

# 含釷 (Gadolinium) 顯影劑用於腎衰竭患者的併發症 - 腎因性全身纖維化

林鈺琳

新竹國泰綜合醫院 腎臟內科

## 摘要

以往腎功能不佳的患者在接受顯影劑的影像學檢查時，多選擇核磁共振，因為它有著不會傷害腎功能的特性，但有愈來愈多的研究指出，這些患者潛藏著另一個嚴重的併發症 - 腎因性全身纖維化 (nephrogenic systemic fibrosis)，這是一種全新的疾病，在 1997 年首次被發現，當時稱之為腎因性皮膚纖維化 (nephrogenic fibrosing dermopathy)。此病之表徵主要為類硬皮症的皮膚纖維化，可能同時合併心、肺、肝、肌肉等全身器官的纖維化。這種疾病的標準診斷方式是皮膚切片，病理組織下會出現 CD 34 陽性的紡錘細胞。發生腎因性全身纖維化的原因出在核磁共振顯影劑含的成分 - 釷 (gadolinium)，釷離子會造成組織的纖維化，特別是在腎臟功能不全的患者，包括第四期和第五期的慢性腎臟病以及急性腎衰竭的患者，而使用劑量高且不穩定的釷螯合物更會增加風險，如 gadodiamide。也因為初期在皮膚表現上類似其他疾病，因此在鑑別診斷上臨床醫師應該更加小心，應考慮蜂窩性組織炎、過敏反應、黏液水腫以及全身性硬化症的可能性。在治療方面，許多方法都有被嘗試過，包括紫外線、體外光除去法、血漿交換術以及靜脈注射免疫球蛋白等，沒有經證實有效的治療，因此更顯得預防的重要性。一般建議，當腎絲球濾過率小於 30 毫升 / 分鐘時，儘可能避免使用含釷的核磁共振顯影劑，假使必須使用時，也應該選擇穩定環狀結構的含釷顯影劑，將機率降到最低。而長期透析的患者在使用含釷顯影劑後，應盡快安排兩次血液透析，將大部分的釷排除。

關鍵詞：腎因性全身纖維化 (Nephrogenic systemic fibrosis)  
核磁共振 (MRI)  
釷 (Gadolinium)

## 前言

隨著慢性腎臟病的盛行率漸漸增加，當患者需要接受影像學的檢查時，如何選擇顯影劑將成為重要的課題。一般而言，電腦斷層顯影劑在腎臟功能不全時使用，容易導致顯影劑腎

病變或急性腎衰竭，因此核磁共振相對來說比較安全。雖然核磁共振的顯影劑不會造成腎功能惡化，近年來卻有愈來愈多的研究指出在嚴重腎功能不全時使用核磁共振含釷顯影劑會有出現腎因性全身纖維化的風險，因此本篇將回顧含釷顯影劑與腎因性全身纖維化之間的關聯。

## 腎因性全身纖維化

### 一、歷史沿革

腎因性全身纖維化最早出現在 1997 年，是 Cowper 等人在南加州的一間血液透析中心所發現到的<sup>1</sup>，他發現在 15 位透析患者的四肢上出現皮膚硬化同時合併堅硬的色素沉澱、丘疹和皮下結節，在病理組織下認為只是一種類硬化黏液水腫 (scleromyxedema-like) 的表現，當時並不認為這是一種新的組織學表現。但到了 2000 年，這種皮膚進展過程開始被視為一種新的疾病<sup>1</sup>。隔年有學者將 14 位患者的臨床症狀和組織病理重新回顧，給了這種皮膚表現一個新的名字，稱之為腎因性皮膚纖維化 (nephrogenic fibrosing dermopathy)。之後幾年間，有愈來愈多的證據顯示這類患者的表現不僅僅出現在皮膚上，其他的組織像肺臟、肝臟、心臟和肌肉等都有出現硬化的現象，也因為會影響到全身的器官，在 2005 年時，腎因性皮膚纖維化被重新命名為腎因性全身纖維化<sup>2</sup>。

### 二、皮膚表現

這是一種對稱性的皮膚硬化症，常見於四肢而較少出現在軀幹，僅 30% 的患者出現在軀幹，而有 77% 及 97% 的患者出現在上肢及下肢<sup>3</sup>，至於臉部及頸部幾乎不會被影響到，這種不影響到臉部的特徵可用來幫助和硬化黏液水腫作鑑別診斷。在上肢的病灶主要出現在手腕到中段上臂之間，在下肢則是出現在腳踝到中段大腿之間。皮膚病灶的周圍常呈現界線明顯但不規則的邊緣，像是變形蟲狀的凸出，紅斑或是棕色色素沉澱可以出現也可以不出現<sup>5</sup> (圖 1)。因為皮膚的硬化，會使得關節漸漸攣縮，最



圖 1：腎因性全身纖維化患者在前臂上出現厚硬的斑塊。

終導致不能行動，有些患者會因為這樣而長期臥床或需要終生依靠輪椅，間接增加褥瘡的感染及吸入性肺炎的發生，使得敗血症的機會增加。偶爾會出現手掌及腳掌的腫脹合併水泡，患者會主訴刺痛和搔癢，因此在急性期常常會將它誤診為水腫或是蜂窩性組織炎。

### 三、全身性影響

許多的器官，包括腎臟、肺臟、肝臟、心臟、心肌、骨骼肌、肋膜、橫膈膜、心包膜、硬腦膜及睪丸都有被報導過受到影響<sup>4</sup>，很少數的患者因為持續性的橫膈膜硬化及肺纖維化，導致呼吸衰竭而死亡。

### 四、流行病學與合併症

年齡分布很廣，從 8 歲到 87 歲都有被報導過，但以中年最為常見，沒有性別和種族的差別，90% 的患者有急性腎衰竭或慢性腎功能不全的病史，通常腎絲球濾過率小於每分鐘 30 毫升，也就是第四期和第五期的慢性腎臟病。除了腎功能不全之外，其他像高凝血症合併血栓、深部靜脈栓塞、心肌病變、原因不明的肺纖維化、系統性紅斑性狼瘡、腦部腫瘤、血管重建術後和肝臟衰竭，特別是肝腎症候群和肝臟移植後，都會被提出和腎因性全身纖維化有關<sup>5</sup>。另外有些患者抗磷脂質抗體上升，以及缺乏 C 型蛋白質、S 型蛋白質和抗血栓因子 III<sup>6</sup>。

### 五、病理生理學與組織學診斷

當傷口癒合時產生的纖維化，會使纖維細胞和結締組織細胞進入發炎區分泌細胞激素，進而促使結締組織間質的產生<sup>7</sup>。纖維細胞有著特異的免疫細胞分型，可以表現 CD34，CD11b，CD45，HLA-DR，CD71，CD80 及 CD86。而腎因性全身纖維化是一種臨床和病理組織診斷，沒有一種單獨異性高的檢驗數值可以用來診斷，只有病理組織上的變化是診斷的標準方法，在病灶部位可以發現分化的表皮紡錘細胞一直延伸到皮下組織，這種紡錘細胞有著長長的突觸，周圍包覆著厚厚的膠原和裂開的黏液及彈性纖維，免疫螢光染色下可見纖維細胞以及血管壁上有著 CD34 沉積，電子顯微鏡下可見彈性纖維以及膠原束包圍著突觸細胞及網狀內皮細胞<sup>5</sup>。

## 釷做基礎的顯影劑 (Gadolinium-Bases Contrast Agents-GdBCAs)

### 一、釷的介紹

釷 (gadolinium) 是地球上稀有的元素，它是從鑷系元素所分出來的，因為有著強力順磁性的特性，所以主要用來當核磁共振的顯影劑，釷離子有著七個未成對的電子，會干擾質子在水中的解離，造成 T1 的解離時間縮短，進而使核磁共振訊號增強。但是釷離子在未鍵結的狀態下的毒性是相當高的，同時會抑制鈣離子通道，對心血管及神經系統都有影響。游離的釷離子主要堆積在肝臟、骨頭和淋巴結，並且以每天小於百分之十的速度從身體中釋放出來<sup>8</sup>。如果要將釷用在人類身上的話，必須以螯合的形態才可以，因為螯合的形態可以改善水溶性以及減少其毒性。因此 FDA 建議釷螯合物當核磁共振的顯影劑時，用在人體的劑量為 0.1 mmol/kg。

### 二、GdBCAs 的種類

目前 FDA 通過的 GdBCAs 共有五種，分別是 gadodiamide、gadopentetate dimeglumine、gadoversetamide、gadobenate dimeglumine 以及 gadoteridol (表 1)，每種 GdBCAs 產生腎因性全身纖維化副作用的機會不盡相同，其中一個原因在於不同的分子結構及電荷會造成不同的毒性。在切除 5/6 腎臟的老鼠實驗中，比較直線狀與環狀的 GdBCAs 及離子性與非離子性的 GdBCAs 在皮膚上殘留的釷濃度，發現直線狀非離子性的 GdBCAs 濃度最高，其中 gadodiamide 的濃度大於 gadoversetamide，濃度中等的

是直線狀離子性的 GdBCAs，濃度最低的是環狀的 GdBCAs，而最高濃度和最低濃度之間差超過 500 倍<sup>9</sup>。另一個因素是穩定常數 (stability constant)，不同的 GdBCAs 有著不同的穩定性，當穩定性愈低時，釷螯合物愈容易在與其他陽離子 (特別是鋅離子、鐵離子、銅離子及鈣離子) 競爭下解離成釷離子，也愈容易沈積在組織間產生纖維化，這種情形稱為配位基轉移 (trans-metallation)(圖 2)，其中又以 gadodiamide 最為常見<sup>10</sup>。

### 三、GdBCAs 產生腎因性全身纖維化的機轉

當釷螯合物分解釋放出釷離子，巨噬細胞會對釷離子進行吞嚥作用，使得釷離子留在組織中，進而產生纖維化的細胞因子，促使皮膚或組織產生纖維化<sup>11</sup> (圖 3)。另一方面 GdBCAs 也會促使人類皮膚的纖維母細胞分化和增加基質 metalloproteinase-1/tissue inhibitor of metal-

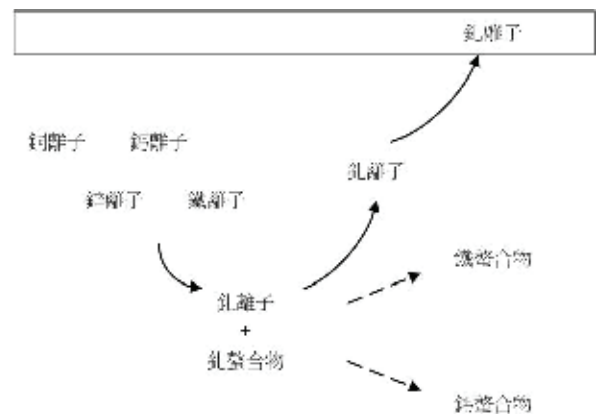


圖 2：配位基轉移。非離子性直線狀螯合物和釷離子的鍵結力較低，使得內生性的陽離子如鋅、鐵、銅或鈣離子會和釷離子競爭鍵結螯合物，而使得釷離子被釋放，沈積在組織中。

表 1：釷做基礎的顯影劑種類

學名	Gadodiamide	Gadopentetate dimeglumine	Gadoversetamide	Gadobenate dimeglumine	Gadoteridol
商品名	Omniscan	Magnevist	Optimark	MultiHance	ProHance
通過 FDA	1993	1988	1999	2004	1992
螯合物結構	直線狀	直線狀	直線狀	直線狀	環狀
螯合物電荷	非離子性	離子性	非離子性	離子性	非離子性
代謝途徑	腎臟	腎臟	腎臟	腎臟 / 膽汁	腎臟
滲透壓	650	1960	1100	1970	630
穩定常數	1014.9	1018.1	1015.0	1018.4	1017.1

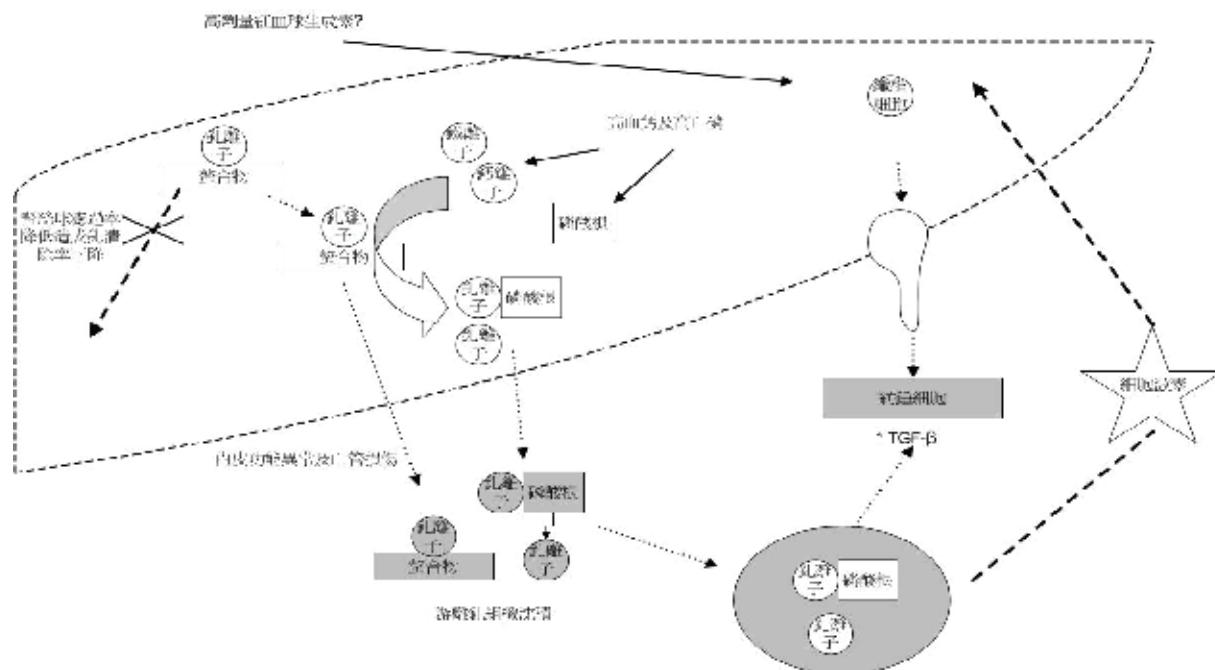


圖 3：腎因性全身纖維化的機轉。鈣離子、鈣螯合物和與磷結合的鈣離子進入血管中，當發炎或血管內皮損傷時，血管通透性增加，使得鈣離子和鈣螯合物更容易穿過血管進入組織，之後產生細胞激素和 TGF-β1，吸引纖維細胞進入組織，而這些纖維細胞將成為紡錘細胞，促使纖維化的形成。

loproteinase-1，而這種反應是一種劑量依賴型反應，當 GdBCAs 劑量愈大時，產生的反應愈大<sup>12</sup>。

#### 四、GdBCAs 產生腎因性全身纖維化的危險因子

如同之前所提，腎功能不全的患者是風險最高的一群，包括須接受透析治療的末期腎病變患者、第五期的慢性腎臟病患者，及急性腎臟損傷(大多需要暫時透析治療)，佔將近 80%，少部份第四期的慢性腎臟病患者也有被報導過，值得一提的是，目前沒有第一期到第三期的慢性腎臟病患者發生過腎因性全身纖維化<sup>10</sup>。另外像血清磷離子及鈣離子濃度增加、靜脈注射鐵治療和高劑量的紅血球生成素，都會使發生率提高<sup>13</sup>。磷離子雖然不會和鈣離子競爭與鈣螯合物的鍵結，但磷離子會和鈣離子結合成複合物沈積，造成組織纖維化<sup>14</sup>。而高劑量紅血球生成素增加組織纖維化是透過類似生長因子去刺激骨髓中纖維母細胞前驅物，產生結合鈣離子沈積在組織的作用。血管壁的損傷及發炎也都會增加腎因性全身纖維化的產生，是因

為血管壁的損傷會使得鈣離子更快、更容易進入間質組織，而發炎會促進纖維化的細胞因子及趨化因子的合成，這兩者都會使得組織纖維化。

#### 五、GdBCAs 產生系統性腎臟纖維化病變的治療

目前沒有一個很好的治療方法，成功的只有幾個零星的病例報告，包括紫外線 A1 光療法<sup>15</sup>、體外光除去法<sup>16</sup>、血漿交換術<sup>17</sup>、靜脈注射免疫球蛋白<sup>18</sup>和使用 thalidomide 都有人嘗試過，但是效果均不顯著，至於靜脈注射或局部使用類固醇和免疫抑制劑在治療腎因性全身纖維化方面沒有扮演任何角色。而 pentoxifyllin 有著抗腫瘤壞死因子的功用，在腎功能不佳的患者身上，有人試過高劑量的 pentoxifyllin 每天 1200 毫克，但同樣效果有限。也因為沒有標準的治療方法，支持性療法是目前所建議的，包括疼痛控制、積極物理治療、讓皮膚保持濕潤和心理支持，但是最重要的仍是預防重於治療。

#### 六、預防 GdBCAs 產生腎因性全身纖維化

由於 GdBCAs 產生的腎因性全身纖維化多

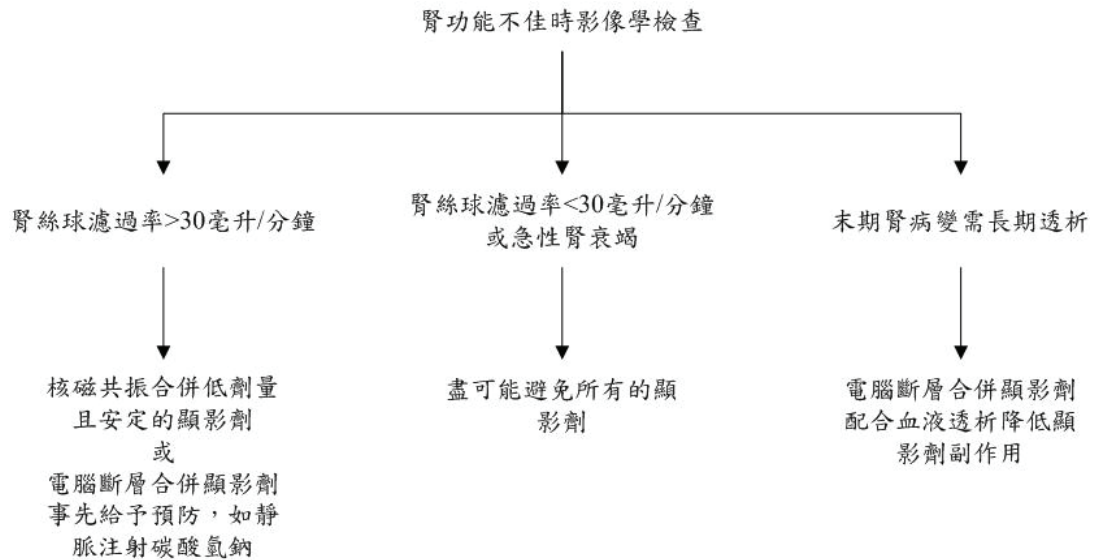


圖 4：不同分期的慢性腎臟病，選擇影像學檢查的建議，及預防腎因性全身纖維化的方法。

出現在腎功能不佳的患者，因此在急性腎損傷的患者，若因使用 GdBCAs 而發生腎因性全身纖維化，要積極的找到原因加以治療，待腎功能恢復後纖維化會跟著改善<sup>19</sup>。而慢性腎衰竭第一到第三期（腎絲球濾過率每分鐘大於 30 毫升）的患者，儘可能用其他檢查方式如電腦斷層來代替，必須要核磁共振檢查時盡量用低劑量且穩定的顯影劑，也就是環狀的 GdBCAs，讓風險降到最低。在慢性腎衰竭第四期和第五期的情況下，建議所有的顯影劑都應該避免。而末期腎病變接受長期透析的患者，建議電腦斷層可加上顯影劑，並於檢查後接受一次血液透析治療，以減少顯影劑的副作用（圖 4）。一篇綜論指出，釷離子在第一次、第二次、第三次及第四次血液透析中可被清除 78.2%、95.6%、98.7% 及 99.5%<sup>20</sup>，因此當腎衰竭患者必須要接受核磁共振加顯影劑檢查時，建議注射顯影劑後接受兩次血液透析治療，以去除大部分的釷離子。而腹膜透析對釷離子的清除效果就沒有那麼理想，有研究針對連續性可移動式腹膜透析做分析，即使接受每天標準四次換液，在二十二天後釷離子也只能被清除 69%<sup>21</sup>。由此可見，血液透析在預防性治療上比起腹膜透析來得好。

## 結論

以往的觀念認為核磁共振的顯影劑是安全的，包括不含腎毒性，但是有愈來愈多的證據顯示腎功能不全的患者使用 GdBCAs 會加重腎因性全身纖維化的風險，而這種纖維化是個嚴重且容易被遺忘及忽略的疾病，出現的症狀類似其他皮膚上的疾病，稍加不留意就會延誤診斷及治療，因此對於腎衰竭的患者，臨床醫師更應審慎評估 GdBCAs 使用的必要性，使用低風險的環狀結構 GdBCAs 和預防性的血液透析治療是預防腎因性全身纖維化的重要法則。

## 參考文獻

1. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, et al. Scleromyxoedema-like cutaneous disease in renal-dialysis patient. *Lancet* 2000; 356: 1000-1.
2. Daram SR, Cortese CM, Bastani B. Nephrogenic fibrosing dermatopathy/nephrogenic systemic fibrosis: report of a new case with literature review. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 754-9.
3. Mendoza FA. Description of 12 cases of nephrogenic fibrosing dermatopathy and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 35: 238-49.
4. Ting WW, Stone MS, Madison KC and Kurtz K. Nephrogenic fibrosing dermatopathy with systemic involvement. *Arch Dermatol* 2003; 139: 903.
5. Galan A, Cowper SE, Bucala R. Nephrogenic systemic fibrosis (nephrogenic fibrosing dermatopathy). *Curr Opin*

- Rheumatol 2006; 18: 614-7.
6. Swartz RD. Nephrogenic fibrosing dermopathy: a novel cutaneous fibrosing disorder in patients with renal failure. *Am J Med* 2003; 114: 563-72.
  7. Quan TE, Cowper SE, Bucala R. The role of circulating fibrocytes in fibrosis. *Curr Rheumatol Rep* 2006; 8: 145-50.
  8. Tweedle MF. Physicochemical properties of gadoteridol and other magnetic resonance contrast agents. *Invest Radiol* 1992; 27 (Suppl 1): S2-6.
  9. Pietsch H, Lengsfeld P, Steger-Hartmann T, et al. Impact of renal impairment on long-term retention of gadolinium in the rodent skin following the administration of gadolinium-based contrast agents. *Invest Radiol* 2009; 44: 226-33.
  10. Perazella MA. Advanced kidney disease, gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis: the perfect storm. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18: 519-25.
  11. Schroeder JA, Weingart C, Coras B, et al. Ultrastructural evidence of dermal gadolinium deposits in a patient with nephrogenic systemic fibrosis and end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 968-75.
  12. Varani J, DaSilva M, Warner RL, et al. Effects of gadolinium-based magnetic resonance imaging contrast agents on human skin in organ culture and human skin fibrosis. *Invest Radiol* 2009; 44: 74-81.
  13. Perazella MA. Tissue deposition of gadolinium and development of NSF: a convergence of factors. *Sem Dial* 2008; 21: 150-4.
  14. Boyd AC, Zic JA, Abraham JL. Gadolinium deposition in nephrogenic fibrosing dermopathy. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 27-30.
  15. Kafi R. UV-A1 phototherapy improves nephrogenic fibrosing dermopathy. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1322-4.
  16. Gilliet M. Successful treatment of three cases of nephrogenic fibrosing dermopathy with extracorporeal photopheresis. *Br J Dermatol* 2005; 152: 531-6.
  17. Baron PW, Cantos K, Hillerbrand DJ et al. Nephrogenic fibrosing dermopathy after liver transplantation successfully treated with plasmapheresis. *Am J Dermatopathol* 2003; 25: 204-9.
  18. Chung HJ, Chung KY. Nephrogenic fibrosing dermopathy: response to high-dose intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol* 2004; 150: 596-7.
  19. Penfield JG and Reilly JRF. What nephrologists need to know about gadolinium. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 12: 654-68.
  20. Okada S. Safety of gadolinium contrast agent in hemodialysis patients. *Acta Radiol* 2001; 42: 339-41.
  21. Joffe P. Pharmacokinetics of gadodiamide injection in patients with severe renal insufficiency and patients under going hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Acad Radiol* 1998; 5: 491-502.

# The Complication of Gadolinium-based Contrast Medium in Patient with Renal Failure—Nephrogenic Systemic Fibrosis

Lin Yu-Ling

*Division of Nephrology, Cathay General Hospital, Hsinchu, Taiwan*

Magnetic Resonance Imaging (MRI) is the first choice of the imaging studies for patients with chronic kidney diseases in the past because it hardly injures kidneys. But increasing reports found that MRI in patients with chronic kidney diseases induces a potential complication – nephrogenic systemic fibrosis. This novel disease was reported in 1997 initially and named nephrogenic fibrosing dermopathy then. The manifestation of nephrogenic systemic fibrosis is skin fibrosis, similar to scleroderma, and it may be accompanied by heart, lung, liver and muscle fibrosis. The gold standard of diagnosing the disease is skin biopsy with spindle cell and positive CD 34 stain in pathology. Its etiology is the component of MRI contrast – gadolinium. Gadolinium results in tissue fibrosis, especially in patients with chronic renal insufficiency, stage four to five chronic kidney diseases and acute kidney injury. Furthermore, high dose and unstable gadolinium-based contrast media, such as gadodiamide, increase the risk. The initial dermal presentation of the disease mimics the other ones, such as cellulitis, allergic reaction, myxedema and systemic sclerosis, so clinicians should pay more attention to make differential diagnoses. Many therapies have been applied to treat this disease, including ultraviolet A, photopheresis, plasmapheresis and intravenous immunoglobulin, but no satisfied results are available. Therefore, prevention is the most important strategy. If the glomerular filtration rate is less than 30 mL/min, gadolinium-based contrast medium should be avoided as possible or should be composed of gadolinium with a stable cyclic structure to reduce the risk of nephrogenic systemic fibrosis. Twice hemodialysis should be arranged in long-term dialysis patients being exposed to gadolinium-based contrast medium to remove serum gadolinium. (J Intern Med Taiwan 2010; 21: 401-407)