修学旅行中の女子高校生に生じたmarch hemoglobinuria

—自験例と本邦報告例の検討—

山本組合総合病院内科 涌井秀樹◇ 山下純一 大淵宏道
秋田大学医学部第三内科 吉田廣作 中本 安 三浦 亮

概要 症例は16才の女子高校生で修学旅行中に一過性の黒色尿を生じたため入院した。尿潜血反応は強陽性であったが赤血球沈渣はみられなかった。血清ビリルビン、LDH、GOT値の上昇と血清ハプトグロビン値の減少を認めた。Coombs試験、Ham試験、sugar water試験は陰性で赤血球浸透圧脆弱試験は正常であった。運動負荷試験を行なった。黒色尿は生じなかったが血管内溶血の所見を得た。修学旅行後は通常の学校生活に戻ったが黒色尿はみられていない。以上より修学旅行中の長距離歩行によるmarch hemoglobinuriaと診断された。本邦報告例では圧倒的に青年男子の運動選手、特に剣道選手にみられるので、本症例はきわめてまれな例である。
〔日内会誌 75:788~791, 1986〕

緒 言

March hemoglobinuria¹⁾行軍血色素尿症(あるいはexertional hemoglobinuria²⁾, traumatic hemoglobinuria³⁾)は、激しい運動後に一過性の血色素尿をきたすことを特徴とする溶血性疾患であるが、実際の症例に遭遇することは比較的まれである。本症は主に青年男子にみられ¹⁾、女性例はきわめて少ない^{4)~6)}。著者らは、修学旅行中の長距離歩行が原因になったと考えられる本症の女子高校生例を経験したので報告し、合わせて本邦報告例についても検討を加えた。

症 例

患者: 16才, 女子高校生。

主訴: 黒色尿。

家族歴・既往歴: 特記することはない。

現病歴: 昭和59年11月2日より京都に修学旅行に出かけた。はきなれた革靴であったが、かなり長い距離を歩いたという。11月4日、夜間に黒色尿がみられ、11月5日、京都大学第一内科、泌

尿器科を受診した。検尿で潜血反応(++), 赤血球沈渣を認めず、総ビリルビン3.3mg/dl, LDH 2990 IU, GOT 53IUなどの異常を指摘されたが、11月6日には黒色尿は消失した。帰郷後、11月8日に当科を受診した。検尿では異常を認めなかったが、LDH 137IUと高値で、11月12日、精査目的で入院した。

入院時現症: 身長156cm, 体重45kg, 脈拍72/分, 整。血圧110/60mmHg。結膜は軽度貧血様だが黄疸はなく、口腔・舌・頸部に異常を認めなかった。心雑音はなく、肺野は清明であった。腹部は平坦で、肝・脾・腎は触知しなかった。表在リンパ節腫脹や出血斑はみられず、神経学的に異常は認めなかった。

入院時検査成績(表1, 表2): 胸部X線像、心電図には異常を認めなかった。末梢血では軽度の貧血と赤血球の大小不同、変形赤血球がみられた。ハプトグロビンは著減していた。血液凝固検査は正常であった。Coombs試験、Ham試験、

〔昭和60年5月16日受稿〕

March hemoglobinuria during a school excursion in a high schoolgirl—A report of a case, and a review of the Japanese literature—

Hideki WAKUI, Junichi YAMASHITA and Hiromichi OBUCHI. Department of Internal Medicine, Yamamoto Kumiai General Hospital, Noshiro, Akita. Kosaku YOSHIDA, Yasushi NAKAMOTO and Akira B. MIURA. The Third Department of Internal Medicine, Akita University School of Medicine, Akita

表 1. 入院時検査成績 (I)

Peripheral blood		Coagulation study	
RBC	351×10 ⁴ /mm ³	Bleeding time	2.5 min
Hb	10.6 g/dl	PT	13.6 sec
Ht	32.8 %	APTT	32.1 sec
Ret	13 %	Fibrinogen	285 mg/dl
anisocytosis	(+)	FDP	2.5 μg/ml
poikilocytosis	(+)	Coombs' tests	
WBC	5000 /mm ³	direct	(-)
band	7	indirect	(-)
seg	58	Hem's test	(-)
lymph	33	Sugar water test	(-)
mono	2	Osmotic fragility test	
Plat	44.1×10 ⁴ /mm ³	(Parpart)	normal
Fe	61 μg/dl	Hb analysis	
TIBC	392 μg/dl	Hb A ₂	2.2 %
FER	42 ng/ml	Hb F	<0.5 %
Hp	<10 ng/dl	abnormal band	(-)

表 2. 入院時検査成績 (II)

Urinalysis		T. Protein	8.2 g/dl
Protein	(-)	Alb	51.5 %
Sugar	(-)	α ₁ -gl	3.8
Urobilinogen	(n)	α ₂ -gl	6.8
Occ. blood	(++)	β-gl	11.3
Sediment		γ-gl	26.6
RBC	1~2 /hpf	T. Bil	0.6 mg/dl
WBC	4~5 /hpf	GOT	16 IU
Cast	(-)	GPT	11 IU
BSR	50 mm/hr	LDH	654 IU
CRP	(±)	ALP	7.9 KAU
STS	(-)	γ-GTP	11 IU
TPHA	(-)	Amylase	229 IU
RA test	(-)	BUN	9.7 mg/dl
Cold agglutinin	×8	Creatinine	0.6 mg/dl
ANA	(-)	Na	143 mEq/l
Anti DNA Ab	(-)	K	4.5 mEq/l
CH ₅₀	28.8 U/ml	Cl	104 mEq/l
C ₃	64 mg/dl	CPK	25 IU
C ₄	29 mg/dl	Aldolase	1.6 mU/ml

sugar water試験, 赤血球浸透圧脆弱試験には異常を認めなかった。異常ヘモグロビンはみられなかった。検尿で潜血反応(++)であつたが、沈渣には明らかな異常を認めなかった。血沈は亢進していたが、血清学的検査では異常を認めなかった。生化学的検査ではγ-グロブリンとLDHが高値であつたが、総ビリルビン, GOT, BUN, クレアチニン, CPK, アルドラーゼなどは正常であつた。

臨床経過と運動負荷試験(表3): 黒色尿は11月4日と11月5日にみられたのみで、その後は消失した。11月8日には総ビリルビンとGOTは正常値となつたが、LDHは高値で、ハプトグロビンは著減していた。11月16日に運動負荷試験を行ない、負荷前, 負荷直後, 3時間後に検尿と血液検査をした。負荷は修学旅行中使用した革靴をはいて2

表 3. 臨床経過と運動負荷試験

	5/XI	8/XI	14/XI	16/XI			6/XII
				負荷前	負荷直後	3時間後	
Urine							
occ. blood	(+++)	(-)	(++)	(-)	(-)	(-)	
RBC (/hpf)	(-)	0~1	1~2	0~1	0~1	0~1	
myoglobin (ng/ml)				<5	<5	<5	
Blood							
Hb (g/dl)	10.8	10.4	10.6	10.6	11.2	11.5	10.8
Serum-Hb (mg/dl)				2	3	12	
Hp(2-2) (mg/dl)		<10		23	<10	<10	72
T.Bil (mg/dl)	3.3	0.5	0.6	0.4	0.6	0.7	0.5
LDH (IU)	2290	1371	654	484	582	614	291
isozyme I (%)				55.0	54.8	52.5	41.4
II				37.6	35.5	34.4	33.8
III				5.7	5.7	7.3	13.7
IV				0.9	1.8	2.8	4.6
V				0.5	1.9	2.5	3.7
GOT (IU)	53	15	16	15	20	21	11

時間のアスファルト上歩行とし、20分間のなわ飛びを追加した。負荷後、異常尿はみられなかったが、血清ヘモグロビンがやや増加し、ハプトグロビンは著減した。またLDHはI型優位の増加を示した。11月17日に退院し、その後は通常の学校生活に戻つたが黒色尿はみられていない。12月6日には、LDH, ハプトグロビンとも正常値となつた。

以上より、修学旅行中の長距離歩行によつて一過性に血色素尿を生じ、運動負荷試験では血管内容血が誘発されたものと考えられた。すなわち march hemoglobinuriaと診断された。

考 案

March hemoglobinuriaは、1881年にFleischerが行軍後の兵士に生じた血色素尿について記載したことに由来するが、比較的まれな疾患である¹⁾。本邦では1903年より軍人例を中心に数例みられ⁹⁾、第二次大戦後は1949年の柳瀬の報告¹⁰⁾に始まり、1960年より徐々に症例が増加してきている(表4)。

本症は病因論的にexertional hemoglobinuria²⁾あるいはtraumatic hemoglobinuria³⁾として包括されてきた。つまり行軍のみならず、マラソン¹¹⁾、空手³⁾、コンガ演奏¹²⁾などのように身体の一部に強い衝撃がくり返し加わるることによつて、一過性に血管内容血を生じ、続いて血色素尿がみられるものと解されている。その過程はplasma binding theory¹³⁾によつて説明されており、溶血によつて

表4. March (Exertional) hemoglobinuria 本邦報告例 (1960~)

番号	報告者	年齢	性別	誘因	脚	注	文 献(*学会報告)
1	安保			剣道			*九州鉄道医学会誌6:56, 1960.
2	松本, 他	23	男	剣道	◎		*日内会誌54:383, 1965.
3	祖父江, 他	15	男	剣道	○		*日内会誌60:364, 1971.
4	西村, 他	17	男	剣道	◎		*日内会誌61:851, 1972.
5	武田, 他	20	男	兎飛び		●	日災害医誌21:487, 1973.
6	川口, 他	20	男	剣道	○		Medicina 11:338, 1974.
7		21	男	剣道	○		
8		23	男	剣道	○		
9	大野, 他	16	男	革靴着用	◎		*日内会誌63:697, 1974. Tohoku J exp Med 117:187, 1975
10	竹内, 他	16	男	剣道	◎		臨血16:887, 1975.
11		19	男	剣道	◎		
12	石神, 他	16	男	剣道	◎		*日内会誌64:521, 1975.
13	花井, 他	34	男	平常生活	◎		*臨病理24(補):176, 1976.
14	武田	19	男	持久走	◎		矯正医25:26:35, 1977.
15		19	男	持久走, 剣道	◎		
16	高島, 他	17	男	剣道	◎		*日内会誌66:488, 1977.
17	多賀, 他	16	男	剣道	◎		*日内会誌66:491, 1977.
	山崎, 他					#	内科42:1065, 1978.
18	山崎, 他	17	男	剣道	◎	#	内科42:1065, 1978.
19	相馬, 他	24	男	剣道	◎		*日内会誌67:110, 1978.
20	親川, 他	24	男	剣道	◎		*九州血研会誌26:112, 1978.
21	中辻, 他	15	男	剣道	◎		臨血9:1241, 1978.
22		15	男	剣道	◎		
23	砂田, 他			剣道			*中国四国13医学会 臨血9:1241, 1978. より引用
24	園山, 他						
25							
26	小倉, 他	14	男	剣道	◎		*日小児会誌82:1380, 1978.
	清水, 他						小児科20:839, 1979.
27	市原, 他	18	男	登山		●	*臨血20:211, 1979.
28	飛田, 他	15	男	剣道	◎		*臨血20:542, 1979.
29	橋本, 他	25	男	空手	◎		*臨血20:1000, 1979.
30	津田, 他	18	男	剣道	◎	#	診断と治療68:545, 1980.
31	前川	44	男	銃剣			*臨血21:1428, 1980.
32	丸尾, 他	16	男	剣道	◎		*日血会誌44:748, 1981.
33	間宮, 他	21	男	素足持久走	◎		秋田医師会誌33:37, 1981.
34		14	男	剣道	○		
35	殿内, 他	14	男	剣道	◎	#	小児内科13:1125, 1981.
36		15	女	剣道	◎	●	
37	産賀, 他	11	女	剣道			*日小児会誌87:676, 1983.
38	神田, 他	13	男	剣道	◎		日医新報3038:43, 1983.
39	和田, 他	15	男	剣道	◎		*日血会誌46:150, 1983.
40	多喜, 他	14	男	剣道	◎	●	*日小児会誌88:639, 1984.
41		16	男	剣道	◎	●	
42	峠岡, 他	15	男	剣道	◎	●	臨血25:1680, 1984.
43	浅井, 他	16	男	剣道	◎		*臨血26:103, 1985.
44		17	女	剣道	○		
45		15	男	剣道	◎		
46	自験例	16	女	修学旅行	○		
	八田, 他					#	*術検31:468, 1982.
	吉良, 他					#	医と生物104:143, 1982.

◎ 運動負荷試験後尿中の血色素尿出現

● ミオグロビン尿合併

○ #

検査上血管内溶血出現

健康人運動負荷による多数例

生じた遊離ヘモグロビンがハプトグロビンの結合能を上回り、さらに腎排泄閾値を越えた時に血色素尿がみられる。この閾値は正常の場合 $128 \pm 25 \text{ mg/dl}^{14)}$ と言われ、1回の容血量としては6~40 ml程度¹⁾とされている。本症は条件がととのえば健康人にみられる生理的現象であるとする見解¹¹⁾が一般的であるが、溶血の原因にautohemolysisの亢進¹⁵⁾、赤血球酵素異常¹⁶⁾、赤血球膜蛋白異常¹⁷⁾がみられる例もあり、同じ程度の運動をしながら

特定の者にのみ出現する理由は未だ十分には解明されていない。

次に1960年以降の本邦報告例について検討を加えた。

17才前後の男性例が多く、女性例は本症例の他に3例^{6)~8)}のみである。欧米でも女性例はきわめて少ない⁴⁾⁵⁾。この理由としては、女性が激しい運動をする機会が少ないことによるものと思われる。

誘因としては剣道が圧倒的に多く、本邦例の特徴である。剣道は素足で瞬時に固い床に踏み込む動作をくり返すので、足底での外傷性血管内溶血が生じやすいものと考えられる。多数の健康剣道部員について練習後の血色素尿を検討した報告⁶⁾¹⁸⁾によると、比較的高率に血色素尿がみられた。このことは生理的現象説を支持するものと思われ、剣道部員の潜在患者はかなりの数にのぼるものと推測される。他には持久走や空手などの運動が誘因となつた例はあるが、本症例のように長距離歩行(いわゆるmarch)が原因となつた例はきわめて少ない。

運動負荷試験はほとんどの症例で行なわれており、肉眼的血色素尿あるいは血管内溶血が証明されている。本症例では修学旅行中の状況を再現するのが困難であり、負荷が不十分であつたと思われるが、検査成績上は血管内溶血の所見が得られた。

本症の合併症は少ない¹⁹⁾が、ミオグロビン尿も同時にみられ急性腎不全を呈した症例²⁰⁾が報告されている。

本症は通常の場合は治療を要しないが、運動方法の工夫⁷⁾や、無用な心配を抱かせないような配慮⁶⁾は必要であろう。

結 語

修学旅行中の長距離歩行が原因となつて生じたmarch hemoglobinuriaの女子高校生例を報告した。本症は主に青年男子にみられ、本邦報告例では剣道によつて誘発されることが圧倒的に多いので、本症例はきわめてまれな例である。

謝辞 本症例を修学旅行中に御検討下さいました京都大学医学部第一内科 笹田昌孝先生、泌尿器科 飛田収先生に感謝します。

文 献

- 1) Gilligan DR and Blumgart HL: March hemoglobinuria. *Medicine* 20: 341, 1941.
- 2) Davidson RJL: Exertional haemoglobinuria: a report on three cases with studies on the haemolytic mechanism. *J Clin Pathol* 17: 536, 1964.

- 3) Streeton JA: Traumatic haemoglobinuria caused by karate exercises. *Lancet* ii: 191, 1967.
- 4) Gilligan DR and Altschule MD: March hemoglobinuria in a woman. *New Engl J Med* 243: 944, 1950.
- 5) Hornbostel H, et al: Neuere Erkenntnisse bei der Marschhämoglobinurie. *Dtsch Med Wochenschr* 95: 458, 1970.
- 6) 殿内 力, 他: 剣道練習による Exertional Hemoglobinuriaの女子例を含む2症例. *小児内科* 13: 1125, 1981.
- 7) 産賀恵子, 依田忠雄: 剣道練習に起因する血色素尿症. *日小児会誌* 87: 676, 1983.
- 8) 浅井隆善, 他: 剣道により発症した行軍血色素尿症の3例. *臨床血液* 26: 103, 1985.
- 9) 武田義雄: 行軍血色素尿症の二例. *矯正医学* 25: 26: 35, 1977.
- 10) 柳瀬敏幸: 行軍血色素尿症の一例. *臨床ト研究* 26: 424, 1949.
- 11) Gilligan DR, et al: Physiological intravascular hemolysis of exercise. Hemoglobinemia and hemoglobinuria following cross-country runs. *J Clin Invest* 22: 859, 1943.
- 12) Kaden WS: Traumatic haemoglobinuria in conga-drum players. *Lancet* i: 1341, 1970.
- 13) Laurell CB and Nyman M: Studies on the serum haptoglobin level in hemoglobinemia and its influence on renal excretion of hemoglobin. *Blood* 12: 493, 1957.
- 14) Lathem W and Worley WE: The distribution of extracorporeal hemoglobin in circulating plasma. *J Clin Invest* 38: 474, 1959.
- 15) Flatmark T: Studies on the hemolytic mechanism in march hemoglobinuria. *Acta Med Scand* 173: 307, 1963.
- 16) Bernard JF, et al: Hémoglobinurie de marche. *Nouv Presse méd* 4: 1117, 1975.
- 17) Banga JP, et al: An erythrocyte membrane-protein anomaly in march haemoglobinuria. *Lancet* ii: 1048, 1979.
- 18) 津田弘之, 他: 行軍血色素尿症の1例と誘発による多数発生例. *診断と治療* 68: 545, 1980.
- 19) Pollard TD and Weiss IW: Acute tubular necrosis in a patient with march hemoglobinuria. *New Engl J Med* 283: 803, 1970.
- 20) 市原章江, 他: 最近経験したミオグロビン-ヘモグロビン尿症の2症例について. *臨床血液* 20: 211, 1979.