

Case Report

of the right foot became gangrenous after a burn.

First, lipo-PGE₁ (alprostadil) was injected, but the gangrene could not be readily ameliorated. For the next procedure, a dose of the vitamin D preparation was decreased and the calcium carbonate preparation was discontinued. Finally, the vitamin D preparation was discontinued also, in spite of plasma concentrations of calcium and phosphorous not being high (Ca 8.5 mg/dl, P 5.1mg/dl). Debridement of the wound was performed twelve weeks later. In addition, 100 mg of cilostazol was administered, and the gangrene healed within twenty weeks.

It is generally said that arteriosclerosis obliterans and gangrene of the finger or foot (calciphylaxis) in dialysis patients are difficult to treat and convalescence is bad, also. However, we obtained good results with the appropriate drug treatment and the discontinuation of the vitamin D and calcium carbonate preparations. The case presented here was the most difficult case we have seen needing only surgical treatment over the past few years, but the patient could be recovered completely.

Originally, hemodialysis therapy was the one modality that could maintain homeostasis of patients, substituting for their kidney function. In particular, the management of calcium and phosphorous are associated with vascular calcification and arteriosclerosis in dialysis patients, so careful monitoring of calcium and phosphorous is needed.

The dosage of vitamin D preparations varies considerably among dialysis doctors and its appropriate use is not easy. However in our experience it should be noted that there are many symptoms which may be improved by the decreased or discontinuation of vitamin D and calcium carbonate preparation.

Key words : hemodialysis patients, foot gangrene, vitamin D preparation, calcium carbonate, arteriosclerosis obliterance, calciphylaxis

* *Motomachi HD Clinic,*

** *Sumiyoshigawa Hospital*

*³ *Sumiyoshigawa Clinic*

ご案内

information

第 11 回 日本腹膜透析研究会

日時：10月29日(土)～30日(日)
会場：岡山コンベンションセンター(岡山市)
会長：太田和夫(太田医学研究所)
当番幹事：平松 信
(岡山済生会総合病院腎臓病センター)
参加費：9000円
テーマ：生き方を選択する時代の腹膜透析療法
～ハーモニー・オブ・ライフのために～
一般演題募集：学会ホームページ([http:](http://)

//apollon.nta.co.jp/jspd2005)をご覧ください。
応募締切日：7月20日
問い合わせ先：
岡山済生会総合病院腎臓病センター内
第11回 日本腹膜透析研究会事務局
〒700-8511 岡山市伊福町1-17-18
TEL：086-252-2211(代)
FAX：086-252-8070
E-mail：m-hirama@saiseidr.jp

四肢に多発する皮膚潰瘍を生じた Calciphylaxis の 1 症例

国立病院機構熊本医療センター臨床研究部・皮膚科(主任：前川嘉洋部長)

三角修子・前川嘉洋

三宅大我・横山眞爲子

症例は 58 歳，女性。1992 年から慢性腎不全で人工透析を導入された。2003 年 1 月頃から左上腕，右大腿，下腿に疼痛を伴う黒色壊死が突如出現した。2003 年 5 月 14 日当科初診時，黒色壊死部周囲に暗赤色の皮膚病変を認めた。皮膚生検にて，表皮の変性，壊死と皮下組織の小中血管壁への石灰沈着の所見を認め，calciphylaxis と診断した。低カルシウム血症はなく，副甲状腺ホルモン値も正常値であったが高リン血症を認めていた。抗生剤の点滴と軟膏処置による保存的加療を施行した。当初，感染コントロールは困難で皮膚病変は拡大する一方であったが，塩酸セベラマーの内服を開始したところ，皮膚病変の進行は見られなくなり，潰瘍も縮小，経過は良好であるように思われた。しかし 10 月 21 日，嘔吐後に突然心肺停止状態となり，同日永眠された。

はじめに

Calciphylaxis は小中動脈に進行性の石灰沈着がおこり，虚血や皮膚壊死を生じる現象である。死因として虚血性心疾患，腸壊死，消化管出血，脳出血などの報告があるが¹⁾²⁾，主に創部の感染による敗血症で死亡する例が多く，創部の治療が重要であるとされている。感染コントロールは創のデブリドマンが必要であるが，その後の潰瘍は治癒傾向に乏しく治療に難渋することが多い。また血清 Ca 値×血清 P 値(以下 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として過去の報告では，ビタミン D₃ パルス療法，選択的経皮的上皮小体エタノール注入療法，副甲状腺摘出術³⁾がある。今回我々は，高リン血症に対し塩酸セベラマー(フォスブロック[®])の内服を試みたところ，潰瘍面の縮小をみた症例を経験したので報告する。

症 例

症例：58 歳，女性

初診：2003 年 5 月 14 日

既往歴：精神発達遅延，1992 年から慢性腎不全で人工透析導入

現病歴：2003 年 1 月頃から急に左上腕，右下肢に黒色壊死を伴う有痛性の潰瘍が出現し，右大腿部にも同様の病変が出現してきたため 5 月 14 日当科紹介となった。

現症：身長 143.5 cm，体重 38.5 kg，体温 36.6°C，右下腿屈側，右大腿伸側，左上腕に周囲に暗赤色斑を伴う円形の黒色壊死病変を認めた。また有痛性であった(図 1)。胸，腹，背部には病変は認められなかった。

初診時検査所見：末梢血；WBC 7100/ μ l，RBC 233 万/ μ l，Hb 6.8 g/dl，Ht 21.9%，Plt 30.4 万/ μ l。生化学；TP 7.2 g/dl，Alb 3.9 g/dl，BUN 47 mg/dl，Cre 5.31 mg/dl，T-Bil 0.5 mg/dl；GOT 18 IU/l，GPT 11 IU/l，LDH 178 IU/l，Na 141 mEq/l，K 4.6 mEq/l，Cl 100 mEq/l，Ca 9.0 mg/dl，P 7.2 mg/dl，TG 92 mg/dl，T-Cho 204 mg/dl，Amy 125 IU/l，BS 120 mg/

dl，PTH 34 pg/ml。感染症；HBs 抗原(-) TPHA (-) RPR(-)

病理組織学的所見(黒色壊死周囲の暗赤色調を示す部位から生検)：表皮の萎縮，変性を認めた(図 2，3)。また真皮膠原線維間と脂肪層の血管壁に石灰の沈着を認めた(図 2，4)。

治療および経過：患者は精神発達遅延があり，創部を触ったり徘徊行動がみられるなど治療への理解と協力が得られないため精神科病棟での加療となった。また週 3 回の人工透析を並行して行った。黒色の厚い痂皮状の壊死を伴う潰瘍に対し，化学的デブリドマンの目的で亜鉛化単軟膏とリフラップ[®]軟膏の重層法やゲーベン[®]クリームを用い



図 1 初診時臨床：左上腕の黒色壊死

て軟膏処置を行った。壊死病変は次第に融解したが、体温の上昇や血液検査上でCRPや白血球値の上昇を認め、2次感染によるものと考え創部の細菌培養を頻回に施行した。経過中 *Staphylococcus aureus* (MSSA) (++)、*Candida albicans* (++)、MRSA等の菌を認めたためデブリドマンと並行してCTM、IPM/CS、PIPC、MINO、MEPM、FLCZ、CTRX、TEIC等の抗生剤を適宜使用した。感染コントロールがつくと肉芽の色調は良好となったが、感染徴候を繰り返し認めた。右大腿部の黒色壊死周囲の暗赤色調を示す病変部から行った皮膚生検で、表皮の萎縮、変性と真皮内や脂肪層の血管壁への石灰の沈着が認められ、*calciophylaxis*の診断に至った。上層の痂皮状の壊死が除去された病変部は皮膚の毛細血管の壊死も透見された。血清リン値が当初7.2 mg/dlと高値であり、腎臓内科にコンサルトしたところ副甲状腺機能は正常(PTH-

INT 34 pg/ml)であった。高リン血症の治療として炭酸カルシウム、bisphosphonate(ダイドロネル[®])の内服を開始

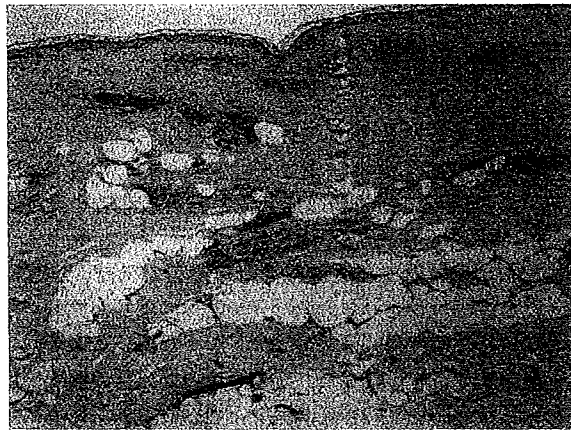


図2 病理組織所見(弱拡大像, HE×40):表皮の萎縮, 変性と真皮膠原線維間に石灰の沈着を認める

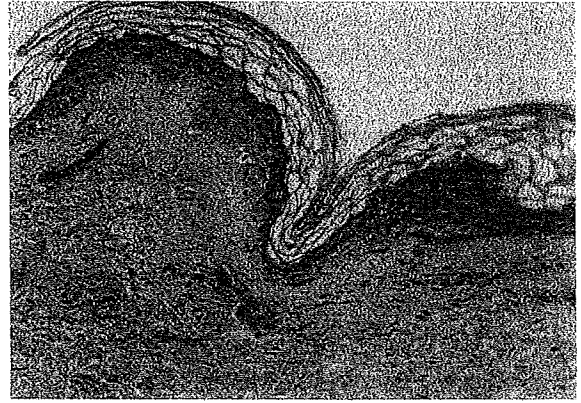


図3 病理組織所見(強拡大像, HE×200):表皮の萎縮, 変性を認める



図4 病理組織所見(強拡大像, HE×400):脂肪層内の血管壁の石灰沈着

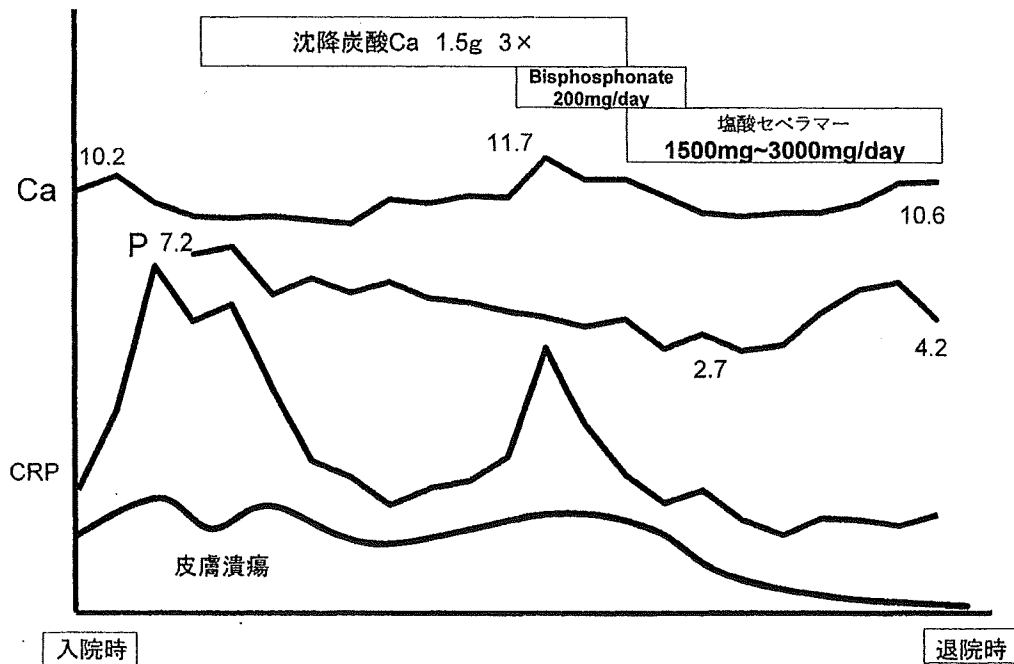


図5 臨床経過図



図6 9月17日臨床写真：左上腕の皮膚潰瘍は上皮化した

したがリン値、皮膚症状に変化はみられなかった。そこで第74病日から塩酸セベラマーの投与を1.5gから開始したところ血清リン値は徐々に正常化し(図5)、これに伴い潰瘍面の肉芽形成をみるようになり皮膚病変は縮小した。塩酸セベラマーは徐々に3gまで増量した。第128病日、皮膚症状が改善したため退院となった(図6)。

か ん が え

今回報告した calciphylaxis は慢性腎不全や透析患者の約1%に生じるといわれている⁹⁾。

一般的にこれらの患者で、 $\text{Ca} \times \text{P}$ の値が $70(\text{mg}/\text{dl})^2$ を超えると副甲状腺ホルモンの分泌過多により異所性石灰化を生じやすいとされている²⁾が、 $\text{Ca} \times \text{P}$ 値やPTHが高値でない Calciphylaxis も報告されており今のところ全ての機序はわかっていない。自験例でも経過中 $\text{Ca} \times \text{P}$ 値は最高で第18病日の $67.64(\text{mg}/\text{dl})^2$ と $70(\text{mg}/\text{dl})^2$ を超えることはなかったが、当初から高リン血症を認めていた。

Calciphylaxis では systemic calciphylaxis とよばれる内臓の虚血と、topical calciphylaxis, すなわち皮膚、皮下組織の虚血、壊死があり、topical calciphylaxis の中でも体幹や四肢近位に石灰沈着がおこる proximal type は急速に進行し、潰瘍が治癒傾向に乏しいため感染コントロールが難しく予後不良⁵⁾との報告がある。本症例では皮膚壊死のほかに、腎や子宮にも石灰化を認め、脳や頸部血管、

心血管の虚血も疑われ systemic calciphylaxis の存在も確認された。また大腿部にも病変を認める proximal type であり、血液検査での炎症所見の高値や高熱など創部からの感染症状が重篤であり、敗血症に移行する可能性も危惧された。しかし高リン血症に対する内服薬で経過観察したところ、塩酸セベラマー内服後より潰瘍の進行がとまり、皮膚病変の改善をみるようになった。リン値の正常化に伴い $\text{Ca} \times \text{P}$ 値も低下、感染コントロールにも成功し、皮膚症状、全身状態の改善がみられ退院するに至った。

塩酸セベラマーはポリカチオン性ポリマーであり日本では2003年1月に承認された薬剤である。透析患者では腎機能の廃絶によりリン排泄が障害されているため高リン血症を来しやすい。高リン血症は血清 $\text{Ca} \times \text{P}$ 値の上昇を招き、心血管系や関節周囲の異所性石灰化や二次性副甲状腺機能亢進症をも引き起こしうる。塩酸セベラマーは消化管内で食物から遊離したリン酸イオンと結合した後吸収されることなくそのまま糞便中に排泄され、リンの体内への吸収を抑制するリン結合剤である。

残念なことに、患者は退院から約1カ月後突然の嘔吐の後、心肺停止状態となり死亡した。剖検はできず原因は不明であった。しかし proximal type であったにもかかわらず皮膚病変の進行を阻止し、感染コントロールに成功し縮小をみたのは、塩酸セベラマーが効を奏したのではないかと考えている。過去にも皮膚損傷のケアとの併用療法が奏効した報告があり¹⁰⁾、確実な治療法がない本疾患を経験した際は試みしてみる価値のある治療法ではないかと考え報告した。

文 献

- 1) 小林桂子, 森田明理, 松岡 慎: Calciphylaxis による皮膚石灰沈着症. 皮膚病診療 25: 517-520, 2003.
- 2) 太田桂子ほか: Reactive angioendotheliomatosis の組織像を呈した calciphylaxis. 皮膚病診療 25: 521-524, 2003.
- 3) 武田裕美子ほか: Calcifying panniculitis calciphylaxis の機序により生じた脂肪組織の石灰化. 日皮会誌 109: 1215-1219, 1999.
- 4) 大郷典子ほか: Fournier 壊疽様皮膚壊死をきたした calciphylaxis の1例. 皮膚臨床 41: 1209-1213, 1999.
- 5) 堀川聖三郎ほか: Proximal calciphylaxis による皮膚病変を伴った血液透析2症例. 日透析医会誌 34: 345-350, 2001.
- 6) Don BR, Chin AI: A strategy for the treatment of calcific uremic arteriopathy (calciphylaxis) employing a combination of therapies. Clin Nephrol 59: 463-470, 2003.
- 7) Russel R et al: Distal calcific uremic arteriopathy in a hemodialysis patient responds to lowering of $\text{Ca} \times \text{P}$ product and aggressive wound care. Clin Nephrol 58: 238-243, 2002. (2005年3月2日 受付・2005年5月6日 採用決定)

別刷請求先: 〒862-8505 熊本市湖東1-1-60
熊本市立熊本市民病院皮膚科
三角 修子

A Case of Calciphylaxis Associated with Multiple Skin Ulcers on the Extremities

Shuko MISUMI, Yoshihiro MAEKAWA, Taiga MIYAKE and Maiko YOKOYAMA

Faculty for Clinical Research, Department of Dermatology, National Hospital Organization Kumamoto Medical Center
Kumamoto 860-0008, Japan (Chief: Dr. Y. Maekawa)

We reported a 58-year-old woman with chronic renal failure who had been treated by hemodialysis since 1992. Painful skin lesions with black necrosis suddenly developed on her left arm, right femur and right thigh on Jan. 2003. We observed these dark red skin lesions with surrounding necrosis on her first visit to our hospital on 14 May, 2003. The skin biopsy showed degeneration and necrosis in the epidermis, and calcium-phosphate deposition on the arterial vessels in the dermis and subcutaneous fat, and the condition was diagnosed as calciphylaxis. The calcium and parathyroid hormone levels in the serum were normal but there was a high level of phosphate in the serum. The infection of the skin lesions could not be controlled well by antibiotics and skin ulcers enlarged. Sevelamer hydrochloride was effective to stop the progress of the skin lesions. She died suddenly after vomiting with no apparent cause.

症例 報告

激しい大腿外側部痛を主訴に初診した calciphylaxis の 1 例*

calciphylaxis の特徴について

善家 雄吉^{*1)} 馬場 賢治^{*1)} 箴島 明彦^{*2)}
大西 英生^{*1)} 沖本 信和^{*1)} 平澤 英幸^{*1)}
中村 利孝^{*1)}

Calciphylaxis Consulted for Severe Thigh Lateral Pain. Feature of Calciphylaxis. Case Report

Yukichi Zenke^{*1)}, Kenji Baba^{*1)}, Akihiko Osashima^{*2)}, Hideo Ohnishi^{*1)},
Nobukazu Okimoto^{*1)}, Hideyuki Hirasawa^{*1)}, Toshitaka Nakamura^{*1)}

臨整外 41:63~66, 2006

Key words : calciphylaxis(カルシフィラキシス), thigh lateral pain(大腿外側痛), skin ulcer(皮膚潰瘍)

大腿外側部の激しい疼痛にて初診した、末期腎不全患者の約1%程度に発症するとされる calciphylaxis の1例を経験した。症例は58歳の男性、50歳時に慢性腎不全と診断され、51歳時に腹膜透析(CAPD)を開始、56歳時に、副甲状腺摘出術を施行している症例である。入院後、病態確認のための筋膜切開を行った。しかし創部は徐々に潰瘍化し、会陰部・頭部にも出現した。高圧酸素療法(HBO₂)と対症療法を行ったが、創は治癒しなかった。治療の甲斐なく、発症から149日目に敗血症にて永眠された。

We experienced one patient of calciphylaxis that occurred about around 1% of the terminal renal failure patient whom I examined it for severe thigh lateral pain. The case is 58 years old man, he diagnosed as chronic renal failure in 50 years old and started peritoneum dialysis(CAPD) in 51 years old, and operated for parathyroidectomy in 56 years old. After hospitalization, we did a fascia incision for condition confirmation of the pain lesion. However, wound part became an ulcer slowly and appeared on the pubic region, and the head area. We applied a hyperbaric oxygen therapy(HBO₂) and a symptomatic treatment, but the wound did not heal. In spite of such as a treatment, he died for septic shock than the onset on the 149th day.

はじめに

1962年に Selye³⁾が動物実験において、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、calciphylaxisと命名した。以後、腎不全、特に透析患者を中心に臨床的にも報告されるようになった。発生頻度は、

末期腎不全患者の約1%とされ¹⁾、腎臓内科、皮膚科領域での報告例は散見されるが、整形外科関連での報告例はわれわれが渉猟しえた範囲では認められなかった。今回われわれは、激しい右大腿外側部の疼痛にて当科を受診し、calciphylaxisと診断した1例を経験したので、疾患の特徴をまとめ、文献的考察を加え報告する。

* 2005.5.6 受稿

*1) 産業医科大学整形外科教室 (〒807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1) Department of Orthopaedic Surgery, University of Occupational and Environmental Health

*2) 産業医科大学第二内科学教室 Department of Second Internal Medicine, University of Occupational and Environmental Health

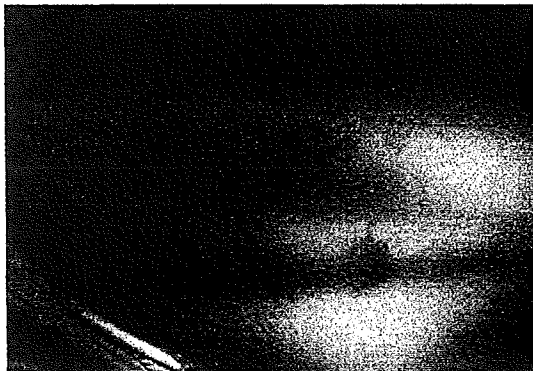


図 1 右大腿外側部紫斑



図 2 骨盤部単純 X 線像

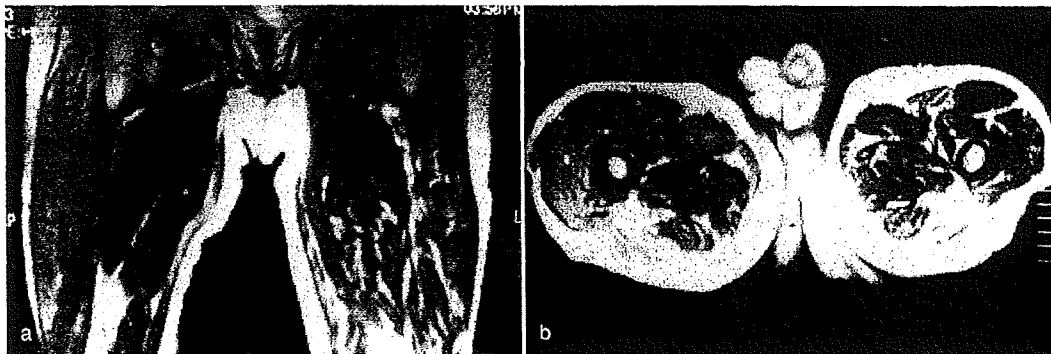


図 3 大腿部 MRI T2 強調画像

症 例

患者：58 歳，男性

主訴：激しい右大腿外側部の疼痛，紫斑

既往歴：31 歳；高血圧，46 歳；脳梗塞

家族歴：特記事項なし

現病歴：約 25 年前より尿蛋白の陽性を指摘されていた。1994 年 5 月より腎機能が低下し，1995 年 10 月に慢性腎不全の診断で，当院第二内科で腹膜透析 (CAPD) を導入した。また，2000 年 5 月に，二次性副甲状腺機能亢進症の診断で，当院第 1 外科で副甲状腺摘出術を施行した。2002 年 1 月頃，右大腿部に発疹様の皮下出血斑に気付いた。7 月頃，同部に紫斑が出現したが，疼痛はなかったため放置していた。9 月中旬，特に誘因なく，右大腿外側部の激痛が出現したため，当院救急外来を受診した。右根性大腿神経痛と考え，精査目

的で腰椎 MRI を予定した。同日は，消炎鎮痛薬を処方し帰宅した。しかし，疼痛が軽減しないため，2 日後に当科外来を初診した。

初診時所見：右大腿外側部の疼痛が激しく，起立不能であった。同部は，腫脹を軽度認め (左右大腿周径差 +2 cm)，まだら状の紫斑が存在し (図 1)，強い圧痛を認めた。発赤・熱感はなく軽度の冷感を認めた。筋区画内圧は，(右大腿外側中央，外側広筋部) 10~15 mmhg と正常値であった。また，徒手筋力検査，知覚，深部腱反射で明らかな異常所見は認めなかった。

検査所見：WBC 15.5×10^3 ，CRP 13.6 (mg/dl)，CPK 9492 (IU/l) と著明に上昇していた。

画像所見：骨盤～大腿部単純 X 線で，血管の石灰化を認めた (図 2)。腰椎 MRI では，特記すべき異常所見はなかった。右大腿部 MRI T2 強調画像では，外側広筋部が全体的に腫脹し，高輝度を示した (図 3)。

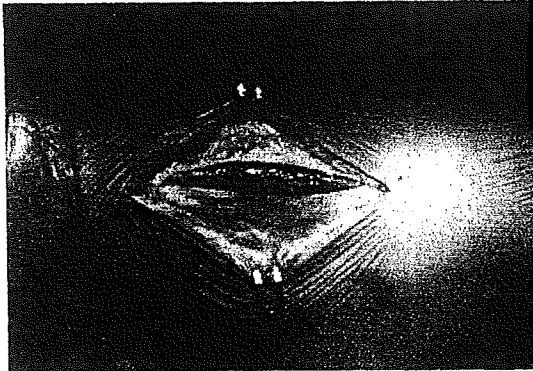


図 4 筋膜切開時

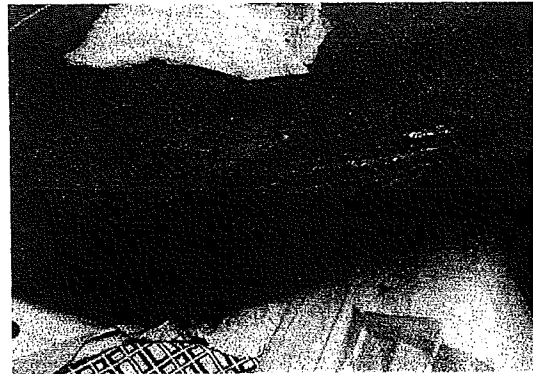


図 5 大腿部皮膚潰瘍

手術所見：入院当日、緊急で右大腿部の病態確認を目的に、筋膜切開術を施行した。紫斑を伴い、疼痛の最も強い部位の皮膚を約 10 cm 縦切開した(図 4)。出血は認められなかった。筋肉と皮膚の一部を病理に提出した。筋膜まで切開し、開放創のままとした。

入院後経過：診断確定後、全身管理を目的に第二内科に転科した。右大腿部の疼痛に対しては、持続硬膜外麻酔を使用した。著明な効果は得られなかった。また、筋膜切開部は徐々に潰瘍化し、壊死領域が右大腿部(図 5)全体、また会陰部・頭部にも拡がり徐々に進行していった。皮膚の創治癒に対して高圧酸素療法(HBO₂)を施行したが、効果を得られなかった。さらに、胸部 X 線写真で、両側上肺野に石灰化陰影が出現し進行した。入院後の CRP 値は常時 10 以上を維持しており、抗生物質を繰り返し投与したが、最終的には創部から MRSA が検出され、39.8°C の熱発が出現後、septic shock となり、入院後 149 日目(約 5 カ月)に永眠した。

考察

1. 病因・病態

Calciphylaxis は病理組織学的には、真皮と皮下脂肪織の中小血管の血管壁中層への石灰沈着、内膜肥厚および皮膚の広範囲の虚血性壊死を来す。炎症所見はわずかである。ときに血管内に血栓がみられる。本症例の皮膚生検結果でも、血管中膜

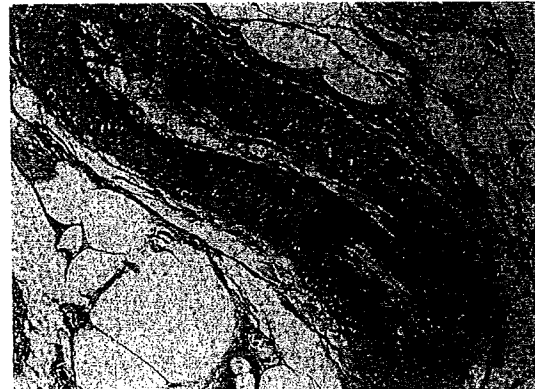


図 6 皮膚病理組織像
▶は石灰沈着部

の肥厚と中膜に一部石灰沈着を示唆する所見が得られた(図 6)。最近の総説⁵⁾によると、80%の症例で PTH が上昇しているが、Ca×P 値の上昇は必ずしもみられていないとされる。本症例も同様、Ca×P 値の上昇は認めなかった。

2. 臨床症状・経過

潰瘍の発生部位は 44~68%が四肢近位側と体幹で、特に大腿、殿部に多い⁵⁾。四肢末端部や陰茎の壊疽も報告されている⁷⁾。出現初期には、中心部壊死を伴った有痛性の網状皮斑ないし紫斑を呈し、次第に板状の浸潤・硬結を触れる灰紫色調の局面を形成し、不規則不整形な大型の潰瘍へと急速に進行する。潰瘍面は暗褐色色調の厚い壊死組織に覆われ、著しい圧痛を伴う。血栓性静脈炎

を思わせる静脈の策状肥厚がみられる場合もある。初期は掻痒感で始まることも多い。本症例は、激烈な右大腿部痛にて救急外来を訪れた。初診時、大腿神経伸展テストは施行不能であった。整形外科医としては、まず腰椎椎間板ヘルニアなどによる神経痛、帯状疱疹、筋区画症候群などの疾患を念頭に診察し、各種検査を行った。しかしいずれにも該当せず、内科主治医に相談したのち、本疾患であることが判明した。腎・透析専門医でも経験することが稀といわれ、当院では本症例が2例目であった。稀な病態ではあるが、この calciphylaxis の知識があれば、不必要な検査・処置をすることなく、より早急に専門医に紹介できたと考えられる。

3. 治療指針と予後

ひとたび発症すると、局所のコントロールも生命予後も悪い⁴⁾。皮疹の分布も予後に影響し、体幹、四肢中枢側例は末梢、末端例に比べ予後が悪い⁹⁾。現在、Ca×P 値を下げる目的から早期の副甲状腺摘出術が最も有効といわれる³⁾。Hafner ら¹⁾の報告によると、摘出術を施行した例では、58例中38例(66%)の生存率であったのに対し、非施行例では37例中13例(35%)であった。本症例も副甲状腺摘出術を施行していたが、摘出術3年9カ月後に永眠した。また、局所で生じた皮膚壊死が次第に全身に広がり、急速進行性に敗血症によって死亡するケースや、治療に反応しない低血圧および脳血管障害による死亡が報告されている。過去の症例報告^{2,4,7)}によると、31例中22例(71%)が治療の甲斐なく、平均9.4カ月で敗血症や心不全により死亡している。本症例の死因も敗血症であった(起因菌はMRSA)。うち救命しえた症例では、早期診断と副甲状腺摘出術によっていた。また Vassa ら¹⁰⁾は、HBO₂を施行した5例中2例(40%)に皮膚壊死の創治癒に効果があり、HBO₂は有用としている。本症例でも全身状態の良好な時期まで、HBO₂を施行したが、残念ながら明

らかな効果は認められなかった。局所治療としては、積極的な洗浄・デブリドマンと二次感染予防が重要である。

結 語

激しい右大腿外側部痛を主訴に当科を受診し、calciphylaxis と診断した1例を経験したので、疾患の特徴をまとめ報告した。Calciphylaxis は、早期診断・早期治療が重要である。

文 献

- 1) 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
- 2) 堀川聖三郎, 井上 徹, 山本 聡・他: Proximal calciphylaxis による皮膚病変を伴った血液透析2症例. *透析会誌* 34: 345-350, 2001
- 3) 金田 浩, 旭 浩一, 佐野久美子・他: Systemic Calciphylaxis を合併した長期透析患者の1例. *日腎誌* 35: 1107-1113, 1993
- 4) Kang AS, McCarthy JT, Rowland C, et al: Is calciphylaxis best treated surgically or medically?. *Surgery* 128: 967-971, 2000
- 5) Oh DH, Eulau D, Tokugawa DA, et al: Five cases of calciphylaxis and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 40: 979-987, 1999
- 6) 大郷典子, 菅野優子, 藤井公男・他: Fournier 壊疽様皮膚壊死を来した Calciphylaxis の1例. *皮膚臨床* 41: 1209-1213, 1999
- 7) Sato N, Teramura T, Ishiyama T, et al: Fulminant and relentless cutaneous necrosis with excruciating pain caused by calciphylaxis developing in a patient undergoing peritoneal dialysis. *J Dermatol* 28: 27-31, 2001
- 8) Selye H: Calciphylaxis, pp 1-16, University of Chicago Press, Chicago, 1962
- 9) 繁益弘志, 原田敬之: 慢性腎不全のすべて. 長期透析合併症・偶発症の病態と治療, 皮膚疾患, 皮膚潰瘍・壊疽. 腎と透析 49(増刊号): 898-900, 2000
- 10) Vassa N, Twardowski ZJ, Campbell J: Hyperbaric oxygen therapy in calciphylaxis-induced skin necrosis in a peritoneal dialysis patient. *Am J Kidney Dis* 23: 878-881, 1994

Calciphylaxis の 2 例

— 剖検にて診断確定しえた症例と機械刺激が誘因となった症例 —

大分大学医学部生体分子構造機能制御講座(皮膚科)(主任：藤原作平教授)

川本 導 史・一宮 弘 子・石川 正
阿南 隆・甲斐 宜 貴・波多 野 豊
岡本 修・片桐 一 元・藤原作平

大分大学医学部生体分子構造機能制御講座(形成外科)(主任：藤原作平教授)

加藤 愛 子・清水 史 明・佐藤 治 明

大分大学医学部腫瘍病態制御講座(病理学)(主任：横山繁生教授)

棚橋 仁・駄阿 勉・横山 繁 生

大分大学医学部腫瘍病態制御講座(泌尿器科)(主任：三股浩光教授)

松 原 孝 典

大分大学医学部脳・神経機能統御講座(整形外科)(主任：津村 弘教授)

糸 永 一 朗

大分大学医学部循環病態制御講座(心臓血管外科)(主任：葉玉哲生教授)

首藤 敬 史・岩田 英 理 子・宮本 伸 二

大分岡病院皮膚科(主任：高安 進部長)

高 安 進

Calciphylaxis の 2 症例を報告する。症例 1：49 歳，男性。1995 年から血液透析を受けていた。1994 年両下肢安静時痛が出現，近医にて閉塞性動脈硬化症と診断され，2003 年 8 月右腋窩-両大腿動脈バイパス術を施行された。2004 年 9 月左下腿外側に発赤，紫斑，皮膚の壊死が出現，10 月 38°C 台の発熱と CRP 高値が持続したため 11 月当科入院となった。左下腿の屈伸側に硬く触れる潰瘍を認め，デブリードマンを施行したが発熱，CRP は低下せず，12 月上旬ショックと pre DIC となり左下肢切断術を施行した。術後仙骨部に褥瘡が生じ，急速に拡大した。発熱，CRP は一時低下後再上昇し，右大腿にリベド型の紫斑と水疱が生じた。右心不全の増悪とともに，胸水貯留と血圧低下を来し，1 月上旬死亡した。剖検にて脂肪組織の小血管の中膜に石灰化と内膜の肥厚がみられ，calciphylaxis と診断した。症例 2：59 歳，男性。1981 年から血液透析を受けていた。2003 年 9 月両足背に発赤と腫脹が生じた。本人による軽石での擦過も加わり，両足背にびらんが生じた。ステロイド外用などの治療を受けたが，潰瘍化し，膝蓋，手背にも線状の潰瘍が生じたため 11 月末当科入院となった。硬い皮下結節を臀部に数個触知し，CT では動脈，腎，皮下の石灰化を認め，calciphylaxis と診断した。潰瘍は，トラフェルミン，プロスタグランディン製剤の外用，高圧酸素療法を実施したが，転院後低血圧と心不全のため血液透析実施が困難となり，潰瘍出現 3 カ月後に死亡した。

はじめに

Calciphylaxis は腎不全の透析患者に生じる皮膚潰瘍を主徴とする比較的稀な疾患である¹⁾²⁾。臨床的に閉塞性動脈硬化症(ASO)として血管バイパス手術を受けたが，左下肢の潰瘍と褥瘡の急速な悪化を来し，剖検後 calciphylaxis と診断した症例と，両足背，膝蓋，手背にびらん，潰瘍を生じた症例を報告する。

症 例

症例 1：49 歳，男性
初診：2004 年 11 月上旬
主訴：疼痛を伴う左下腿の潰瘍
現病歴：1994 年両下肢に安静時痛が出現した。近医を

受診し ASO と診断された。2003 年 8 月，両下肢 ASO に対し右腋窩-両大腿動脈バイパス術を施行された。しかしグラフト血管の閉塞が起こり，同年 11 月に右側のみグラフトより膝窩動脈(膝上)へ延長された。その後右下肢の血流は良好であったが左下肢の血流は不良であった。2004 年 9 月中旬左下腿外側に発赤を伴う紫斑が出現，徐々に拡大し壊死を伴うようになった。10 月近医に入院の上，抗生剤を投与されたが 38°C 台の発熱と CRP 高値が持続したため 11 月当科に転院となった。左下腿外傷の既往については不明であった。

既往歴：1986 年；大腸癌，1988 年；慢性糸球体腎炎，1995 年；血液透析導入
家族歴：特記事項なし
入院時現症：血圧 90/68 mmHg，体温 38.0°C，脈拍

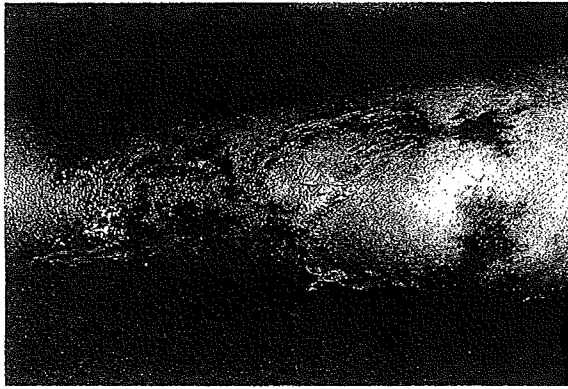


図1 症例1の入院時臨床像。左下腿外側に紫斑と表面皮膚の壊死および潰瘍が認められる

108回/分整,呼吸20回/分。左下腿の屈伸側に,紫斑と表面皮膚の壊死および潰瘍が認められ,潰瘍部の下床は硬く触知された。その周囲に軽度の紅斑,腫脹を認めた(図1)。両側の足背動脈は触知した。

臨床検査所見(2004年11月中旬): TP 5.5 g/dl, ALB 2.45 g/dl, T-BIL 0.80 mg/dl, GOT 39.6 IU/l (13~33), GPT 32.8 IU/l (8~42), LDH 290 IU/l (119~229), γ GTP 137.7 IU/l (10~47), ALP 2355 IU/l (115~359), LAP 181 IU/l (38~75), BUN 83.7 mg/dl, Cr 7.50 mg/dl, Na 136.2 mEq/l, K 4.97 mEq/l, CL 98.8 mEq/l, Chol 210 mg/dl, TGL 146 mg/dl, CRP 15.68 mg/dl (<0.21 mg/dl), PTH 504 pg/ml (10~60), WBC 11100/mm³ (Neutro 83, Lympho 7, Mono 8, Eosino 1, Baso 1%), RBC 2.2×10⁶/mm³, Hb 6.7 g/dl, Ht 20.2%, PLT 3.4×10⁵/mm³, Ca 8.7

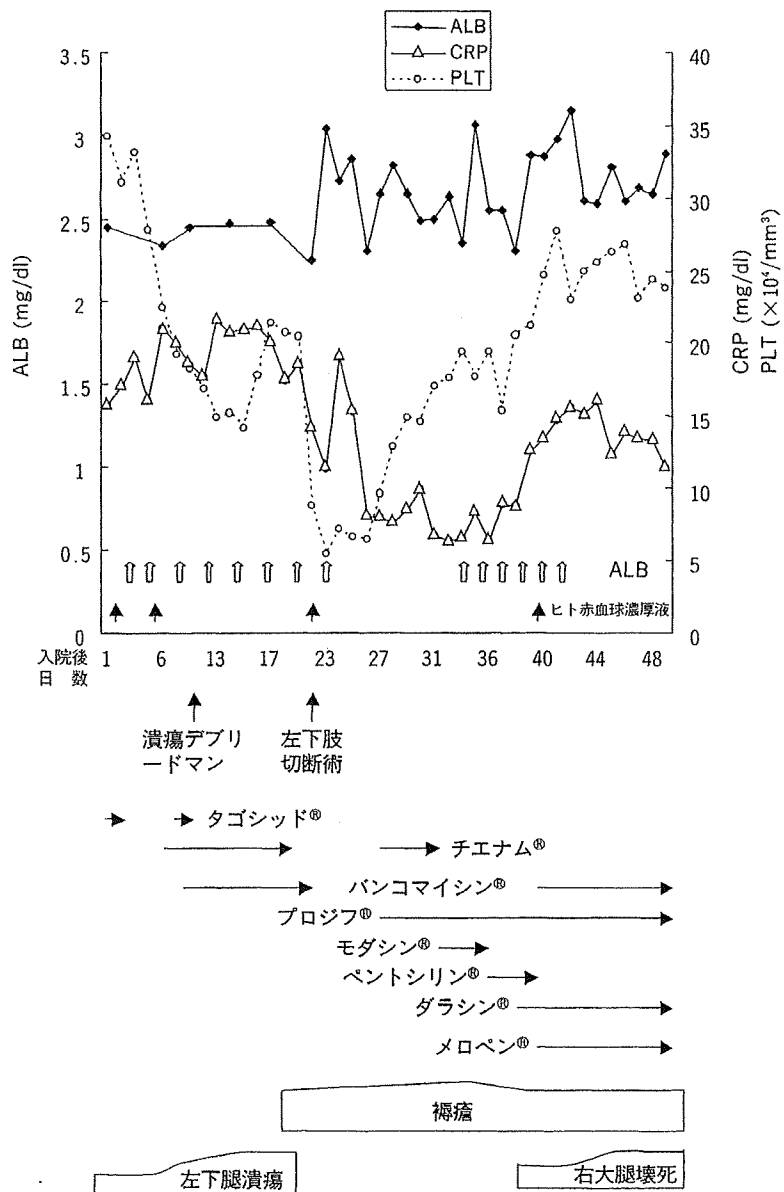


図2 症例1の経過表(ALB:アルブミン)

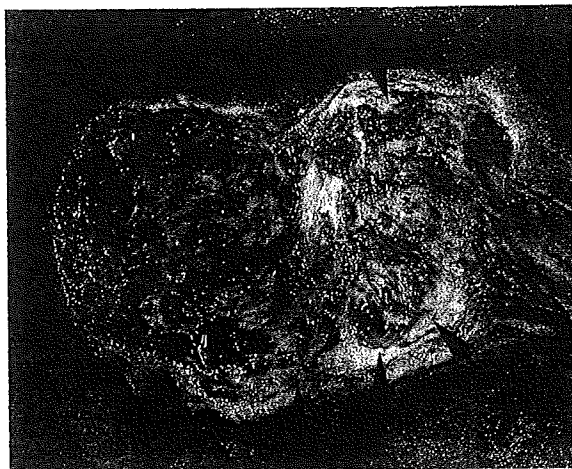


図3 症例1の仙骨部褥瘡。矢印は良好な肉芽を示す

mg/dl(8.2~10.2), IP 5.8 mg/dl(1.6~4.4), プロテインS 53%(60~150), プロテインC 57%(75~125)

胸部レントゲン写真：心胸郭比58%と心拡大を認めた。

心電図：洞性頻脈と四肢誘導にて低電位があり，I，II，III，aVR，V4-6誘導で陰性T波を認め，下壁側壁心筋虚血が疑われた。

胸部～腹部CT：両側胸腔内背側に胸水貯留，肝辺縁に腹水貯留が認められた。大動脈および胸腹部の動脈に石灰化が認められた。また肝臓，脾臓の実質にも異所性石灰化が認められた。

心臓超音波検査：左室収縮能，拡張能減少，EF 32%，左室側壁から後壁にかけ，心嚢水貯留を認め，心嚢水中に可動性のフィブリンを認めた。

細菌培養検査：血液；菌の発育は認められなかった。創部；左下腿，臀部褥瘡からMRSAが少数検出された。

経過(図2)：左下腿潰瘍に対しデブリードマンを施行，カデックス®(ヨウ素剤)を外用した。抗生剤は順次変更し投与した。

さらに感染巣の除去のため11月下旬に，局所麻酔下に潰瘍のデブリードマンを施行した。腓腹筋とアキレス腱の一部は壊死していた。術後発熱は持続しCRPは低下せず次第に紫斑が近位側へ拡大したため，左下肢切断術を12月上旬に行う予定とした。

手術予定日の6日前より意識低下のため体動の不良が生じ，翌日には臀部に弛緩性水疱を伴う19×10 cmの暗紫紅色紅斑が出現した。その右方にも同様の皮疹を認め，第2度褥瘡と診断した。褥瘡は急速に拡大し潰瘍化し，2日程で手掌大を越える潰瘍となり，中央部に硬く厚い黒色の痂皮が付着し，深部は大臀筋にまで及んだ。体位交換とマットレスのビッグセルへの交換，デブリードマン，ゲーベン®(スルファジアジン銀)外用により以後次第に鮮紅色肉芽が増加した(図3)。

意識低下から数日後には血圧低下に陥り，発熱が生じた。CRPが19 mg/dlまで上昇し，血小板が13.6万へ減少し，FDP-Eが870 ng/mlへと上昇したため，創部感染症によるpre DICおよび敗血症性ショックと考え，緊急に左下肢切断術を施行した。術後，発熱とCRPは一旦軽

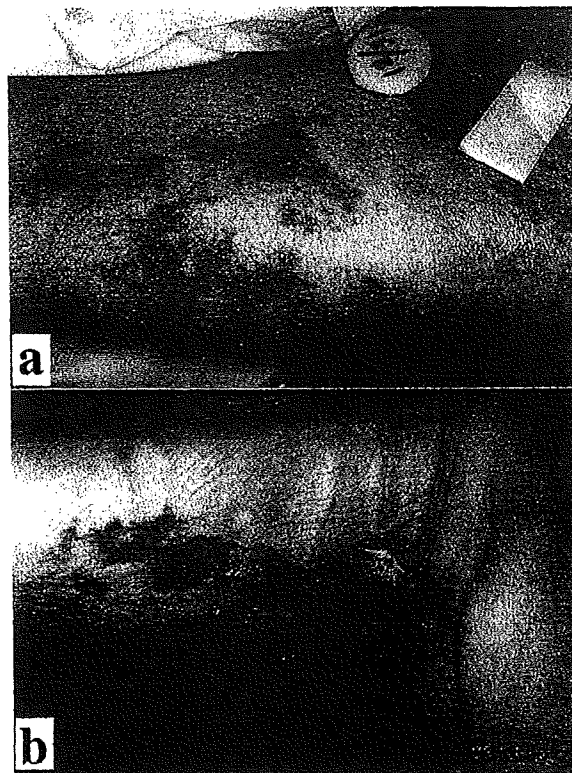


図4 症例1の右大腿のリベド型の紫斑(a, 1月1日)とその後に生じた潰瘍(b)

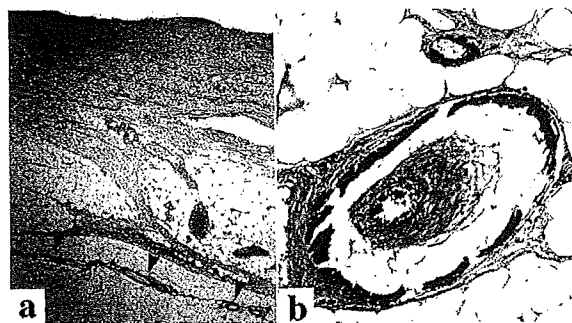


図5 症例1の右大腿の潰瘍部の病理組織像(HE染色) 潰瘍下の真皮には細胞浸潤が乏しく，皮下組織の深層の血管に石灰化(矢印)が見られる(a×40)。血管の強拡大像，中膜の石灰化と内膜の肥厚を認める(b×200)

快したが再度増悪した。胸水貯留も著明となり，12月中旬に左側胸部から約800 mlの胸水を吸引した。心不全による淡黄色透明の漏出性胸水であった。

12月下旬から収縮期血圧が80 mmHg未満となり昇圧剤を使用した。その5日後には右下肢にもリベド型の紫斑が出現し，その後潰瘍化した(図4)。昇圧剤使用開始から6日後には収縮期血圧が測定不能となり，意識レベルが低下した。心不全の進行によると考えたが，収縮性心膜炎に対する心膜切開は不可能と判断し，両側胸水の持続吸引のみ施行された。しかし血圧は徐々に低下し1月上旬死亡した。

剖検所見：①左室前壁心筋梗塞(死亡2~3週間前)，②

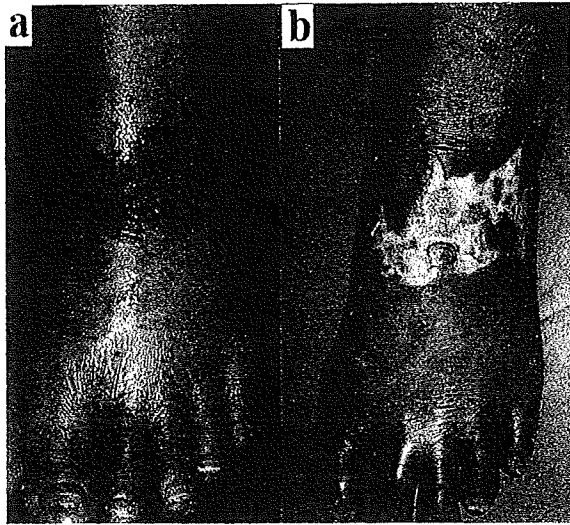


図6 症例2の初診時(a)と入院時(b)の臨床像
左足背の糜爛(a)が、潰瘍化し、潰瘍底は黄色肉芽で覆われている(b)

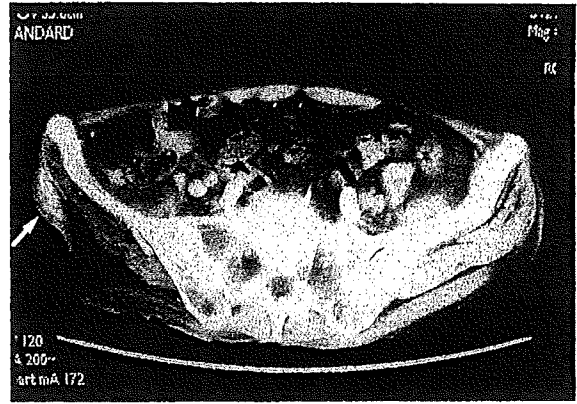


図8 CTでの臀部皮下の石灰化結節(矢印)



図7 症例2の右手背 線状の潰瘍を多数認める

初診：2003年10月中旬

主訴：疼痛を伴う両足の潰瘍

現病歴：2003年9月両足背に発赤と腫脹を生じ、蜂窩織炎と診断され抗生剤の点滴を受けたが軽快しなかった。本人の軽石による擦過も加わり、両足背にびらんが生じた。ステロイド外用剤、アズノール®軟膏(ジメチルイソプロピルアズレン)外用で加療されたが難治のため、10月中旬当科紹介受診となった(図6 a)。外来でプロスタジン®軟膏(アルプロスタジル)処置を受けたが難治で、膝蓋、手背にもびらんが生じてきたため11月下旬当科入院となった。

既往歴：1981年以來慢性腎炎から腎不全におちいり、血液透析を受けている。1994年虚血性心疾患、慢性心不全

入院時現症：血圧 85/50 mmHg, 体温 37.0°C, 脈拍 90 回/分, 整。左足背に半手掌大の辺縁不整な潰瘍があり、潰瘍底は白色の壊死組織で被われていた(図6 b)。右踵部に鶏卵大の潰瘍と両膝蓋部に周囲に発赤を伴う半手掌大の糜爛を認めた。右手関節から指背にかけてと左手背に浅い糜爛や亀裂が認められた(図7)。腰背部から臀部にかけて小豆大から鶏卵大までの硬い皮下硬結を数個触知した。

入院時臨床検査所見：TP 6.4 g/dl, ALB 3.6 g/dl, GOT 18.3 IU/l(13~33), GPT 10.2 IU/l(8~42), LDH 430 IU/l(119~229), γ GTP 137.7 IU/l(10~47), ALP 223 IU/l(115~359), LAP 91 IU/l(38~75), BUN 65 mg/dl, Cr 7.50 mg/dl, Chol 139 mg/dl, TGL 78 mg/dl, CRP 1.4 mg/dl(<0.21 mg/dl), PTH 175 pg/ml(10~60), WBC 9800/mm³(neutro 67, lympho 20, mono 12, eosino 1%), RBC 5.3×10⁶/mm³, Hb 12.7 g/dl, Ht 42%, PLT 1.5×10⁵/mm³, Ca 12.6 mg/dl(8.2~10.2), IP 5.9 mg/dl(1.6~4.4), プロテインS 73%(60~150)

頸部・骨盤部 CT：腹部大動脈から両総腸骨動脈、外腸骨動脈にかけてと肝脾動脈、腹腔動脈にかけて石灰化が著明であった。腎の石灰化および皮下硬結を触知した部位に一致して石灰化を認めた(図8)。

骨シンテグラフィ：頭部、躯幹、四肢の軟部組織に RI

中膜石灰化を伴う動脈硬化症、右腋窩動脈—右膝窩動脈バイパス術後、③非結核性線維素性心外膜炎(石灰化は認めず)、④慢性腎不全による両側腎萎縮、⑤二次性副甲状腺機能亢進症を示唆する副甲状腺過形成、⑥ Calciophylaxis (calcific uremic arteriopathy)；脂肪組織の小血管中膜の石灰化と内膜肥厚(図5)、右大腿表皮壊死、肺胞壁および血管内腔の metastatic calcification、⑦褥瘡

症例2：59歳、男性

の集積が強く、異所性石灰化によると思われた。

病理組織学的所見：左足背潰瘍周囲より生検を行ったが、真皮の中層部までしか採取されておらず、標本内では小血管中膜の石灰化や内膜肥厚は認められなかった。

経過：病理組織像は典型的ではなかったが、腎透析の既往、二次性副甲状腺機能亢進症、皮下の異所性石灰化、四肢の潰瘍、糜爛などから calciphylaxis と診断した。透析医から高リン血症に対して処方されていた炭酸カルシウム錠を中止しフォスブロック®(塩酸セベラマー)を開始した。局所的には、フィブラストスプレー®(トラフェルミン)、カデックス®軟膏、ダイアコート®軟膏(酢酸ジフロラゾン)の外用で治療したが、効果無く、高圧酸素療法目的に転院となった。転院後15日目に、透析後の低血圧と心不全のため、血液透析実施が困難となり死亡した。

か ん が え

症例1の潰瘍は、初診時は前医の診断と経過からASOによる潰瘍を考えたが、下記の理由から最終的に calciphylaxis と診断した。即ち、本症例では①臨床的に足趾末端の皮膚を残して下腿に潰瘍がみられ、両足背動脈を触知したこと、②末期に右側大腿にもリベドがみられ、その部の表皮壊死もみられたこと、③剖検時病理組織標本で、皮下脂肪組織の小血管の中膜に石灰沈着がみられ、内膜の肥厚もみられたこと、④腎透析の既往、二次性副甲状腺機能亢進症、肺の異所性石灰化、⑤動脈硬化のリスクファクター(高齢、高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙歴)がなかったことである。単純X線やCT像で大動脈、脾動脈、両下肢動脈などに著明な石灰化がみられたが、これは calciphylaxis 以外にも、筋型動脈(大・中血管)の Mönkeberg 型中膜石灰化として、通常の動脈硬化症にもみられる所見である。これのみでは血管内腔の狭小化ひいては阻血を惹起しないと言われているが²⁾、このように大・中動脈に石灰化が著明な場合、ASOとの鑑別やその関与の評価が重要となる。特に最近増加しつつある糖尿病性腎症で血液透析を受けている症例では、両者の鑑別と相互の関連を考慮することが大切となる。Calciphylaxis を合併していても、大・中動脈の閉塞が疑われた場合は、本例のように血管バイパス手術を施行することで一時的には症状を軽減させる²⁾。

ASO以外の鑑別疾患として以下の2疾患、即ち膠原病・抗リン脂質抗体症候群とクリオグロブリン血症が考えられたが、前者は抗核抗体、抗カルジオリピン抗体、ルーブスアンチコアグラントが陰性、後者は寒冷刺激の有無にかかわらず潰瘍が進行したことから否定した。

Calciphylaxis の潰瘍については、症例2のように一見掻破性あるいは亀裂性湿疹を思わせる比較的浅く飛石状に配列するものや、症例1のようにリベド型の紫斑と表皮壊死が特徴的とされているが、深く筋肉にまで壊死が及ぶものも報告されている³⁾。

症例1の急速な褥瘡の増悪にも本症が関与した可能性が高い。Calciphylaxis では、血圧低下が潰瘍拡大の誘因となると報告されており²⁾、透析時の血圧低下も増悪因子になったと考えた。局注や生検、あるいは症例2のように機

械的刺激が誘因となって創が拡大することも報告されており²⁾、実施したデブリードマンが褥瘡を悪化させたのではないかの懸念がある。しかし壊死組織除去により良好な肉芽組織がみられたため、デブリードマンは負の要因にならなかったと考えられる。ただしこの疾患ではデブリードマンは慎重に行ない、その効果を判定すべきであると考え

る。Calciphylaxis は、二次性副甲状腺機能亢進がその背景にあり、副甲状腺を切除すると潰瘍病変が軽快治癒する症例も報告されている²⁾。症例1は約9年間、症例2も約22年間の血液透析歴があり副甲状腺機能亢進がみられた。副甲状腺機能亢進以外の calciphylaxis の増悪因子として、高リン血症、高カルシウム血症、プロテインS、アルブミンの低下があげられている²⁾。症例1ではリンがわずかに高値ではあったが、カルシウムはほぼ正常範囲、プロテインSは53(60~150)%と軽度低下していた。症例2ではカルシウム、リンとも高値ではあったが、プロテインSは73%と正常であった。また、症例1ではアルブミンは2.6~2.3g/dlと常に低値であった。プロテインCあるいはvitamin Kの低下も関与するという報告もあるが²⁾、症例2のプロテインCおよび両症例のvitamin Kは測定しなかった。

また感染のコントロールも calciphylaxis では重要である⁴⁾。症例1では終末期の血液やIVHカテーテルの培養からは細菌や真菌は検出されなかったため、下腿の潰瘍と仙骨部褥瘡の感染がこの病態を増悪させたと考えた。

症例1の死因については、心外膜炎に加えて、12月におそらく心筋梗塞が生じ、左心不全が増悪し、両側漏出性胸水、血管内脱水を惹起し、循環不全となったと考えられた。なお剖検時心外膜には石灰沈着がみられず、心外膜炎は腎不全に伴うものと考えた⁵⁾。

Calciphylaxis では過去の統計によると四肢遠位に潰瘍が出現した場合の死亡率は23%であるが、四肢近位部あるいは躯幹に潰瘍が出現した場合、その死亡率は63%と報告されている⁷⁾。症例1では、四肢近位部に潰瘍が出現したが、症例2では潰瘍は四肢遠位部にのみ存在したことから、潰瘍を生じた calciphylaxis は、いずれの場合でも予後は悪い疾患と認識すべきであろう。したがって潰瘍形成前の早期に calciphylaxis と診断し、副甲状腺摘出術、カルシウム塩とビタミンD内服の中止などにより、その増悪因子を軽減することが、敗血症、DICを伴う末期症状にいたる時期を遅らせ、延命につながると思われた。またなお議論はあるが⁷⁾、本症の非潰瘍期の疼痛や発赤に対して副腎皮質ホルモン内服が有効で、死亡率を低下させるとの報告もあり³⁾、この時期の calciphylaxis には、考慮すべき治療と考えられた。

本論文の要旨の一部は第382回日本皮膚科学会大阪地方会(2004年3月28日、大阪市)と第57回日本皮膚科学会西部支部学術大会(2005年10月29日、下関市)において報告した。

文 献

- 1) Gipstein RM et al: 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.
- 2) Wilmer WA, Magro CM: Calciophylaxis: emerging concepts in prevention, diagnosis and treatment. *Semin Dial* 15: 172-186, 2002.
- 3) Fine A, Zacharias J: Calciophylaxis is usually non-ulcerating: risk factors, outcome and therapy. *Kidney Int* 61: 2210-2217, 2002.
- 4) Davis CA, Valentine RJ: Wet gangrene in hemodialysis patients with calciophylaxis is associated with poor prognosis. *Cardiovasc Surg* 9: 565-570, 2001.
- 5) Alpert MA, Ravenscraft MD: Pericardial involvement in end-stage renal disease. *Am J Med Sci* 325: 228-236, 2003.
- 6) Hafner J et al: Calciophylaxis: a syndrome of skin necrosis and acral gangrene in chronic renal failure. *Vasa* 27: 137-143, 1998.
- 7) Ivker RA, Woolsley J, Briggaman RA: Calciophylaxis in three patients with end-stage renal disease. *Arch Dermatol* 131: 63-68, 1995.

(2005年7月11日 受付・2006年7月24日 採用決定)

別刷請求先: 〒879-5593 由布市挾間町医大ヶ丘1-1
大分大学医学部生体分子構造機能
制御講座(皮膚科)
川本 導史

Two Cases of Calciophylaxis

Michifumi KAWAMOTO, Hiroko ICHIMIYA, Tadashi ISHIKAWA, Takashi ANAN, Yoshitaka KAI,
Yutaka HATANO, Osamu OKAMOTO, Kazumoto KATAGIRI, Sakuhei FUJIWARA

Department of Anatomy, Biology and Medicine (Dermatology), Faculty of Medicine, Oita University
Oita 879-5593, Japan (Director: Prof. S. Fujiwara)

Aiko KATO, Fumiaki SHIMIZU, Haruaki SATO

Department of Anatomy, Biology and Medicine (Plastic Surgery), Faculty of Medicine, Oita University
Oita 879-5593, Japan (Director: Prof. S. Fujiwara)

Jin TANAHASHI, Tsutomu DAA, Shigeo YOKOYAMA

Department of Oncological Science (Pathology), Faculty of Medicine, Oita University
Oita 879-5593, Japan (Director: Prof. S. Yokoyama)

Takanori MATSUBARA

Department of Oncological Science (Urology), Faculty of Medicine, Oita University
Oita 879-5593, Japan (Director: Prof. H. Mimata)

Ichiro ITONAGA

Department of Brain and Nerve Science (Orthopedics Surgery), Faculty of Medicine, Oita University
Oita 879-5593, Japan (Director: Prof. H. Tsumura)

Takafumi SHUTO, Eriko IWATA, Shinji MIYAMOTO

Department of Cardiovascular Science (Cardiovascular Surgery), Faculty of Medicine, Oita University
Oita 879-5593, Japan (Director: Prof. T. Hadama)

and Susumu TAKAYASU

Department of Dermatology, Oita Oka Hospital
Oita 870-0105, Japan (Chief: S. Takayasu)

We report here 2 cases of calciophylaxis. Case 1: A 49-year-old man who had been receiving long-term hemodialysis experienced pain while at rest in both legs and was diagnosed as having arteriosclerosis obliterans. In August 2003, he underwent a right axillary bypass to both femoral arteries. In September 2004, he had subcutaneous bleeding and necrosis in his left leg with high fever and elevation of CRP. He was admitted to our hospital. Debridement did not relieve the fever or elevation of CRP. He went into shock with low-grade DIC and his left leg was amputated. A decubitus ulcer, which was in the sacral area, enlarged rapidly. Livedo and blisters developed on his right leg. Pleural effusion was increased and his condition deteriorated. He died on 5th January 2005. At autopsy, the media of small vessels were calcified and endothelial proliferation was observed. The patient was diagnosed as having calciophylaxis. Case 2: A 59-year-old man, who had also been receiving long-term hemodialysis, had cutaneous ulcers on the dorsa of his feet after he had rubbed them with pumice stone while bathing. Despite treatment with a variety of ointments, the lesions worsened and progressed to deep ulcerations with necrosis. Linear ulcers appeared on both knees and dorsa of the hands. He had subcutaneous hard nodules in his buttocks. Computerized tomography revealed calcification of the vessel walls throughout the entire body and subcutaneous calcification on the trunk. Conservative therapy and hyperbaric oxygen therapy with surgical debridement were ineffective. The patient died three months after the appearance of these cutaneous lesions as a consequence of the discontinuation of hemodialysis.

透析早期に発症した calciphylaxis の 1 例

岡山大学 皮膚科
鈴木 規弘

【患者】

54 歳，男性。

【主訴】

四肢末梢の有病性の紫斑，壊死。

【家族歴】

父：胃がん。長女：心房中隔欠損症。

【既往歴】

脳梗塞(2004年1月)。

【現病歴】

1990年より全身性の乾癬を認め、同時期に糖尿病も指摘されていたが、定期的な受診はせず。

2004年1月より近医皮膚科にて加療中、7月より膿疱が出現し、熟癬も認められた。膿疱性乾癬疑いで当科紹介となり、入院及び外来通院にて加療していた。

糖尿病性腎症による腎不全のため、同年10月に腹膜透析を開始した。

2005年4月上旬より手指、足趾に有病性の紫斑、壊死が出現した。

【皮膚所見】

右第1手指先端，右第1足趾背側・屈側，右踵に有病性の壊死病変を認めた(図1, 2)。

【検査所見】

WBC 12,300/ μ L, RBC 360万/ μ L, Hb 10.0g/dL, PLT 62.1万/ μ L, BUN 36.8mg/dL, CRTN 6.66mg/dL, CRP 5.2mg/dL, PTH-C 3.4ng/mL, Na 136mEq/L, K 4.5mEq/L, Cl 94mEq/L, Ca 8.2mg/dL, 補正Ca 9.4mg/dL, IP 4.5mg/dL, 足背動脈：触知良好，脈波伝播速度(PWV)・足関節上腕血圧比(ABI), PWV 3,038(R), 4,819(L), ABI 0.91(R), 1.22(L)。

【X線所見】

四肢末梢血管に一致する石灰像(図3, 4)。

【組織像】

膠原線維の変性，好中球の浸潤等の壊死所見のみで，コッサ染色も行ったが，明らかな血管内や真皮内の石灰化像は認められず。

【診断】

calciphylaxis.

【治療・経過】

プロスタグランジン製剤，抗トロンビン薬の点滴を行うも病変の拡大を認め，さらに2005年5月15日頃より外陰部に同様の症状を認めた。陰部膿瘍も疑い，ドレナージ，デブリドメントを施行し，抗生剤の点滴を開始した。その後も抗生剤点滴，局所処置を続けるも陰部・四肢ともに壊死範囲は拡大した(図5, 6)。陰部のデブリドメント手術を検討したが，全身状態不良のため施行できず。同年6月22日に腹膜炎を合併し，28日に死亡した。

【まとめ】

Calciphylaxisは多くが透析末期の腎不全末期患者に認められる稀な疾患であるが，病態，原因については不明の点が多い。

好発部位は下肢が多く，有病性の紫斑で発症し，硬結を触れる黒色壊死局面，潰瘍へ急速に進行する。

病理学的には真皮，皮下組織の小～中血管壁への石灰沈着が特徴とされている。

検査所見ではPTHの上昇が約80%に見られ，Ca, P, Ca×Pの高値もしばしば認められるが，それらが本症の直接の原因とは考えられていない。

治療は対症療法が主体となり，進行例では予後不良で死亡率は約80%とされている。

自験例は腎不全末期で腹膜透析中であつた。高P血症を認め，続発性副甲状腺機能亢進症を呈していた。また，膿疱性乾癬の慢性炎症のためか血小板が上昇しており，凝固機能亢進状態にあつた。これらのさまざまな要因が関与しcalciphylaxisを起こしたと思われる。

診断は臨床像，検査結果等を踏まえ，総合的に行うしかないが，他の動脈閉塞による疾患との鑑別のため，足背動脈の減弱の有無，ABI・PWV検査は簡便で比較的有效であると思われる。

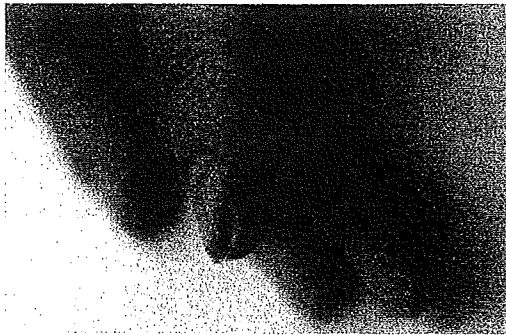


図1 初診時臨床像

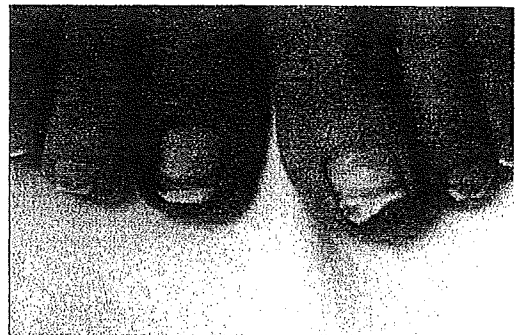


図2 初診時臨床像



図3 X線所見



図4 X線所見



図5 2005年5月20日



図6 2005年5月20日

文 献

- 1) Oh DH, Eulau D, Tokugawa DA, Dennis, et al : Five cases of calciphylaxis and a review of the literature. *Journal of the American Academy of Dermatology* June 1999 ; Vol.40, No.6 : 979-87.
- 2) 木村恭一, 山本修平 : Calciphylaxis. *皮膚科の臨床* 2004 ; 46(5) : 699-700.

2005年9月3日 第236回 日本皮膚科学会岡山地方会
において発表

◇下腿潰瘍(2)＜臨床例＞——⑩

下腿に広範な潰瘍を形成したcalciphylaxis

齊藤 玲子* 石崎 純子* 原田 敬之**
田中 勝* 船木 威徳***

Key words

calciphylaxis, 慢性腎不全, 潰瘍, リン・カルシウム代謝, 成人

Calciphylaxisは中小血管壁に石灰沈着が生じ、虚血をきたした結果、組織の潰瘍、壊死を生じる予後不良の病態である。今回われわれは、透析歴2年の糖尿病による慢性腎不全患者の下腿に広範な潰瘍を形成したが、加療により軽快した1例を経験したので、若干の考察を加え報告する。

症例 53歳，女。

初診 2006年7月31日。

主訴 下腿の有痛性皮疹。

家族歴 特記すべきことなし。

既往歴 糖尿病による慢性腎不全で2004年9月血液透析導入。高血圧。不整脈。

現病歴 2006年1月下旬，左下腿に小豆大の潰瘍が出現した。近医にて外用療法施行されるも潰瘍が拡大したため，当科を受診した。

現症 両下腿の中央部に黒色痂皮と黄色の壊死組織を付着する不整形の有痛性潰瘍を認め，硬結を触れる。潰瘍の周囲は紫斑を呈する(図1)。また潰瘍のない部位にも下腿の一部に網状の紫斑を認めた。

臨床検査成績(下線部は異常値)

生化学：TP 7.1g/dl, Alb 3.4g/dl, AST 13 IU/l, ALT 15 IU/l, LDH 210 IU/L, γ -GTP 47 IU/L, BUN 55.9mg/dl, Cr 6.32mg/dl, Na 138mEq/dl,

K 4.2mEq/l, Ca 9.2mg/dl, IP 6.3mg/dl, CRP 3.62 mg/dl, BS 74mg/dl, HbA_{1c} 7.0%.

血算：WBC 8,900/ μ l, RBC 361×10^4 / μ l, Hb 11.0g/dl, Ht 31.9%, Plt 36.6×10^4 / μ l.

自己免疫・ほか：IgA 576.0mg/dl, IgG 2,330.0 mg/dl, IgM 109.0mg/dl, C₃ 133.0mg/dl, C₄ 48.5 mg/dl, ANA 40 \times , ループスアンチコアグラント(希釈ラッセル蛇毒時間法)1.18(基準値1.3未満), 抗カルジオリピンIgG抗体 9U/ml(基準値10 U/ml未満), intact PTH 160pg/ml, Caicitonin 63pg/ml, 1,25(OH)₂ビタミンD 8.6pg/ml, Protein C活性 69%, Protein S活性43%.

軟X線写真

両側大腿動脈，後脛骨動脈，前脛骨動脈，足底動脈弓に石灰化を認めた。

心エコー

各弁の明らかな石灰化は認めなかった。

サーモグラフィー

潰瘍部に限局する温度低下は認めなかった。

病理組織学的所見

左下腿の潰瘍辺縁部から生検した。真皮の膠原線維の増生，出血を伴い，一部に壊死を認める。

* Saito, Reiko/Ishizaki, Sumiko(准講師)/Tanaka, Masaru(教授)
東京女子医科大学東医療センター皮膚科(〒116-8567 東京都荒川区西尾久2-1-10)

** Harada, Takashi(名誉教授) 東京女子医科大学東医療センター

*** Funaki, Takenori 東京女子医科大学東医療センター内科

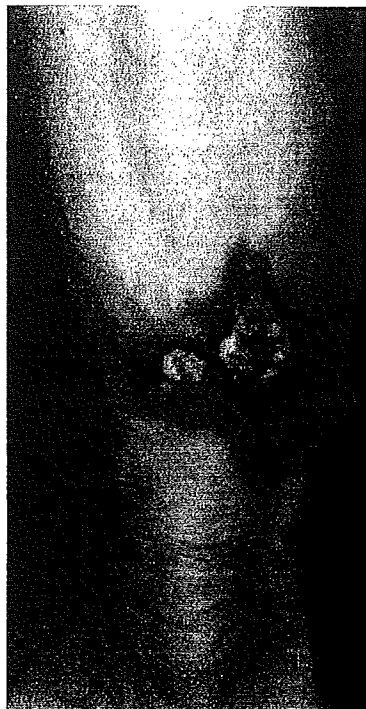


図1 初診時臨床像。左下腿に壊死を伴う潰瘍を認め、周囲は紫斑を呈する。

真皮下層および皮下脂肪組織の中小動脈の内弾性板に一致して輪状の好塩基性に染まる均一な沈着像を認める(図2, 3)。von 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、石灰沈着と考えられた(図4)。



図2 真皮下層の膠原線維増生, 出血を伴い, 一部に壊死を認める。真皮下層および皮下脂肪組織の中小動脈に一致して輪状の沈着物を認める(H-E染色, ×40)。

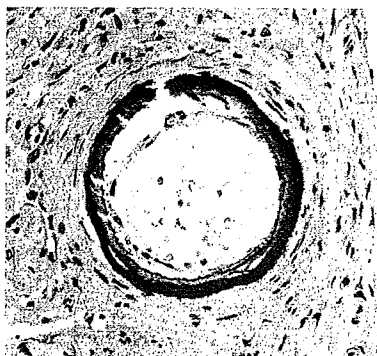


図3 真皮下層の小動脈の内弾性板に一致して輪状の好塩基性に染まる均一な沈着像を認める(H-E染色, ×400)。

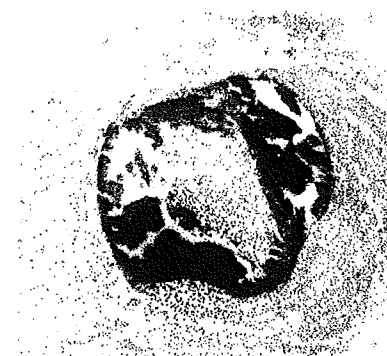


図4 小動脈壁の内側、壁内に黒色に染色された沈着物がみられた(von Kossa染色, ×400)。

鑑別診断

閉塞性動脈硬化症：50歳以上の男子に多く、大動脈および四肢の主幹動脈の粥状硬化によって内腔の狭窄または閉塞をきたし、患肢に虚血症状をおこす。足趾に多く、足、下腿にも皮疹を生じる。病理組織像では内腔の粥腫形成と内膜の結合織の増加を認める。20%に糖尿病合併を認める。進行すると間歇性跛行、安静時疼痛を生じる。自験例では前駆するしびれ感などはなく、足趾の壊死、四肢末梢のチアノーゼを認めなかった。またサーモグラフィの所見においても異常を認めなかった。

Buerger病：青壮年男子に好発し、四肢中小動脈に発生する炎症性血栓性閉塞性疾患である。肢端の潰瘍、壊死をきたすが、下腿にも潰瘍を生じうる。病理組織像では非壊死性の血管壁全層の炎症と、巨細胞性肉芽腫反応を伴う血栓の器質化を認める。自験例では喫煙歴はなく、好発部位である足趾先端の潰瘍を認めなかった。

抗リン脂質抗体症候群：習慣性流産、脳梗塞、虚血性心疾患の既往はなく、血小板減少を認めず、抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラントも陰性であった。

結節性多発動脈炎：表在性動脈走行に一致して、主に下肢に皮下結節、紫斑、潰瘍などの多彩な皮膚所見を認める。慢性に経過し、再発と寛解を繰り返す。自験例では、病理組織学的に白血球

破砕性血管炎を認めなかった。

リベド血管炎：静脈性うっ滞性潰瘍に分類され、中年女性の下腿、足背に網状皮斑と有痛性虫食い状小潰瘍が生じ、慢性再発性である。病理組織像で真皮細小血管壁の硝子様変性と血栓による閉塞を認める。自験例では虫食い状潰瘍の臨床を呈していない。

壊疽性膿皮症：慢性再発性の難治性穿掘性皮膚潰瘍で、有痛性の結節ないし、膿疱が単発ないし多発し潰瘍化する。しばしば潰瘍性大腸炎、Crohn病、大動脈炎症候群などに合併する。病理組織学的には好中球性膿瘍である。

糖尿病性壊疽：自験例は糖尿病を合併していたが、発症の直接的な誘因となる外傷、熱傷などの外的因子なく発症しており、好発部位である四肢末端には皮疹を認めなかった。

Anticoagulant-induced necrosis (ACIN)：ワルファリンカリウム(ワーファリン)およびヘパリン療法中に生じる皮膚および皮下組織の壊死である。発現頻度はワルファリンカリウム投与中の0.01%以下と考えられている¹⁾。典型的には抗凝固剤投与開始3～5日目に乳房、臀部などの皮下脂肪織の豊富な部位に有痛性の硬結を伴う局面として発症し、潰瘍化することがある。自験例では、ワルファリンカリウム内服歴を有していたが、発症部位、臨床像より否定した。その他、膠原病(SLE、関節リウマチ、強皮症など)で下腿潰瘍を発症することがある。自験例では膠原病の合併を認めなかった。

診断

臨床および病理組織学的所見より calciphylaxis と診断した。

治療と経過

入院後、局所療法としては洗浄およびスルファジアジン銀クリーム外用、トレチノイントコフェリル軟膏、トラフェルミンスプレー外用等を行った。また、広範な皮膚壊死に対して、脊椎麻酔下でデブリドマンを計3回施行した。全身療法として、血中カルシウム・リン値の補正を行った。2004年9月から開始されている塩酸セベラマー内服を継続した。同年10、11月に高酸素療法(2～2.5気



図5 初診4カ月後の臨床像。左下腿。潰瘍は下腿全体に拡大し、黄褐色の壊死組織が付着している。1回目のデブリドマン後であり、一部に赤色の肉芽組織もみられる。

圧で1日1時間施行を5日間継続)2クール計10回施行したが、高圧酸素療法直後には臨床的改善は得られず、下腿の潰瘍は徐々に拡大し、右大腿部にも潰瘍が新生した(図5)。疼痛コントロールのため硬膜外麻酔、麻薬、近赤外線照射にて管理を行った。2006年12月初旬より潰瘍の拡大、新生がみられなくなり、既存の潰瘍はデブリドマン後徐々に上皮化し、現在外来にて経過観察中である。

考 按

Calciphylaxisは、1962年にSelyeら²⁾によりさまざまな臓器に石灰化をもたらす状態として初めて提唱された。慢性腎不全患者の1～4.1%に発症する。腎不全患者、とくに長期慢性透析患者に発症したとする報告が多いが、非透析患者に発症することもある。臨床的には、黒色痂皮を付着する不整形潰瘍、浸潤を触れる紫紅色局面、網状紫斑が混在して存在し、強い疼痛を伴うのが特徴である。四肢、体幹に好発し、皮疹の進行は急速である。病理組織学的には真皮や脂肪織内の細動脈壁への石灰沈着を認める。

Calciphylaxisの病態は未解明であるが、近年の