

# 非小細胞肺癌に対する Biological response modifier としての clarithromycin 長期投与の臨床的検討

奈良県立医科大学第2内科学教室

寺本正治

## CLINICAL STUDY OF LONG-TERM CLARITHROMYCIN TREATMENT FOR INOPERABLE NON-SMALL CELL LUNG CANCER

SHOJI TERAMOTO

*The Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University*

Received October 22, 1997

*Abstract*: Recently, the biological response modifier activity of macrolides has attracted much attention. In the present study, I tried the long-term clarithromycin (CAM) treatment for inoperable non-small cell lung cancer. The study included 75 patients who received chemotherapy and/or radiotherapy. 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 42 cases (34 males and 8 females), with an age distribution of 41-81 years ( $65.9 \pm 8.3$ ) and the non-CAM group included 33 cases (29 males and 4 females), with an age distribution of 49-84 years ( $63.4 \pm 10.5$ ). The survival curves of inoperable non-small cell lung cancer patients were 535 days in the CAM group and 277 days in the non-CAM group, indicating significant prolongation of survival in the CAM group. In the CAM group, serum albumin, cholinesterase and hemoglobin had elevated significantly, body weight had not decreased, QOL score had not gotten worse, and induction of serum TNF- $\alpha$  and IL-6 had decreased significantly after CAM treatment. These results indicate that CAM treatment prolongs survival times of inoperable primary non-small cell lung cancer patients because the mechanism of BRM activity of CAM has been shown to enhance the improvement of serum albumin, cholinesterase, hemoglobin, body weight and QOL, and the inhibition of serum TNF- $\alpha$  and IL-6 in inoperable non-small cell lung cancer patients.

### Index Terms

non-small cell lung cancer, clarithromycin, biological response modifier, survival, quality of life

### 緒 言

clarithromycin(CAM)や erythromycin(EM)は14員環マクロライド系抗菌薬で、澤木ら<sup>1)</sup>の我が国での最初の報告に引き続き当教室ではEM, CAMの長期投与が難治性慢性下気道感染症に有用であることを実証してきた<sup>2,3,4)</sup>。今日、日常臨床でのEM, CAM長期投与療法

は難治性慢性下気道感染症の基本的治療法として確立された。EM長期投与療法以前は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に有用な治療法はなく、これら患者の予後は不良であった。EM長期投与療法が画期的に病態、予後を改善したが、有効性の作用機序は不明であった。

当教室はマクロライド薬が全く抗菌力のない緑膿菌性

慢性下気道感染症に有効な事実からマクロライド薬の抗菌力以外の作用機序の研究に注目した。その機序解明の検討から緑膿菌に対する新しい作用機序を見いだし<sup>5)</sup>、EM, CAM には宿主に対して biological response modifier(BRM)作用があることを確認した<sup>4,6)</sup>。当教室の三笠ら<sup>2,4,6,7,8)</sup>は慢性下気道感染症に対する CAM 長期投与やマウスに対する CAM 投与がヒトやマウスの natural killer(NK)細胞活性, interleukin(IL)-2・4 を亢進することを示した。濱田<sup>9)</sup>は Ehrlich 腹水癌細胞や P388 白血病細胞を用いたマウス腫瘍モデルに対する EM 投与の生存率向上と腫瘍増殖抑制作用とを報告した。これらの研究成果から著者は EM, CAM が BRM として臨床応用可能と考え、慢性下気道感染症の EM 長期投与無効例に CAM 長期投与が有効<sup>9)</sup>とする報告から、EM より CAM の BRM 作用が強いと推測した。

一方、近年肺癌は著増し男性では癌死の一位を占める疾患となったが、進行期肺癌患者の quality of life (QOL)向上を考慮し生存期間延長が期待できる新たな治療法は現在存在しない<sup>10,11,12)</sup>。そこで著者は切除不能の原発性非小細胞肺癌患者に予後の改善と延命効果とを期待して BRM として CAM を投与する本研究を開始した。

### 対象と方法

#### 1. 生存期間の検討

対象は当科に入院、手術不能と診断した初回治療の原発性非小細胞肺癌患者で本研究に参加の同意が得られた 80 例である。

方法は前治療に cisplatin(CDDP)を中心とする多剤併用化学療法と放射線療法との併用かどちらか一方を施行、あるいは無治療で退院、約 2 週後の初回外来受診時に登録し、封筒法で無作為に CAM 投与群、非投与群に割り付けた。CAM 投与は 200 mg × 2 / 日を内服可能な限り経口投与続行し、内服状況は問診で確認した(Fig. 1)。

前治療は原則として化学療法は MVP 療法 (CDDP 100 mg/m<sup>2</sup> day 1, vindesine 3 mg/m<sup>2</sup> day 2,8, mitomycin C 8 mg/m<sup>2</sup> day 1) と PE 療法 (CDDP 100 mg/m<sup>2</sup> day 1, etoposide 100 mg/m<sup>2</sup> day 1,3,5) とを施行、放射線療法はリアック 1 回 2 Gy, 5 回/週、総線量 40~60 Gy を施行する。なお、化学療法と放射線療法とを併用する場合は同時に行う。登録期間は平成 4 年 7 月 1 日から平成 7 年 8 月 31 日である。

以上の対象 80 例で外来経過中、手術施行 2 例、他の BRM 薬服用 3 例を除く 75 例(CAM 投与群 42 例, CAM

非投与群 33 例)の解析対象症例で生存期間の検討を行った。なお解析対象症例の背景因子では性差、年齢、組織型、performance status(P.S.)に有意差は認めないが、臨床病期は CAM 投与群で IV 期症例が有意に多かった (p<0.05)(Table 1)。また、前治療内容、平均化学療法施行回数、平均照射線量、治療効果、奏効度に有意差は認めなかった(Table 2)。

なお、臨床病期、腫瘍効果判定は日本肺癌学会の肺癌取り扱い規約<sup>13)</sup>によった。

#### 2. 臨床経過の検討

対象は上述の 75 例(CAM 投与 42 例, CAM 非投与 33 例)で、登録時から 6 カ月間の臨床経過を検討した。

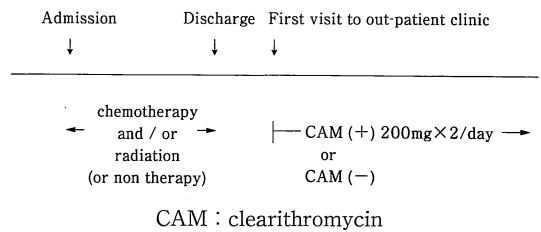


Fig. 1. Schedule of treatment

Table 1. Characteristics of inoperable non-small cell lung cancer (n=75)

		CAM group	non-CAM group	
No. of cases studied		42	33	
Sex	male	34	29	
	female	8	4	N.S.
Age	~49	2	2	
	~59	4	15	
	~69	19	6	
	~79	16	7	
	80~	1	3	N.S.
Histology	Sq	24	16	
	Adeno	17	14	
	Large	1	3	N.S.
Stage	II	1	0	
	III A	6	2	
	III B	15	23	
	IV	20	8	p<0.05
P.S.	0	6	6	
	1	29	19	
	2	6	8	
	3	1	0	
	4	0	0	N.S.

Sp : squamous cell carcinoma  
 Adeno : adenocarcinoma  
 Large : large cell carcinoma  
 P.S. : performance status

3. 宿主要因, QOL の検討

体重を除く宿主要因は上述の 75 例中退院後連続して 6 ヶ月間外来通院した 40 例(CAM 投与 27 例, 非投与 13 例), 体重と QOL とは 40 例中平成 6 年 5 月 25 日以降に登録した 19 例(CAM 投与 12 例, 非投与 7 例)を対象とした。背景因子では性差, 年齢, 組織型, 臨床病期, P. S. に有意差は認めず(Table 3), 前治療内容, 平均化学療法施行回数, 平均照射線量, 治療効果, 奏効度にも有意差は認めなかった(Table 4)。

方法は登録時, 3 ヶ月時, 6 ヶ月時に total Protein (TP), albumin(Alb), cholinesterase(ChE), hemoglobin(Hb)および体重を測定し, QOL は European Organization 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<sup>14)</sup>の日本語訳を一部改変した質問表を作成, 自己記入を依頼し, 肉体面, 精神面, 社会面, 機能面の各項目を最低 0 点, 最高 100 点として評点化した。

TP, Alb, ChE, Hb は登録時, 3 ヶ月時, 6 ヶ月時の測定値の平均値±標準偏差を示し, 体重は 3 ヶ月時, 6 ヶ月時に登録時と比較した体重減少の有無, QOL は 3 ヶ月時, 6 ヶ月時に登録時と比較した QOL 評点悪化の有無を CAM 投与, CAM 非投与例で比較検討した。

4. 血清 interleukin(IL)-6, Tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  の検討

Table 3. Characteristics of patients attending to outpatients clinic for 6months (n=40)

		CAM group	non-CAM group	
No. of cases studied		27	13	
Sex	male	24	10	
	female	3	3	N.S.
Age	~49	2	0	
	~59	1	6	
	~69	13	3	
	~79	11	3	
	80~	0	1	N.S.
Histology	Sq	17	8	
	Adeno	9	5	
	Large	1	0	N.S.
Stage	II	1	0	
	III A	5	2	
	III B	10	6	
	IV	11	5	N.S.
P.S.	0	5	6	
	1	16	7	
	2	5	0	
	3	1	0	
	1	0	0	N.S.

Sp : squamous cell carcinoma  
Adeno : adenocarcinoma  
Large : large cell carcinoma  
P.S. : performance status

Table 2. Cancer therapy and response of 75 cases

Treatment and Response	CAM group (42 Cases)	non-CAM group (33 Cases)
Cancer therapy		
MVP	8	5
RT	7	9
PE+RT	1	1
MVP+RT	17	15
Non Therapy	9	N.S. 3
Mean of chemotherapy course	1.7 course	1.7 course
Mean of radiation dosages	55.6 Gy	N.S. 52.2 Gy
Response		
CR	2	0
PR	9	10
NC	21	19
PD	1	N.S. 1
Response (CR+PR)	33.3% (11)	33.3% (10)

MVP : CDDP+VDS+MMC  
PE : CDDP+Etoposide  
RT : radiation therapy  
CR : complete response  
PR : partial response  
NC : no change  
PD : progressive disease

Table 4. Cancer therapy and response of 40 cases

Treatment and Response	CAM group (27 Cases)	non-CAM group (13 Cases)
Cancer therapy		
MVP	7	4
RT	4	3
PE+RT	1	0
MVP+RT	13	5
Non Therapy	2	N.S. 1
Mean of chemotherapy course	1.3 course	1.4 course
Mean of radiation dosages	37 Gy	N.S. 40 Gy
Response		
CR	1	0
PR	8	3
NC	15	9
PD	1	N.S. 0
Response (CR+PR)	36.0% (9)	25.0% (3)

MVP : CDDP+VDS+MMC  
PE : CDDP+Etoposide  
RT : radiation therapy  
CR : complete response  
PR : partial response  
NC : no change  
PD : progressive disease

対象は平成7年1月から12月までに当科に入院した手術不能原発性非小細胞肺癌患者27例で男性18例、女性9例で、平均年齢66.9±7.4歳であった。方法は上述と同じく前治療にCDDPを中心とする多剤併用化学療法と放射線療法との併用かどちらか一方を施行、退院後約2週後の初回来受診時にCAM投与200mg×2/日を投与開始した。CAM投与前、投与3カ月後に血清IL-6、TNF-αを測定し、背景因子を一致させたCAM非投与14例(男性10例、女性4例、平均年齢62.0±9.9歳)とを比較検討した。さらに健康成人10例(男性9例、女性1例、平均年齢39.2±2.3歳)も比較検討した(Table 5)。

血清IL-6、TNF-αの測定はSandwich enzyme linked immunosorbent assay法(Quantikine HS®, 測定限界値0.1pg/ml, R&D社)を用い、登録時、3カ月時の測定値の平均値±標準偏差で示した。

5. 安全性の検討

上述75例中CAM投与群42例でCAM投与による副作用の有無について検討を行った。

6. 統計学的解析方法

生存曲線、50%生存期間は平成8年2月にKaplan-Mayer法で算出し、生存曲線の両群間比較を一般化Willcox法、Logrank法で、また背景因子の両群間比較をχ<sup>2</sup>検定、宿主要因の同一群間比較をWilcoxonの符号付順位検定、両群間比較をManwhitneyのU検定、血清TNF-α、IL-6の値の同一群間比較、両群間比較はStudentのt検定を用い、いずれも危険率両側5%未満を有意とした。

Table 5. Characteristics of patients

		CAM group	non-CAM group	
No. of cases studied		27	14	
Sex	male	18	10	
	female	9	4	N.S.
Mean age±SD		66.9±7.4	62.0±9.9	N.S.
Histology	Sq	16	8	
	Adeno	10	6	
	Large	1	0	N.S.
Stage	IIIA	3	3	
	IIIB	11	7	
	IV	13	4	N.S.
P.S.	0	5	6	
	1	16	8	
	2	5	0	
	3	1	0	N.S.
Basic therapy	MVP	5	3	
	MVP+R	17	10	
	CE+R	1	0	
	R	4	1	N.S.
Response	PR	8	5	
	NC	16	8	
	PD	3	1	N.S.

Sp : squamous cell carcinoma  
 Adeno : adenocarcinoma  
 Large : large cell carcinoma  
 P.S. : performance status  
 MVP : CDDP+VDS+MMC  
 CE : CDBCA+VP-16  
 R : radiation therapy  
 PR : partial response  
 NC : no change  
 PD : progressive disease

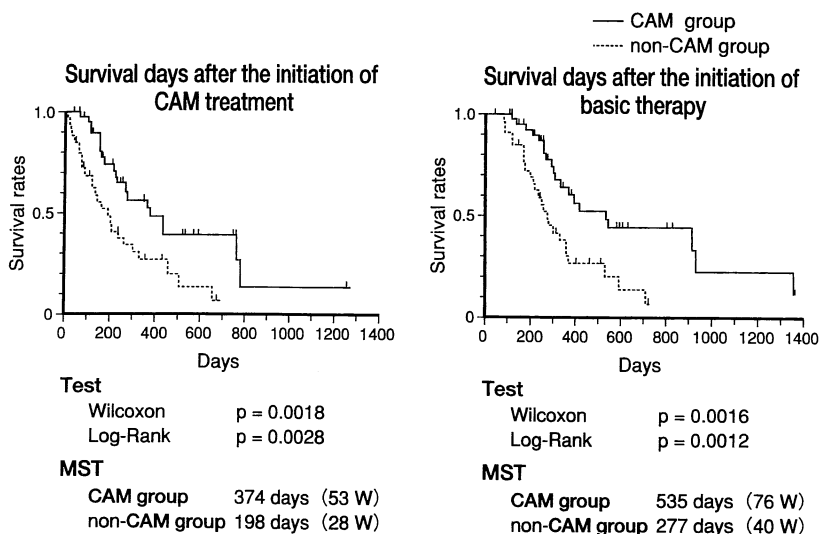


Fig. 2. Survival curve

## 結 果

### 1. 生存期間の検討

生存曲線でみると50%生存期間は登録時からCAM投与群374日、非投与群198日(p=0.0018, p=0.0028), 前治療開始日からはCAM投与群535日、非投与群277日(p=0.0016, p=0.0012)といずれもCAM投与群が有意に延長していた(Fig. 2).

### 2. 臨床経過の検討

解析対象症例75例の登録時から6カ月時の臨床経過の検討は、CAM投与群42例中、生存症例30例(71.4%) (外来通院症例27例, 再入院症例3例: 腸閉塞1例, 細菌性肺炎2例), 死亡症例12例(28.6%), CAM非投与33例中、生存症例17例(51.5%) (外来通院症例13例, 再入院症例4例: 細菌性肺炎1例, 転移性脳腫瘍2例, 咯血1例), 死亡症例16例(48.5%)で、6カ月時にはCAM投与群で生存症例, 在宅患者が多く, CAM非投与

群で死亡症例が多かった(Table 6). また, 死亡症例中CAM投与群, 非投与群で感染症死や腫瘍死など死因に有意差はなかった.

### 3. 宿主要因, QOLの検討

登録時のTP, Alb, ChE, HbはCAM投与例, CAM非投与例の両群間に有意差は認めない. CAM投与例でAlbは登録時4.0±0.4g/dl, 3カ月時4.2±0.4g/dlと有意に増加(p<0.05), ChEは登録時434±163.7IU/dl, 3カ月時495.6±146.7IU/dl, 6カ月時488.2±157.5IU/dlと有意に増加(p<0.01, p<0.05), Hbも登録時11.6±1.1g/dl, 3カ月時12.7±1.4g/dl, 6カ月時12.8±1.4g/dlと有意に増加した(p<0.01). CAM非投与例はHbが登録時11.2±1.8g/dl, 3カ月時11.6±1.5g/dlと有意に増加したが(p<0.05), その他の項目では有意な変動は認めなかった(Table 7).

体重は登録時と比べCAM投与12例中3カ月時に全例が体重減少を認めず, 6カ月時にも3例が体重減少を認めるのみで, 非投与7例は3カ月時, 6カ月時に全例が体重減少を認めた(Table 8).

QOL評点の肉体面は登録時と比べ3カ月時にCAM投与12例中1例が評点悪化を認めたのに対し, 非投与7例中3例が評点悪化を認めた. 6カ月時にはCAM投与12例中2例, 非投与7例中5例が評点悪化を認めた. 精神面は3カ月時にCAM投与12例中3例が評点悪化を認めたのに対し, 非投与7例中5例が評点悪化を認めた. 6カ月時にCAM投与12例中4例, 非投与7例中5例が評点悪化を認めた. 社会面は3カ月時にCAM投与12例中4例が評点悪化を認めたのに対し, 非投与7例中6例が評点悪化を認めた. 6カ月時にCAM投与12例中5例, 非投与7例中6例が評点悪化を認めた. 機能面は3カ

Table 6. Outcome of patients studied at 6months

	CAM group	non-CAM group
Patients surviving for 6months	30 (71.4%)	17 (51.5%)
patients attending to outpatients clinic	27	13
admission	3	4
Patients expiring within 6months	12 (28.6%)	16 (48.5%)
Total cases	42	33

Table 7. Changes in clinical parameters in non-smal cell lung cancer patients

	CAM group (27 Cases)			non-CAM group (17 Cases)		
	before treatment	after 3 months	after 6 months	before treatment	after 3 months	after 6 months
Tortal Protein (g/dl)	7.3±0.6	7.2±0.6	7.2±0.6	7.1±0.7	7.3±0.5	7.1±0.8
Albumin (g/dl)	4.0±0.4	4.2±0.4*	4.1±0.5	3.8±0.6	4.0±0.5	3.8±0.6
Cholinesterase (IU/dl)	434.4±163.7	495.6±146.7**	488.2±157.5*	451.9±242.6	462.5±239.0	420±212.7
Hemoglobin (g/dl)	11.6±1.1	12.7±1.4**	12.8±1.4**	11.2±1.8	11.6±1.5*	11.6±1.6

Results are expressed as the mean±SE.

\*p<0.05 compared with before CAM treatment

\*\*p<0.01 compared with before CAM treatment

月時に CAM 投与 12 例中 2 例が評点悪化を認めたのに対し、非投与 7 例中 2 例が評点悪化を認めた。6 カ月時には CAM 投与 12 例中 5 例、非投与 7 例中 4 例が評点悪化を認めた。CAM 投与例は 6 カ月時に評点悪化を認めたのは全ての項目で半数以下であったが、CAM 非投与例は 6 カ月時に全ての項目で半数以上が評点悪化を認めた (Fig. 3)。

4. 血清 IL-6, TNF- $\alpha$  の検討

(1) CAM 投与前の血清 IL-6 値 (Fig. 4)

Table 8. Changes in the body weight of patients during CAM treatment

Body Weight	No. of patients			
	CAM group (12 Cases)		non-CAM group (7 Cases)	
	3 months	6 months	3 months	6 months
Increased	12	9	0	0
(not changed)	(1)	(0)		
Decreased	0	3	7	7

( ) = no. of patients whose body weight did not change.

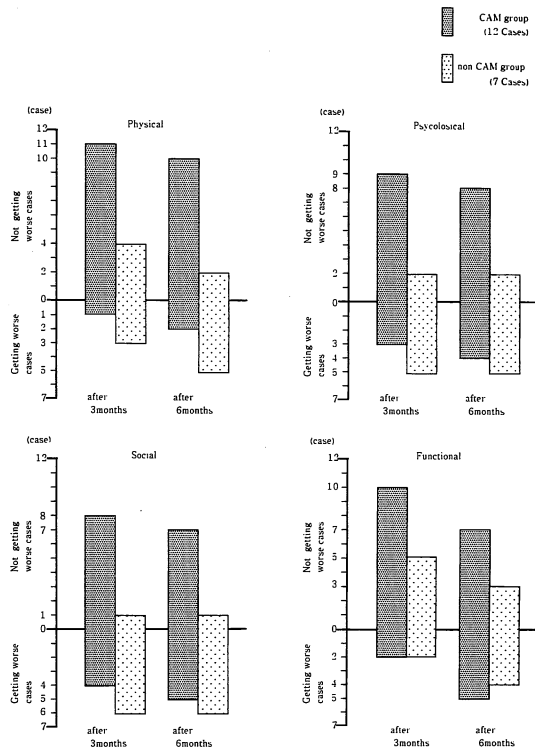


Fig. 3. Changes in QOL score in non-small cell lung cancer patients.

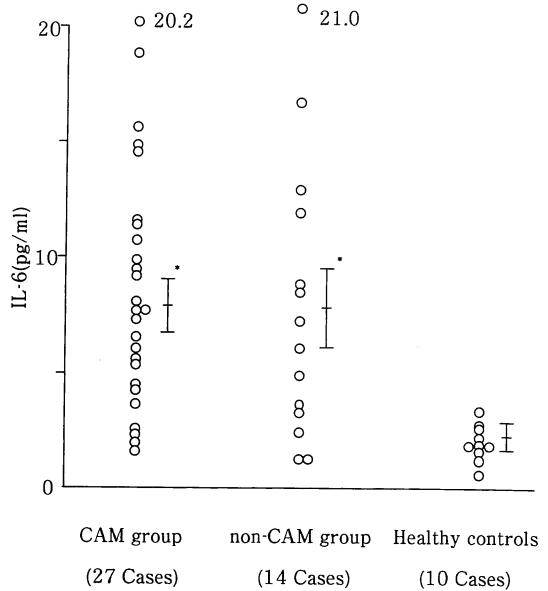


Fig. 4. Serum IL-6 levels before CAM treatment. Results are expressed as the mean  $\pm$  SE. \* $p < 0.05$  compared with before CAM treatment.

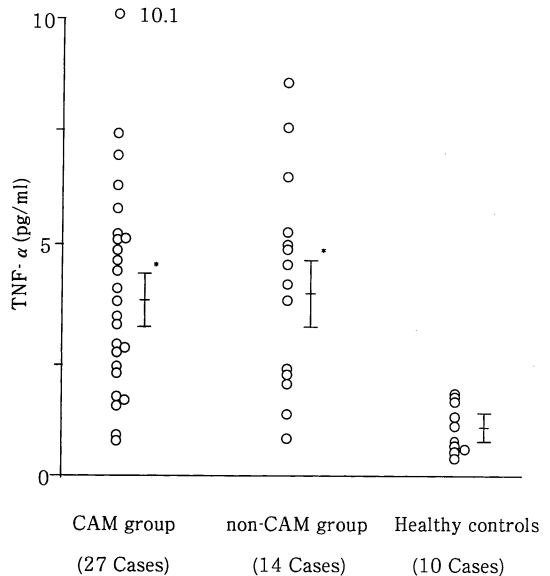


Fig. 5. Serum TNF- $\alpha$  levels before CAM treatment. Results are expressed as the mean  $\pm$  SE. \* $p < 0.05$  compared with before CAM treatment.

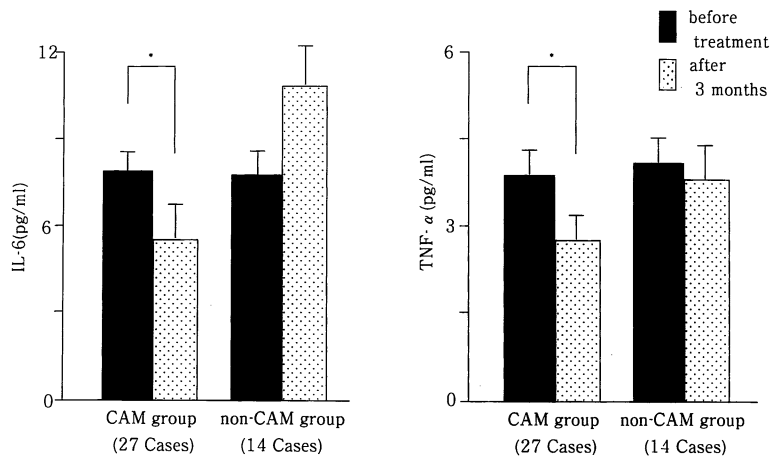


Fig. 6. Serum IL-6, TNF- $\alpha$  levels et 3months of CAM treatment. Results are expressed as the mean $\pm$ SE. \* $p < 0.05$  compared with before CAM treatment.

血清 IL-6 は対象全症例が測定可能で、CAM 投与例 7.99 $\pm$ 0.98 pg/ml、非投与例 7.81 $\pm$ 1.56 pg/ml と両群間に有意差は認めないが、健常成人 1.44 $\pm$ 0.17 pg/ml と比べ有意に高値であった ( $p < 0.05$ )。

(2) CAM 投与前の血清 TNF- $\alpha$  値 (Fig. 5)

血清 TNF- $\alpha$  は対象全症例が測定可能で、CAM 投与例 3.93 $\pm$ 0.44 pg/ml、非投与例 4.08 $\pm$ 0.64 pg/ml と両群間に有意差は認めないが、健常成人 1.16 $\pm$ 0.16 pg/ml と比べ有意に高値であった ( $p < 0.05$ )。

(3) CAM 投与による血清 IL-6, TNF- $\alpha$  の変動 (Fig. 6)

血清 IL-6 は CAM 投与例で 3 カ月時に 5.49 $\pm$ 1.00 pg/ml と有意な低下 ( $p < 0.05$ )、非投与例では 10.8 $\pm$ 3.5 pg/ml と上昇傾向を認めた。血清 TNF- $\alpha$  も CAM 投与例で 3 カ月時に 2.88 $\pm$ 0.44 pg/ml と有意な低下を認めたが ( $p < 0.05$ )、非投与例には変化は認めなかった。

5. 安全性の検討

CAM 投与群 42 例中 1 例に投与 3 日目に胃腸炎を認め、投与中止ですみやかに改善した。長期投与による副作用はなく、臨床検査値の異常変動は認めなかった。

考 察

近年肺癌は男性の癌死亡の一位を占めるに至っている。小細胞肺癌では既存の化学療法の奏効度と生存期間とにある程度の相関がみられ、生存期間の延長が可能となってきたが、肺癌の約 80% を占める非小細胞肺癌、特に切除不能の進行期非小細胞肺癌の QOL 向上を考慮した生

存期間の延長が期待できる新たな治療法は現在のところ存在しない<sup>10,11,12</sup>。切除不能の非小細胞肺癌患者は年齢、P. S. などにあわせて化学療法、放射線療法単独、あるいは両者併用療法で抗腫瘍治療が行われてきたが、既存の抗腫瘍治療では副作用は強く、奏効度も低く、生存期間の延長もみられないので、QOL を向上して生存期間を延長させる治療法の確立が待たれている。

CAM や EM は 14 員環のマクロライド系抗菌薬でびまん性汎細気管支炎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<sup>1,2,3,4,15,16,17</sup>。その有効性の機序検討から、CAM や EM がヒト NK 細胞活性増強作用<sup>3</sup>、ヒト IL-2 $\cdot$ -4 産生能亢進作用<sup>4,7</sup>、マウスサイトカイン産生能調節作用<sup>6,9</sup>を示すことから著者は CAM や EM が BRM 作用を有することを推察した。一方、これらサイトカインや NK 細胞は腫瘍免疫の中で重要な役割を担っていることが知られている<sup>18,19</sup>。当教室の濱田はマウスで Ehrlich 腹水癌細胞、P388 白血病細胞に対する EM の抗腫瘍活性を検討し、EM 5 mg/kg の投与群で腫瘍増殖抑制と生存率上昇という抗腫瘍活性を証明し、その作用機序の一つが IL-4 を介するマクロファージの活性化などによることを明らかにしている<sup>9</sup>。さらに、臨床的に CAM の長期投与には重篤な副作用がみられないことも明らかである<sup>17,20</sup>。

そこで著者は、上述の作用機序から効果を期待し、切除不能の非小細胞肺癌患者に BRM として CAM の投与を試み、種々の検討をおこなった。

今回の著者の検討結果で最も強調されることは CAM

投与で有意な生存期間の延長が得られたことである。50%生存期間がCAM非投与群の277日(9カ月)に対し、CAM投与群は535日(17カ月)と有意な生存期間の延長がみられる。現在までのCDDPを含む標準的多剤併用化学療法の50%生存期間が7~8.2カ月、病期をIII期に限定して行なわれた放射線併用化学療法の成績でも11.0~13.8カ月と報告されている<sup>21)</sup>。著者の検討にはIV期の症例が含まれ、無治療症例や前治療も化学療法単独、放射線療法単独症例が含まれており、従来の抗癌治療法と比較して、CAMを追加投与するという著者の治療法の有用性は強調できる。さらにCAMは内服薬で、化学療法や放射線療法と異なり入院の必要もなく、長期投与による重篤な副作用は慢性下気道感染症の治療成績での報告はなく、今回の著者の検討でも認めていない。従って、本治療は患者に余分な制限を加える必要が少なくQOLを向上させる。

そこで次に、CAM長期投与の臨床経過、宿主要因およびQOLに与える影響を検討した。肺癌治療が宿主要因、QOLに与える影響は重要で、生存期間延長の質に関与すると考えた。著者の検討から6カ月時で、CAM非投与群よりCAM投与群に在宅症例が多く、これはCAM長期投与がQOLを向上することを示唆し、EORTCグループの作成した肺癌患者に対する質問表によるQOLの検討からも、肉体系、精神面、社会面、機能面に改善が認められ、この事実が裏付けられている。これにはこれら症例のAlb, ChE, Hbが有意に増加し、体重増加が認められたことも大きく関与していると考えられる。

次に、CAM長期投与の宿主要因改善、体重増加の機序を患者血清サイトカインを測定して若干の検討を行った。担癌患者は宿主の消耗状態による体重減少を引き起こす代謝異常、栄養摂取、吸収、利用障害を起こす癌悪液質が存在して<sup>22,23)</sup>、進行期非小細胞肺癌治療を困難にし、予後を悪化させることが示唆された。この癌悪液質の成因にTNF- $\alpha$ , IL-6等のサイトカインが関与するとされており<sup>24,25,26,27)</sup>、著者も非小細胞肺癌患者の血清TNF- $\alpha$ , IL-6を測定したところ、抗癌治療(前治療)後に血清TNF- $\alpha$ , IL-6が依然高値で癌悪液質の進行に関与していることが示唆された。しかしCAM投与3カ月後には血清TNF- $\alpha$ , IL-6とも有意に低下したが、CAM非投与群ではいずれも有意な低下は認められず、CAM投与が血清TNF- $\alpha$ , IL-6の産生を抑制することが明らかになり、この機序が癌悪液質改善に関与していることが推測された。

肺癌治療により有効で副作用の少ない標準化学療法が呈示され、それに加えてQOL向上が期待できる経口の

BRM薬が開発されれば非小細胞肺癌患者のQOLが向上した生存期間延長が可能になると考えられる。本治療法は今までの癌治療になかった新しい作用機序をもち、生存期間延長が期待できる有用な肺癌の集学的治療の一つとなりうる可能性があり、また、今後の肺癌治療の大きな進歩、端緒となりうる新しい知見と考える。

## 結 語

切除不能非小細胞肺癌患者にCAMを投与し、生存期間、臨床経過、宿主要因、QOLに与える影響、血清TNF- $\alpha$ , IL-6値の推移を非投与群と比較検討した。

(1) CAM長期投与は非小細胞肺癌患者の生存期間を延長することが明らかとなった。

(2) CAM長期投与は非小細胞肺癌患者の宿主要因とQOLとを改善することが明らかとなった。

(3) CAM長期投与は非小細胞肺癌患者の血清TNF- $\alpha$ とIL-6産生を抑制することが明らかとなった。

以上の結果から切除不能非小細胞肺癌患者に対するCAM長期投与は宿主要因、癌悪液質を改善し、QOLを向上させることから生存期間を延長する有用なBRM薬になることが明らかとなった。

なお本論文の要旨の一部は第42回日本化学療法学会総会(1994年6月、福岡)、第43回日本化学療法学会総会(1995年6月、東京)、第44回日本化学療法学会総会(1996年6月、鹿児島)、第36回日本肺癌学会ワークショップ(1995年11月、長崎)、第37回日本肺癌学会総会(1996年11月、千葉)、第35回日本胸部疾患学会総会(1995年5月、名古屋)、第36回日本胸部疾患学会総会(1996年4月、宇都宮)、第34回日本癌治療学会総会(1996年10月、横浜)、第55回日本癌学会ワークショップ(1996年10月、横浜)、第19回国際化学療法学会総会(1995年7月、モントリオール、カナダ)、第20回国際化学療法学会(1997年7月、シドニー、オーストラリア)、第8回世界肺癌学会(1997年8月、ダブリン、アイルランド)で発表した。

## 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: 感染症誌. 60: 37, 1986.
- 2) 三笠桂一, 古西 満, 澤木政好, 江川信一, 米田尚弘, 柳生善彦, 藤村昌史, 濱田 薫, 国松幹和, 成田亘啓: 感染症誌. 63: 811, 1989.
- 3) 三笠桂一, 澤木政好, 古西 満, 前田光一, 竹内章治, 濱田 薫, 国松幹和, 増谷喬之, 佐野麗子, 喜多英二, 櫻葉周三, 成田亘啓: 感染症誌. 66: 561,



- 1992.
- 4) 三笠桂一, 澤木政好, 喜多英二, 古西 満, 前田光一, 濱田 薫, 竹内章治, 増谷喬之, 佐野麗子, 国松幹和, 榎葉周三, 成田亘啓: 感染症誌. 66: 1097, 1992.
  - 5) Kita, E., Sawaki, M., Oku, D., Hamuro, A., Mikasa, K., Konishi, M., Emoto, M., Takeuchi, S., Sarita, N. and Kashiba, S.: J. of antimicrobial chemotherapy. 27: 273, 1991.
  - 6) Kita, E., Sawaki, M., Nishikawa, F., Mikasa, K., Yagyu, Y., Takeuchi, S., Narita, N. and Kashiba, S.: Pharmacology 41: 177, 1990.
  - 7) 前田光一, 澤木政好, 喜多英二, 三笠桂一, 古西満, 寺本正治, 森 啓, 坂本正洋, 辻本正之, 竹内章治, 濱田 薫, 国松幹和, 成田亘啓: 日化療会誌. 43: 825, 1995.
  - 8) 喜多英二, 澤木政好, 三笠桂一: 炎症と免疫 3: 68, 1995.
  - 9) Hamada, K., Kita, E., Sawaki, M., Mikasa, K. and Narita, N.: Chemotherapy 41: 59, 1995.
  - 10) Souquent, P. J., Chauvin, F., Boissel, J. P., Cellerino, R., Cormier, Y., Ganz, P. A., Kaasa, S., Pater, J. L., Quoix, E., Rapp, E., Tumarello, D., Williams, J., Woods, B. L. and Bernard, J. P.: Lancet 342: 19, 1993.
  - 11) Hazuka, M. B., Paul, A. and Bunn, P. A.: Am. Rev. Respir. Dis. 145: 967, 1992.
  - 12) Grill, R., Oxman, A. D. and Julian, J. A.: J. Clin. Oncol. 11: 1866, 1993.
  - 13) 日本肺癌学会: 肺癌取扱い規約. 改訂第4版, 金原出版, 東京, 24, 1995.
  - 14) Aaronson, N. K., Bullinger, M. and Ahmedzai, S.: Recent Results Cancer Res. 111: 231, 1988.
  - 15) 工藤翔二, 植竹健司, 萩原弘一, 平山雅清, 許 栄宏, 木村 仁, 杉山幸比古: 日胸疾会誌. 25: 632, 1987.
  - 16) 三笠桂一, 澤木政好, 古西 満, 前田光一, 竹内章治, 濱田 薫, 国松幹和, 増谷喬之, 佐野麗子, 喜多英二, 榎葉周三, 成田亘啓: Chemotherapy 40: 647, 1992.
  - 17) 三笠桂一, 澤木政好, 喜多英二, 古西 満, 前田光一, 濱田 薫, 竹内章治, 坂本正洋, 辻本正之, 国松幹和, 榎葉周三, 成田亘啓: Chemotherapy 42: 430, 1994.
  - 18) Kobayashi, M., Fitz, L., Ryan, M., Hewick, R. M., Clark, S. G., Chan, S., Loudon, R., Sherman, F., Perussia, B. and Trinchieri, G.: Exp. Med. 170: 827, 1989.
  - 19) Robertsos, M. J., Soiffer, R. J., Wolf, S. F., Manley, T. J., Donahue, C., Young, D., Herrmann, S. H. and Ritz, J.: J. Exp. Med. 175: 779, 1992.
  - 20) 武田博明, 三浦 洋, 川平晶秀, 小林宏行, 小反進, 中池司郎: 感染症誌. 63: 71, 1989.
  - 21) 新海 哲: 臨床医. 22: 1940, 1996.
  - 22) Kern, A. K. and Norton, J. A.: J. Parenteral and Enteral Nutrition 12: 286, 1988.
  - 23) Heckmayr, M. and Gatzemeier, U.: Oncol. 49: 32, 1992.
  - 24) Beutler, B., Greenwald, D., Hulmes, J. D., Chang, M., Pan, Y.-C. E., Mathison, J., Ulevithch, R. and Cerami, A.: Nature 316: 552, 1985.
  - 25) Beutler, B. and Cerami, A.: Nature 320: 584, 1986.
  - 26) Strassmann, G., Fong, M., Kenney, J. S. and Jacob, C. O.: J. Clin. Invest. 89: 1681, 1991.
  - 27) Strassmann, G., Jacob, C. O., Evans, R., Beall, D. and Fong, M.: J. Immunol. 148: 3674, 1992.

## 謝 辞

稿を終えるにあたり, 御指導, 御校閲を賜りました奈良県立医科大学内科学第二講座成田亘啓教授, 細菌学講座喜多英二教授に深甚なる謝意を捧げるとともに御校閲, 御助言を賜りました腫瘍病理学講座小西陽一教授に深謝申し上げます。さらに研究の遂行について終始御指導を頂いた澤木政好教授, 三笠桂一助手に深謝致します。また, 日々御協力頂いた奈良県立医科大学内科学第二講座諸兄姉に深謝致します。