OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	心血管造影中の全身ヘパリン化法による造影剤の血液凝固・線溶系に及ぼす影響-イオン性と非イオン性造影剤の比較検討-
Author(s)	氷見, 和久; 竹本, 明子; 氷見, 園子 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1992, 52(8), p. 1139-1147
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15277
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

日本医放会誌：52（8），1139—1147，1992（平4）

心血管造影中の全身ヘパリン化法による造影剤の血液凝固・線溶系に及ぼす影響

—イオン性と非イオン性造影剤の比較検討—

日本大学医学部放射線医学教室
氷見　和久　　竹本　明子　　氷見　園子　　鎌田力三郎

（平成4年4月14日受付特別掲載）
（平成4月6月8日最終原稿受付）

Effects of Contrast Media under Systemic Heparinization on Blood Coagulation and Fibrinolytic System during Angiocardiography

—Comparison of Ionic and Nonionic Contrast Media—

Kazuhisa Himi, Akiko Takemoto, Sonoko Himi and Rikisaburo Kamata
Department of Radiology, Nihon University School of Medicine

Research Code No. : 502

Key Words : Contrast media, Systemic heparinization, Angiocardiography, Thrombotic complication, Blood clotting

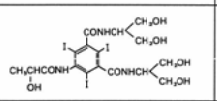
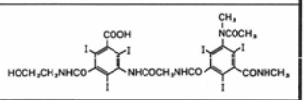
Nonionic contrast media are suggested to cause increased thromboembolism (in vivo), because of less inhibitory action on blood coagulation and platelet aggregation (in vitro) as compared with ionic contrast media. Therefore, to prevent thrombotic complication, we examined whether differences in blood coagulation and fibrinolytic system between the two groups received nonionic (iopamidol) and ionic (ioxaglate) contrast media are seen in vivo when 2,500 unit heparin is administered during angiocardiography. 20 patients undergoing routine angiocardiography were randomized to two groups of 10 patients each.

Blood heparin concentration, activated partial thromboplastin time, prothrombin time, thrombin-antithrombin III complex (TAT), antithrombin III, fibrinogen, α_2-plasmin inhibitor plasmin complex, fibrinogen and fibrin degradation product were measured at four stages during the procedure: before and 5 min after 2,500 unit bolus heparin administration, 5 min after left vetriculography, and at the end of procedure. Systemic heparinization inhibited clot formation in the presence of nonionic contrast media. TAT generations were elevated before heparinization, after heparinization, however these generations were remarkably inhibited in both groups. No remarkable differences were noted at 40 ± 14 min duration of procedure when these parameters were compared between the two groups. Since noninonic contrast media did not activate blood coagulation and fibrinolytic system with 2,500 unit heparin administration as compared with ionic contrast media, systemic heparinization was demonstrated to be effective in the prevention of thrombotic complication.

はじめに

1970年代に欧州で開発された低浸透圧造影剤（iopamidol, iohexol, ioxaglate）は，従来のイオン性高浸透圧造影剤で問題になっていた高浸透圧

Table 1　Chemical structures and physiochemical properties of contrast media used in this study

ionic/non-ionic	Non-ionic	Ionic
generic name	iopamidol	sodium meglumine ioxaglate
iodine conc.	370 mgI/mℓ	320 mgI/mℓ
osmolality (mOsm/kg·H_2O)	1170	665
viscosity (37℃)	9.1	7.5
chemical structure		
commercial name	Iopamiron 370	Hexabrix 320

（人血漿の5～8倍）に起因する副作用を軽減[1]し，その臨床的有用性が高く評価されている．そして，日本でも1986年から新薬として承認され，その使用が急激に増加している．ところが，臨床使用の機会が増えるに従い，非イオン性低浸透圧造影剤を使用した血管撮影時にカテーテルや注射器内で血塊（クロット）が生じることが問題になり始め[2]このクロット形成による血栓・塞栓症の合併症例も報告[3][4]されてきた．我々も含め造影剤の血小板凝集，血液凝固系への影響についてのin vitroを中心とした研究が進められてきた[8]~[12]．その研究結果から，非イオン性造影剤は血小板凝集抑制や血液凝固抑制が弱いためにクロット形成が起こりやすいことが確認されてきた[7]~[12]．そこで心臓カテーテルおよび心血管造影検査中の血栓・塞栓性合併症の予防法の一つとして全身ヘパリン化法は必要不可欠となるが，一般的には各施設でヘパリンの投与量・方法はまちまちであり経験的に行われているのが普通である[13]．しかもその至適投与量は個々の感受性や循環血液量などの違いにより画一的には決定できないといわれている[14]．我々は従来よりルーチンの心血管造影検査中ヘパリン2,500単位投与による全身ヘパリン化法を行ってきた．そこで全身ヘパリン化法による血栓性合併症の予防法を評価するために，ヘパリンを2,500単位ボーラス投与後の抗凝固能の経時的変動を測定し，その投与量が妥当であるかを検討した．さらに非イオン性とイオン性の低浸透圧造影剤の血液凝固・線溶系に及ぼす影響の違いを検討したので報告する．

対象および方法

1．使用造影剤

非イオン性低浸透圧造影剤としてiopamidol 370mgI/ml（イオパミロン370：日本シェーリング社製），およびイオン性低浸透圧造影剤としてsodium meglumine ioxaglate 320mgI/ml（ヘキサブリックス320：栄研化学—田辺製薬社製）を用

Table 2　Comparison of clinical, procedural variables between the two groups

	lopamidol (no. of pts=10)	loxaglate (no. of pts=10)	P value
Age	58±10	57±17	N.S.
Body weight	62±9	57±8	N.S.
Contrast volume(ml)	153±35	133±29	N.S.
Procedure duration(minute)			
II～III	16±5	10±4	N.S.
III～IV	25±7	28±17	N.S.
II～IV	40±6	38±20	N.S.

Values are mean±standard deviation
N.S.=not significant
II：5minutes after 2,500unit heparin administration
III：5minutes after left ventriculography
IV：at the end of procedure

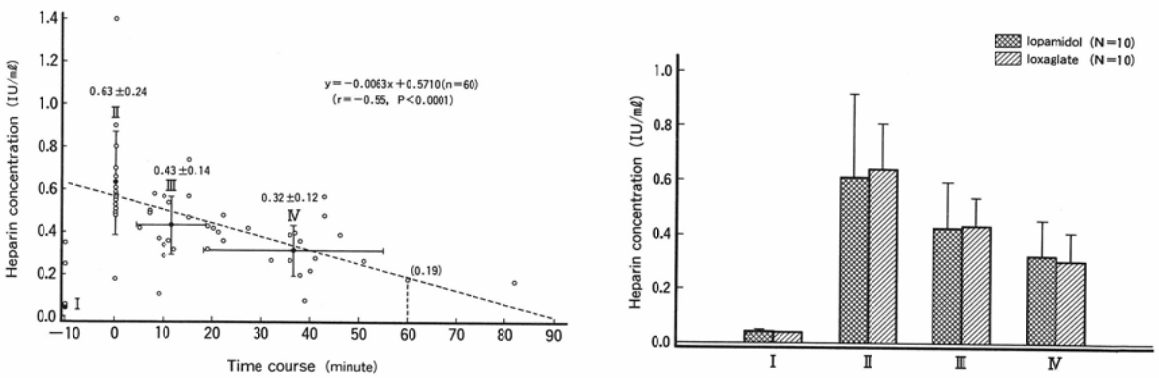
いた．Table 1に2種の造影剤の物理化学的性質を示す．

2．対象

平成3年2月～6月までに心臓カテーテル検査を行った男性16例，女性4例の計20例について検討した．その使用した造影剤の内訳はiopamidolを使用したIOP群では男性9例，女性1例の計10例であり平均年齢58±10歳であった．ioxaglateを使用したIOX群では男性7例，女性3例の計10例であり平均年齢57±17歳であった（Table 2）．造影剤は無作為に使用した．

3．試験方法

術中に使用した抗凝固剤はヘパリン・ナトリウム（ノボ・ヘパリン：ノボ・ノルデイスクA/S，デンマーク製造）を用いた．採血時点は，ルーチンの心臓カテーテル，左室造影および冠状動脈造影検査で経時的に以下の順に計4点を行った．(I) ヘパリン投与前（コントロール），(II) ヘパリン2,500単位を左上腕動脈5Fシースからボーラス投与5分後，(III) 左室造影終了5分後，(IV) 冠状動脈造影検査終了時の各時点を大腿静脈に挿入した8Fシースから採血した．採血時のアーチファクトを少なくするためにまず10ml採血しそれを検体とせずに，それ以後に採取した血液を検体とした．術中のフラッシュはヘパリン化生食（濃度：10単位/ml）を1回につき2mlを10回以内に制限した．使用した造影剤量は左室造影に35ml，さらに冠状動脈造影は少なくとも左冠状動脈は5方向，右冠状動脈は3方向を撮影し，造影剤を1回につき3～8ml注入した．また症例によっては左室造影後に胸・腹部の血管造影を行い造影剤を1回につき25～35ml追加した．測定項目として各時点での血中ヘパリン濃度，activated partial thromboplastin time（APTT），prothrombin time（PT），thrombin-antithrombin III complex（TAT），antithrombin III（AT III）抗原量および活性，fibrinogen抗原量，α_2-plasmin inhibitor plasmin complex（PIC），fibrinogen and fibrin degradation product（FDP）を測定した．ヘパリン濃度は活性化第X因子阻害を応用した合成基質法を用いて測定した．またAPTTの測定上限は400秒までとした．注射器は血液凝固の影響を考慮してポリプロピレン製を使用した．FDPの測定にはトロンビン・抗プラスミン剤入りのチューブに血液を分注し，その他のパラメータの測定は3.8%クエン酸ナトリウム剤入りのチューブに血液を分注した．血漿を分離凍結した後，測定は株式会社エスアールエルに依頼した．統計はt-検定を使用しp<0.05をもって統計学的に有意とした．



A　　B

Fig. 1　Changes of heparin concentration related to time course after 2,500 unit heparin administration (Fig. 1A). Comparison of levels of heparin concentration (Fig. 1B) at four stages : before (I), and 5 minutes after 2,500 unit heparin administration (II), 5 minutes after left ventriculography (III), and at the end of procedure (IV) between the two groups. No statistically significant differences were found when the two groups were compared.

結　果

両群の平均体重はIOP群62±9（平均±SD）kg，IOX群57±8kgであった．造影剤の平均総注入量はIOP群153±35ml，IOX群133±29mlであった．ヘパリン投与5分後（II）から左室造影終了5分後（III）までに要した平均時間はIOP群16±5分間，IOX群10±4分間であった．左室造影終了5分後（III）から心カテ検査終了時（IV）までに要した平均時間はIOP群25±7分間，IOX群28±17分間であった．ヘパリン投与5分後（II）から心カテ検査終了時（IV）までに要した平均時間はIOP群40±6分間，IOX群38±20分間であった．いずれも両群間に統計学的に有意差は認められなかった（Table 2）．ヘパリン2,500単位の投与により両群共に術中にシースやカテーテルには血栓の付着および血栓・塞栓性の合併症は認められなかった．ヘパリン投与前の凝固・線溶系の測定パラメターはTATを除いて両群とも正常範囲内であり，両群間では統計学的に有意差はみられなかった．血中ヘパリン濃度の推移を全症例でみるとヘパリン投与5分後0.63±0.24単位/mlと上昇し，左室造影5分後0.43±0.14単位/ml，心カテ終了時0.32±0.12単位/mlと減衰した．さらに血中ヘパリン濃度と経過時間との相関をみると負の相関（$y=-0.0063x+0.5710$，$r=-0.55$）が認められた（Fig. 1A）．ヘパリン投与5分後の血中ヘパリン濃度を2群間でみるとIOP群0.61±0.31単位/ml，IOX群0.64±0.17単位/mlと両群共に上昇した（Fig. 1B）．それと共にAPTTはヘパリン投与前値がIOP群30±2秒，IOX群27±2秒から投与後IOP群189±121秒，IOX群224±141秒と延長を示したが，両群共にばらつきが大きかった（Fig. 2A）．それ以後の2群間での血中ヘパリン濃度はIOP群では左室造影5分後0.43±0.17単位/ml，心カテ終了時0.32±0.13単位/ml，IOX群では左室造影5分後0.44±0.10単位/ml，心カテ終了時0.31±0.11単位/mlと両群共に減衰した（Fig. 1B）．それと共にAPTTはIOP群では左室造影5分後154±101秒，心カテ終了時100±40秒，IOX群では左室造影5分後162±113秒，心カテ終了時104±76秒と両群共に短縮した．また両群間には統計学的に有意差はみられなかった（Fig. 2A）．PTはヘパリン投与前値がIOP群12.2±0.6秒，IOX群12.1±0.4秒からヘパリン投与5分後IOP群15.0±1.0秒，IOX群15.0±0.9秒に延長したが，その後の時間経過にもかかわらずPTの短縮は2群共に目立たなかった．また各時点において両群間で統計学的に有意差はみられなかった（Fig. 2B）．APTTと血中ヘパリン濃度との相関関係はIOP群（$y=232.4x+36.7$，$r=$

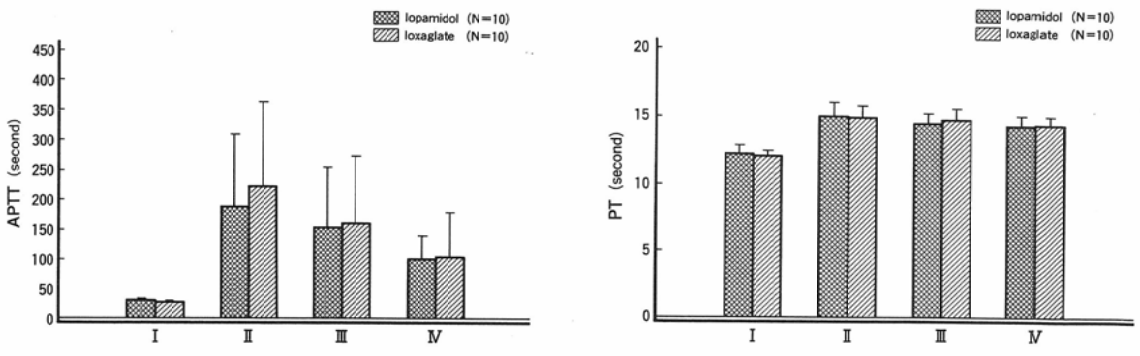
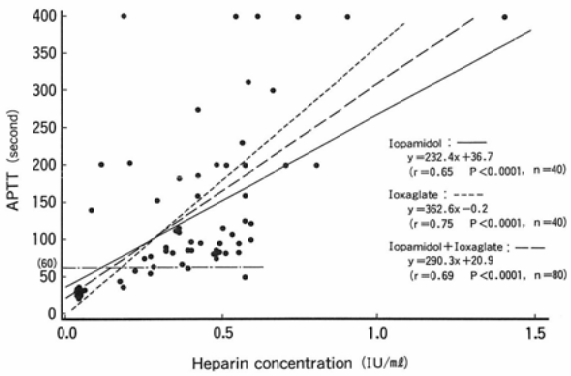
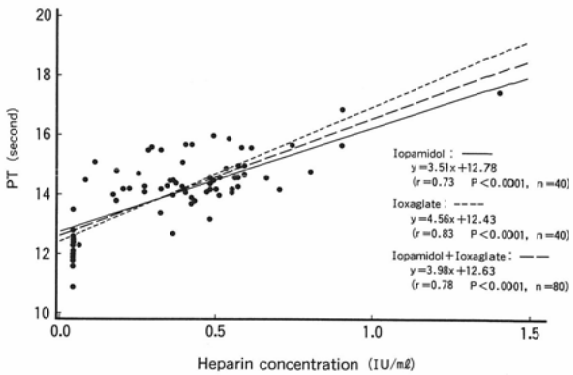


Fig. 2　Comparison of levels of activated partial thromboplastin time (APTT) (Fig. 2A), and prothrombin time (PT) (Fig. 2B) at four stages: before (I), and 5 minutes after 2,500 unit heparin administration (II), 5 minutes after left ventriculography (III), at the end of procedure (IV) between the two groups. No statistically significant differences were found when the two groups were compared.

0.65), IOX群 (y=362.6x−0.2, r=0.75) であり両群共に良い正の相関を示した (Fig. 3A). またPTと血中ヘパリン濃度との相関関係はIOP群(y=3.51x+12.78, r=0.73), IOX群(y=4.56x+12.43, r=0.83)であり両群共に良い正の相関を示した (Fig. 3B). AT III抗原量 (Fig. 4A) およびAT III活性 (Fig. 4B) は共に各時点でヘパリン投与前値と比較して両群共に変動が少なかった. また両群間には統計学的に有意差はみられなかった(Fig. 4A, B). TATはヘパリン投与前値がIOP群5.9±7.3ng/ml, IOX群7.2±5.7 ng/mlと両群共に高値傾向を示した. しかしヘパリン投与後の各時点ではTAT産生が両群共に顕著に抑制されておりヘパリン2,500単位投与による抗凝固作用が大きく現れたためと考えられた. また両群間には統計学的に有意差はみられなかった(Fig. 5A). fibrinogenは各時点でヘパリン投与前値と比較して両群共に変動が少なく, 両群間には統計学的に有意差はみられなかった (Fig. 5B). 線溶系のパラメータであるPICおよびFDPに関しては, PICはヘパリン投与前値と比較して各時点においても両群共に変動が少なかった

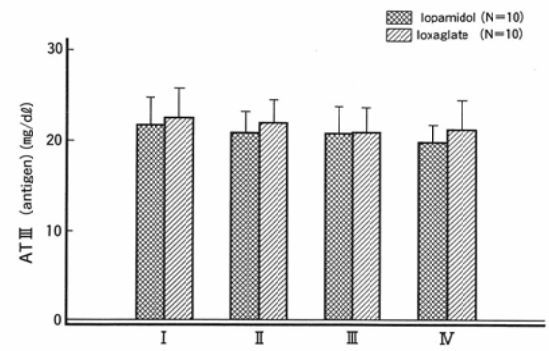


A

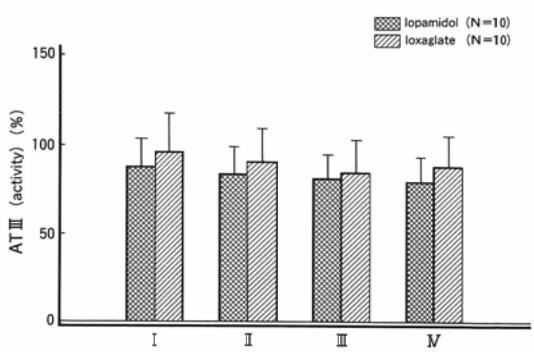


B

Fig. 3 Relationship between activated partial thromboplastin time (APTT) (Fig. 3A), prothrombin time (PT) (Fig. 3B) and heparin concentration. Good correlations were found between APTT, PT and heparin concentration.



A



B

Fig. 4 Comparison of levels of antithrombin III (AT III) antigen (Fig. 4A), and activity (Fig. 4B) at four stages: before (I), and 5 minutes after 2,500 unit heparin administration (II), 5 minutes after left ventriculography (III), at the end of procedure (IV) between the two groups. No statistically significant differences were found when the two groups were compared.

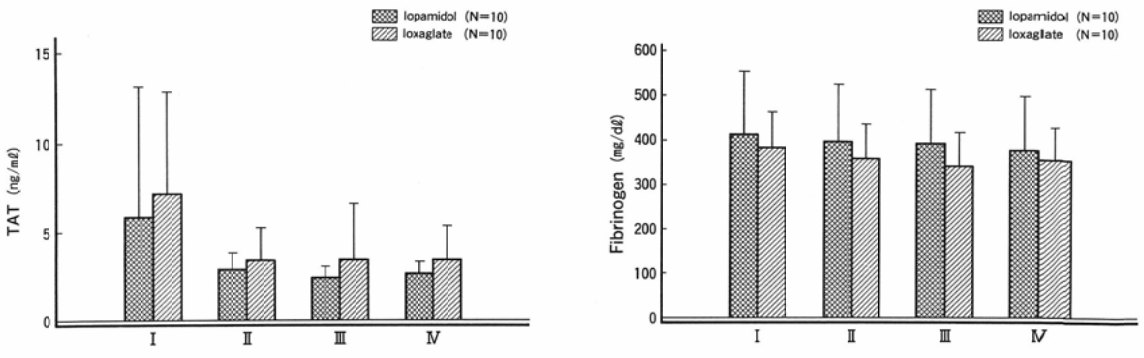


Fig. 5 Comparison of levels of thrombin-antithrombin III complex (TAT) (Fig. 5A), and fibrinogen (Fig. 5B) at four stages: before (I), and 5 minutes after 2,500 unit heparin administration (II), 5 minutes after left ventriculography (III), at the end of procedure (IV) between the two groups. No statistically significant differences were found when the two groups were compared. TAT generations increased before heparinization, however these generations were inhibited after heparinization in both groups.

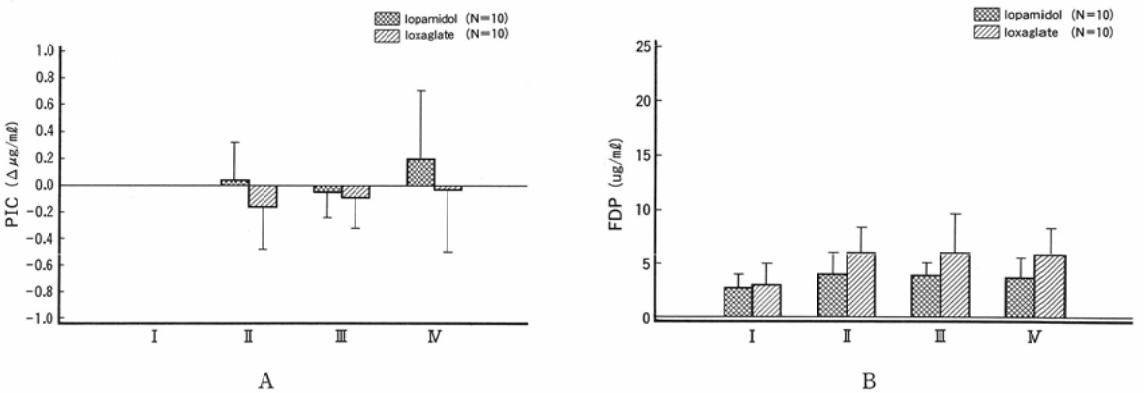


Fig. 6 Comparison of levels of α_2-plasmin inhibitor plasmin complex (PIC) (Fig. 6A), and fibrinogen and fibrin degradation product (FDP) (Fig. 6B) at four stages: before (I), and 5 minutes after 2,500 unit heparin administration (II), 5 minutes after left ventriculography (III), at the end of procedure (IV) between the two groups. No statistically significant differences were found when the two groups were compared.

(Fig. 6A). FDP はヘパリン投与後の各時点で両群共にやや高値傾向を示した (Fig. 6B) が，両パラメータとも両群間には統計学的に有意差はみられなかった (Fig. 6A, B).

考　察

最近，非イオン性の低浸透圧造影剤の臨床使用が増えるにつれ，血栓形成の危険性やその合併症の増加が指摘されてきている．Robertson[2]は，アメリカにおいて iopamidol, iohexol の製造メーカーが1986年1月から6月の間に，造影剤の入った注射器中に血液を引き込んだ時に血塊（クロット）が認められた10件の口頭報告を受けたことを明らかにした．さらに臨床上の合併症として，Grollman ら[3]は，iopamidol を使用した1,380症例の冠動脈造影検査中3例に血栓による重篤な心筋梗塞を報告した．また Bashore ら[4]は1,750例中2例の重篤な合併症（心筋梗塞，一過性脳虚血発作）を報告した．これらの血栓による合併症の原

因として，非イオン性造影剤の抗凝固作用がイオン性の従来の高浸透圧造影剤や低浸透圧造影剤より顕著に弱くなったためにカテーテルや注射器内でクロットを形成しやすくなったと考えられる[7)~12)]．以上のことから，本邦では大部分の施設で非イオン性造影剤に切り替わってきている現状では，造影検査中に血栓・塞栓性の合併症の予防策が従来に増して一層必要不可欠なものとなる．この予防法の一つとして非イオン性造影剤100mlのボトル中にヘパリン500単位（5単位/ml）を添加する方法[3)15)]も報告されているが，一定量のヘパリンをボーラス投与して全身ヘパリン化法を行っているのが一般的と考えられる．しかし心カテ検査中のヘパリンの至適投与量について詳細に検討した報告は少なく，しかも各施設毎によりヘパリン投与量がさまざまであり，経験的に行っているといって過言でない[13)]．我々はSones法による冠状動脈造影ではヘパリン5,000単位をボーラス投与していたが，左上腕動脈穿刺法[16)]による冠状動脈造影に変更してからはヘパリン量を2,500単位に切り替えている．当施設では，本法による経験は1,000例以上になるが穿刺部の血栓によると思われる上腕動脈閉塞は1例のみであり脳や冠状動脈の血栓・塞栓性の合併症の経験はない．そこで我々はルーチンの造影検査においてヘパリン2,500単位ボーラス全身投与が果たして十分な抗凝固能が維持され，しかも検査終了時に血中ヘパリンが過剰に残存して圧迫止血が困難とならない程度の妥当な投与量であるかを検討した．ヘパリンの至適投与量の研究では，Dehmerら[17)]はヘパリン5,000単位を投与し検査終了時のAPTTが60秒（正常対照の2倍）以上の延長があれば抗凝固能が維持されていると記載している．今回の研究では，彼らのヘパリン投与量の半量である2,500単位を投与し，ヘパリン投与から検査終了時まで平均約40分間の検査時間の条件下で行った．①その検査中全例でカテーテルやシース内に血栓形成が認められなかったこと，②血液凝固亢進状態の良い指標であるTATがヘパリン投与前値で生成量が増加していた症例でも，ヘパリン投与後では著明に抑制されていたこと，③検査終了時の血中ヘパリン濃度は0.32±0.12単位/mlに減衰し，またAPTTの平均は102秒でコントロール値（約30秒）の約3倍の延長であった．そのAPTT値は極端な延長を示さず適度な抗凝固能が維持されていた．以上より，一般造影検査ではヘパリン2,500単位は妥当な投与量とみなして良いものと考えられた．

検査時間と抗凝固能に関して，Dehmerら[17)]はヘパリン5,000単位の投与による抗凝固能の有効検査時間を検討した．その結果40分以内で検査が終了した場合抗凝固能は全症例で維持されていたが，検査が89分まで延長した場合9～25%の症例で，90分以上延長した場合58%の症例でAPTTが59秒以下となり，検査時間の延長と共に不十分な抗凝固能を示す症例が増加したと報告している．本研究では血中ヘパリン濃度とAPTTとは良い相関を示し，かつ検査時間の延長と共にヘパリン濃度が減衰し抗凝固能が弱まることを確認した．その相関式から，Dehmerら[17)]が有効な抗凝固能としたAPTTが60秒に維持できるヘパリン濃度は0.13単位/mlと算出できる．またヘパリン濃度の減衰直線から，検査時間が60分でのヘパリン濃度は0.19単位/mlと算出できる．以上のことから検査時間が60分での血中ヘパリン濃度は0.13単位/ml以上残存し，APTTが60秒以上の抗凝固能を維持していると考えられる．すなわちヘパリン2,500単位投与による抗凝固能が維持可能な検査時間は約60分程度と推察できる．検査時間が延びた場合60分経過時点で，ヘパリン1,000単位の追加投与を考慮した方が安全性が高まると考えている．

またヘパリン投与5分後のAPTT値はばらつきが大きくヘパリンに対する感受性に個体差が大きいことが観察された．この原因として体重，体表面積，年齢などの種々の要因[14)]が挙げられている．本研究での平均体重が約60kgで，体重と無関係に一律にヘパリン2,500単位投与した．そこでヘパリンの投与量を体重で換算すると約40単位/kgとなり，70kg以上の症例では40単位/kgに換算して増量した方が抗凝固能が確実に発揮でき安全性が高まると考えている．ヘパリンの至適投与量および検査時間延長に応じた追加量の決定などを逐

次客観的に評価するには，心カテ室内で簡便かつ迅速に凝固時間の情報が得られる活性化全血凝固時間（ACT）測定が，ヘパリンモニターとして有用性の高い検査法[18]であると考えている．我々は心カテ室に本法の活用を試み目下検討中である．

in vitroでの我々を含めた研究では，非イオン性造影剤の抗凝固作用がイオン性の従来の高浸透圧造影剤や低浸透圧造影剤より顕著に弱くなっていることが確認された[7)~12)]．今回，我々はin vivoでの全身ヘパリン化の条件下で，非イオン性造影剤としてiopamidol 370mg/Iとイオン性造影剤としてioxaglate 320mg/Iを使用して両剤の血液凝固・線溶系に及ぼす影響に違いがあるかを検討した．その結果，血液凝固・線溶系のパラメータとも両群間には統計学的な有意差はみられなかった．in vitroでの結果がin vivoで反映されなかった理由として，in vivoでは造影剤が血管・心腔内に注入されると血液に希釈され，しかも腎臓から速やかに排泄されるためin vitroでの実験方法（10，20%造影剤濃度[5)~8)]）よりはかなり低濃度になり，造影剤本来の抗凝固作用が相当弱まっているものと考えられる．その結果ヘパリン2,500単位投与による全身ヘパリン化の条件下ではヘパリンの抗凝固能の方が造影剤の抗凝固能より強力であり，非イオン性造影剤とイオン性造影剤間での凝固・線溶系パラメータの変動の違いはin vivoでは表面に現われなかったものと思われる[19]．以上の成績から非イオン性造影剤使用時の造影検査中の血栓予防には全身ヘパリン化法の効果は大きく有用性は高い予防法と考えられた．

本研究および我々の心カテ検査中の経験から，心血管造影検査中の血栓性の合併症予防には以下の如く注意を要すると考えている．①まず2,500単位ボーラス投与により全身ヘパリン化法を励行すること，ただし体重が70kg以上の症例ではヘパリン投与量を体重で換算（40単位/kg）した投与法を考慮すること，②また検査時間が延びた場合60分間経過した時点で1,000単位のヘパリン追加投与を考慮すること，③5分間以上ガイドワイヤーを使用したカテーテル操作や，カテーテルや注射器内に造影剤と血液が混合した場合にはヘパリン化生食でフラッシュすることなどが必要であると考えている．しかしながらGrollmanら[3)]は，全身ヘパリン化を行ったにもかかわらず非イオン性造影剤を使用した冠状動脈造影検査中に重篤な血栓による心筋梗塞を報告している．以上述べた全身ヘパリン化法に加え，何よりも重要なのは慎重なカテーテル操作であると思われる．

なお本論文の要旨は第32回日本脈管学会総会，第11回日本画像医学会総会および第51回日本医学放射線学会総会において発表した．

文　献

1) Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, et al: Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese committee on the safety of cntrast media. Radiology 175: 621—628, 1990
2) Robertson HJF: Blood clot formation in angiographic syringes containing nonionic contrast media. Radiology 163: 621—622, 1987
3) Grollman JH Jr, Liu CK, Astone RA, et al: Case reports. Thromboembolic complications in coroary angiography associated with the use of nonionic contrast medium. Cathet Cardiovasc Diagn 14: 159—164, 1988
4) Bashore TM, Mark DB, Davidson C, et al: Iopamidol use in the cardiac catheterization laboratory: Initial experience in 1750 patients. Diagn Imaging (Suppl): 19—22, 1987
5) Stormorken H, Skalpe IO, Testart MC: Effects of various contrast media on coagulation, fibrinolysis, and platelet functin. An in vitro and in vivo study. Invest Radiol 21: 348—354, 1986
6) Dawson P, Hewitt P, Mackie SJ, et al: Contrast, coagulation, fibrinolysis, and platelet function: In-vitro and in-vivo study. Invest Radiol 21: 248—252, 1986
7) 氷見和久，氷見園子，竹本明子，他：イオン性および非イオン性造影剤の血液凝固系，線溶系，血小板に及ぼす影響，日本医放会誌，51: 1037—1044, 1991
8) 氷見和久，氷見園子，竹本明子，他：尿路血管造影剤の血液凝固系に及ぼす影響—走査型電子顕微鏡によるクロットの経時的変化および臨床的検討—，日本医放会誌，52: 52—61, 1992
9) Himi K, Abe H, Takemoto A, et al: Effect of ionic and non-ionic low contrast media against blood coagulation and fibrinolytic systems. (In) Eloy R, ed: Thromboembolic risks in angiogra-

phy : Role of iodinated contrast media. p47—54, 1990, Springer-Verlag, Paris
10) Himi K, Takemoto A, Himi S, et al : Anticoagulant effect of ionic and non-ionic contrast media. Scanning electron microscopic study on clot formation. Invest Radiol 26(Suppl) : 92—95, 1991
11) Corot C, Perrin JM, Belleville J, et al : Effect of iodinated contrast media on blood clotting. Invest Radiol 24 : 390—393, 1989
12) Matsuda T, Alfaro E, Takemoto Y : The antiplatelet potential of iodinated radiocontrast media. (In) Eloy R, ed : Thromboembolic risks in angiography : Role of iodinated contrast media. p55 — 65, 1990, Springer-Verlag, Paris
13) Miller DL : Heparin in angiography : Current patterns of use. Radiology 172 : 1007—1011, 1989
14) Ponari O, Corsi M, Manotti C, et al : Predictive value of preoperative in vitro and in vivo studies for correct individual heparinization in cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 78 : 87—94, 1979
15) Hwang MH, Piao ZE, Sheu SH : Effect of heparin in nonionic contrast media on blood coagulation and its dose response curve. Cathet Cardiovasc DIagn 21 : 275—277, 1990
16) 氷見和久，阿部博幸，竹本明子，他：血管造影診断—虚血性心疾患の画像診断，臨床画像，5 : 66—78, 1989
17) Dehmer GJ, Haagen D, Malloy CR, et al : Anticoagulation with heparin during cardiac catheterization and its reversal by protamine. Cathet Cardiovasc Diagn 13 : 16—21, 1987
18) Ogilby JD, Kopelman HA, Klein LW, et al : Adequate heparinization during PTCA : Assessment using activated clotting times. Cathet Cardiovasc Diagn 18 : 206—209, 1989
19) Hwang MH, Piao ZE, Murdock DK, et al : The potential risk of thrombosis during coronary angiography using nonionic contrast media. Cathet Cardiovasc Diagn 16 : 209—213, 1989