

現代化療的起源



吳濂龍／畢業於香港中文大學，曾任麻省理工學院傅爾布萊特學人，及後獲裘槎基金會資助，於牛津大學擔任博士後研究員，現於哈佛醫學院及丹娜法伯癌症研究所從事癌症標靶藥物研發，研究領域為化學生物學、有機化學及藥物化學。

在癌症的現代治療方法中，化學藥物治療（chemotherapy）無疑是一個極重要的角色；而在這場與癌症抗爭的漫長戰役中，哈佛醫學院及波士頓兒童醫院的法伯（Sidney Farber）醫生有著舉足輕重的地位。

在 1940 年代，癌症——尤其是血癌（白血球不正常地大量增生）乃不治之症。一般來說，當兒童被確診為急性白血病（acute leukemia）時，他們只能多存活數周，最多也只是數個月。當時的醫學界對血癌，甚至乎對所有的癌症能否被治療都感到非常悲觀，化學治療這個概念更可謂天方夜譚。儘管人類在這場戰役中的形勢極不樂觀，但法伯醫生並沒有向癌症妥協，反而愈戰愈勇。法伯醫生本來是一位兒童病理學家，在研究癌症病理學的過程中，他並不甘於僅僅研究及分析癌症死者的組織樣本，他更希望可以找出一個治療癌症的方法。

觸角敏銳的法伯醫生將目光投向了化學試劑，而這個靈感的來源得追溯到 1920 年代。當時在印度孟買織布廠裡，有很多分娩後的婦女都出現嚴重的貧血症，其病因不明而且無藥可用，令醫生們束手無策。1928 年，於倫敦大學醫學院畢業的英國籍女醫生威爾斯（Lucy Wills）憑著對醫學的一腔熱誠，孤身遠赴孟



圖一：位於美國波士頓長木醫學區的丹娜法伯癌症研究所。（作者提供）

買去研究當時那令人談之色變的神秘貧血症。威爾斯醫生發現，即使讓病人攝取足夠的鐵質及維他命 B₁₂——這兩種當時已被確認為造血必需的營養素後，他們的症狀仍然沒有任何好轉。在偶然的機會下，她發現了當時在英、澳等地盛行的馬麥醬（Marmite，一種酵母製的調味醬）竟然可以治療這種貧血症。後來通過一系列的研究發現，原來孟買的婦女是因為葉酸匱乏，骨髓不能製造正常的紅血球，因而造成巨幼紅細胞性貧血（megaloblastic anemia）。而馬麥醬含有豐富的葉酸，這對 DNA 的生物合成尤其重要，其可以促成正常血細胞的生成。這一個科學發現為日後化療藥物的研發奠定了基礎。

時至 1947 年，前哈佛醫學院教授，時任萊德利實驗室（Lederle laboratories）的蘇巴拉奧博士（Dr. Yellapragada Subbarow）——是一位充滿傳奇色彩的印度裔醫生科學家，他利用化學方法成功合成出葉酸（folic acid）及其一系列的衍生物，例如氨甲蝶呤（methotrexate），並發現了葉酸衍生物能干預葉酸的代謝，從而抑制正常細胞的生長。

法伯醫生在得知這個合成化學的突破後，立即聯繫上蘇巴拉奧，並懇求蘇巴拉奧把這些人工合成的葉酸及其衍生物從紐約上州（Upstate New York）寄給他。法伯醫生想在血癌病童身上測試葉酸能否讓病童的血液變回正常，但結果卻意外地觀察到葉酸能刺激骨髓造血細胞（bone marrow haematopoietic cells）的生成。結合這個實驗結果及威爾

圖二：丹娜法伯癌症研究所內的占美基金紀念館。（作者提供）



斯醫生於 20 年前的發現，法伯醫生意識到葉酸拮抗劑（folic acid antagonists）很可能可以抑制血細胞的細胞分裂，成為治療血癌的新方向。因此，他與在波士頓醫院的其他醫護人員於 1947~1949 年進行葉酸拮抗劑的臨床測試，並成功證明了葉酸衍生物能治療這些波士頓的血癌病童，讓一批本來徘徊在死亡邊緣的弱小生命自此逃過病魔的煎熬。在這段期間，值得一提的是其中一位病童（化為占美，Jimmy）的故事。當時還在病榻上的占美獲得他的偶像——波士頓勇士（Boston Braves）棒球隊的隊員探望，占美表示他非常希望在自己去世前可以在電視機上再次看到波士頓勇士的棒球比賽。他的「最後心願」隨即被廣泛傳揚，致使熱心的波士頓市民紛紛踴躍地捐贈予丹娜法伯癌症研究所（Dana-Farber Cancer Institute, DFCI）以購買電視機給占美。其捐款數目之大促成了占美基金（Jimmy Fund）的成立，日後該基金成為丹娜法伯癌症研究所的研究資金來源之一。而占美這個當時無助的血癌兒童，也在化療藥物的幫助下，完成了心願並活到 2001 年，終年 65 歲。

今天，法伯醫生被譽為現代化療之父，其開創性的醫學研究工作亦為當代藥物化學奠定了基礎，其研究亦促使李敏求博士（美籍華人腫瘤學家，首位華裔拉斯克醫學獎得主）成功治療「遠端轉移惡性實體腫瘤（metastatic, malignant solid tumors）」，拯救了無數受病魔折磨的病人。一個小小的化學分子能對抗不斷自我複製的癌細胞，這是一件非常不可思議的事情。不過癌細胞亦會變異出抗藥性以對抗科學家研製的藥物，因此，人類與癌症之間的戰爭將會是一場漫長而艱辛的持久戰。

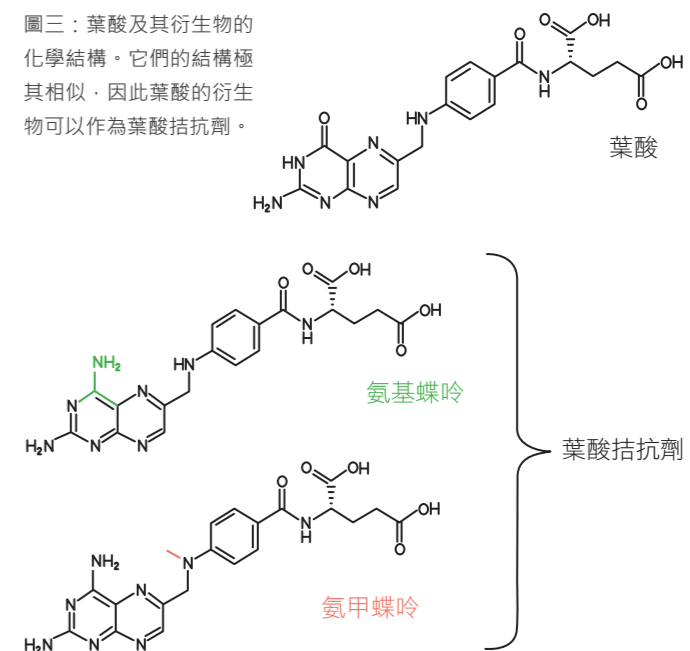
最近，在因緣際會之下，筆者有幸加入了哈佛醫學院及丹娜法伯癌症研究所，用合成化學及化學生物學的方法研究癌症生物學，以期找出更有效的藥物以幫助癌症病人。自兩個月前從英國牛津市搬到美東的波士頓長木醫學區（Longwood medical area），眾多頂尖醫學突破的誕生地，已強烈地感受到這裡濃厚的科學及醫學研究氣氛。在往後的文章中，希望可以跟讀者分享最新的科研動態，以及現代科學與醫學思想的碰撞是如何交織出一個個傳奇的故事。

醫學倫理原則

讀者們可能會有一些疑問——為什麼法伯醫生可以在取得合成化合物後便直接在病童身上進行藥物測試呢？難道這些「藥物」不需要先通過動物測試嗎？

事實上，當時的醫學界並沒有一套完整的準則去規範人體試驗（又稱人體醫學研究）。直至 1947 年（即二次世界大戰後的兩年），盟軍軍事法庭在德國紐倫堡審判一群曾進行殘酷人體實驗的納粹德國醫生時，才提出了《紐倫堡守則》（Nuremberg Code）。其中的原則包括了：人體試驗必須先取得受試者的自願同意；試驗的設計必須基於動物試驗的結果等。顯然，《紐倫堡守則》對日後的醫學研究產生了重大的影響，同時亦引起了廣泛的爭議和討論。隨著時代的推移及對醫學倫理原則的討論，《赫爾辛基宣言》（Declaration of Helsinki）及《CIOMS/WHO 國際倫理準則》相繼問世；雖然這些倫理原則並不具有法律約束力，但它們卻為現代醫學研究提供了原則性的指引。

圖三：葉酸及其衍生物的化學結構。它們的結構極其相似，因此葉酸的衍生物可以作為葉酸拮抗劑。



延伸閱讀

1. 時國銘，〈人體試驗之國際倫理規範：歷史的考察〉，《應用倫理研究通訊 C》第十九期。
2. Siddhartha Mukherjee, *The Emperor of All Maladies: A Biography of Cancer*.