

## 研究

## 尿路上皮癌における尿中腫瘍マーカー

## 「Bladder チェック NMP22」の評価

石澤毅士、河内悦子、中村雅哉、柳 和見、吉田博光、西見博之

足利赤十字病院 検査部

## Evaluation of 「Bladder chek NMP22」 as urine tumor marker in urothelial carcimoma

## 要旨

尿路上皮癌の腫瘍マーカーとして、迅速定性検査法の Bladder チェック NMP22 (NMP22) が発売された。原理はイムノクロマト法により 30 分判定が可能であるため、診察前検査としても有用である。今回、尿路上皮癌疑いの患者 242 症例 259 検体において、Bladder チェック NMP22 (NMP22) と尿細胞診の併用を行い、評価をおこなった。242 症例の中、組織学的診断において尿路上皮癌と確定したものは 42 症例であった。NMP22、尿細胞診の感度はそれぞれ 83%、55%であり、NMP22 の方が尿細胞診よりも感度が高く、スクリーニング検査として有用と考える。

Tsuyoshi Kokuzawa. etal:ISSN 1343-2311 Nisseki Kensa 41 : 58—62,2008 (2008.1.30 受理)

## KEYWORDS

尿路上皮癌、腫瘍マーカー、NMP22、イムノクロマト法

## 【はじめに】

尿路上皮癌の検査としては膀胱鏡検査が頻繁に施行されているが、患者様に苦痛を伴い、経済的負担も大きい。そのためスクリーニング検査として非侵襲性の尿細胞診が標準的な検査法として利用されている。しかし、尿細胞診は High Grade 腫瘍では感度は高いが尿中に腫瘍細胞が剥がれ落ちにくい Low Grade 腫瘍に対しての感度は低いと言われている<sup>1)</sup>。そこで、非侵襲性検査である尿中腫瘍マーカーが尿路上皮癌の補助的診断に使われるようになり、保険収載になったものとしては、basic fetoprotein(BFP)、nuclear matrix protein 22 (NMP 22)、bladder tumor antigen (BTA) が知られている。近年、イムノクロマト法である迅速定性検査法 Bladder チェック NMP22(株式会社医学生物研究所) (以下 NMP22 と略す) が発売され(図 1)、随時尿を検体とするため手軽にどこ

でも検査が可能であり、非侵襲性かつ Low Grade の腫瘍にも有用性があることで注目されている。



図 1 Bladder チェック NMP22

NMP22 は尿路上皮癌患者に高頻度に出現し、尿路上皮癌細胞は正常細胞の 25 倍存在していると言われ<sup>2)</sup>、尿路上皮癌の特異的マーカーと認識されてきた。

今回、当院において NMP22 を採用し、若干の知見を得たので報告する。

## 1. 対象および検討方法

### A. 対象

2005 年 10 月～2007 年 9 月に当院泌尿器科を受診した尿路上皮癌疑いの患者または尿路上皮癌治療経過観察中患者の自然尿について尿細胞診を施行し、同一検体で NMP22 の依頼のあった 242 症例 259 検体を対象とした。ただし、膀胱鏡検査後、カテーテル尿、尿路変更術後患者尿は対象から除いた。組織学的診断により尿路上皮癌とされたのは 42 症例（膀胱癌：41 例、尿管癌：1 例）であり、患者年齢は 44～91 歳、平均年齢 71 歳、男女比は男性 81%、女性 19%であった。

### B. 原理および測定方法

NMP22 の測定原理は 2 種のモノクローナル抗体を用いたイムノクロマト法を原理としており、金コロイドを標識した抗 NMP22 モノクローナル抗体と尿中の NMP22 が反応し、免疫複合体を形成する。この複合体が支持体に移動してラインを形成し、肉眼的に確認し判定をする。検出感度は 12 U/mL で陽性ラインを形成する。測定方法は採尿後 2 時間以内の随時尿をスポイトでサンプルウェルに 4 滴滴下し、30 分間反応させた後判定した。

### C. その他

病理組織学的分類は膀胱癌取り扱い規約第 3 版<sup>3)</sup>に従った。尿細胞診は Papanicolaou 分類の Class I、II、III を陰性、IV、V を陽性とした。Class III (疑陽性) を陰性としたのは、細胞検査士の熟練度などにより判定が異なると言われ<sup>1)</sup>、主観的な施設間差をなくすために Class IV、V を陽性としている報告<sup>4)</sup>をもとに、Class III を陰性に区分し統計処理した。統計学的検定においては、Fisher exact test を用いて行った。

## 2. 結果

### A. 尿路上皮癌患者における感度、特異度、および組織診との比較

NMP22、細胞診の感度は 83%、55% であり、特異度は 77%、100% であった (表 1)。尿細胞診の Class 分類の内訳は、Class I: 1 例、Class II: 201 例、Class III: 34 例、Class IV: 9 例、Class V: 14 例であった。また、尿路上皮癌と診断された 42 症例の組織学的診断結果は、異型度別では、G1: 3 例、G2: 22 例、G3: 16 例、判定不能: 1 例であり、深達度別では、pTis: 7 例、pTa: 10 例、pT1: 16 例、pT2 以深: 6 例、判定不能: 3 例であった。

異型度別(G1,G2,G3)の NMP22、尿細胞診の陽性率では G1 は 33%(1/3)、0%(0/3)、G2 は 77%(17/22)、41%(9/22)、G3 は 94%(15/16)、81%(13/16)であった (図 2)。

深達度別 (pTis、pTa、pT1、pT2 以深) の NMP22、尿細胞診の陽性率では pTis (CIS) は 86%(6/7)、57%(4/7)、pTa は 70%(7/10)、50%(5/10)、pT1 は 81%(13/16)、56%

表 1. 感度・特異度

N=259

	NMP22	尿細胞診	p (NMP22 vs cytology)
感度	83%	55%	P<0.05
特異度	77%	100%	P<0.01

(9/16)であり、pT2以深は100%(6/6)、67%(4/6)であった(図3)。

B. 尿路上皮癌患者42例における尿細胞診とNMP22の併用の結果

尿路上皮癌患者42例のClass分類の内訳は、Class I : 0例、Class II : 6例、Class III : 13例、Class IV : 9例、Class V : 14例であり、NMP22との併用の結果を示した(表2)。Class IIは尿路上皮癌6例中NMP22陽性が3例で、50%(3/6)の陽性率を示した。同様に、Class IIIは陽性率77%(10/13)、Class IVは陽性率89%(8/9)、Class Vは陽性率100%(14/14)を示した。

3. 考察

従来から尿路上皮癌の検査は膀胱鏡検査と尿細胞診の併用がおこなわれてきた。しかし、尿細胞診は判定に時間がかかり、また細胞検査士の熟練度などにより判定が左右されるという面もある。そして膀胱鏡検査は苦痛を伴い、経済的負担も大きいことから頻繁に施行できない。NMP22は随時尿を使用して検査ができ、非侵襲性であり、さらに検査時間も30分で判定ができることから膀胱鏡検査の前に施行することも可能である。また、判定も熟練度による影響も受けないために客観的な判定が得られる。

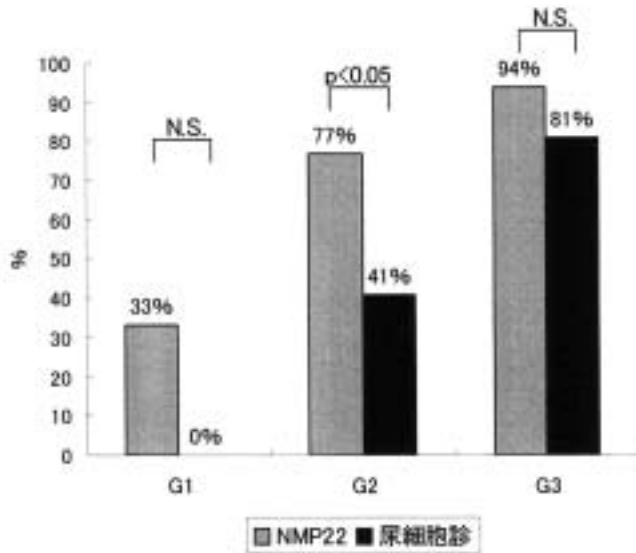


図2 異型度別陽性率

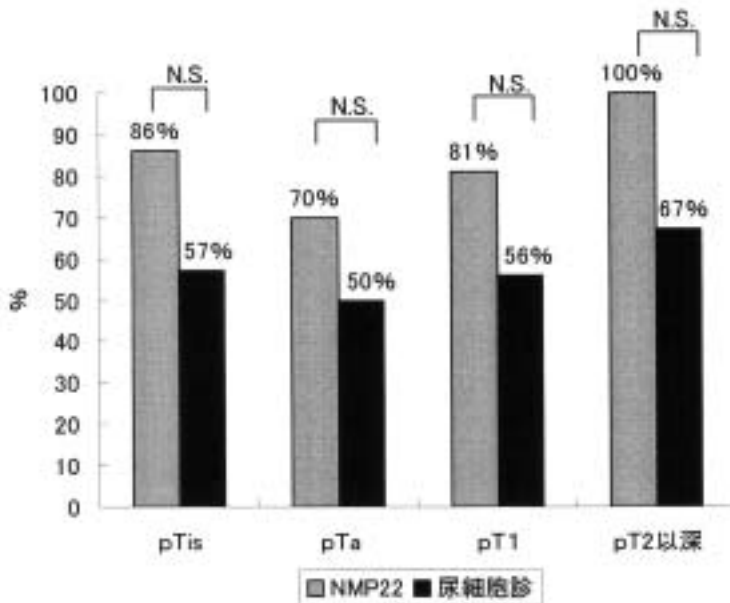


図3 深達度別陽性率

表2 尿路上皮癌 42 例における尿細胞診と  
NMP22 の併用結果

N=42

Class 分類	NMP22		%
I N=0	+	0	0
	-	0	0
II N=6	+	3	50
	-	3	50
III N=13	+	10	77
	-	3	23
IV N=9	+	8	89
	-	1	11
V N=14	+	14	100
	-	0	0

表3 他文献との比較

	感度 (%)	特異度 (%)
吉川ら <sup>4)</sup>	62.5	87.5
横山ら <sup>5)</sup>	56.8	—
小林ら <sup>6)</sup>	90	78
皆川ら <sup>7)</sup>	63.6	62.5
中野ら <sup>8)</sup>	46.7	87.5
関田ら <sup>9)</sup>	68	65
Landman ら <sup>10)</sup>	81	77
本検討	83	77

尿路上皮癌患者 42 例における NMP22 の感度は 83% であり、尿細胞診の 55% と比較しても有意に高かった ( $p < 0.05$ )。また、特異度については、尿細胞診が 100% であり NMP22 よりも有意に高い結果となった ( $p < 0.01$ )。

異型度別の陽性率では、NMP22、尿細胞診ともに、異型度が高くなることで陽性率の上昇傾向を示し、NMP22 の方が尿細胞診よりも高い陽性率を示した。そして、G2 においては NMP22 と尿細胞診の結果に統計学的有意差が認められた ( $p < 0.05$ )。

深達度別の陽性率では、pTis(CIS) は NMP22 の方が尿細胞診よりも高い陽性率を示しており、pTa から pT2 へと深達度の深さが増すことによって NMP22、尿細胞診ともに陽性率の上昇が認められた。各深達度において NMP22 の方が尿細胞診と比較して陽性率が高かったが、有意差は認められなかった。

尿細胞診と NMP22 の併用において意義が高いのが Class III 以下に存在する尿路上皮癌の検出と考える。尿路上皮癌患者で Class III に区分された中で NMP22 が陽性を示すものが 77% を示し、また Class III 以下における NMP22 の陽性率は尿路上皮癌 19 例中に NMP22 は 13 例で、陽性率は 68% (13/19) を示した。これらの結果から Class III 以下に存在する尿路上皮癌の検出には、NMP22 が

有用であり、尿細胞診併用の意義が高いと考える。

現在、NMP22 の有用性は多数報告されており<sup>4)11)</sup>、他文献の感度と特異度の比較を示す (表3)。我々の報告で示した感度 83% は、他の報告よりも高い感度を示した。しかし、本検討においては、G1 の症例が 3 例と少なく、G2・G3 が 38 例と大多数を占めていたことも原因として挙げられる。

尿路上皮癌は多発性、高い再発性を持つことが特徴であり、経尿道的切除術 (TURBT) 施行後も表在性癌の 70% が再発し、その 20% は浸潤癌へ進行することが報告されている<sup>12)</sup>。現在、NMP22 は尿路上皮癌のスクリーニング検査においてのみ保険適用とされているが、我々の検討においては、異型度・深達度が高くなることで陽性率の上昇が認められ、そして尿細胞診よりも陽性率が高かったために再発の経過観察にも有用であると考え。今後は、スクリーニング検査のみでなく、尿路上皮癌の経過観察にも保険適用がされれば、より有用な情報を臨床側へ提供できると考える。

#### 【結語】

尿中腫瘍マーカーの迅速定性検査法である Bladder チェック NMP22 は尿細胞診よりも

感度が高く、統計学的有意差を認めたことから、スクリーニング検査としての有用性が高い。

尿細胞診と NMP22 の併用は、尿路上皮癌検出に有用である。

NMP22 は異型度、深達度が高くなることで陽性率の上昇傾向を示した。今後、尿路上皮癌の経過観察にも保険適用が望まれる。

#### 文献

- 1) 高橋悟:尿路上皮癌の新しい腫瘍マーカー. 臨泌 55:41-47,2001.
- 2) 皆川倫範、他 : NMP 22 迅速定性法 (Bladder チェック NMP22<sup>®</sup>)による尿路上皮腫瘍診断. 日泌尿会誌 97 : 20-26、2006
- 3) 日本泌尿器科学会・日本病理学会編:膀胱癌取扱い規約、第3版、金原出版、東京、2001
- 4) 吉川慎一、他:膀胱癌検出における尿中 NMP22 (Nuclear Matrix Protein22) Bladder Chek の臨床的有用性の検討. 泌尿紀要 52 : 167-172、2006
- 5) 横山貴、他:尿路上皮癌における迅速定性法 Bladder チェック NMP22 の有用性. 臨床病理 52 : 199-203、2004
- 6) 小林裕、他:膀胱癌における尿中 NMP 22(Nuclear matrix protein)Bladder Chek の臨床的有用性. 西日泌尿 66 : 690-695、2004
- 7) 皆川倫範、他 : NMP 22 迅速定性法 (Bladder チェック NMP22)による尿路上皮腫瘍診断. 日泌尿会誌 97 : 20-26、2006
- 8) 中野幸弘:NMP22 と尿沈渣、尿細胞診を用いた尿路上皮癌診断. 生物試料分析 29 : 477-482、2006
- 9) 関田信行、他 : NMP22BladderChek の尿沈渣所見による影響—肉眼的血尿症例における検討. 臨泌 61 : 729-734、2007
- 10) Landman J、et al : Sensitivity and specificity of NMP-22、telomerase, and BTA in the detection of human bladder cancer. Urology 52 : 398-402、1998
- 11) 石澤毅士、他 : 尿中腫瘍マーカー迅速定性キット (Bladder チェック NMP22、BTA キット) の有用性に関する検討. 臨床検査栃木 2 : 3-6、2007
- 12) Messing EM、Catalona W : Urothelial tumors of the urinary tract. In : Walsh PC、Retik AB、Vaughan ED jr. et al(ed) : Campbell's Urology. 7th ed. WB Saunders、Philadelphia、pp2327-2383、1998