심혈관계 조영술시 저삼투압성 이온성 조영제와 저삼투압성 비이온성 조영제가 좌심실에 미치는 혈역학적 변화에 대한 비교 연구*

한림대학교 의과대학 내과학교실, 삼성의료원 심혈관센터**
김철홍 · 유규형 · 이권엽 · 오동진 · 홍경표** · 이 영

= Abstract =

The Comparative Hemodynamic Effects between Low Osmolar Ionic(Ioxaglate) and Non-ionic(Iopromide) Contrast Media during Left Ventriculography

Cheol Hong Kim, M.D., Kyu Hyung Ryu, M.D., Kwon Yeop Lee, M.D., Dong Jin Oh, M.D., Kyung Pyo Hong, M.D., Yung Lee, M.D.**

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Hallym University, Seoul, Korea Samsung Medical Center,** Seoul, Korea*

Background : Various hemodynamic changes occur during left ventriculography, such as myocardial depression, hypotension, peripheral circulatory changes, ECG changes(such as arrhythmias and conduction abnormalities) and anaphylactic reaction etc. These effects are somewhat caused by osmolality, ionic concentration of Na^+, viscosity and molecular weight of contrast dye and underlying various heart disease itself during left ventriculography. We compared the hemodynamic differences between ionic(ioxaglate) and non-ionic(iopromide) low osmolar contrast agents during routine ventriculography.

Methods : In a prospective, randomized, double blind study of 124 patients underwent left ventriculography, we examined the various hemodynamic effects of the two contrast agents on left ventricle. All subjects were divided into 2 groups : ioxaglate and iopromide groups. Also, each agent was used in randomized double blind fashion in both groups ; normal control subjects(14 in ioxaglate group : 12 in iopromide group) and subjects whose ejection fraction less than 50%(12 in ioxaglate group : 16 in iopromide group). Left ventricular systolic pressure(LVSP), left ventricular end-diastolic pressure(LVEDP), maximum dP/dt, (dP/dt)/P ratio, peak -dP/dt and T au were obtained immediately before and after left ventriculography.

Results :

1) In total(normal+angina+MI) subjects of both groups, LVEDP($p<0.001$) and maximum dP/dt($p<0.001$) were increased and T au was reduced significantly($p<0.05$). But LVSP($p<0.001$)

*본 논문의 요지는 1991년 APCC에 발표된 바가 있음.

and peak -dP/dt ($p<0.005$) were increased significantly only in ioxaglate group.

2) In normal (control) subjects, there were no significant differences in both groups, except LVEDP that was increased by equal magnitude ($p<0.001$).

3) In subjects with ejection fraction less than 50%, there were no significant hemodynamic differences in both contrast agent groups but LVEDP increased significantly in both groups ($p<0.001$).

Conclusion : This present study showed that both ionic (ioxaglate) and non-ionic (iopromide) low osmolar contrast agents were very safe without any significant side effects except two agents caused an increase in LVEDP and did not show major differences between ioxaglate and iopromide contrast agents from a hemodynamic point of view. Two contrast agents tend to improve contractilities and diastolic properties of left ventricle since both caused an increase in maximum dP/dt and a reduce in T au, in total subjects. This effect may be caused by cardiac compensation, probably because of osmolality, volume loading by contrast agents and se-condary activation of sympathetic system immediately after injection of contrast agents. Thus, it is concluded that two ioxaglate and iopromide contrast agents may be used safely in left ventriculography in patients with and without left ventricular dysfunction, with paying attention to an increase in LVEDP.

KEY WORDS : Hemodynamic effects · Non-ionic low osmolar contrast agent · Ionic low osmolar contrast agent · Ioxaglate · Iopromide · Left ventriculography.

서 론

조영제를 사용한 관상동맥 및 심장 조영술이 심혈관계 질환의 진단 및 치료방침결정에 많이 이용되면서, 이때 사용되는 각 조영제가 심기능에 미치는 영향 및 그 기전과 원인에 대해서도 활발하게 논의되어 왔다. 현재까지 심장 조영술 영역에서 널리 사용되어온 조영제는 크게 고삼투성 이온성 조영제(high osmolar ionic contrast media), 저삼투성 이온성 및 비이온성 조영제(low osmolar ionic and non-ionic contrast media)로 나눌 수 있는데, 각 조영제의 삼투압, 분자량 및 구성 이온의 농도(특히 Na^+와 H^+) 등에 따라서 심근 기능과 심장 전기생리학적 변화에 적지 않은 영향을 준다[1,2,3]. Murdock 등[2]은 전통적인 고삼투성 조영제인 Urografin과 저삼투성 비이온성 조영제인 Iopamidol 및 Iohexol과의 비교에서 Iopamidol과 Iohexol이 Urografin보다 혈역학적, 심장 전기 생리학적, 증상학적인 면에서 부작용이 더 적게 나타남을 보고하였고, Vik-Mo 등[3]은 저삼투성 이온성 조영제인 Ioxaglate와 저삼투성 비이온성 조영제인 Iohexol과의 비교에서 Ioxaglate가 심전도상 QT 간격의 연장을 더 많이 가져온다고 보고하였다.

Ioxaglate 조영제의 iodine 농도는 320mg/ml, 삼투압은 600mOsm/kg, Na^+은 155mEq/L이며, Iopromide 조영제의 iodine 농도는 370mg/ml, 삼투압 농도는 770mOsm/kg 인데, Na^+은 거의 포함되어 있지 않다(Table 1). 저삼투성 비이온성 조영제는 그 구성 성분에 Na^+ 이온이 거의 없는 것이 특징이다[4]. 이러한 특징이 좌심실에 미치는 혈역학적 변화에 대한 비교 연구는 국내에서는 아직 없었다. 그리하여 저자들은 선택적 좌심실 조영술시 저삼투성 이온성 조영제로는 Ioxaglate를, 저삼투성 비이온성 조영제로는 Iopromide를 이용하여 조영제 투여에 따른 좌심실에 미치는 여러 혈역학적 변화를 비교 분석하였다.

연구대상 및 방법

1. 대 상

한림대학교 의료원 순환기 내과에 비전형적인 흉통을 주소로 내원하여 정상 관동맥 소견과 좌심실 기능 소견을 보인 정상 대조군과 허혈성 질환을 갖는 환자군을 대상으로 진단적 좌심실 조영술을 시행한 124명의 환자에 대한 전향적 연구를 시행하였다. 다중 맹검 방식으로 저삼투성 이온성 조영제인 Ioxaglate를 사용한 군은 62명, 저삼투성 비이온성 조영제인 Iopromide를 사용한 군도 62명이었다. Ioxaglate군의 성

별 분포는 남자 40명, 여자 22명이었고, 심장질환이 없는 정상 대조군이 14명, 협심증이 20명, 급성심근경색증이 28명이었다. Iopromide군의 남녀 수는 각각 38,24명이었고, 심질환이 없는 정상 대조군이 12명, 협심증이 21명, 급성 심근경색증이 29명이었다. 심구혈율이 50% 미만인 경우, Ioxaglate 군은 12명으로 남자 8명, 여자 4명이었으며 평균 연령은 52.7±9.2 세였고, Iopromide 군은 16명으로 남자 12명, 여자 4명이었고 평균 연령은 54.9 ±8.0 세였다. 두 군 모두 급성 심근경색증의 기왕력이 있었다(Table 2, 3).

2. 연구방법

허혈성 심질환이 의심되는 환자와 정상 좌심실 기능소견을 갖는 대조군을 대상으로 진단적 심혈관 조영술을 시행하였다. 제외된 환자는 심한 불안정형 협심증, 심한 심부전증, 기관지 천식, 혈액학적 악성종양, iodine 조영제에 대한 과민반응의 기왕력, 가임 여성, 임신, 갈색세포종, 동반된 신장 및 간질환자, 조영술 시행 24시간 전에 조영제를 이용한 방사선학적 시술을 시행한 경우 등이었다. 좌심실 조영술 시행전 va-lium 5 10mg을 경구 투여하고, lidocaine 국소 마취 후 경피적 우대퇴(혹은 좌대퇴) 동맥을 천자한 후 통

Table 1. Characteristics of the subjects and the each contrast media

	Ioxaglate Group	Iopromide Group	p-value
Age(mean years)	55.5±10.4	54.1±8.0	NS
Sex(M : F)	40 : 22	38 : 24	NS
Number of control	14	12	NS
Number of angina	20	21	NS
Number of myocardial infarction	28	29	NS
Number of EF < 50%	12	16	NS
Used amount of contrast media(ml)	43±2	42±2	NS
Iodine(mg/ml)	320	370	
Sodium(mEq/L)	155	Trace	
Osmolality(mOsm/Kg)	600	770	
Viscosity(mPa · S or CPS)			
at 37℃	7.5	9.5	
at 20℃	15.7	20.1	

mean±S.D., NS : not significant, EF : Ejection Fraction

Table 2. Clinical characteristics of the subjects in ioxaglate group

Group	Number(M : F)	Age(yr)	BSA(m^2)	CI(L/min/m^2)	EF(%)
Normal	14(9 : 5)	51.0±12.9	1.67±0.13	2.74±0.39	75.6±8.3
Angina	20(14 : 7)	55.0±8.7	1.66±0.16	2.87±0.59	73.2±7.2
1 - VD	(12)				
2 - VD	(5)				
3 - VD	(2)				
LMD	(1)				
MI	28(17 : 10)	58.0±9.9	1.70±0.15	2.47±0.46	56.3±14.5
Anterior	(14)				
Inferior	(9)				
Anteroinferior	(2)				
Non Q	(3)				
EF 50%	12(8 : 4)	52.7±9.2	1.71±0.17	2.43±0.42	43.0±3.54
Total	62(40 : 22)	55.5±10.4	1.68±0.14	2.66±0.51	66.1±13.7

Values are mean±S.D., BSA : Body surface Area, CI : Cardiac Index, EF : Ejection Fraction, 1 - VD : 1 vessel disease, 2 - VD : 2 vessel disease, 3 - VD : 3 vessel disease, LMD : Left main disease, MI : Myocardial infarction, yr : years

Table 3. Clinical characteristics of the subjects in iopromide group

Group	Number(M : F)	Age(yr)	BSA(m^2)	CI(L/min/m^2)	EF(%)
Normal	12(7 : 5)	52.3±8.5	1.67±0.13	2.97±0.45	72.9±8.9
Angina	21(12 : 9)	55.5±8.5	1.64±0.4	2.97±0.54	73.6±7.1
1 - VD	(12)				
2 - VD	(4)				
3 - VD	(3)				
LMD	(2)				
MI	29(19 : 10)	54.1±7.6	1.68±0.16	2.56±0.54	55.7±12.8
Anterior	(17)				
Inferior	(8)				
Anteroinferior	(8)				
Non Q	(2)				
EF < 50%	16(10 : 6)	54.9±8.0	1.68±0.19	2.62±0.45	45.0±3.43
Total	62(38 : 24)	54.1±8.0	1.67±0.15	2.87±0.53	65.1±12.8

Values are mean±S.D., BSA : Body surface Area, CI : Cardiac Index, EF : Ejection Fraction, 1 - VD : 1 vessel disease, 2 - VD : 2 vessel disease, 3 - VD : 3 vessel disease, LMD : Left main coronary disease, MI : Myocardial infarction, yr : years

상적인 방법으로 심혈관 조영술을 시행하였다. 조영제 투여 전과 좌심실 조영술 5 10초 이후에 3 5회의 연속되는 심박수의 값을 평균하여 다음의 여러 혈역학적 지수 값을 산출하였다. 즉, 좌심실 수축기압(LVSP)과 좌심실 확장기말압(LVEDP)을 측정하고 maximum dP/dt, (dP/dt)/P 비와 peak - dP/dt, 좌심실 등용적성 이완 시간 상수(isovolumetric relaxation time constant)인 T_{au}를 BARCO(POLYGROS 100, Siemens社, Germany)를 이용해 산출하였다[5,6]. 좌심실 확장기말압은 심전도의 QRS complex 시작과 함께 측정하였으며 각각의 혈역학적 지수는 50 100mm/sec의 속도로 기록하였다. 좌심실 조영술은 우전사영(RAO) 30 로 시행하였고, 사용된 조영제는 Ioxaglate(Hexabrix 320, May & Baker社, UK)와 Iopromide(Ultravist 370, Schering社, Germany)이다. 총 40 45ml의 조영제를 power injector를 이용하여 초당 12 14ml의 속도로 주입하였다.

좌심실 조영술 후에 관동맥 조영술을 시행하여 혈관 내경이 50%이상의 협착이 있는 경우를 의의 있는 관상동맥 질환으로 구분하였으며, 침범 위치 및 혈관 수에 따라서 좌주간지 질환, 단일 혈관, 2혈관 및 3혈관 질환 등으로 나누었다. 심근경색은 심전도 소견에 의한 경색의 위치에 따라서 전벽, 하벽, 전하벽 및 비Q파성 심근경색으로 나누었다. 심박출계수(cardiac index)는 Fick's oxygen consumption method에 의한 심박출량을 이용하여 산출하였으며, 좌심실 구혈율(ejection fraction)은 표준화된 single - plane area - length method를 이용해 산출하였다.

3. 혈역학적 지수 측정[6]

① 좌심실 수축기압(LVSP) : 좌심실이 수축하는 동안의 최고 압력을 측정하였다.

② 좌심실 확장기말압(LVEDP) : 심장의 전부하를 나타내는 것으로 좌심실의 확장이 끝나는 심전도상 QRS 시작시의 압력을 측정하였다.

③ Maximum dP/dt : 좌심실이 수축하는 최고 속도로써 심근 수축력을 반영하는 지표로 사용하였다(정상범위 ; 1,610±290mmHg/sec).

④ Maximum(dP/dt)/P 비 : 좌심실의 전부하와 후부하의 변화에 독립적으로 좌심실의 수축력을 나타내는 지표이다(정상범위 ; 44±8.4 sec^{-1}). P는 좌심실의 압력을 나타낸다.

⑤ Peak - dP/dt : 좌심실 압력이 감소하는 최고 속도로 심장의 이완능력을 나타내는 지표로 이용하였다(정상범위 ; - 2,660±700mmHg/sec).

⑥ T_{au} : 로그함수를 이용하여 좌심실의 등용적성 압력이 감소하는 시간 상수로서 심장의 이완능력을 나타내는 지표로 이용하였다(T_{au}의 정상 범위 ; 38±7msec).

4. 통계분석

대조군, 협심증, 심근경색 군의 대상환자수는 χ^2

test, 같은 조영제 군내에서의 좌심실 조영술 전후의 여러 혈역학적 변화는 paired t test, 두 조영제 군간의 연령, 성별, 사용된 조영제의 양 및 혈역학적 변화에 대한 비교는 unpaired t test를 이용하여 p value가 0.05 미만일 때 통계적 유의성을 인정하였다.

결 과

1. Ioxaglate군과 Iopromide군의 임상 특성

Ioxaglate 군과 Iopromide 군의 평균 연령은 각각 55.5±10.4, 54.1±8.0세였으며, 두 조영제 군간에 연령, 성별 및 사용된 조영제의 양에 차이가 없었으며 정상대조군, 협심증, 심근경색증 및 심구혈율이 50% 미만인 환자수도 두 군간에 유의한 차이가 없었다 (Table 1). 그 밖의 사항은 Table 2, 3에 명기하였다.

2. 대상 전체(정상군 + 협심증군 + 심근경색증군에서 조영제 투여 전후의 혈역학적 변화 비교

1) Ioxaglate군 (Table 4)

조영제 투여 전후의 심박수는 분당 74±6회에서 75±7회로 차이가 없었으며, 조영제 투여 후 좌심실 수축기압은 134.6±31.7mmHg에서 141.2±36.2mmHg($p<0.001$), 좌심실 확장기말압은 13.7±5.1mmHg에서 18.2±6.4mmHg($p<0.001$), maximum dP/dt는 1,640 ±623mmHg/sec에서 1,912±696mmHg/sec($p<0.001$)로 유의있게 증가하였다. Peak -dP/dt(절대값)는 -1,596±542mmHg/sec에서 -1,748±689mmHg/sec로 증가하였고($p<0.005$), T_{au}는 39±11msec에서 36±13msec로 유의있게 감소하였다($p<0.05$). 그러나 Maximum(dP/dt)/P는 변화가 없었다($p<0.05$).

Table 4. Hemodynamic datas before and after left ventriculography in total subjects of ioxaglate group (N=62)

Measured parameter	Before	After	p-value
HR	74±6	75±7	NS
LVSP	134.6±31.7	141.2±36.2	<0.001
LVEDP	13.7±5.1	18.2±6.4	<0.001
Maximum dP/dt	1,640±623	1,912±696	<0.001
Maximum(dP/dt)/P	34±8.9	35±9.3	NS
Peak -dP/dt	-1,596±542	-1,748±689	<0.005
T_{au}	39±11	36±13	<0.05

Values are mean±S.D., NS : not significant, HR : heart rate, LVSP : Left Ventricular Systolic Pressure, LVEDP : Left Ventricular End-diastolic Pressure, P : instantaneous pressure, T_{au} : time constant of LV isovolumetric relaxation, Each unit of hemodynamic data ; LVSP=mmHg, LV-EDP=mmHg, maximum 예/dt=mmHg/sec, maximum(dP/dt)/P=mmHg · sec^{-1}, peak -dP/dt=mmHg/sec, T_{au}=msec

2) Iopromide군 (Table 5)

조영제 투여 전후의 심박수는 분당 73±5회에서 74 ±6회로 차이가 없었으며, 조영제 투여후 좌심실

Table 5. Hemodynamic datas before and after left ventriculography in total subjects of iopromide group (N=62)

Measured parameter	Before	After	p-value
HR	73±5	74±6	NS
LVSP	126.8±24.7	128.2±26.1	NS
LVEDP	16.4±8.0	20.6±7.9	<0.001
Maximum dP/dt	1,636±582	1,805±730	<0.001
Maximum(dP/dt)/P	33±8.1	35±8.4	NS
Peak -dP/dt	-1,704±758	-1,708±676	NS
Tau	38±13	35±11	<0.05

Values are mean±S.D., NS : not significant, HR : heart rate, LVSP : Left Ventricular Systolic Pressure, LVEDP : Left Ventricular End-diastolic Pressure, P : instantaneous pressure, T_{au} : time constant of LV isovolumetric relaxation, Each unit of hemodynamic data ; LVSP=mmHg, LV-EDP=mmHg, maximum dP/dt=mmHg/sec, maximum(dP/dt)/P=mmHg · sec^{-1}, peak -dP/dt=mmHg/sec, T_{au}=msec

Table 6. Hemodynamic datas before and after left ventriculography in normal subjects of ioxaglate group (N=14)

Measured parameter	Before	After	p-value
HR	74±7	73±4	NS
LVSP	135.9±29.1	142.0±38.9	NS
LVEDP	11.5±3.7	15.7±5.4	<0.001
Maximum dP/dt	1,797±650	2,032±627	NS
Maximum(dP/dt)/P	37±6.6	36±5.0	NS
Peak -dP/dt	-1,575±363	-1,646±492	NS
T_{au}	37±10	36±9	NS

Values are mean±S.D., NS : not significant, HR : heart rate, LVSP : Left Ventricular Systolic Pressure, LVEDP : Left Ventricular End-diastolic Pressure, P : instantaneous pressure, T_{au} : time constant of LV isovolumetric relaxation, Each unit of hemodynamic data ; LVSP=mmHg, LV-EDP=mmHg, maximum dP/dt=mmHg/sec, maximum(dP/dt)/P=mmHg · sec^{-1}, peak -dP/dt=mmHg/sec, T_{au}=msec

Table 7. Hemodynamic datas before and after left ventriculography in normal subjects of iopromide group(N=12)

Measured parameter	Before	After	p-value
HR	72±8	73±2	NS
LVSP	122.8±21.2	125.8±25.3	NS
LVEDP	11.5±2.9	14.6±3.6	<0.001
Maximum dP/dt	1,688±722	1,886±981	NS
Maximum(dP/dt)/P	35±7.6	37 ± 8.6	NS
Peak - dP/dt	- 1,964±1,007	- 1,799±678	NS
$T_{\alpha u}$	35±6	34±9	NS

Values are mean±S.D., NS : not significant, HR : heart rate, LVSP : Left Ventricular Systolic Pressure, LVEDP : Left Ventricular End-diastolic Pressure, P : instantaneous pressure, $T_{\alpha u}$: time constant of LV isovolumetric relaxation, Each unit of hemodynamic data ; LVSP=mmHg, LV-EDP=mmHg, maximum dP /dt=mmHg/sec, maximum(dP/dt)/P=mmHg · sec^{-1}, peak -dP/dt=mmHg/sec, $T_{\alpha u}$=msec

확장기말압은 16.4±8.0mmHg에서 20.6±7.9mmHg (p<0.001), maximum dP/dt는 1,636±582mmHg/sec에서 1,805±730mmHg(p<0.001)로 유의있게 증가하였다. 그리고 T_{au}는 38±13msec에서 35±11 msec로 감소하였다(p<0.05). 그러나 Ioxaglate군과는 달리 좌심실 수축기압과 peak -dP/dt는 유의한 변화가 없었다(p<0.05). Maximum(dP/dt)/P는 Ioxaglate군에서처럼 큰 변화가 없었다(p<0.05).

3. 정상 대조군에서 조영제 투여 전후의 혈역학적 변화 비교

Ioxaglate군과 Iopromide군 모두 좌심실 확장기말압이 각각 11.5±3.7mmHg에서 15.7±5.4mmHg(p <0.001), 11.5±2.9mmHg에서 14.6±3.6mmHg(p <0.001)로 유의있게 증가하였으며, 다른 혈역학적 지수(심박수, 좌심실 수축기압, Maximum dP/dt, Maximum(dP/dt)/P, Peak -dP/dt 및 T_{au})는 유의한 변화가 없었다(Table 6, 7).

4. 심구혈율이 50% 미만인 경우에 조영제 투여 전후의 혈역학적 변화 비교

Ioxaglate와 Iopromide군 모두 좌심실 확장기말압이 각각 17.9±6.0mmHg에서 23.5±8.0mmHg(p< 0.001), 20.8±9.5mmHg에서 26.8±7.8mmHg(p< 0.001)로 유의있게 증가하였으며 다른 혈역학적 지수(심박수, 좌심실 수축기압, Maximum dP/dt, Maximum(dP/dt)/P, Peak -dP/dt 및 T_{au})는 두 군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 8, 9).

Table 8. Hemodynamic datas before and after left ventriculography in subjects whose ejection fraction are less than 50% in ioxaglate group (N=12)

Measured parameter	Before	After	p-value
HR	75±2	74±5	NS
LVSP	122.5±26.1	126.4±26.2	NS
LVEDP	17.9±6.0	23.5±8.0	<0.001
Maximum dP/dt	1,393±462	1,498±348	NS
Maximum(dP/dt)/P	31±11.1	30±6.7	NS
Peak - dP/dt	- 1,522±393	- 1,675±564	NS
$T_{\alpha u}$	37±11	32±12	NS

Values are mean±S.D., NS : not significant, HR : heart rate, LVSP : Left Ventricular Systolic Pressure, LVEDP : Left Ventricular End-diastolic Pressure, P : instantaneous pressure, $T_{\alpha u}$: time constant of LV isovolumetric relaxation, Each unit of hemodynamic data ; LVSP=mmHg, LV-EDP=mmHg, maximum dP /dt=mmHg/sec, maximum(dP/dt)/P=mmHg · sec^{-1}, peak -dP/dt=mmHg/sec, $T_{\alpha u}$=msec

Table 9. Hemodynamic datas before and after left ventriculography in subjects whose ejection fraction are less than 50% in iopromide group (N=16)

Measured parameter	Before	After	p-value
HR	72±8	73±4	NS
LVSP	117.1±15.7	120.0±19.7	NS
LVEDP	20.8±9.5	26.8±7.8	<0.001
Maximum dP/dt	1,529±357	1,655±429	NS
Maximum(dP/dt)/P	30±4.6	32±4.7	NS
Peak - dP/dt	- 1,503±558	- 1,514±467	NS
$T_{\alpha u}$	39±13	36±12	NS

Values are mean±S.D., NS : not significant, HR : heart rate, LVSP : Left Ventricular Systolic Pressure, LVEDP : Left Ventricular End-diastolic Pressure, P : instantaneous pressure, $T_{\alpha u}$: time constant of LV isovolumetric relaxation, Each unit of hemodynamic data ; LVSP=mmHg, LV-EDP=mmHg, maximum dP /dt=mmHg/sec, maximum(dP/dt)/P=mmHg · sec^{-1}, peak -dP/dt=mmHg/sec, $T_{\alpha u}$=msec

고 안

좌심실 조영술은 좌심실 기능을 평가하는 중요한 방법이다. 관상동맥 조영술에 사용되는 조영제에 대한 부작용으로 오심, 구토, 안면 홍조, 호흡곤란, 혈압강

하, 빈맥 뿐만 아니라 심근경색증, 뇌혈관 질환, 심지어는 사망을 초래하기도 한다[2,7,8]. 또한 선택적 심혈관 조영술시 좌심실에 조영제를 주입했을때 조영제 투여에 따른 심근기능 억제, 투여 용량에 따른 수분 과부하, 조영제의 삼투압 농도에 따른 순환 혈액양 및 점도의 변화, 말초 순환의 변화, 적혈구의 형태 변화와 함께 혈구내 수분이 혈장으로의 이동, 신독성, 심박수 및 심장 전도의 장애, 과민 반응 등으로 인한 여러 혈역학적 변화가 나타날 수 있다[9,10].

많은 동물 실험 및 임상 연구에서 좌심실 조영술시 전통적인 고삼투성 이온성 조영제(high osmolar ionic contrast media)보다 저삼투성 조영제(low osmolar contrast)에서, 조영제 주입에 따른 환자의 불쾌감, 혈역학적 변화 및 심장 전기 생리학적 효과면에서 더 안전하고 우수하며 부작용이 적다고 보고하고 있다[7,11,12]. 즉, 안면 홍조, 오심 및 구토가 더 적게 발생하며 조영제 주입에 따른 심근의 억제기능 및 여러 혈역학적 위험효과도 더 적은 것으로 알려져 있다. 그리고 말초 혈관에서 조영제에 의한 동통과 혈전 형성도 훨씬 적은 것으로 보고하고 있으며[11] 이러한 변화는 환자가 갖고있는 질병과 병의 경중 뿐만 아니라 조영제의 삼투압, 구성 이온의 농도, 점도, 분자량 및 투여용량에 기인한다고 한다[13,14]. 따라서 조영제에 의한 혈역학적 및 심장 전기 생리학적 부작용이 적은 새로운 조영제가 개발되어지기 시작했고 1980년대 초반부터는 저삼투성 이온성 조영제와 비이온성 조영제가 심혈관 조영술에 널리 사용되어졌다. 이에 저자들은 Ioxaglate 조영제와 Iopromide 조영제를 사용하여 좌심실에 미치는 여러 혈역학적 변화를 비교해 보고자 한다.

1. 대상 전체(정상군 + 협심증군 + 급성심근경색증군)에서의 조영제 투여 전후의 혈역학적 변화 비교

좌심실 수축기압의 변화는 조영제에 의한 순환 혈액량의 증가 및 삼투압의 차이에 의한 세포내와 간질조직으로부터 혈관내 공간으로의 체액의 이동, 심근저하 효과 및 혈관 확장으로 인하여 일시적으로 감소하였다가 곧 원래의 수축기압으로 회복된다고 한다[15]. 하지만 본 연구에서는 Ioxaglate조영제 투여 직후에 오히려 약간의 수축기압 증가가 있었으며, Iopromide 군은 좌심실 수축기압에 유의한 변화를 가져오지 않았다. 이는 Ioxaglate 조영제가 Iopromide 조영제보다 상대적으로 낮은 삼투압 농도가 삼투압에 의한 심근 억제 효과를 상쇄했으리라 생각된다. 다른 이유로는 Table 4, 5 에서 보면, Ioxaglate군의 좌심실 확장기말압이 유의하게 낮고 좌심실 수축기압은 상대적으로 높다. 따라서, Ioxaglate군의 좌심실 기능이 더 좋아 조영제에 의한 용적 부하가 걸리더라도 보상기전이 정상적으로 작용하여 좌심실 수축기압이 증가했으리라 생각된다.

두 조영제 모두 좌심실 확장기말압의 증가를 가져왔는데, 이는 조영제 용적에 의한 좌심실 전부하의 증가에 의하며[4,7,16] 두 조영제에 의한 좌심실 전부하의 증가는 동일한 효과임을 암시한다. 한편, Maximum dP/dt와(dP/dt)/P는 좌심실의 수축력을 나타내는 매우 민감한 지표인데, 두 조영제군 모두(dP/dt)/P의 변화 없이 Maximum dP/dt만 증가하였다. Piscione 등[16]의 연구에 의하면 Ioxaglate 조영제와 Iopamidol 조영제와의 비교에서 조영제에 의한 전부하 효과로 인해 두 군 모두 좌심실 확장기 말압이 유의있게 증가해 본 연구와 같은 결과를 보여주고 있다. 그런데 Maximum dP/dt와(dP/dt)/P는 조영제 투여 직후에는 변화가 없으나 3분 후에는 심박수의 증가와 함께 유의있게 감소하는 경향을 보여주어 두 조영제 모두 좌심실의 수축력 저하를 가져왔다고 볼 수 있었으며 Ioxaglate조영제와 Iopromide 조영제 사이에 어떤 혈액학적 차이는 없었다고 한다. 비록, 본 연구에서는 조영제 투여 3분 이후의 혈역학적 변화를 관찰하지 않아 비교하기가 어렵겠지만, (dP/dt)/P는 조영제 투여 직후에 변화가 없어 동일한 결과를 보여주나 Maximum dP/dt는 증가하였다. 이는 조영제 투여로 인해 좌심실 수축 촉진효과를 가져왔다고 볼 수 있는데 조영제에 의한 전부하 영향과 삼투압에 기인한 것으로 사료되며 일부는 좌심실 조영술로 인한 흉부 작열감에 의해 2차적으로 교감 신경계가 항진되어 심근의 수축력이 증가했을 것으로 생각된다. 이는 조영제에 의한 일시적 저칼슘혈증, Na^+ 및 다른 이온의 구성 및 고농도의 삼투압 용액에 의한 심근저하 효과와는[17,18] 상반된 결과이다. 그런데 기존의 조영제의 삼투압 농도가 1680mOsm/kg(in Renografin - 76)로 매우 높은 반면에 Ioxaglate와 Iopromide의 삼투압 농도는 각

각 600, 770mOsm/Kg으로 상대적으로 낮다. 이러한 낮은 삼투압 농도는 오히려 좌심실 수축 촉진효과에 기여한다는 Higgins 등[9,11,19]의 보고와 본 연구결과가 일치한다. 하지만 여러 임상 연구 및 동물 실험에서 저삼투성 조영제 투여에 따른 심근 억제효과에 대해서도 많이 보고되고 있어[20-22], 향후 조영제에 의한 좌심실 수축 촉진효과는 많은 연구결과를 통해 검증되어져야 할 것이다.

좌심실의 확장기 충만 양상은 심장의 경직성(chamber stiffness), 이완(relaxation) 같은 내인성 요인과 부하 조건에 따른 외인성 요인에 의해 결정된다[5]. 그러나, Tau는 심실 용적, 부하, 수축기 혹은 확장기 압과 심구출양에 무관하기 때문에 좌심실의 확장기 충만에 따른 심실 이완을 이해하는데 중요한 요소가 된다. 즉, 심실 이완율의 중요한 척도가 되는 것이다. 등용적 이완 시간상수(isovolumetric relaxation time constant)인 T_{au}의 증가는 ① 최고 조기 충만속도의 감소(reduced peak early filling velocity) ② 조기의 심실 충만의 평균 가속률의 감소(decreased mean acceleration rate) ③ 심방의 좌심실 충만 기여도의 증가(increasing atrial contribution to LV filling)에 기인한 비동시성 심실 이완을 뜻한다[23]. T_{au}가 증가되는 경우로는[6,24] 베타 차단제 투여시, 허혈후 관류(post-ischemic perfusion)시, 고령, 비후성 심근병증, 급성 심근 허혈, 2차성 심근 비후, 좌심실 충만의 이상 등과 같은 좌심실 이완 기능 부전의 경우에서이다. 한편, T_{au}가 감소하는 경우는 β촉진제 투여와 같은 심근의 수축과 이완이 호전 될 때이다. 본 연구에서는 T_{au}가 증가 된 경우는 관찰되지 않았고, 오히려 두 조영제군 모두 T_{au}가 감소해 좌심실의 확장기능이 호전되었다고 볼 수 있다. 하지만 조영술 후의 2차적인 교감신경 항진으로 인한 확장능의 호전을 배제할 수 없으리라 사료된다. 한편, Ioxaglate 군은 Iopromide 군과는 달리 peak -dP/dt(절대값)도 증가하였다. 이는 Ioxaglate 조영제가 Iopromide 조영제보다 심장의 이완능력의 호전효과가 더 우수하기 보다는 Iopromide군에서 좌심실 확장기말압이 유의하게 높으며 따라서 좌심실 기능이 저하된데 따른 조영제 용적부하로 인해 보상기전이 충분히 작용하지 못해 좌심실 수축기압이 상승되지 못하고 따라서 peak -dP/dt(절대값)도 변화가 없을 수 있지 않을까 추측된다.

2. 정상대조군, 심구혈율이 50% 미만인 군에서의 각각의 혈역학적 변화 비교

정상대조군과 심구혈율이 50% 미만인 군에서 보면, Ioxaglate와 Iopromide 조영제 모두 좌심실 확장기말압의 증가를 초래했고, 그 밖의 다른 혈역학적 지수는 조영제 투여 이후에 큰 변화가 없었다. 따라서, 심실의 국소 운동장애와 심근 기능 장애가 있더라도 좌심실 확장기말에 유의할 경우 두 조영제 모두, 좌심실 조영술시 안전하게 사용할 수 있으리라 사료된다.

전기 생리학적인 면에서 보면 비이온성 조영제가 삼투압 농도가 상대적으로 낮고 Na^+ 부하 또한 적기 때문에 심실세동의 발생이 적을 것으로 기대했지만, 많은 동물 실험에서 비이온성 조영제(eg. iohexol 혹은 iopamidol)가 이온성 조영제(eg. Ioxaglate)보다 더 많은 심실세동을 일으킨다는 보고가 있어 깊은 관심이 요구된다[25,26]. 또한 사용되는 조영제의 점도가 높으면 관상동맥 미세혈액 순환의 장애로 인해 심근 허혈이 생기고 전기 생리학적으로도 불안정하기 때문에 조영제를 따뜻하게 한 후 사용해야 조영제의 점도를 낮출 수 있고 혈역학적 및 전기 생리학적으로 심근의 안정을 기대할 수 있다고 한다[27].

조영제에 의한 혈전형성 증가와 관련해서 심혈관계 조영술시 저삼투성 비이온성 조영제가 이온성 조영제보다 조기에 혈전형성을 증가시킨다는 보고가 있어 주목된다[11,28]. 아직 확실한 기전은 밝혀지지 않았지만 조영제에 의한 섬유소의 변형, 혈액응고 체계의 변화, 혈소판 응집의 억제 및 혈관 내피세포에 영향을 주기 때문이라고 하며[11,28-30] 이런 현상은 환자의 이환율에 주요 요인으로 작용할 수 있다. 왜냐하면 관동맥 성형술시 조영제에 의한 혈전 생성은 임상적으로 매우 중요하기 때문이다. Hwang 등[30]은 심혈관 조영술에 비이온성 조영제를 사용할 경우 전신적으로 항응고제(헤파린)를 점적하는 동시에 사용 전후의 카테터는 헤파린 용액으로 자주 씻어 내리면서 사용할 것을 권하고 있다. 하지만 이온성 조영제와 비이온성 조영제 사이에 혈전 형성에 미치는 효과는 차이가 없다는 보고도[31] 있어 여기에는 더 많은 연구결과가 뒤따라야 할 것이다.

결론적으로 선택적 좌심실 조영술시 저삼투성 이온성 조영제(Ioxaglate)와 비이온성 조영제(Iopromide) 모두 좌심실 확장기말압이 증가된 것 이외에는 주요 부

작용 및 합병증 없이 안전하게 사용할 수 있었다. 두 군 모두 조영제 투여 직후에 전체적으로 maximum dP/dt의 증가와 T_{au}의 감소를 가져와 좌심실의 수축력 촉진과 이완능의 호전을 가져오는 혈역학적 이점을 보여 주었다고 볼 수 있다. 하지만 이러한 효과는 조영제에 의한 전부하와 삼투압 그리고 2차적인 교감신경계의 항진 등으로 인해 기인했다고 생각된다. 그리고 정상 대조군과 심구혈율이 50% 미만으로 심기능이 저하된 경우에도 조영제 투여 직후에 좌심실 확장기말압이 상승하였으며 다른 혈역학적 변화는 차이가 없었다. Cooper 등[4]은 이온성 조영제(eg. Ioxaglate)가 비이온성 조영제(eg. iohexol)보다 심박수의 증가와 이완기 동맥압의 저하로 인한 관동맥 관류압 감소로 심근 허혈이 악화될 수 있기 때문에 관동맥의 기질적 협착이 있을 경우 비이온성 조영제를 사용할 것을 추천하였다. 하지만 본 연구에서는 조영제 투여 전후의 심박수와 이완기 동맥압의 변화에 차이가 없어 관상동맥 기질적 협착으로 인한 심기능 저하시에도 저삼투성 이온성 조영제와 비이온성 조영제 모두 안전하게 사용할 수 있을지는 향후 보다 더 많은 연구결과가 뒤따라야 할 것이다.

본 연구는 몇 가지 제한점을 갖고 있는데 첫째, 여러 혈역학적 지수를 조영제 투여 직후 5 10초 이내에 측정했기 때문에 여러 혈역학적 변화가 일과성으로 오는지 혹은 오랫동안 지속되는지를 확인하지 못하였다. 그리하여 조영제 투여 이후에 자율 신경계의 활성, 여러 신경 전달 인자 및 호르몬에 의한 대상성 보상 기전에 따른 혈역학적 변화가 따를 것으로 기대되지만 이러한 변화가 본 연구의 여러 혈역학적 지수에는 포함되지 않았을 가능성이 크다. 둘째로는, Ioxaglate 조영제는 대상 전체에서 좌심실의 수축력 증대와 peak -dP/dt(절대값)의 증대를 가져와 Iopromide 조영제와는 다른 혈역학적 변화를 보여 주었다. 이는 Table 4와 5에서 보면 좌심실 확장기말압이 Iopromide군에서 유의하게 높고 좌심실 수축기압은 차이가 없으나 Ioxaglate군과 비교해서 낮은 경향을 보여주고 있다. 따라서 Ioxaglate군의 좌심실 기능이 Iopromide군보다 더 좋아서 좌심실 수축기압이 높고, 좌심실 확장기말압이 낮은 상태에서 조영제에 의한 전부하 영향으로 인해 보상기전이 정상적으로 작용하여 좌심실 수축기압이 더 상승하고 따라서 peak -dP/dt(절대값)도 유의있게 증가했으며, 반대로 Iopromide군에서는 좌심실 기능이 좋지 않아서 좌심실 확장기말압이 더 높고, 조영제 부하시 보상기전이 충분히 작용하지 못해 좌심실 수축기압이 증가하지 못하고 따라서 peak -dP/dt(절대값)도 변화가 없을 수 있지 않을까 추론해 볼 수 있다. 아울러서 Table 8, 9의 좌심실 50% 미만인 경우에서도 Iopromide군의 좌심실 확장기말압이 Ioxaglate군 보다 더 높다. 따라서, Iopromide군의 좌심실 기능부전이 더 심해 전체적으로 일부 혈역학적 인자에 영향을 줬으리라 생각되며 이는 기저 좌심실 확장기말압이 높은 것에 따른 대상의 차이에 의해 비롯됐다고 보아진다. 셋째는 정상 대조군과 심구혈율이 50% 미만인 경우에 두 조영제가 좌심실에 미치는 혈역학적 변화는 동일하다고 볼 수 있지만 협심증과 심근경색증을 포함한 대상전체에 미치는 혈역학적 변화는 다른 결과를 보여주고 있다. 이는 정상 대조군과 심구혈율 50% 미만인 군의 대상 수가 전체의 1/10밖에 되지 않기 때문에 나타난 통계적 오류일 가능성이 많으며 실제 변화는 전체군과 비슷할 것으로 생각된다. 따라서 조영제 투여로 인해 maximum dP/dt의 증가와 T_{au}의 감소가 초래되어, 오히려 좌심실의 수축력과 확장능이 호전되었다고 추론할 수 있겠다. 하지만, 이러한 혈역학적 이점이 단지 조영제에 의한 전부하 영향과 좌심실 조영술시 조영제 투여로 인한 흉부 작열감에 의한 2차적인 교감신경계의 항진 등으로 설명하기에는 부족함이 없지 않다. 왜냐하면 본 연구에서는 심박수와 이완기 동맥압이 조영제 투여 전후에 유의한 차이가 없었기 때문이다.

요 약

연구배경 :

좌심실 조영술은 여러 심장질환에 대한 유용한 검사방법이다. 그러나, 조영제로 인하여 심근허혈, 저혈압, 말초순환의 변화, 심부정맥 및 전도 장애, 과민 반응으로 인한 쇼크 등이 일어날 수 있다. 이러한 변화는 환자의 질병 상태 뿐만 아니라 사용되는 조영제의 삼투압, 구성 이온의 농도, 분자량, 점도 등에 의해서 기인하게 된다. 본 연구의 목적은 좌심실 조영술시 사용되는 저삼투성 이온성 조영제(Ioxaglate)와 저삼투

성 비이온성 조영제(Iopromide)가 좌심실에 미치는 변화를 찾아내고 여러 혈역학적 지수를 비교해 혈역학적 관점에서 두 조영제 사이에 어떤 차이가 있는지를 관찰하고자 하였다.

방 법 :

한림대학교 의료원 순환기 내과에 내원하여 진단적 좌심실 조영술을 시행한 환자 124명을 대상으로 전향적 연구를 시행하였으며, 다중맹검 방식으로 각각 62명씩 Ioxaglate군과 Iopromide군으로 나누어 조영제 투여 전후의 좌심실에 미치는 여러 혈역학적 변화를 비교하였다. 또한 각군을 정상대조군, 심구혈율이 50% 미만인 경우에도 비교하였다. 측정된 혈역학적 지수는 좌심실 수축기압(LVSP), 좌심실 확장기말압(LVEDP), maximum dP/dt, (dP/dt)/P 비, peak -dP/dt 및 T_{au} 등이었다.

결 과 :

1) 대상전체(정상대조군+협심증+심근경색증)에서 조영제 투여 전후의 여러 혈역학적 변화 비교 : Ioxaglate군에서 조영제 투여후 좌심실 수축기압($p<0.001$), 좌심실 확장기말압($p<0.001$), maximum dP/dt($p<0.001$)가 유의있게 증가하였고, peak -dP/dt(절대값)도 증가하였다($p<0.005$). 하지만 T_{au}는 유의있게 감소하였으며($p<0.05$), 심박수와(dP/dt) /P 비는 변화가 없었다($p<0.05$). Iopromide군에서 조영제 투여 이후에 좌심실 확장기말압($p<0.001$), maximum dP/dt($p<0.001$)가 유의있게 증가하였으며, T_{au}는 유의있게 감소하였다($p<0.05$). 하지만 심박수, 좌심실 수축기압, (dP/dt)/P 비, peak -dP/dt는 변화가 없었다($p<0.05$).

2) 정상대조군과 심구혈율이 50% 미만인 경우의 여러 혈역학적 변화 비교 : 두 조영제군 모두 좌심실 확장기말압만 유의있게 증가하였으며($p<0.001$), 심박수와 다른 혈역학적 인자(좌심실 수축기압, Maximum dP/dt, Maximum(dP/dt)/P, Peak -dP/dt 및 T_{au})는 차이가 없었다($p<0.05$).

결 론 :

좌심실 조영술시 저삼투성 이온성 조영제와 비이온성 조영제 모두 주요 부작용 없이 안전하게 사용할 수 있었지만 좌심실 확장기말압은 대상전체, 정상대조군 및 심구혈율이 50% 미만인 군 모두에서 증가하였다. 한편, 두 군 모두 대상 전체에서는 maximum dP/dt의 증가와 T_{au}의 감소가 있어 조영제 투여로 인해 좌심실의 수축력과 확장기 기능의 호전을 추론할 수 있겠으나 이는 조영제에 의한 전부하 영향과 삼투압 그리고 조영술로 인한 2차적인 교감신경계의 항진 등에 의해 기인했다고 보여진다. 따라서 좌심실 조영술시 좌심실 확장기말압에 유의할 경우 저삼투성 이온성 조영제(Ioxaglate)와 비이온성 조영제(Iopromide) 모두 안전하게 사용할 수 있을 것으로 보여지며 확장기 기능의 차이는 향후 보다 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

References

1) Jacobsen EA, Klow NE, Mortensen E, Refsum H : *Sodium addition to nonionic contrast media. Effects on cardiac monophasic action potentials and hemodynamics in a dog model. Invest Radiol 26 : 888-893, 1991*
2) Murdock CJ, Davis MJE, Ireland MA, Gibbons FA, Cope GD : *Comparison of meglumine sodium diatrizoate, iopamidol and iohexol for coronary angiography and ventriculography. Cathet Cardiovasc Diagn 19 : 179-183, 1990*
3) Vik-Mo H, Folling M, Barth P, NordrehaugJE, Bjorkhaug A, Rosland GA : *Influence of low osmolality contrast media on electrophysiology and hemodynamics in coronary angiography : Difference between an ionic (ioxaglate) and a non-ionic (iohexol) agent. Cathet Cardiovasc Diagn 21 : 221-226, 1990*
4) Cooper MW, Reed PJ : *Comparison of ionic and nonionic contrast agents in cardiac catheterization : The effects of ventriculography and coronary arteriography on hemodynamics, electrocardiography, and serum creatinine. Cathet Cardiovasc Diagn 22 : 267-277, 1991*
5) Raff GL, Glantz SA : *Volume loading slows left ventricular isovolumic relaxation rate. Circulation 48 : 813-821, 1981*
6) Grossman W : *Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention. 3rd Ed. p319, Philadelphia, Lea and Febiger, 1991*
7) Aguirre FV, Pedersen W, Castelo R, Deligonul U, Gudipati C, Serota H, Labovitz AJ, Kern MJ : *The effects of high (sodium meglumine diatrizoate, Renografin-76) and low osmolar (sodium meglumine ioxaglate, Hexabrix) radiographic contrast media on diastolic function during left ventriculography in patients. Am Heart J 121 : 848-857, 1991*
8) Nishimura RA, Holmes DR, McFarland TM, Smith HC, Bove AA : *Ventricular arrhythmia during coronary angiography in patients with angina pectoris or chest pain syndromes. AM J Cardiol 53 : 5208-5213, 1980*

9) Higgins CB, Gerber KH, Mattrey RF, Slutsky RA：*Evaluation of the Hemodynamic Effects of intravenous administration of ionic and nonionic contrast materials. Radiology 142：681-686, 1982*
10) Wisnerski JA, Gertz EW, Neese R：*Myocardial metabolic alterations after contrast angiography. Am J Cardiol 50：239-245, 1982*
11) Matthai WH, Hirshfeld JW：*Choice of contrast agents for cardiac angiography：Review and recommendations based on clinically important distinctions. Cathet Cardiovasc Diagn 22：278-289, 1991*
12) Missri J, Jeresaty RM：*Ventricular fibrillation during coronary angiograph：Reduced incidence with nonionic contrast media. Cathet Cardiovasc Diagn 19：4-7, 1990*
13) Ovitt T, Rizk G, Fresh RS, Cramer A, Ampiatz K：*Electrocardiographic changes in selective coronary arteriography：The importance of ions. Radiology 104：705-712, 1972*
14) MacAlpin RN, Weidener WA, Kattus AA, Hanafee WN：*Electrocardiographic changes in selective coronary arteriography. Circulation 34：27-36, 1966*
15) Gwilt DJ, Nagle RE：*Contrast media for left ventricular angiography. A comparison between cardioconray and iopamidol. Br Heart J 51：427-435, 1984*
16) Piscione F, Focaccio A, Santinelli V, Paola MD, Villari B, Spinazzi A, Condorelli M, Chiariello M：*Are ioxaglate and iopamidol equally safe and well tolerated in cardiac angiography? A randomized, double-blind clinical study. Am Heart J 120：1130-1136, 1990*
17) Popio KA, Kloss AM, Oravec JM, Oravec JM, Ingram JT：*Identification and description of separate mechanisms for two components of Renografin cardiotoxicity. Circulation 58：520-528, 1987*
18) Higgins CB, Schmidt WS：*Alterations in calcium levels of coronary sinus blood during coronary arteriography in the dog. Circulation 158：512-529, 1978*
19) Higgins CB, Sovak M, Schmidt WS, Kelly MJ, Newell JD：*Direct myocardial effects of intracoronary administration of new contrast materials with low osmolality. Invest Radiol 15：39-46, 1980*
20) Newell JD, Higgins CB, Kelly MJ：*The influence of hyperosmolality on left ventricular contractile state：Disparate effects of nonionic and ionic solutions. Invest Radiol 15：363-370, 1980*
21) Almen T：*Effects of metrizamide and other contrast media on the isolated rabbit heart. Acta Radiol 335：216-222, 1973*
22) Willerson JT, Curry GC, Atkins JM, Parkey R, Horwitz LD：*Influence of hypertonic mannitol on ventricular performance and coronary blood flow in patients. Circ Res 51：1095-1100, 1975*
23) Stoddard MF, Pearson AC, Kern MJ, Ratcliff J, Mrosek DG, Lavobitz AJ：*Left ventricular diastolic functin：Comparison of pulsed Doppler echocardiographic and hemodynamic indexes in subjects with and without coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 13：327-340, 1989*
24) Gilbert JC and Glantz SA：*Determinants of left ventricular filling and of the diastolic pressure volume relation. Circ Res 64：827-835, 1989*
25) Morris T：*Ventricular fibrillation canine right coronary arteriography with ioxaglate, iohexol, and iopamidol. Invest Radiol 23：205-212, 1988*
26) Oksendal AN, Holten T, Baath L, Jynge P：*Effects of low osmolar contrast media on cardiac function：Optimal sodium concentrastion for contractility：Acta Physiol Scand 599：149-156, 1991*
27) Roth R, Akin M, Deligonul U, Kern MJ：*Influence of radiographic contrast media viscosity to flow through coronary angiographic catheters. Cathet Cardiovasc Diagn 22：290-294, 1991*
28) Dehmer GJ, Gresalfi N, Daly D, Oberhardt B, Tate DA：*Impairment of fibrinolysis by streptokinase, urokinase and recombinant tissue-type plasminogen activator in the presence of radiographic contrast agents. J Am Coll Cardiol 25：1069-1075, 1995*
29) Levi M, Biemond BJ, Sturk A, Hoek J, ten Cate JW：*Variable effects of radiological contrast media on thrombus growth in a rabbit jugular vein thrombosis model. Thromb Haemost 66：218-221, 1991*
30) Hwang MH, Piao ZE, Murdock DK, Giardina JJ, Pacold I, Loeb HS, Reyes CV, Scanlon PJ：*The potential risk of thrombosis during coronary angiography using nonionic contrast media. Cathet Cardiovasc Diagn 16：209-213, 1989*
31) Talyor MA, Angello DA, Ayers CR, Gear ARL：*Radiographic contrast agents and platelet function：A quenched-flow study. Cathet Cardiovasc Diagn 22：295-301, 1991*