

症例報告

コレステロール塞栓症の1例

新潟大学：医学部6年生¹⁾、新潟医療センター、循環器内科；医師²⁾、
皮膚科；医師³⁾、病理診断科；臨床検査技師⁴⁾、病理医⁵⁾

北川めぐみ¹⁾、杉浦 広隆²⁾、樋口浩太郎²⁾、大塚 英明²⁾、松原三希子³⁾、
長谷川秀浩⁴⁾、上村 綾香⁴⁾、種村 直美⁴⁾、内藤 眞⁵⁾

背 景

粥状硬化プラークのコレステロール結晶が大きな血管から遊離し、末梢の中小血管を塞栓させることをコレステロール塞栓症（コレステロール結晶塞栓症）といい、多臓器の血行障害や炎症反応を惹起する(1)。コレステロール塞栓症はカテーテルによる血管内操作によって起きることもある。われわれは脳梗塞の既往があり、高血圧、糖尿病、高脂血症を基礎疾患として血管内操作後に本症を発症した61歳男性例を経験し、皮膚生検によってコレステロール塞栓を確認したので、病理組織学的解析を加えて報告する。

症 例

61歳、男性。主訴：足の疼痛。
既往歴：2003年に脳梗塞。高血圧、糖尿病、高脂血症にて治療中。
生活歴：喫煙10本/日、飲酒（-）。
現病歴：2013年2月より咳嗽と食欲不振があり、近医に当院の循環器内科を紹介され、陳旧性心筋梗塞およびうっ血性心不全と診断されて治療を開始した。外来で経過観察していたが、3月に再び症状が出現したため入院。3月26日に右橈骨動脈からのアプローチによる左前下行枝、4月3日には右橈骨動脈、左大腿動脈からのアプローチによる右冠動脈の経皮的冠動脈形成術（PCI：percutaneous coronary intervention）を施行し、薬剤溶出性ステント（DES：drug eluting stent）を留置した。元々間歇跛行があったことから閉塞性動脈硬化症（ASO：arteriosclerosis obliterans）の診断のもとに、4月10日に経皮的血管形成術（PTA：percutaneous transluminal angioplasty）を施行。両側腸骨動脈にステントを留置し、左浅大腿動脈をバルーンで拡張した。4月15日に一時帰宅したが、そのころから左足の疼痛を自覚した。4月16日には左足の母指球、第3趾に暗赤色の網状皮斑（livedo）が出現した（図1）。
入院時所見：身長171.0cm、体重77.4kg。
経過：livedo出現時に好酸球とCRPの上昇（図2）を認めたためコレステロール結晶塞栓症を疑い、プロスタグランジンE₁（PGE₁）とプレドニゾロン（PSL）投与を開始した。その後改善がみられたが、疼痛のコントロールが難しく、非ステロイド性抗炎症薬とモル

ヒネを使用した。4月18日に左第1趾内側の livedo 部を生検し、コレステロール結晶塞栓症と診断された。4月25日からLDL吸着療法を開始し、5月5日から抗血小板薬、スタチンを増量したが、右足にも livedo が出現した。現在腎不全や下肢病態の悪化などの予防と疼痛緩和を目的とした治療を実施している。

病理所見：真皮内の小動脈内にコレステロール結晶を含む塞栓が観察された。結晶を紡錘形細胞が密に取り囲み、器質化（図3）も見られたが、結晶に無構造のフィブリン、泡沫細胞や赤血球が付着し、多核巨細胞に接している像も見られた。Elastica van Gieson 染色では血管の内弾性板に塞栓が囲まれている像が確認された（図4）。内弾性板は連続性であるが、一部結晶が内弾性板を貫通している所見も見られた。

塞栓のある血管および塞栓のみられないより細い血管周囲に単核球の浸潤がみられ、筋層にも細胞浸潤が見られた。浸潤細胞を同定するためCD3、L26、CD163、CD204の免疫染色を行った。リンパ球浸潤は高度ではないが、CD3（T細胞マーカー）陽性細胞はL26陽性細胞（B細胞マーカー）より多く見られた。一方、CD163、CD204（マクロファージマーカー）陽性細胞は血管周囲および筋層内に顕著に浸潤し、コレステロール塞栓の内部にも少なからず多核の巨細胞が存在した。

コレステロール結晶がどこまであるのか、塞栓の先はどのようになっているのかを調べるために連続切片を作成した。約20mm²の面積の組織を厚さ3μmに薄切し、100枚の標本を作製して観察した。この範囲内にコレステロール塞栓は3本の血管（A、B、C）で確認できた。血管Aではすべての切片において結晶が認められた。もっとも中枢に近い切片では通常のコレステロール結晶塞栓であったが、末梢に行くにつれて血管径が狭くなり、強い細胞浸潤と血管壁構造の崩壊が認められ、その後2枝に分岐していた（図5-7）。血管Bではコレステロール結晶が塞栓した先を確認することができた。塞栓部より末梢では血管壁は肥厚し、内腔が狭窄していた。これは中枢側がコレステロール結晶により閉塞しているためと考えられた。血管Cでは血管A同様すべての標本に結晶が連続して確認され、典型的な病理像を呈していた。

コレステロール結晶が認められた血管の最小径は血管Aの分岐後の157μmで、最大径は血管Cの213μmであった。血管AとCに対してCD34染色を行い血管内皮の有無を検索したところコレステロール結晶が

認められた血管では陽性細胞はわずかであり、内皮細胞は傷害を受けてほとんど消失したものと考えられた。

考 察

コレステロール塞栓症には特発性と医原性がある(1)。特発性のコレステロール塞栓症の頻度は0.79-3.4%と低い(2-5)。一方、心臓カテーテル術後の1.4%(4)、冠動脈血管形成術後は0.06%(5)、冠動脈手術後は21.7%に発症したとの報告があり(6)、コレステロール塞栓症は血管内操作に関係すると考えられている。本症の発症危険因子として高血圧、喫煙、高脂血症、糖尿病、年齢(55歳以上)、白色人種であることが挙げられている(7,8)。本症例も脳梗塞の既往があり、高血圧、糖尿病、高脂血症を基礎疾患としており、高リスク者と判定される。

コレステロール塞栓によって様々な症状が発現する(1)。最も多いのは腎障害であり、急性腎不全が35%、亜急性腎不全が56%、慢性腎不全が9%である(9,10)。livedoは最も一般的な皮膚所見であり、49%の患者に出現する(11)。腹痛・消化管出血などの消化器症状も報告されている(12-15)。コレステロール結晶は塞栓以外に炎症の引き金となるため、臨床検査では白血球増加、赤沈の亢進、CRPの上昇、血清補体価の低下など一般的な炎症所見が認められる。それに加えてコレステロール塞栓症の80%で好酸球の上昇が認められている(1)。しかしこれらはコレステロール塞栓症に特異的な症状・所見ではなく、生検による病理組織診断が確定診断方法である⁷⁾。本症例は足指の疼痛を主訴とし、livedoの出現が観察され、好酸球とCRPの上昇が認められ、病理組織で診断が確定した。病理学的にコレステロール結晶は直径100-200 μ mの中小動脈に塞栓するとされており(1)、本症例でもコレステロール結晶が確認された血管の直径は157-213 μ mであった。

本例では冠動脈と下肢の2回の血管内操作が行われた。コレステロール結晶塞栓症の発症時期は術後3-7日で発症する急性型、2-6週間で発症する亜急性型、発症時期が明確でない慢性型がある(16)。発症5日前の下肢血管の操作が原因とすれば、本例は急性型となる。冠動脈の操作から発症までは20日であり、それが原因であれば亜急性型となる。

まず、検査成績から発症時期を推定する。CRPは臨床症状の出現する前日から上昇した。CRPは炎症や虚血などの生体侵襲によって上昇する蛋白質であり、侵襲後2-3日でピークに達する。本例の場合4月8日の0.45mg/dlから4月15日の6.31mg/dlの間にピークがあったのか6.31mg/dlもしくはそれ以前にピークとなったかは不明であるが、少なくとも4月15日の3日以上前に塞栓が起きた可能性が高く、4月10日に施行された両側腸骨動脈と左浅大腿動脈に対する血行再建が本症発症の原因と推察される。

次に病理学的に考察すると、コレステロール塞栓部では1)急性炎症期、2)異物に対する反応と管腔内血栓の形成、3)内皮の増殖と線維化、の三段階の炎症反応が起こる。急性炎症期には好酸球や多核球の浸潤が見られ、その24-48時間後に異物に対する反応として単球の浸潤が見られ、最終段階に内皮の増殖と線

維化が生じる(17)。本症例の病理組織は臨床症状発症後3日後の4月18日に採取されているが、コレステロール結晶を含む血栓が形成され、血管壁や周囲にリンパ球、好酸球、マクロファージの浸潤が認められ、コレステロールに対する異物反応と考えられる多核巨細胞も出現していることから前述の1)-2)の段階にあると判断される。伊藤らはコレステロール塞栓症3剖検例を検討し、発症18日の血栓はコレステロール結晶、赤血球とフィブリンで、器質化は軽微であるが、13週では器質化と再疎通を示す血栓を認めている(18)。血栓は融解と形成が反復するため器質化血栓の有無で塞栓の発生時期を判断することは困難であるが、血栓の器質化には18日以上かかるとする、生検の8日前に行われた下肢血行再建および20日前の冠動脈の血管内操作はともに塞栓の原因になりうる。臨床的には左足発症後右足にも同様の所見が認められ、さらに、本症例では腎障害は認められていないことから、腎動脈分岐部より下部の血管内操作が原因である可能性が考慮される。

コレステロール結晶は塞栓以外に炎症の引き金となり、血管炎を惹起する。血管炎の中でANCA関連血管炎は好中球、好酸球の浸潤が主体で、動脈壁のフィブリノイド壊死を伴うが、本症例における血管炎はマクロファージの浸潤が著しく、コレステロール結晶という異物に対する反応が主体と考えられる。動脈硬化の粥状硬化巣(粥腫)はコレステロールの蓄積に対するマクロファージの反応であり、コレステロールを取り込んだ泡沫状マクロファージが集積し、コレステロールは細胞外で結晶化する。さらにリンパ球の浸潤もあり、動脈硬化は脂質代謝異常であると同時に慢性炎症でもあったと考えられている(19)。本症例でも、コレステロール結晶を囲んでマクロファージが存在し、粥腫と同様の病変とも云える。しかも免疫細胞が血管壁、周囲にも集積し、血管壁の破壊も認められた。これは大動脈などの大血管と異なり、血管壁が薄いためコレステロールを原因とする炎症が血管周囲まで波及し、血管炎の像を呈したものと考えられる。塞栓部よりも末梢の細い血管においてもわずかながらT細胞、B細胞の浸潤が認められた。塞栓部の末梢では血流の低下により虚血状態が予想され、壊死は見られないが、虚血と低酸素化に対する反応と推察される。livedoや皮膚の暗赤色調変化も血行障害、虚血による生体反応と理解される¹⁾。なお、血管内のコレステロールは消化、除去されにくく、器質化血栓として長期間血管内に存在することは剖検例で確認されている。

コレステロール塞栓症には確立した治療法はない(20)。スタチンはコレステロールプラークを安定化させる(21,22)ことで皮膚障害や腎障害の改善が期待される(23-27)。LDL吸着療法によってコレステロール結晶の完全融解が認められたとの報告もある(28-30)。コレステロール塞栓症で特に腎障害が予後を著しく悪化させることが知られている(31,32)。本症例でみられたのは皮膚症状のみであるが、医原性コレステロール塞栓症の腎障害は亜急性の経過をとるものが多い(16)。本症例でも小さな皮膚組織に3箇所のコレステロール結晶塞栓が見出され、皮膚以外での塞栓の存在も否定できない。今後腎機能の変化には特に留意する必要がある。

カテーテル、ステント、バルーンを用いた血管内操作は心血管疾患の治療成績を飛躍的に向上させてき

た。一方で、コレステロール結晶が動脈硬化病変から放出されて塞栓を惹起するリスクも完全には避けられない。手技の向上、機器の改良とともに、治療法の開発が望まれる。

参 考 文 献

1. Kronzon I, Saric M. Cholesterol embolization syndrome. *Circulation* 2010; 122 : 631-41.
2. Flory CM. Arterial occlusions produced by emboli from eroded atheromatous plaques. *Am J Pathol* 1945; 21 : 549-65.
3. Kealy WF. Atheroembolism. *J Clin Pathol* 1978; 31 : 984-9.
4. Fukumoto Y, Tsutsui H, Tsuchihashi M, Masumoto A, Takeshita A. 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* 2003; 42 : 211-6.
5. Johnson LW, Eaente P, Giambartolomei A, Grant WD, Loin M, Reger MJ, et al. Peripheral vascular complications of coronary angioplasty by the femoral and brachial techniques. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994; 31 : 165-72.
6. Blauth CI, Cosgrove DM, Webb BW, Ratliff NB, Boylan M, Piedmonte MR, et al. Atheroembolism from the ascending aorta : an emerging problem in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103 : 1104-11.
7. Jucgla A, Moreso F, Muniesa C, Moreno A, Vidaller A. Cholesterol embolism : still an unrecognized entity with a high mortality rate. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55 : 786-93.
8. Modi KS, Rao VK. Atheroembolic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 : 1781-7.
9. Moolenaar W, Lamers CB. Cholesterol crystal embolization in the Netherlands. *Arch Intern Med* 1996; 156 : 653-7.
10. Moolenaar W, Lamers CB. Cholesterol crystal embolization to the alimentary canal. *Gut* 1996; 38 : 196-200.
11. Falanga V, Fine MJ, Kapoor WN. The cutaneous manifestations of cholesterol crystal embolization. *Arch Dermatol* 1986; 122 : 1194-8.
12. Taylor NS, Gueft B, Lebowich RJ. Atheromatous embolization : Atheromatous embolization : a cause of gastric ulcers and small bowel necrosis. *Gastroenterology* 1964; 47 : 97-103.
13. Carvajal JA, Anderson WR, Weiss L, Grismer J, Berman R. Atheroembolism. An etiologic factor in renal insufficiency, gastrointestinal hemorrhages, and peripheral vascular disease. *Arch Intern Med* 1967; 119 : 593-9.
14. Rushovich AM. Perforation of the jejunum : A complication of atheromatous embolization. *Am J Gastroenterol* 1983; 78 : 77-82.
15. Anderson WR, Braverman T. Colon perforation due to cholesterol embolism. *Hum Pathol* 1991; 22 : 839-41.
16. Scolari F, Tardanico R, Zani R, Pola A, Viola BF, Movilli E, et al. Cholesterol crystal embolism : a recognizable cause of renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 36 : 1089-109.
17. Gore I, McCoombs HL, Lindquist RL. Observation on the fate of cholesterol emboli. *J Atheroscler Res* 1964; 4 : 531-47.
18. Ito K, Kaneoka H, Sakata N, Kawakami T, Uesugi N, Mori A, et al. Cholesterol embolism following several cardiovascular procedures : report of three autopsy cases. *J Jpn Coll Angiol* 2008; 48 : 75-80.
19. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105 : 1135-43.
20. Tunik PA, Kronzon I. Embolism from the aorta : atheroemboli and thromboemboli. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2001; 3 : 181-6.
21. Kurata T, Kurata M, Okada T. Cerivastatin induces carotid artery plaque stabilization independently of cholesterol lowering in patients with hypercholesterolemia. *J Int Med Res* 2001; 29 : 329-34.
22. Akidim F, Van Leuven SI, Kastelein JJ, Stroes ES. Pleiotropic effects of statins : stabilization of the vulnerable atherosclerotic plaque? *Curr Pharm Des* 2007; 13 : 1003-12.
23. Matsumura T, Matsumoto A, Ohno M, Suzuki S, Ohta M, Suzuki E, et al. A case of cholesterol embolism confirmed by skin biopsy and successfully treated with statins and steroids. *Am J Med* 2006; 331 : 280-3.
24. Tan J, Afzal I, Yeadon A, Bird N, Goulesbrough D, Akbani H. Spontaneous cholesterol embolization causing acute renal failure. *Clin Exp Nephrol* 2007; 11 : 235-7.
25. Yonemura K, Ikegaya N, Fujigaki Y, Suzuki H, Togawa A, Hishida A. Potential therapeutic effect of simvastatin on progressive renal failure and nephrotic-range proteinuria caused by renal cholesterol embolism. *Am J Med Sci* 2001; 322 : 50-2.
26. Finch TM, Ryatt KS. Livedo reticularis caused by cholesterol embolization may improve with simvastatin. *Br J Dermatol* 2000; 143 : 1319-20.
27. Woolfson RG, Lachmann H. Improvement in renal cholesterol emboli syndrome after simvastatin. *Lancet* 1998; 351 : 1331-2.
28. Sanai T, Matsui R, Hirano T. LDL apheresis for cholesterol embolism following coronary artery bypass graft surgery—a case report. *Angiology* 2006; 57 : 379-82.
29. Tsunoda S, Daimon S, Miyazaki R, Fujii H, Inazu A, Mabuchi H. LDL apheresis as intensive lipid lowering therapy for cholesterol embolism. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 : 1041-2.
30. 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* 2003; 7 : 67-71.
31. Lye WC, Chean JS, Sinniah R. Renal cholesterol embolic disease. Case report and review of the literature. *Am J Nephrol* 1993; 13 : 489-93.

32. Thadhani RI, Camargo CA, Xavier RJ, Fanq LS, Bazari H. Atheroembolic renal failure after invasive procedures. Natural history based on 52 histologically proven cases. *Medicine (Baltimore)* 1995; 74 : 350-8.

英文抄録

Brief report

A case of cholesterol embolization syndrome

Niigata University, Department of medical school; student¹⁾, Niigata Medical Center, Section of internal medicine; cardiologist²⁾, Section of dermatology; dermatologist³⁾, Section of pathology; clinical technologist⁴⁾, pathologist⁵⁾

Megumi Kitagawa¹⁾, Hirotaka Sugiura²⁾, Koutarou Higuchi²⁾, Hideaki Otsuka²⁾, Mikiko Matsubara³⁾, Hidehiro Hasegawa⁴⁾, Ayaka Kamimura⁴⁾, Naomi Tanemura⁴⁾, Makoto Naito⁵⁾

Background: Cholesterol embolization syndrome refers to embolization of cholesterol crystals from a

proximal artery to distal arteries. It causes end-organ damage by mechanical plugging and an inflammatory response. We experienced a typical case confirmed by histopathological biopsy.

Case report: A 61-years-old male presented pain of foot and livedo reticularis after intravascular catheterization. Laboratory tests showed a rise in C-reactive protein and eosinophils. Cholesterol embolization was suspected and biopsy from livedo reticularis was performed. The specimens showed typical histological pictures and we diagnosed cholesterol embolization. We made serial sections to examine the length of cholesterol emboli and performed immunohistochemical analysis.

Conclusion: Cholesterol embolization is often associated with intravascular catheterization. Histopathological and clinical data suggested that cholesterol embolism in this patient was caused by percutaneous transluminal angioplasty performed 8 days before biopsy. Cholesterol crystal emboli were detected in small arteries and accompanied by macrophage and lymphocyte infiltration not only around the embolized portion but also the peripheral arteries. We assume that cholesterol crystals and ischemia triggered inflammation.



図1 発症初期の足所見
左第3趾が暗赤色調に変色し、拇指に網状の livedo がみられる。

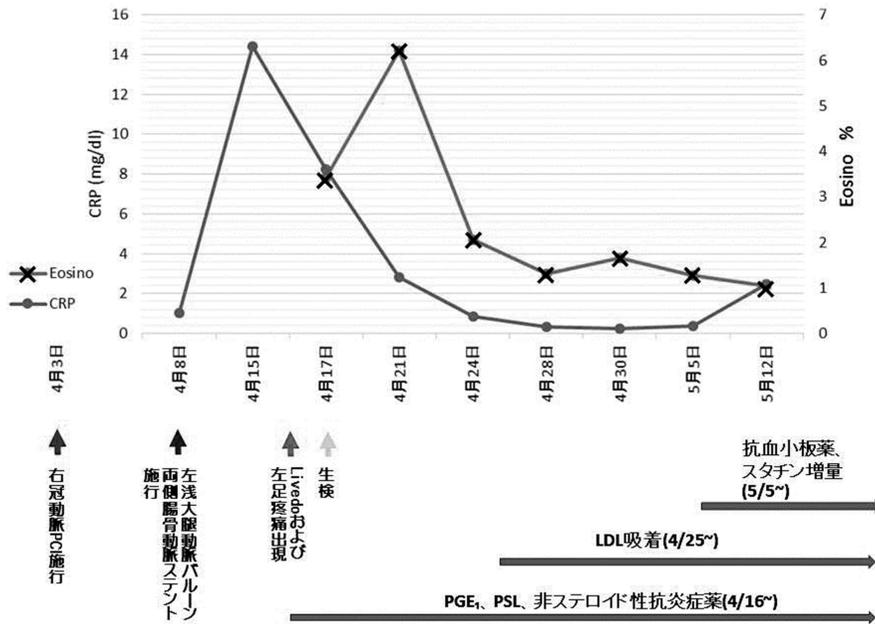


図2 臨床経過およびCRPと末梢血好酸球の変化

CRP、好酸球ともに livedo が出現した4月16日前後に上昇し、治療介入後に改善が認められている。

CRP : C-reactive protein, Eosino : eosinophils (好酸球), LDL : low-density lipoprotein (低密度リポ蛋白), PGE₁ : prostaglandin E₁, PSL : prednisolon.

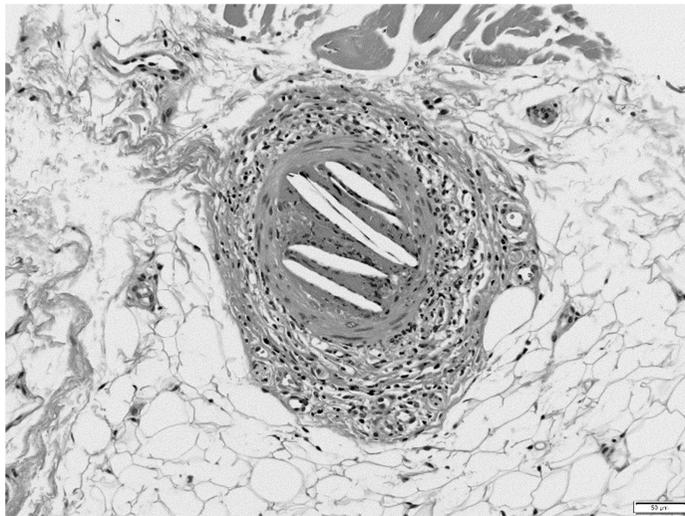


図3 拇指の皮下組織内動脈

動脈内に紡錘形の明るく抜けたコレステロール結晶が認められる。血管周囲にリンパ球と少数の好酸球の浸潤が見られる。(HE : Hematoxylin-eosin 染色 (以下省略)、400倍)

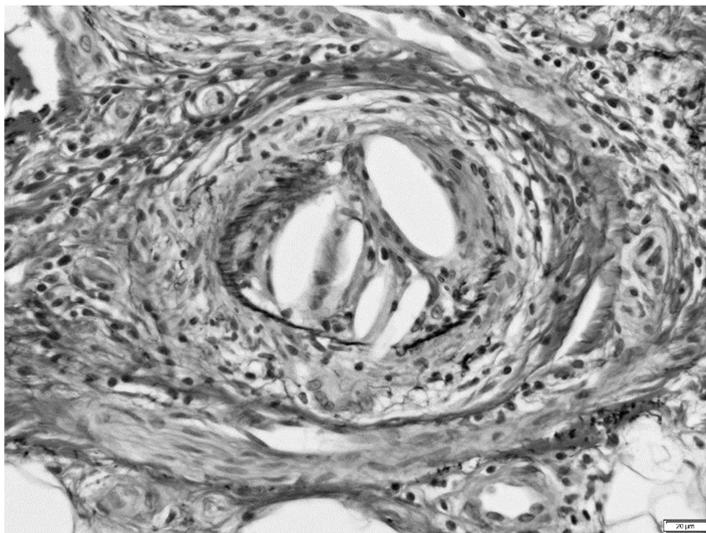


図4 拇指の皮下組織内動脈
内弾性板に塞栓が囲まれ、コレステロール結晶の血管内存在が確認される。
(Elastica van Gieson 染色、400倍)

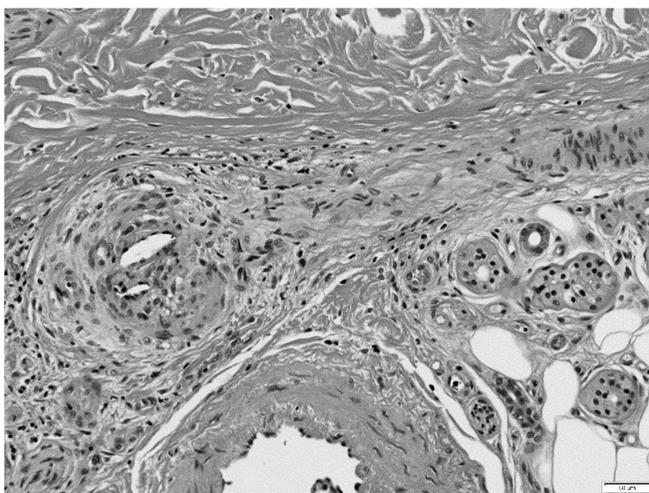


図5 血管の組織像
中央左の動脈内にコレステロール結晶の塞栓が認められる。
(HE 染色、200倍)

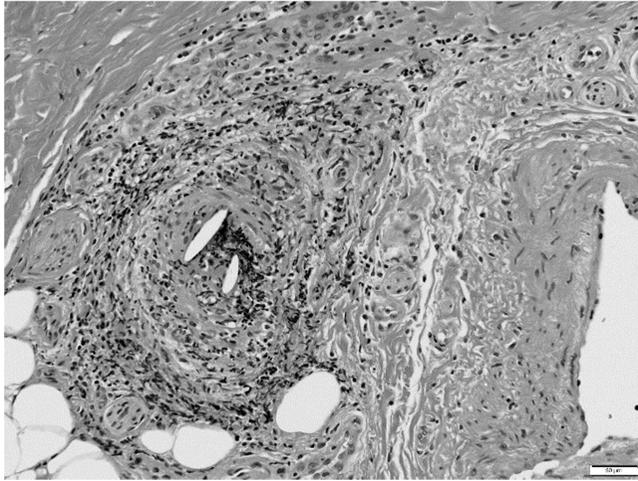


図6 同一血管の連続切片組織像
動脈内に2個のコレステロール結晶があり、動脈周囲に炎症細胞浸潤が顕著である。
(HE染色、200倍)

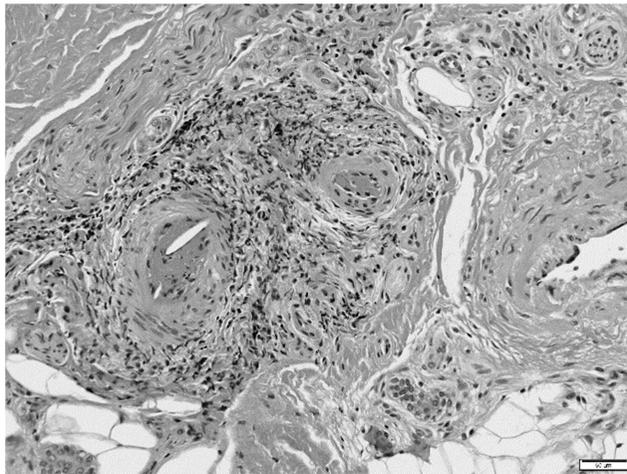


図7 同一血管の連続切片組織像
血管が分岐し、分岐部以降の太い血管(中央左)にコレステロール結晶の存在が確認できる。より中枢の血管がコレステロール結晶により塞栓されていたことにより分岐部以下の細い血管(中央右)の内腔が狭小化している。
(HE染色、200倍)

(2014/12/30受付)