CAS 後に生じたコレステロール結晶塞栓症の危険因子に関する検討

福井 一生, 内山 尚之, 毛利 正直, 見崎 孝一, 大石 正博, 林 裕

金沢大学附属病院脳神経外科

Risk Analysis for Cholesterol Crystal Embolism after Carotid Artery Stenting

Issei Fukui, M.D., Naoyuki Uchiyama, M.D., Masanao Mouri, M.D., Koichi Misaki, M.D., Masahiro Ooishi, M.D., and Yutaka Hayashi, M.D.

Department of Neurosurgery, Kanazawa University Hospital

Cholesterol crystal embolism (CCE) is a severe complication of carotid artery stenting (CAS). Here we describe the occurrence and risk factors for CCE after CAS. We evaluated the 35 patients treated with CAS in our hospital. Of these patients, 1 was diagnosed with CCE, and 3 were possible CCE. In these 4 patients, the postprocedure estimated glomerular filtration rate was lower and blood eosinophil count was higher compared to those in patients without CCE. In addition, all the CCE patients had shaggy aorta at the thoracic region. Multiple regression analysis identified shaggy aorta at the thoracic region as an independent risk factor for CCE (odds ratio 55.2, 95% CI: 1.18–2.586). We should pay attention for CCE, although it is a rare complication of CAS.

(Received May 29, 2014; accepted August 1, 2014)

Key words : cholesterol crystal embolism, carotid artery stenting, complication, renal failure, shaggy aorta
Jpn J Neurosurg (Tokyo) 23 : 981–986, 2014

諸 言

頸動脈狭窄に対し carotid artery stenting (CAS) は carotid endarterectomy (CEA) に劣らない有用な治療方法として確立されている²⁾²⁰⁾, 周術期における脳塞栓症や過灌流症候群といった合併症も知られている。CAS 後の腎機能障害はしばしば経験され, その多くは造影剤によるものである¹⁴⁾, 持続的な腎機能障害をきたすまれな合併症として cholesterol crystal embolism (CCE) が知られている⁶⁾⁹⁾¹⁶⁾。CCE はカテーテル操作に伴い大動脈の粥状硬化病変の破綻によりコレステロール結晶が流出し, 腎臓や皮膚などの臓器に飛散し炎症を起こす全身性の疾患である。予後は不良であるにもかかわらず, 見逃される症例も多い⁵⁾。今回われわれは CAS 後に生じた

CCE による持続的な腎機能障害に着目し, 発症率および CAS 前後における危険因子に関して検討を行った。

対象・方法

2008 年 1 月～2013 年 12 月までに当院で施行した CAS 症例を対象に, 後ろ向きに検討を行った。

当院における CAS の手術適応は症候性 50%以上, 無症候性 80%以上 (ともに NASCET 狭窄率) の狭窄例から血管内治療専門医が総合的に適応を判断している。

CAS を行った 70 例のうち, 術後に血液検査を含め 3 カ月以上にわたり経過観察した 35 例について, 年齢, 性別, 基礎疾患 (高血圧, 脂質異常症, 糖尿病, 冠動脈疾患, 喫煙の有無), 術前後の creatinine (Cr), estimated

連絡先: 福井一生, 〒920-8641 金沢市宝町 13-1 金沢大学附属病院脳神経外科

Address reprint requests to: Issei Fukui, M.D., Department of Neurosurgery, Kanazawa University Hospital, 13-1 Takaramachi, Kanazawa-shi, Ishikawa 920-8641, Japan

Fig. 1 Atherosclerotic plaque of the aorta is categorized as follows: no evidence of plaque, smooth (A); less than 4 mm thickness, irregular (B); and greater than 4 mm thickness, shaggy (C).

glomerular filtration rate (eGFR), 好酸球数および白血球に対する割合, C-reactive protein (CRP), 手術関連因子(症候性/無症候性, 手術時間, 手術側, 造影剤量, 種類), 大動脈のプラークに関して検討した。

持続的な腎機能障害を, 術後 Cr が術前に比べ 1.5 倍以上増加したものと定義した。術後の検査値は造影剤による腎機能障害の影響を排除するため術後 1 週間以上経過したものを採用した。喫煙に関しては Brinkman index (1 日の喫煙本数×喫煙年数) を用いて, 動脈硬化のリスクの指標である 300 以上を喫煙ありと定義した。症候性の有無に関しては, 手術前 6 カ月以内に脳梗塞もしくは一過性脳虚血発作を認めた症例を症候性とした。また大動脈のプラークに関しては大動脈を胸部(横隔膜より上部), 上腹部(横隔膜から腎動脈分岐部), 下腹部(腎動脈分岐部より下部) に分類し, それぞれの部位においてプラークを認めないものを smooth, 4 mm 未満のプラークを認めるものを irregular, 4 mm 以上のプラークを認めるものを shaggy と分類した (Fig. 1)。

手術の 7 日前から手術当日を含め 2 種類の抗血小板薬を服用させた。手術は全例局所麻酔下に血管内治療専門医によって施行された。また造影剤はヨード造影剤(イオパミドールまたはイオヘキソール)を使用した。大腿動脈からアプローチし, シース挿入後, activated clotting

time が 250~300 秒になるようヘパリンの投与を行った。ガイディングシースを総頸動脈に留置し, filter device を病変の遠位端に誘導後, 前拡張, ステント留置, 後拡張を行った。術後はヘパリンのリバースは行わず, 術翌日から術前と同様の抗血小板薬の内服を継続した。

統計学的手法として, 2 群間の比較では, 量的変数には Mann-Whitney の U 検定, 質的変数には χ^2 検定, カテゴリー間の比較には Mann-Whitney の U 検定, 多変量解析では多重ロジスティック回帰分析を用いて検討した。p 値が <0.05 をもって有意差ありとした。

結 果

対象 35 例の平均年齢は 70 歳で男性が多く, 高血圧や喫煙など動脈硬化の因子を多く認めた。CAS 後に Cr の増加, eGFR の減少を認めた。好酸球の数および白血球に対する割合は増加していた。また CRP の増加を認めた。症候性が多く, 右側手術が多かった。手術の平均時間は 87 分であった。

CAS 後に持続的な腎機能障害をきたした症例は 4 例 (11.4%) であった。そのうち 1 例は皮膚生検から CCE と診断されたが, 残りの 3 例は臨床症状が乏しく CCE と診断されなかった。今回の解析では疑い例を含めたこ

Table 1 Patient characteristics

Variables	CCE	No CCE	p value
Age (years), mean±SD	70±5	70±9	NS
Male sex (n, %)	4 (100%)	25 (80.1%)	NS
Hypertention (n, %)	4 (100%)	25 (80.1%)	NS
Hyperlipidemia (n, %)	2 (50%)	19 (61.2%)	NS
Diabetes mellitus (n, %)	1 (25%)	12 (38.7%)	NS
Coronary artery disease (n, %)	1 (25%)	10 (32.3%)	NS
Smoking (n, %)	4 (100%)	19 (61.2%)	NS

NS: not significant

Table 2 Perioperative blood examination predictive factor for postprocedure CCE

Variables	CCE	No CCE	p value
Pre CAS			
Serum creatinine (mg/dl), mean±SD	1.31 (±1.00)	1.00 (±0.42)	NS
eGFR (ml/min/1.73 m ²), mean±SD	65.0 (±41.3)	63.4 (±21.5)	NS
Blood eosinophil count (/μl), mean±SD	321.5 (±116.1)	261.8 (±247.2)	NS
% Eosinophil for WBC, mean±SD	4.7 (±1.3)	4.5 (±3.7)	NS
CRP (mg/dl), mean±SD	0.15 (±0.17)	0.27 (±0.43)	NS
Post CAS			
Serum creatinine (mg/dl), mean±SD	2.48 (±2.30)	1.12 (±0.49)	NS
eGFR (ml/min/1.73 m ²), mean±SD	32.5 (±17.9)	56.9 (±20.6)	<0.05
Blood eosinophil count (/μl), mean±SD	526.5 (±134.2)	324.6 (±268.9)	<0.05
% Eosinophil for WBC, mean±SD	8.1 (±1.9)	5.7 (±3.6)	NS
CRP (mg/dl), mean±SD	1.06 (±0.91)	0.88 (±1.63)	NS

Table 3 Interventional predictive factor for postprocedure CAS

Variables	CCE	No CCE	p value
Symptomatic (n, %)	2 (50.0%)	21 (60.0%)	NS
Operative duration (minutes), mean±SD	100 (±25)	88 (±45)	NS
Right side (n, %)	3 (75%)	18 (58.1%)	NS
Dose of contrast medium (ml), mean±SD	183 (±48)	146 (±72)	NS
Use of iopamidol (n, %)	2 (50%)	18 (58%)	NS

れら 4 例を CCE 群, それ以外の症例を no-CCE 群とした。

CCE 群は平均年齢 70 歳で全例が男性であった。また全例で高血圧と喫煙が認められた (Table 1)。

CAS 前後の血液検査では CCE 群で有意に CAS 後の eGFR が低く, 好酸球数が高かった。術後の好酸球の割合や CRP も高い傾向にあったがいずれも有意差は認めなかった (Table 2)。

手術関連因子として, CCE 群で症候性の症例が多く, 手術時間も長い傾向にあったが有意差は認めなかった (Table 3)。

大動脈のプラークに関しては, 胸部では CCE 群の 4 例とも shaggy aorta を呈していた。上・下腹部では両群

間に有意な差は認めなかった (Table 4)。

有意差を認めた術後の eGFR, 好酸球数, 胸部 shaggy aorta の項目に関しロジスティック回帰分析を行ったところ, 胸部 shaggy aorta のみ有意差を認め, オッズ比は 55.2 (95% confidence interval: 1.18-2,586) であった (Table 5)。

CCE 群 4 例の経過に関して, CCE と診断された 1 例は発症から 2 年 10 カ月間経過しているが, 現在も足背に皮膚症状を認めており, プレドニゾロン 6 mg の内服を継続している。腎機能障害は重症化することなく安定している。疑い例 3 例中 1 例は軽度腎機能障害を残しているが, 残りの 2 例の腎機能は正常化している。

Table 4 Evaluation of aortic plaque for postprocedure CCE

Thoracic aorta	Smooth	Irregular	Shaggy	p value <0.05
CCE	0	0	4	
No CCE	12	18	1	
Upper abdominal aorta	Smooth	Irregular	Shaggy	NS
CCE	0	2	2	
No CCE	5	9	3	
Lower abdominal aorta	Smooth	Irregular	Shaggy	NS
CCE	0	1	3	
No CCE	1	7	10	

Table 5 Multiple logistic regression analysis of risk factor for postprocedure CCE

Variables	Odds ratio (95% confidential limits)	p value
Post CAS blood eosinophil count (/μl)	1.0029 (0.9938-1.0121)	NS
Post CAS eGFR (ml/min/1.73 m ²)	0.8974 (0.7833-1.0281)	NS
Thoracic shaggy aorta	55.2 (1.18-2.586)*	<0.05

*reference: smooth or irregular of thoracic aorta

考 察

CCE の危険因子に関して、男性、高齢者 (70 歳以上)、喫煙、高血圧が報告されている⁸⁾。Fukumoto ら⁷⁾は冠動脈カテーテル検査に伴う CCE の前向き研究にて、冠動脈疾患、高血圧、喫煙、脳血管障害、大動脈瘤、CRP 高値を危険因子としている。本研究では CAS 後の eGFR 低下、好酸球数増加および胸部大動脈の shaggy aorta の存在が CCE の危険因子であった。CRP は近年プラークのバイオマーカーとして報告されているが³⁾、両群間で差はなかった。しかし、対象 35 例全体で CAS 後に CRP の増加を認めていることから、カテーテル操作により炎症反応を惹起させた可能性がある。また高血圧、喫煙に関しても有意差は認めなかったが、CCE 群は全例で高血圧、喫煙を有しており、前述の報告と矛盾しない結果であった。今まで報告されている CCE の危険因子は動脈硬化の危険因子と重なるものが多く、研究対象を CAS 症例という動脈硬化が進んだ症例に局限したため特異的な因子とはならなかったと考えられる。高度に動脈硬化を起こした大動脈のプラークが画像検査で毛羽立って見えることから shaggy aorta と呼ばれている¹⁰⁾。大動脈のプラークに関してはさまざまな報告があるが、CCE の risk を部位別、プラークの大きさ別に検討したのは本研究が初めてである。胸部大動脈は多くの場合、大腿部からでも上腕からのアプローチでもガイドワイヤーおよびカテーテルが避けることのできない通過部位である。Fukumoto ら⁷⁾の研究でもアプローチの違いにより CCE

発生に差はないとしている。

ヨード造影剤による腎機能障害は可逆的で、造影剤使用から 3～5 日後に血漿 Cr はピークに達し 7～14 日後に前値に戻るのが特徴である¹⁴⁾。これに対し、CCE による腎障害は発症時期が数日～数カ月とさまざまであり、多くは進行性で 40～55% は永続的な血液透析を必要とすると報告されており、予後は不良である⁸⁾¹¹⁾。本研究では対象の 35 例全体で腎機能の低下を認めていたことから、造影剤による影響が及んでいた可能性がある。

CCE は 1862 年に Panum¹⁶⁾によって初めて報告され、Flory⁶⁾の剖検例による報告により病態が明らかになった。大動脈のプラークが破綻し、コレステロール結晶が腎臓や皮膚などの全身の臓器に飛散し物理的な閉塞および局所的な炎症反応を起こすことにより多臓器不全を引き起こす。自然発生する CCE は 1.9～20% で⁴⁾⁸⁾、カテーテル操作や心臓、大動脈の手術に伴うことが多い^{7)～9)12)}。心臓カテーテル検査において CCE の合併率は 1.4% で⁷⁾、autopsy による報告では 25.5% とされている¹⁷⁾。脳血管カテーテル検査への合併率は不明であるが、一般的に脳血管カテーテル検査のほうが細かいカテーテルを使用するため、心臓カテーテル検査より合併率は低いと Hagiwara ら⁹⁾は考察している。血液検査では好酸球の増加が特徴的で、64.4～71% で認めるとされている⁸⁾¹¹⁾。皮膚症状は早期に出現し livedo reticularis, cyanosis, ulcer といった特徴的な所見を呈する⁸⁾¹¹⁾。これら以外の多臓器にわたり障害することもある。確定診断には腎臓もしくは皮膚、筋肉の生検にてコレステロール結晶の検出が

必要である。大西¹⁵⁾は皮膚病変に免疫組織学的な反応がないことを証明し、アレルギー性炎症を起こす血管炎との相違点を示している。診断が困難なこともあり 30%しか診断されていないともいわれており、見逃されている症例は多い⁵⁾。治療はプロスタグランディンやステロイド、スタチンの投与や血漿交換、血液透析などが報告されているが¹³⁾¹⁸⁾¹⁹⁾、確立した治療法はなく、死亡率は 64~81%と報告されている⁵⁾⁸⁾。Belenfant ら¹⁾は集約的な治療により院内死亡率が 16%に減少したと報告しているが、32%は永続的な透析を余儀なくされており、依然として予後は不良である。CCE の確立した予防方法はない。リスクが高い症例では CEA や内科的治療へ治療方法の切り替えを検討することも必要である。

CAS 後の CCE はまれな合併症ではあるが、腎機能障害を呈した場合は念頭に置かねばならない重篤な疾患であり、皮膚症状や血液検査などに注意を払い長期的に観察する必要がある。丁寧なカテーテル操作を心がけるべきであり、胸部に shaggy aorta を伴う場合は特に注意が必要である。

謝 辞

本論文を作成するにあたり、濱田潤一郎先生（金沢大学脳神経外科教授、2013 年 10 月逝去）から、丁寧かつ熱心なご指導を賜りました。ここに感謝の意を表します。

文 献

- 1) Belenfant X, Meyrier A, Jacquot C: Supportive treatment improves survival in multivisceral cholesterol crystal embolism. *Am J Kidney Dis* 33: 840-850, 1999.
- 2) Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, Mackey A, Hill MD, Leimgruber PP, Sheffet AJ, Howard VJ, Moore WS, Voeks JH, Hopkins LN, Cutlip DE, Cohen DJ, Popma JJ, Ferguson RD, Cohen SN, Blackshear JL, Silver FL, Mohr JP, Lal BK, Meschia JF; CREST Investigators: Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 363: 11-23, 2010.
- 3) Calabrò P, Golia E, Yeh ET: CRP and the risk of atherosclerotic events. *Semin Immunopathol* 31: 79-94, 2009.
- 4) Cross SS: How common is cholesterol embolism? *J Clin Pathol* 44: 859-861, 1991.
- 5) Fine MJ, Kapoor W, Falanga V: Cholesterol crystal embolization: a review of 221 cases in the English literature. *Angiology* 38: 769-784, 1987.
- 6) Flory CM: Arterial occlusions produced by emboli from eroded aortic atheromatous plaques. *Am J Pathol* 21: 549-565, 1945.
- 7) Fukumoto Y, Tsutsui H, Tsuchihashi M, Masumoto A, Takeshita A; Cholesterol Embolism Study (CHEST) Investigators: The incidence and risk factors of cholesterol embolization syndrome, a complication of cardiac catheterization: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 42: 211-

216, 2003.

- 8) Gutiérrez Solís E, Morales E, Rodríguez Jornet A, Andreu FJ, Rivera F, Vozmediano C, Gutiérrez E, Igarzábal A, Enguita AB, Praga M: [Atheroembolic renal disease: analysis of clinical and therapeutic factors that influence its progression]. *Nefrologia* 30: 317-323, 2010. [Article in Spanish]
- 9) Hagiwara N, Toyoda K, Nakayama M, Inoue T, Yasumori K, Ibayashi S, Okada Y: Renal cholesterol embolism in patients with carotid stenosis: a severe and underdiagnosed complication following cerebrovascular procedures. *J Neurol Sci* 222: 109-112, 2004.
- 10) Hollier LH, Kazmier FJ, Ochsner J, Bowen JC, Procter CD: "Shaggy" aorta syndrome with atheromatous embolization to visceral vessels. *Ann Vasc Surg* 5: 439-444, 1991.
- 11) Lye WC, Cheah JS, Sinniah R: Renal cholesterol embolic disease. Case report and review of the literature. *Am J Nephrol* 13: 489-493, 1993.
- 12) Mizuno M, Ito Y, Hayasaki T, Suzuki Y, Hiramatsu H, Toda S, Mizuno T, Tatematsu M, Ozaki T, Yasuda Y, Sato W, Tsuboi N, Ito I, Maruyama S, Imai E, Matsuo S: A case of acute renal failure caused by cholesterol embolization after carotid artery stenting that was improved by peritoneal dialysis. *Intern Med* 50: 1719-1723, 2011.
- 13) Nemoto M, Hoshina K, Takayama T, Miura S, Nakazawa T, Kato M, Shigematsu K, Miyata T, Watanabe T: Statins reduce extensive aortic atheromas in patients with abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Dis* 6: 711-717, 2013.
- 14) 日本腎臓学会, 日本医学放射線学会, 日本循環器学会 (編): 腎障害患者におけるヨード造影剤使用に関するガイドライン 2012. 東京, 東京医学社, 2012.
- 15) 大西泰彦: コレステロール結晶塞栓症 (Cholesterol Crystal Embolization: CCE) の臨床・病理学的検討 皮膚・病理所見の推移と早期診断における皮膚生検の重要性について. *東邦医会誌* 48: 435-443, 2001.
- 16) Panum PL: Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Embolie. *Virchows Arch Pathol Anat* 25: 308-310, 1862.
- 17) Ramirez G, O'Neill WM Jr, Lambert R, Bloomer HA: Cholesterol embolization: a complication of angiography. *Arch Intern Med* 138: 1430-1432, 1978.
- 18) Tamura K, Umemura M, Yano H, Sakai M, Sakurai Y, Tsurumi Y, Koide Y, Usui T, Yabana M, Taya 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* 7: 67-71, 2003.
- 19) Tunick PA, Nayar AC, Goodkin GM, Mirchandani S, Francescone S, Rosenzweig BP, Freedberg RS, Katz ES, Applebaum RM, Kronzon I; NYU Atheroma Group: Effect of treatment on the incidence of stroke and other emboli in 519 patients with severe thoracic aortic plaque. *Am J Cardiol* 90: 1320-1325, 2002.
- 20) Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, Popma JJ, Snead DB, Cutlip DE, Firth BG, Ouriel K; Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators: Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 351: 1493-1501, 2004.

CAS 後に生じたコレステロール結晶塞栓症の危険因子に関する検討

福井 一生 内山 尚之 毛利 正直 見崎 孝一 大石 正博 林 裕

コレステロール結晶塞栓症 (CCE) はカテーテル操作に伴う重篤な合併症である。CAS 後に発生した CCE に関し、発生率および予測因子に関して検討した。2005～2013 年に CAS を施行した症例を対象とした。35 症例中、術後に持続的な腎機能障害を認めたのは 4 例であった。うち 1 例は皮膚所見を伴い CCE と診断された。これら 4 例は術後有意に GFR が低く、好酸球数が高かった。また胸部に shaggy aorta を認めた。多変量解析の結果、胸部 shaggy aorta が CCE の危険因子であった。CAS に合併する CCE はまれに経験されるため、注意する必要がある。

脳外誌 23 : 981-986, 2014

Editorial Comment

CAS 後に生じるコレステロール塞栓症

東京慈恵会医科大学脳神経外科 村山雄一

頸動脈ステント留置術 (CAS) 後に発生する合併症は多岐にわたる。合併症の中の頻度としては、脳梗塞、脳出血に関連するものがほとんどである。しかしながら、それ以外の全身合併症を見落としてはならない。

すなわち、術後低血圧、徐脈に伴う虚血性心疾患、心不全、造影剤使用に伴う腎機能障害、穿刺部に起因する仮性動脈瘤や下肢閉塞性動脈硬化症、そして頻度は低いものの重篤化する可能性があるヘパリン起因性血小板減少症、コレステロール塞栓症である。特にコレステロール塞栓症は発症後の治療が困難を極め、死亡する例もあるため見逃してはならない疾患である。

CAS 後のコレステロール塞栓症に関するまとまった報告は少ない。Miyachi ら¹⁾の 8,092 例における Japanese CAS survey の報告では発症率は 0.2%とまれである。本稿において著者らは CAS 後のコレス

テロール塞栓症の危険因子に関して詳細な検討を行った。中でも注目すべき結果は胸部の shaggy aorta において有意に発生頻度が高くなるという点、および有意差はないが右の病変に多く、手術時間が長い傾向にあるという点である。これらは日々の臨床知見から感じる点と一致しており、それを裏付ける有用な論文である。コレステロール塞栓症に関しては治療法に関して確立していないため、こういった合併症の予見を重視し、頸動脈狭窄症が全身動脈硬化疾患の一部であるという認識のもとに、手術適応を判断しなければならない。

文 献

- 1) Miyachi S, Taki W, Sakai N, Nakahara I; Japanese CAS Survey Investigators: Historical perspective of carotid artery stenting in Japan: analysis of 8,092 cases in The Japanese CAS survey. *Acta Neurochir (Wien)* 154: 2127-2137, 2012.