

尿路上皮癌の診断における尿中 NMP22 (Nuclear Matrix Protein 22) の有用性に関する検討

三樹会病院 (院長 : 丹田 均)

赤樫 圭吾, 丹田 均, 加藤 修爾, 大西 茂樹
中嶋 久雄, 南部 明民, 新田 俊一, 小六 幹夫

AVAILABILITY OF NMP22 (NUCLEAR MATRIX PROTEIN 22) FOR THE DIAGNOSIS OF UROTHELIAL CANCER

Keigo AKAGASHI, Hitoshi TANDA, Shuji KATO, Shigeki OHNISHI,
Hisao NAKAJIMA, Akihito NANBU, Toshikazu NITTA and Mikio KOROKU

From the Sanjukai Hospital

We evaluated the availability of NMP22 for the diagnosis of urothelial cancer. Of 154 patients with gross hematuria or microscopic hematuria, 14 patients with bladder cancer and 4 patients with upper urothelial cancer were detected. Of 73 patients continued to be followed for urothelial cancers, 11 patients with bladder cancer were detected. NMP22 was not available when a large number of RBC was present in urine. Also, NMP22 was significantly higher in patients with urothelial cancers. Interpretation of the ROC curve indicated an optimal cutoff value of 9.2 u/ml. Using 9.2 u/ml as a cutoff, the sensitivity and specificity were, respectively 87.0% and 64.0% in patients with hematuria, and 81.8% and 78.7% in patients with a history of TCC. This indicated that when NMP22 was used for the diagnosis of urothelial cancers, 12.0 u/ml, the value recommended as a cutoff in Japan, might be too high to differentiate patients with urothelial cancers.

(Acta Urol. Jpn. 47 : 307-310, 2001)

Key words: Nuclear matrix protein 22 (NMP22), Urothelial cancer, Urinary cytology

緒 言

血尿を主訴とする症例や尿路上皮癌経過観察中の症例を診察する上で最も重要なことは尿路上皮癌を確実に診断することである。このためこのような症例では膀胱鏡, 排泄性尿路造影などの検査が施行されている。しかし血尿症例での尿路上皮癌の占める割合は10%前後である^{1,2)}。膀胱鏡検査は侵襲的であり, 血尿症例全例に施行することは非効率的である。

従来膀胱鏡に加え補助的に尿細胞診が使用されてきたが感受性が低く尿路上皮癌の診断に有用ではない。そこで簡便で有用性の高い膀胱癌の診断法が期待されている。

NMP22 (nuclear matrix protein 22) は膀胱癌で反応性の高い MAb302-22 と MAb302-18 の2種のモノクローナル抗体が反応する NuMA タンパク (nuclear mitotic spindle apparatus protein) である。NuMA タンパクとは癌細胞で発現量が増加する核マトリックスの1つである³⁾

最近 NMP22 の尿路上皮癌の診断での有用性が報告され, 本邦でも1999年6月に保険適応となった。今回, 尿路上皮癌経過観察中の症例と血尿を主訴とした

症例において NMP22 の有用性を検討した。

対 象 と 方 法

対象は1999年1月より4月までに当院を受診した血尿を主訴としていたか初診時顕微鏡的血尿を認めた症例154例 (血尿群) と尿路上皮癌経過観察中の73例 (経過観察群) の計227例で, 男性136例, 女性91例である。ただしカテーテル留置例は除外した。受診時中間尿を採取し400倍にて検尿し毎視野赤血球3個以上認めた時顕微鏡的血尿ありと診断した。同時に尿細胞診, NMP22 の検査に供し, その後膀胱鏡を施行し腫瘍性病変を認めた場合組織学的に確認した。膀胱鏡上異常を認めない場合上部尿路の検索として排泄性尿路造影, CT scanなどを施行した。尿細胞診は class IV, V を陽性とした。NMP22 はコニカ Matritech NMP22 キットを用い測定した。二群間の検定には Mann-Whitney U test を用い, $p < 0.05$ を有意な差と判定した。

結 果

1. 診断された疾患の内訳 (Table 1)

血尿群で膀胱癌14例 (9.1%), 腎盂尿管癌4例

Table 1. Kinds of diseases found in subjects

		Pts. with Hematuria	Pts. with a history of TCC	
			Pts. with microscopic hematuria	Pts. without microscopic hematuria
No abnormal findings		98 (63.6%)		
No evidence of disease (NED)			2 (25.0%)	55 (84.6%)
Urinary tract cancer	Bladder cancer	14 (9.1%)	3 (37.5%)	8 (12.3%)
	Upper urinary tract cancer	4 (2.6%)	0 (0 %)	0 (0 %)
Benign urological diseases	Cystitis	12 (7.8%)	3 (37.5%)	1 (1.5%)
	Urolithiasis	12 (7.8%)	0 (0 %)	1 (1.5%)
	BPH	4 (2.6%)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Others	10 (6.5%)	0 (0 %)	0 (0 %)
Total		154 (100 %)	8 (100 %)	65 (100 %)

(2.6%) が診断された。また経過観察群は顕微鏡的血尿の有無で分け検討した。顕微鏡的血尿を認めた症例は8例と少なかったが、そのうち3例(37.5%)で膀胱癌が発見された。一方、顕微鏡的血尿を認めなかった症例65例からも8例(12.3%)の膀胱癌が発見された。すなわち、経過観察群では顕微鏡的血尿の有無にかかわらず、膀胱癌の再発のリスクが高いため今回は両者を区別しないで検討した。

2. 血尿の程度による尿中 NMP22 の有用性の比較 (Fig. 1)

血尿は一視野中の赤血球数が50個以上とそれ未満とに分類した。経過観察群では50/hpf以上の血尿を呈した症例が1例のみであったため、血尿群のみで検討した。50/hpf以上の血尿ではNMP22は良性疾患および血尿以外異常を認めなかった症例と尿路上皮癌症例との間に差を認めなかった。一方、50/hpf未満の血尿では両者の間に有意な差を認めた。したがって程度の強い血尿ではNMP22は有用でないと考えられたため以後の検討は尿中赤血球50/hpf未満の症例の

みで検討した。

3. 主要疾患の尿中 NMP22 の比較 (Table 2)

NMP22は両群とも膀胱癌で異常所見のなかった症例に比較して高値であった。また上部尿路上皮癌も高値を呈した。良性疾患では膀胱炎で高値であった。

4. NMP22 と尿細胞診の統計値 (Table 3)

両群の尿路上皮癌23例と異常所見のなかった146例によりROC曲線(receiver operating characteristic curve)を作成すると、Area under curve (AUC) 値は0.805であった。感受性と特異性の和は9.2 u/mlで最大となった。

NMP22のcut off値を9.2 u/mlとすると感受性は血尿群で91.7%、経過観察群で81.8%であった。ただしcut off値を本邦で推奨されている12.0 u/mlとすると特異性は上昇するが、感受性は各々75.0%と54.5%であった。一方、尿細胞診は感受性で0%、27.3%と劣っていた。

5. 膀胱癌における病理組織学的所見と尿中 NMP22 の関係 (Table 4)

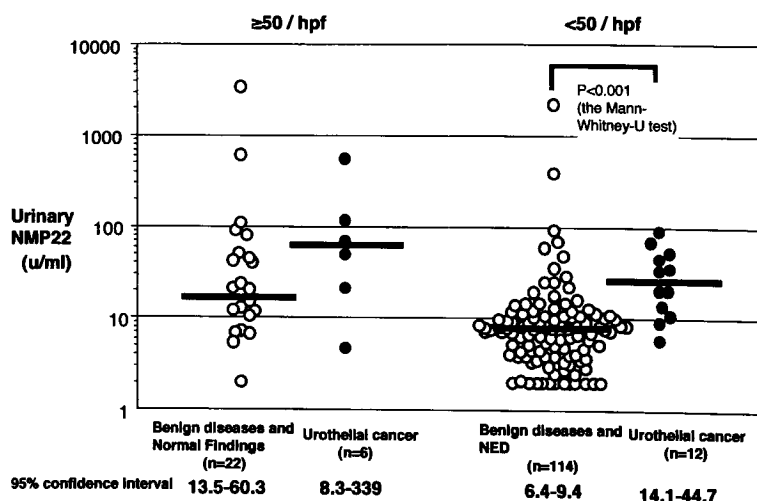


Fig. 1. Relationship between the availability of urinary NMP22 and the number of red blood cells in urine in patients with hematuria. The horizontal bar means median of each group.

Table 2. Urinary NMP22 in various diseases

		Pts. with Hematuria		Pts. with a history of TCC	
		Case No.	Median (u/ml) (95% confidence interval)	Case No.	Median (u/ml) (95% confidence interval)
No abnormal findings		89	7.9 (6.1- 8.6)		
No evidence of diseases (NED)				57	5.4 (4.5- 6.6)
Urinary tract cancer	Bladder cancer	9	35.1 (12.6- 52.5)*	11	13.9 (8.1- 38.0)*
	Upper urinary tract cancer	3	22.3 (1.1-524.8)***	0	
Benign urological diseases	Cystitis	6	17.9 (2.0-380.2)***	59.4	59.4 (0.2-50,118)**
	Urolithiasis	10	9.4 (4.1- 21.4)	1	2.0
	BPH	4	4.5 (2.1- 9.9)	0	
Total		121		72	

* p<0.001, ** p<0.01, *** p<0.05 (The Mann-Whitney U test, vs no abnormal findings or NED).

Table 3. Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) of urinary NMP22

		Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Pts. with hematuria					
NMP22	Cut off: 9.2 u/ml	91.7% (11/12)	64.0% (73/114)	21.2% (11/52)	98.6% (73/ 74)
	Cut off: 12.0 u/ml	75.0% (9/12)	79.8% (91/114)	28.1% (9/32)	96.8% (91/ 94)
Urine cytology		0 % (0/12)	100 % (114/114)	(0/ 0)	90.0% (114/126)
Pts. with a history of TCC					
NMP22	Cut off: 9.2 u/ml	81.8% (9/11)	78.7% (48/ 61)	40.9% (9/22)	96.0% (48/ 50)
	Cut off: 12.0 u/ml	54.5% (6/11)	82.0% (50/ 61)	35.3% (6/17)	90.0% (50/ 55)
Urine cytology		27.3% (3/11)	100 % (61/ 61)	100 % (3/ 3)	88.4% (61/ 69)

Table 4. Urinary NMP22 levels, stage, and grade in patients with bladder cancer

		Case No.	NMP22 (u/ml) (95% confidence interval)	Sensitivity of NMP22 (cut off: 9.2 u/ml) (%)	Sensitivity of NMP22 (cut off: 12.0 u/ml) (%)
Stage					
pTa-pT1		6	11.3 (4.1-32.7)	66.7	50.0
pT2 or more		8	44.0 (15.2-67.1)	100	75.0
pTis		6	26.6 (7.3-58.9)	83.3	66.7
Grade					
Grade 1		4	18.7 (2.3-73.1)	75.0	75.0
Grade 2-grade 3		16	34.9 (13.9-39.1)	87.5	62.5

両群で発見された膀胱癌20例で検討した。NMP22はpT2以上, grade 2, 3症例で比較的高値を示した。またpT2以上の浸潤性膀胱癌症例ではcut off値を9.2 u/mlとすると感受性100%であったが, 12.0 u/mlでは75.0%と, 25%の症例を検出できなかった。

考 察

近年尿路上皮癌を非侵襲的に尿より診断しようとする様々な試みが報告されている⁴⁾。これは血尿を主訴とする症例に占める尿路上皮癌の割合が約10%程度であり, 全例に膀胱鏡を施行するのは非効率的であり, 膀胱鏡が侵襲的な検査であるため対象を絞り込みたいと考えているからである。

従来尿路上皮癌の補助診断に尿細胞診が使用されて

きたが, 細胞検査士の能力に結果が左右される。さらに特異性は高いが感受性が50%以下であるため有用性は低い^{1,2,4-6)}。このため簡便で感受性の高い診断法が求められている。尿細胞診以外ではflow cytometry⁷⁾, FDP⁵⁾, Bladder Tumor Antigen (BTA)⁸⁾などが有用であると報告されているが, いずれも今回使用したNMP22と比較して大幅に優れている方法ではない。また本邦では血尿のスクリーニングとしては保険適応がなく日常の診療上使用しづらい。

NMP22の尿路上皮癌に関する報告では感受性が48.5%から100%, 特異性が78.7%から99%であった^{1,2,4,6,9-11)}。ただしこれらの報告ではcut off値が6.4 u/mlから12 u/mlと様々で一概には比較できない。本邦では赤座らの報告をもとにcut off値は12.0 u/mlが推奨されている⁴⁾。しかし今回の検討では

cut off 値を 12.0 u/ml とすると感受性が血尿症例で 75.0%, 尿路上皮癌症例で 54.5% と低下した。さらに深達度が pT2 以上の浸潤性膀胱癌でも 75.0% の感受性であった。したがって, cut off 値は 12.0 u/ml は高すぎる可能性があり, さらに多数の症例で検討する必要があると思われる。

これまでの NMP22 の報告では顕微鏡的血尿を対象としたものが多く, 血尿の程度については考慮されていなかった。今回の検討では程度の強い血尿症例では NMP22 は高値を呈し有用でなかった。これはビリルビン、ヘモグロビンなどの妨害物質による影響が強くなるためと考えられる。しかしどの程度の血尿まで有用かは, さらに症例を重ね検討する必要がある。また良性疾患においても膀胱炎で高値を呈したが, 臨床症状, 検尿所見から多くは除外可能と思われる。今回尿路上皮癌経過観察中の症例は顕微鏡的血尿を認めなくても, 再発のリスクが高いため顕微鏡的血尿の有無で区別しなかった。

以上より NMP22 は血尿が強いと使用できないこと, cut off 値が報告によって異なることなどの問題はあがあるが, 簡便で非侵襲的に測定可能であり感受性も高く尿路上皮癌の診断に有用な方法であると考えられる。

結 語

1) NMP22 の尿路上皮癌診断における有用性について検討した。

2) 血尿の程度が強いと有用でなかった。

3) ROC 曲線により求めた cut off 値は 9.2 u/ml となった。この時感受性は血尿症例で 91.7%, 尿路上皮癌経過観察中の症例で 81.8% であった。

4) 本邦で推奨されている cut off 値 12.0 u/ml を用いると感受性は低下し, pT2 以上の膀胱癌で感受性 75.0% であった。

5) NMP22 は尿路上皮癌の診断に有用であるが, 本邦で推奨されている cut off 値はやや高い可能性がある。

本論文の要旨は第 345 回日本泌尿器科学会北海道地方会 (1999 年 9 月 11 日, 札幌) にて発表した。

文 献

- 1) Zippe C, Pandrangi L and Agarwal A: NMP22 is a sensitive, cost-effective test in patients at risk for bladder cancer. *J Urol* **161**: 62-65, 1999
- 2) 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). *癌と化療* **24**: 837-842, 1997
- 3) Miller TE, Beausang LA, Winchell LF, et al.: Detection of nuclear matrix proteins in serum from cancer patients. *Cancer Res* **52**: 422-427, 1992
- 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 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
- 5) Ramakumar S, Bhuiyan J, Besse JA, et al.: Comparison of screening methods in the detection of bladder cancer. *J Urol* **161**: 388-394, 1999
- 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) Konchuba AM, Schellhammer PF, Alexander JP, et al.: Flow cytometric study comparing paired bladder washing and voided urine for bladder cancer detection. *Urology* **33**: 89-96, 1989
- 8) Sarosdy MF, White RWD, Soloway MS, et al.: Results of a multicenter trial using the BTA test to monitor for and diagnose recurrent bladder cancer. *J Urol* **154**: 379-384, 1995
- 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) Abbate I, D'introno A, Cardo G, et al.: Comparison of nuclear matrix protein 22 and bladder tumor antigen in urine of patients with bladder cancer. *Anticancer Res* **18**: 3803-3806, 1998
- 11) 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

(Received on May 29, 2000)
(Accepted on November 2, 2000)