

## ภาวะชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือด: Calciphylaxis

ชนิกา กุลภัทรภา\*  
สมชาย เอี่ยมอ่อง\*\*

**Kulapatrapa C, Eiam-ong S. Calciphylaxis. Chula Med J 2011 Sep –Oct; 55(5): 473 - 87**

*Calciphylaxis or calcific uremic arteriolopathy (CUA) is a serious skin disorder of arteriolar calcification that can produce subcutaneous plaques, nodules, and subsequently necrotic ulcers skin lesions. CUA is usually associated with chronic kidney disease and end-stage renal failure. The risk factors of CUA include obesity, diabetes mellitus, female gender, high product of calcium and phosphate, and use of coumadin anticoagulant. Furthermore, it is associated with high mortality rate. Therefore, early identification, proper evaluation, appropriate salvage therapy, and prevention can minimize long-term morbidity and mortality.*

**Keywords:** *Calciphylaxis, calcific uremic arteriolopathy.*

Reprint request: Kulapatrapa C. Somdej Na Sriracha Hospital, Choem Chom Phon, Si Racha, Chon Buri 20110.

Received for publication. January 15, 2011.

### วัตถุประสงค์:

1. เพื่อทราบถึงปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือด ซึ่งเป็นปัญหาที่มีแนวโน้มพบได้สูงขึ้น
2. เพื่อเป็นแนวทางการวินิจฉัย การรักษา และการป้องกันภาวะแทรกซ้อนของภาวะชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือด

\* โรงพยาบาลสมเด็จพระบรมราชเทวี ณ ศรีราชา สภากาชาดไทย

\*\* ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 10330

**ชนิกา กุสภัทรธาดา, สมชาย เอี่ยมมออง. ภาวะชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือด: Calciphylaxis.  
จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2554 ก.ย. - ต.ค.; 55(5): 473 - 87**

ภาวะชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือด (calciphylaxis หรือ calcific uremic arteriopathy หรือ CUA) เป็นโรคทางระบบผิวหนังที่เกี่ยวข้องกับการสะสมของแคลเซียมในผนังหลอดเลือด แม้พบได้ไม่บ่อยแต่จัดเป็นภาวะที่มีความรุนแรงถึงชีวิต ทำให้เกิดรอยโรคทางผิวหนังเป็นแผ่นหรือตุ่มนูนใต้ชั้นผิวหนัง จนเกิดเป็นแผลเน่าตายในที่สุด ภาวะชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือดมีความสัมพันธ์กับภาวะไตวายเรื้อรัง และภาวะไตวายระยะสุดท้าย โดยมีปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ ภาวะอ้วน เบาหวาน เพศหญิง ระดับฟอสเฟตในเลือดสูง ค่าของผลคูณระหว่างระดับแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือดที่สูง และการได้รับสารต้านการแข็งตัวของเลือด เช่น คูมาดิน (coumadin) เป็นต้น นอกจากนี้ ยังพบว่าภาวะชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือดสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่สูงมาก ดังนั้น การตระหนักและการวินิจฉัยที่เร็ว การรักษา และการป้องกันที่เหมาะสมจะช่วยลดอุบัติการณ์ รวมถึงการเกิดภาวะแทรกซ้อนของภาวะชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือดได้

**คำสำคัญ:** ภาวะชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือด

ภาวะชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือด (calciphylaxis) หรืออีกชื่อเรียกว่า calcific uremic arteriopathy หรือ CUA เป็นโรคทางระบบผิวหนังที่พบได้ในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด (uremic calciphylaxis) แม้พบได้ไม่บ่อยแต่จัดเป็นภาวะที่มีความรุนแรงถึงชีวิต พบอุบัติการณ์ของภาวะชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือดประมาณร้อยละ 4 ในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด และร้อยละ 1 ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง<sup>(1)</sup> อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันมีรายงานการเกิดภาวะชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือดเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ นอกจากนี้ มีรายงานว่าพบได้ในภาวะที่ไม่เกี่ยวข้องกับไตวาย (nonuremic calciphylaxis) ได้แก่ มะเร็งท่อน้ำดี (cholangiocarcinoma), มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยอีโลไซโตส (chronic myelocytic leukemia), มะเร็งผิวหนังมีลาโนมา (malignant melanoma), มะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย, มะเร็งมดลูก, กลุ่มโรคโพเอม [POEMS ประกอบด้วย ความผิดปกติของระบบประสาทส่วนปลาย (polyneuropathy), อวัยวะโตผิดปกติ (organomegaly), ความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อ (endocrinopathy), ความผิดปกติทางอิมมูโนโกลบูลิน (monoclonal gammopathy), และความผิดปกติทางผิวหนัง], โรคทางระบบเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue disease), และภาวะกระดูกอ่อนสติโอมาลาเซีย (osteomalacia) ที่รักษาด้วยนาโดรพารินแคลเซียม (nadroparin calcium) เป็นต้น<sup>(2,3)</sup>

ภาวะชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือดเกิดจากการสะสมของแคลเซียมในชั้นผิวหนังในหลอดเลือดแดงขนาดกลางและขนาดเล็กที่นำไปสู่การตายของเนื้อเยื่อส่วนปลายที่หลอดเลือดไปเลี้ยง พบว่าในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่มีภาวะชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือดเกิดขึ้นแล้วจะเพิ่มอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดสมองและหัวใจมากกว่าคนปกติ ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือด ได้แก่ เพศหญิง เบาหวาน ระดับฟอสเฟตในเลือดสูง (hyperphosphatemia) ค่าของผลคูณระหว่างระดับแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือดที่สูง เชื้อชาติผิวดำ และภาวะอ้วน เป็นต้น ภาวะอ้วนทำให้เกิดการ

เพิ่มขึ้นของแรงเค้น (tensile stress) ต่อระบบเส้นประสาทและหลอดเลือด (neurovascular bundle) ที่อยู่ในบริเวณเนื้อเยื่อใต้ผิวหนังทำให้เกิดภาวะการขาดเลือดของเนื้อเยื่อเหล่านี้ นอกจากนี้ ยังพบว่าสารต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulants) เช่น คูมาดินก็เป็นอีกปัจจัยเสี่ยงที่สามารถทำให้เกิดภาวะสะสมของแคลเซียมในผนังหลอดเลือด (vascular calcification) โดยผ่านกลไกการยับยั้งการสร้างโปรตีน 4,8-แกมมา-คาร์บอกซีกลูตาเมต (4,8-γ-carboxyglutamate) สำหรับปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ที่สันนิษฐานว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือด ได้แก่ เบาหวาน การฟอกไตทางผนังหน้าท้อง (peritoneal dialysis) ระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ การได้รับวิตามินดีและแคลเซียมเสริม การได้รับสารสเตียรอยด์ การได้รับธาตุเหล็กเสริมทางหลอดเลือดดำ ภาวะเหล็กเกิน การฉีดอินซูลินใต้ผิวหนัง ภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ การปลูกถ่ายเปลี่ยนไต และการได้รับบาดเจ็บของเนื้อเยื่อ เป็นต้น<sup>(4)</sup>

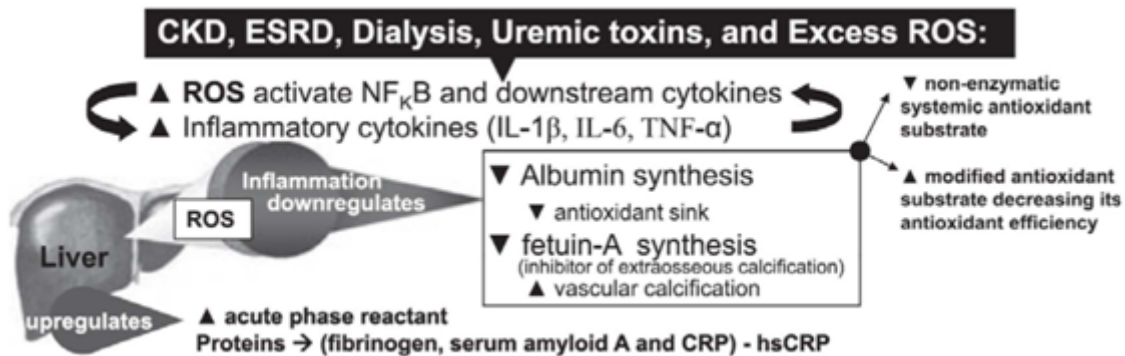
### พยาธิกำเนิด

ภาวะชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือดเกิดจากความไม่สมดุลระหว่างปัจจัยส่งเสริมและปัจจัยยับยั้งการเกิดการสะสมของแคลเซียมในผนังหลอดเลือด พบมีการแสดงออกของออสติโอพอนติน (osteopontin) และโปรตีนโบนมอโฟเจนิค-4 (bone morphogenic protein-4) ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือดบริเวณเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของผนังหลอดเลือด และในชั้นผิวหนังแท้ (dermis) ตามลำดับ ซึ่งทั้งคู่เป็นปัจจัยส่งเสริมการเกิดการสะสมของแคลเซียมในผนังหลอดเลือด<sup>(5)</sup> นอกจากนี้ เซลล์กล้ามเนื้อเรียบของผนังหลอดเลือดในภาวะชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือดเองก็สามารถเปลี่ยนเป็นสภาพคล้ายเซลล์ออสติโอเบลาสต์ (osteoblast) ผ่านการแสดงออกของแฟคเตอร์คอบายดิ้ง-1 (core-binding factor-1) และเหนี่ยวนำให้มีการสร้างโปรตีนที่สัมพันธ์กับการสร้างกระดูก ซึ่งได้แก่ ออสติโอคาลซิน (osteocalcin), โบนซาลโลโปรตีน (bone sialoprotein), คอลลาเจนชนิดที่ 1 (type 1 collagen)

และออกซิไดฟอนดินเพิ่มขึ้น<sup>(6)</sup> อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาพบว่าภาวะชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือด อาจเกิดจากการสร้างปัจจัยยับยั้งลดลง ได้แก่ เฟตยูอิน-เอ (fetuin-A) และ ออกซิไดโปรทีเจอริน (osteoprotegerin) เป็นต้น และจากการเปลี่ยนแปลงของกระบวนการอักเสบในภาวะยูรีเมีย (uremia) ผ่านทางสารตัวกลางนิวเคลียร์แฟกเตอร์แคบป์ บี (nuclear factor-KB)<sup>(7,8)</sup> (รูปที่ 1)

นอกจากนี้ คุมาดินยังมีคุณสมบัติยับยั้งการทำงานของโปรตีนแมทริก แกมมา-คาร์บอกซีกลูตาเมท (matrix $\gamma$ -carboxylglutamate (Gla)protein) ผ่านกลไกการยับยั้งกระบวนการคาร์บอกซิเลชันที่พึ่งวิตามินเค (vitamin-K dependent carboxylation) ส่งผลให้เกิดการสะสมของแคลเซียมในผนังหลอดเลือดเพิ่มขึ้น<sup>(9)</sup>

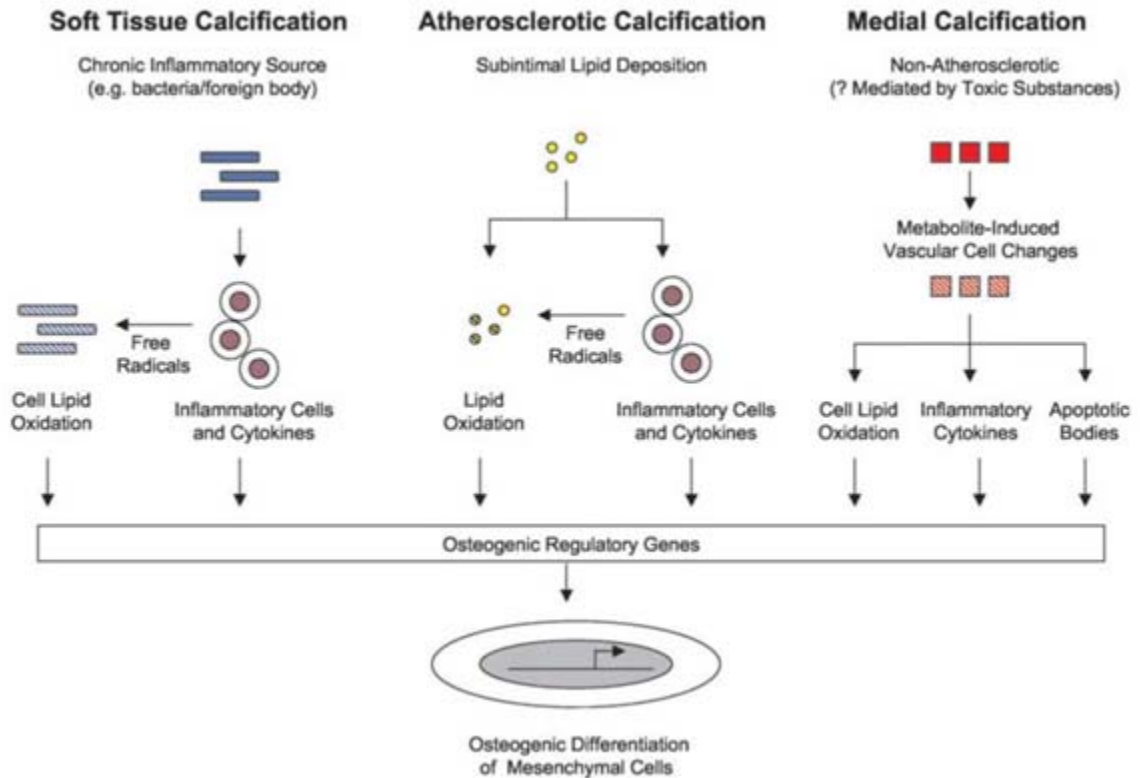
เมื่อเร็ว ๆ นี้มีรายงานว่า การสูญเสียสารไพโรฟอสเฟต (pyrophosphate) ของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของผนังหลอดเลือด ซึ่งเป็นตัวยับยั้งกระบวนการมิเนอรัไลเซชัน (mineralization) นั้นสัมพันธ์กับอุบัติการณ์ของภาวะชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือดที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังด้วย โดยสรุป ปัจจัยที่สลับซับซ้อนทั้งหมดนี้จะเป็นปัจจัยเสริมให้เกิดการสะสมของแคลเซียมในผนังหลอดเลือดเพิ่มมากขึ้นนอกเหนือจากปัจจัยทั่วไปที่มีอยู่ก่อนแล้วในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ได้แก่ ความผิดปกติทางเมตาบอลิซึมของแคลเซียม และฟอสเฟต การใช้วิตามินดี ภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ ที่สูง ภาวะการขาดเลือด และภาวะพร่องโปรตีนซี (protein C) และโปรตีนเอส (protein S) เป็นต้น



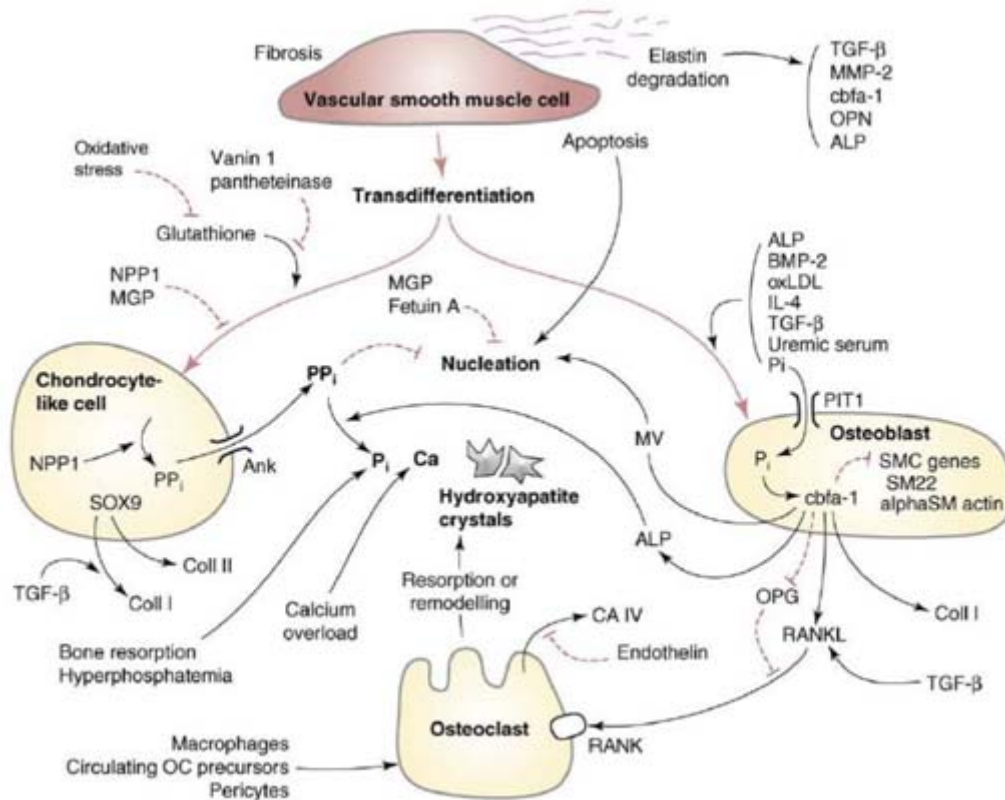
**รูปที่ 1.** ความผิดปกติของการสร้างโปรตีนของตับในภาวะชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือด ภาวะไตวายเรื้อรัง ภาวะไตวายระยะสุดท้าย และการบำบัดทดแทนไตมีความสัมพันธ์กับสารของเสียจากภาวะไตวาย และการเพิ่มขึ้นของออกซิเจนอนุมูลอิสระ (reactive oxygen species; ROS) ปัจจัยเหล่านี้มีผลกระตุ้นกระบวนการอักเสบและการสร้างสารไซโตคัยน ทำให้ร่างกายเกิดภาวะการอักเสบเรื้อรัง ส่งผลให้ตับสร้างโปรตีนที่มีคุณสมบัติเป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่ไม่ใช่เอนไซม์ลดลง ได้แก่ อัลบูมิน และ เฟตยูอิน-เอ ซึ่งเป็นสารยับยั้งกระบวนการสร้างหินปูนแคลเซียมออกกระดูก เป็นต้น ในทางกลับกันตับมีการสร้างสารโปรตีนกลุ่มการอักเสบเฉียบพลันเพิ่มขึ้น ได้แก่ ไฟบริโนเจน (fibrinogen), อะมัยลอยด์ เอ (amyloid A) และ โปรตีน ซี-รีแอคทีฟ (C-reactive protein; CRP) เป็นต้น ส่งเสริมกระบวนการอักเสบเรื้อรังเป็นวงจรต่อไปเรื่อย ๆ จนเกิดการเปลี่ยนแปลงในระดับยีนที่ควบคุมการสร้างกระดูก; คำย่อ CKD, chronic kidney disease; ESRD, end-stage renal disease; IL, interleukin; TNF, tumor necrosis factor (นำมาจาก Hayden MR, Goldsmith D. Sodium thiosulfate: new hope for the treatment of calciphylaxis. Seminars in Dialysis 2010 May-Jun; 23(3): 261)

อย่างไรก็ตาม การศึกษาถึงกลไกการเกิดการสะสมของแคลเซียมในผนังหลอดเลือดในปัจจุบัน พบว่ามีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างของกระดูก จากการศึกษาพบว่าเซลล์กล้ามเนื้อเรียบในหลอดเลือดแดงชั้นทunica มีเดีย (tunica media) สามารถเกิดกระบวนการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ออสติโอเบลาสต์ (osteoblastic differentiation) และ กระบวนการสร้างของกระดูกผ่านการเปลี่ยนแปลงในระดับยีนที่ควบคุมการสร้างกระดูก (osteogenic regulatory gene)<sup>(10)</sup> (รูปที่ 2) ส่งผ่านตัวกลางระดับโมเลกุลจนเกิดการเปลี่ยนแปลงหน้าที่ของ

เซลล์ออสติโอเบลาสต์, ออสติโอไซต์ (osteocyte) และ เซลล์ที่มีคุณสมบัติคล้ายคอนโดโรไซต์ (chondrocyte-like cell) ซึ่งมีผลต่อการกระตุ้นและยับยั้งกระบวนการเกิดผลึก (nucleation) และการเกิดผลึกไฮดรอกซีแอพาไทต์ (hydroxyapatite)<sup>(11)</sup> (รูปที่ 3) ดังนั้น จึงอาจเป็นไปได้ว่าปัจจัยเสี่ยงและกลไกของการเกิดการสะสมของแคลเซียมในผนังหลอดเลือดนั้นเป็นสิ่งที่ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงได้ กล่าวคือ การเกิดภาวะดังกล่าวอาจเป็นรูปแบบหนึ่งของการเสื่อมสภาพของหลอดเลือด (dystrophic calcifications)<sup>(3)</sup>



รูปที่ 2. เปรียบเทียบกลไกการเกิดการสะสมของแคลเซียมในเนื้อเยื่อ, การสะสมแคลเซียมในหลอดเลือดที่เป็น อเทอโรสเคอโรติก (atherosclerotic calcification) และไม่ใช่อเทอโรสเคอโรติก (nonatherosclerotic หรือ medial calcification) พบว่านอกเหนือจากปัจจัยกระตุ้นแล้ว ทั้งหมดล้วนมีพยาธิสรีรวิทยาที่คล้ายคลึงกันคือ มีการกระตุ้นการสร้างสารไซโตคัยน และปฏิกิริยาออกซิเดชันของไขมัน ซึ่งส่งผลต่อการแสดงออกของยีนที่ควบคุมการพัฒนาการของเซลล์ (นำมาจาก Abedin M, Tintut Y, Demer LL. Vascular calcification mechanisms and clinical ramifications. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004 Jul;24(7):1164)



**รูปที่ 3.** วิถีทาง (pathways) และสารตัวกลาง (mediators) ที่เกี่ยวข้องกันระหว่างภาวะชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือดและเมตาบอลิซึมของกระดูก แคลเซียม และฟอสเฟต มีสมมติฐานว่าเซลล์ที่มีคุณสมบัติคล้ายคอนไดรไรต์ (chondrocyte-like cell) มีบทบาทสำคัญในกระบวนการปรับเปลี่ยนรูปร่าง (remodeling) ของแคลเซียมที่เกาะในผนังหลอดเลือด; คำย่อ ALP, alkaline phosphatase; BMP-2, bone morphogenetic protein type 2; CA IV, carbonic anhydrase type IV; Cbfa-1, core binding factor 1; Ch, chondrocyte-like cell; Coll I (II), collagen type I (II); MGP, matrix Gla protein; MMP-2, matrix metalloproteinase type 2; MV, matrix vesicles; NPP1, nucleotide pyrophosphatase phosphodiesterase 1; OB, osteoblast-like cell; OC, osteoclast-like cell; OPG, osteoprotegerin; P<sub>i</sub>, phosphate; PPI, pyrophosphate; SM22, smooth muscle cell 22; VSMC, vascular smooth muscle cell (นำมาจาก Persy V, D'Haese P. Vascular calcification and bone disease: the calcification analog. Trends Mol Med 2009 Sep; 15(9): 410)

**ลักษณะทางคลินิก**

ในทางคลินิกนั้น ผู้ป่วยที่มีภาวะชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือด จะมีผื่นผิวหนังเกิดขึ้นซ้ำ ๆ มีลักษณะจุดสีม่วงคล้ำ (violaceous mottling) หรือผื่นลาย (livedo reticularis-like) มักเกิดกับผิวหนังบริเวณที่มีชั้นไขมันใต้ผิวหนังมาก ได้แก่ หน้าท้อง ต้นขา และก้น เป็นต้น หลังจากนั้นในระยะเวลาเป็นวันหรือสัปดาห์ ผื่นผิวหนังนี้จะมีอาการปวดขึ้นฉับพลัน และผิวหนังรอบ ๆ จะมี

ลักษณะเป็นสีแดงทั่ว ๆ คล้ายกับการอักเสบติดเชื้อของผิวหนัง (cellulitis) หรือมีลักษณะรอยโรคที่เปลี่ยนจากผิวหนังเป็นแผ่นหรือตุ่มนูนใต้ชั้นผิวหนัง เป็นแผลเนื้อตายที่ปกคลุมด้วยผิวหนังแห้งแข็ง ที่เรียกว่า เอสคา (eschar)<sup>(1)</sup> (รูปที่ 4) รอยโรคมักมีการดำเนินโรคที่เร็ว สามารถเกิดเป็นเนื้อตายที่กินบริเวณกว้างในเวลาอันสั้น รวมทั้งสามารถเกิดการขยายลงลึกถึงชั้นกล้ามเนื้อ ถ้าหากมีการติดเชื้อซ้ำเติม





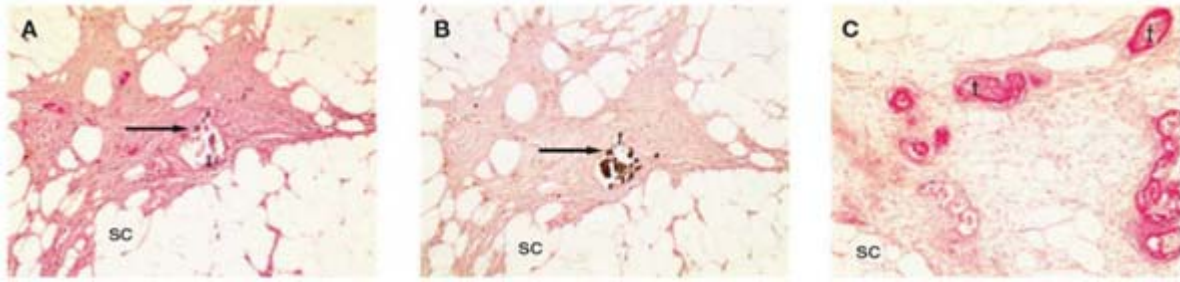
**รูปที่ 4.** (A) ลักษณะผิวหนังเป็นแผ่นหรือตุ่มนูนใต้ชั้นผิวหนังสีม่วงถึงดำบริเวณต้นขาขวา และ (B) ลักษณะผิวหนัง เป็นแผลเนื้อตายที่ปกคลุมด้วยผิวหนังแห้งแข็ง ในผู้ป่วยที่มีภาวะชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือด (นำมาจาก Stout CL, Ayoub MM. Resident grand rounds: calcific uremic arteriopathy. Hospital physician 2007 May;1(3):32. และ McGirt LY, Kazin RA, Culpepper KS. Inpatient dermatology. In: Riedel D, editor. Piccini and Nilsson: The Osler Medical Handbook. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Saunders, 2006: 311.)

การเกิดภาวะชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือด ในระยะเริ่มแรกนั้นมักสัมพันธ์กับการบาดเจ็บของผิวหนังบริเวณนั้น การได้รับยาละลายลิ่มเลือดคุมคามินในระยะเริ่มแรก หรือภาวะความดันโลหิตต่ำ พบว่าการเกิดภาวะชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือด มักไม่สัมพันธ์กับการขาดเลือดในระบบต่าง ๆ ของร่างกาย เช่น การขาดเลือดของลำไส้เล็ก กล้ามเนื้อหัวใจ สมอง เส้นประสาทตา หรือกล้ามเนื้อ เป็นต้น ภาวะชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือดสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่สูงมาก โดยพบอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี เพียงร้อยละ 45 และที่ 5 ปี ร้อยละ 35 ทั้งนี้สาเหตุส่วนใหญ่ของการเสียชีวิตเกิดจากการติดเชื้อ<sup>(14)</sup>

#### การวินิจฉัย

การวินิจฉัยภาวะชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือดในระยะเริ่มแรกเป็นสิ่งที่สำคัญมาก โดยเฉพาะในระยะที่ยังไม่เกิดแผล (nonulcerative stage) ลักษณะของผิวหนังที่ควรสงสัยภาวะนี้คือ เป็นรอยนูนหรือตุ่มที่มีสีม่วงถึงม่วงคล้ำ ร่วมกับมีอาการปวดบริเวณลำตัว ต้นแขนหรือต้นขาในผู้ป่วยไตเรื้อรัง หรือผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดที่มีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือดดังกล่าวข้างต้น ผู้ป่วย

ควรได้รับการตรวจเพิ่มเติมเพื่อวินิจฉัยโดยเร็ว การตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิสภาพเป็นสิ่งที่จำเป็นต่อการวินิจฉัย แต่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแผลหายช้าหรือแผลเรื้อรัง รอยโรคในระยะต้นมักไม่พบความผิดปกติทางจุลกายวิภาค แต่ในระยะดำเนินโรคจะพบลักษณะการฉีกขาดของชั้นผิวหนังกำพวด (epidermal ulceration) การตายของชั้นผิวหนังแท้ (dermal necrosis) และการสะสมของหินปูนในชั้นกลางของหลอดเลือด (vascular medial wall calcification) ร่วมกับการหนาตัวของชั้นใต้เยื่อหุ้ม (subintimal) หรือชั้นเยื่อหุ้ม (intimal hyperplasia) ของหลอดเลือด โดยอาจมีผังผืด (fibrosis) ของหลอดเลือดแดงขนาดกลางและขนาดเล็กในชั้นผิวหนังแท้และ ชั้นไขมันใต้ผิวหนัง (subcutaneous) ร่วมด้วย<sup>(15, 16)</sup> (รูปที่ 5) หรืออาจพบมีการอุดตัน (thrombotic occlusion) ของหลอดเลือด ร่วมกับมีการสะสมของแคลเซียมนอกหลอดเลือด อย่างไรก็ตาม ลักษณะทางจุลพยาธิสภาพดังกล่าวรวมถึงการอักเสบของเนื้อเยื่อไขมันที่เกิดจากหินปูนในหลอดเลือด (calcified septal panniculitis) ไม่ได้เป็นลักษณะจำเพาะ (pathognomonic) สำหรับภาวะชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือด<sup>(15)</sup>



**รูปที่ 5.** ลักษณะทางจุลพยาธิสภาพของผิวหนังในผู้ป่วยภาวะชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือด (A) การย้อมฮีมาโทซึลีนและอีโอซึน (H&E) (กำลังขยาย x100) แสดงการสะสมของหินปูน (ลูกศร) (B) การย้อม von Kossa (กำลังขยาย x100) แสดงการสะสมของหินปูน (ลูกศร) (C) การย้อมฮีมาโทซึลีนและอีโอซึน (H&E) (กำลังขยาย x100) แสดงหลอดเลือดอุดตัน; ค้ำยอ (thrombus); sc, subcutaneous; t, thrombus (นำมาจาก Kuypers DR. Skin problems in chronic kidney disease. Nat Clin Pract Nephrol 2009 Mar; 5(3): 163)

การวินิจฉัยทางรังสีวิทยาด้วยวิธีซีโรกราฟี (เทคนิคเดียวกับที่ใช้ในการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านม) อาจพบว่าการสะสมของแคลเซียมในผนังหลอดเลือดขนาดเล็กและเทคนิคการวัดระดับความเข้มข้นของออกซิเจนในเนื้อเยื่อ (oxygen saturation) จะช่วยสนับสนุนว่ามีการขาดเลือดของเนื้อเยื่อได้<sup>(17)</sup> ในผู้ป่วยที่มีภาวะชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือดบางราย สามารถใช้การตรวจสารรังสีเทคนิคเนียม-99 เมทิลีน ไดฟอสเฟต (technetium-99 methylene diphosphate) ซึ่งจะพบว่ามีคามผิดปกติบริเวณเนื้อเยื่อชั้นใต้ผิวหนัง และชั้นลึกลงไปได้<sup>(18)</sup>

ควรวินิจฉัยแยกโรคลักษณะผื่นหรือรอยโรคทางผิวหนังในภาวะชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือดจากภาวะต่าง ๆ ได้แก่ ภาวะเนื้อตายที่เกิดจากการใช้ยาคุมกำเนิด, โรคหลอดเลือดส่วนปลาย (peripheral vascular disease), โรคหลอดเลือดอักเสบ (systemic vasculitis), ภาวะหลอดเลือดอุดตันจากสารไครโอโกลบูลิน (cryoglobulinemia), ภาวะหลอดเลือดอุดตันจากผลึกคอเลสเตอรอล (cholesterol embolism), ภาวะเนื้อตายจากการติดเชื้อ (pyoderma gangrenosum), ภาวะออกซาโลซิส (oxalosis) และภาวะตุ่มผิวหนังที่เกิดจากการสะสมของแคลเซียม (benign nodular calcification) ซึ่งเป็นภาวะที่พบได้บ่อยกว่าในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง เป็นต้น

## การรักษา

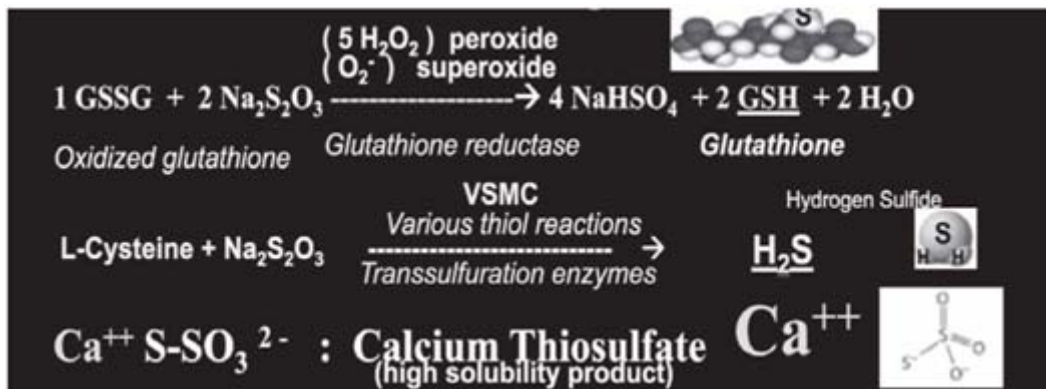
จัดภาวะชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือดเป็นภาวะที่รุนแรงและเร่งด่วนในเวชปฏิบัติ ดังนั้น หลังจากวินิจฉัยแล้ว ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาทันทีด้วยทีมแพทย์และบุคลากรต่างๆ ทางสาธารณสุข ได้แก่ อายุรแพทย์โรคผิวหนัง อายุรแพทย์โรคไต ศัลยแพทย์ จิตแพทย์ นักโภชนาการ และนักสังคมสงเคราะห์ เป็นต้น การรักษาหลักคือการระงับความปวด การดูแลแผลที่ดีเพื่อหลีกเลี่ยงภาวะติดเชื้อ รวมถึงการให้ยาปฏิชีวนะกรณีที่มีแผลอักเสบติดเชื้อแล้ว การใช้วิธีการดูแลแผลด้วยสูญญากาศ (vacuum-assisted closure device) หลังการตัดแต่งชิ้นเนื้อตายที่เพียงพอ มีรายงานความสำเร็จในการรักษาด้วยออกซิเจนแรงดันสูง (hyperbaric oxygen) สามารถเพิ่มระดับความเข้มข้นของออกซิเจนในเนื้อเยื่อที่ถูกทำลายได้ ส่งเสริมการสร้างหลอดเลือดใหม่ เพื่อกระตุ้นให้เกิดการสมานตัวของแผล และกระตุ้นการทำงานของเม็ดเลือดขาวในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย ซึ่งพบว่ามีผลข้างเคียงน้อยมาก<sup>(19)</sup> ทั้งนี้การรักษาที่สำคัญที่สุดคือการหยุดหรือควบคุมปัจจัยเสี่ยงดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้นทั้งหมด การพิจารณาให้ยากกลุ่มขยายหลอดเลือด (vasodilator agents) หรือการให้ยาละลายลิ่มเลือดที่อุดตันขนาดต่ำ (low-dose thrombolytic drugs) ล้วนมี



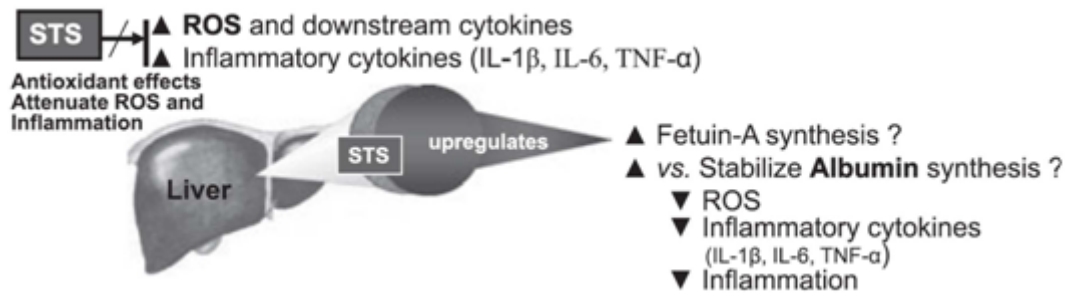
รายงานประสิทธิผลการรักษาที่ดี<sup>(20)</sup> อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนถึงประโยชน์ที่ได้รับ จากการป้องกันด้วยยาละลายลิ่มเลือด (anticoagulant) เนื่องจากมีรายงานว่ายาละลายลิ่มเลือดก็เป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งของการเกิดภาวะชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือด นอกจากนี้ผู้ป่วยไตเรื้อรังที่มีภาวะชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือดมักมีความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือด ได้แก่ การมีค่าทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือด (bleeding time) ที่นานผิดปกติ ภาวะระดับของเสียยูเรียในเลือดที่สูงที่ทำให้การประสิทธิภาพของเกล็ดเลือดลดลง (uremic-induced platelet dysfunction) ดังนั้นหากได้รับยาละลายลิ่มเลือดร่วมด้วยอาจเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกผิดปกติได้

มีรายงานการนำโซเดียมไทโอซัลเฟต (sodium thiosulfate หรือ  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ) ซึ่งเป็นสารประกอบเกลืออนินทรีย์มาใช้ลดการสะสมของแคลเซียม ผ่านกลไก

การดูดซับแคลเซียมจากเนื้อเยื่อต่าง ๆ และคุณสมบัติการเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ ซึ่งจะเหนี่ยวนำให้เกิดการสร้างสารไนตริกออกไซด์ (nitric oxide) บริเวณผนังหลอดเลือดชั้นใน ทำให้หลอดเลือดขยายตัว เพิ่มออกซิเจนและสารอาหารไปสู่เนื้อเยื่อที่เกิดภาวะชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือด<sup>(6)</sup> (รูปที่ 6 และ 7) จากการศึกษา พบว่าการให้โซเดียมไทโอซัลเฟตขนาด 5-25 มิลลิกรัมระหว่างการฟอกไต ร่วมกับการรักษาอื่น ๆ ดังกล่าวข้างต้น ให้ผลการรักษาที่ดี ซึ่งควรให้ต่อเนื่องเป็นระยะเวลานานเป็นสัปดาห์ถึงเดือนขึ้นอยู่กับความรุนแรงของรอยโรค ทั้งนี้ผลข้างเคียงของโซเดียมไทโอซัลเฟตที่พบบ่อยคืออาการคลื่นไส้อาเจียน<sup>(21)</sup> ที่ผ่านมามีรายงานการใช้โซเดียมไทโอซัลเฟตหลากหลายรูปแบบรวมถึงการให้ทางช่องท้องในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ฟอกไตทางผนังหน้าท้อง ได้สรุปรายงานผลการรักษาในตารางที่ 1



รูปที่ 6. กลไกการออกฤทธิ์ของโซเดียมไทโอซัลเฟต (sodium thiosulfate) ที่มีคุณสมบัติเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ ขยายหลอดเลือด ส่งผลให้การทำงานของเซลล์เยื่อหลอดเลือด (endothelium cell) ดีขึ้น และมีคุณสมบัติเป็นสารจับ (chelator) แคลเซียม ผ่านการสร้างกลูตาไทออน (glutathione) และไฮโดรเจนซัลไฟด์ ( $\text{H}_2\text{S}$ ) นอกจากนี้โซเดียมไทโอซัลเฟตยังสามารถจับแคลเซียมที่ตกตะกอนตามเนื้อเยื่อในร่างกายได้เป็นสารแคลเซียมไทโอซัลเฟต (calcium thiosulfate) ซึ่งละลายน้ำได้ดีกว่าแคลเซียมฟอสเฟต (calcium phosphate) หรือแคลเซียมออกซาเลต (calcium oxalate) หลายร้อยเท่า (นำมาจาก Hayden MR, Goldsmith D. Sodium thiosulfate: new hope for the treatment of calciphylaxis. Seminars in Dialysis 2010 May-Jun;23(3):259)



รูปที่ 7. ผลของโซเดียมไทโอซัลเฟต (sodium thiosulfate) ต่อการสร้างอัลบูมินและเฟตวีน-เอ (fetuin-A) ของตับ โดยมีรายงานว่าสามารถเพิ่มการสร้างเฟตวีน-เอ และอัลบูมิน รวมทั้งการเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ และไซโตไคน์ (นำมาจาก Hayden MR, Goldsmith DJ. Sodium thiosulfate: new hope for the treatment of calciphylaxis. Seminars in Dialysis 2010 May - June; 23(3): 261)

ตารางที่ 1. รายงานผู้ป่วยภาวะชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือดที่ได้รับการรักษาด้วยโซเดียมไทโอซัลเฟต (sodium thiosulfate)

Authors	Age years; gender	Presenting symptoms	Renal replacement modality	Treatment (s)	Results
Cicone et al. <sup>(23)</sup>	69 F	Painful indurated subcutaneous plaques in lower extremities	Peritoneal dialysis	D/C calcitriol. Use of NCPB, oral corticosteroids, IV STS	Pain relief, less induration
Guerra et al. <sup>(24)</sup>	46 F	Tender, nodular, and necrotic lower extremity lesions	CVWH followed by hemodialysis	Use of NCPB, IV STS	Pain relief, resolution of skin ulcers
Bruculeri et al. <sup>(25)</sup>	48 F	Tender subcutaneous nodules and skin ulcers in abdomen, breasts, hips, thighs	Hemodialysis	D/C of calcitriol, increased dialysis frequency, use of NCPB, IV SJS, parathyroidectomy	Regression of skin lesions with wound healing
Araya et al. <sup>(26)</sup>	21 M	Painful indurated subcutaneous plaques in all extremities, lower extremity ulcers	Hemodialysis	D/C of calcitriol, oral corticosteroids, use of NCPB, IV STS	Pain relief, improvement in skin induration

ตารางที่ 1. รายงานผู้ป่วยภาวะชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือดที่ได้รับการรักษาด้วยโซเดียมไทโอซัลเฟต (sodium thiosulfate) (ต่อ)

Authors	Age years; gender	Presenting symptoms	Renal replacement modality	Treatment (s)	Results
	12 M	Bilateral calf and thigh tender induration	Hemodialysis	D/C of calcitriol, use of NCPB, IV STS	Pain relief, functional improvement with less induration, pain relief
	21 F	Upper and lower extremity induration with severe contractures of the hands, violaceous lower extremity lesions	CVVH followed by hemodialysis	D/C calcitriol. Use of NCPB, IV STS	Improvement in skin changes
Hayden et al. <sup>(27)</sup>	60 F	Painful subcutaneous indurated plaques breast and abdomen, abdominal skin ulceration	Hemodialysis	D/C calcitriol. Use of NCPB, IV STS ongoing to date (26 months) with no complications from long-term treatment	Immediate pain relief. Wound healing in 8 weeks. No reoccurrence for 3 years
Meissner et al. <sup>(28)</sup>	35 F	Painful necrotic ulcers and necrosis on thighs, buttocks and abdomen	Hemodialysis	IV STS	Rapid pain relief. Four months later successful renal transplantation
Tokashiki et al. <sup>(29)</sup>	57 M	Painful skin ulcerations bilateral great toes, right 2 <sup>nd</sup> -4 <sup>th</sup> fingers. Intense pain	Hemodialysis	IV STS following failure of hyperbaric oxygen therapy	Complete and rapid relief of pain and able to resume walking after 2 weeks of therapy

ตารางที่ 1. รายงานผู้ป่วยภาวะชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือดที่ได้รับการรักษาด้วยโซเดียมไทโอซัลเฟต (sodium thiosulfate) (ต่อ)

Authors	Age years; gender	Presenting symptoms	Renal replacement modality	Treatment (s)	Results
Mataic and Bastani <sup>(30)</sup>	26 F	Painful skin ulcerations bilateral thighs and proximal arm	Peritoneal dialysis	Low-calcium (2.5 mEq/L) dialysate. Intra-peritoneal STS	Well tolerated. Initially, treatment was associated with wound healing during first 2 months of treatment. Subsequent failure of skin ulcerations to heal with sepsis and death after 2 <sup>nd</sup> -3 <sup>rd</sup> month treatment period
Baker et al. <sup>(31)</sup>	68 F	Painful skin ulcerations	None Stage 2 CKD	IV STS 3 times/week	
Ackermann et al. <sup>(32)</sup>	45 F	Painful skin ulcerations	Hemodialysis	IV STS 3 times/week	Relief of pain and healing of ulcerations
Subramaniam et al. <sup>(33)</sup>	35 F	Recurrent skin ulcerations and pain	Hemodialysis	IV STS 3 times/week	Rapid pain relief and complete healing of ulcerations

F female, M male, CKD chronic kidney disease, CVVH continuous venovenous hemofiltration, D/C discontinue, GFR glomerular filtration rate, IV intravenous, NCPB non-calcium-based phosphate binder, STS sodium thiosulfate

นอกจากนี้ มีรายงานการให้ยาในกลุ่มบิสฟอสฟอเนต (bisphosphonate) เช่น พามิโดเนต (pamidonate) และไอบานโดรเนต (ibandronate) ทางหลอดเลือดดำ หรือรับประทาน พบว่าสามารถรักษาภาวะชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือดได้ โดยเฉพาะลดอาการปวด และการอักเสบของแผล ทั้งนี้ ยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด แต่สันนิษฐานว่า เกิดจากการยับยั้งกระบวนการสะสมของแคลเซียมโดยตรงผ่านทางโมเลกุลสารตัวกลางนิวเคลียร์แฟกเตอร์แคปป่า บี หรือจากการยับยั้งกระบวนการอักเสบ ยับยั้งการตกตะกอนของแคลเซียมฟอสเฟต ซึ่งทั้งหมดเป็นผลจากการที่บิสฟอสฟอเนตมีลักษณะโครงสร้างคล้ายไพโรฟอสเฟต<sup>(22)</sup> อย่างไรก็ตาม ในการใช้บิสฟอสฟอเนตในผู้ป่วยไตเรื้อรังควรใช้ด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากในปัจจุบันยังมีข้อมูลสนับสนุนน้อยมาก

#### อ้างอิง

1. Weenig RH, Sewell LD, Davis MD, McCarthy JT, Pittelkow MR. Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol* 2007 Apr; 56(4): 569-79
2. Nigwekar SU, Wolf M, Sterns RH, Hix JK. Calciphylaxis from nonuremic causes: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 Jul; 3(4): 1139-43
3. Kalajian AH, Malhotra PS, Callen JP, Parker LP. Calciphylaxis with normal renal and parathyroid function: not as rare as previously believed. *Arch Dermatol* 2009 Apr; 145(4): 451-8
4. 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* 2001 Jul; 60(1): 324-32
5. Griethe W, Schmitt R, Jurgensen JS, Bachmann S, Eckardt KU, Schindler R. Bone morphogenic protein-4 expression in vascular lesions of calciphylaxis. *J Nephrol* 2003 Sep-Oct; 16(5): 728-32
6. Vattikuti R, Towler DA. Osteogenic regulation of vascular calcification: an early perspective. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004 May; 286(5): E686-96.
7. Schäfer C, Heiss A, Schwarz A, Westenfeld R, Ketteler M, Floege J, Müller-Esterl W, Schinke T, Jähnen-Dechent W. The serum protein  $\alpha_2$ -Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systematically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 2003 Aug; 112(3): 357-66
8. Hayden MR, Goldsmith DJ. Sodium thiosulfate: new hope for the treatment of calciphylaxis. *Semin Dial* 2010 May - Jun; 23(3): 258-62.
9. Cranenburg EC, Vermeer C, Koos R, Boumans ML, Hackeng TM, Bouwman FG, Kwaijtaal M, Brandenburg VM, Ketteler M, Schurgers LJ. The circulating inactive form of Matrix Gla Protein (ucMGP) as a biomarker for cardiovascular calcification. *J Vasc Res* 2008 Apr; 45(5): 427-36
10. Abedin M, Tintut Y, Demer LL. Vascular calcification mechanisms and clinical ramifications. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004 Jul; 24(7): 1161-70
11. Persy V, D'Haese P. Vascular calcification and bone disease: the calcification paradox. *Trends Mol Med* 2009 Sep; 15(9): 405-16
12. Stout CL, Ayoub MM. Resident grand rounds: calcific uremic arteriopathy. *Hospital physician* 2007 May; 1(3): 31-7



13. McGirt LY, Kazin RA, Culpepper KS. Inpatient dermatology. In: Riedel D, editor. Piccini and Nilsson: The Osler Medical Handbook. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Saunders, 2006: 301-18
14. Rogers NM, Teubner DJ, Coates PT. Calcific uremic arteriopathy: advances in pathogenesis and treatment. *Semin Dial* 2007 Mar - Apr; 20(2): 150-7
15. Essary LR, Wick MR. Cutaneous calciphylaxis: an underrecognized clinicopathologic entity. *Am J Clin Pathol* 2000 Feb; 113(2): 280-7
16. Kuypers DR. Skin problems in chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2009 Mar; 5(3):157-70
17. Wilmer WA, Voroshilova O, Singh I, Middendorf DF, Cosio FG. Transcutaneous oxygen tension in patients with calciphylaxis. *Am J Kidney Dis* 2001 Apr;37(4):797-806
18. Soni S, Leslie WD. Bone scan findings in metastatic calcification from calciphylaxis. *Clin Nucl Med* 2008 Jul;33(7):502-4
19. Podymow T, Wherrett C, Burns KD. Hyperbaric oxygen in the treatment of calciphylaxis: a case series. *Nephrol Dial Transplant* 2001 Nov; 16(11): 2176-80
20. Sewell LD, Weenig RH, Davis MD, McEvoy MT, Pittelkow MR. Low-dose tissue plasminogen activator for calciphylaxis. *Arch Dermatol* 2004 Sep;140(9):1045-8
21. Hayden MR, Goldsmith D, Sowers JR, Khanna R. Calciphylaxis: calcific uremic arteriopathy and the emerging role of sodium thiosulfate. *Int Urol Nephrol* 2008 Apr; 40(2): 443-51
22. Weenig RH. Pathogenesis of calciphylaxis: Hans Selye to nuclear factor kappa-B. *J Am Acad Dermatol* 2008 Mar; 58(3): 458-71
23. Cicone JS, Petronis JB, Embert CD, Spector DA. Successful treatment of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate. *Am J Kidney Dis* 2004 Jun;43(6):1104-8
24. Guerra G, Shah RC, Ross EA. Rapid resolution of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulphate and continuous venovenous hemodiafiltration using low calcium replacement fluid: case report. *Nephrol Dial Transplant* 2005 Jun; 20(6): 1260-2
25. Brucculeri M, Cheigh J, Bauer G, Serur D. Long-term intravenous sodium thiosulphate in the treatment of a patient with calciphylaxis. *Semin Dial* 2005 Sep - Oct; 18(5): 431-4
26. Araya CE, Fennell RS, Neiberger RE, Dharnidharka VR. Sodium thiosulfate treatment for calcific uremic arteriopathy in children and young adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 Nov;1(6):1161-6
27. Hayden MR, Kolb LG, Khanna R. Calciphylaxis and the cardiometabolic syndrome. *J Cardiometab Syndr* 2006 Winter; 1(1): 76-9
28. Meissner M, Bauer R, Beier C, Betz C, Wolter M, Kaufmann R, Gille J. Sodium thiosulphate as a promising therapeutic option to treat calciphylaxis. *Dermatology* 2006 Apr; 212(4): 373-6
29. Tokashiki K, Ishida A, Kouchi M, Ishihara S, Tomiyama N, Kohagura K, Iseki K, Takishita S. Successful management of critical limb ischemia with intravenous sodium thiosulphate in chronic hemodialysis patient. *Clin Nephrol* 2006 Aug; 66(2):140-3
30. Mataic D, Bastani B. Intraperitoneal sodium

- thiosulphate for the treatment of calciphylaxis.  
Ren Fail 2006 Apr;28(4):361-3
31. Baker BL, Fitzgibbons CA, Buescher LS.  
Calciphylaxis responding to sodium  
thiosulfate therapy. Arch Dermatol 2007 Feb;  
143(2): 269-70
32. Ackermann F, Levy A, Daugas E, Scharz N,  
Riaux A, Derancourt C, Urena P, Lebbé C.  
Sodium thiosulfate as first-line treatment  
for calciphylaxis. Arch Dermatol 2007 Oct;  
143(10):1336-7
33. Subramaniam K, Wallace H, Sinniah R, Saker B.  
Complete resolution of recurrent calciphylaxis  
with long-term intravenous sodium thiosulfate.  
Australas J Dermatol 2008 Feb;49(1):30-4