

腎生検で診断し得たコレステロール塞栓症の2例 —腎組織に出現した炎症細胞についての検討—

江原孝史^{1)*} 上條祐司²⁾ 金子洋子²⁾
中沢 功³⁾ 重松秀一¹⁾

1) 信州大学医学部病理学教室

2) 信州大学医学部第2内科学教室

3) 国立松本病院検査科

Two Cases of Cholesterol Embolism Diagnosed by Renal Biopsy Immunohistochemical Study of Inflammatory Cells in Renal Interstitium

Takashi EHARA¹⁾, Yuji KAMIJO²⁾, Yoko KANEKO²⁾

Koh NAKAZAWA³⁾ and Hidekazu SHIGEMATSU¹⁾

1) *Department of Pathology, Shinshu University School of Medicine*

2) *Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine*

3) *Department of Laboratory Medicine, National Matsumoto Hospital*

Two cases of cholesterol embolism are presented and inflammatory cells in the kidney were studied immunohistochemically. Both cases had clinically acute renal failure after an angiography, and were diagnosed with cholesterol embolism by renal biopsies which revealed characteristic needle-shaped cholesterol crystals in the lumen of arteries and arterioles and in the glomeruli. Histopathologically, inflammatory cells infiltration was focal around cholesterol crystal, along the arteries, and in the renal interstitium with tubular atrophy. Immunohistochemically, macrophages, T and B lymphocytes, mast cells and eosinophils were increased in the interstitium. Macrophages and T cells were closely associated with cholesterol crystals in the lumen of arteries. Other inflammatory cells were not associated with cholesterol crystals. Mast cells as well as macrophages and T lymphocytes had infiltrated into tubules. Electron microscopically, mast cells were found to have infiltrated into distal tubules with degranulation of specific granules. These results suggest that inflammatory cells play different roles in the interstitium of the patient with cholesterol embolism: macrophages and T cells were first recruited to the area around cholesterol crystals, followed by an increase in mast cells and other inflammatory cells in the interstitium where tubulointerstitial lesions were formed. *Shinshu Med J 50: 361—369, 2002*

(Received for publication August 2, 2002; accepted in revised form September 9, 2002)

Key words: cholesterol embolism, kidney, inflammatory cell, mast cell

コレステロール塞栓症, 腎, 炎症細胞, 肥満細胞

I Introduction

コレステロール塞栓症は小動脈にコレステロールの結晶が沈着して臓器障害を起こす, 主に60歳以上の老人に発症する血管障害である¹⁾²⁾。コレステロール塞

栓症は通常血管造影や大動脈の手術後など血管内の侵襲的操作, 抗凝固療法などによって生じることが多い^{3)~5)}。欧米では Flory¹⁾が1945年にコレステロール塞栓を認めた剖検例9例を発表して以来数多くの報告がなされ, そのリスクファクターとして60歳以上の白人男性で高血圧, 喫煙歴, 血管病変の既往などが指摘されている⁶⁾。我が国でも近年コレステロール塞栓症

* 別刷請求先: 江原 孝史 〒390-8621

松本市旭3-1-1 信州大学医学部病理学

の数がカテーテル操作や大血管手術手技の発達、また老年人口の増加とともに急増している⁷⁾。血管内操作や血管手術などのエピソードとともに好酸球増加、網状皮斑 (livedo reticularis)、腎不全などの症状や検査データがあればコレステロール塞栓症が疑われる。しかし、コレステロール塞栓症の診断は組織の血管内にコレステロールの結晶を証明することによってなされるため、結晶が見つからない場合は診断に苦慮する。さらに手術などのエピソードなしに特発性に発生することもあり^{8)~10)}、その場合は症状や好酸球増加などの検査所見が似ているため血管炎と診断されることもある¹¹⁾。しかし、診断がついても今のところ有効な治療法がなく死亡率も高いため⁸⁾⁹⁾¹²⁾、新しい治療法の開発が待たれる。今回我々は脳梗塞後行われた血管造影後に急速進行性腎炎として発症し、腎生検で組織中にコレステロールの結晶を認めてコレステロール塞栓症と診断した2例を経験したので報告する。併せて腎組織内での炎症細胞の種類についても解析し診断、治療法の可能性について検討した。

II 症 例

症例1 67歳 男性。

臨床診断 急速進行性糸球体腎炎。

既往歴 高血圧 (40歳頃から)、心臓病 (50歳)、Sick sinus syndrome 疑い (61歳)、右眼黒内障 (62歳)。

家族歴 高血圧 (姉、子供) 結核 (父)。

現病歴 1998年2月23日意識消失発作があり、大町総合病院脳外科を受診した。MRIで多発性脳硬塞を認めたため、6月9日脳血管造影を施行したところ、左頸部内頸動脈に60%狭窄と脳底動脈にも狭窄を認めた。同年9月26日右不全片麻痺で発症した脳梗塞で大町総合病院内科に28日入院し、10月9日退院した。1999年7月7日にはめまいで発症した椎骨脳底動脈循環不全で2日間脳外科に入院した。9月7日に経過観察の目的で脳血管造影が施行された。造影の結果は1998年と同じで、この時の血液検査ではBUN20.1、クレアチニン1.2だった。退院後、9月20日の晩に嘔気を覚え食欲もなくなったため9月27日大町総合病院内科に入院した。入院時検査で腎機能の悪化が認められた (BUN43.3 and Cr3.0)。治療を行ったが、腎機能の悪化は治療に抵抗性だったため、精査加療目的で、11月10日信州大学医学部附属病院第2内科に入院した。検査では急性腎不全の状態 (BUN90 and Cr7.0) で、

血圧は172/60mmHg, Hb9.6g/dl, Ht27.0%, Fibrinogen482mg/dl, FDP647ng/ml, K6.5mEq/l, P5.9mEq/l, TIBC152 μ g/dl, CRP1.46で、好酸球は7% (1010/mm³) と増加し、ECGでは1度のAV blockを認めた。11月12日に腎生検が施行されコレステロール塞栓が小葉間動脈と糸球体に認められコレステロール塞栓症と診断された。腎不全に対し人工透析を行ったが、ヘパリンがコレステロール塞栓をさらに誘発する可能性が考えられたため、非ヘパリン系抗凝固剤であるメシル酸ナファモスタット (フサン) を用いた。11月21日には、生検部の後腹膜に大きな血腫が形成された。23日にはコレステロール塞栓によると思われる脊髄梗塞を発症し、皮膚では網状皮斑を認めた。さらに透析を継続して治療したが、12月16日に再びコレステロール塞栓症状が皮膚等に出現し、20日脳幹梗塞で死亡した。剖検は許可されなかった。

症例2 69歳 男性。

臨床診断 急速進行性糸球体腎炎。

既往歴 糖尿病 (48歳から)、胃潰瘍 (53歳)、高血圧 (66歳から)。

家族歴 父 心疾患, 妹 IDDM。

現病歴 1996年10月22日左下肢の脱力が生じ、起立困難となったため長野赤十字病院脳外科に入院した。頭部CTでは脳室周囲の白質のdensityが低下しているのみで、明らかな病変は指摘できなかった。11月7日に脳血管造影を施行し、右内頸動脈は完全閉塞していたが、眼動脈、後交通動脈により右脳の血流は保たれていた。血管吻合術も検討されたが、脳血流測定では左右差がなく適応外と判断され、抗血小板剤を中心とした内服治療による保存的治療が行われた。この際の入院時検査では腎機能は正常で尿所見ともに異常を認めなかった。11月23日に退院後、全身倦怠感と食欲不振が出現し増悪するため、12月10日に来院、血液検査で、腎不全 (BUN65.4, Cr4.2) を指摘され、尿では潜血 (+)、蛋白 (+) (2.5g/day)、糖 (+) を認めたため精査加療目的で同日入院となった。入院時所見は血圧170/90と高血圧を認め、眼瞼結膜には貧血を認めた。Hb9.6, Ht27.6, 好酸球13.2% (607/ μ l), BUN66.5, Cr4.9, CRP1.0, ANCAは陰性だった。入院後、カルシウム拮抗薬を主体とした降圧療法、安静食事療法を行い経過観察した。しかし、症状に変化なく12月16日の血液検査でCr5.1と腎機能の悪化を認めたため、診断目的で12月17日に腎生検が施行された。腎生検組織には糸球体と細動脈にコレステロ

ール塞栓が認められてコレステロール塞栓症と診断された。12月25日よりメチルプレドニゾロンによるステロイドミニパルス療法を開始した。その後はプレドニゾロン20mg、抗血小板剤の内服にて経過観察したところ、腎機能の改善 (Cr4.9→2.2)、尿蛋白の減少 (2.5g/day→1.6g/day) を認め臨床症状も消失したため、1997年1月7日退院した。その後長野中央病院へ転院したところ、腹部大動脈瘤と肺癌が発見された。腹部大動脈瘤の手術が行われたが、術後腎機能が悪化したため人工透析が導入された。いったん透析を離脱したが、再び腎機能が悪化して透析が再導入となった。その間、るいそうも出現したため肺癌の手術は見送られた。その後、肺癌が原因の気道感染による呼吸不全で、2000年2月7日死亡した。剖検は行われなかった。

III 腎生検光顕所見

症例1 腎生検組織には27個の糸球体が入っていた。荒廃化した糸球体が1個 (1/27=4%)、硬化性の糸球体が2個認められた。1個の糸球体には分節性のメサンギウム融解が見られたものの、その他の糸球体は微小変化だった。内膜の線維化が高度な弓状動脈の内腔に、針状に明るく抜けたコレステロール塞栓を認め、その周囲の内膜にはフィブリン滲出を伴った肉芽組織形成を認めた (図1)。塞栓部以外でも動脈には内膜の線維性肥厚が目立ち、強い動脈硬化の所見を認めた。また内膜下組織が浮腫状に拡大し、泡沫細胞の浸潤を認める動脈もあった。尿細管は壊死などの所見は認められなかったが、一部に巢状の萎縮を認めその周囲の間質に軽度の線維化と炎症細胞浸潤を認めた。蛍光抗体法ではIgA, IgG, IgM, C3, fibrinogen はいずれも陰性だった。追加切片では1個の糸球体の血管極にコレステロール結晶を認めた。

症例2 22個の糸球体が含まれた腎生検組織で、8個の糸球体が荒廃化 (8/22=41%) し、残りの糸球体は虚脱傾向で軽度のメサンギウム基質の増加があり分節性にメサンギウム間入を認めた。間質には浮腫が強く、炎症細胞浸潤を伴っていたが、浸潤のパターンは巢状で、比較的炎症細胞に乏しいところも認められここでは尿細管は内腔もよく保たれており、上皮の変性もなかった (図2)。炎症細胞浸潤のある部分の尿細管は萎縮し、内腔に泡沫細胞を認めるものも観察された。中小動脈には内膜の線維性肥厚を認め、動脈硬化も高度であった。初回の組織標本には、コレステロール結晶は認められず、原因不明の間質性腎炎と診断し

た。蛍光抗体法ではIgA, IgG, IgM, C3, fibrinogen ともいずれも陰性だった。電顕試料の厚切切片で1個の糸球体に針状のコレステロール結晶を認めたため、パラフィン切片を深切りしたところ、細動脈内にもコレステロール結晶を確認し、コレステロール塞栓症と診断した。

IV 免疫染色と電顕の方法

2症例ともに病理学教室の腎生検ファイルから選んだ。炎症細胞の検討のために免疫染色に用いた抗体は抗マクロファージ抗体 (MAC387, DAKO)、抗ヒト肥満細胞トリプターゼ抗体 (DAKO)、CD45R0 (T

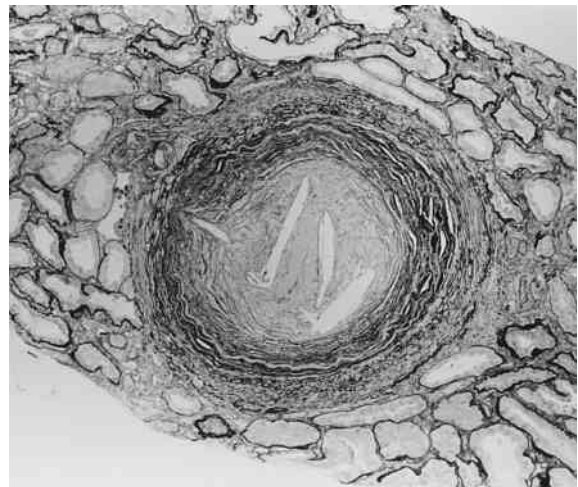


図1 症例1

線維化の強い動脈内腔に、針状のコレステロール結晶を認める。結晶の周囲には浮腫状の肉芽組織が形成されている。PAM染色 ×130

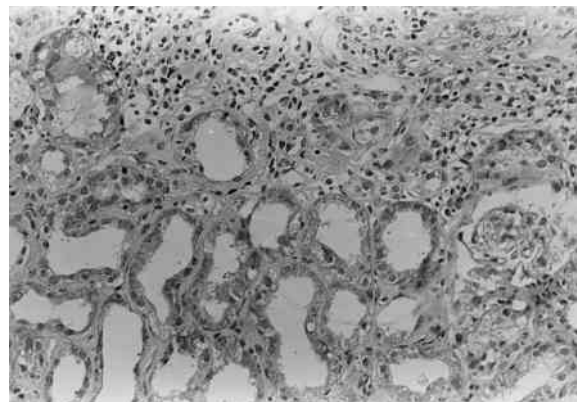


図2 症例2

炎症細胞浸潤の見られる部分 (上半分) と、炎症細胞に乏しく尿細管も比較的保たれた部分 (下半分) が認められる。

マッソントリクローム染色 ×260

細胞, DAKO), CD3, 4, 8 (DAKO), L26 (B細胞, DAKO), anti eosinophil major basic protein (MONOSAN) だった。パラフィン包埋切片を免疫染色に用いた。方法としては3 μ に薄切した切片を脱パラし, 前処理 (MAC387, トリプターゼ, CD45R0 はトリプシン消化30分, 他はマイクロウェーブ処理) の後, 内因性ペルオキシダーゼを過酸化水素メタノールでブロックして, PBS で洗浄して1次抗体と切片を4°C一昼夜反応させた。PBS で洗浄した後に2次抗体を反応させた (室温30分)。洗浄後, Diaminobenzidine (DAB) で発色を行いヘマトキシリンで核染色し封入した。コントロール切片は, 1次抗体をのせずに処理した。電顕用には細切した生検検体を2%グルタルアルデヒド固定後, 1.5%オスミウムで後固定して樹脂に包埋した。超薄切した切片はウラン鉛染色を行い JEOL1200 (日本電子) で観察した。免疫電顕には超薄切した切片をニッケルメッシュに載せて, 0.5%過酸化水素水により脱樹脂し, PBS で洗浄後, 0.5%ウシ血清アルブミン加PBSで希釈した抗体 (マウス抗ヒト肥満細胞トリプターゼ抗体) で, 一昼夜4°Cでincubationした。PBSで洗浄した後に, 10nm金粒子標識ヤギ抗マウスIgG抗体でincubationした (50倍希釈, 室温, 30分)。さらに蒸留水で洗浄してウラン単染色し電顕観察した。肥満細胞の同定は, 電顕的には通常の透過型電顕で, 電子密度の高い特殊顆粒の存在によるか電子密度の低い顆粒しかない場合は免疫電顕で顆粒上に金粒子を確認することによって行った。

V 免疫染色の結果

免疫染色で得られた炎症細胞の種類について, 糸球体を除く尿細管間質の単位面積あたりの各炎症細胞数を表1に示す。T細胞が, 2例ともに数が一番多く, 次がマクロファージないし肥満細胞で, 3番目がB細胞, 好酸球が一番少なかった。

次に各細胞の腎組織内の局在の特徴について述べる。

A マクロファージ

症例1では, 弓状動脈内のコレステロール結晶を取り巻く細胞はマクロファージないしT細胞だった。糸球体内にはマクロファージが存在したが, 尿細管内には認められなかった。症例2ではマクロファージは間質のみならず尿細管内にも浸潤しており, 尿細管内腔に見られた泡沫細胞はマクロファージと確認された。糸球体内に認められたコレステロール結晶周囲にもマクロファージを認めた。

B 肥満細胞

症例1では, 肥満細胞 (33.86/mm²) はマクロファージ (19.43/mm²) よりも多く出現しており, コレステロール結晶の周囲には存在が確認できなかったが, 浮腫性に肥厚した動脈の内膜下の部分には少数認められ, コレステロール塞栓の見られる動脈周囲の間質にも少数見られた。症例1では尿細管内には肥満細胞は観察されなかった。症例2でトリプターゼ陽性の肥満細胞は間質に主に浸潤し, 一部は尿細管内にも浸潤して尿細管上皮間に局在しているのが確認された。尿細管腔内にはトリプターゼ陽性細胞が1個だけあった。症例2で観察したかぎりでは肥満細胞は間質において, 比較的散在性に出現している点, T, Bリンパ球や好酸球が集簇して存在しているのと比べ特徴的だった (図3A)。肥満細胞は症例1, 2とも糸球体内やボウマン腔には観察されなかった。

C T細胞

T細胞は, 2症例とも最も多く出現し, 症例1ではマクロファージと同様コレステロールの結晶を取り囲んでいた。T細胞は糸球体内にも少数だが認められた。間質での浸潤パターンは巣状で, 尿細管内にもT細胞が浸潤していたが, 管腔内にはなく, 尿細管の基底膜側に主に局在していた。症例2では間質の浮腫の強い部分では, 浸潤はびまん性に近く見えたが, 浮腫がなく尿細管の萎縮のない部分では症例1と同様巣状のパターンを呈していた。症例2では, T細胞は尿細管内腔にも存在した。CD3, 4, 8に関しては, 2例とも染色性が悪くて結果として評価できなかった。

表1 糸球体を除く腎実質の単位面積あたりの炎症細胞数 (/mm²)

	マクロファージ	肥満細胞	T cell	B cell	好酸球
症例1	19.43	33.86	64.31	31.47	5.22
症例2	48.93	49.35	125.0	32.05	6.62

D B細胞

B細胞は2例とも間質にそのほとんどが存在しており、炎症細胞の多い領域に比較的集簇して見られた(図3B)。B細胞は動脈内およびコレステロール周囲には認められなかった。糸球体内には少数観察されたが、尿細管内には浸潤していなかった。

E 好酸球

好酸球も間質ではB細胞と同じような集簇傾向を示していた。好酸球は糸球体内にも観察され、症例1では、好酸球はコレステロール結晶を認めた糸球体のみ3個認められ、症例2では3個の糸球体係締内に1個ずつ好酸球を認めた。好酸球もB細胞と同様、動脈内やコレステロール周囲には存在せず、また尿細管内にも浸潤していなかった。

表2に各炎症細胞の腎組織内での局在パターンのまとめを示す。

VI 2 症例の電顕所見

症例1の電顕試料には、コレステロールの結晶は含まれていなかった。間質の炎症細胞は主にリンパ球か

マクロファージで、尿細管内には、リンパ球や肥満細胞が浸潤していた。肥満細胞はcell debrisが詰まった尿細管内などに浸潤しているのが観察され、特殊顆粒の電子密度が低下して脱顆粒が起きていると思われるもの(図4)、顆粒の数が減少しているものなどがあった。尿細管内の肥満細胞に接する尿細管上皮には特に変性所見や壊死像は観察されなかった。間質に存在する肥満細胞にも顆粒の染色性が低下したものや、顆粒の数が減少しているものなどが観察されるとともに、肥満細胞と他の炎症細胞が接着している像も多く見られた。糸球体は基底膜の蛇行所見が顕著で虚脱傾向だったが、炎症細胞浸潤は乏しかった。好酸球の浸潤もわずかに観察されたが、主に傍尿細管周囲毛細血管内に存在していた。

症例2の電顕試料には、コレステロールの結晶をいれた糸球体と細動脈がそれぞれ1個ずつ含まれているのが厚切切片で確認できた。電顕観察では、糸球体内のコレステロール結晶はメサングウム細胞で被われ、炎症細胞反応はなかった(図5)が、同じ糸球体の係締内には、ミエリン様の脂質顆粒を有するマクロファ

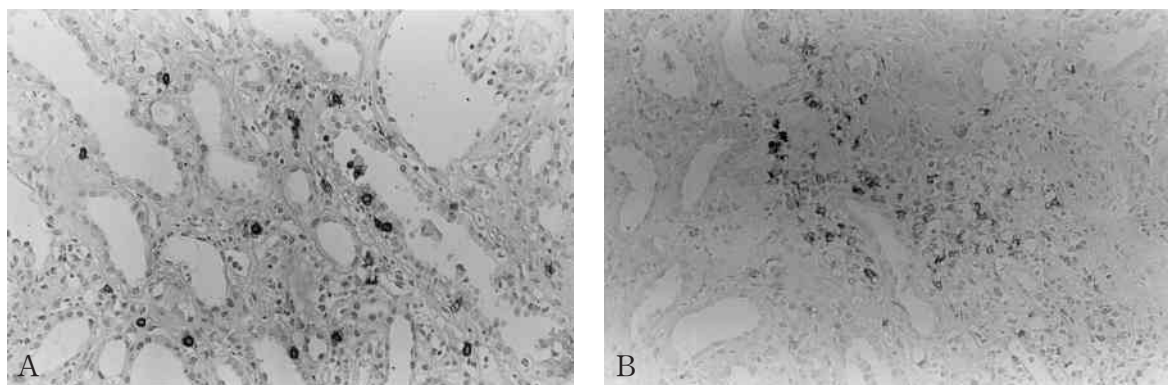


図3 症例2

A : 抗ヒト肥満細胞トリプターゼ抗体による免疫染色。

トリプターゼ陽性の肥満細胞が間質に散在性に出現している。尿細管内に浸潤し尿細管上皮間に局在している肥満細胞も観察され、尿細管腔内にもトリプターゼ陽性細胞を認める。×280

B : L26 (CD20) 免疫染色

肥満細胞に比べ、B細胞は比較的集簇して間質に浸潤している。×280

表2 炎症細胞の腎組織内での局在のまとめ

	マクロファージ	肥満細胞	T cell	B cell	好酸球
コレステロール塞栓周囲	(2+)	(-)	(+)	(-)	(-)
間質	(2+)~(3+)	(2+)~(3+)	(3+)	(+)	(+)
尿細管内	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)
糸球体内	(2+)	(-)	(+)	(+)	(+)

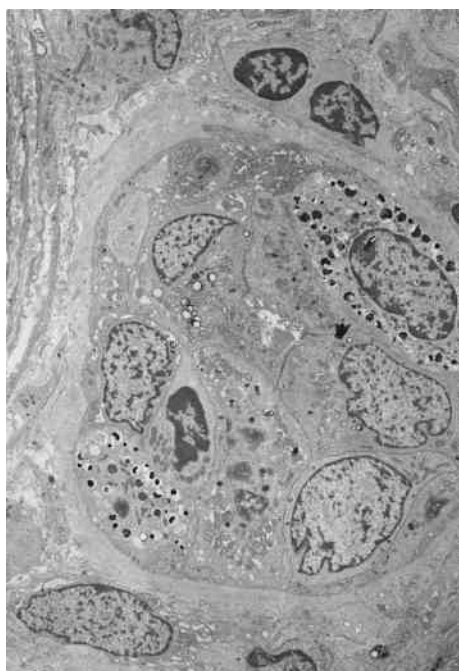


図4 症例1 電顕像
尿細管内に浸潤した肥満細胞に脱顆粒の像が観察される。×3,000

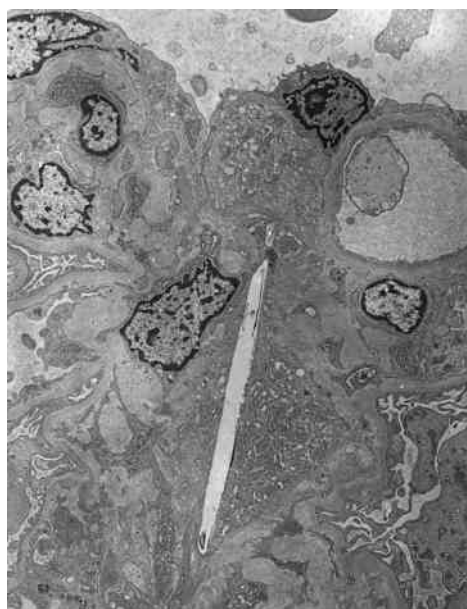


図5 症例2 電顕像
糸球体メサンギウムにコレステロール結晶を認める。その周囲はメサンギウム細胞で囲まれているが、炎症細胞は認められない。×4,500

ージが認められた。また細動脈内のコレステロール結晶も血管の内腔を閉塞していたが炎症反応は乏しかった。間質の炎症細胞は症例1と同様リンパ球、マクロファージが主体だった。肥満細胞の顆粒は、症例1と比べ数も電子密度も比較的保たれているものが多かった。尿細管内にはリンパ球浸潤を認めたものの肥満細胞の浸潤は認められなかった。好酸球は電顕試料中には観察されなかった。

VII 免疫電顕

金粒子は肥満細胞の特殊顆粒に選択的に存在した。症例1において尿細管内の肥満細胞では、一部の顆粒内の電子密度が低下するとともに、金粒子の数も減少していた(図6)。

VIII Discussion

報告によると生前に診断がついたコレステロール塞栓症の割合は11から81%の間と言われる²⁾¹³⁾。コレステロール塞栓症は死亡率が高く、報告によると64から81%の間である²⁾¹²⁾。コレステロール塞栓症はしばしば血管造影や大動脈の手術、抗凝固療法後に生ずるが、特発性のコレステロール塞栓症もある^{8)~10)}。今回、我々の経験した2例はともに、脳血管造影が行われており、造影前は腎機能は正常で尿所見もなく、造影以

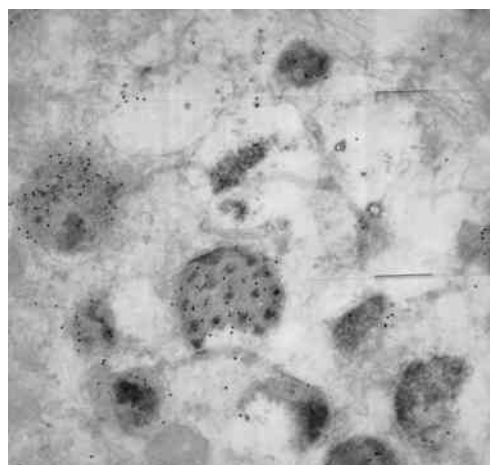


図6 症例1 抗トリプターゼ抗体による免疫電顕
尿細管内の肥満細胞に、密度が不明瞭になった顆粒を認めるが、その顆粒内の金粒子は、顆粒の形態が保たれたものに比較して数が減少している。×10,000

後に急速に腎機能が低下している。血管造影以後にコレステロール塞栓の原因となるような血管内操作や手術は行われていないので、血管造影がコレステロール塞栓の引き金となった可能性が高いと考えられる。コレステロール塞栓症の診断はコレステロールの結晶を組織中に見つけることで確定するが、皮膚、腎臓、筋肉などが生検されることが多く²⁾、ある報告では3分

の1の症例が生前に皮膚生検で診断された¹²⁾。皮膚生検の場合、真皮深層まで生検することが必要であるといわれる。

腎臓はコレステロール塞栓症でもっとも侵されやすい臓器の一つである²⁴⁾。腎では、糸球体に流入する細動脈レベルの血管にコレステロール塞栓が生じるため、糸球体の血流が低下する結果、GFRをはじめとする腎機能およびレニンアンジオテンシン系が影響され、腎不全や高血圧といった症状が出現しやすい。しかし、コレステロールによる塞栓では尿細管壊死ないし腎梗塞をきたすほどの血流の低下は通常なく、尿細管の変化としては壊死よりも萎縮の方が強いのが特徴的であると言われる。今回の症例では、症例2において最初の生検組織中にコレステロールの結晶が含まれておらず、間質性腎炎と診断された。詳しく見ると、間質への炎症細胞浸潤は巣状で、炎症細胞が少ない領域と密な領域が混在しており、いわゆる薬剤性間質性腎炎で見られるような小リンパ球を主体とした間質へのびまん性の炎症細胞浸潤および尿細管炎の像とは少し異なっていた。この点、腎生検でコレステロール塞栓症に伴う間質性腎炎といわゆる薬剤性間質性腎炎との組織学的鑑別に役立つ可能性がある。コレステロール塞栓症の臨床経過と塞栓の分布の程度は様々であり⁴⁷⁾、症例2のように電顕や深切した組織切片で見つかることもあるので、コレステロール塞栓を疑う場合や、あるいは高齢者で薬剤の関与が否定的な間質性腎炎を腎生検で見た場合コレステロール塞栓症を鑑別診断にいて、組織切片を追加する必要があると考えられる。

コレステロール塞栓症の問題点は、確立された治療法がないことである。ステロイドが有効だったという報告がいくつかあり¹⁴⁾¹⁵⁾、実際我々の経験した症例1でもステロイドが投与されて症状が改善し退院した。しかし、221例のコレステロール塞栓症例を集計したFineらの報告²⁾によると、ステロイド治療を受けた患者の死亡率は100%だった。このため、ステロイド治療に関しては意見が分かれている。ステロイド以外にコレステロール塞栓症の治療薬として報告されているものにプロスタサイクリン¹⁶⁾、高脂血症治療薬のシンバスタチン¹⁷⁾¹⁸⁾などがあるがこれらの薬剤はまだ一定の評価を得るには至っていない。これに対しBelenfantら¹⁹⁾は、コレステロール塞栓症に生じる致死的な合併症への対症療法を組み合わせた治療法を報告し注目されている。これは、塞栓の再発予防のため

に抗凝固療法を中止する、心不全の治療としてアンジオテンシン変換酵素阻害剤等の血管拡張薬を大量に投与する、悪液質などの代謝異常を防ぐために透析を実施するという治療の組み合わせからなっている。この治療戦略によって1年生存率は87%だったと報告されている。最近Scolariら⁶⁾は、ステロイドを使わない点はBelenfantらと異なるが、同様な治療プロトコルで1年生存率が69%だったと報告している。従って、この治療法はある程度評価に値すると考えられる。

今回の報告では生検組織に出現した炎症細胞を免疫組織学的に調べた。これまで、コレステロール塞栓症で出現する炎症細胞について詳しく調べた報告は少なく²⁰⁾、それもコレステロールの周囲に浸潤している炎症細胞を調べたものがほとんどである。肥満細胞まで調べた報告は今回の我々の研究がはじめてで、コレステロール塞栓症の腎間質に出現する炎症細胞はT細胞が多く、マクロファージと肥満細胞が同数か、肥満細胞のほうがやや多く、B細胞はそれよりも少なく好酸球が最も少ないという結果が得られた。コレステロール結晶のまわりはマクロファージとT細胞のみで、肥満細胞やBリンパ球、好酸球はなかった。これは、肥満細胞以外は従来の報告と一致する²⁰⁾。この所見が意味するのは、肥満細胞その他の炎症細胞の間質への浸潤が、コレステロール塞栓の直接的な結果ではなく、それに引き続いて生じた尿細管間質病変に伴うものと推察できる。コレステロール塞栓症の尿細管間質病変もまたほとんど調べられていないため、詳しい病因はわからないが、糸球体と同様虚血による可能性が考えられる。この点については現在、剖検例も含めて尿細管間質病変について検討中である。

今回の我々の検討では、マクロファージと同じ程度の数の肥満細胞が間質に出現し、電顕的に観察すると尿細管内で脱顆粒を起し、トリプターゼに対する免疫電顕で顆粒内の金粒子の数が減少、すなわち顆粒内のトリプターゼが減少している所見が得られた。トリプターゼは間質の細胞に作用して間質の線維化を促進させることが実験的に確かめられている²¹⁾が、トリプターゼの放出と同時に他の顆粒内容も放出されていると考えられる。このことは、肥満細胞がヒスタミン等を含む顆粒内の炎症メディエーターを放出して浮腫などの間質の急性の変化を起している可能性が考えられる。実際、実験的には、肥満細胞の顆粒に存在するキマーゼが培養尿細管上皮を障害するという結果が得られている²²⁾。肥満細胞は、これまで腎においては

IgA 腎症などの腎炎において間質の線維化と関連して考えられることが多かったが²³⁾、間質の浮腫性変化と肥満細胞の関連を指摘した移植腎での拒絶反応の報告²⁴⁾や、線維化していない部分に存在する肥満細胞が IgA 腎症の予後と関係するという報告²⁵⁾もある。今回の検討では症例 2 のように、線維化の少ない浮腫の強い時期からすでに多くの肥満細胞が間質に存在していることがわかり、肥満細胞が急性の間質変化にも関与していることが示唆された。コレステロール塞栓症に対して、抗アレルギー、肥満細胞の脱顆粒抑制という視点にたった治療法は現在全く行われていないが、今回の所見と検討結果からは一つの可能性として考え

られるのではないかとと思われる。この点も剖検例を含めさらに検討中である。実験的にはデキサメサゾンによって、肥満細胞での high affinity IgE receptor 発現が抑制され同時に脱顆粒も減少することが最近報告されたが²⁶⁾、コレステロール塞栓症にステロイドがある程度有効なのは、肥満細胞の脱顆粒を抑制している可能性もある。

(謝辞、顕微鏡標本作成には渡辺松子技師、電顕試料作成には西沢朋子技師、電顕観察と写真撮影には亀谷清和および鈴木佳代技師にそれぞれお世話になりました。この場を借りてお礼申し上げます。)

文 献

- 1) Flory CM : Arterial occlusion produced by emboli from eroded aortic atheromatous plaques. *Am J Pathol* 21 : 549-565, 1945
- 2) Fine MJ, Kapoor W, Falanga V : Cholesterol crystal embolization : a review of 221 cases in the English literature. *Angiology* 38 : 769-784, 1987
- 3) Colt HG, Begg RJ, Saporito J , Cooper WM, Shapiro AP : Cholesterol emboli after cardiac catheterization. *Medicine (Baltimore)* 67 : 389-400, 1988
- 4) Smith MC, Ghose MK, Henry AR : The clinical spectrum of renal cholesterol embolization. *Am J Med* 71 : 174-180, 1981
- 5) 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* 26 : 508-510, 1995
- 6) Scolari F, Tardancio R, Zani R, Pola A, Viola BF, Movilli E, Maiorca R : Cholesterol crystal emboli : A recognizable cause of renal disease. *Am J Kidney Dis* 36 : 1089-1109, 2000
- 7) 大塚陽一郎, 齋藤太郎, 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* 39 : 25-33, 1990
- 8) Gore I, Collins DP : Spontaneous atheromatous embolization. *Am J Clin Pathol* 33 : 416-426, 1960
- 9) Hanada M, Tokuda R, Ohnishi Y, Takeuchi N : Atheromatous embolization Report of two cases with unusual complications. *Acta Pathol Jpn* 34 : 1167-1177, 1984
- 10) 松原光伸, 田熊淑男, 堀田修, 黒沢孝成, 中村克宏, 松井邦昭 : 急速に腎機能が低下した特発性全身性コレステロール塞栓症の 1 症例. *日本腎臓学会雑誌* 33 : 417-421, 1991
- 11) 古屋直行, 寺島益雄, 小林武司, 徳永真一, 小口寿夫, 古田精市, 伊藤信夫 : 結節性多発動脈炎様症状を呈したコレステロール塞栓症の 1 例. *信州医誌* 40 : 595-602, 1992
- 12) Thadhani RI, Camargo CA Jr, Xavier RJ, Fang LS, Bazari H : Atheroembolic renal failure after invasive procedures. Natural history based on 52 histologic proven cases. *Medicine (Baltimore)* 74 : 350-358, 1995
- 13) Dahlberg PJ, Frecentese DF, Cogbill TH : Cholesterol embolism : Experience with 22 histologically proven cases. *Surgery* 105 : 737-746, 1989
- 14) Kaufman JL, Brolin RE : Disseminated atheroembolism from extensive atherosclerosis of the aorta. *Surgery* 102 : 63-70, 1987
- 15) Mann SJ, Sos TA : Treatment of atheroembolization with corticosteroids. *Am J Hypertens* 14 : 831-834, 2001
- 16) Radauceanu A, Avignon A, Ribstein J, Monnier L : Use of a prostacyclin analogue in cholesterol crystal embolism. *Diabet Med* 15 : 262-263, 1998

- 17) Woolfson RG, Lachmann H : Improvement in renal cholesterol emboli syndrome after simvastatin. *Lancet* 351 : 1331-1332, 1998
- 18) Yonemura K, Ikegaya N, Fujigaki Y, Suzuki H, Togawa A, Hishida A : Potential therapeutic effect of simvastatin on progressive renal failure and nephrotic-range proteinuria caused by renal cholesterol embolism. *Am J Med Sci* 322 : 50-52, 2001
- 19) Belenfant X, Meyrier A, Jacquot C : Supportive treatment improves survival in multivisceral cholesterol crystal embolism. *Am J Kidney Dis* 33 : 840-850, 1999
- 20) Wongprasartsuk S, Finlay M, Perry GJ : Cholesterol emboli to the kidney : an immunoperoxidase study. *Pathology* 33 : 157-162, 2001
- 21) Kondo S, Kagami S, Kido H, Strutz F, Muller GA, Kuroda Y : Role of mast cell tryptase in renal interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 12 : 1668-1676, 2001
- 22) Scudamore CL, Jepson MA, Hirst BH, Miller HRP : The rat mucosal mast cell chymase, RHCP-II, alters epithelial cell monolayer permeability in association with altered distribution of the tight junction protein ZO-1 and occludin. *Eur J Cell Biol* 75 : 321-330, 1998
- 23) Ehara T, Shigematsu H : Contribution of mast cells to the tubulo-interstitial lesions in IgA nephritis. *Kidney Int* 54 : 1675-1683, 1998
- 24) Lajoie G, Nadasdy T, Laszik Z, Blick KE, Silva FG : Mast cells in acute cellular rejection of human renal allografts. *Mod Pathol* 9 : 1118-1125, 1996
- 25) Kurusu A, Suzuki Y, Horikoshi S, Shirato I, Tomino Y : Relationship between mast cells in the tubulointerstitium and prognosis of patients with IgA nephropathy. *Nephron* 89 : 391-397, 2001
- 26) Yamaguchi M, Hirai K, Komiya A, Miyamasu M, Furumoto Y, Teshima R, Ohta K, Morita Y, Galli SJ, Ra C, Yamamoto K : Regulation of mouse mast cell surface Fc epsilon RI expression by dexamethasone. *Int Immunol* 13 : 843-851, 2001

(H 14. 8. 2 受稿 ; H 14. 9. 9 受理)
