

心臓カテーテル検査後のコレステロール塞栓症に関する臨床的検討

Clinical Evaluation of Cholesterol Embolization Syndrome After Cardiac Catheterization

泉 知里
近藤 博和
田村 俊寛
猪子 森明
北口 勝司
日村 好宏
伊賀 幹二
玄 博允
小西 孝

Chisato IZUMI, MD
Hirokazu KONDO, MD
Toshihiro TAMURA, MD
Moriaki INOKO MD
Shoji KITAGUCHI, MD
Yoshihiro HIMURA, MD
Kanji IGA, MD
Hiromitsu GEN, MD
Takashi KONISHI, MD

Abstract

The clinical features and outcomes of patients with cholesterol embolization syndrome after cardiac catheterization were evaluated. Among 4,920 patients undergoing cardiac catheterization during 1991 to 1996, the symptoms, signs, laboratory data, treatment and prognosis of eight (6 males and 2 females, mean age 69 years old) were reviewed who were pathologically or clinically diagnosed as having cholesterol embolization syndrome.

All patients had more than two coronary risk factors. Mobile plaque of the aortic arch was detected in all five patients who underwent transesophageal echocardiography. All patients had one or more precipitating factors, including coronary angiography, percutaneous transluminal coronary angioplasty, cardiovascular surgery and cardiopulmonary resuscitation. The first symptom was renal dysfunction in four patients, skin findings of purple toes in two, muscle pain in one and new onset of refractory hypertension in one. The time after the precipitating factor to the onset of symptoms was 32 ± 9 days on average. Eosinophilia was found in all patients and six patients revealed eosinophilia before the onset of symptoms. Four patients showed skin findings of purple toes which progressed in three of the four patients even after anticoagulant therapy was discontinued. Epidural anesthesia was markedly effective for skin findings of purple toes in two of the three patients.

Diagnosis of cholesterol embolization syndrome is difficult because patients show various symptoms and there is an interval between the precipitating factor and the onset of symptoms. However, the conditions of the patients deteriorate rapidly and the prognosis is generally poor without supportive therapy in the early stage. Our study demonstrated that eosinophilia might be an important clue to early detection of cholesterol embolization syndrome. Furthermore, epidural anesthesia is effective for skin findings of purple toes in patients with cholesterol embolization syndrome.

In conclusion, cholesterol embolization syndrome should be detected in the early stage based on eosinophilia or clinical symptoms after cardiac catheterization, and supportive therapy started as soon as possible, including discontinuance of anticoagulant therapy, hemodialysis for renal dysfunction and epidural anesthesia for skin findings of purple toes.

J Cardiol 1998; 31 (4) : 201-206

Key Words

Cholesterol embolization syndrome, Atherosclerosis, Plaque, Angiocardiology, Epidural anesthesia, Eosinophilia, Prognosis, Heart catheterization (complication)

天理よろづ相談所病院 循環器内科: 〒632-0015 奈良県天理市三島町 200

Department of Cardiology, Tenri Hospital, Nara

Address for reprints: IZUMI C, MD, Department of Cardiology, Tenri Hospital, Mishima-cho 200, Tenri, Nara 632-0015

Manuscript received November 17, 1997; revised February 4, 1998; accepted February 5, 1998

はじめに

近年、心臓カテーテル検査やインターベンションが積極的に行われ、より高齢者までその適応が広がってきた。しかし、高度動脈硬化病変を有する症例では、時に全身コレステロール塞栓症により重篤な合併症を起こすことが報告されている¹⁻¹⁵⁾。剖検による研究では^{11,16,17)}全剖検例の約4%、生前に血管造影検査を施行された症例を対象とした場合、15-30%の症例でコレステロール塞栓症が認められると報告されている。臨床的に症状が出現する症例は剖検診断された症例のごく一部であり、その頻度はカテーテル検査後の0.06-0.3%であるとされている^{6,12)}が、心臓カテーテル検査数の増加に伴い、全身コレステロール塞栓症の症例数も増加すると予想される。全身コレステロール塞栓症は症状が多彩で、生前診断が困難なことが多く、また、腎不全などの重篤な症状が急激に進行する予後不良の疾患である^{1-3,12-15,17,18)}。一方、早期診断により、速やかに抗凝固療法を中止したり、早期に血液透析を導入することにより、予後をある程度改善することが出来るとの報告もある^{4,5,19)}。最近我々は、硬膜外麻酔が著効し、足趾切断を免れた症例を経験した。そこで、本院におけるコレステロール塞栓症の臨床的特徴を検討し、早期診断、治療法について考察を加えた。

対象と方法

対象は、1991年9月-1996年8月の当院循環器内科入院患者の中から、組織学的または臨床上、コレステロール塞栓症と診断された8例(男性6例、女性2例、平均年齢69歳)である。なお、この期間における心臓カテーテル検査数は4,920例であった。

血管内のコレステリン結晶がみられることにより、組織学的に確定診断の付いた症例は8例中3例であった。その3例は全て剖検により診断された症例であり、生前に皮膚生検を2例、腎生検を2例に行っているが、いずれもコレステロール塞栓症を証明することは出来なかった。剖検で確定診断された3例中1例は、臨床症状から生前にコレステロール塞栓症を疑い、対症療法がなされていた。残りの5例は臨床所見でのみ診断された症例で、1)臨床症状:亜急性進行性の腎不全、または足背動脈触知良好なるにもかかわらず足趾チアノーゼや壊死を呈すること、2)血液所見:好酸球増加

症(全白血球数に占める比率が7%以上または1,500/mm³以上、かつ入院時と比較して全白血球数に占める比率が2倍以上の増加を示す)を呈することの両方を満たす症例とした。これら8例の臨床的背景、臨床症状とその出現時期、治療、予後などについて検討した。

結 果

8例における冠危険因子は、喫煙8例、高血圧5例、高低比重リポ蛋白コレステロール(low-density lipoprotein-cholesterol: LDL)血症(LDL>200 mg/dl)4例、糖尿病(HbA1c>7.5%)4例、および低高比重リポ蛋白コレステロール(high-density lipoprotein-cholesterol: HDL)血症(HDL<35 mg/dl)3例に認められ、全例複数の冠危険因子を有した。また経食道心エコー図検査を施行した5例全例で、可動性プラークを認めた(Fig. 1)。

誘因としては、全例で心臓カテーテル検査を施行しており、8例中7例では診断カテーテル検査以外に、経皮的冠動脈形成術、心血管手術、心肺蘇生など、重複した誘因を有していた(Table 1)。初回の誘因から症状出現までの期間は20日以内の例はなく、21-30日が3例、31-40日が4例、41日以降が1例で、平均[±SD]32±9日であった(Table 2)。

初発症状は、進行する腎不全4例、足趾チアノーゼ2例、大腿部筋痛1例、治療に抵抗性の血圧上昇1例であった。これらの初発症状に先行する好酸球増加症が8例中6例で認められた。経過を通して出現した症状と誘因からの平均発症期間は、腎不全:6例、平均60日、足趾チアノーゼ:4例、平均47日、血圧上昇:3例、平均43日、間欠性跛行:2例、平均120日であった。足趾チアノーゼは両側性に出現し、カテーテル挿入部位との関連は認められなかった。好酸球増加は全例にみられ、誘因からの平均発症期間は15日であった(Table 3)。

抗凝固療法は施行されていた4例中3例で中止されたが、うち2例では中止後も足趾チアノーゼや腎不全が進行した。硬膜外麻酔が3例に施行され、うち2例では著効を示し、足趾切断を免れた。残りの1例では足趾切断術を施行した。急激に腎不全の進行した3例では血液透析を導入したが、そのうち1例はその後血液透析から離脱出来、2例は慢性透析に移行した。進行する腎不全の1例に対しステロイド投与を行ったとこ

Table 1 Precipitating factors in eight cases

Precipitating factors	No. of cases
Coronary angiography	8
PTCA	3
Cardiovascular surgery	3
Cardiopulmonary resuscitation	1
Abdominal surgery	1
More than two precipitating factors	7

PTCA=percutaneous transluminal coronary angioplasty.

Table 2 Time after the precipitating factor to the onset of symptoms

Time to the onset of symptoms (days)	No. of cases
1-10	0
11-20	0
21-30	3
31-40	4
41-	1

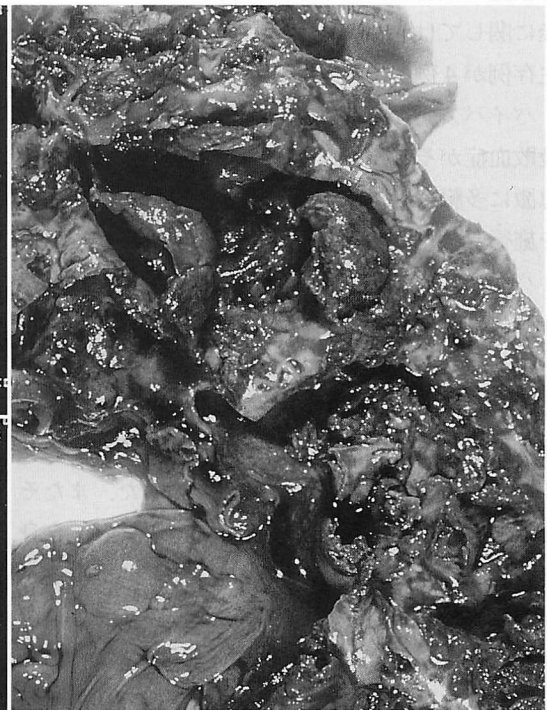
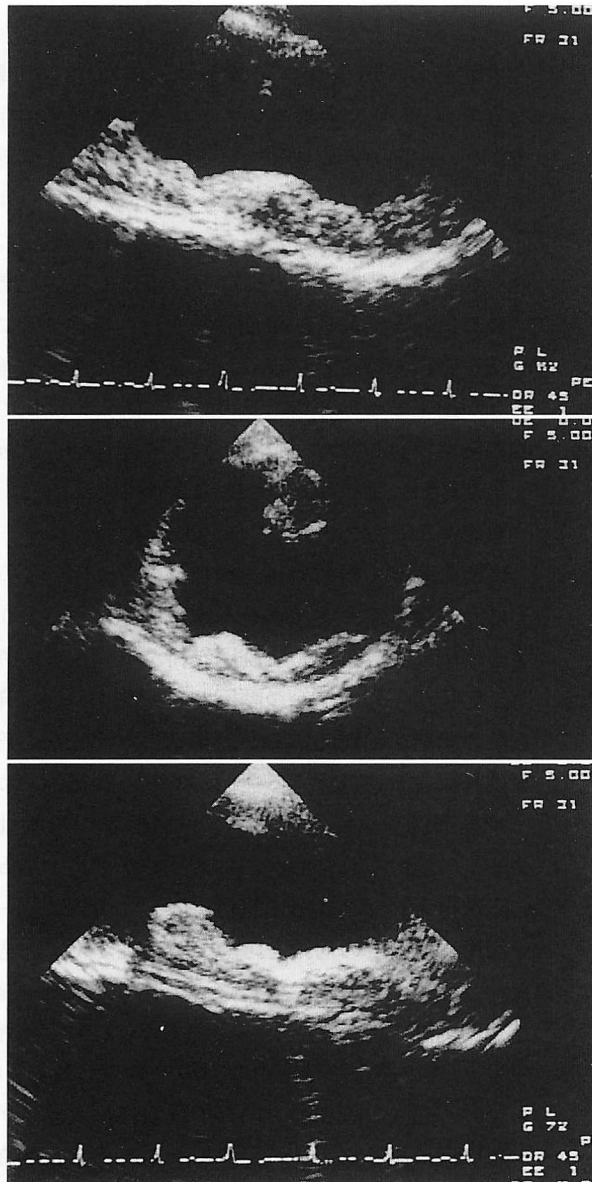


Fig. 1 Transesophageal echocardiograms and autopsy findings in a representative case

Protrudent and mobile plaque of the aortic arch (*left upper*) and descending aorta (*left middle*; transverse view, *left lower*; longitudinal view) are seen on the transesophageal echocardiograms and severe atherosclerotic change of the thoracic aorta was proved by autopsy (*right*).

Table 3 Symptoms, signs and time after the precipitating factor to the onset

Symptoms	No. of cases	Time to the onset (days)
Renal dysfunction	6	60
Purple toes	4	47
Intermittent claudication	2	120
Blood pressure elevation	3	43
Eosinophilia	8	15

ろ、腎機能の改善をみた (Table 4).

予後に関しては、1997年10月の時点で、死亡例が4例、生存例が4例であった。死亡例4例の死因は、腎不全、バイパス術後心筋梗塞、胸部大動脈瘤破裂、脳梗塞後敗血症がそれぞれ1例ずつであった。腎不全例では急激に多臓器不全が進行したが、高齢のため血液透析を施行せず、心臓カテーテル検査後1ヵ月で死亡した。バイパス術後心筋梗塞で死亡した症例では、コレステロール塞栓症が心筋梗塞に直接関連しているかどうかは不明であった。しかし剖検所見では、上行大動脈におけるバイパス術時の送血管挿入部の対側における粥状硬化巣が一部削れており、また心筋梗塞の範囲も多枝にわたる非常に広範なものであった。またその病理組織所見でも、腎、肝、脾、肺、腸など、全身にコレステリン結晶による小動脈の閉塞が認められた。この症例はカテーテル検査後2ヵ月、バイパス術後3日で死亡した。これら2例は初期の症例で、我々の経験がなかったため生前に診断出来ず、剖検で初めて診断された。後期の2例は前述の慢性透析例2例で、臨床症状より発症を疑い、血液透析などを早期に行ったためそれぞれ7ヵ月、48ヵ月と長期生存が可能であった。脳梗塞後敗血症で死亡した症例の経食道心エコー図と剖検所見を Fig. 1 に示す。生存例4例では合併症としてIII型の解離性大動脈瘤または慢性腎不全をそれぞれ1例ずつに認めたが、抗凝固療法を中止したり、降圧剤により外来経過観察中であり、悪化は認められていない。これら8例の臨床的特徴について、Table 5 にまとめた。

考 察

近年、心臓カテーテル検査やインターベンションが高齢者までより積極的に行われるようになるにつれ、

Table 4 Treatments and results

Treatment	No. of treated patients	No. of effective treatments
Discontinuation of anticoagulant therapy (n=4)	3	
Purple toes (n=4)		
Epidural anesthesia	3	2
Amputation	1	
Renal dysfunction (n=6)		
Hemodialysis	3	3
Steroids	1	1

合併症としての全身コレステロール塞栓症が問題となっている¹⁻¹⁵⁾。全身コレステロール塞栓症は症状が多彩で、生前診断が困難なことが多い。その頻度、予後、臨床的特徴は、報告によってコレステロール塞栓症の定義や対象の設定が異なるため、幾分ばらつきがみられるが^{1,2,6,12,16,17)}、一般に予後不良の疾患であるといわれている。最近、早期診断を行って速やかに対症療法を施行することにより、予後をある程度改善することが出来るとの報告もあり^{4,5,19)}、過去の症例の臨床的特徴を検討して、コレステロール塞栓症の危険因子や早期診断の手掛かりについて評価することは、臨床的重要なことである。

今回の8例の検討では、複数の冠危険因子を有する上に、心臓カテーテル検査を複数回施行すると心臓手術症例など、重複して誘因を持つ症例が多くみられた。症状が多彩で、かつ誘因から期間をおいて発現するため診断が困難であるが、早期に対症療法を施行しなければ急激に進行する症例があり、複数回のカテーテル検査例や、経食道心エコー図検査で可動性のプラークの認められた症例では、インターベンションの適応を再考したり、その施行に際して導入カテーテルを使用するなどの対策を考慮する必要があると思われた。今回の検討では、経食道心エコー図検査を施行した5例全例で可動性プラークが認められ、大動脈硬化観察上、この検査法は有用な手段であると考えられた。

一方、過去の報告でも、好酸球増加はコレステロール塞栓症に高率に認められ^{2,6,20)}、カテーテル検査などの誘因後、1週間以内に出現することが多いといわれている¹²⁾。また、コレステロール塞栓症のごく初期の病理組織では、血管周囲に好酸球を含む炎症細胞の浸潤

Table 5 Clinical characteristics of eight cases

Cases	1	2	3	4	5	6	7	8
Age (yr)/sex	67/M	63/M	81/M	71/M	65/F	73/M	68/F	67/M
Procedure	CAG PTCA	CAG PTCA	CAG PTCA	CAG Cardiac Surgery CPR	CAG	CAG Abdominal surgery	CAG Vascular surgery	CAG Cardiac surgery
Purple toes	-	+	-	+	+	+	-	-
Renal dysfunction	+	-	+	-	+	+	+	+
Eosinophilia	+	+	+	+	+	+	+	+
Anticoagulant	+	+	-	+	+	-	-	-
Prognosis	Survived	Survived	Death	Survived	Death	Survived	Death	Death
Autopsy			+		+		-	+

M= male; F= female; CAG=coronary angiography; CPR=cardiopulmonary resuscitation. Other abbreviation as in Table 1.

が認められるという報告^{21,22)}や、尿沈渣に好酸球が出現するという報告⁹⁾から、好酸球増加が診断や病態把握に重要な役割を果たす可能性が考えられる。今回の検討では症状発現に先行して好酸球増加が高率にみられ、早期診断の手掛かりになると思われた。

コレステロール塞栓症による足趾チアノーゼの治療として、ステロイド剤、血管拡張剤、腰部交感神経切断術、外腸骨動脈結紮術と腋窩大腿動脈バイパス術などの報告がある^{3-5,19)}。しかし硬膜外麻酔の有効性について述べた文献はない。今回の検討では、硬膜外麻酔

が著効し下肢切断を免れた症例があり、この方法はコレステロール塞栓症における足趾チアノーゼに対し、有用な治療法であると考えられた。

結 論

カテーテル検査後の好酸球増加からコレステロール塞栓症を積極的に疑い、足趾チアノーゼ、腎機能低下などの症状出現後は、早期に硬膜外麻酔や血液透析などの対症療法を行う必要があると考えられた。

要 約

心臓カテーテル検査に合併するコレステロール塞栓症の臨床的特徴を検討した。

1991-1996年に心臓カテーテル検査を行った4,920例の中から、組織学的または臨床上コレステロール塞栓症と診断された8例(男性6例, 女性2例, 平均年齢69歳)を対象とした。

冠危険因子は全例で2つ以上みられた。経食道心エコー図検査を施行した5例全例に、大動脈に可動性プラークを認めた。8例中7例は、診断カテーテル検査以外に、経皮的冠動脈形成術、心血管手術、心肺蘇生など重複した誘因を持ち、誘因から症状出現までの期間は平均[±SD] 32±9日であった。初発症状は進行する腎不全4例、足趾チアノーゼ2例、大腿部筋痛1例、治療に抵抗性の血圧上昇1例で、症状に先行した好酸球増加が6例でみられた。抗凝固療法は施行されていた4例中3例で中止されたが、うち2例は中止後も足趾チアノーゼ、腎不全が進行した。硬膜外麻酔が3例中2例で著効を示し、足趾切断を免れた。8例中4例が死亡したが、そのうち初期の2例は無治療のため症状出現後2ヵ月以内に死亡、後期の2例は臨床症状より疑いを持たれ、血液透析などを早期に行ったため、長期生存が可能であった。

コレステロール塞栓症では症状が多彩で、かつ誘因から期間をおいて発現するため診断が困難であるが、早期に対症療法を施行しなければ急激に進行する症例がある。症状発現に先行した好酸球増加が高率にみられ、早期診断の手掛かりになると思われた。硬膜外麻酔はコレステロール塞栓症

における足趾チアノーゼに非常に有用な治療法であると考えられた。カテーテル検査後の好酸球増加などからコレステロール塞栓症を積極的に疑い、症状出現後は早期に抗凝固療法の中止、硬膜外麻酔、血液透析などの対症療法を行う必要がある。

J Cardiol 1998; 31 (4): 201-206

文 献

- 1) Dahlberg PJ, Frecentese DF, Cogbill TH: Cholesterol embolism: Experience with 22 histologically proven cases. *Surgery* 1989; **105**: 737-746
- 2) Fine MJ, Kapoor W, Falanga V: Cholesterol crystal embolization: A review of 221 cases in the English literature. *Angiology* 1987; **38**: 769-784
- 3) Rosansky SJ, Deschamps EG: Multiple cholesterol emboli syndrome after angiography. *Am J Med Sci* 1984; **288**: 45-48
- 4) Kawakami Y, Hirose K, Watanabe Y, Tomioka N, Doyama K, Morikawa M, Kosuga K, Saiga T: Management of multiple cholesterol embolization syndrome: A case report. *Angiology* 1990; **41**: 248-252
- 5) Carr ME Jr, Sanders K, Todd WM: Pain relief and clinical improvement temporally related to the use of pentoxifylline in a patient with documented cholesterol emboli: A case report. *Angiology* 1994; **45**: 65-69
- 6) Rosman HS, Davis TP, Reddy D, Goldstein S: Cholesterol embolization: Clinical findings and implications. *J Am Coll Cardiol* 1990; **15**: 1296-1299
- 7) Osubo H, Kaito K, Takahashi H, Yokoi K, Iwano K, Kaida H, Hashimoto T, Sakai O: Cholesterol emboli following percutaneous transluminal coronary angioplasty as speculated by toe skin biopsy. *Intern Med* 1995; **34**: 134-137
- 8) Gaines PA, Cumberlang DC, Kennedy A, Welsh CL, Moorhead P, Rutley MS: Cholesterol embolisation: A lethal complication of vascular catheterisation. *Lancet* 1988; **I**: 168-170
- 9) Hauben M, Norwich J, Shapiro E, Reich L, Petchel KS, Goldsmith D: Multiple cholesterol emboli syndrome: Six cases identified through the spontaneous reporting system. *Angiology* 1995; **46**: 779-784
- 10) Oda H, Miida T, Sato H, Higuma N: Treatment of unstable angina with cholesterol embolization as a complication of left heart catheterization. *Jpn Circ J* 1990; **54**: 487-492
- 11) 由谷親夫, 今北正美, 植田初江, 畑中 薫: コレステロール塞栓症の病理. *動脈硬化* 1985; **12**: 1429-1438
- 12) Drost H, Buis B, Haan D, Hillers JA: Cholesterol embolism as a complication of left heart catheterisation: Report of seven cases. *Br Heart J* 1984; **52**: 339-342
- 13) 岡山英樹, 土井内純司, 藤原靖子, 田村 朗, 児玉光司, 末次正治, 本田俊雄, 城 忠文, 古谷敬三: 急性心筋梗塞を合併したコレステロール塞栓症候群の1剖検例. *心臓* 1992; **11**: 1283-1287
- 14) 飴田 要, 栗栖康滋, 森田 肇, 小柳知彦, 藤岡保範: 全身性コレステロール結晶塞栓症の1例. *腎と透析* 1992; **32**: 654-656
- 15) 福田春樹, 辻 求, 森 浩志, 弘田雄三, 河村慧四郎: 動脈造影後にコレステロール塞栓症を合併し腎不全で死亡した1剖検例. *呼と循* 1991; **39**: 193-196
- 16) Ramirez G, O'Neill WM Jr, Lambert R, Bloomer HA: Cholesterol embolization: A complication of angiography. *Arch Intern Med* 1978; **138**: 1430-1432
- 17) Thadhani RI, Camargo CA, Xavier RJ, Fang LS, Bazari H: Atheroembolic renal failure after invasive procedures: Natural history based on 52 histologically proven cases. *Medicine* 1995; **74**: 350-358
- 18) Geronimus MM, Merriam JC Jr: Cholesterol embolization: From pathological curiosity to clinical entity. *Circulation* 1967; **35**: 946-953
- 19) Friedman SG, Krishnasastri KV: External iliac ligation and axillary-bifemoral bypass for blue toe syndrome. *Surgery* 1994; **115**: 27-30
- 20) Kasinath BS, Lewis EJ: Eosinophilia as a clue to the diagnosis of atheroembolic renal disease. *Arch Intern Med* 1987; **147**: 1384-1385
- 21) Zak FG, Elias K: Embolization with material from atheromata. *Am J Med Sci* 1949; **218**: 510-515
- 22) Anderson WR: Necrotizing angitis associated with embolization of cholesterol. *Am J Clin Pathol* 1965; **43**: 65-71