

Hepatopulmonary Syndrome與肝臟移植

——術前之評估處置

高雄醫學大學附設醫院 肝膽胰外科 張文燦醫師/李金德教授

末期肝臟疾病(肝硬化)之患者可能因為許多原因，而必須接受氣管插管及呼吸器治療。假設患者是因為肝性腦病變，導致意識混亂，而必須接受氣管插管，則其治療相對簡單，因為患者的肺臟相對正常，因此也較容易脫離呼吸器。但如果病患是因感染、敗血症、輸血不良反應、輸液過量或成人呼吸窘迫症(ARDS)等原因而必須接受氣管插管時；這些患者因肺臟的 compliance 相對不好並且併有持續性的低血氧症，而使這部份的患者較難脫離呼吸器(1)。由於較少文獻聚焦於末期肝臟疾病患者的呼吸衰竭治療，因此其預後與各項病因的關連性，無法驟下結論。但由成人重症照護的相關文獻來推測，上述情形的死亡率高達83%到95%之譜(1)。

因此，一旦末期肝臟疾病患者合併氣管插管時，其接受肝臟移植的危險性，就必須慎重考慮，也必須有好的呼吸治療策略，以改善此類患者之預後。此外，就算病患沒

有合併明顯的全身性疾病，肝硬化或肝臟衰竭患者也通常會合併不同程度的hepatic hydrothorax 或氣體交換異常($\text{PaO}_2 < 80$ (70)mmHg 或alveolar-arterial oxygen gradients > 20 mmHg)，即常見的 hepatopulmonary syndrome 及 protopulmonary hypertension(1,2)。而此兩種氣體交換異常，對肝硬化或肝臟移植患者，皆有非常不利的影響。由於篇幅所限，本文謹先討論 hepatopulmonary syndrome；呼吸治療策略及protopulmonary hypertension則留待下回討論。

Hepatopulmonary Syndrome

前言

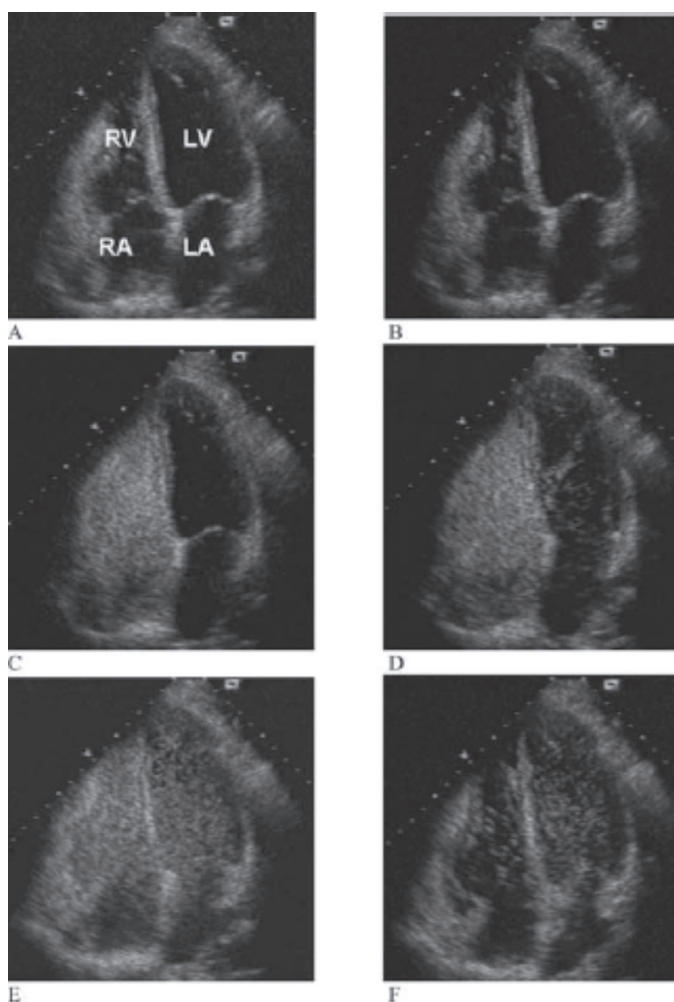
在等待肝臟移植的患者中，約有 10-32 % 之患者，合併有 hepatopulmonary syndrome。其診斷必須以下三條件同時存在：(1) 有慢性肝病或門脈高壓的存在(2) 氣體交換異常(alveolar-arterial oxygen gradients $>$

20 mmHg) (3)併有肺內血管擴張(2,3,4)。其病理機轉主要是因慢性肝病時腸道細菌經由bacterial translocation 所產生的cytokines及endotoxin，未經由肝臟代謝，而經由portosystemic shunt直接進入肺部循環，導致過量產生ionic nitric oxide，而誘使肺臟內血管擴張，進而造成ventilation-perfusion mismatch、right-to-left intrapulmonary shunt及氣體diffusion defects。臨床上可能伴有platypnea (直立時較平躺時呼吸困難)、orthodeoxia (血氧濃度於直立時較平躺時低)及體表會有較明顯的 spider nevi (1,2,3,4)。

篩選及診斷

當肝硬化患者在room air下時，其 $\text{PaO}_2 < 70$ mmHg、 $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg或 $\text{FEV}_1 < 1$ L時，即應疑有合併hepatopulmonary syndrome；嚴重的hepatopulmonary syndrome是指 $\text{PaO}_2 < 50$ mmHg者。

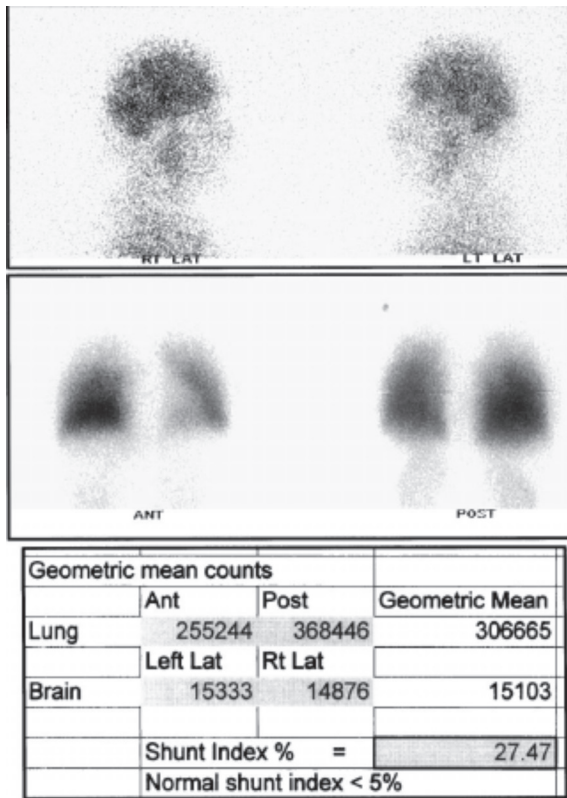
此時應安排 contrast-enhanced echocardiography (使用agitated saline 注入血管)，正常人在超音波下，不應看到左心室內有微氣泡(microbubbles)。若在第一個心跳，就看到左心室內有微氣泡，則表示心臟



(圖一) Contrast-enhanced echocardiography來偵測 intrapulmonary shunt (Ref. 3)

- A: 正常的心臟超音波，沒有微氣泡(microbubbles)。
 B: 第一個心跳，左邊心臟沒有微氣泡。
 C: 第四個心跳，右邊心臟出現微氣泡。
 D: 第五個心跳，左邊心臟出現微氣泡。
 E: 第十個心跳，左心房及左心室出現微氣泡。
 F: 第二十二個心跳，左右心房及心室的微氣泡都逐漸散去。

內本身內有shunt，不是肝硬化的併發症；若在第四個心跳以上，才看到左心室內有微氣泡，則表示有肺內血管擴張而造成right-to-left intrapulmonary shunt(圖一) (3)。若臨床上高度懷疑有shunt，但在傳統的經胸壁contrast-



(圖二)99mTc Macroaggregated Albumin (MAA) scintigraphy (Ref.4)

enhanced超音波，看不到左心室內有微氣泡時，可以安排經食道contrast-enhanced echocardiography 來加以進一步確定診斷。

在確定有shunt後，可以在給予病患100%氧氣，利用以下公式來去算出shunt的比例 (Shunt- fraction (Qs/Qt) ，正常小於5%；若大於20%，即診斷確定)，來評估其嚴重度(2,3,4)。

$$Qs/Qt = \frac{(PAO_2 - PaO_2) \times 0.0031 \times 100}{(PAO_2 - PaO_2) \times 0.0031 + 5}$$

$$【PAO_2 = (\text{Barometric pressure} - 47)$$

$\times FiO_2 - PaCO_2 / 0.8)】$

也可以利用核子醫學的方法來算出shunt的比例，將^{99m}Tc macroaggregated albumin 注入肝硬化患者血管後，其聚積在腦部與肺部的^{99m}Tc macroaggregated albumin的比例，即為shunt的比例；如前所述，在正常人，此數據應小於5%(圖二)(4)。

而若給予100%氧氣後，病患血中PaO₂若小於300mmHg，則必須考慮接受肺部之血管攝影，以評估是否有其它獨立存在的較大動靜脈分流存在，或同時合併protopulmonary hypertension。這類患者接受肝臟移植的危險性相當高。

肝臟移植與

Hepatopulmonary Syndrome

由以上分析可知，因為肝臟移植是根治慢性肝病及門脈高壓的唯一方法，因此肝臟移植也是治療hepatopulmonary syndrome的唯一方法。平均而言，hepatopulmonary syndrome的病患接受肝臟移植的五年存活率為77%；若不接受肝臟移植，則五年存活率為24%(2)。

但肝硬化的病患，若合併hepatopulmonary syndrome，則由於組織缺氧之故，病患術後肺部、顱內出血、血管及膽道併發症之機會大幅度上升並會增加術後死亡率(3)。尤其，若病患為嚴重的hepatopulmonary

syndrome ($\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$)者，在過去有文獻報告其移植手術當次住院死亡率為67%，術後三個月內死亡率為30%，術後六個月的死亡率為30%(2,3)，不可謂不高。日本京都大學在1999年亦指出：若將肝臟移植小兒病患依intrapulmonary shunt 分成 $< 20\%$, $20-40\%$, 及 $> 40\%$ 三組，則在 shunt $> 40\%$ 者，併發症比率較其它兩組，顯著增加；而一年存活率，則依序減少(依次為80%, 66.7% 及 48%)(5)。因此，許多移植中心將嚴重的hepatopulmonary syndrome，列為肝臟移植的禁忌症(2,3)。

但近年來，隨著術前評估、手術麻醉及術後重症照護的進步，以及運用吸入nitric oxide治療與 high-frequency oscillator ventilator 於肺部呼吸照顧，都使得hepatopulmonary syndrome 的病患接受肝臟移植的成績向上提昇，Gupta et al (2010)的報告，包括五名嚴重型的病患在內，一年存活率甚至可達93%(2)。

儘管如此，吾人仍必須強調對肝硬化合併 hepatopulmonary syndrome 的病患，若要施行肝臟移植，必須十分慎重的考慮，與十分慎重的進行；也必須與重症照護醫師及胸腔科醫師充分合作，更必須讓病患及其家屬瞭解其危險性與高併發症的可能。不論醫護人員、病患及其家屬，都不應有太高的期待。對肝硬化的病患，若有呼

吸困難及低血氧狀況，也都必須考慮 hepatopulmonary syndrome 存在的可能性。

參考文獻

1. Findlay JY, Fix OK, Paugam-Burtz C, et al. Critical care of the end-stage liver disease patient awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 2011;17:496-510
2. Gupta S, Casteld H, Rao RV, et al. Improved Survival After Liver Transplantation in Patients with Hepatopulmonary Syndrome. *Am J Transpl* 2010; 10: 354 - 363
3. Schiffer E, Majno P, Mentha G, et al. Hepatopulmonary syndrome increases the postoperative mortality rate following liver transplantation: A prospective study in 90 patients. *Am J Transpl* 2006;6:1430-1437
4. Krowka MJ, Wiseman GA, Burnett OL, et al. Hepatopulmonary syndrome: A prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO_2 response to 100% oxygen, and brain uptake after $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MAA lung scanning. *Chest* 2000; 118:615-624
5. Egawa H, Kasahara M, Inomata Y et al. Long-term outcome of living related liver transplantation for patients with intrapulmonary shunting and strategy for complications. *Transplantation* 1999; 67:712-717