

## 【原著・臨床】

## 非小細胞肺癌患者に対する clarithromycin の有用性に関する研究

—臨床指標、生存期間および血清中 IL-6 に関する検討—

坂本 正洋<sup>1)</sup>・三笠 桂一<sup>1)</sup>・澤木 政好<sup>1)</sup>・濱田 薫<sup>1)</sup>・寺本 正治<sup>1)</sup>  
 植田 勝廣<sup>1)</sup>・眞島 利匡<sup>1)</sup>・古西 満<sup>1)</sup>・前田 光一<sup>1)</sup>・辻本 正之<sup>1)</sup>  
 森 啓<sup>1)</sup>・喜多 英二<sup>2)</sup>・成田 亘啓<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 奈良県立医科大学第2内科\*<sup>2)</sup> 同 細菌学

(平成9年9月5日受付・平成9年12月8日受理)

33例の切除不能非小細胞肺癌患者に、抗癌治療終了4週後に14員環マクロライド系抗菌薬 clarithromycin (CAM) を経口投与をした。CAM 投与3か月後には悪液質誘導サイトカインの血清中 interleukin 6 (IL-6) が低下し、ヘモグロビン、コリンエステラーゼ、体重が有意に増加した。そして CAM 投与前後の IL-6 の変動 ( $\Delta$ IL-6) は体重の変動 ( $\Delta$ BW)、生存期間と有意な負の相関を有し、 $\Delta$ IL-6 は CAM 投与非小細胞肺癌患者の予後を推察するうえでの重要な要因となりうることが示唆された。

**Key words:** clarithromycin, 非小細胞肺癌, IL-6, 癌悪液質, 生存期間

14員環マクロライド系抗菌薬 clarithromycin (CAM) は biological response modifier (BRM) 活性を有し、抗菌力以外の免疫薬理作用が注目されている。我々は切除不能原発性肺癌患者にCAMの長期投与を試み、非小細胞肺癌患者で生存期間が有意に延長することを報告し<sup>1,2)</sup>、その作用機序の1つとしてCAMがcachectinである血清中 interleukin 6 (IL-6) を低下させ癌悪液質を改善する可能性があることを報告した<sup>3)</sup>。今回は非小細胞肺癌患者のCAM投与前後の血清中 IL-6 値と臨床指標の変動と臨床病期、組織型および生存期間との関連を検討した。

**I. 対象・方法**

対象は平成7年10月から平成8年10月の間に当科に初回入院した切除不能原発性非小細胞肺癌患者33例で男性26例、女性7例、平均年齢は67.2(49~78)歳、組織型は腺癌18例、大細胞癌2例、扁平上皮癌13例であり、臨床病期はⅢa期7例、Ⅲb期15例、Ⅳ期11例であった。当科入院後 cisplatin (CDDP) を中心とする抗癌化学療法、放射線療法を単独あるいは併用で施行し、抗癌療法終了4週後からインフォームドコンセントを得たうえでCAM 200 mg を1日2回経口投与した。そしてCAM投与前と3か月後とに体重、コリンエステラーゼ、血中総蛋白、アルブミン、ヘモグロビンを測定した。血清中 IL-6 は sandwich ELISA 法 (R&D社製, Quantikine HS®) にて入院時、CAM投与前、投与3か月後に測定した。生存期間はCAM投与開始日を第1日とし算定した。CAM投与前後の

IL-6 の変動 (以下  $\Delta$ IL-6) と各臨床指標の変動 ( $\Delta$ BW,  $\Delta$ ChE,  $\Delta$ TP,  $\Delta$ ALB,  $\Delta$ Hb) および臨床病期、組織型、生存期間の関連について検討を行った。なお、対象症例に他のBRM製剤、副腎皮質ステロイド薬が投与されている症例は含まれていなかった。有意差検定には Student's t-test, Pearson's correlation coefficient を用い、危険率5%未満を有意差ありとした。

**II. 結果****1. 血清中 IL-6 値**

血清中 IL-6 は入院時  $10.9 \pm 9.90$  pg/ml、抗癌療法終了4週後のCAM投与前は  $9.27 \pm 7.01$  pg/ml と高値を呈していたが投与3か月後には  $4.71 \pm 6.04$  pg/ml と有意に低下していた ( $p < 0.05$ )。臨床病期・組織型による差異は認められなかった (Fig. 1)。

**2. 臨床指標の変動と血清中 IL-6 の変動 ( $\Delta$ IL-6)**

CAM投与3か月後にコリンエステラーゼ、ヘモグロビン ( $p < 0.05$ )、体重 ( $p < 0.01$ ) は有意に増加した (Table 1)。 $\Delta$ ChE,  $\Delta$ TP,  $\Delta$ ALB,  $\Delta$ Hb と  $\Delta$ IL-6 の間に有意な相関は認められなかったが、 $\Delta$ IL-6 と  $\Delta$ BW との間には有意な負の相関関係が認められ ( $R = 0.47$ ,  $p < 0.05$ )、特にⅢ期の症例でより強い相関が認められた (Fig. 2)。

**3. 生存期間と  $\Delta$ IL-6**

生存期間と  $\Delta$ IL-6 との間には有意な負の相関関係が認められた ( $R = 0.68$ ,  $p < 0.05$ )。組織型・臨床病期による差はなかった (Fig. 3)。

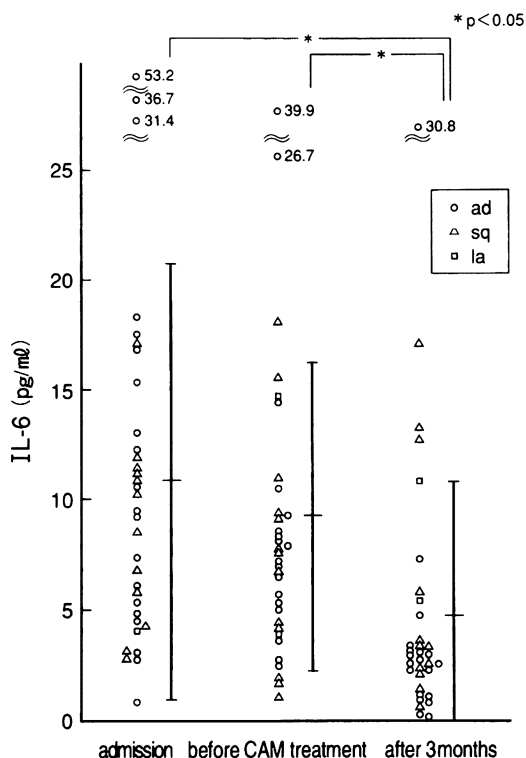


Fig. 1. Serum levels of IL-6 before and after clarithromycin treatment.

Data shown are means  $\pm$  S. D. At three months of CAM treatment, serum levels of IL-6 significantly decreased. \* $p < 0.05$  compared with IL-6 levels on admission and before CAM treatment.

CAM: clarithromycin, ad: adenocarcinoma, sq: squamous cell carcinoma, la: large cell carcinoma

Table 1. Changes in clinical parameters before and after clarithromycin treatment

	Before treatment	At 3 months
Body weight (kg)	50.6 $\pm$ 8.13	54.5 $\pm$ 9.51**
Cholinesterase (IU/l)	436 $\pm$ 151	461.5 $\pm$ 171*
Total protein (g/dl)	7.07 $\pm$ 0.597	7.10 $\pm$ 0.741
Albumin (g/dl)	3.82 $\pm$ 0.438	3.91 $\pm$ 0.563
Hemoglobin (g/dl)	10.8 $\pm$ 1.37	12.2 $\pm$ 1.77*

Data shown are means  $\pm$  S.D. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  compared with before clarithromycin treatment.

### III. 考 察

悪性疾患のなかで肺癌は増加傾向にあり、なかでも切除不能原発性非小細胞癌は現在のところ確実な延命を期待する有効な治療法は少ない。CDDP を中心とする化学療法も quality of life (QOL) を考慮した best supportive care と比較して確実な延命効果は期待できず、新たな治療法の確立が望まれてきた。我々は原発性肺癌患者に CAM の長期投与を試み、非小細胞癌で延命効果があることを報告した。また効果は組織型別には腺癌で、臨床病期別には比較的早期なⅢ期症例で優れた延命効果があった<sup>1,2)</sup>。その作用機序として癌悪

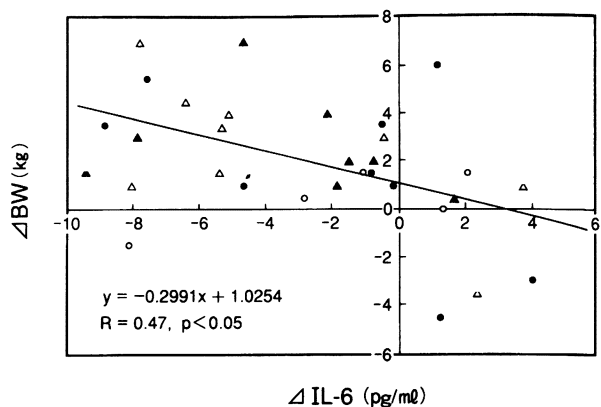


Fig. 2. Relationship between  $\Delta$ BW and  $\Delta$ IL-6.  $\Delta$ IL-6 was negatively correlated with  $\Delta$ BW.

○ adenocarcinoma and large cell carcinoma under stage III, △ squamous cell carcinoma under stage III, ● adenocarcinoma and large cell carcinoma under stage IV, ▲ squamous cell carcinoma under stage IV

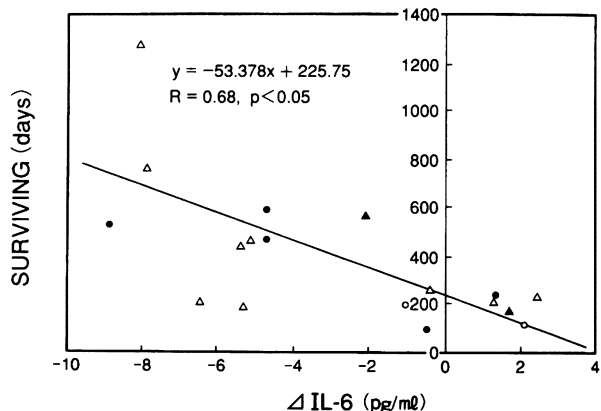


Fig. 3. Relationship between surviving and  $\Delta$ IL-6.  $\Delta$ IL-6 was negatively correlated with surviving to a significant extent.

○ adenocarcinoma and large cell carcinoma under stage III, △ squamous cell carcinoma under stage III, ● adenocarcinoma and large cell carcinoma under stage IV, ▲ squamous cell carcinoma under stage IV

液質誘導サイトカイン<sup>4,5)</sup>の IL-6, TNF- $\alpha$  の産生抑制<sup>6)</sup>や IL-8 を介した腫瘍血管新生抑制作用<sup>6)</sup>, 抗腫瘍性サイトカイン IL-12 の生物活性の上昇<sup>7)</sup> などサイトカインネットワークの制御が考えられている。

今回非小細胞肺癌患者に CAM を投与したところ、3 か月の時点で血清中 IL-6 が低下するとともに臨床指標の改善がみられ、CAM 投与前後の IL-6 の変動  $\Delta$ IL-6 は組織型にかかわらず体重、生存期間と有意な負の相関を有した。悪性疾患のうち悪性リンパ腫等では IL-6 が予後因子となりうることが報告され<sup>8)</sup>、肺癌患者で IL-6 は高値を呈し低アルブミン血症との関連が報告された<sup>9)</sup>。今回の我々の検討で CAM は非小細胞肺癌患者の血清中 IL-6 を低下させ悪液質を改善し、また  $\Delta$ IL-6 は CAM 投与非小細胞肺癌患者の延命効果の指標となりうることが示唆された。

本論文の要旨は第 45 回日本化学療法学会総会（平成 9 年 6 月，東京都）で発表した。

この論文は第 45 回日本化学療法学会総会において、編集委員会から学会誌に投稿するよう推薦を受けたものである。

#### 文 献

- 1) 三笠桂一，澤木政好，喜多英二，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—。日化療会誌 42: 231~249, 1994
- 2) Mikasa K, Sawaki M, Kita E, et al.: Significant survival benefit to patients with advanced non-small-cell lung cancer from treatment with clarithromycin. *Chemotherapy* 43: 288~296, 1997
- 3) 坂本正洋，三笠桂一，濱田 薫，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
- 4) Strassman G, Fong M, Kenney J S, et al.: Evidence for the involvement of interleukin 6 in experimental cancer cachexia. *J. Clin. Invest.* 89: 1681~1684, 1992
- 5) Strassman G, Jacob C O, Evans R, 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
- 6) 喜多英二，澤木政好，三笠桂一，他：マクロライドの血管新生抑制作用。Jpn. J. Antibiotics. 48 Suppl. A: 45~46, 1995
- 7) 寺本正治，喜多英二，三笠桂一，他：Clarithromycin 投与非小細胞肺癌患者における interleukin-12 m-RNA の発現。日化療会誌 45: 144~147, 1997
- 8) John F S, Morshe T, Fernando C, et al.: Serum interleukin-6 levels correlate with prognosis in diffuse large-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 13: 575~582, 1995
- 9) Yanagawa H, Sone S, Takahashi Y, et al.: Serum levels of interleukin 6 in patients with lung cancer. *Br. J. Cancer.* 71: 1095~1098, 1995

## Usefulness of clarithromycin treatment for patients with unresectable non-small cell lung cancer

Masahiro Sakamoto<sup>1)</sup>, Keiichi Mikasa<sup>1)</sup>, Masayoshi Sawaki<sup>1)</sup>, Kaoru Hamada<sup>1)</sup>,  
Shoji Teramoto<sup>1)</sup>, Katsuhiko Ueda<sup>1)</sup>, Toshimasa Majima<sup>1)</sup>, Mitsuru Konishi<sup>1)</sup>,  
Koichi Maeda<sup>1)</sup>, Masayuki Tsujimoto<sup>1)</sup>, Kei Mori<sup>1)</sup>,  
Eiji Kita<sup>2)</sup> and Nobuhiro Narita<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Internal Medicine 2 and <sup>2)</sup> Bacteriology, Nara Medical University,  
840 Sijyo-cho, Kashihara, Nara, Japan

We have reported that clarithromycin (CAM) treatment prolongs the survival time of patients with non-small cell lung cancer and improves various parameters in these patients. In the present study, CAM was administered to 33 patients with unresectable primary non-small cell lung cancer who had received prior chemotherapy, radiotherapy or both, and the levels of cachexia-inducing cytokine interleukin 6 (IL-6) and clinical parameters (body weight [BW], total protein [TP], albumin [Alb], cholinesterase [ChE] and hemoglobin [Hb]) were measured before and three months after CAM treatment. After three months of treatment, serum levels of IL-6 were significantly decreased, and BW, ChE and Hb were significantly increased. With regard to serum IL-6 levels, the changes in serum IL-6 levels ( $\Delta$ IL-6) were examined for correlation with the changes in the clinical parameters ( $\Delta$ BW, TP, Alb, and Hb) and the survival time after the administration of CAM.  $\Delta$ IL-6 was not correlated with  $\Delta$ TP,  $\Delta$ Alb,  $\Delta$ ChE, or  $\Delta$ Hb, but it was negatively correlated with  $\Delta$ BW and survival time to a significant extent. These results suggest that CAM may decrease the progress of cancer-associated cachexia.