

発症数ヶ月を経過したコレステロール結晶塞栓症に対し LDL アフェレーシスとステロイド併用療法が有効であった維持血液透析患者の一例

古郷博紀¹⁾, 落合彰子^{1)*}, 皆川明大¹⁾, 黒木聡子¹⁾, 山下理沙¹⁾
 岩切太幹志¹⁾, 西園隆三¹⁾, 菊池正雄¹⁾, 中川秀人¹⁾, 佐藤祐二¹⁾
 藤元昭一^{1), 2)}

1) 宮崎大学医学部附属病院 腎臓内科

2) 宮崎大学医学部医学科 血液・血管先端医療学講座

A case of subacute cholesterol crystal embolism of hemodialysis patient successfully treated by LDL apheresis and corticosteroid therapy

Hiroki Kogo¹⁾, Shoko Ochiai¹⁾, Akihiro Minakawa¹⁾, Satoko Kuroki¹⁾, Risa Yamashita¹⁾
 Takashi Iwakiri¹⁾, Ryuzoh Nishizono¹⁾, Masao Kikuchi¹⁾, Hideto Nakagawa¹⁾, Yuji Sato¹⁾
 Shouichi Fujimoto^{1), 2)}

1) Department of Internal Medicine, Division of Circulatory and Body Fluid Regulation, Faculty of Medicine, University of Miyazaki

2) Department of Hemovascular Medicine and Artificial Organs, Faculty of Medicine, University of Miyazaki

【要旨】

76歳、女性。高血圧症、糖尿病を有し、X-1年8月に血液透析を導入された際の胸腹部造影CTで顕著なshaggy aortaを認めていた。同年11月に閉塞性動脈硬化症のため下肢動脈の経皮的血管形成術を施行され、X年1月頃から足趾の色調不良が出現、徐々に疼痛が増悪したためX年5月当科入院となった。両足趾の皮膚所見および好酸球増多を伴う炎症反応高値を認め、皮膚生検からコレステロール結晶塞栓症と診断。第3病日よりステロイド（プレドニゾロン15mg/日）とLDLアフェレーシスを行い、炎症反応は消失、足趾所見は壊死部以外で改善し、疼痛も軽減した。発症早期でなくともステロイドとLDLアフェレーシスの併用療法は検討する価値があると考えた。

key words

コレステロール結晶塞栓症, LDL アフェレーシス, Shaggy aorta

I. 緒言

コレステロール結晶塞栓症（CCE：Cholesterol Crystal Embolization）は血管壁の粥状動脈硬化性病変が破綻し、内部のコレステロール結晶が飛散した結果、末梢動脈を閉塞し局所炎症と微小循環障害によって様々な病態を呈する疾患である。今回我々は、Shaggy aortaを呈し、動脈硬化危

険因子を複数個有する血液維持透析患者に発症したCCEを経験した。治療について、文献的考察を交え報告する。

II. 症例

【患者】76歳、女性

【主訴】両足趾痛

受付日：2019年3月16日／受理日：2019年7月7日

* 連絡先：〒889-1692 宮崎市清武町木原5200 宮崎大学医学部附属病院 腎臓内科 tel:0985-85-1510 / fax:0985-85-9129
 shouko_ochiai@med.miyazaki-u.ac.jp

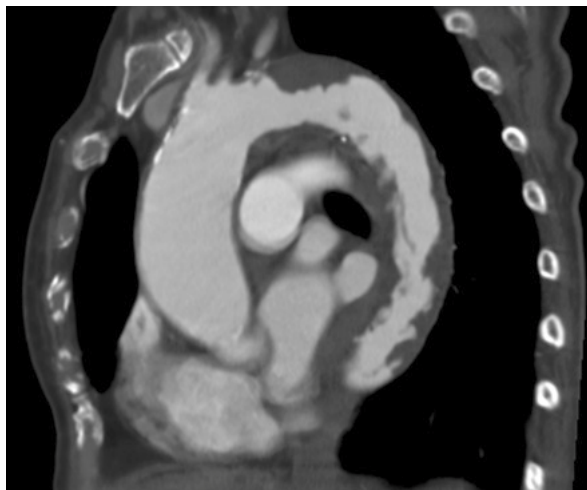


図1 透析導入時の胸腹部造影CT

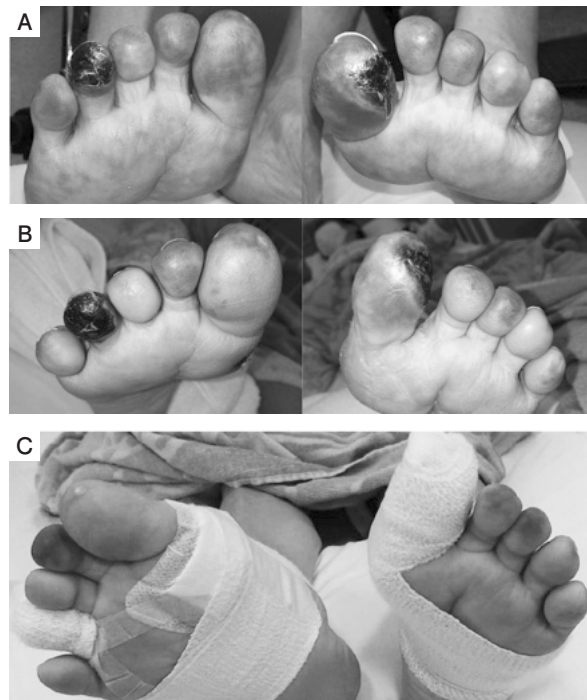


図2 足趾所見

【既往歴】71歳：胃潰瘍，脳梗塞（軽度，麻痺なし）

【生活歴】喫煙歴：既喫煙者（本数不明），飲酒歴：機会飲酒，アレルギー：なし

【現病歴】X-11年頃より高血圧症，糖尿病に対して近医へ通院していたが病識に乏しく内服アドヒアランス不良で，血圧・血糖コントロールは不良であった．X-1年1月までは検尿異常はなくCre 1.5 mg/dL前後で経過していたが，同年5月にはCre 3.71 mg/dL，6月にはCre 6.83 mg/dLと増悪，次第に食欲低下，全身倦怠感といった尿毒症症状が出現し，当科紹介入院の上，X-1年8月に血液透析を導入された．血液透析導入時の胸腹部造影CTで顕著な shaggy aorta を認め（図1），高血圧症，糖尿病による影響に加え，腎虚血による腎機能低下の進行と考えた．同年11月に歩行時疼痛が出現し，閉塞性動脈硬化症（ASO）の診断で下肢動脈の経皮的血管形成術（PTA）を施行され，症状は消失した．しかしX年1月頃から足趾の色調不良が出現，徐々に同部の疼痛が増悪したためX年5月当科入院となった．

【入院時現症】身長147 cm，体重42 kg，体温36.6度，血圧185/87 mmHg，脈拍72/分（整），

呼吸回数16回/分，SpO₂ 97%（室内気），意識清明

頭頸部：眼瞼結膜蒼白，頸部血管雑音なし

胸部：心音・呼吸音に異常なし

腹部：異常所見なし

四肢：右前腕に内シヤントあり，下腿浮腫なし，足背動脈触知，後脛骨動脈触知，全足趾に暗紫紅色斑あり，足底上方には網状皮斑あり，左第1趾外側，右第4趾伸側は黒色壊疽あり（図2 A）

【内服薬】サキサグリプチン 2.5 mg/日，クロピドグレル 75 mg/日，アスピリン腸溶錠 100 mg/日，ロスバスタチン 10 mg/日，ボノプラザン 10 mg/日，ビソプロロール 1.25 mg/日，アルファカルシドール 0.25 μ g/日，プレガバリン 25 mg/日，エパルレスタット 100 mg/日，ベタヒスチン 12 mg/日，ベラプロスト 120 μ g/日，アムロジピン 2.5 mg/日

【検査成績】表1に入院時検査成績を示す．白血球増多は好酸球（9%，1080/ μ L）主体で炎症反応高値を伴っていた．ロスバスタチン内服中でありLDLコレステロールは低値であった．また，貧血とDダイマー上昇を認めた．

【臨床経過】カテーテル操作の既往や透析時の抗

【血算】		【生化学】		
WBC	12000/ μ L	TP	7.38 g/dL	T-Bil 0.2 mg/dL
Neut.	60%	Alb	3.2 g/dL	AST 11 U/L
Lymph.	23.20%	T-Cho	115 mg/dL	ALT 4 U/L
Mono.	7.60%	LDL-C	55 mg/dL	LDH 246 U/L
Eosin.	9%	HDL-C	37.4 mg/dL	
Baso.	0.20%	TG	90 mg/dL	【血清学】
Hb	9.8 g/dL	BUN	33.6 mg/dL	CRP 3.98 mg/dL
Plt	38.2 万/ μ L	Cre	5.37 mg/dL	IgG 2258 mg/dL
		UA	4.6 mg/dL	IgA 345 mg/dL
		Na	132 mmol/L	IgM 149 mg/dL
		K	3.8 mmol/L	ferritin 15.4 ng/mL
		Cl	99 mmol/L	
		Ca(補正)	9.1 mg/dL	【血糖関連】
		IP	5 mg/dL	HbA1c 7%
【凝固】				
PT-INR	1.11			
APTT	33.5 sec			
D-dimer	3.83 μ g/mL			
Fib	430 mg/dL			

表1 入院時検査成績

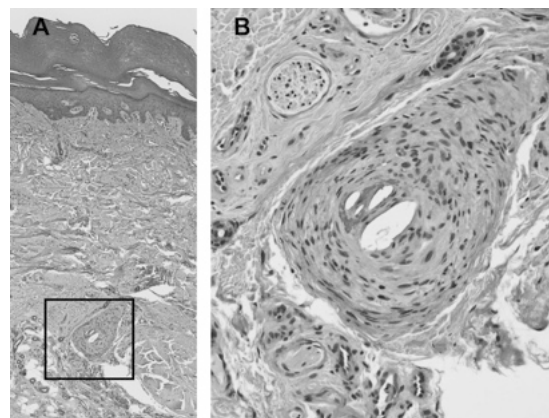


図3 足底の皮膚生検 (HE 染色, A×40, B×400)

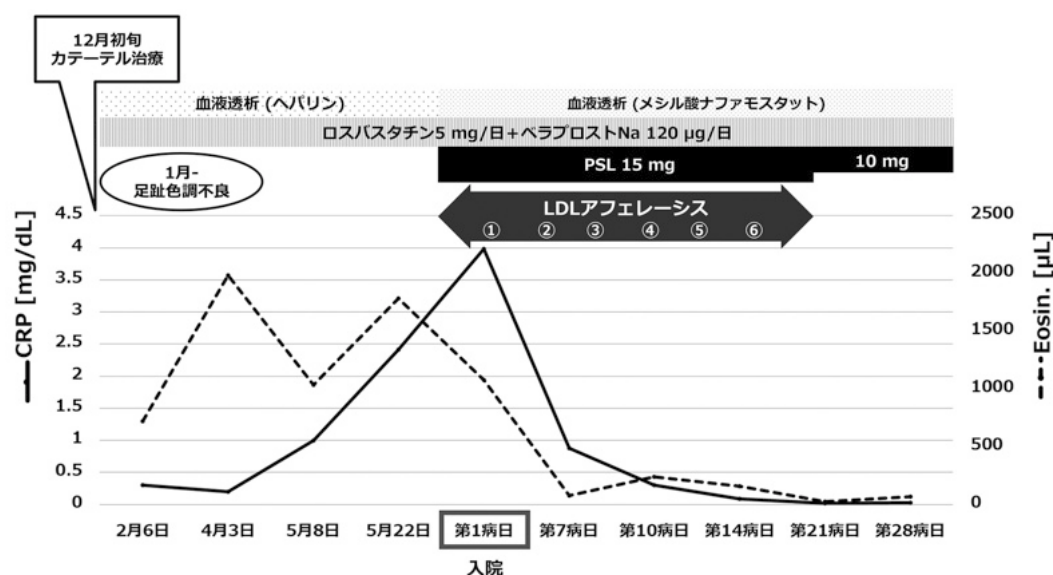


図4 経過

凝固剤使用，足趾所見，好酸球増多からコレステロール結晶塞栓（CCE）を疑い，足底の皮膚生検でコレステリン結晶の塞栓像（図3）を認め，CCEと診断した．経過を図4に示す．X-1年12月のカテーテル操作後，X年1月頃に足趾の色調不良が出現した際に好酸球増多を認め，炎症反応も徐々に上昇していたことから1月頃にはCCEを発症していたと考えられた．当院入院時は既にCCE発症から4ヶ月程度経過していることになり，皮膚所見は4ヶ月かけて徐々に増悪したとのことであった．腎臓についてはCCE発

症前に既に末期腎不全に至っており，コレステロール結晶塞栓による皮膚以外の臓器障害は認めなかった．徐々に増悪した皮膚所見とshaggy aortaを有していることから，ブランクの安定化や局所の炎症反応改善のため，LDLアフェレーシスとステロイド療法を行う方針とした．第3病日からLDLアフェレーシス，PSL 15 mg/日を開始し，血液透析時の凝固剤に関しては，ヘパリンはコレステリン結晶や粥腫の遊離を促進する恐れがあるため中止し，メシル酸ナファモスタットへ変更した．また，以前より内服していたロスバ

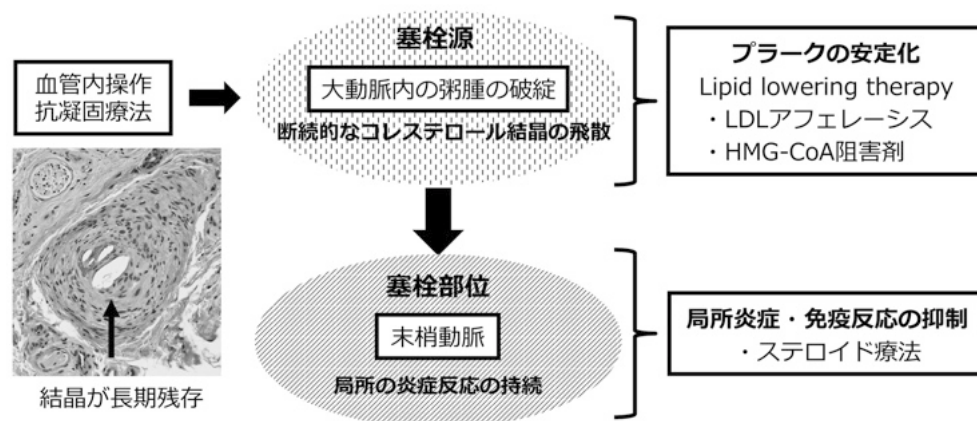


図5 コレステロール結晶塞栓症の治療（文献7より改変）

スタチン、ペラプロストを継続した。治療5日目には足趾の皮膚色の正常化が一部にみられ（図2B）、炎症反応の陰性化が確認できたため、LDLアフェレーシスは計6回（週2回×3週間）で終了し、第21病日（PSL19日目）にPSL10mg/日へ減量した。治療26日目には壊死部以外の足趾の色調は更に改善（図2C）し、光線療法とブプレノルフィンも使用し疼痛コントロールは良好となった。炎症反応や足趾の状況を考慮しながらPSLは漸減、終了の方針とし、第30病日に転院した。

Ⅲ. 考 察

CCEは1945年にFloryによって初めて報告され、その重症度は皮膚・腎・眼底など一部の臓器障害を呈する限局型から、脳・消化管・肺・四肢など広範な臓器障害を呈する全身型と様々である¹⁾。全身型はしばしば全身性血管炎に類似した病態を呈し生命予後は不良とされ、急性腎不全となり腎代替療法を必要とした場合の死亡率は33.3%に及ぶ²⁾。特に足趾の動脈に塞栓したものはBlue toe syndromeとも言われる。確定診断は生検によるコレステロール結晶の証明による。CCEの危険因子は動脈硬化促進因子と重なり、Thandhaniの研究では高血圧・脂質異常症・喫煙・糖尿病が報告され、CCE患者52例のうちそれぞれ81%、49%、90%、33%にこれらを認め

たことが報告されている³⁾。また、不安定な粥状動脈硬化性病変も危険因子であり、“Shaggy aorta”が含まれる。Shaggy aortaは高度の粥状動脈硬化病変が連続した結果、画像上、血管内腔が毛羽だったように見える大動脈を指し、Shaggy aortaに由来するCCEは特にShaggy aorta症候群と呼ばれている。CCEは約3/4程度は医療に関連する合併症とされ^{4),5)}、血管拡張術やステント挿入などの血管内操作・血管内治療に多く関連し、その他に心血管手術・抗凝固療法・血栓溶解療法も誘因になる⁶⁾。

CCEの標準的治療は確立されていないため、誘因を可能な限り回避し発症予防に努めることがまず重要となる。発症した場合の治療は、抗凝固療法の中止、スタチン・プロスタグランジンの投与、NSAIDs・モルヒネによる疼痛緩和、といった対症療法が主体と考えられている。近年ではステロイド療法とLDLアフェレーシスが奏功した例が報告されている。図5で示すように、①塞栓部位の炎症反応・免疫学的反応の制御と②塞栓源におけるコレステリン結晶の飛散抑制の2点が念頭におかれ、①に対してステロイドが、②に対してLDLアフェレーシスの使用がそれぞれ想定される⁷⁾。ステロイドの投与量や期間について明確な基準はないが、基礎疾患を鑑みて、感染症合併や動脈硬化・糖尿病の増悪を避けるため比較的少量を短期間で使用されることが多く、0.3～0.5mg/kg/日が提示されている⁸⁾。ステロイドパルス療法を行い改善が得られた例もあるが、ス

表 2 CCE に対してステロイド療法と LDL アフェレーシスを行った症例

			誘発因子	障害された臓器	発症から治療までの期間	転帰
岡崎ら① ⁷⁾	2006	63歳男性	PCI*	急性腎不全、皮膚	16日	改善
岡崎ら② ⁷⁾	2006	73歳男性	PCI*	急性腎不全、皮膚	不明	改善
安田ら ⁹⁾	2011	81歳女性	自然発症	急性腎不全、皮膚	7日	改善
徳田ら ¹¹⁾	2017	87歳女性	PCI*	消化管穿孔	5日	死亡
能勢ら① ¹²⁾	2016	70代男性	下肢動脈造影	急性腎不全	8日	改善
能勢ら② ¹²⁾	2016	60代男性	PCI*	急性腎不全、皮膚	4日	改善

*PCI : percutaneous coronary intervention

テロイドの初期投与量 30 mg/日以上では全例死亡の転帰であったとの報告⁹⁾があるため、慎重に適応を検討する必要がある。LDL アフェレーシスは赤血球変形能改善や NO, ブラジキニン増加による血管拡張作用、炎症性サイトカイン除去作用^{7),9)}を有し、粥状動脈硬化巣を安定化させ更なるコレステリン結晶の飛散を抑制する。また、ステロイド単独投与での凝固能亢進による病態悪化を軽減させるとの指摘もある。ステロイド療法と LDL アフェレーシスによって急性腎障害が改善した例も複数存在するが症例報告にとどまり、有効となる患者群や施行回数などは確立されていない。また、治療介入時期についても明確なものはない。CCE に対して両治療を行った症例報告論文を、医中誌 Web で「コレステロール結晶塞栓症」AND「LDL アフェレーシス」AND「ステロイド」をキーワードとして検索し、発症から治療介入時期が記されているものを抽出した(表 2)。CCE は複数の危険因子、誘発因子を有し臨床症状も多彩なため、発症時期を断定するのは困難だが、過去の報告では、発症と考えられてから少なくとも 3 週間以内に治療が開始されていた。つまり、CCE と判断してから比較的迅速に治療介入している例がほとんどであった。一方、Kobayashi らは誘発因子から約 4 ヶ月、自覚症状から約 2 ヶ月経過した CCE に対して両治療を行い良好な結果を得たと報告している¹⁰⁾。CCE の発症を把握した際は速やかに治療を行うことが望ましいと推察されるが、発症から数ヶ月経過していても治療効果は期待できると考えられる。

本症例は高血圧、糖尿病といった動脈硬化の危険因子を有し、顕著な Shaggy aorta を画像上認めた。維持透析導入後、血管内操作を伴う治療を契機に CCE を発症、好酸球増加と炎症反応高値が出現し足趾の皮膚病変が顕在化・増悪した。過去の症例報告を参考に、皮膚所見・CRP 値を指標に少量ステロイド療法と LDL アフェレーシス(週 2 回、計 6 回)を行った。これによって足趾の網状皮斑は改善し疼痛も軽減、治療開始 12 日後には CRP は陰性化した。また、Shaggy aorta に対しては LDL アフェレーシスが粥状動脈硬化巣の安定化とステロイドによる過凝固のリスクを減少させ、病態安定化に寄与した可能性が示唆された。しかし、一方でステロイドによって血糖コントロールが不良となり、感染症のリスクの増加や動脈硬化の再増悪も懸念された。我々の症例は CCE 発症から 4 ヶ月が経過していたにもかかわらず、CCE に対する有効性が確認でき、患者の疼痛軽減・QOL 改善が実現した。よって、これらの治療は亜急性期から慢性期にかけても有用となる可能性を示唆している。今回我々が実施した治療法の有効性を確かめるためには、今後も引き続き、慎重に経過観察を行う必要があると考えられた。

IV. 結 語

高齢化に伴い動脈硬化性疾患の増加する中で、外科治療と比較して侵襲性の低い血管内治療の頻

度は増加することが予想され、それに伴い CCE の発症率も増加することが想定される。患者個々の背景を十分検討する必要があるが、病態に即した治療としてステロイド薬と LDL アフェレーシスの併用療法は検討する価値がある。しかし、そ

の治療標準化のためには、慎重な経過観察を含む症例蓄積が必要である。

第50回九州人工透析研究会総会で発表した。
利益相反：申告すべきものなし

参考文献

- 1) Flory CM. Arterial occlusions produced by emboli from eroded aortic atheromatous plaques. Am J Pathol 21: 549-565, 1945
- 2) Funabiki K, Masuoka H, Shimizu H, et al. Cholesterol Crystal Embolization(CCE) after Cardiac Catheterization. Jpn Heart J 44: 767-774, 2003.
- 3) Thandani RI, Camargo CA, Xavier RJ, Fang LS, Hansen B. Atheroembolic renal failure after invasive procedures. Natural history based on 52 histologically proven cases. Medicine 74: 350-358, 1995
- 4) 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
- 5) Belenfant, X., Meyrier, A., and Jacquot, C. Supportive treatment improves survival in multivisceral cholesterol crystal embolism. Am J Kidney Dis. 33: 840-850, 1999
- 6) Meyrier, A. Cholesterol crystal embolism: diagnostic and treatment. Kidney Int. 69: 1308-1312, 2006
- 7) 岡崎玲子, 菊池有史, 平山悦之, 他. コレステロール結晶塞栓症(CCE)ステロイド療法と LDL アフェレーシス併用の効果. 日医大医会誌 2 :115-120, 2006
- 8) 安田隆. コレステロール塞栓症と急性腎不全. 日内会誌99:943-949, 2010.
- 9) 安田圭子, 佐々木公一, 倭正也, 他. LDL アフェレーシスとステロイド療法の併用が有効であったコレステロール結晶塞栓症の 1 例. 透析会誌 44:1185-1191, 2011
- 10) Kobayashi H, Abe M, Murata Y. et al. Low-density lipoprotein apheresis for corticosteroid-resistant skin lesions caused by cholesterol crystal embolism: a case report and review of the literature. J Artif Organs. 18: 285-289, 2015
- 11) 徳田彩, 今川敦夫, 奥村哲, 他. 多発小腸潰瘍穿孔をきたしたコレステロール結晶塞栓症の 1 例. 日腹部救急医会誌 37:497-501, 2011
- 12) 能勢知可子, 今井祐子, 坂田行臣, 他. コレステロール塞栓症による進行性の腎不全に LDL アフェレーシス療法が奏功した 2 例. 富山中病医誌 39:71-73, 2016