

高取吉太郎：癌化学療法 of 展望

Kichitarō Takatori : Recent Advances in Cancer-Chemotherapy

近世の知見によれば癌は二段階に分けて、即ち生体における癌細胞の発生と癌細胞の増殖との二段階に分けて考察せらるべきようである。種々の物質がこの両過程に影響を与えることが知られてきたし、現在も多数の新物質が検討されつつある。癌細胞の発生を防ぐ物質があればこれは癌の予防剤である。しかし発癌物質は多数発見されその数を増しつつあるが、職業癌を除いて真の原因となる物質がつかまれている故、原因的な予防を行う端緒がつかまれている。栄養学の領域である事はわかっても漠然としており、免疫的な手段も癌自然治癒の有無不明と相まって余り期待できない。この方面の現状は将来なお多くの知識の集積を要するという段階である。これに反して一たんできた癌細胞増殖を抑制する物質は普通癌の化学療法剤と呼ばれるが、現在までの二三の知見がほんのチョッピリではあるが、癌治療に明るい希望を与えている。これは細菌化学療法 of 最近20年における革命的な発展を背景としていること勿論であり、癌は virus とともにこの方面の研究者の関心を集めて将来の飛躍が期待される段階にあると言えよう。

悪性腫瘍は大別して白血病、肉腫、狭義の癌が区別され、白血病には骨髓性(白血球増加)、淋巴性(淋巴球増加)が区別され、狭義の癌は上皮細胞から発生、肉腫は非上皮性細胞発生 of 別がある。制癌剤 of 効果も各悪性腫瘍の種類により大差があり、現状では放射線も薬品も白血病、肉腫にある程度効果を示すが癌に対する成績は芳しくない。また悪性腫瘍も伝染病同様種の特異性厳存し、同種間でないと移植成功せぬ。制癌剤 screening に使用される動物癌も多数発見されたが同種動物でも悪性腫瘍の種類により制癌剤 of 効力に大差あり、かつ異種動物に同じ効果が期待できるか否か断言できない。従つて制癌剤発見には実験動物悪性腫瘍 of 一種あるいは数種に有効であつたものを臨床的に各種悪性腫瘍につき吟味するという煩雑な方法を必要とする。癌化学療法 of 現状を天然物系、合成品系に大別して略述する。

A. 天然物系統

(1) **Coley 毒素** 臨床方面 of 文献には丹毒あるいは他の重い伝染病に罹患したため悪性腫瘍 of 経過に良い影響があつたという報告が多数散見される。此 of 種のことが最も古く観察されたのは慶応2年(1866)であつた。¹⁾ W. B. Coley は此 of 事実注目して丹毒から得た強毒性連鎖状球菌死菌毒素を癌治療に試みたがその結果は余り良好でなかつた。他の人々の追試 of 結果もまちまちであるが細菌感染あるいは細菌代謝産物投与成績を総括すると、人腫瘍 of 完全かつ永久 of 退行を来すという報告は稀であるが、部分的かつ一時的退行 of 報告例はかなりある。²⁾ 旨く行つた場合は腫瘍は出血と壊死を示す。この作用機構は今日まだ全然不明である。昭和6年(1931) Gratia は細菌濾液がモルモット移植腫瘍に出血を起させることを示した。この種 of 動物実験を手がかりとして昭和18年(1943) Shear は好気性菌である靈菌(B. prodigiosus)培養濾液中 of 腫瘍出血成分を電気泳動、超遠心分割²⁾沈澱法などで精製し、有効成分は少量磷脂質および窒素を含む多糖類であることを明らかにした。本有効成分はトリプシンで不活性化されず、抗原性を有する。また非経口投与により数時間後に動物腫瘍 of 血流停止、浮腫、出血、壊死を起し症状は一時的に軽快する。臨床適用して腫瘍 of 縮小、出血や発熱、血圧降下、白血球増多などが

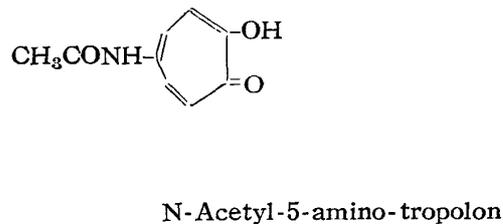
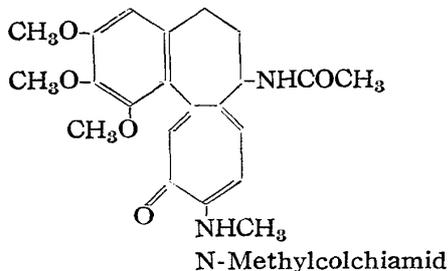
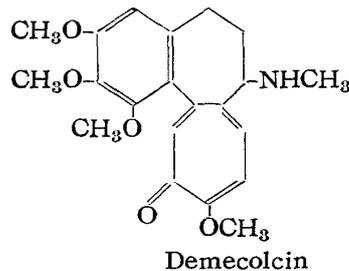
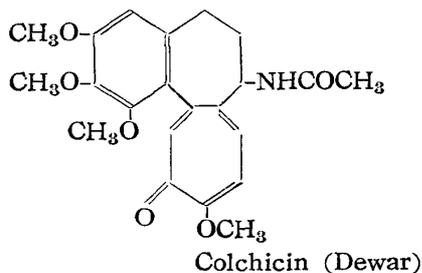
1) E. Busch : Berlin. klin. Wochschr. 3, 245 (1866); 5, 137 (1868).

2) M. J. Shear 等 of 綜説 J. Natl. Cancer Inst. 4, 461 (1944) 参照。

観察されたが、毒性の強大と免疫による作用低下のため満足な臨床結果は望めなかつた。靈菌以外の他種細菌濾液との併用は新しい腫瘍出血を起すが死亡率を高くする。Coley 毒素, Shear の多糖類は実用的な意味はないが、悪性腫瘍に対する抗生物質適用の先鞭をつけた点で興味がある。

(2) コルヒチン (Colchicin) 及びデメコルチン (Demecolcin)

コルヒチンはイヌサフラン (*Colchicum autumnale*) の種子中に含有されるアルカロイドで非常に低濃度で有糸核分裂を核分裂中期の状態にとどめおく作用を有する。分裂細胞はコルヒチンに敏感で試験管内では1億倍稀釈で有効である。有糸核分裂進行阻止をまぬがれた分裂細胞は染色体数の倍加が起るので適当濃度で適用して植物の品種改良に利用される(例えば種なし西瓜)。しかしコルヒチンは動物細胞でも有糸核分裂を阻止するから悪性腫瘍に対する効果が期待される。実験の結果は有糸核分裂をとどめ得るだけの量を投与した場合は腫瘍増殖に対し殆ど影響がなく、最小致死量に近い大量を投与した場合始めて或種の腫瘍に部分的かつ一時的の退行を起し、感受性の高い腫瘍には出血がおこる。細菌代謝産物同様コルヒチンは正常動物より腫瘍動物に強い毒性を示すが、充分大量投与して腫瘍に血管損傷を起さない限り腫瘍抑制作用はおこらない。またコルヒチンはX線同様軟かく非常に細胞に富んだ急速増殖型腫瘍に強く作用し、非常にゆつくり増殖する腫瘍には作用が弱い。コルヒチンは制癌剤として毒性殊に中枢神経系に毒性があり、また選択性がなく造血組織の如き他の不可欠な分裂細胞を損わずに腫瘍全細胞を死滅させ得るだけの量を作用できないというような欠点がある。それでコルヒチンおよびその類似化合物への期待は悲観的となつた。しかるに昭和20年(1945) Dewar³⁾がコルヒチンの構造を訂正して決定して以来七員環を有するコルヒチン類似化合物の合成と抗腫瘍性検定がひろく行われるに到つた。例えば独の H. Lettré⁴⁾(1950)はコルヒチンの4倍強力な N-Methylcolchiamid を、我が野副等⁵⁾(1951—1953)はトロポロン化合物に属し有効な N-Acetyl-5-aminotropolon その他を合成した。しかしこれ等は毒性に難点があつて実用化していない。一方昭和25年(1950)スイスの Reichstein⁶⁾により発見されたコルヒチンの副アルカロイド Demecolcin はコルヒチンと同程度の活性を保有し毒性は1/30であるため、欧州で非常に注目され白血病の新薬として慢性骨髄性白血病、急性白血病に使用されることとなつた。



3) M. J. S. Dewar : Nature. 155, 141 (1945).

4) H. Lettré : Z. Krebsforsch. 57, 1-13 (1950) ; Cancer Res. 12, 847 (1952).

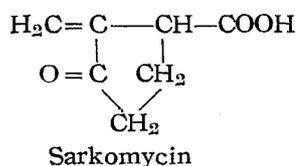
5) Proc. Japan Acad. 27, 31, 36, 250 (1950) ; Gann 42, 150 (1952) ; 44, 356 (1953) ; Cytologia 17, 14 (1952).

6) F. Šantavý, T. Reichstein : Helv. Chim. Acta 33, 1606 (1950).

Demecolcin は Deacetyl-methyl-colchicin の意、即ちコルヒチンの N-アセチル基が N-メチル基で置換した化合物である。慢性骨髄性白血病、急性白血病に有効、慢性淋巴性白血病、肉腫、癌には無効であった。

(3) 抗生物質 粗製ペニシリンがラツテ、マウスの肉腫に抗腫瘍性を示したが精製ペニシリンは抗腫瘍性を失つたという報告が刺戟となつて、昭和24年(1949)頃から抗生物質の抗腫瘍性研究が盛となつた。かくして前後して Sarkomycin, Carzinophilin, Actinomycin C, Azaserine, Puromycin 等の抗腫瘍性が明かとなり、現在なお熱心な探索がこの領域で引続いて行われている。

a) Sarkomycin 昭和28年(1953)梅沢等(予研)と山本等(伝研)の協同研究で抗腫瘍性が発見された。⁷⁾ Streptomyces erythrochromogenes 類似の一放線菌が産出する抗生物質である。本品はペニシリン同様一塩基酸で分子式 $C_7H_8O_3$ 、Bristol 研究所の研究陣は最近その構造式を次の如く決定した。⁸⁾ その構造式中に含まれる $H_2C=C-C(=O)-$ 基は重要な生理作用と関連する場合の多い SH-基の阻害剤として著名であり、その抗腫瘍性と深い関係があると考えられる。ヒノンも SH基阻害と同時に抗腫瘍性に注目されている化合物であるが、Sarkomycin もヒノンもこの SH-基阻害により細胞分裂毒として作用すると予想される。



Sarkomycin はマウス Ehrlich 癌その他の実験動物癌に有効、臨床的にも有効なことが認められ、現在「明治」「万有」の二会社から発売されている。厚生省許可の適応症として乳癌、子宮癌、卵巣癌、肺癌、甲状腺癌、胃癌、細網肉腫、ホジキン氏病などの緩解、殊にこれらの悪性腫瘍の転移、再発などによる手術不能例の緩解が一応あげられている。⁹⁾ 石山氏の各種悪性腫瘍144例の臨床成績では68例(47%)は無効、27例(19%)に腫瘍またはその陰影の消失を来し、49例(34%)に自覚症状好転を認めた。先の27例中腸癌2例、肝癌1例、絨毛上皮腫の肺転位1例、リンパ肉腫2例、細網肉腫2例合計8例では腫瘍の縮小、消失とともに全身状態も著しく改善され、治癒状態に復してから3—16ヶ月再発していないという。Sarkomycin は急性および慢性の毒性軽微で忍容性高く白血球にも変化を及ぼさない。力価の検定には黄色葡萄状球菌(209 P株)に対する発育阻止作用を利用し、更に Ehrlich 腹水癌に対する効果で check する。

b) Carzinophilin 昭和29年(1954)秦(北研)が Streptomyces sahachiroi なる一新放線菌の産出する抗生物質 Carzinophilin が抗腫瘍性を有する事を発見した。¹⁰⁾ 翌30年(1955)鎌田(協和醸酵)はこれを結晶化した。¹¹⁾ Carzinophilin は mp217—222°(分解)の白色針晶で、C 59.6%、H 5.3%、N 7.05%の分析値を示し分子量は900—1200と計算される。 $[\alpha]_D^{25} + 57.8^\circ$ (クロロホルム)で紫外線部に特有の吸収を示し、Xantho-protein 反応陽性で Ninhydrin 及びアンスロン試薬で黄色を呈する。置換基として $>C=O$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ を有しおそらく環状構造を有する。乾燥状態で熱に比較的安定、Na塩を静脈に適用する。吉田肉腫、Ehrlich

7) H. Umezawa et al.: J. Antibiotics (A) 6, 101 (1953), Antibiotics & Chemotherapy 4, 514 (1954).

8) I. R. Hooper et al.: Antibiotics & Chemotherapy 5, 585 (1955).

9) 石山俊次: Chemotherapy 3, 122 (1955); 日本医師会雑誌 33, 338 (1955).

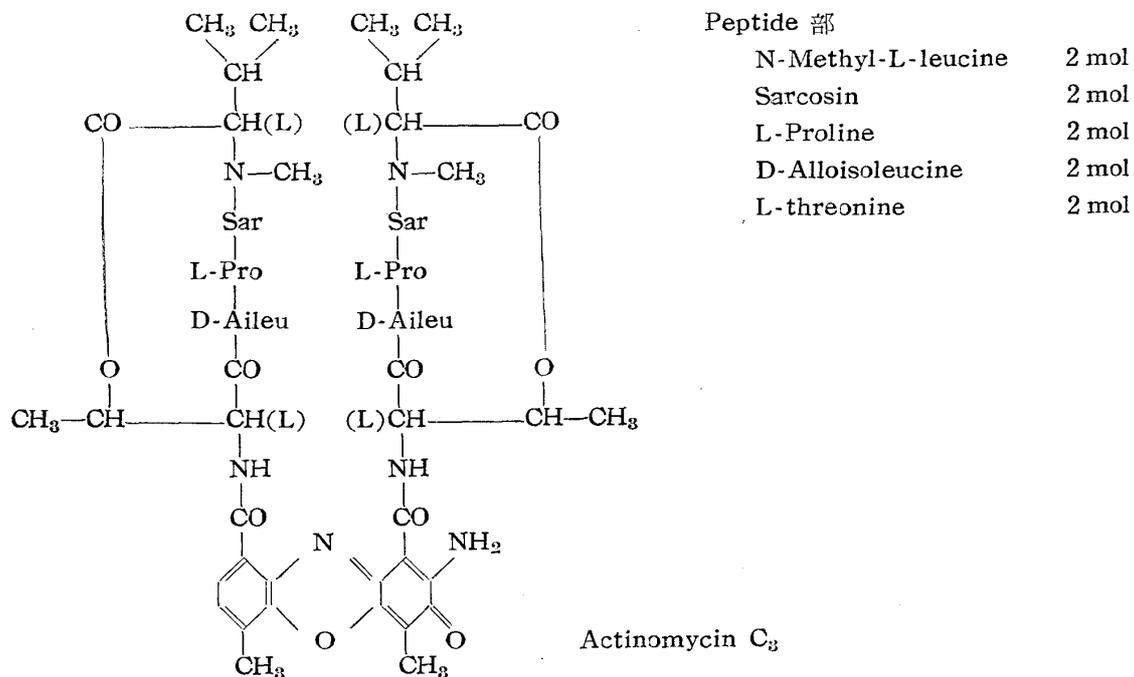
10) J. Antibiotics(A) 7, 107 (1954).

11) H. Kamada et al.: J. Antibiotics (A) 8, 187 (1955).

腹水癌、腹水肝癌などに顕著な延命効果を見る。毒性は強く結晶品マウス LD_{50} 150 γ /kg, LD_{025} —50 γ /kg, 慢性毒性検査としてマウスに1日40 γ /kg 40日間静脈投与するも体重減少を見ない、副作用として50%位の割合で白血球減少を認める。島田(慶応外科)¹²⁾は外科的手術不能の23例について観察したが、胃癌10例中2例、細網肉腫3例中2例、皮膚癌、癌淋巴腺転位各1例中各1例は腫瘍縮小、腹水減少など他覚的所見を改善した。力価の検定には八聯球菌である *Sarcina lutea* に対する最小発育阻止濃度を単位とする。

c) **Actinomycin C** 昭和15年(1940)米の Waksman は *Streptomyces antibioticus* から朱色板晶として新抗生物質 Actinomycin A を得た。S. lutea, 枯草菌, 肺炎双球菌, かび類等に強い発育阻止力を有するが毒性強く臨床的価値は認められなかつた。一方昭和21年(1946)独の Brockmann は *Streptomyces chrysomallus* からアリザリン赤色の双ピラミド晶として Actinomycin C を得た。昭和24年(1949)英の Dalgliesh, Todd が発表している Actinomycin B とも Waksman の Actinomycin A とも酷似はしているが細部構造を明かに異にしているから Actinomycin C と命名したのである。そして独の Hackmann によつて Actinomycin C の抗腫瘍性が明かにされ臨床的に淋巴肉芽腫症に有効であるので Sanamycin (Bayer) として市販されるに至つた。

Actinomycin C は鮮紅色双ピラミド晶として得られたがその構造研究は Brockmann により数年にわたつて深く追求され最近見事に解決された。¹⁶⁾ Actinomycin C は精査の結果 C_1 (mp241-243°), C_2 (mp237-239°), C_3 (mp232-235°) 等の混合物で、共通の色素部と幾分組成を異にするペプチド部から成る Chromo-peptide であることが明かとなつた。ペプチド部の構成アミノ酸の数、順序もわかつて Actinomycin C_3 の構造は次式の如く推定されるに至つた。



12) N. Shimada et al. : J. Antibiotics (A) 8, 67 (1955); 日本医師会雑誌 33, 263 (1955).

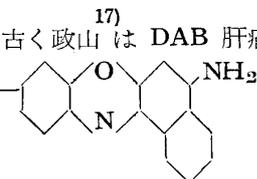
13) H. Brockmann : Angew. Chemie 66, 1 (1954).

14) Dalgliesh, Todd : Nature, 164, 830 (1949).

15) C. Hackmann : Z. Krebsforsch. 58, 607 (1952); Therap. Ber. 26, 27 (1954).

16) H. Brockmann, G. Bohnsack, B. Frank, H. Gröne, H. Muxfeldt, C. Süling : Angew. Chem. 68, 70 (1956).

そして Actinomycin C₁ はペプチド部 D-Alloisoleucine 2mol の代りに D-Valine 2mol を有し、Actinomycin C₂ は同様 D-Alloisoleucine 1mol, D-Valine 1mol を有する同族体と考えられる。この母核 Phenoxazone 部は 3-Hydroxy-4-methyl-anthranilic acid 誘導体の酸化的縮合により *in vitro* でも *in vivo* でも生成する可能性は注意すべきである。(蛇足を加えるならば古く政山¹⁷⁾は DAB 肝癌がアントラニル酸の食餌添加により顕著に抑制され、橋田¹⁸⁾は Nilblau 即ち (C₂H₅)₂N-

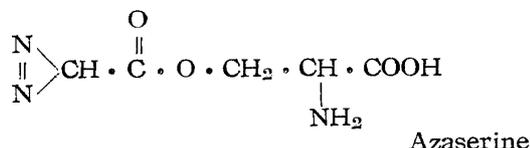


素投与が肝癌生成を矢張り抑制することを報告しているのは多少の連関事項かも知れない。))

Actinomycin の毒性は著しく強いが実験動物癌に対する抗癌スペクトルは広く、吉田肉腫、Ehrlich 腹水癌、Ehrlich 皮下癌、sarcome 37 その他に強い阻止力を示す。Hackmann によれば矢張り細胞分裂毒で放射線類似の作用を示す。臨床用途の応用範囲は比較的狭く淋巴肉芽腫症、非白血病性淋巴腺症等の肉腫に対し X線と併用しあるいは併用せずに好結果を示すが、白血病および一般の腫瘍、癌には効果がない、ただし腫瘍、癌に伴う悪液質を消失せしめることが報告されている。

d) Azaserine 昭和 29 年 (1954) 米パークデビス会社の研究陣 Ehrlich, Bartz, Stock 等は一新放射線菌から淡黄緑色針晶として新抗生物質 Azaserine を得た。¹⁹⁾種々のグラム陽性菌、陰性菌、かび類に発育阻止力を示すが、実験動物癌に抑制効果を示したので注目されるに至った。

Azaserine は mp 146—162° (不明瞭) の淡黄緑針晶で分子式は C₆H₇O₄N₃, pH2 以下で N₂ を放ち分解する不安定な化合物でその構造式は次のようなジペプチドであることが明かとなった。²⁰⁾天産物中脂肪属ジアゾ化合物が出現したのはこれが最初である。この構造式は合成により確認されている。²¹⁾



本化合物はマウスの sarcoma 180 に抑制効果を有し、Mecca lymphosarcoma, Flexner-Jobling carcinoma, Walker 256 などの実験動物癌に効果があるが、臨床的にはホジキン氏病、慢性淋巴性白血病に有効、小児の急性白血病患者の一部に一時的緩解を認めたがその他の悪性腫瘍には無効であつた。Azaserine は植物細胞に放射線類似の作用を顕著に示し、細胞分裂毒として作用すると予想される。Azaserine は大腸菌のアミノ酸合成を強力に阻止し、また多くの癌組織や正常組織の蟻酸から核酸を生成する過程を強力に阻止する。Azaserine の副作用は強く口内炎、嘔吐、食欲不振、白血球及び血小板の減少、肝障害等があらわれる。従つて臨床的には余り有望とはいへなかつたが、最近 6-Mercapto-purine と併用して相乗効果顕著であるのが認められて再検討されている。

e) Puromycin 昭和 27 年 (1952) 米 Lederle 研究所の研究陣 Waller, Williams, Baker 等は一新放射線菌 Streptomyces alboniger の培養濾液から新抗生物質 Puromycin を得た。²²⁾Puromycin は所謂 Broad-spectrum antibiotics に属する抗生物質であるが特に睡眠病原虫及び C₃H マウス乳癌に有効である特徴を有

17) 癌 34, 187-188 (1940); 35, 300-301 (1941).

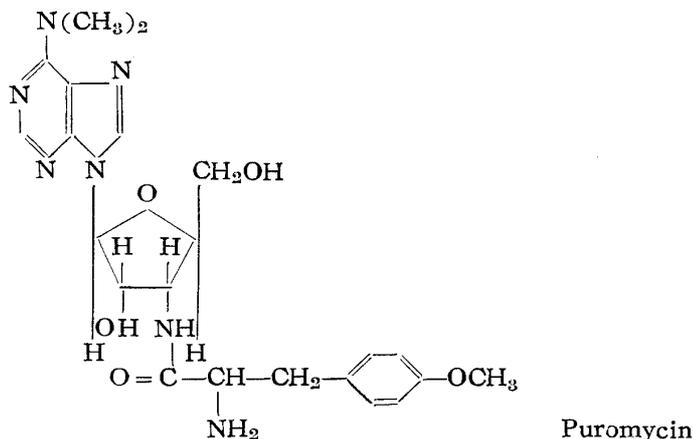
18) 癌 35, 152-156; 296-299 (1941); 36, 257-259 (1942).

19) Nature 173, 71, 72 (1954).

20) J. Am. Chem. Soc. 76, 2878, 2881 (1954).

し大に注目されるに到つた。

Puromycin は mp 175.5—177°, $[\alpha]_D = -11^\circ$ の結晶で分子式は $C_{22}H_{29}N_7O_5$ 。アルコール性塩酸で加水分解すると 6-Dimethylaminopurine, O-Methyl-*l*-tyrosine 及び *d*-3-Aminoribose と三部分に分れる。二酸塩基で塩酸塩, 硫酸塩を容易につくる。其の構造は次の如く決定され, B. R. Baker 等²³⁾の見事な合成により確認された。構造式から明らかな様に核酸系統の物質である。



Puromycin はグラム陽性, 陰性の各菌, 睡眠病原虫等幅広い抗菌スペクトルを示す他, C_3H マウスの移植乳癌, $C_{57}BL$ マウスの移植乳癌その他の実験動物癌に発育抑制を示した。マウスの LD_{50} は 360 mg/kg (静脈内) で毒性さして大でないが連用すると腎障害を起す。臨床的には主として経口投与するが, 頭痛, 悪心, 嘔吐, 下痢等の副作用が報告されている。Wright 等²⁴⁾は 51 例の進行した癌患者に経口投与して, 3 週間以上継続できた 14 例 (27%) に一時的な緩解を認めたが病機の進行を阻止することはできなかつた。これに反して Trincão 等²⁵⁾は *Tripanosoma gambiense* 感染に 7—10 日間投与して再発の少い好結果を収めている。これは癌化学療法の特異性と困難性を端的に示すものであろう。

なお Puromycin の構造の一部を変えた化合物が抗菌, 制癌両作用を保有するので, 合成的なこの方面の研究が興味を呼んでいる。先ず Puromycin 分子から O-Methyl-*l*-tyrosine を外した “Aminonucleoside”²⁶⁾ は Puromycin の抗菌性を全く失うが, 睡眠病原虫に対する効果は 3—4 倍強力となる。また C_3H マウスの移植乳癌に対して Puromycin は中等度の発育抑制を示すのに “Aminonucleoside” は遙かに強力な発育抑制を示した。O-Methyl-*l*-throsine の代りに *l*-Phenylalanine, *l*-Tyrosine, *l*-Tryptophan, *l*-Leucine を置換した化合物²⁶⁾は原化合物より制癌作用劣り, *l*-Phenylalanine 置換体は原化合物より睡眠病原虫に対し強力であつた。この方面の努力は今後も続けられるであろう。

(4) ホルモン関係

主な対象はホルモンと関係の深い前立腺癌と乳癌, それ以外は白血病である。

a) 前立腺癌 前立腺癌は発生母地である正常前立腺組織同様ホルモン依存性という生物学的特性を有し,

21) J. Am. Chem. Soc. 76, 2884, 2887 (1954).

22) Antibiotics & Chemotherapy 2, 409 (1952); J. Am. Chem. Soc. 75, 2025 (1953); 76, 2838 (1954).

23) J. Org. Chem. 19, 638, 646 (1954); J. Am. Chem. Soc. 76, 4044 (1954).

24) Proc. Am. Ass. Cancer. Res. 2, 55 (1955); Arch. Intern. Med. 96, 61 (1955).

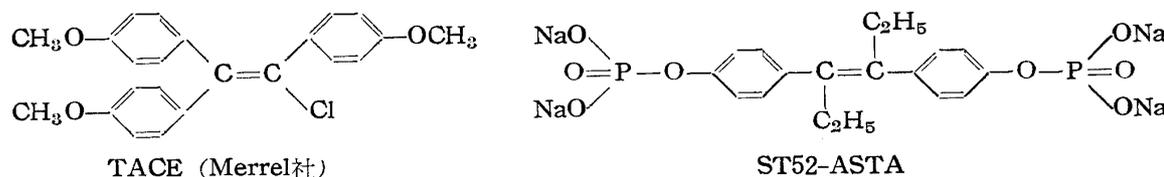
25) Am. J. Trop. Med & Hyg. 4, 13 (1955).

26) B. R. Baker et al.: J. Am. Chem. Soc. 77, 1 (1955).

この性質を逆に利用して前立腺癌の発育抑制ができるのを現実に証明したのが昭和16年(1941)殆ど同時に発見された Huggins および Hodges による去勢術療法, Munger による放射線による去勢療法, Herbst による estrogen 療法である. estrogen としては estradiol の如き天然発情ホルモン, stilbestrol の如き合成発情物質のいずれも有効であつた. この前立腺癌に対するホルモン療法は抗男性ホルモン療法とも称された. 以来多くの経験が生まれ, 新発見が加わり, 現在前立腺癌のホルモン療法については一応の見通しがついた感がある.

その一つは前立腺癌のホルモン療法は決して根治手術に代り得べき根治療法ではないことである. 従つてこの癌の治療は早期診断と早期手術を基本方針とすべきはいうまでもない. しかし現実には患者の過半数は根治手術という点では手遅れである. しかるにホルモン療法はこれ等の患者に完治はもたらさないが一定期間癌の発育を抑制しその生存期間を延長させることは確実故, ホルモン療法は手術不可能例に於ける不可欠な治療法となつてゐる. また手術の補助療法として略々完全と思われても尚残存するかも知れぬ癌組織の再増殖を未然に防ぎ得る. この意味で臨床的に重要な療法となつてゐる.

estrogen は現在では合成発情物質の方が多く使用されているが, 天然発情ホルモンとの優劣は今日未だ明かでない. 投与量の基準も不明であるが臨床経験からは去勢術に兼ねて一日量5—30 mg というのが一般的といわれる. 長期投与による副作用の一つは副腎増殖が起ることで, これは副腎皮質からの男性ホルモン分泌増加を意味する. それで副腎摘出或は Cortisone 投与療法も考案されたがその評価は今日なお明かでない. 最近 TACE (trianisyl chloroethylene²⁷⁾ なる合成発情物質が副腎肥大作用無く, また脂肪組織に蓄積され徐々に吸収されるので, 前立腺癌治療用として従来の製品に優るといので米国で賞用されるようになった. また ST52-ASTA として市販される diethylstilbestrol の diphosphate は水溶性で estrogen 作用無く大量注射しても無害であるが, 前立腺癌に運ばれると癌組織には酸フォスファターゼが多量存在するので遊離して大量局所適用できるとい趣向の新薬である. 両者の構造式は次の如くである.



いつれにしても前立腺癌ホルモン療法はその殆ど全部が一時的に必ず臨床所見好転を見せるが, その全部は何ヶ月か何ヶ年かすれば必ず無効化して腫瘍再増殖を起すという限界があり, 完全治癒は将来の研究に待たねばならぬ段階にある.

b) 乳癌 乳癌の androgen 療法は明らかに前立腺癌の estrogen 療法に劣つた結果しか与えない. 毎週少くとも testosterone propionate として200—300 mg 以上, 全量数 g というような大量投与方式が採用されている. 約80%に自覚症状改善が認められ疼痛緩和, 食欲増進, 体重増加等が認められた. しかし乳癌そのものに効果の確認されたものは約20%に過ぎない. 効果の認められた者の平均生存期間は12ヶ月, 無効例では8ヶ月位といわれる.

c) 白血病 Cortisone や ACTH が白血病に使用されるようになったのはおそらく試験的な利用に端を発しているらしい. 白血病特に小児の急性白血病に対して後述 A-methopterine (抗葉酸剤), 6-Mercaptopurine (抗プリン剤) 等の優秀な治療剤が登場したが, これらの単独使用より Cortisone との併用がより有効とされ

27) New and Nonofficial Remedies (1955), P. 444 参照.

るようになった。Burchenal²⁸⁾によると無治療218例の1年以上生存率は5%、Cortisone, A-methopterin 併用154例では29%、A-methopterin 治療後にCortisone, 6-Mercaptopurine を併用52例では52%と顕著な上昇を見せており、現在Cortisone は小児急性白血病に最初に使用できる第一級治療剤となつている。ただしその作用機転は不明である。勿論その効果は一時的に病勢を抑制するだけで完全治癒には到らないが臨床的には大変重要となつている。ACTH もCortisone 同様の効果あり、同様に使用されている。

(5) **ビタミン関係** 前述した如く政山等¹⁷⁾ はアントラニル酸のDAB 肝癌抑制作用を報告している。また中原等²⁹⁾ は牛肝末のDAB 肝癌抑制作用を報告している。合成的な抗葉酸製剤の白血病に対する臨床的重要性については後述する。最近パラアミノ安息香酸(PABA)を臨床的に急性淋巴腫及び菌状息肉腫に使用して効果があつたという報告³⁰⁾がある。またビタミンB₁₂が自然には1-2%しかない小児神経腫自然治癒率を非常に増加せしめるという臨床報告³¹⁾が出た。この魅力的な報告は追試を要するが、培養基中にPrecursorとしてBenzimidazol系化合物を加えるとビタミンB₁₂の5,6-Dimethylbenzimidazolを置換した人工的な同族列を得ることができ、また2-Methyladenin, 2-Methylhypoxanthin核を有するV. B₁₂同族体の存在が報告されてい³²⁾る。これ等を含めて多様なV. B₁₂類似体の効果検討が期待される。

B. 合成系

(1) **ベンゾールと亜硫酸カリ(ホーレル水)** 両者は人の白血病に対する化学療法剤として最初に注目された。両者はX線照射同様造血組織の機能を減退させる作用を有し、臨床的に慢性骨髄性白血病に使用すれば症状を改善し生命を延長する³³⁾。しかし白血病を全治することは到底できない。

(2) **放射性同位元素** 放射性を持つ薬品による腫瘍性疾患の治療は放射線療法の形式の違つたもので、この療法ではX線療法やRa療法と異なり薬品は経口的或は非経口的に投与され全身に分布され得る。それ故一種の全身療法と考へ得るのであるが、現在臨床的に癌の治療に最も重要な役割を果すようになってきた。実用に用い³⁴⁾られているものを使用法から分類すると次の如くなる。

- | | |
|---------------|---|
| (i) 体内照射法 | |
| { (a) 選択的照射法 | { P ³² : 白血病その他 |
| { (b) コロイド注射法 | { I ¹³¹ : 甲状腺癌 |
| | { Ga ⁷⁰ , Sr ⁸⁹ : 骨腫瘍 |
| | { Au ¹⁹⁸ , CrP ³² O ₄ |
| (ii) γ線源 | |
| { (a) 遠隔大量照射 | Co ⁶⁰ , Cs ¹³⁷ , Ir ¹⁹² |
| { (b) ラジウム代用 | Co ⁶⁰ , Cs ¹³⁷ , Ta ¹⁸² , Au ¹⁹⁸ , Na ²⁴ , Br ⁸² , I ¹³¹ |
| (iii) β線源 | P ³² , Sr ⁹⁰ , Y ⁹⁰ , Ce ¹⁴⁴ , Ru ¹⁰⁶ |

(3) **アルキル化剤** 前述の如くColchicinの分裂細胞に対する効果を腫瘍細胞の増殖抑制に期待した研究

28) Amer. J. Med. Sc., 228, 371 (1954).

29) 中原和郎: 病理学雑誌 3, 1-19 (1944).

30) Zarafonitis, Curtis, Kirkman: Cancer 7, 190 (1954).

31) 31st Ann. Rept. Brit. Empire Cancer Campaign, P. 174 (1953).

32) F. B. Brown et al.: Biochem. J. 59, 82 (1955).

33) C. E. Forkner: Leukemia and Allied Disorders, Macmillan Co., New York (1938) 参照。

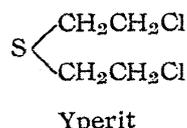
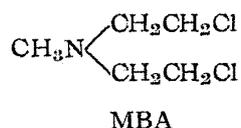
34) 梅垣洋一郎: 放射線治療の臨床, 癌研究の進歩 495頁 (1956) 参照。

から分裂毒 (mitotic poisons) 即ち細胞原形質にはさしたる変化を与えずに細胞核のみに障害を与える物質群が注目された。分裂毒は放射線作用類似の形態学的変化を与える故放射線類似作用物質 (radiomimetic compounds) とも呼ばれる。Colchicin, Sarkomycin, Azaserine, ActinomycinC 等も分裂毒であるが、合成的な分裂毒の代表者はアルキル化剤と総称される化合物群である。

アルキル化剤の端緒となつたのは nitrogen mustard である。毒ガス Yperit (mustard gas) の傷害が治癒し難きは細胞核分裂障害なる事から Yperit の S を N で置き換えた methyl-bis- β -chloroethylamine (MBA 又は HN2 と呼ばれる) が合成された。元来は化学兵器としてである。しかるに MBA は Yperit と比べ毒性著るしく小となるにも拘らず細胞核分裂毒としての作用は持久的強く維持された。そして実験動物癌に明かな治療効果、延命効果を示したので、これを臨床に移すことは非常に勇気を要したことであろうが昭和17年 (1942) 頃より試みられた。幸い MBA-塩酸塩は稀薄水溶液を人体静脈内適用して可成りよく耐えられるので多数の臨床成績が行われ、その主なる有効対象が Hodgkin 氏病、白血病であることが明らかになつた。この合成癌化学療法 of 最初の成功がこのアルキル化剤と称する化合物群に興味を集注させ次のような広範囲の研究に発展した。この方面の構造的特徴はアルキル化作用基が二個以上分子中に存在しなければ充分な分裂阻止作用を示さないという通則である。便宜上次の順序で概観する。

a) Nitrogen mustard 系物質³⁵⁾

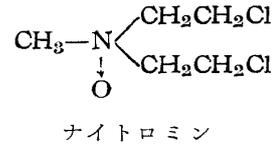
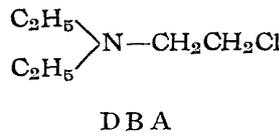
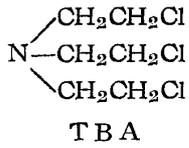
最初に登場した MBA (HN2) の構造式は次の如くである。



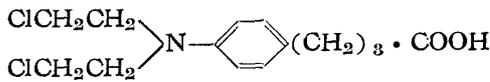
MBA-塩酸塩は吸湿性、mp110°の白色結晶で、米国では早くより Mechllorethamine (Merck) として市販され静脈適用される。その主なる対象は Hodgkin 氏病及び慢性骨髄性或は淋巴性の白血病で、急性白血病には無効である。病勢を退行させ少くとも進行を阻止するが、その効果は数週乃至最大1-2ヶ月後に消え、再び病勢進行するのが普通である。治療を繰返すと感受性低下し、治癒迄導くことは困難で経過を延長せしめるに過ぎない。かかる効果はX線照射によつても期待できるので、両者の優劣は種々検討されているがX線の有力な補助であるという見解が強い。MBA はこの他淋巴肉腫、菌状肉腫にも有効であるが、一般の癌には余り有効で無い。副作用の強いのが次点でマウス腹腔内注射 LD₅₀ 2.4 mg/kg、急性中毒は痙攣、麻痺、激しい下痢という様な副交感神経刺激毒として作用し、慢性中毒は白血球減少症、貧血、生殖不能などを起す。皮膚につくと水泡より潰瘍を生じ治癒し難き故注意を要する。

MBA に次いで tris- β -chloroethylamine (TBA) が合成され同様に強力で臨床試験も行われているが、MBA より効力、毒性共に稍強く注射部位の血管により変性を生じ易いため MBA の方が多く使用されている。更に diethyl- β -chloroethylamine (DBA) が合成された。これは作用基2個以上必要という原則から外れるが矢張り分裂毒作用を保有する。その強度は MAB に及ばないが、作用緩慢で安全率高いため臨床的に使用されるに到つた。尚石館の作つたナイトロミン (吉富) は MBA-oxide 塩酸塩で注射後組織中で還元され MBA となり作用する。MBA より効力緩慢、毒性減少し、我が国では盛に臨床使用されている。

35) 桜井欽夫：癌の化学療法、薬学の進歩1, 7 (1952) の綜説参照。



更にこれと関連ある多数の脂肪族、芳香族あるいは異項環族化合物が合成され検討されつつある。特に最近は N, N-di-2-chloroethylaniline のカルボン酸系統のもの³⁶⁾ が注目された。例えば CB 1348 は次に示す如き構造式を有するが後述“myleran”と逆に骨髄組織への作用弱く淋巴性組織への選択性が強い。また *p*-di (chloroethyl) amino-*dl*-phenylalanine を合成して分割した所、*l*体は強い活性が得られ *d*体は活性が無いという結果になつて、これもこの系統の物質の作用機序を窺う知見として興味を集めている。³⁷⁾

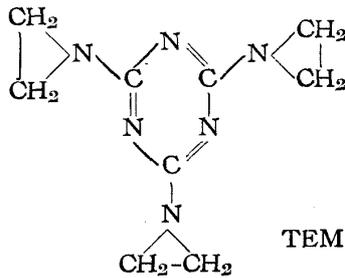


CB 1348

³⁸⁾

b) Etnylenimine 系物質

nitrogen mustard 系物質は水溶液中で ethylenimino 環を構成し、この ethylenimino 環が細胞核のある部分にアルキル化を行うことが分裂毒作用の本態であるという説が、今日最も信用されているこの系統薬物の作用機序学説である。かくして ethylenimino 環、epoxide 環を有する多くの化合物が合成され screening されたが、最初の臨床的成功を収めたのは 2, 4, 6-tris-ethylenimino-melamine (TEM) である。TEM の特長は経口投与可能で静脈内注射に際し血管傷害無く、N-mutard と異なり副交感神経毒作用無き故静脈注射しても嘔吐等の副作用が少ないことである。その構造式は次の如くである。しかし適応症の範囲から眺めると Hodgkin 氏病、白血病、淋巴肉腫等で N-



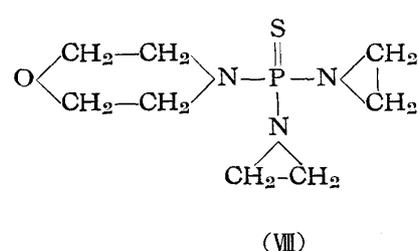
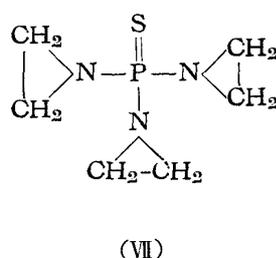
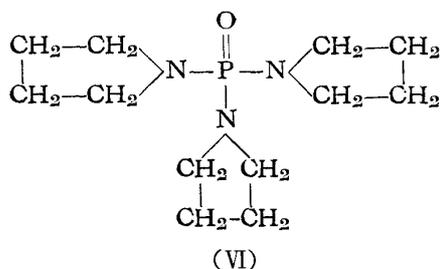
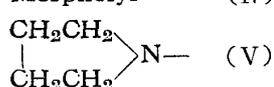
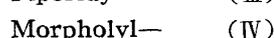
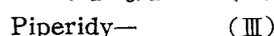
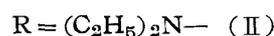
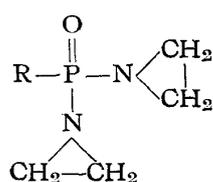
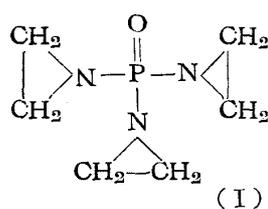
mustard 系のもとの大差が無い。

それ故適応症拡大がこの系統薬品 screening の目標となり、³⁹⁾ 燐酸系およびチオ燐酸系の ethylenimino 環を有する化合物が生れた。昭和 25 年 (1950) ドイツヘキスト社研究陣が先鞭をつけ、ドイツ及び米国で研究が大規模に発展した。農薬としての有機燐剤 Parathion, OMPA 等の赫々たる成功がこの背景にあること勿論である。そして現在の段階ではチオ燐酸系 ethylenimine 化合物が安定で副作用少くしかも強力で、次に述べる Antimetabolite 系化合物に属さない合成制癌剤として最も魅力的な化合物となつてきた。即ちこの系統の薬物は Hodgkin 氏病、白血病、淋巴肉腫以外乳癌、子宮癌など広範囲に効果を有すると唱えられ始めた。

この系統の薬品は既に多数合成されているが特に興味あるものは次の如きものである。その構造式は下記の如くである。

36) Everett, Roberts, Ross : J. Chem. Soc. 2386 (1953) ; A. Haddow : CIBA Symposium on Leukaemia Research, P. 196, J. & A. Churchill (London) [1954].
 37) F. Bergel, J. A. Stock : J. Chem. Soc. 2409 (1954) ; F. Bergel, V. C. E. Burnop, J. A. Stock : J. Chem. Soc. 1223 (1955).
 38) 綜説医学の歩み 17, 326 (1951) 参照, [合成] H. Bestian et al. : Ann. 566, 210 (1950). 参照.
 39) K. H. Schmidt : Arzneimittel-Forsch. 4, 146-61 (1954) ; R. P. Parker, D. S. Seeger, E. Kuh (American Cyanamid Co.) : U. S. 2, 663, 705 (Dec. 22, 1953) [C. A. 48, 13709e(1954)].

- (I) N, N', N''-Triethylenephosphoramid (TEPA)
 (II) N, N-Diethyl-N', N''-diethylenephosphoramid (DEPA)
 (III) N-Pentamethylene-N', N''-diethylenephosphoramid
 (IV) N-Morpholy-N', N''-diethylenephosphoramid
 (V) N-Tetramethylene-N', N''-diethylenephosphoramid
 (VI) N, N', N''-Tritetramethylene-phosphoramid
 (VII) N, N', N''-Triethylenethiophosphoramid (Thio-TEPA 或は TSPA)
 (VIII) N-Morpholy-N, N'-diethylenethiophosphoramid



これ等各化合物は各種実験動物癌に優秀な効果を示した。唯 TEPA 系統のものは化学的に不安定で製剤上や使用時の取扱いに問題がある。しかるに Thio-TEPA 系統のものは安定で分解の憂いが無いので臨床的に盛んに使用される機運にある。臨床試験の開始されたのは昭和 27 年 (1952) 10 月で、臨床報告の治療期間は長くても一年余に過ぎない故、本剤に対する価値判断は遠隔成績と相まつて今後の盛んな検討を必要とするが、今までの成績は大変有望である。Hodgkin 氏病、慢性白血病、淋巴肉腫に有効であるが、急性白血病には有効でない。⁴⁰⁾最近 Bateman⁴¹⁾ は Thio-TEPA を極度に進行して手術不能の種々の癌、腫瘍 99 例について使用した報告をしているが、全例の 80% に症状の種々の程度の改善——気分爽快、食欲増進、体重増加、痛みや咳の減少、腫瘍縮小等——が見られたという。特に乳癌、子宮癌、及びその転位癌に緩解作用が報告されたのは癌化学療法に明るい希望を与えた。なお (I) (II) (III) (IV) (V) は実験動物癌に対する効果に大きな相違はないが、睾丸萎縮という副作用 (I) は強いのに (III) は大変弱かつた。⁴²⁾即ちこの系統薬物も nitrogen mustard 系薬物同様体内の増殖組織—骨髄、生殖器等—の細胞に副作用を及ぼし、白血球減少症、貧血、生殖不能等を起す故、その副作用の程度も screening の一条件となるのである。Thio-TEPA は白血球減少以外副作用余りなくこの点でも優れている。

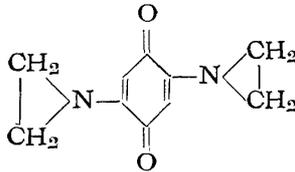
なおこれ等以外の系統では Prontosil, Conteben, Zephirol の発明者 Domagk も癌に色気があつて、2,5-

40) H. Shay et al.: Arch. Intern. Med. 92, 628 (1953); N. J. Smith et al.: J. Pediat 46, 493 (1955).

41) J. C. Bateman et al.: New England J. Med. 252, 879 (1955); Arch. Intern. Med. 95, 713 (1955).

42) M. L. Crossley et al.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 83, 438 (1953).

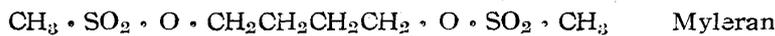
diethylenimino-1,4-benzoquinone が吉田肉腫に TEM より強力, Ehrlich 癌にも弱い効果あることを報告している。⁴³⁾ ヒノン類も有力な SH 基阻害剤でその制癌作用も報告されている故, Domagk の化合物もその臨床成績が期待されている。



2,5-diethylenimino-1,4-benzoquinone

(c) Myleran 系物質

アルキル 化剤系制癌物質は一つの分子内に二つ以上の作用基を有することが重要という説 (Goldacre の cross-linking 説⁴⁴⁾などを証明するために合成された一連の dimethanesulfonyloxyalkane $\text{CH}_3 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{O} \cdot (\text{CH}_2)_n \cdot \text{O} \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{CH}_3$ ($n=2\sim 10$)⁴⁵⁾の中で, $n=4$ 及び 5 が所期の実験動物癌に対する強い制癌作用を示した。特に $n=4$ の場合を Myleran 或は GT-41 と呼び昭和31年(1956)度の N. N. R に記載された。⁴⁶⁾本化合物の構造式は従つて次の如くである。



本化合物の特徴は中性嗜好白血球を減少させても淋巴球には影響を与えないことである。⁴⁷⁾慢性白血病は前述の如く大別して骨髄性と淋巴性になるわけであるが, Myleran は選択的に慢性骨髄性白血病に淋巴球に副作用無く有効な薬物である。N-mustard 系薬物の最後に述べた CB1348 はこれと正反対で慢性淋巴性白血病に選択的に有効な薬物である。かくの如く放射線及び他の薬物の無差別と違い同じ系統の薬物で化学構造により作用の分化が見られるのは学問的にも実際的にも大変興味のあることである。Myleran は 2 mg 入錠剤を経口投与する。1 日量 4 mg を血液像好転するまで続ける。副作用は血小板減少症が警戒される他は余り無い。慢性骨髄性白血病以外の白血病, Hodgkin 氏病, 淋巴肉腫等には無効, 多発性骨髄腫には奏効する場合がある。

4) 代謝拮抗剤系統

ズルフオンアミド剤の作用機序に関する研究は一方に代謝拮抗という新概念を発展せしめるとともに耐性獲得等という新知見を加えた。Lewisohn⁴⁸⁾が認めた乳癌移植マウスに対する酵母浸出液の効果の本態としてイノシットから葉酸へと関心が移つたのもこの事情を背景としている。昭和22-23年(1947-1948) Farber 等⁴⁹⁾が患者90例に pteroyl-di または tri-glutamic acid を与えてかなり自覚的好転を認め, 進んでその代謝拮抗物質である葉酸プロピロイル核4位の OH 基を NH_2 基に置換した Aminopterin を試験し, 特に小児急性白血病に

43) G. Domagk et al. : Z. Krebsforsch. 59, 617 (1954).

44) R. J. Goldacre et al. : Nature 163, 667 (1949).

45) W. W. Carlson, C. C. Morgan : Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 85, 211 (1954).

46) N. N. R. 収載名 "Busuefan". J. A. M. A. 161, 63 (1956).

47) A. Haddow, G. M. Timmis : Lancet 264, 207-208 (1953); D. A. G. Galton : Lancet 264, 208-213 (1953); A. Haddow, G. M. Timmis : Acta Unio Intern contra Cancrum, 7, 469-471; A. Haddow : CIBA Symposium on Leukaemia Research, P.212 (1954); P. B. Jensen : ibid, P. 205 (1954).

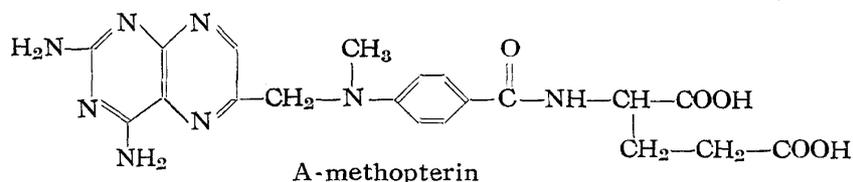
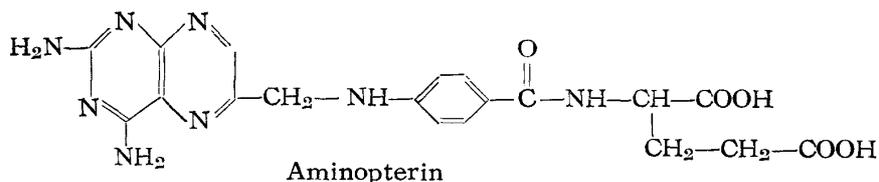
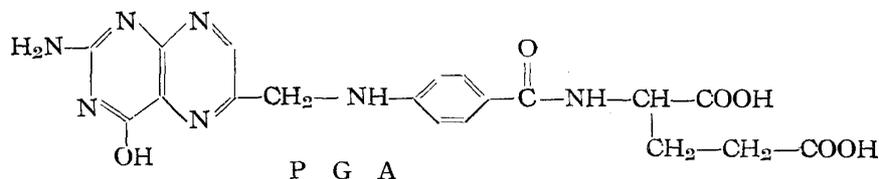
48) R. Lewisohn : Approaches to Tumor Chemotherapy, P. 139, Am. Assoc. Advancement Sci. Washington D. C. (1947); R. Lewisohn et al. : Science 104, 436 (1946).

49) S. Farber et al. : Science 106, 619 (1947); New Engl. J. Med. 238, 787 (1948).

良好な臨床成績を収めた。これが刺激となつて抗生物質系制癌剤同様微生物および実験動物癌の screening を経て多くの代謝拮抗物質が試験された。ビタミン拮抗物質としては葉酸の他 B₂, B₆ 拮抗体, アミノ酸拮抗物質としては Ethionine, β-Thienylalanine, 核酸拮抗剤としては 6-Mercaptopurine, 8-Azaguanine その他が注目された。そのある物は臨床的に使用され好成績を収め、また盛んな合成研究がこの領域で続けられている。

(a) ビタミン拮抗物質

(イ) 葉酸拮抗物質⁵⁰⁾ 葉酸 (pteroylglutamic acid, PGA), pteroyl-di および triglutamic acid が悪性腫瘍に有効なりとせられたこともあつたが今日では否定されている⁵¹⁾。葉酸を必須代謝産物とする微生物で葉酸欠乏は核酸代謝を阻害するし、鳥や猿では葉酸欠乏は分裂増殖の盛な造血組織例えば骨髓に著明な阻害を与える—というような知見から、葉酸拮抗体が悪性腫瘍に期待された。そして多種多様の拮抗体合成から screening の結果残つた白血病に臨床的に使用されている抗葉酸剤の代表者は 4-アミノ葉酸 (Aminopterin)⁵²⁾ 及び 4-アミノ-N¹⁰-メチル葉酸 (A-methopterin)⁵³⁾ である。その構造式は次の如くである。



その特徴は N-mustard 系薬物無効の小児急性白血病に極めて有効なことである。患者の 50% に一時的ではあるが血液学的並びに臨床的軽快が起り、数ヶ月間緩解が続き、再発する時数回反覆して使用できる。⁵⁴⁾ Cortisone, ACTH の併用が効果増強することは既に述べた²⁸⁾。最近単独では白血病無効の 8-Azaguanin, Ethionine などとの併用が効果増強することが報告されている⁵⁵⁾。両物質は主として錠剤が経口投与されるが必要あれば筋注もできる。効果を認めた場合は一度休薬するか、減量して維持量を継続する。成人の急性白血病や Hodgkin 氏病にも有効といわれる。A-methopterin は Aminopterin より作用、毒性共に緩和で 5 倍量が投与されるが作用の本

50) 桜井欽夫：癌の化学療法，薬学の進歩 1, 27 (1952) の綜説参照。

51) Report of Council on Pharmacy & Chem.: J. Am. Med. Assoc. 137, 699 (1948).

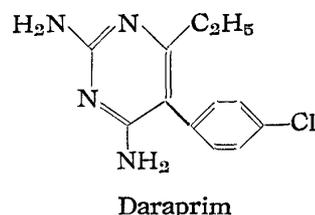
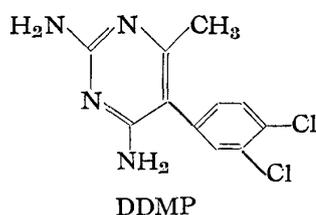
52) D. R. Seeger: J. Am. Chem. Soc. 69, 2567 (1947); 71, 1753 (1949).

53) D. R. Seeger et al.: I. Am. Chem. Soc. 71, 1753 (1949).

54) T. B. Thirsch et al.: Am. J. Med. Sci. 217, 575 (1949); M. Pierce: I. Lab. Clin. Med. 33, 1642 (1948); T. M. Stickney: J. Lab. Clin. Med. 33, 1481 (1948); L. Meyer: Am. J. Clin. Path. 19, 119 (1949); W. Damshek: Blood 4, 168 (1949).

質は変わらない。欠点は副作用の強いことで葉酸欠乏症が強度に出現する。既ち唇、口腔内に潰瘍、壊死ができ、嘔吐、腹痛、下痢等の胃腸障害、白血球、血小板減少等の骨髓障害を認める。これ等の症状には葉酸が有効、また Leukovorin は葉酸より少量で有効である。Leukovorin は formyl-tetrahydro-PGA で、PGA の作用本態 Citrovorum 因子と近縁化合物で、葉酸拮抗物質の作用もより少量の Citrovorum 因子、或は Leukovorin で打消されるという次第である。

葉酸拮抗物質として今一つの注目されている系列は 2,4-diaminopyrimidine 誘導体である。この種の化合物は抗マラリア性に就いても注目されたものであるが、Aminopterin, A-methopterin 同様の目的で 2,4-diamino-5-(3', 4'-dichlorophenyl)-6-methylpyrimidine (DDMP), 2,4-diamino-5-(*p*-chlorophenyl)-6-ethylpyrimidine (Daraprim) が臨床実験されている。⁵⁶⁾ 両系列共副作用類似して強く現われ、また両系列間に交叉耐性を生じる。



(ロ) ビタミン B₂ 拮抗体

6-chloro-9-(1'-D-sorbityl)-isoalloxazine (Flavotin) はそれ自体は抗腫瘍性を示さないが、8-Azaguanine の作用を強化することが実験された。Flavotin は xanthine oxidase 阻害により間接に guanase を阻害し、8-Azaguanine が脱アミノ化して無作用の 8-Azaxanthine に移行するのを阻害し、8-Azaguanine の抗腫瘍性を増強することがその説明として与えられている。⁵⁷⁾

(B) 核酸拮抗物質

(イ) 8-Azaguanine⁵⁸⁾ 昭和 23 年 (1948) Kidder⁵⁹⁾ は原生動物 *Tetrahymena geleii* の核酸代謝が癌細胞の核酸代謝と類似することを認め、この原生動物を用いて制癌剤の screening をなし、16 種の xanthine 類似物質中 6 種が有効なことを認め、その最強力なものが 8-Azaguanine であつた。

8-Azaguanine は Guanine と構造類似し核蛋白と結合するが、生化学的活性を示さない為核酸代謝を阻害する。殊にある腫瘍には guanase を欠く為かかる腫瘍には特に Guanine と拮抗して核酸代謝を阻害、腫瘍発育を阻止して正常組織を損うことなく腫瘍組織を消失縮小せしめるといわれる。⁶⁰⁾ 副作用として食欲不振、悪心、全身倦怠、発疹等が見られるが白血球の減少は認められない。我国では Na 塩が注射剤として発売されている。臨床的用途は肉腫、悪性絨毛上皮腫、子宮癌、乳癌、胃癌、直腸癌、肺癌等が挙げられる。しかしこの各種の癌に顕著確実に奏効するとは称し難い。8-Azaguanine の構造式は次の如くである。

55) Skipper, Thomson, Bell : Cancer Research 14, 503 (1954).

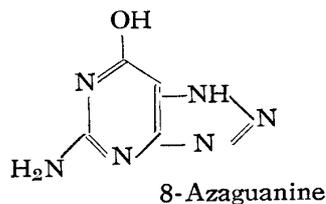
56) Hamilton, Philips, Sternberg, Clarke, Hitchings : Blood 9, 1062 (1954); Murphy, Ellison, Karnofsky, Burchenal : J. Clin. Invest. 33, 1388 (1954).

57) Dietrich, Shapiro : Cancer Research 13, 699 (1953).

58) R. O. Roblin et al : J. Am. Chem. Soc. 67, 290 (1945)(合成).

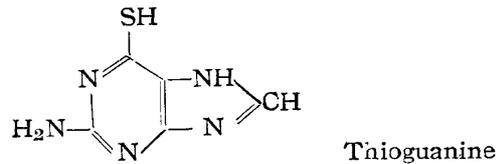
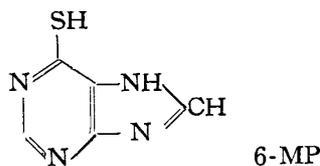
59) Kidder et al. : Proc. Nation. Acad. Sci. 34, 566 (1948); J. Biol. Chem. 179, 181, 383 (1949); Cancer Research 11, 204 (1951).

60) E. Hirschberg et al. : Cancer Res. 12, 524 (1952); 13, 153 (1953).



(□) 6-Mercaptopurine

核酸の Purine あるいは Pyrimidine 塩基部の拮抗物質で抗腫瘍性顕著な物質として第二に実用化されたのは 6-Mercapto-purine (6MP) で、優秀な白血病治療剤として昭和 31 年 (1956) 度の N. N. R に記載された。⁶¹⁾ 6-MP の構造式は次の如くである。関連化合物 Thioguanine の構造式を附記する。



昭和 27 年 (1952) 米国 Wellcome Research Laboratories の Hitching, Elion は当時未知の 6-MP を合成、⁶²⁾ 抗菌性や *Rana pipens* 卵発生に与える影響を検討後 Sloan-Kettering 研究所に抗腫瘍性調査を依頼したのに最初の判定は無効という結果がどうしたわけかであったのであつた。しかるに次第に動物の白血病や腫瘍に有効性が認められ、特に Burchenal の臨床実験⁶³⁾ が其の特長を明かにした。一分子の水を持つ黄色柱晶、mp313-314° (分解)、水に難溶であるが、使用直前 1.1-1.5 モル苛性ナトロンに溶解、食塩水稀釈後塩酸で pH7.0 に補正するか、あるいは 0.5% CMC-生理食塩水にホモゲナイザーで均等に浮遊させる。経口投与では副作用少ないが、時に骨髄障害、胃腸障害を認める。即ち前者として白血球減少、リンパ球減少、後者として下痢が現われる。実験動物癌では 8-Azaguanine は癌発育抑制的、この 6-MP は癌組織破壊的⁶⁴⁾ で、6-MP では実験腫瘍が吸収され再発しない例が現われ、かかる場合治療後の再移植不可能である。⁶⁴⁾ 6-MP の臨床応用は慢性骨髄性白血病、急性白血病に非常に有効で再発の起つて来ない例も見られた。⁶²⁾ これは実験動物の成績と対応して不治と思われた悪性腫瘍治療に明るい希望を与えるものである。急性白血病の中でも特に小児に成績良きことは諸家の経験が一致している。⁶⁵⁾ 6-MP, 8-Azaguanine 間には交叉耐性が認められる。⁶⁵⁾

尚 2-Amino-6-mercapto-purine (Thioguanine) は 6-MP よりも実験動物腫瘍に有効であるが、毒性も同時に強くなる。⁶⁶⁾

(C) アミノ酸拮抗物質

Ethionine は Methionine の拮抗物質であるがそれ自体白血病には無効である。しかるに抗葉酸物質である Aminopterin の効力を著るしく増強する⁶⁷⁾ という報告がある。また DL-Citrulline は Arginine の拮抗物質⁶⁸⁾ であるが、ラッテ腹水肝癌に一定の制癌効果が報告されている。

61) T. A. M. A. 161, 63-64 (1956).

62) G. B. Elion et al. : J. Am. Chem. Soc. 74, 411 (1952).

63) J. H. Burchenal et al. : Ann. N. Y. Acad. Sci. 60, 359 (1954).

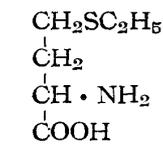
64) H. E. Skipper : Ann. N. Y. Acad. Sci. 60, 267 (1954).

65) L. W. Law et al. : Ann. N. Y. Acad. Sci. 60, 244 (1954).

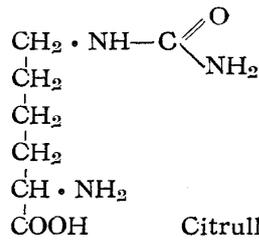
66) Clarke, Philips, Sternberg, Stock, Hitchings : Proc. Am. Assoc. Cancer Research 1, 9 (1954).

67) Skipper, Thomson, Bell : Cancer Research 14, 503 (1954).

68) 羽野寿, 三村文男 : 日本薬理学雑誌 51 (5), 149 § 頁 (1955) [第28回薬理学会記事].



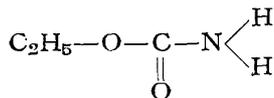
Ethionin



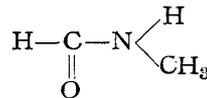
Citrulline

(5) Urethan, N-Methylformamide

Urethan は古く合成され緩やかな催眠剤として小児や動物実験用麻酔に利用されるのみの大して重要ならざる薬品であつたが、昭和21年(1946) A. Haddow, W. A. Sexton⁶⁹⁾が実験動物癌に有効なことを認め、更に白血病に対する効果が判つて臨床上使用されるに到つた。緩慢な細胞毒で動植物細胞の有糸分裂に作用して抑制を示すことが認められる。毒性少く安価で経口投与可能故、慢性の骨髄性或は淋巴性白血病、多発性骨髄腫等にある程度の治療効果を期待して使用される。X線治療や他の制癌剤との併用が普通である。0.5gを“enteric coating”して毎日4~8球与えるが、治療効果が現われるまで総量20~200gの大量投与必要故、悪心、嘔吐、脱力感、白血球減少性貧血等の副作用に注意を要する。Urethan は非常に沢山誘導体が作られたが、白血病有効性は殆ど認められなかつた。しかるに昭和25年(1950) Stock⁷⁰⁾はN-Methylformamide が実験動物癌に有効なことを発見した。これも同時に60種位の誘導体が screening されたが有効なのは本物質だけであつた。両者は生理作用も構造も深い関係があるようである。両者の構造式をあげる。



Urethan



N-Methylformamide

N-Methylformamide は沸点180-185°, 比重1.011 (19°C) の液体で水、アルコール易溶、エーテル難溶である。毒性は余り大でないが肝障害を起す。生体内では安定で殆ど加水分解されない故、本化合物はその儘生体内で代謝に変調を与えると考えられる。マウスの sarcoma 180, 白血病 L1210, E₀ 771 乳腺癌に有効で、白血病に対する臨床的效果が期待される。

結 語

本綜説は癌化学療法現在の到達している状態に重点を置き記述した。筆者の学生時代には結核化学療法盛な研究にも拘らず何等の成果も挙げられていながつた。その時代より20年後の癌化学療法の現状は嘗ての結核化学療法その時代の状態を想起させる 飛躍の段階ではなく雌伏、整理の段階である。そして結核化学療法確立が結核外科を躍進せしめた如く、癌化学療法確立が癌外科を躍進せしむるであろうことを予言して擲筆。

本綜説を草するに当り下記の文献を参照した。各著者に敬意を捧げる。

- 1) 中原, 吉田監修 癌研究の進歩 (医学書院) [1956] 508頁 梅垣洋一郎: 放射性同位元素の癌治療への応用 559頁 桜井欽夫: 制癌物質の研究における基本的問題 571頁 山本正・山岡静三郎: 癌の化学療法剤 621頁 落合京一郎: 癌のホルモン療法
- 2) 薬学の進歩 第1集(II) [1952], 1頁 桜井欽夫: 癌の化学療法 第2集 [1953], 1頁 吉田富三: 癌の化学療法について
- 3) Annul Review of Biochemisrty Vol. 24 [1955], Page 689. A. Haddow: The Biochemistry of Cancer.
- 5) J. P. Grenestein著 (大阪大学医学部第一病理学教室訳) 癌の化学 (創元社) [1951].
- 6) 児玉桂三監修 臨床生化学 (南山堂) [1951]. 427頁 藤岡小太郎: 悪性腫瘍の生化学
- 7) 宮地 徹著 アゾ色素による実験的肝癌 (南条書店) [1948].

69) A. Haddow, W. A. Sexton: Nature 157, 500 (1946).

70) C. C. Stock: Am. J. Med. 8, 658 (1950).