

第 19 回 日 本 化 学 療 法 学 会 総 会

期 日 昭和 46 年 6 月 10, 11, 12 日

会 場 国立教育会館 (東京)

会 長 上 田 泰

シンポジウム 1

癌の化学療法

(司会) 石 山 俊 次

合成制癌剤の進歩

桜 井 欽 夫

財団法人癌研究所

(I) 制癌剤研究の経過

1944 年 ROADS らによつて, nitrogen mustard の強く, しかも永続的な leucopenic action が注目されて, leukemia その他 lymphosarcoma などの systemic な悪性疾患の治療が試みられ, ある程度の効果が発表されている。これが合成物質による制癌剤研究の端緒となつた。以来おびただしい化合物の動物移植癌に対する効果の判定が続けられ, 今日の制癌剤が見出された。これらの化合物を大別すると, アルキル化剤, 代謝拮抗剤を主たる 2 群として, その他に作用機作不明の 1 群の化合物, 例えば Hydroxyurea, methylglyoxal-bis-(guanylhydrazone) のようなものがある。

これらの現用の制癌物質の臨床効果が, 現実の癌の治療の面から, 不満足なものであることは周知の事実である。白血病, その他の淋巴系組織に由来する悪性疾患では, 臨床例におけるあらゆる努力, たとえば混合療法, 投与システムの改善などによつて注目すべき効果が確認されているものもある。しかし一般のいわゆる solid cancer に対する効果は余りよく評価されない。

制癌剤の実験的研究を行なうものの側にとつては, これらの制癌物質の臨床的效果のスペクトルが従来と異なつたもの, あるいは更に広いものを求めてゆくことが目下の課題である。

何故に臨床効果のスペクトルが限局されるかという点については, いくつかの考え方がある。1 つは現在制癌剤で効果を示すといわれる臨床疾患が, 他の癌に比較して特に sensitive なのだと考えることもできる。もしそうであるならば, 化学療法系数のより改善された薬物が得られれば, 次第に臨床効果を拡大することが可能であ

らう。あるいは各種の癌には, 薬剤感受性について, 量的のみでなく, 質的な相異があるという可能性もある。もしそうであるならば, 従来の制癌剤とは全く異質の作用機作を示す, 新しい Type の物質への approach を必要とすることになる。そして, このような場合には, これを検定するための実験腫瘍モデル, 換言すれば screening tool の本質的な改革も必要であるかもしれない。何故ならば, 従来慣用されてきた実験モデルは, 従来の制癌剤をよく評価したという実績によつて今日も使われている。しかしあるいはこれらのモデルは, 特定の人癌への効果を主として予言する片寄つた性格をもつものであるかもしれないからである。

現在癌の化学療法の実験的研究は, これらの可能性を予想して, それぞれの研究者の立場で進められている。従来のタイプの制癌剤の構造修飾によつて, その化学療法系数を改善しようとする努力, 全く新しい作用機作, たとえば細胞膜を介する物質の transportation の阻害をめざす物質群の研究, 同時に screening の形式の根本的改善を試みるための研究などが, 現在の研究の焦点をなしている。

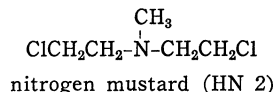
(II) アルキル化剤

化学の領域でいわれる, いわゆるアルキル化試薬の中で, 特定の性格をもつものが cytotoxic の作用を示す。分子全体の dimension, electric charge, alkylating velocity, distribution coefficient などが, 一定の条件を充すアルキル化試薬でなければ, このような生物活性は期待できない。このような物質を biological alkylating agent と呼んでいる。

現在の制癌性アルキル化剤には次のような 3 つのグループが普通である。

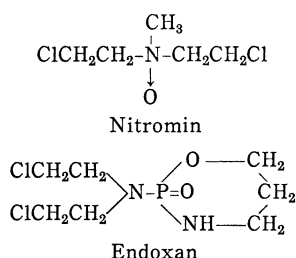
1) Nitrogen mustard 誘導体

アルキル化反応原子団として, 2-chloroethyl グループをもつ化合物の 1 群で, 先述した nitrogen mustard を基本物質とする。



この種の化合物では吾国で 1950 年 nitrogen mustard

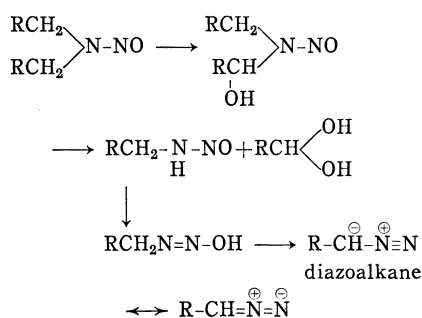
N-oxide (Nitromin) が実用化され、その後 1958 年 BROCK らによつて Cyclophosphamide (Endoxan) が紹介された。



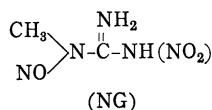
後者は今日でも代表的アルキル化剤として実用的価値を維持していることは周知のとおりである。

近年 nitroso 基をもつ、2-chloroethylamine 誘導体の制癌作用が注目されている。

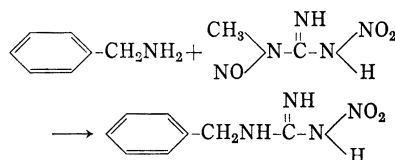
Nitrosoamine の発癌性に関しては、MAGEE, DRUCKREY, TAKAYAMA らによつて詳細な実験が行なわれている。Dimethyl, または diethyl-nitrosoamine については、次のような反応を経て、生体内で diazoalkane を生じ、このものが細胞の DNA の guanine moiety の 7 位にアルキル化を行なうことが発癌機作につらなると考えられている。



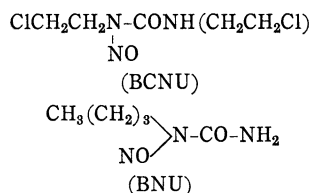
すなわち、このような nitroso 化合物は 1 種のアルキル化剤である。最近 1-methyl-3-nitro-1-nitrosoguanidine (NG) が同じく強力な発癌剤であると同時に、経口投与でラットに胃癌を発生することが SUGIMURA によつて見出され注目された。



この物質は上述の diazoalkane を生ずるのみでなく nucleophilic center に対して、 $-\text{C}(\text{NH})=\text{NH}(\text{NO}_2)$ を導入する反応がみられる。例えば Benzylamine と反応させると速やかに次のような反応が起り、この反応も 1 種のアルキル化反応と考えられる¹⁾。



したがつて、この NG を L 1210 マウス白血病を移植したマウスに与えると弱い制癌効果を示すことがわかつた。このような知見から多数の nitrosoamine 系化合物が合成され、制癌効果の検討が行なわれた結果、1-methyl-1-nitrosoourea (MNU) がかなり強い制癌効果を示した。この構造修飾の結果、1,3-Bis(2-chloroethyl)-1-nitrosoourea (BCNU)²⁾, *n*-Butylnitrosoourea (BNU) などの化合物が得られている。前者は強い制癌効果を示し、後者は強力な発癌物質であるが制癌効果は殆んど微弱である。

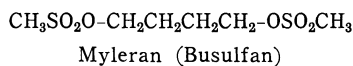


Formate-¹⁴C の DNA, RNA への incorporation は、BCNU で阻害されるが、DNA への影響がはるかに多い。すなわち purine の de novo 合成の阻害で、その他の作用機作は nitrogen mustard と同様で、本質的にアルキル化剤の 1 種と考えられる。しかし作用機作について不詳の点も多い。実験腫瘍に対する効果は著明であるが、動物に対する毒性もかなり強い。Bone marrow depression, ptosis, ataxia, body weight loss, sprawling of the limbs などが記録されている。

臨床的に急性骨髄性白血病に有効であるという報告がある。殊に blood-brain barrier を通過する性質があるので meningeal leukemia にも効果を示す。小児癌、例えば neuroblastoma, EWING's sarcoma に有効例があり、その他一般に solid cancer にも弱いながら効果を示すといわれ、その方面の検討も続けられている。最近 FALKSON ら³⁾は BCNU と Cytosine arabinoside の同時併用により solid cancer の治療を試み効果をみとめている。臨床的副作用もかなり強いように見えるが、solid cancer への希望がこの物質への関心の 1 つであろう。

2) スルホン酸エステル誘導体

Myleran は慢性骨髄性白血病の治療剤として今日も使われているが、実験腫瘍に対しては、Walker 256 を除いて余り効果を示さない特異な物質である。



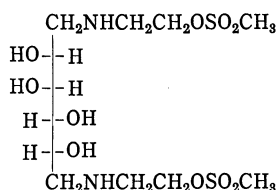
この物質は2個のアルキル化反応基をもつ、いわゆる bifunctional alkylating agent であるが、分子中にNを含まないため、nitrogen mustard に比して、中性で水に難溶、アルキル化反応速度は著しく遅い。Nitrogen mustard のアルキル化反応基である 2-chloroethyl 基は、 β 位のNの孤電子対からの影響を受け、反応速度が著しく高まっている。Myleran の化学構造を修飾して、制癌効果を改善する試みとして、N-含有のビススルホン酸エステル合成の試みがあるのは、Nの導入によってアルキル化反応速度を増加することも1つの意図である。



反応速度遅い

反応速度大

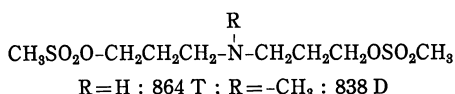
1961年 HORVÁTH⁴⁾, VARGHA らは、スルホン酸エステルの β 位にNを導入した糖誘導体 Mesyldegranol を合成した。



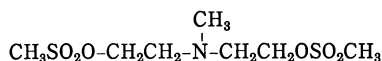
1, 6-Bis- β -methansulfonyloxy-ethylamino-1, 6-di-deoxy-D-mannitol (Mesyldegranol)

この化合物の制癌性については E. CSÁNYI ら⁵⁾によって報告されている。

同様な意味で SAKURAI ら⁶⁾は 1964 年次のような化合物を合成し、この物質は Myleran と異なり、各種の実験腫瘍に強い効果を示すことを明らかにした。



これらの化合物では、Nはアルキル化原子団の r 位にある。Nの孤電子対の影響は β 位からは強く作用するが、遠のくにしたがつて弱くなる。たとえば次のような B-N 化合物では、スルホン酸エステル基の反応速度は余りに過大であつて制癌効果がみとめられない。

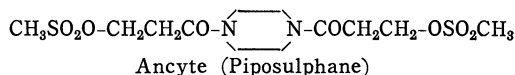
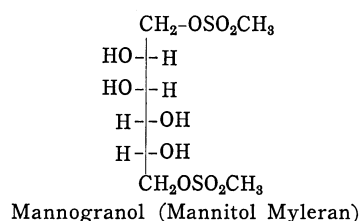


Mesyldegranol では、Nは β 位にあり、したがって上述の 838 D, 864 T に比して反応速度大で、マウスに対する毒性 (LD_{50}) も、Mesyldegranol で 80 mg/kg i.v., 864 T で 240 mg/kg, 約3倍の値を示す。どの程度の反応速度を示す物質が、果して最も優れているかは、これらの物質の臨床試験の結果に待たねばならない。要するに N-含有の Myleran 誘導体は、それによって水溶性を高めることと、アルキル化反応を適当に制御する点に

ある。

Mesyldegranol の場合には、その他に mannitol moiety に存在する4個の-OH基の親水性によつて水溶性が増大する。しかもその configuration は制癌効果に大きな影響を与えており、L-mannitol あるいはその他の糖構造の場合には制癌効果は著しく低下する。アルキル化剤の carrier 部分の構造が、このように制癌効果に大きな影響を与える例は、amino acid を carrier とする merphalan の例もあつて興味深い。

Myleran 誘導体としてはNを含有しない物質として mannogranol⁷⁾がある。また N-含有物質としては Ancyte⁸⁾がある。

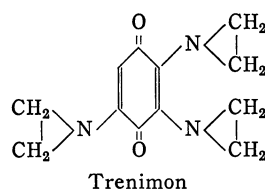
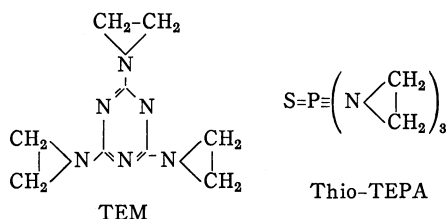


Ancyte の場合のNは酸アミド型であつて、Nの孤電子対は >C=O との共鳴の中に吸収され、塩基性も示さず、またスルホン酸エステル基の反応性を著しく促進することはない。

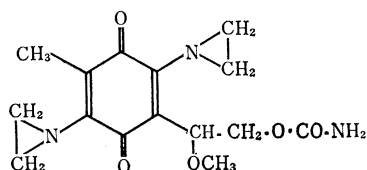
これらのスルホン酸エステル誘導体は、いずれも、本質的な作用機作においてアルキル化剤である。しかし TIMMIS らは、mannogranol が phosphoglucomutase の阻害を行なうのは、それが fructose-1, 6-diphosphate と等価構造を持つからであらうと述べている。

3) エチレンイミン系化合物

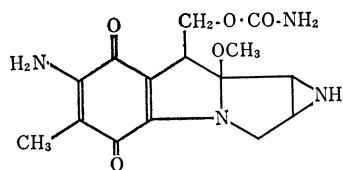
Ethyleneimino 基をアルキル化反応基とする物質の1群で、1950年に tetra ethylenmelamine (TEM) の制癌効果が見出されて以来、多数の化合物が検討された。



Thio-TEPA, Trenimon は現在でも臨床的に用いられる。この領域の化合物では、最近吾国で ARAKAWA⁹⁾らによつて新しい制癌剤が報告された。Carbazilquinone と呼ばれるこの物質は、分子中に benzoquinone, 2個の ethylenimino 基, および urethane 構造をもち, Mitomycin C とある類似性を意識して合成されたといわれている。



Carbazilquinone



Mitomycin C

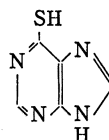
マウス白血病 L 1210 には極めて優れた効果を示し、臨床的にも抗白血病剤として有効であるといわれているが、その他の solid cancer に対して Mitomycin C 類似の作用が見られるようなことがあれば、Structure-activity relationship というような立場から極めて興味深い。

上述した3種のアルキル化剤は、いずれもその作用機作において本質的に同じ点もある。しかしアルキル化反応の条件は、3者互いに異なっている面も多い。例えば nitrogen mustard 系化合物のアルキル化反応は SN 1 型であるが、スルホン酸エステル系のそれは多く SN 2 型反応を行なう。また nitrogen mustard 系物質の反応は OH⁻ の存在で促進されるが、ethylenimine 系物質では、逆に H⁺ の存在で促進される。このような相異がそれぞれの臨床的所見の中で、どのような相異を示すのか解析が可能であれば興味深いことであろう。

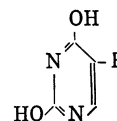
(III) 代謝拮抗剤

代謝拮抗に基づく制癌剤開発の成功は 1953 年, BURCHENAL らによつて 6-mercaptopurine (6-MP) が、骨髄性白血病に有効であるとする発表によつて基礎づけられた。6-MP は今日でも臨床的価値を失なっていない。その後 pyrimidin 系の代謝拮抗剤として、6-Azauracil, 5-Fluorouracil が見出され、殊に後者は今日広く臨床上使用されている。

元素 H の VAN DER WAALS 半径が 1.2 Å であり、



6-MP

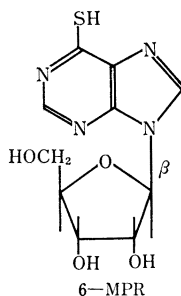


5-FU

F のそれは 1.35 Å であるところから、5-FU は uracil とほとんど完全に近い isosterism を示して、したがって 5-FU は RNA の uracil の位置に frandulent incorporation を行なうと共に、thymidylate synthetase の表面で uracil と拮抗し、thymidine の生合成を阻害する。後者の効果は特にその制癌効果と関連すると考えられている。

これらの antipurine または antipyrimidine は、生体内で先ず nucleoside または nucleotide にまで生合成を受けてから、代謝拮抗の場にはいるものと考えられている。したがって予め、nucleoside にまで合成を行なつて投与するほうがよいという考え方があつて、最近制癌剤を対象とする人工的 nucleoside の研究が進展した。

上述した 6-MP の nucleoside の研究は早くから進められ、9-β-D-ribofuranosyl-6-mercaptopurine (6-MPR) は、原 purine そのものに比較して、少くとも実験腫瘍に対する効果は優れていることがわかつた。この場合糖の結合配位が α 型であると、すなわち 9-α-D-ribofuranosyl-6-mercaptopurine では全く効果なく、また 9-β-L-ribofuranosyl-6-mercaptopurine でも無効であつた。但し 6-MP の β-deoxyriboside は有効である。



6-MPR

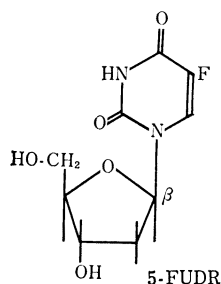
しかし、このような antipurine は一般的に β-riboside とすれば、すべて効果が増強されるというわけではない。たとえば MONTGOMERY¹⁰⁾ らによると、次表のような結果がみられる。

化 合 物	対 癌 活 性	
	MTD/MED	Ad. Ca. 755
6-MP	30	
6-MPR	200	
6-CH ₃ MP*	80	
6-CH ₃ MPR**	1	
Thioguanine	8	
Thioguanosine	10	

* 6-CH₃MP : 6-methylmercaptopurine

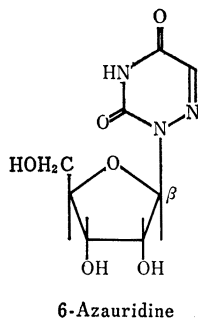
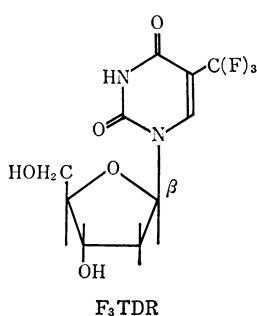
** 6-CH₃MPR : 6-methylmercaptopurine-9-β-D-ribofuranoside

6-CH₃MP の場合は、riboside となるとかえつて AdCa



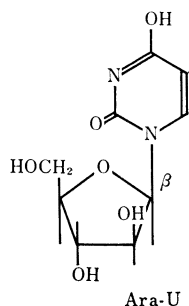
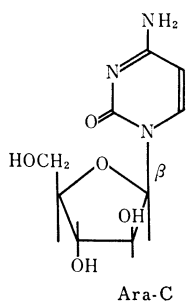
5-FUDR) は最も優れた効果を示す。この場合にも、2'-deoxy-5-fluoro- α -D-ribofuranoside では効果がない。

関連した化合物である 2'-deoxy-5-trifluoro-methyluridine (F_3 TDR) は、実験腫瘍に対して 5-FUDR より強い制癌効果を示し、臨床試験が開始されている。



これらの nucleoside を構成する糖の水酸基に、アセチル基を導入した物質も試みられている。たとえば 6-Azaauridine は、6-Azaauracil に比して抗腫瘍効果も強く、中枢性の副作用は軽減されている。しかしこのものをアセチル化した 2',3',5'-triacetyl-6-azaauridine は、さらに副作用が少ないといわれる。おそらく triacetate の状態では、腫瘍細胞内に到達せず、生体内で徐々に脱アセチル化を受ける、いわば 1 種の retard preparation として作用するのではないと思われる。

上述の人工的 nucleoside は、いずれもそれ自身抗腫瘍性を示す Purine または Pyrimidine に、天然の nucleoside の構成因子である ribose または 2'-deoxy-



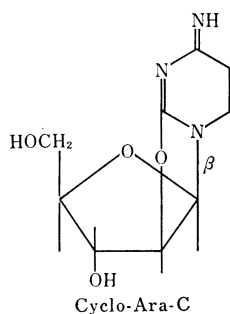
755 に対する制癌効果は低下している。

6-MPR の臨床効果については、PIERCE¹¹⁾, WHIFFINGTON¹²⁾ らによつて報告されている。

Antipyrimidine の代表的物質 5-FU についても、nucleoside 化が行なわれ、その中で 2'-deoxy-5-fluorouridine (5-

ribose を結合したものである。しかしこれとは逆に天然の塩基と、ribose 以外の糖を結合した riboside の中でも、抗腫瘍性を示す物質が見出される。Cytosine-1- β -D-arabinofuranoside (Ara-C) がその代表的なものである。これに反して uracil-1- β -D-arabinofuranoside (Ara-U) には抗腫瘍効果がない。

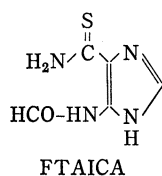
したがつて Ara-C は生体内で deaminase の作用を受けると、Ara-U となり無効化する。最近人工的な Cyclonucleoside (cyclo-Ara-C) が合成された。このものは Ara-C より強い抗腫瘍性を示すことがあるが、おそらく deaminase の作用を受けにくい点に起因すると



思われる。いつばう、Ara-C のアセチル化も試みられた。2',3',5'-tri-acetyl-Ara-C は経口投与によつてよく効果を示す。さらに N-acetyl-2',3',5'-tri-acetyl-ara-C も著明な効果を示すという報告がある。

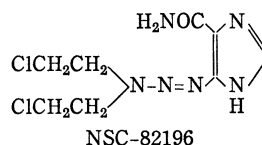
Nucleoside の 5' に磷酸基を導入した nucleotide の抗腫瘍効果も検討されている。しかしこの磷酸化によつては、必ずしも常に効果の増強がみられるとは限らない。しかし Ara-C-5'-phosphate は、Ara-C に比して効果の増強がみられるという報告がある。抗腫瘍性 nucleoside については、GOLDIN¹³⁾ らの綜説がある。

その他制癌性代謝拮抗物質として、imidazole 誘導体 が知られている。最近 KURETANI¹⁴⁾ らは、5--formyl-amido-4-imidazolethiocarboxamide (FTAICA) とその



1- β -D-ribofuranoside の抗腫瘍性について報告している。この物質は purine の de novo 合成の最終段階における拮抗体と考えられるが、同時に生体内で容易に 6-MP に閉環することが予想される。

また別の imidazole 誘導体としては、5-[3,3-bis-(2-chloroethyl)-1-triazeno] imidazole-4-carboxamide (NSC-82196) がある。



この物質については、CARTER¹⁵⁾ らが綜説を行なっている。代謝拮抗物質といつても、分子内に 2 個の 2-chloroethyl 基をもち、むしろアルキル化剤としての作

これらの物質の詳細は BENNETT²⁰⁾, VENDITTI²¹⁾ らによつて総説されている。

しかしこの化合物の抗癌効果が、果して膜の機能変調による transportation の変化というような事実に原因するかどうかは不明である。Isotope-labeled の NSC-38280 を用いた L 1210 または Ca 755 細胞内分布の検討では、細胞内に取り入れられた ¹⁴C の 70~90% が核分画に見出され、高い核親和性を示すという報告もある。しかし細胞質内分布の殆んどは mitochondrial fraction にあり、これらの fraction はいずれも膜物質を含んでいる可能性もある。

細胞膜干渉物質に対する期待は、膜の transportation の変化に伴つて、他の抗癌剤の transportation を同時に増加させるというようなことも考えられる。GOLDIN²²⁾ らによると、L 1210 マウス白血病に対する cyclophosphamide または methotrexate の効果は、NSC-38280 の併用によつて明らかに増強されるということである。またアルキル化剤に耐性を獲得した実験腫瘍細胞では、膜のその薬剤に対する transportation の低下が、1つの原因として認められているが、cyclophosphamide 耐性の L 1210 細胞に対する NSC-38280 の作用は sensitive subline と変るところがない。

しかしこの系統の物質は臨床的に急性および遅延性毒性がかなりの程度にみとめられる。たとえば venous thrombosis, ophthalmoplegia, 電解質の renal tubular resorption の障害などが遅延性に現れることがある。臨床的には今日のところ成功した物質でないが、抗癌作用を示す新しい作用物質の1方向として興味深い。

2) その他の物質

近年2重鎖構造をもつ人工的 polynucleotide の抗癌性が検討されつつある。1968年に PARK, BARON²³⁾ らが、Poly-inosinic; poly-cytidylic acid (Poly-IC) が、*in vitro* でも *in vivo* でも、Virus の replication を阻止することを報告し、この作用が宿主細胞の interferon 産生を刺激するためであることを明らかにした。つづいて 1969年には LEVY²⁴⁾ らによつて Poly-IC が実験腫瘍の増殖を抑制するという知見が報告された。この事実は、その後高分子物質による抗癌物質への approach として注目を集めているが、現在のところでは、毒性も大きく、実用的な意味で有望な線にまで到達しているとはいえない。また、その作用機作が、interferon と関連しているという証明も乏しい。ただ今日では、大分子の nucleotide が、そのまま哺乳動物細胞に取り入れられるという事実は明らかになつていて、LEDoux²⁵⁾ らはマウスの胸腺から分離した DNA を、L 1210 担癌マウスに与えると、腫瘍の増殖を抑制するという事実を報告してい

る。最近になつて KAJIWARA らは、Poly-IC に比較して、Poly-IG; C のほうが interferon inducing effect が強いということを認めている。このような人工的な double-stranded nucleotide は、いろいろの base の combination と同時に、重合度の違つたものが得られるので、まだ将来の可能性に関して、多くの試みが続けられている。

細胞の表面膜と干渉して、細胞の凝集を起したり、物質の transportation に影響を与えたりするために、細胞の増殖を抑制するのではないかと考えられる物質に phytohemagglutinin (PHA) がある。UKITA, TOMITA²⁶⁾ らは多数の植物から各種の PHA を分離し、それらが各種の実験腫瘍細胞へ特異的な凝集を起すことを報告した。たとえば *Phaseolus vulgaris* (インゲン豆) から得られた、PHA は強く YOSHIDA sarcoma 細胞の凝集を起すが、*Phaseolus limensis* (ライマ豆) の PHA は全くその作用を欠いている。この細胞凝集性と細胞毒性は大体平行している。UKITA らは、このような作用が細胞表面膜物質の糖末端構造と、それぞれの PHA の構造との特異的な相関によつて起る現象であることを明らかにしている。最近問題となつた SACHS の Concavalin A の研究も同様の範疇に属する問題である。

1969年台湾の JUNG-YAW LIN (林榮耀) らは *Arbus precatorius* (トウゴマ) および *Ricinus communis* から、それぞれ phytotoxin として abrin²⁷⁾ および ricin²⁸⁾ を分離し、EHRlich carcinoma に抗癌性を示すことを報告した。この両物質共におそらく PHA であろうと考えられる。

1970年印度の BRAGANCA らは cobra 毒から分画した分子量 10,500 の蛋白分画に、吉田肉腫に強い抗癌効果を示すものを見出している。この物質は negative charge をもつ物質、たとえば phosphatidyl ethanolamine の添加によつて失活するので、細胞表面膜との電氣的干渉がその効果と関連するものと想像される。

人工的 polyanionic, あるいは polycationic の物質の抗癌効果についても、最近いろいろの知見が報告されている。たとえば polycarboxylic divinyl ether-ethylene-maleic-anhydride-copolymer, diethylamino-ethyl-dextran (DEAE-dextran), dextran sulfate, あるいは polyarginine または polylysine などを用いた実験がある。

細胞表面膜の機能については最近多くの研究が進められている。癌細胞増殖の抑制という立場からは、細胞膜を通ずる transportation の問題、Adenylcyclase を介する細胞調節機能など興味深い問題がある。また癌細胞の転移生成と表面膜の機能との関係は、特に化学療法に

における重要な焦点である。細胞表面との干渉物質の研究は、あるいは新しい癌制圧のための薬剤を生む可能性が期待される。
(1971.6.7)

References

- 1) 石館守三：癌の基礎的研究班シンポジウム記録，日本臨床（1970），6（増刊），p.22.
- 2) S.K. CARTER, *et al.* : Cancer Chemoth. Rep. (Program Information), Vol.1, No.1, Part 3. (1968), p.115.
- 3) G. FALKSON, *et al.* : Cancer Chemoth. Rep. 54 : 347 (1970)
- 4) T. HORVÁTH, *et al.* : Ungarische Krebstagung, Budapest, (1961), p.141.
- 5) E. CSÁNYI, *et al.* : Int. Congress für Chemotherapie. Thieme Verlag. (1964), Stuttgart, p.404.
- 6) Y. SAKURAI, *et al.* : Gann 58 : 199 (1967) ; 56 : 575 (1965) ; 56 : 589 (1965)
- 7) A. HADDOW, *et al.* : Nature 182 : 1164 (1958) ; L. VARGHA, *et al.* : Naturwissenschaft 46 : 84 (1959)
- 8) N. A. NELSON, *et al.* : Clinical Pharmacol. Ther. 8 : 385 (1967)
- 9) M. ARAKAWA, *et al.* : Gann 61 : 485 (1970)
- 10) J. A. MONTGOMERY, *et al.* : Cancer Res. 19 : 447 (1959)
- 11) M. PIERCE, *et al.* : Cancer Chemoth. Rep. 14 : 121 (1961)
- 12) R. M. WHITTINGTON, *et al.* : Cancer Chemoth. Rep. 34 : 47 (1964)
- 13) A. GOLDIN, *et al.* : Cancer Chemoth. Rep. Suppl. Part 2, Vol.1, No.1, p.1 (1968)
- 14) K. KURETANI, *et al.* : Cancer Chemoth. Rep. 53 : 165 (1969)
- 15) S. K. CARTER, *et al.* : Cancer Chemoth. Rep. (Program Information), Part 3, Vol.1, No.1, p.63 (1968)
- 16) J. K. LUCE, *et al.* : Cancer Chemoth. Rep. 54 : 119 (1970)
- 17) P. ZELLER, *et al.* : Experimentia, 19 : 129 (1963)
- 18) W. BOLLAG, *et al.* : Experimentia 19 : 130, 304 (1963)
- 19) K. OLSON, *et al.* : Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 8 : 52 (1967)
- 20) L. L. BENNETT, Jr. : Progress in Experimental Cancer Res. Vol. 7 (S. Kager, Basel), 1965, p.259.
- 21) J. M. VENDITTI, *et al.* : Cancer Res. 23 : 593 (1963)
- 22) A. GOLDIN, *et al.* : Advances in Chemotherapy (Acad. Press, N. Y.), 1964, p.397.
- 23) J. H. PARK, S. BARON : Science 162 : 811 (1968)
- 24) H. B. LEVY, *et al.* : Pro. Am. Assoc. Cancer Res. 10 : 49 (1969)
- 25) L. LEDOUX : Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol. 4 : 231 (1963)
- 26) T. UKITA, *et al.* : Int. J. Cancer 6 : 283 (1970)
- 27) YUNG-YAW LIN, *et al.* : J. Formosan Med. Assoc. 68 : 518, 522 (1969)
- 28) YUNG-YAW LIN, *et al.* : J. Formosan Med. Assoc. 69 : 53 (1970)

悪性リンパ腫の化学療法

木村禧代二・坂井保信

国立がんセンター病院

1. はじめに

白血病の治療が化学療法にゆだねられていると同様に悪性リンパ腫の治療は現在まで、主として放射線療法にゆだねられて来た。その理由は主として放射線療法が本症の限局型に適用され、優れた効果をあげて来たのに対し、化学療法は放射線療法の適応をはずされた全身型に適用され、その効果が放射線療法の効果に比し、極めて劣つたからである。しかし、近年 Vinca alkaloid [Vincristine (VCR), Vinblastine (VLB)], Bleomycin (BLM) が本症に応用されるに及び、寛解率、寛解期間、生存期間の面からも、本症に対する化学療法の効果を論ずることが漸く可能となつた。以下、我々の成績を中心に悪性リンパ腫の化学療法の効果について論じたい。

2. 寛解率

現在までに国立がんセンターにおいて162例の悪性リンパ腫に対し475回の化学療法が行なわれ、その効果が検討され、その効果は新しく作製された寛解規準により論ぜられた。ここに取り上げられた「寛解規準」は腫瘍の縮少率50%以上に加えて全身状態の好転を充分考慮した上で作られたもので、これにより従来の腫瘍効果を中心に論ぜられた化学療法の効果は更に、厳密に且つ、程度の高い位置より論じられることになつた。この規準による各種薬剤別寛解率はリンパ性細網肉腫(RCSA)ではVCR 36.4%, VEMP (VCR, Endoxan, 6-MP, Prednisolone 併用) 63.8%, V*EMP (VLB, Endoxan, 6-MP, Prednisolone 併用) 22.2%, BLM 31.8%, BEMP (BLM, Endoxan, 6-MP, Prednisolone 併用) 53.3%, Vinca alkaloid, BLM を含まない抗癌剤の単独, 併用治療群(以下その他の治療群) 18.1%, リンパ肉腫(LS)ではVEMP 52.2%, V*EMP 5/7%, BEMP 2/4%, その他の治療群 30.3%, ホジキン病(HD)ではVCR 71.5%, VEMP 75%, V*EMP 54.6%, BLM 73.3%, BEMP 6/7%, その他の治療群 14.8%である。すなわちRCSAではVinca alkaloid, あるいはBLMの単独, 併用療法による寛解率はその他の治療群のそれに比し高く、更に併用療法の効果は単独療法の効果に比

し高い。LSにおいても VEMP 療法により 50% 以上の寛解が得られる。HD では VCR, BLM を含む治療群の寛解率がその他の治療群のそれに比し高いことは RCSA の場合と同様であるが、VCR, BLM 単独群とそれぞれの併用群の間の寛解率には、殆んど差が認められない。

3. 寛解期間

寛解期間は RCSA では VCR 治療群 (単独, 併用) 100 日, VLB 治療法 (単独, 併用) 141 日, BLM 治療群 (単独, 併用) 51 日, その他の治療群 34 日, LS では VCR 治療群 91 日, VLB 治療群 89 日, BLM 治療群 20 日, その他の治療群 20 日, ホジキン病では VCR 治療群 112 日, VLB 治療群 100 日, BLM 治療群 233 日, その他の治療群 91 日である。すなわち RCSA では VCR, VLB の効果は BLM に優り, ホジキン病では BLM の効果は VCR, VLB に比し大である。この寛解期間を更に長くするために, 寛解導入療法に引続き, 寛解強化療法, 寛解維持療法, 再寛解導入療法を約 3 カ月の間隔で試みられた。すなわち VCR, あるいは VEMP による寛解導入例には BEMP, V*EMP による寛解強化, 再寛解導入療法を, また BLM, BEMP による寛解導入例には VEMP, V*EMP による寛解強化, 再寛解導入療法を試みた。その結果このような治療を試みられた症例の寛解期間は RCSA では 412 日, LS では 324 日, HD では 413 日に延長された。

4. 生存期間

寛解率の向上と寛解期間の延長が生存期間の延長に如何に影響したかを, 症例を完全寛解例 (CR), 不完全寛解例 (PR), 無効例 (NR) に分け検討した。50% 生存期間は RCSA (全身型) では, CR 例 27.5 月, PR 例 12.0 月, NR 例 7.6 月, LS (全身型) では寛解例 (症例数が少いため CR+PR 例) 18.0 月, NR 例 3.5 月, HD (全身型) では CR 60 月, NR 10 月である。

5. 総括ならびにむすび

我々が数年前, すなわち Vinca alkaloid, BLM 出現前に全国調査により検討した悪性リンパ腫の 50% 生存期間は RCSA (全身型) 6.9 月, LS (全身型) 6.0 月, HD (全身型) 10.1 月である。この結果に比すれば, 今回我々が示すことのできた成績には寛解率, 寛解期間, 生存率いずれを取り上げてても極めて長足の進歩が認められるといつてもよいであろう。しかも我々の成績では Vinca alkaloid と BLM との間には交叉耐性は認められないので, Vinca alkaloid 無効例には BLM を含む多剤併用療法を, また BLM 無効例には Vinca alkaloid を含む多剤併用療法を, 第 2 次導入療法として試みることができる。このような治療法により RCSA には 80% 以上

の, HD には 90% 以上の寛解率を得ることが可能である。更に目下試みている新しい抗癌剤 Adriamycin は Vinca alkaloid, BLM 耐性例にも有効であり, Natulan はまたホジキン病に極めて有効である。これらの薬物の臨床応用により悪性リンパ腫患者は, 更によりよい状態の中で, より長く生存できる可能性があるといえる。しかし, 本症の治療に関してはまだまだ道が遠いといわねばならない。我々は目下の小成に安んじることなく, 悪性リンパ腫に対する化学療法の効果を踏台に, 心を新たに今後, 癌の化学療法に取り組まねばならない。

本講演の機会を与えられた会長上田 泰教授, 司会の労をとられた石山俊次教授に, 協同研究者を代表し謝意を表す。

本研究は厚生省がん助成金によつた。

主要文献

- 1) 木村: 日本に於ける網内系腫瘍—臨床的立場から—。日本網内系学会誌 3: 1, 昭 38.
- 2) 坂井: リンパ性細網肉腫の生存期間とそれに関する要因について。日本網内系学会誌 7: 239, 昭 42
- 3) 坂井: 悪性リンパ腫の長期生存。日本癌治療学会誌 3: 44, 昭 43
- 4) 木村, 坂井等: 悪性リンパ腫の化学療法。最新医学 24: 816, 昭 44
- 5) 坂井, 近田: 悪性リンパ腫の化学療法。臨床血液 10: 387, 昭 44
- 6) 木村, 坂井等: 悪性リンパ腫の化学療法, —Bleomycin の効果を中心に—。日本臨床 27: 1593, 昭 44
- 7) 木村: 悪性リンパ腫。日本臨床, 28 巻, 春季増刊号 (治療医学 1970 年), 372 頁, 昭 45

手術と制癌剤の併用について

中 里 博 昭

愛知県がんセンター外科第 3 部長

癌の治療において手術療法の効果には限界があり, その補助療法として Adjuvant Chemotherapy が今まで欧米をはじめ日本でも諸家により, 種々な方法で実施されて来た。しかし, その効果については未だ一致した結果が得られていない。この不一致の原因は何か。それは優秀な制癌剤のないことも 1 因と考えられる。すなわち, 現在私共が入手しうる制癌剤は癌細胞を選択的に障害出来ないため, 制癌作用による有意差が少なく, その効果の有無の判定がきわめて困難であるからである。例えば, 胃の進行癌で非治療手術例では, その効果の程度を延命状況から判定しようとしても, 癌の進行程度・転移状況・宿主の状態・副作用など関係因子が多くなり, 薬剤効果の有意差がそれら因子の影響により隠されてしまい, その効果の判定は非常に不確実となる。

そこで、この有意差の少ない薬剤効果を確実にするには、効果率に影響する関係因子をなるべく整理する必要がある。幸い、胃癌においては胃癌研究会規約にしたがって、これまでに治療手術例の手術効果の分析が充分行なわれているので、この治療手術例を研究対象とすれば、患者は制癌剤の投与を行なう出発点での癌細胞が肉眼的に除去されたという同じ条件下にあり、したがって制癌剤の効果を判定する場合に比較的確実に評価されうると考えた。もちろん、治療手術例のみに限定して考慮しても、効果判定に当ってはそれだけで充分とはいえない。それは1つの投与法の効果を判定するにも、多数の症例数と少なくとも3年以上の追跡が必要で、更に対照群との比較において背景因子の均一性を充分考慮した推計学的処理が要求されるのである。それ故、同時期に種類の投与法について制癌剤の効果を検討することは、方法論的に不可能なことである。このように考えて来ると制癌剤と手術との併用療法において正確なる解答を出すことは甚だ困難であるが、私共は出来る限り判定条件を考慮して、1965年以降 今永博士を班長とする全国22施設よりなる厚生省の手術と制癌剤との併用療法班の1員として、今日まで3つの投与方法につき胃癌を代表疾患として検討を加えて来た。症例はすべて治療手術例に限定し、薬剤は日本で開発され、胃癌に対して有効性の高い Mitomycin C (MMC) を用いた。第1の投与方法は MMC を 0.08 mg/kg/day, 週2回, 総量 40 mg/50kg を静脈内に投与する間歇静脈内投与法(厚生省第1次方式)で、第2は MMC 0.4 mg/kg を術日に、翌日 0.2 mg/kg, 総量 30 mg/50kg を静脈内に投与する短期大量静脈内投与法(厚生省第2次方式)である。第3は術中閉腹直前に MMC 20 mg を総肝動脈および脾動脈内に、6 mg を腹腔内に投与し、その後 Cyclophosphamide (CPA) の 100 mg/day, 40 日間の経口投与を1クールとする delayed adjuvant chemotherapy を 15 週毎に3年間で 10 回投与する長期間歇投与法(厚生省第3次方式)である。

これらの背景因子分析を含めた統計結果より、薬剤と手術との併用効果は、第1次方式において、特に Stage II に対して顕著な有意差を認めたが、私共が期待した第2次方式ではその効果を認め得ず、また第3次方式では、術後経過年数が浅く効果の有無は論じ得ないが、初回の肝・脾動脈内投与における副作用の点で問題があり、不適当な方法であろうと考えられた。

以上の検討結果から、MMC の第1次方式が投与方法・効果・副作用などの点からみて、推奨しうる1方法であろうと思われる。また本法はこれを基礎にして今後種々工夫することにより、更に効果的な方法に発展させ

うる可能性も考えられ、目下第4次方式として MFC のごとき制癌剤の3者併用の導入、更に長期的間歇投与法の実施も検討中である。

シンポジウム 2

抗癌剤の体液内濃度測定の問題点

——とくに血中濃度について——

(司会) 清水喜八郎

抗癌剤の体液内濃度測定における問題点

紺野昌俊

帝京大学医学部小児科

抗癌剤の体液内濃度測定法の問題点について、ここでは臨床家として、常日頃考えている疑問点をとりあげたいと考える。

現在行なわれている方法には、化学的定量法と生物学的定量法とがあり、主として生物学的定量法が行なわれている。それには重層法、カップ法またはディスク法が主として行なわれ、その他に最近微量定量法、TLC による分離定量法等も検討されて来ている。

さて、体液内濃度測定の意義についてであるが、動物で測定することは、薬学の上からいっても、臨床試験への橋渡しの上からいっても極めて重要であることは間違いないことであるが、ヒトそれも健康人について測定することは、どのような意味を持つていのであろうか。動物とヒトでは、その代謝過程は必ずしも合致しないと考えられ、ヒトで測定することも必要なことではあるが、それならば全国の代表的な施設で何人かのヒトについて測定すればよいのであつて、新薬が出る度にどの施設でも、判を押したように何人もの健康人を測定する意味はないようにも考えられる。また、これらの代謝過程がヒトの臓器の機能検査に応用出来るということであれば、健康人で測定することも必要であるが、いつばう健康人での測定成績は、どの程度臨床と結びつき得るのであろうか。もし、濃度測定を臨床と結びつけるためには、本来は患者で測定しなければならないことかも知れない。しかし、患者といつても、脱水があつたり、浮腫があつたり、条件によつてかなり違う値をとると考えられるが、これらの検討が充分なされているとは、現在までのところ考えられない。

臨床効果との関連性を見るのには、血中濃度だけではなく、その薬剤が病巣内でどのくらいの濃度を保っているのかということを知らない限り、本当の臨床効果との関係は見出されないと考えられる。

そして、現在病巣内濃度を測定し得ないのは、第1に

bed side で手軽に測定し得る方法がないこと、第2に病巣内の液を採取することの困難さ、第3に微量でも測定出来る方法が発達していないこと等が考えられる。Bed side でわずかに利用されているのは、腎障害時における臓器毒性に対する予防等しかないというのが現状のようである。

病巣内濃度の測定が困難であるならば、せめて臓器内濃度だけでも測定することで満足しなければならないが、手術等、特殊の例を除いて動物で行なうしかなく、動物種による相違の他に実験的病巣の作り方の困難さもあり、何にもまして、画一した臓器内濃度の測定方法がないことが問題となる。

生体内の代謝産物を知ること、臓器における特異性、毒性、解毒機能を知る上に重要であり、これにより、各種臓器の果す役割の逆探知も決して不可能ではない。

臨床家にとって忘れてならないことは、化学療法剤が実際に臨床に使用されるのは、化学療法剤単味ではなく、種々の薬剤と併用されているという事実であり、代謝のされ方は単味の場合と同じなのかということは、薬害に対するチェックの仕方として、剤型による吸収排泄の相違と共に今後充分に検討されなければならない問題である。

最近、学会で問題となつている点を頻度の高い順に拾つて見ると、その第1は、広い意味での再現性の問題であり、第2には代謝産物に対する検定菌の感受性の相違を含めて、低濃度まで測定可能というような感度の問題である。第3には蛋白結合の問題である。蛋白と結合した部分をも含めて測つたほうが良いのかどうかということは、実際には病巣内ではどうなつているのかということが解決されない限り、きわめてむずかしい問題だと思われる。これらの3点については、他の演者によつて充分討論されると思う。

以下、合剤の測定法、微量定量法、臨床で手軽に出来る測定法、臓器内濃度測定法、代謝産物定量法等も問題になつている。

しかしながら、臨床家にとって、一番知りたいことは、病巣内の濃度である。これなくしては、真の意味での臨床経過との平行性も出なければ、蛋白結合の問題も解決せず、病巣の代謝機構もわからない。そのためには、微量で、しかも bed side で手軽に出来る方法の解決が不可欠のことなのである。それが不可能なら、せめて病巣と関係の深い臓器内濃度を測定すること、そのためには、ただ臓器内濃度を測定して見たというだけではなく、現在種々行なわれている臓器内濃度測定方法の意義を明らかにし、どの方法が生きた臓器の機能に1番近

いのかという臨床との関連を明確にすることが、1番の急務ではなからうかと思われる。

溶連菌を用いる重層法の 2, 3 の問題点

加藤 康道

北海道大学第二内科

溶連菌を検定菌とし、培地中血液の溶血を指標として抗生剤濃度を測定する重層法は、阻止帯の出現が明瞭で、感度も高く再現性もよいが、血液蛋白との結合性の高い薬剤を測定する場合などに培地中に含まれる血液蛋白がどのような影響をあたえるか充分明らかではない。これらの点を検討するため測定培地は Heart Infusion Agar 栄研 pH 7.2 を用い、菌量は 0.5% とし培地中血液はウシ・ヤギ・ウマ脱線維血 10% に加え重層培地を作製し実験をおこなつた。抗生剤は蛋白結合率の高いものとして Dicloxacillin (MDI-PC)、低いものとして Ampicillin (AB-PC) を用い、この外 Cephazolin (CEZ)、Nafcillin (NF-PC)、Spiramycin (SPM) および Novobiocin (NB) についても検討を加えた。

A: 一般的な要因の検討

1) 血液保存時間の阻止帯長に及ぼす影響をみると、AB-PC、MDI-PC とも採血後5日目のほうが1カ月後作製培地にくらべ阻止帯は長い。

2) 培地作製後測定までの時間が長いほどウマ血加培地ではいずれの薬剤も阻止帯は延長する。ウシ血加培地でも同様で、これは保存による培地中菌数の減少によると考える。

3) 重層する試料の量(高さ)の影響はウマ血加培地でみるといずれも 3 mm ではやや短縮するが、6 mm 以上では大差がない。蛋白結合率の大小とは無関係である。

4) 重層後拡散時間による影響をみると、ウマ血培地では AB-PC、MDI-PC とも時間とともに延長する。血清希釈試料では MDI-PC の場合 BSS 希釈にくらべ拡散時間の影響は小さい。

B: 培地中血液による要因の検討

1) 培地中血液量の影響をヤギ血 5%, 10% 加培地でみると、NB のほかは 10% のほうが阻止帯は長い。

2) 培地中血液の血球量と血清量を別々に変えた場合、まずウマ血清 6% 加培地で血球量を 2.5~20% に変えると、AB-PC、MDI-PC、NF-PC、CEZ いずれも 2.5% で短縮するが 5~10% で大差なく、これら薬剤の血球吸着率 MDI-PC > CEZ > NF-PC > AB-PC とは平行しない。

次にウマ血球 4% 加培地で血清量を 1.25~20% に変えると、結合率の大きい MDI-PC では蛋白量の増加と

ともに阻止帯は著明に短縮したが、AB-PC では変化なかった。

C: 血液の種族差による影響

1) 培地中血液の種族差をみると、いずれの抗生剤もヤギ血加培地で系統的に阻止帯が長く、ついでウマ、ウシの順である。これら血液蛋白に対する MDI-PC の蛋白結合率はヤギ>ウマ、ウシの順であり、結合率の大小では説明できない。

2) 培地中血液および標準系列希釈血清の種族差による影響をみた。ウシ血加培地でウシ、ウマおよびヒト血清および BSS 希釈標準系列を測定すると、AB-PC ではいずれも阻止帯長に大差はないが、MDI-PC では血清希釈系列は BSS 系列にくらべ系統的に短縮する。この場合ヒト血清が最短でウマ、ウシが中間であり、BSS が最長となる。この順序はヤギ血加培地およびウシ血加培地で測定した場合も同様であつた。この阻止帯長の順序は限外濾過法で求めた血清蛋白結合率の順序と一致する。このように同一の標準系列で換算する限り、培地中の血液種族差は測定値に大きい影響を与えないと考える。

3) 標準系列の相異による測定値の差

蛋白結合の小さい AB-PC を測定する場合、標準系列は何で作製しても測定値には大差がない。しかし MDI-PC では血清系列と BSS 系列の間に大きい差があり、血清系列の場合も種族によりかなり差がみられる。それ故ヒト血中の全量を測定する場合には厳密にはヒト血清系列を用いる必要がある。

培地中に血液を加えるように、培地中反応因子が増加する場合、その拡散の理論的解析が困難となるが実用的には上記のような諸条件を一定にすることにより再現性ある結果をうることができる。とくに培地中血液の種族差についても同一の標準系列を用いる限りその影響はすくないと考える。

〔追加〕 新井 蔵 吉 (昭大臨床病理)

化学療剤の生物学的重層定量法に用いる、検定菌の開発、測定方法の改善について、本学会において数回にわたり発表しているとおり、重層法では検定菌を条件の嫌気性培養の過程に測定する方法であり、測定に用いる基礎培地の組成と、培地に用いる寒天の純度などは重要な基礎的条件であろう。

QUASTIL 一派の研究を参考として好気的条件を好む細菌を検定菌とし、無蛋白培地、合成培地により基礎的実験を行なうと、培地組成中に水素供与体があれば、硝酸ナトリウム、フマル酸ナトリウムは水素受容体となり、嫌気的によく発育する相互関係を methylene blue 法により立証している。この理論をたくみに利用したのが川上氏の重層定量法であり、また重層する検液は検定

菌の嫌気的条件が成立するように重層すれば拡散に必要な検液の量はきわめて少量であることは、滅菌ガーゼ (0.5 cm×0.5 cm) に検液を吸収させて重層するガーゼ法としての改善策を発表しているとおりである。

さらに血中濃度の測定に血清を用いる方法と、全血を用いる方法が臨床効果との判定に一致するかは、今後検討すべき課題として提言したい。

〔追加〕 真下 啓 明 (北大第2内科)

血中濃度測定法は各演者のお話のように、バラツキがあるにせよ、standard が検体測定と同じ方法による限り相殺されるので問題はすくないであろう。

血中濃度をはかる意義はさらに臓器内濃度、あるいは炎症巣濃度との相関を将来明らかにし、ルールを求めることであろう。

〔追加〕 西 田 実 (藤沢薬品中央研)

抗生物質によつて、体液中での安定性が異なると思う。従がつて、サンプリングしてから重層するまでの放置条件を各抗生物質について検討していただきたい。とくに蛋白結合性の高い物質は血清中で放置すると、結合がはずれる可能性がある。

〔追加〕 大久保 滉 (関西医大第1内科)

血中濃度は抗生物質研究の当初から体内における抗生物質分布の資料として取り上げられている。これのみで体内分布を知ることではできないが、この測定は試料を採取しやすいことから、抗生物質の体内への吸収の目安としてなお大きな意義を持ちつづけると考えられる。

なお、血中濃度の測定法についてもつとも大切なことは“熟練”であり、いま1つは標準液を Serum にするか Buffer にするかということであり、標準に何を使つたかということを明記することが近時ようやく行なわれるようになったことは本学会の大きな進歩である。

新薬シンポジウム 1

Sulfamethoxazole Trimethoprim 合剤

(司会) 藤 井 良 知

細菌学的検討

五 島 瑳 智 子

東邦大学医学部微生物学教室

SMX, TMP 併用における細菌学的検討を行なうに先立ち、まず問題となるのは感受性測定法である。従来からサルファ剤の *in vitro* MIC が、培地成分その他によつて著しく影響され、再現性に乏しいことはくり返し問題とされてきたが、SMX 単剤の MIC が一定の値を得ることができなければ、SMX, TMP の併用時の評価が