



|              |                                                                                     |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | 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-                                  |
| Author(s)    | 氷見, 和久; 氷見, 園子; 竹本, 明子 他                                                            |
| Citation     | 日本医学放射線学会雑誌. 1992, 52(1), p. 52-61                                                  |
| Version Type | VoR                                                                                 |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/19864">https://hdl.handle.net/11094/19864</a> |
| rights       |                                                                                     |
| Note         |                                                                                     |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

## 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变化および臨床的検討—

日本大学医学部放射線医学教室

氷見 和久 氷見 園子 竹本 明子 鎌田力三郎

（平成3年10月17日受付特別掲載）

（平成3年11月13日最終原稿受付）

### Effects of Uroangiographic Contrast Media on Blood Coagulation —Scanning Electron Microscopic Study on Time Dependent Changes of Blood Clot and Clinical Study—

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

---

Research Code No. : 502

---

Key Words : Blood clot, Fibrinopeptide A,  
Thrombin-antithrombin III complex,  
Scanning electron microscopy, Clinical study

---

Anticoagulant activity of ionic and nonionic contrast media (CM) was investigated in vitro and in vivo. Based on the time course of FPA and TAT geneartions and gross examinations of the blood clots on the catheters placed in CM-blood mixtures [an 2 to 8 ratio (20% v/v)]. It was demonstrated that blood coagulation was activated during the period of 20 to 30 minutes when nonionic CM (iopamidol, iohexol) was employed, but no activation of blood coagulation was noted with ionic CM (diatrizoate, ioxaglate). Scanning electron microscopic examinations of the clots on the catheters revealed that fine fibrin meshwork fibers, in which many red blood cells were trapped in bound, were observed with nonionic CM. In contrast, no fibrin mesh was formed with ionic CM after 30 minutes. In vivo, antithrombin III and fibrinogen significantly decreased in the patients who underwent infusion of nonionic CM. Our studies confirmed that nonionic CM show weaker anticoagulant activity than do ionic CM. And these findings account for previous reported thromboembolic complications with the use of nonionic CM. Extreme caution should be therefore exercised when nonionic CM are employed during prolonged angiographic and interventional procedures.

#### はじめに

低浸透圧造影剤の臨床使用が増加するにつれて、非イオン性造影剤による血塊（クロット）形成の危険性、およびその血栓性合併症が指摘されている<sup>1)~3)</sup>。我々は in vitro の成績に基づく前回の報告<sup>4)</sup>において、造影剤には濃度依存性の抗凝固作用があるが、非イオン性造影剤ではその作用が弱くなっていることを確認した。また造影剤の血

液凝固抑制機序についても検討し、造影剤にはヘパリンの持つ抗 Xa 活性が認められないこと、また FPA (fibrinopeptide A) および TAT (thrombin-antithrombin III complex) の生成が抑制されていることを確認した。このことから造影剤の抗凝固作用は、主に抗 thrombin 作用であり、イオン性の低浸透圧造影剤 ioxaglate でその作用が強く、血管撮影時の血塊形成および血栓・塞栓症に

よる合併症のリスクが少ないことが示唆された。

今回我々は、*in vitro* の実験では時間的要因を加えて各種の造影剤の血液凝固抑制能を検討した。同時に走査型電子顕微鏡を用いてカテーテルに付着した血塊を観察した。さらに *in vivo* の臨床実験では造影検査時における造影剤の血液凝固系、線溶系に及ぼす影響を検討し若干の知見を得たので報告する。

### 実験材料および方法

#### I. *in vitro* study

##### 1. 使用薬剤

造影剤として Table 1 に示した各薬剤を使用し、対照は生理食塩水とした。ただし、diatrizoate はヨウ素濃度が 370mgI/ml の溶液を使用した。

##### 2. 実験方法

(1) カテーテルに付着した血塊の肉眼的および走査型電子顕微鏡的観察

カテーテル (cordis 社製 5F, スーパーフロー小ループビッグテルカテーテル) を縦方向に半分切り裂き、4~5cm の長さに切断し、前処理し用いた。

まず、試験管に造影剤または生理食塩水を 1ml 入れ 37℃ に保温した。次にこれに採血直後の血液

4ml を加えて混和後、その中にカテーテルを浸しパラフィルムで試験管の口を塞いだ。そして経時的に 10, 20, 30 分後にカテーテルを取り出し、直ちに冷固定液 (4℃) に入れ、4~5 時間固定した。そして、肉眼的にカテーテル内面に付着した血塊の有無およびその大きさの程度を観察した後、標準的な走査型電子顕微鏡用標本作製のための処理をした後観察した。

(2) 血液凝固系パラメータに及ぼす影響の経時的検討

健康人 5 名から採血した静脈血と造影剤または生理食塩水を 8 : 2 で混合し、5~6 回の転倒混和した後、0 分 (採血直後)、10 分、20 分、30 分間放置した。各時間経過した混合液を 3.8% クエン酸ナトリウムで処理した後、血漿を分離し、thrombin-antithrombin III complex (TAT) を測定した。また同時に混合液をヘパリン・トラジオールで処理した後に血漿を分離し、fibrinopeptide A (FPA) を測定した。

(3) 第 XIII 因子に及ぼす影響の検討

(2) と同様に得た静脈血・生理食塩水または造影剤混合液を、混合後直ちに 3.8% クエン酸ナトリウムで処理した後に血漿を分離し、第 XIII 因子の含

Table 1 Chemical structures and physiochemical properties of contrast media used in this study (*in vitro* and *in vivo*)

| osmolality<br>(mOsm/kg · H <sub>2</sub> O) | Low osmolality |                 |                                   | High osmolality                 |                                 |
|--------------------------------------------|----------------|-----------------|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
|                                            | 1170           | 1090            | 665                               | 1460                            | >1500                           |
| ionic/non-ionic                            | Non-ionic      | Non-ionic       | Ionic                             | Ionic                           | Ionic                           |
| generic name                               | iopamidol      | iohexol         | sodium meglumine<br>ioxaglate     | sodium meglumine<br>diatrizoate | sodium meglumine<br>diatrizoate |
| iodine conc.                               | 370 mgI/ml     | 350 mgI/ml      | 320 mgI/ml                        | 292 mgI/ml                      | 370 mgI/ml                      |
| viscosity (37°C)                           | 9.1            | 10.6            | 7.5                               | 4.0                             | 8.9                             |
| chemical<br>structure                      |                |                 |                                   |                                 |                                 |
| commercial name                            | Iopamiron 370  | Omnipaque 350   | Hexabrix 320                      | Urografin 60%                   | Urografin 76%                   |
| Manufacture                                | Nihon Schering | Daiichi Seiyaku | Eiken Chemical-<br>Tanabe Seiyaku | Nihon Schering                  | Nihon Schering                  |

量を測定した。

## II. in vivo study

造影 CT あるいは経静脈性 DSA 検査において、4 種類の造影剤を無作為に約 100ml を静注した 44 症例を対象とした。その内訳は iopamidol (370mgI/ml) 使用群 11 例 (男 9 例, 女 2 例, 平均年齢  $59.9 \pm 13.1$ ), iothexol (350mgI/ml) 使用群 11 例 (男 8 例, 女 3 例, 平均年齢  $59.8 \pm 14.5$ ), ioxaglate (320mgI/ml) 使用群 11 例 (男 6 例, 女 5 例, 平均年齢  $55.9 \pm 17.1$ ) および diatrizoate (292mgI/ml) 使用群 11 例 (男 6 例, 女 5 例, 平均年齢  $47.1 \pm 18.7$ ) の 4 群である。

採血は、造影剤の注入直前と注入後 25~30 分に行い、その血液を 3.8% クエン酸ナトリウムで処理した後、血漿を分離し、activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), fibrinogen, antithrombin III (ATIII), plasminogen, antiplasmin および thrombin-antithrombin III complex (TAT) を測定した。また同時に混合液をヘパリン・トラジオールで処理した後、fibrinopeptide A (FPA), D-dimer を測定した。そして造影剤注入前後の血液凝固系、線溶系パラメータについて、注入前を 100% としてその変動率で検討した。

なお、実験容器はその影響を考慮してポリプロピレン製を使用し、測定は血漿を調製した後、株式会社エスアールエルに依頼した。

## 結 果

### I. in vitro study

(1) カテーテルに付着した血塊の肉眼的および走査型電子顕微鏡的観察

静脈血・造影剤混合液および静脈血・生理食塩水混合液に浸したカテーテルを 10, 20, 30 分経過時に肉眼的に観察した結果を Table 2 に示す。またカテーテルに付着した血塊の走査型電子顕微鏡写真を Fig. 1 に示す。

肉眼的所見：カテーテルを浸した 10 分後では、対照の生理食塩水のみカテーテル内面に中等量の凝血塊が付着していた。20 分後には生理食塩水では多量の血塊が付着し、さらには iopamidol と iothexol では少量の血塊が付着していた。30 分後で

Table 2 Gross observations of the clot on the internal surface of the catheters

| mixtures          | incubation time (min.) |     |     |
|-------------------|------------------------|-----|-----|
|                   | 10                     | 20  | 30  |
| saline/blood      | ++                     | +++ | +++ |
| iopamidol/blood   | —                      | +   | ++  |
| iothexol/blood    | —                      | +   | ++  |
| ioxaglate/blood   | —                      | —   | —   |
| diatrizoate/blood | —                      | —   | ±   |

Grade: — : not clot    ± : equivocal perceptible clot  
+ : small clot    ++ : moderate clot  
+++ : large clot

は iopamidol と iothexol でも付着した血塊が中等量に増大していたが、ioxaglate と diatrizoate では血塊の付着が観察されなかった。ただし、diatrizoate ではカテーテル表面に薄い膜状の血液成分の付着が観察された。

走査型電子顕微鏡所見：カテーテルを浸した 10 分後の生理食塩水では、カテーテル内面に多数の赤血球が比較的疎な fibrin 網により封じ込められていた (Fig. 1A)。血塊の辺縁部を観察すると、赤血球の連鎖状重合像 (classical rouleau) が認められた。30 分後の場合、生理食塩水では 10 分後よりも fibrin のネットワークがより緻密となっていた (Fig. 1B)。iopamidol と iothexol ではカテーテルに付着した血塊の表面は細密な fibrin 繊維網により覆われ、この下に多量の赤血球が観察された (Fig. 1C, D)。一方、ioxaglate と diatrizoate ではカテーテル内面に極く少数の赤血球が散在しているだけで、fibrin の形成は認められなかった (Fig. 1E, F)。ただし diatrizoate の場合、付着していた赤血球の大部分はこんべい糖状に変形 (echinocyte) していた (Fig. 1F)。

### (2) 血液凝固系パラメータの経時的検討

静脈血・造影剤混合液または静脈血・生理食塩水混合液における TAT および FPA 生成量の経時的变化を Fig. 2 に示す。

TAT, FPA は、生理食塩水および非イオン性造影剤の場合、経時的にその生成量の増加を呈し、とくに 20 分経過時点で急激な生成量の増加を示し、血液凝固系が進んだことが確認された。一方

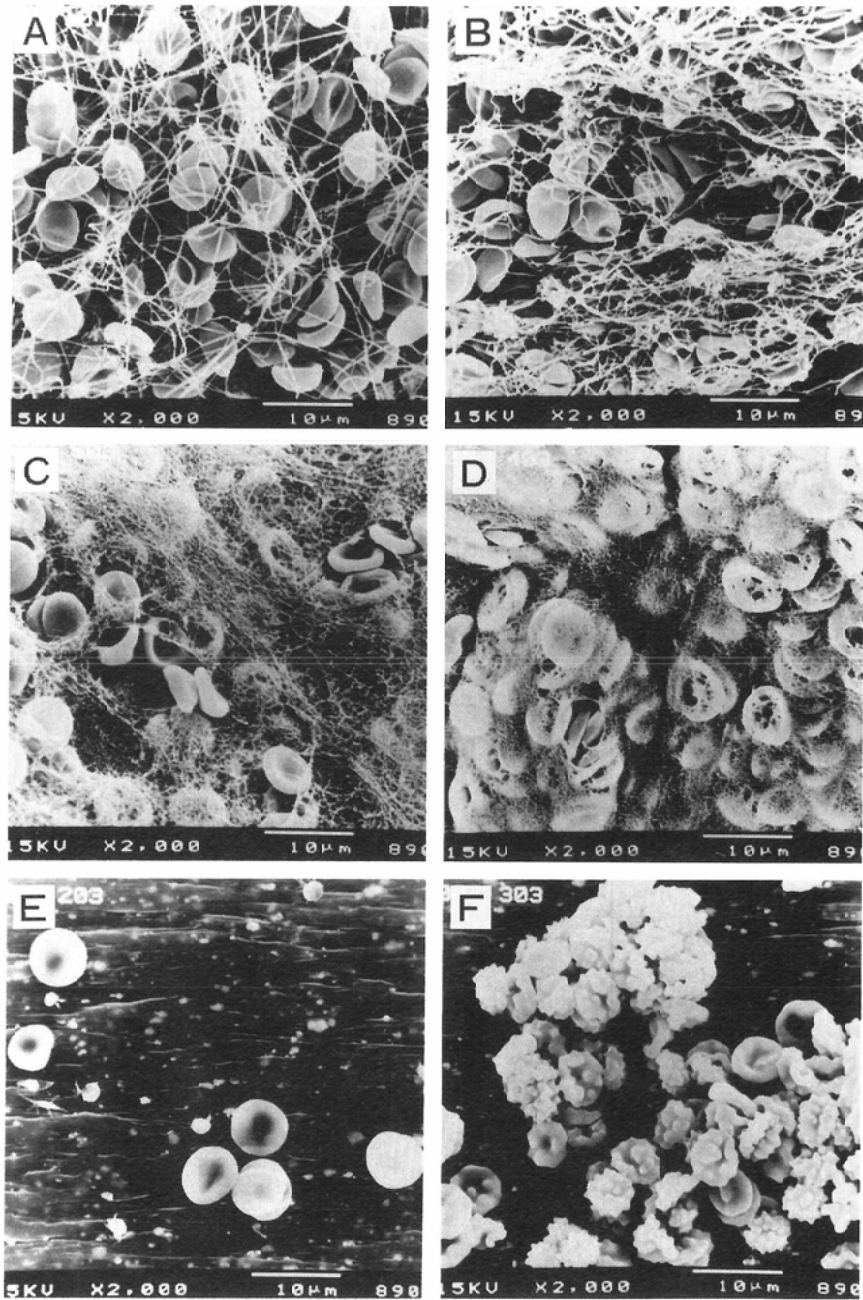


Fig. 1 Observations of clot formation on the internal surface of the catheters by scanning electron microscopy ( $\times 2,000$ )

A: saline-blood mixture (after 10 minutes), B: saline-blood mixture (after 30 minutes), C: iopamidol-blood mixture (after 30 minutes), D: iohexol-blood mixture (after 30 minutes), E: ioxaglate-blood mixture (after 30 minutes), F: diatrizoate-blood mixture (after 30 minutes)

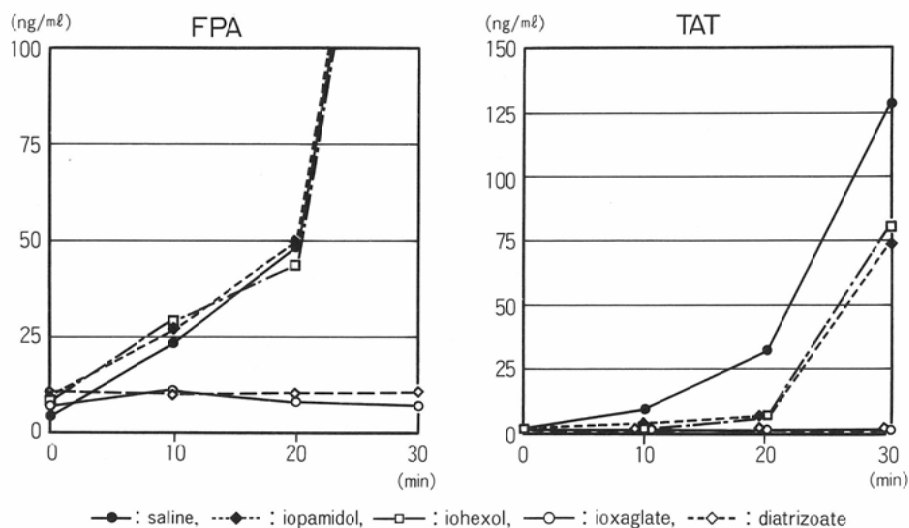


Fig. 2 Time curve of the effects of contrast media and saline on FPA and TAT generations  
Left : FPA (fibrinopeptide A) generation, Right : TAT (thrombin-antithrombin III complex) generation

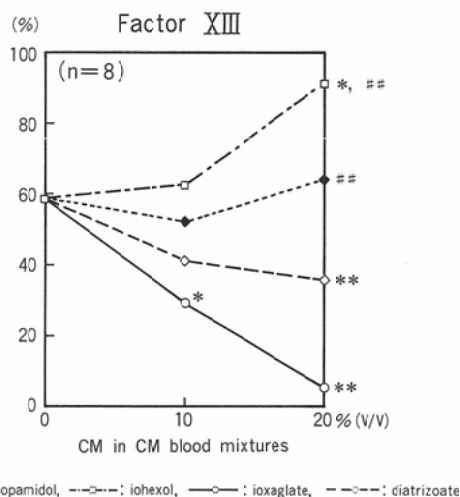


Fig. 3 The effects of contrast media and saline on factor XIII  
CM : contrast media, 0% represents saline-blood mixture. \* : t-test  $p < 0.05$ , \*\* : t-test  $p < 0.01$  (vs saline), ## : t-test  $p < 0.05$  (vs ioxaglate)

イオン性造影剤の場合、30分経過時点でもほとんどその生成が認められず、血液凝固抑制能が強いことが確認された。

### (3) 第 XIII 因子に及ぼす影響

静脈血・造影剤混合液または静脈血・生理食塩水混合液における第 XIII 因子の含量を Fig. 3 に示す。

静脈血・造影剤混合液では造影剤の種類によって、第 XIII 因子の含量が異なっていた。イオン性造影剤では濃度依存性に含量の減少を呈したが、非イオン性造影剤ではほとんど含量の変化が認められない (iopamidol) か、あるいは含量の増加 (iohexol) を示していた。

## II. in vivo study

血液凝固系パラメータ : APTT, PT, thrombin time に関しては、いずれの造影剤も注入後わずかな延長を示していた。antithrombin III, fibrinogen については非イオン性造影剤では注入後に顕著に低下していた (Fig. 4)。FPA に関しては、iohexol で統計学的に明らかな有意差はみられなかったが、その生成量の増加傾向を示した。TAT については iopamidol で統計学的に明らかな有意差はみられなかったが、その生成量の増加傾向を示した (Fig. 5)。

線溶系パラメータ : plasminogen, antiplasmin

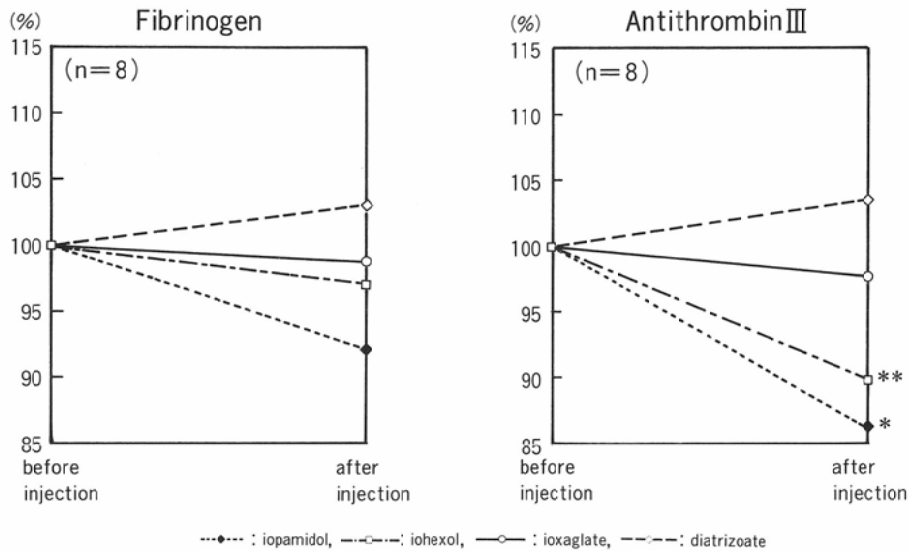


Fig. 4 The effects of contrast media on fibrinogen and antithrombin III  
Left : fibrinogen, Right : antithrombin III, \* : t-test  $p < 0.05$ , \*\* : t-test  $p < 0.01$  (vs before injection)

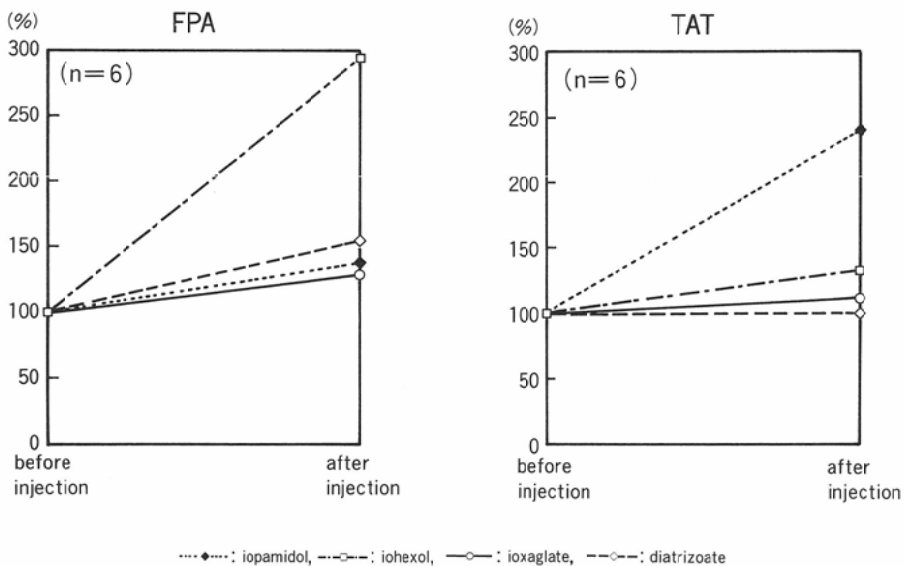


Fig. 5 The effects of contrast media on FPA and TAT generations  
Left : FPA (fibrinopeptide A) generation, Right : TAT (thrombin-antithrombin III complex) generation

および D-dimer に関しては造影剤間および注入前後で有意な差は認められなかった。

#### 考 察

新しい低浸透圧造影剤の開発は、従来の高浸透

圧造影剤の副作用の多くが高浸透圧に起因しており、その造影剤の浸透圧を低減することから始まった<sup>5)</sup>。そして世界各国での臨床試験において、低浸透圧造影剤の耐容性および安全性が高浸透圧

造影剤に比べて向上したことが確認されている<sup>7)~12)</sup>。そのため尿路・血管撮影用に使用されるヨード造影剤は、現在本邦においても高浸透圧造影剤(diatrizoate, iothalamate など)から低浸透圧造影剤(ioxaglate, iopamidol, iohexol など)へと使用が急速に切り替わりつつある。

しかし、低浸透圧造影剤の使用が増加するにつれて、非イオン性の低浸透圧造影剤による血栓形成の危険性が警告され<sup>13)</sup>、非イオン性造影剤を使用した造影検査中の血栓性合併症(心筋梗塞、一過性脳虚血発作など)が報告されてきた<sup>11)~3)</sup>。この非イオン性造影剤使用時の血栓性合併症の原因として、非イオン性造影剤の赤血球凝集作用や弱い抗凝固作用が推察されてきた<sup>14)~19)</sup>。我々も造影剤の種類による赤血球凝集作用、血小板凝集抑制作用および血液凝固抑制作用の違いを検討し報告してきた<sup>4)20)~22)</sup>。前回の我々の報告<sup>4)</sup>では、*in vitro* 成績に基づきイオン性造影剤と非イオン性造影剤の抗凝固作用の違いを明らかにした。さらに造影剤の血液凝固抑制機序についても検討し、造影剤の抗凝固作用が主に抗 thrombin 作用が主な要因と考えられた。

今回我々は各種造影剤の血塊形成の抑制効果を評価するために、カテーテルでの血塊の付着状態を *in vitro* において肉眼および走査型電子顕微鏡にて比較検討した。その結果、肉眼的観察では、非イオン性造影剤では20分経過時点から血塊が認められたが、イオン性造影剤では30分間経過しても血塊は認められず、前回の我々の報告で示したイオン性造影剤の強い抗凝固作用を反映した結果であった。さらに、走査型電子顕微鏡的観察においては、非イオン性造影剤での血塊に fibrin 線維網を認めたが、対照の生理食塩水の場合と異なり、かなり細密な fibrin 線維網が形成されていた。我々はこの原因として、非イオン性造影剤は生理食塩水とは異なり、fibrin stabilizing factor である第 XIII 因子、活性化第 XIII 因子に影響を及ぼしているのではないかと、あるいは非イオン性造影剤には凝固亢進作用(procoagulant)があるのではないかと推測した。

そこで我々は、*in vitro* の追加実験として FPA、

TAT を経時的に検討するとともに、造影剤の第 XIII 因子に及ぼす影響も検討した。その結果、血液と非イオン性造影剤との混合液および血液と生理食塩水との混合液での FPA と TAT の生成量は経時的に増加を示した。一方、血液とイオン性造影剤との混合液ではそれらの生成量は少なく著明に抑制されていた。これらの成績は、走査型電子顕微鏡による我々の観察結果と Corot らの成績<sup>13)</sup>と一致していた。我々は、前回報告した抗 Xa 活性が認められないこと、FPA、TAT の生成が抑制されていることから、造影剤の抗凝固能は主に抗 thrombin 作用によるものと考えており、thrombin に作用した造影剤は thrombin とその阻害物質である antithrombin III の結合を阻害している可能性が強いと考えられる。しかしながら最近では Kopko ら<sup>23)</sup>は、血塊が形成されていない血液と非イオン性造影剤との混合液中では thrombin が生成されているが、血液と ioxaglate との混合液中では thrombin が生成されていないと報告しており、thrombin 以前の凝固因子にも作用していることも否定できないものと考えられる。この点今後さらに検討すべき問題と考えている。

ところで、非イオン性造影剤での FPA と TAT の生成量は、対照の生理食塩水と有意な差が認められず、非イオン性造影剤の凝固亢進作用(procoagulant)を確認することはできなかった。この理由として血液と非イオン性造影剤あるいは生理食塩水との混合液の場合、30分経過時点で活動性を失うことが多く、中には完全凝固してしまう検体もあり、測定結果が大きくばらついていたためと考えられる。

また第 XIII 因子に関しては、イオン性造影剤、特に ioxaglate で対照に比べて顕著に低い値が得られた。この理由として第 XIII 因子の測定方法が、血漿中の第 XIII 因子を thrombin によって活性化し、その活性化された第 XIII 因子を間接的に定量することにより、元の血漿中に存在した第 XIII 因子を定量する方法であり、イオン性造影剤の強い抗 thrombin 作用に阻害されたためと推測される。そこで thrombin を添加することなく血



漿中の活性化第 XIII 因子の定量を試みたところ、血液と造影剤との混合液から得た血漿中の活性化第 XIII 因子の量は、対照の生理食塩水および造影剤間で明らかな差が認められなかった。このことから造影剤は fibrin stabilizing factor である第 XIII 因子あるいは活性化第 XIII 因子に及ぼす影響は少ないものと考えられた。しかし、第 XIII 因子の測定結果のうち、非イオン性造影剤 iohexol で対照より高い値がでていることから、この経路への関与を完全に否定することはできないと考えられる。また Selmayr ら<sup>24)</sup>は、fibrin の重合に影響するものとして第 XIII 因子と thrombin の作用の他に、イオン強度を報告している。生理食塩水と非イオン性造影剤のイオン強度が異なるため、fibrin 線維網に違いが見られたことは十分に考えられる。今後の検討を待ちたい。

以上今回我々の FPA、TAT および第 XIII 因子の成績からは、何故非イオン性造影剤と生理食塩水とで fibrin 線維網の形成に差があるのかが明らかにできなかった。しかし、イオン性造影剤は、その強い抗 thrombin 作用により FPA、TAT の生成および第 XIII 因子の活性化を抑制していることが推測され、それにより強い抗凝固作用を発揮し、血栓形成のリスクを低くしていることが考えられる。さらに、経時的検討により、非イオン性造影剤の場合、20分から30分にかけて急速に凝固系が亢進することが確認された。血液と造影剤の混合比も考慮しなければならないが、造影検査時間が延びた場合は、非イオン性造影剤による血栓形成に充分注意を要することが示唆された。

ところで、今まで造影剤の抗凝固作用の問題は in vitro での検討が多かったが、最近では我々や Walenga ら、Grines ら、Gasperetti らの報告のように in vivo での報告が増えている。

我々の in vivo での検討では、非イオン性造影剤の静注後、血中 fibrinogen および antithrombin III が減少し、FPA、TAT が増加傾向を示す結果が得られた。これは非イオン性造影剤の静注後、血液凝固系が動いたことを示唆していると考えられる。この成績は、Walenga らの in vivo での成績<sup>25)</sup>と一致している。彼らはサルで tPA (tissue

plasminogen activator)、FPA、TAT の増加を認め、さらにその増加が対照の生理食塩水に比べて大きいことから、非イオン性造影剤には procoagulant な性質があると報告した。

さらに Grines らは、balloon angioplasty と直流電流を用いて急性に動脈内膜を損傷させたイヌの血栓症モデルを作製し ioxaglate と iohexol との凝固抑制作用を比較した<sup>26)</sup>。その結果、iohexol では67%に血栓性動脈閉塞がみられたが、ioxaglate では25%のみに認められたにすぎなかったと報告した。

また Gasperetti らは PTCA 中の血塊形成と非イオン性造影剤との関連性を報告<sup>27)</sup>した。彼らは使用した造影剤名を知らされていない観察者4名によって冠動脈造影像を分析した結果、iopamidol を使用した症例の18%に冠動脈血栓が認められたが、diatrizoate では4%のみに観察されたと報告した。

以上の Grines らと、Gasperetti らの報告は、我々の成績と同様に、in vivo での非イオン性造影剤の血栓形成のリスクが高いことを示唆している。さらに我々の FPA と TAT の経時的検討で示した in vitro の成績から、特に検査時間が長くなった場合に非イオン性造影剤で血栓形成のリスクが高くなることを示唆している。

最近これらの報告とは逆に Davidson らは、心臓カテーテル検査にイオン性造影剤を使用した8,517症例における血栓性合併症の発生率について調査しており<sup>3)</sup>、非イオン性造影剤による血栓性合併症の発生率は0.18% (15/8,517) で、イオン性造影剤で従来報告されている発生率と差がないと記載している。しかし、血栓性の合併症15例のうち6例はヘパリンの前投薬を受けた患者で発生しており、イオン性造影剤の発生率とは単純に比較できないと考えられる。むしろ、ヘパリン前投薬の患者で血栓性合併症が見られたことは、イオン性造影剤と非イオン性造影剤の抗凝固作用の違いが反映されたものと考えられる。

現在、診断用カテーテルはますます細径化されたものが繁用されたり、さらにはマイクロカテーテルおよびバルーンカテーテルの目覚ましい進歩

により、細い血管を介した複雑化した病変部へのアプローチが可能となり interventional procedure による治療が盛んに行われるようになってきている。それに伴いカテーテル検査および interventional procedure 中の血栓塞栓性合併症のリスクはさらに増大してくるものと考えられる。これらの傾向を受けて、造影剤が強い抗凝固作用を有することの必要性は今後益々増加するものと思われる。我々の実験成績からイオン性低浸透圧造影剤 ioxaglate は、非イオン性低浸透圧造影剤より強い抗凝固作用を有していることを確認した。以上の理由から我々は、ioxaglate は特に頭頸部および心臓領域の血管造影検査や interventional procedure による治療を行う際に適した造影剤と考えている。

非イオン性造影剤の凝固亢進作用 (pro-coagulant) の問題およびヘパリンでの予防方法でイオン性造影剤に匹敵する抗凝固作用を期待できるかは今後の検討を待ちたい。

なお、本研究の主旨は第49回日本医学放射線学会総会(1989年, 神戸), 第31回日本脈管学会総会(1989年, 京都), 第17回国際放射線学会議(1989年, パリ), 第2回造影剤に関する国際シンポジウム(1990年, 大阪), 第76回北米放射線学会(1990年, シカゴ)および Contrast Media Research Symposium (1991年, ケンブリッジ) において発表した。

#### 文 献

- Grollman JH Jr, Liu CK, Astone RA, et al: Case reports. Thromboembolic complications in coronary angiography associated with the use of nonionic contrast medium. *Catheteriz Cardiovasc Diagn* 14: 149-164, 1988
- Millet PJ, Sestier F: Thromboembolic complications with nonionic contrast media. *Catheteriz Cardiovasc Diagn* 17: 192, 1989
- Davidson CJ, Mark DB, Pieper KS, et al: Thrombotic and cardiovascular complications related to nonionic contrast media during cardiac catheterization: Analysis of 8,517 patients. *Am J Cardiol* 65: 1481-1484, 1990
- 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, 線容容系, 血小板に及ぼす影響, 日本医放会誌, 51: 1037-1044, 1991
- Grainger RG: Intravascular contrast media—The past, the present and future. *Brit J Radiol* 55: 1-18, 1982
- Gonsette RE: Animal experiments and clinical experiences in cerebral angiography with a new contrast agent (ioxaglate) with a low osmolality. *Ann Radiol* 21: 271-273, 1978
- Tillman U, Adler R, Fuch WA: Pain in peripheral arteriography—A comparison of a low osmolality contrast medium with a conventional compound. *Brit J Radiol* 52: 102-104, 1979
- Selin K, Wallin J, Bjork L: Coronary angiography with iopamidol. *Acta Radiol Diagn* 23: 545-548, 1982
- Wolf GL: A double-blind clinical comparison of the electrophysiologic adverse effects of hexabrix and renografin-76. *Invest Radiol* 19(Suppl): 328-332, 1984
- 曲直部寿夫, 小塚隆弘, 木村晃二, 他: 血管心臓撮影における Iopamidol の臨床評価。—diatrizoate との多施設比較臨床試験一, 日本医放会誌, 44: 1481-1493, 1984
- 木村晃二, 小塚隆弘, 重田帝子, 他: 血管心臓撮影における Ioxaglate (ER-60) の臨床評価。—diatrizoate (Urografin 76%) との多施設比較臨床試験一, 放射線科, 5: 57-66, 1985
- 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 contrast media. *Radiology* 175: 621-628, 1990
- Robertson HJF: Blood clot formation in angiographic syringes containing nonionic contrast media. *Radiology* 163: 621-622, 1987
- Raininko R, Ylinen SL: Effect of ionic and non-ionic contrast media on aggregation of red blood cells in vitro. *Acta Radiol* 28: 87-92, 1987
- 東静香, 安河内浩, 石岡邦明, 他: In vitro における血管造影剤の赤血球の凝集および形態に及ぼす影響について, 日本医放会誌, 49: 748-757, 1989
- Mosier LD, Joist JH, Chance D, et al: An in vitro effects of ionic and non-ionic contrast media on coagulation, platelet function and fibrinolysis. *Radiology* 165(Suppl): 62, 1987
- Grainger RG: Contrast media and blood coagulation. *Radmagazine* 156: 30, 1988
- Corot C, Perrin JM, Belleville J, et al: Effect of iodinated contrast media on blood clotting. *Invest Radiol* 24: 390-393, 1989
- Matsuda T, Alfaro E, Takemoto Y: The anti-platelet potential of iodinated radiocontrast media. (In) Eloy R, ed: Thromboembolic

- risks in angiography: Role of iodinated contrast media. p55—65, 1990, Springer-Verlag, Paris
- 20) 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 angiography: Role of iodinated contrast media, p47—54, 1990, Springer-Verlag, Paris
- 21) Himi K, Takemoto A, Himi S, et al: Anti-coagulant effect of ionic and nonionic contrast media. Scanning electron microscopic study on clot formation. Invest Radiol 26(Suppl): 92—95, 1991
- 22) 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赤血球に及ぼす影響—赤血球の凝集作用と形態変化からの検討—, 脈管学, 印刷中
- 23) Kopko PM, Smith DC, Bull BS: Thrombin generation in nonclottable mixtures of blood and nonionic contrast agents. Radiology 174: 459—461, 1990
- 24) Selmayr E, Kreling K, Justus CWE, et al: Lateral association of soluble fibrin protofibrils is influenced by the length of the protofibrils and ionic strength of the medium. Fibrinogen workshop, Kyoto, 1989
- 25) Walenga JM, Fareed J, Moncada R: Studies on the mechanism of non-ionic contrast media induced thrombotic complications. 17th International Congress of Radiology abstract book: 383, 1989
- 26) Grines CL, Diaz C, Mickelson J: Acute thrombosis in a canine model of arterial injury: Effect of ionic versus nonionic contrast media. Circulation 80(Suppl): II-411, 1989
- 27) Gasperetti CM, Feldman MD, Burwell LA, et al: Nonionic contrast material is associated with thrombus formation during PTCA. Circulation 80(Suppl): II—375, 1989
-