

|              |                                                                                     |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | 胸部疾患の画像診断-肺血管病変-                                                                    |
| Author(s)    | 高橋, 康二                                                                              |
| Citation     | 日本医学放射線学会雑誌. 2001, 61(4), p. 141-146                                                |
| Version Type | VoR                                                                                 |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/20646">https://hdl.handle.net/11094/20646</a> |
| rights       |                                                                                     |
| Note         |                                                                                     |

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

## 胸部疾患の画像診断 - 肺血管病変 -

高橋 康二

旭川医科大学放射線科

### Pulmonary Vascular Disease

Koji Takahashi

This review article discusses three topics related to pulmonary vascular disease: 1) pulmonary vascular changes associated with portal hypertension, 2) ANCA-associated pulmonary vasculitis, and 3) Takayasu's arteritis. Hepatopulmonary syndrome and pulmonary hypertension have recently been reported as pulmonary vascular changes accompanied with portal hypertension. Endogenous vasoactive agents that reach the pulmonary circulation through porto-systemic shunt vessels are thought to contribute to these vascular changes. In ANCA-associated vasculitis, hemorrhage, interstitial pneumonitis, and nodular lesions are common manifestations in the lung. In Takayasu's arteritis, CT occasionally demonstrates mosaic attenuation owing to pulmonary arteritis and peripheral reticuloliner changes probably due to thromboembolism.

Research Cord No.: 506

**Key words:** Hepatopulmonary syndrome, Pulmonary hypertension, ANCA vasculitis, Takayasu arteritis

Received DEC. 12, 2000

Department of Radiology, Asahikawa Medical College

本論文は第36回日本医学放射線学会秋季臨床大会(2000年9月)の教育講演において、「胸部疾患の画像診断-肺血管病変」の演題で発表されたもので、日本医学放射線学会誌編集委員会より執筆依頼した。

別刷請求先  
〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1-1  
旭川医科大学放射線科  
高橋 康二

### はじめに

肺の血管病変には肺分画症や肺静脈環流異常などの先天性疾患から、血栓塞栓症や血管炎、心疾患による二次変化などさまざまな病態がある。本稿では特に後天性疾患、中でも最近注目されている、1)肝疾患(門脈圧亢進症)に伴う肺血管の変化、2)抗好中球細胞質抗体関連肺血管炎と、本邦で比較的頻度の高い、3)高安動脈炎の肺所見について解説する。

### 肝疾患に合併する肺血管病変

肝疾患に合併する肺血管病変としては、肝肺症候群(hepatopulmonary syndrome)と肺高血圧症がある。

#### 1. 肝肺症候群(hepatopulmonary syndrome)

肝疾患、特に門脈圧亢進症に合併する肺血管病変として肝肺症候群がある。疾患の定義は、1)肝疾患、2)低酸素血症、3)末梢肺血管の拡張があることで、末梢肺血管の拡張による酸素交換の障害が基本的な病態と考えられている<sup>1)-4)</sup>。急性、慢性いずれの肝疾患にも合併し、特発性やB型、C型肝硬変、活動性慢性肝炎、アルコール性肝硬変、原発性胆汁性肝硬変などの患者で報告されている。病態においては門脈圧亢進症が重要な因子と考えられ、肝機能や腹水の有無とは関係なく、食道静脈瘤や皮膚クモ状血管腫の有無と相関するといわれている。頻度は慢性肝疾患の6%、肝疾患の末期では15~20%にみられる<sup>5),6)</sup>。

臨床症状としては、進行性の呼吸困難やチアノーゼ、手指のclubbingなどがあり、特徴的な症状として起立性低酸素血症がある。臥位と比較し起立時に低酸素血症が増悪するもので、本疾患では末梢肺血管の拡張が下肺優位に生じているため、下肺の血流が増加する立位で症状の増悪を認める<sup>1),3)</sup>。

肝肺症候群の機序として、以前は肺内の動静脈シャントが原因とされていたが、現在は末梢肺血管の拡張による酸素の拡散障害が考えられている<sup>1)-4)</sup>。一部の症例では動静脈瘻様の肺内シャントを認めることがあるも、80~90%の症例では100%酸素の投与により低酸素血症に改善が認めら

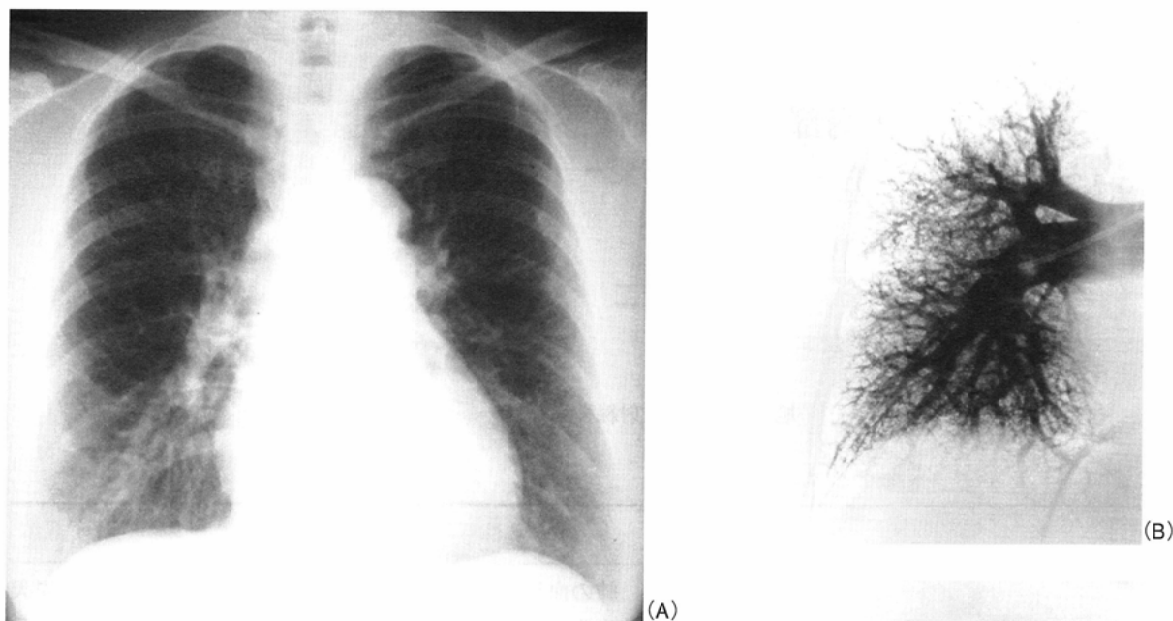


Fig. 1 Hepatopulmonary syndrome.

A: Chest radiograph shows accentuation of vascular shadows in the lower lung field.

B: Pulmonary angiogram reveals diffuse vascular dilatation especially in the periphery of the lung base.

C: Pulmonary perfusion scintigraphy (posterior view) demonstrates extrapulmonary accumulation of Tc-99m MDP in the spleen and bilateral kidneys.

れ、これは肺動静脈シャントでは説明できない現象である。肺血管の拡張には、内因性の血管拡張物質の関与が考えられ、門脈圧亢進症による門脈-大循環シャントを介して血管拡張物質が大循環(肺循環)へ到達する。現在注目されている血管拡張物質はNO(一酸化窒素)であり<sup>4)</sup>、肺動脈末梢の自動調整機序を介して肺血管の拡張を生じ、肺血管の拡張は血流の多い下肺で優位である。肺換気には変化がないため、下肺の血流増加により換気血流分布の異常を生じる。

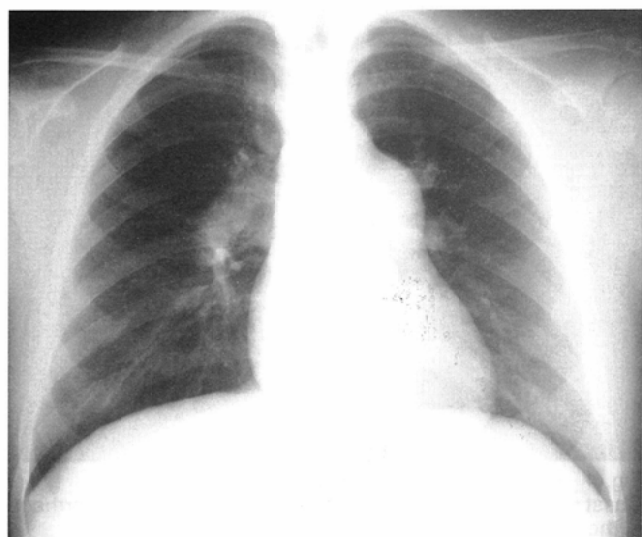
肝肺症候群の画像診断においては、microbubbleを用いた造影超音波検査が有効である<sup>5)</sup>。通常では末梢肺血管でトラップされる静注microbubbleが、拡張した末梢肺血管を通過し左心系へ到達する。microbubbleは右心の造影から数心拍後に左心系へ到達するため、心内シャントとの鑑別が可能である。肺血流シンチではシャント率の算出が可能であるが、心内シャントとの鑑別は困難である。肺動脈造影では肺動脈の変化を直接評価することができる。肺動脈造影では2種類の所見があり、type 1は肺血管のびまん性拡張で86%の症例で認められ(Fig. 1)、type 2の動静脈瘻様の所見は14%で認められる<sup>5)</sup>。type 1の症例では酸素の投与により低酸素血症に改善を認めることが多い。胸部X線写真では、両側下肺優位に血管影の増強や拡張した末梢血管を示す網状粒状影を認める。CTでも肺底部に末梢血管の拡張や末梢肺血管が細くならず胸膜面に達するなどの所見を認める<sup>7)</sup>。鑑別診断として肺線維症があるが、肝肺症候群では肺容積が保たれることが鑑別点となる<sup>5)</sup>。

治療としては、内科的治療や肝移植、塞栓術の報告がある<sup>1)</sup>。血管拡張物質の拮抗剤や血管収縮物質の投与では十分な効果は期待できない。肝移植による改善が報告されており、特にtype 1のびまん性拡張型では肝移植後に改善することが多い。一方、type 2の動静脈瘻型では移植後の改善は期待できない。肝移植の除外項目として低酸素血症があるも、肝肺症候群に伴うもので特に酸素投与が効果のある症例(type 1)では移植後の改善が期待できる。塞栓術は、びまん性拡張型には期待できないも、動静脈瘻型では有効例が報告されている<sup>4)</sup>。

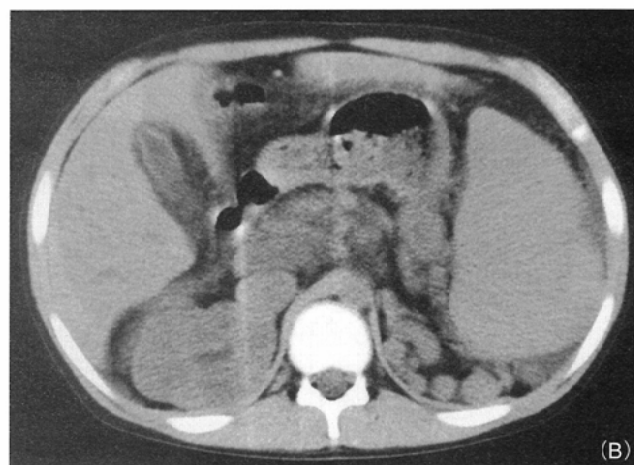
肝肺症候群の予後は一般的に不良であり、死亡率は41%また呼吸器症状発現からの平均生存期間は2.5年と報告されている<sup>1)</sup>。

## 2. 肺高血圧症

門脈圧亢進症における肺高血圧の合併頻度は、17,901例の剖検例において肺高血圧は全体の0.13%でみられたが、門脈圧亢進症における頻度は0.73%と有意に高率であった<sup>8)</sup>。臨床例では2,000例の門脈圧亢進症例の0.45%に肺高血圧がみられた<sup>9)</sup>。門脈圧亢進症の発症から肺高血圧の診断までの



(A)



(B)

Fig. 2 Pulmonary hypertension associated with liver cirrhosis due to congenital biliary atresia.

A: Chest radiograph shows prominent dilatation of the central pulmonary arteries.

B: Abdominal CT demonstrates splenomegaly and varices formation in the retroperitoneal space.

期間は0～14年である。予後は一般的に不良で、肺高血圧の診断からの平均生存期間は1.5年と報告されている<sup>10)</sup>。

肺高血圧の発現機序は当初微小塞栓が原因とされ、門脈圧亢進症で生じた門脈内血栓が門脈大循環シャントを介して肺血管へ達すると考えられた。しかし剖検例の大部分で肺血管に血栓はみられず、微小塞栓説は現在否定的である。現在考えられているのは、内因性の血管収縮物質であるprostaglandin F<sub>2</sub>やserotoninで、通常は肝で代謝されるこれらの物質が門脈大循環シャントを介して肺血管へ達し肺血管抵抗を上昇させる<sup>8), 10)</sup>。原疾患としては肝硬変が最も多いが、いずれの型の門脈圧亢進症にも合併し、外科的な門脈大循環シャント後の発症も報告されている。

画像所見としては、胸部X線写真で50%の症例で肺動脈本幹や肺門側中枢肺動脈の拡張、肺血管の上肺野への再分布がみられ、また右心室の拡張を認めることもある(Fig. 2)。しかしX線所見の程度と肺高血圧の程度は相関しないため、門脈圧亢進症患者の胸部X線写真の読影の際には、たとえ軽微な所見でも肺高血圧の存在に注意する必要がある<sup>10)</sup>。

### ANCA関連肺血管炎

肺の血管炎は、通常全身の血管炎症候群の一症状と考えられ、多くの場合は同時に腎臓や皮膚、眼、鼻、副鼻腔、唾液腺等の他臓器にも病変を認める<sup>11), 12)</sup>。また一部の血管炎症候群、特に毛細血管および小血管の壊死性血管炎では、1982年にDaviesらにより発見された抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: ANCA)<sup>13)</sup>が高率に認められ、その病態の形成に重要な役割を演じていると考えられている。

呼吸器領域においてもANCAは、肺血管炎の病態との関与、各疾患における血中ANCA値の治療効果判定および予後

推定における意義など、最近大きな注目を集めている<sup>11), 12)</sup>。

#### 1. 抗好中球細胞質抗体(ANCA)の概念

ANCAは好中球細胞質に対する自己抗体であり、蛍光抗体間接法による染色パターンにより、好中球の細胞質がびまん性に顆粒状の染まりを示すcytoplasmic-ANCA(c-ANCA)と核周辺のみ強い染まりを認めるperinuclear-ANCA(p-ANCA)に分類される<sup>14)</sup>。c-ANCAの対応抗原はプロテアーゼ-3(Proteinase-3)であり、Wegener肉芽腫症と強い相関がみられ、上気道、肺、腎に病変を認める活動性のclassical Wegener肉芽腫症では90%以上の陽性率を示す<sup>11), 12), 14)</sup>。一方p-ANCAの主な対応抗原はミエロペルオキシダーゼ(myeloperoxidase)であり、半月体形成性糸球体腎炎や顕微鏡的結節性多発動脈炎(microscopic polyarteritis nodosa)、アレルギー性肉芽腫性血管炎(Churg Strauss syndrome)などで高率に検出される<sup>11), 12), 14), 15)</sup>。ただしこれらの疾患のc-ANCAおよびp-ANCAの陽性率は特異的なものではなく、各疾患においてさまざまな頻度で両者が検出される。

#### 2. ANCA関連血管炎の発生病序

血管炎における血管内皮の損傷は好中球から分泌される活性酸素や蛋白融解酵素によると考えられているが、その発症と再燃にはANCAの存在が密接に関与している<sup>11), 12), 16)</sup>。好中球を活性化させるにはANCA単独では不十分であり、まず好中球がinterleukin-1やtumor necrosis factorなどのpostinflammatory cytokinesやmicrobial productsによりprimingされる必要がある。好中球のprimingにより細胞質のANCA対応抗原は好中球表面に遊走し、ANCAとの結合が可能となる。ANCAとの結合により活性化された好中球は、次に血管内皮と癒着し活性酸素や蛋白融解酵素を分泌して局所の血管内皮を損傷し、さらに障害された血管内皮の間隙から血管周囲腔へ遊走する。血管周囲腔へ遊走した

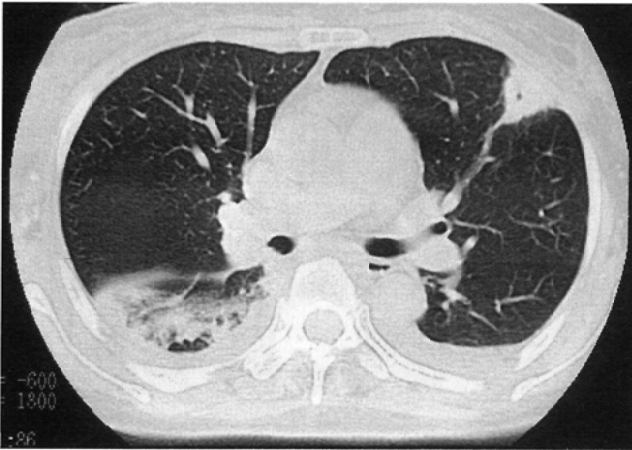


Fig. 3 Wegener's granulomatosis. Chest CT demonstrates a nodular lesion with cavity formation in the left lung, consolidation in the right lower lung, and pleural effusion on both sides.

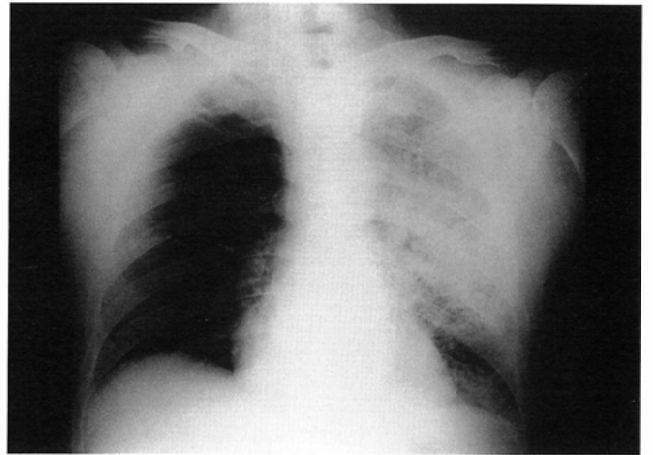
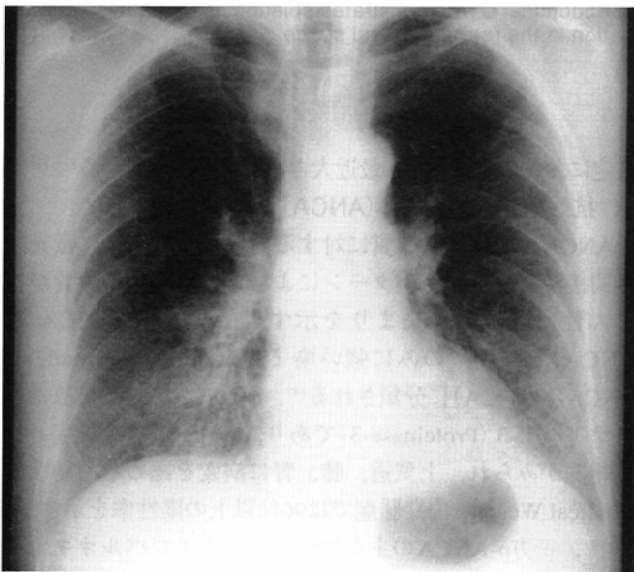
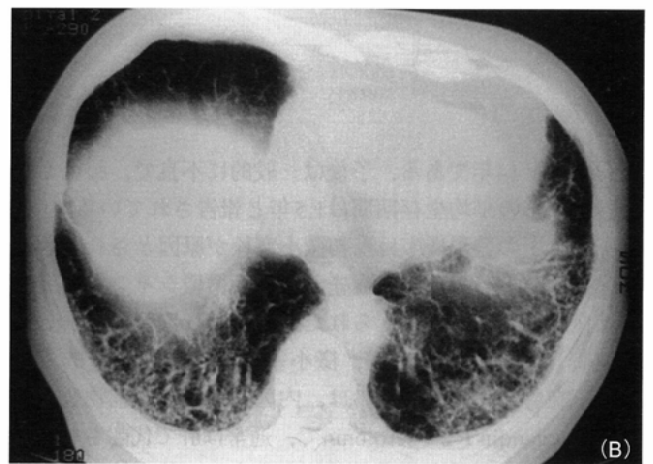


Fig. 4 Idiopathic crescentic glomerulonephritis. Chest radiograph reveals consolidation representing hemorrhage in the left lung.



(A)



(B)

Fig. 5 Idiopathic crescentic glomerulonephritis. A: Chest radiograph reveals ground-glass opacity and reticulonodular shadows in both lower lung fields. B: Chest CT. Fibrotic changes are present in both lung bases.

好中球は、血管炎の病理組織像において特徴的な所見である<sup>12), 17)</sup>。

最近の知見では、ANCAがbactericidal permeability increasing protein やhuman lysosome associated membrane protein 2などの感染症に関連するさまざまな抗原をも標的にしていることが分かっている<sup>12)</sup>。臨床においても、ANCA関連血管炎と亜急性細菌性心内膜炎が高率に合併することや、慢性的に鼻汁から黄色ぶどう球菌が検出される患者に血管炎の再燃が多い等、感染症がANCA関連血管炎の発症や再燃の引き金になっている可能性が示唆されている<sup>12)</sup>。

### 3. ANCA力価の臨床的意義

ANCA力価と血管炎の活動性の関係に関しては、議論が多く単純な相関ではないことが知られている。現在ある程度認められているものは、治療後にANCAの高値が持続する場合は再燃の危険性が高く、また治療後にANCA力価の陰性化が持続することが、治療の終了時期を決定する際の

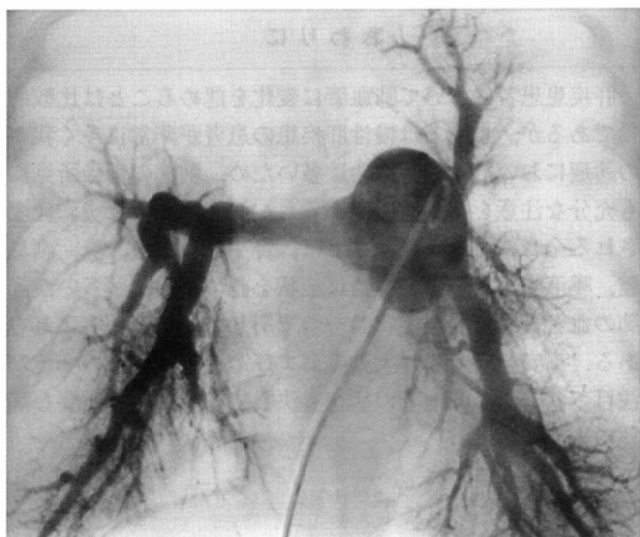
指標となることである。

### 4. c-ANCA関連肺疾患(Wegener肉芽腫症)の画像所見

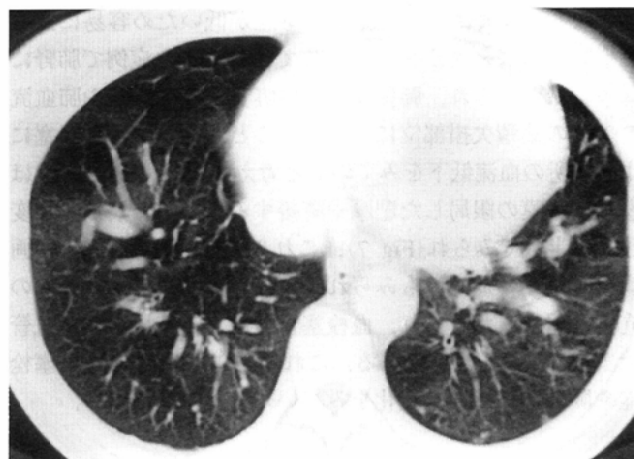
胸部X線写真で、約70%の症例で多発性結節影や腫瘤影がみられ、その約半数に空洞形成を認める(Fig. 3)。また約50%の症例で多発性の浸潤影を認め、その17%に空洞形成を認める。さらに両側下肺に網状影を認めることがある。CTでは結節病変の周囲に出血を示すスリガラス変化を認めることがある。また肺出血により両側肺にスリガラス変化や浸潤変化を認めることがある<sup>18)</sup>。

### 5. p-ANCA関連肺疾患の画像所見

p-ANCA関連肺疾患では20~40%で肺出血を認める(Fig. 4)。ANCAにより活性化された好中球が蛋白融解酵素や活性酸素を放出し、肺胞毛細血管を損傷し肺出血を生じる。また30~40%の症例で間質性肺炎が生じ、肺胞毛細血管の繰り返す障害によると考えられている(Fig. 5)。画像所見としては、浸潤性変化と結節病変が最も多く、診断時の45%の患者にこれらの所見を認める。浸潤性変化は通常両側性



(A)



(B)

Fig. 6 Takayasu arteritis.  
A: Pulmonary angiogram reveals stenosis, occlusion, and dilatation of pulmonary arteries due to arteritis.  
B: Chest CT reveals mosaic attenuation of the lung due to regional hypoperfusion by pulmonary arteritis.

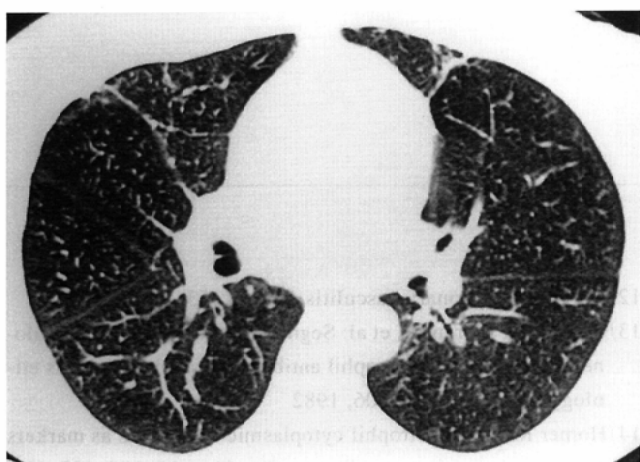


Fig. 7 Takayasu arteritis. Chest CT reveals reticulolinear changes in the subpleural regions of both lungs.

にみられ肺出血を示す。結節病変は5mmから10cmとさまざまであり、大きな病変には空洞形成を認める。他の画像所見としては、関質性肺炎の変化を認めることがしばしばあり、胸膜変化も10%の患者に認める<sup>11), 12)</sup>。

またステロイドと免疫抑制剤による治療がなされるため、画像所見を評価する際には感染症の可能性も考える必要がある。治療開始後には50%近い患者に重篤な感染症を合併する<sup>11), 12)</sup>。

#### 6. 治療と予後

ANCA関連肺疾患を含む血管炎候群の治療は、ステロイドとcyclophosphamideによる免疫抑制療法が中心であり、ここ数十年の間に治療成績は著明に向上している。Mayo clinicの治療成績では、1年および2年後の致死率は各々10%、24%と初期の頃の80~90%の致死率と比較大きく改善している<sup>19)</sup>。死亡原因の4分の1は、免疫抑制剤の使用による呼吸器の日和見感染である。

### 高安動脈炎

#### 1. 肺動脈炎の合併

高安動脈炎では弾性型動脈を中心に病変がみられ、1)中膜弾性線維の断裂、2)肉芽腫形成を伴う炎症性細胞浸潤、3)外膜の線維性肥厚、4)内膜の肥厚、5)炎症の内膜への波及による血栓形成および閉塞などを認める<sup>20)</sup>。肺血管は中枢から末梢まで弾性血管の構造を有するため、高安動脈炎では肺動脈本幹から垂区域枝以下の末梢まで広範に病変がみられ、肺動脈炎を初発した症例も報告されている<sup>21)</sup>。病理組織学的にもほぼ全例で肺動脈炎の所見を認める<sup>20)</sup>。

#### 2. 画像所見

肺動脈炎を有する患者では、胸部X線写真で肺血管陰影の狭小化や分布の減少、肺野の透過性亢進を認めることがある。血管造影では50~86%で肺動脈に所見がみられ、葉動脈以下の閉塞が最も多くほかには肺動脈中枢の狭窄や本幹の拡張なども認める。肺動脈は壁が薄いため炎症が内膜

へ波及しやすく、大循環系よりも圧が低いいため容易に血栓を形成し閉塞を生じやすい。CTでは約50%の症例で肺野に低吸収域がみられ、肺動脈造影の実質濃染の欠損や肺血流シンチの集積欠損部位に一致することから、肺動脈閉塞による局所の血流低下をみていると考えられる<sup>22)</sup>(Fig. 6)。ほかには胸膜の限局した肥厚や隣接する末梢肺に網状索状変化が約半数でみられ(Fig. 7)、これらの所見は肺動脈炎の画像所見がない症例にもみられる。高安動脈炎では凝固能の亢進が報告されており、血栓塞栓症による肺梗塞や脳血管障害を合併することがある。これらのCT所見も肺血栓塞栓症や肺梗塞の二次的変化をみている可能性がある<sup>22)</sup>。

## おわりに

肝疾患患者において肺血管に変化を認めることは比較的稀であるが、本邦では慢性肝疾患の患者が非常に多く我々の診療においても扱う機会は多いため、胸部の画像所見にも十分な注意を払う必要がある。ANCA関連血管炎に代表される全身の血管炎症候群では、腎や皮膚、眼、鼻、副鼻腔、唾液腺などの全身臓器に症状を認めることが多いが、肺の血管炎も重要な症状の一つであり単独に認めることもある。高安動脈炎では大動脈およびその主要分枝の変化が注目されるが、肺血管の病変も決して稀ではなく重要な病態の一つである。

## 文 献

- 1) Krowka JM, Cortese DA: Hepatopulmonary syndrome. Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. *Chest* 105: 1528-1537, 1994
- 2) Rodriguez-Roisin R, Agusti A, Roca J: The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities. *Thorax* 47: 897-902, 1992
- 3) Lange PA, Stoller JK: The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 122: 521-529, 1995
- 4) Krowka MJ: Hepatopulmonary syndrome: recent literature (1997-1999) and implications for liver transplantation. *Liver Transpl* 6: S31-35, 2000
- 5) McAdams HP, Erasmus J, Crockett R, et al: The hepatopulmonary syndrome: Radiologic findings in 10 patients. *AJR* 166: 1379-1385, 1996
- 6) Rodriguez-Roisin R: Hepatopulmonary syndrome: Is NO the right answer? *Gastroenterology* 113: 682-684, 1997
- 7) Lee K, Lee H, Shin WW, et al: Hypoxemia and liver cirrhosis (Hepatopulmonary syndrome) in eight patients: Comparison of the central and peripheral pulmonary vasculature. *Radiology* 211: 549-553, 1999
- 8) McDonnell PJ, Toye PA, Mutchins GM: Primary pulmonary hypertension and cirrhosis: Are they related? *Am Rev Respir Dis* 127: 427-441, 1983
- 9) Lebec D, Capron J, Dhumeaux D, et al: Pulmonary hypertension complicating portal hypertension. *Am Rev Respir Dis* 120: 849-856, 1979
- 10) Chan T, Palevsky HI, Miller WT: Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: Findings on chest radiographs. *AJR* 151: 909-914, 1988
- 11) Burns A: Pulmonary vasculitis. *Br J Hos Med* 58: 389-392, 1997
- 12) Burns A: Pulmonary vasculitis. *Thorax* 53: 220-227, 1998
- 13) Davies DJ, Moran JE, et al: Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus etiology. *Br Med J* 285: 606, 1982
- 14) Homer RJ: Antineutrophil cytoplasmic antibodies as markers for systemic autoimmune disease. *Clin Chest Med* 19: 627-639, 1998
- 15) Kallenberg CGM, Mulder AHL, et al: Antineutrophil cytoplasmic antibodies: a still growing class of autoantibodies in inflammatory disorders. *Am J Med* 93: 675-682, 1992
- 16) Savage COS, Pottinger BE, et al: Autoantibodies developing to myeloperoxidase and proteinase 3 in systemic vasculitis stimulate neutrophil cytotoxicity toward cultured endothelial cells. *Am J Pathol* 141: 335-342, 1992
- 17) Cid MC: New developments in the pathogenesis of systemic vasculitis. *Current Opin Rheumatol* 8: 1-11, 1996
- 18) 安原美文, 松田 健, 高橋忠章他: ANCA関連肺疾患, Wegener肉芽腫症. *臨床画像* 15: 1325-1332, 1999
- 19) DeRemee RA, McDonald TJ, et al: Aspekte zur Therapie und Verlaufsbeobachtungen der Wegener granulomatose. *Medwelt* 38: 470-473, 1987
- 20) 斎藤 建: 大動脈炎症候群(高安動脈炎)の肺病変について. *日胸* 47: 655-665, 1988
- 21) Hayashi K, Nagasaki M, Matsunaga N, et al: Initial pulmonary artery involvement in Takayasu arteritis. *Radiology* 159: 401-403, 1986
- 22) Takahashi K, Honda M, Furuse M, et al: CT findings of pulmonary parenchyma in Takayasu arteritis. *JCAT* 20: 742-748, 1996