

第27回

# 誘因なくコレステロール塞栓症をきたした1例

▶ 国立国際医療研究センター病院 生活習慣病症例検討会から

多田真奈美<sup>†</sup> 日ノ下文彦 保坂 茂<sup>1)</sup> 岡崎 修<sup>2)</sup>  
竹内 壯介<sup>3)</sup> 岸本美也子<sup>4)</sup> 野田 光彦<sup>4)</sup> 河内 正治<sup>5)</sup>

IRYO Vol. 66 No. 12 (701-708) 2012

キーワード：コレステロール塞栓症，腎不全，抗凝固剤

Key Words : cholesterol crystal embolism (CCE), renal failure, anticoagulant

2012年1月25日に行われた国立国際医療研究センター病院 生活習慣病症例検討会の記録です。

## 司会

ただいまから，第17回生活習慣病症例検討会を始めます。本日は「誘因なくコレステロール塞栓症をきたした1例」というタイトルで，腎臓内科の担当医より症例提示があります。

## 症例提示

症例：70歳 男性

主訴：右足趾の痛み

現病歴：数年前から高血圧と脂質異常症を指摘され，近医で内服加療されていた。2009年7月Cr 1.26 mg/dl，2010年5月Cr 1.78mg/dl，同年9月Cr 2.74 mg/dlと腎機能障害が増悪，また，5カ月間で5 kgの体重減少があり，精査加療目的に2011年10月腎臓内科に入院。腎不全の原因は腎硬化症と考えられ退院となった。退院後の11月11日頃より，右足第4趾に疼痛と赤紫調の腫脹を認め，同月18日

近医にて抗生剤投与されたが，改善を認めなかった。同月22日Cr 5.44mg/dlまで上昇，精査加療目的に腎臓内科入院となった。

既往歴：十二指腸潰瘍

家族歴：特記事項なし

生活歴：喫煙歴 20本/日×50年間，アルコール  
缶ビール（350ml）1本/日

入院時常用薬：ニフェジピン60mg/日，ドキサゾシンメシル酸塩4 mg/日，プラバスタチンNa 5 mg/日，タムスロシン塩酸塩0.2mg/日，オメプラゾール10mg/日，センノシド12mg/日

入院時現症：身長170cm，体重60kg，血圧162/76mm Hg，脈拍80/分整，体温36.6度

心音・肺野に聴診上異常なし，腹部とくに異常所見なし，腹部血管雑音なし

両側下腿に浮腫あり，神経学的所見なし，右足第4趾に発赤あり，熱感なし，

疼痛あり，チアノーゼなし，両側足背動脈触知可能

国立国際医療研究センター病院 腎臓内科 1) 心臓血管外科 2) 循環器内科 3) 神経内科 4) 糖尿病・代謝・内分泌科 5) 麻酔科 †医師

別刷請求先：河内正治 国立国際医療研究センター病院 麻酔科 〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1

(平成24年2月21日受付，平成24年10月12日受理)

A Case of Cholesterol Crystal Embolism (CCE) without Triggering Causes

Manami Tada, Fumihiko Hinoshita Shigeru Hosaka<sup>1)</sup>, Osamu Okazaki<sup>2)</sup>, Sosuke Takeuchi<sup>3)</sup>, Miyako Kishimoto<sup>4)</sup>, Mitsuhiro Noda<sup>4)</sup>, and Shoji Kawachi<sup>5)</sup>, National Center for Global Health and Medicine

表1 入院時血液検査所見①

| <血算>   |                              | <生化学>  |            |                               |              |
|--------|------------------------------|--------|------------|-------------------------------|--------------|
| WBC    | 8850 / $\mu$ l               | TP     | 6.3g/dl    | Ca                            | 8.8 mg/dl    |
| Seg    | 57 %                         | Alb    | 3.8 g/dl   | P                             | 4.4 mg/dl    |
| Lymph  | 17 %                         | AST    | 17 U/l     | UA                            | 8.6 mg/dl    |
| Mono   | 6 %                          | ALT    | 12 U/l     | CRP                           | 0.24 mg/dl   |
| Eosino | 20 %                         | LDH    | 289 U/l    | < 静脈血液ガス >                    |              |
| RBC    | $3.40 \times 10^6$ / $\mu$ l | CK     | 98 U/l     |                               |              |
| Hb     | 10.8 g/dl                    | T-Chol | 216 mg/dl  | PH                            | 7.36         |
| Ht     | 31.3 %                       | LDL-C  | 129 mg/dl  | PCO <sub>2</sub>              | 41.4 mmHg    |
| Plt    | $17.0 \times 10^4$ / $\mu$ l | Glu    | 101 mg/dl  | HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> | 22.1 mmol/l  |
|        |                              | BUN    | 54.7 mg/dl | BE                            | - 3.0 mmol/l |
|        |                              | Cre    | 5.17 mg/dl |                               |              |
| ESR    | 13 mm/hr                     | Na     | 139 mEq/l  |                               |              |
|        |                              | K      | 4.7 mEq/l  |                               |              |

表2 入院時血液検査所見②

| <免疫検査> |             | <尿>  |         | <尿生化学>       |                  |
|--------|-------------|------|---------|--------------|------------------|
| IgG    | 716.0 mg/dl | pH   | 6.0     | 尿蛋白          | 3.03 g/日         |
| IgM    | 32.0 mg/dl  | 比重   | 1.011   | $\beta$ 2-MG | 12480 $\mu$ g/ml |
| IgA    | 200.0 mg/dl | 蛋白定性 | 2+      |              |                  |
| C3     | 75.0 mg/dl  | 糖定性  | 1+      |              |                  |
| C4     | 30.5 mg/dl  | 潜血   | 2+      |              |                  |
| P-ANCA | 1.3 未満      | ケトン体 | —       |              |                  |
| C-ANCA | 1.3 未満      | RBC  | 5-9/HPF |              |                  |
| 抗核抗体   | 陰性          | WBC  | 1-4/HPF |              |                  |
|        |             | 硝子円柱 | 2+      |              |                  |
|        |             | 顆粒円柱 | 1+      |              |                  |

## 担当医

入院時検査所見です(表1, 2)。CBCに関しては、白血球数が軽度上昇、好酸球が20%と上昇し、ヘモグロビンが軽度低下していました。BUNとCrはそれぞれ、54.7mg/dlと5.17mg/dlであり、慢性腎不全の増悪を認めました。また、尿酸が高値でした。尿所見に関しては、蛋白定性2+, 糖定性1+, 潜血2+であり、顆粒円柱を認めました。また、尿生化学に関しては、3.03g/日の尿蛋白を認めています。次に腹部単純CTです。腎機能が悪かったため単純CT撮影となっていますが、胸部下行大動脈に壁在血栓を認めました(図1矢印)。また同じく腹部の単純CTにて腎下部レベルの腹部大動脈に径3.2cmの大動脈瘤を認めました(図2矢印)。

## 司会

ここまでで、何かご質問やご意見はありますでしょうか？

## 神経内科医師

D ダイマーなどはどうだったのでしょうか？

## 担当医

とくに上昇は認めていなかったと思います。

## 心臓血管外科医師

前回の入院時にヘパリンを使うような検査や処置が行われたり、抗血小板剤やワーファリンの服薬が追加されたということはなかったのでしょうか？

## 担当医

それは一切ありませんでした。

## 司会

引き続いて入院後経過をお願いいたします。

## 担当医

前回の入院時はCrが2mg/dl台で推移していま



図1 胸部単純CT

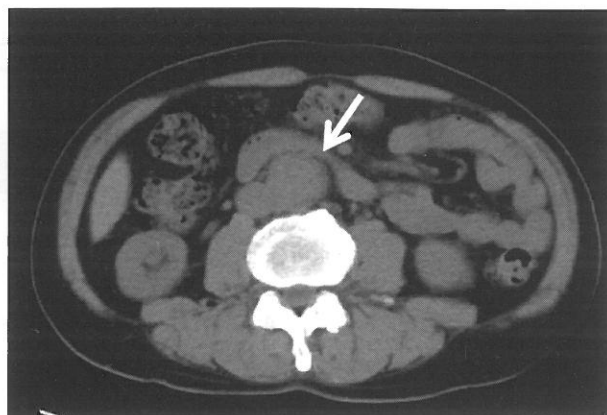


図2 腹部単純CT

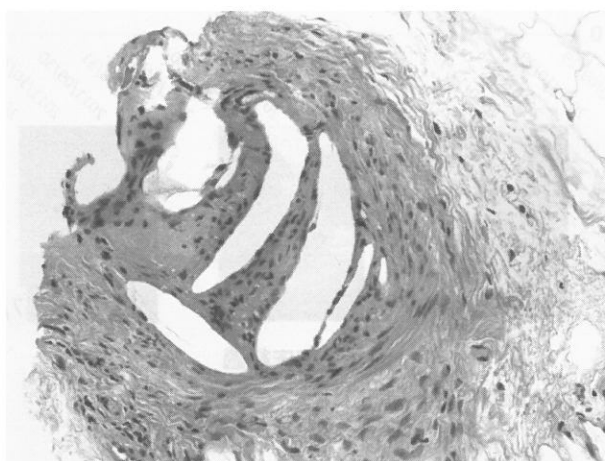


図3 皮膚病理所見

したが、その後、第4趾の疼痛の増悪にともなう、Crが最高5 mg/dl 台まで上昇し、入院されました。この腎機能の急性増悪に加えて、皮膚所見の出現、好酸球増加などを認め、臨床症状、検査所見よりコレステロール塞栓症（CCE）をまず第一に疑いました。皮膚科にて皮膚生検を施行したところ、繊維性に肥厚した動脈の血管およびその内腔を閉塞している紡錘形に明るく抜けたコレステロール結晶の塞栓像が確認できたため（図3）、CCEと診断いたしました。リスクファクターとしては、今もコントロール困難な高血圧、喫煙歴、脂質異常症、高齢、動脈硬化、腹部大動脈瘤のある男性患者ということがありました。

ご本人にとって一番つらかった疼痛に対しては、当初腎機能に配慮してアセトアミノフェンを使用していましたが、効果不十分にてリン酸コデインの投与を開始いたしました。

同時に、腎機能障害の改善、皮膚所見の改善、および疼痛コントロール目的にて、プレドニゾロンの内服（25mg/日）を開始、徐々に減量しました。その後、Cr値は徐々に低下し、2 mg/dl 台まで改善、足の潰瘍や疼痛も改善し、発症後約半年でリン酸コデイン、プレドニゾロンともに完全中止となっております。ここまでの臨床経過です（図4）。

**司会**

何かご意見、コメントなどがありますでしょうか。

**心臓血管外科医師**

左足にも所見はあったのでしょうか？

**担当医**

ありました。

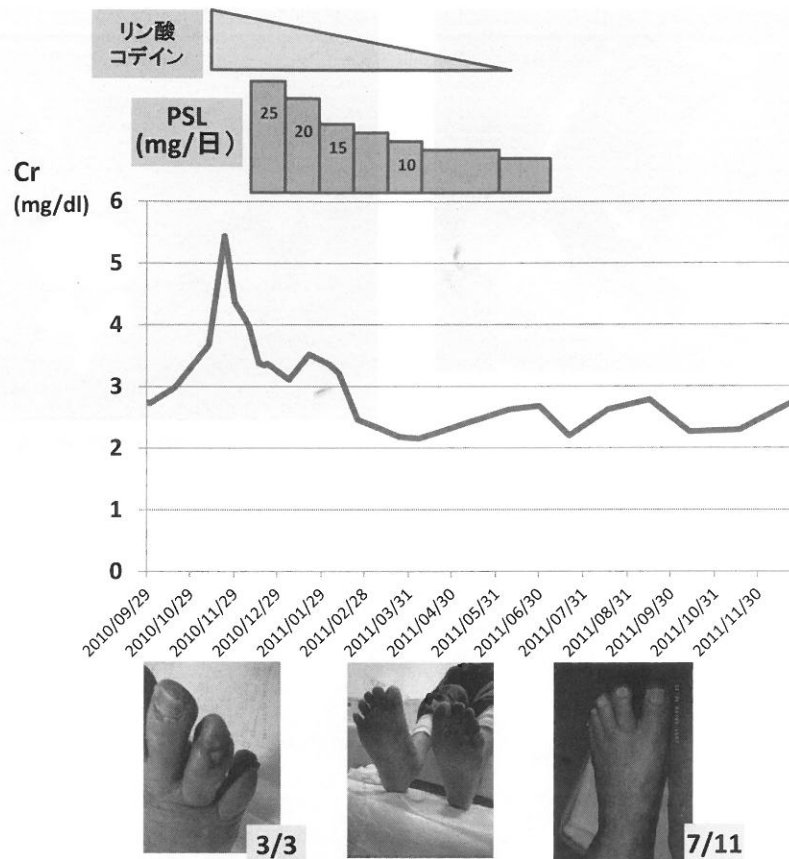


図4 臨床経過

#### 心臓血管外科医師

両足ということですね。腸骨動脈領域が原因になると片足に所見を認め、外科的治療の適応になりますが、この方は腎機能障害が著明ですので、腎動脈よりは上の胸部大動脈あたりが塞栓源と考えられ、その場合、通常両足に同様な所見が出るので、それでお聞きしました。

#### 循環器内科医師

CTで認められた腹部大動脈瘤に血栓などはなかったでしょうか？ またエコーなどでプラークなどは指摘されなかったでしょうか？

#### 担当医

腎機能が悪いので、造影CTは施行していませんが、単純CTでは血栓の指摘はありませんでした。またエコー等も行っておりません。

#### 心臓血管外科医師

画像診断のことをいえば、一番はっきりするのは、造影CTです。単純CTでも認められた胸部下行大

動脈の内腔の血栓は明らかな病巣だと思います。それ以外の個所もみるためには、MRIが低侵襲ですし、よくわかると思います。腹部大動脈瘤3.2cmというのはそれほど問題となる大きさではありませんが、中に壁血栓や粥腫があることが多く、そういう症例では、FDPやDダイマーは軽度上昇しています。

#### 司会

他に何かありますでしょうか？ なければ次をお願いいたします。

#### 担当医

CCEの発症機序について述べます。まず第一にプラークの存在です。内頸動脈や大動脈にプラークが存在して、そのプラークが特発性、外傷性、もしくは医原性要因で破綻しますと、プラークのコレステロール結晶、血小板、フィブリンなどが塞栓を形成し、100-200 $\mu$ mの小～中動脈に塞栓が詰まり、機械的な閉塞をおこします。その結果として、コレステロール塞栓に対する炎症反応がおこり、機械的な

閉塞と微小血管炎により臓器障害、つまり脳、網膜、腎臓、四肢などに循環不全がおこることによって、CCEが発症するといわれています。リスクファクターとしては男性、60歳代、高血圧、糖尿病、脂質異常症、動脈硬化、喫煙があげられます。腹部大動脈瘤があるような患者もリスクがあります。症状としていぼ、体重減少などを認めます。疫学的には、リスクファクターがある場合、病理解剖症例の15.8-77%に本疾患が存在するという報告もあります<sup>1)</sup>。また、疾患発症の要因として、医原性（いわゆる動脈造影検査であるとか、心臓血管手術、あるいは抗凝固療法を行った場合）が76-79%、残りがいわゆる特発性との報告もあります。

#### 司会

抗凝固療法はなぜ疾患発症の要因となるのでしょうか。

#### 心臓血管外科医師

不安定プラークの上に血栓のキャップみたいながあると、凝固系が変わることによって血栓が溶けて粥腫が露出し、そこから血流に流れ出てしまいます。

#### 腎臓内科医師

それはファイブラスキャップといいます。血栓がはがれてプラークが露出すると血流に乗りやすくなり、末梢に飛んでしまいます。

#### 担当医

続いてCCEの臓器別症状についてお話しいたします。腎障害以外に、皮膚症状として本症例にも認められたようなblue toeと網状皮疹が出現し、潰瘍と壊疽にまで進行する場合があります。神経症状としてTIA、脳梗塞、麻痺、意識障害、脊髄動脈塞栓などがあります。消化管の症状として、消化管出血、腹痛、下痢、まれに腸管梗塞や穿孔、膵炎も認められます。網膜細動脈にコレステロール結晶を認めることもあります。本症例ではとくに眼科的には異常所見を認めませんでした。また、検査所見として低補体血症を認めるとされていますが、本症例では認められませんでした。好酸球の上昇はよく知られている所見です。蛋白尿に関しては、ごく微量とする報告からネフローゼレベルまで認めるという報告があります。尿中好酸球を認めるという報告も

ありますが、この症例では認められませんでした。

次にCCEの診断です。以前は、組織的な所見、いわゆる腎組織、筋生検、皮膚生検等でコレステロール裂隙の確認が診断に必須といわれていましたが、最近、本疾患の症例が増えるに従って、臨床経過、急性腎不全、四肢末梢の塞栓症などがそろえば本疾患と診断し、それに対応するという報告が多くなされています。皮膚所見と、しばしば認められる好酸球の増多が特徴的です。腎臓内科的には造影剤腎症との鑑別が必要です。本症例の場合、造影剤使用の既往がなかったため、比較的CCEの診断に結びつきやすかったのですが、造影剤使用後に急性腎不全や慢性腎不全の急性増悪がおこった場合には鑑別が必要となります。

CCEの治療法について述べます。症例が増えてきていますが、確立した治療法はないとされ、基本は対症療法と再発の予防です。まず、進行抑制に関しては、さらなるインターベンション治療を避けるということ、あるいは塞栓源への対応ということになります。本症例のように胸部大動脈にコレステロール塞栓になる原因となるものがあるならば、たとえば、バイパス術であるとか、血管内膜除去であるとか、ステント留置を行うというような進行抑制、再発予防の方法が考えられると思います。また、ヘパリンやワルファリンなどの抗凝固療法は中止します。ステロイドの全身投与、スタチンの投与、あるいは血漿交換が効果的であったという報告もありますが、いわゆるエビデンスレベルのものではなく症例報告のレベルです。皮膚科からの報告では、プロスタグランジン製剤の投与、腎臓内科からはLDL吸着療法というものも報告されています。一般論としては、レニン・アンギオテンシン系抑制剤による徹底的な降圧療法が求められるとされています。また、腎不全の対応としては、かなりの患者で透析が必要となるような慢性腎不全のレベルに達するため、適切な時期に透析療法を開始することになります。CCEの疼痛コントロールとしては、硬膜外ブロック、腰部交感神経節ブロック等も報告されていますが、本症例では施行せず、いわゆるアセトアミノフェン系の薬剤やリン酸コデインを使用しました。また、本症例ではステロイドを投与しました。25mg(0.3-0.4mg/kg/日)から開始しています。ステロイド投与に関してRCTは存在しません。患者の多くはリスクファクターから考えられるとおり、高齢者であり、高用量のステロイドは副作用の面から推奨され



ないことが多く、初期投与はプレドニゾン0.3-0.5 mg/kg/日とする報告が多いようです。カリニ肺炎等の日和見感染の報告も少なくなく、ステロイド投与は効果があったという報告がある一方、感染症にかかるほうのリスクが高いという報告もあり、まだまだ検討がなされている段階です。

本症例をまとめますと、数カ月の経過で腎機能障害が徐々に増悪、体重減少を主訴に来院、その時点では皮膚病変等が認められなくCCEと診断されなかったが、その後皮膚病変を呈しCCEと診断された症例です。本症例は、血管内操作であるとか抗凝固療法などの明らかな医原性の誘因はなかったものの、複数のリスクファクターがあり、結果としては、胸部大動脈の壁血栓が原因となったと考えられました。ステロイド内服にて腎機能障害は入院前の値まで回復し、皮膚病変、疼痛ともに著明に改善しましたが、CCEのステロイド投与の有用性については、今後さらなる検討が必要と考えられました。以上です。

#### 司会

ありがとうございました。塞栓源への対応に関して、何かご意見はありますでしょうか？

#### 心臓血管外科医師

腹部大動脈瘤が本当に原因であれば、そこの直達手術も可能ですし、腸骨動脈とか腹部大動脈の粥腫が原因であれば、直達手術でなくても、バイパスして末梢に飛ばないようにするということが可能です。片側性であれば、右から左、もしくは左から右とバイパスで血流を温存するような手術をします。ただ、胸部に関しては、全長にわたって問題がある場合が多いので難しいです。

先ほど提示されたCTのように明らかに1カ所だけの問題であれば、そこに対しての処置、たとえばやや長めのステントグラフト使用が可能ですし、あまりリスクがなければ開胸後、人工血管置換ということも可能だと思いますが、大体は全長にわたって、どこが原因かわからないような粥腫が、血管壁の内腔に不規則に突出しているようなことが多いので、無理に手術をしても、末梢にさらなる塞栓を飛ばして不幸な結果になってしまったという報告もあります。胸部に関しては内科的に対応するというのが、まだまだ大原則ではないかという感じがします。

#### 循環器内科医師

質問ですが、抗凝固療法は中止するとして、抗血小板療法を行っていた場合はどのようにされますか？

#### 担当医

抗血小板療法は継続していいと思います。

#### 循環器内科医師

治療でスタチン投与という話がでしたが、多量投与でしょうか、少量投与でしょうか？ 大量投与の場合、抗酸化作用も期待されると思いますが、スタチン投与の目的はなんでしょうか？

#### 担当医

スタチンによるプラークの安定化です。

#### 腎臓内科医師

抗血小板薬に関しては、おそらく賛否両論あると思います。抗血小板薬も含めて抗凝固系の治療はすべて中止するという考え方もありますし、抗血小板薬だけは継続したほうがいいとする報告もあります。スタチンに関しては、基本的にはスタチンはしっかり投与したほうがよいとされています。コレステロール値をどこまで下げるとか、今、ご質問いただいたように強力にスタチンを大量投与するのがいいのか、少量でもいいのかという話は、総説にもあまり明記されておらず、今後まだ検討していかなければならない課題だろうと思います。

#### 循環器内科医師

私たちも高用量の脂溶性スタチンを使ってオープンラベルのRCTを行っていますが、プラークの安定化や、いわゆる抗酸化作用も期待され、LDLコレステロールもかなり低下します。

抗血小板薬療法に関しては、ステントを入れたりすると中止できないですから、必要だという意見が多いかと思います。

#### 神経内科医師

本症例ではCRPの上昇はありませんでしたが、典型例ではCRPなどの炎症反応はどの程度あがるのでしょうか？

**腎臓内科医師**

急性型の CCE で、何か薬剤を投与していた場合、間質性腎炎の激的なタイプなのか、血管炎なのか、あるいは、造影剤使用後であれば造影剤腎症なのか、鑑別が困難な場合があります。1-2 カ月でクレアチンが正常値から一気に4.0以上にまで上昇するケースでは、CRP も10以上になることもあります。その場合、感染の合併も疑います。

**心臓血管外科医師**

抗血小板薬の話に戻りますが、私自身は使用可能だと考えています。

プラークの表面に微小血栓ができて、それもマイクロエンボリの原因となっている場合、動脈系の血栓予防には現時点では抗血小板薬しかないので、コレステリン結晶以外の微小血栓を予防するという観点から、抗血小板薬は使用したほうがよいと思います。

重症例では抗血小板薬だけでは改善しないので、最終的にはステロイドを投与しますが、ステロイドにより症状が緩和するのは、コレステリン結晶等の微小血栓にともなう血管炎が抑えられるからだと考えられます。

**腎臓内科医師**

CCE の場合、物理的な閉塞とか血流の虚血だけではなくて、その結果として、それぞれの組織に変化がおこります。たとえば腎臓だったら腎臓の間質の虚血、そして2次性の間質性の炎症とか、糸球体内の病理組織の変化がおこるので、ステロイドはおそらくそのような変化を抑制するのだと思います。ただ、ステロイドが効かないケースもあり、必ずしも絶対的な治療薬ではない。だから、一部の総説ではステロイドを治療として取り上げていないのだと思います。

**司会**

CCE に抗凝固剤投与はよくないというのはよくわかりましたが、透析が必要な場合はどうされますか？

**担当医**

透析患者で CCE になった方、あるいは CCE を契機に透析になった方というのはかなりいらっしゃると思います。その場合、抗凝固剤は使えないので、

使用可能な状況ですとナファモスタットを使用します。

**司会**

心臓カテーテル検査が誘因になりうるということですが、循環器内科の先生からコメントをいただけますでしょうか？

**循環器内科医師**

心臓カテーテル検査を行うものにとっては、年間何例かは経験する合併症です。何例かみると、早期に発見して早期にステロイドを投与したほうが結果がよいという印象があります。CRP 等の炎症反応や白血球分画などに注意して、早期発見、早期治療することがとても重要だと思います。

**神経内科医師**

疫学的なことをお聞きしますが、カテーテルインターベンションの何例に1例ぐらいの頻度なのでしょうか？

**腎臓内科医師**

Lancet の総説<sup>2)</sup>によりますと、一般の冠血管造影検査1,000例に対して、2つのプロスペクティブスタディで18例から24例、すなわち1,000例中20例前後というふうに理解していただいていると思います。この病態に対する認識はかなり広まってきており、報告症例数や症例発見率などは高まっているのではないかなと思います。ちなみに、同じく Lancet に、無作為チェックによる CCE 発見率は0.31%-2.4%と記載されていますが、最近はまだ少し多い報告もみかけます。

**心臓血管外科医師**

統計結果は多少、人種によっても違うのではないのでしょうか。粥腫は、日本人のほうが欧米人より少ないと思いますが、最近では生活の欧米化にともない、進行した血管病変も結構経験します。

**腎臓内科医師**

それはやはり糖尿病が増えたこととも関係していますか？

**心臓血管外科医師**

糖尿病もそうですが、高脂血症や食生活の欧米化

というのがかなり大きいのではないかと思います。これからは、若い時期からスタチン等の薬が使用され、食生活の欧米化が少しずつ修正されてくるかもしれないですが、このまま食生活の改善がみられず、若い時からジャンキーな食事ばかりして肥満が多いという世代が、今後同じような道を歩む可能性もあると思います。

#### 司会

ありがとうございました。私たち生活習慣病に携わる者としては、高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙などCCEのリスクファクターをしっかりと管理す

るということが大事だと再認識できました。

それでは、以上で今回の症例検討会を終わらせていただきます。

---

#### [文献]

- 1) Meyrier A. Cholesterol crystal embolism : diagnosis and treatment. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 1308-12.
- 2) Scolari F, Ravani P. Atheroembolic renal disease. *Lancet* 2010 ; 375 : 1650-60.

66巻の下記の箇所に誤植がございました。  
お詫びして下記に訂正させていただきます。

66巻3号106p (key words)  
(誤) crutucal care/medicine  
(正) critical care/medicine

66巻10号533p (目次)  
(誤) 医療メディエーション教育の必要性について……………中西淑美  
(正) 医学部1年生における共感と医療メディエーション教育の可能性……………中西淑美