

「脳腫瘍診療ガイドラインの改定と新項目追加に関わる研究」

研究分担者 杉山一彦 広島大学病院 がん化学療法科 教授

研究要旨

上衣下巨細胞性星細胞腫のガイドラインを完成させ、パブリックコメントを経てホームページに公開した。脳腫瘍診療ガイドライン第1版に含まれている成人膠芽腫、中枢神経系原発悪性リンパ腫、転移性脳腫瘍の3章を改定した。これらは2019年5月に脳腫瘍診療ガイドライン第2版として刊行された。その他、びまん性浸潤性橋神経膠腫、中枢神経系胚細胞性腫瘍のガイドライン作成がほぼ完成し、小児上衣腫については2019年度下半期、髄芽腫、視路・視床下部神経膠腫、成人神経膠腫については2020年上半期に完成予定である。このように脳腫瘍領域には多くの希少癌が存在するが、ガイドライン作成作業は順調に進んでいる。

A．研究目的

1. 希少癌のガイドラインを作成する。
 2. エビデンスが少ないなど希少癌に特有な不利な状況の中でのガイドライン作成の経験を共有し、その方法論を確立する。
- 以上の目的で、脳腫瘍領域でガイドライン作成を進めることとした。

B．研究方法

脳腫瘍診療ガイドラインは2009年、日本癌治療学会より日本脳神経外科学会に脳腫瘍ガイドラインの作成依頼があり、日本脳神経外科学会が日本脳腫瘍学会に作業を依頼したことを嚆矢とする。同年末、日本脳腫瘍学会に脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会が発足、同学会理事を中心に作成の準備が開始された。主にMINDS2007に準拠したガイドライン作成方法の勉強と約20種類の腫瘍に関する重要な論文の読み込みがその作業の中心であった。しかし、原発性脳腫瘍は病理分類が150種類以上存在する上、委員会構成メンバーのガイドライン作成の経験は乏しく、なかなか作業は進まなかった。そこで、まず、2012年夏、成人脳腫瘍で代表的な3分野、成人膠芽腫、中枢神経系原発悪性リンパ腫、転移性脳腫瘍に絞ってガイドラインを作成しながら、手順を理解する方針とした。また、新たに脳腫瘍の放射線治療を専門とする3名の委員を追加して作成作業を進めることとした。

この間、2014年小児・血液がん学会や結節性硬化症学会より作成の要請のあった上衣下巨細胞性星細胞腫のガイドライン作成に着手した。2016年6月上記3部門についての脳腫瘍診療ガイドライン第1版が完成、出版された。2017年には小児5分野（髄芽腫、上衣腫、びまん性浸潤性橋神経膠腫、視路・視床下部神経膠腫、中枢神経系胚細胞

腫瘍）と成人グレード2/3神経膠腫のガイドライン作成 working group (WG) が構成され、それぞれの部門のガイドライン作成が開始された。また、成人膠芽腫、中枢神経系原発悪性リンパ腫、転移性脳腫瘍の改訂WGも作られた。小児脳腫瘍は作成の先行していた上衣下巨細胞性星細胞腫ガイドラインについてMINDS2014に準拠して作業を進め、作成手順を委員会全体に共有することとした。改定作業は第1版で推奨を保留した項目（初発膠芽腫に対する術後放射線治療+テモゾロミド化学療法に対するベバシズマブ上乗せ効果等）や出版前後にエビデンスが示された項目（小数個転移に対する定位放射線治療や中枢神経系原発悪性リンパ腫に対するリツキサンの上乗せ効果等）に絞って改訂を進めることが主眼となった。

こうした中、2017年6月29日に本研究班の概要について説明を受けた。2016年版の脳腫瘍診療ガイドラインには成人膠芽腫、成人転移性脳腫瘍、中枢神経系原発悪性リンパ腫という3つの癌種しか含まれていない現状を確認し、2018年の後半に予定されている次期ガイドライン改定に向けて取り扱う疾患を増やすこととし、本班研究と連携して作成を進めることとなった。ガイドライン作成における問題点としては作成資金の不足があった。実情としては脳腫瘍学会会員以外に小児科医、放射線外科医、臨床腫瘍医（臨床腫瘍学会）血液内科医などが参加しており、資金不足のために脳神経外科医の学会開催に合わせて委員会を開催しているが、これらの学会に参加しない他の診療科の医師に交通費等が支払えず、手弁当となっていた。本研究班の研究費でこうした費用をカバーすることができた。2018年度は小児上衣下巨細胞性星細胞腫の診療ガイドラインと上記3部門の改訂が作

業の主眼となった。小児上衣下巨細胞性星細胞腫の診療ガイドラインは Minds 診療ガイドライン作成マニュアルに準拠し、まずアルゴリズムの作成に伴って5つの Clinical Question (CQ)を設定し、PubMed を主に使用して文献検索を行い、システムティックレビューを経て、各 CQ を担当するガイドライン委員が草案を記載し、メール審議の上で委員会を開催して推奨度の投票を行うという模範的な方法で作成した。3部門の改訂においては、膠芽腫3項目、転移性脳腫瘍4項目、中枢神経系悪性リンパ腫10項目(内4項目は旧項目の再分割)の推奨の変更や新推奨の追加を検討した。

C . 研究結果

2014年に小児血液学会の要請で作成を開始していた小児上衣下巨細胞性星細胞腫のガイドライン案が2017年10月に完成し、パブリックコメントを求める状況となった。その後拡大委員会で最終承認を得たのちに2018年12月、日本脳腫瘍学会ホームページに公開された。また、改訂3部門については2018年10月の拡大委員会で承認され、2019年2月同ホームページに公開された。尚、これらの成果は2019年5月脳腫瘍診療ガイドライン第2版として出版予定である。その他、びまん性浸潤性橋神経膠腫、中枢神経系胚細胞性腫瘍のガイドラインがほぼ完成しており、2019年上半期に拡大ガイドライン委員会で承認予定、その他、小児上衣腫については2019年度下半期、髄芽腫、視路・視床下部神経膠腫、成人神経膠腫についても、2020年上半期に完成させる予定となっている。

D . 考察および結語

小児上衣下巨細胞性星細胞腫のガイドラインにおいては、定期的な画像診断、非急性症候性(増大あり)または無症候性の段階での外科的摘出、外科的切除にならない場合の mTOR 阻害薬の投与が放射線治療を行うことについて、いずれも「提案する」というレベルの推奨であり、エビデンスが極めて少ない現状を表していた。Minds 診療ガイドライン作成マニュアルに準拠して作成されており、希少癌に特有な状況の中でのガイドライン作成のモデルケースとなりうると考察される。そこには、本ガイドラインの作成に際し、Minds のセミナー等で学習するほか、Minds のスタッフとコンタクトを取りながら、作成法を学びつつその方針を遵守して作成したという背景があり、周到な準備の結果作成されたガイドラインである。このようなガイドライン作成の経験を班会議等において研究班の中で共有し、本研究班の目的のひとつである希少癌ガイドライン作成の方法論の確立に役立てることになる。

また、改定作業においては想像以上に追加エビデンスの公表があり、改訂部分と次期全面改定への

課題部分が洗い出される結果となったが、逆に全面改定への意欲の高まりや作業過程の短縮に繋がっており、まず、形を残すことの重要さが実感できた。

E . 結論

期間内に小児上衣下巨細胞性星細胞腫ガイドラインの第一版と成人膠芽腫、中枢神経系原発悪性リンパ腫、転移性脳腫瘍ガイドラインの改定案が完成した。前者は極めて希少癌な癌種のガイドライン作成のモデルケースとなりうるガイドラインである。

F . 健康危険情報

該当なし

G . 研究発表

・脳腫瘍診療ガイドライン 2019 年版

1. 論文発表

1. Onishi S, Kajiwara Y, Takayasu T, Kolakshyapati M, Ishifuro M, Amatya VJ, Takeshima Y, **Sugiyama K**, Kurisu K, Yamasaki F. Perfusion Computed Tomography Parameters Are Useful for Differentiating Glioblastoma, Lymphoma, and Metastasis. *World Neurosurg.* 119:e890-e897, 2018
2. Yamasaki F, Takayasu T, Nosaka R, Haratake D, Arihiro K, Ueno H, Shimomura R, Akiyama Y, **Sugiyama K**, Matsumoto M, Kurisu K. Transient spontaneous regression of brainstem glioblastoma. *J Neurosurg Sci.* 62(5):610-612, 2018
3. Hirose T, Nobusawa S, **Sugiyama K**, Amatya VJ, Fujimoto N, Sasaki A, Mikami Y, Kakita A, Tanaka S, Yokoo H. Astroblastoma: a distinct tumor entity characterized by alterations of the X chromosome and MN1 rearrangement. *Brain Pathol.* 28(5):684-694, 2018
4. Takayasu T, Yamasaki F, Akiyama Y, Ohtaki M, Saito T, Nosaka R, Takano M, **Sugiyama K**, Kurisu K. Advantages of high b-value diffusion-weighted imaging for preoperative differential diagnosis between embryonal and ependymal tumors at 3 T MRI. *Eur J Radiol.* 101:136-143, 2018
5. Wakabayashi T, Natsume A, Mizusawa J, Katayama H, Fukuda H, Sumi M, Nishikawa R, Narita Y, Muragaki Y, Maruyama T, Ito T, Beppu T, Nakamura H, Kayama T, Sato S, Nagane M, Mishima K, Nakasu Y, Kurisu K, Yamasaki F, Sugiyama K, Onishi T, Iwadate Y, Terasaki M, Kobayashi H, Matsumura A, Ishikawa E, Sasaki H, Mukasa A, Matsuo T, Hirano H,

- Kumabe T, Shinoura N, Hashimoto N, Aoki T, Asai A, Abe T, Yoshino A, Arakawa Y, Asano K, Yoshimoto K, Shibui S; Members of Japan Clinical Oncology Group Brain Tumor Study Group (JCOG-BTSG). JCOG0911 INTEGRA study: a randomized screening phase II trial of interferon β plus temozolomide in comparison with temozolomide alone for newly diagnosed glioblastoma. *J Neurooncol.* 138(3):627-636, 2018
6. Yamasaki F, Kinoshita Y, Takayasu T, Usui S, Kolakshyapati M, Takano M, Tsuyuguchi S, Amatya VJ, Akiyama Y, Takeshima Y, Sugiyama K, Kurisu K. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Detection of High Lipid Levels and Low Apparent Diffusion Coefficient Is Characteristic of Germinomas. *World Neurosurg.* 112:e84-e94, 2018
7. Saito T, Sugiyama K, Hama S, Yamasaki F, Takayasu T, Nosaka R, Muragaki Y, Kawamata T, Kurisu K. Prognostic importance of temozolomide-induced neutropenia in glioblastoma, IDH-wildtype patients. *Neurosurg Rev.* 41(2):621-628, 2018
8. Kayama T, Sato S, Sakurada K, Mizusawa J, Nishikawa R, Narita Y, Sumi M, Miyakita Y, Kumabe T, Sonoda Y, Arakawa Y, Miyamoto S, Beppu T, Sugiyama K, Nakamura H, Nagane M, Nakasu Y, Hashimoto N, Terasaki M, Matsumura A, Ishikawa E, Wakabayashi T, Iwadate Y, Ohue S, Kobayashi H, Kinoshita M, Asano K, Mukasa A, Tanaka K, Asai A, Nakamura H, Abe T, Muragaki Y, Iwasaki K, Aoki T, Watanabe T, Sasaki H, Izumoto S, Mizoguchi M, Matsuo T, Takeshima H, Hayashi M, Jokura H, Mizowaki T, Shimizu E, Shirato H, Tago M, Katayama H, Fukuda H, Shibui S; Japan Clinical Oncology Group. Effects of Surgery With Salvage Stereotactic Radiosurgery Versus Surgery With Whole-Brain Radiation Therapy in Patients With One to Four Brain Metastases (JCOG0504): A Phase III, Noninferiority, Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* Epub ahead of print, 2018
- 2. 学会発表**
1. 杉山一彦. 脳腫瘍診療ガイドラインの作成. 第56回日本癌治療学会学術集会. 横浜. 2018年10月
- H. 知的財産権の出願・登録状況**
なし