

臨床病理検討会報告

著明な乳酸アシドーシスを呈し急激な経過で  
死亡した高悪性度B細胞リンパ腫の1例

臨床担当：西村 清花 (研修医)・長井 惇・伊東 慎市 (血液内科)  
病理担当：榎引 英恵 (病理診断科)

An autopsy case of aggressive high-grade B-cell lymphoma  
with prominent lactic acidosis

Sayaka NISHIMURA, Jun NAGAI, Sinichi ITO, Hanae KUSHIBIKI

Key Words : Lactic acidosis - B-cell Lymphoma

要 旨

60歳代男性. 受診1週間前から発熱が持続し, 精査の結果, 血液腫瘍が疑われたためステロイド投与と抗DIC薬で加療開始された. その後, 意識障害と著明な乳酸アシドーシスが進行し, 第6病日に死亡に至った. 剖検では, 高悪性度B細胞リンパ腫・非特異型 (High-grade B-cell lymphoma, NOS) の多臓器浸潤がみられた. 腫瘍細胞浸潤に加え, ステロイド投与や腫瘍由来の乳酸に伴う乳酸アシドーシスにより多臓器不全, 循環不全となり死亡したと推察される.

I. はじめに

悪性腫瘍に伴う乳酸アシドーシスは稀な病態であり, 極めて予後不良である. 造血器腫瘍では, 悪性リンパ腫に合併することが多いとされ, その原因として腫瘍細胞での解糖系の亢進による乳酸の過剰産生や肝・腎への腫瘍細胞の浸潤による乳酸の代謝低下・排泄低下などが考えられている. 文献的には, 救命には化学療法が不可欠とされるが, 初発時より乳酸アシドーシスを伴い, 診断に至る前に急激な経過をとる例も多く, 化学療法に至らないことも多い. 今回, 重篤な乳酸アシドーシスを合併した高悪性度B細胞リンパ腫・非特異型の症例を経験したので報告する.

II. 症 例

60歳代 男性

【主 訴】発熱

【既往歴】扁桃摘出 (16歳), 肺炎 (35歳), 肺水腫 (59歳), 加齢黄斑変性, 腎膿瘍 (60歳)

【生活歴】喫煙: 5本/日×40年, 飲酒: ビール700mL/日

【家族歴】特記事項なし

(連絡先) 〒041-8680 函館市港町1-10-1

市立函館病院 研修担当 酒井 好幸

受付日: 2021年11月22日 受理日: 2022年1月31日

【現病歴】X年Y月中旬より38℃以上の発熱が持続し, 第1病日に前医を受診した. 血液検査で血小板減少と黄疸, 肝逸脱酵素の上昇, LDHの上昇, CTで著明な肝脾腫と肝右葉, 右腎下極に腫瘍性病変を認め, 同日入院した. 抗菌薬と抗DIC薬を投与されたが改善せず, 血液腫瘍が疑われたため, 第3病日にメチルプレドニゾロン (mPSL) 500mgを投与された. その後意識障害と乳酸アシドーシスが出現し進行したため, 第4病日に精査加療目的に当科転院となった.

【入院時現症】体温 38℃, 血圧 105/76mmHg, SpO<sub>2</sub> 98% (酸素2L), JCS3. 一般身体診察上は体表に触知するリンパ節を認めない. 眼瞼結膜蒼白なし, 眼球結膜に黄染あり. 右肋骨弓下第3横指に肝下縁を触知, 脾腫は触診上認めない.

【入院時血液検査所見】(表1) 血液所見では高ビリルビン血症 (4.2mg/dL), 高アンモニア血症 (110μg/dL) を伴う肝機能障害と腎機能障害のほか, 炎症反応の上昇およびsIL-2Rの著明な増加 (54727U/mL) を認めた. 血液ガス分析では乳酸 14.7mmol/L, アニオンギャップ 21.1mmol/L, pH 7.21の代謝性・乳酸アシドーシスを認めた. 末梢血の血球数や分画に異常は無かった.

【造影CT】(図1a, b) 著明な肝脾腫, 肝右葉に5.9×3.9cmの腫瘍性病変, 右腎下極に3.9×2.7cmの腫瘍性病変を認めた. 明らかなリンパ節腫脹を認めない.

【骨髓検査】(図2, 3) 検鏡ではやや過形成骨髓で, 大小不同, N/C比が中～やや高い, 細胞質が好塩基性で

表1 入院時血液検査所見

<血算>		<生化学>		<免疫>	
WBC	8000 / $\mu$ L	ALB	2.5 g/dL	IgG	823 mg/dL
neut.	83 %	T-bil	4.2 mg/dL	フェリチン	5086 ng/mL
eos.	0 %	AST	130 IU/L	血清 $\beta$ 2MG	5.36 mg/L
baso.	0 %	ALT	122 IU/L	sIL-2R	54727 U/mL
mo.	5 %	LDH	786 IU/L	PCT	2.04 ng/mL
lym.	12 %	ALP	1367 IU/L	<動脈血液ガス>	
RBC	368 $\times 10^4$ / $\mu$ L	NH3	110 $\mu$ g/dL	pH	7.21
Hb	11.7 g/dL	BUN	65.9 mg/dL	pCO <sub>2</sub>	19.3 mmHg
Ht	34.3 %	Cre	1.07 mg/dL	pO <sub>2</sub>	95.6 mmHg
PLT	0.4 $\times 10^4$ / $\mu$ L	UA	13 mg/dL	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	7.4 mmol/L
<凝固>		Na	136 mEq/L	A-Gap	21.1 mmol/L
PT-INR	1.49	K	5.7 mEq/L	Lac	14.7 mmol/L
APTT	39.5 sec	Cl	106 mEq/L		
Fib	159 mg/dL	Ca	11.3 mg/dL		
D-dimer	3.6 $\mu$ g/dL	CRP	14.62 mg/dL		

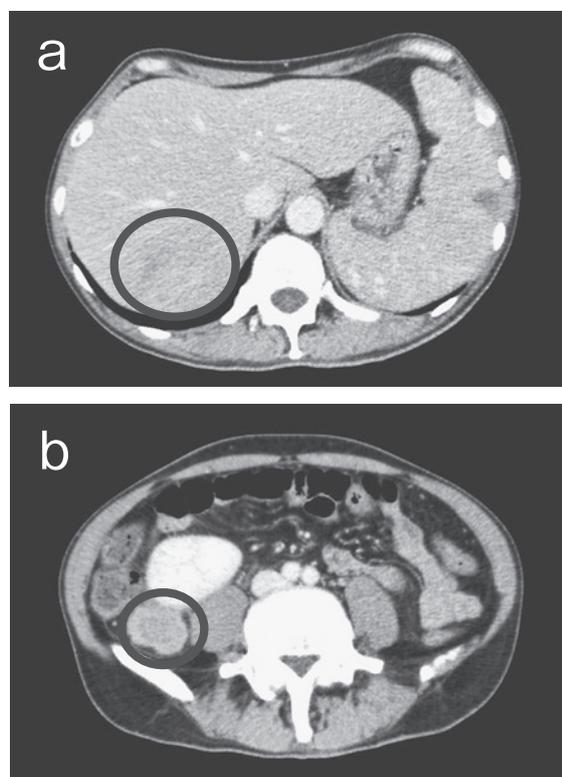


図1 腹部造影 CT

- a : 著明な肝脾腫と肝右葉に5.9 $\times$ 3.9cmの腫瘍性病変を認めた。  
 b : 右腎下極に3.9 $\times$ 2.7cmの腫瘍性病変を認めた。

空胞を有し、核網粗剛、核形不整を伴う、核小体の明瞭な異型細胞が、全有核細胞の84.2%を占めていた。

【フローサイトメトリー】CD19、CD20など汎B細胞マーカーの発現があり、TdTは陰性であることから成熟B細胞系の腫瘍と考えられた。非常にアグレッシブな経過から、バーキットリンパ腫や高悪性度B細胞リンパ腫などが鑑別に挙げられたが、CD10は陰性でバーキットリンパ腫としては非典型的であった。加えて、軽鎖制限を認

めない点も成熟B細胞リンパ腫として非典型的な所見であった。

【臨床診断】 B細胞性悪性リンパ腫の疑い

### Ⅲ. 入院後経過

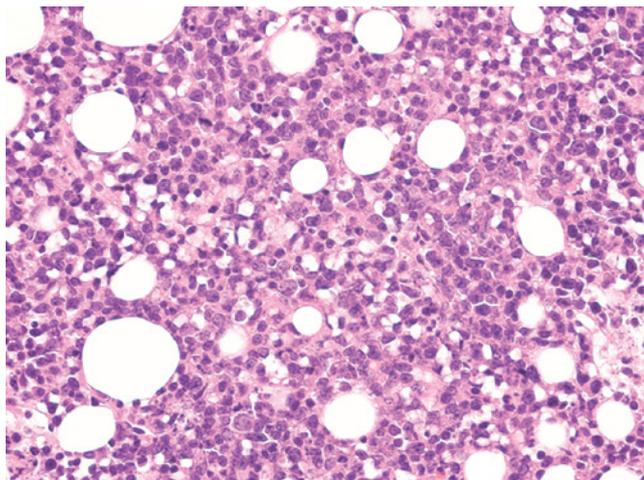
第4病日の当科入院後より感染症対策にメロペネム、高Ca血症に対しエルカトニン、高尿酸血症に対しラスブリカーゼ、アシデミアに対し炭酸水素ナトリウムを投与し、支持療法を施行した。凝固因子の欠乏に対して新鮮凍結血漿を輸注開始、血小板数も4000/ $\mu$ Lと低値であり、輸血を施行した。第5病日に骨髓生検を施行し、悪性リンパ腫を疑う所見であり、乳酸アシドーシスが改善傾向となったため病勢コントロール目的にメチルプレドニゾロン80mg/日を開始した。第6病日に乳酸アシドーシスが再増悪した。乳酸アシドーシスが進行してきた段階で透析導入も検討したが、著明な出血傾向があり原疾患のコントロールもつかないためご家族と相談し透析は施行しない方針とした。支持療法にも反応せずアシデミアが進行、血圧も徐々に低下し、同日死亡した。診断の確定と著明な乳酸アシドーシスの原因精査目的にご家族の同意をいただき病理解剖を実施した。

### Ⅳ. 剖検所見

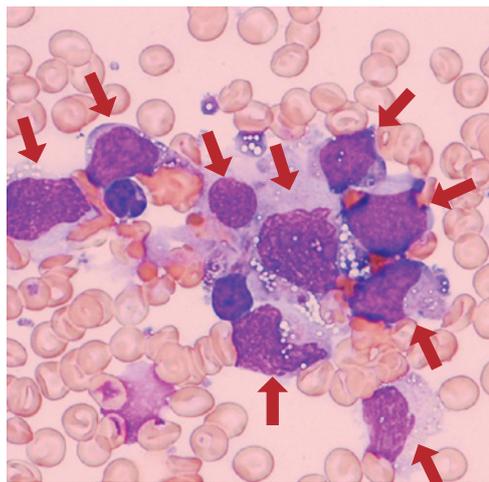
肉眼的には、肝腫大(3300g)(図4a)、脾腫大(480g)、両腎実質の多発結節、頸部リンパ節の赤色調腫脹、全身黄疸、甲状腺肥大(52g)が認められた。また、肝臓の右葉下縁に6.5 $\times$ 4.0cmの辺縁不整な暗赤色の腫瘍を認め(図4b)、肺、脾臓、腎臓の剖面には白色粒状の結節を多数認めた。組織学的には、心臓、肺、肝臓、副腎、脾臓、腎臓、消化管、精巣、甲状腺、骨髓、リンパ節へ類円形の異型細胞の浸潤転移がみられた(図5)。骨髓生検の免疫染色ではCD20、CD79a、EBER、EBV-LMPが陽性となっており(図6)、MIB-1 labeling indexも87%と高かったため、高悪性度B細胞リンパ腫・非特異型と考えられた。腫瘍細胞の全身性浸潤やステロイド投与に伴う腫瘍崩壊症候群に加えて、腫瘍細胞の代謝亢進に伴う乳酸の蓄積で乳酸アシドーシスも生じたことで多臓器不全が急速に進行し、最終的に循環不全となったことが死因と考えられる。

### Ⅴ. 考 察

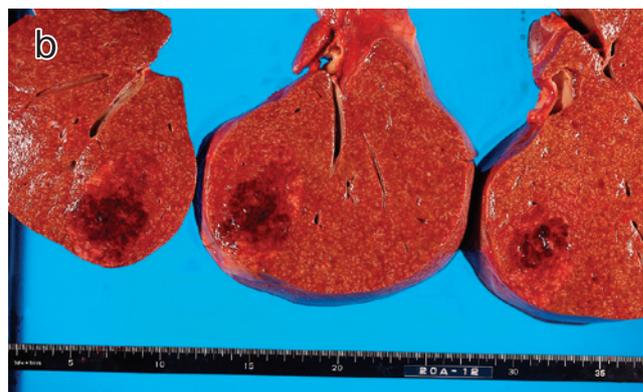
本症例は悪性リンパ腫を背景として乳酸アシドーシスを呈した点が特徴的である。乳酸アシドーシスは血液中の乳酸値の上昇(5 mmol/L以上)とpHの低下を特徴



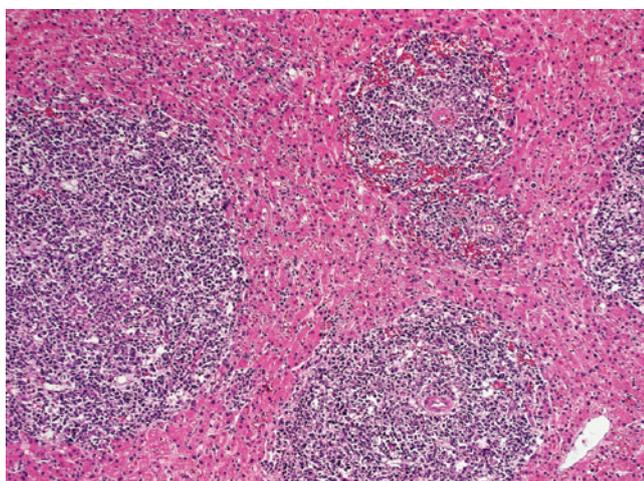
**図2** 骨髄生検  
 Monoclonal な腫瘍細胞の増生を認めた。  
 (HE 染色, 対物40倍)



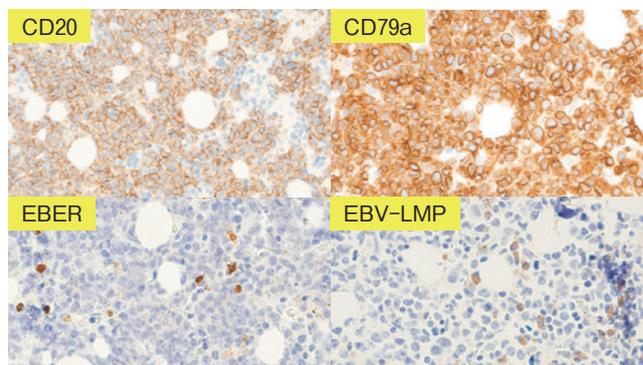
**図3** 骨髄塗抹標本  
 大小不同, N/C 比中~やや高, 細胞質好塩基性で空胞を有し, 核網粗剛, 核形不整, 核小体の明瞭な異型細胞が84.2%を占めていた。(May-Giemsa 染色, 対物100倍)



**図4** 肝臓の肉眼像  
 a : 著明な肝腫大を認めた。  
 b : 断面には6.5×4.0cm の暗赤色の辺縁不整な結節を認めた。



**図5** 肝臓の病理所見  
 類円形の異形細胞のびまん性浸潤がみられた。  
 (HE 染色, 対物10倍)



**図6** 骨髄の免疫染色組織所見  
 CD20, CD79a, EBER, EBV-LMP が陽性であった。  
 (対物40倍)

とする病態で、多彩な要因により発症する。乳酸アシドーシスを疑った場合の一般的な治療方針は酸塩基平衡の補正と原因疾患の治療である。悪性腫瘍に伴う乳酸アシドーシスは稀だが、その中では造血器腫瘍の報告が多く、約40例の国内外の症例報告がある。また、悪性リンパ腫に伴う乳酸アシドーシスの症例報告は検索した限り20例前後であり、予後不良である<sup>1)</sup>。また、文献的には化学療法を行わずに乳酸アシドーシスが改善したものはなく、早期に化学療法を行うことが唯一の救命手段と考えられている。しかし全身状態が急速に増悪することが多く、悪性腫瘍との診断に至らずに化学療法をする機会を逸することも多い<sup>2)</sup>。

悪性腫瘍に伴う乳酸アシドーシスの機序は明らかとなっていない。肝臓や腎臓への腫瘍細胞浸潤による肝腎機能障害に伴う機序も考えられるが、肝臓や腎臓への浸潤を伴わない症例も複数報告されており<sup>1) 3) 4)</sup>、がん細胞特有の糖代謝の影響が指摘されている。正常細胞は酸素存在下ではグルコースを酸化的リン酸化のATP産生に利用しており、低酸素時はグルコースを嫌氣的解糖系での乳酸産生に利用される。一方、腫瘍細胞は酸素の有無にかかわらず嫌氣的解糖が充進している。これはWarburg効果と呼ばれており、低酸素状態での腫瘍増大効果や、乳酸により周囲の正常組織にダメージを与え悪性腫瘍の浸潤や転移に有利に働く効果があるとされている<sup>5)</sup>。臨床的には低血糖と乳酸高値が特徴的である<sup>6)</sup>。さらに、悪性リンパ腫では腫瘍量の減量を目的としたステロイド投与を施行することがあるが、ステロイド投与により乳酸アシドーシスが引き起こされるとの報告もある<sup>7)</sup>。ステロイドによって腫瘍細胞のアポトーシスが誘導される際に、腫瘍細胞のミトコンドリア機能が低下して解糖系が充進することで、乳酸アシドーシスが増悪するという機序が考えられる<sup>2)</sup>。

本症例では悪性リンパ腫が多臓器に浸潤しており、腫瘍量も多かった。血液検査では肝逸脱酵素やクレアチニンの上昇が認められたが、これらのみで著明な乳酸アシドーシスを引き起こすほどの肝腎機能低下とは考えにくく、腫瘍細胞由来やステロイド投与に伴う乳酸アシドーシスも存在していたと考えられる。また、30~60mg/dLの低血糖もあり、Warburg効果に伴う嫌氣的解糖の充進の影響も示唆される。

## VI. まとめ

著明な乳酸アシドーシスを伴うB細胞性リンパ腫の症例を経験した。悪性腫瘍に伴う乳酸アシドーシスは稀でその発生機序は明らかでは無いが、肝臓や腎臓への腫瘍の浸潤に伴う肝腎機能障害に加え、Warburg効果の影響も指摘されている。特に血液腫瘍では過剰なWarburg効果に伴い乳酸アシドーシスを呈することがある。また、救命には化学療法が必要と考えられているが、全身状態が急速に増悪し化学療法の開始困難となりうる。今後さらなる発症機序の解明や治療方針の確立が期待される。

## 【文 献】

- 1) 岡佑香, 鈴木理, 遠藤豪一ほか. 脾腫で発見され急速な乳酸アシドーシスを呈した悪性リンパ腫の1例. 診断病理. 2020; 37(3): 211-216.
- 2) 野崎由美, 三森徹, 中野圭ほか. 重篤な乳酸アシドーシスを合併したびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫. 山梨医誌. 2013; 26(1): 23-28.
- 3) Ohtsubo K, Imamura R, Seki R, et al. Blastoid variant of mantle cell lymphoma with lactic acidosis: a case report. Int J Hematol. 2004; 80: 428-431.
- 4) 田村恵理, 谷口義典, 西山充. 診断に難渋した悪性腫瘍に伴う乳酸アシドーシスの1例. 日内会誌. 2016; 105(6): 1041-1050.
- 5) 田中信之. P53とがんの代謝 曾我朋義編. 実験医学増刊 がん代謝. 2017; 35(10): 1570-1574.
- 6) Soleja M, Mims M, Rivero G: Uncovering molecular abnormalities leading to the Warburg effect in primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood Cancer J. 2017; 6(12): e502.
- 7) Tiefenthaler M, Amberger A, Bacher N, et al.: Increased lactate production follows loss of mitochondrial membrane potential during apoptosis of human leukaemia cells. Br J Hematol. 2001; 114: 574-580.