

---

# プロテインC活性低下を伴う免疫学的 ハイリスク症例に対し生体腎移植を施行した1例

降幡研吾、齋藤 満、青山 有、高橋佳子、関根悠哉、提箸隆一郎、小林瑞貴、  
嘉島相輝、山本竜平、奈良健平、沼倉一幸、成田伸太郎、羽瀨友則  
秋田大学大学院医学系研究科 腎泌尿器科学講座

## Living kidney transplantation for an immunologically high-risk patient with decreased protein C activity: A case report

Kengo Furihata, Mitsuru Saito, Yu Aoyama, Yoshiko Takahashi, Yuya Sekine,  
Ryuichiro Sagehashi, Mizuki Kobayashi, Soki Kashima, Ryohei Yamamoto,  
Taketoshi Nara, Kazuyuki Numakura, Shintaro Narita, and Tomonori Habuchi  
Department of Urology, Akita University Graduate School of Medicine

### <緒言>

プロテインC欠乏症はまれな遺伝性血栓症であり、手術侵襲などを誘引として血栓症が生じやすく周術期リスクが高い。今回、プロテインC活性低下を伴う免疫学的ハイリスク患者に対し、新鮮凍結血漿（FFP）を使用することでプロテインC活性を維持しながら生体腎移植を施行した一例を経験したので報告する。

### <症例>

患者：58歳、女性、血液型O（+）。

現病歴：

X-5年、脳出血のため入院したA病院で血清クレアチニン（SCr）2.6mg/dL、およびプロテインC活性低下（60%台）を指摘された。以降同院で加療されるも徐々に腎機能低下を認めた。X-1年に先行的腎移植目的に当院紹介となったが間に合わず、X年Y-2月に血液透析導入となった。X年Y月に夫（46歳、血液型A（+））をドナーとする血液型不適合生体腎移植目的に入院した。

既往歴：X-5年 脳出血、虚血性腸炎、高血圧。

家族歴：母 肺塞栓症。

内服薬（1日量）：イミダプリル 5mg、ニフェジピン 80mg、ドキサゾシン 3mg、アトルバスタチン 5mg、アルファカルシドール 0.5 $\mu$ g、フェブキソスタット 40mg、炭酸水素ナトリウム 1,500mg。

検査所見：血液検査でプロテインC活性は60.5%（基準値 82-112%）と低下していた（表1）。

表1 入院時血液検査所見

WBC 4700 / $\mu$ L	T-Bil 0.6 mg/dL	<b>BUN 43.3 mg/dL</b>
RBC 311 万/ $\mu$ L	AST 14 U/L	<b>Cre 8.17 mg/dL</b>
Hb 8.9 g/dL	ALT 10 U/L	UA 2.4 mg/dL
Ht 28.0 %	LDH 220 U/L	Na 144 mmol/L
Plt 22.1 万/ $\mu$ L	CK 76 U/L	K 4.2 mmol/L
PT-INR 0.93	ALP 216 U/L	Cl 107 mmol/L
APTT 26.4	$\gamma$ -GTP 14 U/L	補正Ca 9.4 mg/dL
プロテインC 60.5 % (基準値：82-112%)	TP 5.7 g/dL	iP 4.7 mg/dL
	Alb 3.5 g/dL	
	CRP 0.55 mg/dL	

感作歴：特記事項なし。

免疫学的リスク：ドナー A (+) → レシピエント O (+) の血液型不適合。入院時抗血液型抗体価：抗A-IgM 16倍、抗A-IgG 16倍。

HLAタイピング：6 ミスマッチ。

リンパ球クロスマッチ試験：CDC法でT cell陰性、B cell陰性。フローサイトメトリー法でT cell陽性（T cell ratio 8.7：カットオフ値1.4）、B cell陽性（B cell ratio 10.6：カットオフ値1.7）。

LAB Screen PRA：Class I 陽性、Class II 陰性。

LAB Screen Single：Class I抗原（HLA-B\*46：01）に対するドナー特異的抗HLA抗体（DSA）検出（最高normalized Mean Fluorescence Intensity (nMFI) 値 3,989：カットオフ値1,000）。

入院後経過：

上述の通り免疫学的ハイリスク症例であったため、当院の治療プロトコールに沿って免疫抑制療法を開始した（図1）。脱感作目的にリツキシマブ投与、免疫グロブリン大量静注療法（IVIG）、血漿交換等を施行し、移植直前でフローサイトメトリー法ではT cell ratio 1.7、B cell ratio 3.1と完全な陰性化は得られなかったが、抗A-IgM・IgG抗体価およびDSAは目標値まで低下したことを確認した。day-14付近でFFPを用いた血漿交換によりプロテインC活性の上昇が確認され（図1）、さらに腎移植直前の2回の血漿交換でプロテインC活性は正常域に達した。一方、day-7付近で活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）の一時的な過延長も認められた。

当初の予定通り生体腎移植術を施行した。術中、プロテインC活性を維持する目的でFFP 8単位を持続投与し、プロテインC活性は81.4%とほぼ正常域を維持することが出来た。移植腎動脈は内腸骨動脈と端端吻合、腎静脈は外腸骨静脈と端側吻合した。手術時間6時間20分、温阻血時間4分21秒、総阻血時間2時間20分であった。初尿確認までの時間は3分で、出血量は64mLであった。赤血球濃厚液（RBC）6単位の輸血を要したものの生体腎移植手術は問題なく終了した。

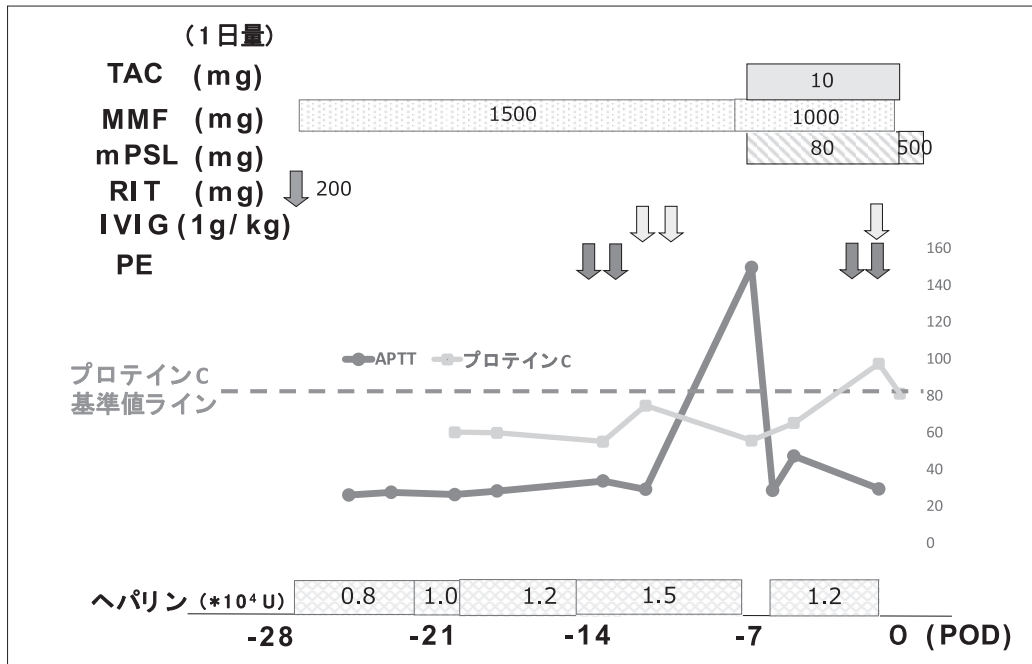


図1 移植前治療経過

TAC：タクロリムス、MMF：ミコフェノール酸モフェチル、mPSL：メチルプレドニゾロン、RIT：リツキシマブ、IVIG：免疫グロブリン大量静注療法、PE：血漿交換、POD：腎移植後経過日数



図2 術後5日目の超音波検査所見（移植腎上極付近に血腫を認めた）

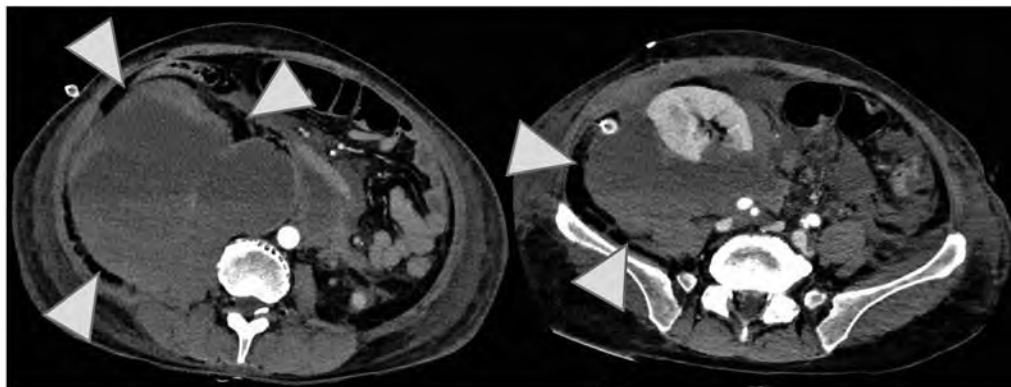


図3 術後6日目のCT所見（後腹膜血腫の増大を認めた）

術後2日目にはSCr値は1台まで低下し、血栓形成予防目的にヘパリンを12,000単位/日で再開した。しかし、術後5日目の超音波検査で移植腎上極付近に血腫を認め(図2)、ヘモグロビン(Hb)が5.6g/dLと低下していた。この時点でAPTTを測定したところ96.7秒と過延長を認めたためヘパリンを中止し、RBC6単位、FFP6単位を輸血した。翌日、輸血後にもかかわらずHb 6.0g/dLと上昇を認めず、超音波検査、CT検査(図3)では血腫の増大が確認され血圧低下も認めたため、出血性ショックと診断し緊急止血術を施行した。腎移植術創を開放し後腹膜腔全体を観察したが明らかな動脈性出血はなく、腎周囲組織や移植腎床からのoozingが主体であった。出血量は血腫を含めて2,528mLであった。止血術後、全身状態は安定したもののADLが低下し、離床は進まなかった。

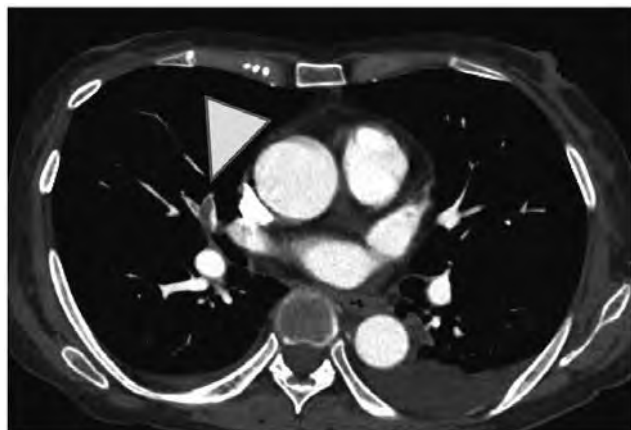


図4 術後19日目の造影CT所見  
(肺動脈血栓症(矢印)を認めた)

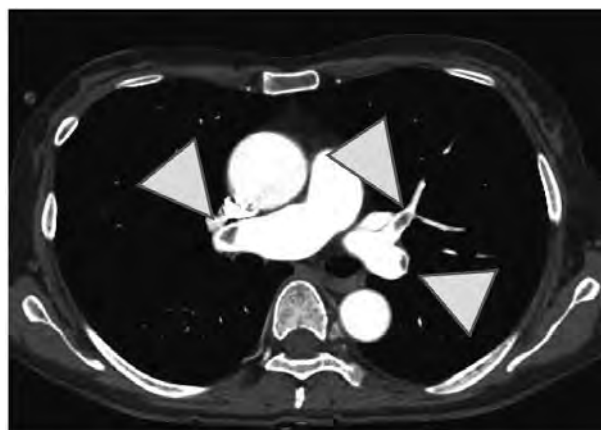


図5 術後33日目の造影CT所見  
(新たな肺動脈血栓(矢印)を認めた)

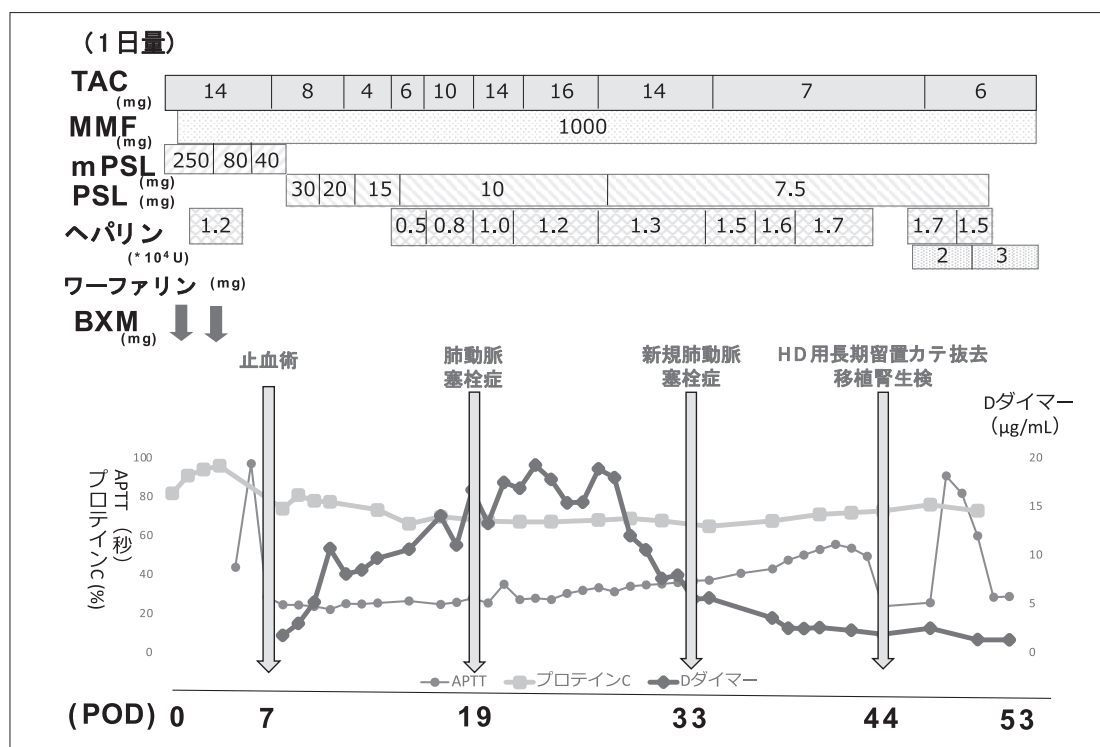


図6 術後から退院までの治療経過

TAC: タクロリムス、MMF: ミコフェノール酸モフェチル、mPSL: メチルプレドニゾン  
PSL: プレドニゾン、BXM: バシリキシマブ、POD: 腎移植後経過日数

---

ヘパリン投与が躊躇されたこともありDダイマーの漸増を認め、術後19日目に造影CTを撮影したところ肺動脈塞栓症を認めた(図4)。出血に留意しつつヘパリン投与を再開したが、術後33日目に新たな肺動脈血栓を認めた(図5)ため、慎重にヘパリン投与量を増量したところ、Dダイマーは徐々に低下した。その後施行した移植腎生検では拒絶反応を認めず、術後53日目に退院した(図6)。術後4ヶ月時点でSCr 0.83mg/dLと良好な移植腎機能を保持しており、フォローCTで肺動脈血栓の消失を確認した。全身状態良好で現在も外来通院中である。

### <考察>

プロテインC欠乏症は200~500人に1人の割合で発生<sup>1)</sup>する遺伝性血栓症であり、深部静脈血栓症や肺動脈血栓症の発症リスクが健常人の2~11倍といわれている<sup>2)</sup>。プロテインCは肝臓で合成されるビタミンK依存性抗凝固因子である。プロテインCは血液凝固の過程で生成されたトロンビンと血管内皮細胞上のトロンボモジュリンとの複合体によって活性化されると、プロテインSを補酵素として活性化第V・第VIII因子を選択的に不活化し、抗凝固作用を発揮する。そのため、プロテインCの欠乏は、凝固亢進状態を引き起こし、血栓症を引き起こしやすくなる<sup>3)</sup>。プロテインC欠乏症に伴う血栓症の予防としてワルファリンやヘパリンなどの抗凝固薬が選択される<sup>4)</sup>ことが多いが、活性化プロテインC製剤も有効であるとされている。活性化プロテインC製剤は血漿分画製剤で、深部静脈血栓症や肺動脈血栓症、先天性プロテインC欠乏症による電撃性紫斑病などに使用される<sup>5)</sup>。

プロテインC欠乏症に対する生体腎移植症例の報告<sup>6)</sup>では、手術中の血栓予防と出血抑制のため、手術7日前にワルファリン経口投与からヘパリン持続投与(10,000単位/日)に切り替え、手術6時間前にヘパリン投与を中止し、活性化プロテインC製剤を10,000単位(移植日のみ)用いたところ、周術期トラブルを認めなかった。

活性化プロテインC製剤を補充する際は200~300単位/kgを24時間かけて持続静注し管理する。活性化プロテインC製剤は、306,203円/2,500単位と非常に高価であり、体重約50kgの本症例で使用した場合、10,000~15,000単位/日の製剤が必要と見込まれ、約120~150万円/日かかることになる。因みにFFPは約45,000円/10単位と活性化プロテインC製剤と比較すると安価といえる。プロテインC活性低下例に対する周術期FFP予防投与の効果は明らかではない<sup>7,8)</sup>ものの、FFPはプロテインCのみならず、複数の凝固因子を同時に補充できるというメリットもある。

本症例では術中からFFPの持続投与を行い、プロテインCをモニタリングしながら手術を行うことで、腎移植術中のトラブルは生じなかった。しかし、術前にAPTTの過度な上昇を確認していたにも関わらず術後のヘパリン投与中にAPTTの細やかなモニタリングを怠り、過度のAPTT上昇から後出血をきたした。ヘパリンを中止せざるを得ず、再手術によりADLも低下し、結果的に肺動脈血栓症が生じてしまったと考えられた。上述のプロテインC欠乏症に対する生体腎移植症例の報告<sup>6)</sup>でも、論文中では述べられていないがAPTTの一時的な過延長を認めている。凝固系の異常がある症例で腎移植を行う場合には細やかな凝固能関連因子のモニタリングおよびヘパリン投与量調整が必要であると考えられる。

---

### <結語>

プロテインC活性低下を伴う免疫学的ハイリスク症例に対し生体腎移植を施行した1例を経験した。プロテインC活性低下を伴う症例でもFFPを持続投与し、プロテインCをモニタリングすることで腎移植手術をトラブル無く成功に導くことが出来た。また、凝固系異常を有する症例では凝固能関連因子の細やかなモニタリングと調整が肝要である。

### <利益相反>

開示すべきものなし。

### <文献>

- 1) Brea L, Deborah L. Ornstein. : Deficiencies of natural anticoagulants, protein C, protein S, and antithrombin. *Circulation* 124: 365-368, 2011.
- 2) Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, et al: High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 85: 1504-1508, 1995.
- 3) Koji S. : Mechanisms of Blood Coagulation Factors on Thrombus Formation and Cell Activation in Thrombosis and Hemostasis. *J Jpn Coll Angiol* 51: 287-292, 2011.
- 4) P Dinarvand, Karen A M. : Protein C deficiency. *Arch Pathol Lab Med*, 143: 1281-1285, 2019.
- 5) MJ Manco-Johnson, L Bomgaars, J Palascak, et al : Efficacy and safety of protein C concentrate to treat purpura fulminans and thromboembolic events in severe congenital protein C deficiency. *Thromb Haemost* 116: 58-68, 2016.
- 6) Yoshihiro I, Yuki N, KatsuhitoY, et al : Kidney Transplantation for a Patient With Protein C Deficiency Using Activated Protein C Concentrate: A Case Report. *Transplantation Proceedings* 54, 2754-2757, 2022.
- 7) Murad MH , James RS, Manish JG, et al : The effect of plasma transfusion on morbidity and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 50(6): 1370-1383, 2010
- 8) Yang L, Stanworth S, Hopewell S, et al : Is fresh-frozen plasma clinically effective? An update of a systematic review of randomized controlled trials. *Transfusion* 52 (8): 1673-1686, 2012.