

膀胱癌に対する尿中 Basic fetoprotein (BFP) および BTA 試験の臨床的検討

大阪赤十字病院泌尿器科 (部長 : 西村一男)

今村 正明*, 井上 幸治, 恵 謙**

西村 昌則***, 大森 孝平, 西村 一男

CLINICAL EVALUATION OF URINARY BASIC FETOPROTEIN AND THE BTA TEST FOR DETECTION OF BLADDER CANCER

Masaaki IMAMURA, Kouji INOUE, Yuzuru MEGUMI,

Masanori NISHIMURA, Kouhei OHMORI and Kazuo NISHIMURA

From the Department of Urology, Osaka Red Cross Hospital

We compared the results of urinary basic fetoprotein (BFP) and the BTA test with those of urinary cytology in patients with bladder cancer. We also analyzed the urinary BFP and the BTA test results in patients with benign diseases and postoperative bladder cancer with no evidence of recurrence. The cutoff value for urinary BFP was set at 10 ng/ml. Classes 4 and 5 according to urinary cytology were defined as positive.

The sensitivity of urinary BFP for Ta, 1 bladder cancer was significantly higher than that of urinary cytology ($p < 0.05$). The urinary cytology positive rate for Ta, 1 bladder cancer improved when combined with urinary BFP and the BTA test. The urinary BFP positive rate for benign diseases was significantly higher in patients with pyuria than in patients without pyuria ($p < 0.05$). The BTA test positive rate for benign diseases was higher in patients with pyuria than in patients without pyuria. The urinary BFP and the BTA test positive rates for postoperative bladder cancer with no evidence of recurrence was significantly higher in patients with urinary diversion than in patients without urinary diversion (BFP: $p < 0.01$, BTA: $p < 0.05$).

(Acta Urol. Jpn. 46 : 705-709, 2000)

Key words: Bladder cancer, Basic fetoprotein, Bladder tumor antigen

緒 言

近年、膀胱癌の腫瘍マーカーは、様々なものが検討されている。Basic fetoprotein (以下 BFP) はその 1 つであるが、塩基性の癌胎児性蛋白で、諸種の癌細胞のおもに細胞質に存在する^{1,2)}。特に尿中 BFP は、尿路上皮癌の腫瘍マーカーとして有効と言われてきている^{3,4)}。一方、欠点として、膀胱炎など一部の症例で偽陽性を示すことがある³⁾。

また、Bladder tumor antigen (以下 BTA) も膀胱癌の腫瘍マーカーの 1 つである。その実体は膀胱癌患者の尿中に存在する膀胱基底膜由来の蛋白断片複合体である。BTA 試験は、この蛋白断片複合体を、試験紙を用いて簡便かつ定性的に検出するアッセイであり、膀胱癌の診断に有用とされている^{5,6)}。一方、欠

点として、膿尿の影響により偽陽性を示す可能性が示唆されている⁷⁾。

今回われわれは、膀胱癌のスクリーニング検査として、尿中 BFP 測定および BTA 試験を施行した。その有用性について検討すると共に、尿細胞診の結果と比較した。

対 象 と 方 法

1998年1月から10月までの当科外来を受診した画像上膀胱癌が疑われた患者、無症候性血尿を認めた患者および膀胱癌術後の患者計156例を対象として、尿中 BFP を測定した。そのうち、1998年8月から10月までの44例に対しては、BTA 試験も同時施行した。

検体は当科外来受診時に採取した随時中間尿を用いた。膀胱鏡検査を施行した症例では施行前に採取した。同一検体を用い尿中 BFP 測定、BTA 試験、尿細胞診、尿検査を行った。尿中 BFP は、検体を専用容器で 4°C にて保存の上、24時間以内に測定した。測定法は、栄研化学の LX 試薬「栄研」BFP⁸⁾を用

* 現 : 天理よろず相談所病院泌尿器科

** 現 : 京都大学医学部泌尿器科学教室

*** 現 : 洛和会音羽病院泌尿器科

い、抗 BFP 抗体が結合したラテックス粒子に BFP が結合し起こる凝集反応を、濁度の変化としてとらえ、BFP を光学的に測定した。Cut off 値は 10 ng/ml とした。BTA 試験は、キットとしてメディコン社のバード BTA⁷⁾ を用い、検体を 4°C にて保存の上、24時間以内に施行した。試験紙を用い、色調により定性的に陽性と判定した。尿細胞診は class 4 以上を陽性とした。尿検査では白血球 5/hpf 以上は膿尿と判定した。

患者は診断に基づき、膀胱癌、良性疾患、再発を認めない膀胱癌術後の 3 群に分類した。

なお、膀胱癌と診断した症例で、膿尿を認めた尿中 BFP 施行群の 15 例、BTA 試験同時施行群の 8 例は評価対象から除外した。

尿中 BFP 施行群は、男性 112 例、女性 29 例、平均年齢は 65 歳であった。最終診断は膀胱癌 30 例、良性疾患 32 例（膀胱炎 17 例、尿路結石 5 例、前立腺肥大症 4 例、特発性腎出血 2 例、腎結核 1 例、腎血管筋脂肪腫 1 例、血精液症 1 例、尿道ポリープ 1 例）であり、膀胱癌術後で再発を認めていない症例は 79 例であった。

さらに、BTA 試験同時施行群は、男性 28 例、女性 8 例、平均年齢は 66 歳であった。最終診断は膀胱癌 15 例、良性疾患 8 例（膀胱炎 4 例、尿路結石 1 例、前立腺肥大症 1 例、血精液症 1 例、尿道ポリープ 1 例）であり、膀胱癌術後で再発を認めていない症例は 13 例であった。

以上の患者背景を Table 1 に示した。

膀胱癌の検討項目は深達度および異型度とした。深達度および異型度は、膀胱癌取り扱い規約⁹⁾にしたがった。

統計学的解析としては、膀胱癌における尿中 BFP、

Table 1. Patient characteristics

	Urinary BFP	The BTA test with urinary BFP
No. of men/No. of women	112/29	28/8
Mean patients age (range)	65 (25-83)	66 (44-83)
No. of patients with		
Bladder cancer	30	15
Benign diseases	32	8
Postop. bladder cancer without evidence of recurrence	79	13

Table 2. Sensitivity and specificity of urinary BFP and the BTA test

	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Urinary BFP	19/30 (63)	75/111 (68)
The BTA test	7/15 (47)	10/ 21 (48)

BTA 試験と尿細胞診の陽性率の比較には Wilcoxon signed-rank test を用いた。良性疾患、再発を認めない膀胱癌術後の 2 群での偽陽性率の因子の検討には、Fisher's exact probability test を用いた。

結 果

1 尿中 BFP および BTA 試験の感度および特異度 (Table 2)

膀胱癌での尿中 BFP の感度は 63%，良性疾患および再発を認めない膀胱癌術後症例での尿中 BFP の特異度は 68% であった。

膀胱癌での BTA 試験の感度は 47%，良性疾患および再発を認めない膀胱癌術後症例での BTA 試験の特異度は 48% であった。

2. 深達度による膀胱癌での尿中 BFP, BTA 試験 (Table 3)

尿中 BFP では T1 以下：24 例、T2 以上：6 例について検討した。

T1 以下 24 例の陽性率では、尿中 BFP は尿細胞診より有意に高かった。

T2 以上 6 例での陽性率は尿中 BFP、尿細胞診ともに高かった。

BTA 試験では T1 以下：11 例、T2 以上：4 例について検討した。

T1 以下 11 例での陽性率は、BTA 試験は尿細胞診より高い傾向を認めた。BTA 試験、尿細胞診さらに尿中 BFP のいずれかが陽性であった率は、BTA 試験単独よりさらに高かった。

T2 以上 4 例での陽性率は BTA 試験、尿細胞診ともに高かった。

3. 異型度による膀胱癌での尿中 BFP, BTA 試験 (Table 4)

尿中 BFP では G2 以下：23 例、G3：7 例について検討した。

G2 以下 23 例での陽性率では、尿中 BFP は尿細胞

Table 3. Results of urinary BFP and the BTA test in patients with bladder cancer according to the stage

Stage	Urinary BFP group			The BTA test with urinary BFP group			
	Positive Cytology (%)	Positive BFP (%)	Positive BFP and/or Cytology (%)	Positive Cytology (%)	Positive BTA (%)	Positive BTA and/or Cytology (%)	Positive BTA and/or BFP and/or Cytology (%)
Ta, 1	6/24 (25)	13/24 (54)*	14/24 (58)*	2/11 (18)	4/11 (36)	4/11 (36)	5/11 (45)
T2-4	6/6 (100)	6/ 6 (100)		4/ 4 (100)	3/ 4 (75)		

*<0.05 (Wilcoxon signed-rank test).

Table 4. Results of urinary BFP and the BTA test in patients with bladder cancer according to the grade

Grade	Urinary BFP group			The BTA test with urinary BFP group			
	Positive Cytology (%)	Positive BFP (%)	Positive BFP and/or Cytology (%)	Positive Cytology (%)	Positive BTA (%)	Positive BTA and/or Cytology (%)	Positive BTA and/or BFP and/or Cytology (%)
G1, 2	7/23 (30)	11/23 (48)	12/23 (52)*	3/12 (25)	5/12 (42)	5/12 (42)	6/12 (50)
G3	5/7 (71)	7/7 (100)		3/3 (100)	2/3 (67)		

* <0.05 (Wilcoxon signed-rank test).

Table 5. Results of urinary BFP and the BTA test in patients with benign diseases

Pyuria	Urinary BFP group		The BTA test with urinary BFP group	
	Positive BFP (%)	Negative BFP (%)	Positive BTA (%)	Negative BTA (%)
Pos.	15/17 (88)*	2/17 (12)	5/6 (83)	1/6 (17)
Neg.	3/15 (20)	12/15 (80)	0/2 (0)	2/2 (100)

* <0.05 (Fisher's exact probability test).

Table 6. Results of urinary BFP and the BTA test in patients with postoperative bladder cancer with no evidence of recurrence

Urinary diversion	Urinary BFP group		The BTA test with urinary BFP group	
	Positive BFP (%)	Negative BFP (%)	Positive BTA (%)	Negative BTA (%)
Performed	14/14 (100)**	0/14 (0)	6/6 (100)*	0/6 (0)
Not performed	4/65 (6)	61/65 (94)	0/7 (0)	7/7 (100)

** <0.01 , * <0.05 (Fisher's exact probability test)

診より高い傾向を認めた。尿中 BFP もしくは尿細胞診いずれかが陽性であった率は、尿細胞診単独に比べ有意に高かった。

G3 の 7 例での陽性率は尿中 BFP, 尿細胞診ともに高かった。

BTA 試験では G2 以下: 12 例, G3: 3 例について検討した。

G2 以下 12 例での陽性率は、BTA 試験は尿細胞診より高い傾向を認めた。BTA 試験, 尿細胞診さらに尿中 BFP のいずれかが陽性であった率は、BTA 試験単独よりさらに高かった。

G3 の 3 例での陽性率は BTA 試験, 尿細胞診ともに高かった。

4. 良性疾患での尿中 BFP, BTA 試験 (Table 5)

尿中 BFP では膿尿を認めた 17 例, 膿尿を認めない 15 例に分けて検討した。

膿尿を認めた症例での尿中 BFP の偽陽性率は、膿尿を認めない症例より有意に高かった。

BTA 試験では膿尿を認めた 6 例, 膿尿を認めない 2 例に分けて検討した。

膿尿を認めた症例での BTA 試験の偽陽性率は、膿尿を認めない症例に比べ、有意差は認めなかったが、高い傾向を認めた。

5. 再発を認めない膀胱癌術後の症例での尿中 BFP, BTA 試験 (Table 6)

尿中 BFP では尿路変向施行群: 14 例, 尿路変向非施行群: 65 例に分けて検討した。尿路変向施行群の内訳はコックパウチ 11 例, 回腸新膀胱 2 例, 回腸導管 1 例であった。

尿路変向施行群での尿中 BFP の偽陽性率は、尿路変向非施行群より有意に高かった。

BTA 試験では尿路変向施行群: 6 例, 尿路変向非施行群: 7 例に分けて検討した。尿路変向施行群の内訳はコックパウチ 5 例, 回腸新膀胱 1 例であった。

尿路変向施行群での BTA 試験の偽陽性率は、尿路変向非施行群より有意に高かった。

考 察

膀胱癌に対するスクリーニング検査としては、膀胱鏡検査および尿細胞診が一般的である。膀胱鏡検査は確定的な検査であるものの、侵襲が大きい。一方、尿細胞診はスクリーニングには適しているが、客観性に欠けており、さらに大きな問題として、T1 以下のいわゆる low stage, そして G2 以下のいわゆる low grade の膀胱癌では陽性率が低いという点がある¹⁰⁻¹⁵⁾ したがって、膀胱癌の腫瘍マーカーには、この尿細胞診の欠点を克服することが求められる。

今回われわれが施行した尿中 BFP および BTA 試験は、客観的な検査である。よって、low stage, low grade の膀胱癌で良好な成績を示すことが、有用性の

証明となる。

尿中 BFP は T1 以下の膀胱癌での陽性率は尿細胞診より有意に高く、このことから尿中 BFP は、low stage の膀胱癌の診断において、尿細胞診より優れていると考えられた。尿中 BFP と尿細胞診を併用した場合、いずれかが陽性であった率は、T1 以下の膀胱癌で58%、G2 以下の膀胱癌で52%であり、尿細胞診単独より有意に高かった。しかし、40%程度の T1 以下および G2 以下の膀胱癌は検出されていない結果となった。このことから尿中 BFP を尿細胞診と併用することは、low stage, low grade の膀胱癌の診断に有用ではあるが、膀胱鏡検査の代用とはならないと考えられた。

BTA 試験もやはり T1 以下および G2 以下の膀胱癌での陽性率は尿細胞診より高い傾向を認め、このことから BTA 試験は、low stage, low grade の膀胱癌の診断において、尿細胞診より有用な可能性が考えられた。BTA 試験、尿中 BFP と尿細胞診の三者を併用した場合、いずれかが陽性であった率は、T1 以下の膀胱癌で45%、G2 以下の膀胱癌で50%であり、尿細胞診単独よりは高い傾向を認めた。しかし、50%程度の T1 以下および G2 以下の膀胱癌は検出されなかった。このことから BTA 試験を尿中 BFP および尿細胞診と併用することは、low stage, low grade の膀胱癌の診断に有用な可能性があると考えられたが、やはり膀胱鏡検査の代用とはならないと考えられた。

次に良性疾患で偽陽性を示す因子として、膿尿について検討したところ、尿中 BFP では有意差を認め、BTA 試験では有意差は認めなかったものの、膿尿を認めた症例で偽陽性率が高い傾向にあった。この結果から考えても、膿尿は、尿中 BFP および BTA 試験において偽陽性を示す因子と考えられた。尿中 BFP での偽陽性の原因としては、膿尿による組織破壊がおこり、正常移行上皮に存在する BFP が直接尿に浸透するためと言われている¹⁶⁾ BTA 試験でも、やはり組織破壊による基底膜の露出によると考えられる。

再発を認めない膀胱癌術後の症例で偽陽性を示す因子として、尿路変向の施行について検討したところ、尿中 BFP および BTA 試験のいずれでも有意差を認めた。この結果から考えると、尿路変向の施行は、尿中 BFP および BTA 試験において偽陽性を示す因子と考えられた。尿路変向を施行した症例では、尿路感染あるいは腸粘液による炎症があり、これらが偽陽性の原因と推測されるが、正確な機序は不明である。しかし、実際、尿路変向を施行した症例は原発巣の大半が high stage, high grade であって、尿路再発の確認には尿細胞診で十分であるため、尿中 BFP および BTA 試験において偽陽性を示すことは、それほど問

題とはならないと考える。

臨床的に尿中 BFP および BTA 試験が有用となるのは、尿検査で血尿を認め尿細胞診が陰性の症例である。実際、経過観察とするか膀胱鏡検査を施行するかは常に問題となる。この場合考えられるのは、low stage, low grade の膀胱癌の鑑別である。low stage, low grade の膀胱癌においては、現在色々な腫瘍マーカーが検討されており、NMP22 のように臨床的な有用性が認められているマーカーもある¹⁷⁾ 尿中 BFP および BTA 試験では客観的で尿細胞診より感度が高いため、膿尿を認めないという条件では、いずれかが陽性であれば積極的に膀胱鏡検査を施行すべきと考えられる。さらに BTA 試験では、試験紙を用い短時間で検査できるという意味で、陽性であればすぐ膀胱鏡検査へと進む判断が下せる利点もある。以上より尿中 BFP および BTA 試験を尿細胞診と組み合わせることによって、無駄な膀胱鏡検査を省略できる可能性が示唆された。今後も症例を重ねて検討する予定である。

結 語

1. T1 以下の膀胱癌の診断に尿中 BFP は尿細胞診より有用と考えられた。
2. 尿中 BFP を尿細胞診と併用することは、T1 以下および G2 以下の膀胱癌の診断に有用と考えられた。
3. BTA 試験を尿中 BFP および尿細胞診と併用することは、T1 以下および G2 以下の膀胱癌の診断に有用な可能性があると考えられた。
4. 尿中 BFP は、膿尿および尿路変向施行により偽陽性を示すと考えられた。
5. BTA 試験は、膿尿で偽陽性を示す可能性があり、また尿路変向施行により偽陽性を示すと考えられた。

文 献

- 1) 石井 勝：諸種悪性腫瘍に存在する新癌胎児性蛋白 basic fetoprotein に関する研究。医のあゆみ **100** : 344-346, 1977
- 2) Ishii M: A new carcinoembryonic protein characterized by basic property. Scand J Immunol **8** : 611-620, 1978
- 3) 辻井俊彦, 米瀬淳二, 児島真一, ほか：泌尿器悪性腫瘍の診断における尿 Basic fetoprotein (BFP) の意義。日泌尿会誌 **81** : 829-834, 1990
- 4) Kigure T, Wakayama Y, Satoh Y, et al.: Urinary basic fetoprotein in the diagnosis and follow-up of patients with urothelial carcinoma. Cancer **77** : 1529-1534, 1996
- 5) Sarosdy MF, DeVere White RW, 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
- 6) D'Hallewin M and Baret L: Initial evaluation of the bladder tumor antigen test in superficial bladder cancer. *J Urol* **155**: 475-476, 1996
- 7) 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
- 8) 石井 勝, 清野祐子, 田利清信: 尿中 BFP. *臨検* **39**: 1281-1286, 1995
- 9) 日本泌尿器科学会・日本病理学会編: 膀胱癌取扱い規約. 第2版, p. 80-82, 金原出版, 東京, 1993
- 10) Loening S, Narayana A, Yoder L, et al.: Longitudinal study of bladder cancer with cytology and biopsy. *Br J Urol* **50**: 496-501, 1978
- 11) El-Bolkainy MN: Cytology of bladder carcinoma. *J Urol* **124**: 20-22, 1980
- 12) 根本真一, 石川 悟, 武島 仁, ほか: 尿細胞診の臨床的検討—膀胱腫瘍を中心に—. *泌尿紀要* **29**: 1611-1615, 1983
- 13) 天野正道, 河原弘之, 齊藤典章, ほか: 尿細胞診と尿路腫瘍 第3報: 特に偽陽性例について. *西日泌尿* **45**: 65-71, 1983
- 14) 田中国晃, 高士宗久, 佐橋正文, ほか: 膀胱腫瘍における尿細胞診の臨床的検討—尿細胞診陽性に関与する因子の検討—. *泌尿紀要* **36**: 7-11, 1990
- 15) 松田博幸, 大室 博, 藤枝順一郎, ほか: 膀胱腫瘍における尿細胞診の臨床的検討. *泌尿器外科* **4**: 1191-1193, 1991
- 16) 石井 勝, 清野祐子, 田利清信: 早期膀胱癌スクリーニングにおける尿 BFP の有用性. *癌と化療* **20**: 2255-2257, 1993
- 17) Miyanaga N, Akaza H, Tsukamoto T, et al.: Urinary nuclear matrix protein 22 as a new marker for the screening of urothelial cancer in patients with microscopic hematuria. *Int J Urol* **6**: 173-177, 1999

(Received on July 7, 1999)

(Accepted on June 7, 2000)