



Title	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
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. 1991, 51(9), p. 1037-1044
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20052
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

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5月2日受付特別掲載）

（平成3年7月17日最終原稿受付）

Effects of Ionic and Nonionic Contrast Media on Blood Coagulation System, Fibrinolytic System and Platelet

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

Research Code No. : 502

Key Words ; Contrast media, Blood clot, Anticoagulation,
Antithrombin action, Fibrinopeptide A

Effects of ionic and nonionic contrast media (CM) on blood coagulation, fibrinolytic system and platelet function were comparatively studied in vitro. By the gross observation of blood coagulation using mixture 2:8 of each contrast media and blood, its total coagulation time was clearly short with iopamidol and iohexol, and no complete coagulation was observed with ioxaglate and diatrizoate for 180 minutes. Anticoagulant effects of all CM were confirmed by the assays of APTT, PT, thrombin time, antithrombin III, FPA, TAT and anti-Xa activity. But, the ionic high osmolar CM (diatrizoate) and low osmolar CM (ioxaglate) showed a greater anticoagulant effect than nonionic CM. Anticoagulant effect of CM on coagulation system may be mainly caused by antithrombin effect. No effects of CM on the fibrinolytic system were observed by assays of the D-dimer, plasminogen and antiplasmin. And all the contrast media produced inhibitory effects of platelet aggregation induced by ADP. Ionic CM tended to have a little stronger inhibitory effect than non-ionic CM.

In conclusion, it was suggested that a greater anticoagulant effect of ioxaglate ensures potential safety for thromboembolic complication during angiographic procedure.

はじめに

低浸透圧造影剤は、その毒性が低く臨床耐容性に優れていることから造影検査での使用が著しく増加してきている。現在、低浸透圧造影剤は高浸透圧造影剤より比較的安全に使用できると考えられている¹⁾。しかし、非イオン性の低浸透圧造影剤の使用頻度の増加とともに血栓性合併症の増加が指摘され始めた。1987年に Robertson は、シリンジまたはカテーテル中で非イオン性造影剤に血液

が混入した時、イオン性造影剤に比べて非イオン性造影剤の抗凝固作用が弱いために血栓形成の可能性があると報告した²⁾。さらに臨床の場合においても、非イオン性造影剤を使用した冠動脈撮影において重篤な合併症（心筋梗塞など）の発現^{3)~5)}が報告されている。

そこで、我々は in vitro におけるイオン性および非イオン性造影剤の血液凝固系、線溶系、血小板凝集に及ぼす影響について比較検討し若干の知

見を得たので報告する。

実験材料および方法

I. 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。

II. 実験方法

実験方法は次の通りである。なお, 実験容器は, その影響を考慮して, シリンジはポリスチレン製, チューブはポリプロピレン製を使用した。

1. 血液凝固系および線溶系に及ぼす影響の評価

健常人16名 ((1)から(3)の合計) から採血した静脈血と造影剤あるいは生理食塩水を8:2で混合し, 5~6回の転倒混和をした後, この混合液を使用して, 以下のパラメータを測定した。なお, (2), (3)については, 血漿を調製した後, 株式会社エスアールエルに測定を依頼した。

(1) Lee-White 法に従い, 混合液を37℃の水浴中でインキュベーションし, 全血凝固時間を測定した。

(2) 混合液を混和後直ちに3.8%クエン酸ナトリウムで処理した後, 血漿分離した。この血漿を用いて, activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), fibrinogen, antithrombin III (AT III), thrombin antithrombin III complex (TAT), 抗 Xa 活性, plasminogen, antiplasmin を測定した。

(3) 混合液を直ちにヘパリン・トラジオールで処理した後, 血漿分離した。この血漿を用いて, fibrinopeptide A (FPA) [radioimmunoassay 法], D-dimer を定量した。

2. 血小板凝集に及ぼす影響の評価

健常人3名から採血した静脈血を, 3.8%クエン酸ナトリウムで処理し, 5~6回転倒混和した。この混合液を用いて, 多血小板血漿 (PRP) と乏血小板血漿 (PPP) を調製した。血小板凝集の測定は, PRP と造影剤あるいは生理食塩水を9:1の割合で混合し, その3分後に惹起物質としてADP(最終濃度3μM)を添加した。そしてPPPの調製後30分以内に自動血小板凝集計 (二光バイオ

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

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

サイエンス社製, PAC-8S)を用いて測定した。造影剤は原液と1/2希釈液の2種類の濃度を用いた。また同時にPRPに何も混合しない場合の血小板凝集も測定し対照とした。

3. イオン性造影剤の meglumine 塩の血液凝固系に及ぼす影響の評価

イオン性造影剤に含有されている meglumine 塩の有無によって、血液凝固系パラメータに及ぼす影響に違いがでてくるかどうかを検討した。栄研化学に sodium ioxaglate 320mgI/ml の調製を依頼した。そして、APTT, PT, thrombin time, fibrinogen, ATIII, FPA に及ぼす影響を静脈血と sodium ioxaglate 320mgI/ml の 8 : 2 混合液と、静脈血と sodium meglumine ioxaglate 320mgI/ml の 8 : 2 混合液とを比較した。

結 果

1. 血液凝固系および線溶系に及ぼす影響の評価

(1) Lee-White 法による全血凝固時間

静脈血・造影剤あるいは生理食塩水混合液(8 : 2)の Lee-White 法による全血凝固時間は、生理

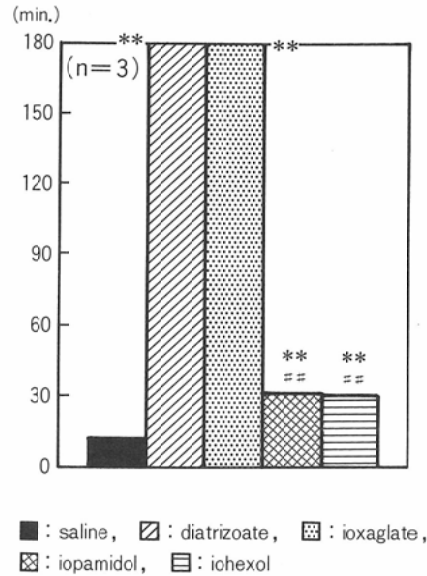


Fig. 1 The effects of contrast media and saline on the total blood coagulation time (Lee-White method)

** : t-test $p < 0.01$ (vs saline), ## : t-test $p < 0.01$ (vs ioxaglate)

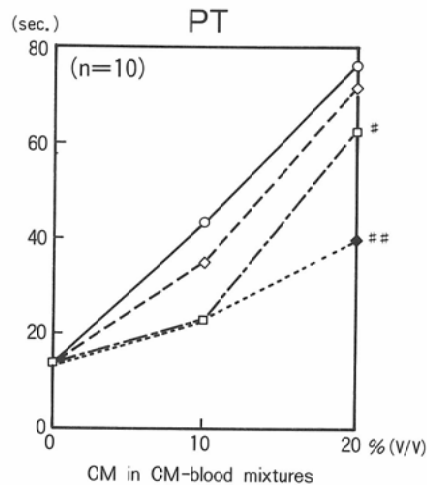
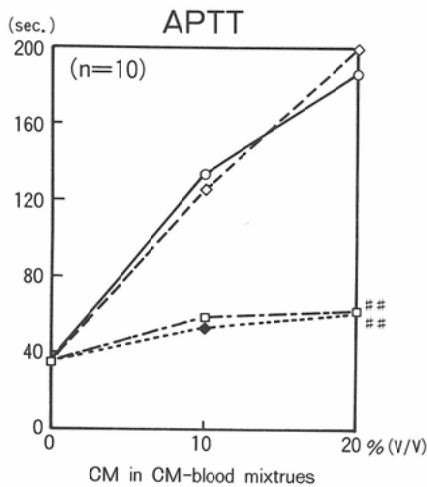


Fig. 2 The effects of contrast media and saline on APTT and PT

Left: APTT (activated partial thromboplastin time), Right: PT (prothrombin time), CM: contrast media, 0% represents saline-blood mixture. all points are significant with $p < 0.01$ versus saline (t-test), #: t-test $p < 0.05$, ##: t-test $p < 0.01$ (vs ioxaglate)

食塩水で約13分, 非イオン性造影剤 (iopamidol, iohexol) で約30分であった。一方, イオン性造影剤 (diatrizoate, ioxaglate) では3時間以上経過しても完全凝固は観察されなかった (Fig. 1)。非イオン性造影剤の全血凝固時間は, 対照の生理食

塩水に比べて延長はしていたが, イオン性造影剤に比べ著しく短かった。このことは非イオン性造影剤がイオン性造影剤より明らかに抗凝固作用が弱いことを示している。

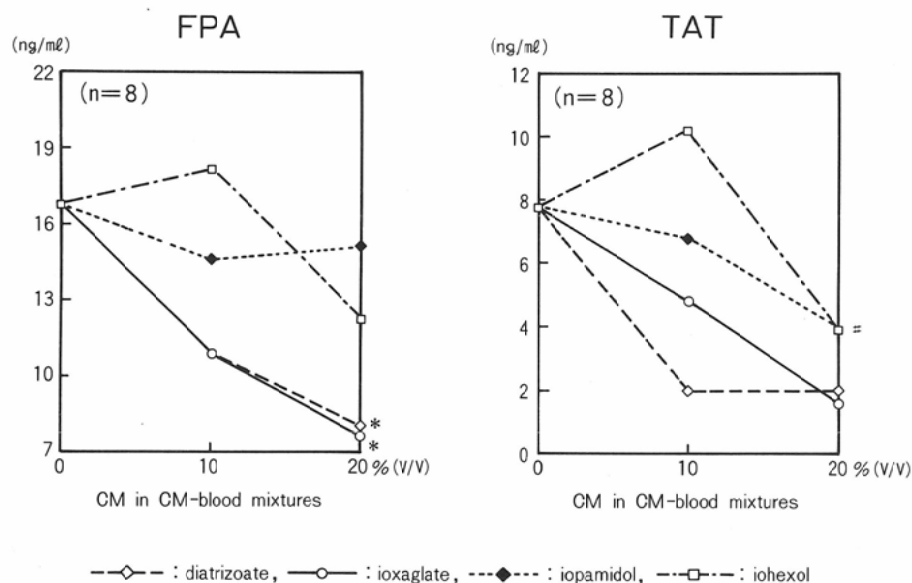


Fig. 3 The effects of contrast media and saline on FPA and TAT generations
Left : FPA (fibrinopeptide A) generation, Right : TAT (thrombin-antithrombin III complex) generation, CM : contrast media, 0% represents saline-blood mixture.
* : t-test $p < 0.05$ (vs saline)

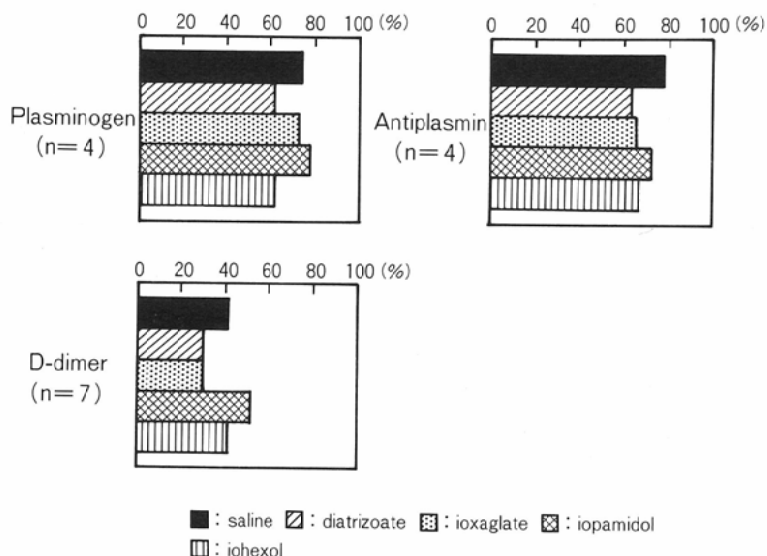


Fig. 4 The effects of contrast media and saline on fibrinolytic system

(2) 血液凝固系パラメータに及ぼす影響

静脈血・造影剤あるいは生理食塩水混合液(8 : 2) の APTT, PT に関しては, すべての造影剤で濃度依存性の延長が確認され, イオン性造影剤は非イオン性造影剤に比べ, より延長していた (Fig. 2). この結果からも, イオン性造影剤の強い抗凝固作用が確認された。

FPA, TAT に関しては, その生成がすべての造影剤で濃度依存性に抑制されており, しかもイオン性造影剤は, その抑制作用が非イオン性造影剤よりも強かった (Fig. 3).

また, 造影剤の抗凝固作用をヘパリンの力価と比較するため, ヘパリンの主な作用の 1 つである抗 Xa 活性を測定したが, どの造影剤にも抗 Xa 活性が認められなかった。

(3) 線溶系パラメータに及ぼす影響

plasminogen, antiplasmin, D-dimer の結果を Fig. 4 に示す。生理食塩水および 4 種類の造影剤の間に有意差は認められなかった。つまり, 4 種類のすべての造影剤は線溶系にほとんど影響を及

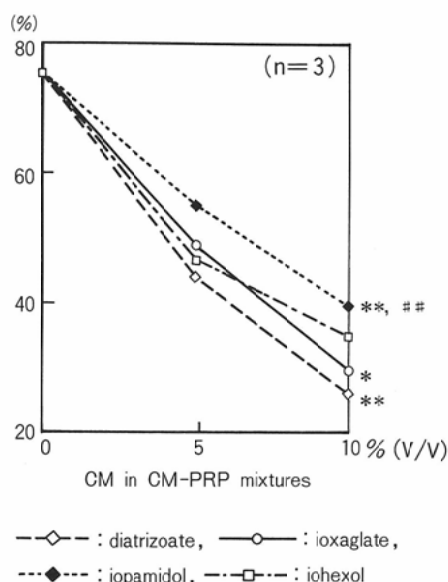


Fig. 5 The effects of contrast media and saline on platelet aggregation (3μ ADP)
CM: contrast media, PRP: platelet rich plasma,
*: t-test $p < 0.05$, **: t-test $p < 0.01$ (vs saline),
##: t-test $p < 0.05$ (vs ioxaglate)

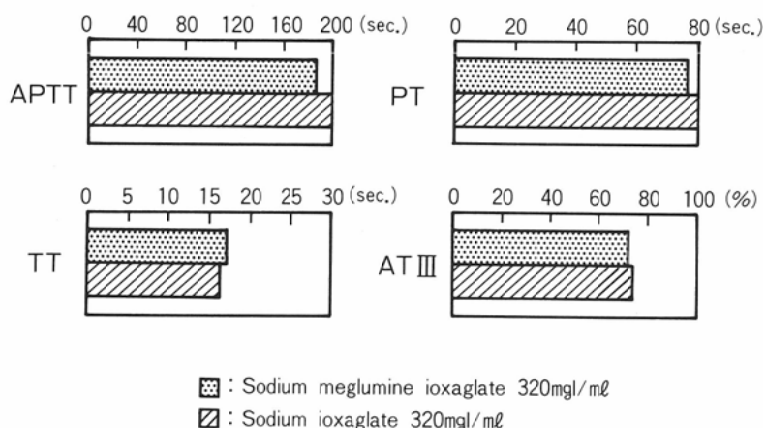


Fig. 6 The effects of sodium meglumine ioxaglate 320mgI/ml and sodium ioxaglate 320mgI/ml on coagulation parameters
APTT: activated partial thromboplastin time, PT: prothrombin time, TT: thrombin time, AT III: antithrombin III

ばさないと思われた。

2. 血小板凝集能に及ぼす影響の評価

4 種類のすべての造影剤は, ADP 惹起血小板凝集を抑制していた (Fig. 5). その中でもイオン性

造影剤ではより強い凝集抑制作用がみられた (iopamidol vs ioxaglate, $p < 0.01$).

3. イオン性造影剤の meglumine 塩の血液凝固系に及ぼす影響の評価

sodium ioxaglate 320mgI/ml と sodium meglumine ioxaglate 320mgI/ml との結果を比較して Fig. 6 に示す.

塩組成の異なる 2 種類の ioxaglate 溶液間での有意差は認められず, meglumine 塩の含有を要因としてあげることではできないと思われた.

考 察

イオン性および非イオン性低浸透圧造影剤の登場により, 従来のイオン性造影剤の高浸透圧に起因する副作用が減少し, 造影検査をより安全な検査にしている^{1)5)~11)}. しかし, 最近では非イオン性低浸透圧造影剤の使用頻度が増すにつれて, 血管造影中の血栓性合併症の増加が報告されている. その原因として, 非イオン性造影剤はイオン性の従来の高浸透圧造影剤や低浸透圧造影剤に比べ抗凝固作用が弱いとする様々な研究報告がされている^{3)~6)12)13)}. 我々も iopamidol を使用した PTCA の術中, 一時血栓による冠動脈閉塞をきたし, ウロキナーゼ注入により血栓を溶解した後, 拡張に成功した 3 症例を経験している. これはガイドワイヤーやバルーンカテーテルに凝血塊 (クロット) が付着しやすかったことも一因ではなかったかと考えている.

そこで我々は, ヨード系造影剤のタイプの違いにより, 血液凝固系, 線溶系および血小板凝集に及ぼす影響がどのように違ってくるかを研究し, より安全な造影検査を実施していく上で, 選択すべき造影剤のタイプは何かを検討した. また同時に造影剤の抗凝固作用の機序を解明しようと試みた.

まず我々は, in vivo の状態を想定し, 血漿ではなく血液と造影剤の混合液を使用し, 造影剤の血液凝固系, 線溶系に及ぼす影響を検討した. この点に関して, 血漿と造影剤の混合液を使用して検討したこれまでの多くの研究とは異なるが, 結果は非イオン性低浸透圧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および低浸透圧造影剤に比べて著しく弱くなっていることを示しており, Belleville ら¹⁴⁾, Mosier ら¹²⁾による研究結果と

一致していた.

ただし FPA の研究に関しては, 生理食塩水および造影剤間で, その生成量に有意差が無いとする Dawson らの成績¹³⁾とは異なっていた. Dawson らは, 血液と造影剤との混合によって, thrombin time は延長するが FPA の生成は抑制されないことから, 造影剤の血液凝固抑制機序は FPA 生成の次の過程であるフィブリンモノマーからポリマーへの重合を抑制したためであると提唱した. しかしながら Dawson らの研究では, 抗トロンビン作用のあるヘパリン・トラジオールで処理された血漿に, 造影剤とトロンビンを添加して造影剤の影響をみているため, 造影剤の影響が現れなかったのは当然の結果と考えられる. そこで我々は, 血液と造影剤を混合して造影剤の影響を出させた上で, FPA 生成を抑制する抗凝固剤ヘパリン・トラジオールを添加し血漿を分離した後, 血漿中の FPA 生成量を求める実験系を選択した. その結果, 造影剤による FPA の生成抑制が認められ, 造影剤がフィブリンノーゲンからフィブリンモノマーの過程を主に抑制していることが示唆された. 我々の成績は, 同様に血液と造影剤を混合する実験系を用いた Corot らの成績¹⁵⁾と一致していた. またヘパリンの抗凝固作用機序として抗トロンビン作用および抗 Xa 活性があげられているが, 我々の実施した抗 Xa 活性の測定結果では, 造影剤には抗 Xa 活性がなく, Xa 因子に影響を及ぼさないことが確認された. この結果から, FPA の生成抑制は主に造影剤の抗トロンビン作用によるものと思われた. すなわち, 造影剤の血液凝固抑制は主に抗トロンビン作用によるものと思われた. 造影剤が抗トロンビン作用を有していることは, 高浸透圧造影剤を用いた古い研究でも記載されている¹⁶⁾が, 最近では, 造影剤の血小板凝集抑制作用を検討した研究でも示唆されている¹⁷⁾.

また, 造影剤の線溶系に及ぼす影響に関しては, D-dimer を加え詳細な検討を行ったが, in vitro の実験では造影剤間に有意差は無く造影剤による影響は認められなかった. これは Dawson らの研究結果と一致していた.

さらに血小板凝集に及ぼす影響については、すべての造影剤で凝集抑制作用を認め、その作用はイオン性造影剤で強い傾向がみられた。我々の成績は、Mosier¹²⁾、Dawson¹³⁾、Stormorken¹⁸⁾、Rao¹⁹⁾、Eloy²⁰⁾による成績と一致していた。しかし、我々の成績はこれらの報告者の成績よりも造影剤間の血小板凝集抑制の差が小さかった。これは使用した惹起物資の種類、濃度または造影剤とPRPの混合比などの違いによるものと思われ、さらに詳細に検討する必要があると思われた。

次にStormorken¹⁸⁾によって、造影剤の抗凝固作用の一因としてイオン性造影剤に含有されている meglumine 塩が関与していることも提唱されていた。そこで、sodium ioxaglate と sodium meglumine ioxaglate (ヘキサブリックス320) を比較検討したが、meglumine 塩の有無による影響の違いは認められず、抗凝固作用に関与していないものと考えられた。

ま と め

(1) 全血凝固時間、APTT、PT などの測定結果から、造影剤は濃度依存性の抗凝固作用を有していることが確認された。この作用は非イオン性造影剤で著しく弱くなっていた。

(2) 低浸透圧造影剤の中でも、イオン性である ioxaglate は、イオン性高浸透圧造影剤である diatrizoate と同等の強い抗凝固作用を有していた。

(3) 造影剤の血液凝固抑制機序は、抗 Xa 活性が認められないことから、ヘパリンとは異なることが示唆された。

(4) 造影剤の抗凝固作用は、抗 Xa 活性が無いことと FPA 生成の抑制が認められたことから、主に抗トロンビン作用であることが示唆された。

(5) 4 種類のすべての造影剤は *in vitro* の条件では線溶系に影響を及ぼさないと思われた。

(6) 4 種類のすべての造影剤は血小板凝集の抑制が認められたが、その凝集抑制作用はイオン性造影剤で強い傾向がみられた。

(7) イオン性造影剤に含有される meglumine 塩の有無によって抗凝固作用に違いは認められず、meglumine 塩は、抗凝固作用に関与していな

いものと考えられた。

以上の *in vitro* における我々の成績から、非イオン性造影剤は抗凝固作用が弱くなっていることが確認され、その使用時の血栓性合併症の要因の 1 つが裏付けられたものと考ええる。非イオン性造影剤を用いた血管撮影検査では、全身ヘパリン化などの前処置および慎重なカテーテル手技などが要求されるものと考えられる。一方、イオン性低浸透圧造影剤 ioxaglate は抗血栓性が強く、安全性の高い優れた造影剤と考えられた。

なお、本研究の主旨は第48回日本医学放射線学会総会(1989年、神戸)、第30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)および第76回北米放射線学会(1990年、シカゴ)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 contrast 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 coronary angiography associated with the use of nonionic contrast medium. *Catheteriz 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) Millet PJ, Sestier F: Thromboembolic complications with nonionic contrast media. *Catheteriz Cardiovasc Diagn* 17: 192, 1989
- 6) Selin K, Wallin J, Bjork L: Coronary angiography with iopamidol. *Acta Radiol Diagn* 23: 545-548, 1982
- 7) 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—, 日本医放会誌, 44: 1481-1493, 1984
- 8) Wolf GL: A double-blind clinical comparison of the electrophysiologic adverse effects of Hexabrix and Renografin-76. *Invest Radiol* 19(Suppl): 328-332, 1984
- 9) 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) の臨床的評価—diatrizoate (Urografin 76%) との比較試験—, 放射線科, 5: 57—66, 1985
- 10) Higgins CB: Coronary angiography: A decade of advances. *Am J Cardiol* 62: 7—10, 1988
 - 11) Feldman RL, Jalowiec DA, Hill JA, et al: Contrast media-related complications during cardiac catheterization using Hexabrix or Renografin in high risk patients. *Am J Cardiol* 61: 1334—1337, 1988
 - 12) 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
 - 13) Dawson P, Hewitt P, Mackie SJ, et al: Contrast, coagulation, and fibrinolysis. *Invest Radiol* 21: 248—252, 1986
 - 14) Belleville J, Baguet J, Paul J, et al: In vitro study of the inhibition of coagulation induced by different radiocontrast molecules. *Thromb Res* 38: 149—162, 1985
 - 15) Corot C, Perrin JM, Belleville J, et al: Effect of iodinated contrast media on blood clotting. *Invest Radiol* 24: 390—393, 1989
 - 16) Berstein E, Gans H: Anticoagulant activity of angiographic contrast media. *Invest Radiol* 1: 162—168, 1966
 - 17) 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
 - 18) Stormorken H, Skälpe IO, Testart MC: Effects of various contrast media on coagulation, fibrinolysis, and platelet function. An in vitro and in vivo study. *Invest Radiol* 21: 348—354, 1986
 - 19) Rao AK, Rao VM, Willis J, et al: Inhibition of platelet function by contrast media: Iopamidol and ioxaglate versus iothalamate. *Radiology* 156: 311—313, 1985
 - 20) Eloy R, Paul J, Freyria AM, et al: Contrast media modification of platelet behavior. (In) Parvez Z ed: *Contrast media: Biologic effects and clinical application*. p121—150, 1987, Florida CRC Press 1, Florida