

Fig. 2 The Organization of Japan Clinical Oncology Group (JCOG). The Brain Tumor Study Group was organized in 2002 supported by Health, Labour Science Research Grants of the Ministry of Health, Labour and Welfare.

参入した (Fig. 2). データセンターはプロトコル作成の段階から臓器グループを支援するとともに、研究が開始された際には、登録、臨床データの回収、モニタリング、監査、統計解析などの実務を行う。一方、運営委員会に所属する臨床試験審査委員会、効果安全性評価委員会、監査委員会や各種専門委員会により、試験の監査、監視が行われ、試験事務局と協力しながら、試験の品質管理 (quality control) および品質保証 (quality assurance) を行っている。

## JCOG 脳腫瘍研究グループによる臨床試験

JCOG 脳腫瘍研究グループは、厚生労働科学研究費補助金により平成 14 年度「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」の一環として設立され、平成 15 年度からは「がん臨床研究事業」と名称を変え、17 年度には継続第 2 期目の研究助成を受けている。グループとしては悪性神経膠腫に対する第 II/III 相試験を開始しており、現在、転移性脳腫瘍に対する第 III 相試験を計画中である<sup>11)13)14)</sup>。悪性神経膠腫に対する臨床試験は「星細胞腫 grade 3・4 に対する化学放射線治療としての ACNU 単独療法と procarbazine+ACNU 併用療法とのランダム化比較試験 (Phase II/III 試験)」というタイトルで、国内

における標準治療を確立することを目的としている。前述のように、国内においては悪性神経膠腫に対し、術後に ACNU を併用した化学放射線治療が広く用いられているが、全国統計による 5 年生存率は、星細胞腫 grade 3 (退形成性星細胞腫) で 23%, grade 4 (膠芽腫) では 7% に過ぎない。その原因の一つが、nitrosourea 系抗癌剤に対する耐性機構 MGMT であるとされている。MGMT は nitrosourea 系薬剤によって methyl 化された guanine からその methyl 基を奪い、DNA 二重らせん間架橋形成を防ぐことにより耐性を発揮する。Procarbazine も O<sup>6</sup>-methylguanine を形成することから、procarbazine で前処置をすることにより、それによって形成された O<sup>6</sup>-methylguanine の methyl 基に作用することで MGMT が消費され、その結果 nitrosourea 系抗癌剤の効果を上げることが期待できる。Valavanis ら<sup>18)</sup> の行ったラットでの実験でも procarbazine を投与することで、肝臓、骨髄、リンパ節、白血球中の O<sup>6</sup>-methylguanine の上昇がみられ、同時に MGMT の低下を確認している。これを受けて Brandes ら<sup>2)</sup> は、再発 glioblastoma 58 例に対し、day 1~5 に procarbazine 100 mg/m<sup>2</sup> 5 日間経口投与、day 3 および 5 に BCNU 80 mg/m<sup>2</sup> 静脈内投与、day 3 に vincristine 1.4 mg/m<sup>2</sup> 静脈内投与という治療法を 8 週ごとに繰り返し、complete response 6 例 (10.3%), partial

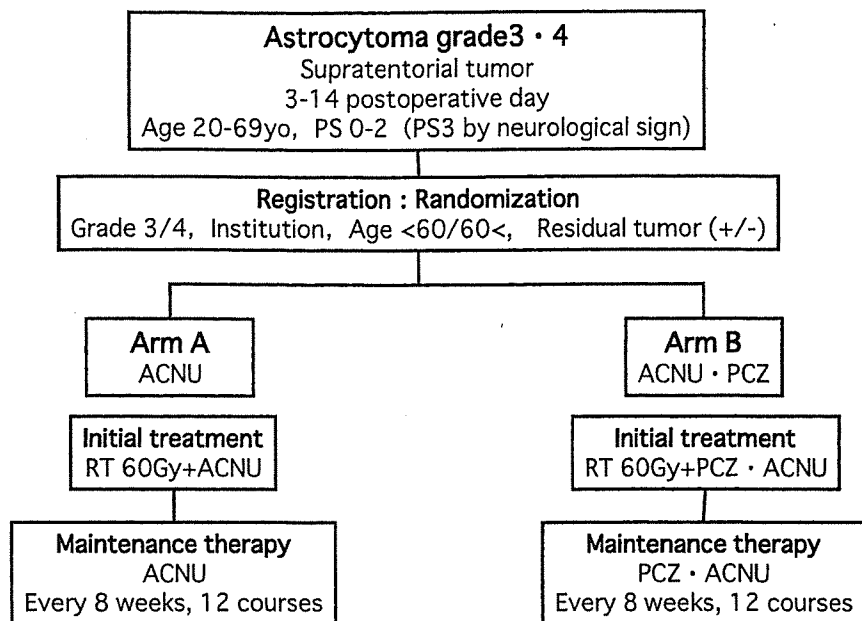


Fig. 3 Scheme of the JCOG 0305 protocol entitled “A randomized phase II / III study of ACNU versus procarbazine plus ACNU as a postoperative chemoradiotherapy for astrocytoma grade 3 and 4.” The purpose of this study is to establish a standard therapy for malignant gliomas in Japan.

response 11 例 (19.0%) という治療効果を得ている。

平成 14 年度厚生労働科学研究費の助成を受け、「悪性脳腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究」班が結成され、JCOG 脳腫瘍研究グループとして多施設共同試験を開始するにあたり、悪性グリオーマの標準治療としては ACNU を併用した放射線治療とし、これと比較する新治療として procarbazine を先行投与した ACNU 静注および局所放射線照射として第 II/III 相試験を計画した (Fig. 3)。対象は 20~69 歳までのテント上星細胞腫 grade 3 および 4 (退形成性星細胞腫および膠芽腫) で、手術により組織診断が確定された ECOG performance status (PS) 0, 1, 2, および腫瘍による神経症状に起因する PS 3 症例で、術後 14 日以内に登録し、ランダム化する。A 群としては、放射線照射第 1 日目および 36 日目に ACNU 80 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与し、さらに 8 週ごとに同様の化学療法を 12 コース行う。B 群では、放射線照射第 1 日目および第 36 日目より 10 日間 procarbazine 80 mg/m<sup>2</sup> を経口投与し、服用 8 日目に ACNU 80 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与する。これもその後 8 週ごとに 12 コース繰り返す。放射線治療は CT による 3 次元治療計画に基づいて行い、摘出腔および残存腫瘍に 2 cm のマージンをつけた領域に 60 Gy, MRI の T2 強調画像 + 2 cm の領域に 50 Gy の照射を行う。本臨床試験は、B 群の安全性有効性が確立していないため、第 II/III 相試験として計画されている。

すなわち、ランダム化して試験を開始するが、B 群症例が 56 例集積した段階で、安全性有効性を評価し、従来の他の報告に比べ著しく劣っていなければ、そのまま第 III 相試験に移行し、5 年間で 310 例の症例を集積し、2 年間の経過観察期間を設けた後、primary endpoint を生存期間、secondary endpoint を無増悪生存期間、奏効割合、有害事象として評価される。

従来国内で行われていた多施設共同試験では、エビデンスとなりうるデータを獲得するための条件が揃っていないとはいえなかった。エビデンスレベルの高い臨床試験を行うためには、①治療計画コンセプトが科学的な根拠に基づくものであり、②そのコンセプトに基づいたプロトコルを作成し、③施設内の治験審査委員会 (institutional review board; IRB) の承認を取得する。さらに、④患者本人に病状、治療法、効果などについて十分な説明を行ったうえでの同意 (IC) を得て、⑤プロトコルに沿った治療を実施する。⑥集められたデータについては、その信頼性を確認するための監査機関を設け、⑦結果に対して何ら先入観を持たない第三者による統計解析を行い、⑧その結果を学会誌等に発表するというプロセスが必要である。

Table 3 Taylor-made chemotherapy for malignant gliomas

1. Selection of drugs unrelated to chemoresistant genes	
Gene	Related drugs
MDR-1	adriamycin, vincristine, cyclophosphamide, methotrexate
MRP-1	adriamycin, etoposide
MRP-2	etoposide, cisplatin
TOPO II $\alpha$	etoposide, adriamycin
MGMT	nitrosourea
GST- $\pi$	cisplatin
2. Pretreatment with drugs with anti-chemoresistance	
O <sup>6</sup> -benzylguanine or procarbazine against MGMT	
3. Selection of drugs with high sensitivity	
PCV (PAV) therapy for anaplastic oligodendroglioma with 1p/19q loss	

## テーラーメイド治療

大規模臨床試験が、多くの症例に同一の治療をして、より有効な治療法を探索していこうという方法をとっているのに対し、テーラーメイド治療とは、個々の腫瘍に対して、薬剤感受性・耐性に関連する情報に基づいた薬剤を選択し、至適な治療を行っていくものであり、相反する治療法といえる。現時点では、ある形質を持つ腫瘍に対して、この治療法を選択すれば治癒できるというものがないため、厳密な意味でのテーラーメイド治療は存在しない。しかしながら、わずかでも有効な治療法を選択して治療効果を高めようという努力がなされている。その方法としてはまず、耐性のない薬剤の選択ということで、いわば消極的なテーラーメイド治療である。これは、薬剤耐性の遺伝子や酵素の有無を各腫瘍について調べ、例えば、多剤耐性遺伝子 multidrug resistance (MDR)-1 が発現していれば、adriamycin, vincristine, cyclophosphamide, methotrexate などを選択しない、MGMT が高値の場合は ACNU 等の nitrosourea 系薬剤を用いないという方法である<sup>6)7)12)16)</sup> (Table 3)。この場合、それ以外の薬剤が感受性を示すという保証はないばかりでなく、国内で使用できる薬剤の制約により、臨床応用が困難であるという問題がある。次に、MGMT を消費し枯渇させて nitrosourea 系薬剤の感受性を高める方法で、O<sup>6</sup>-benzylguanine や procarbazine など nitrosourea に先立って投与する方法であるが、これについてはまだ十分なエビデンスはなく、前述した procarbazine+ACNU による臨床試験の結果が俟たれる。悪性脳腫瘍に対して、比較的实际化の進んでいるテーラーメイド治療は、退形成性乏突

起膠腫に対する procarbazine+CCNU+vincristine (PCV) 療法 (国内では CCNU の代わりに ACNU が用いられるため PAV 療法と呼ばれることが多い) である。これは多くの退形成性乏突起膠腫に染色体 1p および 19q の欠失があり、その大半が PCV 療法に反応するという報告に基づくものである。遺伝子異常と治療法が密接に結びついた貴重な報告であり、今後このような発見が多く出てくることが期待される<sup>3)10)</sup>。しかしながら、この治療法自体は臨床研究としては前期第Ⅱ相レベルであり、これによって退形成性乏突起膠腫の治療法が決定した訳ではなく、特に国内で行われている PAV 療法は PCV 療法と同様な効果が得られるという保証はない。臨床的には広く実施され、多くの有効例があるとされているが、本来は第Ⅲ相試験まで行い、その有効性を確認することが望ましい。

## おわりに

### —臨床試験とテーラーメイド療法の接点—

ある一定の形質を持った腫瘍に対し、特定の治療法がきわめて有効な場合、テーラーメイド治療は必須なものである。しかしながら、現時点では標的とされている形質が存在し、その形質に対する特定の治療を行っても、いかなる種類の悪性グリオーマも治癒は困難である。治療成績を改善するためには、一つひとつ有効と思われる治療法の効果を検証していく必要があり、その判断材料が臨床試験ということになる。そのような検証の中から、単に「MGMT 陽性」とか「1p 欠失」とか狭い範囲の形質に対して有効な治療というものではなく、「膠芽腫」あるいは「悪性グリオーマ」という形質に対して有効な治療法が確立されていくことが望まれる。

## 文 献

- 1) Anderson AP: Postoperative irradiation of glioblastomas. *Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol* 17: 475-484, 1978.
- 2) Brandes AA, Turazzi S, Basso U, Pasetto LM, Guglielmi B, Volpin L, Iuzzolino P, Amista P, Pinna G, Scienza R, Ermani M: A multidrug combination designed for reversing resistance to BCNU in glioblastoma multiform. *Neurology* 58: 1759-1764, 2002.
- 3) Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, Lisle DK, Finklesstein DM, Hammond RR, Silver JS, Stark PC, Macdonald DR, Ino Y, Ramsay DA, Louis DN: Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst* 90: 1473-1479, 1998.
- 4) Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, Salezer O, Perez-Tamayo R, Kramer S, Weinstein A, Nelson JS, Takeda Y: Comparison of postoperative radiotherapy and combined

- postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multi-disciplinary management of malignant gliomas. *Cancer* 52: 997-1007, 1983.
- 5) Committee of Brain Tumor Registry of Japan: Report of Brain Tumor Registry of Japan (1969-1996). *Neurol Med chir* 43: 1-111, 2003.
  - 6) Fojo AT, Ueda K, Slamon DJ, Poplack DG, Gottesman MM, Pastan I: Expression of a multidrug resistance gene in human tumors and tissues. *Proc Natl Acad Sci* 84: 265-269, 1987.
  - 7) Grant CE, Valdimarsson G, Hipfner DR, Almquist KC, Cole SP, Deeley RG: Overexpression of multidrug resistance-associated protein (MRP) increases resistance to natural product drug. *Cancer Res* 54: 357-361, 1994.
  - 8) Green SB, Byar DP, Walker MD, Pistenmaa DA, Alexander E Jr, Batzdorf U, Brooks WH, Hunt WE, Maeley J Jr, Odom GL, Paoletti P, Ransohoff J 2nd, Robertson JT, Selker RG, Shapiro WR, Smith KR Jr, Wilson CB, Strike TA: Comparisons of carmustine, procarbazine and high-dose methylprednisolone as additions surgery and radiotherapy for the treatment of malignant gliomas. *Cancer Treat Rep* 67: 121-132, 1983.
  - 9) Hensley ML, Schuchter LM, Lindley C, Meropol NJ, Cohen GI, Broder G, Gradishar WJ, Green DM, Langdon RJ Jr, Mitchell RB, Negrin R, Szatrowski TP, Thigpen JT, Von Hoff D, Wasserman TH, Winer EP, Pfister DG: American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants. *J Clin Oncol* 17: 3333-3355, 1999.
  - 10) Ino Y, Betensky RB, Zlatescu MC, Sasaki H, Macdonald DR, Stemmer-Rachamimov AO, Ramsay DA, Cairncross JG, Louis DN: Molecular subtypes of anaplastic oligodendroglioma: Implications for patient management at diagnosis. *Clin Cancer Res* 7: 839-845, 2001.
  - 11) 嘉山孝正: 転移性脳腫瘍に対する標準的治療法確立に関する研究. 平成 16 年度厚生労働科学研究 がん臨床研究成果発表会抄録集. 長寿科学振興財団, 2005, pp.42-45.
  - 12) Pegg AE: Mammalian O<sup>6</sup>-alkylguanine-DNA alkyltransferase: Regulation and importance in response to alkylating carcinogenic and therapeutic agents. *Cancer Res* 50: 6119-6129, 1990.
  - 13) Shibui S: A randomized controlled trial on malignant brain tumors. The activities of Japan Clinical Oncology Group (JCOG) -Brain Tumor Study Group (BTSG). *Neurol med chir* 44: 220-221, 2004.
  - 14) 渋井壮一郎: 悪性脳腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究. 平成 16 年度厚生労働科学研究 がん臨床研究成果発表会抄録集. 長寿科学振興財団, 2005, pp.34-36.
  - 15) 篠田 淳, 矢野大仁, 坂井 昇: 悪性グリオーマの治療成績: これまでのエビデンス. 脳外誌 13: 3-19, 2004.
  - 16) Silber JR, Bobola MS, Ghatan S, Blank A, Kolstoe DD, Berger MS: O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase activity in adult gliomas: Relation to patient and tumor characteristics. *Cancer Res* 58: 1068-1073, 1998.
  - 17) Takakura K, Abe H, Tanaka R, et al: Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. *J Neurosurg* 64: 53-57, 1986.
  - 18) Valavanis C, Souliotis VL, Kyrtopoulos SA: Differential effects of procarbazine and methylnitrosourea on the accumulation of O<sup>6</sup>-methylguanine and the depletion and recovery of O<sup>6</sup>-alkylguanine-DNA alkyltransferase in rat tissues. *Carcinogenesis* 15: 1681-1688, 1994.
  - 19) Walker MD, Strike TA, Sheline GE: An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5: 1725-1731, 1979.
  - 20) Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E Jr, Batzdorf U, Brooks WH, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS Jr, Mealey J Jr, Owens G, Ransohoff J 2nd, Robertson JT, Shapiro WR, Smith KR Jr, Wilson CB, Strike TA: Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 303: 1323-1329, 1980.
  - 21) Winger MJ, Macdonald DR, Cairncross JG: Supratentorial anaplastic gliomas in adults. The prognostic importance of extent of resection and prior low-grade glioma. *J Neurosurg* 71: 487-493, 1989.

## 要 旨

### 悪性グリオーマに対する化学療法 —大規模臨床試験とテラーメイド治療—

渋井壮一郎

国内における悪性グリオーマの標準治療を確立する目的で、厚生労働科学研究費の助成を受けて、2002 年に JCOG 脳腫瘍研究グループが設立され、国内で一般的に行われている ACNU+放射線治療に対し、procarbazine+ACNU+放射線照射の治療効果を検証する第Ⅱ/Ⅲ相試験が開始された。エビデンスとなりうる臨床試験を実施するためには、信頼できるデータ管理機構を持つ多施設共同試験が必須である。薬剤耐性や感受性など、個々の腫瘍の持つ形質を考慮したテラーメイド治療も各種試みられているが、それらがエビデンスレベルの高い治療法として確立されるためには、臨床試験の積み重ねが必要となる。

脳外誌 15: 3-9, 2006

# 初回再発の退形成性星細胞腫患者に対する Temozolomide 単剤投与の有効性および安全性の検討 —多施設共同第II相試験—

西川 亮<sup>\*1</sup> 渋井壮一郎<sup>\*2</sup> 丸野 元彦<sup>\*3</sup> 杉山 一彦<sup>\*4</sup> 佐藤 慎哉<sup>\*5</sup>  
 藤巻 高光<sup>\*6</sup> 高橋 英明<sup>\*7</sup> 若林 俊彦<sup>\*8</sup> 高橋 潤<sup>\*9</sup> 河内 正人<sup>\*10</sup>  
 中村 英夫<sup>\*11</sup> 澤村 豊<sup>\*12</sup> 池田 潤<sup>\*13</sup> 堀 智勝<sup>\*14</sup> 青木 友和<sup>\*15</sup>  
 松谷 雅生<sup>\*1</sup>

[*Jpn J Cancer Chemother* 33(9):1279-1285, September, 2006]

**Efficacy and Safety of Monotherapy with Temozolomide in Patients with Anaplastic Astrocytoma at First Relapse—A Phase II Clinical Study:** Ryo Nishikawa<sup>\*1</sup>, Soichiro Shibui<sup>\*2</sup>, Motohiko Maruno<sup>\*3</sup>, Kazuhiko Sugiyama<sup>\*4</sup>, Shinya Sato<sup>\*5</sup>, Takamitsu Fujimaki<sup>\*6</sup>, Hideaki Takahashi<sup>\*7</sup>, Toshihiko Wakabayashi<sup>\*8</sup>, Jun Takahashi<sup>\*9</sup>, Masato Kochi<sup>\*10</sup>, Hideo Nakamura<sup>\*11</sup>, Yutaka Sawamura<sup>\*12</sup>, Jun Ikeda<sup>\*13</sup>, Tomokatsu Hori<sup>\*14</sup>, Tomokazu Aoki<sup>\*15</sup> and Masao Matsutani<sup>\*1</sup> (<sup>\*1</sup>Dept. of Neurosurgery, Saitama Medical University, <sup>\*2</sup>Neurosurgery Division, National Cancer Center Hospital, <sup>\*3</sup>Dept. of Neurosurgery, Osaka University Graduate School of Medicine, <sup>\*4</sup>Dept. of Neurosurgery, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, <sup>\*5</sup>Dept. of Neurosurgery, Yamagata University Faculty of Medicine, <sup>\*6</sup>Dept. of Neurosurgery, Teikyo University School of Medicine, <sup>\*7</sup>Dept. of Neurosurgery, Brain Research Institute, Niigata University, <sup>\*8</sup>Center for Genetic and Regenerative Medicine, Nagoya University Hospital, <sup>\*9</sup>Dept. of Neurosurgery, Kyoto University Graduate School of Medicine, <sup>\*10</sup>Dept. of Neurosurgery, Faculty of Medical and Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University (currently with San-ai Hospital), <sup>\*11</sup>Dept. of Neurosurgery, Faculty of Medical and Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, <sup>\*12</sup>Dept. of Neurosurgery, Hokkaido University Faculty of Medicine, <sup>\*13</sup>Dept. of Neurosurgery, Hokkaido University Faculty of Medicine (currently with Hokkaido Cancer Center Hospital), <sup>\*14</sup>Dept. of Neurosurgery, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical University, <sup>\*15</sup>Dept. of Neurosurgery, Brain Tumor Center, Kitano Hospital)

## Summary

The efficacy and safety of temozolomide were evaluated in 32 patients with anaplastic astrocytoma at first relapse. Temozolomide was administered orally once daily for the first five days of a 28-day cycle, at a dose of 150 or 200 mg/m<sup>2</sup>/day. The response rate determined by independent central review of MRI was 34% (95% confidence interval: 18.6%–53.2%), with 3 complete response and 8 partial response. The rate of "no change or better" was 91% (95% confidence interval: 75.0%–98.0%). Progression-free survival (PFS) at 6 months was 40.6%, and the median PFS was 4.1 months.

The incidence of constipation (50%) and nausea (25%) was high, but these events were all mild or moderate in severity except in one subject with constipation, and could be managed with standard laxatives and antiemetics. The main laboratory test abnormalities (total incidence and incidence of grade 3/4 change) were lymphocytopenia (50%, 25%), neutropenia (47%, 6%), leukopenia (38%, 3%), thrombocytopenia (31%, 9%), and increased GPT

<sup>\*2</sup> 国立がんセンター中央病院・脳神経外科  
<sup>\*3</sup> 大阪大学大学院医学系研究科・脳神経外科  
<sup>\*4</sup> 広島大学大学院医歯薬学総合研究科・脳神経外科  
<sup>\*5</sup> 山形大学医学部・脳神経外科  
<sup>\*6</sup> 帝京大学医学部・脳神経外科  
<sup>\*7</sup> 新潟大学脳研究所・脳神経外科  
<sup>\*8</sup> 名古屋大学医学部附属病院遺伝子・再生医療センター  
<sup>\*9</sup> 京都大学大学院医学研究科・脳神経外科

<sup>\*10</sup> 熊本大学大学院医学薬学研究部・脳神経外科学分野  
 (現 医療法人社団三愛会三愛病院・脳神経外科)  
<sup>\*11</sup> 熊本大学大学院医学薬学研究部・脳神経外科学分野  
<sup>\*12</sup> 北海道大学医学部・脳神経外科  
<sup>\*13</sup> 北海道大学医学部・脳神経外科  
 (現 北海道がんセンター・脳神経外科)  
<sup>\*14</sup> 東京女子医科大学脳神経センター・脳神経外科  
<sup>\*15</sup> 財団法人田附興風会北野病院・脳神経外科脳腫瘍センター

(25%, 3%).

Temozolomide was shown to have good efficacy and tolerability in patients with anaplastic astrocytoma at first relapse. Key words: Anaplastic astrocytoma, Temozolomide, Phase II study (Received May 26, 2006/Accepted Jul. 18, 2006)

要旨 初回再発の退形成性星細胞腫患者 32 名を対象とした temozolomide の多施設共同第 II 相試験を行い、有効性と安全性を評価した。temozolomide は 28 日間を 1 クールとし、各クールの初めの 5 日間に 150 または 200 mg/m<sup>2</sup>/日を 1 日 1 回連日経口投与した。全登録例における奏効率は 34% (11/32) (95%信頼区間 18.6%~53.2%) で、奏効例の内訳は著効 3 例、有効 8 例であった。不変以上であった症例の割合は 91% (29/32) (95%信頼区間 75.0%~98.0%) であった。また、6 か月無増悪生存率は 40.6%、無増悪生存期間の中央値は 4.1 か月であった。

自他覚症状の有害事象においては便秘 (50%)、悪心 (25%) の発現頻度が高かったが、これらは便秘の 1 例を除いてすべて中等度以下の重症度で、標準的な緩下剤あるいは制吐剤でコントロール可能であった。主たる臨床検査値異常変動は、リンパ球数減少 (50%, grade 3 以上 25%)、好中球数減少 (47%, grade 3 以上 6%)、白血球数減少 (38%, grade 3 以上 3%)、血小板数減少 (31%, grade 3 以上 9%)、GPT 増加 (25%, grade 3 以上 3%) であった。temozolomide は初回再発の退形成性星細胞腫に対して優れた奏効率と忍容性を示した。

## はじめに

神経膠腫は脳腫瘍の 25% を占める<sup>1)</sup>。神経膠腫に対する治療方法は確立されているとはいえず、治療成績も 1980 年代からほとんど進歩していない。特に退形成性星細胞腫 (anaplastic astrocytoma: AA) や膠芽腫 (glioblastoma: GBM) といった WHO 脳腫瘍悪性度 grade III/IV に相当するいわゆる悪性神経膠腫の治療成績は不良で、それぞれの 5 年生存率は 24% と 7% でしかない<sup>1)</sup>。temozolomide は初発膠芽腫患者における生存期間延長効果が、第 III 相試験によって確認されている唯一の薬剤である<sup>2)</sup>。2005 年に発表されたこの第 III 相試験の結果、世界的には悪性神経膠腫の標準治療薬となりすでに 77 か国で承認されている (2005 年 8 月現在) が、本邦では未承認である。

temozolomide はアルキル化剤に分類される抗腫瘍薬で、血漿中など生理的条件下で容易に加水分解され、5-[ (1Z)-3-methyltriazen-1-yl]-1H-imidazole-4-carboxamide (MTIC) に変換される<sup>3-7)</sup>。MTIC は速やかに分解され、活性本体であるメチルジアゾニウムイオンを生成し、DNA のアルキル化分子として作用する<sup>5,7)</sup>。temozolomide は未変化体のまま血液脳関門を通過することが確認されている<sup>8)</sup>。temozolomide の脳腫瘍に対する効果は、血中で生成され循環する MTIC による抗腫瘍作用に加えて、未変化体の temozolomide が血液脳関門を通過し、標的部位に移行した後に局所で生成される MTIC による抗腫瘍作用の両者の寄与が考えられている。

今回、本邦における初回再発 AA の患者を対象として、temozolomide の有効性および安全性を検討するための多施設共同第 II 相試験を 2003~2005 年に、各実施医療機関の治験審査委員会での承認を経た上で実施した。薬剤投与後 6 か月時点における結果を報告する。本試験

実施医療機関、中央病理診断医および効果安全性評価委員会は表 1 のとおりである。

## I. 対象と方法

### 1. 対象

初回手術時に組織学的に AA と確認されている患者で、MRI によって腫瘍の再発または再増大が確認され、登録時の Karnofsky performance status (KPS) が 70% 以上、年齢 18 歳以上の患者を対象とした。組織学的診断は中央病理診断医 (表 1) によって再検討を行った。また、初発時に放射線治療および nitrosourea 系薬剤を含む治療レジメンによる化学療法が施行されていることを必要条件とした。

### 2. 評価項目

#### 1) 有効性

MRI 画像で腫瘍径が最大であるスライスを用いて 2 方向測定法により腫瘍縮小効果を判定した<sup>9)</sup>。MRI 画像上すべての腫瘍が消失したものを著効、測定可能病変の径の積の総和が 50% 以上減少し、新病変の出現が認められないものを有効、測定可能病変の径の積の総和が 25% 以上増大するか新病変が出現したものを進行、これらのいずれにも該当しないものを不変とした。また、ステロイドの使用状況と神経学的改善度を加味して総合的腫瘍縮小効果を判定した (表 2)。腫瘍縮小効果と総合的腫瘍縮小効果は効果安全性評価委員会 (表 1) が判定した。さらに、薬剤投与開始 6 か月後までの無増悪生存 (progression free survival: PFS) を評価した。

#### 2) 安全性

体重、体温、血圧、脈拍数の測定および臨床検査 (血液学的検査、血液生化学検査、尿検査) を施行し有害事象と副作用を調査した。有害事象は可能な限り National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-

表 1 試験実施医療機関、中央病理診断医および効果安全性評価委員会

試験実施医療機関	国立大学法人北海道大学病院 国立大学法人山形大学医学部附属病院 東京女子医科大学病院 帝京大学医学部附属病院 国立がんセンター中央病院 埼玉医科大学病院 国立大学法人新潟大学医学部総合病院 名古屋大学医学部附属病院 京都大学医学部附属病院 財団法人田附興風会北野病院 大阪大学医学部附属病院 兵庫医科大学病院 広島大学病院 国立大学法人愛媛大学 愛媛大学医学部附属病院 国立大学法人熊本大学 熊本大学医学部附属病院 国立大学法人鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 医療法人医仁会中村記念病院	
中央病理診断医	群馬大学大学院医学系研究科病態病理学	中里 洋一
効果安全性評価委員会	国家公務員共済組合連合会大手前病院 佐賀大学医学部 (現在の所属: 医療法人社団博文会小柳記念病院) 名古屋市立大学大学院医学研究科量子放射線医学分野	生塩 之敬 田淵 和雄 芝本 雄太

表 2 総合的腫瘍縮小効果の判定基準

判定	判定基準
著効	1 か月以上の間隔をおいた連続する MRI で、すべての腫瘍が消失し、長期治療により必要とされた生理学的用量のステロイド投与を除いてステロイド投与を中止し、かつ神経学的に安定しているか、または改善している
有効	1 か月以上の間隔をおいて実施された連続する MRI で、2 方向測定可能病変の積の総和が 50%以上 (100%未満) 減少する、かつステロイド使用量が前回の MRI 検査時に投与した用量と同用量または、それより低用量で各 MRI 検査前 7 日間におけるステロイド使用量の安定がみられ、さらに神経学的安定または改善がみられる。新病変の出現が認められないもの
進行	MRI で評価可能な病変について、2 方向測定可能病変の積の総和が 25%以上増大するか、新病変が出現したもの、ステロイド使用量が前回の MRI 検査時に投与した用量と同用量または、それより高用量で各 MRI 検査前 7 日間におけるステロイド使用量の安定がみられる。さらに神経学的増悪を伴うかまたは伴わないもの
不変	その他の状況すべて

CTC) Version 2.0<sup>10)</sup>に従って判定し、NCI-CTC に規定されていない事象に関しては、症状が認められるが日常的活动が妨げられず処置を要さないものを軽度 (grade 1)、不快感のために日常的活动が妨げられる、または臨床状態に影響が認められるもので、処置を要するものを中等度 (grade 2)、日常的活动が不能となる、または臨床状態に重大な影響が認められるものを重度 (grade 3) と分類した。

### 3. 試験方法

temozolomide は 5 日間連続で 1 日 1 回空腹時に経口投与し、その後 23 日間休薬する 28 日間を 1 クールとした。第 1 クールでは temozolomide 150 mg/m<sup>2</sup>/日を投与

し、第 2 クール以降は用量調節判定基準 (表 3) に従い 100, 150 または 200 mg/m<sup>2</sup>/日から選択した用量を投与した。また、各クールの開始に際して開始を延期する基準を設定した。すなわち、好中球数が 1,500/mm<sup>3</sup>未満あるいは血小板数が 100,000/mm<sup>3</sup>未満であった場合、それぞれが 1,500/mm<sup>3</sup>あるいは 100,000/mm<sup>3</sup>以上に回復するまで次クールの投与を開始しないこと、grade 2 で temozolomide との因果関係が否定できない有害事象 (悪心・嘔吐、脱毛、血液学的検査値を除く) が出現した場合は投与前の状態に戻るまで、また grade 3/4 で temozolomide との因果関係が否定できない有害事象 (悪心・嘔吐、脱毛、血液学的検査値を除く) が出現した場

表 3 好中球数および血小板数ならびに有害事象の発現に基づく用量調節判定基準

		好中球数または血小板数		
		grade 1	grade 2	grade 3
好中球数と血小板数以外の有害事象		好中球数の最低値 ≥1,500/mm <sup>3</sup>	好中球数の最低値 1,000～1,500/mm <sup>3</sup>	好中球数の最低値 <1,000/mm <sup>3</sup>
		血小板数の最低値 ≥100,000/mm <sup>3</sup>	血小板数の最低値 50,000～100,000/mm <sup>3</sup>	血小板数の最低値 <50,000/mm <sup>3</sup>
	grade 0～2	1日 50 mg/m <sup>2</sup> 増量 あるいは用量変更なし	用量変更なし	1日 50 mg/m <sup>2</sup> 減量
	grade 3, 4	1日 50 mg/m <sup>2</sup> 減量 あるいは用量変更なし (減量しない理由のコメントが必要)	1日 50 mg/m <sup>2</sup> 減量 あるいは用量変更なし (減量しない理由のコメントが必要)	1日 50 mg/m <sup>2</sup> 減量 あるいは投与中止

合は grade 2 以下に回復するまで次クールの投与を開始しないこととした。

## II. 結 果

### 1. 患者背景

登録症例数は 32 例であった。年齢中央値は 52.5 歳 (31~71 歳) で、18 例 (56%) が男性、薬剤投与開始前の KPS の中央値は 90% であった。中央病理診断によって AA と診断された症例は 22 例 (69%)、AA 以外は 10 例 (31%) で、その内訳は退形成性乏突起星細胞腫 (anaplastic oligoastrocytoma: AOA) 6 例、乏突起星細胞腫 (oligoastrocytoma: OA) 1 例、GBM 1 例、GBM 疑い 1 例、rosetted glioneuronal tumor 1 例であった (表 4)。

### 2. 有効性

効果安全性評価委員会によって判定された第 6 クール終了時点までの腫瘍縮小効果は著効 3 例、有効 8 例、不変 18 例、進行 2 例、判定不能 1 例で、奏効率 (著効+有効) 34% (95%信頼区間 18.6~53.2%) であった。中央病理診断によって AA と確認された症例に限ってみると著効 2 例、有効 5 例、不変 12 例、進行 2 例、判定不能 1 例で、奏効率は 32% (95%信頼区間 13.9~54.9%) であった。判定不能症例とは神経症状の悪化により状態が悪く効果判定のための MRI が施行できなかった 1 例である。

ステロイド剤の使用状況と神経学的改善度を加味した総合的腫瘍縮小効果 (表 2) では、著効 1 例、有効 9 例、不変 19 例、進行 2 例、判定不能 1 例で、奏効率は 31% (95%信頼区間 16.1~50.0%) であった。中央病理診断で AA と確認された 22 症例においては、総合的腫瘍縮小効果における著効はなく、有効 6 例、不変 13 例、進行 2 例、判定不能 1 例で、奏効率は 27% (95%信頼区間 10.7~50.2%) であった。腫瘍縮小効果あるいは総合的腫瘍縮小効果が不変以上であった症例はいずれも 29 例

(91%, 95%信頼区間 75.0~98.0%) で、中央病理診断によって AA と確認された 22 例においては、腫瘍縮小効果あるいは総合的腫瘍縮小効果が不変以上であった症例はいずれも 19 例 (86%, 95%信頼区間 65.1~97.1%) であった。

中央病理診断において AA 以外と判定された症例においては、AOA 6 例の奏効率 33% (有効 2 例)、OA 1 例は不変、GBM 1 例は有効、GBM の疑い 1 例が著効、rosetted glioneuronal tumor 1 例は不変であった。

32 症例の PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 1 に示した。PFS の中央値は 4.1 か月、6 か月無増悪生存率は 40.6% (95%信頼区間 23.6~57.6%) であった。これも中央病理診断において AA と確認された 22 例に限ってみると、PFS 中央値 3.9 か月、6 か月無増悪生存率は 31.8% (95%信頼区間 12.4~51.3%) であった。6 か月間に死亡した症例は原疾患の悪化による 1 例のみであった。

### 3. 安全性

32 症例のうち 25 例で第 2 クール以降のいずれかの時点で 200 mg/m<sup>2</sup>/日に増量し、第 6 クール終了または治験中止時まで減量しなかった。1 例では第 2 クールから 200 mg/m<sup>2</sup>/日に増量したが、第 4 クールからは 150 mg/m<sup>2</sup>/日に減量した。100 mg/m<sup>2</sup>/日に減量した症例はなかった。第 5 クール終了までに試験中止となった症例は 9 例で、原疾患の悪化 6 例、敗血症 1 例、脳室内出血 1 例、転居による転院 1 例であった。

32 症例すべてにおいて何らかの有害事象を認めたが、56% の症例では軽度または中等度であった (表 5)。生命を脅かすか活動不能に至る重症度 (grade 4) の有害事象は 3 例 (9%) に発現したが、その内容は汎血球減少症に伴う敗血症から播種性血管内凝固症候群、呼吸不全ならびに急性腎不全に至った症例 1 例、脳室内出血 1 例、低血糖と低カリウム血症 1 例であった。発現頻度が 20% 以



表 4 主要な被験者背景

年齢 (歳), n=32	平均値±標準偏差	51.5±13.3
	中央値	52.5
	最小値～最大値	31～71
年齢区分, n=32	40 歳未満	9 (28%)
	40 歳以上 50 歳未満	5 (16%)
	50 歳以上 65 歳未満	11 (34%)
	65 歳以上	7 (22%)
性別, n=32	男性	18 (56%)
	女性	14 (44%)
体重 (kg), n=32	平均値±標準偏差	56.23±9.83
	中央値	57.05
	最小値～最大値	35.6～79.8
中央病理判定結果, n=32	退形成性星細胞腫	22 (69%)
	退形成性乏突起星細胞腫	6 (19%)
	乏突起星細胞腫	1 (3%)
	膠芽腫	1 (3%)
	膠芽腫疑い	1 (3%)
	rosetted glioneuronal tumor	1 (3%)
前治療での nitrosourea 系 薬剤の使用, n=32	なし	0
	あり	32 (100%)
ステロイド使用, n=32	なし	21 (66%)
	あり	11 (34%)
直近のステロイド使用量* (mg/日), n=11	平均値±標準偏差	19.63±11.76
	中央値	16.7
	最小値～最大値	4.2～50
直近のステロイド使用量*区分, n=11	10 mg/日未満	1 (9%)
	10 mg/日以上 20 mg/日未満	5 (45%)
	20 mg/日以上	5 (45%)
治験薬投与開始前の KPS n=32	平均値±標準偏差	87.5±11.1
	中央値	90
	最小値～最大値	70～100
治験薬投与開始前の KPS 区分, n=32	70	6 (19%)
	80	6 (19%)
	90	10 (31%)
	100	10 (31%)
初発時の手術内容, n=32	全摘出	8 (25%)
	部分摘出	15 (47%)
	生検	9 (28%)
放射線療法の種類, n=32	標準線量	32 (100%)
	過分割照射	0
	加速分割照射	0
初回診断から初回再発までの期間 (か月), n=32	平均値±標準偏差	27.36±30.60
	中央値	17
	最小値～最大値	3.1～128.1
初回診断から初回再発までの期間区分 (か月), n=32	3 か月未満	0
	3 か月以上 6 か月未満	8 (25%)
	6 か月以上 9 か月未満	1 (3%)
	9 か月以上 12 か月未満	3 (9%)
	12 か月以上	20 (63%)
初回再発時の手術施行の有無, n=32	なし	27 (84%)
	全摘出	0
	部分摘出	4 (13%)
	生検	1 (3%)

\*: prednisolone 換算値 (外用剤を除く)

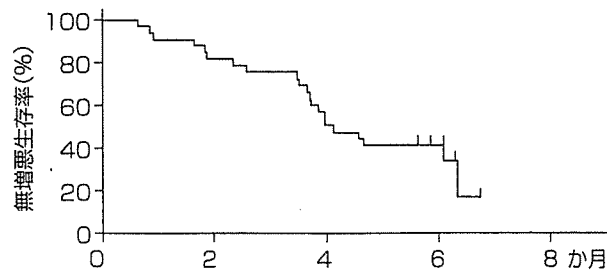


図 1 全登録症例 32 例における無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線  
横軸は治療開始からの期間

表 5 発現頻度が 10%以上の有害事象

	軽度	中等度	重度	生命* <sup>1</sup>	合計
有害事象発現症例数* <sup>2</sup>	1 (3%)	18 (56%)	10 (31%)	3 (9%)	32 (100%)
臨床検査* <sup>3</sup>	4 (13%)	13 (41%)	9 (28%)	2 (6%)	28 (88%)
リンパ球数減少* <sup>4</sup>	0	8 (25%)	8 (25%)	0	16 (50%)
好中球数減少	5 (16%)	8 (25%)	1 (3%)	1 (3%)* <sup>5</sup>	15 (47%)
白血球数減少	2 (6%)	9 (28%)	0	1 (3%)* <sup>5</sup>	12 (38%)
血小板数減少	5 (16%)	2 (6%)	3 (9%)* <sup>5</sup>	0	10 (31%)
GPT 増加	4 (13%)	3 (9%)	1 (3%)	0	8 (25%)
GOT 増加	4 (13%)	0	1 (3%)	0	5 (16%)
ヘモグロビン減少	2 (6%)	3 (9%)	0	0	5 (16%)
血中ブドウ糖増加	1 (3%)	2 (6%)	1 (3%)	0	4 (13%)
胃腸障害* <sup>3</sup>	10 (31%)	16 (50%)	1 (3%)	0	27 (84%)
便秘	2 (6%)	13 (41%)	1 (3%)	0	16 (50%)
悪心	6 (19%)	2 (6%)	0	0	8 (25%)
上腹部痛	2 (6%)	2 (6%)	0	0	4 (13%)
下痢	4 (13%)	0	0	0	4 (13%)
嘔吐	3 (9%)	1 (3%)	0	0	4 (13%)
感染症および寄生虫症* <sup>3</sup>	6 (19%)	9 (28%)	2 (6%)	1 (3%)	18 (56%)
鼻咽頭炎	5 (16%)	6 (19%)	0	0	11 (34%)
神経系障害* <sup>3</sup>	4 (13%)	8 (25%)	2 (6%)	1 (3%)	15 (47%)
痙攣	0	6 (19%)	0	0	6 (19%)
頭痛	5 (16%)	1 (3%)	0	0	6 (19%)
全身障害および投与局所様態* <sup>3</sup>	11 (34%)	0	2 (6%)	0	13 (41%)
倦怠感	5 (16%)	0	0	0	5 (16%)
疲労	4 (13%)	0	0	0	4 (13%)
代謝および栄養障害* <sup>3</sup>	8 (25%)	1 (3%)	0	0	9 (28%)
食欲不振	8 (25%)	1 (3%)	0	0	9 (28%)

\*<sup>1</sup>: 生命を脅かすか、または活動不能に至る重症度

\*<sup>2</sup>: 発現した有害事象の最高 grade による症例数

\*<sup>3</sup>: 各分類の有害事象発現数は、複数の事象を発現した症例があるために示された個別の有害事象数の計とは一致しない

\*<sup>4</sup>: 日和見感染によるものではない

\*<sup>5</sup>: 好中球数減少 1 件、白血球数減少 1 件、血小板数減少 1 件は同一の症例で認められ、これらの異常を含めた播種性血管内凝固症候群および汎血球減少症の有害事象名で報告されたが、ここでは個々の臨床検査値異常を有害事象として記載した

上であった有害事象は便秘 (16 例: 50%), 鼻咽頭炎 (11 例: 34%), 食欲不振 (9 例: 28%), 悪心 (8 例: 25%), リンパ球数減少 (16 例: 50%), 好中球数減少 (15 例: 47%), 白血球数減少 (12 例: 38%), 血小板数減少 (10 例: 31%), アラニンアミノトランスフェラーゼ (GPT) 増加 (8 例:

25%) であった。血液学的検査において grade 3/4 の有害事象の頻度は、好中球数減少 2 例 (6%), 血小板数減少 3 例 (9%), リンパ球数減少 8 例 (25%), 白血球数減少 1 例 (3%) であった (表 5)。死亡に至った有害事象は発現しなかった。

### III. 考 察

米国において temozolomide の有効性と安全性が最初に示された再発 AA<sup>11)</sup>を治療対象とし、本邦における有効性と安全性を確認することを目的として本試験を行った。再発 AA において報告されている PFS 中央値は3~5 か月であるので<sup>11-13)</sup>、本試験においては6 か月時点での総合的腫瘍縮小効果と安全性の評価を主要評価項目とし PFS は副次評価項目として解析を行った。

米国の第II相試験は再発 AA および再発 AOA を対象とし、本試験とはほぼ同じデザインで1995年から実施された。腫瘍縮小効果による奏効率は35%、CR 症例は8%と報告されているが、これは本試験における奏効率34%、CR 症例9%とはほぼ同等である。また、PFS 中央値と6 か月無増悪生存率も米国第II相試験ではそれぞれ5.4 か月(46%)、本試験では4.1 か月(40.6%)で、これもほぼ同等の成績であった<sup>11)</sup>。

本試験では再発 AA として32症例が登録されたが、中央病理診断によって AA と確認された症例は22例であった。AA 以外と診断された10例のうち6例は AOA であった。米国のデータは再発 AA と再発 AOA を対象としたものであるから、結果として米国の試験とほぼ同様の腫瘍型を対象とした試験となり、結果も同等であった。中央病理診断によって AA と確認された22例における腫瘍縮小効果と総合的腫瘍縮小効果ならびに無増悪生存期間は、全登録症例32例における結果と比べていずれもわずかに劣っていた。しかしこれは、全登録症例に含まれていた AOA 6例の腫瘍縮小効果が優れていたからではなく、GBM の1例と GBM 疑いの1例がそれぞれ有効と著効を示したことによる差と解釈された。したがって、中央病理診断によって確認された AA の22症例と全登録症例32例における結果の差は、temozolomide の有効性において意味のあるものとは判断されなかった。

本試験において発現した有害事象も、すでに報告されているものであった。自覚症状においては便秘(50%)および悪心(25%)の発現頻度が高かったが、標準的な緩下剤あるいは制吐剤でコントロール可能であった。また、発現頻度が高かった臨床検査値異常の主たる項目は骨髄抑制に関係するものであったが、骨髄抑制は蓄積性ではなく、投与の延期や投与量の減量を要した症例は17例(53%)であったが、投与量を調節することによって投与継続が可能であった。また遅発性の有害事象は認められなかった。

本試験によって、初回再発の退形成性星細胞腫における temozolomide の有効性および忍容性が日本人においても確認され、temozolomide は再発退形成性星細胞腫に対する有効な薬剤となり得ることが示された。本邦においても他の神経膠腫を対象とした臨床試験が積極的に行われ、あるいは海外の臨床試験成績が外挿されていくことが期待される。

### 文 献

- 1) The Committee of Brain Tumor Registry of Japan: Report of brain tumor registry of Japan (1969-1996), 11th edition. *Neurologia Medico-Chirurgica* 43(Suppl): 1-111, 2003.
- 2) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, *et al*: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352(10): 987-996, 2005.
- 3) Slack JA, Goddard C, Stevens MFG, *et al*: The analysis and murine pharmacokinetics of a new antitumor agent: CCRG 81045. *J Pharm Pharmacol* 38: 63, 1986.
- 4) Wheelhouse RT and Stevens MFG: Decomposition of the antitumor drug temozolomide in deuterated phosphate buffer: methyl group transfer is accompanied by deuterium exchange. *J Chem Soc Chem Commun* 15: 1177-1178, 1993.
- 5) Denny BJ, Wheelhouse RT, Stevens MFG, *et al*: NMR and molecular modeling investigation of the mechanism of activation of the antitumor drug temozolomide and its interaction with DNA. *Biochemistry* 33: 9045-9051, 1994.
- 6) Stevens MFG, Hickman JA, Langdon SP, *et al*: Antitumor activity and pharmacokinetics in mice of 8-carbomoyl-3-methyl-imidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one (CCRG 81045: M & B 39831), a novel drug with potential as alternative to dacarbazine. *Cancer Res* 47: 5846-5852, 1987.
- 7) Newlands ES, Stevens MFG, Wedge SR, *et al*: Temozolomide: a review of its discovery, chemical properties, pre-clinical development and clinical trials. *Cancer Treat Rev* 23: 35-61, 1997.
- 8) Ostermann S, Csajka C, Buclin T, *et al*: Plasma and cerebrospinal fluid population pharmacokinetics of temozolomide in malignant glioma patients. *Clin Cancer Res* 10: 3728-3736, 2004.
- 9) 脳腫瘍全国統計委員会, 日本病理学会: 臨床・病理脳腫瘍取扱い規約. 第2版, 金原出版, 東京, 2002, pp 61-64.
- 10) 日本臨床腫瘍研究グループ: National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC Version 2.0, April 30, 1999) 日本語訳 JCOG 版-第2版. [http://www.jcog.jp/SHIRYOU/CTCJ\\_v20revised2001\\_09.pdf](http://www.jcog.jp/SHIRYOU/CTCJ_v20revised2001_09.pdf)
- 11) Yung WK, Prados MD, Yaya-Tur R, *et al*: Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. *J Clin Oncol* 17: 2762-2771, 1999.
- 12) Prados MD, Warnick RE, Mack EE, *et al*: Intravenous carboplatin for recurrent gliomas. A dose-escalating phase II trial. *Am J Clin Oncol* 19: 609-612, 1996.
- 13) Yung WK, Mechtler L and Gleason MJ: Intravenous carboplatin for recurrent malignant glioma: a phase II study. *J Clin Oncol* 9: 860-864, 1991.

## Alleviation of intracranial air using carbon dioxide gas during intraventricular tumor resection

Takaaki Beppu\*, Kuniaki Ogasawara, Akira Ogawa

Department of Neurosurgery, Iwate Medical University, Morioka 020-8505, Japan

Received 30 July 2005; received in revised form 24 December 2005; accepted 3 January 2006

### Abstract

**Objectives/purposes:** Postoperative vomiting occurs more frequently in patients after intraventricular surgery than after other intracranial surgeries. This has been attributed to intracranial air. Carbon dioxide gas (CO<sub>2</sub>) has properties beneficial to the treatment of some medical disorders, displaying a higher specific gravity and more rapid absorption into surrounding tissues than air. We therefore, attempted to replace air with CO<sub>2</sub> during intra- and paraventricular tumor resections. The aim of the present study was to elucidate whether intracranial air after intraventricular surgery could be alleviated safely using CO<sub>2</sub>, and investigate its clinical usefulness.

**Patients and methods:** CO<sub>2</sub> was introduced into the subdural space at 2 l/min through a silicon tube from time of dural incision to closure. Subjects comprised 40 patients alternately assigned to one of two groups: the trial group ( $n = 20$ ) receiving CO<sub>2</sub> treatment; and controls ( $n = 20$ ) without CO<sub>2</sub> treatment.

**Results:** Intra- and postoperatively, no patients showed complications caused by CO<sub>2</sub> treatment. Postoperatively, intraventricular gas shown on CT scans disappeared significantly sooner in the trial group than in controls. Frequency of postoperative vomiting was significantly lower in the trial group than in controls.

**Conclusion:** Intracranial air after intraventricular surgery can be safely alleviated using CO<sub>2</sub>.

© 2006 Elsevier B.V. All rights reserved.

**Keywords:** Intraventricular surgery; Intracranial air; Carbon dioxide gas

### 1. Introduction

Intracranial air collection, or pneumocephalus, is a common occurrence after craniotomy, with asymptotic pneumocephalus reported at a frequency of 100% [1–4]. The amount of intracranial air may vary between individual patients postoperatively, and approximately 2–3 weeks is typically required for complete re-absorption [3]. Intracranial air rarely presents a clinical problem, but can potentially develop into tension pneumocephalus [4,5]. In particular, more cerebrospinal fluid (CSF) is drained during intraventricular surgery than during other intracranial surgeries, thereby creating more space for accumulation of intracranial air.

The specific gravity of carbon dioxide gas (CO<sub>2</sub>) is higher than that of air at 1.54:1. In addition, CO<sub>2</sub> is more rapidly

absorbed by surrounding brain tissues than air [6,7]. CO<sub>2</sub> is commonly used for insufflation of the pneumoperitoneum during laparoscopic surgery for three reasons: high solubility; combustion suppression properties; and lack of toxicity [8]. Postoperative vomiting occurs more frequently in patients after intraventricular surgery than after other intracranial surgeries and has been attributed to intracranial air [9]. In an attempt to alleviate intracranial air induced intraoperatively, we exploited the beneficial properties of CO<sub>2</sub> by replacing intracranial air with CO<sub>2</sub> during intraventricular surgery. The results are reported herein.

### 2. Patients and methods

#### 2.1. Patients

The study protocol was approved by the Ethics Committee of Iwate Medical University. Patients recruited to this

\* Corresponding author. Tel.: +81 196 51 5111x6603; fax: +81 196 25 8799.

E-mail address: tbeppu@iwate-med.ac.jp (T. Beppu).

study were hospitalized in the Department of Neurosurgery at Iwate Medical University between January 1998 and June 2003. Entry criteria for this study comprised: (A) a diagnosis of intra- or paraventricular tumor based on the findings of preoperative computed tomography (CT) scans or magnetic resonance imaging (MRI); (B) a tumor bulk with a diameter >2 cm on CT or MRI; and (C) provision of written informed consent. Fourth ventricular tumors were limited to tumors originating from the cerebellum. Patients with tumor originating from the medulla oblongata were excluded from the present study. A total of 40 patients with newly diagnosed intra- or paraventricular tumors were subsequently enrolled into this study. Patients were assigned alternately to one of two study groups: the trial group, with CO<sub>2</sub> treatment; and the control group, without CO<sub>2</sub> treatment. The trial group comprised 20 patients (12 men, 8 women; mean age, 26.1; range, 1–71 years) with diagnoses of subependymoma in the lateral ventricle (LV) ( $n=3$ ), astrocytoma in LV ( $n=2$ ), central neurocytoma in LV ( $n=1$ ), germinoma in the third ventricle (3rd V) ( $n=4$ ), astrocytoma in the fourth ventricle (4th V) ( $n=6$ ) and ependymoma in 4th V ( $n=4$ ). The control group comprised 20 patients (10 men, 10 women; mean age, 20.3; range, 4–62 years) with subependymoma in LV ( $n=2$ ), astrocytoma in LV ( $n=3$ ), central neurocytoma in LV ( $n=1$ ), germinoma in 3rd V ( $n=4$ ), astrocytoma in 4th V ( $n=6$ ), and ependymoma in 4th V ( $n=4$ ). Obstructive hydrocephalus was present in 13 patients in the trial group (60%) and 12 patients in the control group (65%). Preoperative nausea and/or vomiting was identified in 11 trial group patients (55%) and 9 control group patients (45%).

## 2.2. Anesthesia and operation

Anesthesia was maintained using one of two methods: inhalation of 50% nitrous oxide gas (N<sub>2</sub>O) with intravenous administration of sevoflurane (1–3%); or total intravenous anesthesia using propofol and fentanyl. Type of anesthesia was selected based on the needs of individual patients by anesthesiologists. N<sub>2</sub>O was continuously supplied until skin closure. No patients underwent any drainage or shunt of CSF, such as ventriculoperitoneal shunt prior to surgery or continuous spinal CSF drainage during surgery. All patients received osmotic diuretics to relax the cerebral cortex before dural incision. Temperature in the operating room was kept at 27 °C using an air conditioner. All patients underwent surgery in the supine or prone position only. Routine craniotomy was then performed according to suitable approaches for each tumor site.

## 2.3. Introduction of CO<sub>2</sub>

For patients in the trial group, CO<sub>2</sub> was introduced into the surgical field using the techniques described by Kitakami et al. [6] with some modifications. Briefly, a sterile silicon tube connected to a CO<sub>2</sub> gas cylinder via an air filter was used to continuously introduce CO<sub>2</sub> at 2 l/min between the

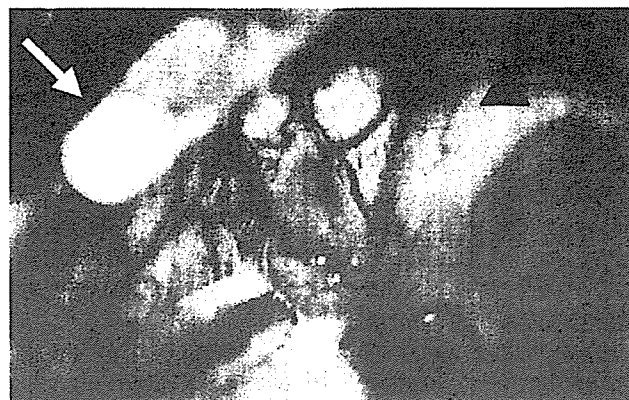


Fig. 1. Surgical field in prone position for a patient with 4th ventricle tumor. The tip of silicon tube carrying CO<sub>2</sub> gas is fixed at the edge of incised dura. Arrow, tip of silicon tube; arrowhead, edge of incised dura.

time of incision and closure of the dura into the intradural surgical field. The tip of the silicon tube was fixed at the edge of the incised dura in the surgical field using a silk string. The tube was positioned to avoid disturbance of the microscopic field (Fig. 1). PaCO<sub>2</sub> of arterial blood was recorded at 15-min intervals from the introduction of CO<sub>2</sub> until completion of surgery. Moreover, CSF of each patient was obtained from the surgical field immediately before dural closure, and pH of CSF was immediately measured.

For patients in the control group, operations were performed using standard techniques without introduction of CO<sub>2</sub>. When suturing the dura, patients in both groups underwent flushing of the dural space using physiological saline solution.

## 2.4. Statistical analysis

Several factors relating to intracranial condition were measured before surgery and then compared between groups: age; level of consciousness; tumor site; tumor size, presence of nausea and/or vomiting; and presence of obstructive hydrocephalus. Level of consciousness was estimated using the Glasgow Coma Scale (GCS). Tumor size was defined as the maximum diameter of tumor on CT or MRI. The Mann–Whitney *U*-test was used to evaluate differences in age, level of consciousness, and tumor size, while the chi-square test was used for tumor site. In addition, frequency of preoperative nausea and/or vomiting, anesthetic use of N<sub>2</sub>O and frequency of hydrocephalus were compared between groups using Fisher's exact probability test. The values of PaCO<sub>2</sub> and pH of CSF were also compared between groups using Student's *t*-test.

Postoperatively, all patients underwent unenhanced CT immediately after surgery with sequential unenhanced CT performed every day until complete disappearance of the intracranial gaseous body. Mean duration until complete disappearance of intracranial gas collection on unenhanced CT was compared between groups using the Mann–Whitney *U*-test. Moreover, volume of intraventricular gaseous body was

Table 1

Comparisons of preoperative and intraoperative conditions between the trial group and the control group

	Trial group	Control group	<i>p</i> -value	Test
Age (mean $\pm$ S.D.)	26.1 $\pm$ 19.7	20.3 $\pm$ 18.0	0.26	MW
GCS (mean $\pm$ S.D.)	14.5 $\pm$ 1.1	14.2 $\pm$ 1.4	0.56	MW
Tumor site				
LV	6	6	0.92	CS
3rd V	4	5		
4th V	10	9		
Tumor size (cm)	3.4 $\pm$ 0.8	3.2 $\pm$ 0.8	0.37	MW
Presence of hydrocephalus	13	12	>0.99	FEP
Presence of nausea and/or vomiting before surgery	11	9		
Use of N <sub>2</sub> O anesthesia	7	10	>0.99	FEP
PaCO <sub>2</sub> (mean $\pm$ S.D. mmHg)	34.6 $\pm$ 3.6	33.9 $\pm$ 3.2	0.78	ST
pH of CSF (mean $\pm$ S.D.)	7.5 $\pm$ 0.1	7.6 $\pm$ 0.2	0.16	ST

S.D.: standard deviation; GCS: Glasgow Coma Scale; LV: lateral ventricle; V: ventricle; MW: Mann–Whitney *U*-test; CS: chi-square test; FEP: Fisher's exact probability test; ST: Student's *t*-test.

measured for all patients using unenhanced CT immediately after surgery, calculated using the following simple formula [10]: intraventricular gaseous body volume (cm<sup>3</sup>) =  $ABC/2$ , where *A* represents maximum diameter of gas accumulation and *B* represents maximum diameter perpendicular to *A*, on an axial slice showing maximal gas accumulation, and *C* represents the numbers of 1 cm thick CT slices on which the gaseous body is visualized. When more than two gaseous bodies were observed on CT, gas volume was determined as the sum of all gaseous bodies. Differences in gaseous body volume between groups were also analyzed using the Mann–Whitney *U*-test. Frequency of vomiting after surgery was compared between groups using Fisher's exact probability test. Period of vomiting incidence was also documented, and compared between groups using the Mann–Whitney *U*-test. For patients displaying postoperative vomiting, metoclopramide was administered intravenously as an anti-emetic two to three times per day until vomiting disappeared. Total cost for use of CO<sub>2</sub> and anti-emetics in each group was estimated. Values of  $p < 0.05$  were considered statistically significant for all analyses. The same investigator (K.O.), who was blinded to subject grouping, visually assessed all CT findings and observed whether patients vomited within 24 h after surgery.

### 3. Results

No significant differences in patient characteristics or pre- or intraoperative findings were identified between trial and control groups (Table 1). No patients displayed any complications likely to be attributable to CO<sub>2</sub> during surgery. PaCO<sub>2</sub> and pH levels of CSF during surgery in the trial group were within the acceptable ranges of 25.0–35.0 mmHg (mean: 34.6  $\pm$  3.6 mmHg) and 7.3–7.8 (mean: 7.5  $\pm$  0.1), respectively. Neither value varied significantly from those in the control group.

The CT scans immediately after surgery revealed gaseous body collection filling the ventricles and subdural spaces in

all patients in both groups (Fig. 2). Mean period required for complete disappearance of intracranial gaseous bodies was 2.3  $\pm$  1.0 days in the trial group (range, 1–4 days) and 5.3  $\pm$  1.6 days in the control group (range, 3–9 days), representing a significant difference between the 2 groups (Fig. 3). Intraventricular gaseous body volume immediately after surgery was 4.2  $\pm$  2.5 cm<sup>3</sup> for the trial group and 6.7  $\pm$  3.5 cm<sup>3</sup> for the control group, again representing a significant difference between groups (Fig. 4).

Vomiting occurred within 24 h after surgery for 5 of 20 patients in the trial group (25%) and 14 of 20 patients in the control group (70%). Frequency of postoperative vomiting was significantly lower in the trial group than in the control group ( $p = 0.04$ ). The 5 patients presenting with postoperative vomiting in the trial group comprised 4 of 10 patients with 4th V tumor and 1 of 6 patients with LV tumor. Conversely, the 14 patients presenting with vomiting in the control group comprised all 9 patients with 4th V tumor, 3 of 5 patients with 3rd V tumor and 2 of 6 patients with LV tumor. Patients displaying vomiting after surgery were not the same patients who displayed vomiting before surgery. When limited to patients with 3rd V or LV tumor, numbers of patients presenting with vomiting after surgery tended to be smaller in the trial group than in the control group, although no significant differences were identified (Fisher's exact probability test;  $p = 0.14$ ). The mean period of vomiting was 1.4  $\pm$  0.5 days for the 5 patients in the trial group and 2.6  $\pm$  1.2 days for the 14 patients in the control group, representing a significant difference between groups ( $p = 0.02$ ). Mean daily cost for use of CO<sub>2</sub> and anti-emetics was 170 Japanese Yen (1.2 EUR) for the trial group and 620 Japanese Yen (4.4 EUR) for the control group. Costs were small and not significantly different between trial and control groups (Mann–Whitney *U*-test;  $p = 0.052$ ).

### 4. Discussion

Several contributing factors associated with surgery have been recognized as readily introducing considerable amounts



the intracranial gaseous body. However, temperatures were the same for patients in both groups, which indicate that the rapid alleviation of gaseous volume in the trial group was due to properties of the CO<sub>2</sub> gas itself. No patients showed any complications likely to be attributable to CO<sub>2</sub> during and after surgery. PaCO<sub>2</sub> levels and pH levels of CSF during surgery in patients treated with CO<sub>2</sub> were within acceptable levels, and did not differ significantly from levels in the control group. We believe that intracranial air after intraventricular surgery can be safely alleviated using CO<sub>2</sub>.

Examination of postoperative symptoms in this study was limited to the presence or absence of vomiting, as other symptoms such as vital signs, recovery of consciousness; cranial nerve palsy or transient hemiparesis of the extremities are greatly influenced by anesthetic technique and type of surgical procedure. Subjective symptoms such as headache and nausea without vomiting were also not examined, because estimation of these symptoms was difficult under the unstable level of consciousness displayed by patients during first 24 h after surgery. In the present study, frequency of postoperative vomiting was significantly lower for the trial group than for the control group. Rapid absorption of CO<sub>2</sub> gas and the small volume of gas accumulation in the trial group may have prevented postoperative vomiting. At time of the study, vomiting was a common complication in pneumoencephalography, in addition to headaches, changes in pulse and body temperature [18,19]. An earlier study suggested that air entering the 4th V produces irritation of the medullary centers [19]. Recent studies have suggested that the essential region for coordinating vomiting is located in the brainstem between the levels of the obex and the retrofacial nucleus [20–24]. The area postrema is one vomiting sensor on the dorsal surface of the medulla oblongata, and is positioned to detect emetic agents in both blood and CSF, due to the lack of a blood–brain barrier [21]. In the present study, alleviation of intraventricular air using CO<sub>2</sub> might have mitigated direct irritation of the vomiting coordinating circuitry on the dorsal surface of the medulla oblongata in patients with 4th V tumor. Although no significant differences were noted between groups, use of CO<sub>2</sub> tended to be associated with decreased frequency of vomiting in patient with supratentorial intraventricular tumor in the trial group. Neurosurgeons frequently encounter postoperative vomiting in patients undergoing supratentorial intraventricular surgery. The mechanisms underlying postoperative vomiting after supratentorial intraventricular surgery remain unclear [9]. Fujimura et al. [25] reported that malignant astrocytoma patients with dissemination to CSF display intractable vomiting, but MRI could not detect any lesion on vomiting centers of the medulla oblongata. In that report, a small population of tumor cells was considered likely to have contributed to biological stimulation of the vomiting center. The vomiting coordinating circuitry on the dorsal surface of the medulla oblongata might perceive changes in pressure and biological characters of CSF. Use of CO<sub>2</sub> rapidly alleviates intraventricular air accumulation in patients with supratentorial intraventricular tumor, thus mitigating stimulation to the

vomiting-coordinating circuitry on the dorsal surface of the medulla oblongata. Patients who display vomiting immediately after surgery are in danger of aspiration pneumonia. The present technique may contribute to decreased postoperative vomiting in patients undergoing intraventricular surgery. Furthermore, the cost for use of CO<sub>2</sub> is as low or lower than the cost for use of anti-emetics.

Numerous techniques have been used to prevent accumulation of intracranial air including flushing a physiological saline solution into the surgical field [26], alteration of anesthetic technique [14], and temporarily blockage of CSF drainage during surgery [4]. The present technique, although still in the trial stages, does appear to safely alleviate intracranial air with CO<sub>2</sub>, as no patients showed obvious complications during surgery.

Given these findings, our technique may offer a method for alleviating intracranial air after intraventricular surgery.

### Acknowledgement

This work was supported by the Advanced Medical Science Center at Iwate Medical University.

### References

- [1] Domino KB, Hemstad JR, Lam AM, Laohaprasit V, Mayberg TA, Harrison SD, et al. Effect of nitrous oxide on intracranial pressure after cranial-dural closure in patients undergoing craniotomy. *Anesthesiology* 1992;77:421–5.
- [2] Harders A, Gilsbach J, Weigel K. Supratentorial space occupying lesions following infratentorial surgery: early diagnosis and treatment. *Acta Neurochir (Wien)* 1985;74:57–60.
- [3] Reasoner DK, Todd MM, Scamman FL, Warner DS. The incidence of pneumocephalus after supratentorial craniotomy. Observations on the disappearance of intracranial air. *Anesthesiology* 1994;80:1008–12.
- [4] Satapathy GC, Dash HH. Tension pneumocephalus after neurosurgery in the supine position. *Br J Anaesth* 2000;84:115–7.
- [5] Lunsford LD, Maroon JC, Sheptak PE, Albin MS. Subdural tension pneumocephalus. *J Neurosurg* 1979;50:525–7.
- [6] Kitakami A, Ogawa A, Hakozaaki S, Kidoguchi J, Obonai C, Kubo N. Carbon dioxide gas replacement of chronic subdural hematoma using single burr-hole irrigation. *Surg Neurol* 1995;43:574–81.
- [7] Liberson F. The use of various gases in encephalography: summary of 210 cases, using simultaneous displacement apparatus. *Am J Med Sci* 1933;185:478.
- [8] Diemunsch PA, Torp KD, Van Dorsselaer T, Mutter D, Diemunsch AM, Schaeffer R, et al. Nitrous oxide fraction in the carbon dioxide pneumoperitoneum during laparoscopy under general inhaled anesthesia in pigs. *Anesth Analg* 2000;90:951–3.
- [9] DeAngelis LM, Gutin PH, Leibel SA, Posner JB. Intracranial tumors. Diagnosis and treatment. London: Martin Dunitz Ltd.; 2002. p. 73.
- [10] Broderick JP, Brott TG, Grotta JC. Intracranial hemorrhage volume measurement. *Stroke* 1994;25:1081.
- [11] Artru AA. Nitrous oxide plays a direct role in the development of tension pneumocephalus intraoperatively. *Anesthesiol* 1982;57:59–61.
- [12] Friedman GA, Norfleet EA, Bedford RF. Discontinuance of nitrous oxide does not prevent tension pneumocephalus. *Anesth Analg* 1981;60:57–8.



- [13] Ram Z, Knoller N, Findler G, Sahar A. Delayed intraventricular tension pneumocephalus complicating posterior fossa surgery for cerebellar medulloblastoma. *Childs Nerv Syst* 1992;8:351–3.
- [14] Saxena S, Ambesh SP, Saxena HN, Kumar R. Pneumocephalus and convulsions after ventriculoscopy: a potentially catastrophic complication. *J Neurosurg Anesthesiol* 1999;11:200–2.
- [15] Toung T, Donham RT, Lehner A, Alano J, Campbell J. Tension pneumocephalus after posterior fossa craniotomy: report of four additional cases and review of postoperative pneumocephalus. *Neurosurgery* 1983;12:164–8.
- [16] Tripathy P, Chowdhury BK, Bhattacharya A, Munshi AK, Bhattacharya MK. Tension pneumocephalus following posterior cranial fossa surgery in sitting position. *J Indian Med Assoc* 1995;93:109–10.
- [17] Di Lorenzo N, Caruso R, Floris R, Guerrisi V, Bozzao L, Fortuna A. Pneumocephalus and tension pneumocephalus after posterior fossa surgery in the sitting position: a prospective study. *Acta Neurochir (Wien)* 1986;83:112–5.
- [18] Bergeron RT, Rumbaugh CL. Problems incident to pneumographic and other nonangiographic radiologic contrast studies of the brain. *Bull Los Angeles Neurol Soc* 1971;36:1–10.
- [19] Taveras JM, Wood EH. Intracranial pneumography. In: Taveras JM, Wood EH, editors. *Diagnostic neuroradiology*. Baltimore: Williams and Williams; 1964. p. 1248–9.
- [20] Borison HL. Area postrema: chemoreceptor circumventricular organ of the medulla oblongata. *Prog Neurobiol* 1989;32:351–90.
- [21] Hornby PJ. Central neurocircuitry associated with emesis. *Am J Med* 2001;111:106S–12S.
- [22] Koga T, Qu R, Fukuda H. The central pattern generator for vomiting may exist in the reticular area dorsomedial to the retrofacial nucleus in dogs. *Exp Brain Res* 1998;118(2):139–47.
- [23] Millar AD. Central mechanisms of vomiting. *Dig Dis Sci* 1999;44: 39–43.
- [24] Millar AD, Leslie RA. The area postrema and vomiting. *Front Neuroendocrinol* 1994;15:301–20.
- [25] Fujimura M, Kumabe T, Jokura H, Shirane R, Yoshimoto T, Tominaga T. Intractable vomiting as an early clinical symptom of cerebrospinal fluid seeding to the fourth ventricle in patients with high-grade astrocytoma. *J Neuro-Oncol* 2004;66:209–16.
- [26] Toung T, Donham RT, Campbell JN. Prevention of tension pneumocephalus. *Anesthesiology* 1982;57:65–6 (letter).

## Case report

## Diffusion tensor imaging for differentiation of recurrent brain tumor and radiation necrosis after radiotherapy—Three case reports

Hiroshi Kashimura\*, Takashi Inoue, Takaaki Beppu, Kuniaki Ogasawara, Akira Ogawa

*Department of Neurosurgery, Iwate Medical University School of Medicine, 19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate, Japan*

Received 26 October 2005; received in revised form 24 March 2006; accepted 3 April 2006

## Abstract

Fractional anisotropy (FA) is influenced by histological data such as cellularity, vascularity and/or fiber structure in astrocytic tumors. We describe two patients with tumor recurrence and one patient with radiation necrosis who were diagnosed using assessment of FA value. The assessment of FA value in enhanced lesions after radiotherapy may be able to differentiate radiation necrosis from tumor recurrence.

© 2006 Elsevier B.V. All rights reserved.

**Keywords:** Fractional anisotropy; Diffusion tensor imaging; Tumor recurrence; Radiation necrosis

## 1. Introduction

A differential diagnosis between tumor recurrence and radiation necrosis is difficult after radiotherapy of brain tumors using contrast-enhanced magnetic resonance (MR) imaging. Damage to the blood–brain barrier induced by radiation results in leakage of gadolinium into the interstitium, which produces a ring-enhancing lesion that can mimic tumor recurrence [1]. Several accepted methods for non-invasively differentiating tumor recurrence from radiation necrosis are available, including positron emission tomography (PET), single-photon emission computed tomography (SPECT) and  $^1\text{H}$  MR spectroscopy [2–8]. However, using [ $^{18}\text{F}$ ]fluorodeoxyglucose or L-[methyl- $^{11}\text{C}$ ]methionine-PET scanning, a differential diagnosis was occasionally difficult in several low-grade gliomas with hypometabolism or necrotic areas secondary to radiation therapy [9,10]. Using  $^{201}\text{Tl}$  thallium ( $^{201}\text{Tl}$ )-SPECT scanning, increased  $^{201}\text{Tl}$  uptake was observed in both radiation necrosis and inflammatory infectious processes [11].  $^1\text{H}$  MRS allow reliable differential diagnostic statements to be made when the tissues are composed of either pure tumor or pure necrosis, however spectral patterns are less definitive when tissues composed of varying degrees of mixed tumor and necrosis are examined [8].

Recently, diffusion tensor (DT) imaging has been developed to obtain quantitative information regarding the magnitude and directionality of water diffusion [12–16]. Several indices, such as the fractional anisotropy (FA), the relative anisotropy (RA) and the volume ratio (VR) are derived from DT imaging. A comparative study of FA, RA and VR in cat brain demonstrated that FA can precisely measure the degree of deviation from isotropic diffusion [17], and provides the best performance in terms of contrast-to-noise ratio as a function of signal-to-noise ratio in simulations [18,19]. FA value is expressed as numerical value between 0 and 1 without a unit. FA of 0 corresponds to unrestricted isotropic diffusion and 1 corresponds to linear anisotropic diffusion of water. FA was influenced by histological data such as cellularity, vascularity and/or fiber structure in astrocytic tumors [13]. We describe two patients with tumor recurrence and one patient with radiation necrosis who were diagnosed using assessment of the FA values.

## 2. Case reports

## 2.1. MR imaging and image analysis

All scans were performed using a Signa VH/i 3.0 T scanner (General Electric Systems, Milwaukee, Wis.) and standard head coil. A spine echo type echo planar imaging sequence

\* Corresponding author. Tel.: +81 19 651 5111; fax: +81 19 625 8799.  
E-mail address: hkashi@iwate-med.ac.jp (H. Kashimura).



Fig. 1. Left: T1-weighted magnetic resonance (MR) image with contrast medium showing the region of interest (ROI) in the solid portion of the lesion. Right: fractional anisotropy map showing the outline of the ROI traced automatically.

with diffusion gradients applied in six directions was used for the diffusion tensor imaging with the following parameters: repetition time (TR); 10,000 ms, echo time (TE); 84 ms, slice thickness; 6 mm, field of view (FOV); 240 mm<sup>2</sup>, matrix; 256 × 260, 2 mm gap and b factors, 800 s/mm<sup>2</sup>. Fast spin echo T1- and T2-weighted imaging were performed prior to DT imaging, and T1-weighted with contrast medium was performed after DT imaging.

The FA value was calculated using a subprogram of the Functool<sup>TM</sup> image analysis software (General Electric Medical Systems, Buc, France). One large region of interest (ROI) was placed within enhanced region on a T1-weighted contrast medium image. ROI was automatically transferred onto the co-registered FA maps constructed from DT imaging. The FA values were then calculated for each patient using the Functool<sup>TM</sup> image analysis software. The FA value was identified as a mean of values derived for every pixel in a given ROI.

#### 2.1.1. Case 1

A 67-year-old woman had been treated for left anaplastic astrocytoma by surgical resection, radiation and chemotherapy. Eleven months after the initial treatment, follow-up gadolinium-enhanced T1-weighted MR imaging revealed an enlarged enhanced lesion (Fig. 1, left). ROI was placed within enhanced region. The FA value of the enhanced lesion was  $0.27 \pm 0.04$  on the FA map (Fig. 1, right). The lesion was as diagnosed tumor recurrence. The patient underwent craniotomy and then total resection. Histological examination revealed a glioblastoma.

#### 2.1.2. Case 2

A 56-year-old woman had been treated for left frontal astrocytoma by surgical resection, radiation and chemotherapy. Seventeen months after the initial treatment, follow-up MR imaging showed an enlarged enhanced lesion (Fig. 2, left). ROI was placed within enhanced region. The FA

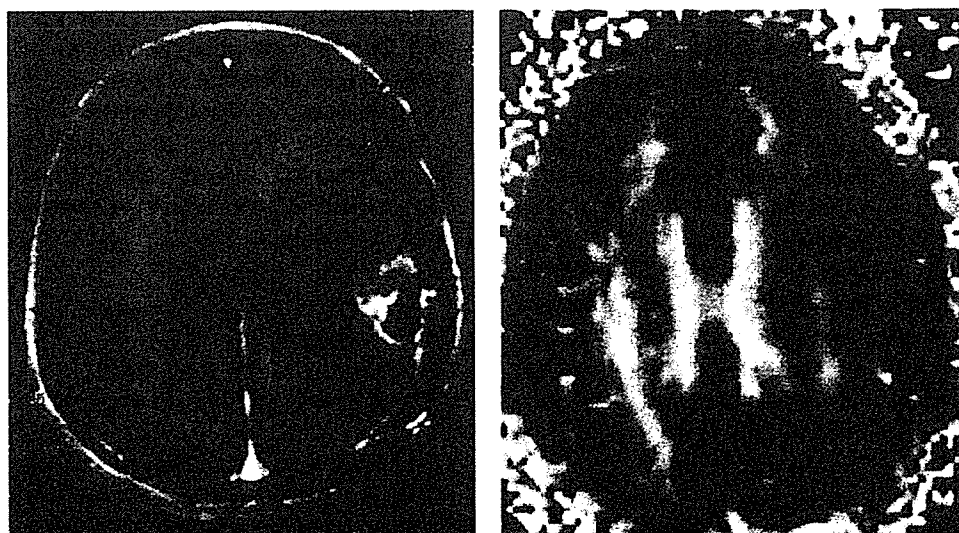


Fig. 2. Case 1—images obtained from a 67-year-old woman. Left: T1-weighted magnetic resonance images with gadolinium revealing heterogeneously enhanced lesions with operative scar in the left parietal lobe. Right: co-registered FA maps from DTI. The FA value was  $0.27 \pm 0.04$ .



Fig. 3. Case 2—images obtained from a 56-year-old woman. Left: T1-weighted magnetic resonance images with gadolinium revealing massive enhanced lesions in the left temporal lobe. Right: co-registered FA maps from DT imaging. The FA value was  $0.29 \pm 0.04$ .

value of the enhanced lesion was  $0.29 \pm 0.04$  (Fig. 2, right). The patient underwent craniotomy and then total resection. Histological examination revealed features of glioblastoma.

#### 2.1.3. Case 3

A 44-year-old man had been treated for right frontal oligoastrocytoma by surgical resection, radiation and chemotherapy. Twenty-four months after the initial treatment, follow-up MR imaging revealed an enlarged enhanced lesion (Fig. 3, left). ROI was placed within enhanced region. The FA value of the enhanced lesion was  $0.17 \pm 0.03$  (Fig. 3, right). The patient underwent craniotomy and then total resection. Histological examination revealed radiation necrosis (Fig. 4).

### 3. Discussion

DT imaging can predict the structural properties of tissue, such as the integrity and orientation of tracts in the brain [20,21]. The FA values in normal white matter show strong directionality of water diffusion, and consequently a high FA value, as water diffusion parallel to the white matter tracts is less restricted than water diffusion perpendicular to them [22]. On the other hand, in astrocytic tumors, almost all normal fibers and cell structures are destroyed by the tumor nidus, or displaced, separating to surround the tumor nidus [23]. These changes may be one cause of the observed decrease in the directionality of water diffusion and decreased FA values [13]. The FA values are influenced not only by tissue damage, but also histologi-

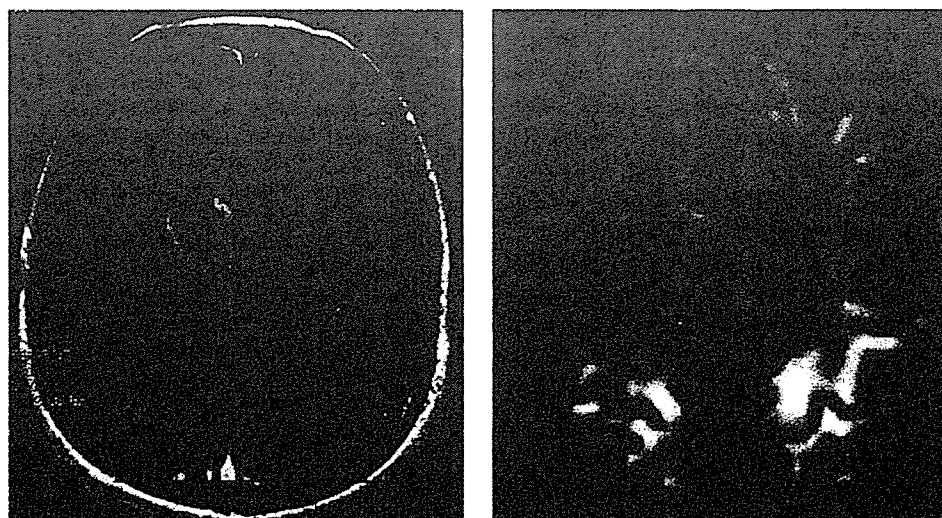


Fig. 4. Case 3—images obtained from a 44-year-old man. Left: T1-weighted magnetic resonance images with gadolinium revealing heterogeneously enhanced lesions with operative scar in the right frontal lobe. Right: co-registered FA maps from DT imaging. The FA value was  $0.17 \pm 0.03$ . Arrows show the area of decreased FA value on the enhanced region.