

特集 : Onco-nephrology

# がん診療と急性腎障害

Acute kidney injury in cancer patients

宮本佳尚\*<sup>1</sup> 南学正臣\*<sup>1</sup> 土井研人\*<sup>2</sup>

Yoshihisa MIYAMOTO, Masaomi NANGAKU, and Kent DOI

## Onco-nephrology における急性腎障害

Onco-nephrology とは、腫瘍学(oncology)と腎臓病学(nephrology)を組み合わせた新たな概念であり、2つの学問領域がオーバーラップする病態に対する集学的なアプローチを指すものである<sup>1)</sup>。がん領域における治療法の進歩と生命予後の改善は、腎障害の合併頻度を上昇させ、腎疾患に対する理解と対応がより求められるようになった状況が背景に存在すると思われる。多岐にわたる onco-nephrology の領域のうち、急性腎障害(acute kidney injury : AKI)は臨床的にも問題となることが多く、生命予後との関連が強いことも注目されている。Abudayyeh らは onco-nephrology におけるいまだ研究が不十分な領域として、①がん患者における AKI を予防・最小化するアプローチの確立、②造血幹細胞移植後の BK ウイルス腎症、③血管閉塞性疾患の病態の解明と治療法の開発、④造血幹細胞移植後移植片対宿主病(graft versus host disease : GVHD)における尿蛋白・腎機能低下の意義、⑤抗がん薬腎毒性データベースの作成、⑥慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD)・末期腎不全(end-stage renal disease : ESRD)患者における抗がん薬の薬物動態、用量調整、⑦多発性骨髄腫、アミロイドーシスに関連した腎疾患、をあげているが<sup>2)</sup>、AKI はこれらの項目の多くとかかわりがあるといえるであろう。

AKI 発症のリスク因子として CKD は最大の要因の一つとされており、逆に AKI は CKD 進展リスクでも多くの疫学研究にて報告されている<sup>3)</sup>。また、AKI, CKD いずれにおいても高齢がリスク因子として重要である。米国では 2020 年までにがん生存者の 60% 以上が 65 歳以上になると予測されている<sup>4)</sup>。フランスでの IRMA (The Renal

Insufficiency and Anticancer Medications) 研究では、がん患者全体の 12% が eGFR 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満、すなわち CKD ステージ 3~5 であったことを報告している<sup>5)</sup>。以上のように、がん患者の高齢化と CKD 罹患率は確実に上昇していると思われる。高齢かつ CKD を合併したがん患者は AKI のハイリスクであり、侵襲度の高いがん治療を受けた場合には高率に AKI を発症するであろうし、たとえ生存退院をなしえても CKD がその後に発症・進展すると予想される。すなわち、がん診療において AKI と CKD は悪循環を形成しうするため、ここからの脱却は更なる予後改善のためには必要不可欠であるともいえる(図 1)。

造血幹細胞移植は血液悪性腫瘍に対する根治的治療の一つであるが、侵襲度の高い治療であるため合併症としての AKI の頻度が 60% 程度と非常に高い<sup>6)</sup>。Ellis らのシステマティック・レビューでは、造血幹細胞移植を受けた患者の 16.6% が CKD に進展し、移植後 24 カ月後には eGFR が平均 24.5 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 低下すると報告されている<sup>7)</sup>。造血幹

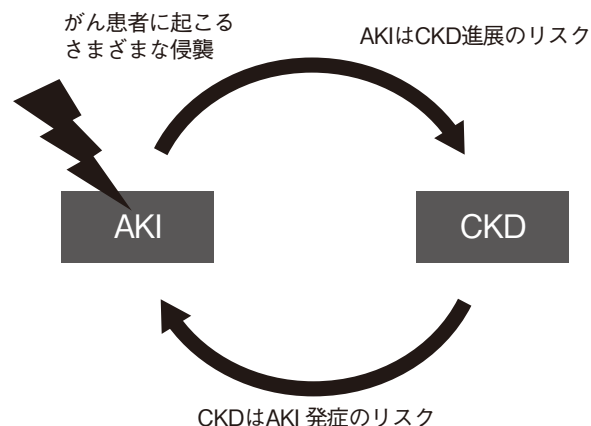


図 1 がん診療における AKI と CKD の相互作用

\*<sup>1</sup> 東京大学医学部腎臓・内分泌内科, \*<sup>2</sup> 同 救急部・集中治療部

細胞移植に特有の要素である GVHD、長期のシクロスポリン使用のほか、AKI が CKD 進展のリスクとして指摘されており、図 1 に示した臨床経過が数多く観察される。

### がん患者における AKI の疫学

がん患者における AKI の頻度、重症度は、がんの種類、ステージ、治療レジメン、合併疾患によって異なる。デンマークにおけるがん患者 37,267 例のデータベースを基にした疫学研究では、AKI の発症率は 1 年間で 17.5%、5 年間で 27% であった<sup>8)</sup>。一般人口を対象とした調査では、AKI 発症率が年間約 1,000 人に 1 人とされていることと比較しても、がん患者における AKI 発症率は有意に高いと推察される<sup>9,10)</sup>。さらに、このデンマークからの報告においては、AKI を発症した 9,613 例のうち、146 例が AKI 発症 30～90 日の間に透析治療を必要とし、これはがん患者 1,000 例当たり約 4 例に該当する。透析を要する AKI (dialysis-requiring AKI : AKI-D) の頻度が、一般人口では 100 万人・年当たり 200～500 人程度(2007～2009 年の米国<sup>11)</sup>、2012～2013 年の英国<sup>12)</sup>)であることを考慮すると、がん患者においては AKI-D も高頻度である。がん種別では、腎癌、多発性骨髄腫、肝臓癌において AKI 発症率が高く、それぞれ年間 44.0%、33.0%、31.8% であった。米国 MD アンダーソンがんセンターに入院した 3,558 例のがん患者を対象とした疫学研究<sup>13)</sup>では、患者全体の 12% が AKI を発症した。婦人科、造血幹細胞移植、白血病、一般内科病棟での AKI 発症率が高く、それぞれ 33%、22%、19%、23% であった。全体の 4% が血液透析を必要とし、うち白血病が 59%、リンパ腫が 21%、固形癌が 20% であった。透析を要した病態として、敗血症性ショックが 40%、腫瘍崩壊症候群が 10% であり、31% が化学療法中であった。これら 2 つの研究から、血液悪性腫瘍における AKI の頻度の高さがうかがえる<sup>14)</sup>。

AKI が生命予後を悪化させる因子であることについても多くの検討がなされている。急性骨髄性白血病、高リスク群の骨髄異形成症候群の患者で寛解導入療法を受けた患者を対象とした疫学研究では、36% が AKI を発症し、AKI を発症しなかった患者での 8 週間後死亡率が 3.8% であったのに対し、AKI 発症患者では 13.6%、腎代替療法(renal replacement therapy : RRT)を必要とした患者では 61.7% であった<sup>15)</sup>。一方、ICU 入室し RRT を必要とする AKI を発症したがん患者(急性白血病 35.1%、非ホジキンリンパ腫 31.9%、多発性骨髄腫 10.7%)の院内死亡率、6 カ月後死亡

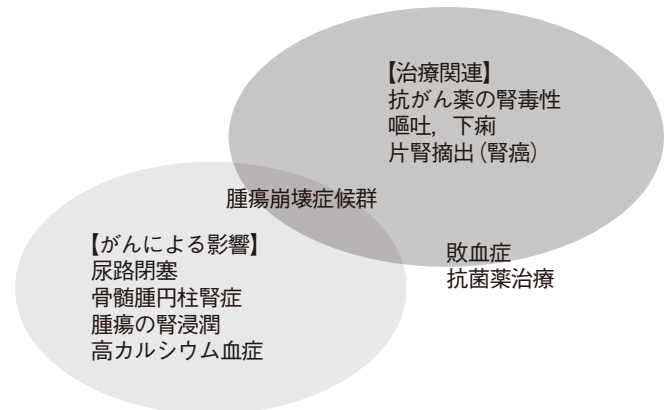


図 2 がん診療における AKI 発症要因

率は、同等の重症度である非がん ICU 患者と比較して変わらなかったとする報告<sup>16)</sup>もある。この報告は、たとえ担癌患者が AKI-D を発症しても積極的な治療で非がん患者と同等の治療効果を得られることを示唆している。

### がん患者における AKI の病態生理

がん治療中に発症する AKI の原因は多岐にわたるが、十分な病歴聴取、身体診察、尿検査、画像診断から、腎前性、腎性、腎後性と原因の鑑別を進める点は非がん患者の場合と同様である<sup>10)</sup>。がん由来する直接的な腎障害として、腎への腫瘍細胞浸潤、腫瘍による尿路閉塞、尿細管障害を伴うリゾチーム尿(白血病)、高カルシウム血症、悪性腫瘍に伴う糸球体障害(傍悪性腫瘍症候群)などが考えられる。治療に関連した腎障害としては、抗がん薬の薬物毒性(尿細管上皮細胞障害など)、腫瘍崩壊症候群、薬物による尿細管閉塞(メトトレキサート)、その他の要因による腎障害としては、血管内脱水、敗血症、造影剤腎症、NSAIDs や抗菌薬に伴う薬剤性腎障害をあげることができる。ただし、実際の臨床ではこれらが複合的に病態に寄与していることが多い<sup>17)</sup>(図 2)。

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 はきわめて予後の悪い病態である。敗血症性 AKI の病態は複雑であり、腎灌流圧の低下、糸球体内皮細胞障害、腎間質への炎症細胞の浸潤、糸球体内血栓、壊死細胞やデブリスによる尿細管閉塞などいくつかの要因が組み合わされて生じると考えられている<sup>18)</sup>。強い免疫抑制下に生じた敗血症は治療抵抗性であり AKI からの回復は困難なことが多く、先に述べた AKI-D の発症率も高い。Angus らの重症敗血症を対象とし

た疫学研究では、6例に1例が悪性腫瘍を合併しており、非悪性腫瘍患者と比較して死亡率が有意に高かった<sup>19)</sup>。また、Williamsらの大規模データベース研究では、がん患者1,000例・年当たり重症敗血症が16.4例発症したと報告されている<sup>20)</sup>。

### 多発性骨髄腫と AKI

多発性骨髄腫は AKI を高率に合併することで知られている<sup>21)</sup>。多発性骨髄腫では、骨髄腫細胞が単クローン性免疫グロブリンおよび遊離軽鎖といったいわば「内因性腎毒性物質」を過剰産生する点がユニークである。単クローン性免疫グロブリン・遊離軽鎖が、①糸球体に沈着する (glomerulopathy), ②近位尿細管で取り込まれて尿細管障害を起こす (proximal tubulopathy), ③Tamm-Horsfall 蛋白と結合し尿細管内で析出・閉塞する (骨髄腫円柱腎症, myeloma cast nephropathy : MCN), といった多彩な表現型をとる。AKIの原因としてはMCNが最も多いとされる。MCNの診断としては、血清・尿中電気泳動でのMピーク、血清の遊離軽鎖の高値、アルブミン尿が2 g/日以下で多くは診断されうるが、診断が不確かな場合は腎生検を施行すべきである<sup>22)</sup>。MCNに対しては、脱水の回避、高カルシウム血症の是正、多発性骨髄腫そのものの治療を行う。ボルテゾミブをはじめとした“Novel agents”と称される新規多発性骨髄腫治療薬の出現により予後の改善、およびESRD進展の低下が得られており<sup>23)</sup>、早期治療がさらに重要となっている。

MCNによるAKIの治療として、Novel agentsを含むレジメンによる原病の治療で「内因性腎毒性物質」の産生を減らすのみでなく、透析によりそれを除去するという発想の治療として、膜孔の大きいHigh-cut off透析膜を使用した血液透析がある。膜孔を大きくすることで、分子量が20～50 kDaの遊離L鎖の除去を試みたものである。現在MCNによるAKI-Dに対し、High-cut off膜を使用した透析が有効かを検討する2つの臨床介入研究<sup>24, 25)</sup>がヨーロッパで施行されており、その結果が待たれる。

### がん治療における AKI は薬物治療を妨げる

AKIを発症する(=腎機能が急激に低下する)と、腎排泄性の抗がん薬においては投与量調整が必要となる。多くの抗がん薬は腎機能に応じた用量調整法が確立しておらず、不十分な投与量では治療効果が期待できず、過量投与となると骨髄抑制など全身性の毒性を呈するというジレンマに

陥る。AKI-Dの場合には血液浄化による薬物血中濃度の減少も考慮せねばならず、さらに抗がん薬の用量調節が困難となる。がん治療中は感染症に対して抗菌薬や抗真菌薬、抗ウイルス薬を投与することが多いが、腎機能の変化や血液浄化療法に伴う薬物血中濃度の変化を完全にコントロールすることは難しく、血中濃度の低下は感染症の悪化を引き起こし、血中濃度の上昇は治療薬自体が毒性を呈する可能性がある。抗がん薬や抗菌薬などの薬物がAKIを引き起こし、さらにはAKIが(薬物の血中濃度を上昇させることで)薬物の毒性を増強させてしまうという悪循環に陥ってしまう可能性がある。

抗がん薬により原病の根治を目指す患者において、AKIにより抗がん薬の減量のみならず治療効果の劣るfirst-line以外のレジメンを選択せざるをえないことも不利益となりえる。Canetらは、初発の血液悪性腫瘍でICU入室した患者200例を対象とした観察研究で、68.5%がAKIを発症し、AKI発症群では非発症群と比較して6カ月後の完全寛解が少ないことを示した(39.4% vs 68.3%)<sup>26)</sup>。また、AKI患者の14.6%が抗がん薬の減量および第一選択の抗がん薬の回避を必要としたことも報告されており、AKIに伴う抗がん薬の減量と予後の関連を指摘しており興味深い。

### ま と め

がん領域における腎疾患診療の重要性は今後さらに増すものと考えられる。なかでも侵襲度の高い化学療法を必要とする血液疾患を中心に、AKIが予後に与えるインパクトの大きさは認識されるべきである。がん領域に関する知識を腫瘍医と共有し、AKIの予防、AKIの経過中における透析療法・薬物の用量調節、AKI後のCKD、ESRDに関して専門的な見地からケアにあたるのが、腎臓医には求められるであろう。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

### 文 献

1. Humphreys BD. Onco-nephrology : kidney disease in the cancer patient : introduction. *Semin Nephrol* 2010 ; 30 : 531-533.
2. Abudayyeh AA, Lahoti A, Salahudeen AK. Onconephrology : the need and the emergence of a subspecialty in nephrology. *Kidney Int* 2014 ; 85 : 1002-1004.
3. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, et al. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 58-66.

4. Parry C, Kent EE, Mariotto AB, et al. Cancer survivors : a booming population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011 ; 20 : 1996–2005.
5. Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, et al. Prevalence of renal insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management : the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. *Cancer* 2007 ; 110 : 1376–1384.
6. Darmon M, Vincent F, Canet E, et al. Acute kidney injury in critically ill patients with haematological malignancies : results of a multicentre cohort study from the Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire en Onco-Hématologie. *Nephrol Dial Transplant* 2015 ; 30 : 2006–2013.
7. Ellis MJ, Parikh CR, Inrig JK, et al. Chronic kidney disease after hematopoietic cell transplantation : a systematic review. *Am J Transplant* 2008 ; 8 : 2378–2390.
8. Christiansen CF, Johansen MB, Langeberg WJ, et al. Incidence of acute kidney injury in cancer patients : a Danish population-based cohort study. *Eur J Intern Med* 2011 ; 22 : 399–406.
9. Ali T, Khan I, Simpson W, et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury : a comprehensive population-based study. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 1292–1298.
10. Cohen EP, Krzesinski JM, Launay-Vacher V, et al. Onco-nephrology : Core Curriculum 2015. *Am J Kidney Dis* 2015 ; 66 : 869–883.
11. Hsu RK, McCulloch CE, Ku E, et al. Regional variation in the incidence of dialysis-requiring AKI in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 ; 8 : 1476–1481.
12. Kolhe NV, Muirhead AW, Wilkes SR, et al. National trends in acute kidney injury requiring dialysis in England between 1998 and 2013. *Kidney Int* 2015 ; 88 : 1161–1169.
13. Salahudeen AK, Doshi SM, Pawar T, et al. Incidence rate, clinical correlates, and outcomes of AKI in patients admitted to a comprehensive cancer center. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 ; 8 : 347–354.
14. Lameire N, Vanholder R, Van Biesen W, et al. Acute kidney injury in critically ill cancer patients : an update. *Crit Care* 2016 ; 20 : 209.
15. 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 : 4063–4068.
16. Darmon M, Thiery G, Ciroidi M, et al. Should dialysis be offered to cancer patients with acute kidney injury? *Intensive Care Med* 2007 ; 33 : 765–772.
17. Rosner MH, Perazella MA. Acute kidney injury in patients with cancer. *N Engl J Med* 2017 ; 376 : 1770–1781.
18. Zarjou A, Agarwal A. Sepsis and acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 999–1006.
19. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States : analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001 ; 29 : 1303–1310.
20. Williams MD, Braun LA, Cooper LM, et al. Hospitalized cancer patients with severe sepsis : analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Crit Care* 2004 ; 8 : R291–298.
21. Finkel KW, Cohen EP, Shirali A, et al. Paraprotein-related kidney disease : evaluation and treatment of myeloma cast nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016 ; 11 : 2273–2279.
22. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol* 2011 ; 8 : 43–51.
23. Reule S, Sexton DJ, Solid CA, et al. ESRD due to multiple myeloma in the United States, 2001–2010. *J Am Soc Nephrol* 2016 ; 27 : 1487–1494.
24. Hutchison CA, Cook M, Heyne N, et al. European trial of free light chain removal by extended haemodialysis in cast nephropathy (EuLITE) : a randomised control trial. *Trials* 2008 ; 9 : 55.
25. Bridoux F, Fermanand JP. Optimizing treatment strategies in myeloma cast nephropathy : rationale for a randomized prospective trial. *Adv Chronic Kidney Dis* 2012 ; 19 : 333–341.
26. Canet E, Zafrani L, Lambert J, et al. Acute kidney injury in patients with newly diagnosed high-grade hematological malignancies : impact on remission and survival. *PLoS One* 2013 ; 8 : e55870.