

《原 著》

各種泌尿器科疾患における血清および尿中 β_2 -microglobulin

柳沢 宗利* 町田 豊平* 三木 誠* 大石 幸彦*

上田 正山* 木戸 晃*

要旨 β_2 -microglobulin (β_2 -m) は、腎機能障害時にその再吸収が障害され、尿中排泄が増加することから、尿中および血清中 β_2 -m 測定が腎機能診断のスクリーニングとして有効であるとされている。今回われわれは泌尿器科疾患を対象に、血清および尿中 β_2 -m 値を測定し、その臨床的意義について検討するとともに、基礎的検討も合わせて行なった。

対象は泌尿器科疾患の 111 例（血清：126 検体、尿：158 検体）で、方法は phodebas β_2 -micro test の kit に示されている方法に従って Aloka, Universal Scaler Model TDC-5 でカウントした。

基礎的検討の結果、一般臨床上で pH、血尿の尿中 β_2 -m 測定値に及ぼす影響はほとんどないことがわかった。

各種泌尿器科疾患における血清および尿中 β_2 -m 値の疾患別特異性は、血清中 β_2 -m が多発性囊胞腎症など腎不全例で高値を示し、尿中 β_2 -m 値が、腎細胞癌で高値を示す傾向が認められた。

血清 creatinine 値と血清中 β_2 -m、尿中 β_2 -m 値との間に ($r=0.94$, $r=0.81$) よい相関が認められ、PSP60 分値と尿中 β_2 -m 値との間に ($r=0.87$) よい相関を認めた。

急性腎不全例 2 例の腹膜灌流、人工血液透析中の尿中 β_2 -m 値の変化は、血中 creatinine, BUN 値と並行して変化することを確認した。以上のことから β_2 -m は、腎機能を示す 1 指標となりうると考えた。

I. 緒 言

β_2 -microglobulin (以下 β_2 -m と略す) は、血清、脳脊髄液、唾液、羊水中に存在することが知られている^{1,2)}。その分子量は、11,800で、腎の尿細管機能障害時に、その再吸収が障害され³⁾、尿中への排泄が増加する。それ故尿中 β_2 -m 測定が、腎機能診断、重金属中毒時の腎障害のスクリーニング、腎不全、腎移植患者の予後判定に有効であるといわれている^{11~13)}。一方血清中 β_2 -m は、ある種の悪性腫瘍患者でしばしば上昇するとの報告もあり、腫瘍関連物質としても興味がもたれてい^{4,5)}。

* 東京慈恵会医科大学泌尿器科教室

受付：54年5月25日

最終稿受付：54年10月5日

別刷請求先：東京都港区新橋3-25-8 (郵105)

東京慈恵会医科大学泌尿器科教室

柳沢宗利

今回、われわれは、泌尿器科疾患を対象にして、血清および尿中 β_2 -m 値を測定し、その臨床的意義について検討するとともに、基礎的検討も合わせて報告する。

II. 対象と方法

対象は、泌尿器科関連疾患の 111 例（血清：126 検体、尿：158 検体）について測定した。疾患の内訳は、正常例：18例、腎孟腎炎：17例、腎細胞癌：16例、水腎症：14例、前立腺癌：14例、前立腺肥大症：10 例、慢性腎不全例：9 例、囊胞腎症：6 例、膀胱癌：4 例、急性腎不全例：3 例である (Table 1)。

採血は、原則として早朝空腹時に行ない、採尿は、女子では導尿、男子では中間尿採取とした。血液検体は、血清に分離後直ちに、尿検体は、pH 5.5 以上であることを確認のうえ凍結保存した。血清は、120 倍、尿は 5 倍に希釀し、希釀検体：

100 μl に Sephadex Anti- β_2 -m : 100 μl ^{125}I - β_2 -m: 間 100 μl と, ^{125}I - β_2 -m: 100 μl を加え, 室温で 3 時 incubation した。incubation 後生食水 2 ml を加えて遠沈し, 上澄を吸収した。さらに 2 回洗浄をくり返し行なったあとで, Aloka, Universal Scaler Model TDC-5 でカウントした。kit ごとに標準曲線を作り, β_2 -m 値を算定した。

III. 基礎的検討

1. 尿 pH による影響

尿 (β_2 -m 値: 174 $\mu\text{g/l}$, pH: 6.0) の pH を 4.0~8.0 まで表のごとく調製した検体について, 尿中

Table 1 One hundred and eleven cases, 284 samples were measured by radioimmunoassay.

	cases	samples
Normal	18	36
Pyelonephritis	17	34
Renal Cell Carcinoma	16	32
Hydronephrosis	14	39
Prostate Carcinoma	14	28
Benign Prostate Hypertrophy	10	22
Chronic Renal Failure	9	24
Polycystic Kidney	6	12
Bladder Tumor	4	8
Acute Renal Failure	3	43
Total	111	284
Materials	111 cases	284 samples
	Serum	126 Samples
	Urine	158 Samples

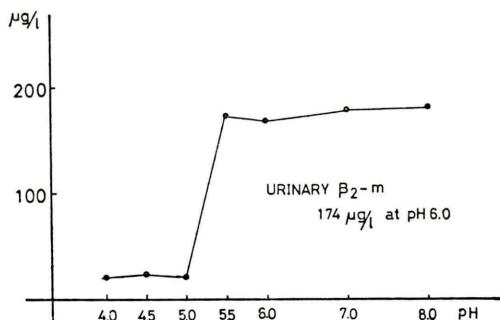


Fig. 1 Urinary β_2 -microglobulin levels depended on urinary pH were measured. Urinary β_2 -microglobulin levels were low under pH 5.5 by degradation

β_2 -m 値をおののおの測定した。pH 5.5 未満では 20 $\mu\text{g/l}$ と異常低値を示した (Fig. 1)。

2. 血尿の影響

血清中 β_2 -m 値: 1,560 $\mu\text{g/l}$, 尿中 β_2 -m 値: 157.5 $\mu\text{g/l}$ が測定されている検体を使用して, 尿 5 ml に血液を 100 μl から 5 ml まで徐々に加えて検体を作り, おののおのの検体について β_2 -m 値を測定した。尿 5 ml に血液 1 ml を加えた検体までのおののおのの β_2 -m 値は, 98~132 $\mu\text{g/l}$ の値を示し, 血液混和前の尿中 β_2 -m 値 157.5 $\mu\text{g/l}$ と差が認められなかった (Fig. 2)。

IV. 臨床的検討

1. 各種泌尿器科疾患における血清および尿中 β_2 -m 値

正常例: 18 例の血清および尿中 β_2 -m 値の平均値 $\pm \text{SD}$ は, 血清: 1,068 \pm 409 $\mu\text{g/l}$, 尿: 119.9 \pm 53 $\mu\text{g/l}$ であった。疾患別の血清中 β_2 -m 値の平均値 $\pm \text{SD}$ は, 腎盂腎炎: 1,085.3 \pm 410 $\mu\text{g/l}$, 腎細胞癌: 1,370.2 \pm 378 $\mu\text{g/l}$, 水腎症: 1,211.8 \pm 562 $\mu\text{g/l}$, 前立腺癌: 1,431.1 \pm 429 $\mu\text{g/l}$, 膀胱癌: 1,058.2 \pm 526 $\mu\text{g/l}$, 囊胞腎症: 3,853.8 \pm 573 $\mu\text{g/l}$ であった。疾患別の尿中 β_2 -m 値の平均値 $\pm \text{SD}$ は, 腎盂腎炎: 128.4 \pm 102 $\mu\text{g/l}$, 腎細胞癌: 394.5 \pm 217 $\mu\text{g/l}$, 水腎症: 128.4 \pm 103 $\mu\text{g/l}$, 前立腺癌: 276.7 \pm 82 $\mu\text{g/l}$, 前立腺肥大症: 114.6 \pm 94 $\mu\text{g/l}$, 囊胞腎症: 362.2 \pm 347 $\mu\text{g/l}$, 膀胱癌: 252.6 \pm 137 $\mu\text{g/l}$ であった (Fig. 3)。

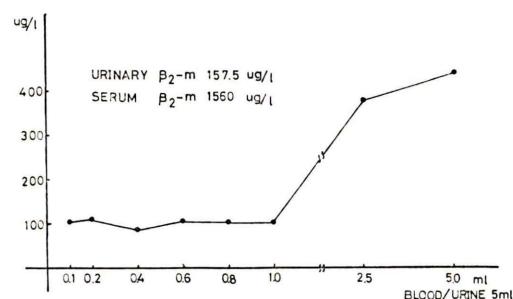


Fig. 2 Urinary β_2 -microglobulin levels depended on hematuria were measured. Urinary β_2 -microglobulin levels were not influence upto 1/5 volume percent.

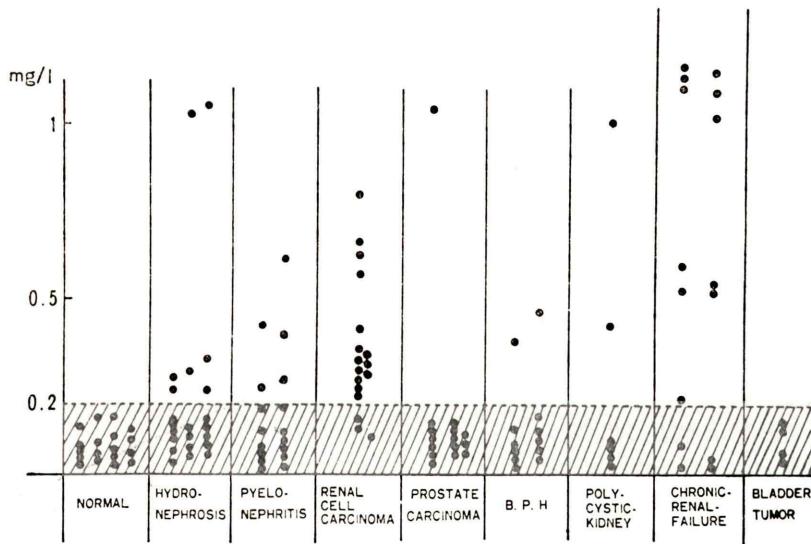
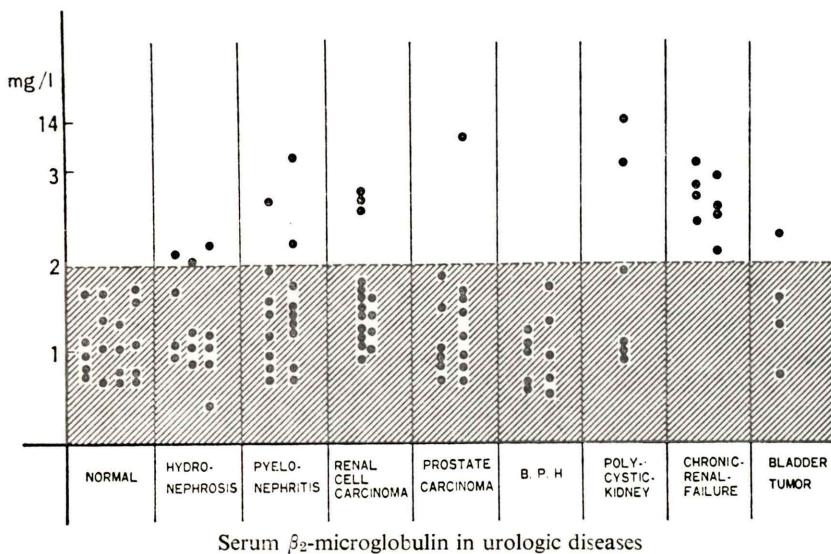
Urinary β_2 -microglobulin in urologic diseases

Fig. 3 Urinary β_2 -microglobulin levels in urogenital diseases and normal levels were shown. Urinary β_2 -microglobulin had not particular significance in every urogenital diseases. But on 14 cases of 16 renal cell carcinomas' patients had tendency of slight raised level of urinary β_2 -microglobulin.

2. 血清中 β_2 -m 値と血清 creatinine 値の相関について

同一症例で、血清中 β_2 -m と血清 creatinine を測定した 38 例について、血清中 β_2 -m 値と血清 creatinine 値との相関を検討した。両者の相関係数は、 $r=0.94$ でよい相関を認めた。さらに crea-

tinine 1.4 mg/dl 以上の慢性腎不全例 9 例の検体に限って相関をみると、相関係数 $r=0.99$ とさらによい相関を認めた (Fig. 4).

3. 尿中 β_2 -m 値と血清 creatinine 値との相関

同一症例 80 例について尿中 β_2 -m 値と血清 creatinine 値との相関を検討した。

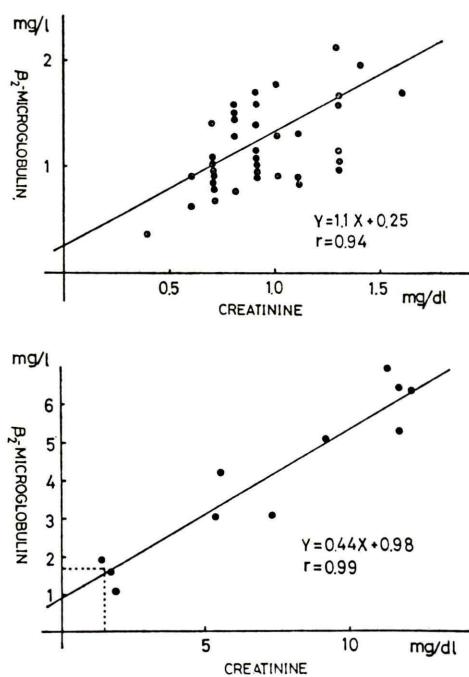


Fig. 4 Correlation between serum β_2 -microglobulin and serum creatinine was examined at cases of normal renal function and renal insufficiency. Serum β_2 -microglobulin levels had good correlation with serum creatinine at both cases.

血清 creatinine 値 1.3mg/dl 以下の場合、相関係数 $r=0.64$, 1.3mg/dl 以上の場合、相関係数 $r=0.81$ でよい相関を認めた (Fig. 5).

4. 尿中 β_2 -m 値と PSP 値との相関

なんらかの腎機能障害を認める14例について、尿中 β_2 -m 値と PSP 値 (60分値) との相関を検討した。相関係数は、 $r=0.87$ 、回帰直線、 $Y=-0.47X+66.73$ と負の相関を認めた (Fig. 6)。

5. 急性腎不全患者の血清および尿中 β_2 -m 値

急性腎不全 2 症例において、その治療中に血清および尿中 β_2 -m 値と血清 creatinine, BUN の経時的变化を測定した。次に症例をあげる。

[症例 1] JA, 61歳、男性、No. 24-3274

膀胱癌の診断で、尿路変向術を施行、術後多剤併用の化学療法を行なった後、乏尿状態になり、急性腎不全の診断のもとに腹膜灌流を行なった。

しかし、腎機能の改善を認めず死亡した症例であ

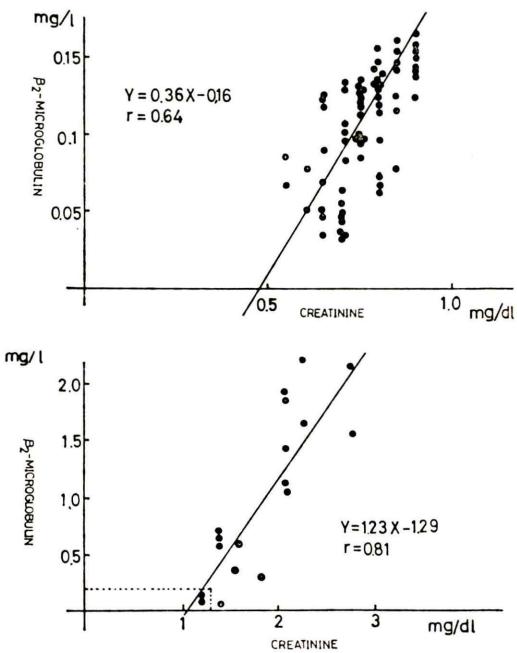


Fig. 5 Correlation between urinary β_2 -microglobulin and serum creatinine was examined at cases of normal renal function and renal insufficiency. Urinary β_2 -microglobulin levels had good correlation with serum creatinine

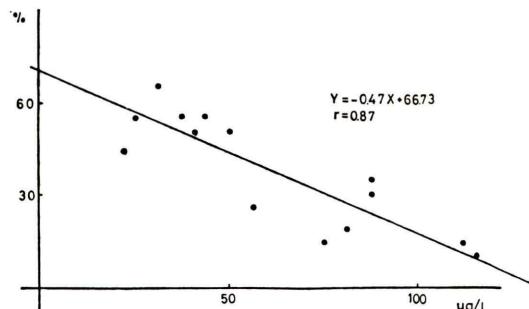


Fig. 6 Correlation between urinary β_2 -microglobulin and PSP was examined. Urinary β_2 -microglobulin levels had good correlation with PSP (60 min).

る (Fig. 7)。尿量が 1,500 ml/day 以上に保たれていた時期は、血清 creatinine: 11mg/dl, BUN: 100 mg/dl 以下であった。乏尿期に入って、血清 creatinine: 15mg/dl, BUN: 105mg/dl となった。腹膜灌流開始 2 日目に、血清 creatinine: 10mg/dl BUN:

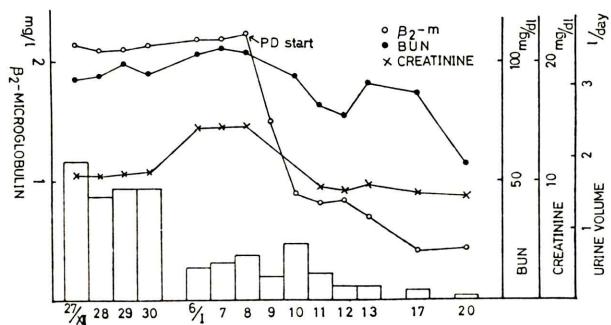


Fig. 7 Variation of β_2 -microglobulin levels, serum creatinine, blood urea nitrogen and urine volume with a case of acute renal failure treated by peritoneal dialysis were shown.

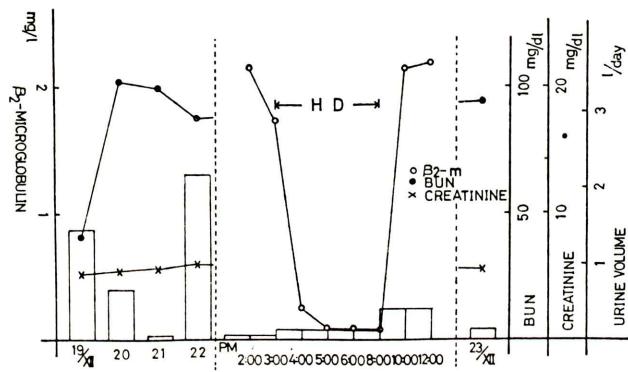


Fig. 8 Variation of β_2 -microglobulin, serum creatinine, blood urea nitrogen and urine volume with a case of acute renal failure treated by hemodialysis were shown.

90mg/dl とやや改善傾向を認めた。尿中 β_2 -m 値は、この改善傾向に一致して低下する傾向を認めた。この値の変化は、(灌流による)腎機能の改善のみならず、腹膜灌流による血清蛋白の漏出が血清中 β_2 -m 値の低下をきたし、尿中 β_2 -m 値に反映したものと考えられる。

[症例 2] KK, 66歳, 男性, No. 28-7400

膀胱癌の診断で、膀胱全摘、回腸導管造設術を施行、術後 2 日目：尿量 670 ml/day, 3 日目：20 ml/day となり、術後急性腎不全と診断し人工透析(HD)を開始した症例である(Fig. 8)。

HD 開始前の血清 creatinine: 5.6 mg/dl, BUN: 88mg/dl が、HD 終了直後は creatinine: 5.6mg/dl, BUN: 94mg/dl となった。HD 施行中に徐々

に利尿がつき、尿中 β_2 -m 値の HD 施行中の経時的変化を測定した。尿中 β_2 -m 値は、HD 開始とともに急激に低下し、2.1 mg/dl が 0.1 mg/dl となつた。しかし、HD 終了後 2 時間で開始前と同様の 2.7 mg/l の高値を示した。 β_2 -m は、分子量 11,800 であるため透析膜を通過するとは考えられず、尿中 β_2 -m 値の低下は、 β_2 -m の透析膜吸着による血清中 β_2 -m 値の低下が尿中 β_2 -m 値低下の原因と推察される。

V. 考 案

測定時に問題となる、検体の pH が β_2 -m 測定値に及ぼす影響については、Wibell, Karlsson らの報告で、pH 5.5 未満においては、 β_2 -m に degreda-

tion が生じて異常低値を示すとされている⁶⁾。われわれの追試の結果も同様であった。しかし、臨床上、血液、尿の pH が 5.5 未満であることはごくまれであり、尿においては、早朝尿をさけて採尿すれば問題ない。

尿中 β_2 -m 値に及ぼす血液混入の影響、すなわち血尿の場合の尿中 β_2 -m 値について、種々の濃度の血尿を調製して検討した結果、血液: 尿が 1:5 以下の場合には、尿中 β_2 -m 値にほとんど影響のないことがわかった。臨床的に血尿と判断できる状態は、尿 1l に対して血液 1.5 ml 以上が混入した場合であり、血液 / 尿が 1/5 となる症例はまれであり、一般的には尿中 β_2 -m 測定にあたって、軽度の血尿は問題にしなくてよいと考えられた。

血清および尿中 β_2 -m 値について、Table 2 のごとく種々の報告があり、われわれの正常18例の測定値は、血清: 0.7~1.5 mg/l、尿: 66~172 μ g/l であった。これは諸家の報告とほぼ一致した^{1,3,10,11)}。

臨床的検討では、種々の泌尿器科疾患を対象とし、疾患特異性について検討してみたが、血清中 β_2 -m 値に関して、明らかな疾患特異性を認めるることはできなかった。腎不全例では、全例で高値を示しており、腎機能をよく反映していると考えた。一方、尿中 β_2 -m 値に関しては、腎細胞癌例、16例中14例、88%に高値を示す傾向があった。他の各疾患にもまれに高値を示す症例があるが、これらの症例では、血清中 β_2 -m 値も明らかに上昇しており、腎機能障害のために尿中 β_2 -m 値が高値を示したものと考えられる。しかし、腎細胞癌症例に関しては、各症例とも、血清中の β_2 -m 値、総腎機能は正常であった。この結果は、Nilsson

(1973)⁴⁾、Ervin (1973)⁵⁾ らの悪性腫瘍患者の血清中 β_2 -m 値が高値を示すとの報告に相反するものであるが、自己免疫疾患、悪性腫瘍患者で血清中 β_2 -m 値の上昇が認められ¹⁵⁾、浸潤度判定の一助となり、悪性腫瘍細胞で β_2 -m の産生が認められたとの報告⁴⁾があることから、尿路悪性腫瘍、特に腎細胞癌において、尿中 β_2 -m 値の上昇は、今後ともさらに検討を重ねる必要があると考える。

血清中 β_2 -m 値と血清 creatinine 値との相関について、Peterson (1969)¹⁾、Ervin (1971)³⁾ らがすでに報告しているように、われわれの結果でもよい相関が認められた。しかし、血清中 creatinine 値が 1.3 mg/dl 以下、すなわち腎機能正常では、その相関性が、腎機能障害例に比べて多少悪い結果であった。

尿中 β_2 -m 値と血清 creatinine 値との相関について、Wibell (1974) らの次のような報告がある。血清 creatinine 値が 1.5 mg/dl 以上になると、血清中 β_2 -m の尿中排泄が著明となり、さらに血清 creatinine 値が上昇し、4.5 mg/dl を越えると、尿細管での再吸収能を越すために尿中排泄が一層著明になる⁶⁾。われわれの結果でも、血清 creatinine 値が 1.3 mg/dl (Jaffe 法) 以下の場合よりも、 β_2 -m の尿中排泄が著明になる血清 creatinine 1.5 mg/dl 以上の場合で、相関係数 $r=0.81$ と良い相関が認められた。

PSP 検査は、conventional な腎尿細管機能検査法の一つであるが、尿細管機能を反映する尿中 β_2 -m 値との相関は興味がもたれるところである。両者の検査法としての精度にはかなりの差があるにしろ、今回のわれわれの結果でも、両者の間に相関係数 $r=0.87$ とよい相関を認めた。

腎不全症例の人工透析中の血清および尿中 β_2 -m 値の変化について、透析前後で血清中 β_2 -m 値の変化は認められないとの報告⁸⁾ や、尿中 β_2 -m 値低下の一つの原因に GFR の上昇が考えられるとの報告^{6,8)} があるため、われわれの測定した透析中の尿中 β_2 -m 値の結果については、今後さらに基礎的な解析が必要と思われる。

今回われわれの経験から、特に腎細胞癌症例に

Table 2 Normal range of serum and urinary β_2 -microglobulin.

	Serum mg/l	Urine μ g/l
Ervin (RIA)	0.8~2.4	5~253
Peterson		
(RIA)	1.2~1.92	23~127
(SRID)	1.2~1.8	0.07~0.11 mg/24h
Kim (RIA)	0.8~1.8	0.03~0.10 mg/24h
Jikei (RIA)	0.7~1.5	66~172

おける尿中 β_2 -m 値の高値、腎不全症例における血清および尿中 β_2 -m 値の変動に大きな興味がもたれたが、今後は、Albumine との比による蛋白尿の原因、部位判定などに関しても、 β_2 -m 測定の臨床的意義を検討したい。

IV. 結 語

- 1) Phadebas β_2 -microtest により尿中 β_2 -m を測定し、日常臨床上、尿 pH、血尿は測定値に影響を及ぼさない。
- 2) 正常例(18例)による血清および尿中 β_2 -m 値は、血清: 0.56~1.48mg/l、尿: 67~173mg/l であった。
- 3) 各種泌尿器科疾患における血清および尿中 β_2 -m 値は、血清に関して腎不全例で全例に上昇を認め、尿中では腎細胞癌16例中14例、88%に上昇の傾向を認めた。
- 4) 血清および尿中 β_2 -m 値は、腎機能障害の程度の一指標となり得る。
- 5) 急性腎不全例で、腹膜灌流、人工透析施行中の尿中 β_2 -m 値は、血清 creatinine, BUN の変化にほぼ並行した。

文 献

- 1) Evrin PE, Peterson PA, Wide L: Radioimmunoassay of β_2 -microglobulin in Human Biological Fluids. Scan J Clin Lab Invest **28**: 439, 1971
- 2) Berggard I, Bearn AG: Isolation and properties of low molecular weight β_2 -globulin occurring in human biological fluids. J Biol Chem **243**: 4095, 1968
- 3) Peterson PA, Evrin P, Berggård I: Differentiation of glomerular, tubular, and normal proteinuria: determinations of urinary excretion of β_2 -microglobulin, albumin, and total protein. J Clin Invest **48**: 1189, 1969
- 4) Nilsson K, Evrin PE, Berggard I, Pontén J: Involvement of Lymphoid and nonlymphoid Cell in the Production of β_2 -Microglobulin- a Homolog of the Contrast Domains of IgG. Nature New Biology **244**: 44, 1973
- 5) Evrin PE, Wibell L: Serum β_2 -Microglobulin in Various Disorders. Clinica Chemica Acta **43**: 183, 1973
- 6) Wibell L, Karlsson A: The Urinary Excretion of β_2 -Microglobulin after the Induction of a Diuresis. —A Sturdy in Healthy Subjects. Section of Nephrology, Medical Clinic, University Hospital and Institute of Medical Chemistry, University of Uppsala, 1974
- 7) Wibell L, Evrin PE, Berggård J: Serum β_2 -microglobulin in renal diseases. Nephron **10**: 320-331, 1973
- 8) 西岡文彦, 谷内 昭, 和田武雄, 他: 血清 β_2 -microglobulin の 2 抗体放射状免疫拡散法による測定と、腎疾患における知見、医学のあゆみ **96**(3): 116-117 1976
- 9) 金 衡仁, 河合 忠: β_2 -microglobulin. 臨床化学 **13**(3): 379-382, 1977
- 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**(2): 62-63, 1976
- 11) 木村正己: β_2 -microglobulin. 臨床化学 **3**(3): 305-316, 1974
- 12) 木村正己: 生体障害の検出法、血清、尿蛋白、総合臨床 **23**(1): 107-116, 1974
- 13) 横山英二, 石藤聖児, 熊本悦明: 血清および尿中 β_2 -microglobulin の研究。日泌尿会誌 **68**(4): 323-336, 1977
- 14) 金井正光, 百瀬 正, 本間達三: 低分子血漿蛋白 (β_2 -microglobulin と Retinol-binding protein) の尿細管再吸収閾値について。医学のあゆみ **104**(6): 372-376, 1978
- 15) 畑 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**(1): 99-103, 1977

Summary

Evaluation of Urinary and Serum β_2 -Microglobulin Levels in Various Urogenital Diseases

Munetoshi YANAGISAWA, Toyohei MACHIDA, Makoto MIKI,
Yukihiko OHISHI, Masataka UEDA and Akira KIDO

Department of Urology, Jikei University School of Medicine

A low molecular weight β_2 -globulin (β_2 -microglobulin MW:11800) occurs in low concentration in urine, serum and other biological fluids. The present clinical application for the measurement of the β_2 -microglobulin is the determination of the glomerular or tubular function in various urogenital diseases.

Method and Materials

β_2 -microglobulin was measured by the Phadebas β_2 -microtest in 111 patients who involved 18 normal cases, 284 samples.

One hundred and eleven patients involved 17 phronephritises, 16 renal cell carcinomas, 14 hydro-nephroses, 14 prostate carcinomas, 10 benign proatae hyperplasias, 6 polycystic kideys, 4 bladder carcinomas and 3 acute renal failures. Urine samples were diluted 5 times and serum serum samples were diluted 120 times before assay. The urine samples adjusted pH 4.0 to 8.0 were measured separately and samples of the various grade hematuria were measured.

Result and Conclusion

When urinary pH was below 5.5 the β_2 -microglobulin levels were considerably low by the degredation. Urinary β_2 -microglobulin levels were not influenced by the hematuria upto 1/5 volume

percent. The mean value of normal urinary and serum samples were $119.9\mu\text{g/l}$ and $1068.2\mu\text{g/l}$ respectively. Serum and urinary β_2 -microglobulin had good correlation with serum creatinine ($r=0.938$, $r=0.854$), but not so good with blood urea nitrogen ($r=0.694$). At several cases of renal insufficiency, serum and urinary β_2 -microglobulin had more good correlation with serum creatinine than the cases of normal renal function.

In this series, the serum β_2 -microglobulin had not particular significance in every urogenital diseases that had normal renal function, but in renal insufficiency, the serum and urinary β_2 -microglobulin levels increased extremly. By the cases of peritoneal dialysis, urinary β_2 -microglobulin levels had a pararel changes to serum creatinine and blood urea nitrogen.

By the cases of hemodialysis, same change of urinary β_2 -microglobulin levels were observed. On 14 cases of 16 renal cell carcinomas patients, the urinary β_2 -microglobulin levels increased slightly and had tendency of slight raised level of serum β_2 -microglobulin.

Key words: β_2 -microglobulin, Serum and urinary, Urogenital diseases