

新しい造影剤 Uroselectan の静注による腎および尿路のX線撮影

Darstellung der Niere und Harnwege im Röntgenbild durch Intravenöse Einbringung eines neuen Kontraststoffs, des Uroselectans

Swick M*. *Klin Wochenschr* 8:2087-9, 1929

Binz 教授, Räth 博士が記載した Selectan-Neutral (セレクタン・ノイトラール) は, Altonaer 病院内科で長年にわたってさまざまな球菌感染症に試みられてきた。胆囊, 尿路系の治療に有効であることから, その排泄経路の研究が進められた。その結果, 腎および胆汁に排泄されることが判明した (Erbach 博士)。

高ヨウ素濃度 (54%) であるにも関わらずその耐容性が比較的良好であることから, 経静脈あるいは経口投与によるレントゲン写真の造影剤としての利用が考えられる。

最初の動物実験では, 胆囊は描出されなかつたが, 腎の描出が良好であったことから, 腎尿路系の研究に的を絞つた。

この初期の, その後の研究の発展の基礎を築いた第一段階については簡単に述べるにとどめる。

まず動物による予備実験を行なつた。0.2g/kg では明らかな障害は認められず, 0.33g/kg では全身状態に一過性, 軽度の障害が認められた。60kg の人間に換算すると, 投与量上限は 18g (ヨウ素量約 9g) となる。ヒトにおける実験では, これを充分下回る量とした。耐容性については個人差が大きかつた。多くの例で頭痛, 嘔気, 嘔吐が認められた。しかし我々がめざす方向を中止するに値するような現象は認められなかつた。経口投与も試みたが, 経静脈性投与と概ね同程度の画像が得られ, いろいろな副作用も同様にランダムに出現した。

全例において膀胱の描出は良好で, 腎陰影も明瞭に認められた。2 例の萎縮腎の例で腎の病態が描出された。腎孟, 尿管については, 動物実験ではしばしば描出不良であったが, ヒトの場合も 2 例において, 尿管に太いブジーを挿入して流量を抑制した場合にのみ描出された。

得られた画像は, この方法の発展可能性, 研究継続を示唆するに充分であったが, 他の方法による画像に比肩するには至らなかつた。従つて, さらに高用量とできるように耐容性を改良する方向で薬剤を調製することが必要であった。また尿中で高濃度が得られるように, 腎親和性を向上させることも必要と考えられた。このためには溶解性の向上, この他にも詳述できない種々の特性の向上が重要であった。

* ニューヨーク, Altonaer 病院内科 (Lichtwitz 教授) および聖 Hedwig 病院泌尿器科 (Lichtenberg 教授), ベルリン。本稿は第 9 回ドイツ泌尿器科学会 (ベルリン) 発表したものである。本研究は Emanuel Libman 助成金を受けている。

本研究に大きな興味を示してきた Binz 教授は, これらの問題を解決できる確信を得ていた。

ベルリンの聖ヘドヴィク病院では, 8 例において Selectan-Neutral 7.5g を経口投与し, 7 例において有意の造影は得られず, 前述のような副作用が認められた。腎孟からそれほど離れていない位置に結石による尿管閉塞がある 1 例においてのみ, 有用な画像が得られた。実際のところこれは, 閉塞部上流の尿うつ滞によって尿路描出の条件が著しく好適となつたためであろう。これによって Selectan-Neutral の経口投与の可能性が原理的には示されたが, 臨床的に有用な結果を得るために他の方法も研究する必要があった。そこでメチル基の位置をグリシンナトリウムで置換し, ヨウ素含量が低下して溶解性が改善した結果, 臨床的に完成度の高い薬剤とすることができた。この新しい製剤 Uroselectan (ウロセレクタン) は, Binz 教授, Räth 博士 (ベルリン地方大学化学研究室) によって, 溶解されずほとんど腸管から失われる他の製剤と同様の方法で得られたものである [訳注: Binz による後続の論文に詳しい]。

この製剤は以下のようないくつかの必要条件を満たしている。無害であること, 溶解性が高いこと, X 線写真の描出に充分な濃度で腎から排泄されること。

Uroselectan は, マウスは 7g/kg で充分な耐容性があり, ウサギの場合は 3g/kg を毎日繰り返して静注することができた。この数値をもとに計算すると, 60kg のヒトに 180g 投与できる。ヨウ素濃度は 42% なので, これはヨウ素含量 75.6g に相当する。製剤は水に 50% まで溶解でき, 中性である。溶液中には大量のヨウ素が強固な結合をもつ有機ヨウ素として含まれており, その形で尿中に排泄される。このため, この大量のヨウ素が毒性を表わすことなく耐容性が高い。正常腎機能の場合, 85~95% のヨウ素が尿中に排泄される。このような物質は, 大部分が尿中から回収できる (Binz 教授の助手 Hillgruber 博士により確認されている)。このことから, 体内でこの物質は分解されず, またおそらく変化もしないと, 留保付きながら結論できる。正常腎機能の場合, 静注約 15 分後には血中にヨウ素が検出されない。

ヒトに投与する場合, 30~34% 溶液を 120cc (本製剤として約 40g) 以上使用することはない。これは動物実験から得られた上限量を遙かに下回る量である。臨床例でも, ネフローゼ症候群の 1 例において短時間の振戦と 1 回の嘔吐をみた他は, 副作用を認めなかつた。

た[1]. 客観的に、患者の状態には明らかな変化は認めることはなかった. これまでに検査した 119 例には小児、高齢者、高度の腎疾患、両側性腎疾患、前立腺疾患、心疾患、非活動性結核などが含まれるが、いずれも問題なく投与することができた. 注射部位に血栓症をみることはなかった. 以上の観察結果から、Uroselectan は外科的腎疾患に対して著しく親和性があると言うことができる[2].

我々は当初、ベルリンの大学化学研究室で合成された製剤を使用したが、Schering-Kahlbaum 社から供給される製剤も、研究室製剤と同様に耐容性があることがわかった.

検査法は非常に簡単である. 20cc のレコード注射器と注射針を事前に蒸留水中で煮沸しておく. 製剤を 3 ~ 5 分かけて段階的に上肢静脈に注入する. 100 ~ 200cc 分の注射器を用意しておくと便利である. 注射は X 線撮影台の上で行なうと良い. 注入終了 5 ~ 10 分後に最初の撮影を行なう. 排泄の状態を知るために、30 分間隔でさらに 2 回の撮影を行なう. この間に排尿させて、骨盤部の尿管が膀胱の陰影に隠れないようにする. 腎機能が良好であれば、排泄は通常この時点で頂点に達し、3 時間後には描出が終了する. 重症腎機能不全では、6 ~ 24 時間後によく有用な造影像が

得られる. 高度の腎機能不全では、当然のことながら造影が得られなかった.

検査を行なった全症例において、腎の状態に応じた非常に明瞭な画像を得ることができ、病態の診断的評価に有用であった. 従って、Uroselectan による尿路の経静脈性造影は、泌尿器科領域の検査法として推奨しうる段階にあると言える.

画像描出の証拠として、Uroselectan を使用した 8 症例を示す. 注目すべきは、尿流が阻害されていない患者でも良好な尿路像が得られていることである.

方法と結果のより正確な記述やプロトコル、薬剤の試験や排泄については、後に詳報する

【脚注】

1. 補遺修正. 10 歳女児. 1929 年 10 月 14 日に検査、34% 溶液 60g の注入 19 時間後に死亡した. 重複尿管と高度の腎孟腎炎性萎縮腎を伴う両側性の尿管膀胱移行部不全の症例. 患児は長期にわたる尿毒症 (BUN 92mg%) で、間欠的な視力障害と意識混濁の発作が認められた. 最終日には、持続性の嘔吐、傾眠が認められた. 投与 8 時間後までは、全身状態に変化はなかった. その後傾眠傾向が増悪し、心機能が徐々に衰弱した. 剖検にて高度の心肥大、巨大尿管を伴う高度の化膿性腎障害があつたが、肉眼的に中毒徵候は認められなかった. 臓器、体液の化学検査については後日詳報する.

2. バセドウ病、甲状腺腫における耐容性についてはこれまで経験がない.

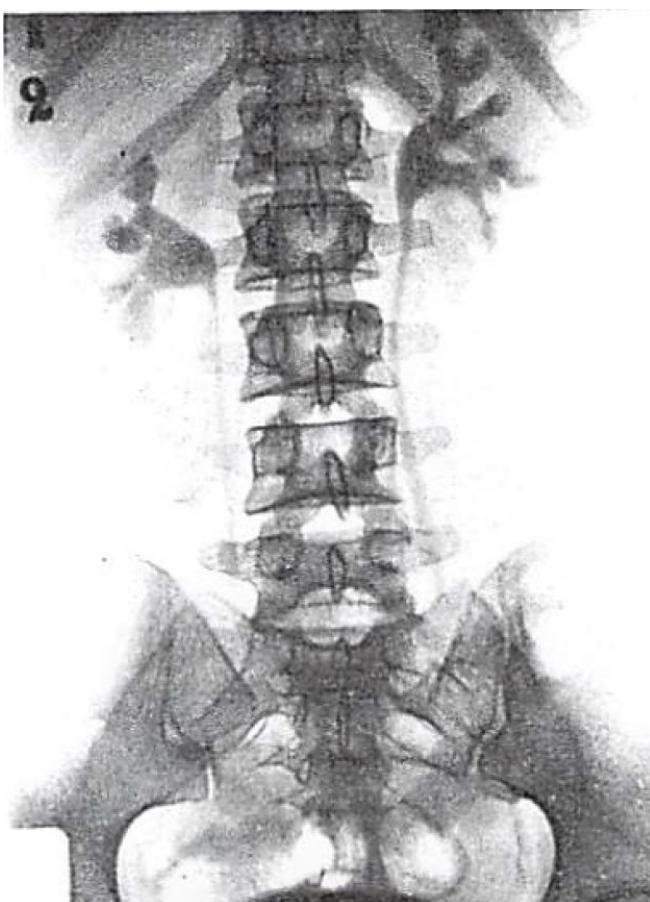


図 1. 22 歳女性. 再発性両側性腎孟腎炎. 尿流の阻害はない. 腎杯の軽度拡張が認められる.

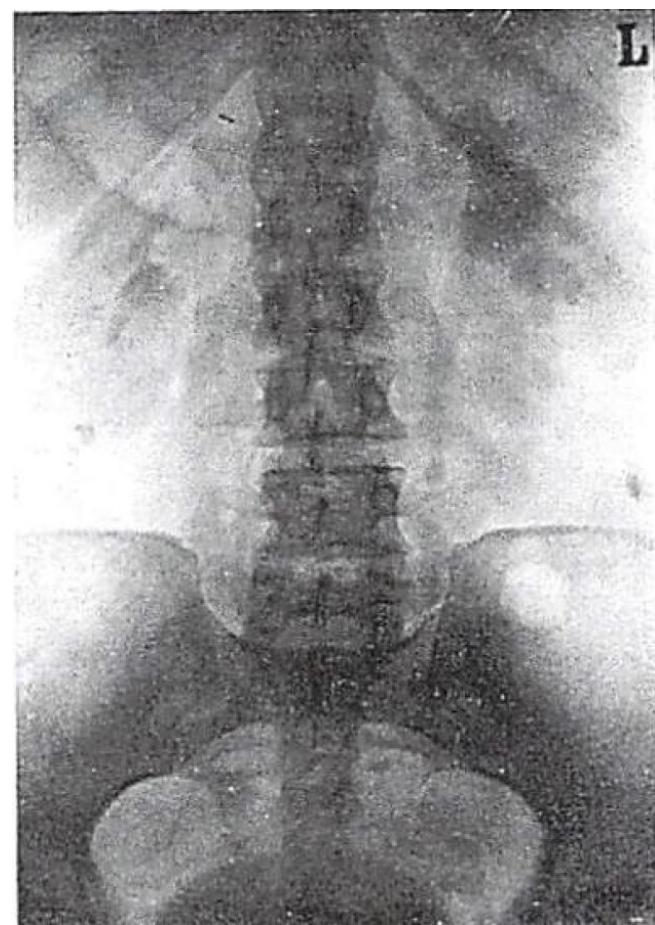


図 2. 31 歳女性. 第 3/4 腰椎間の左尿路結石. 結石の上部のうっ滞、下部の無力性障害が良好に描出されている. 右側は正常.

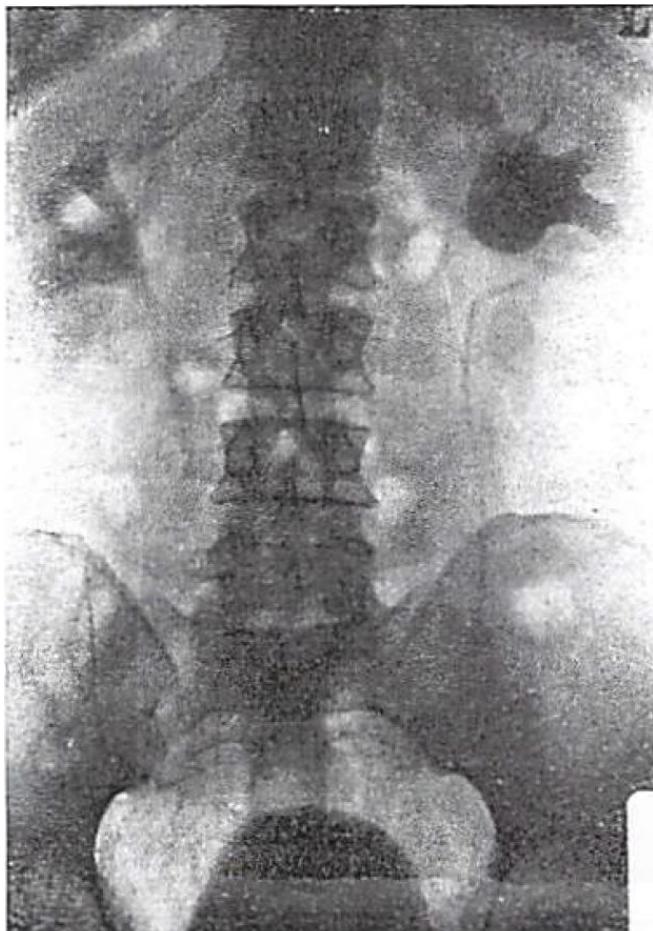


図3. 54歳男性. 両側性腎孟結石. 左腎孟拡張, 尿管の屈曲, 固定による尿流阻害, 右腎孟・尿管の無力性拡張が認められる.

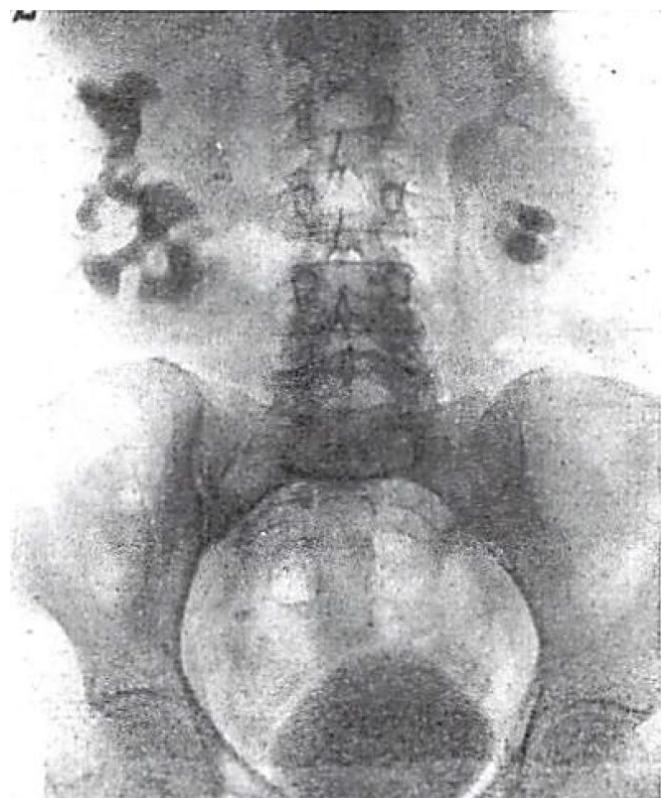


図4. 57歳女性. 右サンゴ状結石, 尿管結石, 腎機能の完全喪失. 腎陰影の鮮明化が認められる. 左側は最下部の腎杯にのみ結石があり, 尿管の描出は良好である.

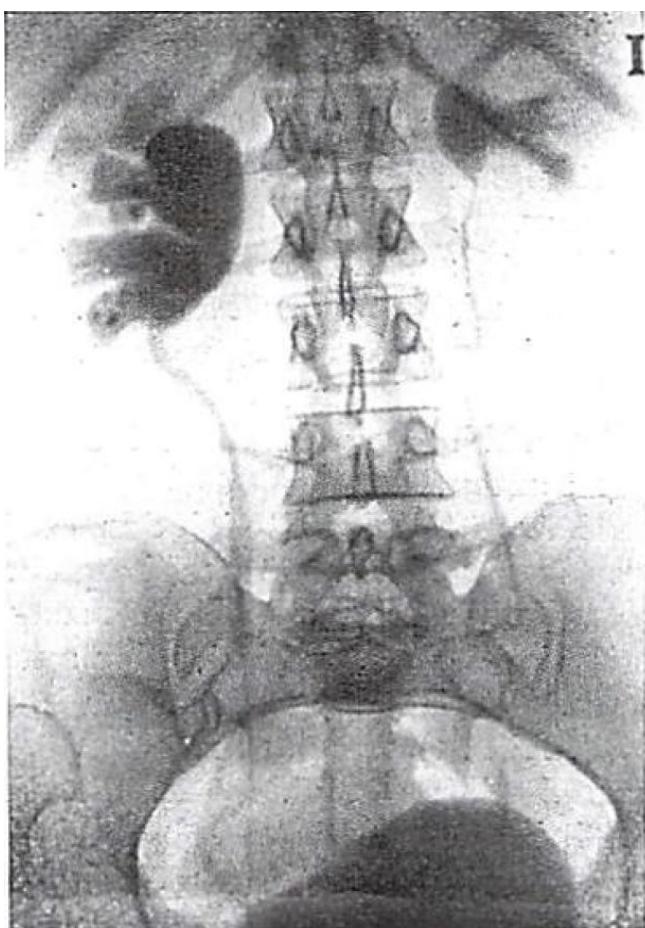


図5. 36歳女性. 右排泄時の閉塞性腎が描出されている. 左側の健側では完全な尿路像が認められる.

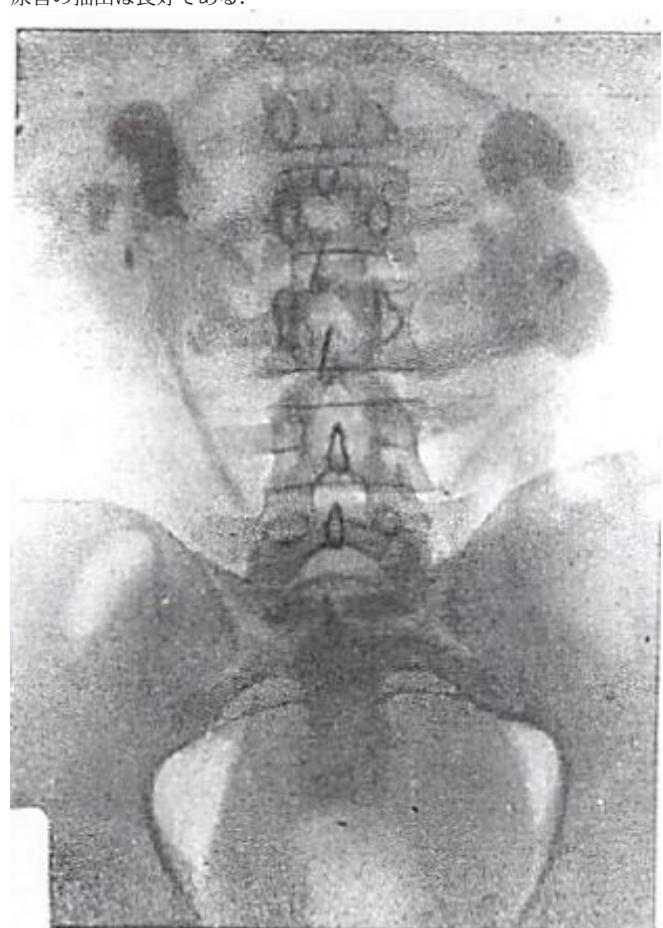


図6. 36歳男性. 結石と両側腎孟拡張を伴う馬蹄腎. 尿管の異常走向がよく描出されている.

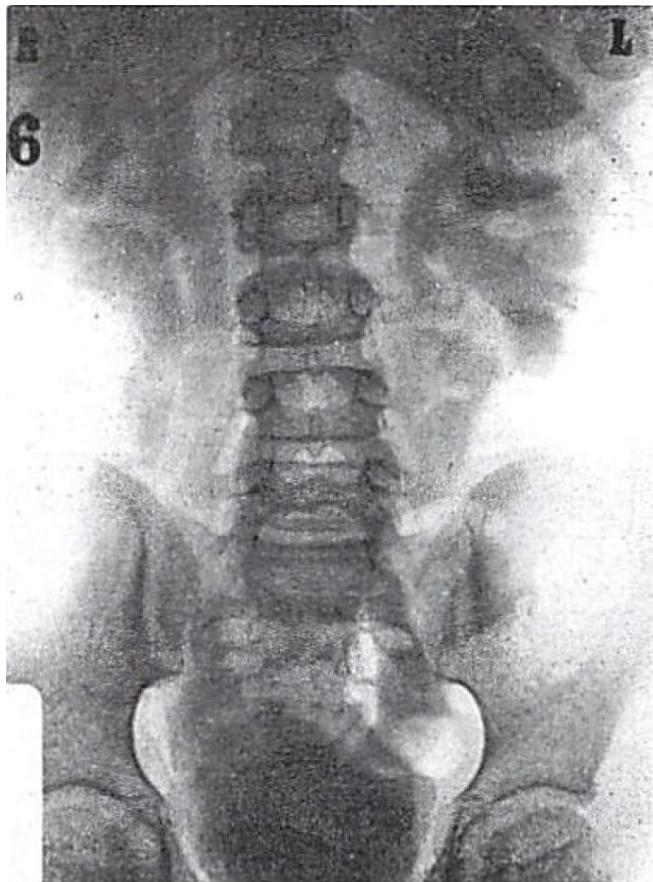


図7. 8歳男児. 尿路全体の拡張. 右側には重複腎, 無力性の重複尿管, 左側には拇指程度に拡張した尿管の蠕動がよく描出されている.

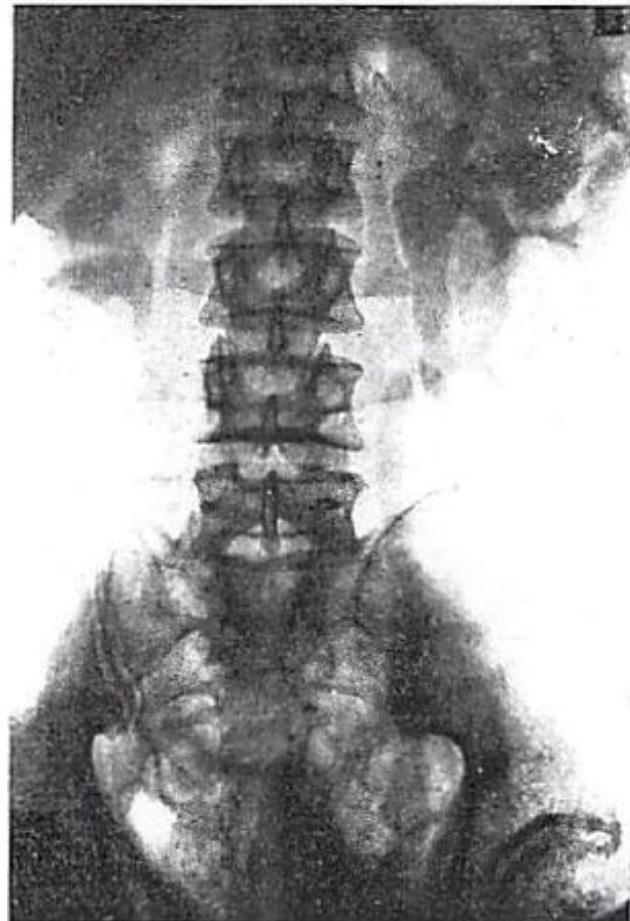


図8. 52歳男性. 括約筋硬化症, これによる両側尿管・腎孟の逆行うつ滯性拡張.