

〔特別講演〕

「臓器移植と悪性腫瘍」

近畿大学医学部泌尿器科教授 栗田 孝先生

栗田でございます。加藤先生、丁寧なご紹介ありがとうございました。

ただいまご紹介いただきましたように、昭和38年か39年ぐらいから移植を始め、もちろん腎不全という大きな病気がありましたので、その病気を治すという意味で入りましたが、腎不全の研究を始めた頃には全く治る見込みのない病気だった訳です。泥沼にはまったような気持ちになって、初めは透析から始めたのですが、透析がまだ一本立ちにならない間に、今、阪大の名誉教授をしており、腎臓移植ではボス中のボスですが、園田教授がボストンから帰ってまいりました。ちょうどそのころボストンとかアメリカでは移植がようやく脚光を浴び、臨床的に実用化されつつあったときでした。

当時、外科の先生やら何やら多数留学されており、留学後に日本でまずやることは腎臓を植えることであり、腎臓を植えるとなると「それは泌尿器科」といつているのは泌尿器科の医者だけでして、外科の先生方は一切頓着されませんから、早くやらない取られてしまうぞとハッパをかけられ、移植の実験から始めましたが、実験場はないし金がかかるしもう嫌で嫌でたまらなかったのですが、生着してどんどん成績がよくなってくると不思議なもので人もふえてきました。最近ではそういう点では楽になりました。

ただ、ある時期、生体の腎臓をとって植えることに大変抵抗を感じまして、死体の腎臓を植えるということに転向しました。これがまた散散たる成績で、両方もやめてしまおうか思いましたが、ちょうどそのころ近大に移った次第です。

今日は、そういう歴史的な背景、歴史的なというほど大げさではありませんが、長期の生存者が随分たくさん出ており、保険の適応にもなっておりますし、腎臓移植は一つの確立された治療法になおります。そうしますと、長期の生存に従っていろいろな問題が起きてきますが、そのうちのひとつとして悪性腫瘍の問題があります。そこで、本日は「腎臓移植と悪性腫瘍」ということでお話をさせていただきます。

ただ、こういうものを発癌というところに話を持ってまいりますと、発癌の実験であるとか、薬物がどうであるとかという、いろんな問題があります。免疫抑制剤という非常に強い薬を使いますので、その薬の発癌作用というのは、もう現実に下敷きにあって、長期間使用すると癌が出てくるのではないかというような

一般的な考え方があります。物質の発癌性とか癌原性をかなり詳しく、それから染色体の変異性のデータも調べましたが、認定されている限りそういうものは一切認められておりません。ですから、薬による発癌であるということは即断できない。否定はしませんが、そうであるというようなことも、もちろん言えないわけです。

このへんが微妙なところで、こういう長期生存者がいて、ひよっとすれば胃癌よりも良いサバイバルではないかということになりますと、その辺のところのファクターを十分検討する必要があるのではなかろうかと。そこで、実験的にできないものですから、どうしても統計に頼わざを得ない。今日のお話も大体が統計で、何回かいろいろなところでうちの教室の連中がしゃべっておることなので、お聞きになった点もたくさんあると思います。重なっているとは思いますが、そういう背景がありますので、ご了承ください。

—最初のスライドをお願いいたします。—

私は近畿大学に奉職しておりますが、これは大阪のほぼ真ん中から大体一時間ぐらいのところにあります。電車も一本しか通っておりませんし、非常に不便なところですよ。

—一次、お願いいたします。—

私どもの大学は昭和48年にできまして、全くのニュータウンの真ん中に突然大学病院をつくったわけです。

—スライド—

先ほど申しましたようにどのような統計を取っているかということですが、一つはシンシナティーのCTTR、それからオーストラリアとニュージーランドのDTR、下のJTTRが日本の統計で、今まで2回ばかり千葉大の落合先生と私どもの秋山、今西が調べました。そのデータをもとにお話するわけです。

千葉の落合先生が調べられましたときは1985年ですから、それから10年ばかりして私どもが調べましたが、このときの悪性腫瘍の発生率をご覧ください。3468例中の32例と0.87%という非常に低いパーセンテージですが、現在は206例と増えている。これは恐らく10年前の長期生存例が非常に少なかった時代の背景がこれに含まれていると思います。ですから、単純に言えば随分悪性腫瘍が増えているようだけれども、その分、長期生存者がたくさん増えているという一つのあらわれです。

—スライド—

これは、私どもが昨年度アンケートを出したものです。アンケートは85%の回収率でした。それで、回答されたところにもう一度改めて手紙をだして、いろいろ調べさせてもらいました。男性と女性が2対1になっていますが、男のほうに悪性腫瘍が多くなるという意味ではないと思います。恐らく透析患者さんや移植を受けられた患者さんの比率がこのままここでのいるので、性差があるとは思えま

せん。それから、大体6.6年ぐらいで腫瘍になる人はなっているということです。

どんな種類の癌が報告されておるかということですが、非常に地域差、人種差とういうのがございまして、日本での年代差をごらんになるとわかると思いますが、今から10年以上前の統計と現在の統計と随分変わっているのがおわかりだと思います。消化器癌なんか割合多くみられていたようですが、最近では、腎臓に癌が発見されているのが圧倒的に日本人でも多くなっております。これも透析、その他との兼ね合いというのがはっきり出ています。10年前の統計ではどうしても、長期生存の方がおられませんので、非常にばらばらな消化器癌が多いということで、ひょっとすると持ち込んだというよりも前から持っていたのではないかというようなことが考えられます。

—スライド—

これは世界と日本とを1994年と1993年ですから大体同じ年代で比べたのですが、皮膚癌が白人に非常に多いという特徴があります。それで、全移植患者の6%ぐらいに癌が発生するようで、やはり一般の人に比べると少し癌患者のパーセンテージは多いのではないかということです。

これはシングルセンターで、日本でもシングルセンターで統計を出されたところがありますが、やはり6%、5.7%とか、そのあたりに落ちついているようです。今の情勢で言えば、世界と日本は同じような発生率であると言えるようです。これは腎臓ばかり集めましたが、心臓や肝臓などの他の移植を始めるとまたパーセンテージが変わってくるそうです。

皮膚癌が非常に多いようですが、これも欧米人の中でもかなり違うようです。ニュージーランドやオーストラリアで皮膚癌が非常に多いということが統計を左右しているようです。もう少し全世界をカバーするような統計になればきっと変わるかもしれません。

一番問題になるのは透析の患者と一般の人のどちらにたくさん癌が出るかというような話です。透析をすればするほど癌が出る、あるいは移植をすれば免疫が落ちて癌が出る。そのように言われると、一般の人より死亡率も高ければ癌の発生率も高いというような危険な考え方が出てくる可能性がある。それで、このような点をチェックしてもらったわけです。

—スライド—

母集団が違いすぎるので、これは簡単にどっちが高いか低いかということは非常にやりにくい。そこで、相対危険率という考え方ではこうなります。イギリスの統計では6.2倍、京都では7.3倍というのが一般人と比べると癌になりやすい率だそうです。移植後5年以降に非常に高率になってくるような統計が出ています。透析患者も1.7%~5.5%というような発生率が報告されておりますが、これからみても少し移植患者のほうが発癌のリスクが高いのではないかと考えております。

—スライド—

心臓や肝臓ではかなり薬の使い方が強烈で、OKT3剤だとか選択的にリンパ球に作用する薬を使うものですから、悪性リンパ腫ができやすくなっているのではないかと考えています。腎臓ではそれが少ない。

—スライド—

腎癌が日本人に非常に多いというのは一つの問題でありまして、これはいわゆる透析をしているときのACDKがその下敷きになっているのではないかと、要するに日本では透析の期間が長いのではないかと想像されるわけです。

—スライド—

いつぐらいから癌が発生してくるかということの日本と世界の統計ですが、日本のほうが年齢的に若くそしてやや遅く発生する傾向があります。世界的には、大体移植を受けるのは42歳ぐらいで、5年ぐらい後に癌が発生してくるということです。

移植後の期間が長いほど頻度も上昇しておりますし、オーストラリアの皮膚癌などは随分早くから高率にみられるようです。

これは、癌の種類によってどれぐらいの時期から発生するかという統計ですが、日本の統計ではカポジ肉腫が非常に早く、2年ぐらいからでてきて、一番遅いのが外陰癌だそうです。

欧米ではあまり触れていませんが、日本人の特徴として腎細胞癌がありますので、これから少し腎臓癌についてお話をいたします。

—スライド—

これは予後です。癌死がどれぐらいかということですが、10年以上生存している人が癌になった場合の癌死亡率は26%ぐらいです。それから、透析に入ってから亡くなられた方で癌になられた方の癌死亡率が3%ぐらいです。これはニュージーランドの統計ですからその辺は少し割り引いて考えていただかなければならないのですが、どうしても10年、20年の長期生存になってくると、癌による死亡というのはかなりの頻度を占めてくるというのは事実です。

これは先ほどのANJですが、オーストラリアとニュージーランドの癌はどうも転移性、進展性の癌が非常に多いというのが一つの特徴だそうです。その辺の事情はよくわかりません。

—スライド—

これはCTTRの統計です。イムランとかプレドニンでやっていた14年～15年前の移植と現在のサイクロスポリンやタクロリムスという新しい、かなり特異性の強いものを使ってから癌が増えたか減ったかという統計です。大体の印象ですが、確かに減ったらしいようですが、これも統計の取り方だと思います。

サイクロスポリンが導入されてから悪性リンパ腫が増えたかということ、そんなに増えている様子はありません。ただ、腎癌は増えています。

—スライド—

これは日本の統計です。移植をしてから癌になるまでの期間ですが、昔のコントロールでやっていますが、傾向から言いますとサイクロスポリンなんか使うと割合早期に癌が発見される率が高いようで、今までは割合ゆっくりと癌が発生してきた傾向があるようです。薬によって早く見つかるとういうことがあるのかもしれませんが。その辺は少し検討する余地があると思います。少し早く、たくさん見つかるようになったのは、診断の技術とか治療の技術が徹底して一般診療としてきちんと患者さんを診る率が高くなったというような皮肉な見方もあるかもしれません。

—スライド—

問題は腎癌です。一番最初にACDKという病気をみつけられ、それに癌が多いということと言われたのは金沢医大の石川先生ですが、石川先生が1993年に調べられたところでは、透析患者では79.2%でACDKを基礎とした腎癌でした。日本の移植後の腎癌でACDKがベースとなっていたのは53.6%でした。その差がまた問題になるわけです。

—スライド—

いつから腎癌が出てくるかということですが、サイクロスポリンを使っているほうが早く出るというのがこの統計です。赤がサイクロスポリンを使った患者さんで、黄色がサイクロスポリン以前の患者さんです。サイクロスポリンでは1年、2年で随分高い率で発見されています。これは、先ほどいいましたように、丁寧に診ていることの一つのあらわれではないかと思います。

—スライド—

これが日本の移植後の腎癌の特長です。30例あります。サイクロスポリンを使っている例が非常に多いということ、それから期間、透析を始めて移植を受けて、それから腎癌ができたということですが、その透析の期間は平均して大体5年ぐらいです。5年ぐらい透析を受けた人でACDKになって移植をすると腎癌ができやすい傾向です。

圧倒的に男、先ほど2対1と言いましたが、腎癌に関しは圧倒的に男性が多い。少し前までは26対0でしたが、今は28対2ぐらいです。これは、昔からエストロゲンとかプロゲステロンとかの発癌性の実験や臨床があります。オスのほうが発癌しやすいという基礎データがありましたが、果たして人間に言えるかどうかは分かりません。それから、ステロイドを使っていますが、ステロイドがエストロゲンやプロゲステロンに転換されるというようなことを私は推察していますが、証拠はありません。ただ、事実として男の患者さんに非常に多いということが日本の特徴だと思います。亡くなられた方は1例しかありません。非常に早期に見つかっている例が多いので、転移したとか、亡くなられたとかという報告はありません。

—スライド—

これは、移植したほうが腎癌に対する治療としては適切な治療ができるのではないかということです。透析よりも移植したほうがリスクがかえって低くなるだろうということです。

—スライド—

透析患者における悪性腫瘍の発生です。全体の数は書いていませんが、平均61歳で大体133例ありました。腎癌は多いのですが、案外上皮癌は少ないようです。日本の統計では4例しかまだ登録されていませんが、乳癌が多いという特徴があります。子宮癌は少ないようです。

—スライド—

日本では腎癌が世界に比べると非常に多いのですが乳癌はほとんどない、そういう民族性あるいは生活環境の違いというのが現れているおもしろいデータだと思います。

—スライド—

これは日本の統計と私どもの近辺での、透析患者さんの癌の分布です。大体208例とほぼ同じと考えていいと思いますが、悪性リンパ腫は案外少ないようです。

—スライド—

これは悪性腫瘍と免疫抑制剤の種類との関係です。どうもサイクロスポリンを使うと腎癌ができやすいのではないかということです。

—スライド—

これは癌が見つかったときに免疫抑制剤を変えたかということです。向かって左は変更しなかった症例です。腫瘍が見つかったら、たとえば腎癌なら腎癌が見つかったら、手術ををまず第一にやり、薬を変えるということはしなかったという意味です。それから発生要因です。新発生と顕示化と二つのことについて書いてありますが、持ち込みはさすがにありません。顕示化したのだろうというのはあります。1年以内に、割合早くにACDKから発生した例で、透析中に撮っていたCTと照らし合わせますと顕示化したと推察しております。そういう点から見ると透析期間のACDKのチェックはかなり重要なポイントとなるだろうと思います。

—スライド—

これは私どもの1996年12月の統計です。これで大体6%ぐらい、160例やっていますから大体12例ぐらいの発生率です。死亡したのは2例あります。悪性リンパ腫がありますが、この死亡原因は劇症肝炎です。剖検したときに悪性リンパ腫があったということ、ですから生存期間が4か月と非常に短い。

これは持ち込んだ精巣腫瘍です。停留睾丸がありました移植を行い、後でそれがセミノーマだったという症例です。

—スライド—

移植患者と透析患者の腎癌症例です。恐らく移植を受けられる患者さんが透析を受けられる患者さんより若い。逆に言うと透析を受ける患者さんがだんだん高齢化しているということを表しているにすぎないと思います。

—スライド—

発見の契機ですが、臨床症状でというのは非常に少ない。血尿は一例もありませんでした。それから定期検査でというのは、CTを撮るのが一番発見率が高いようです。これは、移植後どうしても血圧が下がらないのでカテコールアミンを調べたところレニンが高い。結局レニンが元の腎臓から高く出ており腎摘したところ、その中に腎癌が見つかったという偶発癌でした。

—スライド—

死亡例は、癌死はたしか1例でした。それから、免疫抑制剤は全然変更しませんでした。昔の文献で、腎臓に知らない間に癌がありそれを植えてしまったという外国の症例があります。癌が大きくなったため免疫抑制剤をやめたところ拒絶反応が起こってくると同時に癌も小さくなったという経過をたどったそうです。結局移植腎ははずしてしまったということです。日本ではそういう例はありませんが、今後出てくる可能性はあります。

—スライド—

非常に興味ある症例がございましたので提示いたします。たしかこれは6例目ぐらいのところにリストアップされていたと思います。母親からもらった人です。残念ながら慢性拒絶反応で透析に戻りましたが、透析に戻って数年たってから腎周囲に水がたまっただめに紹介されました。

—スライド—

CTでおわかりだと思いますが、グラフトの周りに液体の貯留があり押さえるとブヨブヨしたのでリンパ嚢腫ができたのかと思いました。今頃になってなぜリンパ嚢腫ができたのかと考え穿刺したところ出血が見られました。それで手術を行いました。

—スライド—

グラフトの腎門部の周りに脂ぎった腫瘍がついており、腎門部との癒着がひどく全部一緒に切除しました。1300gとかなり大きな腫瘍でした。

—スライド—

これはグラフトでここに脂肪肉腫というような感じの腫瘍があります。問題はこの腫瘍がこの腎臓の腎門部から出たのか、この人の脂肪から出たのかということです。腎臓そのものは、それは慢性拒絶反応の組織像でした。そこで脂肪染色をしてみると、これはどうも脂肪の肉腫ではないかということで特殊染色したところ、脂肪肉腫でした。

—スライド—

これが持ち込んだものなのか、または、患者さんからでてきたのかということ

で、腫瘍細胞からDNAのタイピングをPCRを用いてやりました。そうしますとレシピエントと全く同一のパターンがでてきましたので、これは母親から持ち込んだのではなく患者さんが作り出したということになりました。その肉腫の原因がステロイドを続けて飲んでいただことによるかはわかりません。この患者さんは、それからまもなく脳出血で亡くなりました。

—スライド—

もう1例提示しましょう。

つい最近ですが、やはり透析に再導入した患者です。FGSで母親からもらった症例ですが、FGSが再発しました。3日に1回ぐらのおっしっこをするぐらいの尿量があり、排尿後に倒れるということで透析の先生が調べると、ノルアドレナリンが高いということで紹介されました。副腎あたりには腫瘍がなく、おっしこの時に症状がでるといので下の方を調べました。膀胱造影すると、陰影欠損があり、膀胱の中に褐色細胞腫がありました。膀胱の褐色細胞腫は7例くらい報告したと思いますが、非常に珍しい症例です。

統計を中心とした話で、何遍もお聞きになった話かと思います。現在のところ、癌が発生するというリスクは当然覚悟した上でやりますし、丁寧に診ておれば割合早く、普通の方が健康診断を受けるより目が届くので、例えば腎癌ならそれほど心配することはない。胃癌なんかに関しては、私どもは経験がありませんので何とも言えませんが、対応はできると思います。これからも、こういうときは症例を重ねると言いますが、症例を重ねるのは嫌ですから、症例の出ないように頑張っていきたいと思います。

長時間、ご静聴ありがとうございました。