

## ●症 例

## 脂肪肝による肝肺症候群と考えられた1例

綿谷奈々瀬 西山 理 山崎 亮  
吉川 和也 御勢 久也 東田 有智

要旨：症例は81歳男性。原因不明の低酸素血症で当科へ紹介となった。肝機能障害はないものの画像上脂肪肝があり、血流シンチグラフィで右左シャントを認め、脂肪肝による肝肺症候群と診断した。酸素療法を導入し禁酒と食事療法を指導したところ、脂肪肝、低酸素血症ともに改善し、酸素療法を中止した。肝機能障害のない脂肪肝のみで肝肺症候群と診断された例は報告されていない。また比較的短期間に改善を示しており興味深い症例と考える。

キーワード：肝肺症候群、脂肪肝、肺血流シンチグラフィ

Hepatopulmonary syndrome (HPS), Fatty liver, Pulmonary blood flow scintigraphy

## 緒 言

慢性肝疾患患者において、肺内血管拡張が主因の低酸素血症を呈することがあり、肝肺症候群 (hepatopulmonary syndrome: HPS) と呼ばれる。禁酒・減量により低酸素血症が著明に改善した、脂肪肝によるHPSと考えられた1例を経験したので報告する。

## 症 例

患者：81歳，男性。

主訴：労作時呼吸困難 (mMRC Grade 3)。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：70歳 前立腺癌 (ホルモン治療中)，75歳 狭心症，78歳 胸腹部大動脈瘤，79歳 胸腰椎圧迫骨折。

喫煙歴：45本/日×30年，50歳より禁煙。

飲酒歴：30～60歳までウイスキー・焼酎5合/日，60～81歳まで焼酎0.5合/日。

現病歴：20XX年1月頃より mMRC Grade 1の労作時呼吸困難を認めていた。同年7月頃より徐々に労作時呼吸困難が悪化 (mMRC Grade 3) し近医を受診。低酸素血症を認め、8月、精査・加療目的に当科紹介・入院となった。

入院時身体所見：身長158.4cm，体重65.8kg (BMI 26.2)。

体温36.1℃，呼吸数20回/分，SpO<sub>2</sub> 88% (室内気)，脈拍89回/分，血圧122/35mmHg，意識清明，両側下肺背側で軽度の捻髪音を聴取した。心雑音を聴取せず。ばち指認めず。腹部は肝脾触知せず。クモ状血管腫を認めず。

入院時検査所見 (表1)：KL-6が908U/mLと上昇を認めた。明らかな自己抗体は認めなかった。室内気・臥位にてPaO<sub>2</sub> 57.7Torrと低酸素血症を認めた。呼吸機能検査で%DLcoの低下を認めた。

胸部画像検査：胸部単純X線写真では明らかな異常を認めなかった。胸部HRCTでは両側上葉優位に気腫性変化と両側下葉背側胸膜直下に線状影および網状影を認めたが、明らかな蜂巢肺は認めなかった (図1)。血管拡張の所見も認めなかった。胸部造影CTでは、明らかな肺動脈塞栓症や肺内動静脈瘻は認めなかった。

腹部画像・超音波検査：腹部CTでは高度の脂肪肝を認めた。肝表面の不整・萎縮などの肝硬変を疑う所見は認めなかった (図2)。腹部エコーでも肝腎コントラスト陽性で高度脂肪肝の所見を認めた。

心臓超音波検査：軽度の大動脈弁逆流と僧帽弁逆流を認めた。左室収縮能は保たれており、右心負荷所見も認めなかった。

Whole body血流シンチグラフィ (<sup>99m</sup>Tc-MAA)：脳・腎臓などの肺外臓器への集積が認められた。計測されるシャント率は14.5%であった。肺区域に一致した血流欠損は認めなかった。

入院後経過：亜急性経過で出現したI型呼吸不全を認めた。胸部HRCTで肺気腫と間質性肺炎は認めるものの (図1)，肺機能障害を認めなかった。有意な右左シャントを認めたことから (14.5%)，HPSと診断した。肥満と

連絡先：西山 理

〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東377-2

近畿大学医学部呼吸器・アレルギー内科

(E-mail: nishiyama\_o@yahoo.co.jp)

(Received 21 Feb 2019/Accepted 5 Aug 2019)

表1 入院時検査所見

Hematology		Immunology		Pulmonary function test	
WBC	5.220/μL	CRP	0.024mg/dL	VC	3.35L
Neut	61.7%	KL-6	908U/mL	%VC	111.3%
Eos	2.9%	Anti-nuclear antibody	< 40	FEV <sub>1</sub>	2.35L
Baso	0.4%	Anti-mitochondrial antibody	< 10	FEV <sub>1</sub> /FVC	72.8%
Lym	28.7%	Hyaluronic acid	88ng/mL	%FEV <sub>1</sub>	104%
Mono	6.3%	Type 4 collagen	109ng/mL	DLco	12.01 mL/min/mmHg
RBC	424×10 <sup>4</sup> /μL	HBs-Ag	(-)	%DLco	55.6%
Hb	13.3 g/dL	HCV-Ab	(-)	6 minutes walking test (O <sub>2</sub> 1L/min nasal)	
Plt	29.7×10 <sup>4</sup> /μL	Coagulation		Walk distance	240 m
Biochemistry		PT	90.3%	Baseline SpO <sub>2</sub>	92%
TP	6.8 g/dL	PT-INR	1.05	Nadir SpO <sub>2</sub>	87%
Alb	4.8 g/dL	D-dimer	1.4 μg/mL	Dyspnea (Borg scale)	4
T-bil	0.8 mg/dL	FDP	4.3 μg/mL	Pulse rate	73/min
AST	26 U/L	Arterial blood gas analysis (room air, supine)			
ALT	38 U/L	pH	7.465		
LDH	246 U/L	PaO <sub>2</sub>	57.7 Torr		
ALP	192 U/L	PaCO <sub>2</sub>	30.4 Torr		
γ-GTP	36 U/L	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	21.4 mmol/L		
BUN	18 mg/dL	A-aDO <sub>2</sub>	54.3 Torr		
Cre	0.93 mg/dL	(O <sub>2</sub> 1L/min nasal, sitting)			
Na	138 mmol/L	pH	7.471		
K	3.9 mmol/L	PaO <sub>2</sub>	47.8 Torr		
Cl	107 mmol/L	PaCO <sub>2</sub>	28.9 Torr		
T-chol	125 mg/dL	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	20.6 mmol/L		
LDL	53 mg/dL	A-aDO <sub>2</sub>	87.2 Torr		
TG	70 mg/dL				

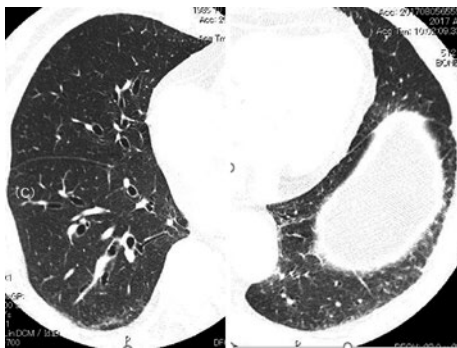


図1 入院時胸部HRCT. 肺野条件では両側下葉背側胸膜直下に線状影および網状影を認めたが、明らかな蜂巢肺は認めなかった。血管拡張の所見も認めなかった。



図2 入院時腹部CT. 高度脂肪肝を認めた。

脂肪肝があることより、非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease : NAFLD) が疑われたが、飲酒歴もあることからどちらの影響もあると考えた。

在宅酸素療法 (3L/分) を導入し、食事療法 (1日1700kcal)、運動療法、禁酒を指導した。徐々に体重は減少し、酸素療法開始後5ヶ月目より低酸素血症の改善を認め、9ヶ月

目には酸素投与を中止することができた (図3)。6分間歩行距離は室内気で340m、歩行後のボルグスケールも0と著明な改善を認めた。9ヶ月で3kgの減量があり、画像上脂肪肝も改善し (図4)、それに伴いシャント率は14.5%→5.5%と正常化した。その後、現在まで呼吸状態の悪化は認めていない。

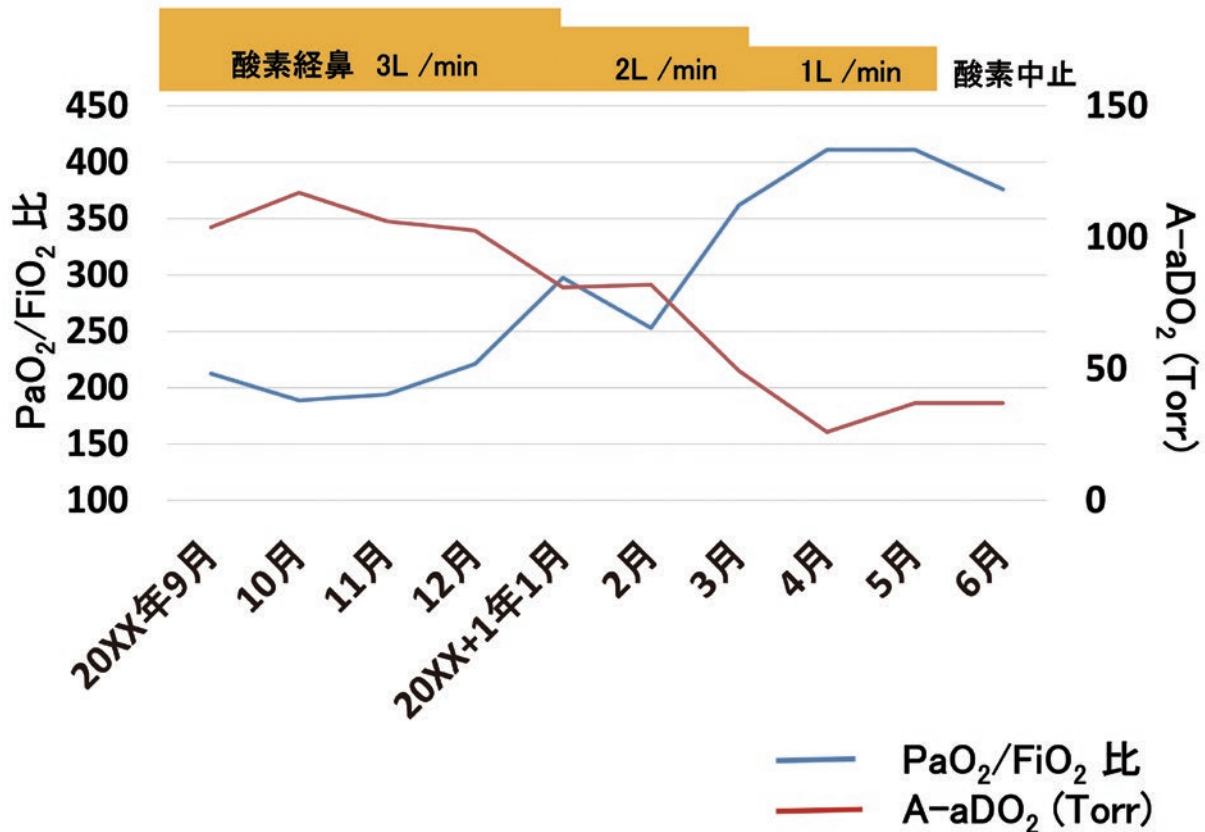


図3 臨床経過. 在宅酸素療法開始後5ヶ月目より低酸素血症の改善を認めた. 9ヶ月目には労作時の低酸素血症も認めず, 酸素療法は中止することができた.

## 考 察

HPSは1977年にKennedyらにより初めて提唱された概念で<sup>1)</sup>, 肝疾患あるいは門脈圧亢進症に関連して生じた肺血管拡張に基づく動脈血酸素化の異常と定義され, 慢性肝疾患, 酸素化障害, 肺内血管拡張を3徴とする<sup>2)</sup>. HPSの有病率は5~32%と報告によって幅がある<sup>3)</sup>が, 肝硬変を伴わない場合の頻度は定かではない. しかし, 慢性肝疾患患者の10~70%において動脈血酸素分圧が低下しているとの報告もあり<sup>4)</sup>, 決して稀な疾患ではないと考えられる. また, HPS非合併肝硬変症例では生存中央値が40.8ヶ月であったのに対し, HPS合併症例では10.6ヶ月と有意に予後不良と報告されており<sup>5)</sup>, HPSは肝硬変患者の独立した予後規定因子とされる.

HPSの病態の中心は, 肺内血管拡張と肺内動静脈シャントによる換気血流比不均衡, 酸素の拡散障害, 右左シャントと考えられている<sup>4)</sup>. 剖検例で前毛細血管レベルの血管拡張を認めるとする報告や, 胸部HRCTでの肺内血管拡張所見がHPSの診断に有用とする報告があり, 肺内血管拡張がHPSの低酸素血症の機序の一つであることが示唆される<sup>6)</sup>.



図4 治療後腹部CT. 画像上の脂肪肝の改善を認めた.

確立された治療法はなく, 対症療法として酸素投与が行われることが多い. 唯一根治的な治療として肝移植があり, 現状では速やかな移植の適用が推奨されている. 肝移植を施行されたHPS患者の5年生存率が76%であるのに対し, 移植を行わない場合は23%との報告がある<sup>7)</sup>.

本症例では重喫煙歴と肺気腫, 間質性肺炎の合併を認めた. 肝肺症候群には約30%に慢性閉塞性肺疾患や間質性肺炎などの肺疾患を合併するが, 慢性閉塞性肺疾患や間質性肺炎では肺内シャントは稀であるといわれている<sup>8)</sup>.



間質性肺炎を合併していることを考慮してもその影響はほとんどないと考えられるため、右左シャントは肝肺症候群によると判断した。そのため間質性肺炎については肺活量の低下ではなく、年齢や合併症も考慮し経過観察としているが、その後約1年の経過で画像所見・呼吸機能検査についても悪化はみられていない。ただし、慢性閉塞性肺疾患や間質性肺炎などの慢性肺疾患が存在すると換気血流不均衡が悪化するため、HPSによる酸素化能の障害をより助長することが報告されており<sup>8)</sup>、本症例が重症の低酸素血症をきたした一因となっていた可能性は考えられる。

本症例の慢性肝疾患については、飲酒歴はあるものの飲酒量は発症時むしろかなり少なくなっており、肥満(BMI 26.2)、ALT優位の検査所見などから、アルコール性脂肪肝よりもNAFLDの可能性を考えた。しかし、飲酒歴はあり、肥満と飲酒の両者が脂肪肝に影響していたと考えられる。非アルコール性脂肪肝炎(nonalcoholic steatohepatitis: NASH)の線維化進行例を予測するFIB4 indexは初診時1.6、NAFIC scoreは1であり、NASHは否定的であった<sup>9)</sup>。

HPSは門脈圧亢進の有無にかかわらず慢性肝疾患に合併し、肝硬変のない門脈還流異常や門脈体循環シャントの存在下でも発症しうることが知られている<sup>2)</sup>。肝疾患の重症度とHPSの重症度は相関がないとされ<sup>2)</sup>、肝病態が軽症の症例にもみられる<sup>7)</sup>。脂肪肝やNAFLDに伴うHPSの報告は多くなく<sup>10)</sup>、本症例のように肝機能障害のない脂肪肝のみのHPS例は検索できなかった。NASHを含むNAFLDと門脈圧亢進の関連性については、線維化がないかあっても軽度のNAFLD患者のうち6%に門脈圧亢進を認め、肝生検に基づいた高度な脂肪肝を認めたと報告されている<sup>11)</sup>。また、NAFLDは優位な線維化がなくても門脈圧亢進を惹起し、それは脂肪肝の重症度に関連するとする報告もある<sup>12)</sup>。本症例でも同様の機序で肝肺症候群を発症した可能性があるが、門脈圧亢進の証明はできておらず詳細な病態は不明である。

過去のHPS改善例では酸素療法の中止まで2~5年を要している<sup>13)14)</sup>。本症例は重症度分類<sup>2)</sup>で非常に重症であるにもかかわらず、比較的短期間にHPSの改善がみられたため興味深い。本症例のように肝機能障害を伴わない脂肪肝でもHPSを合併することがあり、原因不明の低酸素血症では鑑別に挙げる必要がある。

本論文の要旨は、第92回日本呼吸器学会近畿地方会(2018年12月、奈良)で発表した。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 東田 有智; 講演料(杏林製薬, 帝人ファーマ), 研究費・助成金(杏林製薬, Meiji Seikaファルマ), 奨学(奨励)寄付(日本ペーリンガー

インゲルハイム, アステラス製薬)。他は本論文発表内容に関して申告なし。

## 引用文献

- 1) Kennedy TC, et al. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. *Chest* 1977; 72: 305-9.
- 2) Rodríguez-Roisin R, et al. Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004; 24: 861-80.
- 3) Schenk P, et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut* 2002; 51: 853-9.
- 4) Møller S, et al. Arterial hypoxaemia in cirrhosis: fact or fiction? *Gut* 1998; 42: 868-74.
- 5) Schenk P, et al. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2003; 125: 1042-52.
- 6) Köksal D, 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.
- 7) Swanson, KL, et al. Natural history of hepatopulmonary syndrome: impact of liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 1122-9.
- 8) Martinez G, et al. Hepatopulmonary syndrome associated with cardiorespiratory disease. *J Hepatol* 1999; 30: 882-9.
- 9) 日本消化器病学会編. NAFLD/NASH診療ガイドライン2014. 2014.
- 10) Jung D, et al. Hepatopulmonary syndrome caused by hypothalamic obesity and nonalcoholic fatty liver disease after surgery for craniopharyngioma: a case report. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2018; 23: 51-5.
- 11) Mendes FD, et al. Prevalence and indicators of portal hypertension in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 1028-33.
- 12) Francque S, et al. Noncirrhotic human nonalcoholic fatty liver disease induces portal hypertension in relation to the histological degree of steatosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 1449-57.
- 13) 宮田 央, 他. 肝機能の改善に伴い呼吸機能が改善した, 高度線維化を伴った非アルコール性脂肪性肝疾患由来の肝肺症候群の1例. *肝臓* 2014; 55: 479-87.
- 14) 松本修一, 他. 断酒と長期酸素療法にて肝機能と低酸素血症の改善を得た肝肺症候群を伴うアルコール性肝硬変の1症例. *肝臓* 2014; 55: 235-9.

**Abstract****A suspected case of hepatopulmonary syndrome due to fatty liver disease**

Nanase Watatani, Osamu Nishiyama, Ryo Yamasaki,  
Kazuya Yoshikawa, Kyuya Gose and Yuji Tohda

Department of Respiratory Medicine and Allergology, Kindai University, Faculty of Medicine

An 81-year-old man was admitted to our hospital with dyspnea on exertion and hypoxemia. Although the chest computed tomography (CT) scan showed mild bilateral subpleural reticular opacities in the lung posterior, pulmonary function testing was normal. The abdominal CT scan showed a fatty liver. Whole body blood flow scintigraphy with  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA revealed an intrapulmonary right-to-left shunt in 14.5% of the entire body. Therefore, he was diagnosed with hepatopulmonary syndrome (HPS) and a fatty liver. He was started on oxygen therapy, diet, and total abstinence from alcohol. The hypoxia gradually improved and the oxygen therapy was discontinued 9 months thereafter. Weight loss was achieved and the fatty liver disease also improved, as shown on the abdominal CT scan. In a case with suspected HPS derived from a fatty liver, improvement in hypoxia may be accompanied by amelioration of the fatty liver disease.