

症例報告

高次脳機能障害を呈し、経過中に肺出血を来した コレステロール塞栓症の1例

森谷 真之^{1)2)*} 那波 一郎¹⁾ 中野 美佐¹⁾
巽 千賀夫¹⁾ 井上貴美子³⁾ 藤村 晴俊³⁾

要旨：症例は70歳男性である。左足趾が紫色に変色し凍瘡として加療を受けていたが、8か月後に高次脳機能障害が出現したため入院となった。血液検査で好酸球が著増しており、頭部MRIにおいては脳弓、脳梁、基底核、前頭葉に病変を認めた。ステロイドを投与したところ症候の改善を認めたが、突然心肺停止をきたした。剖検においては、高度の肺出血と肺胞の血管炎を認め、大脳、腎、肝などにコレステロール結晶を認めた。脳を含む多臓器へのコレステロール塞栓症を発症し、全身の血管炎が惹起されたことにより、肺出血を発症し致死的な転帰を辿った可能性が考えられた。好酸球増多を伴う脳病変を認めた際には本症の可能性も考える必要がある。

(臨床神経 2015;55:823-827)

Key words：コレステロール塞栓症、高次脳機能障害、肺出血、血管炎、好酸球増多

はじめに

コレステロール塞栓症は動脈硬化性プラークからのコレステロール結晶が脳、皮膚、腎などの臓器へ塞栓をきたすものであり、それに伴い非特異的な急性炎症反応が惹起され好酸球増多や赤沈の上昇などをきたす¹⁾。

今回われわれは、コレステロール塞栓症により亜急性の高次脳機能障害を呈し、経過中に突然の肺出血を来し死亡した症例を経験した。剖検所見から、脳においては梗塞のみではなく周囲の血管炎も高次脳機能障害に寄与している可能性が考えられた。また肺においては血管炎を認めた一方でコレステロール結晶は認められなかったため、直接の塞栓を来すことなく肺胞の血管炎を呈し、肺出血にいたったと考えられた。本症の病態について重要な示唆を与える症例と考えられたため報告する。

症 例

症例：70歳、男性

主訴：会話がかみあわない

既往歴：2009年に心筋梗塞のため冠動脈バイパス術を受けた。

家族歴：特記事項はない。

現病歴：2013年1月頃より左足趾が紫色に変色した。皮膚科を受診し凍瘡と診断され、プロスタグランジン製剤の投与で経過観察されていた。同年9月某日(発症日)、食事を食べていないのに「食べた」と言ったり、既に死亡した義兄のことを生きているかのように話したりするなど、会話がかみあわなくなってきた。発症6日目、右上肢、両下肢のしびれが出現したため、当院救急外来を受診したが、頭部CTで異常がなかったため帰宅を指示された。発症8日目、当科を受診するため待合室で待っていたところ急に意識を失い倒れたが、5分程度で回復した。このため入院となった。

入院時現症：身長163cm、体重47kg、血圧119/57mmHg、脈拍56回/分、酸素飽和度95%(room air)、体温36.9°C。頸部などにリンパ節腫脹を認めず、胸腹部に明らかな異常を認めなかった。左足第1趾から3趾に暗紫色の色調変化を認めた。神経学的には、意識はGCS:E4V4M6、脳神経系に異常なく、四肢筋力低下を認めなかった。両側アキレス腱反射の消失を認めた。感覚系、協調運動に異常を認めなかった。高次脳機能としては改訂長谷川式認知症スケールが14点であり、特に見当識障害(日時、場所)、健忘が顕著であった。全般性注意障害については診察した範囲では疑う所見を認めなかった。エピソード記憶については病歴等について記憶していない等からは障害がある可能性が示唆された。

入院時検査所見：血液検査では白血球14,400/ μ lで、好酸球

*Corresponding author: 市立豊中病院神経内科 [〒560-8565 大阪府豊中市柴原町4丁目14番1号]

¹⁾ 市立豊中病院神経内科

²⁾ 市立豊中病院リハビリテーション科

³⁾ 国立病院機構刀根山病院神経内科

(Received February 17, 2015; Accepted June 15, 2015; Published online in J-STAGE on September 11, 2015)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-000723

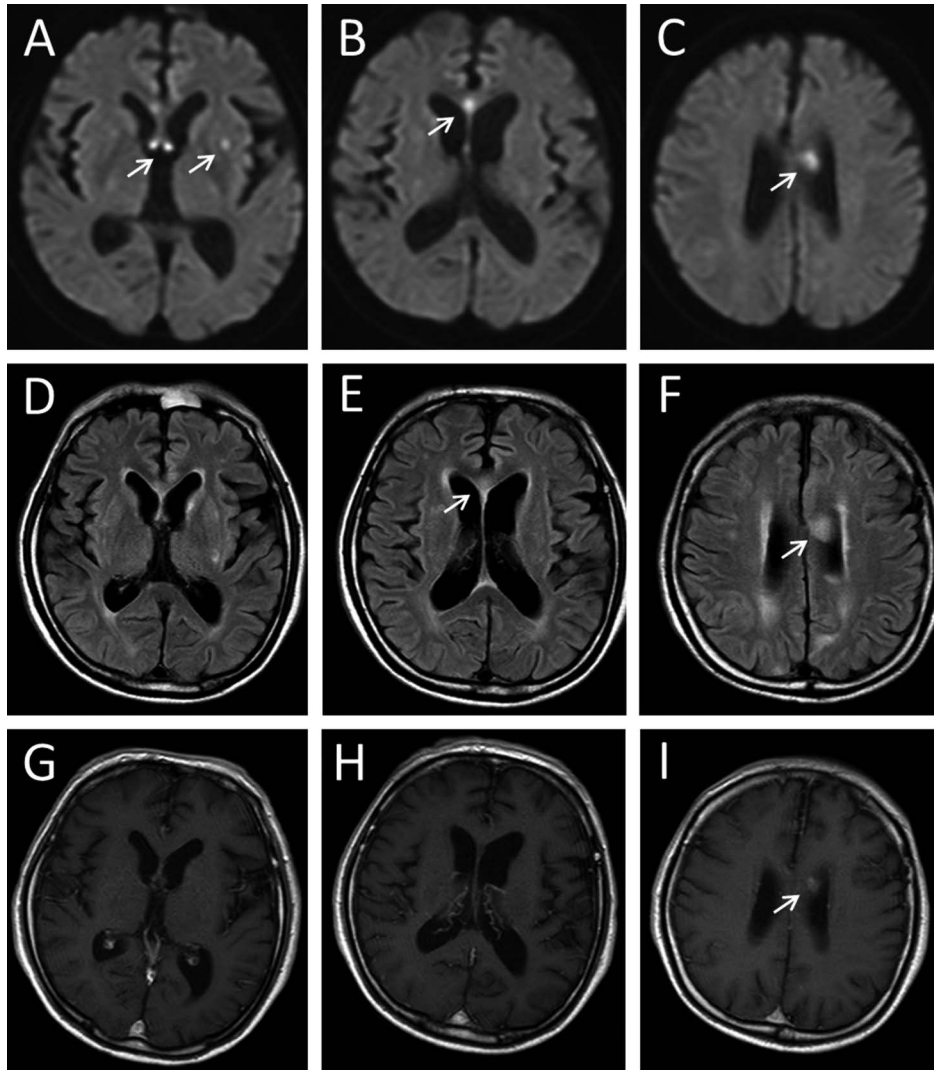


Fig. 1 Brain magnetic resonance imaging (MRI) on admission.

A-C: Diffusion weighted images (DWI, 1.5 T; TR 2,680 ms, TE 90 ms, b value 1,000 sec/mm²) show high intensity lesions in the fornix, corpus callosum, and frontal lobe (arrows). D-F: Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR, 1.5 T; TR 8,000 ms, TE 120 ms) images show high intensity signal in the corpus callosum and frontal lobe (arrows). G-I: Gadolinium enhanced T₁-weighted images (1.5 T; TR 514 ms, TE 12 ms) show slight enhancement of the lesion in the frontal lobe (an arrow).

35% (5,040/μl) と著増していた。生化学ではナトリウム 119 mEq/l と低下, CRP 3.18 mg/dl と上昇していた。抗核抗体, MPO-ANCA, 抗カルジオリピン抗体等の自己抗体は測定した範囲ですべて陰性で, 抗寄生虫抗体もすべて陰性であった。ACTH, コルチゾール値も正常であった。頭部 MRI では両側脳弓前柱, 脳梁膝部, 基底核, 前頭葉皮質に拡散協調画像 (DWI) で高信号の病変を散在性に認めた。その一部は fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) 画像でも高信号であり, また一部の病変はガドリニウムにより増強された (Fig. 1)。体幹 CT では大動脈の顕著な動脈硬化を認めたが, 肺, 肝, 腎に明らかな異常を認めなかった。神経伝導検査では上下肢において複合筋活動電位の低下, 感覚神経活動電位の低下を認めた。経胸壁心臓エコーでは左右短絡を含め明らかな異常

を認めなかった。ランダム皮膚生検, 骨髄穿刺にてリンパ腫などの腫瘍を示唆する所見は認めなかった。

入院後経過: 比較的急性に見当識障害や健忘等の高次脳機能障害を呈し, 好酸球増多を認め, 頭部 MRI で散在性の脳病変を認めたことから, 脳血管炎, 腫瘍, 寄生虫感染などを疑い精査を行ったが, 有意な結果は得られなかった。Churg-Strauss 症候群の可能性も考えたが, 喘息やアレルギー性鼻炎の合併など積極的に示唆する所見は無かった。その後徐々に体温が上昇し, 発症 13 日目頃から連日 38°C 台の発熱を呈するようになった (Fig. 2)。諸検査から二次的な感染の可能性は否定的であり, 何らかの原疾患に伴う発熱と考えた。脳血管炎などの可能性を念頭に診断的治療として発症 16 日目よりプレドニゾン 50 mg の経静脈投与を開始するとともに,

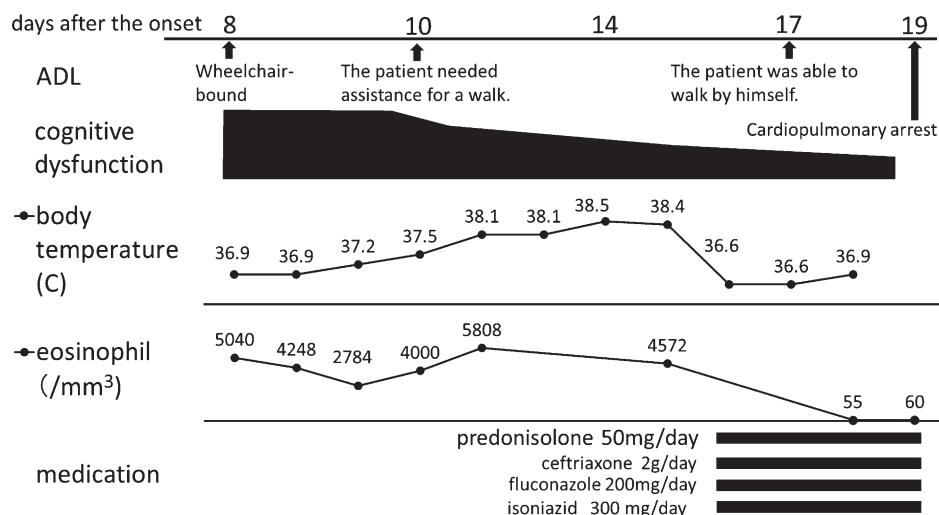


Fig. 2 Clinical course.

The patient admitted to our hospital eight days after the onset. Activity of daily living (ADL) and cognitive dysfunction of the patient was gradually improved after the admission. He developed a fever more than thirty-eight degrees and his peripheral blood count showed remarkable increase of eosinophils. After intravenous administration of prednisolone was started, his body temperature and eosinophil count were normalized. He suddenly developed cardiopulmonary arrest nineteen days after the onset.

予防的に抗菌薬、抗真菌薬、抗結核薬も開始した。その後、体温および好酸球数は正常化した。見当識障害についても当初は全て誤答であったものが、年月や場所を正答できるまでに改善し、日常生活動作も見守りにて可能なレベルに改善した (Fig. 2)。

発症 19 日目の午前 1 時まで変化なかったが、同日午前 8 時に心肺停止し口周囲に出血している状態にて発見された。気管内挿管を施行したところ、チューブ内から血液が吸引された。心肺蘇生に反応は認められず死亡確認した。家族の承諾を得て病理解剖を行った。

病理所見：両肺はびまん性、高度の肺出血により重量が顕著に増加していた。肺胞隔壁には好中球浸潤、フィブリノイド壊死が認められ、血管炎の所見であった (Fig. 3A)。腎においては小葉間動脈、弓状動脈に多数のコレステロール塞栓を認め、その一部にはフィブリノイド壊死を伴っていた (Fig. 3B)。コレステロール塞栓は脳、肝、胆嚢、副腎、小腸、脾臓など多臓器に及んでおり、また極めて新鮮なものから陳旧化したものまで様々な時相を示していた。肺においてはコレステロール塞栓を認めなかった。脳においては両側大脳半球（主として皮質）、脳弓、脳梁、尾状核、被殻に多発性に小梗塞が散在しており、これらの病巣においてもコレステロール結晶を認め、時にその近傍の大脳皮質や軟膜に壊死性血管炎を伴っていた (Fig. 3C, D)。

考 察

コレステロール塞栓症は、近位側の大径の動脈における動脈硬化性プラークの構成成分(主としてコレステロール結晶)

が遠位の中小動脈に塞栓することにより、皮膚、腸管、骨格筋、腎、脳など末梢臓器の障害をきたすものとされる¹⁾。大動脈の侵襲的操作がプラーク破綻の原因となりうるが、誘因なく自発的にも起こりうる。本症に伴い非特異的な急性炎症反応が惹起され、発熱や倦怠感を呈するとともに好酸球増多や炎症反応上昇などが認められる。

本例においては足趾の色調変化を来した 8 か月後に亜急性の高次脳機能障害を発症し、血液検査で好酸球の著増を認め、頭部 MRI で増強効果を伴う脳病変を認めた。ステロイド投与により若干の改善を認めたが、突然心肺停止を来した。剖検にて肺出血および肺胞血管炎、多臓器にわたるコレステロール結晶、脳における小梗塞の多発および血管炎を認めたことから、コレステロール塞栓症および肺出血と診断した。状況からは足趾の色調変化についても皮膚へのコレステロール塞栓の可能性が高いと考えられた。4 年前に心臓バイパス術を受けているが、今回の発症に関与したか否かは明確ではない。

本例では麻痺や失語などの局所神経症候を認めなかった点が一般的な脳塞栓症と比較すると非典型的であったが、本症においては局所症候なしに混迷や記憶力障害にて発症することが少なくないとされている¹⁾。Ezzedine らは脳におけるコレステロール塞栓について多症例で解析しており、神経症候としては脳症様症状が主体であったとしている²⁾。その理由として梗塞塞がびまん性および両側半球に及んでいる症例が多いことが関与していると考察している。また本症による認知機能障害の報告はいくつかなされているが、いずれの報告においても好酸球増多、炎症反応亢進を認めている^{3)~5)}。また Andreux らは混迷、右片麻痺、失語を呈し脳生検にて本症と診断した症例を報告しているが⁵⁾、頭部 MRI において

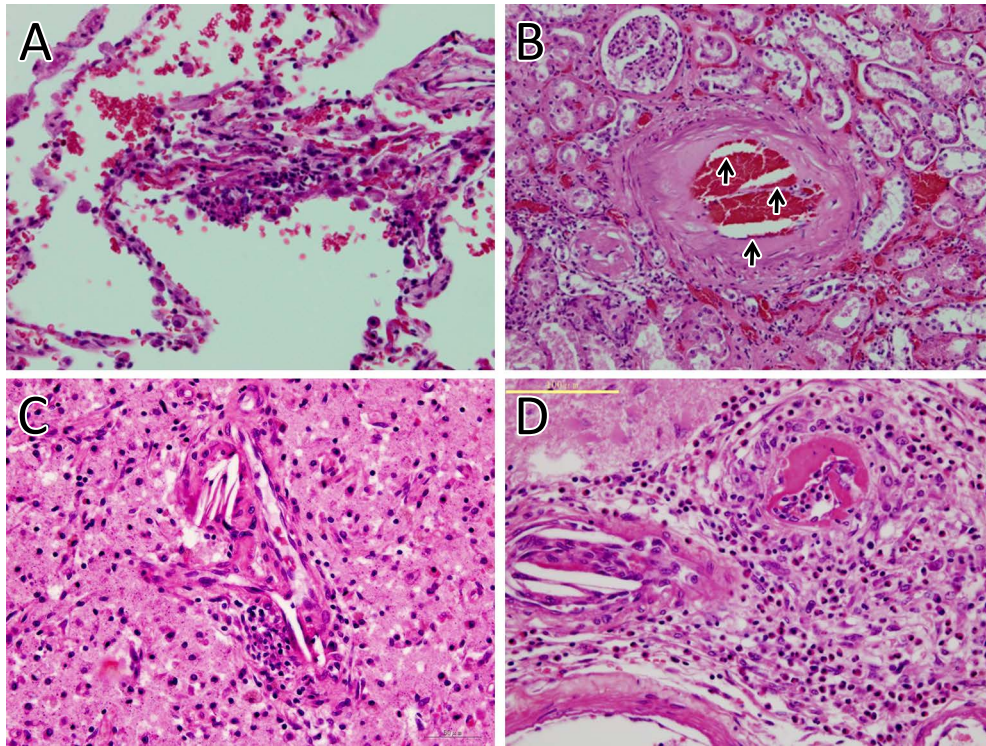


Fig. 3 Autopsy.

Pathological study of the lung reveals vasculitis of alveolar capillary (A). Cholesterol crystals are observed in the artery of the kidney (B, arrows). Cholesterol crystals are also observed in the artery of the cerebral cortices (C) and leptomeninges (D), associated with necrotizing vasculitis.

FLAIR 高信号の白質病変を認める一方で DWI 高信号病変を認めておらず、血液脳関門の透過性が関与した可能性を指摘している。コレステロール塞栓症の動物モデルにおいても、認知機能障害には血液脳関門の透過性亢進が関与していることが示唆されている⁶⁾。本例の脳の病理においても脳表および脳実質において血管周囲に炎症細胞浸潤と壊死性血管炎を認めており、虚血壊死だけではなく炎症性病変に伴う血液脳関門の透過性亢進が寄与している可能性も考える。

本例ではびまん性かつ高度な肺出血を来したが、本症において肺出血を呈した症例は少数ながら報告されている。まず、左右短絡や肺動脈の動脈硬化性病変が存在し、肺への塞栓をきたしたために肺出血を呈したとの報告が認められるが⁷⁾⁸⁾、本例では左右短絡はなく肺の病理においてもコレステロール結晶を認められなかったため、そのような機序によっては説明が困難と考えられた。本例のように肺にコレステロール結晶を認めることなく肺出血を来した症例も 1 例報告されており、肺の病理においては毛細血管の増生のみを認めたと記載されている⁹⁾。Vacher-Coponat らは本症により急性の腎不全と肺出血を呈した症例を報告しているが、ステロイド投与が奏効したこと等も含め、何らかの免疫学的機序が関与した可能性を指摘している¹⁰⁾。本症においては炎症反応亢進により血管炎と類似した病態を呈することが報告されており¹¹⁾¹²⁾、

また全身の血管炎が肺胞の毛細血管炎によるびまん性肺胞出血を誘発し肺出血の原因となりうることはよく知られている¹³⁾¹⁴⁾。本例の肺の病理においては肺胞の毛細血管炎および壊死性血管炎を認めているため、何らかの免疫学的機序を介して全身の壊死性血管炎を来し、肺血管炎から出血を来したという可能性が最も考えられた。本症において、直接の肺血管塞栓を介さずに肺血管炎が誘導され出血を呈するという病理解学的に指摘した報告はわれわれが渉猟しえた範囲では無く、病態を考察するうえで重要な示唆を与える症例と考えられた。

本例においては生前の臨床検査等から診断を確定することは出来なかった。診断が困難であった原因として、直近の大動脈の侵襲的操作や急性腎不全などの特徴的な要素を欠いたということが挙げられるが、皮膚病変、好酸球増多などの所見からはやはり本症の可能性も考慮に入れておくべきであったことは否めない。好酸球増多を伴う脳病変を認めた際には、本症の可能性も念頭に置き精査を行う必要があると考えられた。

本報告の要旨は、第 100 回日本神経学会近畿地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Kronzon I, Saric M. Cholesterol embolization syndrome. *Circulation* 2010;122:631-641.
- 2) Ezzeddine MA, Primavera JM, Rosand J, et al. Clinical characteristics of pathologically proved cholesterol emboli to the brain. *Neurology* 2000;54:1681-1683.
- 3) Laloux P, Brucher JM. Lacunar infarctions due to cholesterol emboli. *Stroke* 1991;22:1440-1444.
- 4) Takahashi K, Iijima K, Nagasaki M, et al. Deterioration of vascular dementia caused by recurrent multiple small emboli from thoracic aortic atheroma. *Intern Med* 2004;43:607-611.
- 5) Andreux F, Marro B, El Khoury N, et al. Reversible encephalopathy associated with cholesterol embolism syndrome: magnetic resonance imaging and pathological findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:180-182.
- 6) Rapp JH, Pan XM, Neumann M, et al. Microemboli composed of cholesterol crystals disrupt the blood-brain barrier and reduce cognition. *Stroke* 2008;39:2354-2261.
- 7) Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 11-1996. A 69-year-old man with progressive renal failure and the abrupt onset of dyspnea. *N Engl J Med* 1996;334:973-979.
- 8) Sabatine MS, Oelberg DA, Mark EJ, et al. Pulmonary cholesterol crystal embolization. *Chest* 1997;112:1687-1692.
- 9) Shirai T, Ohtake T, Kimura M, et al. Atypical Fabry's disease presenting with cholesterol crystal embolization. *Intern Med* 2000;39:646-649.
- 10) Vacher-Coponat H, Pache X, Dussol B, et al. Pulmonary-renal syndrome responding to corticosteroids: consider cholesterol embolization. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1977-1979.
- 11) Sugimoto T, Morita Y, Yokomaku Y, et al. Systemic cholesterol embolization syndrome associated with myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody. *Intern Med* 2006;45:557-561.
- 12) Ballesteros AL, Bromsoms J, Vallés M, et al. Vasculitis look-alikes: variants of renal atheroembolic disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:430-433.
- 13) Krause ML, Cartin-Ceba R, Specks U, et al. Update on diffuse alveolar hemorrhage and pulmonary vasculitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2012;32:587-600.
- 14) Lara AR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Chest* 2010;137:1164-1171.

Abstract

**A case of cholesterol embolization syndrome
with cognitive impairment and pulmonary hemorrhage**

Masayuki Moriya, M.D., Ph.D.¹⁾²⁾, Ichiro Naba, M.D., Ph.D.¹⁾, Misa Nakano, M.D., Ph.D.¹⁾,
Chikao Tatsumi, M.D., Ph.D.¹⁾, Kimiko Inoue, M.D., Ph.D.³⁾ and Harutoshi Fujimura, M.D., Ph.D.³⁾

¹⁾Department of Neurology, Toyonaka Municipal Hospital

²⁾Department of Rehabilitation, Toyonaka Municipal Hospital

³⁾Department of Neurology, National Hospital Organization Toneyama National Hospital

A seventy-year-old man developed color change in his left toes and was treated for frostbite. Eight months later, he developed cognitive impairment and was admitted to our hospital. A remarkable increase of eosinophils was observed in peripheral blood. Brain MRI revealed abnormal lesions in the fornix, corpus callosum, basal ganglia and frontal lobe. Steroid therapy ameliorated his symptom temporarily, but he suddenly developed cardiopulmonary arrest. His autopsy revealed severe pulmonary hemorrhage with alveolar vasculitis and cholesterol crystals in the brain, kidneys, liver, and the other organs. It was possible that cholesterol embolization to multiple organs including the brain induced systemic vasculitis that caused pulmonary hemorrhage and his critical prognosis. Cholesterol embolization should be considered when we see a patient with brain lesions accompanied with eosinophilia.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2015;55:823-827)

Key words: cholesterol embolism, cognitive impairment, pulmonary hemorrhage, vasculitis, eosinophilia