症例報告

コレステロール結晶塞栓症で透析導入になり、 肺血栓塞栓症により死亡した 1 剖検例

中小路やよい^{1,3} 石黒 裕章¹ 草川 由佳¹ 川島 朋子¹
 滝沢 利一¹ 尾松 睦子² 諸星 利男²
 秦野赤十字病院¹ 昭和大学医学部第一病理学教室² 藤沢市民病院³

キーワード：肺血栓塞栓症，コレステロール結晶塞栓症，急性腎不全，blue toe syndrome，ワルファリン
 〈要旨〉

症例は、肺高血圧症、糖尿病、高血圧、高脂血症、陳旧性心筋梗塞の既往と喫煙歴のある 76 歳男性。一過性意識障害が生じ、肺血栓塞栓症（pulmonary embolism：PE）の診断で下大静脈フィルターの留置、抗血栓療法、抗凝固療法（ワルファリン 3 mg/日など）を施行した。入院時 Cre 1.1 mg/dL から第 19 病日 Cre 7.7 mg/dL まで悪化した。同時に全身に掻痒を伴う紅斑、足趾に紫斑を認め、皮膚生検でコレステロール結晶塞栓症（cholesterol crystal embolism：CCE）と診断し、PSL 40 mg/日内服、LDL 吸着療法を行った。腎機能は改善傾向となり、PSL は漸減していった。その後、食欲不振、再び腎機能の悪化を認め、尿毒症と考へて第 48 病日から血液透析を導入した。皮下出血が多く、厳格な抗凝固療法は行えなかった。第 317 病日胸痛が出現し、精査で PE の再発と診断し、下大静脈フィルターを留置した。CCE の既往があるため、血栓溶解は行わず、ヘパリン 20,000 単位/日投与、ワルファリン 2 mg/日内服に増量したが、その翌日 PE により死亡した。剖検では肺動脈には器質化した血栓が多数存在し、右上葉枝に比較的新しい血栓を認めた。腎小葉間動脈内にコレステロール結晶（cholesterol crystal：CC）を認め、増生した線維性結合組織が血管内腔を閉塞していた。その他、全身の表皮下・肝・脾・両側副腎・脾にも CC を認めた。本症例では肺塞栓に対し下大静脈フィルターを留置後、血栓溶解療法、抗凝固療法を行った結果、CCE の発症へとつながった。慢性肺塞栓に対しては十分なワルファリン投与ができず、最終的には肺塞栓により死亡に至った。治療法が相反する CCE と肺塞栓を合併し、治療に難渋した 1 例である。

An autopsy case of pulmonary embolism after hemodialysis was initiated because of cholesterol crystal embolization

Yayoi Nakakoji^{1,3}, Hiroaki Ishiguro¹, Yuka Kusakawa¹, Tomoko Kawashima¹, Toshikazu Takizawa¹, Mutsuko Omatsu² and Toshio Morohoshi²
 Hadano Red Cross Hospital¹; First Department of Pathology, Showa University, School of Medicine²; Fujisawa City Hospital³

Key words：pulmonary embolism, cholesterol crystal embolism, acute renal failure, blue toe syndrome, Warfarin
 〈Abstract〉

A 76-year-old male with a history of pulmonary hypertension, diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia, and old cardiac infarction was admitted to our hospital due to transient unconsciousness and diagnosed with pulmonary embolism (PE). He underwent inferior vena cava filter (IVC filter) application and anticoagulant therapy (Warfarin sodium at 3 mg/day, etc.). His baseline creatinine value of 1.1 mg/dL had risen to 7.7 mg/dL 19 days after admission. Physical examination demonstrated constitutional erythema with itching and purpura of the toes (blue toes). We performed a skin biopsy and diagnosed him with cholesterol crystal embolism (CCE). Prednisolone (PSL) at 40 mg/day and LDL apheresis decreased the creatinine level and we tapered the PSL dose. However, gradually, the patient complained of appetite loss and showed deterioration of renal failure, and so

hemodialysis (HD) was initiated 48 days after admission. At 269 days from the initiation of HD, the patient complained of chest pain, and was diagnosed with relapse of PE. He died of PE the next day even though he underwent IVC filter use again and anticoagulation therapy (heparin : 20,000 units/day and Warfarin sodium : 2 mg/day). At autopsy, numerous organizing blood clots were observed in the pulmonary arteries, and relatively new ones were in the superior lobe branch of the right lung. Cholesterol crystal (CC) emboli were found in the renal interlobular arteries. The lumens of arteries were obstructed by proliferative connective tissue. CCs were also observed in the subcutaneous tissue, liver, pancreas, adrenal gland, and spleen. It was a difficult case to treat as both PE and CCE were involved, requiring therapies contradictory to each other.

緒 言

コレステロール結晶塞栓症 (cholesterol crystal embolization : CCE) は、大動脈など大血管壁に形成された粥腫が破綻し、粥腫中に含まれるコレステロール結晶 (cholesterol crystal : CC) が血流に散布され、末梢血管を閉塞し、全身臓器に機能障害をひき起こす疾患である。その頻度は病理解剖症例では0.15~3.4%と比較的まれな病態とされる。

今回、われわれは、慢性肺血栓塞栓症 (chronic pulmonary embolism : chronic PE) を発症した後、最終的に PE により死亡した CCE の1例を経験したため、剖検結果と合わせ報告する。

I. 症 例

症例：76歳、男性。

主訴：意識消失。

既往歴：高血圧症、肺高血圧症、高尿酸血症、高脂血症、糖尿病 (2001年頃より近医に通院していた)、65歳時に心筋梗塞。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴：20本/日×35年 (10年前まで)。
飲酒歴：日本酒2~3合/日×約53年。

現病歴：2009年12月17日 (第1病日)、意識消失のため当院に救急搬送された。肺血栓塞栓症、深部静脈血栓症と診断し入院した。入院後の経過を図1に示す。下大静脈フィルター (一時留置型) の留置、血栓溶解療法、抗凝固療法 (ワルファリン3mg/日) を施行し、下大静脈フィルター抜去後、第10病日に全身 (体幹優位) に掻痒を伴う紅斑、足趾に紫斑が出現した。その後、腎機能障害、好酸球増多を認めた。第22病日左足趾の皮疹を生検したところ (図2)、コレステロール結晶塞栓症 (cholesterol crystal embolization : CCE) と診断した。第25病日プレドニゾン (PSL) 40mg/日、LDL アフェレシスを開始した。腎機能は改善傾

向となり、透析は導入せず、退院した。第47病日食欲低下のため、入院となった。腎機能の悪化を認め、尿毒症と考え、第48病日血液透析を導入した。第73病日退院し、外来維持血液透析を開始した。第317病日 (透析導入269日後) 胸痛が出現し、起床できなくなり、酸素化不良で、造影CT上、両側肺動脈に渡って血栓があり、末梢にも閉塞を認め、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症の再発と考えられ、同日入院となった。

入院時現症：身長152.5cm、体重40.0kg、意識レベルE4V5M6、血圧80/46mmHg、脈拍106回/分、呼吸数25回/分、SpO₂ 70~80% (室内気)、頸静脈怒張あり。胸部聴診上呼吸音は明らかな雑音なく、心音II音の亢進と3LSBおよび心尖部に汎収縮期雑音を認めた。下腿浮腫なし。その後リザーバー付きフェイスマスクで酸素10L/分投与し、血圧142/90mmHg、脈拍64回/分、SpO₂ 95%となった。

入院時検査所見：[尿所見] 尿蛋白 (±)、尿糖 (-)、尿潜血 (-)、WBC (-) であった。[血算] WBC 8,500/ μ L、RBC 378×10^4 / μ L、Hb 13.3 mg/dL、Ht 41.7%、Plt 10.5×10^4 / μ L であった。[生化学] TP 6.95 mg/dL、Alb 2.84 mg/dL で、T-Bil 0.9 mg/dL、AST 25 IU、ALT 10 IU、LDH 299 IU と肝胆道系の酵素に異常を認めず、CPK 27 mg/dL と正常範囲であった。Na 140 mEq/L、K 4.6 mEq/L、Cl 101 mEq/L、Ca 8.4 mg/dL で、Cre 3.33 mg/dL、BUN 31.9 mg/dL と腎機能異常を認めた。またTG 243 mg/dL、HDL-cholesterol 37 mg/dL、LDL-cholesterol 158 mg/dL、glucose 202 mg/dL、CRP 7.07 mg/dL、HbA1c 5.3%、心筋トロポニンT陽性であったが、他の所見より急性心筋梗塞ではなく、腎機能障害によるものと考えられた。[凝固] PT (INR) 1.04、APTT 125.6秒、D-dimer 31.1 μ g/mL であった。また、ループスアンチコアグラント1.2秒、抗カルジオリピン ≤ 1.2 U/mL、フィブリノーゲン190 mg/dL、プロテインC抗原量97%、プロテインC活性100%、プロテインS抗原量93%と正常範囲であった。[動脈血液ガス検査 (室内気)] pH 7.297、PO₂ 49.5 Torr、PCO₂ 28.7 Torr、HCO₃⁻ 13.7

図 1 患者の臨床および治療経過

図 2 左第1趾皮膚生検像

皮下動脈内にコレステロール塞栓を示唆するスリット状の空隙を認める (矢印).

mmol/L, BE -11.3 mmol/L と酸素化不良, 代謝性アシドーシスの呼吸性代償を認めた. [心電図 (図 3)] 脈拍 109/分, 軸正常, I, II, III, aVL, aVF, V2-6 で ST 低下があり, V5-6 で R 波増高と陰性 T 波を認めた. [心臓超音波検査] TR I 度, MAX PG (最大圧較差: 肺動脈圧 - 右室圧): 78.69 mmHg と高く, IVC: 22/13 mm で呼吸性変動があり, 左室壁運動はびまん性に低下しているが, 特に後壁中隔で動きが悪い状態であった. [胸部造影 CT (図 4)] 両側主肺動脈に渡っ

て陰影欠損を認めた.

入院後経過: 第 317 病日 massive (広範囲) 肺血栓塞栓症であり, 深部静脈血栓症があるため, さらに残存血栓が遊離するのを防ぐ目的で, 下大静脈フィルター (一時留置型) を留置した. shaggy aorta (大動脈血管壁に蓄積したコレステロール結晶が毛羽立ち様に観察されること) であり, CCE の既往があるため血栓溶解は行わず, ヘパリン 20,000 単位/日投与, ワルファリン 2 mg/日内服に増量した. 第 318 病日洞性徐

図 3 入院時 12 誘導心電図
洞性頻脈および ST 低下 (I, II, III, aVL, aVF, V2-6), R 波増高と陰性 T 波を認める (V5-6)。

図 4 入院時造影 CT
両側主肺動脈に渡って血栓を認める (矢印)。

脈、意識レベルの低下を認め、同日心肺停止となり、心肺蘇生にも反応せず、肺血栓塞栓症により死亡した。

剖検結果：肺動脈には器質化した血栓が多数存在し、右上葉枝に比較的新しい血栓を認めた。全身の表皮下・肝・脾・両側腎・両側副腎・脾にはコレステロール塞栓を認めた。その他、胸腹部大動脈の著しい動脈

硬化症、拡張性心肥大、両側肺うっ血性水腫・気管内異物 (喀痰の疑い)、両側動脈硬化性腎症を認めた。

II. 考 察

CCE は、大動脈やその近傍の大血管壁に形成された粥腫が破綻し、粥腫中のコレステロール結晶が末梢血管を塞栓することによる全身性の循環障害である。CCE の疾患概念は 1862 年に Panum¹⁾により初めて発表された。1945 年には Flory²⁾が血管内コレステロール塞栓の検討を行っている。しかし、本症が臨床的に注目されるようになったのは比較的最近のことである³⁾。本症の背景として、男性 (男女比 4 : 1)、55~65 歳以上の高齢者に多く、危険因子には高血圧、喫煙、糖尿病、高脂血症、および血管疾患 (冠動脈疾患、脳血管疾患、腹部大動脈瘤、虚血性腎障害、末梢血管疾患など) の既往歴があげられる。発症誘因としては血管内カテーテル操作、血管外科手技、抗凝固療法、血栓溶解療法などの医原性因子の関与が重要とされている。本症例でも、肺塞栓に対し、血栓溶解療法、抗凝固療法を行った結果、CCE を発症したと考えている。その他、明らかな誘因なく発症した特発性 CCE も 20%前後に認められている⁴⁾。CCE の頻度としては、病理解剖症例では 0.15~3.4%⁵⁾、腎生検では 0.8~1.1%であり比較的まれな病態とされてきた⁴⁾。しか

図5 病理学的所見（腎血管）

a. HE 染色：小葉間動脈内にコレステロール結晶がみられる（矢印）。b. EVG 染色：血管壁の弾性線維が黒く染色されている。矢印はコレステロール結晶。c. HE 染色。a の拡大。d. EVG 染色。b の拡大。

し、本症例では、前述の危険因子として高血圧症、肺高血圧症、高脂血症、糖尿病、心筋梗塞の既往があり、ハイリスク群であった。CCE の臓器障害を伴う場合の予後は極めて不良で1年死亡率は60～90%とされている⁴⁾。

CCE の診断としては、組織学的なコレステロール塞栓の証明が確定診断となり、各臓器生検診断率は、腎生検23%、皮膚生検25%、筋生検25%と報告されている³⁾。

皮膚所見（頻度69.4%）、腎機能障害（BUN 30 mg/dL 以上またはCr 2.0 mg/dL 以上（頻度94.4%））、好酸球症（頻度61.1%）がCCE の3大臨床症状である⁶⁾。皮膚症状として網状皮疹（livedo reticularis）、足尖部の冷感、変色、疼痛（blue toe syndrome）があり、進行すると皮膚壊死、潰瘍となる。

腎機能障害はコレステロール塞栓の量により発症からの経過時間によって急性、亜急性、慢性の3種類に分けられているが⁴⁾、本症例では、10日ほどで腎機能低下を生じており、急性と考えられる。大量の塞栓が生じた結果、急性腎不全が生じ、足尖部の青紫色の変

色を認め、最終的には皮膚生検により、真皮毛細血管内にコレステロール結晶(CC)を認め、確定診断に至った。コレステロール結晶は主に直径50～250 μm 、最大で900 μm の血管に塞栓されるといわれている⁷⁾。腎血管では弓状動脈、小葉間動脈レベルに相当する。本症例では、生前に腎生検を行っていないが、剖検での腎病理所見では、小葉間動脈内にコレステロールの針状結晶（スリット状の空隙）を認め、増生した線維性結合組織が血管内腔を閉塞していた（図5）。一方、糸球体変化は軽微であり、それに見合わない高度な尿細管萎縮と間質の線維化を認めた。その他、肝臓、脾臓、副腎、脾臓においても、血管内腔にコレステロールによる塞栓をきたし、異物を貪食した巨細胞が散在し、線維化を伴い血管内腔が閉塞している所見を認めた（図6）。

肺塞栓との関連では、心・肺に短絡がなく透析内シャントを介して肺へCCが飛散した症例の報告は、われわれが調べた限りでは2例あり⁸⁾、肺出血を特徴としたpulmonary cholesterol crystal embolizationで死亡した症例の報告は1例のみであった⁹⁾。また、CCE の

図 6 病理学的所見（肝臓・脾臓）

すべて HE 染色。a. 肝臓：コレステロールの針状結晶（矢印）を貪食した異物型巨細胞がみられ、血管内腔は著しく狭小化している。b. 脾臓：血管内に異物型巨細胞に貪食されるコレステロールの針状結晶（矢印）がみられる。c. 副腎：血管内腔にコレステロールの針状結晶（矢印 (1)）がみられ、近接する動脈（矢印 (2)）は動脈硬化性変化のため壁が線維性に肥厚し、内腔が狭小化している。d. 脾臓：脾柱内の血管内腔にはコレステロールによる塞栓（矢印）をきたし、異物を貪食した巨細胞が散在し、線維化を伴い内腔は閉塞している。

直接死因には、心疾患（心筋梗塞、不整脈、心不全、突然死）が 52.7%，血管疾患（脳梗塞、腸の血栓塞栓症）が 19.4%と報告されている¹⁰⁾が、この中で PE は死因にあがっていなかった。慢性的な肺塞栓を合併した上で CCE を生じた本症例のような報告例は現在までのところ見当たらず、希少な症例と考えられる。

CCE はコレステロール結晶の閉塞によって生じる局所の炎症反応や免疫学的機序を介した血管炎がその主体であるとする考えがある¹¹⁾。このため、副腎皮質ステロイドが本症の治療薬として使用されることがある。その他、薬物療法では高脂血症治療薬、体外循環

療法では血漿交換療法、LDL 吸着療法などがある。本症例では、CCE に対しステロイド投与、LDL 吸着療法を施行し、腎不全は軽度改善したがその後透析導入となった。

ワルファリン投与量と PT (INR) の経過は図 1 のとおりで、慢性肺塞栓に対して十分な量のワルファリン投与ができなかったのは、CCE を悪化させる可能性があるためだけでなく、皮下出血が起りやすかったこと、高齢の妻と二人暮らしで服薬が不正確・不確実であったことが大きな理由となっていた。治療法が相反する CCE と肺塞栓を合併し治療に難渋したが、本

症例では最終的に肺血栓塞栓症で个体死に至り、CCE による臓器障害が腎死だけであったこと、また一般的にステロイド治療などの積極的な治療により CCE 患者の短期および長期予後の改善が得られつつあること⁷⁾を考えると、CCE と肺塞栓を合併した場合、可能な限り抗凝固療法を優先するべきと考える。

結 語

本症例では肺塞栓に対し下大静脈フィルターを留置後、血栓溶解療法、抗凝固療法を行った結果、CCE の発症へとつながった。腎不全から発症し、皮膚症状出現、最終的には皮膚生検施行により確定診断にいたった。CCE に対しステロイド投与、LDL 吸着療法を施行し、腎不全は軽度改善したがその後透析導入となった。慢性肺塞栓に対しては十分なワルファリン投与ができず、最終的には肺塞栓により死亡に至った。治療法が相反する CCE と肺塞栓を合併し、治療に難渋した1例である。CCE と肺塞栓の合併例を集積し、抗凝固療法の継続の是非に関しても含め、治療法についてさらに研究を行っていくことが必要である。

この論文の要旨は、第56回日本透析医学会学術集会・総会（2011年、横浜）で報告した。

文献

- 1) Panum PL : Experimentalle Beitrage zur Lehre von der Embolie. Virchows Arch Pathol Anat 25 : 308-310, 1862
- 2) Flory CM : Arterial occlusions produced by emboli

- from eroded aortic atheromatous plaques. Am J Pathol 21 : 549-565, 1945
- 3) Megrier A : Cholesterol crystal embolism : Diagnosis and treatment. Kidney Int 69 : 1308-1312, 2006
- 4) Scolari F, Tordanico 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
- 5) Belenfant X, Myrier A : Supportive treatment improves survival in multivisceral cholesterol crystal embolism. Am J Kidney Dis 33 : 840-850, 1999
- 6) Funabiki K, Masuoka H, Shimizu H, Emi Y, Mori T, Ito M, Nakano T : Cholesterol crystal embolism (CCE) after cardiac catheterization. Jpn Heart J 44 : 767-774, 2003
- 7) 徳留さと子, 伊藤順子, 宇都宮保典 : コレステロール塞栓症. 腎と透析 61 : 110-114, 2006
- 8) 甘利佳史, 井上勝博, 松尾俊哉, 西原学宣, 中野龍治 : 特発性コレステロール結晶塞栓症による急性腎不全発症後に塞栓の全身散布により死亡した1剖検例. 透析会誌 43 : 87-92, 2010
- 9) Marc S, David A, Eugene J, David K : Pulmonary cholesterol crystal embolization. Chest 112 : 1687-1692, 1997
- 10) Scolari F, Ravani P, Pola A, Guerini S, Zubani R, Movilli E, Savoldi S, Malberti F, Maiorca R : Predictors of renal and patient outcomes in atheroembolic renal disease : A prospective study. J Am Soc Nephrol 14 : 1584-1590, 2003
- 11) Richards AM, Eliot RS, Kanjuh VI, Bloemendaal RD, Edwards JE : Cholesterol embolism : A multi system disease masquerading as polyarteritis nodosa. Am J Cardiol 15 : 695-707, 1965