

## 眼底血管造影実施基準について

フルオレセイン眼底造影検査法が新しい画期的な眼科診断法として導入されてから既に40年以上経過したが、その重要性はますます大きくなっている。しかも近年、これにインドシアニングリーン赤外蛍光眼底造影検査法が加わり、多くの眼底疾患の診断に際して両眼底造影法は必須の項目とされている。しかし、両検査法の急速な発達と普及にもかかわらず、これらの眼底造影検査法の実施基準は定まっておらず、以前から何らかの指針策定が強く求められていた。とりわけ、近年の人口高齢化に伴う疾病構造の変化によって増加しつつある加齢黄斑変性を始めとする諸疾患では、対象患者層が高齢かつ高率に全身合併症を有することなどから、より慎重かつ安全な検査体制の整備が望まれていたところである。日本眼科学会ではこのような状況に鑑み、平成13年2月16日開催の常務理事会において眼底造影実施基準策定委員会を設置することとし、委員長に松井瑞夫名誉会員、委員に小椋祐一郎（名古屋大）、湯沢美都子（日本大・駿河台）、釘宮豊城（順天堂大・麻酔）の4氏を委嘱した。

以下に記載された実施基準は日本眼科学会による指針としてまとめられたものであり、現在我が国で広く一般に行われている眼底血管造影検査法を規定しようとするものではない。適切な検査法は各施設が個別に有する歴史的背景や現状に応じて異なって然るべきであり、個々の症例に最も適した方法は社会的、経済的、医学的諸事情を総合して選択される。

財団法人 日本眼科学会  
理事長 田野 保雄

財団法人 日本眼科学会  
理事長 田野 保雄 殿

平成13年10月15日

眼底造影実施基準策定委員会  
委員長 松井 瑞夫  
委員 小椋祐一郎  
湯沢美都子  
釘宮 豊城\*

平成13年2月16日開催の常務理事会において委嘱された当委員会では、委員会案を光石顧問弁護士の意見を徴した上、平成13年10月10日開催の理事会、評議員会で討議、承認を得たので、下記の眼底造影実施基準を答申します。なお、当委員会からの希望事項を申し添えます。

付記：\*学会員外委員 順天堂大学医学部麻酔科学教授

### 記

#### 委員会よりの要望事項

1. 反復する光刺激が、造影検査中の異常反応の誘引になる可能性に加え、座位で検査が行われ、しかも眼科臨床上頻用される検査であることを考えると、仰臥位で実施できる撮影用機材の開発により重篤な副作用の軽減が図れる可能性が広く認識されることの必要性を強調する。
2. 今回の調査で、厚生労働省への副作用報告がきわめて少ないことが判明した。より確実な副作用対策お

よび実施基準の作成には副作用報告は必須であり、副作用報告の確実な実行を要望する。現時点では、医薬品副作用報告が求められていることを指摘しておく（医薬品安全性モニター報告制度の強化方策に関する研究班 平成八年度研究報告書<sup>13)</sup>参照）。

3. 副作用予知の検査法の進歩、撮影装置の進歩などを考慮し、基準案の見直しについて、学会として対応する必要がある。

## 眼底血管造影実施基準

現在、眼科領域で行われている眼底血管造影検査はフルオレセイン蛍光眼底造影とインドシアニングリーン赤外蛍光眼底造影とが主なものである。疾病構造の変化に伴い、これらの検査を必要とする疾患が増加し、検査の機会も著しく増加している。この実施基準は、このような状況を踏まえ、検査の安全性を図り、副作用の軽減を目的として作成したものである。

### 眼底造影実施基準

1. 造影剤の性状の把握
2. 検査室の整備
3. 検査の必要性の検討
4. 投与量の検討
5. 既往症の聴取、副作用の予測を含む全身状態の検討
6. 検査の説明
7. インフォームドコンセントの実施
8. 検査前の血圧測定、血管確保
9. 注入速度の検討
10. 被検者の観察、副作用に対する対策の確立
11. 検査後の血圧測定と全身状態の観察
12. 副作用報告の励行

#### 1. 造影剤の性状の把握

フルオレセインは分子量 332.32 の赤色粉末で、水には不溶、エタノールに可溶である。ナトリウム塩は水溶性で、分子量は 376.27 である。励起されて発生する蛍光は非常に強く、1 ppm に希釈されても蛍光が認められる。結晶は橙赤色の炭水化物( $C_{20}H_{12}O_5Na$ )で、アルカリ性溶液では黄緑色を呈する。静注されたフルオレセインの 80% 以上が血漿蛋白、主としてアルブミンと結合する。そして蛋白と結合したフルオレセインは著明に蛍光が減弱する。静注で投与されたフルオレセインは急速に全身の血管内および血管外腔に拡散し、粘膜と皮膚は 1 分以内に染色される。これは網膜と中枢神経系の血管を除いて、すべての毛細血管から色素が漏れるためである。投与された色素は血管内で急速に希釈され、2 ないし 3 回目の再循環で、ほとんど認められないまでの濃度になる。

投与されたフルオレセインは、通常 24 時間以内に肝および腎によって排泄されるが、痕跡程度には 1 週間後にも認められる。皮膚の染色は静注後 2 時間、尿の変色は約 24 時間続く。腎機能障害があると、色素の貯留が起こる。分光吸収曲線の peak は 465~490 nm にあり、励起されては発生する蛍光の分光分布の peak は 520~600 nm にある。

インドシアニンググリーンは分子量 774.96 の化合物で、分子式は  $C_{43}H_{47}N_2NaO_6S_2$  である。暗緑青色の無臭の粉末で、アンプル中では一塊となっている。水には溶けやすいが、生理食塩水をはじめとして、塩類溶液にはほとんど溶けない。水溶液の pH は 5.0~7.0 である。水

溶液では不安定であるが、蛋白を含む溶液中および乾燥状態では安定である。投与後の血漿中濃度は投与後 15 分までは指数関数的に減少し、血漿中より速やかに消失する。健康成人における生物学的半減期  $t_{1/2}$  は 3~4 分である。インドシアニンググリーンは体内では代謝されず、血漿蛋白と結合し、血漿から肝実質細胞に取り込まれ、代謝されずに胆汁に排泄される。腸管からは再吸収されず、腸肝循環にも入らない。犬を用いた実験では、投与されたインドシアニンググリーンの 97% 以上は、変化を受けず胆汁から発見されている。血漿との結合が強い固いため腎からの排泄はない。

#### 2. 検査室の整備

検査室は暗室であり、さらに眼底カメラをはじめ、温度上昇を来す装置もあるので、空調に配慮し、患者に不快な気分を与えないよう環境の整備が必要である。また、ベッドの設置、救急用具の準備(表 1)が必要である。

#### 3. 検査の必要性の検討

患者の治療にとって得られる利得と検査の副作用の危険性とを勘案し、検査の必要性を検討する。高齢化に伴う加齢に起因する疾患や生活習慣病の増加に伴い、このような症例に造影検査が必要なことが多いので、この検討は必ず行う必要がある。

#### 4. 投与量の検討

フルオレセインは、通常、10% 溶液の 5~3 ml が静脈内に投与される。インドシアニンググリーンは、眼底造影には、25 mg を 2 ml の添付の溶解液を用いて溶解した水溶液を用いる。再投与あるいは増量投与することがあるが、このときには、その必要性ならびに副作用について十分に検討する。

#### 5. 既往症の聴取、副作用の予測を含む全身状態の検討

##### (1) アレルギー歴

造影剤の重篤な副作用には、アレルギー反応が関与することが少なくない。

1) 薬物によるアレルギーには交差感作の可能性があり、ある薬剤に過敏性があると他の薬剤に対しても過敏性が高まっている可能性があり、薬物アレルギーについての問診が大切である。

2) いわゆるアレルギー体質の人は、薬物アレルギーを起こしやすい。食物アレルギーの有無、アレルギー疾患(喘息発作、気管支喘息、蕁麻疹、アトピー、鼻炎な

表 1 救急器具の準備

1) 救急用具
(1) 酸素供給回路あるいは酸素ボンベ
(2) 酸素吸入用ウエイスマスク
(3) アンビューバック
(4) 経口・経鼻エアウェイ
(5) 気管挿管セット
2) 薬品
(1) 乳酸リンゲル(ラクテック <sup>®</sup> , ハルトマン <sup>®</sup> , ヴィーン D <sup>®</sup> )
(2) エピネフェリン(ボスミン <sup>®</sup> )
(3) アトロピン(硫酸アトロピン注 <sup>®</sup> )
(4) ドパミン(イノパン <sup>®</sup> )
(5) 副腎皮質ステロイド(ソル・メドロール <sup>®</sup> , 水溶性ハイドロコト <sup>®</sup> )
(6) アミノフィリン(ネオフィリン <sup>®</sup> )
(7) 炭酸水素ナトリウム(メイロン <sup>®</sup> )
(8) イソプロテノール(プロタノール L <sup>®</sup> )
(9) ドプタミン(ドブトレックス <sup>®</sup> )
(10) エフェドリン(エフェドリン <sup>®</sup> )
(11) 抗ヒスタミン薬(レスタミン <sup>®</sup> )

ど)の詳細な聴取が必須である。この点、質問表の使用が役立つ。

3) 既往に同じ造影検査の際にアレルギーによると考えられる副作用があったことは、副作用再発の確実な予知情報であるので重要な質問事項である。

#### (2) 全身病

眼底造影法を行う症例には、全身病の合併を有している者が少なくない。特に注意が必要な疾患について、以下に述べる。

1) 糖尿病：フルオレセイン蛍光眼底造影法は糖尿病網膜症、さらに糖尿病自体の病態把握には不可欠の検査である。血糖のコントロールを始め、できるだけ全身状態の良い条件下で検査することが望ましいが、逆に糖尿病が重症の時に検査が必要となることもある。このような際には検査結果の情報量と副作用の危険性とを十分に比較検討し、実施の検討を行う必要がある。

2) 高血圧症と動脈硬化症：危険とする血圧の上限を設定することは困難であるが、一般的に、血圧を十分にコントロールしてから行うことが勧められる。また、平常の血圧が異常値を示さなくても、検査日に急に血圧が上昇しているような場合には中止するか、暫く安静にして血圧が下降してから行うなどの配慮が必要である。

3) 心疾患：心疾患患者については、一般に主治医に造影検査の適否を問い合わせることが必要であるが、特に狭心症、心筋梗塞発作の既往をもつ症例については、発作後6か月以内の新鮮例は避けるのがよい。

4) 肝・腎障害：体内に入ったフルオレセインのほとんどは腎または肝から、インドシアニングリーンは胆汁に排泄される。腎に対してフルオレセインは薬理作用を有しないので、単に腎機能が低下しているだけでは、禁

忌とはいい難い。一方、肝炎や肝硬変の場合はもとより、肝機能の低下のある場合にはフルオレセイン造影は控えるのを原則とする。インドシアニングリーンは肝機能テストに使用されていることを考慮すると、インドシアニングリーン造影を行う症例で肝機能障害がある症例は禁忌とはいい難いが、内科医の意見を聞くことが望ましい。

5) 脳血管異常：脳動脈硬化を主成因とする狭窄あるいは閉塞がフルオレセインに限らず、薬剤の静脈内注射による脳血管異常発現の引金となることも考えられるので脳血管異常の前駆症状に注意する。高血圧はもちろん、高血圧性心疾患なども脳血管異常の成因に関与する重要な病態であり、主治医に眼底造影検査の適否を問い合わせる配慮が必要である。

#### (3) 高齢者

高齢者が検査対象になることが多いが、年齢のみで適否を決めることはできない。既往症、全身状態を十分に考慮すべきであり、治療中の疾患があれば、主治医に眼底造影検査の適否を問い合わせる配慮が必要である。

### 6. 検査の説明

静脈に点滴を行うこと、造影剤を静脈投与すること、連続撮影を行うこと、検査後に起こる異常として、フルオレセイン注射後には最初の排尿時に真黄色な尿が出ることで、皮膚の黄染が2~3時間続くこと、尿の着色の持続が翌日も続くことを説明する。また、検査中に嘔気、搔痒感など異常があれば直ちに知らせるよう告げる。検査に対し被検者は不安を抱くことが多いので、このような異常があっても直ちに対応する準備ができておくことを告げておくことも必要である。

### 7. インフォームドコンセントの実施

検査の必要性、副作用の可能性を十分に説明した上、書式による承諾を得る。ことに現状では、副作用を予知する方法は研究中であることに言及する。

### 8. 検査前の血圧測定、血管確保

重篤な副作用が発生した際、血管確保は是非必要である。血管確保の上で、側管より造影剤を注入する。また、検査前の血圧上昇、検査中の血圧低下を判定するためにも、実施前の血圧測定は必ず実施する必要がある。

### 9. 注入速度の検討

腕網膜循環時間を考慮し、かつ鮮明な造影像を得るには急速な静脈投与が必要である。また、フルオレセインについては、従来報告されているショック例に静注速度による有意差は認められていない<sup>12)</sup>。しかし、血管確保の状況、全身の循環状態の悪いことが予想される例では、注入速度を考慮する必要がある。

### 10. 被検者の観察、副作用に対する対策の確立

検査中被検者の様子を絶えず観察することによって異常反応の発生を察知することができるので、被検者の観察も絶えず行う必要がある。また、ショックの病態、重

表 2 重篤な副作用の前兆

1. アナフィラキシー・アナフィラキシー様ショックの前駆症状
1) 皮膚の紅潮(顔面, 全身), 顔面浮腫, 蕁麻疹
2) 血圧低下, ときに測定不能, 頻脈
3) くしゃみ, あくび
4) 上気道浮腫, 呼吸困難
2. 迷走神経反応
1) 顔面蒼白
2) 発汗
3) 徐脈, 血圧低下
3. 典型的なショック症状
1) 収縮期血圧: 80 mmHg 以下
2) 一時間尿量: 20 ml 以下
3) 皮膚: 蒼白
4) 脈拍: 早く弱い
5) 意識障害, 不穏, 興奮

篤な副作用の前駆症状, 対策などを熟知しておく必要がある(表 2, 3).

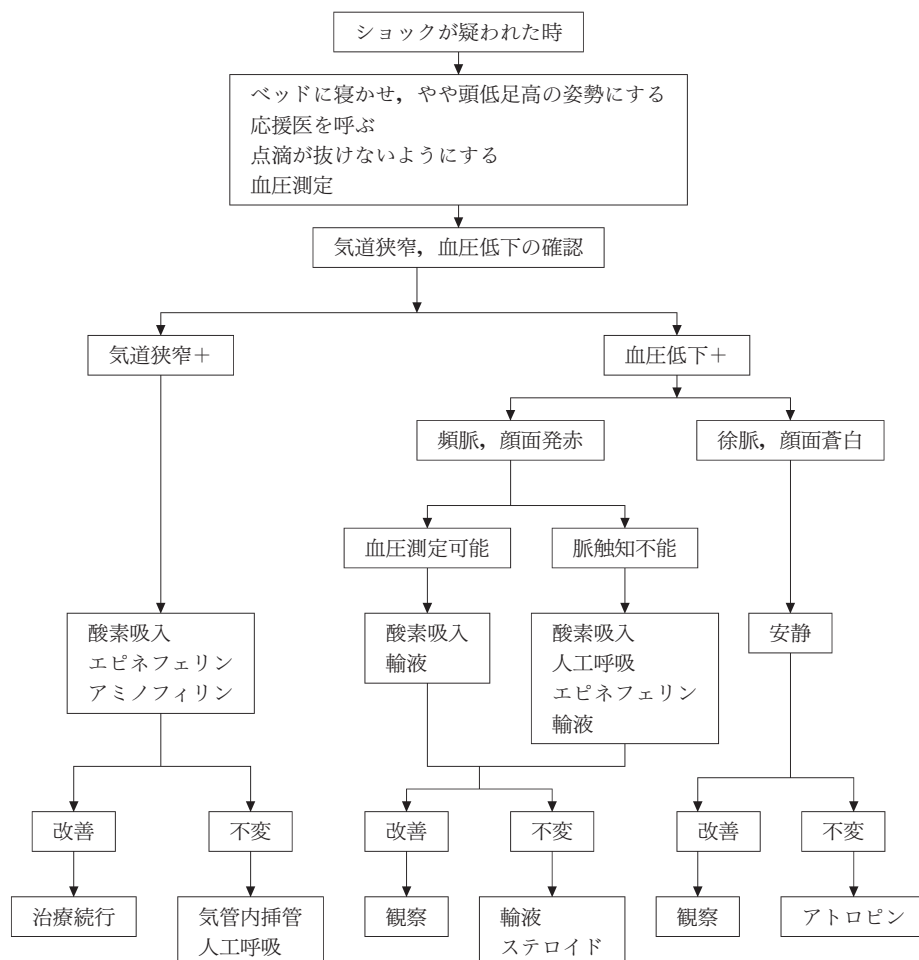
(1) 重篤な副作用の病態

血管造影の際に見られる重篤な病態には, アナフィラキシーショック, アナフィラキシー様ショックと迷走神経性反応 vasovagal collapse とがある。アナフィラキ

シーショックは, IgE が関与する即時型のアレルギー反応である。IgE 抗体との抗原抗体反応によってヒスタミンなどの化学伝達物質が放出され, 蕁麻疹, 気管支の収縮, 上気道の浮腫, 末梢血管拡張, 心筋の収縮力低下, そして血管透過性亢進による血管運動性浮腫などが起こる。この場合は, 必ず抗原抗体反応が証明されないとアナフィラキシーショックとはいえない。造影剤によるショックで多いのは, アナフィラキシー様(anaphylactoid)ショックと定義される病態である。これは抗原抗体反応がない状態で薬剤が免疫細胞に直接作用するか, あるいは補体系の第 2 経路を非特異的に活性化するなどして, ヒスタミンなどが放出され, アナフィラキシーショックと同様の症状が起こるものである。临床上はアナフィラキシーショックとアナフィラキシー様ショックとを区別することはできず, また治療に当たって区別する必要はない。

迷走神経性反射は, 検査に対する不安・緊張などによって惹起される, ごく一過性の迷走神経緊張状態と考えられる。ショックとは異なり, 血圧はショックレベルほどには下がらず循環動態も安定しているが, 血圧の低下と徐脈が特徴的である。ときに失神することがあるが,

表 3 ショックに対する対応



呼吸器症状は起こらない。緊急・適切な対処によって回復することが多い。この反応には精神的不安も発症の引金になりやすく、検査内容やその必要性を十分に説明し、本検査が疼痛を伴うものでないこと、非常に多くの人に日常行われていることも話しておくことと精神的不安はかなり軽減する。また、反復する光刺激がこのような反応の誘因になる可能性、座位での検査実施であることを考えると、この反応を根絶させることは不可能に近い。

#### (2) 造影剤による重篤な副作用対策

造影剤の使用に当たって、予めプリックテスト、皮内テスト、少量の造影剤の静注が行われることがあるが、この点についての基準作成に当たって参考にした主要文献の概要を先ず紹介する。

##### 1) 白川洋一：anaphylactic shock<sup>3)</sup>

薬物によるアナフィラキシー反応を予知し、予防する完全な手段はない。しかし注意を積み重ねることによって、発生頻度を低くし、発症しても軽症で終わらせることもでき、また仮に重篤な反応が起こっても回復させることができる。

- ① 医療現場には蘇生に必要な器具を備える(輸液のセット、救急薬品ボックス、酸素、気管内挿管のセット、簡易蘇生器)。
- ② 病院内や地域の救急支援体制整備。
- ③ アレルギー反応やアトピー性疾患の既往、家族歴についてよく問診する。
- ④ 常用薬に注意( $\beta$ ブロッカー常用者はアナフィラキシー反応が重篤であるといわれる)。
- ⑤ 薬物投与、造影検査の適応を厳密に考える。
- ⑥ 注射よりも経口投与が、薬物反応は軽い。
- ⑦ 危険視される薬物は皮膚テストを行う[\*\*に示す]。ただし結果が陰性でも安心してはならない。
- ⑧ 強い素因をもつ患者や、とくに危険の大きい薬物をやむなく使用あるいはテストする場合は、1. メチルプレドニゾロン、またはヒドロコルチゾン 100~250 mg を前投与する、2. 蘇生に必要な器具を手元に準備する。

#### [\*\*] I型アレルギー検出のための皮膚テスト

- 1) プリックテスト：抗原液 1 滴を皮膚に滴下し、中心を細い注射針で出血しない程度に刺す。0.5~1 cm 以上の発赤を陽性とする。
- 2) スクラッチテスト：注射針で 1~3 cm の出血しない程度のひっかき傷をつくり、少し待って抗原液 1 滴を皮膚に滴下する。判定同上。
- 3) 皮内テスト：27 G 針で 0.02~0.1 ml を皮内注射。9 mm 以上の膨疹または 20 mm 以上の発赤を陽性とする。

注意：

1. 溶媒(通常、生理食塩水)を対照とする。
2. 判定は 15~20 分後。対照と明らかに異なる反応が

あれば一応陽性を疑う。

3. 施行法、判定基準とも標準化されていない。上記は一つのやり方にすぎない。
  4. 抗原液の至適濃度は薬物により 100 倍以上の差があり、技術上の問題点となる。
  5. プリックテストの安全性が最も高く、皮内テストでは稀にアナフィラキシーが誘発されることがある。
- 2) 日本医学放射線学会ヨード造影剤予備テストに関する検討委員会報告<sup>4)</sup>

造影剤使用に当たっての留意事項を以下に列挙する。

1. 定期的な教育・研修を実施し、造影剤自体に対する知識の更新を計り、副作用発生時の対応法、処置法について研鑽に心掛けること。
2. 検査の実施に当たって、患者観察に不備がないよう絶えず注意を喚起し、救急時の連絡法を確認しておくこと。
3. 救急処置に関するマニュアルを整備し、救急用の薬品、用具を定期的に点検しておくこと。
4. 予備テストを実施する場合は次の点に注意を喚起したい。
  - ① 予備テストで陰性の結果は重篤な副作用が起きない保証にならないことを強調する。
  - ② 予備テストによる重篤な副作用の事例はなくなっていないので、予備テストといえども重篤な副作用に対応できる体制の下で行うこと。
5. 本体の一部の初期注入で反応を見る方法は、予備テストとして良いかどうか問題があるにせよ、これは薬剤を投与する医師の基本姿勢と考える。しかし、初期注入で異常がなくても、その後に重篤な副作用を起こすことがあることを忘れてはならない。

以上のような造影剤を含む薬物アレルギーに対する対応の現状を参考にして、本実施基準では、造影実施前のテスト実施を否定するものではないが、陰性であってもアナフィラキシー様反応の発生を否定できないことを十分に理解し、副作用への対策を確実にを行うことを最優先するとの見解を支持する。その理由は、陽性であれば有用な情報を提供するが、陽性率が低いこと、陰性であっても副作用発生の否定・予見ができないこと、テストに使用した薬物によっても反応が発生する可能性を否定できないこと、テスト方法に現状ではなお研究の余地があること、実施したことにより安心することを警戒することが理由である。

プリックテストや皮内テストが陽性になるには IgE の関与が必要である。造影剤による重篤な副作用の場合、陽性率が低いことは以下のように考えられている。すなわち、このような症例に発生するのは、IgE が関与していないアナフィラキシー様ショック(anaphylactoid shock)であるから、皮内テストはほとんど陰性に

なる。また、造影剤が色素であること、ことにインドシアニングリーンが緑色色素であるため、注射部位の発色の判定を困難にすることがある。これに対しフルオレセインの皮内反応の判定は比較的容易である。また、皮内反応よりプリックテストの結果がより反応予知に対する情報量が多いという見解もあり<sup>9)</sup>、テストに用いる薬剤の量、対照のとり方などに検討の余地が残されている。

### 11. 検査後の血圧測定と全身状態の観察

重篤な副作用が、検査終了後若干の時間をおいて発生することも稀にあるので、終了後の血圧測定を行い、また、異常症状が出現したら、直ちに連絡するように告げておく必要がある。表 2 に重篤な副作用の初発症状、ショックの症状、表 3 に副作用の症状・処置がフローチャートにまとめてある。また、「ショックの救急処置と眼科医が行うべき初期治療について」も参考になる<sup>5)</sup>。これらの資料に基づいて、常に眼底造影時の副作用に対する処置に習熟しておくことが必要である。

### 12. 副作用報告の励行

より確実な副作用対策および実施基準の作成には副作用報告は必須である。現時点では、医薬品副作用が求められているので、ことに中等症以上の副作用については、厚生労働省への医療安全情報報告を確実に実行する必要がある(医薬品安全性モニター報告制度の強化方策に関する研究班 平成 8 年度研究報告書<sup>13)</sup>参照)。

## 副作用の実態

### 1. 副作用の程度

一般に、造影剤の副作用は、軽症、中等症、重症、死亡事故に分類される。

軽 症：治療を必要としない一過性の副作用

悪心・嘔吐、注射もれ、くしゃみ、搔痒感など

中等症：一過性であり、何らかの治療を必要とするが、後遺症を残さないもの

蕁麻疹、発疹、迷走神経反応(失神、除脈、軽度の血圧低下)、限局性組織壊死、神経麻痺

重 症：生命が脅かされる重篤な副作用で、集中治療を要し、後遺症を残す可能性があるもの

気管支痙攣、喉頭痙攣、アナフィラキシーおよびアナフィラキシー様ショック、心筋梗塞、心停止、緊張性間代性痙攣

### 2. 副作用の頻度

主要な調査結果に基づいて記載する。

#### (1) フルオレセイン造影

既往の造影剤投与時における副作用の有無を勘案しないと、副作用出現率は異なってくることをまず指摘しておく。

1) ローザンヌの Zografos<sup>2)</sup>は、我が国を含む 30 か

国、260 か所の眼科施設の蛍光眼底造影実施症例 594,687 例について重篤なあるいは致命的な合併症に関する調査を行っている。各国の主要な施設が選ばれており、また回答率も 60% であったが、各国で行われた全造影の結果ではないことを考慮する必要がある。その結果では、死亡例は 1 例で 49,577 例、すなわち約 5 万例に 1 例、重篤な合併症は 3 例で、18,020 例すなわち約 2 万例に 1 例発生している。また、造影症例数が 1,000 例以下の 123 施設では 5,666 例に 1 例の高い割合で事故が発生している。検査に不慣れなため患者に不安を与えることも、心血管系の事故を多発させることに関係している。患者の年齢は発生頻度には関係ないが、発生した合併症の重篤さには明らかに影響があること、患者が、高血圧症、糖尿病、冠動脈疾患、動脈硬化の既往を有することは、明らかに合併症の誘発要因であることが結論されている。一方、造影剤の濃度、注射後の経過時間は事故の発生頻度には関係ないと述べている。

2) 1991 年、Kwiterovich ら<sup>6)</sup>は、prospective に 2,025 例、2,789 回のフルオレセイン血管造影にみられた副作用を報告している。副作用の全数は 4.8% であり、悪心(2.9%)、嘔吐(1.2%)、紅潮・搔痒感(0.5%)、その他、呼吸困難・失神・ひどいくしゃみ(0.2%)がみられたが、アナフィラキシー、心筋梗塞、肺浮腫、脳血管障害などはみられなかったという。初回実施の症例では出現率は 5.1%、反復施行した症例中、副作用を経験していない症例では 1.8% であったのに対し、副作用を経験していた症例では 48.6% であったと記載している。このことは、初回の造影剤投与時の副作用が、次回造影剤投与の際の確実な副作用予知因子であることを示している。

3) フローレンス大学眼科 Lepri ら<sup>7)</sup>の 1997 年の報告によると、6,524 名の患者に 10,003 回の検査を行い、副作用は 7.5% に認められている。反応の大半が軽度で、軽度の反応と定義されている悪心(3.8%)、嘔吐(0.43%)、迷走神経反応(1.18%)、皮膚の腫脹ないしは紅斑、痒みなどのアナフィラキシー反応(1.48%)などであり、高度の反応(高血圧急性増悪、胸骨後痛)は 0.27%、蘇生術が必要であった症例は 2 例 0.03% であったという。そして、以前に蛍光眼底造影を受けた際に副作用があった症例およびアレルギーの既往歴がある症例では有意に発生率が高かったという。複数回の造影検査を受けた症例は 1,099 例、3,223 回であり、このうち初回時の副作用発現は 47 例 1.45% であったのに対し、初回時に副作用のあった 94 例に対する 287 回の検査では 170 件、59.22% に副作用が認められている。この結果から、初回検査時に副作用の既往があったことは、アレルギーの既往歴とともに、発現を予知させることが認められたと結論している。

4) 京兼ら<sup>8)</sup>は、580 例の中で副作用の出現した 10.7% のうちの 8 割が蛍光眼底造影検査の既往があり、さらに

その2割に何らかの副作用の既往があったと記載している。

5) 松浦ら<sup>9)</sup>は、プリックテストがフルオレセイン液静注によるアナフィラキシー様ショックの予知法として有用であるかを1,500例を対象に、皮内反応と比較検討した。10%および1%フルオレセイン液によるプリックテストの陽性例(率)は、それぞれ2例(0.1%)および0例であり、10%および0.1%フルオレセイン液による皮内反応の陽性例(率)は、それぞれ686例(45.7%)および13例(0.9%)であったという。1,499例で蛍光眼底造影検査が施行され、悪心、咳、冷汗、蕁麻疹、ショックなどの副作用の発生例(率)は85例(5.7%)であった。10%フルオレセイン液によるプリックテストで陽性であった2例中1例でアナフィラキシー様ショックが起こった。他の1例ではショックの危険性が高いと判断し検査を中止したという。以上の結果から、10%フルオレセイン液によるプリックテストは疑陽性が少なく、ショックの予知法として有用であることが示唆されたと報告している。

6) 唯一我が国でフルオレセインを取り扱っているA社に寄せられた1996年1月から2000年1月までに副作用報告症例数は85例であり、その中には重篤36例が含まれている。その間に出荷されたフルオレサイト約200万がすべて使用されたと仮定すると、副作用の発生頻度は0.0043%、重篤は0.0018%に相当する。これらの数値は従来の報告と比較して著しく低値であり、副作用報告の少ないことを物語っている。重篤例の36例の患者背景は、糖尿病と高血圧の合併6例、糖尿病47例、高血圧7例(うち肝炎合併1例)、その他4例、なし13例、不明2例となっている。糖尿病および高血圧症との合併例が半数を占めているが、全身状態に問題のない症例でも副作用が発生している点には注目する必要がある。

## (2) インドシアニングリーン造影

### 1) 他科領域での報告

他科領域での副作用の発生頻度は、1983年に河内ら<sup>11)</sup>が行った文献検索によると、0.05%~0.3%、ショックの頻度は0.009%~0.07%と報告されている。

2) ICGをすべて取り扱っているB社によせられた重篤副作用症例は肝機能検査または循環器系検査として用いられたもので、対象となった疾患は肝炎、肝硬変など肝疾患が圧倒的に多い。重症副作用発現までの時間が報告されているほぼ全例で静注終了5分以内に発生しており、アナフィラキシーショックによると考えられている。

3) 1996年に全国の15のインドシアニンググリーン眼底造影を行った施設を対象にして今本ら<sup>10)</sup>が行ったインドシアニンググリーンの副作用調査では、インドシアニンググリーンが投与された計2,820例(3,774眼)中13例

(0.34%)にICGによると考えられる何らかの異常が認められている。その内訳は、吐気4例、発疹4例、蕁麻疹と搔痒1例、便意1例の計10例は治療を必要としない軽症であり、他の3例は血管痛1例、血圧下降2例のために加療されている。

4) Hope-Rossら<sup>12)</sup>は副作用を、軽症、中等症、重症、死亡に分類した。軽症は全く治療を必要としない一過性の作用と定義され、悪心、嘔吐、注射漏れによる皮膚の線染、くしゃみ、搔痒感である。中等症は一過性であるが、何らかの治療によって、後遺症もなく完全に回復するものであり、蕁麻疹、失神、発疹、発熱、限局性の組織壊死、神経麻痺が含まれる。重症は生命が脅かされる重篤な副作用であり、集中治療を要し、後遺症を残す可能性のあるもので、気管支痙攣、喉頭痙攣、過敏症、循環器系ショック、心筋梗塞、心停止、緊張性間代性痙攣が含まれる。死亡は症状がインドシアニンググリーン眼底造影施行後24時間以内に認められ、48時間以内に生じたものである。それぞれの頻度は0.15%、0.2%、0.05%、1/333,333であった。フルオレセイン造影での各頻度、1~10%、1.6%、0.05%、1/222,000と比較すると、悪心、嘔吐はフルオレセイン造影で高頻度に見られ、重症の副作用の頻度もフルオレセイン造影と比較して多くないと述べている。

## 文 献

- 1) 日本眼科学会フルオレセイン副作用委員会：フルオレセインの副作用と安全性。日眼会誌 87：300-305, 1983.
- 2) Zografos L : Enquete internationale sur l'incidence des dune angiographies fluoresceiniques. J Fr. Ophthalmol 6 : 495-506, 1983.
- 3) 白川洋一 : Anaphylactic shock, 救急医学講座 第4巻ショックと急性臓器不全 112-117頁 ショックの治療/各論, メジカルビュー社, 1990.
- 4) 山口昂一, 片山 仁, 高島 力, 中田 肇 : 日本医学放射線学会 : ヨード造影剤予備テストに関する検討委員会報告. 日本医放会誌 60 : 121-124, 2000.
- 5) 河村砂織, 市来碯藻 : 11 ショック(特にアナフィラキシーショック)に対する準備と初期治療. 田野保雄, 他(編) : 今日の眼科疾患治療指針. 医学書院, 東京, 40, 2000.
- 6) Kwiterovich KA, Mauguire MG, Murphy RP, et al : Systemic reactions after fluorescein angiography. Results of a Prospective Study. Ophthalmology 98 : 1139-1142, 1991.
- 7) Lepri A, Salvini R, Rizzo P, Grechi A, Di Filippo M, Conti S, et al : Accidenti durante angiografia retinica con fluoresceine. Minerva Anestesiologia 63 : 133-140, 1997.
- 8) 京兼郁江, 黒田ゆかり, 笹野久美子, 河合卓哉, 松浦正司, 安藤文隆 : 蛍光眼底撮影の副作用に対するステロイド剤の予防効果の検討. 眼臨 91 :

- 128—130, 1997.
- 9) 松浦正司, 安藤文隆, 福本勝也, 京兼郁江, 黒田ゆかり, 鳥居良彦: フルオレセイン静注によるアナフィラキシー様ショックの予知法としてのブリックテストの有用性. 日眼会誌 100: 313—317, 1996.
  - 10) 今本量久, 三木徳彦, 林一彦, 竹田宗泰, 武藤勉, 小松仁, 他: インドシアニングリーン蛍光眼底造形の副作用について. 眼科 35: 793—798, 1993.
  - 11) 河内正男, 杉本裕之, 富江鋭毅, 他: 症例報告: ICG 副作用の 3 例 昭医会誌 47: 437—441, 1987.
  - 12) Hope-Ross M, Yannuzzi LA, Gragoudas E, et al: Adverse reactions to indocyanine green. Ophthalmol 101: 529—533, 1994.
  - 13) 清水直容, 他: 医薬品安全性モニター報告制度の強化方策に関する研究斑 平成 8 年度研究報告書 臨床評価 24: 285—323, 1997.

#### 添付資料: アナフィラキシーショックの症状と救急措置

(文献 5 より引用, 一部改変)

##### 重症例に対し眼科医が行うべき初期治療

アナフィラキシーショックと判断したら, 原因と思われる薬物の投与中止と同時に, 心肺蘇生の ABC, すなわち A (airway; 気道確保), B (breathing; 人工呼吸), C (circulation; 心マッサージ) を行う。

気道確保は, 吐物などの異物を除去し, あご先挙上法あるいは下顎挙上法を用いて行い, 高濃度酸素の投与とマスク換気を行う。適当な補助器具のない場合は呼気吹き込みを行う。感染の問題もあり, 一方弁付き呼気吹き込み器具 (一方弁付ポケットマスク® や SSS ワンウェイマスク®) を利用することが望ましい。バッグマスクを使用する場合は, 一方の手でマスクを顔面に密着させながら気道を確保し, 他方の手でバッグを押して人工呼吸を行う。複数人いる場合はマスクの保持とバッグ加圧を分担する。人工呼吸は 5 秒に 1 回, バッグの加圧は 1.5~2 秒で行う。

アナフィラキシーショックの際には, 咽喉頭浮腫や気管支収縮による高度の換気障害を伴っていることが多く, 換気が不十分な場合は致死的になる。したがって気管挿管を必要とすることがあるが, 状況的に困難なことも多く, エピネフリンの静注あるいは皮下注を迅速に行い, 助けを呼ぶべきである。

頸動脈などで 5~10 秒間, 脈拍が触知されない場合は心停止と判断し, 胸骨圧迫心マッサージを行う。術者は, まず患者を水平・背臥位にし, 患者の胸部側方に位置する。患者の足側の救助者の手の示指, 中指で肋骨縁に沿って示指が骨部に当たるまで中央に移動させる。このとき, 示指は剣状突起と肋骨縁で形成される切痕にふれる。さらに, 中指が切痕に達するまで指を移動させると, 示指は胸骨上に位置するが, その示指の頭側が正しい圧迫部位となる。この部位に頭側の手掌基部の肉のよく付いた部分を置き, その上に他側の手を重ね, 肘を垂直にして体重をかけ, 胸骨が 3.5~5 cm 下方に押し下げられるように圧迫する。圧迫と減圧の比率は同比率がよく, 毎分 80~100 回の圧迫が勧められている。