

수용성 조영제의 항응고 효과에 대한 실험적 연구

원자력병원 진단방사선과

임 덕·진 수 일

서울대학교병원 진단방사선과

김 학 수·박 재 형

— Abstract —

In Vitro Study on the Anticoagulant Effect of the Water Soluble Contrast Material: Diatrizoate, Ioxaglate and Iopromide

Duk Lim, M.D., Soo-Yil Chin, M.D.,

Department of Radiology, Korea Cancer Center Hospital

Hak Soo Kim, M.D., Jae Hyung Park, M.D.

Department of Radiology, Seoul National University Hospital

It has been reported that newly developed nonionic contrast material is less effective in anticoagulation than ionic contrast media. Anticoagulation properties were studied with high osmolar ionic contrast medium(diatrizoate), low osmolar ionic medium(ioxaglate) and low osmolar nonionic contrast medium(iopromide) as well as with normal saline for control. Arterial blood was taken from 10 adults before angiography. Two ml. of the arterial blood was introduced into the plastic syringes containing 2 cc. of each contrast medium and saline. The syringes were kept undisturbed in room temperature for 10 minutes, 30 minutes, 60 minutes 90 minutes and then the blood-contrast mixture was poured on the filter paper to detect the clots formed in the syringes. Delay of the clotting time was also checked in the contrast media with various concentrations of 100 %, 30 %, 10 %, and 3 %. Chi-square test of the data shows very significant difference in anticoagulation effect between the ionic group(diatrizoate, ioxaglate) and the nonionic one(iopromide). Clotting time in the nonionic medium(iopromide) was shorter in 30 % concentration than that of the ionic material(diatrizoate, ioxaglate). Nonionic contrast medium(iopromide) has anticoagulation effect, but less effective than ionic media(diatrizoate, ioxaglate).

Index Words: Contrast media, effects
Anticoagulants

I. 서 론

방사선과 영역에서 수용성 조영제는 혈관조영술이

이 논문은 1989년 10월 19일 접수하여 1989년 11월 2일에 채택되었음

나 신우조영술 및 기타 여러 분야에서 널리 사용되는 약제이다. 기존의 수용성 조영제는 삼투농도가 높은 이온성조영제(high osmolar ionic medium)였으며, 인체에 사용시 그 화학적 성질로 인하여 오심, 구토, 통증, 속 등의 여러가지 과민성 반응을 잘 유발시켜

왔다. 그리고 기존의 고장성 이온 조영제에는 강력한 항응고 효과가 있어, 이 조영제를 카테타 내부에 채워서 혈관조영술시 발생할수 있는 혈전형성 및 전색증(embolism)을 방지하는데 사용되어 왔다.

최근들어, 종래의 수용성 조영제에 비해 부작용이 현저히 감소된 저장성 비이온조영제(low osmolar nonionic media)가 개발되어 현재 널리 사용되고 있다^{1,2,3)}. 그러나 기존 이온성 조영제의 혈액에 대한 강력한 항응고 효과에 비하여 비이온성 조영제는 혈액이 섞이는 경우 혈액응고가 생길수 있다는 보고가 있어^{4,5)}, 저자는 기존의 고장성 이온조영제와 저장성 이온조영제 및 저장성 비이온조영제의 혈액에 대한 항응고 효과의 차이를 실험적으로 연구하였다.

II. 대상 및 방법

혈액학적 검사상 혈액응고에 이상 소견이 없는 10명의 성인을 대상으로 하였다. 남자가 8명, 여자가 2명이었고, 연령 분포는 21세에서 58세 이었으며, 이들은 뇌혈관조영술을 시행한 7명과 하지 동맥조영술을 실시한 3명 이었다. 또한 이들은 실험 이전에 혈소판의 기능이나 혈액응고기능에 변화를 줄 수 있는 약제를 복용한 일이 없었다.

화학적 성분이 다른 세가지의 조영제와 생리 식염수를 대상으로 실험 하였고, 이들 약제는 기존의 고장성 이온조영제인 diatrizoate(MD-76[®], 370 mg I/ml, Mallinckrodt, St Louis, MO 63134, U.S.A)와 저장성 이온조영제인 ioxaglate(Hexabrix[®], 320 mg I/ml, LABORATOIRE GUERBET 93601, Aulnay/s/Bois CEDEX, France), 그리고 저장성 이온조영제인 iopromide(Ultravist[®], 370 mg I/ml, Schering, Germany)였다. 실온에 방치한 이들 조영제와 생리식염수를, 10분, 30분, 60분, 90분으로 표시된 플라스틱 주사기에 각각 2 cc씩 넣고, 환자의 대동맥에 혈관촬영용 카테타를 주입한 직후 채취한 동맥혈을, 각 주사기에 2 cc씩 첨가한 후, 혈액과 조영제가 섞이지 않게 흔들리지 않는 상태에서 수평으로 두었고, 10분, 30분, 60분, 90분 후에 여과지에 부어서, 혈전이 생긴 여부와 그 크기를 육안 분석하여 Grade 0, Equivocal, Grade I-Grade IV까지 등급하였다. 혈전이 형성되지 않은 경우가 Grade 0, 직경 1 mm 미만의 매우 작은 혈전이 2-3개 이하인 경우를 Equivocal, 그리고 혈액 2

cc가 거의 다 응고되어 큰 덩어리를 형성한 경우를 Grade IV로 하였고, 그 중간 정도를 Grade I, II, III로 등급하였다.

첫 실험엿 형성된 각 등급의 혈전들을 여과지채로 보관하여, 다음 실험에서의 등급을 결정할 때 참고로 하였다. 또한 무작위로 각 등급의 혈전을 현미경으로 검사하여, 단순한 적혈구의 응집이 아닌 혈전임을 확인하였다. 실험의 결과는 Chi-square test를 하여 각 조영제간의 항응고 효과에 대한 차이(cross-tabulation)의 유효도(significance)를 구하였다.

또 각 조영제들 내에서의 응혈시간을 관찰하였다. 각 조영제들을 생리식염수로 희석하여, 용적비율로 100 %, 30 %, 10 %, 3 %를 만든 후, 플라스틱 주사기에 1 cc씩 넣고, 5명의 환자로 부터 채취한 정맥혈 1 cc를 섞은 후, 혈전이 생기는 시간을 최대 300분까지 관찰하여, 각 농도에서의 응혈시간의 평균치를 얻었고, 비교치로 정맥혈 2 cc의 응혈시간을 구하였다.

III. 결 과

이온성 조영제인 diatrizoate와 ioxaglate는 10분 검사에서, 각 8예에서 혈전이 생기지 않았고, 각 2예에서만 Equivocal이었으나, 비이온성 조영제인 iopromide에서는, 7예에서 Grade I의 혈전이 생겼다. 90분 검사에서 diatrizoate는 Equivocal 1예, Grade II가 3예, Grade III가 1예 이었고 ioxaglate는 grade 0가 2예, Equivocal 2예, Grade I이 6예인 반면, iopromide는 전 예에서 Grade II이상의 혈전을 형성하였고, 특히 5예가 Grade IV이었다. 생리식염수에서는 10분에서 모두 Grade I이상의 혈전을 형성하면서, 시간 경과에 따라 급속하게 혈전형성이 증가하였다(Table).

실험의 결과를 Chi-square test로 검증한 결과, 항응고 효과에 대한 차이의 유효도는, diatrizoate와 ioxaglate 사이에는, 10분, 30분, 60분, 90분에서 0.708, 0.525, 0.139 및 0.169로서 모두 $p < 0.05$ 이상인, 유효한 차이가 없는 것으로 나타났으며, diatrizoate와 iopromide, ioxaglate와 iopromide간에는 모두 0.05미만으로, 유효한 차이가 있는 것으로 나타났다.

각 조영제에서의 응혈시간은, 100 % 농도에서는 모든 조영제에서 300분 까지 혈전이 관찰되지 않았고, 30 % 희석상태에서는, diatrizoate와 ioxaglate에서는

Table. Clot Grading in 160 Plastic Syringes

	diatrizoate				ioxaglate				iopromide				saline			
min grade	10	30	60	90	10	30	60	90	10	30	60	90	10	30	60	90
0	8	1	1		8	3	4	2	1		1					
Eq	2	8	6	1	2	6	2	2	2							
I		1	3	5		1	4	6	7	4	1		5			
II				3					5	4	2		2	6	1	1
III				1					1	2	3		3	2	6	1
IV										2	5		2	3	8	

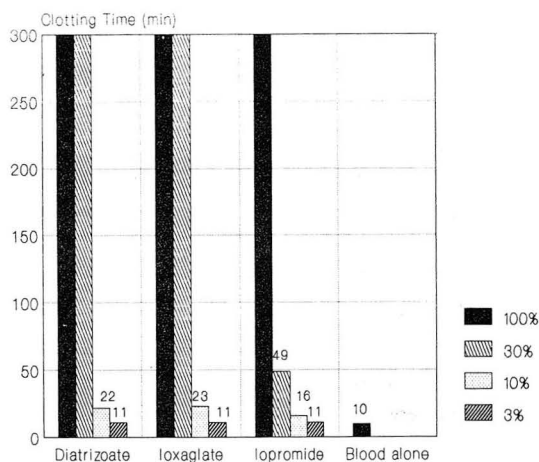


Fig. Blood Clotting Time in Each Medium

혈전형성이 없었던 반면, iopromide에서는 평균 49분에서 혈전이 형성되었고, 조영제 농도가 10 % 및 3 %로 희석되면서, 모든 조영제에서 응혈시간이 급속히 짧아졌다. 혈액 자체만의 응혈시간은 평균 10분이었다(Figure).

IV. 고 찰

방사선과 영역에서 쓰이는 종래의 수용성 조영제는, 고장성이고 이온성이며, 또한 어느 정도의 화학적 독성으로 인하여, 적혈구 응집이나 혈전의 형성을 어느정도 방지하여 주는 효과가 있으며^{6,7,8,9,10}, 이 성질을 이용하여, 혈관조영술시 카테타나 주사기, 그리고 조영제 주입기 내에서 혈전이 생기지 않도록 하기 위하여 이 조영제를 사용하고 있다. 수용성 조영제의 항응고 효과에 대한 기전은 확실히 밝혀진 바는 없으

나, 혈액응고기전 중 섬유소중합(fibrin polymerization) 과정에 관여하지 않나 추측되고 있다⁶. 최근에 종래의 이온성 조영제에 비하여 인체에 대한 과민성반응이 적은 비이온성 조영제가 개발되어 현재 널리 쓰이고 있으나, 이러한 비이온성 조영제가 혈액과 섞일 경우 혈전이 생길수 있다는 보고가 있어왔다^{1,4,5}.

본 실험에서는 각 조영제간의 항응고 효과에 대한 차이를 뚜렷이 나타내기 위하여 조영제를 2 cc만 사용하였으므로, 조영제 5 cc를 사용하여 실험했던 외국의 실험^{1,4}에서 보다, 더욱 많은 혈액응고가 발생하였다. Chi-square test에 의하면, 같은 이온성 조영제인 diatrizoate와 ioxaglate간에는 유의한 차이가 없는 반면, 이들 조영제와 비이온성 조영제인 iopromide간에는 $p=0.002$ 로서 매우 유의한 차이가 있음을 보여주고 있으며, 60분과 90분의 실험에서는 iopromide와 생리식염수간의 유효도가 0.199 및 0.363으로, 항응고 효과에 있어서 유의한 차이가 없는 것으로 나타나고 있다.

조영제의 농도를 달리하여 응혈시간을 측정한 실험에서도, iopromide가 30 % 농도에서 현저한 응혈시간의 감축이 관찰되어, 비이온성 조영제의 항응고 효과가 이온성 조영제에 비하여 약하다는 사실을 뒷받침해주고 있으며, Dawson 등의⁶ 실험과도 일치하는 소견을 보였다.

그러나 100 % 농도에서는, 각 조영제들간에 응혈시간의 유의한 차이가 없었다.

본 실험에서 나타난 바와 같이, iopromide의 항응고 효과가 diatrizoate나 ioxaglate에 비하여 상대적으로 떨어진다는 것이 입증되고 있으나, 실제 임상에서의 혈관조영술시에는 본 실험에서 사용된 조영제의 양보다 훨씬 많은 조영제를 사용하고 있으며, 혈액과 섞

인 조영제를 아무런 조작없이 10분이상 방치하는 경우는 생각하기 곤란하며, 가령 30 %로 희석된 iopromide를 사용한다하여도, 본 실험에서의 응혈시간인 49분 이상을 그대로 놓아두는 경우는 거의 없다 하겠다.

이에 저자는 5명의 환자에서, 본 실험에서 사용된 각 조영제 5 cc와 혈액 2 cc를 잘 섞은 후, 1분, 3분, 5분에서의 혈전형성 여부를 관찰한 결과, 어느 경우에서도 혈전을 발견할 수 없었던 바, 실제의 혈관조영술시에 비이온성 조영제에서 혈전이 형성될 확률은 극히 희박할 것으로 사료된다^{4, 5, 11)}.

V. 결 론

진단방사선과 영역에서 널리 쓰이고 조영제 중에서, 이온성 조영제와 비이온성 조영제의 혈액에 대한 항응고 효과의 차이를 실험적으로 연구 하였다.

대상은 10명의 성인이며, 남자가 8명, 여자가 2명이었고, 연령 분포는 21세에서 58세였다. 재료는 고장성 이온조영제인 diatrizoate, 저장성 이온조영제인 ioxaglate 및 저장성 비이온조영제인 iopromide였고, 이들 조영제 2 cc와 동맥혈 2 cc를 혼합한 후 10분, 30분, 60분, 90분 후에 혈전이 형성되는 빈도와 그 크기를 비교하였으며, 각 조영제의 100 %, 30 %, 10 %, 3 % 농도에서의 응혈시간도 측정하였다.

실험의 결과를 Chi-square test로 처리하여, 비이온성 조영제인 iopromide가 이온성 조영제인 diatrizoate나 ioxaglate에 비하여, 혈액에 대한 항응고 효과가 상대적으로 낮다는 것이 실험적으로 입증되었다.

REFERENCES

1. Engelhart et al.: A technique for estimating the probability of clots in blood/contrast agent mixture.

- Invest Radiol* 23:923-927, 1988
2. Tillman U, Adler R, Fuchs WA: Pain in peripheral angiography; A comparison of a low osmolar contrast medium with a conventional compound. *Br J Radiol* 52:102-104, 1979
3. Kallehaug HE, Preastholm J: Iopamidol, a new nonionic contrast medium in peripheral angiography. *Cardiovasc Intervent Radiol* 5:325-328, 1982
4. Rasuli, P, William AM, Hammond DI: Anticoagulant effects of contrast materials: in vitro study of Iohexol, Ioxaglate, and Diatrizoate. *AJR* 152:309-311, 1989
5. Robertson HJF: Blood clot formation in angiographic syringes containing nonionic contrast media. *Radiol* 162:621-622, 1989
6. Dawson P, Hewitt P, Maxkie IF: Contrast, coagulation and fibrinolysis. *Invest Radiol* 21:248-252, 1986
7. Stormorken H, Skälpe IO, Testart MC: Effect of various contrast media on coagulation, fibrinolysis and platelet function: an in vitro and in vivo study. *Invest Radiol* 21:348-354, 1986
8. Aspelin P, Birk A, Almen T: Effect of iohexol on human erythrocytes. I. Changes of red cell morphology in vitro. *Acta Radiol(suppl)* 362:117-122, 1980
9. Aspelin P, Birk A, Almen T: Effect of iohexol on human erythrocytes. II. Red cell aggregation in vitro. *Acta Radiol* 362:123-125, 1980
10. Issit PD, Issit CH: Applied blood group serology. 2nd ed. Oxnard. CA: Spectra Biologicals. 3-20, 1975
11. Rasuli P: Blood clot formation in angiographic syringes containing nonionic contrast media(letter). *Radiol* 165:582, 1987