

症例報告

剣道を契機に発症した行軍ヘモグロビン尿症の1例

浜松赤十字病院 小児科
丹 哲士, 西村 甲, 三科美和

要 旨

症例は、剣道後の褐色尿を主訴に来院した13歳男児。剣道練習後の検査で、ヘモグロビン尿、さらに血液生化学でLDHの上昇(LDH1優位)と、ハプトグロビンの低下より、強い溶血所見が示唆された。安静時尿所見正常、画像検査、さらにエルゴメーター負荷後には異常所見はなく、剣道後のみ強い溶血所見が認められることから、物理的な刺激による血管内溶血が疑われた。病歴、諸検査所見より夜間発作性血色素尿症、クームス陽性自己免疫性溶血、発作性寒冷血色素尿症、赤血球膜異常症、赤血球酵素異常症、腎尿路疾患、Nutcracker症候群、運動性血尿は否定的であったことから、行軍ヘモグロビン尿症と診断した。行軍ヘモグロビン尿症を確定診断するためには、あらゆる褐色尿をきたす疾患を除外することが重要である。

Key words

行軍ヘモグロビン尿症, 褐色尿

I. 緒 言

行軍ヘモグロビン尿症の報告は、1881年にFleischerが激しい野外行進後に、ヘモグロビン尿を認めたドイツ軍兵士が最初である¹⁾。その後、Davidsonによってその機序が、足底が地面と接触することによる、機械的な血管内溶血であると推測されるようになったが²⁾、その詳細はいまだに不明な点も多い。近年では、靴の品質が向上したため、稀な疾患と考えられるようになってきたが、今回、我々は、剣道を契機に行軍ヘモグロビン尿症と診断された症例を経験した。

II. 症 例

症例：13歳男児

主訴：褐色尿

家族歴、既往歴：特記すべきことなし

現病歴：平成11年1月頃より、剣道の部活動の後に褐色尿を認めるようになった。平成11年4月、剣道後褐色尿が持続するため、当院泌尿器科を受診した。来院時の尿検査、腎尿路系の超音波検査、

さらに経静脈的腎盂尿路造影でも異常を認めなかった。血液検査でLDH620IU/Lと上昇していたため、精査目的で当科を紹介された。

身体所見：身長170cm、体重52kgで発育正常。発熱、頻尿、排尿痛、背部痛等は認めず。顔色良好。眼球結膜、眼瞼結膜に黄疸、貧血なし。肺は呼吸音は清。心はI音II音正常、心雑音なし。腹部は平坦、軟で肝、脾は触知せず。四肢は両足底がやや扁平足傾向だった。

検査所見：以上のように身体所見には、明らかな異常を認めず、安静来院時尿には異常がないため、安静時、剣道終了後、さらにエルゴメーターによる運動負荷後の血液、尿検査を施行した。さらにNutcracker症候群の可能性も考慮して、腹部造影CT、腹部超音波を施行した。

1. 血液、尿検査 (表1)

安静時では、尿には異常所見なく、血液検査ではLDHがやや上昇し、isozymeでLDH1が若干優位なため、溶血性疾患を疑った。間接および直接クームス試験は陰性だったが、ハプトグロビンはやや低値だった。次に剣道の練習後に検査を施行したところ、尿検査では、色調は

表1 検査所見

1.血液検査				
	安静時	運動後(剣道)	運動後(エルゴメーター)	正常値
白血球数(/μl)	4810	7140	3810	3900-9800
赤血球数(×10 ⁴ /μl)	425	426	417	427-570
血色素量(g/dl)	13.2	13.1	12.7	13.5-17.6
Ht(%)	39.7	40	39.3	39.8-51.8
血小板数(×10 ⁴ /μl)	21.0	26.7	20.5	13.1-36.2
破碎赤血球	(-)	(-)	(-)	
有棘赤血球	(-)	(-)	(-)	
総蛋白(g/dl)	7.4	7.4	7.4	6.7-8.3
アルブミン(g/dl)	4.7	4.9	4.9	4.0-5.0
総ビリルビン(mg/dl)	0.8	0.9	0.6	0.2-1.0
直接ビリルビン(mg/dl)	0.2	0.1	0.2	0.0-0.3
GOT(U/L)	22	27	28	10-40
GPT(U/L)	13	12	17	5-40
LDH(U/L)	620	1029	564	230-460
LDH isozyme(%)				
LDH1	36	33	36	21-31
LDH2	36	34	35	28-35
LDH3	17	19	19	21-28
LDH4	6	7	6	7.0-14
LDH5	5	7	4	5.0-13
CPK(U/L)	207	185	226	57-197
尿酸値(mg/dl)	10.4	14.9	9.5	6.0-20.0
クレアチニン(mg/dl)	0.7	0.9	0.8	0.6-1.3
Na(mEq/l)	140	142	141	136-147
K(mEq/l)	4.1	3.6	4.1	3.6-5.0
Cl(mEq/l)	103	104	104	98-109
ハプトグロビン(mg/dl)	24	26	69	41-273
ミオグロビン(ng/ml)	N.D.	37	N.D.	< 60
Fe(μg/dl)	103	N.D.	N.D.	54-200
UIBC(μg/dl)	207	N.D.	N.D.	104-259
直接クームス	(-)	N.D.	N.D.	70-130
間接クームス	(-)	N.D.	N.D.	70-131
IgA(mg/dl)	137	N.D.	N.D.	126-517
C3(mg/dl)	146	N.D.	N.D.	84-151
C4(mg/dl)	30	N.D.	N.D.	17-40
CH50(U/ml)	39.4	N.D.	N.D.	30-40
Donath-Landsteiner試験	陰性	N.D.	N.D.	
2.尿検査				
	安静時	運動後(剣道)	運動後(エルゴメーター)	正常値
色調	変り色	暗褐色	淡黄色	
PH	6.5	5.5	7.0	5.0-8.0
比重	1.02	1.025	1.007	1.002-1.030
潜血	(-)	(3+)	(-)	
蛋白	(-)	(2+)	(-)	
糖	(-)	(-)	(-)	
ケトン	(-)	(-)	(-)	
破碎赤血球	(-)	(-)	(-)	
赤血球	1>/HPF	5-9/HPF	1>/HPF	
白血球	1-4/HPF	10-19/HPF	1-4/HPF	
顆粒円柱	(-)	(2+)	(-)	
硝子円柱	(-)	(1+)	(-)	
尿中ミオグロビン	11ng/ml	34ng/ml	11ng/ml	<10
尿中ヘモグロビン	(-)	(+)	(-)	

N.D.: Not done

褐色となり、潜血反応3+だが、沈渣上は赤血球5-9/HPFと少なく、尿中ヘモグロビン、尿中ミオグロビンが陽性だった。また血液検査ではLDHが1029IU/Lとさらに上昇した。血液、尿に明らかな破碎赤血球、有棘赤血球等は認められなかった。また、運動時に異常所見を認めるため、エルゴメーター負荷後(最大心拍数180/分になるまで、20分の負荷を2回行った)に血液検査、尿検査を施行したが、異常所見は認められなかった。

2. 腹部造影CT, 腹部超音波

CTでは、腹部大動脈と上腸間膜動脈の間に左腎静脈が挟まっている可能性が示唆されたが、超音波検査では、腹部大動脈と上腸間膜動脈、左腎静脈の位置関係が明瞭に描出され、左腎静

表2 赤血球酵素異常症スクリーニングテスト

赤血球酵素	赤血球酵素活性		
	Normal range	Control	Patient
Hexokinase(Hx)	0.93-1.08	0.85	1.20
Glucosephosphate(GPI)	47.4-60.9	57.8	56.0
Phosphofruktokinase(PFK)	11.0-13.7	13.9	13.0
Aldolase(ALD)	2.66-3.19	2.70	3.47
Triosephalate isomerase(TPI)	1364-1793	1404	1402
Glycerolaldehyde-3-phosphate dehydrogenase(GAPD)	141-215	228	169
Phosphoglycerate kinase(PGK)	255-325	256	263
Monophosphoglyceromutase(MPGM)	17.1-27.4	22.9	18.1
Enolase(ENOL)	6.06-8.10	6.03	6.21
Pyruvate Kinase(PK)	12.0-15.6	13.0	15.8
PK(Low S%)	11.2-34.4	18.0	26.0
Lactate dehydrogenase(LDH)	166-203	180	172
Glucose-6-phosphate dehydrogenase(G6PD)	6.33-7.91	6.89	8.66
6-Phosphogluconate dehydrogenase(6PGD)	6.77-7.91	6.97	7.20
Glutathione reductase(GR)	6.19-8.20	6.17	6.39
GRiFAD	7.75-12.1	10.03	10.00
Glutathione peroxidase(GSH-Px)	17.4-26.4	21.7	21.7
Adenylate kinase(AK)	157-249	260	279
Adenosine deaminase(ADA)	0.84-1.58	1.02	1.28
Acetylcholinesterase(ACh-E)	20.6-27.2	33.2	33.5
Catalase(CAT)	11.3-16.3	15.1	13.0
Pyrimidine 5'-nucleotidase(P5N)(CMPase)*	6.74-11.6	6.8	10.4
Pyrimidine 5'-nucleotidase(P5N)(UMPase)*	8.15-14.7	9.4	13.4
NADH-Methemoglobin reductase	12.6-18.2	18.5	18.6
Reduced glutathione(GSH)	54.3-73.4	69.7	71.3
Isopropanol test	(+)	(-)	(-)

単位: IU/gHb *μ mole Pi liberated/h/gHb

脈の狭窄、狭窄後拡張所見を認めなかった。鑑別診断: 以上より溶血、褐色尿をきたす疾患の鑑別診断を行なった。病歴、直接および間接クームス陰性、Donath-Landsteiner 試験陰性、さらに破碎赤血球や有棘赤血球を認めないことより、夜間発作性血色素尿症、クームス陽性自己免疫性溶血、発作性寒冷血色素尿症、赤血球膜異常症は否定的で、さらにエルゴメーター負荷により異常がないため、運動性血尿も否定的だった。さらに画像検査より腎尿路疾患、Nutcracker 症候群も考えにくいことから、剣道のような物理的的刺激後に溶血が誘発される、行軍ヘモグロビン尿症を疑った。しかし、安静時にも、若干の溶血を示唆する所見を認めているため、基礎疾患として赤血球酵素異常症の可能性も否定できず、これらのスクリーニ

ング検査を行なった(表2)。スクリーニング検査では、特に異常所見を認めず、最終的に行軍ヘモグロビン尿症と診断した。

Ⅲ. 考 案

行軍ヘモグロビン尿症における溶血機序についての十分な検討は、Davidsonにより初めて行われた²⁾。彼は、走行後に黒色尿をきたす2人の長距離陸上ランナーには、力強く足を踏みならすように走る特徴があったことから、ランニング中に硬い路面との接触により、足の底で赤血球が破壊されていると推測した。そして、走行法や靴を改良することで、ヘモグロビン尿が消失したと報告している。行軍ヘモグロビン尿症の患者では、運動後の患者血清にヘモグロビンを認めることから、血管内溶血を最初におこし、ハプトグロビンで処理できなくなるとヘモグロビン尿を生じると考えられる³⁾。

今回、近年では稀とされているが、剣道を契機に行軍ヘモグロビン尿症と診断された症例を経験した。本症例は、褐色尿をきたす様々な疾患を十分除外した上で確定診断された。また、本症例において、血管内溶血の機序として物理的的刺激以外に、スクリーニング検査で判別不能の赤血球の内因的脆弱性、あるいは、物理的的刺激を誘発させやすい足底形態の特殊性の存在が疑われた。

行軍ヘモグロビン尿症を確定診断するためには、褐色尿をきたす疾患を十分に除外することが重要である。除外すべき疾患としては、夜間発作性血色素尿症、クームス陽性自己免疫性溶血、発作性寒冷血色素尿症、赤血球膜異常症、赤血球酵素異常症、腎尿路疾患、Nutcracker症候群、運動性血尿と非常に多岐にわたるため、慎重に検査を選択し、かつ見落としがないように診断をすすめる必要がある。本例では、病歴より、夜間発作性血色素尿症が、また、クームス試験よりクームス陽性自己免疫性溶血が除外され、さらにDonath-Landsteiner試験陰性より発作性寒冷血色素尿症が除外される。また行軍ヘモグロビン尿症の場合、機械的な血管内溶血を起こしていると推測されるにもかかわらず、破碎赤血球の出現が少ないこと

が特徴的とされており⁴⁾、本例においても、破碎赤血球は認められなかった。尿検査では、ヘモグロビン陽性以外では、急性糸球体腎炎様に様々な円柱を認めることがあり、本例では、剣道後のみ硝子・顆粒円柱を認めたが、身体所見で腎炎様症状なく、血清蛋白、アルブミンの低下や、尿素窒素、クレアチニンの上昇は認めなかった。また、尿中ミオグロビンの有無についても検索しておく必要がある。今回の症例では、尿中ミオグロビンが剣道後にやや高値を示した。しかし、血液検査を考慮すると、溶血が褐色尿の主要因であると思われる。運動による筋崩壊が、褐色尿の原因であるとは考えにくかった。また、画像的にはNutcracker症候群等の形態的腎尿路系、血管系異常を除外しておく必要がある。本例の場合様々な画像検査において、有意な所見は得られなかった。さらに、行軍ヘモグロビン尿症と類似した疾患群に、運動性血尿という概念があり、これは、ボクシング、フットボール、水泳、あるいはランニングの後に、褐色尿を示すものである。この成立機序は、非外傷性腎糸球体性出血、外傷性腎性出血、外傷性膀胱性出血に分類され、物理的溶血とは関連がないとされている。運動性血尿は発症誘因や尿所見が、行軍ヘモグロビン尿症と類似しているが、全く別の疾患であると考えられている⁵⁾。当症例においても、運動性血尿を念頭において、エルゴメーター負荷を行ったが、褐色尿の誘発は認められなかった。以上のような多角的な検査や考察により、本例は行軍ヘモグロビン尿症と診断しえた。

本症例では検査上、安静時にも溶血所見が認められたことより、発症機序として物理的的刺激に加え、赤血球の内因的脆弱性、あるいは物理的的刺激を誘発させやすい足底形態の特殊性の存在が関与している可能性が疑われた。行軍ヘモグロビン尿症の場合、典型的には、長時間、大腿で力強く歩いた後(ランニング等)にヘモグロビン尿で発症するが、同様の運動をしても発症しない人が存在することから、機械的的刺激以外の発症誘因因子の存在が示唆されている。実際、同症の一部に、赤血球形態が有棘赤血球症を示す患者の報告があり、これらの症例では、赤血球膜蛋白バンド7.2の一部が欠損しているとの報告が見られる⁶⁾⁷⁾。本例に

おいては、赤血球形態学的検査、赤血球酵素異常のスクリーニング検査に異常を認めなかったが、赤血球の内因的脆弱性を完全には否定できない。一方、足底形態に異常がある人に本症が多いとも言われ、本例のように扁平足傾向がある場合、単純な歩行や、軽度の運動でも溶血誘因の1つになっている可能性も考えられる。

行軍ヘモグロビン尿症の予後については、一般的に良好であり、特異的な治療法はない。症状は一過性のことが多く、約5年以内には、症状が消失するとされている。単独では、腎不全は発症することはないと考えられているが、ミオグロビン尿症との合併で、腎不全を認めた報告があり⁴⁾、本例においても、尿中ミオグロビンがやや高値なこともあり、慎重な経過観察が必要であると思われる。

謝 辞

本症例において、赤血球酵素異常症のスクリーニング検査をしていただいた、沖中記念成人病研究所、廣野 晃先生ならびに三輪史郎先生に深謝いたします。

参考文献

- 1) Fleischer R. Uber eine neue Form von Hamoglobinurie beim Menschen. Berlin Klin Wochenschr 1881; 18: 691-702.
- 2) Davidson RJL. Exertional haemoglobinuria: a report on three cases with studies on the haemolytic mechanism. J Clin Pathol 1964; 17: 536-540.
- 3) Payne RB. Low plasma haptoglobin in march haemoglobinuria. J Clin Pathol 1966; 19: 170-172.
- 4) 山田 治, 八幡義人. 行軍ヘモグロビン尿症. 血液症候群. 領域別症候群シリーズ 20. 日本臨床別冊 1998: 388-390.
- 5) Abarbanel J, Benet AE, Lask D et al. Sports hematuria. J Uro 1998; 143: 887-890.
- 6) 浅井隆善. 剣道により発症した行軍血色素尿症の3例: 剣道負荷試験、赤血球膜 SDS-PAGE について. 臨床血液 1986; 27: 179-181.
- 7) Banga JP. An erythrocyte membra-protein anomaly in march haemoglobinuria. Lancet 1979; 75: 68-71.