

同胞内発症を認めた肝肺症候群に悪性リンパ腫を合併した1例

黒澤 隆行・木村 陽介

竹本 淳紀・保坂 公徳

埼玉県済生会川口総合病院呼吸器内科

A Case of Hepatopulmonary Syndrome with Familial Occurrence Associated with Malignant Lymphoma

Takayuki KUROSAWA, Yosuke KIMURA, Atsunori TAKEMOTO and Kiminori HOSAKA

Department of Respiratory Medicine, Saiseikai Kawaguchi General Hospital

要 旨

症例は38歳、男性。右頸部腫瘍を主訴に近医を受診した際、低酸素血症と胸部異常陰影を指摘された。CT検査で頸部リンパ節腫脹や肝硬変の所見に加えて、肺内血管の拡張を認めた。頸部リンパ節生検および肺血流シンチグラフィ検査で右左肺内シャントが確認されたことより、悪性リンパ腫（びまん性大細胞型B細胞リンパ腫）および肝肺症候群と診断した。家族歴の聴取により、原因不明の肝硬変から肝肺症候群に至り、在宅酸素療法を導入している兄の存在が判明した。これまで同胞内で肝肺症候群を発症した症例の報告はなく、極めて稀な症例と考えられた。

キーワード：肝肺症候群，同胞，悪性リンパ腫

緒 言

肝肺症候群（hepatopulmonary syndrome：HPS）は、肝硬変等の肝疾患に肺内血管拡張による動脈血酸素化障害をきたした病態である。発症率は酸素化障害の基準や報告により5-30%と様々であるが¹⁾⁻³⁾、酸素吸入を要する慢性呼吸不全状態に至る頻度は高くなく、これまで同胞内でHPSを発症した症例は報告されていない。今回我々は、同胞内発症を認めた慢性呼吸不全を呈するHPSに悪性リンパ腫を合併した1例を経験したため、

文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者：38歳，男性。

主 訴：右頸部のしこり。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：兄（39歳）：肝硬変（他院で25歳前後に指摘，肝生検を施行されたが原因不明），食道静脈瘤（30歳前後に内視鏡的硬化療法施行），肝肺症候群（37歳時に在宅酸素療法導入）。

Reprint requests to: Takayuki KUROSAWA
Department of Respiratory Medicine
Saiseikai Kawaguchi General Hospital
5-11-5 Nishikawaguchi,
Kawaguchi 332-8558 Japan

別刷請求先：〒332-8558 埼玉県川口市西川口5-11-5
埼玉県済生会川口総合病院呼吸器内科 黒澤 隆行

表1 初診時検査所見

<Hematology>		<Biochemistry>		<Serology>	
WBC	3,000 / μ L	TP	7.8 g/dl	CRP	0.44 mg/dL
Neu	67.4 %	Alb	2.5 g/dl	KL-6	1,231 U/mL
Lym	20.5 %	GOT	47 IU/L	SP-D	515 ng/mL
Mono	5.4 %	GPT	31 IU/L	ANA	(-)
Eos	6.0 %	LDH	434 IU/L	PR3-ANCA	<1.0 U/mL
Baso	0.7 %	ALP	395 IU/L	MPO-ANCA	<1.0 U/mL
RBC	2.85×10^6 / μ L	γ -GTP	33 IU/L	HBs-Ag	(-)
Hb	11.1 g/dL	T-Bil	2.36 mg/dL	HCV-Ab	(-)
Ht	33.2 %	BUN	7.0 mg/dL	CEA	13.4 ng/mL
Plt	5.3×10^4 / μ L	Cr	0.53 mg/dL	sIL-2R	732 U/mL
<Arterial blood gas (room air)>				<Pulmonary function test>	
pH	7.437	Na	134 mEq/L	VC	3.39 L
PaO ₂	48.9 Torr	K	3.5 mEq/L	%VC	89.3 %
PaCO ₂	32.8 Torr	Cl	104 mEq/L	FEV ₁	3.09 L
HCO ₃ ⁻	21.6 mmol/L	BNP	25.2 pg/mL	%FEV ₁	92.6 %
BE	-1.9 mmol/L	<Coagulation>		FEV ₁ % (G)	89.1 %
A-aDO ₂	60.1 Torr	PT	51 %	DLco	7.10 mL/min/Torr
<Others>		PT-INR	1.42	%DLco	30.8 %
T-SPOT	(-)	APTT	43 sec	DLco/V _A	1.81 mL/min/Torr/L
		Fib	138 mg/dL	%DLco/V _A	33.8 %
		FDP	4.7 μ g/mL		
		D-dimer	2.2 μ g/mL		

生活歴：喫煙歴：40本/日×18年，飲酒歴：ビール5L/日×13年，職業歴：飲食業。

現病歴：2012年12月頃より右頸部のしこりを自覚した。疼痛等の症状は認められなかったが，徐々に増大したため，2013年3月上旬に近医を受診した。SpO₂<90%と低酸素血症を指摘され，胸部X線検査にて両肺野に異常陰影を認めたため，当科へ紹介となった。初診時，呼吸困難等の自覚症状はほとんど認められなかった。

初診時現症：身長163cm，体重64kg，血圧129/97mmHg，脈拍105/分，SpO₂83%，体温36.5℃，意識清明，結膜に貧血・黄疸なし。右頸部に約2cmおよび3cm大のドーム状に隆起した弾性硬の皮下腫瘍あり・圧痛なし。心音は整で心雑音なし。呼吸音は異常音を聴取せず。腹部は平坦・軟で肝脾を触知せず。浮腫なし，ばち状指あり，くも状血管腫あり。

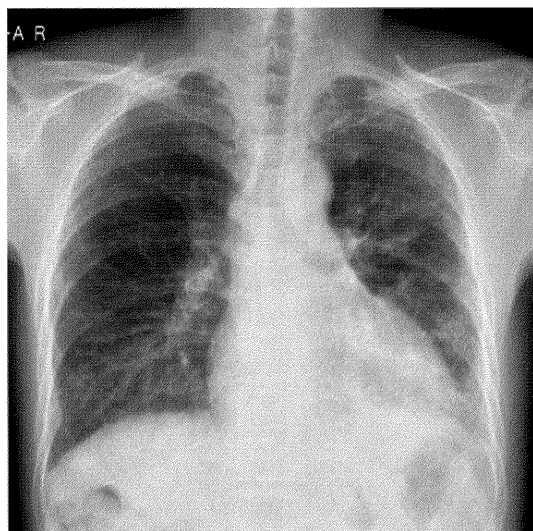


図1 胸部X線写真

両側中下肺野優位に線状・網状影，すりガラス影や肺紋理の増強を認める。

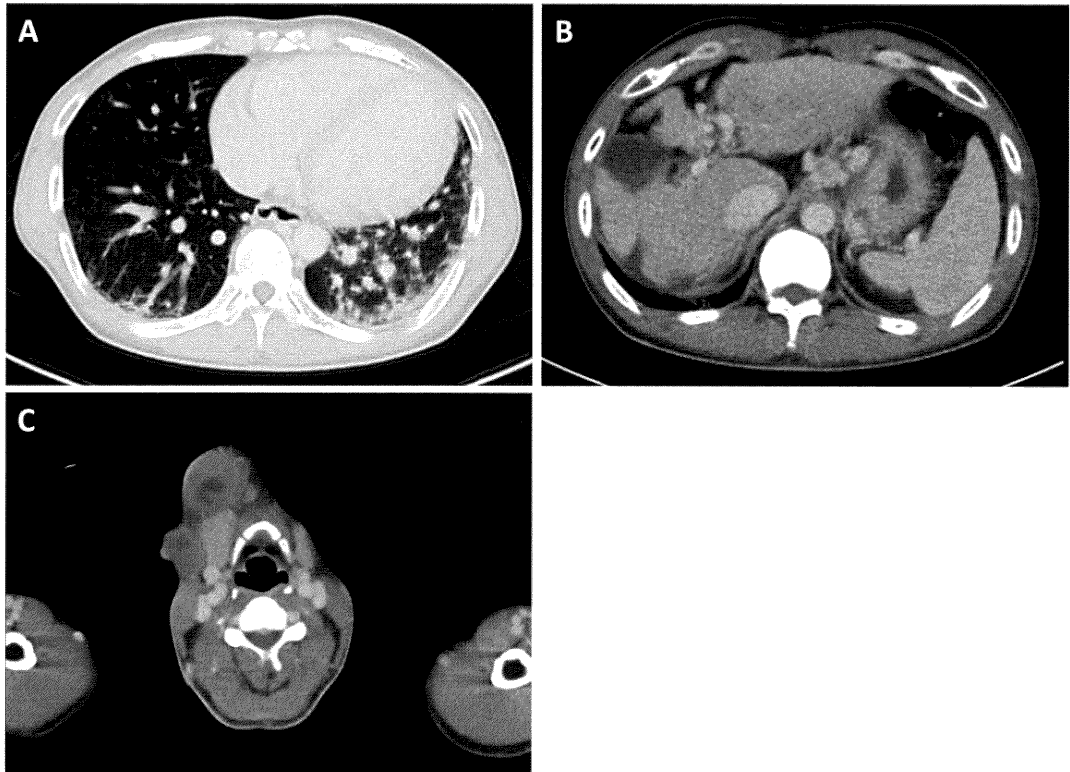


図2 頸胸腹部造影 CT 画像

A：拡張した肺内末梢動静脈が胸膜直下まで描出されている。

B：肝表面凹凸不整，肝右葉萎縮と左葉外側区腫大，脾腫および発達した胃静脈瘤を認める。

C：右頸部に中心部低吸収域の2つの腫大リンパ節を認める。

検査所見 (表1)：血液検査では，汎血球減少，低アルブミン，肝胆道系酵素の軽度上昇，PT延長，KL-6およびSP-D高値，CEAおよび可溶性IL-2レセプターの軽度上昇を認めた。HBs抗原，HCV抗体，抗核抗体はいずれも陰性であった。動脈血液ガス分析では， PaO_2 48.9Torr， PaCO_2 32.8TorrとⅠ型呼吸不全を認め， A-aDO_2 は60.1Torrと開大していた。結核菌特異的インターフェロン γ 遊離試験 (T-スポット[®].TB)は陰性であった。呼吸機能検査では，VCやFEV1は正常範囲内であったが，DLcoが7.10mL/min/Torr (% DLco 30.8 %)と著明な肺拡散能の低下を認めた。

画像検査：胸部X線検査 (図1) では，両側中

下肺野優位に線状・網状影，すりガラス影や肺紋理の増強を認めた。頸胸腹部造影CT検査 (図2) では，両側肺尖部主体に軽度の気腫性変化および両側下葉胸膜側に網状影を認め，拡張した肺内末梢動静脈が胸膜直下まで描出された (図2A)。明らかな蜂巣肺，牽引性気管支拡張，血栓・塞栓や動静脈瘻は認められなかった。肝表面凹凸不整，肝右葉萎縮と左葉外側区腫大，脾腫，発達した食道・胃静脈瘤および少量の腹水を認めた (図2B)。右頸部に中心部低吸収域の2つの著明に腫大したリンパ節が認められた (図2C)。

心エコー検査：心機能は正常に保たれ，右心系の拡張や肺高血圧，心内シャントを示唆する所見は認められなかった。

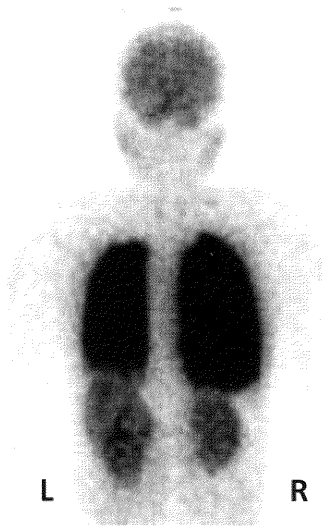


図3 肺血流シンチグラム
脳、腎、脾など肺外臓器への集積を認める
(シャント率：35.5%)。

経過：血液・画像所見より、肝硬変（Child-Pugh 分類：Grade B）とそれに伴う門脈圧亢進症と診断した。軽度の間質性肺炎や肺気腫の存在が示唆されたが、呼吸不全をきたすほどの進行は認められなかった。SpO₂は体位により変化し、座位では83%と著明な低下を認めたが、臥位では90%まで上昇した（orthodeoxia）。胸部CT検査で肺内末梢血管の拡張が認められたため、^{99m}Tc-macroaggregated albumin（^{99m}Tc-MAA）を用いた肺血流シンチグラフィ検査を施行した。肺内に異常な欠損や不均衡は認められなかったのに対し、脳、腎、脾など肺外臓器への集積を認め、肺内右左シャントの存在が確認された（図3）。シャント率は35.5%と算出された。以上の所見より、HPSと診断した。右頸部の腫大リンパ節に対する生検では、びまん性に浸潤増殖する中型から大型の異型リンパ球を認め、免疫組織染色でB細胞マーカー（CD20, CD79 α ）が陽性であったことから、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫と診断した。

初診時より著明な低酸素血症を認めたため、在

宅酸素療法（home oxygen therapy：HOT）の適応と判断したが、承諾を得られなかった。悪性リンパ腫に対して化学療法が計画されたが、上部消化管内視鏡検査でLm, F₃, Cb, RC₀の食道静脈瘤を認めたことから、内視鏡的静脈瘤結紮術（endoscopic variceal ligation：EVL）を優先した。EVL後5日目に40℃に達する発熱が出現するとともに、血圧が低下し、ショック状態となった。貧血の進行は認められなかったが、白血球減少や播種性血管内凝固症候群（disseminated intravascular coagulation：DIC）の合併（DICスコア：9点）が判明したため、昇圧剤、抗生剤およびDIC治療を開始した。酸素化も急速に悪化し、急性呼吸窮迫症候群の併発を認めたことから、人工呼吸器管理とした。しかし、治療に反応せず、8日目に死亡となった。後日、発熱時の血液培養からグラム陰性桿菌（菌種不明）が検出された。病理解剖の承諾は得られなかった。

考 察

本症例は、呼吸困難等の自覚症状に乏しかったが、右頸部腫瘍を主訴に医療機関を受診した際に低酸素血症と胸部異常陰影を指摘された。CT検査で頸部リンパ節腫脹や肝硬変の所見に加えて肺内血管の拡張を認め、頸部リンパ節生検および肺血流シンチグラフィ検査で右左肺内シャントが証明されたことより、悪性リンパ腫（びまん性大細胞型B細胞リンパ腫）およびHPSと診断した。さらに、家族歴の聴取からHPSによりHOTを導入している兄の存在が判明し、肝肺症候群を同胞内で発症したことが明らかとなった。

肝硬変等の肝疾患に低酸素血症を伴うことは古くから報告されていたが、HPSは1977年にKennedyらによって初めて提唱された概念で⁴⁾、肝疾患の存在、動脈血酸素化障害、肺内血管の拡張を3徴候とする病態と定義されている⁵⁾。動脈血酸素化障害は肺毛細血管の拡張による機能的シャントが主因と考えられており、肺血流量の増加に伴う換気血流比不均等や拡散距離の拡大に伴う酸素拡散障害に起因する⁶⁾。肺内血管拡張の原因は確立さ

れていないが、血管の拡張・収縮に関わる複数の因子が候補物質として挙げられている³⁾。とりわけ一酸化窒素(nitric oxide: NO)に関しては、HPS動物モデルでの内皮型 NO 合成酵素を介した NO 活性の上昇や、HPS 患者での呼気 NO 濃度の上昇および NO 阻害剤による酸素化の改善等が報告されており、重要な役割を担っている可能性が指摘されている^{7)~9)}。本症例のように、胸部 CT 検査で肺内血管の拡張が認められることも少なくないが¹⁰⁾、その証明にはコントラスト心エコーや肺血流シンチグラフィ検査が用いられる¹⁾。前者では微小気泡を含む振盪生理食塩水の左心系への描出、後者では^{99m}Tc-MAA の肺外臓器への集積が認められれば、通常では肺毛細血管網で捕捉されるこれらの物質が肺血管床を通過したことを意味し、肺内血管拡張による右左シャントの存在が証明される。

本症例の胸部 CT 検査では、肺内血管の拡張に加えて、両側下葉胸膜側に網状影も認められた。HPS に伴う拡張した末梢血管自体が胸膜下に線状・網状影を呈し得ることが報告されているが¹⁰⁾、本症例では血液検査で KL-6 や SP-D の上昇も認められており、軽度の間質性肺炎を合併している可能性が疑われた。また、高度の喫煙歴を有し、両側肺尖部主体に軽度の気腫性変化も認められたことから、肺気腫の合併も示唆された。しかし、呼吸機能検査で肺活量や一秒量は正常範囲内であり、著明な肺拡散能の低下は主に肺内血管の拡張に起因すると考えられたことや、間質性肺炎や慢性閉塞性肺疾患では肺内シャントはほぼ無視できるレベルであることが報告されていることから¹¹⁾¹²⁾、これらの疾患が本症例の低酸素血症に寄与する割合は低いと考えられた。

本症例の肝硬変の原因としては、多量のアルコール摂取歴があったため、アルコールの関与が第一に疑われた。一般的に、日本酒換算で一日当たり 5 合以上の飲酒を 10 年以上継続した場合にアルコール性肝硬変へ進展するリスクが上がるとされている¹³⁾。本症例では 20 歳以降に医療機関への受診歴がなく、いつから肝硬変が認められていたかは不明であるが、多量のアルコール摂取を開

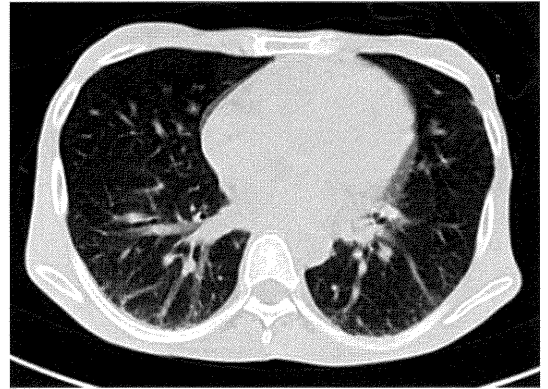


図4 兄(37歳時)の胸部 CT 画像
本症例(図 2A)と比較して、肺内血管の
拡張は軽度である。

始した年齢が 25 歳であったことから、アルコールの摂取量や期間からはアルコール性肝硬変としても矛盾しない経過と考えられた。しかし、初診時にすでに著明な低酸素血症を呈する HPS を合併していたことや、それにも関わらず呼吸困難の自覚症状がほとんどなく、HPS による呼吸不全は緩徐に進行したことが示唆されたことから、肝硬変への進展にアルコール以外の要素が関与している可能性も疑われた。さらに、家族歴の聴取から、HPS により 2 年程前から HOT を導入している兄の存在が判明した。他院で 10 年以上前に肝生検を含めた精査が行われたものの、原因不明とされ、アルコール摂取歴もなかった。図 4 に 37 歳時の兄の胸部 CT 画像を示すが、HPS に起因する肺内末梢血管の拡張は認められるものの、本症例(図 2A)と比較して軽度であった。本症例では肝生検を行っていないが、兄弟ともに若年で肝硬変に至っているため、その発症に何らかの遺伝的な要因が関与している可能性や、アルコール摂取歴の有無が HPS の病態の形成や進行に影響した可能性も考えられた。

HPS あるいはアルコール性肝硬変と悪性リンパ腫との関連はこれまでのところ指摘されていない。アルコールの常飲が悪性リンパ腫のリスクを低下

させるとの報告もあり¹⁴⁾、本症例における悪性リンパ腫の合併は偶然によるものと考えられた。一方、C型肝炎ウイルスは非ホジキンリンパ腫の発症に関与している可能性が推測されており¹⁵⁾、C型慢性肝炎・肝硬変と悪性リンパ腫を合併した症例も多く報告されている¹⁶⁾。

EVLの合併症として、低頻度ながらも菌血症を起こし得ることが指摘されている。その発症率は3.3%と低く、多くは一過性のため重症化することは稀であるが、背景の肝疾患が重篤なほど発症しやすいことが報告されている¹⁷⁾。HPSが菌血症の発症や重症化に影響を与えるかどうかは不明であるが、HPSに伴う右左肺内シャントにより菌血症から脳膿瘍を合併し得ることが報告されていることから¹⁸⁾、観血的処置を行う際には予防的な抗生剤の使用を考慮することも必要であると考えられた。

以上、同胞内発症を認めたHPSに悪性リンパ腫を合併した1例を経験したため報告した。慢性呼吸不全を呈するHPSの頻度は高くなく、我々の検索した限り、これまでに同胞内でHPSを発症した症例は報告されていないことから、極めて稀な症例と考えられた。HPSは肝疾患の予後不良因子の一つとされており¹⁹⁾、今後更なる病態解明並びに予防・治療法の確立が望まれる。

文 献

- 1) Rodríguez - Roisin R, Krowka MJ, Hervé P and Fallon MB: Pulmonary - Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J* 24: 861 - 880, 2004.
- 2) Schenk P, Fuhrmann V, Madl C, Funk G, Lehr S, Kandel O and Müller C: Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut* 51: 853 - 859, 2002.
- 3) Castro M and Krowka MJ: Hepatopulmonary syndrome. A pulmonary vascular complication of liver disease. *Clin Chest Med* 17: 35 - 48, 1996.
- 4) Kennedy TC and Knudson RJ: Exercise - aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. *Chest* 72: 305 - 309, 1977.
- 5) Krowka MJ and Cortese DA: Hepatopulmonary syndrome. Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. *Chest* 105: 1528 - 1537, 1994.
- 6) Rodríguez - Roisin R and Krowka MJ: Hepatopulmonary syndrome - a liver - induced lung vascular disorder. *N Engl J Med* 358: 2378 - 2387, 2008.
- 7) Fallon MB, Abrams GA, Luo B, Hou Z, Dai J and Ku DD: The role of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 113: 606 - 614, 1997.
- 8) Cremona G, Higenbottam TW, Mayoral V, Alexander G, Demoncheaux E, Borland C, Roe P and Jones GJ: Elevated exhaled nitric oxide in patients with hepatopulmonary syndrome. *Eur Respir J* 8: 1883 - 1885, 1995.
- 9) Schenk P, Madl C, Rezaie - Majd S, Lehr S and Müller C: Methylene blue improves the hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 133: 701 - 706, 2000.
- 10) McAdams HP, Erasmus J, Crockett R, Mitchell J, Godwin JD and McDermott VG: The hepatopulmonary syndrome: radiologic findings in 10 patients. *Am J Roentgenol* 166: 1379 - 1385, 1996.
- 11) Barberà JA, Roca J, Ferrer A, Fèlez MA, Díaz O, Roger N and Rodríguez - Roisin R: Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 10: 1285 - 1291, 1997.
- 12) Agustí AG, Roca J, Gea J, Wagner PD, Xaubet A and Rodríguez - Roisin R: Mechanisms of gas - exchange impairment in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 143: 219 - 225, 1991.
- 13) 堀江義則：アルコール性臓器障害（肝・脾疾患）と性差。臨床栄養 109: 40 - 45, 2006.
- 14) Matsuo K, Hamajima N, Hirose K, Inoue M, Takezaki T, Kuroishi T and Tajima K: Alcohol, smoking, and dietary status and susceptibility to malignant lymphoma in Japan: results of a hospital - based case - control study at Aichi Cancer Center. *Jpn J Cancer Res* 92: 1011 - 1017, 2001.
- 15) Matsuo K, Kusano A, Sugumar A, Nakamura S,

- Tajima K and Mueller NE: Effect of hepatitis C virus infection on the risk of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Sci* 95: 745-752, 2004.
- 16) 高亀道生, 石井耕司, 藤本吉紀, 名取一彦, 住野泰清: 悪性リンパ腫とC型肝硬変が同時に発見され化学療法と短期PEG-IFN α -2a単独治療を行った1例. *内科* 108: 358-361, 2011.
- 17) Lo GH, Lai KH, Shen MT and Chang CF: A comparison of the incidence of transient bacteremia and infectious sequelae after sclerotherapy and rubber band ligation of bleeding esophageal varices. *Gastrointest Endosc* 40: 675-679, 1994.
- 18) Yanagihara T, Moriwaki A, Seki N, Akata K and Imanaga T: A brain abscess as a complication of hepatopulmonary syndrome coexisting with interstitial pneumonia. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 49: 534-537, 2011.
- 19) Schenk P, Schöniger-Hekele M, Fuhrmann V, Madl C, Silberhumer G and Müller C: Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 125: 1042-1052, 2003.

(平成26年1月20日受付)

〔特別掲載〕