冠動脈バイパス術後に発症した コレステロール塞栓症の1例

外 田 洋 孝 小 肥 実 広 岡 茂 樹 折 田 博 之

症例は65歳、男性。左冠動脈主幹部と右冠動脈の高度狭窄による不安定狭心症により、冠動脈バイパス術（3枝）を施行した。術後冠動脈造影検査を施行したのち、急な発熱と両側足底の斑状チアノーゼおよび急性腎不全を発症した。足底チアノーゼ部分の全層皮膚生検を施行した結果、cholesterol cleftを伴う肉芽性炎症変化による細動脈の閉塞の所見が得られた。Cholesterol crystal embolism（CCE）の診断で、ステロイドパルス療法を施行した。これにより、末梢循環不全、急性腎不全は徐々に改善し、入院時より併存していた腹部大動脈瘤に対する人工血管置換術を施行したのち、軽快退院した。心臓血管外科領域の治療においては、CCEの誘因が多数存在する。CCEの病態を理解し、早期診断、治療にあたるのが、CCEの予後改善に寄与すると考えられた。日心外会誌35巻6号：354-357（2006）

Keywords：コレステロール塞栓症（CCE）、CABG、CAG、抗凝固療法、ステロイドパルス療法

A Case of Cholesterol Crystal Embolism after Coronary Artery Bypass Grafting

Yoko Sotoda, Minoru Kohi, Shigeki Hirooka and Hiroyuki Orita (Department of Cardiovascular Surgery, Yamagata Saisei Hospital, Yamagata, Japan)

We report a case of cholesterol crystal embolism (CCE) after coronary bypass surgery. A 65-year-old man with unstable angina and abdominal aortic aneurysm (AAA) underwent coronary artery bypass grafting (CABG). Coronary angiography (CAG) was performed at 30 days after surgery. Two weeks after the CAG, plantar cyanosis of both feet was observed and a renal dysfunction developed. A skin biopsy of the cyanotic lesion demonstrated characteristic cholesterol clefts in small submucosal arteries. Methylprednisolone (MPSL) and prostaglandin E1 (PGE1) were given for 3 days and 2 weeks, respectively. The patient's condition improved remarkably. Two months after the CAG, resection of AAA was performed and the postoperative course was uneventful. Diagnosis of CCE is difficult and its prognosis still remains poor. Therefore, we should keep this unusual complication in mind. Jpn. J. Cardiovasc. Surg. 35: 354-357 (2006)

コレステロール塞栓症（cholesterol crystal embolism: CCE）は、動脈造影検査や心臓血管手術、抗凝固療法などを契機に動脈硬化由来のコレステロール結晶が細動脈を閉塞して生じる肉芽性血管炎である。今回、冠動脈バイパス術後に腎不全と足底の斑状チアノーゼにより発症したCCEの1例を経験したので報告する。

症 例

症例：65歳、男性。

主訴：両側足底、足趾の斑状チアノーゼ。熱発。

既往歴：不安定狭心症、出血性十二指腸潰瘍、高血圧、脳梗塞、慢性気管支炎。

生活歴：喫煙歴、10本×30年。

現病歴：2001年11月16日、不安定狭心症のため当院循環器内科へ入院した。冠動脈造影検査（CAG）により、左冠動脈主幹部（#5）に75%の狭窄、右冠動脈（#3）に90%の狭窄を認めた。また、腹部CTにより厚い壁在血栓を有する最大径8cmの腎動脈下腹部大動脈瘤を認めた。以上より準緊急冠動脈バイパス術（CABG）と腹部大動脈瘤に対する人工血管置換術を二期的に行う方針で当科へ転科となった。

入院時検査所見：血液生化学検査では、BUN 26.3 mg/dl, Crea 2.0 mg/dl, Creatinin Clearance 54.3 ml/minと中等度腎機能障害を認めた。総コレステロールは186 mg/dlであり正常範囲内であった。血液凝固系に異常を認めなかった。

経過：2001年11月19日、体外循環、心停止下にCABG 3枝（左内胸動脈-#7、大伏在静脈グラフト-#3、#14）を施行した。体外循環時間は3時間13分、大動脈遮断時間は1時間56分であった。大伏在静脈グラフトの中核側吻合のさい、上行大動脈をside clampした。術後

2006年5月30日受付、2006年8月9日採用

済生会山形済生病院心臓血管外科

〒990-8545 山形市沖町79-1

本論文の要旨は、第70回日本胸部外科学会東北地方会（2002年9月、秋田）において発表した。

第 5 病日より Warfarin の内服による抗凝固療法を開始した。Warfarin 投与後 4 日目に Thrombo Test (TT) は 21.4% へ低下し、その後、治療域を維持した。また、抗血小板剤 (Aspirin, Ticlopidine) の内服を併用した。術後の経過は良好で、12 月 18 日に右大腿動脈よりアプローチし術後 CAG を施行した。左内胸動脈および静脈グラフトの開存性に問題なく、二期的に腹部大動脈瘤手術を施行する方針とした。

しかし、CAG を施行した翌日に出血性十二指腸潰瘍を発症した。内視鏡施行時には、潰瘍からの出血はすでに止

血しており、抗凝固療法の中止とプロトンポンプ阻害剤およびトロンビンの内服により、保存的に改善した。内視鏡検査により潰瘍の治癒を確認し、12 月 25 日より Warfarin および抗血小板剤の内服を開始した。2002 年 1 月 2 日の TT は 37% であった。

腹部大動脈瘤手術の待機中、2002 年 1 月 4 日、急な発熱とともに両側足底および足趾の斑状チアノーゼが出現した。同時期より BUN, Crea が徐々に上昇し急性腎不全となった。特徴的な足底の所見と急性腎不全から CCE を疑い、精査を施行する方針とした。

CCE 発症時現症：両側足底、足趾に斑状チアノーゼを認めた (図 1)。両側足背動脈ならびに後脛骨動脈の拍動は触知可能であった。

血液検査所見：白血球および CRP の高値を認めたが、好酸球は正常値であった。生化学検査では、BUN と Crea の高値を認めた (表 1)。

皮膚生検：発症後 4 日目に、足底のチアノーゼ病変部位に対して全層皮膚生検を施行した。皮膚粘膜下層の小動脈内腔が cholesterol cleft を伴う肉芽性炎症変化により閉塞していた (図 2)。

図 1 足底の所見

両側の足趾から足底皮膚に斑状チアノーゼを認める。

表 1 CCE 発症時の血液生化学検査所見

Peripheral blood		Biochemistry	
WBC	11,200/ μ l	TP	5.7 g/dl
	neut 70.2%	Alb	2.6 g/dl
	baso 0.3%	BUN	36.8 mg/dl
	eosino 3.7%	Crea	5.8 mg/dl
	mono 2.4%	Na	124 mmol/l
	lymph 23.4%	K	4.3 mmol/l
RBC	345 $\times 10^4$ / μ l	Cl	87 mmol/l
Plt	18.0 $\times 10^4$ / μ l	T-Bil	0.3 mg/dl
		AST	18 IU/l
		ALT	11 IU/l
		LDH	297 IU/l
		CRP	16.7 mg/dl

図 2 病理組織所見

皮膚粘膜下層の小動脈内腔が cholesterol cleft を伴う肉芽性炎症変化により閉塞している。
(A) Hematoxylin and Eosin stain ($\times 100$), (B) Elastica von Gieson stain ($\times 100$).

図3 CCE発症前後の臨床経過

CAG: coronary angiography, CABG: coronary artery bypass grafting, MPSL: methylprednisolone, PSL: prednisolone, PGE1: prostaglandin E1.

治療経過 (図3): 足底の皮膚生検の結果より、一連の症状はCCEによる下肢末梢循環不全ならびに急性腎不全と診断し、治療を開始した。CCEの誘因となる抗凝固療法は1月6日より中止した。また、下肢末梢循環不全に対して1月8日よりprostaglandin E1 (PGE1) 60 μ g $\times$ 2回/日の経静脈投与を開始し、2週間継続した。さらにmethylprednisolone (MPSL) 250 mg/日によるステロイドパルス療法を3日間施行した。その後、prednisolone (PSL) 20 mg/日の経口投与を継続した。その結果、BUN, Creaは徐々に低下し、足底のチアノーゼもわずかに残存する程度に改善した。PSL 10 mg/日の経口投与を継続し、CRPの減少を指標として炎症反応が消退した時点 (2月25日) で腹部大動脈瘤に対するY型人工血管置換術 (knitted Dacron) を施行した。術後、一過性にBUN, Creaが上昇したが、尿量は維持され人工透析の導入は回避できた。入院前から併存していた慢性気管支炎の増悪がみられたため、抗菌薬の投与や理学療法などによる治療ののち、術後40病日目に退院となった。

考 察

コレステロール塞栓症 (cholesterol crystal embolism: CCE) は、おもに大動脈の動脈硬化病変における粥腫が破綻し、その内部に存在するコレステロール結晶が循環血液中に遊離し、内腔100~250 μ mの小動脈を閉塞することにより生じる肉芽性血管炎である^{1,2)}。粥腫の破綻は、

特発性に生じる例も報告されているが、多くは動脈造影検査 (18~96%) や心臓血管手術 (9~41%)、抗凝固療法 (13~76%)などを契機に発症することが知られており¹⁻⁶⁾、その背景として、高齢、男性、高血圧や高脂血症、糖尿病の既往、喫煙など動脈硬化促進因子の関与が報告されている^{1,2,4)}。また、その発症時期に関しては3~7日で発症するacute typeと2~6週間で発症するsubacute type、発症時期が明確でないchronic typeがあり、subacute typeが56%を占めると報告されている^{1,2)}。本症例におけるCCEの誘因として、1) 大腿動脈穿刺による2回のCAG (入院時、CABG術後)、2) 心臓血管手術の施行 (CABG3枝、大動脈遮断)、3) 術後の抗凝固療法があげられる。CCE発症までの期間は、第1回目CAG後51日目、CABG術後48日目、第2回目CAG後18日目、抗凝固療法開始後43日目であった。発症の時期から本症例におけるCCEの誘因を確定することは困難であるが、CABG手術、術後の抗凝固療法、CAGが影響していると考えられ、とくに術後CAGの関与が重要であると推察された。

CCEの特徴的な初発症状は、足趾の斑状チアノーゼや網状皮斑、潰瘍壊死である。さらに、それと同時期にあるいは続発して腎機能障害や消化管出血、呼吸不全などの多臓器障害を生じることが知られている^{1,2,7)}。腎機能障害が高率に発症するが、その原因として腎動脈が腹部大動脈における動脈硬化好発部位に接して分岐していることが関与

していると考えられている⁴⁾。腹部大動脈瘤患者を対象とした剖検の結果では、腎組織における CCE の有病率は 31～77% と高率であったとの報告もなされている^{1,2,4)}。本症例では、足底の斑状チアノーゼ、腎機能障害が認められた。上部消化管出血に関する CCE の関与は不明である。

CCE の治療法としてはステロイド療法、血漿交換療法などが施行されており^{1,2,4,8)}、治療開始時期が CCE の生命予後や人工透析導入などに影響することが知られている。しかし、CCE の治療に関する一定のコンセンサスはいまだ得られておらず予後不良の疾患の一つである。本症例は、特徴的な足底の斑状チアノーゼの所見から発症早期に CCE を疑い、ステロイドパルス療法、PGE1 の点滴投与などを施行したことにより腎機能の改善と下肢の虚血症状の改善が得られた。ステロイド療法とともに PGE1 も有用であったと考えられた。

心臓血管外科領域における診断および治療には、血管造影検査や血管の遮断、抗凝固療法など、CCE の発症を促進する要因が多数存在する。したがって、CCE の病態を的確に把握し、常に CCE が起こりうるということを念頭において治療にあたる必要があると考えられる。さらに、CCE は早期治療により予後が改善される可能性があることから、積極的に生検を施行すると同時にステロイド治療などを早急に開始する必要があると考えられた。

結 語

冠動脈バイパス術後に発症したコレステロール塞栓症の 1 例を経験した。その診断には、チアノーゼ部位の皮膚生検が有用であった。治療には早期のステロイドパルス療法が有用であった。

文 献

- 1) Fine, M. J., Kapoor, W. and Falanga, V.: Cholesterol crystal embolization: A review of 221 cases in the English literature. *Angiology* **38**: 769-787, 1987.
- 2) Scolari, F., Tardanico, R., Zani, R. et al.: Cholesterol crystal embolism: A recognizable cause of renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* **36**: 1089-1109, 2000.
- 3) Vazquez-Jimenez, J. F., Perez-Bouza, A., Liakopoulos, O. J. et al.: Cholesterol crystal embolization after cardiac operations. Report of two cases. *Eur. J. Cardiothorac Surg.* **19**: 96-98, 2001.
- 4) Mannesse, C. K., Blankestijn, P. J., Man in't Veld, A. J. et al.: Renal failure and cholesterol crystal embolization: a report of 4 surviving cases and a review of the literature. *Clin. Nephrol.* **36**: 240-245, 1991.
- 5) 阪本 貴, 井上直人, 國友恵子ほか: 経皮的冠動脈形成術後にコレステロール塞栓症を発症した 1 剖検例. *J. Cardiol.* **37**: 99-102, 2001.
- 6) 河合華代, 鍋島邦浩, 高山公洋: 冠動脈造影検査により発症したコレステロール結晶塞栓症の 1 例. *透析会誌* **34**: 61-66, 2001.
- 7) Pennington, M., Yeager, J., Skelton, H. et al.: Cholesterol embolization syndrome: cutaneous histopathological features and the variable onset of symptoms in patients with different risk factors. *Br. J. Dermatol.* **146**: 511-517, 2002.
- 8) 長谷川みどり, 川島司郎, 鹿野昌彦ほか: コレステロール塞栓症 5 症例のステロイドと血漿交換による治療経験. *日腎会誌* **42**: 53-59, 2000.