

特集 : Onco-nephrology

Overview

Onco-nephrology: What physicians need to know about Onco-nephrology?

松原 雄 柳田 素子

Takeshi MATSUBARA and Motoko YANAGITA

はじめに

生活習慣病の増加と急速な高齢化に伴い、がんが死亡原因の上位を占めるようになるにつれ、がん診療に関する知識はわれわれ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初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表の通り多岐にわたる¹⁾が、今回は特に、「抗がん薬による腎障害」「がん治療と電解質異常」「腎腫瘍と腎障害」「腎泌尿器腫瘍と腎障害」「透析患者と悪性腫瘍」「がん診療と急性腎障害」と題して、急性期疾患から透析患者までを幅広く取り上げ、各項目の第一人者である先生方に執筆をご依頼した。

抗がん薬による腎障害

近年のがん薬物治療の進歩は多くのがん患者に利益をもたらした一方で、薬物治療に伴う腎障害の克服は Onco-Nephrology の取り組むべき喫緊の課題である。抗がん薬の腎毒性は、尿細管障害、血管障害、糸球体障害、急性尿細管間質性腎炎、結晶性腎障害に大別される。

尿細管障害のなかでも急性尿細管壊死をきたす代表的な薬剤はシスプラチンである。イホスファミドも近位尿細管細胞に対する直接障害作用を持つが、急性尿細管壊死の危険性はシスプラチンよりも低く、むしろファンconi症候群の報告が多い。メトトレキサートの構造的アナログである

表 Onco-Nephrology で取り組むべき項目

1. がん患者の急性腎障害
2. がん患者における慢性腎臓病 (CKD)
3. 固形腫瘍や血液悪性腫瘍でみられる糸球体疾患
4. 化学療法に使用される薬物の腎毒性
5. 生物学的がん治療と腎臓
6. 腎不全患者に対する合理的な化学療法薬投与方法
7. がん患者の電解質異常
8. 腫瘍崩壊症候群
9. 腎細胞がんの外科的・内科的管理
10. 腎細胞がんと慢性腎臓病
11. 造血幹細胞移植後の腎疾患
12. 放射線腎症
13. 異常蛋白血症と腎疾患
14. アミロイドーシス
15. がん患者における閉塞性腎疾患
16. 腎移植患者のがん
17. がん・緩和ケアと急性腎障害：透析を推奨するかどうかという難しい決断

(文献 11 の目次より引用、一部改変)

ペメトレキセドによる腎性尿崩症や尿細管性アシドーシスも報告されている。

血管障害としては、血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor : VEGF)シグナル伝達経路を標的とした治療薬による血栓性微小血管症(thrombotic microangiopathy : TMA)がその代表であろう。ベバシズマブ投与により 3.5g/日以上の蛋白尿を呈する例は 2.2% に達するという報告もある¹⁾。多くの固形がんで使用されている核酸アナログのゲムシタピンにも TMA の報告がある。頻度は 0.5% 程度と低いものの、透析が必要になるほどの末期腎不全まで進展する例が存在することが特徴である。

どのような薬剤で TMA が生じようと、腎機能低下が重

篤、あるいは進行性の場合、薬剤中止が原則である。新鮮凍結血漿(fresh frozen plasma : FFP)投与や血漿交換の有益性は証明されず、「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2016」¹⁰⁾でも、「行わないことを弱く推奨する」とされている。

糸球体障害としては、インターフェロン治療による巣状糸球体硬化症が代表的である。尿細管間質性腎炎は、抗がん薬の有害事象としては比較的稀であったが、近年、CTLA-4抗体(イピリマブ)やPD-1抗体(ニボルマブ)による急性尿細管間質性腎炎が報告された²⁾。結晶性腎障害をきたす代表的薬剤はメトトレキサートである。

このように病態や機序は明らかにされつつあるが、実際の投与については不明な点も多く、2016年ようやく、「がん薬物療法時の腎障害ガイドライン 2016」が刊行された。そこで、今回は、このガイドラインの作成委員長でもある順天堂大学堀江重郎先生に「抗がん薬による腎障害」の解説をお願いした。

がんと電解質異常

がんに合併する電解質異常は、多くの場合、是正されるまで悪性腫瘍の治療が制限されるため、原因究明と治療は重要である。

低ナトリウム血症はがん患者において最もよく発症する電解質異常である³⁾。原因としては抗利尿ホルモン不適合分泌症候群が最も多く、頭頸部がんの3%、肺小細胞がんの15～30%に合併するという報告もある⁴⁾。

低カリウム血症もがん患者の12%に合併する。急性骨髄性白血病(acute myelogenous leukemia : AML)、特に、M4もしくはM5の経過中に重症の低カリウム血症がみられるという報告がある⁵⁾。低カリウム血症に加え、低ナトリウム血症、低カルシウム血症、低リン血症、低マグネシウム血症、アニオンギャップ非開大性代謝性アシドーシスなどの異常を合併する場合には広範囲の尿細管障害が示唆されるが、そのメカニズムは血中や尿中ライソゾーム増加に起因する尿細管障害と考えられている。

高カルシウム血症はがん患者の約30%に合併する。一般的なものには腫瘍が産生する副甲状腺ホルモン関連蛋白(PTHrP)による高カルシウム血症で、肺、頸部、食道の扁平上皮がんだけでなく、特定のリンパ腫、腎細胞がん、乳がん、前立腺がん、卵巣がんなどの腺がんでも報告がある。腫瘍の骨転移による高カルシウム血症は、乳がんや肺がんの骨転移だけでなく多発性骨髄腫患者でもみられる。ま

た、ホジキンリンパ腫や非ホジキンリンパ腫にみられるような、腫瘍自体によるビタミンDの活性化も高カルシウム血症の原因になる。

腫瘍崩壊症候群(tumor lysis syndrome : TLS)は、腫瘍細胞の急激な崩壊に伴い、細胞内成分が血中へ急激に放出することで生じる一連の多臓器障害をいう。腫瘍量が多く、ターンオーバーが速い場合に発症しやすい。ある種のリンパ腫や小児の急性リンパ性白血病などの高リスク群では20～50%に及ぶとされる。正常のホメオスタシスの制御を越えて核酸、蛋白、P、Kが放出されることで高尿酸血症、高リン血症、低カルシウム血症をきたす。

TLSの治療法としては、輸液投与やアロプリノール投与が代表的である。TLS発症リスクが高い場合にはラスブリカーゼ(ヒト組換え型ウリカーゼ)の予防投与も推奨されている。

腎泌尿器系腫瘍と腎障害

「腫瘍自体による尿路閉塞や腫瘍随伴症候群による腎不全」、「外科的手術による腎機能低下」などが話題に上がる。今回は、これらについて詳細に現状と問題点を説明していただいた。そのなかで、外科的切除による腎機能低下が注目される背景¹³⁾には、検診などで発見される小径腎がんの増加がある。これまでは、このような小径腎がんに対しても根治的腎摘出術を施行していた。しかし、腎がん患者は診断された時点ですでに26%がeGFR<60 mL/分であるという報告から、腎機能温存という面で腎部分切除術が施行されるようになってきている。実際、腎がん診療ガイドライン 2011でも、腫瘍径4 cm以下の腎がん患者では腎部分切除術が推奨されている。治療効果についても、腫瘍径4 cm以下の腎がん症例では、腎部分切除術と根治的腎摘出術とでは、5年がん特異的生存率、再発率は同等であったという観察研究も存在する。ただし、ランダム化前向き試験(EORTC試験)では、eGFR<60 mL/分となるリスクは腎部分切除群のほうが有意に低かったものの、全生存期間については両群で有意差を認めなかった⁶⁾。このことから、腎がん患者においては慢性腎臓病(CKD)進展と死亡のリスクが異なる可能性が示唆されるが、詳細はまだ不明である。

透析患者と悪性腫瘍

米国、ヨーロッパ、オーストラリア、ニュージーランドの透析患者を対象とした大規模コホート研究によると、標

準化罹患比は1.18と一般母集団より高いという結果であった。部位別では、腎臓(3.6倍)、膀胱(1.5倍)が多く、肺、大腸、前立腺、乳腺、胃の腫瘍は変化がなかった⁷⁾。このように、種類によって異なるが、透析患者のがんリスクは全体としては上昇するという結果であった。

では、透析患者で積極的にがん検診を行うべきなのか？現時点では、その答えは明確ではないが、米国では透析患者のがん検診には懐疑的である。いわゆる“Choosing Wisely”(賢明な選択)として、「透析患者に対するがんスクリーニングは、症状がなく、予後が限定されている場合は施行すべきではない」とされている⁸⁾が、腎移植が少なく、透析患者の生命予後も異なるわが国でも同様の選択が賢明なのかはわが国独自の検討を必要とする。

透析患者では、治療法の選択にも注意を要する。それには、透析患者特有の問題、すなわち、心血管疾患の合併、易感染性、体液量や電解質の管理、貧血・創傷治癒の遅延などに加えて、一般がん患者と薬物動態が異なることを認識することが重要である。多くの抗がん薬では「腎不全時には投与量を減量する」とされているが、実際のところ、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、「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン2016」においても、腎機能の低下した患者への抗がん薬減量は「弱く推奨される」とどまっております¹²⁾、薬物動態や過去の投与例に基づき投与量が決定されているのが現状である。

腎不全でも通常量投与可能とされている薬剤であっても注意が必要であることを示唆する興味深い事例がある。われわれは、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⁹⁾。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。しかし、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。

がん診療とAKI

高齢者にはがん、CKDの罹患率が高い。高齢やCKDが

急性腎障害(AKI)の危険因子である以上、がん患者にAKIの発症率が増加するという報告が多いのは想像に難くない。がんによる直接的なAKIの原因としては、悪性リンパ腫の直接浸潤、多発性骨髄腫によるcast nephropathyなどがあげられる。薬物治療に関連したAKIも重要な問題である。さらに、がん患者の20～30%に合併するといわれている高カルシウム血症もAKIを起こしうる。その他、診断や治療評価に使用する造影剤に伴う腎障害が病態に寄与することによりがん診療中のAKIが多くなると考えられている。

血液悪性腫瘍や抗がん薬による骨髄抑制を認めた患者では敗血症の合併頻度が高く、敗血症性AKIはきわめて予後が悪い。造血幹細胞移植後のAKIは特徴的で、その病態は、発症時期によって大きく2つに分かれる。移植後30日以内では、通常のAKIに加えて化学療法によるAKIやTLS、ならびに肝腎症候群に類似した病態を呈する肝類洞症候群があげられる。移植後晩期(移植後3カ月以降)では、主に先述のTMAやカルシニューリン阻害薬によるAKIが主体となる。

一度AKIを発症すると、多くの抗がん薬においては投与量調整が必要となるといったように、がん患者のAKIはその後の治療の妨げになることも指摘されている。

おわりに

Onco-Nephrologyの分野は、未解決な問題が多く山積しており、OncologistとNephrologistが共通意識をもって協力する必要がある。さらに、今回取り上げなかったテーマではあるが、がんを扱ううえで、「人生の最終段階の医療」と「透析医療」をどのように両立させるかという問題に対しては、さらに多様な職種がチームとなって対応することが不可欠となる。今後の発展が望まれる。

利益相反自己申告：

柳田素子・松原 雄

講演料：協和発酵キリン、日本ベーリンガーインゲルハイム
研究費・助成金：田辺三菱製薬

奨学(奨励)寄付：アステラス製薬、協和発酵キリン、武田薬品工業、田辺三菱製薬、第一三共、中外製薬、バクスター、扶桑薬品工業、富士薬品

文献

1. Wu S, Kim C, Baer L, Zhu X. Bevacizumab increases risk for

- severe proteinuria in cancer patients. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 (8) : 1381–1389.
2. Belliere J, Meyer N, Mazieres J, et al. Acute interstitial nephritis related to immune checkpoint inhibitors. *Br J Cancer* 2016 ; 115 (12) : 1457–1461.
 3. Berghmans T, Paesmans M, Body JJ. A prospective study on hyponatraemia in medical cancer patients: epidemiology, aetiology and differential diagnosis. *Support Care Cancer* 2000 ; 8 (3) : 192–197.
 4. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Electrolyte disturbances and acute kidney injury in patients with cancer. *Semin Nephrol* 2010 ; 30(6) : 534–547.
 5. Lahoti A, Kantarjian H, Salahudeen AK, et al. Predictors and outcome of acute kidney injury in patients with acute myelogenous leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2010 ; 116(17) : 4063–4068.
 6. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011 ; 59(4) : 543–552.
 7. 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.
 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. 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.
 10. CQ16 : 抗がん薬による TMA に対して血漿交換は推奨されるか? , 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: ライフサイエンス出版, 2016 : 42–43.
 11. 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: MEDSi, 2017.
 12. 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: ライフサイエンス出版, 2016 : 15–17.
 13. 猪阪善隆. 腎泌尿器腫瘍に伴う腎障害. *臨床泌尿器科* 2015 ; 69(7) : 552–557.