

【原著・臨床】

泌尿器科領域における抗癌化学療法に伴う発熱性好中球減少症に関する多施設共同調査

和田耕一郎^{1,11)}・谷本 竜太¹⁾・能勢 宏幸^{1,11)}・上原 慎也^{1,11)}・渡辺 豊彦^{1,11)}・速見 浩士^{2,11)}
 永井 真吾^{3,11)}・安田 満^{3,11)}・出口 隆^{3,11)}・茂田 啓介⁴⁾・矢澤 聡^{4,11)}・菊地 栄次⁴⁾
 大家 基嗣^{4,11)}・橋本 次朗^{5,11)}・上原 央久^{5,11)}・栗村雄一郎^{5,11)}・桧山 佳樹^{5,11)}・高橋 聡^{5,11)}
 塚本 泰司^{5,11)}・庄 武彦^{6,11)}・濱砂 良一^{6,11)}・宮崎 淳^{7,11)}・東郷 容和^{8,11)}・田岡利宜也^{8,11)}
 中尾 篤^{8,11)}・山本 新吾^{8,11)}・小林 加直^{9,11)}・松原 昭郎^{9,11)}・石川 清仁^{10,11)}・公文 裕巳^{1,11)}
 松本 哲朗^{6,11)}

¹⁾ 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学*

²⁾ 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院血液浄化療法部

³⁾ 岐阜大学大学院医学研究科泌尿器科学分野

⁴⁾ 慶應義塾大学医学部泌尿器科学教室

⁵⁾ 札幌医科大学医学部泌尿器科

⁶⁾ 産業医科大学医学部泌尿器科学

⁷⁾ 筑波大学付属病院腎泌尿器外科診療グループ

⁸⁾ 兵庫医科大学泌尿器科

⁹⁾ 広島大学大学院医歯薬保健学研究科腎泌尿器科学

¹⁰⁾ 藤田保健衛生大学腎泌尿器外科

¹¹⁾ UTI 共同研究会

(平成 26 年 1 月 9 日受付・平成 26 年 3 月 4 日受理)

泌尿器科領域における精巣腫瘍、尿路上皮癌に対する抗癌化学療法は高頻度に行われているが、発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia: FN) に関する泌尿器科領域に特化した検討は少ない。今回、泌尿器科に対する抗癌化学療法に伴う FN について、後ろ向きに多施設共同調査を施行した。対象は UTI 共同研究会に所属する泌尿器科メンバーの所属する 10 大学病院で、2010 年 1 月から 2011 年 12 月に尿路上皮癌および精巣腫瘍に対して抗癌化学療法が開始された 326 症例、883 コースとした。FN は 326 例中 66 例 (20.2%)、883 コース中 81 コース (9.2%) に認められ、治療として抗菌薬と顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor: G-CSF) の投与はそれぞれ 69 コース (85.2%)、77 コース (95.1%) で投与されていた。一方、発熱を伴わない好中球減少症に対して抗菌薬と G-CSF はそれぞれ 5 コース (2.2%)、144 コース (62.1%) で投与され、予防的投与として抗菌薬よりも G-CSF が頻用されていた。統計学的な検討では、尿路上皮癌において単変量・多変量解析ともに化学療法レジメンの種類のみ有意差がみられ (GC vs GCP; $p=0.0073$, GC vs M-VAC; $p<0.0001$)、精巣腫瘍における単変量・多変量解析では EP より BEP で有意に FN の発症率が高かった。泌尿器科領域においても、さらに大規模で前向きなエビデンスを蓄積していくことで FN に対して適切なマネジメントを行っていくことが可能であると考えられる。

Key words: anticancer chemotherapy, febrile neutropenia, urology, multicenter trial

近年、さまざまな新規抗癌剤や補助的薬剤が登場し、抗癌化学療法も大きく変化している。抗癌化学療法で最も問題となる用量規定因子は骨髄抑制であり^{1,2)}、発熱を伴う好中球減少は発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia: FN) と呼ばれ、一つの疾患単位として浸透しつつある。FN は病原微生物が同定されないことも珍しくない^{3,4)}が、抗菌薬投与が症状改善

や死亡率低下に寄与することから、その病態は感染症と考えられており、時に敗血症から致命的な経過をたどることもある。FN の重症度や経過によっては治療の継続や中止にかかわる大きな問題となる可能性があり、FN に対するマネジメントが重要である。

泌尿器科領域において精巣腫瘍、尿路上皮癌に対する抗癌

*岡山県岡山市北区鹿田町 2-5-1

Table 1. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) Risk Index

Risks	Answer	Points
Burden of illness-subjective symptoms	None or mild	5
	Intermediate	3
BP is >90 systolic	Yes	5
Active COPD*	No	4
Solid Tumor/Previous Fungal infection in Patient with a Hematologic Malignancy	Yes/No	4
Dehydration Requiring IV Fluids	No	3
Clinical Setting at Onset of Fever	Outpatient	3
Age <60	Yes	2
Total	<21 points	high-risk patients
	≥21 points	low-risk patients

*Chronic obstructive pulmonary disease

Table 2. Background of the patients

Total	
Number of patients	326
Age (mean ± SD, range)	61.0 ± 16.8 (15-84)
Sex M/F	267/59
Total courses of chemotherapy	883
Urothelial carcinoma	
Number of patients	264
Age (mean ± SD, range)	67.6 ± 9.1 (33-84)
Sex M/F	205/59
BC/UC/RPC	174/44/46
Total courses of chemotherapy	706
GC/GCP/M-VAC	593/43/70
Testicular cancer	
Number of patients	62
Age (mean ± SD, range)	32.8 ± 10.8 (15-67)
Total courses of chemotherapy	177
EP/BEP	26/151

化学療法は高頻度に行われているが、泌尿器科領域に特化したFNに関する検討は少ないため、泌尿器癌に対する抗癌化学療法に伴うFNについて、多施設共同で後ろ向きに調査した。

I. 対象と方法

対象は2010年1月から2011年12月に尿路上皮癌および精巣腫瘍に対して抗癌化学療法が開始された症例とした。調査実施施設は岡山大学、鹿児島大学、岐阜大学、慶応大学、札幌医科大学、産業医科大学、筑波大学、兵庫医科大学、広島大学、藤田保健衛生大学(50音順)である。レジメンは尿路上皮癌に対するGC(P)療法：gemcitabine, cisplatin(, paclitaxel)とM-VAC療法：methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin, 精巣腫瘍に対する(B)EP療法：(bleomycin,) etoposide, cisplatinとした。本来FNは「腋窩温37.5度以上かつ好中球<500/ μ Lまたは<1,000/ μ Lで48時間以内に<500/ μ Lに減少されることが予想される状態」と定義

されるが、今回は多施設にわたる集計であり、より簡便に集計を行うため「腋窩温37.5度以上かつ好中球<1,000/ μ L」として集計した。調査項目は年齢、性別、原疾患、化学療法レジメン、好中球減少と発熱の有無、FNの持続期間、G-CSF製剤および抗菌薬の使用状況などを患者カルテで後ろ向きに調査した。さらに、FN症例についてはMultinational Association of Supportive Care in Cancer(MASCC)リスクのスコアリング⁵⁾(Table 1)の実施状況、血清プロカルシトニン(procarcintonin:PCT)値と血液培養の結果も調査項目に加えた。調査に先立ち、平成24年2月28日に岡山大学大学院医歯薬学総合研究科の疫学研究倫理審査委員会で審査、承認され(受付番号:513)、続いて各施設の倫理委員会またはそれに準ずる委員会で承認された施設において調査を開始した。得られたデータは岡山大学病院泌尿器科で集計し、解析はレジメン別にJMP[®] ver. 10を用いてロジスティック解析を行った。

II. 結果

集計の対象となった患者数は計326人で、のべ883コースの化学療法が登録された。患者背景をTable 2に示す。平均年齢は61.0±16.8歳(15~84)、性別は男性267人、女性59人であった。尿路上皮癌264例、精巣腫瘍62例の平均年齢はそれぞれ67.6±9.1歳(33~84)、32.8±10.8(15~67)であった。

FNは326例中66例(20.2%)、883コース中81コース(9.2%)に認められた。疾患別に見ると、尿路上皮癌[(G)CP:636コースとM-VAC:70コース]は264例中43例(16.3%)、706コース中44コース(6.2%)で、精巣腫瘍[(B)EP:177コース]62例中23例(37.1%)、177コース中37コース(20.9%)でFNを呈した(Table 3)。FNの持続期間は平均2.8±2.1日(1~11)であった。

FN発生時にMASCCリスクのスコアリングを行っていたのは81コースのうち51コース(63.0%)であった。51コースの平均スコアは20.7ポイント(range:14~

Table 3. The number and rate of the patients with FN or AN

	Number of patients	Number of patients with FN (%)	Number of patients with AN (%)	Number of courses	Number of courses with FN (%)	Number of courses with AN (%)
Total	326	66 (20.2%)	102 (31.3%)	883	81 (9.2%)	232 (26.3%)
Urothelial carcinoma	264	43 (16.3%)	78 (29.5%)	706	44 (6.2%)	168 (23.8%)
GC	216	25 (11.6%)	63 (29.2%)	593	26 (4.4%)	129 (21.8%)
GCP	15	6 (40.0%)	—	43	6 (14.0%)	2 (4.7%)
M-VAC	33	12 (36.4%)	15 (45.5%)	70	12 (17.1%)	37 (52.9%)
Testicular cancer	62	23 (37.1%)	24 (38.7%)	177	37 (20.9%)	64 (36.2%)
EP	6	2 (33.3%)	4 (66.7%)	26	2 (7.7%)	18 (69.2%)
BEP	56	21 (37.5%)	20 (35.7%)	151	35 (23.2%)	46 (30.5%)

Table 4. Antimicrobials and G-CSF administered to the patients with FN or AN

	Febrile neutropenia: FN			Afebrile neutropenia: AN		
	Number of courses with FN	No. of courses with administration of Antimicrobials (%)	No. of courses with administration of G-CSF (%)	Number of courses with AN	No. of courses with administration of Antimicrobials (%)	No. of courses with administration of G-CSF (%)
Total	81	69 (85.2%)	77 (95.1%)	232	5 (2.2%)	144 (62.1%)
Urothelial carcinoma	44	38 (86.4%)	42 (95.5%)	168	3 (1.8%)	87 (51.8%)
GC	26	24 (92.3%)	24 (92.3%)	129	3 (2.3%)	75 (58.1%)
GCP	6	4 (66.7%)	6 (100%)	2	—	—
M-VAC	12	10 (83.3%)	12 (100%)	37	—	12 (32.4%)
Testicular cancer	37	31 (83.8%)	35 (94.6%)	64	2 (3.1%)	57 (89.1%)
EP	2	2 (100%)	2 (100%)	18	—	14 (77.8%)
BEP	35	29 (82.9%)	33 (94.3%)	46	2 (4.3%)	43 (93.5%)

23) で、38 コース (74.5%) が 21 点以上の低リスク患者と判定された。高リスクと判定された 13 コースの内訳は 5 コースが GC 療法 (女性 2), 6 コースが M-VAC 療法 (女性 3 例), 2 コースが BEP 療法であった。血液培養は 45 コースで 58 回施行され、そのうち 6 回 (10.3%) で陽性であった。6 回の陽性例の内訳は、*Escherichia coli* が 3 例、*Staphylococcus* 属が 2 例、*Citrobacter* 属が 1 例であった。PCT は 10 コースで測定され、うち 3 コース (30.0%) で 0.50 ng/mL 以上を示した。

FN を呈した全 81 コースのうち抗菌薬と G-CSF はそれぞれ 69 コース (85.2%), 77 コース (95.1%) で投与され (Table 4), 平均投与期間は抗菌薬が 5.0 ± 2.7 日 (range: 2~11), G-CSF が 4.8 ± 2.3 日 (range: 1~11) であった。投与抗菌薬は注射薬が 60 コース (87.0%), 経口薬が 9 コース (13.0%) であった。抗菌薬の種類は第 4 世代セフェムが 39 コース (56.5%), カルバペネム系が 12 コース (17.4%), フルオロキノロン系が 10 コース (14.5%), その他 (ペニシリン系注射薬, 第 3 世代以下のセフェム系注射薬) 8 コース (11.6%) であった。抗 MRSA 薬, 抗真菌薬が併用されていたのはそれぞれ 1 コース (1.4%), 5 コース (7.2%) であった。FN が発症した 1 例 (74 歳, 男性, 膀胱癌に対して M-VAC 療法, MASCC score: 18 点) が肺炎と喉頭蓋炎を併発し, 静脈血培養から *Staphylococcus hominis*, *Corynebacterium* sp,

Bacteroides thetaiotaomicron が分離され, 抗菌薬に加え抗真菌薬やトロンボモジュリン製剤の投与を行ったが死亡した。

有害事象共通用語基準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE) ver. 4.0 における Grade III 以上 (好中球 $< 1,000/\mu\text{L}$) の好中球減少症のうち, 発熱を認めないもの (afebrile neutropenia: AN) は 326 例中 102 例 (31.3%), 883 コース中 232 コース (26.3%) に認められた (Table 3)。AN に対する抗菌薬と G-CSF はそれぞれ 5 コース (2.2%), 144 コース (62.1%) で投与されていた (Table 4)。

ロジスティック回帰分析による FN のリスクについて検討した結果を Table 5, 6 に示す。尿路上皮癌に関する単変量解析では, 年齢, 性別, 過去の化学療法のコース数, 好中球減少症の既往, FN の既往, 癌の種類に有意差はみられず, 化学療法のレジメンの種類にのみ有意差がみられた。すなわち, GC 療法に比べ, GCP 療法と M-VAC 療法で有意に FN のリスクが高くなるという結果であった (Table 5A)。多変量解析でも同様の結果で, 年齢, 性別, 過去の化学療法のコース数について有意差はみられなかった ($p = 0.0073$, < 0.0001) (Table 5B)。一方, 精巣腫瘍に関する単変量解析では年齢に有意差はみられなかったものの, 過去に施行した化学療法コース数, 好中球減少症の既往, FN の既往で FN のリスクに有意差

Table 5. Statistical analysis of urothelial carcinoma

A. Univariate analysis for risk of FN				
	Unit Odds Ratio	Lower 95%	Upper 95%	Prob > ChiSq
Age	1.01825567			0.3246
Sex F/M	1.652383	0.841488	3.244693	0.1576
Past courses of chemotherapy	0.83242256			0.062
Past history of neutropenia	0.382879	0.136567	1.073439	0.0624
Past history of febrile neutropenia	1.027919	0.130822	8.076734	0.979
Regimen				
GCP vs. GC	3.6843243	1.3048242	9.0251989	0.0162
M-VAC vs. GC	5.1817544	2.4520521	10.537281	< .0001
M-VAC vs. GCP	1.4064327	0.5074336	4.302197	0.5197
Renal pelvic ca. vs. bladder ca.	1.7368421	0.7436396	3.7345026	0.1918
Ureteral ca. vs. bladder ca.	1.5879265	0.7298887	3.2567671	0.2336
Upper urinary tract urothelial ca. vs. bladder ca.	1.6516517	0.8850997	3.0518605	0.1136
B. Multivariate analysis for risk of FN				
	Odds Ratio	Lower 95%	Upper 95%	p
Age	1.023111	0.98599	1.064843	0.2325
Sex F/M	0.6311514	0.3194168	1.3077064	0.2082
Past courses of chemotherapy	0.848739	0.676381	1.013952	0.0749
Regimen				
GCP vs. GC	4.5029902	1.5633881	11.405541	0.0073
M-VAC vs. GC	5.0123677	2.3420958	10.359192	< .0001

Table 6. Statistical analysis of testicular cancer

A. Univariate analysis for risk of FN				
	Odds rate	Lower 95%	Upper 95%	p-value
Age	1.0169			0.3164
Past courses of chemotherapy	0.2985611			0.0421
Past history of neutropenia	0*			0.0001
Past history of febrile neutropenia	0.038462	0.008099	0.182662	< 0.0001
Regimen				
BEP vs. EP	3.62069	0.81503	16.08455	0.049
*no FN patient with past history of neutropenia				
B. Multivariate analysis for risk of FN				
	Odds Ratio	Lower 95%	Upper 95%	p
Age	1.025762	0.991106	1.061552	0.145
Past courses of chemotherapy	0.699118	0.462406	1.028726	0.0698
Regimen				
BEP vs. EP	4.0242935	1.0554046	26.59327	0.0405

がみられ、EPよりBEPで有意にFNの発症率が高かった (Table 6A)。多変量解析ではレジメンの種類のみ有意差がみられた ($p=0.0405$) (Table 6B)。

III. 考 察

泌尿器科領域における代表的な抗癌化学療法でのFNと治療について、多施設で後ろ向き調査を行った。FNの発生率は、尿路上皮癌に対するGCP療法 (14.0%)、M-VAC療法 (17.1%) がGC療法 (4.4%) より有意に高く、精巣腫瘍に対するBEP療法 (23.2%) が有意にEP療法 (7.7%) より高かった。FNとなった81例に対する治療として、抗菌薬とG-CSFの投与はそれぞれ85.2%、95.1%に投与され治療的なG-CSF投与が高率であった一方、

ANに対する抗菌薬、G-CSFはそれぞれ2.2%、62.1%で投与され、予防的なG-CSF投与が抗菌薬より重要と考えられている可能性が浮き彫りとなった。

泌尿器科領域における抗癌化学療法に伴う発熱性好中球減少症に関する報告は少ない。本研究で取り上げた化学療法レジメンは尿路上皮癌に対するGC、GCP、M-VAC療法と精巣腫瘍に対するEP、BEP療法である。各レジメンにおけるFNの発生率は、GC 2%⁶⁾、GCP 17%⁷⁾、M-VAC 5.0~26%^{8,9)}、BEP 19.4%¹⁰⁾と報告されている。今回のわれわれの検討におけるFNの発生率は、GC 4.4%、GCP 14.0%、M-VAC 17.1%、EP 7.7%、BEP 23.2%であり、諸家の報告とほぼ同等で、精巣腫瘍に対する(B)

EP療法についてはFNの発生率が20%を上回った。

FNの発生率が20%を超えることが見込まれるハイリスクレジメンはASCO (American Society of Clinical Oncology)¹¹⁾やEORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer)のガイドライン¹²⁾でG-CSFの予防投与が推奨されている。わが国で2012年に発刊されたFNのマネジメントに関するガイドライン「発熱性好中球減少症 (FN) ガイドライン」¹³⁾はASCOやEORTCのガイドラインを踏襲しており、日本人においても同様の指針が示されている。今回の検討では、AN 232コースのうち予防的なG-CSF投与が144コース(62.1%)で行われていた。FNの高リスクである(B)EP療法に関して言うと、177コースのうち64コース(36.2%)でANが認められ、そのうち57コース(89.1%)で予防的G-CSF投与が行われていた。この結果はG-CSFに関してガイドライン^{11,12)}に沿った投与をしていると言えるが、低・中リスクである(G)CP, M-VAC療法においては、AN 168コースのうち87コース(51.8%)でG-CSFが投与されていた点は検討すべき課題と言える。わが国のガイドラインでは、FNの発生頻度が10%未満の低リスクではFNによる重篤な経過が予想される場合、同10~20%中リスクでは①65歳以上、②進行病期、③抗菌薬の予防投与がない、④FNの既往がある、場合にG-CSFの予防投与が推奨されている¹³⁾。本調査では病期に関しては調査していないが、G-CSF投与が過剰である可能性も否定できない。レジメンによるFNのリスクを熟知し、G-CSFが必要な場合には予防投与から検討すべきである。

すでに発症したFNに対する治療としてのG-CSFの有効性は議論のあるところである。複数のランダム化試験やメタアナリシスによって、抗菌薬とG-CSFを併用することが入院期間や好中球回復までの期間を短縮させるが、生存率を有意に改善する効果はみられなかったとされ^{14~16)}、わが国のガイドラインでも詳述されている¹³⁾。しかし、その後もFNの治療における有効性を示唆する報告もみられ¹⁷⁾、現在も議論のあるところと言える。われわれの調査ではFNに対するG-CSFの投与率が95.1%と非常に高率であり、安易なG-CSF投与が行われている可能性も考えられ、すでに発症したFNに対しても各症例のリスクに応じたG-CSF投与を行うことが必要であると考えられる。

抗菌薬治療についてはIDSA (Infectious Diseases Society of America) ガイドライン³⁾を踏襲した指針がわが国のガイドラインでも示されている。そこではグラム陰性桿菌をターゲットとした β -ラクタム系薬単独での治療が推奨され、緑膿菌やMRSAによる感染の可能性が高くない場合には必ずしもアミノグリコシド、抗MRSA薬の併用は推奨されていない¹⁸⁾。今回の調査においても81コースのFNのうち69コース(85.2%)で抗菌薬が投

与され、そのうち59コース(85.5%)で β -ラクタム系薬が投与されていた。わが国で保険収載されている第4世代セフェム¹⁹⁾、カルバペネム系薬²⁰⁾が主に選択され、次いで予防投与として推奨されているフルオロキノロン²¹⁾が使用されていた。

FN初期のマネジメントとして重要なのがリスク分類であり、最も汎用されているのはMASCCリスクのスコアリング⁵⁾(Table 1)で、症状、血圧低下の有無や年齢など7項目の加点が21点未満を高リスクと判定する。本調査で行ったMASCCリスク評価の実施状況調査によれば、FNのうち63%でスコア化され、うち約25%が高リスクと判定、そのうち1例が化学療法に関連して死亡していた。年齢の影響もあり、高リスク症例が特定のレジメンに偏る傾向はみられなかったが、スコア化される割合が少ないことが課題であると考えられた。

FNのリスクに関する統計学的な検討では、尿路上皮癌において単変量・多変量解析ともにレジメンのみ有意差がみられ(GC<GCP, M-VAC)、精巣腫瘍における単変量・多変量解析ではEPよりBEPで有意にFNの発症率が高かった。FNのリスクは疾患の進行度²²⁾、抗菌薬の予防投与がないこと²³⁾、FNの既往²³⁾などが挙げられている。また、泌尿器科領域ではYasufukuらが泌尿器科癌に対する化学療法における難治性のFNのリスクが尿路留置カテーテルとMASCCスコアであったとも報告している²⁴⁾。今回われわれが行った後ろ向きの検討では、尿路上皮癌と精巣腫瘍についてレジメンのみ有意差が認められ、FNの既往に関しても有意なリスクとは言えなかった。本研究は調査期間2年間で限られたレジメンを対象とした後ろ向き研究であるが、多施設(10大学病院)の協力により患者総数326人、のべ883コースが集計された。研究デザインの問題点として、後ろ向き研究で規模も大きいものではないこと、原疾患の転移や局所の進行度や尿道カテーテルについて調査項目が不足していたこと、MASCCスコアについても評価が行われていないことが挙げられる。また、対象者として前立腺癌に対するdocetaxel, estramustineや腎細胞癌に対する分子標的治療についても調査範囲を広げる必要があり、今後の課題として前向きの検討でさらに症例数や調査項目を増やすことでより今回より詳細にリスクを検討することが可能となると考えられた。

泌尿器科領域における化学療法に関するFNの報告は前述したように少ない。泌尿器科は取り扱う臓器が多く、外科的、内科的治療ともに行い、初期診断から終末期まで診療を行う総合臨床科と言える。そういった環境のなかで、抗癌化学療法の比重が高いにもかかわらず外科的治療の傍ら泌尿器科単科による化学療法を行っている。FNに関しては、泌尿器科に特化したガイドライン²⁵⁾でも指針が示されているが、他の領域からのエビデンスで成り立っていると看做るをえず、本研究のような泌尿器

科発の報告を蓄積していくことが重要であると考えられた。

泌尿器科領域における代表的な抗癌化学療法でのFNと治療について、多施設で後ろ向きに調査を行った。解析の結果、レジメンの種類にのみFNのリスクを見出すことができ、初期評価としてMASCCTのスコアリングが軽視されている可能性が示唆された。FNに対する治療として、抗菌薬とG-CSFの投与はいずれも90%前後と高率であったが、予防投与(AN)に関しては抗菌薬よりG-CSFの投与がより高率に投与されていた。泌尿器科領域においても、さらに大規模で前向きなエビデンスを蓄積していくことでANやFNに対して適切なマネジメントを行っていくことが可能であると考えられた。

利益相反自己申告：安田満と出口隆はアステラス製薬株式会社より資金援助を受けている。

文 献

- 1) Dale D C: Optimizing the management of chemotherapy-induced neutropenia. *Clin Adv Hematol Oncol* 2003; 1: 679-84
- 2) Schwenkgenks M, Jackisch C, Constenla M, Kerger J N, Paridaens R, Auerbach L, et al: Neutropenic event risk and impaired chemotherapy delivery in six European audits of breast cancer treatment. *Support Care Cancer* 2006; 14: 901-9
- 3) Freifeld A G, Bow E J, Sepkowitz K A, Boeckh M J, Ito J I, Mullen C A, et al: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e56-93
- 4) Ahn S, Lee Y S, Chun Y H, Lim K S, Kim W, Lee J L, et al: Predictive factors of bacteraemia in low-risk patients with febrile neutropenia. *Emerg Med J* 2012; 29: 715-9
- 5) Klustersky J, Paesmans M, Rubenstein E B, Boyer M, Elting L, Feld R, 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* 2000; 18: 3038-51
- 6) von der Maase H, Hansen S W, Roberts J T, Dogliotti L, Oliver T, Moore M J, et al: Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3068-77
- 7) Ikeda M, Matsumoto K, Tabata K, Minamida S, Fujita T, Satoh T, et al: Combination of gemcitabine and paclitaxel is a favorable option for patients with advanced or metastatic urothelial carcinoma previously treated with cisplatin-based chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41: 1214-20
- 8) Maeda T, Takahashi A, Hirobe M, Honma I, Masumori N, Itoh N, et al: Adverse events of MVAC chemotherapy in patients with advanced urothelial cancer of the bladder. *Hinyokika Kyo* 2007; 53: 213-9
- 9) Sternberg C N, de Mulder P H, Schornagel J H, Théodore C, Fossa S D, van Oosterom A T, et al: Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2638-46
- 10) Culine S, Kramar A, Théodore C, Geoffrois L, Chevreau C, Biron P, et al: Randomized trial comparing bleomycin/etoposide/cisplatin with alternating cisplatin/cyclophosphamide/doxorubicin and vinblastine/bleomycin regimens of chemotherapy for patients with intermediate- and poor-risk metastatic nonseminomatous germ cell tumors: Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers Trial T93MP. *J Clin Oncol* 2008; 26: 421-7
- 11) Smith T J, Khatcheressian J, Lyman G H, Ozer H, Armitage J O, Balducci L, et al: 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3187-205
- 12) Aapro M S, Bohlius J, Cameron D A, Dal Lago L, Donnelly J P, Kearney N, et al: 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011; 47: 8-32
- 13) 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, 南江堂, 東京, 2012
- 14) Maher D W, Lieschke G J, Green M, Bishop J, Stuart-Harris R, Wolf M, et al: Filgrastim in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1994; 121: 492-501
- 15) García-Carbonero R, Mayordomo J I, Tornamira M V, López-Brea M, Rueda A, Guillem V, et al: Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high-risk febrile neutropenia: a multicenter randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 31-8
- 16) Clark O A, Lyman G H, Castro A A, Clark L G, Djulbegovic B: Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4198-214
- 17) Chan A, Wong Q X, Ali M K, Wong M, Hsu L Y: Clinical efficacy of adjunctive G-CSF on solid tumor and lymphoma patients with established febrile neutropenia. *Support Care Cancer* 2014; 22: 1105-12
- 18) Vardakas K Z, Samonis G, Chrysanthopoulou S A, Bliziotis I A, Falagas M E: Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 431-9
- 19) Bow E J, Rotstein C, Noskin G A, Laverdiere M, Schwarzer A P, Segal B H, et al: A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy

- and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime for the empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 447-59
- 20) Feld R, DePauw B, Berman S, Keating A, Ho W: Meropenem versus ceftazidime in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia: a randomized, double-blind trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3690-8
- 21) Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L: Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med* 2005; 142: 979-95 (Erratum in: *Ann Intern Med* 2006; 144: 704)
- 22) Tjan-Heijnen V C, Postmus P E, Ardizzoni A, Manegold C H, Burghouts J, van Meerbeeck J, et al: Reduction of chemotherapy-induced febrile leucopenia by prophylactic use of ciprofloxacin and roxithromycin in small-cell lung cancer patients: an EORTC double-blind placebo-controlled phase III study. *Ann Oncol* 2001; 12: 1359-68
- 23) Timmer-Bonte J N, de Boo T M, Smit H J, Biesma B, Wilschut F A, Cheragwandi S A, et al: Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer: a Dutch Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7974-84
- 24) Yasufuku T, Shigemura K, Tanaka K, Arakawa S, Miyake H, Fujisawa M: Risk factors for refractory febrile neutropenia in urological chemotherapy. *J Infect Chemother* 2013; 19: 211-6
- 25) Matsumoto T, Kiyota H, Matsukawa M, Yasuda M, Arakawa S, Monden K; Japanese Society of UTI Cooperative Study Group (Chairman; Tetsuro Matsumoto): Japanese guidelines for prevention of perioperative infections in urological field. *Int J Urol* 2007; 14: 890-909

Investigation of the management and risk of febrile neutropenia associated with chemotherapy in the urological field: a multicenter, retrospective analysis

Koichiro Wada^{1,11)}, Ryuta Tanimoto¹⁾, Hiroyuki Nose^{1,11)}, Shinya Uehara^{1,11)},
Toyohiko Watanabe^{1,11)}, Hiroshi Hayami^{2,11)}, Shingo Nagai^{3,11)}, Mitsuru Yasuda^{3,11)},
Takashi Deguchi^{3,11)}, Keisuke Shigeta⁴⁾, Satoshi Yazawa^{4,11)}, Eiji Kikuchi⁴⁾,
Mototsugu Oya^{4,11)}, Jiro Hashimoto^{5,11)}, Teruhisa Uehara^{5,11)}, Yuichiro Kurimura^{5,11)},
Yoshiki Hiyama^{5,11)}, Satoshi Takahashi^{5,11)}, Taiji Tsukamoto^{5,11)}, Takehiko Sho^{6,11)},
Ryoichi Hamasuna^{6,11)}, Jun Miyazaki^{7,11)}, Yoshikazu Togo^{8,11)}, Rikiya Taoka^{8,11)},
Atsushi Nakao^{8,11)}, Shingo Yamamoto^{8,11)}, Kanao Kobayashi^{9,11)}, Akio Matsubara^{9,11)},
Kiyohito Ishikawa^{10,11)}, Hiromi Kumon^{1,11)} and Tetsuro Matsumoto^{6,11)}

¹⁾ Department of Urology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, 2-5-1 Shikata-cho, Kita-ku, Okayama, Japan

²⁾ Blood Purification Center, Kagoshima University Hospital

³⁾ Department of Urology, Gifu University Graduate School of Medicine

⁴⁾ Department of Urology, Keio University School of Medicine

⁵⁾ Department of Urology, Sapporo Medical University School of Medicine

⁶⁾ Department of Urology, University of Occupational and Environmental Health, Japan

⁷⁾ Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

⁸⁾ Department of Urology, Hyogo College of Medicine

⁹⁾ Department of Urology, Institute of Biomedical & Health Sciences, Hiroshima University

¹⁰⁾ Department of Urology, Fujita Health University School of Medicine

¹¹⁾ Japanese Society of Urinary Tract Infection Cooperative Study Group

In Japan, chemotherapy for urogenital malignant diseases is commonly performed by urologists and febrile neutropenia (FN) is one of the major adverse events associated with chemotherapy, however, few reports exist from the urological field about FN. In this present study, a total of 883 courses of chemotherapy (326 patients) performed from 2010 to 2011 at 10 University Hospitals were retrospectively reviewed. The regimens were GC (gemcitabine and cisplatin), GCP (gemcitabine, cisplatin and paclitaxel) and M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin) for urothelial carcinoma, and EP (etoposide and cisplatin) and BEP (bleomycin, etoposide and cisplatin) for testicular cancer. In 81 courses (9.2%, 66 patients; 20.2%) including FN, antimicrobials and granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) were administered in 69 courses (85.2%) and in 77 courses (95.1%), respectively. The MASCC risk-index score was evaluated in no more than 51 courses (63.0%) and 1 patient with 18 points on the MASCC score died due to myelotoxicity and infections. According to statistical investigations, FN is significantly more frequent in GCP and M-VAC than in GC ($p = 0.0073$, < 0.0001) and in a similar manner in BEP than in EP ($p = 0.0405$). In patients with afebrile neutropenia (AN), observed in 232 courses (26.3%), antimicrobials and G-CSF were administered in 5 courses (2.2%) and in 144 courses (62.1%), respectively. Further evidence from the urological field is required to investigate the treatment and risk of FN for management of patients with urogenital malignancies.