

# 慢性維持透析患者のがん治療標準化に向けた疫学および薬物モニタリングに関する研究

松原 雄\*1 船越太郎\*2 近藤尚哉\*1 中川俊作\*3 堀松高博\*2 福原俊一\*4 武藤 学\*2  
松原和夫\*3 柳田素子\*1

\*1 京都大学大学院医学研究科腎臓内科学講座 \*2 同 腫瘍薬物内科学 \*3 京都大学医学部付属病院薬剤部  
\*4 同 健康解析学講座

key words : がんスクリーニング, 周術期死亡, オンコネフロロジー

## 要 旨

近年、透析患者のがん死亡が増加傾向にある。透析患者はがんの発生率も高く、その対策は急務である。しかし、がんスクリーニングは、感度・費用対効果・生命予後改善などの点で否定的見解もある。透析がん患者の手術に関する大規模研究は少ないが、例えば透析胃がんの手術では、周術期死亡や他病死が多いという報告がある。一方、薬物治療は症例に基づいた情報しかなく、エビデンス確立が必要である。以上から、我々は、透析がん患者の診療実態調査や薬物モニタリング研究を開始した。解析結果が待たれる。

## はじめに

近年、透析患者の増加が著しく、2014年の日本透析医学会の集計によると、本邦における維持透析患者数は32万人となった。したがって、これら多くの透析患者の生活の質や健康を維持することは、わが国の終末期腎不全医療の使命である。それにもかかわらず、透析患者の死亡数は一貫して増加している。1983年には導入患者が1.3万人に対して死亡患者が0.5万人であったが、2014年は導入患者が3.8万人に対して死亡患者が3.1万人と、死亡患者が導入患者に迫る勢いとなった。

透析患者の死亡原因については、心不全(25.2%)、

感染症(21.4%)、悪性腫瘍(10.3%)、脳血管障害(7.0%)の順である。これには、透析導入患者の高齢化も影響していると言われているが、心不全や脳血管障害の死亡率が減少傾向である一方で、感染症と悪性腫瘍の死亡率増加が特徴で、特に、悪性腫瘍については、診療対策はおろか、診療の実態すら明らかにされていないのが現状である。

本稿では、そのような透析がん患者の診療実態を、疫学・診断・治療に関して、本邦の知見も織り込みつつ紹介する。

## 1 透析患者におけるがんの疫学

透析患者におけるがんの有病割合を示した報告は数少ないが、米、欧、オセアニアの透析患者831,804名(平均透析期間2.5年)を対象とした大規模コホート研究での標準化罹患比は1.18であり一般母集団より高いという結果であった<sup>1)</sup>。臓器別にみると、米国ではほとんどの臓器で有意にがんの発生率が一般人口より増加しており、オセアニアでも多くのがんで発がん率の有意な上昇が見られた。

透析患者でがんが増加する機序としては、慢性感染症や慢性炎症、抗酸化作用の減少、免疫系の機能異常、発がん性物質の蓄積、DNA修復機構の異常などが考えられている。加えて、ある種のがん種には、特徴的な危険因子が存在する(表1)<sup>2)</sup>。例えば、透析患者で

表1 透析患者における個々のがん発症の危険因子と発症頻度に関する既報のまとめ

がん種	危険因子	相対危険度 (RR) と標準化罹患比 (SIR)
腎細胞癌	後天性嚢胞腎	RR : 1.5~25% SIR : 3.6~24.1
膀胱・尿管癌	・バルカン腎症 ・鎮痛剤の乱用 ・シクロホスファミド経口投与	SIR : 1.50~16.4
子宮頸部癌	ヒトパピローマウイルス	SIR : 2.7~4.3
肝 癌	B型・C型肝炎ウイルス	SIR : 1.4~4.5
舌 癌	ヒトパピローマウイルス	SIR : 1.9

文献1より引用。一部改変。

腎尿路がんが増加する理由としては、後天性嚢胞腎 (acquired cystic kidney disease; ACKD) や鎮痛剤の乱用が考えられている。したがって、その他表1にある危険因子をもつ患者などの場合には、特に、早期発見を目的としたスクリーニングを行う必要がある。

## 2 透析がん患者の診断

### 2-1 透析患者のがんスクリーニング

がんのスクリーニング検査は、がんの発生率、実際に行うスクリーニング検査の感度や特異度・費用や安全性、さらに、がんが発見された場合にどれほど延命が期待できるかを総合的に検討して行われるのが一般的である。

このような観点から、透析患者のがんスクリーニン

グ検査の妥当性を検討した報告がなされている。乳がんに対するマンモグラフィ、子宮頸がんに対するパピニコロウ検査、大腸がんに対するS状結腸内視鏡、前立腺がんに対するPSA測定の意義を検討した報告によれば、一般患者と比較して、透析患者にかかわる費用対効果は有意に低く、延命効果も5日程度しかないという残念な結果であった<sup>3)</sup>。この結果は、透析患者の平均余命が一般患者と比べて短く、がん以外の死亡が多いことに由来すると推察されている。

表2に、米<sup>2)</sup>と日本<sup>4)</sup>で推奨される透析患者の各がん種スクリーニングに関してまとめた。注目すべきは、米国では、「スクリーニング検査はがんの危険因子をもった腎移植待機患者または長期予後の見込める患者に限定すべきである」ということが明言されている点

表2 透析患者におけるがんのスクリーニング (米において考慮すべきスクリーニングの例と本邦におけるスクリーニング検査の一例)

がん種	米国で考慮される検査	本邦におけるスクリーニングの一例
乳 癌	40歳以上で年1回のマンモグラフィ <sup>†1, †2</sup> 20~30歳で3年に1回, 40歳以上で年1回の臨床的乳房検査 20歳代では乳房自己検査	40歳以上では2年毎のマンモグラフィ
上部消化管癌	なし	年1回の胃X線または内視鏡検査
下部消化管癌	50歳以上で年1回便潜血検査 <sup>†1, †2</sup> 大腸内視鏡やバリウム造影 <sup>†3</sup>	年2回以上の便潜血検査 (免疫法)
子宮頸癌	性交3年後から年1回のパピニコロウ試験 (ただし21歳はこえないこと) 2年1回の液状検体パピニコロウ試験 ヒトパピローマウイルスワクチン <sup>†1</sup> 年1回のパピニコロウ試験 <sup>†1, †2</sup>	20歳以上では2年毎の子宮癌健診
前立腺癌	50歳以上で年1回のDREおよびPSA測定 <sup>†1</sup>	50歳以上の男性で年1回のPSA
腎・尿路系癌	透析3年以上で年1回のCTもしくはMRI <sup>†1</sup>	年1回以上の腹部超音波またはCT検査

†1 移植待機中の患者に対して適応。

†2 長期生存が期待できる患者に対して適応。

†3 移植患者評価プロトコルにより推奨された場合、文献1, 文献3より引用。一部改変。

であろう。しかし、長期透析患者が多く、腎移植待機患者が少ないわが国では、米国と患者背景が異なるため、本推奨レベルを踏襲するかどうかは慎重に判断すべきである。

本邦における透析患者のがんスクリーニングの成績は玉井らが報告している。この報告では、2年間で263例の透析がん患者が登録されたが、スクリーニング検査でがんが見つかった症例は41%で、自覚症状からがんが見つかった症例(34%)を上回った。スクリーニング検査で発見されたがんは、腎がん(登録されたすべての腎がんの63.9%)、肝がん(同50%)、甲状腺がん(同50%)が多く、自覚症状から見つけられたのは乳がん(登録されたすべての乳がんの61.5%)、胃がん(同46%)が多かった。また、この報告では、自覚症状からがんが発見された群はスクリーニング検査で見つけられた群よりも進行例が多かった<sup>5)</sup>ことから、スクリーニングの重要性を示唆する結果であった。このように、がん患者のスクリーニングの是非については、評価が一定でないのが現状といえる。

## 2-2 画像検査

がんの評価に画像検査は不可欠だが、透析患者に対してはいくつかの注意点がある。例えば、肺がんのスクリーニング検査として胸部X線が用いられているが、世界的には、肺がんの死亡リスク減少という面では否定的な意見が多い。近年、一般の喫煙者において、年1回のヘリカルCTによる肺がんの早期発見が生命予後の改善という面でも有用であることが報告されたが、費用の面から採用されていない<sup>4)</sup>。維持透析中に見られる血管の石灰化がマンモグラフィーによる乳がんの診断に影響する可能性も指摘されている<sup>6)</sup>。

## 3 透析がん患者の治療

透析がんの治療戦略も通常患者のそれと大きく変わることはなく、多くの症例では外科的治療、放射線治療、薬物療法が選択される。

### 3-1 外科的治療

透析患者には、出血傾向、創傷治癒の遅延、易感染性、組織の脆弱化などの特殊な病態が存在するとされている。また、糖尿病、心血管系障害などを合併する症例も多く、一般的にいえば、手術に対して消極的に

ならざるをえず、国内外を含めて大規模な報告は少ない。以下、主要ながんの手術治療の実際に関して述べる。

#### (1) 胃がん

室谷ら<sup>7)</sup>は、透析胃がん患者206例(平均年齢62.1歳)の手術成績に関して報告している。それによると、206例中12例(5.8%)が術死(術後30日以内の死亡)であった。また、死亡原因としては、原病死が33例(16.0%)に対して、他病死が56例(27.2%)と他病死が多い傾向にあった。1991年の日本胃癌学会による胃がん患者8,305例の報告では、術死が1.0%、原病死が21.0%、他病死が4.9%であったことを考えると、透析胃がん患者は通常の胃がん患者と比較して術死と他病死が多い可能性が示唆された。

同報告によれば、全症例の5年生存率は42.1%とされているが、一般の集団の胃がん患者との比較のために、他病死を分母から除いた生存率を算出した場合の5年生存率は63.6%となり、先述の一般集団の胃がん患者における5年生存率66.0%とも大差は認められていないことから、「透析胃がん患者の予後に関しては、他病死を除くと通常の胃がん患者と比較してもなんら遜色はない」可能性を示唆するものである。

早期胃がんに対しては、内視鏡的粘膜下層剥離術(endoscopic submucosal dissection; ESD)が施行されることもある。Numata<sup>8)</sup>らは、透析患者(12例15病変)と保存期慢性腎臓病患者(51例64病変)の早期胃がんにおけるESDのアウトカムについて検討を行っている<sup>8)</sup>。完全一括切除された患者の割合は両群で差を認めなかったが、透析群では有意に術後の出血が多かった(33.3% vs. 9.4%)。このことから早期胃がんにおいては、術後の合併症に注意する必要があると考えられる。

#### (2) 大腸がん

増子ら<sup>9)</sup>は、透析大腸がん患者105例の検討を行っている。術死が4例(3.8%)、癌死が19例(18.1%)に対し、他病死が20例(19%)認められた。術後合併症は12例(11.4%)にみられたが、一般集団における大腸がん手術での合併症発症率は15~25%と報告されているので、透析患者の合併症が多いとは言えない結果であった。また、他病死を除く大腸がん全体

の5年生存率は69%であり、通常の大腸がん患者の5年生存率(56.2~75%)と比較しても差がないものと推察された。

### (3) 肺がん

透析肺がん患者におけるわが国の報告は少なく、一例報告以外で筆者が検索しえたのは2報のみであった。Tsuchida<sup>10)</sup>らは、肺がんの手術を受けた7名の血液透析患者(平均59歳、平均透析歴31カ月)について詳細な検討を行っているが、その特徴は7名全員になんらかの術後合併症(高カリウム血症3名、喀痰貯留2名、肺水腫1名、肺炎1名)が起きている。また、術後合併症が改善した例の中にも1名他病死(脳出血)が存在した。

一方、Obuchi<sup>11)</sup>らは、11名の透析肺がん患者(平均年齢66.4歳、平均透析歴6.7年)の手術例の検討を行っている。術後合併症は3例(肺炎2例、乳び胸1例)であったが、5年で6名が死亡しており、そのうち4名が他病死であった。通常の大腸がん患者との単純な比較は難しいが、いずれの報告も、胃がんや大腸がんで認められたように、周術期死亡や他病死が目立つことが特徴である。

### 3-2 放射線治療

透析がん患者の放射線療法に関する報告は少ない。甲状腺がんに対して有害事象なく<sup>131</sup>Iの内照射を施行し得た一例<sup>12)</sup>や、内分泌療法と放射線治療の組み合わせが奏効した前立腺がん患者の一例<sup>13)</sup>などが報告されている。後者では、放射線治療後の晩期有害事象として、両側大腿骨頸部骨折が発生した点が特記すべき点である。

### 3-3 薬物療法

透析がん患者に対して、がん薬物治療を施行するさいの投与量や有効性は確立されていない。抗がん剤の代謝特性、透析患者に対する投与量、透析、透析のタイミングについては、Janusらが報告<sup>14)</sup>しているが、ほとんどの薬剤のデータに強いエビデンスはなく、症例報告の情報にもとづいて作成されているのが現状である。また、薬物療法の有害事象が一般患者とどのように異なるかという検討もなされていない。例えば、透析患者でしばしば見られる低アルブミン血症は、血

清蛋白結合率の高い薬物においてその薬物動態を変動させることがあるばかりでなく、発熱性好中球減少症の危険因子と報告<sup>15)</sup>されているが、透析がん患者でその頻度が上昇するかどうかはわかっていない。さらに、透析患者は、易感染性、腎性貧血を合併していることが多く、薬物治療にともなう骨髄抑制によって重症感染症や貧血の遷延の危険性があるが、こちらの頻度も不明である。

これらの事実をうけて、Janusらは、多施設共同の後ろ向き研究を行い<sup>16)</sup>、維持透析中にがん罹患した患者を2年間追跡し、薬物使用患者については、その薬物に容量調節が必要かどうか、あるいは透析性があるかどうかを検討した。その結果、12施設で178名が登録された。そのうち50名が薬物治療を受けていたが、腎不全時に容量調節の薬物は72%含まれており、透析性の問題から透析後の薬剤投与が必要なものは82%であったという。さらに、登録患者の44%の患者に医原性の薬剤毒性が生じたが、容量調整が必要な薬剤によるものが34%であり、容量調整に関してまったく指標のない薬剤による有害事象も17%含まれていたという結果であった。

本邦にはこのような多施設の研究は未だ存在しないが、澤崎ら<sup>17)</sup>が自ら経験した3例に加えて、2002年から2012年にかけてPUBMED、医学中央雑誌にて検索しえた、血液透析がん患者に対してがん薬物療法を施行した論文103例をまとめ、そのうち予後の記載のあった53例について詳細に検討している。その結果によると、同一疾患に対する治療が症例毎に大きく異なっている点特徴的であり、この背景にはやはり、薬物治療のガイドラインがないことが反映しているものと思われる。今後、多施設が一丸となった症例の蓄積により、透析患者の各がん種に対する薬物療法の有効率や、有害事象の頻度、標準投与量に関するエビデンスが蓄積することが望まれている。

## 4 onco-nephrology consortium による 多施設共同観察研究

以上の現状をふまえて、我々は、がん治療のハイボリウムセンター22施設で構成された多施設共同観察研究を計画した。維持透析中に新規もしくは再発がんと診断された患者を対象とし、

### ① 原発臓器

- ② 透析導入日
- ③ がん診断日
- ④ がん診断の契機
- ⑤ 初回治療法
- ⑥ 転帰

を調査した。

結果、主要6がん種（肺・胃・大腸・肝臓・乳房・膵臓）に泌尿器系がんを加えた8がん種の合計は508例に達した。透析原疾患は糖尿病が32%を占めた。透析導入からがん診断までの期間は中央値77カ月であった。胃がんや大腸がん、肺がん患者の透析導入から診断までの期間の中央値が60カ月前後であったのに対し腎がんでは141カ月と長く、透析患者の腎がんが長期透析患者に合併する後天性嚢胞腎を発生母体とすることが多い事実を支持している。

診断の契機としては、無症状のまま施設スクリーニング検査で発見されたケースが58%と最も多く、disease statusも切除可能ながんが76%を占めた。観察期間の中央値は30カ月で、死亡例は133名（26%）存在したが、原病死は57%で、残りはがん以外による他病死であることが特徴であった。

本結果は中間報告であり確定的ではない。また、がん診療のハイボリュームセンターを中心として多施設共同観察研究という施設の偏りもあるため、必ずしも透析がん患者の実態を示すものではないが、これまでまったく不明であった透析がん患者の診療の実情を記述する研究として非常に有用であると考えられる。

#### おわりに

腎不全患者におけるがん診療に関して概説し、我々の研究結果の中間報告の一部を紹介した。2011年の米国腎臓学会学術集会で、「がん患者の腎障害」や「腎障害患者のがん治療」を扱う新分野としてonco-nephrologyが初めて取り上げられたさいには、腎臓内科医、腫瘍内科医、集中治療医などが相互に協力して診療すべきということが強調されたという。2014年にはCancer-Kidney International Network (C-KIN)も発足しており、腎臓内科ががん診療と関わることの重要性は今後も増していくものと思われる。

onco-nephrologyには未解決な課題が山積している。我々は、それらの問題を解決するため、腫瘍内科と協力した診療実態調査だけでなく、薬剤部とも連携した

がん薬物モニタリング研究にも着手している。今後、このような研究が推進され、透析患者によりよいがん診療を提供できるようにする必要がある。

#### 謝 辞

平成26年度日本透析医会公募研究助成により得られた本成果は、原著論文として投稿予定であるため、二重投稿となることを避け、本報告書ではその概要を総論的に記載しました。

また、本研究に関しましてご指導やデータの登録などしていただきましたonco-nephrology consortium参加施設の皆様に感謝致します。

#### 参加施設（順不同）

市立札幌病院、筑波大学医学医療系、東京大学医学部附属病院、杏林大学医学部、虎の門病院、聖マリアンナ医科大学、静岡県立総合病院、滋賀県立成人病センター、大津赤十字病院、京都市立病院、京都民医連中央病院、国立病院京都医療センター、三菱京都病院、田附興風会医学研究所北野病院、愛仁会高槻病院、大阪赤十字病院、神戸大学大学院医学研究科、神戸市立医療センター中央市民病院、岡山大学大学院医歯薬総合研究科、九州大学病院、福岡赤十字病院、佐賀大学医学部附属病院、熊本大学大学院生命科学研究部

さらに、本研究の立案・解析にさいし、ご指導頂きました、京都大学大学院医学研究科健康解析学講座福岡真吾先生に感謝致します。

#### 文 献

- 1) Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, et al. : Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease : an international collaborative study. *Lancet* 1999; 354(9173) : 93-99.
- 2) Holley JL : Screening, diagnosis, and treatment of cancer in long-term dialysis patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN 2007; 2(3) : 604-610.
- 3) Chertow GM, Paltiel AD, Owen WF, Jr., et al. : Cost-effectiveness of cancer screening in end-stage renal disease. *Archives of internal medicine* 1996; 156(12) : 1345-1350.
- 4) 買手 順, 伊藤 洋, 浦 信行 : 透析患者の悪性腫瘍スクリーニング. *臨牀透析* 2005; 21(4) : 425-429.
- 5) 玉井 良, 今田 聰, 片畑 満, 他 : 透析患者の悪性腫瘍透析患者に多発するののか. *大阪府. 臨牀透析* 2005; 21(4) : 413-418.
- 6) Castellanos M, Varma S, Ahern K, et al. : Increased breast calcifications in women with ESRD on dialysis : implications for breast cancer screening. *American journal of kidney dis-*

- eases : the official journal of the National Kidney Foundation 2006; 48(2) : 301-306.
- 7) 室谷典義, 海津嘉蔵, 木村英二, 他 : 胃癌 : 第 48 回日本透析医学会シンポジウムより. 透析会誌 2004; 37(7) : 1462-1465.
  - 8) Numata N, Oka S, Tanaka S, et al. : Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in patients with chronic kidney disease. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2013; 28(10) : 1632-1637.
  - 9) 増子佳弘, 海津嘉蔵, 木村英二, 他 : 大腸癌 : 第 48 回日本透析医学会シンポジウムより. 透析会誌 2004; 37(7) : 1466-1469.
  - 10) Tsuchida M, Yamato Y, Aoki T, et al. : Complications associated with pulmonary resection in lung cancer patients on dialysis. *The Annals of thoracic surgery* 2001; 71(2) : 435-438.
  - 11) Obuchi T, Hamanaka W, Yoshida Y, et al. : Clinical outcome after pulmonary resection for lung cancer patients on hemodialysis. *The Annals of thoracic surgery* 2009; 88(6) : 1745-1748.
  - 12) Murcutt G, Edwards J, Boakye J, et al. : Hemodialysis of chronic kidney failure patients requiring ablative radioiodine therapy. *Kidney Int* 2008; 73(11) : 1316-1319.
  - 13) 酒井善之 : 前立腺癌に対する放射線治療が奏効した血液透析患者の 1 例. 透析会誌 2002; 35(6) : 1131-1134.
  - 14) Janus N, Thariat J, Boulanger H, et al. : Proposal for dosage adjustment and timing of chemotherapy in hemodialyzed patients. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO* 2010; 21(7) : 1395-1403.
  - 15) Itagaki F, Kato H, Motonaga S, et al. : Serum Albumin Levels in Outpatients Receiving Anti-Cancer Chemotherapy. *Japanese journal of pharmaceutical health care and sciences* 2007; 33(12) : 1032-1036.
  - 16) Janus N, Launay-Vacher V, Thyss A, et al. : Management of anticancer treatment in patients under chronic dialysis: results of the multicentric CANDY (CANcer and DialYsis) study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2013; 24(2) : 501-507.
  - 17) Sawazaki H, Yamamoto S, Makiishi T, et al. : Management of chemotherapy in hemodialysis patients : 3 cases in our institution. *Nihon Toseki Igakkai Zasshi* 2012; 45(9) : 837-844.