

《ノート》

 β_2 -microglobulin 測定に関する基礎的・臨床的検討Fundamental and Clinical Studies on the Measurement of
 β_2 -microglobulin Using Pharmacia β_2 -micro RIA

真坂美智子* 吉見 輝也* 竹田 弘美**

Michiko MASAKA*, Teruya YOSHIMI* and Hiromi TAKEDA**

*The Second Department of Internal Medicine, **Department of Radiology,
Hamamatsu University School of Medicine

I. はじめに

β_2 -microglobulin (以下 β_2 -MG) は, 1968 年に Berggard¹⁾ によって分離精製された分子量 11,800 の低分子蛋白であり, 尿, 血液のみならず髄液, 乳汁や腹水などに広く分布している. その由来は血中からの漏出と局所産生によるものと考えられている. β_2 -MG は腎で代謝され, 近位尿細管から再吸収されるため, 尿中にはきわめて微量しか存在しない. したがって血中 β_2 -MG は糸球体濾過値の低下に伴って増加し, 再吸収不良状態で尿中 β_2 -MG は上昇し, 腎障害のよい指標となることは周知の事実である^{2,3)}. さらにまた腎疾患以外にも SLE などの各種免疫疾患や悪性腫瘍などでも血中 β_2 -MG は高値を呈するという報告⁴⁻⁸⁾ は多い.

一方, β_2 -MG の測定は 1971 年 Evrin らによって開発された Radioimmunoassay (以下 RIA) が主流であった⁹⁾ が, 近年では酵素免疫測定法や Latex immunoassay などの non-isotopic assay の開発も盛んである. しかし, 一般に β_2 -MG の生体濃度は, mg/l, μ g/l と高く, 測定時には希釈を要する

点で繁雑であり, 検査法としては難点として指摘されていた. 今回, 塩野義製薬より提供を受けた“ β_2 -MG リア”は検体の希釈を要せず, 短時間で測定が完了する. キットとしての基本的項目について検討を加えると同時に, 二, 三の臨床例について測定し, 考察を加えたので報告する.

II. 方法および測定対象

基礎的検討項目として, 反応時間の標準曲線や測定値に及ぼす効果, 標準曲線と測定値の再現性, 希釈試験, 添加回収試験, 最小検出感度, さらに従来法で得られた測定値との相関性について検討した. 臨床例としては, 甲状腺疾患, 肝疾患, 慢性腎不全症, 糖尿病, 全身性エリテマトーデス (SLE) などや, 数種の癌腫について測定し検討した.

1. 測定方法

標準液または被検血清 50 μ l (尿検体では 200 μ l) に ¹²⁵I 標識抗原 500 μ l, 抗 β_2 -MG 抗血清 50 μ l, 第二抗体懸濁液 2 ml を加え, 室温で反応させ遠心分離後, 得られた沈査の放射能を計測する. 既知濃度 (0.4, 0.8, 1.6, 4.0, 8.0, 16.0 mg/l の 6 水準) の標準品を用いて標準曲線を作成し, 未知検体の放射能から標準曲線を用いて, その濃度を算出する. データ処理には log-logit 2 次近似式を用いた.

Key words: β_2 -microglobulin, Serum and urine, Double antibody method, Autoimmune disease, Tumor marker.

* 浜松医科大学第二内科

** 同 放射線部

受付: 59年6月4日

最終稿受付: 59年8月13日

別刷請求先: 浜松市半田町3600 (☎ 431-31)

浜松医科大学第二内科

真坂 美智子

III. 結 果

1. 反応時間と結合率変化

反応温度を室温 (25°~27°C) とし、反応時間を15分、30分、45分、60分、180分と変えた場合の標準品の結合率変化と4種類の濃度の管理血清の測定値変化について検討した。また標準物質の濃度に0 mg/l、0.2 mg/lの2種類は添附されていないため、0.4 mg/lと蒸留水とを等量混合して0.2 mg/lを作成し、0 mg/lには検体として蒸留水を用いた。なお、標準品については2重測定、管理血清は3重測定とした。

各濃度における標準品の結合率は60分まで上昇傾向が認められ、180分の反応時間ではやや低下するようであった (Fig. 1a)。各反応時間の標準曲線とA~Dの4種の管理血清の3重測定の平均値を Fig. 1b に示したが、60分の反応条件でやや高値を呈していた。今回の検討では、キットの指示書に従い、室温45分の反応条件とした。

2. 再現性

尿検体3濃度、血清検体3濃度について、同時再現性および異なるロットを用いた場合の測定間変動について検討した。同時に6回測定した場合の変動係数は、尿検体で2.7%~3.2%、血清検体で2.9%~5.4%であった。異なるロットにおける9回測定時の変動係数は3.8%~9.3%であったが、10 mg/l以上の高濃度領域でやや変動係数が大きいように思われた。9回測定の標準曲線の再現性を3点の Intercept 値から推定すると80% Inter-

cept 値で 0.32 ± 0.042 mg/l (13.1%)、50% Intercept 値では 1.40 ± 0.111 mg/l (7.9%) そして20% Intercept 値では、 5.97 ± 0.416 mg/l (7.0%) であると思われた (Fig. 2)。

3. 希釈試験

本測定系には0 mg/lの濃度の標準品が添附されていないため、希釈試験を行うに先だち、最高濃度標準品 (16 mg/l) を蒸留水にて、倍々希釈し、キット添附の標準品を用いて作成した標準曲線と比較検討した。Fig. 3 に明らかなように、蒸留水にて希釈調整した標準曲線の方が、同一濃度でもやや高い結合率を持つようであった。そこで蒸留水で希釈する方法とは異なり、検体の採取量を変化させるという方法で希釈試験を実施した。

血清検体、尿検体とも、三種の検体について、採取量を25 μ l、50 μ l、100 μ l、200 μ lとした場合、測定値は Fig. 4 に示したような直線性を有し、満足できる成績であった。

4. 添加回収試験

無作為に抽出した血清および尿検体にキット添附の標準品を添加し、その回収率を検討した。回収試験の実施方法は、日本臨床化学会分析部会関東支部精度管理委員会案¹⁰⁾に従った。表中に示した測定値は、いずれも4重測定の平均値である。血清検体の平均回収率は102.4%とややばらつきはあるものの満足すべき成績であった。尿検体については、平均110.6%とやや高値傾向であった。

5. 最小検出感度

標準品と被検血清や被検尿検体との matrix が

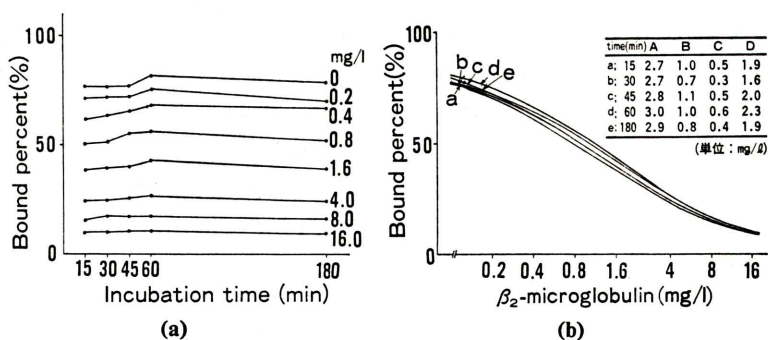


Fig. 1 Effect of incubation time.

Table 1 Reproducibility

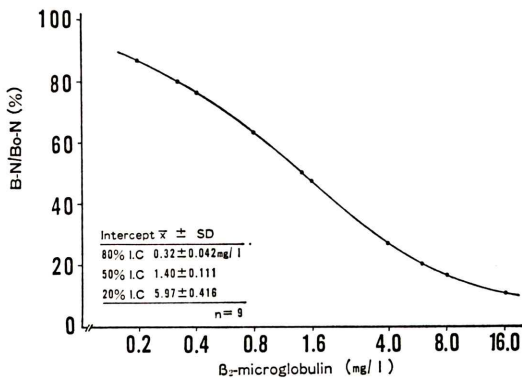
(a) Within assay variance

Serum (mg/dl)	No.	A	B	C
1	1	1.18	6.11	11.45
2	2	1.40	6.06	13.07
3	3	1.33	6.39	12.06
4	4	1.22	6.10	13.09
5	5	1.31	6.25	12.32
6	6	1.31	6.57	12.42
$\bar{x} \pm S.D.$		1.29 ± 0.07	6.25 ± 0.18	12.40 ± 0.57
C.V.(%)		5.4	2.9	4.6

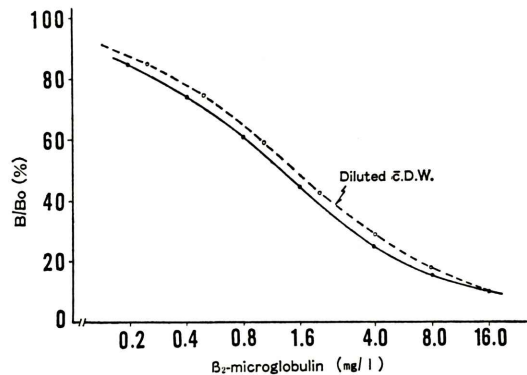
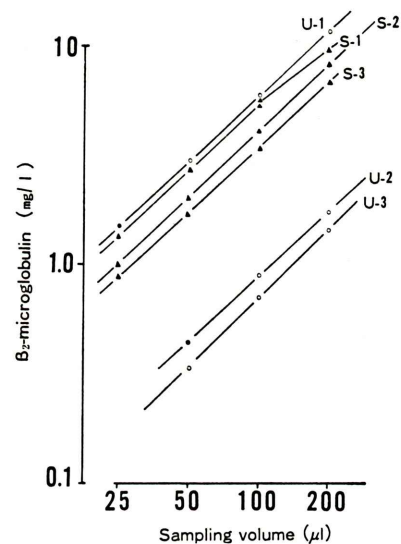
Urine (mg/dl)	No.	D	E	F
1	1	0.21	0.44	1.64
2	2	0.22	0.44	1.56
3	3	0.21	0.45	1.53
4	4	0.22	0.46	1.60
5	5	0.23	0.44	1.52
6	6	0.22	0.42	1.53
$\bar{x} \pm S.D.$		0.22 ± 0.007	0.44 ± 0.012	1.56 ± 0.043
C.V.(%)		3.2	2.7	2.8

(b) Between assay variance

(mg/L)						
No.	A	B	C	D	E	F
1	0.20	0.45	1.55	1.6	6.6	15.7
2	0.22	0.43	1.55	1.3	6.1	12.4
3	0.20	0.45	1.65	1.3	6.2	14.3
4	0.20	0.45	1.55	1.3	6.6	14.2
5	0.22	0.43	1.55	1.3	6.1	12.4
6	0.19	0.45	1.65	1.3	6.2	14.3
7	0.18	0.38	1.73	1.2	6.3	13.2
8	0.22	0.44	1.73	1.4	6.6	14.5
9	0.20	0.45	1.78	1.3	6.7	11.4
<hr/>						
$\bar{x} \pm S.D$	0.20±0.014	0.44±0.022	1.64±0.092	1.33±0.105	6.38±0.244	13.6±1.267
C.V(%)	7.0	5.0	5.6	7.9	3.8	9.3

**Fig. 2** Standard curve.

異なっている場合、標準曲線の検出感度がそのまま被検体の検出感度とはならない。また、 ^{125}I 標識抗原の減衰やそれに伴って生ずる純度の不均一性などによっても異なってくる可能性もある。

**Fig. 3** Effect of dilution.**Fig. 4** Dilution test.

一般的には Ekins¹¹⁾ らの方法に準ずる方法で設定される場合が多いと思われる。ここでは 0 濃度標品が添附されていないことを考慮して 0.04 mg/l ~ 0.4 mg/l までの標準品を採取量をかえて作成し、6 重測定して得られた放射能の平均値と標準偏差を算出し、各濃度の平均値の差を検定して推定した。その結果 0.08 mg/l までは検出可能と思われた (Fig. 5)。

6. 従来法との相関性

日常検査に用いている “Phadebas β_2 -micro Test” で得られた値と本測定系で得られた値とを

Table 2 Recovery test

	Added (mg/l)	Measured (mg/l)	Found (mg/l)	Recovery ※ (%)
Serum-A	0	0.82	—	—
	0.8	1.64	0.82	102.5
	1.6	2.36	1.54	96.3
	3.2	4.03	3.21	100.3
Serum-B	0	3.00	—	—
	3.2	6.15	3.15	98.4
	6.4	10.30	7.30	114.1
Urine	0	0.78	—	—
	0.8	1.65	0.87	108.8
	1.6	2.49	1.71	106.9
	3.2	4.50	3.72	116.3

$$\text{※ Recovery (\%)} = \frac{[\text{Measured value}] - [\text{Base value}]}{[\text{Added dose}]} \times 100$$

血清検体25例, 尿検体17例について相関性を検討した. 従来法に比較してやや低値傾向が認められるものの, 非常によい相関性を示していた ($r=0.990$) (Fig. 6).

7. 健常成人の血中 β_2 -MG 値

22歳~40歳までの成人男女25例について血中 β_2 -MG を測定したところ $0.81 \text{ mg/l} \sim 1.96 \text{ mg/l}$ の間に分布していた. 25例の平均値と標準偏差は $1.29 \pm 0.34 \text{ mg/l}$ であった (Fig. 7).

8. 各種疾患の血中 β_2 -MG 値

各種疾患患者の血中 β_2 -MG 値を Fig. 7 に示し

た. 健常成人の測定範囲を基に 2.0 mg/l 以上を陽性とした. 透析を伴う慢性腎不全症19例は, 全例 2.0 mg/l 以上の高値であった. 糖尿病患者15例については, 0.83 mg/l から 5.15 mg/l までの範囲に分布していたが, 肝硬変症を併発している例や糖尿病性腎症のみられた例では, 2.0 mg/l 以上の高値に検出されていた. 肝硬変や慢性肝炎などの症例では 1.73 mg/l から 2.82 mg/l と健常成人に比して高値傾向を呈し, その平均値も $2.23 \pm 0.42 \text{ mg/l}$ であった. Grave's 病や橋本病では, それぞれ $1.35 \pm 0.37 \text{ mg/l}$, $1.48 \pm 0.34 \text{ mg/l}$ と橋本病1例で 2.3 mg/l と高値であったが, おおむね健常人の血中 β_2 -MG 値の分散と重なり合っていた. 自己免疫疾患として SLE 10 例の血中 β_2 -MG を測定したが, 10 例中6例の半数以上が 2.0 mg/l 以上に検出されていた. またその平均値も $1.86 \pm 1.91 \text{ mg/l}$ と高かった.

また, 癌腫 105 例についても血中 β_2 -MG 値を測定した. 対象とした症例は, 肝細胞癌25例, 胃癌35例, 大腸癌31例そして肺癌14例である. いずれの症例も腎機能は正常であったが, 2.0 mg/l 以上に検出された症例は59例, 54.8%であった. その内訳は, 肝細胞癌 18/25, 72.0%, 胃癌 19/35, 54.3%, 大腸癌 14/31, 45.2%, 肺癌 8/14, 57.1%で

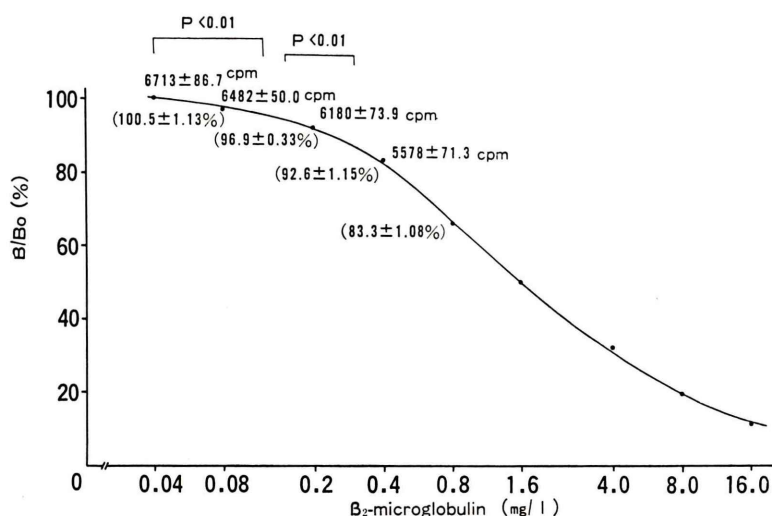


Fig. 5 Detection limit.

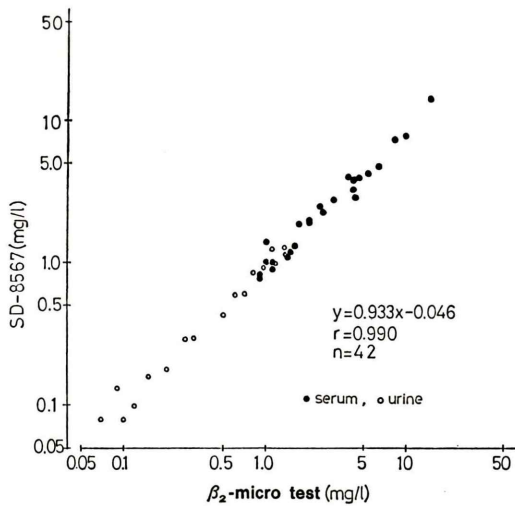


Fig. 6 Correlation between β₂-micro test Shionogi and SD-8567.

あった。胃癌および大腸癌の症例の中から CEA と β₂-MG をともに測定可能であった61例について、検討したところ CEA のみの陽性率 (2.5 ng/ml) 以上は 49/61, 80.3%, β₂-MG のみの陽性率は

30/61, 49.2% と CEA の方が陽性率が高かったが CEA あるいは β₂-MG いずれかが陽性であった症例は 54/61, 88.5% に及んでいた。また CEA 値と β₂-MG 値との間に相関性はあまり認められなかった (Fig. 8)。

9. 抗核抗体価と血中 β₂-MG 値

測定対象とした SLE 10例について、β₂-MG 値と抗核抗体価との関係について検討したが、β₂-MG 高値例に抗核抗体陽性、Homogeneous 型染色パターンを呈するものが多かった (Table 3)

10. 血清クレアチニン値と血中 β₂-MG 値

慢性腎不全症39例について両測定値の相関性を検討したところ、正の相関関係が認められた ($y = 0.257x + 0.686$, $r = 0.908$), (Fig. 9)。

IV. 考 案

希釈不要の β₂-microglobulin 測定用 RIA kit について基礎的・臨床的検討を行った。本法は、抗 β₂-microglobulin 抗血清と Sepharose に第二抗体を結合させた固相化第二抗体を用いている点に特

		0.2	0.5	1.0	2.0	5	10	20	50	(mg/dl)
Normal Subjects	(25)									1.29 ± 0.34
Chronic renal failure	(19)									19.1 ± 15.8
Diabetes mellitus	(15)									1.51 ± 0.50
Liver diseases	(10)									2.23 ± 0.42
Grave's diseases	(11)									1.35 ± 0.37
Hashimoto's thyroiditis	(12)									1.48 ± 0.34
S.L.E	(10)									1.86 ± 1.91
Colorectal cancer	(31)									2.26 ± 0.89
Gastric cancer	(35)									2.33 ± 0.92
H.C.C.	(25)									2.80 ± 1.92
Lung cancer	(14)									2.25 ± 0.68

Fig. 7 Serum β₂-microglobulin concentration in various disorders.

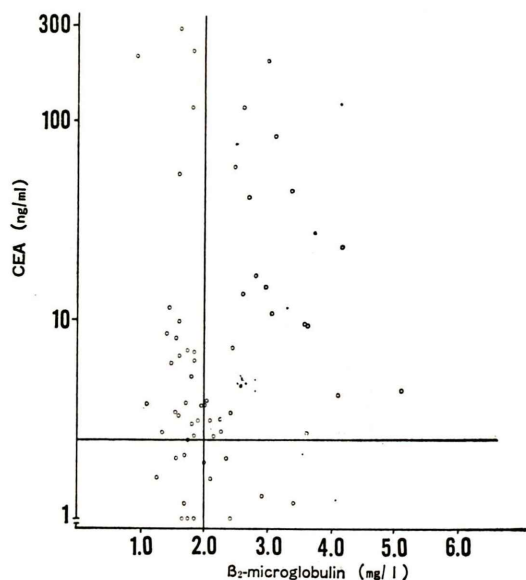


Fig. 8 Relationship between serum concentration of β_2 -microglobulin and CEA in digestive carcinoma.

No.	CASES	NAME	SEX	β_2 -MG (mg/dl)	CRE (mg/dl)	ANA (type) ⁺
1	SLE	H.O	f	6.0	0.6	+ (D)
2	SLE,CT	S.N	f	3.5	0.9	+ (D)
3	SLE	K.K	f	3.7	1.0	± (D)
4	SLE,CT	M.H	f	1.1	0.6	—
5	SLE	N.I	f	1.4	0.6	—
6	SLE	M.A	f	1.5	0.7	± (SP) ⁺
7	SLE,CT	S.I	f	1.5	0.8	± (SP)
8	SLE	S.S	f	1.8	0.8	± (D)
Nephrose						
9	"	A.N	f	4.3	2.1	—
10	"	M.Y	f	2.6	1.1	—

※1; Diffuse (Homogeneous)型

※2; Speckled型

CRE: Creatinine (Normal Range: 0.6~1.1mg/dl)

Table 3 β_2 -microglobulin, creatinine, and ANA in SLE

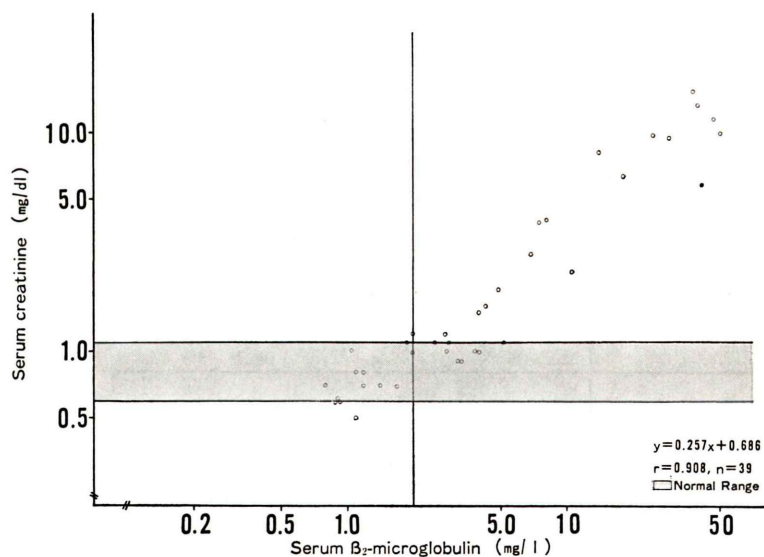


Fig. 9 Relationship between serum concentration of β_2 -microglobulin and creatinine.

徴がある。二つの抗体の親和性の差などを利用し、第一抗体と第二抗体を同時に添加し、反応させるため反応時間はきわめて短縮されていることも特色の一つである。

検討期間内に4つの異なるロットのキットの提

供をうけたが、種々の濃度領域の測定値の変動係数は10%以内であり、安定した測定系であることが推定された。

反応条件は室温で45分と規定されているが、60分までは時間の延長とともに結合率も上昇する傾

向が認められ、測定値もやや変動するようであった。この理由として、標準液と検体の液性の差が反応速度の差となり、ひいては測定値の変動となつてあらわれる可能性が高い。 β_2 -microglobulin の測定の場合、血清のみならず尿、髄液、腹水などが測定対象となるため蛋白濃度も検体によって異なるため、反応速度に違いが生じている可能性も考慮しておく必要があろう。今回の検討では、室温 45 分の反応時間としたが、0.4 mg/l の標準品濃度の総添加放射能に対して 65% 程度の結合率を有するため、十分信頼できる標準曲線を得ることができた。またわれわれは 0 mg/l 濃度を便宜的に設定したが、結合率が高いため、総添加放射能 (Total) で代用することが十分可能と思われる。しかしこの場合標準曲線の管理が不十分になる点は覚悟しなければならない。

高値検体を試料採取量を変化させることで希釈試験の代用とした。血清試料の中で 1 例のみ 10 mg/l 前後で低値であったほかは、良好な成績であった。希釈不要という測定法は、検査法として、大きな魅力である。反面、異常高値の検体の場合 10 μ l あるいは 5 μ l というきわめて少量の採取量で測定する場合もありうる。10 μ l, 5 μ l という採取量のばらつきを考慮すると、希釈液を用いて最低 25 μ l の採取量となるよう測定系を変えた方がよいのではないだろうか。

添加回収試験の検討では、原試料の matrix を変えないよう、血清あるいは尿検体の 1/10 容の標準品を添加して測定した。血清に比して、尿検体の場合やや高い回収率を示していた。これは被検検体の蛋白濃度の違いなどに由来する可能性も考えられるが、症例を重ねて検討する必要があると感じられた。

本邦で広く用いられている Phadebas β_2 -micro Test との相関性では、やや低値であったが良好な成績であった。

健常成人の血中 β_2 -microglobulin 値は、0.81 mg/l ~ 1.96 mg/l の間に分布し、Evrin¹²⁾、畔¹³⁾らの報告と近似していた。

血中 β_2 -microglobulin 値は、イヌリンクリアラ

ンス¹⁴⁾ や GFR^{15~17)} などとよく相関し腎機能をよく反映することは周知のことである。われわれの成績でも、血中クレアチニン値と正の相関性が認められ、従来の報告と同様の成績であった。また、慢性腎不全症では明らかな高値を呈し腎機能を反映していた。糖尿病群については、外来で良好にコントロールされている症例では 1.3 mg/l と健常成人のそれと差は認められなかったが、肝硬変症や腎症を併発している症例では 3.0 mg/l と高い値を示していた。

伏見¹⁸⁾ は、罹患期間 5 年未満、コントロール良好であっても 1.5 mg/l (± 0.5) と健常人の平均値 1.2 mg/l (± 0.3) と比較して、有意に高いと報告している。血中 β_2 -microglobulin 値は性差は認められないものの、加齢とともに上昇することはよく知られている^{13,19)} が、年齢構成をほぼ近似させた場合、尿タンパク陰性群や間歇性タンパク尿が出現する群の血中 β_2 -microglobulin 値は、健常成人との間に差が認められず、持続的にタンパク尿が出現する群で、初めて有意に上昇するという報告もある²⁰⁾。糖尿病腎症では、血中 β_2 -microglobulin の高値化が最もおけるともいわれることから、腎症発見より、その後の経過観察のよい指標となるものと思われる。また、肝硬変症合併例でも高値を呈していたが、肝疾患における血中 β_2 -microglobulin 値に関する報告はすくない^{21~23)}。今回の成績では、肝硬変症を中心とした良性肝疾患群では、平均 2.2 mg/l と明らかに高値を呈し、肝細胞癌では 2.8 mg/l とさらに高値であった。また、 α -fetoprotein と β_2 -microglobulin との間に弱い相関性が認められたことから、肝細胞の破壊によって細胞膜表面に局在する β_2 -microglobulin が遊離し、その後に続く肝再生によって上昇するものの、その増加率は癌細胞の増殖の度合よりは弱いものと思われる。しかし、 β_2 -microglobulin 測定値の陽性率に大きい違いは認められず、 β_2 -microglobulin の値のみで良性あるいは悪性疾患の区別をすることは困難である。 β_2 -microglobulin の上昇は、肝細胞癌に特異的な現象ではなく、種々の癌腫で上昇し、臓器特異性に乏しい^{4,8,24)}。われ

われの成績でも平均54.8%の陽性率であった。しかし消化器系癌疾患群においてもCEAと組み合わせることによって、診断率が上昇したことから、腫瘍マーカーとしての有用性もあらためて示唆された。

一方、 β_2 -microglobulin はHL-A抗原の不変部と類似構造を持つこと^{25,26)}や、リンパ球で産生され、その表面に存在すること^{27,28)}などが報告されていることから、自己免疫疾患を対象に測定してみた。橋本病やSLEと橋本病とを合併した症例をふくめても、わずか2例が異常高値を呈しただけであった。SLE 10例では、腎症を併発した3例を除いても、8例3例が血清クレアチニン値が正常であるにもかかわらず β_2 -microglobulinが高値を呈していた。

これらの症例は、抗核抗体陽性でありしかもその染色パターンはDiffuse (Homogeneous)型であった。SLE寛解期には抗核抗体も陰性化し、 β_2 -microglobulinも低値のものが多かった。池窪⁴⁾、朝比奈¹⁹⁾らはSLE症例に β_2 -microglobulin高値例があることを報告しているが、腎機能との関連性については述べていないため、詳細は不明である。われわれの症例では、少数例ではあるが、SLE腎症未発症例で β_2 -microglobulin値が高値に検出されたことは興味深い。しかし、同じ自己免疫疾患でありながら、SLEでは比較的陽性率が高く、橋本病で低値であったことは、今後検討すべき課題と思われた。

V. まとめ

“ β_2 -micro RIA”について基礎的、臨床的検討を行った。

キットに関する基礎的検討結果では、再現性にすぐれ、短時間に測定可能な有用な測定方法であった。臨床的には、従来とほぼ一致する正常値が得られ、肺癌、大腸癌、肝細胞癌および胃癌で、平均54.8%の陽性率を呈し、腫瘍マーカーとして有用と考えられた。慢性腎不全症で高く、血清クレアチニン値との相関性も良好であり腎機能をよく反映していた。腎機能正常のSLE 3例で異常

高値を呈し、免疫不全症との関連性が、示唆された。

最後に、 β_2 -microglobulinの測定にご協力下さいました浜松医大放射線科、金子昌生教授に深謝致します。

文 献

- 1) Berggard I, Bearn AG: Isolation and properties of a low molecular weight β_2 -globulin occurring in human biological fluid. *J Biol Chem* **243**: 4095-4103, 1968
- 2) Peterson PA, Evrin PE, Berggard I: Differentiation of glomerular, tubular, and normal proteinuria; Determination of urinary excretion of β_2 -microglobulin, albumin, and total protein. *J Clin Invest* **48**: 1189-1198, 1969
- 3) Bernier GM, Conrad ME: Catabolism of human β_2 -microglobulin by the rat kidney. *Amer J Physiol* **217**: 1359-1362, 1969
- 4) 池窪勝治, 遠藤啓吾, 福永仁夫, 他: Radioimmunoassay (Phadebas β_2 -micro Test) による血清 β_2 -microglobulin濃度測定の基礎的ならびに臨床的検討. *核医学* **13**: 513-519, 1976
- 5) 鈴木隆城: 基礎と臨床 **14**: 217, 1980
- 6) 金尾啓右, 本田 稔, 石原静盛, 他: 悪性疾患における β_2 -マイクログロブリン測定の臨床的有用性. *Radioisotopes* **28**: 459-461, 1979
- 7) 河合 忠: 一般臨床検査からみた腫瘍診断(血漿蛋白・血清酵素). *医学のあゆみ* **106**: 318-327, 1978
- 8) 地曳和子, 出村 博, 福永隆幸, 他: 悪性腫瘍における血中 β_2 -microglobulinについての検討(tumor markerとしての意義). *最新医学* **35**: 819-825, 1980
- 9) Evrin PE, Peterson PA, Wide L, et al: Radioimmunoassay of β_2 -microglobulin in human biological fluids. *Scand J Clin Lab Invest* **28**: 439-443, 1971
- 10) 第3回日本臨床化学会夏期セミナープログラム集, 212, 1983
- 11) Ekins R, Newman GB: *Acta Endocrinol Supple* **147**: 11, 1970
- 12) Evrin PE, Wibell L: The serum levels and urinary excretion. *Scand J Clin Lab Invest* **29**: 69-74, 1972
- 13) 畔 立子, 網野信行, 川島 実, 他: Radioimmunoassayによる血中 β_2 -microglobulinの基礎的検討と臨床応用. *核医学* **14**: 99-104, 1977
- 14) Lars BW: Studies on β_2 -microglobulin in patients and normal subjects. *Acta Clinica Belgica* **31**: 14-26, 1976
- 15) 金尾啓右, 本田 稔, 石原静盛, 他: 血清 β_2 -マイクログロブリンと腎機能. *Radioisotope* **28**: 325-327, 1979
- 16) 辰己 学, 鈴木隆夫, 新垣光弥, 他: 血清 β_2 -Micro-

- globulin 濃度と各種腎機能検査値との関連. 最新医学 33: 553-559, 1978
- 17) 河合 忠, 金 衡仁: β_2 -microglobulin 定量の臨床的応用に関する研究 1. 腎疾患における血清・尿 β_2 -microglobulin の変動. 最新医学 31: 354-363, 1976
- 18) 伏見尚子: 糖尿病性細小血管症の Index としての β_2 -microglobulin. 最新医学 37: 128-133, 1983
- 19) 朝比奈利憲, 杉本全見, 大石喜一, 他: EIA 法による β_2 -マイクログロブリン測定法の検討. 医学と薬学 11: 869-875, 1984
- 20) 皆上宏俊, 中山秀隆, 青木 伸: 糖尿病性腎症における尿中 N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase と血中・尿中 β_2 -microglobulin の臨床的意義. 糖尿病 26: 111-118, 1983
- 21) Shuster J, Gold P, Poulik MO: β_2 -microglobulin levels in cancerous and other disease states. Clin Chem Acta 67: 307-313, 1976
- 22) 清沢研道, 赤羽賢浩, 古田精市, 他: 肝疾患における β_2 -microglobulin——RIA 法と EIA 法による比較検討——. 肝臓 22: 1333, 1981
- 23) 藤山重俊, Yunus T, 田代篤信, 他: 肝疾患における血中 β_2 -microglobulin の臨床的検討——とくに Tumor marker としての意義——. 肝胆脾 3: 252-253, 1981
- 24) 佐藤芳昭, 鳥取考成, 樋口 朗, 他: 子宮頸癌照射療法患者血中での β_2 -microglobulin と CEA の意義について. J Jpn Soc Cancer Ther 14: 306-312, 1979
- 25) Nakamuro K, Tanigaki N: Multiple common properties of human β_2 -microglobulin and the common portion fragment derived from HL-A antigen molecules. Proc Nat Acad Sci USA 70: 2863-2865, 1973
- 26) Grey HM, Kubo RT, Colon SM, et al: The small subunit of HL-A antigen is β_2 -microglobulin. J Exp Med 138: 1608-1612, 1973
- 27) Bernier GM, Fanger MW: Synthesis of β_2 -microglobulin by stimulated lymphocytes. J Immunol 109: 407-409, 1972
- 28) Hutteroth JH, Cleve, H, Litwin SD, et al: The relationship between β_2 -microglobulin and immunoglobulin in cultured human lymphoid cell lines. J Exp Med 137: 838-843, 1973