

## ●症 例

## 間質性肺炎急性増悪により顕在化した肝肺症候群の1例

井上 幸久<sup>a,b</sup> 榛沢 理<sup>a</sup> 矢澤 克昭<sup>a</sup>  
高崎 寛司<sup>a</sup> 磯貝 進<sup>a</sup> 稲瀬 直彦<sup>b</sup>

要旨：症例は76歳，男性．労作時呼吸困難を主訴に当院受診した．低酸素血症を認め，CTで両肺に蜂巣肺を伴うびまん性のすりガラス陰影および肺内血管拡張を認めた．間質性肺炎急性増悪と考え非侵襲的陽圧換気療法併用下でステロイド治療後，陰影は消退した．しかし，座位での呼吸困難，低酸素血症を認め，platypnea-orthodeoxia症候群と診断した．これを契機に，大酒家であったことによるアルコール性肝線維症の合併が判明し，肝肺症候群と診断した．間質性肺炎急性増悪で顕在化した肝肺症候群はまれであり，報告した．

キーワード：肝肺症候群，間質性肺炎，急性増悪，Platypnea-orthodeoxia 症候群

Hepatopulmonary syndrome, Interstitial pneumonia, Acute exacerbation, Platypnea-orthodeoxia syndrome

## 緒 言

肝肺症候群 (hepatopulmonary syndrome: HPS) は，肝疾患，低酸素血症，肺内血管拡張を3徴とする疾患である<sup>1)</sup>．HPSでは肺内血管拡張に伴う拡散障害およびシャント血流増大により，立位・座位での低酸素血症・呼吸困難の増悪を示すplatypnea-orthodeoxia症候群(POS)をしばしば合併する．

今回，間質性肺炎急性増悪後に顕在化したHPSの1例を経験した．間質性肺炎改善後のPOSの存在からHPSを疑い診断に至った．間質性肺炎急性増悪に伴い顕在化したHPSの報告はなく，貴重な症例と考え報告する．

## 症 例

患者：76歳，男性．

主訴：発熱，呼吸困難．

現病歴：20XX年3月より労作時呼吸困難が出現した．4月下旬より38℃台の発熱が出現し呼吸困難の増悪を認めたため近医を受診した．しかし，その後も症状が悪化し，5月初旬に青梅市立総合病院に救急搬送された．著

明な低酸素血症を認め，精査加療目的に呼吸器内科に入院となった．

既往歴：高血圧，前立腺肥大症．

生活社会歴：喫煙歴20本/日(20~65歳)．

飲酒歴：ビール1.5Lおよび日本酒2合/日．内服薬：ハルナール<sup>®</sup> (tamsulosin)．

家族歴：特記すべきことなし．

身体所見：SpO<sub>2</sub> 85% (室内気，安静臥位)，体温35.9℃，血圧152/95 mmHg，脈拍数100回/min，呼吸数40回/min．結膜に貧血・黄疸なし．両側胸背部でfine cracklesを聴取．心雑音なし．肝脾触知せず．下腿浮腫なし．ばち指なし．手掌紅斑なし．くも状血管腫なし．

入院時検査所見：血液検査所見を表1に示す．白血球数の増加，C反応性蛋白(CRP)上昇を認め，LDH，KL-6およびsurfactant protein D (SP-D)は著明高値であった．また，軽度の肝逸脱酵素の上昇を認めた．各種自己抗体はすべて陰性で，肝炎ウイルス検査も陰性であった．動脈血液ガスでは低酸素血症を認め，I型呼吸不全であった．胸部X線写真では両肺野のびまん性のすりガラス陰影・網状影を認めた．胸部CTでは，両側下葉肺底部に蜂巣肺を伴う両肺びまん性のすりガラス陰影と，両肺下葉優位に肺内血管拡張を認めた(図1A)．

入院後経過：間質性肺炎急性増悪，肺水腫の可能性を考慮して，入院後に非侵襲的陽圧換気療法(non-invasive positive pressure ventilation: NPPV)併用のもと，利尿剤およびメチルプレドニゾロン(methylprednisolone) 250 mg/日を3日間投与開始した．呼吸状態は改善し

連絡先：井上 幸久

〒198-0042 東京都青梅市東青梅4-16-5

<sup>a</sup> 青梅市立総合病院呼吸器内科

<sup>b</sup> 東京医科歯科大学呼吸器内科

(E-mail: inoue.pulm@tmd.ac.jp)

(Received 23 Mar 2015/Accepted 9 Jun 2015)

表1 入院時血液検査所見

Hematology			Biochemistry			Serology		
WBC	12,400/ $\mu$ l	(3,500~9,700)	TP	7.7 g/dl	(6.5~8.2)	CRP	16.9 mg/dl	(<0.30)
Neut	92.0%		Alb	3.4 g/dl	(3.7~5.5)	BNP	309 pg/ml	(<18.4)
Lym	6.0%		BUN	29.5 mg/dl	(8~20)	KL-6	1,598 U/ml	(<500)
RBC	$453 \times 10^3$ / $\mu$ l	(438~577)	Cre	1.37 mg/dl	(0.65~1.09)	SP-D	827 ng/ml	( $\leq$ 0.0)
Hb	14.3 g/dl	(13.6~18.3)	Na	130 mEq/L	(135~145)	ANA	< $\times$ 40	
Plt	$21.8 \times 10^3$ / $\mu$ l	(14.0~37.9)	K	5.6 mEq/L	(3.5~5.0)	HBs-Ag	negative	
			Cl	97 mEq/L	(98~108)	HCV Ab	negative	
Blood coagulation			LDH	721 U/L	(120~245)	Pulmonary function test		
PT-INR	0.98	(0.90~1.13)	GOT	91 IU/L	(10~40)	VC	1.52 L	(48.7%)
APTT	30.0 s	(26.0~38.0)	GPT	29 IU/L	(5~45)	FVC	1.46 L	(46.8%)
Arterial blood gas (O <sub>2</sub> mask 5 L/min)			ALP	234 IU/L	(104~338)	FEV <sub>1</sub>	1.12 L	(76.7%)
pH	7.37		T-bil	1.7 mg/dl	(0.3~1.2)			
PaCO <sub>2</sub>	30 Torr		$\gamma$ -GTP	16 U/L	(<79)			
PaO <sub>2</sub>	62 Torr							
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	16.9 mEq/L							
BE	-6.9							

VC : vital capacity, FVC : forced vital capacity, FEV<sub>1</sub> : forced expiratory volume in one second. ( ) : normal range.

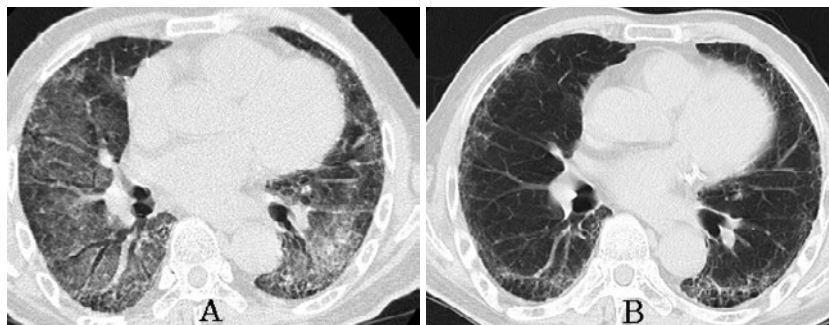


図1 (A) 入院時胸部CT. 両肺に蜂巣肺を伴う, びまん性のすりガラス陰影を認める.  
(B) 第40病日胸部CT. 両肺のびまん性すりガラス陰影は消退した.

day 6にNPPV離脱可能であったが, 両肺のすりガラス陰影は残存した. KL-6, SP-D著明高値であり, 胸部CTでも肺底部胸膜直下に軽度の蜂巣肺を認め, 病型の特定は困難であったが, 間質性肺炎急性増悪と診断した. 第4病日よりステロイド後療法としてプレドニゾロン(prednisolone) 30 mg/日を内服開始し, 呼吸状態は徐々に改善しLDHも低下し, すりガラス陰影も消退傾向となった(図1B).

しかし, 呼吸状態が改善したにもかかわらず, 臥位と比較して座位での著明な低酸素血症および呼吸困難が増悪した(表2). 肺血流シンチグラフィ(<sup>99m</sup>Tc-MAA)では脳や腎臓に集積を認め, 27.8%と高度の右左シャントを認めた(図2). 経胸壁・経食道心臓超音波検査(コントラストエコー)では, 卵円孔開存や心房中隔欠損などの明らかな心内シャントを認めなかった. 呼吸機能検査

では, 肺活量1.52 L (42%), 1秒量1.12 L (53%)と混合性呼吸機能障害を認め, 一酸化炭素拡散能(DL<sub>co</sub>)は測定できなかったが, 間質性肺炎だけでは説明できない高度の肺内シャントが存在すると考えられた. これを契機に追加で精査したところ, 腹部超音波・腹部CTで肝臓萎縮や辺縁鈍化および左葉肥大を認めた. もともと大酒家でありアルコール性肝線維症が存在すると考えられた. なお, 食道静脈瘤や脾腫など門脈圧亢進症を疑わせる所見や腹水は認めなかった. 以上より, HPSおよびそれに伴うPOSと診断した.

高齢でかつ間質性肺炎もあり, 患者本人が肝移植を希望しなかったため, 在宅酸素療法(労作時のみオキシマイザー6 L/min)を導入のうえで自宅退院となった. 退院後18ヶ月ほど経過しているが病状の進行なく経過している.

表2 動脈血液ガス（室内気）の体位による推移

	Supine	Upright
PaO <sub>2</sub> (Torr)	62.2	46.3
PaCO <sub>2</sub> (Torr)	34.9	34.6
AaDO <sub>2</sub> (Torr)	45.0	60.9
SaO <sub>2</sub> (%)	92.7	82.6

## 考 察

HPSは、1977年にKennedyらにより初めて提唱され<sup>2)</sup>、肝疾患、低酸素血症（肺胞気-動脈血酸素分圧格差開大）、肺内毛細血管拡張を3徴とする疾患である<sup>1)</sup>。基礎疾患の多くは肝硬変などの門脈圧亢進症を伴う慢性肝疾患が多いが、急性肝炎や肝障害のない特発性門脈圧亢進症でも発症する。また、肝疾患の重症度とHPSの重症度とは相関がないとされ<sup>3)4)</sup>、本例でもChild-Pugh分類 grade Aと軽症のアルコール性肝線維症であった。

HPSにおける低酸素血症の主要な原因は、前毛細血管から毛細血管レベルの肺内血管拡張に伴う拡散障害および肺内シャント増大による拡散灌流障害である<sup>5)</sup>。血管内皮細胞におけるエンドセリン受容体の発現亢進や、血管内マクロファージによる一酸化窒素(NO)や血管内皮成長因子A(VEGF-A)の過剰産生を介して肺内血管拡張をきたし、さらに低酸素性肺血管攣縮が抑制されるために換気血流不均等が是正されず、シャント血流増加と相まって低酸素血症が引き起こされる<sup>6)7)</sup>。低酸素血症の程度によりHPSの重症度が分類され、室内気で動脈血酸素分圧(PaO<sub>2</sub>)50 Torr未満の低酸素血症は予後不良とされる<sup>1)</sup>。本症例は退院時のPaO<sub>2</sub>46 Torrであり、HPSの重症度は重症であった。

POSは、座位で呼吸困難や低酸素血症が増悪し臥位で改善する、比較的まれな病態である<sup>8)</sup>。右左シャント血流の増加が原因とされ、主に卵円孔開存(patent foramen ovale:PFO)、心房中隔欠損症などの心内シャントと、肺動静脈瘻やHPSなどの肺内シャントに分類される。最も多い原因はPFOである。まれに、間質性肺炎、重症の慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease:COPD)、急性呼吸窮迫症候群(acute respiratory distress syndrome:ARDS)、肺塞栓症、肺癌術後にも、換気血流不均等を伴う肺内シャント血流の増加が原因でPOSを合併する。しかし、今回肺血流シンチグラフィにおいて臥位で27.8%と高度の右左シャントを認めたことから、間質性肺炎による換気血流不均等のみでは説明困難と考え<sup>9)</sup>、アルコール性肝線維症の存在からHPS合併の可能性を疑った。COPDや間質性肺炎などの慢性肺疾患が加わると換気血流不均等を悪化させるた



図2 肺血流シンチグラフィ(99mTc-MAA, 臥位)。脳や腎臓に集積を認め、27.8%と高度の右左シャントを認めた。

め、HPSによる酸素化能の障害をより助長すると報告されている<sup>10)</sup>。本症例では、おそらくHPSでの肺内血管拡張による拡散灌流障害はもともと背景に存在していたと考えられ、間質性肺炎急性増悪による拡散能低下を合併したことで、症状が出現しPOSをきたしたと考えられた。今回、間質性肺炎急性増悪後にPOSを併発したが、右心系負荷を認めずに体位変換時にのみPFOを介したシャント血流を認めた症例<sup>11)</sup>もあり、経胸壁心臓超音波検査だけでなく経食道心臓超音波検査まで施行したが、心内シャントは否定的であった。

HPSでは30%程度にCOPD、特発性肺線維症、サルコイドーシスなどの肺疾患を合併するとの報告があるが<sup>10)</sup>、実際HPSに間質性肺炎を合併した報告は少ない。さらにHPSの0.67%に間質性肺炎を認めたとの報告もあり、両者の合併は比較的まれであると考えられた<sup>10)12)</sup>。

HPSに対して、血管収縮薬[アルミトリン(almitrine)], 抗菌薬, β遮断薬, シクロオキシゲナーゼ阻害薬, ガーリック, コルチコステロイド, シクロホスファミド(cyclophosphamide), NO阻害薬, ソマトスタチン(somatostatin)などが有効であった報告はあるが、確立した薬物療法はない<sup>1)</sup>。酸素療法も低酸素血症には有効である

が、予後延長効果は不明である。現時点でHPSに対して確立した治療法は肝移植のみである。肝移植により酸素化改善や生存期間延長が得られるが、術前のシャント率20%以上やPaO<sub>2</sub> 50 Torr未満の低酸素血症は、術後予後不良因子である<sup>13)</sup>。一方、間質性肺炎合併HPSに対して肝移植を施行し、間質性肺炎増悪抑制や酸素化の改善を認めた報告もあり<sup>14)</sup>、間質性肺炎の合併自体は肝移植適応の除外とはならないと考えられる。しかし、今回高齢かつ患者本人の希望により、肝移植の適応とはならず、在宅酸素療法による対症療法のみで経過観察の方針としたが、肝移植を施行しないHPSでは平均生存期間24ヶ月、5年生存率23%と報告<sup>15)</sup>されており、予後不良であると考えられた。

間質性肺炎急性増悪後の拡散能低下により、潜在していたHPSが顕在化した症例を今回経験した。既存に呼吸器疾患の合併がある場合でも、低酸素血症の病態を考えて鑑別を進めていくことがHPSの診断に有用であり、肝疾患の重症度によらずHPSが潜在している可能性を考慮して診療にあたる必要があると考えられた。

本論文の要旨は、第600回日本内科学会関東地方会（2013年10月、東京）で発表した。

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

#### 引用文献

- 1) Rodriguez-Roisin R, et al. Hepatopulmonary syndrome—a liver induced lung vascular disorder. *N Engl J Med* 2008; 358: 2378-87.
- 2) Kennedy TC, et al. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. *Chest* 1977; 72: 305-9.
- 3) Rodriguez-Roisin R, et al. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004; 24: 861-80.
- 4) Whyte MK, et al. Analysis of intrapulmonary right to left shunt in the hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol* 1998; 29: 85-93.
- 5) Hoyer MM, et al. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004; 363: 1461-8.
- 6) Zhang J, et al. Hepatopulmonary syndrome: update on pathogenesis and clinical features. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 539-49.
- 7) Rodriguez-Roisin R, et al. Gas exchange and pulmonary vascular reactivity in patients with liver cirrhosis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 1085-92.
- 8) Cheng TO. Platypnea-orthodeoxia syndrome: etiology, differential diagnosis, and management. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999; 47: 64-6.
- 9) Abrams GA, et al. Use of macroaggregated albumin lung perfusion scan to diagnose hepatopulmonary syndrome: a new approach. *Gastroenterology* 1998; 114: 305-10.
- 10) Martinez G, et al. Hepatopulmonary syndrome associated with cardiorespiratory disease. *J Hepatol* 1999; 30: 882-9.
- 11) 吉村克洋, 他. 間質性肺炎に合併した platypnea-orthodeoxia syndrome の 1 例. *日呼吸会誌* 2013; 2: 593-7.
- 12) Malagari K, et al. Cirrhosis-related intrathoracic disease. Imaging features in 1038 patients. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 558-62.
- 13) Arguedas MR, et al. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology* 2003; 37: 192-7.
- 14) Shahangian S, et al. Interstitial lung disease in patients with hepatopulmonary syndrome: a case series and new observations. *Lung* 2014; 192: 421-7.
- 15) Swanson KL, et al. Natural history of hepatopulmonary syndrome: impact of liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 1122-9.

**Abstract****A case of hepatopulmonary syndrome revealed by complicating with acute exacerbation of interstitial pneumonia**

Yukihiisa Inoue<sup>a,b</sup>, Satoshi Hanzawa<sup>a</sup>, Katsuaki Yazawa<sup>a</sup>, Hiroshi Takasaki<sup>a</sup>,  
Susumu Isogai<sup>a</sup> and Naohiko Inase<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, Ome Municipal General Hospital

<sup>b</sup>Department of Integrated Pulmonology, Tokyo Medical and Dental University

A 76-year-old man was admitted to our hospital with dyspnea on exertion and hypoxemia. His chest CT showed bilateral diffuse ground-glass opacity with honeycomb and pulmonary vascular dilation in the lower lung. We diagnosed him as having acute exacerbation of interstitial pneumonia and treated with the administration of corticosteroid assisted by noninvasive positive pressure ventilation. His respiratory condition and chest CT findings had improved, but he had dyspnea and hypoxemia in a sitting position and was diagnosed as platypnea-orthodeoxia syndrome. He was then found to be complicated with alcohol-induced hepatic fibrosis, and we therefore diagnosed as hepatopulmonary syndrome (HPS) comorbid with interstitial pneumonia. We described a case of HPS revealed by complicating with acute exacerbation of interstitial pneumonia.