

原 著

当院での尿路上皮癌のスクリーニング検査における尿細胞診と尿中 Nuclear Matrix Protein22 (NMP22) の比較検討 (スクリーニング検査としての尿細胞診と尿中NMP22併用の有用性)

上越総合病院、検査科；臨床検査技師、現；長岡中央総合病院、病理部¹⁾

大瀧 直也¹⁾、近藤 正、小池 芳一

目的：尿路上皮癌のスクリーニング検査である尿細胞診に尿中マーカーである NMP22を併用した場合の有用性について比較検討した。

方法：対象は2007年1月から2009年3月までに当院にて尿細胞診と尿中 NMP22を同日に検査した184例。方法は尿細胞診ではパバニコロウ分類の Class I、II、IIIを陰性、Class IV以上を陽性とし、尿中 NMP22はEIA法で測定し、基準値(12 U/ml以下)以上を陽性とした。

結果：病理組織学的に尿路上皮癌と診断されたのは184例中34例。尿細胞診の感度44.1%、特異性100%、尿中 NMP22の感度41.2%、特異性88.7%であった。尿細胞診のみ陽性であった症例は20.6% (7/34)あり、尿中 NMP22のみ陽性であった症例は17.6% (6/34)であった。両検査の感度に大きな差は見られなかったが、尿中 NMP22を併用した場合では17.6%の検出率の向上が期待できる結果であった。その一方で、尿細胞診での疑陽性はみられなかったが、尿中 NMP22では17例みられた。

結論：尿路上皮癌のスクリーニング検査として尿細胞診に尿中 NMP22を併用することは、尿路上皮癌の検出率の向上に有用であると考えられた。

キーワード：尿路上皮癌、尿細胞診、Nuclear Matrix Protein22 (NMP22)

れている。尿路上皮癌においては正常細胞に比べ約25倍存在し^{5)~6)}、細胞死に伴い直接尿に放出されるため尿路上皮癌患者の尿中で増加する事から尿路上皮癌のスクリーニング検査に有用とされている^{7)~8)}。

今回、我々は病理組織学的に尿路上皮癌と診断された患者について尿細胞診と尿中 NMP22それぞれの陽性率から、スクリーニングに両検査を併用した場合の尿路上皮癌への有用性について検討したので報告する。

対象および方法

- 1) 2007年1月~2009年3月までに尿細胞診と尿中 NMP22を検査した患者184例 (男性107名、女性77名)を対象とした。
- 2) 尿細胞診はパバニコロウ分類の Class I、II、IIIを陰性、Class IV以上を陽性とした。
- 3) 尿中 NMP22の測定は院内では行っていないため、専用の採尿スピッツに随時尿を採取し検査センターへ依頼。測定はEIA法で基準値以上 (12U/ml<)を陽性とした。
- 4) 尿細胞診と尿中 NMP22測定の方による感度と特異性の比較、および尿路上皮癌における Grade 別による各陽性率について比較検討した。

結 果

病理組織学的に尿路上皮癌と診断されたのは184例中34例 (膀胱癌31例、尿管癌3例)であった (表1)。尿細胞診では、尿路上皮癌患者34例中15例が陽性と診断されており陽性率は44.1%であった。また非尿路上皮癌患者150名中の全てが陰性と診断されており特異性は100%であった。また尿中 NMP22では34例中14例が陽性と診断され、陽性率は41.2%であり、特異性は非尿路上皮癌患者150名中17名が偽陽性の結果で88.7%であった (表2)。尿路上皮癌と診断された症例の中で尿細胞診のみで陽性と診断された症例は7例であり全症例の20.6%を占めた結果に対し、尿中 NMP22のみが陽性であった症例は6例あり全症例の17.6%であった。さらに尿細胞診と尿中 NMP22の双方ともに陽性と診断された8例は全症例の23.5%であり、尿細胞診または尿中 NMP22の何れかが、もしくは双方

緒 言

尿細胞診は尿路上皮癌の検出や診断、術後の経過観察に優れた検査法であるが、細胞の異型度によりその診断精度は左右されてしまう。異型度が高く、浸潤性発育を示すことの多い Grade2 (G2) や Grade3 (G3)、上皮内に限局するが異型度の極めて高い上皮内癌 (Urothelial Carcinoma in situ=U.I.S) など異型度の高い尿路上皮癌に関しては40~50%の陽性率を示すが、Grade1 (G1) のように正常な尿路上皮細胞に類似し細胞異型の低い場合では陽性率は20~30%に低下すると報告されている^{1)~4)}。

一方、NMP22 (Nuclear Matrix Protein22) は核マトリックス蛋白質の一種で、細胞核内に存在する NuMA (Nuclear Mitotic Apparatus complex) が細胞死に伴い可溶性となり体液中に出現した蛋白質であると考えら

で陽性と診断された症例は計21例で全尿路上皮癌症例の61.7%を占めた(図1)。検討を行った症例の中で尿路上皮癌と診断された症例をGrade別に分類した結果を示す(表2)。

尿路上皮癌のGrade別による陽性率は尿細胞診ではG1 6.7% (1/15)、G2 60% (9/15)、G3 33.3% (5/15)、尿中NMP22ではG1 7.14% (1/14)、G2 50.0% (7/14)、G3 42.9% (6/14)であった。また尿路上皮癌と診断された34例の中で尿細胞診、尿中NMP22が共に陰性だった症例は13例(37.1%)であり、Grade別ではG1 46.2% (6/13)、G2 23.1% (3/13)、G3 30.8% (4/13)であった(図2)。

考 察

尿路上皮癌の尿細胞診による診断は異型度以外にも採取法や標本作製、細胞検査士の経験や熟練度などにより診断精度が左右される。それらを補う意味においても客観的な数値により判断された尿中NMP22の結果については期待が持たれる。今回の検討結果から全尿路上皮癌患者におけるそれぞれの陽性率は、尿細胞診で44.1%、尿中NMP22では41.2%と大きな違いは見られなかったものの、両検査法を併用して実施した場合での尿路上皮癌全体の陽性率は、尿中NMP22のみ陽性だった17.6%向上し44.1%から61.7%へと改善がみられた。したがって、両検査法を併用し、実施することは尿細胞診のみでは検出できなかった尿路上皮癌の早期発見が可能となり、今後の尿路上皮癌の診断において診断精度の大幅な改善につながる事が期待される。ただ、尿中NMP22は膿尿や炎症等でも基準値を超える数値を示す事が報告されている^{7)~9)}。特にEIA法での測定では尿中赤血球や白血球の影響を受けやすいため、血尿や膿尿を伴う疾患では遠心後の上清を用いることで疑陽性を回避できると報告されている¹⁾。実際、我々が行った検討結果からも尿中NMP22では17例の偽陽性がみられた。この事からも尿中NMP22は尿中マーカーとしての特異性については不十分と判断されるが、尿中NMP22の診断精度をより上げる為には、尿沈査所見やEIA法の特性を理解した上での使用が必要であるとともに、非尿路上皮癌について全例否定し得た尿細胞診での確認の必要性など含め十分に考慮する必要があると思われる。その一方で尿細胞診、尿中NMP22両方でも検出し得なかったのは13例あり、その中でG1の占める割合は46%以上と高い結果であった(図2)。G1は正常の尿路上皮に類似しているため細胞異型に乏しく、さらに病理組織学的異型度の観点からの細胞異型や構造異型を細胞診に当てはめることは難しいため診断は困難になる。しかし、G2、G3に関しては細胞の異型度が強い為G1に比べれば診断は比較的容易になると思われる。よって細胞診断や基準値以下によるため偽陰性という結果になったというよりも、検体採取(採尿)に問題があるのではと考えられた。考えられる原因として、当院では臨床医が一般検査での尿定性・尿沈査の結果を確認した後で尿細胞診や尿中NMP22を追加検査される。その際、残りの尿を使用するが、①残りの尿量が少ないうま追加検査にまわした、②尿量が少なく再提出となったため水分を摂取し尿が希釈された、③再提出のため初回の尿と成分が変わってしまった、など検体の不適

による原因が結果で偽陰性となってしまった可能性があるのではないかと考えられた。尿は簡単でしかも苦痛を与えず頻繁に検体採取をすることが可能であるが、採尿の量やタイミングによって結果を左右してしまうため採尿といえども注意を払う必要があることを改めて認識したと共に、今回の検討では尿中NMP22を併用しても尿細胞診の検体採取等が原因と考えられる偽陰性の症例を補うことは困難と言わざるを得なかった。しかし、尿細胞診、尿中NMP22共に別の症例で1例ずつだがG1を検出しており、両検査を併用するとG1の検出率は若干ではあるが改善が見られ、併用を導入する意義があると考えられた。ただ、双方の検査法を用いてもなお、G1に分類される尿路上皮癌の判定は極めて難易である事から、現状の弱点を克服すべく診断技術の開発が望まれた。

結 語

尿細胞診と尿中NMP22を併用した場合、尿路上皮癌全体の検出率が17.6%向上した。よって尿路上皮癌のスクリーニングに尿細胞診と尿中NMP22を併用することは有用であると判断された。

参 考 文 献

1. 横山貴他. 尿路上皮癌における迅速定性法. Bladder Check NMP22の有用性. 臨床病理 2004; 52: 199-203.
2. Sharma S et al. Exclusion enhance the specificity and positive value of NMP22 and BTA stat. J Urol 1999; 162: 53-7.
3. Landman J et al. Sensitivity of NMP22, telomerase, and BTA in the detection of human bladder cancer. Urology 1998; 52: 398-402.
4. Miyanaga N et al. Urinary nuclear matrix protein22 (NMP22) as a marker for screening urothelial cancer in patients with microscopic hematuria. J Urol 1993 (suppl); 159, 243, (abstract 931).
5. 関田信行他. NMP22 BladderCheckの尿沈査所見による影響-肉眼的血尿症例における検討. 臨床泌尿器科 2007; 61: 729-734.
6. Yang CH, Lambie EJ, Snyder M. NuMA: an unusually long and coiled-coil related protein in the mammalian nucleus. J cell Biol 1992; 116: 1303-1317.
7. 赤座英之他. 尿路上皮癌における尿中NMP22の臨床的検討(第2報). 癌と化学療法 1997; 2: 837-842.
8. 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 1997; 31: 163-168.
9. 岩崎明朗他. 尿路上皮癌に対する尿中腫瘍マーカー(BTAtest・BFP・NMP22)の有用性についての検討. 日本分子腫瘍マーカー研究会誌 2001; 16: 76-77.

英 文 抄 録

Original Article

Comparative analysis between urine cytology and urine Nuclear Matrix Protein 22 (NMP22) for cancer screening of urothelium

Joetsu General Hospital, Clinical laboratory; Medical technologist

Naoya Otaki (present address: Nagaoka Central General Hospital, Department of pathology), Tadashi Kondo, Yoshiichi Koike

Purpose: As to an accuracy in screening examination of urinary tract, we weighed the urine cytologic study against the Nuclear Matrix Protein 22 (NMP22) study.

Method: We analyzed 184 cases performed both urine cytology and NMP22 in our hospital on the same day from January, 2007 to March, 2009. In urine

cytology, Papanicolaou Classification I, II and III were regarded as negative for malignancy; Class IV and V, positive. In urine NMP22, it was measured with electroimmunoassay (EIA) method and its standard value was regarded as 12U/ml.

Results: Among 34 cases of urothelial carcinoma confirmed with histopathology, cytological examination was 44.1% of sensitivity 44.1% and 100% of specificity, and NMP22 was 41.2% and 89.9%, respectively. 20.6% (7/34) was only diagnosed with cytology, 17.6% (6/34) was only diagnosed with NMP22. The combination examination of these two studies improve positive rate by 17.6%. False positivity could not be found in cytology examination, but found in 17 cases in NMP22 examination.

Conclusion: It is useful for the improvement of the rate of detection of the urinary epithelial cancer to use both cytology and NMP22.

Key words: urinary tract epithelial cancer, urine cytology, urine Nuclear Matrix Protein 22 (NMP22)

表 1. 当院における尿路上皮癌34例の一覧

	尿細胞診	尿中 NMP22	発生部位	Grade
Sample 1	ClassIV	8.1(-)	膀胱	G2
Sample 2	ClassV	8.2(-)	膀胱	G2
Sample 3	ClassV	8.4(-)	膀胱	G2
Sample 4	ClassIV	4.6(-)	膀胱	G1
Sample 5	Negative	22.4(+)	膀胱	G2
Sample 6	ClassV	2.7(-)	膀胱	G2
Sample 7	Negative	21.3(+)	膀胱	G1
Sample 8	Negative	7.9(-)	膀胱	G1
Sample 9	Negative	10.5(-)	膀胱	G2
Sample 10	Negative	72.2(+)	膀胱	G3
Sample 11	ClassV	17.5(+)	膀胱	G3
Sample 12	ClassIV	53.9(+)	膀胱	G3
Sample 13	Negative	2(-)	膀胱	G2
Sample 14	Negative	6.4(-)	膀胱	G1
Sample 15	Negative	5.7(-)	膀胱	G3
Sample 16	ClassV	48.3(+)	膀胱	G3
Sample 17	ClassV	46.7(+)	膀胱	G3
Sample 18	Negative	6(-)	膀胱	G3
Sample 19	ClassV	7.5(-)	膀胱	G3
Sample 20	Negative	52(+)	膀胱	G2
Sample 21	Negative	3.7(-)	膀胱	G1
Sample 22	Negative	7.1(-)	膀胱	G1
Sample 23	Negative	12.1(+)	膀胱	G2
Sample 24	ClassIV	8.4(-)	膀胱	G2
Sample 25	ClassV	315(+)	膀胱	G2
Sample 26	ClassV	13.4(+)	膀胱	G2
Sample 27	Negative	9.2(-)	膀胱	G3
Sample 28	Negative	3.1(-)	膀胱	G2
Sample 29	Negative	3.5(-)	膀胱	G1
Sample 30	ClassV	749(+)	膀胱	G2
Sample 31	Negative	2(-)	膀胱	G1
Sample 32	ClassV	22.4(+)	尿管	G2
Sample 33	Negative	2(-)	尿管	G3
Sample 34	Negative	59.2(+)	尿管	G3

表 2. 当院における尿細胞診と UNMP22の感度と特異度

	陽性率 (感度) (尿路上皮癌患者)	特異性 (非尿路上皮癌患者)
尿細胞診	44.1% (15/34)	100% (150/150)
尿中 NMP22	41.2% (14/34)	88.7% (133/150)

当院での尿路上皮癌のスクリーニング検査における尿細胞診と尿中 Nuclear Matrix Protein22 (NMP22) の比較検討
(スクリーニング検査としての尿細胞診と尿中 NMP22併用の有用性)

表 3. 当院における尿路上皮癌症例の Grade 別分類

	症例数
Grade 1(G1)	8 例
Grade 2(G2)	15 例
Grade 3(G3)	11 例
計	35 例

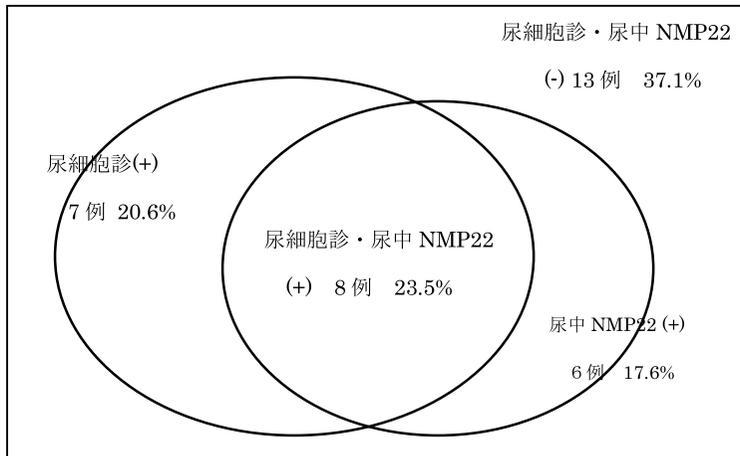


図 1. 当院の尿路上皮癌34例における尿細胞診と尿中 NMP22の陽性頻度

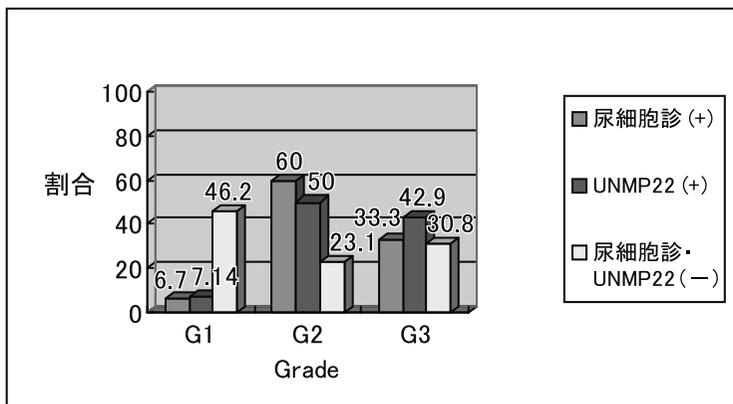


図 2. 当院の尿細胞診および尿中 NMP22の Grade 別による陽性率

2009/12/20 受付 (2009-35)