

## 珪肺患者における血清 $\beta_2$ -microglobulin濃度

金沢医科大学公衆衛生学教室 中川 秀昭 辻川研一郎  
 奥村 義治 金森ちえ子  
 河野 俊一  
 国立公害研究所 小林 悦子  
 富山県黒部保健所 倉本 安隆  
 富山県富山保健所 中川 秀幸

### 1. 結 言

ヒト $\beta_2$ -microglobulin(以下、 $\beta_2$ -mgと略す)は分子量11800、100個のポリペプチド鎖からなる低分子蛋白で、1968年にBerggårdら<sup>1)</sup>によってWilson氏病や慢性Cd中毒患者の尿管蛋白尿から分離・精製されて以来、様々な観点で追求が行われている。

$\beta_2$ -mgは赤血球を除くほとんどすべての有核細胞に存在し、リンパ細胞をはじめとした種々の細胞で産生されているといわれており<sup>2)</sup>、一般健康成人では腎糸球体でろ過され、尿管ではほとんどが再吸収され、異化されるので、尿管障害を起こす疾病では尿中 $\beta_2$ -mgが高値を示すと報告されている<sup>3)4)</sup>。

一方血清 $\beta_2$ -mg濃度は種々の腎疾患で高値を示し、クレアチニン・クレアランス値や、PSP15分値との間に負の相関が、血清クレアチニンの間に正の相関が認められ、腎疾患の重症度の指標としても用いられている<sup>3)5)7)</sup>。

また悪性腫瘍や種々の自己免疫疾患などでも高頻度に血清 $\beta_2$ -mg濃度が高値を示すといわれており、 $\beta_2$ -mgと種々の疾患との関連性の検討が今後ますます必要とされている。

ところで、珪肺症は珪酸による肺の線維化の他に、種々の免疫異常が起きていることが知られており、アジュバンド病としての自己免疫の関与も考えられている<sup>8)</sup>。事実自己免疫疾患の合併も多いと報告されている<sup>9)</sup>。

そこで珪肺患者の血清 $\beta_2$ -mg濃度を測定し、

珪肺症と $\beta_2$ -mgの関連を検討したので報告する。

### 2. 研 究 方 法

まず最初に血清 $\beta_2$ -mgの正常値を求めるために、石川県在住の主に農村住民で、総合的な健康診断で異常の認められなかった20歳から70歳の男のなかから各年齢群20名ずつ無作為に選び出し、血清 $\beta_2$ -mgを測定した。

富山県黒部保健所管内には昔からトンネル建設工事などの粉じん作業へ出稼ぎを行う者が多く、これらの出稼ぎ経験者のなかから多数の珪肺患者が認められている<sup>10)</sup>。対象者はこれらの珪肺患者の中で、1982年7月に検診を受診した40歳から79歳の胸部X線病型一型、二型、三型のSimple pneumoconiosis 264人である(全て男)。それ以外の年齢群及び四型患者は例数が少ないので今回検討から省いた。対象者の病型・年齢群別内訳は表1に示した。

表1 対象者の病型と年齢構成

|          | 一型  | 二型  | 三型 |
|----------|-----|-----|----|
| 例 数      | 126 | 105 | 33 |
| 40~49(歳) | 24  | 19  | 4  |
| 50~59    | 49  | 37  | 10 |
| 60~69    | 34  | 32  | 14 |
| 70~      | 19  | 17  | 5  |

肺機能検査はミナトAS800、動脈血ガス分析検査はCorning社製Mod165にて測定を行った。対象者の病型別肺機能検査成績を表2に示し

表2 対象者珪肺患者の特徴

|                          | 一 型       | 二 型       | 三 型       |
|--------------------------|-----------|-----------|-----------|
| 例 数                      | 126       | 105       | 33        |
| 年 齢(%)                   | 58.4± 9.3 | 59.5± 9.5 | 61.5± 8.9 |
| B.M.I.(%)                | 4.1±13.7  | 7.3±13.7  | 3.0± 9.6  |
| % V C(%)                 | 97.5±16.2 | 94.3±15.1 | 94.0±14.3 |
| F E V I%(%)              | 75.5± 9.3 | 73.9±11.2 | 76.2± 9.6 |
| V25/ht(L/m.sec)          | 0.64±0.41 | 0.52±0.26 | 0.57±0.21 |
| AaDO <sub>2</sub> (TOOR) | 22.3± 8.1 | 25.4± 7.5 | 26.4± 8.2 |
|                          | M±S D     |           |           |

た。各病型群とも肺機能の平均値はAaDO<sub>2</sub>以外差は認められなかった。

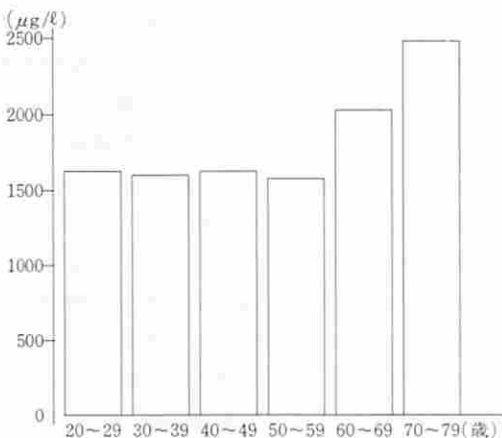
血清β<sub>2</sub>-mgの測定は Radioimmunoassay 法 (β<sub>2</sub>-マイクロキット, 第一) により行った。血清β<sub>2</sub>-mg濃度は対数正規分布型を示したので対数変換を行い検討した。

### 3. 結 果

#### (1) 血清β<sub>2</sub>-mg濃度の正常値

20歳から78歳の健常成人120人の年齢群別血清β<sub>2</sub>-mg濃度の幾何平均値を図1に示した。20歳から59歳までの各年齢群の幾何平均値は1587~1632μg/lの間にあり、加齢にともなう変化は認められなかった。しかしそれ以後の年齢では60~69歳群2160μg/l, 70歳群2482μg/lと増加し、この増加傾向は分散分析で有意であった (P<0.01)。

図1 対照者中の年齢群別血清β<sub>2</sub>-microglobulin値



#### (2) 珪肺患者の血清β<sub>2</sub>-mg

珪肺患者における血清β<sub>2</sub>-mg濃度の幾何平均値 (標準偏差) は、一型1896(1.35)μg/l, 二型2050(12.8)μg/l, 三型2377(1.33)μg/lで

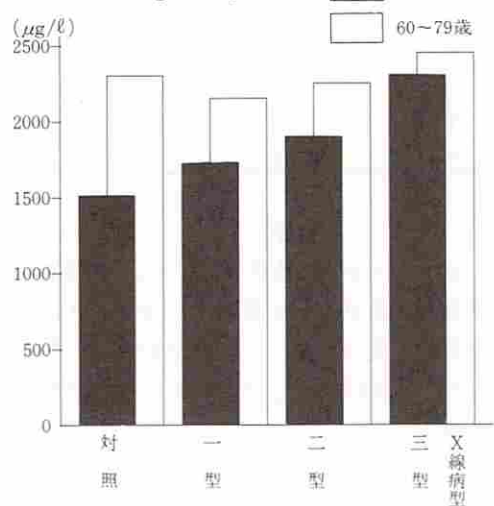
表3 珪肺患者における血清β<sub>2</sub>-microglobulin値

|          | 一 型        | 二 型        | 三 型        |
|----------|------------|------------|------------|
| 総 計      | 1896(1.35) | 2050(1.28) | 2377(1.33) |
| 40~49(歳) | 1596(1.22) | 1792(1.19) | 2464(1.50) |
| 50~59    | 1084(1.32) | 1930(1.26) | 2232(1.24) |
| 60~69    | 1952(1.26) | 2250(1.33) | 2433(1.31) |
| 70~      | 2541(1.41) | 2277(1.19) | 2609(1.18) |
|          | GM(S D)    |            |            |

あり、年齢群別・X線病型別比較を表3に示した。年齢群別では各病型とも60歳以上の群で高値を示す傾向がみられ、病型別では各年齢群とも三型で高値を示した。

対照群において、60歳未満の群では各年齢群間で血清β<sub>2</sub>-mg濃度に差が認められなかったため、40~59歳群, 60歳以上の2群にまとめ、珪肺患者と対照群との比較検討を行った

図2 病型・年齢群別血清β<sub>2</sub>-microglobulin値



(図2)。40~59歳群では珪肺患者の血清β<sub>2</sub>-mg濃度の幾何平均値は1832(1.30)μg/lで対照群の1608(1.18)μg/lより高値を示した (P<0.01)。X線病型間の比較では一型1733(1.29)μg/l, 二型1882(1.24)μg/l, 三型

2296(1.31) $\mu\text{g}/\text{l}$ であり、X線病型の重症化にともない高値を示し、この傾向は分散分析により有意であった ( $P < 0.01$ )。60~79歳では珪肺患者2243(1.30) $\mu\text{g}/\text{l}$ 、対照者2315(1.40) $\mu\text{g}/\text{l}$ で両群間に差は認められなかった。各X線病型別では一型2146(1.36) $\mu\text{g}/\text{l}$ 、二型2260(1.28) $\mu\text{g}/\text{l}$ 、三型2471(1.27) $\mu\text{g}/\text{l}$ で、X線病型の重症化にともない漸増する傾向はうかがわれるが有意ではない。しかし、二型の血清 $\beta_2$ -mg濃度は対照群より低値を示している。

以上の結果から、40~59歳群では珪肺病変と血清 $\beta_2$ -mg濃度との間に関連があることが示唆された。

### (3) 血清 $\beta_2$ -mgと肺機能検査の関連

血清 $\beta_2$ -mg濃度と肺機能検査の各指標との関連を検討したところ、表4に示したように40~59歳群では各病型とも有意な関連を示すものはみられなかった。60歳以上の群でも同様であった。

表4 血清 $\beta_2$ -microglobulinと肺機能検査との相関(40~59歳)

|                   | 一型      | 二型      | 三型      |
|-------------------|---------|---------|---------|
| 例数                | 73      | 56      | 13      |
| % V C             | -0.0420 | -0.1233 | -0.3691 |
| F E V I %         | -0.1335 | -0.1063 | -0.2266 |
| V25/ht            | -0.0727 | -0.1093 | -0.3863 |
| AaDO <sub>2</sub> | 0.2138  | 0.2264  | 0.3009  |

## 4. 考 察

血清 $\beta_2$ -mgは腎疾患をはじめとした種々の疾患では高値を示し最近注目をあびている。構造面では $\beta_2$ -mgのアミノ酸構成が免疫グロブリンのIgGの3つの Constant domainと共通した構造を有し、特にCH3との類似性が指摘されている<sup>11)</sup>。また組織適合性抗原のHLAをパペイン処理して生ずる2つのポリペプチド鎖中、分子量の小さなものと類似の構造を持つともいわれている<sup>12)</sup>。また機能面では抗 $\beta_2$ -mg抗体がTリンパ球の特異抗原や非特異抗原(PHA)刺激によるリンパ球培養でリンパ球幼弱化を阻止することなどが報告されるなど免疫学的

に興味を持たれている。現在全身性エリテマトーデス(SLE)の活動期に血清 $\beta_2$ -mgが高値を示すこと、慢性関節リウマチの関節液中の $\beta_2$ -mg濃度が高値を示すなど各種の自己免疫疾患との関連が報告されている。

ところで、じん肺症も免疫学的関連が考えられており、大成らはじん肺所見と免疫グロブリン値との関連を検討し、IgA、IgGの増加を報告している。特にIgGは症状の進行と共に増加がみられたとしている<sup>16)</sup>。大村はけい藻土じん肺患者の比較で、IgA、IgMの増加、IgDの減少を報告している。またアジュバンド病として、自己免疫の関連性も指摘されているので珪肺症と $\beta_2$ -mgの関連性が予想された。

まず珪肺症の血清 $\beta_2$ -mg濃度の比較検討を行う際に健常成人の濃度を知る必要があり、20歳から78歳の120人について年齢群別に比較したところ、20~59歳の間では平均1600 $\mu\text{g}/\text{l}$ で加齢にともなう変化はみられず、それ以後の高齢で増加を示した。成人の血清 $\beta_2$ -mg濃度をEvrinらは800~2400 $\mu\text{g}/\text{l}$ 、金らも800~1800 $\mu\text{g}/\text{l}$ とし、筆者らとはほぼ同様の成績を報告している。高年齢で高値を示す変化もEvrinの報告と一致した<sup>18)</sup>。

本研究では40~50歳の珪肺患者の血清 $\beta_2$ -mg濃度は同年齢群の対照健常成人より高値を示し、X線病型の重症化にともない増加傾向を示した。このことから珪肺病変と $\beta_2$ -mgとの間の関連性が示唆された。窪田は石綿肺患者でも同様の傾向が認められたと報告している<sup>20)</sup>。

一方60歳以上の珪肺患者ではX線病型の進展とともに高値を示す傾向がうかがえたが、対照群とはほぼ同値又は低値を示した。これは対照群の年齢別比較からも明らかのように、血清 $\beta_2$ -mg濃度は60歳以上の群で加齢の影響が大きく働き、珪肺による影響を上廻るためと推測された。珪肺患者の各病型の年齢平均が2歳程度若いことも起因していると考えられる。

珪肺症と $\beta_2$ -mgの関連が、肺機能障害の有無やその程度に影響されていることも考えられたので、各病型別肺機能の指標と血清 $\beta_2$ -mg濃度との相関を検討したところ、肺機能障害の関与は否定的であった。

珪肺患者に血清 $\beta_2$ -mgが高値を示すところの意義については現段階では明らかにすることはできない。ただ、じん肺患者中のIgGがX線病型の進行とともに増加を示していることの報告から類推すれば $\beta_2$ -mgの構造上の類似が関連していることが考えられる。今後更に多面的に検討を加える必要がある。

またこの珪肺患者におけるX線病型と血清 $\beta_2$ -mg濃度が相関したことから、Simple Pneumoconiosisでは、血清 $\beta_2$ -mgの測定が肺病変の重症度を知る手がかりの一つになる可能性も考えられる。

## 5. 結 論

珪肺患者における血清 $\beta_2$ -mg濃度を測定し、以下の結論を得た。

1) 40~59歳の珪肺患者の血清 $\beta_2$ -mg濃度の平均値は $1832\mu\text{g}/\text{l}$ であり、同年齢の健常成人と比較し高値を示した。X線病型比較では病変の重症化にともない有意な増加傾向を示した。

2) 60~79歳の珪肺患者の血清 $\beta_2$ -mg濃度の平均値は $2243\mu\text{g}/\text{l}$ であり、同年齢の健常成人と差はみられなかった。またX線病型間の比較でも有意の傾向は認められなかった。これは加齢の影響が、病変の影響より大きいことによると考えられた。

3) 肺機能の障害の有無、その程度の血清 $\beta_2$ -mg濃度との間には関連は認められなかった。

以上のことから珪肺病変と血清 $\beta_2$ -mg濃度との間の関連性が明らかとなった。

## 参考文献

1) Berggard, I., et al.: Isolation and properties of low

molecular weight  $\beta_2$ -microglobulin occurring in human biological fluids, *J. Biol. Chem.* 243: 4095, 1968.

2) Evrin, P.E., et al.:  $\beta_2$ -microglobulin production in vitro by human hematopoietic, mesenchymal, and epithelial cells, *J. Immunol.*, 112: 137, 1974.

3) 河合忠他:  $\beta_2$ -microglobulin測定の臨床的応用に関する研究, 第1報: 各種腎疾患における血清・尿中 $\beta_2$ -microglobulinの動態, *最新医学*31: 354, 1976.

4) 小林悦子: 環境中カドミウムの人体影響に関する疫学的研究(第2報) Cd汚染地居住期間別尿所見, *日本公衛誌*, 29: 201, 1982

5) Wibell, L., et al.: Serum  $\beta_2$ -microglobulin in renal disease, *Nephron*, 10: 320, 1973.

6) Evrin, P.E., et al.: Serum  $\beta_2$ -microglobulin in various Disorders, *Clin. Chem. Acta*, 43: 183, 1973.

7) 金衛仁他:  $\beta_2$ -microglobulin 測定の臨床的応用に関する研究, 第III報, 各種免疫疾患における血清 $\beta_2$ -microglobulinの動態, *臨床病理*24: 681, 1976.

8) 上島宏一: 人アジュバンド病としての珪肺症, *四国医誌*, 24: 513, 1968.

9) 海老原勇: じん肺における免疫異常と自己免疫疾患, *アレルギー*, 31: 189, 1982.

10) 中川秀昭他: 出稼き農民にみられた珪肺症の社会医学的検討, *日農医誌*, 30: 810, 1981.

11) Peterson, P.A., et al.:  $\beta_2$ -microglobulin-A free immunoglobulin domain, *Proc. Nat. Sci.* 690: 1967, 1972.

12) Solheim, B.G., et al.:  $\beta_2$ -microglobulin is part of HL-A molecule in the lymphocyte membrane, *Nature*, 249: 36, 1974.

13) McCalmon, R.T., et al.: Effect of anti- $\beta_2$ -microglobulin on antigen and allogenic lymphocyte induced proliferation of human lymphocytes, *J. Immunol.*, 114: 1766, 1975.

14) Revillard, J.P., et al.: Anti- $\beta_2$ -microglobulin lymphotoxic autoantibodies in Systemic lupus erythematosus, *J. Immunol.*, 122: 614, 1979.

15) Talal, N.: Elevated salivary and synovial fluid  $\beta_2$ -microglobulin in sjogren's syndrome and rheumatoid arthritis, *Science*, 188: 1196, 1975.

- 16) 大成浄志他：各種塵肺における免疫グロブリン値について，日胸臨床，30：174，1971.
- 17) 大村外志隆：けい藻土じん肺に関する研究（第2報）じん肺所見者および無所見者における免疫学的検討，日衛誌，35：517，1980.
- 18) Evrin, P.E., et al.: The serum levels and urinary excretion of  $\beta_2$ -microglobulin in apparently healthy subjects. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 29: 69, 1976.
- 19) 金衛仁他：血清 $\beta_2$ -microglobulinの正常値ならびに日内変動，医学のあゆみ，96：62，1976.
- 20) 窪田道男：アスベストのリンパ球系細胞機能に対する影響，第2報，石綿症におけるNK細胞活性，ADCC及びインターフェロンについて，日衛誌，38：632，1983.