

特集 : Onco-nephrology

腎泌尿器系腫瘍と腎障害

Renal dysfunction caused by urological cancer

松本一宏 大家基嗣

Kazuhiro MATSUMOTO and Mototsugu OYA

はじめに

泌尿器科系腫瘍には副腎、腎、尿管、膀胱、前立腺、尿道、陰茎、精巣など、さまざまな尿路および内分泌、男性生殖器の腫瘍が含まれる。特に尿路の腫瘍の場合、治療による腎機能障害の可能性や、逆に腎機能に応じた治療法選択の必要性にしばしば遭遇するため、常に腎機能のマネジメントを念頭においておかなければならない。それぞれの腫瘍が腎機能障害にかかわる要因としては、1)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、2)腎摘出術や腎部分切除術などの外科的手術による腎機能低下、3)化学療法や分子標的治療薬の副作用による腎機能障害、の3つがあげられる。

3)については「抗がん薬による腎障害」の稿へ譲りたい。本稿では、1)、2)について、各要因ごとのポイントや問題点、さらに対処法について包括的に言及していく。

尿路腫瘍に伴う腎後性腎不全

直接尿路を閉塞する可能性がある泌尿器科系腫瘍としては、腎盂癌、尿管癌、膀胱癌、前立腺癌、尿道癌があげられる。また、泌尿器科系腫瘍に限らずさまざまな腫瘍がリンパ節転移や腹膜播種をきたした場合、尿管狭窄を引き起こし間接的に尿路閉塞を生じることがある。ただし、両側の腎がもともと正常に機能していた場合には、一側の上部尿路が閉塞しても対側の腎により代償されるため、通常問題となるほどの腎機能低下は生じない。同時性両側性の腎盂癌や尿管癌は非常に稀であるため、これら上部尿路癌が腎不全の直接的原因となるのは、すでに腎機能低下をきた

している症例においてである。一方で膀胱頸部や尿道などの下部尿路が閉塞する状況では、両側水腎症をきたすことになる。よって、膀胱癌、前立腺癌、尿道癌による尿路閉塞は急性腎後性腎不全を引き起こす可能性があるが、通常、早期癌で尿路閉塞をきたすことはなく、それらは非常に進行したものであることが多い。このような進行癌ではその後に化学療法が施行される状況が多いため、迅速に腎機能改善を図ることは抗がん治療上も必須である。腎後性腎不全は適切に治療すれば回復しうる病態であるので、不可逆性の腎機能障害が生じる前に可及的速やかに尿路閉塞の解除を試みる必要がある。

膀胱頸部や尿道の閉塞に対しては、尿道カテーテルを留置することができれば閉塞を解除できる。ただし、腫瘍による狭窄が強く尿道カテーテル挿入が困難な場合には、恥骨上に経皮的に膀胱瘻を設置する必要がある。閉塞部位からの出血や感染を伴っている場合も、病巣と直接コンタクトする尿道カテーテルよりも膀胱瘻のほうが好ましい。一方、尿管閉塞が問題となる場合には、尿管ステント(Double Jステント)を経尿道的に腎盂から膀胱まで留置する。こちらも狭窄が強い場合には、経皮的に直接腎盂にカテーテルを挿入して腎瘻を作製する必要がある。水腎症に対する尿管ステント留置は腎瘻と違い体内ステントであるため、患者のQOLは高い。しかし、一般的には標準的なポリウレタン製やシリコン製の尿管ステントは、悪性疾患の腫瘍による圧排に対しては尿流の維持が困難であり、結果的には腎瘻造設を要することが多い。近年、悪性腫瘍による尿管閉塞患者においてメタリック尿管ステントの有効性が報告されている¹⁾。現在使用可能な尿管ステントの種類はきわめて多彩であり、症例に応じたステントの選択が必要であるといえる。

閉塞解除後の腎後性腎不全回復期には、一般的に多尿と

なることが多い。腎不全の時期に体液量が過剰となり、そのために尿路閉塞が解除され腎機能が回復するのに伴い、蓄積された過剰体液が排泄されるため多尿となる。ただし、腎の濃縮力障害が生じることによる多尿の場合もありうるため、もし体液量が過度に減少するようであれば輸液による補正が必要である。尿路が完全に閉塞された場合、1週間以内に閉塞が解除されるとほぼ腎機能は元に戻るが、3カ月程度閉塞した場合は不可逆性の腎障害を生じるとされている²⁾。

腎細胞癌による二次性膜性腎症

膜性腎症は糸球体基底膜の肥厚を主病変とする糸球体腎炎で、ネフローゼ症候群を呈することが多い。二次性膜性腎症の原因疾患として、昔から悪性腫瘍の存在が知られており、膜性腎症と診断された症例には悪性腫瘍のスクリーニングが推奨されてきた。悪性腫瘍の合併頻度は健常成人と比較して約5倍高いと報告されており³⁾、肺癌や消化器癌などの固形癌、および悪性リンパ腫に随伴する膜性腎症が多いとされている。一方泌尿器科系腫瘍においては、腎細胞癌に随伴するものが稀ながら知られている⁴⁾。その発症機序については、腫瘍抗原に対する抗体により形成された免疫複合体が糸球体基底膜上皮下に沈着することによるメカニズムが提唱されているが、まだ結論は出ていない³⁾。

これまで報告されてきた腎細胞癌に合併した膜性腎症症例では、その多くにおいて腎細胞癌の摘出によりネフローゼ症候群が軽快している³⁾。また、その後転移により膜性腎症が再燃した症例も報告されている⁵⁾。よって、可能な限り病巣を摘出することが悪性腫瘍およびネフローゼ症候群の両者に対する治療的意義でもありと考えられる。手術に際しては術後の合併症予防のために、術前アルブミン投与による低アルブミン血症の補正が重要であるとされている⁶⁾。

手術療法による腎機能低下

従来、腎細胞癌に対する標準的な治療法は根治的腎摘出術であった。腎摘出術によるその後の片腎の影響は少ないとこれまで考えられてきたが、腎移植ドナーにおいて非ドナーの健常人と比べ、15年後の末期腎不全発症のリスクが有意に高いことが近年報告された(1万人当たり30.8人 vs 3.9人)⁷⁾。一方、制がん効果の面でも、4 cm以下の腎細胞癌症例に対する腎部分切除術は根治的腎摘除術と同等であ

るとの報告が多く見受けられる⁸⁾。腎細胞癌発症と慢性腎臓病発症には共通した生活習慣病関連リスク因子があり、よく知られているものとしては、喫煙、肥満、高血圧、糖尿病が相当する⁹⁾。よって、腎癌患者では診断時点で腎機能が低下している症例が少なからずあり、手術により腎機能低下がより強く現われやすいものと推察される¹⁰⁾。各種画像診断の進歩、検診の普及により直径4 cm以下のT1a小径腎細胞癌の発見が増加している。将来的な慢性腎臓病予防という観点より、腎機能温存を目的とした腎部分切除術の必要性は急速に高まっていると考えられる。

腎部分切除術の際、腎機能の保持のためのポイントとしては、まず必要以上に正常組織を切り取らないことが大切である。術前画像検査および術中超音波検査にて、切除ラインの想定を十分に検討する必要がある。次に、術式上可能であれば阻血時にスラッシュアイスや冷水を用い腎を十分に冷却することである。一方、温阻血が止むを得ない術式においては、阻血時間に十分注意する必要がある。部分切除時の温阻血時間が20~30分を超えると、将来的な高度腎障害のリスクが2倍以上となることが知られている¹¹⁾。特にベースラインの腎機能が悪い患者や単腎患者に対しては、無阻血法、選択的腎動脈クランプ法、Early declamping法など術式の工夫を考慮すべきであろう。また、単腎に発生した*in vivo*での部分切除が困難と考えられる大きな腎細胞癌に対しては、自家腎移植(ベンチサージェリー)も適応となる。近年、ロボット支援下手術の普及により腎実質の切断や縫合精度の向上、および時間短縮が可能となっている。従来であればサイズが大きい腫瘍、腎実質に埋没している腫瘍、腎門部の腫瘍などは部分切除が困難であったが、デバイスの進化に伴い適応が拡大しつつあるといえる。

両側性腎細胞癌の制御

家族性の腎細胞癌は稀であり、その頻度は腎細胞癌全体の3~5%といわれている¹²⁾。家族性腎細胞癌のうちで最も頻度が高いものはvon Hippel Lindau (VHL)病であるが、その他Birt-Hogg-Dubé (BHD)症候群、遺伝性乳頭状腎細胞癌(HPRC)、遺伝性平滑筋腫症腎細胞癌症候群(HLRCC)、コハク酸脱水素酵素(SDH)欠失腎細胞癌などが存在する¹³⁾。通常の腎細胞癌の大部分は孤発性に発症するが、これら家族性腎細胞癌症例では両側性、多発性あるいは異時に腫瘍が発生することが多く、発症年齢が低いという特徴がある。よってその治療戦略は、生涯にわたっての制がん効果

と腎機能維持との両者を念頭におく必要がある。

外科的治療を行う場合の目標は、病変の完全な切除とともに、残腎機能を最大限温存することである。次に考慮すべきことは、治療回数や合併症を最小限に抑えることである。術式は根治的腎摘出術ではなく可能な限り腫瘍核出術を行い、正常腎実質へのダメージを最小限にするよう気をつける必要がある。術中腎被膜を十分露出させ、微小な腫瘍をくまなく発見するように心がける。また術中超音波検査も用い、小径腫瘍や前癌病変の可能性のある複雑性嚢胞を認める場合には、同時に切除する。将来の再手術の際の癒着予防のため、腎門部の剥離は最低限にとどめておくほうがよい¹²⁾。一般的に VHL 病に発生する淡明細胞型腎細胞癌は、低悪性度で増大速度も遅く、3 cm 未満の腫瘍では転移をきたす頻度が非常に低い。よって VHL 病患者においては、手術を行うタイミングは腫瘍径が 3 cm を超えた時点で行う「3 cm ルール」が用いられることが多い¹⁴⁾。手術を重ねるごとに腎周囲の癒着は強固となり、手術による合併症が起きやすくなる。よって、週間リスクが高いと予想される症例においては、凍結療法¹⁵⁾やラジオ波焼灼術¹⁶⁾も有用な治療選択肢となり、症例によっては経皮的に CT や MRI ガイド下にも施行可能である。

腎盂尿管癌に対する腎温存療法

尿路上皮癌は一般的に腫瘍の特性として時間的・空間的に多発することが知られているものの、両側性腎盂尿管癌の発生頻度は 1~2% と決して多くはない¹⁷⁾。腎盂尿管癌の根治をめざす標準治療としては両側の尿管全摘も当然選択肢となりうるが、実臨床両側の尿管全摘が行われることは透析導入のデメリットを考慮し少ない。

尿管癌に対する腎温存手術の方法としては、まず尿管部分切除術があげられる。特に尿管下部 1/3 に位置する表在性の低悪性度癌では、尿管部分切除と膀胱部分切除、尿管膀胱新吻合を行うことで腎温存手術が可能になる。しかしながら、尿管部分切除は患側上部尿路への再発の危険性が高いことを十分認識しておく必要がある。また中上部尿管癌に対し部分切除を行う場合、尿管尿管吻合可能切除長は 3~4 cm であり、断端マージンを考慮すると 2 cm 程度の腫瘍にしか施行できないことを留意しなければならない¹⁸⁾。近年、尿管鏡の細径化およびレーザーファイバーの柔軟性が増したことにより、腎盂癌および尿管癌に経尿道的にアプローチし、ホルミウム・ヤグレーザーを用い内視鏡にて切除することが可能となっている¹⁹⁾。尿管部分切除と同様

に表在性で低悪性度の腫瘍が適応となるが、局所再発率が高いため定期的な尿管鏡による経過観察が必要である。フォローアップにおける患者の負担はあるものの、腎温存により享受できるメリットも大きいものと考えられる。また腎瘻や尿管ステントを留置し、上部尿路への BCG や抗がん薬注入療法が行われることもある²⁰⁾。適切な投与量や投与回数はまだ検討の余地を残しているものの、特に carcinoma *in situ* (CIS) 症例において比較的良好な成績が報告されている。ただし、これら腎盂尿管癌に対する腎温存治療の対象はすべて表在癌に限られており、浸潤癌に対する有効な腎温存の手法はいまだ存在しない。

おわりに

がん患者における腎機能障害は、随伴する合併症や QOL 低下など一般的なリスクだけではなく、その後の薬物治療の可否にまで影響するため、がん特異的予後にも関連する重要な問題である。特に泌尿器科系腫瘍においては、その解剖学的部位がゆえに腫瘍と腎障害との関連は多岐にわたり、治療経過において複雑に絡み合うことになる。腫瘍による直接的な要因、逆に手術および薬物を含めた治療に伴う要因どちらも存在しうる。よって泌尿器科系腫瘍の治療に際しては、患者要因、がんの悪性度、病期、治療選択肢などさまざまな因子を十分考慮し、腫瘍の制御と腎機能温存とのバランスを保つことが求められる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. 前田雄司, ほか. 腫瘍性尿管閉塞に対する全長型金属尿管ステントの治療成績. *Jpn J Endourol* 2010; 23: 244-249.
2. 高市憲明. 腎後性腎不全回復期の輸液. *総合臨牀* 2009; 58: 182.
3. 吉本宗平, ほか. 腎細胞癌により 2 次性膜性腎症を発症したと思われるネフローゼ症候群の 1 例. *J Nara Medical Association* 2005; 56: 261.
4. Alpers CE, et al. Neoplasia and glomerular injury. *Kidney Int* 1986; 30: 465-473.
5. Togawa A, et al. Membranous glomerulonephritis associated with renal cell carcinoma: failure to detect a nephritogenic tumor antigen. *Nephron* 2002; 90: 219-221.
6. 野瀬陽平, ほか. 胃癌の切除により膜性腎症が改善した 1 例. *癌と化学療法* 2015; 42: 1977-1979.
7. Muzaale AD, et al. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *JAMA* 2014; 311: 579-586.

8. 猪阪善隆. 腎泌尿器系腫瘍に伴う腎障害. 臨泌 2015 ; 69 : 552-557.
9. 松本一宏, ほか. 疾患別からみた生活習慣とがん 腎がん. 成人病と生活習慣病 2015 ; 45 : 1289-1294.
10. Huang WC, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006 ; 7 : 735-740.
11. Thompson RH, et al. Comparison of warm ischemia versus no ischemia during partial nephrectomy on a solitary kidney. *Eur Urol* 2010 ; 58 : 331-336.
12. 逢坂公人, ほか. 家族性腎癌に対する手術治療. 臨泌 2016 ; 70 : 565.
13. 執印太郎, ほか. 遺伝性腎細胞癌における最近の知見. 泌尿器外科 2004 ; 17 : 985.
14. Duffey BG, et al. The relationship between renal tumor size and metastases in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Urol* 2004 ; 172 : 63-65.
15. 坂東重浩, ほか. 小径腎腫瘍に対する経皮的凍結療法の治療成績. *Jpn J Endourol* 2016 ; 29 : 131-136.
16. 浅野友彦. 経皮的ラジオ波焼灼術. 臨泌 2016 ; 70(5) : 366-370.
17. 篠森健介, ほか. 腎保存手術を施行した両側性同時性尿管腫瘍. 臨泌 2006 ; 60 : 759-761.
18. 雑賀隆史. 尿管腫瘍に対する尿管部分切除術. 臨泌 2010 ; 64 : 23-29.
19. 麦谷壮一. 腎盂尿管癌に対する経尿道的内視鏡的治療の適応と実際. 泌尿器外科 2016 ; 29 : 461-468.
20. Giannarini G, et al. Antegrade perfusion with bacillus Calmette-Guérin in patients with non-muscleinvasive urothelial carcinoma of the upper urinary tract: who may benefit? *Eur Urol* 2011 ; 60 : 955-960.