

令和元年9月9日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K10039

研究課題名(和文) 生体腎移植ドナーの安全性確保のための、新しい分腎機能評価法の確立

研究課題名(英文) Establishment of evaluation method for split renal function.

研究代表者

剣持 敬 (Kenmochi, Takashi)

藤田医科大学・医学部・教授

研究者番号：50215133

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)： 生体腎移植医療において、ドナー安全性確保は最重要課題である。今回、生体腎ドナーの終生の腎機能維持を目的とし、造影CTを用いて生体腎ドナー分腎機能の評価を行った。

造影CTにより算出したCT-GFRはイヌリンクリアランス法で求めたGFRと有意に相関し、正確な腎機能評価が可能であると考えられた。また、提供する腎のCT-GFR(分腎機能)は、レシピエントの移植後3か月のeGFRと有意に相関した。すなわち移植前にレシピエントの腎機能の予測が可能であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生体腎移植の実施において、ドナーの安全性確保は最重要事項である。長期のドナー安全性確保には終生の腎機能維持が必須であり、術前の正確な分腎機能の評価が必要である。本研究結果は、ドナーの分腎機能を正確に評価し、提供腎の決定に極めて有効な情報を提供できる。また術前に評価したCT-GFRにより、レシピエントの移植後の腎機能を予測できることがわかった。このことは、移植前にレシピエントにどのくらいの腎機能になるかの情報提供ができるのみでなく、移植後の腎機能の低下の原因追及に有効であり、腎移植医療において極めて有用である。

研究成果の概要(英文)： Safety of donor is essential for live donor kidney transplantation. In this study, utility of CT-GFR calculated from dynamic CT scan was studied for the evaluation of kidney graft in live donor kidney transplantation.

CT-GFR was correlate significantly with inurin clearance, which demonstrated the usefulness of CT-GFR for evaluating renal function.

CT-GFR of the kidney which was transplanted to the recipinat also significantly correlated with eGFR of the recipient at three months after transplantation. These results demonstrated that prediction of the rebnal function was possible even before transplantation. Those are useful for performing clinically a live donor kidney transplantation.

研究分野：臓器移植学

キーワード：生体腎移植 ドナー レシピエント 分腎機能 ダイナミックCT イヌリンクリアランス

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

脳死・心停止ドナーの少ないわが国において腎移植の90%以上が生体腎移植であるが、その成績は世界で最も良好である。生体間移植に関し、国際移植学会、国際腎臓学会では「臓器取引と移植ツーリズムに関するイスタンブール宣言」を2008年に提唱、生体ドナーの安全性、健康の確保を定めた。生体腎移植ドナーの安全性確保には手術の安全性追求はいうまでもないが、ドナーの長期の安全性確保には終生の良好な腎機能維持が必須である。現在、ドナー腎機能の評価はeGFR、クレアチニンクリアランス(CCR)、イヌリンクリアランス(ICR)等に行っている。われわれも正確な腎機能評価が可能なICRを施行し、安全性確保に努めてきた。しかしeGFR、CCR、ICRはいずれもドナー個体の腎機能評価であり、1腎を提供する場合には左右の分腎機能評価が必須である。分腎機能にはTc-99m(RI)を用いたレノシンチグラム、ダイナミックCTによるVolumetryを用い総合的に評価しているが、安全性確保の明確な基準は得られていない。通常、生体腎移植ドナーでは両側の腎動脈、腎静脈、尿路系の評価のためダイナミック造影CTをルーチンに行うが、今回、ダイナミック造影CTでの両側の腎臓局所の血流量を皮質と髄質を別々に可視化された正確な分腎機能評価が可能と考えられる。

### 2. 研究の目的

生体腎移植の実施において、ドナーの安全性確保は最重要事項である。低侵襲手術の導入などのドナー手術の安全性追求に加え、長期のドナー安全性確保には終生の腎機能維持が必須であり、術前の正確な分腎機能の評価が必要である。現在はドナー腎機能をeGFR、クレアチニンクリアランス(CCR)、イヌリンクリアランス(ICR)等で、分腎機能はTc-99m(RI)を用いたレノグラム、レノシンチ、ダイナミックCTによるVolumetryより総合的に評価している。しかしながら、いずれの方法を組み合わせても、提供後のドナー残腎機能の予測を含めた正確な分腎機能評価は困難である。本研究では、ドナーの分腎機能を急速造影剤注入によるCT画像により定量的に評価し、新たな生体腎移植ドナーの分腎機能の評価法確立を目的とする。

### 3. 研究の方法

#### 局所GFR測定およびGFR分布画像の作成方法

非イオン性造影剤は生体内で安定、代謝されず、糸球体で完全に濾過され腎尿細管で吸収も分泌もないことから造影剤を用いた糸球体濾過値(GFR)測定の有用性が報告されている。腹部ダイナミック造影CTでは造影剤は腎動脈を経て糸球体で濾過され尿細管へ排出される。また造影剤の一部は腎臓内で毛細血管から血管外へ排出され、再び毛細血管内へ逆拡散される。ここで時刻 $t$ における腎動脈血中の造影剤濃度を $Ca(t)[mg/ml]$ 、間質部における造影剤濃度を $Ck(t)[mg/cm^3]$ 、糸球体部を含む尿細管内の造影剤濃度を $Ct(t)[mg/cm^3]$ の3つのコンパートメント・モデル(図1)にて腎臓内での動態を分析できる。腎動脈血中から間質部への造影剤の移行定数 $K_1$ 、血中へ逆拡散移行定数 $k_2$ 、糸球体部の血中から尿細管へ移行定数 $k_3$ 、腎動脈血中の造影剤濃度がピークとなる10~15秒間をUp slope期間とする。この期間の間質部造影剤濃度は腎動脈血中に比し少なく、逆拡散量は無視できる。この期間、造影剤は間質部と糸球体部へそれぞれ集積する画像が収集できる。間質部への集積 $K_1$ 、糸球体部への集積 $k_3$ なので約10秒程度のダイナミック造影CTから $(K_1+k_3)$ としてPatlak法により算出できる。CT画像においてUp slope期間での腎皮質部の画素には糸球体と間質部が存在、皮質部では $(K_1+k_3)$ が算出できる。髄質部の画素には尿管部と間質部が存在するが、尿管部には造影剤は到達していないので、間質部の造影剤から $K_1$ が算出される(図2)。この $K_1$ を腎バックグラウンド(BG)とし皮質部の $(K_1+k_3)$ から減算することで局所の $k_3$ が算出できる。GFRは(造影剤の投与量)/(血中造影剤濃度曲線の曲線下面積)により算出される。(血中造影剤濃度曲線の曲線下面積)は造影剤の尿管部への移行定数 $k_3$ を用いて算出できるので、図2の $(K_1+k_3)$ 画像からBGを減算して局所の $k_3$ 画像や局所GFR画像を得ることができる。本法により両側腎のGFRを正確に算出可能である。

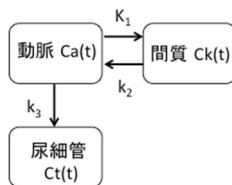


図1:コンパートメント・モデル

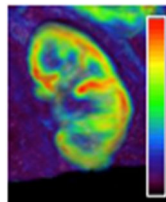


図2:腎の解析例:( $k_3+K_1$ )像

本研究はすでに生体腎移植ドナーの腎動静脈評価、尿路系評価のために実施されている腎ダイナミック造影CTより作成される画像を用いて算出するものであり、全例に施行可能である。研究期間内に本研究で得られる左右の分腎機能(GFR)について、現行の腎機能評価法特に最も正確に腎機能を把握可能であるイヌリンクリアランス法と比較検討する。また分腎機能評価法としてのTc-99m(RI)を用いたレノグラム、レノシンチのGFRと比較検討し、本研究で得られるGFRの正確性、妥当性につき検討する。またドナーの提供後の腎機能(残腎機能)と提供前の非摘出腎のGFRの相関についても評価し、ドナーの完全性確保に寄与するかどうかの評価を行

う．さらに移植されたレシピエントの腎機能との相関についても研究を行う．以上の結果より，本研究成果による分腎機能評価が生体腎移植ドナーの標準的腎機能評価法となり得るかの検討を行う．

当院で検査を行う生体腎移植ドナー候補者 15 例を対象として，

造影 CT により糸球体濾過量(CT-GFR)を算出した．すなわち術前検査として施行する造影 CT にプロトコルを追加し撮像した．腎皮質を Boxel に分割し，CT 値の推移から Boxel 毎の糸球体濾過量を算出した．算出した糸球体濾過量を加算し，腎全体の糸球体濾過量(CT-GFR)とした．

イヌリンクリアランス(Cin)と比較しその正確性を検討した．

移植腎の CT-GFR を移植後の腎機能と比較した．

#### 4．研究成果

15 例の CT-GFR 値と Cin 値を表 1 に示す．

表 1. 生体腎ドナーの CT-GFR 値と Cin 値

No.	CT-GFR (ml/min)	Cin (ml/min)
1	112.9	115.9
2	88.3	93.3
3	73.0	79.9
4	54.5	60
5	91.6	76.4
6	92.9	104.4
7	90.2	91.6
8	118.3	100.8
9	101.4	93.8
10	126.8	114.5
11	96.5	102.3
12	89.7	81.8
13	106.4	86.7
14	93.0	99.8
15	73.7	87.7
16	78.4	97.9

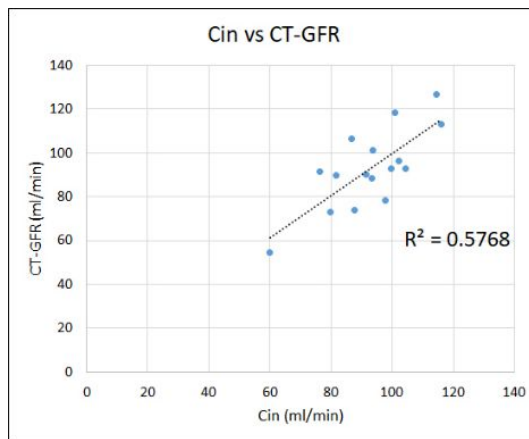


図 3. CT-GFR と Cin との相関

CT-GFR と Cin の相関をみると，図 3 に示すように，有意な正の相関を示し，CT-GFR 値は現在の腎機能の標準的な評価法である Cin を反映していると考えられた．一方，Cin と他の検査との相関をみると，CCr (図 4) eGFRcr (図 5)，eGFRcys (図 6) はいずれも有意な相関は認めなかった．

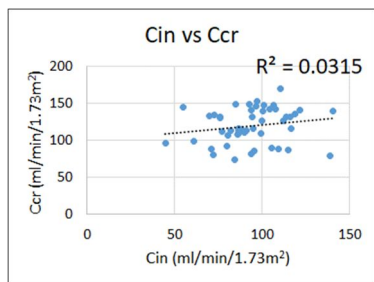


図 4. Cin と Ccr の相関

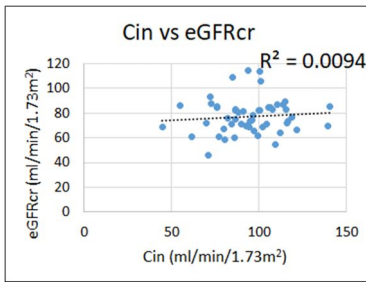


図 5. Cin と eGFRcr の相関

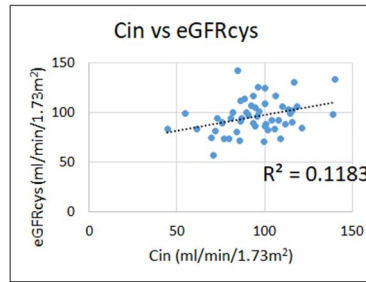


図 6. Cin と eGFRcys の相関

以上の結果より，CT-GFR は Cin と強く相関を認め，より正確な腎機能評価法となり得ることが示された．

次に，提供腎の CT-GFR とレシピエント eGFR の関係について検討した．ドナーの CT-GFR 値より提供された腎の CT-GFR とレシピエントの移植後 3 か月における eGFR 値を表 2 に示す．提供腎とレシピエントの移植後 3 か月における eGFR は有意な相関を示した．この結果より，生体腎移植において，移植前にレシピエントの移植後の腎機能が予測できると考えられ，移植前の Informed consent により詳細な情報提供が可能であることに加え，個々の患者の移植後の腎機能の正常値を推測でき，拒絶反応や薬剤の副作用による腎機能低下の指標となり得，臨床的に極めて重要な知見であると考えられた．

表 2. 提供腎の CT-GFR とレシピエント eGFR の関係

No.	CT-GFR (ml/min)	提供腎 (ml/min)	レシピエントの 3meGFRcys(ml/min)
1	112.9	56.7	61.6
2	88.3	48.1	43.2
3	73.0	32.7	36.8
4	54.5	16.3	20.7
5	92.9	39.8	48.6
6	90.2	54.1	57.9
7	118.3	52.3	74.1
8	126.8	68.2	44.7
9	96.5	44.3	61.2
10	89.7	47.5	67.9

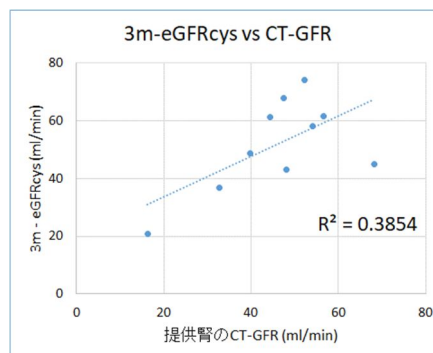


図 3. 提供腎 CT-GFR とレシピエント eGFR との相関

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 10 件)

1. Ichihara T, Matsukiyo R, Oshima T, Kato R, Hasegawa M, Shiroki R, Kenmochi T, Toyama H. Investigation of the relationship between effective renal plasma flow(ERPF) and glomerular filtration rate(GFR) based on Renkin Crone model using dynamic contrast-enhanced CT. SNMMI 2019 annual meeting, 2019/6/25, USA
2. 會田直弘, 剣持 敬, 伊藤泰平, 栗原 啓, 河合昭浩, 市原 隆, 松清 亮, 外山 宏, 岩崎仁, 長谷川みどり, 日下 守, 星長清隆. 術前ドナー造影 CT による GFR 予測. 第 1387 回伊庭医学例会. 2018/12/16, 千葉市
3. 會田直弘, 剣持 敬, 伊藤泰平, 栗原 啓, 河合昭浩, 市原 隆, 松清 亮, 外山 宏, 岩崎 仁, 長谷川みどり, 日下 守, 星長清隆. 術前ドナー造影 CT による術後 GFR 予測. 第 54 回日本移植学会, 2018/10/4, 東京
4. 栗原 啓, 剣持 敬, 伊藤泰平, 會田直弘, 夏目貴弘, 市原 隆, 外山 宏, 岩崎 仁, 長谷川みどり, 河合昭浩, 日下 守, 星長清隆. 造影 CT を用いた腎機能評価 CT-GFR は腎移植後の腎機能予後を推定できる. 第 51 回日本臨床腎移植学会. 2018/2/14, 神戸市
5. 會田直弘, 剣持 敬, 伊藤泰平, 河合昭浩, 日下 守, 星長清隆. ドナーの分腎機能に著明な差がある生体腎移植の 1 例. 第 28 回東海北陸腎不全治療研究会. 2017/3/18, 名古屋市
6. 會田直弘, 剣持 敬, 伊藤泰平, 河合昭浩, 日下 守, 星長清隆. ドナー分腎機能に著明な差がある生体腎移植の 1 例. 第 50 回日本臨床腎移植学会. 2017/2/16, 神戸市
7. 伊藤泰平, 會田直弘, 剣持 敬, 河合昭浩, 日下 守, 長谷川みどり, 星長清隆. 低形成腎をグラフトとした生体腎移植の 1 例. 第 33 回腎移植・血管外科研究会. 2017/4/27, 小田原市
8. 會田直弘, 剣持 敬, 伊藤泰平, 大島 稔, 夏目貴弘, 市原 隆, 外山 宏, 岩崎 仁, 長谷川みどり, 河合昭浩, 佐々木ひと美, 日下 守, 星長清隆. 造影 CT を利用したドナー腎機能評価の試み. 第 50 回日本臨床腎移植学会. 2017/2/17, 神戸市
9. 栗原 啓, 剣持 敬, 伊藤泰平, 會田直弘, 夏目貴弘, 市原 隆, 外山 宏, 岩崎 仁, 長谷川みどり, 河合昭浩, 日下 守, 星長清隆. 造影 CT を用いた腎機能評価 CT-GFR は腎移植後の腎機能予後を推定できる. 第 44 回日本臓器保存生物医学会. 2017/11/10, 大阪市
10. 會田直弘, 剣持 敬, 伊藤泰平, 大島 稔, 夏目貴弘, 市原 隆, 外山 宏, 岩崎 仁, 長谷川みどり, 河合昭浩, 佐々木ひと美, 日下 守, 星長清隆. 造影 CT を利用したドナー腎機能評価の試み. 第 32 回腎移植・血管外科研究会. 2016/5/27, 姫路市

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：長谷川みどり

ローマ字氏名：Midori Hasegawa

所属研究機関名：藤田医科大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号（8桁）：40298518

研究分担者氏名：日下 守

ローマ字氏名：Mamoru Kusaka

所属研究機関名：藤田医科大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号（8桁）：40309141

研究分担者氏名：會田直弘

ローマ字氏名：Naohiro Aida

所属研究機関名：藤田医科大学

部局名：医学部

職名：講師

研究者番号（8桁）：40750500

研究分担者氏名：伊藤泰平

ローマ字氏名：Taihei Ito

所属研究機関名：藤田医科大学

部局名：医学部

職名：准教授

研究者番号（8桁）：60509701

研究分担者氏名：外山 宏

ローマ字氏名：Hiroshi Toyama

所属研究機関名：藤田医科大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号（8桁）：90247643

研究分担者氏名：市原 隆

ローマ字氏名：Takashi Ichihara

所属研究機関名：藤田医科大学

部局名：医療科学部

職名：教授

研究者番号（8桁）：90527748

### (2)研究協力者

研究協力者氏名：明石優美

ローマ字氏名：Yuumi Akashi

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。