

## 透析患者における Calcific Uremic Arteriolopathy の病態と治療

元 東京女子医科大学東医療センター内科

イシイ  
石井 まどか

(受理 平成24年3月21日)

### Clinical State and Treatment of Calcific Uremic Arteriolopathy (CUA) in Dialysis Patients

**Madoka ISHII**

Former Affiliation; Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical University Medical Center East

The leading cause of death in dialysis patients is cardiovascular diseases. Among them, calcific uremic arteriolopathy is a rare disease caused by calcification of the intima of small arteries. This disease arises as a consequence of calcification of the arterial wall, causing ischemia in tissues. With rapidly progressive tissue ulceration and necrosis, CUA has extremely poor prognosis. Many aspects of the disease remain unresolved, and there is no established treatment. However, recent studies have shown that fetuin-A (2-Heremans-Schmid glycoprotein), matrix Gla protein, and osteoprotegerin suppress ectopic calcification, in close association with vitamin K and vitamin D. In addition, new developments have emerged, such as the launching of cinacalcet and demonstration of some success with sodium thiosulfate treatment. With this background, we reviewed and compared three cases of calcific uremic arteriolopathy encountered recently in our institution. Based on the findings from these few cases, we discuss the risk of CUA related to vitamin D and warfarin potassium in patients with end-stage renal failure.

**Key Words:** calcific uremic arteriolopathy, vitamin D, vitamin K, warfarin potassium

#### はじめに

透析患者の最大の死因は cardiovascular disease (CVD) である。CVD の発現には血管の石灰化が大きな原因となっていると言われている。この血管石灰化のうち、最も典型的なものは中動脈の中膜石灰化であり、これは粥状硬化が関わっていると言われている。しかし、稀ではあるが、calcific uremic arteriolopathy (CUA) と呼ばれる小動脈内膜の石灰化が起こることがある。

CUA は、calciphylaxis という病態のうち、末期腎不全患者に起こる疾患名である。calciphylaxis は 1962 年に Selye らにより「様々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<sup>1)</sup>が、最初の報告は 100 年以上前に遡る<sup>2)</sup>。中・小動脈の内膜や真皮、脂肪織内の細動脈壁へ石灰沈着を起こし、動脈内腔狭小化から虚血を引き起こすため、黒色痂皮を有する不整形の潰瘍や紫紅色調、網状紫斑となり、

強い疼痛を伴い急速に進行するという臨床的な特徴を有する。これらのうち四肢の末端部（肘、膝関節より末梢）にのみ皮疹が出現するものを末梢型、それ以外の場所に出現するものを中枢型と区別すると、死亡率はそれぞれ約 23% と約 60~80% と非常に高く<sup>3,4)</sup>、末期腎不全患者に生じる稀ではあるが（1~4.1%）、治療困難で致死的な合併症として知られている。

最近、本症の発症機序に関しては、fetuin-A (2-Heremans-Schmid glycoprotein), matrix Gla protein (MGP), osteoprotegerin (OPG) といった新しい知見が加わるなど新たな展開が予想される。我々の施設では最近、3 例の CUA を経験したため、自験例をもとに、その病態と治療についてまとめる。

#### 1. 症例

**症例 1：**66 歳男性で、主訴は両大腿内側、臀部、腰部、手関節の有痛性潰瘍である。57 歳に慢性腎不

全、心房細動を指摘され、ワルファリンカリウムの内服を開始した。2年後に腹膜透析を開始し、さらに5年後1月よりアルファカルシドール、翌年8月よりカルシトリオールの内服をしていた。同年11月より左大腿内側に皮疹が出現し、両側大腿、臀部、腰部、手関節などに拡大、疼痛を伴うようになったため、その3カ月後に入院となった。

入院時、カルシトリオール0.5μg/日とセベラマーソン酸塩750mg/日の内服にてCa 9.4mg/dL, P 5.8mg/dL, iPTH 120pg/mLにコントロールされていた(Table 1)。第3病日に皮膚生検を施行し、CUAの診断に至った。治療として、確定診断以前より創部デブリードマンを開始したが、疼痛は重篤で、透析療法の維持も困難であったため、第7病日より一般の鎮痛薬に硬膜外麻酔を併用した。また、同日よりパミドロ酸二ナトリウム水和物90mg/日による大量ビスホスホネート投与を行ったが改善傾向を認めず、第21病日より週3回施行予定でチオ硫酸ナトリウム20g/日の投与を開始したが、第22病日に腹膜炎を発症、播種性血管内凝固症候群を合併し、第27病日に死亡した。

**症例2：53歳女性**で、主訴は両下腿の有痛性皮疹である。27歳より高血圧、36歳より糖尿病の既往があり、45歳より心房細動に対しワルファリンカリウムを服用していた。51歳に慢性腎不全を指摘され、同年9月より血液透析を開始した。透析導入時にアルファカルシドール0.5μg/日、CaCO<sub>3</sub>3g/日の内服を開始、その後高リン血症に対しセベラマーソン酸塩を開始していた。翌年11月、右下腿に小豆大的潰瘍が出現、徐々に両側に拡大し疼痛を伴うようになり、1年後に入院となった。

入院時、アルファカルシドール0.5μg/日、CaCO<sub>3</sub>3g/日、セベラマーソン酸塩2.25g/日の内服にてCa 9.2mg/dL, P 5.2mg/dL, iPTH 130pg/mLにコントロールされていた(Table 1)。第6病日に皮膚生検を施行し、CUAの診断に至り、投与中のアルファカルシドールとCaCO<sub>3</sub>を中止した。確定診断以前より創部デブリードマンを開始していたが、疼痛が激しく、安静臥床も困難となつたため、同日より一般の鎮痛薬に硬膜外麻酔を併用した。また、第34～38病日に2気圧60分間、第68～72病日にかけて2.5気圧60分間の高気圧酸素療法を施行した。その後徐々に肉芽形成、潰瘍の縮小傾向を認め、疼痛も軽度となつたため、以後は前医で処置を継続することとし、第182病日に退院となった。

**症例3：72歳男性**で、主訴は両下腿の有痛性皮疹、亀頭部の潰瘍である。37歳より高血圧、41歳より肝障害、現在肝硬変。43歳より心房細動。67歳急性心筋梗塞後慢性心不全。57歳、67歳、69歳脳梗塞の既往がある。66歳に慢性腎不全を指摘され、翌年より心房細動に対しワルファリンカリウムの内服を開始した。5年後に腹膜透析を開始、さらに翌年4月より間もなくカルシトリオールの内服を開始していた。その1カ月後に肺炎のため当科入院加療を開始した。入院前後より両下腿に有痛性の紫紅色調の皮疹が出現し、亀頭部にも有痛性の潰瘍病変を認めた。

入院時、カルシトリオール0.75μg/日の内服を行っていたがCa 8.8mg/dL, P 8.9mg/dL, Ca・P積78.3, iPTH 463pg/mLと上昇していた(Table 1)。制限食にてPのコントロールを開始し、カルシトリオールを1μg/日に增量した。第17病日に皮膚生検を施行したが診断には至らず、デブリードマンを継続していたが、病変は手指、足趾の先端にも拡大した。いずれも非常に強い疼痛を伴い、一般の鎮痛薬では疼痛のコントロールができない、塩酸モルヒネ坐薬を併用した。臨床症状からCUAを強く疑い、第80病日に再度皮膚生検を施行し、確定診断に至った。カルシトリオール增量後にCaの上昇を認めたため第69病日より再び減量し、セベラマーソン酸塩1.5g/日の内服を開始した。確定診断後は高気圧酸素療法の施行を検討していたが、直後より難治性の腹膜炎を発症、播種性血管内凝固症候群を合併し第89病日に死亡した。

## 2. 病態

CUAはCaもしくはPの高値、Ca・P積の上昇が発症の危険因子<sup>5)</sup>と考えられ、併せて様々な因子が誘発因子と推測されている(Table 2)<sup>6)～9)</sup>が、その本態は未だ解明されていないに等しい。

そこで、これらの危険因子、誘発因子の面から当院でCUAと診断された3症例を比較検討した(Table 3)。その結果、危険因子としては高P血症が3症例すべてに該当し、誘発因子ではプロテインCもしくはSの低下、ビタミンD製剤の服用、ワルファリンカリウムの服用の3項目が3症例に共通していることが明らかになった。Ca・P積、iPTHの値の上昇は症例3のみに認められた。

プロテインCとその補酵素であるプロテインSは、ビタミンK依存性に肝臓で產生される凝固抑制因子である。CUAの患者では、これらの活性が低下

**Table 1** Laboratory findings of the three cases on admission

		Case 1	Case 2	Case 3			Case 1	Case 2	Case 3
BMI	(kg/m <sup>2</sup> )	22.9	21.1	21.2	CRP	(mg/dL)	7.78	4.73	7.19
WBC	(/ $\mu$ L)	9,300	9,400	10,400	IgA	(mg/dL)	294.0	576.0	311.9
Hb	(g/dL)	16.0	11.6	7.9	IgG	(mg/dL)	1,134.0	233.0	1,247.0
Ht	(%)	47.2	34.5	22.8	IgM	(mg/dL)	57.2	109.0	32.7
Plt	( $\times 10^4$ / $\mu$ L)	28.9	45.3	27.2	C3	(mg/dL)	99.9	133.0	107.1
TP	(g/dL)	6.5	8.4	5.7	C4	(mg/dL)	51.9	48.5	34.5
Alb	(g/dL)	3.2	3.8	2.6	CH50	(U/mL)	72	59	54.1
AST	(IU/L)	25	16	23	iPTH	(pg/mL)	120	130	463
ALT	(IU/L)	16	15	14	PT-INR		1.048	2.097	4.519
LDH	(IU/L)	230	219	216	APTT	(sec)	38.8	52.2	48.1
CPK	(IU/L)	373	201	97	FIB	(mg/mL)	779	560	642
BUN	(mg/dL)	42.1	51.8	66.0	HPT	(%)	135.3		19.5
Cr	(mg/dL)	10.7	5.7	7.3	Protein C (%)		85	61	<10
Na	(mEq/L)	131	140	141	Protein S (%)		35	43	30
K	(mEq/L)	3.3	4.8	3.3	ANA		40×	40×	40×
Ca	(mg/dL)	9.4	9.2	8.8	PR3-ANCA		<10 EU	<10 EU	<10 EU
P	(mg/dL)	5.8	5.2	8.9	MPO-ANCA		<10 EU	<10 EU	<10 EU
HbA1c	(%)	4.2	7.0	5.4					

BMI: body mass index.

**Table 2** Risk factor and inducer of Calcific uremic arteriolopathy

Risk factor			Inducer	
Ca × P >70 mg <sup>2</sup> /dL <sup>2</sup>	Youth		Female	
	Obesity (BMI>30)		Peritoneal dialysis	
	Prolonged dialysis history		Rapidly body weight loss	
Ca >10.5 mg/dL	Diabetes mellitus		Hepatic disease	
	Decrease of protein C, S		Hyperparathyroidism	
P > 5.0 mg/dL	Hypoalbuminemia		Use of vitaminD	
	Use of CaCO <sub>3</sub>		Use of warfarin	
	Use of steroid		Traumatic	

**Table 3** Comparisons of the three cases

Age (y.o)	Sex	Obesity	Type of dialysis	Duration of dialysis (months)	Body weight loss	Diabetes mellitus	Hepatic disease	Appearance type	Decrease of protein C, S	Outcome
1	66	M	–	PD	75	–	–	Central type	+	Death
2	53	F	–	HD	16	–	+	Peripheral type	+	Recover
3	72	M	–	PD	18	–	–	Central type	+	Death
iPTH (pg/mL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Ca × P (mg <sup>2</sup> /dL <sup>2</sup> )	Alb (g/dL)	VitaminD	CaCO <sub>3</sub>	Warfarin	Steroid		
1 120	9.4	5.8	54.5	3.2	+	+	+	–		
2 130	9.2	5.2	47.8	3.8	+	+	+	–		
3 463	8.8	8.9	78.3	2.6	+	–	+	–		

M: male, F: female, PD: peritoneal dialysis, HD: hemodialysis, LC: liver cirrhosis.

している症例が多く、当院の症例すべてでプロテインCもしくはS活性の低下が認められた。何らかの原因で小動脈壁の石灰化が起こり、血管内腔が狭小化しているところにプロテインC活性やプロテインS活性の低下による過凝固状態が加わり、血栓が中小血管の閉塞を起こすためCUAが発症すると考えられている<sup>10)</sup>。

ビタミンD製剤は、過剰な投与により血管石灰化が惹起されることが知られており、原因として血管壁の損傷と、Ca上昇によるCa・P積の上昇が主に考えられていた。最近はそれに加え、活性化ビタミンDが血管周囲の細胞を刺激してTransforming growth factor-β (TGF-β) や bone morphogenetic protein-2などの分化誘導因子を分泌させ、これが血管平滑筋細胞を、軟骨細胞形質を有する細胞へと変化させることで、直接血管石灰化を促進すると考えられている<sup>11)</sup>。また、ビタミンDは2-Heremans-Schmid glicoproteinなどのfetuin-A濃度を低下させることで組織の石灰化を起こすとも言われている<sup>12)</sup>。Fetuin-Aは血液中でCaやPと結合する糖化蛋白であり、それぞれと蛋白の分子を形成することで循環血液中の余分なCa×PO<sub>4</sub>を減少させる働きがある<sup>13)</sup>。そもそもfetuin-Aの値は、慢性炎症の存在や血液透析患者において有意に低下するなど<sup>14)15)</sup>、末期腎不全患者においては、fetuin-A値が低下している。このような病態にビタミンD製剤の使用が加わり、さらにfetuin-A濃度が低下するためにCa×PO<sub>4</sub>の沈殿が抑制されにくくなり、CUAを引き起こす危険性が高まることが予想されている。

MGPは、動物実験において血管と軟骨の石灰化を強力に抑制することが明らかにされており<sup>16)17)</sup>、その活動性はビタミンK依存性である<sup>18)</sup>。ビタミンKはそれ自体に破骨細胞の形成抑制<sup>19)</sup>や破骨細胞のアポトーシス亢進<sup>20)</sup>により骨吸収を抑制する効果や、骨芽細胞における石灰化促進や脂肪細胞への分化抑制を介して骨形成促進を行う働きを持っていることが報告されている。ワルファリンカリウムの投与によりビタミンKが拮抗されると、MGPの活性化が障害されたり、骨バランスが吸収の方向へ傾くために、血管壁の異所性石灰化が起こりやすくなると考えられている。冠動脈石灰化スコアを比較すると、ワルファリンカリウム使用者で37%と高値だが、非使用者では16%にとどまっており<sup>21)</sup>、ワルファリンカリウムの使用により血管石灰化の危険性が高まることが示されている。

また、近年、破骨細胞形成抑制因子であるOPGの血管石灰化への関与も明らかにされてきている。破骨細胞前駆細胞に存在するreceptor activator of nuclear factor-κB (RANK)に、そのリガンドであるreceptor activator of nuclear factor-κB ligand (RANKL)が結合すると、破骨細胞への分化が誘導され、骨吸収能が高まることで異所性石灰化に関与する。OPGはRANKLに対してRANKよりも高い親和性を持っているため、RANKLの作用を阻害し、破骨細胞の成熟を強力に抑制し、血管の石灰化を抑制することがわかっている<sup>22)23)</sup>。このOPGに関しては、副甲状腺ホルモン(PTH)により抑制されることや<sup>24)</sup>、腎機能障害の進行に比例して濃度が低下していくとのデータがある<sup>25)</sup>ことより、CUAの発症にOPGが深くかかわっている可能性が高いと考えられる。

### 3. 治療

CUAの治療は、まず、創部ケアとして、デブリードマンを含めた外用治療薬塗布を実施する。事情が許せば、高気圧酸素療法を加えることも有用で、併せて、硬膜外麻酔、麻薬投与などによる疼痛コントロールも必要となる。全身的なケアとしては、Ca・P積やiPTHの補正を指標とした二次性副甲状腺機能亢進症のコントロールも欠かせず、そのためにビスホスホネートやシナカルセトなどの内科的な治療が求められるが、これらへの抵抗例には副甲状腺摘出術なども試みられる。しかし、いずれもCUAに対する決定的な治療法になっていないのが現状である。

そのような状況の中で、興味深くは、チオ硫酸ナトリウム25gを生理食塩液100mLに溶解し、血液透析終了前30~60分かけて投与すると、組織に沈着した不溶性のカルシウム塩を可溶性のチオ硫酸カルシウムに変化させるだけでなく<sup>26)</sup>、酸化防止作用を持っているため、内皮細胞機能を修復したり、血管拡張を促進するために効果があるとの研究報告である<sup>27)</sup>。

一方、Weenigらは64名のcalciphylaxisの患者について、生存率をレトロスペクティブに調査し、デブリードマン未施行群において、27.4%であったのに対して、実施群が1年生存率62%と、外科的デブリードマンは生存率を延長したと結論づけている<sup>28)</sup>。このため、筆者もすべての症例に対し創部のデブリードマンを実施した。すなわち、すべての症例に対し創部へのデブリードマン、外用治療薬塗布(主にスルファジアシン銀クリーム)、硬膜外麻酔もしくは麻薬による疼痛コントロールを行い、食事制限や

薬物療法により Ca や P のコントロール、さらには高気圧酸素療法を実施した。それでも救命は 3 例中 1 例に過ぎなかった。外科的デブリードマンが根本的な治療にならないことは言うまでもない。

Table 2 にまとめたリスクファクター、誘発因子のうちでも、筆者の経験症例が共通して服用していたワルファリンカリウムについては、その中止により、CUA が改善したという指摘<sup>29)</sup>、ビタミン K が一旦、血管に形成されたカルシウム沈着を減少させたとの報告もある<sup>30)</sup>。前述したとおり、MGP の活動性がビタミン K 依存性であることや、ビタミン K はプロテイン C の補酵素でもあるため、CUA の治療法としてワルファリンカリウムの早期中止とビタミン K の投与が有効な可能性もあると考えられ、維持透析患者を日常的に管理する際の特筆すべき重要な注意点であると推察される。

### おわりに

CUA の病態と治療について述べた。本症は病態も未解明な部分が多く、極めて予後不良の疾患であり、確立された治療がないのが現状ではあるが、シナカルセトやチオ硫酸ナトリウムといった一定の効果をあげている薬剤の報告もある。

同時に、Table 2 のリスクファクター、誘発因子を参考とした対策も重要であり、ワルファリンカリウムは様々な機序で CUA を増悪させる可能性が高いことより、末期腎不全患者におけるワルファリンカリウムの使用については慎重を期す必要がある。

### 文 献

- 1) Selye H, Gabbiani G, Strelbel R: Sensitization to calciphylaxis by endogenous parathyroid hormone. *Endocrinology* **71**: 554–558, 1962
- 2) Bryant JH, White WH: A case of calcification of the arteries and obliterative endarteritis, associated with hydronephrosis, in a child age six months. *Guy's Hosp Rep* **55**: 17–28, 1901
- 3) Chan YL, Mahony JF, Turner JJ et al: The vascular lesions associated with skin necrosis in renal disease. *Br J Dermatol* **109**: 85–95, 1983
- 4) Hafner J, Keusch G, Wahl C et al: Calciphylaxis: a syndrome of skin necrosis and acral gangrene in chronic renal failure. *Vasa* **27**: 137–143, 1998
- 5) Galimberti RL, Farias Edos R, Parra IH et al: Cutaneous necrosis by calcific uremic arteriolopathy. *Int J Dermatol* **44**: 101–106, 2005
- 6) Wilmer WA, Magro CM: Calciphylaxis: emerging concepts in prevention, diagnosis, and treatment. *Semin Dial* **15**: 172–186, 2002
- 7) 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
- 8) Russell R, Brookshire MA, Zekonis M et al: Distal calcific uremic arteriolopathy in a hemodialysis patient responds to lowering of Ca×P product and aggressive wound care. *Clin Nephrol* **58**: 238–243, 2002
- 9) Fine A, Fontaine B: Calciphylaxis: the beginning of the end? *Perit Dial Int* **28**: 268–270, 2008
- 10) Mehta RL, Scott G, Sloand JA et al: Skin necrosis associated with acquired protein C deficiency in patients with renal failure and calciphylaxis. *Am J Med* **88**: 252–257, 1990
- 11) 岡野登志夫：脂溶性ビタミンと骨代謝. 腎と骨代謝 **20** : 183–192, 2007
- 12) Price PA, Williamson MK, Nguyen TM et al: Serum levels of the fetuin-mineral complex correlate with artery calcification in the rat. *J Biol Chem* **279**: 1594–1600, 2004
- 13) Heiss A, DuChesne A, Denecke B et al: Structural basis of calcification inhibition by  $\alpha$ 2-HS glycoprotein/fetuin-A: Formation of colloidal calciprotein particles. *J Biol Chem* **278**: 13333–13341, 2003
- 14) Lebreton JP, Joisel F, Raoult JP et al: Serum concentration of human alpha 2 HS glycoprotein during the inflammatory process: evidence that alpha 2 HS glycoprotein is a negative acute-phase reactant. *J Clin Invest* **64**: 1118–1129, 1979
- 15) Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R et al: Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* **361**: 827–833, 2003
- 16) Luo G, Ducy P, McKee MD et al: Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* **386**: 78–81, 1997
- 17) Murshed M, Schinke T, McKee MD et al: Extracellular matrix mineralization is regulated locally; different roles of two gla-containing proteins. *J Cell Biol* **165**: 625–630, 2004
- 18) Wallin R, Cain D, Sane DC: Matrix Gla protein synthesis and gamma-carboxylation in the aortic vessel wall and proliferating vascular smooth muscle cells—a cell system which resembles the system in bone cells. *Thromb Haemost* **82**: 1764–1767, 1999
- 19) Akiyama Y, Hara K, Tajima T et al: Effect of vitamin K2 (menatetrenone) on osteoclast-like cell formation in mouse bone marrow cultures. *Eur J Pharmacol* **263**: 181–185, 1994
- 20) Kameda T, Miyazawa K, Mori Y et al: Vitamin K2 inhibits osteoclastic bone resorption by inducing osteoclast apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* **220**: 515–519, 1996
- 21) Schurgers LJ, Aeberl H, Vermeer C et al: Oral anticoagulant treatment: friend or foe in cardiovascular disease? *Blood* **104**: 3231–3232, 2004
- 22) Ma YL, Cain RL, Halladay DL et al: Catabolic effects of continuous human PTH (1-38) *in vivo* is associated with sustained stimulation of RANKL and inhibition of osteoprotegerin and gene-associated bone formation. *Endocrinology* **142**: 4047–4054, 2001
- 23) Adams J, Pepping J: Vitamin K in the treatment

- and prevention of osteoporosis and arterial calcification. *Am J Health Syst Pharm* **62**: 1574–1581, 2005
- 24) **Bardin T:** Musculoskeletal manifestations of chronic renal failure. *Curr Opin Rheumatol* **15** (1): 48–54, 2003
- 25) **Kazama JJ, Shigematsu T, Yano K et al:** Increased circulating levels of osteoclastogenesis inhibitory factor (osteoprotegerin) in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* **39**: 525–532, 2002
- 26) **Yatzidis H:** Successful sodium thiosulphate treatment for recurrent calcium urolithiasis. *Clin Nephrol* **23**: 63–67, 1985
- 27) **Hayden MR, Tyagi SC, Kolb L et al:** Vascular ossification-calcification in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, and calciphylaxis-calcific uremic arteriolopathy: the emerging role of sodium thiosulfate. *Cardiovasc Diabetol* **4**: 4, 2005
- 28) **Weenig RH, Sewell LD, Davis MD et al:** Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol* **56**: 569–579, 2007
- 29) **Coates T, Kirkland GS, Dymock RB et al:** Cutaneous necrosis from calcific uremic arteriolopathy. *Am J Kidney Dis* **32**: 384–391, 1998
- 30) **Schurgers LJ, Spronk HM, Soute BA et al:** Regression of warfarin-induced medial elastocalcinosis by high intake of vitamin K in rats. *Blood* **109**: 2823–2831, 2007