膀胱癌の診断における尿中 FDP の有用性に関する検討:

NMP22, BTA, 尿細胞診との比較

尾道市立市民病院泌尿器科

大 枝 忠 史 真 鍋 大 輔

THE USEFULNESS OF URINARY FDP IN THE DIAGNOSIS OF BLADDER CANCER : COMPARISON WITH NMP22, BTA AND CYTOLOGY

Tadashi Oeda and Daisuke Manabe

Department of Urology, Onomichi Municipal Hospital

(Purpose) We assessed the utility of urine fibrin/fibrinogen degradation products (FDP) as the screening test for bladder cancer.

(Materials and methods) Single voided specimens were obtained from 87 consecutive patients (61 men and 26 women, mean age 70.7) on cystoscopy, and FDP, NMP22, BTA and cytology test were performed for the same specimens. Final diagnosis of bladder cancer was made by histological examination, which were compared with the results of above four screening methods.

(Results) Histologically confirmed bladder cancer was found in 14 cases. Overall sensitivity of urinary FDP, NMP22, BTA and cytology were 79, 64, 36 and 36%, respectively. While the sensitivity of FDP was significantly higher than that of BTA and cytology, no significant difference was found between FDP and NMP22. Overall specificity of these four methods were 69, 78, 92 and 90%, respectively. The specificity of FDP and NMP22 were significantly lower than that of BTA and cytology, but satisfactory as a screening test.

The sensitivity of the four methods for low-grade and non-invasive tumors were 70, 50, 30 and 10 % (G1 or G2, n = 10) , and 75, 58, 33 and 25% (Ta or T1, n = 12) , respectively. FDP might have a high sensitivity for even low-grade and non-invasive tumors.

(Conclusions) FDP in voided urine is a good screening method for bladder cancer because of its high sensitivity for low-grade and non-invasive tumors, and its diagnostic ability could be superior to NMP22.

Key words : bladder cancer, urinary markers, urinary FDP

要旨: (目的) 膀胱癌のスクリーニングにおける尿中フィブリン/フィブリノーゲン分解産物 (FDP) の有用性を検討した。

(対象と方法) 一連の患者 87 例 (男 61 例, 女 26 例, 平均 70.7 歳) について, 膀胱鏡の際に自然排出尿を採取し, 同一検体で FDP, 核マトリックス蛋白 22 (NMP22), 膀胱腫瘍関連抗原 (BTA), 細胞診検査を行い結果を示した。FDP, NMP22, 細胞診はそれぞれ 0.2 μ g/ml, 12.1U/ml, クラス III 以上を陽性とした。

(結果) 病理組織学的に膀胱癌と確認されたものは 14 例で, FDP, NMP22, BTA, 細胞診の全体の感受性はそれぞれ 79, 64, 36, 36% であった。FDP の感受性は BTA と細胞診よりも有意に高かったが, NMP22 との間には有意差を認めなかった。また, 癌を認めなかったものは 73 例で, 4 法の特異性はそれぞれ 69, 78, 92, 90% であった。FDP と NMP22 の特異性は BTA と細胞診よりも有意に低かった。

G2 以下の低異型度の癌 10 例に対する 4 法の感受性はそれぞれ 70, 50, 30, 10% であり, T1 以下の

非浸潤性癌 12 例に対する感受性はそれぞれ 75, 58, 33, 25% であった。FDP は低異型度、非浸潤性の癌にも高い感受性を示す可能性があると考えられた。

(結論) 尿中 FDP は低異型度、非浸潤性の膀胱癌に対しても高い感受性を示し、スクリーニング検査として有用である。そしてその診断能力は NMP22 と比較し同等あるいは優れている可能性がある。

キーワード：膀胱癌、尿中マーカー、尿中 FDP

緒 言

膀胱癌の診断において膀胱鏡は最も確実な診断法であるが、比較的侵襲を伴う検査であり、可能であれば確実なスクリーニングにより膀胱鏡の不必要な患者を除外することが望ましい。しかし、膀胱癌診断の簡便なスクリーニング法に関してはこれまでに多くの報告があるものの、未だ決定的なものはないのが現状である¹⁾。そのような中で、尿中フィブリン/フィブリノーゲン分解産物 (fibrin/fibrinogen degradation products, 以下 FDP) に関する報告が近年散見される^{2)~4)}。尿中 FDP は、尿路内の炎症や腫瘍の部位において形成されたフィブリン塊が、局所線溶系により分解され尿中に出現するものである⁵⁾。中くから膀胱癌の尿中マーカーとして注目されていたが^{6)~8)}、最近はその測定簡便さと陽性率の高さから再び脚光を浴びていると言える。本研究では、尿中 FDP の膀胱癌診断における有用性を、最近保険に収載された尿中核マトリックスタンパク 22 (nuclear matrix protein 22, 以下 NMP22) と膀胱腫瘍関連抗原 (bladder tumor-related antigen, 以下 BTA)、さらに細胞診と比較することにより検討した。

対象と方法

1998 年 3 月から 1999 年 3 月までの間に当科外来で膀胱鏡を施行し同意の得られた一連の患者 87 例(男性 61 例, 女性 26 例, 48~93 歳, 平均 70.7 歳)を対象とした。膀胱鏡の前後 3 カ月以内に排泄性尿路造影で上部尿路腫瘍が否定された患者に限定した。膀胱鏡を行うことになった動機としては、膀胱癌 TUR 後の経過観察が 65 例, 肉眼的血尿が 15 例, 顕微鏡的血尿が 6

例, 反復する尿路感染が 1 例であった (表 1)。

検体は膀胱鏡の直前に自然排尿により採取した新鮮尿を用い、同一の検体で FDP, NMP22, BTA および尿細胞診検査を行い、それぞれ膀胱鏡および病理組織学的診断と比較した。

FDP と NMP22 は一般に用いられている値としてそれぞれ 0.2 μ g/ml 以上, 12.1U/ml 以上を陽性とした。細胞診はスクリーニング検査としての性格を考慮しクラス III 以上を陽性とした。BTA は定性法であるので、検査室で添付マニュアルに従って陽性・陰性を判定した。膀胱鏡で腫瘍あるいはいわゆるピロード状変化を認めた場合には、さらに経尿道的手術あるいは生検を施行し、病理組織学的診断により最終的に腫瘍の有無の判定を行った。膀胱鏡で腫瘍性変化を認めなかった場合は腫瘍なしと判定した。

測定方法

FDP: ビーエムエル (株) へ依頼し、バイオユー社製“スマイテストオート FDP 尿”キットを用いたラテックス凝集法により定量した。

NMP22: 同じくビーエムエル (株) へ依頼し、コニカ社製“Matritech UNMP22”キットを用いた ELISA 法により定量した。

BTA: バード社製キット“バード BTA”を用いたラテックス凝集による定性反応として当院検査室で測定した。

細胞診: 外注検査会社へ依頼し、細胞検査技師のスクリーニングのちに病理医による確認が行われた。

統計学的有意差の検討には Wilcoxon 符号順位検定を用いた。

結 果

全 87 症例のうち病理組織学的に癌が証明された症例は 14 例, 病理組織所見または膀胱鏡で癌を認めなかった症例は 73 例であった。

FDP, NMP22, BTA, 細胞診で陽性であったものはそれぞれ 34, 25, 11, 12 例であり、これらのうち病理組織学的に癌を認めた症例 (true positive, TP) はそれぞれ 11, 9, 5, 5 例であった。癌を認めなかったものの (false positive, FP) はそれぞれ 23, 16, 6, 7 例で

表 1 対象患者の内訳

性別:	男 61	女 26	計 87
年齢:	48—93 歳,	平均 70.7 歳	
膀胱鏡施行理由:			
	膀胱癌の経過観察		65
	肉眼的血尿		15
	顕微鏡的血尿		6
	反復する尿路感染		1

表2 各方法の陽性数・陰性数

	FDP	NMP22	BTA	細胞診
True positive, TP	11	9	5	5
False positive, FP	23	16	6	7
True negative, TN	50	57	67	66
False negative, FN	3	5	9	9

図1 各方法の感受性, 特異性, 陽性・陰性的中率

PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value, 感受性: TP/(TP+FN), 特異性: TN/(TN+FP), PPV: TP/(TP+FP), NPV: TN/(TN+FN)

あった。

4つの方法で陰性であったものは順にそれぞれ53, 62, 76, 75例であり, これらのうち病理組織学的に癌を認めなかったもの (true negative, TN) は順にそれぞれ50, 57, 67, 66例であった。癌を認めたもの (false negative, FN) はそれぞれ3, 5, 9, 9例であった (表2)。

以上より, 各方法の感受性 (TP/(TP+FN)) はそれぞれ79, 64, 36, 36%であった。FDPの感受性はBTA, 細胞診に比較して有意に高く (それぞれ $p=0.0143$, 0.0143), NMP22とは有意差を認めなかった ($p=0.3173$)。NMP22の感受性はBTAと有意差を認

めず ($p=0.1025$), 細胞診に比較して有意に高かった ($p=0.0455$)。

各方法の特異性 (TN/(TN+FP)) はそれぞれ69, 78, 92, 90%であった。FDPの特異性はNMP22と比較して有意差を認めず ($p=0.0896$), BTAと細胞診に比較して有意に低かった (それぞれ $p<0.0001$, $=0.0011$)。NMP22の特異性もBTAと細胞診に比較して有意に低かった (それぞれ $p=0.0039$, 0.0290)。しかし4法ともスクリーニングとしては満足できる特異性を示した。

FDP, NMP22, BTA, 細胞診の4法の陽性的中率 (positive predictive value, PPV, TP/(TP+FP)) はそれぞれ32, 36, 45, 42%, 陰性的中率 (negative predictive value, NPV, TN/(TN+FN)) はそれぞれ94, 92, 88, 88%であり, これらは4法ともほぼ同等であった (図1)。

考 察

膀胱癌の診断において膀胱鏡はきわめて重要かつ必須の検査であるが, ある程度の侵襲を伴う検査があるので, 他の侵襲的な方法でのスクリーニングには大きな意味がある。しかし, 現在広く行われている尿細胞診は, 特異性は高いものの感受性が低いこと, 判定に時間を要することなど, スクリーニング法としては問題がある。また, 判定者の熟練の程度により結果が異なる可能性も無視できない。従って, 尿細胞診以外の簡便かつ感受性・特異性の両者に優れたスクリーニング法の開発が待望され, これまでも多くの報告がなされてきた¹⁾。それらの中で, 尿中NMP22とBTAはある程度の信頼性における検査法として認められており, 保険診療にも収載されている。

NMP22はNuclear mitotic apparatus protein (NuMA)の一部を2種類のモノクローナル抗体により認識したものとされている。NuMAは細胞分裂の際に紡錘体とともに出現する蛋白で, DNAの合成と転写の制御に重要な役割を果たすと考えられている⁹⁾。膀胱癌患者の尿中に多量に出現することが知られており, これまでの報告では, NMP22の膀胱癌に対する感受性は48~100%と優れた成績を示している^{10)~15)}。

BTAは尿路基底膜の分解産物の複合体であるが, 癌細胞により基底膜の破綻が亢進することにより膀胱癌患者の尿中に出現するとされている¹⁶⁾。過去の報告では, 膀胱癌に対する感受性は28~70%と細胞診に比較して同等あるいは優れることが示されている^{16)~20)}。また, 新世代のキット (BTA stat, BTA TRAK) によ

表3 異型度・病期別の陽性率

3-1. 異型度別の陽性率

	n	FDP(%)	NMP22(%)	BTA(%)	細胞診(%)
G1	3	1(33)	1(33)	0(0)	0(0)
G2	7	6(86)	4(57)	3(43)	1(14)
G3	4	4(100)	4(100)	2(50)	4(100)
計	14	11(79)	9(64)	5(36)	5(36)

3-2. 病期別の陽性率

	n	FDP(%)	NMP22(%)	BTA(%)	細胞診(%)
Ta	4	2(50)	2(50)	0(0)	0(0)
T1	8	7(88)	5(63)	4(50)	3(38)
T2	1	1(100)	1(100)	0(0)	1(100)
T3	1	1(100)	1(100)	1(100)	1(100)
計	14	11(79)	9(64)	5(36)	5(36)

り測定 of 簡便化と感度の向上が得られると報告されている⁴⁾¹⁴⁾²¹⁾。

しかし、これら2つの方法は確かに細胞診に比較すると感受性に優れるものの、完全に膀胱鏡検査にとって代わるものではない。さらに、膀胱鏡の不必要な患者をふるい落とすというスクリーニングの目的で用いるには、BTAの感受性は不十分と言わざるを得ない。

これに対し、尿中FDPは1970年代から注目されていた古典的とも言える検査法であるが^{6)~8)}、最近になっても報告が散見され、測定 of 簡便さと感受性の高さから見直されていると言える^{2)~4)}。FDPは腫瘍組織内あるいは周辺に集積・形成されたフィブリノーゲン・フィブリンが局所線溶系により分解され、分解産物とともに尿中に出現するものであり、膀胱癌の患者の尿中には高濃度で出現する⁹⁾。高度の血尿や尿路の炎症でも陽性となるが、最近の報告によれば、FDPの膀胱癌に対する感受性は52~81%と良好な成績が示されている^{2)~4)}。

今回の我々の検討では、FDPとNMP22はBTAと細胞診よりも感受性が良好であったが、特異性はBTAと細胞診のほうが優れていた。もちろん感受性・特異性ともに高いことが理想であるが、現実には実現困難であり、スクリーニング法としては少なくとも感受性の高いことが必要条件となる。上述のように、FDPはNMP22と同等以上の良好な感受性と、ある程度の特異性を示しており、感受性・特異性の面からはFDPとNMPと同等あるいはそれ以上にスクリーニングに適した方法と言える。一方、BTAと細胞診の感受性が

比較的低いことはこれまでの報告にある通りで、やはりスクリーニング法としては問題がある。

さらに、症例数は少ないながら、腫瘍の異型度・浸潤度別で検討してみると、各方法とも高異型度(G3)あるいは浸潤性腫瘍(T2以上)の陽性率は比較的高かったが、G2以下およびT1以下の症例では陽性率が低い傾向が認められた。しかし、その中でFDPはG2以下で10例中7例(70%)、T1以下で12例中9例(75%)と高い陽性率を示しており、注目に値する(表3)。今回は限られた症例数での検討となったが、今後症例を重ねて検討する価値があると考えられる。

また、測定 of 簡便さという点もスクリーニングには重要な要素になるが、測定に要する時間を比較してみると、FDPが約10分、NMP22が約15時間、BTAが約5分であった。FDPとBTAはごく短時間での測定が可能であるが、NMP22は検体処理の過程がやや複雑で、2日がかりの測定になった(細胞診は最短で約1.5時間)。このように、感受性に加えて測定時間まで含めて比較すると、これらの方法のうちではFDPが最も高感受性かつ簡便であり、優れていると言える。

以上のように、膀胱癌のスクリーニングとして、膀胱癌の可能性のある患者を拾い上げかつ膀胱鏡検査の必要のない患者を除外する方法として、感受性が高く迅速に測定 of 可能な尿中FDPは比較的に優れた方法である。その診断能力は保険収載されているNMP22に勝るとも劣らないものであり、今後も検討される価値が十分にあると思われる。

結 語

1. 膀胱癌の診断において、尿中FDP、NMP22、BTA、細胞診のうち、感受性と特異性ともに優れた単一の方法はなかった。

2. FDPは膀胱癌に対しNMP22と同等あるいはそれ以上の良好な感受性を示した。特に低異型度・非浸潤性の腫瘍に対しても高い感受性を有する可能性がある。

3. FDPは高感度かつ迅速に測定可能であり、膀胱癌のスクリーニングのための尿中マーカーとして利用できると考えられた。

文 献

- Stein, J.P., Grossfeld, G.D., Ginsberg, D.A., Esrig, D., Freeman, J.A., Figueroa, A.J., Skinner, D.G. and Cote, R.J.: Prognostic markers in bladder cancer: a contemporary review of the literature. J. Urol., 160, 645—659, 1998.

- 2) Schmetter, B.S., Habichet, K.K., Lamm, D.L., Morales, A., Bander, M.H., Grossman, H.B. and Hanna, M.G. : A multicenter trial evaluation of the fibrin/fibrinogen degradation products test for detection and monitoring of bladder cancer. *J. Urol.*, **158**, 801—805, 1997.
- 3) Johnston, B., Morales, A., Emerson, L. and Lundie, M. : Rapid detection of bladder cancer : a comparative study of point of care tests. *J. Urol.*, **158**, 2098—2101, 1997.
- 4) 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.
- 5) 植田 覺, 平山英雄, 有田 慈, 池上奎一 : 膀胱癌患者の尿中線溶系に関する臨床的検討. *日泌尿会誌*, **69**, 1241—1246, 1978.
- 6) Ewing, R., Tate, G.M. and Hetherington, J.W. : Urinary fibrin/fibrinogen degradation products in transitional cell carcinoma of the bladder. *Br. J. Urol.*, **59**, 53—58, 1987.
- 7) Wajzman, Z., Merrin, C.E., Ming Chu, T., Moore, R.H., and Murphy, G.P. : Evaluation of biological markers in bladder cancer. *J. Urol.*, **114**, 879—883, 1975.
- 8) Tanahashi, T., Matsumura, Y., Ohmori, H. and Tanaka, T. : A correlative study on urinary cytology and FDP with cystoscopy and pathology in the urinary bladder cancer. *Acta Med. Okayama*, **32**, 139—146, 1978.
- 9) Keesee, S.K., Briggman, J.V., Thill, G. and Wu, Y.J. : Utilization of nuclear matrix proteins for cancer diagnosis. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, **6**, 189—214, 1996.
- 10) Miyanaga, N., Akaza, H., Ishikawa, S., Ohtani, M., Noguchi, R., Kawai, K., Koiso, K., Kobayashi, M., Koyama, A. and Takahashi, T. : Clinical evaluation of nuclear matrix protein 22 (NMP22) in urine as a novel marker for urothelial cancer. *Eur. Urol.*, **31**, 163—168, 1997.
- 11) Stampfer, D.S., Carpinito, G.A., Rodriguez-Villanueva, J., Willsey, L.W., Dinney, C.P., Grossman, H.B., Fritsche, H.A. and McDougal, W.S. : Evaluation of NMP22 in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *J. Urol.*, **159**, 394—398, 1998.
- 12) Serretta, V., Presti, D.L., Vasile, P., Gange, E., Esposito, E. and Menozzi, I. : Urinary NMP22 for the detection of recurrence after transurethral resection of transitional cell carcinoma of the bladder : experience on 137 patients. *Urology*, **52**, 793—796, 1998.
- 13) 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.
- 14) Wiener, H.G., Mian, C.H., Haitel, A., Pycha, A., Schatzl, G. and Marberger, M. : Can urine bound diagnostic tests replace cystoscopy in the management of bladder cancer? *J. Urol.*, **159**, 1876—1880, 1998.
- 15) Landman, J., Chang, Y., Kavalier, E., Droller, M.J. and Liu, B.C.-S. : Sensitivity and specificity of NMP-22, teromerase and BTA in the detection of human bladder cancer. *Urology*, **52**, 398—402, 1998.
- 16) D'Hallewin, M.-A. and Baret, L. : Initial evaluation of the bladder tumor antigen test in superficial bladder cancer. *J. Urol.*, **155**, 475—476, 1996.
- 17) Kirollos, M.M., McDermott, I.S. and Bradbrook, R.A. : The performance characteristics of the bladder tumour antigen test. *Br. J. Urol.*, **80**, 30—34, 1997.
- 18) Leyh, H., Hall R., Mazeman, E. and Blumenstein, B.A. : Comparison of the Bard BTA test with voided urine and bladder wash cytology in the diagnosis and management of cancer of the bladder. *Urology*, **50**, 49—53, 1997.
- 19) Miyanaga, N., Akaza, H., Kameyama, S., Hachiya, T., Ozono, S., Kuroda, M., Koga, H. and Koiso, K., for the BTA Study Group Japan. : Significance of the BTA test in bladder cancer : a multicenter trial. *Int. J. Urol.*, **4**, 557—560, 1997.
- 20) Murphy, W.M., Rivera-Ramirez, I., Medina, C.A., Wright, N.J. and Wajzman, Z. : The bladder tumor antigen (BTA) test compared to voided urine cytology in the detection of bladder neoplasms. *J. Urol.*, **158**, 2102—2106, 1997.
- 21) Blumenstein, B.A., Ellis, W.J. and Ishak, L.M. : The relationship between serial measurements of the level of a bladder tumor associated antigen and the potential for recurrence. *J. Urol.*, **161**, 57—61, 1999.

(2000年3月31日受付, 11月17日受理)