

トリパノソーマあるいはスピロヘータに対する 化学療法劑の作用について Mechanisms of Drugs on Trypanosome and Spirochete.

鴨 脚 光 増 MITSUMASU ICHO

京都府立醫科大學細田内科教室

私はかつて石井信太郎博士の御指導のもとでスルホンアミド化合物の實驗的トリパーソーマ感染に対する作用をしらべたことがある。41 種類の化合物を使つてみたがひとつとして有效なものはなかつた。外國の文献をみてもスルホンアミド化合物はトリパノーマにはきかないという報告が多い。

ところが、再歸熱スピロヘータに対してはサルファピリヂン、サルファチアゾールなどが有効であることは、石井博士の發表以來一般にみとめられている。

トリパノソーマと再歸熱スピロヘータとは、砒素やアンチモンの化合物に対してはある程度よく似た態度をとるのにかかわらず、スルホンアミド化合物に対してはこのようにちがつた態度をとるといふ事實は興味がある。

その所以としてはふたつのことがかんがえられる。すなわちトリパノソーマと再歸熱スピロヘータとの代謝機轉のちがい、それから砒素やアンチモンの化合物とスルホンアミド化合物との作用機轉のちがい、このふたつである。

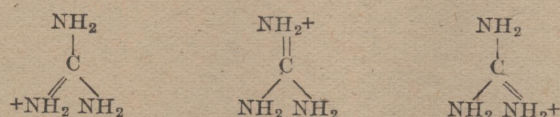
そこで前者について文献をみると、トリパノソーマは多くは葡萄糖をエネルギー源として好氣性代謝をいとむものとせられ、これに反して再歸熱スピロヘータは分子狀酸素を消費せず、エネルギー源は炭酸ガスの發生をともなる糖の醗酵であるとせられている。再歸熱スピロヘータがいとなむこのような醗酵機轉には、コデヒドラーゼやコカルボキシラーゼが必要な物質であつて、これらが細菌におけるとおなじようないみで、サルファピリヂンやサルファチアゾールによつてさまたげられるとかんがえることができると思う。

すなわちスルホンアミドの作用は、再歸熱スピロヘータのばあいにおいても、細菌のばあいとおなじように、酵素にたいする拮抗作用と解せられるのに對して、砒素やアンチモンの化合物の原蟲に対する作用は Jancsó の研究にもついでつぎのように理解できると思う。Jancsó の研究の要點は、pH 7.0 における標準酸化還元電位が -0.06 ボルトよりもたかい酸化還元指示薬たとえばメチレン青やチオインのごときものが砒素やアンチモンの化合物の化学療法作用をさまたげることにある。このことにもとまれば、三價の砒素またはアンチモン化合

物は、トリパノソーマの代謝に固有な酸化還元系列がただしく運行されるために必要な電位を低下させるようにはたらくもので、これに對してメチレン青のごときものは酸化還元緩衝劑としてはたらくものと理解される。

最近石井博士の發表せられたところによると、4, 4'-デグアニチノ・デフェニール・サルフォキサイドなるものが實驗的トリパノソーマ感染に治効をしめすということである。Yorkeらのデアミチノスチルベンも有効なことが知られているが、これに反しサルファグアニチンのような非對稱な構造式をもつものはきかない。有機理論化學者のとくところでは、グアニチンは水溶液ではグアニドニウム・イオンとなつて第4級のNをもつといわれる。さらにトリパノソーマに對して多少とも作用を發揮するといわれるパラフクシン、トリパフラビン、スチリールキノリン誘導體、ベンゾチアゾール誘導體などはいずれもこのような第4級のNをもっている。おなじアクリチン誘導體でも、トリパフラビンとちがつて第4級のNをもたないアテブリンのごときは、トリパノソーマに對しては無効である。しかもアテブリンがトリパノソーマによく攝取せられることは螢光顯微鏡でよくみとめられるとのことである。

またパラフクシンやトリパフラビンのように對稱な核をもつものには對稱の位置におなじアミノ基が置換されているが、スチリールキノリンやベンゾチアゾールのように非對稱な核にたいしては非對稱な置換基をもつ誘導體が有効であることはおもしろい。Greenstein はグアニチンが蛋白質を變性せしめる作用をもつことにたいして、つぎのような共鳴構造を重要視している。



これらの第4級Nをもつ化合物がある種の酵素の作用をさまたげるという實驗を Dick が報告している。またゲルマニンのようなチフチルアミン系の化合物や、パラフクシンのようなトリフェニールメタン系の色素が、フマラーゼの作用をさまたげるということを Quastel が報告している。フマラーゼは生體酸化還元に関係のある酵素であるから、これらの藥物が生體酸化還元を障碍することが理解できよう。

このような資料から、化學療法劑の作用機轉としてかんがえられるつぎの三つ

- (1) スルホンアミド化合物のごとく、酸化還元酵素の補酵素に對して拮抗的にはたらくもの。
 - (2) 砒素やアンチモンの化合物のごとく、生體酸化還元酵素系の電位に變化をもたらすもの。
 - (3) 第4級Nをもつ化合物のごとく酸化還元酵素の擔體蛋白質を變性せしめるもの。
- これらのうちは(1)トリパノソーマには無効であるが再歸熱スピロヘータには有効で、(3)はトリパノソーマには有効であるが再歸熱スピロヘータには無効であり、(2)は兩者ともにある程度有効である。

實驗的例證はまだ十分でないが、一應假説的にかくのごとく理解してみたい。

文 献

石井信太郎 日本醫學, 3396, 999, 1944.

Fenyvessy und Scheff, Biochem. Z. 221, 206, 1930.

N. von Jancso und H. von Jancsó. Z. Immunitätsforsch. 88, 275, 1936.

Greenstein. I. biol. Chem. 125, 501, 1938.

Dickens, Biochem. J. 30, 1232, 1936.

———, ————. 33, 2017, 1939.

Quastel, Biochem. J. 25, 898, 1121, 1931.

駆虫にはマクニン末を



フジサワ

蛔虫駆除薬として各種の製剤がありますが 海人草製剤が最も廣く使用されている理由は蛔虫に對して選擇的に作用し人体に何等の副作用毒性が無い事です 例へば他種製剤に於て最も屢々經驗される腎臟・視力・胃腸障碍・食欲不振・腹痛等は海人草製剤の場合皆無であり 老幼病者を問わず何らの副作用を懸念する事なく簡便に服用出來 ますサントニンとの併用は特に優秀な駆虫効果を示します

包装 25瓦 900円 100瓦 3380円

大阪・東京 藤沢薬品工業株式会社 福岡・札幌