

薬剤有害事象の軽減・再発防止提言

No.3 2018年5月 公表

イオン性ヨード造影剤(ウログラフィン® 等)の 誤投与・流入による有害事象

～誤投与を含む脳脊髄腔内流入の再発防止と流入時の病態悪化阻止～

【提言の背景】

発生頻度は少ないが、日本では数年ないし十数年の期間をあげ繰り返し発生している、

【提言の目的】

イオン性高浸透圧ヨード造影剤(ウログラフィン® 等)を脳脊髄腔内に誤投与、流入することによる致死的たりうる有害事象(ATCS症候群等)を防止することである。さらに、万が一当該有害事象が発生した場合には、**傷害の拡大防止と救命のために適切な対応を行うことである。**

【対象となる手技】

直接脳脊髄腔に注入する脳槽・脊髄造影のみならず、硬膜外造影、椎間板造影、造影剤を併用する脊椎近傍の神経ブロック等による脳脊髄腔への流入も含まれる。

【提言の対象となる医療機関】

これらの手技を実施する、あるいはその可能性のある医療機関は、次頁に示す提言を実施することを推奨する。

※ 日本国内で脊髄造影として使用が許可されている薬剤は現在2種で、イソビスト®注240 (Iotrolan)・オムニパーク®180/240/300注10ml (Iohexol)のみである。脊髄造影はその特殊性から非イオン性で低浸透圧であるだけでなく、神経毒性の低いもののみが許容されている。水溶性ヨード造影剤で適応のない造影剤は、イオン性高浸透圧ヨード造影剤(ウログラフィン®)のみならず、全て厳禁である。

後述するように、造影剤選択の間違いによるイオン性造影剤の髄腔投与により、重篤な合併症を生じたケースはいくつも報告されている。

桑鶴は、脊髄造影の造影剤の準備は人任せ(システムでの防御のみ)にするのではなく、検査施行医師本人が実際に使用造影剤を確認することが原則としている¹⁾。

1) 桑鶴良平監修: 知っておきたい造影剤の副作用ハンドブック、p84、ピラールプレス、東京、2010年

提言 I 誤投与を含む脳脊髄腔内流入の再発防止

I-1 各医療機関レベルでの対応強化

1. 血管外の各種体腔等造影に使用するすべてのヨード造影剤は、イオン性造影剤（ウログラフィン®等）の使用を廃止し、より危険の少ない非イオン性造影剤で代替^(注1)する。
2. イオン性造影剤（ウログラフィン®等）の使用をどうしても廃止できない場合、次善の策として以下の両者を実施する。

2-① イオン性造影剤（ウログラフィン®等）すべてを、薬剤部門あるいは放射線部門等の管理下におき、必ず文書で使用目的/部位を明示して、使用者・管理者双方で文書に基づき確認^(注2)して払い出し、残余の造影剤を返却することを含めて管理する。

2-② 脳槽・脊髄造影、硬膜外造影、椎間板造影、造影剤を併用する脊椎近傍の神経ブロックを実施する際は、必ず文書で使用目的/部位および造影剤を明示して、薬剤部門あるいは放射線部門等の管理下にある造影剤を、使用者・管理者双方で文書に基づき確認^(注3)して払い出しを受け、残余の造影剤を返却することを含めて管理する。

(注1) イオン性造影剤（ウログラフィン®等）を、非イオン性造影剤で代替する場合には、別添の「**製剤別適応一覧表**」を用いるなどして、血管外の各種体腔等造影を実施する診療科が、医療安全部門、薬剤部門や放射線管理部門等と適切で安全な造影剤の使用方法を議論して、できるだけ限定するように合意/決定することを推奨する。各部位の体腔造影等の手技名と使用する造影剤の一覧としてまとめて院内周知し、必要部署において明示する。これらの作業を行う際には、必ず安全な造影剤使用に関する教育を実施し、担当診療科が継続して構成員にその内容を伝える方法を明文化する。

(注2) 確認する際に用いる文書は、使用目的/部位と使用する造影剤が一覧でき、チェックする様式などを用いる。また、文書に代わる同等以上の機能を有する手段を用いてもよい。

(注3) イオン性造影剤（ウログラフィン®）の使用を廃止できない場合は、部分的管理にとどまらず、全ての造影剤を薬剤部門あるいは放射線部門等の管理下におき、使用目的/部位を使用者・管理者双方で文書に基づき確認して払い出す方法を採用することも選択肢の1つとして推奨する。また、イオン性造影剤（ウログラフィン®等）の使用が廃止できた場合でも、脳槽・脊髄造影等を実施する施設では、2-②に準じた方法を実施することが望ましい。

I-2 国レベルでの対応強化

ESUR(欧州泌尿生殖器放射線学会)では、全ての症例に非イオン性造影剤を使用することを提言しており、日本でもすべての患者さんに使用するヨード造影剤を非イオン性ヨード造影剤を使用することを提言する。

提言 II 拡大防止の提言

- 1) 脊髄・脳槽造影の重大な合併症に迅速に対応するため、少なくとも検査後6時間は観察を確実に(30度程度の頭部挙上を6時間、下肢の有痛性痙攣の観察など、観察の具体的な方法、観察項目や時間を記述することを推奨する)。
- 2) 造影剤による副作用が疑われた場合は、頭部体幹を挙上し、集中治療の体制を整え、造影剤の除去も考慮する(実施医療機関で対応できない場合は、高次医療機関への転送を速やかに行うことも含む)。

事例紹介(国内事例)

事例1 硬膜外造影時に造影剤が髄腔流入した事例(救命例)

患者は53歳、男性。下肢痛精査目的で硬膜外造影(腰部)を施行時に、76%ウログラフィン®のうち、約5mLが髄腔に流入した。15分後、左下肢に激痛発生。続いて両下肢の間代性痙攣が出現した。意識レベルは低下し全身性の痙攣となった。高次医療機関に搬送され、搬送先で、わずかな刺激でも痙攣が誘発された。鎮痙剤投与、挿管・人工呼吸器装着が行われた。造影剤流入後6時間目の頭部CTで、脳室・くも膜下腔に造影剤が認められた。頸部と腰部より髄腔にアプローチして、温めた生理食塩水を用いて髄液灌流を施行した。髄液灌流後の頭部CTでは、脳室・くも膜下腔の造影剤は著明に減少していた。6日目の頭部CTは造影剤は消失していた。8日目に完全回復し、ICUを退出した。

事例2 ウログラフィン®を誤投与した事例(救命例)

患者は66歳、男性。両下肢痛精査の目的で脊髄造影(腰部)を施行時に、76%ウログラフィン®10mLが髄腔に注入された。注入80分から、両下肢に激痛と30秒に1回程度の間代性痙攣が出現した。ジアゼパム等の静注では一時的な効果しかなく、痙攣は全身へ広がり、3時間後には痙攣重積し昏睡に陥り、高次医療機関に搬送された。搬送先では、意識レベルJCS300、血圧150/80mmHg、脈拍150bpm、著明な代謝性アシドーシス、横紋筋融解症所見、頭部CTでは脳室に造影剤充満等の所見を認めた。挿管・人工呼吸器装着、鎮痙剤・カテコラミンの投与を行うとともに、腰椎間よりくも膜下腔へチューブを留置し、髄液ドレナージを行った。第4病日の髄液のヨード濃度は、55800 μ g/dLであったが、第7病日には8590 μ g/dLとなり、第7病日には意識清明となり、頭部CTで脳室に造影剤認めず、抜管した。リハビリ後、第35病日に後遺症なく退院となった。

事例3 ウログラフィン®を誤投与した事例(死亡例)

患者は50歳、女性。腰部椎間板ヘルニアの手術を受けたが、その後、腰痛や下肢のしびれが増悪したために、入院した。脊髄造影検査後約30分で足の痙攣がはじまり、全身に及んだ。嘔気と呼吸困難を伴い、1時間半後には痙攣が激しく頻回となり、全身状態が悪化した。インビストでなくウログラフィンを注入したことに気づき、造影検査後2時間50分に腰椎穿刺を試みた。しかし症状が改善せず、検査後5時間で死亡した。剖検では、肺胞内は浸出液で充満し、肺胞壁血管は拡大うっ血し、間質にも浮腫がみられ、ショック肺の所見がみられた。髄液より13.45mg/mLのアミドリゾ酸(ウログラフィン®の成分)が検出された。

参考) 造影剤の神経毒性:ATCS症候群

事例1~3で示した様に、イオン性造影剤が髄腔に流入した場合、特徴ある症状・経過をとることが知られている。これは、主に造影剤の神経毒性が関与して発生するもので、Ascending Tonic-Clonic Seizure Syndrome(ATCS症候群)と呼ばれている。

ATCS症候群は、①症状発現は脊髄造影後6時間以内に発生、②有痛性の強直性間代性筋痙攣出現、③筋痙攣は15-30秒ごと、④筋痙攣はわずかな刺激で誘発、⑤腰椎よりの造影の場合は下肢から体幹・上肢と上行性に症状進展、⑥当初は意識清明であるが、造影剤が頭部方向に向かうにつれ、意識朦朧・昏睡状態になる、という6つのクライテリアがある。①②があり、⑤又は⑥がある事例をATCS症候群該当例とした場合、事例1~3はいずれもATCS症候群該当例であった。迅速に判断し、早期に治療を開始することが救命のためのポイントで、頭部体幹挙上、集中治療、造影剤の積極的除去が重要とされる。

まず疑う症状が見られた場合、イオン性造影剤の誤使用の可能性を疑うことが重要である。なお、現在では非イオン性造影剤でも、ATCS症候群がごく稀に発生することが知られているので、**脊髄造影で、造影剤使用后、少なくとも6時間は医師の観察下におくことが望ましい。**

ラベル等による警鐘後も、エラーが再発している

日本では、1988年に鹿児島県で研修医が脊髄造影の際に誤ってイオン性造影剤(高浸透圧)を注入し、2人の患者が亡くなる事故があり、1991年、厚生省(現、厚生労働省)は行政指導を行い、ウログラフィン®をはじめ、造影に適応がない造影剤に対し、添付文書に赤字で「本剤を脳・脊髄腔内に投与すると重篤な副作用が発現するおそれがあるので、脳槽脊髄造影には使用しないこと」、外箱に「脊髄造影禁止」、容器に「尿路・血管用」(イオン性造影剤は2001年に血管造影の適応外れる)と表示する行政指導を行った。

しかし、脊髄造影の際にウログラフィン®を注入した事故が、その後も期間をあげ繰り返している(表1)。

表1 ラベル等の警鐘が開始された以降に発生した造影剤選択エラー

発生/発表	都道府県	転帰	診療科/医師の臨床経験	使用薬品	備考
1992年 発生	山梨県	死亡	整形外科 1年半	ウログラフィン	刑事処分
1995年 発表	福井県	救命	整形外科 不明	ウログラフィン	
1996年 発表	北海道	救命	不明	ウログラフィン	
1996年 発生	静岡県	死亡	整形外科 3年2ヶ月	ウログラフィン	刑事処分
1996年 発生	福島県	死亡	不明	ウログラフィン	刑事処分
1998年 発生	神奈川県	救命	不明	ウログラフィン	
2014年 発生	東京都	死亡	整形外科 4年1ヶ月 1年目2名	ウログラフィン	刑事処分

海外では、ISMP(Institute for Safe Medication Practices 米国医薬品安全使用協会)は、「FDAは1994年に造影剤の箱やアンプルに、“Not for intrathecal injection”(髄腔注入禁止)、“Not for Myelography”(脊髄造影禁止)と記載し指導しているが、事故が繰り返されている。箱やアンプルでの警鐘は容易に見逃されるので、脊髄造影剤とイオン性造影剤を厳密に分離保管、現場スタッフ教育の具体化等が重要」と提起している。

日本では、国レベルの唯一の対策であるラベル等による警鐘がされているが、有効な対策とは言い難く、追加対策が必要である。

イオン性造影剤の副作用は、非イオン性造影剤の4～5倍高い。

Katayama H. et al. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media—A report from the Japanese Committee of the Safety of Contrast Media. Radiology 1990;175:621-628.

尿路造影、造影CT、血管造影(DSA)において血管内投与された造影剤の副作用に関する前向き多施設共同研究では、イオン性造影剤(n=169284例)と非イオン性造影剤(n=168363例)を対象に行われた。

総副作用はイオン性で12.66%、非イオン性3.13%であった。重篤な副作用はイオン性で0.22%、非イオン性で0.04%で、この差は統計学的に有意差があった。さらに、きわめて重篤な副作用(重篤副作用のうち、麻酔科医の応援を依頼または入院を必要としたもの)は、イオン性で0.04%、非イオン性で0.004%であった。

海外の研究も合わせて検討され、現在はイオン性造影剤の血管内投与は禁止されている。

また、イオン性造影剤を体腔造影として使用した場合でも、吸収の過程でアナフィラキシーショック等が起こる可能性がある。