

《原 著》

肝臓および血液疾患における人血清中 β_2 ミクロ グロブリンのラジオイムノアッセイ

斎藤 宏* 林 大三郎** 山田 英雄*** 中根 清司****

緒 言

人の β_2 ミクログロブリン (β_2 と略) は分子量が 11,800 の低分子蛋白質で、血清、尿、髄液、唾液、初乳、羊水などに存在している。 β_2 は特に糸球体性蛋白尿と尿細管性蛋白尿との鑑別診断に有用であり¹⁾、さらに最近は腎疾患以外の疾患、特に悪性疾患において β_2 高値が報告されている²⁾。他方、 β_2 と HLA とはグロブリン構造の類似性が報告されている³⁾。そこで、われわれは β_2 の代謝に関連が予想される臓器として、肝臓および造血器の疾患をえらびラジオイムノアッセイ法により血清の β_2 を測定し、検討を加えた。

材料および方法

材料：病院勤務の正常人 59 例、および血清クレアチニン値が正常な各種肝、血液疾患患者血清を用いた。

肝疾患としては慢性肝炎 93 例、慢性血清肝炎 8 例、急性肝炎 6 例、肝硬変症 51 例、肝癌 3 例、悪性腫瘍による閉塞性黄疸 7 例、血液疾患としては再生不良性貧血 8 例、遺伝性球状赤血球症 1 例、

悪性貧血 1 例、タラセミアマイナー 1 例、真性多血症 5 例、骨髄線維症 4 例、急性リンパ性白血病 1 例、白血病期の赤白血病 1 例。

β_2 の測定には Pharmacia 社製の Phadebas β_2 micro test (シオノギ製薬供給) を用いた。

方法：上記 kit の操作はメーカーの指示する方法に準じて行なった。

成績

正常人の β_2 の値は 1.55 ± 0.38 mg/l (平均 \pm 標準偏差) で最低 0.5, 最高 2.70 mg/l であった。標準偏差の 2 倍 (2SD) を超える値、すなわち 2.30 mg/l 以上の例は、59 例中 3 例 (5%), 2SD 以下の値は 0.5 mg/l の 1 例 (2%) だけであった。正常人の平均値 $\pm 2SD$ を Fig. 1, および 3 では点線によって示す。

肝疾患については慢性肝炎 93 例で 2.19 ± 0.75

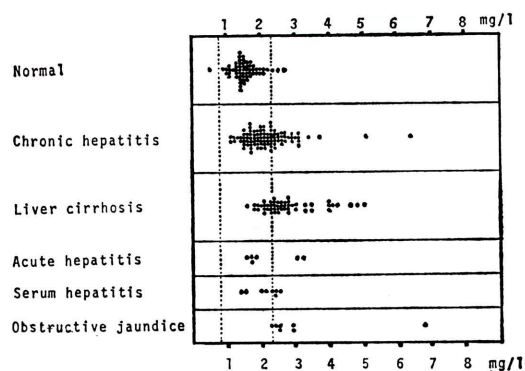


Fig. 1 Serum β_2 -microglobulin level in normal and liver diseases.

* 名古屋大学医学部放射線科

** 名古屋大学病院アイソトープ検査室

*** 名古屋大学第1内科

**** 名古屋大学病院生化学室

受付：51年10月20日

最終稿受付：51年12月24日

別刷請求先：名古屋市昭和区鶴舞町65番地 (☎466)

名古屋大学医学部放射線科

斎藤 宏

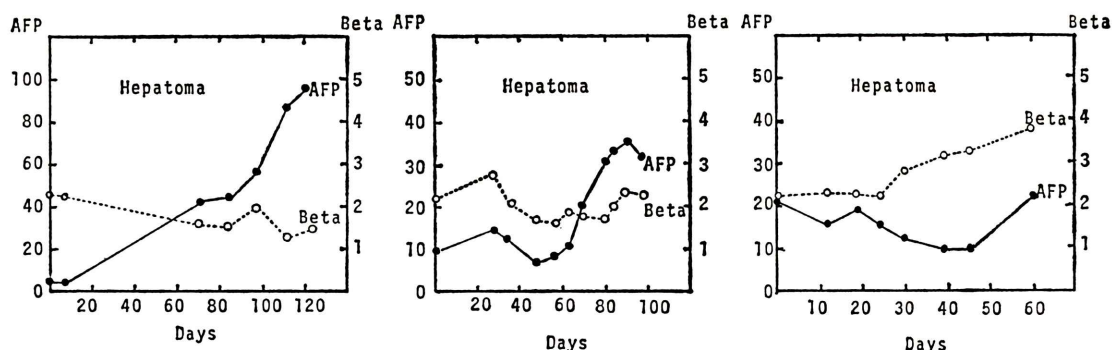


Fig. 2 α -Fetoprotein (AFP) $\mu\text{g/ml}$ and β_2 -microglobulin levels (Beta) mg/l .

mg/l , 慢性血清肝炎 8 例で, $2.09 \pm 0.39 \text{ mg/l}$, 急性肝炎 6 例で $2.19 \pm 0.70 \text{ mg/l}$, 肝硬変症 51 例では $2.78 \pm 0.79 \text{ mg/l}$ ヘモクロマトーシスの 1 例では 3.24 mg/l であった。

これら肝疾患群中, β_2 の最高値は, 悪性腫瘍による閉塞性黄疸例でみられ, 6.8 mg/l であった。次に高い値は 6.4 mg/l で, 慢性肝炎例でみられた。これらの成績を Fig. 1 に示す。3 例の肝癌症例につき, 2 ないし 4 か月間にわたる β_2 とアルファフェトプロテイン (AFP)* の追跡結果を Fig. 2 に示す。3 例を通じて追跡期間中の β_2 の最低値は 1.2 mg/l , 最高値は 3.8 mg/l であった。

考 案

われわれの得た正常成人の β_2 の値は $1.55 \pm 0.38 \text{ mg/l}$ (59 例) で, 既報の 1.5 ± 0.2 (4 例)¹⁾, 1.5 ± 0.4 (5 例)²⁾, 1.7 ± 0.4 (10 例)⁴⁾ および 1.6 ± 0.4 (例数不明)⁵⁾ とほぼ同じであった。しかし, 既報の日本人の値は $1.3 \pm 3.1 \text{ mg/l}$ (25 例)⁶⁾ でわれわれの成績より低値である。

われわれは蛋白合成の場として肝臓と血液細胞の役割を重視し, これらの疾患における β_2 の消長を観察したものである。血液細胞については, リンパ腫およびリンパ芽球の両細胞において β_2 の産生が確認されている⁷⁾。また, 臍帯血や, 乳幼児, 小児では血清 β_2 が高い⁴⁾ので β_2 と AFP

との関連についても観察した。

まず肝疾患のうち, 慢性肝炎と急性肝炎では β_2 値に有意の差がみられなかったことから, 肝細胞の破壊や再生の亢進と β_2 の増加との間に関連があるとは考えがたい。もし, 肝が β_2 の処理に関連があるとすれば, 肝硬変症における β_2 の増加を β_2 の分解, 処理の面から説明できるかもしれない。しかし肝硬変症においては他の要因も考えねばならないかもしれないので, 肝硬変症における β_2 の高値を充分説明できる材料はない。AFP と β_2 との間にも一定の関連は認められなかったので, 少なくとも, 肝癌と β_2 とは関連がないようである。

悪性腫瘍による閉塞性黄疸にさいしては β_2 の増加がみられたが, 肝細胞の代謝や機能などに関連があるかどうか明らかではない。

血液疾患のうち, 赤血球系細胞の破壊亢進を特徴とする悪性貧血, タラセミア, 遺伝性球状赤血球症でみる限り, β_2 と赤血球系細胞の交替とは関連がないようである。

β_2 と HLA とは共通構造部分を有する⁸⁾といわれているし, リンパ芽球や, 悪性リンパ腫細胞における β_2 生産の事実から考えると白血球系細胞の交替の亢進と β_2 値との関連が考えられる。急性リンパ性白血病と白血病期の赤白血病の 2 例の成績でみる限り, β_2 の増加と白血球系細胞の交替亢進とは関連があるようにもみえる。しかし, これらは悪性疾患であり, かつ, 症例数も少ない

* AFP はダイナボット社製 ラジオイムノアッセイキットを用いた。

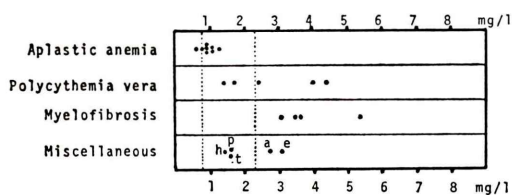


Fig. 3 Serum β_2 -microglobulin level in hematologic diseases.

h: Hereditary spherocytosis

p: Pernicious anemia

t: Thalassemia minor

a: Acute lymphocytic leukemia

e: Erythroleukemia in leukemic stage

ので断定的なことはいえない。もし、白血球系の造血亢進と β_2 の増加との間に関連があるとすれば、真性多血症で高く、再生不良性貧血で低かったことを白血球系の造血との関連で説明できるかもしれない。しかし、真性多血症や、骨髄線維症における β_2 高値は悪性疾患であるための変化に入るのかもしれない。白血球系細胞についてもさらに、リンパ球系と顆粒球系とについて検討するべきものと考ええる。

肝臓、血液疾患を通じて明らかな点は、悪性疾患では β_2 の増加がみられたことである。また、再生不良性貧血で β_2 が低かったことは、再生不良性貧血の本態とも考え合わせて、興味ある新事実である。

白血球系細胞交替、肝における β_2 の処理等、検討を要する点がなお多く残されている。

総 括

正常人、肝臓および血液疾患における血清中 β_2 のラジオイムノアッセイを行なった。肝疾患では、肝炎、肝硬変症で β_2 の上昇をみた。慢性肝炎よりも肝硬変症で β_2 が高かった。肝癌や、ヘモクロマトーシスでも高値がみられた。 β_2 の最高値は悪性腫瘍による閉塞性黄疸でみられた。AFP と β_2 とは無関係の動きを示した。血液疾患では再生不良性貧血で β_2 の低下がみられ、遺伝性球状赤血球症、悪性貧血、タラセミアのごとき赤血球

系細胞の産生破壊が亢進した症例では β_2 は正常範囲に止まった。すなわち、 β_2 と赤血球系細胞交替とは無関係と思われる。急性リンパ性白血病や白血病期の赤白血病においては β_2 は高く、再生不良性貧血においては β_2 は低かった。すなわち、白血球系細胞交替と β_2 とは関連があるかもしれない。血液疾患中での β_2 の最高値は骨髄線維症例で認められた。

肝臓、血液両疾患を通じて、 β_2 は悪性疾患で高値であった。肝における β_2 の処理能や、白血球系細胞交替と β_2 値についてはさらに検討を要する。 β_2 の消長のメカニズムについてはなお不明な点が多い。

再生不良性貧血における β_2 低値は注目すべき新知見である。

文 献

- 1) Peterson PA, Evrin PE, and Berggård 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
- 2) Evrin PE, and Wibell L: Serum β_2 -microglobulin in various disorders. Clin Chim Acta 43: 183-187, 1973
- 3) Nakamura K, Tanigaki N, and Pressman D: 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
- 4) Cejka J, Cohen F, and Kishier K: Serum β_2 -microglobulin levels in normal children and sex linked agammaglobulinemia patients. Clin Chim Acta 47: 59-61, 1973
- 5) Wibell L, Evrin PE, and Berggård J: Serum β_2 -microglobulin in renal diseases. Nephron 10: 320-331, 1973
- 6) 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 濃度の測定の基礎的ならびに臨床的検討. 核医学 13: 513-520, 1976
- 7) Evrin PE, and Nilsson K: β_2 -microglobulin production in vitro by human hematopoietic, mesenchymal, and epithelial cells. J Immunol 112: 137-144, 1974

Summary

Radioimmunoassay of Human Serum β_2 -microglobulin in Liver and Blood Diseases

Hiroshi SAITO

Department of Radiology, Nagoya University School of Medicine

Daizaburo HAYASHI

Radioisotope Laboratory, Nagoya University Hospital

Hideo YAMADA

The First Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine

Kiyoshi NAKANE

Clinical Chemistry Laboratory, Nagoya University Hospital

Human serum β_2 -microglobulin (β_2) in liver and blood diseases was determined by radioimmunoassay. The β_2 level was increased in hepatitis and liver cirrhosis. The β_2 level was higher in liver cirrhosis than chronic hepatitis. No relation was observed between β_2 and α -Fetoprotein. The highest β_2 level in liver diseases was observed in obstructive jaundice. The β_2 level was decreased in aplastic anemia. The β_2 level was within normal limit in hemolytic state; hereditary spherocytosis pernicious anemia, and thalassemia minor. The β_2 level was increased in myeloproliferative disorders; polycythemia vera, myelofibrosis, acute

lymphocytic leukemia, and erythroleukemia in leukemic stage. The highest β_2 value in blood diseases was observed in myelofibrosis.

Among the liver and blood diseases, the increase of β_2 value was observed in the malignant diseases.

There observed no relation between the increase of β_2 level and that of production and destruction of the liver and erythroid cells. The β_2 level may have some relation with granulolymphocytic turnover. The decrease of β_2 level in aplastic anemia is a noticeable new finding. However, the mechanism of β_2 metabolism is not elucidated yet.