

透析患者において検出された悪性腫瘍の多くは 透析前の時期から持ち越されている

—国レベルで行われた前向き疫学研究の分析からみえた新知見—

海津嘉蔵 田中寧子

新北九州腎臓クリニック

key words : 透析患者, 悪性腫瘍, 疫学調査, CKD, がん検査

要 旨

近年、透析患者の実態が変化してきた。維持透析患者の高齢化及び長期透析患者の増加である。かかる透析患者の実態の変化は、透析患者における悪性腫瘍の重要性を示唆する。この事は透析患者の死因の変化が示している。すなわち、第1位の心不全及び心筋梗塞や脳血管障害などが減少しているのに対し、悪性腫瘍が徐々に増加している。従って、今後、高齢で長期透析患者の増加と共に悪性腫瘍の重要性が高まると推測される。しかしながら、透析患者の悪性腫瘍の研究は内外共に少なく、不明な点が多い。本稿では著者の行った我国初の透析導入患者の悪性腫瘍に関する全国的な前向き調査研究を内外の報告と合わせて検討し、透析患者の悪性腫瘍について考察した。透析患者の死因と標準化死亡比（SMR）は一般人口に比し明らかに高い。同様に標準化罹患比（SIR）も高い。透析患者のがんは透析導入後1年目から高い。しかし、その後のがんの頻度はがんを検出する医療環境によって異なるものと推定される。従って、透析患者のがんは保存期慢性腎臓病（chronic kidney disease; CKD）からの持ち越しであり、CKD はがんリスクが高いと推定される。がん検査は透析導入前に実施すべきである。がんの種類は一般人口と異なる。男性では腎臓癌、多発性骨髄腫、肝癌、大腸癌、女性では子宮癌が多い。また、国や地域によってがんリスクが異なる可能性がある。透析患者のがん検査はCKD 特有のがんを主として対象とし、

保存期から定期的実施する事を提案する。

はじめに

腎臓医/透析医の最も重要な仕事の1つは透析患者の生命の延長を図り、良好な日常生活動作（activities of daily living; ADL）を保ちつつ、出来るだけ健康人に近い生活を確保する事である。

近年、透析患者の実態に変化が生じている。確かに維持透析患者の増加の程度が小さくなったとはいえ、依然として増加傾向は続いており、患者の年齢構成に大きな変化が生じている¹⁾。すなわち、透析導入年齢が上昇し、かつ、透析患者の生存率の向上により長期透析患者が増加し、高齢長期透析患者が増加している。かかる状況下で透析患者の管理をしている実臨床現場では、従来の心血管合併症だけでなく、悪性腫瘍も見逃さないように注意を払うようになってきている。限られた医療資源と厳しくなっている診療報酬制度の中で悪性腫瘍の検査をする努力が求められている。また、透析患者の悪性腫瘍症例が増加し、抗がん剤治療も積極的に試みられている。ところが、透析患者における悪性腫瘍に関する研究が極端に少ない。透析患者における悪性腫瘍に関する問題点/疑問点を表1にまとめた。疫学的には透析患者にどのがんが多いのかどうか、また、透析導入や透析期間との関係や地域差等が課題となる。一方、実臨床では透析患者をいつ、どのがんを対象にどんな検査でスクリーニングすべきかという事が問題となる。

Most of malignancies detected in dialysis patients were carried over from pre-dialysis period—A new insight from analysis of prospective country-wide epidemiological studies—

Kazo Kaizu, Yasuko Tanaka

表1 透析患者における悪性腫瘍に関する問題点/疑問点

1. 維持透析患者に悪性腫瘍発生率は高いか？
2. 高い場合、どの悪性腫瘍が多いか？
3. 好発年齢は？
4. 性差は？
5. 腎不全の原疾患との関係は？
6. 地域差は？
7. 透析歴との関係は？
8. 血液浄化療法の種類との関係は？
9. 発見契機は？
10. 予後は？

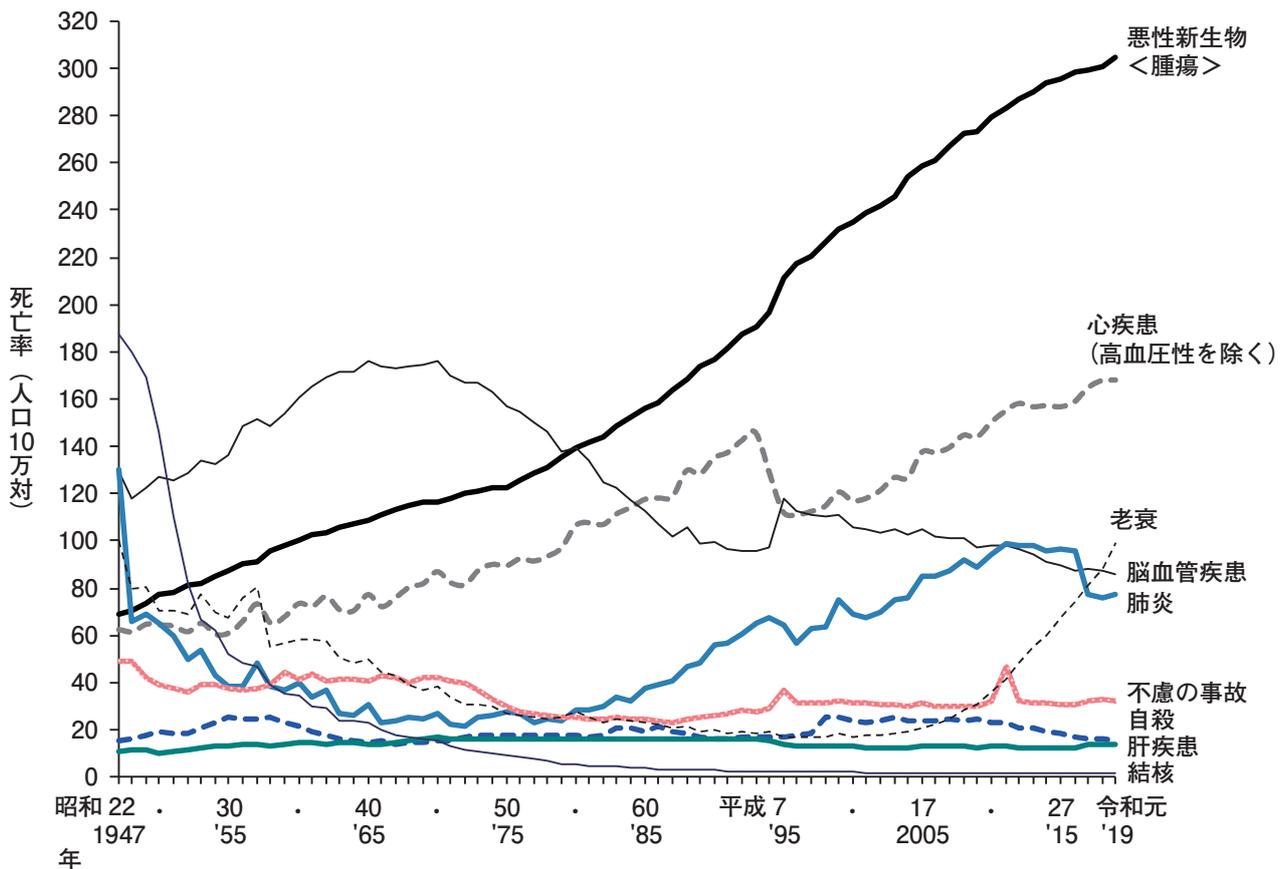
本稿では、我国で初めて行われた透析患者の大規模前向き悪性腫瘍疫学調査を基に、海外での報告との比較から、透析患者の悪性腫瘍の実態を可能な限り明らかにし、日常診療での悪性腫瘍スクリーニング検査について考えたい。

1 我国における一般人口と透析患者の死因としての悪性腫瘍

1-1 一般人口と透析患者の死因における悪性腫瘍の位置づけ

我国の一般人口における主要死因は男女共悪性腫瘍が1980年代初めから第1位となり、2019年では27.3%を占める。ちなみに第2位は心疾患15.0%、第3位は老衰8.8%、第4位は脳血管疾患7.7%である(図1)¹⁾。しかも、死因の悪性腫瘍は今なお急速に増加している。

一方、慢性透析患者の1983年の死因第1位は心不全、第2位脳血管障害、第3位感染症、第4位悪性腫瘍であった²⁾。しかしながら、最近、死因にも変化がみられてきた。すなわち、2019年の第1位と第2位は同じであるが、第3位に悪性腫瘍が入り、脳血管障



注：1) 平成6年までの「心疾患（高血圧性を除く）」は、「心疾患」である。
 2) 平成6・7年の「心疾患（高血圧性を除く）」の低下は、死亡診断書（死体検案書）（平成7年1月施行）において「死亡の原因欄には、疾患の終末期の状態としての心不全、呼吸不全等は書かないでください」という注意書きの施行前からの周知の影響によるものと考えられる。
 3) 平成7年の「脳血管疾患」の上昇の主な要因は、ICD-10（平成7年1月適用）による原死因選択ルールの特長によるものと考えられる。
 4) 平成29年の「肺炎」の低下の主な要因は、ICD-10（2013年版）（平成29年1月適用）による原死因選択ルールの特長によるものと考えられる。

図1 一般人口における主要死因別にみた死亡率（人口10万対）の推移（文献1より）

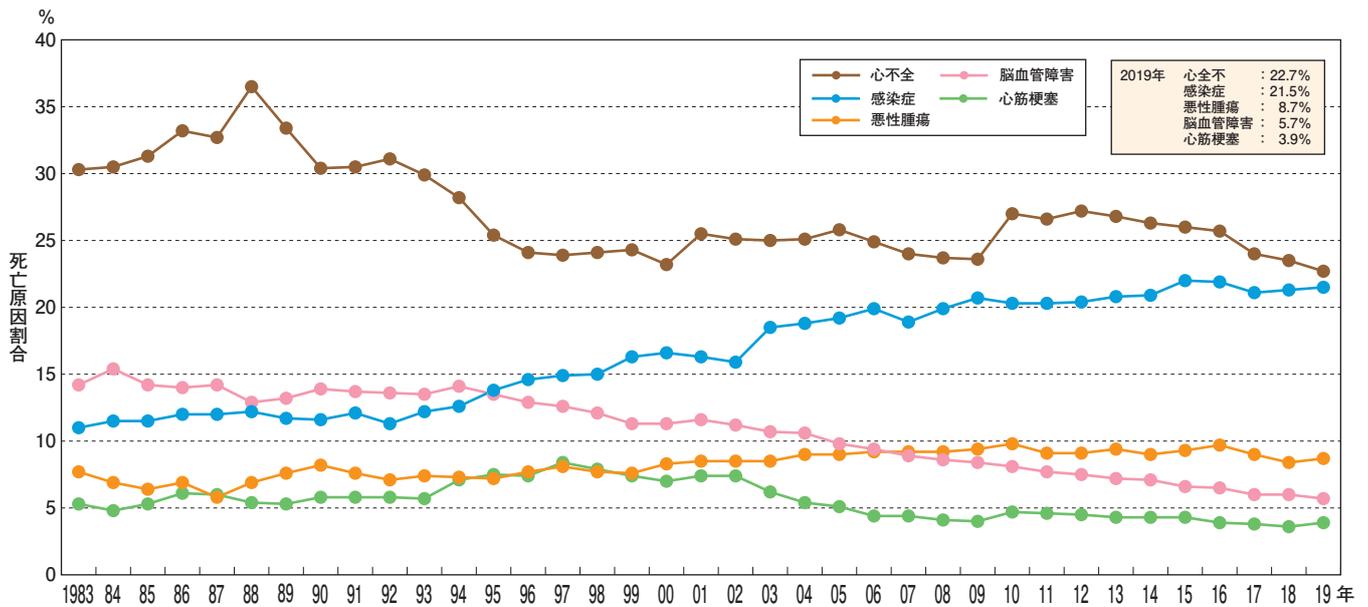


図2 慢性透析患者：死亡原因割合の推移（1983～2019）
（文献2より）

害が第4位に下がって悪性腫瘍が増えている（図2）。この変化は透析導入患者の死因をみるとより顕著である。既に1999年には悪性腫瘍は、第1位の心不全、第2位の感染症に次いで第3位であり、年々増加し2019年導入患者の死因の9.7%を占めるまで増加している。

1980年代、一般人口の死因の第1位は悪性腫瘍であったのに対し、透析患者は心血管疾患であった。しかし、2019年には悪性腫瘍が増える傾向にあるといえよう。しかし、単純に一般人口と透析患者の悪性腫瘍の死因を結論するのは早計である。両者の統計は別々であり、対象となった母集団の年齢や性などが補正されていないため、直接比較する事はできない。そこで母集団を補正した両集団の死因としての悪性腫瘍の比較が必要となる。

1-2 死因としての悪性腫瘍の年齢、性を補正した透析患者群と一般人口群との比較

Isekiらは、沖縄の一般人口と透析患者のがんによる死亡率を比較している³⁾。透析患者の標準化死亡比（standardized mortality ratio; SMR）は2.96と、透析人口がん死亡率が有意に高いと報告している。しかも、若年層で加齢と共に漸減するという。一方、中井ら⁴⁾は1997年の日本透析医学会統計調査資料を用いて、我国の悪性腫瘍のSMRを算出している⁴⁾。この報告によると、我国の透析人口における悪性腫瘍死のSMR

は1.58である。しかもIsekiら³⁾の報告と同様に若年層ほど悪性腫瘍死のSMRが高い。

以上より、透析患者の死因としての悪性腫瘍は一般人口より高いと考えられる。しかし、透析患者における悪性腫瘍の臨床的意義は単に死因だけではない。膨大な維持透析患者を管理している実臨床現場では、いつ、どこで、どんな悪性腫瘍を検査してスクリーニングするのかという問題に直面するからである。従って、透析患者の悪性腫瘍の発症という側面からの検討が必要となった。

2 慢性腎不全・透析患者における発症としての悪性腫瘍疫学調査研究

2-1 がんの頻度

一般人口に比し、透析患者に悪性腫瘍が多いという報告は海外からなされてきた。しかし、一方では透析患者に悪性腫瘍は多くないとする報告もあって一致した結論が得られていなかった⁵⁾（表2）。主な理由の一つは、各々の報告での対象患者数にバラツキがあり、多くは対象患者数が少なかったためと考えられる。その後、対象患者数が多い報告が行われた（表3）。

Maisonneuveら⁶⁾は、米国、オーストラリア/ニュージーランド、ヨーロッパの3大陸で831,804人という膨大な患者数を2.2～2.9年間追跡調査した。相対危険度1.8で一般人口に比し、透析患者のがんが多いとし

表2 末期腎不全患者に発症する悪性腫瘍に関する報告

| 著者名 | 報告年 | 増 加 | | | | 著者名 | 報告年 | 不 変 | | | |
|------------|------|---------|-------------------|------|---------|---------|------|------------------|-------------------|-------------------|---------|
| | | 相対比 | 患者数 | 悪性腫瘍 | % | | | 相対比 | 患者数 | 悪性腫瘍 | % |
| Inamoto | 1991 | 1.4 | 23,209 | 112 | 0.5 | Port | 1989 | 1.1 | 4,161 | 14 | 0.3 |
| Pecqueux | 1990 | 22.6 | 317 | 36 | 11.4 | Kantor | 1987 | 0.9 | 28,049 | 405 ^{*2} | 1.4 |
| Herr | 1990 | 3.8 | 499 | 15 | 4.9 | Bush | 1984 | 0.45 | 834 ^{*1} | 7 | 0.8 |
| Robles | 1990 | 2.8 | 474 | 20 | 4.2 | Kinlen | 1980 | 1.3 | 1,651 | 8 | 0.5 |
| Sheil | 1985 | 2.5 | 7,638 | 116 | 1.5 | Slifkin | 1977 | 1.0(M) 1.1(F) | 712 | 23 | 3.2 |
| Linder | 1981 | 2.5 | 153 | 14 | 9.2 | | | | | | |
| Jacobs | 1981 | 2.4 | 39,386 | 500 | 1.3 | | | | | | |
| Sundweland | 1977 | 10.0 | 120 ^{*1} | 4 | 3.3 | | | | | | |
| Miach | 1976 | 21.0 | 67 | 6 | 9.0 | | | | | | |
| Matas | 1975 | 7.0 | 646 | 10 | 1.5 | | | | | | |
| | | 7.6±7.9 | 72,509 | 833 | 4.7±3.9 | | | 0.98±0.3 | 35,407 | 457 | 1.2±1.2 |

*1 保存期腎不全患者: s-Cr>2.5 mg/dL
 *2 除去: 腎・子宮頸癌, 多発性骨髄腫と非メラノーマ皮膚癌
 文献5より.

表3 対象患者数の多いCKD患者におけるがん発症頻度に関する主なコホート研究

| 報告年 | 著者名 | 国 | 対象 | 人数 | 追跡期間(年) | 癌数 | 年齢(才) | 男/女比 |
|------|------------|------------|------------------------------------|---------|---------|--------|-------|------|
| 1999 | Maisonneve | オーストラリア・NZ | ANEDATA ^{*1} | 13,492 | 2.6 | 500 | 49 | 1.26 |
| | | ヨーロッパ | ERA-EDTA ^{*2} Registry | 296,903 | 2.9 | 6,849 | 52 | 1.40 |
| | | USA | USRDS ^{*3} | 521,404 | 2.2 | 17,695 | 58 | 1.15 |
| 2006 | Vajdic | オーストラリア | ANEDATA ^{*1} | 24,926 | 2.7 | 870 | 54 | 1.31 |
| 2013 | 海津 | 日本 | 日本 | 31,953 | 2~7 | 1,169 | — | 1.7 |

*1 NEDATA: Australian and New Zealand Dialysis and Transplant Registry
 *2 ERA-EDTA: European renal association and European Dialysis Transplant Association
 *3 USRDS: US Renal Data System
 Stengel, B: J Nephrology 2010 を参考に改変.

ている。特に若年者35歳未満が3.68と高く、加齢と共に減少する。

一方、我国での大規模前向き研究は海津ら⁵⁾の報告だけである。この研究は新規透析導入患者における悪性腫瘍発症の前向き研究で、2~7年間追跡調査である。九州・沖縄から北海道までの39道府県で2001~2006年まで新規透析導入患者の悪性腫瘍を追跡調査したものである。対象患者31,953名のうち、悪性腫瘍罹患の有無が判明した24,590名の中で1,169名(対象の4.8%)に悪性腫瘍が認められた。悪性腫瘍の標準化罹患比(standardized incident ratio; SIR)は男性1.07、女性1.41といずれも高かった。年齢別では男性40~64歳で1.90、65歳以上では有意差がなかった。一方、女性40~64歳で2.23、65歳以上で1.28と年齢に拘らず高かった。従って、我国では透析患者に男女共ががんが有意に多いといえる。

2-2 悪性腫瘍の種類

がんの種類別では、男性においては第1位腎癌、第2位多発性骨髄腫、第3位肝癌、第4位大腸癌である。一方、女性では第1位子宮癌であった⁵⁾(表4)。腎癌のSIRは若年群、高齢群共に有意に高く、特に若年群が高かった。多発性骨髄腫は第2位と高かったが、これは腎不全の原因疾患であった可能性が考えられる。肝癌と大腸癌は若年群に多い特徴があった。女性では高齢群にのみ子宮癌が有意に高かった。

2-3 発症時期

Maisonneuveらは、透析導入後の期間とがん発症との間に関係はないとしている⁶⁾が、我々のデータは異なった結果を示していた(図3)⁵⁾。即ち、透析導入後1年以内が最も多く、発症患者の44.7%であり、以後、経年的に減少するという結果であった。5年以内の発症は88.3%と全癌患者の殆ど大半を示していた。透

表4 透析導入患者における前向き調査での悪性腫瘍の標準化罹患比 (SIR)

| 部位 | | 40~64歳 | 65歳~ | 全体 |
|----|--------|--------------------|-------------------|-------------------|
| 男性 | 全がん | 1.90 (1.67-2.14)* | 0.93 (0.86-1.00) | 1.07 (1.00-1.14)* |
| | 胃 | 0.79 (0.49-1.15) | 0.67 (0.54-0.81) | 0.68 (0.57-0.82) |
| | 結腸 | 2.11 (1.39-2.97)* | 0.72 (0.54-0.93) | 0.93 (0.74-1.15) |
| | 直腸 | 0.66 (0.27-1.23) | 0.61 (0.39-0.89) | 0.63 (0.42-0.87) |
| | 肺・気管支 | 1.09 (0.62-1.69) | 0.45 (0.35-0.58) | 0.52 (0.41-0.64) |
| | 肝 | 2.15 (1.39-3.07)* | 0.76 (0.55-1.01) | 1.00 (0.78-1.26) |
| | 腎 | 6.75 (4.23-9.85)* | 2.89 (2.10-3.82)* | 3.59 (2.77-4.51)* |
| | 膀胱 | 0.55 (0.07-1.52) | 1.30 (0.91-1.76) | 1.21 (0.86-1.63) |
| | 前立腺 | 1.15 (0.53-2.02) | 0.61 (0.46-0.77) | 0.65 (0.50-0.80) |
| | 多発性骨髄腫 | 4.24 (0.88-10.22)* | 3.22 (1.84-4.98)* | 3.35 (2.01-5.01)* |
| 女性 | 全がん | 2.23 (1.79-2.66)* | 1.28 (1.13-1.43)* | 1.41 (1.27-1.56)* |
| | 乳房 | 0.88 (0.44-1.47) | 0.80 (0.45-1.23) | 0.83 (0.55-1.17) |
| | 子宮 | 1.58 (0.68-2.84) | 2.20 (1.32-3.29)* | 1.97 (1.30-2.78)* |

* <0.05
文献5より。

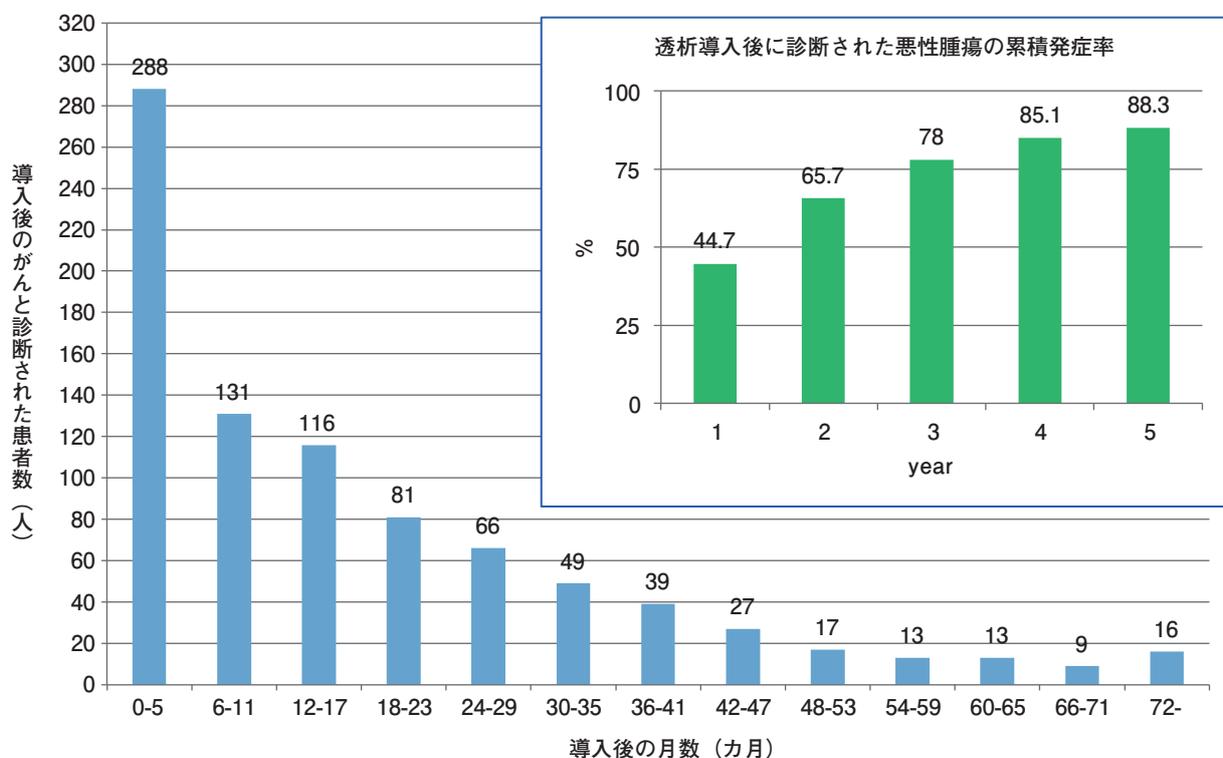


図3 透析導入後がんが診断された患者数と悪性腫瘍の累積発症率
(文献5より)

析患者における悪性腫瘍の発症時期に関する主な報告を表5-1, 2, 3, 4に示した。ちなみにVajdicら⁷⁾は透析期間と関係なく高いとしており、Linら⁸⁾は透析導入1年以内が最多でSIR 8.3, 2年目3.9, 3年目2.9と、我々のデータと同様である。

何故、このような異なった結果が出たのであろうか。まず、透析導入1年目が多いかどうかについてデータをみると、どの報告のSIRも1.0以上で高いという共通点が見られる。次は導入後の年数との関係でみると、

均等に高いという報告 (Maisonneuve⁶⁾, Vajdic⁷⁾) と、1年目が多いという報告 (海津⁵⁾, Lin⁸⁾) に分かれる (表6)。筆者はその理由を以下のように理解している。即ち、まず、透析導入1年目が多いという事実は共通であるので、透析導入時のがんが既に存在した事であり、これは明らかに透析導入前のがんの持越しである。従って、CKD患者にがんが多かったと判断される。1年以後のがんの発症については、がんの発症つまり incidence と考えるのではなく、検出 (診断) detec-

表 5-1 透析患者の悪性腫瘍の透析導入後の期間と SIR (Maisonneuve)

| 透析期間 (年) | オーストラリア ニュージーランド | ヨーロッパ | アメリカ |
|----------|---------------------|---------------|---------------|
| 1 | 2.3 (2.0-2.6) | 1.2 (1.1-1.2) | 1.2 (1.1-1.2) |
| 2 | 1.5 (1.3-1.9) | 1.1 (1.0-1.1) | 1.3 (1.2-1.3) |
| 3-5 | 1.8 (1.5-2.1) | 1.0 (1.0-1.1) | 1.3 (1.2-1.3) |
| 6-10 | 1.4 (1.1-1.9) | 1.0 (0.9-1.0) | 1.3 (1.2-1.3) |
| >10 | 1.0 (0.4-2.6) | 0.9 (0.8-1.1) | 1.4 (1.2-1.5) |

文献 6 より.

表 5-2 透析患者の悪性腫瘍の透析導入後の期間と SIR (Vajdic)

| 透析期間 (年) | SIR (95% 信頼区間) |
|----------|------------------|
| <1 | 1.46 (1.29-1.65) |
| 1-4 | 1.27 (1.15-1.39) |
| 5-9 | 1.50 (1.25-1.77) |
| ≥10 | 1.27 (0.77-1.99) |

文献 7 より.

表 5-3 透析患者の悪性腫瘍の透析導入後の期間と SIR (Lin)

| 透析期間 (年) | SIR (95% 信頼区間) |
|----------|----------------|
| 1 | 8.3 (7.6-9.0) |
| 2 | 3.9 (3.6-4.2) |
| 3 | 2.9 (2.7-3.1) |
| 4 | 2.0 (1.9-2.2) |
| 5 | 1.6 (1.5-1.8) |
| 6-8 | 1.0 (0.9-1.1) |
| >8 | 0.3 (0.2-0.3) |

文献 8 より.

表 5-4 透析患者の悪性腫瘍の透析導入後の期間と 発症率 (海津)

| 透析期間 (年) | 発症率 (%) |
|----------|---------|
| <1 | 44.7 |
| <2 | 21.0 |
| <3 | 12.3 |
| <4 | 7.1 |
| <5 | 3.2 |

文献 5 より.

表 6 透析患者におけるがんの種類と SIR (国際比較)

| | Over-All | Kidney | Bladder | Uterus | Liver | Colon | Thyroid | M. Myelo- ma | Hodgikin's lymphoma | Lung | Stomach |
|-------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-------------------|----------------------|------------------------|---------------------|---------------------|
| Maisonneuve | | | | | | | | | | | |
| A & N | 1.8 (1.7-2.0) | 9.8 (7.7-12.3) | 4.8 (3.6-6.2) | 4.0 (3.4-6.6) | 1.5 (0.5-4.6) | 1.1 (0.9-1.5) | 5.9 (3.3-10.7) | 3.2 (1.8-5.8) | 4.7 (1.8-12.5) | 1.4 (1.1-1.8) | 1.2 (0.7-2.2) |
| Europe | 1.1 (1.0-1.1) | 3.3 (3.1-3.6) | 1.5 (1.4-1.7) | 1.6 (1.3-1.8) | 1.2 (1.0-1.4) | 0.9 (0.9-1.0) | 1.9 (1.5-2.3) | 3.7 (3.3-4.2) | 1.0 (0.7-1.5) | 0.9 (0.8-0.9) | 0.7 (0.7-0.8) |
| USA | 1.2 (1.2-1.2) | 3.7 (3.5-3.9) | 1.4 (1.3-1.5) | 2.5 (2.2-2.8) | 1.5 (1.3-1.7) | 1.2 (1.1-1.2) | 2.4 (2.1-2.8) | 5.2 (5.0-5.3) | 1.6 (1.3-2.1) | 1.1 (1.1-1.2) | 1.3 (1.2-1.4) |
| Vajdic | 1.4 (1.3-1.5) | 5.6 (4.5-7.0) | 2.2 (1.7-2.9) | 0.9 (0.7-1.1) | 2.3 (1.3-3.8) | 1.2 (0.9-1.5) | 9.2 (6.5-12.7) | ≐ 10.0 | high | 1.1 (0.7-1.5) | 2.2 (1.7-2.9) |
| Lin | 1.4 (1.3-1.4) | 7.2 (5.7-8.9) | 8.2 (6.7-9.9) | 0.9 (0.7-1.1) | 1.4 (1.2-1.5) | 1.0 (0.9-1.0) | 2.2 (1.5-3.1) | — | 0.9 (0.1-6.3) | 0.5 (0.5-0.7) | 0.9 (0.7-1.1) |
| 海津 M | 1.90 (1.67-2.14) | 6.75 (4.23-9.85) | 0.55 (0.07-1.52) | — | 2.15 (1.39-3.07) | 2.11 (1.39-2.97) | — | 4.24 (0.88-10.22) | — | 0.45 (0.35-0.58) | 0.67 (0.54-0.81) |
| F | 1.41 (1.27-1.56) | — | — | 2.20 (1.32-3.29) | — | — | — | — | — | — | — |

A & N : Australia & New Zealand, M : Male, F : Female

A & N, Europe, USA は Lancet 1999 より, Vajdic は JAMA 2006, Lin は NDT 2012 より, 海津は著者の研究.

tion と捉えるとより分りやすくなる。つまり、がんの検出には各報告者に相違があったと捉えるべきであろう。

例えば、我国では透析患者は毎週3回血液透析に来院し、3回医師の回診を必ず受け、毎回、医療スタッフの問診を少なからず受けている。また、毎月2回は血液検査、更に原則毎月1回胸部レントゲン検査を受ける。年に少なくとも1回は便潜血検査を受け、時に腹部エコーやCT検査を受ける。このような状況下の医療環境の我国に対し、米国やヨーロッパでは、必ずしも皆保険ではなく、透析患者は移植治療が出来なかった患者が多いという状況下で、透析医療も必ずしも充分満足な環境ではなく、透析患者の予後も悪いため、たとえがんが発見されたとしても、がんの手術や抗がん剤治療も適応がないと考えられている傾向がある。さらに、がん検査もあえて積極的にしない施設や国柄もあるという状況下でのがん検出時期は大いに差があつて当然であろう。

従って、各報告のデータが異なっても不思議ではなく、むしろ我国のようにしっかり透析医療をやっている国のデータを信じてよいのではないだろうか。

2-4 地域差 (国際比較と国内比較)

(1) 国際比較

透析患者のがんを、全がん及び各臓器別 SIR で大規模研究の海外報告と比較した (表6)。各報告の全悪性腫瘍の SIR は 1.4~1.9 で大きな差はみられず、いずれも一般人口に比し透析患者でがんが多いという結果で SIR もほぼ同様であった。我々の研究での透析患者のがん発症の SIR は 1.9 と最も高かった。

がんの種類別では、腎癌が最も高い点は各報告者、共通していた。同様に多発性骨髄腫と肝癌、甲状腺癌も共通して高かった。対照的に我々と大きく異なっていたのは膀胱癌と甲状腺癌、Hodgikin リンパ腫、肺癌、胃癌であった。特に膀胱癌と甲状腺癌は我々以外は極めて高値であった。Hodgikin リンパ腫はオーストラリアとニュージーランド、米国で高いのに対し、日本や台湾では低かった。肺癌は唯一我国でむしろ発症が少ないという結果であった。女性では Maisonneuve⁶⁾と海津⁵⁾が高いが、Vajdic⁷⁾と Lin⁸⁾は高くなかった。胃癌は米国と Vajdic で高いが他はそうではなかった。興味ある事に肺癌は海津と Lin ではむしろ一般人口より低

表7 地区別の透析患者の全悪性腫瘍罹患リスク

| 地 区 | ハザード比* | 95% 信頼区間 | |
|----------|--------|----------|-------|
| 北海道、東北地区 | 1.48 | 1.136 | 1.933 |
| 関東地区 | 1.27 | 0.934 | 1.712 |
| 甲信越・北陸地区 | 1.30 | 0.938 | 1.789 |
| 東海・近畿地区 | 1.38 | 1.114 | 1.715 |
| 中国・四国地区 | 1.13 | 0.875 | 1.447 |
| 北部九州地区 | 1.00 | — | — |
| 南部九州地区 | 0.83 | 0.661 | 1.052 |

* 性、年齢を調整したハザード比。

かった。

内外の四つの異なった報告で共通した結果は、即ち腎癌と多発性骨髄腫、肝癌は透析患者に多いと考えて間違いのないであろう。報告によって異なった結果は、各国各々の医療環境で検査実施状況が異なっている事で、各臓器がんの検出にバイアスがあったと考ええると理解しやすいのではないだろうか。今後の研究が待たれる。

(2) 国内比較

我国においてがん発症に地域差があるかどうかは興味あるテーマである。全国の透析導入を登録した患者の悪性腫瘍を地域別に分け、比例ハザードモデルを用いて性、年齢を補正した各地区のハザード比を算出した (表7)。

その結果、北海道・東北地区と東海・近畿地区が有意に高かった。がんの種類別では腎癌だけが有意に高かった。がん発症に地域差が出た理由ははっきりしないが、がん検出のための検査を常に実施している医療施設の多さも関係している可能性がある。ちなみに、国別差、地域差を論じた報告はない。

2-5 透析患者の喫煙歴と HCV 抗体陽性のがんとの関係

喫煙が肺癌と関連する事は周知であるが、透析患者ではその関連はなかった (表8-1)。また、肺癌の SIR は有意に低かった。表6で示した如く、肺癌の SIR が有意に低かったのは海津⁵⁾と Lin⁸⁾の報告のみである。原因ははっきりしないが、透析導入前に多くは喫煙を中止しているのではないかと推察される。禁煙の効果が出た結果と考えられる。

一方、HCV 抗体陽性患者で肝癌は男性 16.1%、女性 14.3% と高率であり、一般人口と同様に多い (表8-2)。透析患者では、輸血による影響が殆どないにも

表 8-1 喫煙歴と悪性腫瘍および HCV 抗体陽性との関係

| | 男性 (N=13774) | | 女性 (N=8018) | |
|----------|--------------|----------|-------------|----------|
| | 罹患率 (%) | 非罹患率 (%) | 罹患率 (%) | 非罹患率 (%) |
| 悪性腫瘍 | | | | |
| 喫煙者 | 20.7 | 18.9 | 21.1 | 18.8 |
| 元喫煙者 | 29.0 | 25.6 | 24.3 | 25.3 |
| 禁煙者 | 50.3 | 55.6 | 54.7 | 55.9 |
| HCV 抗体陽性 | 10.6 | 10.6 | 12.2 | 10.2 |

表 8-2 肝癌患者の HCV 陽性率

| | |
|----|-------|
| 男性 | 16.1% |
| 女性 | 14.3% |

拘らず HCV 抗体陽性の患者が多く、肝癌発症の原因となっているのは重大な問題である。HCV 抗体陽性の透析患者は肝癌の検査を積極的に行うべきであろう。

2-6 透析導入前に使用された治療薬 (ESA 製剤・免疫抑制剤等) との関係

CKD の一部には治療薬として種々の免疫抑制剤を使うことが多い。例えば、プレドニン、シクロスポリン、イムラン等の免疫抑制製剤には発癌リスクがある。また、ダルベポエチン投与群で癌病歴を有する患者における死亡が多いという報告がある⁹⁾。以上の理由か

表 9 透析導入前の ESA 製剤、免疫抑制剤使用歴の悪性腫瘍罹患リスク

| | オッズ比 (95% 信頼区間)* |
|----------|------------------|
| ESA 使用歴 | |
| 有り/無し | 0.77 (0.46-1.29) |
| 免疫抑制剤使用歴 | |
| 有り/無し | 0.82 (0.33-2.06) |

* 喫煙歴、飲酒歴を調整した相対危険度

ら、がん発症透析患者の導入前の CKD 治療薬としての薬剤とがん発症の関係を検討した (表 9)。かかる研究はこれまで全くない。

表 10 部位別がんの発見契機

| | | 0-5 年 | 6-10 年 | 11 年- | 合計 |
|----|------|-------------------------|-----------|-----------|-------------|
| 胃癌 | 自分自身 | 22 (66.6)* ¹ | 4 (12.1) | 7 (21.2) | 33 (100.0) |
| | % | 23.1* ² | 18.1 | 36.8 | 24.2 |
| | その他 | 73 (70.8) | 18 (17.4) | 12 (11.6) | 103 (100.0) |
| | % | 76.8 | 81.8 | 63.1 | 75.7 |
| 結腸 | 自分自身 | 10 (83.3) | 2 (16.6) | 0 (0.0) | 12 (100.0) |
| | % | 38.4 | 33.3 | — | 37.5 |
| | その他 | 16 (80.0) | 4 (20.0) | 0 (0.0) | 20 (100.0) |
| | % | 61.5 | 66.6 | — | 62.5 |
| 直腸 | 自分自身 | 10 (76.9) | 1 (7.6) | 2 (15.3) | 13 (100.0) |
| | % | 47.6 | 20.0 | 33.3 | 40.6 |
| | その他 | 11 (57.8) | 4 (21.0) | 4 (21.0) | 19 (100.0) |
| | % | 52.3 | 80.0 | 66.6 | 59.3 |
| 大腸 | 自分自身 | 13 (52.0) | 5 (20.0) | 7 (28.0) | 25 (100.0) |
| | % | 32.5 | 27.7 | 58.3 | 35.7 |
| | その他 | 27 (60.0) | 13 (28.8) | 5 (11.1) | 45 (100.0) |
| | % | 67.5 | 72.2 | 41.6 | 64.2 |
| 肝臓 | 自分自身 | 1 (100.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (100.0) |
| | % | 1.7 | 0.0 | 0.0 | 1.2 |
| | その他 | 56 (68.2) | 17 (20.7) | 9 (10.9) | 82 (100.0) |
| | % | 98.2 | 100.0 | 100.0 | 98.8 |

*1 () 内の数値は各疾病に罹患した合計数に対する比率 (%) をあらわす。

*2 発見の契機別に対する比率をあらわす。

対象患者は症例群 570 名、非症例群 920 名によるマッチド症例対照研究を行った結果、赤血球造血刺激因子製剤 (erythropoiesis stimulating agent; ESA) 使用歴、免疫抑制剤使用歴の悪性腫瘍罹患リスクは喫煙歴、飲酒歴を補正して検討しても有意な関連はなかった。

2-7 各種消化器癌の発見契機

消化器癌について発見契機を透析歴毎に調査 (表 10) したところ、胃癌では全体で 24.2% が自分で何らかの異常を感じていた事がわかる。しかも、透析歴の長さに大きな差はないようである。結腸癌でも全体では 37.5% が自分で気付いており、透析歴の短い群も 38.4% と多かった。直腸癌では全体で 40.6% と高率の人が自分で気付いており、透析歴とは無関係であった。直腸癌は自分で気付くやすいと思われる。大腸癌でも全体で 35.7%、肝臓癌は 1.2% と最も自分で気付いている人が少なかった。恐らくは肝機能検査、エコー及び CT, MR などの検査で診断されたと推察される。

2-8 悪性腫瘍と検査

(1) 検便 (便潜血) 検査と消化器癌

消化器癌検査に頻用されている便潜血検査は透析患者にも用いられている。消化器癌 (胃癌、結腸癌、直腸癌、大腸癌) と診断された場合の便潜血陽性率を表 11 に示した。便潜血検査で検出された癌はやはり直腸癌と大腸癌が多く、61.1%、51.6% と極めて高率である。簡単に出来る検査であり、維持透析患者に対して定期検査に入れる事が望ましい。

表 11 消化器癌と検便

| | 胃 癌 | 結腸癌 | 直腸癌 | 大腸癌 |
|----|------|------|------|------|
| 総数 | 173 | 36 | 36 | 89 |
| 検便 | 84 | 12 | 22 | 46 |
| % | 48.5 | 33.3 | 61.1 | 51.6 |

表 12 胃癌および大腸癌と検査

| | 件数 (%) |
|------------|-----------|
| 胃癌 (N=173) | |
| 胃透視 | 7 (4.0) |
| 胃カメラ | 85 (49.1) |
| 大腸癌 (N=89) | |
| 大腸ファイバー | 28 (31.4) |
| 注腸 | 0 (0.0) |

(2) 胃透視および胃内視鏡と胃癌

胃内視鏡検査の方が胃透視よりも圧倒的に陽性率が高い事が明らかになった (表 12)。

(3) 大腸ファイバーおよび注腸検査と大腸癌 (表 12)

大腸癌は大腸ファイバー検査で 31.4% が診断されており、注腸で診断された例はなかった。

3 まとめ

今回、透析患者の悪性腫瘍を、一般人口との比較から、大規模前向き疫学調査研究に絞って内外の結果を比較検討し、以下の点が明らかになった。

- ① 母集団を補正した死因は、一般人口に比し透析患者に、しかも若年者に多い。
- ② 発症報告も一般人口に比し多い。しかも、透析導入後早期が最も多い。この事は、保存期 CKD から持ち込まれたがんが維持透析医療機関で発見される事が多いためと考えられた。つまり、透析患者のがんは実は CKD のがんであり、CKD ががんのリスクと考えられた。これを裏付けるデータは日本透析医学会の統計調査から読み取れる。すなわち、透析導入患者の死因で悪性腫瘍の上昇が顕著である事は我々の推測の妥当性を示している。海外で透析導入と関係がないとしているのは、がんの検出のための検査が十分にされていないという医療環境の差が原因と考えられた。
- ③ がんの種類については透析に関連した一般人口とは全く異なるがんであった。腎癌、多発性骨髄腫、大腸癌、肝癌、子宮癌などである。一方、少ないがんもあった (肺癌)。また、我国でみると地域差があり、今後、その原因について検索の必要がある。

おわりに

透析患者に検出された悪性腫瘍の多くは透析前の時期から持ち越されたものと考えられた。CKD はがん発症のリスクであろう。一般人口と明らかに異なる CKD 特有の悪性腫瘍を中心に、透析導入前の CKD の時期にスクリーニングすべきである。

謝 辞

透析患者の悪性腫瘍前向き研究のアンケート調査に

協力いただいた全国の透析施設の担当者の皆様、および徳井教孝教授（元産業医科大学産業生態科学研究所健康予防科学）に感謝いたします。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) 厚生労働省：国民衛生の動向2020/2021. 2020; 67(9) : 61.
- 2) 日本透析医学会統計調査委員会：我国の慢性透析療法の実況（2019年12月31日現在）. 透析会誌 2020; 53(12) : 579-632.
- 3) Iseki K, Osawa A, Fukiyama K : Evidence for increased cancer deaths in chronic dialysis patients. Am J Kid Dis 1993; 22 : 308-313.
- 4) 中井 滋：透析患者の悪性腫瘍—透析患者に多発するのか(1). 臨牀透析 2005; 21 : 399-404.
- 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 : 1071-1076.
- 6) 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.
- 7) Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MRE, et al. : Cancer incidence before and after kidney transplantation. JAMA 2006; 296(23) : 2823-2831.
- 8) Lin HF, Li YH, Wang C, et al. : Increased risk of cancer in chronic dialysis patients : a population-based cohort study in Taiwan. Nephrol Dial Transplant 2012; 27 : 1585-1590.
- 9) Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen C-Y, et al. : A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. NEJM 2009; 361(21) : 2019-2032.