

Title	冠動脈造影中の冠静脈洞血液中イオン化カルシウム濃度変化について
Author(s)	光森, 通英; 早川, 克己; 奥野, 芳茂 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1992, 52(1), p. 23-27
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16301
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

冠動脈造影中の冠静脈洞血液中イオン化カルシウム濃度変化について

京都大学医学部放射線医学教室，*京都市立病院放射線科

光森 通英 早川 克己* 奥野 芳茂*
鳥塚 達郎* 阿部 光幸

（平成3年3月11日受付）

（平成3年4月17日最終原稿受付）

Alteration of the Ionized Calcium Level in Coronary Sinus Blood During Coronary Arteriography

Michihide Mitsumori, Katsumi Hayakawa*, Yoshihige Okuno*,
Tatsuo Torizuka* and Mitsuyuki Abe

Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kyoto University

*Department of Radiology, Kyoto City Hospital

Research Card No. : 502.4, 507.4

Key Words : Contrast media, Adverse effects, Ionized calcium,
Coronary sinus blood

Injection of contrast medium into the coronary circulation produces a decrease in the concentration of ionized calcium in blood and thus causes a deterioration of myocardial contractility. In this study, changes in the ionized calcium level in the coronary sinus during coronary arteriography were compared for four different contrast media in human subjects. The contrast media used were meglumine sodium diatrizoate, iohexol, iopamidol and meglumine sodium ioxaglate. Blood samples were collected from the coronary sinus before and 5, 15 and 30 seconds after the first injection of contrast medium into the left coronary artery. The ionized calcium level of each specimen was measured using an ion specific electrode, and hematocrit was measured using the centrifuge method. Diatrizoate produced the greatest changes in both hematocrit and ionized calcium. The time concentration curve of hematocrit was similar for all four contrast media, but diatrizoate and ioxaglate produced a prolonged decrease in ionized calcium. The cause of this phenomenon is not clear, but it may be related to differences in the ionic status of the contrast media. Nonionic low-osmolality contrast media with added calcium may be preferable for coronary arteriography with respect to maintenance of the ionized calcium level.

はじめに

冠動脈造影において、一過性の心筋収縮能の低下が見られることが知られている¹⁾²⁾。動物実験^{1)3)~7)}及び、高浸透圧性造影剤を使用したヒトでの研究⁸⁾から、この心筋収縮能の低下が、造影中に見られる冠循環中のイオン化カルシウムの低下と密接に関連していることが示されているが、現在

臨床で使用されている低浸透圧性造影剤についての、ヒトでの詳細な検討はなされていない。

本研究においては、低浸透圧性造影剤を含む4種類の造影剤を使用して、冠動脈造影開始後30秒以内の急性期の冠静脈洞血液中イオン化カルシウム値の変化について比較検討した。

Table 1 Physical characteristics of the contrast medium tested

Medium	Osmolality (mOsm/KgH ₂ O)	Cation (s)	Anion	Additives
Diatrizoate	1,860	Meglumine/Na ⁺	Diatrizoate	0.4 mg Na ₂ EDTA
Iohexol	818	—	—	0.1 mg Na ₂ CaEDTA
Iopamidol	1,170	—	—	0.48mg Na ₂ CaEDTA
Ioxaglate	675	Meglumine/Na ⁺	Ioxaglate	0.1 mg Na ₂ CaEDTA

対象及び方法

対象は1989年4月から1990年1月までに京都市立病院において、通常の冠動脈造影検査を施行された36人の成人（男性30人、女性6人、年齢39歳から80歳、平均年齢64.5歳）である。患者のうち、心房細動を有するもの、左冠動脈に90%以上の器質的狭窄を有するもの、及び、左右短絡疾患を有するものは、除外した。

使用した造影剤は、meglumine sodium diatrizoate (370mgI/ml; Urografin 76, Schering AG), iopamidol (370mgI/ml; Iopamiron 370, Bracco), iohexol (350mgI/ml; Omnipaque 350, Nycomed), meglumine sodium ioxaglate (320 mgI/ml; Hexabrix 320, Guerbet) の4種類である。Table 1 に各々の性状を示す。

患者に対する造影剤の選択は二重盲検法によって行い、各々の造影剤について9人の患者からデータを得た。患者の年齢分布について ioxaglate 群と diatrizoate 群の間に有意差が見られたが、その他は各群間に、性比、年齢、体重に有意差は認められなかった (Table 2)。

冠動脈造影は、上腕動脈切開あるいは大腿動脈穿刺にて行った。使用したカテーテルは、上腕動脈切開の場合は8フレンチサイズの Sones カテーテル、大腿動脈穿刺の場合は5フレンチサイズあるいは6.5フレンチサイズの Judkins カテーテルである。また、血液標本の採取は、肘静脈切開により冠静脈洞内に挿入した6フレンチサイズの NIH カテーテルから行った。

造影剤は7ml から9ml を使用し、約2秒間をかけて手動的に注入した。造影剤注入量は、患者間で一定でないが、左冠動脈が充分造影され、かつ大動脈への造影剤の逆流が最小限になるように調

Table 2 Patient numbers, sex, age, and body weight distribution in each group

Medium	n	sex	Age (years)	Body Weight (kg)
Diatrizoate	9	M7:F2	67.8±8.0	58.3±9.4
Iohexol	9	M9:F0	66.0±10.9	59.5±10.0
Iopamidol	9	M7:F2	65.3±10.9	56.3±9.2
Ioxaglate	9	M7:F2	59.0±7.1	58.0±7.5

節されており、全ての造影は、冠動脈の血液が完全に造影剤と置き変わるという点で、同一条件と見なし得るものであった。

血液標本の採取は、第1回目の左冠動脈造影の前、5秒後、15秒後、30秒後に2ml/3秒の速度で行った。これは、造影所見上、冠静脈洞の最大濃染が見られる時相（造影開始5秒後）と、冠静脈洞から造影剤が消失する時相（造影開始15秒後）にはほぼ一致する。また、採血用カテーテル内での各時相の血液の混和を防止するために、4回の採血の間にも、持続的に血液を吸引した。

得られた標本について、イオン電極法（堀場製作所製 SERA 252）を用いてイオン化カルシウム値を測定し、また、血液希釈の指標として遠沈法を用いてヘマトクリット値を測定した。

統計学的解析にはカイ2乗検定、Student の paired 及び non-paired t 検定を用い、p 値が0.05未満のものを有意差ありとした。

結果

Table 3 は造影剤注入前の各群のイオン化カルシウム値及びヘマトクリット値を示す。各群の間に有意差は認められなかったため、両パラメーター共、造影剤注入開始前値からの変化の大きさの絶対値を比較した。

Table 4 は造影剤注入後30秒間のヘマトクリッ

Table 3 The baseline data before injection of contrast media

Medium	Ionized calcium (%)	Hematocrit (mM)
Diatrizoate	1.18±0.08	39.3±5.5
Iohexol	1.19±0.08	40.2±2.9
Iopamidol	1.19±0.04	39.0±4.8
Ioxaglate	1.22±0.08	39.1±6.3

Table 4 The changes of hematocrit (%)

Medium	5sec.	15sec.	30sec.
Diatrizoate	-0.18±0.14	-0.26±0.14	0.02±0.04
Iohexol	-0.09±0.05	-0.06±0.08	0.05±0.03
Iopamidol	-0.08±0.06	-0.07±0.05	0.04±0.03
Ioxaglate	-0.06±0.09	-0.12±0.12	-0.02±0.05

ト値の変化を示す。4種の造影剤全てにおいて、造影剤注入前に比較して有意なヘマトクリット値の低下が見られた。ヘマトクリット値の変化はdiatrizoateにおいて最も大きかったが、注入前値からの最大変化の大きさには4種の造影剤の間に統計学的な有意差を認めなかった。造影剤注入開始15秒後の時点ではdiatrizoateとioxaglateの間に統計学的有意差が認められた。

ヘマトクリット値の時間的変化に注目すると、全ての造影剤において、同様の変化を示した。すなわち、注入開始後5秒後に最大変化を示し、5秒後から15秒後にかけて上昇が見られ、注入開始30秒後には全ての造影剤で注入前の値に復帰した (Fig. 1)。

Table 5は造影開始後30秒間のイオン化カルシウム値の変化を示す。4種の造影剤全てにおいて、造影剤注入前に比較して有意なイオン化カルシウム値の低下が見られた。イオン化カルシウム値の変化もdiatrizoateにおいても最も大きかった。注入開始後5秒の時点では有意差は見られなかったが、15秒後の時点ではdiatrizoateと他の3者の間に統計学的有意差が認められた。

イオン化カルシウム値の時間的変化に注目すると、iopamidolとiohexolにおいては、ヘマトクリット値と同様の変化を示したが、一方、diatrizoateとioxaglateにおいては、注入開始5秒後

Hematocrit (%)

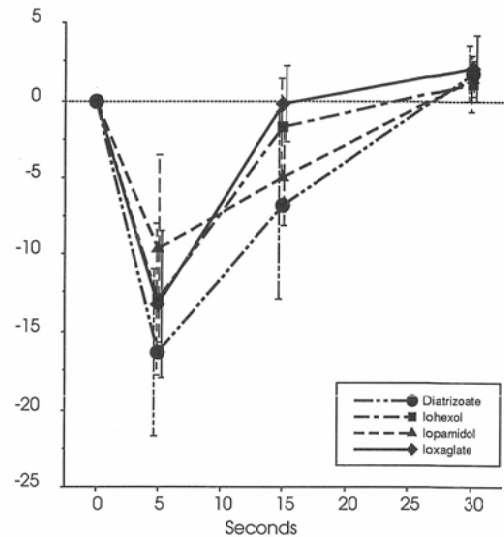


Fig. 1 All of the four CM shows similar time course of hematocrit change. The maximal changes were observed at 5 seconds after injection and returned to pre-injection level by 15 seconds.

Table 5 The changes of ionized calcium (mM)

Medium	5sec.	15sec.	30sec.
Diatrizoate	-16.39±6.95	-6.78±7.93	1.02±1.44
Iohexol	-12.94±6.46	-1.72±4.09	0.61±1.79
Iopamidol	-9.61±7.81	-4.94±4.06	3.33±1.11
Ioxaglate	-13.17±6.26	-0.17±3.27	3.75±2.22

からさらに低下し、注入開始15秒後に最大変化を示した。しかし、いずれの造影剤においても注入開始5秒後と15秒後のイオン化カルシウム値の間には統計学的有意差は認められなかった (Fig. 2)。

考 察

イオン化カルシウムは心筋細胞の収縮にとって不可欠であり、これまでの研究で、心筋周囲のイオン化カルシウムの減少が、冠動脈造影時に観察される一過性の心筋収縮能低下と密接に関連していることが示されている^{1)3)~7)}。

造影剤注入によるイオン化カルシウムの減少の原因としては以下のような機序が考えられる。

1) 造影剤中に含まれる sodium citrate や dis-

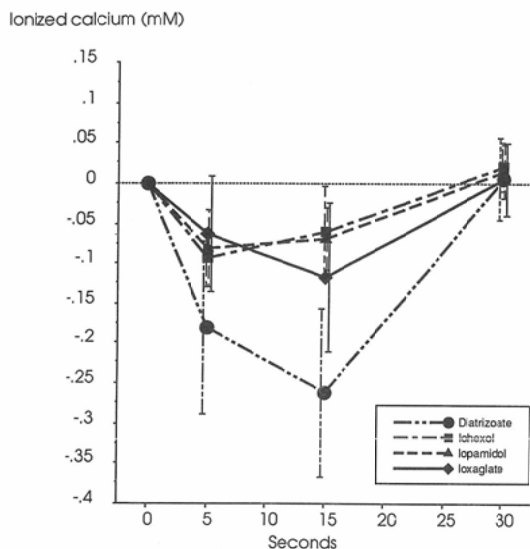


Fig. 2 Iohexol and Ioxaglate show time concentration curves of the ionized calcium which are similar to those for hematocrit, whereas in diatrizoate and ioxaglate, the maximal change was observed at 15 seconds after injection.

odium EDTA のようなキレート物質がイオン化カルシウムと結合する⁴⁹⁾。

2) イオン性造影剤の場合、電離した造影剤のアニオンがイオン化カルシウムと結合する¹⁰⁾¹¹⁾。

3) 造影剤そのもの、あるいは、造影剤の高浸透圧性のために、細胞膜を通した水分移動が起こり、血液が希釈される¹⁾。

ヘマトクリット値の時間的変化パターンは全ての造影剤で共通しており、造影剤間に生じた差も含めて、主に上記の3)の機序を反映しているものと考えられる。ただし、膜を通した水分移動は、膜内外の浸透圧較差だけではなく、造影剤の高浸透圧性やイオン性による、細胞膜そのものの変化により影響を受けている可能性も否定できない。

今回検討した4種類の造影剤の中では、diatrizoateが、ヘマトクリット、イオン化カルシウムともに、最も大きな変化を示したが、これは、その高浸透圧性に加えて、Table 1に示したように、diatrizoateのみが製剤中にカルシウムを添加されていないことによるものと思われる。

また、3種類の低浸透圧性造影剤は、いずれも

カルシウムを含有しているが、これらの中で、ioxaglateのみが、イオン性の造影剤である。Wolpersらはイオン性造影剤のアニオンとイオン化カルシウムが結合することが、イオン化カルシウムの低下の要因であるとしているが¹⁰⁾、今回の結果では、3者の間にイオン化カルシウムの低下の大きさに有意差はなかった。従って、临床上適切な使用量では、イオン化カルシウムの低下において、アニオンによるイオン化カルシウム結合の比重は小さいものと思われる。しかし、イオン化カルシウム変化の時間的経過に注目すると、冠静脈洞より造影剤による濃染像がほぼ消失した造影開始15秒後において、非イオン性造影剤では、ほぼ造影前のレベルに回復しているのに対し、イオン性造影剤である diatrizoate, ioxaglate においては、造影開始5秒後からさらに低下し、造影開始15秒後にイオン化カルシウムが最低値となっている点が注目された。

この現象の原因は明らかではないが、造影開始5秒後と違って、15秒後には、冠静脈洞には造影剤は、ほとんど存在しない事を考えると、造影剤の血液に対する作用、すなわち、造影剤による血液の置換やキレート物質による血液中イオン化カルシウム結合だけでは説明が難しく、心筋細胞に対する直接障害の影響も考慮する必要があると思われる。また、遷延したイオン化カルシウム低下状態を示した造影剤が両方ともイオン性造影剤であったことから、造影剤のイオン性が、何らかの影響を及ぼしている可能性は否定できない。

一方、筆者らは、造影直後の心電図変化に注目した場合、生理的な濃度のナトリウムイオンを含むイオン性造影剤が、造影剤注入直後のRR時間延長が少ないという結果を得ており¹²⁾、冠動脈造影においてどちらのタイプの造影剤を使用すべきかについては、刺激伝導系に対する影響、心筋収縮力に対する影響の両面から評価する必要がある。

まとめ

1. 36人の成人患者について、低浸透圧性造影剤を含む4種類の造影剤を使用して、冠動脈造影開始後30秒以内の急性期の冠静脈洞血液中イオン化

カルシウム値・ヘマトクリット値の変化を比較検討した。

2. イオン化カルシウム値・ヘマトクリット値共に、diatrizoate で最も変化が大きかった。

3. イオン化カルシウム値・ヘマトクリット値の時間的変化に注目すると、イオン性造影剤において、イオン化カルシウムの低下状態の遷延が観察された。この現象の原因は不明だが、造影剤の心筋細胞に対する直接障害によるものである可能性がある。

文 献

- 1) Higgins CB, Schmidt W: Alterations in calcium levels of coronary sinus blood during coronary arteriography in the dog. *Circulation* 58: 512—519, 1978
- 2) Fischer HW, Thomson KR: Contrast media in coronary arteriography: A review. *Invest Radiol* 13: 450—459, 1978
- 3) Gerber KH, Higgins CB, Yuh Y, et al: Regional myocardial hemodynamic and metabolic effects of ionic and nonionic contrast media in normal and ischemic states. *Circulation* 65: 1307—1314, 1982
- 4) Thomson KR, Evill CA, Fritzsche J, et al: Comparison of iopamidol, ioxaglate, and diatrizoate during coronary arteriography in dogs. *Invest Radiol* 15: 234—241, 1980
- 5) Tragårdh B, Almen T, Lynch PR: Addition of calcium or other cations and of oxygen to ionic and nonionic contrast media. Effects on cardiac functions during coronary arteriography. *Invest Radiol* 10: 231—238, 1975
- 6) Tragårdh B, Lynch PR, Vinciguerra T: Cardiac function during coronary arteriography with calcium enriched diatrizoate and metrizamide. *Invest Radiol* 11: 569—576, 1976
- 7) Tragårdh B, Heckman JL, Lynch PR: Coronary arteriography in canines with calcium enriched ioxaglate and diatrizoate. *Invest Radiol* 17: 66—69, 1982
- 8) Caulfield JB, Zir L, Harthorne JW: Blood calcium levels in the presence of arteriographic contrast material. *Circulation* 52: 119—123, 1975
- 9) Morris TW, Sahler LG, Violante M, et al: Reduction of calcium activity by radiopaque contrast media. *Radiology* 148: 55—59, 1983
- 10) Wolpers HG, Hunneman DH, Stellwaag M, et al: Calcium binding by arteriographic contrast media. *J Pharm Sci* 70: 231—232, 1981
- 11) Morris TW, Sahler LG, Fischer HW: Calcium binding by radiopaque media. *Invest Radiol* 17: 501—505, 1982
- 12) Mitsumori M, Hayakawa K, Soga T, et al: Effects of contrast media on the RR and QT interval during coronary arteriography. *Acta Radiologica* (in press)