

●症例報告●

心血管手技後に異なる時間経過で死亡した コレステロール塞栓症の3剖検例

伊藤 建二¹ 兼岡 秀俊¹ 坂田 則行² 川上 豪仁²
上杉 憲子³ 森 超夫⁴ 冷牟田浩司⁴ 斉藤 喬雄¹

要 旨：われわれは、心血管手技後にコレステロール塞栓症(CE)を発症し、急性(18日)・亜急性(13週)・慢性(47カ月)の異なる臨床経過をとった3剖検例を経験した。コレステロール結晶(CC)の臓器分布は3症例とも同様であったが、その組織像はCE発症からの経過時間によって異なっていた。以上から、CCは血管手技施行後比較的短期間内に多発性に末梢血管に発生する可能性が示唆された。(J Jpn Coll Angiol, 2008, 48: 75-80)

Key words: cholesterol embolism (CE), cardiovascular procedure, histopathology

症 例

(1)症例 1: 64歳男性(Fig. 1)

既往歴：高血圧

臨床経過：2004年5月4日より胸痛が出現した。7日に施行された心臓カテーテル検査にて亜急性期の心筋梗塞と診断され、経皮的冠動脈形成術(percutaneous transluminal coronary angioplasty: PTCA)を施行された。PTCA中に心室頻拍が出現して電氣的除細動にて洞調律に復帰したものの、治療後も心不全による呼吸不全が残存し、第2病日より人工呼吸管理が開始された。また、PTCA後より疼痛を伴って両側の足趾から足底にかけてチアノーゼがみられ、コレステロール塞栓症(cholesterol embolism: CE)が疑われた。CEに対してプレドニゾロン(prednisolone: PSL)およびプロスタグランジン(prostaglandin: PGs)の投与を開始したが、腎障害は急激に進行して尿量も減少し、第4病日より持続血液透析濾過(continuous hemodiafiltration: CHDF)が開始された。しかし、心不全により血行動態が不安定であることからCHDFの継続が困難となって第8病日に中止

され、以後も尿量の確保はできなかった。両足の血行障害は進行して壊疽となって潰瘍を形成し、肺炎も合併して全身状態はさらに増悪、同月24日(発症18日後)に多臓器不全のため死亡した。

(2)症例 2: 70歳男性(Fig. 2)

既往歴：高血圧、器質性肺炎を伴う閉塞性細気管支炎(bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: BOOP)

臨床経過：ふらつきの精査のため、2004年12月3日に脳血管造影検査が施行された。その後より37度台の微熱が持続するようになり、両下肢に網状皮斑が出現して腎障害が進行したため、CEが疑われて翌年1月7日に入院した。同月14日に腎生検が施行されたが、その標本中にはコレステロール結晶(cholesterol crystal: CC)は認められず、CEの確定診断には至らなかった。体液管理により腎障害は一時改善したが、既往症であるBOOPの急性増悪による呼吸不全のため人工呼吸管理が開始され、これによる全身状態の悪化を契機に腎機能は再度増悪して2月11日より血液透析が開始された。BOOPに対してm-PSLパルス療法に引き続きPSLを投与され、呼吸状態は改善し人工呼吸管理は離脱したが、その後も腎機能は改善しなかった。その後、脳梗塞の合併から全身状態が悪化して多臓器不全の状態となり、3月6日(発症13週後)に死亡した。

¹福岡大学医学部腎臓・膠原病内科

²福岡大学医学部病理学

³九州医療センター病理検査部

⁴九州医療センター循環器科

2007年11月1日受付 2008年3月11日受理

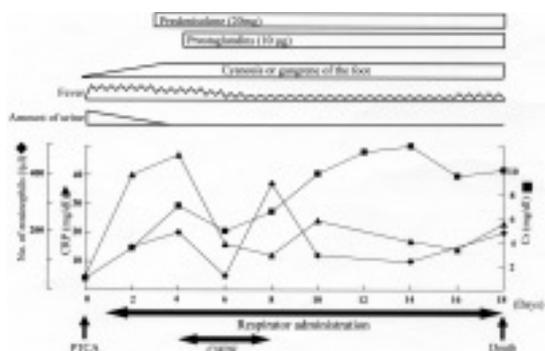


Figure 1 Clinical course of case 1. PTCA: percutaneous transluminal coronary angioplasty, CHDF: continuous hemodiafiltration.

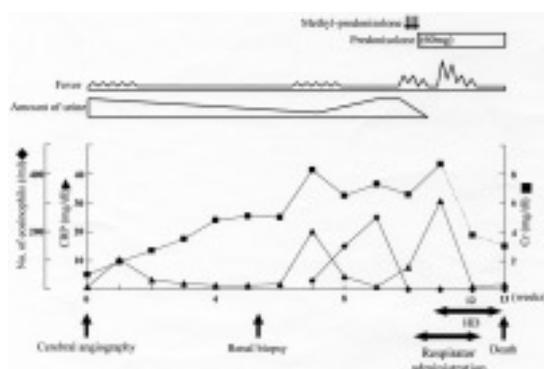


Figure 2 Clinical course of case 2. HD: hemodialysis.

(3) 症例 3: 70歳男性 (Fig. 3)

既往歴：特記事項なし

臨床経過：1993年に健康診断で腹部大動脈瘤を指摘され、1994年5月(66歳時)に人工血管置換術を施行された。人工血管の遮断は腎動脈より下部で行われ、動脈硬化が高度で血管吻合に時間を要したものの、手術中に大きな合併症はなかった。しかし、手術直後より収縮期血圧が180mmHg前後と高度の高血圧を呈するようになり(術前は120mmHg前後)、血清Crも上昇し始めた。霧視も出現したため眼科を受診したところ、眼底にCCを認めCEと診断された。腎障害は進行して同年12月よりいったん血液透析を導入されたが、その後徐々に尿量・腎機能は回復して1995年8月には透析の離脱が可能となった。透析離脱後の血清Crは2~3mg/dl前後で安定して経過していた。1997年3月に閉塞性動脈硬化症に対して左大腿動脈-膝窩動脈バイパス術を施行されたが、その前後でも腎障害の進行はなかった。しかし、同年5月頃から癒着性イレウスを反復して入院を繰り返し、腎障害が進行して11月より再度血液透析が開始された。1998年2月、イレウスによる腸管穿孔から腹膜炎を合併して全身状態が悪化し、同年4月(発症47カ月後)、血行動態が不安定となったために血液透析の継続が困難となり、高カリウム血症による心停止のため死亡した。

病理解剖所見

3症例とも大動脈の全長にわたってびまん性に石灰化、潰瘍化、血栓を伴った高度の粥状硬化がみられ

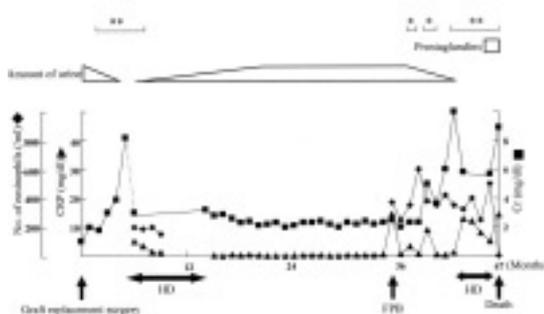


Figure 3 Clinical course of case 3. FFB: femoropopliteal bypass, HD: hemodialysis *: ileus, **: renal failure.

た。腎臓の重量は、症例1では左245g、右430gと著明に腫大しており、症例2では左120g、右85gと左右差を認め、症例3では左右とも95gと萎縮していた。

CCは腹部大動脈主要分枝の末梢臓器に広範囲にみられたが、心臓と肺には認められなかった(Table 1)。このCCの分布は3例ともほぼ同様であった。Fig. 4に示すようにCCが塞栓した血管の周囲の組織学的所見は心血管手技後の経過により異なっていた。症例1では血管腔内に紡錘形のCCと赤血球、フィブリンが充填し、器質化の像の乏しい塞栓が主体を占めていた(Fig. 4A, D)。症例2では、CCに対する異物反応を伴い、内皮に覆われた再疎通腔を形成した肉芽組織からなる塞栓が主体を占めていた(Fig. 4B, E)。症例3では、CCの周囲には膠原線維が増生し、再疎通腔の発達した塞栓が主体であった(Fig. 4C, F)。これらのCEの所見は、それぞれの症例において他の塞栓臓器でも同様であった。しかし、各症例にみられるCEは単一の組織像を示すの

Table 1 Organs involved by cholesterol embolism

Organ	Case 1	Case 2	Case 3
Brain	NE	+	NE
Heart	-	-	-
Lung	-	-	-
Stomach	+	+	+
Liver	+	+	+
Spleen	+	+	+
Pancreas	+	+	+
Kidney	+	+	+
Small intestine	+	+	+
Large intestine	+	+	+

+ : Organ containing arteries occluded by cholesterol emboli.
 - : Organ containing no arteries occluded by cholesterol emboli.
 NE: Organ not examined histologically.

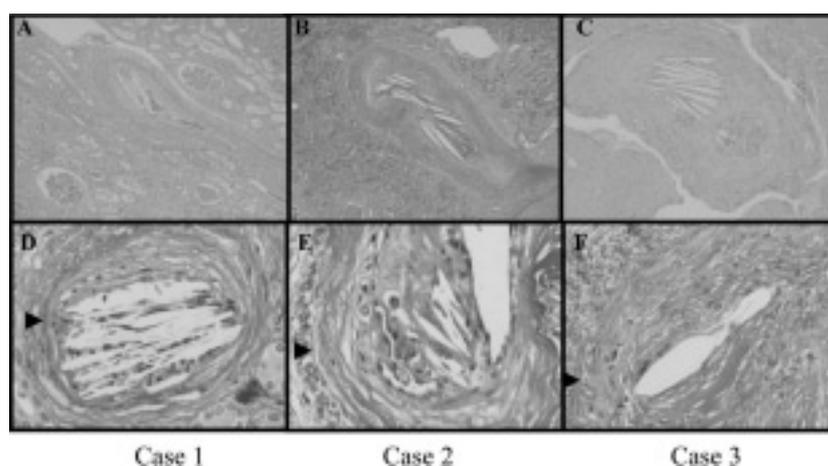


Figure 4 Small arteries in the kidney occluded by cholesterol crystal emboli. Small arteries of the kidney are occluded by cholesterol crystal emboli. Mild mononuclear cell infiltration is found around these arteries. Cholesterol crystal emboli comprise needle-shaped clefts, erythrocytes, and fibrin in case 1 (A, D). On the other hand, organization and recanalization of these emboli are found in cases 2 (B, E) and 3 (C, F). Note increased collagen fibers around the needle-shaped crystal in case 3 (F). An arrowhead indicates the internal elastic lamina of a small artery in the kidney.

A-C: Hematoxylin-eosin stain, original magnification $\times 40$, D-F: Masson-trichrome stain, original magnification $\times 400$.

ではなく、症例1では症例2でみられるような像が、症例2では症例3でみられるような像がそれぞれ混在していた。

また、症例1では、腎実質内に塞栓動脈を頂点とする楔状の梗塞巣が多発しており (**Fig. 5A**)、塞栓血管周

囲には軽度のリンパ球浸潤を認めた。近位尿管上皮の壊死、脱落像は梗塞部に局在し、糸球体の多発微小血栓や急性尿管壊死の像はみられなかった。症例2では、塞栓動脈に一致して硬化した糸球体が多数みられ、尿管の萎縮と間質線維の増加を認めたが (**Fig.**

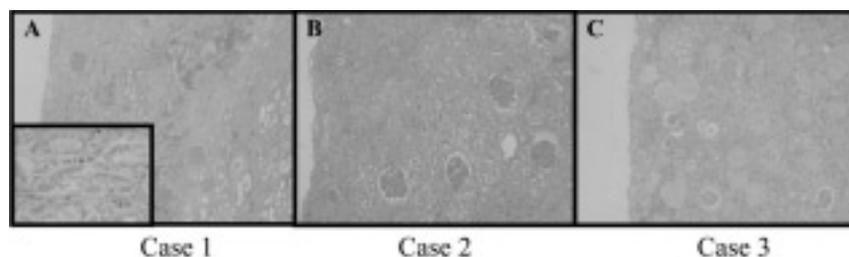


Figure 5 Histologic features of renal parenchyma. Affected areas of renal cortex show coagulation necrosis in case 1 (A). Inset shows high-power view of coagulation necrosis of the tubules. On the other hand, cases 2 and 3 show obsolescent glomeruli, fibrotic change, and loss of many nephrons in the renal cortex (B, C).
A: Case 1, B: Case 2, C: Case 3. Hematoxylin and eosin stain, original magnification $\times 20$.

5B), 凝固壊死像はなかった。塞栓血管周囲には線維化と軽度のリンパ球浸潤を認めた(Fig. 4B)。症例3では広範に多数の糸球体が硬化し、ネフロン減少と間質線維化の増加を認めた(Fig. 5C)。塞栓血管周囲には線維化とリンパ球浸潤を認めた(Fig. 4C)。

考 察

CEは、動脈壁の粥状硬化病変が崩壊することによりその中に含まれるCCが全身に播種されさまざまな臨床症状を呈する疾患であり、1945年にFloryら¹⁾によって提唱された。本症の発症後1年以内の死亡率は23~87%とされ、確立された治療法はなく、予後不良の疾患である^{2,4)}。発症には31~100%で医原性の要因が関与するとされ、その大部分は血管内カテーテル操作や心血管手術などの心血管手技である⁴⁾。血管内カテーテル操作の後にCEを発症するリスクは0.06~0.18%と報告されており⁴⁾、近年では高齢化や生活習慣病の増加に加え、インターベンション治療が増加していることから、本邦でもCEの発症が増加している。

一般に、血管内のCCは両端を血管壁に接して配列する針状の空隙として観察され、塞栓後の時間の経過と共に徐々にCC周囲で異物反応に伴った血管炎の所見がみられるようになる。最終的には血管内皮および線維組織が増生してCCが被包され、血管が閉塞するとともに再疎通腔を形成して収束するとされる⁴⁾。その病態はCCの塞栓だけでなく、閉塞の後に周囲に生じる炎症反応や免疫学的機序による血管炎に類似の病態であるとされ⁵⁾、それによって白血球数(特に好酸球数)やCRPといった非特異的な炎症反応の上昇が病勢を反映すると

考えられている。今回、発症から死亡まで約18日、13週、47カ月と異なる臨床経過をとった3症例について検討した。

まず、それぞれの症例のCE発症時期について考察する。症例1は剖検によって初めてCEの組織的な確定診断がなされているが、臨床経過としてPTCA直後にblue toe症候群・腎機能障害がみられており、PTCAによる発症として矛盾しない。症例2においては、臨床的には発熱・網状皮斑・腎障害が出現した脳血管造影時に発症したと考えられるが、腎生検ではCCは同定されず、確定診断は剖検時である。腎生検で採取される切片は腎臓のごく一部にすぎず、CEのように巣状に障害される疾患では診断に有用でないこともあり、脳血管造影時のCE発症を否定するものではないと考えられる。症例3では、腹部大動脈瘤に対する人工血管置換術直後より高血圧・腎機能障害・視力障害がみられており、眼底検査でCCが同定された。手術中の大動脈遮断は腎動脈より末梢で行われ、大量出血や腎梗塞などといった手術合併症もなかったことから、高血圧や腎障害もCEによるものと考えて矛盾しない。一方で、腎機能がいったん回復した後に閉塞性動脈硬化症に対するバイパス手術が施行されているが、その前後では腎機能に変化はなかった。腎機能の再増悪はCEの再発ではなく、イレウスの頻回再発による摂食不良や嘔吐によって低栄養・血管内脱水状態が持続したことによると考えられる。

臓器に分布する栄養動脈の大動脈から分岐する起始部が心臓から末梢にいくほど、CCが飛散する量が増えると報告されている^{1,3)}。本研究で報告した3症例は、

いずれも腹部大動脈の主要分枝の末梢にCCが広範囲に飛散し、心臓と肺には確認されなかった。このことは、CCは心血管操作を契機に大動脈壁の粥状硬化巣から剥離された後、血流によって運ばれ、解剖学的な要因によって分布するものと考えられる。

症例1の腎実質にはCEによる楔状の梗塞が多数みられた。凝固壊死像は塞栓血管の栄養区域に一致しており、急性尿細管壊死や糸球体の微小血栓はみられなかった。臨床的に急性腎不全で死亡した症例で急性尿細管壊死を呈する剖検例はむしろ少なく、本例の腎障害がCEによる急性腎不全として矛盾はしない。症例2においては、症例1と同様に楔状の梗塞がみられたが、凝固壊死はなく、多数の硬化糸球体と尿細管の萎縮、間質線維の増加を伴っていた。症例3の腎は萎縮し、硬化糸球体が広範囲にみられ、ネフロンが減少し間質線維が増加していた。これは終末腎の所見で末期慢性腎不全に相当する組織像であり、一般に終末腎の原因を組織像から特定することは困難である。しかし、症例3は死亡47カ月前に施行された人工血管置換術を契機に腎機能障害が生じたこと、このときの眼底検査でCCが確認されていることを考慮すると、終末腎の主たる原因はCEであると考えられる。

また、塞栓血管部の所見としては、症例1ではCC、赤血球、フィブリンから形成され、組織の反応はほとんどみられないCCが主体であった。症例2では塞栓に組織球が増殖し、肉芽組織を形成していた。症例3ではCCは完全に膠原線維に取り込まれて器質化し、再疎通腔を形成していた。このCCの組織像は、これまで報告されたCEの時間経過に沿った所見に一致していた^{4,6)}。さらに、各症例とも組織像の異なるCCが混在していたが、主体となるCCはすべての塞栓臓器で同様の所見を呈していた。以上の臨床像と組織所見から、CCの飛散は心血管手技を契機として、短期間に多発性に発生していることが示唆された。

しかし、これらの所見は一方でCEの臨床経過・重症度にかかわらず、それぞれの塞栓部位での組織の反応は同様であることを示している。今回の検討ではCC飛散の量的な評価ができていない。単純に考えてもCC飛散量が多ければ組織障害の範囲が広くなり、重篤な症状を呈する可能性が高いと考えられ、今後さらなる検討が必要である。

結 論

今回、CEを発症した後に異なる時間経過で死亡した3剖検例について検討した。CCの分布は3症例ともほぼ共通しており、組織像からはCEの発症は同時多発的であることが示唆された。

文 献

- 1) Flory CM: Arterial occlusions produced by emboli from eroded aortic atheromatous plaques. *Am J Pathol*, 1945, **21**: 549-565.
- 2) Thadhani RI, Camargo CA Jr, Xavier RJ et al: Atheroembolic renal failure after invasive procedures. Natural history based on 52 histologically proven cases. *Medicine*, 1995, **74**: 350-358.
- 3) Dahlberg PJ, Frecentese DF, Cogbill TH: Cholesterol embolism: experience with 22 histologically proven cases. *Surgery*, 1989, **105**: 737-746.
- 4) Scolari F, Tardanico R, Zani R et al: Cholesterol crystal embolism: A recognizable cause of renal disease. *Am J Kidney Dis*, 2000, **36**: 1089-1109.
- 5) Richards AM, Eliot RS, Kanjuh VI et al: Cholesterol embolism: a multiple-system disease masquerading as polyarteritis nodosa. *Am J Cardiol*, 1965, **15**: 696-707.
- 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*, 2001, **48**: 435-443.

Cholesterol Embolism Following Several Cardiovascular Procedures: Report of Three Autopsy Cases

Kenji Ito,¹ Hidetoshi Kaneoka,¹ Noriyuki Sakata,² Takehito Kawakami,²
Noriko Uesugi,³ Akio Mori,⁴ Koji Reimuta,⁴ and Takao Saito¹

¹Division of Nephrology and Rheumatology, Department of Internal Medicine, Fukuoka University, Fukuoka, Japan

²Department of Pathology, Faculty of Medicine, Fukuoka University, Fukuoka, Japan

³Department of Clinical Pathology, National Hospital Organization Kyushu Medical Center, Fukuoka, Japan

⁴Department of Cardiovascular Medicine, National Hospital Organization Kyushu Medical Center, Fukuoka, Japan

Key words: cholesterol embolism (CE), cardiovascular procedure, histopathology

Three cases that followed different clinical courses, acute (18 days), subacute (13 weeks), and chronic (47 months) cholesterol embolism (CE), are presented. The post-mortem examinations showed similar distributions of cholesterol emboli, whereas the three cases showed different changes in lesions of atheroembolism. These cases suggest that the showering of cholesterol emboli may be triggered by cardiovascular procedures and may occur simultaneously among various organs distributed from the main branches of the abdominal aorta. (J Jpn Coll Angiol, 2008, **48**: 75–80)