

## 各種 腎疾患에서의 血清 $\beta_2$ -microglobulin 測定の 意義

서울대학교 의과대학 내과학교실

궁성수 · 오하영 · 한진석 · 이정상

—Abstract—

### The Significance of Serum $\beta_2$ -Microglobulin Measurement in Various Renal Diseases

Sung Soo Koong, M.D., Ha Yong Oh, M.D., Jin Suk Han, M.D. and Jung Sang Lee, M.D.

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University*

To evaluate change of serum  $\beta_2$ -microglobulin concentration( $s\beta_2$ -MG) and the usefulness of  $s\beta_2$ -MG and  $s\beta_2$ -MG/serum creatinine concentration(sCr) ratio in various renal diseases,  $s\beta_2$ -MG and sCr were measured in 25 normal controls and 90 patients of various renal diseases(16 cases of glomerulonephritis, 12 cases of acute renal failure, 8 cases of chronic renal failure, 24 cases of nephrotic syndrome, 15 cases of tubulointerstitial diseases and 15 cases of lupus nephritis) using Phadebas<sup>®</sup>  $\beta_2$ -Micro Test kits.

The results were as follows;

1) In normal control, the mean value of  $s\beta_2$ -MG was  $1.65 \pm 0.41$  mg/l and the mean value of  $s\beta_2$ -MG/sCr ratio was  $0.14 \pm 0.05$ .

2) In various renal diseases, the mean value of  $s\beta_2$ -MG was  $6.74 \pm 5.47$  mg/l. The mean value of  $s\beta_2$ -MG/sCr ratio was  $0.24 \pm 0.11$  and significantly elevated than that of normal control. ( $p < 0.05$ )

3) The correlation between  $s\beta_2$ -MG and sCr in glomerular and tubulointerstitial disease was  $\log s\beta_2$ -MG =  $0.90 \log sCr - 0.48$  and its correlation coefficient was  $0.78 (p < 0.05)$ .

4) In glomerular disease, the correlation between  $s\beta_2$ -MG and sCr was  $\log s\beta_2$ -MG =  $0.89 \log sCr - 0.46 (r = 0.76)$  and in tubulointerstitial disease, it was  $\log s\beta_2$ -MG =  $0.95 \log sCr - 0.59 (r = 0.87)$ .

There was no significant difference between the two groups ( $p < 0.05$ ).

5) Among 32 cases of glomerular and tubulointerstitial disease patients, whose sCr was within normal range, 17 cases showed elevated  $s\beta_2$ -MG.

The mean values of  $s\beta_2$ -MG/sCr ratio in these patients was  $0.30 \pm 0.14$  and significantly elevated than that of normal control ( $p < 0.05$ ).

6) In 15 cases of lupus nephritis, 12 cases showed elevated  $s\beta_2$ -MG with normal sCr and 12 cases showed elevated  $s\beta_2$ -MG/sCr ratio.

With above results, it was found that the  $s\beta_2$ -MG can be used as an index of glomerular filtration rate as in the case of sCr and that  $s\beta_2$ -MG/sCr ratio can be used as a tool in early detection of slightly decreased glomerular filtration rate and in detection of the renal disease of increased  $\beta_2$ -MG production.

본 연구는 1984년도 서울대학교병원 임상연구비의 일부보조로 이루어 졌음.

서 론

1968년 Berggård와 Bearn이 월슨씨병 및 만성 카드미움 중독 환자의 소변에서 베타-2-마이크로글로불린(이하  $\beta_2$ -MG)을 분리한 이래<sup>1)</sup>,  $\beta_2$ -MG의 구조, 생성 및 대사에 관한 많은 연구보고가 있었으며 신질환을 포함한 각종질환에서 뇨 및 혈청등의 체액에서  $\beta_2$ -MG의 변화에 대한 연구가 진행되어 왔다.

$\beta_2$ -MG는 분자량이 11,800달톤의 구형단백질로서<sup>2)</sup> 인체내의 거의 모든 유핵세포에서 매일 일정량이 생성되고, 일정량이 제거되어 혈청내 농도가 일정하게 유지된다<sup>3~5)</sup>. 한편 신질환 환자에서 혈청  $\beta_2$ -MG 농도와 혈청크레아티닌농도간에 밀접한 상관관계가 알려져<sup>6~8)</sup> 신장이 혈청  $\beta_2$ -MG의 제거에 중요한 역할을 하리다 사료된다. 혈청  $\beta_2$ -MG은 신 사구체 기저막을 자유로이 통과하며<sup>9)</sup> 통과된  $\beta_2$ -MG은 거의 대부분이 근위세뇨관에서 재흡수되고 분해되어 일부만이 소변으로 배출된다. 따라서 혈청  $\beta_2$ -MG 농도는 사구체여과율의 지표로서 사용될 수 있으며 또한 뇨중  $\beta_2$ -MG 농도는 세뇨관의 기능지표로서 사용될 수 있을 것으로 사료되고 있다. 또한  $\beta_2$ -MG의 혈청농도는 사구체 여과율의 변화 외에도 생성의 증가에 의하여 상승할 수 있다<sup>12~14)</sup>. 따라서 혈중농도의 측정만으로는 사구체여과율을 대표하기가 어려운 경우도 있다.

저자는 각종 신질환에서 혈청  $\beta_2$ -MG가 신기능지표로서 이용될 수 있는가를 알아보고자 정상대조군 및 각종 신질환환자를 대상으로 혈청  $\beta_2$ -MG 농도 및 혈청 크레아티닌 농도를 측정하고 이들간의 상호관계 및 비를 구하였으며 각종 신질환에 따른 변화를 관찰하여 몇 가지 성적을 얻었기에 보고하고자 한다.

대상 및 방법

1. 대 상

1) 정상대조군

1979년 9월부터 1982년 3월 사이에 서울대학교병원 내과에 입원하여, 이학적 소견 및 임상검사 소견상, 신장공여자로 적합하다고 인정된 25명을 대상으로 하였고 성별로는 남자가 13명, 여자가 12명이었으며 이들의 평균연령은 38±14.3세였다(Table 1).

2) 신질환군

상기한 기간중에 서울대학교병원 내과에 입원하여 증상, 이학적 소견 및 임상검사 소견상 신질환으로 확

Table 1. Number of Subjects Evaluated

Diagnosis	No.	Age	Sex (M:F)
Normal control	25	38.0±14.3	13 : 12
Glomerulonephritis	16	32.2±13.7	9 : 7
Acute renal failure	12	37.6±11.8	6 : 6
Chronic renal failure	8	36.1±11.2	3 : 5
Nephrotic syndrome	24	32.9± 7.6	14 : 10
Tubulointerstitial disease	15	39.0±13.9	7 : 8
Lupus nephritis	15	41.2±12.3	6 : 9
Total	90	36.0±14.0	45 : 45

진된 90예를 대상으로 하였다. 신질환의 분포는 급성 신부전 12예, 만성신부전 8예, 신증후군 24예, 신세뇨관간질질환군 15예, 낭창성 신염(Lupus Nephritis) 15예였으며, 상기 신질환군에 포함되지 않는 사구체신염이 1예였다. 각 신질환군에서의 평균연령 및 남녀의 분포는 Table 1과 같다.

2. 방 법

각 대상군 환자로부터 혈청  $\beta_2$ -MG 농도 및 혈청크레아티닌농도 측정을 위한 정맥혈을 동시에 채취하였으며, 혈청크레아티닌농도는 표준자동분석방법으로 측정하였고  $\beta_2$ -MG은 Pharmacia Diagnosis사의 Phade-

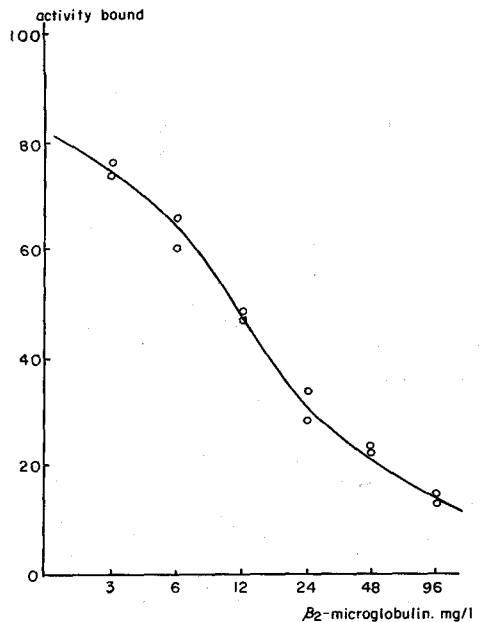


Fig. 1. Standard curve for  $\beta_2$ -microglobulin.

bas®β<sub>2</sub>-MG 검사키트를 이용한 방사면역 측정법으로 측정하였으며 모든 검체는 2회 반복 측정하였다. β<sub>2</sub>-MG 측정원리는 Sephadex®에 부착된 항 β<sub>2</sub>-MG 항체에 대한 검체내의 β<sub>2</sub>-MG 과 동위원소가 표지된 β<sub>2</sub>-MG 과의 결합력을 이용하는 것으로 시험관에 검체와 방사성우소가 표지된 β<sub>2</sub>-MG 용액을 각각 100 μl 씩 넣은 후 100 μl 의 Sephadex®항 β<sub>2</sub>-MG 복합용액을 첨가하여 잘 혼합시킨 후 인큐베이터에서 3시간 동안 방치하고, 다음 0.9% 식염수 2ml 를 가하여 2,000 g 로 2분간 원심분리한 후 침전물을 얻어 계측하였다. 한편 일정한 농도의 β<sub>2</sub>-MG 이 들어있는 용액을 위와 같은 방법으로 실험하여 반대수 그래프에서 표준곡선을(Fig. 1) 구하고 시료의 방사능을 계측하여 이 표준곡선을 이용하여 β<sub>2</sub>-MG 의 농도를 측정하였다. 측정시 필요에 따라 회석하여 사용하였다.

### 성      적

#### 1. 정상대조군의 혈청 β<sub>2</sub>-MG 농도와 혈청크레아티닌농도

정상대조군에서 측정한 혈청 β<sub>2</sub>-MG 농도와 혈청크레아티닌농도의 평균치는 각각 1.65±0.41 mg/l, 1.24±

0.23 mg/dl 였으며, 혈청 β<sub>2</sub>-MG 농도/혈청크레아티닌농도 비의 평균치는 0.14±0.05이었다(Table 2, Fig. 2, 3, 4).

#### 2. 신질환군의 혈청 β<sub>2</sub>-MG 농도와 혈청크레아티닌농도

각종 신질환군에서의 혈청 β<sub>2</sub>-MG 농도, 혈청크레아티닌농도 및 혈청 β<sub>2</sub>-MG 농도/혈청크레아티닌농도 비의 평균치는 Table 3과 같으며 분포는 Fig. 2, 3, 4와 같다. 전체 신질환군에서의 혈청 β<sub>2</sub>-MG 농도는 1.12~30.4 mg/l 의 넓은 범위에 분포되어 있었으며 혈청 크레아티닌농도 역시 0.6~12.3 mg/dl 의 넓은 범위에 분포되었다.

전체 신질환군의 혈청 β<sub>2</sub>-MG 농도/혈청크레아티닌농도 비의 평균치는 0.27±0.12로 일정한 비례관계를 나타내었다.

Table 2. Mean Value of Serum β<sub>2</sub>-microglobulin Concentration(sβ<sub>2</sub>-MG), Serum Creatinine Concentration(sCr) and sβ<sub>2</sub>-MG/sCr Ratio in Normal Control

sβ <sub>2</sub> -MG	(mg/l)	1.65±0.41
SCr	(mg/dl)	1.24±0.23
sβ <sub>2</sub> -MG/SCr		0.14±0.05

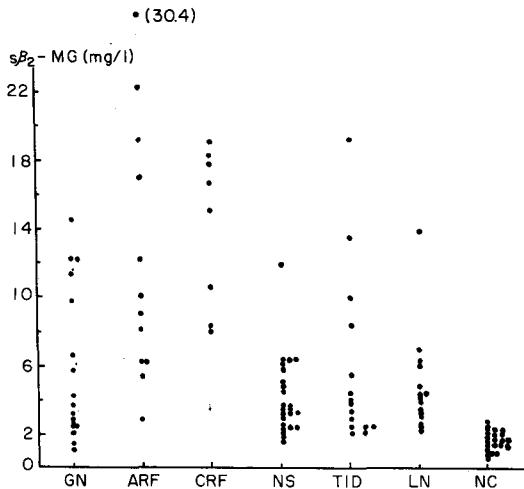


Fig. 2. Serum β<sub>2</sub>-MG concentration in various renal diseases and normal control.  
 GN: Glomerulonephritis  
 ARF: Acute renal failure  
 CRF: Chronic renal failure  
 NS: Nephrotic syndrome  
 TID: Tubulointerstitial disease  
 LN: Lupus nephritis  
 NC: Normal control

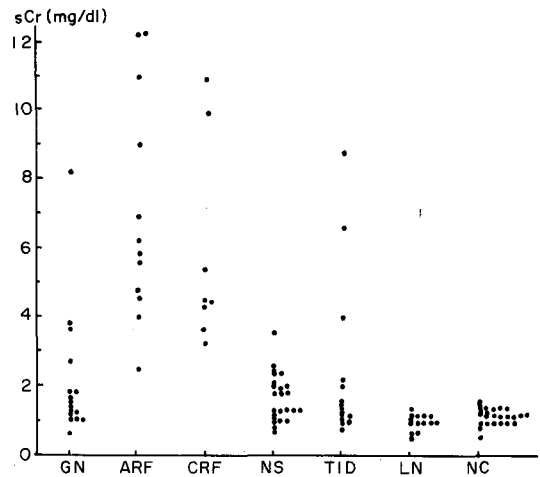


Fig. 3. Serum creatinine concentration in various renal diseases and normal control.  
 GN: Glomerulonephritis  
 ARF: Acute renal failure  
 CRF: Chronic renal failure  
 NS: Nephrotic syndrome  
 TID: Tubulointerstitial disease  
 LN: Lupus nephritis  
 NC: Normal control

Table 3. Mean Values of  $s\beta_2$ -MG, sCr and  $s\beta_2$ -MG/sCr Ratio in Various Renal Diseases

Diagnosis	No.	$s\beta_2$ -MG(mg/l)	sCr(mg/dl)	$s\beta_2$ -MG/sCr Ratio
Glomerulonephritis	16	5.57±4.36	2.11±1.82	0.25±0.16*
Acute renal failure	12	10.94±8.00	5.64±2.84	0.20±0.09*
Chronic renal failure	8	14.43±4.47	5.83±2.97	0.28±0.10*
Nephrotic syndrome	24	4.08±2.22	1.67±0.68	0.24±0.06*
Tubulointerstitial disease	15	5.61±4.78	2.38±2.25	0.25±0.09*
Lupus nephritis	15	4.70±2.80	1.34±1.21	0.42±0.20*
Total	90	6.74±5.47	2.90±2.07	0.27±0.12*

p value by Student's t-test-comparison with value in normal control:

\* p<0.05

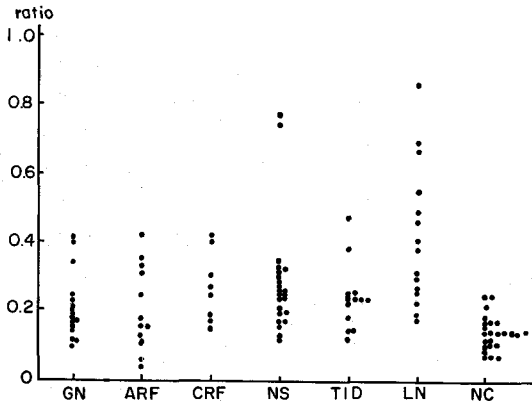


Fig. 4. Serum  $\beta_2$ -MG concentration/serum creatinine concentration ratio in various renal diseases and normal control.  
 GN: Glomerulonephritis  
 ARF: Acute renal failure  
 CRF: Chronic renal failure  
 NS: Nephrotic syndrome  
 TID: Tubulointerstitial disease  
 LN: Lupus nephritis  
 NC: Normal control

타냈으며 정상대조군의 평균치와 비교하여 통계적으로 유의하게 증가하였다(p<0.05).

신증후군 2예의 혈청  $\beta_2$ -MG 농도/혈청크레아티닌농도 비는 각각 0.76, 0.78로서 전체 신질환군에 비하여 유의하게 증가되었으며 만성성신염 4예의 경우에서도 유의하게 증가되었다. 급성신부전 1예에서는 비가 0.04로서 유의하게 감소되었다. 이 환자들의 경우 신증후군환자는 각각 신정맥혈전증과 원발성 북막염이 합병되어 있었고 급성신부전환자는 일산화탄소 중독후에 rhabdomyolysis 에 의해서 급성신부전이 나타난 환자

였다.

전체 신질환군을 신질환의 종류에 따라 사구체병변군, 신세뇨관간질병변군 및  $\beta_2$ -MG 생성이 증가하는 것으로 알려진 만성성신염군의 삼군으로 구분하여 각군에서 구한 혈청  $\beta_2$ -MG 농도, 혈청크레아티닌농도 및 혈청  $\beta_2$ -MG 농도/혈청크레아티닌농도비의 평균치는 사구체병변군의 경우 각각 7.53±6.22 mg/l, 3.43±3.05 mg/dl, 0.24±0.11이었으며 신세뇨관간질병변군의 경우 각각 5.61±4.78 mg/l, 2.38±2.25 mg/dl, 0.25±0.05/dl, 0.25±0.09였고, 만성성신염군의 경우 각각 4.70±2.80 mg/l, 1.34±1.21 mg/dl, 0.42±0.20이었다(Table 4). 삼군에서 구한 혈청  $\beta_2$ -MG 농도/혈청크레아티닌농도 비의 평균치는 각각 정상대조군에서 구한 비의 평균치에 비하여 유의하게 증가하였다(p<0.05). 한편 사구체병변군 및 신세뇨관간질병변군에서 구한 비의 평균치 차이는 유의하지 않았으나(p>0.05), 만성성신염군에서 구한 비의 평균치는 사구체병변군 및 신세뇨관간질병변군에서 구한 값에 비하여 통계적으로 유의하게 증가하였다(p<0.05).

### 3. 신질환군에서 측정된 혈청 $\beta_2$ -MG 농도와 혈청 크레아티닌농도의 상관관계

전체 신질환군을 사구체병변군, 신세뇨관간질병변군 및 만성성신염군의 삼군으로 구분하여 각군에서 구한 혈청  $\beta_2$ -MG 농도의 대수치와 혈청크레아티닌농도의 대수치간의 상관관계는 사구체병변군의 경우  $\log s\beta_2$ -MG = 0.89  $\log sCr$  - 0.46이었으며 신세뇨관간질병변군의 경우  $\log s\beta_2$ -MG = 0.95  $\log sCr$  - 0.59였고 두군에서의 상관계수는 각각 0.76, 0.87로서 통계적으로 유의하였다(p<0.05). 한편 만성성신염군의 경우 상관계수가 0.48로서 통계적으로 유의하지 않았다(p>0.05) (Fig.

Table 4. Mean Values of Serum  $\beta_2$ -MG Concentration, Serum Creatinine Concentration and  $s\beta_2$ -MG/sCr Ratio in Glomerular Disease, Tubulointerstitial Disease and Lupus Nephritis

Diagnosis	No.	$s\beta_2$ -MG(mg/l)	sCr(mg/dl)	$s\beta_2$ -MG/sCr Ratio
Glomerular disease	60	$7.53 \pm 6.22$	$3.43 \pm 3.05$	$0.24 \pm 0.11^*$
Tubulointerstitial disease	15	$5.61 \pm 4.78$	$2.38 \pm 2.25$	$0.25 \pm 0.09^*$
Lupus nephritis	15	$4.70 \pm 2.80$	$1.34 \pm 1.21$	$0.42 \pm 0.20^*$
Total	90	$6.74 \pm 5.47$	$2.90 \pm 2.07$	$0.27 \pm 0.12$

p value by Student's t-test-comparison with value in normal control:

\*  $p < 0.05$

Table 5. Renal Disease Distribution and Mean Values of  $s\beta_2$ -MG/sCr Ratio in A,B,C Groups in Fig. 6 Classified by the Values of  $s\beta_2$ -MG & sCr in Glomerular Disease & Tubulointerstitial Disease

	No.	$s\beta_2$ -MG/sCr Ratio	Diseases(No.)
A Group	43	$0.24 \pm 0.10^*$	Glomerulonephritis ( 7 )
			Acute renal failure (12)
			Chronic renal failure ( 8 )
			Nephrotic syndrome (10)
			Tubulointerstitial disease ( 6 )
B Group	15	$0.20 \pm 0.06^*$	Glomerulonephritis ( 4 )
			Nephrotic syndrome ( 7 )
			Tubulointerstitial disease ( 4 )
C Group	17	$0.30 \pm 0.14^*$	Glomerulonephritis ( 5 )
			Nephrotic syndrome ( 7 )
			Tubulointerstitial disease ( 5 )

p value by Student's t-test-comparison with value in normal control: \* $p < 0.05$

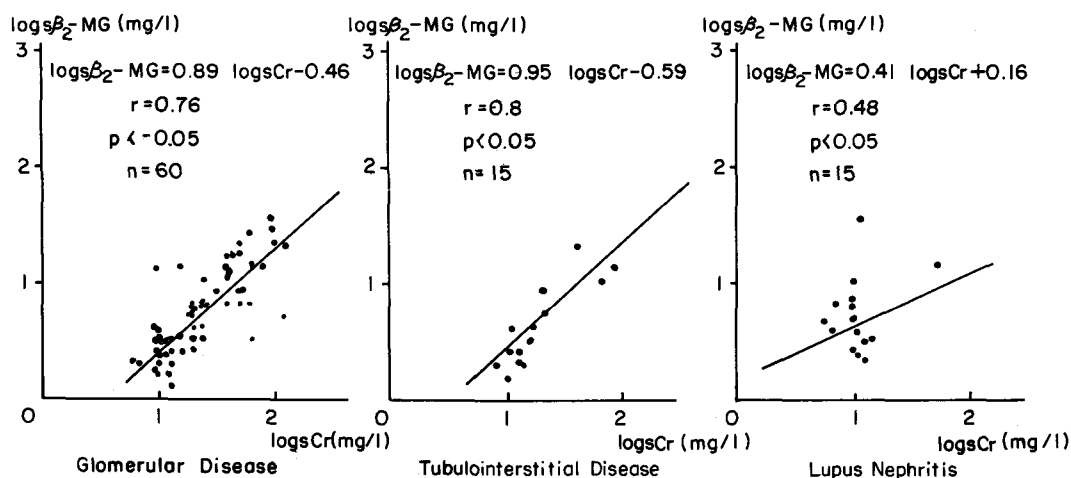
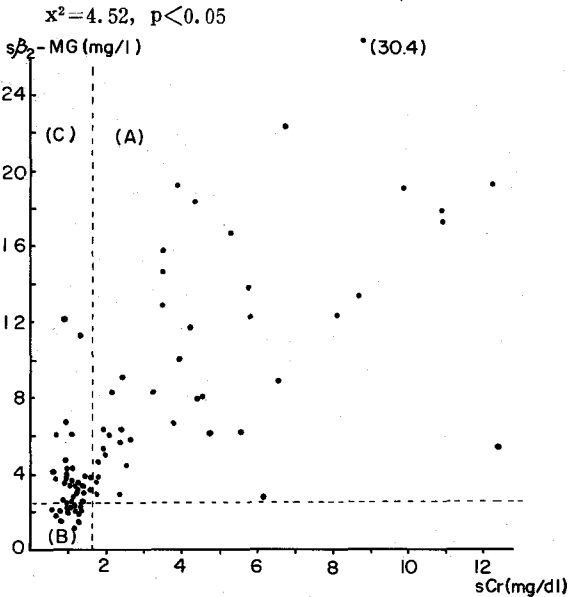


Fig. 5. Correlation between concentration of  $\beta_2$ -microglobulin and serum creatinine in glomerular disease, tubulointerstitial disease and lupus nephritis.

**Table 6.** B Group & C Group of Glomerular Disease and Tubulointerstitial Disease in Fig. 6 Classified by the Level of  $s\beta_2$ -MG/sCr Ratio

$\beta_2$ -MG \	$s\beta_2$ -MG/sCr		Total
	Normal	Elevated	
Normal(B Group)	11	4	15
Elevated(C Group)	5	12	17
Total	16	16	32



**Fig. 6.** Distribution of serum  $\beta_2$ -microglobulin and serum creatinine concentrations in renal diseases.

5). 사구체병변군 및 신세뇨관간질병변군에서 각각 구한 회귀직선식의 상관계수 및 회귀계수간의 차이는 통계적으로 유의하지 않았으며( $p > 0.05$ ), 사구체병변군과 신세뇨관간질병변군을 합한군에서의 혈청  $\beta_2$ -MG 농도와 혈청크레아티닌농도의 상관관계는  $\log s\beta_2\text{-MG} = 0.90 \log s\text{Cr} - 0.48$  ( $r = 0.78$ )로서 상관계수는 통계적으로 유의하였다( $p < 0.05$ ).

**4. 신질환군에서의 혈청  $\beta_2$ -MG 농도와 혈청크레아티닌농도의 분포**

전체 신질환군에서 구한 혈청  $\beta_2$ -MG 농도와 혈청크레아티닌농도의 분포를 도시하면 Fig. 6과 같으며 혈청  $\beta_2$ -MG 농도 및 혈청 크레아티닌농도가 모두 유의하게 상승한 예(이하 A군)는 44예, 혈청  $\beta_2$ -MG 농도 및

혈청크레아티닌농도가 모두 정상범위에 있었던 예(이하 B군)는 17예였고, 혈청  $\beta_2$ -MG 농도는 유의하게 상승하였으나 혈청크레아티닌농도가 정상범위에 있었던 예(이하 C군)는 29예였다. 한편 혈청  $\beta_2$ -MG 농도가 정상이면서 혈청크레아티닌농도가 유의하게 상승한 예는 1예도 관찰되지 않았다.

사구체병변군과 신세뇨관간질병변군 예의 A군, B군 및 C군 분포는 Table 5와 같으며 각군에서 구한 혈청  $\beta_2$ -MG 농도/혈청크레아티닌농도 비의 평균치는 모두 정상대조군에 비하여 유의하게 증가하였고( $p < 0.05$ ), A군과 B군 및 B군과 C군사이의 혈청  $\beta_2$ -MG 농도/혈청크레아티닌농도 비의 평균치 차이도 통계적으로 유의하였다( $p < 0.05$ ). B군과 C군을 혈청  $\beta_2$ -MG 농도/혈청크레아티닌농도 비의 유의 증가유무에 따라 구분하면 Table 6과 같으며 카이-스퀘어 검정상  $p < 0.05$ 로서, 혈청  $\beta_2$ -MG 농도가 증가한 경우에서 혈청  $\beta_2$ -MG 농도/혈청크레아티닌농도 비도 증가하였다. B군의 15예중 4예는 비가 정상대조군에 비하여 유의하게 증가하였으며 C군의 17예중 12예가 유의하게 증가하였다.

**고 안**

$\beta_2$ -MG 은 분자량 11,800달톤의 저분자단백으로서 탄수화물을 포함하지 않은 100개의 아미노산으로 구성된 펩타이드이며 사구체 여과계수는 1, 단백질의 반경은 16 Å, 반감기는 8~9시간으로 알려져 있다.  $\beta_2$ -MG 은 그 구조가 면역글로블린의 constant domain(특히 Immunoglobulin G<sub>1</sub>의 CH<sub>3</sub>)와 유사하며 인체백혈구항원 3개의 domain 중 하나에 해당된다<sup>2,6,10,15~20</sup>.

$\beta_2$ -MG 은 체내의 거의 모든 유핵세포에서 생성되며 그중 특히 임파구에서 가장 많이 생성되어 1일 평균 150~200 mg(0.13 mg/hr/kg) 정도로 일정하게 생성되며 인체백혈구항원을 표면에 나타내는 세포 즉 적혈구를 제외한 거의 모든 세포막에 존재하고 혈청, 뇨, 뇌척수액, 활액, 타액, 정액, 복수 및 양수등에 존재한다<sup>1,3~5</sup>.

$\beta_2$ -MG 의 기능은 아직 확실하게 알려진 바는 없으나 immune-mediator 로서 작용하여 백혈구의 chemotaxis 및 임파구의 면역글로블린 Fc 수용체를 자극하며, 섬유소원 polymerization 을 억제하는 것으로 알려졌다.

$\beta_2$ -MG 은 분자량이 적고 구형단백이기 때문에 신사구체 기저막을 자유롭게 통과하며 여과된  $\beta_2$ -MG 은 99.9%가 근위세뇨관에서 재흡수되어<sup>8)</sup> 세포내 lysosome 에서 파괴되며<sup>21~23</sup> 최종소변에는 5 µg/hour(120 µg/day) 정도의 소량만이 배설된다<sup>24</sup>.

방사면역측정법으로 측정된 정상인에서의 혈청  $\beta_2$ -MG 농도는 0.8~2.4 mg/l(평균 1.5 mg/l)로 보고되었으며<sup>24)</sup> 저자의 연구에서도 0.6~2.6 mg/l(평균 1.65±0.41 mg/l)의 범위내에 있어 다른 보고자의 결과와 일치하였다(Table 2). 혈청  $\beta_2$ -MG 농도의 남녀에 따른 성별차이는 없으며 연령에 따른 변화로는 출생시에 3 mg/l로 비교적 높은 수치를 나타내다가 그 이후 점차 감소하여 사춘기에 최저치를 보인후 다시 연령의 증가에 따라 점진적으로 상승하는 경향을 나타내어 17세~30세 연령군의 경우 평균±표준편차가 1.37±0.2 mg/l로 가장 낮았으며 57세~70세 연령군의 경우 1.83±0.41 mg/l로 가장 높았고, 두 구간간의 평균치의 차이는 0.46 mg/l였다<sup>24)</sup>. 본 연구에서는 연구대상의 평균 연령이 정상대조군의 경우 38±14세이고 신질환군의 경우 36±14세로서 두구간에 통계적으로 유의한 차이가 없어(p>0.05) 연령의 차이에 의한 혈청  $\beta_2$ -MG 농도의 차이는 없었다.

각종 신질환환자에서의 혈청  $\beta_2$ -MG 농도는 보고자 및 질환별로 차이가 심하여 Johansson 등<sup>25)</sup>은 각종 신질환에서 0.5~50 mg/l, Davey<sup>26)</sup>은 급성신우신염에서 0.6~9.5 mg/l, Vincent 등<sup>27)</sup>은 신부전증환자에서 12.5~90 mg/l, Hall 등<sup>10)</sup>은 신세뇨관 및 신간질성질환에서 3.8~15.6 mg/l의 수치를 관찰하였다고 보고하였으며, 저자의 연구에서도 신질환에서 심한 혈중농도의 차이가 관찰되었다(Fig. 2).

한편 각종 신질환에서 혈청  $\beta_2$ -MG 농도와 사구체여과율 지표의 하나인 혈청크레아티닌농도와와의 상관관계는 각 농도의 대수치간에 정비례 관계가 있으며, 상관계수가 0.7~0.92로 보고되어<sup>9,27)</sup> 저자의 성적과 일치한다(혈청  $\beta_2$ -MG 농도와 혈청크레아티닌농도간에는 사구체병변군 및 신세뇨관간질병변군의 경우  $\log\beta_2$ -MG = 0.90 $\log$ Cr - 0.48의 정비례 관계가 있었으며 그 상관계수는 0.78이었다).

Peterson 등<sup>7)</sup>은 신세뇨관간질병변의 환자에서 혈청 크레아티닌농도의 증가정도에 비하여 혈청  $\beta_2$ -MG 농도가 유의하게 증가되어 있는 경우를 관찰하고 이는 혈청  $\beta_2$ -MG의 일부가 신장모세혈관에서 순환되는 동안 신세뇨관세포내로 흡수되고 분해되는 가능성을 시사한다고 하였다. Ravnskov 등<sup>28)</sup>은 각종 신질환환자 및 정상인에서 신장에 의한  $\beta_2$ -MG, 이눌린 및 PHA(p-aminohippurate)의 제거율을 측정하고( $^E\beta_2$ -MG,  $^E$ Inulin,  $^E$ PAH)  $^E\beta_2$ -MG/ $^E$ Inulin 비와  $^E$ PHA의 상관관계에서  $^E\beta_2$ -MG의 증가가  $^E$ Inulin의 증가에 비하여 높았던 예에서 모두  $^E$ PAH가 높은 것을 관찰하고 혈

청  $\beta_2$ -MG의 제거에는 사구체여과 뿐 아니라 이에 무관하게 신세뇨관세포에 의한 직접적인 혈청  $\beta_2$ -MG의 흡수 및 파괴도 관여한다고 주장하였다. 한편 Wibell<sup>19)</sup>들은 혈청  $\beta_2$ -MG의 제거에 사구체여과율 및 신세뇨관세포에 의한 직접적인 흡수와 파괴가 관여하는 양상을 관찰하기 위하여 filtration fraction이 다른 각종 신질환환자군에서 혈청  $\beta_2$ -MG 농도와 혈청크레아티닌 농도간의 회귀직선식을 구하여 유의한 차이가 없음을 관찰하고 혈청  $\beta_2$ -MG의 제거는 주로 사구체여과에 의하여 이루어진다고 주장하였다. 저자의 성적에서 신질환환자군을 사구체병변군과 신세뇨관간질병변군으로 구분하여 혈청  $\beta_2$ -MG 농도와 혈청크레아티닌농도의 상관관계를 구한 결과(Fig. 5), 두구간에 회귀직선식의 회귀계수간에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다(p>0.05). 이는 앞서 기술한 Wibell 등의 추정에 부합되는 소견으로 사료된다.

혈청  $\beta_2$ -MG이 증가하는 경우중 이의 생성이 증가하는 예로는 만성염증성질환 및 종양성 질환 즉, Sjögren 증후군<sup>12)</sup>, 류마티스성관절염, 전신성홍반성낭창, Crohn 병<sup>13)</sup> 백혈병, 임파종 및 기타 악성종양이<sup>14)</sup> 보고되었다. 반면에 그 생성이 감소되는 질환은 드물다. Vincent 등<sup>29)</sup>은 말기만성신부전증환자에서 혈액투석요법을 계속 시행한 경우, 6개월 이상 혈청  $\beta_2$ -MG 농도가 일정하게 유지됨을 관찰하여, 말기만성신부전증환자에서  $\beta_2$ -MG의 생성이 감소된다고 보고하였다. 저자의 성적에서 만성신염군에서 구한 혈청  $\beta_2$ -MG 농도의 대수치와 혈청크레아티닌농도의 대수치간에 통계적으로 유의한 상관관계를 관찰할 수 없었는데(p>0.05), 이는 만성신염에서의  $\beta_2$ -MG 생성증가가 사구체여과율의 정도와는 무관하기 때문이라 생각된다. 즉 만성신염에서 혈청  $\beta_2$ -MG의 농도는 만성신염의 활성도(Lupus activity), 부신피질 호르몬의 투여여부 및 사구체여과율에 따라 변하기 때문에, 혈청크레아티닌농도와 상관관계를 나타내지 않은 것으로 사료된다.

본 연구에서 측정된 사구체병변군과 신세뇨관간질병변군의 혈청  $\beta_2$ -MG 농도와 혈청크레아티닌농도의 분포를 관찰하면(Fig. 6), 혈청크레아티닌농도가 정상범위에 있었던 32예중 17예에서 혈청  $\beta_2$ -MG 농도의 상승이 관찰되었으며 혈청  $\beta_2$ -MG 농도가 정상이면서 혈청 크레아티닌농도가 정상범위밖에 있었던 예는 1예도 발견되지 않아 혈청  $\beta_2$ -MG 농도 증가가 혈청크레아티닌 농도 증가보다 먼저 나타남을 관찰할 수 있었다. 이는 Kult 등<sup>30)</sup>이 보고한 바와 같이 사구체여과율이 80 ml/min 이하의 범위중 소위 크레아티닌맹점지대(creatin-

ine blind zone)에서 사구체여과율 감소시 혈청  $\beta_2$ -MG 농도가 증가하여 혈청  $\beta_2$ -MG의 측정이 사구체여과율 변화의 조기검진을 가능하게 한다는 사실을 반영하는 것으로 사료되며, 또한 전신성홍반성낭창등과 같이  $\beta_2$ -MG의 생성을 증가시키는 병변이 있었거나, 근위세뇨관변에 의한 혈청  $\beta_2$ -MG의 직접적 파괴가 안됨으로써 관찰된 현상일 가능성도 있으리라 사료된다.

한편 혈청  $\beta_2$ -MG 농도 및 혈청크레아티닌농도 모두 정상범위에 있었던 15예(B군)에서 구한 혈청  $\beta_2$ -MG 농도/혈청크레아티닌농도 비의 평균치는(Table 5) 정상대조군의 평균치에 비하여 통계적으로 유의하게 증가하였으며( $p < 0.05$ ), 15예중 4예에서 혈청  $\beta_2$ -MG 농도/혈청크레아티닌농도 비가 정상대조군보다 유의하게 상승하여 이들 15예의 환자군에서도 신장병변에 의한 혈청  $\beta_2$ -MG 농도의 변화가 일어나고 있음이 추정되며, 병변이 진행됨에 혈청  $\beta_2$ -MG 농도의 증가폭이 혈청크레아티닌농도의 증가폭에 비하여 더욱 커짐에 따라 C군에서 보는 바와 같이 혈청  $\beta_2$ -MG 농도/혈청크레아티닌농도 비가 증가하며, 후에 혈청크레아티닌농도가 증가함에 따라(A군)비가 감소하는 경향을 보이는 것으로 추정된다.

한편 낭창성신염군의 경우 혈청크레아티닌농도가 정상이었던 14예상 12예에서 혈청  $\beta_2$ -MG 농도가 증가되었고 12예에서 혈청  $\beta_2$ -MG 농도/혈청크레아티닌농도 비가 유의하게 상승되어 있었는데 이는  $\beta_2$ -MG 생성의 증가 및 사구체여과율의 변화에 의한 것으로 생각된다. 따라서 혈청  $\beta_2$ -MG 농도/혈청크레아티닌농도 비는  $\beta_2$ -MG의 생성이 증가하거나, 사구체여과율의 감소가 혈청크레아티닌에 의해 검진되지 않는 초기 신질환인 경우 증가할 것으로 사료된다.

전체 신질환군중 혈청  $\beta_2$ -MG 농도/혈청크레아티닌농도 비가 전체신질환 환자의 평균치보다 유의하게 상승되었던 2예중 1예는  $\beta_2$ -MG의 생성이 증가되는 염증성 병변이 합병되어 있었으며, 나머지 1예의 신정맥혈전증이 합병된 예에서는 아직 신정맥혈전증이  $\beta_2$ -MG에 미치는 영향에 대하여 보고된 바가 없어 해석에 의문점이 남으며 향후  $\beta_2$ -MG의 신정맥혈전증환자군에서의 변화에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다. 혈청  $\beta_2$ -MG 농도/혈청크레아티닌농도 비가 유의하게 감소된 예는 rhabdomyolysis에 의한 혈청크레아티닌농도의 상승이  $\beta_2$ -MG의 상승에 비해 많이 나타난 현상으로 사료된다.

결 론

1979년 9월부터 1982년 3월 사이에 서울대학교병원에

입원하여 신장공여자로서 적합하다고 인정된 25명의 정상대조군과 같은 기간중에 입원하여 신질환이 있음이 확인된 90명의 환자를 대상으로 혈청  $\beta_2$ -MG의 동태를 알아보고 신기능지표로서의 이용 가능성을 검토하고자 혈청  $\beta_2$ -MG 농도와 혈청크레아티닌농도 및 이들의 비를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 정상대조군의 혈청  $\beta_2$ -MG 농도는  $1.65 \pm 0.41$  mg/l이었으며 혈청  $\beta_2$ -MG 농도/혈청크레아티닌농도 비는  $0.14 \pm 0.05$ 이었다.

2) 신질환군의 혈청  $\beta_2$ -MG 농도는  $6.24 \pm 5.47$  mg/l이었으며 혈청  $\beta_2$ -MG 농도/혈청크레아티닌농도 비는  $0.27 \pm 0.12$ 로서 정상대조군의 평균치에 비하여 유의하게 증가하였다( $p < 0.05$ ).

3) 신질환군에서 구한 혈청  $\beta_2$ -MG 농도와 혈청크레아티닌농도의 상관관계는  $\log s\beta_2\text{-MG} = 0.90 \log s\text{Cr} - 0.48$ 의 비례 관계를 나타냈으며 그 상관계수는 0.78이었다( $p < 0.05$ ).

4) 사구체병변군과 신세뇨관간질병변군의 혈청  $\beta_2$ -MG 농도와 혈청크레아티닌농도의 상관관계는 사구체신염군의 경우  $\log s\beta_2\text{-MG} = 0.89 \log s\text{Cr} - 0.46$ (상관계수 = 0.76)이었고, 신세뇨관간질병변군의 경우  $\log \beta_2\text{-MG} = 0.95 \log s\text{Cr} - 0.59$ (상관계수 = 0.87)이었으며 각군의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다( $p > 0.05$ ).

5) 사구체병변군과 신세뇨관간질병변군 중 혈청크레아티닌농도가 정상범위내에 있었던 32예중 17예의 경우 혈청  $\beta_2$ -MG 농도가 정상범위 이상으로 증가하였다. 혈청  $\beta_2$ -MG 농도가 정상범위 이상으로 증가하고 혈청크레아티닌농도가 정상범위였던 17예에서의 혈청  $\beta_2$ -MG 농도/혈청크레아티닌농도 비의 평균치는  $0.30 \pm 0.14$ 로서 정상대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 증가되어 있었다( $p < 0.05$ ). 이 17예중 혈청  $\beta_2$ -MG 농도/혈청크레아티닌농도 비가 증가된 예는 15예였다.

6) 낭창성신염군 중 혈청크레아티닌농도가 정상이면서 혈청  $\beta_2$ -MG 농도가 증가한 예는 12예였으며 혈청  $\beta_2$ -MG 농도가 정상범위에 있었던 예는 2예였다. 혈청  $\beta_2$ -MG 농도/혈청크레아티닌농도 비가 유의하게 증가된 예는 12예였다.

이상의 결과를 종합하면 혈청  $\beta_2$ -MG 농도가 사구체여과율을 반영하는 혈청크레아티닌농도와 비례하여, 사구체여과율의 지표로서 사용될 수 있으며, 혈청  $\beta_2$ -MG 농도 및 혈청  $\beta_2$ -MG 농도/혈청크레아티닌농도 비가 초기 사구체여과율의 감소 검진 및  $\beta_2$ -MG 생성이 증가되는 신질환을 찾는 데 도움을 줄 것으로 사료된다.



## REFERENCES

- 1) Berggård I. and Bearn, A.G.: *Isolation and properties of a low molecular weight  $\beta_2$ -microglobulin occurring in human biological fluids.* *J. Biol. Chem.*, 243:4095, 1968.
- 2) Peterson, P.A., Cunningham, B.A., Berggård, I. and Edelman, G.M.:  *$\beta_2$ -Microglobulin. A free immunoglobulin domain.* *Proc. Nat'l. Acad. Sci. U.S.A.*, 69:1697-1701, 1972.
- 3) Bernier, G.M. and Fanger, M.W.: *Synthesis of  $\beta_2$ -microglobulin by stimulated lymphocytes.* *J. Immunol.*, 109:407, 1972.
- 4) Kin, K., Kasahara, T., Itoh, Y., Sakurabayashi, I., Kawai, T. and Morita, M.:  *$\beta_2$ -microglobulin production by highly purified human T and B lymphocytes in cell culture stimulated with various mitogens.* *Immunol.*, 36:47, 1979.
- 5) Ervin, P.E., Peterson, P.A., Wide, L. and Berggård, I.: *Radioimmunoassay of  $\beta_2$ -microglobulin in human biological fluids.* *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 28:439-443, 1971.
- 6) Bernier, G.M., Cohen, R.J. and Conrad, M. E.: *Microglobulinemia in renal failure.* *Nature*, 218:598, 1968.
- 7) Peterson, P.A., Ervin, P.E. and Berggård, I.: *Differentiation of glomerular, tubular and normal proteinuria: Determination of urinary excretion of  $\beta_2$ -microglobulin, albumin and total protein.* *J. Clin. Invest.*, 48:1189, 1969.
- 8) Bernier, G.M. and Conrad, M.E.: *Catabolism of human  $\beta_2$ -microglobulin by the rat kidney.* *Am. J. Physiol.*, 217:1359, 1969.
- 9) Wibell, L., Ervin, P.E. and Berggård, I.: *Serum  $\beta_2$ -microglobulin in renal diseases.* *Nephron*, 10:320, 1973.
- 10) Hall, P.W., and Ricanati, E.S.: *Renal handling of  $\beta_2$ -microglobulin in renal disorders.* *Nephron*, 27:62-66, 1981.
- 11) Conway, T.P. and Poulik, M.D.: *Catabolism of rat  $\beta_2$ -microglobulin in the rat.* *J. Lab. Clin. Med.*, 89:1208-1214, 1977.
- 12) Michalski, J.P., Daniels, T.E., Talal, N. and Grey, H.M.:  *$\beta_2$ -microglobulin and lymphocytic infiltration in Sjögren's syndrome.* *N. Engl. J. Med.*, 293:1228, 1975.
- 13) Manicourt, D.H. and Orloff, S.: *Serum levels of  $\beta_2$ -microglobulin in Crohn's disease.* *N.Engl. J. Med.*, 302:696, 1980.
- 14) Shuster, J., Gold, P. and Poulik, M.D.:  *$\beta_2$ -microglobulin levels in cancerous and other disease status.* *Clin. Chim. Acta*, 67:307, 1976.
- 15) Smithies, O. and Poulik, M.D.: *Initiation of protein synthesis at an unusual position in an immunoglobulin gene?* *Science*, 175:187, 1972.
- 16) Strominger, J.L., Humphreys, R.E., McCune, J.M., Parham, P., Robb, R., Springer, T. and Terhorst, C.: *The immunoglobulin-like structure of human histocompatibility antigens.* *Fed. Proc.*, 35:1177, 1976.
- 17) Nakamura, K., Tanigaki, N. and Pressman, D.: *Common antigenic structures of HLA antigens. VII. Selective combination binding of  $\beta_2$ -microglobulin with HLA large component in cultured human cell lines.* *Immunol.*, 32:139, 1977.
- 18) Peterson, P.A., Rask, L. and Östberg, L.:  *$\beta_2$ -microglobulin and the major histocompatibility complex.* *Adv. Cancer Res.*, 24:115, 1977.
- 19) Fellous, M., Hors, M.C., Rebourcet, R., Finaz, C., Weil, D., Heuertz, S., Wiels, J., Mahouy, G. and Fridman, W.H.: *The expression and relation of HLA,  $\beta_2$ -microglobulin and receptor for marmoset red blood cells on man, mouse and man-chinese hamster hybrid cells.* *Eur. J. Immunol.*, 7:22, 1977.
- 20) Solheim, B.G., Rankin, B. and Holmboe, B.: *Association of  $\beta_2$ -microglobulin and HLA in the cell membrane.* *Transplantation*, 19:281, 1975.
- 21) Chung-Park, M., Enojo, P.V. and Hall, P.W. III: *Demonstration of  $\beta_2$ -microglobulin in the kidney by direct immunofluorescent staining.* *Vox Sanguinis*, 38:348, 1980.

- 22) Oci, B.S., Rubin, S.C., Pesce, A.J. and Pollak, V.E.: *Immunofluorescent localization of  $\beta_2$ -microglobulin in the human kidney. Transplantation, 24:1, 1977.*
- 23) Wochner, R.D., Strober, W. and Waldman, T. A.: *The role of the kidney in the catabolism of Bence Jones proteins and immunoglobulin fragments. J. Exp. Med., 126:207, 1967.*
- 24) Evrin, P.E. and Wibell, L.: *The serum levels and urinary excretion of  $\beta_2$ -microglobulin in apparently healthy subjects. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 29:69, 1972.*
- 25) Johansson, B.G. and Ravnskov, U.: *The serum level and urinary excretion of  $\alpha_2$ -microglobulin,  $\beta_2$ -microglobulin and lysozyme in renal disease. Scand. J. Urol. Nephrol., 6:249, 1972.*
- 26) Davey, P.G.:  *$\beta_2$ -microglobulin excretion and site of urinary tract infection. Lancet, 2:590, 1983.*
- 27) Vincent, C., Revillard, J.P., Pellet, H. and Taeger, J.:  *$\beta_2$ -microglobulin in monitoring renal transplant function. Transplant. Proc., 11:438, 1979.*
- 28) Ravnskov, U., Johansson, B.G. and Göthlin, J.: *Renal extraction of  $\beta_2$ -microglobulin. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 30:71-75, 1972.*
- 29) Vincent, C., Revillard, J.P., Galland, M. and Traeger, J.: *Serum  $\beta_2$ -microglobulin in hemodialyzed patients. Nephron, 21:260, 1978.*
- 30) Kult, J., Lämmlein, C.H., Röckel, A. and Heidländ, A.:  *$\beta_2$ -microglobulin in serum. Dtsch. Med. Wschr., 99:1686-1688, 1974.*
-