

原発性肺癌に対する clarithromycin 長期投与の試み

— Biological response modifier としての可能性 —

三笠 桂一¹⁾・澤木 政好¹⁾・喜多 英二²⁾・浜田 薫¹⁾
 古西 満¹⁾・前田 光一¹⁾・寺本 正治¹⁾・竹内 章治¹⁾
 福岡 和也¹⁾・坂本 正洋¹⁾・辻本 正之¹⁾・森 啓¹⁾
 国松 幹和¹⁾・櫻葉 周三²⁾・成田 亘啓¹⁾

¹⁾奈良県立医科大学第二内科*, ²⁾同 細菌学教室

(平成 6 年 6 月 20 日受付・平成 6 年 8 月 23 日受理)

我々は慢性下気道感染症に対する erythromycin (EM) 長期化学療法の有効性とその作用機序について検討してきた。その中で、EM・clarithromycin (CAM) には Natural Killer 細胞活性や各種サイトカイン産生能を亢進させる Biological Response Modifier (BRM) としての作用があることを見出した。そこで、我々は肺癌患者に CAM を長期投与しその生存期間におよぼす影響を検討した。対象は当科に入院した手術不能と判断した原発性肺癌患者 50 例・男性 43 例、女性 7 例、年齢 41~82 歳 (64.5±9.8)。方法は CDDP を中心とする化学療法に放射線治療を施行し、退院後初回外来受診時に CAM 投与群と非投与群を無作為に割り付け、両群間の生存期間等につき検討した。生存率は Kaplan-Meier 法により、2 群間の差の検定は、Generalized Wilcoxon 法、および Logrank 法を用いた。なお、2 群間には年齢・性別・病期・組織型・基礎治療およびその奏効率に有意差は認めなかった。結果は小細胞癌では生存曲線に両群間に有意差はなかったが非小細胞癌では生存期間が有意に延長し (P=0.003)、50%生存期間 (MST) が CAM 投与群 930 日、CAM 非投与群 299 日であった。以上から、CAM は肺癌患者の生存期間を延長させる BRM としての作用をもつ可能性が示唆された。

Key words: lung cancer, clarithromycin, biological response modifier

びまん性汎細気管支炎 (Diffuse panbronchiolitis 以下 DPB) を主とする慢性下気道感染症に対する erythromycin (EM) 長期化学療法の有効性についてはすでに臨床において認められている¹⁻⁷⁾。我々はその機序を解明していく中で、EM や clarithromycin (CAM) がヒトの Natural Killer (NK) 細胞活性⁸⁾や Interleukin (IL) 2・4 の産生能を亢進させること^{9,10)}、またマウスにおいても同様にサイトカイン産生能を亢進させることを見出した^{5,11)}。このように EM・CAM に Biological Response Modifier (BRM) としての作用があることが明らかになりさらに抗腫瘍活性に注目し検討したところマウスにおいて抗腫瘍活性を示すことを発見した¹²⁾。

一方、肺癌は手術不能例で特に非小細胞癌では生存期間を延長できる有用な治療法は現在のところなく、新たな治療法の導入が待たれているところである。

今回、我々は原発性肺癌患者に CAM を長期投与を試み

生存期間におよぼす影響等について検討したので報告する。

I. 対象と方法

対象は当科に入院した手術不能と判断した初回治療の原発性肺癌 50 例。男性 43 例、女性 7 例、年齢は 41~82 歳 (64.5±9.8 歳) である。

方法はシスプラチン (CDDP) を中心とする化学療法と放射線治療を施行し、退院後初回外来受診時に CAM 投与群と CAM 非投与群に封筒法により無作為に割り付けを行った (Fig. 1)。

また、臨床病期分類は UICC の TNM 分類に従い、腫瘍縮小効果判定は日本肺癌学会の「原発性ならびに転移性肺腫瘍の肺所見に対する化学療法および放射線療法の腫瘍効果判定基準」に準拠した。

CAM の投与方法は 200 mg×2/日を経口投与し内服可能な限り投与続行し、生存期間等におよぼす影響

を検討した。

生存率はKaplan-Meier法により、一般化Wincoxon法、Logrank法で有意差検定を行った。

II. 成績

1. 登録症例の内訳

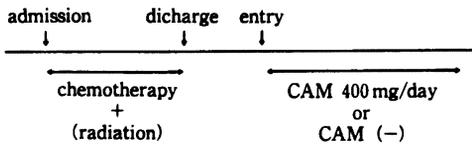
登録された総症例数は50例で、そのうち、経過中手術を施行した1例を除き49例(CAM投与群25例, CAM非投与群24例)を解析対象症例とした。

2. 解析対象症例の背景因子 (Table 1)

CAM投与群・非投与群における背景因子を比較すると、両群間に性別・年齢において有意差を認めなかった。また、組織型・臨床病期・Performance status (P. S.) においても有意差はなかった。

3. 前治療の内容 (Table 2)

前治療は原則として非小細胞肺癌に対しては



CAM: clarithromycin

Fig. 1. Method.

Cisplatin (CDDP) 100 mg/m² day 1, および Vindesine (VDS) 3 mg/m² day 2・8, Mitomycin C (MMC) 8 mg/m² day 1 を1クールとしたもの、小細胞肺癌に対してはCDDP 100 mg/m² day 1, および Etoposide 100 mg/m² day 1・3・5 を1クールとしたもの、または Carboplatin (CBDAC) 300 mg/m² day 1, および Etoposide 100 mg/m² day 1・3・5 を1クールとしたものに、症例により放射線療法 (リニアック 40~60 Gy) を同時 (concurrent) に併用した。CAM投与群・非投与群において前治療の内容による有意差はなかった。

4. 前治療の腫瘍縮小効果 (Table 2)

CAM投与群での前治療の奏効率は52.6%, 非投与群での奏効率は47.6%で両群に有意差はなかった。

5. 生存期間

全症例における生存曲線ではCAM投与群で有意に生存期間が延長する傾向が認められた (Fig. 2)。しかし、組織型別にみても小細胞癌では両群間に有意差を認めないが (Fig. 3), 非小細胞癌においては50%生存期間はCAM投与群では930日, CAM非投与群では299日でCAM投与群において有意に生存期間が延長した (P=0.003) (Fig. 4)。

6. 感染症の合併頻度

Table 1. Patients characteristics

		CAM (+)	CAM (-)	
Total cases		25	24	
Sex	male	22	20	NS
	female	3	4	
Age	~49	2	1	NS
	~59	3	10	
	~69	11	4	
	~79	7	8	
	80~	2	1	
Mean±SD		65.4±9.5	63.8±10.3	
Histology	Squamous	12	9	NS
	Adeno	9	9	
	Large	1	2	
	Small	3	4	
Stage	IIIA	6	2	NS
	IIIB	8	16	
	IV	11	6	
P.S.	0	0	0	NS
	1	16	19	
	2	7	6	
	3	1	0	

CAM: clarithromycin

Table 2.

Basic therapy			
Non small cell carcinoma	CAM (+)	CAM (-)	
CDDP+VDS+MMC	4	3	NS
CDDP+VDS+MMC + radiation	8	8	
radiation	4	5	
(-)	6	3	
Small cell carcinoma			
Small cell carcinoma	CAM (+)	CAM (-)	
CDDP+Etoposide + radiation	1	2	NS
CBDCA+Etoposide	2	1	
CBDCA+Etoposide + radiation	0	2	
Response to basic therapy			
	CAM (+)	CAM (-)	
CR	1	0	NS
PR	9	10	
NC	9	10	
PD	0	1	
Response rate	52.6%	47.6%	NS

CAM: clarithromycin

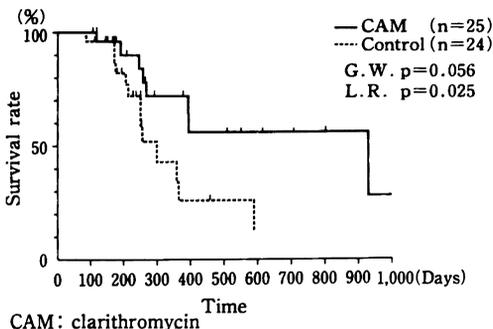


Fig. 2. Overall survival curves.

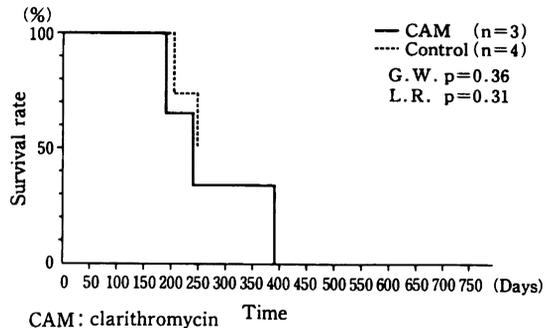


Fig. 3. Survival curves (small cell).

外来通院時感染症を合併して抗菌剤使用した回数は CAM 投与群は 0.44 ± 1.08 回, 非投与群は 0.46 ± 1.25 回で両群間に有意差はなかった。

7. 外来期間

全症例では CAM 投与群において在宅期間は 299 ± 301.2 日であったが, 非投与群においては $140.1 \pm$

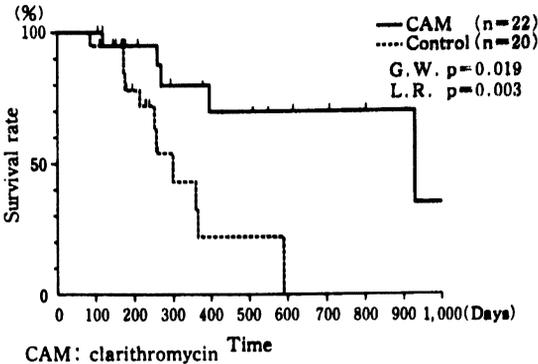


Fig. 4. Survival curves (non-small cell).

129.0日でCAM投与群において在宅期間が有意に長かった ($P=0.03$)。非小細胞癌でみるとCAM投与群において 329.8 ± 315.6 日、非投与群で 131.6 ± 96.0 日でさらに有意に在宅期間が延長していた ($P=0.02$)。

8. 副作用

CAM長期投与における副作用は認められなかった。

III. 考 察

CAMは14員環のマクロライド系抗生物質でDPBをはじめとする慢性下気道感染症に対する有効性が認められている¹⁻⁷⁾。その有効性の機序の検討から、我々はEM・CAMがBRMとしての作用を有していることを見出した。すなわち、これらの薬剤がヒトにおいてはNK細胞活性⁸⁾やIL-2・4産生能の亢進^{9,10)}やマウスにおいてIL-2・4, Interferon (INF)- γ などのサイトカインの産生能の亢進を示すことである^{5,11)}。一方、これらのサイトカインやNK細胞活性は腫瘍免疫の中で重要な役割をになっていることが知られている^{13,14)}。そこで、我々はEM・CAMの抗腫瘍活性に注目しマウスにおけるEhrlich ascites carcinomaとP388 Leukemiaに対するEMの抗腫瘍活性を検討した。その結果、EM 5 mg/kgの投与群で腫瘍の増殖抑制効果と生存率を上昇させるという抗腫瘍活性を証明し、その作用機序の1つがIL-4を介したマクロファージの活性化などによる可能性があることを明らかにした¹²⁾。

肺癌、特に進行非小細胞肺癌は既存の化学療法だけでは強い副作用と低い奏効率に加え生存期間の延長が望めず、quality of life (QOL) の向上をめざした新たな治療法の確立が待たれているところである。今回、我々は切除不能肺癌患者に対しCAMを投与し、

非投与群と生存期間等につき比較検討を行った。その結果、小細胞癌ではCAM投与群と非投与群において生存期間で両者に有意差を認めなかったが、非小細胞癌ではCAM投与群において有意に生存期間が延長した。その機序として両群間に前治療や奏効率に有意差がなく、また、抗菌剤使用回数にも有意差はないことから感染症予防による影響はなく、我々が行った基礎的検討や上述の動物実験の結果とあわせてCAMがBRMとして作用した可能性が高い。

肺癌が癌死亡率の第1位を占めようとする現在、小細胞癌については既存の化学療法の奏効率と生存期間にある程度の相関がみられ、生存期間の延長が可能となってきた。しかし、非小細胞癌においては生存期間を延長できるような有用な治療法はなく、新たな治療法の確立が急務である。今回、非小細胞癌においてCAM投与群で生存期間を有意に延長でき、また、有意に在宅期間を延長できた。結果には示さなかったがCAM投与患者では食欲や全身状態がよくActivity of daily living (ADL) も良好であり、症状の進行も緩徐でありCAM投与によりQOLの向上ができたと考える。また、ヒトにおけるCAMの長期投与の安全性はすでに確認されており^{15,16)}今回の検討でも副作用は認めなかった。

肺癌治療においてより有効で安全な標準化学療法が呈示されるとともに、それに加えて経口で有効なBRMが開発されれば非小細胞肺癌患者においてQOLの向上を伴った生存期間の延長が可能になることが期待できる。その意味で今回の検討は興味ある結果と考える。EM・CAM長期投与は難治性で予後不良のDPBを治癒に導くことができた新たな治療法であるが、その機序の全貌は明らかでない。肺癌治療においては治癒に導けないものの癌を慢性疾患ととらえcontrolし、癌との共存の考え上立った治療理念も必要と考える。本研究はQOLの向上を伴った生存期間の延長ができる新たな治療法の開発の端緒となる可能性があり、今後有効性の機序も含めさらなる臨床的・基礎的検討を重ねていく予定である。

なお、本論文の要旨は第42回日本化学療法学会総会(1994年、福岡)において発表した。

文 献

- 1) 澤木政好, 三上理一郎, 三笠桂一, 国松幹和, 伊藤新作, 成田亘啓: 慢性下気道感染症におけるErythromycin長期化学療法の検討。第1報 Amoxicillinとの対比。感染症誌 60: 37~44, 1986
- 2) 澤木政好, 三上理一郎, 三笠桂一, 国松幹和, 伊藤新作, 成田亘啓: 慢性下気道感染症におけるErythromycin長期化学療法の検討。第2報 Pseu-

- domonas 感染例も含めて感染症誌 60: 45~50, 1986
- 3) 工藤翔二, 植竹健司, 萩原弘一, 平山雅清, 許 栄弘, 木村 仁, 杉山幸比呂: びまん性汎細気管支炎に対するエリスロマイシン長期投与の臨床効果に関する研究—4年間治療成績。日胸疾会誌 25: 632~643, 1987
 - 4) 三笠桂一, 他: 慢性下気道感染症に対する Erythromycin 長期化学療法の検討—第 3 報 投与期間 3 年以上の症例を中心に—。感染症誌 66: 561~567, 1992
 - 5) 三笠桂一, 他: 慢性下気道感染症に対する Erythromycin 長期化学療法の検討—第 4 報 EM 無効例に対する Clarithromycin の有効性について—。感染症誌 66: 1097~1104, 1992
 - 6) 三笠桂一, 他: 慢性下気道感染症に対する Erythromycin 長期化学療法の検討—第 5 報 7 年以上の経過を観察しえた症例について—。感染症誌 66: 1390~1395, 1992
 - 7) 三笠桂一, 他: 難治性緑膿菌性慢性下気道感染症に対する Erythromycin (EM) 長期治療の検討—Quality of life からの観点も含めて—。Chemotherapy 40: 647~653, 1992
 - 8) 三笠桂一, 他: 慢性下気道感染症におけるエリスロマイシン治療の Natural Killer 細胞活性に与える影響について。感染症誌 63: 811~815, 1989
 - 9) 澤木政好, 三笠桂一: 慢性下気道感染症におけるエリスロマイシン長期投与法。化学療法の領域 6: 257~265, 1990
 - 10) 前田光一, 他: 慢性下気道感染症におけるマクロライド薬投与におけるサイトカインの変動。日内会誌 83, 臨時増刊号: 133, 1994
 - 11) Kita E, Sawaki M, Nishikawa F, Mikasa K, Yagyu Y, Takeuchi S, Yasui K, Narita N, Kashiba S: Enhanced interleukin production after long term administration of erythromycin stearate. Pharmacology 41: 177~183, 1990
 - 12) Hamada K, Kita E, Sawaki M, Mikasa K, Narita N: Antitumor effect of Erythromycin in mice. Chemotherapy (in press)
 - 13) 今西二郎: 抗腫瘍性サイトカイン。日本臨床 50: 45~49, 1992
 - 14) 木本安彦: IL-2/LAK 療法。最新医学 48: 57~64, 1993
 - 15) 武田博明, 三浦 洋, 川平昌秀, 小林宏行, 小反進, 中池司郎: びまん性汎細気管支炎に対する TE-031 長期投与の検討。感染症誌 63: 71~78, 1989
 - 16) 三笠桂一, 他: Erythromycin 非有効の慢性下気道感染症に対する Clarithromycin 長期化学療法の検討。Chemotherapy 42: 430~435, 1994

Clarithromycin in the long-term treatment of primary lung cancer

—Possibility of clarithromycin as a biological response modifier—

Keiichi Mikasa¹⁾, Masayoshi Sawaki¹⁾, Eiji Kita²⁾
Kaoru Hamada¹⁾, Mitsuru Konishi¹⁾, Kouichi Maeda¹⁾,
Shoji Teramoto¹⁾, Shoji Takeuchi¹⁾, Kazuya Fukuoka¹⁾,
Masahiro Sakamoto¹⁾, Masayuki Tsujimoto¹⁾, Kei Mori¹⁾,
Mikikazu Kunimatsu¹⁾, Shuzo Kashiba²⁾,
and Nobuhiro Narita¹⁾

¹⁾Internal Medicine II, Nara Medical University 840 Shijo-Machi, Kashihara, Nara 634, Japan

²⁾Bacteriology, Nara Medical University

The present authors investigated the utility and mechanism of long-term chemotherapy with erythromycin (EM) in the treatment of chronic lower respiratory tract infections. In parallel, we found that EM-clarithromycin (CAM) possesses properties as a biological response modifier (BRM), stimulating the activities of natural killer cells and producing various cytokines. Given these characteristics of CAM, investigations were performed on the effects of CAM on the survival of lung cancer patients receiving long-term administration of CAM. The subjects were 50 inpatients with primary lung cancer not indicated for surgical operation. They consisted of 43 males and 7 females, 41–82 years of age (64.5 ± 9.8). Patients received concomitant application of radiotherapy with chemotherapy including CDDP; after discharge, they were allocated randomly into a CAM administration group and non-administration group at their initial visit to the outpatient clinic, and subsequent survival times were compared between the two groups. Survival rate data were analyzed using the Kaplan-Meier method and differences between the two groups were compared by the generalized Wilcoxon method and Longrank method. There were no significant differences between the two groups in terms of age, sex, stage, tissue type, basic treatment or efficacy rate. Results indicated that the survival curves of patients with small cell cancer were not significantly different between the two groups, but the 50% survival time of patients with non-small cell cancer was 930 days in the CAM administration group and 299 days in CAM non-administration group, indicating significant prolongation of survival in the CAM administration group ($p=0.003$). In conclusion, CAM was suggested to have potential as a BRM in eliciting prolongation of survival time in patients with lung cancer.