

## 顯影劑的副作用與預防

醫學影像在臨床上被廣泛應用於疾病的診斷與治療。有時相鄰的器官或組織在影像上的亮度或對比度相近，無法單憑影像分辨其形態與位置，可以考慮在體內使用較高或較低亮度的物質來顯現器官與鄰近組織。這種注入於人體後可使組織與器官影像對比度改變的物質即為顯影劑。目前使用顯影劑的影像檢查有 X 光特殊攝影、電腦斷層掃描、血管攝影、超音波影像、磁振造影。常用的 X 光特殊攝影的顯影劑可分為**硫酸鋇劑**和**含碘顯影劑**，另一類常用的是磁振造影的顯影劑。

**硫酸鋇劑**於 1920 年代即應用於腸胃道的 X 光檢查，可藉口服、直腸投藥。其不被腸胃道吸收（原型排除）、具低刺激性、高密度與良好的對比性，容易被覆於腸胃黏膜。硫酸鋇附著於消化道的黏膜在影像上呈白色，再導入空氣使消化管腔在影像上呈黑色，以黑白對照出雙對比的影像，是最好的腸胃檢查之一。另外，輔助硫酸鋇劑作腸胃道檢查時之藥品如 Buscopan®、Glucagon®、Primperan®等。Buscopan®可放鬆平滑肌，有益於鋇劑灌腸檢查，但 Buscopan®會使小腸鋇劑通過時間顯著延長，較不適用於需接續做小腸 X 光攝影之病人。Glucagon®更有效且可使用於青光眼、心血管疾病之病人。

**硫酸鋇劑**的副作用有噁心、嘔吐、腹瀉、腹部痙攣等，通常是較輕微的；有時會發生嚴重反應（約百萬分之一）及死亡（約千萬分之一）。少有併發症產生，但可能會有吸入性肺炎；硫酸鋇劑也可能形成肉芽腫、內滲液、栓塞等。因其極難溶於水，若滲漏至腹膜腔、骨盆腔會導致嚴重併發症如腹膜炎、腸穿孔、血管迷走神經性暈厥等。禁用於已知或疑有胃腸穿孔、對硫酸鋇劑過敏之病人；也不應使用於腸胃道開刀前或患有腸阻塞的病人。檢查後為避免硫酸鋇劑阻塞腸道，可使用溫和的緩瀉劑；尤其是便秘病人，除非另有禁忌，建議使用緩瀉劑。

含碘顯影劑常用於電腦斷層掃描、血管攝影、泌尿道攝影、子宮輸卵管攝影、脊椎攝影等影像檢查。靜脈注射水溶性的含碘顯影劑，會隨著全身血液循環至檢查部位，依組織的血管狀態以及組織對顯影劑的吸收，在影像呈現不同亮度以達臨床診斷的目的，最後經腎絲球過濾由尿液排除體外。含碘顯影劑於體液中是以離子或分子狀態存在，因此可分類為離

子性及非離子性；若依滲透壓可分為高滲透壓、低滲透壓與等滲透壓；依結構可分為單體及雙體。不同種類的顯影劑除了本身的物理化學性質相異，更重要的是引起副作用的發生率有所不同。顯影劑的化學毒性隨其厭水性增加而上升，有可能促進血管活性物質釋放、活化補體與纖維蛋白溶解系統，阻斷血小板的凝集作用，直接造成腎毒性，降低心臟的收縮與傳導；因此水溶性佳的顯影劑不良反應較少。離子性顯影劑會因其離子化合物直接對細胞膜或功能造成傷害而產生毒性，因此非離子性的不良反應較少。高滲透壓會使注射部位疼痛、血腦障壁受損、刺激迷走與嘔吐中樞、心收縮力下降、降低心肌纖維性顫動的閾值、腎臟血管收縮、紅血球細胞喪失彈性、肺動脈壓上升、降低周邊血管阻力與血管擴張；所以低滲透壓的顯影劑所造成的副作用較少。因此非離子性、低滲透壓（或等張）、不帶電荷的含碘顯影劑造成的副作用機率較低，病人的耐受性較佳、使用上較安全。

含碘顯影劑引起的不良反應可分因注射引起（如血管損傷、血栓），另也有特異體質（過敏性：蕁麻疹、喉痙攣、支氣管痙攣、心血管塌陷）、非特異體質（迷走神經性昏厥、疼痛、腎衰竭、心跳停止、癲癇、噁心嘔吐）、或合併特異體質與非體質性的不良反應情形；作用機轉為組織胺釋放、補體活化、免疫系統反應等。特異體質的不良反應發生是無預警的也無法預測，是發生頻率較多的嚴重反應，有可能致命。不良反應若發生於輸注給藥時，或是給藥後立即發生，約 85% 會在注射 5 分鐘內發生。主要危險因子有過敏、氣喘、心臟病、之前曾對顯影劑過敏；其他危險因子有嗜鉻細胞瘤、鎌狀細胞病、血漿蛋白過多症等。檢查前可先給予抗組織胺藥（如 diphenhydramine）、H<sub>2</sub> 受體阻斷劑、類固醇（如 prednisolone）作預防處置。

顯影劑引起的腎毒性，定義為使用顯影劑檢查的 48 小時之內，血清肌酐酸較基礎值上升 25% 或絕對值增加至少 0.5 mg/dL，症狀持續 2 至 5 天。發生率於一般病人估計小於 2%，但在高危險群病人的發生率可超過 50%。顯影劑是醫源性腎衰竭第三常見的原因（約占 11%），危險因子有輕度腎功能不佳的病人（血清肌酐酸值 > 1.5 mg/dL）、糖尿病病人、多發性骨髓瘤、脫水、心衰竭、高劑量顯影劑。預防方法有：注射顯影劑前給予輸液補充，增加體液容積。使用顯影劑之前至少 2 小時（通常為 6 至 12 小時）以及檢查後 6 至 12 小時給予 0.9% 生理食鹽水（速率為 1 ml/kg/hr）。口服高劑量四劑的 N-acetylcysteine（600-1200 mg PO q12h），其為一種抗氧化劑，藉由清除氧自由基以減少顯影劑對腎細胞的傷害，降

低了因顯影劑造成腎衰竭的發生率。抗壞血酸 ascorbic acid 於一項試驗中顯示可減少顯影劑造成的急性腎衰竭的發生率。另一試驗（NASPI）是針對腎功能不全接受冠狀動脈造影的病人族群所做的研究，結論顯示：在次群組的分析中，合併有糖尿病的病人於接受高劑量的 N-acetylcysteine 似乎比 ascorbic acid 在預防顯影劑引起的腎衰竭更為有益。在藥品交互作用方面，注射含碘顯影劑之病人禁用 metformin，因為伴隨的乳酸血症，可導致急性腎衰竭。因此有使用 metformin 之病人在注射含碘顯影劑前以及檢查後的 48 小時需暫停使用，而在重新評估腎功能正常的情形之下，metformin 才允許重啟使用。

磁振造影顯影劑是含有未成對電子的順磁性物質，會引發水分子中的氫原子核的弛緩（relaxation），藉由特殊組織對訊號強度的改變，加強正常與異常的組織器官間的訊號對比，因此進一步提升了對疾病診斷的靈敏度。磁振造影檢查時所注射的含釷（Gd<sup>3+</sup>）顯影劑（Gadolinium-based contrast agents, GdBCA），主要藉腎臟排除體外，洗腎病人可藉血液透析將 GdBCA 自體內清除，GdBCA 也不會穿透血腦屏障（除非異常的血管通透）。GdBCA 較含碘顯影劑的不良反應率為低。危險因子包含了嚴重過敏史、曾對 GdBCA 或含碘顯影劑有不良反應。高風險病人在注射 GdBCA 前可比照使用含碘顯影劑的預防副作用之給藥，如擴張體液容積、抗組織胺藥、類固醇等。

含釷顯影劑大部分（95.8%）的不良反應是輕微且自限性。頭痛、血管擴張、味覺錯覺有 <10% 的發生率；頭暈、噁心、感覺異常也很少發生。過敏反應是非常罕見的（<0.1%）。鐮刀型貧血病人於體內可能因鐮型紅血球序列使釷的磁性增強，導致血管阻塞的併發症。若發生過敏應立即停止注射顯影劑，必要時以靜脈投藥給予特殊治療；若發生嚴重的過敏反應必須有急救處置，如使用急救藥品、氣管插管、呼吸器使用等。

腎因性全身性纖維化（nephrogenic fibrosing dermopathy, NFD）於 1997 年首次被發現，一種潛藏於腎功能不佳與酸中毒的病人在使用 GdBCA 的嚴重併發症，疾病的成因未明，特徵為類硬皮症之皮膚纖維化，使關節不易彎曲、可能同時併有心、肺、肝、肌肉等的全身性纖維化，造成多重器官衰竭與死亡。但並非每個腎功能不佳的病人都會發生 NFD，2006 年美國 FDA 發布 GdBCA 藥品安全警訊，建議避免在中度至重度腎疾患者（腎絲球過濾率 < 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>）使用 GdBCA，若必須使用，可考慮儘速安排血液透析。目前 NFD 沒有已

確知的治療模式，改善腎功能（自發性的、或藉由腎移植），可以減緩或停止 NFD 發生，且可能緩慢漸進的逆轉此狀況。本院在安排需使用含釷顯影劑檢查前，會先確認病人的腎功能，若抽血檢測的血清肌酸酐值  $> 2 \text{ mg/dL}$ ，以不施打含釷顯影劑為原則，若有特殊個案，會照會影像醫學部專科主治醫師討論。

因影像檢查而使用口服或注射顯影劑的病人，均有發生藥品不良反應之風險，研究顯示病人可能對低劑量之顯影劑無不良反應，但在較高劑量之下卻可能發生嚴重過敏甚而死亡之情形，因此檢查前使用顯影劑的測試劑量探測是否過敏並無意義。藉由徹底瞭解病史、目前的疾病狀態、嚴密監測病人使用顯影劑的情形，建立預防處置以及緊急狀況的處理流程，為降低不良反應發生、減少不良反應發生後的危險性的主要方法。亦利用藥品不良反應通報系統，以及留意衛生福利部監視發布之國內、國外藥品安全警訊，以保障用藥安全。

參考文獻：

1. 周華（2013，10月）造影劑藥學系課程講義 臺北：國立臺灣大學。
2. Nagi B, Mandal M, Kochhar, et al. Hypersensitivity reaction after barium meal examination. *Allergy* 1988; 43(6): 473-474
3. Chen Y-W, Chang W-C, Tsai M-L. Understanding of Contrast Media. *The Journal of Taiwan Pharmacy* 2011; 27(4):28-32.
4. 周琮霖、簡志強、蘇世斌：臨床醫學影像檢查用顯影劑之腎毒性探討。《基層醫療》2010；25(5)：183-187
5. Jo S-H, Koo B-K, Park J-S, et al. N-acetylcysteine versus Ascorbic acid for preventing contrast-induced nephropathy in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography. NASPI study-a prospective randomized controlled trial. *The American Heart Journal*. 2009;157(3):576 - 583.
6. Lin Y-L. The Complication of Gadolinium-based Contrast Medium in Patient with Renal Failure - Nephrogenic Systemic Fibrosis. *J Intern Med Taiwan* 2010; 21: 401-407
7. Kanal E, Barkovich A-J, Bell C, et al. ACR Guidance Document for Safe MR Practices: 2007. *American Journal of Roentgenology*. 2007;188:1447-1474. 8. Pattharanitima P, Tasanarong A. Pharmacological Strategies to Prevent Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 236930.

藥劑部藥師 施維宜