

1) これまでの研究では、静注活性型ビタミンD製剤も無効であるL群においても、S群とほぼ同等に、シナカルセト塩酸塩治療によってPTHの抑制が可能であった。また、腫大副甲状腺体積は、S群だけでなく、L群でも有意に縮小が見られた。

また、シナカルセト塩酸塩治療によって血清FGF23濃度が低下したが、可溶性klotho濃度は有意な変化が見られなかった。一方、活性型ビタミンD製剤治療では、事前の血清FGF23濃度によって治療抵抗性の予測が可能であったが、シナカルセト塩酸塩治療に対する反応性とは関連が証明されなかった。

2) 治療開始後24ヶ月において、KDOQIガイドラインのPTH目標値(<300 pg/ml)を達成可能かどうかは、治療開始時の腫大副甲状腺数、腫大副甲状腺体積に左右された。また、シナカルセト治療開始後6ヶ月のPTHの値が、その後の予後の重要な判断因子であることが明らかになった。

3) 1 QALY改善当たり50,000ドル以下を有効な費用対効果として検討したところ、外科的副甲状腺摘除術の適応となり、実際に手術が行える患者では手術の方が優れたが、手術に同意しない患者ないし全身状態によって手術が不可能な患者においては、シナカルセト塩酸塩による治療が、社会的に受け入れ可能な額の費用で有効であることが示された。

#### D. 考察

高カルシウム血症、高リン血症を頻繁に呈する二次性副甲状腺機能亢進症は、カルシフィラキシス発症の要因となりうる病態のひとつであり、その予防と治療は重要である。重篤な副甲状腺機能亢進症では、腫大した副甲状腺が結節性過形成を呈していることが多く、構成する副甲状腺細胞のビタミンD受容体数も少ないことから、静注活性型ビタミンD製剤による治療に抵抗性であることが知られている。シナカルセト

塩酸塩は、副甲状腺細胞のカルシウム感受容体を介してPTH分泌を抑制し、カルシウム、リン濃度を上昇させない新しい治療薬であるが、従来の内科的治療に抵抗するような重症例にも有効であるかはわからなかった。

今回、われわれの検討で、シナカルセト塩酸塩の治療は、インターベンションの適応となるほど重篤な症例に対しても、少なくとも一時的にはPTH抑制が可能だけでなく、腫大副甲状腺の縮小効果もあることが証明された。しかし、活性型ビタミンD製剤治療で有用であった血清FGF23濃度は、シナカルセト塩酸塩の場合は治療抵抗性の指標にはならないという結果であり、両者の作用機序の違いを考える上で興味深い。

最近、副甲状腺摘除術を受けた透析患者の生命予後が良好であることを示唆するデータが発表されているが、手術の待機期間や手術拒否患者に対してもシナカルセト塩酸塩は有効な治療となる可能性がある。今回の検討で、このような患者においては、シナカルセト塩酸塩は医療経済的にも充分有用であることが示唆された。

今後、その機序をさらに解明できれば、新しい薬剤の開発にもつながることが期待される。

#### E. 結論

静注活性型ビタミンD治療に抵抗する重篤な二次性副甲状腺機能亢進症症例に対しても、副甲状腺インターベンションに踏み切る前に、6ヶ月はシナカルセト塩酸塩治療を行う価値があることが、治療効果と費用対効果の両面から示唆された。

#### F. 健康危険情報

該当事項なし。

#### G. 研究発表

##### 1) 論文発表

1. Komaba H, Nakanishi S, Fujimori A, Tanaka M, Shin J-S, Shibuya K, Nishioka M,

- Hasegawa H, Kurosawa T, Fukagawa M: Cinacalcet effectively reduces parathyroid hormone secretion and gland hyperplasia regardless of pretreatment gland size in patients with secondary hyperparathyroidism. Clin J Am Soc Nephrol 5: 2305-2314, 2010.
2. Goto S, Hamada Y, Yoshiya K, Fukagawa M: Indoxyl sulfate is associated with skeletal resistance to parathyroid hormone in dialysis patients. Ther Aphr Dial 14(4): 417-423, 2010.
3. Shiizaki K, Hatamura I, Fukagawa M, Nakazawa E, Saiji F, Watanabe Y, Akizawa T, Kusano E: Development of a technique for introduction of an expressed cDNA into parathyroid cells by direct injection. Endocrinology 151(8): 4031-4038, 2010.
4. Kakuta T, Tanaka R, Hyodo T, Suzuki H, Kanai G, Nagaoka M, Takahashi H, Hirawa N, Oogushi Y, Miyata T, Kobayashi H, Fukagawa M, Saito A: Sevelamer and calcium-based phosphate binders on coronary artery calcification and accumulation of circulating advanced glycation end products in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 57(3): 422-431, 2011.
5. Koizumi M, Komaba H, Nakanishi S, Fujimori A, Fukagawa M: Cinacalcet treatment and FGF23 levels in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Nephrol Dial Transplant 27(2): 784-790, 2012.
6. Komaba H, Koizumi M, Tanaka H, Takahashi H, Sawada K, Kakuta T, Fukagawa M: Effects of cinacalcet on serum soluble Klotho levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Nephrol Dial Transplant 27 (5): 1967-1969, 2012.
7. Komaba H, Moriwaki K, Goto S, Yamada S, Taniguchi M, Kakuta T, Kamae I, Fukagawa M: Cost effectiveness of cinacalcet hydrochloride for hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. Am J Kidney Dis, in press.
- 2) 学会発表  
日本透析医学会学術集会・総会, ISN Nexus Symposium, Kyoto, ならびにアメリカ腎臓学会にて発表.
- 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

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

カルシフィラキシスの診断・治療に関わる調査・研究  
血液透析患者における大動脈石灰化と骨密度の関連

研究分担者 重松 隆 和歌山県立医科大学教授  
研究協力者 大矢昌樹 和歌山県立医科大学助教

研究要旨

カルシフィラキシスは血管石灰化を伴う重篤な病態である。この血管石灰化は比較的日常生活でも観察されるが、安全かつ安価で再現性の高い定量的な評価法は現在でも模索が続いている。今回、腹部CT断層撮影を用いて、血管石灰化の好発群である維持血液透析患者を対象に血管石灰化の定量化を試みた。その結果、血管石灰化面積評価法（Aortic Calcification Area Index：ACAI）を確立した。更にこのACAIを用いて、維持血液透析患者にて後ろ向きコホート研究として、生命予後への関連性を検討したところ、ACAIは全死亡の生命予後のみならず心血管病死に明確に統計学上で有意に予知因子となっていた。この我々が確立したACAIは血管石灰化の評価法として再現性が高いのみならず、臨床的にも有用な指標と考えられる。今後はACAIを指標として、種々の介入による改善を目指すべきであろう。

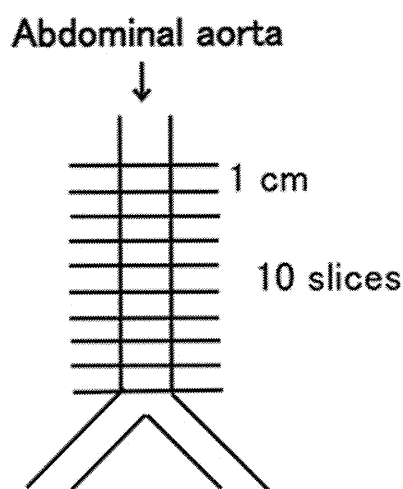
A. 研究目的

カルシフィラキシス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。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る。血液透析患者の血管石灰化の安全かつ安価で再現性の高い定量的な評価法を確立する。

ここで得られた血管石灰化の評価法が実際の臨床にて有用か否かを判定し、将来の介入研究を目指した方策を確立する。

B. 研究方法

137名の安定した状態で血液透析を施行中の末期腎不全患者（男性70名、女性67名）に対して腹部単純CT撮影を行い、腹部大動脈分岐部より上方へ10mm間隔で10の横断スライス画像を得た【図1】。

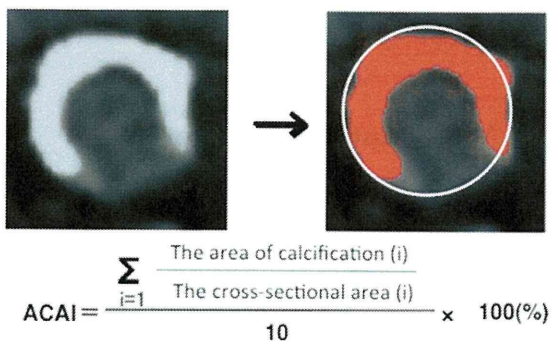


【図  
1】

更に、同患者らの10スライス画像から腹部大動脈部分を画像的に抽出し、腹部大動脈

部分を円として捉えた。この各円中の血管石灰化部位を画像解析ソフトウェア (NIH Image) にて面積を算出した。この血管石灰化面積の腹部大動脈部分全体面積に対する割合を%表示で算出した。この数値を10スライス分を合計し、Aortic Calcification Area Index (ACAI) として、腹部大動脈の石灰化の指標とした【図2】。

【図2】



### C. 研究結果

1) 上記の Aortic Calcification Index (ACI) と Aortic Calcification Area Index (ACAI) の両者を、血管石灰化軽度群・中等度群・高度群の典型的な3症例にて、それぞれの数値として算出した【図3】。この結果、ACIでは3症例の血管石灰化の程度の差の検出はできなかった。一方、ACAIでは3症例の血管石灰化程度の差が検出できた。

図3

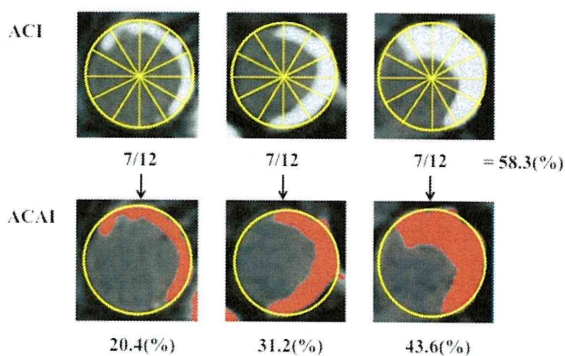


図3の通り、ACIでは3症例の血管石灰化程度の差が検出できなかった。

2) 上記の結果より、以後は全症例を ACAI 法を用いて解析した。

その結果、全137症例中まったく腹部大動脈に石灰化像を認めない症例は9名で

あった。ACAIはこの9名の0%から57.6%まで分布していた。このACAIの中央値の28.8%を境に、ACAI高値群と低値群の2群に分け、それぞれの群間比較を行った【表1】。

【表1】

ACAI (number, mean±SD)	ACAI High Group (n=70, mean: 33.4±9.5)	ACAI Low Group (n=67, mean: 7.5±6.1)	P
Age (y)	64.7 ± 9.9	54.4 ± 11.6	< 0.001
Sex (male/female)	41/29	29/38	0.075
Hemodialysis duration (mo)	89 ± 65	71 ± 63	0.094
Diabetes Mellitus	19 (27.1)	14 (20.9)	0.400
Systolic pressure (mmHg)	149 ± 15	138 ± 15	< 0.001
Diastolic pressure (mmHg)	79 ± 9	78 ± 9	0.750
Pulse Pressure (mmHg)	69 ± 11	60 ± 12	< 0.001
Calcium (mg/dL)	9.6 ± 0.4	9.3 ± 0.4	0.047
Phosphate (mg/dL)	5.2 ± 0.8	5.3 ± 0.9	0.857
Intact-PTH (pg/mL)	186 ± 83	196 ± 130	0.609
LDL-Cho.	103 ± 30	95 ± 32	0.153
Non-HDL-Cho. (mg/dL)	136 ± 40	123 ± 37	0.049
Lp(a) (mg/dL)	29 ± 29	19 ± 17	0.019
RAS inhibitor	43 (61.4)	30 (44.8)	0.012
Follow-up duration (mo)	79 ± 49	113 ± 46	< 0.001
Deaths	51 (67.1)	25 (37.3)	< 0.001
Cardiovascular deaths	36 (51.4)	10 (14.9)	< 0.001

ACAI高値群と低値群間では、年齢・収縮期血圧・脈圧・血清補正カルシウム値・Lp(a)に有意差を認めた。全ての有意差を認めた因子では、高値群で高かった。一方、有意差が期待された糖尿病の有無や血清リン濃度・intact-PTH値には有意差を見いだし得なかった。

3) この Aortic Calcification Area Index (ACAI) を従属変数として、影響因子を多重回帰分析を行った【表2】。解析に使用した因子は、1) 年齢 (1/year)、2) 性別 (F/M)、3) 透析 (HD) 期間 (1/year)、4) 糖尿病の有無 (Yes/No)、5) 収縮期血圧 (1/mmHg)、6) 拡張期血圧 (1/mmHg)、7) 脈圧 (1/mmHg)、8) 血清補正 Ca 濃度 (1/mg/dL)、9) 血清リン濃度 (1/mg/dL)、10) intact-PTH 濃度 (1/pg・mL)、11) LDL-C (1/mg/dL)、12) Non-HDL-C (1/mg/dL)、13) Lp(a) (1/mg/dL)、14) RAS 抑制薬 (Yes/No) である。

【表 2】

	logACAI β Coefficient	95% Confidence interval	P
Model 1: R <sup>2</sup> =0.46 (N=131)			
Age(y)	0.53	0.34 to 0.73	<0.001
Hemodialysis duration(mo)	0.03	0.002 to 0.07	0.064
Systolic pressure(mmHg)	0.43	0.25 to 0.62	<0.001
Diastolic pressure(mmHg)	-0.44	-0.796 to -0.08	0.02
Calcium(mg/dL)	8.48	3.29 to 13.69	0.002
Phosphate(mg/dL)	0.78	-1.76 to 3.31	0.546
LDL-Cho	0.39	-0.032 to 0.11	0.283
Lp(a)	0.09	-0.007 to 0.18	0.04
Diabete Status	-0.48	-0.002 to 0.07	0.86
Model 2: R <sup>2</sup> =0.46(N=131)			
Age(y)	0.55	0.35 to 0.74	<0.001
Hemodialysis duration(mo)	0.03	0.001 to 0.07	0.05
Systolic pressure(mmHg)	0.44	0.27 to 0.60	<0.001
Diastolic pressure(mmHg)	-0.43	-0.78 to -0.08	0.02
Calcium(mg/dL)	9.11	4.06 to 14.16	<0.001
Lp(a)	0.09	0.004 to 0.17	0.04
Model 3: R <sup>2</sup> =0.44(N=131)			
Age(y)	0.53	0.34 to 0.72	<0.001
Systolic pressure(mmHg)	0.43	0.26 to 0.60	<0.001
Diastolic pressure(mmHg)	-0.46	-0.81 to -0.11	0.01
Calcium(mg/dL)	10.59	5.717 to 15.46	<0.001
Lp(a)	0.09	0.004 to 0.17	0.04

この結果、ACAI 進行には年齢・透析期間・収縮期血圧・拡張期血圧・血清補正カルシウム値・LP(a)などが危険因子として有意であった。

4) 同様に Aortic Calcification Area Index (ACAI)を従属変数として、多重ロジスティック分析を行った【表 3】。

その結果でも、年齢・透析期間・収縮期血圧・血清補正カルシウム値などが危険因子として有意であった。

【表 3】

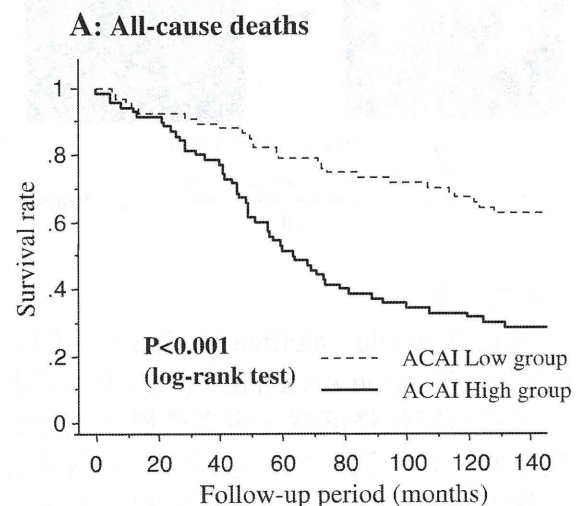
	Odds Ratio	95% Confidence interval	P
Model 1 (N=131)			
Age(y)	1.14	1.07 to 1.22	<0.001
Hemodialysis duration(mo)	1.01	1.001 to 1.02	0.034
Systolic pressure(mmHg)	1.08	1.03 to 1.14	0.002
Diastolic pressure(mmHg)	0.98	0.89 to 1.08	0.64
Calcium(mg/dL)	4.84	1.37 to 17.02	0.014
Phosphate(mg/dL)	0.82	0.47 to 1.44	0.50
LDL-Cho	1.01	0.99 to 1.02	0.54
Lp(a)	1.02	0.99 to 1.04	0.15
Diabete Status	0.78	0.23 to 2.68	0.69
Model 2 (N=131)			
Age(y)	1.15	1.08 to 1.22	<0.001
Hemodialysis duration(mo)	1.01	1.00 to 1.02	0.016
Systolic pressure(mmHg)	1.07	1.04 to 1.11	<0.001
Calcium(mg/dL)	4.78	1.39 to 16.41	0.013
Lp(a)	1.02	1.00 to 1.04	0.14
Model 3 (N=137)			
Age(y)	1.16	1.10 to 1.23	<0.001
Hemodialysis duration(mo)	1.01	1.00 to 1.02	0.013
Systolic pressure(mmHg)	1.07	1.04 to 1.11	<0.001
Calcium(mg/dL)	4.22	1.04 to 13.50	0.015

5) 全 137 症例にて、過去に遡って撮影後保管されていた腹部 CT 写真にて、上記にて確立した ACAI を算定し、推移を経過観察するとともに、後ろ向きコーホートを設定し生命予後を Primary End point として解析した。Secondary End point としては、死亡例における死因を設定し解析した。

(1) 後ろ向きコーホート設定から、フォローアップ期間は最長 13 年、平均経過観察期間は 95.3±50.3 ヶ月)であった。このフォ

ローアップ期間中に 137 名中に 76 名が死亡した。この 76 名の死亡者は、先の ACAI High Group に属する症例で 51 名であり、ACAI Low Group に属する症例が 25 名を呈していた。この死亡者の率は、ACAI High Group では 51/70=67.1%であり、ACAI Low Group では 25/67=37.3%であり、統計学的に有意 (P<0.001) に ACAI High Group で死亡例が多い結果であった。この経時的な変化を示したものが【図 4】である。

【図 4】



Kaplan-Meier analysis of all-cause deaths of 137 hemodialysis patients. Patients with high ACAI show higher death rate from all causes with low ACAI (log-rank test, P<0.0001).

(2) 全死亡においては、関与する要因は、血管石灰化のみならず多岐にわたることというまでもない。このため、これまで死亡に対し関与が指摘されて来た下記の因子を用いて更なる解析を行った。解析に使用した因子は、1) 年齢 (1/year)、2) 性別 (F/M)、3) 透析 (HD) 期間 (1/year)、4) 糖尿病の有無 (Yes/No)、5) 収縮期血圧 (1/mmHg)、6) 拡張期血圧 (1/mmHg)、7) 脈圧 (/mmHg)、8) 血清補正Ca濃度 (1/mg/dL) 9) 血清リン濃度 (1/mmHg)、10) intact-PTH濃度 (1/pg・mL)、11) LDL-C (1/mg/dL)、12) Non-HDL-C (1/mg/dL)、13) Lp(a) (1/mg/dL)、14) RAS抑制薬

(Yes/No)、15) ACAI (%) を投入して、Cox Hazard解析を行った。

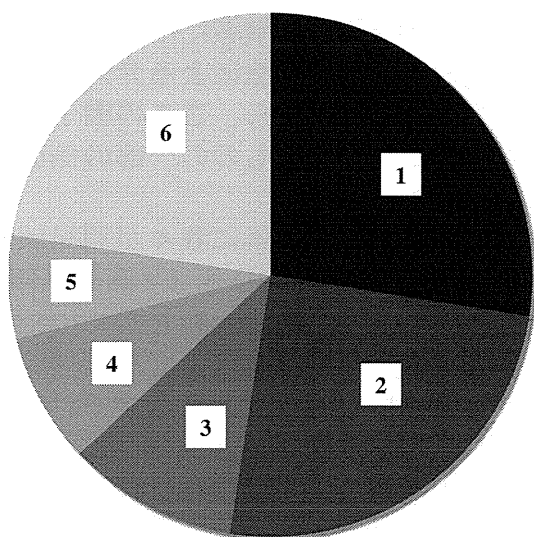
この結果、全死亡に対しては年齢・透析期間・糖尿病の有無・収縮期血圧・脈圧・LP(a)などに加えて、ACAI値が危険因子として独立して有意 ( $P<0.001$ ) であった【表 4】。

【表 4】

	All-cause death		
	Hazard ratio	95% CI	P
Age (/1 year)	1.11	1.09-1.14	<0.001
Sex (male vs. female)	1.33	0.85-2.09	0.22
Hemodialysis duration (/1 year)	0.94	0.90-0.98	0.01
Diabetes (diabetes vs. no diabetes)	1.87	1.15-3.02	0.01
Systolic pressure (/1 mmHg)	1.02	1.00-1.03	0.02
Diastolic pressure (/1 mmHg)	0.99	0.96-1.02	0.52
Pulse pressure (/1 mmHg)	1.03	1.01-1.05	<0.001
Calcium (/1 mg/dL)	0.80	0.62-1.04	0.10
Phosphate (/1 mg/dL)	0.98	0.73-1.31	0.89
Intact PTH (/1 pg/mL)	1.00	0.99-1.01	0.85
LDL cholesterol (/1 mg/dL)	1.00	1.00-1.01	0.44
Non-HDL cholesterol (/1 mg/dL)	1.00	0.99-1.01	0.35
Lp (a) (/1 mg/dL)	1.01	1.00-1.01	0.05
RAS inhibitor (no: 0 yes: 1)	1.00	0.63-1.57	0.99
ACAI (%)	1.04	1.02-1.05	<0.001

(3) 全フォローアップ期間中における 137 名中の 76 名の死因のうち 46 名が心血管病での死亡していた【図 5】。

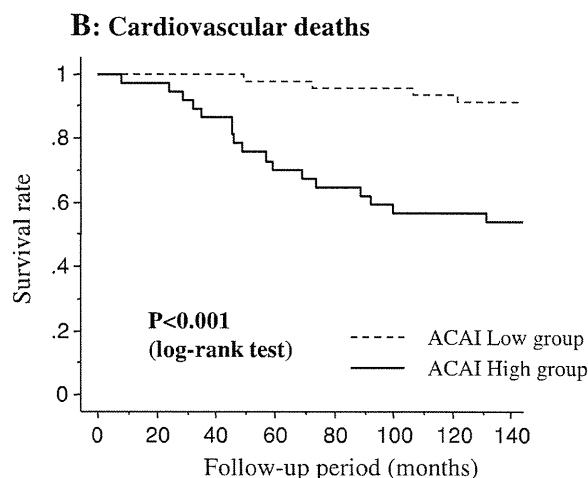
【図 5】



- 1 Ischemic heart failure (N=21, 27%)
- 2 Congestive heart failure (N=19, 25%)
- 3 Infectious disease (N=8, 11%)
- 4 Cerebrovascular disease (N=6, 8%)
- 5 Malignancy (N=5, 7%)
- 6 Others (N=22, 22%; hepatic insufficiency(n=4), accidental deaths(n=4), suicide (n=1), and unknown-deaths(N=13))

(4) 更に全フォローアップ期間における心血管病による死亡は、ACAI High Group では 51.4%にもものぼる一方で、ACAI Low Group では 14.9%にとどまり心血管病以外の死因が多くを占めていた。この経時的な変化を示したものが【図 6】である。解析に使用した因子は、1) 年齢 (1/year)、2) 性別 (F/M)、3) 透析 (HD) 期間 (1/year)、4) 糖尿病の有無 (Yes/No)、5) 収縮期血圧 (1/mmHg)、6) 拡張期血圧 (1/mmHg)、7) 脈圧 (/mmHg)、8) 血清補正 Ca 濃度 (1/mg/dL) 9) 血清リン濃度 (1/mmHg)、10) intact-PTH 濃度 (1/pg・mL)、11) LDL-C (1/mg/dL)、12) Non-HDL-C (1/mg/dL)、13) Lp(a) (1/mg/dL)、14) RAS 抑制薬 (Yes/No)、15) ACAI (%) を投入して、Cox Hazard 解析を行った。

【図 6】



Kaplan-Meier analysis of cardiovascular deaths of 137 hemodialysis patients. Patients with high ACAI show higher death rate from

cardiovascular diseases than those with low ACAI (log-rank test,  $P < 0.0001$ ).

一方、心血管死亡においても、年齢・透析期間・糖尿病の有無・収縮期血圧・脈圧・LP(a)などに加えて、ACAI 値が危険因子として独立して有意 ( $P < 0.001$ ) であった【表 5】。

【表 5】

	Cardiovascular death		
	Hazard ratio	95% CI	P
Age (/1 year)	1.13	1.09-1.17	<0.001
Sex (male vs. female)	1.48	0.84-2.62	0.18
Hemodialysis duration (/1 year)	0.94	0.89-1.00	0.03
Diabetes (diabetes vs. no diabetes)	2.24	1.26-4.00	0.01
Systolic pressure (/1 mmHg)	1.03	1.01-1.05	0.01
Diastolic pressure (/1 mmHg)	0.99	0.96-1.03	0.66
Pulse pressure (/1 mmHg)	1.04	1.02-1.06	<0.001
Calcium (/1 mg/dL)	0.8	0.57-1.12	0.19
Phosphate (/1 mg/dL)	0.95	0.66-1.36	0.76
Intact PTH (/1 pg/mL)	1.00	0.99-1.01	0.68
LDL cholesterol (/1 mg/dL)	1.01	1.00-1.02	0.12
Non-HDL cholesterol (/1 mg/dL)	1.01	0.99-1.01	0.18
Lp (a) (/1 mg/dL)	1.01	1.00-1.02	0.01
RAS inhibitor (no: 0 yes: 1)	1.20	0.68-2.12	0.53
ACAI (%)	1.05	1.03-1.07	<0.001

#### D. 考察

カルシフィラキシスの病態の基本は中小の細動脈の石灰化である。今回は先年に開発した腹部大動脈石灰化を指標とする血管石灰化面積評価法である Aortic Calcification Area Index (ACAI)の臨床的な有用性を検討した。今回、CT 断層撮影画像を血管石灰化の指標とする ACAI を用いたが、慢性維持透析患者においては、萎縮腎に後天性腎嚢胞に伴う腎癌の発生も指摘され、少なくとも 1 年に一度程度の画像診断が勧められている。この画像診断に、CT 断層撮影画像が利用でき、腎癌のスクリーニングとともに血管石灰化を検出し経過観察することが可能であり臨床的にも実現可能であり有用であると考えられる。

今回、この ACAI が維持血液透析患者において長期にわたる全死亡のみならず、心血管病死の明らかな予測因子と確認された。

この ACAI は、これまでの研究に加え今回の研究から、CKD-MBD 領域（血清補正 Ca 濃度、血清リン濃度、PTH 濃度）と高血圧領域並びに血清脂質レベルにも関わる総和因子であることが明らかになっている。透析患者は現在でも多くの合併症を有し、生命予後は今もって悪い集団である。このため生命予後の改善が大きな臨床上的問題点となっている。この改善のためには、一般の集団とは異なり、悪性腫瘍対策より突出して多いとされる心血管病由来死を減少させることは必要かつ急務となっている。このためには、死亡に対する危険群、特に心血管病死の危険群を同定し介入することが求められている。これまで心血管病死として明らかな危険因子とされているものは、1) 年齢 (1/year)、2) 性別 (F/M)、3) 透析 (HD) 期間 (1/year)、4) 糖尿病の有無 (Yes/No) などであり、残念ながらこれらの因子には介入の余地がない。介入余地のある領域としては、CKD-MBD 領域（血清補正 Ca 濃度、血清リン濃度、PTH 濃度）と高血圧領域並びに血清脂質レベルである。すでに前者にはリン吸着剤・活性型ビタミン D 製剤の使用・副甲状腺インターベンションなど多くの介入結果が報告されている。また高血圧領域には RAS 抑制薬や  $\beta$  遮断剤の導入により、一定の効果も得られている。また脂質代謝領域にはスタチン製剤を始めとする薬物療法による介入が行われている。しかしながら、ここの因子は全て血管病変につながるものの一部の側面のみを反映となっている。

そうした中で、先年に我々が開発報告した ACAI は、CKD-MBD 領域・高血圧領域・脂質代謝領域全ての総合和としての指標と考えられる。今後は臨床でも無理せず集積が可能であり、再現性にもすぐれ長期にわたる観察も可能な Aortic Calcification Area Index (ACAI)を採用し、ACAI 値の経過観察と高値化を予防する方策の模索が必要と思われる。これらの方向性は、単一領域の介入ではなく複数領域の介入となることが確実である。そうした際に、介入効果を判定

する指標として ACAI は有用であろうと思われる。

#### E. 結論

維持血液透析の患者においては、腹部 CT 断層撮影画像によって腹部大動脈石灰化を定量的に再現性良く検出できる。その解析方法としては、血管石灰化面積を評価する Aortic Calcification Area Index (ACAI)法が、臨床的な生命予後の結果とも良い相関を示し、これまでの方法より優れた血管石灰化評価法である。

#### F. 健康危険情報

該当事項なし。

#### G. 研究発表

1) The management of hyperphosphatemia by lanthanum carbonate in chronic kidney disease patients.

Shigematsu T, Nakashima Y, Ohya M, Tatsuta K, Koreeda D, Yoshimoto W, Yamanaka S, Sakaguchi T, Hanba Y, Mima T, Negi S  
Int. J. Nephrol. And Renovac. Dis. in press, 2012

2) Combined therapy with lanthanum carbonate and calcium carbonate for hyperphosphatemia decreases serum FGF-23 level independently of calcium and PTH (COLC Study).

Shigematsu T, Negi S; COLC Research Group.  
Nephrol Dial Transplant. 2012, 27:1050-4.

3) Influence of renin-angiotensin system on serum parathyroid hormone levels in uremic patients.

Koiwa F, Komukai D, Hirose M, Yoshimura A, Ando R, Sakaguchi T, Komatsu Y, Shinoda T, Inaguma D, Joki N, Nishida H, Ikeda M, Shigematsu T.  
Clin Exp Nephrol. 2012, 16:130-5.

4) Vascular calcification estimated by aortic calcification area index is a significant predictive parameter of cardiovascular mortality in hemodialysis patients.

Ohya M, Otani H, Kimura K, Saika Y, Fujii R,

Yukawa S, Shigematsu T.  
Clin Exp Nephrol. 2011,15:877-83.

5) Comparison between whole and intact parathyroid hormone assays.

Taniguchi M, Tanaka M, Hamano T, Nakanishi S, Fujii H, Kato H, Koiwa F, Ando R, Kimata N, Akiba T, Kono T, Yokoyama K, Shigematsu T, Kakuta T, Kazama JJ, Tominaga Y, Fukagawa M.

Ther Apher Dial. 2011, Suppl 1:42-9.

6) Effect of lanthanum carbonate treatment on bone in Japanese dialysis patients with hyperphosphatemia.

Shigematsu T, Tokumoto A, Nakaoka A, Arisaka H.

Ther Apher Dial. 2011, 15:176-84.

7)

Calcium oxalate crystal deposition in metabolic syndrome model rat kidneys.

Okamoto M, Kohjimoto Y, Iba A, Saji F, Hara I, Shigematsu T.

Int J Urol. 2010, 17:996-1003.

8) Improved assessment of aortic calcification in Japanese patients undergoing maintenance hemodialysis.

Ohya M, Otani H, Kimura K, Saika Y, Fujii R, Yukawa S, Shigematsu T.

Intern Med. 2010, 49:2071-5.

9) Three-year extension study of lanthanum carbonate therapy in Japanese hemodialysis patients.

Shigematsu T; Lanthanum Carbonate Research Group.

Clin Exp Nephrol. 2010 Dec;14(6):589-97.

10) Fibroblast growth factor 23 production in bone is directly regulated by 1{alpha},25-dihydroxyvitamin D, but not PTH.

Saji F, Shigematsu T, Sakaguchi T, Ohya M, Orita H, Maeda Y, Ooura M, Mima T, Negi S.

Am J Physiol Renal Physiol. 2010, 299:F1212-7.

11) Mild renal dysfunction is a risk factor for a



decrease in bone mineral density and vertebral fractures in Japanese postmenopausal women.

Kaji H, Yamauchi M, Yamaguchi T, Shigematsu T, Sugimoto T. J Clin Endocrinol Metab.2010, 95:4635-42.

12) [CKD-MBD (Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder). Lanthanum carbonate and new phosphate binders in patients with chronic kidney disease]. Negi S, Shigematsu T. Clin Calcium. 2010,20:1096-102.Review. Japanese.

13) [Secondary osteoporosis UPDATE. Therapy for bone-mineral disease in CKD-5D patients]. Orita H, Yoshimoto W, Tanaka Y, Yamanaka S, Shigematsu T. Clin Calcium. 2010, 20:752-7. Review. Japanese.

14) One year efficacy and safety of lanthanum carbonate for hyperphosphatemia in Japanese chronic kidney disease patients undergoing

hemodialysis.

Shigematsu T; Lanthanum Carbonate Research Group.

Ther Apher Dial. 2010, 14:12-9.

15) Reduced expression of perlecan in the aorta of secondary hyperparathyroidism model rats with medial calcification.

Shibata M, Shigematsu T, Hatamura I, Saji F, Mune S, Kunimoto K, Hanba Y, Shiizaki K, Sakaguchi T, Negi S.

Ren Fail. 2010, 32:214-23.

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

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

カルシフィラキシスの診断・治療に関わる調査・研究  
血液透析患者の血管石灰化に及ぼす因子の研究  
研究分担者 中元 秀友 埼玉医科大学教授

研究要旨

維持透析患者における骨病変は重要な合併症である。透析患者における骨ミネラル代謝の異常は骨の病変を生じるだけでなく、長期的には全身の血管の石灰化を介して生命予後に影響を及ぼす。2011年度の報告で、我々は慢性維持血液透析患者の骨密度、CaならびにiP代謝、さらに種々の因子を7年間経過観察し、骨密度の変化に影響を与える因子に関して検討し報告した。今回の検討では、これらの維持透析患者の大動脈の石灰化に影響を与える因子を検討した。

今回の検討では腹部CT所見を基に、面積で30%以上に石灰化が見られる患者を石灰化あり、30%未満の患者群を石灰化なしと判定し、この二群での種々のデータを比較検討した。その結果大動脈の石灰化の見られる透析患者はCaCO<sub>3</sub>の投与量が多く、血清CaならびにIPの高値の患者群であった。大動脈の石灰化にi-PTHの値は、直接的な影響を認めなかった。

A. 研究目的

維持透析患者における骨ミネラル代謝異常は重要な合併症である。骨ミネラル代謝異常は骨の病変を生じるだけでなく、長期的には全身の血管の石灰化を介して生命予後に影響を及ぼすことが知られている。

今回我々は慢性維持血液透析患者の骨密度、CaならびにIP代謝、i-PTHさらに種々の因子を7年間経過観察し、これらの因子の大動脈石灰化への影響を検討した。

B. 研究方法

対象：千葉県銚子市のたむら記念病院で安定した状態で維持透析を施行中の慢性腎不全患者22名（男性12名、女性12名）。

方法：維持透析患者22名に対してDEX法を用いて、腰椎骨密度（BMD、L-1～4）を7年間にわたり測定した。

これらの患者をi-PTH高値を呈した患者（180 pg/ml以上）を高値群（H群）、一方

i-PTH 180 pg/ml未満の患者は低値群（L群）とし、これら二群の骨塩量、血清Ca、血清IPの経年変化を7年間観察した。7年目に、これら維持透析患者の腹部CTを撮影し、大動脈の石灰化の有無を確認した。

血管石灰化に関しては、CT施行時の大動脈の最も石灰化の強い部位を目視にて判断し、その大動脈横断面の石灰化面積を測定し、その大動脈面積における石灰化の割合が30%以上の症例を石灰化ありとした。腹部石灰化が30%以上の患者群を石灰化あり、30%未満を石灰化なしとし、この二群の間で影響を与える因子に関して検討を行った。

統計解析はStat 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

検討1

表1. 患者群検査結果(7年目)

	H群	L群	p
年齢(歳)	64.5±13.1	60.4±13.5	0.0838
透析暦(年)	9.4±5.5	4.8±2.8	<0.0001
Ca (mg/dl)	9.3±0.6	9.3±0.7	0.7633
IP (mg/dl)	5.6±0.8	5.7±0.9	0.7119
CaCO3	3.6±1.5	2.8±1.5	0.0117
VitD	0.245±0.270	0.239±0.434	0.9253
iPTH	231.1±154.0	62.3±53.6	<0.0001
骨密度	0.954±0.14	1.06±0.17	0.0003
大動脈石灰化(%)	32.6±18.6	27.6±15.3	0.1356

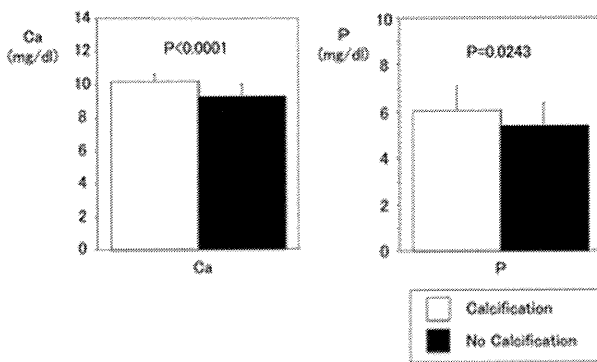
今回対象となった透析患者のH群およびL群の群別の臨床検査データを表1に示す。H群では有意にi-PTHは高値で、透析歴は長期であった。H群ではCaCO3の使用量は有意に多く、骨密度は有意に低値であった。

今回の検討では、7年目の腹部大動脈の石灰化の有無を、腹部CTの大動脈面積における石灰化の占める割合で比較検討した。その結果、H群の石灰化は32.6±18.6%であり、一方L群の石灰化は27.6±15.3%とH群の方が石灰化率は高いものの有意な差は認めなかった(表1)。

次いで石灰化の有無による種々の因子の比較検討を行った。

大動脈石灰化が見られる患者群では、有意な血清Caの上昇(P<0.0001)と血清IPの上昇(P=0.0243)が見られた。(図1)

図1. 大動脈石灰化の有無による血清CaならびにPの比較



また大動脈石灰化が見られる患者では、骨密度は有意に低値(P=0.0009)であった。(図2) これら血管石灰化の見られる患者ではCaCO3の投与量は有意に多い傾向が見られたが(P=0.0001)、VitaminDの投与量に有意差は見られなかった。(図3)

図2. 大動脈石灰化の有無による骨密度ならびにiPTHの比較

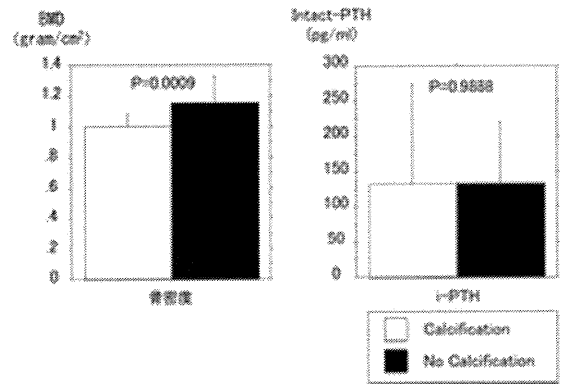
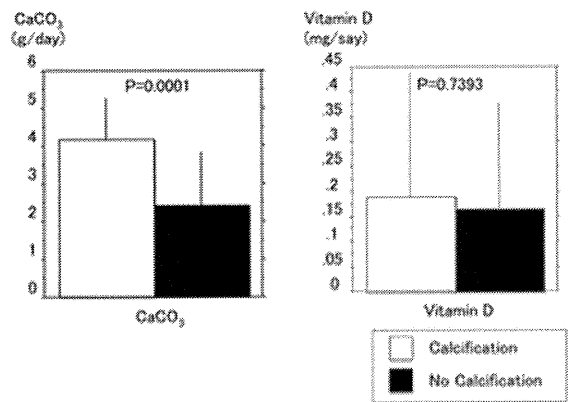


図3. 大動脈石灰化の有無による炭酸CaならびにVitamin D



まとめ

1. 副甲状腺機能の亢進した群(H群)では、大動脈の石灰化率は高い傾向が見られたが、有意な差ではなかった。
2. 大動脈の石灰化を有する症例では有意な血清Caの上昇と血清IPの上昇を認めた。
3. 大動脈の石灰化を有する症例では有意な骨密度の低下を認めた。
4. i-PTHは大動脈の石灰化に影響を与えなかった。
5. 大動脈の石灰化を有する症例では有意にCaCO3の投与量は多であった。
6. VitaminDの投与量は、大動脈の石灰化に影響を与えなかった。

#### D. 考察

カルシフィラキシス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。これまでの欧米の報告では、性差、原疾患、ワルファリン、血清カルシウム値、副甲状腺ホルモン値などが、カルシフィラキシス発症の危険因子として挙げられており、今

回の厚生労働省科学研究費補助金からワルファリン服用と、血清アルブミン濃度が有意の危険因子として同定された。低栄養状態の血管石灰化の強い症例において発症する可能性が高い疾患といえる。

今回の検討の目的は、全身の血管病変の指標としての大動脈石灰化へ及ぼす因子を明らかにする事であった。

今回の検討では、大動脈の石灰化の見られる透析患者は CaCO<sub>3</sub> の投与量が多く、血清 Ca ならびに IP の高値の患者群であった。大動脈の石灰化に i-PTH の値は、直接的な影響を与えなかった。この結果は日本透析医学会の「透析患者の二次性甲状腺機能亢進症ガイドライン」に示されている、「透析患者での骨ミネラル代謝異常 (BMD) は全身の血管病変をもたらす」、さらに「骨ミネラル代謝異常 (BMD) の管理には血清 Ca と血清 IP のコントロールが重要である」事を示唆するデータと思われた。このガイドラインでは、CaCO<sub>3</sub> による Ca 負荷が生命予後に悪影響を与えるという報告から「炭酸カルシウムの投与量は 3g/day を超えないことが望まれる」ことが明記されている。今回の我々の検討でも、CaCO<sub>3</sub> の投与量が多い患者程、大動脈の石灰化が認められており、CaCO<sub>3</sub> による Ca 負荷が全身の石灰化の誘因となっている可能性が示唆された。

近年多数の報告から、血管石灰化が透析患者の生命予後と関連することが明らかになってきている。血管石灰化は心血管合併症の発症誘発因子であるばかりでなく、Calciphylaxis の危険因子と考えられる。そのために、血管石灰化の予防は、透析患者の予後を改善するための重要なポイントで

ある。では、血管石灰化の予測因子となるものは何であるのか？骨密度との関連性はあるのか？これらの疑問を明らかにする目的で今回の検討を行った。

今回の検討では、大動脈石灰化の見られる症例では、有意に骨密度は低値であった。この結果は、Ca 濃度が高値の患者では大動脈の石灰化が強い事、骨密度と血清 Ca は逆相関である事と矛盾する結果であった。この結果に関しては、今後さらなる検討を重ねて行きたい。

#### E. 結論

大動脈の石灰化の見られる透析患者は CaCO<sub>3</sub> の投与量が多く、血清 Ca ならびに IP の高値の患者群であった。大動脈の石灰化に i-PTH の値は、直接的な影響を認めなかった。

#### 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 回日本透析医学会でデータの一部を発表した。

第 55 回日本透析医学会でデータの一部を発表した。

#### 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

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

カルシフィラキシスの診断・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限局しているのに対し、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

カルシフィラキシスの発症時期、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 $\alpha$  SMA、骨芽細胞への形質転換の指標としてCbfal1/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。カ

ルシフィラキシスの発症時期、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) 原著論文

Yoshida H, Yokoyama K, Yaginuma T, Ohkido I, Yamamoto H, Utsunomiya Y, Kawakami M, Hosoya T: Difference in coronary artery intima

and media calcification in autopsied patients with chronic kidney disease. *Clinical Nephrology* 75: 1-7, 2011

2) 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。

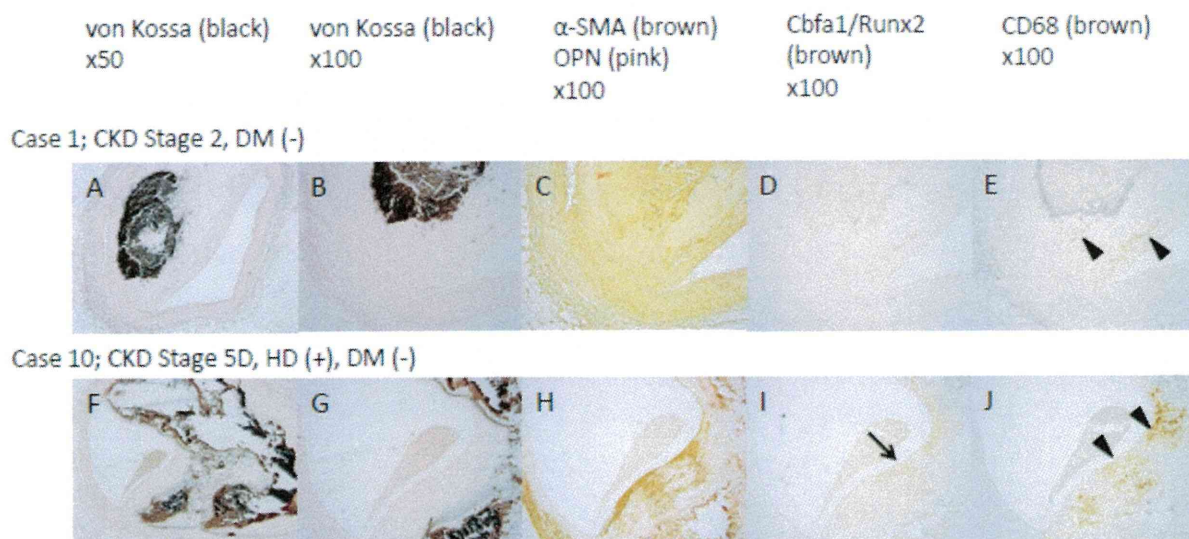
2. 実用新案登録

該当事項なし

Table 1. Patients' characteristics.

Case	Age (y.)	Gender	DM	HD (y.)	Cause of Death	Hb (g/dL)	Alb (g/dL)	Cr (mg/dL)	Ca (mg/dL)	Pi (mg/dL)	LDL-C (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	5.6	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; gastro-intestinal bleeding, Hb; hemoglobin, Alb; albumin, Cr; creatinin, Ca; calcium, Pi; ionic phosphate, LDL-C low density lipoprotein-cholesterol.



**Fig. 1. Immunohistochemical staining of coronary artery intima calcification.**

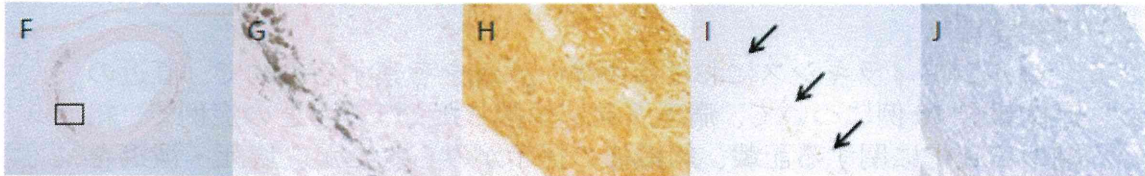
Case 1 was positive in von Kossa (A, B), αSMA, OPN (C), CD 68 (arrow head) (E) and negative in Cbfa1/Runx2 (D). Case 10 was positive in von Kossa (F, G), αSMA, OPN (H), Cbfa1/Runx2 (arrow) (I) and CD 68 (arrow head) (J). Magnification: (A) x 50, (B-E,G-J) x100.

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

Case 4; CKD Stage 3, DM (-)



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



**Fig. 2. Immunohistochemical staining of coronary artery media calcification.**

Case 4 was positive in von Kossa (A, B), αSMA, OPN (C) and negative in Cbfa1/Runx2 (D), CD 68 (E). Case 7 was positive in von Kossa (F, G), αSMA, OPN (H), Cbfa1/Runx2 (arrow) (I) and negative in and CD 68 (J). Magnification: (A) x 50, (B-E,G-J) x100.

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 alfa-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.



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

カルシフィラキシスの診断・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と剖検例の検討

研究分担者 橋口 明典 慶應義塾大学助教

### 研究要旨

カルシフィラキ시스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。カルシフィラキシスの診断・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。また、剖検例にて、全身諸臓器の血管変化について検討を行った。

#### A. 研究目的

本調査・研究班では、カルシフィラキ시스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。カルシフィラキ시스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。カルシフィラキ시스皮膚潰瘍においては、「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」がみられるが、このような血管変化が、その他の臓器でも起こっているかは、不明である。今回、カルシフィラキ시스患者、剖検症例を経験したので、諸臓器の血管変化について観察を行った。

#### 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、カルシフィラキ시스にて検索し、カルシフィラキシス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。

剖検例は、60代、男性、透析導入後11年、大腿、陰部を中心とする多発性難治性皮膚潰瘍にてカルシフィラキ시스と診断された症例の、剖検標本を観察し、血管変化について検討した。粥状硬化性の内膜肥厚と浮腫性内膜肥厚は、コレステリン裂隙の有無、Elastica van Gieson染色による弾性線維の状態で鑑別を行った。死因はカルシフィラキシスを契機とした敗血症であった。

#### 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。

- 内膜の肥厚が示されていない。
- 石灰化部位が血管であるか明瞭に示されていない。
- 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。

剖検例の結果は以下のごとくである。

主要臓器中、壁の石灰化および、中膜の石灰化がみられたのは、以下の通りである。

精巣（図1）、前立腺、膵（図2）、胃粘膜下層（図3）、腸間膜、肝門脈分枝（図4）、脾臓、腎臓、中枢～末梢肺動脈壁の石灰化、末梢肺動脈の一部での浮腫性内膜肥厚（図5）、甲状腺周囲。

膵、胃および精巣は、梗塞に陥っていた（図1, 2, 6）。

冠状動脈は粥状硬化性の内膜肥厚に加えて、中膜石灰化、および、浮腫性内膜肥厚を認めた（図7）。皮下脂肪組織（図8）、膀胱筋層においては、細動脈レベルでの壁の石灰化および内膜肥厚がみられた。



図1. 精巣  
背景の組織は壊死に陥っている。内腔に血栓形成を伴う。

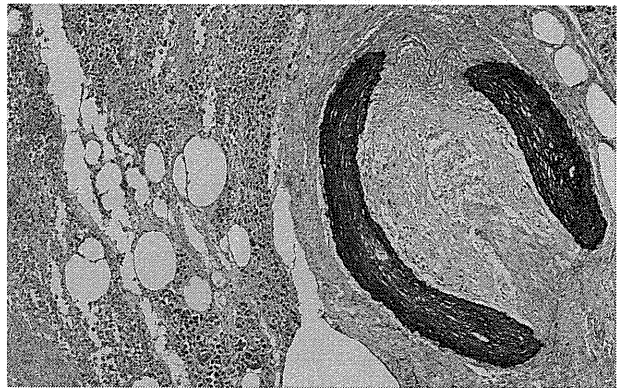


図2. 膵  
背景小葉の壊死を伴う

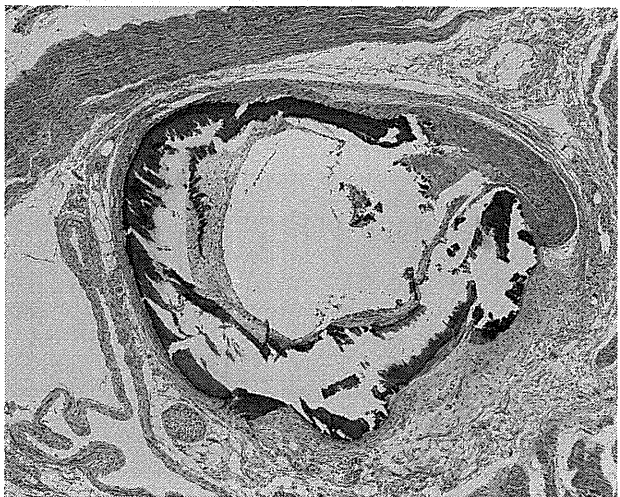


図3. 胃粘膜下層

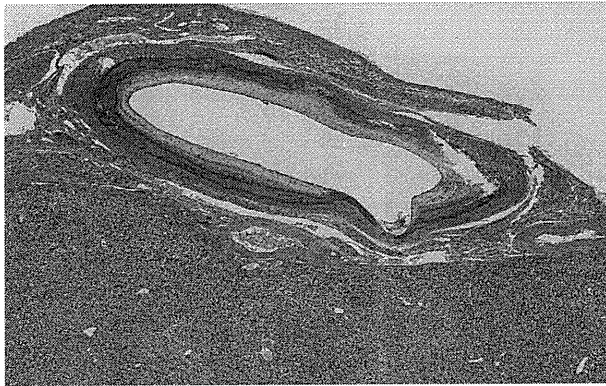


図 4. 肝門脈分枝

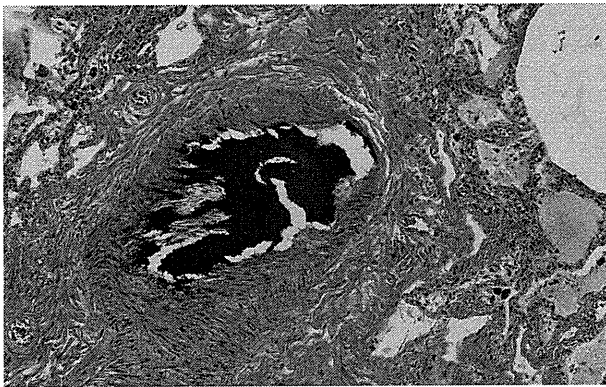


図 5. 肺動脈



図 6. 胃梗塞

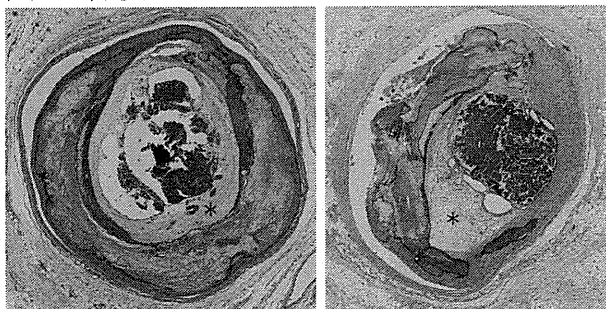


図 7. 冠動脈

左冠動脈（左）、右冠動脈（右）、粥状硬化に加えて、浮腫性内膜肥厚を伴う（\*）。

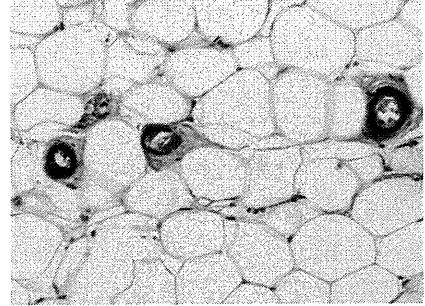


図 8. 皮下脂肪組織

#### D. 考察

カルシフィラキシスにおいては、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、カルシフィラキシス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。

カルシフィラキシス患者においては、皮膚以外の臓器においても同様の血管病変が起こりうる可能性が示唆された。特に検討症例においては、典型的な血管所見を認めた臓器の一部において梗塞が認められ、他臓器においても皮膚同様の病変が生じ得る可能性が示唆された。また、少なくとも梗塞を来している臓器では、高度の内膜肥厚があり、カルシフィラキシスの病変形成に、同所見が重要であると考えられた。

#### E. 結論

カルシフィラキシスの診断に、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。また、カルシフィラキシス患者では、皮膚以外の臓器においても同様の病変が形成される可能性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

1) 学会発表

日本病理学会関東支部 第53回学術集会/  
第132回東京病理集談会（平成23年12月3日）

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