

# Uroselectan の化学

## The Chemistry of Uroselectan

Binz A\*. J. Urol. 25:297-301, 1931

米国泌尿器科学会の会長ならびに会員の皆様、本日ここに、Uroselectan(ウロセレクトアン)の化学という演題でここでお話できることを光栄に存じます。このような機会を与えていただいたことに、心から感謝する次第です。

サルバルサンの開発は、1種類の化合物、すなわちベンゼン系化合物に集中して行なわれました。サルバルサン系物質の治療効果は、主にベンゼンの炭素環に結合したヒ素に依存しています。ベンゼン環そのものは、治療効果にはほとんどあるいは全く関与していません。一方、キニーネ系物質の治療効果はヘテロ環自体に依

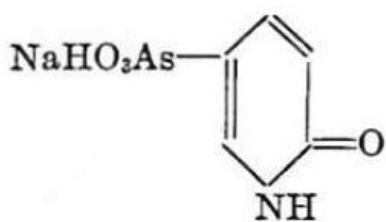
るもので、ヒ素のような特定の付加元素によるものではありません。

1921年、私は、ヒ素あるいはヨウ素のような元素をヘテロ環に付加することにより、梅毒治療薬の効果を増強しようと考えていました。

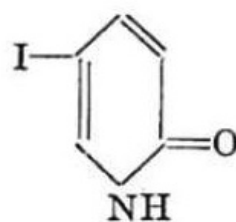
助手の R th 博士と私は、最も単純なヘテロ環、ピリジン(Ⅰ)を選び、これを2-ピリドン-5-ヒ酸(Ⅱ)、および5-ヨウ素-2-ピリドン(Ⅲ)に変換しましたが、いずれも殺菌性があることが分りました。そしてⅢのナトリウム塩であるⅣは、特にウシの連鎖球菌性乳腺炎の治療に効果的であることを発見しました。1927



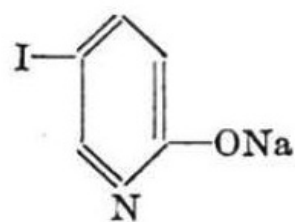
I



II

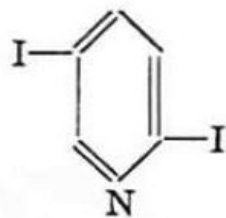


III

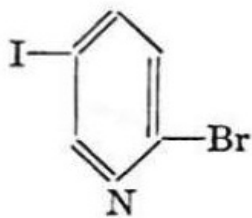


IV

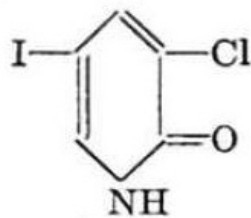
Selectan 51% I



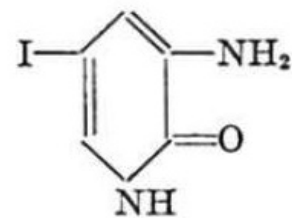
V



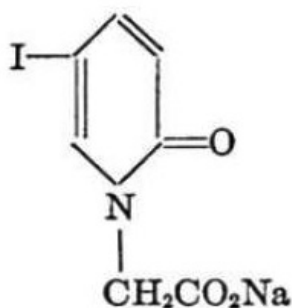
VI



VII

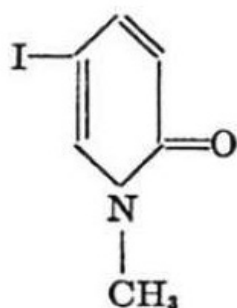


VIII



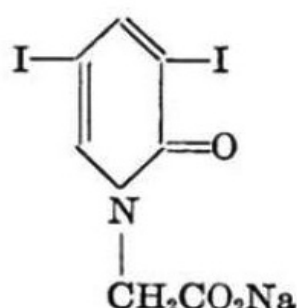
IX

Uroselectan  
42% I



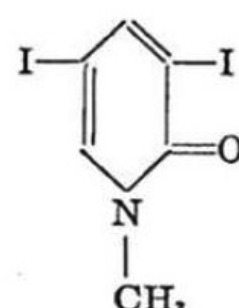
X

Selectan  
neutral  
54% I



XI

59% I



XII

70% I

年、この化合物IVは Selectan の名前で獣医薬となりました。


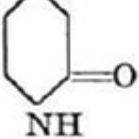
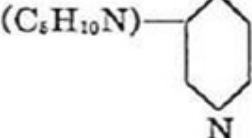
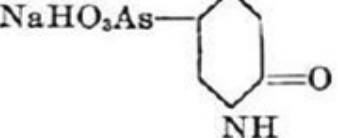
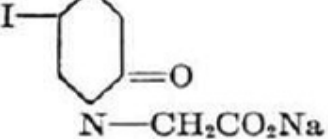
薬剤の有用性を可能な限り拡大するのが研究者の役目ですから、この種の仕事はさらなる努力を必要とします。そこで私がこの専門分野で信頼する R  th 博士は、73 種類のヨウ素‐ピリジン化合物を合成しました。例えば Selectan の ONa 基をハロゲン元素で置換した化合物 V, VI, あるいは O の隣に別の置換基を導入した化合物 VII, VIII, そして N に様々な置換基を付けた IX‐XII です。Selectan の効果を改善しうる 2 つの因子は、ヨウ素が高比率であること (例: V, XI, XII), あるいは溶解性が高いことです。Selectan 自体の溶解率はわずか 4% ですが、ヨウ素を 54% 含む化合物 X (Selectan neutral) の溶解率は 10% です。後に Uroselectan と呼ばれることになる化合物 IX はヨウ素を 42% しか含みませんが、溶解率は 35% もある点は興味深いところです。Uroselectan は 1927 年に合成されました。

1928 年 11 月、Lichtwitz 教授の好意で敗血症の臨床例に Selectan neutral が試みられ、私の理解するところ

ではそれなりに効果があったようです。しかし、非常に顕著なもう 1 つの効果がありました。尿路が造影されたのです。1927 年 10 月、ウィーンの Hryntschak 博士も、後に Uroselectan となる化合物を試みていましたが結果は芳しくありませんでした。

1929 年 3 月、私は Lichtwitz 教授、Swick 博士と議論し、Berlin の von Lichtenberg 教授の下で臨床研究が続行されました。1929 年 6 月、von Lichtenberg 教授がアメリカに出発する前に、我々は様々なヨウ素系物質を臨床応用できるための化学的、生物学的特性をレビューしました。von Lichtenberg 教授と私は、ヨウ素含量、溶解率が最大である物質を考えるという点で意見が一致しました。従って、Selctan neutral は溶解率が 10% で、尿路描出に充分な濃度を達成するには不十分であり、私はヨウ素含量が高い 2 つの化合物 (59% の XI, 70% の XII) を提唱しました。2 つ目のヨウ素原子を導入すると溶解性がかなり低下するものの、生体では腎の描出に必要な量のヨウ素が排泄されるだろうと考えました。私の理解するところでは、臨床使用の結果、薬物はほとんどが腸管から排泄され、腎からは充分排

	PERCENTAGE OF IODINE	DOSIS TOXICA IN GRAMS IODINE PER 1-KGM. RAT
Uroselectan .....	42.1	3.27
Sodium iodide.....	84.7	0.6-1.2
Yatren.....	28.0	0.07
Alival.....	62.8	0.037

		DOSIS TOXICA, MGM. PER GRAM RAT
Pyridine		1.0
2-Pyridone		1.5
Nicotin		0.01
Sodium salt of 2-Pyridon-5-arsinic acid		6.0
Uroselectan		8.0

泄されませんでした。そこで、von Lichtenberg 教授との計画に従って、溶解率を最優先として化合物IXに的を絞りました。これはヨウ素含量は最大ではありませんが、2年前に自分の研究室で行なった実験から、溶解性と耐受性の点で他の物質をすべて凌ぐことを知っていたからです。

化合物IXは、長年にわたって求めてきた効果を発揮し、von Lichtenberg 教授のすすめによってこれを Uroselectan と命名しました。Uroselectan の低有害性はヨウ素化合物のみならずピリジン化合物の中でも際立っています。ラットにおける毒性を表に示します。

この数値から、Uroselectan の形のヨウ素はヨウ化ナトリウムに比べて毒性は4倍低く、Yatren に比べると49倍、Alival に比べると88倍も毒性が低いことがわかります。

発端となった物質ピリジンと2-ピリドンは、比較的耐受性があります。毒性物質であるニコチンは、2-ピリドン-5-ヒ酸のヒ酸基の位置、Uroselectan のヨウ素の位置に、 $C_5H_{10}N$  基を持っています。しかし予想に反してこの位置のヒ酸は毒性を増すことなく、耐受性の増加につながっています。同様のことが、Uroselectan のNに結合している酢酸基に対して同じ位置にあるヨウ素についても言えます。

Uroselectan と2-ピリドン-5-ヒ酸を比較すると、安定性について興味深い点があります。このヒ酸化合物は、 $150^{\circ}C$ 、8時間加熱してもヒ酸基は分離しません。 $170^{\circ}C$ でわずかな解離がおこるだけです。しかしNをCに置換してベンゼン化合物とし、沸点に30分置くとヒ素基が解離します。従って、Uroselectan に存在するNは、ヨウ素が分子に固く結合しており、通常の化学反応では解離しないことを意味しています。

アメリカを訪れて皆様にお目にかかり、ここに臨席できる栄誉をととても嬉しく存じます。医学者の方々と協力することはこの上ない喜びであり、数年前の化学研究が皆様のもとで医学的価値を見いだしたことを心から嬉しく思います。

## 討論

Dr. John A. Killian (ニューヨーク市)：Binz 博士の発表に関する討論として、Uroselectan の排泄とその代謝への影響について幾つかの知見を報告します。最初のスライドをお願いします。

(スライド1) この最初のスライドは、大きなシリーズ(15例)の中の2、3の典型的な症例について、Uroselectan の血中濃度と尿中への排泄量、尿量との関係を示しています。最初の症例は、片側性の水腎症がありますが、いずれの検査でも腎機能は正常で、24時

間で90%のUroselectan が排泄されました。腎機能が不良な2症例では、Uroselectan の一部しか排泄されませんでした。興味深いことは、尿中に排泄される造影剤の率と、静注30分後の血中濃度との間に一定の関係が認められないことです。またこれらの症例では、大量の尿が排泄されている点も興味深いところです。Uroselectan 投与後の尿排泄量は、投与前24時間に比べて2～3倍になっています。

(スライド2) このスライドは、投与30分から24時間のUroselectan の排泄率をグラフに表わしたものです。最初の3本の曲線は、正常腎機能下におけるUroselectan の正常排泄を示しています。腎機能不良のために24時間内のUroselectan 排泄率が低下している2本の曲線も示しています。Sと書かれている曲線は特に注目すべき症例で、24時間内の排泄率が大きく変動しています。この症例では、静注5時間後のX線写真では尿路の描出は不良でした。ここでは最大排泄率は17時間に認められます。このことから私は、膀胱鏡が行える検査室で施行可能な、尿中のUroselectan 濃度を迅速に決定する検査法の開発が必要であると考えます。Binz 教授によると、現在そのような方法を研究中とのことです。

(スライド3) ピリジン誘導体溶液を大量に投与すると、心機能に何らかの影響を及ぼすのではないかと考えました。この問題を検討するために我々は、1918年にLundsgaard が報告した血液の酸素不飽和率の測定法を利用しました。これは我々の経験では心機能の最も良い指標となるものです。これは単に血液の酸素結合能を1本目の棒グラフ、酸素結合量を2本目に表示したもので、この差が血液の酸素不飽和率となります。正常静脈血では約5～8vol%(以下%表示はすべてvol%)、動脈血からその灌流組織によって除去される酸素量を表します。この図から、心不全があると血液の酸素不飽和率が著しく上昇し、心機能が代償されている場合は不飽和率に変化がないことがわかります。

(スライド4) この図は、Uroselectan 投与前後のヘモグロビン酸素結合能と酸素結合量を比較したものです。投与後の測定は静注30分後に行ないました。黒はヘモグロビン量、白は酸素結合能、灰色は酸素結合量を表わし、酸素結合量と酸素結合能の差が酸素不飽和率です。Uroselectan 投与後に酸素不飽和率が上昇することが分りますが、ヘモグロビン量の変化は比較的軽度です。

(スライド5) この症例はUroselectan に著しい反応を示し、体中が深赤色となり大量の発汗を見た例です。興味深い点は、Uroselectan 投与後に血中ヘモグロビンが増加していることですが、おそらく末梢血の濃縮によるものと思われます。酸素不飽和率には7.9%減少しています。



(スライド 6) この症例でもヘモグロビンの増加が見られ、おそらく体液除去による末梢血液の濃縮によると考えられます。

(スライド 7) この症例は Uroselectan 投与前からある程度の心機能不全があった例です。酸素不飽和率が正常よりずっと高いことがわかります。ここでは約 12%で、Uroselectan 投与後の酸素不飽和率上昇は 1.3%にとどまっています。要するにこの症例では Uroselectan の投与は、心不全をさらに増強することにはなかったと言えます。

(スライド 8) これも心不全例における Uroselectan の酸素不飽和率に対する影響を示すもので、不飽和率の上昇はわずかでず。

(スライド 9) ここでは Uroselectan 投与前後の血中 CO<sub>2</sub> 濃度を比較しています。白が投与前の濃度、灰色が投与後の濃度です。黒は CO<sub>2</sub> 濃度の変化を示します。症例 1、症例 4 の 2 例では、CO<sub>2</sub> が約 1% 増加している点が興味深いところです。また別の症例では 5 ~ 7% 低下しています。

(スライド 10) 理論的には、Uroselectan が心機能に何らかの影響を及ぼせば、CO<sub>2</sub> 濃度と酸素不飽和率の間に一定の関係があるはずでず。つまり酸素不飽和率

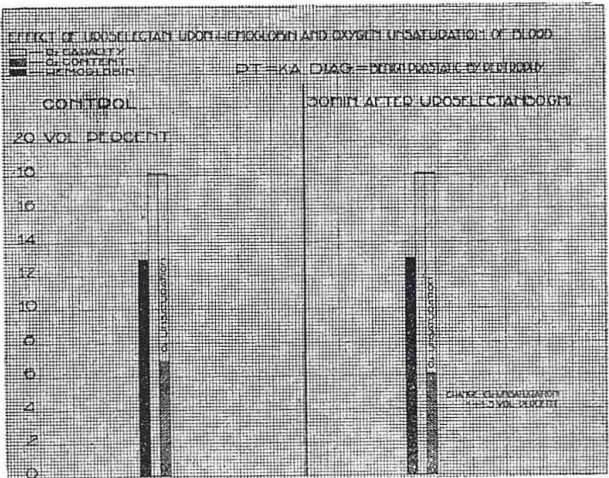
が増加すれば、心機能の低下により肺における血液の酸素化が低下して CO<sub>2</sub> 濃度は減少せず上昇するはずでず。我々の症例における CO<sub>2</sub> 濃度の酸素不飽和率との関係は対角線状、45 度の関係を示しています。CO<sub>2</sub> 濃度は、酸素不飽和率と無関係に変化していることが分り、予想に反します。CO<sub>2</sub> 濃度が上昇すべき時に減少している症例もあります。血中 CO<sub>2</sub> 濃度の変化は、体温の上昇とこれに伴う静脈血からの CO<sub>2</sub> 換気の増加による可能性が大きいと考えます。一方、酸素不飽和率と血中 CO<sub>2</sub> の変化は、末梢血や腹部内臓における小動脈や毛細血管の拡張によるガス除去の増加によるものかも知れません。

Dr. P. B. Hughes (ペンシルベニア州カーボンデール). 座長, Uroselectan 投与の腎からの排泄に関して予備報告をさせてください。我々はこれが主に糸球体から排泄されるのか、尿細管から排泄されるかに興味を持ちました。Uroselectan をカエルに静注し、30 分間の糸球体液を調べたところ、相当量のヨウ素を検出しました。0.75g の静注 30 分後に、1 個の糸球体から 1,400 万分の 1g の Uroselectan を検出しました。

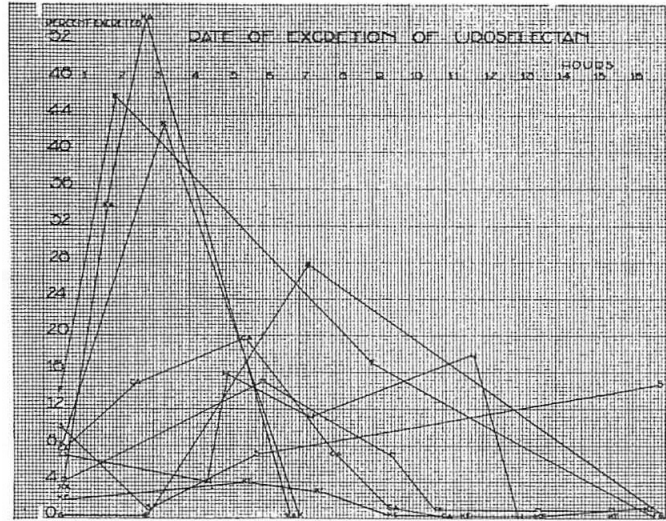
Uroselectan は主に糸球体によって腎から容易に排泄されるという予備報告とさせていただきます。

EXCRETION OF UROSELECTAN IN URINE					DIAGNOSIS
PATIENT	UROSELECTAN BLOOD (MG PER 100 ML. CHLIT 124-105)	URINE (MG PER 100 ML. CHLIT 124-105)	PERCENT EXCRETED		
C.K.	79	37.2	46.9	93	UNILATERAL HYDRONEPHROSIS PROSTATECTOMY PREVIOUSLY
D.H.	200	23.2	11.6	58	TROUSSEAU SYNDROME AND OCHLITIS
C.F.	93	26.3	28.3	66	TUMOR OF BLADDER
F.G.	93	6.6	7.1	20	TUMOR OF BLADDER
B.L.	151	6.6	4.4	44	CHRONIC DYELITIS
C.K.	10	4.7	47.0	11	PROSTATECTOMY PREVIOUSLY
F.G.	317	30.3	9.5	50	PROSTATECTOMY PREVIOUSLY
A.M.	280	11.0	3.9	20	DETERMINATION OF KIDNEY

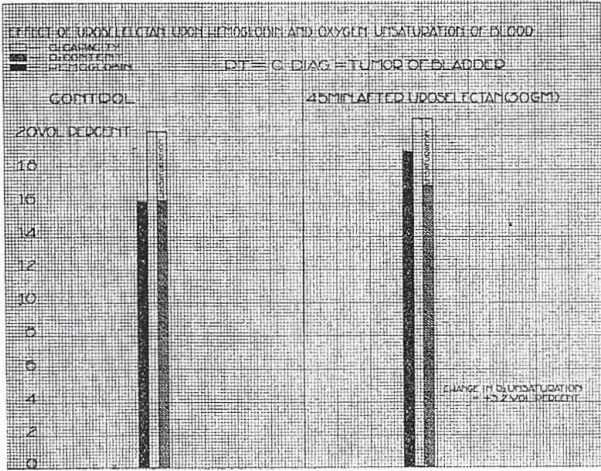
スライド 1



スライド 3

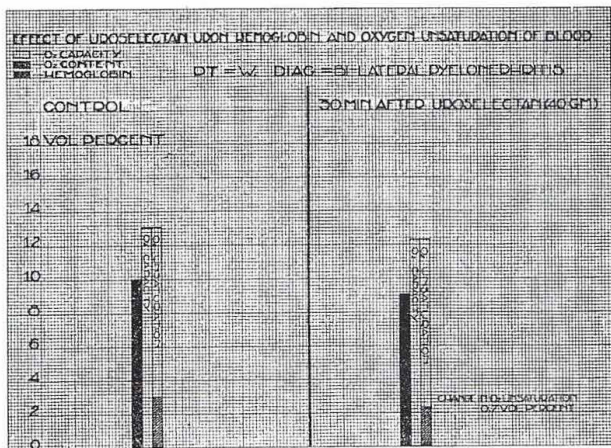


スライド 2

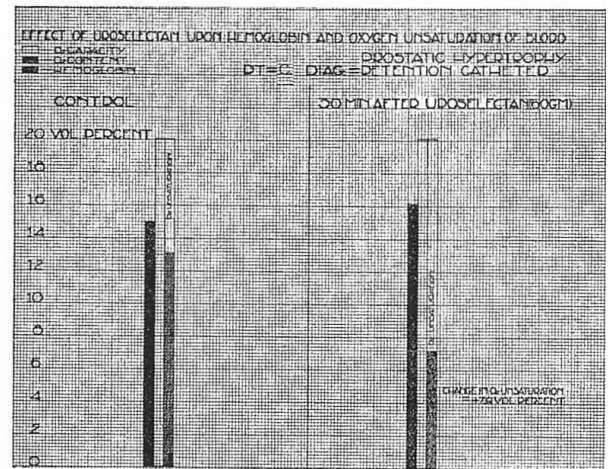


スライド 4

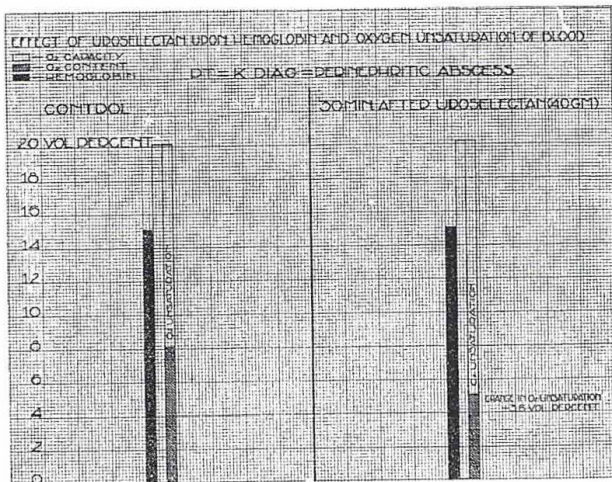




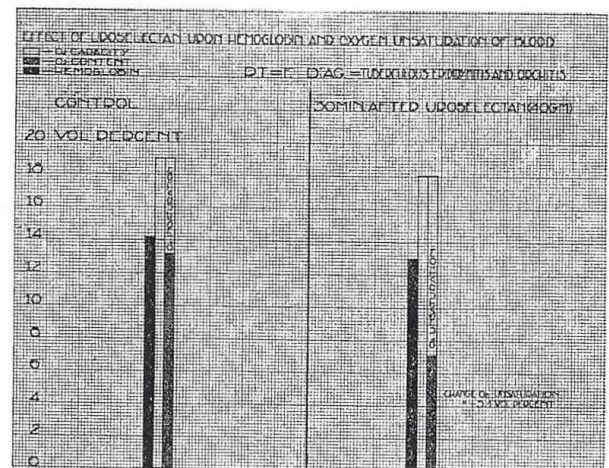
スライド 5



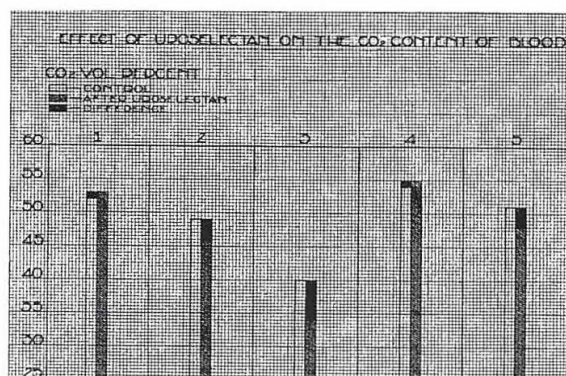
スライド 7



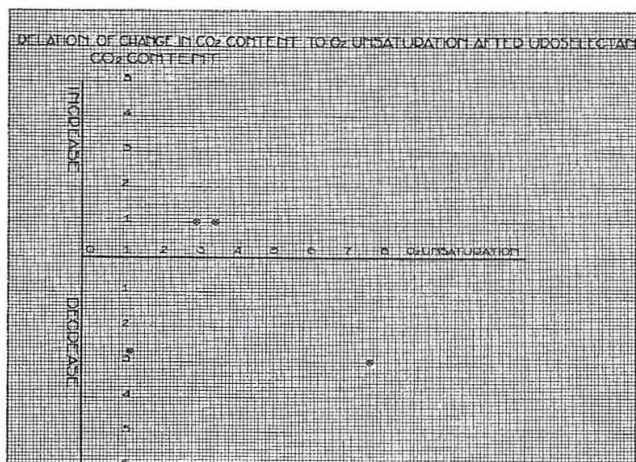
スライド 6



スライド 8



スライド 9



スライド 10