

超音波在移植腎最近的發展

王碩盟、關士傑、賴明坤、張金堅、蔡孟昆、陳炯年、周迺寬、
邵耀華¹、徐久忠²

台大醫院 泌尿部；台大醫院 外科部；
台灣大學 應用力學研究所¹；台灣大學 獸醫學系²

超音波的優勢在可用非侵入性方式進行體內器官的檢查，尤其對於腎水腫，腎皮質病變反射特徵的改變及腎血流的改變，其可以及時性、與一系列多次的方式進行檢驗。超音波的診斷角色，在移植腎主要可針對幾個部分，隨著移植後時間的不同協助進行診斷，在剛移植完以併發症的診斷較重要，如腎水腫，腎血管異常，淋巴積液，急性排斥等問題。在移植後中長期則以診斷腎功能變化為主，如排斥、慢性腎病變、原腎病復發、高血壓、糖尿病等引起的腎病變，或血尿、蛋白尿的篩檢，腎功能改變時的初步篩檢，其具有時效性及辨別是否與腎水腫有關，並具有即時的診斷價值，但是對於不同原因的腎臟病理變之輔助診斷就幫助不多，如acute tubular nephritis (ATN)，acute rejection(AR)，chronic allograft nephropathy(CAN)等。臨床上腎切片仍是診斷上最重要的工具，但是其本質是侵入性的，且需面對可能的併發症，如出血、動靜脈竇管的發生及心理上的壓力。近年對移植腎病理學上的研究，大致是以Banff 97為根本，分成腎絲球、腎間質及腎血管三部分，腎臟超音波檢測對這三部分的鑑別性又是一大考驗。由於腎臟灌流占心臟輸出量的 20%，腎臟血流的改變常常反應腎臟本身的問題或與身體狀況相關，而移植腎位在身體較表層的位置，十分適合使用超音波對腎皮質血流進行研究，尤其是使用如彩色都卜勒超音波（color Doppler）、功率都卜勒超音波（power Doppler）及頻譜功能（spectral function）。隨著彩色都卜勒超音波在 1985 年及功率都卜勒超音波於 1993 年的引進，對腎臟實質部分的血管灌流新增加了一項相當實用的工具，其比美血管攝影品質的灌流探測能力，對局部灌流研究提供了一理想的非侵入性檢測方式。雖然超音波的發展日新月異，超音波對血流偵測技術上的突飛猛進，但對其生理意義的瞭解則遠遠落後於其臨床使用上的普遍及臨床醫師的期待。

對腎灌流的評估方法，由於血清尿素氮(BUN，blood urea nitrogen)及肌酸酐（Cre，creatinine），在腎功能減少 60%前一般變化不明顯，直接的測量方法如腎絲球灌流率（glomerular filtration rates (GRFs)）、Renal scan（Tc 99m DTPA），CCR (Creatinine clearance rate, C_{Cr})，由於需要收集尿液，抽血或靜脈注射同位素，而增加檢查的難度及不便性，且臨床上常需要重複測量，則成本的增加及檢查的方便性是其不便之處。而間接估算腎功能的方法如使用modification of diet in renal disease(MDRD) formula，或estimated GFR (eGFR) 的Cockcroft-Gault formula。用超音波來估算腎灌流，以往常使用resistance reindex (RI)，但由於RI與腎灌流的相關性並不好，最近出現的 color Doppler energy (CDE)（Peter F. Hoyer 1999）、Harmonic (Laura 2002)、Intravascular Contrast Agent (Silke Aumann 2003), Dynamic Sonographic Signal Quantification in Renal Parenchyma (Thomas Scholbach 2004) 都希望可以對腎臟功能進行評估或預測移植腎的預後。但在此中間有一個趨勢，即由resistive index (RI) 只能檢查到一條動脈血流的變化，演變成對血管叢(vascular tree)檢測的漸漸受到重視。檢測工具則由頻

譜模式到都卜勒模式，由於功率都卜勒超音波對腎實質血液灌流優異的能力，提供了對於血液動力學進一步研究的機會，尤其腎實質豐富的血流及移植腎較表淺的位置，對腎臟周邊血液循環的研究提供了一個可行的生物模式。單獨使用功率都卜勒超音波主觀性影像對移植腎灌流的評估並無明顯幫助，Hilborn等曾將腎皮質血管影像密度分成 3 或 6 個等級的程度，結果發現與腎功能並無明顯關係，(Hilborn, 1997)。加入顯像劑或小氣泡的方法可增加對腎臟周邊小血管 (arteriole) 的影像解析度，contrast-enhanced ultrasound (CEU)對於腎灌流的研究提供了一個優異的工具，尤其是流速較慢的腎皮質小動脈均可偵測到，但是顯影劑需要經由靜脈注射，削減了超音波非侵入性的特性。Thomas Fischer於 2006 使用ultrasound contrast media (USCM) 及合併使用time – intensity curve (TIC) software針對腎病變的早期診斷進行研究，是近年來研究的趨勢。近幾年在使用harmonic及contrast對於腎灌流的研究也有進展，如 Jung Hoon Kim在 2005 年發表的使用諧波(Harmonic)平均值對腎灌流的相關性研究。Toshiyuki Kuwa等在 2006 年使用功率都卜勒超音波 image intensity的改變研究在燙傷時腎灌流與休克狀況之下的相關性(means of power Doppler ultrasound (PDUS) image analysis)。

超音波對急性腎功能改變的診斷，使用灰階影像診斷率不高，雖然在1981年Mathis的報告在63例報告中，診斷率達到85%，後續應該沒有如此高診斷率的報告了。使用RI測量血管阻力，在臨床應用上至今沒有一個明顯的值來界定正常與異常，而且有一個問題，因RI測量值在不同人，或使用力道不同都會影響RI值，甚至同一個人在腎臟不同部位或腎皮質內不同位置及深度的血管檢測，測量值都不一定相同。Delaney在1993年的研究中比較fine-needle aspiration biopsy, Doppler ultrasound, and radionuclide scintigraphy發現超音波對急性腎功能變化的診斷率約只為43%，連續性的RI測量則提供一個改進超音波對急性腎功能改變的診斷性，Ajay K. Sharma等在2003年發表的資料，比較移植腎一系列RI及pulsatility index (PI)測量值，發現同一受試者的RI值具每日變化的特性。而術後腎功能的變化，尤其對於急性排斥 (AR) 的診斷上，在RI以比自己最好的值超過 10% 時，診斷的敏感性 (sensitivity) 為60%，特異性 (specificity) 為90%。當以單次超過0.8來診斷的敏感性為 68%，特異性減為56%。而PI在比自己最好的值超過 10% 時敏感性為78%，特異性為66%及使用cut-off level 1.8時敏感性減為58%，特異性為78%。在近期RI對慢性腎功能疾病的研究中，Gunnar 等在2007 指出在chronic kidney disease(CKD)病人的RI值，與Framingham risk scores 及血管硬化疾病的相關性高，反而與CKD的程度無直接相關。Jörg Radermachery在2002的研究中指出腎皮質RI與腎功能惡化的關係，當RI超過0.8時的腎功能惡化成腎衰竭者較快。

最近的研究趨勢中除合併都卜勒超音波外並使用軟體分析來改善超音波對移植腎的研究成為一個新的趨勢。台大應力所開發了一套血流分析軟體，並結合獸醫系動物模式的腎臟研究，發展出對腎臟血流灌注研究的新方向，並結合功率都卜勒超音波 (power Doppler ultrasound) 優異的血流偵測能力，將腎臟皮髓質灌流的變化經軟體運算分析後轉換成數據化，並驗證其生理上的意義，以擴展新的適應性。使用功率都卜勒超音波來進行灌流的研究尚有一些優勢，如 Rubin 在 1995 年的報告，對功率都卜勒超音波進行灌流偵測認為其準確性與事實相當接近，且能連續性的偵測(Rubin JM, 1995)，對深度所造成的影響也較有限。

目前我們針對換腎病人進行腎臟血流灌注檢測，所有檢查使用同一台機器並由同一位醫師進行檢查，超音波使用 Philip 的"ATL" HDI 5000 型(HDI 5000, Advanced Technology Laboratories, Bothell, Washington)，探頭規格為 2-5 MHz 頻率弧線排列 (curved array)，及 5-12MHz 線性 (linear array) 探頭分別進行檢測，影像格式為 DICOM，每個個案檢測收集不同位置血流 (如腎臟 upper pole, middle 及 lower pole)，並測量 interlobar 部位的 RI。機器設定條件為內建的"內臟"下的"腎臟"，條件為 pulse repetition frequency(PRF) 設定在 1000Hz，color

power angio (CPA)設定在 80%左右以及 median wall filter。隨腎臟深度不同，每秒約收集 14-22 個畫面 (frames rate 14-22) 回傳，但在移植腎的病人有時常會到達每秒 17 到 25 個畫面。每個檢測影像收集約需三秒，具 45 張左右的畫面，這些畫面經由網絡傳輸介面轉存至電腦儲存，之後再以分析軟體進行運算。分析軟體使用"vascular perfusion qualification index 影像軟體"，由血管新生研究中心以 Borland C++ Builder 程式所撰寫，分析時選取所要計算的範圍 (range of interest, ROI)，計算 ROI 內的 color pixel 所佔的百分比，即為 (power Doppler vascular index, PDVI)，以連續 45 張圖的 PDVI 做出一個 pulsatile 的曲線圖形。並計算出其中最大值 (PVDImax) 與最小值(PVDImin)的比值，稱為 renal vascular perfusion index (RVPI)。由於腎臟血流直接來自心臟，故 RVPI 也可定義為 $PVDIsystole / PVDIdiastole$ 。

在通過台大醫院 IRB 後從 2007 八月開始至 2008 五月，已經收集 83 組換腎病人腎臟血流的資料，為減少檢驗誤差，在不同腎臟位置的血管叢，測量 RI 及收集都卜勒超音波影像分析其 RVPI 值，臨床基本資料則包括受腎者性別、檢查時年紀、移植後多久、腎臟來源（屍體或活體）、腎功能（Creatinine, mg/dL）、糖尿病、高血壓、高血脂及免疫用藥等項目。

初步結果發現在 83 組換腎病人腎臟血流灌注的 RPVI 及 RI 值（包含平均值及中數）與腎功能具顯著性相關（Table 1），但是在腎功能穩定組則只有 RPVI 與腎功能有顯著相關，但是 RI 與或腎功能並無顯著相關（Table 2），表示測量 RPVI 與 RI 表達的是腎皮層血管不同的意義。

由 RPVI 的平均值及中位數與腎功能來做圖發現呈正相關的相互關係(Figure 1)。當然，更多的數值將會達到更佳的代表性。目前此檢測分析方法可根據 RVPI 值的高低，判定腎臟血流灌注的好壞，其具有某種程度的可信度與應用性。由於目前沒有可信度高的非侵入式腎臟功能檢測方式，且 RI 的使用在已知的報告上，並無法突破其限制，故在 RPVI 的發展上，尤其在腎移植病例初步的報告，更讓我們相信其在使用上有其實用性。

Table 1 In all data

N=83	RVPI _{mean}	RVPI _{median}	RI _{mean}	RI _{median}
Cre(mg/dL)	0.3	0.3	0.3	0.3
P value	0.00	0.00	0.03	0.03
eCCR	-0.4	-0.4	-0.4	-0.4
P value	0.00	0.00	0.00	0.00
MDRD	-0.4	-0.4	-0.4	-0.4
P value	0.00	0.00	0.00	0.00

P<0.05 is considered significantly

Table 2 In cases with stable renal function

N=43	RVPI_{mean}	RVPI_{median}	RI_{mean}	RI_{median}
Cre	0.28	0.27	0.14	0.11
P value	0.07	0.08	0.37	0.49
eCCR	-0.35	-0.38	-0.30	-0.30
P value	0.02	0.01	0.05	0.06
MDRD	-0.34	-0.33	-0.30	-0.28
P value	0.03	0.03	0.06	0.08

Figure 1. Estimated CCr 與 RVPI 平均值相關性與回歸線

