

# 透析患者に関する Onco-Nephrology

—透析がん患者の診断と治療—

松原 雄 近藤尚哉 柳田素子

京都大学大学院医学研究科腎臓内科学

key words : がんスクリーニング検査, フルオロ・ベータ・アラニン

## 要 旨

Onco-Nephrology は腫瘍学と腎臓学の間生まれた造語であり、透析患者のがん診療はトピックの一つとなっている。実際、透析がん患者の診断や治療は不明な点が多い。例えば、透析患者のがん検診は、費用対効果の面から、がん種や検診の時期を絞る必要も検討されているが、未だ結論は出ていない。透析がん患者の外科治療では、周術期合併症に注意を払うことが必要である。一方、薬物治療では症例に応じて経験的に使用されているのが現実であり、標準化が待たれている。

## 1 はじめに

今日、人口の高齢化を主な要因として、がんの罹患数や死亡数は増加し続けており、がん診療に関する知識は我々医療従事者に欠かせないものとなった。それは腎臓病分野においても例外ではない。

Onco-Nephrology は、Oncology (腫瘍学) と Nephrology (腎臓学) との間に生まれた造語であり、2011年の米国腎臓学会ではじめて取り上げられた。それ以降、この分野は急速に進歩している。

Onco-Nephrology 領域における重要な項目は多岐にわたり<sup>1)</sup>、透析患者のがん治療がトピックの一つとなっている。そこには、維持透析患者は、一般集団と比較して、年齢と性別を調整したがんの罹患率が多いと

いうこと、また、緩徐ではあるが、透析患者のがんによる死亡割合が増加傾向にあるという二つの背景があるにもかかわらず、診療実態が不明のままであり、治療についても確立された方法がないという問題点が存在する。そこで本稿では、透析患者における Onco-Nephrology で取り組むべき課題の一つとして、透析がん患者の診療実態、なかでも、透析がん患者の診断と治療について、これまでわかっていること、および問題点を紹介する。

## 2 透析がん患者の診断

がんの診断という面では、透析患者でも、一般集団と同じく、スクリーニング検査が行われているのが現状であろう。玉井らによれば、大阪府下 93 の透析施設において、2年間で 263 例の透析がん患者が登録されたが、このうち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。さらに、スクリーニング検査で見つけられた群は、自覚症状からがんが発見された群よりも進行例が少なかったという結果であった<sup>2)</sup>。しかしながら、このことから、「透析患者でもがんスクリーニング検査が有用である」といった解釈をするのは危険である。検診では成長速度の遅いがんのグループが発見される傾向があり、成長速度の遅いがんは、成長速度の速いがん比べて一般に予後が良好とされている (レンジス・バイアスと呼ばれる) からである。

やはり、ある集団におけるがんスクリーニング検査の妥当性は、その集団における、①がんの発生率、②がんが発見された場合の延命効果、③検査の感度や特異度などを総合的に検討して行われるべきである。本稿では①、②について述べる。

### 2-1 がんの発生率とがん検診について

上記①の「がんの発生率」に注目した場合、透析患者で発生率の高いがん種に対してスクリーニング検査を重点的に行うことは検討の余地がある。その点、一般集団と比較して透析患者での発生率が最も高いのは腎がんとされているが、これは、維持透析患者特有の合併症である後天性腎嚢胞 (acquired cystic kidney disease; ACKD) との関連が指摘されている。また、ヒトパピローマウイルス感染に関連する子宮頸がんや舌癌、B型・C型肝炎ウイルスに関連する肝がん、ヘリコバクター感染に関連する胃がんは透析患者での発生が多いことも指摘されている<sup>3,4)</sup>が、これは、尿毒症による免疫系の障害が関与しているのではないかと推定されている。海津らは、本邦における透析患者の悪性腫瘍について縦断的な調査を行い、腎がん・多発性骨髄腫・肝がん・大腸がん、および子宮がんが、一般集団と比較して頻度が高いことを見出している<sup>5)</sup>。したがって、これらのがん種については定期的ながんスクリーニング検査を検討してもよいと思われる。

同様に、がんの発生しやすい時期があれば、その時期に重点的に検査を行うことも重要であろう。Maisonneuveらは、米国、ヨーロッパ、オーストラリア、ニュージーランドにおける831,804名の維持透析患者において、それぞれの国の一般集団と比較した発がんリスクを検討した<sup>6)</sup>。その結果、最も整備されていたregistryであるオーストラリアのデータでは透析導入直後が最も発がん率が高く、10年以上では一般集団と差がないという結果であった。しかし、米国やヨーロッパではそのような傾向はみられず、結論は得られなかった。

本邦では、上述の海津らが施行した九州・沖縄地区の維持透析患者 (371施設, 23,042名) の横断研究がある<sup>5)</sup>が、がんを発症した980人 (4.2%) 中、透析導入5年以内に51.7%の患者ががんと診断されていたという結果であった。我々も全国のがん拠点施設を対象とした透析がん患者症例集積 (23施設, 507名) を

行った。特筆すべきは、多くのがん種では透析導入からがん診断までの期間 (中央値) が50カ月前後であったのに対し、腎がんのみ>140カ月であったという点である (未発表データ)。このことは、先述の通り、腎がんの発生が、透析期間とともに増加するACKDと関連していることを示唆している。

このように、透析患者におけるがんの発生に関しては、「腎がん、肝臓がん、子宮頸がんなどのリスクが一般集団よりも高く」、「透析導入早期に多いが、腎がんの発生はやや遅れる可能性がある」という結果が有力である。多くの施設ですでに実施されているであろうが、日本癌治療学会のがん診療ガイドラインにおいても、透析患者の腎がんスクリーニングは、「透析導入の3年後から開始し、少なくとも年に1回のCT、または腹部超音波検査が推奨される」としている<sup>7)</sup>。しかし、それ以外のがん種のスクリーニング検査に関しては、現状では結論はでていない。

### 2-2 スクリーニングによる延命効果

一方で、②の「がんが発見された場合の延命効果」もスクリーニング検査の意義を考えるうえで重要である。日本透析医学会の調査によると、維持透析患者の死因として実際に多いのは、心血管事故や感染症であり、がんによる死亡は全体の10%程度にすぎない。すなわち、透析患者の場合、がんをスクリーニングによって発見しても患者の延命につながらない可能性があるといえる。

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興味深い報告がある<sup>7)</sup>。透析患者に対する、乳がん、子宮頸がん、大腸がん、前立腺がんのスクリーニング検査の費用対効果を検討した結果では、一般患者と比較して、費用は1.6~19.3倍かかると試算されたにもかかわらず、延命効果は5日程度しかないとされた。これらの結果を受けて、米国では、“Choosing Wisely” Campaignとして、「生命予後が5年以内と評価される透析患者に対しては、自覚症状や他覚所見がない場合、定期的ながん検診をすべきではない」とされた<sup>8)</sup>。しかし、わが国では腎移植が少なく、長期透析患者が多いことや、透析患者の生命予後が諸外国よりも良好であるというように、欧米諸国とわが国では透析患者の背景が異なるので、同じ推奨レベルを採用するかどうかに関しては慎重な判断

が必要である。

### 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や薬物療法が選択される。

#### 3-1 透析患者の外科的治療

透析患者の外科的治療にあたっては、易感染性や抗凝固薬使用による出血傾向などに注意が必要である。また、心血管系疾患の合併症をもつ患者も多いため、侵襲性の高い外科的手術に対して消極的にならざるをえないケースも存在する。しかし、後述の通り、周術期の合併症などに十分配慮すれば、一般患者の手術と同等の成績をあげられるという報告もある。以下、個々の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>9)</sup>が報告した、外科的治療の行われた透析胃がん患者（6施設、206例）に関する術後経過の検討によると、12例（5.8%）が術後30日以内に死亡していた。さらに、長期的には、原病死（33例、16.0%）と比較して、他病死が多い（56例、27.2%）傾向であることを報告した。同年代の日本胃癌学会の報告<sup>10)</sup>では、術死が1.0%、原病死が21.0%、他病死が4.9%であることを考えると、透析胃がん患者は術後30日以内の死亡と他病死が多い可能性が示唆された。

##### (2) 大腸がん

増子ら<sup>11)</sup>は、外科的治療を行った透析大腸がん患者（105例）を検討し、術後30日以内の死亡が4例（3.8%）、がん死が19例（18.1%）に対し、他病死が20例（19%）であったことを報告している。また、縫合不全や感染などの術後合併症が12例（11.4%）にみられたが、同時期の一般集団における大腸がんの術後合併症は15~25%と報告されており、透析患者の合併症が多いとは言えないと思われる。

##### (3) 肺がん

Tsuchidaら<sup>12)</sup>は、肺がんの外科的治療を受けた血液透析患者（7名）を検討し、術後合併症が多かった（高カリウム血症3名、喀痰貯留2名、肺水腫1名）

と報告している。また、Obuchiら<sup>13)</sup>は、11名の透析肺がん手術患者を検討しているが、こちらは、術後合併症は3例（肺炎2例、乳び胸1例）であったのに対して、5年で亡くなった6名のうち4名が他病死であったと報告している。このように、透析がん患者の外科的手術では、周術期合併症が多いこと、また、長期的には他病死が目立つことが特徴と考えられる。

##### (4) 肝がん

肝がんに関しては、台湾の国立衛生研究所のデータベースを用いた、透析患者の外科的治療（149例）の検討がある<sup>14)</sup>。この検討では、同時期に手術を受けた一般集団の肝がん症例と長期予後と比較している点が特徴的である。その結果では、5年、10年全生存率は透析患者（それぞれ52%、38%）と通常患者（57%、37%）間で差は認められなかった。しかし、透析肝がん手術群では、術直後の感染症や致死性の心疾患合併の割合が有意に高く、やはり、周術期の慎重なフォローが必要であることが示唆された。

#### 3-2 透析患者の薬物療法

透析がん患者に薬物治療を施行するさいには、薬物の有効性だけでなく、一般集団と比較した有害事象の違いが重要であるが、そのような検討は存在しない。

抗癌剤の代謝特性・透析患者に対する投与量・投与に対する透析のタイミングについては、Janusらの報告に記載されているのでそちらを参考にさせていただきたい<sup>15)</sup>。しかし、多くの薬剤では、症例報告などの情報にもとづいて作成されているのが現状である。

ではこれらの薬物の透析がん患者における使用実態はどうなっているのか？ Janusらは<sup>16)</sup>、がん薬物治療が選択された維持がん透析患者（50名）に注目し、使用されたがん治療薬に関して、透析患者で用量調節が推奨されているかを検討した。その結果、使用された35のがん治療薬のうち、透析患者でも用量調節不要とされている薬剤は約半数（17種）にすぎず、残りは、用量調節が推奨もしくは不明の薬剤であった。22名（44%）の患者に医原性の薬剤毒性が生じており、最終的に本来薬物治療の適応である多くの症例に対して、治療の打ち切りや不適切な投与量が処方されている結果になったと考察している。

本邦における透析がん薬物治療の実態については、

最近われわれが報告した20施設のがん拠点病院での結果がある<sup>17)</sup>。対象患者は、切除不能、もしくは再発がんに対してがん薬物治療を行った患者40名と、術前術後の薬物治療を選択した患者34名の合計74名で、使用薬剤に対して、Janusの検討と同様、腎不全時の用量調節が推奨されている薬剤の割合を確認すると同時に、実際に用量調節を行った患者の割合も検討した。その結果、10剤の分子標的薬がのべ24例に対して、13剤の殺細胞薬がのべ45例に用いられていた。使用されていた分子標的薬の中で用量調節が推奨されているものはソラフェニブとスニチニブのみで、両薬剤を使用した10例全例で投与量が減量されていたのに対し、それ以外の減量不要とされている分子標的薬はすべて常用量で使用されていた。一方、13剤の殺細胞薬中、用量調整不要とされている薬剤は5剤(38%)で、のべ27例の患者に用いられていた。ところが、実際には27例中13例(48.1%)で投与量が減量されていた。しかも、この5剤どれもが、用量調整に施設間のばらつきが認められた。

このように、透析患者の薬物治療においては、特に殺細胞薬に関して、用量調整がまったく定まっておらず、安全性と有効性をふまえた投与量の標準化が必要であると考えられた。

しかしながら、すべての薬剤で直ちに投与量の標準化を検討するのは現実的ではなく、透析患者で必要性の高いものを優先する必要がある。Janusの報告でも、我々の検討でも、最も使用されている殺細胞薬はフッ化ピリミジン系の5-FUと白金製剤であったことから、これらに注目することは透析患者にとって有益であろうと思われる。このうち、5-FUについては、透析患者にも通常量投与可能とされているが、このような薬剤であっても透析患者では注意すべきであることを示唆する興味深い事例がある<sup>18)</sup>。

我々は、透析患者に生じた、5-FUによる高アンモニア血症に対して、5-FUの代謝物であるフルオロ・ベータ・アラニン(FBAL)とモノフルオロ酢酸(FMA)の血中濃度が著明に上昇していることを報告した。5-FUは、肝代謝のため、腎障害患者への投与調整は不要であるとされているが、5-FUの異化産物であるFBALは腎排泄であるため、腎不全で蓄積しうる。本例では、FBALの蓄積から、その下流代謝物のFMAによるクエン酸回路の阻害を介して尿素サイク

ルが障害され、高アンモニア血症を生じたと考えられた。このように、一般患者と同様の投与が可能とされる薬剤であっても、用量調整をすべきものが今後も出現する可能性がある。

我々は、これらの検討をふまえて、FOLFOX療法(フッ化ピリミジン薬である5-FUと白金製剤であるオキサリプラチンを用いたレジメンで、主に消化器がん治療で用いられる)の安全性と有効性に関する多施設共同臨床試験を計画している。

透析患者におけるがん薬物治療の標準化の重要性は広く認識されている。最近、「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン2016」が刊行されたが、同書では、がん治療時の腎障害のみならず、「腎障害時のがん薬物治療の投与」に関するガイドラインも含まれている。ここでは、「多くの抗がん薬で腎不全時には投与量を減量する」とされている<sup>19)</sup>が、減量された場合の有効性や有害事象に関するエビデンスはほとんどない。したがって、その推奨レベルは、「弱く推奨される」とどまっているのが現状である。

#### 4 おわりに

腎不全患者におけるがんの診断と治療の実態に関して概説した。Onco-Nephrologyにおけるこの分野は、未解決な問題が多く山積しており、解決にはOncologistとNephrologistが協力していく必要がある。今後の発展が望まれる。

#### 文 献

- 1) Jhaveri Kenar, Salahudeen Abdulla K編, 和田健彦監訳, 井上美貴訳: オンコネフロロジー—がんと腎臓病学・腎疾患と腫瘍学—。東京都: メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2017.
- 2) 玉井 良, 今田 聡, 片畑 満, 他: 【末期腎不全患者の悪性腫瘍】透析患者の悪性腫瘍 透析患者に多発するののか。臨牀透析 2005; 21(4): 413-418.
- 3) Yanik EL, Clarke CA, Snyder JJ, et al.: Variation in Cancer Incidence among Patients with ESRD during Kidney Function and Nonfunction Intervals. J Am Soc Nephrol 2016; 27(5): 1495-1504.
- 4) Holley JL: Screening, diagnosis, and treatment of cancer in long-term dialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2(3): 604-610.
- 5) 海津嘉蔵, 田中寧子, 徳井教孝: 血液透析患者とがんの関係。診断と治療 2013; 101(7): 1071-1076.
- 6) Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, et al.: Cancer in pa-

- tients on dialysis for end-stage renal disease : an international collaborative study. *Lancet* 1999; 354(9173) : 93-99.
- 7) Chertow GM, Paltiel AD, Owen WF Jr., et al. : Cost-effectiveness of cancer screening in end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 1996; 156(12) : 1345-1350.
  - 8) Williams AW, Dwyer AC, Eddy AA, et al. : Critical and honest conversations : the evidence behind the "Choosing Wisely" campaign recommendations by the American Society of Nephrology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7(10) : 1664-1672.
  - 9) 室谷典義, 海津 嘉, 木村 英, 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.
  - 10) Maruyama K, Kaminishi M, et al.; Japanese Gastric Cancer Association Registration C : Gastric cancer treated in 1991 in Japan : data analysis of nationwide registry. *Gastric Cancer* 2006; 9(2) : 51-66.
  - 11) 増子佳弘, 海津 嘉, 木村 英, 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.
  - 12) Tsuchida M, Yamato Y, Aoki T, et al. : Complications associated with pulmonary resection in lung cancer patients on dialysis. *Ann Thorac Surg* 2001; 71(2) : 435-438.
  - 13) Obuchi T, Hamanaka W, Yoshida Y, et al. : Clinical outcome after pulmonary resection for lung cancer patients on hemodialysis. *Ann Thorac Surg* 2009; 88(6) : 1745-1748.
  - 14) Yeh CC, Lin JT, Jeng LB, et al. : Hepatic resection for hepatocellular carcinoma patients on hemodialysis for uremia : a nationwide cohort study. *World J Surg* 2013; 37(10) : 2402-2409.
  - 15) Janus N, Thariat J, Boulanger H, et al. : Proposal for dosage adjustment and timing of chemotherapy in hemodialyzed patients. *Ann Oncol* 2010; 21(7) : 1395-1403.
  - 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. *Ann Oncol* 2013; 24(2) : 501-507.
  - 17) Funakoshi T, Horimatsu T, Nakamura M, et al. : Chemotherapy in cancer patients undergoing haemodialysis : a nationwide study in Japan. *ESMO Open* 2018; 3(2) : e000301.
  - 18) Nishikawa Y, Funakoshi T, Horimatsu T, et al. : Accumulation of alpha-fluoro-beta-alanine and fluoro mono acetate in a patient with 5-fluorouracil-associated hyperammonemia. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017; 79(3) : 629-633.
  - 19) CQ3 : 腎機能の低下した患者に対して毒性を軽減するために抗がん薬投与減量は推奨されるか? . 日本腎臓学会, 日本癌治療学会, 日本臨床腫瘍学会, 日本腎臓病薬物治療学会編. *がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2016*. 東京都 : ライフサイエンス出版, 2016; 15-17.

#### 参考 URL

- ‡1) 日本癌治療学会「がん診療ガイドライン CQ 3 透析患者における腎癌のスクリーニングは推奨されるか?」<http://www.jsco-cpg.jp/guideline/10.html#cq03>.