

Thesis

全身性エリテマトーデス患者における血漿Pentraxin 3濃度の意義

臨床医学研究系 内科学 リウマチ・膠原病内科学

島田 祐樹

【背景と目的】Pentraxin 3 (PTX3) は免疫や炎症、動脈硬化において重要な役割を担っている急性反応性蛋白である。IL-1やTNF- α などの炎症刺激に反応して全身の細胞から産生されるため、局所的な炎症に敏感に反応する指標と考えられており、急性心筋梗塞、感染、自己免疫疾患の患者では血中のPTX3濃度が増加している。全身性エリテマトーデス (SLE) は慢性炎症性の自己免疫疾患であるが、若年齢より動脈硬化が進行しており動脈硬化性心血管病による死亡率、罹病率が高い。そこで本研究ではSLE患者の血漿PTX3濃度を測定し、PTX3がSLEの疾患活動性を反映するか、血漿PTX3濃度高値はSLE患者における臓器障害および重症度や生命予後と関連するか、SLE患者の血漿PTX3濃度が動脈硬化の程度を反映するかについて検討した。

【対象と方法】SLE患者70例および健常人53例より静脈血5 mlを採取し、血漿PTX3濃度をELISA法で測定した。SLE患者の臨床所見、臓器障害、動脈硬化危険因子、炎症マーカー (CRP, ESR)、SLE関連マーカー (抗ds-DNA抗体, CH50) について確認した。またSLEの疾患活動性評価にはSLE disease activity index (SLEDAI)、British isles lupus assessment group index (BILAG Index)を利用した。潜在性動脈硬化の有無は頸動脈エコーにて確認した。

【結果】SLE患者群の血漿PTX3濃度は健常対照群と比較して有意に高値を示した (6.8 ± 9.4 ng/mL vs 2.2 ± 1.1 ng/mL, $p < 0.001$)。SLE患者の血漿PTX3濃度はSLEDAI, BILAG Index, ステロイド投与量と正の相関があり、血清ヘモグロビンおよびアルブミン値とは負の相関があった。動脈硬化関連項目とは相関がなかった。SLEDAIは精神神経障害の配点が高いことから血漿PTX3濃度高値のSLE患者は精神神経障害を有する可能性が高いと考えられた。そこで精神神経障害の有無でSLE患者を比較した。精神神経障害のあるSLE患者の血漿PTX3濃度は精神神経障害がない患者と比較して有意に高値を示した (15.6 ± 19.4 ng/mL vs 5.0 ± 3.8 ng/mL, $p = 0.030$)。抗ds-DNA抗体価, CH50値, ステロイド投与量および抗リン脂質抗体の陽性頻度に差はなかった。横断性脊髄炎あるいは精神障害を呈したSLE患者では血漿PTX3濃度が著明に高かった。重症かつ生命予後不良と予測されるSLEDAI ≥ 20 のSLE患者はSLEDAI < 20 の患者と比較して血漿PTX3濃度が高かった (17.6 ± 21.0 ng/mL vs 5.0 ± 3.8 ng/mL, $p = 0.003$)。

【結論】SLE患者の血漿PTX3濃度は健常人と比較して有意に高かった。血漿PTX3濃度はSLEの疾患活動性と相関があり、特に精神神経障害があるSLE患者で増加していた。SLEの血漿PTX3濃度は疾患活動性と重症度を反映するマーカーとして有用な可能性が示された。

緒言

全身性エリテマトーデス (Systemic lupus erythematosus: SLE) は全身の臓器が侵される慢性炎症性の自己免疫疾患である。SLEではループス腎炎や中枢神経系 (Central nervous system: CNS) ループスのように重篤な臓器障害のある患者でも、従来の炎症マーカーであるC-reactive protein (CRP) や、SLE関連マーカーの抗double strand DNA (ds-DNA) 抗体、

血清補体価が疾患活動性を反映しないことがある。また、Systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI) といった疾患活動性評価法もあるが評価項目が24項目と多く、短時間で患者を評価するには不向きである。そのため簡便で有用な疾患活動性マーカーおよび臓器障害や重症度を反映するマーカーの登場が期待されている。

近年、局所の炎症に反応するマーカーとしてPentraxin (PTX) 3が注目されている。PTXは急性期反応蛋白でlong PTXとshort PTXに分類されている。

両者に共通する構成成分はC-末端PTXドメインで、異なる部分はlong PTXにunrelated long N末端ドメインが存在することである¹⁾。CRPはshort PTXに属しており、Interleukin-6 (IL-6) の刺激により肝細胞から産生される²⁾。一方PTX3はlong PTXに属しており、Interleukin-1やTumor necrosis factor- α の刺激によって血管内皮細胞、単球/マクロファージ、樹状細胞、線維芽細胞などで急速にその発現が誘導されるが、IL-6には反応せず肝臓ではほとんど発現がない。従ってIL-6に反応して肝臓から産生されるShort PTXと異なり、より局所の炎症を直接的に反映する指標になると期待されている。またPTX3は免疫や炎症、動脈硬化で重要な役割を担っていることが知られている。関節リウマチ、全身性硬化症、血管炎症候群のChurg-Strauss症候群(Churg-Strauss syndrome: CSS)、Wegener肉芽腫症(Wegener's granulomatosis: WG)、顕微鏡的多発血管炎(Microscopic polyangiitis: MPA)など自己免疫疾患の患者では血漿PTX3濃度が上昇しており、CSS、WG、MPAでは疾患活動性や治療反応性と相関があり^{3,4)}、敗血症患者の血漿PTX3濃度は疾患の重症度と関連があった⁵⁾。ヒトの動脈硬化性プラークではマクロファージと血管内皮細胞がPTX3を産生していることが確認されている⁶⁾。急性心筋梗塞患者では血清CRP濃度よりも迅速に血漿PTX3濃度が増加し、発症してから6～8時間以内にピークに達する⁷⁾。急性心筋梗塞発症時の血漿PTX3濃度はその後の死亡を予測する指標になることが明らかにされている⁸⁾。

本研究では(1) SLE患者の血漿PTX3濃度が疾患活動性を反映するか(2) 血漿PTX3濃度高値はSLE患者における臓器障害および重症度や生命予後と関連するか(3) SLE患者の血漿PTX3濃度が動脈硬化の程度を反映するかの3点について検討した。

対象と方法

本研究は埼玉医科大学病院IRBに承認され、全ての患者および健常人から文書によるインフォームドコンセントを得て実施した。

1. 対象

対象は18歳以上の本人同意可能な者とし代諾の必要な者は含まない。SLE患者はアメリカリウマチ学会によるSLE分類のための改訂基準⁹⁾を満たし、2006年7月から2011年7月までに埼玉医科大学病院の外来を受診もしくは入院した患者70例を対象として前向き研究を行った。患者対照として感染症やリウマチ性疾患がない健常人53例を集めた。妊娠中の者は除いた。

2. 患者および健常人からの情報収集

対象患者および健常人の情報は本人からの直接聴取、身体所見、検査所見、医師によるカルテ記載内容から得た。SLE患者と健常人で年齢、性、動脈硬化心血管病(狭心症、心筋梗塞、脳梗塞)の既往歴と家族

歴、高血圧および糖尿病の有無、喫煙歴、閉経の有無(女性患者に限る)について確認した。降圧剤を内服している、もしくは収縮期血圧 ≥ 140 mmHg、拡張期血圧 ≥ 90 mmHgの者は高血圧ありと判断した。日本糖尿病学会による糖尿病の診断基準を満たす、もしくは糖尿病で治療中の者は糖尿病ありと判断した。SLE患者ではSLEの罹病期間、服薬歴(ステロイド薬投与の有無と投与量)、ステロイドパルス療法、免疫抑制剤投与の有無についても確認した。SLE患者と健常人で身長と体重を測定してBody mass indexを算出し、安静時の収縮期血圧、拡張期血圧を測定した。患者ではSLE関連症状の日光過敏症、口腔内潰瘍、皮疹、関節炎、筋炎、漿膜炎(胸膜炎、心膜炎)、腎障害、蛋白尿、血液障害(白血球減少、リンパ球減少、溶血性貧血、血小板減少)、神経精神障害についても確認した。

3. 静脈血採取と検査項目

被験者からインフォームドコンセントを得て早朝空腹時にEDTA-2Na入り採血管へ末梢血5 mlを採取し、血漿を遠心分離(3,000 G $\times$ 10分)して測定まで-80℃に保存した。SLE患者では同時に一般採血検査も実施し、白血球数、リンパ球数、ヘモグロビン値、血小板数、血清クレアチニン、血清アルブミン、尿酸を測定した。血清脂質異常および耐糖能異常を確認するため、総コレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪、空腹時血糖、HbA1cを測定した。LDLコレステロール値は、総コレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪から算出した。炎症マーカーとしてCRPと赤血球沈降速度を測定した。またSLE関連項目として抗ds-DNA抗体、血清補体値(CH50)、抗 β 2 glycoprotein I (β 2GPI)抗体、ループスアンチコアグラントを測定した。

4. SLEの疾患活動性評価

SLEの疾患活動性を評価する指標としてSLEDAIを計算した¹⁰⁾。SLEDAIを算出するために、けいれん、精神症状、器質脳症候群(記憶障害、見当識障害など)、視力障害、脳神経障害、頭痛、脳血管障害、血管炎、関節炎、筋炎、尿沈渣、血尿、蛋白尿、膿尿、皮疹、脱毛、口腔内潰瘍、胸膜炎、心膜炎、低補体血症、抗DNA抗体高値、38℃以上の発熱、血小板減少、白血球減少と以上24項目の有無を病歴、身体所見、検査所見から確認した。臨床所見24項目を9つの障害臓器にわけて最近10日間以内にみられた所見を列挙する。侵される臓器の項目ごとに重みづけがされており、中枢神経障害、血管炎は8点、腎障害、筋・骨格系障害は4点、漿膜炎、皮膚病変、免疫検査異常は2点、全身症状の発熱と血液障害は1点に配点されている。点数の総和からSLEDAIが0なら活動性なし、SLEDAIが1～5点なら軽度の活動性あり、SLEDAIが6～10点なら中等度の活動性あり、SLEDAIが11～19点なら活動性が高い、SLEDAI ≥ 20 点なら非常に活動性が高いと

定義されている。また、SLEDAIが10点以上なら重症、20点以上なら重症かつ生命予後不良と推測される¹¹⁾。同様にSLEの疾患活動性を評価する指標としてBritish isles lupus assessment group index (BILAG Index)を計算した¹²⁾。BILAG Indexは一般的全身症状と7つの臓器系病変(皮膚口粘膜病変, 脳神経病変, 筋骨格関節病変, 心臓・肺病変, 血管炎病変, 腎病変, 血液異常)に分けてそれぞれで重症度を分類し, 項目ごとに評価時までの1か月間と比較して1:改善傾向, 2:同じ, 3:悪化, 4:新規出現のいずれかを記載し, 各系の重症度, 治療の必要性に基づいてカテゴリーA-Eに分類し, BILAG総スコアをカテゴリーA:9 B:3 C:1 D:0 E:0として合計した。

5. CNSループスの診断

アメリカリウマチ学会によるneuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE)の新分類¹³⁾によって中枢神経障害による精神神経障害と分類できたSLE患者をCNSループスと診断した。すなわち, 神経症状として無菌性髄膜炎, 脳血管障害, 脱髄性症候, 頭痛, 運動異常症(舞踏病), 脊髄症, 痙攣性疾患, 精神症状として急性昏迷状態, 不安症, 認識障害, 情動障害, 精神障害がないか確認して判断した。

6. 血漿PTX3測定

SLE患者および健常人の血漿PTX3濃度はPerseus Proteomics社の測定キットHuman Pentraxin3/TSG-14 ELISA Systemを用いてManufacturer's Instructionに従い測定した。

7. CNSループス関連項目の測定

CNSループス患者では抗リボゾームP抗体の陽性率が高く¹⁴⁾, 髄液のIL-6濃度が増加すると報告されている¹⁵⁾。そこでCNSループス患者で血清の抗リボゾームP抗体を測定し, 髄液を採取できた者では髄液IL-6濃度を測定した。

8. 頸動脈超音波検査による動脈硬化の評価

SLE患者ではBモード超音波(Aplio MX: 東芝メディカルシステムズ株式会社, 栃木, またはProsound II SSD-6500 アロカ株式会社, 東京)を用いて総頸動脈での平均内膜中膜複合体厚(mean intima-media thickness: mean IMT)とプラークを計測した。mean IMTは頸動脈球部を含まない左右の総頸動脈を計測した。内膜中膜複合体厚は血管内腔側の高エコー層と低エコー層の2層から成り, その最大の厚みをmax IMTとして計測した。max IMT計測部位の両サイド(末梢側と中枢側)1 cmの位置でそれぞれのIMTを計測し, max IMTを含めた3点の平均値をmean IMTとした。mean IMT > 1.0 mmを肥厚ありと評価した。内膜中膜複合体表面に変曲点を有する限局性の隆起性病変をプラークとし, 総頸動脈から内頸動脈の観察しうる範囲でプラークの有無を確認した。

9. データベース作成と統計学的検討

患者情報と検査結果よりデータベースを作成した。目標症例数に達したところでSLE患者群と健常対照群で血漿PTX3濃度を比較した。また, SLE患者では血漿PTX3濃度と他の評価項目(炎症マーカー, SLE特異的なマーカー, 動脈硬化関連因子など)との関連を統計学的に検討した。SLE患者と健常人の比較およびCNSループス患者とCNS症状を伴わないSLE患者の比較, SLEDAIにより分類したSLE患者の比較にはWilcoxon rank sum testあるいはFisher's two-tailed exact testを用いて検討した。SLE患者における血漿PTX3濃度と他の項目との相関はSpearman correlationsで検討した。統計処理には, SPSS 15.0統計ソフト(SPSS, Inc., Chicago, IL, USA)を用いた。

結 果

1. 患者背景

SLE患者および患者対照となる健常人の背景を表1に示した。今回集めたSLE患者70例と健常人53例は年齢(平均±SD: 44±16歳 vs 43±10歳, $p=0.872$)と性(女性の割合: 91.4% vs 98.1%, $p=0.676$)がマッチしていた。SLE患者の平均罹病期間は10年であった。収縮期血圧と拡張期血圧は両群間で有意差がなかった。高血圧を有する頻度は健常群(5.7%)よりもSLE患者群(27.1%)で有意に高かった($p=0.002$)。また, BMIはSLE患者群で健常群よりも高い傾向を示したが, 両群ともにBMIの平均値および中央値は標準の範囲内であった(23.3 ± 5.0 vs 20.9 ± 2.5 kg/m², $P=0.010$)。喫煙者, 糖尿病および閉経後女性の割合(女性のみ), 動脈硬化性心血管病の既往歴あるいは家族歴を有する頻度は両群間で差がなかった。

2. SLE患者と健常人における血漿PTX3濃度

SLE患者群($n=70$)と健常群($n=53$)における個々の血漿PTX3濃度を図1に示す。SLE患者群の血漿PTX3濃度は1.1~71.6 ng/mLに分布し, 平均±SD値 6.8 ± 9.4 ng/mL, 中央値3.9 ng/mLであった。また健常群の血漿PTX3濃度は0.7~7.1 ng/mLに分布し, 平均±SD値 2.2 ± 1.1 ng/mL, 中央値2.0 ng/mLであった。Mann-WhitneyのU検定によると, SLE患者の血漿PTX3濃度は健常人と比べて有意に高かった($p<0.001$)。

3. SLE患者における血漿PTX3濃度とSLE関連項目あるいは動脈硬化関連項目との相関

SLE患者70例で, 血漿PTX3濃度とSLE関連項目および動脈硬化関連項目との相関を検討した(表2)。血漿PTX3濃度は動脈硬化関連項目の年齢, 血圧, BMI, 血清脂質(総コレステロール, HDLコレステロール, LDLコレステロール, 中性脂肪), 空腹時の血糖値, HbA1c値, 尿酸値と相関がなかった。また, 血漿PTX3濃度は頸動脈エコーによるmean IMTと相関がなく, 頸動脈プラークが存在したSLE患者とプラークがな

かったSLE患者で血漿PTX3濃度を比較しても有意差がなかった(血漿PTX3濃度: 6.5 ± 6.4 ng/mL vs 7.5 ± 11.5 ng/mL, $p = 0.832$). 一方PTX3は血清ヘモグロビン値 ($\rho = -0.498$, $p < 0.001$) および血清アルブミン値 ($\rho = -0.357$, $p = 0.002$) と負の相関があり, SLE疾患活動性指標であるSLEDAI ($\rho = 0.314$, P

$= 0.008$), BILAG Index ($\rho = 0.438$, $P < 0.001$) (表2, 図2) と正の相関があった. 評価日のプレドニゾロン内服量 ($\rho = 0.244$, $p = 0.043$) も血漿PTX3濃度と正の相関があったが, SLE患者70例をステロイド内服の有無で比較した場合, 血漿PTX3濃度に有意差はなかった(血漿PTX3濃度: 5.5 ± 4.6 ng/mL vs

表 1. SLE患者と健常対照の背景

	SLE (n=70)	健常人 (n=53)	P value
年齢 (歳)	44 ± 16 (42)	43 ± 10 (41)	0.872
性 (女性の割合, %)	91.4	98.1	0.676 [†]
罹病期間 (年)	10 ± 10 (6)	NA	NA
収縮期血圧 (mmHg)	120 ± 17 (116)	114 ± 12 (115)	0.101
拡張期血圧 (mmHg)	72 ± 13 (72)	70 ± 12 (70)	0.384
Body mass index	23.3 ± 5.0 (22.1)	20.9 ± 2.5 (20.3)	0.010
喫煙 (%)	23.9	28.3	0.676 [†]
高血圧あり (%)	27.1	5.7	0.002 [†]
糖尿病あり (%)	5.7	3.8	0.479 [†]
心血管病の既往歴 (%)	14.5	9.4	0.579 [†]
心血管病の家族歴 (%)	17.2	34.0	0.052 [†]
閉経後女性 (%、女性のみ)	30.2	20.8	0.291 [†]

平均値 $\pm$ SD (中央値) あるいは頻度 (%) を示す.

NA: not applicable

両群間の比較にはWilcoxon rank sum testsを用いた.

[†] 両群における割合の比較にはFisher's two-tailed exact testを用いた.

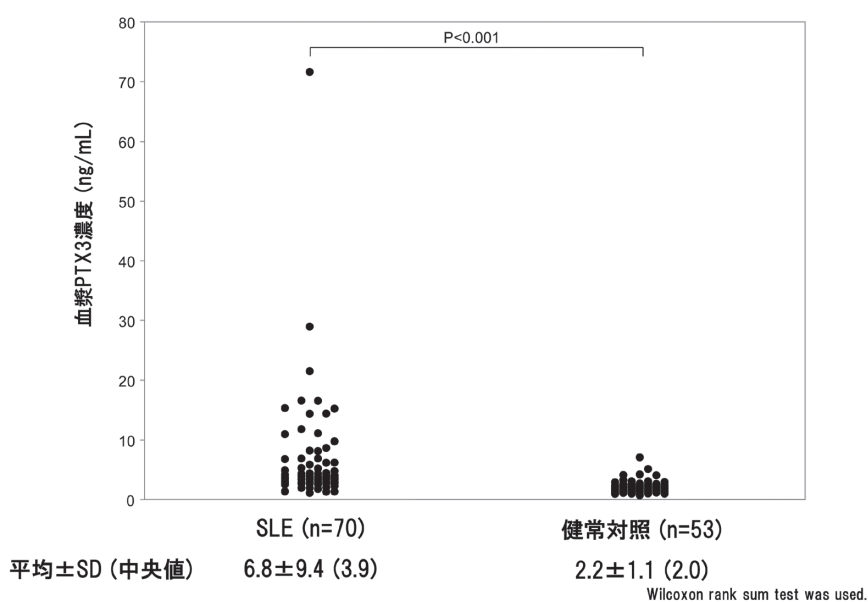


図 1. SLE患者と健常対照における血漿PTX3濃度の分布と比較. 個々の血漿PTX3濃度を示す. SLE患者 ($n = 70$) の血漿PTX3濃度は健常人 ($n = 53$) と比較して有意に高かった ($P < 0.001$).

7.3 ± 10.8 ng/mL, $p = 0.897$) (図3). 罹病期間, 炎症マーカー (CRP, 赤血球沈降速度), 抗ds-DNA抗体価, CH50 値, 白血球数, リンパ球数, 血小板数, 血清クレアチニン値とは相関がみられなかった.

SLEDAIは臨床所見 24 項目の有無から算出されるもので, 侵される臓器ごとに重みづけがされているが, なかでも神経精神障害は配点が高い. 血漿 PTX3 濃度と SLEDAI に正相関があったことから, PTX3 濃度の高い SLE 患者は精神神経障害を有する可能性が高く, 疾患活動性も高いのではないかと推測された.

4. SLE 患者で精神神経障害の有無による血漿 PTX 3 濃度の比較

精神神経障害を認めた SLE 患者 12 例と, 認めなかった 58 例で血漿 PTX3 濃度を比較した (図4). 精神神経障害がある SLE 患者の血漿 PTX3 濃度 (平均 15.6 ± 19.4 ng/mL, 中央値 12.7 ng/mL) は, 精神神経障害がない患者の血漿 PTX3 濃度 (平均 5.0 ± 3.8

ng/mL, 中央値 3.7 ng/mL) に比べて有意に高かった ($p = 0.030$). 年齢, 罹病期間, 血圧, BMI, 空腹時血糖, HbA1c, 血清クレアチニン値は両群間で差がなかった (表3). 総コレステロールと LDL コレステロール値は精神神経障害のない SLE 患者の方が障害のある患者よりも高かったが基準値の範囲内であった. 精神神経障害のある SLE 患者では障害のない SLE 患者と比較して血清アルブミン値が低く (3.0 ± 0.7 vs 3.5 ± 0.7 mg/dL, $p = 0.023$), 血清 CRP 濃度は高かった (2.2 ± 3.1 vs 0.7 ± 1.2 mg/dL, $p = 0.048$). また, 有意差はなかったものの, 精神神経障害のある SLE 患者ではリンパ球数 (695 ± 498 vs $989 \pm 651/\mu\text{L}$, $p = 0.079$), 血清ヘモグロビン値 (10.3 ± 2.2 vs 11.5 ± 2.0 g/dL, $p = 0.077$), 血小板数 (164 ± 97 vs $222 \pm 83 \times 10^4/\mu\text{L}$, $p = 0.056$) が低い傾向を示し, 赤血球沈降速度 (73 ± 41 vs 53 ± 40 mm/hr, $p = 0.075$) は高い傾向がみられた. 抗 ds-DNA 抗体価, CH50 値, ステロイド投与

表 2. SLE 患者における血漿 PTX3 濃度とその他の項目との相関

評価項目	Correlation coefficient	P values
General characteristics		
年齢	0.058	0.634
収縮期血圧	0.032	0.793
拡張期血圧	-0.168	0.169
Body mass index	-0.183	0.133
Disease characteristics		
罹病期間	-0.090	0.458
抗 ds-DNA 抗体	0.105	0.385
CH50	-0.185	0.128
SLEDAI	0.314	0.008
BILAG Index	0.438	<0.001
Treatment		
評価日のプレドニゾロン内服量	0.244	0.043
Laboratory results		
白血球数	-0.015	0.904
リンパ球数	-0.156	0.200
ヘモグロビン値	-0.498	<0.001
血小板数	-0.139	0.251
血清クレアチニン	0.023	0.847
血清アルブミン	-0.357	0.002
総コレステロール	0.001	0.993
HDL コレステロール	-0.090	0.509
LDL コレステロール	0.066	0.621
中性脂肪	0.238	0.062
空腹時血糖	-0.079	0.529
HbA1c	0.146	0.238
尿酸	-0.065	0.593
Inflammatory markers		
赤血球沈降速度	0.211	0.079
CRP	0.175	0.147
Carotid atherosclerosis		
mean IMT	-0.076	0.558

SLE 患者における血漿 PTX3 濃度と他の項目との相関分析には Spearman's rank correlation coefficient を用いた.

量と抗リン脂質抗体の陽性頻度は両群間に有意な差はなかったが、SLEDAIは精神神経障害のあるSLE患者の方が障害のない患者より高かった (20.3 ± 8.3 vs 7.7 ± 6.1 , $p < 0.001$)。また、髄液を採取できたSLE患者17例のうち精神神経障害のあるSLE患者9例の髄液IL-6濃度は精神神経障害のないSLE患者8例と比べ

ると高値を示していたが有意差はなかった (408.4 ± 1200.6 vs 36.8 ± 85.5 ng/mL, $p = 0.541$)。また今回、SLE患者70例のうち23例で抗リボゾームP抗体を測定した。精神神経障害があったSLE患者11例中5例で抗リボゾームP抗体が陽性だった。一方、精神神経障害のないSLE患者では12例中5例で抗リボゾームP抗

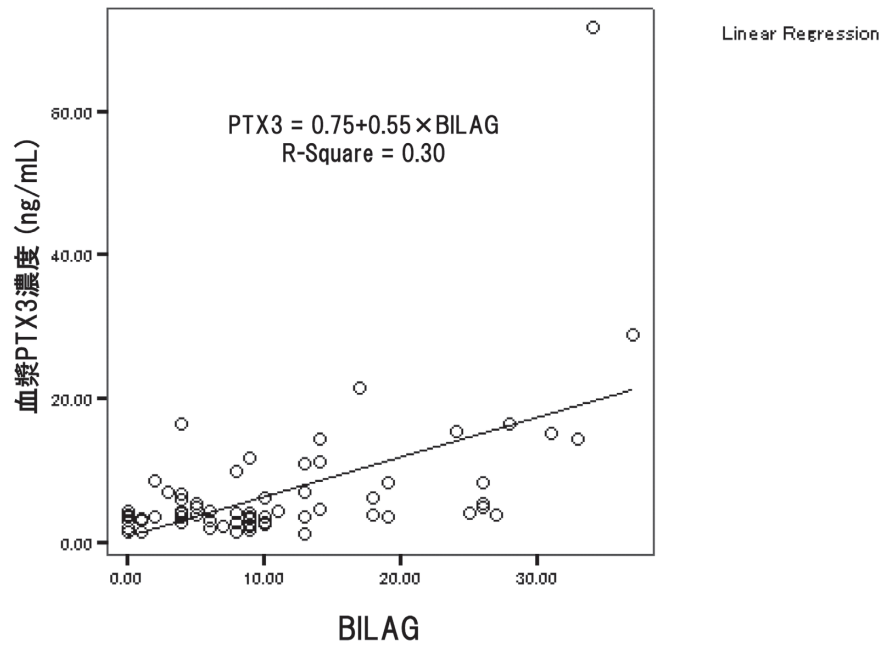


図2. SLE患者70例のBILAGと血漿PTX3濃度の関係を示した散布図。血漿PTX3濃度とBILAGは有意な相関を認めた (相関係数 0.438, $P < 0.001$)。

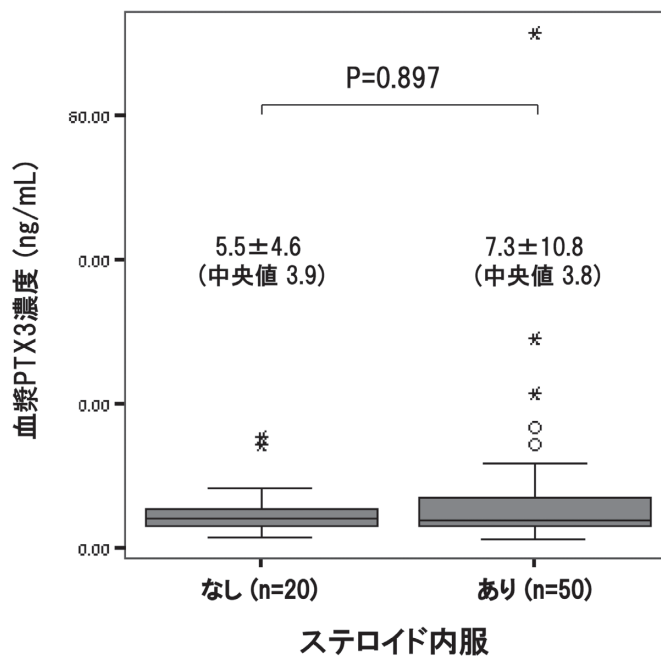


図3. SLE患者70例でステロイド内服の有無により血漿PTX3濃度を比較。SLE患者70例をステロイド内服の有無で比較した場合、血漿PTX3濃度に有意差はなかった (血漿PTX3濃度: 5.5 ± 4.6 ng/mL vs 7.3 ± 10.8 ng/mL, $p = 0.897$)。

体陽性であり、精神神経障害の有無で抗リボゾーム P 抗体の陽性頻度に差はなかった (41.7% vs 45.5%, $p = 1.000$).

一方、ループス腎炎の有無でも血漿 PTX3 濃度を比較してみたが、ループス腎炎のある SLE 患者 ($n = 21$) の血漿 PTX3 濃度 (平均値 $\pm$ SD : 5.30 ± 4.67 ng/mL, 中央値 : 3.69 ng/mL) とループス腎炎のない SLE 患者 ($n = 49$) の PTX3 濃度 (平均値 $\pm$ SD : 7.43 ± 10.49 ng/mL, 中央値 : 3.94 ng/mL) に有意差はなかった ($p = 0.675$).

5. 精神神経障害を呈した SLE 患者 12 例の背景

精神神経障害があった SLE 患者 12 例の詳細を表 4 に示す. 横断性脊髄炎および精神障害を呈した SLE 患者では血漿 PTX3 濃度が著明に高値を示していた. 横断性脊髄炎の患者 2 例 (No.7, No.9) では抗 ds-DNA 抗体高値, 低補体血症, 髄液 IL-6 濃度増加を認めた. 精神障害を呈した患者 2 例 (No.11, No.12) では抗 ds-DNA 抗体が陰性で, 1 例 (No.11) は髄液 IL-6 濃度増加, 抗リボゾーム P 抗体陽性であったが, もう 1 例 (No.12) では血漿 PTX3 濃度が 71.58 ng/mL と著明に増加していたにもかかわらず, 髄液 IL-6 濃度の増加なく, 抗リボゾーム P 抗体も陰性だった. 脳血管障害を呈した患者 3 例 (No.2, No.3, No.5) の血漿 PTX3 濃度は 2 ~ 4 ng/mL と増加が乏しかった. いずれも抗 ds-DNA 抗体陽性で, 3 例中 2 例は抗リン脂質抗体陽性であった. 急性昏迷状態を呈した患者 6 例 (No.1, No.4, No.6, No.8, No.10, No.11) の血漿 PTX3 濃度

は様々で一定の傾向はみられなかった. 6 例中 3 例では抗 ds-DNA 抗体が陽性で 6 例全員に低補体血症を認めなかった. 髄液を採取できた 5 例では髄液 IL-6 濃度に一定の傾向がなく, 6 例中 4 例で抗リボゾーム P 抗体が陽性だった.

6. 重症で生命予後不良と予測される SLE 患者の血漿 PTX3 濃度

SLEDAI が 20 以上の SLE 患者は重症で生命予後不良と予測されることから, SLEDAI < 20 の患者 ($n = 60$) と SLEDAI ≥ 20 の患者 ($n = 10$) の 2 群にわけて血漿 PTX3 濃度を比較した (図 5). SLEDAI ≥ 20 であった SLE 患者の血漿 PTX3 濃度は SLEDAI < 20 の患者と比較して有意に高値を示した (PTX3 濃度 : 17.6 ± 21.0 [中央値 10.3] ng/mL vs 5.0 ± 3.8 [中央値 3.6] ng/mL, $p = 0.003$). さらに SLE 患者 70 例で SLEDAI を層別化して血漿 PTX3 濃度を比較した場合でも, SLEDAI ≥ 20 の SLE 患者群は他の群と比べて血漿 PTX3 濃度が著明に高値を示していた (図 6). また SLEDAI ≥ 20 の患者群は SLEDAI < 20 の患者群と比較して, 血清クレアチニン (0.7 ± 0.6 vs 0.8 ± 0.3 mg/dL, $p = 0.011$), 赤血球沈降速度 (52 ± 41 vs 75 ± 36 mm/hr, $p = 0.047$), CRP (0.8 ± 1.2 vs 2.8 ± 3.4 mg/dL, $p = 0.038$) が高く, ヘモグロビン (11.5 ± 2.0 vs 9.9 ± 2.0 g/dL, $p = 0.030$), 血清アルブミン (3.5 ± 0.7 vs 2.7 ± 0.8 , $p = 0.004$) は低かった. 年齢, 罹病期間, リンパ球数, 血小板数, PSL 内服量は両群間で有意差がなかった.

7. 血漿 PTX3 濃度と最大ステロイド投与量との関連

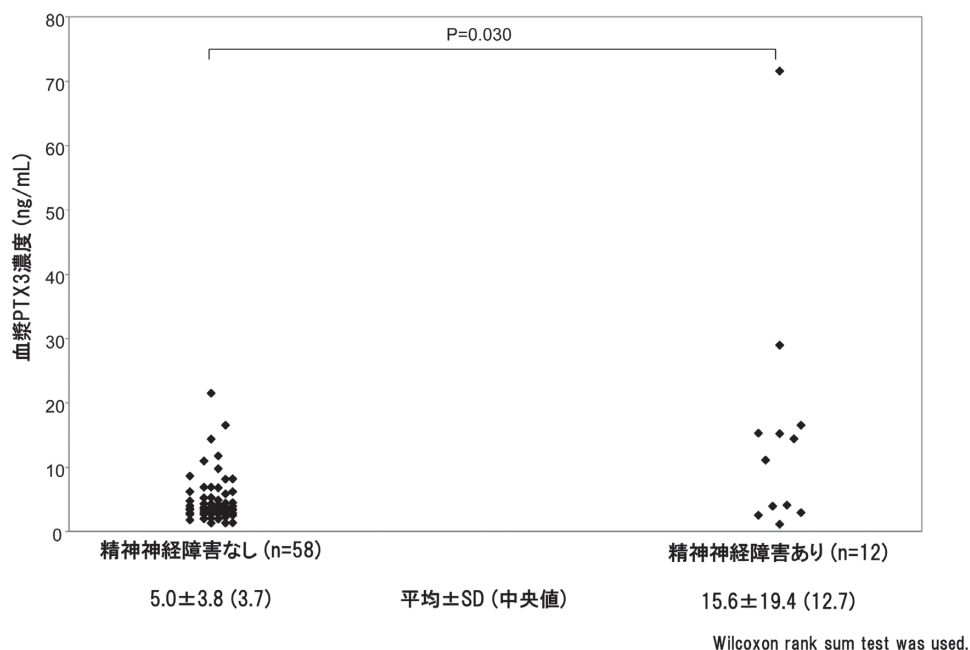


図 4. SLE 患者で精神神経障害の有無による血漿 PTX3 濃度の比較. 個々の血漿 PTX3 濃度を示す. 精神神経障害のある SLE 患者 ($n = 12$) の血漿 PTX3 濃度は, 精神神経障害のない SLE 患者 ($n = 58$) と比較して有意に高かった ($P = 0.030$).

今回検討したSLE患者では血漿PTX3測定後にSLE初発もしくはSLE再燃に対する治療としてステロイド増量やステロイドパルス療法を施行した患者が多い。血漿PTX3濃度と治療に要したステロイド最大投与量は有意な相関があった($p < 0.001$)。また、ステロイドパルス療法を施行したSLE患者($n = 13$)の血漿PTX3濃度(平均値 $\pm$ SD: 14.8 ± 18.9 ng/mL, 中央値: 6.8 ng/mL)はステロイドパルス療法を行わなかったSLE患者($n = 57$)のPTX3濃度(平均値 $\pm$ SD: 5.0 ± 3.7 ng/mL, 中央値: 3.7 ng/mL)と比べて有意に高かった($p = 0.006$)。

考 察

PTX3は急性心筋梗塞⁷⁾、心不全¹⁰⁾などの循環器疾患、真菌感染症¹⁷⁾や敗血症⁵⁾などの感染症、関

節リウマチ³⁾やCSS, WG, MPA⁴⁾などの膠原病、慢性腎不全¹⁸⁾などで増加することが知られている。Yamasakiら¹⁹⁾によると、日本人の健康診断受診者で悪性疾患、腎機能障害、膠原病患者を除外した1,749名(平均年齢 59.6 ± 11.4 歳, 男性818名, 女性931名)の平均血漿PTX3濃度は 2.00 ng/mL (95%信頼区間: 1.95 - 2.04)であった。また、女性の方が男性よりも血漿PTX3濃度は高かった(平均血漿PTX3濃度: 2.12 vs 1.87 ng/mL)。今回我々が血漿PTX3を測定するために使用したPTX3 ELISAキットは彼らが用いた製品と同じである。我々が検討した健常人群の53名中52名は女性で、血漿PTX3濃度は平均 2.2 ± 1.1 ng/mL (中央値 2.0 ng/mL)であり、Yamasakiらの健常人データとほぼ同様であった。

SLE患者のPTX3濃度に関する既報告では、

表3. SLE患者で精神神経障害の有無による比較

	精神神経障害なし (n=58)	精神神経障害あり (n=12)	P値
年齢(年)	43 ± 15 (42)	45 ± 18 (36)	0.917
罹病期間(年)	10 ± 10 (6)	7 ± 7 (4)	0.188
収縮期血圧(mmHg)	120 ± 17 (116)	120 ± 20 (110)	0.614
拡張期血圧(mmHg)	71 ± 12 (72)	71 ± 15 (69)	0.787
BMI (kg/m ²)	24 ± 5 (23)	21 ± 3 (21)	0.249
白血球数 (/ μ L)	5856 ± 2690 (5320)	4532 ± 2025 (4700)	0.117
リンパ球数 (/ μ L)	989 ± 651 (779)	695 ± 498 (560)	0.079
ヘモグロビン (g/dl)	11.5 ± 2.0 (11.7)	10.3 ± 2.2 (10.8)	0.077
血小板数 (/ μ L)	222 ± 83 (216)	164 ± 97 (156)	0.056
クレアチニン(mg/dL)	0.7 ± 0.6 (0.6)	0.6 ± 0.4 (0.5)	0.288
アルブミン(mg/dL)	3.5 ± 0.7 (3.7)	3.0 ± 0.7 (3.1)	0.023
総コレステロール(mg/dL)	200 ± 56 (189)	171 ± 66 (169)	0.047
HDLコレステロール(mg/dL)	55 ± 28 (52)	54 ± 23 (53)	0.899
LDLコレステロール(mg/dL)	123 ± 43 (116)	94 ± 48 (82)	0.024
中性脂肪(mg/dL)	161 ± 83 (138)	156 ± 36 (148)	0.587
空腹時血糖 (mg/dL)	105 ± 47 (93)	91 ± 22 (82)	0.297
HbA1c (%)	5.2 ± 0.7 (5.1)	5.2 ± 0.6 (5.1)	0.958
ESR(mm/hr)	52 ± 40 (41)	73 ± 41 (69)	0.075
CRP(mg/dL)	0.7 ± 1.2 (0.2)	2.2 ± 3.1 (0.7)	0.048
PTX3 (ng/mL)	5.0 ± 3.8 (3.7)	15.6 ± 19.4 (12.7)	0.030
抗ds-DNA抗体 (IU/mL)	69 ± 102 (17)	859 ± 2300 (50)	0.156
CH50 (U/mL)	29 ± 11 (29)	32 ± 9 (30)	0.395
抗 β 2GPI抗体陽性 (%)	12.5	0	0.338 [†]
LA陽性 (%)	16.7	16.7	1.000 [†]
SLEDAI	7.7 ± 6.1 (6.5)	20.3 ± 8.3 (21.0)	<0.001
評価日のPSL内服量 (mg/日)	11.6 ± 13.7 (7.5)	16.1 ± 20.7 (8.0)	0.884

平均値 $\pm$ SD (中央値)あるいは頻度(%)を示す。

両群間の比較にはWilcoxon rank sum testsを用いた。

†両群における割合の比較にはFisher's two-tailed exact testを用いた。

Fazziniら⁴⁾がSLE患者28例(男性6例, 女性22例), Hollanら²⁰⁾がSLE患者3例で血清のPTX3濃度を測定している. Fazziniらが報告したSLE患者28例の血清PTX3濃度は 0.38 ± 0.50 ng/mLと, 健常対照(n = 59)の 1.00 ± 0.47 ng/mLと比べて低値を示していた. このSLE患者の背景をみると, 28例中12例(42.8%)

はSLEDAI = 0の疾患活動性がない患者であったが, 我々が検討したSLE患者は70例と症例数が多く, そのうち4例のみ(5.7%)がSLEDAI = 0であった. 我々は血清ではなく血漿のPTX3濃度を測定しているので彼らの結果と直接比較することはできない. 本研究で使用了ELISAキットにおいて血清を使用した場合, 血

表 4. 精神神経障害があるSLE患者の背景

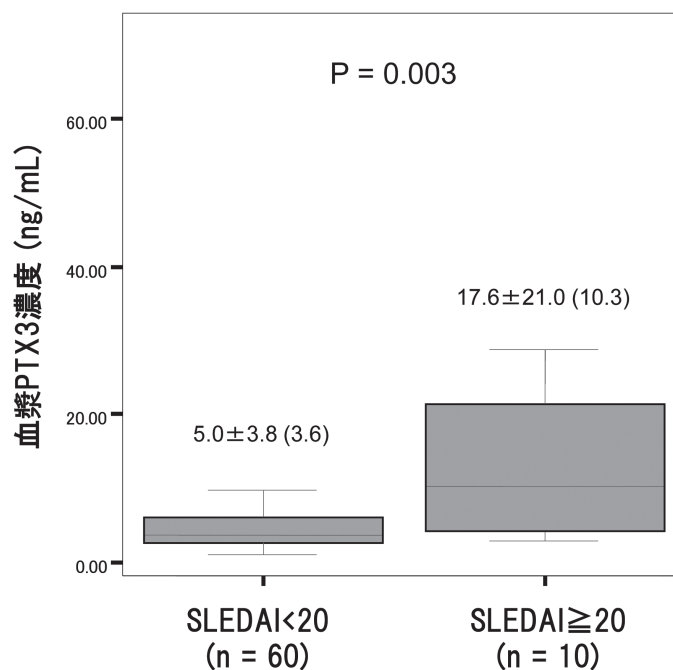
NPSLE患者	年齢	性	罹病期間(年)	NPSLE	血漿PTX3濃度 (ng/mL)	CRP	抗dsDNA抗体価	抗dsDNA抗体	CH50値	低補体血症	髄液IL-6濃度 (pg/mL)	抗リボソームP抗体	抗リン脂質抗体	SLEDAI	PSL投与量 (mg/日)
1	57	F	24	OBS	1.104	<0.1	<10	陰性	31.4	なし	2.8	陰性	陰性	11	30
2	30	F	3	CVD	2.529	2.4	116	陽性	38.5	なし	ND	ND	陽性	15	5
3	34	F	10	CVD	2.913	0.34	179	陽性	12	あり	ND	陰性	陰性	26	0
4	35	F	8	OBS	3.937	0.12	<10	陰性	47.4	なし	2.1	陽性	陰性	16	17.5
5	43	F	0.1	CVD	4.062	0.16	106	陽性	28.7	あり	2.8	陰性	陽性	25	0
6	36	F	4.5	OBS	11.082	<0.1	47	陽性	41.6	なし	ND	陰性	陰性	10	50
7	68	M	0.1	transverse myelitis	14.386	2.56	8000	陽性	27.4	あり	10.7	陽性	陰性	27	0
8	73	F	2	OBS	15.205	8.43	1720	陽性	31.4	なし	7	陽性	陰性	36	0
9	26	F	0.1	transverse myelitis	15.288	1.02	44	陽性	29.9	あり	3610	陰性	陰性	9	0
10	36	F	14	OBS	16.528	2.5	53	陽性	30.6	なし	12.3	陽性	陰性	19	11
11	74	M	0.25	OBS, Psychosis	28.95	0.22	<10	陰性	30.3	なし	25	陽性	陰性	27	60
12	31	M	13	Psychosis	71.58	8.6	<10	陰性	29	あり	2.8	陰性	陰性	23	20

NPSLE: neuropsychiatric systemic lupus erythematosus

OBS: organic brain syndrome

CVD: cerebrovascular diseases

SLEDAI: Systemic lupus erythematosus disease activity index



Wilcoxon rank sum test was used.

図 5. SLEDAI ≥ 20 (重症, 生命予後不良群) のSLE患者 (n = 10) とSLEDAI < 20のSLE患者 (n = 60) の血漿 PTX3 濃度比較. SLEDAI ≥ 20のSLE患者における血漿PTX3濃度(平均値: 17.6 ± 21.0 ng/mL, 中央値: 10.3 ng/mL)は, SLEDAI < 20のSLE患者(平均値: 5.0 ± 3.8 ng/mL, 中央値: 3.6 ng/mL)と比較して有意に高かった(P = 0.003).

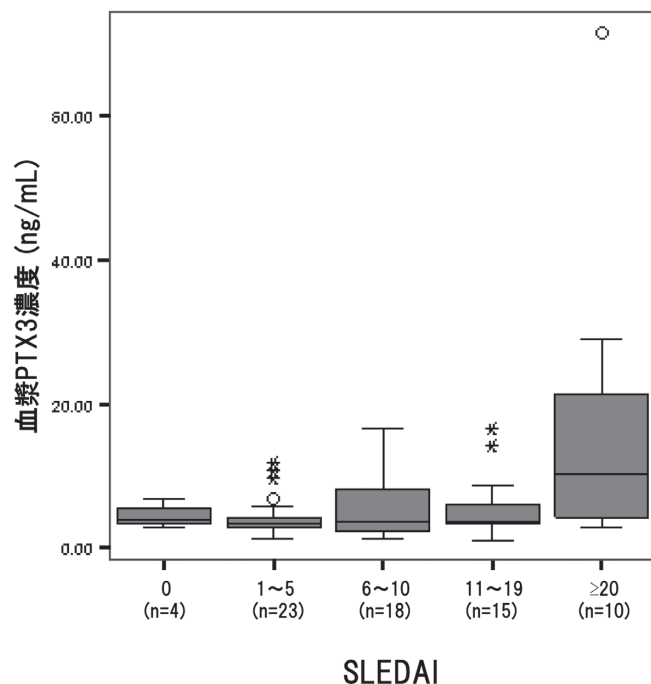


図 6. SLE 患者 70 例で SLEDAI を層別化して血漿 PTX3 濃度を比較. SLEDAI ≥ 20 の SLE 患者群は他群と比較し血漿 PTX3 濃度が著明に高値を示した.

清 PTX3 濃度はばらつきがあり、同一検体で測定した場合に再現性がなかった。Perseus Proteomics 社の仕様書において、EDTA-2Na 採血管で得られた血漿を使用することが推奨されており、ヘパリン採血管で得られた血漿および血清は正確な PTX3 値が得られないため用いることができないと記載されている。血清で正確な PTX3 値を得られない原因については報告がないが、EDTA-2Na 採血管で得られた血漿ではカルシウムをキレートし血液凝固を阻害し、ヘパリン採血管で得られた血漿ではトロンビンに作用しそれ以降の凝固を阻害し、血清は凝固反応が最後まで進行する。この凝固反応の差により PTX3 分子に何らかの影響を与えた可能性、もしくは EDTA-2Na 採血管ではカルシウムがキレートされることにより試験管内での PTX3 産生細胞からの反応が抑えられる可能性などが考えられる。

今回の検討で血漿 PTX3 濃度と SLEDAI および BILAG Index に相関があったことから、我々が集めた SLE 患者は比較的疾患活動性が高かったため血漿 PTX3 濃度が健常対照群よりも高値を示したと考えられる。また、血漿 PTX3 濃度は SLEDAI だけではなく貧血、低アルブミン血症、プレドニゾロン内服量とも関連があった。一方、抗 ds-DNA 抗体価および CH50 値とは相関がなく、PTX3 はこれら従来の SLE 関連マーカーが病勢を反映しないような SLE 患者でも疾患活動性の評価に有用な可能性がある。

SLE の精神神経障害は難治性病態であるが脳波、脳

MRI、髄液検査で異常を認めない例もあり、また SLE に特異的な症状や所見もないことから、診断が困難で治療の遅れが不可逆的な障害を招くこともある。また、SLE の疾患活動性指標とされている抗 ds-DNA 抗体や血清補体価、炎症マーカーの血清 CRP 値などとも必ずしも相関しないで症状が出現、増悪する。副腎皮質ステロイド薬の投与中に出現する精神症状（ステロイド精神病）との鑑別も難しく、臨床経過から総合的に判断して治療にふみきること多い。精神神経障害のある SLE では髄液中の IL-6 濃度が上昇し診断に有用と報告されている²¹⁾が、脳血管障害や感染性脳脊髄炎でも髄液 IL-6 濃度は上昇するため、髄液中の IL-6 濃度高値だけで判断することはできない。また抗リボゾーム P 抗体は SLE 患者の 1 割で陽性となり、本抗体陽性患者は疾患活動性が高く精神神経障害に罹患しやすいといわれている²²⁾。しかし、精神神経障害の増悪時に必ずしも血清中の抗リボゾーム P 抗体の上昇がみられないこともあり、また精神症状が改善しても抗リボゾーム P 抗体が検出されることもある。我々の検討では、精神神経障害がある SLE 患者で髄液 IL-6 濃度高値と抗リボゾーム P 抗体陽性の両方がみられた者、どちらか一方だけ見られた者、どちらもみられなかった者がいて一定の傾向はなかった。精神神経障害のある SLE 患者の血漿 PTX3 濃度にはばらつきがあったものの、12 例中 7 例 (58.3%) で 10 ng/mL 以上の異常高値を示していた。特に横断性脊髄炎および精

神障害を呈したSLE患者の血漿PTX3濃度は高かったが、脳血管障害のSLE患者の血漿PTX3濃度は精神神経障害のないSLE患者と変わりなかった。また、精神神経障害の有無でSLE患者を比較した場合に、精神神経障害があるSLE患者のSLEDAIは高かったが、抗ds-DNA抗体価、CH50値、抗リン脂質抗体の有無、ステロイド投与量は両群間に有意な差はなかった。

SLE患者665人を20年間追跡して死亡予測因子を検討したAbu-Shakraら¹¹⁾の報告によると、SLEDAIが20点以上のSLE患者は20点未満の患者と比べて死亡リスクが2倍と高かった。重症かつ生命予後不良と推測されるSLEDAIが20点以上のSLE患者の血漿PTX3濃度もSLEDAIが20点未満の患者と比べて有意に高値を示した。以上より血漿PTX3濃度は重症度を反映するマーカーとして有用と考えられた。

SLE患者では血漿PTX3濃度が高くなるほど治療に要するステロイド量が多くなり、ステロイドパルス療法を施行した患者も多かった。Doniら²³⁾の報告によると、グルココルチコイドは造血細胞(マクロファージ、樹状細胞)のPTX3産生を阻害し、非造血器細胞(線維芽細胞、血管内皮細胞)のPTX3産生を誘導した。また、健常者7名にデキサメタゾン1 mg (プレドニゾロン換算10 mg)を投与したところ、血中PTX3濃度が 2.2 ± 0.7 ng/mLから 5.0 ± 1.6 ng/mL ($p = 0.007$)に増加した。我々の検討でSLE患者の血漿PTX3濃度と評価日のプレドニゾロン内服量に正の相関を認めたことから、ステロイドが血漿PTX3濃度の上昇に影響を及ぼした可能性も否定できない。しかしステロイド投与量が多い場合は病勢も強い時期であり、そのために血漿PTX3濃度が上昇したとも考えられる。本研究においてSLE患者でステロイド内服の有無により血漿PTX3濃度を比較したが、ステロイド内服がなかった20例の血漿PTX3濃度はステロイド内服があった50例の血漿PTX3濃度と有意差はなかった($P = 0.897$)。さらに、ステロイド内服がなかったSLE患者20例では、血漿PTX3濃度とBILAGに強い正の相関があった($\rho = 0.702$, $p = 0.001$)。以上から、SLE患者における血漿PTX3濃度はステロイドの影響よりも病勢を反映すると考えられた。

SLE患者では動脈硬化性心血管病の有病率と死亡率が高く、平均寿命が短い原因のひとつと考えられている²⁴⁾。SLE女性における心筋梗塞の発症リスクは一般人口の5倍で、35～44歳のSLE若年女性ではそのリスクが50倍に増加する²⁵⁾。またSLE患者では潜在性動脈硬化の冠動脈石灰化や頸動脈硬化を有する頻度が高く、しかも若年齢から動脈硬化が進行している^{26, 27)}。SLE患者で動脈硬化が進行している要因のひとつとして、高血圧を有する頻度が高いと報告されており²⁸⁾、我々の検討でもSLE患者は健常対照群と比較して高血圧を有する頻度が高かった。しかしSLE

患者で従来の動脈硬化危険因子であるFramingham Heart Study risk factorsを補正しても心筋梗塞の発症リスク(相対危険度10)、冠動脈疾患による死亡のリスク(相対危険度17)は非SLE対照と比較して高く²⁹⁾、SLEにおける動脈硬化性心血管病の増加は高血圧のような古典的心血管危険因子だけでは説明できない。動脈硬化の形成過程では、血管内皮障害を契機として活性化したリンパ球やマクロファージなどの炎症性細胞と、サイトカイン、ケモカイン、接着分子といった炎症性メディエーターが関与してプラークを形成する³⁰⁾。動脈硬化形成の第一段階である血管内皮障害には、免疫複合体の形成や補体の活性化の関与も示唆されている³¹⁾。慢性炎症や免疫異常を特徴とするSLEは動脈硬化の病態と類似しておりSLEであること自体が動脈硬化のリスクと考えられている^{26, 27)}。PTX3は血管の炎症状態を直接反映するマーカーになると考えられており、動脈硬化巣で特異的に発現している⁹⁾。急性心筋梗塞を発症後に血漿PTX3濃度は急速に上昇し、予後の指標にもなる。またPTX3はC1qと結合しアポトーシスや補体の活性化にも関与していると報告されている³²⁾。PTX3が免疫、炎症、動脈硬化のいずれにも関与していることから、慢性炎症性の自己免疫疾患であるSLE患者の血漿PTX3濃度が動脈硬化を反映するか検討した。しかしSLE患者の血漿PTX3濃度は頸動脈エコーによるプラークの有無および頸動脈IMTと関連がなかった。また動脈硬化危険因子の血清脂質濃度や耐糖能異常、高血圧、肥満、加齢とも関連はなかった。本研究はcross-sectional studyであるため、血漿PTX3濃度が高値を示した患者で動脈硬化が進展するか、あるいは心筋梗塞を発症するリスクが高いかについては今後追跡して検討する必要がある。

結 語

SLE患者の血漿PTX3濃度は健常人と比較して有意に高かった。SLE患者の血漿PTX3濃度は疾患活動性と相関があった。さらに精神神経障害のあるSLEで高値を示した。血漿PTX3濃度はSLEの疾患活動性と重症度を反映するマーカーとして有用な可能性がある。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本論文のご指導、ご高閣を賜りました埼玉医科大学リウマチ膠原病科教授の三村俊英先生と講師の舟久保ゆう先生に深謝いたします。

参考文献

- 1) Norata GD, Garlanda C, Catapano AL. The long pentraxin PTX3: a modulator of the immunoinflammatory response in atherosclerosis and cardiovascular diseases. Trends Cardiovasc

- Med 2010;20:35-40.
- 2) 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.
 - 3) Luchetti MM, Piccinini G, Mantovani A, Peri G, Matteucci C, Pomponio G, et al. Expression and production of the long pentraxin PTX3 in rheumatoid arthritis (RA). *Clin Exp Immunol* 2000;119:196-202.
 - 4) Fazzini F, Peri G, Doni A, Dell'Antonio G, Dal Cin E, Bozzolo E, et al. PTX3 in small-vessel vasculitides: an independent indicator of disease activity produced at sites of inflammation. *Arthritis Rheum* 2001;44:2841-50.
 - 5) Muller B, Peri G, Doni A, Torri V, Landmann R, Bottazzi B, et al. Circulating levels of the long pentraxin PTX3 correlate with severity of infection in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001;29:1404-7.
 - 6) Rolph MS, Zimmer S, Bottazzi B, Garlanda C, Mantovani A, Hansson GK. Production of the long pentraxin PTX3 in advanced atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:10-4.
 - 7) Peri G, Inrona M, Corradi D, Iacuiti G, Signorini S, Avanzini F, et al. PTX3, A prototypic long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in humans. *Circulation* 2000;102:636-41.
 - 8) Latini R, Maggioni AP, Peri G, Gonzini L, Lucci D, Mocarelli P, et al. Prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;110:2349-54.
 - 9) American College of Rheumatology ad hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. *Arthritis Rheum* 1999;42:1785-96.
 - 10) Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:685-708.
 - 11) Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. II. Predictor variables for mortality. *J Rheumatol* 1995;22:1265-70.
 - 12) Symmons DP, Coppock JS, Bacon PA, Bresnihan B, Isenberg DA, Maddison P, et al. Development and assessment of a computerized index of clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. Members of the British Isles Lupus Assessment Group (BILAG). *Q J Med* 1988;69:927-37.
 - 13) ACR Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42:599-608.
 - 14) Bonfa E, Golombek SJ, Kaufman LD, Skelly S, Weissbach H, Brot N, et al. Association between lupus psychosis and anti-ribosomal P protein antibodies. *N Engl J Med* 1987;217:265-71.
 - 15) Hirohata S, Kanai Y, Mitsuo A, Takano Y, Hashimoto H, NPSLE Research Subcommittee. Accuracy of cerebrospinal fluid IL-6 testing for diagnosis of lupus psychosis. A multicenter retrospective study. *Clin Rheumatol* 2009;28:1319-23.
 - 16) Suzuki S, Takeishi Y, Niizeki T, Koyama Y, Kitahara T, Sasaki T, et al. Pentraxin 3, a new marker for vascular inflammation, predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. *Am Heart J* 2008;155:75-81.
 - 17) Garlanda C, Hirsch E, Bozza S, Salustri A, De Acetis M, Nota R, et al. Non-redundant role of the long pentraxin PTX3 in anti-fungal innate immune response. *Nature* 2002;420:182-6.
 - 18) Tong M, Carrero JJ, Qureshi AR, Anderstam B, Heimbürger O, Barany P, et al. Plasma pentraxin 3 in patients with chronic kidney disease: associations with renal function, protein-energy wasting, cardiovascular disease, and mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:889-97.
 - 19) Yamasaki K, Kurimura M, Kasai T, Sagara M, Kodama T, Inoue K. Determination of physiological plasma pentraxin 3 (PTX3) levels in healthy populations. *Clin Chem lab Med* 2009;47:471-7.
 - 20) Hollan I, Bottazzi B, Cuccovillo I, Forre OT, Mikkelsen K, Saatvedt K, et al. Increased levels of serum pentraxin 3, a novel cardiovascular biomarker, in patients with inflammatory rheumatic disease. *Arthritis Care & Research* 2010;62:378-85.
 - 21) Hirohata S, Miyamoto T. Elevated levels of interleukin-6 in cerebrospinal fluid from patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system involvement. *Arthritis Rheum* 1990;33:644-9.
 - 22) Hanly JG, Urowitz MB, Siannis F, Farewell V, Gordon C, Bae SC, et al. Autoantibodies and neuropsychiatric events at the time of systemic lupus erythematosus diagnosis: results from an international inception cohort study. *Arthritis Rheum* 2008;58:843-53.
 - 23) Doni A, Mantovani G, Porta C, Tuckermann J, Reichardt H, Kleiman A, et al. Cell-specific

- regulation of PTX3 by glucocorticoid hormones in hematopoietic and nonhematopoietic cells. *J Biol Chem* 2008;283:29983-92.
- 24) Ward MM, Pyun E, Studenski S. Causes of death in systemic lupus erythematosus. Long-term followup of an inception cohort. *Arthritis Rheum* 1995;38:1492-9.
- 25) Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA Jr, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997;145:408-15.
- 26) Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fazio S, et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:2307-15.
- 27) Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:2399-406.
- 28) Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Navarrete-Navarrete N, Mediavilla JD, Jiménez-Jáimez J, Díaz-Chamorro A, et al. Grupo Lupus Virgen de las Nieves. Prevalence of and factors associated with hypertension in young and old women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2011;38:1026-32.
- 29) Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001;44:2331-7.
- 30) Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
- 31) Kao AH, Sabatine JM, Manzi S. Update on vascular disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:519-27.
- 32) Garlanda C, Bottazzi B, Bastone A, Mantovani A. Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Annu Rev Immunol* 2005;23:337-66.