



Title	外科手術症例における $\beta$ 2-microglobulin測定の意義について
Author(s)	本間, 太郎
Citation	大阪大学, 1992, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/38334">https://hdl.handle.net/11094/38334</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名 ほんま たろう

博士の専攻分野の名称 博士 (医学)

学 位 記 番 号 第 1 0 3 8 1 号

学 位 授 与 年 月 日 平成 4 年 8 月 3 日

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第4条第2項該当

学 位 論 文 名 外科手術症例における  $\beta$ 2-microglobulin 測定の意義について

論 文 審 査 委 員 (主査) 教 授 森 武貞

(副査) 教 授 松田 晴 教 授 萩原 俊男

## 論 文 内 容 の 要 旨

## [ 目 的 ]

外科手術によって腎機能障害が生じる可能性があるが、一般的な腎機能の指標では正確な評価が困難なため、近年、腎機能判定に有効と考えられる新たな指標を用いた報告がなされてきた。特に、腎尿細管障害の鋭敏な指標として尿中  $\beta$ 2-microglobulin ( $\beta$ 2-M) および、N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG) が用いられるようになり、術後早期の潜在的尿細管障害の存在が指摘されるようになった。私達も、術後腎機能の指標として尿中  $\beta$ 2-M および NAG を用いてきた。しかし、尿中  $\beta$ 2-M が異常高値を示す症例が必ずしも明らかな腎機能障害を来たさず、また、手術侵襲が大きくなるに従って尿中  $\beta$ 2-M 排泄量が増加する傾向が認められた。そこで、外科手術症例における  $\beta$ 2-M 測定の臨床的意義について検討し、さらに、培養細胞を用いた基礎的実験を行って  $\beta$ 2-M の分泌動態について観察した。

## [ 方法ならびに成績 ]

## A 臨床研究

## [ 方 法 ]

術前に明らかな腎機能障害が認められなかった42例の外科手術患者を対象として、周術期における各種腎機能の指標を算出し、その推移について検討した。さらに、対象症例中の開腹手術症例（26例）において、ICG 15分値を用いて、肝障害群（25%以上）と正常群（20%以下）に分け、 $\beta$ 2-M 排泄率、C-reactive protein (CRP)、NEG index のピーク値についても検討を加えた。

## [ 成 績 ]

尿細管障害により尿中に逸脱する NAG を尿中クレアチニンで除した NAG index は、手術開始3時間後より急激に有意な上昇を示した。また、近位尿細管機能の指標であるナトリウム排泄率は術中に異常値をとり、さらに、遠位尿細管機能を反映する自由水クリアランスの絶対値も有意な低下を示した。これらの変化から、術中よりすでに潜在的な尿細管障害が生じていると考えられた。しかし、尿細管障害の程度を表すとされる  $\beta$ 2-M 排泄率は、術中、軽度の上昇を示したが、術後2日目にピークとなり、先の指標とは様相を異にした。この  $\beta$ 2-M 排泄率の変動と急性相蛋白

であるCRPの変動は良く一致し、両者の間に高い相関関係が認められた。さらに、ICG 15分値25%以上の肝障害群では正常群に比し、 $\beta$ 2-M排泄率のピーク値は有意に低下していた。CRPも同様に肝障害群で低下していたことから、 $\beta$ 2-Mが肝において合成される可能性が推測された。

## B基礎的研究

### [方 法]

ヒト肝芽腫細胞株（HuH-6）およびヒト肝癌細胞株（HuH-7）（両細胞株は、肝由来の血清蛋白合成能を有し、serum freeの条件下でも培養可能である）を、24 well plateに約 $10^5$ cell/wellの濃度で蒔き、5%FCSを含んだD/F 12 mediumにて培養を行なった。細胞がsubconfluentに達したとき、PBS bufferにて洗浄後、serum freeの条件下で新たな培養液に交換し、IL-6およびIFN- $\gamma$ を種々の濃度で添加した。HuH-6細胞においては24時間および48時間、HuH-7細胞においては48時間および72時間培養を行なった。それぞれ培養終了後、培養液中の $\beta$ 2-Mおよびpancreatic secretary trypsin inhibitor（PSTI）の濃度をradioimmunoassay法にて測定した。CRPは、in vitroの培養条件下では測定困難であるため、急性相蛋白の一つとしてPSTIを測定し、CRPの代用とした。

### [成 績]

HuH-6細胞において、培養液中の $\beta$ 2-M濃度は、24時間、48時間培養ともIL-6添加により濃度依存性に増加し、100U/ml添加時にはIL-6非添加時に比較し有意な上昇が認められた。また、各濃度のIL-6添加時培養液中の $\beta$ 2-M濃度は、48時間培養では24時間培養と比べ有意に高く、時間依存性も認められた。PSTIの分泌も $\beta$ 2-M同様にIL-6添加による有意な濃度依存性が認められ、また、時間依存性も認められた。しかし、IFN- $\gamma$ 添加による培養液中の $\beta$ 2-MおよびPSTIの分泌に変化は認められなかった。

HuH-7細胞においても、 $\beta$ 2-MはIL-6の濃度依存性にその分泌が上昇した。即ち、48時間培養において、IL-6非添加に対し、IL-6 $3.6 \times 10^2$ U/ml、 $3.6 \times 10^3$ U/ml添加によりそれぞれ、 $\beta$ 2-M濃度の有意な上昇を示した。また、72時間培養においては、IL-6 $3.6 \times 10^3$ U/ml添加により有意な上昇を認めた。別の24時間培養系において、PSTIはIL-6添加により有意な分泌亢進を示した。

### [総 括]

臨床例の検討から、 $\beta$ 2-MがCRP同様肝において誘導合成されることが推測された。基礎的実験において、 $\beta$ 2-MはCRPの代わりに急性相蛋白として測定したPSTIと同様、IL-6の濃度依存性および培養の時間依存性にヒト肝芽腫および肝癌細胞から分泌されることが判明した。IL-6は、手術侵襲により血中濃度が上昇し、急性相蛋白（CRP、PSTI）の合成を肝において誘導することが知られている。それゆえ、 $\beta$ 2-MもCRPやPSTI同様、急性相反応物質の性格を兼備えていると考えられる。

一般に、 $\beta$ 2-Mの産生が一定であれば、血中の $\beta$ 2-M濃度は糸球体濾過量を、尿中 $\beta$ 2-M量は近位尿細管障害の程度を表すとされている。しかし、今回の結果から判明したように、術後において上昇したIL-6により $\beta$ 2-Mの肝における合成が亢進している場合、 $\beta$ 2-Mは正しい腎機能の指標とはなり得ない。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、腎機能の指標として用いられている尿中 $\beta$ 2-microglobulin測定の意義について、とくに周術期の患者を対象として検討したものである。

手術侵襲下における $\beta$ 2-microglobulin排泄率は、他の尿細管障害の指標（ナトリウム排泄率、自由水クリアランス、NAG指数）とは異なる変動を示し、むしろ、急性相蛋白であるCRP値の変動とよく一致した。また、 $\beta$ 2-microglobulin排泄率とCRP値との間に高い相関関係が認められた。一方、高分化型のヒト肝芽腫由来培養細胞（HuH-6）および、肝癌由来培養細胞（HuH-7）に種々の濃度のIL-6を添加し培養を行うと、IL-6の濃度依存性に、また、培養時間依存性に $\beta$ 2-microglobulinの分泌は亢進し、同時に測定したpancreatic secretary trypsin inhibitor

も同様の分泌亢進を示した。このことから、 $\beta$ 2-microglobulin は、IL-6刺激により肝において合成される急性相反応物質の性格を有することが判明した。

これらの知見は、 $\beta$ 2-microglobulin 測定の臨床的意義を理解する上で重要であり、学位に値すると考える。