
 話 題

癌 化 学 療 法 随 想

柴 田 清 人

癌の化学療法はその歴史をくつて見ると1865年の Lissauer が白血病に対して Pottasium arsenite をはじめて投与したことにはじまつているようである。しかし本格的な癌の化学療法は第二次世界大戦後に系統的な研究が開始されたものである。

そして現在、制癌剤として我々臨床家が実地に使用出来るものは10数指に余るものがあるにも拘わらず、現時点に於ける癌化学療法に対する批判の声は誠にきびしいものがある。

事実、現在の癌化学療法は多くの場合、根治という意味からは確かに、遥かに遠いものがある。従つて極端な表現をすれば短時間の 延命効果だけを目標にした非治癒的 (noncurative) な治療に何程の意義があるかと云う議論すら出てくる次第である。

しかし今日たとえ一時的にでも臨床的に有効な症例があると云うこと特に患者の 自覚症状の改善をもたらすような症例が化学療法施行中にあることは末期癌の治療と対策に苦悩する 臨床家にとつて化学療法の意義は決して過少に評価されるべきではない。まして癌が全身的な疾患であり形態学的にも早期に転移を形成する事実や根治手術を行なつたと我々が思っている症例でもしばしば 案外に早く再発をきたすこと、更に比較的早期癌患者の末梢血流中に 屢々癌細胞を証明すること等より癌の根本的治療対策は全身性の見地より行なわれるべきであり、手術、放射線療法があくまで局所的療法であることを考えると化学療法を中心として、これに免疫療法その他今後開発されるべき一連の全身療法が癌治療の主流をなすべきものであることは明かである。

癌化学療法と云う字句は今日普遍的なものになつてきているが、感染症 (細菌性) に対する化学療法に定義された概念とはいささか異なつたものであり、初期に於てはこの言葉に対して抵抗を感じたものである。感染症に対する化学療法の目標は Ehrlich の所謂 Therapia sterilisans magna 大滅菌療法 (大化学療法) であり、個体に及ぼす毒性、障害は最少限に止め、疾病の原因となるものに対しては全く殺滅的に働く薬剤を理想的な化学療法剤であるとなしたものである。この観点よりすれば今日の所謂制癌剤なるものは余りにもかけはなれた 感のあることは万人の認めるところである。しかしこれは感染症に対する化学療法が個体の 細胞と全く関係のない細菌に対する戦いであるのに対し、癌化学療法は、癌細胞と云う個体細胞にその発生を由来する細胞、組織に対する戦いである点に大きな相異があり、癌細胞にのみ選択的に働き、正常細胞には全々障害を及ぼさないと云う理想的なものが得られない現状では癌化学療法の副作用は不可避の宿命的なものである。しかしその反面、癌細胞を一つの自律的発育を持った生物体と見なし、細菌性炎症に対する化学療法と同じ立脚点に立つて癌の化学療法を確立するためにはその毒性に対する周到なる 顧慮と対策に留意する以外はその治療の進め方に於て、基本的には感染症の化学療法と余り変わりがあるとは考えられない。

さて細菌性疾患に対する化学療法の最も基礎的な原則は、既に良く御承知のように起炎菌の感受

性に適合した化学療法剤を病巣の存在する局所に可及的高濃度におくりこむことである。この根本的な原則が現時点の癌化学療法に於て果してどれだけ吟味して行なわれているであろうか？ 一般臨床家は手元にある制癌剤を at random に或る期間、投与するだけで、このものに効果がなければ又次の制癌剤に移行して行く所謂 gun shot therapy (バラダマ療法) が行なわれて居り、更には MET 又は FAMT 療法と称して手元にあるいくつかの制癌剤を少量ずつ一斉に投与する方法すら流行している現況である。これはおそらく併用により効果を増強し、副作用を軽減する意向であろうが、多数の薬剤の併用によりその効果は必ずしも常に増強するものではなく、寧ろ逆に屢々拮抗作用又は adverse effect のあることは良く知られたことであり、又、制癌剤の致命的欠点ともいふべき副作用の増強等もこれにより当然考えられなければならないことであり、更に多剤耐性獲得の面についても顧慮が払われなければならないことであろう。感染症の化学療法にあつてはこのような gun shot therapy 或は漫然と長期間同じ薬剤を投与する方法、又は手当たり次第に薬剤を併用する投与法は最も忌むべき投与法であり、必ず一定の感受性検査を行なつて、それに合つた薬剤を一定の基準に従つて投与すべきものである。

癌化学療法が一つの壁につき当つてゐる時であるからこそ、その基準原則にもとづいたつまかさねが大切である。

我々は最近名大病理学教室田内教授の御指導により RPMI-1640 培地を用い静置単層培養法により手術時摘出した人癌細胞の組織培養を行ない、33例中27例にその初代培養が可能であつた。この培養細胞に一定濃度のマイトマイシン C、5-FU 等を混入して48時間作用後に我々の一定基準に従つてその感受性を調査して見ると同じ胃癌でも、その症例により制癌剤に対する感受性の相異が多様であるのに気付いた。勿論、in vitro と in vivo の差もあり生物学的測定の誤差、判定基準等について今後検討すべきことが多いが、化学療法を行なう以上この問題は最も基礎的な事項である。現在酵素学的にも制癌剤のスクリーニングの方法が検討されているが、特に術後のとりのこし細胞に対する化学療法を実施する上には、人癌培養による感受性判定は最も重要で興味ある問題であろう。我々の所では現在迄この培養可能な27例中、我々の判定で最も感受性が適合すると思われた MMC、5-FU 等を夫々6例の患者に、術後系統的に用いて良好な効果を見た症例があるが、これは今後更に時間をかけて判定すべきことであろう。尚、更に術前一定量の MMC、5-FU を注射投与して一定時間後手術により取り出した癌組織中のこれ等薬剤の濃度を測定して見るとやはり癌の種類、担癌臓器により濃度差がいろいろであることが判明した。少くとも制癌剤の種類により臓器親和性が異なることは確かである。従つて当該臓器に親和性のある薬剤を用いるべきことも、一般化学療法の原則として云えることである。

次に病巣局所の化学療法剤の濃度を高めるために所謂 drug-potentiating-agent (薬剤強化因子) として我々は蛋白分解酵素と化学療法剤の併用を以前より強調しているが、制癌剤についてもこのことが実験的にも臨床的にも証明され、この酵素を併用することにより、癌病巣中に全身投与した制癌剤の高濃度とりこみが行なわれるものである。このことは局所灌流と同じ効果をもたらすものであり、又制癌剤の副作用軽減の方法にもなると考える。それは正常組織には比較的障害の少ない程度の投与量で病巣局所には有効濃度が維持されるからである。

本年度の癌治療学会に於けるシンポジウム司会者の S 教授は「癌治療の前途にかすかな光を認めたように思う、しかし或はこれが狐火であるかも知れない。狐火で終わらせないように各研究者の精進を祈る」と云う意味の結びの言葉を述べて居られたと思うが、確かに癌治療の前途は遠いものがあり、我々は確実な基礎をふみしめて一步一步前進しなければならない。