

요오드화 조영제 부작용: 성분별 발생 빈도 비교

고은실,¹ 김유진,² 강노을,¹ 진성례,² 이진영,³ 어 흥,⁴ 최동철,¹ 이병재¹

¹성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과, ²삼성서울병원 영상간호부, ³삼성서울병원 건강검진센터, ⁴성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 영상의학과

Incidence of adverse drug reaction among 6 iodinated contrast media

Eunsil Koh¹, Yu Jin Kim², Noeul Kang¹, Seong-Rye Jin², Jin-Young Lee³, Hong Eo⁴, Dong-Chull Choi¹, Byung-Jae Lee¹

¹Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; ²Radiology Nursing Department, Samsung Medical Center, Seoul; ³Health Promotion Center, Samsung Medical Center, Seoul; ⁴Department of Radiology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Contrast media is one of the most common cause of adverse drug reaction (ADR) in adult. However, there was little data reported about differences in ADR ratio and severity among iodinated contrast media (ICM).

Methods: Medical records of 627,049 patients who performed computed tomography scan using low-osmolar nonionic iodinated contrast media from January 2015 to December 2018 were retrospectively reviewed. A total of 6 ICMs including iomeprol, iohexol, iopromide, iobitridol, ioversol, and iopamidol were used in this period. The incidence of ADR was compared to their total usage and dosage between each contrast media.

Results: The incidence of ADR of iopromide (1.36%) and iomeprol (1.27%) was the highest when compared with the average incidence of 1% of 6 ICMs. Ioversol (0.67%), iohexol, and iobitridol (0.74%) had the lower incidence of ADR. The order of results adjusted by actual administered dosage, the use of premedication, and the prior exposure history of ICMs was similar. The fraction of moderate and severe ADR in overall ADR was slightly different, but not proportional to the incidence of ADR.

Conclusion: The incidence of ADR among 6 low-osmolar nonionic ICMs was significantly different when compared by the total number of usage and the total volume of dose. The incidence of ADR varied by nearly 2-fold depending on ICMs. Further study might need to explore the reason for the difference of incidence. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2021;9:84-92)

Keywords: Iodinated contrast media, Adverse drug reaction, Iodinated contrast media, Adverse drug reaction

서 론

요오드화 조영제 부작용의 비율은 초기에 비해 현저히 감소하였지만, 컴퓨터 단층촬영(computed tomography, CT) 검사의 활용범위가 확대되고 수요가 빠르게 증가함에 따라 전체 발생건수는 증가하고 있다.¹⁻⁴ 조영제 부작용의 대부분은 피부 및 위장관 증상이고,^{1,5} 일시적으로 발생하였다가 특별한 처치 없이 호전되는 경우가 많다.^{6,7} 그러나 아나필락시스 등 치명적인 결과를 초래하는 중증 증상도 발생하므로,⁷⁻⁹ 조영제 부작용의 현황과 유발 원인을 파악하고 이를 줄이기 위한 노력이 필요하다.

조영제 부작용의 위험 요인으로는 이전 조영제 부작용 기왕력,

알레르기질환, 천식, 심장질환, 신장질환, 탈수, 여성 등이다.¹⁰⁻¹² 그러나 환자 요인이 아닌 조영제 자체적인 요인에 대해서는 아직 논란이 있다. 잘 알려진 조영제 요인으로는 조영제의 이온성과 삼투압 농도가 대표적이다.⁶⁻⁸ 그러나 같은 저삼투압 조영제에서도 조영제의 종류에 따라 부작용의 빈도나 양상에 차이가 있음이 밝혀졌으나, 연구마다 다른 결과를 보이고 있다.⁷ 우리는 조영제별 사용 빈도나 용량 차이에 대한 정확한 비교가 이루어지지 않았거나, 병원별로 보고체계 및 분류 기준이 동일하지 않아 이로 인한 편향이 있을 것으로 판단했다. 따라서 이 연구에서는 이러한 차이를 감안해 조영제별 부작용 발생률과 이러한 차이를 유발하는 조영제 자체적인 요인에 대해 고찰하였다.

Correspondence to: Byung-Jae Lee <https://orcid.org/0000-0001-6940-0836>

Division of Allergy, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea

Tel: +82-2-3410-3427, Fax: +82-2-3410-3849, Email: bj65.lee@samsung.com

• This study was supported by a grant from the Ministry of Food and Drug Safety and the Korea Institute of Drug Safety & Risk Management to operation of the Regional Pharmacovigilance Center in 2020.

Received: November 18, 2020 Revised: January 6, 2021 Accepted: January 7, 2021

© 2021 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

대상 및 방법

1. 대상

이 연구는 2015년 1월부터 2018년 12월까지 한국 성균관대학교 의과대학 소속 삼성서울병원에서 요오드화 조영제를 사용한 CT를 시행한 627,049명의 환자의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 조영제를 사용한 CT를 시행한 모든 환자들은 사용한 조영제의 종류와 용량이 기록되었다. 전치치 여부와 부작용 발생 시 중증도와 증상 등을 포함한 자세한 내용은 부작용 보고서를 통해 보고되었다. 이전 CT 조영제 노출력은 본원에서 처음 CT 시행한 환자 중 전치치 여부 및 첫 CT 검사 전 조영제 부작용 보고 여부 등을 고려하였다. 혈관외누출을 제외하고 조영제의 체내 주입으로 인해 발생한 모든 과민반응 및 생리적 부작용 등 CT 조영제로 인해 환자에게 유해반응을 일으킨 모든 부작용은 분석대상에 포함하였다.

2. CT 조영제 종류 및 투여 방법

조사기간 검사에 사용된 조영제는 총 6가지로 iomeprol (Iomeron, Bracco, Milan, Italy), iohexol (Omnipaque, GE Healthcare, Oslo, Norway), iopromide (Ultrakon, Bayer Korea, Seoul, Korea), iobitridol (Xenetix, Guerbet, Villepinte, France), ioversol (Optyray, Liebel-Flarsheim Company, LLC, Raleigh, NC, USA), iopamidol (Pamiray, Dongkook Pharmaceutical, Seoul, Korea)이었다. 모든 조영제는 비이온성 저삼투압 요오드화 조영제이었다. 이 중 iopromide는 2017년부터 본원에서 사용 중단하였고, ioversol과 iopamidol은 본원에서 2016년부터 사용을 시작하였다. 모든 조영제는 CT 종류와 상관없이 조영제의 종류를 무작위로 배정하여 투약하였다. 이전에 조영제 투여 후 과민반응이나 생리학적 부작용이 발생한 과거력이 있는 경우, 경증이라 하더라도 단순 경과 관찰만으로 회복될 정도의 경미한 증상이 아니고 항히스타민제 이상의 처치가 필요했다면 해당 조영제를 재투여하지 않도록 나머지 조영제 중에서 무작위 배정하였다.⁷ CT 검사에 사용된 조영제 종류별로 모든 조영제는 총 사용 건수와 부작용 발생 건수뿐 아니라 총 사용 용량과 부작용 발생 용량에 대한 비율을 각각 구하였다.

본원에서는 조영제 용량을 CT 종류, 몸무게, 성인과 소아 여부 등에 따라 주입량을 조절하였다.^{6,13} CT 검사는 폐 CT, 복부 CT, 뇌졸중 CT, 심장 CT, 혈관조영술 CT 등 20여 종류이며, CT 종류별로 80–120 mL 사이에서 각각 정해진 주입용량을 기본으로 몸무게 등에 따라 투여량을 가감하였다. 조영제 농도는 대부분 300 mgI/mL이었으며 ioversol은 320 mgI/mL이었다. iomeprol은 대부분 300 mgI/mL가 함유된 조영제를 사용하였으나, 심장 관련 CT의 경우는 400 mgI/mL가 함유된 조영제를 사용하였다.^{13–15} 조영제는 자동 주입기를 이용하여 일정한 속도를 유지하며 정맥으로 주사하였고, 주입 속도는 CT 종류에 따라 차이가 있어서 1.5–5 mL/sec이었다.

3. 조영제 부작용의 중증도와 증상

중증도 등급은 American College of Radiology (ACR) manual on contrast media¹⁶와 주사용 요오드화 조영제 및 magnetic resonance imaging용 가돌리늄 조영제 유해반응에 관한 한국 임상진료지침⁶에 정리된 급성유해반응의 중증도 분류를 참고하였고, 계통별로 증상을 자세히 구분하여 기록하였다.

본원 프로토콜에서는 중증도를 관찰, 경증, 중증, 금기로 나누어 표현상의 차이가 있으나, 이 논문에서는 ACR manual에 기술된 증상과 비교 대조하여 ACR manual의 기준에 따라 경증, 중등증, 중증으로 재분류하였다. 중증도에 따른 처치 약제는 본원의 프로토콜대로 선택하였다. 경증으로 분류된 그룹은 일시적인 증상으로 수분 섭취 등 경과 관찰만으로도 회복된 경우와 증상은 경증이나 지속되거나 가려움증이 심하여 항히스타민을 투여한 경우로 세분화되었다. 중등증으로 분류된 경우 항히스타민에 추가로 스테로이드를 사용하였으며, 중증에 포함되는 경우 에피네프린이 투여되거나 응급실 또는 중환자실로 이송하였다. 중증의 경우 ACR manual에 기술된 중증 과민반응과 중증 생리적 반응은 물론 재발 시 치명적인 결과를 초래할 수 있는 의식소실, 갑작스러운 시력장애나 운동장애, 마비, 이상감각 등의 신경학적으로 위험한 증상들도 추가로 포함하였다. 여러 증상을 동시에 보인 경우 그 중 가장 중증도가 높은 증상을 기준으로 중증도를 결정하였다.

조영제 부작용의 증상들은 피부계, 소화기계, 호흡기계, 심혈관계, 신경계 총 5가지로 분류하였다. 각 증상에 대한 구체적인 표기는 World Health Organization Adverse Reaction Terminology 분류법¹⁷과 조영제 과민반응에 대한 연구를 기반으로¹⁸ 계통별로 기술하였다. 조영제 부작용은 여러 계통의 장기에 증상이 동시에 발생하는 것이 흔하기 때문에,^{1,10} 한 환자에게서 여러 증상을 표기하는 것을 허용하였다.

4. 통계적 검증

이 연구를 위해 삼성서울병원 Enterprise Data Warehouse를 통해 Clinical Data Warehouse Darwin-C에서 조영제 종류별로 조영제를 사용한 CT를 시행한 횟수, 조영제 사용 용량, 부작용 발생률, 중증도, 증상 등을 포함한 자료를 집계하였으며, 이를 통해 조영제 부작용이 발생한 환자들을 추출해 의무기록을 활용하여 분석하였다. 통계분석은 SAS 9.4 프로그램(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)을 이용하여 계산하였다. 각 변수에 따라서 chi-square test, multiple comparisons using chi-square test, Cochran-Armitage Trend Test 등을 이용하여 비교하였고, $P < 0.05$ 일 때 유의한 것으로 간주하였다. 연구 프로토콜은 삼성서울병원의 임상연구윤리위원회(Institutional Review Board, IRB)로부터 승인을 받았다(IRB No. 2019-03-156).

결 과

1. 조영제별 부작용(ADR) 발생률

2015년부터 2018년까지 4년간 요오드화 조영제를 사용해 CT 검사를 시행한 횟수는 총 627,049건이었고, 조영제로 인한 부작용이 발생한 경우는 5,747건(0.9%)이었다. 전체 CT 검사자의 남녀 비율은 비슷했으나($n=336,914$ [53.7%] for male patient), 조영제 부작용(adverse drug reaction, ADR) 그룹에서는 여성의 비율이 높았으며(60.3% for ADR; 46.1% for non-ADR), 조영제별로 비교할 때도 여성이 많았다($P<0.001$ by chi-square test). 조영제 부작용이 없는 군과 조영제 부작용을 보고한 군에서 평균 연령의 차이는 없었다(58.1 years for ADR; 54.0 years for non-ADR) (Table 1).

조영제 종류별로 총 CT 시행 건수 대비 부작용 발생 건수를 비교하면 iopromide가 1.36%로 부작용 발생률이 가장 높았고, 그 다음은 iomeprol (1.27%), iopamidol (1.05%)이었다. 나머지 3가지 조영제는 iobitridol (0.74%), iohexol (0.74%), ioversol (0.67%) 순서로, 대체로 0.7%의 낮은 조영제 발생률을 보였다. 조영제별 부작용 발생

률의 차이는 $P<0.001$ 로(by chi-square test) 유의미하였고, 조영제 간에 multiple comparison using chi-square test로 비교하였을 때 역시 대부분 유의미한 차이를 보였다(Table 2, Fig. 1).

4년간 총 조영제 사용량은 83,244,175 mL, CT 1회당 사용한 평균 조영제 용량은 132.8 mL이었으며, 조영제 100 mL당 부작용 발생률은 평균 0.007건이었다. 조영제 종류별 CT 1회당 조영제 용량은 비슷하였다. 예를 들어, Iopromide와 Iohexol의 경우 부작용 발생률에서 2배의 차이를 보였으나 CT 1회당 사용한 평균 조영제 용량은 차이가 없었다(138.8 ± 18.5 mL for Iopromide; 137.8 ± 16.7 mL for Iohexol). 100 mL당 부작용 발생률을 비교하였을 때 통계적으로 유의하지는 않았지만, 부작용 발생률이 높은 조영제가 조영제 100 mL당 부작용 발생률도 높은 경향을 보였다(0.10 for iopromide and iomeprol; 0.05 for iohexol, iobitridol and ioversol) (Table 2).

2. 조영제별 부작용 중증도

부작용이 발생한 환자 중에서 경증은 78.3%, 중등증은 20.4%, 중증은 1.3%였다. 경증을 경과 관찰만으로도 회복된 경우와 항히

Table 1. Demographic characteristics of study groups

Iodinated contrast media	Total		ADR			Total	ADR
	Men	Women	Men	Women	P-value		
Iopromide	20,406 (55.79)	16,170 (44.21)	206 (41.45)	291 (58.55)	<0.001	57.2±13.8	53.7±14.1
Iomeprol	71,203 (52.82)	63,604 (47.18)	686 (40.16)	1,022 (59.84)	<0.001	57.9±14.8	53.7±14.5
Iopamidol	39,930 (56.43)	30,830 (43.57)	319 (43.11)	421 (56.89)	<0.001	58.5±13.1	54.1±14.1
Iohexol	64,228 (55.08)	52,370 (44.92)	323 (37.47)	539 (62.53)	<0.001	58.2±13.1	54.2±12.8
Iobitridol	101,392 (52.74)	90,871 (47.26)	555 (38.89)	872 (61.11)	<0.001	58.2±13.8	54.4±13.6
Ioversol	39,755 (52.28)	36,290 (47.72)	191 (37.23)	322 (62.77)	<0.001	58.3±14.3	54.1±13.6
Sum	336,914 (53.73)	290,135 (46.27)	2,280 (39.67)	3,467 (60.33)		58.1±13.9	54.0±13.9

Values are presented as number (%) or mean±standard deviation.

Statistical significance was evaluated using chi-square test.

Total, all patients performed computed tomography using contrast media; ADR, patients underwent adverse drug reaction for each iodinated contrast media among all patients.

Table 2. Incidence of adverse drug reaction for each contrast media

Iodinated contrast media	Usage of iodinated contrast media		Dosage of iodinated contrast media		
	Total	ADR	Total dose (mL)	Mean±2SD (mL)	ADR/100 mL
Iopromide	36,576	497 (1.36)	5,078,341	138.8±9.3	0.010 (1.39)
Iomeprol	134,807	1,708 (1.27)	16,844,526	125.0±18.7	0.010 (1.25)
Iopamidol	70,760	740 (1.05)	9,778,395	138.2±8.9	0.008 (1.10)
Iohexol	116,598	862 (0.74)	16,062,408	137.8±8.4	0.005 (0.69)
Iobitridol	192,263	1,427 (0.74)	25,975,045	135.1±15.0	0.005 (0.68)
Ioversol	76,045	513 (0.67)	9,505,460	125.0±0.4	0.005 (0.63)
Sum	627,049	5,747 (0.92)	83,244,175	132.8±14.3	0.007 (0.95)
P-value		<0.001			>0.99

Values are presented as number (%) or mean±standard deviation (SD).

Statistical significance was evaluated using chi-square test, and multiple comparison using chi-square test (Fig.1).

Total, all patients performed computed tomography using iodinated contrast media (ICM); ADR, patients underwent adverse drug reaction for each ICM among all patients; ADR/100 mL, the number of adverse drug reaction per 100 mL of ICM.

스타민제를 투여한 경우로 나누면, 전체 ADR 중 최소한 항히스타민제 이상의 치료가 필요했던 경우는 57.7%이었다. 중증 부작용 환자 72명 중 anaphylaxis 환자는 83.3% (62명), epinephrine 투여까지 필요했던 경우는 65.3% (47명)이었다.

조영제별로 중증도와 부작용 발생률은 비례하지 않았다. 중증도 이상의 ADR은 대부분 19%–23%의 비슷한 범위였다. 예를 들어 부작용 발생률이 가장 높은 iopromide과 부작용 발생률이 상대적으로 낮은 iohexol의 중등증 이상의 부작용 분율은 오히려 iohexol이 더 높았다(21.5% for iopromide; 23.4% for iohexol). 그러나 단순히 전체 CT 검사자를 대상으로 계산하면 조영제 사용 건수의 차이로 인해 부작용 발생률이 높을수록 비례하여 중등증 이상의 부작용 발생률도 높은 것처럼 보일 수 있어(0.3% for iomeprol and iopromide; 0.1% for iobitridol and ioversol) 해석에 주의가 필요했다. 통

계적으로도 전체 CT 검사자를 대상으로 할 경우 조영제 간 중등증 이상의 부작용 발생률의 차이는 $P < 0.001$ 로 유의미한 것처럼 보였으나(by chi-square test), 실제로 조영제 부작용 발생 환자만을 대상으로 조영제 간 중등증 이상의 부작용 발생률의 차이 분석하였을 때 iomeprol과 iobitridol 간에만 $P < 0.05$ 이었고, 나머지는 조영제 간 비교 시 모두 $P > 0.05$ 로 의미 있는 차이를 보이지 않았다(by multiple comparisons using chi-square test) (Table 3, Fig. 1).

3. 조영제별 부작용 증상

증상별 발생률을 살펴보면 피부 증상은 57.6%로 가장 많았고, 소화기계 증상은 26.3%, 호흡기계 증상은 19.5%, 신경계 증상은 11.6%, 심혈관계 증상은 5.9% 순서였다. 증상별 발생 빈도의 순서는 6가지 조영제 각각에서도 거의 동일하였다(Table 4).

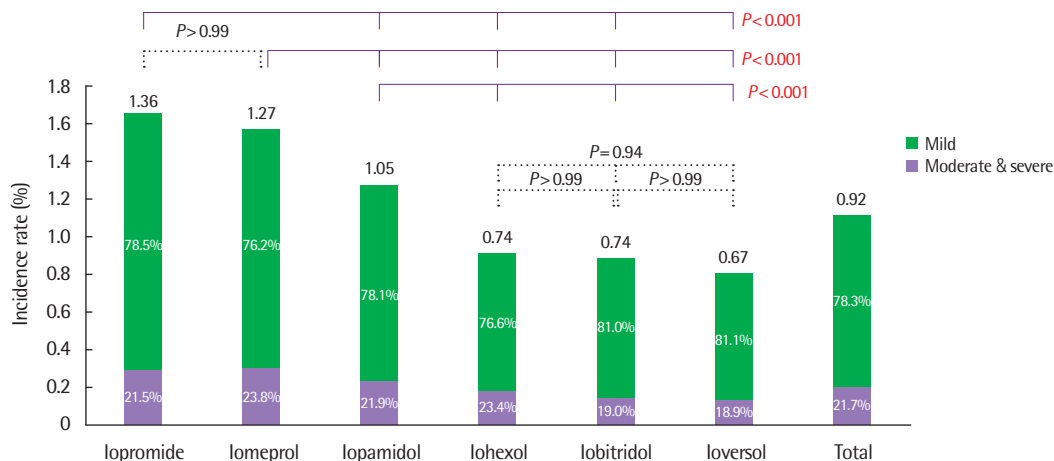


Fig. 1. The overall incidence of adverse reaction and severity for each contrast media. P -value shows statistical significance of incidence of adverse reaction between each contrast media by multiple comparisons using chi-square test.

Table 3. Severity of adverse drug reaction for each contrast media

Iodinated contrast media	Mild		Moderate		Severe		Moderate+severe	
	No. (%)	Fraction in ADR (%)	No. (%)	Fraction in ADR (%)	No. (%)	Fraction in ADR (%)	No. (%)	Fraction in ADR (%)
Iopromide	390 (1.07)	78.47	98 (0.27)	19.72	9 (0.025)	1.81	107 (0.29)	21.53
Iomeprol	1,302 (0.97)	76.23	379 (0.28)	22.19	27 (0.020)	1.58	406 (0.30)	23.77
Iopamidol	578 (0.82)	78.11	156 (0.22)	21.08	6 (0.008)	0.81	162 (0.23)	21.89
Iohexol	660 (0.57)	76.57	192 (0.16)	22.27	10 (0.009)	1.16	202 (0.17)	23.43
Iobitridol	1,156 (0.60)	81.01	255 (0.13)	17.87	16 (0.008)	1.12	271 (0.14)	18.99
Ioversol	416 (0.55)	81.09	93 (0.12)	18.13	4 (0.005)	0.78	97 (0.13)	18.91
Sum	4,502 (0.72)	78.34	1,173 (0.19)	20.41	72 (0.011)	1.25	1,245 (0.20)	21.66
P -value	<0.001		<0.001		0.001		<0.001	
	0.013		0.025		0.405		0.013*	

Statistical significance was evaluated using chi-square test, and multiple comparison using chi-square test.

All other ICMs showed $P > 0.05$, and even most $P > 0.99$ between ICMs by multiple comparisons using chi-square test.

ADR, adverse drug reaction for each ICM; frequency, the percentage of each severity of ADR among all patients performed computed tomography using each iodinated contrast media (ICM); Fraction in ADR, the fraction of each severity of ADR among patients underwent ADR from each ICM.

* $P < 0.05$ was only seen between iomeprol and iobitridol.

Table 4. Adverse drug reaction rate by organ system (with allowing redundancy)

Iodinated contrast media	ADR (n)	Gastrointestinal	Skin	Pulmonary	Cardiovascular	Neurology
Iopromide	497	129 (25.96)	285 (57.34)	86 (17.30)	31 (6.24)	59 (11.87)
Iomeprol	1,708	436 (25.53)	1,024 (59.95)	373 (21.84)	116 (6.79)	192 (11.24)
Iopamidol	740	161 (21.76)	457 (61.76)	179 (24.19)	37 (5.00)	77 (10.41)
Iohexol	862	211 (24.48)	483 (56.03)	148 (17.17)	59 (6.84)	111 (12.88)
Iobitridol	1,427	418 (29.29)	768 (53.82)	241 (16.89)	75 (5.26)	185 (12.96)
Ioversol	513	157 (30.60)	292 (56.92)	91 (17.74)	20 (3.90)	45 (8.77)
Sum	5,747	1,512 (26.31)*	3,309 (57.58)*	1,118 (19.45)*	338 (5.88)	669 (11.64)

Values are presented as number (%). Statistical significance was evaluated using chi-square test.

ADR, patients underwent adverse drug reaction for each iodinated contrast media among all patients.

* $P < 0.05$.

Table 5. Comparison of adverse drug reaction whether using premedication

Iodinated contrast media	Premedication (+)		(%)	Premedication (-)		P-value*
	No.	ADR, n (%)		No.	ADR, n (%)	
Iopromide	1,925	75 (3.90)	5.26	34,651	422 (1.22)	<0.001
Iomeprol	6,824	243 (3.56)	5.06	127,983	1,465 (1.14)	<0.001
Iopamidol	5,316	123 (2.31)	7.51	65,444	617 (0.94)	<0.001
Iohexol	8,152	176 (2.16)	6.99	108,446	686 (0.63)	<0.001
Iobitridol	10,645	233 (2.19)	5.54	181,618	1,194 (0.66)	<0.001
Ioversol	4,407	103 (2.34)	5.80	71,638	410 (0.57)	<0.001
Sum	37,269	953 (2.56)	5.94	589,780	4,794 (0.81)	<0.001
P-value†		<0.001			<0.001	

Values are presented as number (%).

Statistical significance was evaluated using *chi-square test, and †chi-square test and Cochran-Armitage Trend Test.

Premedication, antihistamine, and/or steroid; ADR, patients underwent adverse drug reaction for each iodinated contrast media (ICM); %, the percentage of patients administered premedication before performing computed tomography using each ICM.

4. 요오드 농도와 부작용 발생률

같은 비이온성 저삼투압 요오드화 조영제 사이에서는, 100 mgI/mL 안팎의 요오드 농도 차이에 따른 부작용 발생률은 유의미한 차이를 보이지 않았다. 요오드 농도는 iopromide, iopamidol, iohexol, iobitridol은 300 mgI/mL을 사용한 반면, 부작용 발생률이 가장 낮았던 ioversol은 320 mgI/mL로 더 높은 농도를 사용하였다. Iomeprol은 CT 종류에 따라 요오드 농도를 다르게 사용하였는데, 80% (109,887건)는 300 mgI/mL를 사용하였으나 심장 및 심혈관 CT를 시행한 특수한 경우인 20% (24,920건)는 400 mgI/mL로 요오드 농도가 높은 조영제를 선택하였기 때문이다. 그러나 iomeprol의 농도 차이에 따른 조영제 부작용 발생률은 통계적으로 유의한 차이가 없었다(1.3% for 300 mgI/mL; 1.4% for 400 mgI/mL) (Supplementary Table 1).

5. 전처치와 조영제 노출력의 영향

전처치를 시행하지 않은 경우는 589,780건(94.1%)이었고, 이 중에서 부작용 발생률은 0.81%이었다. 이전 조영제 부작용 과거력 등으로 전처치를 시행한 그룹의 부작용 발생률은 2.56%였고, 조영제별

로 비교했을 때 전처치 시행 비율은 평균 5.94%로 비슷하게 분포해 있었다. 전처치 미시행 환자들의 조영제 종류에 따른 부작용 발생률은 통계적으로 유의미한 차이를 보였다($P < 0.001$ by chi-square test) (Table 5). 중등도 이상의 부작용 발생률은 전처치 시행군에서 50.6%, 전처치 미시행군에서 15.9%였고, 조영제별 차이는 없었다 (Supplementary Table 2). 본원에서 처음 CT를 시행한 경우는 200,233건(31.9%)이었고 이중 조영제 부작용 발생률은 0.58%였으나, 2회 이상 CT를 시행한 경우의 부작용 발생률은 1.07%였다. 부작용 발생률의 순서는 전처치를 시행하지 않은 경우에서도, 본원에서 처음 조영제에 노출되는 경우에서도 동일하였다($P < 0.001$ by Cochran-Armitage Trend Test) (Tables 5, 6; Fig. 2).

고 찰

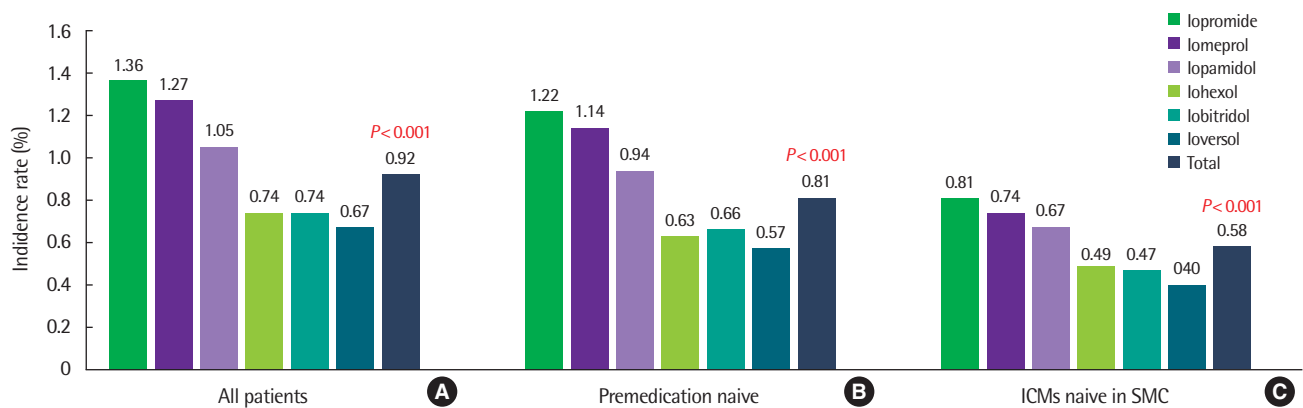
이 연구는 비이온성 저삼투압 요오드화 조영제를 사용한 CT 시행 건수가 연간 평균 15만 건 이상인 대형 단일기관에서 일관된 프로토콜로 장기간 수집한 자료를 기반으로 분석하여 신뢰도 높은 결과를 도출하였다. 최근 4년간 시행한 모든 CT 검사 횟수, 조영제

Table 6. Adverse drug reaction classified by multiple and first exposure to contrast media in Samsung Medical Center (SMC)

Iodinated contrast media	Multiple exposure		(%)	First exposure		P-value*
	No.	ADR, n (%)		No.	ADR, n (%)	
Iopromide	18,079	348 (1.92)	49.43	18,497	149 (0.81)	<0.001
Iomeprol	83,635	1,328 (1.59)	62.04	51,172	380 (0.74)	<0.001
Iopamidol	53,711	626 (1.17)	75.91	17,049	114 (0.67)	<0.001
Iohexol	80,033	682 (0.85)	68.64	36,565	180 (0.49)	<0.001
Iobitridol	137,573	1,168 (0.85)	71.55	54,690	259 (0.47)	<0.001
Ioversol	53,785	425 (0.79)	70.73	22,260	88 (0.40)	<0.001
Sum	426,816	4,577 (1.07)	68.07	200,233	1,170 (0.58)	<0.001
P-value†		<0.001			<0.001	

Statistical significance was evaluated using *chi-square test, and †chi-square test and Cochran-Armitage Trend Test.

ADR, patients underwent adverse drug reaction for each iodinated contrast media (ICM) among all patients; %, the percentage of patients with multiple exposure to each contrast media in SMC.

**Fig. 2.** Comparison of incidence rate of adverse drug reaction among iodinated contrast medias (ICMs). All patients (A) vs. premedication naive (B) vs. ICMs naive in Samsung Medical Center (SMC) (C).

사용량, 부작용 발생 횟수, 중증도 및 조영제 부작용으로 인한 모든 증상을 빠짐없이 수집하여 각 조영제별로 나누어서 조사하였다. 결론적으로 이 연구에서 분석한 비이온성 저삼투압 요오드화 조영제 부작용 발생률은 약 1백명 중 1명 꼴이었다. 각 조영제별로 총 사용 건수 대비 부작용 발생 건수를 비교한 결과 iopromide, iomeprol의 부작용 발생률이 높았고, ioversol의 부작용 발생률은 낮았다. 전체 조영제 사용량이 확보된 대규모 자료를 활용해 iopromide, iomeprol의 높은 부작용 발생률을 보고한 최근 논문들^{5,19}과 일맥상통하는 결과로 이 연구의 높은 신뢰성을 뒷받침해준다. 반면 한국에서 시행된 이전의 대규모 연구에서는¹ 이 연구에서 낮은 부작용 발생률을 보인 iohexol의 부작용 발생률이 두번째로 높았다는 상이한 경과를 보고하였는데, 해당 연구의 경우 조영제별 총 사용량에 대한 비교 없이 부작용 발생 건수 위주로 비교를 하였기 때문으로 보인다.

이 연구에서 확인된 평균 CT 조영제 부작용 발생률은 기존 연구에 비해서 상대적으로 낮은 편이었다. 조영제의 ADR은 성인 약물 부작용의 가장 흔한 원인이지만,^{3,12,20} 이온성 고삼투압 요오드화 조

영제에서 비이온성 저삼투압 요오드화 조영제로 조영제를 대체 하면서 ADR 비율은 5%–15%에서 0.2%–2.7%로 감소하였다.^{3,9,21–24} 비이온성 저삼투압 요오드화 조영제만 사용한 이 연구에서 확인된 ADR은 0.9%로 다른 연구에 비해서도⁴ 상대적으로 발생률이 낮은 편에 속하였다. 이 연구에서 조영제 부작용 발생률이 기존 연구들에 비해 낮게 측정되는 이유로 연구시점의 차이가 영향을 줄 것으로 보인다. 과거에 비해 부작용 보고체계가 안정적으로 자리잡으면서, 부작용을 경험했던 조영제가 있는 경우 다른 조영제로 대체하고 전처치를 적극적으로 사용하였기 때문으로²⁵ 추측된다. 반면 최근의 다기관 연구²⁶에서는 0.7%로 더 낮은 수치의 부작용 발생률을 보고하였는데, 이는 ADR의 증상으로 인정하는 범위의 차이로 인해 기인한 것으로 보인다. 이 연구에서는 주로 알레르기성 반응을 위주로 부작용 발생률을 집계한 반면, 이 연구에서는 기존의 연구들처럼^{1,5,8} 피부계, 호흡기계, 심혈관계의 주요 부작용은 물론 어지럼증, 두통, 시야 이상 등의 신경계 부작용과 지속되는 구토 등의 위장관계 부작용도 포괄적으로 포함하였다. 알레르기성 반응뿐 아니라 구토, 두통 등의 생리적 반응 역시 조영제로 인해 발생한 부작

용의 범위에 포함되기 때문이다. 또한 생리적 반응이 심하거나 지속되어 응급실을 가야 하거나, 경련, 의식소실, 고혈압성 응급 등 치명적인 결과를 초래하는 경우도 있었다.

기존 연구들에서 부작용이 높게 보고^{1,21}되어 2017년부터 본원에서 사용 중단했던 iopromide는 이 연구에서도 높은 부작용 발생률이 확인되었다. 그러나 이전에 한국에서 부작용 발생률이 높다고 보고됐던 iohexol은 iobitridol, ioversol과 함께 0.6%–0.7%의 상대적으로 낮은 부작용 발생률을 보였다. 조영제 부작용 과거력 자체가 중요한 위험 인자이기 때문에⁶, 조영제 종류별 부작용 발생률을 비교할 때는 조영제 부작용 과거력을 제외한 경우에서도 비슷한 결과를 보이는데 대한 비교가 필요할 것으로 판단했다. 따라서 이전에 조영제 부작용이 있었던 경우를 제외하기 위해 전처치 없이 CT 시행한 환자들만 대상으로도 추가로 분석해 보았지만, 조영제별 부작용 발생률의 순서는 전처치의 간섭현상을 배제해도 동일한 결과를 보였다. 동일한 6가지 비이온성 저삼투압 요오드화 조영제를 대상으로 한국의 15개 병원에서 2년간 보고한 조영제별 부작용을 발생 건수별로 비교했던 이전 연구¹에서는 iopromide, iohexol, iopamidol의 순서로 부작용 발생 비율이 다른 조영제에 비해 높았음을 보고하였다. 그러나 해당 연구에서도 당시 iopromide와 iohexol의 판매량이 가장 높았다는 점을 감안해야 한다고 밝혔듯이, 사용률이 높은 조영제가 부작용 발생률도 높게 보일 수 있는 한계점을 내포하고 있었다. 또 다른 다기관 국내연구²⁶에서는 기존에 부작용의 발생률이 높은 조영제로 알려진 iopromide의 부작용 발생률이 가장 낮게 보고되었는데, 해당 논문의 분석 기간이 본원에서는 높은 부작용 발생률로 인해 iopromide의 사용을 중단한 해와 동일한 2017년에 약 6개월의 짧은 기간 동안 분석한 자료였다. 이 논문에서도 다른 조영제에 비해 iopromide의 사용 비율이 현저적으로 낮은 점을 고려할 때 정확한 결과가 반영되지 않았을 가능성을 배제하기는 어려워 보인다. 또한 다기관 연구로 보고된 수치에 의존한 부정확성과 통일된 프로토콜의 부재로 인한 오류 등도 고려해야 할 것이다. 반면 Korea Adverse Event Reporting System (KAERS)의 자료를 이용해 사용량 대비 부작용 발생률을 구한 최근 논문⁵에서는 iomeprol, iopromide 순서로 부작용 발생률이 가장 높고 ioversol이 상대적으로 가장 낮게 나타나 이 연구와 비슷한 결과를 보였다. 다만 이 논문은 조영제 부작용 발생률에 대한 자료 출처(KAERS)와 조영제별 총 사용량에 대한 자료 출처(Health Insurance Review & Assessment Service)가 달라서, 조사 기간이 같아도 조사 대상이 다를 가능성을 내포하고 있었다. 한국 외 다른 지역 연구에서도²¹ 이 연구와 마찬가지로 iomeprol과 iopromide의 부작용 발생률이 높았고, iopamidol, iohexol, ioversol의 부작용이 상대적으로 낮았다고 보고하였다.

조영제 사용 횟수뿐만 아니라 실제로 투여된 조영제의 용량에 따른 ADR 비율을 비교했을 때 역시 동일한 결과를 보였다. CT의

종류에 따라 필요한 조영제의 양은 조금씩 차이가 있다. 또한 조영제를 한번 투여하여 여러 CT를 동시에 검사하거나 성인과 소아 여부, 매우 마르거나 비만인 경우와 같이 몸무게의 차이가 클 때도 투여량이 조절된다. 따라서 용량에 따른 ADR 비율을 확인하였고, iopromide와 iomeprol은 100 mL당 부작용 발생도 가장 많아서 용량의 가감을 감안해도 부작용 발생률이 가장 높은 조영제임을 확인할 수 있었다.

항히스타민제 이상의 치료가 필요했던 경우는 0.53%로, 기존에 치료가 필요한 부작용 비율로 보고된^{9,18,22} 0.26%–1.77%와 비슷하였다. 전체 CT 시행 횟수 중 중증 부작용은 0.01%에서 발생하였는데, 이전 연구들^{4,5,8,9,22,27}에서 비이온성 저삼투압 요오드화 조영제의 중증 부작용 발생률을 0.02%–0.04%로 보고하였던 점을 고려할 때 상대적으로 낮은 수치였다. 기존 연구들처럼^{1,5} 피부 증상은 이 연구에서도 압도적으로 많았으나 중요 기관(vital organ)의 증상도 다른 연구보다^{1,5} 상대적으로 드물지 않게 보고되었다. 이러한 차이는 단일화된 기준을 기반으로 잘 정립된 보고 시스템을 가진 단일 기관에서 시행된 연구이어서, 자료 손실이 거의 없고 동시에 나타나는 여러 증상들을 경미한 증상 여부까지 모두 파악할 수 있었기 때문으로 추정된다.

조영제별 부작용 발생 환자 내에서 중등증과 중증 ADR의 분율(fraction)은 20% 내외로 거의 비슷했다. 따라서 전체 CT 시행 건수에 따라 비례적으로 부작용 발생률이 높은 조영제일수록 중등도 이상의 부작용 발생률도 높은 것처럼 보일 수 있었다. 기존 연구들에서도^{1,5} 부작용 발생률이 높은 조영제에서 중증 부작용도 높은 것처럼 보였다. 그러나 이번 연구 결과 분율(fraction)을 고려할 때 부작용 발생률이 높은 조영제일수록 중증 부작용을 잘 유발하는 것은 아니었다. 대표적으로 iobitridol과 iohexol의 부작용 발생률은 0.74%로 같지만, 중등증 이상의 ADR 비율은 다른 조영제보다 크게 차이가 났다(21.7% for average; 23.4% for iohexol; 19.0% for iobitridol). 따라서 중등도는 조영제별 부작용 발생률과 무관한 것으로 보인다. 중등도 비교에서도 전처치로 인한 영향을 배제하기 위해 전처치 여부에 따라 구분하여 분석해보았지만, 역시 전처치 시행 후 중등도 이상의 부작용을 보인 비율의 조영제별 차이는 거의 없었다. 그러나 전처치가 중등증 및 중증 반응은 감소시키지 못한다는 기존 연구 결과²⁸와 마찬가지로 전처치 시행군에서 중등도 이상의 부작용 발생률(50.6%)은 전처치 미시행군(15.9%)은 물론 전처치 여부 구분하지 않았을 때의 중등도 이상의 부작용 발생률(21.7%)보다 높았다.

이와 같이 동일한 비이온성 저삼투압 요오드화 조영제를 사용해도 제품에 따라 ADR 비율과 중등도에서 차이가 나지만, 조영제 부작용을 유발하는 조영제 자체의 요인에 대해서는 아직 밝혀진 바가 많지 않다. 현재까지 연구에서 고삼투압과 이온성 조영제가 부작용 발생률이 높다⁸는 것과 삼투압 농도 및 점도의 차이가 신기능 저하

에 기여할 수 있다^{29,30}는 점이 밝혀진 정도이다. ADR 비율에 영향을 주었을 가능성이 있는 요소로, 조영제 종류별로 평균 조영제 투여량, 조영제 농도를 분석하였으나, 모두 ADR 비율에 영향을 주지는 않았다. 조영제 종류별로 평균 투여량의 차이는 10 mL 가량으로 거의 차이가 없었고, 조영제 부작용 발생률이 높은 iomeprol은 평균 조영제 투여량이 가장 적었다. 300 mgI/mL와 400 mgI/mL 두 가지 농도를 사용한 경우에도 부작용 발생률에는 유의미한 영향을 주지 않았고, 이는 최근 유럽에서 시행된 전향적 연구 결과³¹와도 일치한다. 따라서 조영제 투여 용량이나 농도의 차이가 부작용 발생률에 영향을 줄 정도로 유의미하지 않았음을 시사한다.

그러나 이 연구 결과 조영제에 여러 번 노출될수록 ADR이 발생할 확률은 높아진다는 점을 확인할 수 있었다. 다만 ADR 발생률이 높았던 iopromide와 iomeprol은 본원에서 조영제에 첫 노출되는 경우에도 부작용이 많이 발생하였다. 타원에서 조영제에 노출되었을 가능성을 배제할 수 없지만 최소한 조영제에 적게 노출되었을 것으로 추정되기 때문에, 이러한 점으로 미뤄볼 때 단순히 환자 요인만이 아니라 조영제 자체의 요인도 조영제별 부작용 발생률의 차이를 유발하는 원인임을 시사한다. 부작용 발생률이 높은 iomeprol, iopromide와 부작용 발생률이 낮은 ioversol 모두 N-(2,3-dihydroxypropyl) carbamoyl side chain을 공유한다³²는 점을 고려할 때, 공통되는 분자구조가 원인일 가능성은 낮겠지만 정확한 원인은 이 연구에서 검토한 요소들로는 확인할 수 없었다. 추후 후속연구를 통해 조영제 자체 요인에 대한 실마리를 확인하게 된다면 부작용이 더욱 적은 조영제 개발에 도움이 될 것으로 생각된다. 또 다른 조영제 자체의 ADR 발생의 차이로 알레르기 발생 여부를 고려해볼 수 있다. 알레르기로 인한 ADR의 경우 치명적인 반응의 발생률이 높아져서 중증도가 증가하게 되는데, 기존 연구에 따르면 특히 심혈관계 증상의 경우 IgE 매개 알레르기반응일 가능성이 높음을 시사한다.³³ 그러나 이 연구에서는 심혈관계 증상이 통계적으로 유의미하게 높은 조영제는 없었다.

이 연구의 장점으로서는 다기관 연구만큼의 대규모 검사를 시행하는 단일기관 연구로 손실자료가 거의 없고 모든 증상이 자세히 기록되었으며, 단일화된 기준을 기반으로 한 통일된 시스템으로 기록된 자료를 활용하여 보다 정확하고 신뢰도 높은 결과를 도출하였다는 점이다. 각 조영제별로 사용량 대비 부작용 발생 건수는 물론 정확한 비교를 위해 조영제 100 mL당 부작용 발생률을 검토하였고, 부작용 발생률과 중증도와와의 관계를 빈도(frequency)와 분율(fraction) 모두를 활용해 비교하였다.

이 연구의 제한점으로 조영제 부작용 자료 입력 시 즉시형과 지연성 과민반응을 구분하지 않았다. 그러나 지연성 과민반응의 경우 대부분 경증을 보이며, 이 연구에서 중증 반응을 보인 환자는 모두 즉시형 반응을 보였기 때문에 중증도에 따른 분석에는 크게 영향을 주지 않았을 것으로 추정된다. 또한 후향적 연구의 한계상 본

원에서 처음 CT를 시행한 환자 중 이전에 타원에서 CT를 시행하여 조영제에 노출된 과거력을 완벽히 파악하기는 어려웠다. 따라서 실제로는 타원에서 조영제에 노출된 환자들도 포함되어 있을 것으로 추정된다. 그러나 첫 CT 시행 전 전처치 투여력 및 이전 조영제 부작용을 환자가 등록한 경우 등 타원에서 조영제 투여력이 확인되는 경우는 최대한 조영제 노출력에 반영하도록 하였다.

이 연구에서는 기존 연구들^{5,19}과 같이 조영제 종류에 따라 부작용 발생률에 차이가 있음을 확인함과 동시에, CT 시행 건수 및 용량 대비 부작용 발생률 비교, 중증도, 전처치, 노출력 등 다각적으로 조영제 종류별 차이 여부를 분석하였다. 전체 CT 시행 건수 대비 부작용 발생률을 비교한 결과, iopromide, iomeprol의 부작용 발생률이 상대적으로 높았고, ioversol은 상대적으로 적었다. 조영제 종류에 따른 중증도의 비율은 비슷하여 부작용 발생률과는 비례하지 않았다. 이러한 현상은 전처치로 인한 영향을 배제하였을 때도 동일하게 나타났다. 반복되는 조영제 노출은 그 자체만으로도 부작용 발생률을 높이는 반면, 조영제 부작용 발생률이 높은 조영제는 본원에서 해당 조영제에 처음 노출되었을 때도 부작용이 발생할 가능성이 높았다. 향후 조영제 간에 부작용 발생률에 유의미한 차이를 유발할 수 있는 조영제 자체의 요인에 대한 다각적인 연구를 통해 더 나은 조영제 개발이 필요하다.

부 록

Supplementary Table은 온라인(<http://www.aard.or.kr/src/sm/aard-9-84-s001.pdf>)을 접속하여 볼 수 있습니다.

REFERENCES

- Seong JM, Choi NK, Lee J, Chang Y, Kim YJ, Yang BR, et al. Comparison of the safety of seven iodinated contrast media. *J Korean Med Sci* 2013; 28:1703-10.
- Kim MH, Park CH, Kim DI, Kim KM, Kim HK, Lim KH, et al. Surveillance of contrast-media-induced hypersensitivity reactions using signals from an electronic medical recording system. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:167-71.
- Lee SY, Lim KW, Chang YS. Radiocontrast media hypersensitivity in the Asia Pacific region. *Asia Pac Allergy* 2014;4:119-25.
- Cho MK, Lee SY, Kang HR. Recent updates of iodinated contrast media hypersensitivity. *Allergy Asthma Respir Dis* 2020;8:107-13.
- An J, Jung H, Kwon OY, Kang Y, Lee JH, Won HK, et al. Differences in adverse reactions among iodinated contrast media: analysis of the KAERS database. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:2205-11.
- Korean Society of Radiology, Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology. Korean clinical practice guideline on adverse reactions of injectable iodinated contrast agent and gadolinium contrast agent for MRI. 2nd ed. Seoul (Korea): Korean Society of Radiology; 2016.
- Shin MJ, Cho YJ. Management of adverse reaction to iodinated radiocontrast media. *J Korean Med Assoc* 2012;55:779-90.

8. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. a report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology* 1990; 175:621-8.
9. Kim SS, Park CH, Park MJ, Choi SH, Kim YS, Park HW, et al. Adverse reactions to radio-contrast media in computed tomography (CT) in general population. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2007;27:157-61.
10. Meth MJ, Maibach HI. Current understanding of contrast media reactions and implications for clinical management. *Drug Saf* 2006;29:133-41.
11. Idee JM, Pines E, Prigent P, Corot C. Allergy-like reactions to iodinated contrast agents. A critical analysis. *Fundam Clin Pharmacol* 2005;19: 263-81.
12. Jang GC, Chang YS, Choi SH, Song WJ, Lee SY, Park HS, et al. Overview of anaphylaxis in Korea: diagnosis and management. *Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:181-96.
13. Korean Society of Radiology. CT examination and repeat CT examination guidelines. Wonju (Korea): Health Insurance Review & Assessment Service, 2013.
14. Kim YJ, Yong HS, Chio BW, Kim YM, Choe YH, Lim TH, et al. Korean Society of Cardiovascular Imaging guidelines for cardiac computed tomography. *J Korean Soc Radiol* 2011;65:303-15.
15. Kim EY, Yeh DW, Choe YH, Lee WJ, Lim HK. Image quality and attenuation values of multidetector CT coronary angiography using high iodine-concentration contrast material: a comparison of the use of iopromide 370 and iomeprol 400. *Acta Radiol* 2010;51:982-9.
16. American College of Radiology. ACR manual on contrast media. Version 10.3 [Internet]. Reston (VA): American College of Radiology; 2017 [cited 2019 Nov 1]. Available from: https://www.acr.org/-/media/ACR/files/clinical-resources/contrast_media.pdf.
17. Uppsala Monitoring Centre. The WHO adverse reaction terminology (WHO-ART): terminology for coding clinical information in relation to drug therapy [Internet]. Uppsala (Sweden): Uppsala Monitoring Centre; [cited 2020 Sep 5]. Available from: <http://www.umc-products.com/graphics/3149.pdf>.
18. Brockow K, Christiansen C, Kanny G, Clement O, Barbaud A, Bircher A, et al. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy* 2005;60:150-8.
19. Lee SY, Kang DY, Kim JY, Yoon SH, Choi YH, Lee W, et al. Incidence and risk factors of immediate hypersensitivity reactions associated with low-osmolar iodinated contrast media: a longitudinal study based on a real-time monitoring system. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2019;29:444-50.
20. Yang MS, Lee SH, Kim TW, Kwon JW, Lee SM, Kim SH, et al. Epidemiologic and clinical features of anaphylaxis in Korea. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:31-6.
21. Gomi T, Nagamoto M, Hasegawa M, Katoh A, Sugiyama M, Murata N, et al. Are there any differences in acute adverse reactions among five low-osmolar non-ionic iodinated contrast media? *Eur Radiol* 2010;20:1631-5.
22. Wang CL, Cohan RH, Ellis JH, Caoili EM, Wang G, Francis IR. Frequency, outcome, and appropriateness of treatment of nonionic iodinated contrast media reactions. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:409-15.
23. Vogl TJ, Honold E, Wolf M, Mohajeri H, Hammerstingl R. Safety of iobitridol in the general population and at-risk patients. *Eur Radiol* 2006; 16:1288-97.
24. Cochran ST, Bomyea K, Sayre JW. Trends in adverse events after IV administration of contrast media. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176:1385-8.
25. Bae YJ, Hwang YW, Yoon SY, Kim S, Lee T, Lee YS, et al. The effectiveness of automatic recommending system for premedication in reducing recurrent radiocontrast media hypersensitivity reactions. *PLoS One* 2013; 8:e66014.
26. Cha MJ, Kang DY, Lee W, Yoon SH, Choi YH, Byun JS, et al. Hypersensitivity reactions to iodinated contrast media: a multicenter study of 196 081 patients. *Radiology* 2019;293:117-24.
27. Wolf GL, Arenson RL, Cross AP. A prospective trial of ionic vs nonionic contrast agents in routine clinical practice: comparison of adverse effects. *AJR Am J Roentgenol* 1989;152:939-44.
28. Lasser EC, Berry CC, Mishkin MM, Williamson B, Zheutlin N, Silverman JM. Pretreatment with corticosteroids to prevent adverse reactions to nonionic contrast media. *AJR Am J Roentgenol* 1994;162:523-6.
29. Jost G, Pietsch H, Lengsfeld P, Hutter J, Sieber MA. The impact of the viscosity and osmolality of iodine contrast agents on renal elimination. *Invest Radiol* 2010;45:255-61.
30. Lenhard DC, Pietsch H, Sieber MA, Ernst R, Lengsfeld P, Ellinghaus P, et al. The osmolality of nonionic, iodinated contrast agents as an important factor for renal safety. *Invest Radiol* 2012;47:503-10.
31. Vahldiek JL, Schaafs LA, Niehues BK, Hamm B, Niehues SM. Effect of different iodine concentrations on patient-reported discomfort in contrast-enhanced computed tomography: a prospective comparative trial. *Rofo* 2020;192:945-51.
32. Lerondeau B, Trechot P, Waton J, Poreaux C, Luc A, Schmutz JL, et al. Analysis of cross-reactivity among radiocontrast media in 97 hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:633-5.e4.
33. Clement O, Dewachter P, Mouton-Faivre C, Nevoret C, Guilloux L, Bloch Morot E, et al. Immediate hypersensitivity to contrast agents: the french 5-year CIRTACI study. *EClinicalMedicine* 2018;1:51-61.

Supplement Table 1. Incidence of ADR by iodine-containing concentration of Iomeprol*

Iodine concentration	Total	ADR	Mild 1	Mild 2	Moderate	Severe
300 mgI/mL	109,887	1,371 (1.25)	549 (0.50)	492 (0.45)	310 (0.28)	20 (0.02)
400 mgI/mL	24,920	337 (1.35)	146 (0.59)	115 (0.46)	69 (0.28)	7 (0.03)
Sum	134,807	1,708 (1.27)	695 (0.52)	607 (0.45)	379 (0.28)	27 (0.02)

Values are presented as number (%).
Total, all patients performed computed tomography using Iomeprol; ADR, patients underwent adverse drug reaction for Iomeprol; Mild 1, observation without antihistamine; Mild 2, treatment using antihistamine.
*Only Iomeprol was used with 2 different concentrations such as 300 mgI/mL and 400 mgI/mL.

Supplement Table 2. Comparison of moderate to severe adverse drug reaction whether using premedication

Iodinated contrast media	Premedication (+)		Premedication (-)	
	ADR	Moderate to severe	ADR	Moderate to severe
Iopromide	75	42 (56.0)	422	65 (15.4)
Iomeprol	243	121 (49.8)	1,465	283 (19.3)
Iopamidol	123	64 (52.0)	617	98 (15.9)
Iohexol	176	99 (56.3)	686	103 (15.0)
Iobitridol	233	109 (46.8)	1,194	162 (13.6)
Ioversol	103	48 (46.6)	410	49 (12.0)
Sum	953	483 (50.7)	4,794	760 (15.9)

Values are presented as number (%).

Premedication, antihistamine and/or steroid; ADR, patients underwent adverse drug reaction for each iodinated contrast media (ICM); Moderate to severe, patients with severity of moderate to severe adverse reaction to ICMs.