

動脈面積における石灰化の割合の変化を検討した。

統計解析は Stadt View Ver5.0 で paired-t 検定を用いて解析を行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

C. 研究結果

これらの患者 16 名の併用療法開始時の平均 CAPD 継続年数は 4.9 ± 1.2 年であった。表 1 には 16 名の併用療法患者の併用療法開始後 12 ヶ月目の臨床検査データを示す。

表1. PD+HD併用療法による臨床検査データの変化

		CAPD	併用12M	
TP	(g/dl)	6.4 ± 0.3	6.8 ± 0.3	$P < 0.05$
Alb	(g/dl)	3.4 ± 0.2	3.7 ± 0.2	$P < 0.05$
Hb	(g/dl)	8.2 ± 0.6	10.2 ± 0.4	$P < 0.01$
Cr	(mg/dl)	14.3 ± 2.1	13.4 ± 1.2	$P < 0.05$
BUN	(mg/dl)	76 ± 12	68 ± 8	$P < 0.05$
K	(mEq/l)	4.3 ± 0.3	4.2 ± 0.2	Ns
Ca	(mg/dl)	9.6 ± 0.4	9.2 ± 0.5	Ns
IP	(mg/dl)	6.5 ± 0.4	6.2 ± 0.4	Ns
i-PTH	(pg/ml)	168 ± 16	186 ± 12	Ns

臨床検査データでは 12 ヶ月目の TP、ならびに Alb の優位な上昇を認めた。また Hb 値の有意な上昇を認めた。また透析開始前の血清 Cr ならびに BUN の有意な低下を認めた。一方 12 ヶ月目の血清 K、さらに血清 Ca、IP ならびに intact-PTH に関して優位な変化は認めなかった。

表 2 には 16 名の併用療法開始後 12 ヶ月目の血圧、CTR、尿量ならびに大動脈 (Ao) 石灰化の変化を示す。12 ヶ月目には体重は有意に減少し、CTR も有意な減少を示した。全症例において臨床症状で血圧上昇、さらに浮腫などの溢水状態の改善が見られた。表 2 に示す収縮期ならびに拡張期血圧も有意な改善を認めている。

表2. PD+HD併用療法による血圧、CTRならびに大動脈(Ao)石灰化の変化

		CAPD	併用12M	
SBP	(mmHg)	148 ± 8	136 ± 10	$P < 0.01$
DBP	(mmHg)	88 ± 6	80 ± 6	$P < 0.01$
除水量	(ml/day)	760 ± 116	1020 ± 89	Ns
尿量	(ml/day)	246 ± 20	88 ± 12	$P < 0.01$
CTR	(%)	51 ± 4	47 ± 3	$P < 0.05$
体重	(kg)	63 ± 3	58 ± 3	$P < 0.01$
Ao石灰化 (%)		28 ± 6	22 ± 4	$P < 0.05$

一方、尿量も有意な減少を認めた。また、今回の検討目的である Ao 石灰化に関して

は、併用療法開始後 12 ヶ月目において有意な減少を認めた。

D. 考察

今回の我々の 16 名の検討から、PD+HE 併用療法は栄養状態の改善、さらに貧血の改善が認められた。さらに血圧の低下、溢水症状の改善などの心行動態の著名な改善を認めた。これらの有用性に関してはこれまでも多数報告されている。Kawanishi ら (9) の報告では併用療法によって食欲不振などの尿毒症症状は優位に改善し、エリスロチン抵抗性貧血や浮腫などの臨床症状も優位な改善を認めることが示されている。これらの報告からも、併用療法によって透析不足に伴う貧血や栄養状態の改善、さらに溢水状態など臨床症状の著名な改善が認められることが理解できる。これらはいずれも併用療法は溶質除去不足ならびに限外濾過の不足に伴う尿毒症症状の改善として理解される。

一方これまでの報告では、PD+HE 併用療法は Ca・IP 代謝ならびに骨ミネラル代謝異常 (BMD) への明らかな改善効果は示されていなかった。これは現在経口薬や透析液の改善に伴い Ca・IP 代謝の調節が良好に行えるようになった事が一つの理由と考えられた。今回の我々の検討は CT によって PD 患者の大動脈石灰化の状況を検討する事であった。今回の我々の 12 ヶ月の検討で PD+HD 併用療法によって Ao 石灰化の割合の有意な低下が認められた。今回の我々の検討は一断面の大動脈評価のみであり、これが全身の血管石灰化を示すかに関して問題はあるものの、最大石灰化部位の改善を示すものである。この石灰化の改善が PD+HD 併用療法の効果によるものか、あるいは今回一部の患者で使用していた cinacalcet などの薬剤の効果によるものかは今後のさらなる検討が必要である。しかしながら今回の結果は PD+HD 併用療法のさらなる可能性を示唆するものとして注目する必要がある。特に Calciphylaxis は血管の石灰化に伴い組織の虚血を来す疾患であり、

末期腎不全の重篤な合併症として知られている。その原因の一つに透析不足が影響している可能性もあり、PD+HD 併用療法の有用性を考えれば試みて良い治療方法の可能性もある。今後さらなる検討を行って行きたい。

E. 結論

PD+HE 併用療法はCa・IP代謝ならびに血管石灰化に対して有用と思われる。今後さらなる検討を重ねて、その有用性を明らかにして行く必要がある。

F. 健康危険情報

該当事項なし。

G. 研究発表

1) 学会発表

日本医工学治療学会 第27回学術大会
ランチョンセミナーにてデータの一部を報告した。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
該当事項なし。
2. 実用新案登録
該当事項なし

Calciphylaxis の診断・治療に関わる調査・研究

剖検にみる慢性腎臓病 (CKD) 患者の冠動脈石灰化についての組織学的検討

研究分担者 川村哲也

研究協力者 吉田 啓

研究要旨

慢性腎臓病 (CKD) 患者の冠動脈石灰化について、その発症時期、発症機序を明らかにする目的で、冠動脈石灰化部位における炎症性細胞および骨芽細胞の発現につき免疫組織学的に検討した。炎症性細胞による石灰化はすべての病期のCKD患者で認めるのに対し、骨芽細胞様に形質転換した血管平滑筋による石灰化は初期CKD患者では認めず、透析患者のみで認めた。炎症性細胞による石灰化は内膜に局限しているのに対し、骨芽細胞様に形質転換した血管平滑筋による石灰化は内膜、中膜のいずれにも認めた。この結果から、CKDの病期により冠動脈石灰化の機序は異なる可能性が示唆された。

A. 研究目的

Calciphylaxisの発症時期、発症機序は未だ明らかではないが、末期腎不全の皮膚の細動脈における中膜石灰化が特徴であり、急速進行性に組織の潰瘍、壊死をひきおこし、極めて予後が不良な疾患である。その要因として血管石灰化が最も重要であり、血液透析患者の冠動脈石灰化の発症時期と発症機序を明らかにする目的で、冠動脈石灰化部位の組織学的検討を行った。

B. 研究方法

動脈石灰化は組織学的特徴から内膜石灰化(Arterial Intima Calcification: AIC)と中膜石灰化(Arterial Media Calcification: AMC)の二つに大別でき、AICの発現機序についてはおおむね明らかとなっているが、AMCの発現機序についての検討は少なく、特にヒトでの報告は限られている。

剖検にて冠動脈中枢部に石灰化を認めた早期CKD群5例、透析群14例を対象とし (Table 1)、骨関連蛋白としてOPN、血管平滑筋の指標として α SMA、骨芽細胞への形質転換の指標としてCbfal/Runx2、マクロ

ファージの指標としてCD68の免疫染色を行い、AICとAMCの発現細胞の差異につき形態学的に検討した。

C. 研究結果

CKD stageにかかわらずマクロファージはAICに存在したのに対し、AMCには存在しなかった。骨芽細胞様に形質転換した血管平滑筋は透析群で認めたのに対し、早期CKD群では認めなかった (Figure1, 2, Table 2)。

D. 考察

粥状硬化はAICには関与するが、AMCには関与しないと考えられた。骨芽細胞様に形質転換した血管平滑筋は早期CKD群では認めなかったのに対し、透析群で認めたことから、CKD stageが進行しミネラル代謝異常が生じるとAIC、AMCいずれにおいても血管平滑筋が骨芽細胞化し、動脈石灰化が促進される可能性が示唆された。

E. 結論

冠動脈石灰化部位における発現細胞、発現機序は AIC と AMC で異なり、さらに CKD stage で異なる可能性が示唆された。Calciphylaxis の発症時期、発症機序は未だ明らかではないが、透析患者の皮膚の細動脈における中膜石灰化が特徴といわれており、透析患者の冠動脈中膜石灰化と共通の病態が存在する可能性が考えられた。

F. 健康危険情報

該当事項なし。

G. 研究発表

1) 学会発表

第54回日本透析医学会学術集会・総会にて、口演にて発表。優秀演題賞受賞。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当事項なし。

2. 実用新案登録

該当事項なし

Table 1. Patients' characteristics.

Case	Age	Gender	HD	DM	Cause of death	Hb	Alb	Cr	Ca	Pi	LDL-C
	(y)		(y)			(g/dl)	(g/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)
1	68	M	0	-	IHD	13.2	4.2	0.9	9.2	4.1	145
2	72	M	0	-	malignancy	12.8	3.4	0.7	9.0	3.2	
3	73	M	0	-	malignancy	11.7	3.3	0.8	8.6	4.4	105
4	89	M	0	-	malignancy	11.5	3.0	1.0	9.8	3.8	96
5	76	F	0	-	IHD	12.0	2.8	1.0	9.7	4.0	112
6	39	F	12	-	CHF	5.8	2.9	10.8	9.2	5.0	-
7	46	M	13	-	infection	7.4	-	10.9	9.6	4.4	98
8	64	F	14	-	GI bleeding	7.0	-	12.0	9.0	-	110
9	88	F	1	-	infection	8.1	2.8	8.2	6.7	9.1	127
10	60	M	5	-	IHD	10.8	-	9.0	9.2	8.0	153
11	57	M	3	-	GI bleeding	9.4	3.1	7.9	-	6.5	
12	63	F	6	-	CHF	8.2	2.5	6.8	9.9	7.0	121
13	50	M	2	-	IHD	9.5	3.4	11.3	10.3	-	130
14	62	M	9	-	Cerebral bleeding	7.3	-	-	8.4	6.2	-
15	53	M	1	+	CHF	9.6	-	5.6	6.8	5.4	141
16	81	M	1	+	infection	11.3	2.9	6.7	7.5	5.1	-
17	79	M	14	+	malignancy	9.0	2.9	-	8.8	6.4	-
18	62	M	2	+	IHD	9.3	3.5	16.1	-	-	124
19	72	M	11	+	IHD	8.2	3.3	7.7	10.2	5.4	118

DM = diabetes mellitus; HD = hemodialysis; IHD = ischemic heart disease; CHF = congestive heart failure; GI bleeding = gastrointestinal bleeding; Hb = hemoglobin; Alb = albumin; Cr = creatinine; Ca = calcium; Pi = ionic phosphate; LDL-C = low density lipoprotein-cholesterol.

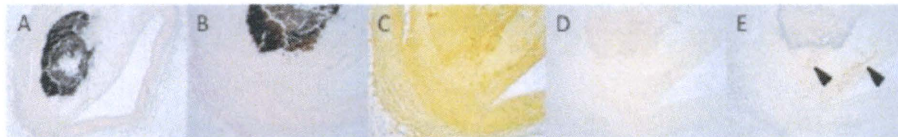
Table 2. Results of immunohistochemistry of coronary artery calcification.

Case	DM	CKD Stage	Arterial intima calcification				Arterial media calcification			
			Von Kossa	OPN	Cbfa1/Runx2	CD68	Von Kossa	OPN	Cbfa1/Runx2	CD68
1	-	2	++	++	-	+	-	-	-	-
2	-	2	+	+	-	-	-	-	-	-
3	-	2	+	+	-	+	-	-	-	-
4	-	3	-	-	-	-	+	+	-	-
5	-	3	+	+	-	+	+	+	-	-
6	-	5D	+	+	+	+	++	++	+	-
7	-	5D	-	-	-	-	++	++	++	-
8	-	5D	+	++	+	+	-	-	-	-
9	-	5D	+	+	-	+	-	-	-	-
10	-	5D	+++	+++	+	+	-	-	-	-
11	-	5D	+	++	+	-	-	-	-	-
12	-	5D	++	++	+	++	+	+	+	-
13	-	5D	+	+	+	+	-	-	-	-
14	-	5D	+	++	+	+	+	+	+	-
15	+	5D	+++	+++	+	++	+	+	+	-
16	+	5D	++	+++	+	++	+	+	+	-
17	+	5D	+	++	+	+	-	-	-	-
18	+	5D	+	+	+	+	-	-	-	-
19	+	5D	+	+	-	+	-	-	-	-

DM = diabetes mellitus; CKD = chronic kidney disease; OPN = osteopontin; Cbfa1 = core binding factor α -1; Runx2 = runt-related transcription factor-2; (-) = negative; (+) = positive in a quarter; (++) = positive in a half; (+++) = positive in over a half of circumference of vessel wall.

von Kossa (black) x50 von Kossa (black) x100 α -SMA (brown) x100 Cbfa1/Runx2 (brown) x100 CD68 (brown) x100
 OPN (pink) x100

Case 1; CKD Stage 2, DM (-)



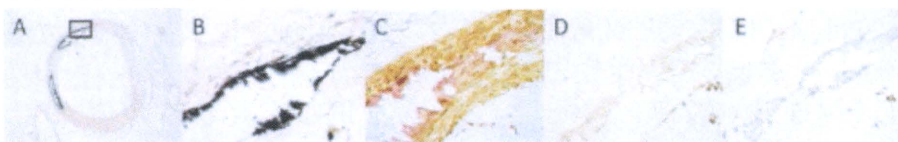
Case 10; CKD Stage 5D, HD (+), DM (-)



Figure 1. Immunohistochemical staining of coronary artery intima calcification. Case 1 was positive in von Kossa (A, B), α SMA, OPN (C), CD 68 (E) and negative in Cbfa1/Runx2 (D). Case 10 was positive in von Kossa (F, G), α SMA, OPN (H), Cbfa1/Runx2 (I), and CD 68 (J). Magnification: (A, F) \times 50, (B-E, G-J) 100.

von Kossa (black) x50 von Kossa (black) x400 α -SMA (brown) x400 Cbfa1/Runx2 (brown) x400 CD68 (brown) x400
 OPN (pink) x400

Case 4; CKD Stage 3, DM (-)



Case 7; CKD Stage 5, HD (+), DM (-)

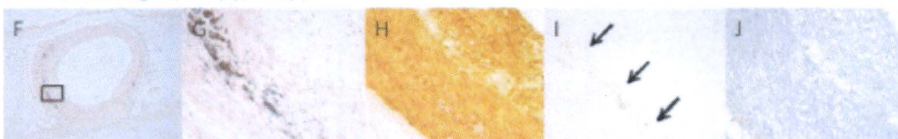


Figure 2. Immunohistochemical staining of coronary artery media calcification. Case 4 was positive in von Kossa (A, B), α SMA, OPN (C) and negative in Cbfa1/Runx2 (D) and CD 68 (E). Case 7 was positive in von Kossa (F, G), α SMA, OPN (H), Cbfa1/Runx2 (I) and negative in CD 68 (J). Magnification: (A, F) 50, (B-E, G-J) 400.

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

Calciophylaxis の診断・治療に関わる調査・研究
Caliphylaxis の皮膚病理組織像についての文献的考察

研究分担者 橋口 明典 慶應義塾大学助教

研究要旨

Calciophylaxis における生検の意義を考察する目的で、直近の症例報告 50 例について、病理所見を総括した。ほとんどの症例で、組織の石灰化に関する記載、組織像の提示がみられたが、壊死・潰瘍を引き起こす原因と考えられる血管内膜病変の記載については、不十分なものが多く認められた。Calciophylaxis の診断・治療に関する調査において、より厳密に症例を抽出するためには、病理所見を十分に検討する必要があることが示唆された。

A. 研究目的

本調査・研究班では、calciophylaxis 皮膚潰瘍における組織所見の特徴として、「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上狭窄」をあげているが、病理組織所見に統一された基準は確立されておらず、症例報告においても曖昧な提示に終わる場合が多い。Calciophylaxis における生検の意義を考察する目的で、2007年以降発表された、症例報告など50本の文献について、病理所見に言及したものを選択し、考察を行った。

B. 研究方法

アメリカ国立医学図書館の国立生物工学情報センター、PubMedにて、calciophylaxis にて検索し、calciophylaxis の病理所見について言及のある最新の50本の文献について、組織所見を抽出、総括を行った。

C. 研究結果

50本の文献すべてにおいて、組織所見ないし組織写真として、組織の石灰化ないしカルシウム沈着の提示がみられた。15例は

中膜における石灰化と明記されていたが、2例は内膜の線維化との記載であった。その他の文献については、血管壁への沈着と、詳細な部位に関する記載はみられなかった。

内膜病変については、“intimal hyperplasia”、“intimal fibrosis”、“intimal proliferation”、“thrombus”等、同義と考えられる病変の多様な記載がみられたが、これらについて言及したものは28例であった。組織写真の提示がみられたものは、41例であるが、内膜の肥厚、中膜の石灰化が、明瞭に示されたものは19例で、その他は以下の理由で疑問が呈された。

1. 内膜の肥厚が示されていない。
2. 石灰化部位が血管であるか明瞭に示されていない。
3. 動脈硬化、血栓症との鑑別がつかない。

2例は、写真のみの提示であったが、1例は上記と同様明瞭な病変の提示ではなかった。

これらの中には、慢性腎臓病を持たないなど、臨床症状が必ずしも典型的でないものが多数認められた。

D. 考察

Calciphylaxis においては、症例によっては生検そのものを禁忌とする考えもあり、その病理組織所見は、一定の見解があるものの、報告により統一されていない。一方で、他疾患との鑑別において、生検が重要である症例もあり、病理組織像より、calciphylaxis が否定された報告も認められる。

疾患名から、石灰化所見はほぼ必須としてほとんどの症例で示されているが、壊死、潰瘍を引き起こす原因として、極めて重要と考えられる内膜病変の記載においては、十分とはいえない。

これらの血管病変を、全ての症例でとらえることは、**sampling bias** を考慮すると、必ずしも可能とはいえないが、正確な症例の選択において重要な鑑別点であると考えられる。

E. 結論

Calciphylaxis の診断に、皮膚生検は必ずしも必須ではないが、より厳密に症例を抽出するためには、病理所見を十分に検討する必要があることが示唆された。

F. 健康危険情報

該当事項なし。

G. 研究発表

1) 学会発表

該当事項なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当事項なし。

2. 実用新案登録

該当事項なし

Calciphylaxis の診断・治療に関わる調査・研究
Calciphylaxis の皮膚症状と病理組織像

研究分担者 田中 勝 東京女子医科大学教授

研究要旨

透析患者に手足を除く四肢の潰瘍をみたら、Calciphylaxisを第一に考える。激しい疼痛と周囲の紫斑が特徴的である。血清Ca, P値, 血中副甲状腺ホルモン値を定期的に確認する。中枢側の潰瘍は、予後不良のサインである。早期デブリドマンが、予後を改善する。

A. 研究目的

Calciphylaxisは血管の石灰化に伴い組織の虚血を来す疾患であり、末期腎不全の重篤な合併症であるが、認知度が低い。しかしながら、急速進行性に組織の潰瘍、壊死をひきおこし、極めて予後が不良な疾患であるため、関係領域の医師、コメディカルの認知度を高める必要がある。

B. 研究方法

研究方法

東京女子医科大学東医療センター皮膚科（東京都荒川区）におけるCalciphylaxis患者症例の臨床像、病理組織像をまとめ、その特徴を明らかにし、学会発表、論文発表、教科書などの媒体に発表し、啓蒙を図る。

C. 研究結果

1) 症例1：65歳男。既往歴：慢性腎不全で6年前に腹膜透析導入。初診：2005年12月27日。現病歴：2005年11月下旬、左大腿に有痛性の紫斑出現。2006年1月初旬には両大腿、臀部にかけて皮疹が拡大し、一部潰瘍化した。生検時現症：両大腿、臀部に黒色痂皮を中央部に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。臨床検査所見：血清PおよびCa値はほぼ正常。生検時のIntact PTHは120pg/mLと軽度上昇。単純X線に

て下肢の血管に沿う石灰化像あり。病理組織像：真皮下層、皮下脂肪組織の中小動脈の内弾性板に一致して輪状の石灰沈着を認める。以上より calciphylaxis と診断した。治療経過：塩酸セベラマーなどにて加療しても皮疹、全身状態とも増悪し、発症3ヵ月後呼吸不全で死亡した。

2) 症例2：53歳女。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。初診：2006年7月31日。現病歴：2006年1月下旬、左下腿に小豆大の潰瘍出現。近医にて外用療法施行されるも潰瘍拡大したため、当科を受診した。生検時現症：両下腿に黒色痂皮を中央部に付着する不整形の有痛性潰瘍を認める。潰瘍の周囲は紫斑を呈し、硬結を触れる。臨床検査所見：血清P値の軽度上昇を認めた。Ca値は正常。生検時のIntact PTHは130pg/mLと軽度上昇。単純X線にて下肢の血管に沿う石灰化像あり。病理組織像：真皮下層、皮下脂肪組織の中小動脈の内弾性板に一致して輪状の石灰沈着を認める。以上より calciphylaxis と診断した。治療経過：局所デブリドマン、外用療法、高圧酸素療法などにて加療し、経過観察中である。

3) 症例3：72歳男。2006年から慢性腎不全のため腹膜透析中。現病歴：2007年12月初旬より両下腿に紫紅色調の皮疹が出現し、同部位に疼痛あり。同年12月4日、当

科を受診。現症：初診時、両下腿に紫紅色調の樹枝状皮斑を認め、一部に潰瘍を伴っていた。初回皮膚生検では特異な所見は得られず、対症療法を行っていたが、潰瘍は次第に両手指、亀頭部にまで拡大した。臨床検査所見：血清 Ca 7.4 mg/dl(補正值 8.8), P 8.9 mg/dl, i-PTH 463. 病理組織学的所見：2008年2月下腿潰瘍より皮膚生検を再施行した。真皮深層から皮下の小型の血管壁内側に石灰化を認めた。von Kossa 染色でカルシウムが黒染され、確定診断に至った。治療経過：ビタミンDおよびリン吸着剤の投与を行うも皮膚潰瘍は軽快せず、その後全身状態が悪化し、初診から2ヶ月で死亡した。

D. 考察

透析患者には、様々な原因により、四肢に潰瘍が出現することがある。現在透析の原因疾患第1位の糖尿病による皮膚潰瘍のほか、閉塞性動脈硬化症、Buerger病などの血行障害、熱傷や薬剤の点滴漏れによる物理化学的障害、感染症などである。ただし、指趾端を除く四肢に激しい痛みを伴い、急速な壊死、潰瘍化をきたした場合は、**calciphylaxis**の可能性をまず念頭におき、精査を進める必要がある。

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。慢性腎不全患者の1~4%に発症するといわれ、その頻度は決して少なくない。**Calciphylaxis**発症の危険因子として、

- ・ Ca×P 70 mg²/dl² 以上
- ・ Ca 10.5 mg/dl 以上
- ・ P 5.0 mg/dl 以上

との報告があり1)、誘発因子としては、低アルブミン血症、肥満(BMI>30)2)、急激な体重減少、ワーファリン投与3)、局所の外傷、プロテインC低下4)、プロテインS低下5)などが挙げられる。

本症は予後不良とされるが、早期に診断し、加療することにより生存し得る疾患である。慢性腎不全患者の有痛性紫斑、難治性潰瘍

をみたときには、本症を第一に考えて、早急に生検して診断を確定することが望まれる。

E. 結論

透析患者の有痛性潰瘍と紫斑をみたら、**Calciphylaxis**を疑う。下腿や前腕が好発部位と思われる。早期のデブリドマンが予後を改善する可能性がある。

F. 健康危険情報

該当事項なし。

G. 研究発表

該当事項なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当事項なし。

2. 実用新案登録

該当事項なし。

ご登録の際にアップロードして頂くのは以下の二種類のファイルです。

- データ入力用エクセルファイル(本サイトよりダウンロードしたもの)
登録する患者Noは貴施設のカルテ番号ではなく、貴施設からの登録患者の通し番号として下さい。
貴施設のカルテ番号を入力されますと患者個人を特定することが可能になり、個人情報管理上の問題が発生します。来年度に予後調査を行いますので、今回登録の患者No(通し番号)と貴施設のカルテ番号との関連付けを必ず記録し、貴施設において保管しておいて下さい。
- 画像ファイル
画像はデジタルカメラなどで撮影したjpg、tiff、gif、png、ZIP ファイルを一度に3ファイルまでアップロードすることが出来ます。容量は合計100MBytesまでです。
4ファイル以上アップロードする場合は【続けてアップロードする】から再度同じ画面に戻って行ってください。
また、10ファイル以上の画像ファイルまたはVirtual-Slideをご登録くださる場合にはCD-ROMなどをこちらから郵送いたします。下記までご連絡ください。
一度ご登録を頂きますと登録者からの訂正・削除はできません。
ファイルの誤送信などがございましたら対応いたしますので下記までご連絡ください。

登録に関する問い合わせ先
FAX: 03-5363-3908
MAIL: registry@keio-apheresis-dialysis.jp
慶應義塾大学医学部血液浄化透析センター 菅野義彦

「入力方法について」
 テキスト入力してください
 チェックボタン・ラジオボタンから選択してください ※該当する選択肢がない場合にはチェックは不要です

施設名	
登録者名	
登録番号	
性別	<input type="radio"/> 男性 <input type="radio"/> 女性
カルシフィラキス発症年齢	
透析導入年齢	
原疾患	<input type="checkbox"/> 慢性糸球体腎炎 <input type="checkbox"/> 糖尿病性腎症 <input type="checkbox"/> 高血圧性腎硬化症 <input type="checkbox"/> 急性腎不全 <input type="checkbox"/> 膠原病 <input type="checkbox"/> その他 <input type="checkbox"/> 不明
合併症	<input type="checkbox"/> 虚血性心疾患/チェツ <input type="checkbox"/> 閉塞性動脈硬化症(ASO) <input type="checkbox"/> 膠原病 <input type="checkbox"/> 脳血管障害 <input type="checkbox"/> シヤント不全(X回以上) <input type="checkbox"/> 心臓弁膜症
既往歴	<input type="checkbox"/> 骨折 <input type="checkbox"/> 消化管出血 <input type="checkbox"/> 糖尿病性壊疽(切断)
薬剤アレルギー	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり
喫煙	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 以前喫煙 <input type="radio"/> 現在も喫煙
発症時服用中の薬剤	<input type="checkbox"/> ACE/ARB <input type="checkbox"/> カルシウム拮抗薬 <input type="checkbox"/> 向精神薬・睡眠薬
治療	<input type="checkbox"/> 皮膚掻爬術 <input type="checkbox"/> チオ硫黄ソーダ <input type="checkbox"/> 高圧酸素療法 <input type="checkbox"/> 副甲状腺摘出 <input type="checkbox"/> その他
治療(その他の場合)	
予後	<input type="radio"/> 寛解 <input type="radio"/> 治療継続中 <input type="radio"/> 死亡

導入から発症までの経過 ※入力セルは縦方向に拡大できます
臨床経過(治療経過など) ※入力セルは縦方向に拡大できます

以下の数値入力につきましては、それぞれのセルに数値範囲が設定されています。クリックで表示される数値内の数を入力できますようお願いいたします。

発症時期	6ヶ月前	1ヶ月前	直前	2週後	6ヶ月後	1年後
白血球数						
Hb						
血小板数(x1000)						
総タンパク濃度						
血清アルブミン濃度						
BUN						
Cr						
Na						
K						
Cl						
Ca (mg/dl)						
IP (mg/dl)						
Al-p (IU/L)						
総コレステロール						
空腹時(随時)血糖						
HbA1c						
CRP (mg/dl)						
Intact PTH						
PT-INR						
ワルファリン内服	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり
シナカルセト内服	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり
Vit D製剤投与	<input type="checkbox"/> アルファロール・ロカルトロール <input type="checkbox"/> オキサロール <input type="checkbox"/> その他	<input type="checkbox"/> アルファロール・ロカルトロール <input type="checkbox"/> オキサロール <input type="checkbox"/> その他	<input type="checkbox"/> アルファロール・ロカルトロール <input type="checkbox"/> オキサロール <input type="checkbox"/> その他	<input type="checkbox"/> アルファロール・ロカルトロール <input type="checkbox"/> オキサロール <input type="checkbox"/> その他	<input type="checkbox"/> アルファロール・ロカルトロール <input type="checkbox"/> オキサロール <input type="checkbox"/> その他	<input type="checkbox"/> アルファロール・ロカルトロール <input type="checkbox"/> オキサロール <input type="checkbox"/> その他
Vit D製剤(その他がある時)						
リン吸着薬内服	<input type="checkbox"/> 炭酸カルシウム <input type="checkbox"/> 塩酸セベラマー <input type="checkbox"/> 炭酸ランタン	<input type="checkbox"/> 炭酸カルシウム <input type="checkbox"/> 塩酸セベラマー <input type="checkbox"/> 炭酸ランタン	<input type="checkbox"/> 炭酸カルシウム <input type="checkbox"/> 塩酸セベラマー <input type="checkbox"/> 炭酸ランタン	<input type="checkbox"/> 炭酸カルシウム <input type="checkbox"/> 塩酸セベラマー <input type="checkbox"/> 炭酸ランタン	<input type="checkbox"/> 炭酸カルシウム <input type="checkbox"/> 塩酸セベラマー <input type="checkbox"/> 炭酸ランタン	<input type="checkbox"/> 炭酸カルシウム <input type="checkbox"/> 塩酸セベラマー <input type="checkbox"/> 炭酸ランタン

資料 2 二次性副甲状腺機能亢進症治療指針作成のための臨床研究
実施計画書

「慢性透析患者の血管石灰化におよぼす薬剤の影響の
観察研究」

実施計画書

「慢性透析患者の血管石灰化におよぼす薬剤の影響の観察研究」グループ
平成 22 年 9 月 13 日 Ver 1.2

I. 研究課題名

「慢性透析患者の血管石灰化におよぼす薬剤の影響の観察研究」

II. 組織

本研究は次のメンバーからなる研究組織により計画、実施する。

II-1. 研究代表医師

慶應義塾大学医学部血液浄化・透析センター

林 松彦

連絡先：〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

電話、Fax 03-5363-3908

II-2. 研究施設

林 松彦	慶應義塾大学医学部血液浄化・透析センター
細谷 龍男	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科（
秋 葉 隆	東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター・血液浄化療法科
中元 秀友	埼玉医科大学総合診療内科
梅澤 明弘	国立成育医療センター研究所・幹細胞生物学
重松 隆	和歌山県立医科大学腎臓内科・血液浄化センター
深川 雅史	東海大学医学部内科学系 腎代謝内科
川村 哲也	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科

上記施設に加えて、関連透析施設が対象となる。

IV. 研究の目的

平成21年度厚生労働省難治性疾患克服事業「カルシフィラキシー

(Calciphylaxis) の診断・治療に関わる調査・研究」において収集された臨床データ、およびそれに引き続いて行われた「Calciphylaxis の発症危険因子、生命予後解析のための症例対照研究」から血管石灰化が本疾患の発症の基本的病変であることが再確認された。そこで、透析患者の血管石灰化進展の実態と、投与されている薬剤を調査する前向き観察研究を行い、血管石灰化に影響を与える因子を同定することを目的として、本研究が立案された。

V. 方法

1 症例の選択

共同研究機関、およびその関連透析施設に外来通院中の慢性血液透析症例で、例年、骨病変のスクリーニングとして手・足 X-p を行っている透析導入5年未満の成人症例で、不同意の意思を示していない症例。

20歳未満の症例、不参加の意思表示のあった症例は除外する。また、不参加の意志表示が何らかの原因によりできないと判断される症例も除外する。

2 研究の公示と、非同意の意思表示

症例を登録する意思のある施設において、当研究に参加していることを公示し、希望者は研究計画書を閲覧、解説を受けることができることを告示する。また、登録を同意しない患者は、各施設担当医に申し出ることにより本研究に参加しないことを選択できることを明示する。不参加の意思表示があった患者に対しては、文書により同意しないことを確認する。

3 調査内容

共同研究機関、およびその関連透析施設に外来通院中の慢性血液透析症例で、例年、骨病変のスクリーニングとして手・足 X-p を行っている症例において、年齢、性別、透析歴、透析原疾患、投与薬剤の内容と投与量、血液データ（ヘモグロビン、血清総蛋白、血清アルブミン、Na、K、Cl、Ca、IP、Al-p、総コレステロール、血糖、HbA1c、intact PTH）を観察開始時、および1年後に調査する。いずれも各施設で連結可能匿名化の後、登録センター（慶應義塾大学医学部血液浄化・透析センター内に開設）に送付する。手・足 X-p はデジタル撮影されたものは、各施設で連結可能匿名化の後に登録センターに送付する。通常の撮影が行われている場合は、各施設で画像ファイル化した後、連結可能匿名化を行って、登録センターに送付する。この画像の血管石灰化の程度を、2名以上で独立して診断する。

4 厚生労働省による疫学研究に関する倫理指針への対応

本研究は、臨床研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針に則って行われ、症例を登録する意思のある施設において、当研究に参加していることを公示し、希望者は研究計画書を閲覧、解説を受けることができることを告示する。登録を同意しない患者は、各施設担当医に申し出ることにより本研究に参加しないことを選択できることを明示して、不

参加の意思表示があった場合は、文書により同意しないことを確認する。

5 登録期間

倫理委員会承認～平成 24 年 3 月 31 日

VI. 個人情報の保護に関する配慮

匿名化は、各施設において、症例に通し番号をつけ、個人が特定可能な情報を含まない臨床データのみをファイルに記載して、登録センターに送付する。各施設では 1 年後の再調査までは、連結可能匿名化された状態でファイルが保存される。登録センターに送付されたデータは、初年度は、送付された施設と各症例は連結された状態で保存され、1 年後に再調査が終了し、解析終了時に、全施設のデータを一括して新たな通し番号による症例番号を与える。すなわち、研究期間終了後は連結不可能匿名化される。

VII. 連絡先

慶應義塾大学病院血液浄化・透析センター 林 松彦

TEL : 03-5363-3908 FAX : 03-5363-3908

〒160-8582

東京都新宿区信濃町 35

資料3 ワルファリン投与状況全国調査用紙

Fax 送信先：03-5363-3908

慶應義塾大学医学部血液浄化・透析センター 林 松彦宛

ワルファリンの内服状況について、全国調査を行っております。以下のアンケートにお答えいただきますよう、お願いいたします。

1 貴施設で、ワルファリンを内服中の患者さんはいらっしゃいますか。

はい

いいえ

「いいえ」とお答えになった方は、4のご質問にお答え頂いた後、御施設名の記載をお願いします。

2 「はい」とお答えになった方にお尋ねします。ワルファリン内服中の症例の性別、年齢、対象疾患が心房細動であるか否かをお答え下さい。(10例以上いらっしゃる施設は、適宜追加して全例の記載をお願いいたします。)

症例1	男・女	歳	対象疾患が心房細動で	ある・ない
症例2	男・女	歳	対象疾患が心房細動で	ある・ない
症例3	男・女	歳	対象疾患が心房細動で	ある・ない
症例4	男・女	歳	対象疾患が心房細動で	ある・ない
症例5	男・女	歳	対象疾患が心房細動で	ある・ない
症例6	男・女	歳	対象疾患が心房細動で	ある・ない
症例7	男・女	歳	対象疾患が心房細動で	ある・ない
症例8	男・女	歳	対象疾患が心房細動で	ある・ない
症例9	男・女	歳	対象疾患が心房細動で	ある・ない
症例10	男・女	歳	対象疾患が心房細動で	ある・ない

3 上記の症例の中で、ワルファリン内服に基づくと思われる出血性病変（脳出血、消化管出血など）を起こされたことのある症例番号に○をつけてください。

(10例以上の場合は症例番号11、12等の記載をお願いします。)

症例 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

4 貴施設にアンケート回答時に通院中の透析患者総数をお教えてください。

例

5 さらに詳しい情報提供と、前向きな観察研究をお願いした場合、ご協力いただけますでしょうか。該当項目を○で囲んで下さい。

協力する

協力しない

ご質問は以上です。ご協力ありがとうございました。なお、集計の都合上、御施設名をご記入下さるようお願い申し上げます。

御施設名_____

資料4 Calciphylaxis 発症危険因子としてのワルファリン服用と calciphylaxis 新規発症、合併症発症についての、前向き症例対照研究計画書

「慢性透析患者におけるワルファリン内服が臨床経過と calciphylaxis 発症におよぼす影響の観察研究」

実施計画書

「慢性透析患者におけるワルファリン内服の臨床経過と calciphylaxis 発症におよぼす影響の観察研究」グループ

平成 22 年 11 月 15 日 Ver 1.4

I. 研究課題名

「慢性透析患者におけるワルファリン内服が臨床経過と calciphylaxis 発症におよぼす影響の観察研究」

II. 組織

本研究は次のメンバーからなる研究組織により計画、実施する。

II-1. 研究代表医師

慶應義塾大学医学部血液浄化・透析センター

林 松彦

連絡先：〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

電話、Fax 03-5363-3908

II-2. 研究施設

林 松彦	慶應義塾大学医学部血液浄化・透析センター
細谷 龍男	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科（
秋 葉 隆	東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター・血液浄化療法科
中元 秀友	埼玉医科大学総合診療内科
梅澤 明弘	国立成育医療センター研究所・幹細胞生物学
重松 隆	和歌山県立医科大学腎臓内科・血液浄化センター
深川 雅史	東海大学医学部内科学系 腎代謝内科
川村 哲也	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科

症例登録は日本透析医学会所属透析施設全施設が対象となる。

IV. 研究の目的

平成21年度厚生労働省難治性疾患克服事業「カルシフィラキシー (Calciphylaxis) の診断・治療に関わる調査・研究」において収集された臨床データ、およびそれに引き続いて行われた「Calciphylaxis の発症危険因子、生命予後解析のための症例対照研究」からワルファリン内服が calciphylaxis 発症の危険因子として同定された。また、近年、透析患者におけるワルファリン投与は必ずしも予後を改善しないことが示唆されている。これらの結果を受け、透析患者におけるワルファリン使用の実態調査と、その内服患者の臨床経過を調査して、ワルファリン内服が透析患者の臨床経過に、どのような影響を与えるかを明らかとすることを目的とする。

V. 方法

1 症例の選択

本研究は、基本的には症例対照研究である。症例の選択は、日本透析医学会所

属施設に通院中の慢性透析患者の中で、ワルファリン内服中の症例を対象とする。対照例は、当該症例の通院中施設で、当該症例の通院開始前後に通院・透析が開始となった症例各1例とする。

20歳未満の症例、不参加の意思表示のあった症例は除外する。また、不参加の意志表示が何らかの原因によりできないと判断される症例も除外する。

2 研究の公示と、非同意の意思表示

症例を登録する意思のある施設において、当研究に参加していることを公示し、希望者は研究計画書を読覧、解説を受けることができることを告示する。また、登録を同意しない患者は、各施設担当医に申し出ることにより本研究に参加しないことを選択できることを明示する。不参加の意思表示があった患者に対しては、文書により同意しないことを確認する。

3 調査内容

ワルファリン内服中の症例の年齢、性別、透析歴、透析原疾患、PT-INR、ワルファリン投与量、ワルファリン投与の対象となった疾患、心血管系障害の既往の有無、抗血小板薬投与の有無を登録センター（慶應義塾大学医学部血液浄化・透析センター内に開設）に中央登録する。また、当該症例の前後に同一施設で透析導入となった症例の年齢、性別、透析歴、透析原疾患、心血管系障害の既往の有無、抗血小板薬投与の有無を同時に登録して対照とする。1年後に、これら症例についてワルファリン内服継続あるいは対照例においてはその開始の有無、抗血小板薬投与継続の有無、新規の心血管障害発症の有無、その他あらゆる合併症・イベントの有無、calciphylaxis 発症の有無を調査する。内服例と対照例との間での臨床経過の相違、calciphylaxis 発症率の相違について統計的に解析を行う。

4 厚生労働省による疫学研究に関する倫理指針への対応

本研究は、臨床研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針に則って行われ、不同意の場合は本人からの文書不同意を得る。

5 登録期間

倫理委員会承認～平成24年3月31日

VI. 個人情報の保護に関する配慮

匿名化は、各施設において、症例に通し番号をつけ、個人が特有的可能な情報を含まない臨床データのみをファイルに記載して、登録センターに送付する。各施設では1年後の再調査までは、連結可能匿名化された状態でファイルが保存される。登録センターに送付されたデータは、初年度は、送付された施設と各症例は連結された状態で保存され、1年後に再調査が終了し、解析終了時に、全施設のデータ

を一括して新たな通し番号による症例番号を与える。すなわち、研究期間終了後は連結不可能匿名化される。

VII. 連絡先

慶應義塾大学病院血液浄化・透析センター 林 松彦

TEL : 03-5363-3908 FAX : 03-5363-3908