

生体腎移植におけるインドシアニングリーン 蛍光イメージングを用いた術中尿管血流の評価

白石 裕介, 上田 政克, 今村 正明, 吉村 耕治
静岡県立総合病院泌尿器科

INTRAOPERATIVE EVALUATION OF URETERAL BLOOD FLOW USING INDOCYANINE GREEN FLUORESCENCE IMAGING ON LIVING-DONOR KIDNEY TRANSPLANTATION

Yusuke SHIRAISHI, Masakatsu UEDA, Masaaki IMAMURA and Koji YOSHIMURA
The Department of Urology, Shizuoka General Hospital

Ureteral stenosis occurs in 2-10% after kidney transplantation. Most are caused by ischemia of the distal ureter and are difficult to manage. There is no standard method for evaluating ureteral blood flow during surgery, and it is left to the judgement of the operator. Indocyanine green (ICG) is used not only for a liver or cardiac function test but also for an assessment of tissue perfusion. We evaluated the intraoperative ureteral blood flow under a surgical light and by ICG fluorescence imaging in 10 living-donor kidney transplant patients between April 2021 and March 2022. No ureteral ischemia was detected under the surgical light, but ICG fluorescence imaging revealed/decreased blood flow in 4 of the 10 patients (40%). Further resection was performed in these 4 patients to increase the blood flow, and the median resection length was 1.0 cm (0.3-2.0). The postoperative course was uneventful in all 10 patients, and no ureter-related complications were observed. ICG fluorescence imaging is a useful method for evaluating ureteral blood flow and is expected to help reduce complications caused by ureteral ischemia.

(Hinyokika Kyo 69 : 41-45, 2023 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_69_2_41)

Key words : Kidney transplantation, Indocyanine green, Ureteral stenosis

緒 言

腎移植後尿管狭窄は2~10%の頻度で発生する¹⁾。多くは遠位尿管の狭窄であり、90%は尿管の虚血が原因とされている^{2,3)}。

移植後尿管狭窄の治療は尿管ステント留置、経尿道的手術、開腹手術と様々であるが⁴⁾、難渋することが多く他の合併症に比べて移植腎機能廃絶にいたる症例が多い⁵⁾。

ただ術中、尿管血流の評価に一定の方法はなく、レシピエントの血流再開後、通常光で尿管の色調や蠕動運動などから総合的に判断するのが一般的である。しかし、その判定は術者の経験や印象に基づくため客観性に欠ける。

インドシアニンググリーン (ICG) は肝機能、心機能の検査薬として用いられるほか、悪性腫瘍のセンチネルリンパ節同定にも使用される。さらに近年、組織の血流評価にも有効とされ、外科領域では腸管吻合部の血流評価時に多く使用されている⁶⁾。今回、われわれは ICG 蛍光イメージング法によって腎移植手術時の尿管血流を評価したので報告する。

対象と方法

2021年4月~2022年3月の間に当院で行った生体腎移植術のうち、術中に通常光と ICG 蛍光イメージング法で尿管血流を評価した症例を対象とした。

方法は以下の通りである。まずドナーは腎シンチグラフィ (MAG3) で分腎能を評価し、腎摘出側を決定する。手術は経腹膜アプローチによる単孔式腹腔鏡下腎摘出術を基本とし、適宜ポートを追加した。ドナー腎のサイズに応じて5~7cmの皮切を置き、GelPOINT® (Applied Medical, Rancho Santa, CA, US) を装着した。血管、腎周囲の順に剥離を行い、尿管は周囲組織と共に腸骨動脈以下まで剥離し、末梢を LigaSure™ (Valley lab, Boulder, CO, US) でシーリング後、その頭側を剪刀で鋭的に切断した。腎周囲脂肪は、容易に剥離できる場合はドナー術中に剥離し、腎被膜との癒着が強い場合は周囲脂肪と一塊に摘出後レシピエント側のバックテーブルで剥離した。いずれの場合も尿管への血流を考慮し腎茎部から腎下極の脂肪および尿管周囲の組織は温存した。

レシピエントの血管吻合が終了し血流再開後、移植する尿管が長いと思われる場合も切断せずに血流の評価を行った。まず无影灯による通常光で尿管の色調お

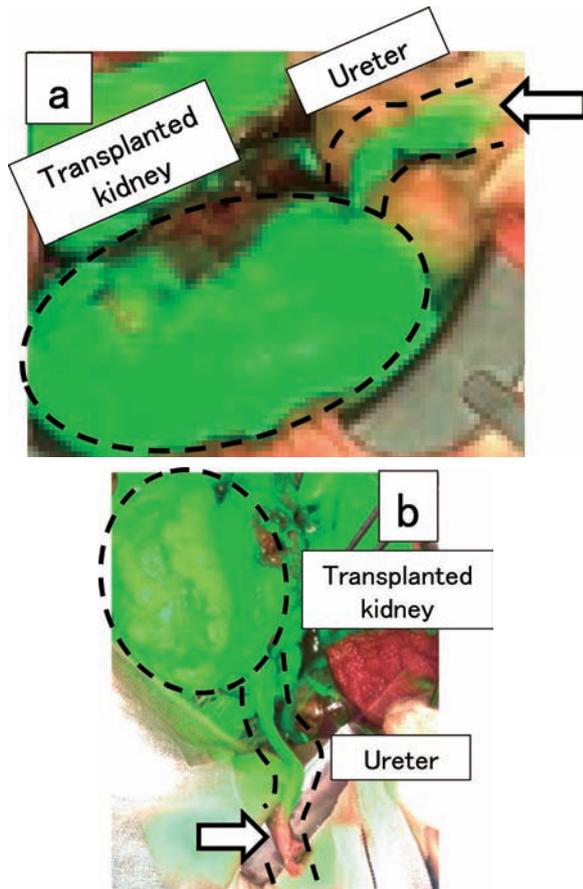


Fig. Intraoperative ICG fluorescence imaging. a) Blood flow to the end of the ureter is increased (arrow). b) Blood flow to the distal ureter is decreased (arrow). ICG: indocyaninegreen.

よび断端からの出血，蠕動運動を観察し，すべて問題ない場合，血流良好と判断した．続いて術野を暗くした後，ICG 5 mg を経静脈的に患者に投与し，近赤外光カメラシステム LIGHT VISION®（株式会社 島津製作所，京都）を用いて ICG が発する近赤外光をモニターで観察した．ICG はモニター上，緑色に発光し尿管近位から遠位への血流がリアルタイムに確認できる．過去の報告と同様⁷⁻⁹⁾，尿管断端まで ICG の発色光が追えれば血流良好，末梢まで追えなければ血流不良と判断した (Fig. 1a, b)．血流不良と判断した場合は，血流良好な位置で尿管を追加切除した．

尿管膀胱吻合は膀胱外操作で行い，尿管が長すぎる場合は適当な長さに切断した．尿管断端から出血を認める場合，バイポーラで最小限の止血を行い，尿管周囲組織のトリミングは行わなかった．吻合予定部の膀胱粘膜を 3 cm 露出し，遠位粘膜を 1 cm 切開した．尿管は血管の損傷に注意しながら末梢を 1 cm 縦切開し，膀胱粘膜との吻合に備えた．尿管は全層，膀胱は粘膜のみ 5-0 吸収糸で連続縫合とした．全例尿管ステントは留置した．続いて膀胱筋層を 3-0 吸収糸の結節縫合で合わせ，粘膜下トンネルを作成した．筋層

にかけた糸を結紮する際は，助手が直角鉗子を尿管と結紮糸の間に入れ，粘膜下トンネルで尿管が締めすぎのを予防した．

術後 2 週間目に尿管ステントは膀胱鏡下に抜去した．その後，超音波もしくは CT で水腎症の有無を確認した．

本研究は当院倫理委員会の承認を受けており（承認番号 SGHIRB # 2022008），オプトアウトに関しては当院ホームページに掲載した．

結 果

症例数は 10 例であった．ドナー，レシピエントの患者背景を Table 1 に示す．ドナー年齢の中央値は 60 歳，性別は男性 5 名，女性 5 名であり，術前の腎機能は血清クレアチニン 0.8 mg/ml，eGFR 72 ml/min/

Table 1. Patient characteristics

Donor	
Median age, years (range)	60 (38-73)
Median BMI, kg/m ² (range)	22.5 (17.5-27.6)
Sex, n (%)	
Male	5 (50.0)
Female	5 (50.0)
Median preoperative Cr, mg/ml (range)	0.8 (0.5-1.0)
Median preoperative eGFR, ml/min/1.73 m ² (range)	72 (60-118)
Comorbidity (%)	
Hypertension	2 (20.0)
Hyperuricemia	2 (20.0)
Hyperlipidemia	1 (10.0)
Nephrectomy Side (%)	
Left	7 (70.0)
Right	3 (30.0)
Recipient	
Median age, years (range)	54 (29-72)
Median BMI, kg/m ² (range)	22.2 (18.0-26.4)
Sex, n (%)	
Male	6 (60.0)
Female	4 (40.0)
Primary disease (%)	
CGN	2 (20.0)
IgAN	2 (20.0)
DM	1 (10.0)
Renal sclerosis	1 (10.0)
Not clear	4 (40.0)
HD duration (M)	
0	2
1-12	6
>12	2

BMI: body mass index, Cr: creatinine, eGFR: estimated glomerular filtration rate, CGN: chronic glomerulonephritis, IgAN: IgA nephropathy, DM: diabetes mellitus, HD: hemodialysis.

Table 2. Surgical outcome

Donor	
Median operation time, min (range)	233 (207-312)
Median insufflation time, min (range)	191 (177-266)
Median blood loss, ml (range)	25 (5-80)
Recipient	
Median operation time, min (range)	379 (332-535)
Median blood loss, ml (range)	260 (30-1,640)
Median WIT, min (range)	4 (2-5)
Median TIT, min (range)	85 (60-141)
Anastomosis site (artery) (%)	
Common ileac a	7 (70.0)
External ileac a	3 (30.0)
Anastomosis site (vein) (%)	
Common ileac v	8 (80.0)
External ileac v	2 (20.0)

WIT: warm ischemic time, TIT: total ischemic time, a: artery, v: vein.

1.73 m²であった。腎摘出側は左7例, 右3例であった。レシピエント年齢の中央値は54歳, 性別は男性6名, 女性4名であった。原疾患が確認できたのは6名であり, 慢性糸球体腎炎とIgA腎症が2例ずつ, 腎硬化症と糖尿病が1例ずつであった。先行的腎移植症例は2名(20%)であり, 透析期間の中央値は10カ月であった。

手術結果をTable 2に示す。ドナー腎摘出の手術時間は中央値233分, 気腹時間の中央値は191分であった。レシピエントの手術時間は中央値379分, 温阻血時間の中央値は4分, 総阻血時間の中央値は85分であった。

術中尿管の評価と術後経過をTable 3に示す。全例尿管は1本であった。術中, 通常光による観察では尿管の色調は全例良好であり, 断端からの出血, 蠕動運動も確認でき, 血流不良と判断した症例はなかった。ICGによる評価では, 発色光が遠位尿管まで到達す

るのに要した時間の中央値は55秒であった。尿管断端まで発色光が追えず, 虚血ありと判断した症例は4例(40%)であった。虚血の部位は全例遠位尿管であり, 血流のよい位置で追加切除を行った。切除長の中央値は1.0 cm (0.3~2.0)であった。追加切除を行った4例は膀胱外操作による尿管膀胱新吻合は可能であった。ICG投与による有害事象は認めなかった。術後観察期間は中央値6.5カ月で, 尿管関連合併症は1例も認めていない。

考 察

腎移植後尿路合併症の1つとして尿管狭窄があり, その頻度は2~10%と報告されている¹⁾。リンパ嚢腫や血腫による外部からの圧排が原因のこともあるが, 多くは血流不全が原因であり, 膀胱吻合部に近い遠位尿管に多い^{2,3)}。尿路を栄養する血管に関してSukumarら¹⁰⁾は, 腎盂と上部尿管は腎動脈, 中部尿管は性腺動脈, 下部尿管は内腸骨動脈の分枝が栄養血管であり, 下部尿管に限ると, 男性では上膀胱動脈, 女性では子宮動脈が最も重要な血管であると報告している。ところが移植後は腎動脈のみからの栄養となるため, 腎動脈から遠い下部尿管は虚血に陥りやすい。そのため尿管が長すぎる場合, 適当な長さで切断することは屈曲予防だけでなく血流の点からも望ましい。

腎移植後尿管狭窄は治療に難渋することが多く, 適切な治療を行った場合も腎機能低下から機能廃絶に至る例も存在する。Arpaliら⁵⁾は, 尿路系合併症と移植腎生着率について調べた結果, 平均観察期間7.9年において尿管狭窄症例の生着率は46%であり, 尿溢流や膀胱尿管逆流に比べて最も移植腎生着率を低下させたと報告している。

術中に尿管血流を確認する場合, 血流再開後に尿管の色調や断端からの出血, 蠕動運動などから総合的に評価するが, いずれも客観性に乏しい。今回われわれ

Table 3. Intraoperative evaluation of the ureter and postoperative course

No	Ureteral ischemia		Time to visualize ICG fluorescence to the distal ureter (sec)	Resection length (cm)	Observation period (M)	Postoperative course
	Surgical light	ICG				
1	-	-	68		12	NC
2	-	-	20		11	NC
3	-	+	172	1.5	10	NC
4	-	+	35	0.5	8	NC
5	-	-	53		7	NC
6	-	+	21	0.3	6	NC
7	-	-	56		4	NC
8	-	-	58		3	NC
9	-	+	76	2.0	2	NC
10	-	-	47		1	NC

ICG: indocyanine green, NC: no complications.

は、まず通常光で尿管の色調、断端からの出血、蠕動運動の3点で評価を行ったが、血流不良の症例は認めなかった。続いて ICG を経静脈的に投与し近赤外光カメラシステムで観察することにより、10例中4例で遠位尿管の虚血を認めた。

ICG は元々肝機能、心機能検査薬として使用されてきた試薬であり、体内で化学的变化を受けず肝より胆汁中に速やかに排泄されるため腎不全のある患者にも安全に使用できる。近年、乳がんなどの悪性腫瘍領域においてセンチネルリンパ節の同定に利用されている¹¹⁾。また、組織の血流評価にも有効であり、Blanco ら⁶⁾は、直腸癌手術において吻合部の血流評価に ICG を使用し、ICG 非使用群では吻合不全が6.1%であったのに対して ICG 使用群は1.1%と有意に ($p=0.02$) 吻合不全が減少したと報告している。

血流評価のメカニズムは以下の通りである。血管内に注入した ICG は血清蛋白と結合する。その複合体に波長のピークが 750~800 nm の近赤外光を励起光として照射すると、ICG は波長のピークが励起光とは異なる 805~845 nm の近赤外光を発色する。体中には水やヘモグロビンが存在し、水は 900 nm より長い波長の光を、ヘモグロビンは 600 nm より短い波長の光を吸収するが、励起光、発色光とも水やヘモグロビンの影響を受けにくい波長であるため、血流の観察が可能となる。発色光を近赤外光カメラシステムで捉え、モニターに出力することで尿管のような微小な血流もリアルタイムに観察することができる¹²⁾。

尿管血流と ICG 蛍光イメージングについては膀胱全摘での報告が多い^{7,8)}。Doshi ら⁷⁾は開腹手術で膀胱全摘および回腸導管または新膀胱 (Studer 法) による尿路変向を行い、ICG 非使用群では吻合部狭窄が 16.7% (= 5/30)、ICG 使用群は 3.2% (= 1/31) と報告している。Ahmadi ら⁸⁾もロボット支援腹腔鏡下に膀胱全摘および回腸導管または新膀胱による尿路変向術を行い、吻合部狭窄は ICG 非使用群 6.6% (= 17/256) に対して ICG 使用群は 0.0% (= 0/89) と、有意に ($p=0.013$) 狭窄を減少させたと報告している。

腎移植時の尿管血流評価については、Kanammit ら⁹⁾が献腎移植においてわれわれと同様、膀胱吻合前に ICG を使用し 31 検体中、6 検体 (19%) で血流不良を認めたと報告している。今回われわれは 10 例中 4 例 (40%) で遠位尿管の血流不全を認めたが、使用した近赤外光カメラシステムが異なっており単純な比較はできない。ただ、Kanammit らは 19%、われわれは 40% と高率に遠位尿管の血流低下を認めた。これは腎動脈のみで栄養される移植腎において、遠位尿管は虚血に陥りやすいことを反映した結果と思われる。したがって血流が問題ないと思われる場合も、吻合可能な

長さを保ち、余分な尿管長を切除することは尿管狭窄を予防する上で重要と思われた。

一方、Kanammit ら⁹⁾は ICG で血流不良と判断した 6 検体を電子顕微鏡で観察した結果、2 検体で病理学的に虚血性変化を認めなかったと報告している。現在の近赤外光カメラシステムでは血流低下を認めた場合、それが臨床的に問題かどうかを判断することはできない。今後、血流の定量化などにより臨床的に問題となる血流低下が見分けられる技術進歩が期待される。

今回の研究にはいくつかの問題点がある。最大の問題は症例数が少ない点であり、今後症例数を増やして検討する必要がある。次に通常光による尿管の血流評価について、本研究では尿管の色調、断端からの出血、蠕動運動の3点で評価を行ったが、いずれも観察者の主観に頼るものであった。より客観的な評価方法が望まれるが、通常光での客観的な評価には限界がある。

さらに術後観察期間が中央値 6.5 カ月と短いことも挙げられる。腎移植後の尿管狭窄は術後 3 カ月以内の早期発症とそれ以降の晩期発症に分けられる。早期発症の主な原因として尿管虚血、粘膜下トンネルによる圧迫、血腫やリンパ嚢腫による圧排があり、晩期発症の原因としては尿管虚血、拒絶反応、免疫抑制剤による血管収縮などが挙げられる^{1,4)}。尿管の血流低下は早期発症、晩期発症いずれの原因にもなる可能性があり、術後 10 カ月目で発症した例も報告されていることから⁴⁾、術後 1 年程度の観察期間は必要と考える。

しかし、これまで術者の主観で判断していた尿管血流を客観的に評価し血流不良域を追加切除できるのは大きな進歩であり、ICG 蛍光イメージング法は腎移植時の尿管血流評価に有効と思われた。

結 語

腎移植手術時にインドシアニングリーン (ICG) 蛍光イメージングを用いて尿管血流の評価を行った。ICG を使用することでリアルタイムに客観的な血流評価が可能であり、10 例中 4 例で通常光では確認できない遠位尿管の血流低下を検出することができた。

術中 ICG の使用により、尿管虚血が原因で起こる合併症の減少が期待される。

文 献

- 1) Kumor S, Ameli-Renani S, Hakim A, et al.: Ureteral obstruction following renal transplantation: causes, diagnosis and management. *Br J Radiol* **87**: 20140169, 2014
- 2) Gil-Sousa D, Oliveira-Reis D, Teves F, et al.: Ureteral stenosis after renal transplantation-a single-center 10-

- year experience. *Transplant Proc* **49**: 777-782, 2017
- 3) Sandhu C and Patel U: Renal transplantation dysfunction: the role of interventional radiology. *Clin Radiol* **57**: 772-783, 2002
 - 4) Manassero F, Vistoli Mogorovich A, DE Maria M, et al.: Early and late ureteral complications after renal transplant. *Minerva Urol Nefrol* **69**: 613-618, 2017
 - 5) Arpali E, Al-Qaoud T, Martinez E, et al.: Impact of ureteral stricture and treatment choice on long-term graft survival in kidney transplantation. *Am J Transplant* **18**: 1977-1985, 2018
 - 6) Blanco-Colino R and Espin-Basany E: Intraoperative use of ICG fluorescence imaging to reduce the risk of anastomotic leakage in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol* **22**: 15-23, 2018
 - 7) Doshi CP, Wozniak A and Quek ML: Near-infrared fluorescence imaging of ureters with intravenous indocyanine green during radical cystectomy to prevent ureteroenteric anastomotic strictures. *Urology* **144**: 220-224, 2020
 - 8) Ahmadi N, Ashrafi AN, Hatman N, et al.: Use of indocyanine green to minimize uretero-enteric strictures after robotic radical cystectomy. *BJU Int* **124**: 302-307, 2019
 - 9) Kanammit P, Sirisreetreerux P, Boongird S, et al.: Intraoperative assessment of ureter perfusion after revascularization of transplanted kidneys using intravenous indocyanine green fluorescence imaging. *Transl Androl Urol* **10**: 2297-2306, 2021
 - 10) Sukumar CD, Janamala RP and Mahalakshamma V: An anatomical study on blood supply of ureter. *Int J Anat Res* **3**: 970-975, 2015
 - 11) Jung SY, Kim SK, Kim SW, et al.: Comparison of sentinel lymph node biopsy guided by the multimodal method of indocyanine green fluorescence, radioisotope, and blue dye versus the radioisotope method in breast cancer: a randomized controlled trial. *Ann Surg Oncol* **21**: 1254-1259, 2014
 - 12) 林 秀樹: 蛍光色素を用いた生体イメージング. *画電学誌* **38**: 309-313, 2009

(Received on May 25, 2022)
(Accepted on October 18, 2022)