

방광암 재발 예측에 대한  
NMP22의 유용성 평가 및 적정치  
설정

연세대학교 대학원

의 학 과

변 상 권

방광암 재발 예측에 대한  
NMP22의 유용성 평가 및 적정치  
설정

지도 홍성준 교수

이 논문을 석사학위 논문으로 제출함

2006년 6월 일

연세대학교 대학원

의학과

변상권

# 변상권의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 \_\_\_\_\_인

심사위원 \_\_\_\_\_인

심사위원 \_\_\_\_\_인

연세대학교 대학원

2006년 6월 일

## 감사의 글

본 논문을 완성하기까지 모든 방면에 끊임없는 격려와 세심한 배려로 지도해 주신 홍성준 지도 교수님께 깊은 감사를 드리며, 또한 많은 관심과 격려로 도움을 주신 정병하 교수님, 김호근 교수님께 진심으로 감사드립니다. 그리고 논문의 통계처리와 자료수집에 도움을 주신 김창수 선생님과 조강수, 소병현 선생님께 감사의 인사를 전합니다.

끝으로 항상 제 곁에서 항상 힘이 되어주신 부모님, 그리고 늘 버팀목처럼 저의 지지자이자 친구가 되어주는 아내와 딸 유림이와 이 기쁨을 나누고 싶습니다. 감사합니다.

저자 씀

# 차 례

국문요약 . . . . .	1
I. 서론 . . . . .	4
II. 재료 및 방법 . . . . .	7
1. 실험대상 . . . . .	7
2. 실험재료 . . . . .	8
3. 실험방법 및 분석 . . . . .	9
III. 결과 . . . . .	10
1. I군 (재발군)과 II군 (비재발군)간의 임상병리학적 특성 분석 . . . . .	10
2. 전체 환자군에 있어서 NMP22 검사와 요세포 검사의 민감도, 특이도, 양성예측값, 음성예측값 비교 . . . . .	11
3. I군과 II군간의 NMP22 변화량에 따른 차이 분석 . . . . .	12
4. 두 군간 시간에 따른 NMP22 변화량에 따른 차이 분석 . . . . .	13

IV. 고찰 . . . . .	15
V. 결론 . . . . .	19
참고문헌 . . . . .	21
영문요약 . . . . .	26

## 그림 차례

Fig. 1. Observed data on NMP22 levels (U/ml) plotted as a function of months in Group I (recurred) · · · · · 14

Fig. 2. Observed data on NMP22 levels (U/ml) plotted as a function of months in Group II (non-recurred) · · · · · 14

## 표 차례

Table 1. Clinical and histomorphological characteristics .....	8
Table 2. Correlation of clinicopathologic characteristics and NMP22 value between Group I and Group II . . . . .	10
Table 3. The overall sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of NMP22 and cytology .....	11
Table 4. Comparison of NMP22 differences between Group I and II by the timing of examination . . . . .	12
Table 5. Sensitivity and specificity of each NMP22 velocity cut-off values . . . . .	13

## 국문요약

### 방광암 재발 예측에 대한 NMP22의 유용성 평가 및 적정치 설정

방광암은 우리나라 비노생식기암 중에서 가장 발생 빈도가 높으며, 대부분인 70%에서는 표재성 방광암으로 재발을 잘하고 침윤성 방광암으로 진행을 할 수 있기 때문에 조기 진단과 적절한 치료 후에 철저한 추적 관찰은 아주 중요하다. 현재 진단과 추적 검사는 방광경 검사와 이와 더불어 통상적으로 시행되는 요세포 검사에 의존하고 있다. 하지만 방광경 검사는 검사 자체가 환자들에게 상당한 고통과 불편감을 줄 뿐만 아니라 드물지만 방광경으로 인한 감염이나 상처로 추가적인 치료를 받아야 할 수도 있다. 또한 같이 시행되는 요세포 검사는 세포병리학자에 따라 판독의 차이가 있을 수 있으며 분화도가 좋고 낮은 병기의 방광암에서는 민감도가 높지 않다는 문제점이 있다. 이를 보완하기 위해 시도 되고 있는 여러 가지 검사 중에 Nuclear matrix protein22 (NMP22)검사는 소변내의 nuclear matrix의 구성 성분인 NuMA (nuclear mitotic apparatus protein)를 정량적으로 측정하여 방광암의 유무를 확인하는 방법으로 요세포 검사와 같이 방광암 환자의 진단과 추적 관찰에 널리 이용되고 있으며 현재까지 FDA (Food and Drug Administration)에서 혈뇨를 가진 방광암 환자의 선별검사로 인정된 유일한 검사 방법이다. 하지만 요세포 검사보다는 높은 민감도를 가지지만 높은 위양성율로 인해 아직까지는 방광암의 진단 및 추적 관찰에 있어 방광경검사와 요세포 검사를 완전히 대체하지 못하고 보조적으로 이용되고 있는 실정이다.

이에 본 연구에서는 방광암의 진단과 방광암 환자의 추적 관찰에 있어 요세포검사의 낮은 민감도 및 NMP22 검사의 문제점을 보완하기

위해 아직까지는 방광암 환자에서 소변 내 NMP22 농도만을 진단과 추적관찰에 이용하였으나 농도 뿐만 아니라 시간에 따른 NMP22 농도 변화량을 조사하여 추적 관찰 중에 재발 유무의 예측에 유용한 가하는 점을 알아보려고 하였다.

표재성 방광암으로 경요도적 방광중양 절제술을 시행 받고 통상적인 추적관찰에 따라 NMP22 검사를 3개월 별로 지속적으로 시행한 48명의 환자들을 대상으로 하였고 재발한 군과 비 재발군으로 나누어 각 추적 관찰 기간 동안 요세포 검사와 NMP22 농도값을 비교하였다. 결과는 아래와 같다.

1. 환자의 성별, 나이, 병기, 조직 분화도, 최초 측정된 NMP22의 농도 값 사이에는 통계학적 유의성이 없었으나 마지막으로 측정한 NMP22의 농도 값과는 유의한 차이를 보였다 ( $p < 0.0001$ ).

2. 첫 번째 추적 관찰시 측정된 NMP22 농도값 (first NMP22)과 마지막 추적 관찰 때 측정된 NMP22 농도값 (last NMP22)간의 변화량의 경우 통계학적으로 유의 있게 I 군 (재발한 군)에서 높게 나타났다 ( $p < 0.0001$ ). 그리고 마지막 NMP22 농도값과 마지막 두 번째 측정된 농도값 (before last)간의 변화량에도 유의 있게 I 군에서 높은 것을 알 수 있었다 ( $p < 0.0001$ ).

3. 마지막 추적 관찰 때 측정된 NMP22 농도값과 마지막 두 번째 측정된 농도값의 평균 변화 속도는 I 군과 II 군에서 각각 2.12 U/ml/개월, -0.32 U/ml/개월로 통계학적으로 유의한 차이를 보였고 ( $p < 0.001$ ), ROC 곡선을 이용하여 변화속도의 절단치에 따른 민감도와 특이도를 알아보았을 때 절단치가 0.280 U/ml/개월로 정한 경우엔 각각 92.0% 와 82.6%였으며, 0.395 U/ml/개월로 한 경우엔 각각 88.0%, 87.0% 였다.

이상의 결과로 NMP22 농도값의 변화속도를 이용하면 경요도적 방광종양 절제술을 시행 받고 추적관찰 중인 환자에서 요세포 검사와 더불어 재발 예측에 유용할 것으로 생각된다.

---

핵심되는 말 : 방광암, Nuclear matrix protein22 (NMP22), 요세포 검사

# 방광암 재발 예측에 대한 NMP22의 유용성 평가 및 적정치 설정

<지도교수 홍 성 준>

연세대학교 대학원 의학과

## 변 상 권

### I. 서론

방광암은 우리나라 비뇨생식기암 중에서 가장 발생 빈도가 높으며, 한국 남성에서 발생하는 악성종양 중 다섯 번째로 발생빈도가 높은 암으로 알려져 있다. 방광암의 대부분은 방광 이행상피세포암으로 표재성 방광암과 침윤성 방광암으로 나눌 수 있는데 그 중에 70%인 대부분은 표재성 방광암이다. 표재성 방광암은 경요도적 방광종양절제술 및 방광 내 항암요법 등의 보존적 요법으로 치료가 가능하며, 5년 생존율도 90%정도로 양호하지만 적절한 치료에도 불구하고 약 60~80%에 이르는 높은 재발율뿐만 아니라 10~20%에서는 방광 근육층을 침범하는 침윤성 방광암으로 진행될 수 있다.<sup>1-3</sup>

침윤성 방광암은 표재성 방광암과는 달리 조기에 혈관이나 임파관을 침범하여, 진단 시 이미 약 50%에서 전신전이가 동반된 경우가 많다. 따라서 침윤성 방광암의 경우는 방광적출술 및 보조 방사선치료나 항암요법에도 불구하고 5년 생존율은 20~40%에 불과한 실정이다. 최근에는 침윤성 방광암의 경우 삶의 질을 높이고자 방광 보존 요법을 시행하는 경우가 있는데 이 방법 또한 재발 및 진행의 위험이 있다.<sup>4,5</sup>

그러므로 표재성 방광암은 조기 진단과 적절한 치료 후에 철저한 추

적 관찰이 중요한 역할을 한다. 현재 표재성 방광암의 진단과 추적 검사는 방광경 검사와 이와 더불어 통상적으로 시행되는 요세포 검사에 의존하고 있다. 하지만 방광경 검사는 검사 자체가 환자들에게 상당한 고통과 불편감을 줄 뿐만 아니라 드물지만 방광경으로 인한 감염이나 상처로 추가적인 치료를 받아야 할 수도 있다. 그리고 암의 크기가 아주 작거나 상피내암인 경우 및 발생 부위에 따라서 발견하기 어려울 수 있다. 또한 같이 시행되는 요세포 검사는 세포병리학자에 따라 판독의 차이가 있을 수 있으며 분화도가 좋고 낮은 병기의 방광암에서는 민감도가 높지 않다는 문제점이 있다.<sup>6,7</sup>

하지만 아직까지는 방광경 검사와 요세포 검사를 대체할 만한 비침습적이고 진단뿐만 아니라 방광암의 재발 및 진행 유무를 정확히 예측할 수 있는 검사는 없다. 이를 위해 최근에는 환자의 소변을 이용하여 방광암의 진단과 재발 유무를 정확하게 알아낼 수 있는 여러 가지 방법들이 시도되고 있다. 이러한 검사가 개발된다면 재발이나 진행의 위험이 적은 환자들에서는 불필요한 방광경 검사를 피할 수 있고 반대로 위험이 높은 환자들에게는 더 세밀한 추적 관찰을 실시할 수 있을 것이다. 대표적으로 BTA stat 검사, BTA TRAK 검사, NMP22 검사, telomerase 검사, Immunocyt 검사, fibrin/fibrinogen degradation products (FDP) 측정, Lewis X 면역 세포검사, hyaluronic acid hyaluronidase검사, UroVysion FISH 검사 등이 있으며 지금도 활발한 연구가 진행되고 있다.<sup>8-10</sup> 다기관연구 보고에 의하면 BTA stat, BTA TRAK, NMP22, Telomerase 검사들은 보통 70% 정도의 민감도와 80%정도의 특이도를 보이고 있다.

그 중에 NMP22 검사는 소변내의 nuclear matrix의 구성 성분인 NuMA (nuclear mitotic apparatus protein)를 정량적으로 측정하여 방광암의 유무를 확인하는 방법이다. NMP (nuclear matrix protein)는 핵 내부 골격의 주된 부분으로 DNA 복제, 전사 및 RNA 합성에 중요한 역할을 하며 특히 NuMA의 농도는 정상방광의 요로상피세포

에 비해 방광암 세포 내에서 약 25배나 높고, 다른 암세포나 변형된 세포 내에서도 10배 이상의 농도를 가지는 것으로 밝혀졌다. 이렇게 과발현된 단백질의 측정이 2NuMA 반응성 단일 항체 (2NuMA reactive monoclonal antibodies)를 이용한 면역효소측정법이 개발됨으로써 가능하게 되어 요세포검사와 같이 방광암 환자의 진단과 추적 관찰에 널리 이용되고 있으며 현재까지 FDA (Food and Drug Administration)에서 혈뇨를 가진 방광암 환자의 선별검사로 인정된 유일한 검사 방법이며 여러연구에 의하면 민감도 73%, 특이도 80%의 높은 결과를 보이고 있다.<sup>11-15</sup>

하지만 NMP22 검사를 비롯해서 위에서 열거한 검사들이 아직까지는 방광암의 진단 및 추적관찰에 있어 방광경 검사와 요세포 검사를 완전히 대체하지 못하고 보조적으로 이용되고 있는 정도로 통상적인 추적 검사법에 일관되게 포함되지는 못하고 있다. 그 이유는 요세포 검사의 낮은 민감도에 비해 높은 민감도를 가지지만 높은 위양성율로 인해 암의 진단이나 추적 관찰에 만족스러운 결과를 얻을 수 없기 때문이다. 그리고 아직까지 어떤 검사도 요세포 검사보다 높은 특이도를 보인 것은 없다는 것이다.<sup>16-18</sup> 요세포 검사를 대체할 수 있는 이상적인 검사가 되려면 비침습적이고 비교적 간편하고 빠르며 민감도와 특이도가 높아야 한다. 특히 NMP22 검사의 경우에는 아직까지 방광암을 진단하는 데 필요한 NMP22 농도값의 적정치 (cut-off value)가 일정하지 않다는 문제점이 있다.<sup>14,19-22</sup>

이에 본 연구에서는 방광암의 진단과 방광암 환자의 추적 관찰에 있어서 요세포 검사의 낮은 민감도 및 NMP22 검사의 문제점을 보완하기 위해 아직까지는 방광암 환자에서 소변 내 NMP22 농도만을 진단과 추적관찰에 이용하였으나 농도 뿐만 아니라 시간에 따른 NMP22 농도 변화량을 조사하여 추적 관찰 중에 재발 유무의 예측에 유용한가 하는 점을 알아보고자 하였다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 실험대상

2002년 10월부터 2005년 7월까지 본원 (신촌 세브란스 병원)에 내원하여 표재성 방광암으로 경요도적 방광종양 절제술을 시행 받고 추적관찰 중이며 NMP22 검사를 통상적인 추적 관찰 기간 별로 지속적으로 시행한 환자들을 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. 그리고 방광이행상피세포암을 제외한 다른 비뇨생식기 종양이 발견된 경우와 방광 내 염증, 요로 감염, 요로 결석, 요관 부목 또는 신루 카테터 등의 방광 내 이물이 있는 경우는 대상에서 제외하였다. I 군은 조직학적으로 방광이행상피세포암으로 경요도적 방광종양 절제술을 시행받고 추적 관찰 중에 재발이 확인된 환자 25명을 대상으로 하였고, II 군은 재발되지 않았던 23명의 환자를 대상으로 하였다. 대상 환자의 연령은 I 군은 35세부터 81세로 평균 62.3세였으며, II 군은 34세부터 80세로 평균 65.2세였다. 전체 환자의 성별은 남자가 40명 (83.3%), 여자가 8명 (16.6%)이었다. 표재성 방광암으로 경요도적 방광종양 절제술을 받을 당시 환자들의 조직 소견으로는 pTa가 31명, pT1이 17명이었으며 저등급의 분화도가 35명, 고등급의 분화도가 13명이었다 (Table 1).

Table 1. Clinical and histomorphological characteristics

No. males/ No females	40/8
Mean ages (ranges)	
Group I	62.3 (35-81)
Group II	65.2 (34-80)
No. tumor stage	
pTa	31
pT1	17
No. tumor grade	
low	35
high	13

## 2. 실험 재료

대상 환자들은 모두 추적 기간 중 일반 요검사 및 요배양 검사를 실시하였고 요세포 검사, NMP22 검사, 방광경 검사를 시행하였다. 방광암이 의심되거나 방광경 검사를 통한 조직생검에서 방광암으로 진단된 경우에는 경요도적 방광종양 절제술을 시행하였다. 그리고 모든 검사나 처치 또는 수술적 치료 시작 전에 각 환자들의 자연 배뇨한 소변을 채취하였다. 채취된 소변은 두 곳으로 나누어 한 곳의 소변은 NMP22 검사를 위해 -20℃에 보관하였고, 나머지 한 곳의 소변은 일반요 검사, 요배양 검사에 이용하였다. 요세포 검사는 방광경 검사를 시행하면서 채취한 세척뇨를 이용하였고 방광경 검사를 시행하지 않았을 경우엔 다른 검사와 마찬가지로 자연 배뇨한 소변을 사용하였다.

### 3. 실험 방법 및 분석

NMP22 검사는 채취된 소변을 NMP22<sup>®</sup> test kit (Matritech Inc., Newton, MA, USA)에 사용하였고, 원심분리를 통해 상층액을 사용하여 EIA (enzyme immunoassay)방법으로 요중 NMP22 농도값을 구하였으며 두 번 측정하여 평균치를 이용하였다. NMP22 농도값은 제조회사에서 제시하고 FDA에서 인정한 10 units per mL 이상일 때를 양성으로 판단하였다.<sup>22</sup>

I 군과 II 군으로 나누어진 환자들의 추적 관찰 기간 동안 측정된 NMP22 농도값 들을 구하였고 구간별 NMP22 농도의 변화량과 변화량을 시간 (달)으로 나눈 수치들을 서로 비교하였다.

요세포 검사는 해부병리의사에 의해 시행되었으며 positive for malignancy만을 양성으로 판독하였고 추적 관찰 중에 재발 유무는 경요도적 방광종양 절제술을 시행하여 병리조직학적으로 이행상피세포암이 확인된 경우로 정하였다. 병기는 1997년 AJCC (American Joint Committee on Cancer) 및 UICC (Union Internationale Contre le Cancer)의 TNM 분류법에 따랐고, 분화도는 1998년 WHO에서 제시한 방법에 따라 저등급 (low grade) 및 고등급 (high grade)로 분류하였다.<sup>23,24</sup>

통계분석은 Mann-whitney test를 사용하여 검증하였으며 통계학적 유의 수준은 p값이 0.05 미만인 경우를 의미있는 것으로 판정하였고 ROC (receiver-operator characteristic) 곡선을 이용하여 방광암의 재발을 예측하는데 가장 효과적인 민감도와 특이도를 보이는 NMP22 농도값 변화량의 기준치 (cut-off value)를 조사하였다.

### III. 결과

#### 1. I 군 (재발군)과 II 군 (비재발군) 간의 임상병리학적 특성 분석

두 군 간 환자의 성별, 나이, 병기, 조직 분화도, 경요도적 방광중양 절제술을 시행 받은 후 첫 번째 추적 관찰시 측정된 NMP22 농도값, 그리고 I 군에서는 재발 직전 추적 관찰에서 측정된 NMP22 농도값을, II 군에서는 마지막으로 추적 관찰 시 측정된 NMP22 농도값 간의 관계를 알아보았다. 환자의 성별, 나이, 병기, 조직 분화도, 최초 측정된 NMP22의 농도값 사이에는 통계학적 유의성이 없었으나 마지막으로 측정한 NMP22의 농도 값과는 유의한 차이를 보였다 ( $p < 0.0001$ ) (Table 2).

Table 2. Correlation of clinicopathologic characteristics and NMP22 value between Group I and Group II

	Group I	Group II	p-value
Gender (male)	19	21	0.25
Age	62.30±14.19	65.20±9.71	0.65
T1/Ta	10/15	7/16	0.56
Grade			
low/high	18/7	17/6	1.00
First NMP22	4.72±3.20	3.75±2.63	0.33
Last NMP22	19.29±37.23	1.94±1.70	<0.0001

**2. 전체 환자군에 있어서 NMP22검사와 요세포 검사의 민감도, 특이도, 양성예측값, 음성예측값 비교**

전체 환자의 추적관찰 기간 동안 시행한 NMP22검사와 요세포검사의 민감도, 특이도, 양성예측값, 음성예측값을 조사하였다. 총 검사횟수는 157회 였으며, 요세포검사의 민감도, 특이도, 양성예측값, 음성예측값은 각각 8.0%, 96.2%, 28.6%, 84.7%이었고 NMP22 검사는 각각 56.0%, 96.2%, 73.7%, 92.0%으로 두 검사 모두 특이도는 높았으나 민감도는 낮았다 (Table 3).

Table 3. The overall sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of NMP22 and cytology

	NMP22	cytology
sensitivity(%)	56.0 (14/25)	8.0 (2/25)
specificity(%)	96.2 (127/132)	96.2 (127/132)
PPV(%)	73.7 (14/19)	28.6 (2/7)
NPV(%)	92.0 (127/138)	84.7 (127/150)

### 3. I 군과 II 군 간의 NMP22 변화량에 따른 차이 분석

두 군간의 경요도적 방광중양절제술을 시행 받고 첫 번째 추적 관찰 시 측정된 NMP22 농도값 (first NMP22)과 마지막 추적 관찰 때 측정된 NMP22 농도값 (last NMP22)간의 변화량과 마지막 두 번째 추적 관찰 시 측정된 NMP22 농도값 (before last)간의 변화량을 비교하였다. 두 경우 모두 통계학적으로 유의 있게 I 군에서 변화량이 높게 나타났다 ( $p < 0.0001$ ,  $p = 0.006$ )(Table 4). 그리고 마지막 NMP22 농도값과 마지막 두 번째 측정된 농도값 간의 변화량에도 유의 있게 I 군에서 높게 나왔다 ( $p < 0.0001$ ) (Table 4).

Table 4. Comparison of NMP22 differences between Group I and II by the timing of examination

	Group I	Group II	p-value
1st/ last	15.54±37.59	-2.77±3.74	<0.0001
1st/before last	1.51±3.20	-1.56±3.79	0.006
last/before last	14.03±37.95	-1.21±2.95	<0.0001

#### 4. 두군 간 시간에 따른 NMP22 변화량에 따른 차이 분석

마지막 추적 관찰 때 측정된 NMP22 농도값과 마지막에서 두 번째로 측정된 농도값의 평균 변화량을 기간으로 나눈 수치를 비교하였다. I 군과 II 군간의 변화 속도 평균값은 각각 2.12 U/ml/개월, -0.32 U/ml/개월로 통계학적으로 유의한 차이를 보였고 ( $p < 0.001$ ), ROC 곡선을 이용하여 변화속도의 절단치에 따른 민감도와 특이도를 알아보았을 때 절단치를 0.280 U/ml/개월로 정한 경우엔 각각 92.0% 와 82.6%, 0.395 U/ml/개월로 한 경우엔 각각 88.0%, 87.0%였다 (Table 5).

Table 5. Sensitivity and specificity of each NMP22 velocity cut-off values

cut-off	sensitivity (%)	specificity (%)
0.280	92.0	82.6
0.395	88.0	87.0
0.950	68.0	100.0

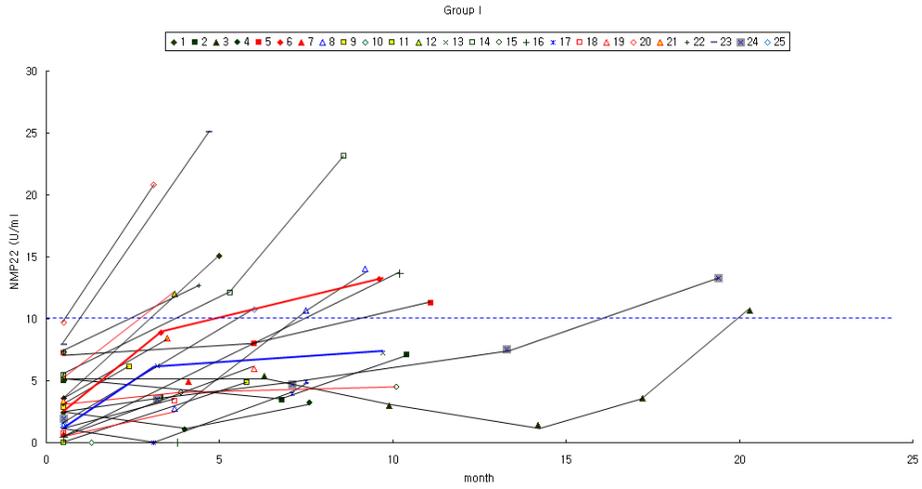


Fig. 1. Observed data on NMP22 levels (U/ml) plotted as a function of months in Group I (recurred)

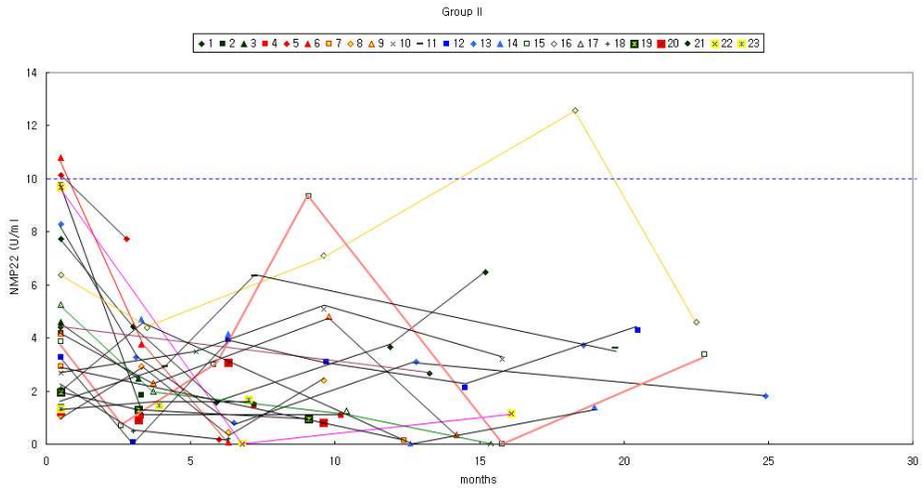


Fig. 2. Observed data on NMP22 levels (U/ml) plotted as a function of months in Group II (non-recurred)

#### IV. 고찰

방광의 요로상피세포암은 현재까지 방광경으로 관찰하는 것이 가장 확실하여, 방광경 검사에서 보이는 경우에는 쉽게 진단이 되나, 경요도적 방광종양 절제술 등의 일차 치료 후에 재발이나 진행을 조기에 찾아내는 데는 문제점이 있다. 현재로는 주기적인 방광경 검사와 요세포 검사가 병용되고 있지만, 요세포 검사의 경우 고등급의 분화도의 암인 경우 민감도, 특이도 각각 최대 95%, 100%로 보고되고 있지만 저 분화도암에서는 적게는 20%까지 보고되고 있어 진단 및 술 후 추적 관찰을 위한 검사법으로 한계가 있다.<sup>25</sup> 방광암의 약 70%는 표재성이며 경요도적 방광종양 절제술 및 방광 내 BCG 혹은 항암제 주입 요법이 표준적인 치료 방법이지만, 적절한 치료 후에도 재발을 하거나 침윤성 암으로 진행 될 수 있기 때문에 치료 후 추적 관찰은 아주 중요하다.<sup>2</sup>

현재 방광암을 손쉽게 진단하고, 요세포 검사의 낮은 민감도를 보완하기 위하여 소변을 이용한 여러 가지 검사들이 연구 되고 있으나 대부분의 검사들이 요세포 검사보다 높은 민감도를 가지지만 낮은 특이도를 보여 아직까지는 방광경 검사나 요세포 검사를 대신하지는 못하고 있으며, 특히 방광암의 저등급의 분화도나, 저병기시에는 진단에 많은 제한이 있다. 그 중에 NMP22 검사는 지금까지 FDA (Food and Drug Administration)에서 인정한 6가지 검사들 중에 한 가지로 특히 표재성 방광암의 추적관찰과 혈뇨를 가진 환자에서 선별 검사로 인정된 유일한 검사이며 여러 연구에서 재발성 방광암의 발견에 유용성을 발표하고 있다.<sup>9,14,15,17,19,21</sup> 그리고 NMP22 농도값이 높을 수록 방광암이 있을 가능성과 진행이 많이 났을 가능성이 높다고 보고된 연구도 있다.<sup>19</sup> 하지만 아직까지 어느 정도의 농도를 방광암의 진단에 유용한 기준으로 할 것인지 정립되지 않았고 간단하고 빠르게 결과를 알 수 있는 BTA stat 과 같은 검사와 달리 복잡한 절차와 어느 정도 시간

이 걸린다는 점 등 여전히 해결해야 할 과제가 남아있다. 이러한 문제점을 보완하기 위해 Shariat 등<sup>14</sup>은 NMP22 검사의 적정치를 6.5 U/ml로 설정하였더니 요세포 검사에서보다 높은 민감도와 특이도를 얻었고 저병기 저분화도에서 특히 효과적이라고 보고하고 있다. 하지만 6.5 U/ml 미만인 경우에서도 재발이 발견되고 또한 침습적인 조직학적 병기가 13%에서 발견되어 계속 연구를 해야 한다고 결론 내리고 있다. 그래서 본 연구에서는 제조사가 제시하고 FDA에서 인정한 10 U/ml를 적정치로 설정하여 진행하였다. 하지만 앞으로 좀 더 연구를 진행한다면 일관적으로 10 U/ml로 정하지 말고 보통 추적 관찰시 많이 관찰되는 저병기나 저등급의 조그만 방광암의 진단에는 NMP22 농도값을 낮추는 방법도 효과가 있을 것으로 생각된다.

현재 NMP22 검사를 방광암의 진단이나 재발 예측에 이용하여 결과를 발표한 연구는 많았지만 아직까지 NMP22 농도값뿐만 아니라 추적 관찰 기간 동안의 변화량을 분석하여 그 유용성을 알아본 적은 없었다. 본 연구에서는 우선 두 군간에 있어서 성별, 연령, 그리고 조직학적 등급, 병기, 초기 NMP22 농도값 간의 차이를 비교하였으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. Shariat 등<sup>26</sup>은 요세포 검사, NMP22 농도값, 연령, 성별을 이용해서 재발과 진행을 예측할 수 있다고 보고하였는데 본 연구에서는 전체 환자군이 작아서 위에서 언급한 여러 가지 항목의 변수를 분석에 이용할 수는 없었다. 앞으로 더 많은 환자들을 이용하여 여러 가지 변수들을 고려해서 분석한다면 좀 더 유용한 결과를 얻을 수 있으리라 생각된다.

처음 경요도적 방광종양절제술을 시행 받고 첫 번째 측정된 NMP22 농도값으로는 재발을 예측할 수 없었지만 재발 직전 추적 관찰시의 NMP22 농도값은 I군(재발군)과 II군(비재발군)에서 의미있는 차이를 보였다. 또한 NMP22 농도값의 변화량을 보았을 때에도 I군이 II군에 비해 통계적으로 유의있게 증가되는 소견을 보였다. 두 군의 각 기간 별로 NMP22 농도값을 그래프를 이용하여 변화량을 살펴보아도

I 군에서 의미 있게 증가하는 것을 확인할 수 있었다 (Fig. 1, 2). 그리고 시간에 따른 NMP22 농도값의 평균변화량은 I 군과 II 군에서 각각 2.12 U/ml/개월, -0.32 U/ml/개월로 유의한 차이를 보였고 절단치를 0.280 U/ml/개월로 정하였을 때 민감도를 92.0%까지 높일 수 있었다. 이 것은 본 연구에서 단순히 요세포 검사와 NMP22 농도값만을 사용하여 구한 민감도 8.0%, 56.0%에 비해 높았다. 하지만 두 군간에 포함된 환자수가 적고 추적 관찰기간이 짧아서 마지막 추적 관찰시 측정된 값과 마지막에서 두 번째로 측정된 값을 이용할 수 밖에 없었다. 만약 좀 더 많은 환자들을 대상으로 오랜 기간 동안 추적한 자료를 가지고 각 구간 별 변화량을 구하여 재발군과 비재발군간의 차이를 비교할 수 있다면 좀 더 정확한 평균변화량의 절단치의 선정이 가능할 것으로 생각이 되며 그 뿐만 아니라 재발을 하는 시점까지도 예측할 수 있을 것으로 여겨진다.

Soloway 등<sup>21</sup>은 높은 등급이나 침윤성 방광암에서는 NMP22 검사나 요세포검사가 비슷한 민감도와 특이도를 보이지만 저등급, 저병기의 재발성 방광암에는 NMP22 검사가 더 민감하다고 보고하고 있으며 본 연구에서도 추적관찰 중인 환자들만을 대상으로 하였기 때문에 NMP22 검사가 요세포 검사보다 높은 민감도를 보였다. 하지만 8.0%, 56.0%로 낮아서 두 검사 모두 단독으로는 저병기의 재발성 방광암의 추적관찰에 단독으로 이용되기는 어려운 점이 있었다.

방광암을 진단하는 검사에서는 높은 민감도와 높은 특이도는 아주 중요한 요소이다. 왜냐하면 방광암을 한 명이라도 놓쳐서는 안되며 그와 동시에 불필요한 검사를 해서도 안되기 때문이다. 그래서 현재 추적 관찰은 경요도적 방광종양 절제술을 시행 받은 후 2년 동안은 매 3개월마다, 그 후 2년 간은 6개월마다, 그 후엔 재발이 없을 때까지 매년 방광경 검사와 요세포 검사를 시행하고 있다. 그러나 현재 어떤 종양 표지자도 100%의 민감도와 특이도를 가진 것은 없으며 앞으로도 그러한 표지자가 나오기는 어려울 것이다. 그 좋은 예가 전립

선암에서 널리 사용되고 있는 PSA이다. 물론 전립선 분야에는 방광암에서의 방광내시경에 대응될만한 검사가 없어서 PSA가 다소 정확성이 떨어짐에도 불구하고 전립선암의 조기 발견의 선별검사로 사용되지만 본 연구와 같이 NMP22 검사도 아직까지는 통상적인 방광경 검사와 요세포 검사를 대체할 수 없는 것이 현실이지만 좀 더 광범위하고 전향적인 연구를 진행한다면 전립선암에서의 PSA 검사처럼 방광암의 진단 및 추적 관찰에 유용하게 이용될 수 있을 것이라 여겨진다.

## V. 결론

본 연구에서는 표재성 방광암으로 진단 받고 경요도적 종양 절제술을 시행한 후 추적관찰이 가능하였던 48명의 환자들을 재발한 군과 재발하지 않은 군으로 나누어 NMP22 농도값의 변화량을 측정하고 재발한 군에서.

1. 환자의 성별, 나이, 병기, 조직 분화도, 최초 측정된 NMP22의 농도값 사이에는 통계학적 유의성이 없었으나 마지막으로 측정된 NMP22의 농도 값과는 유의한 차이를 보였다 ( $p < 0.0001$ ).

2. 첫 번째 추적 관찰시 측정된 NMP22 농도값 (first NMP22)과 마지막 추적 관찰 때 측정된 NMP22 농도값 (last NMP22)간의 변화량의 경우 통계학적으로 유의 있게 I 군 (재발한 군)에서 높게 나타났다 ( $p < 0.0001$ ). 그리고 마지막 NMP22 농도값과 마지막에서 두 번째로 측정된 농도값 간의 변화량에도 유의 있게 I 군에서 높게 나왔다 ( $p < 0.0001$ ).

3. 마지막 추적 관찰 때 측정된 NMP22 농도값과 마지막 두 번째 측정된 농도값의 평균 변화 속도는 I 군과 II 군에서 각각 2.12 U/ml/개월, -0.32 U/ml/개월로 통계학적으로 유의한 차이를 보였고 ( $p < 0.001$ ), ROC 곡선을 이용하여 변화속도의 절단치에 따른 민감도와 특이도를 알아보았을 때 절단치를 0.280 U/ml/개월로 정한 경우엔 각각 92.0% 와 82.6%였으며, 0.395 U/ml/개월로 한 경우엔 각각 88.0%, 87.0%였다.

이상의 결과로 보아 요세포 검사나 NMP22 농도값 뿐만 아니라 추적 관찰 기간에 따른 NMP22 농도값의 변화량을 방광암의 추적관찰

에 이용한다면 재발을 좀 더 빨리 예측할 수 있을 것으로 생각된다. 하지만 본 연구에서는 환자 수가 적고 추적관찰 기간이 I 군 (재발군) 과 II 군 (비재발군)간의 차이가 많았지만 본 연구에서 제시한 기준치에 대한 더 많은 환자군을 대상으로 한 전향적인 연구를 시행한다면 NMP22 농도값 자체만이 갖는 한계를 어느 정도 극복하여, 술 후 추적 관찰에서 방광경 검사의 시기나 횟수를 조절하는 등의 임상적 유용성을 더욱 향상시킬 수 있을 것으로 여겨진다.

## 참고문헌

1. Raghavan D, Shipley WU, Garnick MB, Russell PJ, Richie JP. Biology and management of bladder cancer. *N Engl J Med* 1990;322:1129-1138.
2. Loening S, Narayana A, Yoder L, Slymen D, Weinstein S, Penick G, et al. Factors influencing the recurrence rate of bladder cancer. *J Urol* 1980;123:29-31.
3. Murphy WM, Soloway MS, Jukkola AF, Crabtree WN, Ford KS. Urinary cytology and bladder cancer. The cellular features of transitional cell neoplasm. *Cancer* 1984;53:1555-1565.
4. Given RW, Parsons JT, McCarley D, Wajsman Z. Bladder-sparing multimodality treatment of muscle-invasive bladder cancer: a five-year follow up. *Urology* 1995;46:499-504.
5. Nilson S, Ragnhammar P, Glimelius B, Nygren P. A systemic review of chemotherapy effects in urothelial bladder cancer. *Acta Oncologica* 2001;40:371-390.
6. Koss LG, Deitch D, Ramanathan R, Sherman AB. Diagnostic value of cytology of voided urine. *Acta Cytol* 1985;29:810-816.
7. Farrow GM. Cancer: a critical approach. *J Occup Med* 1990;32:817-821.

8. Stampfer DS, Carpinito GA, Rodriguez-Villanueva J, Willsey LW, Dinney CP, Grossman HB, et al. Evaluation of NMP22 in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1998;159:394-398.
9. Ramakumar S, Bhuiyan J, Besse JA, Roberts SG, Wollan PC, Blute ML, et al. Comparison of screening methods in the detection of bladder cancer. *J Urol* 1999;161:388-394.
10. van Rhijn BWG, van der Poel HG, van der Kwast TH. Urine markers for bladder cancer surveillance: A systematic review. *Eur Urol* 2005;47:736-748.
11. Carpinito GA, Stadler WM, Briggman JV, Chodak GW, Church PA, Lamm DL, et al. Urinary matrix protein as a marker for transitional cell carcinoma of the urinary tract. *J Urol* 1996;156:1280-1285.
12. Zeitlin S, Parent A, Silverstein S, Efstraitiadis A. Pre-mRNA splicing and the nuclear matrix. *Mol Cell Biol* 1987;7:111-120.
13. Keesee SK, Briggman JV, Thill G, Wu YJ. Utilization of nuclear matrix proteins for cancer diagnosis. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 1996;6:189-214.

14. Shariat SF, Casella R, Wians FH Jr., Ashfaq R, Balko J, Sulser T, et al. Risk stratification for bladder tumor recurrence, stage and grade by urinary nuclear matrix protein 22 and cytology. *Eur Urol* 2004;45:304-313.
15. Kwon Duk Hyung, Hong Sung Joon. The clinical utility of BTA TRAK, BTA stat, NMP22 and urine cytology in the diagnosis of Bladder cancer: A comparative study. *Korean J Urol* 2003;44:721-726.
16. van der Poel HG, van Balken MR, Schamhart DH, Peelen P, de Reijke T, Debruyne FM, et al. Bladder wash cytology, quantitative cytology, and the qualitative BTA test in patients with superficial bladder cancer. *Urology* 1998;51:44-50.
17. Wiener HG, Mian C, Haitel A, Pycha A, Schatzl G, Marberger M. Can urine bound diagnostic tests replace cystoscopy in the management of bladder cancer. *J Urol* 1998;159:1876-1880.
18. Lokeshwar VB, Soloway MS. Current bladder tumor tests: does their projected utility fulfill clinical necessity. *J Urol* 2001;165:1067-1077.
19. Miyanaga N, Akaza H, Ishikawa S, Ohtani M, Noguchi R, Kawai K, 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.

20. Halachmi S, Linn JF, Amiel GE, Moskovitz B, Nativ O. Urine cytology, tumor markers and bladder cancer. *Br J Urol* 1998;82:647-654.
21. Soloway MS, Briggman V, Carpinito GA, Chodak GW, Church PA, Lamm DL, et al. Use of a new tumor marker, urinary NMP22 in the detection of occult or rapidly recurring transitional cell carcinoma of urinary tract following surgical treatment. *J Urol* 1996;156:363-367.
22. Afina SG, Daphne R, Marije D, Aeilko HZ, Patrick MM, Karl HK. Tumor markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systemic review. *J Urol* 2003;169:1975-1982.
23. American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997;241-243.
24. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasm of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1435-1448.
25. Ro JY, Staerkel GA, Ayala AG. Cytologic and histologic features of superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1992;19:435-453.

26. Shariat SF, Zippe C, Ludecke G, Boman H, Sanchez-carbayo M, Casella R, et al. Nomogram including nuclear matrix protein 22 for prediction of disease recurrence and progression in patients with Ta, T1 or CIS transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 2005;173:1518-1525.

## Abstract

The clinical utility and determination of cut-off value of the NMP22 velocity in the prediction of the recurrent bladder cancer

Sang Kwon Byon

*Department of Medicine  
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Sung Joon Hong)

Bladder cancer is one of the most common urinary cancers. The development of a convenient and effective screening test is important for both early diagnosis and follow-up care of bladder cancer. Nuclear matrix protein22 (NMP22) is thought to be an objective, noninvasive, quantitative test with good accuracy in bladder cancer, but NMP22 has not yet gained widespread use in routine urological practice. The optimal NMP22 cut off-point remains controversial. In addition, NMP22's role in supplementing urine cytology remains to be clearly defined. In this study, we determined the clinical utility of NMP22 velocity in the follow-up treatment of bladder cancer.

During follow-up treatment, single voided urine sample were obtained from 23 patient with bladder cancer recurrence (Group I), 25 patient with no evidence of bladder cancer recurrence (Group II). The NMP22 levels in the urine samples were measured using enzyme-linked immunosorbent assay methods. NMP22 differences (last NMP22-before last NMP22) between Group I and II were  $14.03 \pm 37.95$  U/ml,  $-1.21 \pm 2.95$  U/ml, respectively. There was

statistically significant differences between the values ( $p < 0.001$ ). NMP22 velocity between Group I and II was 2.12 U/ml/month, -0.32 U/ml/month, respectively and NMP22 velocity in Group I was significantly higher than Group II ( $p < 0.001$ ). The sensitivity and specificity of NMP velocity for 0.280 U/ml/month was 92.0%, 82.6% and for 0.395 U/ml/month, 88.0%, 87.0%, respectively.

In conclusion, the NMP22 velocity could be useful in the prediction of recurrence of bladder cancer and then tailor the frequency of cystoscopic follow up treatment.

---

Key Words : bladder cancer, nuclear matrix protein 22, cytology