

カルシフィラキシスの診断と治療

林 松彦

慶應義塾大学医学部血液浄化・透析センター

key words : カルシフィラキ시스, 末期腎不全, チオ硫酸ナトリウム

要 旨

カルシフィラキシスは、末期腎不全患者を中心として発症する、きわめて疼痛の強い皮膚潰瘍を特徴とする疾患である。典型的な症例で診断に難渋することは少ない。明らかな病因は不明であり、確立した治療法は現時点では報告されていないが、近年、チオ硫酸ナトリウムが用いられ、その有効性が示唆されていることから、しばしば用いられている。

1 カルシフィラキシスの概念と臨床像

カルシフィラキシスは、calcific uremic arteriopathyとも呼ばれており、主に末期腎不全患者に見られる、皮膚を主たる病変の場とする疾患である^{1,2)}。本邦では非常に稀な疾患であり、透析専門医、あるいは腎臓専門医であっても、1例も経験がない場合が通常である。

カルシフィラキシスの語源は、米国のSelyeにより動物実験を基として1961年に提唱された病態を表す造語である³⁾。Selyeらはアナフィラキシーの研究などに多くの業績を残しているが、この実験では、病態の概念としてはanaphylaxisに近似して、感作因子として副甲状腺ホルモン、ビタミンD関連物質などをラットにあらかじめ投与し、刺激因子として金属塩などを投与したところ、皮膚、筋症状を呈したことから、“calciphylaxis”と名付け、皮膚筋炎のモデルとして提唱したものである³⁾。

臨床におけるcalciphylaxisについては、Selyeらの報告以前より、腎不全患者に発症する類似の皮膚病変が報告されていた。1976年、Gipsteinらにより皮膚潰瘍を示す11例の症例呈示と、以前からの報告について考察した論文においてcalciphylaxisという病名が使われ、以後、現在の概念とほぼ一致したcalciphylaxisという病名が一般化していった⁴⁾。この報告以降、非常に多くの症例報告、あるいは臨床像、疫学研究などの論文が出されたが、動物実験のcalciphylaxisとは感作因子、刺激因子が明らかではない、あるいは皮膚の病理所見も異なるという点から、疾患名としてcalcific uremic arteriopathyが適当であろうと提唱されている²⁾。しかし、uremiaをともなわない症例でも同様の病変が報告されており、calciphylaxisという病名がすでに広く使われ、概念も確定しつつあることから、あえて変更する必要はないであろう。なお、日本語表記については、カルシフィラキ시스とするのが最も本来の読み方に近く、本稿では、以後カルシフィラキスと表記する。

カルシフィラキシスの原疾患としては、末期腎不全患者が最も多く、時に、サルコイドーシス、膠原病、臓器移植後などに合併して発症する場合も散見される。臨床症状はきわめて難治性で、強い疼痛をともなう皮膚潰瘍を主症状としている。下腿、体幹などにきわめて疼痛の強い紫斑が初期症状として出現し、この紫斑が数日から数週で皮膚潰瘍へと発展する。この皮膚潰瘍は、単発性の場合もあるが多くは多発性であり、数



図1 カルシフィラキシスの典型的な皮膚所見

皮膚潰瘍と周囲の紫斑が見られる。また、発症後3カ月以上経過していることから、一部癒痕治療している部分が混在する。

週から数カ月を経て広範な局面へと発展していく (図1)。

その発症部位により、近位型 (肘関節、膝関節より近位、体幹部、陰茎を含む) と遠位型 (肘関節、膝関節より遠位) に分類されることが多い。上肢よりも下肢に発症することが多く、我々の全国調査結果でも75%の症例で下肢のみに発症が見られた¹⁾。近位型のほうが予後不良であるが、特に、その中でも、陰茎単独に発症する場合は、下肢などに発症する例と比べて予後が不良であることが報告されている⁵⁾。また、非常に稀であるが、肺などの内臓臓器にカルシフィラキシスを発症したことが報告されている。病変の場により、皮膚カルシフィラキ시스、内臓カルシフィラキ시스と呼ぶ場合があるが⁶⁾、内臓カルシフィラキシスの概念が明確ではなく、さらに症例も皮膚カルシフィラキ시스よりさらに稀であり、一般には皮膚カルシフィラキシスをカルシフィラキ시스と呼んでいる。また、皮膚・内臓カルシフィラキ시스ともに、基本的な病理像は、小動脈の中膜石灰化、内膜肥厚に基づく細胞・組織障害、壊死である。

2 カルシフィラキシスの疫学と原因

欧米では透析患者の1~4%に見られると報告されているが²⁾、本邦の発症頻度はきわめて低く、我々が行った全国調査では正確な発症頻度は算出できないが、透析人口10万人あたり年間2人程度と推測される。また、予後は著しく不良であり、難治性の皮膚潰瘍へ

の感染、さらに全身性の感染、すなわち敗血症へと進む場合が多く、その死亡率は、欧米、本邦ともに50%以上の高率となっている。

発症の原因はまったく不明である。様々な危険因子が同定されており^{7~11)}、二次性副甲状腺機能亢進症を含むカルシウム・リン代謝異常が重要な因子とされている。我々研究班の調査結果では、低アルブミン血症、ワルファリン治療が発症時の危険因子として同定された⁷⁾。このほかに、全身性のステロイド治療、女性、肥満、糖尿病などが危険因子として報告されているが、原因を明らかとするものではない。

3 カルシフィラキシスの診断

診断は臨床所見が最も重要である。有痛性の紫斑から始まる難治性の潰瘍を見たときに、カルシフィラキシスを鑑別にあげることができるか否かにかかっている。初診のさいに、図1に示したような典型的な皮膚所見を呈していれば、他に鑑別となるものは少なく、診断に困難はないであろう。しかし、我々の全国調査結果からは、疾患に対する知識を持つ透析担当医は40%以下であり、まず、疾患についての知識を広めることが確実な診断をつけるための課題となっている。

そこで、疾患概念を明らかとするとともに認知度を高めるために、我々が行った全国調査を基として診断基準を提唱し (表1)¹⁾、現在、症例報告などに使われつつある。この診断基準は、腎不全症例である場合は、生検を行わなくとも臨床所見から確診することが可能である。生検による病理組織診は、これまでの報告などではいわゆる gold standard として考えられているが、生検自体が病状を悪化させる可能性あり、積極的には推奨しない。潰瘍の搔爬などが必要な場合には、そのさいに病理標本を採取することが望ましい。臨床検査は、発症危険因子として低アルブミン血症が同定されたが、診断に有用な特異的検査はない。

表2にあげた疾患の鑑別のためにクリオグロブリン、抗核抗体、抗リン脂質抗体などの測定を行う。骨シンチグラフィーで病変部に取り込みが見られ、鑑別に有用であるという報告もあるが、臨床像と生検所見に加わる情報は乏しい。また、下肢、体幹などの単純X-Pで中小動脈の石灰化像が見えることを診断の根拠とする症例報告も学会発表などで散見されるが、このような所見は透析患者ではカルシフィラキ시스ではな

表1 カルシフィラキ西斯診断基準案

以下の臨床症状2項目と皮膚病理所見を満たす場合、または臨床症状3項目を満たす場合カルシフィラキ西斯と診断される。

【臨床症状】

- ① 慢性腎臓病で透析中、または糸球体濾過率 15 ml/min 以下の症例
- ② 周囲に有痛性紫斑をともなう2カ所以上の皮膚の有痛性難治性潰瘍
- ③ 体幹部、上腕、前腕、大腿、下腿、陰茎に発症する、周囲に有痛性紫斑をともなう皮膚の有痛性難治性潰瘍

【皮膚病理所見】

皮膚生検は、可能な場合に実施する。臨床症状の2項目を満たす場合、他の疾患との鑑別困難な場合は、特に皮膚生検を行うことを推奨する。特徴的な皮膚生検所見は下記の通りである。

皮膚の壊死、潰瘍形成とともに、皮下脂肪組織ないし真皮の小～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状狭窄所見を認める。

注：特に潰瘍、紫斑が極めて強い疼痛をともなうことは重要な症状である。

文献1より

表2 カルシフィラキ西斯と鑑別を要する疾患

【参考所見】

下記除外診断のために、ガドリニウム造影剤使用歴調査と抗核抗体、クリオグロブリン定量、抗リン脂質抗体の各測定を行う。カルシフィラキ西斯に特異的な検査所見はない。

【除外診断】

糖尿病性壊疽、ヘパリン起因性血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia; HIT) ともなう皮膚壊死、ワーファリン潰瘍、全身性皮膚硬化症、nephrogenic systemic fibrosis 初期病変、コレステロール塞栓、蜂窩織炎、クリオグロブリン血症、ハイドレミアによる皮膚潰瘍、抗リン脂質抗体症候群、低温熱傷、壊死性筋膜炎、下肢静脈瘤ともなう潰瘍病変、異所性石灰化ともなう皮膚症状。

文献1より

くともほぼ必発であり、なんら診断根拠を提供するものではないことを強調したい。

皮膚症状から、特に鑑別を必要とするものは糖尿病性壊疽と壊死性筋膜炎である。カルシフィラキ西斯が指趾端に生じた場合、糖尿病などによる動脈閉塞に基づく病変との鑑別は事実上不可能に近い場合があり、この場合は生検を注意して行う必要がある。また、壊死性筋膜炎は感染症状が著しく経過も速い場合が多く、日数が経てば鑑別されることと、細菌感染に対する治療はカルシフィラキ西斯でも壊死性筋膜炎でも強力に行うことは同じであり、治療上も初期には大きな問題とならない。病理所見については、前述のように、小動脈の中膜石灰化、内膜肥厚に基づく細胞・組織障害、壊死が典型的である。

4 カルシフィラキ西斯の治療

病因が不明であり、治療法もランダム化試験などで確認されたものはない。これまでの報告では、基本的な皮膚局所の管理、病変部不良肉芽の搔爬、合併する

感染症に対する抗生物質の使用、栄養管理といった一般治療を徹底することでは共通している^{12,13)}。また、危険因子を取り除く意味で、可能であればワルファリンは中止し、腹膜透析症例では、血液透析へと移行する。カルシウム・リン代謝異常の改善と、特に二次性副甲状腺機能亢進症に対して副甲状腺摘出術を行ったところカルシフィラキ西斯の急速な改善がみられたという報告があり¹⁴⁾、シナカルセットなどの内服薬に抵抗性の場合は適応となる。

本邦では、一酸化炭素中毒、潜函病、難治性の皮膚潰瘍などに保険適応が認められている高圧酸素療法も、有効であったという過去の報告がみられる¹⁵⁾。装置自体は著しく高価なものではないが、所有する施設が限定されている。

積極的な治療法として、本邦では、シアン中毒に保険適応があるチオ硫酸ナトリウム (STS) の可能性が示唆されている^{16~18)}。STSは抗酸化作用とカルシウムを融解する作用があり、カルシフィラキ西斯にも有効であったという症例報告がなされた¹⁶⁾。以後、数多

くの症例報告がなされ、有効であったことが報告されている^{17,18)}。STS投与により、まず1,2週間以内に疼痛が非常に軽減し、その後数カ月かけて皮膚病変が改善したとする報告が多い。投与方法、投与量について確立されたものはないが、多くの報告では静脈内に25gのSTSを透析後に30分から1時間かけて投与している。皮膚病変局所に注入して有効であったという報告もあるが、症例数が少なく、今後の検証が必要である¹⁹⁾。

STSの短期の副作用としては、チオ硫酸の蓄積によりアニオンギャップ増大性の代謝性アシドーシスを生じることがあり、血液ガス分析を定期的に行う必要がある。医薬品として認可されているので保険適応外ではあるが使用可能であり、致死率が50%を上回る疾患であることを考えると、その使用が強く推奨される。今後は、稀少疾患ではあるが前向きな研究を全国規模で行うことにより、STSの有用性を検証する必要がある。

以上述べたように、カルシフィラキシスはその本態はまったく不明であるが、きわめて生命予後が悪く、自覚症状としての疼痛が非常に強い疾患であり、確実な診断と可能な限りの適切な治療を要する疾患といえる。

文 献

- 1) 林 松彦, 高松一郎, 吉田 理, 他: 全国調査に基づくカルシフィラキシス診断基準の提案. 透析会誌, 45: 551-557, 2012.
- 2) Rogers NM, Coates PT: Calcific uraemic arteriolopathy: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 17: 629-634, 2008.
- 3) Selye H, Gentile G, Prioreshi P: Molt induced by calciphylaxis in the rat. *Science*, 134: 1876-1877, 1961.
- 4) Gipstein RM, Coburn JW, Adams DA, 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.
- 5) Karpman E, Das S, Kurzrock EA: Penile calciphylaxis: analysis of risk factors and mortality. *J Urol*, 16: 2206-2209, 2003.
- 6) Ng AT, Peng DH: Calciphylaxis. *Dermatol Ther*, 24: 256-262, 2011.
- 7) Hayashi M, Takamatsu I, Kanno Y, et al.: A case-control study of calciphylaxis in Japanese end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transpl*, 27: 1580-1584, 2012.
- 8) Bleyer AJ, Choi M, Igwemezie B, et al.: A case control study of proximal calciphylaxis. *Am J Kidney Dis*, 32: 376-383, 1998.
- 9) Mazhar AR, Johnson RJ, Gillen D, et al.: Risk factors and mortality associated with calciphylaxis in end-stage renal disease. *Kidney Int*, 60: 324-332, 2001.
- 10) Fine A, Zacharias J: Calciphylaxis is usually non-ulcerating: risk factors, outcome and therapy. *Kidney Int*, 61: 2210-2217, 2002.
- 11) Weenig RH, Sewell LD, Davis MD, et al.: Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol*, 56: 569-579, 2007.
- 12) Weenig RH, Sewell LD, Davis MD, et al.: Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol*, 56: 569-579, 2007.
- 13) Lal G, Nowell AG, Liao J, et al.: Determinants of survival in patients with calciphylaxis: a multivariate analysis. *Surgery*, 146: 1028-1034, 2009.
- 14) Giroto JA, Harmon JW, Ratner LE, et al.: Parathyroidectomy promotes wound healing and prolongs survival in patients with calciphylaxis from secondary hyperparathyroidism. *Surgery*, 130: 645-650, 2001.
- 15) Wilmer WA, Magro CM: Calciphylaxis: emerging concepts in prevention, diagnosis, and treatment. *Semin Dial*, 15: 172-186, 2002.
- 16) Cicone JS, Petronis JB, Embert CD, et al.: Successful treatment of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate. *Am J Kidney Dis*, 43: 1104-1108, 2004.
- 17) Sood AR, Wazny LD, Raymond CB, et al.: Sodium thiosulfate-based treatment in calcific uremic arteriolopathy: a consecutive case series. *Clin Nephrol*, 75: 8-15, 2011.
- 18) Nigwekar SU1, Brunelli SM, Meade D, et al.: Sodium thiosulfate therapy for calcific uremic arteriolopathy. *Clin J Am Soc Nephrol*, 8: 1162-1170, 2013.
- 19) Strazzula L1, Nigwekar SU, Steele D, et al.: Intralesional sodium thiosulfate for the treatment of calciphylaxis. *JAMA Dermatol*, 149: 946-949, 2013.