呼吸不全を来たし、 肝肺症候群と診断した1例

森野 杏子¹⁾ 小林 誠一¹⁾ 赤羽 武弘²⁾ 玉淵 智昭³⁾ 矢内 勝¹⁾

要 旨

82歳，男性．I型呼吸不全を認め，当科入院となった．肝硬変，肝細胞癌の既往があることから，慢性肝疾患に伴う肺内シャントの存在を疑った．肺血流シンチグラフィ，100%酸素吸入法によるシャント率測定，コントラスト心エコーにより肺内シャントの存在が証明された．呼吸不全の原因を肝肺症候群と診断し，在宅酸素療法を導入した．慢性肝疾患患者における呼吸不全の原因として，肝肺症候群を念頭に置く必要がある．

〔日内会誌 105：1282～1286，2016〕

ポイント

- ・慢性肝疾患に伴う呼吸不全に肝肺症候群がある．
- ・肺血管の拡張による肺内シャントが肝肺症候群の本質である．
- ・肝肺症候群の診断にはコントラスト心エコーが有用である．
- ・肝肺症候群を合併した患者は予後不良である．
- ・根本治療は肝移植しかなく，対症療法として酸素投与が行われる．

Key words 肝肺症候群，肺内シャント，コントラスト心エコー，I型呼吸不全

はじめに

肝疾患に低酸素血症が合併することは1880年代頃より報告されていた．1977年Kennedyらによって肝肺症候群（hepatopulmonary syndrome：HPS）という名称が用いられ¹⁾，1990年，Krowkaらにより，①肝疾患を背景に，②低酸素血症を来たし，原因として③肺内シャントが存在することが診断基準として提唱された²⁾．肺内シャントは，テクネチウム大凝集人血清アルブミン（technetium-99m macroaggregated albumin：^{99m}TcMAA）肺血流シンチグラフィ，肺血管造影，コントラスト心エコーの

いずれかによって証明する必要がある．このうち，コントラスト心エコーが最も侵襲が少なく，有用な検査である²⁾．本症の有病率は，肝疾患患者の5～32%と報告によって幅があるが³⁾，決して稀な病態ではない．肝肺症候群を合併した患者群は，そうでない患者群と比較し，生存率は低下する⁴⁾．唯一の根本的治療は肝移植である．現時点では有効な薬物療法ではなく，移植ができない場合は対症療法として酸素投与を行うしかない⁴⁾．

今回，我々は呼吸不全の原因を肝肺症候群と診断した1例を経験したので，ここに提示する．

〔第205回東北地方会（2015/06/20）推薦〕〔受稿2016/01/08，採用2016/03/18〕

¹⁾石巻赤十字病院呼吸器内科，²⁾同 消化器内科，³⁾同 循環器内科

Case Report：Respiratory failure due to hepatopulmonary syndrome.

Kyoko Morino¹⁾，Seiichi Kobayashi¹⁾，Takehiro Akahane²⁾，Toshiaki Tamabuchi³⁾ and Masaru Yanai¹⁾；¹⁾Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Ishinomaki Hospital, Japan, ²⁾Department of Gastroenterology, Japanese Red Cross Ishinomaki Hospital, Japan and ³⁾Department of Cardiology, Japanese Red Cross Ishinomaki Hospital, Japan.

症例

患者：82歳，男性．主訴：労作時の息切れ．
現病歴：肺扁平上皮癌の術後で当科フォロー中，定期的外来受診時に労作時の息切れを訴え， SpO_2 86%と低下を認めたため，呼吸不全の精査目的に呼吸器内科入院となった．既往歴：肺扁平上皮癌（78歳時手術），慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease：COPD，82歳～），急性心筋梗塞（69歳時，冠動脈バイパス手術），不安定狭心症（74～75歳時，カテーテルインターベンション），C型肝硬変（59歳～），肝細胞癌（hepatocellular carcinoma：HCC，79歳～，経皮的ラジオ波焼灼療法や肝動脈化学塞栓療法を複数回施行後に再発あり）．生活歴：喫煙20本/日×60年，ADL（activities of daily living）自立．身体所見：身長151.5 cm，体重48.5 kg．体温36.1℃．脈拍75/分，血圧105/53 mmHg． SpO_2 86%（室内気）．呼吸音清，左右差なし．ばち指を認める．浮腫なし．クモ状血管腫なし．立位・座位での呼吸苦の増悪なし．その他，特記すべき事項なし．内服薬等：クロピドグレル75 mg/日，フロセミド20 mg/日，カルベジロール5 mg/日，フルバスタチン10 mg/日，ラベプラゾール10 mg/日，ウルソデオキシコール酸600 mg/日，テガフルル・ウラシル配合300 mg/日，テオフィリン200 mg/日，抗コリン薬吸入剤．血液検査所見：赤血球272万/ μl ，Hb 11.5 g/dl，白血球29,000/ μl ，血小板94,000/ μl ，PT 89%，TP 6.9 g/dl，Alb 2.6 g/dl，BUN 15.9 mg/dl，CRE 0.86 mg/dl，総ビリルビン4.5 mg/dl，AST 263 U/l，ALT 43 U/l，LD 377 U/l，Na 141 mmol/l，K 2.6 mmol/l，Cl 93 mmol/l，BNP 398.2 pg/ml，AFP 10,152 ng/ml，PIVKA-II 69,230 mAU/ml．動脈血液ガス分析（安静，室内気）：pH 7.55， PaO_2 56.8 mmHg， PaCO_2 38.9 mmHg， HCO_3^- 33.3 mmol/l．

一口メモ 血液ガス分析の結果はI型呼吸不全．

胸部X線撮影：左下葉切除後，浸潤影なし，

結節影なし．心電図：洞調律，心拍数69回/分，有意なST-T変化は認めず．胸腹部造影CT：肺気腫像あり，肺炎像なし，肺動脈に血栓塞栓なし，肝にHCCと思われる早期膿栓結節が多発，少量の腹水貯留あり．

一口メモ 高Bil血症，低Alb血症，少量の腹水貯留から，Child-Pugh分類C（10点）．

肺機能検査：FEV1.0 1.39 l，%FEV1.0 70.9%，FVC 2.32 l．半年前の肺機能検査（FEV1.0 1.15 l，%FEV1.0 53.5%）と比較し改善傾向．心エコー検査：後下壁の心基部～中間部で壁運動低下があるが，EF 55～60%と以前と比較して低下なし，MR mild-moderate，TR mild-moderate．

臨床経過

呼吸不全の原因として，COPD増悪，肺炎，肺癌の再発といった呼吸器疾患，肺血栓塞栓症，心不全といった循環器疾患が鑑別に挙がった．しかし，胸部X線，胸部造影CT，肺機能検査，血液検査，心エコーの結果からこれらは否定的であった．一方，Child-Pugh分類Cの進行した肝硬変があること，肝細胞癌の再発を認めていることから，肝疾患に伴う肺内シャントの存在を疑った．

まず，100%酸素吸入法によるシャント率測定を行った．安静時，室内気での動脈血液ガス分析の結果と，100%酸素を吸入した状態での動脈血液ガス分析の結果から，右-左シャント率を計算する手法がChiangらによって考案されている⁵⁾．本症例では安静時と，20分間100%酸素を吸入した後でそれぞれ動脈血を採取してシャント率を計算した．結果は9.95%（正常値<5%）とシャントの存在を示唆する結果であった．

次に， $^{99\text{m}}\text{TcMAA}$ 肺血流シンチグラフィーを施行した． $^{99\text{m}}\text{TcMAA}$ 肺血流シンチグラフィーでは，本来は肺に集積する $^{99\text{m}}\text{TcMAA}$ が，右-左シャントを介して全身（特に脳や腎臓）に集積する

図 コントラスト心エコー

ことを利用して、右-左シャント率を測定することができる⁴⁾。本症例ではシャント率9.4%（正常値<5%）と上昇を認め、シャントの存在を示唆する結果となった。

さらに、コントラスト心エコーを実施した。コントラスト心エコーとは、少量の空気を入れて攪拌し、細かい泡（マイクロバブル）を生じさせた生理食塩水を、末梢の静脈より投与しながら行う心エコー検査である⁴⁾。健常人ではマイクロバブルは右心系を通過して肺の毛細血管（直径8～15 μm ）でトラップされるため、左心系に現れることはない。本症例では静脈内注射後約10心拍後に左房～左室内にマイクロバブルを認め、肺血管拡張によるシャントの存在が確認された（図）。

以上の結果から、呼吸不全の原因を肝肺症候群と診断した。低酸素血症に対して在宅酸素療法（安静時2 l/分、労作時3 l/分）を導入し、呼吸苦の改善が得られ、自宅退院することができた。

考察

肝肺症候群とは、慢性肝疾患に伴って pre-capillary レベルの肺血管の拡張が起こり、肺胞から遠ざかった血流の酸素化が低下すること

で肺内シャントを来し、低酸素血症を呈する病態である⁴⁾。その機序は不明であるが、肝障害のため代謝されなくなった血管拡張物質の関与が考えられている。原因となる血管拡張物質としては内皮型一酸化窒素合成酵素（endothelial nitric oxide synthase：eNOS）などが候補に挙げられている⁶⁾が、詳細はいまだ不明である。

症状として労作時（重症例では安静時）の息切れがあり、臥位と比較して立位・座位での呼吸苦の増悪が特徴的である。これは、肺血管拡張が主に肺底部に起こるため、立位・座位では相対的にシャント血流量が増えることが原因と考えられている⁷⁾。

身体所見としては、低酸素血症を反映してクモ状血管腫、ばち指、チアノーゼを来すが、いずれも肝肺症候群に特異的なものではない。重症度については、Rodriguez-Roisinらによる分類が提唱されており、動脈血液ガス分析の PaO_2 と肺泡気動脈血酸素分圧較差（alveolar-arterial oxygen gradient：A-aDO₂）の値によって4段階に分けられている（表）⁴⁾。

肝肺症候群の有病率についての報告は、肝疾患患者の5～32%とかなり幅がある。多くは単一施設での症例数の少ないデータによる報告であるためであり、今後、多施設にわたる大規模なデータを集めた研究が望まれる。Swansonらによると、肝疾患患者のうち肝肺症候群を合併していない患者群の平均5年生存率は63%であるのに対し、合併している患者群では23%と有意に低かったと報告されている⁸⁾。

1990年のStollerらによる報告⁹⁾をはじめとし、肝肺症候群による低酸素血症が肝移植後に改善したという報告が数多くある。現在のところ、肝移植が唯一の根本的治療法と考えられている。肝移植の適応は施設によって異なるが、本症例は82歳と高齢であること、肺扁平上皮癌、肝細胞癌の既往があることなどから、移植は適応外と考えられた。

慢性肝疾患患者において、低酸素血症は本来

表 肝肺症候群の重症度分類

	A-aDO ₂	PaO ₂
軽症	≥15 mmHg	≥80 mmHg
中等症	≥15 mmHg	≥60, <80 mmHg
重症	≥15 mmHg	≥50, <60 mmHg
超重症	≥15 mmHg	<50 mmHg

肝移植の適応を遠ざける要因となり得る。しかし、その原因を肝肺症候群と診断することができ、移植を妨げる他の要因がなければ、肝移植により予後の改善が望めると考えられる。

最終診断

→ 肝肺症候群

おわりに

呼吸不全の原因を肝肺症候群と診断した1例を経験した。慢性肝疾患患者における呼吸不全の原因として、肝肺症候群を念頭に置く必要がある。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Kennedy TC, Knudson RJ : Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. Chest 72 : 305-309, 1977.
- 2) Krowka MJ, Cortese DA : Hepatopulmonary syndrome. Chest 98 : 1053-1054, 1990.
- 3) Schenk P, et al : Hepatopulmonary syndrome : prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. Gut 51 : 853-859, 2002.
- 4) Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ : Hepatopulmonary syndrome—a liver-induced lung vascular disorder. N Engl J Med 358 : 2378-2387, 2008.
- 5) Chiang ST : Anomogram for venous shunt (Qs-Qt) calculation. Thorax 23 : 563-565, 1968.
- 6) Fallon MB, et al : The role of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of a rat model of hepatopulmonary syndrome. Gastroenterology 113 : 606-614, 1997.
- 7) 赤羽武弘, 他 : 肝肺症候群, 別冊 日本臨牀 領域別症候群シリーズNo. 8. 1995, 504-508.
- 8) Swanson KL, et al : Natural history of hepatopulmonary syndrome : Impact of liver transplantation. Hepatology 41 : 1122-1129, 2005.
- 9) Stoller JK, et al : Reduction of intrapulmonary shunt and resolution of digital clubbing associated with primary biliary cirrhosis after liver transplantation. Hepatology 11 : 54-58, 1990.

症例掲載施設紹介

石巻赤十字病院 内科系診療部

石巻は宮城県沿岸の北東部に位置し、「寿司の街」として有名ですが、新鮮な魚介類だけでなく、肉（仙台牛、島豚など）も美味しいところです。石巻赤十字病院は、30万人医療圏で三次医療を担う唯一の基幹病院です。東日本大震災では、人的被害が最も多かった石巻地域の災害拠点病院として救護活動・災害医療を行いました。

内科系診療部は、内科、腫瘍内科、緩和医療科、神経内科、呼吸器内科、消化器内科、循環器内科よりなります。内科には、腎臓内科、血液内科、糖尿病・内分泌内科、高血圧内科などが含まれますが、それぞれ専門医などのスタッフが充実しています（第105巻第1号の腎臓内科紹介をご参照ください）。2016年から総合診療は救急部と共同で行う体制になりました。

医療圏の急性疾患、重症疾患、稀な疾患は当院に集中しますので、内科系のコモンディージーズから希少疾患まで多くの症例を幅広く経験できます。ほとんどの内科系各科に専門医・指導医が複数在籍し、スタッフとともに後期研修医、初期研

修医を指導しています。

内科系診療部は、今でこそ多くの専門科に分かれています。30年前は1つの「内科」でした。今でも内科系共益費は1つのままで残っており、内科系の歓送迎会、研修医の慰労会などは内科系診療部全体で行います。定例の研修医症例検討会、内科系ミーティングも同様です。各科の敷居は低く、症例のコンサルテーションや転科も非常にスムーズです。「仲良くて居心地の良い内科系」がモットーです。

2016年度に始まる新・内科専門医制度において、石巻赤十字病院は地方型一般病院の基幹病院として登録を申請します。充実したプログラムと教育体制を構築する予定です。

東北一活気ある病院を目指す当院に、東北地方に限らず、全国各地から多くの初期研修医、後期研修医が来てくれています。

文責：副院長・呼吸器内科 矢内 勝

2015年12月 内科ミーティングにて