透析がん患者の診療実態調査
――Japan Onconephrology Consortium による多施設共同研究――

松原　雄
京都大学大学院医学研究科腎臓内科学講座

key words：オンコネフロロジー，腎がん，切除可能がん，ESA，HIF-PH 阻害薬

要　旨

本稿では，オンコネフロロジーにおける二つの話題，「透析患者のがん」「腎性貧血治療とがん」について概説する．

透析患者のがんは，罹患も死亡も多いことが知られているが，どのような診断・治療を受けているかは明らかではない．そこで，我々は，日本のがん拠点病院で consortium を形成し，がんと診断された透析患者を登録の上，「切除可能がん」と「切除不能がん」にわけて診断・治療の実態を比較した．その結果，腎がんは他のがんと比較して透析歴が長く，切除不能腎がんでは切除可能腎がんと比較してさらに透析歴が長くなる傾向にあった．また，切除可能群の 92.2% が外科的根治術を行ったのに対し，切除不能群では 4.7% にとどまり，その他，化学療法（41.1%），緩和治療（33.6%）などが行われていた．このように，透析がん患者はがん種により，透析歴とがんの切除性とが関連すること，そして，一般患者と同様に，透析患者でも切除可能な状態で診断することで根治手術が可能となりえることが示された．

近年では，腎性貧血治療に用いる赤血球造血刺激因子製剤（Erythropoiesis stimulating agent; ESA）によるがん死やがん発生との関連が注目されており，欧米では，がん患者に対する ESA 使用は慎重であるべきとされている．しかし，透析患者に対する ESA の恩恵は大きいため，がん診療医と腎臓内科医が連携し，個々の患者で決定されるべきである．

はじめに

オンコネフロロジーという言葉は，2011 年米国腎臓学会ではじめて取り上げられた．当初，オンコネフロロジーとして注目されていたのは，「がん患者に生じた腎障害」である．しかしながら，特に透析患者が長寿であるわが国においては，「腎不全に生じたがんの診療」も取り上げるべきであると考える．今回は，この後者に関して，特に透析患者のオンコネフロロジーでどんなことが問題となっているのかを大きく二つ紹介したい．

1　透析患者のがんの疫学

一つ目は，透析患者のがんの診療実態である．まずは，「透析患者におけるがんの罹患およびがんの死亡」に関するこれまでの知見を紹介する．

透析患者のがん罹患に関する代表的な検討は，約 20 年前に行われた世界的なコホート研究[1]である．これは，オセアニア，ヨーロッパ，アメリカのそれぞれの地域で透析を導入した，合計約 83 万人の透析患者におけるがんの罹患率を算出したものである．単なる罹患率の算出ではなく，年齢と性別を一致させた一般集団でのがん罹患率も一緒に提示し，透析患者のがん標準化罹患比を算出している．この結果では，導入患者の 3% でがんが診断されていること，標準化罹患比は 1.18 倍と，一般集団と比較して透析患者はがんになりやすい可能性があること，どの地域のどの年代でも透析患者のがんの罹患率が一般集団のそれよりも高

Cancer diagnosis, treatment and prognosis for patients under hemodialysis : multicenter surveillance in Japan
Takeshi Matsubara

いことがわかり，さらに，若年透析患者では同年代の一般集団よりもがん罹患率の高さが目立った．

日本でも同様の検討[2]がなされている．その結果では，導入患者の 4.8% ががんと診断されていること，標準化罹患比は男性で 1.07 倍，女性で 1.41 倍と，やはり，一般患者と比較して，がんの標準化罹患比は高いことがわかった．がん種別には尿路系がん，子宮がん，血液悪性腫瘍でその高さが目立ち，年齢別には 65 歳以上と比較した場合に，より若年層である 40～64 歳の透析患者で一般集団と比較してがん罹患率が高いという結果が示されている．このような結果から，透析患者は一般集団と比較してがん罹患率が高いと考えられている．

透析患者のがん死亡に関する検討も行われている．一般集団での死因では，悪性腫瘍が 1 位であることは周知のとおりである．日本透析学会が毎年公表している「わが国の慢性透析療法の現状」で透析患者の死因が検討されているが，悪性腫瘍は心不全，感染症に続く第 3 位（全死亡の 8.7%）という結果であった．わが国でがんの標準化死亡比を検討したものは，沖縄県の慢性透析患者の報告[3]がある．慢性透析患者 1,982 人（女性 824 人，男性 1,158 人）のうち 91 人（4.6%）ががんとなり，そのうち 49 人（53.8%）が死亡していた．同時期の一般集団の標準死亡率から標準化死亡比を算出した結果，男性で 2.48（P＜0.05），女性で 3.99（P＜0.05）と有意に高値であることがわかった．

透析がん患者の死亡に関しては，国際的な比較研究でも興味深い結果[4]が出ている．それは，「透析患者の合併症の中で死亡と関連する因子は何か？」という疑問に対して，日本や米国や欧州など地域ごとに解析した DOPPS（The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study）の検討である．これによると，米国では，透析患者にがんを合併していても死亡するリスクはほとんど変わらなかった（1.17 倍）のに対し，日本では，2.37 倍に増加したという．逆にいうと，日本で透析がん患者に対して適切な介入を行えば，予後が改善する可能性が示唆される．

2　透析がん患者の診療実態調査

このように，透析患者は世界的にみて，がんの罹患もがんの死亡も多いのだが，諸外国と比較すると，日本では，がんに対して適切な診療介入を行うことで透析患者の生命予後の改善が期待されている．そのためにも，我々は，現在「透析がん患者がどんなふうにがんと診断され，また，どのような治療を受けているのか」という診療実態をあきらかにする必要がある．

しかしながら，透析がん患者の診療実態，すなわち，「透析がん患者がどのように診断され，どのような治療を受けているのか」については未だ不明な点が多いのが現状である．また，がんの治療方針を決める上で重要な要因は，「がんが切除可能な状態で診断されたかどうか」であるが，このような「がんの切除性」を考慮した診療実態も全く分かっていない．

そこで，我々は今回，日本のがん拠点病院 20 施設で Japan Onconephrology Consortium を組織し，わが国における透析がん患者の診療実態，特に「がんの切除性」を考慮した診断・治療・予後の実態を明らかにする研究を行った．対象は 2010～2012 年に，主要 8 がん（腎臓，大腸，胃，肺，肝臓，膀胱，膵臓，乳房）と診断された血液透析患者である．調査項目は，がんの切除性（切除可能か不能か）・主要生化学データ・透析歴・初回選択治療である．アウトカムは死亡で，死因としては，がん関連死か他病死かを区別し記録した．

結果，集積された症例は全部で 503 例であった．がん切除性に注目した結果，切除可能がんで診断された症例（切除可能群）は 396 例（78.7%）で，切除不能がんとして診断された症例（切除不能群）は 107 例（21.3%）であった．まず，診断時の症状の有無を切除可能群と切除不能群で比較した．その結果，切除可能群は切除不能群に比べて無症状のまま診断されたがんの割合が高値であった．次に，両群の透析歴を検討した．診断時の透析歴の中央値は全体で 73 カ月（4 分位範囲 27～171 カ月）であり，両群間で差は認めなかった．しかし，がん種別に透析歴をみると，腎がんは，乳がんを除く他のがんと比較して透析歴が長く（中央値 142 カ月），切除不能腎がんでは切除可能腎がんと比較してさらに透析歴が長い傾向が認められた（それぞれ 225 カ月 vs 137 カ月，P＝0.0071）．さらに，両群の初回治療内容を比較した．切除可能群の 92.2% で内視鏡治療を含む治癒切除術が選択されていたのに対して，切除不能群では外科的切除治療が選択された症例は 5 例（4.7%）にとどまり，44 例（41.1%），36 例（33.6%），22 例（20.6%）にて，それぞれ化学療法，

緩和治療，その他（放射線治療など）が行われていた．最後に，両群の3年生存割合をがんの切除性に応じて検討した結果，切除可能群の方が切除不能群よりも明らかに良好で（81.7% vs 23.1%），切除不能群の主たる死因はがん関連死なのに対し，切除可能群では他病死の割合が優位という結果であった．

この研究によって，まず，腎がんの診断時のがん切除性と透析歴が密に関連していることが明らかになった．これは，透析患者の腎がんが後天性嚢胞腎を母体としており，年余をへるごとにその有病割合が増加する[5]ことと関わりがあるかもしれない．しかし，短期間で腎移植治療へと移行してしまう海外においては，今回のような長期血液透析の影響を検討することが困難であり，世界的にも非常に価値のある結果と考えられる．また，がんの治療選択については，切除可能がんと診断された場合，日本では，透析患者であっても，一般患者と同様に，大部分が治癒切除を受けているという実態も明らかにできた．しかし，ここで留意すべき点は，胃がんの外科的手術21例中2例で周術期死亡が確認されたことである．透析胃がん患者の手術期死亡の多さは，わが国でも既に示されて[6]おり，肝がんの周術期合併症が多いという報告[7]もある．

このように，今回の検討で，一般患者と同様に，がんの切除性は，診断時の症状と関連し，治療方針や生命予後にも大きな影響を与えることが判明した．また，治癒切除術を施行した透析がん患者の生命予後は，急性期には周術期管理が，そして慢性期にはその後のがん以外の合併症治療が，それぞれ鍵をにぎる可能性があることが示唆された．

3　腎性貧血治療とがん

もう一つ，透析患者のオンコネフロロジーで注目されているのは，透析患者の貧血治療とがんとの関連である．従来，この二つは「赤血球造血刺激因子製剤（Erythropoiesis stimulating agent; ESA）低反応性をみたらがんを検索すべきである」というのみであったが，今回は「ESA自身ががんの進展と関連するかもしれない」という話である．

基礎研究では，エリスロポエチン（EPO）受容体は腫瘍細胞上に発現する可能性が報告されており，EPOの直接刺激や，腫瘍細胞への酸素供給の増加という間接刺激により，腫瘍の進展に影響する可能性が示唆されていた．また，臨床的には，化学療法などで貧血を合併したがん患者に対してESAを使用することで，血栓症発症の危険が増大することも報告[8]された．がん患者へのESA投与は，血栓症の進展が懸念されるのではないかという指摘である．ただし，厳密にいうと，この研究で解析の対象になったのは相対的EPO欠乏という腎性貧血に対するESA使用ではない．その点では，がんと診断された腎性貧血患者に対してESAを使用すべきかどうかについては明らかになっていなかった．ところが，II型糖尿病合併の慢性腎臓病患者を対象としたダルベポエチン使用群とプラセボ群を比較した研究（TREAT試験）において，がんの既往がある患者に絞ったサブ解析が報告[9]された．

これらの結果をふまえて，2015年に出版された「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」[10]では，「貧血を合併したがん患者に対するESA治療は，血栓症や死亡のリスクを増加させる可能性がある」や，「担癌患者の腎性貧血に対しESAで治療することは，血栓症や死亡のリスクを増加させる可能性がある」と記載されている．

ただし，このガイドラインではESA使用を控えるべきであるかということに対する推奨は記載されていない．たしかに上述の知見はESAとがんとの関連を示唆する重要なものではあるが，たとえば上述のTREAT試験サブ解析におけるダルベポエチン使用群では，目標とするHb値も，平均ダルベポエチン使用量も現在の日本の標準量と異なっているため，その解釈は慎重になるべきである．さらにESAの使用が透析患者の生命予後にもたらした恩恵も考慮すべきであり，安易に推奨を決定することはできないと思われる．

透析患者のESA使用とがんの新規発症に関する検討[11]も行われている．透析後にがんと診断された患者419名とケース，背景を一致させた3,895名をコントロールとして登録し，登録6〜9カ月前のESA使用量に対するがん診断の割合が算出されている．これによると，がんと診断される前にESAを多く使用しているほど，その後にがんと診断されるオッズ比が増加するという結果となり，さらに，透析患者のESA使用とがんとの関連が注目されるようになった．しかし，これもあくまで後ろ向きの観察研究である．ESA後にがんが発生したとは限らず，たとえば，診断の数カ月前にがんが発生したためにより多くのESAが必要

になり，その後がんと診断された可能性も残されているので，TREAT 試験のサブ解析と同様に慎重な解釈が必要である．

ちなみに，海外[12]では，がんを治療中の透析患者や保存期慢性腎臓病患者に対して ESA を使用する場合，目標 Hb は 9～10 g/dL と低めにし，ESA より先に鉄や輸血を優先という意見が多いようである．また，使用にあたっては，「with great caution（大いに注意を払って）」と記載されている．実臨床では困るのだが，あくまで筆者の個人的な意見としては，過剰な使用には気をつけながら，患者にもきちんと説明し，さらには，がん治療医と連携して ESA を使用すると解釈している．

近年は HIF-PH（低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素）阻害薬が ESA に代わる腎性貧血の新たな選択肢として登場している．HIF は Oncogene ではないが，HIF2α と腎がんの進展が報告[13]されているし，HIF1α の下流に存在する血管内皮由来増殖因子（vascular endothelial growth factor; VEGF）を介したがんの増悪が懸念されている．短期的には，これらの悪化はみられていないとはいえ，我々の検討にもあったように，透析開始後のがん診断は，5～12 年の観察が必要なので，慎重な対応をすべきであろうと考える．2020 年，日本腎臓学会が中心となって，HIF-PH 阻害薬の適正使用に関して提言[14]が発表されている．その中で，投与開始前のがん精査を行い，がんの治療中もしくは治療後で再発リスクが考えられる患者では，慎重に投与を決定し，投与中は，特に腎がんでは適切な画像検査による定期的な経過観察を行うことが提案されている．

おわりに

本稿では，オンコネフロロジーにおける二つの話題，「透析患者のがん」「腎性貧血治療とがん」を紹介した．透析患者は，一般の集団と比較してがんの罹患も死亡も多いが，がん種によっては，透析歴とがんの切除性とが関連すること，そして，一般のがん患者と同様に，透析患者でも切除可能な状態でがんを診断することで根治手術が可能となりえることをわれわれの研究結果として提示した．この結果は，原著論文として投稿中であるため，二重投稿となることを避け，本稿内ではその概要を総説的に記載している．また，近年，ESA によるがん死やがん発生との関連が注目されており，欧米では，がん患者に対する ESA 使用は慎重であるべきとされている．しかし，透析患者に対する ESA の恩恵は大きいため，杓子定規に投与・非投与を決定するのではなく，がん診療医と腎臓内科医が連携し，個々の患者で決定されるべきであると考える．

謝　辞

本研究に関して指導やデータの登録・解析の助言などを受けた Onco-nephrology consortium 参加施設の皆様に感謝する．（参加施設（順不同）：市立札幌病院，筑波大学医学医療系，東京大学医学部附属病院，杏林大学医学部，虎の門病院，聖マリアンナ医科大学，静岡県立総合病院，滋賀県立成人病センター，大津赤十字病院，京都市立病院，京都民医連中央病院，国立病院京都医療センター，三菱京都病院，田附興風会医学研究所北野病院，愛仁会高槻病院，大阪赤十字病院，神戸大学大学院医学研究科，神戸市立医療センター中央市民病院，岡山大学大学院医歯薬総合研究科，九州大学病院，福岡赤十字病院，佐賀大学医学部付属病院，熊本大学大学院生命科学研究部）

また，本研究の立案・解析に際し指導いただいた，京都大学大学院医学研究科腎臓内科学講座　柳田素子先生，近藤尚哉先生（現 京都桂病院），塚本達雄先生（現 北野病院），同 腫瘍薬物治療学講座　武藤学先生，堀松高博先生，船越太郎先生，同 医療疫学分野　福間真吾先生（現 京都大学大学院医学研究科人間健康科学），福原俊一先生（現 福島県立医科大学臨床研究イノベーションセンター）に感謝する．

本総説で紹介した研究は，京都大学大学院医学研究科・医学部および医学部附属病院医療倫理委員会の承認を得ている（承認番号　R2356-1）．

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文　献

1） 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 : 93-99.

2） 海津嘉蔵，海津嘉毅，海津 梓奈子，他：わが国の透析患者における癌の疫学と現状について．2017; 50(1)：79-80.

3） Iseki K, Osawa A, Fukiyama K : Evidence for increased cancer deaths in chronic dialysis patients. Am J Kidney Dis 1993;

22 : 308–313.

4） Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, et al. : Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States : the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study（DOPPS）. J Am Soc Nephrol 2003; 14 : 3270–3277.

5） Hughson MD, Buchwald D, Fox M : Renal neoplasia and acquired cystic kidney disease in patients receiving long-term dialysis. Arch Pathol Lab Med 1986; 110 : 592–601.

6） Murotani N，海津 嘉，木村 英，他：胃癌：第48回日本透析医学会シンポジウムより．日本透析医学会雑誌 2004；37：1462–1465.

7） Yeh CC, Lin JT, Jeng LB, et al. : Hepatic resection for hepatocellular carcinoma patients on hemodialysis for uremia: a nationwide cohort study. World J Surg 2013; 37 : 2402–2409.

8） Seliger SL, Zhang AD, Weir MR, et al. : Erythropoiesis-stimulating agents increase the risk of acute stroke in patients with chronic kidney disease. Kidney Int 2011; 80 : 288–94.

9） Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen C-Y, et al. : A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2009; 361 : 2019–2032.

10） CQ6：担癌患者の腎性貧血治療にESAは使用すべきか，2015年度版日本透析医学会 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン．透析会誌 2016；49(2)：142–143.

11） Rene E, et al. : Association of erythropoiesis-stimulating agents and the incidence risk of cancer diagnosis among chronic dialysis patients : a nested case-control study. Nephrology Dialysis Transplantation 2017; 32(6) : 1047–1052.

12） No authors listed, Chapter 3 : Use of ESAs and other agents to treat anemia in CKD. Kidney Int Suppl 2012(2011)Aug; 2(4) : 299–310.

13） Cho H, Du X, Rizzi JP, et al. : On-target efficacy of a HIF-2α antagonist in preclinical kidney cancer models. Nature 2016; 539 : 107–111.

14） 日本腎臓学会：HIF-PH阻害薬適正使用に関するrecommendation．日腎会誌 2020；62(7)：711–716.