



Title	冠状動脈造影における造影剤による心刺激伝導系への影響-浸透圧とNaイオンの関与について-
Author(s)	河守, 次郎
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1989, 49(11), p. 1372-1381
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/18290">https://hdl.handle.net/11094/18290</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

## 冠状動脈造影における造影剤による心刺激伝導系への影響

—浸透圧とNaイオンの関与について—

日本大学医学部放射線医学教室（主任：鎌田力三郎教授）

河 守 次 郎

（平成元年5月22日受付特別掲載）

（平成元年9月18日最終原稿受付）

## The Effects of Contrast Media on the Cardiac Conducting System in Coronary Angiography

Jiro Kawamori

Department of Radiology, Nihon University School of Medicine

---

Research Code No. : 502.9

---

Key Words : Contrast media, Osmolality, Sodium ion, Cardiac conducting system

---

Comparative study of ionic and nonionic contrast media was carried out to investigate the effects of the cardiac conducting system caused by sodium ion and osmolality in coronary angiography.

We evaluated the effects on the cardiac conducting system by 5% Glucose (5% GL), 20% glucose (20% GL), saline (SL), Ioxaglate 320 (IOX, ionic low-osmolar contrast medium, ionic LOCM), Iopamidol 370 (IOP 370, non ionic low-osmolar contrast medium, nonionic LOM) and 60% Diatrizoate (DTA, high-osmolar contrast medium, HOCM). In 18 patients who underwent coronary angiography, the effects on the cardiac conducting system were investigated using P-P time, A-H time, H-V time, QTc, T-wave height from His bundle electrogram and surface electrocardiogram.

Prolongations of P-P time, A-H time and QTc with 20% GL, DTA were significantly longer than with IOX, IOP 370, 5% GL, and SL ( $p < 0.01$ ). There was almost no difference among 5% GL, SL, IOX, and IOP 370 in both P-P and A-H times. Also, prolongations of QTc with IOX, IOP 370 were longer than with 5% GL and SL ( $p < 0.01$ ). H-V time was not significantly prolonged with all solutions. The change of T-wave height with IOX was significantly greater than with IOP 370 ( $p < 0.01$ ). The change of T-wave height with SL was significantly greater than with 5% GL and that of T-wave height with 60% DTA was significantly greater than with 20% GL ( $p < 0.01$ ). Prolongations of P-P time, A-H time, QTc and changes of T-wave height were correlated with osmolality ( $p < 0.01$ ).

These observations suggested that main factor of the disturbances of the cardiac conducting system excluding change of T-wave height was high osmolality of solution. Sodium ion took little part in the disturbances, and the factor of T-wave height change was not only due to the osmolality but also due to the concentration of sodium ion.

LOCM caused much less significant disturbances of the cardiac conducting system than HOCM. There was almost no difference between non-ionic LOCM and ionic LOCM excluding the change of T-wave height.

## 序 言

冠状動脈造影は虚血性心疾患の診断には不可欠な検査法であるが、本法の施行に際しては造影剤による一過性の心刺激伝導系障害（洞停止、房室ブロック）、種々の心室性不整脈および心電図変化（ST変化、T波高変化、QT延長）などがときに生じることが知られている<sup>1)</sup>。これらの合併症の原因には、造影剤の高浸透圧、Naイオン濃度、Caイオン結合能、粘張度、酸素飽和度および化学毒性などの諸因子が挙げられている<sup>2)~6)</sup>。

これらの要因のなかで、高浸透圧が主要な要因であるとされてきた。最近、低浸透圧造影剤が開発され、目ざましい普及をみせた。これら低浸透圧造影剤では、心刺激伝導系への影響が軽減されたと報告されている<sup>7)~10)</sup>。低浸透圧造影剤には生理的Naイオン濃度を有するイオン性とNaイオンをほとんど含まない非イオン性の二種類がある。造影剤による心室性不整脈発生に関して、Naイオンを含有した方が誘発し易いか否かなどの点についての統一見解は、未だ得られていない。

そこで著者はイオン性低浸透圧造影剤 Ioxaglate、非イオン性低浸透圧造影剤 Iopamidol、イオン性高浸透圧造影剤 Diatrizoate 各々を冠状動脈内に注入し、ヒス束心電図、体表面心電図を測定して造影剤の心刺激伝導系および心室性不整脈の発生へ及ぼす影響とその成因、特に浸透圧とNaイオンの関与について検討した。

## 対象と方法

1988年4月から12月までに、日大付属板橋病院にて冠状動脈造影を施行した18症例を対象とした。平均年齢は54.6歳、男性16例、女性2例である。症例の選択にあたり、重症心疾患例、高度冠状動脈病変例および症状を有する症例は除外した。

疾患別では、虚血性心疾患8例、閉塞性動脈硬化症9例および心室中隔欠損症1例である。冠状動脈病変は、4例で右冠状動脈に有意病変を認めた。そのうち1例は右冠状動脈中間部の完全閉塞例である。14例では、有意病変は認められなかった。洞結節枝は右冠状動脈分枝由来が17例、左冠状動脈分枝由来が1例であった。房室結節枝は、

Table 1 Osmolality and Sodium Concentration of various Contrast Media and Solitions

	Osmolality (mosm/kg·H <sub>2</sub> O)	Sodium Concentration (mEq/l)
5% Glucose (5% GL)	317	0
Saline (SL)	308	154
10% Glucose (10% GL)	635	0
Ioxaglate (IOX)	600	150
Iopamidol 300 (IOP 300)	616	<5.0
Iohexol 300 (IOH 300)	690	<5.0
Iopamidol 370 (IOP 370)	800	<5.0
20% Glucose (20% GL)	1269	0
60% Diatrizoate (60% DTA)	1460	126

右冠状動脈分枝由来が16例、左冠状動脈分枝由来が2例であった。冠状動脈優位型は、右冠状動脈優位型15例、バランス型2例および左冠状動脈優位型1例であった。

冠状動脈造影は左上腕動脈穿刺にて施行した。ヒス束心電図と体表面心電図（II誘導）を通常の冠状動脈造影後に、右大腿静脈からSUCCA双電極カテーテルを插入し測定した。

Table 1に示した各溶剤を左および右冠状動脈に注入し、注入直後より60秒間ヒス束心電図と体表面心電図を日本光電製RM-6000を用いて記録した。

6症例（右冠状動脈有意病変3例を含む）に対して、左右冠状動脈の各々に1) 5%Glucose(以下5%GLと略す)、2) 生食(以下SLと略す)、3) Ioxaglate(以下IOXと略す)、4) 20%Glucose(以下20%GLと略す)、5) 60%Diatrizoate(以下60%DTAと略す)の順に各溶剤を注入した。また8症例（右冠状動脈有意病変1例を含む）に対して、左右冠状動脈の各々に1) 5%GL、2) SL、3) IOX、4) Iopamidol 370(以下IOP370と略す)、5) 20%GL、6) 60%DTAの順に各溶剤を注入し

た。更に4症例に対して、左および右冠状動脈に  
1) 5%GL, 2) IOX, 3) Iohexol 300(以下IOH300と略す), 4) Iopamidol 300(以下IOP300と略す), 5) 10%Glucose(以下10%GLと略す), 6) IOP370, 7) 20%GLの順に各溶剤を注入した。

各溶剤の注入に際しては、以下のとく行った。  
(1)用いて注入した。(2)注入後ヒス束心電図からA-H時間, H-V時間、また体表面心電図からはP-P時間、QTc、およびT波高を60秒間測定した。注入後、最低2分以上の間隔をおいて、注入前の値に回復したのを確認してから次の溶剤を注入した。(3)注入量は、6~8mlとした。(4)注入後、溶剤をカテーテル内から排除し、各種溶剤の混合をさけた。(5)ヒス束心電図と体表面心電図は100mm/secで記録した。

造影剤の心刺激伝導系への影響を評価するパラメーターとして、洞機能に対してはP-P時間、房室伝導能に対してはA-H時間とH-V時間、また心室内伝導能に対してはQTcを選んだ。心筋細胞の電気生理学的影響のパラメーターとしてT波高の変化を選んだ。

P-P時間、A-H時間およびQTcは注入前の値と最も変化した値を求め、変化率を計算した。またT波高の変化は、注入前の値と最も変化した値の差を求め、実測値で示した。得られた結果はmean±SDで示し、t検定およびF検定を用いて統計処理を行ない、 $p<0.05$ をもって有意差ありとした。

## 結 果

### 1) P-P時間

洞結節枝を灌流している冠状動脈に、各溶剤を注入した際のP-P時間の変化をFig. 1に示した。P-P時間では、20%GL、60%DTAを洞結節枝を灌流している冠状動脈(右冠状動脈17例、左冠状動脈1例)に、注入した際に、20%GLでは $32.76\pm35.95\%$ 、60%DTAでは $32.70\pm30.88\%$ の延長を認めた。また同様に対側冠状動脈に注入したときには、20%GLでは $9.72\pm11.56\%$ 、60%DTAでは $15.21\pm14.92\%$ の延長を認めた。

すなわち20%GLを洞結節枝を灌流する冠状動脈に注入したときは、対側冠状動脈に注入した場

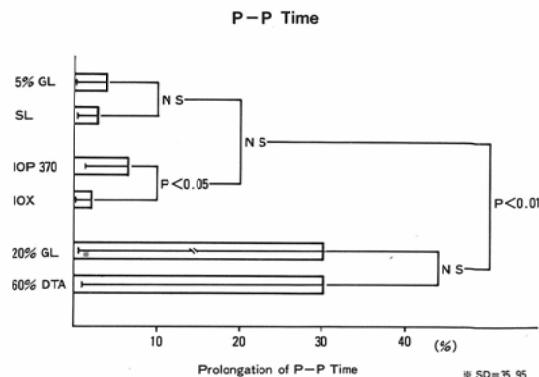


Fig. 1 % Prolongation of P-P time, injections into the coronary artery feeding sinus node.

5%GL: 5%Glucose, SL: Saline, IOX: Ioxaglate, IOP 370: Iopamidol 370, 20%GL: 20%Glucose, 60%DTA: 60%Diatrizoate.

合に比べ有意の延長を認めた( $p<0.05$ )。しかし60%DTAでは、洞結節枝を灌流する冠状動脈に注入したときの方が、対側冠状動脈に注入したときの約2倍の延長を認めたが、有意差は認めなかつた。

IOP370, IOX, SL、および5%GLにおいては、両側冠状動脈注入時とも明かな延長は認められなかつた。

Fig. 1に示すように、20%GL、60%DTAは、IOX、IOP 370、SL、5%GLに比べ有意の延長を認めた( $p<0.01$ )。IOP 370はIOXに比べ有意の延長を認めた( $p<0.05$ )。

### 2) A-H時間

房室結節枝を灌流する冠状動脈に、各溶剤を注入したときのA-H時間の変化をFig. 2に示した。A-H時間では、20%GL、60%DTAを房室結節枝を灌流する冠状動脈(右冠状動脈16例、左冠状動脈2例)に注入したときに、20%GLでは $38.67\pm28.0\%$ 、60%DTAでは $35.6\pm35.17\%$ の延長を認めた。また同様に対側冠状動脈に注入した場合は、20%GLでは $8.5\pm10.47\%$ 、60%DTAでは $7.68\pm10.6\%$ の延長を認めた。

すなわち20%GLと60%DTAを房室結節枝を灌流する冠状動脈に注入したときの方が、対側冠状動脈に注入したときに比べ有意の延長を認めた( $p<0.05$ )。

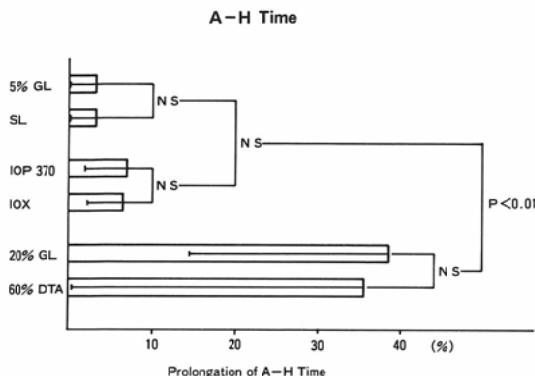


Fig. 2 % Prolongation of A-H time, injections into the coronary artery feeding atrial ventricular node.

5%GL: 5%Glucose, SL: Saline, IOX: Ioxaglate, IOP 370: Iopamidol 370, 20%GL: 20%Glucose, 60%DTA: 60%Diatrizoate.

これに対し、IOP 370、IOX、SL および5%GLにおいては、両側の冠状動脈注入で、ともに明らかな延長は認められなかった。

Fig. 2 に示すように、20%GL、60%DTA は、IOP 370、IOX、SL、5%GL に比べ有意の延長を認めた ( $p < 0.01$ , IOP 370のみ  $p < 0.05$ ).

### 3) H-V 時間

H-V 時間は、全溶剤において明らかな延長を認めなかった。

### 4) QTc

左右冠状動脈に各溶剤を注入したときの、QTc の変化を Fig. 3 に示した。但し、右冠状動脈完全閉塞例 1 例と左冠状動脈優位型 1 例のデーターは除外した。QTc では、20%GL、60%DTA を左右冠状動脈の各々に注入した全例において延長を認めた。すなわち右冠状動脈に注入したときには、20%GL では  $16.63 \pm 7.95\%$ 、60%DTA では  $16.18 \pm 7.07\%$  の延長を認めた。同様に左冠状動脈注入時では各々  $17.16 \pm 9.29\%$ 、 $21.69 \pm 15.57\%$  の延長があった。

IOP 370 および IOX では右冠状動脈注入時に、各々  $10.43 \pm 5.94\%$ 、 $9.53 \pm 6.90\%$  と軽度延長を認めた。左冠状動脈注入時にも、各々  $10.28 \pm 6.95\%$ 、 $7.77 \pm 6.3\%$  と軽度延長を認めた。

SL と 10%GL は、左右冠状動脈注入時とも明か

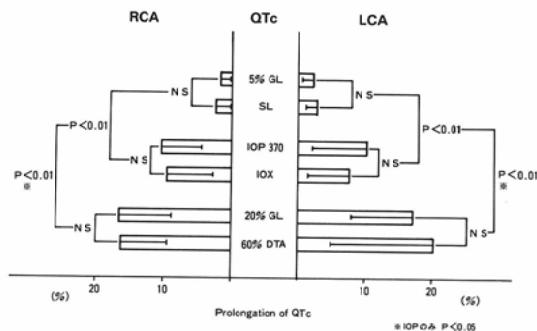


Fig. 3 % Prolongation of QTc, injections into RCA and LCA.

5%GL: 5%Glucose, SL: Saline, IOX: Ioxaglate, IOP 370: Iopamidol 370, 20%GL: 20%Glucose, 60%DTA: 60%Diatrizoate, RCA: Right coronary artery, LCA: Left coronary artery.

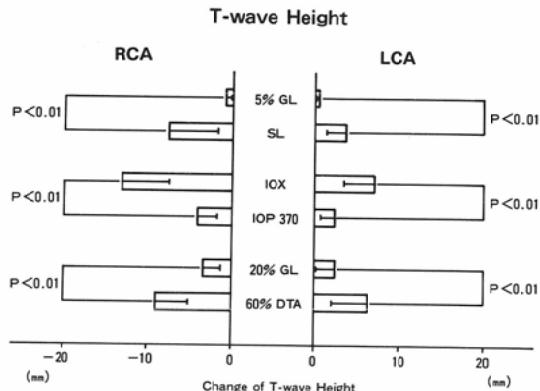


Fig. 4 Change of T-wave height, injections into RCA and LCA.

5%GL: 5%Glucose, SL: Saline, IOX: Ioxaglate, IOP 370: Iopamido1370, 20%GL: 20%Glucose, 60%DTA: 60%Diatrizoate, RCA: Right coronary artery, LCA: Left coronary artery.

な延長は、認めなかった。

Fig. 3 に示すように20%GL と60%DTA は、IOP 370、IOX、SL および5%GL に比べ有意の延長を認め( $p < 0.01$ )、IOP 370、IOX も SL、5%GL に比べ有意の延長を認めた ( $p < 0.01$ )。

左右冠状動脈の間には全溶剤において、有意差は認められなかった。

### 5) T 波高の変化

左右冠状動脈に各溶剤を注入したときの、T 波高の変化を Fig. 4 に示した。但し、右冠状動脈完

全閉塞例 1 例と左冠状動脈優位型 1 例のデーターは除外した。右冠状動脈に 60%DTA, IOX および SL を注入した際には、60%DTA では  $8.92 \pm 3.93$  mm, IOX では  $13.12 \pm 5.59$  mm, および SL では  $7.54 \pm 5.75$  mm の T 波高の低下を認めた。また左冠状動脈に同様に注入した際には、各々  $6.31 \pm 4.19$  mm,  $7.06 \pm 3.54$  mm, および  $3.69 \pm 2.29$  mm

の T 波高の増高を認めた。

右冠状動脈に IOP 370, 20%GL の注入では、各々  $4.0 \pm 2.37$  mm,  $3.35 \pm 1.84$  mm T 波高の軽度低下を認めた。左冠状動脈注入時には、各々  $2.33 \pm 1.67$  mm,  $2.41 \pm 2.18$  mm の T 波高の軽度増高を認めた。

5%GL では、左右冠状動脈注入のときに T 波高

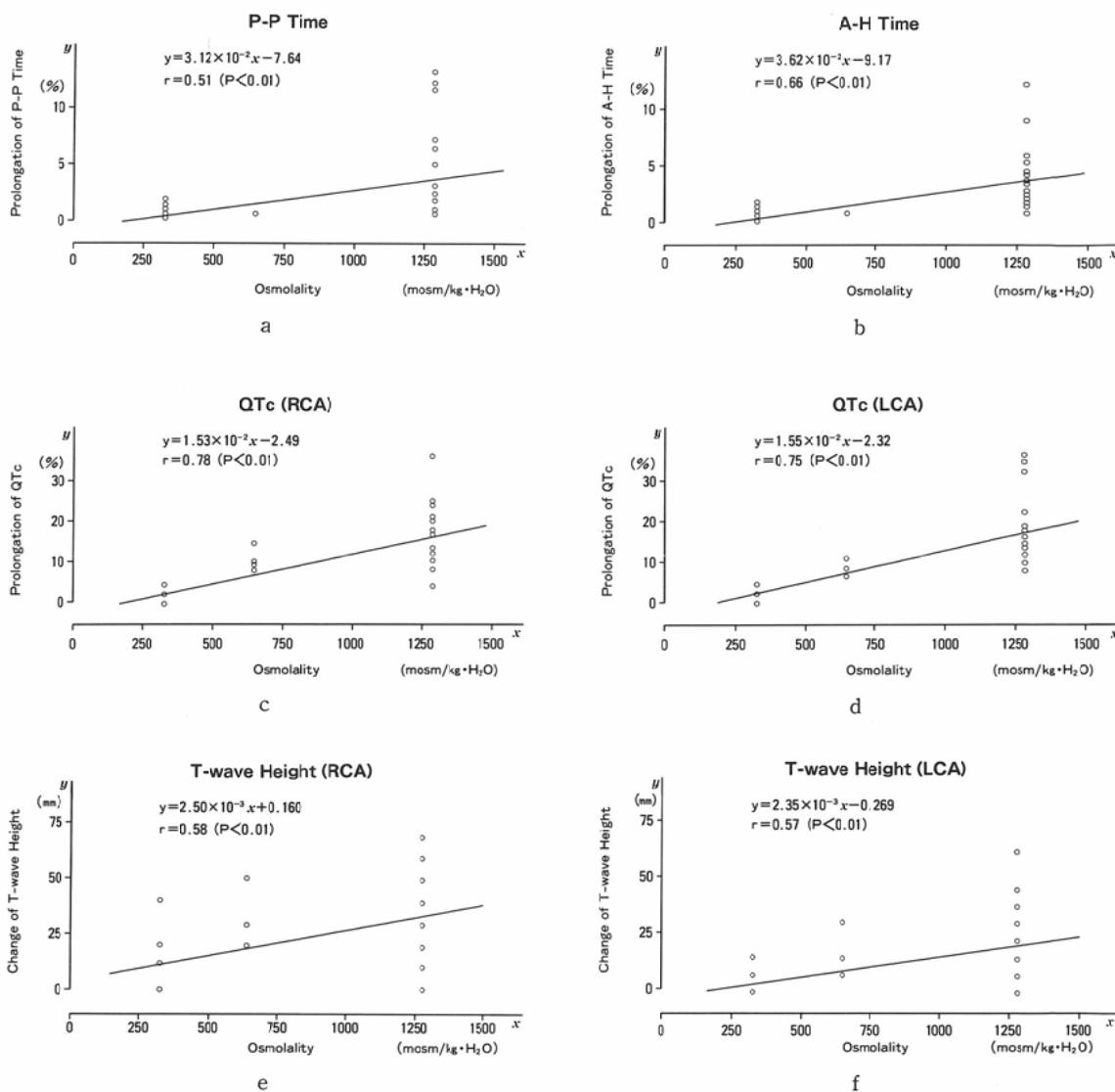


Fig. 5 a) P-P time, b) A-H time c) QTc with RCA, d) QTc with LCA, e) T-wave height with RCA, f) T-wave height with LCA is plotted vs Osmolality for 5%GL, 10%GL and 20%GL.

5%GL: 5%Glucose, 10%GL: 10%Glucose, 20%GL: 20%Glucose, RCA: Right coronary artery, LCA: Left coronary artery.

の変化をほとんど認めなかった。

左冠状動脈優位型の1例と右冠状動脈中間部完全閉塞例の1例では、60%DTA, IOX, SL, IOP 370および20%GLの左冠状動脈注入時にT波高の低下を認め、右冠状動脈注入時にT波高の增高を認めた。

#### 6) Naイオン濃度からの比較

ほぼ同じ浸透圧である5%GLとSL, IOP 370とIOXおよび20%GLと60%DTAとの間で、Naイオンの有無によるP-P時間、A-H時間、QTcおよびT波高の変化について検討した。Fig. 1, Fig. 2, およびFig. 3に示すように5%GLとSL, IOP 370とIOX, 20%GLと60%DTAとの間で、P-P時間、A-H時間およびQTcについて有意の差は認めなかった。

T波高の変化では、Fig. 4に示したようにSLは5%GLに対し、IOXはIOP 370に対し、また60%DTAは20%GLに対し、いずれも有意に大きな変化を示した( $p<0.01$ )。

#### 7) 浸透圧からの比較

Fig. 5に示したように、P-P時間、A-H時間、QTcおよびT波高の変化は、ともに浸透圧との間に正の相関関係を認めた( $p<0.01$ )。

血漿浸透圧のほぼ2倍の浸透圧を有する10%GL, IOX, IOP300, IOH 300においてP-P時間、A-H時間、QTcについて比較したが、これらの間に有意差は認めなかった。しかし、T波高の変化では、IOXは10%GL, IOP 300およびIOH 300に比べ有意に大きな変化を示した( $p<0.01$ )。

### 考 察

冠状動脈造影検査の際に造影剤の注入によって一過性の洞性徐脈、房室伝導障害、および心室性不整脈、そして種々の心電図変化を認めることが知られている。これら的原因として、造影剤の高浸透圧、化学毒性、粘調度、Caイオン結合能、Naイオン濃度および酸素飽和度などの因子が挙げられている<sup>2)~6)</sup>。

これらのなかで主な因子は造影剤の高浸透圧であると報告されており、酸素飽和度つまり一過性の虚血の関与は少ないと言われている。またNaイオン濃度や化学毒性、Caイオン結合能および粘

調度の関与については未だ明らかにされていない。そこで、今回著者は、造影剤の心刺激伝導系および心室性不整脈発生への影響とその成因、特に浸透圧とNaイオンの関与について検討した。

#### (1) 対象および方法についての検討

対象症例の背景因子として、冠状動脈有意病変の有無や冠状動脈優位型および心機能の重症度などが挙げられる。これらの背景因子を症例間で出来るだけ揃えるために、以下の点について配慮した。P-P時間、A-H時間の比較においては、洞結節と房室結節を灌流している冠状動脈に注入したデーターで比較した。またQTcとT波高の変化の比較においては、右冠状動脈完全閉塞例1例と左冠状動脈優位型1例のデータは統計処理時に除外した。さらに、対象症例から重症心疾患例は除外した。

また、溶剤の影響の蓄積残存を極力少なくするために、溶剤の注入間隔と注入順序について配慮した。本実験では各種パラメーターは注入後20秒前後で正常化したので、溶剤の注入間隔を最低2分以上とったことで十分と思われた。また、溶剤は生体に最も影響の少ない低浸透圧溶剤から高浸透圧溶剤の順序で注入した。

#### (2) 心刺激伝導系への影響

洞機能のパラメーターとしてP-P時間、房室結節伝導能のパラメーターとしてA-H時間そしてヒス束一プルキンエ線維間の伝導能のパラメーターとしてH-V時間を測定した。

P-P時間、A-H時間は高浸透圧溶剤である20%GLと60%DTAを洞結節や房室結節を灌流する冠状動脈に注入した際に、有意の延長を認め、対側冠状動脈に注入した場合より有意に延長した。このことから、P-P時間、A-H時間の延長は、洞結節細胞や房室結節細胞への造影剤の直接作用が主であると考えられた。しかし、対側冠状動脈注入においても軽度、P-P時間、A-H時算の延長を認めた。とくに60%DTA注入では、洞結節を灌流する冠状動脈と対側冠状動脈の間でP-P時間延長に関して有意差を認めなかった。これらより、対側冠状動脈からの微小灌流動脈の存在も否定出来ないが、造影剤の注入による副交感神経反射を

介する間接作用も P-P 時間, A-H 時間の延長に関与している可能性があると考えられた。

また 20%GL と 60%DTA という高浸透圧溶剤を注入した時, P-P 時間, A-H 時間の延長を認め, しかも P-P 時間, A-H 時間と溶剤の浸透圧との間に正の相関を認めた。

次に P-P 時間および A-H 時間にに対する酸素飽和度つまり一過性の虚血の影響については, 今回の研究では 5%GL や SL で延長を認めなかつたことから関与は少ないと考えられた。

化学毒性の関与については, 20%GL で延長を認め, かつ 60%DTA と有意差を認めなかつたので関与は少ないものと思われた。

Na イオンの関与については, ほぼ同じ浸透圧の溶剤間 (SL と 5%GL, IOX と IOP 370, 60%DTA と 20%GL) で Na イオンの有無による P-P 時間, A-H 時間の変化を比較したが, 有意差を認めず Na イオンの影響は少ないと考えられた。

以上の結果より P-P 時間および A-H 時間を延長させる主な因子は造影剤の高浸透圧と考えられた。

H-V 時間は, 全ての溶剤で延長を認められなかった。この現象からヒス東一プルキンエ線維系は高浸透圧に抵抗性を有することが示唆される。このことは, 心刺激伝導系障害が引き起こされる機序について重要な手掛りになると思われた。P-P 時間と A-H 時間が延長して H-V 時間が延長しないことは, 以前より多くの研究者が報告している。これらの伝導障害の発生機序について, Nakhjavani らは造影剤による P-P 時間, A-H 時間の延長は, 右冠状動脈注入時と左冠状動脈注入時の両方で発生するので, これらの伝導障害は造影剤の冠状動脈内注入による副交感神経の刺激によるものと報告している<sup>11)12)</sup>。また, White らは P-P 時間の延長は, 造影剤の高浸透圧に由来する直接作用と副交感神経を介する間接作用の両方によって起こると述べている<sup>13)</sup>。一方, Abe らは心刺激伝導系障害の発生機序について次のように述べている。

P-P 時間の延長は, 造影剤のような高浸透圧溶剤が冠状動脈内注入されると血管の拡張が起こ

し, 圧リセプターが興奮し副交感神経が刺激されたために発生する。また A-H 時間の延長は, 高浸透圧溶剤の冠動脈内注入により房室結節の神経細胞末端において, 細胞内から細胞外へ水が移動するために細胞外の陽イオン濃度が上昇し, その為に膜活動電位が低下して発生すると述べている<sup>14)15)</sup>。しかし, これらの機序のみでは, H-V 時間が延長しない理由を十分説明出来たとは思われない。Higgins らは, これらの伝導障害の発生には, 造影剤の高浸透圧による直接作用が重要であると報告している。その機序として造影剤には, ペラバミールのように Ca イオンや Na イオンの緩やかな流入である緩徐応答を阻止する作用があり, これらによって伝導障害が発生すると述べている<sup>16)17)</sup>。洞結節細胞と房室結節細胞は, 緩徐応答を示すのに対しヒス東一プルキンエ線維間の細胞は急速応答を示すため, H-V 時間が延長しないものと考えられる。

現在, 一般にこれらの伝導障害は, 造影剤の高浸透圧による直接作用と副交感神経反射による間接作用の両方によって発生するものと考えられている<sup>18)</sup>。

近年開発された低浸透圧造影剤では, これらの伝導障害は軽微であると報告されており, <sup>18)19)</sup>著者の検討でも同様の結果がえられた。

すなわち低浸透圧造影剤は, 心刺激伝導障害についての安全性は高浸透圧造影剤に比べ高いと結論された。非イオン性低浸透圧造影剤とイオン性低浸透圧造影剤の間には明かな差は認められなかった。

### (3) 心室内伝導能への影響

心室内伝導能のパラメーターとして QTc を測定した。QTc は, 高浸透圧溶剤である 20%GL, 60%DTA で延長を認めた。血漿浸透圧の 2 ~ 4 倍の浸透圧溶剤である IOX, IOP 370 においても延長を認めたが, 血漿浸透圧と等しい 5%GL, SL では延長を認めなかつた。また, 浸透圧と QTc の延長との間に正の相関が認められた。

したがって, QTc の延長を引き起こす因子は造影剤の高浸透圧が主であり, 造影剤注入による一過性の虚血の関与は少ないと考えられた。

また、造影剤の化学毒性については心筋細胞の増殖抑制作用があると報告されているが<sup>20)</sup>、今回の研究から臨床的には関与が少ないとと思われた。

Na イオンの有無による QTc の変化について、Saito らは小児冠状動脈造影において、非イオン性低浸透圧造影剤の方がイオン性低浸透圧造影剤より QTc の変化が軽微であると報告している<sup>21)</sup>。しかし我々の研究では、ほぼ同じ浸透圧の溶剤間 (SL と 5%GL, IOX と IOP 370, 20%GL と 60% DTA) で検討したが、有意差を認めなかった。したがって Na イオンの関与は少ないとと思われた。

QTc を延長させるような造影剤の心筋細胞に対する影響は、造影剤の直接作用であると言われてきている<sup>22)</sup>。それらを発生させる因子は、造影剤の高浸透圧や Na イオン濃度および Ca イオン結合能などであると言われている<sup>3)</sup>。臨床における著者の検討では、高浸透圧が主要な因子であるとの結論になった。

QTc が延長する機序は、高浸透圧溶剤が冠状動脈内に注入されることにより心筋細胞内から水が細胞外へ移動し、細胞外の Na イオンと K イオン濃度が上昇し、心筋細胞膜の活動電位が低下し、興奮伝導性が低下すること<sup>15)</sup>や心筋細胞内の ATPase が造影剤によって抑制されること<sup>23)</sup>、または心筋細胞の緩徐応答が造影剤によって抑制されること<sup>3)</sup>など様々である。

QTc の延長は、心筋細胞の再分極の不均衡をもたらし、re-entry が発生しやすくなり心室細動発生の危険が増すと言われている<sup>24)</sup>。

QTc の延長と心室細動発生率とが密接な関係があるとすると、冠状動脈造影時の最も危険な合併症である心室細動発生の主要な因子は、臨床的には造影剤の高浸透圧であると考えられる。

造影剤による心室細動誘発の Na イオンの関与について、従来のイオン性高浸透圧造影剤では、至適 Na イオン濃度以下のとき、心室細動の発生率が増すと言われている<sup>25)26)</sup>。また低浸透圧造影剤では Na イオンの関与について二つの異なる報告がある。Morris らは、麻酔された成犬を使った実験を行い、Na イオンを含有しているほうが心室細動が発生しにくくと報告している<sup>27)~</sup>

<sup>29)</sup>。しかし、この研究は造影剤の冠状動脈内への注入時間が25秒と非常に長く、また体重当りの注入量も多く臨床的の場では有り得ない条件で行なわれている。一方、Piao らは、開胸麻酔下の成犬を用いた実験で、心室細動の発生率は Na イオンの存在によって増加したと報告している<sup>30)~32)</sup>。しかし、この研究も左房ペーシングによって脈拍を一定にし、人工呼吸器によって呼吸数も一定にした条件下で行なわれた。したがって、この研究もある一定の条件下での結果であると考えられる。

したがって、実際に行われる冠状動脈造影と同じ条件下で行った今回の著者の検討の方が、これら二つの報告より臨床的であると思われる。以上のことから臨床的には Na イオンの関与は少ないと考えられた。

新しい低浸透圧造影剤は QTc の延長が軽微で<sup>33)34)</sup>、しかも心室細動を発注しにくいとの報告もあり<sup>35)</sup>、著者らの検討においても同様であり、心室内伝導障害や心室性不整脈の発生に関して安全性が高いと思われた。

非イオン性低浸透圧造影剤とイオン性低浸透圧造影剤の間には、明らかな差を認めなかった。

#### (4) T 波高の変化

造影剤による T 波高の変化については心電図変化の一つとして様々な報告がある。著者の検討において、II 誘導の T 波高は下壁灌流動脈(右冠状動脈16例、左冠状動脈2例)に SL, IOX, IOP 370, 20%GL, 60%DTA を注入した時に低下、陰性化した。また対側冠状動脈に注入した際には同様の溶剤で T 波高は増高した。

この様な T 波高の変化と浸透圧の間に正の相関関係を認めたが、ほぼ同じ浸透圧間での Na イオンの有無による T 波高の変化を検討したところ、生理的 Na イオン濃度を含有する SL, IOX, 60%DTA の方が Na イオンをほとんど含有しない 5%GL, IOP 370, 20%GL より T 波高変化が著しいかった。このことから T 波高の変化を引き起こす原因は、浸透圧も関与するが Na イオンも大きく関与すると考えられた。

T 波高の変化を起こす原因には、一次性と二次

性のものがある。一次性のものとして心筋障害や虚血、薬剤による影響、二次性的ものとして心室肥大や心室内伝導障害が挙げられる。T波高の変化についてはまだ不明な部分が多いが<sup>36)</sup>、造影剤による心電図変化は灌流血管に依存すると言われており<sup>37)</sup>、下壁を灌流する冠状動脈に溶剤を注入した際に、II誘導においてT波高が低下し、陰性化したことは、下壁心筋によって何らかの変化が起こったことを示唆していると思われた。

その原因是、浸透圧とともにNaイオンが大きく関与していると思われた。T波高の変化についてOvittらは、Naイオン濃度が血漿に近いかまったくない方が軽微であると述べている<sup>38)</sup>。したがって、Naイオンが単独で、しかも高濃度で存在することは心筋保護の面からさらに検討を重ねる必要があると思われた。

### 結論

非イオン性、イオン性低浸透圧造影剤と従来のイオン性高浸透圧と比較し、造影剤による心刺激伝導系への影響とその成因について検討した。

造影剤による心刺激伝導系障害の主な要因は造影剤の高浸透圧であり、臨床的にはNaイオンの関与は少ないと考えられた。しかし、T波高の変化に関しては、高浸透圧のみならずNaイオンが大きく関与していると思われた。

非イオン性低浸透圧造影剤とイオン性低浸透圧造影剤はともに従来の高浸透圧造影剤に比らべ心刺激伝導系障害は軽微であり、臨床的に安全性は、高いと思われた。また、非イオン性、イオン性低浸透圧造影剤の両者の間にはT波高の変化を除いて明らかな差は認めなかった。T波高の変化が臨床的に意味するところが不明であるので、臨床的に非イオン性、イオン性低浸透圧造影剤の両者の間で優劣を論じることは現時点では困難と思われ、今後の検討を要すると思われた。

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜りました鎌田力三郎主任教授並びに、御指導頂いた水見和久講師に深甚の謝意を表します。本論文の要旨は第48回日本医学放射線学会総会、第29回日本脈管学会総会、および第17回国際放射線学会議において発表した。また本研究は、昭和63年度日本大学医学部小沢研究費より助成を受けた。

### 文献

- 1) Weikl A, Hubmann M: A survey of contrast media used in coronary angiography. *Cardiovasc Intervent Radiol* 5: 202-210, 1982
- 2) Hayward R, Dawson P: Contrast agent in angiography. *Br Heart J* 52: 361-368, 1984
- 3) Fischer HW, Thomson KR: Contrast media in coronary arteriography. A review. *Invest Radiol* 13: 450-459, 1978
- 4) Zukerman LS, Friehling TD, Wolf NM, et al: Effect of calcium binding additives on ventricular fibrillation and repolarization changes during coronary angiography. *JACC* 10: 1249-1253, 1987
- 5) Gensini GG, Giorgi SD: Myocardial toxicity of contrast agent used in angiography. *Radiology* 82: 24-34, 1964
- 6) Benchimol A, McNally EM: Hemodynamic and electrocardiographic effects of selective coronaryangiography in man. *New England J Med* 274: 1217-1224, 1966
- 7) Wolf GL: A double-blind clinical comparison of the electrophysiologic adverse effects of hexabrix and renografin-76. *Invest Radiol* 19: S328-S332, 1984
- 8) Selin K, Wallin J, Bjork L: Coronary angiography with iopamidol. *Acta Radiol Diag* 23: 545-548, 1982
- 9) Reagan K, Bettman MA, Finkelstein J, et al: Double blind study of a new nonionic contrast agent for cardiac angiography. *Radiology* 167: 409-413, 1988
- 10) Bettman MA, Higgins CB: Comparison of an ionic with a nonionic contrast agent for cardiac angiography. *Invest Radiol* 20: S70-S74, 1985
- 11) Nakhjavani FK: Continuous recording of his bundle electrogram during selective coronary cineangiography in man. *J Electrocardiol* 5: 233-242, 1972
- 12) Nakhjavani FK, Smith AM, Dratch MB, et al: His bundle electrogram during coronary arteriography in man: Studies at spontaneous and constant heart rates. *J Electrocardiol* 7: 101-107, 1974
- 13) White CW, Eckberg DL, Inasaka T, et al: Effects of Angiographic contrast media on sino-atrial nodal function. *Cardiovasc Res* 10: 214-223, 1976
- 14) Abe S, Itoh M, Unakami H, et al: Sinus slowing produced by intracoronary arterial injections of hyperosmotic solutions in man.

Am Heart J 91 : 339—345, 1976

- 15) Abe A, Itoh M, Kamei T, et al: Effects of coronary arteriography on atrioventricular conduction. Studies with his bundle electrography. Am Heart J 91 : 203—209, 1976
- 16) Higgins CB, Feld GK: Direct chronotropic and dromotropic actions of contrast media: Ineffectiveness of atropine in the prevention of bradyarrhythmias and conduction disturbances. Radiology 121 : 205—209, 1976
- 17) Higgins CB: Effects of contrast media on the conducting system of the heart. Radiology 124 : 599—606, 1977
- 18) Niccoli L, Belland M, Benedini G, et al: Iopamidol: A new contrast medium in coronary angiography. Comparison, on electrophysiological changes in man, with a commonly used contrast medium. Eur Heart J 4 : 280—285, 1983
- 19) Cheymol G, Lautrou J, Bonnemain B, et al: A study of dromotropic effects of intracoronary arterial injections of various contrast materials in anesthetized dogs. Invest Radiol 16 : 443—448, 1981
- 20) Nordby A, Halgunset J, Haugen OA: Cytotoxic effects of radiographic contrast media in synchronized cell cultures. Invest Radiol 22 : 678—684, 1987
- 21) Saito H, Kimura K, Takamiya M, et al: Comparison of ionic and nonionic low-osmolar contrast media in coronary arteriography. A crossover study in children. Invest Radiol 23 : 910—913, 1988
- 22) Simon AL, Shabetai R, Lang JH, et al: The mechanism of production of ventricular fibrillation in coronary angiography. Am J Roentgenol 114 : 810—816, 1972
- 23) Lang J, Lasser EC: Inhibition of adenosine triphosphatase and carbonic anhydrase by contrast media. Invest Radiol 10 : 314—316, 1975
- 24) Murdock DK, Euler DE, Becker DM, et al: Ventricular fibrillation during coronary angiography: An analysis of mechanisms. Am Heart J 109 : 265—273, 1985
- 25) Snyder CF, Formanek A, Frech RS, et al: The role of sodium in promoting ventricular arrhythmia during selective coronary arteriography. Am J Roentgenol 113 : 567—571, 1971
- 26) Paulin S, Adams DF: Increased ventricular fibrillation during coronary arteriography with a new contrast medium preparation. Radiology 101 : 45—50, 1971
- 27) Morris TW, Hayakawa K, Sahler LG, et al: Incidence of fibrillation with isotonic contrast media for intra-arterial coronary digital subtraction angiography. Dign Image Clin Med 55 : 109—113, 1986
- 28) Morris TW, Ventura J: Incidence of fibrillation with dilute contrast media for intra-arterial coronary digital subtraction angiography. Invest Radiol 21 : 416—418, 1986
- 29) Morris TW: Ventricular fibrillation during right coronary arteriography with ioxaglate, iohexol and jopamidol in dogs. Invest Radiol 23 : 205—208, 1988
- 30) Piao ZE, Murdock DK, Hwang MH, et al: The effect of sodium on the fibrillatory propensity of nonionic contrast media. Invest Radiol 22 : 895—900, 1987
- 31) Piao ZE, Murdock DK, Hwang MH, et al: Contrast media-induced ventricular fibrillation: a comparison of hypaque-76, hexabrix and omnipaque. Invest Radiol 23 : 466—470, 1988
- 32) Piao ZE, Murdock DK, Hwang MH, et al: Sodium effects on the fibrillatory propensity of non-ionic contrast media. Chin Med J 101 : 117—124, 1988
- 33) Cumberland DC: Hexabrix—A new contrast media in angiocardiology. Br Heart J 45 : 698—702, 1981
- 34) Gertz EW, Wisneski JA, Chiu D, et al: Clinical superiority of new nonionic contrast agent (iopamidol) for cardiac angiography. JACC 5 : 250—258, 1985
- 35) Wolf GL, Mulry CS, Kilzer K, et al: New angiographic agents with less fibrillatory propensity. Invest Radiol 16 : 320—323, 1981
- 36) Hanley PC, Holmes DR Jr, Julsrud PR, et al: Use of conventional and newer radiographic contrast agents in cardiac angiography. Prog Cardiovasc Surg 28 : 435—448, 1986
- 37) Papouchado M, Pitcher DW, James MA, et al: Simple anatomical basis for surface electrocardiographic changes during selective coronary arteriography. Eur Heart J 8 : 254—262, 1987
- 38) Ovitt T, Rizk C, Frech RS, et al: Electrocardiographic changes in selective coronary arteriography: The importance of ion. Radiology 104 : 705—708, 1972