

【原著・臨床】

Clarithromycin 投与非小細胞肺癌患者における
予後予測因子の検討坂本 正洋¹⁾・三笠 桂一¹⁾・眞島 利匡¹⁾・古西 満¹⁾・前田 光一¹⁾
善本英一郎¹⁾・村川 幸市¹⁾・高橋 賢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11年9月10日受付・平成11年12月14日受理)

14 員環マクロライド系抗菌薬 clarithromycin (CAM) が BRM 活性を有し、切除不能非小細胞肺癌患者の生存期間を quality of life を損うことなく延長することを報告してきた。今回、CAM 投与非小細胞肺癌患者 119 例の臨床的検討を retrospective に行い、CAM 内服期間が 24 か月以上の長期生存例 (responder: R 群) 11 例と 6 か月未満の短期死亡例 (non-responder: N 群) 25 例とで背景因子を比較した。全症例の 50% 生存期間は 63 週で扁平上皮癌 78 週、腺癌 49 週、大細胞癌 68 週であった。R 群で組織型は扁平上皮癌が 8 例 (73%) と多く、臨床病期はⅣ期が 3 例 (27%) と少なかった。前治療内容では R 群は化学療法単独施行例は 1 例 (9%) のみで 9 例 (82%) が放射線療法を含む前治療を受けていたが、N 群では化学療法単独施行例は 9 例 (36%) で、放射線を含む治療を受けたのは 12 例 (48%) であった。また R 群では performance status (p.s.) 良好例が多く、CAM 投与 3 か月後には臨床指標である体重、ヘモグロビン、コリンエステラーゼ、アルブミンの有意な増加が認められたが、N 群では有意な変動はなかった。血清中 IL-6 は N 群は R 群と比較して CAM 投与前でも有意に高く 3 か月後もなお高値であったが、R 群では投与前でも IL-6 は低値で投与 3 か月後にはさらに低下した。CAM の responder と考えられる長期生存例は扁平上皮癌で p.s. が良好であり、放射線療法を含む前治療を受けたⅢ期症例が多く、血清中 IL-6 と CAM 投与 3 か月後の体重、ヘモグロビン、コリンエステラーゼ、アルブミンとは CAM 投与非小細胞肺癌患者の予後予測に有用であると考えられた。

Key words: clarithromycin, non-small cell lung cancer, responder, IL-6, survival time

びまん性汎細気管支炎をはじめとする難治性慢性下気道感染症患者の予後を改善してきた 14 員環マクロライド系抗菌薬 erythromycin (EM), clarithromycin (CAM) が biological response modifier (BRM) 活性を有することから、われわれは肺癌治療に応用し、CAM が切除不能非小細胞肺癌患者の生存期間を quality of life を損うことなく延長することを報告してきた¹⁻³⁾。その作用機序はサイトカイン・ネットワークの制御⁴⁻⁶⁾や癌悪液質の改善^{7,8)}、NK 活性の上昇⁹⁾、血管新生阻害^{10,11)}、転移抑制作用¹²⁾が考えられているが CAM は小細胞肺癌には有効性が認められず、非小細胞肺癌でも転移を有するⅣ期症例では明らかな延命効果はなく³⁾、その背景因子から長期生存が期待できる例 (responder) と無効症例 (non-responder) が存在することが推察される。そこで当科の CAM 投与非小細胞肺癌患者 119 例の臨床的検討を retrospective に行い長期生存例と短期死亡例について背景因子の検討を行った。

I. 対象と方法

当科に初回入院した切除不能非小細胞肺癌患者で入院中に抗癌治療をうけ、あるいは無治療で退院後 CAM 1

日 400 mg を 4 週以上内服可能であった 119 例を対象とした。また対象症例を CAM 内服期間が 24 か月以上の長期生存例 (responder: R 群 11 例) と 6 か月未満の短期死亡例 (non-responder: N 群 25 例) とにわけ背景因子を比較検討した。患者にはあらかじめ文書でインフォームド・コンセントを行い、副腎皮質ステロイド薬や他の BRM 製剤の投与を受けているものは除外した。対象症例は男性 90 例、女性 29 例で平均年齢 67.5 歳。臨床病期はⅡ期 6 例、ⅢA 期 16 例、ⅢB 期 42 例、Ⅳ期 55 例、組織型は扁平上皮癌 66 例、腺癌 49 例、大細胞癌 4 例、入院中に施行した前治療内容は放射線併用化学療法が 45 例、抗癌化学療法単独施行例が 25 例、放射線療法単独施行例が 30 例、高齢あるいは合併症のため抗癌治療が施行できなかった症例が 19 例であった。performance status (p.s.) は 0 が 15 例、1 が 52 例、2 が 39 例、3 が 13 例であった (Table 1)。なお、生存期間は抗癌治療開始日あるいは診断確定日を第 1 日として Kaplan-Mayer 法で算出し、統計学的検討には Student's t 検定、Kruskal-Wallis 検定を用い危険

率5%未満を有意差ありとした。

II. 結 果

全119例の50%生存期間は63週で扁平上皮癌78週、腺癌49週、大細胞癌は68週で扁平上皮癌がやや優れていたが、組織型で差異は認められなかった (Fig. 1)。長期生存例 (R群)、短期死亡例 (N群) で背景因子を比較すると組織型は扁平上皮癌がR群で8例 (73%)、N群では13例 (52%) であった。臨床病期はR群でⅢ期が6例 (54%)、Ⅳ期が3例 (27%) であるがN群ではⅢ期6例 (24%)、Ⅳ期18例 (72%) とN群

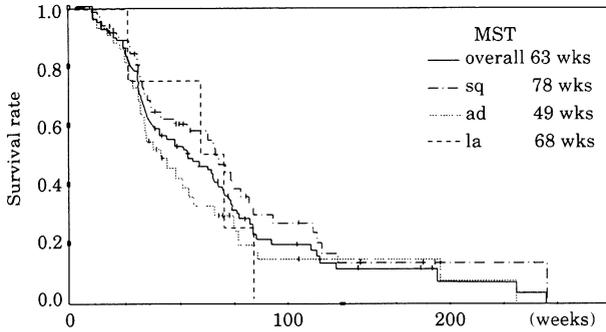


Fig. 1. Survival curves of patients treated with clarithromycin.

sq: squamous cell ca., ad: adenocarcinoma, la: large cell ca.

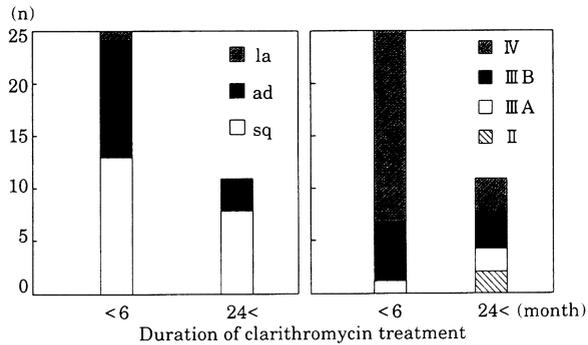


Fig. 2. Relationship between duration of clarithromycin treatment, histology and clinical stage.

sq: squamous cell ca., ad: adenocarcinoma, la: large cell ca.

でⅣ期が有意に多かった ($p < 0.05$) (Fig. 2)。前治療内容はR群で化学療法単独治療が1例 (9%) に対し、N群では9例 (36%) で、R群11例中9例 (82%) が放射線療法を含む前治療を受けていたが、N群では12例 (48%) であった。p.s.はR群で1以下が7例 (64%) であったがN群では6例 (24%) でR群にp.s.良好例が多かった (Fig. 3)。臨床指標ではR群でCAM投与3か月後にはほぼ全例で体重、ヘモグロビン ($p < 0.05$) (Fig. 4)、コリンエステラーゼ、アルブミン ($p < 0.05$) (Fig. 5) の増加が認められたが、N群では有意な変動はなくコリンエステラーゼとアルブミンはむしろ低下傾向であった (Fig. 5)。血清中IL-6はN群でR群と比較して有意に高く ($p < 0.05$) (Fig. 6)、CAM投与3か月後も有意な変動は認められなかったが、R群では投与前でもIL-6は低値で投与3か月後にはさらに低下する傾向があった。

III. 考 察

Erythromycin (EM) などの14員環マクロライド系抗菌薬がBRM活性を有しヒト、マウスの好中球やリンパ球機能に影響を与えることが明らかとなった^{13,14)}。われわれはEMが担癌マウスの生存期間を延長し、これはEM本来の抗菌作用によるものではなく宿主免疫の

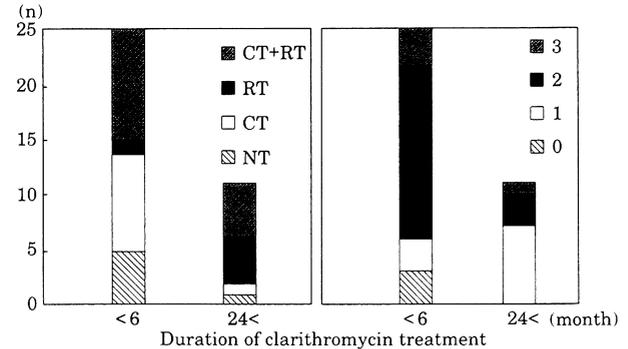


Fig. 3. Relationship between duration of clarithromycin treatment, basic treatment and performance status.

CT: chemotherapy, R: radiation therapy, NT: no therapy.

Table 1. Patient characteristics

Gender (M/F)	90/29
Mean age (year)	67.5
Duration of clarithromycin treatment (month)	
<6	25
6-24	83
24<	11
Histology	
adenocarcinoma/squamous cell ca./large cell ca.	49/66/4
Clinical stage	
II/IIIA/IIIB/IV	6/16/42/55
Basic therapy	
radiation	30
chemotherapy	25
chemotherapy + radiation	45
palliative	19
Performance status	0/1/2/3
	15/52/39/13

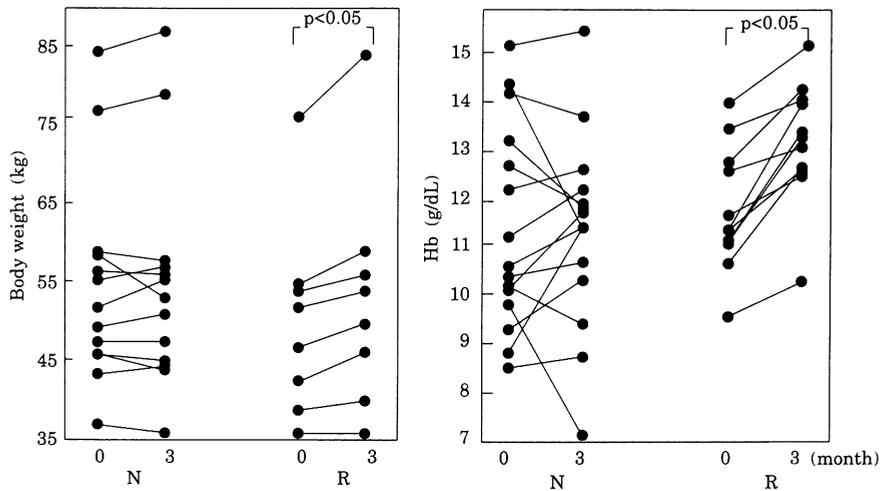


Fig. 4. Changes in body weight and hemoglobin of patients treated with clarithromycin.

N: non-responder, R: responder.

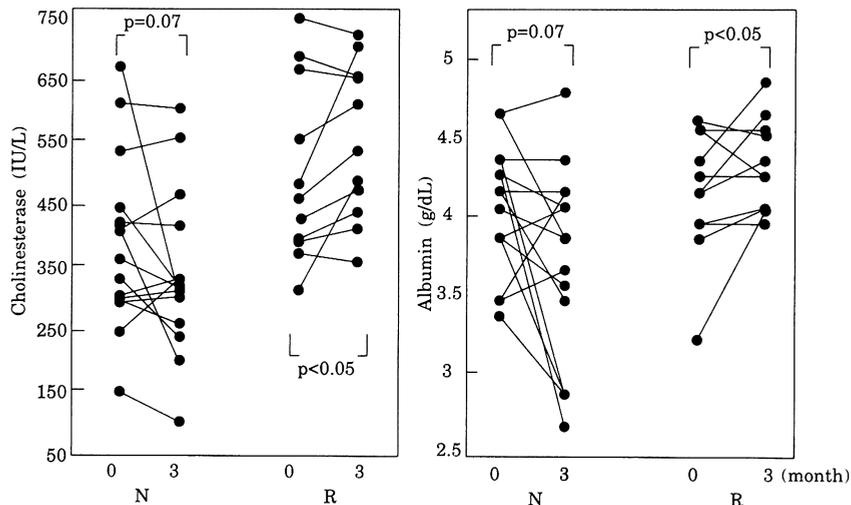


Fig. 5. Changes in cholinesterase and albumin of patients treated with clarithromycin.

N: non-responder, R: responder

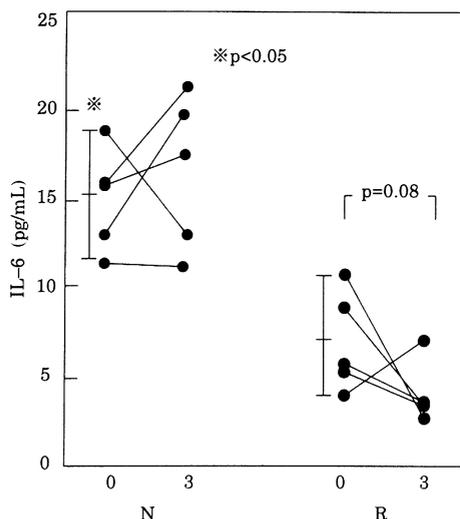


Fig. 6. Changes in serum IL-6 level of patients treated with clarithromycin.

N: non-responder, R: responder

活性化によるものであることを報告した¹⁵⁾。そしてヒトでは clarithromycin が切除不能非小細胞肺癌患者の生存期間を延長し¹⁻³⁾、その作用機序は CAM が担癌宿主のサイトカインネットワークを制御し宿主免疫能を改善することを証明してきた¹⁶⁾。しかし、すべての肺癌症例に有効なのではなく、100 例の無作為比較試験（うち非小細胞癌 75 例³⁾）では、小細胞癌には無効で非小細胞癌でも IV 期症例では延命効果はなく、CAM の有効例 (responder) と無効例 (non-responder) とが存在することが示唆された。今回、当科における 119 例の CAM 投与非小細胞肺癌患者の臨床的検討を行ったところ 24 か月以上 CAM が内服可能であった長期生存例は扁平上皮癌で p.s. が良好であり、放射線療法を含む前治療を行った臨床病期 III 期症例が多かった。p.s. や臨床病期が肺癌の予後因子であることはすでに報告されているが CAM がこれらの予後因子に影響することはなかった。

しかし、長期生存例の前治療に放射線療法が多く含まれていたことから、今後前治療とCAMとの組み合わせをさらに検討する必要があると考えられた。すでにわれわれはCAM投与で体重・コリンエステラーゼ・アルブミンが増加し、IL-6の変動と生存期間が相関すること^{7,8)}を報告したが、今回の結果でも長期生存例でIL-6は低値でありCAM投与後にはさらに低下する傾向があり臨床指標も改善していた。これらの結果からCAM投与前後の血清中IL-6と体重、ヘモグロビン、コリンエステラーゼ、アルブミン値はCAM投与非小細胞肺癌患者の予後予測に有用であると考えられた。

本論文の要旨は第47回日本化学療法学会総会（平成11年6月、東京）で発表した。

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) 三笠桂一, 澤木政好, 喜多英二, 他: 肺癌治療における biological response modifier としてのマクロライド薬。日内会誌 86: 100~107, 1997
- 4) 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 mRNA の発現。日化療会誌 45: 144~147, 1997
- 5) 眞島利匡, 三笠桂一, 坂本正洋, 他: 非小細胞肺癌患者の末梢血単核球における サイトカイン mRNA に対する clarithromycin の影響。日化療会誌 47: 345~348, 1999
- 6) 植田勝廣, 三笠桂一, 濱田 薫, 他: ルイス肺癌細胞皮下接種マウスモデルにおける clarithromycin のサイトカイン発現に及ぼす効果。肺癌 39: 117~124, 1999
- 7) 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患液質に対する clarithromycin の有用性に関する検討。日化療会誌 44: 879~882, 1996
- 8) 坂本正洋, 三笠桂一, 澤木政好, 他: 非小細胞肺癌患者に対する clarithromycin の有用性に関する研究—臨床指標および生存期間と IL-6 に関する検討—. 日化療会誌 46: 87~89, 1998
- 9) 坂本正洋, 三笠桂一, 濱田 薫, 他: 非小細胞肺癌患者における clarithromycin のNK活性に与える影響および基礎的解析。癌と化学療法 25: 2259~2266, 1998
- 10) 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効果。Jpn. J. Antibiotics. 48 (Suppl. A): 45~46, 1995
- 11) Yatsunami J, Tsuruta N, Wakamatsu K, et al.: Clarithromycin is a potent inhibitor of tumor-induced angiogenesis. *Res. Exp. Med.* 197: 189~197, 1997
- 12) 濱田 薫, 坂本正洋, 三笠桂一, 他: マウス肺癌細胞接種モデルにおける clarithromycin の抗腫瘍効果に対する検討。Jpn. J. Antibiotics. 50 (Suppl. A): 28~31, 1997
- 13) Frascini F, Scaglione F, Ferrara O, et al.: Evaluation of the immunostimulating activity of erythromycin in man. *Chemotherapy* 32: 286~290, 1986
- 14) van Rensburg C E J, Anderson R, Joone G, et al.: Effect of erythromycin on cellular and humoral immune functions in vitro and in vivo. *J. Antimicrob. Chemotherapy* 8: 467~474, 1981
- 15) Hamada K, Sawaki M, Kita E, et al.: Antitumor effect of erythromycin in mice. *Chemotherapy* 41: 59~60, 1995
- 16) Hamada K, Sawaki M, Sakamoto M, et al.: Adjuvant effect of clarithromycin on chemotherapy for murine lung cancer. *Chemotherapy* 1999, in press.

The effect of clarithromycin to prolong the survival time of patients with unresectable non-small lung cancer

Masahiro Sakamoto¹⁾, Keiichi Mikasa¹⁾, Toshimasa Majima¹⁾, Mitsuru Konishi¹⁾,
Koichi Maeda¹⁾, Eiichiro Yoshimoto¹⁾, Koichi Murakawa¹⁾, Ken Takahashi¹⁾,
Eiji Kita²⁾ and Nobuhiro Narita¹⁾

¹⁾Department of Internal Medicine 2 and ²⁾Bacteriology, Nara Medical University,
840 Sijyo-cho, Kashihara, Nara 634-8522, Japan

As we have previously reported, clarithromycin (CAM), a 14-membered ring macrolide, is BRM active, and prolongs the survival time for patients with unresectable non-small cell lung cancer without impairing quality of life. In this study, we have evaluated retrospectively 119 patients with non-small cell lung cancer who were administered CAM, and compared the factors affecting survival between the responder group (11 patients who enjoyed longer survival and were administered CAM for more than 24 months) and the non-responder group (25 patients who were administered CAM for less than 6 months). The median survival time was 63 weeks in all patients, 78 weeks in patients with squamous cell carcinoma, 49 weeks in adenocarcinoma, and 68 weeks in large cell carcinoma. In the responder group, the number of patients with squamous cell carcinoma was 8 (73%), and that of patients with clinical stage IV was 3 (27%). Regarding the basic therapy, one patient received chemotherapy only, and 9 patients (82%) received basic therapy, including radiotherapy, in the responder group. In the non-responder group, however, 9 patients (36%) received chemotherapy only, and 12 patients (48%) received basic therapy, including radiotherapy. In the responder group, many patients had good performance status (PS), and significant increase in the body weight, and in the levels of hemoglobin, cholinesterase, and albumin. However, the non-responder group, showed no significant changes. The serum levels of IL-6 in the non-responder group were significantly higher than in the responder group even before CAM administration, and remained high at three months after administration. Our data suggest that patients with squamous cell carcinoma, patients with good PS, and patients with stage III who received basic therapy, including radiotherapy, are more likely to respond well to CAM, and to have long-term survival. The determination of body weight, and levels of serum IL-6, cholinesterase, and albumin at three months after CAM administration may be useful in predicting the prognosis of non-small cell lung cancer in patients treated with CAM.