

コレステロール結晶塞栓症の早期診断と対策

勝和会病院

シオミ サトコ キハラ タケシ
塩見 智子・木原 健

(受理 平成24年2月28日)

Early Diagnosis and Management of Cholesterol Crystal Embolization

Satoko SHIOMI and Takeshi KIHARA

Showakai Hospital

Cholesterol crystal embolization (CCE) is a systemic embolism caused by breakdown of an atheromatous plaque in the aortic wall, and causes diverse clinical symptoms. This embolism occurs in patients with advanced arteriosclerosis, and is commonly induced by anticoagulant therapy, endovascular catheter procedures and cardiovascular surgery. CCE poses a great diagnostic challenge. Even if the patient is correctly diagnosed with CCE, currently there is no directly and significantly effective therapy for CCE. As a result, even when there is a request for blood purification therapy, the disease cannot be managed satisfactorily and prognosis is often poor.

However, small-dose steroid therapy, combination therapy with steroids and plasma exchange, and combination therapy with steroids and LDL apheresis have recently been reported to be effective in some cases.

In this report, we examined the recent diagnosis and treatment of CCE from our own case and cases reported in the literature. With regard to treatment, any of the above-mentioned therapies can be expected to be effective. As a final remark, early diagnosis, for example by skin biopsy, is indispensable to achieve adequate therapeutic effect.

Key Words: cholesterol crystal embolization, diagnosis, treatment

はじめに

Cholesterol crystal embolization (CCE) は、何らかの誘因により大動脈壁の atheroma が崩壊、流出して生じたコレステロール結晶による全身性の塞栓症で、動脈硬化症の合併症の一つである。1945年に Flory らによりはじめて報告された¹⁾。Scolari らの報告では、剖検例の0.31~2.4%、カテーテル検査後の0.06~0.18%、さらに high risk を有する場合は剖検例の12.3~77%に認められたとされる²⁾。atheromaの発症機序は、まず、血管内皮細胞の機能障害や傷害が起こり、接着因子の発現、白血球の遊走・接着、内皮細胞の透過性亢進が起こり、炎症細胞の血管壁への浸潤が増加すると考えられている³⁾。内皮細胞の透過性が亢進すると、low-density lipoprotein (LDL) が内膜に入り込み、酸化され、この酸化 LDL の作用により泡沫化マクロファージの集積が増加し、次第

に脂質が蓄積され、atheroma が形成される³⁾。脂質異常症、とくに高 LDL 血症は、そのみで内皮細胞の機能低下をもたらすことが明らかにされている³⁾。CCE の患者では、大動脈の内膜が不規則で潰瘍化し、やわらかくて、もろい動脈硬化性プラークを含んだ血栓物質におおわれ、これが CCE の責任病巣とされている²⁾。

CCE は、多様な臨床症状を呈するため確定診断が困難で、また、確立した治療法はなく予後不良の疾患である。特発性もあるが、血管内操作や抗凝固療法が誘因となり発症することが多い。近年の治療有効例の報告例からは、予後改善には、早期診断と、初期治療が重要と考えられる。今回我々は、CCE について、近年の報告例および自験例をふまえて概説する。

1. 誘因

Scolariらは、特発性21%、医原性79%、また、risk factorとして、男性、60歳以上、高血圧、糖尿病、喫煙を報告している²⁾。医原性には、血管造影や血管形成術などのカテーテル操作、大血管手術、および抗凝固療法や血栓融解療法などがあり、Fukumotoらは1,786例の心臓カテーテル検査後のCCEの頻度を1.4%と報告している⁴⁾。

2. 臨床症状

全身の臓器におけるコレステロール結晶の塞栓の程度により、臨床症状はさまざまであるが、腎機能障害、高血圧、皮膚症状が高率に認められる。腎機能障害は約50%に認められ、3つのタイプの発症形式が報告されており、急性発症し数日で腎不全に至る急性タイプ、発症から数週間かけて徐々に腎機能低下をきたす亜急性タイプ、慢性の経過で腎機能障害が進行する慢性タイプがある²⁾。皮膚症状は35~96%にみられ²⁾、その内訳はFalangaによると網状皮疹(49%)、壊疽(35%)、チアノーゼ(28%)、潰瘍(17%)、結節(10%)、紫斑(9%)であった⁵⁾。また、大西は初診時のlivedoの頻度は94.1%で、CCEの早期においてほとんどの症例に認められ、かつ、軽微な変化を詳細に診察すれば経過を通じて全例に認められたと報告している⁶⁾。さらに、彼は、livedoの状態が進行すると足全体が紫色を帯びてblue toe syndromeともよばれる状態になること、それが進行すると、潰瘍を生じ、さらに、巣状足趾潰瘍・壊死に進展することを報告している⁶⁾。また、一般的にはarteriosclerosis obliterans(ASO)と違い、足背動脈は通常触知良好であるとされる。

消化器症状は10~33%にみられ、粘膜の潰瘍やびらんによる消化管出血と腹痛が多く、そのほか下痢、嘔気、悪心、頻度は少ないが大腸、小腸の腸管梗塞や穿孔などがある²⁾。神経症状は4~23%にみられ一過性脳虚血発作、脳梗塞、意識障害、黒内障、麻痺などの症状がある²⁾。眼症状は6~25%にみられ²⁾、網膜細動脈内にコレステロール結晶(hollen-horst plaque)を認めることがあり、一般的には無症候性のことが多い。その他の症状としては、発熱、体重減少、食欲不振、頭痛、筋炎、脾梗塞、冠動脈塞栓、肺塞栓(pulmonary-renal syndrome)などがある²⁾。

3. 病態、検査所見、診断

CCEの病態は、コレステロール結晶の塞栓と、それに伴う閉塞によって生じる炎症反応や免疫学的機序を介した血管炎の一種であるともいわれている⁷⁾。

白血球上昇、赤沈亢進やフィブリノーゲンなどの炎症反応の上昇はそれを示唆していると考えられる。また、好酸球増加が患者の80%に認められること⁸⁾、血中IL-5の増加が認められること⁹⁾、低補体血症が認められること¹⁰⁾、さらに、臨床的に誘因処置から症状発現まで時間的に遅れがあることなどから、CCEに免疫学的機序が関与していると考えられている。

病理組織学的には、hematoxylin eosin (HE) 染色標本で真皮内から脂肪層に存在する細小動脈の塞栓像と、その内部に紡錘形あるいは針状のcleftとして観察されるコレステロール結晶を確認すればCCEと診断できる。また、病理組織所見は、時間的経過から初期、中期、晩期の3つの所見に分けられる⁶⁾。発症初期は、コレステロール結晶が血管内を閉塞し、個々の結晶間に赤血球を認める(結晶塞栓期)。時間の経過とともに血管内皮の腫大、血管壁の肥厚がみられ、また血管内の結晶と結晶の間の空隙が肉芽組織で置換される(肉芽形成期)。さらに時間が経過すると、血管内は結晶の存在したわずかな空隙を残して血管壁とともに硝子変性、器質化する(完全閉塞期)。確定診断としては塞栓した臓器の生検によるが、皮膚生検は92%と診断率が高く⁵⁾、簡便で比較的low侵襲に行えるため早期診断に非常に有用である。

早期診断のためには、危険因子のある動脈硬化症の患者において、誘因後に出現した皮膚所見、進行性の腎機能障害、好酸球の増加を見逃さないこと、そして、皮膚所見がある場合には、できるだけ早期に皮膚生検を施行し、確定診断をつけることが重要である。その他、早期診断の補助として、眼底検査があげられる。網脈動脈分岐部付近にコレステロール結晶(hollen-horst plaque)を認めた場合、CCEのretinal emboliと診断できる。

進行性の腎障害の鑑別診断としては、造影剤による腎障害、血管炎、間質性腎炎があげられる。造影剤による腎障害では投与後2,3日で血清creatinineが上昇し、およそ一週間でピークに達する。その後10~14日でbase lineに戻る。血管炎では尿沈査で通常腎炎の所見を呈する。anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) testは、血管炎の活動性が高い場合、感度が95%と高く鑑別診断に有用である²⁾。多くは薬物により発症する急性間質性腎炎では、急な腎機能障害、発熱、発疹、好酸球増加、尿中好酸球増加がみられる。これは、しばしば鑑別が困難となり、腎生検が必要となることもある。このほか、鑑別が必要な疾患として、亜急性の感染性心内膜炎

Table 1 Clinical findings and characteristics of CCE patients

Author	Age	Sex	Prior medical problem	Inciting event/Anticoagulant	Interval to on set of renal CCE	Clinical features Skin/Renal failure/Others
Oe	73	M	HT, CI	thrombolysis	5 months	+ / + / HT
Motegi	67	M	HT, HL, DM, AMI, CI	CAG, PTCA/heparine, aspirin	1 month	+ / + / diarrhea, clouding consciousness
Nakazawa	73	M	HT, DM, AP, AAA, CAS	CAS (stenting)/argatroban	20 days	+ / +
Koga	77	M	HT, DM, af, AAA, SSS	CAG	3 months	- / +
	59	M	PAD, HT, DM, HL, af, CAD, MR	CABG, mitral annuloplasty, CAG	3 months	+ / +
Matsumura	68	M	HT, CI	warfarin	—	+ / +
Hida	63	M	HT, HL, CAD	CAG/warfarin, heparine	8 days	+ / + / cardiac failure, respiratory failure, GU
Nemoto	65	M	HT, HL, AP, AAA	CAG, PTCA	1 month	+ / + / HT, retinal emboli
Nakahama	55	M	HT, DM, AMI, AAA, CRF, ASO	angiography, CAG, PTCA, aneurysm resection, bypass	1 month	- / + / nausea, mild fever, right lumbar pain

HT: hypertension, AAA: abdominal aortic aneurysm, DM: diabetes mellitus, AMI: acute myocardial infarction, SSS: sick sinus syndrome, CI: cerebral infarction, CAD: coronary artery disease, PTCA: percutaneous transluminal coronary angioplasty, CAG: coronary angiography, AP: angina pectoris, CAS: carotid artery stenosis, af: atrial fibrillation, CABG: coronary artery bypass grafting, PAD: peripheral artery disease, CRF: chronic renal failure, GU: gastric ulcer.

がある。神経、腎、皮膚に症状が現れるのはCCEに類似するが、敗血症の兆候や血液培養、心臓エコーにより鑑別できる²⁾。

4. 治療と予後

現在CCEの確立した治療法はなく、誘因の除去が最も重要と考えられる。抗凝固療法の中止、カテーテル検査や治療、心血管手術の回避が基本である。しかし、発症したCCEに対しては、ステロイド療法、血漿交換、LDL apheresis, statin¹¹⁾, prostagrandin¹²⁾, pentoxifyline¹³⁾などの治療法がある。

ステロイド療法はCCEに免疫学的機序が関与していることから効果が期待され、有効例は多数報告されているが、randomized controlled trial (RCT)は存在しない。Vacher-Coponatらはprednisolone (PSL) 1mg/kgにより症状が改善したと報告している¹⁴⁾。また、Fabbianらはmethyl prednisolone 250mg 2回とPSL 50mgの投与で症状の改善が認められたこと、この際に副作用として心血管イベントが出現したことを報告している¹⁵⁾。近年ではlow-dose (0.3mg/kg)のPSLの有効例¹⁶⁾や、中等量のステロイドと血漿交換の併用例¹⁷⁾やLDL apheresisとの併用例の報告が多く認められる。

まず、CCEに対するステロイド療法についての症例報告のまとめをTable 1, 2に示す^{18)~25)}。PSL 15~30mgで治療され、1例を除く全例で腎機能は改善し、腎機能が改善しなかった1例についても皮膚症状や意識障害は改善している。Nakayamaらは、PSL 15~20mgで治療したCCEの7症例を報告してい

る²⁶⁾。全例で投与2~4週後に血清creatinineは低下したが、2例については、その後腎機能が悪化し維持透析を必要とした。また、皮膚症状は7例のうち6例で見られたが、PSL投与で改善しなかった。好酸球数については全例で投与2~4週後に著明に減少しており、血清creatinineの低下と関連していた。これより、好酸球数は病勢を反映し、炎症活動性のマーカーになる可能性があると報告している。下郷らはPSL 0.3~0.5mg/kgで治療した8例を含むCCEの10症例を報告している²⁷⁾。PSLで治療した8例のうち4例は腎機能の改善がみられ、他4例は維持透析を必要としたが、一旦は血清creatinineが低下した症例も多くみられた。また、CCE 10症例のうち発症から治療開始までの期間が10週以上の4例は全例死亡し、10週以下の6例は1例のみ死亡した。これより、早期に診断がつき、治療を開始した症例では生命予後、腎機能予後ともに比較的良好な経過をたどったと報告している。ステロイド療法の多くは、腎機能が不可逆性となる前に、早期に開始された場合に効果がみられると考えられる。

また、ステロイド療法の副作用として、日和見感染や、心血管イベントの発現、糖尿病の悪化などが認められるため、高齢で動脈硬化症の患者には、高容量は使用しにくいと思われる。

次に、ステロイドと血漿交換の併用療法、LDL apheresisの併用療法についての症例をTable 3, 4に示す^{17)28)~35)}。血漿交換ではhumoral mediatorなどの病因物質のみならず、血清脂質やフィブリノーゲ

Table 2 Clinical course and initial dose of corticosteroids and other medications

Author	Serum creatinine		Eosinophils (%)/ total count	Histologic diagnosis	Steroid therapy	Others	Outcome Skin/Renal function/Others
	Basal value/ Peak value/ At last follow up						
Oe	1.25/5.48/2-2.5		8.7%/	skin	PSL 500 mg for 3 days, PSL 20 mg	PG, cilostazol	improved/improved
Motegi	1.0/5.8/HD		9.8%/	skin	PSL 30 mg	vasodilator	improved/not improved/ other symptoms improved
Nakazawa	NS/4.0/2.3		15.9%/	(-)	PSL 20 mg	vasodilator	improved/improved
Koga	NS/3.7/2.0		15%/	kidney	PSL 30 mg (0.4 mg/kg)	PG	(-)/improved
	1.0/1.8/1.0		7%/	skin	PSL 30 mg (0.4 mg/kg)		improved/improved
Matsumura	1.7/5.5/<2		9%/999	skin	PSL 15 mg	statin candesartan	improved/improved
Hida	0.8/CHDF, HD/2.0		1.7%/1,530	(-)	methyl prednisolone 1 g for 3 days		improved/improved/ other symptoms improved
Nemoto	1.0/5-6/3.0		4.9%/	(-)	PSL 30 mg	PG, statin	improved/improved
Nakahama	2.1/10.5/3.9		23.5%/2,378	(-)	PSL 15 mg (0.3 mg/kg)		(-)/improved/other symp- toms improved

PSL: prednisolone, CHDF: continuous hemodiafiltration, PG: prostagrandin, HD: hemodialysis, NS: not stated.

Table 3 Clinical findings and characteristics of CCE patients

Author	Age	Sex	Prior medical problem	Inciting event/Anticoagulant	Interval to on set of renal CCE	Clinical features Skin/Renal failure/Others
Hasegawa ①	65	M	HT, TAA, gout	PTCA, aortic bypass	13 days	+/+/gastric ulcer, retinal emboli
②	70	M	HT, DM, AMI, CI	PTCA	4 months	+/+/lung infiltrated shadow
③	77	M	HT, AP, gout	PTCA, IADSA	1 month	+/+/lung infiltrated shadow
④	76	M	CI, AAA, oldTb	none		+/+/lung infiltrated shadow/remarkable HT
Ono	65	M	HT, DM, AAA	aspirin		+/+/diminished appetite, general fatigue
Enomae	74	M	HT, af	aspirin, warfarine		+/+
Okazaki	63	M	AMI, AP	CAG, PTCA	2 days	+/+
	73	M	AMI	CAG, PTCA	18 days	+/+
Sanai	76	M	CAD	CABG	2 months	+/+
Tamura	68	M	HT, AP, diabetic nephropathy	CAG	3 months	+/+/diminished appetite, general fatigue
Daimon	66	M	HT, AAA	CAG	25 days	+/+/low grade fever, abdominal pain
Tunoda	68	M	HT, DM	CAG, CABG/warfarin	1 month	+/+
	68	M	femoral artery stenosis	PTA, CAG, angiography/warfarin	6 months	+/+
Biesenbach	55	M	HT, HL, CAD	CAG	1 month	-/+ /HT crisis
This case	66	M	HT, DM	CAG, PCI	16 days	+/+/cerebral infarction, retinal emboli

HT: hypertension, AAA: abdominal aortic aneurysm, TAA: thoracic aortic aneurysm, DM: diabetes mellitus, AMI: acute myocardial infarction, CI: cerebral infarction, CAD: coronary artery disease, PTCA: percutaneous transluminal coronary angioplasty, CAG: coronary angiography, IADSA: intraarterial digital subtraction angiography, AP: angina pectoris, af: atrial fibrillation, CABG: coronary artery bypass grafting, PCI: percutaneous coronary intervention.

ンなどを除去することによる血流改善効果が期待される。長谷川らは血漿交換とステロイドの併用療法を施行した CCE の 4 症例を報告している¹⁷⁾。症例 1, 3 は腎機能が比較的早期に改善した。症例 2 は誘因から 4 ヶ月後に受診した時点で、血清 creatinine 7.1 mg/dl と著しく腎機能が障害されており、不可逆性腎病変となっていた可能性と、糖尿病性腎症に CCE が加わったため効果が得られなかった可能性がある。また、症例 2, 3, 4 は経過中、両肺浸潤影が出現

した。症例 2 は、血漿交換により両肺浸潤影は改善したが、腎機能は改善しなかった。症例 3 は、PSL を 10mg/day まで漸減したところで肺症状が出現し PSL の増量、抗アレルギー薬の併用で改善した。症例 4 は、一時的に呼吸状態が改善したが腎機能は改善せず、その後下血、呼吸状態悪化、disseminated intravascular coagulation (DIC) のため永眠した。大野らはステロイドを併用せず血漿交換療法のみで皮膚症状、腎機能ともに改善したと述べている²⁸⁾。

Table 4 Clinical course and plasma exchange/LDL apheresis

Author	Serum creatinine		Eosinophils (%)/ total count	Histologic diagnosis	Steroid therapy/Plasma exchange or LDL apheresis	Others	Outcome Skin/Renal function/ Others
	Basal value/ Peak value/ At last follow up						
Hasegawa ①	0.8/5.4/2.1		15%/1,760	skin	PSL 30 mg (0.6 mg/kg) Pex 3 sessions×2	argatroban suplatast tosilate	improved/improved
②	1.6/7.1/HD		3%/1,240	skin	PSL 30 mg/Pex 3 sessions	PGE1	NS/not improved/ respiratory status improved
③	1.5/4.0/1.9		12%/	skin	PSL 30 mg/Pex 3 sessions	PGE1	improved/improved/ respiratory status improved
④	1.7/5.6/HD		3%/	skin	methyl prednisolone 1 g for 3 days Pex 3 sessions		NS/not improved/death from respiratory failure and DIC
Ono	NS/13.17/NS		NS	skin	Pex 3 sessions		improved/improved
Enomae	0.8/2.1/1.4		7%/	skin, kidney	PSL 20 mg (0.3 mg/kg) LDL-A 10 sessions	amrodipine PG, statin	improved/improved
Okazaki	normal/2.65/1.8-2.0		19.2%/1,230	(-)	PSL 30 mg (0.5 mg/kg) LDL-A 2 sessions	PG	improved/improved
	2.4/4.2/2.5-2.9		/820	skin	methyl prednisolone 1 g for 3 days LDL-A 3 sessions	PG, statin valsaltan	improved/improved
Sanai	1.2/6.0/2.4		10.5%/	(-)	LDL-A 20 sessions	PG	improved/improved
Tamura	1.66/6.26/3.48		9%/	skin, kidney	PSL 20 mg LDL-A 10 sessions	candesartan	improved/improved
Daimon	0.6/8.1/3-4		6%/	skin, kidney	PSL 20-10 mg LDL-A 5 sessions		improved/improved
Tunoda	NS/NS/HD		/1,500	skin, kidney	LDL-A 10 sessions	PG, statin	improved/not improved consciousness improved
	NS/5.0/3-4		/500	skin, kidney	LDL-A 10 sessions	PG	improved/not improved consciousness improved
Biesenbach	1.3/7/NS		6.4%/	kidney	LDL-A	statin candesartan	(-)/not improved
This case	0.9/9.7/HD		18%/2,646	skin	Pex 3 sessions×2		neurological findings improved

PSL: prednisolone, Pex: plasma exchange, LDL-A: LDL apheresis, PG: prostagrandin, HD: hemodialysis, NS: not stated.

自験例では血漿交換により、一時的に症状の改善が認められた (Fig. 1).

患者は66歳、男性。糖尿病、高血圧あり。不安定狭心症のためCAG (coronary angiography) を施行され、左前下行枝に90%の狭窄を認めた。2日後にPCI (percutaneous coronary intervention) を施行され、初回CAGから16日後に再度CAGを施行された。その後、徐々に腎機能は悪化し、難治性の高血圧を認めた。また敗血症の合併を認めたが、エンドトキシン吸着、抗生剤にて改善した。初回CAGより約2ヵ月後、眼科にて網脈中心動脈閉塞症の診断のためウロキナーゼを3日間投与した。この頃より急激に腎機能が悪化し、血液透析を導入した。また両足底から大腿にかけて網状皮疹が出現し、皮膚生検をしたところ、血管内に紡錘形のcleft状に観察されるコレステロール結晶を認め、CCEと診断した (Fig. 2)³⁶⁾。その後、意識障害と右半身の不全麻痺が出現

し、magnetic resonance imaging system (MRI) にて多発性の梗塞巣を認め、また好酸球数が2,646/ μ l (18%)と上昇したことからCCEの増悪と診断した。それに対して新鮮凍結血漿による血漿交換療法を隔日で3回施行した。初回の血漿交換療法の翌日より意識障害と右片麻痺の改善を認め1クール終了後には好酸球数が832/ μ l (4%)まで低下した。しかし、その後意識状態が悪化したため2クール目の血漿交換を施行したが、意識状態は改善せず、重症肺炎を併発し、その後DIC、multiple organ failure (MOF)を合併し、初回CAGから約4ヵ月後に永眠した。

本例では、2回のCAGとPCIが誘因となりCCEを発症し、その後のウロキナーゼの投与により、さらに病状が悪化したと考えられる。眼科では眼底所見でCCEによる塞栓という認識がなく、網脈中心動脈閉塞症と診断したが、コレステロール結晶

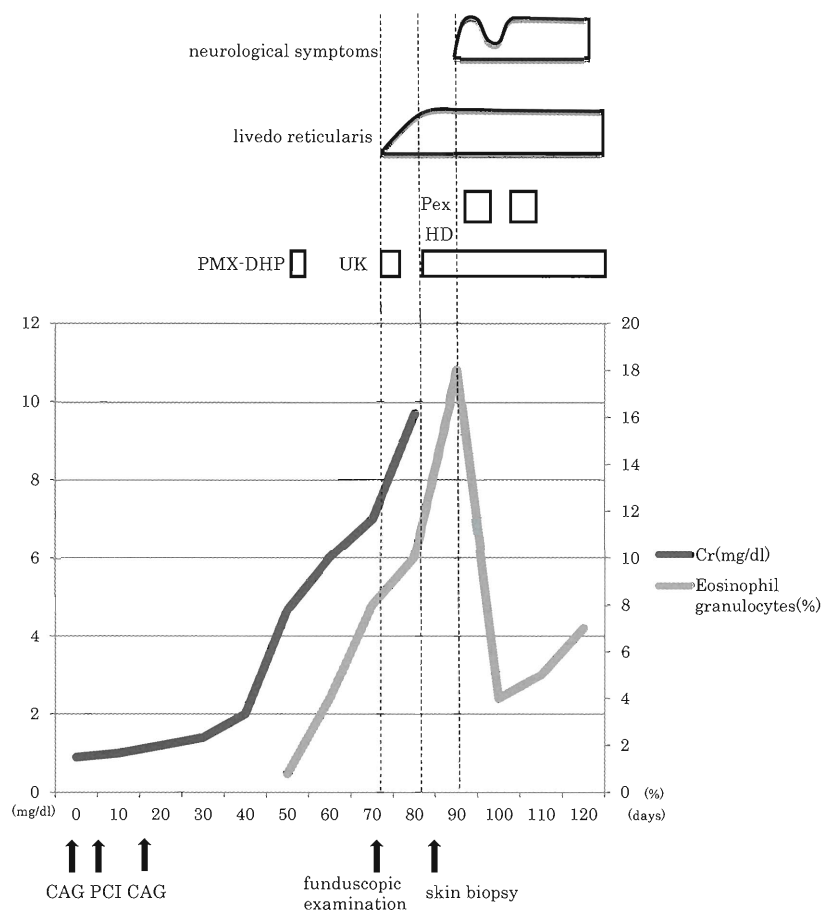


Fig. 1 Clinical course of the patient

Pex: plasma exchange, UK: urokinase, PMX-DHP: polymyxin-B immobilized colum direct hemoperfusion, CAG: coronary angiography, PCI: percutaneous coronary intervention, HD: hemodialysis, Cr: creatinine.

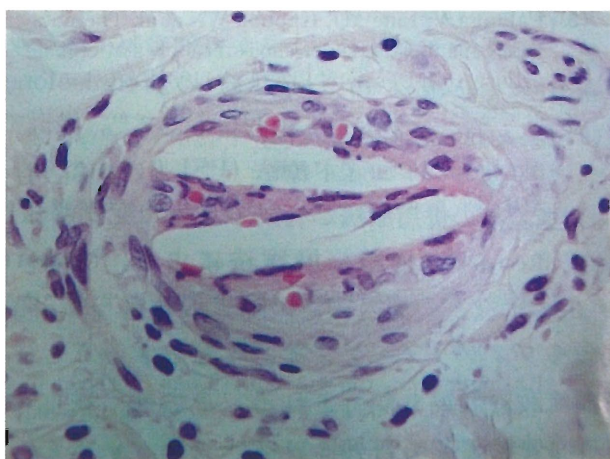


Fig. 2 Skin biopsy showed needle shaped clefts in the lumen of the arteriole (Reproduced with permission from reference 36)

(hollen-horst plaque) という認識があればウロキナーゼの投与を回避できたかもしれない。血漿交換により、一時的に症状の改善がみられたことから、

発症早期に診断が可能ならば、効果が期待できたと思われる。本例では、糖尿病や、全身状態不良、肺炎の合併などのため、ステロイドの投与は行わなかったが、血漿交換とステロイドの併用でさらに効果が得られる可能性があると思われた。

最後に、LDL apheresis について述べる。本治療法は LDL, very-low-density lipoprotein (VLDL) を含む直接作用のほかに、付随する酸化 LDL の減少が血中の炎症性サイトカインを減少させ、結果的に血管内皮機能を改善させ炎症反応の抑制および末梢循環改善をもたらす³⁷⁾³⁸⁾。さらに、血管拡張性の eicosanoids や一酸化窒素化合物の発生により血管床の粘稠性を修復させ、また凝固因子を減少させることにより血流凝固能改善などの関与が指摘されている³⁹⁾。

Enomae らは、LDL apheresis と PSL の併用療法で、腎機能、皮膚症状が改善したと報告している²⁹⁾。しかしながら、CCE の 52 例のうち 32 例において、

抗凝固療法の中止，血圧コントロールにより，腎機能の自然軽快，安定化を認めたという報告があることから²⁾，症状の改善が，抗凝固療法の中止によるものか，併用療法によるものか明らかでない述べている。岡崎らは LDL apheresis と PSL の併用療法により，腎機能，皮膚症状ともに改善したと報告している³⁰⁾。ステロイドにより塞栓した先の局所の炎症反応，免疫学的反応を抑制すること，また，塞栓源における断続的なコレステリン結晶の飛散を抑制するために，lipid lowering therapy による大動脈内ブランクの安定化が重要と述べている。lipid lowering therapy としては HMG-CoA 阻害剤と，より積極的な治療として LDL apheresis を挙げている。Woolfson らは，CCE の simvastatin による腎機能改善症例を報告し，simvastatin が cholesterol-rich atherosclerotic plaque を安定化し，コレステロール結晶により塞栓された細動脈の再灌流を引き起こすのではないかと報告している¹⁰⁾。Sanai らはステロイドを併用せずに，LDL apheresis のみで皮膚症状，腎機能ともに改善したと述べている³¹⁾。Tamura らは，LDL apheresis により皮膚症状は劇的に改善したが，腎機能改善には有効でなく，むしろ，その後を開始した PSL と angiotensin II type 1 receptor antagonist (ARB) が有効だった可能性があると述べている³²⁾。Daimon らは，LDL apheresis と PSL の併用療法により皮膚症状は改善し，腎機能は LDL apheresis 5 session で速やかに改善し透析を離脱したと報告している³³⁾。Tsunoda らは，ステロイドを併用せず，LDL apheresis のみで皮膚症状，意識状態は改善したが，腎機能は改善しなかったと述べている³⁴⁾。Biesenbach らは，LDL apheresis が無効であったと述べているが³⁵⁾，誘因から治療開始まで約6ヵ月と長かったため，効果が得られなかった可能性がある。これらのことから，LDL apheresis と PSL の併用療法は有効性が期待できると考えられる。

CCE の予後は不良で，これまで1年生存率 64%⁴⁰⁾～87%⁴¹⁾と報告されてきた。死因は心イベント，動脈瘤破裂，中枢神経系の虚血，消化管虚血とさまざまである。しかし，近年では，積極的な支持療法により，1年生存率が 87%，4年生存率が 52% まで改善したと報告されている¹⁶⁾。具体策としては，①抗凝固療法の中止，②血管カテーテル検査や治療，心血管手術の回避，③心不全，血圧コントロールのための血管拡張薬や angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI)，利尿薬の投与，④体液過剰の際に

は血液濾過，血液透析の施行，⑤栄養管理（経腸栄養），⑥炎症所見があり全身状態悪化や CCE の new episode がある場合には，腹部症状の改善や食欲亢進のための PSL (0.3mg/kg) 投与などである。

おわりに

CCE は予後不良の疾患と考えられていたが，より積極的な支持療法により良好な生命予後が得られたという報告も散見される。誘因の除去が最も大切であるが，早期診断のためには CCE に関する知識と十分な皮膚症状の観察が重要と考えられる。ステロイド療法，血漿交換，LDL apheresis などに治療の効果が期待されるが，未だ CCE に対する有効な治療のエビデンスはなく，今後の研究が期待される。

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) Flory CM: Arterial occlusions produced by emboli from eroded aortic atheromatous plaques. *Am J Pathol* **21**: 549-565, 1945
- 2) Scolari F, Tardanico R, Zani R et al: Cholesterol crystal embolism: A recognizable cause of renal disease. *Am J Kidney Dis* **36** (6): 1089-1109, 2000
- 3) 上田真喜子, 稲葉真由美, 成子隆彦: 動脈硬化性疾患の発症機構. *日医師会誌* **140** (6): 1198-1202, 2011
- 4) Fukumoto Y, Tsutui H, Tsuchihashi M et al: 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
- 5) Falanga V, Fine MJ, Kapoor WN et al: The cutaneous manifestations of cholesterol crystal embolization. *Arch Dermatol* **122**: 1194-1198, 1986
- 6) 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. *東邦医学会誌* **48** (6): 435-443, 2001
- 7) Recharls AM, Eliot RS, Kanjuh VI et al: Cholesterol embolism: a multiple-system disease masquerading as polyarteritis nodosa. *Am J Cardiol* **15**: 696-707, 1965
- 8) Kasinath BS, Corwin HL, Bidani AK et al: Eosinophilia in the diagnosis of atheroembolic renal disease. *Am J Nephrol* **7**: 173-177, 1987
- 9) Cogan E, Schandené L, Papadopoulos T et al: Interleukin-5 production by T lymphocytes in atheroembolic disease with hyper-eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* **96**: 427-429, 1995
- 10) Cosio FG, Zager RA, Sharma HM: Atheroembolic renal disease causes hypocomplementaemia. *Lancet* **2**: 118-121, 1985
- 11) Woolfson RG, Lachmann H: Improvement in renal cholesterol emboli syndrome after simvastatin.

- Lancet **351** (9112): 1331-1332, 1998
- 12) **Minatohara K**: Renal failure associated with blue toe syndrome: effective treatment with intravenous prostaglandin E-1. *Acta Derm Venereol* **86** (4): 364-365, 2006
 - 13) **Carr ME Jr, Sanders K, Todd WM**: Pain relief and clinical improvement temporally related to the use of pentoxifylline in a patient with documented cholesterol emboli—a case report. *Angiology* **45** (1): 65-69, 1994
 - 14) **Vacher-Coponat H, Pache X, Dussol B et al**: Pulmonary-renal syndrome responding to corticosteroids: consider cholesterol embolization. *Nephrol Dial Transplant* **12** (9): 1977-1979, 1997
 - 15) **Fabbian F, Catalano C, Lambertini D et al**: A possible role of corticosteroids in cholesterol crystal embolization. *Nephron* **83** (2): 189-190, 1999
 - 16) **Belenfant X, Meyrier A, Jacquot C**: Supportive treatment improves survival in multivisceral cholesterol crystal embolism. *Am J Kidney Dis* **33** (5): 840-850, 1999
 - 17) **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** (2): 53-59, 2000
 - 18) **Oe K, Araki T, Nakashima A et al**: Late onset of cholesterol crystal embolism after thrombolysis for cerebral infarction. *Inter Med* **49**: 833-836, 2010
 - 19) **Motegi S, Abe M, Shimizu A et al**: Cholesterol crystal embolization: skin manifestation, gastrointestinal and central nervous symptom treated with corticosteroid. *J Dermatol* **32**: 295-298, 2005
 - 20) **中澤和智, 太田剛史, 藤本基秋ほか**: 頸動脈ステント留置術後遅発性に生じたコレステロールクリスタル塞栓症の 1 例. *Neurol Surg* **35** (8): 807-811, 2007
 - 21) **Koga J, Ohno M, Okamoto K et al**: Cholesterol embolization treated with corticosteroids—two case reports. *Angiology* **56** (4): 497-501, 2005
 - 22) **Matsumura T, Matsumoto A, Ohno M et al**: A case of cholesterol embolism confirmed by skin biopsy and successfully treated with statins and steroids. *Am J Med Sci* **331** (5): 280-283, 2006
 - 23) **肥田頼彦, 小林 昇, 伊藤智範ほか**: 血液透析から離脱し得たコレステロール塞栓症の 1 例. *心臓* **40** (8): 709-715, 2008
 - 24) **根本尚彦, 大塚健紀, 伊藤直樹ほか**: ステロイド治療が著効した心臓カテーテル後コレステロール塞栓症の 1 例. *呼吸と循環* **54** (3): 313-316, 2006
 - 25) **Nakahama H, Sakaguchi K**: Small dose oral corticosteroid treatment rapidly improved renal function in a patient with an acute aggravation of chronic renal failure due to cholesterol embolism. *Nephrol Dial Transplant* **16**: 872-873, 2001
 - 26) **Nakayama M, Nagata M, Hirano T**: Low-dose prednisolone ameliorates acute renal failure caused by cholesterol crystal embolism. *Clin Nephrol* **66** (4): 232-239, 2006
 - 27) **下郷沙智子, 八木 亮, 杉山和寛ほか**: 近年当科で経験したコレステロール塞栓症 10 例の検討. *Ther Res* **27** (9): 1733-1735, 2006
 - 28) **大野稔之, 新田悠紀子, 小池文美香ほか**: コレステロール結晶塞栓症の治療経験. *皮膚臨床* **49** (9): 1043-1047, 2007
 - 29) **Enomae M, Takeda S, Yoshiimoto K et al**: Chronic cholesterol crystal embolism with a spontaneous onset. *Intern Med* **46** (14): 1123-1126, 2007
 - 30) **岡崎怜子, 菊池有史, 平山悦之ほか**: 症例から学ぶコレステロール結晶塞栓症 (CEE) ステロイド療法と LDL アフェレーシス併用の効果. *日医大医学会誌* **2** (2): 115-120, 2006
 - 31) **Sanai T, Matsui R, Hirano T**: LDL apheresis for cholesterol embolism following coronary artery bypass graft surgery—a case report. *Angiology* **57** (3): 379-382, 2006
 - 32) **Tamura K, Umemura M, Yano H et al**: Acute renal failure due to cholesterol crystal embolism treated with LDL apheresis followed by corticosteroid and candesartan. *Clin Exp Nephrol* **7**: 67-71, 2003
 - 33) **Daimon S, Morita R, Ohtsuki N et al**: LDL apheresis followed by corticosteroid therapy as a possible treatment of cholesterol crystal embolism. *Clin Exp Nephrol* **4** (4): 352-355, 2000
 - 34) **Tsunoda S, Daimon S, Miyazaki R et al**: LDL apheresis as intensive lipid-lowering therapy for cholesterol embolism. *Nephrol Dial Transplant* **14**: 1041-1042, 1999
 - 35) **Biesenbach P, Gremmel T, Hörl WH et al**: Gross proteinuria and subacute renal failure after coronary angiography—a case report of cholesterol crystal embolization. *Wien Klin Wochenschr* **122**: 251-254, 2010
 - 36) **塩見智子, 篠部道隆, 佐中 孜**: 症例からみた急性腎不全の病態と治療 コレステロール塞栓症による腎不全. *腎と透析* **49** (3): 570-572, 2000
 - 37) **Muso E, Mune M, Fujii Y et al**: Significantly rapid relief from steroid-resistant nephrotic syndrome by LDL apheresis compared with steroid monotherapy. *Nephron* **89**: 408-415, 2001
 - 38) **Tamai O, Matsuoka H, Itabe H et al**: Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. *Circulation* **95**: 76-82, 1997
 - 39) **Kojima S, Ogi M, Sugi T et al**: Changes in plasma levels of nitric oxide derivative during low-density lipoprotein apheresis. *Ther Apher* **1**: 356-361, 1997
 - 40) **Dahlberg PJ, Frecentese DF, Cogbill TH**: Cholesterol embolism: experience with 22 histologically proven cases. *Surgery* **105**: 737-746, 1989
 - 41) **Thadhani RI, Camargo CA Jr, Xavier RJ et al**: Atheroembolic renal failure after invasive procedures. Natural history based on 52 histologically proven cases. *Medicine* **74**: 350-358, 1995