

ORIGINAL ARTICLE

発熱性好中球減少時の CISNE と MASCC スコアによる重症化予測

本多宣裕¹・越智宣昭¹・山根弘路¹・
藤井宏美²・瀧川奈義夫¹

The Prediction of Serious Complications in Patients with Febrile Neutropenia According to Their CISNE and MASCC Scores

Yoshihiro Honda¹; Nobuaki Ochi¹; Hiromichi Yamane¹;
Hiromi Fujii²; Nagio Takigawa¹

¹Department of General Internal Medicine 4, Kawasaki Medical School, Japan; ²Department of Pharmacy, Kawasaki Hospital, Kawasaki Medical School, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** In Japan, the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) score has been used to predict serious complications in patients who are suspected of having febrile neutropenia (FN). The Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE) score has recently been shown to be useful in the prediction of serious complications in such patients abroad. We therefore evaluated the application of the CISNE score in Japan. **Methods.** We retrospectively searched for inpatients who received chemotherapy in our ward and who experienced FN between April 2011 and March 2015. We compared the risks factors for serious complications in the MASCC and CISNE scores. **Results.** Seventy-two patients (lung cancer, n=38; malignant lymphoma, n=16; gastrointestinal cancer, n=5; sarcoma, n=5; and ovarian cancer, n=4) experienced FN. Serious complications were documented in 10 of the patients. Twenty-eight of the 72 patients (38.9%) were classified as high-risk cases according to the MASCC score. The sensitivity, specificity, and area under receiver operating characteristic (ROC) curve of the MASCC score for predicting serious complications were 60%, 69%, and 0.63, respectively. Sixteen of the 72 patients (22%) were classified as high-risk cases according to the CISNE score. The sensitivity, specificity, and area under ROC curve for predicting serious complications were 40%, 82%, and 0.48, respectively. **Conclusion.** The CISNE score was not as useful as the MASCC score for predicting serious complications. We should develop a superior prediction model for use in Japan.

(JJLC. 2016;56:79-83)

KEY WORDS — Chemotherapy, Febrile neutropenia, Prediction of serious complications

Reprints: Nagio Takigawa, Department of General Internal Medicine 4, Kawasaki Medical School, 2-1-80 Nakasange, Kita-ku, Okayama 700-8505, Japan.

Received November 30, 2015; accepted January 13, 2016.

要旨 — **目的.** 本邦では化学療法による発熱性好中球減少症 (FN) の重症化を予測する Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) スコアが汎用されている。最近海外より Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE) スコアの有用性が報告され、その妥当性を検証した。**方法.** 2011年4月から2015年3月の間に当科に入院し、化学療法によりFNを発症した症例のMASCCスコアとCISNEスコアによるFN

重症化リスクを比較した。**結果.** 対象は、肺癌38例、悪性リンパ腫16例、消化器癌5例、肉腫5例、卵巣癌4例など計72例であり、うちFNの重症化は10例に認められた。MASCCスコアによる高リスク群は28例(38.9%)で、重症化予測の感度、特異度、ROC曲線下面積はそれぞれ60%、69%、0.63であった。CISNEスコアによる高リスク群は16例(22%)であり、FN重症化予測の感度、特異度、ROC曲線下面積はそれぞれ40%、

¹川崎医科大学総合内科学4；²川崎医科大学附属川崎病院薬剤部。
別刷請求先：瀧川奈義夫，川崎医科大学総合内科学4，〒700-

8505 岡山県岡山市北区中山下2-1-80.

受付日：2015年11月30日，採択日：2016年1月13日。

82%, 0.48であった。結論、CISNEスコアはMASCCスコアよりFN重症化の予測が良好とは言えず、本邦における予測モデルを構築する必要があると考えられた。

はじめに

化学療法中の発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia: FN)は生命を脅かす危険性が高く、成人悪性腫瘍患者のFNによる死亡率は米国で9.5%,¹ 英国で12.5%²と報告されている。合併症が多いほど重症化しやすく、その数が0, 1, 2, 3, 4の場合、致死率はそれぞれ2.6%, 10.3%, 21.4%, 38.6%, 50.6%であった。¹ そのため、FN発症時の合併症に基づいた重症化リスクを予想するMultinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)スコアが汎用されている。³

MASCCスコアで低リスクと考えられた症例の中でも7~9%が重篤な合併症を生じており、^{4,5} したがって、より正確に重症化の予測ができるスコアリングシステムとしてClinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE)が提唱された。⁴ 最近海外より、乳癌、肺癌、食道癌、胃癌、大腸癌、悪性リンパ腫あるいは胚細胞腫瘍の計1133人のFN併発症例において、CISNEスコアとMASCCスコアによるFN重症化を前向きに評価した研究成果が公表された。⁶ それによれば、重症化を予測するreceiver operating characteristic (ROC) 曲線下面積は、CISNEでは0.868, MASCCでは0.721と、前者で有意に高かった。⁶ 今回、本邦でのCISNEスコアを評価する目的で、当科で入院化学療法を受けFNを発症した患者を対象として、後方視的に解析した。

対象と方法

2011年4月から2014年3月の間に悪性腫瘍と確定診断され、当科で入院して化学療法を施行した症例を対象とした。化学療法はCarmona-Bayonasら⁴の検討と同様に、固形腫瘍あるいは悪性リンパ腫に対する軽度ないし中等度のdose-intensityのものとし、入院中にFNを発症した成人患者を電子カルテより抽出した。FNの定義は、腋窩体温 $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ または口腔内体温 $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ 、および実測好中球数 $\leq 500/\mu\text{l}$ (または実測好中球数 $\leq 1000/\mu\text{l}$ で48時間以内に $\leq 500/\mu\text{l}$ を予測される状態)とした。³

FN重症化の定義は、低血圧、急性臓器(腎、心、あるいは呼吸)不全、不整脈、大出血、せん妄、急性腹症、あるいは播種性血管内凝固症候群の合併とした。^{4,6} ただし既報に基づき、FNの確定後少なくとも3時間は臨床的に安定していることを条件とした。^{4,6} すなわち、その

索引用語——化学療法、発熱性好中球減少症、重症化予測

間の急性臓器(腎、心、あるいは呼吸)不全、慢性臓器不全代償期、敗血症性ショック、および収縮期血圧 ≤ 90 mmHg以下などを除外した。

CISNEモデルは6因子で構成されており、Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) ≥ 2 、慢性閉塞性肺疾患、慢性心血管障害、粘膜障害(NCI grade ≥ 2)、末梢血単核球 $< 200/\mu\text{l}$ 、およびストレス高血糖(121 mg/dl以上、糖尿病患者では250 mg/dl以上)である。ECOG PSと高血糖は2点、その他の項目は1点として加算し、総計0点が低リスク群、1または2点が中リスク群、3点以上を高リスク群としている。MASCCモデルは7因子で構成され、症状(中等度以上で3点、軽度か無で5点)、低血圧(無で5点)、慢性閉塞性肺疾患(無で4点)、固形腫瘍または真菌感染の既往がない血液疾患(4点)、脱水(無で3点)、外来で発熱(3点)、および60歳未満(2点)の総計で21点以上を低リスク群、20点以下を高リスク群としている(Table 1)。

統計学的パラメーター、すなわち感度、特異度、陽性的中率(positive predictive value: PPV)、陰性的中率(negative predictive value: NPV)、およびROC曲線はStata (version 12; StataCorp, College Station, TX, USA)を用いて算出し、ROC曲線下面積の比較は $P < 0.05$ を有意差ありと判定した。

なお、本研究は川崎医科大学倫理委員会承認(No. 2141)されている。

結果

当科で2011年4月から2014年3月の間に入院化学療法を施行した患者は170人で、そのうち72人がFNを発症していた。男性48人、女性24人で、60歳以上が88.9%、癌種は肺癌が半数以上を占め、次いで悪性リンパ腫であった(Table 2)。MASCCスコアを用いた高リスク群は72例中28例(38.9%)であった。FN重症化は感染症2例、低血圧2例、せん妄2例、急性腹症2例、急性心不全1例、および急性呼吸不全1例の計10例(13.9%)に認められた。その10例は肺癌7例、悪性リンパ腫2例、胸膜中皮腫1例であり、FN重症化のなかった62例と比較して、年齢、性別、ECOG PSおよび病期に差は認められなかった(Table 3)。

MASCCによるFN重症化予測の感度、特異度、PPV、

Table 1. The CISNE and MASCC Scores

CISNE score		MASCC score	
Characteristic	Point	Characteristic	Point
ECOG PS ≥ 2	2	Burden of illness	
SIH	2	No or mild symptoms	5
COPD	1	Moderate symptoms	3
Chronic cardiovascular disease	1	No hypotension	5
Mucositis NCI grade ≥ 2	1	No COPD	4
Monocyte count < 200 per μl	1	Solid tumor or no previous fungal infection	4
		No dehydration	3
		Outpatient status	3
		Age < 60 years	2

Abbreviations: CISNE, Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia; MASCC, Multinational Association of Supportive Care in Cancer; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; SIH, stress-induced hyperglycemia; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; NCI, National Cancer Institute.

The CISNE score, which ranges from 0 to 8, is obtained by summing up the different points. Patients are classified as low-risk (0 points), moderate-risk (1 to 2 points), or high-risk (≥ 3 points). The MASCC score, which ranges from 0 to 26, is obtained by summing up the different points (the points for burden of illness are not cumulative). Patients with scores of ≥ 21 and < 21 are classified as low-risk and high-risk, respectively.

Table 2. The Patient Characteristics

Characteristic	No.	%
Age, years		
Median (range)	69.5 (45-91)	
< 60	8	11.1
≥ 60	64	88.9
Sex		
Male	48	66.7
Female	24	33.3
Underlying malignancy		
Lung cancer	38	52.8
Lymphoma	16	22.2
Sarcoma	5	6.9
Ovarian cancer	4	5.6
Gastric cancer	3	4.2
Pancreatic cancer	1	1.4
Colon cancer	1	1.4
Head and neck cancer	1	1.4
Breast cancer	1	1.4
Mesothelioma	1	1.4
Primary unknown cancer	1	1.4
ECOG PS		
< 2	59	81.9
≥ 2	13	18.1
Tumor stage		
I	6	8.3
II	2	2.8
III	17	23.6
IV	47	65.3

Abbreviations: ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status.

Table 3. The Backgrounds of the Cases and Controls

Characteristic	Cases (n = 10)	Controls (n = 62)	P-value
Age, years			0.202
Mean \pm SD	66.4 \pm 8.3	70.7 \pm 10.0	
Sex			0.810
Male	7	41	
Female	3	21	
ECOG PS			0.761
< 2	8	51	
≥ 2	2	11	
Tumor stage			0.162
I	0	6	
II	0	2	
III	5	12	
IV	5	42	

Abbreviations: ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; SD, standard deviation.

The *t*-test was used to analyze the difference in age between the cases and controls; the Chi-squared test was used to analyze the differences in sex, ECOG PS, and tumor stage.

NPV はそれぞれ 60%, 69%, 24%, 90% であった。CISNE スコアによる低リスク群, 中リスク群, 高リスク群はそれぞれ 6 例 (8.3%), 50 例 (69.4%), 16 例 (22.2%) であり, 高リスク群の FN 重症化予測の感度, 特異度, PPV, NPV はそれぞれ 40%, 82%, 28%, 89% であった。ROC 曲線下面積を比較したところ, CISNE の 0.48 は MASCC の 0.63 より有意に小さかった (P=0.029) (Figure 1).

考察

今回、CISNE スコアと MASCC スコアによる FN 重症化予測の感度、特異度、PPV、NPV、ROC 曲線下面積を比較したところ、特異度は CISNE が良好、感度と ROC 曲線下面積は MASCC が良好、PPV と NPV はほぼ同等であり、CISNE の方が予測に良いという結果は得られなかった。スペインやチリを中心とした 25 病院が参加した FINITE 研究⁶では、FN 症例 1133 人中重症化は 152 人 (13.4%) であり、我々の 13.9% と同程度であった。彼らの CISNE スコアによる感度、特異度、PPV、NPV、ROC 曲線下面積はそれぞれ 78%、78%、36%、96%、0.87 であり、特異度以外は我々のものより良好であった。また、MASCC スコアによるそれらは、それぞれ 35%、87%、

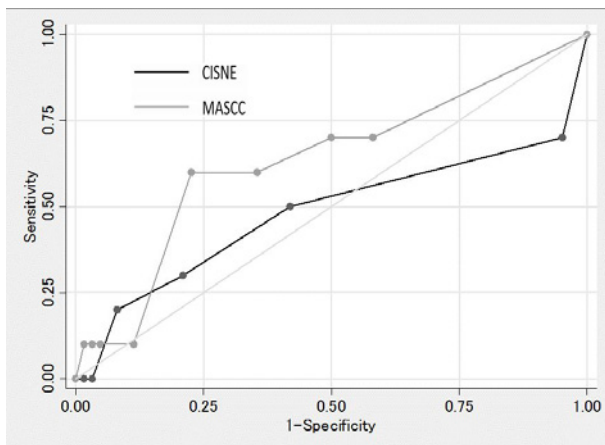


Figure 1. The receiver operating characteristic (ROC) curves of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE) and the Multinational Association for Supportive Cancer in Cancer (MASCC) scores for predicting serious complications. The areas under the ROC curve values for the MASCC and CISNE scores were 0.63 and 0.48, respectively ($P = 0.029$). Gray line: MASCC; black line: CISNE.

29%、90%、0.72 であり、感度は我々の結果の方が良いが、特異度、PPV、ROC 曲線下面積は FINITE 研究の方が良い結果であった (Table 4)。今回の CISNE スコアによる FN 重症化予測の感度 (40%) が、FINITE 研究での感度 (78%) に比べて低かった理由は明らかではない。本来 MASCC スコアでは burden of illness の点数が客観性に乏しいので、CISNE スコアの方がより客観的に判断できるとされる。しかしながら、慢性閉塞性肺疾患および慢性心血管障害に関してはそれらの正確な診断や、粘膜障害に関してはまずは自覚症状で判定することが多いため、客観性に乏しくなっている可能性が考えられた。この点を含めて本研究が後ろ向き試験であることが、評価の正確性を乏しくしていることが推察された。

FN の重症化を予測する MASCC スコアが本邦でも汎用されており、FN に対する外来治療が可能かどうかを判断するひとつの根拠とされている。⁷ しかしながら、MASCC スコアで低リスクであっても、粘膜炎や末梢血単球の減少などの入院治療が望ましい状態がある。⁷ そこで CISNE スコアが提唱され、⁴ 前向き試験でその妥当性が証明された。⁶ しかしながら、本研究では CISNE スコアの MASCC スコアに対する優越性は見出せなかった。

今回の検討では、厳密な FN の定義、および FN 発症時の評価項目である高血糖、末梢血単核球数、低血圧、脱水の評価を正確に行うために入院で化学療法を施行した症例に限定して解析した。したがって、MASCC スコアの外来治療という 3 点が加算されず、MASCC では高リスク群になりやすいことがバイアスのひとつになっている可能性が考えられた。日本とスペインやチリの化学療法実施体制や FN 発症時の支持療法の詳細な相違点は不明であり、本研究が少数例の後ろ向き解析であることも考慮すると、本邦における MASCC スコアや CISNE スコアの意義を含めた FN 重症化の予測モデルを再検討する必要があると考えられた。MASCC スコアや CISNE ス

Table 4. The Comparison of the Parameters Derived from the Analyses of the MASCC and CISNE Scores in the Present Study and the FINITE Study

Group	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	ROC AUC
Present study					
MASCC score	0.60	0.69	0.24	0.90	0.63
CISNE score	0.40	0.82	0.28	0.89	0.48
FINITE study					
MASCC score	0.35	0.87	0.29	0.90	0.72
CISNE score	0.78	0.78	0.36	0.96	0.87

Abbreviations: PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; ROC, receiver operating characteristic; AUC, area under the curve.

コアはFNを生じた際の入院適応を決定することを目的としているため、本来は外来化学療法中の患者を対象として研究を行う必要がある。しかしながら、入院で化学療法を施行する場合でもFN重症化の予測は重要である。その点においても、これらのスコアあるいはTable 3で示した背景因子単独ではFN重症化の予測は難しく、新たな指標を探索していきたい。

結 語

本研究においてCISNEスコアによるFN重症化予測は難しく、本邦における予測モデルの構築が必要と考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：瀧川奈義夫 [講演料など] 日本ベーリンガーインゲルハイム (株), [委受託研究 (治験等)] 日本ベーリンガーインゲルハイム (株)

謝辞：本研究の一部は、川崎医科大学プロジェクト研究費(27基-095)の助成のもと行われた。

REFERENCES

1. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006; 106:2258-2266.
2. Schelenz S, Giles D, Abdallah S. Epidemiology, management and economic impact of febrile neutropenia in oncology patients receiving routine care at a regional UK cancer centre. *Ann Oncol*. 2012;23:1889-1893.
3. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, 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;18:3038-3051.
4. Carmona-Bayonas A, Gómez J, González-Billalabeitia E, Canteras M, Navarrete A, González ML, et al. Prognostic evaluation of febrile neutropenia in apparently stable adult cancer patients. *Br J Cancer*. 2011;105:612-617.
5. Klastersky J, Paesmans M, Georgala A, Muanza F, Plehiers B, Dubreucq L, et al. Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications. *J Clin Oncol*. 2006;24:4129-4134.
6. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Virizuela Echaburu J, Antonio M, Font C, Biosca M, et al. Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a prospective cohort of patients from the FINITE study. *J Clin Oncol*. 2015;33:465-471.
7. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2013;31:794-810.