

血液透析患者に発生した陰茎カルシフィラキシスの1例

伊藤 拓也¹, 青木 克憲², 山口唯一郎¹, 志方 優子³
吉田 康之⁴, 竹原 友貴⁵, 藤本 宜正¹

¹独立行政法人地域医療機能推進機構大阪病院泌尿器科

²独立行政法人地域医療機能推進機構大阪病院腎臓内科

³独立行政法人地域医療機能推進機構大阪病院看護部

⁴独立行政法人地域医療機能推進機構大阪病院病理診断科

⁵独立行政法人地域医療機能推進機構大阪病院皮膚科

A CASE OF PENILE CALCIPHYLAXIS IN A HEMODIALYSIS PATIENT

Takuya ITO¹, Katsunori AOKI², Yuichiro YAMAGUCHI¹, Yuko SHIKATA³,
Yasuyuki YOSHIDA⁴, Yuki TAKEHARA⁵ and Nobumasa FUJIMOTO¹

¹The Department of Urology, Japan Community Health Care Organization Osaka Hospital

²The Department of Nephrology, Japan Community Health Care Organization Osaka Hospital

³The Department of Nursing, Japan Community Health Care Organization Osaka Hospital

⁴The Department of Clinical Pathology, Japan Community Health Care Organization Osaka Hospital

⁵The Department of Dermatology, Japan Community Health Care Organization Osaka Hospital

In the present case of a 56-year-old male, hemodialysis was introduced from December 20XX-2 due to chronic renal failure caused by diabetic nephropathy. In February 20XX, a glans penis ulcer was observed. It gradually expanded. Angiography conducted in April revealed complete occlusion of the left internal pudendal artery and poor visualization of the bilateral penile arteries. Given the high risk of obstruction, endovascular treatment was not conducted. The glans penis ulcer continued to expand, and maintenance dialysis became difficult due to intractable pain. Opioids were introduced, but the pain could not be controlled. In May 20XX, the patient was referred to our department for surgical treatment, and partial penile resection was performed. The patient was diagnosed with penile calciphylaxis based on clinical findings and pathological diagnosis. After the surgery, the pain subsided considerably, and the patient is being followed on an out-patient basis.

(Hinyokika Kiyō 69 : 163-167, 2023 DOI : 10.14989/ActaUrolJap_69_6_163)

Key words : Calciphylaxis, Hemodialysis, Penile partial resection

緒 言

カルシフィラキシスは慢性腎不全に対する血液透析中の患者に発症する有痛性紫斑を伴う難治性潰瘍を主症状とする皮膚疾患であり、体幹部、上腕、前腕、大腿、下腿、陰茎に発症するとされる¹⁾。今回われわれはカルシフィラキシスによる難治性陰茎亀頭部潰瘍に対し、陰茎部分切除術により疼痛コントロールを図った症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者 : 56歳, 男性

主 訴 : 陰茎痛

既往歴 : 慢性腎不全, 糖尿病, 高血圧, 脂質異常症, 経皮的冠動脈形成術 (percutaneous coronary intervention; PCI) 後, 褥瘡, 左下腿および右第1.2足趾切

断術

現病歴 : 20XX-2年に糖尿病性腎症による慢性腎不全に対して維持透析導入となり, 同月左下腿潰瘍に対し左下腿切断術を, 20XX-1年5月に右母趾潰瘍に対し右第1.2足趾切断術を施行した。20XX年4月に陰茎亀頭部潰瘍の治療目的で皮膚科入院となった。血行再建のため血管内治療を試みたが, 内陰部動脈閉塞を認め, 栄養枝の血管内治療は困難であった。潰瘍部の生検を施行するも確定診断には至らず, 徐々に壊死部は拡大した (Fig. 1)。病変の進行に伴い, 疼痛のため姿勢保持が困難となり透析療法継続が困難となった。オピオイドを導入するも疼痛コントロールに難渋し, 20XX年5月に手術加療目的に当科紹介となった。

入院時現症 : 身長 169 cm, 体重 86.1 kg, 体温 36.5°C, 心拍数80回/分, 血圧 125/70 mmHg。陰茎亀頭部に白色壊死, びらんを認める。

入院時検査所見 : WBC 8,100/ μ l, Hb 9.6 g/dl, Plt



Fig. 1. Glans penis ulcer expanded gradually.

$28.2 \times 10^4 / \mu\text{l}$, CRP 0.05 mg/dl, BUN 41 mg/dl, Cr 9.35 mg/dl, eGFR 6.4 ml/min/1.73.

画像所見：骨盤部 CT Angiography では内腸骨動脈末梢枝は全体にわたり石灰化が強く、造影効果は乏し



Fig. 2. CT Angiography showed stenosis of the bilateral internal iliac arteries (arrow).

く陰茎血流低下を示唆していた (Fig. 2)。下肢血管造影検査では右内腸骨動脈～内陰部動脈の選択造影で陰茎動脈は描出されず、左内腸骨動脈～下殿動脈の選択造影で内陰部動脈閉塞が確認された。

手術所見：陰茎は亀頭部先端から約 5 cm 程度壊死しており、血流温存を念頭において壊死部を切除し、外尿道口を形成して手術を終了した。

病理組織学的所見：壊死部に炎症細胞浸潤を認め、血管内は血栓で充満していた。血管内膜石灰化も認め、カルシフィラキシスに矛盾しない所見であった (Fig. 3A, B)。

術後経過：手術侵襲による疼痛は認めたが、術後速やかに透析療法は1回4時間継続することが可能となった。創傷治癒遅延は認めたが、第14病日に尿道カテーテルを抜去し、排尿は座位にて施行可能であった。オピオイドも漸減していき第21病日に投薬終了し、第40病日に退院した (Fig. 4)。現在まで術後2年間疼痛再燃することなく経過している。

考 察

カルシフィラキシスは、Selye ら¹⁾により提唱された透析療法施行中に発症する有痛性の紫斑形成とそれ

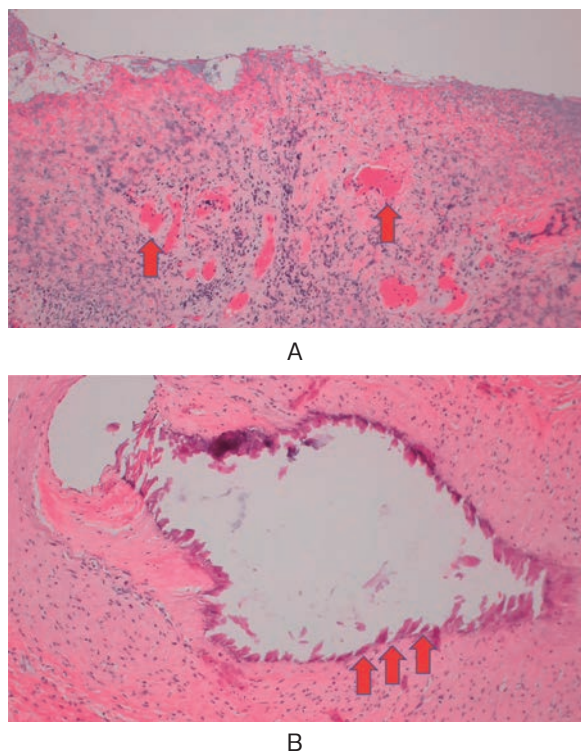


Fig. 3. Histopathological examination of the specimen revealed infiltration of inflammatory cells and microthrombi (arrow) (A, H-E stain, ×100), and calcification of the vascular intima (arrow) (B, H-E stain, ×100).

症, 高カルシウム血症, ビタミンK欠乏症, 肥満, 糖尿病, 女性などが挙げられる²⁾. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業診断基準案³⁾によると, ①慢性腎臓病で透析療法中, または糸球体濾過率 15 ml/分以下の症例で, ②周囲に有痛性紫斑を伴う2カ所以上の皮膚の有痛性難治性潰瘍, ③体幹部, 上腕, 前腕, 大腿, 下腿, 陰茎に発症する周囲に有痛性紫斑を伴う皮膚の有痛性難治性潰瘍の3項目を満たす場合, もしくは2項目を満たし後述の病理診断所見を満たす場合にカルシフィラキ西斯と診断できる. 自験例において疼痛自覚部位は陰茎のみであり臨床症状は2項目を満たし, 病理診断所見と併せてカルシフィラキ西斯と診断した.

病理組織学的には皮膚の壊死, 潰瘍形成とともに, 皮下脂肪組織ないし真皮の小～中動脈における中膜, 内弾性板側を中心とした石灰化, および浮腫性内膜肥厚による内腔の同心円状狭窄所見において診断可能と定められている. 臨床症状のみで診断がつかない場合は皮膚生検を考慮するが, 生検のみでは十分な組織採取が困難で, 中途半端な生検で潰瘍部の壊死が進行してしまうおそれもある⁴⁾. 生検で診断がつかない症例に関しては外科的切除による組織診断を行うが, 創部感染による敗血症で重篤な転帰を辿ることが多く, 慎重に創部の状態を観察し感染管理を徹底する必要がある. 予後不良とされる本疾患は体幹, 四肢(膝・肘関節より近位), 陰茎に発症する近位型, 四肢(膝・肘関節より遠位)に発症する遠位型に大別され, 林ら³⁾の28例の報告では, 部位別発生頻度は近位型は32%,

に引き続き生じる難治性皮膚潰瘍を主症状とする皮膚疾患であり, 発症部位は体幹部, 上腕, 前腕, 大腿, 下腿, 陰茎である. リスク因子には腎不全, 高リン血

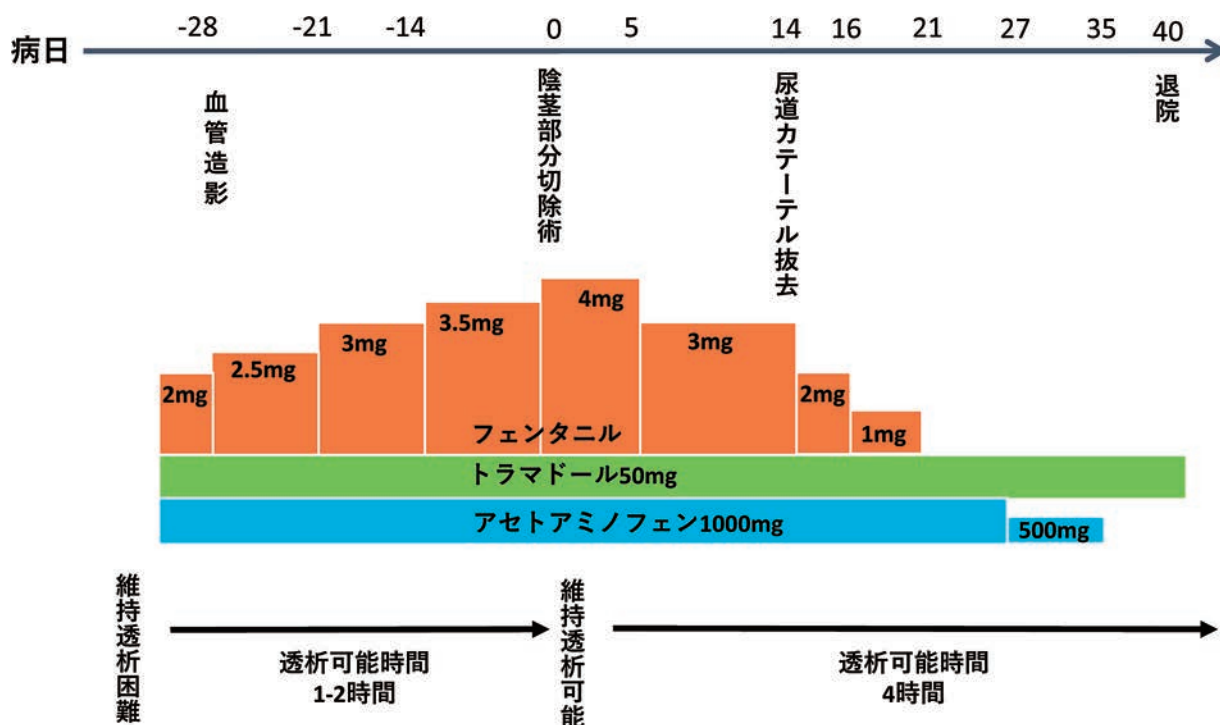


Fig. 4. The perioperative clinical course.

遠位型は25%、近位・遠位型は43%と報告されている。死亡率は近位型で60~80%、遠位型では約23%とされる⁵⁻⁷⁾。これはデブリードマンによる病変部摘除が関与しているものと考えられ、死因の多くを占める感染管理の困難さを示唆している。定まった治療指針は現在のところないが、創部の感染管理、疼痛管理、ワルファリンの中止⁸⁻¹⁰⁾や血清カルシウム値およびリン値、副甲状腺ホルモン値の適正化によるリスク因子の除去、栄養管理、チオ硫酸ナトリウム投与などの報告¹¹⁻¹⁵⁾が散見される。本症はビタミンKによるGla蛋白活性化を介した石灰化抑制作用と何らかの関連があるものと考えられている。ビタミンKは凝固因子を活性化するが、同時にVa因子、VIIIa因子を不活化する。すなわち、凝固促進と抗凝固という相反する作用を持ち、ワルファリン投与後の一過性過凝固と呼ばれる現象に伴う微小血栓形成が本症の原因となる¹⁰⁾。また、チオ硫酸ナトリウムによる最初の治療報告は2004年であり¹¹⁾、適応外治療ではあるが本疾患の数少ない治療薬の1つである。潰瘍部に沈着したカルシウムイオンをチオ硫酸が吸着することで血中に遊離して石灰沈着を抑制し、チオ硫酸塩とカルシウムの複合体は尿中または透析によって体外へ排出される。堀川ら¹⁵⁾によると血液透析中のカルシフィラキシス患者53例中73%で治療が奏功したという報告もあり、今後の治療経験の蓄積に期待がもたれる。

自験例は潰瘍部の壊死組織を切除することで疼痛コントロールを図った。創傷治癒には時間がかかったが、重篤な感染をきたすことなく周術期管理を施行できた。また術後尿道カテーテル抜去後より座位にて排尿も可能であり、維持透析も十分施行できるようになり、在宅療養に移行することが可能となった。

O'Neilらの陰茎壊死を伴ったカルシフィラキシスの52例の報告例¹⁶⁾では、死亡率は66%とされている。本邦においてはわれわれの調べうる限りでは自験例は第31例目であり、2020年の小笠ら¹⁷⁾の報告により集計された30例における検討では、死亡率は37%(11/30例)であるが、手術加療を施行した症例は24%(5/21例)に対し、施行しなかった症例では67%(6/9例)と報告しており、早期の外科的介入の重要性を示している。自験例では術後2年経過し、切除部位からの壊死の進行や疼痛の再燃もなく長期生存を得られている。全身性の疾患であり、切除標本の病理診断でカルシフィラキシスの確定診断を得たことにより、今後他部位に病変が出現した際にはチオ硫酸ナトリウムの投与という内科的治療の選択肢が増え、経過観察上も非常に有用であったと考えられる。

本疾患の認知度はまだまだ低いが、難治性疼痛を伴う陰茎壊疽を認めた場合、本疾患を念頭に置き早期に腎臓内科や皮膚科など他の関連科と連携し集学的治療

を検討する必要がある。

結 語

カルシフィラキシスによる陰茎亀頭部潰瘍に対し陰茎部分切除術により疼痛コントロールを図った1例を経験した。

本論文の要旨は、第71回日本泌尿器科学会中部総会において発表した。

文 献

- 1) Selye H, Gabbiani G, Strelbel R, et al.: Sensitization to calciphylaxis by endogenous parathyroid hormone. *Endocrinology* **71**: 554-558, 1962
- 2) John JC: Calciphylaxis: diagnosis, pathogenesis, and treatment. *Adv Skin Wound Care* **32**: 205-215, 2019
- 3) 林 松彦, 高松一郎, 吉田 理, ほか: 全国調査に基づくカルシフィラキシス診断基準の提案. *日透析医学会誌* **45**: 551-557, 2012
- 4) 龍神 操, 栗原佑一, 土井亜希子, ほか: Calciphylaxisの1例. *臨床皮膚* **68**: 651-656, 2014
- 5) Rogers NM, Teubner DJ, Coates PT, et al.: Calcific uremic arteriopathy: advances in pathogenesis and treatment. *Semin Dial* **20**: 150-157, 2007
- 6) Fine A and Zacharias J: Calciphylaxis is usually non-ulcerating: risk factors, outcome and therapy. *Kidney Int* **61**: 2210-2217, 2002
- 7) 福永 慎, 馬場明子, 戸倉 健, ほか: カルシフィラキシスによる皮膚潰瘍を呈した血液透析患者の2例. *透析* **50**: 255-260, 2017
- 8) Brandenburg VM, Reinartz S, Kaesler N, et al.: Slower progress of aortic valve calcification with vitamin K supplementation: result from a prospective interventional proof-of-concept study. *Circulation* **135**: 2081-2083, 2017
- 9) Coates PT, Kirkland GS, Dymock RB, et al.: Cutaneous necrosis from calcific uremic arteriopathy. *Am J Kidney Dis* **32**: 384-391, 1998
- 10) 長谷川 元: 透析患者に対するワルファリン使用に対する諸問題, 有効性と危険性, Calciphylaxis, ワルファリン皮膚壊死, ワルファリン関連腎症. *日血管外会誌* **26**: 83-90, 2017
- 11) Cicone JS, Petronis JB, Embert CD, et al.: Successful treatment of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate. *Am J Kidney Dis* **43**: 1104-1108, 2004
- 12) Sagar UN, Daniela K, Rosalynn MN, et al.: Calciphylaxis: risk factor, diagnosis, and treatment. *Am J Kidney Dis* **66**: 133-146, 2015
- 13) Hayden MR and Goldsmith DJ: Sodium thiosulfate: new hope for treatment of calciphylaxis. *Semin Dial* **23**: 258-262, 2010
- 14) 山田 琢, 吉澤威勇, 上田裕之, ほか: Calciphylaxisによる下腿有痛性多発性潰瘍に対してチオ硫酸ナトリウムが奏効した長期血液透析患者の

- 1 例. 透析会誌 **44** : 643-648, 2011
- 15) 堀川弘登, 船越 建, 菱川彰人, ほか : Calciphylaxis に対するチオ硫酸ナトリウム治療—総説と当院における有効症例—. 臨皮 **70** : 16-20, 2016
- 16) O'Neil B and Southwick AW : Three cases of penile calciphylaxis : diagnosis, treatment strategies, and the role of sodium thiosulfate. Urology **80** : 5-8, 2012
- 17) 小笠大起, 三好美穂, 三好悠斗, ほか : 透析患者の陰茎に発生したカルシフィラキ시스に対して早期外科的介入が奏効した 1 例. 泌尿器外科 **33** : 294-298, 2020

(Received on October 12, 2022)

(Accepted on December 27, 2022)