

●症 例

呼気一酸化窒素の上昇を認めた肝肺症候群の1例

濱本 淳二 鳥羽 聡 廣佐古 進
中村 和芳 藤井 一彦 興梠 博次

要旨：症例は72歳，男性．3年前より労作時呼吸困難が出現．近医にて間質性肺炎と診断され，2年前より在宅酸素療法を導入し外来通院中であつた．その後，徐々に呼吸困難感が増悪したため，精査加療目的にて当科紹介入院となつた．検査の結果，アルコール性肝硬変症が存在し，動脈血液ガスにて肺泡気一動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）の増大を認め，造影心エコー及び^{99m}Tc-macroaggregated albumin（MAA）によるwhole bodyシンチにて肺内右左シャントが証明されたことより，肝肺症候群と診断した．更に呼気一酸化窒素（nitric oxide；NO）を測定したところ有意な上昇が認められた．ヒト及び動物モデルにおいて，肝肺症候群の病態にNOの関与が推測されている．しかし本邦において肝肺症候群患者の呼気NOを測定した報告はなく，病態を考える上で重要な所見と考えられたので報告する．

キーワード：肝肺症候群，一酸化窒素

Hepatopulmonary syndrome, Nitric oxide

緒 言

肝肺症候群（hepatopulmonary syndrome；HPS）は，肝疾患患者において主に肺内血管床の拡張を原因とした肺内右左シャントが原因で引き起こされる疾患であり，酸素化障害を特徴とする．この疾患は，重症の呼吸不全を来す例も多く，有効な治療法は現在のところ無い．肺内血管床が拡張する原因については，主に動物モデルにてNOやその他の血管拡張因子の関与が推測されている．ヒトにおいても患者の呼気NOの上昇が報告されているが，本邦での報告はなくNOの役割については今なお不明である．今回我々は，呼気NOの上昇を認めた肝肺症候群の1例を経験したので報告する．

症 例

症例：72歳，男性．

主訴：呼吸困難感．

既往歴：69歳，外傷性クモ膜下出血．

家族歴：兄：脳卒中，狭心症．

喫煙歴：20本×20年．

現病歴：13年前，近医にてアルコール性肝障害を指摘され外来通院中であつた．3年前より労作時呼吸困難が出現し，間質性肺炎と診断された．2年前より，呼吸

不全が進行したため在宅酸素療法を導入し，外来通院中であつた．その後胸部陰影の増悪は著明でないにもかかわらず徐々に呼吸困難が増悪したため，精査加療目的にて当科紹介入院となつた．

入院時現症：身長163cm，体重64kg，体温36.8℃，血圧137/78mmHg，脈拍79/分・整，眼球結膜に黄染あり，皮膚には黄染を認めず，咽頭発赤，表在リンパ節触知せず，2RSBに収縮期雑音聴取，肺野：両側下肺野にfine crackles聴取，腹部異常なし，肝脾触知せず，ばち状指あり，手掌紅斑あり，くも状血管腫なし．

入院時検査所見（Table 1）：ヘモグラムでは血小板の低下，生化学では肝酵素の異常，KL-6の上昇を認めた．

胸部X線写真（Fig. 1A）：両側下肺野に網状影を認めた．胸部HRCT（Fig. 1B）では，両側下肺野背側胸膜直下に小葉内網状影，および嚢胞性陰影を呈する間質性肺炎像を認め，さらにその病変部に達する拡張した血管影（矢印）を認めた．

腹部CT（Fig. 2）：肝硬変による肝表面の不整像，肝萎縮及び脾腫が認められた．

動脈血液ガス分析（Table 2）：nasal cannula O₂ 3L/min吸入下，及びJackson-Rees回路を用いた100% O₂吸入下（F_IO₂ 1.0と近似）に動脈血液ガス分析を行った．それぞれ体位変換の20分後に動脈血を採取した．臥位にてPaO₂は278.0Torr，座位にて75.4Torrと，座位による低酸素血症の増悪（orthodeoxia）が認められた．また呼吸商を0.85と仮定したときのA-aDO₂は臥位にて391.2Torr，座位にて593.7Torrと著明な開大を認めた．

Table 1 Laboratory findings on admission

| 【Hemogram】 | | 【Biochemistry】 | | 【Serology】 | |
|---------------|------------------------------|-----------------|---------------|------------|------------|
| WBC | 5,200/ μ l | TP | 6.9 g/dl | CRP | 0.18 mg/dl |
| RBC | 4.43×10^6 / μ l | Alb | 3.7 g/dl | HBs-Ag | (-) |
| Hb | 15.8 g/dl | T-Bil | 1.7 mg/dl | HCV-Ag | (-) |
| Ht | 45.9% | D-bil | 0.6 mg/dl | KL-6 | 1,014 U/ml |
| Plts | 9.3×10^4 / μ l | AST | 61 IU/l | SP-D | 60 ng/ml |
| | | ALT | 38 IU/l | IgE (RIST) | 53 IU/ml |
| | | LDH | 295 IU/l | | |
| 【Coagulation】 | | ALP | 532 IU/l | | |
| PT (%) | 63% | CHE | 97 U/l | | |
| PT-INR | 1.3 | NH ₃ | 84 μ g/dl | | |
| D-dimer | 1.2 μ g/ml | BUN | 10.9 mg/dl | | |
| | | Cr | 0.8 mg/dl | | |



Fig. 1 A: A chest X-ray film shows dilated vascular shadows in the right lower lung, and reticular opacities in both lower lung fields. B: Chest HRCT at level of the diaphragm shows reticular and subpleural cystic and intralobular fibrotic opacities in the posterior lungs, and dilated vascular opacities extending to the subpleural lesions (arrows).

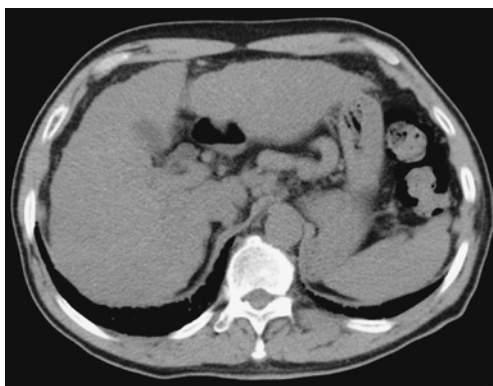


Fig. 2 Abdominal CT shows the irregular surface and atrophy of the liver and splenomegaly, suggesting liver cirrhosis.

肺機能検査および呼気 NO 測定 (Table 2) : 肺機能検査にて FEV₁/FVC は 67.7% と閉塞性障害が認められた。しかし短時間作用性 β_2 刺激薬吸入による FEV₁ の改善率は -2.7% と、気道の可逆性は認められなかった。呼気 NO 濃度は化学発光分析器 (NO Analyzer Model-280NOA, SIEVERS, USA) を用いて測定した。オンライン法にて行い、ATS/ERS の報告に準じた¹⁾²⁾。NO を含まない空気を最大呼気位から最大吸気位まで吸気し、直ちに一定流量 (50ml/sec) で陽圧のかかった状態 (19cmH₂O) で呼出し、NO 濃度が一定となった所を呼気 NO の測定値とした。連続 3 回の測定を行い、その平均値を使用した。その結果、呼気 NO は 84.1 ± 3.7 ppb (mean \pm SD, reference range < 20 ppb) と高値を示した。

造影心エコー検査 (Fig. 3) : 経食道造影心エコー検査では、microbubble 静注後 early phase にて右心房に bubble 像が描出され (Fig. 3B), 6 心拍後の delayed

更に CaO₂-C \bar{v} O₂ を 4.5vol% と仮定したときのシャント率は臥位にて 20.7%, 座位にて 28.4% であった。

Table 2 Blood gas analysis and pulmonary function test

| 【Blood gas analysis】 | | | | 【Pulmonary function test】 | |
|-------------------------------|--|--|---|-------------------------------------|--------------------|
| Position | Sitting O ₂ 3 L/min nasal | Supine F _I O ₂ 1.0 | Sitting F _I O ₂ 1.0 | VC | 3.27 L |
| pH | 7.436 | 7.404 | 7.399 | %VC | 102.5% |
| PaO ₂ | 56.2 | 278.0 | 75.4 Torr | FEV ₁ | 2.33 L |
| PaCO ₂ | 35.6 | 37.2 | 37.3 Torr | FEV ₁ /FVC | 67.7% |
| HCO ₃ ⁻ | 23.5 | 22.8 | 22.5 mmol/L | %FEV ₁ | 104.5% |
| ABE | 0.3 | -1.0 | -1.4 mmol/L | D _{Lco} | 9.67 ml/min/mmHg |
| A-aDO ₂ | | 391.2 | 593.7 Torr | %D _{Lco} | 60.4% |
| Shunt fraction | | 20.7 | 28.4% | D _{Lco} /V _A | 2.36 ml/min/mmHg/L |
| | | | | %D _{Lco} /V _A | 52.5% |
| | | | | 【Bronchodilator reversibility test】 | |
| | | | | -2.7% | |
| | | | | 【exhaled NO】 | |
| | | | | 84.1 ± 3.7ppb | |

FiO₂ was almost 1.0 when 100% oxygen was given by a Jackson-Rees breathing system. Shunt fraction and A-aDO₂ were calculated if the respiratory quotient was 0.85 and CaO₂-CvO₂ levels were 4.5 vol%.

phaseにて左心房に描出された(Fig. 3C). 心内右左シャントを疑う所見は認められなかった.

Whole body 血流シンチ (Fig. 4) : ^{99m}Tc-MAA によるシンチにて、脳、腎臓、肝臓、脾臓など肺外臓器への集積が認められた。血流シンチにて計測されるシャント率は28%であった。なお ^{99m}Tc-MAA の静注および撮影は臥位にて行った。

以上、経食道造影心エコー検査と血流シンチの結果から、肺内右左シャントが示された。

本症例では肝硬変が存在し、A-aDO₂の著明な開大が認められ、肺内右左シャントが示されたことより、肝肺症候群と診断した。

考 察

肝硬変などの肝疾患に伴う低酸素血症は古くから知られており、1977年 Kennedy らが肝肺症候群 (hepatopulmonary syndrome ; HPS) の名称を初めて用いた³⁾。肝疾患に合併する頻度は15%から20%と報告されているが、実際に我々が遭遇する機会は少なく、比較的稀な疾患と言える。肝肺症候群の3主徴は①肝疾患の存在、②A-aDO₂の開大、③肺内動静脈シャント(肺内右左シャント)と定義される⁴⁾。肺内シャントは、前毛細血管から毛細血管レベルの拡張が主要な原因とされる⁵⁾。更に肝疾患に伴う hyperdynamic state も関与し、低酸素血症が引き起こされる⁶⁾。従って低酸素血症の主要な機序は diffusion-perfusion impairment (拡散灌流障害) であるとされる⁷⁾。

肝疾患に伴う血管異常を詳細に検討した初期の報告では、肝硬変患者13例の剖検肺において、全例に前毛細血管レベルの血管拡張を認め、6例に胸膜表面の血管拡張所見を認めた。更に胸膜における前毛細血管レベルの

動静脈吻合を認めた症例が1例存在した⁵⁾。このように肝疾患においては、肺内血管床の拡張とともに、肺・胸膜において動静脈吻合を示し真性シャントをきたす症例が少数ではあるが存在している⁵⁾⁷⁾⁸⁾。本症例においても FiO₂ 1.0 の高濃度酸素吸入下、著明な低酸素血症を示し、また高濃度酸素吸入下のシャント率と ^{99m}Tc-MAA による whole body scan で得られたシャント率とのあいだに大きな差がないことから、低酸素血症の原因として真性シャントが深く関与していることが示唆された。

HPS において低酸素血症に関与する主要な病変部は、前毛細血管から毛細血管レベルと考えられているが、胸部 CT にてより中枢レベルの血管拡張が認められることが報告されている。これまでの後ろ向き研究では、胸部 CT にて臓側胸膜に及ぶ血管が認められた場合を血管拡張ありと定義したとき、HPS 患者全例で肺末梢血管が拡張し、この血管異常の程度と低酸素血症の程度に相関が認められた⁴⁾。Lee らは更に詳細な胸部 CT 画像の検討を行い、健常者や PaO₂ の正常な肝硬変患者と比べ、HPS 患者において肺末梢血管の有意な拡張が認められることを報告した⁹⁾。近年の前向き研究においても、normoxemic な肝硬変患者や健常者に比べ、HPS 患者群において右下葉肺底区動脈径が有意に拡張し、動脈径と動脈血酸素分圧との間に負の相関が認められたことより、HPS の補助診断として胸部 CT 画像の有用性が示唆された¹⁰⁾。本症例においても、胸部 CT にて臓側胸膜に達する血管拡張が認められた。その所見は HPS の診断を支持するとともに、低酸素血症に関与している可能性が示唆された。

胸部単純 X 線写真にて HPS 患者の 46%~100% に結節性または網状結節性陰影を肺底部に認める⁵⁾¹¹⁾。この所見は間質性肺炎に類似しているが線維化所見はなく、

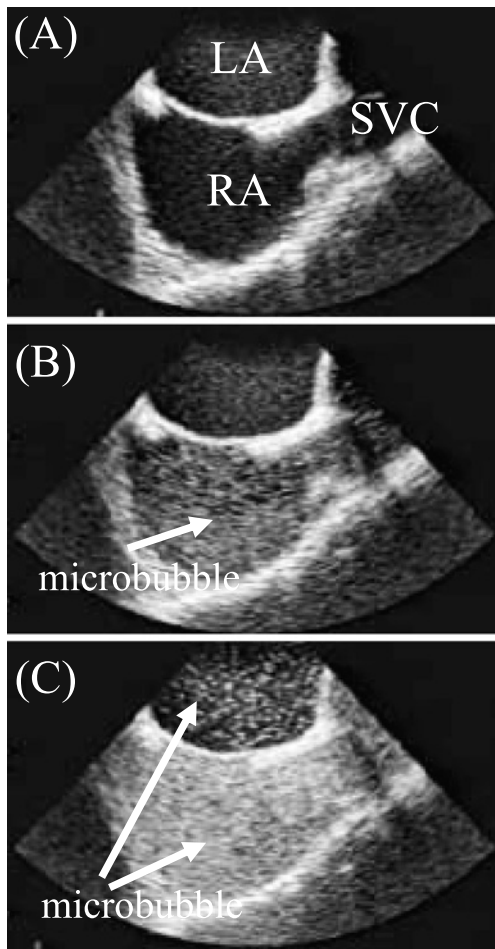


Fig. 3 Transesophageal contrast echocardiograms from the patient. (A) Normal heart chambers before intravenous microbubble injection. LA, left atrium; SVC, superior vena cava; RA, right atrium. (B) Microbubble opacification of the right heart chambers in the early phase after the injection. (C) Microbubble opacification of the left heart chambers in the delayed phase, suggesting pulmonary vascular shunt. Intracardiac right-to-left shunt was not observed.

拡張した血管陰影を示したものと考えられている⁴⁾。本症例において、両側肺底区背側に蜂巢肺、網状影を認め血中 KL-6 の上昇を認めた。その後陰影は 2 年 6 カ月の経過で増強していることから、usual interstitial pneumonia pattern の病変を示していると考えられた。collagen disease を示唆する検査所見、身体所見は認められず、陰影の原因として IPF の可能性が高いと考えた。

呼気 NO の上昇した肺肝症候群の報告は本邦では本症例が初めてであるが、海外では若干の報告がなされている。Cremona らは 3 例の HPS 患者において、健常者及び低酸素血症のない肝硬変患者に比べて、有意に呼気 NO が上昇していることを報告した。この HPS 患者の

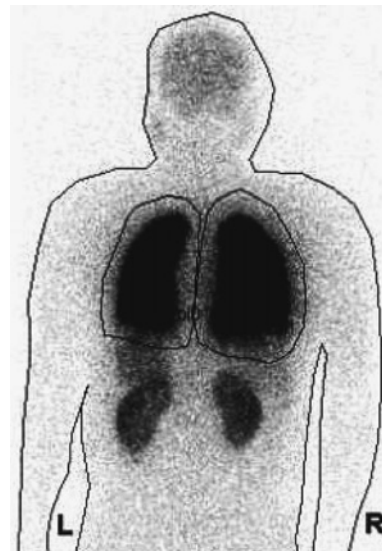


Fig. 4 Perfusion scan with ^{99m}Tc -MAA. The uptake over the brain, kidneys, liver, and spleen suggests abnormal passage through the pulmonary vascular bed. Intrapulmonary shunt examination revealed shunts in 28% of the entire body.

うち 1 例は肝移植を行い、3 カ月後に低酸素血症が消失し、呼気 NO は正常値に戻った¹²⁾。Rolla らは、健常者に比べ肝硬変患者では有意に呼気 NO が上昇し、更に HPS と診断された患者では、HPS のない肝硬変患者に比べて有意に呼気 NO が上昇していることを報告した。また、HPS 患者を含む肝硬変患者の呼気 NO と A-aDO₂ および心係数には正の相関が認められた¹³⁾。我々と類似した方法で呼気 NO を測定した報告では、健常者、気管支喘息患者、肝硬変患者の順に呼気 NO はそれぞれ $15.9 \pm 1.1\text{ppb}$, $49.1 \pm 5.2\text{ppb}$, $21.8 \pm 2.9\text{ppb}$ (mean \pm SE) であったが、肝硬変患者と健常者の間に有意差を認めなかった¹⁴⁾。また健常者及びシェーグレン症候群を伴わない原発性胆汁性肝硬変患者 (HPS 合併例あり) の呼気 NO を比較した報告では、それぞれ $14 \pm 1.1\text{ppb}$, $21.5 \pm 1.2\text{ppb}$ (mean \pm SE) であり、健常者と比較して呼気 NO が有意に増加していた¹⁵⁾。これらの報告における NO 測定方法は、我々と全く同一ではないため、単純な比較はできないが、本症例において呼気 NO が 84.1ppb と高値を示していることは、A-aDO₂ が極めて開大していることを示唆している。

ここで、HPS に呼気 NO の上昇が誘導される機序について、基礎実験の結果から考察してみる。HPS の動物モデルである総胆管結紮ラットにおいては、循環血中に増加した endothelin-1 (ET-1) と、肺血管内皮細胞において発現の増強した endothelin B (ETB) レセプターの両者の作用により、血管内皮 NO 合成酵素 (endothelial

nitric oxide synthase ; eNOS) による NO 過剰産生を引き起こす。その結果、血管平滑筋の弛緩反応が出現し HPS が引き起こされると想定されている¹⁶⁾。また肝硬変ラットモデルにおいて、angiotensin II による血管収縮反応が減弱し、それは NO により誘導されることが示されている¹⁷⁾。更に総胆管結紮ラットにおける bacterial translocation は、肺内血管の拡張に関与し、その病態にはマクロファージにおける iNOS の誘導が関わっていることも報告されている¹⁸⁾。

呼気 NO は気管支喘息において上昇することが知られている。本症例において気管支喘息の有無、アトピー素因の有無に関する詳細な問診を行ったが、それらを疑う所見は認められなかった。血清総 IgE 値の上昇はなく、また CAP-RAST 法によるハウスダスト 1、ヤケヒョウヒダニに対する特異的 IgE はいずれも陰性 (<0.34UA/ml) であった。更に気管支喘息の診断のため β_2 刺激薬吸入前後の 1 秒量の改善および改善率を測定したが有意な改善はなく、気管支喘息の合併はないと考えた。以上の所見より、本症例の呼気 NO の上昇は、海外における報告と同様、HPS の病態に関連したものと結論した。

海外では HPS 患者において呼気 NO の上昇が報告されているが、本邦での文献報告は検索した限り存在しなかった。HPS 患者における呼気 NO の上昇の機序はヒト及び動物モデルの研究により徐々に明らかにされているが、今なお詳細は明らかになっていない。今後症例の集積と、動物モデルによる研究が進むことにより、病態が徐々に明らかになるものと思われる。

引用文献

- 1) Recommendations for standardized procedures for the on-line and off-line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 2104—2117.
- 2) ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 912—930.
- 3) Kennedy TC, Knudson RJ. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. *Chest* 1977; 72: 305—309.
- 4) McAdams HP, Erasmus J, Crockett R, et al. The hepatopulmonary syndrome: radiologic findings in 10 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166: 1379—1385.
- 5) Berthelot P, Walker JG, Sherlock S, et al. Arterial changes in the lungs in cirrhosis of the liver—lung spider nevi. *N Engl J Med* 1966; 274: 291—298.
- 6) Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 1995; 122: 521—529.
- 7) Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. *Chest* 1994; 105: 1528—1537.
- 8) Stanley NN, Woodgate DJ. Mottled chest radiograph and gas transfer defect in chronic liver disease. *Thorax* 1972; 27: 315—323.
- 9) Lee KN, Lee HJ, Shin WW, et al. Hypoxemia and liver cirrhosis (hepatopulmonary syndrome) in eight patients: comparison of the central and peripheral pulmonary vasculature. *Radiology* 1999; 211: 549—553.
- 10) Koksall D, Kacar S, Koksall AS, et al. Evaluation of intrapulmonary vascular dilatations with high-resolution computed thorax tomography in patients with hepatopulmonary syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 77—83.
- 11) Barbe T, Losay J, Grimon G, et al. Pulmonary arteriovenous shunting in children with liver disease. *J Pediatr* 1995; 126: 571—579.
- 12) Cremona G, Higenbottam TW, Mayoral V, et al. Elevated exhaled nitric oxide in patients with hepatopulmonary syndrome. *Eur Respir J* 1995; 8: 1883—1885.
- 13) Rolla G, Brussino L, Colagrande P, et al. Exhaled nitric oxide and oxygenation abnormalities in hepatic cirrhosis. *Hepatology* 1997; 26: 842—847.
- 14) Delclaux C, Mahut B, Zerah-Lancner F, et al. Increased nitric oxide output from alveolar origin during liver cirrhosis versus bronchial source during asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 332—337.
- 15) Rolla G, Brussino L, Scappaticci E, et al. Source of exhaled nitric oxide in primary biliary cirrhosis. *Chest* 2004; 126: 1546—1551.
- 16) Fallon MB. Mechanisms of pulmonary vascular complications of liver disease: hepatopulmonary syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: S138—142.
- 17) Castro A, Jimenez W, Claria J, et al. Impaired responsiveness to angiotensin II in experimental cirrhosis: role of nitric oxide. *Hepatology* 1993; 18: 367—372.
- 18) Rabiller A, Nunes H, Lebrec D, et al. Prevention of gram-negative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 514—517.

Abstract**A case of hepatopulmonary syndrome with elevated exhaled nitric oxide**

Junji Hamamoto, Satoshi Toba, Susumu Hirosako, Kazuyoshi Nakamura,
Kazuhiko Fujii and Hirotsugu Kohrogi

Department of Respiratory Medicine, Kumamoto University Hospital, Faculty of Medical and
Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University

A 76-year-old man was admitted to our hospital because of dyspnea. Three years before admission, dyspnea was recognized and had been given a diagnosis of interstitial pneumonia by a general physician. A year later, he received home oxygen therapy. After admission, we found that he had alcoholic liver cirrhosis and an increased alveolar-arterial oxygen level in his arterial blood gas. Moreover, he had an intrapulmonary vascular shunt, detected by contrast-enhanced echocardiography and perfusion scan with ^{99m}Tc -macroaggregated albumin. These results confirmed hepatopulmonary syndrome. Furthermore, exhaled nitric oxide (NO) was elevated in the patient although he had never had bronchial asthma or any other allergic diseases. Animal models of hepatopulmonary syndrome have shown that exhaled NO is associated with dilated vessels. To the best of our knowledge, this paper describes the first case of hepatopulmonary syndrome with elevated exhaled NO in Japan.