

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

泌尿器科紀要 67巻5号 Page181-185 (2021.05) doi:10.14989/ActaUrolJap_67_5_181

前鼻健志, 田中俊明, 進藤哲哉, 高橋敦, 伊藤直樹, 田口圭介, 堀田裕, 立木仁, 松川雅則, 安達秀樹, 加藤隆一, 國島康晴, 広瀬崇興, 井上隆太, 執行雅紀, 舛森直哉

要旨 Gemcitabine (GEM) の有害事象として発熱があるが、その臨床的意義は不明である。今回 GEM と cisplatin による 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。対象は転移性尿路上皮癌に対してGC療法を施行した184例について後方視的に検討した。発熱は44例 (23.9%) で認められ、多変量解析で治療直前の CRP 高値が発熱の有意な予測因子であった (オッズ比 2.450, $p=0.041$)。また発熱群は非発熱群と比較し癌特異的生存期間が有意に短かった (中央値 12.0 ヶ月 vs 15.8 ヶ月, $p=0.045$)。転移性尿路上皮癌における GEM 投与時に発熱した症例は予後不良である可能性が示唆された。

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。術前化学療法、術後補助療法のみは除外し、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。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。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。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。

結果

1. 患者背景

GC 療法を施行した 184 例の患者背景は年齢の中央値 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.1 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 (Figure.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 ヶ月 vs 8.0 ヶ月, $p=0.031$)、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 ヶ月 vs 15.8 ヶ月, $p=0.045$)。

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、有害事象が

Table 1. Univariate and multivariate analyses of clinical parameters predicting gemcitabine-associated fever.

Variables	Categories	Number of patients (events)	Univariate P-value	Multivariate	
				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.

軽微である 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、嘔吐等があるが、発熱も比較的頻度の高い症状として報告されている¹⁾。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^{8, 9)}。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¹⁰⁾。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⁾。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得ると考えられた。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、予後に関しての解析が必要である。

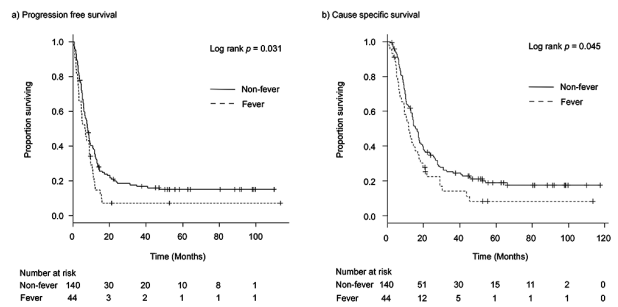


Fig. 1. Kaplan-Meier curves for progression-free survival (a) and cancer-specific survival (b) in gemcitabine-associated fever or non-fever group.

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。

参考文献

- 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* 2016; 24: 615-619.
- Bongers KS, Salahudeen MS, Peterson GM. Drug-associated non-pyrogenic hyperthermia: a narrative review. *Eur J Clin Pharmacol* 2020; 76: 9-16.
- Nimmo SM, Kennedy BW, Tullett WM, et al. Drug-induced hyperthermia. *Anaesthesia* 1993; 48: 892-895.
- Smith PF, Taylor CT. Vancomycin-induced neutropenia associated with fever: similarities between two immune-mediated drug reactions. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 240-244.
- Ashford RF, McLachlan A, Nelson I, et al. Pyrexia after cisplatin. *Lancet* 1980; 2: 691-692.
- 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. *日本泌尿器科学会雑誌* 2018; 109: 144-149.
- 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* 2005; 23: 4602-4608.
- Shannon MF, Coles LS, Fielck RK, et al. Three essential promoter elements mediate tumour necrosis factor and interleukin-1 activation of the granulocyte-colony stimulating factor gene. *Growth Factors* 1992; 7: 181-193.
- 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* 1997; 72: 424-430.
- 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* 2011; 71: 5101-5110.

前鼻 健志

略歴

2005年 札幌医科大学医学部 卒業
 2007年 札幌医科大学医学部 泌尿器科学講座 入局
 2013年 札幌医科大学大学院 医学研究科 入学
 2014年 市立札幌病院 腎臓移植外科
 2017年 札幌医科大学大学院 医学研究科 卒業
 2021年 札幌医科大学医学部 泌尿器科学講座 助教
 現在に至る

受賞歴

2016年5月 第398回日本泌尿器科学会北海道地方会 地方会賞
 2016年6月 American Transplant Congress 2016 Best Poster 賞
 2022年7月 第39回(令和3年度) 稲田賞 研究部門