

尿路移行上皮癌検出における尿中 Nuclear matrix protein 22 (NMP22) の有用性についての検討

神奈川県立がんセンター泌尿器科 (部長 : 三浦 猛)
三好 康秀, 松崎 純一, 三浦 猛

EVALUATION OF USEFULNESS OF URINARY NUCLEAR MATRIX PROTEIN 22 (NMP22) IN THE DETECTION OF UROTHELIAL TRANSITIONAL CELL CARCINOMA

Yasuhide MIYOSHI, Jun-ich MATSUZAKI and Takeshi MIURA
From the Department of Urology, Kanagawa Cancer Center

We evaluated the usefulness of urinary nuclear matrix protein 22 (NMP22) compared to urinary cytology in the detection of urothelial transitional cell carcinoma (TCC). Between July 1999 and March 2000, 227 patients complaining of microscopic or gross hematuria were analyzed. Twenty-four patients (10.6%) had urothelial TCC. The urinary NMP22 level was significantly higher in the patients with urinary TCC compared to the other patients. The sensitivity and specificity of the results obtained with urinary NMP22 were 58.3% and 84.2%, respectively, and those obtained by urinary cytology were 45.8% and 98.0%, respectively. False-positive results were obtained with urinary NMP22 in the patients with urinary diversion using intestine, bladder invasion from other cancers, urinary tract infection, and urolithiasis. The urinary NMP22 level was significantly associated with tumor stage, suggesting its usefulness for detection of urothelial TCC. However, although urinary NMP22 showed equal sensitivity for the detection of TCC, it was not superior to urinary cytology.

(Acta Urol. Jpn. 47 : 379-383, 2001)

Key words: Urothelial transitional cell carcinoma, NMP22

緒 言

血尿を示す疾患は非常に多岐にわたる。この中から尿路移行上皮癌をスクリーニングするために尿細胞診, 超音波検査などが行われるが検出感度は十分ではなく, 非侵襲的な新しい検査方法, マーカーの開発が臨床の場で求められている。尿沈渣顕微鏡検査により赤血球が認められ尿路上皮癌が疑われた場合, 1999年から尿中 NMP22 の測定が保険適応となった。今回われわれは血尿患者からの尿路移行上皮癌検出における尿中 NMP22 の有用性について解析し, 尿細胞診と比較検討した。若干の文献的考察を加えて報告する。

対 象 と 方 法

対象は1999年7月より2000年3月までに神奈川県立がんセンター泌尿器科を受診し顕微鏡的血尿または肉眼的血尿を示した227例である。性別内訳は女性125例, 男性102例。年齢は25~86歳, 中央値62歳。対象症例の中には膀胱癌 TUR (transurethral resection) 後1年以上 NED (no evidence of disease) 96例, 前

立腺癌内分泌治療中で NED 7例, 腎癌術後 NED 5例を含んでいる。これらとは別に回腸導管造設患者4例についても検討を行った。

検尿と同時に尿中 NMP22 測定および尿細胞診を行い, 以後は通常の診療と同様に超音波検査, 経静脈的排泄性尿路造影, 膀胱鏡を施行した。中間尿を採取し, 検尿, 尿中 NMP22 測定および尿細胞診に使用した。尿中 NMP22 測定は中間尿を専用のスピッツに採止しただちに -20°C で保存した後, SRL へ依頼しコニカ Matritech UNMP22 テストキットを用いて測定した。尿中 NMP22 は 12.0 U/ml をカットオフ値とし, それ以下を陰性とした。尿細胞診は Papanicolaou 分類のクラス I, II, III を陰性とし, IV, V を陽性とした。

統計解析として尿中 NMP22 の測定値分布の尿路移行上皮癌の有無間での比較には Wilcoxon 順位和検定を使用した。尿中 NMP22 の感度, 特異度と尿細胞診の感度, 特異度との比較には Fisher の直接確立計算法を使用した。grade, stage と尿中 NMP22 値との相関については Mann-Whitney U 検定を行った。

結 果

今回の検討では血尿患者227例中24例（10.6%）で尿路移行上皮癌が発見された。内訳は膀胱癌15例、腎

Table 1. The NMP22 levels, clinical, histological and cytological data for urothelial transitional cell carcinoma

	Histological grade	Stage	NMP22 (U/ml)	Cytology
Bladder cancer	G1	pTa	<2.0	III
Bladder cancer	G2	pTa	12.1	II
Bladder cancer	G2	pT1	75.9	V
Bladder cancer	G2	pT1	7.2	II
Bladder cancer	G2	pT1	5.3	III
Bladder cancer	G3	pT1	21.6	III
Bladder cancer	G3	pT1	6.1	III
Bladder cancer	G3	pT2	30.4	V
Bladder cancer	G3	pT2	24.5	V
Bladder cancer	G3	pT2	16.3	V
Bladder cancer	G3	pT4	2.6	V
Bladder cancer	G3	pT4	111.0	I
Bladder cancer	G3	pT4	179.0	I
Bladder cancer	G3	pT4	341.0	I
Bladder cancer	Gx	Tx	<2.0	III
Renal pelvic cancer	G2	pT2	112.0	V
Renal pelvic cancer	G2	pT3	24.6	I
Renal pelvic cancer	G2	pT3	60.3	IV
Renal pelvic cancer	G2	pT3	76.8	V
Renal pelvic cancer	G3	pT4	111.0	V
Renal pelvic cancer	Gx	Tx	<2.0	IV
Renal pelvic cancer	Gx	Tx	2.7	V
Ureteral cancer	G2	pT1	2.0	III
Ureteral cancer	G2	pT3	4.9	II

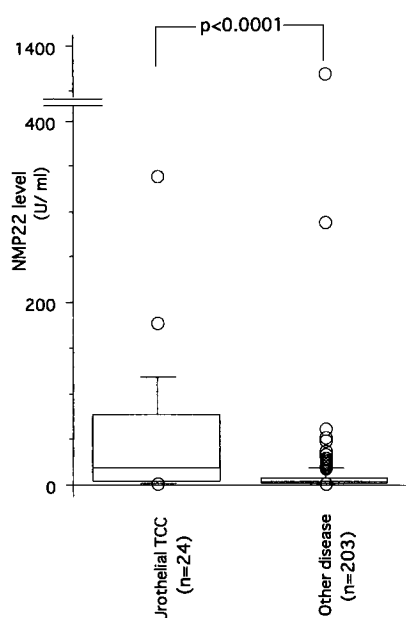


Fig. 1. Comparison of urinary NMP22 levels between urothelial transitional cell carcinoma (TCC) and other disease.

盂尿管癌9例であった（Table 1）。他疾患の内訳は他癌膀胱浸潤6例，膀胱癌 TUR 後1年以上 NED 96例，前立腺癌内分泌治療中 NED 7例，腎癌術後 NED 5例，尿路結石13例，尿路感染症7例，放射線性膀胱炎10例，他疾患59例（前立腺肥大症23例，腎囊胞9例，他良性疾患27例）であった。全体では尿中 NMP 22値は 2.0 U/ml 以下から 1,370.0 U/ml（中央値 3.1 U/ml）の範囲で認められた。尿路移行上皮癌患者では 2.0 U/ml 以下から 341.0 U/ml（中央値 19.0 U/ml），非尿路移行上皮癌患者では 2.0 U/ml から 1,370.0 U/ml（中央値 3.0 U/ml）の範囲であり，尿中 NMP22 値は有意に（ $p<0.0001$ ）尿路移行上皮癌患者で高値であった（Fig. 1）。尿中 NMP22 の検出感度は58.3%，特異度は84.2%，positive predict value（PPV）は30.4%，negative predict value（NPV）は94.5%であった。尿細胞診の検出感度は45.8%，特異度は98.0%，PPV は73.3%，NPV は93.9%であった。検出感度は尿中 NMP22 が尿細胞診に比べ良好であったが有意差は認められなかった（ $p=0.564$ ）。特異度は尿細胞診が尿中 NMP22 に比べて有意に良好であった（ $p<0.001$ ）。感度と特異度を合わせた（陽性と陰性の症例数の大きさを考慮した）補正正確度は尿中 NMP22 が71.3%，尿細胞診が71.9%で差はなく，感度をより重視するならば尿中 NMP22 が尿細胞診に比較して，より有用であると思われた。Grade, stage との相関を調べた結果，grade との相関は認められなかったが（ $p=0.205$, grade 1, 2 vs grade 3），stage との間に有意な相関を認めた（ $p=0.014$, $\leq pT1$ vs $\geq pT2$ ）。

疾患別尿中 NMP22 値の分布を Fig. 2 に示す。他癌膀胱浸潤例6例中5例で尿中 NMP22 値は 13.1 U/ml から 289.0 U/ml と高値を示し，回腸導管造設患者では尿中 NMP22 値は 154.0 U/ml から 281.0 U/ml と全例で異常高値を示した。尿中 NMP22 の偽陽性は腸管利用代用膀胱患者（4/4例，100%），他癌膀胱浸潤（5/6例，83.3%），尿路感染症（5/7例，71.4%），尿路結石（3/13例，23.1%）の順に多く認められた。これらの明らかな尿中 NMP22 偽陽性症例を除いた上で再度検討すると，尿中 NMP22 の検出感度は58.3%，特異度は89.2%，PPV は42.4%，NPV は94.0%であった。

次に，尿中 NMP22 が尿路移行上皮癌の診断マーカーとして有用であるか否かを ROC 分析によって検討した。Fig. 3 に ROC 曲線を示す。ROC 曲線下面積は0.7495と高く NMP22 の有用性が示された。また，尿中 NMP22 測定値の適切なカットオフ値についてわれわれの症例において検討した。補正正確度法（（感度+特異度）/2）から求めた結果適切なカットオフ値は 16.3 U/ml であり，そのときの検出感度は

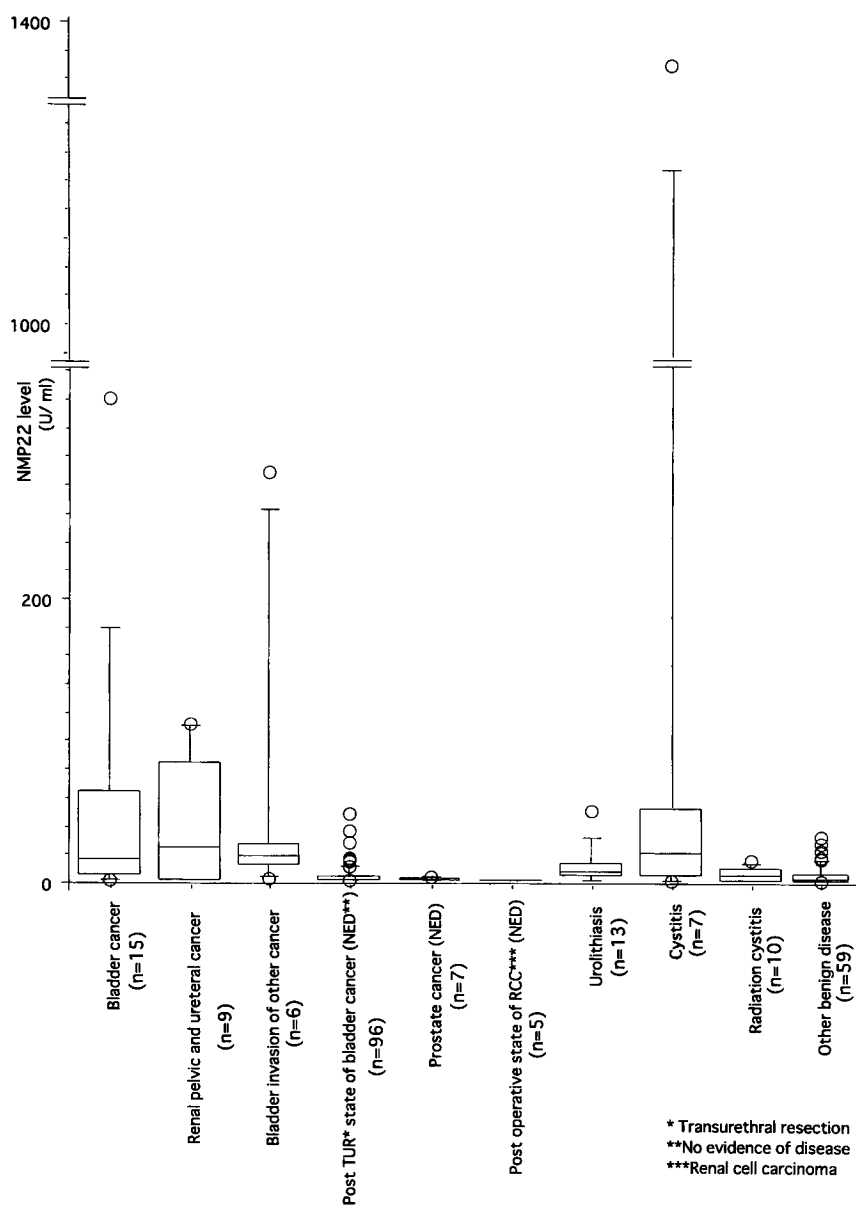


Fig. 2. Comparison of urinary NMP22 levels in different disease.

Table 2. Result of urinary NMP22 in the detection of urothelial transitional cell carcinoma (TCC). Number of cases

NMP22	Urothelial TCC		Total
	+	-	
Abnormal	14	32	46
Normal	10	171	181
Total	24	203	227

Sensitivity=58.3%, Specificity=84.2%.

Table 3. Result of urinary cytology in the detection of urothelial transitional cell carcinoma (TCC). Number of cases

Cytology	Urothelial TCC		Total
	+	-	
Positive	11	4	15
Negative	13	199	212
Total	24	203	227

Sensitivity=45.8%, Specificity=98.0%.

54.2%, 特異度は88.7%であった。

考 察

血尿を示す泌尿器科疾患は多岐にわたる。その中でも尿路移行上皮癌, 特に膀胱癌は約90%で初発症状として無症候性間欠的肉眼的血尿が認められ, 見落とし

てはならない疾患の1つである。尿路移行上皮癌の発見にはまず, 尿細胞診, 超音波検査などの侵襲度の低い検査を行うが尿細胞診の検出感度は1回の検査で40%程度と低く¹⁾, 超音波検査でも小さな病変では発生場所により見落としが懸念される。経静脈的排泄性尿路造影や膀胱鏡は侵襲度の低い検査で尿路移行上皮

癌の可能性が高い対象に絞り込んだ上での検査が望まれる。そこで新しい検査法、マーカーの開発が臨床の場で求められている。尿中剝離細胞を使用した分子生物学的診断の新しい試みとして fluorescence in situ hybridization (FISH) 法による染色体の数的変化、flowcytometry を使用した DNA 解析、テロメラーゼ活性の測定や microsatellite analysis による遺伝子解析などが挙げられるが未だ一般的ではない。Bladder tumor antigen (BTA), NMP22, fibrinogen degradation product (FDP) など²⁾は最近米国 FDA (Food and Drug Administration) で臨床応用が認められたが、本邦でも1999年から尿沈渣顕微鏡検査により赤血球が認められ尿路上皮癌が疑われた場合に、尿中 NMP22 の測定が保険適応となった。Nuclear matrix とは核の形態を維持する構成因子で核内の DNA 複製や遺伝子発現などに関与しているといわれている^{3,4)}。NMP22 とは核内に存在する nuclear mitotic apparatus が細胞死により可溶型となり出現する分子量 300 kD の蛋白質で、2つのモノクローナル抗体 Mab302-22 と Mab302-18 により認識される^{5,6)}。よって尿路移行上皮癌に特異的なマーカーではなく、尿路感染症、尿路結石で異常高値を示すことが知られている。赤座ら、NMP22 スタディーグループは血尿から発見された尿路移行上皮癌の検出感度が85.7%であり尿細胞診に比べて有意に良好であったと報告している⁷⁾。われわれの検討では血尿患者227例中24例(10.6%)で尿路移行上皮癌が発見された。内訳は膀胱癌15例、腎盂尿管癌9例であった。諸家の報告に比較し尿路移行上皮癌発見の割合が高いが、がんセンターという施設の特徴のためと考えられる。尿中 NMP22 値は非尿路上皮癌患者と比較し有意に尿路移行上皮癌患者で高値であった ($p<0.0001$)。尿中 NMP22 の検出感度は58.3%、特異度は84.2%、PPV は30.4%、NPV は94.5%であった。尿細胞診の検出感度は45.8%、特異度は98.0%、PPV は73.3%、NPV は93.9%であった。尿中 NMP22、尿細胞診の感度、特異度ともに、諸家の報告とほぼ一致している。検出感度は尿中 NMP22 が尿細胞診に比べ良好であったが有意差は認められなかった ($p=0.564$)。特異度は尿細胞診が尿中 NMP22 に比べて有意に良好であった ($p<0.001$)。感度と特異度を合わせた補正正確度は NMP22 が71.3%、尿細胞診が71.9%で差はなく、感度をより重視するならば NMP22 が有用であると思われる。

尿中 NMP22 の偽陽性は腸管利用代用膀胱患者、他癌膀胱浸潤、尿路感染症、尿路結石の順に多く認められた。これらの尿中 NMP22 の偽陽性となる疾患を他の検査にて除外診断することで尿中 NMP22 の有用性がより高まると考えられる。また、尿中 NMP22

値を尿中クレアチニン値で除し、補正することで尿中 NMP22 単独に比べて、より有用になるとの報告もみられる⁸⁾。

また、尿中 NMP22 は血尿患者からの尿路移行上皮癌のスクリーニングだけではなく、腫瘍径、腫瘍数、grade や stage との相関も報告されている^{4,9-11)}。今回、われわれの検討では NMP22 値と stage との間に有意な相関が認められた ($p=0.014$)。また、腫瘍形態では乳頭状より非乳頭状で、初発癌より再発癌で尿中 NMP22 は高値の傾向にあるといわれている。

結 語

1) 尿中 nuclear matrix protein 22 (NMP22) 測定値は非尿路上皮癌患者と比較し有意に尿路移行上皮癌患者で高値であった。

2) 尿中 NMP22 の尿路移行上皮癌検出感度は尿細胞診に比べ良好であったが有意差は認められなかった。特異度は尿細胞診が尿中 NMP22 に比べて有意に良好であった。

3) 尿中 NMP22 の偽陽性は腸管利用代用膀胱患者、他癌膀胱浸潤、尿路感染症、尿路結石の順に多く認められた。

文 献

- 1) Wiener HG, Vooijs GP, van't Hof-Grootenboer B, et al.: The accuracy of urinary cytology in the diagnosis of primary and recurrent bladder cancer. *Acta Cytol* **37**: 163-167, 1993
- 2) Grossman HB: New methods for detection of bladder cancer. *Semin Urol Oncol* **16**: 17-22, 1998
- 3) Berezney R and Coffey DS: Identification of a nuclear protein matrix. *Biochem Biophys Res Commun* **60**: 1410-1417, 1974
- 4) Getzenberg RH: The nuclear matrix and the regulation of gene expression: tissue specificity. *J Cell Biochem* **55**: 22-31, 1994
- 5) 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
- 6) NMP22 スタディーグループ; 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1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
- 7) NMP22 スタディーグループ; 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2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
- 8) Sánchez-Carbayo M, Herrero EJ, Megias J, et al. : Evaluation of nuclear matrix protein 22 as a tumor marker in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol* **84** : 706-713, 1999
- 9) 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
- 10) Stampfer DS, Carpinito GA, Rodriguez-Villanueva J, et al. : Evaluation of NMP22 in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* **159** : 394-398, 1998
- 11) Landman J, Chang Y, Kavalier E, et al. : Sensitivity and specificity of NMP22, telomerase, and BTA in the detection of human bladder cancer. *Urology* **52** : 398-402, 1998
- (Received on September 14, 2000)
(Accepted on December 22, 2000)