

転移性尿路上皮癌に対する GC 療法における, Gemcitabine 投与後の発熱の臨床的意義の検討 : 多施設共同後ろ向き研究

前鼻 健志^{1,9}, 田中 俊明¹, 進藤 哲哉¹, 高橋 敦²
 伊藤 直樹³, 田口 圭介⁴, 堀田 裕⁵, 立木 仁⁶
 松川 雅則⁷, 安達 秀樹⁸, 加藤 隆一⁹, 國島 康晴¹⁰

舩森 直哉¹, Sapporo Medical University Urologic Oncology Consortium

¹札幌医科大学医学部泌尿器科学講座, ²函館五稜郭病院泌尿器科

³NTT 東日本札幌病院泌尿器科, ⁴王子総合病院泌尿器科

⁵旭川赤十字病院泌尿器科, ⁶製鉄記念室蘭病院泌尿器科

⁷滝川市立病院泌尿器科, ⁸済生会小樽病院泌尿器科

⁹市立室蘭総合病院泌尿器科, ¹⁰砂川市立病院泌尿器科

FEVER AFTER GEMCITABINE ADMINISTRATION IS A POOR PROGNOSTIC FACTOR IN PATIENTS WITH METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA: MULTICENTER RETROSPECTIVE STUDY

Takeshi MAEHANA^{1,9}, Toshiaki TANAKA¹, Tetsuya SHINDO¹, Atsushi TAKAHASHI²,
 Naoki ITO³, Keisuke TAGUCHI⁴, Hiroshi HOTTA⁵, Hitoshi TACHIKI⁶,
 Masanori MATSUKAWA⁷, Hideki ADACHI⁸, Ryuichi KATO⁹, Yasuharu KUNISHIMA¹⁰,
 Naoya MASUMORI¹, Sapporo Medical University Urologic Oncology Consortium

¹The Department of Urology, Sapporo Medical University School of Medicine

²The Department of Urology, Hakodate Goryoukaku Hospital

³The Department of Urology, NTT-East Corporation, Sapporo Medical Center

⁴The Department of Urology, Oji General Hospital

⁵The Department of Urology, Asahikawa Red Cross Hospital

⁶The Department of Urology, Steel Memorial Muroran Hospital

⁷The Department of Urology, Takikawa Municipal Hospital

⁸The Department of Urology, Saiseikai Otaru Hospital

⁹The Department of Urology, Muroran City General Hospital

¹⁰The Department of Urology, Sunagawa City Medical Center

Gemcitabine (GEM) is currently a standard chemotherapeutic agent for metastatic urothelial carcinoma (mUC). Fever is known to be an adverse effect of GEM; however, its incidence, etiology and clinical significance have not been evaluated. The objective of this study was to elucidate the characteristics and clinical significance of fever associated with GEM in patients with mUC receiving GEM plus cisplatin (GC) chemotherapy. Between 2005 and 2014, 184 patients with mUC who received first-line GC therapy at 10 institutions were enrolled. GEM-associated fever (GEMAF) was defined as a body temperature $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ within 96 hours after administration of GEM with no evidence of specific conditions causing fever including infection. Clinical parameters before GC therapy were evaluated to determine predictors of GEMAF. Furthermore, the impact of GEMAF on clinical outcomes was also evaluated. The median age was 70 years and median follow-up was 14.2 months. GEMAF was observed in 44 patients (23.9%). In multivariate analysis, elevated C-reactive protein (CRP) before chemotherapy was an independent predictive factor for GEMAF (odds ratio 2.450, $p = 0.041$). There was a significant difference in progression-free survival (median 6.7 vs 8.0 months, $p = 0.031$) and cancer-specific survival (median 12.0 vs 15.8 months, $p = 0.045$) between patients with and without GEMAF. Results of this study suggest that GEMAF is a common adverse event of GC therapy for mUC and can be a poor prognostic factor. GEMAF may be associated with systemic inflammatory response induced by the tumor in patients with mUC.

(Hinyokika Kyo 67 : 181-185, 2021 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_67_5_181)

Key words : Gemcitabine, Fever, Metastatic urothelial carcinoma

緒 言

Gemcitabine (GEM) の有害事象として発熱があるが¹⁾, その機序および臨床的意義は不明である. 一般的に薬剤熱の機序としては, 過敏性反応や²⁾, 体温調節中枢への影響³⁾のほか, 薬剤そのものの発熱原性⁴⁾や, 腫瘍崩壊に伴う腫瘍からの発熱物質の放出⁵⁾などが考えられる. 一方悪性腫瘍においては, 発熱に関連する種々の炎症性サイトカインは予後不良因子として知られている⁶⁾. GEM と cisplatin による GC 療法は, 転移性尿路上皮癌の標準的化学療法レジメンであるが⁷⁾, 泌尿器科領域において GEM 投与による発熱に関する詳細な検討はなく, 機序や臨床的意義は不明である. 今回多施設共同研究を行い, 尿路上皮癌に対する GC 療法中の発熱の頻度, 背景因子および予後との関連について検討した.

対象と方法

Sapporo Medical University Urologic Oncology Consortium (SUOC) 参加施設にて, 2005年9月から2014年12月までに転移性尿路上皮癌に対して GC 療法を1コース以上施行した184例を対象とした. 尿路上皮癌の診断は自然尿細胞診を行うとともに, 膀胱癌はTURを行い組織学的に確認した. 腎盂尿管癌はCT, MRIによる画像検査, 尿管カテーテル法により採取した腎盂尿管尿の細胞診検査, 尿管鏡下腫瘍生検による組織学的検査を, 症例に応じて複合的に組み合わせて行った. 術前化学療法, 術後補助療法のみ症例は除外し, 根治手術不能症例または術後再発症例のみを対象とした. なお, 観察期間中に現在の標準 2nd-line 治療である pembrolizumab を投与された症例はなかった. GEM による発熱の明確な診断基準は報告されていないため, 本研究では, 本邦における抗悪性腫瘍剤投与に伴う発熱に関して検討した Ogawara ら¹⁾の報告を参考にした. GEM 投与後 37.5°C 以上の発熱が4日以内に発生し, 2日以内に軽快したものとした. 治療前より発熱を呈するもの, 明らかな感染症を示すものや好中球減少を伴うものなどは除外した^{8,9)}. 発熱の時期に関しては, 2コース目までの発熱をイベントとして検討した. 患者背景や臨床検査値を調査し, GEM による発熱の治療前予測因子を検討した. Body mass index は 25.0 kg/m² を基準値とした. 血液検査値は化学療法開始直前の値を使用し, 各施設基準値を用いて評価した. 群間比較は Fisher's exact probability test を用いて検討し, P 値が 0.05 未満の場合を統計学的に有意差有りとした. 単変量解析で有意差有りとなる因子に対して, ロジスティック回帰分析を用いて多変量での解析を行った. 無増悪生存期間や癌特異的生存期間は化学療法開始以降の生存期間をもちい,

Kaplan-Meier 法で算出し, 発熱群と非発熱群を Log-rank test で検定した. 統計解析には EZR (Version 1.50) を使用した¹⁰⁾. 本研究は SUOC 参加各施設での臨床研究審査委員会の承認を得て (札幌医科大学承認番号262-94) retrospective に解析を行った.

Table 1. Patient characteristics

Parameter	Value
Number of cases	184
Sex, n (%)	
Male	137 (74.5)
Female	47 (25.5)
Median age, years (IQR)	70.0 (63.0-75.0)
Median body mass index, kg/m ² (IQR)	23.3 (20.4-25.6)
Body mass index ≥25.0 kg/m ² , n (%)	54 (29.3)
ECOG PS, n (%)	
0	133 (72.3)
≥1	51 (27.7)
Primary site, n (%)	
Bladder	91 (49.5)
Upper urinary tract	93 (50.5)
Resection of primary site before chemotherapy, n (%)	102 (55.4)
Lymph node only metastasis, n (%)	82 (44.6)
Visceral metastasis, n (%)	95 (51.6)
Lung metastasis, n (%)	65 (35.3)
Liver metastasis, n (%)	21 (11.4)
Bone metastasis, n (%)	23 (12.5)
Median gemcitabine and cisplatin cycles, n (IQR)	3 (2-6)
Clinical disease progression, n (%)	156 (84.8)
Cancer death n, (%)	146 (79.3)
Other causes of death n, (%)	4 (2.2)
Median follow up, months (IQR)	14.2 (7.8-27.8)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, IQR: Interquartile Range.

Table 2. Pre-chemotherapeutic laboratory data

Parameter	Value
Median hemoglobin, g/dl (IQR)	11.7 (10.4-13.10)
Anemia, n (%)	121 (65.8)
Median leukocyte, cells/ μ l (IQR)	6,100 (5,000-7,800)
Leukocytosis, n (%)	31 (16.8)
Median platelets, $\times 10^4$ / μ l (IQR)	25.0 (19.4-32.0)
High platelets count, n (%)	32 (17.4)
Median albumin, g/dl (IQR)	3.6 (3.3-4.0)
Hypoalbuminemia, n (%)	62 (33.7)
Median c-reactive protein, mg/dl (IQR)	0.50 (0.12-2.33)
C-reactive protein elevation, n (%)	111 (60.3)

IQR: Interquartile Range.

結 果

1. 患者背景

GC 療法を施行した184例の患者背景を Table 1, 2 に示した. 年齢の中央値は70歳, 性別は男性137例, 女性47例, 原発巣は膀胱91例, 腎盂・尿管93例で, 原発巣の摘除は102例で施行された. Eastern Cooperative Oncology Group PS は1以上が51例であった. 転移部位はリンパ節単独が82例, 臓器転移を有している症例が95例, うち肺転移が65例と最も多かった. GC 療法施行サイクル数は中央値3コース, 観察期間は中央値14.2カ月, 観察期間内に146例が癌死し, 他因死は4例であった.

2. 発熱の詳細と予測因子

発熱は44例 (23.9%) で認められ, 1コース目に発熱を認めた症例は31例, ②コース目に認めたのが8例, 1, 2コース共に発熱したのが5例であった. 発熱を予測する化学療法前因子に関して, 単変量解析と多変量解析の結果を Table 3 に示した. 単変量解析で有意差を認めた化学療法前因子は, 貧血, 白血球上

昇, 低アルブミン血症および CRP 上昇の4因子であった. 単変量解析で有意差を認めた項目について多変量解析を施行したところ, CRP 上昇が独立した因子であった (オッズ比2.450, 95% CI 1.040~5.790, $p=0.041$).

3. 発熱と予後との関係

発熱と非発熱の各群で無増悪生存期間と癌特異的生存期間を検討した (Fig. 1). 発熱群は非発熱群と比較し無増悪生存期間が有意に短く (中央値6.7カ月 vs 8.0カ月, $p=0.031$), さらに癌特異的生存期間においても発熱群で有意に短かった (中央値12.0カ月 vs 15.8カ月, $p=0.045$). また発熱群において, 発熱を認めた時期と生存期間の関係を検討した (Fig. 2). 結果として, 無増悪生存期間, 癌特異的生存期間ともに, 発熱を認めたコース別に有意な差を認めなかった.

考 察

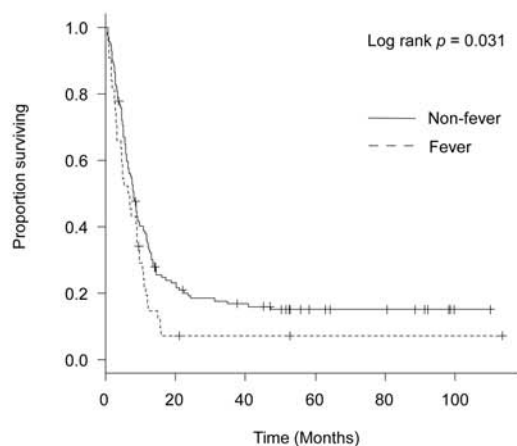
転移性尿路上皮癌においては, cisplatin をキードラッグとした化学療法が標準治療であり, metho-

Table 3. Univariate and multivariate analyses of clinical parameters predicting gemcitabine-associated fever

Variables	Categories	Number of patients (events)	Univariate	Multivariate	
			P-value	P-value	Odds ratio (95% CI)
Sex	Male	137 (33)	1.000		
	Female	47 (11)			
Age (years)	≥70	99 (21)	0.389		
	<70	85 (23)			
Body mass index (kg/m ²)	≥25.0	54 (16)	0.259		
	<25.0	130 (28)			
ECOG PS	0	133(31)	0.847		
	≥1	51(13)			
Primary site	Bladder	91 (21)	0.863		
	Upper urinary tract	93 (23)			
Resection of primary site	Yes	102 (21)	0.297		
	No	82 (23)			
Lymph node only metastasis	Yes	82 (23)	0.297		
	No	102 (21)			
Visceral metastasis	Yes	95 (19)	0.228		
	No	89 (25)			
Anemia	Yes	121 (35)	0.030	0.412	1.690 (0.696-4.120)
	No	63 (9)			
Leukocytosis	Yes	31 (12)	0.040	0.374	1.520 (0.605-3.800)
	No	153 (32)			
High platelets count	Yes	32 (9)	0.648		
	No	154 (35)			
Hypoalbuminemia	Yes	62 (21)	0.029	0.592	1.100 (0.549-2.860)
	No	122 (23)			
C-reactive protein elevation	Yes	111 (35)	0.003	0.041	2.450 (1.040-5.790)
	No	73 (9)			

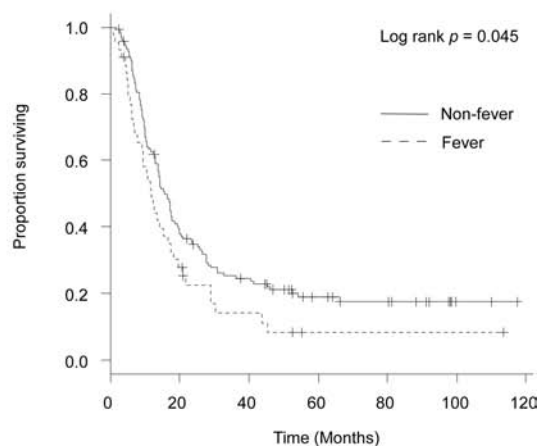
ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group, CI : Confidence interval.

a) Progression-free survival



Number at risk						
Non-fever	140	30	20	10	8	1
Fever	44	3	2	1	1	1

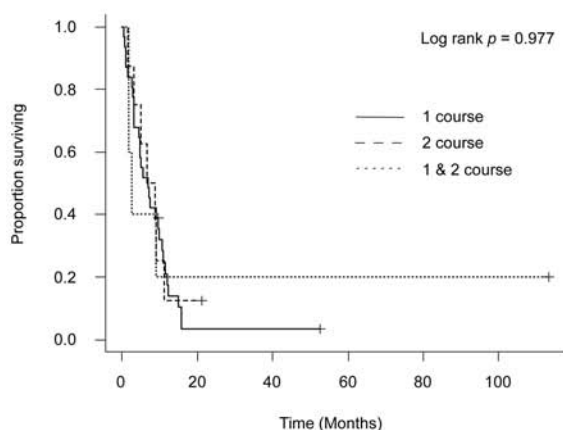
b) Cancer-specific survival



Number at risk							
Non-fever	140	51	30	15	11	2	0
Fever	44	12	5	1	1	1	0

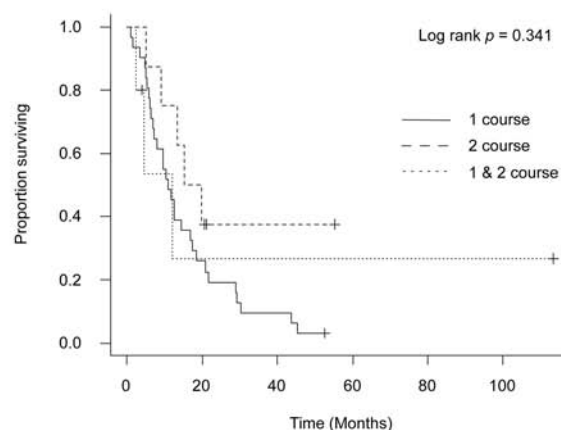
Fig. 1. Kaplan-Meier curves for progression-free survival (a) and cancer-specific survival (b) in gemcitabine-associated fever or non-fever group.

a) Progression-free survival



Number at risk						
1 course	31	1	1	0	0	0
2 course	8	1	0	0	0	0
1 & 2 course	5	1	1	1	1	1

b) Cancer-specific survival



Number at risk							
1 course	31	8	3	0	0	0	0
2 course	8	3	1	0	0	0	0
1 & 2 course	5	1	1	1	1	1	1

Fig. 2. Kaplan-Meier curves for progression-free survival (a) and cancer-specific survival (b) by each gemcitabine-associated fever course.

trexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin 療法と同等の治療成績を示し、有害事象が軽微であった GC 療法が第一選択として普及している⁷⁾。GEM の主な有害事象は、骨髄抑制、食欲不振、悪心、嘔吐などがあるが、発熱も比較的頻度の高い症状として報告されている¹⁾。補助化学療法も含めた尿路上皮癌に対して施行した GC 療法における発熱の頻度は、これまでの報告では10%前後とされている^{7,11)}。本検討では23.9%と過去の報告と比較して高い結果であった。転移性症例のみを対象にしているなどの患者背景の違いや、発熱の定義が異なっていることが影響しているものと考えられる。

GEM 投与に伴う発熱の機序は明らかではない。薬

剤熱の原因としては、一般的に過敏性反応や、薬剤の発熱原性などの、患者側あるいは薬剤の因子が考えられているが、抗悪性腫瘍剤投与に伴う発熱に関しては、これらのほかに、腫瘍側の特性、および腫瘍に対する炎症応答の関与が考えられる。薬剤投与が腫瘍細胞からの内因性発熱性サイトカイン (IL-1, IL-6, TNF- α , IFN など) の放出を惹起することや、抗腫瘍効果により腫瘍の壊死、潰瘍化、腫瘍内出血が起こり、宿主の炎症細胞や間葉系細胞を介して二次的に発熱性サイトカインが産生されるなどの機序が考えられている¹²⁻¹⁴⁾。GEM については、マウス大腸癌細胞株を用いた In vitro の研究で、腫瘍細胞からの炎症性サイトカイン (IFN, IL-6) の産生を増進することが確

認されている¹⁵⁾。本研究においても、発熱は治療前白血球上昇、CRP 高値など全身性炎症反応と関連していた。また、低アルブミン血症と貧血も全身性炎症反応を反映していると考えられ、GEM 投与に伴う発熱は、腫瘍に起因する炎症反応の強さと関連することが示唆された。

本研究では GEM 投与後に発熱した症例は発熱が見られなかった症例と比較し、予後不良であった。転移性尿路上皮癌においては、全身性炎症反応は予後不良因子として知られている^{7,16,17)}。GEM 投与後の発熱も腫瘍による全身性炎症反応を反映しており、腫瘍の活動性と関連していることが示唆された。さらに GEM 投与後に発熱した症例では、GC 療法の効果は限られる可能性がありえると考えられた。一方、これらの症例に対するほかの化学療法レジメンや、pembrolizumab など免疫チェックポイント阻害剤の効果に関しては不明である。さらなる検討が必要ではあるが、発熱は GC 療法から他治療への移行を積極的に考慮すべき指標の1つとなる可能性が考えられた。

本研究は後ろ向き研究であり、症例数が少ないという限界がある。また variant histological subtype を有した症例が含まれていた可能性があり、variant がどの程度結果に影響を及ぼしたか不明である。さらに CDDP による発熱の症例が含まれていた可能性も否定できない。より規模の大きい前向き研究を行い、今回の所見を検証するとともに、臨床検査値などの他の指標を含めた、予後に関する解析が必要である。

結 語

転移性尿路上皮癌に対する GC 療法において、23.9%の症例で GEM 投与後の発熱を認めた。発熱は治療前の全身性炎症反応と関連していた。さらに GEM 投与後の発熱は予後不良因子である可能性が示唆された。

文 献

- Ogawara D, Fukuda M, Ueno S, et al.: Drug fever after cancer chemotherapy is most commonly observed on posttreatment days 3 and 4. *Support Care Cancer* **24**: 615-619, 2016
- Bongers KS, Salahudeen MS and Peterson GM: Drug-associated non-pyrogenic hyperthermia: a narrative review. *Eur J Clin Pharmacol* **76**: 9-16, 2020
- Nimmo SM, Kennedy BW, Tullett WM, et al.: Drug-induced hyperthermia. *Anaesthesia* **48**: 892-895, 1993
- Smith PF and Taylor CT: Vancomycin-induced neutropenia associated with fever: similarities between two immune-mediated drug reactions. *Pharmacotherapy* **19**: 240-244, 1999
- Ashford RF, McLachlan A, Nelson I, et al.: Pyrexia after cisplatin. *Lancet* **2**: 691-692, 1980
- 湊 晶規, 藤本直浩, 富崎一向, ほか: 顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 産生浸潤性膀胱癌の1例 本邦報告例のまとめ. *日泌尿会誌* **109**: 144-149, 2018
- Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al.: Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* **23**: 4602-4608, 2005
- Zell JA and Chang JC: Neoplastic fever: a neglected paraneoplastic syndrome. *Support Care Cancer* **13**: 870-877, 2005
- 小田切拓也, 森田達也, 山内敏宏, ほか: 後ろ向き研究による、ホスピス入院患者における腫瘍熱と感染症の鑑別に寄与する因子の同定. *Palliative Care Research* **8**: 273-279, 2013
- Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* **48**: 452-458, 2013
- Okabe K, Shindo T, Maehana T, et al.: Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin for muscle-invasive bladder cancer: multicenter retrospective study. *Jpn J Clin Oncol* **48**: 934-941, 2018
- Shannon MF, Coles LS, Fielke RK, et al.: Three essential promoter elements mediate tumour necrosis factor and interleukin-1 activation of the granulocyte-colony stimulating factor gene. *Growth Factors* **7**: 181-193, 1992
- Chang JC and Gross HM: Neoplastic fever responds to the treatment of an adequate dose of naproxen. *J Clin Oncol* **3**: 552-558, 1985
- Blay JY, Rossi JF, Wijdenes J, et al.: Role of interleukin-6 in the paraneoplastic inflammatory syndrome associated with renal cell carcinoma. *Int J Cancer* **72**: 424-430, 1997
- Mundy-Bosse BL, Lesinski GB, Jaime-Ramirez AC, et al.: Myeloid-derived suppressor cell inhibition of the IFN response in tumor-bearing mice. *Cancer Res* **71**: 5101-5110, 2011
- Geller NL, Sternberg CN, Penenberg D, et al.: Prognostic factors for survival of patients with advanced urothelial tumors treated with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy. *Cancer* **67**: 1525-1531, 1991
- Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, et al.: Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol* **17**: 3173-3181, 1999

(Received on August 19, 2020)
(Accepted on December 25, 2020)