

症例報告

コレステロール結晶塞栓による無石胆嚢炎の1例

市立敦賀病院外科

佐藤 裕英 西尾 慶子 山崎 高宏
井上 剛志 足立 巖 飯田 茂穂

症例は86歳の女性で、経皮的冠動脈形成術を実施された10日後に無石胆嚢炎を発症。緊急胆嚢摘出術を実施し、病理組織学的検索にてコレステロール塞栓(cholesterol crystal embolization; 以下, CCE)による急性胆嚢炎と判明。いったん、自宅退院が可能であったが、その後重急性に腎機能の悪化と好酸球数の増多を認め、術後6か月目に心不全の悪化から死亡に至った。経過からCCEによる腎障害の併存がうかがわれた。CCEによる胆嚢炎の報告は極めてまれであるが、血管内治療などの増多に伴い今後も増加が見込まれる。消化器の分野でも無石胆嚢炎の原因としてCCEがあることを認識し、疾患は全身的なもので予後不良であることを念頭におき適切な対処を早期から行う必要性があるものと考えられた。

はじめに

コレステロール塞栓症(cholesterol crystal embolization; 以下, CCE)は、大血管のアテローム粥腫の崩壊から生じたコレステロール結晶による全身性微小塞栓症で、腎臓を中心とする多臓器の障害を来し予後不良とされている。今回、経皮的冠動脈形成術後早期に発症した急性胆嚢炎を経験し、病理組織学的検討で原因がCCEと示唆された。CCEによる急性胆嚢炎の報告は少なく、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 86歳, 女性

主訴: 心窩部痛, 嘔気・嘔吐

既往歴: 高血圧, 高脂血症, 造影剤アレルギー。80歳時に心筋梗塞で経皮的冠動脈形成術, S状結腸癌に対してS状結腸切除術, 84歳時より腹部大動脈瘤で経過観察中。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 平成17年8月頃より労作時胸痛を自覚するようになったため, 平成17年9月に右大腿動脈アプローチで心臓カテーテル検査を実施し

たところ、冠動脈に有意狭窄を認め同日経皮的冠動脈形成術を実施。術後は心機能の改善を認めた。術後10日目頃より発熱と腹痛が出現。精査の結果、急性胆嚢炎の診断で当科に紹介となる。

初診時現症: 身長150cm, 体重44kg, 体温38.2℃, 血圧83/42mmHg, 脈拍数82回/分・整, 貧血, 黄疸なし。腹部は平坦ながら、心窩部から右季肋部にかけて自発痛と圧痛を認め、軽度の腹膜刺激症状を伴っていた。また、冠動脈形成術後より体幹を中心として全身の落屑を伴う多発性の丘状疹の出現を認めたが、皮膚科診察結果では心電図モニター電極による接触性皮膚炎と診断されており、下肢には紫斑などの皮膚所見を認めなかった。

初診時血液生化学検査所見: 白血球数13,100/ μ l, CRP 14.88mg/dlと炎症所見を認め、好酸球数は917/ μ lと軽度上昇していた。BUN 38.1mg/dl, Cr. 1.7mg/dlと腎機能低下を認めたが入院以前値と著変なく、LDHの微増以外は肝胆道系酵素も標準値範囲内であった。なお、腫瘍マーカーは正常であった(Table 1)。

腹部超音波検査所見: 胆嚢の腫大と、壁の軽度肥厚を認めたが、胆嚢内に結石はなかった。腹部大動脈瘤と壁在血栓を認めた(Fig. 1)。

腹部単純CT所見：胆嚢の腫大と、胆嚢壁の浮腫状変化を認めたが、胆嚢内に明らかな結石はなかった。腹水を認めず。腹部大動脈瘤(φ42mm)を認めたが以前と比べて明らかな増大傾向はなかった。造影剤アレルギーと腎機能障害の既往・現症のために造影CTを実施しなかった (Fig. 2)。

以上より、無石胆嚢炎と診断した。経皮的冠動脈形成術後の抗凝固療法を実施中のため経皮的ドレナージは躊躇されたうえに、基礎疾患として各種の動脈硬化性疾患を持っていることから胆嚢の血流障害から壊死に至る非閉塞性胆嚢炎の可能性が考えられ、ドレナージによる対応は危険と判断しやむを得ず同日緊急手術を実施した。

手術所見：全身麻酔下に開腹胆嚢摘出術を実施

した。胆嚢は腫大し胆嚢壁は浮腫状であったが緊満感はなく、腹水の貯留はなかった。肝床部の一部に肉芽腫様変化を認めた。術中胆道造影検査では胆管に異常はなかった。なお、術中胆道造影検査に先立ち、十分なインフォームドコンセントのもとステロイドホルモンの静脈内投与を行いアレルギー反応の予防に努めた結果、造影剤に伴う有害事象の出現は認められなかった。

切除標本肉眼検査所見：胆嚢内に結石は認めず胆嚢管の疎通も保たれていたが、胆汁は暗緑色であった。胆嚢壁は全体に浮腫状ながら、粘膜面の色調は保たれていたが、肝床部の肉芽腫様変化の部位に一致して、粘膜面に限局的な潰瘍形成の形成と周囲の粘膜下隆起を認めた (Fig. 3)。

病理組織学的検査・細菌学的検査：軽度の繊維筋層の肥厚と漿膜下層の繊維化を伴う軽度の慢性胆嚢炎を背景に、体部の限局性の潰瘍部に一致して膿瘍の形成と蜂窩織炎の所見、肉芽腫形成を認めたが、PAS染色や採取した胆汁の細菌培養検査では病原菌は認められなかった。特徴的な所見として、小動脈にコレステロール結晶による塞栓が多発しており、同時に炎症細胞の浸潤が認められた (Fig. 4)。これらの所見から、今回の胆嚢炎がCCEによるものであると診断した。

術後経過：順調で全身状態も良好であったため、術後第6病日に循環器内科に転科となりその後退院となった。しかしながら、術後1か月目頃から徐々に腎機能の低下と心不全の出現を認めたために、循環器内科に再入院のうえ透析などを含む集中管理を実施したが、心不全の悪化などから残念ながら術後6か月経過した時点で死亡に至った。

考 察

CCEは、1862年にPanum¹⁾によって初めて報告された疾患で、大動脈に付着するアテローム粥腫の崩壊により生じるコレステロール結晶が全身の主に100~300μm程度の動脈を塞栓することから発症するものである。1945年にFlory²⁾によって病理組織学的検討が加えられて以降報告が相次ぎ、特に循環器の分野で注目されてきた疾患である。

Table 1 Laboratory data

WBC	13,100 /μl	T.P.	6.1 g/dl
Neutrocyte	71 %	Alb	3.2 g/dl
Lymphocyte	15 %	AST	30 IU/l
Eosinocyte	7 %	ALT	26 IU/l
Monocyte	6 %	LDH	522 IU/l
RBC	332 ×10 ⁴ /mm ³	ALP	193 IU/l
Hb	10.7 g/dl	γGTP	25 IU/l
Hct	32.4 %	T-bil	0.46 mg/dl
Plt	18.9 ×10 ⁴ /mm ³	D-bil	0.23 mg/dl
BUN	38.1 mg/dl	I-bil	0.23 mg/dl
Cr	1.7 mg/dl	ChE	225 IU/l
Na	132 mEq/l	CPK	340 IU/l
K	5.2 mEq/l	CRP	14.88 mg/dl
Cl	104 mEq/l	Glu	150 mg/dl

Fig. 1 An ultrasonographic examinations shows wall thickness of gallbladder. Neither stone nor tumor was observed in the gallbladder.

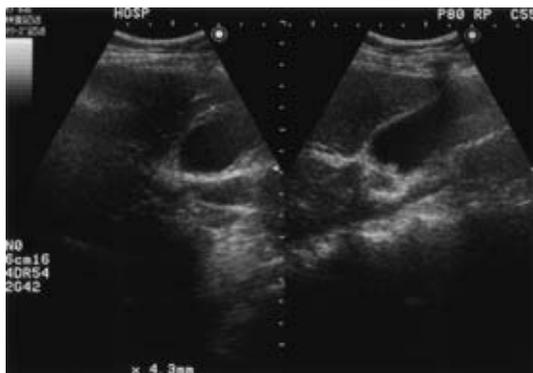


Fig. 2 a : Abdominal CT shows wall thickness of gallbladder. b : Abdominal aortic aneurysm with atherosclerotic change was existed.

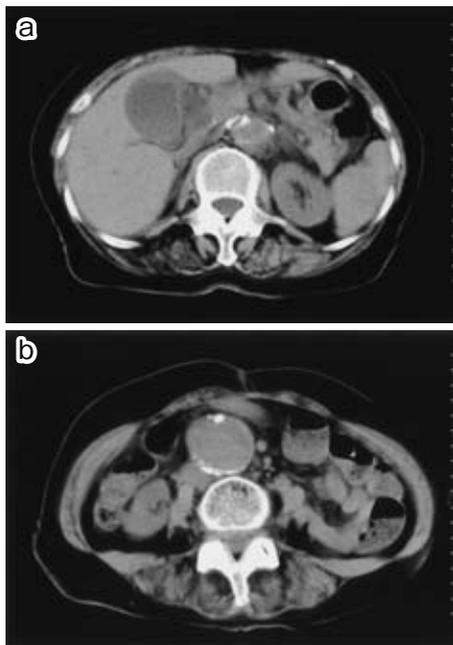
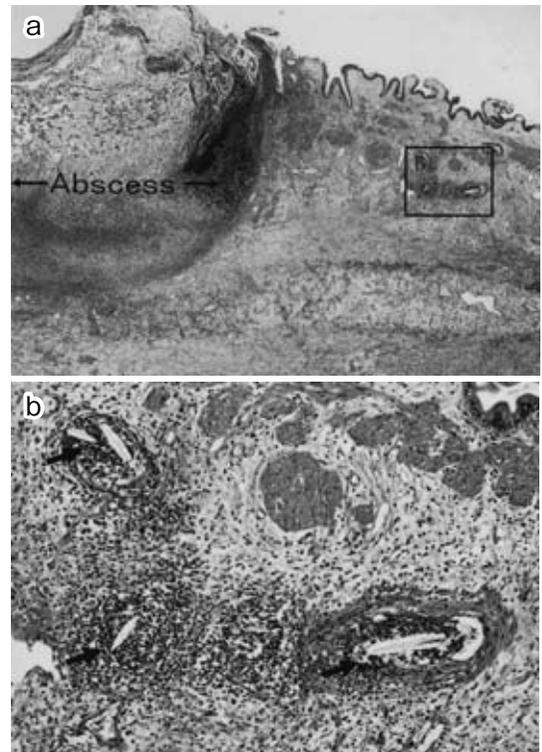


Fig. 3 Resected specimen shows a 12×10mm ulceration at the body of gallbladder (arrow).



本症は60歳以上の男性に多く、高血圧、喫煙、糖尿病、通風、腎不全、大動脈瘤、動脈硬化などが本症の危険因子として挙げられている。ただし、自然発症は少なく、血管内カテーテル操作、血管外科手技、抗凝固療法、血栓溶解療法などの医原性因子の関与が重要とされ³⁾、心臓カテーテル検査や経皮的冠動脈形成術後の約1.4~2.4%に発症するとの報告⁴⁾⁵⁾のほか、剖検では生前にカテーテル

Fig. 4 Histological finding of gall bladder. a : Marked abscess formation of gallbladder wall. b : Arterial luminal cholesterol clefts were found (arrows).



検査を受けている症例の25.5~30%に本症が証明されるとの報告⁶⁾もあり、近年の血管内治療や抗凝固療法、血栓溶解療法の増加や治療対象患者の高齢化に伴い、その合併症としての重要性が注目されている。

病態としては単に細動脈の急性閉塞に留まらず、コレステロール結晶塞栓が長期にわたり局所にとどまることによって生じる炎症反応や免疫学的機序を介した局所や全身への亜急性の障害が主たる病態として考えられている⁷⁾。症状の出現については、誘因となった検査や治療の数週間~数か月後に突然もしくは段階的に発症し、部位が特定されることなく多彩な症状を呈してくるため診断は困難な場合が多く、その生前診断率は31%程度と報告されている³⁾。

本症では腎不全や腎性高血圧などの腎障害が

Table 2 Reported cases of cholecystitis due to CCE

Author	Year	Cases	Age/Sex	Symptoms	Risk Factors	Other CCE Site
Levecq ¹¹⁾	1992	1	73/M	ND	atherosclerosis	Ileum, Colon
Gofrit ¹²⁾	1996	1	66/M	epigastralgia	HT, ASO anticoagulant therapy	none
Moolenaar ¹³⁾	1996	2		No informations in the report.		
Paraf ¹⁴⁾	1999	2	72/M	epigastralgia	anticoagulant therapy CAG, PTCA	Colon, Ganglion
			69/M	ND	anticoagulant therapy aortography aortic surgery	Kidney, Spleen, Pancreas
Funabiki ¹⁰⁾	2003	1	67/M	abdominal pain	HT, HL, AP anticoagulant therapy CAG	Kidney Skin
Our case		1	86/F	epigastralgia	AAA, AP anticoagulant therapy CAG, PTCA	Kidney (?)

ND : not described HT : hypertension ASO : Arteriosclerosis obliterans

CAG : coronary angiography PTCA : percutaneous coronary artery angioplasty

HL : hyperlipidemia AP : angina pectoris AAA : abdominal aortic aneurysm

50~64% と最も多く、ついで下肢の livedo 様紅班と呼ばれる特徴的な網目状の紅班や潰瘍・壊疽などの皮膚障害が34~48% に認められるほか、さまざまな臓器障害の報告がある³⁾⁴⁾。CCE に伴う消化器系臓器への病変は36% の症例に認められ⁸⁾、しばしば、腹痛・発熱の原因となっている。部位としては大腸が最も多く⁹⁾、胆嚢の報告例は極めてまれで、医学中央雑誌で「胆嚢炎」「コレステロール塞栓」をキーワードとして1983年から2005年までを検索したところ、1例の報告があるのみ¹⁰⁾で、さらに「cholesterol」「gallbladder」「emboli」をキーワードとして1992年から2005年のPub Medでの検索でも6症例であり^{11)~14)}、併せて7例に過ぎない (Table 2)。

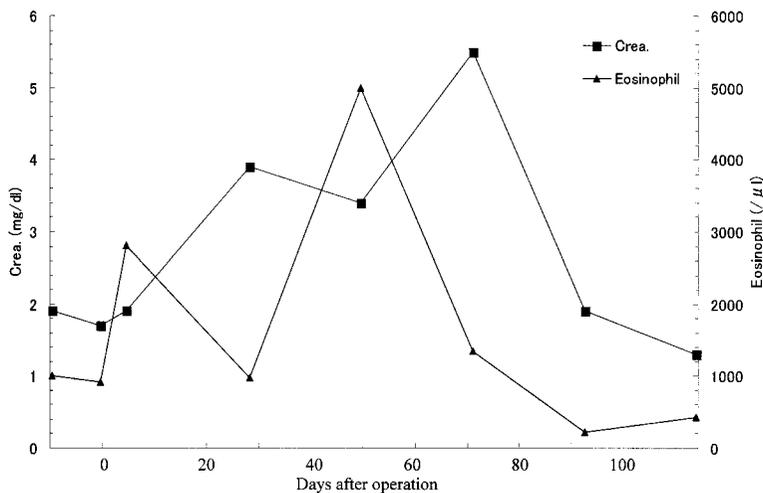
一般検査所見として特異的なものはなく、基本的には炎症所見や障害臓器からの逸脱酵素の上昇、機能不全所見などとして現れるが、好酸球の増加が高率に出現し特徴的であると報告⁷⁾¹⁵⁾されている。本症例でも術後に好酸球の増多 (最高5,000/ μ l) を認め、時期を同じくして腎機能悪化の進行を認めた (Fig. 5)。病理組織学的検索を実施できなかったが、経過からCCEに伴う腎障害も併存していたことが疑われた。

確定診断としては組織中の細動脈内にコレステロール結晶による塞栓とそれに伴う周囲への炎症細胞浸潤が証明されることによってなされるが、CCE を疑い積極的に生検をしなければ確定診断は得られない。

本症の治療として確立されたものはなく塞栓したコレステロールは溶解・除去できないことから対症療法が中心であるが、不安定な粥腫からの断続的なコレステロール結晶の飛散が考えられることから、塞栓先の治療のみならず塞栓源の治療を同時に行う必要性が指摘されている。塞栓先の治療としては輸液や血管拡張剤などにより末梢循環の改善を図るほか、炎症反応や免疫反応の抑制を狙ったステロイドの投与¹⁶⁾や血漿交換¹⁷⁾が有効との報告がある。一方、塞栓源の治療としては動脈壁にプラークの安定化を狙ったスタチン系薬剤の投与¹⁸⁾のほか、より積極的な治療としてLDLアフェレーシスの有効性も指摘されている¹⁹⁾。なお、本症では塞栓症であるものの抗凝固療法や血栓溶解療法は塞栓源の断続的放出を促進させることから中止すべきである²⁰⁾²¹⁾ことは注意すべき点である。

CCE は予後不良とされ、一旦発症すると死亡率

Fig. 5 Changes in serum creatinine level and eosinophil.



は81%との報告³⁾もあるが、病気の早期発見と各種治療を駆使することで予後が改善した報告もある²¹⁾。いずれにせよ、早期発見と適切な対応をするうえで最も重要なことは、日頃より本疾患の存在を認識しカテーテル検査の後などには常に注意を払うことであるといえるが、残念ながら、本症例では急性期に腎機能悪化を認めず特徴的な皮膚病変は認めなかったために当初はCCEを疑うことができず、結果として対応が遅れてしまったことが反省される。組織中にコレステロール塞栓を認めた場合には疾患は全身的なものであることを認識したうえで、亜急性に臓器障害が出現することを念頭においた対応を早期から行う必要があると考えられた。

稿を終えるにあたり、病理組織診断においてご指導いただいた金沢大学大学院医学系研究科形態機能病理学教室、中沼安二先生に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Panum PL : Experimentelle beitrage zur Lehre von der embolie. *Virchows Arch Pathol Anat* **25** : 308—310, 1862
- 2) Flory CM : Arterial occlusions produced by emboli from eroded aortic atheromatous plaques. *Am J Pathol* **21** : 549—565, 1945
- 3) Fine MJ, Kapoor W, Falanga V : Cholesterol crystal embolization : a review of 221 cases in the English literature. *Angiology* **38** : 769—784, 1987
- 4) Fukumoto Y, Tsutsui H, Tsuchihashi M et al : The incidence and risk factors of cholesterol embolization syndrome, a complication of cardiac catheterization : a prospective study. *J Am Coll Cardiol* **42** : 211—216, 2003
- 5) Cross SS : How common is cholesterol embolism? *J Clin Pathol* **44** : 859—861, 1991
- 6) Ramirez G, O'Neill WM Jr, Lambert R et al : Cholesterol embolization : a complication of angiography. *Arch Intern Med* **138** : 1430—1432, 1978
- 7) Kasinath BS, Corwin HL, Bidani AK et al : Eosinophilia in the diagnosis of atheroembolic renal disease. *Am J Nephrol* **7** : 173—177, 1987
- 8) Ben-Horin S, Bardan E, Barshack I et al : Cholesterol crystal embolization to the digestive system : characterization of common, yet overlooked presentation of atheroembolism. *Am J Gastroenterol* **98** : 1471—1479, 2003
- 9) Moolenaar W, Lamers CB : Cholesterol crystal embolization to the alimentary tract. *Gut* **38** : 196—200, 1996
- 10) Funabiki K, Masuoka H, Shimizu H et al : Cholesterol crystal embolization (CCE) after cardiac catheterization : a case report and a review of 36 cases in the Japanese literature. *Jpn Heart J* **44** : 767—774, 2003
- 11) Levecq H, Barge J, Cerf M : Embolisms of cholesterol crystals and their digestive manifestations. *Ann Gastroenterol Hepatol (Paris)* **28** : 7—11, 1992
- 12) Gofrit O, Eid A, Pikarsky A et al : Cholesterol embolisation causing chronic acalculous cholecystitis. *Eur J Surg* **162** : 243—245, 1996

- 13) Moolenaar W, Lamers CB : Cholesterol crystal embolization to liver, gallbladder, and pancreas. *Dig Dis Sci* **41** : 1819—1822, 1996
- 14) Paraf F, Fabiani JN, Laurian C et al : Ischemic cholecystitis from cholesterol crystal embolism. *Gastroenterol Clin Biol* **23** : 577—580, 1999
- 15) Izumi C, Kondo H, Tamura T et al : Clinical evaluation of cholesterol embolization syndrome after cardiac catheterization. *J Cardiol* **31** : 201—206, 1998
- 16) Mann SJ, Sos TA : Treatment of atheroembolization with corticosteroids. *Am J Hypertens* **14** : 831—834, 2001
- 17) 長谷川みどり, 川島司郎, 鹿野昌彦ほか : コレステロール塞栓症5症例のステロイドと血漿交換による治療経験. *日腎会誌* **42** : 53—59, 2000
- 18) Woolfson RG, Lachmann H : Improvement in renal cholesterol emboli syndrome after simvastatin. *Lancet* **351** : 1331—1332, 1998
- 19) Tamura K, Uemura M, Yano H et al : Acute renal failure due to cholesterol crystal embolism treated with LDL apheresis followed by corticosteroid and candesartan. *Clin Exp Nephrol* **7** : 67—71, 2003
- 20) Belenfant X, d'Auzac C, Bariety J et al : Cholesterol crystal embolism during treatment with low-molecular-weight heparin. *Presse Med* **26** : 1236—1237, 1997
- 21) Belenfant X, Meyrier A, Jacquot C : Supportive treatment improves survival in multivisceral cholesterol crystal embolism. *Am J Kidney Dis* **33** : 840—850, 1999

A Case of Acalculous Cholecystitis due to Cholesterol Crystal Embolization

Hirohide Sato, Keiko Nishio, Takahiro Yamazaki,
Takeshi Inoue, Iwao Adachi and Shigeho Iida
Department of Surgery, Municipal Tsuruga Hospital

Cholesterol crystal embolization (CCE) is caused by micro showers of cholesterol crystals and has recently been recognized as a serious complication after vascular procedures. An 86-year-old Japanese woman underwent percutaneous coronary artery angioplasty via the right femoral artery. Ten days later, she developed acalculous cholecystitis and was treated by cholecystectomy. Histological exploration of the resected specimen revealed the diagnosis of cholecystitis caused by CCE. Although she could discharge our hospital once after the operation, her renal function began to worsen gradually with eosinophilia and the patient died due to heart failure 6 months after the operation. Although cholecystitis caused by CCE has only rarely been reported, the possible complication of acalculous cholecystitis caused by cholesterol crystal embolization must be borne in mind. The diagnosis of cholesterol crystal embolization after routine cholecystectomy suggests severe systemic involvement and a poor prognosis.

Key words : cholesterol crystal, embolization, cholecystitis

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **40** : 1605—1610, 2007]

Reprint requests : Hirohide Sato Department of Surgery, Municipal Tsuruga Hospital
1-6-60 Mishima, Tsuruga, 914-8502 JAPAN

Accepted : February 28, 2007