

膀胱腫瘍マーカー Tu-Mark BTA の検討

昭和大学藤が丘病院泌尿器科（主任：甲斐祥生教授）

与儀 実夫, 池内 隆夫, 吉川 裕康, 濱島 寿充

佐々木春明, 長谷川和則, 森川 文雄, 小野寺恭忠

松本 恵一, 甲斐 祥生

CLINICAL EVALUATION OF BLADDER TUMOR MARKER "TU-MARK-BTA"

Saneo Yogi, Takao Ikeuchi, Hiroyasu Yoshikawa,
Toshinori Hamashima, Haruaki Sasaki, Fumio Morikawa,
Yasutada Onodera, Keiichi Matsumoto and Yoshio Kai
From the Department of Urology, Fujigaoka Hospital, Showa University

Bladder tumor antigen (BTA) is a tumor marker isolated from the urine of individuals with TCC of the bladder. This antigen can be detected by the Tu-MARK BTA test, a simple and rapid slide latex agglutination test performed on freshly voided urine.

Sensitivity and specificity of BTA were calculated, and the correlation with pathological grade, histological stage, and urinary findings were statistically evaluated (χ^2 -test) in 110 patients (72 male, 38 female; age: 16-91, mean age 54.4) examined between September, 1989 and April, 1990 including 46 TCC of the bladder (primary 28, secondary 18; grade 1:10, grade 2:27, grade 3:9, pTis: 2, pTa: 2, pT1: 23, pT2: 5, pT3: 4, pT4: 2), and 64 benign diseases.

Sensitivity was 45.6%, specificity was 60.9%. In bladder tumor cases a correlation was seen between BTA and stage ($p<0.02$), and between BTA and grade ($P<0.05$). The positive ratio was higher in T1~T4 (55.9%) than in Tis + Ta ($p<0.02$). A high positive ratio of BTA was seen in bladder tumor cases with hematuria (70%, $p<0.01$) and pyuria (86.7%, $p<0.01$).

This method is easy and rapid and the values are highly correlated with stage. Therefore, it should be useful for not only screening but followup of bladder tumor. Furthermore, BTA in combination with urine cytology is a more useful way for diagnosing TCC of the bladder.

(Acta Urol. Jpn. 37: 335-339, 1991)

Key words: TCC, Bladder tumor, Tumor marker, BTA, Latex agglutination test

緒 言

今日、膀胱癌の診断あるいはスクリーニング、治療経過観察の手段としては膀胱鏡検査と尿細胞診に頼らざるをえないのが現状である。膀胱癌の補助診断としての腫瘍マーカーは、今までに多数検討されてきたが、特異的に高い陽性率を持ち、膀胱鏡や尿細胞診に代わる診断的価値のあるものは、いまだ報告されていない^{1,2)}。

Tu-Mark BTA は、膀胱癌患者の尿から検出された抗原 BTA (C87-2) を用い、latex 凝集法により膀胱癌の有無を検索するが³⁾、その手技は kit を用いるため迅速かつ簡便で、外来または病棟で容易に検査

可能である。

今回われわれは、BTA の腫瘍マーカーとしての臨床的有用性について検討したので報告する。

対 象 と 方 法

1) 対象症例

1989年9月より1990年4月までの期間に、昭和大学藤が丘病院泌尿器科を受診した、外来および入院患者110名を対象とした。性別は男性72名、女性38名であり、年齢は16から91歳、平均54.4歳（男性54.6歳、女性54.0歳）であった。対象症例のうち、膀胱腫瘍患者は46名（男性34名、女性12名、平均年齢62.8歳）、初発腫瘍が28例、再発腫瘍が18例であり、全例に外科的

Table 1. Grade and stage in bladder tumor cases

	pTis	pTa	pT1	pT2	pT3	pT4	Total
Grade 1	0	10	0	0	0	0	10
Grade 2	2	0	23	1	0	1	27
Grade 3	0	0	0	4	4	1	9
Total	2	10	23	5	4	2	46

手術 (TUR-Bt または膀胱全摘出術) を施行している。術後の組織学的検索ではすべての症例が移行上皮癌であり、悪性度分類では grade 1 が10例, grade 2 が27例, grade 3 が9例であった。

また、進達度は pTis が2例, pTa が10例, pT1 が23例, pT2 が5例, pT3 が4例, pT4 が2例であった。

なお、膀胱腫瘍症例における grade と stage の関係を Table 1 に示した。

一方、良性疾患患者は64名 (男性38名, 女性26名, 平均年齢48.3歳) であり、疾患の内訳は特発性血尿が25歳, 尿路生殖器感染症が19例, 前立腺肥大症が9例, 尿路結石が8例, その他の疾患が3例であった。

2) 採尿法と検査方法

検体となる尿は外来患者では来院時尿, 入院患者では早朝尿を用いた。採尿法は機械的刺激による基底膜の変化の可能性を考慮して、膀胱鏡挿入時の採尿や、カテーテルによる導尿を避け、あえて自然尿を採用した。また検体尿の採集から検査判定までの時間は、3時間以内を原則とした。

検査方法は米国 Bainbridge Laboratory 社の方法に準じておこなった。その手順は、まず、乾燥した清潔な slide glass に陰性対照、陽性対照、および 50 μ l の尿検体をそれぞれ1滴ずつ滴下する。つぎに latex の結合した試薬を1滴ずつ両対照と尿検体に滴下し、それぞれをサークル内で攪拌する。判定は slide glass を揺らしながら、2分以内に凝集の有無を確認しておこなった。また、判定の明確でない場合には、検体となる尿 3 ml を 1,500 rpm で5分間遠沈して、その上清 50 μ l を尿検体として用い、同様の手順により再度判定した。

3) 検討方法

BTA の腫瘍マーカーとしての性格を見るために、感度 (sensitivity), [陽性率 (positive ratio)] および特異度 (specificity) を算定した。ついで BTA の臨床的有用性をみるために、膀胱腫瘍症例では尿細胞診との関連性を検討し、合わせて腫瘍背景因子 (grade, stage, 初発・再発) との関連、および尿所見 (血尿・

Table 2. BTA in all the cases #1: sensitivity (positive ratio) #2: specificity

	BTA (+)	BTA (-)	Total
Bladder tumor	21 (45.6) #1	25	46
Benign dis.	25	39 (60.9) #2	64
Total	46	64	110

$$\chi^2=0.478, 0.3 < p < 0.5$$

Table 3. Relationship between BTA and urinary cytology in bladder tumor cases

	BTA (+)	BTA (-)	Total
Class I II	2	11	13
Class III	3	3	6
Class IV V	16	11	27
Total	21	25	46

$$\chi^2=6.86, 0.05 < p < 0.1$$

膿尿) との関連を検討した。また、参考として良性疾患症例では、血尿・膿尿との関連について検討した。

なお、統計学的検討には χ^2 -検定を用いた。

結 果

1) BTA の感度と特異度

全症例での BTA の反応を、膀胱腫瘍症例と良性疾患症例とに分けて、Table 2 に示した。全症例中 BTA 陽性は46例 (41.8%), BTA 陰性は64例 (58.2%) となった。この成績より BTA の感度および特異度を算定すると、感度 (陽性率) は膀胱腫瘍46例中21例が陽性のため、45.6%となり、特異度は良性疾患64歳中39例が陰性のため、60.9%となった。しかし、全症例では BTA の反応に統計学的関連はみられなかった ($\chi^2=0.478, 0.3 < p < 0.5$)。

2) 膀胱腫瘍症例での検討

① 尿細胞診との関連 (Table 3)

尿細胞診結果を陰性 (class I・II), 偽陽性 (class III), 陽性 (class IV・V) の3群にわけ、BTA との関連を検討した。BTA の反応と尿細胞診との関係は、細胞診陰性群に BTA 陰性が 84.6% (11/13) と多くみられたが、細胞診陽性群における BTA 陽性は 59.3% (16/27) であり、統計学的検討でも関連はみられなかった ($\chi^2=6.86, 0.05 < p < 0.1$)。

② grade との関連 (Table 4)

BTA の反応と grade との関係は、grade 1 では80%が陰性、逆に grade 3 では80% (8/10) が陽性であり、両者間に統計学的関連 ($\chi^2=7.52, 0.02 < p < 0.1$)

Table 4. Relationship between BTA and grade in bladder tumor cases

	BTA (+)	BTA (-)	Total
Grade 1	2	8	10
Grade 2	11	15	26
Grade 3	8	2	10
Total	21	25	46

$$\chi^2=7.52, 0.02<p<0.05$$

Table 5. Relationship between BTA and stage in bladder tumor cases

	BTA (+)	BTA (-)	Total
pTis・pTa	2	10	12
pT1~pT4	19	15	34
Total	21	25	46

$$\chi^2=5.497, 0.01<p<0.02$$

Table 6. Relationship between BTA and urinary findings in bladder tumor cases

		BTA (+)	BTA (-)	Total
Hematuria ^{#1}	RBC (-)	7	19	26
	RBC (±)~(3+)	14	6	20
Pyuria ^{#2}	WBC (-)	8	23	31
	WBC (±)~(3+)	13	2	15
Total		21	25	46

$$\#1 \cdot \chi^2=8.45, 0<p<0.01, \#2 \cdot \chi^2=15.09, 0<p<0.01$$

Table 7. Relationship between BTA and urinary findings in benign diseases

		BTA (+)	BTA (-)	Total
Hematuria ^{#1}	RBC (-)	9	27	36
	RBC (±)~(3+)	11	9	20
Total		20	36	56
Pyuria ^{#2}	WBC (-)	20	35	55
	WBC (±)~(3+)	5	4	9
Total		25	39	64

$$\#1 \cdot \chi^2=5.04, 0.02<p<0.05, \#2 \cdot \chi^2=1.197, 0.2<p<0.3$$

0.05) を認めた。

③ stage との関連 (Table 5)

stage は膀胱基底膜を解剖学的基準として, 越えない群 (pTis・pTa) と越える群 (pT1~pT4) とに分けて, BTA との関連を検討した。

BTA の反応と stage との関係は, pTis・pTa 群では83.3% (10/12) が陰性, 逆に pT1~pT4 群では55.9% (19/34) が陽性であり, 両者間に統計学的に強い関連 ($\chi^2=5.497, 0.01<p<0.02$) を認めた。

④ 初発・再発腫瘍との関連

初発腫瘍および再発腫瘍別に BTA の反応を検索したが, 特記すべき傾向はみられず, 統計学的にも関連はみられなかった ($\chi^2=0.225, 0.5<p<0.7$)。

⑤ 尿所見との関連 (Table 6)

尿所見は, 血尿と膿尿についてそれぞれ所見の有無に分け, BTA との関連を検討した。

まず血尿についてみると, 血尿を認めない症例においては73.1% (19/26) が陰性, 逆に血尿を認める症例では70% (14/20) が陽性であり, 両者間に強い統計学的関連 ($\chi^2=8.45, 0<p<0.01$) を認めた。また, 膿尿に関しては, 膿尿を認めない症例では74.2% (23/31) が陰性, 逆に膿尿を認める症例では, 86.7% (13/15) が陽性であり, 両者間に強い統計学的関連 ($\chi^2=15.09, 0<p<0.01$) を認めた。

3) 良性疾患での尿所見との関連 (Table 7)

良性疾患における尿所見 (血尿・膿尿) と BTA の反応との関係については, 血尿に関しては尿路結石症例を除いた良性疾患56例について検討した。血尿を認めない症例での BTA 陰性率は75% (27/36) と高いが, 血尿を認める症例での BTA の反応には一定の傾向は見られず, 統計学的検討では弱い関連 ($\chi^2=5.04, 0.02<p<0.05$) にとどまった。

また、膿尿に関しては、膿尿を認めない症例での BTA 陰性率は、63.6% (35/55) であるが、膿尿を認める症例での BTA の反応には、一定の傾向はみられず、統計学的検討では関連を認めなかった ($\chi^2=1.197, 0.2 < p < 0.3$).

考 案

BTA は膀胱癌患者の尿から検出された膀胱癌関連抗原であり、分子量 150 万以上で、糖鎖構造を持つ基底膜由来のたんぱくペプチドである⁴⁾。解剖学的に正常細胞を結び付けている膀胱基底膜は、コラーゲン、ラミニン、フィブロネクチンなどのたんぱくで構成されているが、これらの分子がある部位で複雑に断ち切られると、BTA が出現する。癌の浸潤による基底膜由来の破壊産物は、直接尿中に排出されるため、尿を検体とすれば BTA は容易に検出できるとされている。

BTA の腫瘍マーカーとしての臨床的有用性の検討では、grade に関しては、G1, G2 で陽性率は低く、G3 は高く、統計学的関連 ($0.02 < p < 0.05$) をみたが、G3 症例はすべて基底膜を越える浸潤を示す T1 ~ T4 に属していた。

また、stage に関しては基底膜への浸潤のない Tis, Ta 群では陽性率は非常に低いが、T1 ~ T4 群では高い陽性率を示し、統計学的にも強い関連 ($0.01 < p < 0.02$) を認めることより、BTA は腫瘍悪性度よりもむしろ、腫瘍浸潤度に強く依存するマーカーであることが示唆された。

尿細胞診と BTA との関連については^{6,7)}、今回の検討では統計学的にも有意な関連は認めず ($0.05 < p < 0.1$)、それぞれ独立したマーカーと考えて良いと思われる。そこで、同一症例を対象に尿細胞診の臨床的有用性を検討した結果では、感度(陽性率) 58.7%、特異度 96.9% となり、BTA の感度をしのいだ。

また、統計学的検討では grade と強い関連 ($p < 0.01$) を示すが、stage とは弱い関連 ($0.02 < p < 0.05$) を示すにとどまることより、尿細胞診は腫瘍浸潤度よりも、むしろ腫瘍悪性度に強く依存するマーカーであると思われる。

ちなみに膀胱腫瘍症例において、BTA または尿細胞診のうち、少なくとも 1 つが陽性である組合せを 1 つのマーカーと考えると、陽性率は 70.0% (32/46)、偽陰性率は 30.0% (14/46) となり、BTA の陽性率 45.6% をはるかにしのいだ。そこで、この両者を組み合わせることにより、膀胱腫瘍の診断率を向上させることができるものと考えられた。

BTA の尿所見に対する反応は、膀胱腫瘍症例では血尿⁸⁾と膿尿の合併例に BTA 陽性例が多く、統計学的にも強い関連 (ともに $0 < p < 0.01$) を認めたが、これは基底膜への浸潤による出血や感染のためであろうと思われる。

一方、良性疾患症例では膿尿との関連はみられず、血尿については尿路結石症例を除外して検討したが、弱い関連 ($0.02 < p < 0.05$) にとどまった。良性疾患における BTA の特異度は、60.9% であり、尿路結石症例を除くと 64.3% (36/56)、さらに血尿症例を除くと 75% (27/36) と上昇することにより、スクリーニングのためには、血尿・尿路結石を可能な限り除外する必要性が示唆された。

さらに、膀胱腫瘍の初発および再発症例別に、BTA の反応を検討した結果では有意な統計学的関連を認めなかった。このことより腫瘍の発生歴や、既治療の内容には影響されないマーカーであることが推測される。

以上より BTA は検査手技と判定の簡便性、迅速性を特徴とし、膀胱腫瘍のスクリーニングのみならず、経過観察にも有用であり、とくに腫瘍悪性度よりむしろ、腫瘍浸潤度に強く依存するマーカーであると考えられた。

結 語

1) 昭和大学藤が丘病院泌尿器科で 110 例に BTA を検討した結果、感度 45.6%、特異度 60.9% であった。

2) BTA は膀胱腫瘍においては悪性度よりも、むしろ浸潤度と強く関連を示し、陽性率は Tis・Ta では低く、T1 ~ T4 では高い。

3) 膀胱腫瘍において、血尿および膿尿のある症例に BTA 陽性率が高かった。

4) BTA と尿細胞診を組み合わせることにより、膀胱腫瘍の診断率を向上させることができると考えられた。

5) 本法は検査手技および判定が簡単な上、スクリーニングのみならず、経過観察にも有用である。

なお、本論文の要旨は第 78 回日本泌尿器科学会総会において発表した。

文 献

- 1) 岡島英五郎：膀胱腫瘍の腫瘍マーカー 臨泌 39: 373-378, 1985
- 2) Tizzani A, Casetta G, Piana P, et al: Ca-50 as tumor marker in transitional bladder

- carcinoma. *Br J Urol* **63**: 616-618, 1989
- 3) Seaman GVF and Goodwin JW: Physico-chemical factors in latex rapid agglutination test. *Am Clin Prod Rev* June, pp. 25-31, 1986
- 4) Liotta LA, Tryggvason K, Garbisa S, et al.: Metastatic potential correlates with enzymatic degradation of basement membrane collagen. *Nature* **284**: 67, 1980
- 5) Britton JP, Dowell AC and Whelan P: The pattern of microhematuria in association with bladder tumors and in patients without known disease. *J Urol* **141**: 391A, 1989
- 6) Badalament RA, Hermansen DK, Dimmel M, et al.: The cytology and voided cytology in the detection of bladder carcinoma. *Cancer* **60**: 1423, 1987
- 7) Britton JP and Cooper EH: Evaluation of an office test for bladder cancer. *J Urol* **141**: 249 (Abstract 499), 1989
- (Received on September 20, 1990)
(Accepted on December 27, 1990)
(迅速掲載)