膀胱癌における腫瘍マーカーとしての尿中 Basic fetoprotein (BFP) についての検討

社会保険広島市民病院 (主任部長: 荒巻謙二)

市川 孝治 中山 恭樹 山田 大介
三枝 道尚 浅野 聡平 荒巻 謙二

CLINICAL EVALUATION OF BASIC FETOPROTEIN IN BLADDER CANCER

Takaharu Ichikawa, Yasuki Nakayama, Daisuke Yamada, Michihisa Saegusa,
Souhei Asano and Kenji Aramaki
Department of Urology, Hiroshima City Hospital

(Purpose) The early diagnosis of bladder cancer allows for effective local treatment and optimizes the success of surgical therapy. Basic fetoprotein (BFP), measured using a rapid latex immuno-agglutination method, was introduced for the detection of transitional cell carcinoma. The objective of this study was to determine whether there was a correlation between urine BFP level and the grade or stage of bladder cancer, and whether the level could serve as a biochemical marker of bladder cancer.

(Materials and Methods) Single voided specimens were obtained from 66 patients with confirmed or suspicious bladder cancer on cystoscopy, urine cytology or BFP. Each sample was divided into 3 aliquots of which 1 was for urine analysis, 1 was tested for BFP according to latex immuno-agglutination method and 1 was sent for cytological examination. All patients subsequently underwent bladder biopsy.

(Results) There were 54 (82%) patients with biopsy confirmed bladder cancer and 12 (18%) with benign conditions of the bladder. Overall sensitivity with BFP and urine cytology was 38.9% and 48.1% respectively. Specificity was 58.3% and 75.0%, and positive predictive value was 80.8% and 89.7%, respectively. The positive rate of BFP and cytology was higher in invasive cancer (75% and 100%, respectively) than in superficial cancer (36% and 28%). There was no correlation between BFP level and tumor grade, while cytology had a strong association. Linear regression analysis showed the significant correlation between BFP level and tumor size ($r = 0.695$, $p < 0.0001$). The detection rate of bladder cancer was higher by the combination of BFP and cytology than by using alone.

(Conclusions) BFP in conjunction with urine cytology can increase the detection rate of bladder cancer. But BFP alone cannot be used as a screening test for bladder cancer.

Key words: bladder cancer, tumor marker, BFP

要旨: (目的) 膀胱癌における腫瘍マーカーとしての尿中 BFP の有用性を検討した。

(対象と方法) 膀胱癌が疑われた 66 例に対して, 同一随時尿より検尿, 尿細胞診を行い, 尿中 BFP を測定した。また全例で膀胱生検を施行した。

(結果) 66 例中, 膀胱癌は 54 例, 良性は 12 例であった。尿中 BFP, 尿細胞診の sensitivity はそれぞれ 38.9%, 48.1%, specificity は 58.3%, 75.0%, positive predictive value は 80.8%, 89.7% であり, 両者に有意差は認めなかった。尿中 BFP 単独の正診率は 42%, 尿細胞診単独では 53% で, 両者の併用により 65% と正診率は向上した。膀胱癌異型度別の尿中 BFP の sensitivity には一定の傾向は認めなかった。

のに対し、尿細胞診では異型度が上がるにつれ sensitivity は向上した。浸潤度別では両者の sensitivity は浸潤癌で高値を示したが、CIS 症例では尿中 BFP の sensitivity は 30% のみであった。尿中 BFP 値と腫瘍径との間には $r=0.695$ なる正の相関を認めた。また、尿中 BFP 値と尿中 WBC との間にも $r=0.737$ なる正の相関が認められ、偽陽性の原因と考えられた。

(結論) 尿中 BFP は尿細胞診との併用により正診率を向上させるものの、単独では優れたマーカーとは言えず、今後さらに有効な腫瘍マーカーが期待される。

キーワード：膀胱癌、腫瘍マーカー、BFP

緒 言

膀胱癌が早期発見されれば、局所のための外科的治療が可能であり、さらに侵襲的な化学療法などの治療が不要となる。現在膀胱癌の診断には、検尿、尿細胞診、超音波検査、膀胱鏡などが施行されるが、より簡便で信頼性が高く、侵襲の少ない検査が望まれる。尿細胞診は膀胱癌の診断に広く行われているが、感度が 50% 以下で、low stage, low grade 症例では 30% 程度まで低下し十分な検査法とは言えない¹⁾。

Basic fetoprotein (BFP) は 1974 年に石井が胎児の血清、腸および脳組織中から抽出した胎児性タンパクで、分子量 55,000、等電点 8.5~9.15 の塩基性タンパクである。BFP は等電点電気泳動により 8.5, 8.7, 8.9, 9.15 の等電点の異なる 4 種が存在することが知られている。正常脳組織由来の精製 BFP は等電点 9.15 の含有率が多いが、癌組織の BFP は等電点 8.9 以下の含有率が多い。また BFP は血中、尿中ともに検出され、泌尿器科領域でも有用とする報告がなされている^{2,3)}。現在、尿中 BFP 測定はラテックス凝集免疫法にて短時間で簡便に行える。

これまで尿中 BFP についての報告は、同一グループからのものがほとんどで他施設での追試が必要であると思われる。そこで我々は、尿中 BFP の膀胱癌に対する腫瘍マーカーとしての有用性を検討した。

対象および方法

対象は、1998 年 4 月から 1999 年 3 月までの 1 年間に膀胱鏡、尿細胞診、尿中 BFP にて膀胱癌が疑われた 66 例を対象とした。入院時に早朝第 1 尿以外の随時尿を 3 分し、検尿、尿細胞診を行い、併せて尿中 BFP を測定した。尿中 BFP の測定は、ラテックス凝集免疫法 (LX 6000 栄研化学) にて行った。ラテックス粒子表面に結合した抗 BFP 抗体と尿中の BFP を反応させるとラテックス粒子が凝集塊を形成するが、凝集径は抗原量に比例する。したがって、この変化を 665nm の吸光度値として測定し、ともに測定した標準物質から尿中 BFP 値を求めた。尿中 BFP は 10ng/ml 以上を陽性

表 1 尿中 BFP および尿細胞診の成績 (n=66)

	良性	膀胱癌
症例数	12	54
BFP		
陽性	5	21
陰性	7	33
尿細胞診		
陽性	3	26
陰性	9	28

とした。このカットオフ値は、654 例にて基準値設定を行なった栄研化学の尿中 BFP 基準値を採用した。また尿細胞診は当院病理部にて診断された陽性および疑陽性を陽性例とした。66 例全例に膀胱生検を行い、病理組織学的検査結果と尿中 BFP 値および尿細胞診における sensitivity, specificity, positive predictive value を求めた。さらに、膀胱癌症例では、尿中 BFP および尿細胞診の膀胱癌異型度、浸潤度との関係について検討した。

尿中 BFP と尿細胞診における sensitivity, specificity, positive predictive value の比較は χ^2 検定にて行った。

結 果

1. 全症例における尿中 BFP および尿細胞診の成績
66 例の平均年齢は 68.4 歳 (33~89 歳) で、男性 45 例、女性 21 例であった。膀胱生検の結果は、benign 12 例、膀胱癌 54 例であり、膀胱癌の内訳は G1 28 例、G2 12 例、G3 14 例 (SCC の 2 例は高分化型で G1 に分類した) であった。全例における尿中 BFP および尿細胞診の結果を表 1 に示す。これより求めた尿中 BFP の sensitivity は 38.9%, specificity 58.3%, positive predictive value 80.8% であった。また尿細胞診では、sensitivity 48.1%, specificity 75.0%, positive predictive value 89.7% で、有意差は認めなかったが尿細胞診の方がすべての項目で高値であった。

2. 膀胱癌症例における異型度、浸潤度別の尿中

表2 膀胱癌症例異型度別の sensitivity (n=54)

	G1 (28)	G2 (12)	G3 (14)
BFP	32%	50%	43%
尿細胞診	25%	58%	86%
	N.S.	N.S.	※

N.S.: not significant, ※: p=0.0180

表3 膀胱癌症例浸潤度別の sensitivity (n=54)

	表在性 (36)	浸潤性 (8)	CIS (10)
BFP	36%	75%	30%
尿細胞診	28%	100%	90%
	N.S.	N.S.	※

N.S.: not significant, ※: p=0.0062

BFP および尿細胞診の比較

膀胱癌の異型度で尿中 BFP, 尿細胞診の sensitivity を検討した (表2). 尿中 BFP は異型度の違いによる sensitivity の差は認められなかったのに対し, 尿細胞診では異型度が上がるにつれ, sensitivity は向上した. G3 症例において, 尿細胞診の sensitivity は尿中 BFP に比し有意に高値であった (p=0.0180). さらに, 膀胱癌の浸潤度でそれぞれの sensitivity を検討したが, 両者とも浸潤性膀胱癌には優れた sensitivity が認められた. しかし, CIS 症例には尿中 BFP の sensitivity は 30% と低値であり, これに対し尿細胞診は 90% と有意 (p=0.0062) に優れていた (表3).

3. 尿中 BFP と尿細胞診との相関について

66 全例にて, 尿中 BFP と尿細胞診の結果がどの程度一致するかを検討して見ると, 膀胱癌症例 54 例では共に陽性例は 11 例のみで, この 11 例の異型度, 浸潤度に一定の傾向は認められなかった. 良性症例 12 例では 3 例で共に陽性を示した. この 3 例の内訳は, 膀胱瘻を有する慢性膀胱炎症例 2 例および神経因性膀胱に伴う慢性膀胱炎 1 例であった.

4. 尿中 BFP と腫瘍径との関係

膀胱癌症例 54 例中, 病理組織学的検査で CIS であった 10 例を除いて, 膀胱生検時, 膀胱鏡にて観察された腫瘍径と尿中 BFP との相関を求めた. 尿中 BFP 値は腫瘍径が増大するにつれ直線的に上昇し, 相関係数 0.695 (p<0.0001) の正の相関を認めた.

5. 尿中 WBC と尿中 BFP 値との関係

全症例 66 例にて尿中 BFP 測定と同時に施行した検尿を用いて, 尿中 BFP 値と尿中 WBC との関係を検討すると, 尿中 BFP 値は尿中 WBC の増加につれ直線的

図1 膿尿の有無による尿中 BFP 値 (n=66)

膿尿を有する症例 (n=31) では, 膿尿を認めない症例 (n=35) に比し有意 (p<0.0001) に尿中 BFP は高値であった (Mann-Whitney 検定).

表4 膿尿(-)症例での尿中 BFP および尿細胞診の成績 (n=35)

B F P	sensitivity = 13.3%
	specificity = 100%
	positive predictive value = 100%
尿細胞診	sensitivity = 40.0%
	specificity = 100%
	positive predictive value = 100%

に上昇し, 相関係数 0.737 (p<0.0001) の正の相関を認めた. 膿尿の有無によって, 尿中 BFP における平均の差の検定 (Mann-Whitney 検定) を行くと, 膿尿を有する症例群で統計学的に有意 (p<0.0001) に尿中 BFP は高値であった (図1). このことから, 膿尿を有する症例の尿中 BFP 値は炎症による影響を強くうけると考えられた. そこで, 膿尿を認めない症例のみで尿中 BFP および尿細胞診の sensitivity, specificity, positive predictive value を求めた (表4). 尿中 BFP の specificity, positive predictive value は向上するものの, sensitivity は低下した. この傾向は尿細胞診でも同様であった. また, 両者のそれぞれの項目に有意な差は認めなかった.

考 察

膀胱癌の早期発見は重要で, これにより低侵襲の治療が可能となる. 顕微鏡的血尿や肉眼的血尿, または膀胱刺激症状を主訴とした患者で膀胱癌が疑われた場合, 検尿や尿細胞診, 超音波検査, 膀胱鏡検査などが行われるが, 現在のところ膀胱癌を簡便に検出する方

法はない。肉眼的血尿は膀胱癌に最も多い主訴であるが、その程度と疾患の重症度とは相関しない。尿細胞診の sensitivity は 50% 以下で low grade, low stage になれば 30% 程度と報告されている¹⁾。そこで、尿細胞診より優れた簡便で侵襲性の少ない検査方法が望まれる。尿中 BFP は現在ラテックス凝集免疫法にて容易に測定可能であり、尿路系腫瘍マーカー特に膀胱癌の腫瘍マーカーとして有用であるとの報告²⁾³⁾がなされている。今回我々は、追試を行う目的で尿中 BFP 測定と尿細胞診を施行し、これらを比較することにより腫瘍マーカーとしての臨床的有用性を検討した。

まず尿の採取であるが、我々は早朝第 1 尿以外の随時尿が望まれるとの報告⁴⁾に従い、検尿、尿細胞診および BFP 用採尿を行った。対象症例 66 全例に膀胱生検を行い、組織学的に膀胱癌と診断された症例は 54 例で、癌を認めなかった症例は 12 例であった。この結果をもとに尿細胞診と尿中 BFP の sensitivity, specificity, positive predictive value を求めた。尿細胞診では sensitivity 48.1%, specificity 75.0% であったのに対し、尿中 BFP はそれぞれ 38.9%, 58.3% と有意差はないものの、ともに尿細胞診より低値であった。この傾向は positive predictive value に対しても認められた。腫瘍マーカーが陽性となった癌症例数に陰性であった非癌症例数を加えた数を、全癌症例数と全非癌症例数の総数で除した率すなわち正診率を求めると、尿細胞診が 53%, 尿中 BFP が 42% であった。両者を併用した場合、65% と正診率は向上し両者の併用は有効であると考えられたが、尿細胞診単独の正診率とは統計学的有意差はなかった。

膀胱癌症例に対してその異型度、浸潤度で尿細胞診および尿中 BFP の sensitivity がどのように変化するかを検討する(表 2, 3)と、尿細胞診では異型度が上がるにつれ sensitivity は上昇した。これは、尿細胞診が剥離した細胞の形態的变化を診断するためと考えられた。これに対し、尿中 BFP の sensitivity は G2: 50%, G3: 43% で、G1: 32% より高値を示したものの有意な差は認めなかった。これまでの報告⁵⁾⁶⁾では、G1: 20~43%, G2: 59~76%, G3: 50~67% の sensitivity であり、今回の結果は G2, G3 症例でやや低値であった。尿中に検出される BFP は尿路に接する癌細胞から直接放出されるものと考えられており⁷⁾、尿細胞診とは異なり必ずしも異型度とは関連せず、腫瘍径も大いに関与するものと思われる。このことは、今回の検討で腫瘍径と尿中 BFP との間に正の相関 ($r=0.695$, p

<0.0001) が認められたことにより証明される。浸潤度別の sensitivity を表在性、浸潤性、CIS で検討すると、表在性癌では尿中 BFP、尿細胞診とも低感度であったが、尿細胞診は浸潤性、CIS とも優れた感度を示した。これに対し、尿中 BFP は浸潤性癌には 75% と比較的高感度であったが、CIS では 30% のみの sensitivity であり尿細胞診と比較し、有意に低値であった ($p=0.0062$)。この原因として、一般的に浸潤性癌に比べ CIS はその腫瘍体積が小さく、腫瘍から直接放出される尿中 BFP 量が少ないことが考えられる。今回検討した全症例における尿中 BFP の sensitivity が尿細胞診よりも低値であったのは、CIS 症例の低感度が影響しているものと思われる。

膀胱癌症例 54 例中、尿中 BFP と尿細胞診がともに陽性を示した症例は 11 例であったが、共通する特徴的な所見はなかった。良性症例 12 例において偽陽性を示したのは 3 例であり、2 例が膀胱癌症例、1 例は慢性膀胱炎症例であった。そこで、尿中 BFP 値と尿中 WBC との相関を検討すると、両者には $r=0.737$ ($p<0.0001$) なる正の相関が認められ、濃尿を有する症例で有意に尿中 BFP 値は高値であることが証明された(図 1)。尿中 BFP 値は炎症にて上昇することが報告されており⁸⁾、我々の検討でも同様の結果となり、偽陽性例はこのためと考えられる。濃尿を有する症例を除いた 35 例で尿細胞診、尿中 BFP の sensitivity, specificity, positive predictive value を求めると、specificity, positive predictive value はともに 100% となり偽陽性例はなくなったが、sensitivity はともに低下した。細菌性膀胱炎以外に腫瘍浸潤に伴う炎症例が除外されたため、sensitivity が低下したものと考えられるが、腫瘍マーカーとしては優れたものとは言えない結果であった。

最近膀胱癌に対して、種々の腫瘍マーカーが検討されている。NMP22(nuclear mitotic apparatus protein) は細胞核の骨格をなすタンパクで転写を調節しており、細胞の崩壊に伴って尿中に溶出する。尿中 NMP 22 は、sensitivity 53~100%, specificity 60~86% 程度の検出であるが、positive predictive value 29% と低く、偽陽性が多く認められると報告されている⁹⁾¹⁰⁾。また、human complement factor H-related protein を検出する BTA stat test も注目されているが、sensitivity 68~83%, specificity 69~82%, positive predictive value 35~76% と報告され、NMP22 と同様、炎症により偽陽性率が上がるようである¹¹⁾¹²⁾。そこで NMP22

やBTA statの対象症例を限定し、膀胱炎、前立腺炎、尿路結石、ステント留置、腸管利用術後、前立腺癌、腎癌、器械操作後などの症例を除外する試みがなされている。これにてNMP22およびBTA statのspecificityはそれぞれ95.6%, 91.5%, positive predictive valueは87.5%, 69.7%に上昇する¹²⁾。さらに、尿中telomerase活性¹³⁾、尿中FDP (fibrin/fibrinogen degradation products)⁹⁾、尿中VEGF (vascular endothelial growth factor)¹⁴⁾などの腫瘍マーカーも検討されており、対象症例や抗体などの改良が期待されるとともに、さらなる優れた腫瘍マーカーの研究が待たれる。

結 語

1. 膀胱癌における腫瘍マーカーとしての尿中BFPの有用性を検討した。

2. 膀胱癌54例、良性膀胱疾患12例における尿中BFPおよび尿細胞診のsensitivityはそれぞれ38.9%, 48.1%, specificityは58.3%, 75.0%, positive predictive valueは80.8%, 89.7%であった。

3. 膀胱癌異型度別による尿中BFPのsensitivityは一定の傾向を示さなかったのに対し、尿細胞診では異型度が上がるにつれsensitivityは向上した。

4. 膀胱癌浸潤度別による尿中BFPのsensitivityは浸潤度にて高く、尿細胞診でも同様の結果であった。CIS症例に対しては尿中BFPは30%のみのsensitivityであった。

5. 尿中BFPと尿細胞診ともに陽性であった症例に一定の傾向を認めなかった。

6. 尿中BFPは腫瘍径および濃尿に有意な正の相関を示した。

7. 濃尿を認めなかった症例では、尿中BFPのspecificity, positive predictive valueはともに100%であったが、sensitivityは13.3%と低値であった。

8. 膀胱癌症例の尿中BFP、尿細胞診単独での正診率はそれぞれ42%, 53%であったが、両者を併用することにより65%と向上した。

9. 今後さらに有用な腫瘍マーカーが必要であると思われた。

本論文の要旨は第51回日本泌尿器科学会西日本総会(福岡)にて発表した。

文 献

- 1) Soloway, M.S., Briggman, V., Carpinito, G.A., Chodak, G.W., Church, P.A., Lamm, D.L., Lange, P., Messing, E., Pasciak, R.M., Reservitz, G.B., Ruskalis, D.B., Sarosdy, M.F., Stadler, W.M., Theil, R.P.

- and Hayden, C.L.: 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.
- 2) Ishii, M.: A new carcinoembryonic protein characterized by basic proterty. *Scand. J. Immunol.*, **8**, 611—620, 1978.
- 3) 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. 医学のあゆみ, **100**, 344—346, 1977.
- 4) 伊藤喜久, 河合忠, 阪部一史: 尿中 Basic Fetoprotein の測定に関する臨床検査医学的基礎検討. 臨床病理, **44**, 158, 1996.
- 5) 辻井俊彦, 米瀬淳二, 児島真一, 田利清信, 石井勝, 清野祐子: 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.
- 6) 石井 勝, 清野祐子, 田利清信: 腫瘍マーカー—最近の進歩 尿中 BFP. 臨床検査, **39**, 1281—1286, 1995.
- 7) 若山由紀子, 木暮輝明, 佐藤良延, 宮形 滋, 田辺智明, 和田 仁, 原田 忠: 尿中塩基性胎児性蛋白 (basic fetoprotein; BFP) の免疫組織学的検討. 日泌尿会誌, **86**, 467, 1995.
- 8) 石井 勝: 血液・尿化学検査, 免疫学的検査 その数値をどう読むか 塩基性フェトプロテイン (BFP). 日本臨床, **53**, 699—702, 1995.
- 9) Ramakumar, S., Bhuiyan, J., Besse, J.A., Roberts, S. G., Wollan, P.C., Blute, M.L. and O'kane, D.J.: Comparison of screening methods in the detection of bladder cancer. *J. Urol.*, **161**, 388—394, 1999.
- 10) 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.
- 11) Pode, D., Shapiro, A., Wald, M., Nativ, O., Laufer, M. and Kaver, I.: Noninvasive detection of bladder cancer with the BTA stat test. *J. Urol.*, **161**, 443—446, 1999.
- 12) Sharma, S., Zippe, C.D., Pandrangi, L., Nelson, D. and Agarwal, A.: Exclusion criteria enhance the specificity and positive predictive value of NMP22 and BTA stat. *J. Urol.*, **162**, 53—57, 1999.
- 13) Rahat, M.A., Lahat, N., Gazawi, H., Resnick, M.B., Sova, Y., Ben-Ari, G., Cohen, M. and Stein, A.: Telomerase activity in patients with transitional cell carcinoma. *Cancer*, **85**, 919—924, 1999.
- 14) Crew, J.P., O'brien, T., Bicknell, R., Fuggle, S., Cranston, D. and Harris, A.L.: Urinary vascular endothelial growth factor and its correlation with bladder cancer recurrence rates. *J. Urol.*, **161**, 799—804, 1999.

(1999年12月16日受付, 2000年3月29日受理)