

## 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 予知法としてのプリックテストの有用性

松浦 正司<sup>1)</sup>, 安藤 文隆<sup>1)</sup>, 福本 勝也<sup>1)</sup>, 京兼 郁江<sup>1)</sup>, 鳥居 良彦<sup>1)</sup>, 松浦 雅子<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>国立名古屋病院眼科, <sup>2)</sup>松浦眼科

### 要 約

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皮内反応と比較検討した。対象症例は1,500例であった。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(0.0%)であった。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。1,499例で蛍光眼底造影検査が施行された。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。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。(日眼会誌 100:313-317, 1996)

キーワード：プリックテスト, 皮内反応, アナフィラキシー様ショック, フルオレセイン蛍光眼底造影, 副作用

## Usefulness of the Prick Test for Anaphylactoid Reaction in Intravenous Fluorescein Administration

Masaji Matsuura<sup>1)</sup>, Fumitaka Ando<sup>1)</sup>, Katsuya Fukumoto<sup>1)</sup>,  
Ikue Kyogane<sup>1)</sup>, Yoshihiko Torii<sup>1)</sup> and Masako Matsuura<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Ophthalmology, Nagoya National Hospital

<sup>2)</sup>Matsuura Eye Clinic

### Abstract

We examined whether a prick test was a valuable method in comparison with an intradermal skin test for predicting an anaphylactoid reaction to intravenous injection of fluorescein solution. Fifteen hundred cases were tested. The number (rate) of positive reactions to the prick test with 10% and 1.0% fluorescein solution was 2 (0.1%) and 0 (0.0%), respectively. In contrast, positive reaction to the intradermal skin tests with 10% and 0.1% fluorescein solution was observed in 686 cases (45.7%) and 13 cases (0.9%), respectively. Fluorescein angiography (FAG) was performed in 1,499 of the 1,500 cases. Adverse reactions such as nausea, cough, cold sweat, urticaria, and shock were noted in 85 cases (5.7%). Typical anaphylactoid shock occurred in one case

(0.07%), which was one of the two cases positive to the prick test with 10% fluorescein. In the other positive prick test case, FAG was cancelled because of the high probability of anaphylactoid shock. The results suggest that a prick test with 10% fluorescein solution can markedly cut down the false positive reactions and can be a useful test for the prospective diagnosis of anaphylactoid reactions to intravenous fluorescein administration. (J Jpn Ophthalmol Soc 100:313-317, 1996)

Key words: Prick test, Intradermal skin test, Anaphylactoid shock, Fluorescein angiography, Adverse reaction

別刷請求先：460 愛知県名古屋市中区三の丸4-1-1 国立名古屋病院眼科 松浦 正司  
(平成7年7月10日受付, 平成7年12月14日改訂受理)

Reprint requests to: Masaji Matsuura, M.D. Department of Ophthalmology, Nagoya National Hospital, 4-1-1 Sannomaru, Naka-ku, Nagoya-shi, Aichi-ken 460, Japan

(Received July 10, 1995 and accepted in revised form December 14, 1995)

## I 緒 言

フルオレセイン蛍光眼底造影検査(以下, FAG)では, 悪心, 嘔吐, 冷汗, 蕁麻疹, ショックなど種々の副作用が4.8~17%に起こることが知られている<sup>1)2)</sup>. Lipsonら<sup>3)</sup>は重症副作用として, 心筋梗塞, 心停止, アナフィラキシー反応, 急性肺水腫などを挙げている. これまでのところ, 皮内反応は疑陽性が多く副作用の予知に有用でないと報告<sup>1)4)</sup>されている. それにもかかわらず, 皮内反応を実施せざるを得ない理由の一つは, アナフィラキシー様ショック(以下, ショック)のような致死的であり得る副作用の予知を期待してであろう. また, 重篤な副作用が生じた時の注意義務違反を避ける目的もあろう. Fisher<sup>5)</sup>は, 全身麻酔で起こったアナフィラキシー反応の原因薬物を特定するために静脈麻酔薬, 筋弛緩薬などのアンブル液を100~1,000倍に希釈して行う皮内反応が疑陽性の少ない有用な方法であると報告している. 一方, Leynadierら<sup>6)</sup>は, ブリックテストがFisherの方法による皮内反応と相関関係がよく, しかも高度に希釈する必要がないため, アナフィラキシー反応の予知法としてはより適しているとしている. そこで, フルオレセインの種々の濃度による皮内反応とブリックテストを施行し, 疑陽性の発生率およびショックとの関係について検討した.

## II 実験方法

対象症例はほぼ連続して施行された1,500例で, 本検査が初回の症例に限定した. 男性553例, 女性947例である. 平均年齢は59±32歳で, その範囲は19~75歳であった. フルオレセインに対する皮膚反応としてブリックテストを用い, 同時に施行された皮内反応と比較検討した. ブリックテストはアンブル液(10%フルオレセインナトリウム溶液, フルオレサイト®注射液1号, アルコン)およびアンブル液を生理的食塩水で10倍に希釈した液(1.0%フルオレセイン液)を使用した. 前腕屈側の皮膚上にフルオレセイン液を一滴滴下し, その液を通して30ゲージ針で表皮を一回穿刺する方法である<sup>7)</sup>. 判定は15分後に行った. 陽性判定は, 発赤径10mm以上または膨疹径5mm以上とした<sup>8)</sup>. 皮内反応ではアンブル液およびアンブル液を生理的食塩水で100倍に希釈した溶液(0.1%フルオレセイン液)を使用した. 皮内反応の方法は, 前腕屈側の皮内に30ゲージ針で約0.02ml注入し, 15分後に判定した. 陽性判定は発赤径20mm以上または膨疹径10mm以上とした. アンブル液による皮膚反応を一側の前腕で, 希釈した液による皮膚反応を他側で施行した.

1,500例のうち, 10%フルオレセイン液によるブリックテストで陽性であった1例を除いて, 全例にFAGを施行した. 20ゲージ留置針で静脈を確保後, フルオレセ

イン液を希釈することなく急速静注した. 注入量は体重kg×0.07mlとし, 最高使用量は5mlとした. 静注後1時間にわたって副作用の発現の有無を調査した.

## III 結 果

施行した各種皮膚反応での陽性数および陽性率を表1に示す. 10%フルオレセイン液による皮内反応では, 陽性率は45.7%と高率であった. 皮内反応では, フルオレセイン液の濃度を10%から100倍希釈の0.1%とすると, 陽性率は0.9%へと著減していた. これに対して, 10%フルオレセイン液によるブリックテストでの陽性例は2例(0.1%)で, 0.1%フルオレセイン液による皮内反応での陽性率よりも低率であった(p<0.01). 表2, 3に10%フルオレセイン液による皮内反応の発赤および

表1 1,500症例での各種皮膚反応の陽性数および陽性率

皮膚反応	陽性数(陽性率%)
10%フルオレセイン液皮内反応	686例(45.7%)
0.1%フルオレセイン液皮内反応	13 (0.9)
10%フルオレセイン液ブリックテスト	2 (0.1)
1.0%フルオレセイン液ブリックテスト	0 (0.0)
生理的食塩水皮内反応	1 (0.1)

\* : p<0.01 (student t 検定)

表2 10%フルオレセイン液皮内反応による発赤直径と発生頻度

発赤直径	発生数(発生率)
0~5mm未満	570例(38.0%)
5~10	79 (5.3)
10~15	72 (4.8)
15~20	118 (7.9)
20~25	222 (14.8)
25~30	128 (8.5)
30~35	182 (12.1)
35~40	52 (3.5)
40以上	77 (5.1)
計	1,500 (100.0)

----- 以下を陽性とした.

表3 10%フルオレセイン液皮内反応による膨疹直径と発生頻度

膨疹直径	発生数(発生率)
0~5mm未満	840(56.0%)
5~10	545(36.3)
10~15	104(7.0)
15~20	4(0.3)
20~25	4(0.3)
25以上	3(0.2)
計	1,500(100.0)

----- 以下を陽性とした.

膨疹直径による分布を示した。発赤直径が 35 mm 以上の強陽性例が 8.6% にも達していた。

表 4 に FAG を施行した 1,499 例で発生した副作用の種類と発生率を示す。悪心、嘔吐が最も多く、次いで、咳、くしゃみなどの呼吸器系の刺激反応と思われる副作用が多かった。ショックが 1 例あった。この症例は 10% フルオレセイン液によるブリックテストが陽性であった 2 例中の 1 例であった。全体では 85 例(5.7%)に何らかの副

表 4 フルオレセイン蛍光眼底造影検査を施行した 1,499 例での副作用の内容、およびその発生数 (発生率)

副作用 (症状)	発生数 (発生率)
消化器系症状 (悪心, 嘔吐)	62 例 (4.14%)
呼吸器系症状 (咳, くしゃみ, 鼻水)	15 (1.00 )
循環器系症状	
軽症 (冷汗, 脱力感)	4 (0.27 )
重症 (ショック)	1 (0.07 )
皮膚症状 (膨疹)	2 (0.13 )
神経系症状 (頭痛)	1 (0.07 )
計	85 (5.67 )

表 5 10% フルオレセイン液皮内反応の結果と蛍光眼底造影検査施行数および副作用発生率

10%フルオレセイン液皮内テスト	例数	副作用発生数 (率)
陽性	685 例	54 例 (7.9%)
陰性	814	31 (3.8 )
計	1,499	85 (5.7 )

\* :  $p > 0.05$  ( $\chi^2$ 乗検定)

作用が発生した。10% フルオレセイン液皮内反応での陽性、陰性別副作用発生率を表 5 に示した。陽性例での副作用発生率は、陰性例よりも大きい、統計学的には有意差がなかった。

ショックが発生した症例は 64 歳, 女性, 体重 70 kg である。アレルギー歴はなく、既往歴は高血圧症のみであった。白内障摘出術後の類囊胞黄斑浮腫の疑いのため、FAG が施行された。皮膚反応の結果を表 6 に、皮膚反応の状態を図 1 に示す。10% フルオレセイン液 3 ml 静注約 2 分後、顔面に冷汗を認め、座位保持困難となったため検査を中止し、ベットに寝かせた。この時点で橈骨動脈は触知困難であり、頻呼吸であった。意識は混濁していた。直ちに点滴を全開で滴下しながら *l*-エピネフリンを静注した。7 分後、橈骨動脈は触知可能となり、収縮期血圧は 64 mmHg であった。以後、順調に回復し、ショック発生 120 分後には、血圧 130/86 mmHg, 脈拍数 72/分となり、意識も清明となった。この症例のショック前後での静

表 6 フルオレセイン静注によりアナフィラキシー様ショックを起こした症例の各種皮膚反応の結果

皮膚反応	結果
10%フルオレセイン液皮内反応	14×14 mm (膨疹直径) 30×30 mm (発赤直径)
0.1%フルオレセイン液皮内反応	15×10 15×10
10%フルオレセイン液ブリックテスト	7×10 7×10
1.0%フルオレセイン液ブリックテスト	0×0 0×0
生理食塩水皮内反応	0×0 0×0



図 1 フルオレセイン静注によりアナフィラキシー様ショックを起こした症例での皮膚反応。上は 10% フルオレセイン液皮内反応, 下は 10% フルオレセイン液ブリックテスト。

表7 フルオレセイン静注によりアナフィラキシー様ショックを起こした症例の静脈血血球数の変化

	ショック 10 日前 (正常値)	ショック 90 分後
白血球	5,400/ $\mu$ l (3,500~9,100)	15,100
赤血球	445 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l (376~500 $\times$ 10 <sup>4</sup> )	506 $\times$ 10 <sup>4</sup>
血色素	12.9 g/dl (11.3~15.2)	15.1
ヘマトクリット	39.3% (33.4~44.9)	44.2

表8 フルオレセイン静注によりアナフィラキシー様ショックを起こした症例での使用薬剤

使用薬剤	使用量
昇圧薬	
l-エピネフリン (ボスミン®)	2 mg
塩酸スプリフェン (カルニゲン®)	20 mg
副腎皮質ホルモン (ソルコーテフ®)	1,000 mg
輸液	
ソリタ T 3 号®	700 ml
ラクテック®	500 ml

脈血血球検査および全経過で使用した薬剤を表7, 8に示す。ショック発生10日前の静脈血血球検査は白内障手術術後検査として施行されたもので、ショック直前の数値ではないが、ショックによる血液量の変化を推測するために用いた。ショック90分後の値では、白血球が異常に高い。赤血球、血色素、ヘマトクリットはほぼ正常値の範囲内ではあるが、ショック10日前の値よりは高かった。なお、その後ブリックテストが陽性であった他の1例には、FAGは施行しなかった。

#### IV 考 按

表5に示したように、10%フルオレセイン液による皮内反応陽性例でも副作用発生率は約8%であり、逆に陰性例にも副作用は発現していることから、皮内反応が副作用の予知に有用とはいえない。副作用の内容をみると、悪心、嘔吐などの消化器症状が多かったが、呈示症例のショック以外の副作用は、少し待てば症状は消失し、全例で検査が可能であった。フルオレセイン液静注による副作用は必ずしもアナフィラキシー反応とはいえない。宇山ら<sup>8)</sup>は悪心、嘔吐はフルオレセインの嘔吐中枢への直接刺激による可能性を示唆している。実際にほとんどの副作用は短時間で消失しており、アナフィラキシー反応とは考えづらい。したがって、アナフィラキシー反応の検査である皮内反応からすべての副作用を予知することが困難なのは当然ともいえる。疑陽性を減らすために、強陽性例ではFAGを施行しないと報告<sup>1)</sup>もみられる。しかし、発赤径35mm以上を陽性と判定しても、表2に示したように、10%フルオレセイン液による皮内反応では

8.6%あった。今回FAGを施行した1,499例中ショックは1例しか発生していないので、強陽性例のみを陽性と判定してもアナフィラキシー反応の予知としては疑陽性が多すぎる。したがって、10%フルオレセイン液による皮内反応はアナフィラキシー反応の予知としてはあまり役に立たない。

Fisher<sup>5)</sup>はアナフィラキシー反応を起こした原因薬物を特定するために100~1,000倍に希釈した液を皮内反応に用いた。Galletlyら<sup>9)</sup>も、希釈液による皮内反応の有用性を報告している。我々の結果でも、10%フルオレセイン液による皮内反応の陽性率45.7%に対して、0.1%フルオレセイン液での皮内反応の陽性率は0.9%であり、希釈によって疑陽性が著減していた。そして、ショックを起こした1例はこの中に含まれていた。したがって、アナフィラキシー反応の予知法としての皮内反応には、少なくとも、アンプル液の100倍希釈液を使用すべきであろう。今回FAGを施行した1,499例中1例にショックが発生した。本例では、10%および0.1%フルオレセイン液による皮内反応も陽性であったが、他のショックを起こさなかった症例との違いは10%フルオレセイン液でのブリックテストが陽性であったことである。岡田<sup>10)</sup>はブリックテストで陽性であれば、その薬物は使用しない方がよいとしているが、本例は、フルオレセイン液についても、ブリックテスト陽性例では検査を避けるべきであることを示唆した症例と考えられる。この症例の経験から、次のブリックテスト陽性例にはFAGを行う勇氣はなく中止した。アナフィラキシー反応は微量の薬物に対する反応と考えられており、皮膚テストによってショックを引き起こす危険性がある。de Shazoら<sup>11)</sup>は局所麻酔薬に対するアナフィラキシー反応を検討し、ブリックテストを最初に行うべき検査としている。これはテストの安全性を考慮したためと思われる。今までのところ、ブリックテストによるショックの報告は見当たらず、ショックの予知法としては、従来施行されているアンプル液による皮内反応よりは安全性の高い有用な方法と考えられる。

これまでのフルオレセイン液静注による死亡報告では、アナフィラキシー反応であるとされた症例は極めて少ない。病理学的検討から死因として、心筋梗塞<sup>12)</sup>、脳梗塞<sup>13)</sup>、肺水腫など<sup>14)</sup>があげられている。しかし、Fisherら<sup>15)</sup>は全身麻酔下の2死亡例で血清学的検討を行い、チオペンタールやサクシニールコリンなどの比較的簡単な構造の薬物に対するアナフィラキシー反応が真の死因であったとした。そして、この2症例の病理学的診断は出血性心嚢炎と気管支痙攣に伴う腹腔内出血とされていたことから、病理学的検討だけでは、真の死因究明には不十分であることを示唆している。一般にアナフィラキシーと呼ばれている反応には、特異抗体の関与した真のアナフィラキシー反応の他に、薬物の肥満細胞または好塩基

球への直接作用, 補体副経路の活性化などの特異抗体の関与しないアナフィラキシー様反応が考えられている。実際には, この2つをショックの現場で区別することは困難である。そこで, Watkinsら<sup>7)</sup>は機序が明確になるまではアナフィラキシー様反応としておくことを提案している。いずれの機序でも, 最終的にはヒスタミン, セロトニンなどの血管作動性物質による血管透過性の亢進がショックの原因と考えられている<sup>16)</sup>。今回のショック症例でも, ヘモグロビン値は15.1 g/dlとショック前の12.9 g/dlよりも高値であった。この値から血液量を推定すると<sup>17)</sup>, 種々の補液を行ったショック90分後でも14.6%の血液量の減少が存在していたことになる。死因やショックの原因としてアナフィラキシー反応を否定している報告でもヘモグロビン値の高い症例やアドレナリンの使用で回復した症例も含まれており, アナフィラキシー反応であった可能性を否定できない<sup>18)19)</sup>。これまでの死亡報告例には確かに脳梗塞や心筋梗塞のように偶然起こった併発疾患が原因としか考えられない症例もある。しかし, 今回のショック症例や他の報告<sup>8)20)</sup>からも, フルオレセイン液静注によるショックは確実に存在していると考えられる。

これまで述べてきたように, プリックテストは疑陽性の少ない比較的安全性の高いアナフィラキシー反応の予知法と考えられるが, 反面, 疑陰性を生ずる危険性がある。皮膚反応の異常による疑陽性を避けるために生理的食塩水による皮膚反応を対照に置くことは今日一般的に行われている。しかし, 副腎皮質ステロイド薬, 抗ヒスタミン薬, 抗アレルギー薬などの薬物が皮膚反応を減弱させ, 疑陰性を生ずる可能性が指摘されている<sup>7)21)</sup>。今回の検討ではプリックテストの疑陰性症例はなかったが, 今後, 正常状態では必ず陽性反応を示すヒスタミン液を対照とすることも疑陰性を防ぐ方法として考慮すべきであろう<sup>6)</sup>。

#### 文 献

- 1) 三木徳彦, 砂田 勲: 蛍光眼底撮影時の副作用と皮内反応について。眼科 14: 537-542, 1972.
- 2) Kwiterovich KA, Maguire MG, Murphy RP, Schachat AP, Bressler NM, Bressler SB, et al: Frequency of adverse systemic reactions after fluorescein angiography. Results of a prospective study. Ophthalmology 98: 1139-1142, 1991.
- 3) Lipson BK, Yannuzzi LA: Complications of intravenous fluorescein injections. Int Ophthalmol Clin 29: 200-205, 1989.
- 4) 砂田 勲, 井上圭子, 広田洋子, 乾 慶助, 佐藤孝夫, 豊田公子, 他: 蛍光眼底検査時の副作用-制吐剤および皮内反応との関連について-。眼紀 24: 487-491, 1973.
- 5) Fisher M: Intradermal testing after anaphylactoid reaction to anaesthetic drugs: Practical aspects of performance and interpretation. Anaesth Intens Care 12: 115-120, 1984.
- 6) Leynadier F, Sansarricq M, Didier JM, Dry J: Prick tests in the diagnosis of anaphylaxis to general anaesthetics. Br J Anaesth 59: 683-689, 1987.
- 7) Watkins J, Levy CJ: アナフィラキシー, その治療と検査。光畑裕正(訳), 真興交易, 東京, 1989.
- 8) 宇山昌延, 馬嶋昭生, 松井瑞夫, 野寄喜美春, 清水弘一, 水野勝義: フルオレセインの副作用と安全性。日眼会誌 87: 300-305, 1983.
- 9) Galletly DC, Treuren BC: Anaphylactoid reactions during anaesthesia. Seven years experience of intradermal testing. Anaesthesia 40: 329-333, 1985.
- 10) 岡田和夫: 過敏性ショックの臨床症状, 診断, 重症度評価は? 山村秀夫(監修), 玉熊正悦, 他(編): 臨床のためのハンドブック, ショック Q & A. メジカルビュー社, 東京, 86-87, 1991.
- 11) de Shazo RD, Nelson HS: An approach to the patients with a history of local anesthetic hypersensitivity: Experience with 90 patients. J Allergy Clin Immunol 63: 387-394, 1979.
- 12) Deglin SM, Deglin EA, Chung EK: Acute myocardial infarction following fluorescein angiography. Heart & Lung 6: 505-509, 1977.
- 13) 田中三枝子, 小沢勝子, 馬嶋昭生, 岸本英正, 橋詰良夫: 蛍光眼底撮影後に脳底動脈狭窄症により死亡した1剖検例。臨眼 31: 1259-1264, 1977.
- 14) Hess JB, Pacurariu RI: Acute pulmonary edema following intravenous fluorescein angiography. Am J Ophthalmol 82: 567-570, 1976.
- 15) Fisher MM, Baldo BA, Silbert BS: Anaphylaxis during anesthesia: Use of radioimmunoassays to determine etiology and drugs responsible in fatal cases. Anesthesiology 75: 1112-1115, 1991.
- 16) Fisher MM: Clinical observations on the pathophysiology and treatment of anaphylactic cardiovascular collapse. Anaesth Intens Care 14: 17-21, 1986.
- 17) Fisher M: Blood volume replacement in acute anaphylactic cardiovascular collapse related to anaesthesia. Br J Anaesth 49: 1023-1026, 1977.
- 18) 小谷富男, 石田康生, 高橋正一, 菊地由生子, 相沢幹, 長谷川恒彦, 他: 眼底検査用フルオレセイン静注後のショック死の1剖検例。眼科 22: 81-84, 1980.
- 19) 小野弘光, 田所哲司: Fluorescein-Na 静注によりショック症状を呈した1例。日本の眼科 53: 943-945, 1982.
- 20) Stein MR, Parker CW: Reactions following intravenous fluorescein. Am J Ophthalmol 72: 861-868, 1971.
- 21) Cook TJ, MacQueen DM, Wittig HJ, Thornby JI, Lantos RL, Virtue CM: Degree and duration of skin test suppression and side effects with antihistamines. J Allergy Clin Immunol 51: 71-77, 1973.