

顯影劑腎病變—個案報告和文獻回顧

黃百寬 蔡金築 夏清智¹ 徐永勳¹

台北市立聯合醫院仁愛院區 一般內科 ¹腎臟內科

摘要

隨著顯影劑使用的增加，顯影劑腎病變已成為醫源性急性腎衰竭的重要原因，占住院中急性腎衰竭原因的第三位。本文以一進行心臟冠狀動脈攝影後造成顯影劑腎病變之個案為例，回顧文獻及討論相關治療作為。病人為一位66歲女性，有長期糖尿病、高血壓及腎功能不全的病史。患者因胸痛至急診求診，在診斷為急性心肌梗塞後住院並安排心導管檢查。心導管術後兩天，患者併發急性腎衰竭，在給予支持性治療後，於術後十一天腎功能回復至基礎值出院。顯影劑腎病變會增加病患住院天數、醫療成本以及長期罹病率和死亡率，因此應予以適當之預防。對於必須接受顯影劑檢查及治療之高風險病患，應給予靜脈輸液補充合併高劑量口服的N-acetylcysteine；避免使用一些潛在腎毒性、影響腎功能的藥物；選擇滲透壓較低的顯影劑使用，並於術中盡可能地減少用量。顯影劑使用後應於24-48小時再次評估其腎功能。顯影劑腎病治療多為支持性療法，在嚴重的患者必要時給則須要透析治療。總之，術前詳細評估並給於適當預防將可降低顯影劑腎病變的發生。

關鍵詞：急性腎衰竭 (Acute renal failure)
顯影劑(Contrast)
顯影劑腎病變 (Contrast-induced nephropathy)

前言

隨著臨床上攝影檢查使用顯影劑的增加，顯影劑腎病變已成為醫源性急性腎衰竭的重要原因。顯影劑所引起的腎病變(contrast-induced nephropathy, CIN)也成為住院中急性腎衰竭致病原因的第三位¹。對於一般大眾而言，注射顯影劑而產生的腎功能下降的比例介於0.6-2.3%，但是對於高危顯族群的比例卻可高達20%以上²。顯影劑腎病變導致腎衰竭而需要透析治療的病人預期有30%的住院率以及80%的兩年死亡率³。因此顯影劑腎病變直接增加了住院天數、成本

以及長期罹病率和死亡率⁴。本篇文章以一位66歲急性心肌梗塞的女性因進行心臟冠狀動脈攝影後造成顯影劑腎病變為例，針對顯影劑腎病變的致病機轉、危險因子評估以及預防做一文獻回顧，並討論治療病人應有之作為。

病例報告

一位66歲的女性主訴於民國九十五年六月六日早上九點多開始有胸痛的情形，據病人表示此疼痛持續一個小時並會輻射(radiation)至左肩、左上臂、及左下顎，過去未有過此種疼痛

的經驗。再者，病人亦提及輕微噁心、上腹不適、暈眩、盜汗、氣促以及全身無力之情形。

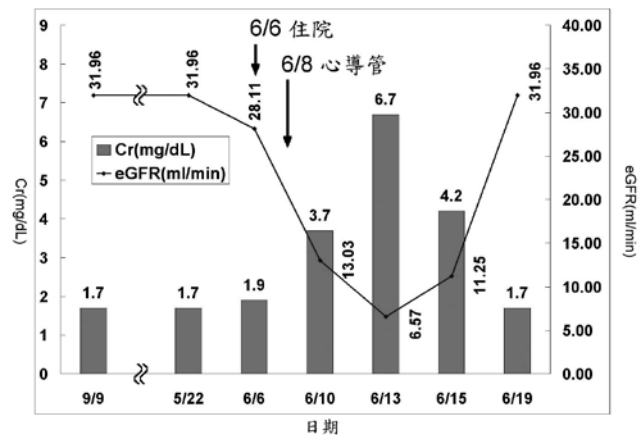
病人患有糖尿病高血壓三十年以上，並在本院追蹤治療。回顧近一年來的抽血報告發現病人有長期血糖控制不良、高膽固醇血症並且腎功能有逐漸衰退之情形，但是沒有腎血管狹窄病史。

病人於當日晚上九點多由家屬陪伴步入急診，當時血壓183/89、呼吸19/分、心跳100/分、體溫36.7°C。理學檢查發現身高165cm、體重59.3kg、結膜輕微蒼白、肺部有囉音、以及雙足水腫。胸部X光呈現兩側肋膜積水以及心臟擴大，並疑似肺水腫。心電圖則顯示V1-V4出現較深的Q波，另外有V1-V4的ST段上升之情形是過去心電圖未出現過的。抽血報告顯示白血球8070/ul、血紅素 10.8 g/dl、血容比35.1%、血糖230 mg/dL、尿素氮 32 mg/dL、肌酸酐 1.9 mg/dL、血鈉 139 mEq/L、血鉀 4.0 mEq/L、肌酸磷激酶(CPK) 339 U/L、肌鈣蛋白(Troponin I) 8.55 ng/ml。經會診心臟內科專科醫師後，診斷為急性心肌梗塞，由於症狀始於12小時前，因此並未於第一時間給予纖維蛋白溶解(fibrinolysis)或心導管(percutaneous coronary intervention, PCI)治療，所以轉至內科加護病房，給予氧氣支持、靜脈注射肝素(heparin)、硝化甘油(nitroglycerin)及利尿劑(furosemide)，並給予口服aspirin。

六月六日當天因利尿劑之給予，體液輸入輸出(即每日水份之攝取量扣減排尿量)之紀錄為負1248cc。

六月七日，追蹤胸部X光仍顯示心臟擴大以及兩側肋膜積水。心電圖之V1-V4出現了更深的Q波，並於V1-V3出現雙相T波(biphasic T wave)。當日之心臟超音波檢查顯示射出分率(ejection fraction)為60%，臨床上亦無心衰竭之現象。追蹤肌酸磷激酶為 309 U/L、肌鈣蛋白為 13.6 ng/ml。輸入輸出紀錄為負1138cc。

六月八日早上的心導管檢查(顯影劑使用iopamidol，屬low osmolality non-ionic contrast media)顯示左前降支(LAD) 99%、左迴旋支(LCX) 95% 和右冠狀動脈(RCA) 95% 阻塞。因此進一步進行氣球擴張術及於LAD置入支架。



圖一：病患過去以及這次住院腎功能變化情形。

術後給予Clopidogrel並加回平日門診用藥，包括降血糖(glimepiride和metformin)及降血壓(telmisartan和metoprolol)等口服藥。當日因狀況良好及症狀改善轉至普通病房。

六月十日，血壓140/90，體溫36.4，心跳92/min，呼吸20/min，抽血檢驗尿素氮 37.3 mg/dL、肌酸酐 3.7 mg/dL、肌鈣蛋白11.7 ng/ml。六月十一及十二日病人開始有嘔吐且食慾不振的情形，手指血糖測定發現病人常有低血糖(30-50 mg/dL)的現象。此外，臨床上並無觀察到病患喘、頸靜脈怒張(jugular vein engorgement)、端坐呼吸(orthopnea)、陣發性夜間呼吸困難(paroxysmal nocturnal dyspnea)或肢體水腫等心衰竭的現象。

六月十三日，血壓128/70，體溫35.9，心跳80/min，呼吸16/min，再予抽血檢查，報告為血糖 42 mg/dL、尿素氮 77.3 mg/dL、肌酸酐 6.7 mg/dL、血鈉 130 mEq/L、血鉀 4.4 mEq/L、肌酸磷激酶310 U/L、肌鈣蛋白3.85 ng/ml。當日停止口服降血糖藥物並會診腎臟內科專科醫師後，始給予適量的輸液灌注、監測輸出輸入量並停止telmisartan的使用。

六月十五日，血壓142/80，體溫36.2，心跳86/min，呼吸18/min，抽血檢驗血糖 305 mg/dL、尿素氮 48.2 mg/dL、肌酸酐 4.2 mg/dL、血鈉 130 mEq/L、血鉀 4.0 mEq/L。病人並無噁心嘔吐、氣促或尿毒症狀。二十四小時的尿液搜集量為2000cc

並計算得肌酸酐廓清率約為 16ml/min。

六月十九日，生命徵象穩定，尿素氮 16.3 mg/dL、肌酸酐 1.7 mg/dL、肌酸磷激酶83 U/L、肌鈣蛋白0.077 ng/ml、血鈉 136 mEq/L、血鉀 3.9 mEq/L。病人狀況穩定於六月二十日出院。

病人過去以及這次住院的血清肌酸酐及估計腎絲球過濾率(eGFR使用Levey modified MDRD formula)整理如圖一。

文獻回顧

一、定義、臨床特徵及危險因子

過去有許多文獻對於病患接受靜脈內顯影劑注射後造成急性腎功能衰退提出報告並對這樣的顯影劑腎病變給出不同的定義，目前廣為接受的是在接受顯影劑靜脈注射後的24-48小時內，血液中的肌酸酐上升0.5 mg/dL或25%，並排除其他急性腎衰竭的可能性之後稱之。臨床上可見血液中的肌酸酐在注射顯影劑三天後達到最高點，然後十天內回到基礎值^{5,6,7}。顯影劑腎病變的患者大部份多是非寡尿性的^{8,9}。尿液分析(urinalysis)中絕大部份都是正常的，偶見granular casts、腎小管上皮細胞及少量蛋白尿。大部份的患者都有鈉排泄分率(fractional excretion of sodium)下降的情形^{8,10}。

目前有許多造成顯影劑腎病變的危險因子被提出，包括：腎功能不全(eGFR<60ml/min/1.73m²)、糖尿病的有無及其患病的長短、術前體液不足、年紀大於75歲、尿液中白蛋白和肌酸酐的比值(ACR)>30、高血壓、鬱血性心衰竭、肝硬化以及腎病症候群(nephrotic syndrome)^{3,11}。另外，心導管檢查的過程中是否有低血壓的出現、是否有使用IABP、膽固醇血栓(cholesterol emboli)以及顯影劑的使用量也都是危險因子³。其中以腎功能不全的程度為造成顯影劑腎病變的最重要危險因子⁴。另外，合併使用一些影響腎血行動力學及管球回饋(tubuloglomerular feedback)的藥物，例如：nonsteroidal anti-inflammatory drugs(NSAIDs) and cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors、抗高血壓治療、dipyridamol、dopamine…等，或潛在腎毒性的藥物，例如：利尿劑、mannitol、aminog-

lycoside、vancomycin、tacrolimus、cyclosporin、amphotericin B…等皆可能增加顯影劑腎病變的發生¹²。多發性骨髓瘤(multiple myeloma)曾經被認為是顯影劑腎病變的危險因子之一，不過1992年一個大型的回顧性(retrospective)實驗並未能證實此一觀點¹³。

二、流行病學

對於一般大眾而言，因注射顯影劑而產生的腎功能下降的比例介於0.6-2.3%，但是對於高危險群的比例卻可高達20%以上²。若病患的腎功能正常，即使有糖尿病，顯影劑腎病變的發生率幾乎為0%；輕度到中度腎功能不良的病患(血清肌酸酐 1.5-4.0 mg/dL)的發生率約為4-11%；輕度到中度腎功能不良者又伴隨有糖尿病，其發生率約為9-38%；若是重度腎功能不良(肌酸酐 > 4.0 mg/dL)又有糖尿病的患者，發生率高達50%¹⁴。

絕大部份發生顯影劑腎病變的病人後來可以恢復原有的腎功能，約有不到1%的病人需要接受透析治療，但這些需要透析治療的病人預期有30%的住院率以及80%的兩年死亡率³。

三、致病機轉及病理變化

顯影劑腎病變於人體的致病機轉目前尚未被完全瞭解。由許多體外(in vitro)及動物的實驗歸納可能主因為對腎小管的直接毒性以及改變腎臟血流後的缺氧所造成的。

有學者從氧自由基的角度探討傷害的原因。Yoshioka et al.¹⁵發現在體液缺乏(volume depletion)的老鼠上使用diatrizoate -- 一種離子性的高滲透壓顯影劑(high osmolar contrast media[HOCM]) -- 在腎臟會降低抗氧化酵素的活性並引發氧化傷害。另外，細胞膜上的脂肪過氧化(lipid peroxidation)通常暗示著組織的傷害，並可由測量malondialdehyde(MDA)的濃度得知。Parvez et al.¹⁶發現注射顯影劑老鼠腎臟的近曲小管都會合併有顯微鏡下形態學上的改變和MDA的上升。而這些報告也都顯示HOCM的細胞直接毒性比低滲透壓顯影劑(low osmolar contrast media[LOCM])來得大。

細胞凋亡(apoptosis)特徵主要為內生性內切核酸酶(endonuclease)的活化，進而造成DNA的

裂解¹⁷。體內(in vivo)或體外的試驗顯示顯影劑會增加腎小管細胞的凋亡^{18,19}。這樣的細胞傷害與顯影劑的高滲透壓特性的有關，Hizoh et al.¹⁹的實驗發現高滲透壓的溶液，不僅僅是HOCM，即便是mannitol或高濃度食鹽水，都可以在腎臟的上皮細胞引起DNA的裂解，而這些現象卻不見於LOCM。而Chan et al.²⁰認為高滲透壓的細胞外環境會增加活性氧(reactive oxygen species)進而造成細胞的氧化壓力。不過，滲透壓最低的等滲透壓顯影劑(iso-osmolar contrast media [ISOCM])卻因其較高的黏稠度(viscosity)反而造成腎臟更多的缺氧傷害²¹。

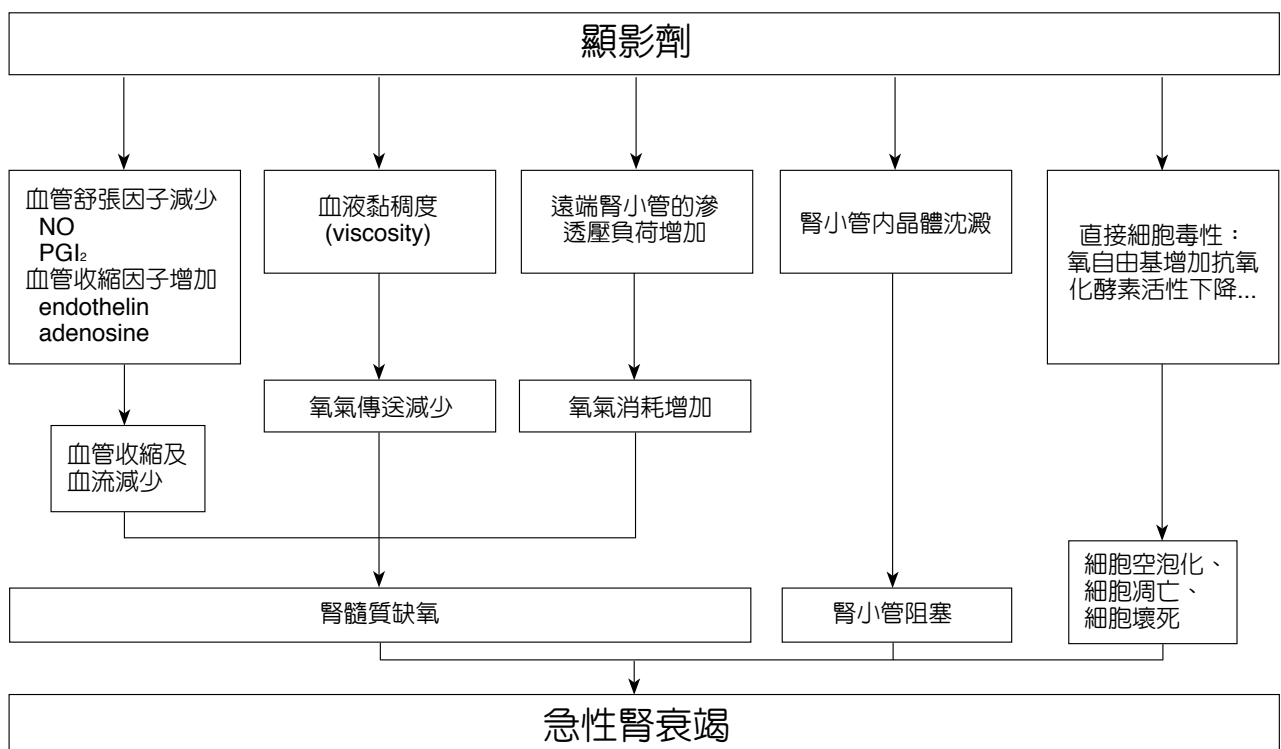
高滲透壓溶液另一方面也可能藉其利尿(osmotic diuresis)的特性進一步活化管球回饋或是增加腎小管內靜水壓的機轉，造成腎內微血流(intrarenal microcirculation)的壓迫而降低腎絲球過濾率(glomerular filtration rate, GFR)²²。

早在六七零年代就有學者在動物身上觀察到顯影劑的注射起初雖會短暫地增加腎臟血流(renal blood flow, RBF)，接著卻會減少並伴隨著GFR的下降^{23,24,25}。這樣的改變造成代謝率高、需氧量高的腎臟髓部(medulla)缺氧，並於顯微鏡

下觀察到腎亨氏管髓質厚上升枝(medullary thick ascending limbs of loop of Henle)的病變²⁶。而後Nygren et al.²⁷和Liss et al.²⁸的實驗也同樣發現注射顯影劑後腎臟髓部血流減少和氧氣壓力下降的情形，而這些現象在脫水²⁹及糖尿病³⁰的個體上特別顯著。

顯影劑造成血流動力學上的改變被認為肇因於血管收縮物質的活性增加，例如：vasopressin, angiotensin II, dopamine-1, endothelin和adenosine…等；或是血管舒張物質的減少，例如：nitric oxide和prostaglandins…等³¹。另外，顯影劑的高黏滯性(viscosity)以及紅血球的聚集可能是造成腎臟血流及攜氧量的降低的原因³¹。

在顯微鏡下可見顯影劑對於腎小管上皮細胞造成的病理變化包括：空泡化(vacuolization)、間質發炎以及細胞壞死³²。Haller et al.³³的體外實驗觀察到顯影劑會造成跨細胞阻抗(transepithelial resistance)、菊糖滲透率(inulin permeability)、極性酵素釋出(polarized cellular enzyme release)以及其它腎小管細胞活性參數的下降。Niu et al.³⁴以老鼠為實驗對象反覆注射顯影劑後，也在光學和電子顯微鏡下觀察到近曲



圖二：顯影劑腎病變目前所知可能致病機轉。

小管的表皮細胞出現明顯的空泡化(vacuolization)、細胞質內顆粒狀結構、細胞壞死亡(necrosis)以及延緩細胞修復的情形。此外，遠曲小管、集尿管(collecting tubules)和腎絲球的表皮細胞都也可見空泡化。

歸納以上論述，顯影劑腎病變目前所知可能致病機轉如圖二所示。

四、風險評估模型

2004年Mehran et al.³⁵發展出預測病人在進行心導管術後併發顯影劑腎病變機率的模型。其中主要評估的選項包括有：低血壓、IABP的使用、心衰竭、慢性腎功能不全、糖尿病、年紀大於75歲、貧血和顯影劑的用量。整理如表一。

五、預防

(一)、術前輸液補充(periprocedural hydration)

術前足量的輸液補充是目前在許多研究或教科書被推薦預防顯影劑腎病變的方法。Eisenberg et al.³⁶的研究顯示，術前給予550ml的生理食鹽水再加上250ml含有肝素(heparinized)的生理食鹽水可以在使用HOCM注射後有效降低顯影劑腎病變的機率。Teruel et al.³⁷的報告也認同在高危險群給予術前輸液補充來預防。但是這些研究都屬於非控制(uncontrolled)及回顧性(retrospective)的。

2002年一個大型前瞻隨機的試驗顯示等張0.9%生理食鹽水比低張0.45%更能預防顯影劑腎病變³⁸。不過單就腎功能不全的病人，使用等張或低張的輸液並無顯著差異。

Fenoldopam是一種選擇性的dopamine-1接受器的促效劑(agonist)，具有腎動脈的擴張效果，臨床上可用來治療緊急性的高血壓。2003年發表的CONTRAST³⁹臨床試驗卻顯示fenoldopam並無益於降低顯影劑腎病變的發生率，其結果甚至比單獨使用輸液補充來得高。

Trivedi et al.⁴⁰的前瞻隨機試驗，顯示靜脈注射比口服補充好。Stevens et al.⁴¹則發現在輸液補充外再多給予furosemide及dopamine是無益的。Solomon et al.⁴²認為生理食鹽水補充再加上furosemide或mannitol等利尿劑都沒有比單獨給予生理食鹽水補充來得好。

有學者提出鹼化腎小管液可以降低對pH值

表一：心導管(PCI)術後併發顯影劑腎病變機率³⁵

危險因子	分數	
術後24小時內 SBP<80mmHg 大於一小時 以上並需要inotropic support 或 IABP 使用IABP	5分	
NYHA class III or IV的心衰竭或有過肺水腫病史	5分	
年紀大於75歲	4分	
貧血(男性血容比小於39%，女性小於36%)	3分	
糖尿病	3分	
顯影劑的用量(每100cc)	1分	
血清肌酸酐 >1.5mg/dL 或 eGFR <20 ml/min/1.73m ²	4分	
或 eGFR 20-39 ml/min/1.73m ²	4分	
或 eGFR 40-60 ml/min/1.73m ²	6分	
eGFR=186x(Cr in mg/dL) ^{-1.154} xage ^{-0.203} (x0.742 if female) (x1.21 if black)		
風險分數總和	顯影劑腎病變的風險	洗腎的風險
≤5	7.5%	0.04%
6-10	14%	0.12%
11-15	26.1%	1.09%
≥16	57.3%	12.0%

依賴的自由基的假說。因此Merten et al.⁴³在2004的報告似乎證實了這樣的說法，使用154mmol/L的碳酸氫鈉靜脈輸液比154mmol/L的生理食鹽水能預防顯影劑腎病變。但是Barrett et al.⁴⁴卻認為這個實驗的方法學上有些問題，而且其P值對於一個提早有結論而結束的試驗偏高，並建議於術前2-12小時起給予1ml/kg/hr 0.9%生理食鹽水，為期24小時來預防顯影劑腎病變。不過，目前較新的研究仍支持使用碳酸氫鈉靜脈輸液的看法，Ozcan et al.⁴⁴於2007年指出使用154mmol/L的碳酸氫鈉靜脈輸液比生理食鹽水做為靜脈輸液預防顯影劑腎病變更好。Briguori et al.⁴⁵也發現，碳酸氫鈉靜脈輸液加N-acetylcysteine (NAC)口服使用比生理食鹽水加NAC口服更能預防顯影劑腎病變。

總結來說，在目前有限的證據之下，術前給予靜脈注射等張碳酸氫鈉水溶液或生理食鹽水擴增血管內容積對於預防顯影劑腎病變可能是有幫助的，但是再多給予furosemide、mannitol、dopamine或fenoldopam可能是無益

甚至有害的。因此建議自術前六小時開始給予154mmol/L的碳酸氫鈉靜脈輸液1mL/kg/hr(最多100mL/hr)至術後六小時，或術前2-12小時起給予1ml/kg/hr 0.9%生理食鹽水，為期24小時，其間必須留意病人的體液平衡狀態。

(二)、N-acetylcysteine(NAC)

NAC對於預防顯影劑腎病變的機轉仍不清楚，目前認為可能的假說有：NAC是抗氧化劑並清除顯影劑產生的自由基、增加一氧化氮合成酶(nitric oxide synthase)的表現進而增加一氧化氮的合成以避免顯影劑造成的血管收縮、促進細胞在氧化壓力下的細胞存活與修復、抑制缺氧再灌流的腎傷害。

然而自2002年起數十篇臨床試驗對於NAC在預防顯影劑腎病變的角色上並未得到一致的結果，不過絕大部份的結果都是正面的。Tepel et al.⁴⁶把83個平均血清肌酸酐為1.2 mg/dL或肌酸酐廓清率小於60ml/min的病人隨機分組並給予術前輸液補充，而實驗組再於術前多給予NAC，結果發現在實驗組與對照組在顯影劑腎病變的發生率分別為2%和21%(P=0.01)。Briguori et al.⁴⁷則試著把NAC的劑量由600mg bid提高到1200mg bid，發現顯影劑腎病變的比率從11%降至4%(P=0.04)。Baker et al.⁴⁸則用高劑量給予靜脈注射劑型的NAC，與安慰劑組比較後發現顯影劑腎病變的發生率分別為5%和21%(P=0.045)。

不過，Hoffmann et al.⁴⁹於2004年發表了一篇NAC在正常腎功能而未做顯影劑檢查的人身上就可以顯著降低血清肌酸酐3.5%以及血清尿素氮7.7%。這對上述的臨床試驗在使用血清肌酸酐來評估病人腎功能的方法上，提出相當大的挑戰。

目前較新的研究是Zagler et al.⁵⁰於2006年一篇13個試驗的meta-analysis，對於NAC在預防顯影劑腎病變的角色也仍未能定論。

整體來說，由於NAC的副作用少、價格便宜而且也有不少的研究持正面的看法，因此目前仍普遍建議與碳酸氫鈉靜脈輸液合併使用⁴⁵在高危險群的病患上做為預防。建議自術前一天起給予1200mg bid到術後一天，共四個劑量。

(三)、選擇非離子性等張顯影劑

自1950年起，三碘化安息香酸(tri-iodinated benzoic acid)開始被應用為傳統的離子顯影劑⁵¹。由於它們的滲透壓高達2000 mOsm/kg左右(HOCM)，在臨床上也因此被發現其毒性及對血行動力學的影響較高。因此1970年代，開始有低滲透壓(LOCM)的顯影劑的出現，滲透壓介於600-850 mOsm/kg。它們是透過更改離子顯影劑(ionic HOCM)的COOH基為CONH₂而達成的，在溶劑中不會解離，故為非離子性低滲透壓的顯影劑(non-ionic LOCM)。另外低滲透壓顯影劑也有離子性的(ionic LOCM)，是透過三碘化安息香酸的二聚化(dimerize)被製出。之後1980年代開始出現非離子性等滲透壓的顯影劑(non-ionic ISOCM)，滲透壓300 mOsm/kg，是藉由二聚化非離子性三碘化安息香酸所製成的⁵²。由於低滲透壓顯影劑在臨床上的副作用較高滲透壓顯影劑少，價格也較等滲透壓顯影劑便宜，所以目前臨床應用較為廣泛。

臨床上觀察到低滲透壓顯影劑(LOCM)相對於高滲透壓顯影劑(HOCM)有較少的副作用。但是在1989-1992年的一些前瞻性報告^{53,54,55,56}發現，LOCM和HOCM對於顯影劑腎病變的發生率並沒有多大的差別。不過這可能是因為這些研究並未包含較多的高危險群(如：腎功能不良)的病人。

於1993年，Barrett et al.⁵⁷發現腎功能不良的病患使用LOCM出現顯影劑腎病變的風險比HOCM的來得低。另外一個1995年大型的研究⁵⁸以腎功能不良與否和糖尿病的有無將患者分為四組，並使用iohexol(屬LOCM)或diatrizoate(屬HOCM)來比較顯影劑腎病變的發生比率，也發現LOCM對於腎功能不好且有糖尿病的病人是有助於避免顯影劑腎病變的發生。

2003年Aspelin et al.⁵⁹針對有糖尿病且腎功能不良(Cr 1.5-3.5 mg/dL)的病人進行血管攝影，試圖比較使用iohexol(屬LOCM)或iodixanol(屬ISOCM)做為顯影劑於術後造成顯影劑腎病變的發生比率。結果顯示，在注射顯影劑三天內平均血清肌酸酐上升的數值，iodixanol組比iohexol組來的低。因此，在高危險族群使用ISOCM又會比LOCM來得好。

(四)、血液透析(hemodialysis)與血液過濾(hemofiltration)

雖然血液透析可以移除顯影劑，不過Vogt et al.⁶⁰的研究顯示腎功能不良的病人在顯影劑注射後立即給予血液透析並不能預防顯影劑腎病變。之後Frank et al.⁶¹嘗試在顯影劑注射的同時就開始給予血液透析，但結論相同。

相對的，血液過濾則對於顯影劑腎病變的預防有較好的結果。Marenzi et al.^{62,63}發現在腎功能不良的病人術前六小時起給予連續血液過濾到術後18-24小時(超過濾率和等張溶液補充率皆1000cc/hr，亦即無體液淨得或淨損)，可以降低顯影劑腎病變之發生率。不過這樣的方式花費相當昂貴，而且若無適當的血管路徑，則需要臨時建立，例如：於jugular vein或femoral vein置入double lumen catheter。因此病人的選擇上通常是極高危險族群的並且願意接受臨時血管路徑之建立。目前血液過濾預防顯影劑腎病變的機轉並不清楚，需要更多的試驗來證實。另外，是否有更有效的血液過濾的流程也尚待建立。

(五)、其它

在2004年時Spargias et al.⁶⁴提出具有抗氧化作用維他命C可以有效降低顯影劑腎病變，不過Boscheri et al.⁶⁵在2007年底的實驗卻無法支持這樣的論點。

許多研究試著去找尋是否有其他藥物能預防顯影劑腎病變的發生，例如：endothelin receptor blockers、atrial natriuretic peptide…等，但實驗結果顯示是無益甚至有有害的。

六、治療

大多數顯影劑腎病變發生後，可藉由支持性治療，如：適當的輸液補充、矯正電解質的異常…等，而得到緩解。只有少數的病人需要進一步的透析治療⁶⁶。

討論

這是一個典型的顯影劑腎病變的病程。一位66歲的女性長期患有糖尿病、慢性腎臟疾病(chronic kidney disease)、高血壓以及高膽固醇血症，進行心導管檢查四十八小時後發現血清肌酸酐由1.9 mg/dL上升至3.7 mg/dL，在排除無其

它具腎毒性藥物的給予、脫水或心衰竭之後，診斷為顯影劑腎病變並予支持性治療。心導管檢查後第五天，測得血清肌酸酐6.7 mg/dL後逐漸降低。第十一天，血清肌酸酐恢復到病人的基礎值而出院。

這位病人屬於輕度到中度腎功能不良又伴隨有糖尿病，根據Briguori et al.¹⁴的統計注射顯影劑後併發急性腎衰竭的發生率約為9-38%。雖然我們使用的顯影劑屬於LOCM，但根據Rudnick et al.⁵⁸的研究顯示，這樣的病人術後血清肌酸酐仍有12%會上升1 mg/dL以上。

根據Mehran et al.³⁵的簡單計分模型評估：這位病人於術後24小時內並無低血壓或休克、沒有使用IABP、無NYHA class III or IV的心衰竭或肺水腫病史、年紀小於75歲；但是有貧血、有糖尿病、顯影劑iopamidol的用量約100多毫升、血清肌酸酐1.9 mg/dL，共得風險分數11分，預測顯影劑腎病變的發生率有26.1%。

患者被診斷為急性心肌梗塞，醫療團隊擔心輸液的補充恐引起失代償性心衰竭或肺水腫，所以並無給予額外的輸液補充，甚至另外還開立furosemide的使用。加護病房的紀錄所示，病人於六日和七日的輸入輸出皆負一千西西以上。因此於心導管的檢查與治療後病人併發顯影劑腎病變，推論其原因為病人有慢性腎功能不全和糖尿病，已屬於併發顯影劑腎病變的高危險群，再加上輸液補充不足以及利尿劑furosemide的給予加重了有效血液容積(effective blood volume)的缺乏。同時病人於術後又用了telmisartan，更影響了腎臟血液的灌注(perfusion)。

至於病人的低血糖肇因於在心導管完成後，立即將口服處方藥包括metformin開立給病人服用。Metformin的半衰期約是六個小時，90%會在24小時內被功能良好的腎臟排出，本身並不具有腎毒性，但是如果顯影劑造成急性腎衰竭，致使血清中metformin的濃度上升將增加乳酸酸中毒及低血糖的機率。因此文獻中建議在執行顯影劑的檢查或治療前應停止使用metformin達48小時，並且注射完顯影劑後48小時確認腎功能的狀況是良好的才能再次開立。⁶⁷

結論

注射顯影劑之後引起急性腎衰竭將增加病患住院天數、成本以及長期罹病率和死亡率。因此在安排使用顯影劑的檢查及治療前應先評估是否必要，是否有其他替代方式。若為必要之顯影劑的檢查及治療，應進一步評估病人目前的腎功能、過去病史、最近用藥、顯影劑腎病變之危險因子以及術後發生率。在低危險群病人或門診病患，雖可建議於術前12小時起多喝水來預防，不過臨床上為避免病患施打顯影劑後嘔吐造成吸入性肺炎，仍應優先考慮以靜脈輸液方式補充。而於高危險群病人則必須給予靜脈輸液補充(以154 mmol/L碳酸氫鈉為佳)以及高劑量口服的NAC，以期降低顯影劑腎病變的發生。同時要避免使用一些潛在腎毒性、影響腎血行動力學及管球回饋的藥物。選擇低張(LOCM)或等張(SOCCM)的顯影劑使用，並於術中盡可能地減少用量。術後在高危險群病人應於24-48小時再次評估其腎功能。在極高危險群的病人或心衰竭、少尿等不容許過多靜脈輸液之患者，則可以考慮建立血管路徑給予自術前到術後的連續血液過濾。另外，顯影劑的檢查或治療前48小時也應停止使用metformin，並於術後48小時確認腎功能的狀況是良好的才能再次開立。最後倘若還是併發顯影劑腎病變，應給予支持性治療、調整用藥劑量、密切追蹤病人的腎功能及電解值，以及必要時之透析。

參考文獻

- Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 930-6.
- Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int Suppl* 2006; 100: S11-5.
- McCullough PA, Sandberg KR. Epidemiology of contrast-induced nephropathy. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4(Suppl 5): S3-9.
- McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103: 368-75.
- Solomon R. Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Int* 1998; 53: 230-42.
- Diaz-Buxo JA, Wagoner RD, Hattery RR, Palumbo PJ. Acute renal failure after excretory urography in diabetic patients. *Ann Intern Med* 1975; 83: 155-8.
- Teruel JL, Marcen R, Onaindia JM, et al. Renal function impairment caused by intravenous urography: A prospective study. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1271-4.
- Fang LS, Sirota RA, Ebert TH, et al. Low fractional excretion of sodium with contrast media-induced acute renal failure. *Arch Intern Med* 1980; 140: 531-3.
- Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, et al. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990; 89: 615-20.
- Shafi T, Chou S-Y, Porush JG, et al. Infusion intravenous pyelography and renal function: Effects in patients with chronic renal insufficiency. *Arch Intern Med* 1978; 138: 1218-21.
- Barrett BJ, Parfrey PS. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med* 2006; 354: 379-86.
- Erley C. Concomitant drugs with exposure to contrast media. *Kidney Int* 2006; 69(Suppl S100): S20-4.
- McCarthy CS, Becker JA. Multiple myeloma and contrast media. *Radiology* 1992; 183: 519-21.
- Briguori C, Tavano D, Colombo A. Contrast agent-associated nephrotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 45: 493-503.
- Yoshioka T, Fogo A, Beckman JK. Reduced activity of antioxidant enzymes underlies contrast media-induced renal injury in volume depletion. *Kidney Int* 1992; 41: 1008-15.
- Parvez Z, Rahman MA, Moncada R. Contrast media-induced lipid peroxidation in the rat kidney. *Invest Radiol* 1989; 24: 697-702.
- Arends MJ, Morris RG, Wyllie AH. Apoptosis the role of endonuclease. *Am J Pathol* 1990; 136: 593-608.
- Beeri R, Symon Z, Brezis M, et al. Rapid DNA fragmentation from hypoxia along the thick ascending limb of rat kidneys. *Kidney Int* 1995; 47: 1806-10.
- Hizoh I, Strater J, Schick CS, et al. Radiocontrast-induced DNA fragmentation of renal tubular cells in vitro: role of hypertonicity. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 911-8.
- Chan WH, Yu JS, Yang SD. PAK2 is cleaved and activated during hyperosmotic shock-induced apoptosis via a caspase-dependent mechanism: evidence for the involvement of oxidative stress. *J Cell Physiol* 1999; 178: 397-408.
- Lancelot E, Idee J-P, Laclede C, et al. Effects of two dimeric iodinated contrast media on renal medullary blood perfusion and oxygenation in dogs. *Invest Radiol* 2002; 37: 368-75.
- Reed JR, Williams RH, Luke RG. The renal hemodynamic response to diatrizoate in normal and diabetic rats. *Invest Radiol* 1983; 18: 536-40.
- Sherwood T, Lavender JP. Does renal blood flow rise or fall in response to diatrizoate? *Invest Radiol* 1969; 4: 327-34.
- Caldicott WJH, Hollenberg NK, Abrams HL. Characteristics of response of renal vascular bed to contrast media. Evidence of vasoconstriction induced by renin-angiotensin system. *Invest Radiol* 1970; 5: 539-47.
- Katzberg RW, Morris TW, Bururgener FA, et al. Renal renin and hemodynamic responses to selective renal artery

- catheterization and angiography. *Invest Radiol* 1977; 12: 381-8.
26. Heyman SN, Brezis M, Epstein FH, et al. Early renal medullary hypoxic injury from radiocontrast and indomethacin. *Kidney Int* 1991; 40: 632-42.
27. Nygren A. Contrast media and regional renal blood flow: a study of the effects of ionic and non-ionic monomeric and dimeric contrast media in the rat. *Acta Radiol Suppl* 1992; 378: 123-35.
28. Liss P, Nygren A, Olsson U, et al. Effects of contrast media and mannitol on renal medullary blood flow and red cell aggregation in the rat kidney. *Kidney Int* 1996; 49: 1268-75.
29. Nygren A, Ulfendahl HR. Effects of high- and low-osmolar contrast media on renal plasma flow and glomerular filtration rate in euvolemic and dehydrated rats. A comparison between ioxithalamate, iopamidol, iohexol and ioxaglate. *Acta Radiol* 1989; 30: 383-9.
30. Palm F, Carlsson PO, Fasching A, et al. Effects of the contrast medium iopromide on renal hemodynamics and oxygen tension in the diabetic rat kidney. *Adv Exp Med Biol* 2003; 530: 653-9.
31. Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *Can Med Assoc J* 2005; 11: 1461-71.
32. Battenfield R, Khater AER, Drommer W, et al. Ioxaglate-induced light and electron microscopic alterations in the renal proximal tubular epithelium of rats. *Invest Radiol* 1991; 26: 35-9.
33. Haller C, Schick CS, Zorn M, et al. Cytotoxicity of radiocontrast agents on polarized renal epithelial cell monolayers. *Cardiovasc Res* 1997; 33: 655-65.
34. Niu G. Experimental histopathological studies of renal lesions induced by high- or low-osmolality contrast media. *Nippon Ika Daigaku Zasshi* 1993; 60: 390-405.
35. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1393-99.
36. Eisenberg RL, Bank WO, Hedgcock MW. Renal failure after major angiography can be avoided with hydration. *AJR Am J Roentgenol* 1981; 136: 859-61.
37. 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.
38. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002; 162: 329-36.
39. Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA, et al. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2284-91.
40. Trivedi HS, Moore H, Nasr S, et al. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract* 2003; 93: 29-34.
41. Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ, et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the P.R.I.N.C.E. Study. Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 403-11.
42. Solomon R, Werner C, Mann D, et al. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331: 1416-20.
43. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 2328-34.
44. Ozcan EE, Guneri S, Akdeniz B, et al. Sodium bicarbonate, N-acetylcysteine, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. A comparison of 3 regimens for protecting contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary procedures. A single-center prospective controlled trial. *Am Heart J* 2007; 154: 539-44.
45. Briguori C, Airoldi F, D'Andrea D, et al. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation* 2007; 115: 1211-7.
46. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, et al. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000; 343: 180-4.
47. Briguori C, Colombo A, Violante A, et al. Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity. *Eur Heart J* 2004; 25: 206-11.
48. Baker CS, Wragg A, Kumar S, et al. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2114-8.
49. Hoffmann U, Fischereder M, Kruger B, et al. The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent - induced nephropathy seems questionable. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 407-10.
50. Zagler A, Azadpour M, Mercado C, et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 13 randomized trials. *Am Heart J* 2006; 151: 140-5.
51. Pollack HM. History of iodinated contrast media. In: Thomsen HS, Muller RN, Mattrey RF, eds. *Trends in Contrast Media*. Berlin: Springer Verlag; 1999; 1-19.
52. Thomsen HS, Morcos SK. Radiographic contrast media. *BJU Int* 2000; 86(Suppl. 1): 1-10.
53. Schwab SJ, Hlatky MA, Pieper KS et al. Contrast nephrotoxicity: A randomized controlled trial on a nonionic and ionic radiographic contrast agent. *N Engl J Med* 1989; 320: 149-53.
54. Barrett BJ, Parfrey PS, Vavosour HM, et al. Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: High versus low osmolar media. *Kidney Int* 1992; 41: 1274-9.
55. Moore RD, Steinberg EP, Powe NR, et al. Nephrotoxicity of high-osmolality versus low-osmolality contrast media: Randomized clinical trial. *Radiology* 1992; 182: 649-55.
56. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, et al. Contrast material-

- induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. *N Engl J Med* 1989; 320: 143-9.
57. Barrett BJ, Carlisle EJ. Meta-analysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993; 188: 171-8.
 58. 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.
 59. Aspelin P, Aubry P, Fransson S-G et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003; 348: 491-9.
 60. Vogt B, Ferrari P, Schonholzer C, et al. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 2001; 111: 692-8.
 61. Frank H, Werner D, Lorusso V, et al. Simultaneous hemodialysis during coronary angiography fails to prevent radiocontrast-induced nephropathy in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 2003; 60: 176-82.
 62. Marenzi G, Marana I, Lauri G, et al. The prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003; 349: 1333-40.
 63. Marenzi G, Lauri G, Campodonico J, et al. Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. *Am J Med* 2006; 119: 155-62.
 64. Spargias K, Alexopoulos E, Kyrzopoulos S, et al. Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation* 2004; 110: 2837-42.
 65. Boscheri A, Weinbrenner C, Botzek B, et al. Failure of ascorbic acid to prevent contrast-media induced nephropathy in patients with renal dysfunction. *Clin Nephrol* 2007; 68: 279-86.
 66. Maddox TG. Adverse reactions to contrast material: recognition, prevention, and treatment. *Am Fam Physician* 2002; 7: 1229-34.
 67. The Royal Australian and New Zealand College of Radiologists. Guidelines for metformin hydrochloride and intravascular contrast media. February 2005. (http://www.ranzcr.edu.au/collegroups/reference/EBM/mhcm_guidelines.cfm)

Contrast-induced Nephropathy

Pai-Kuan Huang, Jin-Ju Tsai, Ching-Chih Hsia¹, and Yung-Hsuen Hsu¹

Departments of Internal Medicine and ¹Nephrology, Taipei City Hospital, Jen-Ai branch, Taipei, Taiwan, ROC

With the increasing use of contrast media, contrast-induced nephropathy(CIN) has become the third leading cause of hospital-acquired acute renal failure. Here we demonstrated a case of CIN developed after coronary angiography, reviewed related articles, and discussed about the proper managements. This 66-year-old female who had a past history of diabetes mellitus, hypertension, and chronic kidney disease, visited our emergency department due to chest pain. She was then hospitalized under the diagnosis of acute myocardial infarction. However, acute renal failure occurred two days after coronary angiography. Under supportive care, she returned her baseline renal function and was discharged 11 days after the procedure. The development of CIN is related with increased hospitalization duration, medical costs, and long-term morbidity and mortality, therefore, it should be prevented as possible. When the use of contrast agent is not avoidable in those high-risk populations, prophylaxis methods include periprocedural intravenous fluid hydration, use of high dose oral N-acetylcysteine, avoid nephrotoxic drugs and those affecting renal hemodynamics, choose low osmolarity contrast media, and minimize the contrast media volume. Re-evaluation of renal function is recommended 24-48 hours after the procedure. The treatment for CIN is mainly supportive and dialysis may be needed in the most severe cases. In conclusion, lower incidence of CIN can be achieved by detailed evaluation and appropriate prevention strategy. (*J Intern Med Taiwan* 2009; 20: 171-180)