

外傷性脊髄損傷患者における血清 β_2 -マイクログロブリン

—腎機能スクリーニング検査としての有用性—

名古屋大学医学部泌尿器科学教室（主任：三矢英輔教授）

斉藤 政彦・近藤 厚生・後藤 百万・加藤久美子

金 井 茂・山 田 幸 隆

中部労災病院泌尿器科（部長：小谷俊一）

小 谷 俊 一

半田病院泌尿器科（部長：小林峰生）

小 林 峰 生

SERUM β_2 -MICROGLOBULIN IN SPINAL CORD
INJURY PATIENTS

—ITS EFFICACY AS A SCREENING TEST OF RENAL FUNCTION—

Masahiko SAITO, Atsuo KONDO, Momokazu GOTOH,
Kumiko KATO, Shigeru KANAI and Yukitaka YAMADA*From the Department of Urology, School of Medicine, Nagoya University
(Director: Prof. H. Mitsuya)*

Toshikazu OTANI

*From the Department of Urology, Chuburosai Hospital
(Chief: Dr. T. Otani)*

Mineo KOBAYASHI

*From the Department of Urology, Handa Hospital
(Chief: Dr. M. Kobayashi)*

We evaluated the reliability of serum β_2 -microglobulin (β_2 -MG) in comparison with serum creatinine, blood urea nitrogen and creatinine clearance in 164 patients with spinal cord injury. The value of serum β_2 -MG demonstrated the highest correlation coefficient ($r=-0.927$) in relation to creatinine clearance. The β_2 -MG value reflected the severity of hydronephrosis on excretory urography, with very few false negative values. The value of β_2 -MG is concluded to be one of the best screening tests in evaluating renal function in spinal cord injury patients.

Key words: Serum β_2 -microglobulin, Spinal cord injury, Renal function

緒 言

外傷性脊髄損傷は、交通事故や転落事故などに合併して発生する。近年、外傷性脊髄損傷患者の排尿管理は、泌尿器科医の努力によって著しく改善しており、急性期を無事に脱して社会復帰するケースが増加している。しかし、いまだに慢性期の死亡率において、腎

不全は上位にかかげられている¹⁾。その理由の一つに、腎機能の低下が早期に発見されにくいことがあげられる。一般的な腎機能スクリーニング検査に用いられる血清クレアチニンおよび血中尿素窒素は周知のごとく、GFR (glomerular filtration rate) が50%以下に低下しなければ異常値を示さない。よって外来にて外傷性脊髄損傷患者の排尿管理をこれらのパラメーター

に依存して行なうと、腎機能低下に対する処置が後手にまわる結果となる。そこでわれわれは GFR の低下に血清クレアチニンより鋭敏に反応し、しかも少量の採血のみで測定可能な血清 β_2 -マイクログロブリンに注目した。今回の検討により、血清 β_2 -マイクログロブリンは、血清クレアチニンおよび血中尿素窒素より外傷性脊髄損傷患者の腎機能スクリーニングのパラメーターとして優れていることが判明したのでここに報告する。

症例と方法

対象は1985年3月から1986年6月までに、中部労災病院の泌尿器科外来を受診した外傷性脊髄損傷患者164名（男151名，女13名，平均年齢45.0歳）である。測定は3カ月から6カ月の間隔で血清 β_2 -マイクログロブリン ($s\beta_2$ -MG)，血清クレアチニン (S-cre)，血中尿素窒素 (BUN) を測定し、同時に排泄性尿路造影を行なった。ただし、腎機能低下が高度の場合、またはヨードアレルギーのある症例では、排泄性尿路造影の代りにレノグラム検査を行なった。延べ324検体について、 $s\beta_2$ -MG と S-cre，および $s\beta_2$ -MG と BUN との相関関係を検討した。また排泄性尿路造影の所見を水腎の有無により、(1) 水腎なし、(2) 軽度水腎、(3) 中等度水腎、(4) 高度水腎の4段階に分類し、 $s\beta_2$ -MG と S-cre について、それぞれの測定値を集計し、Student の t 検定を行なった。また個々の値を正常値、異常値にわけて比較した。

64名には同時に内因性クレアチニンクリアランスも測定し、 $s\beta_2$ -MG および S-cre との相関関係を比較検討した。

なお、 $s\beta_2$ -MG 測定には、第一ラジオアイソトープ社の β_2 マイクロキット第一 S を使用した。正常値

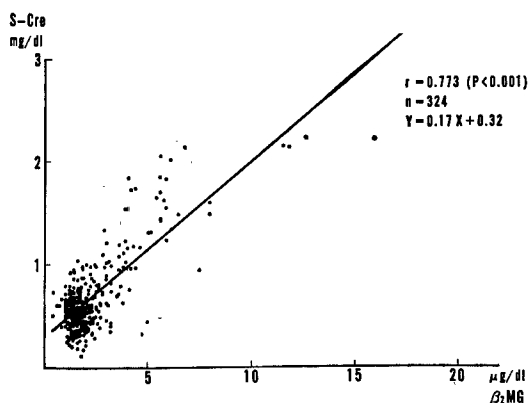


Fig. 1. Correlation between serum creatinine and serum β_2 -microglobulin.

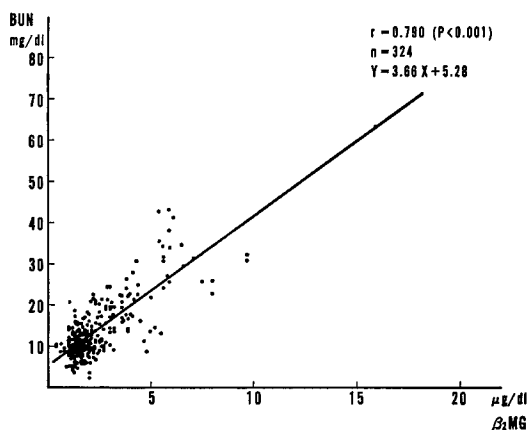


Fig. 2. Correlation between blood urea nitrogen and serum β_2 -microglobulin.

は次のごとく設定した。 $s\beta_2$ -MG は $2.4 \mu\text{g}/\text{lm}$ 未満，S-cre は $1.1 \text{ mg}/\text{dl}$ 未満，BUN は $21 \text{ mg}/\text{dl}$ 未満。

結 果

(1) $s\beta_2$ -MG (血清 β_2 -microglobulin) と S-cre (血清クレアチニン) との相関は Fig. 1 に示すように、相関係数 $r=0.773$ ($p<0.001$) と強い相関関係が認められた。

(2) $s\beta_2$ -MG と BUN (血中尿素窒素) との相関関係も有意 ($r=0.790$, $p<0.001$) であった (Fig. 2)。

(3) $s\beta_2$ -MG と S-cre (内因性クレアチニンクリアランス) との関係は、両対数グラフ上にプロットすると、 $r=-0.927$ ($p<0.001$) ときわめて強く (Fig. 3)，S-cre と C-cre との関係 ($r=-0.862$, Fig. 4) より優れていた。

(4) 排泄性尿路造影と、 $s\beta_2$ -MG および S-cre との関係は、Table 1 に示した。軽度水腎症例においてすでに、両者の値はともに上昇し、水腎のない症例に比較して、統計的有意差 ($p<0.01$) が認められた。ただし、個々の平均値をみると、 $s\beta_2$ -MG は軽度水腎ですでに $2.53 \mu\text{g}/\text{ml}$ と異常値を示すが、S-cre では高度水腎になって、初めて異常値 ($1.56 \text{ mg}/\text{dl}$) を示した。

(5) 排泄性尿路造影の所見別に $s\beta_2$ -MG と S-cre をそれぞれ正常値、異常値に分類した (Table 2)。注目すべきは、高度水腎症例において $s\beta_2$ -MG は、1検体を除いてすべてが異常値を示したのに対して、S-cre は9検体が正常値を示した。

考 察

脊髄損傷患者の尿路管理は、過去20年間で急速に進

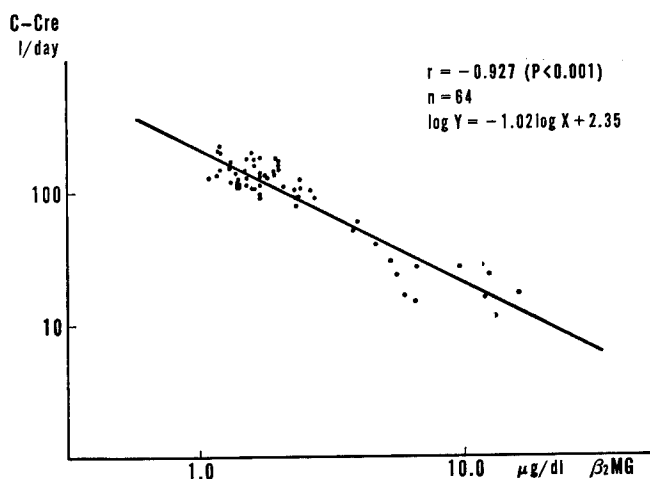


Fig. 3. Correlation between creatinine-clearance and serum β_2 -microglobulin.

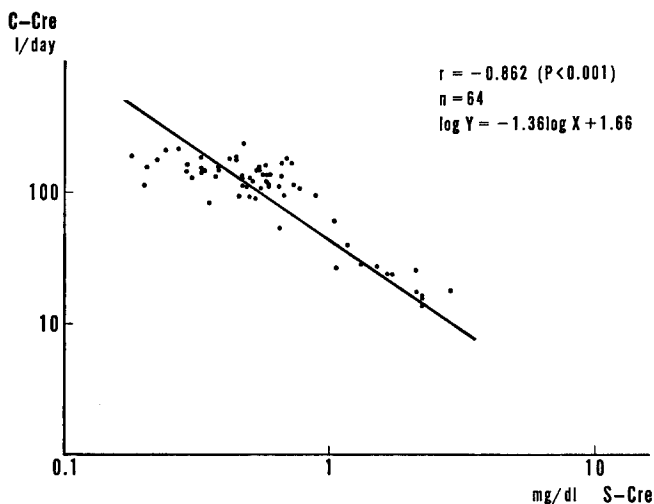


Fig. 4. Correlation between creatinine-clearance and serum creatinine.

Table 1. 水腎の程度.

	- (n=225)	+ (n=23)	++ (n=23)	+++ (n=52)
BMG $\mu\text{g/ml}$	1.71 (0.71)	2.53 (1.16)	2.87 (2.25)	5.87 (2.81)
Cre mg/dl	0.55 (0.19)	0.73 (0.28)	0.85 (0.32)	1.56 (0.49)

(): 標準偏差. ** $p < 0.01$

- : 水腎なし ++ : 中等度水腎
+ : 軽度水腎 +++ : 高度水腎

Table 2. 水腎の程度.

	-	+	++	+++
BMG値正常	203	13	11	1
BMG値異常	22	11	12	51
S-cre 正常	224	22	19	9
S-cre 異常	1	2	4	43

歩し、腎不全による死亡率は減少してきている。しかしいまだに、腎不全は、脊髓損傷患者の慢性期における死亡原因の第1位を占める¹⁾。よって脊髓損傷患者

の follow-up をするさい腎機能の検討は排尿管理とともにきわめて重要である。排尿効率が悪く、腎盂腎炎を繰り返している場合や、水腎症がひどく今後腎機能の悪化が進行してゆくことが予想される場合などには、排尿方法の変更を含めて、適当な処置が必要となる。このためには腎機能の推移を正しく把握すべきであるが、現在おもに使用されている BUN, S-cre の

値は腎機能を鋭敏に反映するとは言いがたい^{2,3)}。しかも、脊髄損傷患者では、筋肉の萎縮のため正常人より S-cre が低値を示す傾向があり⁴⁾、Kuhlemier らは S-cre は、脊髄損傷患者における腎機能の指標としては、限界があると述べている⁵⁾。一方、外来診療場においてクレアチニンクリアランスをすべての症例で測定することは、現実問題としてきわめて困難である。そこでわれわれは、GFR によく相関し軽度腎機能低下に対して、S-cre より鋭敏に反応するとされる、 $s\beta_2$ -MG に注目した⁶⁻⁸⁾。 β_2 -MG は 1968 年に Berggard & Bearn により発見された分子量 11,800 の polypeptide である⁹⁾。本邦では、1976 年に金らが初めて $s\beta_2$ -MG の正常値（男子 $1.08 \pm 0.46 \mu\text{g/ml}$ 、女子 $1.00 \pm 0.42 \mu\text{g/ml}$ ）を報告している¹⁰⁾。以来、 $s\beta_2$ -MG は腎機能の指標として、あるいは、tumor marker として一般の医療機関で測定されている¹¹⁾。 $s\beta_2$ -MG は、Wibell らの報告によれば、GFR（イヌリンクリアランス）ときわめて良好な相関を示し、 $s\beta_2$ -MG の値より逆に GFR の値を推定可能であると述べている⁶⁾。この事実は、それ以後諸氏により追試、確認されており^{7,8)}、実際の臨床でも活用されている。しかし、脊髄損傷患者での $s\beta_2$ -MG の報告はごくかぎられており¹⁾、今回のように多数を集計した文献はみあたらない。

なお、 $s\beta_2$ -MG の正常値であるが、金らは $2.0 \mu\text{g/ml}$ 未満を正常、 $2.0 \sim 2.4 \mu\text{g/ml}$ を境界域、 $2.4 \mu\text{g/ml}$ 以上を異常としている¹¹⁾。この値は他施設よりの報告と比較して妥当と思われる^{13,14)}。今回、われわれは便宜上 $2.4 \mu\text{g/ml}$ 未満を正常、 $2.4 \mu\text{g/ml}$ 以上を異常とした。

ところで、 $s\beta_2$ -MG は腎障害のみならず、悪性腫瘍、膠原病などでも上昇する¹¹⁾。よって、1 回のみの異常で腎機能低下を判断するのは危険である。そこでわれわれは、3 カ月から 6 カ月に 1 回の定期検査に合わせて測定し、その推移にも注意を払っている。

結果の検討

1) $s\beta_2$ -MG と S-cre との関係、(Fig. 1)：相関係数 $r=0.773$ ($p<0.001$) が示すように、両者は強い相関関係を有し、このデータより、 $s\beta_2$ -MG が脊髄損傷患者でも腎機能の指標として有用なことは明らかである。個々の値について検討すると、S-cre が異常 (1.1 mg/dl 以上) で $s\beta_2$ -MG が正常 (2.4 mg/dl 未満) なものは 1 検体しかない。この症例も 4 カ月後に再検した時には、 $2.8 \mu\text{g/ml}$ と異常値を示した。それにひきかえ、S-cre が正常 (1.1 mg/dl 未満) で $s\beta_2$ -MG が異常 (2.4 mg/dl 以上) なものは 48 検体であ

り、この 48 検体のうち 30 検体 (63%) では C-cre、レントグラム、排泄性尿路造影のいずれかで異常が示唆された。すなわちこれら 30 検体では S-cre の感度が不十分であったことを意味する (false-negative)。

2) $s\beta_2$ -MG と BUN との関係 (Fig. 2)：両者の関係も $r=0.790$ ($p<0.001$) と良い相関を示した。 $s\beta_2$ -MG が正常で BUN が異常 (21 mg/dl 以上) なものは 3 検体で、このうち 1 検体は S-cre も上昇していた症例であり、他の 2 検体は BUN のみが腎機能以外の因子のために異常値を示したと思われる。一方、BUN が正常 (21 mg/dl 未満) で、 $s\beta_2$ -MG が異常なものは 48 検体あり、このうち 40 検体 (82%) は他の諸検査で腎機能の低下が示唆された。BUN は食事など腎機能以外の因子に影響を受け、変動しやすく腎機能の指標として問題があるのにひきかえ、正常人の $s\beta_2$ -MG は変動が少なく、S-cre にみられるような男女差もないといわれている⁸⁾。

1 例を示す。高度水腎の症例で初診時の C-cre が 471 l/day 、この時の測定値は S-cre が 1.5 mg/dl 、BUN 8.3 mg/dl 、 $s\beta_2$ -MG は $4.8 \mu\text{g/ml}$ であった。膀胱瘻を増設し経過観察した。半年後再検した時のデータは C-cre が 35、S-cre 0.98 、BUN 22.7 、 $s\beta_2$ -MG 4.4 であった。この 1 症例からも $s\beta_2$ -MG の安定性がうかがわれる。

3) $s\beta_2$ -MG と C-cre、S-cre と C-cre、(Fig. 3, 4)。 $s\beta_2$ -MG と C-cre との相関係数は $r=-0.927$ ($p<0.001$) と最も高い。この結果は Wibell がイヌリンクリアランスを用いて行なった値とはほぼ同じである⁶⁾。この高い相関関係から脊髄損傷患者でも $s\beta_2$ -MG の値より GFR の値を推定可能と思われる。また、S-cre と C-cre との関係（相関係数 $r=-0.862$ ）より優れており、 $s\beta_2$ -MG は S-cre より正確に腎機能を反映するといえる。

4) 排泄性尿路造影と $s\beta_2$ -MG、S-cre との関係 (Table 1)：水腎症の程度を 4 段階に分けて、それぞれの値を比較検討した。水腎の程度は軽度であってもすでに $s\beta_2$ -MG、S-cre の両者とも水腎のない症例と比較して、有意に上昇していた ($p<0.01$)。しかし、個々の平均値をみると、 $s\beta_2$ -MG が軽度水腎ですでに $2.52 \mu\text{g/ml}$ と正常範囲を逸脱しているのに対して、S-cre は 0.73 mg/dl と正常域に留まっている。この事実は $s\beta_2$ -MG が腎機能の悪化を S-cre よりもより鋭敏に反映することを物語っている。なお、排泄性尿路造影において軽度水腎を呈する症例で、すでに腎機能の荒廃が始まっているという今回の結果は、Kuhlemeier らの研究成績¹⁵⁾を支持するものであ

る。すなわち軽度水腎症例では腎実質の厚さがコントロール群に比し有意に減少し、ERPF (有効腎血漿流量: effective renal plasma flow) も減少傾向を示したと述べている。たとえ排泄性尿路造影の悪化所見が軽度でも、たび重なる腎盂腎炎、膀胱尿管逆流などによりすでに、腎機能の荒廃は進行しはじめていると考えるべきであり、今後注意が必要である。

排泄性尿路造影にて高度の水腎、あるいはレノグラムにて腎機能の高度低下の52検体について検討したところ (Table 2), $s\beta_2$ -MG 値が 2.4 mg/dl 未満は1検体のみであるのに対し、S-cre 値では9検体も正常値を示すものがあった。このことより $s\beta_2$ -MG は腎機能低下の指標として、false negative がきわめて少なく (すなわち sensitivity が高い), スクリーニング検査として S-cre より優れていることを示している。一方、水腎がまったくない症例で $s\beta_2$ -MG が異常値を示すものは、22検体もある。しかしたとえ水腎がなくても腎機能は低下している場合があり、あるいは悪性腫瘍、炎症などによる上昇も考えられる。したがって $s\beta_2$ -MG が上昇している場合には、他の検査を行ったり、経時的にその変動を調べる必要がある。

以上の結果を総合すると、血清 β_2 -MG は外傷性脊髄損傷患者の腎機能 follow-up にきわめて有用であり、特にそのスクリーニング検査として優れている。また検査法も少量の採血のみでよく外来診療においても容易に実施可能である。よって、血清 β_2 -MG を外傷性脊髄損傷患者の定期検査の一つに加えることを提唱したい。

文 献

- 1) 並木徳重朗: 脊損患者の急性期尿路管理の別に基づく臨床統計。日災害誌 32: 606~210, 1984
- 2) Rickers H, Brøchner-Mortensen J and Rødbro P: The diagnostic value of plasma urea for assessment of renal function. Scand J Urol Nephrol 12: 39~44, 1978
- 3) Brøchner-Mortensen J, Jensen S and Rødbro P: Assessment of renal function from plasma creatinine in adult patients. Scand J Urol Nephrol 11: 263~270, 1977
- 4) Mirahmdai MK, Byrne C, Barton C, Penner N, Gordon S and Vaziri ND: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine in spinal cord injury patients. Paraplegia 21: 23~29, 1983
- 5) Kuhlmeier KV, McEachran AB, Lloyd LK, Stover SL and Fine PR: Serum creatinine as an indicator of renal function after spinal cord injury. Arch Phys Rehabil 65: 694~697, 1984
- 6) Wibell L, Evrin PE and Berggard I: Serum β_2 -microglobulin in renal disease. Nephron 10: 320~331, 1973
- 7) 原 眞・吉田和弘・富田 勝・秋元成太・川井博: 泌尿器科領域における β_2 -microglobulin (BMG) 測定の意義。臨泌 35: 243~248, 1981
- 8) 富田一穂・武曹恵理・田村忠雄・河合忠一: 腎疾患における血清および尿中 β_2 -microglobulin 測定値の意義。日腎誌 24: 599~607, 1982
- 9) Berggard I and Bearn AG: Isolation and properties of a low molecular weight β_2 -globulin occurring in human biological fluids. J Bio Chem 243: 4095~4103, 1968
- 10) 金 衡仁・河合 忠: 血清 β_2 -microglobulin の正常値ならびに日内変動。医学のあゆみ 96: 62~63, 1976
- 11) 金 衡仁・河合 忠: β_2 マイクログロブリン (β_2 -m, BMG)。日本臨床 43 (秋季臨時増刊号): 112~115, 1985
- 12) 升味正光: リハビリ作業中の脊損者における腎臓の機能ならびに形態学的変化について。日災害誌 33: 643~648, 1985
- 13) 大橋輝久・宮田和豊・大森弘之・平木祥夫・青野要・田原葉子・松島紀志夫・広中孝作・宮野秀昭: 泌尿器科領域における β_2 -マイクログロブリン『第一』S の基礎的臨床的検討。西日泌尿 46: 1481~1489, 1984
- 14) 畠山義典・安藤 学・千葉栄一: β_2 -マイクログロブリン『第一』S の基礎的臨床的検討。医学と薬学 12: 1067~1074, 1984
- 15) Kuhlmeier KV, Lloyd LK and Stover SL: Clinical significance of minimal change on intravenous urography after spinal cord injury. Br J Urol 58: 256~260, 1986

(1986年10月4日受付)