ARUBA 研究の問題点と今後の未破裂 AVM に対する治療戦略

辻 篤司, 野崎 和彦

滋賀医科大学脳神経外科

Controversies in the ARUBA Trial and Future Treatment Strategies for Unruptured AVMs

Atsushi Tsuji, M.D., Ph.D., and Kazuhiko Nozaki, M.D., Ph.D.

Department of Neurosurgery, Shiga University of Medical Science

Unruptured cerebral arteriovenous malformations (AVMs) have diverse pathological conditions in individual cases. There are multiple treatment strategies, and treatment risks vary greatly from case to case. Therefore, it is difficult to determine an uniform treatment policy. Intermediate analysis of the ARUBA trial reported that conservative medical treatment is superior to invasive treatment for the purpose of preventing death and new stroke in patients with unruptured AVMs. Since its analysis includes minor changes on image examinations accompanied by minor symptoms in new symptomatic stroke, which is the main endpoint, its interpretation and application to clinical practice should be carefully performed. Due to the racial differences in AVM's natural history, original research is needed in Japan, in which medical treatment group is set as standard treatment and the primary endpoint as long-term prognosis.

(Received October 2, 2017; accepted October 27, 2017)

Key words : arteriovenous malformation, unruptured, medical, invasive, treatment

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 27 : 208-215, 2018

目 的

未破裂脳動静脈奇形 (arteriovenous malformation : AVM) の治療方針について脳卒中ガイドライン 2015 には, 「1 つの randomized controlled trial (ARUBA trial) の平均追跡期間 33 カ月の中間解析で, 症候に対する内科治療群が何らかの侵襲的治療群より死亡ないし症候性脳卒中の危険性が低いとされたが, 長期の効果は不明である. 治療方針決定においては, 個々の症例におけるリスクと治療のリスクを短期的かつ長期的に考慮した上で専門医と相談し判断する (グレード C1)」と推奨されている¹³⁾. つまりわれわれ脳神経外科医は, 個々の症例で未

破裂 AVM の自然歴と, 侵襲的治療手段である外科的切除, 定位放射線治療 (stereotactic radiotherapy : SRT), 血管内治療の単独または複合治療のリスクを総合的に評価し, 長期的に神経学的悪化を防ぐ手段を提案することを必要とされている.

現実の未破裂 AVM では, 個々の症例で病態が多様であり, 治療方法も複数あるため症例ごとの治療リスクが大きく異なり, 一律に治療方針を決定することは困難である. 本稿では未破裂 AVM の自然歴と侵襲的治療方法の効果とリスクを概括し, ARUBA trial について解説すると同時に問題点について言及する. また今後必要とされる未破裂 AVM の研究についても考察する.

連絡先: 辻 篤司, 〒520-2192 大津市瀬田月輪町 滋賀医科大学脳神経外科

Address reprint requests to: Atsushi Tsuji, M.D., Ph.D., Department of Neurosurgery, Shiga University of Medical Science, Setatsukinowa-cho, Otsu-shi, Shiga 520-2192, Japan

Table 1 Fatality and obliteration after treatment of brain AVM (Modified from van Beijnum J 2011¹⁸⁾)

	Overall	After microsurgery	After SRS	After embolization
Fatality (per 100 person-years)	0.68	1.1	0.5	0.96
Intracranial hemorrhage (per 100 person-years)	1.4	0.18	1.7	1.7
Complications leading to permanent neurological deficits or death		7.4%	5.1%	6.6%
AVM obliteration		96%	38%	13%

未破裂 AVM の疫学

未破裂 AVM の年間破裂率は 2.2% と報告され、破裂 AVM のそれが 4.5% であるのと比較して低い⁴⁾。初回出血、再出血を問わず他疾患に起因する脳内出血と比較して、永続的な神経脱失症状を後遺することは少ないとされているが、長期にわたる死亡率や機能的予後については明らかではない。

AVM からの出血を予測する因子として、AVM の病態的特徴のうち、deep location がハザード比 (hazard ratio: HR) 2.4, deep venous drainage が HR 2.4, associated aneurysm の存在が HR 1.8 と報告されている⁴⁾。一方、性、AVM のサイズ、年齢は出血リスクには影響しないという報告と、女性、高齢では出血リスクが増大するという報告がある。

AVM の治療

外科的切除術による神経学的後遺症発生率は Spetzler-Martin (SM) grade 1: 0~8%, grade 2: 5~36%, grade 3: 16~32%, grade 4: 21.9~65%, grade 5: 16.7~33% と報告されており、機能的に重要な部位にあるもの、大きな AVM、深部静脈への流出があるもので外科切除術後の障害や合併症が多く、死亡率は 0~3% と報告されている⁵⁾。

SRT での完全閉塞率は AVM の容積と放射線量に依存する。容積が小さいほど完全閉塞率が高く、4 ml 未満では 76~88%, 4~10 ml では 52~74% とされている。ガンマナイフ単独による治療の限界は 10 ml とされてきたが、今日では計画的分割照射などの手法が開発され、治療限界は拡大しつつある。SRT 後の副作用として、遅発性放射線障害による MRI 変化が 24~38.2% に認められ、症候性障害が 10% (4.4~9.9%) に生じ、そのうち永続性障害は 1% (0.9~2.1%) に生じると報告されている¹⁴⁾。合併症とは異なるが、治療後閉塞するまでの潜伏期にお

ける年間出血率は 1.8~5.0% で治療前と有意差はないとする報告と、出血発症例においては、潜伏期でも出血リスクは治療前より低下するとの報告もある。

血管内治療による塞栓術単独での完全消失率は 6~15% 程度の報告が多いが、一部の術者からは 40% という高い閉塞率も報告されている。一般的には血管内治療単独での完全消失を期待することはできないので、外科的摘出術前に流入動脈を閉塞 (trans-arterial embolization: TAE) する場合、または SRT 前 (後) にナイダスの体積減少や血流低下を目的として行われている。塞栓術に関連する合併症率は、一過性も含めると患者あたりおよそ 10% (9.5~14%) で、そのうち永続的神経障害は 2~9%, 死亡率は 0.3~2% と報告されている⁵⁾⁹⁾。

メタアナリシスの結果、画像検査上のナイダスの消失は、外科切除では 96%, 定位放射線治療で 38%, 血管内治療の 13% で達成されているが、合併症による永続的神経症状の悪化や死亡は、外科切除では 7.4%, SRT で 5.1%, 血管内治療の 6.6% で認めていると報告されている¹⁸⁾ (Table 1)。

ARUBA trial とは¹¹⁾

AVM に対する侵襲的治療の成績は年々改善してはいるが、前述のごとくその安全性は十分といえず¹⁸⁾¹⁹⁾、未破裂 AVM の治療介入についての RCT が求められた。ARUBA trial は主要評価項目をすべての死亡または症候性脳卒中の発生、副次評価項目をランダム化 5 年後における死亡または臨床的悪化とし、症候に対して内科的治療のみを行う群と何らかの侵襲的治療を行う群のいずれかに割り当て、ランダム化時治療介入前、介入 48 時間後、1 カ月後、その後は 6 カ月間隔で、2 年以降は 1 年ごとに 5 年間 (途中から 10 年間) 追跡するものであった。18 歳以上、attempt も含め治療介入がなされておらず、modified Rankin Scale (mRS) = 0~1 であり 10 年以上の生命予後が期待できる、未破裂 AVM の患者を対象とし

Table 2 Stroke and mortality by randomization assignment in the ARUBA trial (Modified from Mohr JP 2014¹¹⁾)

As randomized	Interventional therapy (n=114)	Medical management (n=109)	Risk ratio
Death or stroke	35 (30.7%)	11 (10.1%)	0.33
Death			
All cause	3 (2.6%)	2 (1.8%)	0.70
AVM-related	2 (1.8%)	0	
First stroke			
All	34 (29.8%)	9 (8.3%)	0.28
Hemorrhagic	25 (21.9%)	6 (5.5%)	0.25
Ischemic	9 (7.9%)	3 (2.8%)	0.35

Table 3 Stroke and mortality as treated in the ARUBA trial (Modified from Mohr JP 2014¹¹⁾)

As treated	Interventional therapy (n=98)	Medical management (n=125)	Risk ratio
Death or stroke	36 (36.7%)	10 (8.0%)	0.22
Death			
All cause	3 (3.1%)	2 (1.6%)	0.52
AVM-related	2 (2.0%)	0	
First stroke			
All	35 (35.7%)	8 (6.4%)	0.18
Hemorrhagic	24 (24.5%)	7 (5.6%)	0.23
Ischemic	11 (11.2%)	1 (0.8%)	0.07

た、2007年から登録が開始され、2013年4月の中間解析において、事前に設定された安全/有効の閾値に達したため、患者登録が中止された。

2013年4月の中間解析において、合計223症例、平均33.3カ月の追跡が行われた。侵襲的治療群に114例、内科的治療群に109例が割り振られた。死亡または症候性脳卒中は、内科的治療群で11例(10.1%)、侵襲的治療群では35例(30.7%)であった(Table 2)。実際の治療方法による解析においては、主要評価項目は内科的治療群で10例(8.0%)、侵襲的治療群で36例(36.7%)であった(Table 3)。中間解析ではあるが、未破裂AVMをもつ患者の死亡および新規脳卒中を防ぐという目的に対し、内科治療は侵襲的治療に優ると解釈され公表された。

ARUBA trial に対する批判

未破裂AVMの治療介入について世界初のRCTとしてのARUBAの重要性は万人が認めるところであるが、ここに示すように数多くの批判が存在する¹⁰⁾(Table 4)。

Study designでは患者選択の不均一性と治療目的の標準化の欠如、評価項目設定の不適切性、エンロールの比率が低いこと、一般的な治療選択との乖離(SM grade 1～2に対して外科治療が少なく、塞栓術やSRTの比率が高

い)、経過観察が短期間であり、解釈・結論が不適当である点などが問題点として指摘されている。

① 主要評価項目の不適切さ

ARUBA trialは「侵襲的治療を行う未破裂AVM」を標準的治療群と設定し、脳卒中リスクに対する内科的治療が死亡と症候性脳卒中の発生において優位性があることを証明するための臨床試験である。内科的治療による予後、現実的にはおよそ未破裂AVMに関連した脳内出血の自然歴と比較して、治療介入が予後を悪化させているという仮説を証明するためにデザインされた研究であると理解する必要がある。一般的な脳卒中の治療に関する臨床試験では、死亡・症候性脳卒中・神経症状の悪化などが主要評価項目となり、未破裂AVMに関して考えれば、治療介入によって未破裂AVMによる将来の脳出血による死亡や重篤な機能悪化を回避できるかを検証するべきであり、治療過程における画像検査上の悪化などは副次評価項目とするべきである。ARUBA trialでは主要評価項目を全死亡と新規の症候性脳卒中の発生と定義し、その中に軽微な症状を伴う画像上の変化をすべて含んでおり、本来はARUBA trialにおける副次評価項目が主要評価項目となるべきである。具体的にわれわれの治療経験例で説明する。

Fig. 1 A case of unruptured AVM of the left inferior temporal lobe

- A** : Preoperative MRI-FLAIR showing an unruptured AVM of the left inferior temporal lobe (diameter of nidus : 22 mm).
B : Preoperative 3D-DSA (left internal carotid angiogram).
C : MRI-DWI showing small infarction in contact with nidus after 2nd trans-arterial embolization with Onyx.
D : An intraoperative photograph. The draining vein was detached completely.
E : Postoperative 3D-DSA (left internal carotid angiogram).
F : Postoperative MRI-FLAIR showing a complete resection of AVM.

Table 4 The comments and criticisms against the ARUBA trial (Modified from Magro E 2017¹⁰⁾)

Comments and criticisms	No. of studies
● Study design	
Inappropriate primary & secondary end points	9
Heterogeneity of pts ; selection criteria	12
Lack of standardization of treatment arm	14
Design & primary hypothesis in favor of medical management	5
● Conduct	
Low enrollment rate	11
Recruitment bias ; included low rate of surgical management for Spetzler-Martin Grade I - II , & high rate of embolization or radiosurgery alone	18
Premature interruption of enrollment	3
● Analyses & interpretation	
Lack of subgroup analyses	9
Short follow-up	17
Lack of details regarding the treatment arms	5
Inappropriate conclusions	14

45 歳, 男性. 脳ドックで左側頭葉 inferior temporal gyrus にナイドス最大径 22 mm の AVM を指摘された (Fig. 1A). Feeder の 1 本である posterior temporal artery は AV fistula を形成していた (Fig. 1B). WADA test で左半球に言語機能があり, functional MRI でナイドスに近接する部分に漢字に反応する領域があることが確認された. SM grade 2 の AVM であり, 多段階 TAE と外科切除により合理的リスクで完全切除可能と判断した. Posterior inferior temporal artery から Onyx18 で TAE を行った. 2 回目の TAE でナイドス前方の側頭葉下面に小脳梗塞を生じ, 術後 2 日目の高次機能検査で, 漢字の書き損じを認め, 漢字書字障害と診断した (Fig. 1C). それ以外には神経学的悪化はなく, 3 回目の TAE で AV fistula を形成していた posterior temporal artery の分枝をコイルと NBCA で塞栓後に開頭摘出術を実施した. 手術中のトラブルなくナイドス全周の剝離を完成させ, drainer を凝固切断し摘出した (Fig. 1D-F). 30 日後には復職し, 漢字書字障害も 90 日経過時点で完全回復し mRS=0 で 2 年間経過している. 2 年経過時点で, ARUBA の副次評価項目である mRS 2 以上の悪化は防いでいるが, 治療介入 48 時間の時点で症候性脳梗塞を発症しており, ARUBA では主要評価項目に達した症例となる.

② 患者の不均一性 (Table 5)

2 群間のわずかな違いは small size の AVM が侵襲的治療群に多かったことであるが, AVM size は自然歴には影響しないが, 侵襲的治療成績には有利に作用すると推測される. AVM の自然歴に関与する項目に注目すると, 出血率が高い深部局在が少なくないことは, 全体として出血リスクの低い患者を対象としていると考えられる. 出血率を上昇させる associated aneurysm や deep venous drainage はやや内科的治療群に多く, 自然歴は内科的治療群に不利な傾向が認められており, 患者の不均一性は ARUBA の結果を否定するものではない.

③ 治療選択の実臨床との乖離

ARUBA においては治療介入群を標準治療とするため, SM grade は治療戦略, mortality morbidity に影響を及ぼすことから ARUBA の study design であれば, SM grade 別にサブ解析を行うことが重要である. すべての SM grade において, 内科的治療群で主要評価項目が少なく, grade 2 および 3 で侵襲的治療群で有意に高頻度であった. ARUBA 後, 多数の施設から, ARUBA での副次評価項目を outcome とした治療成績について報告されている³⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽¹⁵⁾⁽²⁰⁾ (Table 6). 外科摘出の多くは SM grade 1~

2 を治療対象としているが, stroke or death は 10% 程度, 長期的に mRS>2 の予後不良も 10% 強と報告されている. SRT においても stroke or death が 10% 程度, 予後不良も同程度である. したがって, 完全消失を期待して, 外科治療ないし SRT を適応する場合, 10% 程度の予後不良が想定される治療リスクであり, ARUBA での主要評価項目が 30% に及ぶのはその定義にも問題がある可能性がある. ARUBA では副次評価項目とされた長期の神経学的悪化の予防こそ重要であり, その評価は 10 年の経過観察期間終了まで待つ必要がある.

ARUBA trial からわれわれが得たもの, それは未破裂 AVM の SM grade 2 に安易に治療介入することの戒めである. SM grade 1 は non-eloquent の小サイズであるが SM grade 2 の症例には non-eloquent の中サイズの AVM と eloquent の小サイズの AVM がある. Non-eloquent の中サイズは, 摘出前の塞栓術を行うことで合理的な安全性で外科切除が可能となるが, eloquent の小サイズは, 摘出前の塞栓術や外科摘出のいずれの治療段階でも, 一定の確率で生じる合併症が症候性となりやすく, 前者とは明らかに治療リスクが異なる. この事実は, 医療者のみならず, 患者との共通認識として意識することが重要である.

④ 未破裂 AVM 自然歴の人種差

AVM からの脳内出血を発症するリスクについて白人と比較してアフリカ系アメリカ人, ラテン系アメリカ人, アジア系アメリカ人ではおよそ 2 倍の出血リスクがあるとの報告が複数ある⁸⁾⁽¹⁶⁾⁽²¹⁾. ARUBA に登録されたのは白人 83%, アフリカ系アメリカ人 7%, ラテン系アメリカ人 12% であり, アジア系アメリカ人はまったく含まれていない¹¹⁾. 未破裂 AVM に関して, 内科的治療すなわち自然歴を対象として, 治療による予後改善を評価する場合は, 対象人種を特定する必要がある. UCAS Japan の検討結果をみても, 脳血管障害に関しては日本人を対象とした研究が必要である.

今後必要とされる未破裂 AVM の研究

今後 RCT によって AVM に対する侵襲的治療の効果を証明するためには内科的治療群を標準治療として, 長期予後の改善を主要評価項目とした研究が必要となる¹⁰⁾⁽¹⁷⁾. 2 つの RCT と全例登録を合わせた TOBAS 試験が開始されている²⁾. 積極的治療と保存的治療のいずれも可能な未破裂 AVM 患者を 2 群に割り付け, 10 年の追跡を行い, 積極的治療が予後良好 (mRS<2) となる割合

Table 5 Baseline characteristics in the ARUBA trial (Modified from Mohr JP 2014¹¹⁾)

	Interventional therapy (n=114)		Medical management (n=109)	
Age (years)	45	(12)	44	(12)
Women	48	−42%	44	−40%
White	98	−86%	87	−80%
Right-handed	109	−96%	100	−92%
Clinical presentation				
Seizure	50	−44%	45	−41%
Headaches	56	−49%	59	−54%
Focal deficit	21	−18%	10	−9%
Other	3	−3%	8	−7%
Asymptomatic	44	−39%	49	−45%
Modified Rankin score				
0	55	−48%	51	−47%
1	59	−52%	58	−53%
Spetzler-Martin grading score				
I	32	−29%	33	−30%
II	44	−39%	27	−25%
III	28	−25%	34	−31%
IV	8	−7%	15	−14%
AVM morphology				
Maximum AVM size (mm)	25	(12)	28	(11)
AVM size < 3 cm	78	−68%	60	−55%
AVM side, left	48	−42%	50	−46%
Lobar AVM location	104	−91%	99	−91%
Infratentorial AVM location	7	−6%	5	−5%
Eloquent AVM location	54	−47%	51	−47%
Concurrent arterial aneurysms				
Associated aneurysm	15	−13%	21	−19%
Unrelated aneurysm	4	−4%	7	−6%
Venous drainage pattern				
Superficial only	78	−70%	69	−63%
Any deep	34	−30%	40	−37%

Table 6 Surgical and radiosurgical outcomes in ARUBA-eligible patients

Authors	Patients	Surgery w/wo embolization (%)	Radiosurgery w/wo embolization (%)	Combination treatment (%)	Stroke or death (%)	mRS scores ≥ 2 (%)	Complete AVM obliteration (%)
Nerva	61	31 (50.8%)	30 (49.2%)	0	Not reported	8 (13.1%)	45 (73.8%)
Rutledge	74	43 (58.1%)	15 (20.3%)	2 (2.7%)	9 (12.2%)	8 (10.8%)	43 (58.1%)
Javadpour	34	34 (100%)	0	0	0	2 (5.9%)	34 (100%)
Schramm	104	104 (100%)	0	0	8 (7.7%)	10 (10.4%)	103 (99%)
Pollock	174	0	174 (100%)	0	20 (11.5%)	16 (9.2%)	180 (78.9%)
Wong	155	155 (100%)	0	0	19 (12.3%)	[7-25 (4.5-16.1%)]	152 (98.1%)
Ding	509	0	509 (100%)	0	45 (8.8%)	Not reported	382 (75%)
Ding	232	0	232 (100%)	0	23 (10%)	56 (24%)	202 (87%)

を有意に増加させることができるかを検討するもので、割り付けられなかった症例も multimodal registry として全例登録することになっている。また、外科的摘出または SRT 前の塞栓術が塞栓術なしと比較して病変治癒や予後良好な患者の割合を増加させるかどうかの RCT も

組み込まれている。この試験では、①疾患登録を同時に行う、②医師が保存的にもみることができると判断した症例のみを割り付ける、③10 年間の長期追跡を行う、④安全性をモニターし試験進行中にも試験デザインを修正できるようにする、⑤各カテゴリー群のサ

ブ解析を行えるようにする, など ARUBA study より「Real World の実臨床に近い試験」を目指し, 30 施設以上から 2,000 例の登録を計画し 10 年間追跡することになっている。ARUBA study との違いは, 介入群の優位性を証明するデザインであること, 主要評価項目を死亡または要介助としていること, 長期追跡であること, RCT に入らない症例も登録することである。しかし, 血管内治療の役割は証明されたときには陳腐な手技・道具となっている可能性があり, 長期予後をエンドポイントとすること, RCT との両立は困難である可能性がある。

European consensus conference での議論で, ①AVM は潜在的に重篤な自然歴をもつ複雑な疾患である。②ARUBA はすべての未破裂 AVM や治療法にあてはまるものではない。③未破裂 AVM は神経血管チームにおいて評価され適応を考慮されるべきである。④出血リスクと ADL の制限を考えれば, SM grade 1~2 には治療適応がある。⑤場合によっては SM grade 3 以上にも適応はあるかもしれない。⑥治療を決定すれば, 治療開始前にチームで戦略を検討し, 未破裂 AVM の根絶を目的とするべきである。⑦RCT とレジストリーの利点・欠点を検討したうえで, 未破裂 AVM に対するレジストリーを提案する, との報告がなされた¹⁾。RCT の優越性を十分理解したうえで, 未破裂 AVM に対しレジストリーが提案された事実は非常に示唆に富み, われわれが日本脳神経外科学会として取り組むべき方向を指し示していると思われる。

AVM の増殖, 破裂に関与するメカニズムに関して, 炎症性サイトカインのアップレギュレーションが, AVM 内皮細胞における細胞接着分子の過剰発現を誘導し, 白血球から放出される, メタロプロテイナーゼ-9 の増加による壁の損傷が観察されており¹²⁾, 疫学研究だけでなく未知のバイオマーカーに基づく観察によって, AVM の破裂リスクを個別に評価できるかもしれない。またこのような研究が, 近未来において, 未破裂 AVM に対する真の内科的治療を実現させる可能性がある。

最後に

未破裂 AVM の自然歴には人種差があり, 治療による予後改善を評価する場合は, 対象人種を特定する必要がある。未破裂 AVM は, 個々の症例で病態が多様であり, 治療方法も複数あるため, 治療介入による予後改善効果を RCT で証明することは困難である。日本脳神経外科学会として, 未破裂 AVM を対象とした悉皆性の高いレジストリーを構築することを提言する。

著者全員は日本脳神経外科学会への COI 自己申告の登録を完了しています。

本論文に関して開示すべき COI はありません。

文 献

- 1) Cenzato M, Boccardi E, Beghi E, Vajkoczy P, Szikora I, Motti E, Regli L, Raabe A, Eliava S, Gruber A, Meling TR, Niemela M, Pasqualin A, Golanov A, Karlsson B, Kemeny A, Liscak R, Lippitz B, Radatz M, La Camera A, Chapot R, Islak C, Spelle L, Debernardi A, Agostoni E, Revay M, Morgan MK: European consensus conference on unruptured brain AVMs treatment (Supported by EANS, ESMINT, EGKS, and SINCH). *Acta Neurochir (Wien)* **159**: 1059–1064, 2017.
- 2) Darsaut TE, Magro E, Gentric JC, Batista AL, Chaalala C, Roberge D, Bojanowski MW, Weill A, Roy D, Raymond J: Treatment of Brain AVMs (TOBAS): study protocol for a pragmatic randomized controlled trial. *Trials* **16**: 497, 2015.
- 3) Ding D, Starke RM, Kano H, Mathieu D, Huang PP, Kondziolka D, Feliciano C, Rodriguez-Mercado R, Almodovar L, Grills IS, Silva D, Abbassy M, Missios S, Barnett GH, Lunsford LD, Sheehan JP: Stereotactic radiosurgery for ARUBA (a randomized trial of unruptured brain arteriovenous malformations) eligible Spetzler-Martin grade I and II arteriovenous malformations: a multicenter study. *World Neurosurg* **102**: 507–517, 2017.
- 4) Gross BA, Du R: Natural history of cerebral arteriovenous malformations: a meta-analysis. *J Neurosurg* **118**: 437–443, 2013.
- 5) Hartmann A, Stapf C, Hofmeister C, Mohr JP, Sciacca RR, Stein BM, Faulstich A, Mast H: Determinants of neurological outcome after surgery for brain arteriovenous malformation. *Stroke* **31**: 2361–2364, 2000.
- 6) Hong CS, Peterson EC, Ding D, Sur S, Hasan D, Dumont AS, Chalouhi N, Jabbour P, Starke RM: Intervention for a randomized trial of unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA)-eligible patients: An evidence-based review. *Clin Neurol Neurosurg* **150**: 133–138, 2016.
- 7) Javadpour M, Al-Mahfoudh R, Mitchell PS, Kirollos R: Outcome of microsurgical excision of unruptured brain arteriovenous malformations in ARUBA-eligible patients. *Br J Neurosurg* **30**: 619–622, 2016.
- 8) Kim H, Sidney S, McCulloch CE, Poon KY, Singh V, Johnston SC, Ko NU, Achrol AS, Lawton MT, Higashida RT, Young WL; UCSF BAVM Study Project: Racial/Ethnic differences in longitudinal risk of intracranial hemorrhage in brain arteriovenous malformation patients. *Stroke* **38**: 2430–2437, 2007.
- 9) Kondo R, Matsumoto Y, Endo H, Miyachi S, Ezura M, Sakai N: Endovascular embolization of cerebral arteriovenous malformations: results of the Japanese Registry of Neuroendovascular Therapy (JR-NET) 1 and 2. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **54**: 54–62, 2014.
- 10) Magro E, Gentric JC, Darsaut TE, Ziegler D, Msi, Bojanowski MW, Raymond J: Responses to ARUBA: a systematic review and critical analysis for the design of future arteriovenous malformation trials. *J Neurosurg* **126**: 486–494, 2017.

- 11) Mohr JP, Parides MK, Stapf C, Moquete E, Moy CS, Overbey JR, Al-Shahi Salman R, Vicaut E, Young WL, Houdart E, Cordonnier C, Stefani MA, Hartmann A, von Kummer R, Biondi A, Berkefeld J, Klijn CJ, Harkness K, Libman R, Barreau X, Moskowitz AJ; International ARUBA investigators: Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. *Lancet* **383**: 614-621, 2014.
- 12) Mouchtouris N, Jabbour PM, Starke RM, Hasan DM, Zanaty M, Theofanis T, Ding D, Tjoumakaris SI, Dumont AS, Ghorbali GM, Kung D, Rosenwasser RH, Chalouhi N: Biology of cerebral arteriovenous malformations with a focus on inflammation. *J Cereb Blood Flow Metab* **35**: 167-175, 2015.
- 13) 脳卒中学会脳卒中ガイドライン委員会: 未破裂脳動静脈奇形. 日本脳卒中学会脳卒中ガイドライン委員会編: 脳卒中治療ガイドライン 2015. 東京, 協和企画, 2015, pp.225-226.
- 14) Starke RM, Yen CP, Ding D, Sheehan JP: A practical grading scale for predicting outcome after radiosurgery for arteriovenous malformations: analysis of 1012 treated patients. *J Neurosurg* **119**: 981-987, 2013.
- 15) 高木康志: AVM に対する治療選択と外科治療の実際. 脳外誌 **26**: 117-124, 2017.
- 16) Tsuji A, Nozaki K: Clinical relevance of racial differences in cerebrovascular diseases. *World Neurosurg* **84**: 636-637, 2015.
- 17) 辻 篤司, 中澤拓也, 野崎和彦: ARUBA study 後の脳動静脈奇形の治療. *No Shinkei Geka* **44**: 269-281, 2016.
- 18) van Beijnum J, van der Worp HB, Buis DR, Al-Shahi Salman R, Kappelle LJ, Rinkel GJ, van der Sprenkel JW, Vandertop WP, Algra A, Klijn CJ: Treatment of brain arteriovenous malformations: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* **306**: 2011-2201, 2011.
- 19) Wedderburn CJ, van Beijnum J, Bhattacharya JJ, Counsell CE, Papanastassiou V, Ritchie V, Roberts RC, Sellar RJ, Warlow CP, Al-Shahi Salman R, SIVMS Collaborators: Outcome after interventional or conservative management of unruptured brain arteriovenous malformations: a prospective, population-based cohort study. *Lancet Neurol* **7**: 223-230, 2008.
- 20) Wong J, Slomovic A, Ibrahim G, Radovanovic I, Tymianski M: Microsurgery for ARUBA trial (a randomized trial of unruptured brain arteriovenous malformation)-eligible unruptured brain arteriovenous malformations. *Stroke* **48**: 136-144, 2017.
- 21) Yang W, Caplan JM, Ye X, Wang JY, Braileanu M, Rigamonti D, Colby GP, Coon AL, Tamargo RJ, Huang J: Racial associations with hemorrhagic presentation in cerebral arteriovenous malformations. *World Neurosurg* **84**: 461-469, 2015.

要 旨

ARUBA 研究の問題点と今後の未破裂 AVM に対する治療戦略

辻 篤司 野崎 和彦

未破裂脳動静脈奇形は、個々の症例で病態が多様であり、治療方法も複数あるため、症例ごとの治療リスクが大きく異なる。そのため、一律に治療方針を決定することは困難である。ARUBA trial の中間解析では、未破裂 AVM をもつ患者の死亡および新規脳卒中を防ぐという目的に対し、内科的治療は侵襲的治療に優ると報告された。しかし、主要評価項目である新規の症候性脳卒中に軽微な症状を伴う画像上の変化をすべて含んでいるため、その解釈と実臨床への適用は慎重に行う必要がある。AVM の自然歴に人種差があることから、内科的治療群を標準治療と設定し、主要評価項目を長期予後の改善と定義した日本独自の研究が必要である。

脳外誌 **27**: 208-215, 2018