

# 眼底血管造影実施基準(改訂版)

現在、眼科領域で行われている眼底血管造影検査に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蛍光眼底造影とがある。蛍光眼底造影検査の安全性を図り、副作用の軽減を目的として平成 13 年、眼底血管造影実施基準が策定された<sup>1)</sup>。しかし、10 年の間に造影装置や、副作用の予防に対する考え方などにおいて、いくつか変更があった。この実施基準はそれらを踏まえ、現行に即したものに改訂したもので、以下の内容を含んでいる。

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

## 1. 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、救急用器具と薬剤の準備(表 1)が必

要である。

## 2. 検査の必要性の検討

患者の診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。人口の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。

## 3. 投与量の検討

フルオレセインナトリウム(フルオレサイト<sup>®</sup>)は、通常、10% 溶液の 5~3 ml が静脈内に投与される。インドシアニングリーン(オフサグリーン<sup>®</sup>)は、蛍光眼底造影には 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。インドシアニンググリーンは再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説明する。

## 4. 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。

表 1 救急用器具と薬剤の準備

1) 救急用器具
(1) 酸素供給回路あるいは酸素ボンベ
(2) 換気用マスク・アンビューバック
2) 薬剤
(3) 乳酸リンゲル液・膠質液
(4) アドレナリン エピペン <sup>®</sup> 注射薬 0.3 mg(アドレナリン 0.3 mg 自動注入)*
(5) エフェドリン塩酸塩
(6) ドパミン塩酸塩
(7) ノルアドレナリン
(8) アトロピン硫酸塩水和物
(9) イソプレナリン塩酸塩
(10) $\beta_2$ 作動薬(サルブタモール硫酸塩)：定量噴霧吸入器
(11) アミノフィリン水和物
(12) 副腎皮質ステロイド(ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン)
(13) 抗ヒスタミン薬(H1 遮断薬：ジフェンヒドラミン塩酸塩、H2 遮断薬：ラニチジン塩酸塩)
(14) ドパミン塩酸塩

\*：筋注用アドレナリン自己注射製品。保険適用外であるが、ストッパーを外してすぐに使用できるので簡便で使いやすい。

- 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、鼻炎など)の詳細な聴取が必須である。
- 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

蛍光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はじめ、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とき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、しばらく安静にして血圧が正常化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。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<付1>。腎に対してフルオレセインは薬理作用を有しないので、フルオレセイン蛍光眼底造影で腎機能は悪化しない<sup>2)</sup>。そのため単に腎機能が低下しているだけでは、禁忌とはいえない。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蛍光眼底造影は控えるのを原則とする。インドシアニング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、肝機能障害がある患者にインドシアニンググリーン蛍光眼底造影を行うことは禁忌とはいえないが、主治医に蛍光眼底造影検査の適否を問い合わせる配慮が必要である。
- 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、主治医に蛍光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、主治医に蛍光眼底造影検査の適否を問い合わせる配慮が必要である。

## (4) 小児

フルオレセイン、インドシアニンググリーン両薬剤ともに、添付文書に「低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)」との記載があるので、そのような症例に対して検査を実施する場合には検査の必要性和安全性を慎重に判断する。

## (5) 妊婦、産婦、授乳婦など

フルオレセイン蛍光眼底造影は出産児の奇形や妊娠中の合併症を高率に起こさないという報告はあるが<sup>3)</sup>、両薬剤ともに妊娠中の投与に関しては安全性が確立していないので、投与は避けるべきである。検査によって得られる情報による診断上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には、十分に説明しインフォームドコンセントを取得して検査を行う。また、母乳中への移行が報告されているので<sup>4)</sup>、授乳婦への投与は避けることが望ましい。

## (6) その他

$\beta$ 遮断薬や $\alpha$ 遮断薬、特に $\beta$ 遮断薬の服用者では副作用が出現しやすくなると想定されるので注意が必要である<sup>5)</sup>。

## 5. 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、尿の着色が翌日も続くことを説明する。また、検査中に嘔気、掻痒感など異常があれば直ちに知らせよう告げる。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いることを告げておくことも必要である。

## 6. 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、アレルギー反応を含む副作用を予知することは不可能であることに言及する。

## 7. 検査前の血圧測定, 血管確保, 造影実施前の予備テスト

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。

なお, 造影実施前の皮膚反応などの予備テストは陽性率が低く, フルオレセイン有害事象の既往のある患者において, IgE アナフィラキシーを鑑別するために行う以外には有用性はあまりない。また, 陰性であってもアナフィラキシーが発生する可能性を否定できないので<sup>6)</sup>, 十分な問診を行い, 副作用への対策を確実に行うことを最優先にするべきである。

## 8. 注入速度の検討

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>7,8)</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, 注入速度を緩やかにする考慮が必要である。

## 9. 被検者の観察, 副作用に対する対策の確立

### (1) 重篤な副作用の病態

造影剤の重篤な副作用にアナフィラキシーとアナフィラキシー様反応がある。アナフィラキシーは, 抗原物質が生体内に侵入したときに免疫反応により発症する。アナフィラキシーの発症機序としては, IgE 介在型 (Gell & Coombs 分類で I 型), 抗原抗体反応およびそれに伴う補体の活性化 (同 II 型), 免疫複合体によるもの (同 III 型) が考えられる。また, アナフィラキシー様反応の発症機序としては, 免疫機序を介さない直接的な肥満細胞の脱顆粒, 補体第二経路による補体の活性化などに分類することができる。アナフィラキシーとアナフィラキシー様反応とは発症時には臨床的に区別できず, すべてアナフィラキシーとして治療する。

IgE 抗体は肥満細胞や好塩基球膜表面上に強く結合しており, 生体にその特異 IgE 抗体に対応する抗原が侵入し, 反応すると, 肥満細胞・好塩基球の代謝系が活性化され脱顆粒が起こる。その結果ヒスタミン, ロイコトリエン, トロンボキサンなどの化学伝達物質が放出される。これらの化学伝達物質が肺では気管支痙攣, 上気道浮腫, 粘液分泌, 好酸球増多を起こす。気管支痙攣は左室充満容量を減少させ血圧低下を起こす。心では冠血管収縮, 心筋収縮力の低下, 徐脈が起こる。また, 末梢血管では血管拡張, 浮腫, 毛細血管透過性亢進により循環血液の血管外漏出が起こり, 発症 10 分後までに循環血液が 50% まで血管外に漏出することがある。すなわち, アナフィラキシーショックは循環血液量減少性一血液分

布異常性ショックで, かつ心収縮力の低下を伴う混合性ショックである。

一方, 迷走神経反射は, 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。時に失神することがあるが, 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い。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で精神的不安はかなり軽減する。反復する光刺激が誘因になる可能性があること, 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

#### 1) アナフィラキシーの診断<sup>9)</sup>と留意点

##### ① 時間の経過

心停止までの時間は発症後中央値 5 分から 15 分である。一般的にはほとんどの症例で 30 分以内に発症するので, 少なくとも投与後 30 分間から 1 時間は厳密に患者を観察する。

アナフィラキシーショック早期の治療に成功した後に, 抗原が投与されていないにもかかわらず, 数十分後から数十時間後に血圧低下や喉頭浮腫, 気管支痙攣, 皮膚症状 (紅斑, 蕁麻疹) が発現することがある (二相性アナフィラキシー)。治療時にアドレナリンの使用を要するようなアナフィラキシーが一度発症した場合には二相性アナフィラキシーの危険性を考慮し, 少なくとも 8 時間は厳密に経過観察し, 可能であれば 24 時間は入院して経過を観察する。さらに 48 時間は連絡がつく体制にすべきである<sup>10)</sup>。

##### ② 臨床所見と症状

臨床所見からの診断基準を表 2 に示す<sup>11)</sup>。80% 以上の症例で皮膚所見 (四肢体幹の広範な蕁麻疹様発赤, 顔面の発赤・浮腫, 特に口唇と眼瞼周囲) が認められる (基準 1)。同時に血圧低下 (時には循環虚脱), 気管支痙攣の確認が重要である。しかし皮膚所見を伴わない急激な循環虚脱やショックを呈するアナフィラキシーがあるため<sup>9)</sup>, 皮膚所見がないからといって直ちにアナフィラキシー (アナフィラキシー様反応) を除外することはできない<sup>11)</sup>。予後不良症例では消化管が持続的な標的臓器となる (基準 2)。基準 3 は, 明らかな抗原曝露による急激な血圧低下 (循環虚脱) を呈する患者の認識に役立つ。

初期症状としては, 死んでいくような不安な感じ, 金属臭・金属味, 倒れそうな感じ, めまい, 発汗がみられる。これらの症状は心因性反応や迷走神経反射の症状 (血圧低下, 顔面蒼白, 虚脱, 吐き気, 嘔吐, 発汗) に類似しているが, 心因性反応や迷走神経反射では皮膚症状

表 2 アナフィラキシー診断の臨床基準<sup>11)</sup>.

以下の3基準のうち1つが満たされればアナフィラキシーの可能性が高い：

1. 皮膚、粘膜、または両者の症状・所見(例：全身的な蕁麻疹、掻痒または紅潮、口唇・舌・口蓋垂の浮腫)を伴う急性(数分から数時間)に発症する疾病  
同時に、少なくとも下記の1つがあること
  - a. 呼吸器系症状・所見(例：呼吸困難、ラ音一気管支痙攣、喘鳴、最大呼気流速の減少、低酸素血症)
  - b. 血圧低下、それに伴う終末臓器機能不全に伴う症状[例：筋トーン低下(虚脱)、失神、尿失禁]
2. 患者に対しアレルギーの可能性のある物質に曝露された後、急激(数分から数時間)に発症する2つ以上の下記の症状：
  - a. 皮膚一粘膜の所見(例：全身的な蕁麻疹、掻痒を伴う紅潮、口唇・舌・口蓋垂の浮腫)
  - b. 呼吸器系症状・所見(例：呼吸困難、ラ音一気管支痙攣、喘鳴、最大呼気流速の減少、低酸素血症)
  - c. 血圧低下、またはそれに伴う症状[例：筋トーン低下(虚脱)、失神、尿失禁]
  - d. 持続的な消化器症状(痙攣様腹痛、嘔吐)
3. 患者に対し明らかな抗原物質の曝露後の血圧低下：
  - a. 乳児と小児：収縮期血圧(年齢相当の)の低下、または収縮期血圧の30%以上の低下\*
  - b. 成人：収縮期血圧の90 mmHg以下への低下、または個々の患者での通常血圧の30%以上の低下

\*：1か月～1歳の乳児では収縮期血圧70 mmHg以下を、1歳～10歳では収縮期血圧(70 mmHg + |2×年齢|)以下を、11歳～17歳では収縮期血圧90 mmHg以下を血圧の低下と定義する。

#### 治療のポイント

- 第一選択薬はアドレナリンと補液、酸素
- 循環動態の改善を図るときには昇圧薬のみならず十分な補液が必須
- 第二選択薬は抗ヒスタミン薬と副腎皮質ステロイド

#### 治療の手順

1. 人手を集める(非常に重要)
2. マスクにて酸素投与(10～12 l/分)
3. 静脈路の確保
4. 喉頭・咽頭浮腫が進行すれば気管内挿管
5. 血圧低下があれば下肢挙上
6. 補液(乳酸リンゲル液、生理食塩水、または膠質液)を最大限に輸液(血圧が回復するまで)：1～2 lを補液し最初の5分間で5～10 ml/kg、小児は最初の1時間で30 ml/kg
7. アドレナリン0.1 mgを静注、必要に応じて追加、もし点滴路がなければアドレナリン0.3 mgを筋注、小児の場合は0.01 mg/kgを静注、必要に応じて繰り返し投与
8. H1遮断薬(ジフェンヒドラミン25～50 mg静注)を投与
9. H2遮断薬(ラニチジン50 mg静注、小児では1 mg/kg)を投与
10. 気管支痙攣が持続するときにはアミノフィリン250 mg(5～6 mg/kg)(ネオフィリン® 250 mg/10 ml/1 A)をゆっくり静注、またβ作動薬(サルブタモール)を2～3パフ吸入
11. 副腎皮質ステロイドを投与する(ヒドロコルチゾン1～5 mg/kg)
12. アドレナリン投与で血圧の改善がみられないときは、ドパミン2～20 μg/kg/minを点滴静注、反応が悪いときにはノルアドレナリン(ノルアドレナリン1 mg/1 ml/1 A)を100 mlに希釈し、0.02～0.04 μg/kg/分の投与量で点滴静注
13. アドレナリンで症状の改善しないとき(β遮断薬服用患者でアドレナリン抵抗性アナフィラキシーショック時)、グルカゴン1～5 mgを静注し、その後5～15 μg/分で点滴静注、イソプレナリンを0.2 mg/10 mlに希釈し、0.5～1.0 ml(10～20 μg)を静注、必要に応じて1.0 mlを追加投与
14. 従来の薬物で血圧の回復がみられないときにはバゾプレシン10単位を投与し、血圧に応じて10単位を繰り返し投与、または4%メチレンブルーを1.5 mg/kg(120 mg)を1回投与し、その後120 mgを症状に応じて点滴投与(確立された治療法ではない)

図 1 アナフィラキシーショック(アナフィラキシー様反応性ショック)治療のポイントと実際<sup>14)</sup>.

(蕁麻疹、掻痒、発赤、血管浮腫など)が起こらない、しかし、皮膚所見がなくてもアナフィラキシーの可能性は否定できない<sup>12)</sup>.

#### ③ 検査

造影剤投与後にアナフィラキシーを疑わせる症状・所見がみられたら、採血を行い、血中ヒスタミンとβト

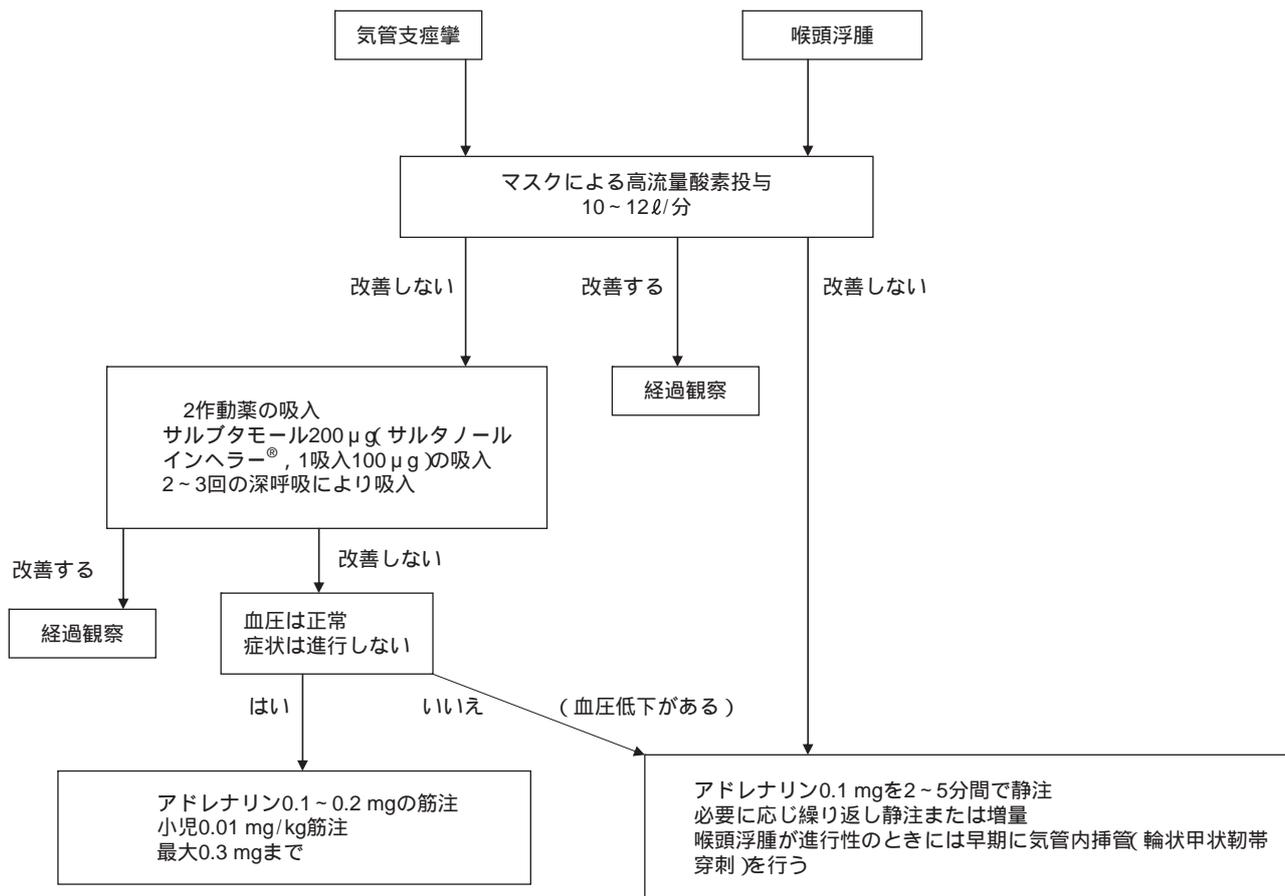


図 2 呼吸器症状に対する治療のフローチャート<sup>14)</sup>。

リプターゼを測定し肥満細胞の活性化の有無を確認した方がよい<sup>13)</sup> <付 2>。

2) アナフィラキシーなどの副作用の治療<sup>14)</sup>

前述のとおり、皮膚症状だけではアナフィラキシーと診断することはできない。軽度の発疹や蕁麻疹、発赤などの皮膚症状は通常治療の必要はなく、経過観察するだけで十分である。重篤な掻痒や全身性蕁麻疹には副腎皮質ステロイドと抗ヒスタミン薬(H1遮断薬)を投与する。軽度の症状でも重篤な反応の前駆症状のことがあるので、症状が完全に落ち着くまで静脈路は必ず確保しておく。

アナフィラキシーショックの治療指針の概要を図1に示す。アナフィラキシーと診断したら、直ちに人を集める、または院内救急蘇生チームを召集する。第一選択薬はアドレナリンと補液、酸素である。血圧が低下しているときには下肢を挙上する。循環動態の改善を図るときには昇圧薬のみならず十分な補液が必須であり、十分な補液とともにアドレナリンの迅速な投与がアナフィラキシーショックの治療の大原則である。アナフィラキシーには軽度のものからショックを発症するものまで、臨床所見はさまざまであり、症状の程度に応じた治療が必要である。呼吸器症状に対するフローチャートを図2に、血圧低下がみられた場合の治療に対するフローチャート

を図3に示す。第二選択薬は抗ヒスタミン薬と副腎皮質ステロイドである。

10. 検査後の血圧測定

蛍光眼底造影検査終了後に血圧測定を行う。

11. 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。ことに重篤な副作用<sup>15)</sup>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。重篤は、死に至るもの、永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの、生命を脅かすもの、治療のために入院または入院の延長が必要であるもの、その他医学的に重要な状態、先天異常を来すものであり、従来から使われている副作用の程度の重症に相当する<付 3>。

<付 1>造影剤の代謝

(1) フルオレセインナトリウム

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

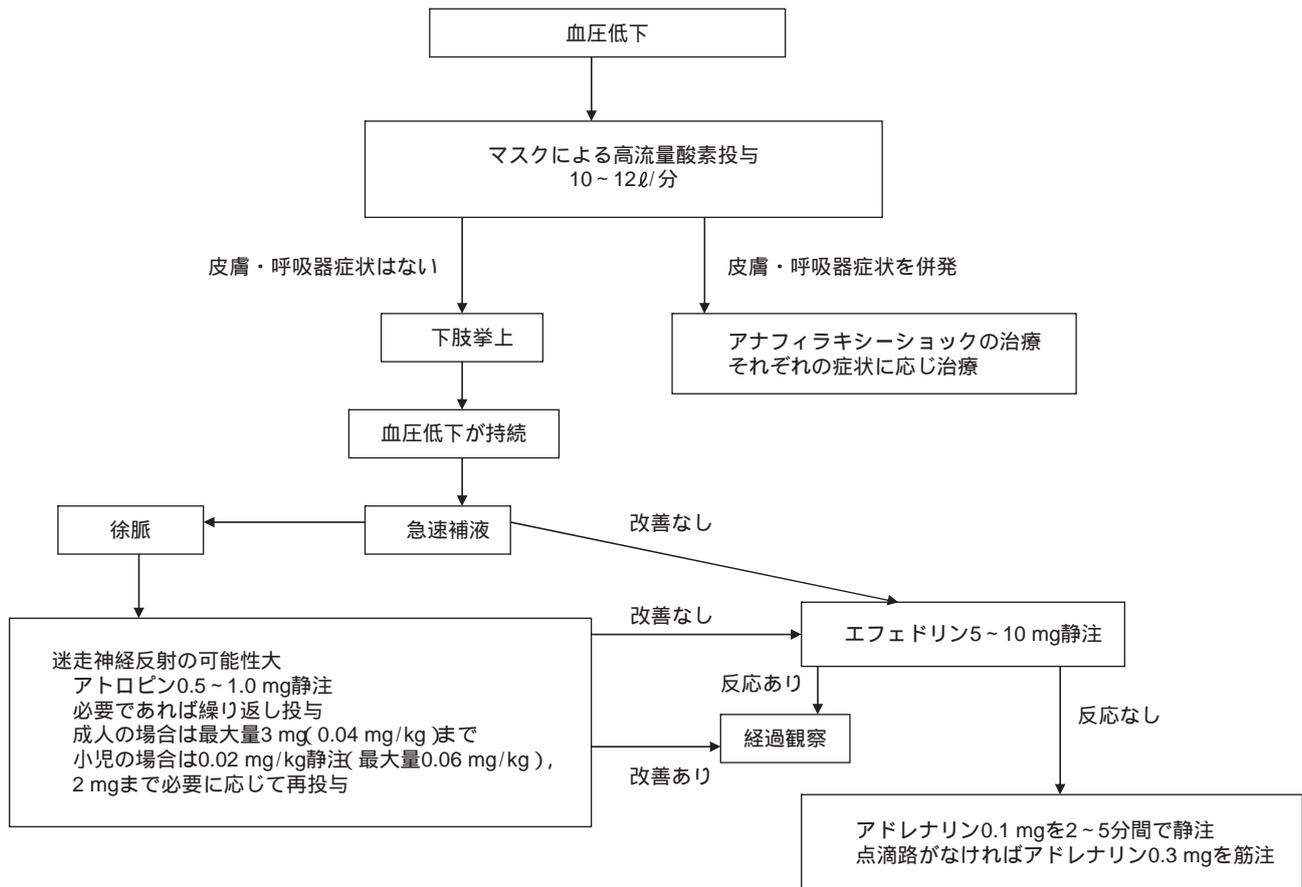


図 3 血圧低下に対する治療のフローチャート<sup>14)</sup>.

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、肝で代謝され大部分は尿中から排泄されるが、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。

## (2) インドシアニングリーン

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。体内では血漿蛋白と結合し、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。

## <付2>ヒスタミン、 $\beta$ トリプターゼ血中動態と採血時期

### (1) ヒスタミン

血清ヒスタミンはアナフィラキシー発症後5分以内に上昇し始め、その増加は30~60分間しか持続しないため、発症後1時間以上経過した時点で血中に証明することは難しいので発症早期に採血する。

### (2) $\beta$ トリプターゼ

$\beta$ トリプターゼは、肥満細胞が脱顆粒を起こしたとき

に血中に放出される中性セリンプロテアーゼである。アナフィラキシーの重症度や抗原量、すなわち肥満細胞の活性化の程度に依存して変化するので、アナフィラキシー発症後60~90分で最高値を示し、その上昇は6時間持続し、半減期は1.5~2.5時間である<sup>16)</sup>。そのため、ヒスタミンと異なり、治療が落ち着いた後の採血で十分検出できるが、上昇を確認するために発症後1~2時間で採血するのが望ましい。また、可能であれば経時的に採血し、かつ24時間後の測定値を基準値として確認する。

## <付3>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、掻痒感など。

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、迷走神経反射(失神、徐脈、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

表 3 フルオレセイン蛍光眼底造影の副作用頻度

報告者(年度)	調査数	全副作用率	重篤合併症率	死亡率
Zografos(1983) <sup>8)</sup>	594,687 例		0.006%	0.002%
Yannuzzi(1986) <sup>17)</sup>	22,781 回		0.005%	0.005%
Kwiterovich(1991)	2,025 例 2,789 回	4.8%	0.2%	
Jennig(1994)	1,173 例		0%	
Lepri(1997)	6,524 例 10,003 回	7.5%	0.27%	
松浦(1996)	1,499 例	5.7%		
京兼(1997)	580 例	10.7%		
Mai(2004) <sup>19)</sup>	8,344 例	8.3%	0.35%	0%
Musa(2006)	3,58 例	11.2%		
Kwan(2006) <sup>20)</sup>	1,189 回	1.1%	0%	0%
Kalogeromitros(2007)	224 例	3.6%		
Lira(2007) <sup>21)</sup>	1,039 例	9.72%	0.48%	0%
河田(2007)	3,497 例	1.53%		
Moosbrugger(2008)	1,200 例	2.5%		
Bearely(2009)	1,400 例		0.3%	
Kalo(2009)	1,284 回	4.3%	0.08%	
Kalogeromitros(2009) <sup>22)</sup>	1,284 回	4.3%	0.16%	

表 4 フルオレセイン蛍光眼底造影の副作用：重症度別頻度が明らかな報告

報告者(報告年)	調査数	全副作用率	軽症	中等症	重症	死亡率
Zografos(1983) <sup>8)</sup>	594,687 例				0.006%	0.002%
Yannuzzi(1986) <sup>17)</sup>	22,781 回			1.5%	0.005%	0.0005%
Mai(2004) <sup>19)</sup>	8,344 回	8.3%	軽+中	7.87%	0.35%	0%
Kwan(2006) <sup>20)</sup>	11,898 回	1.1%	1.4%	0.4%	0%	0%
Lira(2007) <sup>21)</sup>	1,039 例	9.72%	8.18%	1.06%	0.48%	0%
Kalogeromitros(2009) <sup>22)</sup>	1,284 回	4.3%	3.8%	0.2%	0.16%	

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

この副作用の頻度は主要な文献による調査結果に基づいて記載するが，副作用の調査方法が異なり，また重症度の扱い方にも差があるので注意を要する。

1) フルオレセイン蛍光眼底造影

フルオレセイン蛍光眼底造影における主要な副作用の頻度の調査結果を表 3 に示す。また，副作用頻度のうち，重症度が明らかになっている報告を抜粋して表 4 に示す<sup>8)17)~22)</sup>。全副作用の発現率は 1.1~11.2%，軽症は 1.4~8.18%，中等症は 0.2~1.5%，重症は 0.005~0.48%，死亡は 0.0005~0.002% であった。症状別頻度としては，軽症のうち，嘔気 0.17~6.83%，嘔吐 0.4~1.2%，くしゃみ 0.06%，頭痛 0.2~0.45%，搔痒感 0.17%，中等症のうち，発疹 0.2~1.06%，失神 0.1~0.2%，迷走神経反射 1.18%，局所反応 0.1~0.2%，重症のうち，気管支痙攣 0.38%，喉頭浮腫 0.01%，アナフィラキシー/アナフィラキシー様ショック 0.08~1.48% と，ほとんどすべての症状が一定の頻度でみられている。最も多いのは軽症の嘔気・嘔吐であるが，2001 年，Mc-

Lauchlan ら<sup>18)</sup>は嘔気，嘔吐の出現率は人種によって差異があり，アジア人，黒人に高く，しかも再発率が高いと報告している。また，Lira ら<sup>21)</sup>は副作用の前向き調査を行い，副作用発現のリスクファクターとして高血圧，糖尿病，アレルギー歴を挙げている。

国内でフルオレセインを取り扱っている A 社に寄せられた 2001 年 1 月から 2010 年 3 月までの重篤な副作用例の症例数は 69 例あり，うち死亡例が 6 例含まれていた。このうち 2005 年から 2009 年に限定すると，重篤副作用例は 33 例，死亡例は 3 例みられたが，この間のフルオレセインの出荷本数 1,862,751 本がすべて使用されたとすると，重篤な副作用の頻度は 0.0018% に相当し，死亡率は 0.00016% であった。

上記の 69 例の副作用名として，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，アレルギーショック，薬剤アレルギー，薬剤性ショック，ショックなどとして記載報告されたもので，フルオレセインによるアレルギーが関与したと思われるものが 58 例であった。造影検査前の皮内反応が 40 例で行われたとの記載があり，うち 1 例では皮内反応，プリックテストが併施され，ともに陰性であった。皮内反応陽性例は 4 例あり，全例でアナフィラキシーショックなどが発生して

表 5 インドシアニングリーン蛍光眼底造影の副作用頻度

報告者(報告年)	調査数	全副作用率	軽症	中等症	重症	死亡率
河内(1983, 他科)	文献検索	0.05~0.3%			0.009~0.07% (ショック)	
Hope-Ross(1994) <sup>24)</sup>	1,226 例 1,923 回		0.15%	0.2%	0.05%	0.0003%
Obana(1994)	2,820 例 3,774 回	0.34%	0.26%			
今本(1993) <sup>23)</sup>	2,820 例 3,774 眼	0.34%				
B 社調査(2007)	1,024 例	0.68%	0.29%	0.2%	0.2%	

いた。皮内反応陰性例 36 例(うちプリックテスト併施例 1 例)のうち, 28 例でアナフィラキシーショックなどが発生しており, うち 2 例は死亡した。また, 過去に造影歴がある症例のうち 9 例にアナフィラキシーショックなどが発生していた。これらことから, 皮内反応, プリックテストが陰性であっても, また過去の造影でアナフィラキシーの既往がない症例であってもアナフィラキシーショックが発生しうる点は注目に値する。

一方, Kalogeromitros ら<sup>22)</sup>はフルオレセイン皮膚反応の副作用予知についての前向き試験の結果を報告し, IgE を介した真のアレルギー反応の頻度は非常に低いため, 皮内反応, プリックテストは全副作用の予知には無効であると報告している。

## 2) インドシアニンググリーン蛍光眼底造影

インドシアニンググリーン蛍光眼底造影における副作用の頻度を表 5 に示す<sup>23)24)</sup>。全副作用率は 0.05~0.68% であり, 具体的症状では嘔気 0.10~0.11%, 嘔吐 0.10%, 発疹 0.10~0.11%, 蕁麻疹 0.03~0.10%, 便秘 0.03%, 血管痛 0.03%, 血圧下降 0.05%, ショック 0.10%, 高血圧 0.10% などが報告されている。造影用インドシアニンググリーンを国内で取り扱っている B 社に寄せられた重篤副作用報告では, 2002 年 8 月から 2009 年 3 月までに重篤例は 14 例報告され, 内訳はショック 12 例(うちアナフィラキシー様症状 4 例), 高血圧 1 例, 視野欠損(硝子体手術中使用例)1 例で, 死亡例はなかった。この間のインドシアニンググリーン出荷本数 334,019 本がすべて使用されたとすると, 重篤な副作用の頻度は 0.0042% に相当し, 死亡率は 0% であった。全体的にフルオレセイン蛍光眼底造影よりも副作用の頻度が低く, また重症の副作用は少ないが, アナフィラキシーを含めた重篤な副作用が起こりうることは十分な注意を要する。

## 文 献

- 1) 日本眼科学会眼底造影実施基準策定委員会: 眼底血管造影実施基準. 日眼会誌 106 : 121—127, 2002.
- 2) Kameda Y, Babazono T, Haruyama K, Iwamoto Y, Kitano S : Renal function following fluorescein angiography in diabetic patients with chronic kidney disease. *Diabetes Care* 32 : e 31, 2009.
- 3) Halperin LS, Olk RJ, Soubrane G, Coscas G : Safety of fluorescein angiography during pregnancy.

*Am J Ophthalmol* 109 : 563—566, 1990.

- 4) Maguire AM, Bennett J : Fluorescein elimination in human breast milk. *Arch Ophthalmol* 106 : 718—719, 1988.
- 5) 日本アレルギー学会マニュアル作成委員会: 重篤副作用疾患別対応マニュアル. アナフィラキシー. 厚生労働省, 2008.
- 6) 日本医学放射線学会医療事故防止委員会: 造影剤血管内投与のリスクマネジメント. 日本医学放射線学会, 2006.
- 7) 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.
- 8) Zografos L : Enquete internationale sur l'incidence des dune angiographies fluoresceiniques. *J Fr Ophthalmol* 6 : 495—506, 1983.
- 9) 光畑裕正: アナフィラキシーの臨床診断. 光畑裕正(編): アナフィラキシーショック. 克誠堂, 東京, 61—80, 2008.
- 10) Tole JW, Lieberman P : Biphasic anaphylaxis : review of incidence, clinical predictors, and observation recommendations. *Immunol Allergy Clin North Am* 27 : 309—326, viii, 2007.
- 11) Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Bock SA, Schmitt C, Bass R, Chowdhury BA, et al : Symposium on the definition and management of anaphylaxis : summary report. *J Allergy Clin Immunol* 115 : 584—591, 2005.
- 12) Joint Task Force on Practice Parameters : The diagnosis and management of anaphylaxis : an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 115 : S 483—523, 2005.
- 13) 光畑裕正, 田島圭子: アナフィラキシーショック時の化学伝達物質の測定—トリプターゼ測定の意義—. 光畑裕正(編): アナフィラキシーショック. 克誠堂, 東京, 107—114, 2008.
- 14) 光畑裕正: 治療. 光畑裕正(編): アナフィラキシーショック. 克誠堂, 東京, 141—160, 2008.
- 15) 厚生労働省医薬食品局安全対策課長: 承認後の安全性情報の取扱: 緊急報告のための用語の定義と報告の基準について H 17.3.28. 薬食安発 0328007 号, 2005.
- 16) Payne V, Kam PC : Mast cell tryptase : a review of its physiology and clinical significance. *Anaesthesia* 59 : 695—703, 2004.
- 17) Yannuzzi LA, Rohrer KT, Tindel LJ, Sobel RS,

- Costanza MA, Shields W, et al** : Fluorescein angiography complication survey. *Ophthalmology* 93 : 611—617, 1986.
- 18) **McLauchlan R, Waterman H, Waterman C, Hillier V, Dodd C** : Ethnic variation in fluorescein angiography induced nausea and vomiting. *Eye* 15 : 159—162, 2001.
- 19) **Mai G, Yan H, Li M, Ou J, Liu S** : The adverse reactions and treatment of fundus fluorescein angiography. *Yan Ke Xue Bao* 20 : 237—239, 2004.
- 20) **Kwan AS, Barry C, McAllister IL, Constable I** : Fluorescein angiography and adverse drug reactions revisited : the Lions Eye experience. *Clin Exp Ophthalmol* 34 : 33—38, 2006.
- 21) **Lira RP, Oliveira CL, Marques MV, Silva AR, Pessoa Cde C** : Adverse reactions of fluorescein angiography : a prospective study. *Arq Bras Oftalmol* 70 : 615—618, 2007.
- 22) **Kalogeromitros DC, Makris MP, Aggelides XS, Mellios AI, Giannoula FC, Sideri KA, et al** : Allergy skin testing in predicting adverse reactions to fluorescein : a prospective clinical study. *Acta Ophthalmol* 2009 ; doi:10.1111/j.1755-3768.2009.01722.x.
- 23) 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影の副作用について. *眼科* 35 : 793—798, 1993.
- 24) **Hope-Ross M, Yannuzzi LA, Gragoudas ES, Guyer DR, Slakter JS, Sorenson JA, et al** : Adverse reactions to indocyanine green. *Ophthalmology* 101 : 529—533, 1994.