

原発性非小細胞肺癌患者の癌悪液質に対する clarithromycin の有用性に関する検討

坂本 正洋¹⁾・三笠 桂一¹⁾・濱田 薫¹⁾・寺本 正治¹⁾・古西 満¹⁾
 前田 光一¹⁾・辻本 正之¹⁾・平井妙代子¹⁾・森 啓¹⁾・植田 勝廣¹⁾
 澤木 政好¹⁾・喜多 英二²⁾・成田 亘啓¹⁾

¹⁾ 奈良県立医科大学第2内科*, ²⁾ 同 細菌学

(平成8年8月26日受付・平成8年10月29日受理)

我々は clarithromycin (CAM) 投与が非小細胞肺癌患者の生存期間を延長し、宿主要因を改善することを報告してきた。今回原発性非小細胞肺癌患者 27 例に CAM を投与し、投与前と 3 か月後とに悪液質を誘導するサイトカイン Interleukin-6 (IL-6), Tumor necrosis factor α (TNF- α) と臨床指標 (体重, 血中総蛋白, アルブミン, コリンエステラーゼ, ヘモグロビン) を測定し CAM 非投与症例, 慢性下気道感染症患者, 健常成人と比較検討した。CAM 投与前血清中 IL-6, TNF- α 濃度は投与群, 非投与群間に差はなく両群とも慢性下気道感染症患者, 健常成人より有意に高値であった。CAM 投与 3 か月後には IL-6, TNF- α とも有意に低下するとともに体重, コリンエステラーゼ, ヘモグロビンは有意に増加した。一方 CAM 非投与症例ではいずれも有意な変動を認めず CAM 投与が癌悪液質の進行を阻止している可能性が示唆された。

Key words: クラリスロマイシン, 非小細胞肺癌, IL-6, TNF- α , 癌悪液質

非小細胞肺癌はいまだ予後不良で手術以外有効な治療法の少ない疾患である。特に切除不能進行肺癌患者では悪液質という極度の消耗状態がみられ、癌薬物療法の治療効果を妨げるのみならず、患者の Quality of life を著しく損ない生存期間を短くする¹⁾。最近、悪液質の成因にサイトカインが関与すると考えられるようになり²⁻⁵⁾、サイトカインの働きを抑制することが悪液質の対策として有効ではないかと考えられている¹⁾。我々は切除不能原発性肺癌患者に 14 員環マクロライド系抗菌薬 clarithromycin (CAM) の投与を行い、CAM が非小細胞肺癌患者の生存期間を有意に延長し⁶⁾、宿主要因を改善することを報告してきた⁷⁾。今回、その機序の解明のため CAM 投与前後で癌悪液質を誘導するサイトカインである Interleukin-6 (IL-6), Tumor necrosis factor- α (TNF- α) および各種臨床指標を測定したので報告する。

I. 対象と方法

対象 (Table 1) は平成 7 年 1 月から 12 月までの間に当科に入院した切除不能原発性非小細胞肺癌患者 27 例で男性 18 例, 女性 9 例, 平均年齢 66.9 ± 7.4 歳である。当科入院中に cisplatin (CDDP) を中心とする化学療法と放射線療法との一方あるいは双方を施行し、退院後外来初診日からインフォームドコンセントを得たうえで CAM 1 回 200 mg を 1 日 2 回経口投与した。そして CAM 投与前と投与 3 か月後とに体重・血中総蛋白・アルブミン・コリンエステラーゼ・ヘモグロビン, 血清中 IL-6・TNF- α を測定し, 背景因子を一致させた 14 例の CAM 非投与症例 (男性 10 例, 女性 4

例, 平均年齢 62.0 ± 9.9 歳) および良性疾患である安定慢性下気道感染症患者 16 例 (男性 10 例, 女性 6 例, 平均年齢 56.3 ± 4.23 歳), 健常成人 10 例 (男性 9 例, 女性 1 例, 平均年齢 39.2 ± 2.3 歳) と比較検討した。なお対象症例には活動性感染症や自己免疫疾患合併症例や, 他の Biological response modifier (BRM) 製剤の投与歴のある症例は含まれていなかった。

血清中 IL-6, TNF- α の測定には Sandwich enzyme linked immunosorbent assay 法 (R & D 社製, Quantikine HS®, 測定限界値 0.1 pg/ml) を用い, 測定値は平均値 \pm 標準誤差で示し, 群間の比較には χ^2 検定を用い, 同一群間の経時的な比較は paired-t test を用いた。

II. 結 果

(1) CAM 投与前の血清中 IL-6 値

血清中 IL-6 は対象症例全例で測定可能で, CAM 投与前 IL-6 値は CAM 投与群で 7.99 ± 0.98 pg/ml, CAM 非投与群では 7.81 ± 1.56 pg/ml で両群間に差はなかったが, 安定期の慢性下気道感染症患者 4.26 ± 1.14 pg/ml, 健常成人 1.44 ± 0.17 pg/ml と比較して有意に高値であった ($p < 0.05$) (Fig. 1)。

(2) CAM 投与前の血清中 TNF- α 値

血清中 TNF- α も対象症例全例で測定可能であった。CAM 投与前 TNF- α 値は CAM 投与群で 3.93 ± 0.44 pg/ml, CAM 非投与群では 4.08 ± 0.64 pg/ml と両群間に差はなかったが IL-6 同様, 安定期慢性下気道感染症

Table 1. Patient characteristics

		CAM	non CAM
Number of cases		27	14
Sex (male/female)		18/9	10/4
Mean age \pm SD (yr)		66.9 \pm 7.4	62.0 \pm 9.9
Histology	Sq	16	8
	Ad	10	6
	La	1	0
Stage	III A	3	3
	III B	11	7
	IV	13	4
P. S.	0	8	4
	1	11	7
	2	8	3
Basic therapy	MVP	5	3
	MVP+R	17	10
	CE+R	1	0
	R	4	1
Response	PR	8	5
	NC	16	8
	PD	3	1

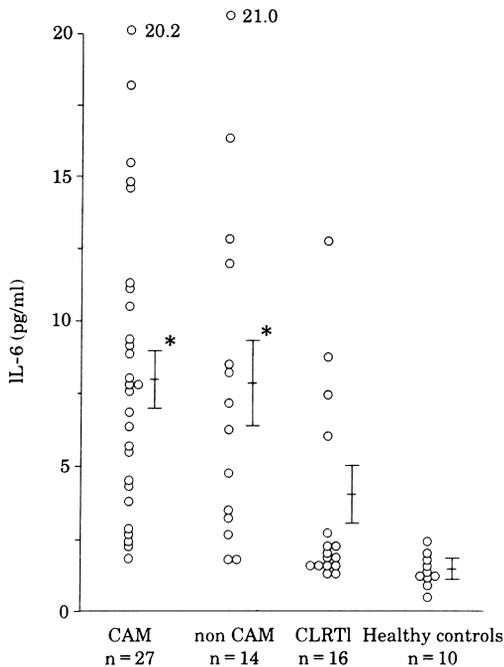
┌ NS ┐

P. S.: performance status

MVP: CDDP + VDS + MMC, CE: CBDCA + VP-16,

R: Radiation

CAM: clarithromycin



Data shown are means \pm SE.

CLRTI: Chronic lower respiratory tract infection

* $p < 0.05$ compared with CLRTI and healthy controls

CAM: clarithromycin

Fig. 1. Serum IL-6 levels before clarithromycin treatment.

2.34 \pm 0.12 pg/ml, 健康成人 1.16 \pm 0.16 pg/ml と比較して有意に高値であった ($p < 0.05$) (Fig. 2)。

(3) CAM 投与による血清中 IL-6, TNF- α の変動

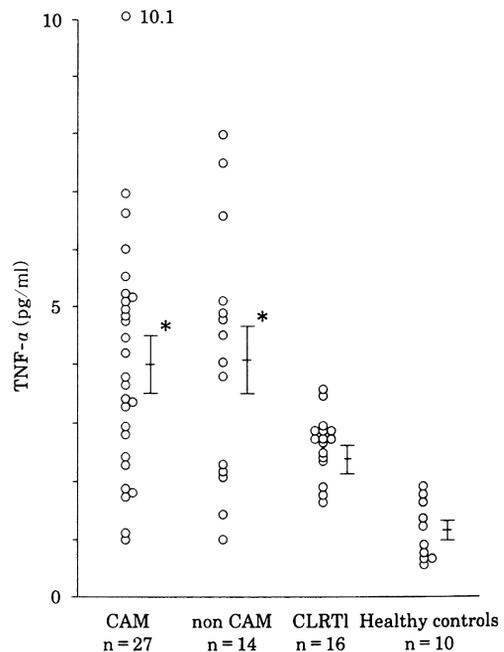
IL-6 は CAM 投与群で 3 か月後には 5.49 \pm 1.00 pg/ml と有意に低下したが ($p < 0.05$), CAM 非投与群では 10.8 \pm 3.5 pg/ml と逆に上昇傾向であった (Fig. 3)。TNF- α も CAM 投与群で投与 3 か月後に 2.84 \pm 0.44 pg/ml と有意に低下したが ($p < 0.05$), CAM 非投与群では有意な変化は認めなかった (Fig. 4)。

(4) 臨床指標の変動

各臨床指標とも初回外来受診日では両群間に有意差はなかったが, CAM 投与群では投与 3 か月後に体重 ($p < 0.01$), コリンエステラーゼ ($p < 0.05$), ヘモグロビン ($p < 0.05$) が投与前と比較して有意に増加していた。一方非投与群では投与前後で臨床指標の有意な変動はなかった (Table 2)。

III. 考 察

我々は 14 員環マクロライド系抗菌薬である erythromycin (EM), clarithromycin (CAM) に BRM 作用があること⁸⁾, 原発性非小細胞肺癌患者の生存期間を延長すること⁶⁾を報告してきた。また非小細胞肺癌患者で CAM 投与により各種臨床指標の改善や体重の増加傾向が認められ⁷⁾, 癌悪液質の進行が阻止されている可能性も報告してきた。現在, 癌悪液質の成因には様々なサイトカインの関与が考えられているが, 最初に癌患者や慢性感染症で宿主に悪液質を引き起こすモノカインとして cachetin が発見され⁹⁾, これは広範な生物活



Data shown are as means \pm SE.

CLRTI: Chronic lower respiratory tract infection

* $p < 0.05$ compared with CLRTI and healthy controls

CAM: clarithromycin

Fig. 2. Serum TNF- α levels before clarithromycin treatment.

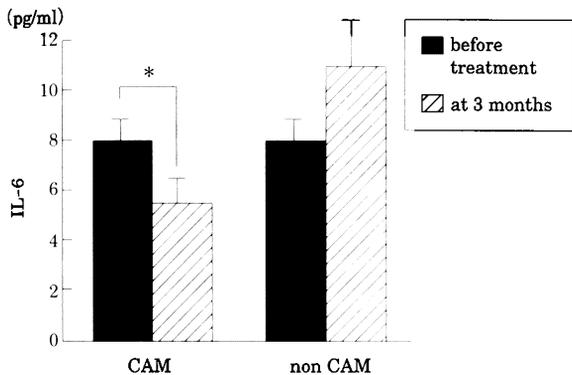
Table 2. Changes in body weight, hemoglobin and blood chemistry after the initiation of clarithromycin treatment

	clarithromycin		non clarithromycin	
	before treatment	at 3 months	before treatment	at 3 months
Body weight (kg)	51.7 ± 1.31	54.5 ± 1.72**	50.9 ± 3.42	52.0 ± 2.11
Cholinesterase (IU/l)	433 ± 23.5	461 ± 25.4*	404 ± 23.5	399 ± 25.6
Total protein (g/dl)	7.28 ± 0.09	7.09 ± 0.11	7.10 ± 0.12	7.29 ± 0.13
Albumin (g/dl)	4.08 ± 0.07	4.09 ± 0.08	3.95 ± 0.08	3.98 ± 0.09
Hemoglobin (g/dl)	11.9 ± 0.21	12.7 ± 0.23*	11.2 ± 0.31	11.7 ± 0.39

Data shown are means ± SE.

*p<0.01 compared with before clarithromycin treatment

**p<0.05 compared with before clarithromycin treatment

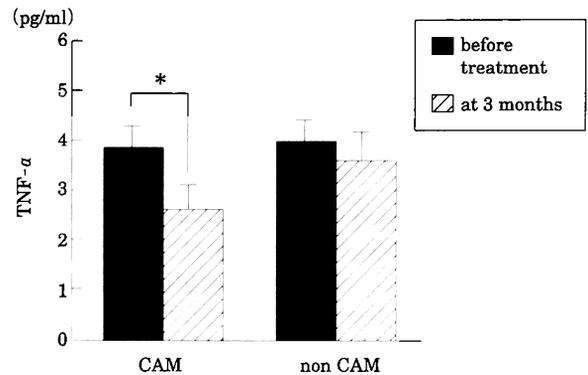


Data shown are means ± SE.

*p<0.05 compared with before CAM treatment

CAM: clarithromycin

Fig. 3. Serum IL-6 levels at 3 months of clarithromycin treatment.



Data shown are means ± SE.

*p<0.05 compared with before CAM treatment

CAM: clarithromycin

Fig. 4. Serum TNF-α levels at 3 months of clarithromycin treatment.

性を有する腫瘍壊死因子 TNF-α と同一物質であることが明らかにされた¹⁰⁾。そして cachectin/TNF-α はマクロファージが産生する癌悪液質のメディエーターとして注目されるようになった¹¹⁾。しかし B 細胞の分化因子としてクローニングされた IL-6 も非常に多彩な生物活性を有し¹²⁾ 最近では癌悪液質誘発は TNF-α や IL-1 等の他のサイトカインが IL-6 の産生を誘導することによるもので、直接的に IL-6 が癌悪液質をもたらすと報告された^{13,14)}。また担癌マウスを用いた癌悪液質モデルに抗 TNF-α 抗体を用いても癌悪液質の改善は認められず¹⁵⁾、抗 IL-6 抗体投与により体重減少が抑制される¹³⁾ ことから IL-6 が癌悪液質を誘導する説が現在もっとも有力となった。肺癌に関しては、未治療の肺癌患者で血清中 IL-6 は高値を示し低アルブミン血症との関連が明らかにされた¹⁶⁾。今回我々は非小細胞肺癌患者に CAM を投与し IL-6, TNF-α を測定した結果、抗癌治療後もなお非小細胞肺癌患者で血清中 TNF-α, IL-6 が依然高値で癌悪液質の進行に関与していることを示唆した。しかし CAM 投与開始 3 か月後には TNF-α, IL-6 とも有意に低下し、体重、コリンエステラーゼ、ヘモグロビンの有意な改善をみた。一方 CAM 非投与群ではいずれも有意な変動は認められず、CAM 投与で IL-6,

TNF-α の産生を抑制し癌悪液質の進行を阻止する可能性を示唆した。我々はすでにマクロライドが IL-8 産生を抑制して血管新生を抑制し、IL-4 を介してマクロファージを活性化して抗腫瘍効果を発揮する^{8,17)} ことを報告してきた。CAM 以外に炎症性サイトカインの産生を抑制する BRM 製剤として副腎皮質ステロイド薬が知られており、癌患者で生存期間を延長したとの報告¹⁸⁾ もあるが、現時点ではその至適投与量や長期投与の副作用等の問題点も多く臨床応用は困難であるので、今後さらにマクロライドの癌と宿主とに対する作用をサイトカインレベルでさらに検討することが必要であると考えられた。

癌悪液質の克服は肺癌のみならず癌患者全体の大きな問題である。現在まで CAM 長期投与に関しては重篤な副作用は認められず、未だ手術以外有効な治療法の少ない非小細胞性肺癌に対して試みるべき治療法の 1 つであると考えられる。

本論文の要旨は第 44 回日本化学療法学会総会 (平成 8 年 5 月鹿児島市) で発表した。

この論文は第 44 回日本化学療法学会総会において、編集委員会より学会誌に投稿するよう推薦を受けたものである。

文 献

- 1) 漆崎一郎, 漆崎洋一: 癌悪液質の成因と研究の変遷。漆崎一郎編。癌悪液質。先端医学社, 16~27, 1993
- 2) Langstein H N, et al: The roles of γ -interferon and TNF- α in an experimental rat model of cancer cachexia. *Cancer Res.* 51: 2302~2306, 1991
- 3) Brouckaert P, et al: Circulating interleukin 6 during a continuous infusion of tumor necrosis factor and interferon γ . *J. Exp. Med.* 169: 2257~2262, 1989
- 4) Moldawer L L, Georgieff M, Lundholm K: Interleukin 1, tumor necrosis factor alpha (cachectin) and the pathogenesis of cancer cachexia. *Clin. Physiol.* 263~274, 1987
- 5) Gelin J, et al.: Role of endogenous tumor necrosis factor α and interleukin 1 for experimental tumor growth and the development of cancer cachexia. *Cancer Res.* 51: 415~421, 1991
- 6) 三笠桂一, 他: 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—. *Chemotherapy* 42: 231~249, 1994
- 7) 寺本正治, 他: 原発性肺癌患者に対する clarithromycin 長期投与の検討—臨床的指標に与える影響について—. *Chemotherapy* 6: 451~458, 1996
- 8) Hamaka K, et al.: Antitumor effect of erythromycin in mice. *Chemotherapy* 41: 59~69, 1995
- 9) Kawakami J, Cerami A: Studies of endotoxin-induced decrease in lipoprotein lipase activity. *J. Exp. Med.* 154: 631~639, 1981
- 10) Beutler B, et al: Identity of tumor necrosis factor and the macrophage-secreted factor, cachectin. *Nature* 316: 552~554, 1985
- 11) Tracy K J, et al: Cachectin/TNF induces cachexia, anemia and inflammation. *J. Exp. Med.* 167: 1211~1227, 1988
- 12) 中嶋弘一, 平野俊夫: IL-6 の基礎と臨床。癌と化学療法 18: 505~514, 1991
- 13) Strassman G, et al: Evidence for the involvement of interleukin 6 in experimental cancer cachexia. *J. Clin. Invest.* 89: 1681~1684, 1992
- 14) Strassman G, et al: Mechanism of experimental cancer cachexia. Interaction between mononuclear phagocytes and colon-26 carcinoma and its relevance to IL-6-mediated cancer cachexia. *J. Immunol.* 148: 3674~3678, 1992
- 15) 早田邦康, 他: カケクチン (TNF) と外科疾患—敗血症ショックと癌悪液質。侵襲と免疫 1: 15~20, 1991
- 16) Yanagawa H, et al: Serum levels of interleukin 6 in patients with lung cancer. *Br. J. Cancer* 71: 1095~1098, 1995
- 17) 喜多英二, 他: マクロライドの血管新生抑制作用。The Jap. J. Antibiotics. 48 Suppl. A: 45~46, 1995
- 18) Lundholm K, et al: Anti-inflammatory treatment may prolong survival in undernourished patients with metastatic solid tumors. *Cancer Res.* 54: 5602~5606, 1995

Long-term clarithromycin treatment for cancer cachexia of inoperable non-small cell lung cancer patients

Masahiro Sakamoto¹⁾, Keiichi Mikasa¹⁾, Kaoru Hamada¹⁾, Shoji Teramoto¹⁾, Mitsuru Konishi¹⁾, Koichi Maeda¹⁾, Masayuki Tsujimoto¹⁾, Tayoko Hirai¹⁾, Kei Mori¹⁾, Katsuhiko Ueda¹⁾, Masayoshi Sawaki¹⁾, Eiji Kita²⁾ and Nobuhiro Narita¹⁾

¹⁾ Second Department of Internal Medicine, ²⁾ Bacteriology, Nara Medical University, Shijyocho 840, Kashihara, Nara 634, Japan

We have reported that clarithromycin (CAM) treatment extends the survival time of patients with non small cell lung cancer as well as improving various clinical parameters in these patients. In the present study, CAM was administered to 27 patients with primary non-small lung cancer. The levels of the cachexia inducing cytokines interleukin 6 (IL-6) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α), as well as clinical parameters (body weight, total protein, albumin, cholinesterase and hemoglobin), were measured before and after three months of treatment. The results were compared with those of non-CAM treatment patients, those with chronic lower respiratory tract infections and healthy individuals. There were no significant differences in blood levels of IL-6 and TNF- α before CAM treatment between the treatment and non-treatment groups. These levels were, however, significantly higher than those of the chronic lower respiratory tract infection patients and healthy individuals. At three months after CAM treatment, the levels of IL-6 and TNF- α had decreased significantly, and body weight, cholinesterase and hemoglobin had increased significantly while no significant changes were observed in the non-CAM treatment group. These results suggest that CAM may slow the progression of cancer cachexia.