

切除不能原発性肺癌患者に対する clarithromycin 長期投与の生存期間におよぼす有用性

三笠 桂一¹⁾・澤木 政好¹⁾・喜多 英二²⁾・浜田 薫¹⁾・坂本 正洋¹⁾
 古西 満¹⁾・前田 光一¹⁾・寺本 正治¹⁾・辻本 正之¹⁾・森 啓¹⁾
 植田 勝廣¹⁾・福岡 和也¹⁾・瀬川耕太郎³⁾・片岡 達治³⁾・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

³⁾ 癌研究会癌化学療法センター基礎研究部

(平成 8 年 8 月 26 日受付・平成 8 年 10 月 29 日受理)

我々は慢性下気道感染症に対する erythromycin (EM) 長期投与の有用性とその作用機序について検討し、EM・clarithromycin (CAM) には Natural Killer 細胞活性や各種サイトカイン産生能を調整する Biological Response Modifier (BRM) の作用があることを見出した。今回 BRM としての CAM に着目し、肺癌患者に CAM を長期投与し、生存期間への影響を検討した。対象は当科に入院した手術不能の原発性肺癌患者 100 例。方法は抗癌治療施行後退院し、初回外来受診時に CAM (400 mg/日) 投与群と非投与群を無作為に割り付けた。2 群間には年齢・性別・病期・組織型・前治療およびその奏効率に有意差は認めなかった。結果は、非小細胞癌では CAM 投与群で生存期間が有意に延長し (50 % 生存期間 CAM 投与群: 535 日, 非投与群: 277 日, $P=0.0012$)、またその効果は腺癌で優れていた。以上から CAM は非小細胞肺癌の治療に有用な BRM になる可能性が示唆された。

Key words: 非小細胞肺癌, clarithromycin, 生存期間, BRM

びまん性汎細気管支炎 (Diffuse panbronchiolitis DPB) をはじめ慢性下気道感染症に対する erythromycin (EM) 長期投与の有用性はすでに臨床的に認められている¹⁻⁵⁾。我々はその機序を解明していくなかで、EM や clarithromycin (CAM) がヒトの Natural Killer 細胞活性⁶⁾ や Interleukin (IL) 2・4 の産生能を亢進させ⁷⁾ またマウスで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^{8,9)}、EM・CAM に Biological response modifier (BRM) としての作用があることを報告した。

一方、肺癌はまだ手術不能例が多く、その画一的な治療法は確立されておらず、なかでも非小細胞肺癌では Quality of life (QOL) を考慮した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¹⁰⁾、新たな治療法の導入が待たれている。

我々は、すでに原発性肺癌患者に CAM の長期投与を試み、非小細胞肺癌において QOL の向上と生存期間が延長することを報告した^{11,12)}。今回はさらに症例を増やし詳細な検討を行ったので報告する。

I. 材料と方法

対象は当科に入院した手術不能と診断された初回治療の原発性肺癌で本試験の参加に同意した 100 例で、男性 83 例、女性 17 例、年齢は 41~84 歳 (64.5 ± 9.8 歳) である。

方法は前治療としてシスプラチン (CDDP) を中心とする化学療法と放射線療法のどちらか一方あるいは

双方を施行し、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。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た (Fig. 1)。薬剤の内服状況は問診にて確認した。

前治療は原則として非小細胞肺癌に対しては MVP 療法 (CDDP 100 mg/m² day 1, および Vindesine 3 mg/m² day 2・8, Mitomycin C 8 mg/m² day 1), 小細胞肺癌には PE 療法 (CDDP 100 mg/m² day 1, および Etoposide 100 mg/m² day 1・3・5), または CE 療法 (Carboplatin 300 mg/m² day 1, および Etoposide 100 mg/m² day 1・3・5) を施行し、症例により放射線療法 (リニアック 2 Gy/日, 5 回/週, 計 40~60 Gy) を同時に併用した。

登録期間は 1992 年 7 月から 1995 年 8 月までで解析日は 1996 年 2 月末日とした。

なお、臨床病期分類および腫瘍縮小効果判定は日本肺癌学会基準に準拠した。

統計学的解析は群間の検定は χ^2 検定, Student's t 検

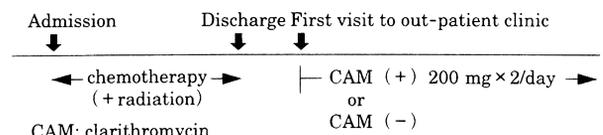


Fig. 1. Treatment schedule.

定を用い、生存率は Kaplan-Meier 法により、一般化 Wilcoxon 法、Log-Rank 法で検定を行った。いずれも $P < 0.05$ を有意とした。

II. 結 果

1. 解析対象症例の背景因子

登録症例 100 例中経過中手術を施行した 2 例と、登録時に他の BRM の投与を受けていた 3 例の計 5 例を除く 95 例を解析対象症例とした。CAM 投与群 49 例・非投与群 46 例における背景因子を比較すると、両群間に性別・年齢・組織型・臨床病期・Performance status (P. S.) には有意差はなかった (Table 1)。また、前治療の内容及び奏効率にも有意差はなかった (Table 2)。

2. 生存期間

全症例における生存曲線では CAM 投与群で生存期間が有意に延長した (Wilcoxon $P = 0.0154$, Log-Rank $P = 0.0313$)。しかし、小細胞癌では両群間に有意差を認めなかったが非小細胞癌においては CAM 投与群で有意に生存期間が延長し、50% 生存期間は CAM 投与群では 535 日、CAM 非投与群では 277 日であった (Wilcoxon $P = 0.0016$, Log-Rank $P = 0.0012$) (Fig. 2)。以下、非小細胞癌に限って検討した。

1) 組織型別検討

非小細胞癌 75 例のうち CAM 投与群 42 例、非投与群 33 例で、年齢・性別・組織型・治療内容 (化療回数、

照射線量) には有意差はなかったが病期では CAM 投与群で IV 期が多く有意差を認めた ($P = 0.03$) (Table 3)。非小細胞癌のうち組織型で層別化すると扁平上皮癌では 2 群間で生存期間に有意差がないのに対し、腺癌・大細胞癌で CAM 投与群で生存期間が有意に延長した (Log-Rank $P = 0.0044$, Wilcoxon $P = 0.0036$) (Fig. 3)。

2) 病期別検討

病期別にみると Stage II-III B では CAM 投与群で有意に生存期間が延長するが (Log-Rank $P = 0.0034$, Wilcoxon $P = 0.044$)、IV 期では有意差はなかった (Fig. 4)。病期と組織型についてみると stage III B・IV の腺癌・大細胞癌では CAM 投与群で有意に生存期間が延長するのに対し、stage III B・IV の扁平上皮癌では有意差はなかった。しかし、症例数は少ないが stage II・III A の扁平上皮癌では有意に生存期間が延長した (Fig. 5)。

3) 前治療別検討

Table 2. Comparison of basic therapy between the non-small cell and small cell lung cancer patients tested

1) Non-small cell

	CAM group 42 cases	non-CAM group 33 cases	
MVP	8	5	
R+MVP	17	15	
R+PE	1	1	NS
R	7	9	
(-)	9	3	
CR	2	0	
PR	9	10	
NC	21	19	
PD	1	1	
Response rate (%)	33.3	33.3	NS

MVP: CDDP + VDS + MMC, PE: CDDP + VP-16, R: radiation

2) Small cell

	CAM group 7 cases	non-CAM group 13 cases	
PE	0	1	
CE	3	2	
R+PE	2	5	NS
R+CE	2	4	
R	0	1	
CR	0	1	
PR	5	8	
NC	1	3	
PD	1	1	
Response rate (%)	71.4	69.2	NS

PE: CDDP + VP-16, CE: CBDCA + VP-16, R: radiation

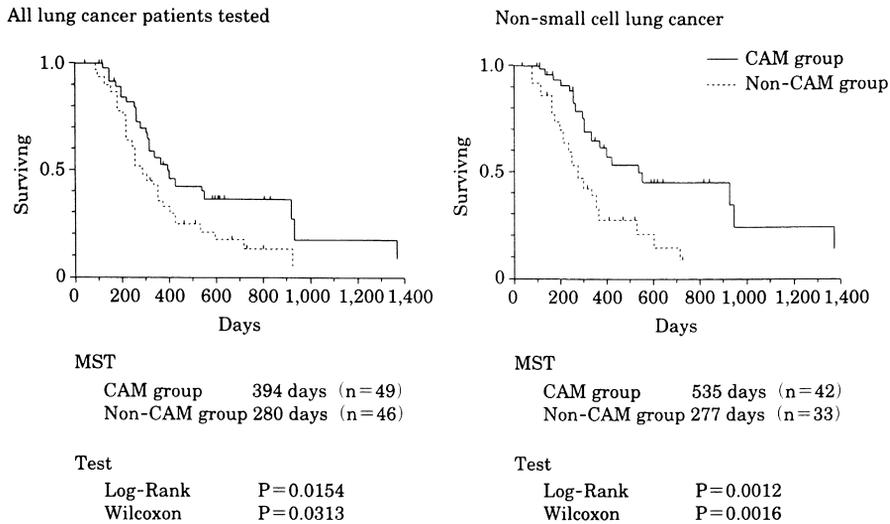
CAM: clarithromycin

Table 1. Patient characteristics

		CAM group	non-CAM group	
No. of cases		49	46	
Sex	M	40	39	
	F	9	7	NS
Age	~49	3	3	
	~59	5	15	
	~69	24	12	
	~79	16	12	
	80~	1	4	NS
Histology	small sell	7	13	
	squamous	24	16	
	adeno	17	14	
	large cell	1	3	NS
Stage	II	1	1	
	III A	6	5	
	III B	18	27	
	IV	24	13	NS
P. S.*	0	7	7	
	1	30	30	
	2	10	9	
	3	2	0	
	4	0	0	NS

*P. S.: Performance status

CAM: clarithromycin



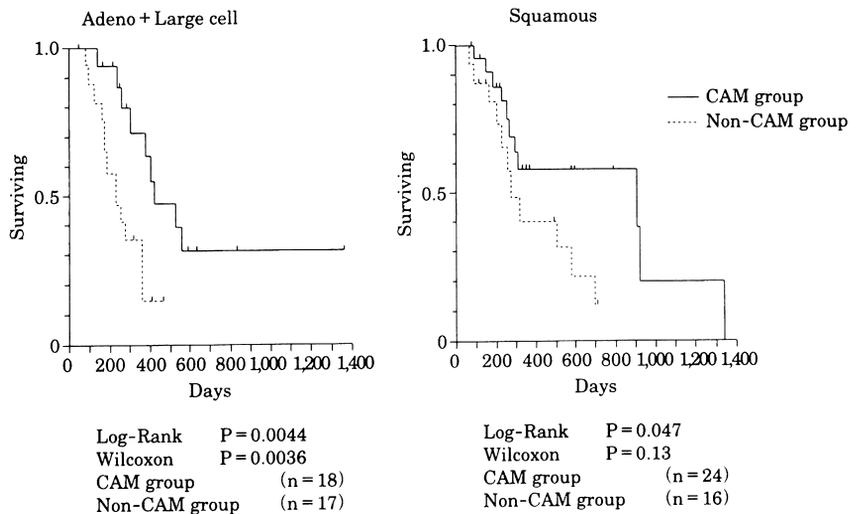
CAM: clarithromycin

Fig. 2. Survival estimates.

Table 3. Characteristics of patients with non-small cell lung cancer

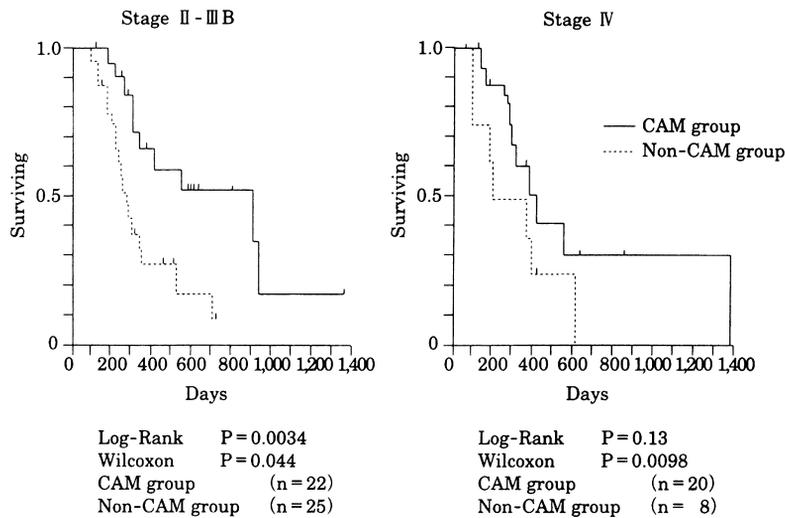
		CAM group	non-CAM group	
No. of cases		42	33	
Age		65.93 ± 8.53	63.36 ± 10.54	
Sex	M	34	29	
	F	8	4	
Histology	squamous	24	16	
	adeno	17	14	
	large cell	1	3	
Stage	II	1	0	P = 0.03
	III A	6	2	
	III B	15	23	
	IV	20	8	
Basic therapy	cycles of chemotherapy	1.7 ± 0.1	1.7 ± 0.2	
	radiation	55.6 ± 9.2	52.2 ± 15.6	

CAM: clarithromycin



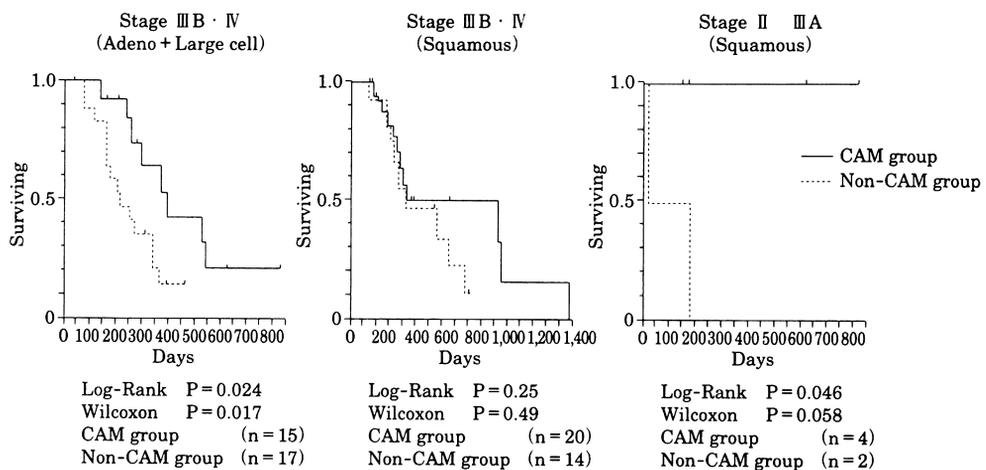
CAM: clarithromycin

Fig. 3. Histology.



CAM: clarithromycin

Fig. 4. Stage.



CAM: clarithromycin

Fig. 5. Stage and Histology.

入院中の前治療との関連をみると、前治療の有無では前治療あり群、なし群の両方でCAM投与で有意に生存期間が延長した (Fig. 6 上)。前治療の内容別では化学療法と放射線療法の併用した症例においてCAM投与群で有意に生存期間が延長した (Log-Rank $P=0.003$, Wilcoxon $P=0.0082$) (Fig. 6 下)。治療効果との関連では治療効果にかかわらず、CAM投与群で生存期間が有意に延長した (Fig. 7)。

3. 副作用

CAM投与により1例に投与開始後3日で胃腸障害が出現したが投与中止のみで治癒した。

III. 考 察

CAMは14員環のマクロライド系抗生物質でDPBをはじめ慢性下気道感染症に対する有効性が認められている^{8,13,14}。一方、マクロライド薬が抗菌力以外に種々の免疫薬理作用を有していることが明らかにされ¹⁵注目されている。我々はEM・CAMがBRM活性を有し、

ヒトにおいてはNK細胞活性⁶やIL-2・4産生能の亢進⁷やマウスにおいてIL-2・4, Interferon (IFN)- γ などの各種サイトカインの産生能を亢進することを報告している^{9,16}。

我々はすでに切除不能肺癌患者に対しCAMを投与し、非小細胞癌ではCAM投与群で有意に生存期間と在宅期間が延長することを報告した¹¹。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、両群間で他の抗菌薬使用回数に有意差はなく、CAMの感染症予防による影響ではないこと、前述の抗菌力以外の作用も考慮してCAMがBRMとして作用した可能性が高いと考えた。そして、非小細胞肺癌患者ではCAM投与により体重・ヘモグロビン・コリンエステラーゼ・アルブミン値が改善し、CAM投与により悪液質が改善し、質問表を用いたQOLの評価からQOLが改善することを明らかにした¹²。

実験的検討ではマウスにおける Ehrlich ascites carci-

noma と P388 Leukemia に対する EM の抗腫瘍活性を検討したところ、EM 5 mg/kg の投与群で腫瘍の増殖抑制効果と生存率を改善することを見出し、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¹⁷⁾。また、ヒト肺腺癌 A 549 細胞は Tumor necrosis factor (TNF)- α , IL-1 β 等の炎症性サイトカインや内毒素の刺激によって血管新生因子の1つである IL-8 を大量に産生するが CAM は 5 μ g/ml の濃度で A 549 細胞による IL-8 産生

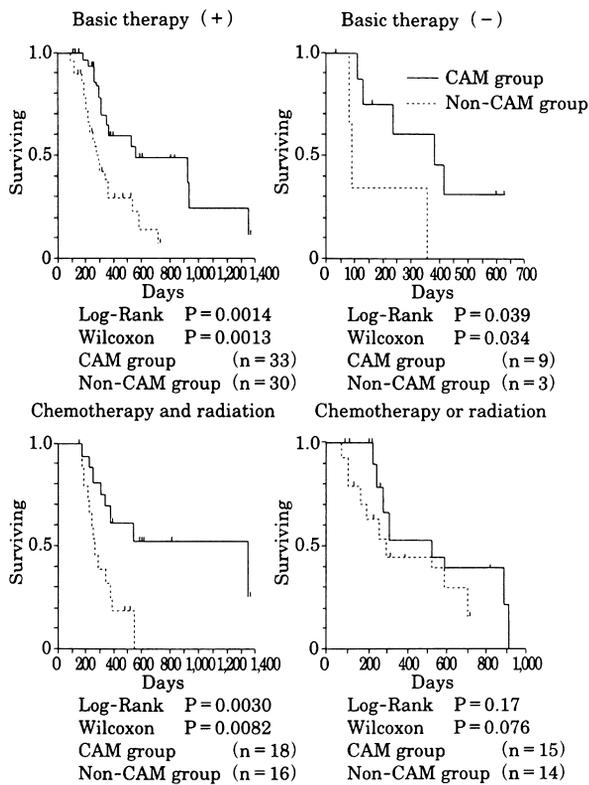
を抑制し血管新生を抑制することも明らかにした¹⁸⁾。

臨床的には、肺癌患者に CAM を投与し経時的に末梢血液中の悪液質を誘導するとされる IL-6, TNF- α を測定すると CAM 投与により両者の値が有意に低下することを認め¹⁹⁾、さらに肺癌患者に CAM を投与し reverse transcriptase assisted polymerase chain reaction (RT-PCR) 法を用いて患者末梢血単核球のサイトカイン m-RNA の発現の変動をみると CAM 投与により抗腫瘍性サイトカインとされる IL-12 の m-RNA の発現が亢進していることを認めた²⁰⁾。これらのことから CAM の非小細胞肺癌患者に対する延命効果の作用機序は CAM の血管新生抑制作用や抗腫瘍性サイトカインの活性化、カヘクチン産生抑制による悪液質の改善などが多面的に作用し患者の QOL の向上と延命をもたらしていると考えられる。

今回の各種層別による検討から CAM は非小細胞癌でも腺癌に有効であり、より早期な病期での CAM の投与が望ましいと考えられた。今後は各種癌細胞に対する CAM の作用の検討が必要である。また入院中の前治療との関連では前治療がなくとも、あるいは施行例では治療効果が悪くとも CAM による延命効果が認められた。また、前治療の内容では化学療法と放射線療法を併用した症例で CAM 投与により有意に生存期間が延長し良好な成績が得られた。抗癌治療により誘発される骨髄抑制や宿主免疫能の低下と CAM の宿主に対する免疫賦活作用の関連は不明であるが、肺癌治療における有用な CAM の投与のあり方を示唆する内容として興味深い結果である。

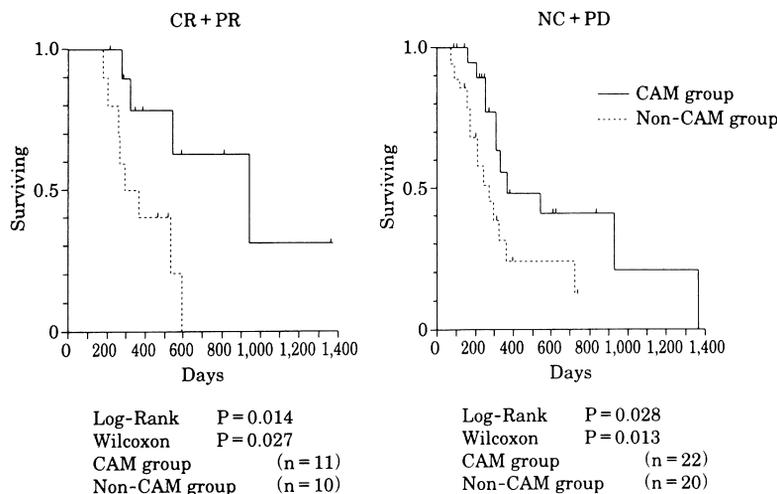
安全性の面では、ヒトにおける CAM の長期投与の安全性はすでに確認されており^{13,14)}、今回の検討でも副作用は1例に胃腸障害を認めたのみである。

以上から、本研究は CAM が生存期間の延長を可能にする非小細胞肺癌の新たな治療法の1つとなりえる可



CAM: clarithromycin

Fig. 6. Basic therapy.



CAM: clarithromycin

Fig. 7. Response rates to basic therapy.

能性を示唆したものである。今後 Prospective study が必要であるが、さらに生存期間の延長を考慮したマクロライド薬の使用法やその機序につき宿主と癌細胞の両方からの検討が必要と考える。

なお、本論文の要旨は第 44 回日本化学療法学会総会(鹿児島市 1996)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) 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—第一報 Amoxicillin との対比。感染症誌 60: 37~44, 1986
- 2) 工藤翔二, 植竹健司, 萩原 弘, 平山雅清, 許 栄光, 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少量長期投与の臨床効果に関する研究—4 年間の治療成績。日胸疾会誌 25: 632~643, 1987
- 3) 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—第三報 投与期間 3 年以上の症例を中心に—。感染症誌 66: 561~567, 1992
- 4) 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
- 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—第五報 7 年以上の観察をしえた症例について—。感染症誌 63: 811~815, 1992
- 6) 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
- 7) 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よるサイトカインの変動。日化療会誌 43: 825~829, 1995
- 8) 三笠桂一, 他: 慢性下気道感染症における Erythromycin 長期化学療法の検討—第四報 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
- 9) 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
- 10) 藤田昭久, 高島博嗣, 田垣 茂, 関根球一郎: 非小細胞肺癌に対する化学療法の役割。化学療法の領域 12: 102~108, 1996
- 11) 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: 1293~1297, 1994
- 12) 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—。日化療会誌 44: 451~458, 1996
- 13) 武田博明, 三浦 洋, 川平昌秀, 小林宏行, 小友 進, 中池史郎: 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
- 14) 三笠桂一, 他: Erythromycin 無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
- 15) Labro M T: Effect of macrolides on host natural defence In Macrolides. (Bryskier A J, Butzler J P, Neu H C, Tulkens P M, ed.) p. 389~408, Arnette Blackwell, Paris, 1993
- 16) 喜多英二, 澤木政好, 三笠桂一: マクロライド剤のサイトカイン産生に対する影響。炎症と免疫 3: 68~73, 1995
- 17) Hamada K, Kita E, Sawaki M, Mikasa K, Narita N: Antitumor effect of Erythromycin in mice. Chemotherapy 41: 59~69, 1995
- 18) Sawaki M, Kita E, Mikasa K, Narita N: Clarithromycin as a potent antiangiogenesis agent: possible application for the antitumor agent. Can J Infect Dis 6 Suppl: 213, 1995
- 19) 坂本正洋, 他: 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。日化療会誌 44: 879~882, 1996
- 20) 寺本正治, 他: 原発性非小細胞肺癌における Clarithromycin 投与によるサイトカイン m-RNA の変動。日化療会誌, 投稿中。

Significant survival benefit of clarithromycin treatment for patients with unresectable lung cancer

Keiichi Mikasa¹⁾, Masayoshi Sawaki¹⁾, Eiji Kita²⁾, Kaoru Hamada¹⁾,
Masahiro Sakamoto¹⁾, Mitsuru Konishi¹⁾, Koichi Maeda¹⁾, Shoji Teramoto¹⁾,
Masayuki Tsujimoto¹⁾, Kei Mori¹⁾, Katsuhiko Ueda¹⁾, Kazuya Fukuoka¹⁾,
Kotaro Segawa³⁾, Tateshi Kataoka³⁾ and Nobuhiro Narita¹⁾

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

³⁾ Division of Experimental Chemotherapy Cancer Chemotherapy Center, Japanese Foundation for Cancer Research

We carried out a randomized study of 100 consecutive patients with unresectable primary lung cancer to ascertain whether clarithromycin (CAM), a 14-membered ring macrolide, can improve outcomes. A total of 95 complete cases had received the prior chemotherapy and/or radiotherapy during admission. They were randomly allocated into two study groups based on out-patient clinic attendance after discharge: the first group of 49 patients was given CAM (400 mg/day, orally), while the second group of 46 patients did not receive CAM. CAM administration was continued for as long as the patients could tolerate the treatment. There was no significant difference in median survival time for small cell lung cancer between the CAM and non-CAM groups. In contrast, CAM treatment significantly increased the median survival time for non-small cell lung cancer patients; the median survival time for the CAM group was 535 days while that for the non-CAM group was 277 days (Wilcoxon $P=0.0016$, Log-Rank $P=0.0012$). Further more, CAM is more beneficial in adenocarcinoma than in squamous cell carcinoma. We conclude that long-term CAM treatment for unresectable non-small cell lung cancer is beneficial and that this regimen can also increase the median survival time of patients with advanced disease.