

## 泌 尿 器 科 紀 要

第 14 卷 第 2 号

1968年2月

## 随 想

## 癌 の 化 学 療 法

癌研究所 桜 井 欽 夫

わが国の癌の化学療法ということが実験的研究として具体的に取上げられたのは、戦後間もない昭和24年頃のことである。その契機となったのは、その前年吉田富三、石館守三両先生の、今にして思えば奇妙な出会いであった。私は当時金沢大学に職を奉じていたが、戦時中は石館先生の抗マラリヤ剤戦時研究班に所属し、同先生にひとかたならぬ御指導を頂いていた。ちょうど戦後間もない頃であり、たしか太平洋の国際旅客空路も開かれていなかったと思うが、当時石館先生は占領米軍の命令で米国薬学教育視察のため渡米された。そのとき、米国で華々しく台頭してきた癌化学療法の研究をつぶさに見聞されて、わが国でも時期を失さぬうちにこの方面の研究に道を開くことは薬学者の使命であるとの帰朝談をうかがったことを私は今もよく記憶している。しかし、いかにそのように考えても、薬学の研究は医学の協力なくしてはなし得ないことは当然で、当時わが国の医学界で癌の薬剤治療の将来に関心をもつ人はほとんどまれであったのである。丁度そのころ、戦後線香花火のように出たは消えた医学情報雑誌の一つに吉田先生の寄書があり、これが石館先生の目にとまった。その論文は、要するに腹水腫瘍としての吉田肉腫——その頃は長崎系腹水肉腫と呼ばれたように記憶する——の特異な性格を紹介され、「この腫瘍は癌の寄生体観というものを、考え方としても、実験的にも容易にする面がある」こと、したがってこの腫瘍を使うと「色々の化学物質の癌細胞に対する作用を実験的に解析することが容易で、とりもなおさず癌化学療法の研究手段として利用できそうである」という所見がべられていた。吉田先生はその末尾に、「自分は病理学者であって化学療法のこととは専門外であるが、だれかこの方法論を活用してこの方面の研究をすすめる有志はいないか。」と呼びかけられていた。石館先生はこの論文を私に示され、私達は多大の興味と関心を抱いたことをおぼえている。そして石館先生から当時仙台におられた吉田先生のもとに手紙が出されたわけである。よくわれわれはこれを第1回の Love Letter といって懐しむ。しかし吉田先生も石館先生もともに当時までは一面識もなく、“Love Letter”を手にして吉田先生は大いに考えこまれた由である。「薬学の石館という人は山師ではあるまいな……」これもまた両先生の度々の懐旧談の笑話の一つになることが多い。いずれにせよ両先生の協力研究の体制はととのい、私も参画することになった。私達はいろいろの化学物質を合成し、仙台の吉田先生の教室でその生物活性の検討が行なわれるというのが最初の筋書である。その当時の協力者である仙台の病理教室の若い先生がたは、今はすでにそうそうたる少壮学者で、東北大学の佐藤春郎教授、佐々木研究所の井阪、佐藤博両博士、福島医大の中村教授らのお名前をあげることができる。

私はよくサンプルをたずさえて、夜行で上野を発ち、吉田先生のもとに通った。東北大学病理学教室は、朝霧にぬれて芝生にかこまれ、朝の8時の静けさの中にあった。吉田先生1人が教授室におられることも度々で、先生が自らいれてくださる香りたかい緑茶の一

杯は、夜行列車のねむけをたちまち追いやった。窓外に牡丹の赤い花がキラキラと咲いていたのを記憶する。16、7年も昔のことになった。

当時癌の化学療法ということについて、先生がたからいろいろと教えを受け、素人ながらも私の頭の中でなっとくしていた二つのことがあった。一つは、吉田肉腫のような腹水腫瘍、はなはだしく移植率が高く、短時間に動物を倒し、はげしい転移像を示す、このような腫瘍は癌として大変に悪性度の高いものに違いない。したがって、このネズミの腫瘍を治療することのできるような薬物を見出すことができるなら、必ずや人の癌の治療にも役立つものに違いないと思ったことである。当時私にとって大変なおどろきはすぐに起きた。アメリカで白血病や悪性リンパ腫の化学療法剤として検討されていた Nitrogen mustard の化学的修飾につとめていた私達は、その中に吉田肉腫担癌ラットの半数以上を完全に治癒させることのできる物質に行きあたったのである。それが Nitromin であった。しかしこの化合物は制癌剤として日本のみならず、世界的に臨床上の役割を果たしたことは事実であるが、その臨床効果の限界については1、2年の間に次第に明確となった。その後日本や外国で見出された多数の制癌剤のすべても、程度にいく分の相違はあれ、依然として似たような姿を示している。しかし年月の経過とともに、実験室内で多系の実験腫瘍を自由に使うようになって、癌の個性の問題が段々と明らかになってきた。実際に薬剤に対する感受性についても著しい個性があり、たとえばラットの腹水肝癌の多数の系は、同じ系の動物に同じ発癌剤で誘発された肝癌でありながら、その一つ一つの薬剤感受性は0から極大までとさえいえるほど極端に異なっている。したがって動物癌が一般に人癌よりより効き易いというようなことは、その逆とともにいうことができない。つまりどのような種類の人癌への効果を期待するなら、どのような実験癌を効果検定に用うるべきか、その間をつなぐ連関を設定することが大切なことがわかる。一般的な制癌剤を求めるのでなく、各個の臨床癌の分類にしたがって、それぞれの癌の治療剤を研究の対象とするべきであるという考えに導かれつつあるのが現状であろう。今一つ、この問題の中に介入するのは癌の免疫であった。一般的にいって、もし癌細胞の薬剤感受性が等しければ、移植癌は治療し易く、偶発癌の治療が困難であることは実験的にもみとめられる。このことは癌と宿主がその癌を「自分と違うもの」として認識し得る程度にしたがって宿主は癌への免疫反応を発現するものであることを示している。今人癌のように autochthonous の腫瘍でも、何とかして宿主に免疫反応を誘導し、あるいはこれを強化して化学療法を行ない易い環境を作る努力が新しく始められている。私が17、8年前に実験腫瘍に抱いていた概念は、これらの新しい知見の前に非現実的なものであったことがわかる。

第二の問題はすでに昔から吉田先生によって繰返えして説かれていたことで、私も深く心にとめてきたことである。それは癌が一見局所の疾患のように見えるが、実は全身疾患としての面をもつということであった。手術および放射線治療のような局所処置の技術がここまで進んできて、なお癌の治療を窮極的に困難にしているものは転移にはかならない。全身治療、すなわち化学療法が第三の、そして最後の癌の治療であることは、この意味で当然であり、したがってどのような困難があっても成功しなければならないという吉田先生の言葉は私には極めて印象的であった。近年になって、比較的早期の癌でも、癌細胞は原病巣を離れ、リンパおよび血流を経て全身に播種されるということが、臨床的にも実験的にも証明されている。

今日の問題は、それぞれの臨床癌に対する効果をよく予言しうるような実験腫瘍と宿主の組合せを見出すこと、化学療法の背景として癌の免疫の可能性を追求すること、そして化学療法の主たる方針を、転移癌の生成と増殖の抑制に指向すること、この三つの課題が主たる柱であり、この面には近年むしろ明るい研究結果の発表が続いている。

1958年ケムブリッジで国際癌化学療法シンポジウムが開催された。その折 Chairman であった米国の Dr. Murray Shear は次のような小話で会を閉じている。ロンドンの明るい街灯が路上に丸い光を投げている。1人の紳士が光の輪の中に、かがんで何かを探していた。警官が「何をしていますのですか」「財布を落したのです」「この光の中に落したことはわかっているのですか」「いやいや、ただここが明るいから、ここを探しています」癌の化学療法の研究は、このように暗中摸索の時代であった。その年から10余年、この研究も大きく進んできたということができそうである。