

人工透析に関する臨床的研究（第5報）

——血清 β_2 マイクログロブリンについて——

滋賀医科大学医学部泌尿器科学教室（主任：友吉唯夫教授）

細 川 進 一
坂 口 昇
友 吉 唯 夫

瀬田クリニック（西尾利二院長）

長 尾 昌 寿
西 尾 利 二

CLINICAL STUDIES ON HEMODIALYSIS (THE FIFTH REPORT)

——SERUM- β_2 -MICROGLOBULIN IN HEMODIALYSIS CASES——

Shin-ichi HOSOKAWA, Noboru SAKAGUCHI and Tadao TOMOYOSHI

From the Department of Urology Shiga University of Medical Science Otsu, Shiga, Japan

(Chairman: Professor T. Tomoyoshi)

Masazu NAGAO and Toshiji NISHIO

Seta Clinic, Otsu, Shiga, Japan

(Chief: Dr. T. Nishio)

We examined renal function of 21 patients on hemodialysis by measuring serum- β_2 -microglobulin level. In 21 cases, the value of BUN were 77.0 ± 13.8 mg/100 ml, the value of serum creatinine 12.79 ± 3.84 , and the value of serum- β_2 -microglobulin 41.57 ± 15.66 after hemodialysis. The relationship between the value of BUN and β_2 -microglobulin was not significant, but the relationship between the value of serum creatinine and serum- β_2 -microglobulin was significant. The value of serum- β_2 -microglobulin tends to increase along with prolongation of the period on hemodialysis. In the long term hemodialysis, the value of serum- β_2 -microglobulin is one of the most important clinical markers.

緒 言

人工透析に導入された慢性腎不全症例の腎機能を正確にしらべることは困難なことである。残存腎機能を正しく把握することは、長期透析症例の今後の医学的指導を実施するにあたり必要な事項の1つである。著者はすでに^{99m}Tc-DMSA 腎シンチグラフィーにより透析を受けている症例の腎機能の評価を発表してきた¹⁾。今回は、糸球体ろ過値 (GFR) と逆相関を示すといわれる血清 β_2 -マイクログロブリンの測定をおこなうことにより透析症例の残存腎機能を評価した。こ

の血清 β_2 -マイクログロブリン値が、透析を受けている症例にとって、その透析が適正かどうかの指標となるかどうか検討を加えた。

対 象 症 例

対象は滋賀医大泌尿器科と研究上の関連を有する瀬田クリニックの症例である。21症例（男子15例、女子6例）について検査をおこなった。年齢は23歳から61歳までであった。透析を受けている年数は1年から8年までであった。用いた透析機器はホロファイバーがおもで、透析回数は週2ないし3回であり、1回透析時

間は原則として約5時間である。

血清 β_2 -マイクログロブリンの測定について

Pharmacid 社製 Phadebas β_2 -Micro Test を用いて、radioimmunoassay 法により測定した。

I. 試薬の調整方法

(1) 緩衝液の調整について：kit 中の緩衝剤を精製水 300 ml にて溶解し、さらに Tween 溶液 5.0 ml を加え緩衝液とする。

(2) β_2 -マイクログロブリン抗体結合 Sephadex 懸濁液の調整について： β_2 -マイクログロブリン抗体結合 sephadex 試薬に精製水 5.0 ml および Tween 溶液 1.0 ml を加え溶解し、磁気攪拌器を用いて懸濁状態を保たせた。

(3) 標準 β_2 -マイクログロブリン溶液の調整について：標準 β_2 -マイクログロブリン試薬に精製蒸留水 2.0 ml を加えて溶解する。この溶液中には $96 \mu\text{g/l}$ の β_2 -マイクログロブリンが含まれる (A)。標準曲線作成のために、緩衝液を希釈して、 $48 \mu\text{g/l}$ (B), $24 \mu\text{g/l}$ (C), $12 \mu\text{g/l}$ (D), $6 \mu\text{g/l}$ (E), $3 \mu\text{g/l}$ (F) の各濃度の標準液を調整した。 β_2 -マイクログロブリンを含まない緩衝液だけの標準液 (G) を作製した。

(4) ^{125}I 標識 β_2 -マイクログロブリン溶液の調整： ^{125}I 標識 β_2 -マイクログロブリン試薬に精製水 5.5 ml を加えて溶解する。

II. 測定操作方法について

(1) 被検血清は緩衝液を加えて、2段階で 200 ~ 1,000 倍に希釈する。

(2) 標準 β_2 -マイクログロブリン (A)~(G) および検体を 0.1 ml ずつとり試験管に入れる。

(3) ^{125}I 標識 β_2 -マイクログロブリン溶液 1.0 ml を各試験管に入れて、ついで攪拌器上で攪拌を続け懸濁状態を保っている β_2 -マイクログロブリン抗体結合 Sephadex 懸濁液を 0.1 ml ずつ加える。

(4) 全試験管を室温で3時間、水平振盪機の上で加温する。

(5) 加温後、各試験管に生理食塩水 2 ml を加え、 $2,000 \times g$ で5分間遠沈したのち、沈殿した粒子を吸引しないように、上澄を管底から 7 mm のところまで吸引除去する。この洗浄操作をさらに2回くり返し、合計3回沈殿の洗浄をおこなう。

(6) 全試験管をウエル型シンチレーション検出器 (オートウエルガンマシステム Aloka ARC-451) にて1分間測定した。

III. 計算方法について

(1) 標準液 (G) のカウント数の平均値に対する各

標準液 (A)~(F) のカウント数の%を計算する。

(2) 片対数グラフを用いて横軸 (対数目盛) に β_2 -マイクログロブリン濃度を取り、縦軸 (整数目盛) に (1) で計算した%をプロットして標準曲線を作製した。

(3) 作製した標準曲線から未知検体中の β_2 -マイクログロブリン濃度を求める。

結 果

21 症例の平均年齢は 47.0 ± 11.4 歳であり、透析年数の平均は 4.3 ± 2.1 年で、透析前の BUN 値は 77.0 ± 13.8 (mg/dl) であり、血清クレアチニンは 12.79 ± 3.84 (mg/dl) であった。また 21 症例の透析前の血清マイクログロブリン値は 41.57 ± 15.66 (mg/l) であった。

透析年数と血清 β_2 -マイクログロブリンの関係を Fig. 1 に示した。透析年数が長いほど β_2 -マイクログロブリンが上昇傾向にあることがわかった。

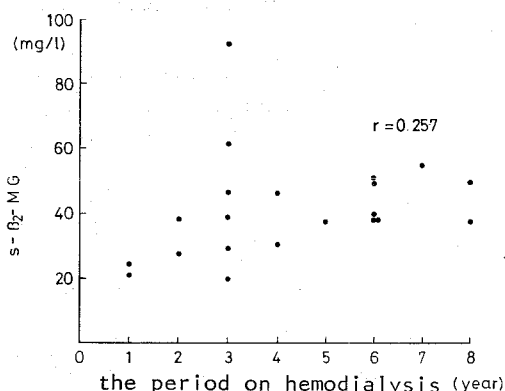


Fig. 1. Correlation between the value of serum- β_2 -microglobulin and the period on hemodialysis.

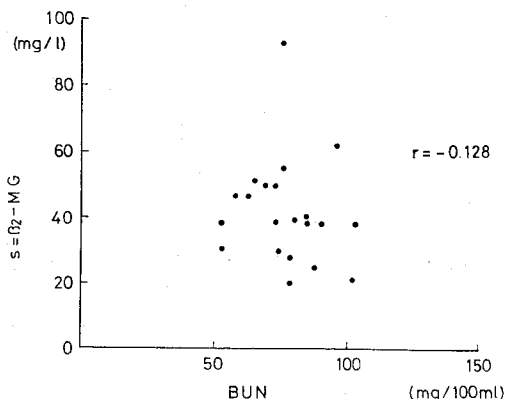


Fig. 2. Correlation between the value of BUN and serum- β_2 -microglobulin

Fig. 2 に BUN 値と血清 β_2 -マイクログロブリン値の関係を示した。有意の関係はとくに認められなかった。

血清クレアチニン値と血清 β_2 -マイクログロブリン値の関係を Fig. 3 に示した。血清クレアチニン値が高値になるほど血清 β_2 -マイクログロブリン値も高値を示す傾向があるように思われる。

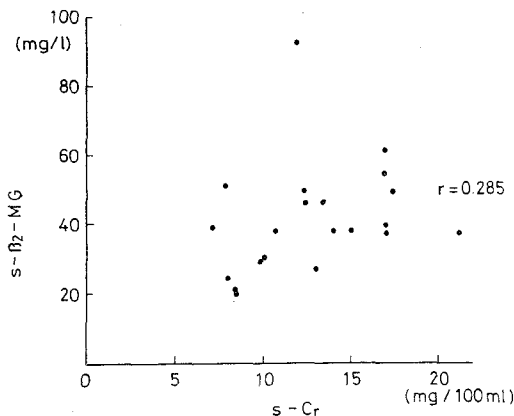


Fig. 3. Correlation between the value of serum-creatinine and serum- β_2 -microglobulin

透析症例では BUN 値、血清クレアチニン値とも食事ならびに社会生活と関係がある。そこで男女別に BUN 値と血清 β_2 -マイクログロブリン値との関係、血清クレアチニン値と β_2 -血清マイクログロブリン値の関係をしらべた。

男子15症例について BUN 値と血清 β_2 -マイクログロブリン値を Fig. 4 に図示した。とくに有意の関係はないように思われる。Fig. 5 に女子5症例の BUN 値と血清 β_2 -マイクログロブリン値の関係を図示し

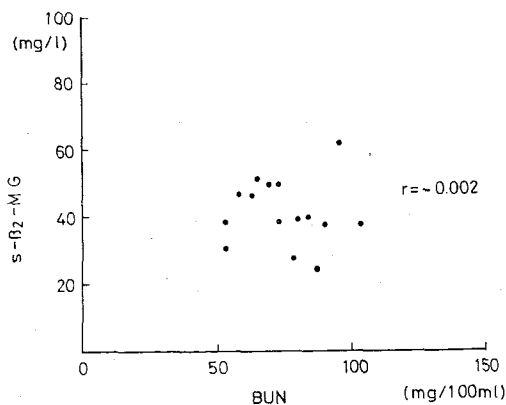


Fig. 4. Correlation between the value of BUN and serum- β_2 -microglobulin in 15 male cases

た。男子と同様 BUN 値と血清 β_2 -マイクログロブリン値の間には、とくに有意の相関は認めなかった。

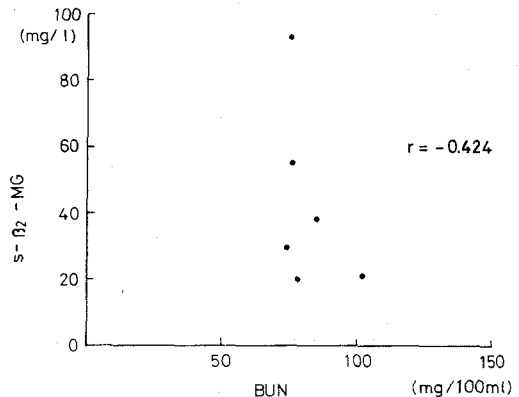


Fig. 5. Correlation between the value of BUN and serum- β_2 -microglobulin in 6 female cases

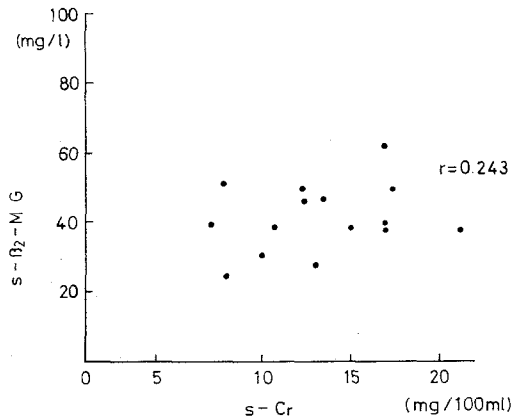


Fig. 6. Correlation between the value of serum creatinine and serum- β_2 -microglobulin in 15 male cases.

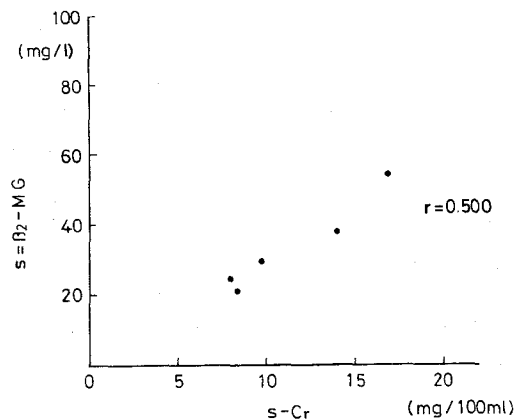


Fig. 7. Correlation between the value of serum creatinine and serum- β_2 -microglobulin in 6 female cases.

男子15症例の血清クレアチニン値と血清 β_2 -マイクログロブリン値の関係をしらべた。血清クレアチニンが高値になれば血清 β_2 -マイクログロブリン値も高値を示すように思われる (Fig. 6)。女子6症例の血清クレアチニンと血清 β_2 -マイクログロブリン値の関係については Fig. 7 のように $r=0.500$ の相関が示された。

考 察

透析症例の残存腎機能を正確に検査することはきわめて困難である。著者はすでに ^{99m}Tc -dimercaptosuccinic acid (DMSA) 腎シンチグラムを用いて透析症例の残存腎機能を検査することが可能であることを報告した¹⁾。また ^{99m}Tc -DMSA 腎シンチグラムから透析症例の原疾患を推定できることも報告した²⁾。今回は血清 β_2 -マイクログロブリン値を測定することにより残存腎機能を知ることができるかどうか検討した。透析を長期間にわたり実施すると、しだいに腎機能が廃絶してゆき、エリスロポイエチンの不活性化が増強したり、レニンアンギオテンシン系による昇圧作用が増強したり、Ca, Pi の平衡がくずれたり、その他いろいろな変化をひきおこすことが知られている。したがって透析症例の残存腎機能を正確に知っておくことは長期安定透析を実施するためにはぜひ必要な事からである。血清 β_2 -マイクログロブリンは1968年に Berggard ら³⁾ により尿細管性蛋白尿から分離された分子量 11800 の低分子蛋白であり、100 個のアミノ酸よりできている。Berggard ら³⁾ によれば β_2 -マイクログロブリンは正常人の血液、尿、髄液中に含まれていると報告している。Bernier ら⁴⁾ によればこの血清 β_2 -マイクログロブリンは腎臓における異化作用の影響を強く受ける物質であると述べている。1971年 Evrin ら⁵⁾ により β_2 -マイクログロブリンの radioimmunoassay 法による測定法が開発されて、この物質の測定が可能となった。

血清中の β_2 -マイクログロブリンの濃度は正常者では、池窪ら⁶⁾ によれば $0.7 \sim 2.1 \mu\text{g/ml}$ に分布し、平均値は $1.3 \pm 0.3 \mu\text{g/ml}$ と報告しており、畔ら⁷⁾ によれば $1.46 \pm 0.38 \text{ mg/l}$ 、河合ら⁸⁾ は $1.08 \pm 0.36 \mu\text{g/ml}$ であったと報告している。辰己ら⁹⁾ も同様に正常人の血清 β_2 -マイクログロブリンは $0.54 \sim 2.20 \mu\text{g/ml}$ で平均値は $1.04 \pm 0.36 \mu\text{g/ml}$ であると報告している。

血清 β_2 -マイクログロブリンは腎疾患では高値を示すことを多くの研究者が報告している^{6,8,9)}。慢性腎不全で人工透析を受けている症例の血清 β_2 -マイクログロブリンは河合ら⁸⁾ は11例を検討し $20 \sim 90 \mu\text{g/ml}$ と

報告し、また池窪ら⁶⁾ は $10 \sim 112 \mu\text{g/ml}$ で平均値は $49.2 \pm 23.0 \mu\text{g/ml}$ であったと報告している。これらの値はわれわれの $41.57 \pm 15.66 \text{ mg/l}$ とよく一致している。すなわち透析症例では、きわめて高値を示すことがわかった。また血清 β_2 -マイクログロブリンは腎疾患のほかにも、SLE その他種々の炎症性疾患でも高値を示すことが報告されており¹⁰⁾、リウマチ様関節炎⁶⁾、さらには悪性腫瘍症例^{6,11,12)} でも高値を示すことがわかってきた。血清 β_2 -マイクログロブリンはその化学構造は IgG と類似点があり¹²⁾、また組織適合性抗原 (HL-A) の subunit でもある¹³⁾。さらに自己免疫疾患で血清クレアチニン 0.8 以下で腎機能正常でも β_2 -マイクログロブリンが高値を示すものが認められており、免疫異常によるものと考えられている^{6,7)}。これらの事実より血清 β_2 -マイクログロブリンは免疫能と深い関係があると考ええる。今後著者もこの点より、じゅうぶんに免疫学的検討を血清 β_2 -マイクログロブリンと他の免疫検査を組合わせておこなっていくつもりである。

血清 β_2 -マイクログロブリンが腎機能検査として臨床評価に利用できるかどうかは河合ら⁸⁾、辰己ら⁹⁾ の研究によれば、血清 β_2 -マイクログロブリン値と各種腎機能検査値との間には有意で高度の相関が認められるので血清 β_2 -マイクログロブリン値から各種腎機能が推測でき、臨床的にはきわめて有用であると報告している。

血清クレアチニン値と血清 β_2 -マイクログロブリン値とは腎疾患を有する症例ではきわめて良い相関を示すといわれており^{8,9)}、池窪ら⁶⁾ によれば $r=0.96$ と報告している。われわれの人工透析症例では $r=0.285$ であった。また女子症例のみについてみると $r=0.500$ であった。Wibell ら¹⁴⁾ は GFR が軽度～中等度低下した腎疾患症例の中で血清クレアチニンは正常でも血清 β_2 -マイクログロブリンが上昇している症例のあることを報告し、血清クレアチニンよりも血清 β_2 -マイクログロブリン値のほうが GFR の良い指標となると述べているし、Kult ら¹⁵⁾ も同様のことを報告している。

今後さらに血清 β_2 -マイクログロブリン値について症例を増加し、その臨床的意義について、腎機能検査法ならびに免疫検査法として検討をおこなっていくつもりである。

結 語

1) 血清 β_2 -マイクログロブリン値と透析年数との関係については、透析年数が長くなればなるほど β_2 -

マイクログロブリン値が高値を示す傾向が認められた。

2) 血清 β_2 -マイクログロブリン値と BUN 値の関係は透析症例では有意の関係がないように思われる。

3) 血清 β_2 -マイクログロブリン値と血清クレアチニンとの関係は、血清クレアチニン値が高いほど β_2 -マイクログロブリン値も高い値を示すことがわかった。

4) 透析症例の残存腎機能に関する検査としては血清クレアチニン値と血清 β_2 -マイクログロブリン値が臨床的に有用であると考えられる。

5) BUN 値は、とくに食事、仕事などの影響を受けやすく、残存腎機能の指標としてよりも、むしろ透析症例の生活状態が適正かどうかを示すものと考えほうがよいと思われる。

6) 血清 β_2 -マイクログロブリン値は残存腎機能検査の定量評価を示す。またこの血清 β_2 -マイクログロブリン値は臨床的に長期安定透析のため1つの指標となりうるものとする。

参 考 文 献

1) 細川進一・ほか：泌尿紀要, 23: 821, 1977.

2) 細川進一・ほか：泌尿紀要, 25: 767, 1979.

3) Berggard, I., et al.: J. Biol. Chem., 243: 4095, 1968.

4) Bernier, G. M. et al.: Am. J. Physiol., 217: 13-59, 1969.

5) Evrin, P. E. et al.: J. Clin. Lab. Invest., 28: 439, 1971.

6) 池窪勝治・ほか：核医学, 13: 513, 1976.

7) 畔 立子・ほか：核医学, 14: 99, 1977.

8) 河合 忠・ほか：最新医学, 31: 354, 1976.

9) 辰己 学・ほか：最新医学, 33: 553, 1978.

10) Evrin, P. E. et al.: Clin. Chim. Acta., 43: 183, 1973.

11) Evrin, P. E. et al.: J. Immunol., 112: 137, 1974.

12) Peterson, P. A., et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 71: 35, 1974.

13) Solheim, B. G. et al.: Nature, 249: 36, 1974.

14) Wibell, L., et al.: Nephron, 10: 320, 1973.

15) Kult, J., et al.: Dtsch. Med. Wochenschr., 99: 1686, 1974.

(1979年11月22日迅速掲載受付)