

シンポジウム

血栓・止血の最近の話題 —診断と治療を中心として—
産婦人科領域における血栓症
—抗リン脂質抗体症候群を中心として—

東京女子医科大学 第二病院産婦人科

アダ チ トモ コ
安 達 知 子

(受付 平成7年1月23日)

**Thrombosis in the Field of Obstetrics and Gynecology:
Focus on the Antiphospholipid Antibody Syndrome**

Tomoko ADACHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Women's Medical College Daini Hospital

Many investigators have reported that the presence of serum antiphospholipid antibody (APA) is associated with the development of arterial or venous thrombosis and repeated fetal loss. Thus, the concept of antiphospholipid antibody syndrome has been established. The objectives of the present study are (1) to summarize the methods of assay of APA and the relationship between APA and repeated fetal loss, (2) to indicate the clinical characteristics of courses of pregnancies and the pathological findings of placental and decidual tissues of patients with APA, (3) to clarify the mechanisms by which APA induces repeated abortions using the in vitro endothelial cell culture system with the serum of a patient who has had repeated abortions associated with a high level of serum APA, and (4) to describe the obstetrical and gynecological management of patients with APA in my department with antiplatelet and anticoagulant agents.

緒 言

19世紀の病理学者 Virchow が提唱した血栓形成の3要因, (1)血液性状の変化, (2)血流の停滞, (3)血管障害, は今日でも血栓形成の基本要因である。妊娠・分娩・産褥は生理的状态として, これらの3要因を背景に有している。すなわち, 妊娠中は分娩時の出血に備えて, 血液凝固能, 線溶能がともに亢進することが知られている¹⁾(1)。妊娠子宮により骨盤内や下肢の血流が鬱滞し, また, 母体と胎児の物質交換の場である絨毛脱落膜間でも血流は著明に停滞する (2)。胎盤形成過程で絨毛は子宮脱落膜内へ invasion し, 母体血管が直接 placental lake に開口する特異な血管走行を持つため, 分娩時の胎盤剝離時や, 特に分娩様式に帝

王切開を選択した場合, 血管は障害され易い(3)。一方, 婦人科骨盤内腫瘍の手術患者では, 月経や不正出血などに伴う血液性状の変化 (1), 骨盤内腫瘍による骨盤内, 下肢の血流停滞 (2), 手術操作に伴う血管障害 (3) などが生じる。以上のことから, 産婦人科領域では血栓形成の準備状態にあると言っても過言ではないが, これに, 種々のリスクファクターが加わることにより血栓症が発症すると考えられる。

本稿では, 近年血栓症のリスクファクターの中でも特に注目されている抗リン脂質抗体を中心に, 抗リン脂質抗体症候群の診断, 本抗体の産婦人科領域における意義, 特に抗リン脂質抗体症候群の臨床症状の1つである習慣流産について解説

し、本抗体による血栓症発症機序の基礎的検討、当科における本抗体陽性患者の管理と治療について述べる。

1. 抗リン脂質抗体の産婦人科における意義

抗リン脂質抗体 (antiphospholipid antibodies: APA) と血栓症との関係は、1963年 Bowie ら²⁾によって systemic lupus erythematosus (SLE) 患者に対しはじめて報告され、現在 APA は、SLE 合併の有無にかかわらず血栓症の大きなリスクファクターであると同時に、習慣流産 (反復流産) の発症要因の1つであることが一般に受け入れられている。しかし、産婦人科領域ではじめて反復流産との関係を報告したのは、1975年、Nilsson ら³⁾で、当時あまり注目されることはなく、1980年代初めになってようやく多くの研究者たち⁴⁾⁵⁾がその関係に注目し、本邦ではさらに遅れて、1980年代の後半になって研究が進んできた新しい分野である。APA 陽性者において習慣流産となる機序は、いまだ確定されてはいないが、子宮胎盤循環系に生じた血栓による循環障害が原因とする説が有力である。産婦人科領域では現在、習慣流産や血栓症ばかりでなく、重症妊娠中毒症

表1 産婦人科領域と抗リン脂質抗体

習慣流産 (不育症)
産褥または手術後深部静脈血栓症
原因不明妊娠中期死産
子宮内胎児発育遅延
重症妊娠中毒症
子宮内膜症

表2 抗リン脂質抗体症候群の診断基準

Harris, 1990年...

検査所見
1. 中～高力価のIgGまたはIgM抗cardiolipin抗体 (ACA) 陽性
2. lupus anticoagulant (LAC) 陽性
臨床症状
1. 静脈血栓
2. 動脈血栓 (脳梗塞, 心筋梗塞, 末梢動脈閉塞など)
3. 習慣流産
4. 血小板減少症
検査所見と臨床症状を1つずつ有し、検査所見は3ヵ月以上離れた少なくとも2回の検査で陽性であること

などでもその臨床的意義が注目されている^{6)~8)}。(表1)。

2. 抗リン脂質抗体症候群と APA の測定法

表2に抗リン脂質抗体症候群 (antiphospholipid antibody syndrome: APS) の診断基準⁹⁾を示した。臨床症状として、血栓症か習慣流産か血小板減少症の1つを示し、検査所見として、APAのうち、中～高力価の抗カルジオリピン抗体 (anticardiolipin antibodies: ACA), またはループスアンチコアグラント (lupus anticoagulant: LAC) のどちらかを少なくとも3ヵ月以上離れて2回以上陽性であることが必要である。しかし、LACは現在のところ精製はされておらず、いくつかのリン脂質に対する heterogeneity をもった自己抗体と考えられている¹⁰⁾¹¹⁾。主に、凝固検査の試薬に含まれるリン脂質との反応を利用して凝固時間が延長するという定性反応で検出しているが、その測定感度を高めるためいろいろな方法が試されており¹²⁾¹³⁾、いまだ施設間で統一した検査法のないのが実情である (表3)。また、ACAはHarrisらによって標準化された血清を用いて各国で、enzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA) による測定法が確立され、国際単位が決定されて定量化が可能である¹⁴⁾。

しかし、近年膠原病や血栓症に相関するようなACAは、リン脂質と結合するためには血漿中に存在する cofactor である β 2-glycoprotein 1 (β 2-GPI) が必要であることが報告されてきており¹⁵⁾、この β 2-GPI 依存性または非依存性の ELISA 法により ACA の測定値は異なるので、現在各疾患や病態別に ACA の再評価が行われつつあるとこ

表3 Lupus anticoagulant の検出法

1. 活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT)
2. cross mixing test
・ aPTT
・ カオリン凝固時間
・ 希釈ラッセル蛇毒時間
・ 希釈 aPTT
3. 希釈組織トロンボプラスチン時間
4. 凍結融解血小板による吸収試験

表4 習慣流産（不育症）の原因

1. 夫婦の染色体異常	
2. 子宮の形態異常	子宮奇形, 子宮筋腫, 頸管無力症
3. 母体全身性疾患	糖尿病, 心疾患, 腎疾患など
4. 母体感染症	結核, 梅毒, トキソプラズマなど
5. 内分泌異常	黄体機能不全, 甲状腺機能低下など
6. 自己免疫性疾患	抗リン脂質抗体陽性例など
7. 免疫学的原因	遮断抗体産生不全など
8. 血液型不適合妊娠	
9. その他	

表5 APA 陽性妊婦における流死産の頻度

43症例中89%に反復流死産, 生児 14%	(Branch, 1985年 ¹⁸⁾)
7症例26妊娠中25回の流死産, 生児1名 3.8%	(Elias & Eldor, 1984年 ¹⁹⁾)
19症例に66回の反復流死産	(Carp, 1990年 ²²⁾)

ろである。

3. 習慣流産（不育症）と APA

APSの臨床症状である習慣流産とは3回以上反復する流死産を言い、不育症とも言われている。その原因を表4に示す。原因として明らかなものもあるが不明なものも多く、APA陽性例は、従来、原因不明と考えられていたものの1つである。不育症全体に占めるAPSの頻度は、2.3ないし7.7%と報告¹⁶⁾¹⁷⁾され、それほど高率とは言えない。しかし、逆に、APA陽性妊婦における流死産率は非常に高く、生児を得られる可能性は極めて低いことが報告されている^{18)~20)}(表5)。さらに、流死産の時期について検討してみると、一般的に流死産は胎盤形成前である妊娠12週未満に多いことが知られているが、一般の(non-selective)の反復流死産もその89%は妊娠前期に起こると報告されている²¹⁾。一方、APA陽性者では妊娠のあらゆる時期に起こり、前期50~60%、中後期40~50%と報告され²²⁾、non-selectiveな反復流死産患者と比較して中後期に起こり易いことがわかる。

4. APA 陽性者の反復流死産の発症機序

現在、APA陽性者の胎盤脱落膜に病理組織学的に血栓梗塞が多発していることが確認されており²³⁾、このことから、APA陽性者の反復流死産発症機序は、脱落膜血管および胎盤絨毛表面の血

表6 APA 陽性者の反復流死産の発症機序

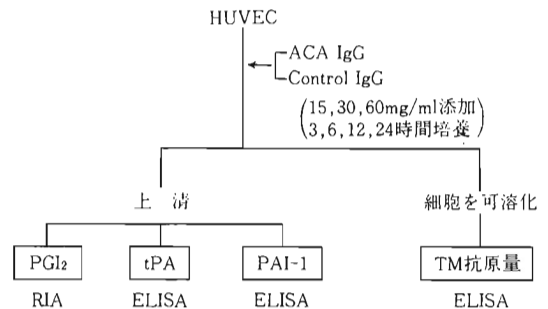
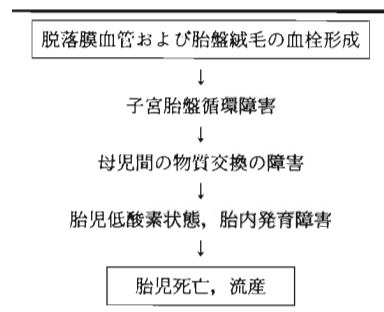


図1 ACA IgGのHUVECに及ぼす影響の実験

栓形成から、子宮胎盤循環障害をきたし、母児間のガス交換が障害され、胎児低酸素状態から胎内发育障害をきたして胎児死亡や流産をきたすと推測され、この説が最も有力視されている(表6)。

5. 血栓症発症機序に対する基礎的検討

APAによる血栓症発症に対し、血管内皮系の凝固線溶機能に関与するのか、特に血管内皮系の抗血栓機能がAPAによって抑制されるかどうかについて以下の実験系を用いて検討を行った²⁴⁾(図1)。LAC陽性でACAが非常に高力価であった患者および正常者より、血清を分離し、protein A セファロースカラムを用いてIgGを分離し、それぞれ、ACA IgGとcontrol IgGとした。ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)は、正常胎盤の臍帯より、Jaffeの方法²⁵⁾を用いて分離し、37°C、5% CO₂、95%air下に単層培養を行い、実験に用いた。IgG 15~60mg/mlを培養細胞に添加後、3~24時間培養して、その上清中の6 keto-prostaglandin F_{1α} (6 keto PGF_{1α})をPGI₂としてRIAで、tissue plasminogen activator (tPA), plas-

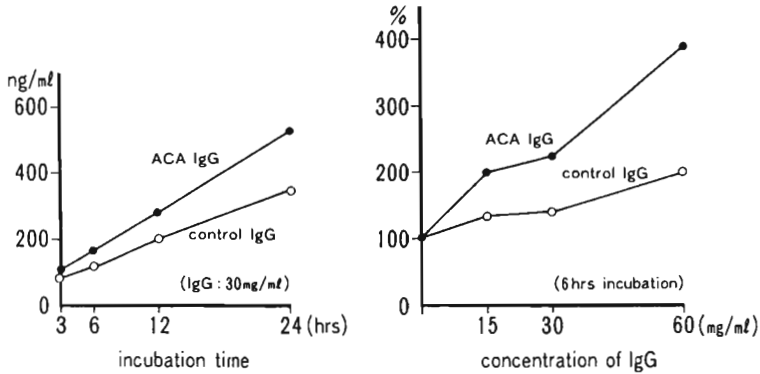


図2 ACA IgGがHUVECのPAI-1産生に及ぼす効果

左：IgG 30mg/ml 負荷時の time course, 右：6時間培養でのIgGのdose response. IgGを負荷しない時のPAI-1産生量を100%として相対値で示す.

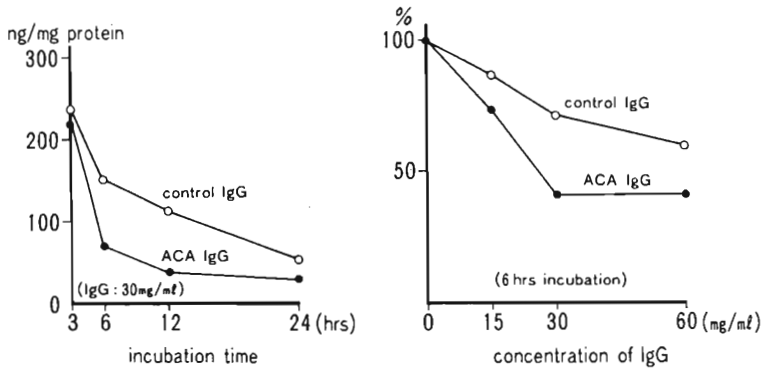


図3 ACA IgGがHUVECのTM産生に及ぼす効果

左：IgG 30mg/ml 負荷時の time course, 右：6時間培養でのIgGのdose response. IgGを負荷しない時のTM抗原量を100%として相対値で示す.

minogen activator inhibitor-1 (PAI-1) を ELISA で測定し、また、培養細胞を可溶化して thrombomodulin (TM) を ELISA で測定した。血小板凝集阻止と血管拡張作用を有する PGI_2 は、培養時間および濃度依存性に分泌促進され、AGA IgG 添加で control IgG 添加よりわずかに増加していたが、差は明らかではなかった。PAI-1産生は培養時間および濃度依存性に増加し、ACA IgG 添加で control IgG 添加より高い傾向がみられた (図2)。なお、tPA 分泌に対しては、一定の傾向がなく、ACA IgG と control IgG の間に、有意な差を認めなかった。細胞内 TM は、培養時間および濃度依存性に減少し、ACA IgG は control に比較

し、細胞内 TM をより減少させた (図3)。以上の実験結果をまとめると、① ACA 添加により、PAI-1は増加し、これは線溶抑制系が亢進することを意味するため、線溶系が低下したと考えられる。また、TM は血管内皮や絨毛表面にあって、凝固反応の結果生じたトロンビンと複合体を形成することによりトロンビンの凝固活性を失活させ、かつ、この複合体は protein C を活性化することにより、凝固を抑制することが知られている (図4)。従って、② ACA 添加により細胞内 TM が減少したことは、凝固抑制系が低下したことを意味し、凝固系は亢進したと考えられる。結果①および②より、ACA 陽性者では血管内皮のもつ抗血栓機

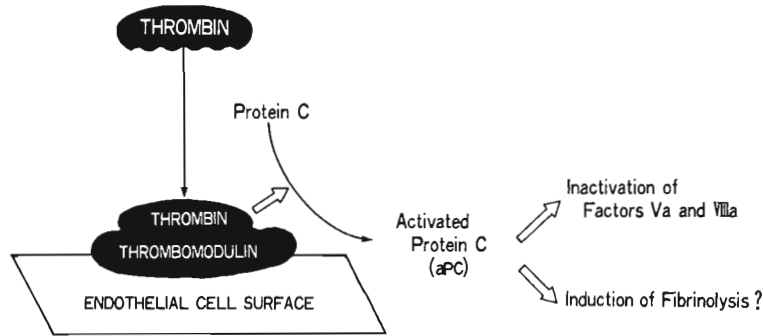


図4 Thrombomodulin-protein C system による血管内皮細胞の抗凝固機構

能が抑制され易く、血栓形成は促進されると考えられる。APA による血栓症発症機序にはその他、血管内皮の PGI₂ の産生低下、血小板凝集能亢進、protein C の活性化障害などが報告されている^{5)26)~32)}が、これらの機序には研究者により賛否両論があり、はっきりした機序の解明はまだなされていない。

6. 当センターにおける流死産歴を有する APA 陽性妊婦の転帰

APA 陽性者は、血栓形成の準備状態にあると

考えられることから、原則として妊娠中は血小板凝集抑制作用を有する低用量アスピリン (low dose aspirin: LDA) の血栓に対する積極的な予防的投与を行っている。その作用機序については後述する。我々は1988年から1990年の3年間の間に、流死産歴のある APA 陽性者16例に対し、11例に積極的な治療を行わなかったところ、10例は8~28週で流死産の転帰をとり、1例は胎児仮死のため28週に帝王切開術を行い生児を得た。残りの5例に積極的 LDA 療法またはプレドニゾロン

表7 β2-GPI 依存性 ACA 陽性4症例の比較

	1	2	3	4
β2-GPI (+)ACA (U/ml)	5.0	348.0	11.4	6.3
その他の自己抗体	ANA, DNA, LAC	ANA, DNA, LAC	ANA, SS-A	ANA
妊娠分娩歴	第1回: 8W IUFD 第2回: 8W IUFD 第3回: 11W IUFD	第1回: 28W epH 胎児仮死, C/S 775g SGA 第2回: 16W epH 75g IUFD	第1回: 32W IUFD 1,050g SGA 第2回: 29W IUFD 850g SGA 第3回: 34W 胎児 仮死 C/S 1,690g SGA 第4回: 35W 胎児 仮死 C/S 1,732g SGA	第1回: A-A 第2回: A-A 第3回: 29W epH 胎児仮死, C/S 1,050g AGA 第4回: 31W epH 胎児仮死, C/S 1,304g AGA
今回妊娠・分娩	第4回: 39W 中毒症 (-) C/S due to CPD 2,770g AGA	第3回: 27W 中毒症 (pH) 胎児仮死, C/S 593g SGA	第5回: 37W 中毒症 (-), C/S due to prior C/S 2,680g AGA	第5回: 39W 中毒症 (e) C/S due to prior C/S 2,405g SGA
今回妊娠・産褥期治療	LDA + PSL, 産褥3日: DVT → Hr+W	LDA + PSL 産褥期: Hr+W	LDA 産褥期: Hr+W	LDA 産褥期: Hr+LDA
胎盤所見	梗塞所見+	梗塞著明	新旧梗塞*, 中毒症胎盤に類似	新旧梗塞*, 中毒症胎盤に類似

LDA: 低用量アスピリン, PSL: プレドニゾロン, Hr: ヘパリン, W: ワーファリン, DVT: 深部静脈血栓, ANA: 抗核抗体, DNA: 抗 DNA 抗体, SGA: small for gestational age.

(prednisolone : PSL)との併用療法を行い、全例、妊娠10カ月で生児を得た²⁴⁾。

7. APA 陽性4症例における LDA 未治療時と LDA 治療時の妊娠の比較

SLE の診断基準を満たさない ACA 陽性者 4 名の臨床経過を表 7 に示した。ACA 値は抗 CL・ β 2GP1 キット「ヤマサ」EIA を用いた ELISA 法 (β 2-GP1 依存性 ACA で、3.5U/ml 以上が陽性³³⁾) で測定した。いずれの症例も今回の妊娠分娩では積極的に LDA または PSL との併用療法を行い、生児を得ている。しかし、症例 1 は、3 回の妊娠

初期の反復胎内死亡の既往があり、今回妊娠の産褥期に深部静脈血栓症をきたしている。本症例は、ヘパリン・ワーファリン療法で肺塞栓にいたらず、静脈血栓症後遺症もなく軽快した。症例 2 は、抗体価の極めて高い症例で、重症妊娠中毒症および胎内発育障害を反復している。症例 3 は胎内死亡および SGA・胎児仮死を反復し、症例 4 は重症妊娠中毒症、胎児仮死を反復している。従って、 β 2-GP1 依存性 ACA 陽性者は妊娠経過中のリスクが高いと考えられる。これら 4 症例の脱落膜—胎盤には血栓梗塞をはじめ、血管障害が見られたが、LDA を中心とする積極的治療により、血管病変は

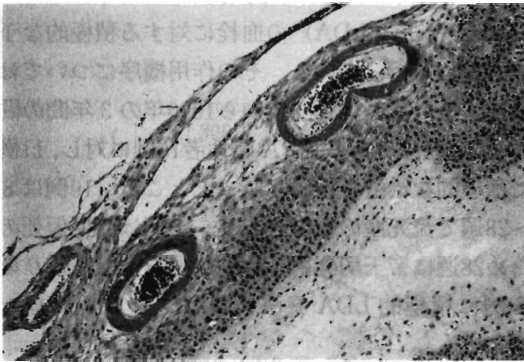


図5 症例2 第1回妊娠 妊娠28週脱落膜(LAD 未投与)
壁脱落膜の急性アテロシス、螺旋動脈壁のフィブリノイド壊死と脂肪貪食細胞の浸潤を認める。HE 染色, $\times 100$

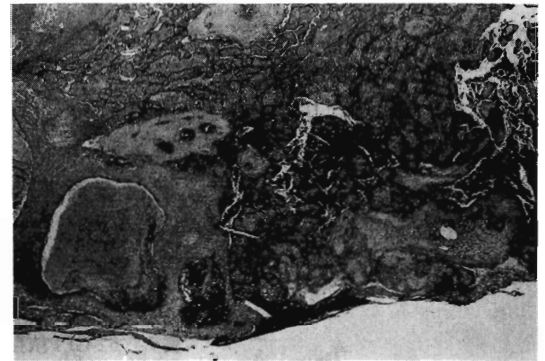


図7 症例2 第1回妊娠 妊娠28週胎盤(LDA 未投与)
胎盤に広範囲な梗塞壊死を認め、直下の脱落膜に大きな血栓を認める。HE 染色, $\times 100$

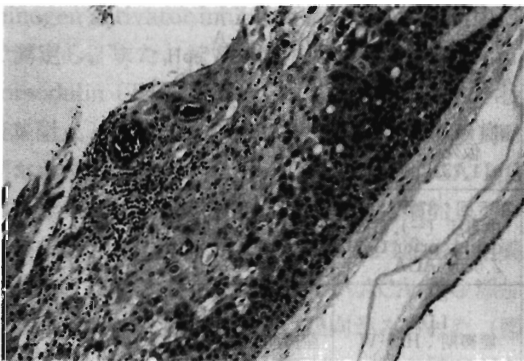


図6 症例2 第3回妊娠 妊娠27週脱落膜(LDA 投与)
壁脱落膜の螺旋動脈に急性アテロシスの所見なし。HE 染色, $\times 100$



図8 症例2 第3回妊娠 妊娠28週胎盤(LAD 投与)
胎盤の一部に微小梗塞を認めるのみで所見に乏しい。HE 染色, $\times 100$

軽減する所見を得ている。

8. APA 陽性例における LDA 未治療時と LDA 治療時の胎盤脱落膜の比較

症例 2 の第 1 回妊娠と第 3 回妊娠の脱落膜および胎盤組織をそれぞれ比較すると、図 5 の第 1 回目、積極的治療を行わない妊娠 28 週の壁脱落膜の組織では、螺旋動脈の急性アテローム変性が著明で、動脈壁のフィブリノイド壊死と脂肪貪食細胞の浸潤が認められる。図 6 の第 3 回目、LDA と PSL で積極的治療を行った妊娠 27 週の壁脱落膜の組織では、螺旋動脈の急性アテロシスなどの変性は認められなかった。また、図 7 の第 1 回妊娠の胎盤組織に比較し、図 8 の第 3 回妊娠の胎盤では、梗塞壊死も軽い傾向を認めた。

9. 産婦人科領域における APA 陽性例の管理

APA をスクリーニングすべき対象を表 8 に示した。自然流死産 2 回以上、原因不明の妊娠中期の死産、重症妊娠中毒症、反復胎児胎内発育遅延、血栓症の既往を有する患者、および膠原病患者には LAC をはじめ、ACA IgG、 β 2-GP1 依存性 ACA、抗核抗体を測定し、APA の判定を行う。当

表 8 産婦人科領域における APA のスクリーニング

- ・自然流死産 2 回以上
- ・原因不明妊娠中期の死産
- ・重症妊娠中毒症
- ・反復胎児胎内発育遅延
- ・血栓症
- ・以上の既往者
- ・膠原病患者

表 9 APA 陽性妊婦の管理の基本方針と実際

基本方針

血栓形成準備状態にあると考え、予防的に LDA を投与し、血栓形成の早期発見と胎児発育の嚴重なモニターが必要

実 際

- ・自己抗体の推移、血液凝固線溶系のマーカーの測定
- ・エコーによる胎児発育と well being の評価
- ・胎盤循環の評価
- ・妊娠中毒症の予防
- ・胎児発育抑制がみられたら、プレドニゾロンまたは柴苓湯の併用、ヘパリン、AT-III、 γ グロブリン療法など
- ・産褥期の深部静脈血栓症の予防

科で行っている APA 陽性者の管理として、婦人科手術患者に対しては、術前術後の脱水に注意を払い、早期離床や下肢の積極的運動を行うと共に、術後 12 時間前後より、予防的抗凝固療法として、ヘパリン 5,000 単位の皮下注射を 1 日 2 回術後 1 週間ほど施行する。ヘパリンはアンチトロンビン III (AT-III) と結合して活性化凝固因子の抑制を促進し、プロトロンビンからトロンビンへの変換を阻害し、かつトロンビン作用を抑制して抗凝固作用を発揮する。また、APA 陽性妊婦の管理を表 9 に示す³⁴⁾。基本方針としては、患者は血栓形成準備状態にあると考え、抗血小板製剤である LDA 50~81mg/日の予防的投与を妊娠初期から行うことが、第一である³⁵⁾³⁶⁾。アスピリンは、プロスタグランディン系の合成酵素を阻害するが、低用量であるため血小板由来のトロンボキサン A₂ 産生を抑制し、相対的に血管内皮系で産生されるプロスタサイクリンが増加して、血小板凝集を抑制するばかりでなく、血管を拡張して血栓形成を抑制する。また、血栓形成の早期発見と胎児発育の嚴重なモニターを行う。すなわち、自己抗体の推移と血液凝固線溶系のマーカーとして、aPTT、AT-III、TAT、FDP、FDP D-dimer を 8~10 週間ごとに測定する。胎児発育の管理として、経過子宮底長の伸びを正確に把握することは大切で、さらにエコー検査による胎児計測を 6~8 週間ごとに行う。胎児の well being の評価として羊水量、胎児呼吸様運動、分娩監視装置による胎児心拍パターンなどのいわゆる biophysical profile score も同時に測定し、超音波パルスドプラにより臍帯動脈血流をモニターし、胎盤循環を評価する。特に APA 陽性者では、妊娠中は、血液濃縮や血管障害をきたしやすい妊娠中毒症の予防が大切であり、食事療法、体重増加の管理を行う。これらの治療にもかかわらず、胎児発育の抑制がみられたり、血液所見より血栓形成が疑われれば、PSL または、柴苓湯の併用、ヘパリン療法、AT-III 療法、場合により γ グロブリン療法などを行う³⁴⁾。また、産褥期、特に帝王切開を施行した場合は、婦人科手術に準じて、術後早期より予防的ヘパリン療法をはじめとする血栓予防法を行う。

結 語

産婦人科領域における血栓症, 特に, 抗リン脂質抗体症候群の概念, 診断と管理のしかたについて述べた。

稿を終えるに当たり, ご指導いただきました産婦人科学教室 武田佳彦教授, 母子総合医療センター 中林正雄教授, 病院病理科 藤林真理子助教授に心より感謝いたします。ならびにご協力いただきました産婦人科, 母子総合医療センター, 第二病院産婦人科教室員一同に深謝いたします。

本論文の要旨は東京女子医科大学学会第300回例会シンポジウム「血栓・止血の最近の話題—診断と治療を中心として—」(1994)で発表した。

文 献

- 1) 中林正雄, 安達知子, 武田佳彦: 経口避妊薬. 現代医療 24: 3185-3190, 1992
- 2) **Bowie EJW, Thompson JH, Pascuzzi CA et al:** Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *J Lab Clin Med* 62: 416-430, 1963
- 3) **Nilsson IM, Astest B, Hedner U et al:** Intrauterine death and circulating anticoagulant ("antithromboplastin"). *Acta Med Scand* 197: 153-159, 1975
- 4) **Firkin BG, Howard MA, Radford N et al:** Possible relationship between lupus inhibitor and recurrent abortion in young women. *Lancet* ii: 366, 1980
- 5) **Carreras LO, Vermeylen J, Spitz B et al:** "Lupus" anticoagulant and inhibition of prostacyclin formation in patients with repeated abortion, intrauterine growth retardation and intrauterine death. *Br J Obstet Gynaecol* 88: 890-894, 1981
- 6) **Branch DW, Andres R, Digre KB et al:** The association of antiphospholipid antibodies with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 73: 541-545, 1989
- 7) **Scott RAH:** Anti-cardiolipin antibodies and preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 94: 604-605, 1987
- 8) **Kilpatrick DC, Maclean C, Liston WA et al:** Antiphospholipid antibody syndrome and preeclampsia. *Lancet* i: 987-988, 1989
- 9) **Harris EN:** Antiphospholipid antibodies. *Br J Haematol* 74: 1-9, 1990
- 10) **Harris EN, Gharavi AE, Hughes GRV et al:** Anti-phospholipid antibodies. *Clin Rheum Dis* 11: 591-609, 1985
- 11) **長沢浩平, 真弓武仁, 仁保喜之ほか:** Lupus anticoagulant の臨床. *日臨* 46: 1134-1146, 1988
- 12) **Alving BM, Baldwin PE, Rinchards RL et al:** The dilute phospholipid APTT: A sensitive assay for verification of lupus anticoagulants. *Throm Haemost* 54: 709-712, 1985
- 13) **Rapaport SI, Feinstein DI:** Lupus anticoagulant and other hemostatic problems. *In Dubois' Lupus Erythematosus* (3rd ed)(Wallace DJ, Dubois EL eds) pp271-280, Lea and Febiger, Philadelphia (1987)
- 14) **Harris EN, Gharavi AE, Boey ML et al:** Anticardiolipin antibodies: Detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* ii: 1211-1214, 1983
- 15) **McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN et al:** Antiphospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: β 2-Glycoprotein 1 (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci USA* 87: 4120-4124, 1990
- 16) 牧野恒久, 豊島 究, 飯塚理八: 習慣流産のホルモン療法 抗リン脂質抗体症候群を中心に. 産婦治療 60: 286-290, 1990
- 17) **Tincani A, Catlano R, Martinelli M et al:** Anti-phospholipid antibodies in recurrent fetal loss; Only one side of the coin? *Clin Exp Rheumatol* 5: 390-392, 1987
- 18) **Branch DW, Scott JR, Kochenour NK et al:** Obstetric complications associated with the lupus anticoagulant. *N Engl J Med* 313: 1322-1326, 1985
- 19) **Elias M, Eldor A:** Thromboembolism in patients with the "lupus"-type circulating anticoagulant. *Arch Intern Med* 144: 510-515, 1984
- 20) **Carp HJA, Frenkel Y, Many A et al:** Fetal demise associated with lupus anticoagulant, clinical features results of treatment. *Gynecol Obstet Invest* 28: 178-184, 1989
- 21) **Lubbe WF, Butler WS, Palmer SJ et al:** Lupus anticoagulant in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 91: 357-363, 1984
- 22) **Carp HJA, Toder V, Mashiach S et al:** Recurrent miscarriage: A review of current concepts, immune mechanisms, and results of treatment. *Obstet Gynecol Surv* 45: 657-669, 1990
- 23) **Du Wolf F, Carreras O, Maerman F et al:**

- Decidual vasculopathy and extensive placental infarction in a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss, and a lupus anticoagulant. *Am J Obstet Gynaecol* 142 : 829-834, 1982
- 24) 安達知子, 雨宮照子, 橋口和生ほか: Lupus anticoagulant と妊娠. 周産期 Symp 9 : 37-45, 1991
- 25) Jaffe EA, Nachiman RL, Becker CG et al: Culture of human endothelial cells derived from umbilical veins. *J Clin Invest* 52 : 2745-2756, 1973
- 26) Carreras LO, Machin SJ, Deman R et al: Arterial thrombosis, intrauterine death and "lupus" anticoagulant: Detection of immunoglobulin interfering with prostacyclin formation. *Lancet* i : 244-246, 1981
- 27) Harris EN, Asherson RA, Gharavi AE et al: Thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus and related autoimmune disorders: Association with anticardiolipin antibody. *Br J Haematol* 59 : 227-230, 1985
- 28) Comp PC, DeBault LE, Esmon NL et al: Human thrombomodulin is inhibited by IgG from two patients with non-specific anticoagulant. *Blood (Suppl)* 62 : 299a (Abstr), 1983
- 29) Tsakiris DA, Settas L, Makris PE et al: Lupus anticoagulant-antiphospholipid antibodies and thrombophilia. Relation to protein C-protein S-thrombomodulin. *J Rheumatol* 17 : 785-789, 1990
- 30) Marciniak E, Romond EH: Impaired catalytic function of activated protein C: A new in vitro manifestation of lupus anticoagulant. *Blood* 74 : 2426-2432, 1989
- 31) Francis RB, Neely S: Effect of the lupus anticoagulant on endothelial fibrinolytic activity in vitro. *Thromb Haemostas* 61 : 314-317, 1989
- 32) Schorer AE, Wickham NWR, Watson KV: Lupus anticoagulant induces a selective defect in thrombin-mediated endothelial prostacyclin release and platelet aggregation. *Br J Haematol* 71 : 399-407, 1989
- 33) 小池隆夫, 市川健司, 鈴木隆弘ほか: 抗カルジオリピンキット「ヤマサ」EIA の基礎的・臨床的検討. 医と薬学 26 : 535-543, 1991
- 34) 中林正雄, 安達知子, 武田佳彦: 重症妊娠中毒症. 「NEW MOOK 産婦人科 5 胎児・新生児仮死」(小川雄之亮, 佐藤 章 編集企画), pp78-85, 金原出版, 東京 (1993)
- 35) 安達知子: 不育症—その対策のすべて—治療の実際 抗凝固療法. 臨産 45 : 90-91, 1991
- 36) Lubbe WF, Butler WS, Palmer SJ et al: Fetal survival after prednisone suppression of maternal lupus anticoagulant. *Lancet* 1 : 1361-1363, 1983