

## 症 例

### 経皮的冠動脈インターベンション後にコレステロール塞栓症を合併した一例

佐藤光信<sup>1)</sup>, 大崎拓也<sup>2)</sup>, 兼古恭輔<sup>2)</sup>, 小島剛史<sup>2)</sup>, 長沼雄二郎<sup>2)</sup>

八戸赤十字病院 初期研修医<sup>1)</sup>, 同循環器内科<sup>2)</sup>

### A Case of cholesterol crystal embolism (CCE) after percutaneous coronary intervention (PCI)

Mitsunobu Sato<sup>1)</sup>, Takuya Osaki<sup>2)</sup>, Kyosuke Kaneko<sup>2)</sup>, Takeshi Kojima<sup>2)</sup>, Yujiro Naganuma<sup>2)</sup>

Resident<sup>1)</sup>, Department of cardiovascular internal medicine<sup>2)</sup>, Hachinohe Red Cross Hospital

**Key words :** コレステロール結晶塞栓症, 好酸球増多症, LDL アフェレーシス

#### 論文要旨

今回, 我々は冠動脈カテーテル治療後に blue toe syndrome を合併した一例を経験したので報告した.

症例は 71 歳, 男性. 咳嗽, 呼吸困難を主訴に来院し, Anterior STEMI (ST-elevation myocardial infarction) (killip III), うっ血性心不全と診断された. 心不全管理のため, 気管内挿管, 人工呼吸器装着し緊急冠動脈造影を施行し, 引き続き冠動脈インターベンション (PCI) を行った. 入院後の心不全は寛解と増悪を繰り返していたが, 腎機能は増悪傾向にあり, Cre 6.8 mg/dl となっていた. また, 右第 4 趾と左第 1-3 趾の皮膚の紫色調変化と好酸球増多を認め, コレステロール塞栓症を疑い, ステロイドパルス療法, PGE1 製剤, スタチン, LDL アフェレーシス, 血液透析を施行した. 透析離脱はできなかったが, 足趾の切断を免れ, 独歩退院が可能となった. ステロイド療法と LDL アフェレーシスの併用が有効であったと

考えられた.

#### I. 緒 言

コレステロール塞栓症は, 粥状動脈硬化症の動脈内壁の粥状硬化巣の崩壊により粥腫内コレステリン結晶が血中に流れ出て, 壊れた粥腫より末梢の動脈を閉塞することに伴って虚血性病変が生じる疾患であり, 近年の血管カテーテル検査及び治療の普及によりその合併症としての重要性が注目されてきている. 一般に進行性腎不全や blue toe syndrome を引き起こす<sup>1)</sup>. 確立された治療法はないが, ステロイドパルス療法, LDL アフェレーシスなどの有用性が報告されている<sup>2)</sup>. 今回我々は経皮的冠動脈インターベンション (PCI) に続発したコレステロール塞栓症を経験したので報告する.

#### II. 症 例

症 例 : 72 歳, 男性

主 訴 : 呼吸困難

既往歴：以前より脂質異常症を指摘されていたが放置していた。尿管結石2回。通院せず、健診は受けていない。

家族歴：特記事項なし

嗜好・生活歴：喫煙歴10本/日

現病歴：2015年10月10日頃から咳嗽があった。10月17日、呼吸困難が出現したため救急車にて来院した。来院時、JCS1桁で、喘鳴があり、ECGでV1-4でST上昇、胸部レントゲン写真で肺うっ血を認めた。経胸壁心エコーで前壁の壁運動低下、左室駆出率30%程度、中等度の僧帽弁逆流を認めた。Anterior ST-elevation myocardial infarction (Killip III) の診断で入院した。

入院時現症

BP 179/134mmHg, P 133/min, RR 36/min, BT 36.7度, SpO<sub>2</sub> 97% (酸素6L), 身長170cm, 体重50kg程度, JCS 3, 心音整, I音正常, II音正常, 過剰心音は頰脈にて同定できず, apexにLevine II/Vの収縮期心雑音聴取, 両肺野にcoarse crackleを聴取した。下肢浮腫はみなかった。

検査成績

心電図所見：SR, LAD, HR128bpm, ST elevation in V1-4, Q in V1-5, negative T in V5, poor R in III・aVf

胸部レントゲン写真：CTR 66%, 両側肺うっ血著明, 胸水貯留を認めた。

経胸壁心エコー所見：anterior-septal severe hypokinesis, その他diffuse hypokinesis, EF30% (bp), IVSd/PWd=0.8/1.2cm, LVDd/s=6.5/5.6cm, AoD/LAD=3.2/4.1cm, VSP (-), PE LV後面0.5cm, AS (-), Ar trivial, Pr trivial, MR moderate, TR mild強, IVC1.8/1.6cm

血液検査所見：WBC 11700/ $\mu$ l, RBC 364  $\times$  10<sup>4</sup>/ $\mu$ l, Hb 12.1g/dl, Ht 37.7%, MCV 103.6 fl, Plt 17.7  $\times$  10<sup>4</sup>/ $\mu$ l, CRP 1.15mg/dl, TP 7.1g/dl, Alb 3.6g/dl, BUN 27.2mg/dl, Cre 1.85mg/dl, Na 140mEq/l, K 3.6mEq/l, Cl 106mEq/l,

AST 27U/l, ALT 14U/l, LD 218U/l, TnI 94.3pg/mL, CK 54U/l, CK-MB 6.6U/l, BS 297mg/dl, LDL 193mg/dL, HDL 35mg/dL, TG 37mg/dL, HbA1c 5.4%, BNP1567.9pg/ml, PT-INR 1.00, APTT 28.1秒, Fbg 328.6mg/dL, FDP 12.9 $\mu$ g/ml

血液ガス (O<sub>2</sub> 6L) : pH 7.182, pCO<sub>2</sub> 43.7mmHg, pO<sub>2</sub> 138.8mmHg, HCO<sub>3</sub>-16mmol/L, BE -12mmol/L

入院後経過

心不全管理のため、気管内挿管し、人工呼吸器を装着した。右大腿動脈アプローチで緊急冠動脈造影を施行した。その結果、左前下行枝 (LAD) #6は99% (造影遅延を伴う)、左回旋枝 #14は90%の狭窄を示した。collateral #4は後下行枝 (PD) からLAD fairであり、引き続き責任病変のLADへ経皮的冠動脈インターベンション (PCI) を行った。ワイヤークロス、血管内超音波検査 (IVUS) 後、径2.5mmのバルーンで前拡張 (POBA) し、#6-7にdistalから薬剤溶出性ステント (DES) を2本 (Xience Alpine 2.75  $\times$  23mm, Xience Alpine 3.0  $\times$  12mm) を留置した。前胸部誘導にQ~poor R波があることから1週間前発症の亜急性心筋梗塞やOMI siteの再発作などの可能性が考えられた。血圧は維持され、心不全は徐々に軽快した。10月19日 (第2病日) にIABPを抜去、10月23日 (第6病日) 気管チューブを抜管した。入院時血中クレアチニンは1.85mg/dlで、その後落ち着いていたが、10月26日から徐々に血中クレアチニン値は悪化した。腎機能は11月8日には血中クレアチニン4mg/dl程度、その後さらに増悪し、尿量は1000ml/日以下であった。11月17日夜間に喘鳴、呼吸苦あり、再度非侵襲的陽圧換気 (NPPV) を装着した。血中クレアチニンは6-8mg/dlであった。

11月16日 (第31病日)、右第4趾、左第1-3趾の紫色調変化に気付いた (疼痛ははっきりしなかった) (図1)。末梢血の好酸球が26% (2262/ $\mu$ l) と高値であった。約1か月前である

が、大腿動脈アプローチでのPCI, IABP 挿入歴があること、CT, US で terminal aorta に最大短径 30mm のプラークを伴う腹部大動脈瘤が認められていること、11月1日まで長期にヘパリン持続点滴を行っていたことなどから、コレステロール塞栓症を疑い、11月16日ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾン 1000mg/日、3日間）を開始した。右第4趾は全体的に紫色調で分枝状に紫斑を認め、左第1-3趾趾腹にも黒紫色斑を認め、右第4趾から皮膚生検を施行した。病理所見では、表皮から真皮にかけて壊死に陥っている部分あり、その直下の小血管内に血栓あり、血管にコレステリンの存在は確認できなかったが、コレステリン塞栓症で矛盾ない変化であった。

左下肢に関しては Ankle Brachial Pressure Index (ABI) 右/左 0.96/0.64 と低下しており、US で左浅大腿動脈が閉塞しており、閉塞性動脈硬化症の状態であった。腎機能低下については、コレステロール塞栓症による慢性腎臓病の急性増悪と考え、カルペリチドを 0.0125 から 0.05  $\gamma$  とし、トルバプタン 3.75mg を追加し加療した。

足趾のチアノーゼは寛解増悪を繰り返していたが、徐々に改善し、血液中の好酸球もステロイド投与後速やかに減少（0%）した。ステロイドパルス療法後はプレドニゾン（PSL）25mg/日（0.5mg/kg）を投与した。自尿量は



図1：足趾の紫色調変化

300-400 ml/日程度と少なく、透析離脱は困難な状況であった。1月20日に最終 LDL アフェレーシス（10回目）を施行した。足趾のチアノーゼは増悪と寛解を繰り返していた。

リハビリを行い、独歩可能な状態となり、2月16日転院した。

### Ⅲ. 考 察

本例は、以前より未治療の脂質異常症、高血圧症、慢性腎臓病、左総腸骨動脈閉塞性動脈硬化症を有していたところに、急性冠症候群を発症し、PCIを行い、DESを2本留置、人工呼吸器管理、大動脈内バルーンパンピングなど施行した。その後コレステロール塞栓症による blue toe 症候群の出現と腎機能の増悪をみ、ステロイドパルス療法（ステロイド内服へ移行）、LDL アフェレーシス、血液透析を施行した。透析離脱はできなかったものの、足趾の切断を免れ、独歩で退院できた。

コレステロール塞栓症（CCE）は大動脈の動脈硬化性粥腫の破綻によりコレステロール結晶が末梢の直径 150～200 $\mu$ m の小動脈を閉塞し、その末梢部に循環障害をきたす疾患である。好発する人は、男性（男性 91%、女性 9%）、年齢 60 歳以上、高血圧、糖尿病、脂質異常症、動脈硬化などの基礎疾患を有する人で、特に喫煙者ややせ型の人などである<sup>1)</sup>。本例はすべてがこれに当てはまる。本症は、特発性、続発性に生じ、続発性として医原性のものが 8 割程度を占める。特に、血管造影、血管形成術などのカテーテル操作、大動脈瘤などの大血管の外科的手術、ヘパリンやワルファリンによる長期間の抗凝固療法や血栓融解療法などが原因といわれる<sup>1)</sup>。本例は腎障害、blue toe がみられたが、塞栓症状は腎障害（腎不全、難治性高血圧）が 50～80% と最も多く、ついで皮膚病変（blue toe または purple toe）、Livedo reticularis、下肢痛、潰瘍、壊疽）は 35～50% にみられる。腎症の発症は亜急性のものが最も多く、検査所見として好酸球増多が 22～80% にみられる<sup>1)</sup>。

確定診断は病理学的検索で得られる。治療法が確立されていない予後不良の疾患で、欧米での死亡率は21～81%と報告されている<sup>4)</sup>。

本例で、確定診断のため、皮膚生検を行ったが、コレステリン結晶を証明することはできなかった。この原因として、すでにステロイドパルス療法など治療を開始した後で、皮膚所見が一時的にかなり軽快した後での検査となり、塞栓部位が生検部位に出なかった可能性が考えられた。しかし、PCI後であり、臨床的に矛盾がないためCCEと診断した。

これまでCCEに対する治療法が確立されていないなかで、スタチン、プロスタグランディン製剤、ARB、ステロイド、LDL-アフェレーシス(LDL-A)などの投与の有効性が報告されている<sup>5)</sup>。ステロイドは局所の炎症、免疫学的反応の抑制、LDL-Aが脂質低下作用に加え、付随する酸化LDLの減少が血中の炎症性サイトカインやケモカインを減少させ、血管内皮機能を改善させることなどが有効性の機序と考えられている<sup>2) 3)</sup>。ステロイドのCCEに対する生命予後に対する有効性を検討した成績では、レトロスペクティブに17症例を解析し、そのうち7症例がステロイドを投与されていて、ステロイド投与群と非投与群の3カ月生存率は

86%と30% ( $p=0.059$ )と有意差がなかった<sup>4)</sup>。本例では症例報告を参照し<sup>5)</sup>、ステロイドパルス療法としてメチルプレドニゾロン1000mgを3日間、その後プレドニゾロン0.5mg/kg内服への移行を選択した。さらに、本例では、LDLアフェレーシスを施行したが、最近、Ishiyama et al. は、コレステロール塞栓症と診断された49例をLDLアフェレーシス(LDL-A)群(25例でLDL-A施行回数は1～13回、平均5回)とコントロール群(24例)に分けて加療した結果、維持透析導入のリスクを有意に減らすことができ(LDL-A群2/25(8%)、コントロール群8/24(33%),  $P<0.05$ )、また有意差はなかったものの、24週後の死亡率を下げる傾向が示された(LDL-A群2/25(8%)、コントロール群7/24(29%),  $P=0.074$ )、と報告している<sup>10)</sup>。LDL-Aにて皮膚症状、腎機能が改善(透析を離脱できた症例もあり)した例があり、そのLDL-A施行回数は計10回という報告が散見されたため<sup>2) 6) 7) 8) 9)</sup>、本例もこれに従いLDL-Aを計10回施行した。

このステロイド療法とLDL-Aの併用療法により症状は改善し、これらの療法が有効であったことが示された。

## 文 献

- 1) 安達正隆ら編. 血液透析から離脱しえたコレステロール塞栓症の1例, 腎と透析; 62(3):575-581, 2007
- 2) 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 Nephro 2003; 17: 67 - 71
- 3) Bambauer R, Schiel R, Latza R:Low-density lipoprotein apheresis:an overview. Ther Apher Dial 2003; 7: 382 - 390
- 4) Boero R, Pignataro A, Rollino C, et al. Do corticosteroids improve survival in acute renal failure due to cholesterol atheroembolism? Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 441
- 5) 岡崎怜子ら編: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. 日医大医学会誌 2006; 2: 115 - 120
- 6) Tsunoda S, Daimon S, Miyazaki R, et al. LDL apheresis as intensive lipid-lowering therapy for cholesterol embolism. Nephrol Dial Transplant 1999; 14: 1041 - 1042
- 7) 秋山紀雄, 古谷彰, 野村真治, ほか. Blue toue syndromeを発症したshggy aortaに対する腹部大動脈切除人工血管置換術の1例. 日本血管外科学会誌 1995; 4: 565
- 8) 安田圭子, 佐々木公一, 倭正也, ほか. 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. 日本透析医学会雑誌 35(1): 1343, 2002
- 9) 中村有志, 仲田昌司, 木下真, ほか. コレステロール塞栓症にLDL アフェレーシスが著効した一例. 第22回日本アフェレーシス学会雑誌 2002; 21: 144
- 10) Katsuya Ishiyama, Toshinobu Sato, and Yoshio Taguma, et al. Low-Density Lipoprotein Apheresis Ameliorates Renal Prognosis of Cholesterol Crystal Embolism. Therapeutic Apheresis and Dialysis 2015; 19: 355 - 360

