

アセタゾラミド（ダイアモックス注射用）適正使用指針
2015年4月

日本脳卒中学会、日本脳神経外科学会、日本神経学会、日本核医学会

目 次

委員会名簿	2 頁
要 旨	3 頁
はじめに	4～5 頁
1. アセタゾラミドを用いた脳循環予備能検査	5～7 頁
2. 適応外使用とその実態	7 頁
3. 重篤副作用、特に急性肺水腫について	7～ 9 頁
4. 急性肺水腫、急性心不全の発生機序について	9～11 頁
5. 検査実施指針	11～13 頁
6. 今後の課題、その他	13 頁
文 献	13～14 頁
資料：アセタゾラミド負荷脳血流定量シンチグラフィー検査説明文書の例.....	15～16 頁

4 学会合同アセタゾラミド適正使用指針作成委員会
委員会名簿（あいうえお順）

本委員会は、各学会より指名され、かつ「4 学会合同アセタゾラミド適正使用指針作成委員会に関する COI マネージメント指針」（平成 26 年 7 月 1 日施行）に掲げる条件を満足している以下の委員にて構成された（学会ごとにアイウエオ順、◎→委員長）。

日本脳卒中学会（理事長：小川 彰）

高橋 淳 国立循環器病研究センター脳神経外科
長谷川泰弘 聖マリアンナ医科大学神経内科
◎峰松 一夫 国立循環器病研究センター

日本脳神経外科学会（理事長：嘉山孝正）

木内 博之 山梨大学脳神経外科
寶金 清博 北海道大学脳神経外科

日本神経学会（代表理事：高橋良輔）

西山 和利 北里大学神経内科
長谷川泰弘 聖マリアンナ医科大学神経内科（脳卒中学会選出委員兼任）
峰松 一夫 国立循環器病研究センター（脳卒中学会選出委員兼任）

日本核医学会（理事長：井上登美夫）

佐賀 恒夫 放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター
下瀬川恵久 大阪大学大学院医薬分子イメージング学寄付講座

以下の医学専門家は、各学会より指名され、本委員会の諮問に応じて専門的意見を述べた。

医学専門家（アイウエオ順）

安斉 俊久 国立循環器病研究センター心臓血管内科（日本循環器学会）
小笠原邦昭 岩手医科大学脳神経外科（日本脳卒中学会）
木村 弘 奈良県立医科大学呼吸器内科（日本呼吸器学会）
巽 浩一郎 千葉大学呼吸器内科（日本呼吸器学会）
陳 和夫 京都大学呼吸管理睡眠制御学（日本呼吸器学会）
中川原譲二 国立循環器病研究センター脳卒中統合イメージングセンター
（日本核医学会）
畑澤 順 大阪大学大学院核医学講座（日本核医学会）
宮本 享 京都大学脳神経外科（日本脳神経外科学会）

要 旨

アセタゾラミド（商品名ダイアモックス）は、脳梗塞、もやもや病等の患者に脳循環予備能の検査目的で、国内では年間2万～3万例に使用され、国内外のガイドラインにも本検査の臨床的意義が記載されている。上記の目的で、本薬を500mg～1000mg 静脈内投与した際に、急性心不全や肺水腫などの重篤副作用発生した8件（過去約20年間、うち6件が死の転帰をとる）が報告された。本報告を受けた日本脳卒中学会、日本脳神経外科学会、日本神経学会、日本核医学会の4学会は、直ちに本検査実施者に対する〈緊急メッセージ〉を発表した。さらに、各学会代表委員からなる「4学会合同アセタゾラミド適正使用指針作成委員会」が組織された。慎重な審議を繰り返した本委員会は、脳循環予備能検査における本薬の適正使用についての指針を策定し、発表することとした。

この間に、「急性肺水腫」を発症した国内文献例が1例追加された。また文献検索により、緑内障治療目的で250mg錠を経口投与された直後のアナフィラキシー様症状、肺水腫発生の海外文献例が発見された。国内外の報告例（国内9例、海外7例）の概要は以下の通りであった。すなわち、1）男女差なし、2）発症は30歳代～80歳代で、30歳以下の報告なし、3）国内では脳循環予備能検査（500mg～1050mg、静注）、海外では緑内障治療（250mg、経口）の、4）初回投与時に発症した（海外の1例は、2回目投与時にも再発）。5）重篤副作用は、「心不全」、「肺水腫」、「アナフィラキシー」などと記載され、6）投与後10分～約1時間後より症状発現し、7）初期症状は、喘鳴、呼吸苦、努力様呼吸、呻吟、泡沫様痰などであった。8）治療として、検査中止、酸素マスク、挿管、副腎皮質ステロイドやアトロピン、カテコラミン投与、フロセミド投与などが実施されたが、9）国内では、8例中6例が死亡し、1例が軽快、他の1例は転帰不明で、海外報告例では7例中2例が死亡し、5例は完全回復した。

これらの副作用の発生機序は不明であるが、可能性としてアナフィラキシーと急性肺水腫の2つが重要視される。肺水腫の発生には、心原性あるいは代謝性アシドーシスなどによるものが考えられるが、機序の特定は困難であり、複数の要因が複合的に作用している可能性がある。

本委員会は、「2014年6月18日発出の〈緊急メッセージ〉（4頁「はじめに」の項参照）の趣旨にのっとり、本検査の臨床的有用性と、現時点では予測および治療困難な、死の転帰をとりうる重篤副作用の発生とのバランスとを十分に考慮した上で、極めて慎重に、かつ十分な態勢を整えて実施すべき」ことを勧告する。具体的には、1）検査適応の慎重な検討、2）ハイリスク症例の除外、3）十分な説明と文書による同意取得、4）検査室での監視、救急処置態勢の整備、5）異状の早期発見と迅速かつ十分な治療の実施である。

今回扱った重篤副作用の頻度、機序、予防法、対処法は、ほとんど不明である。もし不幸にして、同様の事例が発生した場合には、詳しい症例報告を求めたい。

はじめに

アセタゾラミド（ダイアモックス注射剤）（以下、本薬）は、「緑内障、てんかん（他の抗てんかん薬で効果不十分な場合に付加）、肺気腫における呼吸性アシドーシスの改善、メニエル病及びメニエル症候群」を効能・効果として販売されている処方箋医薬品である¹⁾。また本薬は、脳循環予備能評価の検査薬として、国内外で過去20年以上にわたり使用され、現在では年間2~3万件前後の国内使用が推定されている（本薬販売会社の推計）。本薬を用いた脳循環予備能検査（以下、本検査）の意義は世界中で認められ、国内外のガイドラインにも本検査が記載されている^{2,3)}。しかしながら、本薬の添付文書上の効能、効果には、本検査への使用についての記載はない。すなわち、「使用禁忌」ではないが、いわゆる「適応外使用」に相当する。

2014年6月2日、本薬販売会社より、「脳梗塞、もやもや病等の患者に脳循環予備能の検査目的で本剤を静脈内投与した際の重篤な副作用について」と題した注意文書が発表された。すなわち、1994年から2014年の約20年間に、急性心不全や肺水腫などの重篤副作用が8件報告され、うち6件が死の転帰をとったという。なお、これより前の2011年12月に改定された本薬添付文書（第7版）では、[使用上の注意]の「10. その他の注意」に、「(1) 適応外であるが、脳梗塞、モヤモヤ病等の患者に脳循環予備能の検査目的で本剤を静脈内投与した際に、脳梗塞等の症状の増悪あるいは再発、急性心不全が認められたとの報告がある。」との記載がなされている¹⁾。「しかしながら、その後も本剤を上記目的で使用した際に肺水腫による死亡例が報告されたことから、弊社が現在までに収集した副作用症例の情報を提供し、改めて注意喚起を行うこととしました」との内容であった。

本薬販売元からの上記情報の提供、ならびに独立行政法人医薬品医療機器総合機構の相談を受けた日本脳卒中学会、日本脳神経外科学会、日本神経学会、日本核医学会の4医学会は、直ちに今後の対応について検討を開始した。その結果、まず本検査実施者に対して以下の対応方針を緊急要請することとし、各学会のホームページに〈緊急メッセージ〉としてその内容を掲示した（2014年6月18日）。

- 1) 本検査の適応を十分に検討し、今回報告された重篤な副作用のリスクを考慮しても、治療方針を決定する上で本検査が必要不可欠と考えられる症例に限り、これを実施すること。
- 2) 検査対象者には、本検査の必要性、本薬の副作用、「適応外使用」について十分な説明を行い、「同意書」を取得すること。
- 3) 本検査実施時には、呼吸（酸素飽和度）モニター、心電図モニター等を実施し、検査中に変化が見られた場合には直ちに検査を中止し、呼吸確保や循環管理など必要な措置をとること。

その後改めて、各学会を代表する委員からなる「4学会合同アセタゾラミド適正使用指針作成委員会」を組織し、慎重な審議を繰り返した上で、脳循環予備能検査における本薬の適正使用についての指針を策定し、発表することとした。本検査の実施者には、本指針の内容を十分に理解した上で、適切な適応と方法とにより、本検査を行うことを要請する。

1. アセタゾラミド（ダイアモックス注射用）を用いた脳循環予備能検査

1) アセタゾラミド（acetazolamide）とは

アセタゾラミド（acetazolamide: $C_4H_6N_4O_3S_2$ 、商品名 ダイアモックス[®]、Diamox[®]）は、炭酸脱水酵素（carbonic anhydrase）抑制剤の一つであり、①緑内障（眼圧低下作用を有する）、②てんかん（脳の CO_2 濃度の局所的増大により、脳の異常興奮を抑制する）、③肺気腫による呼吸性アシドーシスの改善、④メニエル病及びメニエル症候群の4つを効能・効果（適応症）として販売されている。なお、本剤には経口剤と注射剤とがある。

添付文書には、本剤の「重篤な副作用」として、①代謝性アシドーシス、電解質異常、②ショック、アナフィラキシー様症状、③再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少性紫斑病、④皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）、⑤急性腎不全、腎・尿路結石、⑥精神錯乱、痙攣、⑦肝機能障害、黄疸が挙げられている。ただしこれらの重篤副作用発現頻度は、使用成績調査等の詳細調査が実施されていないため、明らかでない。

この他、アセタゾラミド投与後に以下の症状を訴える頻度が比較的高いことが知られている。すなわち、四肢（または全身）の異常感覚（主にしびれ感）、顔面のほてり、紅潮、全身倦怠感、不快感、などである。ただし、いずれも軽微、かつ一過性である。

2) 脳循環予備能検査目的の使用

本薬の添付文書に効能・効果としては記載されていないが、本剤を脳循環予備能の検査目的で使用することがある。すなわち、閉塞性脳血管障害、その他の脳血管疾患に対する脳血流 SPECT 検査または cold Xe CT 検査施行時に、負荷検査薬として静注し、その後で脳血流量を測定、比較する。これによって、脳組織への灌流圧低下の程度（血行力学的障害の重症度）を評価するものである。

3) 脳循環予備能検査について

脳血流量は主に、脳灌流圧と脳抵抗血管（脳軟膜および脳実質内動脈の血管抵抗）により規定される。生体は脳灌流圧の変動に対し、脳抵抗血管の径を能動的に変化させることにより脳血流量を一定に保つように調整している。これを脳循環自動調節能（autoregulation）という。脳血流量は、種々の神経伝達物質、一酸化窒素（NO）などの局所作動物質、動脈

血中炭酸ガス分圧（PaCO₂）や動脈血内酸素分圧（PaO₂）などの化学的因子など、複雑な因子も関与して変動する⁴⁾。

頭頸部血管の狭窄ないし閉塞により脳灌流圧が低下すると自動調節能が働き、脳抵抗血管が代償的に拡張することにより脳血流量を維持する方向に働く。脳循環予備能検査は、この代償的拡張がどの程度働いていて、さらなる脳血管拡張の余地がどれほど残っているかを調べる検査である。脳循環予備能は、血管拡張因子の投与負荷による「安静時脳血流量に対する脳血流量増加率（%）」と定義される。

今日の臨床現場では、脳血流 SPECT または cold Xe CT 検査に際して、脳血管拡張作用を持つアセタゾラミドを静脈内に投与して調べる方法が最も普及している。アセタゾラミドの脳血管拡張作用のメカニズムには諸説があり、ここでは省略する。アセタゾラミド投与により、正常部位では局所脳血流量が大幅に増加することになる。一方、脳灌流圧が低下した領域では、既に代償性拡張を生じているため、本剤投与による局所脳血流量の増加率は低く、場合によっては減少することもある（脳内盗血症候群）。アセタゾラミド投与前後の脳血流量を比較すれば、脳灌流圧が低下した（循環予備能の低下した）領域を同定できることになる。

4) 対象患者

脳循環予備能障害が疑われる患者が対象となる。具体的には、頭蓋内脳血管狭窄・閉塞症（脳動脈硬化症、もやもや病、類もやもや病など）、頭蓋外脳血管（頸部頸動脈・椎骨動脈）狭窄・閉塞症、病変周囲の灌流圧低下が疑われる頭蓋内動静脈シャント（脳動静脈奇形・硬膜動静脈奇形）などである。追跡検査、各種治療の効果確認のために実施されることもある。

5) 検査の妥当性と意義：国内外のエビデンス

アセタゾラミドによる脳循環予備能が低下している例では、虚血性脳卒中再発の危険が高い⁵⁾。アセタゾラミドによる脳循環予備能が低下している例を対象とした国内の多施設共同研究（JET Study）の結果、症候性内頸動脈および中大脳動脈閉塞あるいは狭窄症において、中大脳動脈領域の安静時脳血流量が正常の 80%未滿かつ脳循環予備能 10%未滿の例では、外科的血行再建術実施群が薬物治療群に対して有意に同側の脳梗塞再発率を低下させることが示された⁶⁾。脳卒中合同ガイドライン委員会（日本脳卒中学会、日本脳神経外科学会、日本神経学会、日本神経治療学会、日本リハビリテーション医学会）による脳卒中治療ガイドライン 2009 には、上記病態におけるアセタゾラミド負荷検査の意義が明記されている⁷⁾。

また頸部頸動脈狭窄症に対して頸動脈内膜剥離術を行う場合、アセタゾラミドによる脳循環予備能が低下している例では、重篤な合併症である術後過灌流現象の発現リスクが高いことから、安全な周術期管理のための術前予備能測定の意義が高い⁸⁾。他にも、国内外の

ガイドラインで、本検査の意義が記載されている^{1,2,9)}。

2. 適応外使用とその実態

我が国での本薬の添付文書上の「効能・効果」には、本検査への使用についての記載がなく、「禁忌」ではないが、いわゆる「適応外使用」に相当する。しかしながら過去 20 年以上にわたり、本薬は脳循環予備能検査薬として頻用され、現在国内では年間 2~3 万件前後に使われているという実態がある。また、脳循環予備能検査に本剤が用いられたことに伴って発生した重篤な副作用に対して、「医薬品副作用被害救済制度」が適用された事例もある。こうしたことから、本検査への使用の臨床的意義が、国内で広く認知され、「55 年通知」における「医薬品の適応外使用事例」の要件を満たすと考えられる（註）。本指針の策定に関与した 4 学会のうち、日本脳卒中学会と日本核医学会は、2014 年 7 月付で、本薬に関する「医薬品の適応外使用事例」申請書を日本医学会宛に提出したところである。

（註）本邦では、いわゆる「55 年通知」により、①国内で承認され、再審査期間が終了した医薬品で、②学術上の根拠と薬理作用に基づく「適応外使用」が、個別の審査を経て、例外的に保険適応の対象としての指定を受けている。実際に、平成 19 年 9 月に 47 品目、平成 21 年 9 月に 33 品目、平成 22 年 9 月に 80 品目、平成 24 年 3 月に 37 品目、平成 24 年 9 月に 14 品目、平成 26 年 2 月に 6 品目が、「医薬品の適応外使用事例」に指定され、保険適応の対象となっている。

3. 重篤副作用、特に急性肺水腫、急性心不全について

1) 重篤副作用報告

2014 年 6 月、販売元の株式会社三和化学研究所は、「脳梗塞、もやもや病等の患者に脳循環予備能の検査目的で本剤を静脈内投与した際の重篤な副作用について」と題した注意喚起文書を発表した。それによると、上記検査目的で本薬が静脈内投与された際に、脳梗塞等の症状の増悪あるいは再発、急性心不全が認められたとの報告（死亡例を含む）が集積されたため、2011 年 12 月に改定された本薬添付文書（第 7 版）では、[使用上の注意]の「10. その他の注意」に、「(1) 適応外であるが、脳梗塞、モヤモヤ病等の患者に脳循環予備能の検査目的で本剤を静脈内投与した際に、脳梗塞等の症状の増悪あるいは再発、急性心不全が認められたとの報告がある。」との記載を行い、注意喚起してきたという¹⁾。しかしながら、その後も上記目的で使用した際に肺水腫による死亡が報告されたことから、当該会社がこれまでに収集した副作用症例情報を提供し、改めて注意喚起を行うとの内容であった。

この報告では、2014年3月31日現在までの8例の報告がなされた。この8例の重篤副作用の内容をまとめると以下の通りであった。

最も古い報告は1994年(1例)であるが、他は2006年～2014年と比較的最近の報告である。男性5例、女性3例、年齢は40歳代～80歳代。投与量は500mg～1050mgで、全て1回静注投与であった。症例概要が記載された5例全てが初回投与であった。副作用の内容について、8例中7例に心不全、呼吸障害、またはその両者に関する記載があり、「肺水腫」、「心不全」との記載は各3例であった。いずれも投与同一日に副作用が発現し、投与から症状発現までの時間は15分～約1時間と比較的短かった。初期症状は、喘鳴、呼吸苦、努力様呼吸、呻吟、泡沫様痰などであった。症状発現後、検査中止、酸素マスク、挿管、ステロイドやアトロピン、カテコラミン投与などの応急処置がなされた。しかし、8例中6例が死亡、1例が軽快、他の1例は転帰不明であった。

救命された1例では、検査終了間際に、呼吸苦、呻吟あり、直ちに救命救急センターでの処置が開始された。心エコー図検査で左室壁運動のびまん性低下が認められたため、フロセミド投与などの急性心不全に対する治療が実施された。その結果、アセタゾラミド投与1日後には呼吸困難消失し、6日目にはレントゲン写真上のうっ血も改善し、酸素投与も中止となった。

2) 追加報告

上記の報告以降、2014年11月までに、販売元会社から本委員会に対し、脳循環予備能検査におけるアセタゾラミド投与時に発現した重篤な副作用2件の追加報告がなされた。このうち症例2が、今回問題となっている「急性肺水腫」に相当するが、発症時期は2014年6月以前である。

- ・ 症例1：副作用名は脳梗塞。転帰軽快で、詳細情報なし。
- ・ 症例2：副作用名は急性肺水腫。本例は、日本アイソトープ協会が発表した「放射性医薬品副作用事例調査報告第35報」から入手された文献情報である¹⁰⁾。60歳代男(左内頸動脈狭窄疑い)。¹²³I-IMP及びアセタゾラミド投与から100分後(検査終了後)に、気分不良、喘鳴、血圧上昇、肺鬱血、酸素化不良あり。急性肺水腫(アナフィラキシー)と判断され、副腎皮質ホルモン製剤投与、酸素吸入が行われた。転帰記載なし。

3) 海外文献報告

最近、海外からもアセタゾラミド投与直後に急性肺水腫をきたした症例報告がなされている^{11,12)}。

- ① Zimmermannら¹¹⁾の報告例は、2か月の間隔を置いて実施された2回の白内障手術後のアセタゾラミド経口薬250mg(術後の眼圧上昇予防目的)単回投与の約30分後より血圧低下、嘔気、進行性呼吸困難を呈し、2回とも非心原性の急性肺水腫と診断された。本例では、フロセミド40mgが静注され、12時間以内に臨床症状が徐々に改善した。本

論文の著者らは文献検索も行い、同様の 5 症例を見出した。いずれも、アセタゾラミド経口薬 250mg の内服後 10～30 分後に症状が発現、アナフィラキシー様ショック、急性肺水腫の診断で、5 例中 2 例が死亡、3 例は完全回復したという。

- ② Vogiatzis ら¹²⁾の報告した 80 歳女性例は、白内障手術の 4 時間前に眼圧コントロール目的で処方されたアセタゾラミド 250mg 錠を内服、その 30 分後に急性肺水腫を発症した。心機能や血液検査には異常なく、その後 24 時間にわたる救急処置、すなわちフロセミド 40mg 静注（3 回）、酸素吸入（8L/分）により、患者は完全回復した。

4. 急性肺水腫、急性心不全の発生機序について

今回の重篤副作用の多くが、急性肺水腫、急性心不全との臨床診断がなされ、あるいはこれらに類似する病態、経過をとっている。また、アナフィラキシーショックとの診断がなされた報告もある。しかしながら、これまでの報告例は必ずしも多くなく、また記載内容も断片的であることから、その発生機序はほとんどわかっていない。

1) 健康成人に対する影響

健康成人 32 例に対し本剤 1000mg の単回静脈内投与を行った研究では、投与後 20, 40, 60, 80, 100, 120 分の血圧や心拍数に有意の変化を認めなかったという¹³⁾。慢性期脳主幹動脈狭窄～閉塞性疾患患者を対象にした検討では、アセタゾラミド静注前後で、血圧、血液ガス所見には有意の変化を認めなかったとする報告が多い¹⁴⁻¹⁶⁾。このため、本検査中に心電図モニターや酸素飽和度モニターなどがなされることは、これまでほとんどなかった。

2) 国内外症例の特徴

今回国内で集積された重篤副作用症例と、前述の海外副作用症例では、基礎疾患や投与目的、投与量、投与ルートに差はみられるものの、投与後 10～60 分前後に発症した急性肺水腫、ないしそれを疑わせる症状が発生したという点で共通している。時間経過がほぼ同じで、特に海外文献例では全く同じ症状が同一症例で再現されていることから、アセタゾラミド投与とアナフィラキシー様症状、急性肺水腫との間には強い因果関係があると推定される。これら国内外症例の特徴について、以下にまとめる。

① 性、年齢	男女差なし、30 歳代～80 歳代（30 歳以下の報告なし）
② 投与目的	脳循環予備能検査（国内）、緑内障治療または眼圧コントロール目的（海外）
③ 投与量・方法	250mg（経口）、500mg～1050mg（静注）
④ 初回投与か否か	初回投与時、もしくは初回と 2 回目に全く同じ症状発現（海外）

報告例 1 例)。初回投与時に問題なく 2 回目以降に重篤副作用が初発した例」の報告はない。

- | | |
|----------|---|
| ⑤ 副作用の内容 | 「心不全」、「肺水腫」、「アナフィラキシー」など |
| ⑥ 発現時期 | 投与後 10 分～約 1 時間（多くは 30 分）後より症状発現 |
| ⑦ 初期症状 | 喘鳴、呼吸苦、努力様呼吸、呻吟、泡沫様痰など |
| ⑧ 検査内容 | 胸部 X 線撮影での肺水腫所見、動脈血中酸素濃度の低下 |
| ⑨ 治療内容 | 検査中止、酸素マスク、挿管、副腎皮質ステロイドやアトロピン、カテコラミン投与、フロセミド投与などの応急処置 |
| ⑩ 転帰 | 国内では、8 例中 6 例が死亡、1 例が軽快、他の 1 例は転帰不明。
一方、海外報告例では 7 例中 2 例が死亡し、5 例は完全回復。 |

3) 本委員会の見解

その大半が初回投与時に発症していることから、アセタゾラミド感作による過敏反応は考えにくい。しかしながら、同じスルホンアミド構造を持つ薬剤は多く（サイアザイド系利尿薬、SU 剤、イミグランなど）、これら薬剤との交叉感受性による過敏反応は否定できない。海外報告例についていえば、「アナフィラキシーショック」と記載された例が多い。急激な発症機転を示し、用量依存性が必ずしも認められないことから、アナフィラキシーの可能性も十分に考えられる（添付文書には既に「アナフィラキシー」との記載はある）。

一方で、副腎皮質ステロイドの投与が必ずしも救命効果を示さず、利尿薬フロセミドなどの投与により救命しえた症例も報告されたことから、急性心不全の合併も否定できない。アセタゾラミド自体に利尿作用があることから、同薬剤の使用により仮に急性心不全が生じたとすれば、薬剤自体あるいは代謝性アシドーシスや電解質異常などによる、心筋障害、致死性不整脈や心筋障害の誘発などの可能性もある。ただし、循環器専門医による検討ではいずれも可能性は低く、わずかに「重篤な冠硬化症合併例で、アセタゾラミドの利尿効果による血液濃縮による心筋虚血誘発の可能性」、「代謝性アシドーシスにともなって過呼吸、さらに冠攣縮を誘発した可能性」が考えられるとの指摘であった。

本委員会は、各分野の医学専門家も交え、これまでの報告例の発生機序について慎重な審議を行った。しかしながら、入手可能な臨床情報は限られており、発生機序を特定することは困難であった。「現時点では、副作用発生機序として、アナフィラキシーと急性肺水腫の 2 つが重要視される。肺水腫の発生には、心原性あるいは代謝性アシドーシスなどによるものが考えられる。しかしながら、単独機序で説明することは困難であり、複数の要因が複合的に作用している可能性がある。」と結論した。

いずれにせよ、かなり稀な発生とはいえ、急性肺水腫（および、アナフィラキシー様ショック）は予測不可能な形で発生しうると考えて、対応すべきである。

なお、国内症例で死亡例が多いのに対し、海外報告例では完全回復例の方が多かった。

これは、基礎疾患の差や（国内症例では動脈硬化性疾患合併が多い）、投与量と剤形の差（国内は 500mg～1000mg の静注、海外は 250mg の経口）、フロセミド投与等の応急処置の違いなどを反映しているのかもしれない。

5. 検査実施指針

今回報告されたような重篤な合併症（死亡を含む）を回避し、あるいは合併症発生時の悪影響を最小限にするためには、以下のような措置を講ずべきである。

1) 検査適応の十分な検討

本検査は、①閉塞性脳血管障害などにおける血行再建術（バイパス術）の適応判定、あるいは②過灌流症候群（頭蓋内出血やてんかん発作など）などの血行再建術後の重篤有害事象の発生予測などのために必要と考えられる。しかしながら、単に脳循環予備能障害が疑われるからという理由でルーチンに行うべき検査ではない。重篤な副作用が発生する可能性があり、かつその予測が困難であることから、本検査の適応は十分に検討する必要がある。脳外科的手術等の治療方針の決定、治療効果判定など本負荷検査の有用性がリスクを上回ると想定される症例を対象とすべきである。

例えば、バイパス術の適応判定時は、安静時血流の低下がなければ本検査は不要と判断される⁶⁾。まず安静時血流を測定した上で、特定の基準（JET 基準）を満足した例のみを、さらなるアセタゾラミド負荷試験の対象とする。ただし、もやもや病などの両側性病変の重症度の決定、両側脳動脈狭窄・閉塞例の場合のように安静時脳血流測定のみでは血行再建術の適応決定が困難な場合もある。また、術前のみならず術後の評価のために本試験が必要な場合もある。

2) ハイリスク症例の除外

急性心不全や急性肺水腫のリスクの高いと思われる症例は、検査の必要性和リスクとのバランスを十分に検討し、できるだけ検査対象より除外すべきである。これには、慢性心不全、重篤な冠硬化症の合併例、腎障害合併例、シギタリス投与例、重篤な呼吸器疾患合併例などが含まれる。本検査の適応外である広汎脳梗塞例、脳梗塞急性期例も除外すべきである。

3) 説明と同意取得

患者には検査の必要性、具体的な内容、重篤副作用の内容と対応策等を、事前に十分に説明し、文書による同意を取得する必要がある。本指針の最後に、「資料：アセタゾラミド負荷脳血流量シンチグラフィー検査説明文書の雛形」を提示する。これを参考に、適宜

各施設の特異性も加味して、各施設の責任で説明文書を準備し、書面による同意を取得する。

4) 検査室における監視、救急処置態勢の整備

副作用が重篤であることを鑑みて、十分な患者観察、救急処置、その後の専門的治療が実施できる態勢を整えて検査を行うこと。具体的には、以下のような条件を勧める。

-
- ① 入院検査：検査は入院で実施することを原則とする。検査終了後に症状が発現した事例があり、検査後一定時間の観察が望ましい。
 - ② 救急カート：検査室内には、挿管器具、各種薬剤を含む救急カートを常備すること。
 - ③ 医師または看護師の立会：アセタゾラミドの静注投与はこれまでも医師により行われてきた。さらに、その後のスキャン中でも、①医師または看護師が撮像室に立ち会う、または②直ちに（数十秒以内に）撮像室での処置が開始できる範囲の別室で、心電図モニターと酸素飽和度モニターを監視すること、のいずれかの態勢をとること。安静時のみの検査、または安静-負荷 1 日法（Dual table ARG 法など）での安静時スキャンでは、これを必須としない。
 - ④ 患者からの連絡手段の確保：患者には、自身の異常が生じた時にこれを知らせるホーンないしスイッチを持たせ、呼吸困難等の異常があれば知らせるように指導すること。
 - ⑤ モニタリング：アセタゾラミド負荷検査中には、心電図モニター、酸素飽和度モニターを実施すること（安静時検査では必須ではない）。また、直ちに酸素投与が可能であること（配管、マスクの準備が必須）。
 - ⑥ 検査終了後の観察：検査を終了した後も、約 1 時間程度は心電図モニターや酸素飽和度モニターを続行し、異常の早期発見に努めること。
-

重篤な副作用の発生タイミングであるが、今回報告された国内事例で経過が明記された 5 例では、①ダイアモックス静注後早期、②検査終了後検査室内で、③病棟帰室後早期の 3 パターンがあった。海外報告事例も合わせると、多くは投与後 30 分前後に症状が発現し始めている。早い例では 10 分、遅い例では 1 時間前後である。このため、投与後 1 時間程度の心電図モニターや酸素飽和度モニターを勧める。

5) 治療

検査中、検査後間もなく、呼吸困難、喘鳴、呻吟等の呼吸障害症候が観察された場合には、速やかに気道確保、酸素投与、循環動態維持等の救急処置を開始する。可能ならば、救急救命センター等の専門的処置が可能な病棟で診断・治療を行う。アナフィラキシー、急性肺水腫（心原性、代謝性アシドーシス）などを念頭に置いた検査（胸部 X 線、動脈血中酸素濃度）、治療を実施する。なお、救命に成功した文献事例は、いずれも早期からフロ

セミド 40mg 静脈注射等の肺水腫・心不全治療が実施されていた。一方、副腎皮質ステロイド投与のみでは必ずしも奏功していない。

6. 今後の課題、その他

アセタゾラミド投与後の急性肺水腫、急性心不全（および、アナフィラキシー様ショック）の頻度、機序、予防法、さらに適切な対処法がほとんど明らかになっていないことから、同様の事例発生時には詳しい症例調査が必要と思われる。もし、具体的な調査要請が行われた場合には、可能な限り積極的な協力をお願いしたい。

脳循環予備力評価の golden standard の検査法として、ポジトロン・エミッション・CT（positron emission CT, PET）がある。血行再建術（バイパス術）の適応とされる Stage II の状態では、脳血流量（CBF）が低下し、脳血液量（CBV）は上昇するが、酸素抽出率（OEF）が代償性に上昇し、酸素代謝（CMRO₂）は保たれる。しかしながら、PET を日常診療に利用できる施設は限られている。今後は、PET やアセタゾラミド負荷 SPECT に代わる脳循環予備力評価法の開発と普及が望まれる。

文 献

1. 株式会社三和化学研究所. 炭酸脱水酵素抑制剤ダイアモックス[®]注射用 500mg 添付文書. 2011 年 12 月改訂（第 7 版、使用上の注意改訂）.
2. 日本脳神経核医学研究会、日本核医学会. エビデンスに基づく脳神経核医学検査ガイドライン. 核医学 2009;46:1-37,2009
3. Latchaw RE, Yonas H, Hunter GJ, Yuh WTC, Ueda T, A. Sorensen G, Sunshine JL, Biller J, Wechsler L, Higashida R, Hademenos G. Guidelines and recommendations for perfusion imaging in cerebral ischemia; A scientific statement for healthcare professionals by the writing group on perfusion imaging, From the Council on Cardiovascular Radiology of the American Heart Association. Stroke 2003;34:1084-1104
4. 橋川一雄. 脳循環代謝の病態生理. In:西村恒彦（編）:核医学. 南山堂, 東京, 2001, p.113
5. Yonas H, Smith HA, Durham SR, Pentheny SL, Johnson DW. Increased stroke risk predicted by compromised cerebral blood flow reactivity. J Neurosurg. 1993;79:483-489.
6. JET Study Group. Japanese EC-IC Bypass Trial (JET Study) 中間解析結果（第二

- 報). 脳卒中の外科 2002;30:434-437
7. 篠原幸人、小川 彰、鈴木則宏、片山泰朗、木村彰男、編. 脳卒中治療ガイドライン 2009. 協和企画、東京、2009
 8. Hosoda K, Kawaguchi T, Shibata Y, Kamei M, Kidoguchi K, Koyama J, Fujita S, Tamaki N. Cerebral vasoreactivity and internal carotid artery flow help to identify patients at risk for hyperperfusion after carotid endarterectomy. *Stroke*. 2001; 32:1567-1573.
 9. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服事業 ウイリス動脈輪閉塞症における病態・治療に関する研究班. もやもや病（ウイリス動脈輪閉塞症）診断・治療ガイドライン. 脳卒中の外科 2009;37:321-337.
 10. (公社)日本アイソトープ協会 医学・薬学部会 放射性医薬品安全性専門委員会. 放射性医薬品副作用事例調査報告第 35 報. *核医学* 2014;51:1-12.
 11. Zimmermann S, Achenbach S, Wolf M, Janka R, Marwan M, Mahker V. Recurrent shock and pulmonary edema due to acetazolamide medication after cardiac surgery. *Heart Lung* 2014;43:124-126.
 12. Vogiatzis I, Koulouris E, Sidiropoulos A, Giannakoulas C. Acute pulmonary edema after a single oral dose of acetazolamide. *Hippokratia* 2013;17:177-179.
 13. Hausteiner M, Spoeri E, Boehm AG. The effect of acetazolamide on different ocular beds. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:1389-1398.
 14. 長谷川泰弘、山口武典、土谷隆、森安秀樹、西村恒彦. Acetazolamide (Diamox[®]) 負荷による脳波・体性感覚誘発電位の変化について—主幹脳動脈閉塞症慢性期に於ける検討— *脳卒中* 1989;11:592-599.
 15. Ogasawara K, Ito H, Sasoh M, Okuguchi T, Kobayashi M, Yukawa H, Terasaki K, Ogawa A. Quantitative measurement of regional cerebrovascular reactivity to acetazolamide using ¹²³I-N-isopropyl-p-iodoamphetamine autoradiography with SPECT: Validation study using H₂¹⁵O with PET. *J Nucl Med* 2003;44:520-525.
 16. Ogasawara K, Okuguchi T, Sasoh M, Kobayashi M, Yukawa H, Terasaki K, Inoue T, Ogawa A. Qualitative versus quantitative assessment of cerebrovascular reactivity to acetazolamide using iodine-123-N-isopropyl-p-iodamphetamine SPECT in patients with unilateral major cerebral artery occlusive disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:1090-1095.

資料 アセタゾラミド負荷定量脳血流シンチグラフィ検査説明文書の雛形

註：本文書は、あくまでも同意取得のための説明文書のサンプル、雛形である。具体的記載内容については、各施設の検査内容、方法、実態に即して改変していただきたい。

アセタゾラミド負荷脳血流定量シンチグラフィ検査を受けられる方へ

＜アセタゾラミド負荷脳血流定量シンチグラフィ検査とは＞

この検査は、少量の放射線を含んだ薬物を静脈内に投与して、脳内の血流分布を調べるもので、広く一般的に行われている検査です。脳血流の値を正確に測定するために、腕の動脈から採血を行います。また、以下に述べるアセタゾラミド（ダイアモックス）という脳の血管を拡張させる薬剤を静脈内に投与して、脳血流を増加させた状態での検査も行います。検査結果に依りて、頭蓋内動脈バイパス術の必要性を判断したり、頭・頸部動脈狭窄症に対する直達手術、脳血管内手術後の合併症発生の危険性を評価したりします。

＜検査の具体的方法＞

- ① 準備室にて、右上腕もしくは手首の動脈から動脈採血を行うための点滴ラインと、左前腕の静脈から薬剤投与のための点滴ラインとを確保します。場合によっては、他の場所を確保することもあります。
- ② 検査室に移動し、検査台に横になり、頭部を固定した状態で検査を行います。検査時は光の刺激を遮断するために目隠しをします。
- ③ 検査中の身体の状態を調べるために、心電図モニターや血中酸素飽和度モニターなどを装着します。また、血圧を定期的に測定します。
- ④ 検査開始と同時に左腕の静脈ラインから放射性薬剤を投与し、10分後に右の動脈ラインから5ml程度の採血を行って、血液中の放射線量を測定します。
- ⑤ 20分後にアセタゾラミドを1分以上かけて静脈内にゆっくり投与します。
- ⑥ 30分後に再度、以前と同量の放射性薬剤を静脈内に投与し、さらに30分間、同様の検査を行います。従って、検査時間（撮像時間）は約1時間かかります。

＜アセタゾラミド負荷について＞

アセタゾラミド（ダイアモックス）は炭酸脱水酵素で、血管を拡張させる作用があります。治療薬としては、緑内障、てんかん、肺気腫、メニエル病の症状を緩和するために使用されます。本来適応外ですが、脳血管拡張作用があるため、脳の循環予備能を調べる目的にも用いられます。

脳以外の血管も拡張させるため、下記のような症状が現れる場合があります。

- ・顔面のほてり、口唇周囲のしびれ
- ・動悸、お腹がゴロゴロする
- ・両手足末梢のしびれ

これらの症状は、アセタゾラミド投与後数分から起こることが多く、数時間で改善しますので心配ありません。

また、本薬は利尿作用（排尿を促す作用）もありますので、検査前には十分に排尿していただきます。検査中に尿意が強くなり、どうしても我慢が出来ない場合には、担当者にお知らせください。検査後は、脱水予防のためにしっかりと水分をとって下さい。

まれに、脳梗塞等の症状の発生、悪化、あるいは再発が起こることがあります。また、非常にまれですが、急性心不全、呼吸困難、肺水腫、発疹など重篤な副作用（死亡例を含む）が報告されています。このようなことが起こる危険性が高いと予想される患者さんには、本検査は行いませんが、予想が困難な場合も少なくありません。もしこのような症状が見られた場合には、適切な対処（処置、治療）を行います。

<動脈採血について>

動脈を穿刺する際に、近くを走行する神経に接触することがあり、その場合は指先に痺れや痛みが起こることがあります。多くは一過性で、穿刺部位を変更することで悪化することはありませんが、まれに数時間～数日間、症状が残ることがあります。

採血終了後にラインを抜去しますが、動脈止血には、検査担当医による数分間の圧迫止血の後、2時間ほどテープによる圧迫が必要です。

まれに出血が続いて血腫が生じたり、血栓を形成して血流を阻害することがあると報告されています。検査後には、採血のあった腕をなるべく動かさないようにしてください。また、腕のだるさや痛みが続いたり、腫れたりするようなことがありましたら、遠慮なくご相談ください。

<検査終了後の体調について>

本検査は原則として入院にて行います。検査終了後に、上記症状が続いたり、悪化したり、あるいは新たに出現した場合には、遠慮なく職員（担当医、看護師など）にご相談ください。

外来検査として本検査が実施された場合でも、検査終了後に体調の変化がないかを確認するために、2時間程度は病院内で過ごしていただき、外来診察を受けてから病院外に出ていただくようにお願いします。

詳しくは担当医ならびに検査担当者にご相談の上、その指示に従って下さい。