



核磁造影

顯影劑知多少？

顯影劑(contrast medium)，在臨床上被廣泛應用於疾病的診斷與治療，注射於人體後可使組織與器官影像對比度改變，目前使用顯影劑的影像檢查有X光特殊攝影(fluoroscopy)、電腦斷層掃描(CT)、血管攝影(angiography)、超音波影像(sonography)、磁振造影(MRI)。我們今天就來談談使用日益普及的MRI顯影劑。



含釓顯影劑

磁振造影顯影劑是含有未成對電子的順磁性物質，經誘發水分子中的氫離子的relaxation，改變特定組織的訊號強度，增強正常與異常的組織器官間的訊號對比，進而提升疾病診斷的靈敏度。磁振造影檢查時所注射的含釓(Gd³⁺)顯影劑(Gadolinium-based contrast agents, GBCA)，與CT的含碘顯影劑一樣，主要藉腎臟排除體外，洗腎病人亦可藉血液透析將GBCA自體內清除。GBCA在一般臨床劑量範圍內(0.1-0.2 mmol/kg)，急性過敏機率比含碘顯影劑為低(約為0.07/100-0.2/100)，且多數不需特別治療。易引過敏的危險因子包含過去對含釓對比劑曾經有不良反應、有氣喘病史、有其他過敏病史。高風險病人在注射含釓顯影劑前的預防性用藥與含碘顯影劑大致相同，可參照下列三種方式：

1. 口服 Prednisone 50毫克於注射對比劑前13小時、7小時及1小時。也可以在施打對比劑1小時前，加上口服、IV或IM Diphenhydramine 50mg。
2. 口服 Methylprednisolone 32毫克於注射對比劑前

『染』的醫學延伸

顯影劑進階運用

高雄醫學大學附設醫院影像醫學部主治醫師
高雄市立大同醫院影像醫學科主任
盧嘉信醫師

12小時及2小時。也可以在施打對比劑1小時前，加上Diphenhydramine (Benadryl®) 50mg。

3. 如果無法口服藥物，可將口服 prednisone 改用靜脈注射hydrocortisone。

**無論是CT或MR，顯影劑不良反應之預防用藥目前皆缺乏臨床實證證明其有效，亦無隨機試驗證實其對嚴重威脅生命的不良反應有保護效果。

對含釷顯影劑發生不良反應或過敏的處置方式，輕度症狀以觀察和支持性療法為主，極少數中重度之反應，原則上與含碘顯影劑相同。皆必須有急救處置，如使用急救藥品、急救管路介入、呼吸器使用等。

種類

國內可取得的含釷顯影劑基本上可分為兩種分子型態：環狀及線狀。當然各家廠牌各有其優劣及特色，但如果就型態上來說，結構為線狀者風險較環狀者高，非離子性線狀結構對比劑風險較離子性線狀結構高。這裡指的風險，即為腎因性全身纖維化(Nephrogenic Systemic Fibrosis, NSF)。

商品名/ 藥廠	學名	主要代謝途徑	化學結構	離子性	NSF 風險度
Omniscan/ GE	Gadodiamide Gd-DTPA-BMA	腎臟	Linear	Non-ionic	高
Magnevist/ Bayer	Gadopentetate dimeglumine Gd-DTPA	腎臟	Linear	Ionic	高
Optimark/ Mallinckrodt	Gadoversetamide Gd-DTPA-BMEA	腎臟	Linear	Non-ionic	高
Multihance/ Bracco	Gadobenate Dimeglumine Gd-BOPTA	腎臟及 肝臟	Linear	Ionic	中
Primovist/ Bayer	Gadoxetate disodium Gd-EOB DTPA	腎臟及 肝臟	Linear	Ionic	中
Gadovist/ Bayer	Gadobutrol Gd-DO3A-butrol	腎臟	Macrocyclic	Non-ionic	低
Dotarem/ Guerbet	Gadoterate meglumine Gd-DOTA	腎臟	Macrocyclic	Ionic	低

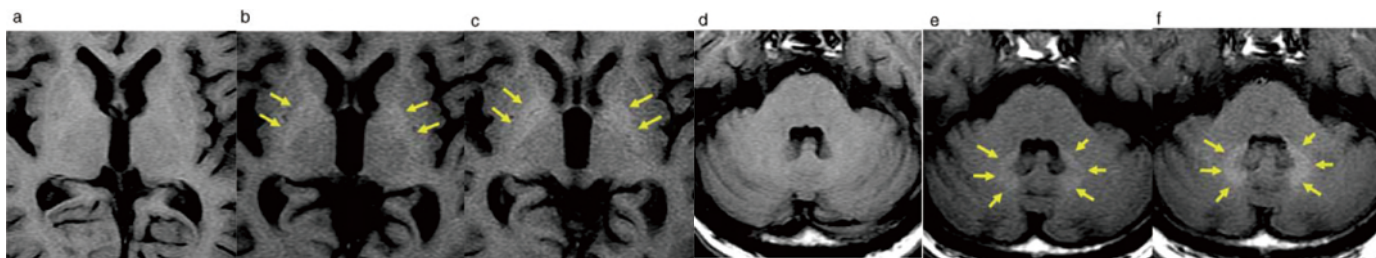
<圖1. 出自中華民國放射線醫學會對比劑手冊>

Nephrogenic Systemic Fibrosis, NSF

NSF於2006年被確認與MRI含釷對比劑相關，為含釷對比劑之晚期不良反應(一般為注射後數天至 2-3個月)。在第四期或第五期慢性腎衰竭患者注射含釷對比劑後，約有1-7%產生腎因性全身纖維化。目前最被接受的假說為腎功能異常受檢者接受含釷顯影劑後，對比劑停留體內時間較長，因此Gd3+被從對比劑化合物中置換出來，之後游離的Gd3+沈積於身體不同組織並造成纖維化。因此，對腎功能異常等高風險病患，應優先考慮其他不需使用含釷對比劑的影像檢查。近年經學界努力研究，臨床提高警覺，並使用安全性較佳之含釷對比劑後，NSF病例已大幅減少。

NSF的臨床症狀，在早期類似過敏，即為皮膚痛、癢、腫、紅斑，通常開始於腿部，晚期表現皮膚和皮下組織纖維化變厚，以及內臟纖維化(如肌肉、橫膈膜、心臟、肺臟、肝臟)，最終可能導致四肢攣縮，惡病質(cachexia)，甚至死亡。

依照台灣衛生署2011年8月4日公告使用含釷顯影劑前，至少需檢視病人三個月內之serum creatinine檢測結果，以了解受檢者之腎功能及是否有急性腎衰竭之可能。高風險含釷顯影劑(Gadopentetic acid、Gadodiamide、Gadoversetamide)，不可用於慢性嚴重腎臟疾病(GFR <30mL/min/1.73m²)或急性腎衰竭之受檢者。另外也不建議使用在懷孕婦女及新生兒，若孕婦有極強的適應症必須使用含釷顯影劑，則建議使用低風險之品項(如圖1)。那有哺乳行為的婦女可以使用嗎？答案是可以的！但也建議使用中低度風險的MRI顯影劑，經研究哺乳媽媽檢查後經乳汁被嬰兒吸收的顯影劑百分比是低於0.0004%以下。也許有人會質疑，為什麼不全面使用低風險的MRI顯影劑就好？事實上每種含釷顯影劑都各有其適合的使用族群。以筆者服務的大同醫院為例，我們確實並未使用高 NSF 風險的顯影劑，但被列為中度風險的 Multihance 跟 Primovist，具有較佳的膽道顯影特色，也因此如果腎功能正常的肝膽胰受檢者，是可以使用上述兩種顯影劑來使檢查更臻完整！但反之，GFR < 30



Progressive increase in signal in the dentate nucleus and globus pallidus in patients with a history of lung cancer. Axial unenhanced T1WI of the first (a, d), fifth (b, e), and 9th (c, f) gadolinium-enhanced MRI exams. The signal intensity of the globus pallidus (a–c) and dentate nucleus (d–f) is gradually increasing.
<圖2. Magnetic Resonance Imaging 34 (2016) 1346-1350>

mL/min/1.73m²、急性腎衰竭或洗腎患者需進行肝膽胰核磁造影時，目前的共識是，仍可以使用低風險的Dotarem 或 Gadovist 來進行檢查，畢竟很多時候顯影與否與病灶診斷是息息相關的。而目前世界上也尚未有使用低風險（環狀）含釓顯影劑造成NSF的病例被記載出。

Gadolinium deposition

相較於腎因性全身纖維化 NSF，顯影劑內釓離子造成的器官沉積 (Gadolinium deposition) 恐怕是更鮮為人知。目前可知Gadolinium可以沉積在皮膚，骨頭跟腦部，尤其以腦部的釓離子沉積最讓醫界好奇。當顯影劑注射入體內之後，釓離子螯合 (chelate) 的地方會被體內其他陽離子做替換，於是含釓離子被釋放出來，釓離子被釋放到血液裡，這個過程稱為「Transmetallation」，一旦釓離子游離到血液裡，就有可能造成其他臟器的沉積。日本學者Kanda等人在2014年首先發現長期且多次注射含釓顯影劑的患者，在腦部的大腦蒼白球globus pallidus及小腦齒狀核dentate nucleus皆可能發現其T1訊號增強，此為目前Gadolinium deposition in the brain 被公認的影像學證據 (如圖2)。

值得注意的是，就算是腎功能正常的受檢者，仍可能產生釓離子的器官沉積。當然不同的顯影劑造成不同的沉積程度，化學結構為線狀者風險較環狀者高（因環狀結構較穩定，釓離子不易被 transmetallation 到血液中並產生器官沉積），而平均餘命較長之嬰幼兒也應更謹慎使用含釓顯影劑。到目前為止，因使用含釓顯影劑而產生的器官沉積，並未有進一步的文獻指出會有什麼明確的不良健康影響，但未知畢竟只是未知，在答案明朗之前，對所有含釓顯影劑的施打還是需詳細確認其臨床適應症才是。



| 盧嘉信醫師

高雄醫學大學醫學系畢
高雄長庚影像醫學部住院醫師
高雄醫學大學附設醫院影像醫學部主治醫師
高雄市立大同醫院影像醫學科主任

編輯 | 張家誠 邀稿 | 陳彥旭

- 1.ACR manual on contrast media. v. 10.2. Chapter 14: Adverse reactions to gadolinium-based contrast media. U.S.A.: American College of Radiology, 2016; p. 81-84.
- 2.中華民國放射線醫學會對比劑手冊
- 3.Lasser EC, Berry CC, Talner LB, et al. Pretreatment with corticosteroids to alleviate reactions to intravenous contrast material. *The New England journal of medicine* 1987;317:845-849.
- 4.Greenberger PA, Patterson R. The prevention of immediate generalized reactions to radiocontrast media in high-risk patients. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1991;87:867-872.
- 5.Greenberger PA, Halwig JM, Patterson R, Wallemark CB. Emergency administration of radiocontrast media in high-risk patients. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1986; 77:630-634.
- 6.Morcos SK. Review article: Acute serious and fatal reactions to contrast media: our current understanding. *The British journal of radiology* 2005; 78:686-693.
- 7.Brockow K, Christiansen C, Kanny G, et al. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy* 2005; 60:150-158.
- 8.Tramer MR, von Elm E, Loubeyre P, Hauser C. Pharmacological prevention of serious anaphylactic reactions due to iodinated contrast media: systematic review. *BMJ* 2006;333:675
- 9.ESUR contrast media guidelines. 9th version, 2014. by ESUR contrast media safety committee. Access via <http://www.esur-cm.org/> Accessed Dec. 10th, 2016
- 10.ACR manual on contrast media. v. 10.2. Chapter 15: Nephrogenic systemic fibrosis. U.S.A.: American College of Radiology, 2016; p. 85-94.
- 11.Grobner T. Gadolinium--a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2006; 21:1104-1108.
- 12.Marckmann P, Skov L, Rossen K, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2006; 17:2359-2362.
- 13.Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. *Radiology* 2007; 243:148-157.
- 14.Collidge TA, Thomson PC, Mark PB, et al. Gadolinium-enhanced MR imaging and nephrogenic systemic fibrosis: retrospective study of a renal replacement therapy cohort. *Radiology* 2007; 245:168-175.
- 15.Abraham JL, Thakral C, Skov L, Rossen K, Marckmann P. Dermal inorganic gadolinium concentrations: evidence for in vivo transmetallation and long-term persistence in nephrogenic systemic fibrosis. *The British journal of dermatology* 2008; 158:273-280.
- 16.Grobner T, Prischl FC. Gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis. *Kidney international* 2007; 72:260-264.
- 17.含 Gadolinium 成分顯影劑藥品安全性再評估結果相關事宜。台灣衛生署公告，2011。
- 18.ACR manual on contrast media. v. 10.2. Chapter 18: Administration of contrast media to women who are breast-feeding. U.S.A.: American College of Radiology, 2016; p. 97-100.
- 19.Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, Kitajima K, Takenaka D. High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. *Radiology* 2014; 270:834-841.
- 20.Quattrocchi CC, Mallio CA, Errante Y, et al. Gadodiamide and Dentate Nucleus T1 Hyperintensity in Patients With Meningioma Evaluated by Multiple Follow-Up Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Examinations With No Systemic Interval Therapy. *Invest Radiol* 2015; 50:470-472.
- 21.McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, et al. Intracranial Gadolinium Deposition after Contrast-enhanced MR Imaging. *Radiology* 2015; 275:772-782.
- 22.ACR manual on contrast media. v. 10.2. Chapter 13: ACR-ASNR position statement on the use of gadolinium contrast agents. U.S.A.: American College of Radiology, 2016; p.79-80.
- 23.Radbruch A, Weberling LD, Kieslich PJ, et al. High-Signal Intensity in the Dentate Nucleus and Globus Pallidus on Unenhanced T1-Weighted Images: Evaluation of the Macrocyclic Gadolinium-Based Contrast Agent Gadobutrol. *Invest Radiol* 2015; 50:805-810.
- 24.Ramalho J, Castillo M, AlObeidi M, et al. High Signal Intensity in Globus Pallidus and Dentate Nucleus on Unenhanced T1-weighted MR Images: Evaluation of Two Linear Gadolinium-based Contrast Agents. *Radiology* 2015; 276:836-844.