

「不育症における抗リン脂質抗体標準化に関する研究」

不育症系統的検査と説明によって抑うつは改善する

研究分担者	杉浦真弓	名古屋市立大学大学院医学研究科教授
研究協力者	中野有美	椙山女学園大学人間関係学部准教授
研究代表者	北折珠央	名古屋市立大学大学院医学研究科助教
研究協力者	古川壽亮	京都大学大学院医学研究科教授
研究協力者	尾崎康彦	名古屋市立大学大学院医学研究科准教授

研究要旨

不育症患者の 15.4%が抑うつ、不安を呈していたが、系統的検査の結果を説明して 2 週間後の同じ調査の結果では初診時のスコアよりも改善が見られた。

A. 研究目的

流産後、10.9%の女性に大うつ病のエピソードがみられることが報告されている。私たちは抑うつが強いと次回流産率が高いことも以前に報告した。

B. 研究方法

2008 年から 2010 年に来院した 2-12 回の流産を経験し子供のいない 305 人の不育症患者に初診時に 1 回目の調査を行った。系統的検査を行った 208 人に結果を説明し、原因ごとに治療、対策、次回妊娠成功率を具体的に説明した。170 人 (81.7%) が 2 回目の調査結果を郵送した。調査項目は K6, Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R), 流産の Emotional Impact (EI)

C. 研究結果

15.4%の患者に抑うつ、不安を認め、これは平均的日本人の 1.9%と比較して高頻度だった。K6 が 10 点以上の患者において SCL-90-R の抑うつ、不安など 9 項目のすべてが有意に高い結果であり、K6 は 6 項目の簡単なスクリーニングとして有用性が確認された。

K6 と SCL-90-R の抑うつスコアは 2 回目の調査

で有意に改善された。転座が明らかになった患者だけは検査後の K6 が有意に悪くなっていた。

D. 考察

K6 は簡単な抑うつ、不安のスクリーニング検査として SCL-90-R に変わる簡便なスクリーニングテストであることがわかった。対照の設定がないため質の高い研究ではないが、次回妊娠の成功率を原因ごとに説明することが患者の抑うつ、不安を改善できる可能性が示された。

E. 結論

不育症患者の 15.4%に抑うつ、不安がみられたが、次回妊娠への具体的な対応を説明し、成功率を示すことで改善することが明らかになった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. Sugiura-Ogasawara M, Nakano Y, Ozaki Y, Furukawa TA. Possible improvement of depression after systematic examination and explanation of live birth rates among women

with recurrent miscarriage. J Obstet Gynecol in press.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

	Antiphospholipid Antibody n=9	Anomaly N=8	Trisomies N=6	Chromosomitis N=5	Hypothyroidism n=9 N=9	Unexplained N=126
2 nd K6	3.44 (3.43)	4.75 (3.15)	8.00 (3.85)*	6.20 (4.09)	6.00 (4.69)	5.10 (4.32)
1 st K6	6.56 (5.48)	7.63 (3.66)	6.33 (5.85)	13.2 (7.82)	8.67 (4.58)	7.33 (5.06)
2 nd depression	0.55 (0.38)	1.10 (0.78)	1.04 (0.64)	0.97 (0.82)	0.87 (0.86)	0.74 (0.69)
1 st depression	0.79 (0.55)	1.02 (0.72)	0.92 (0.93)	0.97 (0.46)	1.07 (0.78)	0.87 (0.68)
2 nd anxiety	0.22 (0.27)	0.79 (0.76)	0.40 (0.26)	0.64 (0.68)	0.69 (0.95)	0.42 (0.53)
1 st anxiety	0.30 (0.30)	0.67 (0.61)	0.43 (0.74)	0.78 (0.47)	0.70 (0.85)	0.43 (0.50)

The changes of the K6 and SCL-90-R scores between 1st and 2nd questionnaire surveys

SCL-90-R	1 st questionnaire	2 nd questionnaire	p-value
K6	7.59 (5.22)	5.17 (4.28)	<0.0001
Depression	0.89 (0.67)	0.79 (0.69)	0.019
Somatization	0.49 (0.46)	0.46 (0.43)	NS
Anxiety	0.46 (0.52)	0.45 (0.55)	NS
Obsessive-compulsive behavior	0.70 (0.63)	0.71 (0.66)	NS
Interpersonal sensitivity	0.69 (0.59)	0.71 (0.66)	NS
Hostility	0.47 (0.48)	0.48 (0.61)	NS
Phobic anxiety	0.28 (0.45)	0.28 (0.47)	NS
Paranoid ideation	0.28 (0.39)	0.36 (0.57)	0.016
Psychoticism	0.31 (0.36)	0.33 (0.43)	NS

「不育症における抗リン脂質抗体標準化に関する研究」

抗リン脂質抗体症候群に対するオルガラン療法の有用性

研究代表者 北折珠央 名古屋市立大学大学院医学研究科助教
研究協力者 片野衣江 名古屋市立大学大学院医学研究科講師
研究分担者 杉浦真弓 名古屋市立大学大学院医学研究科教授
研究協力者 尾崎康彦 名古屋市立大学大学院医学研究科准教授

研究要旨

生児獲得率はヘパリン群では 77 %、オルガラン群では 82 %であった。血小板減少症はヘパリン群で 8.3 % (2/22)であり、そのうち HIT が 1 例であった。オルガランは抗リン脂質抗体症候群の流死産予防効果があり、血小板減少症、出血が危惧される患者において選択枝になりうると考えられた。

D. 研究目的

アスピリン・ヘパリン併用療法は抗リン脂質抗体症候群の流死産予防に有効である。しかしヘパリン惹起性血小板減少症 HIT を起こすと母体にとって深刻な事態をもたらすことが判っている。ダナパロイドをヘパリンの代わりに用いた報告はあるが、流死産予防に有効かどうかは検討されていない。本研究は抗リン脂質抗体症候群におけるダナパロイドの有用性を調べた。

E. 研究方法

2005 年から 2009 年に来院した 2 回以上の流産もしくは 1 回以上の子宮内胎児死亡を経験し、抗リン脂質抗体強陽性が 12 週間以上持続した 33 人をヘパリン療法とオルガラン療法の 2 群に分けて検討した。両群とも妊娠 4 週から低用量アスピリンを内服した。オルガランは 1250U/日、カプロシンは 10000U/日を自己注射とした。両群の生児獲得率と副作用を調べた。

F. 研究結果

生児獲得率はヘパリン群では 77 % (17/22)、オルガラン群では 82 % (9/11)であった。血小板減少症はヘパリン群で 8.3 % (2/22)であり、そのうち HIT が 1 例であった。オルガラン群では血小板減

少症を認めなかった。胎児先天異常は両群ともに認めなかった。

D. 考察

ダナパロイドは抗リン脂質抗体症候群における流死産予防に有効であることが明らかになった。ダナパロイドは皮下注射が可能なヘパリンノイドであり、未分画ヘパリンよりも出血が少ないとされている。皮下注射が可能なヘパリン様物質として本邦で最初に承認された。コストはカプロシンよりも高額なため自費診療である流死産予防の第 1 選択になるかどうかは不明だが、最も重篤な副作用である HIT の心配がないため、血小板減少が危惧される患者に対する選択としては有用と考えられる。

E. 結論

オルガラン（ダナパロイド）はヘパリンと同等の流死産予防効果が認められた。血小板減少症、出血が危惧される症例には今後選択される可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. Katano K, Sugiura-Ogasawara M. Danaparoid versus heparin therapy in recurrent pregnancy loss patients with antiphospholipid antibody. 67th Annual meeting of the American Society for Reproductive Medicine. 2011. 10. 15-19. Florida.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

4. 特許取得

なし

5. 実用新案登録

なし

6. その他

なし

「不育症における抗リン脂質抗体標準化に関する研究」

不育症におけるプロテインZおよびそのインヒビターの意義

研究協力者 惣宇利正善 山形大学医学部分子病態学准教授
研究協力者 一瀬白帝 山形大学医学部分子病態学教授
研究代表者 北折珠央 名古屋市立大学大学院医学研究科助教
研究分担者 杉浦真弓 名古屋市立大学大学院医学研究科教授
研究協力者 尾崎康彦 名古屋市立大学大学院医学研究科准教授

研究要旨

プロテイン Z とそのインヒビターは妊娠中に増加し、妊娠中の過凝固を制御していることが推定された。不育症においてインヒビターは変化がなく、プロテイン Z のみが健常女性よりも低下しており、PZ-ZPI 系の破たんが新たな不育症の一因である可能性が示された。

A. 研究目的

反復流産患者においてプロテイン Z(PZ)低下が関与すると報告されているが、プロテイン Z inhibitor(ZPI)については妊娠中の動態も調べられたことがない。本研究では正常妊娠における PZ, ZPI の変化、不育症における PZ, ZPI の測定を行ってみた。

B. 研究方法

42 人の健常女性、32 人の妊婦、134 人の子宮奇形、夫婦染色体異常を除く反復流産患者について PZ, ZPI を山形大学が開発した E L I S A 法を用いて測定した。妊婦については妊娠初期、中期、後期、産褥期について同一患者の変動を調べた。

C. 研究結果

日本人健常女性の PZ, ZPI 濃度は 29.9nM, 51.8nM でありドイツ人の血中レベルよりも有意に低く、PZ, ZPI は相関することが明らかになった。

PZ が妊娠中増加することは既に報告されていたが、ZPI も同様に妊娠中に増加し、産褥 1 か月ではほぼ妊娠前のレベルに戻ることが世界で初めて明らかになった。

不育症患者の ZPI レベルは健常女性と差がみられなかったが、PZ レベルは不育症患者で有意に低いことが明らかになった。

D. 考察

妊娠中に凝固抑制物質である PZ が増加し、そのインヒビターである ZPI も増加することで PZ-ZPI 系が妊娠中の凝固系を制御していることが明らかになった。不育症患者において PZ レベルが低下し、ZPI は変化しないことから PZ-ZPI 系の破たんが流産の原因の可能性であることが示された。抗 PZ 抗体の関与の報告もあり、抗リン脂質抗体の関与、PZ 遺伝子の関与などを調べる必要があると考えられた。

E. 結論

妊娠中の凝固系に PZ-ZPI 系が関与していることが示され、その破綻が流産を起こすという機序が推定された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Souri M, Sugiura-Ogasawara M, Saito S, Kemkes-Matthes B, Meijers JC, Ichinose A. Increase in the plasma levels of protein Z-dependent protease inhibitor in normal pregnancies but not in non-pregnant patients with unexplained recurrent miscarriage. *Thromb Haemost* 2012; 107: 507-512.

2. 学会発表

1. Sugiura-Ogasawara M, Souri M, Saito S, Kemkes-Matthes B, Meijers JCM, Ichinose A
Protein Z-dependent protease inhibitor and protein Z increase in normal pregnancies but not in patients with unexplained recurrent miscarriage. 23th Congress of International Society of Thrombosis and Haemostasis. 2011. 7. 23-28. Kyoto.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

7. 特許取得

なし

8. 実用新案登録

なし

9. その他

なし

「不育症における抗リン脂質抗体標準化に関する研究」

習慣流産におけるSYCP3遺伝子変異の意義

研究協力者	水谷 栄太	名古屋市立大学大学院医学研究科大学院生
研究分担者	杉浦 真弓	名古屋市立大学大学院医学研究科教授
研究協力者	中西 真	名古屋市立大学大学院医学研究科教授
研究協力者	尾崎 康彦	名古屋市立大学大学院医学研究科准教授
研究協力者	鈴木 伸宏	名古屋市立大学大学院医学研究科准教授
研究協力者	山田 千里	名古屋市立大学大学院医学研究科技術員
研究協力者	大瀬戸久美子	名古屋市立大学大学院医学研究科大学院生

研究要旨

染色体不分離減少に関与し「習慣流産患者の 7.7% (2/26)に見られた」と報告された SYCP3 遺伝子変異は本研究において患者 1 例、対照 1 例に確認された。変異のあった患者の胎児染色体は 2 回とも正常であり、この変異は胎児染色体異常流産の原因ではないことが明らかになった。

A. 研究目的

散発流産の 70%に胎児染色体数的異常がみられ、習慣流産の中にも胎児染色体異常を繰り返している症例が 51%存在すること、またこれらの胎児染色体異常流産経験者はその後の生児獲得率は胎児染色体正常の症例よりも良好であることを私たちは報告した(Ogasawara et al. 2000)。胎児染色体異常が原因の場合は確率の問題であることを説明する精神的援助が大切であり、そのことが児獲得につながっている。

最近、減数分裂時の不分離減少に関与する SYCP3 遺伝子変異が習慣流産患者 26 人中 2 人にみつかった(Bolor H, et al. Am J Hum Genet 2009)。これは世界で最初の習慣流産の遺伝子発見として新聞にも掲載され着目されたが、臨床的意義はまったく不明であった。SYCP3 遺伝子変異の臨床的意義を調べることを目的とした。

B. 研究方法

101 人の習慣流産患者と流産歴がなく出産歴のある 82 人の健常女性について DNA を抽出し、SYCP3 遺伝子のエクソン 7-9 とイントロンの配列を調べた。

本研究は名古屋市立大学倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

過去に報告された 657T>C 変異が患者 1 例、対照 1 例に認められた。IVS7-16_19 delACTT、643delA その他の変異は認められなかった。変異の確認された患者の流産染色体は 46,XX, 46,XY であった。

2 回以上胎児染色体検査が可能であった 18 例のうち 9 例は胎児染色体異常流産を、7 例は胎児正常流産を繰り返していた。

D. 考察

習慣流産患者に報告された SYCP3 遺伝子変異 657T>C, IVS7-16_19 delACTT、無精子症に報告された 643delA のうち 657T>C 変異が見つかったが、この患者の胎児染色体は 2 回とも正常であったことが確認され、SYCP3 遺伝子変異は胎児染色体異常習慣流産と関係がなかった。

習慣流産患者において胎児染色体異常流産は異常流産を、正常流産は正常流産を繰り返すことが明らかになった。胎児染色体異常流産は妊娠予後

がよいことがわかっており、不育症集団のサブグループとして分類することが出来ると考えられた。

E. 結論

SYCP3 遺伝子変異は胎児染色体異常習慣流産界と関係がなかった。習慣流産患者において胎児染色体異常流産は異常流産を、正常流産は正常流産を繰り返すことが明らかになった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Mizutani E, Suzumori N, Ozaki Y, Oseto K, Yamada-Namikawa C, Sugiura-Ogasawara M. *SYCP3* mutation may not be associated with recurrent miscarriage caused by aneuploidy. *Hum Reprod* 2011; 26: 1259-1266.

2. 学会発表

1. 水谷栄太、鈴木伸宏、大瀬戸久美子、大林伸太郎、熊谷恭子、尾崎康彦、中西真、杉浦真弓「習慣流産におけるSYCP3遺伝子変異解析」第63回日本産科婦人科学会. 2011.8. 29-31. 大阪.

2. Mizutani E, Suzumori N, Ozaki Y, Oseto K, Yamada-Namikawa C, Sugiura-Ogasawara M. *SYCP3* mutation may not be associated with recurrent miscarriage caused by aneuploidy. 27th European Society of Human Reproduction and Embryology 2011. 7. 3-6. Stockholm.

3. 杉浦真弓「不育症における遺伝学的探索」第63回日本産科婦人科学会学術集会シンポジウム流産の原因と対策. 2011. 8. 29-31. 大阪

4. 杉浦真弓「流産はどうして起こるのか、どうして繰り返すのか」第28回不妊カウンセラー・体外受精コーディネーター養成講座. 2011. 6. 4-5. 虎の門ニッショウホール.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

10. 特許取得

なし

11. 実用新案登録

なし

12. その他

なし

産科抗リン脂質抗体症候群と抗リン脂質抗体スコア

研究分担者 渥美達也 北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学分野教授

研究協力者 大友耕太郎 北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学分野

研究要旨

本研究班では、抗リン脂質抗体が不育症の最大のリスクのひとつであるとして、その評価法を検討している。抗リン脂質抗体症候群(APS)の診断には Sapporo 分類基準シドニー改変を用いるが、抗体の陰性または陽性の定性的評価のみで、抗体価の大小や抗体の多寡という定量的評価は行われなかった。我々は多数の抗リン脂質抗体を同時に測定し、それらを一元的に定量化(点数化)した「抗リン脂質抗体スコア(aPL-S)」を定義し、APS 診断マーカーとして有用であることを示した。APS は血栓症または妊娠合併症(不育症)が臨床症状であるが、今回はデータベースを用いて aPL-S が血栓症リスクを示すマーカーとなりうるか、後ろ向き観察研究を行った。対象は 2002 年から 2003 年に当科を受診し、抗リン脂質抗体を測定した患者 411 名。2009 年まで後ろ向き追跡し、血栓症について調査を行い、aPL-S との関連を調べた。2 年以上フォロー可能であった症例は 302 名(73.4%)であり、平均観察期間は 67.7±14.9 月であった。期間中に 32 名が血栓症を、11 名が出血合併症を発症した。aPL-S が 30 点以上の患者は 39 名で、うち 34 例(87%)で抗血栓治療がおこなわれていたにもかかわらず、12 名(31%)に新規血栓症を認めた。aPL-S が 30 点以上の場合、血栓症の相対危険度は 5.40[95%CI:2.38-12.23]で有意に高値であった。以上より、aPL-S は血栓症発症リスクのマーカーであり、抗リン脂質抗体症候群の予後を推定させる可能性が示唆された。今後は、このスコアが妊娠合併症のリスクに応用可能かどうか検討する予定である。

A. 研究目的

本研究班では、抗リン脂質抗体が不育症の最大のリスクのひとつであるとして、その評価法を検討している。抗リン脂質抗体は多様な自己抗体群である。抗リン脂質抗体症候群(APS)の診断には通常 Sapporo 分類基準シドニー改変を用いるが、抗体の陰性または陽性の定性的評価のみで、抗体価の大小や抗体の多寡という定量的評価は行われぬ。一方、感染症や悪性疾患の場合に検出されるループスアンチコアグラントを代表として、抗リン脂質抗体には非特異的な抗体も多く含まれ、「1つかそれ以上の抗リン脂質抗体が陽性」で APS を定義してしまうことに多くの問題点が指摘されている。そこで、当施設では多数の抗リン脂質抗体を同時に測定し、それらを一元的に定量化(点数化)した「抗リン脂質抗体スコア(aPL-S)」を定義し、APS 診断を総合的、定量的に評価する有用なマーカーとなることを見出した。

今回、当科のデータベースを用いて、aPL-S が血栓症リスクを示すマーカーとなりうるか、後ろ向き観察研究を行った。

B. 研究方法

対象は 2002 年から 2003 年に当科を受診し、抗リン脂質抗体を測定した患者 411 名。2009 年まで後ろ向き追跡し、血栓症、出血合併症等について調査を行い、aPL-S との関連を調べた。全患者のループスアンチコアグラント(aPTT 法、ラッセル蛇毒凝固時間法、カオリン凝固時間法)、IgG/M 抗カルジオリピン抗体、IgG/M 抗 β 2-グリコプロテイン I(β 2-GP I)抗体、IgG/M ホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体を測定し、各患者の「抗リン脂質抗体スコア(aPL-S)」を計算した。2 年以上追跡可能な症例を有効症例とした。

(倫理面への配慮)

データベースを用いた後ろ向き研究であり、倫理的問題は少ない。個人情報については厳重に管理した。

C. 研究結果

2 年以上フォロー可能であった症例は 302 名(73.4%)であり、平均観察期間は 67.7±14.9 月であった。期間中に 32 名が血栓症を、11 名が出血合併症を発症した。aPL-S が 30 点以上の患

者は39名で、うち34例(87%)で抗血栓治療がおこなわれていたにも関わらず、12名(31%)に新規血栓症を認めた。aPL-Sが30点以上の場合、血栓症の相対危険度は5.40[95%CI:2.38-12.23]で有意に高値であった。また抗血栓療法を反映して6名(15.4%)に出血合併症を認め、出血合併症の相対危険度は9.38[95%CI:2.71-32.45]であった。

D. 考察

aPL-Sは血栓症のリスクを示すマーカーとなる可能性が示された。すなわち、aPL-Sが高値の患者群で、観察期間中にあらたに血栓症を発症することが多いことが今回の後ろ向き観察研究で明らかとなった。今回は後ろ向き検討による結果であり、真の予後(リスク)とaPL-Sの関係について論じるためには今後の前向き検討が必要である。本スコアを普及させ、一般診療に応用するためには、個々の抗リン脂質抗体検査の標準化が必要なことはいまでもなく、コストや汎用性と効率を考えたスコア自体の再編も必要と考えている。

今回の検討では、妊娠合併症を観察期間中に発症した例はなかった。今後は、妊婦を対象に本スコア、または改変スコアを用いて、妊娠合併症リスクを反映する評価法を確立する予定である。

E. 結論

aPL-Sは血栓症発症リスクのマーカーであり、抗リン脂質抗体症候群の予後を推定させる可能性が示唆された。妊娠合併症のリスクについて、今後の検討を要する。

G. 研究発表

1.論文発表

1. Bertolaccini M, Amengual O, Atsumi T, Binder W, Laat B, Forastiero R, Kutteh W, Lambert M, Matsubayashi H, Murthy V, Petri M, Rand J, Sanmarco M, Tebo A, Pierangeli S. 'Non-criteria' aPL tests: report of a task force and preconference workshop at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, Galveston, TX, USA, April 2010. *Lupus* 20, 191-205, 2011.
2. Ioannou Y, Zhang JY, Qi M, Gao L, Qi CJ, Yu DM, Lau H, Sturges AD, Vlachoyiannopoulos PG,

Moutsopoulos HM, Rahman A, Pericleous C, Atsumi T, Koike T, Heritier S, Giannakopoulos B, Krilis SA. Novel assays of thrombogenic pathogenicity for the antiphospholipid syndrome based on the detection of molecular oxidative modification of the major autoantigen beta2-glycoprotein I. *Arthritis Rheum* 63, 2774-82, 2011

3. Amengual O, Atsumi T, Koike T.

Pathophysiology of thrombosis and potential targeted therapies in antiphospholipid syndrome. *Current Vascular Pharmacology* 9: 606-18, 2011

4. Otomo K, Atsumi T, Amengual O, Fujieda Y, Kato M, Oku K, Horita T, Yasuda S, Koike T. The efficacy of Antiphospholipid Score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. *Arthritis Rheum* 64: 504-12, 2012

5. Hirakawa E, Saito K, Hirata S, Atsumi T, Koike T, Tanaka Y. A case of catastrophic antiphospholipid antibody syndrome complicated with systemic lupus erythematosus, double positive for anti-cardiolipin/ $\beta(2)$ glycoprotein I and anti-phosphatidylserine/prothrombin autoantibodies. *Mod Rheumatol* 22:769-73, 2012

2.学会発表

Otomo K, Atsumi T, Fujieda Y, Nakagawa H, Amengual O, Kato M, Horita T, Yasuda S, Matsumoto M, Hatakeyama S, Koike T. Role of apolipoprotein B100 and oxidized low-density lipoprotein in anti-beta2 glycoprotein I induced tissue factor expression on monocytes The 75th annual meeting of the American College of Rheumatology, Chicago, Illinois, USA, 5-9, November, 2011.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担課題：抗リン脂質抗体症候群の妊娠および血栓症の予後

研究分担者 渥美達也 北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学分野 教授
研究協力者 藤枝雄一郎 北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学分野

研究要旨

目的：抗リン脂質抗体症候群（APS）患者の予後を明らかにする。方法：妊娠合併症または血栓症で発症し、当科にて APS と診断した 2 年以上観察可能であった 141 例（女性 119 例）、診断時の平均年齢 41 歳（9-79 歳）を、診断時から 2010 年までの期間におけるイベント（死亡、血栓症再発、重篤な出血合併症）の有無について後ろ向き研究をおこなった。結果：平均観察期間 7.0 年（0-22 年）で、観察期間内の死亡は 12 例（8.5%）、10 年生存率は 93%であった。119 人の女性のうち、観察期間に 70 人が合計 169 回の妊娠をした。そのうち 119 回の妊娠（70.4%）で APS の分類基準に記載された妊娠合併症を呈した。一方、25 人の計 50 回の妊娠は正常の出産であった。血栓症の再発は 31 例（27%）、再発率は 3.5 回/100 患者にみられた。糖尿病合併患者 18 例は、非糖尿病合併患者 95 例と比較して Kaplan-Meier 法で有意にイベント発生率が高かった（Log-rank $p=0.04$ ）。その他の因子（高血圧、脂質異常症、喫煙、ステロイド投与）は予後との関連はなかった。結論：APS は難治性であり予後不良の疾患であることが確認された。

A. 研究目的

抗リン脂質抗体症候群(APS)は、抗リン脂質抗体(aPL)と関連する自己免疫血栓症および妊娠合併症と定義される。APS は後天性血栓傾向としては最も頻度が高いもののひとつで、通常の高血栓傾向疾患とは異なり静脈系のみならず動脈系をも冒す。重篤な血栓症が生命予後や生活機能を規定するばかりでなく、他の血栓傾向と比べて再発が非常に多いことから、臨床的に重要な症候群である。妊娠合併症のおもな症候は不育症、とりわけ反復流産であり、「治療可能な」不育症として産科学的にも重要である。さらに、aPL は「病原性自己抗体」と考えられ、病態の解明が特異的治療法に直結する可能性のある全身性自己免疫疾患としても注目される。

APS は単独で発症すれば原発性と分類されるが、約半数は全身性エリテマトーデス (SLE) に合併する。APS の血栓症に特徴的な点は、静脈のみならず動脈に血栓をおこすことである。しかも APS では脳梗塞、一過性脳虚血発作などの脳血管障害が圧倒的に多く、虚血性心疾患が比較的少ない特徴がある。実際に脳血管障害が動脈血栓症の 90%以上を占めている。興味

深いことに、我々の日本人 APS 患者の集計では、動脈血栓症が静脈血栓症の約 2 倍の有病率であった。欧州白人ではその比率はほぼ等しいか静脈血栓がやや多い傾向があるので、高頻度の動脈血栓が日本人 APS の特徴といえる。APS 患者の中での動脈血栓のリスク因子は、日本人も欧州白人も高血圧であった。日本人は高血圧症の頻度が高く、このことはすなわち APS の血栓発症には aPL 以外の他のリスク因子も関与することを証明する傍証であると考えられる。すなわち、APS の予後はその背景によって異なることが予想される。

本研究は、日本人の APS の臨床像と予後を明らかにするために、当科受診患者を対象にレトロスペクティブ解析をおこなった。

B. 研究方法

対象は、妊娠合併症または血栓症で発症し、当科にて APS と診断した 2 年以上観察可能であった 141 例（女性 119 例）を対象とした。診断時の平均年齢 41 歳（9-79 歳）を、診断時から 2010 年までの期間におけるイベント（死亡、血栓症再発、重篤な出血合併症）の有無について後ろ向き研究をおこなった。経過とイベ

ントは、診療記録を注意深くレビューして、データベース化した。

(倫理面への配慮)

データベースを用いた後ろ向き研究であり、倫理的な問題は少ない。個人情報については厳重に管理した。

C. 研究結果

すべてのイベントでは、血栓症が 121 例 (85.8%)、動脈血栓症が 93 例(66.0%)、静脈血栓症が 46 例(32.6%)、妊娠合併症が 45/70 例 (64.3%)にみられた。その他の臨床症状を表 1 に示す。

平均観察期間 7.0 年 (0-22 年) で、観察期間内の死亡は 12 例 (8.5%)、10 年生存率は 93% であった。119 人の女性のうち、観察期間に 70 人が合計 169 回の妊娠をした。そのうち 119 回の妊娠 (70.4%) で APS の分類基準に記載された妊娠合併症を呈した。一方、25 人の計 50 回の妊娠は正常の出産であった。

血栓症の再発は 31 例 (27%)、再発率は 3.5 回/100 患者にみられた。糖尿病合併患者 18 例は、非糖尿病合併患者 95 例と比較して Kaplan-Meier 法で有意にイベント発生率が高かった (Log-rank $p=0.04$)。その他の因子 (高血圧、脂質異常症、喫煙、ステロイド投与) は予後との関連はなかった。

D. 考察

本研究において、妊娠合併症あるいは血栓症で発症した日本人 APS 患者の予後がはじめて明らかとなった。10 年生存率は高かったが、血栓の再発率については、たとえば通常の脳梗塞の再発率の倍近くであり、現在の二次予防方法が十分に再発を抑制しているとはいえないことが確認された。

今後は APS の病態を明らかにして、特異的で効果的な治療法開発が必要であることが認識された。

E. 結論

APS は難治性であり予後不良の疾患であることが確認された。

F.健康危険情報

該当なし

G.研究発表

1.論文発表

1. Otomo K, Atsumi T, Amengual O, Fujieda Y, et al.. The efficacy of Antiphospholipid Score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. *Arthritis Rheum* 64: 504-12, 2012
2. Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Asami T, et al.. Risk modification by CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms in the association of cigarette smoking and systemic lupus erythematosus in a Japanese population. *Scand J Rheumatol* 41:103-9, 2012
3. Noda S, Ogura M, Tsutsumi A, Udagawa T, Kamei K, Matsuoka K, Kitamura H, Atsumi T, Ito S. Thrombotic microangiopathy due to multiple autoantibodies related to antiphospholipid syndrome. *Pediatr Nephrol* 4: 681-5, 2012
4. Hirakawa E, Saito K, Hirata S, Atsumi T, Koike T, Tanaka Y. A case of catastrophic antiphospholipid antibody syndrome complicated with systemic lupus erythematosus, double positive for anti-cardiolipin/ $\beta(2)$ glycoprotein I and anti-phosphatidylserine/prothrombin autoantibodies. *Mod Rheumatol* 22:769-73, 2012
5. Hashimoto T, Yasuda S, Koide H, Kataoka H, Horita T, Atsumi T, Koike T. Aberrant splicing of the hRasGRP4 transcript and decreased levels of this signaling protein in the peripheral blood mononuclear cells in a subset of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 13: R154, 2011
6. Kato M, Atsumi T. Management of resolved hepatitis B in patients with low anti-hepatitis B surface titer who undergo aggressive immunosuppressive therapy: reply to the letter by Mori. *J Rheumatol* (in press)
7. Okada Y, Shimane K, Kochi Y, Tahira T, Suzuki A, Higasa K, Takahashi A, Horita T, Atsumi T, et al. A Genome-Wide Association Study Identified AFF1 as a Susceptibility Locus for Systemic Lupus Erythematosus in Japanese. *PLoS Genet* 8:e1002455, 2012
8. Giannakopoulos B, Gao L, Qi M, Wong JW, Yu DM, Vlahoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM, Atsumi T, Koike T, Hogg P, Qi JC, Krilis SA. Factor XI is a substrate for oxidoreductases: Enhanced activation of reduced FXI and its role in antiphospholipid syndrome thrombosis. *J Autoimmunol* 39:121-9, 2012

9. 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 the Antiphospholipid Syndrome. *Lupus* (in press)
10. Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Asami T, Ide S, Atsumi T, Kobashi G, Tada Y, Takahashi H. Cigarette Smoking, Alcohol Consumption, and Risk of Systemic Lupus Erythematosus: A Case-control Study in a Japanese Population. *J Rheumatol* 39:1363-70, 2012.
11. Oku K, Amengual O, Atsumi T. Pathophysiology of thrombosis and pregnancy morbidity in the antiphospholipid syndrome. *Eur J Clin Invest* 42. 1126-35, 2012.
12. Odani T, Yasuda S, Ota Y, Fujieda Y, Kon Y, Horita T, Kawaguchi Y, Atsumi T, Yamanaka H, Koike T. Up-regulated expression of HLA-DRB5 transcripts and high frequency of the HLA-DRB5*01:05 allele in scleroderma patients with interstitial lung disease. *Rheumatology* 51. 1765-74, 2012
13. Amengual O, Atsumi T, Oku K, Suzuki E, Horita T, Yasuda S, Koike T. Phospholipid scramblase 1 expression is enhanced in patients with antiphospholipid syndrome. *Mod Rheumatol* (in press).

なし

6. その他

なし

2.学会発表

Fujieda Y, Amengual O, Kanetsuka Y, Odani T, Otomo K, Oku K, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Kuroki K, Maenaka K, Matsumoto M, Hatakeyama S, Atsumi T. Ribophorin II is involved in the tissue factor expression mediated by phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody on monocytes The 76th annual meeting of the American College of Rheumatology, Washington D.C, USA, 10-14, November, 2012.

H.知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

4. 特許取得

なし

5. 実用新案登録

表1 観察期間のすべてのイベント

Manifestation	Number (% of the total cohort)	
Thrombosis	121	(85.8)
Arterial thrombosis	93	(66.0)
Cerebral infarction	86	(61.0)
Ischemic heart disease	6	(4.3)
Arterial ischemia in legs	3	(2.1)
Mesenteric artery occlusion	3	(2.1)
Splenic infarction	1	(0.7)
Renal infarction	1	(0.7)
Venous thrombosis	46	(32.6)
Deep vein thrombosis	33	(23.4)
Pulmonary embolism	14	(9.9)
Superficial thrombophlebitis	4	(2.8)
Central retinal vein occlusion	2	(1.4)
Obstetric complications	43	(61.4)
Pregnant females	70	(58.8)
Late fetal loss (≥ 10 weeks)	32	(45.7)
Premature birth (> 34 weeks)	12	(17.1)
Recurrent abortions (<10 weeks) [#]	10	(14.3)
Cumulative obstetric manifestations in 169 pregnancies		
Early fetal loss (<10 weeks)	54	(32.0)
Late fetal loss (≥ 10 weeks)	50	(29.6)
Premature birth(> 34 weeks)	15	(8.9)
Live birth (full term births)	50	(29.6)

※some patients have more than one condition

#: ≥ 3 spontaneous abortions

研究成果の刊行に関する一覧表
書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
杉浦真弓	CQ204反復流産・習慣流産の診断と取扱い は？	日本産科婦人科学会 日本産婦人科医会	産婦人科診療ガイドライン 産科編2014	日本産科婦人科学会	東京	2014	
杉浦真弓	流産（習慣流産・不育症含む）		今日の治療指針			2014	
杉浦真弓	着床前診断	菅沼信彦	シリーズ生命倫理学	丸善出版	東京	2012	109-122
杉浦真弓	着床前診断—習慣流産の遺伝学	森崇英	卵子学	京都大学学術出版会	京都	2011	906-911
杉浦真弓	不育症	日本産科婦人科学会	産婦人科研修の必修知識	日本産科婦人科学会	東京	2011	479-482
杉浦真弓、 佐藤剛、 服部幸雄	転座保因カップルへの カウンセリング	周産期医学編集委員会	周産期医学必修知識	東京医学社	東京	2011	30-31
渥美達也	抗リン脂質抗体症候群 に関する最近の話題	高久史麿、 小澤敬也、 坂田洋一、 金倉譲、小島勢二	Annual Review 血液 2011	中外医学社	東京	2011	196-203
渥美達也	抗リン脂質抗体症候群	齋藤英彦	抗血栓薬の最前線	医薬ジャーナル社	大阪	2011	298-308
渥美達也	抗リン脂質抗体症候群 の診断	日本血栓止血学会	血栓と止血の臨床	南江堂	東京	2011	180-3

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Suzumori N.	Management of recurrent miscarriage.	J Obstet Gynecol Res			In press
Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Suzumori N.	Müllerian anomalies and recurrent miscarriage	Current Opinion of Obstet			In press

Sugiura-Ogasawara M, Nakano Y, Ozaki Y, Furukawa TA.	Possible improvement of depression after systematic examination and explanation of live birth rates among women	J Obstet Gynecol	33	171-174	2013
Sugiura-Ogasawara M, Suzuki S, Ozaki Y, Katano K, Suzumori N, Kitaori T.	Frequency of recurrent spontaneous abortion and its influence on further marital relationship and illness: The Okazaki Cohort Study in Japan.	J Obstet Gynecol Res	39	126-131	2013
Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K, Suzumori N, Kitaori T, Mizutani E.	Abnormal embryonic karyotype is the most frequent cause of recurrent miscarriage.	Hum Reprod	27	2297-2303	2012
Suzumori N, Obayashi S, Kumagai K, Goto S, Yoshida A, Sugiura-Ogasawara M.	A case of microangiopathic antiphospholipid-associated syndromes (MAPS) during	Case report in Medicine			2012
Souri M, Sugiura-Ogasawara M, Saito S, Kemkes-Matthes B, Meijers JC, Ichinose A	Increase in the plasma levels of protein Z-dependent protease inhibitor in normal pregnancies but not in non-pregnant patients	Thromb Haemost	107	507-512	2012
Sugiura-Ogasawara, M, Ozaki Y, Katano K, Suzumori N, Mizutani E	Uterine Anomaly and Recurrent Pregnancy Loss	Seminar in Reproductive Medicine	29	514-521	2011
Hirshfeld-Cytron J, Sugiura-Ogasawara M, Stephenson MD	Management of Recurrent Pregnancy Loss Associated with a Parental Carrier of a Reciprocal Translocation: A Systematic Review.	Seminar in Reproductive Medicine	29	470-481	2011
Mizutani E, Suzumori N, Ozaki Y, Oseto K, Yamada-Namikawa C, Sugiura-Ogasawara M	<i>SYCP3</i> mutation may not be associated with recurrent miscarriage caused by aneuploidy	Hum Reprod	26	1259-1266	2011
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 the Antiphospholipid Syndrome.	Lupus			in press
Amengual O, Atsumi T, Oku K, Suzuki E, Horita T, Yasuda S, Koike T.	Phospholipid scramblase 1 expression is enhanced in patients with antiphospholipid syndrome.	Mod Rheumatol			in press

Otomo K, Atsumi T, Amengual O, Fujieda Y, Kato M, Oku K, Horita T, Yasuda S, Koike T.	The efficacy of Antiphospholipid Score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events.	Arthritis Rheum	64	504-12	2012
Giannakopoulos I B, Gao L, Qi M, Wong JW, Yu DM, Vlahoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM, Atsumi T, Koike T, Hogg P, Qi JC, Krilis SA.	Factor XI is a substrate for oxidoreductases: Enhanced activation of reduced FXI and its role in antiphospholipid syndrome thrombosis.	J Autoimmunol	39	121-129	2012
Oku K, Amengual O, Atsumi T.	Pathophysiology of thrombosis and pregnancy morbidity in the antiphospholipid syndrome.	Eur J Clin Invest	42	1126-1135	2012
Ioannou Y, Zhang JY, Qi M, Gao L, Qi CJ, Yu DM, Lau H, Sturgess AD, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM, Rahman A, Pericleous C, Atsumi T, Koike T, Heritier S, Giannakopoulos B, Krilis SA.	Novel assays of thrombogenic pathogenicity for the antiphospholipid syndrome based on the detection of molecular oxidative modification of the major autoantigen beta2-glycoprotein I.	Arthritis Rheum	63	2774-82	2011
Amengual O, Atsumi T, Koike T.	Pathophysiology of thrombosis and potential targeted therapies in antiphospholipid syndrome.	Current Vascular Pharmacology	9	606-18	2011
Bertolaccini M, Amengual O, Atsumi T, Binder W, Laat B, Forastiero R, Kutteh W, Lambert M, Matsubayashi H, Murthy V, Petri M, Rand J, Sanmarco M, Tebo A, Pierangeli S.	Non-criteria' aPL tests: report of a task force and preconference workshop at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, Galveston, TX, USA, April 2010.	Lupus	20	191-205	2011
杉浦真弓	妊婦の実施内科日常診療：高齢妊娠のリスク	Medical Practice			2013
杉浦真弓	特集高年妊娠・若年妊娠:妊娠出産の適齢期	周産期医学			2013
杉浦真弓、北折珠央、尾崎康彦	特集不妊を知る:日本における不妊の現状	助産雑誌	66	1099-1102	2012
杉浦真弓	子宮奇形を持つ反復流産患者に対する手術は有効か？	産婦人科手術	23	17-21	2012
杉浦真弓、北折珠央、尾崎康彦	特集不妊・不育「妊娠を維持するメカニズムとその病態	BIRTH	4	23-34	2012

杉浦真弓	妊娠適齢期	高校保健ニュース 少年写真新聞社	432	10-11	2012
杉浦真弓、佐藤剛、服部幸雄	不育症と着床前診断	Hormone Frontier in Gynecology	19	63-68	2012
杉浦真弓、尾崎康彦、北折珠央、鈴森伸宏	オフィスギネコロジー特集号：不育症における染色体異常	臨床婦人科産科	66	90-93	2012
杉浦真弓、水谷栄太、北折珠央	不育症に関する遺伝的要因	臨床婦人科産科	66	232-239	2012
杉浦真弓	不育症における遺伝学的探索	日本産科婦人科学会雑誌	63	2143-2152	2011
杉浦真弓	妊娠高年齢化の現状とリスク	日本医事新報	4557	60-61	2011
杉浦真弓	抗リン脂質抗体症候群	周産期医学	41	1041-1044	2011
杉浦真弓、尾崎康彦、片野衣江、鈴森伸宏	染色体異常と不育症	産婦人科の実際	60	1431-1436	2011
杉浦真弓、尾崎康彦、片野衣江、鈴森伸宏	習慣流産・不育症の遺伝学的要因	産婦人科の実際	60	1287-1291	2011
佐藤剛、齊藤知恵子、服部幸雄、杉浦真弓	着床前診断	産科と婦人科	51	317-322	2011
岡井崇、杉浦真弓、松田義雄、上妻志郎	座談会：産婦人科医師の視点からみた妊娠女性の高年齢化	日本医師会雑誌	139	2056-2121	2011

2. 抗リン脂質抗体症候群に関する最近の話題

北海道大学大学院医学研究科内科学 第2内科准教授 渥美達也

key words antiphospholipid syndrome, anticardiolipin antibody, beta-2 glycoprotein I, complement

動 向

抗リン脂質抗体は、抗リン脂質抗体症候群 (APS) 患者にみられる自己抗体で、血栓症と妊娠合併症とに強く関連している。抗リン脂質抗体はリン脂質あるいはリン脂質と蛋白の複合体に結合する抗体の総称であるが、APSと関連する抗リン脂質抗体の主な対応抗原は β -2-グリコプロテインI (β 2GPI) とプロトロンビンである。抗リン脂質抗体は、その強い臨床症状とのリンクから、病原性自己抗体であると考えられてきた。とくに同定された主要な対応抗原はいずれも血漿蛋白であり、抗原抗体反応が血管内で起こりえるため、膠原病の多くで認められる細胞内の自己抗原をターゲットとした自己抗体よりも病原性を議論しやすい。

β 2GPIは、1960年代の初めから主に肝で産生される過塩素酸可溶性の機能不明の蛋白として知られていた。 β 2GPIはさまざまな陰性荷電と結合する性質は知られていたが、血中に比較的高濃度 (約200 μ g/ml) に存在するにもかかわらず、その機能については長く注目されてこなかった。1980年代になってAPSの診断に抗カルジオリピン抗体の測定が行われるようになり、当初カルジオリピンに結合していると考えられていた抗カル

ジオリピン抗体の真の対応抗原が β 2GPIであることがわかって、 β 2GPIの機能があらためて注目されるようになった。抗カルジオリピン抗体は β 2GPI依存性抗カルジオリピン抗体 (aCL/ β 2GPI) であると考えられるようになった。興味深いことには、aCL/ β 2GPIは、 β 2GPIが液層に存在している状態では β 2GPIに結合できない。陰性リン脂質に結合するか、あるいは酸化プラスチック表面に結合した β 2GPIにのみ結合した。その理由は、陰性リン脂質などとの相互作用による β 2GPIの構造変化に伴い、クリプティックエピトープが表出するためと仮定されていた。1999年に β 2GPIの結晶構造が解析され、その後 β 2GPIと抗カルジオリピン抗体 (抗 β 2GPI抗体) との相互関係が分子レベルで示されるようになった。さらに2010年、 β 2GPIの液相と固相との分子構造が解明され、その全貌が明らかとなってきた。また、ここ数年、 β 2GPIの血管新生への影響、酸化ストレスにおける β 2GPIの転写後修飾の詳細などが示され、 β 2GPIのバイオロジーは急速に進歩しつつある。

抗リン脂質抗体の病原性の研究は、 β 2GPIの分子構造や機能の解析とあいまって、 β 2GPIを介した自己抗体の向血栓細胞への作用へと拡大さ

れてきた。内皮細胞や単球への作用の研究が中心であったが、最近では血小板分子へのβ2GPIの作用も注目される。また、APSの病態とは直接無関係であると考えられていた補体系の役割が明らかになってきている。

抗リン脂質抗体症候群の診断のための検査は、複雑で標準化が困難である。国際血栓止血学会の標準化委員会は、ループスアンチコアグラントの検出ガイドラインを出しているが、それが約15年ぶりに改訂され、推奨されるアッセイの組み立てが簡素化、明確化された。

A. 抗リン脂質抗体の主要な対応抗原： β2-グリコプロテインI

1990年代にKoikeら¹⁾はヒトのファクターHのドメイン構造をもとにしたNMR解析によって、β2GPIが環状構造をとっていることを提唱した。一方、1999年にβ2-グリコプロテインIの結晶構造が明らかにされた²⁾。第1～3ドメインは直線状、第4ドメインから第5ドメインにかけては屈曲して釣り針のような形態をし、第5ドメインのなかほどで強く偏移した構造をとっていた。この結晶構造解析以来、NMR解析による環状構造のβ2GPIはほとんど注目されなくなっていた。しかし、aCL/β2GPIがなぜ液相のβ2GPIに結合しないのか、詳細についての報告はなかった。Agarら³⁾は、電子顕微鏡的解析を用いて、β2GPIには2つの形態があることを視覚的に示すことに成功した。すなわち、溶液中のβ2GPIはクローズドフォームといわれる分子が丸くなった構造をしており、細胞表面でリン脂質に結合すると釣り針のようなオープンフォームに変わっていた(図1a)。そして、彼らは溶液のpHを11.0にするとβ2GPIがオープンフォームになり、それを酸性にするとクローズドフォームにもどることを見出した。β2GPIをトリプシン

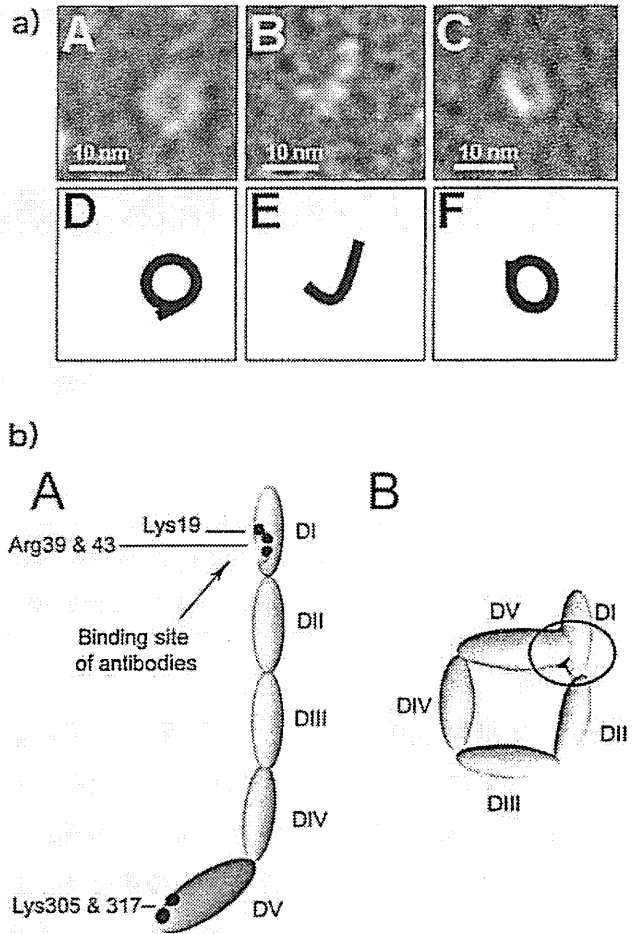


図1 β2-グリコプロテインIの2つのフォーム (文献3より)

a) 電子顕微鏡イメージとシェーマ

A (D) が通常の血漿中のクローズドフォームで、pH 11.0にするとB (E) のオープンフォームとなり、再度中性にもどすとC (F) のクローズドフォームにもどった。

b) クローズドフォーム (B) では、第1ドメイン上のエピトープ (A) が第5ドメインに覆われて隠されていた。

で処理してアミノ酸シーケンスを行ったところ、クローズドフォームではドメインIのLys19, Arg39, Arg43およびドメインVのLys305, Lys317が検出されなかった。すなわち、クローズドフォームになったとき、ドメインIとドメインVのこれらのアミノ酸が重なるように結合すると考察した(図1b)。β2GPIはオープンフォームになり、かつダイマーになって初めて抗リン脂