

5 カルシフィラキシスの病態と治療

POINT

- カルシフィラキシスは、おもに末期腎不全患者に発症する、非常に強い疼痛を伴う難治性皮膚潰瘍を主症状とする疾患である。
- 診断は、臨床所見がもっとも重要である。
- 皮膚生検は病状を悪化させるおそれがあり、壊死組織搔爬などの際に病理標本を得ることが望ましい。
- 患部皮膚の処置、合併する感染症、栄養障害などに対する補助療法を徹底していく。
- チオ硫酸ナトリウムが有効であったという報告が増加している。

I. カルシフィラキシスの臨床像と鑑別診断

1. 臨床像

カルシフィラキシス (calciphylaxis) は、末期腎不全で透析中の患者を中心として発症する、難治性の皮膚潰瘍を主症状とする疾患である¹⁾。下腿などに、きわめて疼痛の強い紫斑を初期症状として発症し、皮膚潰瘍へと次第に発展する。単発性の場合もあるが多くの場合は多発性難治性の潰瘍を、数週～数カ月を経て形成していく。

病型は、その発症部位から、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）に分類することが多い。両病型ともに上肢よりも下肢に好発し、われわれの全国調査結果でも確実例 28 例中 21 例が下肢のみに発症がみられた。一方、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²⁾。

また、非常にまれ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ことを踏まえて、皮膚カルシフィラキシス、内臓カルシフィラキシスと呼ぶ場合があるが³⁾、内臓カルシフィラキシスの概念が明確ではなく、一般には皮膚カルシフィラキシスをカルシフィラキシスと呼んでいる。

2. 発症頻度・予後

発症頻度は、きわめて低く、われわれが行った全国調査では、透析人口 1 万人当り年間 3 人以下と推定されたが、この時点では、疾患自体の認知度がきわめて低く、対象となった透析施設 3,760 からの回答では約 60% が、疾患について知らないという結果であった⁴⁾。したがって、他の皮膚潰瘍、たとえば糖尿病性壊疽と診断されている可能性があり、疾患の認知度が高まることにより、発症率も上昇する可能性がある。ただし、欧米では透析患者 1～4% にみられると報告されており⁵⁾、この頻度よりはかなり低い値であることは確実である。

予後は不良であり、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。

3. 原 因

発症の原因は、現時点ではまったく不明である。さまざまな危険因子が同定されているが^{4), 6)~9)}、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して報告されている。しかし、末期腎不全患者のほとんどすべての患者に存在する異常であり、なぜ、その一部のみがカルシフィラキシスを発症するかという根本的な部分は明らかではない。

われわれ研究班の調査結果では⁴⁾、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。このほかに、全身的ステロイド治療、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。

4. 診 断

診断は、臨床所見がもっとも重要であり、難治性、有痛性の潰瘍を見たときに、疑うことが基本である。表4-5-1にわれわれが行った全国調査を基として提案している診断基準を示したが¹⁾、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。遠位型で単発性の場合などは皮膚組織所見を見る必要があるが、生検は、それ自体が病状を悪化させる可能性が指摘されており、潰瘍の搔爬などの際に病理標本を採取することが望ましい。

5. 鑑別診断

臨床検査は、非特異的な炎症所見を見るのみで、鑑別のためにクリオグロブリン、抗核抗体、抗リン脂質抗体の測定を行う。鑑別が

表4-5-1 カルシフィラキシス診断基準案

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シスと診断される。

【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伴う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伴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、とく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とおりである。

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：とくに潰瘍、紫斑がきわめて強い疼痛を伴うことは重要な症状である。

〔林 松彦、他：透析会誌 2012；45：551-557¹⁾〕

必要な疾患を表4-5-2に挙げたが、図4-5-1に示したような典型的な病変を呈する症例では診断は困難ではない。

II. カルシフィラキシスの治療

1. 基本的治療

現在、RCTなどで確認された治療はない。基本は、皮膚病変部の不良肉芽の搔爬、合併する感染症に対する抗生剤の使用、栄養管理、といった一般治療を徹底することである^{9), 10)}。ワルファリンは発症危険因子として同定されており⁴⁾、服用中の場合は中止する。また、腹膜透析も危険因子として報告があることから、血液透析へと移行する。

発症危険因子としてカルシウム・リン代謝異常が指摘されており、とくに二次性副甲状

表4-5-2 カルシフィラキシスと鑑別を要する疾患

- 糖尿病性壞疽
- ヘパリン起因性血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia; HIT) に伴う皮膚壞死
- ワルファリン皮膚壞死, 全身性皮膚硬化症, nephrogenic systemic fibrosis 初期病変
- コレステロール塞栓症
- 蜂窩織炎
- クリオグロブリン血症
- ハイドレアによる皮膚潰瘍
- 抗リン脂質抗体症候群
- 低温熱傷
- 壊死性筋膜炎
- 下肢静脈瘤に伴う潰瘍病変
- 皮内, 皮下に生ずる異所性石灰化に伴う皮膚潰瘍 (疼痛を伴わないことが多い)



図4-5-1 典型的なカルシフィラキシスの皮膚病変

腺機能亢進症に対して副甲状腺摘出術を行ったところ、カルシフィラキシスの急速な改善がみられたという報告があり¹¹⁾、シナカルセト塩酸塩などの内服薬に抵抗性の場合は、適応となる。

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¹²⁾。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おり、カルシフィラキシスでも保険が適応される可能性はある。装置自体は著しく高価なものではないが、適応疾患は限定されており、所有する施設が限定され

ている。

2. チオ硫酸ナトリウム

最近、その有効性が示唆されている治療法としてチオ硫酸ナトリウム (STS) がある^{13), 14)}。STSは、本邦ではシアン中毒に保険適応があり、医薬品として認可されている。抗酸化作用と、カルシウムを融解する作用があり、異所性石灰化に対して用いられ有効性が報告されていたが、カルシフィラキシスにも有効であったという症例報告がなされた¹³⁾。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¹⁵⁾。

STS投与により、まず1~2週間以内に疼痛が非常に軽減し、その後次第に皮膚病変も改善することが多い。発症率がまれなため、前向きランダム化試験により有効性は証明されておらず、当然、投与法、投与量も確立されていないが、多くの報告では静脈内に25 gのSTSを透析後に30分~1時間かけて投与している。

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。数カ月以上投与するが多く、慢性的な副作用としては、動物実験で報告されている骨塩量の減少¹⁶⁾が懸念されるが、実際に臨床では証明されていない。

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、前向きの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ろう。

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 2012; 45: 551-557
- 2) Karpman E, Das S, Kurzrock EA: Penile calciphylaxis: analysis of risk factors and mortality. Urology 2003; 16: 2206-2209
- 3) Ng AT, Peng DH: Calciphylaxis. Dermatol Ther 2011; 24: 256-262
- 4) Hayashi M, Takamatsu I, Kanno Y, et al: A case-control study of calciphylaxis in Japanese end-stage renal disease patients. Nephrol Dial Transpl 2012; 27: 1580-1584 観察研究(後向き)
- 5) Rogers NM, Coates PT: Calcific uremic arteriolopathy: an update. Curr Opin Nephrol Hypertens 2008; 17: 629-634
- 6) Bleyer AJ, Choi M, Igwemezie B, et al: A case control study of proximal calciphylaxis. Am J Kidney Dis 1998; 32: 376-383 観察研究(後向き)
- 7) Mazhar AR, Johnson RJ, Gillen D, et al: Risk factors and mortality associated with calciphylaxis in end-stage renal disease. Kidney Int 2001; 60: 324-332 観察研究(後向き)
- 8) Fine A, Zacharias J: Calciphylaxis is usually non-ulcerating: risk factors, outcome and therapy. Kidney Int 2002; 61: 2210-2217 観察研究(後向き)
- 9) Weenig RH, Sewell LD, Davis MD, et al: Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. J Am Acad Dermatol 2007; 56: 569-579 観察研究(後向き)
- 10) Lal G, Nowell AG, Liao J, et al: Determinants of survival in patients with calciphylaxis: a multivariate analysis. Surgery 2009; 146: 1028-1034 観察研究(後向き)
- 11) Girotto JA, Harmon JW, Ratner LE, et al: Parathyroidectomy promotes wound healing and prolongs survival in patients with calciphylaxis from secondary hyperparathyroidism. Surgery 2001; 130: 645-650 観察研究(後向き)
- 12) Wilmer WA, Magro CM: Calciphylaxis: emerging concepts in prevention, diagnosis, and treatment. Semin Dial 2002; 15: 172-186
- 13) Cicone JS, Petronis JB, Embert CD, et al: Successful treatment of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate. Am J Kidney Dis 2004; 43: 1104-1108
- 14) Schlieper G, Brandenburg V, Ketteler M, et al: Sodium thiosulfate in the treatment of calcific uremic arteriolopathy. Nat Rev Nephrol 2009; 5: 539-543
- 15) Sood AR, Wazny LD, Raymond CB, et al: Sodium thiosulfate-based treatment in calcific uremic arteriolopathy: a consecutive case series. Clin Nephrol 2011; 75: 8-15 観察研究(後向き)
- 16) Pasch A, Schaffner T, Huynh-Do U, et al: Sodium thiosulfate prevents vascular calcifications in uremic rats. Kidney Int 2008; 74: 1444-1453

(林 松彦)