

## シクロホスファミド

帝京大学医学部薬理学 中木敏夫

戦争のために開発された技術の平和利用といえは原子力をまず思い浮かべることでしょう。最近話題のインターネットも、元はといえば米国国防省が核戦争になっても通信できる手段として開発されたのでこれも同じカテゴリーです。実は、抗癌薬も同じような経緯があることをご存知でしょうか。

有毒ガスのびらん剤が戦争に初めて使用されたのは第一次世界大戦です。それ以来この兵器の研究が進みました。びらん剤は皮膚に激しいびらんを生じさせるのでその名がありますが、殺傷力を持つのは皮膚病変ではなく、ガスを吸入することによる肺傷害です。第一次世界大戦が終了する頃（1919年）までには、びらん剤に被爆した傷兵を治療した医師は、びらん剤によって白血球、特にリンパ球が減少することに気づいていました。びらん剤とは、イペリットガスでした。第一次世界大戦中にドイツ軍がベルギーのイープルでこの毒ガスを使用したことからその名が付いたのです。イペリットがリンパ球の数を減らす作用を利用して、リンパ球が異常に増える疾患の治療に使えるのではないかと考えた米国の研究者がいました。ギルマンもそのような人の一人でした。

ギルマン博士には1941年に息子が誕生して、また同年に薬理学の教科書を出版しました。この教科書こそ今では世界的に有名になった教科書「Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics」です。この教科書は薬理学の教育には欠かせない書籍で、読者の皆さんも薬についての疑問が生じたときに調べるときにはこの教科書をお薦めします。邦語訳も出ています。この本に書いてあることならば一応権威ある意見として取り扱われます。この教科書の名前を覚えておくときっと良いことがあるでしょう。また、その息子は父親と同じ薬理学の道に進み、G蛋白質の発見の業績により1991年にノーベル医学生理学賞を受けています。この息子のギルマンもこの教科書の編集を一時引き継いでいました。

閑話休題。ギルマン博士らはリンパ球が異常に増加する疾患の中でリンパ肉腫の患者を選びました。今では考えられないことですが、研究の初期段階で臨床実験が行われました。被験者の第一号は中年の男性で、頬部に巨大なリンパ腫を持った末期癌の患者でした。イペリットを改良したナイトロジェンマスタードを投与すると、患者の巨大な腫瘍は見事に消失しました。この劇的な効果は使用前と使用後の患者の顔写真入りで論文として発表されました。その後、ナイトロジェンマスタードの作用機序が詳しく研究され、

核酸をアルキル化することにより核酸合成を阻害することが判明しました。副作用がより少ない薬がさらに開発されました。それが同じ系統のシクロホスファミド（商品名はエンドキサン）です。これらの薬は人類が初めて手にした抗癌薬でした。また、抗癌薬の分類でアルキル化薬が最初に出てくるのもこのような背景があるからです。シクロホスファミドも完全な薬ではなく、出血性膀胱炎という重篤な副作用を 5-10%の患者に起こし、更なる改良が必要です。この副作用はシクロホスファミド自身で生じるのではなく、代謝物によることが分かっています。この副作用を防ぐためには水分を多く取り、排尿を頻繁に行うことが必要です。シクロホスファミドの投与によって抗利尿ホルモン分泌が亢進することがあり、この場合患者は元々水分を多く摂取することが多いため、体内に水分が貯留してしまう水中毒に注意しなければなりません。

シクロホスファミドは抗癌作用だけでなく、免疫抑制作用も持っています。シクロホスファミドは再奇形性や発ガン性の可能性も否定できないので妊婦や授乳中の患者には使用すべきではありません。脱毛は他の抗癌薬に比べて頻度が多いのですが、これは可逆性であり、再び発毛することが多いと言われています。シクロホスファミドに特有ではありませんが、悪心嘔吐も消化器症状の一つとして多い副作用です。