

β_2 -microglobulin の測定値に関する研究

第 1 報

高校生の血清 β_2 -microglobulin 値の分布型と統計値 及び尿中 β_2 -microglobulin の測定値について

柚 木 英 二

岡山大学医学部公衆衛生学教室 (指導: 緒方正名教授)

(昭和54年10月27日受稿)

Key words: β_2 -microglobulin

尿・人血清

人血清の統計値

緒 言

β_2 -microglobulin (以下 β_2 -MG と略す) は分子量11,800,100個のアミノ酸残基から成り, Stokes radius 15Åのポリペプチド鎖をもっている¹⁾. その機能は不明な点が多いがそのアミノ酸配列が IgG (Eu) の constant domainと類似しており²⁾, また HLA 抗原の small substance と同一であり³⁾, リンパ球で産生され有核細胞表面に局在⁴⁾していることが明らかになるにつれてその免疫学的役割が注目されている. また血中 β_2 -MG は 1~2 mg/l であり血漿蛋白の約 1/50,000 の微量ではあるが尿, 髄液等の各種体液や分泌液中に広く存在する⁵⁾. また血中 β_2 -MG の増加はリンパ増殖性疾患, 悪性腫瘍, 自己免疫疾患等で上昇する場合が注目されている. 一方において公衆衛生領域において尿中 β_2 -MG の上昇はカドミウム中毒との関係において注目されている.

一般には血中 β_2 -MG 濃度の変化は腎糸球体の機能と関係し尿中 β_2 -MG 濃度は近位細尿管の機能変化と関係があるといわれている. 外国人の血中 β_2 -MG 測定値については, Evrin⁶⁾, Jonasson⁷⁾らの報告, また日本人のそれについては高杉⁸⁾, 池窪⁹⁾, 木村¹⁰⁾, 原田¹¹⁾, 辰巳¹²⁾, 等の成績があるがすべて正規分布を仮定して算術平均値と標準偏差により結果を示している. しかしながら諸家の度数分布には分布型の歪みの研究はなく分布型を検討する必要があると考えられる.

分布の型のあてはめを行うに際して使用する試料の基準としては(1)同一環境及び(2)年令層が同一で(3)

尿に異常のないものであり, この基準を満足する多数例により統計解析する必要がある. しかしながら β_2 -MG の定量は極めて高価であるという制限がある.

1) 今回の β_2 -MG の統計解析にあたり母集団の分布の型のあてはめの検討, 2) 分布の母数(平均値, 標準偏差等)の推定を行った.

筆者は岡山県内の高校生徒について血中 β_2 -MG の分布の型のあてはめについて検討を行うことともに測定値の解析を行った. また高校生の尿中 β_2 -MG の測定値を求めた. その成績をここに報告する.

実験方法

1. 血清の採取及び保存

岡山県内の高校生 112 名 (16~17才) を対象として, 肘静脈より採血し遠沈後ただちに -20°C に凍結保存した.

2. 尿の採取及び保存

高校生18名の尿を採取しただちにウリスコンピステックス (エームス製) で蛋白 (最低蛋白定量感度 30mg/100ml), 糖, ウロビリノーゲンを測定した. D-Z型II蛋白計 (共栄製作所K.K.) を用いて屈折率より尿比重を測定した. 測定後ただちに pH を測定し pH=5.5 以下の試料は NaOH (0.5N) 溶液を用いて pH=5.5 以上として -20°C に凍結保存した.

3. β_2 -MG の測定

-20°C に凍結保存した試料を解冻後ただちに Phadebas β_2 -micro Test (塩野義製) キットを用いて Radioimmunoassay により測定⁶⁾ した.

実験結果

1. 血中 β_2 -MG の分布の型と統計値

16~17才の男子高校生 112 名について血中 β_2 -MG の実測値及び対数変換値の度数分布図を図-1 に示す。

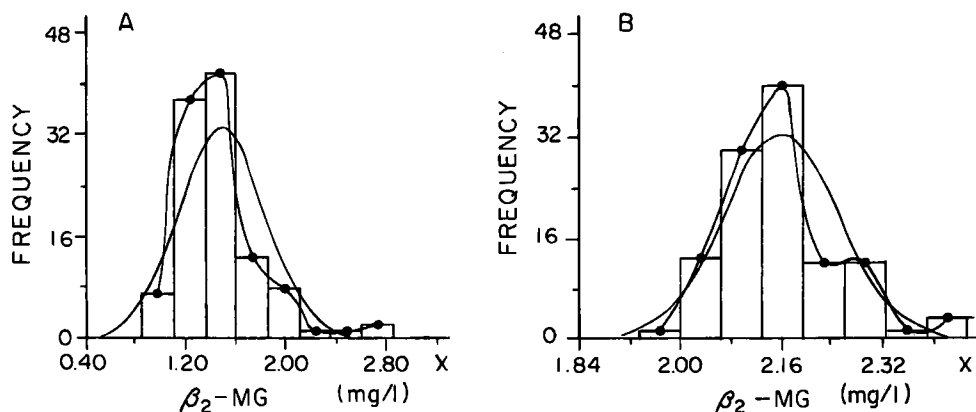


図-1 血清中 β_2 -microglobulin の度数分布図
A: 実測値 (x), B: 対数変換値 ($2 + \log x$)

これらの分布の正規分布への適合性を χ^2 検定法により検定した。その結果実測値の分布は正規分布との間に統計学的に有意の差が認められ正規分布のあてはめが適当ではなかった ($P < 0.05$)。

測定値の対数変換値の分布では正規分布との間に統計学的有意差は認められなかった。 ($P > 0.05$)。従って血中 β_2 -MG の分布は χ^2 検定によれば正規分布よりも対数正規分布がより妥当であると考えられる。次いで対数正規分布の1つの変形である $\log(x-c)$ 分布の正規分布へのあてはめについて検討した。また C (定数) の決定は増山¹³⁾の差分図法により $C=0.87$ を得た。 $\log(x-0.87)+2$ の度数分布を図-2 に示す。 (2 は第 1 象限に示すためにもとの測定値を100倍して対数変換した)

また実測値 (x), 対数変換値 ($2 + \log x$) 及び同 $[2 + \log(x-0.87)]$ をそれぞれ正規確率紙にプロットしたものを図-3 に示す。

図-3 に示した如く、正規確率紙上で実測値 (x) とすれば、対数変換値 ($2 + \log x$) 対数変換値 $[2 + \log(x-0.87)]$ の順に確率紙上にプロットした点の直線性の範囲が次第に大きくなる。すなわち $[2 + \log(x-0.87)]$ が 3 種類の中ではあてはめの式として標準正規分布に最も近いことを示している。

実測値 (x), 対数変換値 ($\log x$) の平均値 (m),

標準偏差 (SD), $m \pm SD$, $m \pm 2SD$, 5%棄却限界値及び95%信頼限界値を表-1 に示す。

高校生の血清中 β_2 -MG 測定値は対数正規分布として平均 (m) 0.158 mg/l (真数換算値: 1.44 mg/l), 標準偏差 (SD) を用いた $m \pm 2SD$ は $-0.018 \sim 0.334 \text{ mg/l}$ (真数換算値: $0.96 \sim 2.16 \text{ mg/l}$) であり95%信

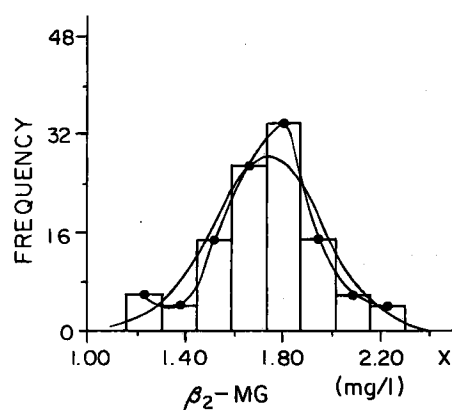


図-2 血清中の β_2 -microglobulin の度数分布図
[$2 + \log(x-0.87)$]

頼限界値は $0.142 \sim 0.175 \text{ mg/l}$ (真数換算値: $1.39 \sim 1.50 \text{ mg/l}$), 5%棄却限界は $-0.019 \sim 0.335 \text{ mg/l}$ (真数換算値: $0.957 \sim 2.16 \text{ mg/l}$) を得た。

2. 尿中 β_2 -MG の統計値

高校生 (16~17才) 18名の β_2 -MG の実測値, 尿比重補正值 (補正比重値1.024) は表-2 に示すとおりである。尿中 β_2 -MG の濃度分布は対数分布と仮定されているので対数正規分布とみなして算出した値

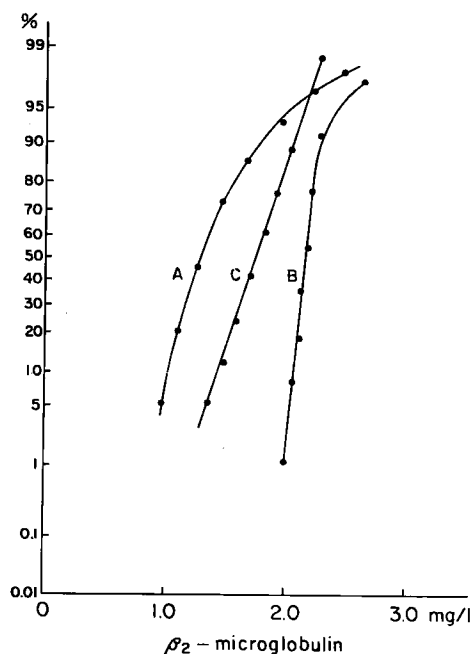


図-3 血清中 β_2 -microglobulin の分布
 A: x = 実測値 B: x = 対数変換値: $(2 + \log x)$
 C: x = 増山にもとづく値: $(2 + \log(x - 0.87))$

は実測対数分布として平均値 (m): $2.114\mu\text{g/l}$ (真数換算値: $130\mu\text{g/l}$), 標準偏差 (SD): $0.179\mu\text{g/l}$ (真数変換値: $1.51\mu\text{g/l}$), 95%信頼限界値は $2.023 \sim 2.205\mu\text{g/l}$ ($105 \sim 160\mu\text{g/l}$)であった。また尿比重補正対数分布として平均値 (m): $2.049\mu\text{g/l}$ (真数換算値 $1.45\mu\text{g/l}$), 標準偏差 (SD): $0.162\mu\text{g/l}$ (真数

換算値 $1.45\mu\text{g/l}$)95%信頼限界値: $1.966 \sim 2.132\mu\text{g/l}$ (真数換算値 $92.5 \sim 136\mu\text{g/l}$)を示した。

考 案

血清中の β_2 -MG について Evrin等⁵⁾ は男性 5 名, 女性 5 名 (正常人) について $1.5 \pm 0.4\text{mg/l}$ (m \pm SD) 即ち $1.1 \sim 1.9\text{mg/l}$ の範囲であり, 木村¹⁰⁾ は成人血清中の β_2 -MG 濃度は $1.3 \sim 1.5\text{mg/l}$ (m \pm SD) と述べている。高杉⁸⁾ の一過性ないし体位性蛋白のある大学生 38 名については $0.57 \sim 1.31\text{mg/l}$ ($0.94 \pm 0.37\text{mg/l}$), 池窪⁹⁾ らは正常者 27 名について $1.3 \pm 0.3\mu\text{g/ml}$ (m \pm SE) と述べているが年齢は明らかでない。

原田¹¹⁾ らは 20 才 ~ 51 才の男性 51 名の値は $1.3 \pm 0.3\text{mg/l}$ (m \pm SD) であり辰巳¹²⁾ らは 19 才 ~ 60 才 (平均 31 才) の 36 名 (男性 12 名, 女性 24 名) の値は $1.04 \pm 0.36\mu\text{g/ml}$ (m \pm SD) であると述べている。

Evrin等⁵⁾ は血清中の β_2 -MG は加齢とともにやや増加すると述べているが辰巳¹²⁾ 及び喜多村¹⁵⁾ と加齢とともに上昇の傾向を示していると述べている。しかし現在までの実測値はいずれも正規分布を仮定した算術平均値について検討されており, 分布の型のあてはめについて言及した報告はない。

今回の血中 β_2 -MG の測定は 16 才 ~ 17 才の男子高生に限定されているのでは均一母集団と考えられる。その正規分布のあてはめについては定性的には正規確率紙により, また定量的には χ^2 検定による正規分布の適合性の検定を行った。その結果血中 β_2 -MG の濃度分布は対数正規分布として解析した方が妥当と考えられた。今後血中 β_2 -MG の年齢別分布

表 1. 血清中の β_2 -microglobulin 濃度 (mg/l)

	m	m \pm SD	m \pm 2SD	95%信頼限界	5%棄却限界
					下限値・上限値
実測値* (x)	1.47	1.14-1.80	0.81 - 2.13	1.41 - 1.53	0.81 · 2.13
対数変換値 ($\log x$)	0.158	0.07-0.246	-0.018-0.334	0.142-0.175	-0.019 · 0.335
真数換算値	1.44	1.18-1.76	0.96 - 2.16	1.39 - 1.50	0.96 · 2.16
増山にもとづく値 ($2 + \log(x - 0.87)$)	1.73	1.51-1.95	1.29 - 2.17	1.69 - 1.77	1.30 · 2.16
真数換算値	1.41	1.19-1.76	1.06 - 2.35	1.36 - 1.46	1.07 · 2.32

N=112 m: 平均値 SD: 標準偏差
 * 正規分布仮定値

表2. 高校生の尿中 β_2 -microglobulin 測定値 ($\mu\text{g/l}$)

	分布型	m	SD	m \pm 2SD	95%信頼限界	5%棄却限界
						下限値・上限値
実測値	正規分布	142	62.3	17.4-26.7	110-174	3.0・281
	対数分布	2.114	0.179	1.758-2.472	2.023-2.205	1.715・2.513
	真数換算値	130	1.51	57.3-296	105-160	51.9・326
尿比重補正值	正規分布	121	50.3	20.4-222	95.2-146.8	9.0・233
	対数分布	2.049	0.162	1.725-2.373	1.966-2.132	1.698・2.400
	真数換算値	112	1.45	53.1-236	92.5-136	49.9・251

N=18 m: 平均値 SD: 標準偏差

を求めるには対数正規分布とみなして統計処理するのが妥当と考えられる。他の年齢層についても今後検討の予定である。

また10代の尿中 β_2 -MG 値はウリスコンビスティクスを用いて蛋白(最低蛋白定量感度30mg/100ml), 糖, ウロビリノーゲンの測定値がすべて陰性のものについてのみ測定を行った。

その測定値は2.11 $\mu\text{g/l}$ (真数換算値:130 $\mu\text{g/l}$)の値を示した。

今回もちいた高校生の尿中(β_2 -MG/クレアチニン)比は対数正規分布するとして計算した場合2.013 $\mu\text{g/g}$ クレアチニン(真数変換値:102 $\mu\text{g/g}$ クレアチニン)であって斎藤の報告した値とほぼ一致した。しかし彼の報告には実測値と比重補正值については述べていない。

結 論

日本人の正常男子高校生112名の血清について β_2 -MGを測定して分布の型と統計値および正常男子高校生18名の尿中 β_2 -MGを測定して以下の結果を得た。

1. 血清中の β_2 -MGの分布の型は χ^2 検定により正規分布型よりも対数正規分布型に近い値を示した。
2. 分布の型は対数正規分布のそれとして, 平均(m): 0.158mg/l(真数換算値1.44mg/l) m \pm 2SD(標準偏差): -0.018~0.334mg/l(真数換算値: 0.96~2.16mg/l), 5%棄却限界値: -0.019・0.335mg/l(真数換算値: 0.957・2.16mg/l), 95%信頼限界値: 0.142~0.175mg/l(真数換算値: 1.39~1.50mg/l)を示した。
3. 尿中 β_2 -MG測定値は対数正規分布のそれとして平均値(m): 2.11 $\mu\text{g/l}$ (真数換算値: 130 $\mu\text{g/l}$), 標準偏差(SD): 0.179 $\mu\text{g/l}$ (真数換算値: 1.51 $\mu\text{g/l}$), 95%信頼限界値 2.02-2.21 $\mu\text{g/l}$ (真数変換値: 105-160 $\mu\text{g/l}$)を示した。
4. 今後血液及び尿中の β_2 -MGの測定は対数正規分布として異なる年齢構成の集団について統計的検討を加える必要があると考えられる。

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。

文 献

1. Berggård, 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. Peterson, P.A., Cunningham, B.A., Berggård, I., and Edelman, G.M.: β_2 -microglobulin—a free immunoglobulin domain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **69**, 1697-1701, 1972.
3. Peterson, P.A.: Highly purified papain-solubilized HL-A antigen contain β_2 -microglobulin. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **71**, 35-39, 1974.

4. Poulik, M.D. and Bloom, A.D.: β_2 -microglobulin production and secretion by lymphocytes in culture. *J. Immunol.* **110**(5), 1430-1433, 1973.
5. 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.
6. Evrin, P.E., Peterson, P.A., Wide, L. and Berggård, I.: Radioimmunoassay of β_2 -microglobulin in human biological fluids. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* **28**, 439-443, 1971.
7. Jonasson, L.E., Evrin, P.E. and Wibell, L.: Content of β_2 -microglobulin and albumin in human amniotic fluid. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* **53**, 49-58, 1974.
8. 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**,⁹ 46-49, 1977.
9. 池窪勝治, 遠藤啓吾, 福永仁夫, 吉井正雄, 石川演美, 千種貞子, 小西淳二, 森田陸司, 鳥塚莞爾, 浜田哲, 森徹: Radioimmunoassay (Phadebas β_2 -micro Test) による血清 β_2 -microglobulin 濃度測定的基础的ならびに臨床的検討, *核医学*, **13**-4, 513-519, 1976.
10. Kimura, M. and Uehara, K.: β_2 -microglobulin levels in some diseases. *Ind. Health.* **14**, 81-86, 1976.
11. 原田章, 広田昌利, 渋谷保之, 谷田勝, 豊田秀三: 鉛, 水銀, 有機溶剤作業者およびリウマチ性疾患患者などの尿中および血清中 β_2 -microglobulin 量, *環境保健レポート*, **38**, 186-188, 1976.
12. 辰巳学, 鈴木隆夫, 新垣光弥, 石原隆, 加藤洋, 森徹, 小松隆, 五十嵐哲也, 高山英世, 大城徳成, 森本義人, 水田亘: 血清 β_2 -microglobulin 濃度と各種腎機能検査値との関連, *最新医学*, **33**,³ 553-559, 1978.
13. 増山元三郎: 小数例のまとめ方 I (竹内書店・東京), pp. 36-51, 1964.
14. 斎藤寛, 章三, 有川卓, 斎藤喬雄, 古山隆, 吉永馨: カドミウム環境汚染地域住民の尿 β_2 -microglobulin 濃度—対照群との年齢別の比較, *医学のあゆみ*, **102**, 751-753, 1977.
15. 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, 食品に含まれるカドミウムの安全性に関する研究, 昭和51年度食品衛生調査検査研究報告書 pp. 13-27, 1976.

Studies on β_2 -microglobulin in human beings
Report I. The distribution types, mean values and standard deviation
of the serum and urinary β_2 -microglobulin levels
of senior high school students

Eiji YUNOKI

Department of Public Health, Okayama University Medical School

(Director : Prof. M. Ogata)

The serum β_2 -microglobulin levels of 112 senior high school students were determined by radioimmunoassay and were analyzed statistically. Its measured values were transformed into logarithms and the distribution type was decided and also mean values (m), standard deviation (SD), 95% confidence intervals and 5% rejection limit of logarithm transformed values and the actual values were calculated. The urinary β_2 -microglobulin levels of 18 senior high school students were statistically analyzed, and its measured values were transformed into logarithms and then the same calculations were performed.

The results obtained were as follows:

1. The distribution type of the serum β_2 -microglobulin level was adapted by χ^2 -test to the log normal type rather than to the normal distribution.
2. The statistical values of the serum β_2 -microglobulin, as they are adapted to the log normal type, were as follows: The logarithm transformed mean value was 0.158 mg/l, $m \pm SD$ (logarithm) was 0.158 ± 0.088 mg/l, $m \pm 2SD$ was $-0.018 - 0.334$ mg/l, 95% confidence interval was $0.142 - 0.175$ mg/l and 5% rejection limit was -0.335 (upper) mg/l. The actual mean value (antilog) was 1.44 mg/l, $m \pm SD$ (antilog) was 1.44 ± 0.82 mg/l, $m \pm 2SD$ (antilog) was $0.96 - 2.16$ mg/l, 95% confidence interval was $1.39 - 1.50$ mg/l and 5% rejection limit (upper) was 2.16 mg/l.
3. The statistical values of urinary β_2 -microglobulin, as adapted to the log normal type, were as follows: The logarithm transformed mean value was 2.114 μ g/l, $m \pm SD$ (logarithm) was 2.114 ± 0.179 μ g/l, $m \pm 2SD$ (logarithm) was $1.758 - 2.472$ μ g/l, 95% confidence interval (logarithm) was $2.023 - 2.205$ μ g/l and 5% rejection limit (upper, logarithm) was 2.513 μ g/l. The actual mean value (antilog) was 130 μ g/l, $m \pm SD$ (antilog) was 130 ± 1.51 μ g/l, $m \pm 2SD$ (antilog) was $57.3 - 296$ μ g/l, 95% confidence interval (antilog) was $105 - 160$ μ g/l and 5% rejection limit (upper, antilog) was 326 μ g/l.