全国調査に基づくカルシフィラキシス診断基準の提案

林 松彦^{1*} 高松 一郎¹ 吉 田 理¹ 菅 野 義彦¹
 佐 藤 裕史² 阿 部 貴之² 橋 口 明典^{3*}
 細 谷 龍男^{4*} 秋 葉 隆^{5*} 中 元 秀友^{6*} 梅 澤 明弘^{7*}
 重 松 隆^{8*} 深 川 雅史^{9*} 川 村 哲也^{4*} 田 中 勝^{10*}
 杉 野 吉則^{11*}

「Calciphylaxis の診断・治療に関わる調査・研究」班*

慶應義塾大学医学部血液浄化・透析センター¹ 同クリニカルリサーチセンター² 同病理学³

東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科⁴

東京女子医科大学腎臓病総合医療センター・血液浄化療法科⁵

埼玉医科大学総合診療内科⁶ 国立成育医療センター研究所・幹細胞生物学⁷

和歌山県立医科大学腎臓内科・血液浄化センター⁸ 東海大学医学部内科学系腎代謝内科⁹

東京女子医科大学東医療センター皮膚科¹⁰ 慶應義塾大学医学部予防医学センター¹¹

キーワード：カルシフィラキシス，透析，末期腎不全，血管石灰化，ワルファリン

〈要旨〉

カルシフィラキシスは，末期腎不全により透析療法を受けている患者を中心に発症する，非常に疼痛の強い難治性皮膚潰瘍を主症状とする，時に致死的な疾患である。病理学的所見としては，小動脈の中膜石灰化，内膜の浮腫状増殖を特徴的所見としている。これまで本邦における発症状況などは不明であったが，平成 21 年度厚生労働省難治性疾患克服事業として，われわれ研究班により初めて全国調査がなされた。その結果，発症率は欧米に比べて極めて低いと推定され，その要因の一つとして，疾患に対する認知度が極めて低いことが考えられた。そこで，疾患概念を明らかとして，その認知度を高めるとともに，診断を容易にするために，全国調査を基として診断基準の作成を行った。この診断基準は，今後の症例の集積に基づく見直しが必要と考えられるが，カルシフィラキシスに対する認知度を高める上では重要な試みと考えている。

Proposal of daignostic criteria for calciphylaxis based on nationwide surveillance in Japan

Matsuhiko Hayashi^{1*}, Ichiro Takamatsu¹, Tadashi Yoshida¹, Yoshihiko Kanno¹, Yuji Sato², Takayuki Abe², Akinori Hashiguchi^{3*}, Tatsuo Hosoya^{4*}, Takashi Akiba^{5*}, Hidetomo Nakamoto^{6*}, Akihiro Umezawa^{7*}, Takashi Shigematsu^{8*}, Masafumi Fukagawa^{9*}, Tetsuya Kawamura^{4*}, Masaru Tanaka^{10*}, Yoshinori Sugino^{11*}, the Japanese Calciphylaxis Study Group*

Apheresis and Dialysis Center, Keio University, School of Medicine¹; Center for Clinical Research, Keio University, School of Medicine²; Department of Pathology, Keio University, School of Medicine³; Division of Kidney and Hypertension, Department of Internal Medicine, Jikei University School of Medicine⁴; Department of Blood Purification, Kidney Center, Tokyo Women's Medical University⁵; Department of General Internal Medicine, Saitama Medical University⁶; Department of Reproductive Biology, Center for Regenerative Medicine, National Institute for Child Health and Development⁷; Division of Nephrology and Blood Purification Medicine, Department of Medicine, Wakayama Medical University⁸; Division of Nephrology, Endocrinology and Metabolism, Tokai University School of Medicine⁹; Department of Dermatology, Tokyo Women's Medical University Medical Center East¹⁰; Center for Preventive Medicine, Keio University, School of Medicine¹¹

林 松彦 慶應義塾大学医学部血液浄化・透析センター 〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

Matsuhiko Hayashi Tel : 03-5363-3908 Fax : 03-5363-3908 E-mail : matuhiko@z3.keio.jp

〔受付日：2011 年 11 月 24 日，受理日：2012 年 4 月 2 日〕

Key words : calciphylaxis, dialysis, end-stage renal failure, vascular calcification, warfarin

〈Abstract〉

Calciphylaxis is a rare and often fatal complication of end-stage renal disease, and is characterized by painful skin ulceration. The main pathological findings are medial calcification and edematous intimal proliferation of small arteries. There had been little information regarding the prevalence and clinical features of calciphylaxis in Japan before our group conducted a nationwide survey in a Japanese dialysis population in 2009 as the study of "Research on Intractable Disease of Health and Labour Sciences Research Grants" from the Ministry of Health and Labour. The prevalence of calciphylaxis was speculated to be much lower than that in Western countries, and the lack of knowledge on the disease was suggested be related to this low prevalence. Therefore, to facilitate the diagnosis of calciphylaxis and spread knowledge of it, we proposed diagnostic criteria based on nationwide surveillance. These criteria must be reviewed by the accumulation of cases, while this attempt should promote caution regarding calciphylaxis.

緒 言

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極めて疼痛の強い、紫斑形成とそれに引き続く生じる難治性皮膚潰瘍を主症状とする疾患である¹⁻³⁾。発症部位は主に下肢、陰茎、軀幹であり、頭部、上肢に発症することは少ない。軀幹、大腿（膝関節以上）、上肢（肘関節より近位）、陰茎に生じる場合を近位型、膝関節より下の下腿、肘関節より遠位の四肢に生じる場合を遠位型とよぶのが一般的である。欧米では、その発症例の報告は多く、いくつかの症例対照研究などがなされ、発症率は透析患者の1~4%と報告されている⁴⁾。予後は極めて不良で、50%以上が致死的であり、潰瘍への細菌感染に基づく敗血症などの感染症が直接の死因となる⁴⁾。これまでの報告で、高カルシウム血症、高リン血症、肥満、女性などが危険因子として知られているが⁵⁻⁸⁾、発症機序についてはいくつかの仮説はあるが、明らかとなっていない。このカルシフィラキシスの用語の由来は、1961年にSelyeら⁹⁾が、ラットにおいて、ある特定の感作物質、例えばビタミンD、副甲状腺ホルモンなどに曝露後、何らかの刺激因子、例えばデキストラン鉄、卵白などを投与したときに皮膚、横紋筋に生じる異所性石灰化と急性炎症について名付けたものであり、アナフィラキシーと類似の概念に基づくものである。その後、副甲状腺機能亢進症を伴う尿毒症患者で、上記のような疼痛を伴う難治性潰瘍が報告され¹⁰⁻¹³⁾、実験モデルとの類似からカルシフィラキシスとよばれた。しかし、臨床例では異所性石灰化は主病変ではなく、小動脈の石灰化がその基本と考えられている。さらに、感作物質、刺激物質も明らかではなく、カルシフィラキシスとよぶのは妥当ではないことが指摘されている。これに対して uremic arteriopathy という病名も提唱されてい

るが⁴⁾、腎機能が正常な症例での発症も存在し¹⁴⁾、より正確な病名を定義することが望まれている。また、肺などの内臓臓器に類似の病変を生じる可能性が示唆され、内臓カルシフィラキシス、皮膚カルシフィラキシスとよぶ場合もある^{2,3)}。興味深いことに、Selyeら¹⁵⁾の動物実験においても、投与する物質によっては内臓臓器に石灰化病変をきたすことが報告されているが、単にカルシフィラキシスという場合、皮膚の病変を指すことが多い。

本邦では、カルシフィラキシスは、これまで年に数例症例報告が散見されるにすぎない。それらの症例の多くは欧米での報告と同様に、予後も極めて不良である。欧米との相違は、その発症が非常に稀である点と推定されるが、系統的な調査がなされたことがなく、本研究で初めて系統的な調査が行われた。その成果としての症例対照研究による危険因子の同定についてはすでに他誌に報告していることから¹⁶⁾、概略のみ記載し、本論文においては、その調査に基づき行われた症例の臨床情報に基づく診断基準策定について記載する。

I. 方 法

既報のように、先ず、以下に記す内容の質問票を日本透析医学会所属の透析施設代表者に送付した。

1 貴施設で、これまでにカルシフィラキシスの症例を経験されたことがありますか。該当項目を○で囲んでください。

ある いいえ

「いいえ」とお答えになった方は、5にお進みください。

2 「ある」とお答えになった方にお尋ねします。経験した症例の性別を、具体的な症例数でお答えください。

男性 _____ 例 女性 _____ 例

3 経験した症例の年齢分布を、具体的な症例数でお答えください。

20 歳未満 _____ 例 21～30 歳 _____ 例
 31～40 歳 _____ 例 41～50 歳 _____ 例
 51～60 歳 _____ 例 61～70 歳 _____ 例
 71 歳以上 _____ 例

4 さらに詳しい情報提供をお願いした場合、ご協力いただけますでしょうか。該当項目を○で囲んでください。

協力する 協力しない

1 の質問で「いいえ」と答えた方に。

5 カルシフィラキ西斯という疾患について、該当する項目を○で囲んでください。

よく知っている 大体、知っている
 疾患名は知っている 疾患名を知らない

以上の質問票を 3,760 施設に送付して 1,838 施設から回答が得られた。また、151 施設は症例の経験があり、その中で 64 施設が研究協力に同意した。厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」および「臨床研究に関する倫理指針」に準拠した研究計画について、慶應義塾大学医学部倫理委員会で承認を得た後、これらの施設に、詳細な臨床情報と、可能な限り病理標本、またはバーチャルスライド（オリンパス）に取り込んだ画像ファイルの添付を求め、最終的に 67 例の臨床情報と、27 例については病理組織の顕微鏡写真ないしバーチャルスライドの画像ファイルが集められた。これらの症例について、研究班において検討を加え、診断基準を作成した。

II. 結 果

質問票の回答結果についてはすでに報告しているので、ここではその概略を記す。151 施設から計 249 例の症例を経験したことが報告され、その結果、男性 160 例、女性 89 例、20 歳未満 2 例、21～30 歳 4 例、31～40 歳 17 例、41～50 歳 35 例、51～60 歳 59 例、61～70 歳 77 例、71 歳以上 53 例であった。この年齢分布は、2008 年の透析患者年代別症例数と比べて有意に若い年代で発症が多いことが示されている。

また、カルシフィラキ西斯を経験したことがない施

表 1 カルシフィラキ西斯確実例の皮膚病変発症部位と、病型（総計 28 例）

病変部位（重複症例あり）		
下肢	21 例	75%
上肢	7 例	25%
体幹部	9 例	32%
臀部・仙骨部	3 例	11%
陰部・陰茎	4 例	14%
指趾端のみ	1 例	3.5%
病型		
近位型	9 例	32%
遠位型	7 例	25%
近位・遠位型	12 例	43%

表 2 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ヶ所以上の皮膚の有痛性難治性潰瘍^{注1)}。
- 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^{注2)}。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。

注 1) 有痛性紫斑で発症し、潰瘍を形成せずに消退する症例の報告もあるが、その場合は疼痛対策以外臨床上大きな問題とならないことから、潰瘍形成を診断基準とした。

注 2) 皮膚生検自体が病変の増悪を生じる可能性があるので、慎重に行う必要がある。なお、治療として病巣搔爬を行う場合が多く、その際得られた皮膚標本で、通常は病理診断を実施可能である。

設からの回答では、

カルシフィラキ西斯について；よく知っている 108、大体知っている 511、疾患名のみ知っている 587、知らない 472

という結果であり、全体の約 60%は疾患についての知識がないという回答であった。また、難治性の潰瘍を呈する他の疾患と混同されている可能性も否定できないと考えられた。

さらに、各施設においてカルシフィラキ西斯と診断され、臨床情報が送られてきた 67 例について詳細に検討を加えた。67 例中、13 例が有痛性紫斑および潰

図 1 皮膚肉眼所見

- A：右下腿屈側；潰瘍のない部位にも下腿の一部に網状の有痛性紫斑を認める。
 B：左下腿外側；左下腿に黒色痂皮と黄色の壊死組織を中央部に付着する不整形の有痛性潰瘍を認め、硬結を触れる。潰瘍の周囲は紫斑を呈する。
 C, D：皮膚組織所見
 いずれも典型的な小～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。

表 3 カルシフィラキシス診断のための参考所見と除外診断項目

【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。カルシフィラキシス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）にともなう皮膚壊死、ワルファリン皮膚壊死、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、下肢静脈瘤にともなう潰瘍病変、皮内、皮下に生ずる異所性石灰化にともなう皮膚潰瘍（疼痛をとまなわないことが多い）

瘍の皮膚所見と病理所見から、15 例が有痛性紫斑および潰瘍の皮膚所見がカルシフィラキシスの典型的所見であることから、各々確実例と診断した。全例、維持血液透析患者であった。なお、13 例の中にも含まれるが、陰茎にのみ病変を認めた症例は 2 例で、いずれも病理所見からカルシフィラキシスと診断されている。

これら確実例 28 例の皮膚病変発現部位、病型を表 1 に示した。過去の報告と一致して、上肢への発現は、手指を含めても少なく、7 例（25%）であった。近位型は 9 例、遠位型は 7 例、近位および遠位に発症した症例は 12 例であった。一方、確実例と診断されなかった 39 例については、皮膚の肉眼所見が明らかに異なるもの 19 例、皮膚所見からは除外できないが、病理組織像が表 2 に示したようなカルシフィラキシスの特徴的所見を欠くもの 7 例、指趾の壊疽のみで動脈硬化性あるいは糖尿病性の壊疽と鑑別不能な症例 11 例、臨床情報が記載不十分で判定不能な症例 2 例であった。カルシフィラキシスに特徴的な皮膚所見と病理所見を図 1 に示したが、皮膚生検自体がカルシフィラキシスを悪化させるという報告があることを勘案して、診断基準策定にあたっては、確実例 28 例が可能な限り臨床像のみからカルシフィラキシスと診断され、生検は診断困難な症例に限定されるように診断基準を策定した（表 2, 3）。この診断基準により、当然の結果である

が、確実と考えた 28 例については、全症例がカルシフィラキ西斯確実例と診断された。確実例とされていなかった 39 例については、指趾の壊疽のみで動脈硬化性あるいは糖尿病性の壊疽と臨床所見では鑑別不能な 11 症例は、病理所見がないために確実例とはされず、臨床情報不足な 2 症例も本診断基準には合致しなかった。従って、これら症例の中に、カルシフィラキ西斯である症例が存在する可能性があり、本診断基準に従えば、生検が必要となる。

Ⅲ. 考 案

本研究は、本邦におけるカルシフィラキ西斯についての系統的調査と、それを基にした発症要因の解明、さらに、疾患に対する認知度が低いことが想定されたことからその診断基準を策定して普及に努め、適確な診断に基づく治療がなされることを目的として行われた。

カルシフィラキ西斯の疾患の定義自体、明確になされているとはいえない状況にあり²⁾、カルシフィラキ西斯の診断基準については、学会により公認された診断基準は存在せず、欧米でレジストリー開設に際して設定された診断基準 (Calciophylaxis Registry ; <http://www2.kumc.edu/calciophylaxisregistry/>参照)、あるいは臨床研究を行うにあたり設定された診断基準などが存在する^{17,18)}。カンザス大学のレジストリー、および Sood ら¹⁸⁾の論文で呈示されている診断基準は、皮疹に関してはわれわれの提言する診断基準と大きな差はないが、臨床成績、特にカルシウム・リン代謝、骨代謝異常の生化学データが必須項目となっている点が大きく異なっている。過去の症例検討から、カルシウム・リン代謝異常が基本にあることが示唆されていることによると思われる。しかし、われわれの症例対照研究では¹⁶⁾、カルシウム・リン積、intact PTH などは危険因子としては同定されておらず、確実例が除外されてしまう結果となる。その他、多くの症例研究では、皮膚生検をゴールドスタンダードとする傾向がみられている^{6,17)}。一方、本研究のように、実際に臨床情報を収集し、確実にカルシフィラキ西斯が診断されるかを検証して提案されている診断基準はこれまでにない。本診断基準で重視した点は、前述のように、生検が病変を悪化させる可能性があることから、臨床症状のみから確定診断を可能とすること、腎機能に著しい異常がない場合でも確定されるという点である。後者の場合は、生検が必要となる点が短所であるが、皮膚所見のみからは他の原因による皮膚潰瘍を除外することが

難しいとの判断から生検が必須となる診断基準としている。同様に、腎不全患者であっても、遠位型で手指、足趾のみに潰瘍を生じる症例では生検が必要となる点が問題となる。骨シンチグラフィーが鑑別に有用であることが報告されているが¹⁹⁾、本邦の症例ではこれまで行われていないものが大半であり、今後の症例の集積が必要である。

本研究において確実例とされた症例の皮膚病変発症部位、病型を過去の報告⁸⁾と比べると、やや上肢に多く発現していること、陰茎に病変が複数例含まれること、遠位、近位双方に病変が出現している割合がやや多いことを除くと、下肢に多い傾向がみられること、近位型が優位であることなど共通の傾向がみられた。このように近位型が多い傾向にある理由が、一般に遠位型に比べて重症例が多いことから診断されやすいことによる可能性は否定できない。また、報告によっては、必ずしも潰瘍に発展せず、硬結と網状紫斑の段階で終息に向かう症例が多数を占めることも報告されている⁷⁾。有痛性の網状紫斑のみで終息するカルシフィラキ西斯が存在することは事実であろうが、そのような場合は、臨床上大きな問題とならないと想定され、本診断基準では、正しい理解のもとに、集中治療が行われることが望ましい潰瘍形成性の病変をカルシフィラキ西斯と規定した。従って、われわれの診断基準は重症例のみ診断可能な基準となるが、実際に致死率が高く、正しい鑑別診断がなされる必要があるのはそのような重症例であり、臨床的に本診断基準は有用であると判断される。なお、われわれが収集した症例では、すべて潰瘍形成にいたっており、非潰瘍性病変が多数を占めたとする報告⁷⁾では、その後、皮膚病変が医原性カルシウム代謝異常により引き起こされていたことが報告されている²⁰⁾。

軽症例の診断に加えて問題となる可能性があるのは、いわゆる内臓カルシフィラキ西斯が全く考慮されていない点である。現時点では、内臓カルシフィラキ西斯の報告は極めて少なく、また、皮膚カルシフィラキ西斯のように疾患概念がある程度定まっているとはいえないと考えている。実際に本研究でも内臓カルシフィラキ西斯の症例は 1 例も報告されず、臨床像を明確にすることは不可能であった。一方、New England Journal of Medicine に掲載されている症例検討などでも^{21,22)}、カルシフィラキ西斯が皮膚疾患であるという前提となっており、その他の臨床研究でもすべて皮膚病変が対象となっている。このような現状を踏まえ、また、現時点で内臓カルシフィラキ西斯の疾患概念が固定されていない状況を考慮して、皮膚カルシ

フィラキシスをカルシフィラキシスと定義して診断基準を策定した。今後、内臓カルシフィラキシスの概念が広まり疾患概念も固定すれば、診断基準に加える必要性が生じる可能性は否定できない。

以上のように、今回の診断基準の策定により、カルシフィラキシスに対する認識が高まることから、本研究から最も期待される成果である。診断基準配布後、難治性の皮膚潰瘍症例について当研究班への照会が数多くあり、疾患の認知度が高まっていることが確認されつつある。カルシフィラキシスについてのレジストリーも開設し、現在までに1年間で6例の登録ないし登録の照会がなされており、疫学調査に比べても、カルシフィラキシスと診断される症例が増加していることが示唆される。

すでに報告したように、本研究では、症例対照研究を行って、カルシフィラキシス発症の危険因子としてワルファリンと低アルブミン血症が統計的に有意であった。低アルブミン血症が危険因子として同定されたことは、これまでの欧米での検討と一致するが、ワルファリンが系統的な研究で同定されたのは初めてである。その他、女性であること、糖尿病腎症、高カルシウム、高リン血症などが危険因子として報告されているが⁵⁻⁸⁾、本研究班の研究結果では有意ではなかった。本研究でワルファリンがカルシフィラキシスの危険因子として同定されたことは、心房細動に対するワルファリン内服が慢性透析患者にとっても、非透析患者同様の有用性があるのかという点について問題を提唱するものであろう。近年、ワルファリン内服は透析患者においてはかえって心血管障害を増加させる可能性が指摘されており²³⁾、現在、われわれ研究班で前向き観察研究を実施中であるが、その結果が待たれる。さらに、ワルファリンは基礎実験等でも血管石灰化を悪化させる可能性が示されており²⁴⁾、ワルファリンの慢性腎臓病における適応は再考されるべきである。

本研究では、日本において初めてカルシフィラキシスについて行った調査研究に基づき、その診断基準案を作成した。実際に入手可能であった同症の診断には極めて有用性が高いものと判断されたが、向後さらに前向きでの検討を進めることが診断基準の最終的な評価には不可欠であろう。

本研究は平成21年度、および平成22年度、厚生労働省科学研究費補助金、難治性疾患克服事業による研究として行われた。

文献

- 1) Weenig RH : Pathogenesis of calciphylaxis : Hans Selye to nuclear factor κ -B. *J Am Acad Dermatol* 58 : 458-471, 2008
- 2) Daudén E, Oñate MJ : Calciphylaxis. *Dermatol Clin* 26 : 557-568, 2008
- 3) Ng AT, Peng DH : Calciphylaxis. *Dermatol Ther* 24 : 256-262, 2011
- 4) Rogers NM, Coates PT : Calcific uraemic arteriopathy : an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 17 : 629-634, 2008
- 5) Bleyer AJ, Choi M, Igweze B, de la Torre E, White WL : A case control study of proximal calciphylaxis. *Am J Kidney Dis* 32 : 376-383, 1998
- 6) Mazhar AR, Johnson RJ, Gillen D, Stivelman JC, Ryan MJ, Davis CL, Stehman-Breen CO : Risk factors and mortality associated with calciphylaxis in end-stage renal disease. *Kidney Int* 60 : 324-332, 2001
- 7) Fine A, Zacharias J : Calciphylaxis is usually non-ulcerating : risk factors, outcome and therapy. *Kidney Int* 61 : 2210-2217, 2002
- 8) Weenig RH, Sewell LD, Davis MD, McCarthy JT, Pittelkow MR : Calciphylaxis : natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol* 56 : 569-579, 2007
- 9) Selye H, Gentile G, Pioreschi P : Cutaneous molt induced by calciphylaxis in the rat. *Science* 134 : 1876-1877, 1961
- 10) Anderson DC, Stewart WK, Piercy DM : Calcifying panniculitis with fat and skin necrosis in a case of uraemia with autonomous hyperparathyroidism. *Lancet* 2 : 323-325, 1968
- 11) Rees JK, Coles GA : Calciphylaxis in man. *Br Med J* 2 : 670-672, 1969
- 12) Richardson JA, Herron G, Reitz R, Layzer R : Ischemic ulcerations of skin and necrosis of muscle in azotemic hyperparathyroidism. *Ann Intern Med* 71 : 129-138, 1969
- 13) Gipstein RM, Coburn JW, Adams DA, Lee DB, Parsa KP, Sellers A, Suki WN, Massry SG : 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
- 14) Nigwekar SU, Wolf M, Sterns RH, Hix JK : Calciphylaxis from nonuremic causes : a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 3 : 1139-1143, 2008
- 15) Selye H, Gentile G, Jean P : An experimental model of "dermatomyositis" induced by calciphylaxis. *Can Med Assoc J* 85 : 770-776, 1961
- 16) Hayashi M, Takamatsu I, Kanno Y, Yoshida T, Abe T, Sato Y, the Japanese Calciphylaxis Study Group : A case-control study of calciphylaxis in Japanese end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transpl*

- 27 : 1580-1584, 2012
- 17) Lal G, Nowell AG, Liao J, Sugg SL, Weigel RJ, Howe JR : Determinants of survival in patients with calciphylaxis : a multivariate analysis. *Surgery* 146 : 1028-1034, 2009
 - 18) Sood AR, Wazny LD, Raymond CB, Leung K, Komenda P, Reslerova M, Verrelli M, Rigatto C, Sood MM : Sodium thiosulfate-based treatment in calcific uremic arteriolopathy : a consecutive case series. *Clin Nephrol* 75 : 8-15, 2011
 - 19) Han MM, Pang J, Shinkai K, Franc B, Hawkins R, Aparici CM : Calciphylaxis and bone scintigraphy : case report with histological confirmation and review of the literature. *Ann Nucl Med* 21 : 235-238, 2007
 - 20) Fine A, Fontaine B : Calciphylaxis : the beginning of the end? *Perit Dial Int* 28 : 268-270, 2008
 - 21) Case records of the Massachusetts General Hospital. A 70-year-old woman with end-stage renal disease and cutaneous ulcers. *N Engl J Med* 345 : 1119-1124, 2001
 - 22) Bazari H, Jaff MR, Mannstadt M, Yan S : Case records of the Massachusetts General Hospital. A 59-year-old woman with diabetic renal disease and nonhealing skin ulcers. *N Engl J Med* 356 : 1049-1057, 2007
 - 23) Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM : Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol* 20 : 2223-2233, 2009
 - 24) Danziger J : Vitamin K-dependent proteins, warfarin, and vascular calcification. *Clin J Am Soc Nephrol* 3 : 1504-1510, 2008