

原 著

# 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

大西 泰彦

東邦大学医学部皮膚科学第1講座

**要約** : コレステロール結晶塞栓症 (cholesterol crystal embolization : CCE) は全身性の心血管系疾患の1つで、カテーテル操作や抗凝固療法などの機械的および化学的損傷が誘因となり大血管に存在する粥状硬化巣とそれを覆う防御の血栓が損傷され、その構成成分であるコレステロール結晶が飛散して全身の末梢小血管を塞栓し、多彩な臓器障害をきたす。今回、早期例から進行例を含む自験17例のコレステロール結晶塞栓症 (CCE) について皮膚科学的側面から検討を加えた。発症時年齢は53~82歳 (平均70.8) で、男女比は3.3 : 1 (13 : 4)、発症誘因として血管内カテーテル操作に続発したものが最も多く13例 (76.5%) だった。また自験例の臨床・病理学的検討から、臨床像では軽微な livedo 症状を見逃さないこと、CCE を疑った場合は直ちに皮膚生検を行うことがCCEの早期診断につながり、患者の予後に良好な結果をもたらすことが判明した。特に皮膚生検は臨床像がたとえ軽微であっても全例で特徴的な変化が認められるので、CCEの早期診断に極めて有用である。また病理組織学的検討からコレステロール結晶により塞栓を受けた血管は時間的経過とともにおおむね初期 (結晶塞栓期)、中間期 (肉芽形成期)、晩期 (完全開塞期) の3つの病期に分けられる。

東邦医学会誌 48(6) : 435-443, 2001

**索引用語** : コレステロール結晶塞栓症, 網状皮斑, purple toes, blue toes, 皮膚病理組織, PTCA

コレステロール結晶塞栓症 (cholesterol crystal embolization : CCE) は、多彩な臓器障害をきたす心血管系疾患の1つで、カテーテル操作や抗凝固療法などの機械的および化学的損傷が誘因<sup>1)</sup>となり大血管に存在する粥状硬化巣とそれを覆う防御の血栓が損傷され、その構成成分であるコレステロール結晶が飛散 (コレステロールシャワー) して全身の末梢小血管を塞栓することにより発症する。

約20年前から欧米の内科領域を中心に予後の不良な極めて重篤な疾患として報告されてきたが、近年までは本邦での報告も少なかった。また発症機序の性質上、本邦での報告も循環器内科からのものが多かったことから、皮膚科領域でのCCEの認知はまだ日が浅く、1993年のわれわれの報告<sup>1)</sup>が本邦1例目である。したがって皮膚科学的な側

面から retrospective にCCEを総括したものはまだない。本研究では自験のCCE17例について臨床的検討を行い、また皮膚病理組織学的所見に注目して、若干の知見を得たので報告する。

近年、日本では社会の高齢化と食習慣の欧米化によって糖尿病、脳梗塞、虚血性心疾患など動脈硬化性疾患を有する患者が急増している。さらには多種多様な血管内カテーテル治療・検査が急速に発達している。このような状況下において今後もさらにCCEが増加することが予想される。予後の改善には早期診断と迅速な対応が求められることから、皮膚科のみならず内科領域の医師におけるCCEの皮膚症状の認識も欠かせぬものと考えられる。

〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1  
受付 : 2001年8月8日, 受理 : 2001年9月11日

東邦医学会雑誌 第48巻第6号, 2001年11月1日  
ISSN 0040-8670, CODEN : TOIZAG

## 症 例

1992年6月から2000年3月まで、著者が虎の門病院皮膚科で経験したCCE 17例の臨床所見のまとめを表に示す (Table 1)。

**年齢・性別**：発症時年齢は53~82歳 (平均70.8) と高齢者に多く、性別では男性13例、女性4例 (男女比は3.3:1) で、男性が71.5%を占めた。

**基礎疾患**：自験例の基礎疾患を表に示す (Table 2)。最も多いのは糖尿病で11例 (64.7%)、次に心筋梗塞・心不全が5例 (35.3%)、そのほか慢性腎不全が2例 (11.8%)、閉塞性動脈硬化症が2例 (11.8%)、脳梗塞が1例 (5.9%)、肝硬変・肝癌が1例 (5.9%) であった。全ての症例が何らかの基礎疾患を有し、また心血管系疾患を有する症例が大半で、中でもそれらを合併することの多い糖尿病は特に高頻度であった。

**発症誘因**：PTCA/PTCR (percutaneous transluminal coronary angioplasty/recanalization), PTA (percutaneous transluminal angioplasty) やCAG (coronary angiography) といった血管内カテーテル操作後に発症した患者が13例 (76.5%) と最も多く、その他大血管手術 (CABG) 後に生じた患者が2例あった。抗凝固療法が発症に大きく関与したと考えられるのは6例 (35.5%) だった。その他、原因不明の特発性CCEが2例あったが、うち1例は腹部大動脈瘤から生じたCCEと推定された (Table 3)。

**初診時の皮膚症状**：17例中16例 (94.1%) に趾端部ないし足底に網状皮斑 (livedo) を認め、足趾のcyanosis (purpleないしblue toes) が10例 (58.8%)、足趾の潰瘍・壊死が5例 (29.4%)、紫斑が4例 (23.5%)、下腿のlivedoが1例 (5.9%)、下腿の褐色斑が1例 (5.9%) に認められた (重複あり) (Table 4, photo1~6)。

**全身症状および検査所見**：発症時に腎機能が低下したものは9例 (52.9%) で、そのうち2例は一過性であった。また4例 (23.5%) が心不全を併発した。なお症状の増悪時に一致して末梢白血球の好酸球分画が著明に上昇 (10~35.5%) した症例が5例 (29.4%) あった。

**皮膚病理所見**：腎生検ですでにCCEの診断がついていた1例を除いて、全症例において皮膚生検を行った。自験例では主にlivedo病変から生検を行った。Livedoは小趾基部外側および趾腹部に出現していることが多く、このlivedoを中心とした2~3カ所から筋層に達する深い生検を行った。また潰瘍を形成している場合はその中枢側の辺縁部を深く生検した。自験例の代表的な病理所見を示す (Photo 7)。弱拡大 (Photo 7a) では真皮直下~皮下脂肪組織内に壁の肥厚した異常血管 (Photo 矢印) がある。強拡大 (Photo 7b) では線維性に肥厚した動脈の血管壁

と、その内腔を塞栓している紡錘形に明るくぬけたコレステロール結晶の塞栓像が確認できる。また結晶の周囲は肉芽様組織で充填されている。なお真皮上層には拡張した血管を多数みとめ塞栓ないし循環障害に伴う鬱血と考えられるが、これは臨床的なlivedoと一致する。症例によっては閉塞した血管内腔が器質化し、その一部の小さな裂隙に赤血球がみられ、再疎通像と考えられた。なお自験例では臨床的にCCEを疑ったすべての症例で皮膚生検により確定診断がついた。

**治療**：CCEの診断確定後は、内科的に抗凝固療法が行われていた場合にはそれを中止し、全身的に血管拡張剤 (プロスタグランジンE<sub>1</sub>およびI<sub>2</sub>製剤など) の投与を行った。また1例に対しLDLアフェレーシス (吸着術) が、他の1例にステロイドの全身投与が行われた。局所的な治療として手術を施したのは5例であった。その内訳は足趾切断および植皮が3例、両足部切断1例、下腿切断が1例だった (Table 1)。

**予後**：転帰の明らかな15例のうち、死亡例は5例である。しかしCCEによる多臓器不全が直接死因と考えられるものは2例 (13.3%) で、各々診断後3~5カ月で死亡した。残りの3例のうち2例は診断後2~5年間生存したがCCEが直接死因とは断定できなかった。なお1例は肝癌による他病因死だった (Table 1)。

## 考 察

## 1. CCE発症時の状況と誘因

CCEは大血管に高度な粥状硬化病巣を有する患者において、その粥状硬化巣を損傷する種々の誘因が加わって発症する疾患である。代表的な発症誘因としては大血管壁における機械的な損傷 (物理的損傷) や抗凝固療法による化学的損傷が挙げられるが、主たる誘因のない特発性のCCEも存在する。機械的損傷としてはPTCA/PTCR, PTAやCAGなどの血管内カテーテル操作のほか大血管手術やA-C bypass術, IABP (intra aortic balloon pumping) などがある。また抗凝固療法ではワーファリン, ヘパリン, ストレプトキナーゼ, ウロキナーゼなど種々の薬剤がその要因になっている。

自験17例を発症時の状況別に検討すると (Table 3), 血管内カテーテル操作後に発症したCCEが最も多かった (13例, 76.5%)。抗凝固療法中に発症したCCEは9例 (52.9%) と高頻度だったが、そのうち8例はCCEの発症前にカテーテル操作も加えられていた。これは血管内カテーテルの適応となる動脈梗塞性疾患 (心筋梗塞や脳梗塞など) を有するほとんどの患者ですでに抗凝固療法が行われていたり、あるいはカテーテル操作直後から抗凝固療法も開始されているのが一般的だからである。したがって発症前まで抗凝固療法のみが単独に行われていたのは1例だけであっ

Table 1 Clinical findings and course of the 17 cases

No	Age	Sex	Past history	Cause	Period before occurrence	Cutaneous findings	Disease or disorder	Treatments	Outcome
1	72	M	DM* MI*	PTCA*	1 hour	Livedo, Pigmented plaques (lower legs)	ARF*/AHF* Eosinophilia10%	—	5 y+*
2	79	F	MI CHF*	PTCA	5 months	Livedo, cyanosis, ulcer (toes)	ARF/AHF	—	3 m+
3	81	F	DM MI	CAG* CABG AC*	1 month	Livedo, cyanosis	AHF	Below knee- amputation	4 y
4	70	M	DM	CAG	3 days	Livedo	RD*	VD* Spontaneous remission	7 y
5	78	F	DM	CAG	4 months	Livedo, cyanosis	Temporary RD*	VD Spontaneous remission	5 y
6	69	M	AAA* CRF*	—	Spontaneous	Livedo, cyanosis, necrosis	ARF* Eosinophilla10%	Thumb- amputation Skin graft	5 y
7	71	M	DM	PTCA	5 days	Livedo, cyanosis, necrosis	Temporary RD Eosinophilla20%	Thumb- amputation Skin graft	4 y
8	73	M	DM	CAG	6 months	Livedo, cyanosis	ARF	VD	Unknown
9	75	F	DM CI*	AC	Spontaneous	Livedo, cyanosis, ulcer	—	VD	4 y
10	67	M	CRF	CAG AC	—	Livedo (toes~knee)	ARF Eosinophilla36%	LDL- apheresis, VD	Unknown
11	60	M	LC* HCC*	Liver Catheter	2 weeks	Livedo, purpura	—	—	1.5 y+
12	72	M	DM CHF	CAG	2 weeks	Livedo, cyanosis, ulcer, necrosis	—	VD, Amputation	2 y+
13	74	M	MI CHF	CAG CABG AC	—	Livedo, cyanosis	ARF/AHF Eosinophilla20%	Thumb- amputation	5 m+
14	68	M	DM ASO*	PTA, CAG AC	3 months	Livedo, purpura	—	VD	2 y
15	53	M	DM MI	Unknown	—	Livedo, purpura	—	—	1 y
16	60	M	DM ASO	PTA AC	1 day	Livedo, purpura, cyanosis	—	VD	1 y
17	82	M	DM	CAG	1 month	Livedo	—	VD	1 y

\*DM : diabetes mellitus, MI : myocardial infarction, A/CHF : acute/chronic heart failure, A/CRF : acute/chronic renal failure, AAA : ascending aortic aneurysm, LC : liver cirrhosis, HCC : hepatocellular carcinoma, ASO : arteriosclerosis obliterans, PTCA : percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTA : percutaneous transluminal angioplasty, CAG : coronary angiography, AC : anticoagulant, RD : renal disorder, VD : vasodilator, CI : cerebral infarction, + : death

Table 2 Past history of the 17 cases\*

DM	11 cases (64.7)
MI・CHF	6 (35.3)
CRF	2 (11.8)
ASO	2 (11.8)
CI	1 (5.9)

\*overlapping, ( ): %

Table 3 Cause of CCE\*

1) Angi catheterization : 13 cases (76.5)	
PTCA	3 cases
CAG	7
PTA	2
Liver angi catheterization	1
2) Anticoagulant : 9 cases (52.9)	
(including 8 patients who had undergone PTCA)	
3) After surgery (CABG) : 2 cases (11.8)	
4) Spontaneous : 2 cases (11.8)	
(including a case of AAA)	

\*overlapping, ( ): %

た。しかしながら血管カテーテル操作後に発生する CCE は操作後の比較的早期から発症することが多いことを考慮すると、カテーテル操作後数カ月経ってから発症した CCE は、カテーテルの影響よりもむしろその後の抗凝固療法の影響の方が強かったと考えるのが自然であろう。この分析結果から考えると抗凝固療法が主たる誘因となったと疑われるものは、全 17 例中 6 例 (35.5%) にのぼる。なお、自験例で主たる誘因のない特発性の CCE は 2 例だったが、そのうち 1 例は腹部大動脈瘤を有していた。過去にも大動脈瘤を基礎疾患に有する特発性 CCE が報告<sup>2)</sup>され

Table 4 Cutaneous findings\*

Livedo	16 cases (94.1)
Cyanosis (purple/blue toes)	10 (58.8)
Focal digital ulcer, necrosis	5 (29.4)
Purpura	4 (23.5)
Livedo on lower legs	1 (5.9)
Pigmented plaques on legs	1 (5.9)

\*overlapping, ( ): %

ており、自験例と考え合わせると、大動脈瘤はコレステロール結晶の飛散母床となりうることに特別な注意を払う必要がある。

## 2. CCE の全身症状

CCE の全身症状は多彩で、大動脈の粥状硬化の程度や損傷された部位、コレステロール結晶の飛散の程度などにより障害臓器や重症度が決まる。障害を受けやすい臓器としては腎臓、皮膚、膵臓、脾臓、消化管、心筋、骨格筋などがあげられ、そのうち腎臓は全例の 50~80% と頻度が高い。これは解剖学的に腎動脈が大動脈と近接しており、粥状硬化巣の崩壊の影響を直接的に受けやすいためである。自験例でも 17 例中 9 例 (52.9%) と高頻度に腎機能の低下 (一過性も含む) をみた。

## 3. CCE の皮膚症状

皮膚症状はコレステロール結晶の飛散が発生した末梢部に生じる。症状別では Falanga<sup>3)</sup>によると livedo が 49% と最多で、次に壊疽 (35%), cyanosis (28%), 潰瘍 (17%), 結節 (10%), 紫斑 (9%) の発生頻度となっている。これらはいい換えれば CCE の経過で見られる一連の虚血性の変化ととらえられる。つまり発症直後は下腿から足底・足趾にかけての livedo 様紅斑のみで、症状が進行するに

Photo 1 Livedo reticularis on the toes : an early indication of CCE.

Photo 2, 3 Purpura on knee and thumb

Photo 4 Purple/blue toes : cyanotic change of toes is characteristic.

Photo 5 Focal digital necrosis : Case of progressive CCE

Photo 6 Livedo reticularis (upper) in early phase CCE ; patient developed focal digital necrosis (lower) 1.75 years later.

Note that the region of focal necrosis closely corresponds to the initial livedo reticularis.

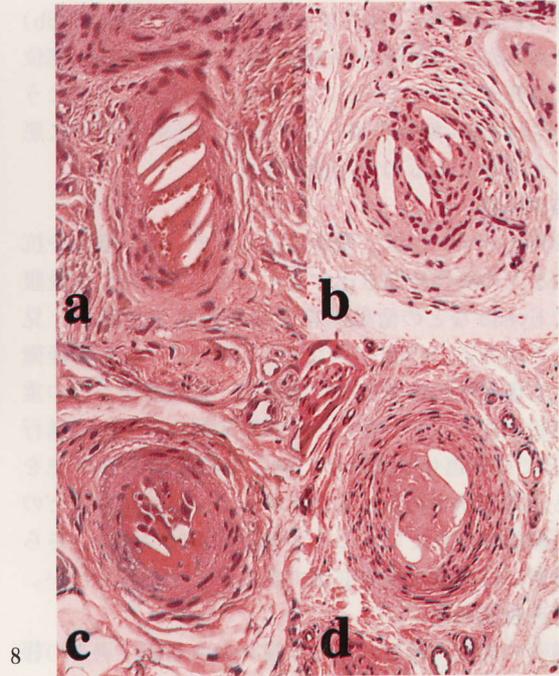
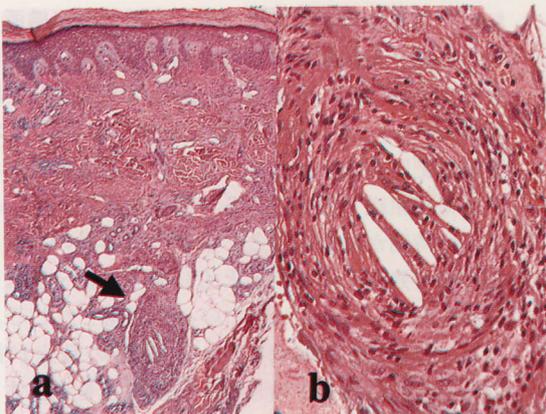
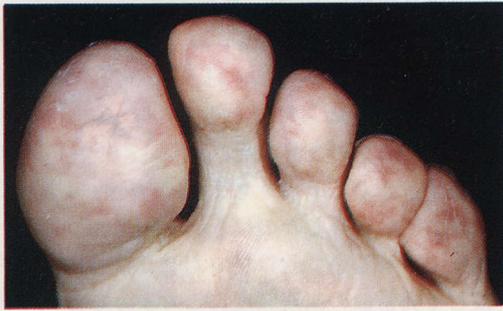
Photo 7 Histological findings of CCE (haematoxylin and eosin) . Low power view (a) shows a thick walled artery (arrow) in subcutaneous fat. High power view (b) shows that the lumen of the artery is embolized with clearly demarcated shadows of cholesterol crystals and is filled with granulomatous material resembling the guard on a sword. Lymphocytic infiltrates in the artery are also present. Dilated small vessels in the upper dermis are plentiful due to stasis or collateral circulation induced by local ischemia. These clinically correspond to livedo on the surface skin.

Photo 8

a : Early phase (embolized phase) of CCE. Although the embolized cholesterol crystals can be seen in the artery, granulomatous change has not yet occurred. Red blood cells can be seen between the crystals.

b, c : Intermediate phase (granulomatous phase) of CCE. Granulomatous change with histiocytes progressively occurs between the crystals. Spontaneous recanalization can occur in the intermediate phase.

d : Late phase (occluded phase) . Granulomatous change finally disappears with hyaline degeneration, and the lumen is completely occluded. The shape of the remaining crystals is less distinct. The histological course presented here typically takes 3 to 6 months from the occurrence of crystal embolization.



したがって紫斑・cyanosis, purple toes ないし blue toes を生じ、さらには足趾の巣状の潰瘍・壊死から、足趾全体の壊死を生じると考える<sup>4)</sup>。

自験 17 例における初診時の皮膚症状を表に示した (Table 4)。趾端部ないし足底の livedo が 16 例 (94.1%)、趾端の cyanosis (purple ないし blue toes) が 10 例 (58.8%)、足趾の潰瘍・壊死が 5 例 (29.4%)、紫斑が 4 例 (23.5%)、下腿の livedo が 1 例 (5.9%)、下腿の褐色斑が 1 例 (5.9%) であった (重複あり)。自験例における livedo の発生頻度が Falanga et al.<sup>3)</sup> の統計と比較して極端に高いのは、以前には見過ごされていた早期の CCE を皮膚病理学的所見から診断できるようになったためであろう。皮膚症状の発生頻度についても、過去の報告では全 CCE 患者の 35%<sup>3)</sup> から 50%<sup>5)</sup> に生じるとされてきたが、自験例では全ての症例で何らかの皮膚症状が観察された。発症初期や軽症の CCE に生じる足趾の livedo は、見過ごされやすいほど軽微な変化ではあるが、詳細に診察すれば経過を通じてほぼ全例に観察できる特徴的な所見である。これらの成績は皮膚の注意深い観察が CCE の診断に極めて重要であることを示している。

自験例で観察された特徴的な CCE の皮膚症状を示した (Photo 1-6)。Photo 1 は早期例ないし軽症例に見られる足趾腹の livedo である。Photo 2, 3 は同じく早期例に見られた拇趾腹および膝蓋の紫斑である。進行例では Photo 4 のように足趾は cyanotic となり purple toes ないし blue toes と表現される。Photo 5 は purple toes から足趾の巣状の潰瘍化 (focal digital ulcer) を生じた状態である。さらに進行すると Photo 6b のごとく足趾の壊死に陥る。なお Photo 6 は長期に経過を追うことができた CCE 患者の初診時 (Photo 6a) および 1 年 9 カ月後 (Photo 6b) の臨床であるが、初診時から虚血に伴う紫色調の濃い部位を中心に壊死がすすんでいることが見てとれる。このように CCE では軽快・増悪を示しながら長い経過で徐々に悪化していく場合もあるので注意を要する。

#### 4. 臨床診断

臨床診断のポイントは、問診によりカテーテル検査や抗凝固療法などの既往を聞き出すこと、そして同時に足趾腹や足底に livedo などの循環障害を疑う所見を注意深く見いだすことである。CCE の初期の livedo は、たとえ軽微であっても虚血性の疼痛や間欠性跛行、腓腹筋痛などの重い随伴症状を伴うことが多いのが特徴である。さらに進行例の CCE では潰瘍化や壊死など高度な動脈閉塞性疾患を思わせる皮膚症状であるにもかかわらず、足背動脈などの拍動が比較的保たれていることが疾患特異的である。さらに確定診断には皮膚生検が必須であることを強調したい。

#### 5. 臨床検査所見

障害臓器の部位、程度によって違いはあるが、過去の報

告では高頻度に BUN・クレアチニンの上昇、血沈促進、好酸球増多、血小板減少、補体低値などを示すとされ、特に BUN・クレアチニンの上昇、好酸球増多は全症例のおよそ 90% に認められている<sup>6)</sup>。しかし自験例では BUN・クレアチニンの上昇を見たのは 17 例中 9 例 (52.9%) に過ぎず、しかもそのうち 2 例は一過性であった。また好酸球が著明に上昇したのは 5 例 (29.4%) にとどまり、他の検査でも著しい変化は見いだせなかった。過去の統計と比較して異常値の出現頻度にこのような差異が生じている理由も、自験例では早期例・軽症例の占める割合が多かったためと推測できる。なお、自験例のように早期に診断できれば、検査値の異常が少なく、臓器障害の軽いうちから積極的に治療を開始することにもつながる。

#### 6. 病理所見

Hematoxylin and 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 を診断できる。病変部では血管内皮の腫大・肥厚が見られ、コレステロール結晶を中心に組織球や異物型巨細胞を伴う肉芽反応を認めるが、はっきりしない場合でも連続切片を詳細に観察すれば高頻度でコレステロール結晶を確認できる。なお発症初期のものでは、未染色凍結標本を偏光顕微鏡で観察しコレステロール結晶を確認するのが有用とされている<sup>2,7)</sup>。

自験例ではコレステロール結晶によって塞栓された血管の時間的な変化に関して、病理組織学的に検討を行った。その結果塞栓を受けた血管の病理組織所見は塞栓を受けた時間的経過から、おおむね初期 (結晶塞栓期)、中間期 (肉芽形成期)、晩期 (完全閉塞期) の 3 つの所見に分けられた。つまり血管に塞栓が生じた初期の組織所見では、コレステロール結晶が血管内を塞栓し個々の結晶間に赤血球が目立つが肉芽様変化はみられない (結晶塞栓期) (Photo 8a)。その後は時間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様組織で置換される (肉芽形成期) (Photo 8b, C)。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) (Photo 8d) といった経過をたどる。またこの一連の経過は、自験例において CCE の発症が推定された時期と実際に皮膚生検を行った時間差を考慮すると、塞栓発生後 3~6 カ月の間と推定された。なお CCE の原因である大血管における粥状硬化部の崩壊と飛散 (コレステロールシャワー) は、いったん CCE が発症すると時を隔てて断続的に発生する。したがって組織所見では CCE 発症後数カ月たってもまだ比較的新しい塞栓像を見いだすことがあり、新旧の病理変化が同時に混在する症例もある。そのため CCE の発症時期と皮膚組織における塞栓所見は必ず

しも相関しなかった。このことから CCE の発症時期に関しては皮膚病理組織所見だけでなく個々の症例の臨床経過、検査所見を含めて総合的に判断することが肝要であろう。

また CCE においては血清補体値の低下や末梢血好酸球の上昇などを認めることがあり、その発症には単なる機械的な塞栓以外に免疫学的な機序の関与も疑われている。このことから、自験例では皮膚免疫組織学的検索として 3 例目以降全ての症例で新鮮生検標本における蛍光抗体間接法を施行した。しかしながら血管壁や血管周囲に免疫グロブリンや補体等の沈着を認めた症例は 1 例もなく、CCE の塞栓血管における免疫学的機序の関与は証明できなかった。これは CCE の本態が小動脈におけるコレステロール結晶の機械的な塞栓であるためにほかならないが、同時に血管壁におけるアレルギー性炎症が疾患の本態である血管炎との決定的な違いともいえる。異常検査値の出現は末梢の動脈閉塞ないし虚血性変化を誘因とした全身性の反応とも推定される。

CCE では重症例ほど動脈硬化病変の著明な症例が多いことから、重症例ではより太い血管に塞栓が生じているはずである。これを皮膚の生検病理像にあてはめてみると重症例ほど、より深在性血管での塞栓が生じていることになる。この仮説を検証するために塞栓された血管の局在と CCE の重症度との相関を探ってみた。しかしながら全ての症例が必ずしも同一部位からの生検ではないこと、症例によって糖尿病や ASO などの基礎疾患の有無によるバイアスが大きいことなどから、今回は両者に相関を見いだすには至らなかった。しかし今後は皮膚の生検部位と生検方法を画一化し、症例の蓄積をはかることで何らかの相関が見いだされるかもしれない。皮膚病理所見が CCE の重症度の指標の 1 つになれば、皮膚生検が診断のための定性的な検査から、治療につながる定量的な検査としてさらに有益なものとなる。このためにも皮膚生検の部位を統一化することが望ましい。これに関して著者は皮疹の出現率が比較的高く、しかも診断特異性も高い、小趾基部外側および趾端部での筋層に達する深い紡錘形生検の有用性を提唱したい。

## 7. 治療および予後

CCE でも早期例・軽症例であれば抗凝固剤の中止と血管拡張剤の投与のみで全身症状が自然軽快することもあり、それにつれて皮膚症状も寛解する。実際に自験例でも抗凝固剤の中止と血管拡張剤の投与のみで 2 例が自然軽快を示した。しかし進行例・重症例の予後は、CCE に対する治療法の確立されていない現時点では依然として悪いといわざるを得ない。最近の報告では LDL アフェレーシス（吸着術）<sup>8-11</sup> や血漿交換療法<sup>9, 12-13</sup> が試みられ、有効例が報告されている。またステロイド療法の有効例<sup>14-16</sup> も報告されている。前項で述べたごとく皮膚病理診断は、いまだ

CCE の治療方法の選択や予後の指標とはなっていないのが現状であり、今後の課題である。したがって現時点では、皮膚生検で CCE と診断したら、まず原因ともなる抗凝固剤を速やかに中止し、血管拡張剤を投与して経過を観察し、さらに進行例では LDL アフェレーシスなども考慮することが最善の方策と考えられる。

なお腎不全に対して行われる血液透析の際には、ヘパリンを使用するとかえって CCE が増悪する危険性があるので、その場合は他薬剤に変更するなどの処置が必要である。皮膚科的な局所治療としては、ビタミン E 軟膏やプロスタグランジン軟膏、ブクラデシナトリウム軟膏などに代表される各種循環改善薬および潰瘍治療薬などによる保存的な治療を原則として、難治例では植皮術や足趾切断も必要に応じて考慮すべきである。いずれにせよ皮膚症状の急激な変化はコレステロールシャワーの再燃を鋭敏に反映するため、慎重に経過を見守っていくことが重要である。

CCE の予後は合併症である腎不全の程度に影響されるといわれている。自験例でも CCE が直接死因と考えられた 2 例は、ともに重度の腎不全を生じた症例だった。他方、腎機能低下が一過性であった症例が 2 例あり、いずれも経過良好であった。以上の結果は腎機能障害の程度とその経過が CCE の予後を推測する重要な指標の 1 つとなりうることを示している。

従来から CCE の死亡率は 60~80%<sup>3, 17, 18</sup> で極めて予後の悪い疾患とされ、主たる死因は腎不全、心筋梗塞、消化管出血、脳梗塞などを含む多臓器不全であった。しかし 8 年間における自験例の蓄積から、今までは案外見過ごされてきた軽微な皮膚症状を有する症例、すなわち早期あるいは軽症の CCE が極めて多数潜在していることが判明した。このような早期例・軽症例を診断できるようになって以後、自験例における 1 年死亡率は 13.3% (2/15) と低くなり、患者への福音となっている。抗凝固療法などの悪化因子を患者から速やかに除去するためには、皮膚症状から積極的に CCE を疑い早期において皮膚生検を行い、まずは CCE の診断を下すことが最優先事項である。進行した CCE が重篤な疾患であることにはかわりはないが、いずれ早期例・軽症例の診断が普及すれば CCE 全体の死亡率は低下すると期待される。皮膚生検は低侵襲かつ特異性の高い検査であり、皮膚科医はもとより内科・外科領域の医師においても CCE の皮膚症状がさらに認知されることが今後の早期診断につながるものと確信する。

稿を終えるにあたり、ご校閲を賜りました東邦大学皮膚科学第 1 講座教授・伊藤正俊先生、同助教授・吉田正巳先生、虎の門病院皮膚科部長・大原國章先生に深謝いたします。

## 文 献

- 1) 大西泰彦, 大原國章, 安齊 均, 関 顕 : PTCA 後に原因不明の腎不全を發症し皮膚生検で確定診断し得たコレステロール結晶塞栓症の1例. 日皮会誌 **103** : 1333-1340, 1993
- 2) 斎藤 京, 布袋祐子, 木村いづみ, 中道 司, 大蔵幹彦, 田口英樹 : コレステロール結晶塞栓症の1例. 臨皮 **51** : 1052-1054, 1997
- 3) Falanga V, Fine MJ, Kapoor WN : The cutaneous manifestations of cholesterol crystal embolization. *Arch Dermatol* **122** : 1194-1198, 1986
- 4) 大西泰彦, 大原國章, 関 顕 : コレステロール結晶塞栓症の8例. 日皮会誌 **106** : 1760-1763, 1996
- 5) Kalter DC, Rudolph A, McGavran M : Livedo reticularis due to multiple cholesterol emboli. *J Am Acad Dermatol* **13** : 235-242, 1985
- 6) Cappiello RA, Espinoza LR, Adelman H, Aguilar J, Vasey FB, Germain BF : Cholesterol embolism : A pseudo-vasculitic syndrome. *Semin Arthritis Rheum* **18** : 240-246, 1989
- 7) 大塚陽一郎, 斎藤太郎, 緒方康博, 福島靖男, 岩永勝義, 中原典彦 : 剖検例におけるコレステロール塞栓症の臨床病理学的検討. 共済医報 **39** : 25-33, 1989
- 8) 玉田浩也, 西川英郎, 大西孝宏, 説田守道, 向井 濟, 中村守男, 鈴木啓之, 角田 裕 : コレステロール塞栓症に対し, LDL アフェレーシスが有効であった1例. 日本アフェレーシス学会雑誌 **18**(suppl) : 78, 1999
- 9) 村上和隆, 好村栄子, 浅野慎介, 芳川博人, 鳥羽貴子, 勝又秀樹, 長谷川みどり, 富田 亮, 長谷川寛, 鹿野昌彦, 川島司郎 : コレステロール結晶塞栓症に対する血漿交換療法及びLDL アフェレーシスの効果. 日透析医会誌 **31**(suppl 1) : 683, 1998
- 10) 金原拓郎, 藤田幸雄, 角田慎一郎, 宮崎良一 : コレステロール結晶塞栓症の1例. 皮臨 **40** : 667-671, 1998
- 11) 大門正一郎, 東 拓也, 小池正穂, 近記 肇, 段 一志, 曾根淳史, 押野谷幸之輔, 李 秀雄, 安原修一郎, 徳永周二 : コレステロール塞栓症により急性腎不全, 広範な網状皮斑を呈し, LDL-apheresis により良好な経過をとった1例. 日透析医会誌 **30**(suppl 1) : 807, 1997
- 12) 成瀬寛之, 元山貞子, 多賀 真, 伊藤幹弥, 平光伸也, 石井潤一, 黒川 洋, 野村雅則, 渡邊佳彦, 菱田 仁 : カテーテル検査後のコレステロール塞栓症に血漿交換が有効であったと思われる1例. *Jpn J Intervent Cardiol* **12**(suppl 3) : 152, 1997
- 13) 吉田 修, 平山治雄, 竹下亨典, 荒川友晴, 山田 晶, 原田修治, 山内正樹, 大島 覚, 遠藤昭博, 七里 守, 山田 功, 長谷川和生, 三輪田悟, 坪井直哉, 伊藤昭男, 栗山康介 : 遅発型重症コレステリン塞栓症に血漿交換を施行し救命し得た1例. *Jpn Circ J* **62**(suppl 3) : 935, 1999
- 14) 安斎 均, 西山信一郎, 小宮山伸之, 坂本直哉, 沖中 務, 岩瀬 孝, 石綿清雄, 柳下芳樹, 中西成元, 関 顕, 原 満 : PTCA 後に発生したコレステロール結晶塞栓症にステロイドが著効した1例. 心臓 **27** : 440-446, 1995
- 15) 根本 修, 高橋久行, 鈴木 均, 小貫範夫, 廣坂 朗, 前原和平, 丸山幸夫 : ステロイドが有効であったコレステロール塞栓症候群の1例. *Jpn Circ J* **61**(suppl 3) : 785, 1998
- 16) 長田 裕, 猿渡 力, 菅野晃靖, 重政朝彦, 久慈直光, 石川利之, 木村一雄, 栃久保修, 石井當男 : ステロイドが著効したコレステロール結晶塞栓症 (Blue toe syndrome) の1例. *Jpn Circ J* **61**(suppl 3) : 807, 1998
- 17) Pfaffenbach DD, Hollenhorst RW : Morbidity and survivorship of patients with embolic cholesterol crystals in the ocular fundus. *Am J Ophthalmol* **75** : 66-72, 1973
- 18) Fine MJ, Kapoor WN, Falanga V : Cholesterol crystal embolization : A review of 221 cases in English literature. *Angiology* **38** : 769-784, 1987

# A Clinicopathological Study of 17 Cases of Cholesterol Crystal Embolization

Yasuhiko Onishi

1st Department of Dermatology,  
Toho University School of Medicine

---

**Abstract :** The findings from a retrospective clinicopathological study of 17 cases of cholesterol crystal embolization syndrome (CCE) are presented and discussed. The age of the patients ranged from 53 to 82 years, with a mean of 70.8 years. The male/female ratio was 3.3 : 1 (13 : 4). 64.7% (11/17) of the 17 cases had a history of diabetes, and 13 (76.5%) had developed CCE after angiocatheterization by percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA), coronary angiography (CAG) or percutaneous transluminal angioplasty (PTA). Two patients died of CCE, the rest are either alive or have died due to another disease.

Cutaneous manifestations were noted in all cases, and were the most frequent clinical evidence of CCE in this study. Livedo reticularis (94.1% of the 17 cases) and cyanosis (purple or blue toes : 58.8% of the 17 cases) were noted, mainly on the patients' toes and soles. This underlines the importance of careful observation and skin biopsy for early diagnosis.

Dermatopathological examination of the histological features of the embolized arteries revealed that the 17 cases could be divided into three groups on the basis of the period of time following cholesterol crystals embolization : early phase (embolized phase), intermediate phase (granulomatous phase) and late phase (occluded phase).

J Med Soc Toho 48(6) : 435-443, 2001

---

**Keywords :** cholesterol crystal embolization, livedo reticularis, purple toes, blue toes, dermatopathological study, PTCA