

腹膜透析患者における腹膜障害と心血管病 イベント発症予測因子としての新規マーカー： Pentraxin 3 (PTX3) に関する研究

神田怜生*¹ 井尾浩章*^{1,2} 中田純一郎*¹ 富野康日己*¹ 鈴木祐介*¹

*¹ 順天堂大学医学部腎臓内科 *² 順天堂大学医学部附属練馬病院腎・高血圧内科

key words : Pentraxin 3, 腹膜透析, 腹膜障害, 心血管イベント, 心肥大

要 旨

【目的】

腹膜透析施行中の患者における排液中 Pentraxin 3 (PTX3) 値の腹膜機能障害との関連および血清 PTX3 値の心肥大との関連性について検討した。

【対象・方法】

非糖尿病性腎臓病による末期腎不全で外来維持腹膜透析を受けている患者 12 名を対象とした。腹膜透析開始 1 年後の腹膜機能検査時の排液中 PTX3 値, D/Pcre, 排液中 IL-6 値, 排液中 MMP-2 値, 血清 PTX3 値, 血清 IL-6 値, 血清 MMP-2 値を測定した。また, 心臓超音波検査により左心室心筋重量係数 (left ventricular mass index; LVMI) を測定した。

【結果】

排液中 PTX3 値は, D/Pcre および排液中 IL-6 値, 排液中 MMP-2 値と有意な相関を認めた。血清 PTX3 値は, LVMI と有意な相関がみられた。

【結語】

排液中 PTX3 は腹膜機能と関連している可能性が示され, 血清 PTX3 は心肥大の指標となることが示唆された。

緒 言

Pentraxin 3 (PTX3) は, Interleukin-1 β (IL-1 β) の刺激により誘導される pentraxin family に属する急性炎症性蛋白としてクローニングされた。構造上 short pentraxin と long pentraxin に分類され, C reactive

protein (CRP) は前者に, PTX3 は後者に属する^{1,2)}。CRP が様々な一次炎症刺激に反応し主に肝臓で産生されるのに対し, PTX3 は血管内皮細胞やマクロファージ, 線維芽細胞, 平滑筋細胞, 樹状細胞で産生され炎症刺激依存性にその発現が増強するため, 極めて局所の炎症を反映するマーカーである³⁾。

局所的な心収縮障害を認めた血液透析患者において, 透析前の PTX3 と高感度 CRP が高値であるとの報告がある⁴⁾。一方, 強皮症患者においては血管内皮細胞や線維芽細胞に PTX3 が発現しており, 強皮症の重症度と血清 PTX3 値とは強い相関をもっているとの報告⁵⁾もみられるように, PTX3 は心血管病変のみならず様々な炎症性疾患において, その有用性が確認されている。また, 透析患者の心血管病イベントにおける新規マーカーとして血清 PTX3 が期待されている。

腹膜透析患者における重大な合併症として被嚢性腹膜硬化症 (Encapsulating Peritoneal Sclerosis; EPS) がある。EPS は, 組織学的には腹膜中皮細胞の変性・消失や中皮細胞下結合組織の肥厚, 血管の硝子様変化に加え被膜の新生が特徴である^{6~8)}。この被膜新生が腸管癒着の直接的な原因となり, 広範囲に及ぶと腸閉塞となる。これは, 極めて難治性で致死的になることもあり EPS を回避することは, 腹膜透析を行っていくうえで極めて重要である。2009 年に日本透析医学会より腹膜透析ガイドラインが発表された。そのなかで EPS の発症には腹膜の劣化が関わっていると考えられており, 腹膜劣化のマーカーとして腹膜平衡試験 (peritoneal equilibration test; PET) による排液中 cre-

表 1 患者背景

N (% 男性, 男性:女性)	83.3% (10:2)
年齢 (歳)	58.1±11.9 (38-77)
維持透析期間 (月)	12.0±0.0
% 糖尿病性腎臓病 (糖尿病性腎臓病:非糖尿病性腎臓病)	0.0% (0:12)

atinine/血清中 creatinine 比 (D/Pcre) のほかに、排液中の液性因子や癌抗原 125, ヒアルロン酸, マトリックスメタプロテアーゼ (MMP-2), IL-6, 血管内皮細胞増殖因子, 凝固線溶因子などの有用性が報告されている。さらに血中 $\beta 2$ ミクログロブリン値の上昇や終末糖化産物受容体 (RAGE) の遺伝子多型が組織障害に関与しているとの報告もある⁹⁻¹³⁾。いくつかの報告で、組織学的変化と中皮細胞診, 腹膜機能, 液性因子との相互の関連が示されている。しかし、一つの検査のみで EPS に繋がる腹膜劣化を判定することは難しく、単独では絶対的な診断方法とはならない。感度・特異度が高く、かつ簡便で再現性の高い検査法を確立することは極めて重要な課題となっているが、現状では複数の所見を総合的に判定することが推奨されている。

今回私たちは、腹膜透析患者における PTX3 値と腹膜障害並びに心血管病イベントとの関連性について、腹膜機能および既報の腹膜劣化マーカー、心機能検査も含め検討した。

1 対象

2015年6月から2017年3月までに順天堂大学医学部附属順天堂医院で外来腹膜透析が行われた患者のうち、同意が得られた腹膜透析開始1年後の12名を解析対象とした。末期腎不全の原疾患は全例非糖尿病性腎臓病であった(表1)。なお、1) 6カ月以内に腹膜炎がみられた患者および、2) 悪性腫瘍や炎症性疾患、敗血症を呈している患者は解析から除外した。当院の倫理委員会にて本研究の承認を得た(承認番号14-095号)。

2 方法

腹膜障害の評価を行うため、血清および夜間8時間以上貯留された腹膜透析の排液を採取した。腹膜平衡試験(peritoneal equilibration test; PET)を実施しD/Pcreを測定した。PETの評価は、腹膜透析開始1

年後に行った¹⁴⁾。

評価項目は、Hemoglobin (Hb), Blood urea nitrogen (BUN), 血清 creatinine (serum-Cre), C-reactive protein (CRP), 血清 albumin (Alb), alkaline phosphatase (ALP), calcium (Ca), phosphorus (P), total cholesterol (T-Cho), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), 中性脂肪 (Triglyceride; TG) 貯蔵鉄 (Ferritin), 総鉄結合能 (total iron binding capacity; TIBC), 血清鉄 (Fe), intact parathyroid hormone (i-PTH), brain natriuretic peptide (BNP), 血清 Pentraxin 3 (serum PTX3), 血清 matrix metalloproteinase 2 (serum MMP-2), 血清 Interleukin6 (serum IL6), 排液中 PTX3 (PTX3 in peritoneal effluents), 排液中 MMP-2 (MMP-2 in peritoneal effluents), 排液中 IL6 (IL6 in peritoneal effluents) である。また、心臓超音波検査を施行し左心室心筋重量係数 (left ventricular mass index; LVMI) を測定した。統計は、スピアマンの順位相関解析で行い $P < 0.05$ を有意差ありとした。

3 結果

3-1 腹膜透析1年後の各臨床検査値

腹膜透析開始1年後の各臨床検査値を表2に示した。排液中 PTX3 値は、D/Pcre と有意な相関を認めた ($r = 0.5934$, $n = 12$, $P = 0.0419$, 図1A)。また、排液中 PTX3 値は排液中 IL-6 値とも有意な正の相関がみられ ($r = 0.8510$, $n = 12$, $P = 0.0004$, 図1B)、排液中 MMP-2 値とも有意な正相関が認められた ($r = 0.8696$, $n = 12$, $P = 0.0002$, 図1C)。

3-2 血清 PTX3 値と心血管病イベントとの関係

血清 PTX3 値は、LVMI と有意な正の相関を認めた ($r = 0.6182$, $n = 11$, $P = 0.0426$, 図2A)。LVMI と BNP 値には有意な正相関が認められた ($r = 0.6455$, $n = 11$, $P = 0.0320$, 図2B)。しかし、血清 PTX3 値は血清 IL-6 値および血清 MMP-2 値とは有意な相関はみられなかった (各々 $P = 0.7292$, 図2C, $P = 0.2170$, 図2D)。

表 2 腹膜透析 2 年目 (試験開始時) の各臨床検査値 (平均±SD)

検査項目	開始時	検査項目	開始時
Hb (g/dL)	10.8±1.26	i-PTH (pg/mL)	203.4±95.4
BUN (mg/dL)	68.4±11.6	BNP (pg/mL)	88.2±60.1
血清 Cre (mg/dL)	12.1±2.58	LVMI (g/m ²)	125.7±30.6
TSAT (%)	31.4±7.39	CRP (mg/dL)	0.26±0.39
Ferritin (ng/mL)	145.9±91.1	D/Pcre	0.85±0.14
ALP (U/L)	221.7±86.5	血清 PTX3 (ng/dL)	4.12±1.68
Alb (g/dL)	3.3±0.3	血清 IL-6 (ng/mL)	8.33±10.8
補正 Ca (mg/dL)	9.5±0.5	血清 MMP-2 (ng/mL)	1,408±397.0
P (mg/dL)	5.6±0.9	排液中 PTX3 (ng/dL)	0.33±0.51
T-Cho (mg/dL)	203.2±39.2	排液中 IL-6 (ng/mL)	170.0±235.8
LDL-C (mg/dL)	114.3±35.7	排液中 MMP-2 (ng/mL)	387.9±257.4
TG (mg/dL)	124.4±71.8		

Abbreviations : Hb, Hemoglobin; BUN, Blood urea nitrogen; Cre, creatinine; TSAT, Transferrin Saturation; ALP, alkaline phosphatase; Alb, albumin; Ca, calcium; P, phosphorus; T-cho, total cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; TG, Triglyceride; i-PTH, intact parathyroid hormone; BNP, brain natriuretic peptide; LVMI, Left ventricular mass index; CRP, C-reactive protein; PTX3, Pentraxin3; IL-6, Interleukin6; MMP-2, matrix metalloproteinase2

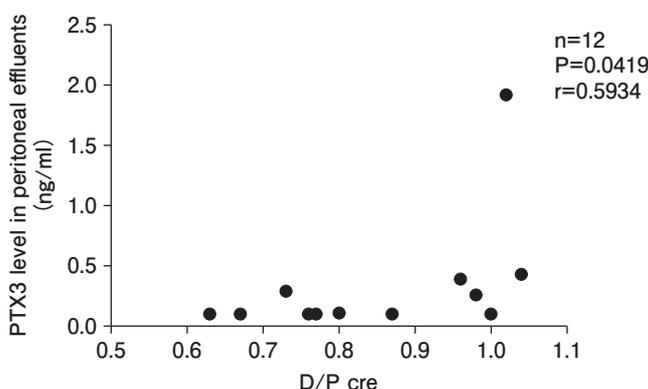


図 1A 排液中 PTX3 値と D/Pcre の相関

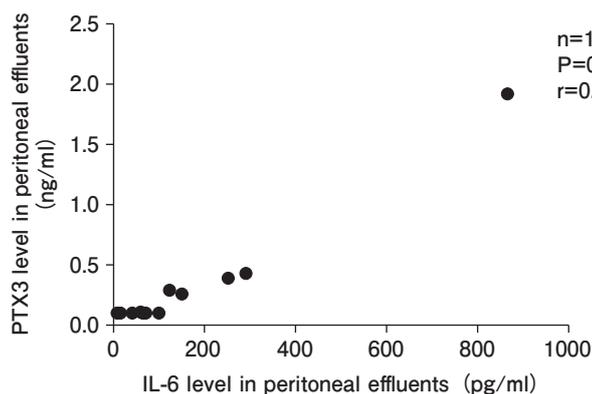


図 1B 排液中 PTX3 値と排液中 IL-6 値の相関

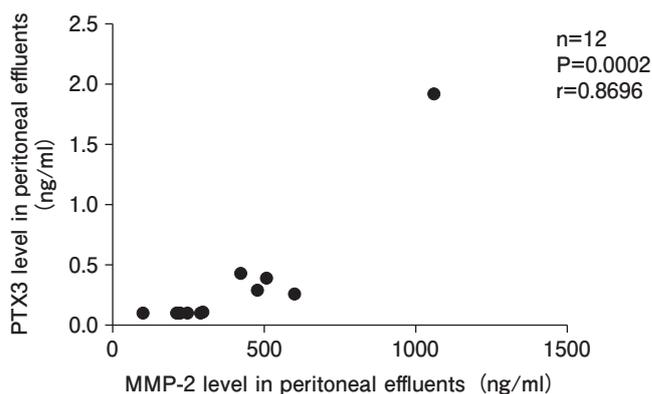


図 1C 排液中 PTX3 値と排液中 MMP-2 値の相関

4 考察

PTX3 は、臨床において有用な極早期の炎症マーカーである可能性が期待され 2 つの特徴がある。1 つは、PTX3 が血管内皮細胞や線維芽細胞、脂肪細胞、軟骨細胞、滑膜細胞、上皮細胞などの全身の様々な細胞か

ら直接産生され、局所の炎症に反応しやすいことである³⁾。もう 1 つは、PTX3 が CRP などの炎症マーカーに比べて血清値が急速に上昇することである。PTX3 は病原認識細胞やその膜上の Toll-like receptor などよりも直接的に全身の細胞より産生される。既報によれば血清 PTX3 は正常な状態では低値か測定できないこ

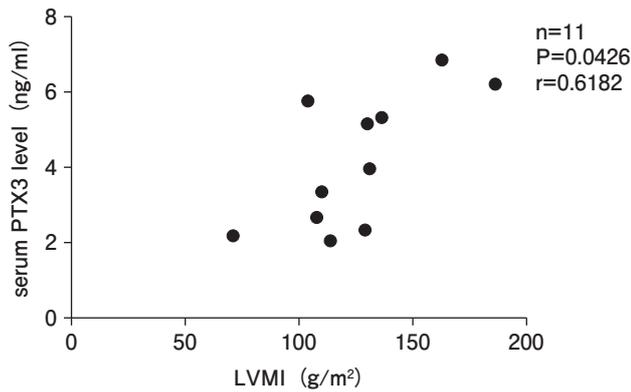


図 2A 血清 PTX3 値と LVMI の相関

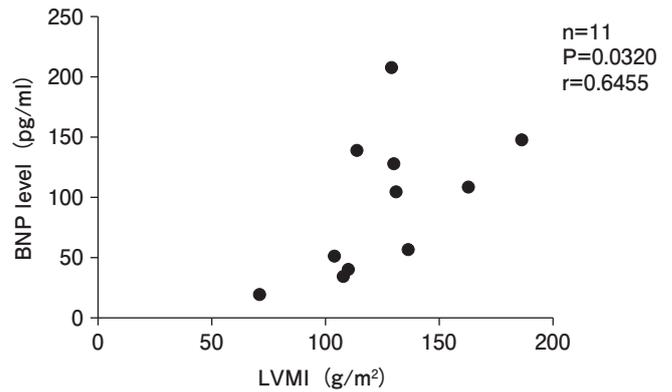


図 2B LVMI と BNP 値の相関

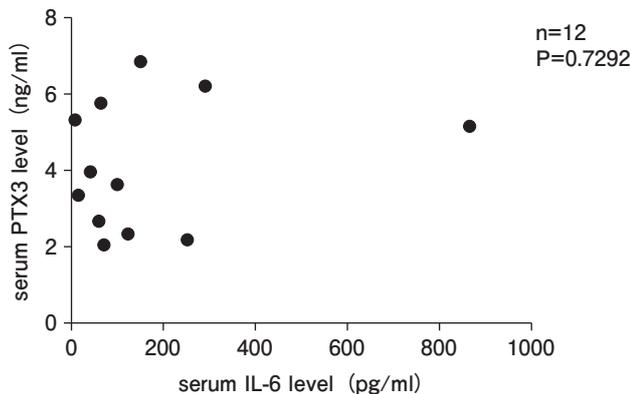


図 2C 血清 PTX3 値と血清 IL-6 値の相関

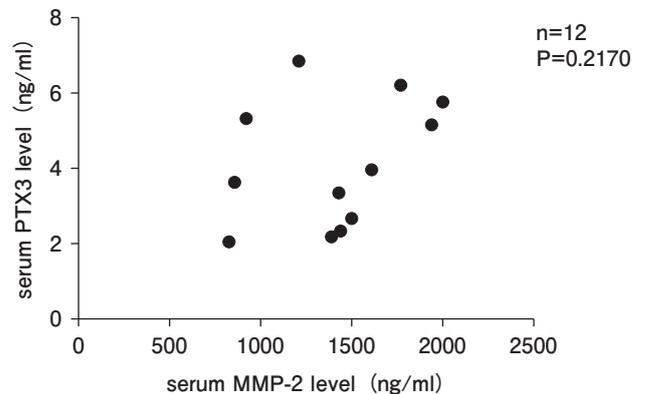


図 2D 血清 PTX3 値と血清 MMP-2 値の相関

とが多いが、感染症や自己免疫性疾患、心血管疾患などでは疾患活動性に関連していることが期待されている^{15~17)}。Muller ら¹⁷⁾は他疾患に比べ敗血症患者において血清 PTX3 値が相対的に高く、またその値が高い患者ほど予後が不良であることを報告した。腹膜透析患者の腹腔内には、血管内皮細胞や線維芽細胞、脂肪細胞など多数の細胞が存在していることから、排液中 PTX3 値が腹腔内の炎症反応を鋭敏に反映することが期待される。また、EPS の発症には基本的に腹膜の劣化が関わっており、腹膜炎の発症を回避できても腹膜透析液の生体非適合性による影響は否定できない。

本検討では、非糖尿病性腎臓病による末期腎不全で腹膜透析が導入され、開始 1 年後の患者を解析対象とした。その結果、排液中の PTX3 値は D/Pcre、腹膜劣化のマーカーとして期待される IL-6 値・MMP-2 値と正の相関を認めたことから、新たなマーカーとしての可能性が示された。しかしながら、血清 PTX3 は前述のように正常な状態では低値が測定できないことが多く、腹膜透析 1 年後の排液中の PTX3 値はほとんどの症例で低値を示していた。PTX3 が炎症刺激依存性

にその発現を強く認めることを考えれば PTX3 値が低値の場合は、腹膜透析療法が適正になされている結果と推察される。また、図 1B・1C において排液中 PTX3 値が微増した症例は、排液中 IL-6 値・MMP-2 値が増加していたことから、腹膜の劣化を回避するためには既報の腹膜劣化マーカーと総合的に判断することが望ましい。D/Pcre は腹膜の透過性亢進を示しており、また、腹膜透析導入時の腹膜生検所見の検討でマクロファージの浸潤程度が腹膜透過性と有意な相関を示すことが報告されている¹⁸⁾。PTX3 はマクロファージからも産生されるため、今回の検討結果は PTX3 が腹膜透析導入早期症例の腹膜機能を評価する有用なマーカーとなる可能性が考えられる。排液中 PTX3 値は、腹腔内の血管内皮細胞や線維芽細胞などで発現し腹膜局所の炎症や腹膜線維化を反映する可能性はあるが、腹膜透析中止後も継続する腹膜炎を予測する因子となる可能性については今回の検討からは不明であった。そのため、今後同一症例での継続的な排液中 PTX3 値のモニタリングが必要である。

わが国における透析患者の死因の第 1 位は心不全で

あるが、心疾患は虚血性心疾患や心臓弁膜症、高血圧性心筋症、代謝性心筋症など多彩であることから、心血管病イベントの評価を簡便に行うことが重要である。血清 PTX3 値は、急性心筋梗塞や心不全、心停止症例で速やかに上昇することが報告されており、循環器領域では新たな心血管病イベントのマーカーとして期待されている¹⁹⁾。また、透析患者における LVMI は心血管病イベントと関連すると報告されているが²⁰⁾、肥大型心筋症を対象とした報告²¹⁾や高血圧に伴う左心室肥大を対象とした報告²²⁾では、LVMI は BNP と正の相関が認められている。今回の検討では血清 PTX3 値が LVMI と有意な正の相関を示した。このため、血清 PTX3 値が透析患者の心血管病イベントのマーカーとして有用である可能性が考えられる。一方、血清 IL-6 値は狭心症に対するステント留置後の再狭窄症例では、再狭窄のない症例に比べ有意に低値であることが報告されており²³⁾、血清 IL-6 値と血清 PTX3 値とは負の相関を示すと予想されたが、今回の検討結果では有意な差は認めなかった。PTX3 の産生は、IL-6 ではほとんど誘発されないため PTX3 は独立した炎症マーカーになると思われる^{24, 25)}。また、血清 MMP-2 値も高血圧性心筋症や虚血性心疾患などに有用なマーカーではあるが²⁶⁾、血清 PTX3 値とは相関は認められなかった。MMP-2 は主に線維芽細胞で産生され、その発現は高血圧や虚血による心肥大で強く認められている。PTX3 も線維芽細胞からも産生されるが、動脈硬化病変においては主にマクロファージや血管内皮細胞、平滑筋細胞から産生されるためと考えられる²⁷⁾。今回の検討では、臨床上明らかな心血管病イベントを認めていない症例を対象としていたが、腹膜透析患者における血清 PTX3 値の心機能への影響については、多彩な心疾患を併発している症例についても検討する必要がある。

5 結 語

非糖尿病性腎臓病による末期腎不全で腹膜透析施行中の患者について排液中の PTX3 による腹膜障害および血清 PTX3 による心肥大との関連性についての評価を行った。排液中 PTX3 は腹膜機能と関連する可能性が示めされ、血清 PTX3 は心肥大の指標になることが示唆された。

本研究は、2014 年度日本透析医会公募研究助成に

よって行った。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) Breviario F, d'Aniello EM, Golay J, et al. : Interleukin-1-inducible genes in endothelial cells. Cloning of a new gene related to C-reactive protein and serum amyloid P component. *J Biol Chem* 1992; 267 : 22190-07.
- 2) Lee GW, Lee TH, Vilcek J : TSG-14, a tumor necrosis factor- and IL-1-inducible protein, is a novel member of the pentraxin family of acute phase proteins. *J Immunol* 1993; 150 : 1804-1812.
- 3) Garlanda C, Bottazzi B, Bastone A, et al. : Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Annu Rev Immunol* 2005; 23 : 337-366.
- 4) Inoue K, Sugiyama A, Reid PC, et al. : Establishment of high sensitivity plasma assay for human pentraxin 3 as a marker for unstable angina pectoris. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27 : 161-167.
- 5) Iwata Y, Yoshizaki A, Ogawa F, et al. : Increased serum pentraxin 3 in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2009; 36 : 976-983.
- 6) Dobbie JW. Morphology of the peritoneum in CAPD. *Blood Purif* 1989; 7 : 74-85.
- 7) Pollock CA, Ibels LS, Eckstein RP, et al. : Peritoneal morphology on maintenance dialysis. *Am J Nephrol* 1989; 9 : 198-204.
- 8) Kawanishi H, Kawaguchi Y, Fukui H, et al. : Encapsulating peritoneal sclerosis in Japan : a prospective, controlled, multicenter study. *Am J Kidney Dis* 2004; 44 : 729-737.
- 9) Yamagata K, Tomida C, Koyama A : Intraperitoneal hyaluronan production in stable continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1999; 19 : 131-137.
- 10) Kawanishi H, Fujimori A, Tsuchida K, et al. Peritoneal Effluent Study Group Japan : Markers in peritoneal effluent for withdrawal from peritoneal dialysis : multicenter prospective study in Japan. *Adv Perit Dial* 2005; 21 : 134-138.
- 11) Hirahara I, Inoue M, Okuda K, et al. : The potential of matrix metalloproteinase-2 as a marker of peritoneal injury, increased solute transport, or progression to encapsulating peritoneal sclerosis during peritoneal dialysis—a multicentre study in Japan. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 : 560-567.
- 12) Yokoyama K, Yoshida H, Matsuo N, et al. : Serum beta2microglobulin (beta2MG) level is a potential predictor for encapsulating peritoneal sclerosis (EPS) in peritoneal dialysis patients. *Clin Nephrol* 2008; 69 : 121-126.
- 13) Numata M, Nakayama M, Hosoya T, et al. : Possible pathologic involvement of receptor for advanced glycation end prod-

- ucts (RAGE) for development of encapsulating peritoneal sclerosis in Japanese CAPD patients. *Clin Nephrol* 2004; 62 : 455-460.
- 14) Johnson DW, Mudge DW, Blizzard S, et al. : A comparison of peritoneal equilibration tests performed 1 and 4 weeks after PD commencement. *Perit Dial Int* 2004; 24 : 460-45.
- 15) Ismail SM, Abd-ELWahab MK, Mohamed MS : Serum Levels of Pentraxin 3 and Interlukin36 in Patients with Systemic Lupus and their Relation to Disease Activity. *Egypt J Immunol* 2018; 25 : 81-91.
- 16) Latini R, Maggioni AP, Peri G, et al. : Prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 110 : 2349-2354.
- 17) B Muller, G Peri, A Doni, et al. : Circulating levels of the long pentraxin PTX3 correlate with severity of infection in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001; 29 : 1404-1407.
- 18) Sawai A, Ito Y, Mizuno M, et al. : Peritoneal macrophage infiltration is correlated with baseline peritoneal solute transport rate in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 : 2322-2332.
- 19) Ristagno G, Fumagalli F, Bottazzi B, et al. : Pentraxin 3 in cardiovascular disease. *Front Immunol* 2019; 10 : 823.
- 20) Io H, Tomino Y, Suzuki Y, et al. : Relationship among left ventricular hypertrophy, cardiovascular events, and preferred blood pressure measurement timing in hemodialysis patients. *J Clin Med* 2020; 9 : 3512.
- 21) Hasegawa K, Fujiwara H, Doyama K, et al. : Ventricular expression of brain natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1993; 88 : 372-380.
- 22) Kohno M, Horio T, Yokokawa K, et al. : Brain natriuretic peptide as a cardiac hormone in essential hypertension. *Am J Med* 1992; 92 : 29-34.
- 23) Jiang F, Zhang X, Lu YM, et al. : Elevated level of miR-17 along with decreased levels of TIMP-1 and IL-6 in plasma associated with the risk of in-stent restenosis. *Biosci Trends* 2019; 13 : 423-429.
- 24) Basile A, Sica A, d'Aniello E, et al. : Characterization of the promoter for the human long pentraxin PTX3. Role of NF-kappaB in tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta regulation. *J Biol Chem* 1997; 272 : 8172-8178.
- 25) Alles VV, Bottazzi B, Peri G, et al. : Inducible expression of PTX3, a new member of the pentraxin family, in human mononuclear phagocytes. *Blood* 1994; 84 : 3483-3493.
- 26) Shirakabe A, Asai K, Hata N, et al. : Clinical significance of matrix metalloproteinase (MMP)-2 in patients with acute heart failure. *Int Heart J* 2010; 51 : 404-410.
- 27) Rolph MS, Zimmer S, Bottazzi B, et al. : Production of the long pentraxin PTX3 in advanced atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22 : 10-14.