

症例報告

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

野崎由美¹⁾, 三森 徹¹⁾, 中 篤 圭¹⁾, 岩尾 憲明²⁾,
山本 健夫^{1,4)}, 西山 真由美⁴⁾, 中澤 正樹⁴⁾,
小松 則夫³⁾, 桐戸 敬太¹⁾

¹⁾ 山梨大学医学部血液・腫瘍内科, ²⁾ 同附属病院輸血細胞治療部,

³⁾ 順天堂大学医学部血液内科, ⁴⁾ 社会保険山梨病院内科

要 旨：症例は 67 歳，女性。発熱と頸部リンパ節腫脹を認め，他院に入院した。入院後，肝機能障害の増悪と血小板減少の進行，さらに末梢血中への異常細胞の出現を認めた。頸部リンパ節生検後にステロイドパルス療法を開始したが，意識障害と呼吸状態の悪化を認め，当院に転院した。転院時，pH7.238，乳酸値 15.9 mmol/l と高度の乳酸アシドーシスを認めた。転院後の第 3 病日に右脳内出血を併発し，第 9 病日に永眠された。経過中，リンパ節生検結果よりびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（DLBCL）と診断した。重篤な乳酸アシドーシスを伴った原因としては，腫瘍細胞からの乳酸産生の亢進や，剖検により確認された腫瘍細胞の肝浸潤による肝機能障害からの代謝の遅延などが想定された。悪性リンパ腫の経過中に乳酸アシドーシスを合併した症例の報告例は極めて少なく，予後不良であるが，その要因および治療に関して文献的な考察を加えて報告する。

キーワード 乳酸アシドーシス，悪性リンパ腫，解糖系，肝機能障害

I. 諸 言

乳酸アシドーシスはオンコロジー・エマージェンシーの 1 つであり，極めて予後不良な病態である。造血器腫瘍では，急性白血病および悪性リンパ腫に合併することが多いとされる。その原因としては，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。

これまでの報告例についてみると，救命には化学療法が不可欠であるが，初発時より乳酸アシドーシスを伴い，病理学的検査結果の確認に

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。

今回われわれは，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 Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) の症例を経験したので，文献的考察を加え報告する。

II. 症 例

患者：67 歳，女性

主訴：意識障害，呼吸不全

既往歴：特記事項なし

現病歴（図 1）：発熱と頸部リンパ節腫脹を認め，近医を受診した。その後，肝機能障害と血小板減少を認めたため，他院に紹介入院となった。入院時，肝機能障害は軽快傾向にあったが，

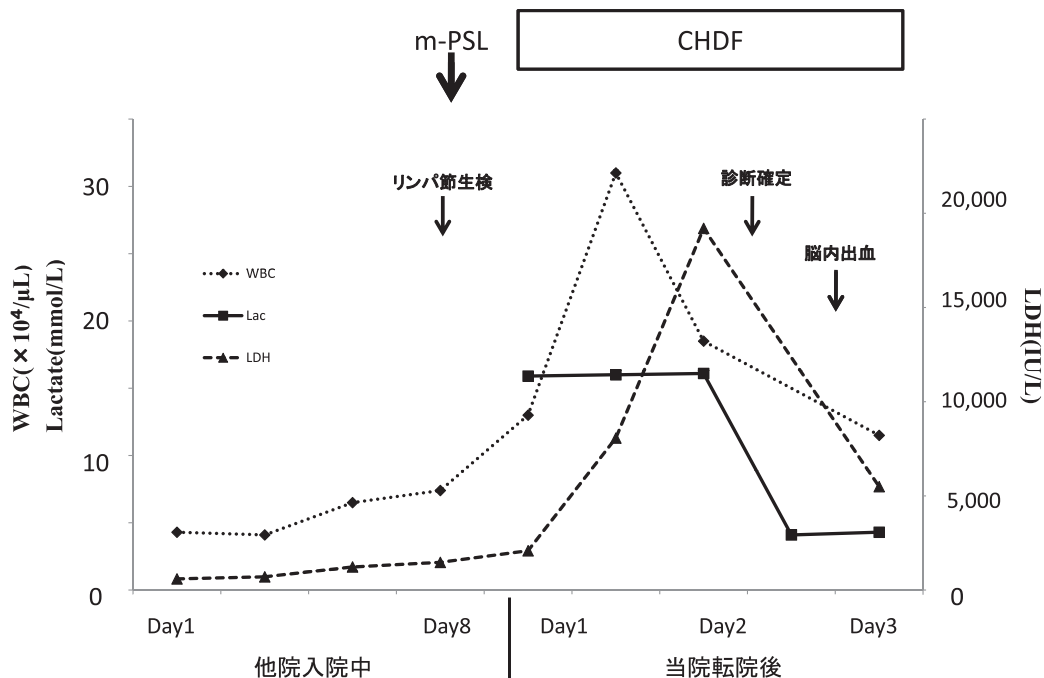


図1. 臨床経過

発熱は持続し、第7病日に再び肝機能障害の増悪と血小板減少の進行を認めた。さらに末梢血中に異常細胞の出現を認めた。同日施行した骨髓検査では、骨髓中に大型で異型な芽球様細胞の増加(70%)がみられた(図2)。第8病日に頸部リンパ節生検を施行後、メチルプレドニゾロンによるパルス療法(500 mg/day)が行われた。第9病日に、意識障害と呼吸状態の悪化を認めた。血液検査ではLDHの著明な上昇、尿量減少、さらに高度の代謝性アシドーシスを呈していた。腫瘍崩壊症候群による多臓器障害を疑い、全身管理目的に第9病日当院に転院となった。

当院入院時現症：意識混濁あり(E4V4M6)。血圧118/80 mmHg, 脈拍140/分・整, 体温35.8℃。皮膚に黄疸あり, 異常皮疹なし。結膜に軽度貧血, 黄疸あり。表にリンパ節腫脹なし。呼吸音, 心音異常なし。腹部はやや膨隆, 軟で肝・脾は触知せず。両側下腿浮腫あり。

入院時検査所見(表1)：血液生化学検査で

はビリルビン, トランスアミナーゼ, LDHが上昇していた。血算ではWBC 31,060/μLと著増し, 異常リンパ球が28%を占めていた。また血清学的検査では, 可溶性IL-2レセプター(sIL-2R) 46,000 U/ml, β2-microglobulin (β2-MG) 8.1 ug/mlと高値を認めた。動脈血液ガス分析ではpH 7.238, 乳酸値15.9 mmol/l(正常0.7-2.1 mmol/l)と高度な乳酸アシドーシスがみられた。

入院後経過(図1)：人工呼吸器管理と持続的血液ろ過透析continuous hemodiafiltration(CHDF), 抗DIC療法, 輸血療法を継続し, 翌日には乳酸アシドーシスはやや改善したが, 胃管及び尿からの出血は継続した。転院後の第3病日午前1時頃より, 血圧の上昇と瞳孔の散大, 対光反射の消失を認めた。頭部CT検査を施行したところ, 右脳内出血を認めた。当院転院後, 前医にて行われたリンパ節生検よりDLBCLとの診断が得られたが, 全身状態が極めて不良であり, 化学療法の導入は困難と判断

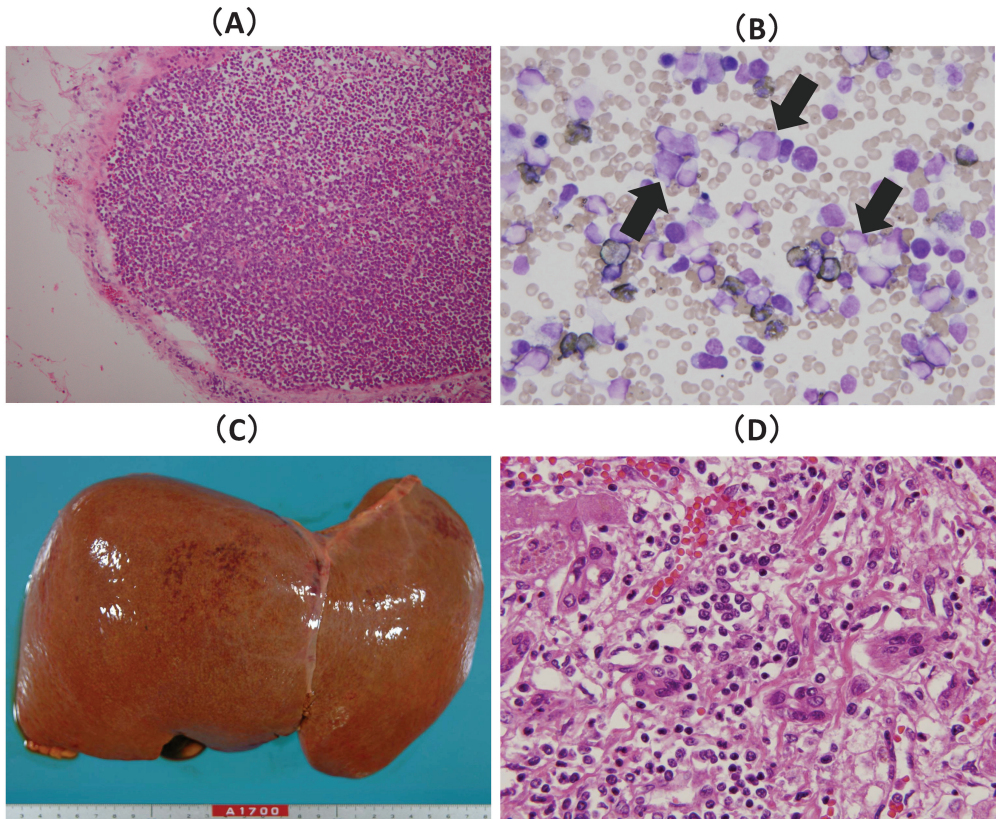


図2. 病理所見

- (A) リンパ節生検所見 (HE 染色: 光学 200 倍) 腫瘍細胞のびまん性浸潤を認める.
- (B) 骨髄検査所見 (Wright-Giemsa 染色: 光学 400 倍) 過形成性骨髄. 核が繊細で核小体が目立つ大型異型細胞の浸潤を認めた.
- (C) 病理解剖所見 (肉眼) 肝臓は著明に腫大している.
- (D) 肝臓の病理解剖所見 (HE 染色: 光学 400 倍) 腫瘍浸潤により正常な肝臓の組織構造はほぼ失われている.

した。また脳出血についても、出血傾向が強く、手術適応はないと判断した。第4病日にICUを退室し、第9病日に永眠された。

リンパ節生検結果 (図2): CD5, CD19, CD20, HLA-DR 陽性の DLBCL。染色体検査で20個中14個に48,XX,der(3)add(3)(p11)add(3)(q27),-14,+18,+mar1,+mar2の核型異常あり。

剖検結果 (図2): 肝臓, 脾臓, 肺, 子宮, 膵臓, 骨髄, リンパ節など多臓器に浸潤あり。

III. 考 察

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 の低下が (PH 7.3 以下が多い) を特徴とする病態であり¹³⁾、ショックなどによる O₂ 欠乏, 敗血症, 肝不全, 薬物, 毒物, 糖尿病など多彩な要因により発症する。悪性腫瘍もその原因として重要であるが、造血器腫瘍に伴った乳酸アシドーシスの報告例は極めて少なく、特に悪性リンパ腫に合併した報告例は、英文以外の報告を含めても40症例に満

表1. 入院時検査所見

〈血算〉		〈生化学〉		〈凝固〉	
WBC	31,060/ $\mu\ell$	TP	4.6 g/d ℓ	PT	31 sec
Promyelocyte	3.0%	Alb	2.0 g/d ℓ	APTT	36.2 sec
Myelocyte	3.0%	T.Bil	3.1 mg/d ℓ	Fibrinogen	101 mg/d ℓ
Metamyelocyte	3.0%	D.Bil	2.4 mg/d ℓ	FDP	35.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$
Seg	63.0%	AST	884 IU/ ℓ	AT III	86%
Ab-Lym	28.0%	ALT	66 IU/ ℓ	D-dimer	31.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$
RBC	232 \times 104/ $\mu\ell$	LDH	8070 IU/ ℓ		
Hb	7.1 g/d ℓ	ALP	519 IU/ ℓ	〈血清 / 他〉	
Ht	22.20%	BUN	56.4 mg/d ℓ	IgG	1,234 mg/d ℓ
MCV	95.7fL	CRE	1.83 mg/d ℓ	IgA	215 mg/d ℓ
Ret	12.31 \times 104/ $\mu\ell$	UA	9.4 mg/d ℓ	IgM	231 mg/d ℓ
Plt	2.7 \times 104/ $\mu\ell$	Na	140 mEq/ ℓ	β 2mG	8.1 mg/d ℓ
		K	3.9 mEq/ ℓ	sIL2R	46,000 U/ml
		Cl	108 mEq/ ℓ		
〈感染症〉		Ca	7.7 mg/d ℓ	BS	367 mg/d ℓ
HBs Ag (-)		CRP	4.72 mg/d ℓ		
HCV Ab (-)					

表2. 悪性リンパ腫に伴った乳酸アシドーシス報告例 (2001年以降)

症例	年齢 / 性別	組織型	病期 / 病状	乳酸値 (mmol/L)	血糖値 (mg/dl)	臓器浸潤	化学療法	転帰 (乳酸アシドーシス発症後日数)
1 ¹⁾	59/F	B cell lymphoma	Stage IV / 初発	27.7	87	肺・腎・脾・骨髄	有	死亡 (12日)
2 ²⁾	74/M	B cell lymphoma	Stage IV / 初発	19.8	47	骨髄	無	死亡 (44日)
3 ³⁾	75/F	Follicular lymphoma	Stage IV / 初発	5.4	198	骨髄	有	死亡 (2日)
4 ³⁾	54/M	T cell lymphoma	Stage IV / 初発	12.0	67	骨髄	有	死亡 (10週)
5 ³⁾	61/F	IVL	Stage IV / 初発	11.6	187	脾・骨髄	有	死亡 (時期不明)
6 ³⁾	54/M	DLBCL	不明 / 初発	16.9	40	NR	有	死亡 (4日)
7 ⁴⁾	28/M	NK/T cell lymphoma	Stage IA / 再発	11.2	42	肝・脾	有	軽快 (原疾患にて47日後に死亡)
8 ⁵⁾	65/M	DLBCL	Stage IV / 初発	18.0	86	肝・骨髄	有	軽快
9 ⁶⁾	24/M	DLBCL	Stage IV / 初発	33.0	38	大腸	有	死亡 (10日以内)
10 ⁷⁾	74/M	Burkitt lymphoma	Stage IV / 初発	15.8	27-60	肺・骨髄	無	死亡 (13日)
11 ⁸⁾	77/M	MCL	Stage IV / 初発	26.3	NR	脾・骨髄	有	軽快
12 ⁹⁾	64/F	DLBCL	Stage IV / 初発	16.0	26	肺・骨髄	有	死亡 (時期不明)
13 ¹⁰⁾	82/M	Hodgkin lymphoma	Stage IIA / 初発	11.5	NR	肝・骨髄	無	死亡 (3日)
14 ¹¹⁾	18/F	T cell lymphoma	Stage IV / 初発	15.4	44	肝・骨髄	有	軽快 (原疾患にて7か月後に死亡)
本症例	67/F	DLBCL	Stage IV / 初発	15.9	367	肝・脾・骨髄	無	死亡 (9日)

IVL; Intravascular lymphoma, DLBCL; Diffuse large B cell lymphoma, MCL; Mantle cell lymphoma
NR; not reported

表3. ステロイド剤の使用と乳酸アシドーシス

症例	年齢/性別	ステロイド投与に伴う乳酸アシドーシスの変化
1 ¹⁾	59/F	投与後に増悪
5 ³⁾	61/F	投与後に発症
12 ⁹⁾	64/F	投与後に増悪
本症例	67/F	投与後に発症

たない。これらの報告例についてみると、組織型としては非ホジキンリンパ腫が多く、発症時期に関しては治療経過中や再発時よりも、初診時から合併している例が多い(表2)。

乳酸アシドーシスが発生するメカニズムは複雑であり、1つには肝機能障害のために、肝臓での乳酸の代謝が低下するためと考えられている¹¹⁾。特に造血器腫瘍においては、腫瘍細胞の肝浸潤による肝機能障害が危険因子として重要である。また、腫瘍細胞の糖代謝特性も原因となりうる。すなわち、解糖系を調節する酵素であるHexokinase-II(HK II)の発現量の上昇により、乳酸アシドーシスが生じたとの報告がある¹¹⁾。さらに、増殖が高まった細胞集団の中では、局所的に低酸素状態に陥った細胞があり、これらの細胞より乳酸の過剰生成がみられるとする意見もある¹³⁾。

乳酸アシドーシスは極めて予後不良な病態であり、集中治療を行った場合でも、その致死率は60-90%と高い¹²⁾。特に、造血器腫瘍に合併した乳酸アシドーシス症例の予後は不良であり、多くの症例は発症より数日から1か月以内に死亡し、1か月以内での死亡率は70%を超えるとの報告もある¹¹⁾。また、一旦軽快しても原疾患の増悪により数か月以内に死亡することが多い。

造血器腫瘍に合併した乳酸アシドーシスにおいては、早期に化学療法を行うことが重要である。今までの報告例の中で、化学療法を施行せずに乳酸アシドーシスを改善することができたものはなく、化学療法を施行することが唯一の救命手段と考えられている(表2)。

また、造血器腫瘍と同様に肺小細胞癌におい

ても、乳酸アシドーシスを改善できた症例は化学療法を施行されている¹⁴⁾。しかし、問題点も多く存在する。1つには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可能性である。また、現時点では、乳酸アシドーシス発症のリスクを早期に予測することは非常に困難である。血糖値の低下を危険因子とする報告もあるが^{7,9)}、表2に示すように、本症例も含め血糖値が高値を示す例もみられている。また、肝・腎浸潤を予測することは難しく、逆にこれらの臓器への浸潤を認める例であっても、必ずしも乳酸アシドーシスを発症するわけではない。さらに、悪性リンパ腫では、腫瘍量を減らすことを目的としてステロイド剤を先行投与されることもあるが、ステロイド剤により腫瘍細胞のアポトーシスが誘導されるときに、ミトコンドリア機能の低下を招き、乳酸アシドーシスが引き起こされるとの報告もある¹⁵⁾。実際に表3に示したように、一部の症例では、ステロイド使用後に乳酸アシドーシスの増悪を認めている。つまり、ステロイド投与を行うことで、腫瘍細胞のミトコンドリアの機能が低下し、解糖系が亢進することで、さらなる乳酸アシドーシスの増悪を招くためではないかと考えられる。

本症例では、リンパ腫細胞が様々な臓器に広範に浸潤し、乳酸代謝酵素でもあるLDHの著明な増加を認め、乳酸産生が亢進していたことが推測される。また、剖検時に腫瘍の肝浸潤が確認され、これも乳酸アシドーシスの増悪の要因と考えられた。さらに、ステロイド先行投与を行っており、これが解糖系の亢進を引き起こし、乳酸アシドーシスを増悪させた可能性も否

定できない。一方で、全身状態の増悪や右脳内出血の合併のため、化学療法を施行することができなかった。今後、悪性腫瘍に伴った乳酸アシドーシスの治療成績を上げるためには、悪性腫瘍を原因として乳酸アシドーシスが発症することがあることを認識していくとともに、乳酸アシドーシスの発症メカニズムのさらなる解明を行い、その発症を予測する方法の検討や適切な治療手段の確立が必要と考えられる。

文 献

- 1) Chan FH, Carl D, Lyckholm LJ.: Severe Lactic acidosis in a patient with B-Cell lymphoma: A case report and review of the literature. *Case Rep Med.* 2009; 534-561, 2009.
- 2) Diaz J, Antoine J, Azad N, Kouria G.: A Case of hypoglycemia, lactic acidosis, and hematologic malignancy. *Endocr Prac.* 16: 241-243, 2010.
- 3) Friedenber AS, Brandoff DE, Schiffman FJ.: Type B lactic acidosis as a severe metabolic complication in lymphoma and leukemia: a case series from a single institution and literature review. *Medicine* 86: 225-232, 2007.
- 4) He YF, Wei W, Sun ZW, Ji CS, Wang G, *et al.*: Fatal lactic acidosis and hypoglycemia in a patient with relapsed natural killer/T-cell lymphoma. *Adv Ther.* 24: 505-509, 2007.
- 5) Prikis M, Bhasin V, Young MP, Gennari FJ, Rimmer JM.: Sustained low-efficiency dialysis as a treatment modality in a patient with lymphoma-associated lactic acidosis. *Nephrol Dialysis Transplantation.* 22: 2383-2385, 2007.
- 6) Dogan E, Erkoc R, Sayarlioglu H, Alici S, Dilek I, and Alici O.: Fatal lactic acidosis due to leukemic transformation in a patient with non-Hodgkin's lymphoma: case report. *Adv Ther.* 22: 443-446, 2005.
- 7) Glasheen JJ, Sorensen MD.: Burkitt's lymphoma presenting with lactic acidosis and hypoglycemia-a case Presentation. *Leuk Lymph.* 46: 281-283, 2005.
- 8) Ohtsubo K, Imamura R, Seki R, Ohshima K, Hashiguchi M, *et al.*: Blastoid variant of mantle cell lymphoma with lactic acidosis: a case report. *International J Hematol.* 80: 428-431, 2004.
- 9) Di Comite G, Dagna L, Piatti PM, Monti LD, Tantarini F, *et al.*: Hypoglycaemia and lactic acidosis in a MALT non Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymph.* 43: 1341-1342, 2002.
- 10) Thakur V, Sander G, Rab ST.: Hodgkin's disease and lactic acidosis. *Nephron* 88: 276-277, 2001.
- 11) Sillos EM, Shenep JL, Burghen GA, Pui CH, Behm FG, *et al.*: Lactic acidosis: a metabolic complication of hematologic malignancies: case report and review of the literature. *Cancer* 92: 2237-2246, 2001.
- 12) Jabr FI.: Lactic acidosis in patients with neoplasms: an oncologic emergency. *Mayo Clin Proc.* 81: 1505-1506, 2006.
- 13) Forsythe SM, Schmidt GA.: Sodium bicarbonate for the treatment of lactic acidosis. *Chest* 117: 260-267, 2000.
- 14) Rice K, Schwartz SH.: Lactic acidosis with small cell carcinoma: rapid response to chemotherapy. *Am J Med.* 79: 501-503, 1985.
- 15) Tiefenthaler M, Amberger A, Bacher N, Hartmann BL, Margreiter R, *et al.*: Increased lactate production follows loss of mitochondrial membrane potential during apoptosis of human leukaemia cells. *Br J Haematol.* 114: 574-580, 2001.