原著 3

痛風患者の腎CTで観察される腎錐体部のHigh Density Area

清水 徹¹⁾ 堀 浩²⁾
梅山 正登³⁾

要 約

【背景】 痛風患者の腎臓を単純ヘリカル CT で検査した時に観察される陽性の所見には、① Calculus Density, ② High Density Area (HDA) の2つがある。①は腎結石とみなされている。②は腎錐体部に観察される正常腎よりややCT値に高い領域で、今までは臨床的な意義も不明であり、単に“high density”と呼ばれていてnormal variantと考えられていた。

【目的】 痛風患者において単純腎CTで観察されるHDAの意義について検討する。

【方法】 痛風男性273例の初診時・治療開始前に単純ヘリカルCTを行い、腎錐体部にHDAが認められた群と認められなかった群に分けて、クリアランス検査(1時間法)から得られた腎機能、尿酸動態および関連するパラメータを比較した。

【結果・考察】 HDAは273例中27例(9.9%)に認められた。HDA(+)群の血清クレアチニン値は246例のHDA(-)群より有意に高く($p<0.0001$)、eGFR、クレアチニン・クリアランスはそれぞれHDA(-)群の値より低く($p<0.0001$)、HDA(+)群の腎機能は低下していることが判明した。痛風発症年齢、尿pH、血圧、および脂質代謝に関するパラメータには両群間に有意差は認められなかったが、HDA(+)群のHbA1cはHDA(-)群よりも有意に高値を示した($p=0.0177$)。痛風男性273例中、88例(32%)に腎CTで腎結石が確認された。HDA(+)群の27例中で腎結石が併存して

いたのは20例(74%:95%CI 54-89%)であったのに対して、HDA(-)群の246例中では68例(28%:95%CI 22-34%)で、HDA(+)群の腎結石併存率はHDA(-)群よりも有意に高かった(オッズ比7.5:95%CI 3.0-18.5)。HDAが認められた1症例を造影したところ、HDAの出現部位は腎錐体部に一致していた。この領域には尿の濃縮や酸性化が行われる集合管や結石が形成されるBellini管が集積している。HDAの本態が解明できれば、gouty nephropathyの機転が明らかになるのではないかと期待される。

【結論】 痛風患者におけるHDA(+)群の腎機能は明らかに低下しており、HDAは腎機能障害に関連するCT上の異常所見である可能性が高い。

緒 言

痛風には尿路結石が高率に合併することが知られている。したがって、痛風の治療を適切に進めるためにはあらかじめ腎結石の合併の有無を知っておくことが必要である。この観点から、著者らは痛風患者の尿酸値コントロールの開始前に単純ヘリカルCT(以下CTと省略)を用いて腎結石や、それに伴う異常所見の有無を観察している¹⁾。

腎臓をCTで検査した時に認められる陽性所見として、① calculus density spotと② high density area(以下HDA)の2つがある(Fig. 1, 2)²⁾。Calculus density spotは、CT値が約200~1600 Hounsfield Unit (HU)の腎盂に存在する陰影で、

受付: 2014年6月9日, 受理: 2014年10月22日

1) みどりヶ丘病院リウマチ科

Toru SHIMIZU

2) みどりヶ丘病院レントゲン科

Hiroshi HORI

3) 日本ケミファ株式会社開発企画部

Masanori UMEYAMA

キーワード High Density Area, 単純CT, 腎錐体, 腎機能, 痛風

連絡先: 清水 徹 〒569-1121 大阪府高槻市真上町3-13-1 みどりヶ丘病院 リウマチ科

Figure 1. Calculus density spots observed in a patient with gout (55 y-o male).

- a: Axial imaging of calculus density spots
b: Coronal imaging of calculus density spots

腎結石を表わしていると考えられ、結石の位置、数、サイズを把握するための有力な所見である。もう一方のHDAは、腎盂周辺の腎錐体中出现する正常領域よりややdensityの高い領域を著者らが呼称したものである²⁾。この所見は、今までは単に“high density”と表現されており、臨床的な意義も不明でnormal variantsの1つとされていた。しかしながら、著者らは痛風患者の腎臓をCTで観察する過程で、HDAが認められる症例の中に腎機能が低下している例が少なくないことに気づき、この所見の臨床的意義について再評価する必要があると考えた。

目 的

痛風患者において、単純腎CTで観察されるHDAの意義について検討する。

対 象

2011年1月から2013年12月までの3年間にみどりヶ丘病院痛風外来を受診した痛風患者296名

Figure 2. High density area (HDA) observed in a patient with gout (40 y-o male).

- a: Axial imaging of HDA
b: Coronal imaging of HDA
(Attenuation value: 60 ~ 120HU)

の内、クリアランス検査と腎CT検査を行うことができた20～70歳の原発性痛風患者273名（すべて男性）を対象とした。痛風の診断はアメリカリウマチ協会の診断基準³⁾に準拠した。

方 法

初診後の尿酸コントロール開始前に、尿酸代謝動態と腎機能を調べるためにクリアランス検査（1時間法）を実施した。検査日の2日前からプリン体含有量の多い食品の摂取を制限し、当日朝は絶食、来院前と検査開始直前に計600mL以上の飲水をさせて、脱水状態を完全に解消した状態で実施した。検査の際に採血した血液で、脂質代謝、糖代謝に関する生化学的検査を行い、採取された尿のpHを簡易電極型pHメータS2K712（ISFETCOM, Saitama）で測定した。何らかの尿酸降下作用を有する薬剤を服用している場合には、クリアランス検査は1か月以上の休薬期間ののちに実施した。

原則としてクリアランス検査と同日に、あるいは少なくとも1か月以内に、患者の同意を得てAquillion 64（Toshiba, Tokyo）を用いて腎単純

CT撮影を施行した。撮像はcollimation 0.5mm, helical pitch and beam pitch 0.84で、画像再構成は3mmでおこなった。画像はPicture Archiving and Communication System (PACS) 上で、患者情報が与えられていない放射線科専門医を交えた医師2名で読影した。CT画像の水平断面、冠状断面像において、腎錐体部に見られるCT値が正常値よりもやや高く (50 ~ 110 HU)、瀰漫性に広がる領域を“HDA”と定義した。

HDAが出現する範囲や程度にはいろいろな段階が見られるが、小範囲であっても少なくとも両側の腎錐体部にHDAが認められるものを陽性と判定し (Fig. 2)、痛風患者273例におけるHDAの出現頻度を調べた。次いで、273例をHDAが認められたHDA (+) 群、認められなかったHDA (-) 群に分類して、両群の ① 腎機能と尿酸排泄能に関するパラメータ、および ② 糖尿病、脂質異常症など痛風周辺疾患に関するパラメータ、発症年齢、血圧、尿pHを比較した。検定にはStudent's t-test, 分散分析, フィッシャー正確検定を使用した。検定およびオッズ比の区間推定はSAS 9.2 (SAS Institute, Cary, NC) で実行した。

腎結石を表すcalculus density spot(s)とHDAの併存率を求め、HDAと腎結石の関連性を検討した。

腎排泄機能におけるHDAの出現部位を特定するために、HDAを有する1症例に造影ダイナミックCTをおこなった。

結 果

1. 痛風男性273例中の27例 (9.9%) にHDAを認めた。
2. ①腎機能に関するパラメータのうち、27例のHDA (+) 群と246例のHDA (-) 群の血清クレアチニン値 (Scr) の平均値と標準偏差はそれぞれ 1.02 ± 0.10 mg/dl と 0.89 ± 0.13 mg/dl で、HDA (+) 群が有意に高値を示した ($p < 0.0001$)。また、両群の推定糸球体濾過率 (eGFR) は、 63.13 ± 9.00 ml/min/1.73m², 75.62 ± 13.43 ml/min/1.73m², クレアチニン・クリアランス (Ccr) は 98.09 ± 16.08 ml/min/1.73m², 114.06 ± 19.25 ml/min/1.73m² で、ともにHDA (+) 群が有意に低値を示した ($p < 0.0001$)。すなわちHDA (+) 群の腎機能は、HDA (-) 群に比べて有意に低下していた (Table 1)。尿酸動態を表すパラメータでは、HDA (+) 群の尿酸クリアランス (Cua) がHDA (-) 群よりも低値を示したが、Ccr で補正すると有意差は消失した (Table 1)。

Table1. Comparison of renal function and uric acid metabolism between HDA(+) group and HDA(-) group

	HDA (+) n=27		HDA (-) n=246		P	P Adj. for Age
	M	SD	M	SD		
Age	48.85	10.49	45.98	9.93	0.1571	*
BMI (kg/m ²)	24.80	3.23	25.65	3.24	0.1987	0.3573
Sua (mg/dl)	9.16	1.09	8.89	1.47	0.3564	0.2513
Scr (mg/dl)	1.02	0.10	0.89	0.13	<0.0001 *	<0.0001 *
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	63.13	9.00	75.62	13.43	<0.0001 *	0.0001 *
Ccr (ml/min/1.73 m ²)	98.09	16.08	114.06	19.25	0.0001 *	0.0001 *
Cua (ml/min/1.73 m ²)	4.45	1.07	5.23	1.34	0.0037 *	0.0034 *
Cua/Ccr (%)	4.53	0.88	4.64	1.13	0.6375	0.3182
Exua (mg/hour)	26.71	6.70	30.72	7.99	0.0126 *	0.0221 *

M: mean SD: Standard deviation Exua: Urinary uric acid excretion
BMI: Body mass index *: significant

Figure 3. Enhanced CT dynamic image of the case that showed typical HDA in non-enhanced CT

- a: Corticomedullary phase (皮質相)
b: Nephrographic phase (実質相)
c: Excretory phase (排泄相)

②脂質代謝および糖代謝に関するパラメータのなかで、HDA(+)群のHbA1cが 5.84 ± 0.66 で、HDA(-)群の 5.53 ± 0.60 よりも有意に高値を示した ($p=0.0177$)。その他のパラメータには両群間で有意差は認められなかった (Table 2)。両

群の痛風発作の初発年齢、収縮期血圧 (SBP)、拡張期血圧 (DBP)、絶食下で十分な給水の元で測定した尿pHにも有意差は認められなかった (Table 2)。

3. 痛風男性273例において、腎CTで腎結石が確認されたのは88例(32%)であった。その内の20例(23%)がHDA(+)であったのに対し、腎結石が認められなかった185例においてHDA(+)であったのは7例(3.8%)に過ぎなかった。換言すれば、27例のHDA(+)群の中で腎結石が併存していたのは20例(74%:95%CI 54-89%)であったのに対して、246例のHDA(-)群で腎結石が併存していたのは68例(28%:95%CI 22-34%)で、HDA(+)群の腎結石併存率はHDA(-)群よりも有意に高かった。(オッズ比7.5:95%CI 3.0-18.5, $p<0.0001$)
4. HDAが出現した部位は、造影ダイナミック腎CTにおける排泄相に一致していた (Fig. 3)。

考 察

単純CTで腎臓を観察したときに腎盂およびその周辺に時として認められる“正常域よりややdensityの高い領域”は、今までは単に“high density”と呼ばれていて異常所見とは考えられていなかった (Fig.2)。そこで、この領域にCT値に関する定義を付加したうえで、“HDA”と名付けて痛風患者の腎障害との関連を分析したところ、HDA(+)の痛風症例群の腎機能はHDA(-)の症例群に比べて有意に低下していることが明らかになった。本稿ではHDAは腎障害に関連したCT上の異常所見の可能性が高いとの観点から、痛風における腎障害とHDAの関連について考察する。

一般に痛風患者の腎機能は低下する傾向があると認識されていて、この腎障害は広い意味で「痛風腎」あるいは“gouty nephropathy”と呼ばれている。しかし、痛風における慢性腎障害についての議論を歴史的に遡ってみると、gouty nephropathyは厳密には「尿酸塩の腎髄質への蓄積に起因する腎障害」を意味していることがわかる。その嚆矢は、19世紀の終わり頃Garrodが痛

風患者の腎錐体に白いstreaksがあるのを認め、これが尿酸ナトリウムの結晶であることを突き止めたことで、以後、腎髄質の間質組織に起きた尿酸塩の蓄積が腎機能を低下させていると考えられるようになり、1960年代にはgouty nephropathyという概念がほぼ定着した⁴⁾。

ところが、腎髄質への尿酸塩の蓄積と腎不全の関連に疑問を呈する報告や、痛風と腎障害の関係について否定する報告が現れた。1975年Bergerら⁵⁾は524例の痛風患者のうち112例の腎機能をイヌリンクリアランス法で調べ、その約10年後に再検したが、高血圧、動脈硬化を有する症例以外では腎機能の低下は認められなかった。さらに1979年、Fessel⁶⁾は113例の無症候性高尿酸血症と193例の尿酸値正常者の血清クレアチニン(Scr)を平均8.8年追跡調査したが、Scrが1.6mg/dlを超えた症例数には有意差はなかったと報告した。この2つのコホート研究の結果に基づいて、その後欧米では、痛風患者の腎機能低下は尿酸塩の蓄積には関係がなく、高血圧、糖尿病や蛋白尿など痛風に随伴する病態によるものか、鎮痛剤の連用に伴う薬物性の腎障害であるとの説が有力になった⁷⁾。1981年のN. Eng. J. Med.のeditorial⁸⁾では、痛風における腎障害は、鉛など重金属の腎髄質へ

の蓄積によるものと考えるのが妥当であり、狭義のgouty nephropathyは“putative disease”であると述べられている。

一方、臨床研究の中には「やはり痛風には尿酸塩の沈着による腎髄質障害がある」とする報告もみられる⁹⁾。我が国では、「痛風における腎障害は腎髄質障害であり、その初期症状は尿の濃縮機能の低下である」という加賀美の報告¹⁰⁾に始まり、超音波検査におけるhyperechoic medullaの存在¹¹⁾や、IgA腎症において、高尿酸血症は腎機能予後に対する危険因子であったとする8年間のコホート研究報告¹²⁾など、腎髄質におけるgouty nephropathyの存在は肯定的に受け止められている。

著者らは300例の痛風男性と5519例の尿酸値正常男性のScr値を10年毎の年齢階層に分けて比較したところ、痛風男性のScr値は20歳代を除く各階層で有意に高く推移していた。この結果は、高尿酸血症が持続すると、重篤ではないが腎機能を低下させることを示している¹³⁾。前述のFesselの報告⁶⁾では、腎障害(azotemia)の基準としてScr 1.6mg/dl以上とかなり高い数値に設定されていて、追跡期間中に高尿酸血症による軽度の腎障害があったとしても捕捉されなかった可能性が

Table2. Comparison of various laboratory parameters between HDA(+) group and HDA(-) group

	HDA (+)		HDA (-)		P	P Adj. for Age
	n=27		n=246			
	M	SD	M	SD		
Age of onset	40.11	11.98	40.06	11.02	0.9808	0.0911
SBP (mmHg)	137.74	18.50	134.26	18.39	0.3517	0.5649
DBP (mmHg)	85.63	10.25	83.62	13.04	0.4399	0.6673
HDL (mg/dl)	51.74	12.13	55.05	15.76	0.2912	0.2486
LDL (mg/dl)	148.04	33.50	134.71	35.68	0.0651	0.0652
TG (mg/dl)	167.78	86.91	186.98	132.51	0.3118	0.4567
FBS (mg/dl)	102.38	23.93	102.22	9.03	0.9719	0.7915
HbA _{1c} (%)	5.84	0.66	5.53	0.60	0.0135 *	0.0177 *
Urine pH	6.18	0.48	6.27	0.49	0.3777	0.3827

SBP: systolic blood pressure、DBP: diastolic blood pressure * : significant

ある。

近年の疫学的研究には、高尿酸血症の持続は腎機能を低下させることを認めている報告が多い。井関ら¹⁴⁾は、沖縄住民6403人について調査したところ、1997年に193人であった血清クレアチニン値異常者(男性1.4mg/dl以上、女性1.2mg/dl以上)は1999年には241名に増加していた。腎機能低下の危険因子を解析したところ血清尿酸値(Sua)と性別であった。Obermayrら¹⁵⁾は、健康な21475人のSuaと腎疾患(eGFR<60ml/min/1.73m²)の関連を平均7年間前向きに追跡し、Suaが7~8.9mg/dlに上昇した群では約2倍、9.0mg/dl以上に上昇した群では約3倍のオッズ比を示したことから、Suaの上昇は腎疾患の罹患に対する独立した危険因子であると報告している。但し、疫学的な報告からは、腎障害に高尿酸血症が関与していることは推定できても、その機序を特定することはできない。

腎障害に関与していると思われるHDAの本態を探る一助として、HDAが認められた1症例に造影ダイナミックCTを行ったところ、HDAが出現する部位は「腎錐体部」の排泄相に一致することが確認された(Fig.3)。HDA(+)群のeGFRがHDA(-)群に比して有意に低下していることと考え合わせると、錐体部に生じた何らかの病変が腎機能低下を招来している可能性がある。腎錐体部は、集合管やBellini管が集束していて尿の濃縮や酸性化が行われ、結石形成とも密接に関連している場所である。今回の分析で、HDAは腎結石を表すcalculus density spotと高率に併存していることが判明したが、calculus density spotが認められた痛風患者の腎機能は、認められない患者よりも低下していることが明らかにされている¹⁾、また、痛風患者で尿の濃縮や酸性化が進むと、集合管腔内には尿酸結晶が析出して管腔を閉塞し、intrarenal hydronephrosisを惹起して上向性に腎機能の低下を招くという説が提唱されている¹⁶⁾。腎錐体部の間質組織には尿酸塩が蓄積して特徴的な針状結晶からなるmicrotophusを生じ、それを取り巻く細胞浸潤が観察されるという古典的なgouty nephropathyも腎錐体部で発生しうる

病態である。さらに今回、HDA(+)群のHbA1cがHDA(-)群より有意に高値を示したことは、HDAが糖代謝異常時にも出現する可能性を示唆しており、さらに検討を要する。なお、HDA(+)群のCua、尿中尿酸排泄量がHDA(-)群に比べて有意に低下していたが、CuaをCcrで補正すると有意差は消滅したことから、これは単に腎機能が低下した結果に過ぎないと思われ、尿酸排泄動態の面での有意な所見は得られなかった。

以上、痛風患者の腎錐体に出現したHDAについて検討したが、これはヘリカルCTの発達により新たに認識されるようになった画像上の所見であり、その評価については引き続き検討を要する。痛風の特有の所見なのかどうかは現段階では不明である。

研究のlimitationとして①CT画像上でのCT値の評価はCTスキャナの性能、撮影条件、画像再構成条件などにより変化する¹⁷⁾ことや、②HDA有無の判定は、診断基準が確立されていないために主観的になりやすいことなどの基本的な課題が残されている。これらの諸点について一定のコンセンサスが得られることが望まれる。一方、CTスキャナ自体の性能も向上しつつあり、Dual-energy CTの普及、あるいは腎盂内視鏡による腎乳頭部の観察技術も進歩している。多方面からのHDAへのアプローチが進めば、HDAや未だ曖昧なままに残されている“gouty nephropathy”についても次第に明らかになるものと期待される。

COI開示：本論文発表内容に関連して特に申告すべきものなし

謝辞：みどりヶ丘病院放射線科 藤本信幸氏、小林 勤氏のCT撮影に関するご協力に深甚の謝意を表します。

文 献

1. Shimizu T, Kitada H, Umeyama M, et al.: Novel evaluation of nephrolithiasis as a complication of gout: A cross-sectional study using helical computerized tomography. J

- Urol 189: 1747-1752, 2013
2. Shimizu T, Hori H: The prevalence of nephrolithiasis in patients with primary gout: A cross-sectional study using helical computed tomography. *J Rheum* 36: 1958-62, 2009
 3. Wallace SL, Robinson H, Masi AT, et al.: Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum* 20: 895-900, 1977
 4. Talbot JH, Terplan KL: The kidney in gout. *Medicine* 39: 404-7, 1960
 5. Berger L and Yu TS: Renal function in gout. *Am J Med* 59: 605-13, 1975
 6. Fessel WJ: Renal outcomes of gout and hyperuricemia. *Am J Med* 67: 74-82, 1979
 7. Beck LH: Requiem for gouty nephropathy. *Kidney Int* 30: 280-7, 1986
 8. Reif MC, Constantiner A, Levitt MF: Chronic gouty nephropathy: A vanishing syndrome? *N Engl J Med* 304: 535-6, 1981
 9. Tarng DC, Lin HY, Shyong ML, et al.: Renal function in gout patients. *Am J Nephrol* 15: 31-7, 1995
 10. 加賀美年秀：痛風における腎障害. *日本腎臓学会誌* 6: 219-46, 1964
 11. 細谷 龍男：特発性高尿酸血症にみられる重
 要な病態：腎障害. *日本臨牀* 61 (増刊1) : 230-4, 2003
 12. Ohno I, Hosoya T, Gomi H, et al: Serum uric acid and renal prognosis in patients with IgA nephropathy. *Nephron* 87: 333-9, 2001
 13. 清水 徹, 今西 努, 松本早苗：痛風と腎障害—クリアランス法および尿pH日内変動による検討. *痛風と核酸代謝* 33 (1) : 27-35, 2009
 14. Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, et al.: Significance of Hyperuricemia on the Early Detection of Renal Failure in a Cohort of Screened Subjects. *Hypertens Res* 24: 691-7, 2001
 15. Obermayr R, Temml C, Gutjarh G, et al.: Elevated Uric Acid Increases the Risk for Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 19: 2407-13, 2008
 16. Klinenberg JR, Kippen I, Bluestone R: Hyperuricemic nephropathy: pathologic features and factors influencing urate deposition. *Nephron* 14: 88-98, 1975
 17. Van Appledorn S, Ball AJ, Patel VR, et al. Limitations of non-contrast CT for measuring ureteral stones. *J Endourol* 17 (10) : 851-4, 2003

Significance of “High Density Area” observed by non-enhanced helical CT in renal pyramid of patients with gout

Toru SHIMIZU¹⁾, Hiroshi HORI²⁾,
Masanori UMEYAMA³⁾

Two major positive findings with regard to renal calculi were observed during non-enhanced CT of kidneys in patients with gout: a “calculus density spot” in the renal pelvis and a “high density area (HDA)” in the renal pyramid. It is reasonable to assume that the calculus density spot in the pelvis was due to a renal calculus. On the other hand, the HDA observed in the renal pyramid has been considered to be of unknown significance. We investigated the clinical profile and significance of HDA observed in 273 patients with gout. Prevalence of HDA among the patients was 9.9% (27/273). Laboratory parameters with regard to renal function and metabolism were compared between the patients with and without HDA.

Serum creatinine values of the 27 patients with HDA were significantly higher than those of 246 patients without HDA ($1.02 \pm 0.10\text{mg/dl}$ vs $0.89 \pm 0.13\text{mg/dl}$; $p < 0.0001$) and the estimated glomerular filtration rate of the HDA(+) group was lower than that of the HDA (-) group (63.13 ± 9.00 vs $75.62 \pm 13.43\text{ml/min}$; $p < 0.0001$). In 20 HDA(+) patients, calculus density spot(s), or renal calculus/calculi, (74% : 95%CI 54-89%) coexisted, and in 68 of 246 patients without HDA renal calculus/calculi (28% : 95%CI 22-34%) coexisted.

These results imply that the HDA observed in the renal pyramid by non-enhanced CT is not a normal variation but a pathologic sign of deterioration of renal function.

1) Gout Clinic, Department of Rheumatology, Midorigaoka Hospital

2) Department of Radiology, Midorigaoka Hospital

3) Development Planning Dept., Nippon Chemiphar Co., LTD.

Key Words: High density area, Non-enhanced helical CT, Renal pyramid, Renal function, Gout