

# ペントラキシン 3 (PTX3) を経時的に測定した 顕微鏡的多発血管炎 (MPA) の 1 例

山口 慧\*<sup>1</sup> 前田志穂美\*<sup>1</sup> 余西洋明\*<sup>1</sup> 部坂 篤\*<sup>1</sup>  
 岩橋恵理子\*<sup>1</sup> 佐々木公一\*<sup>2</sup> 藤田芳正\*<sup>1</sup> 鈴木 朗\*<sup>1</sup>  
 横山建二\*<sup>1</sup>

Plasma pentraxin 3 (PTX3) level is associated with the disease activity of microscopic polyangiitis (MPA)

Satoshi YAMAGUCHI\*<sup>1</sup>, Shihomi MAEDA\*<sup>1</sup>, Hiroaki YONISHI\*<sup>1</sup>, Atsushi HESAKA\*<sup>1</sup>, Eriko IWAHASHI\*<sup>1</sup>,  
 Koichi SASAKI\*<sup>2</sup>, Yoshimasa FUJITA\*<sup>1</sup>, Akira SUZUKI\*<sup>1</sup>, and Kenji YOKOYAMA\*<sup>1</sup>

\*<sup>1</sup> Department of Internal Medicine, Japan Community Health Care Organization Osaka Hospital,

\*<sup>2</sup> Sasaki Clinic, Osaka, Japan

## 要 旨

症例は 20 歳，女性。入院 1 カ月前より食欲不振あり，近医を受診したところ腎機能低下 (Cr 1.62 mg/dL)，炎症反応高値 (CRP 12.7 mg/dL) を指摘され当科紹介となった。初診時，下肢の網状皮斑を認め，更なる腎機能悪化 (Cr 2.09 mg/dL)，検尿異常 (尿蛋白 1.0 g/gCr，尿潜血 50 ~ 99 /HPF) を指摘され精査目的に入院となった。腎生検にて採取された 56 個の糸球体のうち 23 個に細胞性半月体，20 個に線維細胞性半月体を認めた。下肢皮膚生検にて白血球破碎性血管炎を認め，MPO-ANCA 11.6 U/mL と陽性 (正常値 : < 3.5 U/mL) であったことから顕微鏡的多発血管炎 (MPA) と診断した。入院時のペントラキシン 3 (PTX3) は 24.05 ng/mL (正常値 : 0.73 ~ 5.49 ng/mL) と高値であった。血漿交換を併用しながら，ステロイドパルス療法とリツキシマブ投与 (375 mg/m<sup>2</sup>，週 1，計 4 回) を行い，パルス終了後から PSL 40 mg/日にて後療法を行った。CRP は速やかに陰性化し，4 週後，MPO-ANCA もほぼ陰性化 (3.6 IU/mL) したため PSL 30 mg/日に減量したが，その後も腎機能は Cr 1.2 mg/dL までしか改善がみられなかった。第 39 病日，疾患活動性を評価するため 2 回目の腎生検を行ったところ，細胞性半月体は消失していたが，28 個の糸球体のうち 9 個 (32.1%) で線維細胞性半月体が観察された。また PTX3 陽性が持続 (14.82 ng/mL) していたため，活動性は残存していると判断し，ステロイドパルス療法を行い PSL 30 mg/日を継続した。以後，腎機能は緩徐に改善傾向となり，第 70 病日に正常化し，第 161 病日には PTX3 も正常化した。

PTX3 は CRP と同じ pentraxin superfamily に属する急性期反応性蛋白として知られており，血管炎において，CRP とは独立して病勢を反映すると報告されている。本症例において，CRP，MPO-ANCA 抗体価が陰性化した後も PTX3 は陽性が持続し，腎生検結果でも活動性残存が確認されたことから，PTX3 は MPA の活動性をより鋭敏に反映していた可能性がある。MPA の疾患活動性指標として PTX3 の有用性を示唆する貴重な症例と考えられる。

A 20-year-old woman, who was suffering from appetite loss, weight loss and livedo reticularis for one and half months, was referred to our hospital. On admission, laboratory studies demonstrated proteinuria (1.0 g/g Cr), hematuria (erythrocytes : 50 ~ 99/HPF), renal dysfunction (Cr : 2.09 mg/dL), elevated C reactive protein (CRP : 10.82 mg/dL), elevated MPO-ANCA titer (11.6 U/mL) and elevated pentraxin3 (PTX3 : 24.05 ng/mL). Her kidney

and skin biopsy revealed massive crescentic necrotizing glomerulonephritis and leukocytoclastic vasculitis, respectively.

She was diagnosed with microscopic polyangiitis (MPA), and treated with 500 mg/day of intravenous methylprednisolone (mPSL) for 3 days followed by 40 mg/day of oral PSL, rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> once a week for a month) and plasma exchange. When PSL tapered to 30 mg/day in 4 weeks, her renal function was only partially recovered, while the CRP level had been normalized and the MPO-ANCA titer was almost negative (3.6 IU/mL). To evaluate histological activity, a second renal biopsy was conducted, which showed fibrocellular crescents in 32% of her glomeruli. The PTX3 level remained high (14.82 ng/mL) at that point. Taken together, the vasculitis was considered to be active still. Steroid pulse therapy for 3 days was administered again, followed by oral PSL 30 mg/day. Her renal function completely recovered in 70 days. The PTX3 level also normalized in 161 days.

PTX3 is one of the short pentraxins, produced by a variety of cell types in response to pro-inflammatory signals such as IL-1 and TNF- $\alpha$ . It was reported that PTX3 reflects activity of vasculitis independently from CRP. In the presenting case, when the second renal biopsy revealed a histologically active lesion of the vasculitis, PTX3 was elevated independently from CRP and MPO-ANCA, suggesting that PTX3 may be a more sensitive marker of the disease activity than other tests.

Jpn J Nephrol 2017 ; 59 : 79-84.

**Key words** : PTX3, ANCA, MPA

## 緒 言

顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis : MPA) は急速進行性糸球体腎炎 (rapid progressive glomerulonephritis : RPGN) を呈する腎障害に加えて、肺、皮膚、消化管、末梢神経、筋骨格系に多彩な臓器障害をきたし、ステロイドや免疫抑制薬による治療にもかかわらず、1 年生存率 79.3%、2 年生存率 73.3% と生命予後不良な疾患である<sup>1)</sup>。抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody : ANCA) が病態に深く関与していることは明らかだが、疾患活動性マーカーとしての ANCA 抗体価の評価はいまだ定まっていない。治療経過に伴い ANCA 抗体価は低下し、その再上昇により再発を予測できるとする報告もある<sup>2~4)</sup>。一方で、ANCA 抗体価と、臨床所見や他の検査での疾患活動性が分離し、活動性評価や再発予測に有用ではないとする報告も散見される<sup>5)</sup>。CRP はほとんどの症例で治療開始後速やかに陰性化するため、CRP 値をもって経過中の疾患活動性を評価することは難しい。したがって、これら 2 つの指標に加えて腎機能、検尿所見や他の臨床症状を観察し、治療強度や治療期間を総合的に判断する必要がある。PTX3 は血管炎において CRP とは独立して病勢を反映するが、ANCA 関連血管炎においてもその疾患活動性とよく相関することが報告されており<sup>6,7)</sup>、新たな活動性指標となる可能性がある。

今回われわれは、MPA の治療経過中に腎生検を 2 回行い、PTX3 も経時的に測定した症例を経験したため報告する。

## 症 例

**患 者** : 20 歳, 女性

**主 訴** : 食欲不振, 体重減少

**既往歴・家族歴・アレルギー歴** : 特記事項なし

**嗜好歴** : 喫煙なし, 機会飲酒

**現病歴** : 入院 1 カ月前より食欲不振があり、6 kg の体重減少がみられた。入院 4 日前に近医を受診し、尿検査異常 (尿蛋白 2+, 尿潜血 3+)、腎機能障害 (Cr : 1.62 mg/dL)、炎症反応高値 (CRP : 12.7 mg/dL) を指摘され、精査目的に当院紹介となった。当院初診時、下肢に網状皮斑を認め、腎機能はさらに悪化していたため (Cr : 2.09 mg/dL)、全身性血管炎が疑われ精査加療目的に入院となった。

**入院時現症** : 身長 156.2 cm, 体重 44.9 kg, 意識清明, 血圧 98/63 mmHg, 脈拍 86 回/分, 整, 体温 37.5°C。眼瞼結膜貧血なし。呼吸音・心音に異常なし。腹部平坦, 軟で圧痛なし。下腿浮腫なし。両手背, 足背に網状皮斑あり。

**入院時検査所見 (Table)** : 血液検査では、WBC : 12,400 /  $\mu$ L, CRP : 10.82 mg/dL と白血球増加と炎症反応の上昇を認めた。血清 Cr : 2.09 mg/dL と腎機能低下を認めた。MPO-ANCA : 11.6 U/mL と陽性であった。抗 ds-DNA 抗体 : 22 IU/mL と陽性であったが、抗核抗体は陰性であった。PTX3 は 24.05 ng/mL (正常値 : 0.73~5.49 ng/mL) と高値であった。胸・腹部 CT では腎に形態学的異常はなく、肺野には肺泡出血や間質性肺炎の所見はなかった。尿検査では、尿蛋白 (1+), 尿潜血 (3+), 尿赤血球 : 50~99 /HPF, 尿蛋白定量 : 1.0 g/gCr であった。

Table. Laboratory findings on admission

Urinary		Chemistry		Serology	
pH	6.0	T-Bil	0.4 mg/dL	CRP	10.82 mg/dL
SG	1.007	AST	11 IU/mL	IgG	1,314 mg/dL
Protein	(+)	ALT	8 IU/mL	IgA	159 mg/dL
	1.0 g/gCr	ALP	159 IU/mL	IgM	113 mg/dL
		$\gamma$ GTP	22 IU/mL	C3	150 mg/dL
Occult blood	(3+)	LDH	158 IU/mL	C4	38 mg/dL
RBC	50 ~ 99/HPF	TP	6.6 g/dl	CH50	68.0 U/mL
WBC	10 ~ 19/HPF	Alb	3.6 g/dL	MPO-ANCA	11.6 U/mL
$\beta_2$ MG	29,593	T-Chol	152 mg/dL	PR3-ANCA	< 1.0 U/mL
NAG	11.7 U/L	BUN	21 mg/dL	Anti GBM Ab	< 2.0 U/mL
		Cr	2.09 mg/dL	ANA	<x40
Blood		UA	4.6 mg/dL	Anti ds-DNA Ab	22 IU/mL
WBC	12,400 / $\mu$ L	Na	140 mEq/L	PTX3	24.05 ng/mL
U-Cr	63.7 mg/dL	K	4.4 mEq/L	(reference v. : 0.73 ~ 5.49 ng/mL)	
U-TP/U-Cr	1.47 g/gCr	Cl	102 mEq/L		
(Seg 86%, Ly 7%, Mo 6%, Eo 1%)		Ca	9.2 mg/mL		
RBC	$375 \times 10^4$ / $\mu$ L	P	3.3 mg/mL		
Hb	9.9 g/dL				
Ht	31.0%				
Plt	$35.5 \times 10^4$				

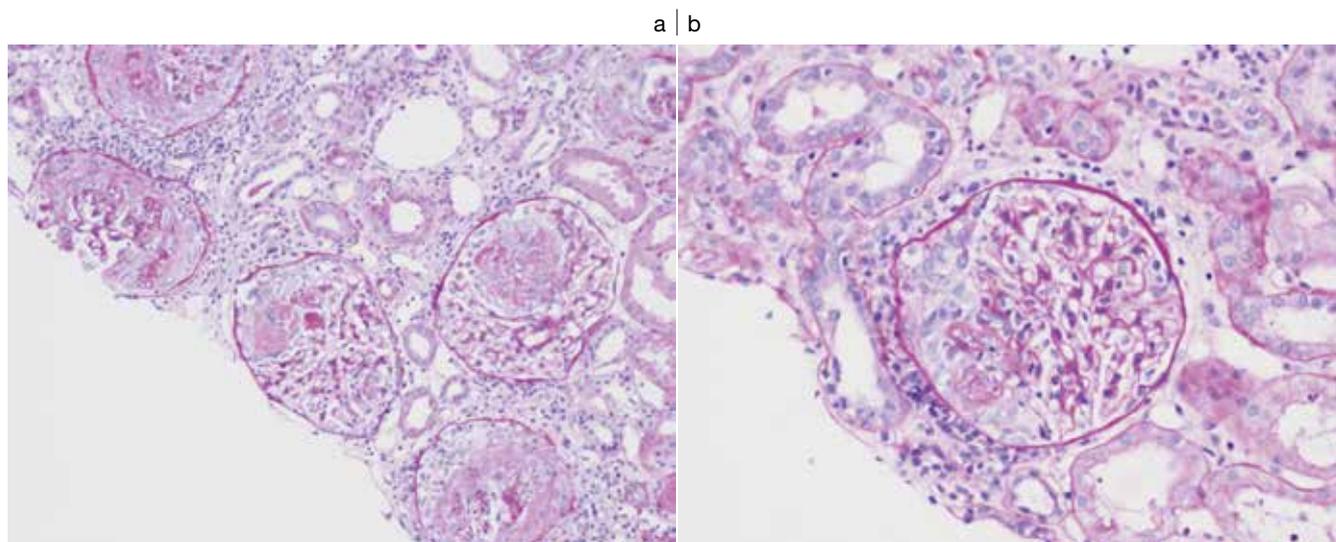
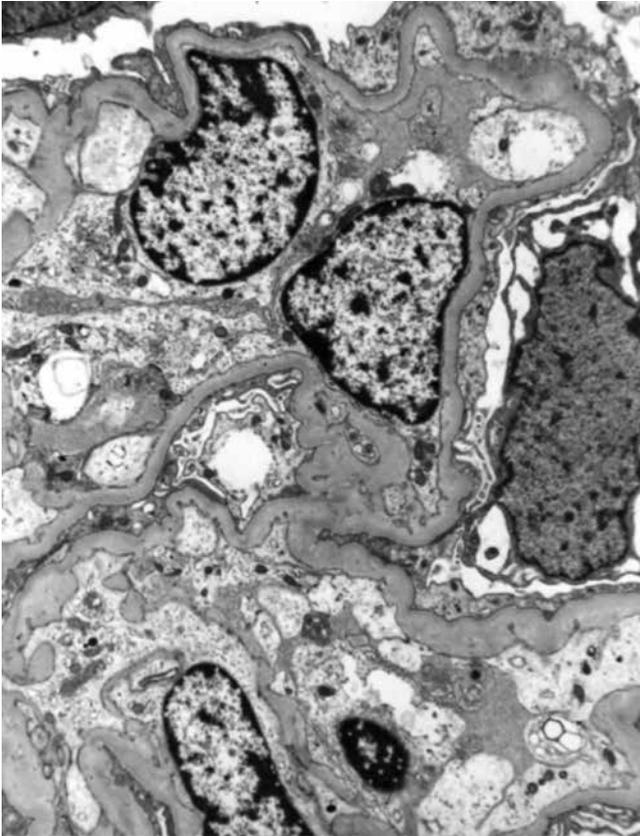


Fig. 1. Light microscopy images from the first renal biopsy (showing cellular crescents, a : PAS stain,  $\times 100$ , b : PAS stain,  $\times 400$ )

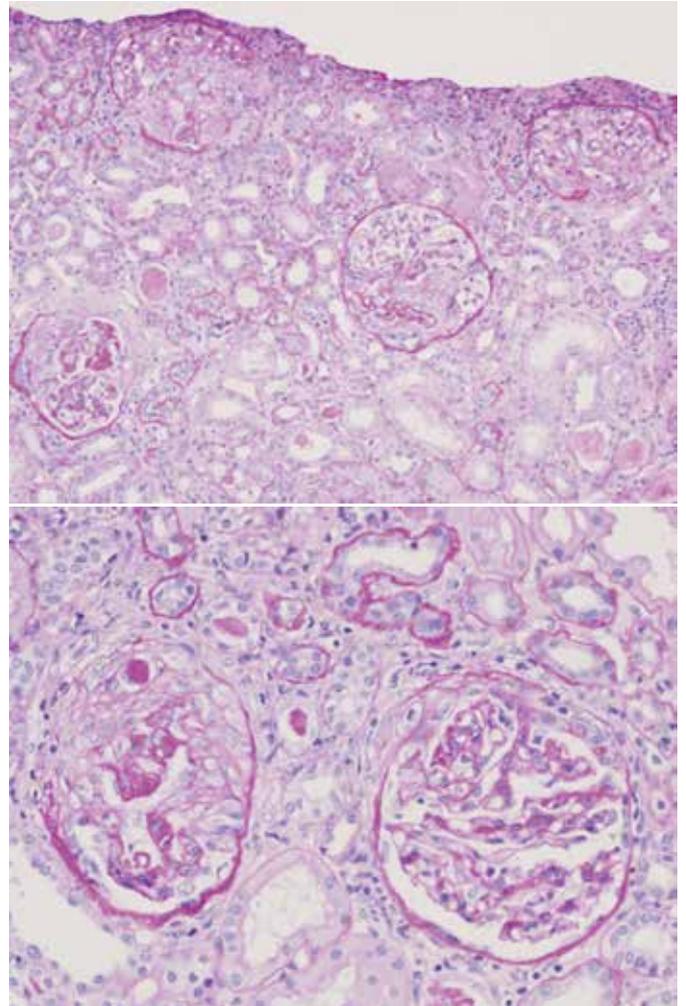
**入院後経過：**第2病日に経皮的腎生検を施行した(Fig. 1)。光顕では56個の糸球体を認め、うち23個に細胞性半月体、20個に線維細胞性半月体を認めた。3個に全節性硬化、1個に分節性硬化を認めた。また、細動脈の血管炎所見は認めなかった。蛍光抗体法では、IgA, C4, C1q, フィブリノゲンは陰性、メサンギウム領域の一部にIgG, C3の

軽度顆粒状沈着、IgMの顆粒状沈着を認めた。電顕において高電子密度の沈着物は認めなかった(Fig. 2)。また下肢の網状皮斑部の皮膚生検では、血管周囲に高度のリンパ球・組織球浸潤を認め、血管壁にフィブリノイド変性を疑う好酸球変性も認められ、MPAに矛盾しない所見であった。血液検査にてMPO-ANCA陽性であり、上記組織所見



**Fig. 2. Transmission electron microscopy image from the first renal biopsy**  
(no electron-dense deposits in glomeruli,  $\times 10,000$ )

と合わせて、1998年の厚生労働省診断基準によりMPAと診断した。なお、抗ds-DNA抗体陽性であったが、それ以外にAmerican College of Rheumatologyの1997年改訂SLE診断基準を満たす項目はなく、病的意義は乏しいと判断した。ステロイドパルス療法、血漿交換、経口ステロイド(0.8 mg/kg/日)に加えて、若年女性であり将来の妊孕性を考慮するとシクロホスファミドは使用しにくく、リツキシマブ(375 mg/m<sup>2</sup>×4回)を追加した。上記治療によりMPO-ANCA、CRPは低下し、腎機能も回復傾向、PTX3も24.05 ng/mLから14.82 ng/mLへと低下傾向であった。PSL 40 mgを1カ月継続した後、30 mgに減量し、リツキシマブ投与終了後、食欲不振は改善、発熱もなく全身状態良好であり、第45病日に退院予定とした。しかし、血清Crは1.2 mg/dLまでしか改善せず、尿所見も入院時より改善傾向であったが尿蛋白、潜血ともに残存していたため(尿蛋白(±)、尿潜血(1+)、尿赤血球:10~19/HPF、尿蛋白定量:0.3 g/gCr)、病勢評価目的に退院前に2回目の腎生検を施行した。



**Fig. 3. Light microscopy images from the second renal biopsy**  
(showing fibrocellular crescents, a: PAS stain,  $\times 100$ , b: PAS stain,  $\times 400$ )

2回目の腎生検では、採取された28個の糸球体のうち細胞性半月体は0個、線維細胞性半月体を9個に認めた(Fig. 3)。7個に全節性硬化、5個に分節性硬化を認めた。細胞性半月体は消失していたが、線維細胞性半月体を32%の糸球体で認めており、活動性は残存していると判断した。この時点でCRPは陰性化、MPO-ANCA抗体価は3.6 U/mLとほぼ陰性化していたが、PTX3は10.21 ng/mLと陽性が持続していた。PSLの減量により再燃することが危惧されたため、第67病日より再度ステロイドパルス療法を追加し、PSL 30 mgにて維持療法を継続した。その後ANCA抗体値は陰性化した、PTX3は陽性が持続したため、PTX3を経時的に測定しながらステロイドを漸減した。腎機能は第70病日に正常化し、PTX3は第161病日に陰性化した。

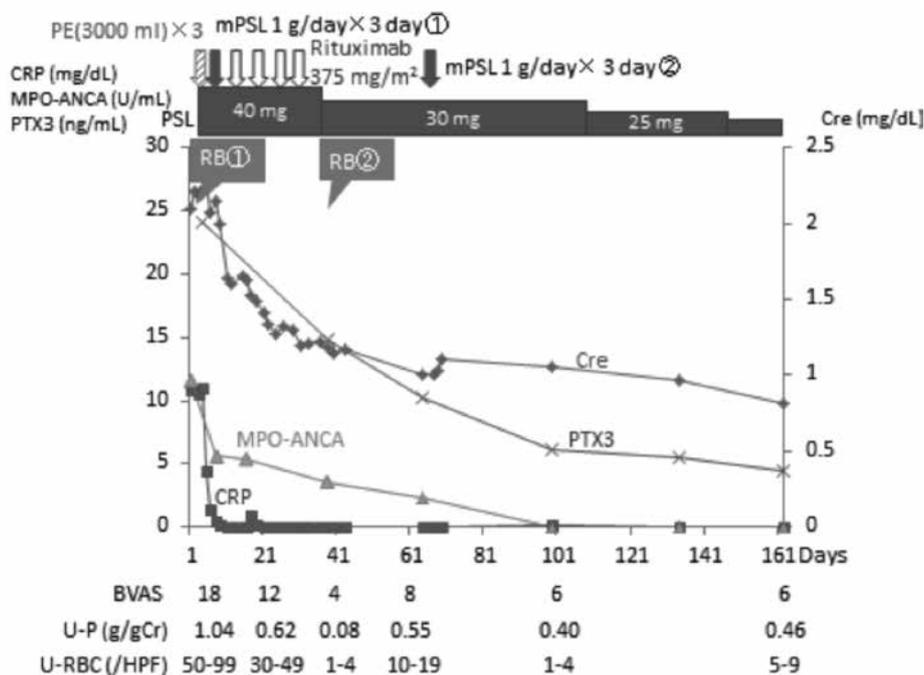


Fig. 4. Clinical course

PE : plasma exchange, mPSL : methylprednisolone, CRP : C-reactive protein, MPO-ANCA: myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody, PTX3 : pentraxin 3, PSL : prednisolone, Cre : creatinine, RB : renal biopsy, BVAS : Birmingham vasculitis activity score, U-P : proteinuria, U-RBC : occult blood in urine

## 考 察

PTX3は381アミノ酸残基から成る分子量40kDaの分泌蛋白であり、血中では8量体を形成している<sup>8)</sup>。CRPと同じpentraxin superfamilyに属する急性期反応性蛋白であり、微生物やアポトーシス細胞などの刺激により補体を活性化させる。CRPがIL-6により主に肝臓で産生されるのに対し、PTX3はIL-1やTNF- $\alpha$ により血管内皮細胞や血管平滑筋細胞、単球、樹状細胞などあらゆる細胞で産生される<sup>9,10)</sup>。したがって、PTX3は局所での微小な炎症刺激に対して、CRPより敏感に反応すると推測されている<sup>11)</sup>。また、PTX3は好中球内の特殊顆粒に蓄積されており炎症刺激やアポトーシスにより速やかに放出される<sup>12)</sup>ことから、ANCA関連血管炎では有用な活動性指標となる可能性がある。Fazziniらは、PTX3が活動性のある血管炎の患者において、寛解している患者より有意に高く、CRPとは独立して血管炎の病勢を反映すると報告し、また、SLE症例においてはごく軽度の上昇しかみられなかったことにも言及している<sup>6)</sup>。

本症例において、PTX3は治療経過に伴い低下傾向にあったが、CRPやANCA抗体価が正常化した後もPTX3は高値が持続した。2回目の腎生検の組織所見において活動

性が残存していたことから、PTX3はより鋭敏に血管炎の活動性を反映していたと考えられる。MPAの治療経過において、CRPやANCA抗体価は治療開始後早期に陰性化することが多い。疾患活動性を評価する指標がない状況下で、経験的に初期治療を4週間程度継続した後に治療を漸減することが多い。今回の検討でPTX3はMPAの疾患活動性を鋭敏に反映することが示唆され、必要な治療期間、治療強度を判断する指標となる可能性がある。MPAは発症年齢が平均68.77歳と高齢者によくみられる疾患であるが、本症例は若年発症であった<sup>1)</sup>。特に若年のANCA関連血管炎ではCRPが低値である傾向が知られており、CRP陰性であったがPTX3は陽性であった20歳のMPAの症例も報告されている<sup>13)</sup>。

好中球は病原微生物を処理し自ら死に至るが、その際、MPOなどの抗菌蛋白とDNAがネット状となった構造物(neutrophil extracellular traps: NETs)を放出し微生物を捕捉することが知られている。近年の報告では、ANCA関連血管炎の壊死性病変においてNETsが存在し<sup>14)</sup>、MPO-ANCA自身がNETsを誘導することから<sup>15)</sup>、ANCA関連血管炎の病態にNETsが深く関与していることが示唆される。

好中球の特殊顆粒内に存在するPTX3はこのNETsを構

成する蛋白としても報告されており<sup>16)</sup>, ANCA により惹起された炎症を評価するのではなく, 病態そのものを直接評価できる可能性がある。

ただし, PTX3 の体内動態は明らかにされておらず, PTX3 の半減期が長いために CRP や ANCA 抗体価より遅れて低下する可能性は否定できず, 今後の検討課題と思われる。

## 結 語

MPA による RPGN の治療経過中, PTX3 を経時的に測定した症例を経験した。CRP や ANCA 抗体価が陰性化した後も PTX3 陽性が持続しており, それに一致して腎組織でも活動性病変が残存していたことから, MPA の疾患活動性指標として ANCA 抗体価や CRP より鋭敏である可能性が示唆された。

利益相反自己申告: 申告すべきものなし

## 文 献

1. Koyama A, Yamagata K, Makino H, Arimura Y, Wada T, Nitta K, Nihei H, Muso E, Taguma Y, Shigematsu H, Sakai H, Tomino Y, Matsuo S. A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan : etiology, prognosis and treatment diversity. *Clin Exp Nephrol* 2009 ; 13 : 633-650.
2. Terrier B, Saadoun D, Sène D, Ghillani P, Amoura Z, Deray G, Fautrel B, Piette JC, Cacoub P. Antimyeloperoxidase antibodies are a useful marker of disease activity in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 1564-1571.
3. Pettersson E, Heigl Z. Antineutrophil cytoplasmic antibody (cANCA and pANCA) titers in relation to disease activity in patients with necrotizing vasculitis : a longitudinal study. *Clin Nephrol* 1992 ; 37 : 219-228.
4. Han WK, Choi HK, Roth RM, McCluskey RT, Niles JL. Serial ANCA titers : useful tool for prevention of relapses in ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 1079-1085.
5. Kerr GS, Fleisher TA, Hallahan CW, Leavitt RY, Fauci AS, Hoffman GS. Limited prognostic value of changes in antineutrophil cytoplasmic antibody titer in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1993 ; 36 : 365-371.
6. Fazzini F, Peri G, Doni A, Dell'Antonio G, Dal Cin E, Bozzolo E,

- D'Auria F, Praderio L, Ciboddo G, Sabbadini MG, Manfredi AA, Mantovani A, Querini PR. PTX3 in small-vessel vasculitides : an independent indicator of disease activity produced at sites of inflammation. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 : 2841-2850.
7. van Rossum AP, Limburg PC, Kallenberg CGM. Activation, apoptosis, and clearance of neutrophils in Wegener's granulomatosis. *Ann NY Acad Sci* 2005 ; 1051 : 1-11.
8. Inforzato A, Riviaccio V, Morreale AP, Bastone A, Salustri A, Sarchilli L, Verdoliva A, Vincenti S, Gallo G, Chiapparino C, Pacello L, Nucera E, Serlupi-Crescenzi O, Day AJ, Bottazzi B, Mantovani A, De Santis R, Salvatori G. Structural characterization of PTX3 disulfide bond network and its multimeric status in cumulus matrix organization. *J Biol Chem* 2008 ; 283 : 10147-10161.
9. Deban L, Jaillon S, Garlanda C, Bottazzi B, Mantovani A. Pentraxins in innate immunity : lessons from PTX3. *Cell Tissue Res* 2011 ; 343 : 237-249.
10. Lech M, Rommele C, Anders HJ. Pentraxins in nephrology : C-reactive protein, serum amyloid P and pentraxin-3. *Nephrol Dial Transplant* 2013 ; 28 : 803-811.
11. Mantovani A, Garlanda C, Doni A, Bottazzi B. Pentraxins in innate immunity : from C-reactive protein to the long pentraxin PTX3. *J Clin Immunol* 2008 ; 28 : 1-13.
12. Jaillon S, Peri G, Delneste Y, Frémaux I, Doni A, Moalli F, Garlanda C, Romani L, Gascan H, Bellocchio S, Bozza S, Cassatella MA, Jeannin P, Mantovani A. The humoral pattern recognition receptor PTX3 is stored in neutrophil granules and localizes in extracellular traps. *J Exp Med* 2007 ; 204 : 793-804.
13. Ishida R, Nakai K, Fujii H, Goto S, Hara S, Imai N, Nishi S. Elevated expression of pentraxin 3 in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis with normal serum C-reactive protein. *Intern Med* 2015 ; 54 : 1369-1373.
14. Nakazawa D, Shida H, Tomaru U, Yoshida M, Nishio S, Atsumi T, Ishizu A. Enhanced formation and disordered regulation of NETs in myeloperoxidase-ANCA-associated microscopic polyangiitis. *J Am Soc Nephrol* 2014 ; 25 : 990-997.
15. Yoshida M, Yamada M, Sudo Y, Kojima T, Tomiyasu T, Yoshikawa N, Oda T, Yamada M. Myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody affinity is associated with the formation of neutrophil extracellular traps in the kidney and vasculitis activity in myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated microscopic polyangiitis. *Nephrology(Carlton)* 2016 ; 21 : 624-629.
16. Daigo K, Hamakubo T. Host-protective effect of circulating pentraxin 3 (PTX3) and complex formation with neutrophil extracellular traps. *Front Immunol* 2012 ; 3 : 378.