

特集 : Onco-nephrology

透析患者と悪性腫瘍

Cancer in patients undergoing chronic renal replacement therapy

根 木 茂 雄 大 矢 昌 樹 美 馬 亨 重 松 隆

Shigeo NEGI, Masaki OHYA, Toru MIMA, and Takashi SHIGEMATSU

はじめに

わが国の透析患者は日本透析医学会の統計調査によると2015年12月末で324,986人で、以前に比べると増加の程度は減少しているものの、いまだ年々増加しているのが現状である¹⁾。透析患者の死因としては心不全が最も多く(26.0%)、次いで感染症(22.0%)、悪性腫瘍(9.3%)、脳血管障害(6.6%)、心筋梗塞(4.3%)となる。これは、日本人の死因の1位が悪性腫瘍(28.7%) (2015年厚生労働省による人口動態統計月報年報)(表)、2位が心疾患(15.2%)、3位が肺炎(9.4%)、4位が脳血管障害(8.7%)であるのと大きく異なる。また、一般人口では悪性腫瘍による死亡が年々増加傾向であるのに対して、透析患者では近年約9%と横ばいである。透析患者においては悪性腫瘍の発症が一般人口より多いといわれているものの、大規模な研究はこれまでそれほど多くはない。本稿では、透析患者における悪性腫瘍に関して一般人口と対比しながら概説する。

透析患者の悪性腫瘍発症と発症部位

2015年の厚生労働省による人口動態統計月報年報によると、わが国全体の悪性腫瘍の部位別の死亡率は以下の通りある。男性では1位が肺癌、2位が胃癌、3位が大腸癌、4位が肝臓癌となり、女性では1位が大腸癌、2位が肺癌、3位が胃癌、4位が乳癌、5位肝臓癌、6位が子宮癌となる。肺癌、大腸癌は男女とも近年増加傾向にある。

1. 透析患者における悪性腫瘍の頻度：透析患者では悪性腫瘍は多いのか

移植患者においては悪性腫瘍の頻度が高いこと^{2,3)}はよ

表 わが国の一般人口と透析患者の死亡原因

	一般人口		透析患者	
	原因	頻度(%)	原因	頻度(%)
1	悪性腫瘍	28.7	心不全	26.0
2	心疾患	15.2	感染症	22.0
3	肺炎	9.4	悪性腫瘍	9.3
4	脳血管障害	8.7	脳血管障害	6.6
5	老衰	6.6	心筋梗塞	4.3
6	不慮の事故	3.0		
7	腎不全	1.9		
8	自殺	1.8		
9	大動脈瘤および解離	1.3		
10	慢性閉塞性肺疾患	1.2		

く知られているが、透析患者でも一般人口と比較して発症頻度が高いとする報告が多いが、そうでない報告^{4,5)}もある。大規模な前向き疫学研究が存在しないため正確な頻度は不明であり、悪性腫瘍の発症頻度については国により異なっているのが現状である。Marpleらは透析患者における悪性腫瘍に関して15の臨床研究のメタ解析を施行し、10の研究においては透析患者(n=72,484)では一般人口に比し悪性腫瘍発症の相対危険度は平均7.6と高かったが、残りの5つの研究(n=35,407)では、相対危険度0.98と高くなかったとしている⁶⁾。透析患者において悪性腫瘍の発生頻度は2.3~9.48%であるが^{7~11)}、透析患者の悪性腫瘍が一般人口と比較して多いかどうかは標準化罹患比(standardized incidence ratio : SIR)で評価される。わが国の透析患者には消化器系悪性腫瘍の頻度が高いとされるが、831,804例の透析患者を平均2.5年追跡調査したMaisonneuveらの報

告によると、消化器系悪性腫瘍の SIR は欧州が 0.9、米国、豪州が 1.2 とそれほど高くなかった⁸⁾。SIR が高いのは、欧州では甲状腺癌やその他内分泌系癌(1.9)、舌癌(2.0)、腎癌(3.3)、多発性骨髄腫(3.7)、米国では甲状腺癌やその他内分泌系癌(2.4)、子宮頸癌(2.5)、腎癌(3.7)、多発性骨髄腫(5.2)であった。豪州はホジキン病(4.7)、膀胱癌(4.8)、甲状腺癌やその他内分泌系癌(5.9)、腎癌(9.9)が高く、欧米や豪州でも透析患者における悪性腫瘍の好発部位は異なっていた。アジア諸国では、SIR による検討はないが、韓国、台湾においても透析患者の悪性腫瘍に関して報告されている^{7,10)}。韓国では 4,562 例の透析患者のうち、悪性腫瘍は 106 例(2.3%)に認められており、部位別では肝臓癌が最多(n=20, 18.9%)で、次いで大腸癌(n=16, 15.1%)、胃癌(n=13, 12.3%)、腎癌(n=12, 11.3%)であった⁷⁾。また、台湾の大規模な透析導入患者(n=40,833)の検討では、2,352 例(5.8%)に悪性腫瘍が発症しており、男性では肝癌(20.6%)が最も多く、膀胱癌(16.9%)、腎癌(11.6%)、大腸癌(10.8%)となり、女性では膀胱癌(25.6%)が最多で、腎癌(16.3%)、乳癌(11.2%)、肝癌(9.6%)であった¹⁰⁾。男女合わせると、膀胱癌が最多(21.4%)となり、肝癌(14.8%)、腎癌(14.1%)、大腸癌(10.2%)となる。わが国では海津らの報告によれば、肝臓癌が最も SIR が高く(男性 5.8、女性 4.7)、次いで大腸癌(男性 4.7、女性 3.8)、胃癌(男性 2.5、女性 2.4)であった¹²⁾。

性別や年齢に関しても、報告によりさまざまで、台湾のコホート研究では若年(50 歳未満)、女性が透析患者における悪性腫瘍のリスクファクターで⁹⁾、最も多くの患者(n=831,804)を対象とした Maisonneuve らの報告によると、若年者(35 歳未満)において癌発症頻度が高かった(SIR: 3.68)⁸⁾。米国のコホート研究では、高齢者、男性が透析患者における悪性腫瘍の頻度が高かった。

2. 悪性腫瘍発症の好発時期は透析導入後いつ頃か

透析患者における悪性腫瘍の発症時期に関しては、導入期に多いという報告は認められるが、経年的に検討した大規模な研究は存在しない。日本透析医学会の 1987 年末の透析調査によると、消化器系悪性腫瘍は透析導入後 1 年未満の発生が 30.9% と最も多く、以後 5 年までは 10% 前後で推移し、6 年目以降は漸減する傾向にある¹³⁾。Inamomto らが 23,209 例の透析患者を後ろ向きに検討した結果、悪性腫瘍の頻度は透析導入後 6 カ月以内が最も高く、7～10 年ではむしろ低い傾向にあった¹⁴⁾。同様に九州・沖縄地区における透析患者の検討では、消化器系癌(胃癌、大腸癌、結腸癌、直腸癌)はいずれも透析導入時に高く、以後漸減傾向に

あった¹²⁾。しかしながら、台湾での検討では悪性腫瘍の発症は透析導入後平均 41.3 カ月で¹⁰⁾、韓国での検討では平均 75.2 カ月⁷⁾と海外では必ずしも導入直後に悪性腫瘍発症が多いとは限らない。

3. 透析患者において悪性腫瘍が多い原因は何か

透析患者において悪性腫瘍が多い原因ははっきり解明されていないが、可能性としては、①慢性炎症、②免疫力の低下¹⁵⁾、③栄養障害、④抗酸化能の低下、⑤発癌性物質の蓄積¹⁶⁾、⑥透析関連因子の関与¹⁷⁾、などが考えられている。

1) 透析患者における腎癌の場合

わが国でも透析患者において腎癌が多く、多嚢胞化萎縮腎(acquired cystic disease of the kidney: ACDK or acquired cystic kidney disease: ACKD)に腎癌が合併することは、後述する石川らの報告でよく知られている。ACDK は 1977 年に Dunnill らにより初めて提唱された概念で、彼らは長期透析患者 30 例剖検において 14 例に両側腎に嚢胞が多発していることを見出し、そのうち 6 例に腎癌が合併していた、と報告している¹⁸⁾。それ以後透析患者に ACDK(ACKD)の合併頻度が高いこと、ACDK に腎癌が好発することが知られるようになった。透析患者の腎癌に関しては、石川らが行った全国アンケート調査(1980 年から 2004 年まで 2 年ごとに計 12 回施行)が有名である。それによると腎癌は計 2,873 例で、男性 2,293 例、女性 574 例(不明 6 例)と、男性において女性の約 4 倍多く腎癌が認められた¹⁹⁾。腎癌患者の平均年齢は 55.5±11.5 歳で、一般人口より若年で、40 歳台にも多く認められるという特徴を有していた。また、平均透析期間は 126.9±84.9 カ月で、ACDK の合併率は 81.3% であった。透析期間に関しては 10 年以上の患者は 10 年未満に比し年間の発生率は約 4 倍増加していた。年齢、性別をマッチさせ、一般人口と透析患者の腎癌発症率(標準化発生比)を比較すると、2004 年度の調査では全体で 14.8、男性で 14.3、女性で 17.1 と女性透析患者のほうが腎癌の発症頻度は高くなってきていた。このように、透析患者に合併する腎癌のリスクファクターとしては、1)透析期間が 10 年以上、2)比較的若年男性、3)ACDK 合併、があげられる²⁰⁾。腎癌は症状が出現することは多くないため、診断には超音波検査(US)や CT スキャン(CT)などによるスクリーニングが有用となる。したがって、透析患者における腎癌の早期発見のためには US あるいは CT 施行が推奨され、特にハイリスク症例に対しては少なくとも年 1 回の施行が望ましい。

2) 透析患者における肝癌の場合

わが国の透析患者には消化器系の悪性腫瘍が多い。こう

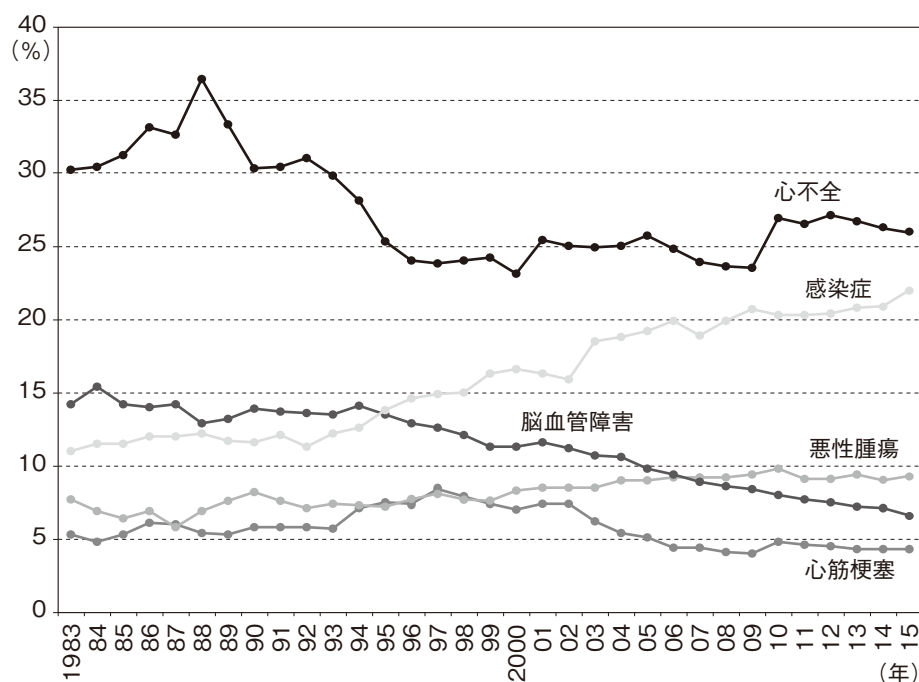


図 わが国における透析患者の死亡原因の推移

した消化器系癌(胃癌, 大腸癌, 結腸癌, 直腸癌)はいずれも透析導入時に多く, 潜在的に持っていた消化器系癌が、透析開始前の免疫抑制療法や免疫不全状態に加えて, 尿毒症による全身状態の悪化により進行し発見された場合も少なくないと予想される。そのなかでも, 肝臓癌が最も SIR が高く(男性 5.8, 女性 4.7), 透析患者は肝臓癌の強いハイリスク患者群といえる¹⁰⁾。

肝臓癌の最大の発症リスクは、HCV や HBV に代表される肝炎ウイルスの持続感染であることは広く認識されている^{21,22)}。世界最高レベルの死亡率の低さを誇っているわが国においても, 維持透析患者は HCV や HBV に代表される肝炎ウイルスの持続感染頻度の高い集団である。この理由の一つには, 透析患者への輸血の頻用があったことは間違いない。腎性貧血の画期的な治療法であるエリスロポエチン製剤(erythropoietin-receptor stimulating agents: ESAs)がわが国で上市されたのは, エポエチン α ならびにエポエチン β が最初で 1990 年の 4 月のことである。それに先立ち 2~3 年前から広く ESAs の臨床治験が行われていた。その頃から透析患者における腎性貧血の改善効果は著しく, 死因においても圧倒的であった心不全が頭打ちになったのみならず, 漸減傾向が定着するほどわが国の透析患者にはインパクトが大きかった(図)¹⁾。この間に輸血療法は激減した。筆者が医師となった 1980 年半ばには, 大半の透析患者が輸

血療法を受けていたと言っても過言でない状況であったが, 2017 年には大出血のエピソード以外は一般人口と大きく差がないほど輸血療法は激減している。一方, C 型肝炎ウイルスの存在が明らかでないままに, 透析患者は輸血を受け続けねばならない状況であったため, 長期透析患者においては HCV 感染の頻度は一般人口に比べて明らかに高い状況である。こうした HCV 抗体陽性の長期透析患者が, 現在においては肝臓癌の好発群となっている。現在では, HCV の存在とともに検査法や予防法も進歩し, 透析患者の HCV 感染新規発症は稀となった。さらにはリバビリンの使用が禁忌となっていた透析患者にも, 短期間で少ない負担で治療効果のきわめて高い経口療法薬が次々と開発され, 良好な成績が透析患者でも報告されている²³⁾。

今後は一般人口を追いかけるかたちで HCV 陽性患者数は激減し, 肝臓癌の発症も抑制されていくことが予想される。

透析患者における悪性腫瘍発見のための検査は必要か

1. スクリーニング検査は必要か

透析患者において悪性腫瘍の発生が多いこと, 悪性腫瘍を合併しても症状がないことが少なくないことを勘案すると, スクリーニング検査は有用であると考え。わが国で

は透析患者では消化器系の悪性腫瘍の頻度が高く、胃癌や大腸癌の早期発見のためには便潜血検査や上・下部消化管内視鏡が代表的なスクリーニング検査となる。上部消化管内視鏡は現在ではそれほど患者に負担をかけることなく施行できる点で年1回程度の施行が望ましいと思われる。一方、大腸癌のスクリーニング検査として下部消化管内視鏡は有用であるが、患者に対する負担が大きいことが問題となる。したがって、便潜血検査が陽性の場合には下部消化管内視鏡を施行することが推奨される。便潜血検査は侵襲がなく容易に施行できるため、スクリーニング検査としては少なくとも年1～2回の施行が望ましい。透析患者においては、便潜血検査は腸管粘膜の炎症に起因する粘膜からの出血、抗凝固薬の使用、尿毒症による血小板機能の低下などから偽陽性となりやすいことを考慮する必要がある。しかし、透析患者の大腸癌に対するスクリーニング検査は予後改善にはつながらないとの報告²⁴⁾もある。また、アメリカ腎臓学会では2012年に、平均余命が5年未満の透析患者に対する癌のスクリーニング検査は生存率改善にはつながらず²⁵⁾、費用対効果は高くないことから、「平均余命が短い透析患者で症状がないようであれば、悪性腫瘍に対する定期のスクリーニング検査は行わない」ことを推奨している²⁶⁾。しかしながら、わが国の透析患者は米国に比べて生命予後は圧倒的に良く²⁷⁾、悪性腫瘍に対する定期のスクリーニング検査は有効ではないだろうか。また、透析患者特有のACDKに合併する腎癌に関しては上述のごとく、年1回のUSやCTが推奨される。

2) 透析患者において腫瘍マーカーは役に立つか？

腫瘍マーカーも悪性腫瘍のスクリーニング検査として広く用いられている。しかしながら、透析患者では腫瘍マーカーは腎機能正常者と異なり高値を呈する症例もあり、判定には注意が必要である。健常者の基準値を用いて問題ないのはAFP(α -fetoprotein)、CA125、PSA(prostate specific antigen)などである。CEA(carcinoembryonic antigen)、CA19-9、SCC(squamous cell carcinoma)、NSE(neuron specific enolase)などは高値を呈することが多く、透析患者の新たな基準値が必要となる。

おわりに

腎移植患者に悪性腫瘍の頻度が高いことは知られているが、透析患者においてははっきりしないものの、明らかに頻度が高い悪性腫瘍もある。わが国では導入時期に多いとされており、透析患者では悪性腫瘍の合併も念頭に置いて

治療すべきである。

利益相反自己申告：

重松 隆；講演料(バイエル薬品、キッセイ薬品工業、中外製薬、協和発酵キリン、鳥居薬品)
奨学寄付金(アステラス製薬、協和発酵キリン、武田薬品工業、鳥居薬品)

文 献

1. 日本透析医学会統計調査委員会. 図説わが国の慢性透析の現況(2015年12月31日現在). 東京：日本透析医学会, 2016.
2. Zeier M, Hartschuh W, Wiesel M, Lehnert T, Ritz E. Malignancy after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39 : 1-12.
3. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MRE, van Leeuwen MT, Stewart JH, Law M, Chapman JR, Webster AC, Kaldor JM, Grulich AE. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA* 2006 ; 296 : 2823-2831.
4. Shebl FM, Warren JL, Eggers PW, Engels EA. Cancer risk among elderly persons with end-stage renal disease : a population-based case-control study. *BMC Nephrology* 2012 ; 13 : 65.
5. Kantor AF, Hoover RN, Kinien LJ, McMullan MR, Fraumeni JF Jr. Cancer in patients receiving long-term dialysis treatment. *Am J Epidemiol* 1987 ; 126 : 370-376.
6. Marple JT, MacDougall M. Development of malignancy in the end-stage renal disease patient. *Semin Nephrol* 1993 ; 13 : 306-314.
7. Lee JE, Han SH, Cho BC, Park JT, Yoo TH, Kim BS, Park HC, Kang SW, Lee HY, Han DS, Ha SK, Choi KH. Cancer in patients on chronic dialysis in Korea. *J Korean Med Sci* 2009 ; 24(Suppl 1) : S95-101.
8. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Stewart JH, Bucciante G, Lowenfels AB, Wolfe RA, Jones E, Disney AP, Briggs D, McCredie M, Boyle P. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease : an international collaborative study. *Lancet* 1999 ; 354 : 93-99.
9. Lin MY, Kuo MC, Hung CC, Wu WJ, Chen LT, Yu ML, Hsu CC, Lee CH, Chen HC, Hwang SJ. Association of dialysis with the risks of cancers. *PLoS One* 2015 ; 10(4) : e0122856.
10. Chien CC, Han MM, Chiu YH, Wang JJ, Chu CC, Hung CY, Sun YM, Yeh NC, Ho CH, Lin CC, Kao HY, Weng SF. Epidemiology of cancer in end-stage renal disease dialysis patients : a national cohort study in Taiwan. *J Cancer* 2017 ; 8 : 9-18.
11. Butler AM, Olshan AF, Kshirsagar AV, Edwards JK, Nielsen ME, Wheeler SB, Brookhart MA. Cancer incidence among US medicare ESRD patients receiving hemodialysis, 1996-2009. *Am J Kidney Dis* 2015 ; 65(5) : 763-772.
12. 海津嘉蔵. 維持透析患者における消化管悪性腫瘍の疫学. *臨床透析* 2006 ; 22 : 1123-1129.
13. 小高通夫. わが国の透析療法の現況(1988). *透析会誌* 1989 ; 22 : 221-304.

14. Inamoto H, Ozaki R, Matsuzaki T, Wakui M, Saruta T, Osawa A. Incidence and mortality pattern of malignancy and factors affecting the risk of malignancy in dialysis patient. *Nephron* 1991 ; 59 : 611-617.
15. Malachi T, Zevin D, Gafter U, Chagnac A, Slor H, Levi J. DNA repair and recovery of RNA synthesis in uremic patients. *Kidney Int* 1993 ; 44 : 385-389.
16. Yanagisawa H, Manabe S, Kanai Y, Wada O. Carcinogenic glutamic acid pyrolysis product in the dialysate of uremic patients treated by continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 1988 ; 30 : 73-78.
17. Akizawa T, Kinugasa E, Koshikawa S. Increased risk of malignancy and blood-membrane interactions in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1994 ; 9(Suppl 2) : 162-164.
18. Dunnill MS, Millard PR, Oliver D. Acquired cystic disease of the kidneys : a hazard of long-term intermittent maintenance haemodialysis. *J Clin Pathol* 1977 ; 30 : 868-877.
19. 石川 勲. 透析患者における腎癌の現況：2004 年度アンケート調査報告と1982 年度からのまとめ. *透析会誌* 2005 ; 38(11) : 1689-1700.
20. 石川 勲. 透析患者と腎癌－第 59 回日本透析医学会教育講演より－. *透析会誌* 2014 ; 47(10) : 589-598.
21. Edey M, Barraclough K, Johnson DW. Review article. Hepatitis B and dialysis. *Nephrology* 2000 ; 15 : 137-145.
22. Patel PR, Thompson ND, Kallen AJ, Arduino MJ. Epidemiology, surveillance, and prevention of hepatitis C virus infections in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 56 : 371-378.
23. Uojima H, Kobayashi S, Hidaka H, Matsumoto S, Ohtake T, Kinbara T, Oka M, Yamanouchi Y, Kunieda T, Yamanoue H, Kanemaru T, Tsutsumi K, Fujikawa T, Sung JH, Kako M. Virological response to daclatasvir and asunaprevir combination therapy for chronic hepatitis C virus genotype 1b infection in dialysis patients : a prospective, multicenter study. *Renal Replacement Therapy* 2017 ; 3 : 7.
24. Chertow GM, Paltiel AD, Owen WF Jr, Lazarus JM. Cost-effectiveness of cancer screening in end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 1996 ; 156 : 1345-1350.
25. Terret C, Castel-Kremer E, Albrand G, Droz JP. Effects of comorbidity on screening and early diagnosis of cancer in elderly people. *Lancet Oncol* 2009 ; 10 : 80-87.
26. Williams AW, Dwyer AC, Eddy AA, Fink JC, Jaber BL, Linas SL, Michael B, O'Hare AM, Schaefer HM, Trachtman H, Weiner DE, Falk AR ; American Society of Nephrology Quality, and Patient Safety Task Force. Critical and honest conversations : The evidence behind the "Choosing Wisely" campaign recommendations by the American Society of Nephrology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 17 : 1664-1672.
27. Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW, Akizawa T, Asano Y, Locatelli F, Bommer J, Cruz JM, Kerr PG, Mendelssohn DC, Held PJ, Port FK. Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004 ; 44 : 94-111.