

β_2 -microglobulin の測定値に関する研究

第 3 報

正常婦人と妊娠後半期の妊婦の尿中 β_2 -microglobulin の比較について

岡山大学医学部公衆衛生学教室（指導：緒方正名教授）

柚 木 英 二

（昭和54年10月27日受稿）

Key words: β_2 -microglobulin

尿

妊婦

緒 方

β_2 -microglobulin（以下 β_2 -MGと略す）は1968年 Berggard 等により尿から単離された分子量11,800, 100個のアミノ酸残基をもつ1本のポリプチド鎖で構成されている¹⁾²⁾。

β_2 -MG は糸球体を容易に通過し尿管でほとんど再吸収される³⁾。尿管疾患ではその再吸収が減少し尿中に β_2 -MG が多量出現するので糸球体性蛋白尿と尿管性蛋白尿の識別に応用される⁴⁾。このため尿管型障害である Fanconi 症候群, 慢性カドミウム中毒, wilson病, 骨髄腫腎, 移植腎患者の尿中に β_2 -MG が増加することがすでに報告されている⁵⁾⁶⁾。

又尿中 β_2 -MG の測定値については外国人の例として Evrinら⁷⁾⁸⁾ の成績及び日本人のそれの木村⁹⁾, 年令別分布を調べた斉藤⁹⁾, 日衛島¹⁰⁾, 高杉¹¹⁾, 園部¹²⁾, 喜多村¹³⁾ らの報告がある。

そして50才以上の高年令者の尿中測定値については野見山ら¹⁴⁾ の報告がある。

又 Cejka ら¹⁵⁾ は妊婦の血清中の β_2 -MG は妊娠の進行とともにわずかに上昇傾向を示し分娩後漸減することを報告している。

しかしながら尿中 β_2 -MG 量について妊婦と正常婦人を比較した報告はないようである。

筆者は妊娠6ヶ月以上の妊婦の尿中 β_2 -MG 量, クレアチニン量及びカドミウム量を測定して測定値の解析を行った。

その成績を報告する。

実 験 方 法

妊娠後期（妊娠6ヶ月以上）の妊婦及び正常婦人の各13例について尿試料を採取した。尿試料は食後2時間以上を経過して激しい運動負荷のない状態で採尿した。採取尿はただちに尿蛋白（最低蛋白定量感度30mg/100ml）、糖、ウロビリノーゲンをウリス・コンピステックス（エームス製）で測定してすべての項目が陰性のものを試料とした。

また尿比重は D-Z 型 II 蛋白計（共榮製作所 K.K.）を用いて測定した。pH 5.5以下のものについては 0.5M NaOHを用いて pH5.5~7.5に調整した後ただちに-20℃に凍結保存した。

クレアチニンの測定は Jaffe 法による Wako-CO製クレアチニン・テストを用いて測定した。

β_2 -MG は Radioimmunoassay 法（Phadebas β_2 -micro Test, 塩野義製）により測定した。

カドミウムは原子吸光度計（パーキンエルマー HGA-2100 型, フレームレス・アトマイザー）を用いて測定した。

結 果

妊婦（妊娠6ヶ月以上）と正常婦人の各人の尿中 β_2 -microglobulin 実測値及び β_2 -MG 尿比重補正值（補正比重値1.024）、(β_2 -MG/CT)比, カドミウム及びカドミウム尿比重補正值, および各々の対数変換値の平均値, 不偏分散, 標準偏差を表-1, 表-2に示す。

また妊婦と正常婦人の尿中 β_2 -MG 実測値及びその

表1. 妊娠後半期の妊婦の尿中 β_2 -MG, クレアチニン, カドミウムの測定値 ($\mu\text{g}/1$)

	年齢	妊娠月数	β_2 -MG	$\log(\beta_2\text{-MG})$	$\beta_2\text{-MG}/\text{SG}$	$\log\left(\frac{\beta_2\text{-MG}}{\text{SG}}\right)$	$\left(\frac{\beta_2\text{-MG}}{\text{CT}}\right) \times 10^4$	$\log\left(\frac{\beta_2\text{-MG}}{\text{CT}}\right)$	Cd	$\log(\text{Cd})$	Cd/SG	$\log(\text{Cd}/\text{SG})$
1	26	6	426	2.629	393	2.594	3.00	0.477	—	—	—	—
2	25	6	197	2.294	197	2.294	2.14	0.330	1.86	0.270	1.86	0.270
3	31	7	407	2.610	391	2.592	3.91	0.592	2.18	0.338	2.09	0.320
4	24	7	354	2.549	315	2.498	3.06	0.486	0.55	-0.260	0.49	-0.310
5	29	7	90	1.954	108	2.033	1.10	0.041	0.38	-0.420	0.46	-0.337
6	27	8	659	2.819	791	2.898	7.46	0.873	0.80	-0.097	0.96	-0.018
7	28	8	533	2.727	492	2.692	3.76	0.575	1.33	0.124	0.12	-0.910
8	26	8	1010	3.004	1054	3.023	6.02	0.780	—	—	—	—
9	29	8	498	2.697	323	2.509	3.08	0.489	—	—	—	—
10	30	9	120	2.097	288	2.459	4.00	0.602	0.35	-0.456	0.84	-0.076
11	26	10	170	2.230	163	2.212	1.09	0.037	—	—	—	—
12	25	10	38	1.580	130	2.114	1.35	0.130	0.50	-0.301	1.71	0.233
13	25	10	840	2.934	826	2.917	10.5	1.02	0.85	-0.071	0.82	-0.086
m			411	2.470	421	2.528	3.88	0.495	0.978	-0.097	1.039	-0.102
真数換算値				295		337		3.13		0.80		0.791
U			297	0.417	295	0.306	2.71	0.303	0.667	0.290	0.689	0.385
真数換算値				2.61		202		2.00		1.95		2.43
S.D			286	0.401	284	0.294	2.61	0.291	0.629	0.274	0.650	0.363
真数換算値				2.52		1.97		1.95		1.88		2.31

β_2 -MG: β_2 -microglobulin 測定値 β_2 -MG/SG: β_2 -microglobulin 尿比重補正值 (比重補正值 1.024) (比重補正值 1.024)
 $\log(\beta_2\text{-MG})$: β_2 -microglobulin 測定値の対数変換値 $\log(\beta_2\text{-MG}/\text{SG})$: β_2 -microglobulin 尿比重補正值対数変換値
 $\log(\text{Cd})$: Cd 測定値の対数変換値 Cd/SG: カドミウム尿比重補正值 (比重補正值 1.024)
 $\log(\text{Cd}/\text{SG})$: カドミウム尿比重補正值対数変換値 ($\beta_2\text{-MG}/\text{CT}$): (β_2 -microglobulin/creatinine)比 $\times 10^4$
 $\log(\beta_2\text{-MG}/\text{CT})$: {(β_2 -microglobulin/creatinine)比 $\times 10^4$ } の対数変換値

表2. 正常婦人の尿中 β_2 -MG, クレアチニン, カドミウムの測定値 ($\mu\text{g}/1$)

	年齢	β_2 -MG	$\log(\beta_2\text{-MG})$	$\beta_2\text{-MG}/\text{SG}$	$\log\left(\frac{\beta_2\text{-MG}}{\text{SG}}\right)$	$\left(\frac{\beta_2\text{-MG}}{\text{CT}}\right) \times 10^4$	$\log\left(\frac{\beta_2\text{-MG}}{\text{CT}}\right)$	Cd	$\log(\text{Cd})$	Cd/SG	$\log(\text{Cd}/\text{SG})$
1	20	100	2.000	88.9	1.949	0.980	-0.009	0.49	-0.310	0.44	-0.357
2	21	112	2.049	117	2.068	0.824	-0.084	1.51	0.179	1.58	0.199
3	21	103	2.013	70.6	1.849	0.543	-0.265	0.88	-0.056	0.60	-0.222
4	21	192	2.283	154	2.188	1.05	0.021	1.98	0.297	1.58	0.199
5	21	88	1.944	62.1	1.793	0.463	-0.334	1.84	0.265	1.30	0.114
6	21	111	2.045	74.0	1.869	0.471	-0.327	1.37	0.137	0.91	-0.041
7	21	161	2.207	96.6	1.985	0.572	-0.243	1.88	0.274	1.13	0.053
8	21	106	2.205	106	2.025	0.964	-0.016	0.21	-0.678	0.21	-0.678
9	21	97	1.987	86.2	1.936	0.865	-0.063	0.34	-0.469	0.30	-0.523
10	21	89	1.949	68.9	1.838	0.459	-0.338	1.43	0.155	1.11	0.045
11	22	188	2.274	150	2.177	0.987	-0.006	0.79	-0.102	0.63	-0.201
12	21	92	1.964	69	1.839	0.611	-0.214	1.61	0.207	1.21	0.083
13	21	124	2.093	96	1.982	0.889	-0.051	0.74	-0.131	0.57	-0.244
m		120	2.078	95.3	1.96	0.744	-0.148	1.16	-0.018	0.890	-0.212
真数換算値			120		91.2		0.711		0.959		0.614
U		36.3	0.123	29.9	0.128	0.228	0.140	0.613	0.310	0.465	0.278
真数換算値			1.33		1.34		1.38		2.04		1.90
S.D		34.9	0.118	28.7	0.122	0.219	0.135	0.589	0.298	0.447	0.267
真数換算値			1.31		1.32		1.36		1.99		1.85

β_2 -MG: β_2 -microglobulin 測定値 β_2 -MG/SG: β_2 -microglobulin 尿比重補正值 (比重補正值 1.024)
 $\log(\beta_2\text{-MG})$: β_2 -microglobulin 測定値の対数変換値 $\log(\beta_2\text{-MG}/\text{SG})$: β_2 -microglobulin 尿比重補正值対数変換値
 $\log(\text{Cd})$: Cd 測定値の対数変換値 Cd/SG: カドミウム尿比重補正值 (比重補正值 1.024)
 $\log(\text{Cd}/\text{SG})$: カドミウム尿比重補正值対数変換値 ($\beta_2\text{-MG}/\text{CT}$): (β_2 -microglobulin/creatinine)比 $\times 10^4$
 $\log(\beta_2\text{-MG}/\text{CT})$: {(β_2 -microglobulin/creatinine)比 $\times 10^4$ } の対数変換値

尿比重補正值 (補正比重値1.024), (β_2 -MG/クレアチニン) 比, カドミウム及びその尿比重補正值及び各々の対数変換値について母分散の検定を行った。その結果を表-3に示す。

一方カドミウムおよび尿比重補正值及び各々の対数変換値では妊婦と正常婦人の母分散に有意の差は認められなかったので平均値の差の検定は t 検定法により β_2 -MG 実測値および尿比重補正值, (β_2 -MG/クレ

表3. 妊娠後期の妊婦と正常婦人の尿中成分の母分散の検定 ($\mu\text{g/l}$)

	β_2 -MG	$\log(\beta_2\text{-MG})$	$\beta_2\text{-MG/SG}$	$\log(\beta_2\text{-MG/SG})$	$(\beta_2\text{-MG/CT})\times 10^4$	$\log(\beta_2\text{-MG/CT})$	Cd	$\log(\text{Cd})$	Cd/SG	$\log(\text{Cd/SG})$
U ₁	300	0.417	295	0.309	2.71	0.303	0.667	0.290	0.689	0.385
U ₂	36.3	0.118	29.9	0.128	0.228	0.140	0.613	0.310	0.465	0.278
F	68.3	12.5	97.3	5.82	141	4.68	1.18	1.14	2.28	1.92
P	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01				
test	W	W	W	W	W	W	t	t	t	t

β_2 -MG: β_2 -microglobulin 測定値
 $\log(\beta_2\text{-MG})$: β_2 -microglobulin 測定値の対数変換値
 $\beta_2\text{-MG/SG}$: β_2 -microglobulin 尿比重補正值 (比重補正值1.024)
 $\log(\beta_2\text{-MG/SG})$: β_2 -microglobulin 尿比重補正值対数変換値
 $(\beta_2\text{-MG/CT})$: (β_2 -microglobulin/creatinine) 比 $\times 10^4$
 $\log(\beta_2\text{-MG/CT})$: $\{(\beta_2\text{-microglobulin/creatinine})\text{比}\times 10^4\}$ の対数変換値
 $\log(\text{Cd})$: Cd 測定値の変換値
Cd/SG: カドミウム尿比重補正值 (比重補正值1.024)
 $\log(\text{Cd/SD})$: カドミウム尿比重補正值対数変換値
U₁: 妊娠後期妊婦の不偏標準偏差
U₂: 正常婦人の不偏標準偏差
W: Welch-test t: t-test

表4. 妊娠後半期の妊婦と正常婦人の尿中 β_2 -MG, クレアチニン, カドミウムの平均値差の検定

	β_2 -MG	$\log(\beta_2\text{-MG})$	$\beta_2\text{-MG/SG}$	$\log(\beta_2\text{-MG/SG})$	$(\beta_2\text{-MG/CT})\times 10^4$	$\log(\beta_2\text{-MG/CT})$	Cd	$\log(\text{Cd})$	Cd/SG	$\log(\text{Cd/SG})$
t	3.64	3.37	4.12	6.34	4.33	7.22	-0.66	-0.604	0.607	0.138
自由度	1.24	14.1	12.2	15.97	12.2	16.9	20	20	20	20
P	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01				

β_2 -MG: β_2 -microglobulin 測定値
 $\log(\beta_2\text{-MG})$: β_2 -microglobulin 測定値の対数変換値
 $\beta_2\text{-MG/SG}$: β_2 -microglobulin 尿比重補正值 (比重補正值1.024)
 $\log(\beta_2\text{-MG/SG})$: β_2 -microglobulin 尿比重補正值対数変換値
 $(\beta_2\text{-MG/CT})$: (β_2 -microglobulin/creatinine) 比 $\times 10^4$
 $\log(\beta_2\text{-MG/CT})$: $\{(\beta_2\text{-microglobulin/creatinine})\text{比}\times 10^4\}$ の対数変換値
 $\log(\text{Cd})$: Cd 測定値の対数変換値
Cd/SG: カドミウム尿比重補正值 (比重補正值1.024)
 $\log(\text{Cd/SG})$: カドミウム尿比重補正值対数変換値

アチニン) 比, 各々の対数変換値で妊婦と正常人の母分散に統計学的有意差が認められたので妊婦と正常人の平均値の差の検定を Welch の検定法により行った。

妊婦と正常婦人の尿中 β_2 -MG, 実測値及びその尿比重補正值, (β_2 -MG/CT) 比, カドミウム及びその尿比重補正值と各々の対数変換値の平均値の差の検定を行いその結果を表4に示す。

妊婦と正常婦人の β_2 -MG 実測値および尿比重補正值, (β_2 -MG/CT) 比およびそれぞれの対数変換値では統計学的に有意の差が認められた ($P < 0.01$). 正常婦人と妊婦のカドミウムおよびその比重補正值, それぞれの対数変換値では平均値の差は認められなかった。

考 案

先天性尿細管障害やカドミウム中毒による尿中 β_2 -MG の排泄量が著しく増加することはすでに明らかである。

今回筆者が検体を採取した妊婦及び正常婦人の尿中カドミウム量はそれぞれ $0.35 \sim 2.18 \mu\text{g/l}$, $0.21 \sim 1.98 \mu\text{g/l}$ であり土屋¹⁶⁾の東京都の住民 (5才~35才) の測定結果 $0.5 \sim 2.0 \mu\text{g/l}$ と比較して両検体ともに正常値の範囲内であった。

また妊娠月数と血中 β_2 -MG の関係は妊娠月数とともに増加する¹⁵⁾といわれており, 妊娠にともなう腎機能の変化と関係があると考えられる。

今回の成績では妊婦の尿中に β_2 -MG の増加が認められた。 β_2 -MG は近位尿細管の変化に極めて鋭敏に反応すると言われている妊娠後半期の腎機能変化

に関しては本研究では正確な機能診断 (% TRP など) が行われていないので今後臨床的な診断のついたものについて β_2 -MG 測定値について検討を加える必要があると考える。

結 論

妊娠後半期の妊婦, 正常婦人ともに尿蛋白(最低蛋白定量感度 30 mg/100ml), 糖, ウロビリノーゲンをウリス・コンビステックスの測定ですべての項目で陰性を示す検体についてのみ検討を行った。

尿中 β_2 -MG の測定を行い以下の成績を得た。

1) 妊娠後半期妊婦の尿中 β_2 -MG の実測値および尿比重補正值は正常婦人に比して統計的に有意に高い値を示した。

2) 妊娠後半期妊婦の尿中 β_2 -MG の実測値および尿比重補正值の対数変換値は正常婦人に比較して統計的に有意に高い値を示した。

謝 辞

本論文を作成するにあたって御指導を賜った緒方正名教授に心より謝辞を申し上げます。また試料採取にあたり御助力下さった倉敷成人病予防センター吉岡保先生に心より謝辞を申し上げます。

文 献

1. Berggard, I. and Bearn, A.G.: Isolation and properties of a low molecular weight β_2 -globulin occurring in human biological fluids. *J. Biol. Chem.* **243**, 4095-4103, 1968.
2. Karlsson, A.F.: Physical properties of β_2 -microglobulin. *Immunochemistry* **11**, 111-114, 1974.
3. Brauman, H.: β_2 -microglobulin. *Acta Clinica Belgica.* **31**, Suppl. 8, 3-4, 1976.
4. Peterson, P.A., Evrin, P.E., and 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.
5. Kimura, M. and Uehara, K.: β_2 -microglobulin levels in some diseases. *Ind. Health.* **14**, 81-86, 1976.
6. Wibell, L., Evrin, P.E., and Berggard, I.: Serum β_2 -microglobulin in renal diseases. *Nephron* **10**, 320-331, 1973.
7. Evrin, P.E., Peterson, P.A., Wide, L. and Berggard, I.: Radioimmunoassay of β_2 -microglobulin in human biological fluids. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* **28**, 439-443, 1971.
8. Evrin, P.E. and Wibell, L.: The serum levels and urinary excretion of β_2 -microglobulin in apparently healthy subject. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* **29**, 69-74, 1972.
9. 齊藤寛, 鄧 卓三, 有川卓, 齊藤喬雄, 吉山隆, 吉永馨: カドミウム環境汚染地域住民の尿 β_2 -microglobulin 濃度一対照群との年齢別の比較, *医学のあゆみ*, **102**, 751-753, 1977.
10. 日衛島禎介, 清野佳紀, 下辻常介, 藪内百治, 高木宏, 石井経康, 古堅裕彦: 小児期の腎疾患における血中および尿中 β_2 -ミクログロブリン測定の意味, *小児科臨床別冊*, **30**, 143, 1977.
11. 高杉昌幸, 廣田達哉, 長谷川治, 木村耕太郎, 坂本茂, 井林博: 血中および尿中 β_2 -microglobulin の臨床

- 的研究—Radioimmunoassayによる基礎的検討—, *Radioisotopes* 26, 46-49, 1977.
12. 園部昌彦：尿細管性蛋白尿に関する臨床的ならびに実験的研究，一低分子量蛋白の動態を中心として—，東京慈恵会医科大学雑誌 91, 1-17, 1976.
 13. 喜多村正次：カドミウム汚染地区住民ならびに対照地区住民の尿中 β_2 -microglobulin 濃度，昭和51年度食品衛生調査研究報告書13-27, 1976.
 14. 野見山一生，世取山守，野見山紘子：昭和51年度食品衛生調査研究報告書 34-39, 1976.
 15. Cejka, J., Van Nieuwkoop, J.A., Mood, D.W., Kithier, K. and Radl: β_2 -microglobulin in human colostrum and milk: effect of breast feeding and physicochemical characterization. *Clin. Chem. Acta* 67, 71-78, 1976.
 16. Tsuchiya, K., Seki, Y. and Sugita, M.: Friberg, L., Piscator, M., Nordberg, G.F. and Kjellstrom, T 環境中のカドミウム—その汚染と生体影響 (木村正己訳), 医歯薬出版, 東京, 120-121, 1975.

Studies on β_2 -microglobulin in human beings
Report 3. Comparison of β_2 -microglobulin levels in the urine
of healthy and pregnant women

Eiji YUNOKI

Department of Public Health, Okayama University Medical School

(Director : Prof. M. Ogata)

Urinary levels of β_2 -microglobulin in healthy non-pregnant and pregnant women were determined. None of the women showed urinary protein, urinary glucose or urobilinogen. The results were:

1. The actual amount of urinary β_2 -microglobulin, the amount corrected for specific gravity (1.024), and β_2 -microglobulin/creatinine ratios were significantly higher in pregnant women than in non pregnant women.
2. The logarithms of corrected urinary β_2 -microglobulin levels were significantly higher in pregnant women than in non-pregnant women.