

## 海外論文の紹介

国家公務員共済連合会 斗南病院 放射線診断科

作原祐介  
(IVR 会誌編集委員)

肺動静脈奇形に対する血管塞栓術の治療成績・開存性の持続に関連する研究は過去に多数報告されているが、2019年9月のRadiology誌に「喫煙が肺動静脈奇形の塞栓後の再開通に関連している」という論文と、同時にこの論文に対する論評も掲載されたので、ここに紹介する。

## 【Original research】

Haddad MM, Bendel EC, Harmsen WS, Iyer VN, Misra S.

Smoking Significantly Impacts Persistence Rates in Embolized Pulmonary Arteriovenous Malformations in Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia.

Radiology. 2019; 292(3): 762-770.

doi:10.1148/radiol.2019180978

遺伝性出血性毛細血管拡張症 (Hereditary hemorrhagic telangiectasia, HHT) は、多臓器の動静脈奇形 (Arteriovenous malformations, AVMs) を有する常染色体優性遺伝性疾患である。肺動静脈奇形 (Pulmonary arteriovenous malformations, PAVMs) は遺伝性出血性毛細血管拡張症の30~50%に生じ、低酸素血症、奇異性塞栓 (脳や他の臓器の膿瘍や虚血) に関連する様々な合併症を生じる。

肺動静脈奇形に対しては血管塞栓術が標準的な治療法になっているが、塞栓術後の流入動脈と流出静脈の再構築や、塞栓血管の開存性の持続が15~25%に起こり、動静脈奇形の大きさや複雑性 (complex PAVMs)、不完全なコイルパッキング、新たな流入動脈の発達などがリスクファクターとして挙げられている。しかし、開存性の持続についてはわかっていないことも多く、調節不能な血管新生 (病的血管新生) を惹起する炎症性変化によって起こる可能性もあり、また肺動静脈奇形の患者では炎症マーカーの上昇を認めることもある。

喫煙は血管の新生と再構築を妨げ炎症を惹起し、呼吸器からの様々な化学物質の放出によって血管障害と病的血管新生を起こすので、これらが再開通に関与し

ているかもしれない。

この研究では、喫煙が肺動静脈奇形に対する血管塞栓術後の血流再開通のリスクファクターになっているかどうかを検討した。

## 対象と方法

2000年1月から2017年8月の間に、肺動静脈奇形の治療を受けた遺伝性出血性毛細血管拡張症の患者を後ろ向きに調査した。過去に治療歴がない肺動静脈奇形を有し、画像で経過観察が行われた患者 (103人) を対象とした。

## 塞栓術

大腿静脈に5-8Fr シースイントロデューサーを留置、カテーテルを用いて肺動脈造影を施行し病変の血行動態の評価を行った。流入血管の塞栓はできるだけ嚢状瘤 (sac) に近い部位で行い、術者の判断でプラグまたはコイルのいずれかを用いた。塞栓物質の留置は肺動脈造影で血流が完全に消失するまで行った。

## 塞栓術後の一次再開通と二次再開通

塞栓術後の肺動静脈奇形の血流再開通については、1回目の塞栓術後に生じたものを一次再開通、2回目以降の塞栓術後に生じたものを二次再開通と定義した。

治療後の血流再開通は、塞栓部位の血流再開通 (recanalization)、新たな肺動静脈の吻合形成 (pulmonary-to-pulmonary や、systemic-to-pulmonary など)、不完全な初回治療 (未治療の流入動脈の残存)、および複合的な要因で起こりうる。

経過観察はCTアンギオグラフィーで行い、肺動脈造影は再治療時にのみ行った。

## 喫煙の評価

患者は「喫煙歴の有無」と、①非喫煙者、②20 pack-years 以下、③20 pack-years 超に分けて検討した。また、塞栓術を行った時に喫煙していたか否かでも分けた。

※pack-years は (1日の喫煙本数 / 20本) × 喫煙年数、すなわち「1日に消費するタバコの箱数 × 喫煙年数」

の意味

## 統計解析

検討項目は年齢、性別、肺動静脈奇形の性状 (大きさ、血管の複雑性、部位)、使われた塞栓物質、マイクロカテーテルの種類、喫煙歴、喫煙継続の有無、その他の動脈疾患のリスクファクターとし、Cox 比例ハザードモデルを用いて開存性持続のリスクファクターを解析した。

## 結果

103人の患者 (男性が39人 (37.9%)、年齢中央値52歳 (11~90歳)) の373病変に対して、151回の治療が行われた。経過観察の中央値は6.2年 (0.02~14.9年)、初回治療時の流入動脈径の中央値は3mm (1~13mm) だった。治療後の完全塞栓が得られなかった治療は151回中2回 (1.3%) だった。

治療後の一次再開通は61病変に認め、5年間の血流再開通率は17.3%で、塞栓部位の再開通が最も多かつ

た(39/61病変, 64%)。

多変量解析では血流再開通に関連するリスクファクターは喫煙歴と流入動脈径だった。喫煙歴で検討すると、5年間の血流再開通率は、①非喫煙者群、②1～20 pack-yearsの喫煙者群、③20 pack-years超の喫煙者群で、それぞれ①12.2%、②21.9%、③37.8%で、喫煙歴の有無が再開通に有意に相関していた( $P<.001$ )。流入血管の径で補正を行い開存性の持続を検証すると、20 pack-years超の喫煙者群では、非喫煙者に比べて有意に高いリスクを有していた(ハザード比, 3.8; 95%信頼区間: 1.5, 10.0;  $P=.007$ )。

5年間の累積の血流再開通率は、血管塞栓術施行時に喫煙していなかった患者で13.5%だったのに対し、継続していた患者では26.3%だった。流入血管の径で補正を行うと、喫煙を継続していた患者群では、喫煙していなかった患者群に比べて有意に高いリスクを有していた(ハザード比, 2.4; 95%信頼区間: 1.2, 4.7;  $P=.01$ )。

血管塞栓物質の違いなど、血流再開通に関連する他のリスクファクターは検出されなかった。

## 考 察

肺動静脈奇形の塞栓術後に、流入動脈と流出静脈の間に短絡が再構築され、血流が再開通するのは15～25%にも上ると報告されている。本研究では、20 pack-years超の喫煙者群は非喫煙者群に対して高い一次再開通率を示し、5年間の累積一次再開通率は全体で17.3%だったが、20 pack-years超の喫煙者群は38%で、20 pack-years以下の喫煙者群と非喫煙者群を上回った。二次再開通率も20 pack-years超の喫煙者群は50%で、他の群を大きく上回った。さらに、治療時に喫煙していた患者でもリスクが高かった。

本研究の結果からは、喫煙によって起こる炎症反応で惹起される血管新生や、ニコチン等の化学物質で促進される粥状硬化、血管内皮障害の関与が仮説として挙げられる<sup>1)</sup>。喫煙では血管新生を促進するVEGF(血管内皮増殖因子)-Aの血中濃度が上昇するが<sup>2)</sup>、遺伝性出血性毛細血管拡張症の患者でも血中VEGF-A濃度が高いことがわかっており<sup>3)</sup>、塞栓術後の血流再開通との関連を説明しうるものである。また、肺動静脈奇形自体が炎症反応に関連し、マクロファージの増加を生じていることが証明されている<sup>4)</sup>。これを背景として、喫煙による血管内皮障害が炎症反応を増強し、異常な血管新生を惹起している可能性がある。さらに、喫煙関連の肺障害による局所と全身の低酸素血症が、HIF(低酸素誘導因子)-1経路によって血管新生を起こす可能性もある<sup>5)</sup>。

本研究では、後ろ向きであること、対象患者数が少ないこと、喫煙歴の調査の正確性に問題があることが問題点として挙げられる。

## 結 論

喫煙が、遺伝性出血性毛細血管拡張症の患者の肺動

静脈奇形に対する血管塞栓術後の血流開存の持続性に関連している。

**[REVIEWS AND COMMENTARY · EDITORIAL]**  
Trerotola SO, Pyeritz RE. Persistence of Pulmonary Arteriovenous Malformation after Embolization: Another Reason to Quit Smoking. *Radiology*. 2019; 292(3): 771-772.  
doi:10.1148/radiol.2019191443

Haddadらの研究では、喫煙者群が非喫煙者群に比べて塞栓後の再開通率が高いことが示されているが、喫煙で上昇するVEGF-Aが、遺伝性出血性毛細血管拡張症の患者でも上昇することを仮説に挙げているのは興味深い。ニコチンは血管内皮細胞にも影響し、血管新生を促進することで、血流再開通のリスクを上昇させる可能性がある。これらの仮説は広範囲の科学研究結果を検証した、優れた考察と言えるだろう。

しかし、再開通がどのタイプによるものかの評価は、CT単独ではできていないことは問題である。再開通した39病変に再治療が行われたかどうか(すなわち、肺動脈造影が施行されたかどうか)については明記されていない。コイル塞栓術の再開通の原因としては、血管新生ではなくコイルにできた血栓の溶解が最多であろう(本研究では大部分でコイル塞栓術が行われている)し、再開通のタイプについて検証したWoodwardらの論文でも、CTのみが施行された22患者では、どのように検証したのかが不明である<sup>6)</sup>。

この研究では一次再開通率が17.3%と、過去の報告と比較しても高い。プラグはコイル単独よりも治療効果が優れており、Trerotolaらは両者の併用で再開通がなかったと報告している<sup>7)</sup>。Haddadらの研究ではプラグの使用率は10%未満である。塞栓部位から嚢状瘤までの距離、過大なコイル径もリスクファクターだが<sup>8-10)</sup>、検討項目には含まれていない。

The HHT foundationは、肺動静脈奇形の塞栓術が技術的に難しく、大病院でも症例が少ないことから、HHT Centers of Excellence(指定病院)の術者を限定する方向にしている。つまり、塞栓術後の再開通は技術的な要因が大きく、喫煙の影響よりもずっと重要であろう。

一方、遺伝性出血性毛細血管拡張症を有し、喫煙をしている肺動静脈奇形の患者には、禁煙を勧めるもう一つの理由ができた。この論文の考察は、喫煙者に禁煙を強く促す理由になるだろう。禁煙指導が、完全な塞栓術によっても防げない再開通(pulmonary-to-pulmonaryや、systemic-to-pulmonaryの再灌流)を減少させるかもしれない。

今後の研究で、喫煙が他の塞栓術後の再開通に及ぼす影響について解明される可能性があるだろう。

## コメント

周知のことだが、データ解析においては、理論的に正しい解析法を用いて「有意差が出た」と言っても、そ

の結果には様々な要因が関与しうるため、背景を確認せずに鵜呑みにはできない。特にバイアスがある母集団の解析では、ある因子を取り上げて「有意に関連している」と結論づけることの危険性はよく言われていることである。

本研究では、その論理的な考察による結果の検証が非常に面白く、同意できる部分も多い。一方、論評で指摘されているように、CTでは微細な動静脈短絡・奇形の血流評価は極めて難しく、肺動脈造影を行わない限り判別はできないというコメントは的確で、本研究における(かなり大きな)欠点である。よって本当に喫煙が影響しているかどうかは、あくまで推察に過ぎない。

とはいえ、喫煙をすることの身体へのメリットは“ほぼ”皆無であることは明らかで、遺伝性出血性毛細血管拡張症とか、肺動静脈奇形とか…云々は全く関係なく、禁煙は全ての人が励行するべきであり、また、禁煙のメリットを示す研究結果はいつも世に歓迎されるものである。

この論文の考察は推察に過ぎないかもしれないが、「このような研究結果が出ている」という出典を提示できることは、患者の禁煙励行にも高い効果を及ぼす、かもしれない(ただし、有効なのはごく一部の患者…?)。

#### 参考文献

- 1) Ambrose JA, Barua RS: The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol* 43: 1731-1737, 2004.
- 2) Motejlek K, Palluch F, Neulen J, et al: Smoking impairs angiogenesis during maturation of human oocytes. *Fertil Steril* 86: 186-191, 2006.
- 3) Sadick H, Riedel F, Naim R, et al: Patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia have increased plasma levels of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-beta1 as well as high ALK1 tissue expression. *Haematologica* 90: 818-828, 2005.
- 4) Zhang R, Han Z, Degos V, et al: Persistent infiltration and pro-inflammatory differentiation of monocytes cause unresolved inflammation in brain arteriovenous malformation. *Angiogenesis* 19: 451-461, 2016.
- 5) Semenza GL: Pulmonary vascular responses to chronic hypoxia mediated by hypoxia-inducible factor 1. *Proc Am Thorac Soc* 2: 68-70, 2005.
- 6) Woodward CS, Pyeritz RE, Chittams JL, et al: Treated pulmonary arteriovenous malformations: patterns of persistence and associated retreatment success. *Radiology* 269: 919-926, 2013.
- 7) Trerotola SO, Pyeritz RE: Does use of coils in addition to amplatzer vascular plugs prevent recanalization? *AJR Am J Roentgenol* 195: 766-771, 2010.
- 8) Stein EJ, Chittams JL, Miller M, et al: Persistence in Coil-Embolized Pulmonary Arteriovenous Malformations with Feeding Artery Diameters of 3 mm or Less: A Retrospective Single-Center Observational Study. *J Vasc Interv Radiol* 28: 442-449, 2017.
- 9) Mager JJ, Overtom TT, Blauw H, et al: Embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations: long-term results in 112 patients. *J Vasc Interv Radiol* 15: 451-456, 2004.
- 10) Pollak JS, Saluja S, Thabet A, et al: Clinical and anatomic outcomes after embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations. *J Vasc Interv Radiol* 17: 35-44; quiz 5, 2006.