

# コレステロール塞栓症の治療経過中に *Pneumocystis carinii* と *Cytomegalo virus* の混合感染による肺炎をきたした 1 症例

奥野綾子\* 山本陵平\*\* 松井 功 北村 洋\*  
藤田芳正 藤井正満

Pulmonary infection of *Pneumocystis carinii* and *Cytomegalo virus* in the treatment of cholesterol crystal embolism

Ayako OKUNO\*, Ryohei YAMAMOTO\*\*, Isao MATSUI,  
Hiroshi KITAMURA\*, Yoshimasa FUJITA, and Masamitsu FUJII

\*Department of Internal Medicine, Osaka Koseinenkin Hospital,

\*\*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, School of Medicine,  
Osaka University, Osaka, Japan

## 要 旨

コレステロール塞栓症は大動脈などの大血管壁の粥状硬化巣よりコレステロール結晶が飛散し、末梢の小動脈を閉塞して多臓器障害をきたす疾患である。血管内カテーテル手技、心血管手術、抗凝固療法、線溶療法などが誘因となり、臨床症状としては腎不全、心不全、四肢末端の血色不良や網状皮斑といった皮膚症状や、上腹部痛、視力低下などの多臓器障害を呈する予後不良の疾患である。

今回われわれは、経皮的経カテーテル冠動脈形成術後にコレステロール塞栓症を発症した患者(63歳、男性)で、ステロイド(prednisolone 20 mg, 3カ月)内服中 *Pneumocystis carinii* と *Cytomegalo virus* の混合感染による肺炎をきたし重篤な経過を辿った 1 症例を経験した。急速に呼吸状態が悪化し一時的に人工呼吸器管理、血液透析療法を要したが、抗菌薬・抗ウイルス薬の投与で肺炎は治癒した。

本症の治療としては病態によってステロイドホルモンの投与が推奨されているが、投与方法や抗生剤の予防的投与の是非についてはいまだ確立されておらず、今後の検討課題と考えられた。

Cholesterol crystal embolism(CCE) is a multivisceral disease caused by occlusion of small arteries with cholesterol crystal emboli deriving from eroded atherosclerotic plaques of the aorta and/or large feeder arteries. The factors precipitating CCE are manipulation of the aorta or other large arteries during arteriography or surgery, and anticoagulant or thrombolytic therapy. CCE has been reported to be a life-threatening condition involving multiple vital organ dysfunction, including renal failure, cardiac failure, skin ischemic lesions such as livedo reticularis, patchy skin necrosis, and purple toes, gastrointestinal ischemia, and/or visual disturbance.

We report a 63-year-old male patient of CCE after percutaneous transluminal coronary angioplasty, who contracted severe pneumonia of *Pneumocystis carinii* and *Cytomegalo virus* during steroid therapy (prednisolone 20 mg for 3 months). He was treated successfully with mechanical ventilation, hemodialysis,

and appropriate antibiotic therapy.

Although corticosteroid therapy has been reported to be effective in some CCE patients, the indications of steroid therapy, dosage of corticosteroids, duration of the treatment, or efficacy of prophylactic administration of antibiotics are not yet established. Further interventional studies are required in order to evaluate the benefit of corticosteroid therapy for CCE.

Jpn J Nephrol 2006 ; 48 : 416-420.

**Key words** : cholesterol crystal embolism, *Pneumocystis carinii*, *Cytomegalo virus*

## 緒 言

コレステロール塞栓症(cholesterol crystal embolism : CCE)は、大動脈などの大血管壁の粥状硬化巣よりコレステロール結晶が飛散して末梢の小動脈を閉塞し、塞栓子に対する自己免疫的機序で生じる、微小血管炎による臓器循環不全であると考えられている。誘因としては血管内カテーテル操作、心血管手術、抗凝固療法、線溶療法などがあり、臨床像としては、四肢末端の血色不良や網状皮斑といった皮膚症状のほか、上腹部痛、視力低下など、障害臓器により多様な病状を呈する。基礎疾患として一般に閉塞性動脈硬化症(ASO)や糖尿病、高血圧、慢性腎不全の合併が多いとされており、これらの疾患の罹患率増加やカテーテル手技の件数増加に伴い、近年、本症は増加傾向にある。本症の治療として病態によってはステロイドホルモンの投与が推奨されるが、その投与量、投与期間、減量方法についてはいまだ確立された方法はない。

今回われわれは、経皮的経カテーテル冠動脈形成術(PTCA)後にコレステロール塞栓症を発症し加療を行った患者で、ステロイド投与中に *Pneumocystis carinii* (以下、カリニ)と *Cytomegalo virus* (以下、CMV)の混合感染による肺炎をきたし重篤な経過を辿った1症例を経験したので報告する。

## 症 例

患 者 : 63歳, 男性

既往歴 : 1994年急性心筋梗塞, 高血圧(1994年より降圧薬内服中), 糖尿病の既往なし

家族歴 : 特記事項なし

<第1回入院>

主 訴 : 足趾の疼痛と皮疹

現病歴 : 不安定狭心症にて、他院で2002年1月21日PTCAおよびステント留置術施行。術前の血清クレアチニン値は1.4 mg/dlであった。2月4日頃より著明な両下肢痛、両下腿に網状皮斑と足趾チアノーゼが出現した。血



Fig. 1. Characteristic eruption on the lower limbs (livedo reticularis) seen on the first admission

圧が上昇(200/100 mmHg)し、血清クレアチニン4.4 mg/dlと著明な腎機能低下を認めため、2月13日精査加療目的にて当院紹介入院となった。

初診時現症 : 身長167 cm, 体重71.0 kg, 血圧230/130 mmHg, 脈拍88回/分(整), 体温36.6°C, 眼結膜貧血なし, 呼吸音整, 心音清, 腹部平坦・軟, 下腿浮腫なし, 両下肢網状皮斑あり(Fig. 1), 両足部チアノーゼあり, 両側足背動脈触知可能

入院時検査所見 : WBC 6,700/ $\mu$ l (Neu 65%, Lym 23%, Mo 4%, Ba 1%, Eo 7%), RBC  $371 \times 10^4$ / $\mu$ l, Hb 11.5 g/dl, Ht 32.5%, Plt  $13.2 \times 10^4$ / $\mu$ l, BUN 64 mg/dl, Cre 5.6 mg/dl, UA 8.0 mg/dl, Na 133 mEq/l, K 3.7 mEq/l, Cl 95 mEq/l, Ca 8.8 mg/dl, P 5.7 mg/dl, T-Cho 218 mg/dl, TG 167 mg/dl, C3 94 mg/dl, C4 27 mg/dl, 抗核抗体80倍陽性, MPO-ANCA, PR3-ANCAともに陰性, 血漿レニン活性13 ng/ml/hr, アルドステロン190 pg/ml, 動脈血液ガス(room air) : pH 7.435, pO<sub>2</sub> 106.6 mmHg, pCO<sub>2</sub> 37.0 mmHg, HCO<sub>3</sub> 24.4 mmol/l, 尿検査 : 蛋白±, 潜血+, 硝子円柱+, Ccr 16 ml/min, 便

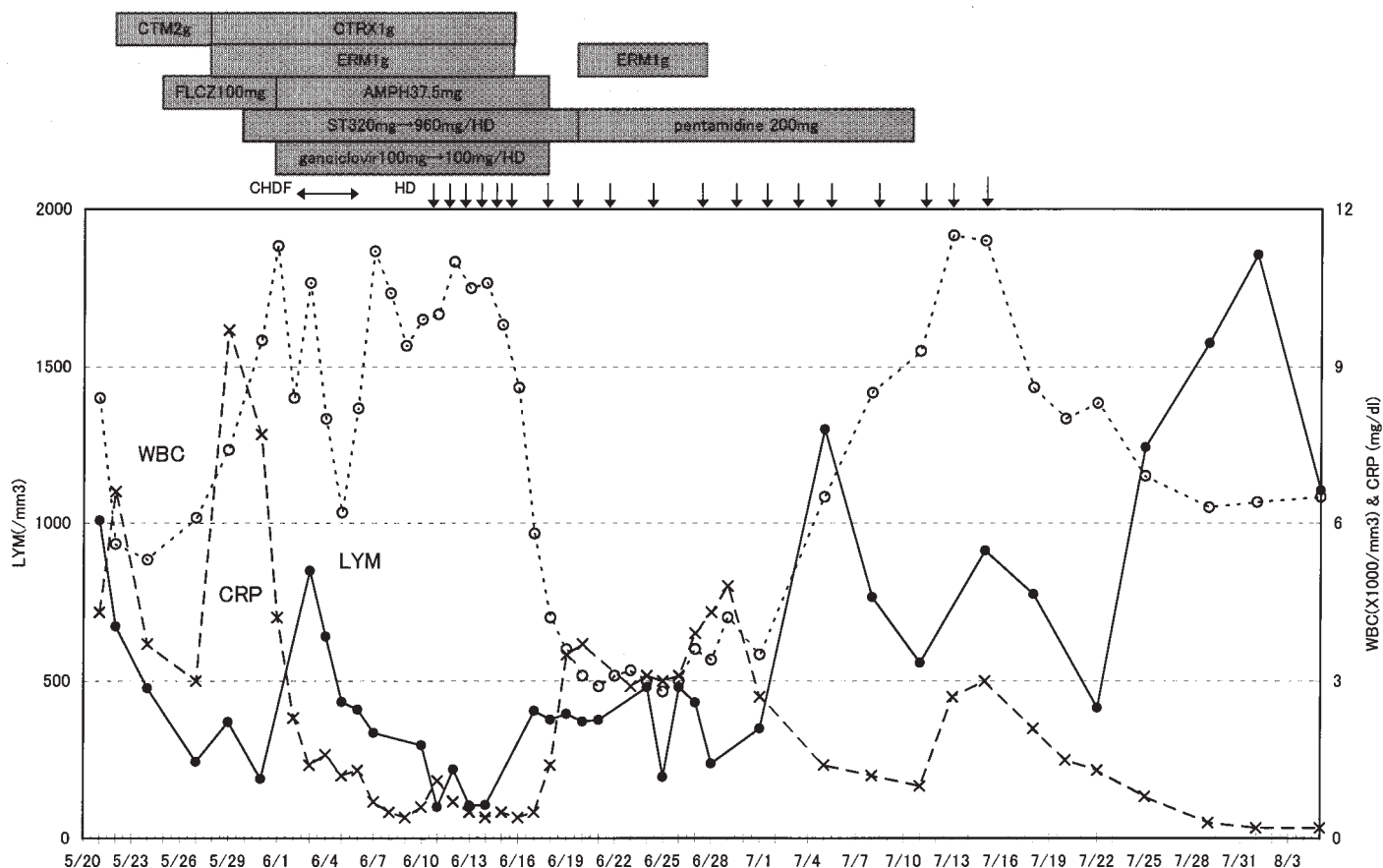


Fig. 2. Clinical course : antibiotics, dialysis therapy, and laboratory data

検査：潜血O-トリジン3+，グアヤック法3+，ヒトHb法-

**入院後経過：**下肢の特徴的皮疹と腎機能低下，好酸球増加などの所見よりコレステロール塞栓症(CCE)と診断。2月15日よりprednisolone(PSL)20mg(0.285mg/kg)の投与を開始したところ，速やかに血清クレアチニン値の低下および好酸球数の減少，皮疹の改善傾向を認めた。この際，抗血小板療法としてaspirinを使用した。著明な高血圧はcandesartan(4~8mg/日)にて改善を認めた。全身状態が改善し3月15日退院となった。なお，血清クレアチニン値は最高6.2mg/dl(2月15日)まで上昇したが，退院前には5.43mg/dl(3月13日)まで回復した。

#### <第2回入院>

**主訴：**発熱，全身倦怠感

**現病歴：**退院後もPSL20mg/日の内服にて継続加療中であったが，4月頃より舌炎発症。その後も舌炎は次第に悪化し潰瘍化。また陰部にも皮疹が出現した。5月19日より微熱が出現し，翌日からは38°C台となったため，5月21日当科を受診。胸部X線肺炎像を認めたため緊急

入院となった。

**入院時現症：**身長167cm，体重69.7kg，血圧150/80mmHg，脈拍80回/分(整)，体温37.4°C，睑結膜貧血あり，口腔内潰瘍あり，表在リンパ節触知せず，心音清，呼吸音整，腹部平坦・軟，腸雑音正常，下腿浮腫なし，陰部皮疹あり

**入院時検査所見：**WBC 8,400/ $\mu$ l(Neu 85%，Lym 12%，Mo 3%，Eo 0%)，RBC 410 $\times$ 10<sup>4</sup>/ $\mu$ l，Hb 12.8g/dl，Ht 35.8%，Plt 11.4 $\times$ 10<sup>4</sup>/ $\mu$ l，BUN 60mg/dl，Cre 4.2mg/dl，UA 6.4mg/dl，Na 124mEq/l，K 5.0mEq/l，Cl 89mEq/l，Ca 9.1mg/dl，P 3.2mg/dl，T-Cho 240mg/dl，TG 229mg/dl，動脈血液ガス(room air)：pH 7.457，pO<sub>2</sub> 72.1mmHg，pCO<sub>2</sub> 28.1mmHg，HCO<sub>3</sub> 19.6mmol/l，尿検査：蛋白±，潜血-，硝子円柱+，Ccr 13ml/min，便検査：潜血O-トリジン3+，グアヤック法3+，ヒトHb法-

**入院後経過(Fig. 2)：**口腔内潰瘍については細菌培養陰性であった。陰部皮疹についてはヘルペスが疑われ，後日皮膚生検にて単純ヘルペスと診断され，抗ヘルペス剤外用



**Fig. 3.** The chest X-ray on the 12th hospital day. Interstitial pneumonitis caused by *Pneumocystis carinii* and *Cytomegalo virus* was observed.

にて改善傾向を示した。肺炎に対して入院後直ちに cefotiam 2 g/日を投与開始するも効なく、肺炎は次第に悪化した (Fig. 3)。 $\beta$ -D glucan が 430 pg/ml と高値を示したため、真菌の関与も疑い fluconazole を併用したが無効であり、カリニ肺炎や他種の真菌、CMV の可能性を考慮し、5月29日より ST 合剤 320 mg/日、5月31日より amphotericin B 37.5 mg/日と ganciclovir 100 mg/日を投与開始した。第11病日、呼吸状態が急速に悪化したため人工呼吸器を装着し、ステロイドパルス療法と CMV high titer の  $\gamma$ -globulin 製剤の投与を開始した。CMV アンチゲネミア法 (C7-HRP) 陽性、喀痰のカリニ PCR 陽性より CMV とカリニの混合感染症と診断した。その後肺炎の改善傾向を認めたが、血小板減少を認め ST 合剤と ganciclovir による副作用が疑われたため2剤を中止し、pentamidine に変更した。肺炎の再燃傾向はみられず、7月9日 (第50病日) 胸部 CT 上肺炎像の消失を認めた。

腎不全に関しては、6月1日 Cre 6.1 mg/dl、BUN 94 mg/dl まで腎機能が増悪し、体液量管理が困難となったため、6月1~5日持続血液濾過透析 (CHDF) を施行した。全身状態改善後も尿量不十分のため、6月10日より HD を導入し、7月12日右前腕内シャント造設術を施行した。その後自尿の回復とともに腎機能の改善を認め、7月15日以降 HD を離脱した。食事・薬物療法にて Cre 4.2 mg/dl、BUN 49 mg/dl 程度で腎機能が安定したため、8月7日退院となった。

## 考 察

コレステロール結晶塞栓症 (CCE) は、大動脈の粥状硬化巣よりコレステロール結晶が飛散し末梢の小動脈を閉塞することにより、脳、網膜、腎臓、四肢などに多臓器障害をきたす疾患である<sup>1)</sup>。特に足趾動脈に塞栓した場合、その皮膚色調の特徴により blue toe syndrome と命名される<sup>2)</sup>。主な誘因としては抗凝固療法あるいは線溶療法、カテーテルを用いた血管造影や心血管手術があるが、特異性も報告されている。臨床検査所見では好酸球増多症や補体価の低下、血沈亢進などの特徴がある。

診断基準はいまだ確立されていない。以前は組織所見でコレステロール裂隙の確認が診断に必須と提唱されていたが<sup>3)</sup>、現在は臨床経過や急性腎不全、四肢末梢の塞栓症状といった臨床所見などが揃っていれば組織所見がなくても診断は可能とされている<sup>3)</sup>。本例では、血管内カテーテル操作が誘因となっており、急性腎不全および腹痛、下肢の網状皮斑、血色不良といった特徴的所見が揃っており、組織所見はなかったが臨床的に CCE と診断した。

鑑別診断としては全身の血管炎、抗リン脂質抗体症候群、下肢の ASO、心原性塞栓症、糖尿病性壊疽などがあげられるが、本例では MPO-ANCA、PR3-ANCA とともに陰性で、明らかな血栓傾向や心房内血栓などは認めず、糖尿病もなくいずれも否定的であった。

一般に本症の予後は不良で、ことに多臓器病変を伴う症例での1年死亡率は、報告により異なるが 64%、87% や 70~90% と高値である<sup>4~6)</sup>。主な死因としては塞栓の再発、心不全、悪液質があげられる。しかし、これらの予防に重点をおいた治療を行ったところ、1年生存率 87% と予後の改善が報告されている<sup>3)</sup>。すなわち、抗凝固療法の中止、血管内カテーテル操作や心血管手術の徹底回避、レニン・アンジオテンシン系抑制剤を含む降圧療法・血管拡張療法、利尿薬による体液量のコントロール、積極的な血液透析による体液是正、経静脈による栄養管理などを実施し、全身状態の悪化や炎症所見の上昇、新たな塞栓症状のみられる症例にはステロイドの全身投与を行ったところ、生命予後の改善が認められている。

また高脂血症の治療に用いられる HMG-CoA 阻害薬 (スタチン) が全身の炎症所見を低下させることで塞栓の発症リスクを下げるという報告<sup>7)</sup> や、LDL アフェレーシスが急性期の治療に有用との報告<sup>8)</sup> もある。そのほか、皮膚科領域ではプロスタグランジン製剤投与も汎用されているが、その有用性については現在のところ明らかではない。



本症のステロイドの至適投与量については、従来の報告では初期投与量 0.3~0.5 mg/kg (PSL 換算)とされており、今回われわれは、Belenfantらの報告にある 0.3 mg/kg に準じ投与した<sup>9)</sup>。ステロイドの投与期間や減量方法、中止の条件についてはいまだ一定した見解に至っていないため、症状に応じて調整せざるをえない。CCE の患者で、ステロイドを中止した途端に腎不全の悪化、炎症所見の亢進とともに好酸球数の増加がみられるといった報告<sup>9)</sup>もあり、投与量の調整は慎重に行うべきと考えられる。一方で、本例のように長期のステロイド投与により細胞性免疫の低下から重篤な日和見感染をきたすリスクもあり、抗生剤予防投与についても考慮すべきと考えられた。なお本例は、ステロイド内服を開始して約3カ月目の肺炎発症であったが、抗生剤の予防投与はされていなかった。本例は退院後、ステロイド療法の継続とともにST合剤の予防投与を行ったところ、退院後2年以上にわたり重篤な感染症の併発を認めなかった。年齢やADLによる個々の症例でのリスクに基づく判断が必要であるが、ST合剤や抗結核薬の予防投薬は感染防止の点で有用であると考えられた。

本症例における重症肺炎の発症には、慢性腎不全に加えステロイドによる免疫能低下が誘因になったと考えられるが、肺炎発症時に測定したCD 4/8比は3.02と低下していなかったものの、白血球中のリンパ球が入院時の12% (1,008/ $\mu$ l)から10日後には2% (190/ $\mu$ l)まで低下しており、リンパ球減少も感染重篤化の要因として考えられた。また、今回の日和見感染がPSL 20 mg内服のみで説明できない可能性も考慮し、HIVやHTLV-1といった免疫不全をきたすウイルスも検査したが陰性であった。本疾患におけるステロイド使用法やステロイド使用時の抗生剤の予

防的投与の是非については確立されておらず、今後の検討課題と考えられた。

#### 文 献

1. Creager MA, Libby P. Peripheral arterial disease. In : Braunwald E, Zips D, Libby P (eds) Heart Disease. 6th edition. Philadelphia : Saunders, 2001 : 1457-1484.
2. Karmody AM, Powers SR, Monaco VJ, Leather RP. "Blue toe" syndrome. An indication for limb salvage surgery. Arch Surg 1976 ; 111(11) : 1263-1268.
3. Belenfant X, Meyrier A, Jacquot C. Supportive treatment improves survival in multivisceral cholesterol crystal embolism. Am J Kidney Dis 1999 ; 33(5) : 840-850.
4. Thadhani RI, Camargo CA Jr, Xavier RJ, Fang LS, Bazari H. Atheroembolic renal failure after invasive procedures. Natural history based on 52 histologically proven cases. Medicine 1995 ; 74(6) : 350-358.
5. Dahlberg PJ, Frecentese DF, Cogbill TH. Cholesterol embolism : experience with 22 histologically proven cases. Surgery 1989 ; 105 : 737-746.
6. Blankenship JC, Butler M, Garbes A. Prospective assessment of cholesterol embolization in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic vs conservative therapy. Chest 1995 ; 107(3) : 662-668.
7. Fukumoto Y, Tsutui H, Tsuchihashi M, Masumoto A, Takeshita A. The incidence and risk factors of cholesterol embolization syndrome, a complication of cardiac catheterization : A prospective study. J Am Coll Cardiol 2003 ; 42(2) : 211-216.
8. Hasegawa M, Sugiyama S. Apheresis in the treatment of cholesterol embolic disease. Ther Apher Dial 2003 ; 7(4) : 435-438.
9. Graziani G, Santostasi S, Angelini C, Badalamenti S. Corticosteroids in cholesterol emboli syndrome. Nephron 2001 ; 87(4) : 371-373.