
頻回のグラフト閉塞によりプロテインC欠乏症 およびプロテインS欠乏症が発覚した一例

五十嵐龍馬
市立横手病院

Protein C deficiency and protein S deficiency found by frequent arteriovenous graft thrombosis : a case report

Ryoma Igarashi
Yokote Municipal Hospital

<諸言>

プロテインC（以下PC）欠乏症およびプロテインS（以下PS）欠乏症は、それぞれ先天性血栓性素因として知られており、いずれも比較的若年において反復する静脈血栓症を来す疾患である。今回、透析グラフト留置後早期に閉塞を繰り返したことから、PC欠乏症およびPS欠乏症の診断に至った一例を経験したので、文献的考察とともに報告する。

<症例>

症例：42歳、女性。

既往歴：高血圧症、高脂血症、糖尿病。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：

平成26年と27年の検診で、収縮期血圧200mmHg以上の高血圧を指摘されていたが、医療機関を受診せずに放置していた。平成28年7月3日に急激な頭痛、嘔吐を訴え当院に救急搬送され、収縮期血圧250mmHgの異常高血圧に加えて、BUN 49.6mg/dl、creatinine (Cre) 3.33mg/dlと腎機能障害を認めた。高血圧緊急症の診断で当院循環器内科に緊急入院となり、すみやかに降圧療法が開始された。入院後、血圧は安定したものの腎機能障害は改善せず、未治療高血圧症が長期的に続いていたことによる腎硬化症と考えられた。同年7月19日に退院した後は循環器内科外来でフォローされていたが、徐々に腎機能は低下し、平成29年12月20日に浮腫の増悪および胸水の増量に加え、Cre 6.77mg/dlと腎機能障害の悪化を認めたため当科に紹介となった。血液透析を希望されたものの前腕の静脈が非常に細かったため、通常の内シャント造設術が困難であると判断し、平成30年1月15日に左前腕グラフト留置術を施行した。透析グラフトは直径5mmのソラテック®を採用し、左前腕の皮下にループ状に留置して、左肘窩の上腕動脈と端側吻合し、上腕静脈と端々

吻合した。術中に大きなトラブルはなく、術直後の血流にも特に問題はなかった。

平成30年1月31日（グラフト留置術後15日目）、特に誘引なくグラフトが閉塞した。ウロキナーゼ6万単位・ヘパリン5千単位をグラフトから静注して開通させた後、血管造影でグラフト吻合部中枢の左上腕静脈に狭窄を認めたため（図1）、初回の経皮的血管形成術（Percutaneous Transluminal Angioplasty; PTA）を施行した。2月3日に血液透析を導入したが、2月16日（グラフト留置術後31日目）に再びグラフトが閉塞した。前回と同様にウロキナーゼ6万単位・ヘパリン5千単位を静注して開通した後に血管造影を行うと、前回の造影で評価できていなかった左上腕静脈に狭窄を認め、2回目のPTAを施行した（図2）。

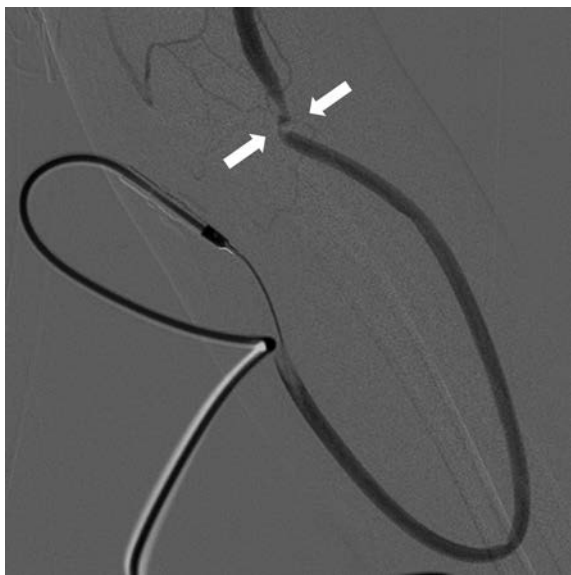


図1 1回目の血管造影検査
矢印はグラフト-静脈吻合部の中枢にある左上腕静脈の狭窄部分を示す。

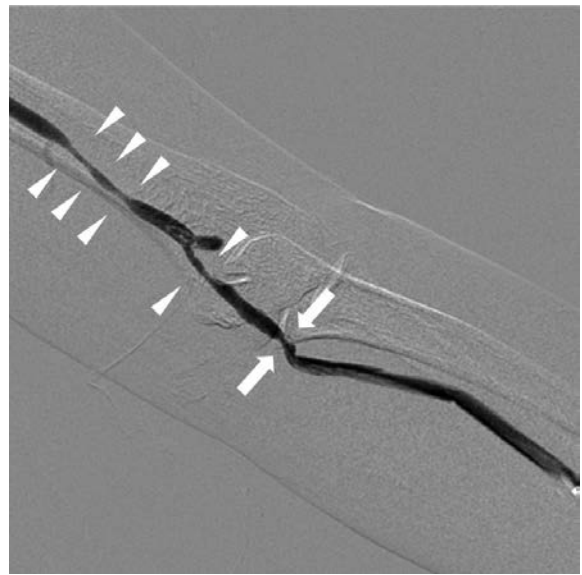


図2 2回目の血管造影検査
矢印は1回目のPTA部分を示し、矢頭はさらに中枢の左上腕静脈の狭窄部分を示す。

グラフト留置術を行ってから約1か月という比較的短期間のうちに2回にわたりグラフト閉塞を来したため、既往歴について改めて詳しく聴取したところ、平成20年と21年にそれぞれ一度ずつ早期胎盤剥離および死産を経験していたことが発覚した。今回のエピソードの背景に凝固阻止因子欠乏症が存在する可能性を考え、精査を行った。

血液検査所見：

BUN 68.4mg/dl、Cre 8.52mg/dl、UA 7.0mg/dl、TP 7.4g/dl、Alb 3.9g/dl、Na 140mEq/l、K 4.9mEq/l、Cl 110mEq/l、Ca 7.8mg/dl、P 5.3mg/dl、RBC $3.42 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、Hb 9.9g/dl、Ht 30.9%、Plt $17.7 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、WBC $12.3 \times 10^3/\mu\text{l}$ 、BS 101mg/dl、GA 19.7%、INR 1.16%、抗カルジオリピン β 2GP1抗体 1.2 U/ml、カルジオリピンIgG抗体 8 U/ml、カルジオリピンIgM抗体 5 U/ml、PC抗原量58%、PC活性45%、PS抗原量85%、PS遊離型抗原量75%、PS活性48%、ループスアンチコアグラント1.12。

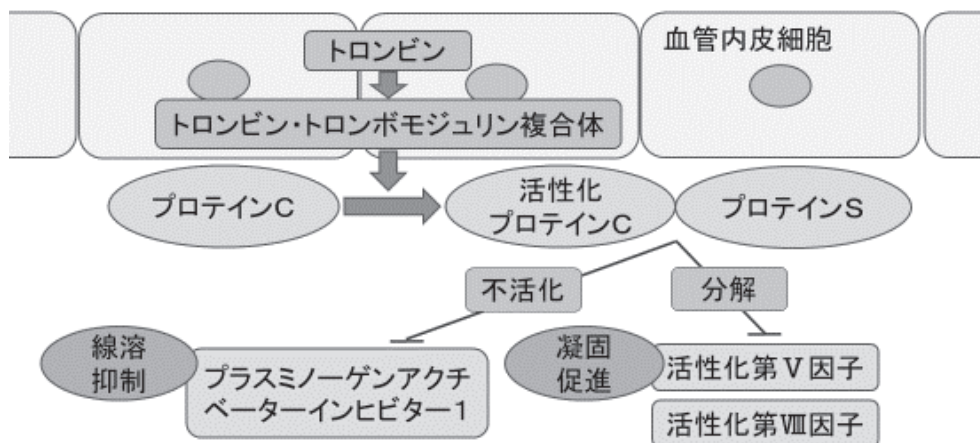
経過：

血液検査でPC抗原量、PC活性およびPS活性の低下を認めたことから、PC欠乏症およびPS欠乏症の診断に至り、平成30年3月12日からワルファリンカリウムの経口投与を開始した。抗凝固療

法を開始してからは平成31年1月の現在に至るまでグラフト閉塞の再発なく、血液透析を安定して継続できている。現在は秋田大学医学部附属病院腎疾患先端医療センターにて、夫をドナーとした生体腎移植術に向けて精査中である。

<考察>

PCおよびPSはいずれもビタミンK依存性タンパク質であり、重要な血液凝固阻止因子である。PCは血管内皮細胞上のトロンビン・トロンボモジュリン複合体によって活性化され、またPSは活性化したPCの補酵素となる。活性化PCおよびPSは、凝固促進因子である活性化第V因子および第Ⅷ因子を不活化することで凝固反応を抑制し、また線溶阻止因子であるプラスミノゲンアクチベーターインヒビター1を中和することで線溶反応を促進する（図3）。PC欠乏症、PS欠乏症ではこれらの凝固制御機構が機能低下を起こすため、過凝固状態を呈して種々の血栓症が惹起される^{1,2)}。



(文献2)を改変)

図3 PCおよびプロテインPSによる凝固制御系

PC欠乏症およびPS欠乏症はいずれも後天性のものと同存在し、後天性のものは肝疾患、重症感染症、DICなどの疾患や、ワルファリンカリウムなどの薬剤によって生じるとされる。先天性のPC欠乏症、PS欠乏症はいずれも常染色体優性遺伝形式をとり、それぞれ大部分がヘテロ接合体症例であり、ホモ接合体症例は世界的にきわめて稀である。ホモ接合体症例は新生児期に四肢や体幹に紫斑や皮膚の出血性壊死を起こし、さらには多発性血栓による多臓器不全を来す電撃性紫斑病を来すことがあり、その予後は不良である¹⁻³⁾。

先天性PS欠乏症の発生頻度は先天性PC欠乏症よりも高いとされ、宮田ら⁴⁾は先天性PS欠乏症、先天性PC欠乏症の本邦における発生頻度はそれぞれ1.12%、0.13%と報告している。PC欠乏症、PS欠乏症はそれぞれタンパクの抗原量および活性値により、前者は2種類、後者は3種類のサブタイプに分類される（表1、表2）。本症例では、PC抗原量、PC活性がそれぞれ58%、48%と低下していたことからPC欠乏症はI型に、またPS総抗原量および遊離抗原量はそれぞれ85%および75%と正常値であったがPS活性が48%と低下していたことから、PS欠乏症はII型に該当していたと考えられた。

表1 PC欠乏症の分類

	PC活性	PC抗原
Type I	低下	低下
Type II	低下	正常

(文献1)より引用)

表2 PS欠乏症の分類

	PS活性	PS抗原	
		total	free
Type I	低下	低下	低下
Type II	低下	正常	正常
Type III	低下	正常	低下

(文献2)より引用)

PC欠乏症およびPS欠乏症患者では、比較的若年期に四肢の表在および深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳梗塞および腸間膜静脈血栓症などの静脈系の血栓症が惹起される。また女性の場合には子宮内胎児死亡や発育不全、早期胎盤剥離など、妊娠中期以降の合併症の頻度が高くなるとされる⁵⁾。生涯における静脈血栓症の発症頻度は、健常者と比べてPC欠乏症患者では7.3倍、PS欠乏症患者では8.5倍であるとの報告がある^{6,7)}。すべてのPC欠乏症患者、PS欠乏症患者が血栓症を来すとは限らず、感染症、外傷、手術、高脂血症、妊娠、薬剤（経口避妊薬など）、ストレスなどが血栓症発症の危険因子と考えられている^{1,8)}。本症例は元来PC欠乏症およびPC欠乏症を有していたが、2回の死産の後には特に血栓症の発症はなく日常生活を送っていた。しかし今回透析グラフト留置術による身体への侵襲や、透析導入および血管穿刺などによる精神的ストレスなどによって過凝固状態が惹起され、さらにもともと左上腕静脈が狭窄していたことも重なり、静脈血栓症を起こしてグラフトが閉塞したものと考えられた。

PC欠乏症患者およびPS欠乏症患者において血栓症が生じた場合、急性期にはヘパリンやメシル酸ガベキサート、メシル酸ナファモスタットの静注や、血栓除去術で対応する。慢性期にはワルファリンカリウムを用いるが、ワルファリンカリウムを急速に増量するとかえってビタミンK依存性のPCの減少を来し、微小血栓形成に伴う皮膚壊死を起こすことがある¹⁾。ヘパリンからワルファリンカリウムに移行する際には、ヘパリンを併用した上でワルファリンカリウムを少量から漸増させ、ワルファリンカリウムが治療域で安定した後にヘパリンを中止することが重要とされる⁹⁾。抗凝固療法は最低でも3か月は継続することが必要とされ、血栓症の再発リスクが高いと考えられる症例では期間を延長して治療を継続することが望ましい¹⁰⁾。本症例ではグラフト閉塞急性期にはヘパリン・ウロキナーゼ局所注射を行い、透析時にヘパリン持続静注を行いながら、ワルファリンカリウムを低用量から慎重に増量した。血栓症発症後から約10か月の間、静脈血栓症の再燃なく経過している。

<結語>

今回、繰り返すグラフト閉塞を契機に、PC欠乏症およびPS欠乏症の診断に至った症例を経験した。診断後はワルファリンカリウムの経口投与により、安定して血液透析を継続できている。シャントトラブルを繰り返す透析患者においては、PC欠乏症やPS欠乏症が背景にある可能性を念頭に置いて精査すべきであると実感した一例であった。

<文献>

- 1) 山本晃士：プロテインC（PC）欠乏症、血栓止血誌 12：149-153、2001.
- 2) 中山享之、小嶋哲人：プロテインS欠乏症、血栓止血誌 12：235-239、2001.
- 3) 岡 敏明、鈴木 豊、東 寛：電撃性紫斑病、血栓止血誌 12：154-160、2001.
- 4) 宮田敏行、木村利奈、阪田敏幸、他：血栓性素因の遺伝的背景、脳卒中 27：542-546、2005.
- 5) Wu O, Robertson L, Twaddle S, et al. : Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. Health Technol Assess 10: 1-110, 2006.
- 6) Koster T, Rosendaal FR, Briët E, et al. : Protein C deficiency in a controlled series of unselected outpatients: an infrequent but clear risk factor for venous thrombosis (Leiden Thrombophilia Study) Blood 85: 2756-2761, 1995.
- 7) Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano V, et al. : Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. Blood 92: 2353-2358, 1998.
- 8) 林 朋恵、森下英理子：プロテインC・プロテインS系とその臨床応用、血栓止血誌 25：48-54、2014.
- 9) 森下英理子：血液凝固異常症の臨床と検査—血栓性素因の診断—、血栓止血誌 19：467-470、2008.
- 10) 小嶋哲人：先天性凝固阻止因子欠乏症（antithrombin, protein C, protein S欠損症）、血栓止血誌 20：484-486、2009.