

小児心血管造影検査におけるイオン性， 非イオン性造影剤による合併症

(平成12年4月21日受付)

(平成12年7月31日受理)

東京女子医科大学附属日本心臓血圧研究所循環器小児科

豊島 勝昭 中西 敏雄 近藤 千里 吉儀 雅章 門間 和夫

key words: 心臓カテーテル検査, 心血管造影, イオン性造影剤, 非イオン性造影剤, 合併症

要 旨

非イオン性造影剤は血液凝固抑制作用が弱いいため、カテーテル内の血塊形成や血栓性合併症の予防として造影剤へヘパリン添加した方が良いという報告がある。本研究では、ヘパリン添加しない低浸透圧性イオン性造影剤とヘパリン添加した非イオン性造影剤を比較し、合併症の発生頻度を検討し、また遅発性副作用についても比較した。1998年11月から1999年2月までに心臓カテーテル検査を施行した連続147名〔年齢4カ月～15歳、体重5.4～56Kg〕を対象とし、前方向視的に検討した。非イオン性造影剤(イオヘキソール)(非イオン性造影剤群, 47名)と低浸透圧性イオン性造影剤(イオキサグル酸)(イオン性造影剤群, 100名)を隔月交代に使用し、検査中副作用、止血時間、ヘパリン使用量、プロタミン使用量、再出血の頻度を比較した。非イオン性造影剤には造影剤100mlあたり1000単位のヘパリンを加えた。カテーテル挿入時の全身ヘパリン化量では両群に差がなかったが、造影剤に添加分を加えたヘパリン総使用量が非イオン性造影剤群では有意に多かった。また、プロタミン量が非イオン性造影剤群群で多く、止血に長い時間を要した。非イオン性造影剤群に病棟帰室後の再出血の頻度が高かった。さらに非イオン性造影剤群で遅発性副作用(発疹、発赤)の頻度が高かった。以上の結果は、造影剤を比較的大量に使用する小児の心血管造影検査においては、ヘパリン添加(1000単位/100ml)した非イオン性造影剤と、ヘパリン添加しない低浸透圧性イオン性造影剤とを比較すれば、後者の方が望ましいことを示唆する。

はじめに

心臓カテーテル検査に用いられる造影剤には、高浸透圧性イオン性造影剤(低浸透圧性イオン性造影剤(イオキサグル酸)、低浸透圧性非イオン性造影剤がある(その一部を表1に示す)。高浸透圧性イオン性造影剤は嘔吐、末梢血管拡張、一過性心筋障害、徐脈、不整脈、低血圧、浸透圧利尿のあとの循環血漿量の減少といった副作用を伴う。これらの副作用の多くが高浸透圧に起因していると考えられ、低浸透圧造影剤の登場以降は高浸透圧性イオン性造影剤の使用頻度は低下した^{1)~5)}。低浸透圧性造影剤のうち非イオン性造影剤

は、イオン性造影剤に比べさらに毒性が少ないという報告もあり²⁾³⁾、最近では低浸透圧性非イオン性造影剤の使用が増加している。しかし、本剤の臨床使用の経験が広まるにつれて本剤の欠点も報告されるようになってきた。第1に非イオン性造影剤は血液凝固抑制作用が弱いことに起因する合併症や欠点である。成人で、非イオン性造影剤は冠動脈撮影中の急性冠動脈閉塞のリスクが高いという報告や、血栓性合併症の報告がある^{7)~9)}。その為、非イオン性造影剤にヘパリン添加を推奨する研究者もいる⁷⁾。しかし、造影剤にヘパリン添加をすることが、造影剤を比較的大量に使用する小児の心血管造影検査に及ぼす影響についてはこれまで検討されたことはない。第2に非イオン性造影剤の遅発性副作用である¹⁾²⁾¹⁰⁾、小児の心血管造影検査にお

表1 造影剤の種類と浸透圧

	商品名	浸透圧 mOsm/kg	ヨード含有量 mg/ml
1. 高浸透圧イオン性造影剤 アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン	ウログラフィン	2,070	370
2. 低浸透圧イオン性造影剤 イオキサグル酸	ヘキサブリックス	608	320
3. 低浸透圧非イオン性造影剤	イオヘキソール	オムニパーク 350	852
	イオパミドール	イオパミロン 370	796
	イオメロン	イオメロン 350	618
			350

表2 対象とカテーテル検査の概要

	非イオン性 造影剤群 (47例)	イオン性群 造影剤群 (100例)	P値
年齢(歳)	5.0±4.6	5.0±3.8	NS
体重(Kg)	15.5±10.3	18.4±11.3	NS
ヘマトクリット(%)	45±7	44±8	NS
動脈シース(F)	5.1±1.3	5.4±0.6	NS
静脈シース(F)	6.3±0.8	6.5±0.9	NS
造影剤量(ml/Kg)	6.1±1.6	6.4±2.3	NS

非イオン性造影剤：イオヘキソール、イオン性造影剤：イオキサグル酸。NS：有意差なし

いて低浸透圧性イオン性と非イオン性造影剤によるアレルギー様反応の頻度が比較されたことはない。そこで本研究では、ヘパリン添加しない低浸透圧性イオン性造影剤と、ヘパリン添加した非イオン性造影剤の使用において、合併症の発生頻度について検討した。但し本研究では非イオン性造影剤に添加したヘパリン濃度は1種類のみで、ヘパリン添加の必要性や最も適正なヘパリン濃度の検討は行っていないことを初めに強調しておきたい。

対象と方法

1998年11月から1999年2月までに診断ないし治療を目的とし心臓カテーテル検査を施行した新生児、成人を除く連続147名[年齢4カ月～15歳、体重5.4～56Kg]を対象とし前方向視的に検討した。非イオン性造影剤(イオヘキソール)と非イオン性造影剤群(47名)と低浸透圧性のイオン性造影剤(イオキサグル酸)(イオン性造影剤群, 100名)を隔月交代に使用した。両群で症例数に差があるのは後述するように合併症の発生頻度に統計学的な有意差が生じた段階で、本研究の継続を中止したためである。検査中の副作用、止血時間、ヘパリン使用量、プロタミン使用量、再出血の

頻度を比較した。動脈シース挿入直後に100単位/Kgのヘパリンを全身投与した。さらに、非イオン性造影剤群では造影剤100mlあたり1,000単位のヘパリンを加えた。このヘパリン濃度はRobertsonら⁷⁾の推奨に基づくものである。プロタミンはシース抜去後、10分程度の圧迫で止血が得られない場合のみ投与した。検査時間とは患者入室から退室までに要した時間を指し、止血時間とはシース抜去からカテーテル室退室時間までとした。カテーテル室退室以降に穿刺部からの出血があり、止血部の圧迫をとって圧迫しなおした場合を再出血とした。

検査終了後3時間以降10日間以内に発生した遅発性副作用についてはアンケート調査から分析した。アンケート用紙はカテーテル前の医師からの説明時に両親に渡し、退院後に郵送してもらった。回答の得られたN群29名、イオン性造影剤群42名について比較検討した。今回の分析にはアンケート情報のみを用いた。統計学的検討は、2群間の平均値の比較のためにはt検定を用い、副作用の頻度の比較のためには χ^2 検定を用いた。p<0.05を有意とした。

結果

非イオン性造影剤群、イオン性造影剤群の両群で年齢、体重、使用シースサイズ、ヘマトクリット、造影剤量に差はなかった(表2)。

カテーテル挿入時の全身ヘパリン化量では両群に差がなかったが、造影剤に添加分を加えたヘパリン総使用量が非イオン性造影剤群群では有意に多かった。また、止血に必要としたプロタミン量が非イオン性造影剤群で多く、止血に長い時間を要した(表3)。

表4に帰室後の出血及び大腿動脈血柱の合併頻度を示した。非イオン性造影剤群に病棟帰室後の再出血の頻度が有意に高かった。

造影検査中の造影剤による急性合併症はなかった。

表3 ヘパリン量, プロタミン量, 止血時間

	非イオン性 造影剤群 (47例)	イオン性群 造影剤群 (100例)	P 値
検査時間(分)	120±40	122±50	NS
ヘパリン単剤投与量 (単位/Kg/分)	0.91±0.45	1.03±0.32	NS
総ヘパリン投与量 (単位/Kg/分)	1.45±0.517	1.03±0.32	< 0.01
プロタミン量 (mg/Kg)	5.5±4.5	2.3±5.5	< 0.01
止血時間(分)	37.3±14.1	31.5±12.4	0.01

ヘパリン投与量: ヘパリン単剤で投与した量, 総ヘパリン量: ヘパリン単剤+造影剤中のヘパリン. NS: 有意差なし

表4 帰室後合併症

	非イオン性 造影剤群 (47例)	イオン性群 造影剤群 (100例)	P 値
帰室後出血	6例(12.3%)	4例(4%)	< 0.05
大腿動脈閉塞	1例(2%)	0例(0%)	NS

NS: 有意差なし

検査終了3時間以降10日以内の遅発性副作用については, 非イオン性造影剤群がイオン性造影剤群に比べ発赤・発疹の発現の頻度が高かった(表5).

考 案

「小児の心血管造影検査に適した造影剤はどれか」についての研究は少ないが, 成人と同じく小児においても従来の高浸透圧性イオン性造影剤に比べ, 低浸透圧造影剤の方が副作用が少ないことはほぼ間違いない¹¹⁾⁻¹⁴⁾. しかし小児心血管造影検査において, 低浸透圧性造影剤のうち非イオン性造影剤とイオン性造影剤を比較した研究は少ない¹⁵⁾⁻¹⁶⁾. 低浸透圧性造影剤のうち非イオン性造影剤は, イオン性造影剤に比べ毒性が少ないという報告もあり, 最近では低浸透圧性非イオン性造影剤の使用が増加している. しかし成人領域では低浸透圧性非イオン性造影剤の使用の増加につれ, 血栓や遅発性副作用などの新たな問題点が認識されるようになってきている.

成人に於ける血栓形成の問題

Grollmanら⁸⁾は1,380例の非イオン性造影剤(イオパミドール)を使用した心血管造影中, 3例の血栓性合併症を認め, 710例のイオン性造影剤使用では血栓性合併症は認めなかったという. Gasperettiら¹⁷⁾は経皮的冠動脈拡大術施行症例で非イオン性造影剤(イオパ

表5 遅発性副作用

	非イオン性造影剤群 (29例)	イオン性群造影剤群 (42例)	P 値
発疹, 発赤	5例(17.2%)	0例(0%)	< 0.05
掻痒感	1例(2%)	3例(10.3%)	NS
下痢	3例(10.3%)	3例(10.3%)	NS
腹痛	1例(3.4%)	2例(6.9%)	NS
嘔気, 嘔吐	2例(6.9%)	5例(17.2%)	NS
くしゃみ	2例(6.9%)	5例(17.2%)	NS
頭痛	1例(3.4%)	3例(10.3%)	NS
鼻汁, 咳	1例(3.4%)	7例(16.7%)	NS

NS: 有意差なし

ミドール)を使用した症例の18%に冠動脈血栓が認められたが, イオン性造影剤では4%のみに認められたと報告した. 同様に Esplugasら¹⁸⁾, Piessensら¹⁹⁾も, イオン性造影剤(イオヘキサグル酸)に比べ非イオン性造影剤(イオヘキソール)で, より高率に冠動脈造影上で血栓形成を認め, 血栓性合併症を認めたという. 一方, Davidsonら²⁰⁾は8,517例の心血管造影で, 非イオン性造影剤(イオパミドール, イオヘキソール)使用における血栓性合併症の頻度は0.18%で, 従来報告されているイオン性造影剤使用における血栓性合併症の頻度(0.14%²¹⁾)と大差はなかったという.

イオン性造影剤の血液凝固抑制作用

Robertson⁷⁾は, イオン性造影剤と血液を体外で混ぜても血液凝固を生じないが, 非イオン性造影剤と血液を混ぜると凝血を生じると報告した. 同じく in vitro の実験で, イオン性造影剤の血液凝固抑制作用は主に抗トロンピン作用であり, 非イオン性造影剤ではその作用が弱く, フィブリン網の生成を抑制しないことが指摘されている²²⁾⁻²⁵⁾. 同様に in vitro 実験で非イオン性造影剤の血小板活性化作用も証明され, イオン性造影剤に比し血液凝固を促しやすい性質があることがわかった²⁶⁾⁻²⁸⁾. Casalini は造影後のカテーテルを走査電顕で観察し, 非イオン性造影剤使用後には血液凝固を認めたのに対し, イオン性造影剤使用後には血液凝固を認めなかったと報告している²⁹⁾. 以上の様に非イオン性造影剤は, イオン性造影剤に比べ血液凝固抑制作用が弱いという結果が多い. 但し, 血栓性合併症の発生要因は, 造影剤の側の問題よりも, 注射器(特にガラス製)やカテーテルの中の造影剤と血液の接触にあり, 技術的な要因の方が大きいと指摘する研究者もいる³⁰⁾⁻³²⁾.

成人での血栓対策

非イオン性造影剤と血液が接触しないよう注意を払うとともに、全身ヘパリン化、また非イオン性造影剤に抗トロンピン作用のあるヘパリンを混注することを推奨する研究者もいる^{24,25,30)}。100 ml の造影剤に対し、Grollman ら⁸⁾、Hwang ら³³⁾は 500 単位のヘパリンを、Robertson⁷⁾は 200~1,000 単位のヘパリン混注を推奨している。また、成人虚血性心疾患の冠動脈検査、治療においては低浸透圧性イオン性造影剤を推奨する報告もある^{18,34,35)}。

小児での非イオン性造影剤使用におけるヘパリン添加

非イオン性造影剤の添付書にはヘパリン添加の必要性は謳われていない。成人でも非イオン性造影剤にヘパリン添加が必須とされているわけではない。成人では心血管造影の際に冠動脈造影がなされることが多いので、造影剤と血液が手元の注射器の中で混ざりやすい。また経皮的冠動脈形成術は内膜損傷や冠動脈閉塞などがもともと起こりやすい手技である。小児では冠動脈造影をしなければ、造影剤中に血液の混入は少ないので、非イオン性造影剤にヘパリンを入れる必要はないという意見もある。小児におけるヘパリン添加の必要性に関する研究はないが、非イオン性造影剤の血液凝固機能に対する *in vitro* 実験の結果は小児にも適用されるであろう。また星田ら¹⁶⁾は、小児でイオン性造影剤と非イオン性造影剤注入後の凝固系活性化因子と血小板活性化因子を測定し、有意差はなかったものの、非イオン性造影剤注入後に凝固系活性も血小板活性も上昇する傾向があったと報告している。小児でも、試験注入のための造影剤入りの注射器には血液が混入しやすいし、注入器に装填した造影剤に血液が混入することもある。我々は小児でも造影剤と血液が接触することは避けがたいし、カテーテルによる血管拡大術の際には内膜損傷も起こりうるので、血栓性合併症の回避の為に非イオン性造影剤にはヘパリンを添加すべきと判断した。

今回のヘパリン添加の結果

今回のシリーズでは、非イオン性造影剤 100 ml あたり 1,000 単位のヘパリンを加えた。今回の研究では、両群ともに大腿動脈損傷以外の血栓性合併症は認めなかった。しかし非イオン性造影剤群ではイオン性造影剤群に比べてプロタミン使用量が多く、止血時間が長く、しかも再出血の頻度が高かった。著者らの施設では複雑心奇形の診断カテーテルの頻度が高い関係上、造影剤の使用量が多く平均 6 ml/Kg、時には 10 ml/Kg

に達することがある。しかも、造影検査は圧や酸素飽和度の測定の後に行うことが多く、通常、心臓カテーテル検査終了 1 時間以内に行われることが多い。このことは心臓カテーテル検査終了 1 時間以内に 60 ないし 100 単位/Kg のヘパリンを造影剤と共に追加静注することを意味する。この量はシース挿入時の初回ヘパリン化量に匹敵する。これがプロタミン使用量の増加、止血時間の延長、穿刺部再出血の原因となった可能性が高い。

小児の先天性心疾患、とりわけ複雑心奇形の場合にはヘパリン添加した非イオン性造影剤の使用においては、カテーテル検査後の易出血性はある程度不可避と言えるかもしれない。易出血性に対する対策としては造影剤に添加するヘパリン量を少なくすることが一法かもしれないが、今回はその点についての検討はしなかった。動脈シース抜去後の圧迫止血時に凝固時間を測定して、結果をみながら適宜プロタミンを追加投与することも一法であるが、煩雑であることと、採血が容易である必要がある。

低浸透圧性イオン性造影剤の使用

多量の造影剤を必要とすると予想される小児の心臓カテーテル検査においては、最初から低浸透圧性イオン性造影剤を使用することはひとつの選択肢と考えられる。我々は以前、ioxaglate の造影効果はイオン性高浸透圧造影剤とほぼ同等であることを報告した³⁶⁾。ヨード含量がイオキサグル酸は 320 mg/ml に対し、イオヘキソールは 350 mg/ml で、ヨード含量から言えばイオキサグル酸の造影効果は劣ることになる。しかし、隔月交互に 2 種類の造影剤を使用した印象では、造影効果に差はなかった。小児の心臓カテーテル検査において、最初から低浸透圧性イオン性造影剤を選択するにあつたては、副作用の頻度が非イオン性造影剤と比べて同じか、むしろ少ない必要がある。

遅発性副作用

造影剤による発疹、皮膚発赤、蕁麻疹などの遅発性副作用の発現頻度は様々である。我々の以前の研究では、イオキサグル酸使用後に嘔気を 9% に、蕁麻疹を 3% に認めた³⁶⁾。今回の調査ではイオキサグル酸使用後に嘔気を 17% に認め、以前の値より頻度が高かった。これはアンケート調査によつたことと観察期間が以前より長かつたことによるのかもかもしれない。今回の研究では、非イオン性造影剤群がイオン性造影剤群に比べて発赤・発疹の発現の頻度が高かった。これまでの報告では、遅発性副作用の発現頻度はイオン性、非

イオン性造影剤で差異はなく、皮膚症状の頻度は0~5.7%と報告されている³⁷⁾⁻⁴¹⁾。今回の結果は非イオン性造影剤群で17%に発疹、発赤を認めたが、この値は従来の報告より大きい。この原因は不明だが、対象が小児であることとアンケート調査によったため、他の発疹性疾患が入ってきた可能性もあり、今後症例数を増やして再検討する必要がある。

本研究の限界

本研究で非イオン性造影剤に添加したヘパリン濃度は1種類のみである。Robertson⁷⁾は造影剤100 mlに対し200~1,000単位のヘパリン添加を行っており、ヘパリン量に巾がある。本研究で使用したヘパリン量(1,000単位/100 ml)は上記推奨量の範囲内ではあるが、小児では不必要に多すぎた可能性は残る。本研究ではヘパリン添加の必要性の有無や、最も適正なヘパリン添加量の検討は行っていない。小児でヘパリン添加の必要性の有無や至適ヘパリン添加量を検討するには多数例での検討が必要であり、多施設での研究が必要となるかもしれない。小児における非イオン性造影剤へのヘパリン添加の必要性の有無が不明である以上、本研究から、小児に対してはイオン性造影剤を第1選択とすべきであるという結論は導き得ない。

結 語

ヘパリン添加(1,000単位/100 ml)した非イオン性造影剤と、ヘパリン添加しない低浸透圧性イオン性造影剤とを比較すると、前者で病棟帰室後の再出血の頻度と、遅発性副作用(発疹、発赤)の頻度が有意に高かった。以上の結果は、造影剤を比較的大量に使用する小児の心血管造影検査においては、両者を比較すれば、イオン性造影剤の方が望ましいことを示唆する。

文 献

- 鈴木宋治：造影剤と造影検査の進歩，画像診断，1985；5. suppl. 1：2-10
- 鈴木宋治：造影検査に関する一般的な注意事項ヨード造影剤，臨放，1988；33：1175-1179
- Bettmann MA：Angiographic contrast agents. AJR 1982；139：787-794
- Benotti JR：The comparative effects of ionic versus nonionic agents in cardiac catheterization. Invest Radiol 1988；23：S366-S373
- Ciuffo AA, Fuchs RM, Guzman PA, Brin KP, Kross DE, Weiss JL, Feroli RW, Brinker JA：Benefits of nonionic contrast in coronary arteriography. Invest Radiol 1984；19：S198-S202
- McClennan BL：Low-osmolarity contrast media：premises and promises. Radiology 1987；162：1-8
- Robertson HF：Blood clot formation in angiographic syringes containing non ionic contrast media. Radiology 1987；162：621-622
- Grollman JH, Liu CK, Astone RA, Lurie MD：Thromboembolic complications in coronary angiography associated with the use of nonionic contrast medium. Cath Cardiovasc Diag 1988；14：149-164
- Robertson HF：Nonionic contrast media in radiology. Invest Radiol 1988；23：S374-S377
- Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T：Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese committee on the safety of contrast media. Radiology, 1990；175：621-628
- Nybonde T, Wahlgren H, Brekke O, Kristoffersen DT, Mortensson W：Image quality and safety in pediatric urography using an ionic and a non-ionic iodinated contrast agent. Pediatr Radiol 1994；24：107-110
- Spataro RF, Katzerg RW, Fischer HW, McMannin MJ：High-dose clinical urography with the low-osmolarity contrast agent Hexabrix：comparison with a conventional contrast agent. Radiology 1987；162：9-14
- Hellstrom M, Jacobsson B, Eriksson BO, Jagenburg. Non-ionic contrast media in cardioangiography in infants. Acta Radiologica 1983；Suppl 366：126-133
- Anthony CL, Tonkin IL, Marin-Garcia J, Paul RN, Bell ED, Brooks E, Eastham ED, Fowler SL：A double-blind randomized clinical study of the safety, tolerability and efficacy of Hexabrix in pediatric angiocardiography. Invest Radiol 1984；19：S335-S343
- Saito H, Kimura K, Takamiya M, Yamamoto K, Ohta M, Yamagami H, Kamiya T：Comparison of ionic and nonionic low-osmolar contrast media in coronary arteriography. a crossover study in children. Invest Radiol 1988；23：910-913
- 星田 宏，中山智孝，小澤安文，松裏裕行，佐治 勉：心血管造影検査時におけるヨード系造影剤の血栓形成性に及ぼす影響。小児科臨床 2000；53：7-12
- Gasperetti CM, Feldman MD, Burwell LR, Angello DA, Haugh KH, Owen RM, Powers ER：Influence of contrast media on thrombus formation during coronary angioplasty. J Am Coll Cardiol 1991；18：443-450
- Esplugas E, Cequier A, Jara F, Mauri F, Soler T,

- Sala J, Sabate X : Risk of thrombosis during coronary angioplasty with low osmolality contrast media. *Am J Cardiol* 1991 ; 68 : 1020 1024
- 19) Piessens JH, Stammen F, Vrolix MC, Giazier JJ, Benit E, Geest HD, Willems JS : Effects of an ionic versus a nonionic low osmolar contrast agent on the thrombotic complications of coronary angioplasty. *Cath Cardiovasc Diag* 1993 ; 28 : 99 105
- 20) Davidson CJ, Mark DB, Pieper KS, Katherine B, Hiatky MA, Gabriel DA, Bashore TM : Thrombotic and cardiovascular complications related to nonionic contrast media during cardiac catheterization : Analysis of 8,517 patients. *Am J Cardiol* 1990 ; 65 : 1481 1484
- 21) Kennedy JW : Complications associated with cardiac catheterization and angiography. *Cath Cardiovasc Diag* 1982 ; 8 : 5 11
- 22) 氷見和久, 氷見園子, 竹本明子, 鎌田力三郎 : イオン性及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 1991 ; 51 : 1037 1044
- 23) 氷見和久, 氷見園子, 竹本明子, 鎌田力三郎 : 尿路血管造影剤の血液凝固系に及ぼす影響 走査型血管造影剤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 1992 ; 52 : 52 61
- 24) 氷見和久, 竹本明子, 氷見園子, 佐貴栄一, 奥畑好孝, 浦橋信吾, 田中良明, 劉 鵬, 根岸七雄, 大畑正昭, 瀬在幸安, 平山晃康, 片山容一, 坪川孝志 : IVRにおけるヘパリンの使い方と注意点. 映像情報 1994 ; 26 : 43 48
- 25) Ing JJ, Smith DC, Bull BS : Differing mechanisms of clotting inhibition by ionic and nonionic contrast agents. *Radiology* 1989 ; 172 : 345 348
- 26) Nicolas AFC, Goodall AH, Wilson DJ, Sigwart U, Buller NP : Profound platelet degranulation is an important side effect of some types of contrast media used in interventional cardiology. *Circulation* 1993 ; 88 : 2035 2044
- 27) Corot C, Chronos N, Sabattier V : In vitro comparison of the effects of contrast media on coagulation and platelet activation. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1996 ; 7 : 602 608
- 28) Chronos NAF, Goodall AH, Wilson DJ, Sigwart U, Buller NP : Profound platelet degranulation is an important side effect of some types of contrast media used in interventional cardiology. *Circulation* 1993 ; 88 : 2035 2044
- 29) Casalini E : Role of low osmolality contrast media in thromboembolic complications : scanning electron microscopy study. *Radiology* 1992 ; 183 : 741 744
- 30) 山岸哲也, 新井盛夫, 福武勝幸 : 水溶性ヨード造影剤の血液凝固効果. 血栓止血誌 1995 ; 6 : 174 182
- 31) Grabowski EF : Guidelines for the hematologic evaluation of contrast media. *Thrombosis Haemostasis* 1994 ; 72 : 322 324
- 32) Manotti C, Quintavalla R, Ugoletti U, Favero CD, Dettori AG : Variation in hemostatic parameters after intra-arterial and intravenous administration of iodinated contrast media. *Invest Radiol* 1992 ; 27 : 1025 1030
- 33) Hwang MH, Piao ZE, Sheu SH : Effect of heparin in nonionic contrast media on blood coagulation and its dose response curve. *Cath Cardiovasc Diag* 1990 ; 21 : 275 277
- 34) Millet PJ, Sestier F : Thromboembolic complications with nonionic contrast media. *Cath Cardiovasc Diag* 1989 ; 17 : 192
- 35) 田本重美, 石原 正, 木下 勲, 大久保知之, 大澤仲昭 : 低浸透圧造影剤 ioxaglate (Hexabrix 320) の PTCA における臨床的有用性の検討, 診断と治療, 1995 ; 148 : 148 151
- 36) 富田 斉, 相羽 純, 里見元義, 中西敏雄, 中沢誠, 門間和夫, 高尾篤良, 重田帝子 : 新しい造影剤 ioxaglate (Hexabrix 320) の使用経験. 小児科臨床 1988 ; 41 : 1385 1390
- 37) Panto PN, Davies P : Delayed reactions to urographic contrast media. *Brit J Radiol* 1989 ; 59 : 41 44
- 38) 山口昂一, 高梨以美, 叶内 哲, 星 俊子, 久保田恒 : 造影剤による遅発性副作用の遡逆的調査 イオン性と非イオン性造影剤について, 日本医放会誌, 1992 ; 52 : 1565 1570
- 39) Mikkonen R, Kontkanen T, Kivisaari L : Late and acute adverse reactions to iohexol in a pediatric population. *Pediatr Radiol* 1995 ; 25 : 350 352
- 40) Mikkonen R, Kontkanen T, Kivisaari L : Acute and late adverse reactions to low-osmolal contrast media. *Acta Radiologica* 1995 ; 36 : 72 76
- 41) Rydberg J, Charles J, Aspelin P : Frequency of late allergy-like adverse reactions following injection of intravascular non-ionic contrast media. *Acta Radiologica* 1998 ; 39 : 219 222

Adverse Reactions of Low Osmolality Contrast Media in Pediatric Patients
with Congenital Heart Diseases.

Katsuaki Toyoshima, Toshio Nakanishi, Chisato Kondo,
Masaaki Yoshigi and Kazuo Momma

Department of Pediatric Cardiology, Heart Institute of Japan, Tokyo Women 's Medical Collage

We performed a prospective study to compare adverse effects of low osmolality non-ionic (iohexol) and ionic (ioxaglate) contrast media used during cardiac catheterizations in 147 pediatric patients with congenital heart diseases. All patients underwent both right and left cardiac catheterizations. We compared an incidence of acute adverse reactions, hemostat time (from the time when the sheath was withdrawn to the time when the patient left the catheterization laboratory), incidence of late bleeding (bleeding after patients went out from the catheterization laboratory) and late allergy-like reactions between these two contrast media. We routinely added 1,000 units of heparin to 100 ml of iohexol, but no heparin to ioxaglate. Between November 1998 and february 1999, iohexol was used in 47 patients(iohexol group)and ioxaglate in 100 patients(ioxaglate group) The age of the patients ranged from 4 months to 15 years with a mean of 5 years. There were no acute adverse reactions in the two groups. The hemostat time in the ioxaglate group (31 min) was significantly shorter than in the iohexol group (37 min) The incidence of late bleeding in the ioxaglate group (4%) was significantly less than in the iohexol group (12%) The incidence of late allergy-like reactions (erythema and eruption) in the ioxaglate group (0%) was significantly less than in the iohexol group (17%) These data indicate that when an ionic contrast media to which 1,000 units of heparin/100 ml was added and a non-ionic contrast media to which no heparin was added were compared, an ionic, rather than a non-ionic, may be the preferred contrast media for cardiac catheterizations in pediatric patients with complex congenital heart diseases.
