WHO 2016 脳腫瘍分類と分子診断

—国内の現状と展望—

橋本 直哉¹⁾⁷⁾, 市村 幸一²⁾⁷⁾, 廣瀬 隆則³⁾⁷⁾, 夏目 敦至⁴⁾⁷⁾, 成田 善孝⁵⁾⁷⁾, 西川 亮⁶⁾⁷⁾

1) 京都府立医科大学大学院医学研究科脳神経外科学, 2) 国立がん研究センター研究所脳腫瘍連携研究分野, 3) 神戸大学大学院医学研究科地域連携病理学, 4) 名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科学, 5) 国立がん研究センター脳脊髄腫瘍科, 6) 埼玉医科大学国際医療センター脳脊髄腫瘍科, 7) NPO 法人日本脳腫瘍学会脳腫瘍分子診断検討委員会

Molecular Diagnosis in WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System 2016 : A Domestic Survey and Perspectives

Naoya Hashimoto, M.D., Ph.D.¹⁾⁷⁾, Koichi Ichimura, M.D., Ph.D.²⁾⁷⁾, Takanori Hirose, M.D., Ph.D.³⁾⁷⁾, Atsushi Natsume, M.D., Ph.D.⁴⁾⁷⁾, Yoshitaka Narita, M.D., Ph.D.⁵⁾⁷⁾, and Ryo Nishikawa, M.D., Ph.D.⁶⁾⁷⁾

1) Department of Neurosurgery, Kyoto Prefectural University Graduate School of Medical Science, 2) Division of Brain Tumor Translational Research, National Cancer Center Research Institute, 3) Division of Pathology for Regional Communication, Kobe University Graduate School of Medicine, 4) Department of Neurosurgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, 5) Department of Neurosurgery and Neuro-Oncology, National Cancer Center, 6) Department of Neuro-Oncology/Neurosurgery, Saitama Medical University International Medical Center, 7) Committee for Molecular Diagnostics of Brain Tumors, The Japan Society for Neuro-Oncology

WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System was revised in 2016 for the 4th edition. The new classification recommends that molecular genetic information should be added to histological diagnosis and malignancy grade to achieve an integrated diagnosis in certain tumors of the central nervous system. In this article, we summarize the background information and major points regarding this revision. Currently, an optimal system for molecular genetic diagnosis with standardized test methods and financial support of the National Health Insurance has yet to be established in Japan. In 2017, the Japan Society for Neuro-Oncology has conducted a survey to understand the domestic status of molecular genetic diagnosis approaches with questionnaires sent to major neurosurgical centers. Here we present the results of this survey to elucidate the current issues related to the molecular diagnosis of central nervous system tumors and discuss future perspectives for improving management in adult patients with gliomas.

(Received January 8, 2019 ; accepted February 26, 2019)

Key words : WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System Revised 4th Edition, background and major points of revision, molecular genetic information, a survey of domestic status of molecular genetic diagnosis, The Japan Society for Neuro-Oncology

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 28 : 674-685, 2019

連絡先: 橋本直哉, 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路の梶井町 465 京都府立医科大学大学院医学研究科脳神経外科学
Address reprint requests to: Naoya Hashimoto, M.D., Ph.D., Department of Neurosurgery, Kyoto Prefectural University Graduate School of Medical Science, 465 Kajii-cho, Kawaramachi-dori Hirokoji-agaru, Kamigyo-ku, Kyoto-shi, Kyoto 602-8566, Japan

はじめに

2016年にWHO脳腫瘍分類の改訂が行われ、*WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, Revised 4th Edition*¹⁵⁾が上梓された。新分類では特定の腫瘍群において、Bailey and Cushing以来の形態学的（細胞分化的）および悪性度による診断に加えて、分子情報を診断名に付記するように改訂された。この稿では、新分類の改訂の背景と要点をまとめるとともに、改訂後に提起された新分類の問題点とそれらに答える変更点のコンセンサスについて述べる。また、重要な改訂骨子である分子診断については、脳腫瘍診療を行う病院すべてで実施できる環境にはないと予想され、特定非営利活動法人日本脳腫瘍学会（以下、日本脳腫瘍学会）が2017年に行った国内における実態調査の結果についても報告する。

WHO 脳腫瘍分類 2016 における改訂の要点

① 改訂の背景にある遺伝子異常

新分類の背景/基盤となり、分子生物学的手法にて明らかにされてきた脳腫瘍の遺伝子異常について、グリオーマにおける要点は以下の4項目にまとめられる。

- ①Astrocytic tumor と oligodendroglial tumor は IDH 変異を共有する。
- ②Astrocytic tumor と oligodendroglial tumor は IDH 変異に加えてそれぞれが特異的な遺伝子異常を有する。
- ③1p/19q codeletion (共欠失) は oligodendroglial tumor に特異的である。
- ④小児のグリオーマは成人のグリオーマとはまったく異なる遺伝子異常を有する。

Astrocytic tumor と oligodendroglial tumor の grade II, III において、70~100%の頻度で IDH 変異がみられ、日本人においてはその約90%以上の症例が IDH1 R132H 変異である¹⁾³²⁾。Astrocytic tumor では下流の異常として TP53 と ATRX の変異が、oligodendroglial tumor では 1p/19q codeletion が明らかになっている。1p/19q codeletion の本質は1番染色体と19番染色体のセントロメア領域における不均衡転座である⁵⁾。また、oligodendroglial tumor では CIC/FUBP1 変異がある一定の頻度でみられることも明らかになっている⁹⁾²¹⁾²⁴⁾。

一方、小児のグリオーマでは成人の遺伝子異常とはまったく異なる異常が明らかにされており、IDH 変異も 1p/19q codeletion も認められない。Pilocytic astrocytoma (PA) や pleomorphic xanthoastrocytoma (PXA) では BRAF

変異 (MAP kinase 経路の異常)¹³⁾、いわゆる diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG) などでは histone H3-K27M 変異に代表されるヒストンの異常が明らかになっている³⁾¹⁰⁾。

② 改訂の主な理由

それではなぜこのタイミングでこのような遺伝子異常を基盤とした改訂を行う必要があったのか。大きく分けると以下の3点が論じられる。

ひとつには、形態学的（細胞分化的）に分類することの限界がみえたことがある。Sahm ら²⁵⁾は、“Farewell to Oligoastrocytoma”と冠した論文で、従来 mixed glioma と呼ばれた oligoastrocytoma において、形態学的な oligodendroglial component と astrocytic component を別々に解析すると、TP53 や ATRX の遺伝子異常はまったく同じであることを報告した。

次には形態学的診断の主観性が挙げられる。Kros ら¹²⁾は anaplastic oligodendroglioma を例に9人の病理医における診断の一致率を調査し、inter-observer difference の率が高いことを報告した。また、Giannini ら⁴⁾も同様の報告を行い、検者間での診断の一致率を示すカッパ係数 (κ coefficient) は 0.55~0.60 と中等度の一致にとどまった。

最後に、これは最も大きな改訂理由となるものであるが、形態学的診断よりも分子遺伝学的診断のほうが予後予測に適していることが明らかになってきた。IDH 変異は astrocytic tumor において予後良好である因子であることは最近になって広く周知されているが、Hartmann ら⁶⁾は IDH 変異を有する形態学的な glioblastoma (grade IV) のほうが、IDH 変異を有さない (IDH wildtype) の anaplastic astrocytoma (grade III) よりも予後がよいことを明確に示した。

これらのことから分子遺伝学的診断の優位性が示され、分類の改訂につながったと考えてよい。

③ 改訂の要点

前述のことがらを背景に、2014年5月に著名な神経病理医がオランダのハーレムに集合し、ハーレムコンセンサスガイドラインを策定した¹⁴⁾。本会議では、分子診断、画像診断、臨床診断などの非形態学的基準をどのように脳腫瘍分類の質の向上に役立てるのかが討議され、腫瘍型はできるかぎり正確で客観的であるべきであり、分子診断情報は必須であると結論づけられた。そのために組織（形態）所見、悪性度、分子情報を統合した integrated diagnosis（統合診断）が取り入れられ、曖昧さを排除するために not otherwise specified (NOS) の診断が導入さ

Major revised points on diffuse glioma

- Astrocytoma and Oligodendroglioma put into the same entity
- **Oligoastrocytoma** deleted
- Focal glioma (PA/PXA) put into other astrocytic tumors
- New entity of **diffuse midline glioma**

WHO 2007		WHO 2016	
Astrocytic tumours		Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours	
Pilocytic astrocytoma	9421/1 ¹	Diffuse astrocytoma, IDH-mutant	9400/3
Pilomyxoid astrocytoma	9425/3*	Gemistocytic astrocytoma, IDH-mutant	9411/3
Subependymal giant cell astrocytoma	9384/1	Diffuse astrocytoma, IDH-wildtype	9400/3
Pleomorphic xanthoastrocytoma	9424/3	Diffuse astrocytoma, NOS	9400/3
Diffuse astrocytoma	9400/3	Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant	9401/3
Fibrillary astrocytoma	9420/3	Anaplastic astrocytoma, IDH-wildtype	9401/3
Gemistocytic astrocytoma	9411/3	Anaplastic astrocytoma, NOS	9401/3
Protoplasmic astrocytoma	9410/3	Glioblastoma, IDH-wildtype	9440/3
Anaplastic astrocytoma	9401/3	Giant cell glioblastoma	9441/3
Glioblastoma	9440/3	Gliosarcoma	9442/3
Giant cell glioblastoma	9441/3	Epithelioid glioblastoma	9440/3
Gliosarcoma	9442/3	Glioblastoma, IDH-mutant	9445/3*
Gliomatosis cerebri	9381/3	Glioblastoma, NOS	9440/3
Oligodendroglial tumours		Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant	9385/3*
Oligodendroglioma	9450/3	Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	9450/3
Anaplastic oligodendroglioma	9451/3	Oligodendroglioma, NOS	9450/3
Oligoastrocytic tumours		Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	9451/3
Oligoastrocytoma	9382/3	Anaplastic oligodendroglioma, NOS	9451/3
Anaplastic oligoastrocytoma	9382/3	Oligoastrocytoma, NOS	9382/3
		Anaplastic oligoastrocytoma, NOS	9382/3
		Other astrocytic tumours	
		Pilocytic astrocytoma	9421/1
		Pilomyxoid astrocytoma	9425/3
		Subependymal giant cell astrocytoma	9384/1
		Pleomorphic xanthoastrocytoma	9424/3
		Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma	9424/3

Fig. 1 Major revised points related to diffuse gliomas in the 2016 WHO Classification of the central nervous system tumors are indicated on the right for comparison with the 2007 version.

れたものである。すなわち、分子診断が行われていない場合や、行われていても結果が不整合である場合などには腫瘍名にNOSを付記することとなった。このようにして、約100年間継続した形態学的診断による分類は、分子遺伝学的変異に基づいた分類へとパラダイムシフトを遂げ、2015年6月にハイデルベルグで行われたWHO Editorial and Consensus Conferenceにて新分類の骨子が上梓されたものである。

改訂の基本的な考え方をまとめると以下ようになる。

- ①分子遺伝学的検査が必要な腫瘍型と必要でない腫瘍型を選別する。
- ②腫瘍名は組織名+遺伝子情報とするが、遺伝学的検査を必須とし、原則的にサロゲートマーカーによる判定を認めない。(例: Diffuse astrocytoma, IDH-mutant)
- ③遺伝学的検査を未施行の場合や、判定不能、結果が不整合の場合は組織名+NOSとする。(例: Diffuse astrocytoma, NOS)

- ④斜体は provisionalであることを示し、これらは本分類では推奨せず、今後の研究の発展を待つ。
(例: *Diffuse astrocytoma, IDH-wildtype*)

- ⑤悪性度分類は変更しない。

これらの考え方を基盤に、浸潤性グリオーマでは astrocytic tumor と oligodendroglial tumor は IDH 変異に基づく同一腫瘍群に分類され、その他の限局性星細胞腫 (PA や PXA) はその他の astrocytic tumor 群に分類 (Fig. 1), さらに小児における遺伝子異常が異なることから Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant の分類が新設された。

WHO 脳腫瘍分類 2007 に掲載されていた腫瘍の中で、改訂に伴い削除された腫瘍型を列挙すると、前述の oligoastrocytoma に加え、gliomatosis cerebri⁷⁾, glioblastoma with oligodendroglial component (GBM-O)⁸⁾, primitive neuroectodermal tumor (PNET)²⁷⁾である (Table 1)。

新設された腫瘍型も多く存在し、前述の Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant に加え、上衣腫ではテント

Table 1 Tumors excluded in the 2016 WHO Classification and new tumor entities

Tumors deleted in WHO 2016	Oligoastrocytoma Gliomatosis cerebri Glioblastoma with oligodendroglial component (GBM-O) Primitive neuroectodermal tumor (CNS-PNET)
New tumor entities in WHO 2016	Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant Ependymoma, <i>RELA</i> fusion-positive Embryonal tumor with multi-layered rosettes, C19MC-altered (ETMR) (Medulloblastoma)

Table 2 Medulloblastoma entities included in the 2016 WHO Classification

Medulloblastoma genetically defined	Medulloblastoma, WNT-activated Medulloblastoma, SHH-activated, <i>TP53</i> -mutant Medulloblastoma, SHH-activated, <i>TP53</i> -wildtype Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH <i>Medulloblastoma, group 3</i> <i>Medulloblastoma, group 4</i>
Medulloblastoma, histologically defined	Medulloblastoma, classic Medulloblastoma, desmoplastic/nodular Medulloblastoma with extensive nodularity Medulloblastoma, large cell/anaplastic
Medulloblastoma, NOS	

上の Ependymoma, *RELA* fusion-positive が新設された。上衣腫はテント上下では異なる病態を示し、分子分類によってそれぞれ複数の亜型に分類される可能性が示されているが²⁰⁾³¹⁾、今回の改訂では上記の新設にとどめ、cellular ependymoma は削除されたものの、悪性度分類は変更しないこととされた。他に embryonal tumor with abundant neuropil and true rosettes (ETANTR), ependymoblastoma, medulloepithelioma の一部を包含する新概念 Embryonal tumor with multilayered rosettes (ETMR), C19MC-altered が追加になった¹⁹⁾ (Table 1)。

髄芽腫は Taylor ら²⁸⁾の報告を基盤にやや改変を加えたかたちで、Medulloblastoma, genetically defined の群では 4 型に分類され、遺伝子診断が行われていない場合は、Medulloblastoma, histologically defined の群に分類されて、4 型が記載された (Table 2)。

さらに従来から同一の腫瘍であることが示唆されていた hemangiopericytoma (HPC) と solitary fibrous tumor (SFT) は NAB2-STAT6 gene fusion を共有することが示され、SFT/HPC と名づけられ、grade 1 から 3 に分類された²³⁾²⁶⁾。

④ 新分類における問題点と cIMPACT-NOW

このようにして改訂された WHO 2016 脳腫瘍分類は、上梓初版の 10,000 部は短時間で売り切れるなど好評を

得たようにみえたが、徐々に問題点が明らかになり、これを批判する数々の論文が出版された。すなわち、一部の定義が不明確である、改訂が不十分、改訂間隔が長い、などの意見である。たとえば、形態学的には明らかに oligodendroglioma でも IDH mutation や 1p/19q codeletion がない (nondel) 症例があり、これらはどこに分類したらよいか不明確である。また、改訂に際して臨床医の意見が反映されていないとの批判や²⁹⁾、規約というものは一定の評価を受けてから採用すべきである¹¹⁾との意見が出現した。さらには、浸潤性グリオーマにおいて IDH wildtype の grade II, III の腫瘍は glioblastoma としてよいのではないかと報告がなされ²²⁾³⁰⁾、これらの取り扱いが問題となっている。

これらの批判に対処するため、研究の成果をリアルタイムに反映できる国際的な枠組みが形成され、臨床医も参加した The Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy (cIMPACT-NOW) として、2019 年 1 月までに 3 編の論文を上梓している²⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。提案されたアップデートの要点は以下のごとくにまとめることができる。

提案 1: NOS には遺伝学的検査が未施行または施行しても結果が得られなかったものと、前述の oligodendroglioma のように結果は得られたものの組織型と遺伝子型が不一致で新分類には不整合であるものの 2 通りがある

ことから、後者を not elsewhere classified (NEC) とする。

提案 2: 主に practical な側面から、組織型が典型的な astrocytoma で IDH, ATRX/p53 の遺伝子型が合致する場合 1p/19q deletion の検査は省略してよい。

提案 3: Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant について、H3 K27M-mutation は diffuse midline glioma 以外の腫瘍型 (ependymoma, PA など) でも認められることがあるため、定義を厳密にし、この診断名に相当する腫瘍は「正中に発生する浸潤性グリオーマで H3 K27M mutation を有する腫瘍」に限ることとする。

提案 4: IDH wildtype の浸潤性グリオーマにおいて、EGFR amplification, combined chromosome +7/-10, TERT promoter mutation のうちどれか 1 つを有する場合は、組織診断が diffuse and anaplastic astrocytoma であっても “Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV” として事実上 glioblastoma と同等の扱いとすることを推奨する。

cIMPACT-NOW のアップデートは WHO 診断基準とは独立したものであり (NOW は Not Officially WHO の略である)、あくまでも 1 つの提案にとらえるべきであるが、今後も WHO 2016 脳腫瘍分類はリアルタイムに変更、改善が継続されることを期待するとともに、臨床医としてはこのような情報収集を怠らないように心がけるべきであると考えられる。

脳腫瘍分子診断実態調査 2017

前項で、WHO 2016 脳腫瘍分類における改訂の要点とそれに対する批判に基づいたより先進的な変更点を概説した。しかし国内に目を向けると実臨床の立場からはむしろ根本的な問題が存在していることが指摘できる。すなわち、これら分子診断における検査法の標準化と検査体制の問題である。少なくとも国内では IDH mutation, 1p/19q deletion といった基本的な検査でさえ、標準化され統一した手法で行われているとは言い難い。さらには多くの施設では保険適用がないため研究費ないしは私費などでこのような検査を行っているものと推測される。こういった現状を鑑み、日本脳腫瘍学会では、2015 年より脳腫瘍分子診断検討委員会を置き、検査法の標準化、保険適用に向けたさまざまな取り組みを行ってきたが、その一環として分子診断の実臨床における現状を調査し、今後の分子診断体制の整備に向けた基盤とする目的

で、国内の実態調査を行った。本稿ではこれらの結果を記述し、今後の展望を考える。

① グリオーマの分子診断の実態調査 2017

2017 年 10 月、既述の分子診断検討委員会は、日本脳神経外科学会専門医研修プログラムの基幹 95 施設の長に宛て、分子診断の実態に関するアンケートを送付し調査を行った。事前には日本脳神経外科学会学術委員会に要望書を提出、アンケート調査への協力を要請した。同じく日本脳神経外科学会研究倫理審査委員会に倫理審査を依頼した結果、審査対象外の研究と判断され、本研究は日本脳神経外科学会の協力研究として認められた。

アンケート用紙を Fig. 2 に示すが、その設問内容は以下のようにまとめられる。

施設のプロフィール (質問 1~6): がん拠点病院・小児がん拠点病院か否か、成人グリオーマの手術件数、検体の凍結保存の有無と方法

分子診断と方法 (質問 7~9): どのような分子診断を行っているか、行っていればその検査法

治療方針への関与と説明 (質問 10, 11): 分子診断を治療方針に活用しているか、治療方針の決定に必要な分子診断、患者への説明

費用と財源 (質問 12, 13)

分子診断の体制と要望、自由意見 (質問 14~18)

なお、前述のごとく WHO 2016 脳腫瘍分類では小児脳腫瘍も改訂の対象となったが、疾患の頻度もさることながら、国内では小児がん研究グループ (JCCG) による分子診断体制が整いつつあり、今回の調査は成人グリオーマの分子診断のみをその調査対象とした。

② アンケートの結果

2018 年 5 月までにアンケートを送付した 95 施設のうち 83 施設から回答があり、回答率は 87.4% に上った。

施設のプロフィール

83 施設の内訳は 75 施設 (90.4%) が大学病院で、がんセンターが 2 施設、都道府県立病院が 2 施設、その他の 200 床以上の病院が 4 施設であった。76 施設はがん拠点病院、22 施設が小児がん拠点病院である (*脚注) と答えた。これらの施設の成人グリオーマの年間手術件数については、1~20 件が最多で 39 施設 (47.0%)、21~40 件が 27 施設 (32.5%) であり、合わせて 79.5% となった。続いて 41~60 件、61~80 件、81 件以上と答えたのはそれぞれ 10、3、3 施設であった。

*小児がん拠点病院として指定されているのは 15 施設だが、本稿ではアンケートの集計結果をそのまま記載した。

「グリオーマの分子診断の実態調査 2017」

1. 貴施設についてお伺いいたします。該当するものにチェックしてください。

☐ ①大学附属病院

☐ ②がんセンター及びそれに準ずる病院

☐ ③国立病院機構病院

☐ ④都道府県立病院または市民病院

☐ ⑤その他の 200 床以上の施設

☐ ⑥その他の 200 床未満の施設

2. 貴施設はがん拠点病院に指定されていますか。

☐ はい

☐ いいえ

3. 貴施設は小児がん拠点病院に指定されていますか。

☐ はい

☐ いいえ

4. 2016 年の成人グリオーマの年間手術件数をお答えください。

☐ ①0

☐ ②1-20

☐ ③21-40

☐ ④41-60

☐ ⑤61-80

☐ ⑥81 以上

5. 貴施設では脳腫瘍患者の腫瘍と血液の凍結検体を保存していますか。

☐ ①両方保存している

☐ ②腫瘍のみ保存している

☐ ③保存していない

6. 貴施設では術中病理迅速診断ができますか。

☐ ①できる

☐ ②できない

7. WHO 脳腫瘍分類 2016 改訂第 4 版では、分子診断が成人グリオーマの診断基準の一つに取り入れられましたが、この点については知っていますか？

☐ ①知っている

☐ ②聞いたことはあるが詳しくは知らない

☐ ③知らない

☐ ④その他 具体的に

8. 貴施設では成人グリオーマに対して WHO 脳腫瘍分類 2016 改訂第 4 版に準拠した分子診断を行っていますか（他施設に依頼して、あるいは外注しての診断も含みます）。

☐ ①行っている

☐ ②一部で行っている

☐ ③行っていないが、今後取り入れる予定がある

☐ ④行っていない、行いたい手段がなく取り入れられない

☐ ⑤行っていない、今後も取り入れる予定はない

9. 貴施設では以下に挙げたグリオーマの分子検査を行っていますか？ チェックを入れてください（他施設に依頼して、あるいは外注での検査も含みます。検査方法は問いません）。（複数回答可）

☐ ①1p/19q の共欠失

☐ ②IDH1/2 の変異

☐ ③MGMT のメチル化（または発現）

☐ ④ATRX または TP53 の変異（または発現）

☐ ⑤その他

9-1.

9. で①の 1p/19q の共欠失の有無を検査していると答えたご施設にお聞きします。以下のうちどの方法で検査していますか？（複数回答可）

☐ ①自施設で検査している；☐ FISH 法

☐ FISH 法以外（具体的に：）

☐ ②他施設で検査している；☐ FISH 法

☐ FISH 法以外（具体的に：）

☐ ③外注の FISH 法（SRL 社）にて検査している

☐ ④その他 具体的に

9-2.

9. で②の IDH1/2 の変異を検査していると答えた施設にお聞きします。（複数回答可）

☐ ①おもに免疫染色にて検査している

☐ ②ダイレクトシーケンスを行っている

☐ ③その他の方法で検査している（具体的に：）

☐ ④IDH1 R132H 変異のみを調べている

☐ ⑤IDH1 R132H 変異以外の変異も調べている

9-3.

9. で③MGMT のメチル化（または発現）を検査しているとお答えになった施設にお伺いします。（複数回答可）

☐ ①おもに免疫染色にて検査している

☐ ②タンパク質あるいは mRNA レベルで測定している

☐ ③DNA のメチル化を検査している

②、③では具体的な方法をお教えてください；

9-4.

9. で④ATRX または TP53 の変異を検査しているとお答えになった施設にお伺いします。（複数回答可）

☐ ①おもに免疫染色にて検査している

☐ ②シーケンスを行っている（次世代を含む）

☐ ③その他で検査している（具体的に：）

9-5.

9. で⑤その他を検査しているとお答えになった施設にお聞きします。目的と具体的な方法を簡単にお教えてください。

10. 分子診断の結果を治療方針の策定・決定に活用されていますか？

☐ ①かなり活用する

☐ ②たまに活用する

☐ ③活用していない

①、②では具体的にどのように活用されているかをお教えてください

11. 分子診断の結果を患者さんにご説明されていますか？

☐ ①原則的に説明しない

☐ ②原則的に説明する

☐ ③希望があれば説明する

☐ ④場合により説明する（具体的な場合；）

12. 9. でお答えいただいた分子診断にかかる費用は 1 例につきどれくらいですか？

☐ ①5 万円未満

☐ ②5 万円以上 10 万円未満

☐ ③10 万円以上

13. 分子診断の財源はどうされていますか？（複数回答可。括弧内に具体的検査名を記入）

☐ ①公的競争的資金（）

☐ ②その他の研究費（検体送付先の研究費を含む）（）

☐ ③私費（患者負担）（）

☐ ④保険診療報酬（免疫染色など）（）

☐ ⑤FISH 法を SRL 社に委託し、保険診療で請求している（）

☐ ⑥病院や医局内で処理（校費や病理部費用など）（）

☐ ⑦先進医療（）

☐ ⑧その他 具体的に

14. 治療方針の決定に必要なと思われる検査を選択してください。（複数回答可）

☐ ①1p/19q の共欠失

☐ ②IDH1/2 の変異

☐ ③MGMT の発現状況（メチル化）

☐ ④ATRX あるいは TP53 の変異

☐ ⑤その他 具体的に

15. 分子診断はどちらの部門で行われていますか。（複数回答可）

☐ ①脳神経外科

☐ ②病理科

☐ ③臨床検査科

☐ ④その他（）

☐ ⑤行っていない

具体的に検査体制（特に関連各科の連携）について自由にご記載ください

16. 本アンケートについてはどなたが回答されましたか。（少しでも意見が反映されていれば複数回答をお願いいたします）

☐ ①脳神経外科

☐ ②病理科

☐ ③臨床検査科

☐ ④その他（）

17. すべての方にご回答をお願いします。今後成人グリオーマに対する分子診断検査について、どのような形を希望されますか。（複数回答可）

☐ ①自施設で行う、またはその体制を整える

☐ ②検査法の標準化、または施設間での共有

☐ ③国内にアカデミアの中央分子診断施設を作り、有償で委託する

☐ ④民間検査会社に委託して行う

☐ ⑤検査法の保険収載

☐ ⑥必要がない、または行う予定がない

☐ その他具体的に自由にお書きください

18. 最後に遺伝子検査法・検査体制などについてご意見をお願いします。

Fig. 2 Questionnaires administered to 95 neurosurgical institutes are sequentially indicated.

Table 3 Summary of responses to the question on the availability of molecular genetic testing in domestic neurosurgical institutions

設問 8 分子診断を行っている？	行っている	62	74.7%
	一部で行っている	17	20.5%
	行っていないが、今後取り入れる予定がある	0	0.0%
	行っていない、行いたい手段がなく取り入れられない	3	3.6%
	行っていない、今後も取り入れる予定はない	1	1.2%
設問 9 分子検査の種類（複数回答）	1p/19q の共欠失	77	92.8%
	IDH 1/2 の変異	80	96.4%
	MGMT のメチル化（または発現）	62	74.7%
	ATRX または TP53 の変異（または発現）	67	80.7%
	その他	14	16.9%

Table 4 Summary of responses to the question on the methods used for molecular genetic testing

設問 9-1 1p/19q の検査	自施設 FISH 法	17	20.5%
	自施設 FISH 法以外	9	10.8%
	他施設 FISH 法	7	8.4%
	他施設 FISH 法以外	5	6.0%
	外注（FISH）	41	49.4%
	その他	2	2.4%
設問 9-2 IDH 1/2 の検査	免疫染色	71	85.5%
	ダイレクトシーケンス	33	39.8%
	その他	9	10.8%
設問 9-3 MGMT の検査	免疫染色	39	47.0%
	タンパク質あるいは mRNA レベル	5	6.0%
	DNA のメチル化	26	31.3%
	MSP (19) Pyrosequence (5)		
設問 9-4 ATRX または TP53 の検査	免疫染色	60	72.3%
	ダイレクトシーケンス	10	12.0%
	その他	1	1.2%

腫瘍検体の凍結保存については、腫瘍のみを保存している施設が最多で 51 施設 (61.4%)、腫瘍と血液を両方保存しているのが 16 施設 (19.3%)、保存していない施設が 16 施設 (19.3%) であった。術中迅速診断の可否については無回答の 1 施設を除く 82 施設で可能と答えた。また WHO 2016 分類の周知度については無回答の 1 施設を除く 82 施設が「知っている」と答え、「聞いたことはあるが詳しくは知らない」「知らない」と答えた施設はなかった。

施設内での検査を行っている部門は、脳神経外科が 54 施設 (65.1%)、病理科が 65 施設 (78.3%) であった。施設によって脳神経外科、あるいは病理科、あるいは両方で行われている実態は、脳神経外科と病理科との協力体制の確立が、実地臨床の面からも、またこれからの保険承認獲得の進め方においても重要であることを示してい

るものと考えられた。その他、臨床検査科で行っている施設も少数存在した (4.8%)。

分子診断と方法

アンケートの設問 8 と 9 の回答結果を **Table 3** に示す。分子診断を行っているとは回答したのは 62 施設 (74.7%) で、一部行っているのは 17 施設 (20.5%)、合わせて 95.2% の施設で何らかの分子遺伝学的診断を行っていた。このうち 3 施設 (3.6%) は検査の必要性を認識し「行いたい手段がなく取り入れられない」と回答した。分子検査の種類については、1p/19q の共欠失が 92.8%、IDH 1/2 の変異が 96.4%、MGMT のメチル化が 74.7%、ATRX または TP53 の変異が 80.7% の施設で行われていた。

それぞれの分子検査方法の回答結果を **Table 4** に示す。1p/19q の共欠失は約半数の施設が外注検査を利用して

Table 5 Summary of responses to the questions to determine whether the outcomes of genetic testing reflect the management of glioma patients and to understand the financial resources

設問 10 治療方針の策定・決定に活用？	かなり活用する	53	63.9%
	たまに活用する	20	24.1%
	活用していない	8	9.6%
設問 13 財源（複数回答）	公的競争的資金	19	22.9%
	その他の研究費（検体送付先の研究費を含む）	29	34.9%
	私費（患者負担）	3	3.6%
	保険診療報酬（免疫染色など）	34	41.0%
	FISH 法を SRL 社に委託し、保険診療で請求	27	32.5%
	病院や医局内で処理（校費や病理部費用など）	39	47.0%
	先進医療 その他	8 4	9.6% 4.8%

おり、自施設（20.5%）や他施設（8.4%）での FISH 法を用いる施設が合わせて約 3 割となった。IDH 1/2, MGMT, ATRX/TP53 については免疫染色を行っている施設が多く、ダイレクトシーケンスや DNA メチル化検査を行える施設は限られていた。

治療方針への関与と説明

分子診断結果を治療方針に活用しているか否かの設問には、53 施設（63.9%）が「かなり活用する」、20 施設（24.1%）が「たまに活用する」と答えており、実に 88% の施設で分子診断の結果を治療方針に反映させているという結果であった（Table 5, 上段）。

患者への説明については、「原則説明する」が 45 施設（54.2%）、「希望があれば説明する」が 25 施設（30.1%）であった。

費用と財源

分子診断にかかる費用についての設問では、1 症例につき 5 万円未満と回答したのが 40 施設（60.2%）、5 万円以上 10 万円未満と答えたのが 25 施設（30.1%）で合わせて 9 割の施設となった。その財源については、公的競争的資金を使用していた施設が 19 施設（22.9%）、その他の研究費を使用しているのが 20 施設（34.9%）で、研究費を使用する施設は 57.8% に上った（Table 5, 下段）。その他に 39 施設（47.0%）では病院や医局の経費で賄われており、一方、免疫染色や外注検査を保険診療で請求している施設はそれぞれ 41.0%、32.5% あり、合わせて 73.5% であった。その他、8 施設では先進医療の制度を利用していた。

分子診断の体制と要望

Table 6 に示すごとく、成人グリオーマの診療に必要と思われる検査として、83 施設のうち 79 施設（95.2%）、71 施設（85.5%）、67 施設（80.7%）がそれぞれ 1p/19q

の共欠失、IDH 1/2 の変異、MGMT のメチル化を挙げた。分子診断の体制に関する要望を問う設問では、「検査法の標準化、または施設間での共有」と「検査法の保険収載」を望む施設がそれぞれ 62 施設（74.7%）と圧倒的に多く、続いて「自施設での整備」、「中央分子診断施設の整備」を望む意見が約半数程度の施設から挙げられた。

③ アンケートの総括と考察

今回の分子診断アンケートは回答率（回収率）が 87.4% と非常に高く、これらの分野に対する脳神経外科医の関心の高さを表すものと考えられる。また、成人グリオーマの診療において、95.2% の施設が分子診断を取り入れており、それぞれの施設内で病理科と脳神経外科が連携/分担してこれらの検査を行っている実態も浮き彫りになった。特に 1p/19q の共欠失、IDH 1/2 の変異、MGMT のメチル化、ATRX/TP53 の変異の 4 検査はいずれも 3/4 以上の施設で行われており、中でも 1p/19q の共欠失、IDH 1/2 の変異は 9 割以上の施設が取り入れていた。さらには 88% の施設が分子診断の結果を治療方針に反映させていることが明らかとなった。

分子診断の結果がどのように治療方針に反映されるかという点は、今後の保険収載獲得の過程において必ず問われるものと予想される。治療方針に反映するといっても、どの薬剤を選択するかというところまで決定することはできないが、疾患の予後判定においては重要な情報であり、その意味において治療方針の決定に重要な指針を与えるものと考えられる。今回のアンケート結果で、実に 88% の施設で分子診断の結果を治療方針に反映させていると回答しているが、一方、患者への説明については、「原則説明する」が 45 施設（54.2%）にとどまった理由はこの辺りにあるのではないかと考察した。

Table 6 Summary of responses to the questions to understand the types of genetic testing required for management of glioma patients and requests for future genetic testing

設問 14	必要と思う検査 (複数回答)	1p/19q の共欠失	79	95.2%
		IDH 1/2 の変異	71	85.5%
		MGMT の発現状況 (メチル化)	67	80.7%
		ATRX あるいは TP53 の変異	35	42.2%
		その他	6	7.2%
		具体的に	BRAF, Histone, TERT	
設問 17	要望(複数回答)	自施設で行う, またはその体制を整える	43	51.8%
		検査法の標準化, または施設間での共有	62	74.7%
		国内にアカデミアの中央分子診断施設を作り, 有償で委託する	36	43.4%
		民間検査会社に委託して行う	16	19.3%
		検査法の保険収載	62	74.7%
		必要がない, または行う予定がない	1	0.0%

また, その運用実態では 73.5%の施設は免疫染色や外注検査の保険診療をも併用しているものの, 57.8%の施設では研究費を, 47.0%が病院/医局費をあてており, いわば「自腹を切って」診療方針を決定していた。これらの検査の方法は, 1p/19q 共欠失については約半数が外注の FISH 法, 3 割が何らかの FISH 法を用いていた。FISH 法については probe の位置によって whole arm deletion を検出し得ない欠点が指摘されており, 何らかの改善が必要と考えられた。さらに他の 3 つの検査についても, 簡便な免疫染色に頼っている実態が明らかになり, ダイレクトシーケンスやメチル化の検査はハードルが高く, そのぶん検査結果の正確性, 完全性に欠けることが危惧された。

これらのことから, 成人グリオーマ診療の方針を決定する際の分子診断の必要性が明らかになったばかりでなく, 検査方法の標準化がなされていないことや検査体制の不備による正確性の欠如が明確となったばかりか, 財源の確保にも相当な問題があると言わざるを得ない。実際に「検査法の標準化」と「保険収載」を望む声が大きく, 今後の分子診断の進むべき方向性に一定の基盤を与えるアンケート結果であったと思われる。

今後の検査法の標準化と保険適用に向けた活動には以下の観点が重要と考えられる。すなわち①施設内で何をどこまで行うか, ②外注検査の整備と保険収載, ③中央診断体制の強化, である。日本脳腫瘍学会などを主体にこれらの活動の発展が望まれる。

本アンケート調査は日本脳神経外科学会の基幹施設のみを対象としており, 日本全体の成人グリオーマに対する分子診断の実情をすべて反映しているわけではない。基幹施設以外においてもグリオーマの診療はしばしば行われているが, 基幹施設であっても上記のような問題点

が浮き彫りになっており, 専門医研修プログラムでの連携/関連施設である市中病院での実態はさらに難しい問題を抱えていることが予測される。

おわりに

本稿では, WHO 2016 脳腫瘍分類と分子診断について, 前半でその改訂の要点を簡潔にまとめ, 後半では 2017 年に行われた分子診断における国内実態調査の結果を報告した。これらの記述が, 近い将来のグリオーマ診療の質の向上に向けた基盤となれば幸いである。

謝 辞

本稿を執筆するにあたり東京都立神経病院検査科部長 小森隆司先生には WHO 2016 脳腫瘍分類についてひとかたならぬご指導とご教授をいただきました。ここに深謝申し上げます。

また, 「グリオーマの分子診断の実態調査 2017」にご回答をいただきました日本脳神経外科学会専門医研修プログラムの基幹施設長およびその構成員の先生方に, 本アンケートへのご理解とご協力を賜りましたことを心より御礼申し上げます。

京都府立医科大学脳神経外科学教室 貴堂 悠氏, 久富萌氏, 和田智子氏にはアンケートの実施および本論文の作成にご助力をいただき, 感謝いたします。

COI の開示

廣瀬隆則を除く著者全員は日本脳神経外科学会の会員であり, 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。

廣瀬隆則は日本脳神経外科学会の非会員であり, 本論文に関する日本脳神経外科コンgres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) Arita H, Yamasaki K, Matsushita Y, Nakamura T, Shimokawa

- A, Takami H, Tanaka S, Mukasa A, Shirahata M, Shimizu S, Suzuki K, Saito K, Kobayashi K, Higuchi F, Uzuka T, Otani R, Tamura K, Sumita K, Ohno M, Miyakita Y, Kagawa N, Hashimoto N, Hatae R, Yoshimoto K, Shinjima N, Nakamura H, Kanemura Y, Okita Y, Kinoshita M, Ishibashi K, Shofuda T, Kodama Y, Mori K, Tomogane Y, Fukai J, Fujita K, Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Moriuchi S, Nonaka M, Suzuki H, Shibuya M, Maehara T, Saito N, Nagane M, Kawahara N, Ueki K, Yoshimine T, Miyaoka E, Nishikawa R, Komori T, Narita Y, Ichimura K : A combination of TERT promoter mutation and MGMT methylation status predicts clinically relevant subgroups of newly diagnosed glioblastomas. *Acta Neuropathol Commun* 4 : 79, 2016.
- 2) Brat DJ, Aldape K, Colman H, Holland EC, Louis DN, Jenkins RB, Kleinschmidt-DeMasters BK, Perry A, Reifenberger G, Stupp R, von Deimling A, Weller M : cIMPACT-NOW update 3 : recommended diagnostic criteria for "Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV". *Acta Neuropathol* 136 : 805-810, 2018.
 - 3) Castel D, Philippe C, Calmon R, Le Dret L, Truffaux N, Boddaert N, Pagès M, Taylor KR, Saulnier P, Lacroix L, Mackay A, Jones C, Sainte-Rose C, Blauwblomme T, Andreiulo F, Puget S, Grill J, Varlet P, Debily MA : Histone H3F3A and HIST1H3B K27M mutations define two subgroups of diffuse intrinsic pontine gliomas with different prognosis and phenotypes. *Acta Neuropathol* 130 : 815-827, 2015.
 - 4) Giannini C, Burger PC, Berkey BA, Cairncross JG, Jenkins RB, Mehta M, Curran WJ, Aldape K : Anaplastic oligodendroglial tumors : refining the correlation among histopathology, 1p 19q deletion and clinical outcome in Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *Brain Pathol* 18 : 360-369, 2008.
 - 5) Grifflin CA, Burger P, Morsberger L, Yonescu R, Swierczynski S, Weingart JD, Murphy KM : Identification of der (1;19) (q10;p10) in five oligodendrogliomas suggests mechanism of concurrent 1p and 19q loss. *J Neuropathol Exp Neurol* 65 : 988-994, 2006.
 - 6) Hartmann C, Hentschel B, Wick W, Capper D, Feisberg J, Simon M, Westphal M, Schackert G, Meyermann R, Pietsch T, Reifenberger G, Weller M, Loeffler M, von Deimling A : Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age : implications for classification of gliomas. *Acta Neuropathol* 120 : 707-718, 2010.
 - 7) Herrlinger U, Jones DTW, Glas M, Hattungen E, Gramatzki D, Stuplich M, Feisberg J, Bähr O, Goelen GH, Simon M, Wiewrodt D, Schabet M, Hovestadt V, Capper D, Steinbach JP, von Deimling A, Lichter P, Pfister SM, Weller M, Reifenberger G : Gliomatosis cerebri : no evidence for a separate brain tumor entity. *Acta Neuropathol* 131 : 309-319, 2016.
 - 8) Hinrichs BH, Newman S, Appin CL, Dunn W, Cooper L, Pauly R, Kowalski J, Rossi MR, Brat DJ : Farewell to GBM-O : Genomic and transcriptomic profiling of glioblastoma with oligodendroglioma component reveals distinct molecular subgroups. *Acta Neuropathol Commun* 4 : 4, 2016.
 - 9) Jiao Y, Killela PJ, Reitman ZJ, Rasheed AB, Heaphy CM, de Wilde RF, Rodriguez FJ, Rosenberg S, Oba-Shinjo SM, Nagahashi Marie SK, Bettgowda C, Agrawal N, Lipp E, Pirozzi C, Lopez G, He Y, Friedman H, Friedman AH, Riggins GJ, Holdhoff M, Burger P, McLendon R, Bigner DD, Vogelstein B, Meeker AK, Kinzler KW, Papadopoulos N, Diaz LA, Yan H : Frequent ATRX, CIC, FUBP1 and IDH1 mutations refine the classification of malignant gliomas. *Oncotarget* 3 : 709-722, 2012.
 - 10) Kallappagoudar S, Yadav RK, Lowe BR, Partridge JF : Histone H3 mutations—a special role for H3.3 in tumorigenesis? *Chromosoma* 124 : 177-189, 2015.
 - 11) Komori T : Updated 2016 WHO classification of tumors of the CNS : turning the corner where molecule meets pathology. *Brain Tumor Pathol* 34 : 139-140, 2017.
 - 12) Kros JM, Gorlia T, Kouwenhoven MC, Zheng PP, Collins VP, Figarella-Branger D, Giangaspero F, Giannini C, Mokhtari K, Mørk SJ, Paetau A, Reifenberger G, van den Bent MJ : Panel review of anaplastic oligodendroglioma from European Organization For Research and Treatment of Cancer Trial 26951 : assessment of consensus in diagnosis, influence of 1p/19q loss, and correlations with outcome. *J Neuropathol Exp Neurol* 66 : 545-551, 2007.
 - 13) Lin A, Rodriguez FJ, Karajannis MA, Williams SC, Legault G, Zagzag D, Burger PC, Allen JC, Eberhart CG, Bar EE : BRAF alterations in primary glial and glioneuronal neoplasms of the central nervous system with identification of 2 novel KIAA1549 : BRAF fusion variants. *J Neuropathol Exp Neurol* 71 : 66-72, 2012.
 - 14) Louis DN, Perry A, Burger P, Ellison DW, Reifenberger G, von Deimling A, Aldape K, Brat D, Collins VP, Eberhart C, Figarella-Branger D, Fuller GN, Giangaspero F, Giannini C, Hawkins C, Kleihues P, Korshunov A, Kros JM, Beatriz Lopes M, Ng HK, Ohgaki H, Paulus W, Pietsch T, Rosenblum M, Rushing E, Soylemezoglu F, Wiestler O, Wesseling P : International Society Of Neuropathology-Haarlem : International Society Of Neuropathology-Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. *Brain Pathol* 24 : 429-435, 2014.
 - 15) Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Ellison DW, Figarella-Branger D, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A : WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Lyon, IARC, 2016.
 - 16) Louis DN, Wesseling P, Paulus W, Giannini C, Batchelor TT, Cairncross JG, Capper D, Figarella-Branger D, Lopes MB, Wick W, van den Bent M : cIMPACT-NOW update 1 : Not Otherwise Specified (NOS) and Not Elsewhere Classified (NEC). *Acta Neuropathol* 135 : 481-484, 2018.
 - 17) Louis DN, Giannini C, Capper D, Paulus W, Figarella-Branger D, Lopes MB, Batchelor TT, Cairncross JG, van den Bent M, Wick W, Wesseling P : cIMPACT-NOW update 2 : diagnostic clarifications for diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant and diffuse astrocytoma/anaplastic astrocytoma, IDH-mutant. *Acta Neuropathol* 135 : 639-642, 2018.
 - 18) Nguyen DN, Heaphy CM, de Wilde RF, Orr BA, Odia Y, Eberhart CG, Meeker AK, Rodriguez FJ : Molecular and morphologic correlates of the alternative lengthening of telomeres phenotype in high-grade astrocytomas. *Brain Pathol* 23 : 237-243, 2013.
 - 19) Nobusawa S, Yokoo H, Hirato J, Kakita A, Takahashi H, Sugino T, Tasaki K, Itoh H, Hatori T, Shimoyama Y, Nakazawa A, Nishizawa S, Kishimoto H, Matsuoka K, Nakayama M, Okura N, Nakazato Y : Analysis of chromosome 19q13.42 amplification in embryonal brain tumors with ependymoblastic multilayered rosettes. *Brain Pathol* 22 : 689-697, 2012.
 - 20) Pajtler KW, Witt H, Sill M, Jones DT, Hovestadt V, Kratochwil

- F, Wani K, Tatevossian R, Punchihewa C, Johann P, Reimand J, Warnatz HJ, Ryzhova M, Mack S, Ramaswamy V, Capper D, Schweizer L, Sieber L, Wittmann A, Huang Z, van Sluis P, Volckmann R, Koster J, Versteeg R, Fuhs D, Toledano H, Avigad S, Hoffman LM, Donson AM, Foreman N, Hewer E, Zitterbart K, Gilbert M, Armstrong TS, Gupta N, Allen JC, Karajannis MA, Zagzag D, Hasselblatt M, Kulozik AE, Witt O, Collins VP, von Hoff K, Rutkowski S, Pietsch T, Bader G, Yaspo ML, von Deimling A, Lichter P, Taylor MD, Gilbertson R, Ellison DW, Aldape K, Korshunov A, Kool M, Pfister SM : Molecular classification of ependymal tumors across all CNS compartments, histopathological grades, and age group. *Cancer Cell* **27** : 728-743, 2015.
- 21) Reifenberger J, Ring GU, Gies U, Cobbers L, Oberstrass J, An HX, Niederacher D, Wechsler W, Reifenberger G : Analysis of p53 mutation and epidermal growth factor receptor amplification in recurrent gliomas with malignant progression. *J Neuropathol Exp Neurol* **55** : 822-831, 1996.
 - 22) Reuss DE, Kratz A, Sahm F, Capper D, Schrimpf D, Koelsche C, Hovestadt V, Bewerunge-Hudler M, Jones DT, Schittenhelm J, Mittelbronn M, Rushing E, Simon M, Westphal M, Unterberg A, Platten M, Paulus W, Reifenberger G, Tonn JC, Aldape K, Pfister SM, Korshunov A, Weller M, Herold-Mende C, Wick W, Brandner S, von Deimling A : Adult IDH wild type astrocytomas biologically and clinically resolve into other tumor entities. *Acta Neuropathol* **130** : 407-417, 2015.
 - 23) Robinson DR, Wu YM, Kalyana-Sundaram S, Cao X, Lonigro RJ, Sung YS, Chen CL, Zhang L, Wang R, Su F, Iyer MK, Roychowdhury S, Siddiqui J, Pienta KJ, Kunju LP, Talpaz M, Mosquera JM, Singer S, Schuetze SM, Antonescu CR, Chinaiyan AM : Identification of recurrent NAB2-STAT6 gene fusions in solitary fibrous tumor by integrative sequencing. *Nat Genet* **45** : 180-185, 2013.
 - 24) Sahm F, Koelsche C, Meyer J, Pusch S, Lindenberg K, Mueller W, Herold-Mende C, von Deimling A, Hartmann C : CIC and FUBP1 mutations in oligodendrogliomas, oligoastrocytomas and astrocytomas. *Acta Neuropathol* **123** : 853-860, 2012.
 - 25) Sahm F, Reuss D, Koelsche C, Capper D, Schittenhelm J, Heim S, Jones DT, Pfister SM, Herold-Mende C, Wick W, Mueller W, Hartmann C, Paulus W, von Deimling A : Farewell to oligoastrocytoma : in situ molecular genetics favor classification as either oligodendroglioma or astrocytoma. *Acta Neuropathol* **128** : 551-559, 2014.
 - 26) Schweizer L, Koelsche C, Sahm F, Piro RM, Capper D, Reuss DE, Pusch S, Habel A, Meyer J, Göck T, Jones DT, Mawrin C, Schittenhelm J, Becker A, Heim S, Simon M, Herold-Mende C, Mecktersheimer G, Paulus W, König R, Wiestler OD, Pfister SM, von Deimling A : Meningeal hemangiopericytoma and solitary fibrous tumors carry the NAB2-STAT6 fusion and can be diagnosed by nuclear expression of STAT6 protein. *Acta Neuropathol* **125** : 651-658, 2013.
 - 27) Sturm D, Orr BA, Toprak UH, Hovestadt V, Jones DTW, Capper D, Sill M, Buchhalter J, Northcott PA, Leis I, Ryzhova M, Koelsche C, Pfaff E, Allen SJ, Balasubramanian G, Worst BC, Pajtler KW, Brabetz S, Johann PD, Sahm F, Reimand J, Mackay A, Carvalho DM, Remke M, Phillips JJ, Perry A, Cowdrey C, Drissi R, Fouladi M, Giangaspero F, Lastowska M, Grajkowska W, Scheurlen W, Pietsch T, Hagel C, Gojo J, Lötsch D, Berger W, Slavc I, Haberler C, Jouvett A, Holm S, Hofer S, Prinz M, Keohane C, Fried I, Mawrin C, Scheie D, Mobley BC, Schniederjan MJ, Santi M, Buccoliero AM, Dahiya S, Kramm CM, von Bueren AO, von Hoff K, Rutkowski S, Herold-Mende C, Frühwald MC, Milde T, Hasselblatt M, Wesseling P, Rößler J, Schüller U, Ebinger M, Schittenhelm J, Frank S, Grobholz R, Vajtai I, Hans V, Schneppenheim R, Zitterbart K, Collins VP, Aronica E, Varlet P, Puget S, Dufour C, Grill J, Figarella-Branger D, Wolter M, Schuhmann MU, Shalaby T, Grotzer M, van Meter T, Monoranu CM, Felsberg J, Reifenberger G, Snuderl M, Forrester LA, Koster J, Versteeg R, Volckmann R, van Sluis P, Wolf S, Mikkelsen T, Gajjar A, Aldape K, Moore AS, Taylor MD, Jones C, Jabado N, Karajannis MA, Eils R, Schlesner M, Lichter P, von Deimling A, Pfister SM, Ellison DW, Korshunov A, Kool M : New brain tumor entities emerge from molecular classification of CNS-PNETs. *Cell* **164** : 1062-1072, 2016.
 - 28) Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, Remke M, Cho YJ, Clifford SC, Eberhart CG, Parsons DW, Rutkowski S, Gajjar A, Ellison DW, Lichter P, Gilbertson RJ, Pomeroy SL, Kool M, Pfister SM : Molecular subgroups of medulloblastoma : the current consensus. *Acta Neuropathol* **123** : 465-472, 2012.
 - 29) van den Bent MJ, Weller M, Wen PY, Kros JM, Aldape K, Chang S : A clinical perspective on the 2016 WHO brain tumor classification and routine molecular diagnostics. *Neuro Oncol* **19** : 614-624, 2017.
 - 30) Weller M, Weber RG, Willscher E, Riehm V, Hentschel B, Kreuz M, Felsberg J, Beyer U, Löffler-Wirth H, Kaulich K, Steinbach JP, Hartmann C, Gramatzki D, Schramm J, Westphal M, Schackert G, Simon M, Martens T, Boström J, Hagel C, Sabel M, Krex D, Tonn JC, Wick W, Noell S, Schlegel U, Radlwimmer B, Pietsch T, Loeffler M, von Deimling A, Binder H, Reifenberger G : Molecular classification of diffuse cerebral WHO grade II / III gliomas using genome- and transcriptome-wide profiling improves stratification of prognostically distinct patient groups. *Acta Neuropathol* **129** : 679-693, 2015.
 - 31) Witt H, Mack SC, Ryzhova M, Bender S, Sill M, Isserlin R, Benner A, Hielscher T, Milde T, Remke M, Jones DT, Northcott PA, Garzia L, Bertrand KC, Wittmann A, Yao Y, Roberts SS, Massimi L, Van Meter T, Weiss WA, Gupta N, Grajkowska W, Lach B, Cho YJ, von Deimling A, Kulozik AE, Witt O, Bader GD, Hawkins CE, Tabori U, Guha A, Rutka JT, Lichter P, Korshunov A, Taylor MD, Pfister SM : Delineation of two clinically and molecularly distinct subgroups of posterior fossa ependymoma. *Cancer Cell* **20** : 143-157, 2011.
 - 32) Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, Kos I, Batinic-Haberle I, Jones S, Riggins GJ, Friedman H, Reardon D, Herndon J, Kinzler KW, Velculescu VE, Vogelstein B, Bigner DD : IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* **360** : 765-773, 2009.

要 旨

WHO 2016 脳腫瘍分類と分子診断

—国内の現状と展望—

橋本 直哉 市村 幸一 廣瀬 隆則 夏目 敦至 成田 善孝 西川 亮

2016年にWHO脳腫瘍分類の改訂が行われた。この新分類では特定の腫瘍群において、形態学的（細胞分化的）および悪性度による診断に加え、分子情報を付記するように改められた。本稿では、新分類の改訂の背景、概略と要点をまとめるとともに、改訂後の2年間で指摘された新分類の問題点とそれらに対する変更のコンセンサスについて概説した。また、重要な改訂骨子である分子診断について、現実には国内すべての病院で実施できる環境にはないことが予想される中で、特定非営利活動法人日本脳腫瘍学会が2017年に行った国内における実態調査の結果を報告し、分子診断の実態、問題点と展望を明らかにした。

脳外誌 28 : 674-685, 2019