

Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA) : a multicentre, non-blinded, randomised trial

Mohr JP, Parides MK, Stapf C, Moquete E, et al

Lancet 383 : 614-621, 2014

18歳以上の未破裂脳動静脈奇形に対する予防的根治治療と内科的治療の多施設共同無作為化比較試験。年間10例以上の治療を行い、複合的治療が可能な9か国39施設で2007年4月から2013年4月まで登録割付が行われたが、中間解析にて内科的治療単独群の優位性が確認されたため登録中止となった。一次エンドポイントは死亡もしくは症候性脳卒中で、画像上過去の脳動静脈奇形に破裂の既往があると判断された場合は除外されている。

1,740症例が登録検討対象となり、最終的に226例が組み入れられた。登録除外となった主な理由は出血既往もしくは過去の治療歴であった。登録除外症例1,514例のうち500例が登録可能と考えられたが、323例が登録拒否、74例で研究外根治術、61例で研究外内科的治療が行われ、ランダム化が行われなかった施設で登録された42例が解析

から外されている。

116例が根治治療群、110例が内科的治療群に割付となった。Nidusの大きさは全例60mm以下で、Spetzler-Martin grade 5となる症例の登録はなかった。平均フォローアップ期間は33.3か月でintention-to-treat解析が行われ、一次エンドポイントに達したのは内科的治療群で11例(10.1%)、根治治療群で35例(30.7%)、hazard ratioで0.27(95%信頼区間0.14~0.54)と内科的治療の優位性が示された。

【コメント】 未破裂病変の予防的根治治療を考える際に1つの参考になる論文である。結果は圧倒的に内科的治療群が優位であった。本文中にはないがSupplementary tableでSpetzler-Martin gradeごとの解析結果も出ており、根治治療群の一次エンドポイントがgrade 1~4でそれぞれ2例(6.3%)、15例(34.1%)、16例(57.1%)、2例(25%)に発生しているのに対して、内科的治療群ではそれぞれ4例(12.1%)、2例(7.4%)、3例(8.8%)、2例(13.3%)であった。grade 2, 3での一次エンドポイント発生数が著しく多いのが気になるが、比較的gradeの低い症例でも根治治療群で一時エンドポイントに至る症例が多いことは注目に値する。この研究での年間出血率は2.2%であることも留意すべきであろう。この研究のデザインについては、登録が開始された当初から対象症例の広さ、一次エンドポイントの設定内容などについての議論がなされているが、これらの結果を念頭に置いた上で未破裂脳動静脈奇形の治療方針を検討する姿勢が望まれる。

Long-term outcome of 106 consecutive pediatric ruptured brain arteriovenous malformations after combined treatment

Blauwblomme T, Bourgeois M, Meyer P, Puget S, et al

Stroke 45 : 1664-1671, 2014

出血発症の小児脳動静脈奇形に対する直達手術・血管内治療・定位放射線治療の単独もしくは併用治療後の長期成績について、単一施設での約15年間の連続症例を解析した報告である。0~16歳の106症例が対象となり、全部で480.5人年のフォローアップが行われた。13例で再出血が発生し年間出血率は $2.71 \pm 1.32\%$ で、最初の1年間で $3.88 \pm 1.39\%$ 、その後は年間 $2.22 \pm 1.38\%$ と低くなった。単変量および多変量解析では、予後と関連したのは発症時昏睡(相対リスク2.62)、血腫サイズ 30 cm^3 以上(相対リスク2.95)、深部ドレナージの存在(相対リスク2.43)だっ

た。再出血と有意な相関を示したのは関連脳動脈瘤の存在(相対リスク2.68)と深部ドレナージ(相対リスク2.97)で、部分的な閉塞術もその後の年間出血率の上昇と関連し、脳出血除去手術はその後の再出血率の低下と関連していた。

【コメント】 出血で発症した小児脳動静脈奇形の治療予後についての稀有な報告であり、実臨床で類似症例に遭遇した場合に参考となる論文といえる。ディスカッションでは、動脈瘤に対する血管内治療後も高い出血率が確認されていることを挙げ、頭蓋内血管全体にわたって広がる血管疾患の表れとして関連動脈瘤が存在している可能性を指摘している。また部分塞栓に終わった症例の高い出血率(年間4.69%)を挙げ、意図的な部分塞栓術を行うことに警鐘を鳴らす一方で、関連脳動脈瘤や深部ドレナージが存在していれば、放射線治療より早期の病変遮断が可能な直達手術や血管内治療を行うべきと結論づけている。論文の限界としては、選択バイアス、血腫の圧迫によるSpetzler-Martin gradeの過小評価、Onyx導入前で現在とは治療戦略や適応が異なっていることが挙げられる。

(菊池隆幸 京都大学脳神経外科)