

日本化学療法学会総会第15周年記念講演

癌化学療法は今昔

黒川利雄

癌研究会附属病院長

癌化学療法発展の歴史

癌を薬剤で治療しようという試みは古くからあつた。1861年 BENTLEY の Podophyllin による皮膚癌の治療, 1865年 LISSAUER の白血病2例に対する Potassium arsenite の投与, 1892年の COLEY の毒素, 1896年の BEATON の卵巣摘出による乳癌の縮少の観察などがそれである。しかしこれらは学問的基礎もうすく、散発的で、系統的研究とは言い難い。

1900年代に入ると, Mustard gas, Colchinie, Podophyllin その他の抗腫瘍性についての報告が散見される。しかし毒性その他の点で、まだまだまとまつた展開をみせるにいたらない。1940年には Estrogen が前立腺癌に、男性、女性ホルモンが進行した乳癌に用いられ注目を集める。このころ WAKSMAN によつて Actinomycin A が発見される。こうして癌化学療法はまとまりのある一つの学問、そして臨床応用の段階へと急速に近づいて行く。1946年には HADDOW らによつて Urethane の臨床報告が行われた。また GILMAN 及び PHILIPS によつて, Nitrogen mustard の白血病などに対する治療成績が報告され、癌の化学療法もようやく新しい夜明けを迎えることになる。1947年には葉酸拮抗物質が FARBER 一派によつてとりあげられ、白血病の治療にすぐれた業績をあげる。続いて副腎皮質ホルモン、TEM があらわれる。1951年にはわが国でも Nitrogen mustard Noxide が石館によつて創製され、吉田によつてそのすぐれた抗腫瘍性がたしかめられたが、この業績がわが国の化学療法の発展に与えた刺激は非常に大きなものがあつた。

癌の化学療法はその理論的根拠を癌の寄生観においている。癌は宿主に寄生したものであるという考え方である。そして当時はいろいろの観察に支えられて、こういう寄生観が漸次固まつてきたときでもあつた。このころから癌の化学療法は特に臨床との関連において検討されるようになった。そして当然のことながら、実験的腫瘍と人の癌との差が問題になる。人の癌に効く薬剤をどうして識別するか、screening のあり方が、大きなテーマとして取り上げられたのもこの頃である。

癌は当初形態学的に把握され、形態学的基盤をもとにして発展してきた。そしてこのことは Oncology 発展の

過程としては当然の研究態度であつた。戦後、化学の進歩に支えられ、また従来の癌の治療法である手術、あるいは放射線療法の進歩の限界もあつて、わが国、いや世界の癌研究の趨勢は、薬による癌の征服——、癌の化学療法を指向することになる。癌化学療法の確立には、すぐれた制癌剤の開発が何よりも重要である。こうして多数の薬剤が、次から次に発見、あるいは合成されることになる。1953年 Sarkomycin の発見は、抗腫瘍性抗生物質の開発という点で非常に重要な意味をもつ。わが国では引き続いて Carcinophilin, Toyomycin, Mitomycin, Iyomycin, Phleomycin, Carcinostatin, Bleomycin など多くの抗生物質が見出され、なかでも Mitomycin C はそのすぐれた抗癌性と広い Spectrum によつて広く、わが国内は勿論、外国でも用いられている。1958年には Endoxan が、1959年には Vinca alkaloid があらわれ、最近でも常に多数の物質が検討されている現況である。

かかる制癌剤の開発と並んで、その投与方法についても改良が加えられている。1950年には KLOPP により、1956年には白羽によつて動注が発表された。また 1958年には CREECH によつて癌局所の灌流療法が発表され、1959年にはわが国でも砂田によつて検討されている。1958年にはユーゴの原子炉における事故で骨髄移植が放射線障害の回復に大きな力が認められた。1959年には SOKOLOFF, 島田、あるいは白淵、松永らによつて Mitomycin C の大量間歇投与が提唱された。そして 1960年, SULLIVAN らによつて, continuous infusion が報告され、小型の、ポータブルの infusion pump も実用化されている。

制癌剤

一応次のように分類される。

アルキル化剤・代謝拮抗物質・抗生物質・ホルモン・その他の物質

A) Alkylating agents

Nitrogen mustard 系物質と、Ethyleneimine 系物質の二つが主なものである。この系統の制癌剤は今まで多数のものがつくられ検討されているが、臨床の実用の段階まであらわれたものは、そう多くはない。

Nitrogen mustard 系のものとしては Nitromin,

Chlorambuil, Sarcosine, Endoxan, Uracil mustard などが一応名が知られている。なかでも Endoxan は DRUCKREY の提示した masked compound の考え方に従って合成研究された化合物で、生体内で活性化され、アルキル化作用を示し、強力な抗腫瘍作用を発揮する。アルキル化剤のなかでは現在わが国では最も広く用いられている。

Ethylene imine 系物質としては TEM, TEPA に続く Thio-TEPA, E 39, わが国でつくられた RC-4 などがある。しかし RC-4, E 39, あるいは E 39 soluble もかなり臨床試験が行なわれたが、発売まではいたらなかった。

Methane 酸 ester 系物質としては Busulfan, あるいは Myleran が有名である。

B) 代謝拮抗物質

Sulfonamide 剤の作用機序に関する研究は、一方では代謝拮抗という概念を導入するとともに、一方ではパラアミノ安息香酸を通じて、葉酸の化学に大きな進歩をもたらした。葉酸拮抗物質が癌、特に白血病のすぐれた治療薬として取りあげられるようになったのは、1947年から1949年にかけての FARBER, BURCHENAL らの業績による。そして数年のうちに多数の Antagonists が発表された。癌細胞は生化学的に、質的にははともかくも、量的には正常細胞と異つた代謝を行なうもので、それに関与する物質代謝に拮抗する Analogs を用いることになる。

Methotrexate はわが国でも市販され、白血病、絨毛癌の治療に用いられている。Purine analog の 8-azaguanine は副作用が強く、広く用いられるにいたらなかったが、6-Mercaptopurine は今日なお白血病、特に急性白血病の治療になくてはならぬものとなつている。

5-Fluorouracil は現在わが国でも広く臨床試験が行なわれている。この薬剤は従来のもものと異つて、扁平上皮癌よりもむしろ腺癌、特に胃、直腸、大腸、膵臓の癌とか、乳癌とか乳癌などにより効果を示し、副作用も少ながつ非常に注目されている。FUDR は 5FU に Ribose がつくもので、Ribose がつくと、一般に副作用が軽減すると言われている。種々の点で 5FU よりすぐれているという。

C) 抗生物質

抗腫瘍性抗生物質として研究されたものは 100 をこえる。臨床の段階まででて来た物質もかなり多い。抗生物質の探究は、Alkylating agents, Antagonists などと比べて費用がかからないと言う利点があるが、また構造、作用機序の面で甚だ興味深いものも多く、癌化学療法法の進歩に大きな貢献をした。今日抗生物質のあるも

のは、その作用機序の点などから Antagonist, あるいは Alkylating agent などに分類されるものがある。

Streptonigrin は欧米で、Bleomycin はわが国で臨床試験が始められた。Daunomycin も注目されている。また 8-Azaguanine のような既知の物質が放線菌からも得られている。

D) その他の物質

Colchicine は有名であるが、毒性が強く、その誘導体の Demecolcin も今日殆んど用いられていない。Podophyllin は 1820 年のアメリカ薬局法にも記載されている。その有効成分の Podophyllotoxin の誘導体の Sp-I, Sp-G は副作用も少なく、今日欧米で広く用いられており、わが国でも盛んに臨床試験が行われている。

Vinca alkaloid は Vinca resea Linn から抽出されたアルカロイドで、Vinblastine と Vincristine がある。特異な神経学的副作用があるが、Mitomycin C その他と交叉耐性を示さず、また効果の発現が早い。白血病、悪性リンパ腫、絨毛癌などに用いられている。

投 与 法

I 全身投与法

a) 少量連続・大量間歇

制癌剤の投与方法については、近年、少量連続投与方法と、大量間歇投与方法とが対立し、その特有が議論されてきた。In vitro における実験成績などからみると、制癌剤の効果はその濃度並びに接触時間と密接な関連があり、この点からみる限り、大量間歇投与が一応合理的にみえる。しかし例えば Mitomycin C についてみると、in vivo で、in vitro におけると同じ有効濃度を、たとえ一時的にでも保つためには、少くとも 1 shot 20 mg 以上の注射が必要である。In vivo においては、制癌剤の効果を薬剤濃度だけから説明し切れない面がある。

制癌剤の効果はその投与総量と密接な関係がある。すなわち制癌剤の効果は、その投与総量がある一定量以上になつてはじめて出現してくるもので、その値は症例によつて大きな差があるが、われわれの成績では、平均すると、Mitomycin C で 30 mg, 5-Fluorouracil 6,500 mg, Sp-I 10,000 mg, Endoxan 3,000 mg である。食思不振、嘔気、下痢、全身倦怠感などの自覚的副作用は多くの場合、これ以下の量で出現し、白血球減少はこれ以上の量で出現する。

しかし制癌剤の効果は、投与総量をませば、それだけよくなるというものではない。この点大きな限界がある。

b) 制癌剤の併用療法

臨床的に現在使用されている種々の薬剤はそれぞれ作用機序が異つており、従つて幾つかの制癌剤を組合わせ

て使用することによつて、作用の増大を期待することができる。しかも併用によつても副作用は相乗的ではなく、耐性の発現も抑制されるという。ただ、どういふ薬剤をいかなる組合せで行なうか、その方式は確立されていない。理論的には作用機序の異なる薬剤の併用が考えられる。われわれは Mitomycin C 2 mg, 5-Fluorouracil 250 mg, CHS(Chromomycin hemisuccinate) 3 mg を同時に、毎日投与し、25 例中 9 例にすぐれた治療効果を観察している。

c) Steroid hormone の併用

ステロイドの白血病、悪性リンパ腫に対する意義は確立されている。日比野の治療成績をみると、急性白血病の寛解率は Steroid, 6 Mercaptopurine, Mitomycin C または Endoxan の併用によつて、最もすぐれた成績がみられている。しかし Steroid は転移形成を助長するともいわれ、また制癌剤の全身効果が局所効果にまさる、あるいは局所効果が余りよくない点も指摘されている。

d) 制癌剤の作用を増強させる方法として、患者を高尿酸素下において制癌剤を投与する方法、Lysozyme に対する考慮(木村)などが行われている。われわれは超短波を用いて腫瘍局所の温度を高めて制癌剤を投与する方法を試みている。まだ例数は少ないが、かなりよい response をえている。

e) 副作用防止剤の併用

輸血、アミノ酸、Adenine、などの併用であるが、ただわれわれの成績によると、これら薬剤の併用は、制癌剤の効果、副作用の出現に殆んど影響を与えない。

f) これと同じ原理であるが、多量の制癌剤を投与し、そのあとハイボとか、Vitamine B₆ で中和し、副作用を軽減する方法で、現在主として、Mitomycin C について行われている。Mitomycin C を 1 mg/kg 静注し、10 分後にハイボを投与する。Mitomycin C 1 mg/kg は極量にあたるが、われわれはそのため特別副作用が強いという事実を経験していない。

SULLIVAN らは Methotrexate を局所に動注し、一方全身には Citrovorum factor を投与して、副作用の軽減を計っている。

g) 生体の抵抗性の増強

近年癌の化学療法もまた Tumor と Host との相関々係の場において検討すべきことが強調されている。癌の生体に対する抵抗性は、動物の移植実験や、臨床的にも多くの事実によつて確かめられている。今日かかる全身の抵抗性はなお不定の概念であり、具像性を欠き、まとものある体系をなしていない。かかる抵抗性をいかなる形であらわすかも、問題のあるところである。

われわれの網内系機能についての検索によると、一般

に癌患者では網内系機能は低下の傾向を示し、特に切除不能群において著しい。そして制癌剤はすべて、Steroid hormone をも含めて、Host の網内系機能をも低下せしめ、このことがまた化学療法の効果によくない影響を与える。そして γ -globulin、あるいは Solcoceryl の併用によつて、網内系機能の低下を抑制し、制癌剤の効果にも好ましい影響を与えることが確かめられている。化学療法無効例では網内系機能も低下することが多い。移植腫瘍では網内系機能の亢進をみることが多いのに、自然発生腫瘍ではその変動が僅かであることは、われわれに重要な示唆を与えるものである。

h) 骨髄移植

その背景には副作用対策ということのほか、生体の癌に対する抵抗性の増強というねらいもある。Secondary disease が問題になる。

i) 脾細胞注射、血小板輸血も行われる。

j) 点滴注射

1 shot と違つて、1 時に高い濃度の薬剤が行かないので、副作用は少ない。特に 5-Fluorouracil, Sp-I など自覚的副作用のあるものではそうである。

II) 局所投与方法

腫瘍内注入、漿膜腔内注入、髄膜腔内注入、局所塗布、動脈注射、動脈内持続注入、体外循環、リンパ管注入…これら局所投与の利点については、ここで改めて説明するまでもない。ただしかしその対象は、投与形式の上から、当然限られることになる。局所投与は手術、放射線療法と同じように、局所の治療法であることも考慮する必要がある。

癌化学療法の意義

(1) 第 1 は、今日でも癌化学療法によつて、かなりの効果が期待されるようになってきていることである。しかも一般に末期癌患者に対し他に対策のない現在、たとえ一時的にでも患者の苦痛を和らげ、あるいは多少でも生存期間を延長せしめ得るという事実は大きな意義と言うべきである。

(2) 第 2 は手術、あるいは放射線療法との併用で、その実際の意義は今日確立されている。

(3) 第 3 は方法論上の問題で、癌が全身に拡がった進行癌、あるいは系統的疾患として顯れる Leukämie, Lymphoma malignum, Mutiples myelom などは、その発生が単中心性か、多中心性が議論はあるが、全身に作用する化学療法が方法論的にすぐれている。

(4) 癌化学療法は癌研究の手段としても重要であり、その領域は DNA, RNA, 蛋白合成、発癌 Virus, 染色体、細胞の物質代謝の面までもひろげられている。

(5) 最後は、癌化学療法の輝かしい将来に対する期

待である。癌の化学療法には明るい未来が期待できる。癌化学療法の歴史は浅い。それにもかかわらず、その間に癌化学療法のなすとげた進歩は目覚ましいものがあつた。手術や放射線療法が今日の、十分と言えない進歩を

なすとげるのに 60 年もかかっている。今日今までの膨大な研究成果が整理され、新しい研究の糸口が模索されつつある。やがて目覚ましい進歩がみられるであろう事を期待している。