

びまん性内在性橋膠腫 (diffuse intrinsic pontine glioma : DIPG) 診療ガイドライン

特定非営利活動法人 日本脳腫瘍学会 脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会

## ガイドラインサマリー

**CQ1:** 臨床経過、臨床所見、画像検査から DIPG と診断することは推奨されるか

**推奨:** 臨床経過、臨床所見、画像検査から DIPG と診断することを弱く推奨する。(2C)

注: DIPG の名称は組織型による分類ではなく、その一方、最新の脳腫瘍分類での **diffuse midline glioma** (診断確定に遺伝子解析を要する)に相当する腫瘍が大部分を占めると考えられる。生検術の是非については議論が分かれるが、この点については解説を参照されたい。

**CQ2:** 腫瘍切除は推奨されるか?

**推奨:** DIPG に対する腫瘍切除は行わないことを提案する。(2C)

**CQ3:** 水頭症に対する手術は推奨されるか?

**推奨:** DIPG 治療経過中に水頭症を生じた場合水頭症手術を行うことを推奨する。(2C)

**CQ4:** 放射線治療は行うべきか。

**推奨:** DIPG に対する放射線治療は推奨される。(1B)

**CQ5:** 化学療法を行うべきか

**推奨:** DIPG に対して化学療法を行わないことを提案(条件付きで推奨)する。(2C)

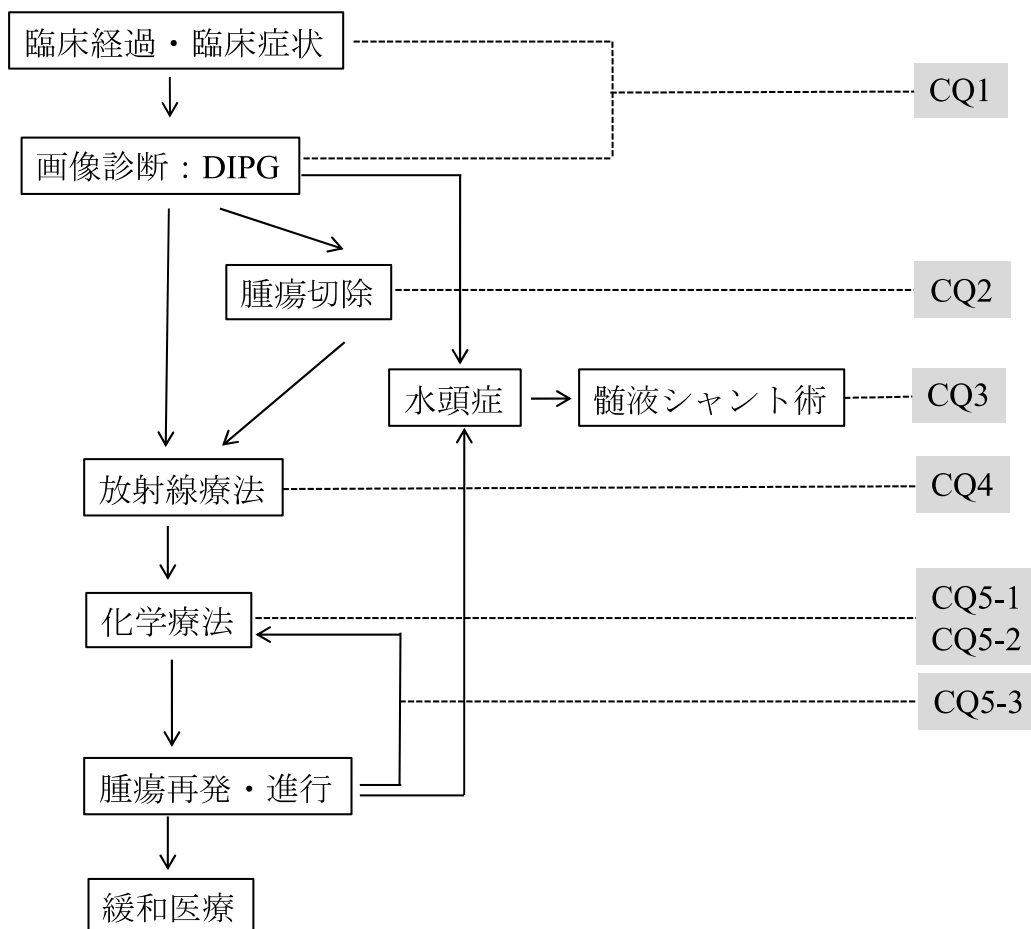
尚、疾患の治療時期に応じて、以下の項目に分けた解説を行った

CQ5-1: 放射線治療との併用について

CQ5-2: 放射線治療後の化学療法について

CQ5-3: 再発(進行)時の化学療法について

DIPG の診療アルゴリズム



## (I) 作成組織・作成方針

## 1. 作成組織

## 1.1. 作成主体

編集 特定非営利活動法人 日本脳腫瘍学会  
 監修 一般社団法人 日本脳神経外科学会  
 協力学会 一般社団法人 日本小児神経外科学会  
 一般社団法人 日本小児血液・がん学会  
 公益財団法人 日本放射線腫瘍学会

本ガイドラインの作成にあたっては、特定非営利活動法人 日本脳腫瘍学会脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会はガイドライン統括委員会としての役割を果たしている。本委員会の構成委員と所属は別に記す。

## 1.2. びまん性内在性橋膠腫（diffuse intrinsic pontine glioma : DIPG）診療ガイドライン作成グループ

代表	氏名	所属機関/専門分野	作成上の役割
○	廣瀬 雄一	藤田医科大学医学部 脳神経外科/脳神経外科	DIPG ガイドライン作成ワーキンググループ委員長 統括
	西川 亮	埼玉医科大学国際医療センター脳脊髄腫瘍科/脳神経外科	DIPG ガイドライン作成ワーキンググループ副委員長
	師田 信人	北里大学医学部 脳神経外科/脳神経外科	診断に関する CQ
	隈部 俊宏	北里大学医学部 脳神経外科/脳神経外科	外科的治療に関する CQ
	唐澤 克之	都立駒込病院 放射線診療科/放射線科	放射線治療に関する CQ
	中田 光俊	金沢大学医薬保健研究域医学系 脳・脊髄機能制御学/脳神経外科	薬物療法に関する CQ
	柳澤 隆昭	東京慈恵会医科大学 脳神経外科/脳神経外科	薬物療法に関する CQ
	中村 英夫	久留米大学医学部 脳神経外科/脳神経外科	DIPG の分子生物学的特徴 解説

## 1.3. システマティックレビューチーム（SR チーム）

代表	氏名	所属機関/専門分野	作成上の役割
○	中村 英夫	久留米大学医学部 脳神経外科/脳神経外科	DIPG の分子生物学的特徴

	篠島 直樹	熊本大学医学部 脳神経外科/脳神経外科	DIPG の分子生物学的特徴
○	師田 信人	北里大学医学部 脳神経外科/脳神経外科	診断
	吉村 淳一	長野赤十字病院 脳神経外科/脳神経外科	診断
○	隈部 俊宏	北里大学医学部 脳神経外科/脳神経外科	外科的治療
	斉藤 竜太	東北大学 脳神経外科/脳神経外科	外科的治療
	吉村 淳一	長野赤十字病院 脳神経外科/脳神経外科	外科的治療
○	唐澤 克之	都立駒込病院 放射線診療科/放射線科	放射線治療
	藤井 元彰	都立駒込病院 放射線診療科/放射線科	放射線治療
○	中田 光俊	金沢大学医薬保健研究域医学系 脳・脊髄機能制御学/脳神経外科	薬物療法
	柳澤 隆昭	東京慈恵会医科大学 脳神経外科/脳神経外科	薬物療法
	鈴木 智成	埼玉医科大学国際医療センター 脳脊髄腫瘍科/脳神経外科	薬物療法
	山崎 文之	広島大学病院 脳神経外科/脳神経外科	薬物療法

## 2. 作成経過

### 2.1. 作成方針

DIPGに対するエビデンスを整理し、診療アルゴリズムと診療ガイドラインを示すことによって、DIPG患者の生命予後と機能予後の改善を目的とする。

### 2.2. 使用上の注意

基本的に、小児および成人の脳腫瘍を診療する医師を対象とするガイドラインであるが、想定される利用の対象は、小児および成人の脳腫瘍を診療する医療施設のスタッフ、患者・家族を含む。

### 2.3. 利益相反

日本脳腫瘍学会 脳腫瘍診療拡大ガイドライン委員会 委員・協力委員、並びにびまん性内在性橋膠腫（diffuse intrinsic pontine glioma; DIPG）診療ガイドライン システマティックレビュー委員は、日本脳腫瘍学会利益相反委員会細則に基づき、利益相反の自己申告を行っている。利益相反の自己申告は日本脳腫瘍学会COI委員会により審議され、すべての委員・協力委員のびまん性内在性橋膠腫診療ガイドライン作成における適格性に、学術的あるいは経済的に問題の無いことが確認されている。

### 2.4. 作成資金

本ガイドライン作成に要した資金は、特定非営利活動法人日本脳腫瘍学会、ならびに厚生労働

省科学研究費 がん対策推進総合研究事業「希少癌診療ガイドラインの作成を通じた医療提供体制の質向上」(研究代表者 小寺泰弘)より拠出した。企業等からの資金提供等は一切ない。

## 2.5. 組織編成

**ガイドライン統括委員会**: ガイドライン作成を統括する脳腫瘍診療拡大ガイドライン委員会は、2009年11月に日本脳腫瘍学会の内部組織として設置され、当時の理事と協力委員2名で構成された。その後、日本脳腫瘍学会の新理事が委員として加わった。また、対象疾患ごとに関連学会から協力委員の参加を得ている。

**ガイドライン作成グループ**: 脳腫瘍診療拡大ガイドライン委員会から選出された6名に加えて、新たに関連学会からの協力委員2名に参加いただいた。

**システマティックレビューチーム**: 重要臨床課題ごとにSRチームを2~4名で編成した。DIPGが希少疾患であることをふまえて、各チームひとりずつガイドライン委員が兼任することとした。

## 2.6. 作成工程

**準備**: 2014年11月30日の脳腫瘍診療拡大ガイドライン委員会で、DIPGのガイドライン作成グループが発足。若干の課題については委員の追加を行った。

**スコープ**: ドラフトを作成し、メール回覧のうえ、メール討議を行い、改変を繰り返して完成し、委員全体にメールで回覧し意見を募った。

**システマティックレビュー**: 2015年10月に開始。Minds「診療ガイドライン作成マニュアル2014」に準拠した方法により行なったが、DIPGが希少疾患であるためエビデンスが少なく、上記の方法の適用が困難な場面に遭遇した。

**推奨作成**: 重要臨床課題(CQ)ごとに担当委員が草案を作成し、本ガイドライン作成グループが各CQに対する推奨内容について討議した上で、草案を作成した。推奨承認のための委員・協力委員全員に対してCQ1から5に対する推奨に対して郵送により投票を行うこととした。2019年6月2日に投票方法を周知し、投票を行った。7月6日第43回脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会で投票結果が報告され、全ての推奨が承認された。

**最終化**: 外部評価を行い、意見を反映させる

**公開**: 日本脳腫瘍学会 脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会で最終承認を得たのちに公開される。

## (II) スコープ

### 1. 疾患トピックの基本的特徴

#### 1.1 臨床的特徴

脳幹部でも主に橋に発生する浸潤性の脳実質内腫瘍で、小児期、特に学童期に好発し、生命予後が不良な腫瘍である。脳幹（主に橋）の中をびまん性・浸潤性に発育するため、大きな腫瘍を形成することはないが、複数の脳神経核や重要神経回路の機能障害をきたしながら病状が進行する。具体的には外眼筋麻痺や顔面神経の障害、錐体路徴候、体幹失調で発症し、急速に進行していくことが多い。

DIPG の名称は組織型による分類ではなく、腫瘍の発生部位と画像所見に基づくものである。すなわち典型例では神経徴候を含めた臨床学的所見と画像検査（MRI）で診断されることが多い。生検術によるものも含めて組織診断されることは少ないのが実情であるが、組織診断された場合にはびまん性星細胞腫であることが多い。最近の遺伝子解析の発達により、この腫瘍には特徴的な遺伝子異常が多いことが知られるようになった。2016年に世界保健機関（World Health Organization: WHO）から出版された脳腫瘍分類では、脳幹、視床といった脳の正中部に発生し、特定のヒストン遺伝子の異常を示す腫瘍を *diffuse midline glioma* と分類するようになり、腫瘍は WHO グレード IV という最高悪性度に分類される。これまでに DIPG と分類されていた腫瘍のかなりの部分が、この *diffuse midline glioma* に相当すると考えられるが、*diffuse midline glioma* の診断には遺伝子異常の確認が必要であり、今後に診断体系に変更が生じる可能性もある。これまでに知られている DIPG の遺伝子異常については「備考：DIPG の分子生物学的特徴」（後述）を参照されたい。

#### 1.2 疫学的特徴

生存期間中央値は 12 か月以下、1 年生存率は 50%以下と生命予後が不良な腫瘍である。脳腫瘍の中でもっとも予後が悪い腫瘍の一つで、この 20 年間で治療効果による予後の改善がみられない腫瘍である。Brain Tumor Registry of Japan (2017)によれば、びまん性星細胞腫、退形成性星細胞腫のいずれも数%が橋に主座のある腫瘍であったとの統計があるが、本疾患は外科的手術の対象とならないことが多いと考えられるので、組織型の情報も含めた正確な情報を得ることは難しい。

#### 1.3 診療の全体的な流れ

組織診断することなく神経徴候を含める臨床所見と画像検査（MRI）によって診断した後、放射線治療が行われることが多い。一時症状及び画像所見の改善が 60～80%にみられるが、約 6 か月で再発する。腫瘍に対する化学療法の有効性は示されていない。ステロイドによる一時的な症状の改善は期待できる。診断された時点で、生存できる期間がある程度決まるので、残された時間をどのように使うのか、状態悪化時に挿管・気管切開・呼吸器装着を行うかどうか、水頭症併発時の手術など姑息的治療を行うか、など患者や患者家族の予後不良な

疾患の受け入れと、提供できる支援としては緩和医療の考えが必要となる。

#### 1.4 備考：DIPG の分子生物学的特徴

2016 年の WHO の改定により、脳腫瘍特にグリオーマにおいて、その分子遺伝学的プロファイルが診断に加味されるようになった。この改定によって中枢神経系の中心に位置し、浸潤性の性格を持つ星細胞優位の腫瘍であり、H3F3A もしくは HIST1H3B/C をコードする遺伝子において K27M の変異を有する悪性度の高いグリオーマを Diffuse midline glioma と定義された。DIPG (diffuse intrinsic pontine glioma) は、この Diffuse midline glioma の代表的な腫瘍である。DIPG の 80% 近くの症例においてこのどちらかの遺伝子変異が認められ、この 2 つの遺伝子変異は相互排他的と報告されている<sup>3)</sup>。

##### 1.4.1 予後因子に関して

2012 年の Khuong-Quang DA らによる報告では、小児 DIPG 42 例において K27M-H3 変異が独立予後不良因子であった<sup>5)</sup>。2014 年に症例を増やした小児 DIPG 72 例における解析でも同様の結果が得られており<sup>2)</sup>、K27M-H3 変異検索は組織学的 grading より予後予測因子として意義があると考えられる。

##### 1.4.2 分子標的治療に関して

###### (1) 変異遺伝子に対する標的治療

2014 年に Buczkowicz P らは臨床データと組織サンプルが得られた小児 DIPG 74 例の遺伝子発現やメチル化などの網羅的解析を行い、3 群にサブグループ化し (MYCN, silent, H3-K27M)、それぞれの群で標的治療の可能性のあるいくつかの候補分子を同定した<sup>3)</sup>。特に H3-K27M では ACVR1 変異が 20% で認められ、この下流の SMAD 経路は恒常的に活性化しており治療標的に成り得ると考察している。

また 2014 年に Taylor KR らは 26 例の DIPG の約 30% でみられた ACVR1 (ALK2) 変異を標的とした治療の有望性について報告している<sup>6)</sup>。即ち ACVR1 変異のある患者由来 DIPG 細胞株を用い ALK2 inhibitor により抗腫瘍効果が得られたことを示している。

###### (2) エピジェネティクス変化に対する治療

2014 年 Ahsan S らはエピジェネティクス解析を行い、成人 GBM や小児の非脳幹 GBM と比較して小児 DIPG に特異的なエピジェネティクス変化を同定した<sup>1)</sup>。グローバル DNA メチル化としての 5-methylcytosine (5mC) レベルは小児 DIPG に限らず小児非脳幹 GBM 及び成人 GBM で有意に低下していた。一方、H3K27 トリメチル化の有意な低下と、クロマチン活性に関与する 5-hydroxymethylation of cytosine (5hmC) レベルの有意な上昇が、小児 DIPG で特異的に認められた。治療としてヒストン脱メチル化阻害剤やヒストン脱アセチル化阻害剤などのエピジェネティクス modifiers が期待されると結論付けている。さらに Grasso CS らはエピジェネティクス modifiers による DIPG の治療効果を in vitro, in vivo で検討している<sup>4)</sup>。患者由来 DIPG 細



胞培養系で薬剤スクリーニングを行い、抗腫瘍効果のある薬剤としてヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の panobinostat を同定し *in vitro*, *in vivo* でその抗腫瘍効果を証明した。さらにヒストン脱メチル化阻害剤の GSK-J4 を併用することで相乗的な抗腫瘍効果が得られたと報告している。

文献 (DIPG の分子生物学的特徴)

1. Ahsan S, Raabe EH, Haffner MC, Vaghasia A, Warren KE, Quezado M, Ballester LY, Nazarian J, Eberhart CG, Rodriguez FJ: Increased 5-hydroxymethylcytosine and decreased 5-methylcytosine are indicators of global epigenetic dysregulation in diffuse intrinsic pontine glioma. *Acta neuropathologica communications* 2014, 2:59. PMID: 24894482
2. Buczkowicz P, Bartels U, Bouffet E, Becher O, Hawkins C: Histopathological spectrum of paediatric diffuse intrinsic pontine glioma: diagnostic and therapeutic implications. *Acta neuropathologica* 2014, 128:573-81. PMID: 25047029
3. Buczkowicz P, Hoeman C, Rakopoulos P, Pajovic S, Letourneau L, Dzamba M, Morrison A, Lewis P, Bouffet E, Bartels U, Zuccaro J, Agnihotri S, Ryall S, Barszczyk M, Chornenkyy Y, Bourgey M, Bourque G, Montpetit A, Cordero F, Castelo-Branco P, Mangerel J, Tabori U, Ho KC, Huang A, Taylor KR, Mackay A, Bendel AE, Nazarian J, Fangusaro JR, Karajannis MA, Zagzag D, Foreman NK, Donson A, Hegert JV, Smith A, Chan J, Lafay-Cousin L, Dunn S, Hukin J, Dunham C, Scheinemann K, Michaud J, Zelcer S, Ramsay D, Cain J, Brennan C, Souweidane MM, Jones C, Allis CD, Brudno M, Becher O, Hawkins C: Genomic analysis of diffuse intrinsic pontine gliomas identifies three molecular subgroups and recurrent activating ACVR1 mutations. *Nature genetics* 2014, 46:451-6. PMID: 24705254
4. Grasso CS, Tang Y, Truffaux N, Berlow NE, Liu L, Debily MA, Quist MJ, Davis LE, Huang EC, Woo PJ, Ponnuswami A, Chen S, Johung TB, Sun W, Kogiso M, Du Y, Qi L, Huang Y, Hutt-Cabezas M, Warren KE, Le Dret L, Meltzer PS, Mao H, Quezado M, van Vuurden DG, Abraham J, Fouladi M, Svalina MN, Wang N, Hawkins C, Nazarian J, Alonso MM, Raabe EH, Hulleman E, Spellman PT, Li XN, Keller C, Pal R, Grill J, Monje M: Functionally defined therapeutic targets in diffuse intrinsic pontine glioma. *Nature medicine* 2015, 21:555-9. PMID: 25939062
5. Khuong-Quang DA, Buczkowicz P, Rakopoulos P, Liu XY, Fontebasso AM, Bouffet E, Bartels U, Albrecht S, Schwartzentruber J, Letourneau L, Bourgey M, Bourque G, Montpetit A, Bourret G, Lepage P, Fleming A, Lichter P, Kool M, von Deimling A, Sturm D, Korshunov A, Faury D, Jones DT, Majewski J, Pfister SM, Jabado N, Hawkins C: K27M mutation in histone H3.3 defines clinically and biologically distinct subgroups of pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas. *Acta neuropathologica* 2012, 124:439-47.

PMID: 22661320

6. Taylor KR, Mackay A, Truffaux N, Butterfield YS, Morozova O, Philippe C, Castel D, Grasso CS, Vinci M, Carvalho D, Carcaboso AM, de Torres C, Cruz O, Mora J, Entz-Werle N, Ingram WJ, Monje M, Hargrave D, Bullock AN, Puget S, Yip S, Jones C, Grill J: Recurrent activating ACVR1 mutations in diffuse intrinsic pontine glioma. *Nature genetics* 2014, 46:457-61. PMID: 24705252

## 2. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項

(1) タイトル：DIPG の診療ガイドライン

(2) 目的：生命予後、機能予後の改善

(3) トピック：DIPG の生命予後、機能予後の改善

(4) 想定される利用者、利用施設：小児脳腫瘍を診療する医療者や施設、患者・家族、ケアギバー (caregiver)

(5) 既存ガイドラインとの関係：日本および海外で既存のガイドラインは作成されていない

(6) 重要臨床課題

課題 1：診断方法の確立

課題 2：外科的治療の意義

課題 3：放射線治療の改良

課題 4：薬物療法の有効性

(7) ガイドラインがカバーする範囲

○初発治療時が小児がんとしてみなされる年齢（15 歳未満の小児例に加え 15 歳～29 歳の AYA 世代）

○脳幹部に発生する腫瘍の中で病変が限局性のものや脳実質外に exophytic に発育する腫瘍とは予後が異なるので、これらは含まない。

(8) CQ リスト

課題 1：診断の確立に対する CQ

CQ1: 臨床経過、臨床所見、画像検査から DIPG と診断することは推奨されるか

課題 2：外科的治療の意義に対する CQ リスト

CQ2: 腫瘍切除は推奨されるか

CQ3: 水頭症を生じた場合の対処はどうか

課題 3：放射線治療の意義に対する CQ リスト

CQ4: 放射線治療は行うべきか

課題 4：化学療法（従来の抗がん剤、分子標的治療薬）の有効性に対する CQ リスト

CQ5: 化学療法を行うべきか

CQ5-1: 放射線治療との併用は推奨されるか

CQ5-2: 放射線治療後の化学療法は推奨されるか

## CQ5-3: 再発(進行)時の化学療法は推奨されるか

## 3. システマティックレビューに関する事項

(1) 実施スケジュール 文献検索に1ヶ月、文献の選出3ヶ月  
エビデンス総体の評価と統合に4ヶ月

## (2) エビデンスの検索

## (i) エビデンスタイプ

- ・既存のガイドライン：DIPG に関してはなし
- ・個別研究論文：ランダム化比較試験はなく、非ランダム化比較試験、観察研究のみならず症例報告も検索対象にする。

## (ii) データベース

- ・個別研究論文：主に PubMed、医中誌

## (iii) 検索方法

- ・介入の検索に関しては PICO フォーマットを用いる。

## (iv) 検索対象期間

- ・すべてのデータベースで 2017 年 12 月まで

## (3) 文献の選択基準、除外項目

採択条件を満たす観察研究がない場合、システマティックレビューは実施しない。

## (4) エビデンスの評価と統合の方法

エビデンス総体の強さの評価は Minds 「診療ガイドライン作成マニュアル 2014」の方法に基づく。

## 4. 推奨決定から最終化、公開に関する事項

これらの項目はすべて脳腫瘍診療拡大ガイドライン委員会の基本方針に従う。

## (1) 推奨作成の基本方針

推奨の決定は、作成グループの審議に基づく。推奨の決定には、エビデンスの評価と統合で求められた「エビデンスの強さ」、 「益と害のバランス」の他、「患者の価値観の多様性」、 「経済学的な視点」も考慮して、推奨とその強さを決定する。推奨の強さの決定方法は、GRADE grid に準じて、びまん性内在性橋膠腫ガイドライン委員の 70%以上の同意が集約された場合は、推奨の強さを決定する。すべての項目が 70%未満の場合は、結果を公表したうえで再投票すると決めた。さらに、この結果を脳腫瘍診療拡大ガイドライン委員会に諮り、出席者の 70%以上の賛同で承認とした。

## (2) 最終化

外部評価を実施し、結果を最終版に反映させる。外部評価では、患者団体にも評価を依頼し、患者・家族の希望や価値観が反映されるように配慮する。

(3) 外部評価の具体的方法

外部評価委員・機関・団体が個別にコメントを提出する。ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。

(4) 公開の予定

外部評価への対応が終了したら、脳腫瘍診療拡大ガイドライン委員会が公開の最終決定をする。

## (II) スコープ

## 1. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項

(9) タイトル：DIPG の診療ガイドライン

(10) 目的：生命予後、機能予後の改善

(11) トピック：DIPG の生命予後、機能予後の改善

(12) 想定される利用者、利用施設：小児脳腫瘍を診療する医療者や施設、患者・家族、ケアギバー (caregiver)

(13) 既存ガイドラインとの関係：日本および海外で既存のガイドラインは作成されていない

(14) 重要臨床課題

課題1：診断方法の確立

課題2：外科的治療の意義

課題3：放射線治療の改良

課題4：薬物療法の有効性

(15) ガイドラインがカバーする範囲

○初発治療時が小児がんとしてみなされる年齢（15歳未満の小児例に加え15歳～29歳のAYA世代）

○脳幹部に発生する腫瘍の中で病変が限局性のものや脳実質外に exophytic に発育する腫瘍とは予後が異なるので、これらは含まない。

(16) CQ リスト

課題1：診断の確立に対する CQ

CQ1: 臨床経過、臨床所見、画像検査から DIPG と診断することは推奨されるか

課題2：外科的治療の意義に対する CQ リスト

CQ2: 腫瘍切除は推奨されるか

CQ3: 水頭症を生じた場合の対処はどうするか

課題3：放射線治療の意義に対する CQ リスト

CQ4: 放射線治療は行うべきか

課題4：化学療法（従来の抗がん剤、分子標的治療薬）の有効性に対する CQ リスト

CQ5: 化学療法を行うべきか

CQ5-1: 放射線治療との併用は推奨されるか

CQ5-2: 放射線治療後の化学療法は推奨されるか

CQ5-3: 再発(進行)時の化学療法は推奨されるか

## 4. システマティックレビューに関する事項

(1) 実施スケジュール 文献検索に1ヶ月、文献の選出3ヶ月  
エビデンス総体の評価と統合に4ヶ月

## (2) エビデンスの検索

### (i) エビデンスタイプ

- ・既存のガイドライン：DIPG に関してはなし
- ・個別研究論文：ランダム化比較試験はなく、非ランダム化比較試験、観察研究のみならず症例報告も検索対象にする。

### (ii) データベース

- ・個別研究論文：主に PubMed、医中誌

### (iii) 検索方法

- ・介入の検索に関しては PICO フォーマットを用いる。

### (iv) 検索対象期間

- ・すべてのデータベースで 2017 年 12 月まで

## (3) 文献の選択基準、除外項目

採択条件を満たす観察研究がない場合、システマティックレビューは実施しない。

## (4) エビデンスの評価と統合の方法

エビデンス総体の強さの評価は Minds 「診療ガイドライン作成マニュアル 2014」の方法に基づく。

### (III) 推奨

#### 1. 診断: CQ1

##### 1.1. サマリー

**CQ1:** 臨床経過、臨床所見、画像検査から DIPG と診断することは推奨されるか

**推奨:** 臨床経過、臨床所見、画像検査から DIPG と診断することを弱く推奨する。(2C)

注: DIPG の名称は組織型による分類ではなく、その一方、最新の脳腫瘍分類での diffuse midline glioma (診断確定に遺伝子解析を要する)に相当する腫瘍が大部分を占めると考えられる。生検術の是非については議論が分かれるが、この点については解説を参照されたい。

##### 1.2. 解説

###### (1) CQ の設定について

一般的に組織診断をもって最終診断とする脳腫瘍診療の中で、びまん性内在性橋膠腫 (diffuse intrinsic pontine glioma, DIPG) は特殊な腫瘍であり、腫瘍の発生部位と画像所見に基づく疾患群を指すことに留意する必要がある。そのため DIPG の診断が、必ずしも組織学的悪性度の診断に繋がるわけでない。適切な治療を行うための診断法の妥当性について検証を行う。

アウトカム: 臨床経過、臨床所見、画像診断から DIPG と診断した場合の誤診率

###### (2) 推奨の解説

DIPG 診断・治療の歴史において、Albright による 1993 年の論文が果たした役割は極めて大きい<sup>1)</sup>。定位的あるいは開頭術で手術を受けた 45 名のびまん性の脳幹部腫瘍全例がグリオーマであったことより、DIPG の診断は MRI で可能であり生検術は不要とされた。結果として、以後 20 年近くにわたり治療の大勢は外科的組織診断による裏付けなく進められることとなった。そのため、対象とする論文名に DIPG が冠されていても、現時点ではほとんどの文献において病理学的信憑性は曖昧であること念頭に置く必要がある。

DIPG では放射線治療による一時的腫瘍縮小効果の他に有効な治療がなく予後も極めて不良であるため、DIPG の臨床経過・臨床所見、画像診断について、前方視的に検討したエビデンスの高い論文は存在しない。そのため、文献としては単一施設での症例集積による臨床研究・症例報告を対象に検討した。

###### 臨床経過・臨床所見

医療機関受診に至る典型的な臨床経過・臨床所見は、DIPG の Scope に記載されている通りである。水頭症を合併することは、通常は末期まで稀と考えられている。この臨床像について、DIPG の診断率と結びつけて検討した論文は認めなかった。逆に DIPG と診断されたにもかかわらず長期生存している 5 名 (全 192 症例) について後方視的に検討した論文では、3 才以下 2 名、発症から診断まで 6 ヶ月以上 3 名、外転・顔面神経麻痺なし 1 名が臨床所見上の非典型所見としてあげられている<sup>2)</sup>。いずれも従来から指摘されていた非典型例の経過・所見であるが、典型例にお

ける頻度が記載されていないため、その信頼性を確定することは困難である。なお、後述の画像所見と関連するがこの5名中3名のMRI所見は典型的DIPGと診断されている。

#### 画像所見：MRI

DIPGの典型的なMRI所見は一般的には以下の通りと考えられている。

- 1: 橋中心部に内在し、橋横断面の50%以上を占める。
- 2: 境界不鮮明
- 3: T1 低信号域
- 4: T2 高信号域
- 5: ガドリニウム造影効果は、あっても不整形
- 6: のう胞形成や橋表面（第4脳室底も含む）への露出を伴わない。

MRIが非腫瘍性脳幹部病変との鑑別に有効と論じた論文は認めたが<sup>3)</sup>、DIPGの組織診断の有用性を直接検討した論文は認めなかった。CQ2との関係でMRIにおける脳幹部腫瘍におけるDIPGの頻度に触れた論文は症例集積として存在するが、MRIの質的診断価値（DIPGか非DIPG脳幹部腫瘍か）についての考察は行われていない。外科的組織診断とMRI所見を比較した論文は1編のみであった。Dellarettiらは定位的生検術を施行した44名についてMRI所見と組織像を比較検討した<sup>4)</sup>。画像所見をびまん性 vs. 局在性、造影効果あり vs. なし、で4群に分類し、44名中41名で組織診断が可能であり、うち37名(90.2%)がDIPGと診断されている。造影効果を伴う場合、DIPGの高悪性度群および非DIPGの頻度が高くなるため生検術の必要性を論文では訴えているが、同時にMRI所見のみでDIPGの診断・予後予測が困難であることを結果的に示唆する内容となっている。非DIPGに高悪性度腫瘍が多いことを論じた論文は認めたが、画像上の非典型的MRI所見を示した脳幹部腫瘍のうち、どれだけが非DIPGだったかの情報は記載されていない<sup>5)</sup>。

現在、DIPGにそぐわない非典型的MRI所見を示す脳幹部腫瘍に対する外科的組織診断の必要性は徐々に認識される傾向にあるが、非典型的所見かどうかを外科医間でどれだけ一致するかを調べた興味深い論文が認められた<sup>6)</sup>。脳幹部腫瘍16名の画像を86名の小児神経外科医が診断した。全員が典型的あるいはDIPGとして画像所見が典型的あるいは非典型的であると診断が一致した症例は存在せず、75%以上がいずれかの診断で一致した症例が7例(43.8%)であった。DIPGの典型的MRI画像の知識はあっても、臨床現場でのMRI診断の難しさを反映した結果となっている。以上をまとめると、MRIによりDIPGの存在・進展を診断することは可能であるが、治療法に結びつく組織学的・生物学的悪性度の診断を行うことは現時点では困難である、ということになる。

#### 画像所見：その他

MRI DTI (diffusion tensor imaging)あるいはspectroscopyを用いてDIPGの特徴を調べた報告は散見されるが、いずれも単発でありevidenceレベルは低い。またPETによる悪性度診断の報告もあるが、現時点では日常臨床への影響は考えにくいと、ガイドラインには含めなかった。



## 組織診断

近年の分子生物学的診断法の進歩を反映し、生検術による組織診断の機運は高まっている。定位的生検術に関しては、経小脳脚法が主流となりつつある<sup>7)</sup>。小児を対象とした100例以上の定位的生検術の論文は他に1編だけであるが、診断率は100%、一過性合併症2.8-3.9%、死亡率0と報告している<sup>7, 8)</sup>。生検術の是非についてははまだ議論が分かれるが、組織診断・遺伝子解析が直ちに患児の恩恵につながるわけではないことを配慮する必要がある。生検術実施にあたっては施設の倫理審査委員会承諾のもとに、組織診断および分子生物学的検索など臨床研究に役立てることを目的に施行することが最低限の条件となると考えられる<sup>9)</sup>。

### 1.3. システマティックレビュー結果

このクリニカルクエスチョンに応えるため DIPG の診断について下記検索式による文献検索を2017年5月に行った。

#	検索式	文献数
#1	brainstem glioma OR diffuse intrinsic pontine glioma	6412
#2	diffuse intrinsic pontine glioma AND diagnosis	209
#3	brainstem glioma AND diagnosis	3409
#4	diffuse intrinsic pontine glioma AND MRI	102
#5	#4 AND diagnosis	92
#6	#5 Filters: clinical trial	12
#7	#5 Filters: humans	86

検索 word は diffuse intrinsic pontine glioma, brainstem glioma, diagnosis, MRI で行なった。PubMed 上で AND あるいは OR で組み合わせたが、brainstem glioma では中脳腫瘍、低悪性度腫瘍も含まれるため diffuse intrinsic pontine glioma を主に文献検索を進めた。また diagnosis だけでは論文が絞りきれないため、診断に有用な臨床所見の検索に clinical finding を加えた。更に、推奨作成過程で生検術を CQ2 でなく CQ1 の診断で扱うことになったため、上記に加えて biopsy も追加して文献検索を行なった。その上で抄録をもとに第一次スクリーニングとして11文献を抽出しシステマティックレビューを行なった。最終的にその中から9文献を用いて推奨を作成した。

## 引用文献

- 1) Albright AL, Packer RJ, Zimmerman R, Rorke LB, Boyett J, Hammond GD: Magnetic resonance scans should replace biopsies for the diagnosis of diffuse brain stem gliomas: a report from the Children's Cancer Group. Neurosurgery 33: 1026-1029, 1993 PMID: 8133987
- 2) Jackson S, Patay Z, Howarth R, Panandiker ASP, Onar-Thomas A, Gajjar A, Broniscer A: Clinico-radiologic characteristics of long-term survivors of diffuse intrinsic pontine glioma. J Neurooncol 114: 339-344, 2013 PMID: 23813229

- 3) Schumacher M, Schulte-Mönting J, Stoeter P, Warmuth-Metz M, Solymosi L: Magnetic resonance imaging compared with biopsy in the diagnosis of brainstem diseases of childhood: a multicenter review. *J Neurosurg (2 Suppl Pediatrics)* 106: 111-119, 2007 PMID: 17330536
- 4) Dellaretti M, Touzet G, Reyns N, Dubois F, Gusmão S, Pereira JLB, Blond S: Correlation among magnetic resonance imaging findings, prognostic factors for survival, and histological diagnosis of intrinsic brainstem lesions in children. *J Neurosurg Pediatrics* 8: 539-543, 2011 PMID: 22132909
- 5) Klimo P Jr, Nesvick CL, Broniscer A, Orr BA, Choudhri AF: Malignant brainstem tumors in children, excluding diffuse intrinsic pontine gliomas. *J Neurosurg Pediatr* 17: 57-65, 2016 PMID: 26474099
- 6) Hankinson TC, Campagna EJ, Foreman NK, Handler MH: Interpretation of magnetic resonance images in diffuse intrinsic pontine glioma: a survey of pediatric neurosurgeons. *J Neurosurg Pediatrics* 8: 97-102, 2011 PMID: 21721895
- 7) Puget S, Beccaria K, Thomas B, Roujeau T, James S, Grill J, Zerah M, Varlet P, Sainte-Rose C: Biopsy in a series of 130 pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas. *Childs Nerv Syst* 31: 1773-1780, 2015 PMID: 26351229
- 8) Rajshekhar V, Moorthy RK: Status of stereotactic biopsy in children with brain stem masses: insights from a series of 106 patients. *Stereotact Funct Neurosurg* 88: 360-366, 2010 PMID: 20861659
- 9) Walker DA, Liu J, Kieran M, Jabado N, Picton S, Packer R, St.Rose C: A multi-disciplinary consensus statement concerning surgical approaches to low-grade, high-grade astrocytoma and diffuse intrinsic pontine gliomas in childhood (CPN Paris 2011) using the Delphi method. *Neuro Oncol* 15: 462-468, 2013 PMID: 23502427

## 2. 外科的治療: CQ2, CQ3

### 2.1. サマリー

**CQ2:** 腫瘍切除は推奨されるか?

**推奨:** DIPG に対する腫瘍切除は行わないことを提案する。(2C)

**CQ3:** 水頭症に対する手術は推奨されるか?

**推奨:** DIPG 治療経過中に水頭症を生じた場合水頭症手術を行うことを推奨する。(2C)

### 2.2 解説

#### (1) CQ の設定について

DIPG はその病変の局在から外科的切除術の対象とされないことが多い。ただし、腫瘍進行に伴う水頭症の合併が症状の悪化を招くことがあり、これに対応した治療は望まれるところである。外科的治療の適否については検証が必要である。

アウトカム：QOL の維持、生存期間の延長、入院期間の延長、外科治療による侵襲

#### (2) 推奨の解説

##### **CQ2**

腫瘍摘出の意義と、生検術を行うか、行わないかの議論は別である。生検術は特に臨床試験を行う上で腫瘍の分子生物学的特徴を明確にし、さらに標的療法を行なっていくためにも推奨する傾向にある (Walker<sup>5)</sup>)。本項目ではあくまでも DIPG に対する腫瘍摘出の意義に関してまとめる。

まず第一にこれまで発表された論文、特に年代の古いものでは DIPG の定義が曖昧であるために、DIPG に対する手術療法の意義に関して正確な結論を導き出すのが難しい。

1980 年代後半に Epstein から発表された形態学的な intrinsic brainstem glioma の分類<sup>2,3)</sup>は依然として頻用される。Epstein らは 1986 年の発表では focal, diffuse, cervicomedullary の 3 型に分類した<sup>2)</sup>が、1988 年にはさらに cystic を加え最終的に 4 型に分類している<sup>3)</sup>。diffuse type の brainstem glioma で橋に存在するものが DIPG に相当すると考えて、過去の論文の記述から DIPG に対する手術療法の意義を推測することになる。

Epstein らの 1988 年の論文<sup>3)</sup>では、66 症例の小児 intrinsic brain stem glioma のうち 27 例が diffuse であり、これらは全て組織学的に悪性であり、手術の恩恵はなく、1 例は手術死亡し、全例が術後 6-9 ヶ月で死亡した。この結果から diffuse intrinsic brainstem glioma に対しての手術適応はないとしている。この症例群のかなりの部分が DIPG に相当すると予想されるが、想像の域を出ない。

Behnke ら<sup>4)</sup>は 1987-1994 年の連続 30 小児 intra-axial endophytic tumor 症例に対して手術を行なった。術後ほとんどの症例で術前に認められた症状は悪化するが、2-3 ヶ月で回復するとしている。しかし 2 例では術後 2 日目と 2 週間目に死亡している。血管腫 (2 例)・Grade 1 の星細胞腫 (6 例)・Grade 2 の乏突起膠腫 (1 例)・Grade 2 の上衣腫 (1 例) の計 10 例は術後 2 年の

段階で全例が生存している。一方、Grade 2 以上の星細胞腫と Primitive Neuroectodermal Tumor (PNET)はどんなに摘出率が高くとも全例死亡した。術前神経学的脱落症状のあるもの・ pontine hypertrophy・Onion-skin-like changes between layers of normal brainstem parenchyma and tumor tissue が認められる症例は予後が悪いと報告している。開頭顕微鏡下手術は、MRI や生検ではわからない情報が得られるために有用というのが結論であるが、手術を推奨する考えに偏っていると評価せざるを得ない。

Wagner ら<sup>4)</sup>は 1983-2001 年に HIT-GBM database に登録された新規 pontine glioma 153 例を対象とした。場所は pons に限局されているが、diffuse, focal を分類していない。DIPG と推測される 96 例中 6 例 (6.3%)に摘出術が行われた。結果的に手術・放射線・化学療法全てが行われた症例の予後は単変量解析で良好であった。手術の意義に関しては論議されていないが、Table に記載されている"Larger tumor" (定義が一切記載されていない) に対する摘出術は、単変量解析にて  $p=0.048$  となっており予後良好因子と読み取ることができる。

Yoshimura ら<sup>6)</sup>は 1962-1996 年の 72 症例の brainstem glioma を検討した。64 例が diffuse で、その内 40 例に対して剖検が行われた。この内 2 例が延髄、38 例が橋に存在しているため、38 例が真の意味での DIPG に相当すると判断される。年齢は 3-46 (平均 12.6) 歳で、4 例に部分摘出術以上、34 例に対して生検もしくは摘出術は行われなかった。Table から摘出例の生存期間中央値は 44 週、生検・非摘出例のそれは 32 週と計算され、log-rank test にて  $p=0.408$  で生存期間延長効果は認められなかった。

Behnke<sup>1)</sup>, Wagner<sup>4)</sup>らの論文から intrinsic brainstem glioma に対して摘出術がある程度の意味合いを有することが予想されるが、これらには focal intrinsic type の brainstem glioma と pons 以外に位置する腫瘍が含まれており、しかもそれがどの割合かは全く不明であるために純粋に DIPG に対する摘出効果を明らかにすることができない。

結論として、DIPG に対する可及的摘出術の意義を明らかにした論文は存在しないとまとめられる。また合併症発生率が高く、術後早期死亡例の報告も多い (Behnke<sup>1)</sup>, Epstein<sup>3)</sup>)。従って DIPG に対する腫瘍切除は推奨されない。

ただしこれは一般論であって、局所的な造影領域あるいは嚢胞成分の急速な拡大に対する摘出術等、各症例に応じた腫瘍切除が否定されるものではない。このような状況下での腫瘍摘出の有効性、問題点に関して検討を行った論文は過去一切存在しないためである。

### CQ3

DIPG ではおよそ 15-60%の確率で、その診断確定から平均 5 ヶ月で水頭症を生ずると報告されている。DIPG に併発した水頭症に対して手術を行うべきであるかどうかに関しては、いずれも単施設の後方視的検討結果によるため、高いエビデンスレベルにはない。またその少ない対象疾患が DIPG に限定していない点にも注意が必要となる。

DIPG に合併した水頭症に対して、保存的療法のみでの治療は限界があり、脳室腹腔短絡術 (ventriculoperitoneal shunt: VPS) もしくは内視鏡的第三脳室開窓術 (endoscopic third

ventriculostomy: ETV)の適応を検討する必要がある。Amano らは、水頭症手術が行われた 12 例はそれ以外の 4 例に比較して長期生存したと報告している<sup>1)</sup>。Roujeau らは、51 例の DIPG を対象とし、水頭症を生じた 11 例とそれ以外 40 例の生存期間を検討した<sup>5)</sup>。Roujeau らは、適切に治療されれば水頭症の有無は生存率に影響しなかったこと、腫瘍の進行状況と水頭症発生とも関係なかったこと、から水頭症が起きたらより積極的に治療すべきであるとしている<sup>5)</sup>。Amano らも水頭症を神経兆候・画像診断から診断することは重要で、もし水頭症を生じた場合適切な水頭症手術を行うべきとしている<sup>1)</sup>。

DIPG の 4-50%に存在する播種病変を伴った水頭症では、水頭症の原因は DIPG によって中脳水道から第 4 脳室への髄液流通障害による閉塞性水頭症だけではなく、吸収障害も伴った複数の要因に由来することが多いため、髄液を腹腔内へ流し出すことによって水頭症を改善させる VPS を優先的に選択する必要がある。播種病変が明らかになっていない場合、VPS と ETV のいずれを選択するかは結論は出ていない。ETV においても施行直後から水頭症症状改善は得られ、体内に異物が挿入されないことから感染のリスクが低いという利点を強調する論文が見られる<sup>1,3,4)</sup>。一方で ETV 術後に VPS を必要とした症例が、Klimo らの報告<sup>3)</sup>では 1/13 例、Roujeau らの報告<sup>5)</sup>では 1/2 例と少なからず存在しており、上述の様に髄液吸収障害による水頭症発現機序も考慮すると最初から VPS を選択した方が良いという意見も存在する<sup>5)</sup>。なお ETV を行う場合には脳底槽の変形・狭小化を念頭に、脳幹部や偏移した脳底動脈損傷を避けるように慎重かつ十分な開窓を症例毎に検討すべきとされている<sup>4)</sup>。また非常に稀な現象ではあるが、VPS を介して腹腔内に腫瘍播種を生ずることも報告されている<sup>2)</sup>。このように DIPG 経過中に生ずる水頭症に対して水頭症手術を行うことは勧められているが、VPS を選択すべきであるか、ETV を選択すべきであるかは結論づけられていないのが現状である。

### 2.3. システマティックレビュー結果

#### **CQ2**

<検索式>

"resection" "surgery"と言った term を加えて手術に関連したものだけを search するとあまりにも文献数が少なくなるために 2017.5.15.に下記のように DIPG 全体を cover するように全ての論文を pick up し、一次スクリーニングを行い、その後二次スクリーニングで文献を絞った。

diffuse[All Fields] AND intrinsic[All Fields] AND ("pons"[MeSH Terms] OR "pons"[All Fields] OR "pontine"[All Fields]) AND ("glioma"[MeSH Terms] OR "glioma"[All Fields])

<二次スクリーニング文献>

- 1) Behnke J., et al. Intra-axial endophytic tumors in the pons and/or medulla oblongata II. Intraoperative findings, postoperative results, and 2-year follow up in 25 children. *Child's Nerv Syst* 13:135–146, 1997 PMID: 9137855
- 2) Epstein F., et al. Intrinsic brain-stem glioma of childhood: surgical indications. *J*

Neurosurg 64:11-15, 1986. PMID: 3941334

- 3) Epstein F, Wisoff JH. Intrinsic brainstem tumors in childhood: surgical indications. *J Neurooncol.* 1988 Dec;6(4):309-17. PMID: 322125
- 4) Wagner S, Warmuth-Metz M, Emser A, Gnekow AK, Sträter R, Rutkowski S, Jorch N, Schmid HJ, Berthold F, Graf N, Kortmann RD, Pietsch T, Sörensen N, Peters O, Wolff JE. Treatment options in childhood pontine gliomas. *J Neurooncol.* 2006 Sep;79(3):281-7. Epub 2006 Apr 6. PMID: 16598416
- 5) Walker DA1, Liu J, Kieran M, Jabado N, Picton S, Packer R, St Rose C; CPN Paris 2011 Conference Consensus Group: A multi-disciplinary consensus statement concerning surgical approaches to low-grade, high-grade astrocytomas and diffuse intrinsic pontine gliomas in childhood (CPN Paris 2011) using the Delphi method. *Neuro Oncol.* 2013 Apr;15(4):462-8. doi: 10.1093/neuonc/nos330. Epub 2013 Mar 15.
- 6) Yoshimura J., et al. Clinicopathological study of diffuse type brainstem gliomas: analysis of 40 autopsy cases. *Neurol Med Chir(Tokyo)* 43:375-382, 2003 PMID: 12968803

### CQ3

< 検索式 >

検索日 : 2017.5.15.

検索式 : diffuse[All Fields] AND intrinsic[All Fields] AND ("pons"[MeSH Terms] OR "pons"[All Fields] OR "pontine"[All Fields]) AND ("glioma"[MeSH Terms] OR "glioma"[All Fields]) AND ("hydrocephalus"[MeSH Terms] OR "hydrocephalus"[All Fields]) OR (("brain stem"[MeSH Terms] OR "brain"[All Fields] AND "stem"[All Fields]) OR "brain stem"[All Fields] OR "brainstem"[All Fields]) AND ("glioma"[MeSH Terms] OR "glioma"[All Fields]) AND ("hydrocephalus"[MeSH Terms] OR "hydrocephalus"[All Fields])

結果 : 252 件

これを全て一次スクリーニングとし、マニュアルで二次スクリーニング文献を決定した。

< 二次スクリーニング文献 >

- 1) Amano T, Inamura T, Nakamizo A, Inoha S, Wu CM, Ikezaki K: Case management of hydrocephalus associated with the progression of childhood brain stem gliomas. *Childs Nerv Syst.* 2002 Nov;18(11):599-604 PMID: 12420118
- 2) Barajas RF Jr, Phelps A, Foster HC, Courtier J, Buelow BD, Gupta N, Nicolaides T, Glenn OA, Banerjee A: Metastatic Diffuse Intrinsic Pontine Glioma to the Peritoneal Cavity Via Ventriculoperitoneal Shunt: Case Report and Literature Review. *J Neurol Surg Rep.* 2015 Jul;76(1):e91-6. doi: 10.1055/s-0035-1547365. PMID: 26251821
- 3) Klimo P Jr, Goumnerova LC: Endoscopic third ventriculocisternostomy for brainstem

tumors. *J Neurosurg.* 2006 Oct;105(4 Suppl):271-4. PMID: 17328276

- 4) Kobayashi N, Ogiwara H: Endoscopic third ventriculostomy for hydrocephalus in brainstem glioma: a case series. *Childs Nerv Syst.* 2016 Jul;32(7):1251-5. PMID: 27041375
- 5) Roujeau T, Di Rocco F, Dufour C, Bourdeaut F, Puget S, Rose CS, Zerah M: Shall we treat hydrocephalus associated to brain stem glioma in children? *Childs Nerv Syst.* 2011 Oct;27(10):1735-9. PMID: 21928037

### 3. 放射線治療: CQ4

#### 3.1. サマリー

**CQ4:** 放射線治療は行うべきか。

**推奨:** DIPG に対する放射線治療は推奨される。(1B)

#### 3.2. 解説

##### (1) CQ の設定について

DIPG の治療の中心となる放射線治療について、その線量や照射範囲に関して検証を行う。

一般的に小児脳腫瘍に対する放射線治療は患児の年齢が3歳以上であるか否かによって方針が分かれるが、DIPG は3歳未満で診断されることは稀であるので、年齢に関する検証は行わない。

アウトカム：QOL の維持、生存期間の延長、入院期間の延長、外科治療による侵襲

##### (2) 推奨の解説

DIPG の予後は不良で、放射線治療を行わない場合の生存期間は約3.5～5カ月とされている<sup>1,2)</sup>。

DIPG が希少疾患であることから放射線治療の効果についても後方視的な観察研究が多いが、1991年には2-13歳のDIPGに対する放射線治療について、非照射群での全生存期間中央値が140日であったのに対して照射群では280日であったとの報告がある<sup>1)</sup>。1983年から2001年までドイツで行なわれた多施設共同前向きコホート研究HIT-GBMに登録された153例の治療成績を検討したWagnerらの報告によると、54Gy/30frの通常分割照射が行われた放射線治療群(125例)の全生存期間中央値は11ヶ月であったのに対して、非照射群(21例)では5カ月であり、放射線治療群において生存期間の有意な延長を認めている<sup>3)</sup>。

照射の分割様式については、過分割照射(hyperfractionated radiotherapy)と通常分割照射との比較、および寡分割照射(hypofractionated radiotherapy)と通常分割照射との比較が行われている。

POG-9239試験は過分割照射と通常分割照射を比較した多施設共同第III相ランダム化比較試験で、全130症例を過分割照射群(総線量70.2Gy、1.17Gy×2回/日)64例と通常分割照射群(総線量54Gy、1.8Gy/日)66例に振り分けて検討された。その結果、過分割照射群と通常分割照射群で、死亡までの期間(8カ月/8.5カ月)、event-free survival(5カ月/6カ月)いずれにおいても両群に有意な差はなく、過分割照射による生存率の改善は認められなかった<sup>4)</sup>。

寡分割照射と通常分割照射との比較については、Zaghloulらにより第III相ランダム化比較試験が行われ、その結果が2014年に報告された。<sup>5)</sup>全71症例を寡分割照射群(39Gy/13fr、2.6週)35例と通常分割照射群(54Gy/30fr、6週)36例に振り分けて検討された。その結果、全生存期間は寡分割照射群では7.8カ月、通常分割照射群では9.5カ月で、両群に有意な差はみられなかった。急性および晩期有害事象についても両群に差はなく、治療期間の短縮、治療負担の軽減から寡分割照射は有利ではないかと述べている。

現在では腫瘍部分に1～2cmのマージンをつけた部分に対して、一回線量1.8～2Gy、総線量54



～60Gy の通常分割照射による放射線治療が標準治療とされており、放射線治療により症状の緩和のみならず、8～14 ヶ月の生存を期待できる。

### 3.3. システマティックレビュー結果

<検索式>

(((((infant or child or adolescent or pediatric)) AND glioma) AND (pons or pontine or medulla or midbrain or brain stem))) AND radiotherapy) AND English[Language] NOT review[Publication Type] NOT case reports[Publication Type]

これを全て一次スクリーニングとし、マニュアルで二次スクリーニング文献を決定した。

尚、DIPG については放射線治療が治療の中心であったため、解説文の作成にあたり対象として放射線非照射群の予後に関する情報を得るために以下の検索式で文献を集め (総数 24)、マニュアルで二次スクリーニング文献を決定した (文献 2)。

文献

- 1) Langmoen IA, Lundar T, Storm-Mathisen, et al. Management of pediatric pontine gliomas. Childs Nerv Syst. 1991 Feb; 7(1):13-15
- 2) Sun T, Wan W, Wu Z, et al. Clinical outcomes and natural history of pediatric brainstem tumors: with 33 cases follow-ups. Neurosurg Rev 2013 36:311-320
- 3) Wagner S, Wamuth-Metz M, Emser A, et al. Treatment options in childhood pontine gliomas. J Neurooncol. 2006 79:281-287
- 4) Mandell LR, Kadota R, Freeman C, et al. There is no role for hyperfractionated radiotherapy in the management of children with newly diagnosed diffuse intrinsic brainstem tumors: results of a pediatric oncology group phase III trial comparing conventional vs. hyperfractionated radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999 43(5):959-964
- 5) Zaghoul MS, Eldebawy E, Ahmed S, et al. Hypofractionated conformal radiotherapy for pediatric diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG): A randomized controlled trial. Radiother Oncol 2014 111:35-40

## 4. 薬物治療: CQ5

### 4.1. サマリー

**CQ5:** 化学療法を行うべきか

推奨: DIPG に対して化学療法を行わないことを提案 (条件付きで推奨) する。(2C)

**CQ5-1:** 放射線治療との併用について

**CQ5-2:** 放射線治療後の化学療法について

**CQ5-3:** 再発(進行)時の化学療法について

### 4.2. 解説

#### (1) CQ の設定について

課題 4 : 薬物療法 (抗がん剤、分子標的治療薬など) の有効性

DIPG の治療における抗腫瘍薬の効果についてはエビデンスが少ないのが現状であるが、一般的な神経膠腫に対する薬物治療の進歩が目立っている中で、DIPG に対する薬物治療の意義を検証する。

アウトカム : QOL の維持、生存期間の延長、入院期間の延長、有害事象の発現

#### (2) 推奨の解説

##### CQ5-1: 放射線治療との併用について

DIPG に対する標準治療は 54~60Gy の放射線療法であり、1 年生存率は 45%程度とされている。単独放射線治療よりも良好な予後を獲得するために様々な薬剤併用放射線療法が報告されてきた。

プラチナ製剤やアルキル化剤等の併用について Wagner は 1983 年~2001 年に HIT-GBM (“Hirntumor-Glioblastoma multiforme”)データベースに登録された DIPG153 例に対し後方視的に解析している。治療として単独放射線治療あるいは放射線治療と化学療法 (エトポシド+トロフォスファミド、カルボプラチン+エトポシド+イフォスファミド+ (ビンクリスチン)) の併用が行われた。放射線治療単独群 (17 例) と放射線化学療法群 (88 例) の全生存期間中央値は、順に 9 ヶ月、11 ヶ月であり放射線化学療法群が延長した (P=0.03)。また、腫瘍径が大きい DIPG (橋の長さの 50%以上) に対しては、放射線治療および化学療法がともに予後延長に寄与していた<sup>1)</sup>。Korones は、Children’s Oncology Group (COG) 9836 に登録された 30 例の DIPG に対して放射線治療とエトポシド、ビンクリスチン併用療法を施行し解析している。全生存期間中央値 9 ヶ月、1 年生存率 27%、2 年生存率 3%の結果であり、化学療法併用による予後延長効果は得られなかった<sup>2)</sup>。また、放射線治療とテモゾロミド併用療法に関して報告がある。Cohen は、63 例の脳幹グリオーマに対し放射線治療とテモゾロミドを併用し全生存期間中央値 9.6 ヶ月であったと報告している<sup>3)</sup>。Bailey が報告した 43 例の脳幹グリオーマに対する放射線治療とテモゾロミド併用療法では、全生存期間中央値 9.5 ヶ月であった<sup>4)</sup>。これらの報告では放射線治療にテモゾロミドを併用しても予後延長効果には寄与しない可能性が高いと述べられている。

放射線治療に分子標的薬を併用した臨床試験についても報告されている。Pollack は 43 例の脳幹グリオーマに対し放射線とゲフィチニブ（EGFR チロシンキナーゼ阻害薬）併用療法を施行した結果、1 年および 2 年生存率は 56.4%、19.6%であった。2 年生存率 19.6%は他の臨床試験より良い結果でありゲフィチニブに感受性が高い集団が含まれている可能性が示唆されている<sup>5)</sup>（レベル II b）。Macy は、25 例の脳幹グリオーマに対し放射線治療にセツキシマブ（抗 EGFR 抗体薬）を併用した結果、無増悪生存期間中央値 7.1 ヶ月、1 年無増悪生存率 29.6%、全生存期間中央値 12.1 ヶ月であった。セツキシマブの併用は、無増悪期間の延長には寄与するかもしれないが全生存期間の延長には寄与せず、今後、脳幹グリオーマに対するセツキシマブを使用した臨床試験は施行しない方針とされた<sup>6)</sup>。

Hummel は、15 例の脳幹グリオーマに対し放射線とベバシズマブ（抗 VEGF 抗体）併用療法を施行した。無増悪生存期間中央値 8.2 ヶ月、全生存期間中央値 10.4 ヶ月でありベバシズマブ併用による予後延長効果は期待できないと報告した<sup>7)</sup>。

その他の併用薬剤として、12 例の脳幹グリオーマに対し放射線とサリドマイドの併用療法が報告されている。結果は全生存期間中央値 9 ヶ月であり予後延長効果は認められなかった<sup>8)</sup>。

一方、放射線治療前に化学療法を施行する臨床試験の報告がされている。Jennings は、化学療法後に多分割放射線治療を行う Children's Cancer Group (CCG)の第 2 相試験 (CCG-9941) を報告している。63 例の脳幹グリオーマに対し化学療法（レジメン A：カルボプラチン+エトポシド+ビンクリスチンもしくはレジメン B：シスプラチン+シクロフォスファミド+エトポシド+ビンクリスチン）を先行し放射線治療（72Gy）を行った。レジメン A とレジメン B の全生存期間中央値に差はなく、両群ともにヒストリカルコントロールとの差も認めなかった。従って、化学療法先行の有効性は期待できないと述べられている<sup>9)</sup>。Frappaz は BSG (Brain Stem Glioma) 98 clinical trial の最終レポートを報告している。BSG 98 プロトコールは、ニトロソウレア（BCNU）+シスプラチン+大量メトトレキサートを 3 ヶ月毎に施行し、病変の進行時に放射線治療を追加する内容である。全生存期間中央値は、ヒストリカルコントロール群 9 ヶ月に対し BSG98 群は 17 ヶ月に延長した（ $P=0.02$ ）。ただし、化学療法の毒性が強く入院期間延長や感染症リスクがあるため患者本人および家族とよく相談すべきであると指摘している<sup>10)</sup>。Gokce-Samar は、25 例の脳幹グリオーマに対し BSG98 プロトコール群（16 例）と分子標的薬群（9 例）を比較している。分子標的薬はエルロチニブ（EGFR チロシンキナーゼ阻害剤）もしくはシレンジタイド（インテグリン阻害剤）が使用された。BSG98 プロトコール群の全生存期間中央値は 16.1 ヶ月で分子標的薬群の 8.8 ヶ月よりも明らかに延長した（ $P=0.0003$ ）。この結果から BSG98 プロトコールが脳幹グリオーマに対し有効性を期待できると述べられている<sup>11)</sup>。

現時点では放射線治療に併用する薬剤の予後延長効果については肯定的な結果よりも否定的な結果が多く、確実に効果が期待できる薬剤はないと判断する。ただし、放射線治療と併用しない BSG98 プロトコールは化学療法の毒性が強いながらも、脳幹グリオーマの予後延長効果に寄与する可能性がある。

〈注意〉

・エトポシド、トロフォスファミド、カルボプラチン、イフォスファミド、ゲフィチニブ、セツキシマブ、サリドマイド、メトトレキセート、エルロチニブ、シレンジチドは適用外使用

#### CQ5-2: 放射線治療後の化学療法について

Broniscer は、多施設共同研究で放射線治療後（55.8Gy）の脳幹グリオーマ 33 例に対するテモゾロミドの効果を検討している。テモゾロミドは 200 mg/ m<sup>2</sup>を 5 日間投与、23 日休薬を 1 サイクルとして 12 サイクル行われた。無増悪生存期間中央値は 8.8 ヶ月、1 年無増悪生存割合 27%、全生存期間中央値 12 ヶ月、1 年生存割合 48%であり、ヒストリカルコントロールを上回る結果は得られず、テモゾロミド維持療法の有効性は否定されている<sup>1)</sup>。Kim は新規脳幹グリオーマに対し、放射線治療にテモゾロミドとサリドマイド併用療法を加え、維持療法としてテモゾロミド (150~200mg/m<sup>2</sup>)とサリドマイド(150~600mg/m<sup>2</sup>) 併用療法を行っている。評価された脳幹グリオーマ 12 例の無増悪期間中央値 7.2 ヶ月、全生存期間中央値 12.7 ヶ月であり放射線治療単独療法と不変であり、テモゾロミドとサリドマイド併用維持療法の有効性は認められなかった。しかし、1 年生存率は 58%であり、他の臨床試験の 1 年生存率 34.4%よりも高い結果であり、副作用は主にコントロール可能な骨髄抑制のみであったため今後症例数を増やし、再検討が必要と報告している<sup>2)</sup>。Porkholm は、脳幹グリオーマ 41 例に対し放射線治療後サリドマイド(1~6mg/kg)、エトポシド(20~70 mg/m<sup>2</sup>)、セレコキシブ(230 mg/m<sup>2</sup>もしくは 7mg/kg)の 3 剤併用維持療法を施行し、コントロール群 8 例と比較している。3 剤併用維持療法群とコントロール群の全生存期間中央値はそれぞれ 12 ヶ月、10.5 ヶ月で有意差は認めなかったが、3 剤併用療法群では 7 名の長期生存例（24 ヶ月から 60 ヶ月）を認めた。従って、一部の症例には有効性があるため、大規模な症例数での再検討が必要であると述べている<sup>3)</sup>。

現時点では、初期治療後の維持化学療法として有効性が確立された治療方法はない。しかし、各臨床試験では少数の有効症例も認めているため大規模な臨床試験を展開し、有効症例/無効症例の分子生物学的背景の解析が必要と考えられる。

〈注意〉

サリドマイド、エトポシド、セレコキシブは適用外使用

#### CQ5-3: 再発（進行）時の化学療法について

再発および進行性脳幹グリオーマに対する治療は期待できず緩和医療の導入が一般的とされているが、化学療法を行った複数の臨床試験結果が報告されている。

・トポテカン

小児再発性中枢神経腫瘍（計 41 例）に対するトポテカン（topotecan）単剤療法の有効性を評価した。トポテカンは、1.0mg/m<sup>2</sup>/日（3 日間）を 3 週間ごとに投与された。19 例の脳幹腫瘍に対し、stable disease 4 例（21%）、progressive disease 15 例（79%）の結果であり抗腫瘍効果は認めなかった。グレード 4 の有害事象は、好中球減少（32%）、血小板減少（23%）であった<sup>1)</sup>。

・テモゾロミド

113 例の再発性中枢神経腫瘍（脳幹グリオーマ 16 例）を対象としてテモゾロミド 180mg/m<sup>2</sup>/日（脳脊髄照射既往あり）もしくは 200mg/m<sup>2</sup>/日（脳脊髄照射既往なし）の用量で 5 日間投与ー 23 日間休薬のサイクルとして単剤療法の効果を評価した。脳幹グリオーマに対する結果は、評価不能な 1 例を除き 15 例全例で効果なく 5 サイクルまでに腫瘍進行を認めた。グレード 3/4 の有害事象は好中球減少（19%）と血小板減少（25%）であった<sup>2)</sup>。DNA 修復酵素（O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT)）はテモゾロミドの抵抗性に関連しており、Warren らは MGMT を不活化する O<sup>6</sup>-benzylguanine (O<sup>6</sup>-BG) とテモゾロミドの併用療法を報告している。再発性脳幹グリオーマ 16 例に対し O<sup>6</sup>-BG 120 mg/m<sup>2</sup> + テモゾロミド 75 mg/m<sup>2</sup> が投与された。併用療法の抗腫瘍効果はなく、6 ヶ月の無増悪生存率は 0%であり有効性は認めなかった<sup>3)</sup>。

・第 3 世代白金製剤 オキサリプラチン

再発性固形腫瘍 124 例（脳幹グリオーマ 10 例）に対し、オキサリプラチン（3 週間ごとに 130 mg/m<sup>2</sup> 静脈投与）の効果が評価された。脳幹グリオーマで評価可能な 9 例中、stable disease 1 例、progression disease/no response 8 例でありオキサリプラチンの有効性は認めなかった<sup>4)</sup>。

・分子標的薬

再発性脳幹グリオーマを対象として Ras 経路を抑制するファルネシルトランスフェラーゼ阻害薬チピファルニブ (tipifarnib)、VEGF を阻害するベバシズマブ (bevacizumab)、EGFR を阻害するニモツズマブ (nimotuzumab) の報告がされている。Tipifarnib (200 mg/m<sup>2</sup>) が 35 例の再発性脳幹グリオーマに投与された結果、partial response 1 例、stable disease 4 例であり 6 ヶ月無増悪生存期間は 3%であった。従って tipifarnib はほとんど効果がないと結論付けられた<sup>5)</sup>。ベバシズマブは、16 例の再発性脳幹グリオーマに対し stable disease 5 例（3 ヶ月以上）であり、効果が乏しい結果であった<sup>6)</sup>。ニモツズマブが 44 例の再発性進行性脳幹グリオーマに投与された。評価可能であった 19 例に対し partial response 2 例、stable disease 6 例、progression disease 11 例であり、ニモツズマブ導入後からの生存期間中央値は 3.2 ヶ月であった。また、partial response/stable disease 群と progression disease 群の生存期間中央値はそれぞれ 282 日と 146 日であるが統計学的有意差は認めなかった (P=0.06)。この結果からニモツズマブにより中等度の有効性が期待される脳幹グリオーマが存在することが示された<sup>7)</sup>。

その他、Wolff らは自施設である MD アンダーソン癌センターで加療された 31 例の再発性脳幹グリオーマに対する治療について後方視的に解析している。エトポシド、テモゾロミド、シスプラチンなどの化学療法の効果は認められず、腫瘍縮小効果および無増悪性期間の延長に寄与した治療方法は、再放射線治療（20Gy）であった<sup>8)</sup>。

以上より現時点では明らかに治療効果を示す薬剤は同定されていない。

〈注意〉

・トポテカン、O<sup>6</sup>ベンジルグアニン、オキサリプラチン、チピファルニブ、ニモツズマブは適用外使用

## 4.3. システマティックレビュー結果

<検索式>

CQ5-1, 5-2

(((((infant or child or adolescent or pediatric)) AND glioma) AND (pons or pontine or medulla or midbrain or brain stem)) NOT (relapse or recurrence or refractory)) AND chemotherapy) AND ("1995/01"[Date - Publication] : "2017/08"[Date - Publication])) AND English[Language]) NOT review[Publication Type]) NOT case reports[Publication Type]

結果 : 46 件

これを全て一次スクリーニングとし、マニュアルで二次スクリーニング文献を決定した。

<二次スクリーニング文献>

**CQ5-1**

- 1) Wagner S, Warmuth-Metz M, Emsler A, et al. Treatment options in childhood pontine gliomas. *J Neurooncol.* 2006 Sep;79(3):281-7, PMID: 16598416
- 2) Korones DN, Fisher PG, Kretschmar C, et al. Treatment of children with diffuse intrinsic brain stem glioma with radiotherapy, vincristine and oral VP-16: a Children's Oncology Group phase II study. *Pediatr Blood Cancer.* 2008 Feb;50(2):227-30, PMID: 17278121
- 3) Cohen KJ, et al. Temozolomide in the treatment of children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine gliomas: a report from the Children's Oncology Group. *Neuro Oncol.* 2011 Apr;13(4):410-6, PMID: 21345842
- 4) Bailey S, Howman A, Wheatley K, et al. Diffuse intrinsic pontine glioma treated with prolonged temozolomide and radiotherapy--results of a United Kingdom phase II trial (CNS 2007 04). *Eur J Cancer.* 2013 Dec;49(18):3856-62, PMID: 24011536
- 5) Pollack IF, Stewart CF, Kocak M, et al. A phase II study of gefitinib and irradiation in children with newly diagnosed brainstem gliomas: a report from the Pediatric Brain Tumor Consortium. *Neuro Oncol.* 2011 Mar;13(3):290-7, PMID: 21292687
- 6) Macy ME, Kieran MW, Chi S, et al. A pediatric trial of radiation/cetuximab followed by irinotecan/cetuximab in newly diagnosed diffuse pontine gliomas and high-grade astrocytomas: A Pediatric Oncology Experimental Therapeutics Investigators' Consortium study. *Pediatr Blood Cancer.* 2017 May 24, PMID: 28544128
- 7) Hummel TR, Salloum R, Drissi R, et al. A pilot study of bevacizumab-based therapy in patients with newly diagnosed high-grade gliomas and diffuse intrinsic pontine gliomas. *J Neurooncol.* 2016 Mar;127(1):53-61, PMID: 26626490
- 8) Turner CD, Chi S, Marcus KJ, et al. Phase II study of thalidomide and radiation in

- children with newly diagnosed brain stem gliomas and glioblastoma multiforme. *J Neurooncol.* 2007 Mar;82(1):95-101, PMID: 17031553
- 9) Jennings MT, Sposto R, Boyett JM, et al. Preradiation chemotherapy in primary high-risk brainstem tumors: phase II study CCG-9941 of the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol.* 2002 Aug 15;20(16):3431-7, PMID: 12177103
- 10) Frappaz D, Schell M, Thiesse P, et al. Preradiation chemotherapy may improve survival in pediatric diffuse intrinsic brainstem gliomas: final results of BSG 98 prospective trial. *Neuro Oncol.* 2008 Aug;10(4):599-607, PMID: 18577561
- 11) Gokce-Samar Z, Beuriat PA, Faure-Contier C, et al. Pre-radiation chemotherapy improves survival in pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas. *Childs Nerv Syst.* 2016 Aug; 32 (8):1415-23, PMID: 27379495

#### CQ5-2

- 1) Broniscer A, Iacono L, Chintagumpala M, et al. Role of temozolomide after radiotherapy for newly diagnosed diffuse brainstem glioma in children: results of a multiinstitutional study (SJHG-98). *Cancer.* 2005 Jan 1;103(1):133-9, PMID: 15565574 (レベルⅢ).
- 2) Kim CY, Kim SK, Phi JH, et al. A prospective study of temozolomide plus thalidomide during and after radiation therapy for pediatric diffuse pontine gliomas: preliminary results of the Korean Society for Pediatric Neuro-Oncology study. *J Neurooncol.* 2010 Nov;100(2):193-8, PMID: 20309719
- 3) Porkholm M, Valanne L, Lönnqvist T, et al. Radiation therapy and concurrent topotecan followed by maintenance triple anti-angiogenic therapy with thalidomide, etoposide, and celecoxib for pediatric diffuse intrinsic pontine glioma. *Pediatr Blood Cancer.* 2014 Sep;61(9):1603-9, PMID: 24692119

#### CQ5-3

検索式

(((((((((infant or child or adolescent or pediatric)) AND glioma) AND (pons or pontine or medulla or midbrain or brain stem)) AND (relapse or recurrence or refractory)) AND chemotherapy) AND ("1995/01"[Date - Publication] : "2017/08"[Date - Publication])) AND English[Language]) NOT review[Publication Type] NOT case reports[Publication Type]

結果 : 24 件

これを全て一次スクリーニングとし、マニュアルで二次スクリーニング文献を決定した。

<二次スクリーニング文献>

- 1) Kadota RP, Stewart CF, Horn M, et al. Topotecan for the treatment of recurrent or progressive central nervous system tumors - a pediatric oncology group phase II study. *J Neurooncol.* 1999 May;43 (1) : 43-7, PMID: 10448870 (レベルⅡb).
- 2) Nicholson HS, Kretschmar CS, Krailo M, et al. Phase 2 study of temozolomide in children and adolescents with recurrent central nervous system tumors: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer.* 2007 Oct 1;110(7):1542-50, PMID: 17705175
- 3) Warren KE, Gururangan S, Geyer JR, et al. A phase II study of O<sup>6</sup>-benzylguanine and temozolomide in pediatric patients with recurrent or progressive high-grade gliomas and brainstem gliomas: a Pediatric Brain Tumor Consortium study. *J Neurooncol.* 2012 Feb;106(3):643-9, PMID: 21968943
- 4) Beaty O 3<sup>rd</sup>, Berg S, Blaney S, et al. A phase II trial and pharmacokinetic study of oxaliplatin in children with refractory solid tumors: a Children's Oncology Group study. *Pediatr Blood Cancer.* 2010 Sep;55(3):440-5, PMID: 20658614
- 5) Fouladi M, Nicholson HS, Zhou T, et al. A phase II study of the farnesyl transferase inhibitor, tipifarnib, in children with recurrent or progressive high-grade glioma, medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumor, or brainstem glioma: a Children's Oncology Group study. *Cancer.* 2007 Dec 1;110(11):2535-41, PMID: 17932894
- 6) Gururangan S, Chi SN, Young Poussaint T, et al. Lack of efficacy of bevacizumab plus irinotecan in children with recurrent malignant glioma and diffuse brainstem glioma: a Pediatric Brain Tumor Consortium study. *J Clin Oncol.* 2010 Jun 20;28(18):3069-75, PMID: 20479404
- 7) Bartels U, Wolff J, Gore L, et al. Phase 2 study of safety and efficacy of nimotuzumab in pediatric patients with progressive diffuse intrinsic pontine glioma. *Neuro Oncol.* 2014 Nov;16(11):1554-9, PMID: 24847085
- 8) Wolff JE, Rytting ME, Vats TS, et al. Treatment of Recurrent Diffuse Intrinsic Pontine Glioma, Experience of MD Anderson Cancer Center. *J Neurooncol.* 2012 Jan;106(2):391-7, PMID: 21858608



## (V) 付録

## 参考資料

## (1) 推奨の強さの提示方法について

Minds2014 に従い、推奨の強さにエビデンスの強さを併記する  
従来の「エビデンスレベル」,「推奨グレード」は用いない。

- |   |                       |
|---|-----------------------|
| 例) 1) 患者 P に対して治療 I を行うことを推奨する (1A)       | = (強い推奨, 強い根拠に基づく)    |
| 2) 患者 P に対して治療 C にくらべ治療 I を行うことを提案する (2C) | = (弱い推奨, 弱い根拠に基づく)    |
| 3) 患者 P に対して治療 C も治療 I も行わないことを提案する (2D)  | = (弱い推奨, とても弱い根拠に基づく) |
| 4) 患者 P に対して治療 I を行わないことを強く推奨する (1B)      | = (強い推奨, 中程度の根拠に基づく)  |

Minds 「診療ガイドライン作成マニュアル 2014」より

## (2) 推奨決定のためのエビデンスの確実性

A (強):	効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある
B (中):	効果の推定値が推奨を支持する適切さに中程度の確信がある
C (弱):	効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である
D (とても弱い):	効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信できない

Minds 「診療ガイドライン作成マニュアル 2014」より

## (3) 推奨グレードの決定

推奨グレードに関してはワーキンググループ内の委員で討論会を行い、決定した結果を脳腫瘍拡大ガイドライン会議に提出したが、その基準においては以下を参照とした。

## (1) 推奨の強さ

1 : 強い推奨 (recommend)	推奨した治療によって得られる利益が、治療によって生じうる害や負担を明らかに上回る (あるいは下回る) と考えられる
2 : 弱い推奨 (suggest)	推奨した治療によって得られる利益の大きさは不確実である、または、治療によって生じうる害や負担と拮抗していると考えられる

## (2)エビデンスレベル

A	今後さらなる研究を実施しても、効果安定への確信性は変わりそうにない。
B	今後さらなる研究を実施された場合、効果安定への確信性に重要な影響を与える可能性があり、その推定が変わるかもしれない。
C	今後さらなる研究を実施された場合、効果安定への確信性に重要な影響を与える可能性が非常に高く、その推定が変わる可能性が高い。
D	効果推定が不確実である

## (3)臨床的意義

1A	推奨は多くの状況において、多くの患者に適応できる。根拠のレベルが高く、したがって推奨した治療を行う（または行わない）ことが勧められる
1B	推奨は多くの状況において、多くの患者に適応できる。但し、根拠のレベルが十分でなく、今後の研究結果により効果推定の確信性に影響が与えられる可能性があり、その推定が変わるかもしれない。したがって、根拠が十分でないことを理解したうえで、推奨した治療を行う（または行わない）ことが勧められる
1C	推奨は多くの状況において、多くの患者に適応できる。しかし、根拠のレベルが低く、今後の研究結果により効果推定の確信性に影響が与えられる可能性が高く、その推定が変わる可能性が多分に存在する。したがって、根拠が不足していることを理解したうえで、推奨した治療を行う（または行わない）ことが勧められる
1D	推奨は多くの状況において、多くの患者に適応できる。但し、根拠は非常に限られるもしくは臨床経験に基づくのみであり、今後の研究結果により推定が大きく変わる可能性があり、その推定が変わるかもしれない。したがって、根拠が不確実であることを理解したうえで、推奨した治療を行う（または行わない）ことが勧められる
2A	推奨による利益と不利益の差は拮抗しており、患者もしくは社会的価値によって最善の対応が異なる可能性がある。ただし推奨の方向に対する根拠のレベルは高く、効果推定に対する確実性は高い。したがって、推奨内容を選択肢として提示し、患者と推奨内容を行う（または行わない）かに関して相談することが勧められる
2B	推奨による利益と不利益の差は拮抗しており、患者もしくは社会的価値に

	<p>よって最善の対応が異なる可能性がある。また、推奨の方向に対する根拠のレベルは十分でなく、今後の研究結果により効果推定の確信性に影響が与えられる可能性があり、その推定が変わるかもしれない。したがって、推奨内容を選択肢として提示し、患者と推奨内容を行う（または行わない）かに関して相談することが勧められる</p>
2C	<p>推奨による利益と不利益の差は拮抗しており、患者もしくは社会的価値によって最善の対応が異なる可能性がある。また、推奨の方向に対する根拠のレベルは低く、今後の研究結果により効果推定の確信性に影響が与えられる可能性が高く、その推定が変わる可能性が多分に存在する。したがって、推奨内容を選択肢として提示し、患者と推奨内容を行う（または行わない）かに関して相談することが勧められる</p>
2D	<p>推奨による利益と不利益の差は拮抗しており、患者もしくは社会的価値によって最善の対応が異なる可能性がある。さらに、推奨の方向に対する根拠は非常に限られるもしくは臨床経験に基づくのみであり、今後の研究結果により推定が大きく変わる可能性がある。したがって、推奨内容を選択肢として提示し、患者と推奨内容を行う（または行わない）かに関して相談することが勧められる</p>

## 作業資料

## (1) クリニカルクエスチョン設定表

スコープで取り上げた重要臨床課題 (key clinical issue)				
課題 1 : 診断法の確立				
一般的に組織診断を持って最終診断とする脳腫瘍診療の中で、びまん性内在性橋膠腫 (diffuse intrinsic pontine glioma, DIPG)は特殊な腫瘍であり、本来ならば組織診断名ではなく疾患群の呼称と考えるべきである。適切な治療を行うための診断法の妥当性について検証を行う。				
CQ の構成要素				
P (patients, problem, population)				
性別	指定なし			
年齢	15 歳未満 (および 15 歳~29 歳の AYA 世代)			
疾患・病態	Diffuse intrinsic pontine glioma			
人種的要因	指定なし			
その他	指定なし			
I (interventions)/C (comparisons, controls, comparators)のリスト				
臨床情報 (問診)				
放射線学的検査				
病理組織診断 (腫瘍切除)				
O (outcomes)のリスト				
	outcome の内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	QOL の維持	益	7 点	可
O2	生存期間の延長	益	9 点	可
O3	誤診断の可能性	害	7 点	可
作成した CQ				
CQ: 臨床経過、臨床所見、画像検査から DIPG と診断することは推奨されるか				

スコープで取り上げた重要臨床課題 (key clinical issue)	
課題 2 : 外科的治療の意義	
DIPG はその病変の局在から外科的切除術の対象とされないことが多い。ただし、腫瘍進行に伴う水頭症の合併が症状の悪化を招くことがあり、これに対応した治療は望まれるところである。外科的治療の適否については検証が必要である。	
CQ の構成要素	
P (patients, problem, population)	
性別	指定なし

年齢	15歳未満（および15歳～29歳のAYA世代）			
疾患・病態	Diffuse intrinsic pontine glioma			
人種的要因	指定なし			
その他	指定なし			
I (interventions)/C (comparisons, controls, comparators)のリスト				
開頭術（腫瘍切除、生検術） 脳脊髄液シャント術				
O (outcomes)のリスト				
	outcome の内容	益か害か	重要度	採用可否
O <sub>1</sub>	QOL の維持	益	<u>8</u> 点	可
O <sub>2</sub>	生存期間の延長	益	<u>8</u> 点	可
O <sub>3</sub>	入院期間の延長	害	<u>7</u> 点	可
O <sub>4</sub>	外科治療による侵襲	害	<u>7</u> 点	可
作成した CQ				
CQ: 腫瘍切除は推奨されるか				
CQ: 水頭症を生じた場合の対処はどうか				

スコープで取り上げた重要臨床課題 (key clinical issue)				
課題3：放射線治療の意義 DIPG の治療の中心となる放射線治療について、その線量や照射範囲に関して検証を行う。一般的に小児脳腫瘍に対する放射線治療は患児の年齢が3歳以上であるか否かによって方針が分かれるが、DIPG は3歳未満で診断されることは稀であるので、年齢に関する検証は行わない。				
CQ の構成要素				
P (patients, problem, population)				
性別	指定なし			
年齢	15歳未満（および15歳～29歳のAYA世代）			
疾患・病態	Diffuse intrinsic pontine glioma			
人種的要因	指定なし			
その他	指定なし			
I (interventions)/C (comparisons, controls, comparators)のリスト				
放射線治療				
O (outcomes)のリスト				
	outcome の内容	益か害か	重要度	採用可否
O <sub>1</sub>	QOL の維持	益	<u>8</u> 点	可

O <sub>2</sub>	生存期間の延長	益	<u>9</u> 点	可
O <sub>3</sub>	入院期間の延長	害	<u>6</u> 点	可
O <sub>4</sub>	有害事象の発現	害	<u>8</u> 点	可
作成した CQ				
CQ: 放射線治療は行うべきか				

スコープで取り上げた重要臨床課題 (key clinical issue)				
課題 4 : 薬物療法 (抗がん剤、分子標的治療薬など) の有効性 DIPG の治療における抗腫瘍薬の効果についてはエビデンスが少ないのが現状であるが、一般的な神経膠腫に対する薬物治療の進歩が目立っている中で、DIPG に対する薬物治療の意義を検証する。				
CQ の構成要素				
P (patients, problem, population)				
性別	指定なし			
年齢	15 歳未満 (および 15 歳~29 歳の AYA 世代)			
疾患・病態	Diffuse intrinsic pontine glioma			
人種的要因	指定なし			
その他	指定なし			
I (interventions)/C (comparisons, controls, comparators) のリスト				
抗腫瘍剤などによる薬物治療				
O (outcomes) のリスト				
	outcome の内容	益か害か	重要度	採用可否
O <sub>1</sub>	QOL の維持	益	<u>8</u> 点	可
O <sub>2</sub>	生存期間の延長	益	<u>9</u> 点	可
O <sub>3</sub>	入院期間の延長	害	<u>6</u> 点	可
O <sub>4</sub>	有害事象の発現	害	<u>8</u> 点	可
作成した CQ				
CQ5: 化学療法を行うべきか 尚、疾患の治療時期に応じて、以下の項目に分けた解説を行う CQ5-1: 放射線治療との併用は推奨されるか CQ5-2: 放射線治療後の化学療法は推奨されるか CQ5-3: 再発(進行)時の化学療法は推奨されるか				

## 脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会（ガイドライン統括委員会）

代表	氏名	所属機関/専門分野	作成上の役割
	青木 友和	京都医療センター 脳神経外科/脳神経外科	委員
	青山 英史	北海道大学大学院医学研究院 放射線治療学/放射線治療	委員
	荒川 芳輝	京都大学大学院医学研究科 脳神経外科学/脳神経外科	委員
	安藤 雄一	名古屋大学医学部附属病院 化学療法部/腫瘍内科	委員
	浅井 昭雄	関西医科大学附属病院 脳神経外科/脳神経外科	委員
	石澤 賢一	山形大学医学部 血液・細胞治療内科学講座/腫瘍内科	協力委員
	市川 智継	香川県立中央病院 脳神経外科/脳神経外科	委員
	市村 幸一	国立がん研究センター研究所 脳腫瘍連携研究分野	委員
	伊豆津宏二	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科	協力委員
	植木 敬介	獨協医科大学 脳神経外科腫瘍センター/脳神経外科	委員
	上羽 哲也	高知大学医学部 脳神経外科/脳神経外科	委員
	宇塚 岳夫	獨協医科大学 脳神経外科/脳神経外科	委員
	大西 丘倫	医療法人和昌会貞本病院 脳神経外科/脳神経外科	委員
	唐澤 克之	都立駒込病院 放射線診療科/放射線科	委員
	嘉山 孝正	山形大学医学部 先進がん医学講座/脳神経外科	委員
	久保田雅也	国立成育医療研究センター 神経内科/神経内科	協力委員
	隈部 俊宏	北里大学医学部 脳神経外科/脳神経外科	副委員長
	栗栖 薫	独立行政法人 労働者安全機構 中国労災病院 脳神経外科学/脳神経外科	委員
	五味 玲	自治医科大学とちぎ子ども医療センター 小児脳神経外科/小児脳外科	協力委員
	坂本 博昭	大阪市立総合医療センター 小児脳神経外科/小児脳外科	協力委員
	佐々木 光	慶應義塾大学医学部 脳神経外科/脳神経外科	委員
	櫻田 香	山形大学医学部 脳神経外科/脳神経外科	委員
	白土 博樹	北海道大学医学部病態情報学講座 連携研究センター/放射線治療	委員

○	杉山 一彦	広島大学病院 がん化学療法科/脳神経外科	委員長
	副島 俊典	兵庫県立がんセンター 放射線治療科/放射線科	協力委員
	園田 順彦	山形大学医学部 脳神経外科/脳神経外科	委員
	竹島 秀雄	宮崎大学医学部臨床神経科学講座脳 神経外科学 分野/脳神経外科	委員
	田宮 隆	香川大学医学部 脳神経外科/脳神経外科	委員
	寺島 慶太	国立成育医療研究センター小児がんセンター 脳 神経腫瘍科/小児科	協力委員
	中洲 敏	社会医療法人誠光会草津総合病院 脳腫瘍治療科 /脳神経外科	委員
	中洲 庸子	滋賀医科大学医学部 脳神経外科/脳神経外科	委員
	永根 基雄	杏林大学医学部 脳神経外科/脳神経外科	委員
	中村 英夫	久留米大学大医学部 脳神経外科	委員
	夏目 敦至	名古屋大学大学院医学系研究科 脳神経外科/脳 神経外科	委員
	成田 善孝	国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科/ 脳神経外科	委員
	難波 宏樹	浜松医科大学 脳神経外科/脳神経外科	委員
	西川 亮	埼玉医科大学国際医療センター 脳脊髄腫瘍科/ 脳神経外科	委員
	橋本 直哉	京都府立医科大学 脳神経外科学/脳神経外科	委員
	原 純一	大阪市立総合医療センター小児医療センター 血 液腫瘍科/小児科	協力委員
	廣瀬 雄一	藤田医科大学医学部 脳神経外科/脳神経外科	委員
	藤巻 高光	埼玉医科大学病院 脳神経外科/脳神経外科	委員
	前林 勝也	日本医科大学付属病院 放射線治療科/放射線科	協力委員
	三島 一彦	埼玉医科大学国際医療センター脳脊髄腫瘍科/脳 神経外科	委員
	溝脇 尚志	京都大学大学院医学研究科 放射線治療学/放射 線治療	協力委員
	水口 雅	東京大学大学院 医学系研究科 国際保健学専攻 発達医科学分野/小児科	協力委員
	宮北 康二	国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科/ 脳神経外科	協力委員
	宮武 伸一	大阪医科大学附属病院がんセンター 脳神経外科/ 脳神経外科	委員



		脳神経外科	
	武笠 晃丈	熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経外科学分野/脳神経外科	委員
	村垣 善浩	東京女子医科大学先端生命医科学研究所 先端工学外科学分野/脳神経外科	委員
	師田 信人	北里大学医学部 脳神経外科/脳神経外科	協力委員
	山本 哲哉	横浜市立大学医学部医学研究科 脳神経外科/脳神経外科	協力委員
	柳澤 隆昭	東京慈恵会医科大学 脳神経外科学講座/小児科	協力委員
	横尾 英明	群馬大学院医学系研究科 病態病理学/病理学	協力委員
	吉峰 俊樹	大阪大学国際医工情報センター 臨床神経医工学寄附研究部門/脳神経外科	委員
	若林 俊彦	名古屋共立病院 集束超音波治療センター 脳神経外科/脳神経外科	委員

ガイドライン作成事務局

三島一彦

埼玉医科大学国際医療センター脳脊髄腫瘍科/脳神経外科

〒350-1298 埼玉県日高市山根 1397-1

埼玉医科大学国際医療センター内 教員研究棟 5階

TEL/FAX:042-984-4699