

〈特集：ゲノム解析で見つかったProtein Markerの意義
—PTX3は新たな炎症マーカーとして認知されるか—〉

消化器疾患におけるPTX3の意義

加藤 真吾、屋嘉比 康治

Clinical meaning value of long pentraxin PTX3 for patients with inflammatory bowel disease

Shingo Kato and Koji Yakabi

Summary PTX3 belongs to the long pentraxin family, while CRP belongs to the short pentraxin family. CRP was induced via interleukin-6 in hepatocytes, whereas PTX3 was directly induced by inflammatory cells and endothelial cells in the organs involved. Immunohistochemical staining of PTX3 revealed both infiltrating cells and endothelial cells in the inflammatory organs of patients with inflammatory bowel diseases. Plasma concentrations of PTX3 were up-regulated in active ulcerative colitis and active Crohn's disease. PTX3 is a valuable inflammation marker for patients with inflammatory bowel diseases, especially ulcerative colitis.

Key words: PTX3, Inflammatory bowel disease, Ulcerative colitis, Crohn's disease

I. はじめに

消化器領域において炎症マーカーとして頻用される検査方法はC reactive protein (CRP) である。CRPは感染性腸炎や肝膿瘍・胆嚢炎などの消化器臓器の感染症の診断および治療効果判定に有効である。しかし、感染症以外の消化器疾患においてCRPが著明に上昇しないような病態に遭遇するのも事実である。また、CRPは肝臓でつくられるために、重度の肝硬変などではCRPの上昇が少ない場合もある。そこでわれわれは新規炎症マーカーであるlong pentraxin PTX3に着目し、消化器領域におけるPTX3の有効性と

意義につき検証してみた。

II. PTX3について

PTX3は1994年に報告されたlong pentraxin 属に所属する物質で¹⁾、従来の炎症マーカーであるCRPや血清アミロイドP (SAP) はshort pentraxin 属に所属する。CRPやSAPは局所もしくは全身の炎症性疾患に伴い産生されたinterleukin-6 (IL-6)が肝臓に作用することにより、肝細胞においてCRPやSAPが合成され、血中に放出される。これに対し、PTX3は直接、炎症局所で血管内皮細胞²⁾、線維芽細胞³⁾などより産生される。PTX3産

埼玉医科大学総合医療センター 消化器・肝臓内科
〒350-8550 埼玉県川越市鴨田1981

Division of Gastroenterology and Hepatology,
Department of Internal Medicine, Saitama Medical
Center, Saitama Medical University
1981 Kamota, Kawagoe, Saitama 350-8550, Japan

生の刺激因子として、interleukin-1 (IL-1)やTNF α が報告されており^{2,3)}、これらの炎症性サイトカインは各種の消化管感染症や自己免疫性疾患で産生が増加するため、この点からもPTX3と各種消化器疾患の関連性が容易に予測される。PTX3の作用はまだ、不明な点が多く、PTX3のリガンドのひとつとして、補体の成分であるC1qが挙げられ、補体の古典的経路を活性化すると報告がある^{4,5)}。また、PTX3はCRPに比較して、炎症早期に血中濃度が上昇するため、直接局所の炎症を反映するものと考えられる

Ⅲ. 消化器と消化器疾患

消化器とは消化管と肝臓・胆嚢・膵臓を含む領域である。消化管とは口から肛門までの消化吸収臓器をさし、食べ物を口で咀嚼したのち、胃・十二指腸において消化を行い、ついで約6メートルの長さをもつ小腸により消化の継続および栄養分の吸収を行う。最後に大腸により、便から水分を吸収して便塊にする。また、消化管は消化吸収の機能のみならず、常に化学物質などの毒物や食中毒菌などの侵入にさらされているために外的から身を守るための免疫機構が発達している。また、肝臓は小腸から吸収された栄養素を返還して、肝臓に脂肪として蓄積する。つぎに胆嚢は肝臓で合成された胆汁が一時貯留する臓器であり、脂肪の摂取により胆嚢内に備蓄された胆汁が胆嚢の収縮により、十二指腸乳頭から十二指腸に排出される。また、膵臓は膵液を産生し、十二指腸乳頭を経由して十二指腸に分泌し、脂肪の消化吸収を促進する働きがある。これらの消化器臓器における疾患については癌や潰瘍などの炎症性疾患が挙げられる。今回われわれは炎症マーカーとしてのPTX3に着目して検討を行った。

Ⅳ. 炎症性腸疾患とPTX3

1. 炎症性腸疾患の病態生理

腸管に炎症を誘発する疾患すべて炎症性腸疾患という。広義の炎症性腸疾患には、感染性腸炎、虚血性腸炎、放射線性腸炎、薬剤起因性腸炎なども含まれるが、通常、炎症性腸疾患という場合には潰瘍性大腸炎とクローン病を意味す

る。現在、その発症原因が不明であり、10代後半から20代前半にかけて発症し、厚生労働省の難治性特定疾患に認定されている。潰瘍性大腸炎およびクローン病はそれぞれ約12万人、3万人の患者数がおり、年間5,000人、1,500人ずつの増加を認める。潰瘍性大腸炎の症状は粘液まじりの血便（粘血便）で、再燃と寛解を繰り返し、慢性に経過する。内視鏡所見では病変は大腸に限局し、直腸から連続性に口側にむけて病変が連続するのが特徴で、炎症の主座は粘膜から粘膜下層までの炎症である。これに対し、クローン病では主症状は下痢、腹痛、体重減少で回腸末端を好発部位とするも口から肛門までの全消化管に発症するのが特徴である。しかし、病変は連続するのではなく、点々と限局性に発症するのが特徴で、画像的には縦走潰瘍および敷石状変化が特徴である。また、肛門病変（痔瘻）が頻繁に合併する。炎症性腸疾患の病態において現在考えられている機序としては粘膜免疫系の異常が考えられている^{6,7)}。従来腸管内には自らの生体にとって有用である栄養素の供給源である食物と、外敵になる細菌とが共存する。生体内では常にリンパ球は体循環系およびリンパ系を循環しながら成体内をパトロールしている。これらのリンパ球のうち食物を抗原として認識したリンパ球のクローンは免疫寛容という状態によりアポトーシスに陥り記憶として排除されるため、生体が食事をとった場合に食物に対する免疫反応つまりは炎症反応が生じない。しかし炎症性腸疾患の患者ではこれらの食物抗原に対する免疫過剰が生じるということが一つの原因となるのではないかと考えられている。また、同様に腸内細菌においても同様に病原性大腸菌に対しては排除機構としてこれらの免疫機序が働くが、従来生体内に存在する良好な関係を保っている腸内細菌に対しても排除機構が働いた場合には同様に免疫過剰の状態に陥る。これらも炎症性腸疾患の原因の一つとして考えられている。

これらの炎症性腸疾患の診療において、疾患の活動性の診断に有効な炎症マーカーを検討した場合、クローン病ではCRPは活動性を判断するのに有効なマーカーである。しかし、潰瘍性大腸炎ではCRPは非常に強い活動性の患者では上昇するが、軽症・中等症の患者では上昇しな

いことをよく経験する。これにはクローン病と潰瘍性大腸炎ではサイトカインの発現パターンに違いがあることがひとつの要因として考えられる⁸⁾。このように従来の炎症マーカーであるCRPは潰瘍性大腸炎では診断・治療の良いマーカーにならないため新たな炎症マーカーを検討する必要があるため、われわれは今回、炎症性腸疾患、特に潰瘍性大腸炎における新しい炎症マーカーとしてのlong pentraxin PTX3の有用性について検討した。

2. 炎症性腸疾患におけるPTX3の発現について 炎症性腸疾患患者の病理学的特徴としては、

炎症性腸疾患なので“炎症”細胞浸潤は当然であるが、潰瘍性大腸炎・クローン病ではそれぞれ異なった特徴を示す^{9,10)}。潰瘍性大腸炎の病理組織学的特徴としては寛解期では炎症が長期に持続しているために生じるリンパ球を主体とした粘膜固有層から粘膜下層にかけての慢性炎症細胞浸潤像と持続的な炎症による上皮細胞への作用の結果、腺管の配列異常（蛇行、分岐）、委縮が生じる。また、活動期では急性炎症細胞浸潤を主体とした粘膜全層にびまん性炎症細胞浸潤像と腺の陰窩膿瘍形成および高度な杯細胞の減少が認められる。これに対してクローン病では特徴的な病理組織像である非乾酪性類上皮

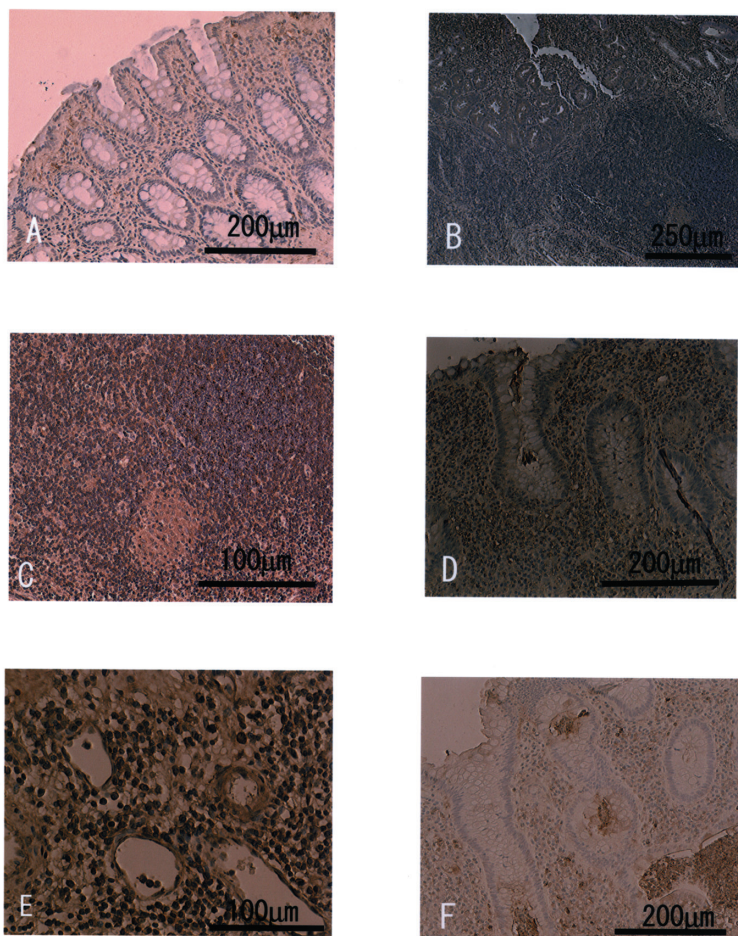


図1 大腸癌患者の健常部、潰瘍性大腸炎およびクローン病患の炎症部のPTX3の免疫染色（A：大腸癌患者の健常部大腸のPTX3の免疫染色、B：クローン病患者の手術検体のPTX3の免疫染色、C：非乾酪性肉芽腫のPTX3の免疫染色、D：潰瘍性大腸炎患者の手術検体のPTX3の免疫染色、E：炎症部の血管のPTX3の免疫染色、F：陰窩膿瘍のミエロパルオキシダーゼ染色）（文献11）より引用改変）

細胞性肉芽腫を認める場合がある。今回、まずわれわれは手術標本を用いてPTX3のそれぞれの疾患における発現について検討した。図1Aに示すように、正常大腸ではPTX3の発現はわずかに粘膜固有層の細胞に陽性像を認めるのみである。これは前項でも述べたように生体内では常に正常の状態でも白血球は正常の組織にマイグレーション後にパトロールしているために、白血球は常に組織内にはわずかに認められるためである。これに対して活動期の状態になると各種の炎症細胞浸潤が生じる。図1Bに示すように活動期のクローン病の大腸では腸管全層性に浸潤した浸潤細胞にPTX3の陽性像を認めた。ま

た、PTX3はクローン病の特徴である非乾酪性類上皮細胞性肉芽腫においても陽性像を示した(図1C)。つぎに図1Dに示すように活動期の潰瘍性大腸炎の大腸でも同様に、炎症部の粘膜の浸潤細胞に陽性像を示した。また、潰瘍性大腸炎では陰窩膿瘍にも陽性像を認め、好中球にPTX3の発現があることがわかった(図1F)。また、炎症部の血管にも陽性像を認めた(図1E)。過去の報告ではPTX3の発現はmicroscopic vasculitisの患者の皮膚病変において、浸潤白血球と血管内皮細胞に発現することが報告されている¹²⁾。また、好中球にPTX3が発現すると報告されている¹³⁾。

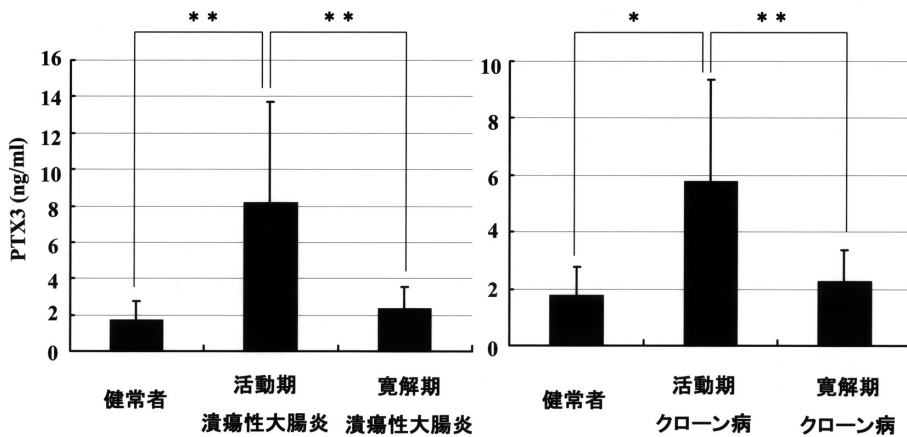


図2 健康者、潰瘍性大腸炎患者、クローン病患者の血中PTX3濃度 (文献11)より引用改変)

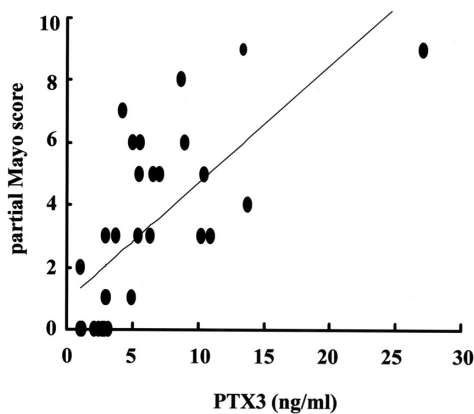


図3 潰瘍性大腸炎患者の疾患活動性 (partial Mayo score) と血中PTX3濃度 (文献11)より引用改変)

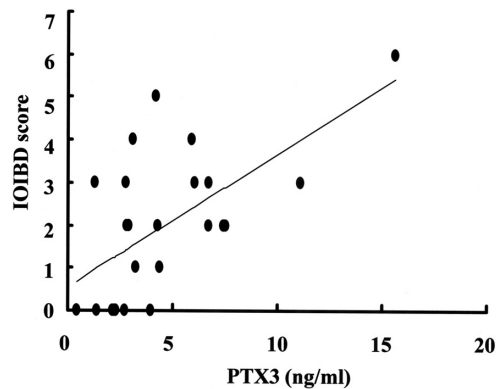


図4 クローン病患者の疾患活動性 (IOIBD score) と血中PTX3濃度 (文献11)より引用改変)

3. 炎症性腸疾患におけるPTX3の血中動態について

つぎに図2に示すように、われわれはまず炎症性腸疾患患者におけるPTX3の発現について検討した。健常人と潰瘍性大腸炎およびクローン病の患者の血中濃度を測定したところ、健常人と非活動期の潰瘍性大腸炎およびクローン病の患者ではPTX3の血中濃度には有意差は認められなかったが、活動期の潰瘍性大腸炎およびクローン病の患者では血中PTX3濃度は有意に上昇していた。これは前項でも述べたように腸炎の炎

症部における好中球をはじめとした浸潤細胞や血管内皮細胞より産生されたPTX3が組織中から血中に放出されるため、活動期の炎症性腸疾患において血中のPTX3の濃度が上昇するものと考えられた。そこで実際にこのPTX3が炎症性腸疾患患者の活動度と相関するかを検討したところ、図3に示すように潰瘍性大腸炎の活動性の指標となるpartial Mayoスコアと血中PTX3濃度は正の相関を示した。また、図4に示すようにクローン病の活動性を示す、IOIBDスコアと血中のPTX3濃度も正の相関を示した。つまりPTX3はクローン病のみならず、いままでの炎症性マ

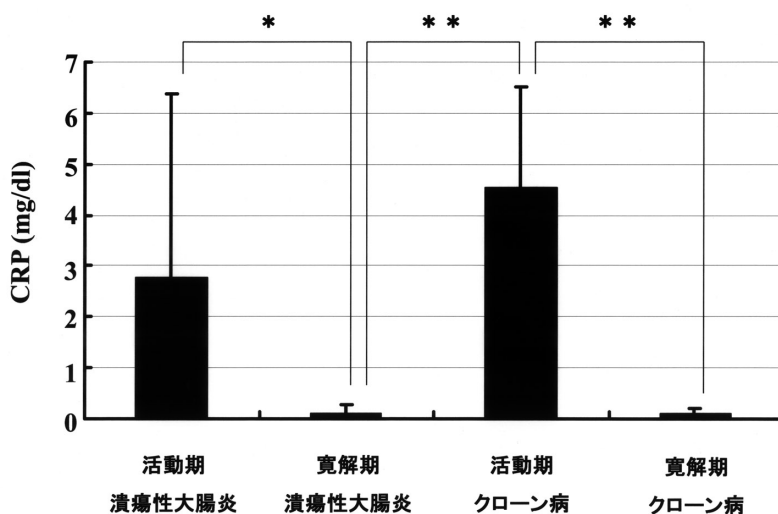


図5 健常人、潰瘍性大腸炎患者、クローン病患者の血中CRP濃度 (文献11)より引用改変)

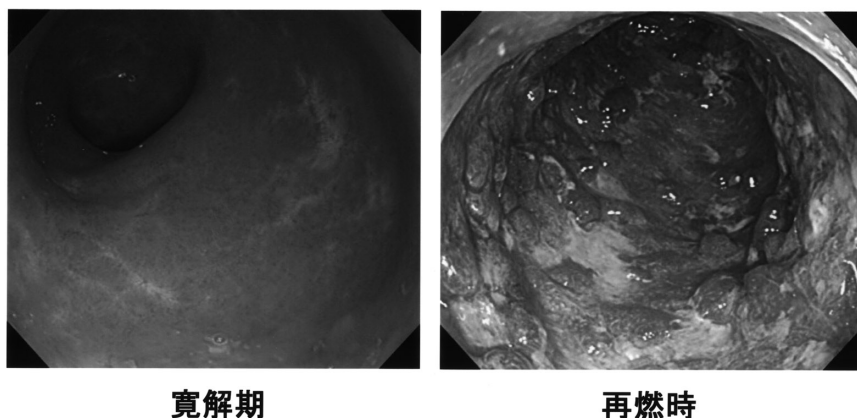


図6 症例1 全大腸炎型の大腸内視鏡検査所見 (寛解期、活動期)

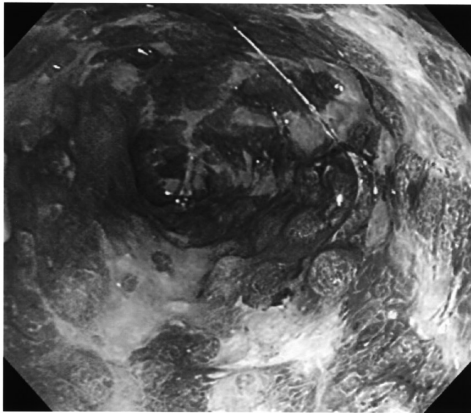


図 7 症例 2 直腸炎型の大腸内視鏡検査所見

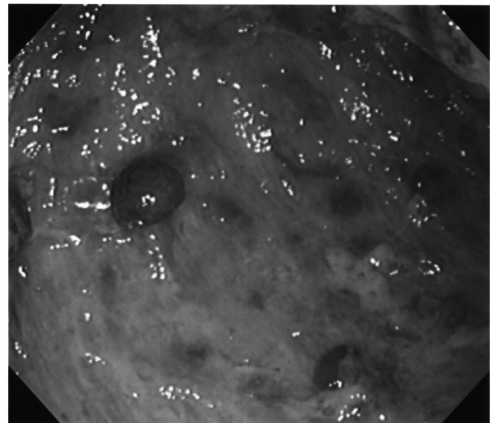
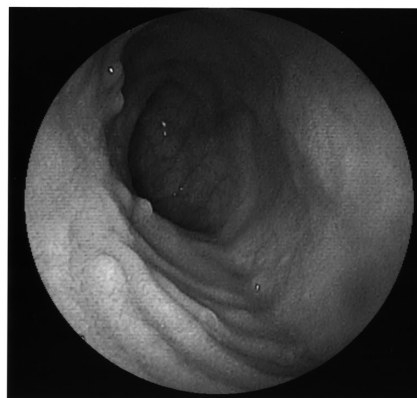


図 8 症例 3 手術に至った症例の大腸内視鏡検査所見。粘膜が脱落してポリープ様に島状に粘膜がわずかに残存している。



回腸縦走潰瘍(治療前)



潰瘍瘢痕(治療後)

図 9 症例 4 小腸大腸型クローン病の小腸内視鏡所見（治療前後の回腸縦走潰瘍）

カーであるCRPなどが上昇しにくい病態である、潰瘍性大腸炎においても強い血中濃度の上昇を認めるため、炎症性腸疾患における新しい炎症マーカーとなる可能性が示唆された。実際に今回われわれが検討した対象患者における血中CRPの発現を検討してみたところ、既報のごとくクローン病の方が潰瘍性大腸炎よりもCRPの上昇が高い傾向にあった（図5）。

4. 症例提示

実際の症例においてPTX3の検討を行う。症例1（図6）は全大腸炎型の潰瘍性大腸炎の患者

でmesalazine 2.25 g/dayの内服にて寛解状態を維持していたが、仕事のストレスがきっかけとなり、再燃した。下痢が1日14-15行出現し、腹痛も強く、緊急入院となった。白血球数10,000/mm³、赤血球数433万/mm³、ヘモグロビン13.4 g/dl、血沈34 mm/1時間、CRP 0.7 mg/dlとCRPの上昇の程度も少ない。重症度は中等症である。入院時のPTX3濃度は11.23 ng/mlと非常に高い値を示したが、CRPの値は0.7 g/dlと低い値を示した。この症例の寛解期の血液データはPTX3 2.7 ng/ml、CRP 0.0 mg/dlであり、PTX3の方がCRPにくらべて著明に血中濃度が上昇する

ことがわかる。ステロイドの強力静注療法によりPTX3の値は4.75 ng/mlまで低下し、CRPは0.1 g/dlまで低下した。また、症例2（図7）は直腸炎型の患者で長年直腸炎のコントロールが不良で寛解に至らない症例である。内視鏡所見では直腸に強い潰瘍形成が認められた。この症例の血液データは白血球数5,800/mm³、赤血球数337万/mm³、ヘモグロビン10.6 g/dl、CRP 0.0 mg/dlとこれほど強い直腸炎を示しているにもかかわらず、CRPは以前の経過をみても常に陰性であった。ちなみこの症例のPTX3の値は5.45 ng/mlと高い値を示した。症例3（図8）は手術に至った難治性の潰瘍性大腸炎の症例である。入院時の現症は血便1日11行、腹痛強度、発熱38度で、重症度は重症で、全大腸炎型の潰瘍性大腸炎である。入院時の血液データは白血球数6,900/mm³、赤血球数446万/mm³、ヘモグロビン8.2 g/dl、CRP 5.5 mg/dlであった。ステロイドの強力静注療法でも改善がなく、最終的に手術に至った症例である。この症例の血中PTX3濃度は66.2 ng/mlと異常高値を示しており、手術に至るような症例ではPTX3の濃度が高いことがわかる。症例4（図9）は大腸小腸型クローン病の症例で主訴は下痢、腹痛、発熱、体重減少で入院時の血液データは白血球数10,100/mm³、赤血球数446万/mm³、ヘモグロビン9.9 g/dl、CRP 5.8 mg/dlであった。このときのPTX3の値は11.1 ng/mlとクローン病においてもPTX3は上昇することがわかる。この症例は、その後、infliximabの5 mg/kgで治療して寛解に至った。治療後のPTX3は1.64 ng/mlであった。PTX3の発現上昇はさまざまな疾患において報告されている。最も研究されている分野は心血管系で、とくに心筋梗塞時にCRPなどに比べて、比較的早期に上昇し、発作後約12時間でピークに達し、その後、120時間以内に正常範囲に戻るのに対し、CRPはPTX3よりも遅れて上昇し、約50時間でピークに達し、PTX3が正常範囲に戻る120時間後にはまだ高値を保っているとの報告があり、CRPよりも病態の変化にあわせてパラレルに変動する可能性がある²⁾。

V. そのほかの消化器疾患とPTX3

炎症性腸疾患との関連以外に消化器疾患と

PTX3との報告は少ない。Yonedaらは非アルコール性脂肪性肝炎での血中PTX3濃度の有効性について報告している¹⁴⁾。非アルコール性脂肪性肝炎とは海外では慢性肝障害の原因として多く、日本でも最近メタボリックシンドロームとの関係で症例数が増加してきている。アルコールの多量摂取では肝細胞の脂肪蓄積が生じるため、脂肪性の肝炎が生じるが、この場合には過剰に摂取した栄養を脂肪として肝細胞に蓄積するために生じる脂肪性肝炎のことである。非アルコール性脂肪性肝炎も長期に経過すると肝硬変・肝癌に至るため、早期発見とダイエットによる治療の開始が重要である^{15,16)}。この報告では肝臓の線維化の進行に相関して血中PTX3濃度の上昇が認められるため、将来的に肝生検を必要とせず病状の進行度の判断に有用になる可能性があるとの報告されている。このほか当科では急性胆道感染症とPTX3との関連についても研究しており、今後、胆道感染症の重症度との関係や、将来的には抗生物質治療をやめるメルクマールとしてのPTX3重要性についても今後検討して報告していく予定である。

VI. 結語

PTX3は直接、炎症臓器より産生されるため、今後、新しい炎症性腸疾患の炎症マーカーとして今後、循環器領域のみならず、消化器領域を含めた広い分野において臨床応用されることが考えられる。今後さらなる症例数の蓄積によりさらなるPTX3の有用性が検証されるものと思われる。

文献

- 1) Emsley J, White HE, O'Hara BP, Oliva G, Srinivasan N, Tickle IJ, Blundell TL, Pepys MB, Wood SP: Structure of pentameric human amyloid P component. *Nature*, 367: 338-345, 1994.
- 2) Breviario F, d'Aniello EM, Golay J, Peri G, Bottazzi B, Bairoch A, Saccone S, Marzella R, Predazzi V, Rocchi M, Valle GD, Dejana E, Mantovani A, Introna M: 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*, 267: 22190-22197, 1992.
- 3) Lee GW, Lee TH, Vilcek J: TSG-14, a tumor necrosis

- factor- and IL-1-inducible protein, is a novel member of the pentaxin family of acute phase proteins. *J Immunol*, 150: 1804-12, 1993.
- 4) Bottazzi B, Vouret-Craviari V, Bastone A, De Gioia L, Matteucci C, Peri G, Spreafico F, Pausa M, D'Ettore C, Gianazza E, Tagliabue A, Salmons M, Tedesco F, Introna M, Mantovani A: Multimer formation and ligand recognition by the long pentraxin PTX3. Similarities and differences with the short pentraxins C-reactive protein and serum amyloid P component. *J Biol Chem*, 272: 32817-32823, 1997.
 - 5) Nauta AJ, Bottazzi B, Mantovani A, Salvatori G, Kishore U, Schwaebler WJ, Gingras AR, Tzima S, Vivanco F, Egido J, Tijssma O, Hack EC, Daha MR, Roos A: Biochemical and functional characterization of the interaction between pentraxin 3 and C1q. *Eur J Immunol*, 33(2): 465-473, 2003.
 - 6) Latintne D, Fiasse R: New insights into the cellular immunology of the intestine in relation to the pathophysiology of the inflammatory bowel disease. *Acta Gastroenterol Belg*, 69: 393-405, 2006.
 - 7) Hanauer SB: Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis*, 12 (Suppl 1): S3-9, 2006.
 - 8) Mazlam MZ, Hodgson HJ: Interrelations between interleukin-6, interleukin-1b, plasma C-reactive protein values, and in vitro C-reactive protein generation in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*, 35(1): 77-83, 1994.
 - 9) Mankertz J, Schulzke JD: Altered permeability in inflammatory bowel disease: pathophysiology and clinical implications. *Curr Opin Gastroenterol*, 23: 370-383, 2007.
 - 10) Sasaki Y, Tanaka M, Kudo H: Differentiation between ulcerative colitis and Crohn's disease by a quantitative immunohistochemical evaluation of T lymphocytes, neutrophils, histiocytes and mast cells. *Pathol Int*, 52: 277-285, 2002.
 - 11) Kato S, Ochiai M, Sakurada T, Ohno S, Miyamoto K, Sagara M, Ito M, Takeuchi K, Imaki J, Itoh K, Yakabi K: Increased expression of long pentraxin PTX3 in inflammatory bowel diseases. *Dig Dis Sci*, 53: 1910-16, 2008.
 - 12) Bevelacqua V, Libra M, Mazzarino MC, Gangemi P, Nicotra G, Curatolo S, Massimino D, Plumari A, Merito P, Valente G, Stivala F, La Greca S, Malaponte G: Long pentraxin 3: a marker of inflammation in untreated psoriatic patients. *Int J Mol Med*, 18: 415-423, 2006.
 - 13) Inoue K, Sugiyama A, Reid PC, Ito Y, Miyauchi K, Mukai S, Sagara M, Miyamoto K, Satoh H, Kohno I, Kurata T, Ota H, Mantovani A, Hamakubo T, Daida H, Komada T: Establishment of a high sensitivity plasma assay for human pentraxin3 as a marker for unstable angina pectoris. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 27: 161-7, 2007.
 - 14) Yoneda M, Hotta K, Nozaki Y, Endo H, Uchiyama T, Mawatari H, Iida H, Kato S, Hosono K, Fujita K, Yoneda K, Takahashi H, Kirikoshi H, Kobayashi N, Inamori M, Abe Y, Kubota K, Saito S, Maeyama S, Wada K, Nakajima A: Plasma pentraxin3 is a novel marker for nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *BMC Gastroenterology*, 8: 53, 2008.
 - 15) Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG: Alcohollike liver disease in nonalcoholics. a clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury. *Gastroenterology*, 95: 1056-62, 1998.
 - 16) Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ: Non alcoholic steatohepatitis: Mayo clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*, 55(7): 4343-8, 1980.