

癌患者における腎障害 onconeurology

京都大学腎臓内科教授

柳田 素子

(聞き手 大西 真)

大西 柳田先生、癌患者さんにおける腎臓障害について、最近のトピックをうかがいたいと思います。

まず、onconeurologyという概念があるようですが、やや聞き慣れないのですけれども、このあたりを教えてくださいいただけますか。

柳田 これは非常に新しい概念です。癌患者さんには腎障害が起きやすいということが以前から知られていたのですけれども、その腎障害が非常に特殊で、かつ多岐にわたる。また、腎障害が起こると、癌治療が続行しづらいということもあり、癌の専門家の先生だけではなくて、腎臓内科医が癌診療と一緒に診たほうがいいのではないかと。そういう新しい融合領域としてonconeurologyという言葉がつけられました。

大西 癌患者さんではどうして腎障害、特に急性の腎障害が起きやすいのでしょうか。

柳田 今おっしゃったように、癌患者さんでは、acute kidney injury (AKI)

が起こりやすいのですけれども、一人の患者さんが癌と診断されますと、様々な検査が始まります。例えば、造影CTを撮ったり、また内視鏡を受けるのであればその準備などの過程で脱水があったり、腎障害が起こりやすくなる。また、手術を受けること自体がAKIリスクですし、抗癌剤治療が始まってくると、その副作用で、例えば下痢や嘔吐などから脱水が起こりやすくなる、ほかにも薬物自体の毒性もある。そういったことがAKIの理由になってきます。また、疼痛に対して、NSAIDsを内服することもリスクになってきます。

そういうことで、非常に癌患者さんではAKIが起こりやすいのですが、最近特に癌患者さんが高齢化していますので、もともと慢性腎臓病 (CKD) を持っている患者さんが多くなっている。そうすると、余計にAKIリスクが高まってくると考えられています。

大西 様々な原因、背景があるんですね。

柳田 そのとおりです。

大西 頻度などはわかっているのでしょうか。

柳田 例えば一つの報告では、癌と診断されてから1年の間のAKIの累積リスクが17.5%という報告もあり、これは非癌患者さんのAKIの発生頻度に対してほしい2～3倍と、非常に頻度が高いと考えられています。

大西 そうすると、癌の予後はなかなか予測が厳しい場合もありますけれども、AKIはそれに影響を与えるものなのでしょうか。

柳田 そのとおりだと思います。AKIがあると、一般に例えば入院の在院日数が長くなる、あるいは入院のコストが高くなる、あるいは死亡率が高くなるなどといわれていますが、これは癌患者さんでも同様です。そういった意味でAKIを発症するとリスクが高くなると考えられます。

また、腎臓は排泄臓器であるために、AKIを途中で合併すると、それによって薬物動態が変わってきます。そうすると、例えば抗癌剤の用量調節が必要になってきます。そのあたりの調節方法はまだ確立しておらず手探りなのですが、例えば過度に減量してしまうと治療域が保てないのではないかとすることがあります。一方で、減量が足りないと非常に重篤な副作用を起こすのではないかといった懸念もあります。治療に使う薬剤で腎障害が起こる可能性がある一方で、腎障害が起こると治

療が続行しづらい、そういうジレンマを抱えているとも考えられます。

大西 治療がなかなか難しい場合もあるかと思いますが、どのようなタイミングで専門の先生に相談したらよいのでしょうか。

柳田 腎臓専門医の相談のタイミングについても、まだ確立していませんので、決定的なことは言えないのですが、私どもの検討では、癌患者さんと非癌患者さんでは、クレアチニンの軽微な上昇がその後、非常に重篤な結果に結びつきやすいのは、癌患者さんのほうであるというデータを得ています。癌患者さんに関しては、クレアチニンの非常に軽微な上昇についても、なかなか看過しづらいと考えていますので、いわゆるAKIの基準を満たすような上昇があったら、すぐに専門医に相談いただければと思っています。

大西 ちょっとした変化でも見逃さず、適切に紹介するということですね。

柳田 そのように考えています。

大西 先ほど抗癌剤の話が出ましたが、AKIのリスク予測のようなものはできるのでしょうか。

柳田 例えば、シスプラチンについては非常にAKIを起こしやすいと考えられていますけれども、低アルブミン血症があるとfreeの薬物が増えるという意味からもリスクが高いといわれています。また喫煙、女性、高齢、ほかの抗癌剤の併用、心血管疾患や糖尿病

の合併、進行癌、シスプラチンの総投与量などがリスクになると考えられています。

さらに、ほかの薬剤についても、これまでのAKIの既往があること、CKDを合併しているかがリスクになると考えられています。

大西 実際、癌患者さんの診療の場合、どのように腎機能を評価していったらよいのでしょうか。

柳田 これについては、用途にもよるのですけれども、いわゆる腎機能評価ということに対しては、eGFRを推奨しているものが多いと思います。ただ、これは標準的な体格の場合という但し書きがついていまして、例えば悪液質や筋肉量が少ない方ですと、eGFRが過大評価につながる場合があります。そういう場合は必要に応じて蓄尿によるCcrの評価を行って、正確に腎機能を評価していく必要があると考えています。

また、用途によるというのは、例えば薬剤の投与量を決定するような場合には、Cockcroft-Gaultの式によるCcrが使われていることが多いと思います。ただ、この場合はJaffe法で測定した血清クレアチニンを用いていますので、わが国で一般的な酵素法の場合には、それに0.2を足したもので入れるのがよいといわれています。

大西 次に、透析患者さんでは癌の発生が時々問題になりますけれども、

本当に発生しやすいのか。あるいは、どういった癌が多いのか。何か知見はあるのでしょうか。

柳田 これについては、非常に古くから海外でも報告があります。国内ですと、海津先生らの報告が素晴らしいのですけれども、透析患者さんで発癌リスクが高いということは古くから知られています。特に多い癌としては、腎細胞癌や膀胱癌、尿管癌、子宮頸癌、肝癌などのリスクが高いことが知られています。その原因としては、背景に免疫不全やDNA修復能の低下、抗酸化作用の減少、慢性感染症、慢性炎症などが考えられています。

大西 腎・泌尿器系も多いですね。

柳田 そうですね。腎・泌尿器系は非常に多いです。

大西 そうしますと、そういった透析患者さんに癌治療をする場合、いろいろな課題や、難しいケースもあるかと思えますけれども、どのように対処したらよいのでしょうか。

柳田 例えば、創傷治癒が遅い、あるいは貧血があるのも問題点とされていますが、私たちは、癌拠点病院23施設に協力いただいてJ-CANDY studyという研究を行っていきまして、これは透析患者さんにおける癌診療の実態調査です。その結果、透析癌患者さんであっても、手術に関してはほとんど問題なく施行できるという結果を得ています。

むしろ問題になるのは抗癌剤です。透析患者さんについては、それぞれの抗癌剤の至適投与量、あるいは透析から見た投与タイミングは全く明らかにされていません。推奨減量法はあるのですけれども、それが本当に適切か、その場合の血中濃度がどうか、それが本当に薬物投与量として必要十分なのか、そういったエビデンスは非常に希薄です。今後、PK-PDを用いた至適投与量の決定なども非常に重要と考えています。

また、薬物動態に問題がないとしても、それが有効かどうかはまた別の問題ですので、そこに関しては、推奨レジメンができた後に前向きスタディが必要ではないかと考えています。

大西 まだ難しい課題がたくさんあるというお話でしたが、今後の課題についてはいかがでしょうか。

柳田 末期腎不全患者さんにおける

癌の診断治療には未解決の問題が多く残されています。どのようにスクリーニングを行い、そしてそれを治療に結びつけていくのか。海外ではスクリーニングはあまり推奨しないというガイドラインもありますが、日本では透析患者さんの予後が非常によいことが特徴です。そういう中で、癌の死亡が透析患者さんの大きな死因になっていますので、スクリーニングにも意味があるかもしれません。私たちのスタディでは、スクリーニングで見つかった非常に早期の癌は、手術によって非常に良好な成績が得られています。そういったデータも徐々に蓄積してきたので、海外と日本の差もあるのではないかと考えています。

大西 ますますこれからonconeurologyが発展してくるといいですね。ありがとうございました。