

measurements of protein C- and S-related products need to be performed to establish a clear line of causation between coagulation proteins and calciphylaxis. In the present case there was no possibility of causation between these factors, because the coagulation proteins were within normal values.

In conclusion, SLE associated with systemic vasculitis and uremic milieu over a period of years may result in the perfect preexisting condition for medial calcification of small to medium sized arteries to occur following which several factors including chronic administration of corticosteroids, photosensitivity in lupus, and significant weight loss may contribute to acral gangrene and mesenteric ischemia. In such patients, it is important to minimize and treat with triggering calciphylaxis. This case report provides clues to the changing concepts underlying "calciphylaxis".

References

- 1) Androgué J, Frazier MR, Zeluff B, Suki WN. Systemic calciphylaxis revisited. *Am J Nephrol* 1: 177-183, 1981.
- 2) Kent RB, Lyerly RT. Systemic calciphylaxis. *South Med J* 87: 278-281, 1994.
- 3) Sankarasubbaiyan S, Scott G, Holley JL. Cryofibrinogenemia: an addition to the differential diagnosis of calciphylaxis in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 32: 494-498, 1998.
- 4) Bleyer AJ, Choi M, Igwemezie B, de la Torre E, White WL. A case control study of proximal calciphylaxis. *Am J Kidney Dis* 32: 376-383, 1998.
- 5) Dean SM, Werman H. Calciphylaxis: a favorable outcome with hyperbaric oxygen. *Vasc Med* 3: 115-120, 1998.
- 6) Asirvatham S, Sebastian C, Sivaram CA, Kaufman C, Chandrasekaran K. Aortic valve involvement in calciphylaxis: uremic small artery disease with medial calcification and intimal hyperplasia. *Am J Kidney Dis* 32: 499-502, 1998.
- 7) Brown DF, Denney CF, Burns DK. Systemic calciphylaxis associated with massive gastrointestinal hemorrhage. *Arch Pathol Lab Med* 122: 656-659, 1998.
- 8) Zacharias JM, Fontaine B, Fine A. Calcium use increases risk of calciphylaxis: a case-control study. *Perit Dial Int* 19: 248-252, 1999.
- 9) Gilson RT, Milum E. Calciphylaxis: case report and treatment review. *Cutis* 63: 149-153, 1999.
- 10) Kriskovich MD, Holman JM, Haller JR. Calciphylaxis: is there a role for parathyroidectomy? *Laryngoscope* 110: 603-607, 2000.
- 11) Edwards RB, Jaffe W, Arrowsmith J, Henderson HP. Calciphylaxis: a rare limb and life threatening cause of ischaemic skin necrosis and ulceration. *Br J Plast Surg* 53: 253-255, 2000.
- 12) Selye H. *Calciphylaxis*. University of Chicago Press, Chicago, 1962: 1-16.
- 13) Smiley CM, Hanlon SU, Michel DM. Calciphylaxis in moderate renal insufficiency: changing disease concepts. *Am J Nephrol* 20: 324-328, 2000.
- 14) Coates T, Kirkland GS, Dymock RB, et al. Cutaneous necrosis from calcific uremic arteriolopathy. *Am J Kidney Dis* 32: 384-391, 1998.
- 15) Llach F. Calcific uremic arteriolopathy (calciphylaxis): an evolving entity? *Am J Kidney Dis* 32: 514-518, 1998.
- 16) Handa SP, Strzelczak D. Uremic small artery disease: calciphylaxis with penis involvement. *Clin Nephrol* 50: 258-261, 1998.
- 17) Janigan DT, Hirsch DJ, Klassen GA, MacDonald AS. Calcified subcutaneous arterioles with infarcts of the subcutis and skin ("calciphylaxis") in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 35: 588-597, 2000.
- 18) Schinke T, Karsenty G. Vascular calcification—a passive process in need of inhibitors. *Nephrol Dial Transplant* 15: 1272-1274, 2000.
- 19) Essary LR, Wick MR. Cutaneous calciphylaxis an underrecognized clinicopathologic entity. *Am J Clin Pathol* 113: 280-287, 2000.
- 20) Goldsmith DJA, Covic A, Sambrook PA, Ackrill P. Vascular calcification in long-term haemodialysis patients in a single unit: a retrospective analysis. *Nephron* 77: 37-43, 1997.
- 21) Wilkinson SP, Stewart WK, Parham DM, Guthrie W. Symmetric gangrene of the extremities in late renal failure: a case report and review of the literature. *Q J Med* 67: 319-341, 1988.
- 22) Gipstein RM, Coburn JW, Adams DA. Calciphylaxis in man, a syndrome of tissue necrosis and vascular calcification in 11 patients with chronic renal failure. *Arch Intern Med* 136: 1273-1280, 1976.
- 23) Tamura M, Hiroshige K, Osajima A, Soejima M, Takasugi M, Kuroiwa A. A dialysis patient with systemic calciphylaxis exhibiting rapidly progressive visceral ischemia and acral gangrene. *Intern Med* 34: 908-912, 1995.
- 24) James LR, Lajoie G, Prajapati D, Gan BS, Bargman JM. Calciphylaxis precipitated by ultraviolet light in a patient with end-stage renal disease secondary to systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis* 34: 932-936, 1999.
- 25) Perez-Mijares R, Guzman-Zamudio JL, Payan-Lopez J, Rodriguez-Fernandez A, Gomez-Fernandez P, Almaraz-Jimenez M. Calciphylaxis in a haemodialysis patient: functional protein S deficiency? *Nephrol Dial Transplant* 11: 1856-1859, 1996.
- 26) Goldsmith DJA. Calciphylaxis, thrombotic diathesis and defects in coagulation regulation. *Nephrol Dial Transplant* 12: 1082-1083, 1997.

<症例報告>

Calcific uremic arteriopathy (Calciphylaxis) による
軟部組織壊死の1例

藤岡浩賢*・橋本 敬*・遠藤典子*・浅見謙二**

Key Words: 慢性腎不全, calciphylaxis, calcific uremic arteriopathy, 軟部組織壊死

はじめに

慢性腎不全患者の小血管の石灰化によって発現する皮膚壊死はBryantとWhiteにより1898年に最初に報告された。Selyeはこのような疾患に類似した病態についてcalciphylaxisと呼称することを提唱した²⁴⁾。これまでの報告は外国では約150例ほどである。わが国では約15例にすぎない。われわれは、calciphylaxisによる軟部組織壊死の治療を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 45歳, 男性。

主訴: 皮膚壊死(右上腕)。

既往歴: 20年前から慢性腎不全で人工透析を行っていた。胃潰瘍で繰り返し内科を受診していた。

家族歴: 特記すべきことはない。

現病歴: 1996年右示指の皮膚潰瘍のため日鋼記念病院形成外科を受診し血管造影を行い、指動脈の閉塞を認め整形外科で切断術を受けた。1998年2月に右肘シャント形成と上腕皮静脈の表在化術(穿刺しやすくするために皮下の浅い部分に血管を移動する手術)を外科で行い、右上腕創部が徐々に皮膚壊死になり、2ヵ月後に形成外科へ紹介された。また、強い陰茎痛とびらんを訴えて泌尿器科で加療を受けていた。高リン血症に対して前医から炭酸カルシウムが投薬されていた。

現症: 右上腕に13×5cmの皮膚壊死を認めた。

生化学検査: 血清カルシウム9.3mg/dl(正常8.4~10.2), 血清無機リン6.0mg/dl(2.5~4.6)。

治療と経過: 右大腿から分層植皮術を行った。植皮は生着した。しかし、採皮部に潰瘍が残存し、強い疼痛を訴えた。6月に約2cmの採皮部潰瘍を切除するために局麻を行ったが麻酔効果がまったく得られないため中止した。その後、局所麻酔部位を主体に9×5

cmの壊死になった(図1a)。2ヵ月後、胸部から右大腿への植皮時に潰瘍辺縁の病理組織検査を行ったが、炎症所見のみであった。植皮後1年たったが潰瘍の再発は認められない(図1b)。退院から2ヵ月後、皮膚掻痒症からくる掻爬がきっかけで、左大腿の内側と外側に潰瘍が生じ急に拡大した(図2a, b)。高圧酸素療法が有効とする報告があり、行ったが効果はなく潰瘍周囲に紫斑が生じ拡大し透析時に特に強い疼痛を訴えた。完全型副甲状腺ホルモンは、82pg/ml(65以下)。血清カルシウム9.5mg/dl, 血清無機リン6.2mg/dlで軽度悪化がみられた。培養でStreptococcus D groupを検出した。1999年1月14日左大腿内側潰瘍に対して薄筋を含めてデブリードマンを行った。1週間後、左大腿内側潰瘍に対して大腿二頭筋、大内転筋を、外側潰瘍に対して大腿筋膜張筋など壊死が生じた部分にデブリードマン後メッシュ植皮を行った(図3a, b)。培養では緑膿菌が検出された。その後も筋肉の壊死が続いた。左示指にも疼痛を伴う潰瘍が生じたが、保存的治療で治癒した。

X-p所見: 左前腕では、石灰化した動脈が明瞭に写っていてspontaneous arteriogramと呼ばれる所見である(図5)。

骨盤CT所見: 脂肪内、筋肉内の小血管が石灰沈着ではっきりと多数写っている(図6)。

血管造影: 骨盤から下肢の慢性動脈閉塞症の所見はなかった。

核医学検査: technetium-99mでラベルした大凝集ヒト血清アルブミン(MAA)を血管造影カテーテルから動脈へ投与して小血管の血流状況を調べた。読影では左膝内側付近に血流の低下を認めた。

病理組織学的所見

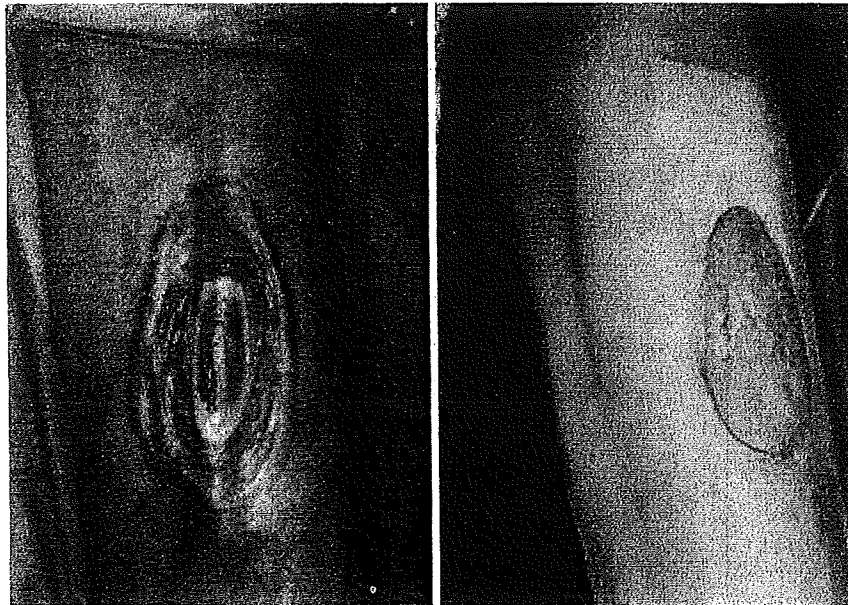
1月14日手術時の病理であるが、calcifying Paniculitisの診断で図7aは血管壁の中膜が石灰化した小血管の内腔の閉塞した状態である。皮下組織に炎症

* 北海道大学大学院医学研究科高次診断治療学専攻機能回復医学講座形成外科学分野

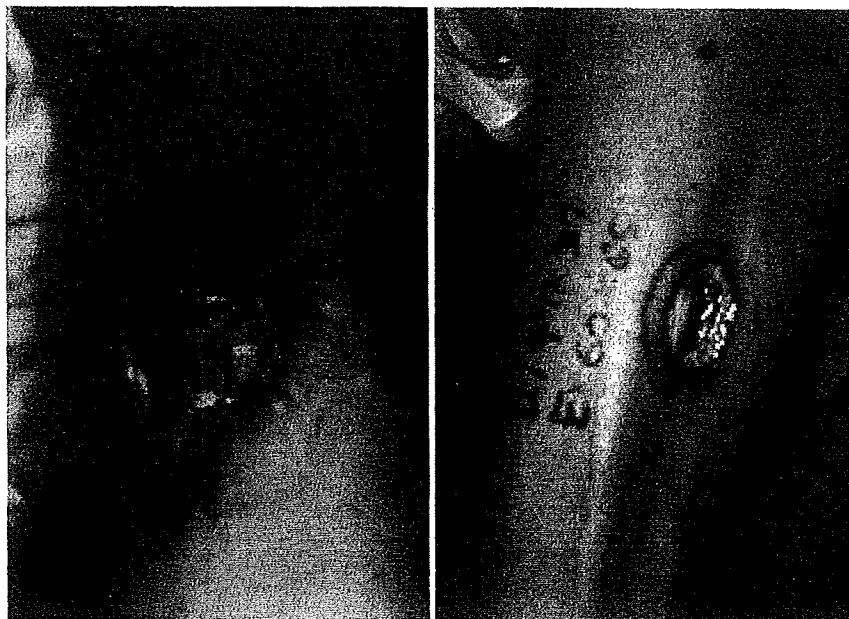
** カレス アライアンス日鋼記念病院形成外科

2002年6月28日受領

2002年9月6日掲載決定



(a) (b)
 図1 (a) 右大腿に局麻後に生じた潰瘍
 (b) 植皮後1年の状態



(a) (b)
 図2 (a) 左大腿内側に生じた進行性皮膚壊死
 (b) 左大腿外側に生じた皮膚潰瘍

性の細胞浸潤を認めた (図 7b)。透析患者にみられやすいアミロイドーシスの所見はなかった。

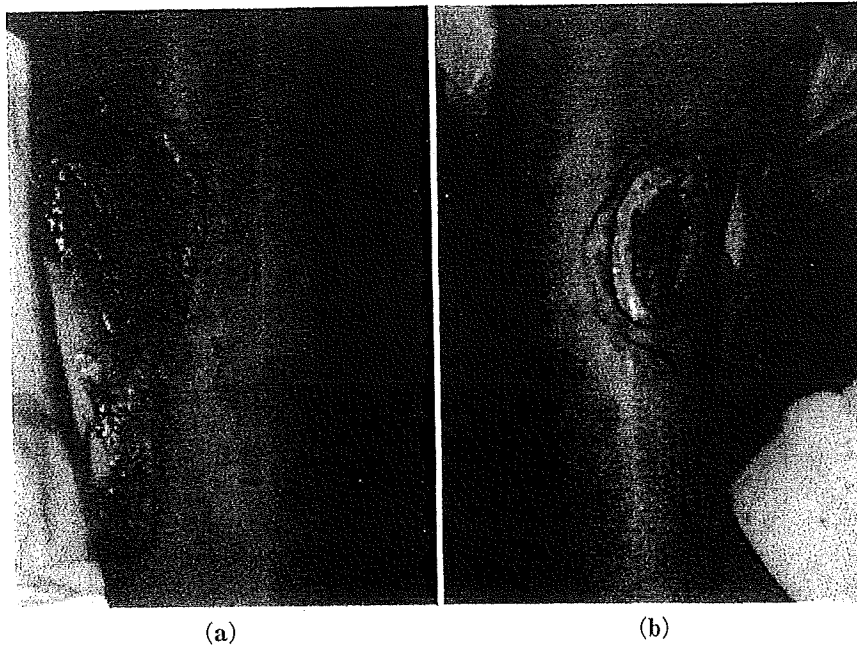
われわれは、患者が末期腎不全であり、副甲状腺ホルモン値が高く、軽度の侵襲を契機に軟部組織壊死が生じた点、病理で小血管の石灰化を伴う閉塞と炎症所見などから calciphylaxis と診断した。

左大腿に対して3月と5月に再植皮を行った。6月に治癒したが完全型副甲状腺ホルモンは、113 pg/ml で壊死発生時より上昇していた。術後6ヵ月目で再発は認めない (図 4a, b)。核医学検査で血流の低下所見

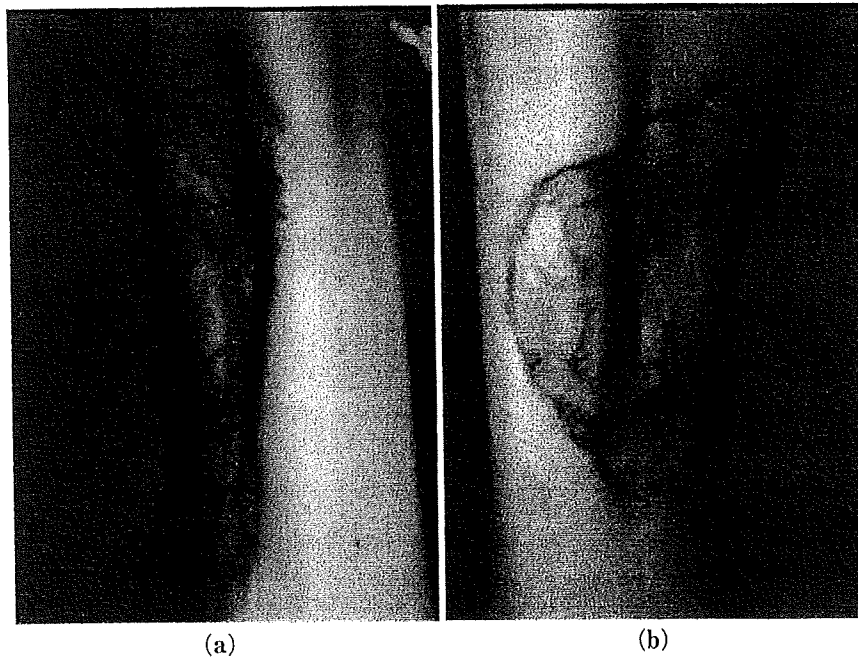
があった左膝内側付近の疼痛が持続している。

考 察

動物実験で副甲状腺ホルモン、ビタミンD、リンやカルシウム塩などをあらかじめ投与して組織に石灰沈着が起こりやすい状態 (過敏状態) をつくりだし、一定期間後、塩化鉄、卵黄アルブミン、ポリミキシンの局所投与や軽度の外傷などの誘因が加わるとその部位に石灰沈着が生じる現象を Selye²⁴⁾ は calciphylaxis と報告した。その後、多くの報告¹⁾があるが、副甲



(a) (b)
 図3 第2回デブリードマン前の状態
 (a) 左大腿内側
 (b) 左大腿外側



(a) (b)
 図4 術後6ヵ月
 (a) 左大腿前内側面
 (b) 左大腿後面

腺ホルモンやカルシウム、リンなどの異常を伴わない症例の報告や病理組織像について詳細な定義がなされてないことなどから calciphylaxis と同義としながらもいろいろな疾患名が発表されていた (表1)。これらの名称のなかで1998年 Coates ら⁶⁾は末期腎不全の患者で、小血管の閉塞に伴う皮膚壊死について calcific uremic arteriopathy (CUA) を提唱している。この症例は、CUA の診断基準を完全に満たしている。

わが国では40~60歳に多い。米国では毎年、末期腎不全患者の1%に生じる⁵⁾ほか、近年増加傾向とする報告もある⁶⁾。女性に多く³⁾、好発部位は大腿^{2,17)}で、そのほか、指・趾、下腿、腹部^{10,23)}、陰茎^{12,15,26)}、乳房^{13,19)}などが報告されている。消化管出血を合併する例もあり消化管にも潰瘍、壊死が生じることがある。この症例でも胃潰瘍で繰り返し内科を受診している。右示指の潰瘍が指動脈閉塞で生じているのも当時慢性

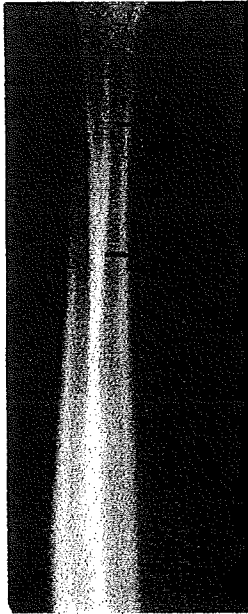


図5 左前腕の spontaneous arteriogram
→：単純 X-p で描出される石灰化した動脈

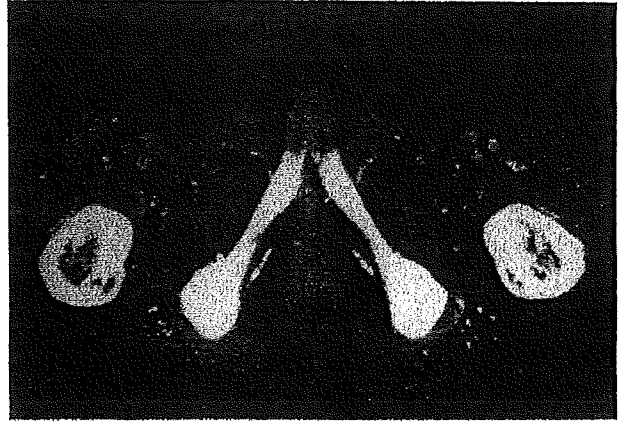
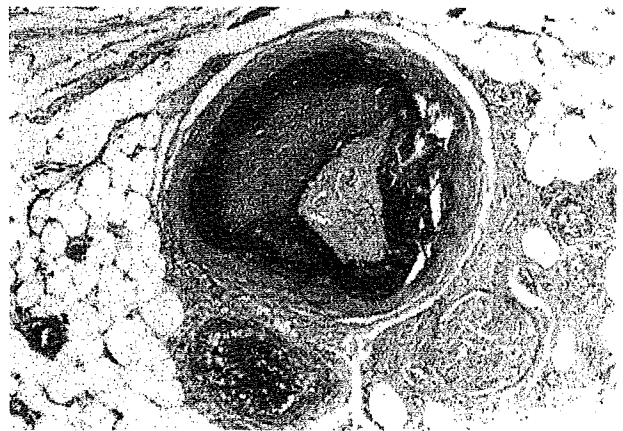
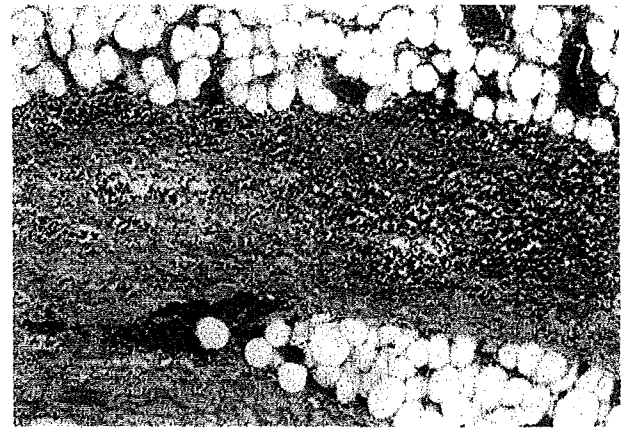


図6 骨盤単純 CT で小血管の内壁の石灰沈着を多数認める。



(a)



(b)

図7 左大腿の病理組織写真
(a) 小血管の血管壁の石灰沈着像
(b) 軟部組織の炎症細胞の浸潤像

動脈閉塞症と診断されているが、現時点では CUA によるものと推定される。また、左示指にも一時潰瘍が生じたが X-p で指動脈に石灰沈着を認めた。陰茎痛やびらんについても、CUA による症状と考えられる。CUA の原因として表 2 に示す各種要因が今まで報告されている。この症例では、副甲状腺ホルモンが正常値より上昇しており、カルシウムは正常であったがリンは高かったので発症しやすい状態にあった。右大腿からの採皮や 10 万倍エピネフリン入りリドカイン皮下注や左大腿の搔爬が誘因と考えられた。CUA の条件の 1 つである小血管の閉塞について、抗凝固に関係する Protein C の活性が低下する報告^{3,18,22)}がある。しかし、正常もしくは上昇を示す報告^{9,11,14,25)}もあり因果関係についてははっきりしない。診断のポイントとしては、腎不全の有無、疼痛を伴った紫斑、硬結や潰瘍、壊死などの皮膚症状、カルシウム、無機リンの血中濃度の積算値 (70 以上) や副甲状腺ホルモンの上昇などがあげられ、確定診断には、病理検査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。

鑑別診断では、表 3 のような疾患がある。ワーファリン内服で同様な皮膚壊死が起きるが、この症例では投与されてない。

Calciphylaxis の治療 (表 4) については重症の副甲状腺機能亢進症を合併する場合、上皮小体摘出が有効とする報告^{2,4,11)}が多い。しかし軽症ではその有効性は乏しく適応でない^{10,16,17,20)}。この症例では、当院外科と検討した結果、副甲状腺が 1~2 個軽度腫脹

(6~8 mm) があり、副甲状腺ホルモンも 100 pg/ml 前後と軽症なので経過観察となった。治癒退院のとき副甲状腺ホルモン値は最も高く症状とは一致しない。なお高リン血症に対しては、発症前から炭酸カルシウムを内服していたが、高カルシウム血症が生じ内服を中止した。その後、無機リンの上昇はあったが、症状

表1 calciphylaxis と同義の疾患名

<ul style="list-style-type: none"> ・ Calciphylaxis (Selye 1962, Anderson 1968, Conn 1970) ・ Uremic gangrene syndrome (Kane 1995) ・ Uremic small-artery disease ・ Calcifying panniculitis ・ Necrotizing livedo reticularis ・ Calcific uremic arteriolopathy (Coates 1998)
--

表2 calciphylaxis の原因

<p>A. 過敏状態の原因 腎不全, 腎摘出, 副甲状腺ホルモン, ビタミンDと類似物質 P, Ca の摂取過多</p> <p>B. 誘因 金属塩 (鉄, カルシウム), 卵黄アルブミン, 外傷, ストレス, ワーファリン, polymyxin, ステロイド, 免疫抑制剤, インシュリン・ヘパリンカルシウム・エリスロポエチンの皮下注, トブラマイシン筋注</p>
--

表3 CUA の鑑別診断

<ul style="list-style-type: none"> ・ 膠原病 ・ クリオグロブリン血症 ・ 壊死性筋膜炎 ・ 糖尿病性壊疽 ・ 慢性動脈閉塞症 ・ ワーファリンによる壊死

表4 calciphylaxis の治療

<p>全身的治療</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 副甲状腺機能亢進に対する治療 ▷ 上皮小体摘出 ・ 高リンや高カルシウム血症の補正 ▷ リン制限, 透析, ビスホスホネート製剤 ・ 高圧酸素療法 ・ ステロイド? (+シメチジン?) <p>局所的治療</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ デブリードマン, 植皮術 <p>注意する点</p> <ul style="list-style-type: none"> ▷ 外傷を避ける。皮下注, 筋注を避ける。 ▷ Cooling を行わない, 低血圧症是正。
--

の悪化や改善とは関係なかった。炭酸カルシウムが calciphylaxis の危険因子とする報告がある⁸⁾。ステロイドやステロイドとシメチジン併用⁷⁾による治療については、ステロイドが発症要因とする報告もあるので、その使用にあたっては賛²¹⁾否^{3,10,20)}両論である。この症例では使用していない。

死亡率については、1898年から1994年までの文献例および自験例を含めた104例を検討した Hafner¹¹⁾によると大腿、腹部、殿部 (proximal calciphylaxis) に出現時74% (42人中31人) であった。指、前腕、下腿 (distal calciphylaxis) では25% (53人中13人) であった。膝より近位側に発症した症例では予後不良である。

上皮小体を摘出した症例でも敗血症で死亡した症例報告が少なくないことから、敗血症を避けるには生検を含む早期診断と早期デブリードマンや植皮による感染の管理が必要である¹⁰⁾。

結 語

透析患者で強い疼痛を伴う潰瘍や壊死症例では、CUA を念頭において診療にあたる必要がある。

謝 辞

稿を終るにあたり、御指導を賜りました日鋼記念病院臨床病理センターの高橋達郎先生ならびに東室蘭サテライトクリニックの伊丹儀友先生に深く感謝いたします。本論文要旨は、第43回日本形成外科学会総会学術集会 (2000年4月、於札幌) において発表した。

文 献

- 1) Anderson, D.C., Stewart, W.K. & Piercy, D.M.: Calcifying panniculitis with fat and skin necrosis in a case of uraemia with autonomous hyperparathyroidism.

藤岡浩賢

北海道大学医学部形成外科教室
〒060-8368 北海道札幌市北区

北15条西7丁目

E-mail: hfujjoka@med.hokudai.ac.jp

- oidism. *Lancet*, **10** : 323~325, 1968.
- 2) Angelis, M., Wong, L.L., Myers, S.A., et al. : Calciophylaxis in patients on hemodialysis a prevalence study. *Surgery*, **122** : 1083~1090, 1997.
 - 3) Barri, Y.M., Graves, G.S. & Knochel, J.P. : Calciophylaxis in a patient with crohn's disease in the absence of end-stage renal disease. *Am. J. Kidney Dis.*, **29** : 773~776, 1997.
 - 4) Bleyer, A.J., Choi, M., Igwemezie, B., et al. : A case control study of proximal calciophylaxis. *Am. J. Kidney Dis.*, **132** : 376~383, 1998.
 - 5) Budisavljevic, M.N., Cheek, D. & Ploth, D.W. : Calciophylaxis in chronic renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **7** : 978~982, 1996.
 - 6) Coates, T., Kirkland, G.S. & Dysmock, R.B. : Cutaneous necrosis from calcific uremic arteriopathy. *Am. J. Kidney Dis.*, **32** : 384~391, 1998.
 - 7) Elamin, E.M. & McDonald, A.B. : Calcifying panniculitis with renal failure : a new management approach. *Dermatology*, **192** : 156~159, 1996.
 - 8) Fine, A., Fleming, S. & Leslie, W. : Calciophylaxis presenting with calf pain and plaques in four continuous ambulatory peritoneal dialysis patients and in one predialysis patient. *Am. J. Kidney Dis.*, **25** : 498~502, 1995.
 - 9) Flanigan, K.M., Bromberg, M.B., Gregory, M., et al. : Calciophylaxis mimicking dermatomyositis ischemic myopathy complicating renal failure. *Neurology*, **51** : 1634~1640, 1998.
 - 10) Grob, J.J., Legre, R., Bertocchio, P., et al. : Calcifying panniculitis and kidney failure. Considerations on pathogenesis and treatment of calciophylaxis. *Int. J. Dermatol.*, **128** : 128~131, 1989.
 - 11) Hafner, J., Keusch, G., Wahl, C., Sauter, B., et al. : Uremic small-artery disease with medial calcification and intimal hyperplasia (so-called calciophylaxis) : A complication of chronic renal failure and benefit from parathyroidectomy. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **33** : 954~962, 1995.
 - 12) Handa, S.P. & Strzelczak, D. : Uremic small artery disease : calciophylaxis with penis involvement. *Clin. Nephrol.*, **50** : 258~261, 1998.
 - 13) Ilkani, R., Gardezi, S., Hedayati, H., et al. : Necrotizing mastopathy caused by calciophylaxis : a case report. *Surgery*, **122** : 967~968, 1997.
 - 14) Ivker, R.A., Woosley, J. & Briggaman, R.A. : Calciophylaxis in three patients with end-stage renal disease. *Arch. Dermatol.*, **131** : 63~68, 1995.
 - 15) Jhaveri, F.M., Woosley, J.T. & Fried, F.A. : Penile calciophylaxis : rare necrotic lesions in chronic renal failure patients. *J. Urol.*, **160** : 764~767, 1998.
 - 16) Kane, W.J., Petty, P.M., Sterioff, S., et al. : The uremic gangrene syndrome : improved healing in spontaneously forming wounds following subtotal parathyroidectomy. *Plast. Reconstr. Surg.*, **98** : 671~678, 1996.
 - 17) Llach, F. : Calcific uremic arteriopathy (calciophylaxis) : an evolving entity? *Am. J. Kidney Dis.*, **32** : 514~518, 1998.
 - 18) Mehta, R.L., Scott, G., Sloand, J.A., et al. : Skin necrosis associated with acquired protein C deficiency in patients with renal failure and calciophylaxis. *Am. J. Med.*, **88** : 252~257, 1990.
 - 19) Morris, D.J., Fischer, A.H. & Abboud, J. : Breast infarction after internal mammary artery harvest in a patient with calciophylaxis. *Ann. Thoracic Surg.*, **64** : 1469~1471, 1997.
 - 20) Pan, D., Hsu, K. & Ray, S.C. : Ecchymoses and eschars at sited of injection. *Lancet*, **349** : 1364, 1997.
 - 21) Richens, G., Piepkorn, M.W. & Kruger, G.G. : Calcifying panniculitis associated with renal failure : A case of Selye's calciophylaxis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **6** : 537~539, 1982.
 - 22) Rudwaleit, M., Schwarz, A., Trautmann, C., et al. : Severe calciophylaxis in a renal patient on long-term oral anticoagulant therapy. *Am. J. Nephrol.*, **16** : 344~348, 1996.
 - 23) Ruggian, J.C., Maesaka, J.K. & Fishbane, S. : Proximal calciophylaxis in four insulin-requiring diabetic hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.*, **28** : 409~414, 1993.
 - 24) Selye, H. : Calciophylaxis. Chicago University of Chicago Press, 1~16, 1962.
 - 25) Wenzel-Seifert, K., Harwig, S. & Keller, F. : Fulminant calcinosis in two patients after kidney transplantation. *Am. J. Nephrol.*, **11** : 497~500, 1991.
 - 26) Wood, J.C., Monga, M. & Hellstrom, W.J.G. : Penile calciophylaxis. *Urology*, **50** : 622~624, 1997.

◇透析と皮膚<臨床例>——⑤

calciophylaxisによる皮膚石灰沈着症

——体幹部に広範な潰瘍を生じた症例——

小林 桂子* 森田 明理** 松岡 慎***

Key words

calciophylaxis, calcifying panniculitis, calcific uremic arteriopathy, 皮膚石灰沈着症

calciophylaxisは小中血管に進行性の石灰沈着がおこり、虚血や壊死を生じる状況である。透析導入で、長期慢性腎不全の患者が増加するにあたり、皮膚科でも経験する機会が増えると思われ、今回経験した1例を報告する。

症例 42歳，男。

初診 2001年6月7日。

主訴 体幹部の潰瘍。

家族歴 特記すべきことなし。

既往歴 慢性腎不全で15年透析。1994年3月副甲状腺腫瘍切除術。1998年4月副甲状腺腫瘍再発巣切除、同年6月副甲状腺腫瘍の肺転移巣切除。

現病歴 2001年2月、体幹に有痛性の皮膚潰瘍が出現し拡大。6月に副甲状腺腫瘍肺転移巣が再発し、手術目的で当院移植外科入院したのを機に当科紹介受診した。

現症 胸部、腹部に約5～10cm大の皮下硬結や黒色の壊死を伴う皮下脂肪織の深さの潰瘍が10カ所以上多発してみられた。また潰瘍の周囲には網状紫斑がみられた(図1)。

臨床検査成績

白血球数、CRPの上昇があり、高度の貧血、低アルブミン血症がみられた。血清リン値は上昇あるが、血清カルシウム値は正常。副甲状腺ホルモ

ン(以下、PTH)上昇(表)。

画像所見

頸部エコーで副甲状腺右上腺あり。心エコーで大動脈弁、僧帽弁の肥厚がみられた。胸部CTで両肺野に多発性の結節影がみられた。この結節陰影は、副甲状腺腫瘍肺転移巣と考えられた。

病理組織学的所見

胸部潰瘍周辺の網状紫斑部より生検した。真皮下層に動脈がみられ、動脈の内側に好酸性に染色される物質の沈着がみられた(図2)。

Kossa染色像では、動脈壁の内側、壁内に黒色に染色された沈着物がみられた。石灰沈着と考えられた(図3)。

鑑別診断

糖尿病性壊疽：糖尿病がみられないことより否定的。

慢性閉塞性硬化症：四肢末梢ではなく、体幹に病変があることより否定的。

結節性多発動脈炎：下肢ではなく、体幹に病変があり、病理組織で動脈周囲の炎症がないことより否定的。

壊疽性膿皮症：病理組織で好中球の密な浸潤がみられないことより否定的。

* Kobayashi, Keiko 名古屋第二赤十字病院皮膚科(〒466-8650 名古屋市昭和区妙見町2-9)

** Morita, Akimichi(助教授) 名古屋市立大学大学院医学研究科加齢・環境皮膚科学教室(〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1)

*** Matsuoka, Shin 名古屋第二赤十字腎臓病総合医療センター外科

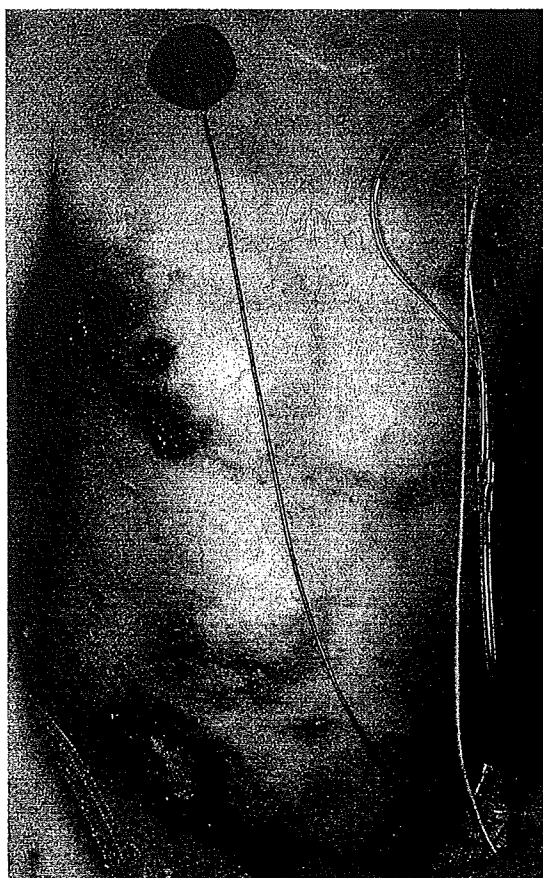


図1 初診時の臨床像 脂肪織の深さの潰瘍が多発し、その周囲に網状紫斑がみられる。



図2 真皮下層の血管に好酸性に染色される物質が沈着している(H-E染色, ×40)。

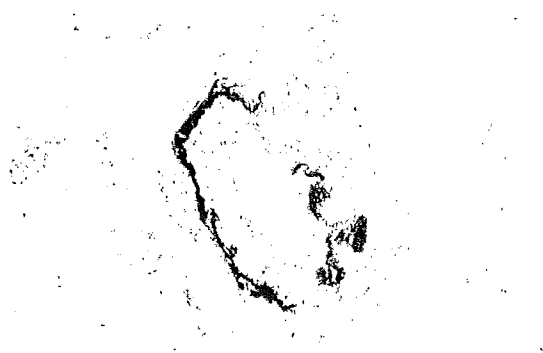


図3 血管の内側、中膜と思われる部分に黒色に染色された物質の沈着がみられる(Kossa染色, ×100)。

表 入院時検査結果(下線部は異常値)

WBC	9,700 / μ l	TP	6.79 g/dl
neu	82.6%	Alb	2.73 g/dl
lym	5.4%	AST	25 IU
RBC	299 $\times 10^4$ / μ l	ALT	18 IU
Hb	8.5 g/dl	LDH	264 IU
Ht	28.4 %	BUN	33.3 mg/dl
Plt	24.4 $\times 10^4$ / μ l	Cr	5.02 mg/dl
Na	142 mEq/l	Glu	86 mg/dl
K	4.4 mEq/l	CRP	7.7 mg/dl
Cl	103 mEq/l		
血清亜鉛	76 μ g/dl	Alm	80 μ g/l
Ca	4.7 mEq/l	P	5.6 mg/dl
オステオカルシン	77pg/ml(2.5~13)		
骨型ALP	45.9U/l(13.0~33.9)		
IntactPTH	500pg/ml(10~65)	PTH	1万pg/ml(800以下)
創細菌培養	<i>Enterococcus faecalis</i> 3+		

診断

本例は慢性腎不全、それに関連した副甲状腺機能亢進症が基礎に存在する。潰瘍近傍の皮膚生検像で血管に石灰化を生じている。これにより虚血性の潰瘍を生じたもので、*calciphylaxis*が考えられた。

治療と経過

患者は入院時より肺炎合併し低栄養状態があり、全身状態はあまりよくなかった。また副甲状腺の肺転移巣切除術をする際の切開部にあたる体幹の皮膚に潰瘍があり、手術を施行することはできなかった。抗生剤として塩酸セフトリアム、セフトアジジムを行い、抗真菌剤であるフルコナゾール点滴、局所治療としてデブリドマン、亜鉛華軟膏、白糖ポビドンヨード、バシトラシン配合剤、スル

ファジジン銀外用で、壊死組織除去および感染コントロールを行ったが、潰瘍は治癒傾向なく多発し、胸部、腹部、臀部の広範囲に拡大した(図4)。創部の感染のため敗血症を生じ、入院3カ月後の9月9日に永眠された。

考 按

calciphylaxisは小中血管に進行性の石灰沈着がおこり、虚血や壊死を生じる機序で、1962年、Selyeら¹⁾が提唱した。これは動物モデルでおこった実験的なもので、このとき、小血管の石灰化がみられていないことより、Coatesら²⁾はもっと適当な名称としてcalcified uremic arteriolopathyを考按している。また同じ石灰沈着を伴う壊死、石灰化脂肪織炎(calcifying panniculitis)に関し、Janiganら³⁾は血管の石灰化により血流が途絶し、壊死組織である脂肪組織に石灰沈着が出現するのではないかと述べ、これはcalciphylaxisと同一の概念と考えられている⁴⁾。

本症例は慢性腎不全に伴う副甲状腺機能亢進症によって石灰化が生じた。腎不全では活性化ビタミンDが欠乏し、経口摂取されたCaの吸収が低下し、低Ca血症になる。ビタミンD非依存性であるPは吸収され、また腎排泄量が低下し、高P血症になる。血清Ca×Pの値を一定にするためさらに低Ca血症となり、副甲状腺ホルモンの分泌が刺激され、2次性副甲状腺機能亢進症となる⁵⁾。副甲状腺ホルモンの高値が続くと異所性石灰化を生じる。関節周囲の軟部組織の石灰化、また心弁膜、肺、腎臓、結膜にみられる内臓の石灰化、そして血管の石灰化である⁶⁾。

calphylaxisは、内臓に虚血を生じるsystemic calciphylaxisと皮膚、皮下組織に虚血、壊死を生じるtopical calciphylaxisに分けられる。systemic calciphylaxisでは中動脈に石灰化が生じ、虚血性腸炎、

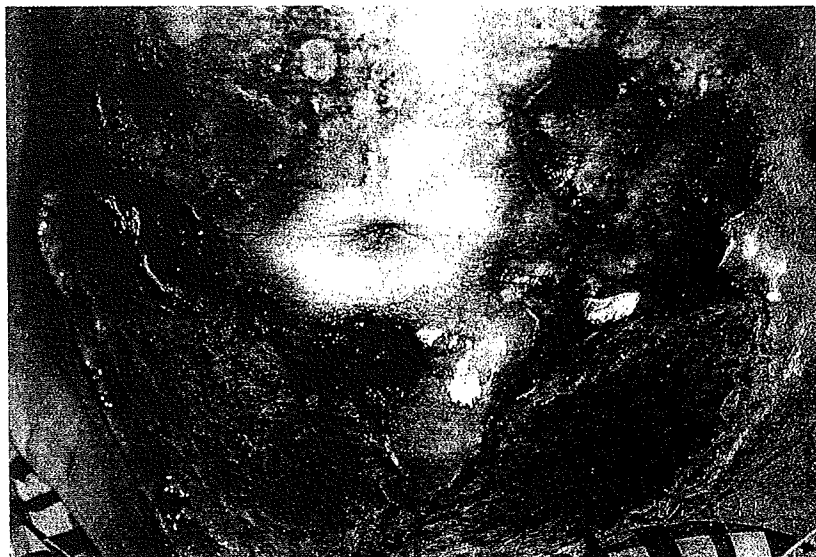


図4 悪化時の臨床像。腹部および背部に広範な潰瘍がみられる。

心筋梗塞の原因となる。皮膚の栄養血管である細小動脈の中膜へ石灰沈着が生じると、皮膚潰瘍を生じる⁷⁾。

topical calciphylaxisは、部位によってproximal typeとdistal typeに分けられる。proximal typeは大股、臀部など、皮下組織の多いところに生じるもので、distal typeは皮下脂肪の少ないところにできるものである⁸⁾。proximal typeは予後が悪い⁹⁾。慢性腎不全や透析患者のすべてに生じるわけではなく、約1%程度といわれている¹⁰⁾。

Ca×P値やPTH高値でない場合のcalciphylaxisの報告もあり、すべての機序はわかっていない。死因は虚血性心疾患、腸壊死、創部の感染による敗血症で、創部の治療が重要である。感染コントロールは創のデブリドマンが必要で、その後の潰瘍は治癒傾向に乏しいことが多いので、植皮術を必要とすることもある。またCa×P値の適正化が大切で、2次性副甲状腺機能亢進症の治療法としては、Vit D₃パルス療法、選択的経皮的表皮小体エタノール注入療法、副甲状腺摘出術がある。副甲状腺がある一定以上の大きさ(超音波検査で長径1cm以上また推定体積500mm³以上)の場合は副甲状腺摘出術が第一選択としている¹¹⁾。

また、PTH高値の場合、必ずcalciphylaxisが生じるわけではなく、なんらかの誘発因子の存在が考

皮膚病診療：2003

えられる。局所的な刺激(皮下注射), 低アルブミン血症, ワーファリン内服, 糖質コルチコイド, 免疫抑制剤の内服があげられる。Ca×P値を適正化したうえで, これらの誘発因子を除外していることが大切と思われ, 生じてしまった潰瘍に関しては感染のコントロールを十分に行う必要がある^{4, 8)}。

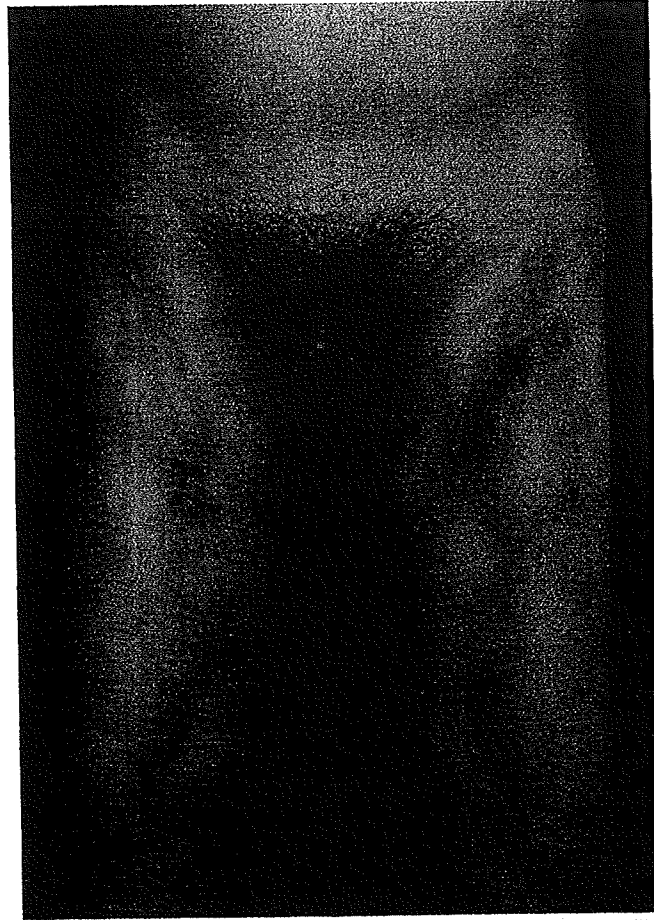
本症例は, proximal typeのcalciphylaxisで, 副甲状腺機能亢進症のコントロールのため肺転移巣の手術が必要であったが, 全身状態が悪く, 切開部の潰瘍の存在のため手術は施行できず, 創の2次感

染および敗血症で亡くなられた。

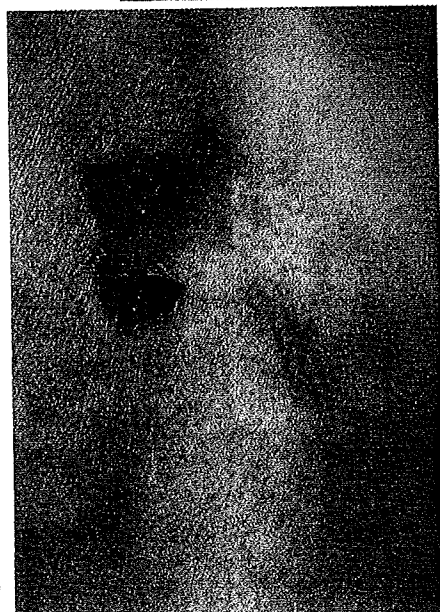
<文 献>-----

- 1) Selye H. et al. : Endocrinology 71 : 554, 1962
- 2) Coates, T. et al. : Am J Kidney Dis 32 : 384, 1998
- 3) Janigan, D.T. et al. : Am J Kidney Dis 35 : 588, 2000
- 4) 堀川聖三郎ほか : 透析会誌 34 : 345, 2001
- 5) 黒川 清 : 水・電解質と酸塩基平衡, 南江堂, 東京, p.60, 1996
- 6) 大郷典子ほか : 皮膚臨床 41 : 1209, 1999
- 7) 武田裕美子ほか : 日皮会誌 109 : 1215, 1999
- 8) 富永芳博 : 透析フロンティア 43 : 10, 2000

CLINICAL OR



1



2



3

症例解説

Calciophylaxis

木村 恭一* 山本 修平**

症 例 慢性腎不全で透析歴 18 年の 56 歳男性

初 診 2003 年 5 月 21 日

既往歴 1999 年 C 型肝炎, 2001 年前腕異所性石灰化, 副甲状腺摘出

現病歴 2003 年 5 月 13 日より大腿の有病性紅斑と陰部潰瘍を生じ, 5 月 20 日当院内科入院。

現 症 両側性に腰, 大腿に火傷のような痛みを訴える紫紅色斑 (livedo 様) があり, 一部に壊死性糜爛と痂皮を伴う。左鼠径には痂皮の附着する深い潰瘍 (クリニカラ-1~3 図)。

組織像 紫斑: 真皮小血管の血栓と出血, 皮下脂肪織小血管壁の石灰沈着 (4 図)。

検査所見 BUN 30.9 mg/dl ↑, Cr 7.7 mg/dl ↑, K 6.2 mEq/l, Ca 9.9 mg/dl, P 5.3 mg/dl ↑, PTH-intact 16 pg/ml, HCV 抗体(+), HCV-RNA 850 KIU/ml ↑以上, GOT 16 IU/l, GPT 23 IU/l, LDH 211 IU/l ↑, protein C 41% ↓, protein S 92%, cryoglobulin (-), P-ANCA (-), TP 6.9 g/dl (Alb 3.3 g/dl ↓), CT で大動脈から腸骨動脈にかけ, さらに腎にも石灰化。

経 過 透析, 抗生剤その他の治療にも反応せず, BUN, Cr, K(7.7 mEq/l)が上昇し, 6 月 8 日心停止に至った。

§ 考 案

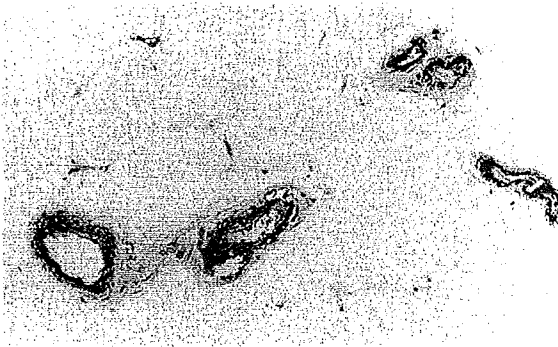
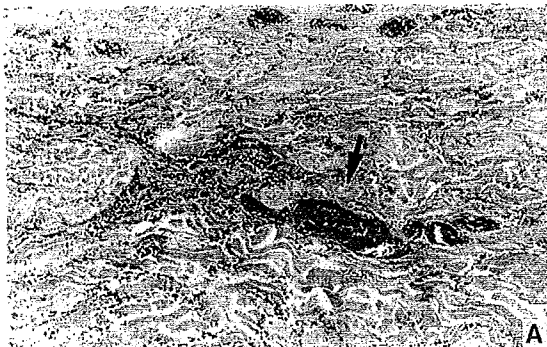
calciophylaxis (C) はほとんどが末期の腎不全者に見られ, 有痛性の紫斑局面ないし硬結で始まり (往々網状紫斑), 急速に皮膚壊死, 潰瘍へ進行する死亡率 60~80% の重篤な病態。死因は敗血症, 心停止, 消化管出血など。皮疹が体幹や四肢中枢側に出たほうが, 末端部のそれよりも予後不良。組織像は真皮と皮下脂肪織の中小血管中層への石灰沈着と内膜肥厚。皮膚の虚血性壊死。C の病態はなお不明であるが, 危険因子として副甲状腺ホルモン高値, Ca×P が $70 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ 以上, Vit D などが, 誘発因子として albumin, 金属塩, calcitriol, steroids, 免疫抑制剤, 局所外傷, リンパ腫, HIV などが挙げられているが, warfarin, 急激な体重減少, protein C や protein S の低下なども危険因子と指摘されることがある。

本例では, Vit D 内服継続, C 型肝炎によると思われる protein C の低下などがあり, これらが危険因子, 誘発因子として働いた可能性は考えられる。

(2003 年 6 月 19 日受理)

文 献

- 1) Robinson-Boston L, DiGiovanna JJ: J Am Acad Dermatol, 43: 975-986, 2000
- 2) Coates T et al: Am J Kidney Dis, 32: 384-391, 1998



コッサ染色

* Kyoichi KIMURA, 香川県立中央病院, 皮膚科, 部長

** Shuhei YAMAMOTO, 同, 内科 (主任: 田村敬博部長)

[別刷請求先] 木村恭一: (〒760-0004 高松市西宝町1-13-27)

カルシフィラキシーの1例

函館中央病院 皮膚科

○山中 快子・横田 浩一

古屋 和彦

同 形成外科

七戸 龍司・皆川 知広

木村 中

A case of Calciphylaxis

Yasuko Yamanaka et al.

Dept. of Dermatology, Hakodate General Central Hospital

症 例：43歳女性

主 訴：腹部、両大腿部の疼痛を伴う潰瘍と硬結

現病歴：平成16年1月に、転倒し腹部と両大腿部を打撲、その後左大腿部に潰瘍、腹部と右大腿部に硬結が出現した。改善が見られないため、3月10日当科を受診した。

既往歴：9歳時にネフローゼ、39歳から慢性腎不全にて透析施行中。

初診時現症：左大腿外側に、直径5cm大の潰瘍と周囲の紫斑・硬結を認める(写真1)。また、腹部では、表面に一部紫斑を伴った、手拳大の皮下硬結が左右に触知された。



(写真1)

左大腿外側に直径5cm大の潰瘍があり、周囲には紫斑とそれに一致した範囲に皮下硬結を認める。

カラー写真掲載巻末(266P参照)

検査所見：WBC $10800/\mu\text{l}$ ↑、RBC $213 \times 10^4/\mu\text{l}$ ↓、Hb 6.5g/dl ↓、Plt $6.1 \times 10^4/\mu\text{l}$ ↓、TP 5.2g/dl ↓、Alb 2.7g/dl ↓、CRP 6.9↑と、白血球増多、貧血、血小板減少、低蛋白血症、CRPの上昇が見られた。また、Ca 7.8mEq/l ↓(8.8~10.2)、P 7.1mg/dl ↑(2.5~4.5)と、カルシウム低値、高リン血症を認

めた。副甲状腺ホルモン値は、intact PTH 163pg/ml ↑(10~60)と上昇していた。

病理組織学的所見：腹部の皮下結節より皮膚生検を施行した。表皮、真皮に著変なく、脂肪織の小葉内の一部と血管内腔に、カルシウムと思われる濃青色の物質の沈着を認めた(写真2)。Von Kossa染色を行い、血管壁と血管内腔に黒色に染まる物質を認め、カルシウム沈着を確認した。また、一部では脂肪細胞内にもカルシウム沈着がみられた。

以上の所見から、本症例をカルシフィラキシーと診断した。



(写真2) 腹部の皮下硬結部の病理組織像
皮下脂肪組織内の一部と血管内腔に、カルシウムと思われる濃青色に染まる物質の沈着を認める。

カラー写真掲載巻末(266P参照)

カルシフィラキシーは、1962年に提唱された概念であり、感作された生体にある種の因子が加わることで、諸臓器に急速な石灰化が引き起こされる過敏状態と定義された¹⁾。その後、uremic small artery disease, calcifying panniculitis, calcific uremic arteriolopathy²⁾ など多数の疾患名が発表されている。男女比1:3と女性に多く、平均発症年齢は48歳前後である³⁾。透析患者に多く見られ、ほとんどが末期腎不全患者の発症であり、本邦では約50例の報告がある。

症状としては、主に四肢に生じる有痛性の紫斑や硬結であり、急速に壊死・潰瘍となる。好発部位は大腿部であり、その他、指趾、下腿、腹部、陰茎、乳房の報告がある⁴⁾。病理組織学的所見の特徴は、小・中動脈の血管壁内膜の石灰化・閉塞像であり⁵⁾、真皮から皮下組織への石灰沈着や線維化・炎症細胞浸潤が見られることもある。死亡率は30~80%と高く、死因は主に敗血症による⁶⁾。

カルシフィラキシーの治療としては、第1に、創部の処置である。潰瘍部からの感染による敗血症が最も多い死因であり、特に近位部に生じた場合には、広範囲な脂肪壊死を伴い予後が悪い⁶⁾とされている。感染予防とともに、デブリードマンなどの早期の外科的処置が重要であると考えられる⁷⁾。第2に、代謝環境のコントロールがあげられる。慢性腎不全患者では二次性副甲状腺機能亢進症に伴って、リン・カルシウムの濃度が上昇していることが多く、これらの是正と

PTHを適正に保つことが、石灰化の進行を防ぐという観点からも重要である。第3に内科的治療に抵抗性の場合に、副甲状腺摘出術が必要な場合もある⁸⁾。

本症例においては、当院形成外科にて、腹部・左大腿部の潰瘍の切除を行った。潰瘍部と皮下硬結を含め、筋膜上で一塊に切除し、縫縮した。経過は良好で、術前にあった潰瘍部の強い疼痛は軽快し、6ヵ月後の現在、新たな潰瘍や壊死は見られない。

今回、我々は慢性腎不全患者に発症したカルシフィラキシーの1例を経験した。まれな疾患であるが、死亡率は30~80%と高く、透析患者の潰瘍病変を見たときには鑑別診断として重要であり、早期の外科的処置が予後の改善につながると考えられる。

参考文献

- 1) Selye H et al: Endocrinol 71: 554-558, 1962.
- 2) Coates et al: Am J Kid Dis 32: 384-391, 1998.
- 3) Dennis H et al: J Am Acad Dermatol 40: 979-987, 1999.
- 4) 藤原浩賢, 他: 日形会誌 22: 837-842, 2002.
- 5) Sheila Au et al: J Am Acad Dermatol 47: 53-57, 2002.
- 6) Chan YI et al: Br J Dermatol 109: 85-95, 1983.
- 7) Bindi J et al: Plast Reconstr Surg 113: 304-312, 2004.
- 8) Arch Ferrer JE et al: Surgery 134: 941-945, 2003.

良性発作性頭位めまい症の臨床的検討

白戸耳鼻咽喉科めまいクリニック 白戸 勝

Clinical Features of Benign Paroxysmal Positional Vertigo

Masaru Shirato

Shirato ENT Clinic (Hakodate)

はじめに

良性発作性頭位めまい症 (Benign Paroxysmal Positional Vertigo: BPPV) は、Barany¹⁾によって報告され、1952年にDix & Hallpike²⁾により疾患概念が確立された疾患である。当時は、BPPVの責任病巣は耳石器と考えられていた。その後、1969年にSchuknecht³⁾がBPPVの側頭骨病理組織所見を報告してからは、クブラ結石 (cupulolithiasis) が原因で

あるとされてきた。一方、BPPVの診断基準については、厚生省研究班の診断基準 (表1) と日本平衡神経科学会の診断基準 (表2) がある。いずれもDix & Hallpikeの提唱した疾患概念による、いわゆる後半規管型BPPVを主眼においた診断基準である。しかし近年、側臥位で水平成分の強い眼振が誘発される外側半規管型BPPVが注目されるようになってきた。これに伴い本疾患の主たる病因として、剥脱した耳石ある

適切な薬物療法とビタミンD剤, Ca剤の 減量中止で治癒した足趾壊疽の1例

申 曾洙* 西岡 正登** 新光 聡子**
山本 貴敏** 澁谷 浩二** 粕本 博臣**
尾藤 良子** 藤田 嘉一** 駒場啓太郎*³

要旨 症例は糖尿病性腎症から血液透析療法6年の61歳, 女性である。火傷後に右足第2趾が壊疽となりリボPGE₁の投与でなかなか治癒しないため, カルシウム (Ca) とリン (P) は高くなかった (Ca 8.5 mg/dl, P 5.1 mg/dl) が, ビタミンD剤とCa剤を減量中止した。12週後に搔爬し, cilostazol 50 mg × 2錠も追加して, 壊疽は20週で治癒した。

透析患者の閉塞性動脈硬化症と手指足趾の壊疽 (calciphylaxis) は治療が困難で予後も不良といわれているが, 当院では適切な薬物療法とビタミンD剤, Ca剤の減量中止で良好な結果を得ており, 本症例はこの数年では唯一の外科治療を要したもっとも困難な例であったが, それもきれいに治癒しえた。

もとより血液透析療法は, 腎機能を代行して生体のホメオスタシスを維持しようというものであり, とくにCa, Pの管理方法が透析患者の動脈硬化性病変の発症と進展に重大な関連が指摘されている。透析患者に汎用されているビタミンD剤の適切な応用は必ずしも容易ではなく, 透析の現場ではビタミンD剤とCa剤の減量中止によって改善する症状が多数あることにとくに注意を喚起したい。

Key words: 透析患者, 足趾壊疽, ビタミンD剤, カルシウム剤, 閉塞性動脈硬化症

はじめに

血液透析療法は, 腎機能を代行して生体のホメオスタシスを維持しようというものである。近年, 透析患者におけるカルシウム (Ca), リン (P) の管理方法が, 透析患者の動脈硬化性病変の発症と進展に重大な関連のあることが明らかになり, 生命予後との関係がとくに注目されている^{1), 2)}。

透析患者の閉塞性動脈硬化症と手指足趾の壊疽

(calciphylaxis) は治療が困難で予後も不良といわれているが^{3), 4)}, 当院では, 適切な薬物療法とビタミンD剤, Ca剤の減量中止によって良好な結果を得ている。最近, この数年では唯一の外科治療を要したもっとも困難な例を経験したが, それもきれいに治癒しえたため, この経過を示して, このような病態とCa代謝の関連について考察したい。

症 例

症例は, 糖尿病性腎症で1998年1月から血液透析療法を継続している61歳の女性である。網膜症と眼底出血による高度の視力障害, 強い便秘,

* 元町HDクリニック
(〒650-0012 兵庫県神戸市中央区北長狭通3-6-3)
** 住吉川病院 *³ 住吉川クリニック

Case Report

末梢神経障害と、腰部脊柱管狭窄症による左下肢痛なども合併していたが、今回そのうえに、足趾の壊疽を合併した。

2003年12月、右足火傷後に右足第2趾が壊疽となり、リポPGE₁ (alprostadil, パルクス[®]注) の毎透析後10 μg 2 ml の静脈内投与を開始、2週間

で快方に向かい、7週で滲出液は消えたが、なかなか治癒しないため、血漿Ca値と血漿P値は高くなかったが (Ca 8.5 mg/dl, P 5.1 mg/dl, iPTH 222 pg/ml, アルブミン 3.4 g/l, HCO₃ は 21.1 mEq/l, 図1), 7週目から、それまで透析のない夕のみ0.8 g服用していた炭酸カルシウム

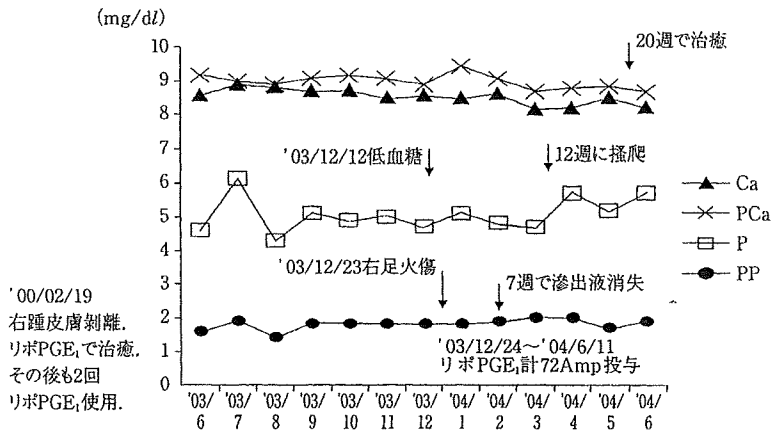


図1 透析前後血漿CaとP(1年の経過)
Ca: 透析前血漿Ca値, P: 透析前血漿P値
PCa: 透析後血漿Ca値, PP: 透析後血漿P値

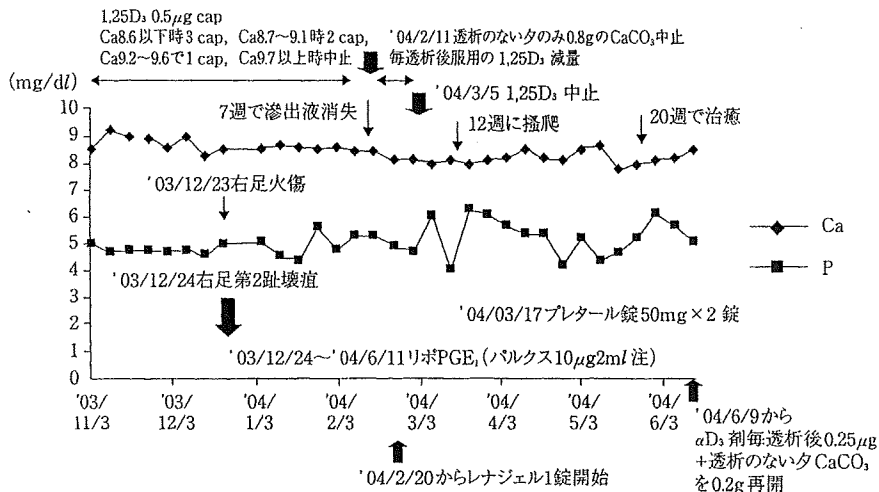


図2 ビタミンD剤, Ca剤の減量中止と壊疽治療.(半年の経過)



図3 足趾壊疽治癒の経過写真

(CaCO_3) を中止した。また毎透析後にのみ毎週の血漿Ca値によって服用していた経口ビタミンD剤の1,25D₃ (calcitriol, ロカルトロール® 0.5 μg カプセル) を減量, 11週には中止した(図1, 図2)。12週後に通院中の皮膚科から紹介された病院外科で右足第2趾壊疽部を搔爬, この足趾は落とさなければならぬようになるかもしれないと言われた。この時に cilostazol (プレタール錠) 50 mg \times 2錠も追加した。しかしこの後, 壊疽部は順調に治癒に向かい, 20週で治癒した(図3)。

本症例では過去(2000年2月)にも右踵部皮膚が剥離し中心部が黒っぽくなり, 壊疽になる危惧のためリポPGE₁が使用され, その後も2回, 同様の懸念で早期にリポPGE₁が使用されている。また, 血管壁石灰化はごく軽微で, 6年透析の61歳高度糖尿病例とは思えないものであった。なお,

当院の透析液Ca濃度は6 mg/dlである。

考 察

われわれは過去に, CaCO_3 使用約1年の経過で, かなり厳重なCa値管理(血漿Ca濃度10 mg/dl以下)にもかかわらず, かゆみ, ふらふら感, 頭痛, 肩痛, 不整脈などの高Ca血症とアルカレミアによると考えられる諸症状(milk-alkali症候群)の出現と, CaCO_3 とビタミンD剤の減量中止による速やかな消失を報告したが⁵⁾, ビタミンD剤の投与によってもほぼ同様の諸症状が出現する^{6),7)}。臨床症状は多種多様であり, 急性症状として, かゆみ, ふらふら感, 頭痛, 食思不振, いらいら感, 不眠, 肩痛, 石灰沈着性滑液包炎, その他「変な」訴えがいろいろであり, 慢性症状として異所性(血管壁)石灰化症と, 関節硬化症や動脈硬化症の

表 Ca過負荷に関連する諸症状

—以下の症状が、ビタミンD剤とCa剤の減量中止によって改善される可能性を考慮すべきである—

1. 急性症状

かゆみ、発疹、食思不振、ふらふら感、いらいら感、不眠、頭痛、肩痛、不整脈、その他「変な」訴えがいろいろ。石灰沈着性滑液包炎（肩関節、大腿骨大転子部）も

2. 慢性症状

- A. 異所性石灰化症：関節周囲、血管壁、心臓弁膜
- B. 関節硬化症、肩痛や手根管症候群も悪化
- C. 動脈硬化症の進行、狭心症、心筋梗塞
- D. 閉塞性動脈硬化症、calciphylaxis
- E. 虚血性腸炎、肺炎にも注意

血漿Ca濃度は10mg/dl以上にしない管理が必要であり、またCaがそれ以下でも注意が必要な例も多い。

促進が懸念される。さらに、閉塞性動脈硬化症、狭心症、心筋梗塞も、この問題と関連付けて考えなければならないのではないかと考えている(表)。これらのことは基本的には高Ca血症として理解されているが、実際は血漿Ca値の高くない例があり、急性症状、慢性症状とも多様多彩であって、この問題とは認識されていないことの多いことが危惧される。

当院では閉塞性動脈硬化症に内科治療がよく奏効し、外科治療に至る例がほとんどない。かねてより血管壁の石灰化と動脈硬化症の進行抑制のために、ビタミンD剤、Ca剤によるCa過負荷を抑制した透析管理が大切と考えており、閉塞性動脈硬化症や狭心症などの症例にはとくに留意して対応していることが、この好成績に関与しているものと理解している。

当院ではCa値によってビタミンD剤の投与量、服用量を調整しており、毎週測定される血漿Ca値が10mg/dl以上のときには静注剤はもちろん、経口剤の服用もその日から中止している。糖尿病、高齢者、閉塞性動脈硬化症、狭心症、低アルブミン例など、症例ごとに基準値はさらに低く設定し

ている。

本症例の経口ビタミンD剤（calcitriol, ロカルトロール® 0.5μgカプセル）投与条件は週3回、透析後に「血漿Ca値8.6mg/dl以下時3カプセル、Ca8.7～9.1時2カプセル、Ca9.2～9.6時1カプセル服用、Ca9.7以上時は中止」というものであった。この条件で血漿Ca値とP値は高くなかった（Ca8.5, P5.0前後, CaP積42前後, 図1）にもかかわらず、7週目からcalcitriol服用量を減量（週3回透析後に、Ca8.4以下時2カプセル、Ca8.5～8.9時1カプセル、Ca9.0以上時中止）し、11週には中止した。またCa剤は、透析のない日の夕食後のみにCaCO₃ 0.8gを服用していたが、それも中止した。これらによってCaは低下し、Pはやや上昇したが（図1, 図2）、壊疽が治癒しうる条件ができたものと考えている。

もとより閉塞性動脈硬化症にはリポPGE₁（alprostadil）、cilostazolなどのよい薬剤があるのに、透析患者では改善しにくく、予後も厳しいものとされている。しかし、それは不適切なビタミンD剤、Ca剤の投与によるものではないのか、さらには不適切なビタミンD剤、Ca剤の投与が閉塞性動脈硬化症と壊疽（calciphylaxis）を多発させているのではないかの懸念を禁じえない。

足趾の虚血性壊疽は一般に閉塞性動脈硬化症のもっとも進行した病期（Fontaine分類Ⅳ度：潰瘍、壊疽）として取り扱われる。しかし透析患者の虚血性壊疽は足趾先端に多発するだけでなく、手指など他の部位にも、また非糖尿病例にもしばしば発症して、切断例も多く、透析患者特有の血管壁石灰化で特徴付けられており、単に閉塞性動脈硬化症という言葉では語り尽くせない重大かつ広範な特別の重症患者群を形成している。

欧米ではこのような腎機能を廃絶した透析患者に世界中で多発している末梢血管虚血性壊疽の特異重症臨床像について、calciphylaxis（uremic cal-

ciphylaxis) という概念が多用されており、多少の

用語上の混乱, calcific uremic arteriopathy

(CUA) など多数の同義語, 類義語もあるが, 異

所性(血管壁)石灰化, Ca・P代謝異常に伴う皮

膚虚血性壊疽の病態として警告されている¹⁾。

日本では欧米で語られているほど厳しい症例の

多発はないとしても, 末梢の血管壁石灰化を伴う

虚血性壊疽と高い切断率, 致死率など, 基本的に

は同じ問題の重大さを示す多数の統計調査がある。

この観点から, 透析患者の四肢などの虚血性壊疽

について, 今後は透析患者に特別の血管壁石灰化

に関係した重症臨床像 calciphylaxis, あるいはそ

れに至る過程の病態として, Ca過負荷の是正を

第一に念頭に置いて診断治療すべきものではない

かと考える。

結 語

適切な薬物療法とビタミンD剤, Ca剤の減量

中止で治癒した足趾壊疽の1例を経験した。この

ような場合に当院で当然対応されているビタミンD

D剤, Ca剤の減量中止が, この例の好経過に関与

したものと考えられた。

透析の現場では, ビタミンD剤, Ca剤の減量中

止で改善する諸症状が存在する。古くから透析患

者のビタミンD, Ca不足が強調され, 近年は新し

いビタミンD剤も登場して, ビタミンD剤への期

待が過剰に膨らんできた。しかし, ビタミンD剤

は血漿Ca値とP値を上昇させて, 多数のadverse

effectを惹起しうるものであり, ビタミンD剤の

適切な応用は必ずしも容易ではない¹⁾。透析管理

において, ビタミンD剤とCa剤によるCa過負

荷が, 不足以上に臨床上の深刻な諸問題を惹

起しているものと考えられ, 透析に関わる臨床家

にこの問題への特別な注意を喚起したい(表)。

本論文の要旨は「第23回腎と骨代謝研究会」(2004

年, 東京)において発表した。

文 献

1) Qunibi WY, Nolan CR, Ayus JC: Cardiovascular

calcification in patients with end-stage renal disease:

A century-old phenomenon. *Kidney Int* 62 (Suppl

82): S73-S80, 2002

2) Goldsmith D, Ritz E, Covic A: Vascular calcifica-

tion: A stiff challenge for the nephrologist. *Kid-*

ney Int 66: 1315-1333, 2004

3) Mazhar AR, Johnson RJ, Gillen D, et al: Risk fac-

tors and mortality associated with calciphylaxis in

end-stage renal disease. *Kidney Int* 60: 324-

332, 2001

4) Llach F: The evolving clinical features of calciphy-

laxis. *Kidney Int* 63(Suppl 85): S122-S124, 2003

5) 申 昌 洙, 宮本 孝, 藤田嘉一, 他: 炭酸カルシウム

による透析患者のカルシウム・燐コントロール。日透

析療会誌 21: 341-348, 1988

6) Shin J: Hypervitaminosis D in hemodialysis patients.

Journal of bone and mineral metabolism 7: 54, 1989

7) 申 昌 洙, 藤田嘉一, 井上聖士, 他: 透析患者におけ

るビタミンD投与のadverse effect. 日本腎臓学会誌

16: 483, 1989

8) Coburn JW: An update on vitamin D as related to

nephrology practice: 2003. *Kidney Int* 64(Suppl

87): S125-S130, 2003

Summary

Case Report: foot gangrene healed with appropriate drug treatment and the discontinuation of the vitamin D and calcium carbonate treatment

Jeongsoo Shin*, Masato Nishiohka**,

Satoko Shinko**, Takatoshi Yamamoto**,

Koji Shibuya**, Hiroomi Kasumoto**,

Yoshiko Bito**, Yoshikazu Fujita**,

Keitaro Komaba*

We report on a sixty one year old woman with gangrene of the foot who had been receiving hemodialysis for six years, due to diabetic nephropathy. The second toe