

淺談顯影劑

中山醫學大學附設醫院藥劑科藥師 陳雅玫

澄清綜合醫院中港分院放射師 張文釗

中山醫學大學醫學系兼任講師 蔡敏鈴

摘要

大部分的放射線特殊攝影檢查都要使用顯影劑，由於相鄰的器官密度相近時，X光的顯影效果會相似，便無法分辨該器官的形態及位置，因此必須注入較高或較低密度的顯影劑來表現器官，這種用來增加或減少該器官密度的物質就稱為顯影劑 (contrast medium)。其種類可分為硫酸鋇劑、含碘顯影劑、與磁共振造影顯影劑，視檢查部位及種類而定。一般來說，大部份的人對於顯影劑並無不良反應，然而有少部份的人會因體質的關係對顯影劑有不同程度的特殊反應。

關鍵字：硫酸鋇劑、含碘顯影劑、磁共振造影顯影劑、特殊攝影

壹、前言

顯影劑是一種置入人體後，可使組織影像對比改變的物質。普通X光片無法清楚地看到胃、腸、膽道、泌尿系統、血管等，要把這些構造顯現出來，就需使用顯影劑。早在1920年代醫界便開始使用顯影劑，將硫酸鋇劑應用於胃腸道系統，因操作簡單且影像清楚易懂，目前仍被廣泛使用於大腸疾病的診斷。自1950年起，三碘化安息香酸 (tri-iodinated benzoic acid) 被廣泛應用。由於這類離子顯影劑的滲透壓高，在臨床上被發現其毒性及對血行動力學的影響較高。到了1970年代，新一代的非離子顯影劑發展，提高了安全性，現在常用的顯影劑多屬

於此類。1981年磁共振造影顯影劑 Gd-DTPA (gadolinium-diethylenetriaminepentaacetate) 被合成出來，為第一個順磁顯影劑，由於釷 (Gd^{3+}) 式鑷系重金屬元素本身具有毒性，所以必須與 DTPA 做結合，DTPA 為一很穩定化合物，可以確保釷 (Gd^{3+}) 在人體內不會釋放出來造成危害。

貳、硫酸鋇劑

一、特性

口服硫酸鋇劑應用在腸胃道之X光檢查已有很長的歷史。因為硫酸鋇不被腸胃吸收，刺激性小，密度高，對比性佳，腸胃粘膜被覆性良好，是檢查腸胃最好的顯影劑。

因為一般X光攝影無法區分消化道組織，而鋇劑會附著在消化道的黏膜上，使影像呈現白色，再配合導入空氣，使影像呈現黑色，藉由黑與白的對比，可照出雙重對比影像，進而偵測消化道的病灶^{1,2}。

二、分類

(一) 低黏度硫酸鋇劑

顆粒較大，但懸浮液不穩定，數分鐘內即沈澱，可配成低濃度之懸浮液(suspension)來做單對比腸胃檢查，但是對黏膜之被覆性較差。

(二) 高粘度硫酸鋇劑

通常加入大分子輔助劑使懸浮性較為穩定，不致於快速沈澱。懸浮液粘性較高，對黏膜之親和力較好，適合於腸胃道之雙重對比檢查以顯示黏膜之病理變化，但因密度高，充滿腸胃腔時，容易把腔內腫塊矇蔽³。

三、副作用處置及預防

使用口服鋇劑後的2~3天，糞便可能會因為鋇劑的關係，變成白色或灰色。偶而會有暫時性便秘，通常這只需要服用些緩瀉劑就可排除。硫酸鋇是極難溶解於水的物質，一旦鋇劑滲漏到腹腔和骨盆腔時，會造成嚴重的併發症，可能需要外科手術處理，因此不應使用於腸胃道開刀前或懷疑有胃腸道穿孔的患者使用。對硫酸鋇過敏或臨床診斷為腸阻塞的患者，也不適合使用硫酸鋇顯影劑。

參、含碘顯影劑

一、特性

在臨床影像學檢查中，如泌尿道攝影、血管攝影、電腦斷層檢查，碘劑是被利用做為組織對比，以提升X光影像診斷性的顯影

劑，由於碘劑在人體中經過肝臟代謝時與蛋白質結合而產生毒性。於是發展出單純由腎臟排泄、毒性更低、對人體傷害更少的水溶性含碘顯影劑。藉著經由靜脈注射的水溶性含碘顯影劑，透過全身血液循環到達檢查的組織，而組織的血管分佈狀態與組織對顯影劑吸收與代謝的狀態，經由影像的呈現達到診斷的目的，最終顯影劑會被腎臟的腎絲球過濾經由尿液而排出體外。

二、分類

含碘顯影劑主要結構可分為離子性和非離子性兩大類，如(圖一)⁴，因各顯影劑的滲透壓差異性很大，就其結構及滲透壓分別探討。

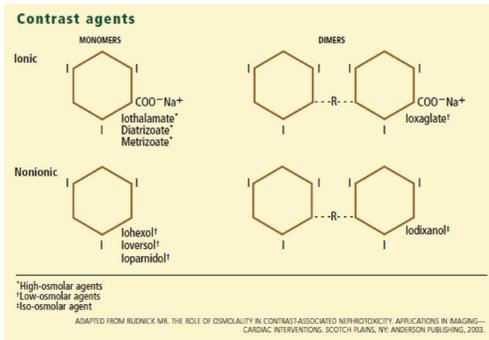
(一) 離子性顯影劑

1.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 triiodinated benzene ring)。這類顯影劑屬於高滲透壓(>1400 mOsmol/kg H₂O)。2.離子性雙體(ionic dimer)，主要結構為單酸雙苯環並在每個苯環的2,4,6位置含有一個碘原子，如ioxaglate，滲透壓大約600 mOsmol/kg H₂O，屬於低滲透壓。

(二) 非離子性顯影劑

1.非離子性單體(nonionic monomers)，如Iohexol, iopamidol, ioversol, iopromide,和ioxilan，屬於低滲透壓，大約500~850 mOsmol/kg H₂O左右。2.非離子性雙體(nonionic dimer)，分子結構含有為兩個非離子性三碘化苯環，相較於血漿是屬於等滲透壓，如iodixanol，滲透壓大約290 mOsmol/kg H₂O，造成腎毒性的機率相對較低。相較於離子性顯影劑的高滲透壓，非離子性顯影劑則是利用化學結構的修正，降低其滲透壓及不帶電

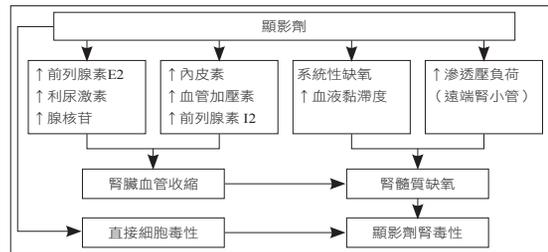
荷，而提升病人之耐受性，所以在使用上較安全。



圖一 離子性和非離子性顯影劑結構式⁴

三、副作用處置及預防

注射含碘顯影劑所造成的不良反應可分為化學性與體質性之生理效應，化學性的不良反應主要為顯影劑引起的腎病變 (contrast-induced nephropathy, CIN)。其危險因子為腎功能不全、糖尿病併有腎病變、心衰竭、脫水、大劑量的顯影劑、併用腎毒性的藥品。而顯影劑所引起的副作用如紅血球變形、腎血管收縮等會造成腎臟損傷 (圖二)⁵。所以注射顯影劑之前給予術前輸液補充 (periprocedural hydration)⁶、乙醯半胱胺酸 (N-acetylcysteine)^{7,8} 或使用低滲透壓性的顯影劑^{9,10} 是比較有效的預防方法。體質性不良反應會產生輕度過敏反應如：打噴嚏、咳嗽、蕁麻疹、噁心、嘔吐、寒顫；中重度過敏反應如：持續的嘔吐、臉的水腫、喉頭水腫、支氣管痙攣、威脅生命的心律不整、休克。對顯影劑過敏之高危險群須注意使用，並告知病人在檢查之前應空腹及其他注意事項，以避免嘔吐而造成吸入性肺炎或檢查中斷，提高檢查之安全性。一旦發生顯影劑過敏，依照程度與症狀給予下列不同的方式的處置。



圖二 顯影劑引起腎毒性的致病機轉⁵

(一) 病人嘔吐

立即停止注射，協助頭側一邊，保持呼吸道通暢，打上點滴、確認生命徵象、接上血氧機，給予氧氣並詢問醫師是否給予藥物。

(二) 蕁麻疹

給予肌肉注射 Vena 1 Amp，並告知副作用為：想睡、頭暈，請病人多喝水，並確認生命徵象。

(三) 藥物引起紅腫 (眼皮、唇、喉頭)

使用使用氧氣面罩並靜脈注射 Vena 1 Amp 及 hydrocortisone，持續監測患者血氧濃度及確認生命徵象並記錄。

(四) 休克

實施急救，必要時可以先給予 epinephrine，atropine，cortisone，antihistamine，aramine 及 sodium bicarbonate。

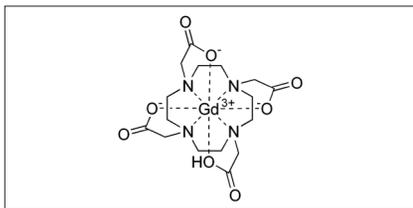
肆、磁共振造影顯影劑

一、特性

磁共振造影顯影劑乃是含有未成對電子的順磁性物質，其可引發水分子中氫核的弛緩 (relaxation)。磁共振造影顯影劑最大的目的係藉由特殊組織訊號強度的改變，使得產生之影像在不正常與正常組織器官間之訊號強度產生較大的對比，進而提高對疾病診斷的靈敏度。

二、分類

磁共振顯影劑依其物理特性可分為：(1) 順磁性顯影劑 (paramagnetic contrast agents)：順磁性顯影劑是利用未成對電子在 $r1$ 弛緩率 (relaxivity, $r1$) 的卓越效果，使標的物的訊號增強。此類磁共振顯影劑使用之金屬離子有錳 (Mn^{2+})、鐵 (Fe^{3+}) 及釷 (Gd^{3+})。(2) 超順磁性顯影劑 (superparamagnetic contrast agents)：超順磁性顯影劑則是藉由顯影劑產生不均勻的磁場來增強 $r2$ 弛緩率 (relaxivity, $r2$) 使標的物內的訊號下降，此類磁共振顯影劑以氧化鐵 (iron-oxide particles) 為主¹¹。弛緩 (relaxivity) 是影響顯影劑的效能之最主要因素，而具有七個未成對電子之高磁矩三價釷 屬螯合物，其弛緩較過度 屬螯合物為大 (如圖三)。



圖三 Gadolinium 結構式 (Gadoteric acid)

三、副作用及處置

本成份藥品可能引發過敏性休克、過敏或其他心血管方面、呼吸方面、皮膚方面的特異體質反應。一旦發生過敏反應應即停止注射顯影劑，需要時可經由靜脈方式給予特殊治療。由於靜脈施打顯影劑後有可能發生嚴重的過敏反應，必須準備急救措施，例：急救的藥品、氣管插管及呼吸器等設備。

美國 FDA (Food and Drug Administration) 於2006年12月22日發布含 gadolinium 成份顯影劑之安全資訊。中度到末期腎臟疾病之患者接受含有 gadolinium 之磁共振顯影劑或磁共振血管造影 (MRA) 時，可能

發生系統性腎臟纖維化病變 (Nephrogenic Systemic Fibrosis or Nephrogenic Fibrosing Dermopathy, NSF/NFD)^{12,13}，雖然目前對於中度到末期腎臟疾病患者，在接受含 gadolinium 成份顯影劑時會發生腎臟纖維病變之原因仍不明，FDA 仍提醒醫師和患者在使用含 gadolinium 成份顯影劑時，應先評估病人之腎功能狀況，有急性腎損傷 (Acute Kidney Injury; AKI) 或慢性嚴重腎臟病患者 (腎絲球過濾率 < 30 mL/min/1.73m²)，應儘量避免使用含 gadolinium 顯影劑，倘若這些病人仍須接受含 gadolinium 成份顯影劑時，宜考慮儘速安排透析。衛生署也呼籲醫師因醫療為病人使用含 gadolinium 成份顯影劑時，醫師應謹慎評估其用藥之風險與效益。

伍、結論

病人接受檢查時注射或口服顯影劑，可能會發生藥物不良反應，嚴重時甚至會威脅生命造成永久性的傷害。但利用測試劑量來偵測病人是否會過敏是沒有意義的，研究發現病人可能對小劑量的顯影劑沒有反應，但在較大劑量下卻發生嚴重過敏或甚至死亡的情況¹⁴。因此瞭解病人之病史、目前病情及密切注意病人使用顯影劑之狀況，及有完善緊急狀況處理流程，是減少過敏現象發生及降低發生後之危險性的主要方法。除有藥物不良反應通報系統之外，衛生署隨時監視國內、國外藥物安全訊息，且已逐步建藥物安全主動監控機制並進 瞭解，以保障民眾之用藥安全。

參考資料：

1. M L Janower: Hypersensitivity reactions after barium studies of the upper and lower gastrointestinal tract. Radiology 1986; 161:139-140.
2. Nagi, B. Mandal, M. Kochhar, et al: Hypersensitivity reaction after barium meal examination. Allergy 1988;43(6): 473-4.

3. 台北榮民總醫院放射線部 <http://homepage.vghtpe.gov.tw/~rad/resm/3-2.htm>.
4. Michael R Rudnick, Aaron Kesselheim, and Stanley Goldfarb: Contrast-induced nephropathy: how it develops, how to prevent it. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2006;73: 75-87.
5. Norbert H. Lameire: Contrast-induced nephropathy-prevention and risk reduction. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 [Suppl 1]: i11-i23.
6. Teruel JL, Marcen R, Herrero JA, et al: An easy and effective procedure to prevent radiocontrast agent nephrotoxicity in high-risk patients. *Nephron* 1989; 51: 282-282.
7. Raymond Liu, Deepu Nair, Joachim Ix, et al: N-Acetylcysteine in the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy. *Journal of General Internal Medicine* 2005; 20: 193-200.
8. Steven Fishbane: N-Acetylcysteine in the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 281-287.
9. Barrett BJ, Carlisle EJ: Meta-analysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993; 188: 171-8.
10. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al: Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: A randomized trial. *Kidney Int* 1995; 47: 254-61.
11. M. L. Wood, P. A. Hardy: Proton relaxation enhancement. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 1993; 3: 149-156.
12. Rajender Agarwal, Steven M. Brunelli, Kendal Williams, et al: Gadolinium-based contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 856-863.
13. Phillip H. Kuo, Emanuel Kanal, Ali K. Abu-Alfa, et al: Gadolinium-based MR Contrast Agents and Nephrogenic Systemic Fibrosis. *Radiology* 2007; 242: 647-649.
14. Davies DM, Ferner RE, Glanville HD: *Davies's Textbook of Adverse Drug Reactions*, 5th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1998: 834-856.

Understanding of Contrast Media

Ya-Wen Chen¹, Wen-Chuan Chang², Min-Ling Tsai³

Chung Shan Medical University Hospital Department of Pharmacy¹

Cheng Ching General Hospital-Chung Kang Branch Department of Radiology²

Chung Shan Medical University Department of Pharmacology³

Abstract

Contrast medium is always used in a special radiation photography check. When the density is similar for adjacent organs, it is difficult to distinguish the shape and location of the organ by X-ray. Therefore, we must inject a higher or lower density of reagent to an organ, it is called contrast medium. Contrast medium can be divided into barium sulfate, iodine contrast medium and MRI (magnetic resonance imaging) contrast medium in clinical. Most patients are no adverse effects for contrast medium. However, there is a small portion of people will be fitness and different levels of contrast specific reaction.



花 香 草 香 藥 香 迎 龍 年