

慢性腎不全患者に発症した Calciphylaxis の 1 例

渡邊 成樹¹, 山口 聡¹, 小山内裕昭¹, 村上 正基²

¹北海道社会事業協会富良野病院泌尿器科・尿路結石治療センター, ²同病院皮膚科

A CASE OF CALCIPHYLAXIS IN CHRONIC RENAL FAILURE

Masaki WATANABE, Satoshi YAMAGUCHI, Hiroaki OSANAI and Masamoto MURAKAMI

The Department of Urology and Urinary Stone Medical Center,

Hokkaido Social Welfare Association Furano Hospital

The Department of Dermatology, Hokkaido Social Welfare Association Furano Hospital

Calciphylaxis is characterized by progressive vascular calcification, soft tissue necrosis, and ischemic necrosis of the skin. The condition is usually associated with end-stage renal disease and has a poor prognosis. We present a 76-year-old man on hemodialysis who developed small, painful purpura on the thigh. The purpura rapidly spread to his back and hip and became ulcerated. Histological examination of a skin biopsy revealed arterial calcification in the subcutaneous adipose tissue. We therefore diagnosed calciphylaxis and administered intravenous antibiotics and debrided the necrotic soft tissue. However, the lesions did not heal and the patient died from sepsis related to cellulitis.

(Hinyokika Kyo 56 : 597-600, 2010)

Key words : Calciphylaxis, Hemodialysis patient

緒 言

Calciphylaxis (以下 CPX) は小中動脈壁の石灰化が生じ、急速進行性かつ不可逆に皮膚壊死と潰瘍が生じる病態であり、その予後はきわめて不良である。長期透析患者の 1 % に発生する稀な病態だが、重篤な合併症である。われわれは長期透析患者に発生した CPX の 1 例を経験したので若干の文献的考察を含めて報告する。

症 例

患者 : 76 歳, 男性

主訴 : 大腿部の有痛性紫斑

既往歴 : 1998 年慢性腎不全にて血液透析導入。2002 年腹膜透析へ移行するも 2006 年腹膜炎にて血液透析へ移行。同年続発性副甲状腺機能亢進症にて副甲状腺摘出術および組織自家移植 (右前腕) を施行。

現病歴 : 2008 年 5 月大腿部の有痛性紫斑を主訴に皮膚科を受診した。徐々に疼痛が増強してきたため、加療と疼痛コントロール目的に 6 月 3 日当科入院となった。

入院時現症 : 右大腿部に母趾頭大の有痛性紫斑を認めた (Fig. 1)。

臨床検査結果 : WBC 9,230/ μ l, RBC 221×10^4 / μ l, Hb 7.7 g/dl, Ht 23.6%, Plt 11.8×10^4 / μ l, CRP 12.33 mg/dl, GOT 16 IU/l, GPT 14 IU/l, LDH 148 IU/l, 補 Ca 10.3 mg/dl, IP 3.4 mg/dl, intactPTH 60 pg/ml



Fig. 1. A small eruption appeared on the left thigh.

(正常値 10 ~ 65), MPO-ANCA 陰性, PR3-ANCA 陰性と中等度の炎症所見以外には異常所見は認めなかった。

画像検査所見 : 右大腿部単純 X 線にて大腿動脈の石灰化と皮下細小血管と思われる網状石灰化を認めた (Fig. 3)。入院後、抗生剤投与・洗浄を続けたが、紫斑は拡大傾向を呈し、多数の潰瘍性変化も生じ (Fig. 2)、さらに背部・下腿にも同様の皮疹が出現してきた。6 月 17 日皮膚生検を施行した。

病理組織学的所見 : 皮膚毛細血管の増生、紫斑と血



Fig. 2. A similar eruption appeared on the right thigh. It spread and ulceration developed.

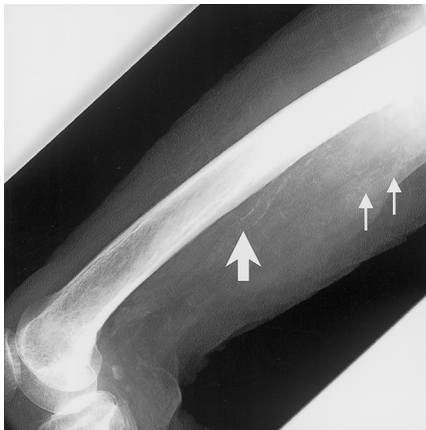


Fig. 3. Plain X-ray film of the right thigh showed many calcifications, especially in the right femoral artery (a wide white arrow) and subcutaneous capillary arteries (narrow white arrows).

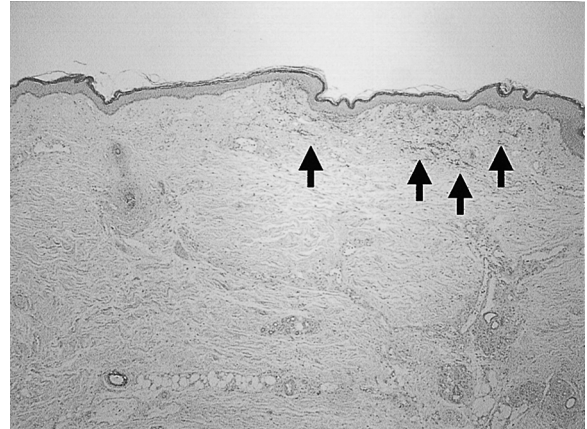


Fig. 4. Histological findings of the skin. Capillaries in the skin are increased in number and subcutaneous bleeding is evident (black arrows) (H-E stain $\times 40$).

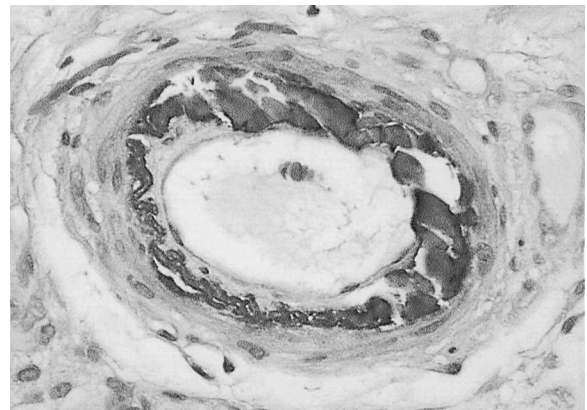


Fig. 5. A small artery of the subcutaneous adipose tissue exhibits medial calcification and constriction of the lumen (H-E stain $\times 400$).

管壁中膜に全周性の石灰化、内腔の狭小化を認めた (Fig. 4, 5). 病歴に長期透析歴、現症として有痛性紫斑・拡大する潰瘍、病理組織学的所見で皮膚毛細血管の増生と紫斑、血管の石灰化と狭小化を認めたことよ

り、CPX と診断した。その後、オピオイド・硬膜外麻酔による除痛、洗浄・デブリドマン・抗生剤投与にて感染のコントロールを試みるも、病変は拡大し、8月10日蜂窩織炎から敗血症となり、永眠した (Fig.

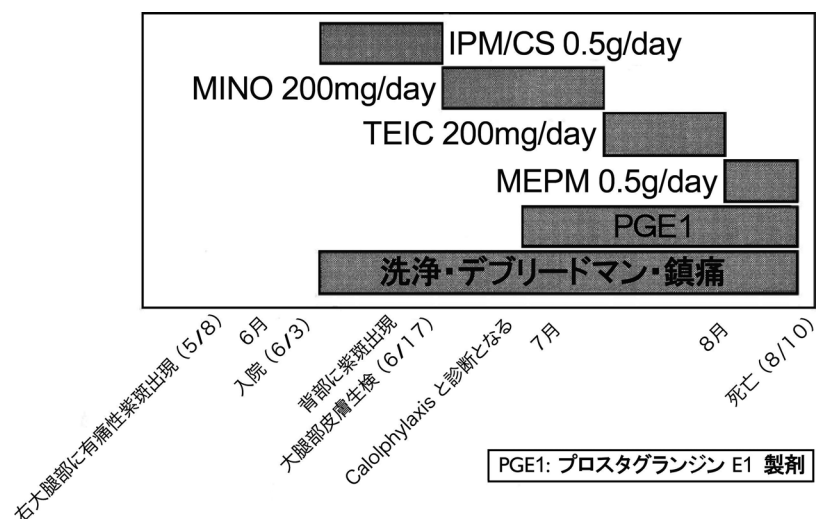


Fig. 6. Clinical course and treatment.

6).

考 察

1962年 Selye ら¹⁾ が動物実験にて薬物による過敏症によって血管の石灰化を認め、皮膚の壊死が進んでいることを報告し、CPX とはじめに命名した。以後様々な疾患名が CPX と同義として発表された。現在報告されている CPX は、1998年 Coates ら²⁾ が提唱する、末期腎不全の患者に発生した小血管の閉塞に伴う皮膚壊死である calcific uremic arteriolopathy (CUA) に近い概念と思われる。

CPX の診断基準は明確ではないが、ポイントとしては腎不全の有無、疼痛を伴った紫斑・潰瘍・硬結・壊死、Ca、P、Ca・P 積算値や副甲状腺ホルモンの上昇があげられ、確定診断には皮膚生検での皮下の小血管の石灰沈着と皮下組織の炎症像の確認が必要である³⁾。自験例も血液透析を7年、腹膜透析を4年受けている末期腎不全で、拡大する有痛性紫斑を認め、潰瘍部皮膚生検にて上記所見を認めており、CPX の診断に至った。難治性で急速に拡大する皮膚潰瘍を発症する鑑別疾患として糖尿病性壊疽、閉塞性動脈硬化症、結節性多発動脈炎があげられるが、糖尿病性壊疽は既往に糖尿病がないこと、閉塞性動脈硬化症は病変が四肢末梢でないこと、結節性多発動脈炎は血液検査からそれぞれ否定した。

CPX は大腿・臀部・体幹の近位に発症した場合、死亡率は約74%、下腿・前腕・指趾・陰茎の遠位に発症した場合は約25%と言われており⁴⁾、死因のほとんどは壊死部分からの感染による敗血症である⁵⁾。今回の症例も大腿に発生し、蜂窩織炎からの敗血症により、発症から2カ月で不幸な転帰を遂げている。

CPX の原因だが、Selye ら¹⁾ の実験では、ラットを PTH、ビタミンDといった感作因子に曝露させた状態で、さらに金属塩 (Fe, Ca)、卵黄アルブミン、glucocorticoids といった誘発因子に曝露させると calciphylaxis が誘発されると報告されている。CPX 患者の約80%が合併している副甲状腺機能亢進症、活性型ビタミンD製剤過剰投与、高P血症、高または正Ca血症の関与が報告されている²⁾が、その因子があるからといって発症するわけではなく、その他の誘発因子が関与していると思われる。誘発因子として、外傷・注射といった外的刺激、女性、糖尿病、肥満、炭酸Ca、ステロイド、ワーファリン内服、プロテインC欠乏などが報告されている^{2,6-8)}が、発症予測は困難であり、その病態には不明な点が多い。自験例でもCa、P、Ca・P 積算値や副甲状腺ホルモンは正常範囲内であり、原因ははっきりしてしない。しかし既往に副甲状腺機能亢進症があり、その当時はI-PTH、Ca・P 積算値は高値であったことを考えると、異所性石灰

化を来たしやすい状態にあり、CPX 発症の要因の1つになったと推測される。

本邦では自験例を含め28例の報告がある。年齢は30歳から76歳、男性18名、女性10名であった。血液透析および腹膜透析を受けているのは27例で、受けていない1例も末期の慢性腎臓病であった。副甲状腺機能亢進症が既往にある、または合併している症例は26例92.9%であった。それ以外の2例は高P血症を認めた。CPX により死亡した19例の発症後から死亡までの平均生存期間は6.3カ月であった。体幹および体幹近位に発症した場合の死亡率は82.4% (14/17例)、それ以外の部位に発症した場合の死亡率は63.6% (7/11例)であった。一時的にでも皮膚病変が改善した症例11例において、施行された治療はデブリドマン (うち植皮3例) 5例、副甲状腺摘出術2例、デブリドマン+塩酸セベラマー1例、塩酸セベラマー単独1例、腎移植単独1例、外用 (詳細不明) 1例であった。

自験例では副甲状腺摘出術+自家移植の既往があり、intactPTH、P、Ca、Ca・P 積算値は正常範囲内であったため、治療が有効であったと報告のある塩酸セベラマー⁹⁾、ビスホスホネート¹⁰⁾は適応外と考えた。また腹膜透析への移行は腹膜炎にて腹膜透析を離脱した既往があるため、施行しなかった。高気圧酸素療法¹¹⁾は当院に設備がなく、施行できなかった。

デブリドマンは施行したが、全身状態の悪化と疼痛により、積極的に施行できなかった。

最近の論文で散見されるチオ硫酸ナトリウム^{12,13)}は施行してはいないが、組織へ沈着したCaを血中へ移動させることにより異所性石灰化を改善させることから、自験例にも効果が期待できる治療であったかもしれない。

奏功例11例のうち、6例において感染が合併する前にデブリドマンを施行し、高Ca血症、高P血症、副甲状腺機能亢進症の治療をしていた。すでに感染が起こっていた4例はデブリドマン・抗生剤投与により感染をコントロールしていた。外用のみで改善した1例は感染の合併は不明であった。2007年 Weenig ら¹⁴⁾、2009年 Lal ら¹⁵⁾の報告にあるデブリドマンの生存率の延長に対する有効性は、邦人例からも示唆される。早期に診断をつけ、積極的にデブリドマン・抗生剤投与を行い、感染を合併させないことが生存期間の延長には重要と考えられる。

自験例では発症から比較的短期間で死亡に至ったが、感染をコントロールできなかったことがその理由の1つと思われた。

結 語

慢性腎不全患者に生じた calciphylaxis の1例を経験

した。

文 献

- 1) Selye H, Gabbiani G and Strebel R: Sensitization to calciphylaxis by endogenous parathyroid hormone. *Endocrinology* **71**: 554, 1962
- 2) Coates T, Kirkland GS, Dymock RB, et al.: Cutaneous necrosis from calcific uremic arteriopathy. *Am J Kidney Dis* **32**: 384-391, 1998
- 3) 藤岡浩賢, 橋本 敬, 遠藤典子, ほか: Calcific uremic arteriopathy (Calciphylaxis) による軟部組織壊死の1例. *日形会誌* **22**: 837-842, 2002
- 4) Hafner J, Keusch G, Wahl C, et al.: Uremic small-artery disease with medial calcification and intimal hyperplasia (so-called calciphylaxis): a complication of chronic renal failure and benefit from parathyroidectomy. *J Am Acad Dermatol* **33**: 954-962, 1995
- 5) Arch-Ferrer JE, Beenken SW, Rue LW, et al.: Therapy for calciphylaxis: an outcome analysis. *Surgery* **134**: 941-944, 2003
- 6) Elamin EM and McDonald AB: Calcifying panniculitis with renal failure: a new management approach. *Dermatology* **192**: 156-159, 1996
- 7) Fine A, Fleming S and Leslie W: Calciphylaxis presenting with calf and plaques in four continuous ambulatory peritoneal dialysis patients and in one predialysis patient. *Am J Kidney Dis* **25**: 498-502, 1995
- 8) Mehta RA, Scott G, Sloand JA, et al.: Skin necrosis associated with acquired protein C deficiency in patients with renal failure and calciphylaxis. *Am J Med* **88**: 252-257, 1990
- 9) 三角修子, 前川嘉洋, 三宅大我, ほか: 四肢に多発する皮膚潰瘍を生じた Calciphylaxis の1症例. *西日皮* **67**: 471-474, 2005
- 10) Shiraishi N, Kitamura K, Miyoshi T, et al.: Successful treatment of a patient with severe calcific uremic arteriopathy (calciphylaxis) by etidronate disodium. *Am J Kidney Dis* **48**: 151-154, 2006
- 11) Vassa N, Twardowski ZJ and Campbell J: Hyperbaric oxygen therapy in calciphylaxis-induced skin necrosis in a peritoneal dialysis patient. *Am J Kidney Dis* **23**: 878-881, 1994
- 12) Musso CG, Enz P, Vidal F, et al.: Use of sodium thiosulfate in the treatment of calciphylaxis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* **20**: 1065-1068, 2009
- 13) Schlieper G, Brandenburg V, Ketteler M, et al.: Sodium thiosulfate in the treatment of calcific uremic arteriopathy. *Nat Rev Nephrol* **5**: 539-543, 2009
- 14) Weenig RH, Sewell LD, Davis MD, et al.: Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol* **56**: 569-579, 2007
- 15) Lal G, Nowell AG, Liao J, et al.: Determinants of survival in patients with calciphylaxis: a multivariate analysis. *Surgery* **146**: 1028-1034, 2009

(Received on March 5, 2010)

(Accepted on May 27, 2010)