



## 臨床醫學影像檢查用顯影劑之腎毒性探討

周琮霖<sup>1</sup> 簡志強<sup>2</sup> 蘇世斌<sup>3</sup>

### 前言

有關醫學影像檢查用顯影劑引發急性腎衰竭的報告最早大約在1960年代被提出；而近年來，各種醫學影像檢查大量被發明與應用，進而使用顯影劑之機會也大為增加。目前已知顯影劑用於一些高危險性的病患；如糖尿病、慢性腎功能不全、體液不足、心輸出量不足等，是引發急性腎衰竭的主要原因之一。因此施行此類的檢查時，給予病患及其家屬詳細的告知與解說是非常重要的。本文擬就顯影劑及其腎毒性作相關的探討及文獻回顧，以提供基層家庭醫學科醫師對此副作用之認識。

### 流行病學

根據相關文獻記載，不同顯影劑所引發腎病變之發生率差異性甚大，從0%至50%，主要原因還是取決於不同顯影劑之成分以及病患本身是否為高危險群病患

而定。一般而言，病患若是無上述危險因子者，發生率大概小於1%。一項前瞻性的研究顯示，大多數的病患在接受顯影劑影像檢查後血清肌酐酸值會輕微上升0.2mg/dL，但是有下列情況時，則會增加顯影劑引起腎毒性的發生率：(1)患有糖尿病的病患。(2)輕度腎功能不全的病患(肌酐酸值介於1.5~4.0 mg/dL)會增加4~11%。(3)輕度腎功能不全合併糖尿病的病患則會增加9~38%。(4)血清肌酐酸值大於4.0且合併糖尿病腎病變者則會增加50%以上。

如上述情況外，如進行性心衰竭、本身體液容積不足(如休克等)、進行心導管術引發粥狀動脈血栓、高劑量的顯影劑、多發性骨髓瘤患者等情形也是危險因子。

### 使用顯影劑之醫學影像檢查

目前使用靜脈內顯影劑的影像檢查，以電腦斷層掃描和血管攝影術佔多數；包括：

全身性之電腦斷層掃描(CT)、核磁共振造影(MRI)、血管攝影術(angiography)；心血管系統之心導管術

1 財團法人奇美醫學中心 家庭醫學科 住院醫師

2 財團法人奇美醫學中心 腎臟內科 主治醫師

3 財團法人奇美醫學中心 家庭醫學科 主任

關鍵詞：contrast media, nephrotoxicity, nephropathy, Image study



(PCI)；胃腸肝膽系統之胃腸道鋇劑造影術、經皮穿肝膽道攝影術(PTCD)、內視鏡逆行性膽胰管造影術(ERCP)；泌尿系統之靜脈腎盂攝影(IVP)、排尿時膀胱尿道攝影術(VCUG)及骨骼系統之關節攝影術等。

### 顯影劑成份分類

顯影劑主要結構可分為離子性和非離子性兩大類，其中它們本身的滲透壓差異性很大，以下就分別來探討說明：

第一代：屬於離子性單體(ionic monomers)，分子中含有一個帶負電荷的三碘化苯環(anionic tri-iodinated benzene ring)。這類的顯影劑相較於血漿有非常高的滲透壓(>1400 mOsmol/kg H<sub>2</sub>O)。但此種顯影劑相較於其他種類的顯影劑較為便宜，目前大都被限制於非血管性的顯影，如膀胱顯影術等。

第二代：分子結構主要是非離子性單體(nonionic monomers)，如Iohexol, iopamidol, ioversol, iopromide, 和ioxilan，相較於第一代的顯影劑，它的滲透壓較低，大概位於500~850 mOsmol/kg H<sub>2</sub>O左右。此外，有另一類離子性顯影劑也是屬於低滲透壓性的，但是分子結構是聚合雙體(Ionic dimer)；如Ioxaglate，它是在美國唯一可以被使用的第二代離子性顯影劑，滲透壓大概位於600 mOsmol/kg H<sub>2</sub>O左右，主要構成為單酸雙苯環並在每個苯環的2,4,6位置各含

有一個碘原子。

第三代：分子結構含有為兩個非離子性三碘化苯環，iodixanol是第一此類的顯影劑。它相較於血漿是屬於「等」滲透壓的，大概位於290 mOsmol/kg H<sub>2</sub>O。但相較於上兩代的顯影劑，它是屬於低滲透壓性的，因此它造成腎毒性的機率也相對較低。

### 顯影劑造成腎病變之病理機轉

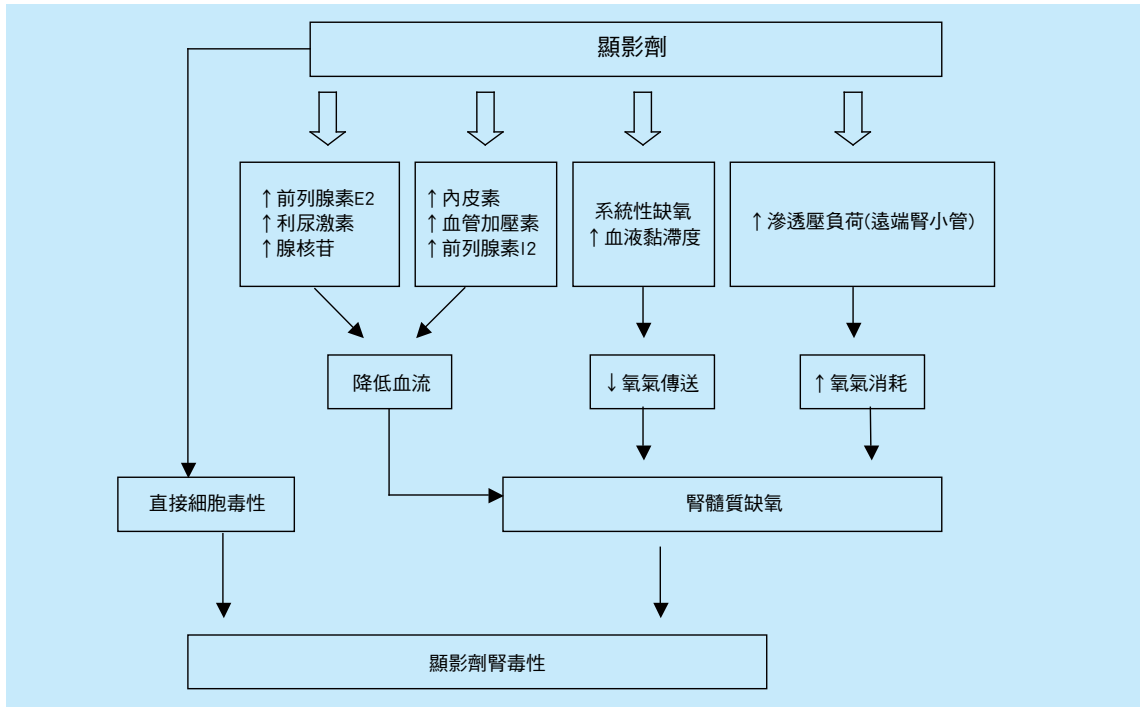
人類因使用顯影劑造成急性腎病變之致病機轉目前尚未完全了解，現有已知資料大多來自於動物實驗。部分研究指出可能病變位置是急性腎小管壞死(acute tubular necrosis, ATN)，其病理之主要特徵為近端腎小管細胞的水泡化(vacuolization)，然而病理變化的嚴重程度與臨床所見之腎功能衰減程度卻不成比例，有些學者認為是顯影劑堆積在細胞間隙(paracellular space)，破壞了細胞膜而造成細胞膜向內凹陷形成小水泡(vacuoles)。

目前兩個主要致病理論基礎，分別為腎性血管收縮(renal vasoconstriction)導致腎髓質缺氧和顯影劑直接對腎小管的細胞毒性。以下就上述兩個理論基礎作細部探討(圖一)：

(1) 腎性血管收縮 (Renal vasoconstriction)：部分文獻認為在注射顯影劑後，顯影劑導致endothelin和adenosine的釋放，造成腎臟微血



圖一 顯影劑腎毒性之病理機轉



管收縮，腎臟血流下降致使腎功能急速下降。另一項原因是顯影劑的注射使得血液濃稠度增加，增加腎小管間質的壓力，經由腎絲球腎小管回饋作用(tubuloglomerular feedback)使得腎髓質血流下降，造成腎髓質缺氧。

- (2) 腎小管損傷(Tubular injury)：主要機轉為含有自由基的顯影劑直接對腎小管造成細胞毒性。腎小管損傷常跟腎性血管收縮同時發生。一項研究發現在注射非離子性低滲透壓的顯影劑後，會造成肌酐廓清率下降18%，並增加腺核苷(adenosine)的分泌；同一時間，使用茶鹼theophylline(adenosine receptor antagonist)，可以預防肌酐廓清率的下降。

### 臨床表徵

顯影劑所致的急性腎衰竭，一般發生在使用顯影劑檢查的12~24小時內。此種腎衰竭是屬於非寡尿性的。幾乎所有案例，腎功能的下降都是輕微或短暫的，而且腎功能大多在3至5天之後會慢慢恢復。有些病患會有持續性的腎臟衰竭，大多都是本身已經有重大潛伏疾病，例如糖尿病等。文獻中提到大多需要進行透析治療的都是進行心導管術所致急性腎衰竭的病患，因為這類病患本身的身體狀況就是比較差的類型；在一項以1,800例有進行心導管術的回溯研究中顯示，發生急性腎衰竭的比例為14.4%，而其中需要進行透析治療的比例為0.8%。



### 診斷依據

病患在注射顯影劑後，血清中的肌酐酸濃度在12~24小時內呈現有意義的上升(上升超過0.5 mg/Dl或增加原先的25%)；且排除其它因素引起的急性腎衰竭，即可定義為顯影劑所致之腎毒性。病患的尿液分析可發現腎小管表皮細胞圓柱體，褐色顆粒的圓柱體或低程度之蛋白尿。有一些新的做法是在注射完顯影劑24小時，用電腦斷層攝影測量皮質訊號衰減的程度，來評估腎功能。

### 預防方法

根據病理機轉所被認為可以用於預防的藥物，如多巴胺受體接受器(Dopamine-1 receptor agonist)、利尿劑(diuretics)、菊糖(Mannitol)等；在一些大型隨機性臨床研究，已被證實無明顯預防顯影劑所致腎毒性的效果。就證據醫學的角度，在注射顯影劑之前給予足夠的水分、或乙醯半胱胺酸(acetylcysteine)、及使用等滲透壓性(大約290 mOsmol/kg H<sub>2</sub>O)的顯影劑是比較有效的預防方法。以下就針對上述有效方法來作探討：

(1) 體液容積的增加對於預防顯影劑腎病變是非常重要的。可以刺激利尿、稀釋循環中顯影劑及血管收縮媒介物的濃度，進而避免腎小管腎小球回饋機轉及腎素系統。體液容積擴張的方式為在顯影劑注射前至少2小時(建議6至

12小時)及後6~12小時給予每小時每公斤1毫升的0.9%的生理食鹽水。

(2) 口服乙醯半胱胺酸：是一種抗氧化劑，可以清除反應性氧化物(reactive oxygen)；在臨床上，常被當作化痰劑或acetaminophen中毒時的解毒劑。多個隨機對照研究和交叉分析研究顯示乙醯半胱胺酸可以明顯降低顯影劑引起的腎毒性的發生率，而且它是一個價格便宜且鮮少副作用的藥物。使用方法為在注射顯影劑的前一日和後一日各口服600mg~1200mg兩次的乙醯半胱胺酸。

(3) 靜脈注射碳酸氫鈉(Sodium bicarbonate)：既然鹼化血液可以預防顯影劑自由基的破壞，所以有學者提出以靜脈注射碳酸氫鈉使血液鹼化的構想。部分前瞻性研究顯示注射碳酸氫鈉甚至可以比注射等滲透壓之生理食鹽水有更佳的預防效果。使用方法為注射顯影劑前一個小時靜脈注射劑量為3 mL/kg的碳酸氫鈉，接受顯影劑暴露後以劑量為1 mL/kg/hr輸注碳酸氫鈉六小時；溶劑調配建議為將150meq的碳酸氫鈉(1meq/ml之碳酸氫鈉150ml)加至850ml的5%葡萄糖液中。

(4) 使用等滲透壓性顯影劑：一項包含45個研究的綜合分析顯示尤其對於一些有腎功能異常且有重大潛伏疾病的患者，使用較低滲透壓性顯影劑有較低之腎毒性。但是對於臨床上腎功能正



常且無重大潛伏疾病者，是否用此類的顯影劑，差異性不大。

### 結論

顯影劑注射後引發之腎毒性可能會延長住院的時間、增加住院的死亡率甚至增加病患要進行透析的風險。如果能改用核磁共振造影、超音波或不具顯影劑之電腦斷層掃描等，當可減少發生腎毒性之機率。在安排診斷性之影像檢查時，應謹慎評估病患的病史和危險因子，做好事前預防措施，才可避免醫源性腎衰竭的發生。

### 參考資料

1. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, et al: Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003; 348:491-9.
2. Barrett BJ, Parfrey PS: Preventing Nephropathy Induced by Contrast Medium. *N Engl J Med* 2006; 354: 379-86.
3. Barrett BJ, Parfrey PS, et al: Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: High versus low osmolar media. *Kidney International* 1992; 41:1274-9.
4. Weisbord SD, Palevsky PM: Radiocontrast-induced acute renal failure. *J Intensive Care Med* 2005; 20:63.
5. 林志俊、朱宗信：放射線顯影劑腎毒性。台灣醫學1998；2：475-80。