

イオハミロン[®] 370 (iopamidol) の心臓・大血管 造影への使用経験

京都大学第2外科

南 一明, 龍田 憲和, 小西 裕, 松田 捷彦, 嶋田 一郎
藤田 士朗, 中山 正吾, 日笠 頼則

〔原稿受付：昭和58年8月23日〕

Clinical Cardiovascular Experiences with Iopamidol: A New Non-ionic Contrast Medium

KAZUAKI MINAMI, NORIKAZU TATSUTA, YUTAKA KONISHI,
KATSUHIKO MATSUDA, ICHIRO SHIMADA, SHIRO FUJITA,
SHOGO NAKAYAMA and YORINORI HIKASA

The 2nd Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University

In serial study of thirty patients who underwent cardiac angiography the effects of a new non-ionic, water-soluble contrast agents (iopamidol) on liver and kidney function, thyroid function (radioimmunoassay of triosorb and tetrasorb in serum) and cardiac function (echocardiography used) were examined.

These examinations revealed iopamidol to be a useful contrast agent, without any adverse effects on the function of the liver, kidney, thyroid and heart. The contrast on cine film was comparable to that obtained by other ionic contrast agents, however, subjective sensation soon after injection was remarkably less.

We believe iopamidol will become a suitable alternative to the presently available ionic contrast agents in near future.

I. は じ め に

今日、血管あるいは尿路撮影を目的として使用される造影剤は、イオン性水溶性造影剤で、通常 tri-iodo-benzoic acid の Na⁺ および meglumine⁺ 塩である。これらの水溶性造影剤の欠点は、分子中の陽イオンの

ため生物学的に活性が強いこと、常用濃度で浸透圧が生理食塩水の5~11倍と高いことである²⁾。これらは、非イオン性低浸透圧水溶性造影剤イオハミロン[®] (io-

この度、イタリアの Bracco 社で開発された新しい非イオン性低浸透圧水溶性造影剤イオハミロン[®] (io-

Key words: Non-ionic contrast agent, Iopamidol, Cardiac function, Thyroid function, Cardiac catheterization.

索引語: 非イオン性造影剤, イオパミドール, 心機能, 甲状腺機能, 心臓カテーテル検査.

Present Address: The 2nd Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto, 606, Japan.

pamidol) の臨床応用の機会を得たので、その結果を報告する。

II. 方法および対象

iopamidol は tri-iodobenzene 環を基本骨格とし、親水原子団-OH 基で万遍なくマスクされている。このため水に容易に溶解し、溶液中でのイオン解離はなく、ヨウ素原子が立体構造上露出せず、ヨードによる副作用の軽減が予想される。

今回、臨床使用した iopamidol は、ヨード濃度 370 mgI/ml、浸透圧 (対生理食塩水比) 2.7、粘度度(cps, 37°C) 9.4、pH 6.5~7.5 である (図 1)。

対象は30例 (男16例, 女14例), 年令分布 3~67才 (平均39.2才), 疾患の内訳は, 先天性心疾患11例 (術前2例, 術後9例), 後天性弁膜症11例 (術前4例, 術後7例), 冠動脈疾患4例, 大動脈瘤3例, 縦隔腫瘍1例である (表 1)。

前投薬は、小児の場合、ベチロルファン[®] 2 mg/kg, ピレチア[®] (promethazine) 0.4 mg/kg, トリクロリールシロップ[®] (triclofos sodium syrup) 80 mg/kg, ペリアクチンシロップ[®] (cyproheptadine HCl syrup) 0.16 mg/kg を使用した。なお、覚醒時にはラボナール[®] (thiopental sodium) 3 mg/kg を追加使用した。大人の場合は、ホリゾン[®] (diazepam) 10 mg を使用した。

使用造影剤は iopamidol を、小児の場合 0.8~1 ml/kg, 大人の場合 0.7~0.8 ml/kg を1回量とし、2~2.5秒で注入し終るように注入速度を設定した。冠動脈造影は例外として、最多4回まで造影を行なった。

造影剤の量は 4 ml/kg を限界とし、これを越えないようにした。30例の平均使用造影剤は 2.05 ml/kg であった。

なお、全例に 1 ml のテストアンブル液で、使用前に過敏性テストを施行し陰性を確認した。

iopamidol の造影剤としての適性を検討するため次の5検査項目を施行した。

1) 投与前および投与後7日又は14日後の血液生化学検査 (GOT, GPT, LDH, ALP, γ -GTP, LAP, AMY, TP, ALB, CHE, T-BIL, D-BIL, T-CHO, F-CHO, β -L, PL, TG, UA, GLU, CPK, α -HBD, CRE, BUN), 電解質 (Na, K, Cl, Mg, Ca), 一般末梢血液検査 (RBC, WBC, Hb, Ht, PLT) を施行, 投与前後の変動を検討した。

2) 投与前, 投与翌日, 2日目, 3日目および7~14日後の radioimmunoassay tetrasorb (RIA-T₄), および radioimmunoassay trisorb (RIA-T₃) を検査し, 甲状腺機能の変動を検討した。

3) 心エコー法を使用して, iopamidol 注入前および注入後30秒, 1分, 2分, 3分, 5分の左室拡張終期径 (Dd) と左室収縮終期径 (Ds) を求めた。さらに, Pombo の式より一回拍出量, 駆出率 (EF) を求め, 同時記録した心電図から心拍数を計測し, 分時拍出量 (CO) および心係数 (CI) を求めた。

4) 造影効果を判定するとき, 次の基準に従った。

(++) : コントラストが良く, 診断が容易なもの, (+) : コントラストはやや劣るが, 診断は比較的容易なもの, (+) : コントラストは劣るが, 診断は可能なもの,

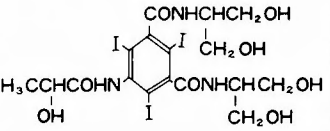
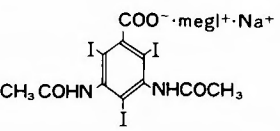
製 剤 名	イ オ パ ミ ロ ン 370	ウ ロ グ ラ フ ィ ン 7 6 %
一 般 名	iopamidol	meglumine Na diatrizoate
組 成 (1 ml中)	iopamidol 755.2mg	megl. Na diatrizoate 760mg
構 造 式		
ヨウ素含量 (1 ml中)	370 mg	370 mg
粘 度 (CP, 37°C)	9.4	8.7 ~ 9.2
浸透圧比 (対生食比)	2.7	9
pH	6.5 ~ 7.5	6.0 ~ 7.0

図1 イオパミロン[®] 370 とウログラフィン 76%の構造式および主たる物理化学的特性

表1 イオパミロン[®] 370 使用症例一覧表

番 号	被 検 者	年 令	性 別	病 名	身 長	体 重
1	中 ○ 英 ○	8	男	ファロー四徴症 術後	126.5 cm	18.5 kg
2	豊 ○ 和 ○	24	女	ファロー四徴症 術後	144.0	47.0
3	大 ○ 誠	6	男	ファロー四徴症 術後	114.0	19.2
4	柳 ○ ○	46	女	大動脈弁閉鎖不全 僧帽弁閉鎖不全	151.0	53.0
5	松 ○ 正 ○	16	女	大動脈弁置換後	152.0	49.0
6	竹 ○ み○○	24	女	大動脈弁及僧帽弁 両弁置換後	155.0	43.0
7	久 ○ 美○○	59	女	僧帽弁交連切開後 三尖弁閉鎖不全	147.0	58.0
8	奥 ○ 義 ○	47	男	陳旧性心筋梗塞	163.0	44.0
9	山 ○ 三 ○	50	男	胸・腹部大動脈瘤	163.0	45.0
10	秋 田 ○○○	74	女	腹部大動脈瘤	146.0	43.0
11	島 ○ 義 ○	36	男	心房中隔欠損症	173.0	61.5
12	○ 静 子	66	女	縦隔腫瘍 (再発)	154.0	51.0
13	増 ○ 貴 ○	11	男	心室中隔欠損症 術後	137.0	28.0
14	田 ○ ○ 子	63	女	大動脈弁置換後	146.5	45.0
15	畑 ○ ○ 美	8	女	心室中隔欠損症 術後	129.0	25.0
16	伊 ○ 岩 ○	36	男	大動脈弁置換後	162.5	60.0
17	瀬 ○ 信 ○	77	男	胸・腹部大動脈瘤	166.0	63.0
18	今 ○ 昭 ○	53	男	陳旧性心筋梗塞	159.0	65.0
19	西 ○ 房 ○	58	女	僧帽弁交連切開後 三尖弁閉鎖不全	160.0	57.5
20	大 ○ 直 ○	3	男	ファロー四徴症 術後	101.0	15.4
21	中 ○ まゆみ	27	女	心内膜床欠損症 術後房室ブロック	151.5	52.0
22	柳 ○ キ ○	67	女	心房中隔欠損症術後 僧帽弁閉鎖不全	147.0	40.0
23	川 ○ 義 ○	45	男	僧帽弁狭窄	161.5	60.0
24	篠 ○ 陽 ○	45	女	僧帽弁狭窄	151.0	51.0
25	丸 ○ 明○○	7	女	三尖弁閉鎖症	129.5	23.0
26	遠 ○ 高 ○	49	男	僧帽弁交連切開後 大動脈弁狭窄兼閉鎖不全	170.0	60.0
27	河 ○ 武 ○	5	男	ファロー四徴症	109.2	17.8
28	石 ○ 修 ○	51	男	狭心症	166.4	76.8
29	袖 ○ 吉 ○	56	男	僧帽弁狭窄症 三尖弁閉鎖不全	173.8	66.0
30	西 ○ ○ 雄	59	男	狭心症	163.0	50.0

体表面積	注入部位・量 () 内はテスト注入				造影効果	副作用	備考
	1 回 目	2 回 目	3 ~ 4 回 目	合 計			
0.82 M ²	右 室 18(4)			22 ml	++	—	
1.35	右 室 35(4)			39	++	—	
0.78	右 室 18(4)			22	++	—	
1.46	主肺動脈 40(4)			44	++	—	
1.42	主肺動脈 40(4)			44	++	—	
1.36	主肺動脈 35(4)			39	++	—	
1.50	右 室 40(4)			44	++	—	
1.44	左 室 40(4)	左冠動脈 3方向 36	右冠動脈 2方向 36	116	++	+	胸痛
1.45	主肺動脈 40(4)	胸部大動脈 30(4)	胸部大動脈 45(4)	131	++ ~ ++	—	
1.31	胸部大動脈 45(5)			50	++	—	
1.73	主肺動脈 40(4)			44	++	—	
1.46	左 室 35(5)	上大動脈 20	右房・主肺動脈 25 35(5)	125	++ ~ ++	—	
0.99	右 室 25(4)			29	++	—	
1.34	主肺動脈 40(4)	上行大動脈 40(4)		88	++	—	
0.95	左 室 22(4)			26	++	—	
1.64	上行大動脈 40(4)	主肺動脈 35(4)	左 同	122	++ ~ ++	—	
1.70	主肺動脈 40(5)	上行大動脈 50	左 同	145	++	—	
1.66	左 室 45(5)	左冠動脈 5方向 80	右冠, 上行 28 50	208	++ ~ ++	—	
1.59	左 室 40(4)	上行大動脈 20(4)	右 室 40(4)	112	++ ~ ++	—	
0.65	右 室 15(3)	左 室 17(3)		38	++	—	
1.46	主肺動脈 35(4)	左 室 35(4)		78	++	—	
1.28	左 室 35(4)	左冠動脈 3方向 60	右冠動脈 3方向 60	159	++	+	頭痛
1.63	主肺動脈 35(5)			40	++	+	血圧低下 悪心・冷汗
1.45	主肺動脈 35(4)	左 室 35(4)	左冠(3)右冠(2) 60 + 40	178	++	—	
0.92	右 房 20(3)	右 室 20(3)	左 室 20(3)	69	++	—	
1.69	左 室 37(4)	大 動 脈 42(4)	左冠(3)右冠(2) 50 + 40	177	++	—	
0.72	右 室 15(3)	左 室 15(3)	大 動 脈 10(3)	49	++	—	
1.89	左 室 40(4)	左冠動脈 3方向 60	右冠動脈 2方向 48	152	++	—	
1.80	左 室 45(4)	右 室 45(4)	左冠(3)右冠(2) 70 + 70	238	++ ~ ++	—	
1.51	左 室 40(4)	上行大動脈 40(4)	左冠(3) 右冠 40 + 60	180	++ ~ ++	—	

() : 試験の注入量

(-) : コントラストが悪く, 診断不可能なもの.

5) 使用時の副作用として, 熱感, 悪感, 悪心, 嘔吐, 咳嗽, 頭痛, 胸痛, 発疹, 発熱, チアノーゼ, 呼吸促進, 血圧低下, 顔面蒼白, ショックなどを検べた. 副作用の重症度判定基準として, (++) 薬剤を必要としたもの, (+) : 薬剤を要しないもの, (-) : なし, とした.

III. 結 果

1) 心臓・大血管造影のために使用された iopamidol の毒性を検べるため, 使用前および使用後7日目ない

し14日目の血液生化学的検査における変動を検討した. GOT, GPT, LDH, ALP, γ -GTP, LAP, AMY, TP, ALB, CHE, T-BIL, D-BIL, T-CHO, F-CHO, β -L, GLU, CPK, α -HBD, PL, TG, CRE, UA, BUN の使用前後の検査値を検討した結果, いずれも正常域内の変動にとどまった (図2).

血清電解質 (Mg, Ca, P, Na, K, Cl) の変動も正常域内にあった (図3上).

末梢血液検査として, RBC, WBC, PLT, Ht, Hb の変動を検べたが, いずれも正常域内にあった (図3下).

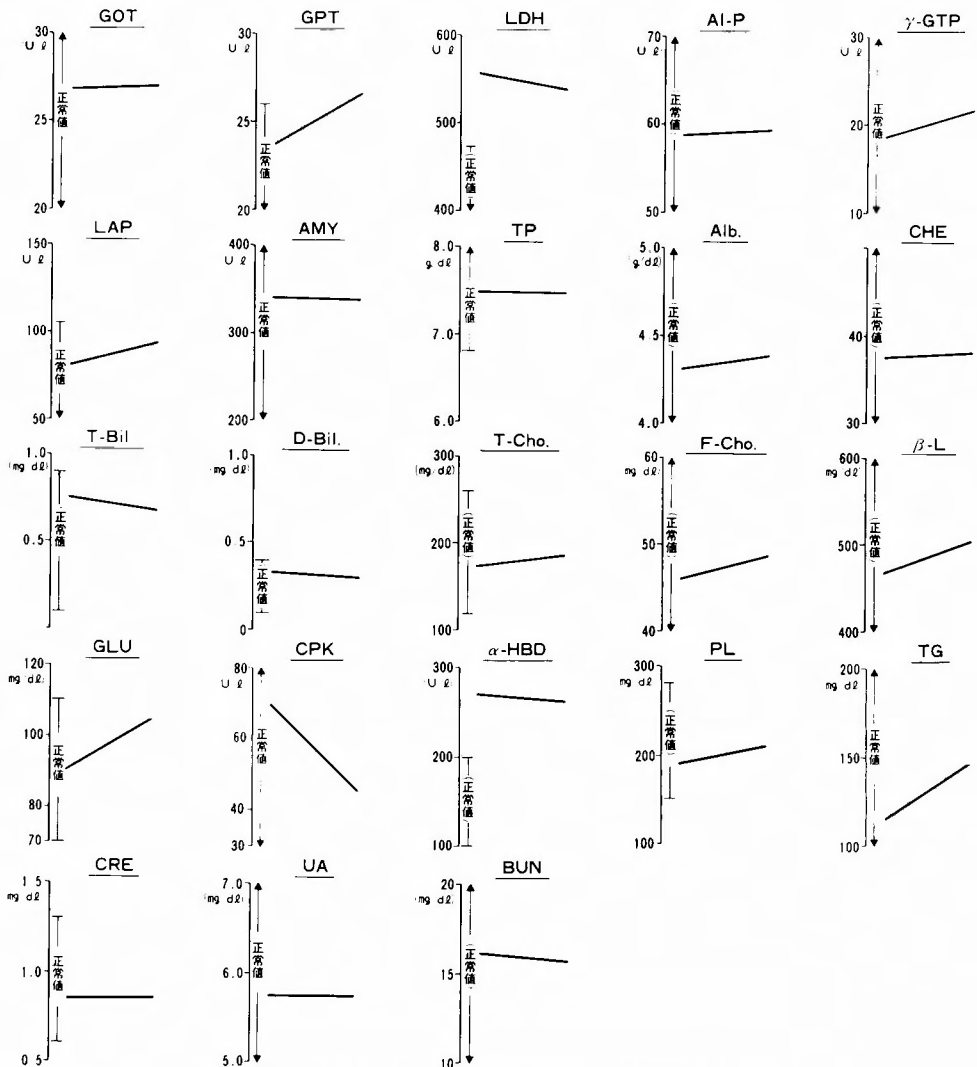


図2 Iopamidol 使用前後での血液生化学的検査における変動

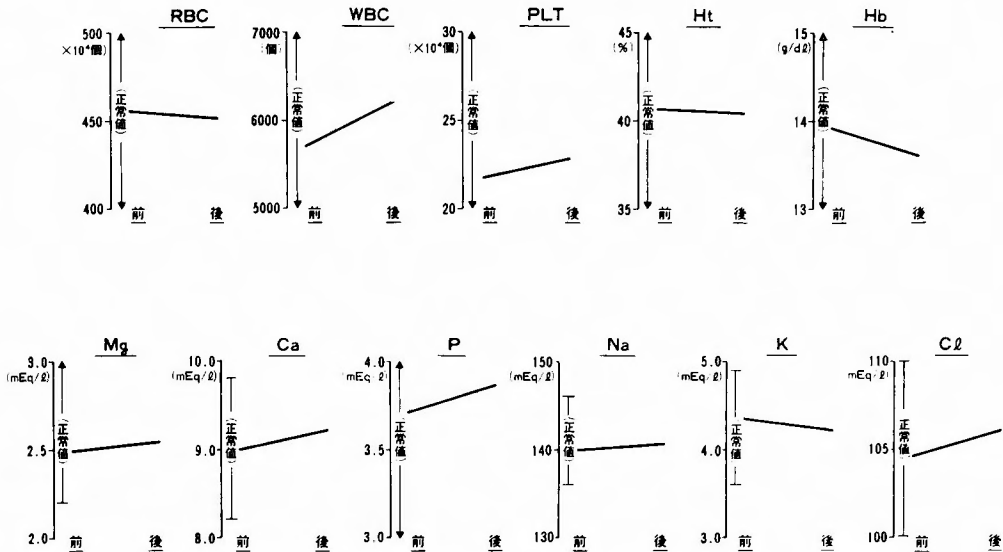


図3 Iopamidol 使用前後における末梢血検査および血清電解質の変動

2) 甲状腺機能に与える影響を検べるため、血液中の RIA- T_4 、RIA- T_3 の変動を検討した。RIA- T_4 の変動はすべて正常域内におさまっているが、詳細にみれば小さな変動がみられる。つまり、使用2日後に10%の減少を認め、1～2週間後には、使用前値よりも高値を呈し、3週間後には使用前値に回復している(図4)。

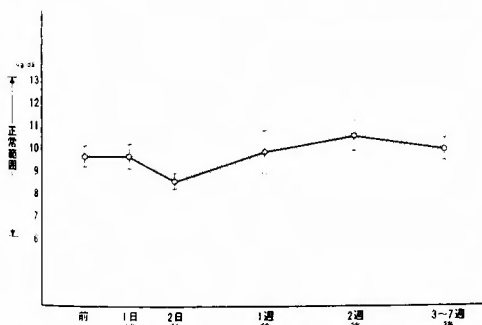
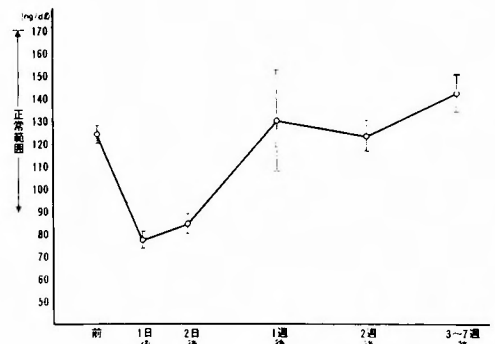
RIA- T_3 では、使用后1～2日で最低値を呈し、正常域から逸脱している。しかし、1週間後には使用前値に復している(図5)。

3) 15症例において、心エコー法で使用前、使用后30秒、1分、2分、3分、5分の Dd、Ds を、また同時記録の心電図から心拍数を求めた。これらは投与前値に対する変化率として表現した(図6)。Dd は、30秒後 -0.13 ± 4.89 (%), 1分後 -1.8 ± 4.26 (%), 2分後 -0.48 ± 5.09 (%), 3分後 -0.55 ± 4.96 (%), 5分後 $-1.59 \pm$

4.14と変化し、総じて Dd は減少しており、中でも1分後の減少が最大であった。Ds は、30秒後 3.37 ± 7.63 (%), 1分後 1.29 ± 5.57 (%), 2分後 -0.37 ± 3.69 (%), 3分後 2.50 ± 4.91 (%), 5分後 1.09 ± 5.19 と変動した。2分後の減少以外は増加傾向を示した。心拍数は、30秒後 6.86 ± 13.92 (%), 1分後 3.96 ± 13.86 (%), 2分後 1.06 ± 7.45 (%), 3分後 -0.44 ± 6.25 (%), 5分後 2.40 ± 10.86 と変動した。

Pombo の式で計算した一回拍出量と心拍数から求めた心拍出量(CO)は、使用前値に対する変化率で表わすと、30秒後 1.60 ± 23.52 (%), 1分後 -7.60 ± 20.18 (%), 2分後 -3.37 ± 25.15 (%), 3分後 -7.60 ± 23.64 (%), 5分後 -7.3 ± 19.16 と変動した(図7)。

心係数(CI)は、30秒後 2.97 ± 22.65 (%), 1分後 -7.63 ± 20.26 (%), 2分後 -0.69 ± 25.53 (%), 3分後 -7.59

図4 Iopamidol 使用前後における RIA- T_4 の変動図5 Iopamidol 使用前後における RIA- T_3 の変動

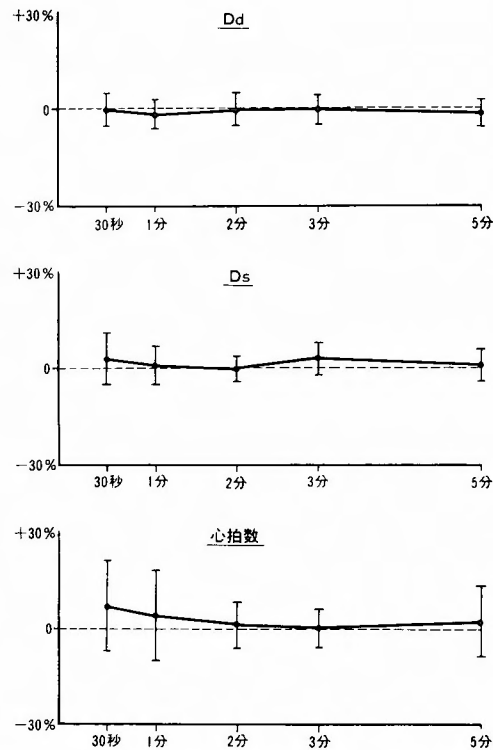


図6 Iopamidol 使用前後における Dd, Ds および心拍数の変動 (使用前値に対する変化率として表現)

±23.74, 5分後-7.63±19.69と変動した (図7).
また、駆出率 (EF) は、30秒後-5.44±11.09(%)、1分後-6.17±9.67, 2分後-1.52±13.41, 3分後-5.11±14.07, 5分後-3.36±9.21と変動した (図7).
4) 造影効果は、既述の如く4段階 (Ⅲ～Ⅰ) に分けて評価した (表2). 冠動脈造影を左側, 右側をそれぞれ

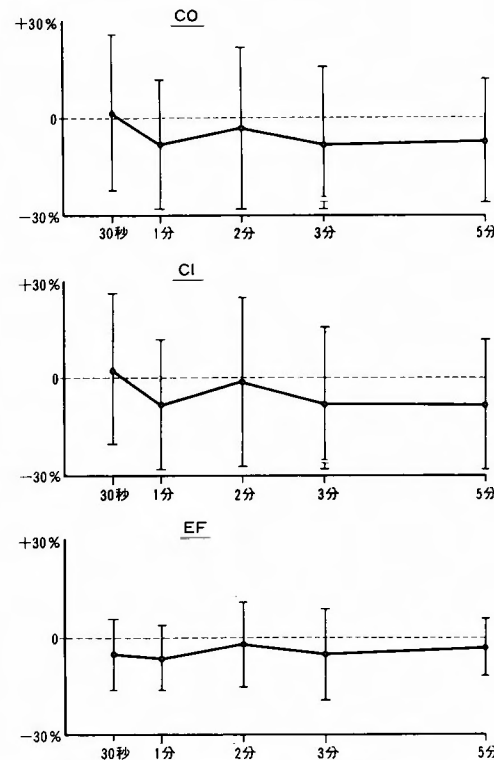


図7 Iopamidol 使用前後における CO, CI, EF の変動 (使用前値に対する変化率として表現)

れ1回分として、造影施行回数のはべ68回になる。造影効果は (Ⅲ) が56回, (Ⅱ) が11回, (Ⅰ) が1回で (Ⅳ) はなかった. (Ⅱ) および (Ⅰ) は造影剤の問題でなく、疾患の特性および手技上の問題と思われた.
5) 副作用は3例に見られた。虚血性心疾患例 (症例8) の左冠動脈造影時に胸痛、僧帽弁閉鎖不全症例 (症例22) の左心室造影時に頭痛、僧帽弁狭窄症術後例 (症例23) の主肺動脈造影時に、悪心、冷汗、および血圧低下 (収縮期圧 128 mmHg が 100 mmHg に低下) を来たした。主肺動脈注入が13回あるが、注入直後に咳嗽および呼吸促進を来した症例はなかった.

IV. 考 案

一般に、造影剤の毒性は高浸透圧性、イオン性にあるとされ、中でも高濃度 Na⁺ などの生物学的活性が問題視される⁸⁾.
iopamidol 投与による血液生化学的検査の変動では、正常域内の変動にとどまり、臨床上有毒性は問題とならなかった。末梢血液検査でも、正常域内の変動であっ

表2 注入部位別の造影効果

造影効果	Ⅲ	Ⅱ	Ⅰ	Ⅳ	計
注入部位					
右 心 室	9	1			10
主 肺 動 脈	9	4			13
大 動 脈	11	1			12
左 心 室	15				15
左 冠 動 脈	5	3			8
右 冠 動 脈	5	2			7
右 心 房	1	1			2
上 大 静 脈			1		1
計	56	11	1		68

たが、やや白血球数の増加傾向を認めた。これは必ずしも iopamidol のみの影響とはいえず、心臓カテーテル検査の術式による影響も考えられる。

電解質の変動も正常域内で、 Na^+ 、 Ca^{++} をはじめまったく変動を認めなかった。

RIA- T_4 の使用前後の動向も、正常域内にとどまっている。しかし、詳細にみると投与後 1～2 日で減少し、検査前値に回復するのに 1～2 週間を要している。

また、生物学的活性が数倍高い T_3 の変動をみると T_4 の動向が一層強調されて現われているようにみえる。 T_3 は使用後 1～2 日で最低値を呈し、正常域外へ逸脱する。しかし、1～2 週間後には使用前値に回復している。この動向は iopamidol 投与時に限らず、造影剤や無機ヨードを体内に過量投与した時におこる正常な甲状腺機能の反応である。1～2 週間で RIA- T_4 、RIA- T_3 の回復が認められることから、再投与の期間を最少 2 週間とすれば、蓄積は起こらないものと考えられる。

iopamidol 投与時における心機能変化は、今までに犬、猫、うさぎなどの冠動脈注入実験で検討されている。Higgins⁶⁾ らは、iopamidol をはじめ各種造影剤

を犬冠動脈に注入し、左室径の変動を検討している。それによると、左室の拡張終期径 (Dd) および収縮終期径 (Ds) は、イオン性造影剤注入直後に、一過性の軽い増加を示し、駆出率 (EF) は軽度減少した。一方、iopamidol の注入前後における Dd、Ds の変動には有意差を認めなかった。

一般に、イオン性造影剤による左室機能低下の原因に、高浸透圧性、高粘稠性、高濃度の Na^+ や他のイオン、そして Na^+ と Ca^{++} の不均衡などがあげられている^{1,3,5,7)}。非イオン性低浸透圧水溶性造影剤である iopamidol に左室機能低下が軽いことは当然といえる。動物実験における心拍数は注入部位に関係なく iopamidol 投与時一過性に軽度減少し、2 分後には回復する⁴⁾。この傾向は、イオン性造影剤でも認められるが iopamidol では軽いという。

しかし、我々の心臓カテーテル検査と同時に行った心・大血管造影時の心拍数は、前述の動物実験の結果とは逆に軽度増加を来した。この心拍数増加は、種々の要因を考慮に入れなければならない。まず成人の場合、覚醒下に検査を施行しており、精神的な要因が考えられる。他に、カテーテル操作による心内刺激、

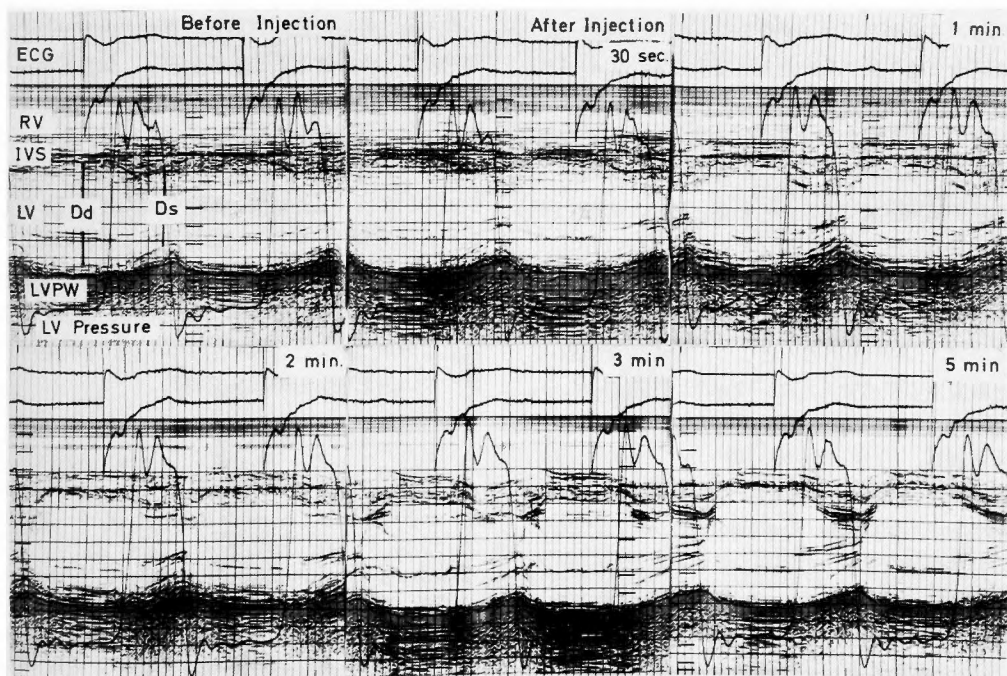


図8 完全房室ブロック症例 (症例21) における Iopamidol 使用前後での左室エコー像および左室内圧の変動
ECG: 心電図, LVPW: 左室後壁, RV: 右室腔, IVS: 心室中隔, LV: 左室腔, Dd: 左室拡張終期径, Ds: 左室収縮終期径

表3 完全房室ブロック症例における Iopamidol 使用前後の左室機能の変動

	注 入 前	30 秒 後	1 分 後	2 分 後	3 分 後	5 分 後
Dd	53.0	53.5	53.0	53.0	53.5	53.0
Ds	37.0	38.0	38.0	37.5	37.0	37.0
心 拍 数	70.1	70.1	70.1	70.1	70.1	70.1
CO	6.87	6.87	6.59	6.73	7.15	6.87
CI	4.71	4.71	4.51	4.61	4.90	4.71
EF	0.66	0.64 (-3.0)	0.63 (-4.5)	0.64 (-3.0)	0.67 (+1.5)	0.66 (±0)

（症例21，27才女，心内膜床欠損症術後，軽度僧帽弁閉鎖不全あり，心拍数はペースメーカーリズムで70.1/分と固定）

（ ）：使用前値に対する変化率

小児例で鎮静のため途中で投与した薬剤，術後1カ月前後でなお高い心臓の被刺激性などがその要因として考えられる。我々のデータで，Dd，Ds 値が投与後軽度増加し，CO，CI，EF は3～7%の減少を示したことも心臓カテーテル検査，心・大血管造影検査時の状況を考慮すれば，この程度の減少は許容出来る範囲内である。

心拍数の影響が除外出来る症例として，心内膜床欠損症術後に完全房室ブロックを来し，ペースメーカー移植術をうけた症例をとりあげてみても，Dd，Ds 値には殆んど変動は認められず，EF は投与2分後，投与前値に対する変化率で最大となり-4.5%であった（表3，図8）。

投与時の臨床症状であるが，熱感，悪心，胸痛，血圧低下を3例に認めたのみで，その程度は軽いものであった。13回の主肺動脈注入を行なっているが，咳嗽，呼吸促進は全くなく，以前に心血管造影検査を経験している者は，「不快感が殆んどなく，検査は楽であった」と検査後の問診で答えた。臨床上副作用の少ないことは，Iopamidol の生物学的活性の低いことに依ると考えられる。

造影効果は，従来の造影剤と比べ遜色はなく，コントラストがやや不良な例は Iopamidol のためではなく，疾患の特性や造影手技上の問題と思われる。

急性毒性は，犬での LD₅₀ は 17.0 gI/kg（静注），マウスで 16.3～18.1 gI/kg，ラットで 12.3～13.6 gI/kg と低く，排泄も速く，72時間の尿中総排泄量は，投与量の約90%に達し，その大部分は7～12時間以内に排泄されている。我々は Iopamidol を最高 1.34 gI/kg 使用したが，肝臓，腎臓，甲状腺，造血系などの

各機能に及ぼす悪影響は殆んど認められず，心機能面でも，心エコー法で検討した CO，CI，EF は3～7%の減少にとどまった。また，投与時に被検者の最も嫌う不快感も殆んど認められず，造影効果も従来のイオン性造影剤と比較して遜色がないなど，Iopamidol は心血管造影にすぐれた造影剤であると結論出来る。

V. 結 論

非イオン性低浸透圧水溶性造影剤 (Iopamidol) を，30例の心・大血管造影検査に使用し，投与前後における血液生化学的検査，RIA-T₄，および RIA-T₃ 検査で異常所見を認めなかった。

また，左室機能は，心エコー法で Dd，Ds，EF，CO，CI を検討した結果，EF，CO，CI で投与前値に対する変化率で，3～7%の軽度減少を認めた。

さらに，造影効果は従来の造影剤と比較して遜色なく，又投与時に被検者に不快感，頭痛，顔面紅潮などの症状を来すことは極めて少なく，「Iopamidol は使いやすい造影剤」との印象を得た。

文 献

1) Adams DF, Fraser G, et al: Hazards of coronary angiography. *Semin Roentgenol* 7: 357-368, 1972.
2) Almen T: Contrast agent design. *J Theor Biol* 24: 216-226, 1969.
3) Brown TG Jr: Cardiovascular actions of angiographic media. *Angiology* 18: 273-281, 1967.
4) DiDonato M, Bongrani S, et al: Cardiovascular effects induced by the injection of a new non-ionic contrast medium (Iopamidol): Experimental study in dogs. *Invest Radiol* 14: 309-315, 1979.

- 5) Gootman N, Rudolph AM, et al: Effects of angiographic contrast media on cardiac function. *Am J Cardiol* **25**: 59-65, 1970.
- 6) Higgins CB, Sovak M, et al: Direct myocardial effects of intracoronary administration of new contrast materials with low osmolality. *Invest Radiol* **15**: 39-46, 1980.
- 7) Snyder CF, Farmanek A, et al: The role of sodium in promoting ventricular arrhythmia during selective coronary arteriography. *Ann J Roentgenol* **113**: 567-571, 1971.
- 8) Tragardh B, Almen T, et al: Addition of calcium or other cations and of oxygen to ionic and non-ionic contrast media. Effects on cardiac function during coronary arteriography. *Invest Radiol* **10**: 231-238, 1975.