

## —症例から学ぶ—

## コレステロール結晶塞栓症 (CCE)

## ステロイド療法と LDL アフェレーシス併用の効果

岡崎 怜子<sup>1</sup> 菊池 有史<sup>1</sup> 平山 悦之<sup>1</sup> 丸山 光紀<sup>1</sup> 高木 元<sup>1</sup>  
 高野 仁司<sup>1</sup> 高山 守正<sup>1</sup> 小林 義典<sup>1</sup> 高野 照夫<sup>1</sup> 高田 大輔<sup>2</sup>  
 金子 朋広<sup>2</sup> 飯野 靖彦<sup>2</sup> 片山 泰朗<sup>2</sup> 三石 剛<sup>3</sup> 川名 誠司<sup>3</sup>  
 葉山 修陽<sup>4</sup>

<sup>1</sup> 日本医科大学内科学第一

<sup>2</sup> 日本医科大学内科学第二

<sup>3</sup> 日本医科大学皮膚科学

<sup>4</sup> 日本医科大学腎クリニック

## Cholesterol Crystal Embolism (CCE):

## Efficacy of a Combined Therapy of LDL Apheresis and Corticosteroid for CCE

Reiko Okazaki<sup>1</sup>, Arifumi Kikuchi<sup>1</sup>, Yoshiyuki Hirayama<sup>1</sup>, Mitsunori Maruyama<sup>1</sup>, Gen Takagi<sup>1</sup>, Hitoshi Takano<sup>1</sup>,  
 Morimasa Takayama<sup>1</sup>, Yoshinori Kobayashi<sup>1</sup>, Teruo Takano<sup>1</sup>, Daisuke Takada<sup>2</sup>, Tomohiro Kaneko<sup>2</sup>,  
 Yasuhiko Iino<sup>2</sup>, Yasuo Katayama<sup>2</sup>, Tsuyoshi Mitsuishi<sup>3</sup>, Seiji Kawana<sup>3</sup> and Naoaki Hayama<sup>4</sup>

<sup>1</sup>The First Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

<sup>2</sup>The Second Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

<sup>3</sup>Department of Dermatology, Nippon Medical School

<sup>4</sup>Renal Clinic of Nippon Medical School

**Abstract**

Cholesterol crystal embolism (CCE) is a systemic disorder caused by microshowers of cholesterol crystals. It brings about decreased microcirculation and is manifested in various organs including the kidneys, skin, brain and extremities. Cholesterol microshowers are thought to occur in about 50% of invasive vascular procedures, but most cases are clinically silent. CCE has a high mortality rate, but there are as yet no established methods for managing it.

We report two cases (63-year-old and 73-year-old males) of progressive renal insufficiency with eosinophilia and peripheral ischemic symptoms such as livedo reticularis and foot pain following percutaneous coronary intervention (PCI) for acute myocardial infarction. In the first case, we made a diagnosis of CCE based on clinical findings, which included deteriorating renal failure after PCI, peripheral eosinophilia, livedo reticularis, smoking history, uncontrollable hypertension, and severe atherosclerotic plaque of the aorta demonstrated by transesophageal echocardiography. In the second case, skin biopsy specimens confirmed a diagnosis of CCE.

In both cases, treatment with prostaglandins and statins was unsatisfactory. However,

additional treatment with LDL apheresis (LDL-A) and corticosteroids improved the eosinophilia, livedo reticularis, foot pain and renal function, suggesting that this combined treatment may have a beneficial effect on CCE.

(日本医科大学医学会雑誌 2006; 2: 115-120)

**Key words:** Cholesterol Crystal Embolism (CCE), corticosteroid, LDL apheresis

## はじめに

Cholesterol crystal embolism (以下 CCE) は、大動脈内壁の粥状硬化巣の崩壊により針状コレステリン結晶、あるいはフィブリン微小血栓が飛散して、全身の末梢動脈(100~300  $\mu$ M の細小動脈)を閉塞することによって生じる疾患であり、近年の血管カテーテル検査および治療の普及によりその合併症としての重要性が注目されている。病因としては血管内操作や抗凝固療法・血栓溶解療法などの続発性の要因が大部分を占める。塞栓症状は腎(腎不全、難治性高血圧)が50~80%と最も頻度が高く、ついで皮膚(主に下肢の末梢循環障害に伴う Livedo reticularis, 疼痛, 潰瘍, 壊疽)は35%~50%にみられる。その他、膝(急性壊死性膝炎)、脾(脾梗塞)、消化管(腸管壊死, 梗塞, 穿孔)、心臓(狭心症, 心筋梗塞)、骨格筋(筋肉痛, 把握痛, 跛行)、中枢神経系(一過性脳虚血発作, 脳梗塞, 黒内障, 単神経炎など)等、全身に生じうる。本症に対する確立した治療はなく、塞栓したコレステロール結晶は溶解・除去できないことより対症療法が中心となる。抗凝固療法の中止, 輸液, プロスタグランディン製剤(PG 製剤), HMG-CoA 還元酵素阻害剤, アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) の投与などで比較的緩徐な経過で改善傾向を示す症例もあるが、腎不全が進行し透析を必要とするような症例では予後が悪いといわれている。これまでにステロイド療法が有効であったとの報告もあるが、実際にはステロイドによる凝固能亢進のために病態を悪化させる危険性も示され、ステロイド単独投与の有用性に関しては現在も一定した見解は得られていない。

われわれは、急性心筋梗塞に対する経皮的冠動脈形成術後に本症を発症し、ステロイド療法と LDL アフェレーシス (LDL-A) の併用が有効であった2症例を経験したので報告する。

## 症例

<症例1> 63歳, 男性

平成16年2月頃より労作時胸痛を自覚していた。平成17年4月階段昇降時に胸痛を自覚し、硝酸剤を舌下するも症状が持続するため救急車を要請、同日当院集中治療室に入室した。入院時、心電図で完全房室ブロックとII, III, aVF誘導でのST上昇を認め、血液検査で心筋逸脱酵素の上昇、心エコーでの下壁の壁運動低下より、下壁の急性心筋梗塞と診断した。緊急冠動脈造影では右冠動脈 Segment 3 に90%狭窄を認め、責任病変と考えられた。また左冠動脈にも主幹部に75%狭窄、前下行枝 Segment 6 90%狭窄、回旋枝 Segment 11, Segment 14 にそれぞれ90%狭窄を認め、左冠動脈主幹部病変を含めた多枝病変のため冠動脈バイパス術の適応が検討された。責任病変である右冠動脈 Segment 3 に対し経皮的冠動脈形成術・ステント留置術を施行しTIMI-IIIの血流を得て終了とした。しかし術前正常であった腎機能が、術後2日目にクレアチニン2.28 mg/dlへ急激に悪化した。造影剤による腎機能障害を疑い輸液にて経過を見ていたが改善せず、術後9日目には両下肢の足底に疼痛を伴う皮疹(図1)が出現した。また好酸球の経時的な増



図1 足底の皮疹(網状皮斑)

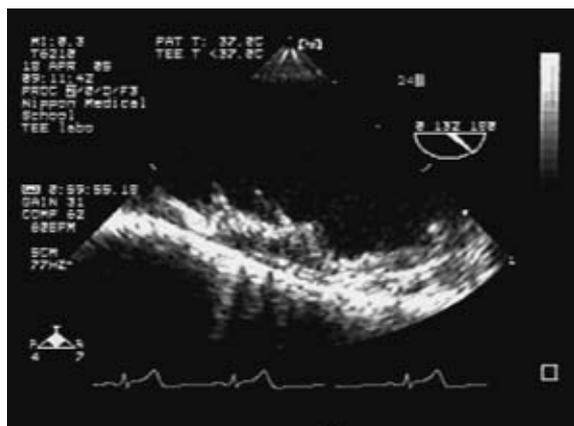


図2 経食道エコー：下行大動脈に内膜の肥厚と隆起性病変を認めた。

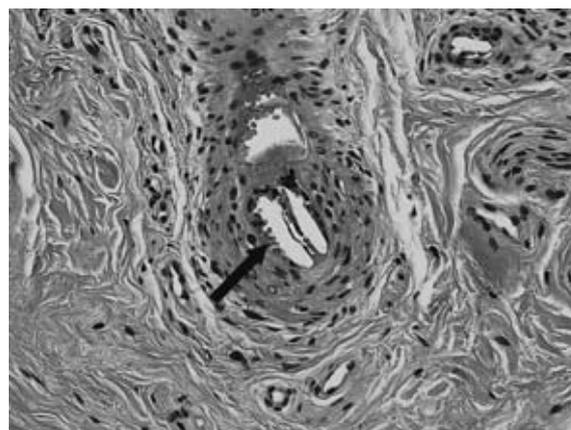


図3 足底の皮疹からの皮膚生検所見：真皮下層の小血管にコレステリン結晶の塞栓像を認めた。

加，降圧剤の増量を要する高血圧の悪化もみられた。血管内操作後の腎機能障害，好酸球増加，典型的な皮疹の出現，P-ANCA陰性であり他の血管炎などを示唆する所見がないことを考慮して，CCEを強く疑った。経食道エコーでは，下行大動脈に内膜の肥厚と隆起性病変（図2）がみられ，その一部がはがれて可動性を示していた。本症例の臨床経過では，これらのプラークの破綻により腎臓や下肢の末梢動脈に塞栓を来たしたものと推測され，腎・皮膚生検は未施行であったが，臨床所見を総合的に考えCCEと診断した。治療として皮疹の出現時よりPG製剤の内服beraprost 120  $\mu\text{g}$ を開始。経過に改善がみられずalprostadil 10  $\mu\text{g}$ の静注へ変更したが，その後もクレアチニン2.65 mg/dlへ腎機能はさらに悪化し，好酸球も1,230/ $\mu\text{l}$ へ増加した。文献上，CCEに対する確立された治療は現在のところ存在しないといわれているが，対症療法として輸液およびPG製剤，HMG-CoA還元酵素阻害剤の投与等の他に，ステロイドによる免疫抑制療法とLDL-Aの併用が有用であったという報告<sup>2</sup>があり，われわれはステロイド療法とLDL-Aの併用を試みることにした。術後18日目よりprednisolone 30 mg/日の投与を開始し，ひきつづき計2回のLDL-Aを施行した。その結果，好酸球は1,230/ $\mu\text{l}$ から0/ $\mu\text{l}$ となり足底の皮疹も消失，腎機能はクレアチニン1.8～2.0 mg/dl程度の改善にとどまったが進行性の腎機能悪化を抑制し得た。以後ステロイドを徐々に減量，prednisolone 20 mg/日の時点で退院。その後腎機能悪化なく経過し4カ月後ステロイドを中止した。同年10月他院で冠動脈バイパス術を施行，腎不全の悪化なく無事終了した。

#### <症例2> 73歳，男性

平成17年7月22日労作時に胸痛を自覚，症状が持続したため近医を受診。心電図でII，III，aVF誘導でのST上昇を認め，急性心筋梗塞の疑いで当院集中治療室に搬送された。入院後，心電図下壁誘導でのST上昇，心筋逸脱酵素の上昇より下壁の急性心筋梗塞と診断した。緊急冠動脈造影で右冠動脈Segment 1の完全閉塞を認めたため，血栓吸引術およびステント留置術を施行し，TIMI-IIIの血流を得て終了とした。術後4日目より心臓リハビリテーションを開始したが，術後7日目歩行時に下肢の疼痛が出現した。さらに術後11日目に両足前頸骨部から足背にかけて皮疹を認めた。腎機能は術前よりクレアチニン2.4 mg/dlと腎機能障害がみられたが，術後経時的に悪化し18日後にはクレアチニン4.2 mg/dlとなった。同時に好酸球も820/ $\mu\text{l}$ へ増加した。血管内操作後の腎機能悪化，好酸球増加，下肢の皮疹の出現，P-ANCA陰性よりCCEを疑い，症例1と同様に輸液およびPG製剤beraprost 120  $\mu\text{g}$ 内服，HMG-CoA還元酵素阻害剤の投与を開始した。本症例では右足皮疹部からの皮膚生検を施行し，真皮下層の小血管にコレステリン結晶の塞栓像を認め（図3）CCEの確定診断を得た。前述の保存的治療で経過に改善がみられなかったため，ステロイドによる免疫抑制療法とLDL-Aの併用を選択した。本症例では計3回のLDL-Aに加えステロイドパルス療法（methylprednisolone 1,000 mg/日×3日間）を施行した。その後すみやかに下肢の疼痛および皮疹は消失し，腎機能はクレアチニン2.5～2.9 mg/dlとほぼ術前のレベルまで回復した。prednisolone内服によるステロイド療法の継続を検討したが，本症例では好酸球増多およびIgE上昇の程度が軽度であ

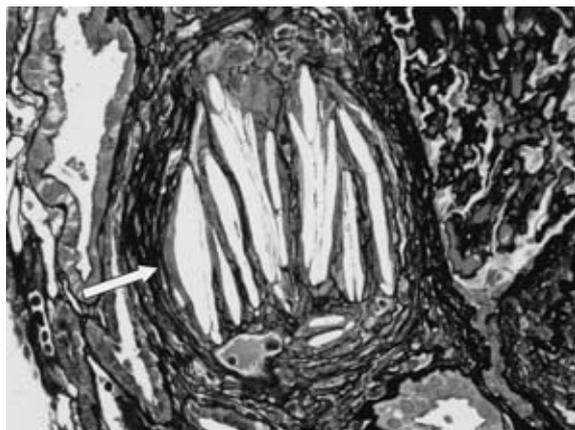


図4 62歳女性, CCE  
腎生検所見:糸球体内に多数のコレステリン結晶の  
塞栓像を認めた。(PAM染色)

りパルス療法のみで終了した。下肢疼痛の改善後心臓リハビリテーションを再開, 以後 ARB, PG 製剤, HMG-CoA 還元酵素阻害剤の投与にて腎機能の悪化および下肢疼痛・皮疹の再発を認めず, 経過が安定したため退院。現在も外来にて引き続き経過観察中である。

### 考 察

CCE は血管内操作や抗凝固療法などの誘因を契機に, 大動脈内の粥腫が破綻し, コレステリン結晶がシャワー様に散布され, 腎, 皮膚など全身の末梢動脈を閉塞することにより発症する。特に足趾動脈に塞栓した場合, その皮膚の色調の特徴から Blue toe syndrome (BTS) ともいわれ, CCE と同義語として用いられている。BTS の主徴として①下肢痛, ②網状皮斑, ③末梢動脈触知可能, の3徴が挙げられているが, 石原ら<sup>3</sup>は④進行性腎不全, ⑤血管内操作の既往を加え5徴を提唱している。今回報告した2症例はいずれも5徴をみたしており典型的な症例であった。

発症頻度に関して, 石原らは心血管造影を行った1,500例のうち3例(0.2%)で本症を発症したと報告している<sup>3</sup>。剖検では生前にカテーテル検査を施行している症例の25~30%で本症が証明されるとの報告もあり, 原因不明の腎機能障害をみたら本症を疑う必要がある。60歳以上の高齢者, 男性, 高血圧, 喫煙, 糖尿病が本症の危険因子として挙げられ, 虚血性心疾患, 脳血管障害, 腹部大動脈瘤を有する症例で特に発症頻度が高い。

本症は, 特に腎不全が進行する場合は予後が悪いとされ, 透析を要した場合の死亡率は, 33.3%に及ぶ<sup>4</sup>。

図4は, 経皮的冠動脈形成術後に腎不全を発症し, 当院で腎生検を施行した62歳女性の腎病理所見であるが, 腎糸球体糸球体内に多数の針状コレステリン結晶を認め, 本症の確定診断に至っている。このようなコレステリン結晶は, 一度体内に塞栓すると, 溶解・除去する手段はなく, 約9カ月にわたり血管内に残存することが動物実験より報告されている。本症で腎不全を発症後, 腎機能の改善が得られ透析に至らなかった症例は23.8%と低く<sup>4</sup>, 腎不全を一度発症すると, 完治が困難であることが示唆される。

本症は, 除去不能のコレステリン結晶により引き起こされる局所の炎症, 微小循環障害が病態の原因であるため, 根治治療がなく NSAIDs やモルヒネによる疼痛の軽減, 輸液・PG製剤による微小循環の改善等の, 保存的治療が中心となる。また本症は塞栓症ではあるものの抗凝固療法・血栓溶解療法は禁忌とされ, 特に注意しなくてはならない。これは抗凝固療法が複雑潰瘍性アテローム硬化病変を被覆するような血栓形成を妨げ, 粥状物質がはがれて飛散しやすくなるためと考えられている。そのため他の末梢動脈硬化性疾患との鑑別が重要となる。

今回, 本症に対し2症例でステロイド療法と LDL-A の併用を試みた。症例1では腎機能悪化や皮疹の出現とともに好酸球が $1,230/\mu\text{l}$ (全白血球の19.2%)へ増加し, 本症の発症に免疫学的機序の関与が大きいことが疑われたことから, ステロイドの継続的な投与も念頭に置き, prednisolone 内服を $0.5\text{ mg/kg/day}$ より開始した。一方, 症例2では好酸球増加は $580/\mu\text{l}$ (全白血球の9.4%)と軽度の上昇に留まり, ステロイドは短期の投与にて行う方向で, ステロイドパルス療法を選択した。

これまで本症に対するステロイドの有効性に関し, いくつかの報告がなされ, 本症の本体はコレステリン結晶が末梢動脈に長期残存する為に引き起こされる局所の炎症や免疫学的機序を介した血管炎であるとの推察がある。しかしステロイド療法のみでは効果が得られない症例もあり, 実際にステロイドによる凝固能亢進のために病態を悪化させる危険性も示されている<sup>1</sup>。

本症ではステロイド療法により, 塞栓した先の局所の炎症反応, 免疫学的反応の抑制を図ることに加え, 塞栓源における断続的なコレステリン結晶の飛散を抑える, つまり塞栓先と塞栓源の治療を同時に行う必要があると考えられる(図5)。塞栓源の治療としては大動脈内プラークの安定化が病態悪化の抑制につながると考えられ, lipid lowering therapy の重要性が示されている<sup>1</sup>。lipid lowering therapy では HMG-CoA

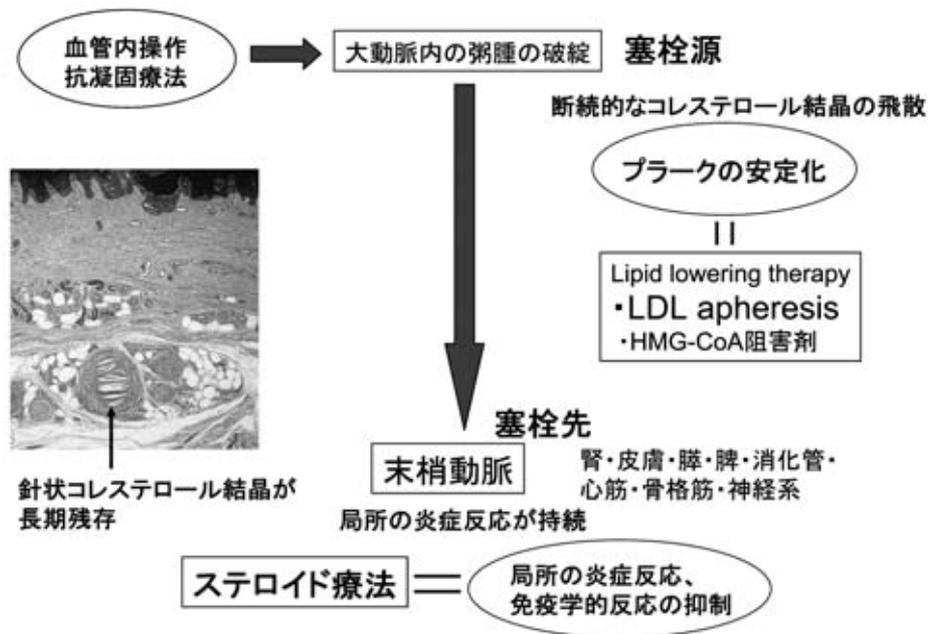


図5 Cholesterol crystal embolism

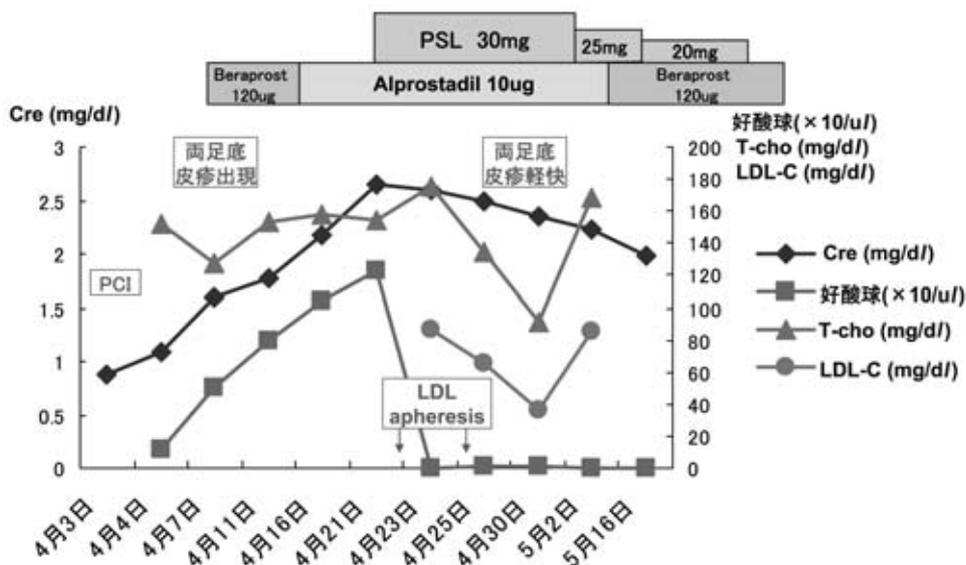


図6 臨床経過 (症例1)

還元酵素阻害剤の投与の他、より積極的な治療として LDL-A が挙げられる。特に進行性に腎機能が悪化する症例では、できるだけ早期にプラークを安定化させる必要がある、LDL-A が有用であると考えられる。

LDL-A は LDL-コレステロールの除去だけでなく、炎症性サイトカインの除去、血流の改善を目的として行われる。本症において LDL-A が有効である機序としては、LDL-A が LDL, very-low-density lipoprotein

(VLDL) を含む脂質の値を低下させるという直接の作用のほかに、付随する酸化 LDL の減少が血中の炎症性サイトカインやケモカインを減少させ、結果的に血管内皮機能を改善させることが示されている<sup>25</sup>。さらに血管拡張性のエイコサノイドや一酸化窒素化合物の発生により、血管床の粘稠性を修復させ、また凝固因子を減少させることによりステロイド療法に伴う凝固能亢進を軽減させることが挙げられる<sup>25</sup>。呈示した

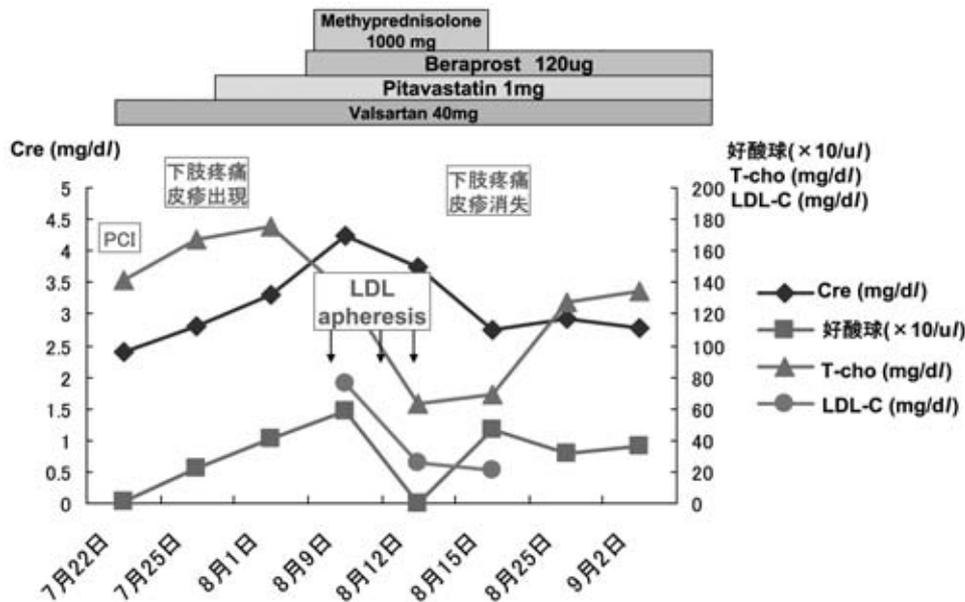


図7 臨床経過 (症例2)

2症例ではともに、LDL-A 前の総コレステロール、LDL コレステロールが高値ではなかったが(図6, 7)、LDL-A の施行により結果として臨床経過に改善がみられたことより、上記機序の関与が示唆された。

動脈硬化性疾患に対する血管内カテーテル検査・治療の普及に伴い、今後本症が増加してくることが予想される。予後不良で確立した治療法がないものの、LDL-A とステロイドの併用療法は有効性が期待される治療法の一つと考えられる。

診療のポイント：血管内操作後に好酸球増多を伴う腎機能障害、足趾症状をみたら Cholesterol crystal embolism を念頭に置き、皮膚生検などによる早期診断が望まれる。PG 製剤、HMG-CoA 還元酵素阻害剤の投与などで経過が改善しない症例では、ステロイド療法と LDL アフェレーシスの併用が有効である可能性がある。

## 文献

1. Scolari F, Tardanico R, Zani R, Pola A, Viola BF, Movilli E, Maiorca R: Cholesterol Crystal Embolism: a recognizable cause of renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 1089-1109.
2. Tamura K, Umemura M, Yano H, Sakai M, Sakurai Y, Tsurumi Y, Koide Y, Usui T, Yabana M, Toya Y, Tokita Y, Umemura S: Acute renal failure due to cholesterol crystal embolism treated with LDL apheresis followed by corticosteroid and candesartan. *Clin Exp Nephrol* 2003; 7: 67-71.
3. 石原 正, 大久保知之, 中野稔雄, 大澤伸昭: コレステロール (コレステリン) 塞栓症候群. 別冊日本臨牀循環器症候群 III 1996; 14: 469-472.
4. Funabiki K, Masuoka H, Shimizu H, Emi Y, Mori T, Ito M, Nakano T: Cholesterol Crystal Embolization (CCE) after Cardiac Catheterization. *Jpn Heart J* 2003; 44: 767-774.
5. Bambauer R, Schiel R, Latza R: Low-density lipoprotein apheresis: an overview. *Ther Apher Dial* 2003; 7: 382-390.

(受付：2006年2月1日)

(受理：2006年3月13日)