抗リン脂質抗体標準化検討委員会報告

抗リン脂質抗体症候群に関する 2000 年のトピックス

—(3) 産婦人科領域における抗リン脂質抗体—

松 林 秀 彦*

New Insights for Antiphospholipid Syndrome in 2000

(3): Antiphospholipid Antibodies during Pregnancy

Hidehiko MATSUBAYASHI*

Key words : Antiphospholipid antibodies, IUFD, IUGR, preeclampsia, pregnancy loss

はじめに

不育症・不妊症・産科臨床を手がけている産婦人科医にとって、抗リン脂質抗体はしばしば遭遇するものである。血液の専門家ではない産婦人科医は、血液内科との連携により患者の治療にあたる必要が生じる場合がある。しかし、産婦人科の専門用語の定義が日本と欧米で微妙に異なるため、欧米の論文の知識がそのまま日本にあてはまらないことや、妊娠中の薬剤の選択、胎児の評価等でお互いの理解が一致していないことがある。1998 年札幌で開かれた国際抗リン脂質抗体シンポジウムで新しい抗リン脂質抗体症候群の分類基準案ができ、1999 年に公表された¹⁾。本改訂案では妊娠に関連した所見がより詳細になっており、血液内科医等からその説明を求める声をしばしば耳にする。そこで、本稿ではまず他科の医師にとって理解しがたい産婦人科用語を解説する。

また、血栓止血学会・抗リン脂質抗体標準化検討委員会の活動の一つとして、2000 年度の文献を紹介し、その進歩の軌跡を明らかにすることとなった。2001 年 5 月上旬の時点で、PubMed により「抗リン脂質抗体症候群」あるいは

「抗リン脂質抗体」のキーワードで 2000 年度の文献を検索したところ、422 文献がリストアップされた。このうち「妊娠」をキーワードに絞り込むと 87 文献が得られた。本稿ではこれらの文献から英語論文の内容を紹介し、産婦人科領域における抗リン脂質抗体の 2000 年度をレビューする。

2000 年度に発表された総説は主に、J Autoimmun 2000 年 9 月号^{2)~6)}と Clin Obstet Gynecol 2001 年 3 月号^{7)~12)}に組まれた特集に集約される。前者は第 9 回国際抗リン脂質抗体シンポジウムの plenary session のまとめである。

1. 新しい抗リン脂質抗体症候群の分類基準案

新しい抗リン脂質抗体症候群の分類基準案の産科的臨床所見を表 1 に示す。表 1 は原文と原文に対してもっとも近い日本語の用語を用いて記述してあるが、日本と欧米における産婦人科用語に相違があるため正確な訳は不可能である。まず、妊娠週数による流死産の表現が欧米と日本では微妙に異なっている(表 2)。従って

* 東海大学医学部 母子生育学系 産婦人科学部門 [〒259-1193 神奈川県伊勢原市望星台]

Department of Obstetrics and Gynecology, Center for Growth and Reproductive Medicine, Tokai University School of Medicine [Bohseidai, Isehara, Kanagawa, 259-1193, Japan.]

Tel : 81-463-93-1121 Fax : 81-463-91-4343 e-mail : hide-m@is.icc.u-tokai.ac.jp

表 1 抗リン脂質抗体症候群の診断基準案における産科的臨床所見¹⁾ (1999)

- (a) One or more unexplained deaths of a morphologically normal fetus at or beyond the 10th week of gestation, with normal fetal morphology documented by ultrasound or by direct examination of the fetus. (妊娠 10 週以降の原因不明子宮内胎児死亡)
- (b) One or more premature births of a morphologically normal neonate at or before 34th week of gestation because of severe preeclampsia or eclampsia, or severe placental insufficiency. (妊娠 34 週以前の重症妊娠中毒症、子癇や胎盤血流減少を伴った早産)
- (c) Three or more unexplained consecutive spontaneous abortions before the 10th week of gestation, with maternal anatomic or hormonal abnormalities and paternal and maternal chromosomal causes excluded. (妊娠 10 週未満の 3 回以上の連続した原因不明習慣流産)

表 2 妊娠週数による流死産の表現の相違

A 日本	
流死産	
早期流産	11 週以前
後期流産	12 週以後 21 週以前
流産	21 週以前
死産 (届出)	12 週以後
B 欧米	
Pregnancy loss: 妊娠が完遂できない	
Embryonic loss	9 週以前
Fetal loss	10 週以後
Miscarriage	20 週以前
Stillbirth	21 週以後
参考	
子宮内胎児死亡 (IUFD): 胎児心拍確認後に子宮内で胎児心拍が消失すること	
不育症: 流産, 死産, 早産, 子宮内胎児死亡などにより結果的に生児を得られない状態	
不妊症: 挙児希望が 2 年以上あるが妊娠しない状態 (欧米では 1 年以上)	
習慣流産: 反復する 3 回以上の流産	
反復流産: 反復する 2 回の流産	

流産と miscarriage, 死産と stillbirth は必ずしも同義ではない。また、妊娠中毒症に関する定義も欧米と日本では異なっている (表 3)。特に、産婦人科医以外の方には preeclampsia は子癇前症と誤訳されてしまうが、もっとも近い訳語は妊娠中毒症である。

産科的臨床所見について補足説明を以下に記す。(a) については胎児に異常がなくほかにも原因が見いだせない子宮内胎児死亡 (intrauterine fetal death; IUFD) ということができるが、妊娠 10 週という境界線には理由がある。表 2 に示すように、10 週以後は fetus (胎児) というが 10 週未満は embryo (胎芽) であり、胎児になってから (すなわち安定期=2nd trimester になってから) 心拍が停止すること

は通常では考えにくい現象なのである。

(b) については severe preeclampsia がどの程度 severe な病態であるかを理解するとわかりやすい。表 3 に示すように、mild preeclampsia は入院管理で十分な段階であり、severe preeclampsia は妊娠週数や胎児の成熟とは無関係に母体救命のために胎児を娩出させ妊娠を終了させる必要がある緊急事態である。eclampsia はそれ以上に緊急事態であるから、いずれの場合も結果的に帝王切開による早産になる。妊娠 34 週というのにも理由があり、妊娠 34 週以前に発症した preeclampsia は胎盤形成不全が原因と考えられており、急速に進行する severe preeclampsia が多く、妊娠 35 週以後は mild preeclampsia が多い。また severe pree-

表 3 妊娠中毒症の表現の相違

A 日本	
妊娠中毒症：高血圧，蛋白尿，浮腫のいずれかが妊娠中に出現したもの	
・軽度妊娠中毒症（いずれか1つ以上）	
高血圧	140～160/ or /90～110 (or 妊娠初期と比べ 30/15 以上の血圧上昇)
蛋白尿	30～200 mg/dl/24hr (or テステープ連続 2 回陽性)
浮腫	下肢の浮腫のみ (or 500 g/wk の体重増加)
・重症妊娠中毒症（いずれか1つ以上）	
高血圧	160 以上/ or /110 以上
蛋白尿	200 mg 以上/dl/24hr (or 基準値のテストテープ連続 2 回陽性)
浮腫	全身浮腫
B 欧米	
preeclampsia：妊娠 20 週以降に蛋白尿または浮腫を伴う高血圧の出現	
・mild preeclampsia（高血圧プラス 1 項目以上）	
高血圧	140～160/ or /90～110 (or 妊娠初期と比べ 30/15 以上の血圧上昇)
蛋白尿	300～5,000 mg/24hr (or dipstick>1+, 2 回)
浮腫	全身に pitting edema, 体重 5lbs/wk 以上増加
・severe preeclampsia（高血圧プラス 1 項目以上）	
高血圧	160 以上/ or /110 以上
蛋白尿	5 g 以上/24hr (or dipstick 3-4+)
乏尿	<500 ml/24hr
HELLP 症候群	血小板<100,000/ μ l, 溶血, GOT 上昇
中枢神経系	脳または視障害
水分貯留	全身浮腫
チアノーゼ	
ARDS	
肺水腫	
腹水	
網膜浮腫	
IUGR	(子宮内胎児発育遅延)

参考

eclampsia = 子痲 痙攣または意識障害をきたす妊娠中毒症の最重症型

clampsia は抗リン脂質抗体と関連があるが¹³⁾, mild preeclampsia は抗リン脂質抗体との関連がないという報告もある¹⁴⁾. placental insufficiency は胎盤機能不全と訳されるかもしれないが, 胎児の well being の評価は NST と超音波の 2 つだけであるから, 直接的には超音波検査による胎盤血流の減少を意味している. 胎盤血流減少は胎児の発育を障害し, 子宮内胎児発育遅延 (intra uterine growth retardation; IUGR) をもたらす. そこで, 産科臨床では IUGR の胎児に対して, 臍帯動脈や胎児の中大脳動脈の血流を調べ血管抵抗を測定すること

が日常的に行われている. 臍帯動脈の血管抵抗増大は胎盤血流減少を意味し, 動脈波の逆流は胎児の死亡が切迫していることを示している. このように胎盤血流減少は早晩胎児仮死を招くため, この場合も結果的に帝王切開による早産になる.

(c) については 3 回以上の連続した流産というところがポイントである. 妊娠 10 週末満, すなわち embryo (胎芽) の時期での流産は統計的には約 15%もあるため, 単発あるいは 2 回連続の流産は偶然の現象として説明することができ. しかし, 3 回以上の連続した流産となると,

表4 不育症一般検査

- 1 夫婦染色体検査 (G banding 法)
- 2 子宮形態異常
子宮卵管造影 (造影法), 超音波検査, 子宮鏡, MR1, 腹腔鏡
- 3 感染症検査
クラミジア抗原, 子宮腔内培養, 末梢血, 血沈, CRP
- 4 内分泌検査
下垂体機能 (プロラクチン, TRH テスト)
黄体機能 (黄体ホルモン, 子宮内膜組織検査)
甲状腺機能 (free T3, free T4, TSH, TRH テスト)
耐糖能 (空腹時血糖, 75g GTT)
- 5 免疫学・血液凝固学的検査
抗 SSA 抗体, 抗核抗体 (ANA), 抗 DNA 抗体, RA テスト
抗リン脂質抗体, aPTT, PT,
血小板凝集能, 第 XII 因子, 不規則抗体

斜体字は補足検査

$0.15 \times 0.15 \times 0.15 = 0.34\%$ となり偶然では説明できない。このような習慣流産の原因は多岐にわたっており、私達は表4に示す検査を不育症や習慣流産の患者に行っている。このなかで、子宮奇形、内分泌異常、染色体異常は明らかに流産の原因として考えられているが、それ以外は controversial なところもある。原因不明とはこれらの明らかな原因のない習慣流産患者である。

(a)~(c) に共通して言えることは、胎児側や母体側に説明のつく原因が無いことと、term まで妊娠が完遂できないことである。(b) の場合はあるいは生児を得ることができるかもしれないが、全体的には生児を得られない不育症となる。そこに抗リン脂質抗体が存在する場合に、抗リン脂質抗体症候群といえるわけである。

2. 産婦人科領域の抗リン脂質抗体

産婦人科領域の抗リン脂質抗体の特徴は、第一に血栓症をもつ患者がほとんど存在しないことである。基本的には、非妊娠時には何ら異常がなく、妊娠すると不育症として生児を得られないか、生児を得られたとしても重症妊娠中毒症・IUGR などのリスクを持つ患者である。それゆえ、内科的な抗リン脂質抗体症候群の患者より一般に程度が軽いといえる。

産婦人科領域の抗リン脂質抗体の第二の特徴は、a panel of antibodies と称しさまざまにリン脂質に対する抗体を検査していることである。これらは、cardiolipin (CL) のみならず phosphatidylserine (PS), phosphatidylinositol (PI), phosphatidylethanolamine (PE), phosphatidylcholine (PC), phosphatidic acid (PA) などを含んでおり、IgG・IgM・IgA の3種類のアイソタイプが検査されている。多くの産婦人科医はこれらの抗体 (通常 home-made assay である) のうち1つが陽性であり、前述の産科的臨床所見を満たしていれば、拡大解釈として抗リン脂質抗体症候群と考えている。この点については血液内科医からの異論が少なからずあるものと感じている。しかし、分類基準案に含まれない抗リン脂質抗体に対して、equivocal antiphospholipid syndrome⁶⁾ という考え方もあり、完全に否定されるべきものではないであろう。

最近では向血栓性と不育症の関連についての議論も盛んであり、無フィブリノーゲン血症、ATIII 欠損症、protein C 欠損症、protein S 欠損症、APC resistance, factor V Leiden mutation, 高ホモシステイン血症等と不育症の関連が示唆されている¹⁵⁾。また、contact protein と呼ばれる一連の蛋白と不育症の関連も示唆されている¹⁶⁾。したがって、血液凝固・線溶系と不育

症は非常に密接な関係がある。

3. 産婦人科領域の抗リン脂質 抗体症候群の治療

現在の不育症患者における治療は一般にアスピリン・ヘパリン療法が推奨されており、続発性抗リン脂質抗体症候群で原疾患の治療にプレドニンが必要な場合にのみプレドニン・アスピリン療法が行われる^{3)(8)(10)(17)~(19)}。これは、アスピリン・ヘパリン療法とプレドニン・アスピリン療法は同等の妊娠維持が見込まれるが、後者により高率に妊娠糖尿病・前期破水・早産などの妊娠合併症が出現するためである。また、プレドニン・ヘパリンの併用は、両者ともに骨粗鬆症のリスクがあるため通常行われない。ヘパリンは予防的な投与であり5,000~10,000単位/日、アスピリンは81mg/日、プレドニンは10~15mg/日程度が妊娠判明時や妊娠前より用いられる。終了時期は概ねアスピリンは分娩1週間前、ヘパリンは分娩前夜であるが、プレドニンの続行は原疾患による。免疫グロブリン静注 (IVIG) 療法もアスピリン・ヘパリン療法と同様に妊娠合併症のリスクが少なく治療効果も高いが²⁰⁾、きわめて高額であるため一般的ではない。このようにさまざまな治療法がある一方、産婦人科領域の抗リン脂質抗体の研究はEBMに基づいたものが少ないことも事実で、Reindollar RHは不育症の診断・治療のあり方に疑問を投げかけ、証明された有効な治療のみ行うべきであると主張している²¹⁾。したがって、どの程度の患者にどのように治療すべきかについては議論が分かれるところである¹¹⁾⁽²²⁾。アスピリンは通常リスクの少ない治療として頻用されているが、その一方でアスピリン治療に否定的な意見もある²³⁾⁽²⁴⁾。ヘパリンあるいは低分子ヘパリンは胎盤通過性がなく妊娠中の投与には問題がないとされているが²⁵⁾、日本では薬の添付文書には常套句である「妊娠中の投与に関する安全性は確立していない」と書かれている。さら

に、外来管理のためには自己注射で皮下注射できるものが必要であるが、日本で使用できる皮下注用のヘパリンはカプロシンのみであり、出血・骨粗鬆症・血小板減少のリスクの少ない低分子ヘパリンについては、日本では皮下注用がない。それゆえ、欧米では低分子ヘパリンの治療が一般的となっているにも拘わらず⁸⁾、日本では、ヘパリンや低分子ヘパリン使用に躊躇し、相変わらずプレドニン・アスピリン療法が行われているのが現状である。また、ヘパリン療法のメリットとして、妊娠中のヘパリン治療は抗リン脂質抗体を消失させることがあり、そのような患者は生児を得る確立が高く、しかも次の妊娠では治療を要さないという興味深い報告がある²⁶⁾。

血栓症の既往を持つ患者は少ないので明らかな治療方針は得られていないが、やはりヘパリンを用いることが推奨されている⁸⁾⁽²⁷⁾。また、向血栓性をもつ患者には低分子ヘパリンの有用性が明らかにされている¹⁵⁾。

妊娠中毒症の患者では、次の妊娠でアスピリンを12週以降に用いることは妊娠中毒症の発症予防効果に乏しいが²⁸⁾、12週末満より用いることが予防効果をもつ可能性が指摘されている²⁹⁾。

また、不妊症患者では不育症患者と同程度かそれ以上に抗リン脂質抗体が認められることが知られている。しかし、2000年ASRM(アメリカ生殖医学会)は現在あるデータからは、不妊症患者における抗リン脂質抗体の検査ならびに治療を積極的に行う証拠はないと結論づけた³⁰⁾。このため、2000年度に発表された総説はほとんどこの主張を掲載している²⁾⁽⁹⁾⁽³¹⁾。

また、LA陽性患者にDouble filtration plasmapheresis (DFPP)という特殊な治療が有効であったという症例報告もある³²⁾。

4. 症例報告

抗CL抗体が胎盤を通過し臍帯血や羊水中に

認められることがあるが、児の出生児体重が軽いということ以外に新生児所見に問題なかったという報告がある³³⁾。また、抗CL抗体陽性患者から出生した新生児が生後48時間で脳梗塞を発症したが、生後5カ月で正常に戻ったという症例報告もある³⁴⁾。したがって抗リン脂質抗体をもつ患者に、新生児に対するリスクを説明する必要性も検討すべきであろう。

ケトアシドーシスを繰り返す重症の糖尿病に深部静脈血栓症、習慣流産が合併した若年者の症例が報告されている³⁵⁾。これに類似して、排卵誘発、不育症、糖尿病、自己免疫疾患の合併例が数例認められ、その関連が示唆されている³⁶⁾。よって、妊娠合併症を持つ糖尿病患者についても、抗リン脂質抗体を測定すべきかも知れない。

5. 産婦人科領域の抗リン脂質抗体の病態生理

一般の血液循環と比べた胎盤循環の特徴は、第一に血液の流速が遅いこと、第二にトロフォブラストと接して流れていることである。トロフォブラスト細胞膜外側にはPS(陰性荷電)が露出しており、通常の血管内皮細胞内(中性荷電)を流れる場合より、血液凝固しやすい環境であると考えられている。トロフォブラストの表面に何故PSが豊富であるかについては明らかではないが、抗PS抗体投与によりトロフォブラストの分化・増殖・結合あるいは脱落膜への侵入が障害され、hCGやhPLの分泌も抑制される。それゆえ、抗PS抗体がdefective placentationとして流産・IUFD・IUGR・妊娠中毒症をもたらすことは理解しやすい³⁷⁾。このように胎盤での抗リン脂質抗体を論じる上で陰性荷電リン脂質に対する抗体の重要性が認められる⁴⁾。

アネキシンVは胎盤に豊富に存在する抗凝固蛋白で、PSに特異的に結合する。その結合力はプロトロンビンや第Xa因子の1,000倍であり、胎盤内で血液が凝固しないように保ってい

る最大の理由であると考えられている。最近PSとアネキシンVの結合が抗PS(CL)抗体にとって代わられることが報告され、胎盤内での凝固能亢進の新しい機序を示したものとして注目されている。このRand JHのアネキシンVシールド仮説は毎年総説として掲載されており³⁸⁾、依然として魅力のある説である。しかし、反対にPSと抗PS(CL)抗体の結合がアネキシンVにとって代わられるという報告が細胞膜研究者のグループから発表され³⁹⁾、また抗リン脂質抗体陽性患者の胎盤ではアネキシンVの濃度が高値であったという報告もあり⁴⁰⁾、本件はいまだcontroversialである。一方、抗アネキシンV抗体は直接血栓症とは結びつかないようであるが⁴¹⁾、独立した不育症のリスクファクターとして認められている⁴²⁾⁴³⁾。

トロホプラストやアネキシンV以外にも血小板、血管内皮細胞、凝固系、線溶系への抗リン脂質抗体の関与が産婦人科領域の異常(不育症)をもたらす可能性は当然考えられている¹²⁾。別の視点からの検討としては、抗リン脂質抗体(抗PS抗体、抗PE抗体)とNK活性高値との関連が示唆されており、抗リン脂質抗体は細胞性免疫の活性化異常のマーカーとしての側面をもつかもしれないという説もある⁴⁴⁾。

おわりに

対象が妊婦であることからEBMの遅れが目立つ産科領域の抗リン脂質抗体ではあるが、ここ数年で着実に進歩している。同じ抗リン脂質抗体症候群でも内科と産科ではかなり異なる患者集団であり、「分類基準案」を「分類基準」にするためにはお互いの理解が必要であると感じている。

文 献

- 1) Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, Brey R, Derksen R, Harris EN,

- Hughes GRV, Triplett DA, Khamashta MA: International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* **42**: 1309-1311, 1999.
- 2) Udoff LC, Branch DW: Management of patients with antiphospholipid antibodies undergoing *in vitro* fertilization. *J Autoimmun* **15**: 209-211, 2000.
 - 3) Rai R: Obstetric management of antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun* **15**: 203-207, 2000.
 - 4) Petri M: Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun* **15**: 145-151, 2000.
 - 5) Rand JH: Antiphospholipid antibody-mediated disruption of the annexin-V antithrombotic shield: a thrombogenic mechanism for the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun* **15**: 107-111, 2000.
 - 6) Harris EN, Pierangeli SS: 'Equivocal' antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun* **15**: 81-85, 2000.
 - 7) Pierangeli SS, Gharavi AE, Harris EN: Testing for antiphospholipid antibodies: problems and solutions. *Clin Obstet Gynecol* **44**: 48-57, 2001.
 - 8) Chandramouli NB, Rodgers GM: Management of thrombosis in women with antiphospholipid syndrome. *Clin Obstet Gynecol* **44**: 36-47, 2001.
 - 9) Porter TF: Antiphospholipid antibodies and infertility. *Clin Obstet Gynecol* **44**: 29-35, 2001.
 - 10) Esplin MS: Management of antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* **44**: 20-28, 2001.
 - 11) Geis W, Branch DW: Obstetric implications of antiphospholipid antibodies: pregnancy loss and other complications. *Clin Obstet Gynecol* **44**: 2-10, 2001.
 - 12) Gharavi AE, Pierangeli SS, Levy RA, Harris EN: Mechanisms of pregnancy loss in antiphospholipid syndrome. *Clin Obstet Gynecol* **44**: 11-19, 2001.
 - 13) von Tempelhoff GF, Heilmann L, Spanuth E, Kunzmann E, Hommel G: Incidence of the factor V Leiden mutation, coagulation inhibitor deficiency, and elevated antiphospholipid-antibodies in patients with preeclampsia or HELLP-syndrome. Hemolysis, elevated liver-enzymes, low platelets. *Thromb Res* **100**: 363-365, 2000.
 - 14) Dreyfus M, Hedelin G, Kutnahorsky R, Lehmann M, Viville B, Langer B, Fleury A, M'Barek M, Treisser A, Wiesel ML, Pasquali JL: Antiphospholipid antibodies and preeclampsia: a case-control study. *Obstet Gynecol* **97**: 29-34, 2001.
 - 15) Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z, Weiner Z, Younis JS: Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thromb Haemost* **83**: 693-697, 2000.
 - 16) Sugi T, Makino T: Plasma contact system, kallikrein-kinin system and antiphospholipid-protein antibodies in thrombosis and pregnancy. *J Reprod Immunol* **47**: 169-184, 2000.
 - 17) Bick RL: Recurrent miscarriage syndrome and infertility caused by blood coagulation protein or platelet defects. *Hematol Oncol Clin North Am* **14**: 1117-1131, 2000.
 - 18) Bick RL: Recurrent miscarriage syndrome due to blood coagulation protein/platelet defects: prevalence, treatment and outcome results. DRW Metroplex Recurrent Miscarriage Syndrome Cooperative Group. *Clin Appl Thromb Hemost* **6**: 115-125, 2000.
 - 19) Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hughes GR: Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome during pregnancy: maternal and fetal complications and their management. *Isr Med Assoc J* **2**: 462-469, 2000.
 - 20) Vaquero E, Lazzarin N, Valensise H, Menghini S, Di Pierro G, Cesa F, Romanini C: Pregnancy outcome in recurrent spontaneous abortion associated with antiphospholipid antibodies: a comparative study of intravenous immunoglobulin versus prednisone plus low-dose aspirin. *Am J Reprod Immunol* **45**: 174-179, 2001.
 - 21) Reindollar RH: Contemporary issues for spontaneous abortion. Does recurrent abortion exist? *Obstet Gynecol Clin North Am* **27**: 541-554, 2000.
 - 22) Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hughes GR: Antiaggregant and anticoagulant therapy in systemic lupus erythematosus and Hughes' syndrome. *Lupus* **10**: 241-245, 2001.
 - 23) Pattison NS, Chamley LW, Birdsall M, Zanderigo AM, Liddell HS, McDougall J: Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* **183**: 1008-1012, 2000.
 - 24) Rai R, Backos M, Baxter N, Chilcott I, Regan L: Recurrent miscarriage--an aspirin a day? *Hum Reprod* **15**: 2220-2223, 2000.
 - 25) Sanson BJ, Lensing AWA, Prins MH, Ginsberg JS, Barkagan ZS, Lavenne-Pardonge E, Brenner B, Dulitzky M, Nielsen JD, Boda Z, Turi S, MacGillavry MR, Hamulyak K, Theunissen IM, Hunt BJ, Buller HR: Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost* **81**: 668, 1999.
 - 26) Masamoto H, Toma T, Sakumoto K, Kanazawa K: Clearance of antiphospholipid antibodies in pregnancies treated with heparin. *Obstet Gynecol* **97**: 394-398, 2001.
 - 27) Derksen RH, De Groot PG, Nieuwenhuis HK, Christiaens GC: How to treat women with antiphospholipid antibodies in pregnancy? *Ann Rheum Dis* **60**: 1-3, 2001.
 - 28) CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group: CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet* **343**: 619-629, 1994.
 - 29) Sullivan MHF, Clark NAC, de Swiet M, Nelson-Piercy C, Elder MG: Titration of antiplatelet treatment in pregnant women at risk of preeclampsia. *Thromb Haemost* **79**: 743-746, 1998.
 - 30) American Society for Reproductive Immunology Antiphospholipid Antibody Committee: A rational basis for antiphospholipid antibody testing and selective immunotherapy in assisted reproduction: a rebuttal to the American Society for Reproductive Medicine Practice Committee Opinion. *Fertil Steril* **74**: 631-634, 2000.
 - 31) Hatasaka H: Immunologic factors in infertility. *Clin Obstet Gynecol* **43**: 830-843, 2000.
 - 32) Takeshita Y, Turumi Y, Touma S, Takagi N: Successful delivery in a pregnant woman with lupus anticoagulant positive systemic lupus erythematosus treated with double filtration plasmapheresis. *Ther*

- Apher 5: 22-24, 2001.
- 33) Cohen SB, Goldenberg M, Rabinovici J, Lidor AL, Dulitzky M, Gilburd B, Shoenfeld Y, Schiff E: Anti-cardiolipin antibodies in fetal blood and amniotic fluid derived from patients with the anti-phospholipid syndrome. *Hum Reprod* 15: 1170-1172, 2000.
- 34) Chow G, Mellor D: Neonatal cerebral ischaemia with elevated maternal and infant anticardiolipin antibodies. *Dev Med Child Neurol* 42: 412-413, 2000.
- 35) Best IM, Anyadike NC, Bumpers HL: The antiphospholipid syndrome in a teenage with miscarriages, thromboses, and diabetes mellitus. *Am Surg* 66: 748-750, 2000.
- 36) Macut D, Micic D, Suvajdzic N, Sumarac M, Kendereski A, Zoric S, Elezovic I, Petrovic R, Cvijovic G, Gligorovic P: Ovulation induction and early pregnancy loss in a woman susceptible to autoimmune diseases: a possible interrelationship. *Gynecol Endocrinol* 14: 153-157, 2000.
- 37) Stone S, Khamashta MA, Poston L: Placentation, antiphospholipid syndrome and pregnancy outcome. *Lupus* 10: 67-74, 2001.
- 38) Rand JH: The annexinopathies: a new category of diseases. *Biochim Biophys Acta* 1498: 169-173, 2000.
- 39) Willems GM, Janssen MP, Comfurius P, Galli M, Zwaal RFA, Bevers EM: Competition of annexin V and anticardiolipin antibodies for binding to phosphatidylserine containing membranes. *Biochemistry* 39: 1982-1989, 2000.
- 40) Donohoe S, Kingdom JC, Mackie IJ, Burrell S, Quenby S, Jauniaux E, Machin SJ: Ontogeny of beta 2 glycoprotein I and annexin V in villous placenta of normal and antiphospholipid syndrome pregnancies. *Thromb Haemost* 84: 32-38, 2000.
- 41) Ogawa H, Zhao D, Dlott JS, Cameron GS, Yamazaki M, Hata T, Triplett DA: Elevated anti-annexin V antibody levels in antiphospholipid syndrome and their involvement in antiphospholipid antibody specificities. *Am J Clin Pathol* 114: 619-628, 2000.
- 42) Gris JC, Quere I, Sanmarco M, Boutiere B, Mercier E, Amiral J, Hubert AM, Ripart-Neveu S, Hoffet M, Tailland ML, Rousseau O, Monpeyroux F, Dauzat M, Sampol J, Daures JP, Berlan J, Mares P: Antiphospholipid and antiprotein syndromes in non-thrombotic, non-autoimmune women with unexplained recurrent primary early foetal loss. The Nimes Obstetricians and Haematologists Study--NOHA. *Thromb Haemost* 84: 228-236, 2000.
- 43) Matsubayashi H, Arai T, Izumi SI, Sugi T, McIntyre JA, Makino T: Anti-annexin V antibodies in patients with early pregnancy loss or implantation failures. *Fertil Steril* 2001, in press.
- 44) Sher G, Fisch JD, Maassarani G, Matzner W, Ching W, Chong P: Antibodies to phosphatidylethanolamine and phosphatidylserine are associated with increased natural killer cell activity in non-male factor infertility patients. *Hum Reprod* 15: 1932-1936, 2000.