

1)2)症例呈示

ヘモグロビン尿症

“暗赤色尿で受診した 58 歳女性”

【症例】58 歳女性

【主訴】暗赤色尿

【既往歴】X-2 年 7 月 25 日腹腔鏡下胆嚢摘出術(当院) 輸血歴なし

【常用薬】ロスバスタチン 5mg/日 チザニジン(用量不明)

ロキソプロフェンナトリウム 屯用

【生活歴】夫・長男と同居 職業:会計事務所事務員(デスクワーク) 飲酒喫煙なし

ペット:5 年前まで柴犬 海外渡航:8 年前スペインが最後

【薬剤副作用歴(アレルギー含)】なし 【アレルギー歴(薬剤以外)】なし

【家族歴】父:大腸癌 母:脳動脈瘤 同胞兄 1 人特記事項なし 子 2 人特記事項なし

【初診までの経過】(本人から聴取)

長年子宮筋腫で年 1 回当院婦人科を定期受診。約 10 年前から高脂血症・肩こり・頭痛で M 医院へ通院。頭痛に対してはロキソプロフェン以外の服薬歴なし。降圧薬の内服あったが血圧下がりが中止。検診毎年受診、便潜血陰性。上部内視鏡検査は去年施行しポリープのみ。下部内視鏡検査施行歴なし。子宮癌・乳癌検診も毎年施行し異常なし。

X 年 5 月 26 日昼寝から覚めると体温 38 度台。室内が暑く熱中症と思い水分を多く摂取。5 月 27 日起床時から両側大腿背側痛が出現。仕事に行けない程でロキソプロフェン内服し痛み消失、午後から出勤も夜には痛み再燃。以降も痛み持続。6 月 1 日 M 医院定期受診。血液検査行い「WBC 低下し炎症反応高い。ウイルス感染かもしれない。」との説明。就寝前にロキソプロフェンを内服すれば翌夕まで痛みなく、内服しない日もあったがだいたい内服。6 月 16 日の 13 時に尿色が濃いと感じ、18 時にはコーラ色の尿。同日、夜間急病センター受診し検尿すると麦茶色・潜血 3(+)で泌尿器科受診を指示された。帰宅後の尿は普通色。6 月 17 日朝麦茶色の尿、次の尿は赤色。M 医院受診し検尿したら採血した静脈血のような赤黒い色(写真)。同日午後当院救急外来紹介受診し、入院勧められたが外来通院を希望し帰宅。16 時の尿は普通色。6 月 18 日起床時の尿は普通色。朝食(7:30 頃)に鰻寿司を摂取後、手背に膨隆疹出現し、全身に掻痒感があり腰背部や上肢は発赤、1 時間程度で消失。8 時 30 分頃 9 時 11 時 12 時 15 時の尿は赤色、16 時の尿は薄ピンク色。20 時にラップに包み電子レンジで加熱したトウモロコシを摂取すると再度膨隆疹出現、その後の尿は赤色。鰻寿司と同じ調理器具使用なし。就寝前にいつも通り大腿痛あり常用薬とロキソプロフェン内服し就寝。6 月 19 日朝の尿は薄い赤色、体温 34.5°C、食事する前から膨隆疹再燃。同日、予定通り当院総合内科外来受診。

排便:普段 1 日 2 回で体調悪化後は 1 日 1 回で量も少ない。

昔から日光に当たると日焼けより先に掻痒感がでる。

蕁麻疹が出たのは何十年も前が最後。

夫・長男の体調は普段通り。

【過去の資料】

○当院

1)X-2 年 2 月婦人科外来カルテ [経膈超音波]子宮腹側に突出した 25mm 大の子宮筋腫

2)[腹部 CT(X-2 年 5 月 12 日)]脾:頭尾 9 スライス(7.5mm/スライス)×長径 85mm×28mm,子宮腹側に子宮に連続し 28mm の円形結節あり表面平滑・内部均一で子宮と同濃度

[血液検査(X-2年5月25日 胆石発作13日後)]血算:WBC5650/ μ l, Hb15.6g/dl, MCV93fl, MCH30.3pg, RDW12.7%, PLT31.6万/ μ l
生化学:TP7.6g/dl, Alb4.9g/dl, T-bil0.6mg/dl, D-bil0.1mg/dl, AST18IU/L, ALT30IU/L, LDH未, ALP224IU/L, GGT158IU/L, BUN9.7mg/dl, Cr0.63mg/dl, Na141.1mEq/L, K4.2mEq/L, Cl101.9mEq/L, LDL-C178mg/dl, TG174mg/dl, HbA1c6.1%, CRP0.06mg/dl
血型:B, Rh(+), 不規則抗体(-)
[尿検査(X-2年5月25日)]定性:SG1.018, pH6.5, P(-), G(-), K(-), OB(±), U(N), B(-), W(2+)
[心電図(X-2年5月25日)]正常

3)X年6月17日救急外来受診時

[身体所見]BP149/109mmHg, P82 整, RR12, SpO₂: 96%RA, BT37.5°C,
意識清明,脛骨前面浮腫なし,紫斑なし

[血液検査]

血算:WBC5150(neu42.6%, eo0.3%, baso1.6%, lym51.5%, mono3.9%)/ μ l, Hb13.2 g/dl, MCV90 fl, RDW12.7%, PLT14.9万/ μ l

凝固:PT95%, APTT33 s, fib427 mg/dl

生化学:TP6.7 g/dl, Alb3.9 g/dl, T-bil1.9 mg/dl, AST86 IU/L, ALT46 IU/L, LDH 1050 IU/L, ALP216 IU/L, GGT33 IU/L, BUN17.7 mg/dl, Cr1.24 mg/dl, UA6.6 mg/dl, CK35 IU/L, Na141 mEq/L, K4.6 mEq/L, Cl104 mEq/L, Ca8.9 mg/dl, IP3.4 mg/dl, Glu136 mg/dl, CRP2.8 mg/dl

[尿検査(中間尿)]

定性:SG1.019, pH7.0, P2(+), G(±), K(1+), OB(3+), U(N), B(-), N(-), W(-)

沈渣:RBC1-4/HPF, WBC1-4/HPF, 扁平上皮 1-4/HPF, 尿細管上皮 5-9/HPF, 顆粒円柱 30-99/HPF, 細菌(3+)

[尿グラム染色]扁平上皮(2+), 好中球(1+), 細菌(-)

[心電図]未施行

[胸部 Xp] 立位 PA 像, ローテーションなし, 正常

[腹部単純 CT]心正常, 冠動脈石灰化なし, 大動脈軽度石灰化あり, 食道・胃・腸管正常, 肝臓辺縁やや鈍表面平滑内部均一占拠性病変なし, 胆嚢摘出後, 総胆管径 12mm, 膵正常, 脾頭尾 11スライス(7.5mm/スライス)×長径 93mm×56mm, 腎・副腎正常, 尿管・膀胱正常, 子宮腹側に連続して 25mm の子宮筋腫あり, 鼠径腹腔内リンパ節腫脹なし, 皮下脂肪異常なし, 撮像範囲の肺下部正常

OM 医院 薬剤歴

- ・X-2年11月 ロスバスタチン 2.5mg/日
- ・X年3月 チザニジン(開始)
- ・X年4月 ロスバスタチン 5mg/日(増量)

【初診時身体所見】(6月19日)

[一般身体所見]

BP136/84mmHg, P67 整, SpO₂: 97-98% 橈骨動脈左右差なく触知良好。関節正常。結膜貧血なし軽度黄染あり? 口腔内未。心音正常。肺音正常。腹部正常。肝脾触知せず肝縦径未。Traube

鼓音 castell 徴候陰性。頸部鎖骨上窩腋窩鼠径リンパ節触知せず。左右腋窩に副乳あり。皮疹なし。

[神経所見]

上肢バレー徴候陰性。上肢末梢分離運動(グー,チョキ,パー,OKサイン)正常。歩行や体位変換(立位/座位/臥位)正常。四肢触覚と痛覚は正常,冷覚は未,振動覚未。回内回外正常。FNF正常。上下肢深部腱反射正常。病的反射未。瞳孔 4mm/4mm。対光反射正常。EOM正常。顔面痛覚触覚正常。構音障害なし。

【初診時検査所見】(6月19日)

[血液検査]

血算:WBC2910/ μ l(stab4%, seg58%, eo1%, baso0%, lymph30%, mono5%, at12%,目視で形態異常なし), Hb11.7 g/dl, Ret5.7万/ μ l, RDW12.9 fl, PLT18.4万/ μ l

凝固:PT105%, APTT29 s, fib426 mg/dl, FDP5 μ g/ml, ATⅢ113%, SF4 μ g/ml, DD1.6 μ g/ml, PAI-1: 18.1 ng/ml

生化学:TP6.7 g/dl, Alb3.9 g/dl, T-bil2.5 mg/dl, D-bil0.5 mg/dl, AST81 IU/L, ALT45 IU/L, LDH1339 IU/L, ALP187 IU/L, GGT29 IU/L, ChE334 IU/L, BUN18.2 mg/dl, Cr1.19 mg/dl, UA6.2 mg/dl, TG173 mg/dl, HDL-C38 mg/dl, LDL-C90 mg/dl, Lipase62 IU/L, CK57 IU/L, Na140 mEq/L, K4.0 mEq/L, Cl102 mEq/L, Ca8.5 mg/dl, IP3.0 mg/dl, Mg2.3 mg/dl, Glu120 mg/dl, HbA1c6.4 %, CRP1.87 mg/dl, Fe124 μ g/dl, UIBC117 μ g/dl, FER731 ng/ml, TSH1.93 μ IU/L, RF12 IU/L, IgG1102 mg/dl, IgA108 mg/dl, IgM177 mg/dl, C3: 110(n: 65-135)mg/dl, C4: 35(n: 13-35)mg/dl, HBsAg(-), HCV(-), HIV(-), PR3-ANCA(-), MPO-ANCA(-)

クームス試験:直接陰性, 間接陽性(37°C再検で陰性。試薬には IgG と C3 が含まれる。)

[尿検査(中間尿・色調不明)]

定性:SG1.019, pH6.5, P(3+), G(-), K(-), OB(3+), U(N), B(-), N(-), W(-)

沈渣:RBC1未満, 変形RBC1未満, WBC1-4/HPF, 扁平上皮1未満, 尿細管上皮1-4/HPF, 硝子円柱1-9/HPF, 顆粒円柱30-99/HPF, 上皮円柱1-9/HPF, 細菌(-)

生化学:ヘモジデリン陰性, ヘモグロビン 試薬なく検査できず



(写真)X年6月17日持参した「M医院」で採取した尿

【初診後の追加検査結果】

○6月25日受診時に以下の検査結果判明

[血液検査]

LDHisozyme:1)33% 2)33% 3)21% 4)7% 5)6% , ハプトグロビン \leq 10mg/dl , Cu155(n: 68-128) μ g/dl,
ANA<40, CH50: 41.3 /ml, パルボ B19IgM 抗体(-), 寒冷凝集素 2048(n: -255)
ハム試験陰性, シュガー試験陰性, FCM: 好中球 CD55(+)/CD59(+)

[尿検査]

ミオグロビン 750ng/ml(n: -10)

3) 診断プロセス

- プロブレムリスト <予測>
 # 1 慢性頭痛症 →<筋緊張性頭痛>
 # 2 高脂血症
 # a 発熱大腿痛 →<スタチン筋肉症>
 # b 白血球減少症
 # c ヘム色素尿症 →<溶血性貧血 寒冷凝集素血症>

1 慢性頭痛症

<要点> 慢性 タイプ不明
 <注釈> NSAID 連用

事象	考察
10年来 2019.3~チザニジン (開始)	muscle contraction headache? 肩こりあり not common migrane

2 高脂血症

<要点> 並存関連疾患なし
 <注釈>

事象	考察
10年来 X-2 ロスバスタチン2.5 mg/日開始 LDL-C 178, TG174 X-2 尿 OB(+) 受診2か月前 ~ロスバスタチン5mg/日 (増量) 継続中 LDL-C 90	myoglobinuriaなし 増量の1ヶ月後に# a スタチンで良好

a 発熱大腿痛 →<スタチン筋肉症>

<要点> 血色素尿症に先行?
 <注釈>

事象	考察
受診24日前 発熱38°C 両大腿背部痛 (以後持続と) NSAID 専用除痛に著効	大腿筋把握痛は? 背側だけ? NSAID 著効では神経痛ではない 筋肉痛 <受診15日前開業医検尿 (OB?) 問い合わせ>
受診2日前 CK 35	急性感染症? スタチン筋障害? not polymyalgia rheumatica
受診日 CK57 尿ミオグロビン750ng/ml(n: 10未満)	尿ミオグロビン: 大腿筋由来 <検体尿の肉眼色?> (注: 分子量: myoglobin17,200 hemoglobin68,000 albumin66,000 CPK82,000)

b 白血球減少症

<要点> 血色素尿症に先行? 同時?
 <注釈> リンパ球減少? # a・# cとの因果関係

事象	考察
2年前 WBC5650 Hb15.6, MCV93, PLT31.6万 (胆石発作時)	2年前 normal labs (分画不明) おそらく濃縮
受診15日前 前医"WBC低下し炎症反応高い"<事実の記述 必要>	この9日前すでに# a発症 前医WBC分画 N・Ly (不明?)
受診2日前 WBC5150 (n42.6% eo0.3 ba1.6 ly51.5 mo3.9) Hb13.2 PLT14.9万	N2200 neutropenia Ly2600 (WBC 総数 2年前と同数) Plt半減?
受診日 6.19 WBC2910 (n62% Ly30 AtypLy2%) Hb11.7, Ret5.7万, PLT18.4万 <shift cell+? -?>	N1800 neutropenia Ly930 Atyp Ly2%出現? Plt半減? (2日前と同数) Hb 2年前の25%減 2日で11%減 RI index: shift cell(+)≒2.9 shift cell(-)≒4.2 (注: RI=Ret(%)×Ht/45 (♀40) ×1/MC (N 0.2~2.5) MC(maturation correction) Ht 36-45: 1.0 Ht 26-35: 1.5 Ht 16-25: 2.0 Ht -15: 2.5)
血球塗抹 目視で形態異常なし FER731 Fib426 mg/dl γ Gl 2年前と同値	blast cell(-) abnormal neutrophil(-) # a炎症が病状変化なくFib増のままγ Gl増加させずに1ヶ月間持続? リンパ球減少共々直近の急性炎症 (# aと別件?) 急性感染性? 急性免疫生? >骨髄貪食? 骨髄低形成? # aは別件? 同件?
P) Dx: 抗体 (EB・インフルエンザ・CMV・マイコプラズマ) 蛋白分画・(BM)	

c ヘム色素尿症 →<溶血性貧血 寒冷凝集素血症>

ヘム色素尿症

<要点> 急性発症
 <注釈> (課題 myo?/hemo?-globinuria)

事象	考察
2年前 WBC5650 Hb15.6, MCV93, PLT31.6万 TP7.6, Alb4.9, T-bil0.6, ALT30, LDH末, Cr0.63 CRP0.06 検尿 P(-), OB(±)	2年前 normal labs azotemia (-)
受診24日前 発熱38°C 両大腿背部痛 (以後持続と) 皮疹なし NSAID 専用著効 (大腿痛消失)	
パルボB19 IgM抗体(-)	
受診18日前 "WBC低下し炎症反応高い" (前医)	<具体的数字 電話問い合わせ>
受診3日前 濃色尿発症 以後 真っ赤・コーラ色・麦茶・ピンク・普通色	発熱大腿痛発症後3週 日内変動 排尿ごとにかわる 運動・昼夜時間・気候気温 相関なし
受診2日前 検尿 P2(+), OB(3+) RBC1-4/HPF 顆粒円柱30-99	尿管上皮の剥離 多

Cr1.24	azotemia mild
受診日 6.19 検尿P(3+), OB(3+),RBC<1,顆粒円柱30-99/HPF	尿管上皮の剥離 多 (CMV細胞?)
Cr1.19	へム色素による尿管障害軽度 出現

一溶血性貧血

<要点> 頻回短期間歇の溶血発作	<注釈> (課題 pathogenesis)
事象	考察
<p>受診2日前WBC5150 (n42.6%,ly51.5) Hb13.2, MCV90,PLT14.9万 TP6.7, Alb3.9, T-bil1.9, AST86, ALT46, LDH1050 CK35</p> <p>手背に膨隆疹 腰背部・上肢発赤 掻痒 1時間で消褪 朝食前にも 膨隆疹再燃</p> <p>受診日 6.19 Hb11.7, Ret5.7万 WBC2910 PLT18.4万 TP6.7, Alb3.9, T-bil2.5, D-bil0.5, ALT45, LDH1339 CK57</p> <p>ハプトグロビン≦10 尿へモジデリン陰性 朝食前 膨隆疹再燃</p>	<p><掻いたdermographismは?> 蕁麻疹</p> <p>貧血進行 (2年前の75%) 網状赤血球正常量 (shift cell+としても) T-GI 2.8 (2年目より不変) γGI増加なし</p> <p>Hemoglobinnemia まだ新しい出来事 蕁麻疹 (non-specific)</p>

一寒冷凝集素血症

<要点> Hemolytic Disease: Laboratory Medicine	<注釈> (課題 etiology)
事象	考察
<p>2年前 胆石胆嚢摘出術 2年前 腹部CT 脾 頭尾6.8cm 受診日 6.19 血球塗抹 目視で形態異常なし</p> <p>Fib426 CRP1.87 IgG1102, IgA108, IgM177 C3: 110(n: 65-135), C4: 35(n: 13-35)CH50: 41.3 ANA<40, PR3-ANCA(-), MPO-ANCA(-) HBsAg(-), HCV(-), HIV(-) クームス試験: 直接陰性, 間接陽性 (37°Cで陰性、 試薬にはIgGとC3が含まれる)</p> <p>FCM 好中球CD55(+)/CD59(+), ハム試験陰性、シュガー試験陰性 寒冷凝集素2048(n: 255未満) 受診2日前 37.5°C</p>	<p>胆石形状 (pigment stoneではなかった?) 脾腫なし 慢性反復性脾臓内溶血ではない</p> <p>schistocyte (-) 赤血球破碎・microangiopathic hemolysis否定 spherocyte (-) IgGクームス陽性赤血球不認 target cell (-) thalasemia否定 rouleaux formation (-) dys-γglobulinemiaなし agglutinationなし (検体温度?) acute inflammation, mild γGI 正 (IgG・IgM 正) 補体 正 消費なし? (Hb 2年前の25%減2日で11%の減) 異常免疫GIなし 肝炎ウイルスなし</p> <p>warm-type AIHA否定 symptomatic・laboratoryともにPNHの否定 cold hemagglutinin disease? not mixed-type AIHA? 排尿ごとに程度が変わる 日内間歇性溶血 溶血契機誘因? <体温との相関? 冷凍庫・冷蔵庫・冷食物・冷水・入浴?></p>
<p>P) Dx: Agglutinin antibody(monoclonal/polyclonal) Tx: Plasmapheresis?</p>	

4) その後

その後（呈示後）

1. **CMVIgG5.7** (n: 1.9 未満) ・ **CMVIgM7.54** (n: 0.79 未満) マイコプラズマ PA40 倍。
2. 骨髄検査：塗抹・FCM・染色体正常
病理（所見転記）「大部分は骨梁。わずかに含まれる骨髄細胞には赤芽球が目立つ。
巨核球なし」
3. IEP（所見転記）「抗 IgM と抗 λ に優位な反応疑われたが明らかな M 蛋白の判定できず」
尿 BJP 陰性 sIL2R: 802。
4. その後 1～2 週間毎に採血：6/25 の Hb10.4 が最低値でその後回復。
入院時よりスタチン中止。7/2 以降は尿潜血陰性。自然治癒。X/8/20 治癒終診。

その後（カンファ検討の 1 年後）

1. X+1/9/8：血液検査施行。
湯で 37℃にあたため採血管で採血。直ちに遠心分離。直接クームス試験は試験管法とカラム凝集法（自動分析装置）で施行し共に陰性。
間接クームス試験はカラム凝集法（自動分析装置と用手法）で施行し共に陰性。
WBC4960(n65.6%, eo2.2%, baso0.9%, ly26.5%, mono4.8%, atly0%) , PLT24.5%。
Hb14.8g/dl, LDH168IU/L,RF21.0 (n: 0-15) ,CK51IU/L (n: 50-170)
尿 RBC1 未満/HPF 尿潜血(±)。
寒冷凝集素 128 (n: 255 未満) **CMVIgG14.6** ・ **CMVIgM1.78**
尿中ミオグロビン<10ng/ml
2. 前医の過去の資料
X/3/4：WBC4500, Hb16.0, PLT27.9 万, LDL-C143, LDH169, CK41
X/5/13：WBC5600, Hb15.2, PLT31.4 万, LDL-C103, LDH167, CK97
X/6/1：WBC3100 (stab2.5%, seg65%, ly24%, mo6%, eo1%, ba1%, ? 0.5%)
Hb14.5, PLT17.5 万, CRP0.4, LDH221
検尿なし (OB 不明)

4. 患者問診

発熱と筋痛の記憶なし。溶血発作の寒冷契機は患者は思い当たらない。

* スタチン 2.5mg 再開したが筋痛再燃なし (5mg へは増量せず) 。

当方プロブレムリスト

1 慢性頭痛症 →筋緊張性頭痛

2 高脂血症

a 発熱大腿痛 →治癒<済>

<2.5 mg再開。発熱筋肉痛再発なし。toxic disease は dose-dependent。

2.5mg から 5 mgへの増量後に発症したので、2.5mg 再開で発症なくても否定の根拠にはならない。

前医で尿検査があれば潜血反応の有無でスタチン myopathy の正否が判然としたはず。

b の推移を知ると、スタチン myopathy ではないことも十分あり得る（# b）>

b 白血球減少症 →CMV 陽性血症 →治癒<済>

<1 年後ではあるが CMVIgG 増加・CMVIgM 減少。

CMV 再活性炎症であったと考える。

リンパ球数は、前医情報から知ることになった過去からの経過を見ると、

X/6/1 : WBC3100 Ly744 AtypLy 不明 (前医)

6/17 : WBC5150 Ly2652 AtypLy なし (救急)

6/19 : WBC2910 Ly873 AtypLy58 (入院)

前医受診時救急受診前にはすでに減少して、その後正常に復した後

また減少している。CMV 炎症活動がいったん治まって再燃したと考え得る。

そうだとすると # 3 が CMV 炎症の発症症状であり得る>

c ヘム色素尿症 →溶血性貧血 →寒冷凝集素血症 →

3 寒冷凝集素血症 (CMV) →治癒<済>