

急性サイトメガロウイルス感染症による寒冷凝集素症の1例

森田 洋平 朝比奈 彩¹⁾ 佐野あゆみ²⁾ 坂口 知広
 松本 朋美 池上 良 久保田英司

静岡赤十字病院 総合内科

1) 同 検査部

2) 同 輸血部

要旨：58才女性。約3週間前に発熱し、翌日から両大腿の筋痛が持続し、受診前日から間欠的な暗赤色尿が出現し受診した。寒冷凝集素（Cold agglutinins：CA）が2,048倍と高力価であること、間接抗グロブリン試験において生理食塩液法で凝集したこと、サイトメガロウイルス（Cytomegalovirus：CMV）の抗体価の推移から急性CMV感染による寒冷凝集素症（Cold agglutinin syndrome：CAS）と診断した。無治療経過観察で2週間後には治癒した。CASの診断にはCAの上昇だけでなく、反応温度域の拡大を確認する必要がある。臨床医と検査室の連携が重要である。

Key words：寒冷凝集素症，サイトメガロウイルス

I. はじめに

CASは自己免疫性溶血性貧血の一種で、まれな疾患である。平成10（1998）年度の調査では推計受療患者が溶血性貧血全体で2,600人で、CASはうち4%（≒100人）とされる¹⁾。CASは、赤血球表面抗原に対する冷式抗体であるCAが産生され、抗原抗体反応に続く補体活性化の結果、溶血を起こす。凝集素価と溶血とは相関が乏しく、抗原抗体反応のおきる温度域と補体活性化能が重要とされる¹⁾。原因として、慢性特発性CASは独立した低悪性度リンパ増殖性疾患であることが近年示され、その他の原因としてリンパ腫や固形癌に続発するもの、感染症に続発するものがあり、CMV感染症はまれな原因の1つである²⁾。今回、急性CMV感染症によるCASの一例を経験したため、報告する。

II. 症例

症例：58歳 女性 主訴：暗赤色尿
 既往歴：2年前 胆石発作（胆嚢摘出術）輸血歴なし

常用薬：チザニジン3mg/日 ロスバスタチン5mg/日 ロキソプロフェン 60mg/回（頭痛時）漢方やサプリメント内服なし

生活歴：事務職 飲酒喫煙なし

アレルギー，薬剤副作用歴：なし

家族歴：特記事項なし

初診までの経過：約2年前から高脂血症に対しロスバスタチン2.5mg/日の内服を開始し約2ヶ月前から5mg/日に増量した。受診21日前（5月末）に38度台の発熱があった。その後は熱感なく検温していない。咽頭痛など上気道炎症状はなかった。翌日の起床時から両大腿の筋痛が出現した。仕事に行けない程の強さで、ロキソプロフェン内服で痛みは軽減し、午後には出社できたが夜には再燃した。以降も大腿痛はあったがロキソプロフェン内服で日常生活は普段通り送られていた。受診前日13時に尿が濃いと感じ、18時にはコーラ色になったため夜間急病センターを受診した。検尿の結果、尿路結石を疑われ泌尿器科受診を指示され帰宅した。帰宅後の尿は淡黄色であった。翌日の尿は朝1回目は麦茶色で2回目は赤色であった。昼



図1 “採尿した静脈血”のような暗赤色の尿

にかかりつけ医を受診し、採尿したところ“採尿した静脈血”のような暗赤色であり（図1）、同日当院を紹介受診した。同居家族（夫、長男）の体調は普段通り。ペット飼育や海外渡航はない。

身体所見：意識清明。血圧149/109 mmHg。脈拍82/分 整。呼吸数 12/分。SpO2 96% 室内気。体温37.5度。眼球結膜に充血や貧血なく黄染もなし。頸部やその他の表在リンパ節触知せず。心音、肺音は正常。腹部は平坦、軟で圧痛なし。明らかな肝脾腫の所見なし。診察時には筋痛なく大腿の把握痛なし。浮腫なし。皮疹なし。神経学的所見は正常。その他特記すべき所見なし。

初診時検査所見：RBC 381万/ μ l, Hb 11.7mg/dl (3ヶ月前 Hb 16.0 mg/dl), MCV 90fl, LDH 1,339 IU/Lと溶血性貧血を疑うが、T-bil 2.5 mg/dl, D-bil 0.5mg/dlとビリルビンの上昇は軽度で網状赤血球も5.7万/ μ lと優位な上昇なし。CK 57IU/L。WBC 2,910/ μ l (3ヶ月前WBC 4,500/ μ l) と低下し、異型リンパ球 2%。PLT 18.4万/ μ l (3ヶ月前PLT 27.9万/ μ l) と低下しているがPT 105%, APTT 29s, FDP 5 μ g/ml, Dダイマー 1.6 μ g/mlと血栓形成を疑う凝固系異常なし。CRP 1.87mg/dl。尿潜血 3 (+), 尿中RBC 1未満/HPF, CK上昇ないことよりミオグロビン尿の所見。直接抗グロブリン試験 (Direct antiglobulin test : DAT) 試験管法で多特異抗ヒトグロブリン試薬陰性、抗IgG試薬陰性、抗補体試薬陰性。間接抗グロブリン試験 (Indirect antiglobulin test : IAT) において、生理食塩液法 (室温) で患者赤

血球を含む種々の赤血球で凝集したが反応増強剤無添加IAT (37度) で凝集消失。Ham試験陰性。砂糖水試験陰性。CD55

・59フローサイトメトリーで発作性夜間ヘモグロビン尿症 (paroxysmal nocturnal hematuria : PNH) 型顆粒球陰性。腹部単純CTで脾臓が長径93mm (2年前長径85mm) と脾腫あり。

臨床経過：暗赤色尿になるほどの著しいヘモグロビン尿を伴う溶血性貧血であり、いずれもまれな疾患であるが、CAS, PNH, 遺伝性赤血球症などの異常赤血球症の溶血発作、マラリアなどの赤血球内寄生虫感染症を鑑別にあげた。DATは陰性ではあったが、IATの結果よりCASを疑った。その他の疾患については、PNHはHam試験、砂糖水試験、顆粒球フローサイトメトリーの結果から否定した。異常赤血球症と赤血球内寄生虫感染症は末梢血塗抹検査で赤血球に形態異常がないこと、海外渡航歴がないことから否定した。CASの原因として、先行する発熱、筋痛、異型リンパ球、脾腫、咽頭炎の欠如からウイルス感染症、特にCMV感染症を疑った。貧血が輸血を要するほど悪化する可能性もあったため入院をすすめたが、外来での精査加療を希望し、また重症化せず自然軽快する可能性も高いと考えたため、尿の色調と寒冷暴露の記録を指示し1週間毎の外来通院の方針にした。のちにCA 2,048倍と高力価であったことと、またIATの結果からCAの反応温度域の拡大があると考えたこと、またCMV抗体がIgG 5.7AU/ml (基準値：6.0未満)、IgM 7.54S/CO (基準値：0.85未満) であったことから急性CMV感染症によるCASと診断した。Epstein-BarrウイルスはIgG (+), IgM (-), EBNA (+) で既感染パターン、マイコプラズマ抗体 (PA法) は40倍 (基準値：40倍未満) であった。リンパ増殖性疾患は、有意なリンパ節腫脹がなく、免疫電気泳動、尿中ベンスジョーンズ蛋白、骨髓生検を含む骨髓検査で異常ないことから否定した。sIL2Rは802U/mlであった。暗赤色尿はその後も数日に1回の頻度で数回あったが、第8病日を最後に消失

した。寒冷暴露の有無ははっきりしなかった。貧血は第8病日のHb 10.4 mg/dlが最低値でその後回復した。尿潜血も第15病日以降は陰性が続き2ヶ月後に一旦終診にした。初診から約1年後の採血でCA 128 倍に低下し、CMV抗体もIgG 14.6AU/ml, IgM 1.78S/COと既感染パターンになっていることを確認した。

考察：CAは赤血球表面抗原に対する自己抗体で、健常人にも微量存在するが、4℃付近の低温域でのみ反応するため病原性はない。室温でも通常凝集しない。しかし、CASでは反応する温度域が高温域に拡大することで生体内でも反応が生じることで病原性をもつ。つまり皮下毛細血管内の血液は寒冷暴露によって28℃程度まで低下するとされているがその温度以上である30℃や37℃まで拡大し生体内でも反応する。CASではCAの上昇だけでなく、病原性確認のためには反応温度域の拡大を確認することが望ましく、つまり0型赤血球と38℃で分離した患者血清を室温で反応させ凝集すれば病的意義ありと判断する直接凝集試験が推奨されているが¹⁾、今回実施できなかった。この代わりに反応温度域の拡大を実施済みの検査で証明できていないか検討したところ、IATにおいて生理食塩液法で凝集しており、直接凝集試験の代用になると考えた。

CASは血液が冷えることで赤血球にCAが結合し赤血球が凝集し、続いて補体が結合する。血液が温められるとCAは遊離し凝集も消失するが、補体は遊離せず赤血球表面で活性化が進行し結果溶血が起きる。つまりDATで患者赤血球に対し、多特異抗ヒトグロブリン試薬（抗ヒトIgG血清と抗ヒト補体モノクローナル抗体の混合）を反応させると凝集し、抗IgG試薬では凝集せず、抗補体試薬で凝集するのが典型的な所見であるが¹⁾、本症例はいずれも凝集しなかった。

一般にウイルス感染に続発する場合、凝集しにくい傾向があるとされる¹⁾。1996年から2012年までに報告された基礎疾患のない小児のCMV感染症に関連した自己免疫性溶血の10例中5例もDATが陰性であった³⁾。

CASのうち明らかな原因がなく慢性経過をたどる一群が存在し近年低悪性度リンパ増殖性疾患であることが判明した。それ以外には悪性リンパ種や固形癌など悪性腫瘍に続発するもの、感染症に続発するものがある。感染症ではマイコプラズマ肺炎が最も頻度が高い。次にEpstein-Barr ウィルス感染症だがマイコプラズマ肺炎に比し頻度はかなり低い。さらにまれなものとして、CMV感染症、アデノウイルス感染症、インフルエンザ A、水痘、風疹、レジオネラ肺炎、リステリオシス、クラミジア肺炎などが報告されている²⁾。医中誌webで「寒冷凝集素症」AND「サイトメガロウイルス」で検索しても成人例は会議録を含んでも数例で、会議録を除くと報告はなかった。

感染症に続発するCASは比較的急に発症しヘモグロビン尿を伴い貧血も高度になることが多いとされ、Epstein-Barrウイルス感染症に伴う場合は症状の出現から1～3週間後に発症し、溶血の持続は1ヶ月以内とされ¹⁾、本症例はCMV感染症であるが同様の経過であった。

Ⅲ. 結 語

まれな、急性CMV感染症によるCASの症例を経験した。CASの診断にはCAの上昇だけでなく、反応温度域の拡大を確認する必要があり、検査室との連携が不可欠である。

文 献

- 1) 三谷絹子, 張替秀郎, 自己免疫性溶血性貧血の診断基準と診療の参照ガイド改訂版作成のためのワーキンググループ (編). 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業) 特発性造血障害に関する調査研究班自己免疫性溶血性貧血の診断基準の参照ガイド「自己免疫性溶血性貧血」(令和1年改訂版) [internet] <http://zoketsushogaihan.umin.jp/resources.html> [accessed2021-10-31]
- 2) Berentsen S, Randen U, Tjønnfjord GE. Cold agglutinin-mediated autoimmune hemolytic anemia. *Hematol Oncol Clin North*

Am 2015 ; 29(3) : 455-71.

3) 中村こずえ, 元山華穂子, 越智琢司ほか. サ
イトメガロウイルス感染症に関連したクームス

陰性自己免疫性溶血性貧血の乳児例. 日小児血
がん会誌 2013 ; 50(2) : 258-62.

連絡先：森田洋平；静岡赤十字病院 総合内科

〒420-0853 静岡市葵区追手町8-2 TEL(054)254-4311