

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—

寺本 正治¹⁾・三笠 桂一¹⁾・澤木 政好¹⁾・濱田 薫¹⁾・古西 満¹⁾・前田 光一¹⁾
坂本 正洋¹⁾・辻本 正之¹⁾・森 啓¹⁾・喜多 英二²⁾・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 8 年 2 月 5 日受付・平成 8 年 3 月 8 日受理)

我々は原発性肺癌患者に clarithromycin (CAM) を投与し、生存期間が延長することを報告した¹⁾。今回は CAM 投与による生存期間と各種臨床的指標の変動とを検討した。対象は平成 4 年 7 月 1 日から平成 6 年 10 月 31 日の期間に登録し、無作為に CAM 投与群、非投与群に割り付けた初回治療の手術不能非小細胞肺癌 54 例 (CAM 投与群 28 例、非投与群 26 例) であった。登録症例中 6 か月間外来のみで経過観察可能であった 26 症例を解析対象症例とし、CAM 投与群 17 例、非投与群 9 例であった。登録症例中 6 か月以内の死亡症例は CAM 投与群 4 例、非投与群 10 例で、CAM 投与による生存期間の延長を再確認した。臨床的指標は末梢血中の Total Protein (TP), Albmin (Alb), Cholinesterase (ChE), Hemoglobin (Hb), リンパ球数, Natural Killer (NK) 細胞活性, 体重を用いた。結果は CAM 投与群は非投与群に比べて Alb, ChE, Hb が有意に上昇し、体重は増加傾向にあった。Quality of Life (QOL) の検討では特に肉体系と精神面とで CAM 投与群に改善傾向がみられた。以上から CAM は非小細胞肺癌患者の宿主要因を改善し、生存期間延長と QOL の改善をもたらし可能性が示唆された。

Key words: 非小細胞肺癌, clarithromycin, 生存期間, 宿主要因, Quality of Life

最近, Macrolide 系抗菌薬の抗菌力以外の作用が注目され様々な領域から検討がなされている。我々は原発性肺癌患者に clarithromycin (CAM) 投与を試み、生存期間が有意に延長することをすでに報告した¹⁾が、今回、我々は手術不能原発性非小細胞肺癌患者に CAM を投与し、各種臨床的指標の変動と Quality of Life (QOL) の推移とを検討したので報告する。

I. 材料と方法

1. 登録症例 (Table 1)

登録症例は、平成 4 年 7 月 1 日から平成 6 年 10 月 31 日までに当科に入院、手術不能と判断した初回治療の原発性非小細胞肺癌患者で、退院後最初の外来受診時に CAM 投与群と非投与群とに封筒法で無作為に割り付けた 54 例である。患者背景は CAM 投与群 28 例、非投与群 26 例で、性差、年齢、組織型、病期、Performance Status には両群間で有意差を認めない。

2. 方法

CAM 1 回量 200 mg を 1 日 2 回経口投与し、6 か月間外来のみで経過観察可能症例は全例観察期間中投与を続行した。なお副作用は認められなかった。

3. 解析対象症例

登録症例 54 例中 6 か月間外来のみで経過観察可能であった 26 症例を解析対象とした。その内訳は、CAM 投与群が 17 例、非投与群が 9 例で性差、年齢、組織型、病期、Performance Status に有意差を認めなかった (Table 2)。

解析対象症例の前治療は CAM 投与群では化学療法単独が 4 例、放射線療法単独が 2 例、放射線併用化学療法が 9 例、無治療が 2 例であった。非投与群では化学療法単独が 2 例、放射線療法単独が 3 例、放射線併用化学療法が 3 例、無治療が 1 例であった。奏効率は CAM 投与群が 33.3 %、非投与群が 12.5 % で、いずれも両群間に有意差を認めなかった (Table 3)。

なお臨床病期、腫瘍縮小効果判定は日本肺癌学会の肺癌取扱い規約²⁾に準拠した。

4. 検討項目

生存期間の検討と、登録日を基点とし以後 3 か月時、6 か月時に外来で採血を行い Total Protein (TP), Albumin (Alb), Cholinesterase (ChE), Hemoglobin (Hb), リンパ球数, Natural Killer (NK) 細胞活性, 体重の測定を行い、その変動とを検討した。Quality of Life (QOL) の評価には European Organi-

zation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) グループが作成した肺癌患者に対する質問表⁹⁾を日本語訳したものを一部改変して用い、全症例に口頭で十分に説明し、承諾を得た後に肉体的、精神的、社会的、機能面につきそれぞれの質問項目を自己記入してもらった。最低点を0%, 最高点を100%とし、評点化した。

統計学的検討はいずれも χ^2 検定, Student's t 検定, non-parametric 検定を用いた。

II. 結 果

1. 生存期間の検討 (Table 4)

登録症例中6か月間外来のみで経過観察可能症例は

CAM 投与群 17 例, 非投与群 9 例で, 6 か月以内の死亡症例は CAM 投与群 4 例, 非投与群 10 例であった。CAM 投与群に生存症例数が, 非投与群に死亡症例数が有意に多かった ($P=0.0286$)。除外症例は 14 例で, 他剤使用例が 5 例 (副腎皮質ステロイド薬 3 例, ウベニメクス 1 例, クレスチン[®] 1 例), 再入院後高カロリー輸液施行例が 7 例, 追跡不能例が 2 例であった。

2. 臨床的各種指標の検討

(1) TP の推移 (Fig. 1)

CAM 投与群, 非投与群ともに有意な変動はないが, CAM 投与群では 3 か月時に減少傾向を, 6 か月時にはさらに減少傾向を示した。非投与群では 3 か月時には

Table 1. Patient characteristics 1

		CAM+	CAM-	
Total numbers		28	26	
Sex	male	21	22	
	female	7	4	
Age	~49	2	1	
	~59	3	10	
	~69	12	6	NS
	~79	11	6	
	80~	0	3	
Histology	Sq	15	15	
	Adeno	12	11	NS
	Large	1	0	
Stage	II	1	0	
	III A	4	2	
	III B	11	17	NS
	IV	12	7	
*P.S.	0	7	5	
	1	17	17	
	2	3	4	NS
	3	1	0	
	4	0	0	

*P.S.: Performance status
CAM: clarithromycin

Table 2. Patient characteristics 2

		CAM+	CAM-	
Total numbers		17	9	
Sex	male	16	7	
	female	1	2	NS
Age	~49	1	0	
	~59	1	5	
	~69	8	1	NS
	~79	7	2	
	80~	0	1	
Histology	Sq	10	6	
	Adeno	6	3	NS
	Large	1	0	
Stage	II	1	0	
	III A	5	1	
	III B	6	4	NS
	IV	5	4	
*P.S.	0	6	5	
	1	9	3	
	2	2	1	NS
	3	0	0	
	4	0	0	

*P.S.: Performance status
CAM: clarithromycin

Table 3. Basic chemotherapy and response of survivors at 6 months

CAM+	17 cases	CAM-	9 cases	
Basic Therapy				
*MVP	4	*MVP	2	
Radiation	2	Radiation	3	NS
MVP+Radiation	9	MVP+Radiation	3	
No therapy	2	No therapy	1	
Response				
CR	1	CR	0	
PR	4	PR	1	
NC	9	NC	7	NS
PD	1	PD	0	
No therapy	2	No therapy	1	
Response rate	(5/15) 33.3%	(1/8) 12.5%		

*MVP: Cisplatin + Vindesine + Mitomicin C
CAM: clarithromycin

増加傾向を、6か月時には減少傾向を示した。

(2) Albの推移 (Fig. 2)

CAM投与群で3か月時に有意な増加を認めた ($p < 0.05$)。6か月時は登録時と比べては有意差は認めないが増加傾向であった。非投与群では有意な変動を示さ

なかった。

(3) ChEの推移 (Fig. 3)

CAM投与群で3か月時 ($p < 0.01$)、6か月時 ($p < 0.05$)に有意な増加を認めたが、非投与群では有意な変動を認めなかった。

(4) Hbの推移 (Fig. 4)

両群とも3か月時に有意な増加を認めた (CAM投与群: $p < 0.01$, CAM非投与群: $p < 0.05$)。CAM投与群は6か月時にも有意な増加を認めたが ($p < 0.01$)、非投与群では6か月時には有意な変動は認めなかった。

(5) リンパ球数の推移 (Fig. 5)

CAM投与群、非投与群共に有意な変動は認めなかった。

(6) NK細胞活性の推移 (Fig. 6)

Table 4. Outcome in patients studied

	CAM+	CAM-	
Patients surviving at 6 months	17	9	
Patients expiring within 6 months	4	10	$P=0.0286$
Reasons for drop-out			
i) Other drug	2	5	
ii) Admission	4	3	
iii) Unknown	1	1	
Total numbers	28	26	

CAM: clarithromycin

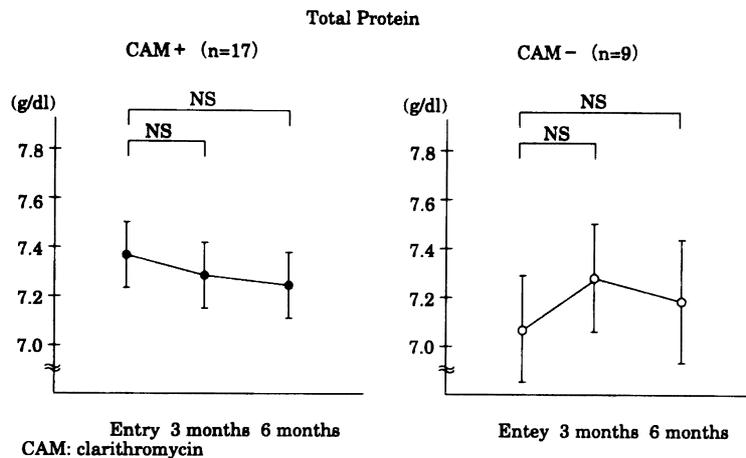


Fig. 1. Changes in total protein levels in patients.

● = receiving 400 mg/day of CAM, ○ = control.

CAM treatment started on entry. Values are means \pm SE.

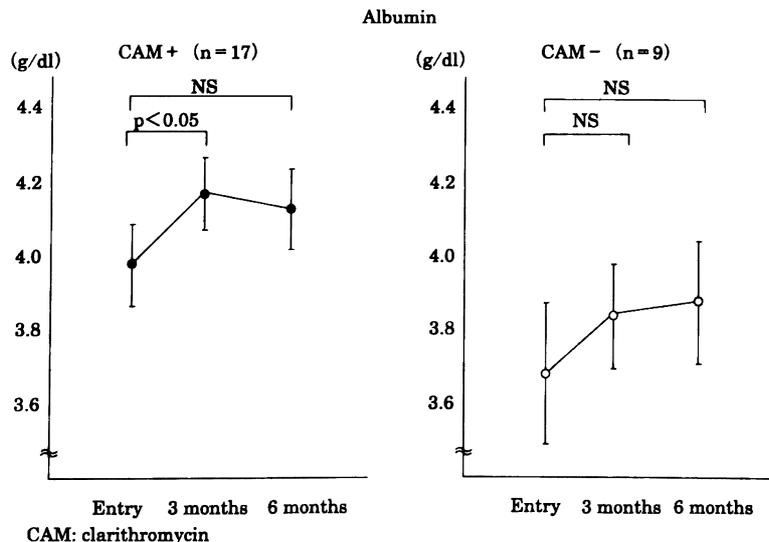


Fig. 2. Changes in albumin levels in patients.

● = receiving 400 mg/day of CAM, ○ = control.

CAM treatment started on entry. Values are means \pm SE.

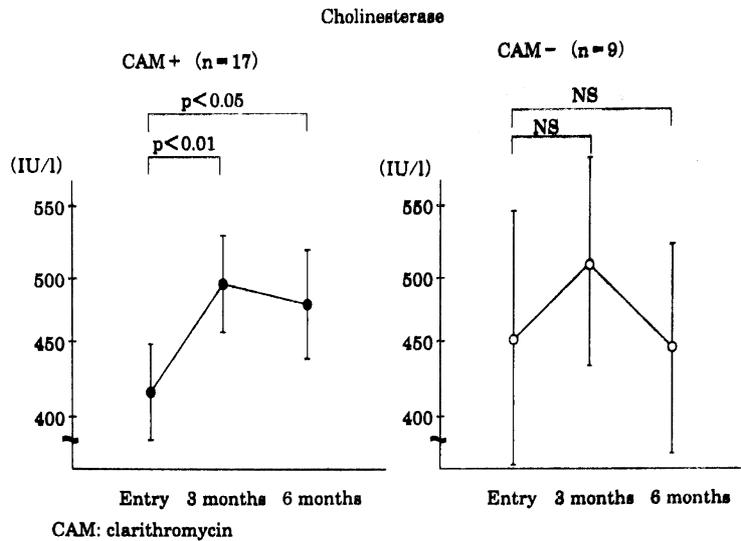


Fig. 3. Changes in cholinesterase levels in patients.
 ● = receiving 400 mg/day of CAM, ○ = control.
 CAM treatment started on entry. Values are means \pm SE.

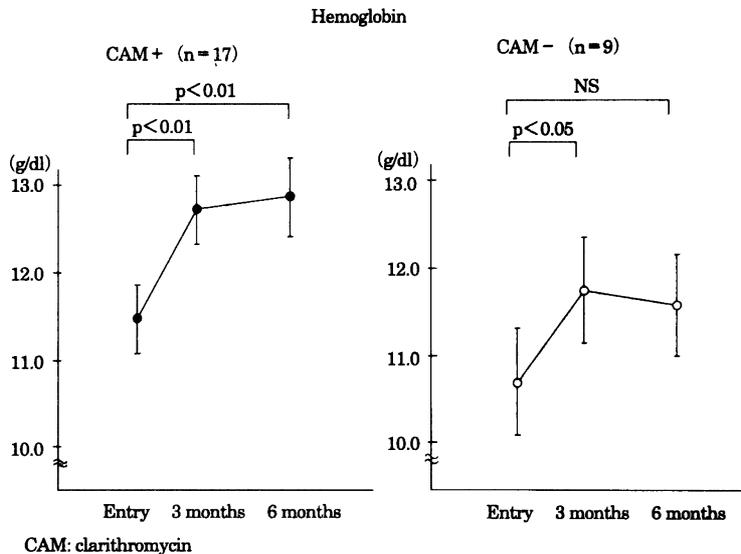


Fig. 4. Changes in hemoglobin levels in patients.
 ● = receiving 400 mg/day of CAM, ○ = control.
 CAM treatment started on entry. Values are means \pm SE.

CAM 投与群, 非投与群共に有意な変動は認めなかったが, CAM 非投与群で徐々に低下傾向を示し, 投与群では 6 か月時に増加傾向を認めた。

(7) 体重の推移 (Fig. 7)

測定しえた 13 例中, CAM 非投与群の 3 例は減少傾向を認めたが, CAM 投与群では経過を通じて登録時体重と比べて体重減少を認めた症例は 1 例のみであった。

なお, TP, Alb, ChE, Hb, リンパ球数, NK 活性, 体重は, 登録時の CAM 投与群, 非投与群間に有意差を認めなかった。

(8) Quality of Life の検討 (Fig. 8~11)

CAM 投与群 8 例, 非投与群 3 例で, 登録時と 3 か

月時とに検討した。CAM 投与群は, 肉体系で 8 例中 5 例が, 精神面で 8 例中 6 例が, 社会面で 8 例中 4 例が, 機能面で 8 例中 5 例が改善傾向を示した。非投与群では肉体系と機能面とで 3 例中 1 例が改善傾向を認めたが, 精神面, 社会面では大きな変化を認めなかった。

III. 考 察

我々は原発性肺癌患者に CAM を投与し, 非小細胞肺癌患者で生存期間が延長することを報告した¹⁾。今回はその機序の解明のため生存期間と臨床的各種指標の変動とについて検討した。

その結果, 6 か月間外来のみで経過観察可能症例では CAM 投与群に有意に生存症例数が多く, 非投与群で有

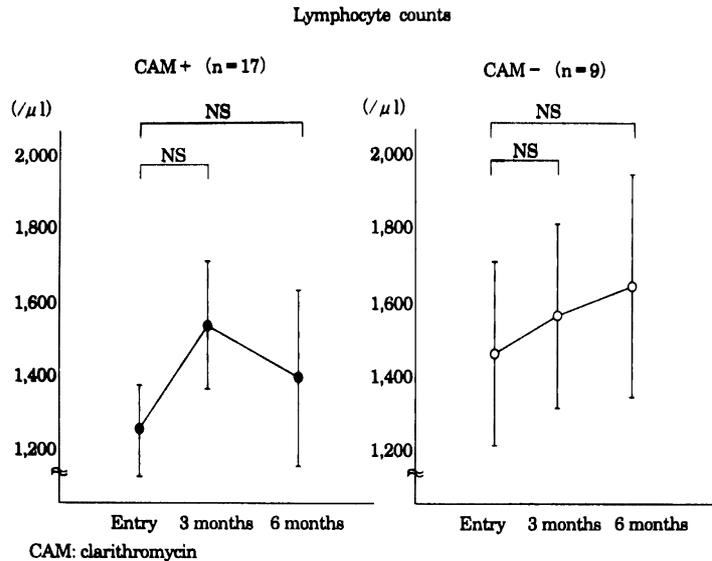


Fig. 5. Changes in lymphocyte counts in patients.
 ● = receiving 400 mg/day of CAM, ○ = control.
 CAM treatment started on entry. Values are means ± SE.

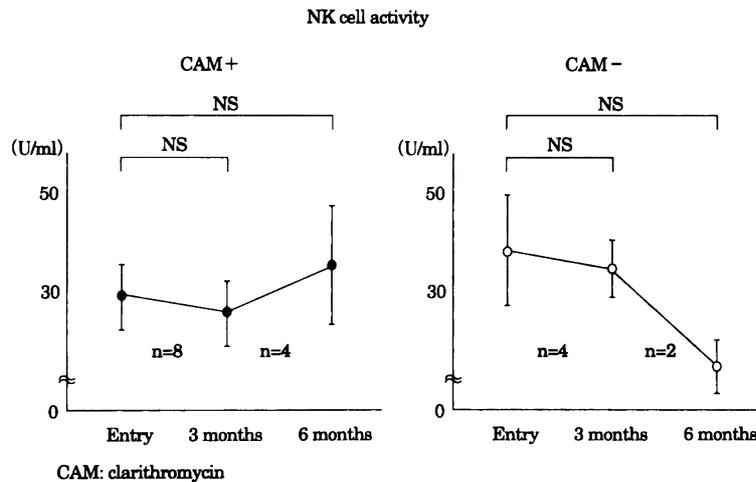


Fig. 6. Changes in NK cell activity in patients.
 ● = receiving 400 mg/day of CAM, ○ = control.
 CAM treatment started on entry.

意に死亡症例数が多いことが示され、CAM 投与で生存期間が延長していることを再確認できた。また、AIB、ChE、Hb は CAM 投与群が非投与群よりも有意に改善していることが明らかとなり、体重の推移でも検討症例数は少ないが CAM 投与群に増加傾向があることが示された。

今回の検討から CAM の投与で Alb、ChE、Hb、体重の増加が認められ、CAM の投与が肺癌患者の宿主要因を改善していることが示された。機序として CAM によるモチリン様作用⁶⁾による食欲増進作用や、interleukin-6、tumor necrosis factor- α などのサイトカイン産生抑制⁶⁾による癌悪疫質の改善などが考えられ、今後サイトカインレベルでの検討の必要性が考えられた。

QOL の検討では、特に肉体面に CAM 投与群で改善傾向が見られ、前述の CAM による宿主要因改善の結果 QOL が改善したと推測される。

我々は、CAM の腫瘍に対する作用の検討で、CAM の投与が Ehrlich ascites Carcinoma 細胞、P 388 白血病細胞を用いたマウス皮下接種モデルで、生存期間の延長と腫瘍の増殖抑制とを⁶⁾、Lewis 肺癌細胞では CAM の投与が腫瘍の増殖と肺転移とを抑制することを報告した⁷⁾。現在その作用機序を検索中であるがマクロライドによる NK 細胞活性の増強⁸⁾や IL-4 を介したマクロファージの活性化⁹⁾、あるいは腫瘍細胞や活性化マクロファージによる血管新生因子産生抑制⁹⁾等が考えられた。

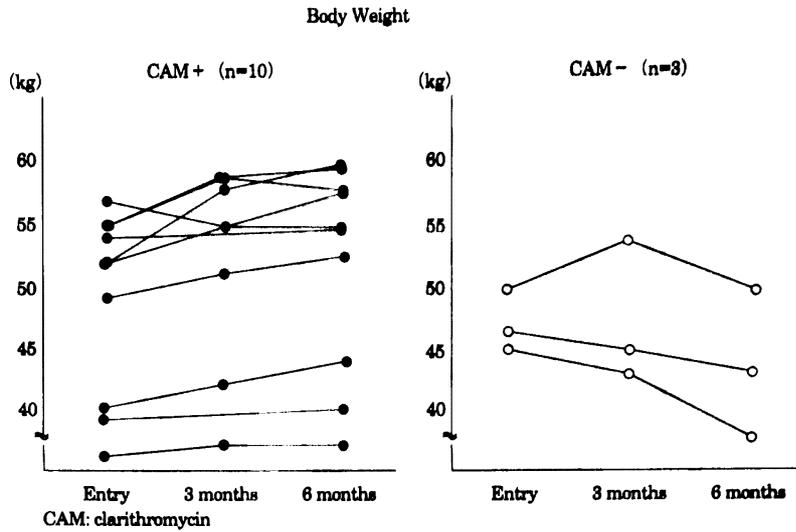


Fig. 7. Changes in body weight in patients.
 ● = receiving 400 mg/day of CAM, ○ = control.
 CAM treatment started on entry.

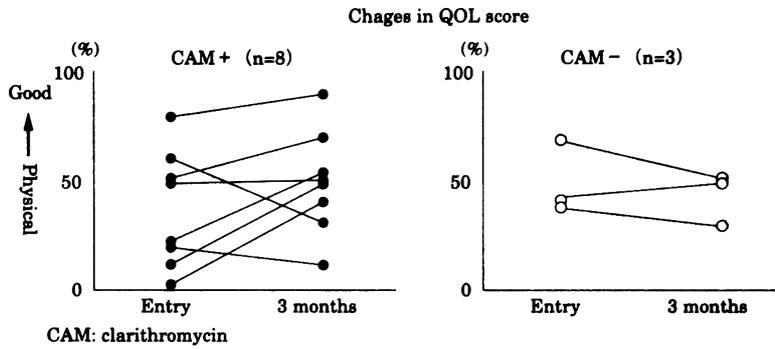


Fig. 8. Changes in physical state levels in patients.
 ● = receiving 400 mg/day of CAM, ○ = control.
 CAM treatment started on entry.

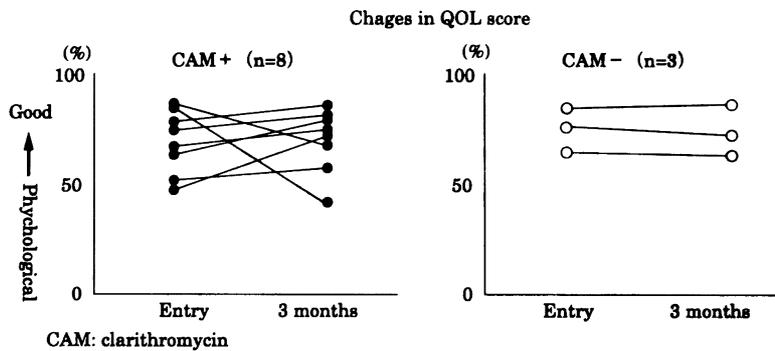


Fig. 9. Changes in psychological state levels in patients.
 ● = receiving 400 mg/day of CAM, ○ = control.
 CAM treatment started on entry.

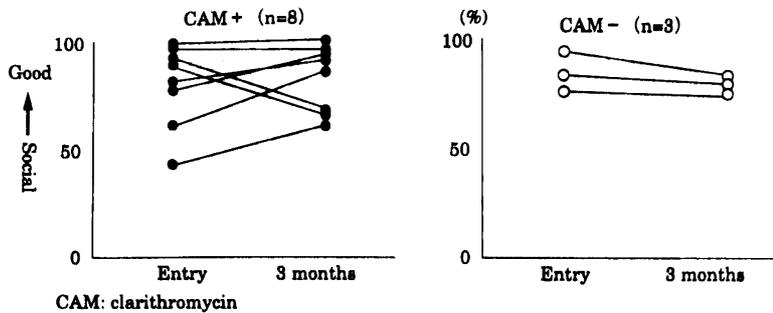


Fig. 10. Changes in social state levels in patients.
● = receiving 400 mg/day of CAM, ○ = control.
CAM treatment started on entry.

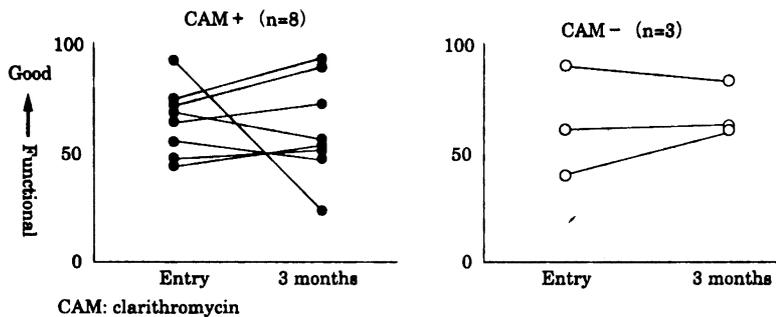


Fig. 11. Changes in functional state levels in patients.
● = receiving 400 mg/day of CAM, ○ = control.
CAM treatment started on entry.

CAM の腫瘍に対する作用は今回明らかとなった宿主主要因の改善のみではなく、腫瘍側と宿主側との両方に多面的に作用し、有効性を発揮していることが考えられ、今後さらに CAM が宿主のサイトカイン産生に与える影響について検討を行う必要がある。

今後の肺癌治療薬としては生存期間延長が可能で QOL を改善し、副作用の少ない薬剤が期待される。CAM は前回と今回との結果から生存期間を延長し、宿主主要因と QOL とを改善することが明らかとなり、CAM が有用な肺癌治療薬になる可能性が示唆された。

文 献

- 1) 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: 1293~1298, 1994
- 2) 日本肺癌学会編: 肺癌取扱い規約 (改訂第 3 版). 金原出版, 東京, 1987
- 3) Aaronson N K, Bullinger M, Ahmedzai S: A modular approach to quality-of-life assessment in can-

cer clinical trials. *Recent Results Cancer Res* 111: 231~249, 1988

- 4) 大村 智, 稲富信博, 伊藤 漸: モチライド 非ペプチド性モチリン・アゴニスト. *蛋白質 核酸 酵素* 38: 1881~1890, 1993
- 5) 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
- 6) Hamada K, Kita E, Sawaki M, Mikasa K, Narita N: Antitumor effect of erythromycin in mice. *Chemotherapy* 41: 59~69, 1995
- 7) 濱田 薫, 他: マクロライド剤の BRM 活性に対する検討—マウスモデルを用いた基礎的検討—. *肺癌* 35: 562, 1995
- 8) 三笠桂一, 他: 慢性下気道感染症患者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) 喜多英二, 澤木政好, 三笠桂一, 成田亘啓: ロキシシロマイシンによる血管新生抑制効果. *The Japanese Journal of Antibiotics* 48, S.A.: 45~46, 1995

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

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

¹⁾ Internal Medicine II, Nara Medical University, 840 Shijocho Kashihara, Nara 634, Japan

²⁾ Bacteriology, Nara Medical University

We found that long-term clarithromycin (CAM) treatment prolonged the survival times of primary inoperable non-small-cell lung cancer patients. In the present study, we examined changes in clinical parameters including serum total protein, albumin, cholinesterase, hemoglobin, lymphocyte counts and body weight during CAM treatment. The study included 54 patients with primary inoperable non-small-cell lung cancer. They received chemotherapy, radiotherapy or both. After discharge, they were allocated randomly into the CAM-group and the non-CAM group on the first visit to the outpatient clinic. The CAM-group consisted of 28 cases (24 males and 4 females), with an age distribution of 41-77 years old (66.0 ± 9.0) and the non-CAM group included 26 cases (22 males and 4 females), with an age distribution of 49-84 (64.0 ± 11.0). There were no significant differences between the two groups in age, sex, clinical stage, tissue type, basic treatment or response rate. Four out of 28 patients in the CAM group died within 6 months of treatment, while 10 out of 26 patients in the non-CAM group expired. In the CAM group, serum total protein, albumin, cholinesterase and hemoglobin were elevated to a significant extent as compared to the non-CAM group. The patients in the CAM group put on weight during treatment. These results indicate that treatment with CAM prolongs survival times and improves quality of life for inoperable non-small cell lung cancer patients.