尿中NMP22

防衛医科大学校泌尿器科教授
浅　野　友　彦
（聞き手　山内俊一）

尿中NMP22についてご教示ください。
尿路系悪性疾患の鑑別に上記は有用と考えますが、肝機能障害（特に透析をされて乏尿状態のときなど）の場合は高くなりますか。
最近の自身の経験例（血尿）で、正常値を大きく上回る透析患者で膀胱鏡を行いましたが異常なしでした。
さらにスクリーニングとしての適用についてもご教示ください。

＜三重県開業医＞

山内　浅野先生、そもそもこのNMP22というのは何なのかといったあたりから教えていただけますか。

浅野　NMP22は、細胞分裂を制御する蛋白です。分裂を起こして、その後、アポトーシスを起こした際に核から遊離されて尿中に排出されます。もともと正常の尿路上皮細胞に比べて、がん細胞では約25倍多くNMP22が含まれているといわれていますので、尿路上皮がんがある場合に、尿中にNMP22濃度が上昇するということになります。

山内　上皮細胞性のがんとなりますと、尿路系ですと代表的なものはどういったものなのでしょうか。

浅野　一番頻度が多いのは膀胱がんです。それから、腎盂、尿管がんが含まれます。

山内　そのあたりでほかのがんとの鑑別に有用である可能性があると。

浅野　そうですね。ほかのがん腫でもNMP22というのは上昇するようなのですけれども、尿に出てくるのは尿路上皮がんからということになります。

山内　25倍も違うとなると、随分有用な検査のような気がいたしますけれども、実際に、例えば感度、特異度といったあたりはいかがなのでしょう。

浅野　血尿の際に膀胱がんとか腎盂、尿管がんの診断のために細胞診が行わ

れていますが、尿細胞診の欠点は感度が低いということで、約40～60％とされています。特に、悪性度の低いものに関してはさらに感度が下がります。尿路上皮がんの悪性度はグレード１、２、３とありますけれども、感度はグレード１では12％、グレード２で26％、グレード３では64％といわれています。それに対して、NMP22の感度は、グレード１では61％、グレード２では71％、グレード３では79％と、感度に関しては尿細胞診に比べて優れているということがいえると思います。

山内　なかなか有力な検査のようですが、特異度のほうには問題があるということですか。

浅野　特異度がそれほどよろしくなくて、53～89％とされています。尿細胞診の特異度は90～100％です。尿細胞診でクラス４、クラス５が出れば、まずがんがあると私たちは思うのですけれども、NMP22が陽性になったから必ずがんがあるという印象にはならないというところがあります。

山内　一般論ですが、血液検査や尿検査でわかるようでしたら、その程度の特異度、感度があれば、実施してみてもいいような気もするのですが、なかなか普及していない理由はあるのでしょうか。

浅野　もう一つの欠点は、尿路感染症、尿路結石、強い血尿、尿道カテーテルを留置されているような患者さんにおいては、非常にfalse positiveの率が高いということです。また、尿中NMP22が陽性ということであっても、最終的には膀胱鏡を使って膀胱がんのあるなしを確認しなくてはいけないので、尿中NMP22陽性の患者さんすべてに膀胱鏡を行うということになると、患者さんに不要な負担をかけてしまうおそれがあります。

山内　そういう意味で、スクリーニング検査としては少し問題があるわけですね。

浅野　そうですね。実際には泌尿器科医の間では、これをスクリーニングで使う先生はそれほど多くないのではないかと思っています。

山内　スクリーニングに使うとしても、例えば保険などで見ますと、幾つか要件があるかと思うのですが、これはいかがでしょう。

浅野　尿中NMP22検査は、血尿があり、膀胱がんが強く疑われる患者さんに対して、保険適応と認められているようです。

山内　膀胱がんが強く疑われるというところが要になるわけですね。ついでですが、血尿があると膀胱がんを強く疑う。血尿はほかの疾患でも出てくると思われますが、特に膀胱がんを強く疑う所見、症候は何なのでしょうか。

浅野　肉眼的血尿があった場合に、これは調べると10～20％ぐらい膀胱がんが見つかりますので、まず肉眼的血

尿があるということです。また、無症候性の肉眼的血尿は、膀胱がんやそれ以外の尿路系悪性腫瘍の可能性を考慮しなければなりません。膀胱がんが筋層のほうに浸潤したり、あるいは上皮内がんを伴ったりするような場合には、頻尿や排尿痛のような、あたかも膀胱炎のような症状を呈することがあります。尿路感染症がないのに膀胱炎症状を伴うような血尿に関しては、膀胱がんを疑う必要があります。

山内　質問に感受性の問題に絡むと、肝機能障害、特に透析をされて乏尿があるときなどは高くなるのでしょうかということですが、これはいかがでしょうか。

浅野　まず肝機能障害ですけれども、細胞が壊れて直接尿に出てくるようなものですから、尿中のNMP22に関しては肝機能障害というのは多分影響を及ぼさないのではないかと思います。

透析患者さんですけれども、文献で腎機能とNMP22の関係を調べた論文はあまりないのですけれども、その中で一つ、腎機能が悪くなるとだんだんNMP22の陽性率が高くなるという報告がありました。もう一つ、透析患者さんでは、尿量が少ないということもあるのでしょうけれども、ほぼ100％にNMP22は陽性に出るようです。膀胱がんがなくても陽性に出るようです。

山内　そのあたりも含めて、スクリーニングに適したマーカーとはなかなか言いがたいかもしれませんが、腫瘍マーカーの場合、もう一つの使い道として、もうすでにがんが確定された方で、例えば治療効果を追うとき、フォローアップに使われるというのもよくあるのですが、このマーカーの場合、治療効果の判定とか、経過をみるとかいったものはいかがなのでしょう。

浅野　膀胱がんに対する治療法として、経尿道的に内視鏡で膀胱がんを切除するということが行われております。その際に、再発率が非常に高くて、50～70％ぐらい再発するとされております。その再発を確認するためには、３カ月ごとに膀胱鏡をやっております。膀胱鏡というのは患者さんに負担がありますので、これに代わる方法がないかということで、NMP22も含めて、バイオマーカーというものがいろいろ調べられていますが、いまだに膀胱鏡、細胞診に取って代わるようなものはまだ見つかっていないのが現状です。

山内　膀胱がんのマーカーが出てくると、随分楽になりますね。

浅野　患者さんにとって３カ月に１回の膀胱鏡はかなり負担が大きいと思います。何かいいマーカーがあるといいなと思います。

山内　画像診断もいまひとつなのでしょうか。

浅野　そうですね。特に再発を見つける際には、非常に早い段階で見つけなくてはいけないのですが、超音波で

もある程度の大きさになればわかりますが、早く見つけるという意味では膀胱鏡が今のところまだ必要とされています。

山内　今後、進んでくるかもしれないけれども、まだ現時点ではそういう見通しも立っていないというところですね。

浅野　今のところは出てきていないですね。

山内　どうもありがとうございました。