

超音波對比劑之現況

王信凱醫師 / 台北榮民總醫院 超音波科

筆者 在 2009 年至 2010 年到美國費城湯瑪斯 - 傑弗遜大學醫院 (Thomas Jefferson University Hospital) 進行為期一年的進修。加入由 Dr. Berry B. Goldberg 與 Dr. Flemming Forsberg 所主持 Jefferson Ultrasound Education and Research Institute 的研究團隊，參與有關於超音波對比劑的淋巴顯影 (lymphosonography) 以及非侵入性壓力測量 (non-invasive pressure estimation) 的實驗。

另外在德國柏林洪博大學附屬醫院 (Humboldt Charité Hospital) 進行為期兩周的參訪，拜訪 Dr. Thomas Fischer 主持的超音波實驗室，學習有關超音波對比劑的臨床應用。在這一年的進修與參訪過程中了解到歐美地區超音波對比劑的發展近況，有關的內容在此與各位對超音波對比劑有興趣的先進與同好分享。

臨床 上，超音波對比劑目前僅被美國食品及藥物管

理局 (U.S. Food and Drug Administration, FDA) 核准使用於心臟超音波，其他部位的臨床應用尚未獲得核准。超音波對比劑在美國市場進展的延遲有諸多原因，主要的因素與 FDA 的政策取向以及早期設計不周的臨床試驗有關。FDA 對於新藥與新醫療技術的核准，除了要求其安全性之外，其效能是否等同於 (或是優於) 現存的藥物與技術，也是決定此新藥或新技術能否獲得 FDA 核准，進而打入市場的要素。在 1990 到 2000 年間，在美國有許多超音波對比劑進行臨床試驗，但是多數進行得並不順利。這些臨床試驗之所以遭遇困難，多與實驗設計有關。由於這些試驗大多針對超音波對比劑與電腦斷層攝影對於病灶診斷的效能來做比較。在某些狀況下，若是超音波對比劑發現了電腦斷層攝影未見的病灶，則超音波對比劑的發現就被歸於偽陽性 (false positive)。此外，比對超音波對比劑與電腦斷層攝影發現的病灶位置亦常有困難，有不少情況是超音波對比劑



筆者與 Dr. Thomas Fischer 合影於德國柏林洪博大學附屬醫院 (Humboldt Charité Hospital) 放射科。

影像亦發現了病灶，但是因為無法證明為電腦斷層攝影上的同一病灶，使超音波對比劑的影像發現被歸於偽陰性 (false negative)[1]。超音波對比劑的優點在這些臨床試驗設計中無法被彰顯出來。所以這些以電腦斷層攝影診斷為標準的臨床試驗大多無法讓該超音波對比劑通過 FDA 的核准，造成多種新的對比劑無法市場化，導致研發對比劑的藥廠或是實驗室無以為繼而退出研發。目前僅有兩種廠牌的超音波對比劑 (Optison[®] & Definity[®]) 獲得 FDA 核准使用於心臟超音波。且 FDA 在 2007 年中，根據數例與超音波對比劑使用時間上有相關的死亡病例報告，針對超音波對比劑的使用提出了最高危險警示 (black box warning)，警示中除了明列多項超音波對比劑的使用禁忌症外，並規定每一位接受超音波對比劑注射者須接受 30 分鐘的基本生命徵象監測。此一規定阻礙了超音波對比劑的廣泛使用，臨床醫師也因為危險警示的存在而降低了使用對比劑的意願。雖然經過交涉溝通後，FDA 在 2008 年修正了警示內容，放寬了一些限制，但此一波折已經重創了超音波對比劑在美國臨床應用的進展，至今未能拓展原有的應用至心臟以外的器官 [2]。這是目前超音波對比

劑在美國推展臨床使用上所面臨的限制。但是在另一方面，由於近來其他的影像檢查中包括電腦斷層檢查的輻射劑量與磁共振造影對比劑的併發症等問題日益浮現，超音波對比劑的低併發症率與超音波的無放射性又再度獲得重視。目前在美國本土已經重啟肝臟腫瘤方面的超音波對比劑 (Sonovue[®]) 第三期人體試驗。新的試驗吸納了過往的經驗，不再以電腦斷層影像作為比較標準，改以比較傳統超音波與超音波對比劑的診斷效能。預估超音波對比劑可在近一兩年內在美國獲得核准使用在肝臟及其他器官。一旦超音波對比劑在美國獲得更廣泛的應用，將可望帶動相關的臨床應用與研究的普及。相對於美國的遲滯，超音波對比劑在其他區域包括歐洲、加拿大、中國、日本、韓國、台灣* 等等早已經開始了臨床使用。目前美國有關超音波對比劑的研究以基礎研究與動物實驗為主，而歐洲與亞洲等核准於臨床使用的區域則有較多的臨床研究成果產出。未來超音波對比劑的發展方向包括了超音波應用對比劑施行藥物導入與腫瘤標靶治療等。

美國的經驗可以做為台灣的借鏡，尤其是台灣在推動醫療生技產業的背景下，衛生主管機關積極仿效美國

FDA 審查新藥與新醫療器材的運作模式。在可以預見的未來，台灣若要引進超音波對比劑或是其他新式醫材，勢必也要經歷重重的試驗與審查。將來無論是引進超音波對比劑或是擴充其使用範圍等，都需要審慎計畫，設計適當的臨床試驗方法，以求彰顯超音波對比劑的優越性。如此方能在當前醫療資源有限的現狀下，讓超音波對比劑的使用獲得認可。此一趨勢顯示實證醫學在當今成為醫學界的主流，不僅成為醫療行為的準則，也左右著醫藥業的發展。

* 註：台灣在 1996 年引進 Levovist (Schering, Germany) 進行人體試驗，1998 年通過衛生署同意，正式進入台灣市場，2004 年因故退出台灣市場。

參考資料：

1. Orenstein BW. Contrasting situation. Radiology Today 2009;10:12. (<http://www.radiologytoday.net/archive/042009p12.shtml>)
2. Main ML, Goldman JH, Grayburn PA. Thinking outside the "box"-the ultrasound contrast controversy. J Am Coll Cardiol 2007;50:2434-7.