原 著

蛍光眼底造影法に用いられる Fluorescein Sodium の透析性について

梅田 優 岩田 裕之 泉 暢 英 山本 光浩
 安本 亮二* 岸本 武利* 前川 正信*
 公立忠岡病院人工透析室 大阪市立大学泌尿器科*

key words : Fluorescein angiography, hemodialysis

<要旨>

蛍光眼底造影は、眼科領域では網脈絡膜疾患の診断、治療効果の判定に不可欠な検査法である。しかしその造影剤として用いられるフルオレセイン-ナトリウム (NaFl) による副作用発現は稀ではなく、また透析患者における NaFl の薬物動態は知られていない。そこでまず基礎的検討として比色法による NaFl の濃度測定法を検討し、次に血液透析 (HD) 患者における NaFl の透析性を調べた。NaFl は HD により速やかに除去され、血中濃度は透析 4 時間で前値の 17.5%、5 時間で 14% に低下した。NaFl のクリアランス (Mean±SD) は 1 時間値 20.2 ± 20.1 ml/min、2 時間値 30.8 ± 19.1 ml/min であった。また NaFl の HD 患者における非透析時の半減期は約 21 時間で健常者では約 1.1 時間であった。以上より NaFl は比較的良好な透析性を有すること、非透析時は半減期が極めて長いこと、副作用も稀ではないことなどから HD 患者の蛍光眼底造影後は、NaFl の残存を防ぐ意味からも速やかに HD を行い NaFl を除去することが望ましいと考えられた。

Fluorescein angiography in patients undergoing hemodialysis

Masaru Umeda, Hiroyuki Iwata, Nobuhide Izumi, Mitsuhiro Yamamoto, Ryouji Yasumoto*, Taketoshi Kishimoto*, Masanobu Maekawa*

Department of Hemodialysis, Tadaoka Municipal Hospital ; Department of Urology, Osaka City University, Medical School*

Fluorescein angiography is one of the most important tools in diagnosing retinal-choroidal diseases, and sodium fluorescein (NaFl) is widely used as a contrast medium. In the present study, we examined the pharmacokinetics of NaFl in patients undergoing hemodialysis (HD). NaFl, 500 mg, was injected into 4 HD patients with ophthalmological complications, and HD was started immediately after fluorescein angiography had been completed. Changes in plasma concentrations and clearance of NaFl were studied using a spectrophotometer, and the following results were obtained. Four hours after initiating HD treatment, the plasma concentration of NaFl had decreased to 17.5% of the initial concentration. The in-vivo clearance of NaFl during HD was 35.51 ± 13.90 ml/min (Mean±SD). The half life of NaFl in HD patients on a day without dialysis was extremely prolonged compared to those in non-dialyzed patients. Because of these results, together with the relatively good dialysability of NaFl, immediate HD after fluorescent angiography should be considered for the removal of residual contrast medium.

緒言

Fluorescein-Sodium (NaFl) を用いた蛍光眼底造影¹⁾は、近年眼科領域においてとくに網脈絡膜疾患の診断に重要な検査法となっている。しかし NaFl の静脈内投与

による副作用は、悪心、嘔吐、発疹からショックに至るまで平均 6~10% に出現するとされ^{2,3)}、決して稀ではない。他方、最近透析患者の増加に伴い、腎性、糖尿病性、高血圧性などの網膜症合併に対し、診断上蛍光眼底造影

梅田 優 公立忠岡病院人工透析室 〒595 泉北郡忠岡町忠岡北 1-3-7 (0725-32-2001)

[受付: 平成 4 年 4 月 6 日, 受理: 平成 4 年 9 月 30 日]

図 1 Chemical structure of Sodium fluorescein (NaFl). MW=376

図 2 Absorption spectrum of NaFl

法が必要とされる機会も増してきている。しかしながら血液透析 (HD) 患者における NaFl の薬物動態に関する報告はまだみられていない。そこで今回我々は HD 患者における NaFl の透析性について検討したので報告する。

方法

1. NaFl の濃度測定法

NaFl は分子量 376 の蛍光色素³⁾で構造式を図 1 に示す。この色素は水溶解時橙色を呈し、490 nm で最大吸収スペクトルを示した (図 2)。ここでランベルト・ベールの法則によれば稀薄溶液中では

$$\log I_0/I = \epsilon c l = A$$

ただし I_0 : 入射光の強さ

I : 透過光の強さ

ϵ : 分子吸光係数

c : 溶質のモル濃度

l : 光路長

A : 吸光度

の関係が成立する⁴⁾。このことを利用して NaFl の濃度測定が比色法により可能である。図 3 に血漿、および透析液中に既知濃度の NaFl を添加した場合の吸光度を示した。NaFl の対数濃度と対数吸光度の間に強い正の相関 ($r=0.9999$) が認められた。従って、NaFl の濃度測

図 3 Correlation between absorbance and concentration of NaFl in plasma and dialysates. Absorbance=490 nm

定は吸光度から可能で、この検査線をもとに比色法により測定した。なお分光光度計は UVIDEC-88 (日本分光工業) を用いた。

2. 対象患者と NaFl の透析性の検討

眼科的合併症を有し、蛍光眼底造影を必要とした HD 患者 4 例 (男子 3 例, 女子 1 例) を対象とした。NaFl 500 mg (フルオレサイト®, 日本アルコン社) 静注による蛍光眼底造影後、速やかに HD を開始し、0, 1, 2, 3, 4, 5, 48, 53 時間後の血中 NaFl 濃度を測定した。ダイアライザーは AMSD13H (旭メディカル社) またはクリランス S 12 W (テルモ社) を使用した。HD 開始後 1, 2, 4 時間の時点で $Q_B=200$ ml/min, $Q_D=500$ ml/min, $Q_F=0$ ml/min としダイアライザー A, V 側から同時採血を行って NaFl のクリアランス値を算出した。なお HD 開始後 48, 53 時間は、翌々日の HD 前後を意味する。

また眼科疾患のため蛍光眼底造影を必要とした透析導入前の慢性腎不全患者 (21 歳, 男子; 血中クレアチニン値 6.2 mg/dl; 血中 BUN 73.9 mg/dl; クレアチニンクリアランス 12 ml/min; 網膜中心静脈閉塞症を合併), および健常腎機能患者 (35 歳, 女子; 血中クレアチニン値 1.0 mg/dl; 血中 BUN 11 mg/dl, クレアチニンクリアランス 100 ml/min; 高血圧性網膜症を合併) について、蛍光眼底造影施行後 1, 2, 4 時間にて NaFl の血中濃度を測定し、半減期を求めた。

結果

1. NaFl の透析性

HD 患者に NaFl 500 mg を静注し蛍光眼底検査のあと速やかに HD を施行した場合の NaFl の血中濃度の変化を図 4 に示す。血中 NaFl 濃度は HD 開始後速やかに低下し、5 時間で HD 前の 14.1% となった。また 48 時間後の次回 HD 治療の前、後も若干 NaFl の残存を

図 4 Changes in NaFl concentration in the plasam during HD treatment for 5 hrs (n=4).

図 5 Clearance of NaFl at 1, 2 and 4 hrs after the initiation of HD. Mean ± SD ; n=4 ; NS : no significance

表 健常腎機能患者および腎不全患者の NaFl の半減期

	クレアチニン クリアランス (ml/min)	半 減 期 (hr)
透 析 患 者 (非透析時)	5 >	21
透析導入前 腎不全患者	12	3.2
健 常 人	100	1.1

認めた。

HD 開始後 1, 2, 4 時間における NaFl のクリアランス値を図 5 に示す。HD 経過時間とクリアランス値とくに有意な関係はみられなかった。NaFl のクリアランス値 (Mean ± SD) は 35.51 ± 13.90 ml/min であった。

2. 半減期

表に NaFl の半減期を示す。腎不全患者、とくに HD 患者の非透析時は NaFl の半減期は明らかに延長していた。

考察

透析患者の増加に伴い、眼科疾患の合併に対して蛍光眼底造影が施行される機会も増加している。その造影剤として現在 NaFl が、唯一適切とされ使用されている⁵⁾。しかし HD 患者における血行動態に関してはこれまでほとんど報告がみられず、その安全性は未だ確立されているとは言い難い。

そこで今回我々は、比色法を用いて HD 患者における NaFl の血行動態を検討した。NaFl は血液透析によって速やかに除去され、1 回の HD により血中濃度は前値の約 14% に低下した。また NaFl のクリアランス値は約 35.5 ml/min であった。

ここで NaFl のクリアランス値がその分子量 (376) から予想される値より低値であった理由として、NaFl が

血中では大部分結合型で存在していることが考えられる。NaFl の蛋白結合率に関する報告は諸家によってかなり異なっているが、50~80%⁶⁾から約 85%⁷⁾とされている。また NaFl はアルブミンなどの血漿蛋白以外に赤血球のヘモグロビンとも結合する⁸⁾ともいわれている。従って結合型 NaFl の分子量がかなり大きいいためクリアランス値が小さくなると考えられる。なお蛍光造影後の HD 患者の使用後の透析器、回路および透析液配管にも着色が観察されたことから、NaFl は透析膜および回路にも吸着するようである。その詳細については今後の課題としたい。

次に NaFl の代謝、排泄に関して、健常者では静注された NaFl のほとんどが尿中に排泄される⁸⁾。しかし腎不全患者ではその排泄が遅延する。我々の成績でも HD 患者の非透析時、および導入前腎不全患者では半減期は極端に延長していた。従って腎不全患者に対する至適投与量の検討が今後必要であろう。

また NaFl が血中に残存した場合の問題点として、血液検査に与える影響がある。NaFl の吸収スペクトルが 490 nm であるためこの近辺の吸収波長を利用する血清ビリルビンの測定や蛍光法を用いる血液検査の一部、例えば 11OHCS などの測定結果に異常をきたす可能性があり注意を要する。

NaFl の副作用に関して、当初¹⁾はあまり重視されていなかったが、杉田ら²⁾は施行 3,000 例のうち悪心、嘔吐などが約 5.4% に出現しそのうち重篤なショックが 4 例みられたとしている。岡ら³⁾は 2,567 例のうち肺水腫、呼吸困難、テタニーなど重篤例が 5 例あったとしており、またショック死もこれまで数例^{9~11)}報告されている。これらの副作用の機序として、アナフィラキシー、神経性ショック¹¹⁾、血液循環障害⁹⁾や脳動脈狭窄 (脳梗塞)¹⁰⁾のほか血管内膜の障害⁸⁾や補体系の活性化¹²⁾などが指摘されており、ステロイド剤の同時投与を推奨する意見もみ

られる¹³⁾。幸い我々はまだ NaFl による副作用の経験はない。しかしいずれにせよ眼底造影検査施行時にはその副作用に十分留意し、また腎不全患者、とくに HD 患者に施行する場合は必要最小限にとどめ、検査後速やかに HD により NaFl の除去を計ることが肝要であると考えらる。

結論

蛍光眼底造影に用いられる NaFl の血中濃度を簡単な比色法にて測定し、HD 患者の透析施行時における血行動態を検討した。NaFl 濃度は、5 時間透析で HD 前値の約 14% の濃度まで低下し、クリアランス値は平均 35.5 ml/min であったが、48 時間後でも血中に残存を認め、HD 患者の半減期は著明に延長していた。以上により、HD 患者に NaFl による蛍光眼底造影を施行する場合はその後速やかに HD による除去を計ることが望ましいと考えた。

本論文の要旨は第 36 回日本透析療法学会において発表した。

文献

- 1) Novotny HR, Alvis DL : A method of photographing fluorescein in circulating blood in human retina. *Circulation* 24 : 82-89, 1961
- 2) 杉田 隆, 永吉寛治, 川島謙一郎 : 蛍光眼底撮影時の副作用について—3000 例の撮影経験より—。眼臨 68 : 241-244, 1974
- 3) 岡 義裕, 山名泰生, 高木郁江 : 蛍光眼底撮影法の副作用に関する検討。眼臨 72 : 35-39, 1978
- 4) 西 久夫 : 紫外, 可視吸収スペクトル色素の化学, 12-14, 共立出版, 東京, 1985
- 5) Fang T, Naquib KS, Peyman GA, Khoobehi B : Comparative study of three fluorescent dyes for angiography : Sodium fluorescein, carboxyfluorescein and calcein. *Ophthalmic Surgery* 21 : 250-257, 1990
- 6) Hodge JV, Dollery CT : Retinal soft exudates—a clinical studies by colour and fluorescein photography. *Quarterly J Med* 33 : 117-131, 1964
- 7) Blair NP, Jones CW, Rusin MM : Pathophysiology of the blood-retinal barrier in experimental diabetes : Vitreous fluorophotometry using carboxyfluorescein and fluorescein. *Arch Ophthalmol* 102 : 1810-1814, 1984
- 8) 山口訓子 : Fluorescein 静注の及ぼす影響の組織学的研究—とくに血管と肝臓に及ぼす影響。臨眼 25 : 1611-1625, 1971
- 9) 藤田邦彦, 鈴木弘子, 天野清範 : 蛍光眼底検査後に不幸な転帰をとった 1 例。臨眼 31 : 575-577, 1977
- 10) 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 : 1259-1263, 1977
- 11) 小谷富男, 石田康生, 高橋正一, 菊池由生子, 相沢幹, 長谷川恒彦, 須田義雄, 斉藤一字 : 眼底検査用フルオレスセイン静注後のショック死の 1 剖検例。眼科 22 : 81-84, 1980
- 12) 石田常康, 山口淑美, 河島敏夫 : 蛍光造影剤 Fluorescein Sodium 溶液の補体系におよぼす影響について。眼紀 32 : 880-887, 1981
- 13) 石田常康, 松島利明, 山口淑美 : 蛍光造影剤 Fluorescein Sodium 溶液の副作用防止対策について。眼紀 36 : 965-971, 1985