J. Exp. Biomed. Sci. 15 (2009) 47–53

Evaluation of NMP22 Measurement and SurePath™ Liquid-Based Cytology for the Diagnosis of Bladder Cancer and Comparison with Findings on Atypical Urothelial Cast in Voided Urine Sediments

June Taek Lee[1,2], Ji-Sook Lee[3] and In Sik Kim[1,4,†]

[1]Department of Biomedical Laboratory Science, Graduate School of Health Sciences, Eulji University, Daejeon 301-746, [2]Department of Clinical Laboratory Medicine, Soonchunhyang University, Cheonan Hospital, Cheonan, Chungcheongnam-do, 330-721, [3]Department of Biology, College of Natural Sciences, Daejeon University, Daejeon 300-716, [4]Department of Biomedical Laboratory Science, School of Medicine, Eulji University, Daejeon 301-746, Republic of Korea

Urinary bladder cancer is diagnosed through urine cytology and cytoscopy with biopsy. An atypical urothelial cast is often found by voided urine cytology in a papillary urothelial cell carcinoma. The objective of this study is to demonstrate the significance of the evaluation of urinary nuclear matrix protein (NMP22) level and Sure Path Liquid-based cytology (SP-LBC) as compared to the examination of atypical urothelial cast in voided urine sediment for monitoring bladder cancer. From October 2007 to January 2008, we observed 3240 patients who visited the emergency laboratory of urology of Soonchunhyang University, Cheonan Hospital. Both NMP22 measurement and SP-LBC were performed in 31 patients who were positive in an atypical urothelial cast test. In particular, 26 men and 5 women were found to be atypical urothelial cast-positive persons. The average age for both men and women is 61.8. NMP22 test is positive in 23 of 31 cases (74.2%) from patients with atypical urothelial cast, while the test is negative in 8 of 31 cases (25.8%). The percentages of negativity, atypicality, suspicious malignancy, and malignancy in SP-LBC are 25.8% (8/31), 58.1% (18/31), 9.7% (3/31), and 6.5% (2/31), respectively. The relation of NMP22 positivity with the malignant degree in LBC is significant ($P<0.01$). Two malignant patients resulting from SP-LBC show the same results in histological examination. Overall, the study suggests the usefulness of NMP22 measurement and LBC as well as the examination of atypical urothelial cast for the diagnosis of early bladder cancer.

Key Words: NMP22, Atypical urothelial cast, Liquid base cytology, Bladder cancer

서 론

방광은 골반 내에 있는 고무 풍선 모양의 장기로 소변을 저장하고 배설하는 기능을 한다. 신장에서 혈액의 노폐물을 걸러 만들어진 소변은 요관을 통해 방광에 저장되었다가 요도를 통해 몸 밖으로 배설된다. 소변에 직접 접촉하는 방광의 점막부분은 이행상피로 덮여 있고, 그 바깥쪽은 근육층과 장막층이 덮고 있는데 우리 장기 중 가장 신축성이 뛰어난 장기다. 방광암은 한국에서 5번째로 많은 암으로 알려져 있으며, 이중에서 50세 이상의 남자 환자 중 3.2%가 방광암이라고 한다. 최근 방광암의 증가는 증가추세에 있고 이러한 요인은 지속적인 발암물질의 노출과 흡연, 가죽제조업자나 페인트 공 같은 직업적인 위험요인이 증가함으로써 발생률이 증가한다고 보고 되었다 (Lee et al., 2000). 방광암의 진단 및 추적검사는 요 세포검사와 침습적인 방광경 검사를 통하여 이루어지며, 혈청 또는 요에서 검사하는 진단목적의 종양 표지자에 대한 연구는 미비한 편이다 (Kumar et al., 2006).

비정형 이행상피 (**atypical urothelial** cast)는 자연 요 침사에서 유두상이나 구형 (ball)형태로 탈락되고 이는 비뇨기계에서 방광이행상피세포의 증식 (hyperplasia)과 분화의 이상으로 어떤 신생물을 의심할 수 있는 세포 소

*Received: November 6, 2008
Accepted after revision: March 15, 2009
†Corresponding author: In Sik Kim, Department of Biomedical Laboratory Science, Eulji University, Daejeon 301-746, Republic of Korea.
Tel: +82-42-259-1753, Fax: +82-42-259-1759
e-mail: orientree@eulji.ac.kr

견으로서 최종 진단은 액상세포검사 (Sure Path)를 통해서 진단하였다. 비정형 이행상피는 자연 요 침사에서 종종 관찰되는데 이는 방광암에서 95% 이상이 이행상피에서 기원하는 이행상피 암이고, 이 중 70% 이상이 표재성 이행상피 암이기 때문에 자연 요에서 세포 소견 상 유두상 (papillae)으로 떨어져 구형이나 판상 (sheet), 덩어리 (cluster) 형태로 소변에서 관찰된다 (Lee et al., 2000). 슈어 패스 (sure path)검사란 기존의 재래식 세포도말검사의 단점을 보완하기 위해 새로 개발된 액상세포검사로서 세포진단의 정확도를 높여준 검사이다. 이 검사는 침전식 방법으로 기존의 여과 방식인 Thin prep 검사와 Mono prep보다 세포의 손실을 줄여 주고 세포수가 적은 뇌척수액이나 요 검체에 적합하다.

최근 분자생물학의 발전에 힘입어 방광암 환자의 요에서 방광암의 여부를 확인하는 비침습적인 새로운 검사법들이 임상에서 시도되고 있으며 일부는 좋은 결과를 거두고 있다. 이들 중 하나인 NMP22 (nuclear matrix protein)는 세포핵의 내부구조를 이루는 단백질로 유전자의 복제, 전사, 유전자 발현을 조절하는데 중요한 역할을 한다. 핵 내 유사기관 단백질 (nuclear mitotic apparatus protein) 복합체의 일부를 구성하고 있다가 세포가 사멸할 때 세포로부터 방출된다. 특정 NMP22의 발현이 있으면 이는 방광세포의 과도한 증식 즉, 종양의 존재를 나타낸다. 방광암 환자에게서 73.1%의 민감도와 67.7%의 특이도를 보인다는 연구결과가 발표되었고, 그 유용성에 대하여 지속적인 연구가 이루어져 왔다 (Kim et al., 1998; Zippe et al., 1999; Ozer et al., 2002; Seo et al., 2007).

자연 요는 임상에서 일반적으로 시행하는 검사이고 다른 검사에 비해 저가로 시행할 수 있는 검사이다. 1시간 이내에 검사를 보고하기 때문에 결과도 비교적 빠른 시간에 알 수 있다. 또한, 임상증상과 무관하게 여러 환자를 대상으로 검사하기 때문에 조기 방광암진단에도 유리하다. 본 연구의 목적은 이러한 장점을 이용한 자연 요 침사에서 비정형 이행상피를 검사하고, 동시에 NMP22와 액상세포검사를 비교하여 비뇨기계 질환의 추적검사 및 방광암의 조기진단에 유용한지를 밝히고자 한다.

재료 및 방법

1. 연구대상

2007년 10월부터 2008년 1월 4개월 간 순천향대학교 천안병원 응급검사실 요 화학으로 의뢰된 3240건의 자연 요를 대상으로 하였고, 외래 환자는 남자가 1560명 (48.1%), 여자가 1680명 (51.8%)이였고 이들 검체를 요 시험지 봉 10종과 요 침사를 현미경으로 검경하였고, 30분 이내에 검사를 시행하였다. 이들 중 병리학적인 원주가 나오는 31명의 자연 요를 대상으로 NMP22와 액상세포검사를 시행하였다.

2. 요 시험지 봉 검사와 침전물 검사

검사실로 접수된 요를 잘 섞은 후 15 ml tube에 일정량을 넣어서 요 시험지 봉 10종을 자동판독기 (URISYS 2400)와 요 침전물 검사를 시행하였다. 요 침사 자동분석기 (UF-100i)에서 병리학적인 원주, 적혈구, 백혈구가 일정량 보고된 소변 검체를 5분 동안 1500 rpm으로 원침시킨다. 침사를 잘 혼합 후 현미경을 이용하여 관찰하였다. 침사에서 유두상이나 조직 편으로 보이는 요 침사는 액상세포검사를 위하여 Sure Path 보존액 5 ml을 넣어 고정하였다. 요 침사에서 병리학적인 원주가 보이는 경우 검사자 3명의 공통된 현미경 소견으로 하였고, 환자의 인적 사항 및 검사결과를 기록하였다

3. NMP22 검사

NMP22 검사는 현미경상 비정형 이행상피가 나오는 자연 요를 면역 크로마토그라피 방법을 이용하여 정성적으로 측정하는 현장 검사 키트인 NMP22 bladder check test (Matritech, Newton, MA)를 사용하였다. NMP22 bladder check test는 현미경상에 비정형 이행상피가 나오는 환자의 소변만 검사를 시행하였으며 검사용기에 있는 검체 투여기에 4~5방울을 떨어뜨리고 환자의 인적 사항을 기록한 후 30분간 반응하도록 기다린 후 결과를 판독하였다. 요 검체 중 항원이 존재한다면 colloidal gold conjugated particles과 반응하여 면역복합체를 형성한다. 반응액은 항체가 고정되어 있는 구획의 막을 통과한다. 요 중 항원의 농도가 높아 지게 되면, 검사창 (T)의 항원결합 복합체 (antigen-conjugated complexes)는 포획 항체에 의해 고정되어 육안으로 관찰할 수 있는 선을 형성한다. 검사 대조선이 보이면서 검사창 (T)에 나타난 어떤 선도 색상 또는 강도에 관계 없이 양성으로 판독한다. 혈액이 섞인 자연 요는 원침시켜서 상층액으로 NMP22 검사를 하였고, NMP22 반응이 늦은 양성 (30분 초과반응)이나 약한 양성도 모두 양성으로 판독하였다.

Table 1. Gender ratio of patients with **atypical urothelial** cast

Sex	Count (% of total)
Men	26 (83.9%)
Women	5 (16.1%)
Total	31 (100%)

4. 액상세포검사

액상세포검사는 현미경상 비정형 이행상피가 보이는 원침된 요 (urine sediment)를 보존액 5 ml를 넣어 고정하여 침전식 액상세포검사인 Sure Path 방법으로 도말한 후에 Papaniclaou 염색을 시행하여 2명의 세포병리사가 판독하였다. 요 세포검사의 결과는 음성, 비정형 (atypicality), 악성의심 (suspicious malignancy), 악성 (malignancy)으로 보고하였다. 비정형은 암으로 진단하기에는 불충분하나 강력히 어떠한 신생물을 의심할만한 소견이 있는 경우로 하였다.

5. 조직검사

병리 조직검사는 자연 요에서 비정형 이행상피가 보고된 31명의 환자 중 생검 및 적출술이 이루어진 경우로 하였다. 조직검사가 이루어진 환자의 병리학적 소견은 병리과의 최종 진단보고서를 참고하여 그 결과를 기록하였다.

6 통계분석

자료의 통계분석은 SPSS-PC, version 11.5 (SPSS, Inc., Chicago, IL)을 이용하여 실시하였고, NMP22와 액상세포검사에 대한 관련성을 분석하기 위하여 비연속변수에 대한 법주형의 자료인 교차분석 카이 제곱검정 (chi-square test)을 이용하였고, 통계적으로 유의한 경우는 $P<0.01$ 수준으로 정의하였다.

결 과

1. 연구대상자 연령 성별 분포

연구대상자 3240명 중 남자가 1560건 (48.1%), 여자가 1680건 (51.9%)이었고 이 중 자연 요 침전물에서 비정형 이행상피가 보이는 환자는 31명으로 남자 26명, 여자가 5명이었다. 남자의 연령 분포는 41~84세였고, 여자는 52~77세였다. 남자와 여자의 평균 나이는 각각 61.8세로 동일하였다 (Table 1).

Table 2. Examination of the voided urine sedimentation in patients with **atypical urothelial** cast using URISYS 2400

Test \ Result	Positive	Trace	Negative	Total
Leukocyte	8		23	31
Erythrocyte	19		12	31
Bilirubin	8		23	31
Urobilinogen	3	5	23	31
Ketone body	1	11	19	31
Glucose	9		22	31
Protein	10	9	12	31
Nitrite silver	1		30	31

2. 비정형 이행상피가 나오는 환자의 요 시험지 봉 10종 검사결과

요 시험지 봉 10종 시험지 (SG, PH, 질산, 단백질, 당, 케톤체, urobilinogen, bilirubin, 백혈구, 적혈구)는 자동판독기 (URISYS2400)로 측정하였다. 비정형 이행상피가 나오는 31건의 검체 중 SG는 0.010~0.027고 PH는 5~9, 백혈구는 음성 (23명), +1 (7명), +2 (1명)이였고, 질산은 음성 (30명), 양성 (1명), 단백질은 음성 (12명), trace (9명), +1 (4명), +2 (3명), +3 (3명), 당은 음성 (22명), +1 (8명), +3 (1명), 케톤체는 음성 (19명), trace (11명), +1 (1명), 유로빌리노젠은 음성 (22명), trace (5명), +1 (3명), 빌리루빈은 음성 (23명), +1 (8명)명, 적혈구는 음성 (6명), trace (6명), +1 (1명), +2 (6명), +3 (4명), +4 (8명)였다 (Table 2).

3. 비정형 이행상피와 NMP-22 결과 비교

자동분석기 (UF100i)에서 비정형 이행상피로 보고되거나 또는 적혈구, 백혈구가 많이 검출되고 세포수가 많은 소변을 대상으로 현미경 검경을 하였다. 비정형 이행상피는 구형을 하거나 3차원적인 세포경계선 (cell border)이 부드러운 (smooth) 덩어리 형태로 하였고 또한, 판상 모양 (sheet)으로 떨어지거나 방향성과 배열이 불규칙한 조직편도 비정형 이행상피로 보고하였다. 비정형 이행상피가 나오는 31명의 요 검체에서 NMP22 검사결과는 음성 25.8% (8/31), 양성 74.2% (23/31)이였고, NMP22 양성 23명 중 남자가 20명 여자가 2명이었다 (Table 3).

4. 비정형 이행상피와 액상세포검사 결과 비교

비정형 이행상피가 나오는 31명 환자의 요 침사를 액상세포용 고정제로 고정하였다. 고정된 요 침사를 세포도말하여 Papaniclaou 염색을 한 후에 현미경으로 검경

Table 3. Relationship of NMP22 and SP-LBC in patients with **atypical urothelial** cast

NMP22 \ SP-LBC	Negative	Atypical	Suspicious	Malignancy	Total
Positive	**2** 6.5%	**16** 51.6%	**3** 9.7%	**2** 6.5%	**23** 74.2%
Negative	**6** 19.4%	**2** 6.5%	**0** 0%	**0** 0%	**8** 25.8%
Total	**8** 25.8%	**18** 58.1%	**3** 9.7%	**2** 6.5%	**31** 100.0%

* The upper number shows the count and the lower number represents the percentage of count

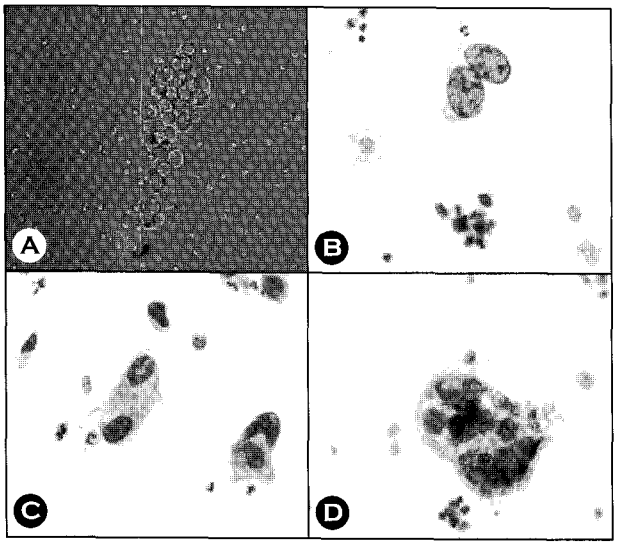

Fig. 1. Cytological finding of **atypical urothelial** cast and papillary urothelial carcinoma. **A,** The voided urine wet smear with a number of erythrocytes in the background and papillary epithelial clusters (×200). **B-D,** Cytologic finding by the SurePath method and Papaniclaou's stain showspapillary urothelial carcinoma, hyperchromatic and pleomorphic nuclei, rare nucleoli, and eosinophilic cytoplasm (B and C) (×400). A three-dimensional cluster of ball formation, nuclei salt, pepper chromatin, and cytoplasm with smooth border (D) (×400).

한 결과 음성 8명, 비정형 18명, 악성의심 3명, 악성 2명이었다. 비정형 이행상피가 나오는 요에서 액상세포검사 결과 음성 26% (8/31), 비정형 58.1% (18/31), 악성의심 9.7% (3/31), 악성 6.5% (2/31)이였고 비정형 이상이 74.2% (23/31)로 높은 경향을 보였다. Fig. 1은 염색되지 않은 비정형 상피원주와 Pappanicolaou 염색을 한 액상세포검사결과 중 대표적인 유두 요로상피암 (papillary urothelial carcinoma)를 나타낸 결과이다.

5. NMP22와 액상세포검사 결과 비교

비정형 이행상피가 나오는 31명을 대상으로 NMP-22 검사와 SP-LBC 검사를 실시한 결과 NMP-22 검사 양성에서 SP-LBC 검사 결과는 음성 2명 (6.5%), 비정형 16명 (51.6%), 악성의심 3명 (9.7%), 악성 2명 (6.5%)으로 나타났고, 23명의 양성자 중에서 21명 (91.3%)이 세포학적 이상 소견을 보여 매우 통계학적 유의성이 높은 것으로 나타났다 (P<0.01). 그러나 NMP-22 검사의 음성자 8명에 대한 SP-LBC 검사를 실시한 결과 음성 6명 (19.4%), 비정형 2명 (19.4%)으로 나타내어 NMP-22 음성자에서는 세포학적 이상 소견을 보이는 환자가 적은 것으로 나타났다 (Table 3).

6. 조직학적 검사 결과

자연 요에서 비정형 이행상피가 보고된 31명 중 5명이 방광에서 조직검사가 이루어 졌다. SP-LBC에서 악성으로 보고된 2명은 조직검사에서 세포진단과 동일한 진단을 받았고 (Fig. 2), 악성의심으로 보고된 3명 중 1명은 유두상 요로 상피내암 (urothelial carcinoma in situ, papillary), 2명은 요로상피 증식 (urothelial hyperplasia)으로 진단되었다.

고 찰

방광암은 재발이 잦은 만성적인 질환이다. 방광암은 대부분의 암처럼 여러 가지 종류의 발암물질이 오랜 기간 동안 작용하여 유발된다. 특히 염료, 고무, 가죽제품, 섬유, 페인트, 유기화학약품을 취급하는 직업인들과 과다 흡연자들은 방광암의 위험도가 높은 것으로 알려져 있다 (Quek et al., 2004). 방광암은 표재성인 경우 40~70%가 첫 치료 후 6~12개월 안에 재발하며 이러한 환자들 중 7~10%가 침윤성 방광암으로 발전하므로 지속적인 관찰이 필요하다. 표재성 방광암 환자는 생존율이 높기 때문에 방광암의 치료에 있어서 조기진단이 매우 중요하다 (Seo et al., 2007). 침윤성 방광암으로 진행하면 사망률이 증가하고 재발율이 높기 때문에 조기진단을 위한 방광암

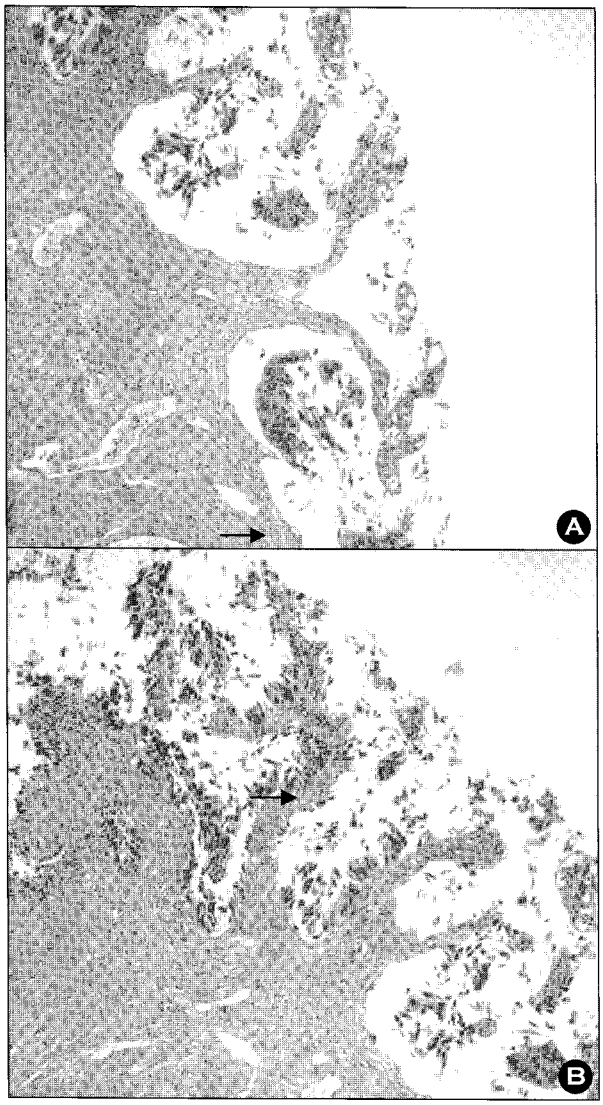

Fig. 2. Histological finding of papillary urothelial carcinoma. **A** and **B** show ball formation and papillary clusters (arrow) by staining with hematoxylin and eosin (×200).

검사가 필요하다 (Reynolds, 1999). 방광암의 진단은 흔히 사용되는 세포학적 검사가 이용되어 왔으나 슬라이드 제작에 수일이 소요되거나 검사 전에 시간이 지연되어 세포가 변성이 되거나 슬라이드 제작 시 진단적으로 필요한 세포의 손실과 검사자의 숙련도에 따라 세포진단에 영향을 주게 되고 육안으로 판별하기 때문에 민감도가 떨어지고 단점이 있다. 세포검사와 방광경 검사 등은 방광암을 진단 및 추적조사에 근간을 이루는 검사법이다. 그러나, 방광경 검사의 경우 침습적인 시술로 환자의 고통이 크며, 요 세포검사의 경우 저분화 방광암에서 특히 낮은 민감도를 보이며, 검사자의 주관이 개입될 여지가 있는 단점을 가지고 있다 (Lee et al., 2000). 최근 이러한 단점을 보완하고 종양세포의 발견율을 높이기 위하여 다양한 종양 표지자에 대한 연구가 진행되어 왔다. 방광암 이행상피 암을 검출하기 위해 연구되는 종양 표지자로는 BTA stat, BTA track, NMP22, fibrin/fibrinogen degradation products (FDP), hyaluronic acid, microsellite 분석, matrix metalloproteinase-2 (MMP-2)와 MMP-3 및 telomerase이 있다 (Landman et al., 1998; Lee, 2001; Kwon et al., 2003; Quek et al., 2004).

Soloway 등 (1996)은 방광암 환자에서 NMP22가 10 unit/ml 이하인 경우, 방광경 검사에서 암이 발견될 가능성이 낮고 (음성 예측률 86%, 민감도 100%), 20 unit/ml 이상이 경우 방광경 검사에서 암이 발견될 가능성이 높다고 하였다 (양성 예측률 71%). 방광암진단에서 아직 내시경검사를 대치할 방법은 없지만, 방광경 검사의 침습적인 점과 경제적인 면을 고려할 때 방광경 검사의 횟수를 줄이기 위한 방법을 모색하여야 한다고 하였다. 또한, 김 등 (1999)은 NMP22의 cut-off치를 7.70 unit/ml로 하였을 때 80%의 민감도를 보이며 요 세포검사와 병행 시 민감도가 88%로 증가하기 때문에 특히 저분화도의 방광암진단에 유용할 것으로 전망하였다. 저자들의 경우 NMP22 cut-off치를 10.0 unit/ml로 하였을 때 73.1%의 민감도와 67.7%의 특이도를 보였으며, 같은 환자에서 요 세포검사의 민감도는 50%로 NMP22 검사법은 아직 요 세포검사를 대치할 정도의 진단 정확도를 가지고 있지는 않는다. 그러나, 이러한 특징을 이용하여 저분화도의 방광암에서 진단 정확도가 떨어지는 요 세포검사를 보완할 수 있다. NMP22는 정상적인 요에 낮은 농도로 존재하지만 종양세포에서는 80배까지 증가하여 방광암이나 세포의 증식이 있을 때 고농도로 배설된다. NMP22 검사는 방광암진단 및 암 재발 감시용 추적검사로 미국 식약청의 승인을 받았다 (Seo et al., 2007). 그러나, NMP22 측정 시 위음성의 문제도 보고되었다. 요가 방광 내 2시간 이상 충분히 저류되어야 NMP22가 요로 충분한 시간 동안 분비될 수 있으므로 2시간 미만으로 요가 방광에 저류된 상태에서 NMP22 측정 시 위음성을 일으킬 수 있다고 하였다 (Moonen et al., 2005). 이러한 위양성과 위음성을 낮추기 위해서는 현장검사 실시 후 동일 검체로 신선 요 침사를 cytospin한 후에 Wright 염색한다. 이상세포 유무를 확인해서 현장검사와 동시에 보고할 때 진단의 효율도를 높일 수 있다 (Kim et al., 2003).

본 연구는 자연 요 침사에서 현미경상 비정형 이행상피가 검출되는 31명을 대상으로 NMP22와 액상세포검

사, 요 시험지 봉 10종 시험지 검사를 시행하였다. 비정형 이행상피가 보이는 환자의 소변에서 조직세포진단과 NMP22와의 상관관계를 통해서 요 침사에서 비정형 이행상피 보고 및 NMP22와 액상세포검사가 방광암의 조기진단이나 비뇨기계 질환의 추적검사에 용이한가를 조사하였다. 자연 요 침사에서 비정형 이행상피가 종종 관찰되는데 염색이 안된 슬라이드이므로 핵과 세포질의 구분이 불분명하고 핵 내 염색질과 비정형성을 관찰할 수는 없으나 표재성 방광 상피세포 암에서 유두상으로 떨어지는 탈락세포의 특징을 이용하여 유두상 덩어리의 출현은 비뇨기계의 상피의 신생물을 의심하게 하는 소견으로 생각된다. 새로운 종양 표지자인 NMP22로 정량적 검사를 시행하였고, 액상세포검사를 병행하여 세포진단과 비교하였다. 비정형 이행상피가 보고된 31명의 소변에서 NMP22 검사결과 23명 (74.2%)이 양성이었고 (Table 3), 남자가 26명 (83.9%)이고 여자가 5명 (16.1%)으로 남자의 비율이 높았다. 방광암은 남자에서 50~60세 사이에서 더 자주 발생하고 보통 남녀비가 3~4;1 정도이지만 본 연구에서는 비정형 이행상피와 NMP22 양성 모두 이러한 비율보다는 약간 높게 나타났다 (Table 1 and 3). 요 시험지 봉 10종 검사에서 백혈구가 위양성 원인으로 가장 많이 작용하는데 NMP22 양성인 검체에서 각각 2+가 1예, 1+가 4예로 나타났다. 백혈구와 적혈구가 많이 나오는 소변은 NMP22에서 양성이라 하더라도 방광암이 아닌 위양성이 나올 가능성이 있다 (Seo et al., 2007). 백혈구 증가에 의한 위양성 문제는 다른 연구에 의해서도 보고되었다 (Sharma et al., 1999).

본 연구결과 비정형 이행상피가 보고된 31명 중 NMP-22 양성이 74.2% (23/31), 액상세포검사에서 비정형 이상이 74.2% (23/31)로 비교적 높은 양성율을 보였다. NMP-22와 액상세포검사 결과가 악성으로 보고된 2명은 조직검사에서 동일한 진단을 받았다. 자연 요 침사에서 비정형 이행상피를 검경하고 감별하는 것은 어려운 진단검사이다. 특히, 저분화 암종같은 경우 세포검사에서 검출율이 매우 낮다. 그리고, 요 침사에서 모든 방광암 환자에게서 비정형 이행상피가 보이는 것은 아니다. 세포가 많이 탈락되어 나오기도 하지만 진단적으로 필요한 세포는 세포수가 낮게 떨어지기도 한다. 요 세포검사는 검출율이나 민감도 등은 매우 낮은 편이고 검사자의 숙련도나 경험에 의해 많이 좌우된다 (Badalament et al., 1987). 그러나 일반적으로 검사하는 자연 요에서 일차적으로 방광암을 의심할 수 있는 세포 소견을 보고해 준다면 비록 낮은 검출율과 민감도를 나타낸다고 해도 방광암의 조기진단과 추적검사에 도움이 될 것이라 생각한다.

본 실험은 고가의 NMP22 시약과 비정형 이행상피가 보이는 자연 요를 대상으로만 연구가 이루어졌으나 방광암으로 진단받은 자연 요 검체와 함께 비교·연구가 필요하리라 생각한다. 비정형 이행상피가 보이는 31명 중 대부분이 조직검사가 이루어지지 않아서 조직진단과 확인이 이루어지지 않았고, 세포진단을 기준으로 하였기 때문에 최종진단과 비교하기에는 무리가 있었다. 하지만, 세포진단의 일부는 최종적으로 조직병리 검사결과와 동일한 결과를 얻었다. 따라서, 본 연구결과는 방광암의 진단에 비정형 이행상피에 대한 결과 보고가 NMP22와 액상세포검사 결과와 함께 이루어진다면 방광암의 조기진단을 추적하는데 유용할 것으로 생각한다.

REFERENCES

Badalament RA, Hermansen DK, Kimmel M, Herr HW, Fair WR, Whitmore WE. The sensitivity of bladder wash flow cytometory, bladder wash cytology, and voided cytology in the detection of bladder carcinoma. Cancer. 1987. 60(7): 1423-1427.

Kim HY, Chang SG, Kim JI. Significance of Urinary NMP22 patients with Bladder Tumor as a diagnostic test. Korean J Urol. 1998. 39: 5-10.

Kim JS, Lee HM, Lee KH. Significance of nuclear matrix protein (NMP) in urine as a marker of for bladder transitional cell carcinoma. Korean J Urol 1999. 38: 259-262.

Kim YH, Cho WJ, Hong KS, Shim BS, Kwon SW. Evaluation of the usefulness of immediate-cytospin wright-stained urine cytology in the screening and monitoring of bladder cancer. Korean J Lab Med 2003. 23: 164-169.

Kumar A, Kumar R, Gupta NP. Comparison of NMP22 bladder check test and urine cytology for the detection of recurrent bladder cancer. Jpn J Clin Onco. 2006. 36: 172-175.

Kwon DH, Hong SJ. 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.

Landman J, Chang Y, Kavaler E, Droller MJ, Liu BC. Sensitivity and specificity of NMP22, telomerase, and BTA in the detection of human bladder cancer. Urology. 1998. 52: 398-402.

Lee KH. Evaluation of the NMP22 test and comparison with voided urine cytology in the detection of bladder cancer.

Yonsei Medical Journal. 2001. 42(1): 14-18.

Lee SY, Kang ES, Hong KS, Shim BS, Kim WK. Urinary NMP22 and BTA tests as screening markers for bladder transitional cell carcinoma. Korean J Clin Pathol. 2000. 20: 372-378.

Moonen PM, Kiemeney LA, witjes JA. Urinary NMP22 bladder check test in the diagnosis of superficial bladder cancer. Eur Uro. 2005. 48: 951-956.

Ozer G, Altinel M, Kocak B, Yazicioglu A, Gonenc F. Value of urinary NMP-22 in patients with renal cell carcinoma. Urology. 2002. 60: 593-597.

Quek ML, Sanderson K, Daneshmand S, Stein JP. New molecular markers for bladder cancer detection. Curr Opin Urol. 2004. 14: 259-264.

Reynolds T. Prevention study turns spotlight on bladder cancer. J Natl Cancer Inst. 1999. 91: 1102-1103.

Seo SY, Cho SE, Hong KS, Shim BS, Kwon SW. Usefulness of NMP22 bladder check for the dianosis and monitoring of bladder cancer. Korean J Lab Med. 2007: 27: 22-27.

Sharma S, Zippe CD, Pandrangi L, Nelson D, Agarwal A. Exclusion ceiteria enhance the specificity and positive predictive value of NMP22 and BTA stat. J Urol. 1999. 162: 53-57.

Soloway MS, Briggman JV, Carpinito GA, Chodak GW, Church PA, Lamm DL, Lange P, Messing E, Pasciak RM, Reservitz GB, Rukstalis DB, Sarosdy MF, Stadler WM, Thiel RP, Hayden CL. 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. 1996. 156: 363-367.

Zippe C, Pandranfi L, Agarwal A. NMP22 is a sensitive, cost-effective test in patients at risk for bladder cancer. J Urol. 1999. 161: 62-65.