症例報告

約5年間安定して外来慢性血液透析を施行できた
コレステロール塞栓症による末期腎不全の1例

菅原 宏治 武田 一人 三浦 修平 福田 拓也
飛野 杏子 若杉 大輔
麻生飯塚病院腎臓内科

key words: コレステロール塞栓症, 心臓カテーテル検査, 血液透析, 抗凝固薬, ステロイド
〈要旨〉

症例は72歳男性。以前より狭心症と高血圧があり、2000年7月7日当院循環器内科にて心臓カテーテル検査を施行した。3枝病変と診断し、同年7月14日経皮経管冠動脈形成術（以下PTCA）およびステント留置を施行した。同年8月10日頃より両下腿に及ぶ網状皮斑および両足趾痛があり、8月16日精査加療目的で当院循環器内科に入院した。8月17日皮膚生検にて、コレステロール塞栓症と診断した。前回入院時血清クレアチニン値（以下Cr）は1.1 mg/dLであったが、8月25日Cr 13.6 mg/dLと腎不全が進行したため、高度医療目的で他院へ転院した。同日より血液透析を開始した。透析中の抗凝固薬としてヘパリンナトリウムを使用したところ、両足趾の疼痛を伴う壊死領域および網状皮斑が以前より増悪した。抗凝固薬をメシル酸ナファモスタットに変更し、網状皮斑は改善したが、好酸球増多は持続した。プレドニゾロン（以下PSL）40 mg/日（0.6 mg/kg/日）の投与を開始し、好酸球増多は速やかに改善した。2000年12月12日黒化した両足趾の切断術で疼痛も改善し、PSLを徐々に漸減し、PSL 10 mg/日に減量した時点で同院を退院した。2001年1月20日当院へ転院し、透析中の抗凝固薬を低分子ヘパリン（以下LMWH）に変更し、外来血液透析を施行した。LMWHでの血液透析およびPSL 10 mg/日の投与で、約5年間生存した。コレステロール塞栓症により血液透析導入されたケースは極めて予後不良と報告されているが、LMWHを使用した血液透析およびPSLの使用により、長期生存を得られる可能性があると考えられた。

A case of cholesterol embolism (CE) with end-stage renal disease who was able to continue stable outpatient hemodialysis for about five years

Koji Sugawara, Kazuhito Takeda, Shuhei Miura, Takuya Fukuda, Kyoko Tobino, Daisuke Wakasugi
Department of Nephrology and Kidney Center, Aso Iizuka Hospital

A 72-years-old man with hypertension and ischemic heart disease underwent coronary angiography on September 7, 2000. The findings demonstrated triple vessel stenosis. As a result, he underwent percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) and stent placement on September 14, 2000. Since purple toes and painful necrotizing lesions on the toes were demonstrated, he was re-hospitalized about four weeks after undergoing PTCA. Skin biopsy demonstrated CE. Though the serum creatinine (s-Cr) level was 1.1 mg/dL at the first admission to our hospital, s-Cr level was found to have deteriorated to 13.6 mg/dL, and he was therefore transferred to another hospital for advanced therapy.

The patient was placed on hemodialysis using heparin sodium as an anticoagulant. However, painful necrotizing lesions on the toes and livedo reticularis thereafter became worse than before. Therefore, the anticoagulant was changed to nafamostat mesilate. Livedo reticularis improved thereafter, but eosinophilia did not. After the administration of prednisolone (PSL) at a dose of 40 mg/day (0.6 mg/kg/day), the eosinophilia improved immediately. He improved after the amputation of the bilateral 5th toe on December 12, 2000. PSL was tapered gradually at a dose of 10 mg/day, and he was discharged from the hospital on January 19, 2001.

菅原 宏治 麻生飯塚病院腎臓内科 〒820-8505 福岡県飯塚市芳雄町3-83
Koji Sugawara Tel: 0948-22-3800 Fax: 0948-29-8953

〔受付日: 2006年2月9日, 受理日: 2006年10月14日〕

We carried out ambulatory maintenance hemodialysis using low-molecular-weight heparin (LMWH) as the anticoagulant and administration of PSL at a dose of 10 mg every day in our hospital from January 20, 2001. Thereafter, the patient survived for about 5 years.

The prognosis of ESRD with CE has been reported to be very poor. According to our better than usual patient-survival, it is suggested that the prognosis of ESRD with CE may show improvement with administration of PSL and use of LMWH as the anticoagulant during hemodialysis.

緒 言

コレステロール塞栓症は、動脈硬化・粥腫硬化巣の形成の原因となる高血圧、糖尿病、高脂血症などを基礎疾患として認め、その結果、虚血性心疾患、脳卒中、閉塞性動脈硬化症、大動脈瘤などを合併し、コレステロールの結晶の散布による各種臓器障害を示す。コレステロール塞栓症を発症してからの生命予後は極めて不良であり、救命のためのさまざまな治療法が報告されている。しかし、その後の経過および治療法に関しては明らかではなく、長期生存のための治療方法の検討が必要である。

今回われわれはコレステロール塞栓症が原因と推測される急性腎不全のため血液透析を導入し、透析離脱はできなかったが、約5年間安定した血液透析を施行できた症例を経験した。コレステロール塞栓症に対するPSLの投与量および治療期間に関しては一定の見解が得られておらず、また、長期血液透析における抗凝固薬としての低分子ヘパリンの有用性についても言及したものがなく、示唆に富む症例と考え、若干の臨床的検討と文献的考察を行ったので報告する。

I. 症 例

症例：72歳、男性。

主訴：足趾疼痛。

家族歴：姉：腎疾患で死亡、妹：糖尿病、兄：高血圧、母：子宮癌、父：胆石症、祖父：心臓病。

生活歴：飲酒なし、1997年より禁煙。

既往歴：1982年椎間板ヘルニア、1996年大腸ポリープ（ポリペクトミー）、1999年右第一趾の糖尿病性壊疽。

現病歴：1993年に狭心症（5分程度持続する胸部圧迫感が2か月に一度程度）と高血圧を指摘され両者の治療を開始したが、高血圧のコントロールは不良であった。1997年一過性構音障害にて脳梗塞と診断され当院神経内科に入院治療した。その時点では腎機能はCr 0.8 mg/dLと正常であった。それ以降、狭心症・高血圧・高脂血症に対してカルシウム拮抗薬、アンギオ

テンシン変換酵素阻害薬、冠血管拡張薬、HMG-CoA阻害薬の投与を受けた。1999年10月に約30分間持続し、冷汗を伴う労作時胸痛および呼吸困難が出現したが放置していた。その後もしばしば約5分間持続する労作時胸痛が出現するため、2000年5月29日、当院にてジピリダモール負荷心筋シンチを施行した。下壁梗塞と右冠動脈領域の虚血を認め、同年7月精査目的で当院循環器内科に入院（Cr 1.1 mg/dL）となった。7月7日右大腿動脈穿刺にて冠動脈造影を施行した。3枝病変であったが、左冠動脈病変は末梢部であり責任病変は右冠動脈と考えられた。術中はヘパリンナトリウムを3,000単位静注し、造影剤を200 mL使用した。術後は700単位/時間のヘパリンナトリウムを持続使用した。7月14日同様に右大腿動脈穿刺にてSeg 1, Seg 2にPTCAを施行しステントを留置し、Seg 4にPTCAを施行した。術中はヘパリンナトリウム5,000単位を2回静注し、造影剤を300 mL使用した。術後は700単位/時間のヘパリンナトリウムを持続使用した。同年7月23日退院時Cr 2.8 mg/dLと腎不全は増悪しており、同時に足趾に一過性の紫斑を認めていたが放置された。8月9日当院循環器内科を再診した際Cr 5.1 mg/dLと上昇しており、造影剤性腎症を疑い、循環器内科主治医に水分摂取を指示され、一時帰宅となった。2000年8月16日再診にてCr 8.4 mg/dLとさらに上昇しており、同日精査加療目的で当院循環器内科に入院となった。

入院時現症：身長162.5 cm、体重78.2 kg、血圧160/80 mmHg、心拍数90/分、整、体温36.1°C。意識清明、眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜黄染なし。頸部リンパ節腫脹なし、甲状腺腫触知せず、左頸部血管雑音聴取。呼吸音ラ音聴取せず。心音正常、第二肋間胸骨右縁に収縮期雑音聴取、腹部手術痕なし、平坦軟、圧痛なし、肝脾腫なし、腹壁の筋性防御なし、腸雑音正常、腹部血管雑音聴取。右鼠径部・殿部・両大腿・両下腿・両足趾に網状皮斑を認める。足背動脈触知良好。明らかな神経学的異常所見を認めず。

入院時検査所見（表）：末梢血検査では、白血球が11,750/ μ Lと上昇していたが、好酸球は4.4%（517/ μ L）程度の上昇であった。凝固系に異常はなかったが、血液生化学検査では、尿素窒素が85 mg/dL、Crが8.4

表 Laboratory findings on admission

Urinalysis :		Biochemistry :	
Pro	(3+)	AST	13 U/L
Glu	(-)	ALT	12 U/L
OB	(1+)	LDH	294 U/L
Cast	(-)	ALP	158 U/L
		γ -GTP	33 U/L
Peripheral blood :		CPK	71 U/L
WBC	11,750 / μ L	TP	7.6 g/dL
Neut	70.8 %	Alb	4.3 g/dL
Lymph	17.7 %	UA	8.4 mg/dL
Mono	4.9 %	BUN	85 mg/dL
Eos	4.4 %	Cr	8.4 mg/dL
Baso	0.8 %	Na	143 mEq/L
RBC	413 $\times 10^4$ / μ L	K	5.0 mEq/L
Hgb	11.6 g/dL	Cl	111 mEq/L
Hct	37.0 %	Ca	8.6 mg/dL
Plt	22.2 $\times 10^4$ / μ L	BS	116 mg/dL
		T-Chol	217 mg/dL
Coagulation :		HDL-C	51 mg/dL
PT	133.3 %	TG	161 mg/dL
PT-INR	0.86	CRP	0.1 mg/dL
APTT	24.5 sec		
Fibrinogen	314.0 mg/dL	Immunology :	
		C ₃	94 mg/dL
		C ₄	39 mg/dL
		CH ₅₀	<20 IU/mL

mg/dL と腎不全の増悪を認めた。

入院後経過：前回退院前より一過性の足趾の紫斑を認めていること、8月10日頃より腰殿部から両下腿にかけて広範囲の網状皮斑および両足趾痛も合併していたことよりコレステロール塞栓症を疑い、8月17日皮膚生検を施行した。病理所見では皮下組織の小動脈にコレステロール裂隙を認め、その周囲に線維芽細胞の増生および細胞浸潤を伴っており、コレステロール塞栓症と診断した。また、眼底の網膜動脈にもコレステロール結晶を認めた。入院後、尿量は保たれ、体重の変化もなく、有効循環血漿量は適切な状態であったが、腎不全は進行した。8月25日Cr 13.6 mg/dL まで上昇したため、高度医療目的で他院へ転院となり、同日、血液透析を開始した。当初、血液透析中の抗凝固薬としてメシル酸ナファモスタットを使用していたが、消化管などに出血性病変がないことを確認してから、ヘパリンナトリウムでの血液透析に移行した。その頃より、足趾の状態は悪化していった(図1)。抗凝固薬の内服はしておらず、週3回の血液透析中のみのヘパリンナトリウムの使用が網状皮斑の増悪の原因と考え、10月13日よりメシル酸ナファモスタットに変更して血液透析を施行した。それ以降は足底の網状皮斑は徐々に改善傾向にあったが、好酸球増多は持続していた。11月1日よりPSL 40 mg (PSL 0.6 mg/kg/日)

を開始してから、速やかに好酸球は正常化し、足趾の網状皮斑は消失し足趾の疼痛は改善傾向にあった。臨床経過を図2に示す。両第五足趾は黒化しており、12月12日両第五趾切断術および右足外顆部褥瘡切除術を施行した。PSLは徐々に減量したが、翌年の1月4日PSLを5 mg/日に減量した時点で好酸球増多および紫斑が再出現し、PSL 10 mg/日に増量して症状は軽快した。同年1月19日近医を退院し、当院外来血液透析に通院するようになった。

当院転院後は、抗凝固薬をメシル酸ナファモスタットからLMWHに変更して血液透析を施行した。同年2月1日よりPSL 5 mg/日、3月29日より2.5 mg/日へ減量したが、症状が再発し、好酸球は最大6.3% (500/ μ L)と上昇したため、5月28日よりPSL 15 mg/日に増量し、6月12日よりPSL 10 mg/日に減量した。その後、好酸球値が上昇することはなかった。当院における4年以上の外来血液透析では、先述の軽症のコレステロール塞栓症の1回の再発のみで、ADLが自立した状態で当院外来慢性透析を継続できていた。

血液透析を導入して約5年後の2005年8月14日、心肺停止で当院救急外来に搬送され、心肺蘇生を試みるが、蘇生できず永眠された。血液検査上、好酸球の増多、心筋原性酵素および炎症反応の上昇を認めず、CT上も頭蓋内の急性期病変や大動脈解離、大動脈瘤破裂の所見を認めなかった。剖検が施行できなかったこともあり、直接の死因は不明であるが、血清カリウム値が高値であったことより高カリウム血症が誘因になり、不整脈で死亡した可能性が考えられた。

II. 考 察

自験例は、狭心症、心筋梗塞および脳梗塞の既往があり、高度の動脈硬化性病変が進行している状態であった。誘因は心臓カテーテル検査であり、一般的にコレステロール塞栓症の発症とその経過である。

1945年にFlory¹⁾は剖検にて病理学的に中小動脈血管内にコレステロール結晶が閉塞していることを初めて報告した。

コレステロール塞栓症は、大血管壁に存在する粥腫硬化巣(アテローム)が崩壊し、コレステロール結晶が継続的に血行性に小血管に飛散し、塞栓を形成することにより発症する。標的臓器は腎・皮膚・筋・脳・眼底などの他、肝、脾、胃、十二指腸、大腸などの諸臓器²⁾で、閉塞部位により、網状皮斑などの皮膚症状、四肢末端、特に下肢壊疽などの末梢循環障害、腎不全、脾炎、消化管出血・穿孔などさまざまな臨床症状を呈

図1 Blue toes

- a : He developed purple toes when he was re-hospitalized about four weeks after PTCA.
- b : Skin lesions deteriorated further when he was used heparin sodium as an anticoagulant during hemodialysis.
- c : The livedo reticularis improved when he was used nafamostat mesilate during hemodialysis and administrated PSL.

し得る。コレステロール塞栓症の発症の機序は、150～200 μm 程度の小血管にコレステロール結晶が詰まり臓器障害をおこす³⁾。同部にT細胞・マクロファージなどが集簇し⁴⁾、免疫反応によりサイトカインなどのさまざまなケミカルメディエーターが放出される。この二次的な反応によって内皮細胞の増殖や多核細胞の出現、平滑筋細胞の増殖により動脈の閉塞が完成する⁵⁾。自験例では腎障害が先行し、網状皮斑が出現した。網状皮斑は鼠径部および腰部から足趾に至る全域にみられ、コレステロール結晶の飛散が広範囲におこったことを示している。しかし、皮膚および腎臓以外の主要な臓器障害が出現しなかったことが、救命できた一つの要因と考えられる。

また一方で、抗凝固療法を誘因としてコレステロール塞栓症が発症することも広く知られている。さらに、Bruns ら⁶⁾の報告によると、抗凝固療法の中止で、コレステロール塞栓症は改善するとされている。自験例では、コレステロール塞栓症発症後の血液透析中に抗凝固薬としてヘパリンナトリウムを使用している。その経過で網状皮斑は増悪し、また、病態のマーカーであ

る好酸球⁷⁾も上昇しており(図2)、血液透析中の抗凝固薬であるヘパリンナトリウムはコレステロール塞栓症自体を悪化させたと考えられた。河合ら⁸⁾は血液透析中のメシル酸ナファモスタットの使用はコレステロール塞栓症に対する血液浄化法としては最適と報告している。自験例においてヘパリンナトリウムからメシル酸ナファモスタットへの変更のみで網状皮斑は改善しており、コレステロール塞栓症において血液透析中のメシル酸ナファモスタットの使用により、病態的に不利な状況に陥らないと考えられた。しかし、血液透析中のメシル酸ナファモスタットの使用は、日本の保険医療制度上、医療経済的に長期間の使用は難しい状況である。自験例では、当院転院後、抗凝固薬をメシル酸ナファモスタットからLMWHに変更したが、PSL 10 mg/日の併用にて、軽症のコレステロール塞栓症の1回の再発のみで、ADLが自立した状態で当院外来慢性透析を継続できた。もちろん、血液透析中の抗凝固薬としてのLMWHの使用はコレステロール結晶の小血管への飛散がある程度収集した後であり、ヘパリンナトリウムの使用でも再発しない可能性は示唆され

図2 Clinical course

る。コレステロール塞栓症の治療法は抗凝固療法の中
止が先決であると認識されており、また、当症例では
ヘパリンナトリウムで症状が増悪した既往もあり、当
院転院後にヘパリンナトリウムを使用するのは倫理的
にも問題があると考えた。確かに、コレステロール塞
栓症の発症症例中に LMWH の使用症例が存在し⁹⁾、
LMWH のみでコレステロール塞栓症が発症したとの
報告¹⁰⁾もある。しかし、コレステロール塞栓症は自然発
症例もあり、単純に原因とは特定できない。また、コ
レステロール塞栓症に対する治療として LMWH を
使用したとの報告もあり、コレステロール塞栓症を有
する透析患者において、血液透析中の抗凝固剤として
の LMWH は安全に血液透析を行える可能性がある
と考えられた。

コレステロール塞栓症に対する治療としては、抗凝
固薬の中止以外にステロイドの使用、血漿交換療法¹¹⁾、
LDL アフェレーシス¹²⁾などの症例報告が散見される。
ステロイドの使用量に関しては、ステロイド 0.3 mg/
kg 投与が非投与例に対して有意差をもって有効とす
る Boero ら¹³⁾の報告や、長谷川らは 0.6 mg/kg/日
PSL の初期投与量を推奨しているが、ステロイドパル
スで軽快したとの報告もあり、ステロイドの使用量に
ついては未だ一定した見解が得られていない。自験例
では、ステロイドを 0.6 mg/kg から開始した。減量の
際、メシル酸ナファモスタット使用下での血液透析中
および LMWH 使用下での血液透析において、ともに
PSL 10 mg/日未満の投与で皮膚所見の再発および好
酸球増多の再燃を認め、PSL の再増量で改善した。こ
のことよりコレステロール塞栓症の病態コントロール
のためには、PSL は有効であり、症例に応じて至適量
の調節が重要と考えられた。

これまでの報告では一般的にコレステロール塞栓症
は予後不良であるといわれていた。Fine ら³⁾は1年生

存率 28%と報告しており、Scolari ら⁷⁾は1年生存率
23~87%と報告している。しかし近年では、Scolari
ら¹⁵⁾は PSL を使用せずに1年生存率が 69%と報告し
直している。また、Belenfant ら⁹⁾は PSL による治療
により1年生存率 87%と生命予後は改善しつつあると
している。また、大西ら¹⁶⁾は、多臓器障害をきたした症
例は予後不良であるが、軽症例も含めると生命予後は
良好であると報告している。当症例は、血液透析導入
した予後不良例であり、当院における4年以上の外来
血液透析では、LMWH での血液透析および PSL 10
mg/日の使用にて1回の再発のみで、ADL が自立した
状態で当院外来慢性透析を継続できた稀有な症例と思
われる。当症例において LMWH での血液透析および
PSL 10 mg/日の併用で、再発を予防できた可能性が示
唆され、今後も症例を重ねて、その有効性を検討して
いきたい。

文献

- 1) Flory CM : Arterial occlusion produced by emboli
from eroded aortic plaques. *Am J Pathol* 21 : 549-
565, 1945
- 2) 平橋美奈子, 松本主之, 江崎幹宏, 永田雅治, 八尾隆
史, 平方秀樹, 飯田三雄 : コレステロール結晶塞栓症.
胃と腸 38 : 651-656, 2003
- 3) Fine MJ, Kapoor W, Falanga V : Cholesterol crys-
tal embolization : a review of 221 cases in the litera-
ture. *Angiology* 38 : 769-784, 1987
- 4) Wongprasartsuk S, Finlay M, Perry GJ : Choles-
terol emboli to the kidney : an immunoperoxidase
study. *Pathology* 33 : 157-162, 2001
- 5) 伊藤貞嘉 : 動脈硬化による腎循環障害. 3 : 180-184,
2004
- 6) Bruns FJ, Segel DP, Adler S : Control of cholesterol
embolization by discontinuation of anticoagulant
therapy. *Am J Med Sci* 275 : 105-108, 1978

- 7) Scolari F, Bracchi M, Valzorio B, Movilli E, Costantino E, Savoldi S, Zorat S, Bonardelli S, Tardanico R, Maiorca R : Cholesterol atheromatous embolism ; an increasingly recognized cause of acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 11 : 1607-1612, 1996
- 8) 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
- 9) Belenfant X, Meyrier A, Jacquot C : Supportive treatment improves Survival in Multivisceral cholesterol crystal embolism. *Am J Kidney Dis* 33 : 840-850, 1999
- 10) Carron PL, Florea A, Ducloux D, Jamali M, Chalopin JM : Atheroembolic disease associated with the use of low-molecular-weight heparin during hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 14 : 520-521, 1999
- 11) Hasegawa M, Kawashima S, Shikano M, Hasegawa H, Tomita M, Murakami K, Kushimoto H, Katsumata H, Toba T, Oohashi A, Hiramitsu S, Matsunaga K : The evaluation of corticosteroid therapy in conjunction with plasma exchange in the treatment of renal cholesterol embolic disease. *Am J Nephrol* 20 : 263-267, 2000
- 12) Daimon S, Motita R, Ohtsuki N, Chikaki H, Jigen K, Koni I : LDL apheresis followed by corticosteroid therapy as a possible treatment of cholesterol crystal embolism. *Clin Exp Nephrol* 4 : 352-355, 2000
- 13) Boero R, Pignataro A, Rollino C, Quarello F : Do corticosteroids improve survival in acute renal failure due to cholesterol atheroembolism ? *Nephrol Dial Transplant* 15 : 441, 2000
- 14) Scoble JE, O'Donnell PJ : Renal atheroembolic disease : The Cinderella of nephrology. *Nephrol Dial Transplant* 11 : 1516-1517, 1996
- 15) 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* 36 : 1089-1109, 2000
- 16) 大西泰彦, 大原國章, 関 顕 : コレステロール結晶塞栓症の8例. *日皮会誌* 106 : 1760-1763, 1996