 / 100 人年であった。多変量解析では、Wf群で有意に血栓の再発が多いことが示された(表4)。

### 3) 安全性

重篤な出血合併症や死亡は 20 例(3.58 / 100 人年) 認めた(表3)。9 例が重篤な出血合併症を認め、14 例が死亡した。死因の内訳は、重篤な出血 3 例(大動脈解離、肺胞出血、大動脈瘤破裂)、脳梗塞 2 例、間質性肺炎 2 例、敗血症 1 例、肺がん 1 例、筋萎縮性側索硬化症 1 例、溺死 1 例、原因不明が 3 例であった。4 群間において、重篤な出血合併症や死亡に有意な差は認めなかった(図3)。それぞれの発症率は、Wf群 0.59 / 100 人年、AP群 2.14 / 100 人年、Wf+AP群 2.21 / 100 人年、DAPT群 2.89 / 100 人年であった。

以上の結果より、DAPTはAPS患者の動脈血栓症の二次予防として有用で安全な治療選択肢であると考えられた。動脈血栓は血小板が粘着、凝集、活性化するところに発症のきっかけがあるため<sup>13)</sup>、Wfよりも抗血小板薬を使用すべきであるが、抗血小板薬単剤では血栓再発予防が不十分であり、高強度のWf、もしくはWfと抗血小板薬の併用が推奨されている。APS患者の血栓症の再発に関しては、ほとんどの症例で動脈血栓症は動脈血栓で再発し、静脈血栓症は静脈血栓で再発することから、Wf群

は静脈血栓症の既往がある患者に投与されていた。実際にWf群では、新規静脈血栓症の発症予防には有効であった(静脈血栓再発率: 1.05 / 100 人年)。Wf群が動脈血栓症の発症を抑制できなかった理由として、平均INRが2.17とやや低めで管理されていたことが考えられるが、実臨床においてINR 2.5-3.5で管理することは出血のリスクなども考慮すると困難であると考ええる。

DAPTの長期使用に関しては、systematic reviewにおいて虚血性心疾患や脳血管障害において死亡率を下げることを示されている<sup>14)</sup>。出血リスクについての懸念はあるが、われわれのデータでは、出血リスクは増加しなかった。これはわれわれのAPS患者の平均年齢が45歳と若年であることに起因している可能性があるため、今後も注意深く観察する必要がある。

今回の研究では、薬剤によって4群に分け比較検討をしたが、Wf群13例、DAPT群15例と症例数が少ないことが結果に影響した可能性がある。さらに、スタチン内服の有無やSLE合併例におけるプレドニン投与量や免疫抑制剤投与など、血栓症に関わる様々な因子を含めておらず、選択バイアスの除外が不十分である。また、有意差はついていないが、Wf群の有害事象は他の群と比べて低く(0.59 / 100 人年 vs 2 / 100 人年)、症例数を増やすことで有意な結果となる可能性がある。さらに今回DAPT群で

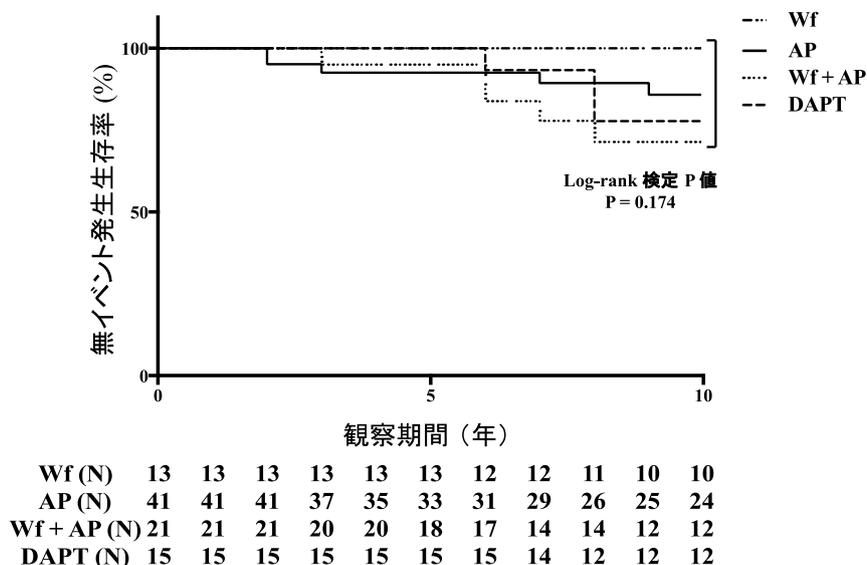


図3 死亡と重篤出血

Kaplan-Meier 生存曲線を用いて血栓予防法4群間の死亡と重篤出血イベントを解析した(P値 < 0.05). 重篤出血は入院加療が必要な出血または輸血が必要であった出血イベントと定義した. 4群間では明らかなイベント発生数の差はなかった(P値 = 0.174). Wf群における死亡は観察開始15年後に発生した. 全体のイベント発生症例数は23症例(25.6%), イベント発生率は2.34/100人年であった. 各治療群におけるイベント発生症例数およびイベント発生率は, Wfで1症例(7.7%)および0.59/100人年, APで10症例(24.4%)および2.37/100人年, Wf+APで6症例(28.6%)および2.65/100人年, DAPTで6症例(40.0%)および3.47/100人年であった. N: 患者数, Wf: ワルファリン単剤, AP: 抗血小板薬単剤, Wf+AP: ワルファリン+抗血小板薬併用療法, DAPT: 抗血小板薬2剤併用療法

好成績が得られた背景として, 脳血管障害のリスクが高い症例にDAPTを使用し, 効果がより反映された可能性も否定できない. 以上のような limitationはあるが, APS患者におけるDAPTの有効性を示した世界で初めての報告であり, 今後の検討が待たれる.

#### 4. おわりに

APSは難治性であり, いまだ有効な治療法は確立されていない. われわれは日本人APSの疫学が欧米と異なり動脈血栓症が多いという発見から, 動脈血栓症の再発予防に焦点を当てた臨床研究を行い, 日本から世界にAPS患者のDAPTの可能性について発信することができた. 今後も, 目の前のアンメットニーズを克服すべく努力を続けたい.

#### 謝辞

本研究は, 北海道大学大学院医学院・医学研究院

免疫・代謝内科学教室, 渥美達也教授のご指導および大西直樹先生のご協力のもと行うことができました. 心より御礼申し上げます.

著者の利益相反の開示:

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

#### 文献

- 1) Amengual O, Atsumi T: Antiphospholipid syndrome, "the best prophet of the future". *Mod Rheumatol* **28**: 409–416, 2018.
- 2) 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, Housiauf 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
  - 5) 奥 健志：抗リン脂質抗体症候群における血栓症リスクのスコア化. *日臨免疫会誌* **40**：435–441, 2017.
  - 6) Keeling D, Mackie I, Moore GW, Greer IA, Greaves M; British Committee for Standards in Haematology: Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* **157**: 47–58, 2012.
  - 7) 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.
  - 8) Ruiz-Irastorza G, Hunt BJ, Khamashta MA: A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* **57**: 1487–1495, 2007.
  - 9) 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.
  - 10) Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Kiss E, Zeher MM, Tincani A, Kontopoulou-Griva I, Galeazzi M, Bellisai F, 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, Piette JC, Espinosa G, Bucciarelli S, Pisoni CN, Bertolaccini ML, Boffa MC, Hughes GR; Euro-Phospholipid Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies): Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multi-centre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* **68**: 1428–1432, 2009.
  - 11) Ohnishi N, Fujieda Y, Hisada R, Nakamura H, Kato M, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Yasuda S, Atsumi T: Efficacy of dual antiplatelet therapy for preventing recurrence of arterial thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)* **58**: 969–974, 2019.
  - 12) 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.
  - 13) Mackman N: Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature* **451**: 914–918, 2008.
  - 14) Fanari Z, Malodiya A, Weiss SA, Hammami S, Kolm P, Weintraub WS: Long-term use of dual antiplatelet therapy for the secondary prevention of atherothrombotic events: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Revasc Med* **18**: 10–15, 2017.