

臨床的にカルシフィラキシスを呈した 皮膚白血球破碎性血管炎の剖検例

中村 裕 紀 穴山万理子 牧野 靖 長澤 正 樹

Premature diagnosis of calciphylaxis without pathological indications finally diagnosed as cutaneous small-vessel vasculitis: a post-mortem case report

Hironori NAKAMURA, Mariko ANAYAMA, Yasushi MAKINO, and Masaki NAGASAWA

Department of Nephrology, Shinonoi General Hospital, Nagano, Japan

要 旨

症例は50歳代、男性。糖尿病歴15年、201X-1年8月心筋梗塞、心室中隔穿孔閉鎖術、縦隔炎の既往があり、アミオダロンを内服していた。同年10月血液透析導入となった。201X年9月、下肢に血疱、びらんが出現した。10月下旬下腿に紫斑、両膝に痛みを伴う潰瘍を認め皮膚生検施行した。蛍光抗体法で免疫グロブリンの沈着はなく、病理診断は白血球破碎性血管炎であった。紫斑は増悪し潰瘍は悪化した。アルプロスタジルアルファデクス軟膏、スルファジアジン銀の外用にて軽快した。同年12月紫斑再燃、潰瘍は手指や膝関節に多発化した。カルシフィラキシスが疑われ再生検を施行したが、血管壁の石灰化は認めなかった。血清学的検索にてANCA関連血管炎、クリオグロブリン血管炎、抗リン脂質抗体症候群は否定的であった。201X+1年2月、血管炎に対してプレドニゾロン30mgを開始したが播種性血管内凝固症候群となり、同年3月に死亡した。病理解剖にて肺、腎、腸管に血管炎所見を認めず、心筋パッチ周囲に細菌感染を認めた。臨床的にはカルシフィラキシスの診断基準案を満たしていたが、病理組織学的には石灰沈着や動脈狭窄などの特徴的な所見はなく、血管炎を呈していた。

皮膚生検および剖検所見より皮膚白血球破碎性血管炎と診断した症例を報告する。

A man in his fifties with diabetes had a past history of myocardial infarction and ventricular septal perforation. He underwent hemodialysis about a year ago and was taking amiodarone. He presented with sores and purpura on the lower limbs. Skin biopsy showed immunofluorescence-negative leukocytoclastic vasculitis. Skin lesions were treated with ointments, which ameliorated the symptoms to some extent, but ulceration relapsed and deteriorated in both number and size. Calciphylaxis was suspected, and a second skin biopsy was performed. No calcium detection on the arteries was observed, but leukocytoclastic vasculitis was seen. Antineutrophil cytoplasmic antibody-related vasculitis, cryoglobulin vasculitis, or anti-phospholipid syndrome were ruled out by negative findings for autoantibodies. Although he was treated with 30 mg prednisolone, his systemic condition deteriorated, and he died of disseminated intravascular coagulation. Autopsy findings showed no vasculitis in the lung, kidney or intestine, and perimyocardial patch infection was observed. Although calciphylaxis was clinically suspected, his condition was diagnosed finally as cutaneous small-vessel vasculitis.

Jpn J Nephrol 2017 ; 59 : 85-91.

Key words : hemodialysis, cutaneous ulcer, amiodarone, calciphylaxis

緒 言

皮膚潰瘍病変は、カルシフィラキシス、末梢動脈疾患、血管炎、血栓症、ワルファリンによる皮膚壊死などの鑑別を要し¹⁾、カルシフィラキシスは、末期腎不全患者に発症する有痛性の紫斑形成とそれに引き続き生じる難治性皮膚潰瘍を主症状とする疾患である^{2,3)}。

血液透析患者に紫斑が出現し、数カ月の経過で有痛性の全身性皮膚潰瘍に進展した症例は、厚生労働省難治性疾患克服研究事業診断基準案⁴⁾に基づく臨床診断ではカルシフィラキシスであった。しかし、病理所見は血管石灰化や動脈狭窄の所見はなく、白血球破砕性血管炎を呈し、さらに、剖検では肺、腎、腸管に血管炎所見を認めず、皮膚白血球破砕性血管炎と診断した症例を報告する。

症 例

患 者：50 歳代，男性

既往歴：糖尿病歴 15 年。インスリン治療中。201X-1 年 8 月心筋梗塞，心室中隔穿孔(VSP)，VSP 閉鎖術施行；10 月血液透析導入。縦隔炎併発のため開胸し 11 月に大網充填術を施行，ブラッドアクセスとして長期留置カテーテルが使用されていた。

現病歴：201X 年 2 月，当院へ転院し外来維持透析となった。縦隔炎術後のため，CT では胸骨が離解した部位に前縦隔壁軟部組織腫瘍(径 21×19mm)を認め，腫瘍や血腫，膿瘍などが鑑別となっていた。CT で定期的に腫瘍性病変の観察を行っていたが有意な変化はなく，精査のため針生検が考慮されたが出血の懸念があり施行できなかった。同年 9 月下旬，両下肢に血疱やびらんが出現し，10 月上旬，右足趾に水疱形成，びらん潰瘍が右第 3，4 趾に出現した。感染徴候はなく，血圧脈波検査で足関節上腕血圧比の低下はなく，造影 CT で右下肢の血流は末梢まで保持され，閉塞性動脈硬化症は否定的であった。10 月下旬，左下腿に紫斑(Fig. 1a)，後に左膝に痛みを伴う潰瘍(Fig. 1b)を認め皮膚生検を施行した。真皮浅層から中層にかけての小血管で血管壁のフィブリノイド変性が見られ，血管内皮が腫大し，周囲には好中球を少量混じったリンパ球主体の炎症細胞浸潤や赤血球の漏出を認めた。Fig. 2a では高度の炎症細胞浸潤のある円形構造が見られ，フィブリノイド変性を認めた(Hematoxylin-eosin 染色，×400)。Fig. 2b では血管壁に炎症細胞が浸潤し内弾性板の破綻を認めた(Elastica van Gieson 染色，×400)。von Kossa 染色にて血管石灰化を認めず，蛍

光抗体法(IF)では免疫複合体や補体の沈着はなく，IF 陰性の白血球破砕性血管炎と診断した。11 月，紫斑増悪，潰瘍悪化傾向にあり，ステロイド投与も検討されたが，アルプロスタジルアルファデクス軟膏からスルファジアジン銀に変更し，潰瘍は縮小傾向となり，紫斑は著明に減少しほぼ消退した。しかし，12 月上旬，紫斑は再燃，潰瘍病変は拡大し多発化した。カルシフィラキシスが疑われ再度皮膚生検を施行したが，von Kossa 染色にて石灰化所見はなく，前回同様に白血球破砕性血管炎であった。201X+1 年 2 月嘔気のため入院した。

入院時現症：意識清明，身長 175 cm，体重 70.6 kg，血圧 93/69 mmHg，体温 36.9 °C，経皮的動脈血酸素飽和度 93 % (室内気)，眼瞼結膜貧血，呼吸音は右下肺野で減弱，心雑音なし，腹部グール音聴取良好，膨隆・緊満，圧痛なし，両側手指(Fig. 1c)，両下肢膝関節面(Fig. 1d)，両足趾に潰瘍が多発していた(Fig. 1e)。

入院時治療薬：内服薬；アスピリン 100 mg，ビソプロロール 0.625 mg，ランソプラゾール 15 mg，ニコランジル 15 mg，アミオダロン 100 mg，プロチゾラム 0.25 mg，注射薬；インスリンリスプロ混合製剤 50(ヒューマログミックス 50[®]) 朝 3 単位，昼 3 単位，夕 3 単位。

入院時の主な血液検査所見：中 1 日での透析前採血結果は，WBC 6,300 / μ L，Alb 2.9 g/dL，GOT 10 IU/L，GPT 6 IU/L，Na 143 mEq/L，K 4.0 mEq/L，Ca 8.7 mg/dL，P 2.8 mg/dL，BUN 27 mg/dL，Cr 4.71 mg/dL，CRP 2.1 mg/dL で，慢性炎症と低アルブミン血症，低リン血症などから，栄養状態は良好でないことが示唆された。その他の結果は Table に示した。

培養検査：喀痰；MRSA 少数，尿；陰性，右膝創部；MRSA 少数，胸水；陰性，胸部 X 線；右胸水，心拡大，腹部 X 線；胃拡張，CT(201X+1 年 2 月)；胸骨離解，心筋のパッチ，前縦隔壁軟部組織腫瘍，右胸水，慢性肝疾患の疑い，胆石，両側腎萎縮，腹水，胃拡張を認めた。

血液透析条件：週 3 回，4 時間透析，透析膜は BG1.6PQ，抗凝固薬はヘパリン開始時 1,000 単位，持続 750 単位/時，ドライウエイト 68.4 kg

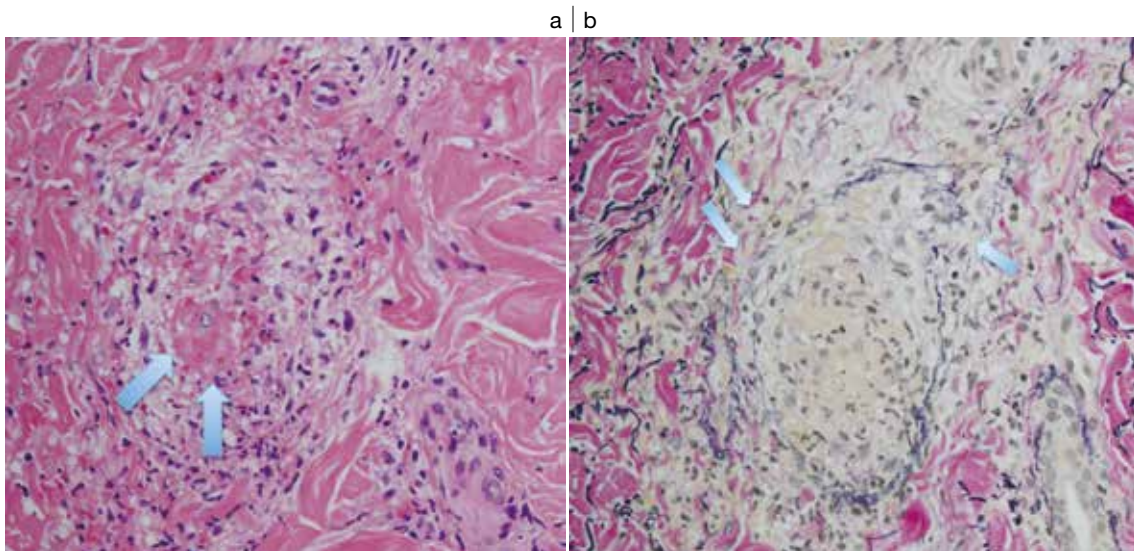
入院後経過：入院時，画像検査にて胃拡張があり胃管を留置した。第 4 病日，上部消化管内視鏡にて胃潰瘍(H1 stage)，胃管留置による食道潰瘍，喉頭浮腫を認め，ランソプラゾール 30 mg に増量し，ヒドロコルチゾン 100 mg，感染予防のためピペラシリン 2 g の投与を開始した。多発した皮膚潰瘍は一進一退で難治性であった。第 14 病日，多発性皮膚潰瘍，血管炎に対してプレドニゾロン 30 mg の内



a	b	c
e		d

Fig. 1. Skin findings of extremities

a : purpura on the left knee, b : ulcer on the left knee, c : ulcer on the left fingers,
d : deterioration of ulcer on the left knee, e : ulcer on toes of both feet



a | b

Fig. 2. Skin biopsy findings

a : Fibrinoid degeneration (arrows) of the vascular wall were seen with a small blood vessel from the superficial derma to the mid layer of the derma, and were accompanied by lymphocyte-dominant inflammatory cell infiltration (Hematoxylin-eosin stain, x400).
b : An inflammatory cell infiltrated the vascular wall and disruption of the internal elastic lamina (arrows) were seen (Elastic van Gieson staining, x400).

Table. Laboratory data on admission

Blood cell counts		Coagulation	
WBC	6,300 / μ L	PT-INR	1.19
RBC	494 $\times 10^4$ / μ L	PT	69%
Hb	12.8 g/dL	APTT	49.8 sec
Ht	43.1%	Fib	299 mg/dL
PLT	11.8 $\times 10^4$ / μ L	FDP	24.6 μ g/mL
		Protein C activity	56%
		Protein S antigen	100%
Blood chemistry		Immunology	
TP	6.3 g/dl	CRP	2.1 mg/dL
Alb	2.9 g/dL	IgG	1,375 mg/dL
GOT	10 IU/L	IgA	341 mg/dL
GPT	6 IU/L	IgM	86 mg/dL
LDH	169 IU/L	IgE	986 IU/mL
T-Bil	0.9 mg/dL	Cryogloblin	negative
Na	143 mEq/L	PR3-ANCA	<10 U/mL
K	4.0 mEq/L	MPO-ANCA	<10 U/mL
Cl	105 mEq/L	Anti-nuclear antibody	$\times 20$
Ca	8.7 mg/dL	RF	3 IU/mL
P	2.8 mg/dL	Anti- $\beta 2$ GP1 antibody	<1.2 U/mL
Mg	2.0 mg/dL	Lupus anticoagulant (dRVVT)	1.17
BUN	27 mg/dL	β -D-glucan	2.54 pg/mL
Cr	4.7 mg/dL		
T-CHO	157 mg/dL		
intact PTH	199 pg/mL		
HbA1c (NGSP)	6.8%		
GA	22.6%		

服を開始した。下肢の潰瘍は縮小傾向にあったが、手指の骨、関節面は骨が露出したままで、より効果を期待し、第29病日からプレドニゾロン 60 mg に増量した。この時期から左腋下の圧迫感、右背部の圧迫感、胸部痛を断続的に認め精査を行ったが、それらの原因は特定できなかった。第47病日に肝障害出現のためアミオダロンを中止した。第25病日、血小板減少(3.1万/ μ L)、フィブリノーゲン低下、FDP増加があり播種性血管内凝固症候群(DIC)が疑われ、トロンボモジュリンアルファの投与を開始、第49病日から持続血液濾過透析を施行し、第50病日から血小板輸血を行ったが第55病日死亡した。

皮膚症状出現時からの臨床経過を Fig. 3 に示した。入院前の4カ月の経過においては、WBCは正常範囲内で推移し、CRPは弱陽性で推移していたが明らかな感染徴候は認めなかった。死因精査のため病理解剖が行われたが、肉眼的には心外膜から線維性のパッチが確認された。主病変は陳旧性心筋梗塞、VSP閉鎖術後状態、心内膜下のパッチ周囲細菌感染、心室のフィブリン血栓内には細菌塊が見られ、周囲には好中球やマクロファージの浸潤を伴っており

(Fig. 4)、細菌感染とそれに伴う反応と考えられた。肺、腎、腸管など主要臓器に血管炎の所見は認めなかった。肺小動脈内には微小血栓塞栓、微細肺胞出血があり、DICが直接死因と考えられた。

考 察

慢性血液透析患者に発症した有痛性多発皮膚潰瘍は、皮膚所見や臨床経過よりカルシフィラキシスが疑われ、臨床的には診断基準案⁴⁾を満たしたが、皮膚生検および剖検所見より皮膚白血球破砕性血管炎と診断した。ステロイド治療を行ったが効果はなく、DICとなり救命できなかった症例である。

KAWAKAMIアルゴリズム⁵⁾により血管炎を鑑別すると、血清学的検索よりANCA関連血管炎、クリオグロブリン血症性血管炎、抗リン脂質抗体症候群は否定的であった。皮膚生検においてIFで血管壁へのIgA沈着はなくHenoch-Schönlein purpuraは否定的、血管炎像は皮下脂肪織ではなく真皮であるため、皮膚型結節性多発動脈炎も否定的で

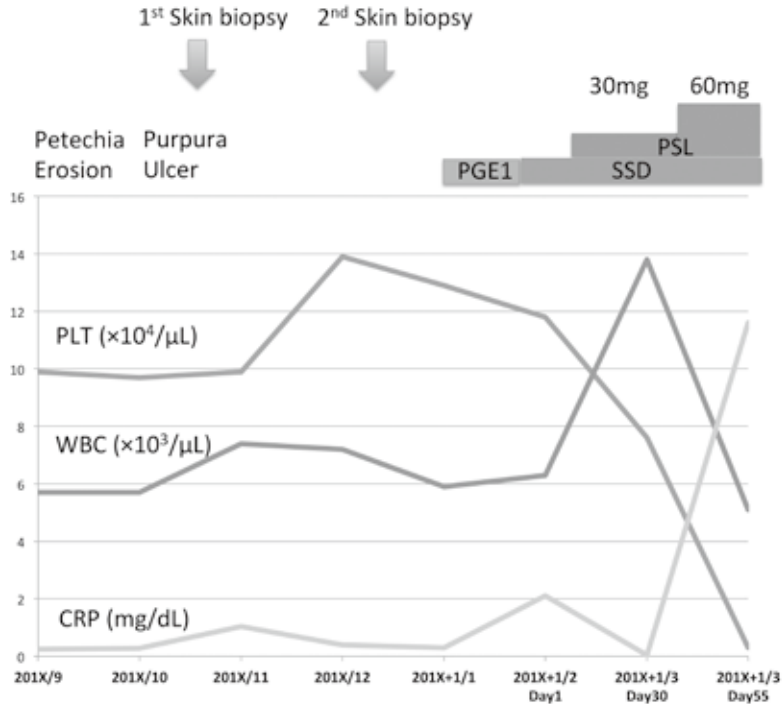


Fig. 3. Clinical and treatment course

WBC : white blood cell count, PLT : platelet count, CRP : C-reactive protein, PGE1 : prostaglandin E1, SSD : silver sulfadiazine

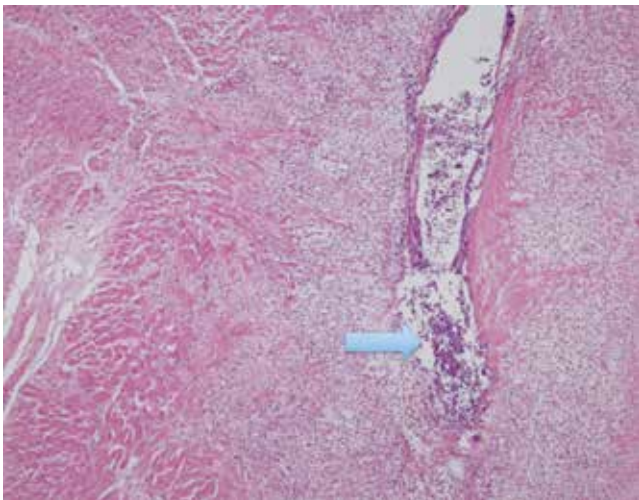


Fig. 4. Autopsy findings

Subendocardial pathological findings at the time of autopsy showed a peri-patch infection state of the endocardium. A bacterial mass (arrow) was seen in the fibrin clot of the ventricle and was accompanied by infiltration of neutrophils and macrophages (Hematoxylin-eosin stain, x40).

あった。壊疽性膿皮症もまた血管炎の鑑別の一つであるが除外診断のため否定はできなかった。2回の皮膚生検においてIgAの血管壁への沈着がないこと、剖検にて肺、腎や腸管に血管炎の所見がないことより、IgA血管炎の可能性は除外できると考えられた。ただし、剖検では皮膚の病理組織像の再確認までは施行されなかった。カルシフィラキシスは、病理学的には真皮の小動脈における、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の狭窄所見が特徴である。厚生労働省難治性疾患克服研究事業診断基準案では、①慢性腎臓病で透析中、または糸球体濾過率15 mL/分以下の症例で、②周囲に有痛性紫斑を伴う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、以上のうち2項目と皮膚病理所見を満たす、または臨床症状3項目を満たす場合にカルシフィラキシスと診断できる⁴⁾。この診断基準案では、鑑別が困難な場合に皮膚生検の実施を推奨しているが、生検をすることで病変を悪化させる可能性があることを考慮し臨床的な診断を重視している。

本症例では、臨床3項目を満たし、皮膚生検を施行しなければ臨床診断はカルシフィラキシスとなるが、2回の生

検で真皮や脂肪織内の細動脈壁への好塩基性沈着像(石灰沈着)、動脈狭窄などの特徴的な所見は認めず、毛細血管から小型血管の白血球破碎性血管炎が見られ、病理学的所見を考慮するとカルシフィラキ西斯と診断できないと判断した。

Chapel Hill Consensus Conference 2012 で single organ vasculitis (単一臓器血管炎) と分類・定義された、単一臓器あるいは単一臓器系に局限した血管炎がある。皮膚に局限した場合の cutaneous small vessel vasculitis (皮膚小型血管炎) の特徴は、1) 皮膚生検で白血球破碎性血管炎の特徴があること、2) 血管炎が皮膚に局限していること、である^{6,7)}。本症例では、皮膚生検と剖検所見から 1), 2) を満たし、皮膚白血球破碎性血管炎の診断に至った。cutaneous small vessel vasculitis は主に感染や薬剤に関連した予後良好な疾患であり⁷⁾、悪性腫瘍との関連も報告されている⁸⁾。腎疾患との関連については、検索した限りでは報告例はなく、腎疾患患者での発症率が高いかどうかは不明である。疾患概念も比較的新しいこともあり今後の症例の集積が待たれる。本症例では、皮膚培養では有意な菌は検出されず、血液培養は積極的に感染を疑わなかったため施行はしていないが、剖検時の組織所見では、心室のフィブリン血栓内には細菌塊が見られ、周囲には好中球やマクロファージの浸潤を伴っていたことから、局所の細菌感染の関与が考えられた。関連する薬剤としては、抗生物質、非ステロイド性抗炎症薬、抗けいれん薬、ヒドララジン、アロプリノールがある⁷⁾。本症例においてはこれらの薬剤の服用はなかったが、アミオダロンやその類似薬との関連が疑われる続発性血管炎の報告があり否定できない^{9,10)}。アミオダロンは、生命に危険のある再発性不整脈で他の抗不整脈薬が無効・使用できない場合に適応となる。本症例では前医より処方されており、詳細が明らかでなかったため薬剤中止が遅れることとなった。さらに、6カ月の経過で症状は徐々に増悪し救命できなかったが、その要因として、本症例と Loricera ら⁷⁾ による報告例の対象患者の患者背景を比較すると、年齢は同等であるが、腎不全で血液透析中であったこと、糖尿病、虚血性心疾患の併存やステロイド投与、心筋パッチ感染が予後悪化に影響したと考えられた。また、病的に定義された cutaneous small vessel vasculitis は、臨床的にはいまだ議論の余地があり、全身症状に乏しく本質的な病態が不明な皮膚限局性の壊死性血管炎をとりあえず皮膚白血球破碎性血管炎と呼ぶこととされている。将来的には全身性血管炎に移行する可能性があり、それまでの仮の名称と位置づけられている⁶⁾。

本症例は、臨床的には紫斑や四肢の関節面に多発する潰瘍形成の形で血管炎が顕在化した。その機序として、血清免疫学的検査や病理学的検査からは自己抗体を介した免疫学的関与は認めず、薬剤による持続的、反復した慢性刺激、あるいは特発性により皮膚に局限した血管炎が発症し、ステロイド治療により心局所の感染を併発した可能性、あるいは皮膚型結節性多発動脈炎などの全身性血管炎の前病態を捉えていた可能性が考えられた。

今回の症例は、臨床経過からカルシフィラキ西斯と診断されている症例のなかにも、カルシフィラキ西斯類似であるが、実際は別の疾患も含まれている可能性を示唆するものであった。したがって、腎臓内科医が多発性の皮膚潰瘍をみたとき、カルシフィラキ西斯とともに血管炎や他疾患の可能性も念頭におき、皮膚生検による組織学的な評価も適宜検討することが重要であると思われた。

前縦隔壁軟部組織腫瘍(径 21×19mm)については、腫瘍や血腫、膿瘍などが鑑別となっていたが、剖検時には前縦隔壁軟部組織腫瘍は確認できず、解剖処置中に破壊されてしまったと推測され、血腫であった可能性が考えられた。

結 語

維持透析患者に発症した有痛性多発性皮膚潰瘍の症例を経験した。臨床的にはカルシフィラキ西斯の診断基準案を満たしたが、病理組織学的には合致せず、皮膚生検および剖検の結果より、皮膚以外の臓器に血管炎の所見はなく皮膚白血球破碎性血管炎と診断した。

謝 辞

本症例につき、多大な協力をいただきました篠ノ井総合病院病理科牧野睦月先生、皮膚科木藤健治、泌尿器科竹田裕先生、腎臓内科田村克彦先生、国立病院機構まつもと医療センター樋口誠先生に深謝致します。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. Wilmer WA, Magro CM. Calciphylaxis: emerging concepts in prevention, diagnosis, and treatment. *Semin Dial* 2002 ; 15 : 172-186.
2. Weenig RH. Pathogenesis of calciphylaxis: Hans Selye to nuclear factor k-B. *J Am Acad Dermatol* 2008 ; 58 : 458-471.
3. Ng AT, Peng DH. Calciphylaxis. *Dermatol Ther* 2011 ; 24 : 256-262.
4. 林 松彦, 高松一郎, 吉田 理. 全国調査に基づくカルシ

- フィラキンス診断基準の提案. 透析会誌 2012 ; 45 : 551-557.
5. Kawakami T. New algorithm (KAWAKAMI algorithm) to diagnose primary cutaneous vasculitis. *J Dermatol* 2010 ; 37 : 113-124.
 6. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, Gross WL, Guillevin L, Hagen EC, Hoffman GS, Jayne DR, Kallenberg CG, Lamprecht P, Langford CA, Luqmani RA, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Ozen S, Pusey CD, Rasmussen N, Rees AJ, Scott DG, Specks U, Stone JH, Takahashi K, Watts RA. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013 ; 65 : 1-11.
 7. Loricera J, Blanco R, Ortiz-Sanjuán F, Hernández JL, Pina T, González-Vela MC, Calvo-Río V, Rueda-Gotor J, Alvarez L, González-López MA, Marcellán M, González-Gay MA. Single-organ cutaneous small-vessel vasculitis according to the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides: a study of 60 patients from a series of 766 cutaneous vasculitis cases. *Rheumatology (Oxford)* 2015 ; 54 : 77-82.
 8. Podjasek JO, Wetter DA, Wieland CN, Camilleri MJ, Lohse CM. Histopathological findings in cutaneous small-vessel vasculitis associated with solid-organ malignancy. *Br J Dermatol* 2014 ; 171: 1397-1401.
 9. Smith SM, Al-Bataineh M, Iorfido SB, Macfarlane J. A case report: Multaq-induced leukocytoclastic vasculitis. *Am J Ther* 2014 ; 21 : e69-70.
 10. Scharf C, Oechslin EN, Salomon F, Kiowski W. Clinical picture: Amiodarone-induced pulmonary mass and cutaneous vasculitis. *Lancet* 2001 ; 358 : 2045.