

慢性関節リウマチにおける腎病変の研究

第 1 編

血中および尿中 β_2 -microglobulin を中心とした

慢性関節リウマチ患者の腎機能

岡山大学医学部大藤内科教室 (主任: 大藤 眞教授)

宇 田 慎 一

Key words: 慢性関節リウマチ, 尿細管障害

β_2 -microglobulin, 金療法

緒 言

β_2 -microglobulin (以下 BMG と略す) は, 1968 年 I. Berggård らによって, Wilson 病, 慢性 Cd 中毒などの, 尿細管性蛋白尿患者の尿から, ゾーン電気泳動法, Sephadex G100 濾過, DEAE セルロース, Sulfoethyl sephadex カラムクロマト法などを組み合わせ, 分離精製された, 100 個のアミノ酸残基を持ち分子量 11800 の low molecular weight 蛋白 (以下 LMW-蛋白) である¹⁾.

BMG は微量ではあるが正常人の血中, 尿, 髄液, 唾液, 羊水, 腹水, 関節液, 乳汁, 精液などの各種体液や分泌液中に広く分布し, リンパ球をはじめとする有核細胞で産生され, 有核細胞表面に存在すると言われている^{2),3),4)}. また BMG は, そのアミノ酸配列が免疫グロブリン (IgG) の L 鎖, H 鎖の constant domain (CL, CH₁, CH₂, CH₃) と類似性が強く, 特に CH₃ との類似性が強調され^{3),5),6)} BMG と IgG との関係が注目されている. また, 白血球の組織適合性抗原 (HL-A) をパパインで処理すると, 分子量 33000 と 11000 の 2 つのポリペプチド鎖に分離するが, このうち小さい方の分子量 11000 のポリペプチド鎖が BMG と一致することが見出され, BMG は HL-A の subunit であると言われている^{7),8),9),10)}.

また, 白血球混合培養 (MLC) において, リン

パ球の活性が抗 BMG 抗体によって阻止されることや, さらに, T リンパ球の非特異的 mitogen である Phytohemagglutinin (PHA) もしくは, 特異抗原刺激によるリンパ球培養において, 抗 BMG 抗体によりリンパ球の幼若化が阻止されることなどから BMG は T リンパ球の抗原 receptor の subunit である可能性が示唆され¹¹⁾ 近年, BMG は免疫学的に注目されている.

BMG は, 1.5 nm という小さな分子直径のため, 正常では容易に糸球体基底膜 (GBM) を通過し, 近位尿細管でほとんど完全に再吸収され, 異化される¹²⁾. したがって血中 BMG は, 糸球体濾過値 (GFR) の低下にともなって漸増し, また, 尿中 BMG は腎尿細管再吸収障害によって著明に増加する.

ところで, 慢性関節リウマチ (RA) の治療にあたって, 使用する抗リウマチ剤 (特に金および D-penicillamine) は数々の副作用を示して患者および治療にあたる医師を困らすものであるが, 中でも腎障害においては, 蛋白尿を示さない患者の中にも, すでに腎障害の進んでいる場合がある.

そこで, 著者はこの腎障害に着目し, 金治療中の RA 患者の腎障害について, 血中, 尿中および滑液中の BMG 濃度によって比較検討した. まず純粋な腎疾患患者の血中, 尿中 BMG を測定し, その結果とクレアチニンクリアランス (C Cr) と対比し, さらに RA 患者について尿中蛋

白の出現の有無に分けて、血中、尿中 BMG から腎障害の pattern を分析してみた。

さらに血中 BMG は、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍、自己免疫疾患や、炎症性疾患において高値を示すという報告もあり¹⁰⁾、したがって RA においては、血中 BMG 濃度を決定する因子は腎障害のみには限らず、RA と言う疾患自体においても高値を示す可能性があり、かかる面で著者は、変形性関節症 (OA) を対象疾患として選び、その関節液中の BMG を測定し、RA 患者のそれと対比した。さらに、リウマチ活動性の指標である赤血球沈降速度 (ESR)、C 反応性蛋白試験 (CRP)、RA-test、 γ globulin などと血中 BMG との関連の有無を検討し、腎障害との関連にも考察を加えた。

実験対象ならびに方法

対象は、アメリカリウマチ協会の診断基準に

Table. 1 MATERIAL

RA : 43 cases (M 13, F 30)

without albuminuria

with albuminuria

	al(-)	(+)
stage		
1	3	0
2	3	3
3	14	4
4	8	8
Total	28	15

Age 19-74ys.

OA : 9 cases (M 2, F 7)

Age 40-84ys.

Renal disease : 9 cases (M 4, F 5)

Age 29-81ys.

over definite

28 cases (M 7, F 21)

15 cases (M 6, F 9)

	al(-)	(+)
class		
1	4	3
2	16	2
3	7	10
4	1	0
	28	15

average 54.2ys.

average 64.2ys.

average 50.0ys.

よる definite 以上で金療法を行なっている RA 43名, OA 9名, Renal disease 9名である。RA 患者43名のうち、男性13名女性30名、年齢は19才から74才までで平均年齢は54.2才である。このうち蛋白尿を有しないもの28名(男7名、女21名)蛋白尿を有するもの15名(男6名、女9名) Stage では I 3名, II 6名, III 18名, IV 16名, Class では I 7名, II 18名, III 17名, IV 1名である。OA はいずれも膝関節に水腫を有している患者を選んだ。その内男性2名、女性7名で、年齢は40才から84才までで、平均年齢64.2才であった。Renal disease の9名は、男性4名、女性5名で、年齢は29才から81才までで、平均年齢は50.0才であった。(表1)

BMG 測定に用いた検体は、次のように処理し測定まで保存した。血清は、朝採取し、特に採血時間は規定しなかった。血液採取後、1500 rpm, 10分間遠心分離後、その上清を、-20℃

で保存した。尿は、あらかじめ5%チツ化ナトリウム10mlを入れたポリエチレン瓶に24時間蓄尿した尿の一部を採取し、遠沈した上清をpH 6.5~7として、 -20°C で保存した。滑液は、スプレーゼ処理後、2000rpm10分間遠沈し、その上清を同様に保存した。

BMGの定量には、 ^{125}I を用いたRadioimmunoassay法(Phadebas β_2 -micro Test)を用い、測定は、検体採取後1週間以内に行った。

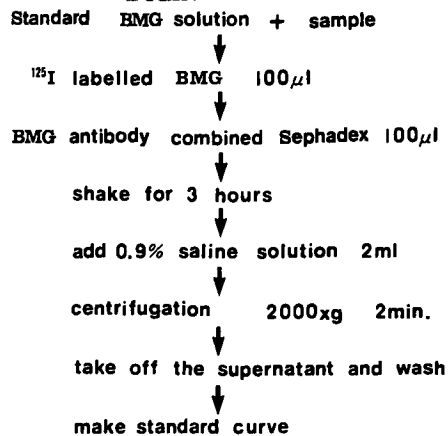
血清および滑液は、緩衝液10mlで201倍に希釈する。これでscale overするものは、さらに5倍と言うように随時希釈した。尿は、1.0mlの緩衝液で11倍に希釈し、血清同様にscale overする時は、適宜希釈した。標準BMG溶液の調整は、標準BMG vial中に2.0mlの蒸留水を加え、2~3分間よく混和して、 $96\mu\text{g/l}$ 濃度の溶液を作り、これを緩衝液で順次倍数希釈し、 $3.0\mu\text{g/l}$ までの標準液を作り、最後にBMG濃度ゼロのものは、緩衝液そのものを使った。

測定には、シオノギチューブを用い、各試料を $100\mu\text{l}$ づつtubeに入れ、次に、BMG ^{125}I solutionを $100\mu\text{l}$ づつそれぞれのtubeに加え、さらにまたSephadex-anti-BMG complex suspension $100\mu\text{l}$ づつを加えた。このtubeをパラフィルムでおおい、水平攪拌器を用いて室温で3時間incubationした。incubationした後のtubeは生理食塩水2mlを加え、2000Gで2分間遠心分離し、底に5mm位残して上清を吸引除去した。この洗浄操作を3回繰り返した。このtubeをウエル型シンチレーションカウンターを用いて放射能を測定した。(表2)

濃度の計算に当っては、まず検体のゼロサンプルに対する計数率比(Y)を計算し、標準BMG検体のYを用いて標準曲線を引き、未知検体は、この曲線よりBMGの濃度を読みとり、この値に希釈倍数をかけ、目的のBMG濃度を得た。

C Crには、24時間内因性C Crを用い、creatinineの測定にはIATRONのcreatinine setを用いFolin-Wu法で行った。ESRの測定には、westergren法を用いた。尿素窒素の測定には、和光純薬のUrea N B-test wakoを用い、Ur-ease-Indophenol法を行った。CRPは、毛細管

Table. 2 ASSAY OF BETA-2 MICROGLOBULIN



降法を用い、抗血清には日本凍結乾燥研究所の抗CRP血清(kw)を使用した。RA-testはIATRONのRA-test setを用いた。

成 績

i) RAの血中、尿中および滑液中のBMG

血中BMGは、 $1.03\mu\text{g/ml}$ から $6.59\mu\text{g/ml}$ の範囲にあり、平均 \pm SDは、 $2.87 \pm 1.85\mu\text{g/dl}$ であった。尿中BMGは、 $34\mu\text{g/l}$ から $173000\mu\text{g/l}$ の範囲にあり、 $M \pm SD$ は、 $1468.02 \pm 3109.56\mu\text{g/l}$ であった。滑液中のBMGは、滑液を採取できた17例について測定を行ない、 $2.40\mu\text{g/ml}$ から $6.79\mu\text{g/ml}$ の範囲にあり、平均は、 $3.79 \pm 1.15\mu\text{g/ml}$ であった。(表3)

ii) 腎疾患の血中および尿中BMG

血中BMGは、 $1.17\mu\text{g/ml}$ から $57.8\mu\text{g/ml}$ の範囲にあり、平均は $24.85 \pm 21.37\mu\text{g/ml}$ であった。尿中BMGは、 $29\mu\text{g/l}$ から $938000\mu\text{g/l}$ の範囲にあり、平均は $30428 \pm 41445\mu\text{g/l}$ であった。(表3)

iii) OAの血中、尿中および滑液中のBMG

血中BMGは、 $1.28\mu\text{g/ml}$ から $2.79\mu\text{g/ml}$ の範囲にあり、平均値は、 $1.89 \pm 0.51\mu\text{g/ml}$ であった。尿中のBMGは、 $51\mu\text{g/l}$ から $400\mu\text{g/l}$ の範囲にあり、平均値は、 $173.5 \pm 233.3\mu\text{g/l}$ であった。滑液中のBMGは、 $1.49\mu\text{g/ml}$ から $2.89\mu\text{g/ml}$ の範囲にあり、平均値は、 $2.13 \pm 0.38\mu\text{g/ml}$ であった。(表3)

iv) 腎疾患における血中BMGとcreatinine

Table. 3 β_2 -microglobulin in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and renal disease

	(M \pm SD)		
	serum ($\mu\text{g/ml}$)	urine ($\mu\text{g/l}$)	synovial fluid ($\mu\text{g/ml}$)
R A	2.87 \pm 1.85	1468 \pm 3019	3.79 \pm 1.15
O A	1.89 \pm 0.51	173.5 \pm 233.3	2.13 \pm 0.38
Renal D.	24.85 \pm 21.37	30428 \pm 41445	

clearance の相関

腎疾患患者9例について、血中BMGをX軸に取り、C Cr をY軸に取ってこの相関を見ると、 $\log Y = -0.860 \log X + 2.187$ の曲線において、相関係数(r) -0.8590 を示し、危険率0.5%をもって有意の相関を示した。(図1)

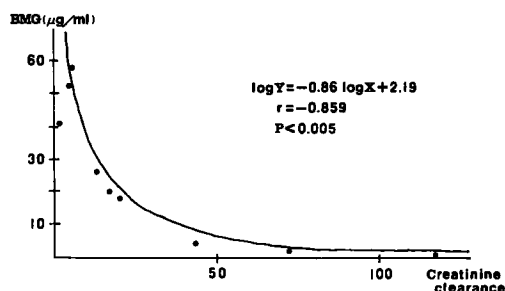
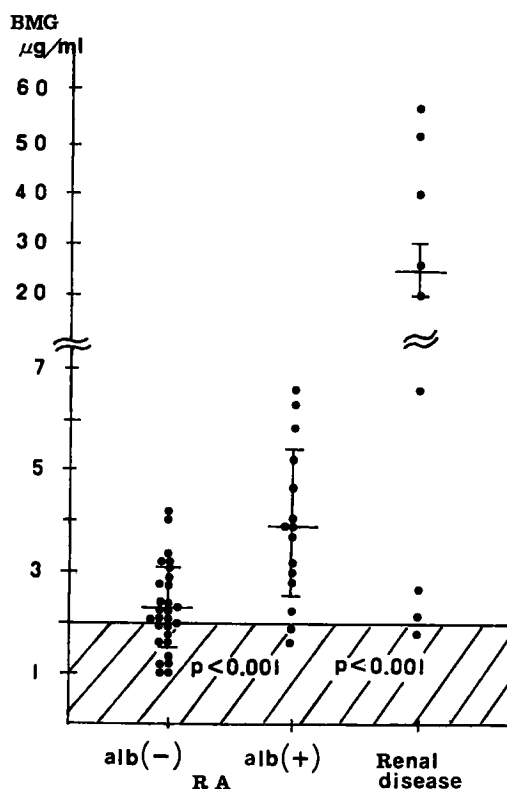


Fig. 1 Relation between serum BMG and creatinine clearance in renal diseases

v) RA患者と腎疾患患者の血中BMGの対比

RA患者43例のうち15例に蛋白尿が認められた。この蛋白尿が認められたRA患者15例と、蛋白尿が認められなかったRA患者28例の2群に分けた。そして、蛋白尿陽性群と蛋白尿陰性群、蛋白尿陽性群と腎疾患群との血中BMGをt検定を用いて比較した。蛋白尿陰性群では、平均値 \pm SDは $2.31 \pm 0.83 \mu\text{g/ml}$ 、蛋白尿陽性群では、 $3.92 \pm 1.55 \mu\text{g/ml}$ となり、0.1%の危険度を持って蛋白尿陽性群の方が、有意に高値を示した。

蛋白尿陽性群と腎疾患群を比較すると、腎疾患群の血中BMGは $24.85 \pm 21.37 \mu\text{g/ml}$ であり、これも、0.1%の危険度を持って腎疾患群の方が、有意に高値を示した。(図2)

Fig. 2 β_2 -microglobulin levels in sera

vi) RA患者と、OA患者の滑液中BMGの対比

RA患者のうち16例について関節液の採取ができた。OA患者については、関節液を採取できた9例についてのみを対象とした。RA患者の滑液のBMGは、 $3.79 \pm 1.15 \mu\text{g/ml}$ (M \pm SD)であり、OA患者のそれは、 $2.13 \pm 0.54 \mu\text{g/ml}$ であった。この両者の平均値をt検定すると、

tは4.52となり、RAの滑液中のBMGはOAよりも0.1%以下の危険率において有意に高く、炎症性疾患においてBMGの産生が高いと思われた。(図3)

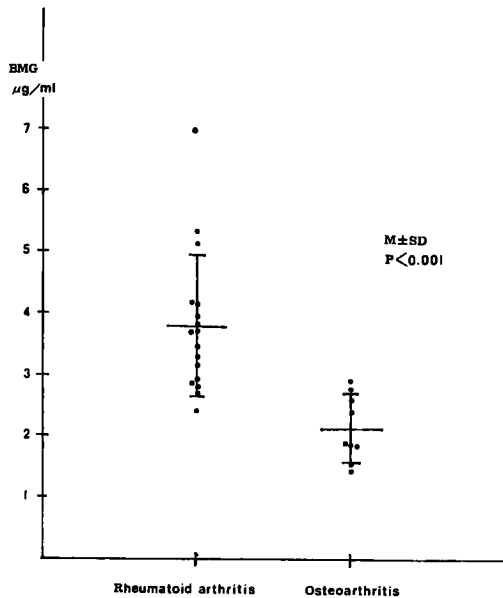


Fig. 3 β_2 -microglobulin levels in synovial fluids of patients with RA and OA

vii) RA患者の活動性と血中BMGとの関係

RA患者43例について、ESR, CRP, γ -globulinそして、RA-testについて調査し、それぞれ、ESRについては50mm/h以上群と未満群、CRPとRA-testは陰性群と陽性群、 γ -globulinは1.50g/dl以上群と未満群とに分け、それぞれの血中BMGの平均値について、調査したところ、ESRについては50mm/h以上群、CRPとRAについては、陽性群、 γ -globulinについては1.50g/dl以上群において、有意差は認められなかったものの、高値の傾向が認められた。(図4)

viii) 蛋白尿を示さないRA患者の血中および尿中BMG

以上のごとくRA患者においては、炎症性疾患であり、全く疾患をもたない正常者よりも高値を示すために、RA患者の腎疾患を示唆する値として、元来の正常値を用いられない。したがって、蛋白尿陰性群のRA患者の平均血中BMG 2.31 μ g/mlに、その1SDを加えた3.15 μ g/mlをとり、それ以上をRA患者としての異常高値とし、それ以下を正常域と約束し、また、尿中BMGでは500 μ g/l以上を異常高値として、血中と尿中BMGの関係をみると、蛋白尿陰性

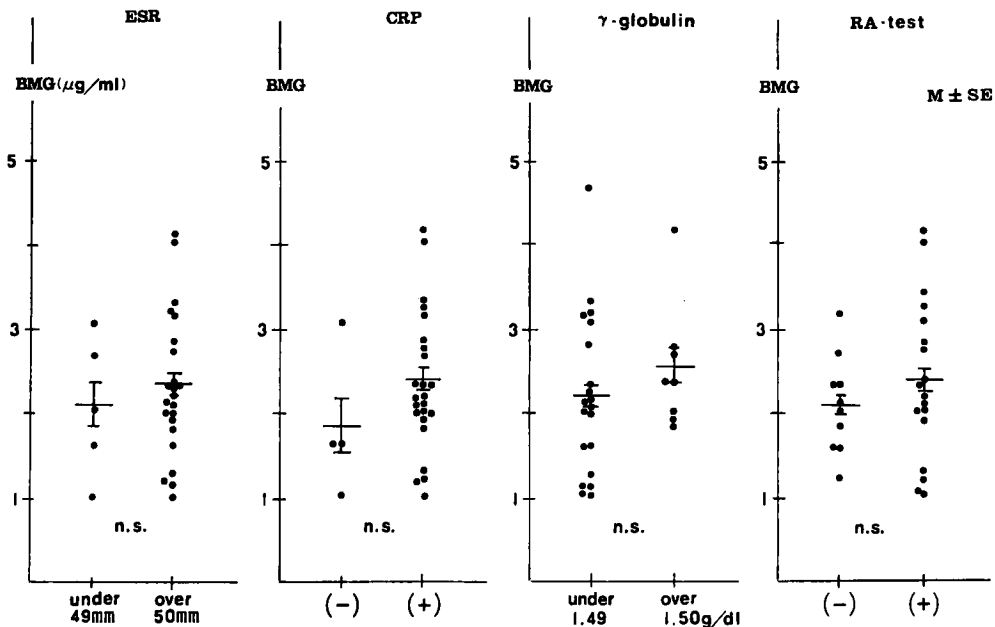


Fig. 4 Serum β_2 -microglobulin levels in RA patients without albuminuria

のRA群では、28例中、22例、78.6%で、血中、尿中ともに正常であり、血中BMGが正常で尿中BMGが高値、血中BMGが高値で尿中BMGが正常、血中、尿中ともに異常高値を示す症例が、それぞれ2例ずつ、7.1%存在した。(表4)

Table. 4 BMG in RA patients without albuminuria

Urine	Serum	Normal range	Abnormal over 3.15 μ g/ml
	Normal range	22 (78.6%)	2 (7.1%)
Abnormal over 50 μ g/l		2 (7.1%)	2 ^A (7.1%)
	S-BMG(μ g/ml)	U-BMG(μ g/l)	CCr(%)
1	4.07	5380	98.2
2	3.24	5480	72.3

ix) 蛋白尿を示したRA患者の血中および尿中BMG

尿蛋白陽性のRA群では、15例中3例、20%のみが血中尿中ともに正常であり、他の12例80.0%が血中、または尿中BMGで異常高値を示し、特に7例46.7%と言う高率において血中尿中BMGともに異常高値を示した。(表5)

Table. 5 BMG in RA patients with albuminuria

Urine	Serum	Normal range	Abnormal over 3.15 μ g/ml
	Normal range	3 (20.0%)	2 (13.3%)
Abnormal over 50 μ g/l		3 (20.0%)	7 (46.7%)

x) 腎疾患患者における血中および尿中BMG

明らかな腎疾患患者群では、血中尿中BMGともに正常であった例は、全く見られなかった。(表6)

Table. 6 BMG in patients with renal disease

Urine	Serum	Normal range	Abnormal over 3.15 μ g/ml
	Normal range	0 (0%)	1 (11.1%)
Abnormal over 50 μ g/l		1 (11.1%)	7 (77.8%)

考 按

Richard Bright (1840) 以来、尿蛋白は、腎実質障害を示す重要な徴候として臨床上重要視されており、現在も、手軽にできる検査法として広く行きわたっている。1958年Butlerらは、成人Fanconi症候群やWilson病などの尿細管障害疾患の尿蛋白が電気泳動法で特有のパターンを示すことを報告して以来¹³⁾蛋白尿は、大きく分けて2種類に分離されてきた。もっともしばしば遭遇する蛋白尿は、GBMの透過性の亢進によるアルブミンを主体としたintermediate molecular weight-蛋白(IMW-蛋白)を多量に含む蛋白尿であり¹⁴⁾糸球体性蛋白尿とよばれる。一方、尿細管の再吸収障害による蛋白尿では、BMG¹²⁾ lysozyme¹⁵⁾ L鎖^{15),16)} および retinol binding protein^{17),18)} 等のLMW-蛋白が主成分であり、尿細管性蛋白尿とよばれる。

1968年にBerggårdらが、尿細管性蛋白尿からBMGを分離した翌1969年Petersonらは¹²⁾、各種腎疾患について、血中および尿中のBMGを測定し、糸球体性蛋白尿と尿細管性蛋白尿とではその尿中排泄量が明らかに相違し、腎の血漿蛋白処理能の検索におけるBMGの有用性を指摘した。つまり、正常では腎糸球体はmolecular sieveとして働き、分子量18000、直径15nmと言う小さな分子のため、BMGは糸球体を自由に通過し、尿細管ではほぼ完全に再吸収異化される。したがって尿細管障害では再吸収の低下を示すため、尿中のBMGのみ上昇し、初期のうちは、血中BMGは、ほとんど変化しない。また腎糸球体の障害では、糸球体の濾過値の低下により、血中のBMGがまず上昇する。

さらに血中のBMGは、細胞の活動性が盛んになれば上昇する傾向が見られ、HLAとの関係などから免疫学的にも関連が深く、SLE, RA, PSSなどの自己免疫疾患¹⁹⁾肺癌、肝癌、肝癌、多発性骨髄腫などの悪性新生物、および感染症などでも高値を示す。

腎疾患患者における血中BMGとC Crとの相関 $\log Y = -0.860 \log X + 2.187$, $r = 0.859$ は、諸家の報告とよく一致する^{22)~27)}。(図1) これは、血中BMGの測定におけるRadio-

immunoassay の感度の良さ、再現性の良さを示すと同時に、腎疾患における BMG 測定の有有用性を表わすものと思われる。

OA の血中 BMG の平均値 $1.89 \mu\text{g/ml}$ (表 3) は、この疾患群に腎疾患患者がいらないにもかかわらず、辰己ら²²⁾の報告する正常者の平均値 $1.04 \mu\text{g/ml}$ 、河合らの報告する $1.08 \mu\text{g/ml}$ よりも高値を示し、さらに Evrin²⁴⁾ らや Kult ら²³⁾ による $1.60 \mu\text{g/ml}$ よりもわずかに高値を示している。これは、OA という疾患が持つ高齢と言うことからきている^{24), 27)}ものと思われる。金井¹⁰⁾ らによれば、年齢との間には有意の相関が認められ、10歳ごとに $0.15 \mu\text{g/ml}$ の上昇がみられることが報告されており、この回帰式に OA の平均年齢 64.2 才をあてはめれば、 $2.0 \mu\text{g/ml}$ となり、著者の報告に近い値を示す。

次に RA 患者と OA 患者の滑液における BMG の比較である。(図 3) 1975 年 Talal²⁸⁾ らは、Sicca Syndrome における唾液中の BMG、および RA の滑液中の BMG は正常者および他の疾患におけるそれよりも、有意に高値であることを示し、免疫疾患の炎症の場における BMG 産生の増加を示したが、この時示された滑液中の BMG の平均 $6.31 \mu\text{g/ml}$ は、著者の示した、 $3.79 \mu\text{g/ml}$ とは大きな隔りがあるが、これは RA の活動性が異なるためと思われる。両者の症例数の少なさからきたものと男われる。実際に Talal らでは $3.29 \mu\text{g/ml}$ から $11.04 \mu\text{g/ml}$ と、著者の測定でも $2.40 \mu\text{g/ml}$ から $6.97 \mu\text{g/ml}$ とかなりの開きがあり、もっと症例を重ねる必要がある。しかし問題は、共に non inflammatory patient 群との間に有意の差が出てきたことにある。特に Talal らによれば、RA 以外の炎症性関節性疾患群との間にも有意差を認めたことである。これは、RA においては単に、炎症性疾患と言うことのためだけでなく、免疫性疾患のために、BMG の産生の増加がさらに認められると言うことである。またこれは、免疫性疾患の代表であり、その炎症性が他の免疫疾患よりも高い SLE において、その血中濃度が他の免疫性疾患よりも高値を示す²⁹⁾と言うことによっても示される。この BMG が免疫性疾患と関わりがあることを裏付けるものとして、BMG は HL-A の su-

bunit に一致すること、IgG の constant domain 特に CH₃ に類似すること³⁾などが挙げられる。しかも、RA の血中濃度は、ESR, CRP, RA および γ -globulin で見たとおり、有意差はないものの明らかに activity の高い方が高値を示す。(図 4) したがって RA 患者の腎疾患を考える場合、この相違を考慮に入れ、“仮りの正常値”をもうける必要性がある。著者はこれに尿蛋白陰性の RA 群を用い、この M+1 SD の値を取ったものであり、この値が $3.15 \mu\text{g/ml}$ であり、これ以下を RA 患者の正常値と仮定したものである。

この正常値と、尿中 BMG $500 \mu\text{g/l}$ とを用いて、蛋白尿陰性群、蛋白尿陽性群、腎疾患群のそれぞれについて、Four-fold table に表わしたのが表 4、5 および 6 である。これらについて χ^2 の検定を行ったが、有意の相関は認められなかった。蛋白尿陰性の RA 群では、28 例中 22 例、78.6% は正常であったが、血中が正常域で、尿中 BMG が異常高値を示したものの、すなわち尿蛋白が (-) であっても、既に、尿細管障害が発生していると考えられる症例が 2 例、7.1% にみられた。この他血中および尿中ともに高い例が 2 例みられたが、この 2 例の血中 BMG は $4.07 \mu\text{g/ml}$ および $3.24 \mu\text{g/ml}$ と軽度の上昇であるが、尿中 BMG が $5380 \mu\text{g/l}$ および $5480 \mu\text{g/l}$ と著しい高値であり、C Cr が 98.2% および 72.3% とほぼ正常域を示し、PSP, BUN, クレアチニンはいずれも正常であったことから、この 2 例もむしろ尿細管障害が主体であろうと考えられ計 4 例 14.2% が尿細管障害を示唆した。血中 BMG が高く、尿中が正常域を示した 2 例は、血中 BMG が 4.20 および $3.36 \mu\text{g/ml}$ 、尿中が 203 および $104 \mu\text{g/l}$ 、C Cr は 128.5% および 152.6%、PSP はいずれも正常であり腎障害は軽微であると考えられた。(表 4) この結果より、金療法による腎障害は、初期には尿細管障害を主とするものと思われる。これは、腎組織においては、投与された金が、尿細管を主体に沈着すると言う報告³⁰⁾と一致する。

尿蛋白陽性の RA 群では、15 例中 3 例のみが血中尿中共に異常なく、他の 3 例は、血中が正常で尿中が高い、いわゆる尿細管障害型であり、

7例, 46.7%の症例は血中, 尿中共に異常高値を示し糸球体障害が示唆された(表5)

明らかな腎疾患群では, 血中尿中共に正常であった例は全くみられず, 7例, 77.8%が糸球体障害型を示し, 1例のみ尿細管障害型を示し他の1例は血中BMGが高く, 尿中BMGは正常域を示した。(表6)

金療法施行中のRA患者のうち蛋白尿陰性群28例の中の4例, 14.2%に尿細管障害が推測された。著者はRA患者に金療法を施行するにあたり腎障害のcheckに対して, 尿検査のみでなく, 血中および尿中のBMGも, ルーチン検査に加える必要があると思われた。

結 論

金療法施行中のRA患者43例, OA患者9例および腎疾患患者9例に, 血中および尿中のBMGについてPhadebas β_2 -micro testを用いてRadioimmunoassay法によって測定し, RAの活動性の指標および各種腎機能検査との関連を検討し以下の結論を得た。

1. 腎疾患患者9例において血中BMGと, C Crは有意の相関を示し, その回帰曲線は, $\log Y = -0.860 \log X + 2.187$ であった。

2. RA患者43例を尿蛋白を認める15例と尿蛋白を認めない28例との2群に分け, この2群と腎疾患群の血中BMGについてもt検定を行ない蛋白尿陽性のRA群の方が, 蛋白尿陰性のRA群よりもまた, 腎疾患群の方が蛋白尿陽性のRA群よりも有意に高いことを示した。

3. RA患者16例とOA患者9例の滑液中のBMGを測定し, それぞれの平均値についてt検定を行なった結果, 0.1%の危険度においてRA群の方が有意に高い値を示した。

4. RA患者43例について, CRP, RA, ESR, γ -globulinをそれぞれ(-)と(+), (-)と(+), 49mm/h以下と50mm/h以上, 1.5g/dl未満と以上との2群に分け血中BMGを比較した。各々有意差はなかったものの全てに活動性の高い方に, 血中BMGが高い傾向が認められた。

5. 以上によりRA患者の血中BMGの正常値を正常人よりも高い $3.15 \mu\text{g/ml}$ 以下としてそれ以上と以下に分け, また尿中BMGを $500 \mu\text{g/l}$ 以上と以下に分けて腎疾患群, 蛋白尿陽性のRA群, 蛋白尿陰性のRA群それぞれをFour fold tableにて検討した。腎疾患群では, 血中, 尿中BMGともに正常にある症例はなく, 蛋白尿陽性のRA群では15例中3例のみが正常で, 7例, 46.7%の症例で血中尿中共に異常高値を示した。蛋白尿陰性のRA群では, 28例中22例, 78.6%が血中尿中共に正常であり, 血中のみが異常高値なもの, 尿中のみが異常高値なもの, 血中尿中共に異常高値を示したものが, それぞれ2例, 7.1%あった。このうち血中尿中共に高値を示した2例は, 特に尿中が高く, 尿細管障害が主と思われた。尿蛋白陰性であっても, 腎障害の進んでいる症例が認められた。したがってRAの金療法において, 尿検査のみでなく, 血中尿中BMGの検査の必要性が認められた。

稿を終わるにあたり, 御指導御校閲下さいました大藤真教授, 江沢英光講師に深謝いたします。

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. Poulik, M.D. and Bloom, A.D.: β_2 -Microglobulin production and secretion by lymphocytes in culture. *J. Immunol.* **110**, 1430—1433, 1973.
3. Nilsson, K., Evrin, P.E., Berggård, I. and Pontén, J.: Involvement of lymphoid and nonlymphoid cells in the production of β_2 -microglobulin a homologue of the constant domains of IgG. *Nature N. Biol.* **244**,

- 44—45, 1973.
4. Bernier, G.M. and Fanger, M.W.: Synthesis of β_2 -microglobulin by stimulated lymphocytes. *J. Immunol.* 109, 407—409, 1972.
 5. Evrin, P.E. and Nilsson, K.: β_2 -Microglobulin production in vitro by human hematopoietic, mesenchymal, and epithelial cells. *J. Immunol.* 112, 137—144, 1972.
 6. Cunningham, B.A., Wang, J.L., Berggård, I. and Peterson, P.A.: The complete amino acid sequence of β_2 -microglobulin. *Biochemistry.* 12, 4811—4822, 1973.
 7. Peterson, P.A., Rask, L. and Lindblom, J.B.: Highly purified papain-solubilized HL-A antigens contain β_2 -microglobulin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 71, 35—39, 1974.
 8. Solheim, B.G. and Thorby, E.: β_2 -Microglobulin is part of the HL-A molecule in the lymphocyte membrane. *Nature.* 249, 36—38, 1974.
 9. 上田 泰, 石本二見男, 園部昌彦, 赤羽清彬, 大野マサ, 柴崎敏昭, 中尾俊之: 蛋白尿の分析よりみた腎機能。—特に尿細管性蛋白尿の分析を中心として—。日本臨床, 34, 2857—2863, 1976.
 10. 金井正光, 加登通正, 足立憲昭, 相沢孝夫: 体液・電解質 β_2 -マイクログロブリン。総合臨床, 27, 2543—2555, 1978.
 11. McCalmon, R.T., Kubo, R.T. and Grey, H.M.: Effect of anti- β_2 -microglobulin on antigen and allogeneic lymphocyte-induced proliferation of human lymphocytes. *J. Immunol.* 114, 1766—1770, 1975.
 12. Peterson P.A., Evrin, P.E. and 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—1198, 1969.
 13. Butler, E.A. and Flynn, F.V.: The proteinuria of renal tubular disorders. *Lancet*, 8, 978—980, 1958.
 14. Strober, W. and Waldmann, T.A.: The role of the kidney in the metabolism of plasma proteins. *Nephron.* 13, 35—66, 1974.
 15. Waldmann, T.A., Strober, W. and Mogielnicki, R.P.: The renal handling of low molecular weight proteins. II Disorders of serum protein catabolism in patients with tubular proteinuria, the nephrotic syndrome, or uremia. *J. Clin. Invest.* 51, 2162—2174, 1972.
 16. Epstein, W.V., Gulyassy, P.F., Tan, M. and Rae, A.I.: Effect of renal homotransplantation on the metabolism of the light chains of immunoglobulins. *Ann. Inter. Med.* 68, 48—62, 1968.
 17. Peterson, P.A. and Berggård, I.: Isolation and properties of a human retinoltransporting protein. *J. Biol. Chem.* 246, 25—33, 1971.
 18. 金井正光, 野本昭三, 内貴正治, 武藤泰敏: ビタミン A 結合蛋白 Retinol-binding protein の構造と機能。最新医学, 27, 466—474, 1972.
 19. Evrin, P.E. and Wibell, L.: Serum β_2 -microglobulin in various disorders. *Clin. Chim. Acta.* 43, 183—187, 1973.
 20. 地曳和子, 出村 博, 福永隆幸, 山中優和子, 星野優子, 出村黎子, 鎮目和夫: 悪性腫瘍における血中 β_2 -microglobulin についての検討—tumor marker としての意義—。最新医学, 35, 819—825, 1980.
 21. Daver, A. and Wafflant, J.: Extract from a symposium on β_2 -microglobulin in proliferative disorders. Brussels. April, 1977.
 22. 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, 553—559, 1978.
 23. Kult, J., Lämmlein, Ch., Röckel, A. und Heidland, A.: Beta₂-Microglobulin im Serum ein Parameter des Glomerulumfiltrates. *Dtsch. med. Wschr.*, 99, 1686—1688, 1974.

24. Evrin, P.E. and Wibell, L.: The serum levels and urinary excretion of β_2 -microglobulin in apparently healthy subjects. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 29, 69—74, 1972.
25. Wibell, L., Evrin, P.E. and Berggård, I.: Serum β_2 -microglobulin in renal disease. *Nephron*, 10, 320—331, 1973.
26. 河合 忠, 金 衡仁: β_2 -microglobulin 定量の臨床的応用に関する研究. 1 腎疾患における血清・尿 β_2 -microglobulin の変動. 最新医学, 31, 354—363, 1976.
27. 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, 62—63, 1976.
28. Talal, N., Grey, H.M., Zvaifler, N., Michalski, J.P. and Daniels, T.E.: Elevated salivary and synovial fluid β_2 -microglobulin in Sjögren's syndrome and rheumatoid arthritis. *Science*, 188, 1196—1198, 1975.
29. 金 衡仁, 河合 忠: β_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 β_2 -microglobulin の動態. 臨床病理, 24, 681—686, 1975.
30. Hashimoto, A.: Histochemical approach to the distribution of gold in various organ of mice after injection of gold thioglucose. *Ryumachi*, 6, 148—152, 1964.

Studies on renal disease in rheumatoid arthritis.

Part 1. Renal function, mainly serum and urine β_2 -microglobulin concentrations.

Shinichi UDA

The Third Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School.

(Director: Prof. T. Ofuji)

Serum, urine and synovial fluid β_2 -microglobulin (BMG) was measured by radioimmunoassay (Phadebas β_2 -micro test) in 43 rheumatoid arthritis (RA) patients being treated with gold salts, in 9 patients with osteoarthritis (OA) and in 9 patients with renal disease. The relationships between BMG, RA activity index and renal function were investigated. The serum BMG level in the renal disease group was significantly inversely correlated with creatinine clearance. The 43 rheumatoid arthritis patients were divided into a proteinuria group and a non-proteinuria group. The serum BMG level was higher in the renal disease group than in the proteinuria group, and was higher in the proteinuria group than in the non-proteinuria group. The synovial fluid BMG level was measured in 16 patients with RA and in the 9 patients with OA. This measure was higher in the RA group than in the OA group. The 43 RA patients were divided into positive and negative groups by C-reactive protein, RA test results (erythrocyte sedimentation rate over 50 mm/h and under 49 mm/h), and γ -globulin levels (over 1.5 g/dl and under 1.49 g/dl). Serum BMG levels were compared in these two groups. They tended to be higher in the higher activity groups than in the lower activity groups. From these results, a serum BMG level below 3.15 $\mu\text{g/ml}$ (which is higher than in healthy normals) was considered "normal" for RA. The non-proteinuria group was investigated in a 2 \times 2 table divided at 3.15 $\mu\text{g/ml}$ serum BMG level and 500 $\mu\text{g/l}$ urinary BMG level. There were two patients with abnormal BMG levels in both serum and urine samples, two patients with abnormal levels in the serum sample, and two patients with abnormal BMG levels in only the urine sample. It was thought that some patients without proteinuria in crysotherapy started to show renal damage. The results suggest that during gold treatment RA patients require not only urinalysis, but measurements of serum and urinary BMG levels for possible renal damage.