

泌尿器科領域抗癌化学療法中の発熱に対する プロカルシトニン測定の意義

栗村雄一郎*, 高橋 聡, 桧山 佳樹
上原 央久, 市原 浩司, 橋本 次朗
西山 直隆, 北村 寛, 舩森 直哉
札幌医科大学医学部泌尿器科学講座

SIGNIFICANCE OF PROCALCITONIN MEASUREMENT IN CASES WITH FEBRILE CONDITION DURING CHEMOTHERAPY FOR UROLOGICAL CANCER

Yuichiro KURIMURA, Satoshi TAKAHASHI, Yoshiki HIYAMA,
Teruhisa UEHARA, Koji ICHIHARA, Jiro HASHIMOTO,
Naotaka NISHIYAMA, Hiroshi KITAMURA and Naoya MASUMORI
The Department of Urology, Sapporo Medical University School of Medicine

We examined the usefulness of measurement of procalcitonin (PCT) for patients, who developed febrile neutropenia during cancer chemotherapy for urological cancer. Of the patients who underwent cancer chemotherapy for bladder, renal pelvic or ureteral, and testicular cancer in our department from 2010 to 2013, 51 had febrile events. Their clinical courses and PCT values were retrospectively reviewed and analyzed. PCT was positive in 12 patients and negative in 39. The duration with febrile status was significantly longer in the PCT-positive group than in the PCT-negative group. There was no significant difference between the blood count values in each group, but C-reactive protein (CRP) was significantly higher in the PCT-positive group than in the PCT-negative group. There were no significant differences between the 2 groups in other tests with blood. There were 12 patients with febrile neutropenia (FN) but all were classified into low-risk by the MASCC scoring system. Four of these 12 patients were positive for PCT. Our results suggested that, in patients with a fever of 37.5°C or more during the course of cancer chemotherapy for urologic cancer, bacteremia possibly existed if the patient was positive for PCT. In addition, the duration of fever tended to be longer and the condition was more severe. When the patients with urological cancer undergo cancer chemotherapy manifest high-grade fever, PCT is promising and valuable as an indicator of the severity of infection.

(Hinyokika Kijo 61 : 141-145, 2015)

Key words : Procalcitonin, Cancer chemotherapy, Urological cancer, Febrile neutropenia

緒 言

1993年に重症細菌感染症で血中プロカルシトニン (procalcitonin: PCT) 値が上昇すると報告¹⁾されて以来, 血中 PCT が敗血症の診断マーカーとして注目されている. PCT は, 細菌感染の鑑別において CRP よりも感度, 特異度とも優れており, 敗血症の診断に有用であるとされている^{2,3)}. また, PCT は, 発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia: FN) の患者においても菌血症を予測する補助的検査の1つとなる⁴⁾. しかし, 泌尿器科領域での抗癌化学療法では, これらの点に関する PCT の有用性について十分な検討がなされていない. 本検討では, 泌尿器癌への抗癌化学療法施

行中に発熱した患者において, PCT の測定が菌血症の診断や感染症重症度の指標となりうるかについて検討した.

対 象 と 方 法

2010年1月から2013年12月までに, 当科において膀胱癌, 腎盂尿管癌, 精巣 (悪性) 腫瘍の診断にて抗癌剤による化学療法を施行した症例のうち, 腋窩温にて発熱 ($\geq 37.5^{\circ}\text{C}$) を認め PCT 値を測定した症例を対象とした. 検討方法は, 後方視的臨床研究である.

対象とした抗癌化学療法は, 腎盂尿管癌, 膀胱癌に対する GC (gemcitabine: GEM, cisplatin: CDDP) 療法または MVAC (methotrexate: MTX, vinblastine: VBL, adriamycin: ADM, cisplatin: CDDP) 療法, 精巣腫瘍に対する BEP (bleomycin: BLM, etoposide:

* 現 : 苫小牧泌尿器科・循環器内科

VP-16, cisplatin: CDDP) 療法である。これらのレジメン⁵⁻⁷⁾では, GC 療法は GEM: 1,000 mg/m² (days 1, 8, and 15), CDDP: 70 mg/m² (day 2) を 28 日間で 1 コース, MVAC 療法は MTX: 30 mg/m² (days 1, 15, and 22), VBL: 3 mg/m² (days 2, 15, and 22), ADM: 30 mg/m² (day 2), CDDP: 70 mg/m² (day 2) を 28 日間で 1 コース, BEP 療法は BLM: 30 mg/body (days 1, 8, and 15), VP-16: 100 mg/m² (days 1 to 5), CDDP: 20 mg/m² (days 1 to 5) を 21 日間で 1 コースとして施行した。

これらの抗癌化学療法施行中に腋窩温にて 37.5°C 以上の発熱を認めた場合に PCT, WBC, 好中球数, CRP を測定し, 血液培養を提出した。血液培養は異なった部位の静脈穿刺にて好気性培養, 嫌気性培養を計 2 セット提出し, 皮膚常在菌混入の可能性を除外した。FN は好中球 500/ μ l 以下または 1,000/ μ l 以下で 500/ μ l 以下への低下が予想される状態で, 腋窩温 37.5°C 以上の発熱がある患者と定義した⁸⁾。FN の患者に対しては Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) scoring system のリスク分類⁹⁾にそって抗菌薬を投与した。

PCT 値は 0.5 ng/ml をカットオフ値とし¹⁰⁾, 患者を PCT 陽性群 (PCT $\geq$ 0.5 ng/ml) と PCT 陰性群 (PCT < 0.5 ng/ml) に分け, これらの 2 群間において血液所見, 最高体温, 発熱期間などの臨床経過, また菌血症の有無, FN の有無などを比較した。また, これらの因子についての有意差検定には Student *t* 検定, カイ 2 乗検定, Kruskal-Wallis 検定を用い, $P < 0.05$ を統計学的に有意とした。

結 果

検討期間中に, 膀胱癌や腎盂尿管癌などの尿路上皮癌に対して GC 療法を 287 例, MVAC 療法を 5 例, 精巣腫瘍に対して BEP 療法を 65 例, のべ 357 例に化学療法を行った。そのうち 37.5°C 以上の発熱がなかった症例, 37.5°C 以上の発熱があったが PCT が測定されていなかった症例を除外した 51 例を対象とした (Fig. 1)。

これら 51 例において, PCT 陽性群は 12 例, 陰性群は 39 例であった。PCT 測定値 (中央値と範囲) は陽性群 4.71 ng/ml (0.51~40.83 ng/ml), 陰性群 0.10 ng/ml (0.03~0.35 ng/ml) であった (Table 1)。抗菌薬は 51 例中 29 例に投与されていた。

PCT 陽性群と PCT 陰性群の検査結果と臨床経過を比較した。その結果, PCT 陽性群では有意に最高体温が高く, 発熱期間が長かった。また, 血液検査では, CRP が PCT 陽性群において有意に高値であった。菌血症は陽性群 3 例 (25.0%), 陰性群 3 例 (7.7%) に認め, 陽性群で多い傾向があったが, 統計学的に有意差は認めなかった。

発熱時に FN の基準を満たしたものは 12 例であり (Table 2), MASCC リスク分類では全例が低リスクであった。FN 症例 12 例中 4 例 (33.3%) が PCT 陽性であり, そのうち 1 例が菌血症と診断された。FN 症例は全例, 抗菌薬投与にて解熱し, 死亡例は認めなかった。FN の基準を満たさなかった 39 症例の中では 8 例 (20.5%) が PCT 陽性であり, そのうち 6 例に抗菌薬を使用され全例とも数日で解熱していた。

考 察

PCT は 1992 年に重症感染症の診断マーカーとして初めて報告され¹¹⁾, 近年では集中治療室など救急領域などでの感染における重要な補助的マーカーとして用いられるようになってきている。Jensen ら¹²⁾は, 集中治療室での感染症治療において, PCT 測定に基づく適切な治療選択が患者の生存率を上昇させると報告している。PCT の有用性は, PCT が CRP よりも早期に上昇することにある。すなわち, PCT の血中濃度は, 炎症性サイトカインの上昇のピークに遅れて, 約 3 時間後より上昇する。その後は, 12~24 時間でピークに達し, 半減期は約 22 時間である。WBC の上昇には遅れるものの, CRP よりも早期に上昇することにより, 鋭敏な感染症診断の補助的マーカーとして, 他の検査結果と比較して有用であるとされる。

急性単純性腎盂腎炎や急性前立腺炎などの尿路性器感染症は, 細菌感染症であるため発症とともに WBC や CRP は上昇し, また, 特異的な臨床症状からも, その診断や重症度の判定は容易である。したがって,

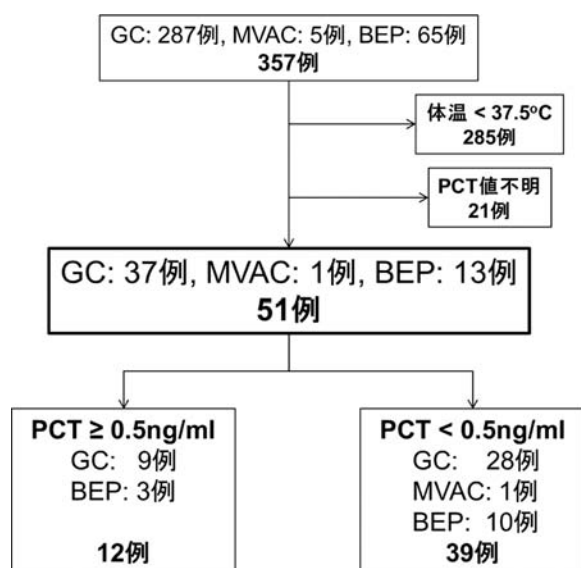


Fig. 1. The patients who underwent cancer chemotherapy for urological cancer and suffered from fever with examination of PCT values.

Table 1. Clinical characteristics of all patients

PCT	Total	PCT positive	PCT negative	p value
Number of patients	51	12 (23.5%)	39 (76.5%)	
Median age	62 (20-80)	66 (30-80)	61 (20-79)	0.35
Gender				
Male	46 (90.2%)	12	34	0.19
Female	5 (9.8%)	0	5	
Cancer				
Bladder ca.	29 (56.9%)	6	23	
Testicular ca.	13 (25.5%)	3	10	0.74
Pelvic ureteral ca.	9 (17.6%)	3	6	
Regimen				
GC	37 (72.5%)	9	28	
BEP	13 (25.5%)	3	10	0.85
MVAC	1 (2.0%)	0	1	
PCT (ng/ml)	0.12 (0.03-40.83)	4.71 (0.51-40.83)	0.10 (0.03-0.35)	<0.001
Median fever (°C)	38.5 (37.5-39.6)	39.1 (38.0-39.6)	38.4 (37.5-39.5)	<0.001
Median days of fever	2 (1-10)	3 (1-7)	2 (1-10)	0.02
Median labo data				
WBC (/μl)	4,800 (200-22,700)	5,300 (700-22,700)	4,700 (200-16,800)	0.30
Neutrophil (/μl)	3,588 (17-22,179)	4,326 (40-22,179)	2,500 (17-15,600)	0.65
CRP (mg/dl)	3.31 (0.15-28.59)	9.63 (1.23-28.59)	2.60 (0.15-23.28)	<0.001
Bacteremia	6 (11.8%)	3 (25.0%)	3 (7.7%)	0.10
Patients with FN	12 (23.5%)	4 (33.3%)	8 (20.5%)	0.36

GC: Gemcitabine, Cisplatin. BEP: Bleomycin, Etoposide, Cisplatin. MVAC: Methotrexate, Vinblastine, Adriamycin, Cisplatin.

Table 2. Clinical characteristics of patients with FN

PCT	Total	PCT positive	PCT negative	p value
Number of patients	12	4 (33.3%)	8 (66.7%)	
Median age	45 (20-70)	59 (30-70)	41 (20-64)	0.25
Gender				
Male	11 (91.7%)	4	7	0.46
Female	1 (8.3%)	0	1	
Regimen				
GC	3 (25.0%)	2	1	
BEP	8 (66.7%)	2	6	0.36
MVAC	1 (8.3%)	0	1	
PCT (ng/ml)	0.14 (0.03-11.97)	2.11 (0.77-11.97)	0.07 (0.03-0.32)	0.03
Median fever (°C)	38.8 (37.6-39.2)	38.9 (38.0-39.2)	38.5 (37.6-39.3)	0.44
Median days of fever	2.5 (1-7)	3 (2-7)	3 (1-4)	0.27
Median labo data				
WBC (/μl)	1,155 (200-2,100)	900 (700-1,200)	1,250 (200-2,100)	0.29
Neutrophil (/μl)	442 (17-933)	321 (40-814)	530 (17-933)	0.61
CRP (mg/dl)	3.46 (0.46-28.59)	3.46 (1.23-28.59)	2.82 (0.46-8.95)	0.24
Patients with Bacteremia	1 (8.3%)	1	0	0.14

このような感染症では、PCT 測定は必ずしも必要不可欠とは言えない。しかし、抗癌化学療法中は抗癌剤による骨髄抑制にて WBC が低値である場合や、G-CSF やステロイド使用にて WBC が高値である場合は、WBC の基礎値が通常とは異なるために WBC の

値を感染症の存在や重症度の判定に適用することが困難な場合がある。そのため抗癌化学療法中は感染症の原因検索や重症度の判定、細菌感染とウイルス感染の鑑別、非感染性発熱疾患の除外などの診断に苦慮する事も多い。また、培養検査などの細菌学的検査を行っ

たとしても結果が判明するまでに時間を要するため、培養検査を早期の治療開始の判断に適用することは難しい。このような場合、PCT 測定が感染症の診断や重症度の判定において、有用な補助的検査となる可能性があると考えた。

本研究では PCT の陽性群と陰性群において WBC や好中球数に有意な差はないものの、陽性群では最高体温が高値である事や発熱期間が長期であった事からも陽性群の感染がより重篤であったことが推察される。発熱した症例は全例とも数日以内に解熱し死亡例は認めなかったが、PCT は感染症の重症度の予測が可能であった。

PCT と CRP とを比較すると、CRP も 2 群間に有意差を認めており、PCT が上昇する症例は CRP も上昇しているものと考えられた。ただし、CRP が陽性 (≥ 0.3 mg/dl) であった症例は 51 例中 49 例 (96.1%) と対象症例のほとんどが陽性であった一方、PCT 陽性例は 12 例 (23.5%) と少ない。なかでも PCT 10 ng/ml 以上の異常高値を示した症例は 4 例のうち 3 例が菌血症を認め、この 3 例は菌血症 6 例のうち PCT が陽性であった 3 例にあたる。CRP と比較し PCT が陽性となる症例は少ないが、PCT が異常高値となる症例では、菌血症などの重症感染症の症例が含まれていることを示している。発熱症例でのスクリーニングには CRP も重要ではあるが、PCT を補助的なマーカーとして用いる事で、菌血症などの重症感染症を予測できる可能性がある。

FN 症例においても、PCT の有用性についての報告が多数存在する¹³⁻¹⁶⁾。Massaro ら¹⁷⁾は、52 例の FN 患者において、全身感染症の診断に CRP より PCT が有用であるとし、また Ahn ら¹⁸⁾は 243 例の低リスク FN 患者において、菌血症発症の予測因子として PCT が有用であると述べている。しかし、その一方で、PCT 上昇のピークが 2 日後にあるため発熱直後の PCT 測定は感染症の診断には有用ではないという意見もある¹⁹⁾。抗癌化学療法施行中の FN 症例についても PCT の有用性が報告^{20,21)}されているが、泌尿器癌の化学療法に限った報告はない。今回の検討では、泌尿器癌に対する化学療法施行中の FN についても感染症診断に PCT の有用性があるかについても検討を試みたが、FN の条件を満たす 12 例での PCT 陽性群と PCT 陰性群の間には、血液データや最高体温、発熱期間などに明らかな差を認めなかった。PCT 採血のタイミングが早く、まだ PCT 値がピーク値に達していなかった可能性も考えられるが、FN 症例の中で PCT が陽性となった症例の PCT 中央値は 2.11 ng/ml と、全体の PCT 陽性群中央値 4.17 ng/ml に比較すると低値である。もともと FN 症例の全例が MASCC リスク分類では低リスクであることも考えると、今回の

症例では FN での病態が重篤でなく、重症感染症の症例が存在していなかったとも考えられた。また FN の基準を満たさない症例でも PCT 陽性であった症例が 8 例存在したが、全例抗菌薬が使用され数日以内に解熱していた。

今回の症例の中で FN 症例に限った検討では、PCT 陽性群と陰性群の臨床経過に明らかな有意差を認めなかったが、その中でも PCT 値が高度に上昇する場合は、菌血症である可能性がある。PCT は化学療法中の発熱患者において感染症の重篤度を予測する診断マーカーとなりうると考えられるが、FN 症例での有用性については、さらなる症例の集積が必要である。

結 語

泌尿器癌への抗癌化学療法中に発熱を認めた患者では、PCT が陽性 (≥ 0.5 ng/ml) であれば、陰性の場合と比べ感染症の病態が重篤であり、異常高値の症例には重症感染症の症例が含まれている。よって PCT は泌尿器癌抗癌化学療法中の患者の発熱時において、感染の重症度を示す指標としての有用性が期待される。FN 患者における有用性について明らかにするためにはさらなる症例の集積が必要である。

文 献

- 1) Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al.: High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* **341**: 515-518, 1993
- 2) Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al.: Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* **39**: 206-217, 2004
- 3) Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al.: Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* **34**: 1996-2003, 2006
- 4) Engel A, Steinbach G, Kern P, et al.: Diagnostic value of procalcitonin serum levels in neutropenic patients with fever: comparison with interleukin-8. *Scand J Infect Dis* **31**: 185-189, 1999
- 5) Moore MJ, Winquist EW, Murray N, et al.: Gemcitabine plus cisplatin, an active regimen in advanced urothelial cancer: a phase II trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* **17**: 2876-2881, 1999
- 6) Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al.: Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* **133**: 403-407, 1985
- 7) Williams SD, Birch R, Einhorn LH, et al.: Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* **316**: 1435-1440, 1987
- 8) 日本臨床腫瘍学会編: 発熱性好中球減少症 (FN)

- 診療ガイドライン, 1. 発熱性好中球減少症 (Febrile neutropenia: FN) の定義はどのようなものか? pp 2-3, 南江堂, 東京, 2012
- 9) Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al.: The multinational association for supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* **18**: 3038-3051, 2000
 - 10) Mussap M, Degrandi R, Cataldi L, et al.: Biochemical markers for the early assessment of neonatal sepsis: the role of procalcitonin. *J Chemother* **19**: 35-38, 2007
 - 11) Nylen ES, O'Neill W, Jordan MH, et al.: Serum procalcitonin as an index of inhalation injury in burns. *Horm Metab Res* **24**: 439-443, 1992
 - 12) Jensen JU, Lundgren B, Hein L, et al.: The Procalcitonin And Survival Study (PASS)-a randomised multi-center investigator-initiated trial to investigate whether daily measurements biomarker procalcitonin and pro-active diagnostic and therapeutic responses to abnormal procalcitonin levels, can improve survival in intensive care unit patients: calculated sample size (target population): 1,000 patients. *BMC Infect Dis* **8**: 91, 2008
 - 13) Juutilainen A, Hämäläinen S, Pulkki K, et al.: Biomarkers for bacteremia and severe sepsis in hematological patients with neutropenic fever: multivariate logistic regression analysis and factor analysis. *Leuk Lymphoma* **52**: 2349-2355, 2011
 - 14) Koivula I, Hämäläinen S, Jantunen E, et al.: Elevated procalcitonin predicts Gram-negative sepsis in hematological patients with febrile neutropenia. *Scand J Infect Dis* **43**: 471-478, 2011
 - 15) Neuenschwander LC, Bittencourt H, Ribeiro AF, et al.: Plasma levels of procalcitonin and eight additional inflammatory molecules in febrile neutropenic patients. *Clinics (Sao Paulo)* **66**: 1699-1705, 2011
 - 16) Kim DY, Lee YS, Ahn S, et al.: The usefulness of procalcitonin and C-reactive protein as early diagnostic markers of bacteremia in cancer patients with febrile neutropenia. *Cancer Res Treat* **43**: 176-180, 2011
 - 17) Massaro KS, Costa SF, Leone C, et al.: Procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) as severe systemic infection markers in febrile neutropenic adults. *BMC Infect Dis* **7**: 137, 2007
 - 18) Ahn S, Lee YS, Chun YH, et al.: Predictive factors of bacteraemia in low-risk patients with febrile neutropenia. *Emerg Med J* **29**: 715-719, 2012
 - 19) Robinson JO, Lamoth F, Bally F, et al.: Monitoring procalcitonin in febrile neutropenia: what is its utility for initial diagnosis of infection and reassessment in persistent fever? *PLoS One* **6**: e18886, 2011
 - 20) Miedema KG, de Bont ES, Elferink RF, et al.: The diagnostic value of CRP, IL-8, PCT, and sTREM-1 in the detection of bacterial infections in pediatric oncology patients with febrile neutropenia. *Support Care Cancer* **19**: 1593-1600, 2011
 - 21) Jimeno A, García-Velasco A, del Val O, et al.: Assessment of procalcitonin as a diagnostic and prognostic marker in patients with solid tumors and febrile neutropenia. *Cancer* **100**: 2462-2469, 2004

(Received on August 4, 2014)

(Accepted on December 2, 2014)