

# ウロキナーゼ単独投与による脳梗塞治療後にコレステロール結晶塞栓症を発症し、透析導入となった1例

木村 廣 志    三好 賢 一    前田 大 登    池田 裕 史  
満 生 浩 司    原 田 篤 実

A case of cholesterol crystal embolism occurring  
after treatment of a cerebral infarction with urokinase

Hiroshi KIMURA, Kenichi MIYOSHI, Hiroto MAEDA, Hirofumi IKEDA, Koji MITSUIKI,  
and Atsumi HARADA

Kidney Center, Matsuyama Red Cross Hospital, Ehime, Japan

A 74-year-old man with hypertension and diabetes mellitus was admitted to our hospital because of acute exacerbation of chronic renal failure after treatment with urokinase for a cerebral infarction. A percutaneous renal biopsy was performed to examine the cause of renal damage, revealing glomerulosclerosis and cholesterol clefts in the small arteries. Subsequently eosinophil was increased to 21 % and livedo reticularis was found in the patient's foot. A skin biopsy was performed, and cholesterol clefts were again found in the small arteries. For the reason, our diagnosis was cholesterol crystal embolism. Although 30 mg of prednisolone was administered, the patient's renal function did not improve and maintenance hemodialysis therapy was necessary. This is a rare case of cholesterol crystal embolism caused by urokinase without any invasive vascular procedures.

Jpn J Nephrol 2004 ; 46 : 377-381.

**Key words** : cholesterol crystal embolism, urokinase, hemodialysis

## はじめに

コレステロール結晶塞栓症(以下, CCE)は大動脈ないしその近傍の大血管壁の粥腫が何らかの原因で破綻し, コレステロール結晶をはじめとする成分が大循環系に流出して生じる全身性の塞栓症である。主に小・細動脈を塞栓し多彩な臨床症状を呈するが, 高率に腎障害を合併し, 急性腎不全や慢性腎不全の急性増悪を惹起する。本症は自然発症例もあるが, 大血管手術や心臓カテーテル検査, 脳血管造影などの血管内操作後に発症する例が最も多い<sup>1)</sup>。抗凝固薬使用時がこれに続くが, 血管内操作との併用時の報告が多く, 抗凝固薬単独使用時の発症例は少数である<sup>2)</sup>。

今回われわれは, 脳梗塞を合併した慢性腎不全患者にウ

ロキナーゼが投与された後, CCE を発症した1例を経験したので報告する。

## 症 例

**患 者** : 74 歳, 男性

**主 訴** : 腎障害精査

**既往歴** : 70 歳, 高血圧, 糖尿病

**家族歴** : 父 結核, 弟 糖尿病

**現病歴** : 1998 年より高血圧, 糖尿病, 慢性腎不全で近医にて加療されていた。2001 年 12 月中旬から一過性脳虚血発作(TIA)が2回出現し, 12 月 22 日頭部単純 CT で多発性ラクナ梗塞を認めたため, 同日よりウロキナーゼ 6 万

単位/日が6日間投与された。投与開始前のCr値は3.7 mg/dlであったが12月27日にはCr 6.6 mg/dlまで上昇、2002年1月5日にはCr 7.8 mg/dlとさらに進行したため、1月9日当科入院となった。

**入院時現症：**身長154 cm、体重55.2 kg、体温37.2°C、血圧160/80 mmHg、心音、呼吸音に異常なく、右内頸動脈に血管雑音を聴取した。腹部、四肢および神経学的所見に異常なし

**入院時検査所見：**検尿ではごく軽度の尿蛋白、尿糖のみで沈渣もほぼ正常であった。尿比重1.008で、尿中電解質はそれぞれNa 55 mEq/l、K 5.5 mEq/l、Cl 49 mEq/lでFENa 5.0%であった。クレアチニンクリアランス7.1 ml/min、BUN 51.5 mg/dl、Cr 7.9 mg/dlと高度の腎機能障害を認め、Ht 25%、WBC 10,400/ $\mu$ lと中等度の貧血と白血球増多がみられた。好酸球は9%と軽度増加を認めた。血清学では抗核抗体、抗DNA抗体、ANCA、ASO、リウマチ因子のいずれも陰性で、補体も正常であった。血中および尿中のM蛋白も認めなかった(Table)。腹部CT検査で両腎は軽度萎縮を示し、下大静脈や腎静脈に血栓は見られなかった。腎エコー上、軽度の萎縮はあるものの皮質は保たれ辺縁も整であった。腎シンチログラムでは腎実質から尿路への移行が不良で、腎実質障害による排泄障害が示唆された。

**臨床経過**(Fig. 1)：入院時検査所見より急速進行性糸球体腎炎や急性糸球体腎炎、自己免疫疾患は否定的であった。また本例は造影剤の使用歴はなく、低補体血症を認めず、心エコー上 plaque がないこと、血液培養上菌血症を合併していないことから造影剤腎症および亜急性心内膜炎も否定的であった。

輸液療法下に経過観察したところ、いったんCr 6.0 mg/dlまで改善したが、2002年1月中旬より再度腎機能障害が進行し、この頃より好酸球も急増、最終的に21%まで増加した。また尿毒症症状も出現し、2月1日より間欠的腹膜透析(iPD)を開始した。原因精査のため2月7日経皮的腎生検を施行した。標本には糸球体が12個観察され、内10個が全糸球体硬化を呈していた。間質の50~60%で尿細管の萎縮と線維化、炎症細胞の浸潤を認めた。細動脈に著明な線維性壁肥厚と内腔の狭窄が見られ、一部にcholesterol cleftが確認された(Fig. 2)。蛍光抗体法では糸球体への免疫グロブリン、補体の沈着は認めなかった。以上より、腎硬化症による慢性腎不全がCCE合併に伴い急性増悪したものと診断した。

その後、両側足趾、足底部に冷感と疼痛を伴う網状の紫

**Table. Laboratory findings on admission**

| Urinalysis        |            | Peripheral blood            |                                  |
|-------------------|------------|-----------------------------|----------------------------------|
| Occult blood      | (I+)       | WBC                         | 10,400/ $\mu$ l                  |
| Protein           | 0.25 g/day | St                          | 7 %                              |
| Glucose           | (±)        | Seg                         | 65 %                             |
| B-J protein       | (-)        | Ly                          | 11 %                             |
| Sediments         |            | Eo                          | 9 %                              |
| RBC               | 1~5/HPF    | Mo                          | 8 %                              |
| WBC               | 0~1/HPF    | RBC                         | 262 × 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l  |
| Casts             | (-)        | Hb                          | 8.5 g/dl                         |
| Na                | 55 mEq/l   | Ht                          | 25.0 %                           |
| K                 | 5.5 mEq/l  | PLT                         | 21.8 × 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l |
| Cl                | 49 mEq/l   |                             |                                  |
| Ccr               | 7.1 ml/min | Coagulation                 |                                  |
| FENa              | 5.0 %      | PT                          | 12.5 sec                         |
|                   |            | APTT                        | 26.9 sec                         |
| Biochemistry      |            | Fib                         | 315.6 mg/dl                      |
| TP                | 5.9 g/dl   | AT-III                      | 92.4 %                           |
| Alb               | 63.8 %     |                             |                                  |
| $\alpha_1$        | 4.6 %      | Serology                    |                                  |
| $\alpha_2$        | 9.4 %      | ANA                         | (-)                              |
| $\beta$           | 9.7 %      | ssDNA-Ab                    | (-)                              |
| $\gamma$          | 12.5 %     | dsDNA-Ab                    | (-)                              |
| T-Bil             | 0.3 mg/dl  | MPO-ANCA                    | (-)                              |
| AST               | 27 IU/l    | PR <sub>3</sub> -ANCA       | (-)                              |
| ALT               | 36 IU/l    | ASO                         | 23 IU/ml                         |
| LDH               | 315 IU/l   | RF                          | (-)                              |
| ALP               | 222 IU/l   | IgG                         | 773.5 mg/dl                      |
| BUN               | 51.5 mg/dl | IgA                         | 99.5 mg/dl                       |
| Cr                | 7.9 mg/dl  | IgM                         | 93.3 mg/dl                       |
| UA                | 7.6 mg/dl  | C 3                         | 78.8 mg/dl                       |
| Na                | 133 mEq/l  | C 4                         | 30.4 mg/dl                       |
| K                 | 4.1 mEq/l  | CH 50                       | 37.3 U/ml                        |
| Cl                | 98 mEq/l   |                             |                                  |
| Ca                | 4.3 mg/dl  | Urine immunoelectrophoresis |                                  |
| P                 | 2.7 mg/dl  | B-J protein                 | (-)                              |
| T-Cho             | 173 mg/dl  |                             |                                  |
| TG                | 205 mg/dl  | Serum immunoelectrophoresis |                                  |
| HbA <sub>1c</sub> | 5.7 %      | M-protein                   | (-)                              |
| CRP               | 0.31 mg/dl |                             |                                  |

斑が出現し、CCEによるlivedo reticularisやblue toeと思われたため、2月21日同部位より皮膚生検を行った。この結果、腎生検と同様、細動脈内にcholesterol cleftが確認された(Fig. 3)。

この間、尿毒症改善によりいったんiPDから離脱していたが、再度症状が出現したためiPD再開の後、2月28日より血液透析へ導入した。入院後間欠的に下痢や腹痛といった消化器症状と下肢痛が持続していたが、これもCCEによる塞栓症状と判断し、症状緩和と腎機能改善を目的として3月7日よりプレドニゾロン30 mg/日の投与

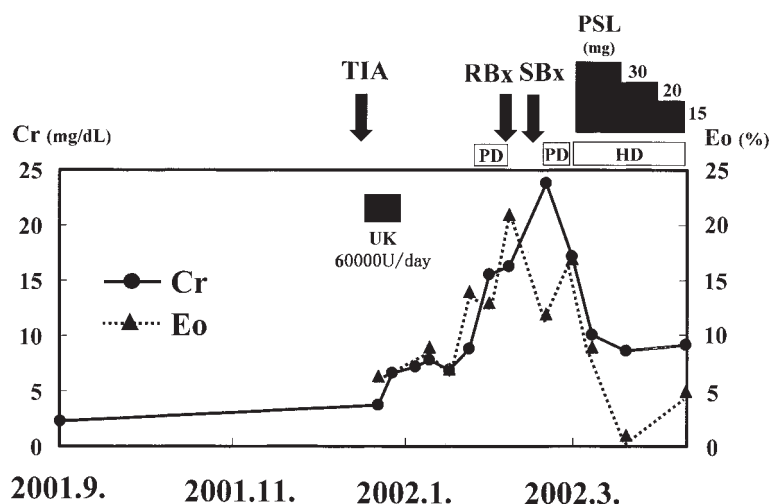


Fig. 1. Clinical course

TIA : transient ischemic attack, RBx : renal biopsy, SBx : skin biopsy, Cr : serum creatinine, Eo : eosinophil, UK : urokinase, PD : peritoneal dialysis, HD : hemodialysis, PSL : prednisolone

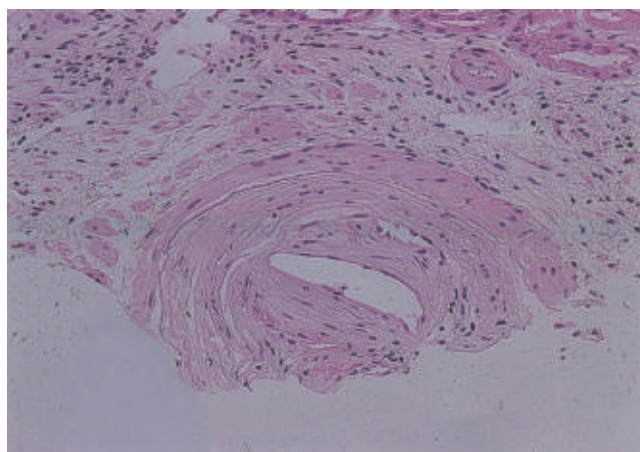


Fig. 2. Light microscopic findings of the renal biopsy (HE stain, ×200)

A cleft in the small artery was interpreted as a sign of cholesterol crystal embolism.

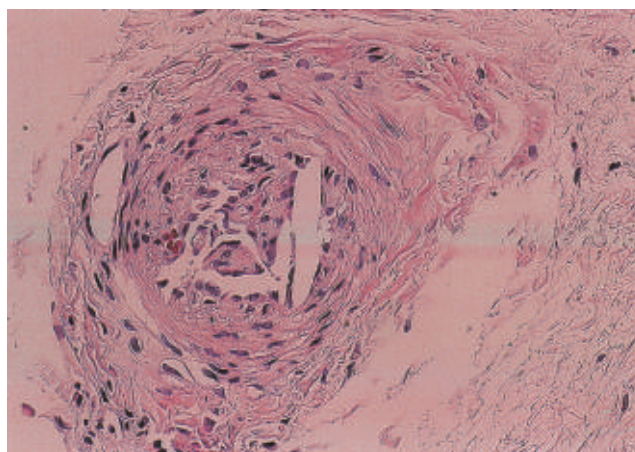


Fig. 3. Light microscopic findings of the skin biopsy (HE stain, ×100)

Clefts in the small artery were interpreted as a sign of cholesterol crystal embolism.

を開始した。消化器症状や下肢痛は軽快したものの、腎機能の改善は得られず維持透析からの離脱はできなかった。その後いったん外来透析へと移行し、厳格な血圧管理と脂質コントロールを継続したが、約5カ月後に急性心筋梗塞を合併し死亡した。

## 考 察

CCE は、1945 年 Flory<sup>3)</sup> により大動脈壁の粥腫が崩壊、剥離して生じたコレステロール結晶による塞栓症であるこ

とが報告されて以来、臨床の場で知られるようになった。頻度は剖検例で 0.31~2.4%<sup>4,5)</sup>、腎生検例で 0.8~1.1%<sup>6,7)</sup> とされ、一般的には稀な疾患である。しかし、高血圧や喫煙、糖尿病、高脂血症、血管疾患の既往歴といった危険因子を有する症例ではより高率に発症するとされている<sup>1)</sup>。特発性もみられるが、多くは高度の動脈硬化を呈する患者に、心血管手術、血管内カテーテル操作、抗凝固薬投与が誘因となり発症する<sup>1)</sup>。この内前二者が大部分を占めるが、少数ながら抗凝固薬投与単独の発症例もみられる<sup>2)</sup>。これらの多くは心血管手術後の血栓予防や心筋梗塞に対す



る再疎通療法の合併症として報告されており、使用薬剤はストレプトキナーゼや tissue plasminogen activator などの血栓溶解薬やワーファリンなどの抗凝固薬が主体である<sup>2,8)</sup>。ウロキナーゼによる CCE 発症例も散見されるが<sup>9~11)</sup>、ほぼ全例何らかの血管内操作が伴っており、ウロキナーゼ単独投与によるものは心筋梗塞例 1 例のみときわめて稀である<sup>10)</sup>。脳梗塞に対するウロキナーゼ投与による発症例の報告は、われわれが検索しえた範囲ではみられず、本例は貴重な症例と思われた。

CCE に伴う腎障害の発症形式は、Scolari ら<sup>1)</sup>により、急性、亜急性、慢性の大きく 3 型に分類される。CCE の 35% が 3~5 日以内の発症であり、抗凝固療法のみで CCE を発症した症例は概ね投与 1 週間以内の発症であった<sup>2)</sup>ことから考えると、好酸球増加が顕著となった 1 月中旬以降のみではなく、ウロキナーゼ投与 2 週間後の急性増悪も CCE 由来である可能性が高いと思われた。全体の 28~61% で一時的ないし継続的な透析療法が必要となるが<sup>1,12~15)</sup>、その半数以上は透析を離脱している<sup>1,13~15)</sup>。以前から 1 年死亡率が 64~87% ときわめて予後不良な疾患とされていたが<sup>12~14,16)</sup>、最近では生前診断や積極的治療により予後の改善が得られつつある。Belenfant ら<sup>15)</sup>は血管内操作、抗凝固を極力避けること、ACE 阻害薬や血管拡張薬による徹底した血圧管理と体液量管理、高カロリー輸液や経腸栄養を含む積極的な栄養管理の実践により 1 年死亡率が 23% に減少したと報告している。しかし、透析離脱例の 1 年死亡率が 17% であるのに対し、維持透析例では 75% と高率となる<sup>17)</sup>。

本例では以上の点を意識して、血液透析導入後、抗凝固薬としてメシル酸ナファモスタットを使用し、好酸球数の正常化を待って低分子ヘパリンに変更した。また、透析による厳密な体液量管理と ACE 阻害薬を含む降圧療法にて血圧を 140/90 mmHg 未満にコントロールした。さらに高脂血症治療薬の有効性の報告もあり<sup>18,19)</sup>、本例でもシンバスタチンを投与した。しかし 5 カ月後には急性心筋梗塞を合併、死亡に至った。CCE との因果関係は不詳である。

通常、破綻した粥腫の表面には凝血が形成されるが、抗凝固薬の使用により凝血が抑制または溶解され CCE を惹起するとされる<sup>2,14)</sup>。ウロキナーゼなどの抗凝固薬を誘因とした CCE の発症機序を説明する根拠の一つと思われるが、一方で継続的に抗凝固療法を必要とする維持透析症例の予後不良を裏付けするものとも考えられる。

CCE の発症機序としてコレステロール結晶の塞栓による循環障害に加え、塞栓したコレステロール結晶が補体の

活性化と多核白血球の遊走、凝集を引き起こす一種の血管炎によるものとする説もあり<sup>20,21)</sup>、全体の 60~80% に好酸球増多がみられる<sup>1,20)</sup>。この点から、好酸球増多などの炎症反応を呈する症例ではステロイドホルモンの有効性が提唱されている<sup>15,22)</sup>。本例でもプレドニゾロンを 30 mg/日から投与して消化器症状や下肢痛には有効であった。しかし腎機能改善までには至らなかった。翻ってみれば、より早期に投与開始していれば腎機能保持も可能であったかもしれない。また、本例は TIA、ラクナ梗塞を契機としたが、これも CCE の一症状であった可能性も否定できない。現症上内頸動脈に血管雑音を認め、頸部エコー上、両側内頸動脈に高度の動脈硬化病変が確認されており、この部位に原因となる粥腫が存在していた可能性が考えられた。

## 結 語

ウロキナーゼ単独投与による稀な CCE 症例を報告した。動脈硬化性疾患が増加し、虚血性心疾患や脳血管障害に対する積極的治療も普及しており、今後も本症は頻度を増すことが予想される。しかし見過ごされる可能性も高く、腎臓内科医に限らず広く認識されるべき疾患であると考えられた。

## 文 献

1. Scolari F, Tardanico R, Zani R, Pola A, Viola BF, Movilli E, Maiorca R. Cholesterol crystal embolism: A recognizable cause of renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 1089-1109.
2. Blankenship JC. Cholesterol embolisation after thrombolytic therapy. *Drug Safety* 1996; 14: 78-84.
3. Flory CM. Arterial occlusions produced by emboli from eroded aortic atheromatous plaques. *Am J Pathol* 1945; 21: 549-565.
4. Moolenaar W, Lamers CBHW. Cholesterol crystal embolization in the Netherlands. *Arch Intern Med* 1996; 156: 653-657.
5. Cross SS. How common is cholesterol embolism? *J Clin Pathol* 1991; 44: 859-861.
6. Stone WJ, Fogo A. Cholesterol embolization. In: Martínez-Maldonado M(ed) *Hypertension and Renal Disease in the Elderly*. Boston: Blackwell, 1992: 261-271.
7. Lie JT. Cholesterol atheromatous embolism. The great masquerader revisited. *Pathol Annu* 1992; 27: 17-50.
8. Wong FK, Chan SK, Ing TS, Li CS. Acute renal failure after streptokinase therapy in a patient with acute myocardial infarction. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 508-510.
9. 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.
10. 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* 1990 ; 39 : 25–33.
11. 梅沢 剛, 石村孝夫, 船内武司, 永江和孝, 上原哲史, 若林 章. ウロキナーゼによる PTCA 後コレステロール塞栓症候群と思われる多臓器塞栓をきたした 1 症例. *Coronary* 1989 ; 6 : 78–82.
12. Fine MJ, Kapoor W, Falanga V. Cholesterol crystal embolization : A review of 221 cases in the English literature. *Angiology* 1987 ; 42 : 769–784.
13. Lye WC, Cheah JS, Sinniah R. Renal cholesterol embolic disease. Case report and review of the literature. *Am J Nephrol* 1993 ; 13 : 489–493.
14. Thadani R, Camargo C, Xavier R, Fang L, Bazari H. Atheroembolic renal failure after invasive procedures. Natural history based on 52 biopsy-proven cases. *Medicine* 1995 ; 74 : 350–358.
15. Belenfant X, Meyrier A, Jacquot C. Supportive treatment improves survival in multivisceral cholesterol crystal embolism. *Am J Kidney Dis* 1999 ; 33 : 840–850.
16. Dahlberg P, Frecentese D, Cogbill T. Cholesterol embolism : Experience with 22 histologically proven cases. *Surgery* 1989 ; 105 : 737–746.
17. Frock J, Bierman M, Hammeke M, Reyes A. Atheroembolic renal disease : Experience with 22 patients. *Nebr Med J* 1994 ; 79 : 317–321.
18. Woolfson RG, Lachmann H. Improvement in renal cholesterol emboli syndrome after simvastatin. *Lancet* 1998 ; 351 : 1331–1332.
19. Yonemura K, Ikegaya N, Fujigaki Y, Suzuki H, Togawa A, Hishida A. Potential therapeutic effect of simvastatin on progressive renal failure and nephritic-range proteinuria caused by renal cholesterol embolism. *Am J Med Sci* 2001 ; 322 : 50–52.
20. Kasinath BS, Lewis EJ. Eosinophilia as a clue to diagnosis of atheroembolic renal disease. *Arch Intern Med* 1987 ; 147 : 1384–1385.
21. Colt HG, Begg RJ, Saporito JJ, Cooper WM, Shapiro AP. Cholesterol emboli after cardiac catheterization. Eight cases and a review of the literature. *Medicine* 1988 ; 67 : 389–400.
22. Stabellini N, Rizziol E, Trapassi MR, Fabbian F, Catalano C, Gilli P. Renal cholesterol microembolism : Is steroid therapy effective? *Nephron* 2000 ; 86 : 239–240.