

膀胱癌における尿中 NMP22 (Nuclear matrix protein 22) の有用性の検討

自治医科大学泌尿器科学教室 (主任 : 徳江章彦教授)

黒川 真輔, 森田 辰男, 村石 修, 徳江 章彦

CLINICAL EVALUATION OF URINARY NUCLEAR MATRIX PROTEIN 22 AS A MARKER FOR BLADDER CANCER

Shinsuke KUROKAWA, Tatsuo MORITA, Osamu MURAIISHI and Akihiko TOKUE

From the Department of Urology, Jichi Medical School

The purpose of this study is to evaluate the clinical usefulness of urinary nuclear matrix protein 22 (NMP22) as a marker for bladder cancer. We examined the positive rates of NMP22 test, urinary cytology and bladder tumor antigen (BTA) test, and compared the positive rate of NMP22 test with that in urinary cytology and BTA test.

Urine samples were obtained from 50 patients with histologically confirmed bladder cancer before the treatment. The samples were examined by NMP22 test, urinary cytology and BTA test.

In 50 patients with bladder cancer, the overall positive rate was 40% for NMP22 test, 40% for urinary cytology, and 16% for BTA test. A combination of NMP22 test and urinary cytology showed a significantly higher positive rate (54%) as compared to NMP22 test or urinary cytology alone. When NMP22 test and urinary cytology were compared for tumor size, number, shape, stage and grade, NMP22 test showed a significant higher positive rate than urinary cytology in grade 1 bladder cancer.

In conclusion, although NMP22 test and urinary cytology gave a similar positive rate, a combination of NMP22 test and urinary cytology is more useful than the NMP22 test or urinary cytology alone for monitoring of bladder cancer.

(Acta Urol. Jpn. 47: 247-250, 2001)

Key words : Bladder cancer, Nuclear matrix protein 22, Bladder tumor antigen test, Urinary cytology, Tumor marker

緒 言

膀胱鏡検査は再発性膀胱癌の発見のため定期的に行われているが、検査費用が高く、また侵襲的な方法である。これを補う非侵襲的な方法として尿細胞診があるが、膀胱癌に対する感受性はあまり高くなく限界がある。また bladder tumor antigen (BTA) テストの膀胱癌検出に対する有用性も報告されているが¹⁾、これも感受性はあまり高くない。

Nuclear matrix protein 22 (NMP22) は、核マトリックス蛋白質を免疫原として作成された2種類のモノクローナル抗体302-22と302-18によって認識される核蛋白質であり²⁾、核内の nuclear mitotic apparatus protein が細胞死に伴い可溶化型となり、体液中に分泌されたものであると報告されている³⁾。近年、この核蛋白質の一種である NMP22 が尿路上皮癌患者の尿中で増加することが報告されており、尿路上皮癌診断における有用性が示唆されている⁴⁻⁷⁾。現在、保険適応となっている膀胱癌の尿中マーカーとし

ては、上記の尿中 NMP22、尿細胞診、BTA テストがあるが、いずれのマーカーの有用性が優れているかを比較検討した報告はない。今回、われわれは膀胱癌患者において、尿中 NMP22 の有用性を明らかにする目的で、尿細胞診、BTA テストと比較検討し、尿中 NMP22 の陽性率に影響する因子についても検討した。

対象と方法

1999年5月から10月までに、自治医科大学附属病院泌尿器科において組織学的に膀胱癌と診断された膀胱癌患者50例(男性が39例、女性が11例)を対象とした。平均年齢は69.2歳(41~89歳)であった。

経尿道的膀胱腫瘍切除術施行前に、随時に中間尿を採取した。膀胱鏡検査とカテーテル処置による影響を考慮して、これら施行後5日以内の採尿は避けた。さらに、尿路感染症合併例では偽陽性の可能性があるため^{1,6,11)}、対象から除外した。採取した尿は NMP22、尿細胞診、BTA テスト用に三分した。NMP22 用の

尿は専用の尿安定化剤入り採尿容器に移して混和した後、直ちに -20°C 以下で保存した。NMP22 の測定には、コニカ Matritech UNMP22 テストキットを用いた。NMP22 のカットオフ値は 12 U/ml とした⁴⁾ BTA テストは、Bard BTA テストキットを用いて行った¹⁾ 尿細胞診は Papanicolaou 分類の class I, II, III を陰性とし、IV, V を陽性とした⁹⁾

膀胱癌の病期分類および異型度の判定は、日本泌尿器科学会の膀胱癌取扱い規約を用いた⁸⁾

統計学的解析には、Mann-Whitney's U-test あるいは Kruskal-Wallis test を用いた。多変量解析には、ロジスティック回帰分析を用いた。

結 果

1. 膀胱癌患者における尿中 NMP22, 尿細胞診, BTA テスト単独の陽性率の比較 (Table 1)

膀胱癌患者 50 例において、尿中 NMP22 は 20 例 (40%) が陽性、尿細胞診も同じく 20 例 (40%) が陽性で、尿中 NMP22 と尿細胞診の陽性率は統計学的に有意差を認めなかった。BTA テストは 8 例 (16%) が陽性で、尿中 NMP22 または尿細胞診と陽性率を比較すると、統計学的に有意差を認めた ($p < 0.01$)。

2. 尿中 NMP22, 尿細胞診, BTA テストの組み合わせによる陽性率の比較 (Fig. 1, Table 2)

BTA テストのみが陽性で他の 2 者が陰性となった症例はなかったが、尿中 NMP22 のみが陽性の症例は 7 例 (14%)、尿細胞診のみ陽性の症例は 6 例 (12%) であった。そこで、combination assay による陽性率を比較検討すると、尿中 NMP22 と尿細胞

Table 1. 尿中 NMP22, 尿細胞診, BTA テストの陽性率

	尿中 NMP22	尿細胞診	BTA テスト
陽性率	40% (20/50)	40% (20/50)	16% (8/50)
	n.s.		$p < 0.01$
	$p < 0.01$		

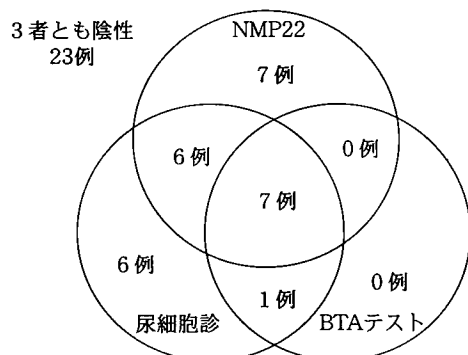


Fig. 1. 尿中 NMP22, 尿細胞診, BTA テストの組み合わせによる陽性症例 (50 例) の分布。

Table 2. 尿中 NMP22, 尿細胞診, BTA テストの組み合わせによる陽性率

検査の組み合わせ	陽性率
①NMP22+尿細胞診+BTAテスト	54% (27/50)
②NMP22+尿細胞診	54% (27/50)
③NMP22+BTA テスト	42% (21/50)
④尿細胞診+BTA テスト	40% (20/50)
⑤NMP22 単独	40% (20/50)
⑥尿細胞診単独	40% (20/50)

① vs ④, ① vs ⑤, ① vs ⑥: $p < 0.05$,
② vs ④, ② vs ⑤, ② vs ⑥: $p < 0.05$.

診との併用による陽性率は 54% で、尿中 NMP22 あるいは尿細胞診単独と比較すると、統計学的に有意差を認めた ($p < 0.05$)。

3. カテゴリー別尿中 NMP22, 尿細胞診, BTA テストの陽性率の比較 (Table 3)

腫瘍径, 腫瘍数, 腫瘍形態, 病期, 異型度, 初発か再発か別に尿中 NMP22, 尿細胞診, BTA テストの陽性率を比較した結果、腫瘍径 30 mm 以上, 腫瘍数 5 個以上, 病期 T2~4 を除くカテゴリーにおいて、尿中 NMP22 と尿細胞診は BTA テストに比べて統計学的に有意に高い陽性率を示した ($p < 0.05$)。尿中 NMP22 と尿細胞診を比較すると、異型度 1 でのみ尿中 NMP22 は尿細胞診に比べて統計学的に有意に高い陽性率を示したが ($p < 0.05$)、他のすべてのカテゴリーにおいて統計学的に有意差を認めなかった。

4. 膀胱癌において尿中 NMP22 の陽性率に影響する因子 (Table 4)

性, 年齢, 腫瘍径, 腫瘍数, 腫瘍形態, 病期, 異型度, 初発か再発か, 尿中赤血球, 尿潜血について、尿中 NMP22 の陽性率に影響する因子を多変量解析で検討した結果、これらの因子の p 値はすべて 0.05 より高くなった。

考 察

膀胱鏡検査は膀胱癌において広く用いられている検査であるが、検査費用が高く侵襲的な方法である。膀胱鏡検査を補う方法として尿細胞診があるが、膀胱癌に対する尿細胞診の感受性はあまり高くなく、宮永ら¹⁾は 37.9%、赤座ら⁴⁾は 33.3% と報告しており、膀胱鏡検査に代わるほど信頼性の高い検査法とはいえない。このため、膀胱癌の診断においては、新たなマーカーが検討されている。

今回のわれわれの検討では、膀胱癌における尿中 NMP22 の陽性率は 40% であり、尿細胞診の陽性率と統計学的に有意差を認めなかった。赤座ら⁴⁾は尿中 NMP22 の陽性率は 61.1% と報告しており、赤座らの報告と比べて低い結果となった。尿中 NMP22 は尿路感染症患者で高頻度に陽性になったとの報告¹⁰⁾もあ

Table 3. カテゴリー別の尿中 NMP22, 尿細胞診, BTA テストの陽性率の比較

	n	NMP22	尿細胞診	BTA テスト	
腫瘍径	<10 mm	24	16.7% (4)	16.7% (4)	0 % (0)
	10~30	11	36.4% (4)	36.4% (4)	9.1% (1)
	≥30	11	81.8% (9)*	72.7% (8)	63.6% (7)
	Cis	4	50 % (2)	100 % (4)	0 % (0)
腫瘍数	1	17	23.5% (4)	17.6% (3)	5.9% (1)
	2~4	21	33.3% (7)	28.6% (6)	4.8% (1)
	5~	8	87.5% (7)*	87.5% (7)	75 % (6)
	不明	4	50 % (2)	100 % (4)	0 % (0)
腫瘍形態	乳頭状	40	40 % (16)	35 % (14)	17.5% (7)
	非乳頭状	10	40 % (4)	60 % (6)	10 % (1)
病期	Tis	4	50 % (2)	100 % (4)	0 % (0)
	Ta	29	27.6% (8)	17.2% (5)	3.4% (1)
	T1	11	45.5% (5)	54.5% (6)	18.2% (2)
	T2~4	6	83.3% (5)*	83.3% (5)	83.3% (5)
異型度	1	18	27.8% (5)**	11.1% (2)	0 % (0)
	2	20	45 % (9)	50 % (10)	20 % (4)
	3	8	62.5% (5)	75 % (6)	37.5% (3)
	不明	4	25 % (1)	50 % (2)	25 % (1)
初発	24	37.5% (9)	41.6% (10)	12.5% (3)	
再発	26	42.3% (11)	38.5% (10)	19.2% (5)	

() 内は陽性例の数. * 腫瘍径 ≥30 mm, 腫瘍数 5 個以上, 病期 T2~4 のカテゴリーにおいて, 尿中 NMP22, 尿細胞診, BTA テストの陽性率に統計学的に有意差を認めなかった. しかし, それらを除くカテゴリーにおいては, 尿中 NMP22 と尿細胞診は BTA テストに比べて統計学的に有意に高い陽性率を示した ($p < 0.05$). ** 異型度 1 でのみ, 尿中 NMP22 は尿細胞診に比べて統計学的に有意に高い陽性率を示した ($p < 0.05$).

Table 4. 尿中 NMP22 に影響する因子

カテゴリー	p 値	95% CI
性別	女 vs 男	0.3080 0.308-41.575
年齢	<70 vs ≥70	0.8797 0.902- 1.092
腫瘍径	<3 cm vs ≥3 cm	0.1302 0.724-12.284
腫瘍数	単発 vs 多発	0.2054 0.611- 9.905
腫瘍形態	乳頭状 vs 非乳頭状	0.9100 0.048-14.857
病期	≤T1 vs T2-4	0.6635 0.073- 5.275
異型度	G1-2 vs G3	0.8597 0.141- 5.129
尿中赤血球	0-5/E vs 6-/E	0.7283 0.266- 6.666
尿潜血	(-) vs (+-3+)	0.3436 0.583- 4.716
発症	初発 vs 再発	0.2342 0.030- 2.355

る⁶⁾ また, BTA テストでは, 膀胱癌患者を尿中白血球毎視野10個以上と10個未満の2群に分けた場合, 白血球毎視野10個以上の群で陽性率が有意に高かったという報告がある¹⁾ 尿細胞診においても, 偽陽性は文献上2~6%¹⁰⁾と少ないものの, 要因として尿路感染症が最も多いとされている¹¹⁾ 尿路感染症合併例は NMP22, BTA テスト, 尿細胞診ともに偽陽性の可能性があるため, われわれの検討では尿路感染症患者を対象から除外した. そのために生じた対象患者の背景の違いが他報告との陽性率の差になった可能性がある. 宮永ら¹⁾は BTA テストの陽性率は57.6%と報告しており, 宮永らの報告と比べてかなり低い結果

となった. これは, 浸潤癌の陽性率が表在癌と比べて高い傾向にあり, 宮永らの報告は半数以上が浸潤癌であるのに対し, われわれの検討では浸潤癌は34%と少ないことが原因と考えられる. 尿中 NMP22 と尿細胞診との併用による陽性率は54%であり, 尿中 NMP22, 尿細胞診単独よりも有意に高く, 尿中 NMP22 と尿細胞診との併用は有用であると思われた. しかし, BTA テストのみが陽性で尿中 NMP22 と尿細胞診が陰性となった症例はなく, BTA テストとの併用は有用とはいえない.

尿中 NMP22 は, 多変量解析の結果から腫瘍径, 腫瘍数, 腫瘍形態, 病期, 異型度の関与をあまり受けなかったと思われたが, 腫瘍径の増大, 腫瘍数の増加, 病期 異型度の進行に伴い, 陽性率が高くなる傾向がみられた. 尿細胞診と陽性率を比較すると, 異型度 1 では尿中 NMP22 が27.8%, 尿細胞診が11.1%と尿中 NMP22 の陽性率の方が有意に高く, また統計学的には有意差を認めなかったが, 病期 Ta でも尿中 NMP22 が27.6%, 尿細胞診が17.2%と尿中 NMP22 の陽性率の方が高く, 表在性で異型度の低い腫瘍においては尿細胞診よりも尿中 NMP22 の方が陽性率が高い傾向を認めた. 逆に上皮内癌では尿中 NMP22 が50%, 尿細胞診が100%と尿細胞診の陽性率の方が高い傾向を認めた. このことから尿中 NMP22 と尿細胞診

との併用は、膀胱癌検出において意味があると思われた。

結 語

尿路感染症を合併していない膀胱癌患者において、尿中 NMP22 は BTA テストより感受性の高い検査法であるが、尿細胞診と比較すると陽性率は同等であった。しかし尿中 NMP22 と尿細胞診とを併用すれば、単独よりも膀胱癌のモニタリングに有用であると思われた。

文 献

- 1) Miyanaga N, Akaza H, Kameyama S, et al.: Significance of the BTA test in bladder cancer: a multicenter trial. *Int J Urol* **4**: 557-560, 1997
- 2) Thomas EM, Lee AB, Lisa FW, et al.: Detection of nuclear matrix proteins in serum from cancer patients. *Cancer Res* **52**: 422-427, 1992
- 3) Susan KK, Joseph VB, Gregory T, et al.: Utilization of nuclear matrix proteins for cancer diagnosis. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* **6**: 189-214, 1996
- 4) 赤座英之, 宮永直人, 塚本泰司, ほか: 尿路上皮癌における尿中 NMP22 (Nuclear Matrix Protein 22) の臨床的検討 (第一報)—膀胱癌における尿中 NMP22 の感受性試験および経過観察での有用性—。癌と化療 **24**: 829-836, 1997
- 5) 赤座英之, 宮永直人, 塚本泰司, ほか: 尿路上皮癌における尿中 NMP22 (Nuclear Matrix Protein 22) の臨床的検討 (第二報)—顕微鏡的血尿を有する患者からの尿路上皮癌のスクリーニング—。癌と化療 **24**: 837-842, 1997
- 6) Miyanaga N, Akaza H, Ishikawa S, et al.: Clinical evaluation of Nuclear Matrix Protein 22 (NMP22) in urine as a novel marker for urothelial cancer. *Eur Urol* **31**: 163-168, 1997
- 7) Soloway MS, Briggman JV, Carpinito GA, et al.: Use of a new tumor marker, urinary NMP22 in the detection of occult or rapidly recurring transitional cell carcinoma of the urinary tract following surgical treatment. *J Urol* **156**: 363-367, 1996
- 8) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会: 膀胱癌取扱い規約, 第2版, pp 40-45, 金原出版, 東京, 1993
- 9) Papanicolaou GN and Marshall VF: Urine sediment smears as a diagnostic procedure in cancers of the urinary tract. *Science* **101**: 519-521, 1945
- 10) Heney NM, Szyfelbein WM, Daly JJ, et al.: Positive urinary cytology in patients without evident tumor. *J Urol* **117**: 223-224, 1977
- 11) 長田尚夫, 井上武夫, 田中一成, ほか: 尿細胞診の検討. *西日泌尿* **42**: 543-547, 1980

(Received on April 24, 2000)
(Accepted on November 2, 2000)