脳動静脈奇形治療のエビデンスとリアルワールド

高木 康志

徳島大学脳神経外科

Real-world Evidence in the Surgical Treatment of Brain Arteriovenous Malformation

Yasushi Takagi, M.D., Ph.D.

Department of Neurosurgery, Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima University

Since the results of the ARUBA trial and Scottish Audit were published, surgical treatment of brain arteriovenous malformation (AVM) has entered a new era. Here, we summarize the results of the ARUBA trial and Scottish Audit and review criticisms against these studies. Recently, a statement about AVM was published by the American Heart Association (AHA)/American Stroke Association (ASA). Finally, current and future statuses of AVM surgery are mentioned based on the reviewed cases.

(Received November 7, 2018; accepted November 15, 2018)

Key words : arteriovenous malformation, American Heart Association (AHA)/American Stroke Association (ASA) statement, surgical treatment

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 28 : 142-148, 2019

はじめに

未破裂脳動静脈奇形 (arteriovenous malformation : AVM) に対する治療は、2014 年の ARUBA trial (A Randomized Trial of Unruptured Brain Arteriovenous Malformations) と Scottish Audit の発表以来、新たな転機を迎えた¹⁾¹³⁾。本稿ではこれらの臨床研究の内容を確認し、明らかになった点と本研究の問題点を検討する。また、2017 年には American Heart Association (AHA)/American Stroke Association (ASA) の scientific statement が発表された⁶⁾。現時点での AVM に対する考え方を、最近の報告をもとに解説する²²⁾²⁴⁾。また、著者が在籍した施設での AVM に対する治療について報告し、さらには、現時点で可能な安全な AVM 摘出術について症例をもとに紹介する。

The ARUBA trial

ARUBA trial は 2006 年 10 月に登録が開始された¹³⁾。18 歳以上の未破裂 AVM の患者をランダム化し、内科的治療または何らかの侵襲的治療 (外科的摘出術、放射線治療、血管内治療) を行う群に割り当てられた。主要評価項目はすべての死亡または症候性脳卒中である。2013 年 4 月の中間解析において、計 223 例、平均 33.3 カ月の追跡が行われた。結果的に 223 例のうち、侵襲的治療が行われた群は 114 例、内科的治療が行われた群が 109 例であった。主要評価項目である死亡または脳卒中は as-randomized analysis で内科的治療群 11 例 (10.1%)、侵襲的治療群では 35 例 (30.7%) であった。このように中間解析では未破裂脳動静脈奇形の治療において内科的治療が侵襲的治療に優ることが示された¹³⁾。

連絡先：高木康志，〒770-8503 徳島市蔵本町 3-18-15 徳島大学大学院医歯薬学研究部脳神経外科
Address reprint requests to: Yasushi Takagi, M.D., Ph.D., Department of Neurosurgery, Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima University, 3-18-15 Kuramoto-cho, Tokushima-shi, Tokushima 770-8503, Japan

Table 1 Summary of studies examining 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 (%)
Nerva et al	61	31 (50.8%)	30 (49.2%)	0	Not reported	8 (13.1%)
Rutledge et al	74	43 (58.1%)	15 (20.3%)	2 (2.7%)	9 (12.2%)	8 (10.8%)
Javadpour et al	34	34 (100%)	0	0	0	2 (5.9%)
Schramm et al	104	104 (100%)	0	0	8 (7.7%)	10 (10.4%) [†]
Ding et al	509	0	509 (100%)	0	45 (8.8%)	Not reported
Pollock et al	174	0	174 (100%)	0	20 (11.5%) [‡]	16 (9.2%)

[†] Out of 96 patients with evaluable mRS scores, [‡] At 10-year follow-up

Scottish Audit

Scottish Audit of Intracranial Vascular Malformations は英国スコットランドで行われた 16 歳以上の AVM に対するコホート研究である¹⁾。保存的治療群 101 例と侵襲的治療群 103 例において、主要評価項目を死亡、二次評価項目を臨床的悪化とし、12 年までの経過観察期間で hazard ratio が 0.59 (95%CI 0.35~0.99) で保存的治療群でよりリスクが少なかったと報告している¹⁾。

ARUBA trial と Scottish Audit の問題点

ARUBA trial と Scottish Audit の結果は未破裂 AVM に対する安易な外科的介入に対して警鐘を鳴らすものとなった¹⁾¹³⁾。Magro ら¹²⁾ は、2006~2015 年にかけて ARUBA trial について書かれた論文を review し、この研究に対するコメントや批判をまとめている。この中では study design として評価項目の不備、inclusion criteria の不均一性、治療の標準化の不在、内科的治療に有利であるデザインが指摘されている。また、登録外症例の多さ、Spetzler-Martin grade I ~ II の直達手術症例の少なさと、high grade 症例に対する血管内治療または放射線治療のみの症例の多さも批判を受けている。さらに subgroup 解析の不在、follow-up 期間の短さ、各治療方法における詳細な解析の不在も指摘されている。また、ARUBA trial の inclusion criteria に合致する症例の外科的治療の成績についても、直達手術および定位放射線治療を数多く経験した多くの施設より報告された^{2)5)7)9)~11)14)16)17)19)}。Hong ら⁸⁾ は、それらの報告について review している。その中で、ARUBA trial の primary endpoint であった stroke or death は 0~13.1%、さらには modified Rankin Scale (mRS) が 2 以上であった率は 5.9~13.1%であるとしている (Table 1)⁸⁾。Wong ら²⁶⁾ は、同様に ARUBA trial に合致した症例での治療成績について報告している。

mRS が 1 以上の永続する何らかの神経学的後遺症は 16.1%で生じ、Spetzler-Martin grade I, II では永続する後遺症は 3.4%で生じたとしている。また、Spetzler-Martin grade I, II については、これまでに数多くの直達手術の治療成績を発表してきた UCSF Brain AVM study project では morbidity は 2.4%, Macquarie University では 0.7%と報告している¹⁴⁾¹⁷⁾。このように Spetzler-Martin grade が低い症例については、外科的治療を数多く手がけてきた施設からは、ARUBA trial と比較して良好な治療成績が報告されている。また、最近、欧米の AVM 治療のエキスパートの意見が European consensus conference として報告された³⁾。この中では、現在未破裂 AVM は治療すべきかという命題が提示され、具体的な状況ごとに意見がまとめられた (Table 2)³⁾。総論としてエキスパートたちの意見は、安全に治療できる症例は治療すべきであるということであった。参加者全員が ARUBA trial の結果をすべての AVM に当てはめることはできないと断言した。出血率を上げる要素としては、動脈瘤、静脈パターン、部位が指摘された。また、eloquence、若年、深部フィーダー、深在性のいずれの症例においても、症例により治療適応になり得るとの意見が提示された。さらに、高齢 (65 歳以上) と大きなナイダスは手術適応とはなりにくいとの意見が多数で、diffuse ナイダスは治療適応を決定する際に問題となるが定義の難しさを指摘されている。加えて、今後の臨床研究としては、新しいランダム化試験よりはレジストリー研究のほうが望ましいとしている³⁾。また、新しいレジストリーについても提案されている³⁾⁴⁾¹⁵⁾¹⁸⁾。

AHA/ASA の scientific statement

このような状況の中で、2017 年に AHA/ASA の scientific statement が発表された⁶⁾。この中で、未破裂 AVM の治療としては以下のように述べられている。①2 つの臨

Table 2 General questions addressed for the management of uBAVMs

- Is your experience in accordance with the main message of the ARUBA Study, i. e., that unruptured AVMs have a better prognosis if not treated?
- Do you think that some unruptured AVMs have to be treated?
- Do you think that there are elements that increase the risk of bleeding in an unruptured AVM?
- Is eloquence a contraindication to treatment?
- Is young age a contraindication to treatment?
- Is old age (>65 years) a contraindication to treatment?
- Is small size a contraindication to treatment?
- Is large size a contraindication to treatment?
- Are deep feeders a contraindication to treatment?
- Are deep-seated malformations a contraindication to treatment?
- Is diffuseness a contraindication to treatment?
- Should a new randomized trial be proposed or a registry can be better?

床研究 (ARUBA trial と Scottish Audit) がより非侵襲的なアプローチを支持している。しかし 2 つの大きな limitation が結論を弱めている、②これらの 2 つの臨床研究は follow-up 期間が短く、小児例を含まず一般化することが困難である、③合併症率が予想されたより高い。また、破裂 AVM については、①大きさが小さく、表在性 AVM は緊急手術で摘出可能である。より大きく、深在性の AVM は 2~6 週間摘出術を保留したほうがよいとし、②破裂 AVM の緊急手術は morbidity や mortality の増加に関与する可能性がある、③high Spetzler-Martin grade の AVM はすでに神経学的障害がある場合でも、症状の悪化の可能性を考慮に入れて治療する必要がある、と述べている。以上のことから総論として、未破裂 AVM に関しては、治療リスクと治療法、余命を慎重に考慮したうえで治療方針を決定するべきであるとし、破裂 AVM では治療リスクと利点を慎重に考慮しながら治療方針と治療の組み合わせを検討すべきであるとしている⁶⁾。このような状況の中で、筆者は安全な外科的治療が行われることと未破裂の症例では合併症率を低く外科治療を行うことが重要であると考えている。

AVM 治療のリアルワールド

筆者が所属した京都大学医学部附属病院では、紹介患者は京都府内のみならず大阪府や滋賀県、または他府県の関連施設から紹介されている。また、保存的治療の症例も検査入院となっていた。すなわち都市部の紹介病院での状況となる。2008 年 1 月~2017 年 10 月までの間に、計 102 例の症例が入院し、62 例が外科的治療を受けていた。Spetzler-Martin grade I, II では、91% の症例に対して外科的治療が行われた。また、Spetzler-Martin grade III, IV では、46% の症例に対して外科的治療が行われ

た。Grade II では非出血発症例では放射線治療が選択されていた。また、最近の症例では、手術を含む治療が減少し、放射線治療を含む症例が増加している傾向があった。一方、筆者が現在所属している徳島大学病院脳神経外科では紹介患者は徳島県全域と香川県、愛媛県、高知県の一部の関連施設から紹介されていた。また、入院症例は外科的治療が行われていた。これは、地方の中核都市病院での状況であると考えられる。さらには、徳島大学病院には脳卒中センターがあり、脳卒中センターには年間約 300 例が入院となっており、年間約 60 例の脳出血の症例が入院となっていた。2008 年 1 月~2017 年 10 月までの間に、徳島大学脳神経外科では 34 症例が外科的治療を行っていた。出血発症例は 25 例、非出血発症例は 9 例であった。Spetzler-Martin grade I, II は 25 例であった。AVM 症例の入院経路を調べてみると、外来経由が 46%、脳卒中センター経由が 54% であった。脳卒中センターには紹介 89%、救急車が 11% であった。また、外来経由は 100% 紹介症例であった。

AVM の外科治療の実際

われわれはこれまでも、より安全に手術を行うためにさまざまな工夫をしてきた^{7)20)~23)}。また、多くの施設からも安全に手術を行うために、さまざまなテクニックが報告されてきた。

まず、今では基本となっているが手術の準備として、non-sticking bipolar coagulator の準備が必要であると考えている。Non-sticking を謳った鑷子はいくつかの会社から発売されている。主なものとしては鑷子内に管腔構造をもつ IsoCool forceps や Spetzler Malis forceps (Codman Neuro, Depuy Synthes, Raynham, MA), VersaTru (Integra LifeSciences, Plainsboro, NJ) がある。また、

Fig. 1 19-year-old male

- A** : Left internal carotid angiogram.
B, C : Intraoperative view of AVM nidus. Pre-dissection (**B**) and nidus removal (**C**).
D-F : Intraoperative ICG videoangiography. Flow800 images of the nidus. Pre-dissection (**D**), during dissection (**E**), and post-dissection (**F**).

Silverslim forceps (Nova Surgical Innovations, Temecula, CA) も non-stick forceps である。これらの鑷子の登場により、白質内の fragile な血管が鑷子に焦げ付いて引き抜けることが少なくなり、止血に難渋することが少なくなった²¹⁾²²⁾。また、術中にナイダスやドレーナーの血流評価を行うことも必要である。これには、hybrid operating room においては術中血管撮影が利用できる。また、脳表のナイダスやドレーナーの評価には ICG (indocyanine green) videoangiography が重要である²³⁾。ICG videoangiography や術中 DSA を用いるとナイダス血流の減

少が確認でき、術前計画で脳表でとらえることのできるフィーダーが処理されれば、軟膜下のナイダス剥離に移っていく。ナイダス周囲の細かい血管を確認し丁寧に焼灼しながら剥離を続ける。ナイダスの血流が減少すればナイダスは柔らかくなり、ナイダスの底部も剥離できるようになる。後頭葉の AVM など術野の対側にフィーダーが存在するときには、最近の Onyx によるナイダス塞栓術は非常に有用である。ただし、ナイダスが堅くなりナイダスの底部の止血が難しくなることには留意しておく必要がある。最終的にドレーナーの順行性血流が消

Fig. 2 50-year-old male

A, B : Left internal carotid angiogram. Pre-embolization (**A**) and postoperative embolization (**B**).
C-E : Intraoperative view of AVM nidus. Dissection of the nidus (**C**). Intraoperative ICG videoangiography after dissection of the nidus (**D**). Nidus removal (**E**).

失したことを確認し、ナイダスを摘出する。

① 症例 1

19 歳男性，未破裂 AVM，左前頭葉 Spetzler-Martin Grade II の症例である。術前にコイルによる feeder 塞栓術を行ったうえで摘出術を行った。まずは feeder をクリップし，ナイダスの血流を減少させてのちにナイダス摘出を行った。ICG videoangiography では，Flow800 (Carl Zeiss Meditec, Oberkochen, Germany) にてナイダスの血流が徐々に減少していくのがカラーマップにて確認できる (Fig. 1)。

② 症例 2

50 歳，未破裂 AVM，左後頭葉 Spetzler-Martin Grade III の症例である。Onyx でナイダス塞栓術を行ったうえでナイダス摘出術を行った。術前塞栓術で，アプローチ側の対側にある feeder とナイダスを塞栓してあるために出血コントロールが容易であった。ICG videoangiography でナイダスの血流が消失していることを確認のうえ，ナイダスを摘出した (Fig. 2)。

今後の展望

ARUBA trial と Scottish Audit の結果, 特に未破裂 AVM を中心に以前と比較して morbidity の高い治療は認められなくなりつつある。いつも述べていることだが, 私たち脳神経外科医は, Spetzler-Martin grade の低い AVM を morbidity なく確実に治療していくことが重要である²⁰⁾²²⁾。Spetzler-Martin grade の高い症例に対しては, その中で morbidity が少なく治療できる症例を選択し治療を行うとともに, 再出血を繰り返す症例など予後が悪い難治性の症例に対し新たな治療を開発していく必要も求められると考えている。

謝 辞

今回の論文には京都大学医学部附属病院と徳島大学病院およびその関連施設の症例が含まれています。症例に関わられた京都大学 宮本 享教授, 徳島大学病院 永廣信治院長, 川崎医科大学 宇野昌明教授, また徳島大学関連病院の先生方に深謝申し上げます。

著者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) Al-Shahi Salman R, White PM, Counsell CE, du Plessis J, van Beijnum J, Josephson CB, Wilkinson T, Wedderburn CJ, Chandy Z, St George EJ, Sellar RJ, Warlow CP; Scottish Audit of Intracranial Vascular Malformations Collaborators: Outcome after conservative management or intervention for unruptured brain arteriovenous malformations. *JAMA* 311: 1661-1669, 2014.
- 2) Amin-Hanjani S: ARUBA results are not applicable to all patients with arteriovenous malformation. *Stroke* 45: 1539-1540, 2014.
- 3) 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.
- 4) 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* 6: 497, 2015.
- 5) Ding D, Yen CP, Xu Z, Starke RM, Sheehan JP: Radiosurgery for low-grade intracranial arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 121: 457-467, 2014.
- 6) Derdeyn CP, Zipfel GJ, Albuquerque FC, Cooke DL, Feldmann E, Sheehan JP, Torner JC; American Heart Association Stroke Council: Management of brain arteriovenous malformations: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American

- Stroke Association. *Stroke* 48: e200-e224, 2017.
- 7) Hashimoto N, Nozaki K, Takagi Y, Kikuta K, Mikuni N: Surgery of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 61 (1 Suppl): 375-387; discussion 387-389, 2007.
 - 8) 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.
 - 9) Kano H, Lunsford LD, Flickinger JC, Yang HC, Flannery TJ, Awan NR, Niranjana A, Novotny J Jr, Kondziolka D: Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations, Part 1: management of Spetzler-Martin Grade I and II arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 116: 11-20, 2012.
 - 10) Lawton MT: The role of AVM microsurgery in the aftermath of A Randomized Trial of Unruptured Brain Arteriovenous Malformations. *AJNR Am J Neuroradiol* 36: 617-619, 2015.
 - 11) Lawton MT, Ablat AA: Management of brain arteriovenous malformations. *Lancet* 383: 1634-1635, 2014. (Letter)
 - 12) 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* 129: 486-494, 2017.
 - 13) 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.
 - 14) Morgan MK, Rochford AM, Tsahsarlis A, Little N, Faulder KC: Surgical risks associated with the management of Grade I and II brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 61 (1 Suppl): 417-422; discussion 422-424, 2007.
 - 15) Pierot L, Fiebler J, Cognard C, Söderman M, Spelle L: Will a randomized trial of unruptured brain arteriovenous malformations change our clinical practice? *AJNR Am J Neuroradiol* 35: 416-417, 2014.
 - 16) Pollock BE, Link MJ, Brown RD: The risk of stroke or clinical impairment after stereotactic radiosurgery for ARUBA-eligible patients. *Stroke* 44: 437-441, 2013.
 - 17) Potts MB, Lau D, Ablat AA, Kim H, Young WL, Lawton MT; UCSF Brain AVM Study Project: Current surgical results with low-grade brain arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 122: 912-920, 2015.
 - 18) Proust F, Roche PH, Meling TR: Does ARUBA study improve our knowledge as regards the management of unruptured brain arteriovenous malformations? *Neurochirurgie* 60: 2-4, 2014.
 - 19) Rutledge WC, Ablat AA, Nelson J, Halbach VV, Kim H, Lawton MT: Treatment and outcomes of ARUBA-eligible patients with unruptured brain arteriovenous malformations at a single institution. *Neurosurg Focus* 37: E8, 2014.
 - 20) 高木康志: 術前 3D シミュレーションと術中血流評価により安全に摘出できた eloquent area 近傍に存在する非表在性脳動脈静脈奇形の 1 例. *脳外誌* 25: 259-263, 2016.

- 21) 高木康志, 橋本信夫: 脳動静脈奇形手術の基本手技. *No Shinkei Geka* **34**: 1207-1214, 2006.
- 22) 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, 2016.
- 23) Takagi Y, Sawamura K, Hashimoto N, Miyamoto S: Evaluation of serial intraoperative surgical microscope-integrated intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography in patients with cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* **70** (1 Suppl Operative): 34-42; discussion 42-43, 2012.
- 24) 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.
- 25) Yen CP, Ding D, Cheng CH, Starke RM, Shaffrey M, Sheehan J: Gamma Knife surgery for incidental cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* **121**: 1015-1021, 2014.
- 26) 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.

要 旨

脳動静脈奇形治療のエビデンスとリアルワールド

高木 康志

未破裂脳動静脈奇形 (arteriovenous malformation: AVM) に対する治療は, 2014 年の ARUBA trial と Scottish Audit の発表以来, 新たな転機を迎えている. また, 2017 年には AHA/ASA の scientific statement が発表された. 現時点での脳動静脈奇形に対する考え方を, 最近の報告をもとに解説する. また, 著者が在籍した施設での AVM に対する治療について報告し, 現時点で可能な安全な AVM 摘出術について症例をもとに紹介する.

脳外誌 **28**: 142-148, 2019