

## 10 コレステロール結晶塞栓症

大西 泰彦\*

コレステロール結晶塞栓症 (cholesterol crystal embolization; CCE) は、大動脈など大血管壁に存在する粥状硬化巣の断続的崩壊によって引き起こされるコレステロール結晶の全身的な塞栓症である。約 20 年来、おもに欧米の内科学領域を中心に報告されてきたが、近年は疾患の認知に伴って本邦での報告も増加し、皮膚科領域でも 1993 年の著者らの報告<sup>1)2)</sup>を皮切りに約 50 例の報告がある。また、CCE は従来から予後が悪く死亡率が 60~80%<sup>3)~5)</sup>とされてきたが、それらはいずれも進行例・重症例であり、実際には見過ごされているであろう早期例・軽症例が相当数あることもわかってきた。早期診断には皮膚生検が欠かせないことから、われわれ皮膚科医の果たす役割は極めて大きい。

## 1 疾患概念

CCE は、大動脈などに存在する粥状硬化巣と、それを覆う防御的血栓が、機械的損傷あるいは抗凝固療法などの誘因から糜爛となり、動脈硬化巣の構成成分であるコレステロール結晶が飛散(シャワー)して、その部位から末梢の小血管を塞栓し、各種臓器障害をきたす疾患である。原因となる機械的損傷としては、大血管手術や A-C bypass 術、選択的血管造影、PTCA/PTCR (percutaneous transluminal coronary angioplasty/recanalization)、IABP (intra aortic balloon pumping) などの各種血管内操作があり、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あげられる。また、主たる誘因のない特発性のものもある。発症年齢は平均 66 歳で、男性が 75% (自験 12/16 例) と多く、高血圧、心疾患、動脈硬化性疾患、慢性腎不全、糖尿病などの基礎疾患を有する場合が多い。

表 1 CCE における全身症状

神経系	一過性脳虚血発作, 脳梗塞, 黒内障, 錯乱, 単神経炎
皮膚	網状皮斑, 紫斑, 足趾チアノーゼ, purple toes, 結節, 潰瘍, 壊疽
骨格筋	筋肉痛 (腓腹筋 etc), 把握痛, 跛行
心臓	狭心症, 心筋梗塞
腎臓	腎不全, 高血圧
脾臓	梗塞
消化管	梗塞, 穿孔, 血便
膀胱	膀胱炎

## 2 臨床症状

全身症状は多彩(表 1)で、大動脈の粥状硬化の度合いや損傷された部位、コレステロール結晶の飛散程度で決まる。障害されやすい臓器として、腎臓、皮膚、膀胱、脾臓、消化管、心筋、骨格筋などがあげられ、なかでも腎障害は全例の 50~80%と頻度が高く、かつその程度は予後を左右する。また、上行大動脈や頸動脈付近でコレステロール結晶の飛散が生じれば、上肢の動脈<sup>6)7)</sup>や脳動脈、網膜細動脈などにも塞栓を生じ、種々の症状をきたす。したがって全身症状を総合的に観察することで、粥状硬化が損傷された部位をある程度推定することができる。発症経過も多様で、血管内操作に伴う場合は比較的急激で施術中に発症することもあるが、抗凝固療法による場合は、発症まで数週間を要することが多い。いずれにしても CCE はしばしば亜急性の経過をたどり、階段状に増悪していく傾向がある。これは大血管の粥状硬化巣が断続的に崩壊していくためと考えられる。

皮膚症状は仔細に観察すると、発症早期からほぼ全例にみられる。当初は下腿から足底・足趾にかけての livedo 様紅斑のみで、進行するにしたがって

\* Yasuhiko ONISHI, 虎の門病院, 皮膚科

〔別刷請求先〕 大西泰彦: 泰静会大西医院 (〒143-0014 東京都大田区大森中 1-18-6)



▲図1 CCEの早期に見られる足趾のlivedo様紅斑



▶図2 足底のlivedo様紅斑とpurple (blue) toe (小趾)



図3 purple toe に生じた潰瘍



図4 足趾の壊死 (進行例)

紫斑・チアノーゼ・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いう一連の経過をたどる<sup>2)</sup>。臨床的には初期のlivedo様紅斑は、たとえ軽微であっても虚血性の疼痛や跛行、腓腹筋痛などを伴うことが多い。また、進行例においては高度な動脈閉塞性疾患を思わせる皮膚症状にもかかわらず、足背動脈などの拍動が比較的保たれているのが特徴である。皮膚症状の進行がいったん止まった症例や自然軽快例では血管の再疎通があったと考えられるが、

時を隔てて再燃するものもあり、これも粥状硬化部が断続的に崩壊するためと考えられる。なお、皮膚症状の発生部位は下肢が圧倒的に多いが、粥状硬化の損傷部位によっては上肢にも出現する<sup>7)</sup>。

自験例の足趾から足底にかけての臨床を早期例から進行例へ順を追って示す(図1~4)。図1は70歳男性でCAG後に腎不全を発症したCCEである。発症直後より趾腹から足底に典型的なlivedo様紅斑が出現している。図2は74歳男性で、より濃いlivedo様紅斑が出現している。小趾は若干

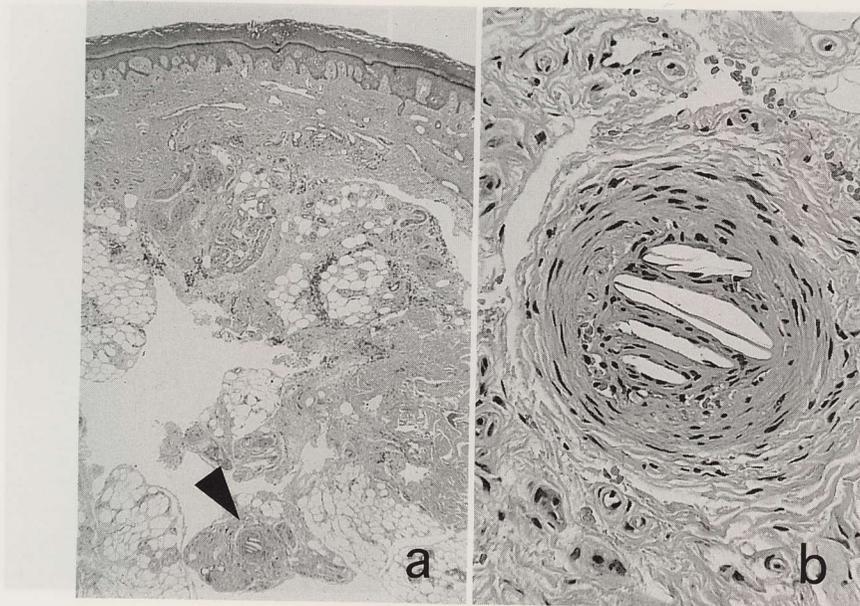


図5 組織像

a:弱拡大 (矢印は塞栓血管)  
b:強拡大

cyanotic となっており, purple toes ないし blue toes と表現される。さらに進行すると図3のごとく cyanotic だった足趾が巣状に潰瘍化する。最終的には図4のように足趾の壊死に陥るが, これは71歳男性のCCEで, この時点で診断確定後1年6カ月が経過している。

### 3 検査所見

障害臓器によって差異はあるが, 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, 補体低値を示す<sup>8)</sup>。好酸球増多, 補体低値などについては, 単なる機械的な閉塞以外に免疫学的な機序の関与が考えられている<sup>9)</sup>。

### 4 診断

診断は, 皮膚症状, 臓器症状, 血管内操作の既往, 抗凝固療法の有無などを参考に皮膚生検で確定する。また, エコー・CT・MRIなどの画像診断で大動脈の粥状硬化の評価をすることも, 病状の把握のために大変重要である。臨床的に鑑別すべき疾患としては結節性動脈周囲炎, SLE などがあげられるが, 生検で容易に鑑別できる。

### 5 病理所見

完成されたCCEの組織所見は特徴的であり,

HE染色標本で容易に診断可能である。皮内から皮下に存在する細小動脈(平均で直径150~200 $\mu\text{m}$ )<sup>10)</sup>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, 診断は確定する。病変部では血管内皮の腫大・肥厚がみられ, 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のが通例である。皮膚生検での診断率は9割以上<sup>2)3)</sup>と高く, たとえ血管内が肉芽様組織で置換されているような場合でも, 連続切片を仔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することが, コレステロール結晶の確認に簡便かつ有用である<sup>11)12)</sup>。

実際の生検は livedo 様紅斑部および潰瘍辺縁部から複数箇所, 筋層に達する深いレベルで行う。図5に, 代表例の病理所見を示す。弱拡大(図5-a)では, 真皮直下~皮下脂肪組織内に壁の肥厚した異常血管(矢印)がある。強拡大(図5-b)では, 線維性に肥厚した血管壁と, 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が, あたかも刀の鏝を思わせる所見を呈している<sup>1)</sup>。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、これは臨床的に livedo 様紅斑を示す部分である。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る。なお塞栓血管の局在は、真皮内のものや脂肪層に及ぶものまで症例によってさまざまである。

## 6 治療および予後

早期例・軽症例では、抗凝固剤の中止と血管拡張剤の投与のみで自然軽快することもあり、その場合は皮膚症状も寛解する。しかし、治療法の確立されていない現在、進行例・重症例の予後は依然として悪い。最近の報告では、LDL アフェレーシス（吸着術）<sup>13)~16)</sup> や血漿交換<sup>14)17)18)</sup> が試みられ、効果的な場合がある。また、ステロイドの有効例<sup>19)~21)</sup> も報告されている。現時点では、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、さらに進行例では LDL アフェレーシスなども考慮すべきであろう。なお、腎不全が進行すると透析の開始を余儀なくされる場合もあるが、その際に使用するヘパリンでかえって CCE が増悪する危険性もある。

従来から CCE は死亡率が 60~80% 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。本症の予後は基本的に大動脈内の粥状硬化の程度に左右される<sup>2)22)23)</sup> が、この死亡率の高さは、今まで数多くの早期例・軽症例が見過ごされてきたことにも起因する。われわれが内科と共同で早期例を診断するようになってから、1 年死亡率は 12.5%<sup>2)</sup> と低い。CCE が重篤な疾患であることに

かわりはないが、今後さらに早期例・軽症例の診断が一般化すれば、CCE 全体の死亡率は若干低下するものと思われる。

CCE では抗凝固療法などの増悪因子を速やかに中止することが大切で、そのためには早期診断が大変重要である。皮膚症状は CCE の発症早期よりほぼ全例に観察される所見であり、速やかに皮膚生検を施行して診断を確定するべきである。

## 文 献

- 1) 大西泰彦ほか：日皮会誌, **103**:1333-1340, 1993
- 2) 大西泰彦ほか：日皮会誌, **106**:1760-1763, 1996
- 3) Falanga V et al: Arch Dermatol, **122**:1194-1198, 1986
- 4) Pfaffenbach DD et al: Am J Ophthalmol, **75**:66-72, 1973
- 5) Fine MJ et al: Angiology, **38**:769-784, 1987
- 6) Diethrich EB et al: Surg Gynecol Obstet, **148**:584-586, 1979
- 7) 梅本尚可ほか：日皮会誌, **106**:790, 1996
- 8) Cappiello RA et al: Semin Arthritis Rheum, **18**:240-246, 1989
- 9) Kasinath BS et al: Am J Nephrol, **7**:173-177, 1987
- 10) Geronimus MM et al: Circulation, **35**:946-953, 1967
- 11) 大塚陽一郎ほか：共済医報, **39**:25-33, 1989
- 12) 斎藤 京ほか：臨皮, **51**:1052-1054, 1997
- 13) 玉田浩也ほか：日本アフェレーシス会誌, **18**(Suppl):78, 1999
- 14) 村上和隆ほか：日本透析会誌, **31**(Suppl 1):683, 1998
- 15) 金原拓郎ほか：皮膚臨床, **40**:667-671, 1998
- 16) 大門正一郎ほか：日本透析会誌, **30**(Suppl 1):807, 1997
- 17) 成瀬寛之ほか：Jpn J Interventional Cardiol, **12**(Suppl III):152, 1997
- 18) 吉田 修ほか：Jpn Circul J, **62**(Suppl III):935, 1999
- 19) 安齋 均ほか：心臓, **27**:440-446, 1995
- 20) 根本 修ほか：Jpn Circul J, **61**(Suppl III):785, 1998
- 21) 長田 裕ほか：Jpn Circul J, **61**(Suppl III):807, 1998
- 22) Colt HG et al: Medicine, **67**:389-400, 1988
- 23) Gains PA et al: Lancet, **1**:168-170, 1988