View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk
brought to you by CORE
provided by UTokyo Repository

博士論文

扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかんの臨床像、神経画像、および病理学的所見に関する研究

曽根　大地

扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかんの臨床像、神経画像、および病理学的所見に関する研究

脳神経医学専攻

指導教官　笠井清登教授

曽根　大地

要旨

扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかんの報告が近年増加しており、臨床像や神経画像が注目され、また非侵襲的な病理評価も望まれている。本研究では、26 名の扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかん患者および 18 名の扁桃体腫大を伴わない側頭葉てんかん患者の臨床像、神経画像、および ^{11}C-メチオニン PET を用いた病理評価について検討した。その結果、中高年発症や良好な薬剤反応性が確認され、MRI や ^{18}F-FDG-PET の解析から患側扁桃体の容積増加および糖代謝低下が示された。更に少数例で ^{11}C-メチオニン PET 集積と扁桃体病理との関連が予備的に示唆された。これらの知見が、今後の病態理解や臨床の発展に寄与しうると考えられる。

目次

1　序文

1.1 側頭葉てんかん

1.1.1.　側頭葉てんかんの定義

1.1.2.　側頭葉てんかんの原因

1.1.3.　側頭葉てんかんの治療

1.2 側頭葉てんかんにおける扁桃体腫大

1.3 ^{11}C-メチオニン PET

1.4 目的

2　方法

2.1 対象

2.2 MRI 画像の撮像と解析

2.3 ^{11}C-メチオニン PET 画像の撮像と解析

2.4 ^{18}F-FDG-PET 画像の撮像と追加解析

2.5 扁桃体腫大検出における視覚的評価の再現性検証

2.6 統計学的解析

3　結果

3.1 臨床的特徴

3.2 MRI 定量解析

3.3 ^{11}C-メチオニン PET

3.4 病理組織学的所見

3.5 ^{18}F-FDG-PET

3.6 扁桃体腫大検出における視覚的評価の再現性検証

4　考察

1 序文

1.1　側頭葉てんかん

1.1.1. 側頭葉てんかんの定義

てんかん発作は脳の過剰な神経細胞活動による一過性の症状であり、てんかんとは、そのような発作を主徴とする脳障害を指し、様々な神経学的・心理社会的障害とも関連する[1]。側頭葉てんかんは、その発作焦点の局在や症状から内側型と外側型に分けられるが、特に内側型は辺縁系構造に発作焦点をもつてんかんで、しばしば上腹部不快感や恐怖などの感情変化あるいは自動症や意識減損を伴う発作を生じ、成人では最も頻度の高い種類であるとされる[2, 3]。一方で外側の新皮質に焦点をもつ外側型は、より頻度が低く、聴覚症状を伴いやすいのが特徴である[4]。

1.1.2. 側頭葉てんかんの原因

てんかんの 3 分の 1 以上は原因が不明である[5]が、一方 MRI などで確認可能な構造異常を伴う種類のてんかんも存在する。側頭葉てんかんでは、最も多いとされる海馬硬化を始めとして、皮質形成異常や腫瘍、血管奇形など様々な原因病変が従来から知られている[2]。近年の病理所見の総説によれば、概して海馬硬化が 40%、腫瘍が 27%、形成異常が 13%程度と報告される[6]。

1.1.3. 側頭葉てんかんの治療

一般にてんかん治療の第一選択は抗てんかん薬による治療であり[7]、2 剤目までで 60%程度の例で発作が抑制されるとされる[8]。一方、十分な抗てんかん薬治療を行っても発作が抑制されない場合は難治性てんかんと言われ、特に側頭葉てんかんの場合は、外科的に焦点部位を切除することで高い治療効果が得られる[9]。

1.2　側頭葉てんかんにおける扁桃体腫大

2003 年の Bower らの報告によれば、明らかな構造異常の見られない側頭葉てんかん 11 名に扁桃体の容積測定を行ったところ、7 名に焦点側の扁桃体腫大を認めたとされ[10]、以降、側頭葉てんかんの焦点側に扁桃体腫大がみられる例の報告が増加してきている[11-13]。近年ではこのような扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかんは、比較的不均質だが側頭葉てんかんの一つのサブタイプとされるようになり[14]、メタ解析の報告によれば、発症年齢が高く、二次性全般化発作がやや少なく、抗てんかん薬に良好に反応するとされている[15]。

更に扁桃体は前頭前野と解剖学的・機能的に強いつながりが知られており、恐怖などの感情の調節にも関与している[16, 17]。扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかんにおいても、焦点側の前部帯状回白質の不等方性拡散（Fractional Anisotropy; FA）の低下が示されており[18]、特徴的な神経回路異常を伴うことが示唆される。

一方前述のように、扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかんは比較的薬物療法への反応が良く[11, 13]、しばしば発作コントロールのための外科手術が必要ない。そのため、扁桃体腫大の病理組織や病態生理はあまり明らかになっていないが、扁桃体腫大の外科手術症例の病理組織学的研究では、未だ症例数は多くないものの、限局性皮質異形成、非特異的グリオーシス、低悪性度神経膠腫の存在が報告されている[11, 12, 19]。低悪性度神経膠腫を含め、脳腫瘍によるてんかんに対しては、手術を行う最適な時期は未だ議論の余地があるされ[20]、経過観察的な管理に否定的なエビデンスも増えてきている[21]。これらの知見から、扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかん患者は、各々の病理組織に応じて、異なった治療的アプローチを必要とすることが示唆される。発作コントロールがなされていても、病理組織が脳腫瘍である場合は手術が必要な可能性があるからである。そのため、非侵襲的な検査で扁桃体腫大の病理を推定することが望まれるが、これまでのところそのような研究はなされていない。

1.3 ^{11}C-メチオニン PET

^{11}C-メチオニン PET は、アミノ酸トレーサーを用いた核医学画像であり、脳腫瘍の同定に有用である。多くの報告で、脳腫瘍における ^{11}C-メチオニン PET の術前診断、治療効果判定、経過観察への有用性が確認されている[22-26]。更に、

いくつかの研究では、胚芽異形成性神経上皮腫瘍や神経膠腫など、てんかんに関連した脳腫瘍の診断／評価における有用性も示されている[27-29]。さらに低悪性度腫瘍と限局性皮質異形成の鑑別に、^{18}F-FDG-PET よりも ^{11}C-メチオニン PET の方が優れていたとの報告もある[30]。これらのことから、腫瘍性病変と非腫瘍性病変の鑑別が必要な扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかんにおいて、^{11}C-メチオニン PET が、その病理評価において有用である可能性がある。

1.4　本研究の目的

側頭葉てんかんは成人で最も頻度の高いてんかんであり、難治性の場合は外科治療が推奨されるが、通常の第一選択は薬物療法である。近年報告が増加している扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかんでは、比較的薬物療法の効果が良好とされるが、腫瘍性病理と非腫瘍性病理の両方の報告があり、その原因によって臨床的な治療アプローチが異なる可能性がある。そのための非侵襲的な病理推定法として、^{11}C-メチオニン PET が候補に挙がる。本研究では、^{11}C-メチオニン PET を用いた側頭葉てんかん患者の扁桃体腫大の病理評価の有用性を検討すると共に、その臨床像や神経画像的特徴についても評価・検討を加えた。

2 方法

2.1　対象

2010 年 10 月から 2012 年 12 月の間に国立精神・神経医療研究センター病院で側頭葉てんかんと診断された患者を対象とした。側頭葉てんかんの診断は、内側側頭葉起源に合致する単純部分発作あるいは複雑部分発作の存在と、頭皮上脳波検査での側頭部領域での局在性てんかん波の存在に基づいて行われた。なお、症状からは内側型の側頭葉てんかんを主として対象としたと考えられるが、各種検査にて厳密に焦点局在を同定しきれていない例も存在するため、外側型を含む可能性もある。

全ての患者に扁桃体腫大の評価のため頭部 MRI 検査を施行した。神経放射線専門医 2 名が、高解像度三次元 T1 強調 magnetization prepared rapid acquisition with gradient echo sequence（MPRAGE）画像矢状断から構成された水平断および冠状断画像を評価し、健側に対しての患側扁桃体を視覚的に確認することで、扁桃体腫大を診断した。脳波異常と同側の扁桃体腫大のある患者群は扁桃体腫大群（AE 群）に、扁桃体腫大のない側頭葉てんかん患者群は対照群に割り当てられた。次の基準のいずれかに当てはまる患者は除外された。

(1) 急性脳炎、髄膜炎、頭部外傷、虚血性脳障害の既往

(2) 局所の神経学的異常、あるいはうつや精神病を含む精神疾患の存在

(3) MRI における側頭葉外の形態学的異常あるいは信号異常

(4) 脳波における側頭部外領域に優位なてんかん波

(5) 石灰化や嚢胞など腫瘍性病変を強く支持する画像所見の存在

(6) 脳波で両側に異常を認める場合

最終的に 26 名の扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかん患者（Amygdala Enlargement ; AE 群 ; 平均年齢±SD　53.1±20.3 歳）と、18 名の扁桃体腫大を伴わない側頭葉てんかん患者（対照群 ; 平均年齢±SD　40.3±20.2 歳）が組み入れられた。AE 群では、MRI において扁桃体腫大以外には明らかな構造的異常はみられなかった。対照群では、MRI で 5 名に海馬硬化、1 名に海綿状血管腫がみられ、残りの 12 名には明らかな異常を認めなかった。対照群については、元々腫瘍の疑いがなく本来は ^{11}C-メチオニン PET 検査を必要としない群であるため、倫理的観点からサンプルサイズを比較的小さくした。そのため、本研究における全体に占める AE 群の割合は既報よりもかなり多いが、それは実際の臨床における頻度を反映しているわけではないと考えられる。計 44 名の患者が腫瘍病変の同定のための ^{11}C-メチオニン PET 検査を受けた。年齢、性別、てんかん発症年齢、罹病期間、発作症状、治療効果前の発作頻度、抗てんかん薬内服数、薬物療法結果、熱性けいれんの既往も調査された。

全ての参加者から書面でのインフォームド・コンセントを得た。本研究は国立精神・神経医療研究センター病院の倫理委員会より承認を得て実施した（承認番

号：A2011-045）。

2.2　MRI 画像の撮像と解析

頭部 MRI 検査は 3 テスラ装置（Siemens 社製、MAGNETOM Verio）を用いて、次に挙げるてんかん患者用にデザインされた撮像プロトコルで行われた。なお、初回 MRI 時点で造影剤は用いなかった。

- 高解像度三次元 T1 強調 MPRAGE 画像：repetition time (TR) 1800 ms, echo time (TE) 2.25 ms, flip angle (FA) 9°, number of excitations (NEX) 1, effective thickness 0.80 mm with no gap, 208 slices, matrix 256 × 256 or 288 × 320, field of view (FOV) 25 cm
- T2 強調水平断像：TR 5000 ms, TE 81 ms, FA 140º, NEX 1, thickness 3.0 mm with 1.2-mm gap, 35 slices, matrix 348 × 512, FOV 25 cm
- FLAIR 水平断/冠状断像：TR 12000 ms, TE 94 ms, TI 2700 ms, FA150°, NEX 1, thickness 3.0 mm with 1.2-mm gap, 35-42 slices, matrix 202 × 320, FOV 25 cm

視覚的評価では、MRI 画像は 15-30 年の経験を有する 2 名の神経放射線科医によって、てんかん原性の側性を含む臨床情報を得た上で読影された。読影に用いた水平断と冠状断のスライス厚は 3mm であった。2 名はそれぞれ別の患者画

像を独立に評価し、合意などの条件は特に定められていない。基本的な診断基準として、扁桃体腫大は、水平断と冠状断の両方の MRI 画像で、3 つの連続するスライスで、反対側の扁桃体よりも大きいと判断される場合に診断された。実際の臨床を想定したため、本研究では視覚的評価による診断を優先したが、付加的に FreeSurfer ソフトウェア（version 5.1, https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu）を用い自動容量測定による解析も行った。FreeSurfer による画像の処理過程として、非脳組織の除去、Talairach 変換、皮質下白質と灰白質の分割が自動で行われた。

扁桃体容積の側性を調べるため、患側および健側の扁桃体容積は Laterality Index (LI)として表され、次のように計算された。

LI = (larger side – smaller side)/(larger side + smaller side)

2.3 ^{11}C-メチオニン PET 画像の撮像と解析

^{11}C-メチオニン PET 検査では、スキャンの 20 分前に体重 1kg あたり ^{11}C-メチオニン 6-8MBq が経静脈的に投与された[31]。すべての検査は 16 スライスの PET/CT スキャナー（Siemens 社製、Biograph 16）を用いて行われた。CT は頭部用プロトコル（250mAs、130keV、section width 3mm, CT rotation 0.75s）で行われた。エミッションスキャンでは、三次元モードの脳 PET/CT プロトコル（15min/bed position, matrix 336x336, pixel size 0.89mm x 0.89mm, FOV 30.0cm axial）が用いら

れた。撮像時間は 15 分で、検査前後に発作はみられなかった。

^{11}C-メチオニン PET 画像は標準的な再構成ソフトウェア（Siemens 社製、e-soft）を用いて CT データを用いた減弱補正により再構成された。再構成法として、FORE (Fourier Rebining)および OSEM (Ordered Subsets Expectation-Maximization)を用い、OSEM のパラメーターは Subset 数 21、Iteration 数 4 とした。

最終的な PET/CT 画像は、最初に 1 名の核医学専門医によって評価された。腫大した扁桃体の ^{11}C-メチオニン集積を視覚的評価と半定量的測定によって評価した。視覚的評価にあたり、評価者は臨床情報や MRI の結果を得たうえで読影した。PET/CT の合成画像を注意深く視察し、反対側と比較することで、評価者は腫大した扁桃体への ^{11}C-メチオニン集積の異常上昇がある群（Met (+)AE 群）と、無い群（Met (-)AE 群）に判別した。

半定量的解析では、MRI での病変部に対応する球状の関心領域(Volume of Interest；VOI)が、^{11}C-メチオニン PET/CT 合成画像上で用手的に設定され、Standardized Uptake Value（SUV）の最大値と平均値が得られた。SUV は主要な集積領域を含む最低 2cm^3 の領域に対する容積あたりの放射能濃度を、体重あたりの投与放射能量で割ることで計算される。トレーサーの病変部への集積は、病変部の平均 SUV を反対側対応部位（健側扁桃体）の平均 SUV 値で除することで得られる、L/C 比（Lesion-to-Contralateral Ratio）を用いて評価された。

2.4　^{18}F-FDG-PET 画像の撮像と追加解析

腫瘍性病変の鑑別能力について比較するため、過去の ^{18}F-FDG-PET 検査画像を後方視的に探索した。この探索及び追加解析は 2016 年 8 月に行われた。

44 名中 41 名が発作間欠期の ^{18}F-FDG-PET 検査を受けていた。検査プロトコルとして、6 時間以上の絶食の後、血糖値上昇がないことを確認し、スキャン開始 40 分前に体重 1kg あたり ^{18}F-FDG を 4-6MBq 経静脈的に投与した。PET/CT スキャンのプロトコルは前出の ^{11}C-メチオニン PET と同様であった。

^{18}F-FDG-PET 画像の解析は、^{11}C-メチオニン PET とは異なり、既に標準テンプレートが得られていたため自動的な解剖学的標準化による定量解析を用いた。全ての画像を statistical parametric mapping 8 software （SPM8, http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/）により、モントリオール神経学研究所座標に基づいた標準化定位空間へと標準化した。解剖学的標準化には過去の当施設の ^{18}F-FDG-PET 画像から作成したテンプレートによる、12 値の線形アフィン変換と、16 回の非線形反復アルゴリズムが用いられた。標準化された画像は、PMOD ソフトウェア（http://www.pmod.com/web/）と解剖学的自動ラベリング（Automated Anatomical Labeling; AAL）テンプレート[32] を用いて定量解析された。

PMOD ソフトウェアにより各画像の左右の扁桃体 VOI の値が計算され、患側

扁桃体の放射能の平均値を反対側対応部位（健側扁桃体）の平均値で除することで 41 名の患者の L/C 比を得た。

2.5　扁桃体腫大検出における視覚的評価の再現性検証

扁桃体腫大の視覚的評価について再現性を検証するため、同一の 44 名の画像に対して、2016 年 8 月に再評価を行った。3 名の神経放射線医がそれぞれ独立し、側方性の情報と共にランダムに表示した各画像を視覚的に評価し、AE 群と対照群に分類した。3 名のうち 1 名は当初の視覚的評価を行った同一評価者（評価者 A）で、残る 2 名は当初の視覚的評価には関与していなかった（評価者 B、C)。過去の分類との一致度および各評価者間での一致度が測定された。

2.6　統計学的解析

本研究は扁桃体腫大を有する患者に対する ^{11}C-メチオニン PET の役割に関する探索的研究としてデザインされたため、第 1 種および第 2 種の過誤を考慮したサンプルサイズの見積もりは行われていない。統計解析ソフトとして PASW statistics18 が用いられ、0.05 未満の P 値を有意とした。AE 群と対照群の間の、平均年齢、発症年齢、罹病期間、扁桃体容積の LI 値に関する比較には、2 標本 t 検定が用いられた。他の二値パラメーターは $\chi 2$ 検定で比較された。扁桃体腫大

患者の患側と健側の扁桃体容積に関して、対応のある t 検定を用いて比較した。^{11}C-メチオニン PET の L/C 比は、Met (+)AE 群、Met (-)AE 群、対照群の 3 群で比較され、one-way ANOVA と post-hoc Tukey 検定を用いて比較した。3 群間比較のため、Bonferroni の補正を用いて 0.017 未満の p 値を有意とした。^{18}F-FDG-PET の L/C 比も Met (+)AE 群、Met (-)AE 群、対照群の 3 群で比較され、one-way ANOVA を用いて検定された。視覚的評価の再現性検証には、各評価者の評価と過去の分類との一致度、および各評価者間の評価について、コーエンのカッパ係数を用いて検定した。

3　結果

3.1　臨床的特徴

AE 群と対照群の臨床的情報を表 1 に示した。AE 群では、平均（±SD）発症年齢は 43.8±23.1 歳で、26 名中 11 名が 60 歳以上の発症であった。平均（±SD）罹病期間は 9.3±11.6 年で、その範囲は 0 年から 51 年とばらつきが大きかった。熱性けいれんの既往を持っていたのは 2 名であった。26 名中 14 名には前兆がみられず、5 名に二次性全般化発作を認めた。11 名は抗てんかん薬治療にても発作が抑制されなかった。

一方、扁桃体腫大を持たない側頭葉てんかんである対照群では、より若い発症

年齢（24.5±17.8 歳）や、発作頻度が AE 群（12.6±14.1 回/月）に比べて少ない（4.7±9.3 回/月）ことなどがみられた。18 名中 14 名が薬剤抵抗性であった。性別、脳波異常の側方性、罹病期間、熱性けいれん既往、内服薬剤数、発作型には両群間で有意差は見られなかった。

表 1 ：26 名の扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかん群（AE 群）と伴わない 18 名の側頭葉てんかん群（対照群）の臨床的プロファイル

	AE 群 (n=26)	**対照群 (n=18)**	**P 値**
側方性 （人数）			
異常脳波側 （右：左）	15:11	11:7	NS
性別 （人数）			
男性：女性	11:15	9:9	NS
調査時年齢 （歳）			
平均±SD	53.1 ± 20.3	40.3 ± 20.2	< 0.05
罹病期間 （年）			
平均発症年齢±SD	43.8 ± 23.1	24.5 ± 17.8	< 0.01
平均罹病期間±SD	9.3 ± 11.6	15.8 ± 17.7	NS
発作型 （人数）			
二次性全般化発作あり	5	8	NS
前兆なし	14	5	NS
治療効果前の発作頻度 （数）			
1 ヶ月あたりの平均発作回数±SD	12.6 ± 14.1	4.7 ± 9.3	< 0.05
薬物療法 （数）			
平均抗てんかん薬内服数±SD	1.46 ± 1.14	1.94 ± 1.00	NS
抗てんかん薬で発作抑制された人数	15	4	< 0.05
その他の臨床経過 （人数）			
熱性けいれんの既往あり	2	5	NS
60 歳以上の発症	11	1	< 0.01

NS: 有意差なし

3.2　MRI 定量解析

AE 群の個別の扁桃体容積を表 2 に示す。焦点側の腫大した扁桃体容積は、平均（±SD）で 1900.9±380.4mm^3 で、1261.5mm^3 から 3085.4mm^3 の範囲であった。反対側の扁桃体容積は平均（±SD）1545.3±304.5mm^3、範囲が 889.0mm^3 から 2289.1mm^3 で、有意に小さかった（p<0.01, 図１）。LI の平均（±SD）値については、AE 群と対照群でそれぞれ 0.111±0.079 と 0.054±0.051 で、AE 群で有意に高かった（p<0.01, 図２）。

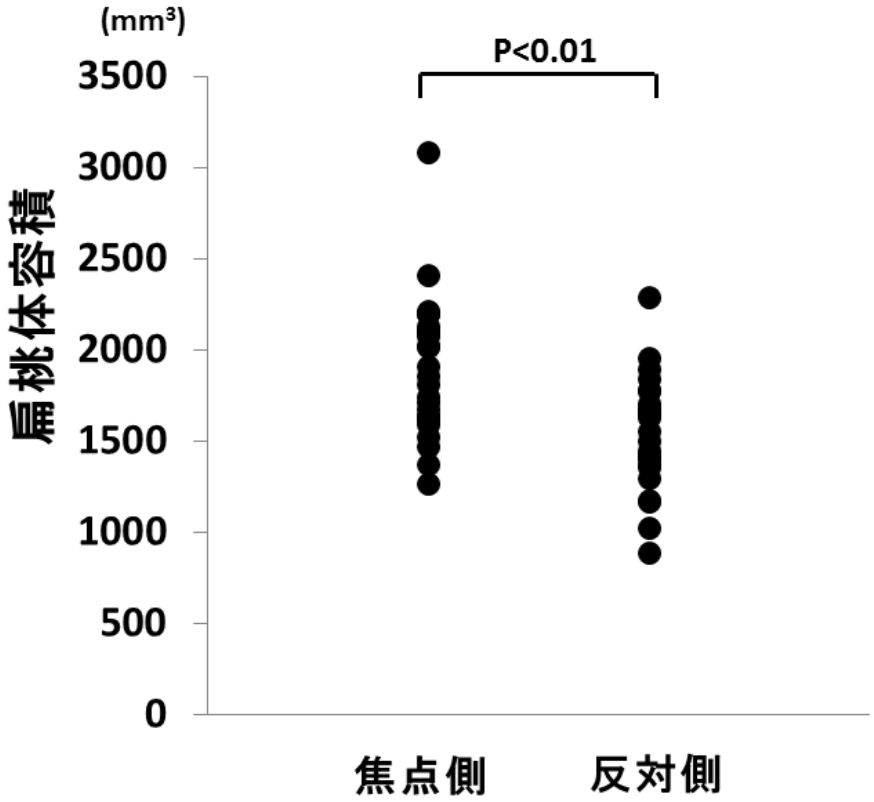

図１：扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかん群（AE 群）における、焦点側と反対側の扁桃体容積比較。焦点側の扁桃体容積は反対側に比して有意に増加していた（対応のある t 検定、p<0.01）。

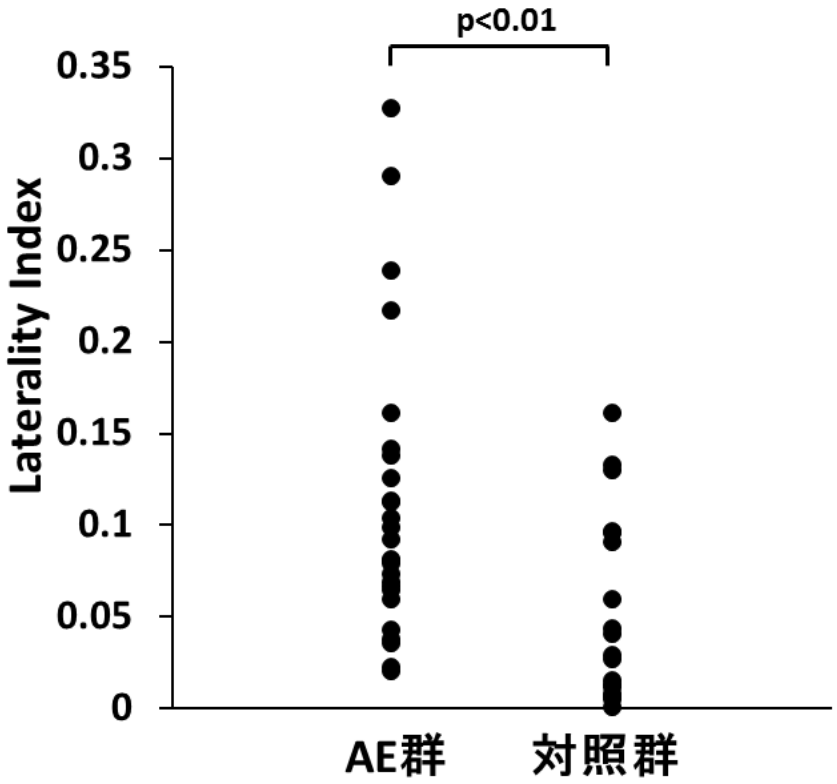

図２：AE 群と対照群における Laterality Index（LI）値の比較。LI 値は AE 群において有意に高値であった（2 標本 t 検定、p<0.01）。

3.3　^{11}C-メチオニン PET

^{11}C-メチオニン PET 画像の視覚的評価では、腫大した扁桃体への集積増加は 26 名の AE 群のうち 7 名にみられた（表 2）。対して、対照群では扁桃体を含めて脳への ^{11}C-メチオニンの集積増加部位はみられなかった。図３に、Met (+)AE 群、Met (-)AE 群、対照群の半定量的測定による L/C 比を示す。3 群の L/C 比の平均（±SD）値はそれぞれ 1.39±0.22、1.04±0.07、1.00±0.06 で、統計学的解析に

より Met (+)AE 群の値が他の 2 群より有意に高いことが示された（図３）。図３に基づき、メチオニン陽性を示唆する L/C 比のカットオフ値は 1.2 程度と見積もられた。Met (+)AE 群と Met (-)AE 群の腫大側の扁桃体容積の平均（±SD）値はそれぞれ 2051.3±525.7mm^3、1845.5±311.2mm^3 で、2 群間で有意差は見られなかった。

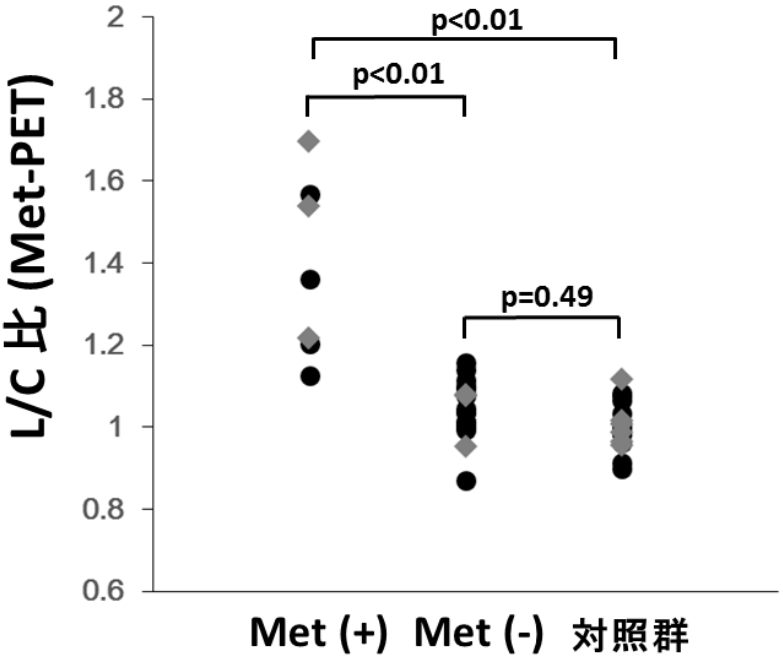

図３：Met (+)AE 群、Met (-)AE 群、対照群の半定量的測定による L/C 比の比較。L/C 比は、Met (+)AE 群にて他の 2 群よりも有意に高いことが確認された（post-hoc Tukey 検定、p<0.01）。菱形は病理組織学的診断結果を有する例を示す。

表２：26 名の扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかん群（AE 群）における画像および病理組織学的所見

患者番号	MRI				^{11}C-Met 集積		病理組織		外科治療	
	腫大側(視覚)	扁桃体容積 (mm^3)		Laterality Index	視覚評価	L/C 比	扁桃体	海馬	術式	予後*
		右	左							
1	右	1905.7	1626.9	0.079	-	1.00	NA	NA	NA	NA
2	右	1586.6	1370.4	0.073	-	1.04	NA	NA	NA	NA
3	右	1637	1782.1	0.042	-	1.08	FCD	NA	NA	1B
4	左	1446.5	1812.9	0.112	-	1.01	NA	NA	NA	NA
5	右	1708.6	1401.3	0.099	-	1.11	NA	NA	NA	NA
6	左	1953.8	2404.7	0.103	-	1.10	NA	NA	NA	NA
7	右	1261.5	1174.7	0.036	-	1.09	NA	NA	NA	NA
8	左	1295.8	1523.4	0.081	+	1.13	NA	NA	NA	NA
9	右	2197.3	1653.3	0.141	-	1.05	NA	NA	NA	NA
10	右	2128.8	1769.3	0.092	-	1.14	NA	NA	NA	NA
11	右	1615.5	889	0.290	+	1.22	NA	NA	NA	NA
12	左	1665.7	1742.6	0.023	+	1.70	FCD	海馬硬化	NA	1A
13	左	1842.7	2106.1	0.067	-	1.01	NA	NA	NA	NA
14	右	2100.5	1352.4	0.217	+	1.54	神経節細胞腫	Gliosis	SAH	NA
15	右	2099.4	1673	0.113	+	1.20	低悪性度星細胞腫	NA	NA	NA
16	左	1644	1852.7	0.060	-	1.16	NA	NA	NA	NA
17	左	1704.5	2192.6	0.125	+	1.57	NA	NA	NA	NA
18	右	2074.5	1498.8	0.161	-	0.87	NA	NA	NA	NA
19	右	2209.3	1675	0.138	-	1.08	過誤腫	Gliosis	SAH	NA
20	右	1372.2	1165.9	0.081	-	0.99	NA	NA	NA	NA
21	左	1549	1671.1	0.038	-	0.95	空胞変性	海馬硬化	NA	NA
22	右	1471.1	1412.7	0.020	-	1.04	NA	NA	NA	NA
23	左	2289.1	2012.7	0.064	-	1.08	NA	NA	NA	NA
24	左	1423	1632.6	0.069	-	1.01	NA	NA	NA	NA
25	右	2019.7	1023.5	0.327	-	1.00	NA	NA	NA	NA
26	左	1896.4	3085.4	0.239	+	1.36	NA	NA	NA	NA

+: ^{11}C-メチオニン集積増加、NA: 情報なし、FCD: 限局性皮質異形成、SAH：選択的扁桃体海馬切除術、*: Engel 分類[33]による発作予後を記載した

3.4　病理組織学的所見

表 2 に手術（選択的海馬扁桃体切除術または病変切除術）を受けた 6 名の AE 群患者の病理組織学的検査の結果を示す。Met (+)AE 群と Met (-)AE 群の各 3 名ずつの患者が発作コントロール不良のため手術を受けた。Met (+)AE 群では、3 名中 2 名に腫瘍性病変（低悪性度星状細胞腫、神経節細胞腫）がみられ、残り 1 名は限局性皮質異形成であった。Met (-)AE 群では 3 名全員において、病理は非腫瘍性病変を示した（限局性皮質異形成、空胞変性、過誤腫）。^{11}C-メチオニンの集積の半定量的評価から、腫瘍性病変を示した 2 名において、L/C 比も他の 4 名より高いことが示された。図 4 に Met (+)AE 群と Met (-)AE 群のうち病理組織学的所見の得られた例の画像所見を示す。また、海馬の病理については 4 名で情報が得られ、2 名が海馬硬化、2 名がグリオーシスであった。

対照群では、6 名が選択的海馬扁桃体切除術、前方側頭葉切除術、病変切除術を受け、病理組織学的には 5 名に海馬硬化、1 名に海綿状血管腫がみられた。いずれも非腫瘍性病変であり、これらの患者には扁桃体や海馬への ^{11}C-メチオニン集積増加は見られなかった。

上記以外の患者では、抗てんかん薬による発作コントロールが良好あるいは患者自身が手術を希望しないなどの理由により、手術が行われなかったため、神経病理学的所見は得られなかった。

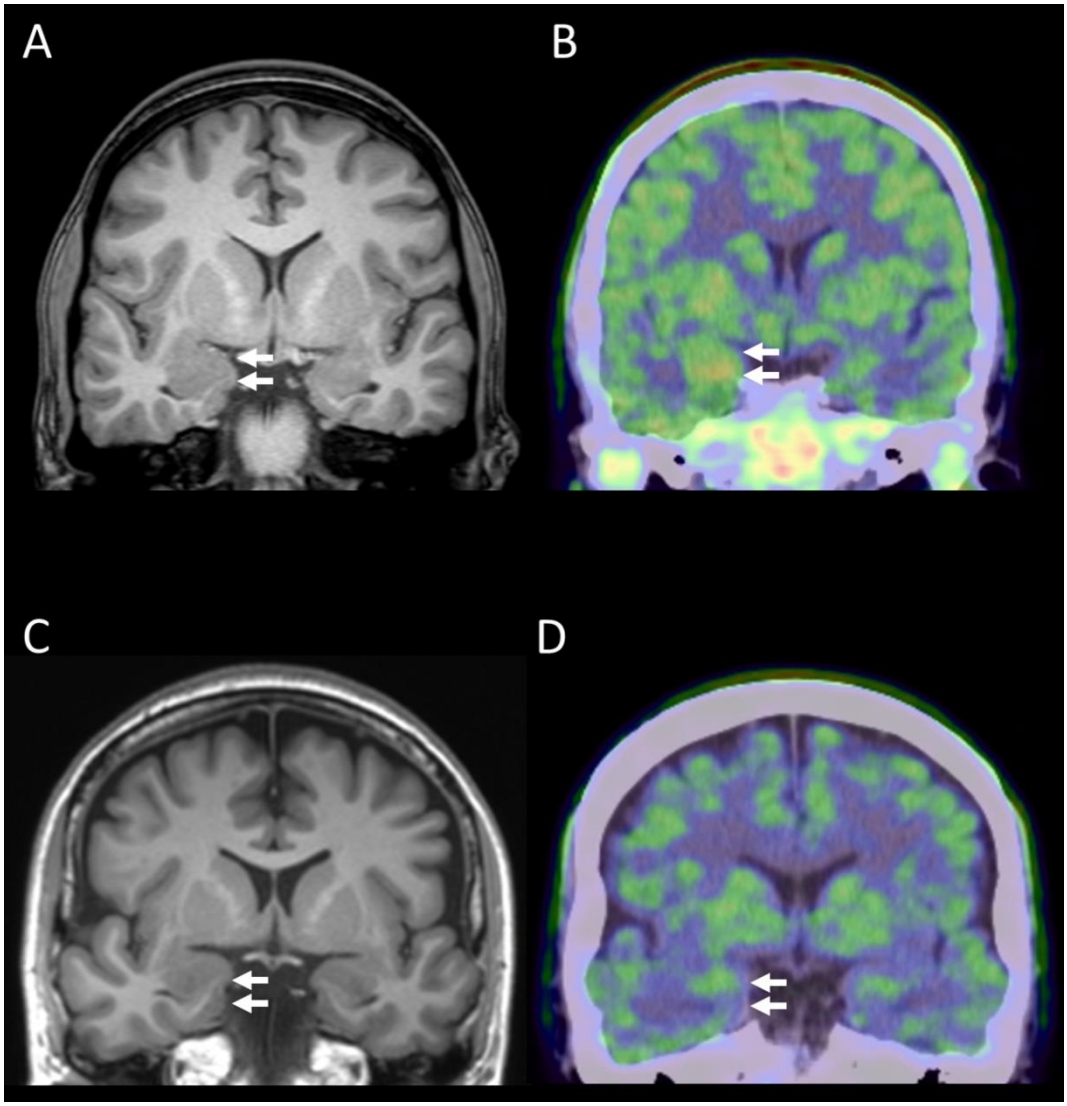

図４：腫瘍例・非腫瘍例における MRI 画像と ^{11}C -メチオニン PET 画像所見。(A) 発症 1 年の右側頭葉てんかんの 21 歳女性。MRI の T1 強調像にて右扁桃体腫大を認める（矢印）。 (B) 腫大した扁桃体には ^{11}C-メチオニンの集積増加が認められた（矢印）。その後、病理組織学的に神経節細胞腫が確認された。 (C) 発症 5 年の右側頭葉てんかんの 56 歳女性。T1 強調像冠状断にて、右扁桃体腫大を認める（矢印）。 (D) 腫大した扁桃体への ^{11}C-メチオニンの集積増加は認められない（矢印）。その後、病理組織学的に過誤腫が確認された。

3.5　^{18}F-FDG-PET

図５に、Met (+)AE 群、Met (-)AE 群、対照群の ^{18}F-FDG-PET の定量的測定による L/C 比を示す。3 群の L/C 比の平均（±SD）値はそれぞれ 0.94±0.11、0.97±0.10、0.98±0.07 で、有意差はみられず（p=0.60）、病理組織学的所見のある例に関しても一定の傾向は見られなかった。

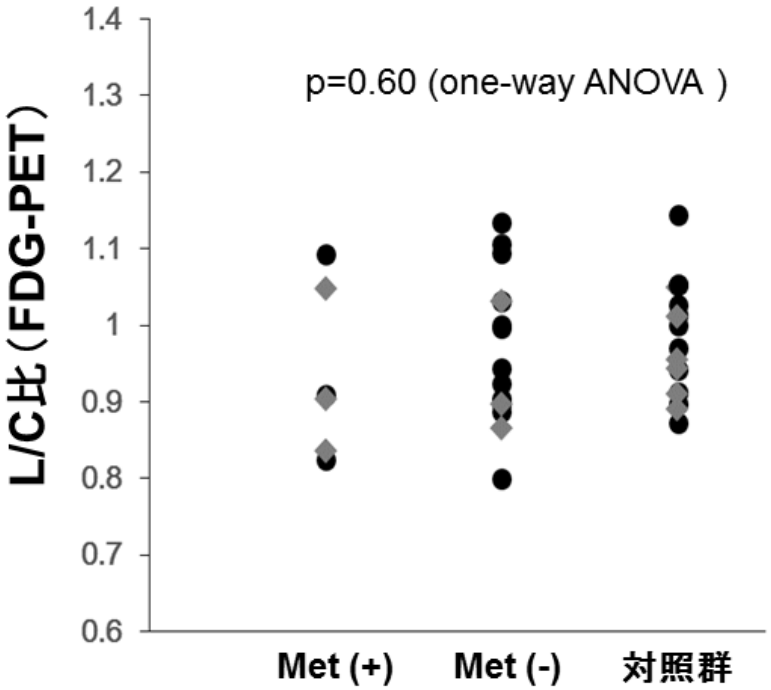

図５：Met (+)AE 群、Met (-)AE 群、対照群の定量的測定による ^{18}F-FDG-PET における L/C 比の比較。3 群間で有意差は認めなかった（one-way ANOCA、p=0.60）。菱形は病理組織学的診断結果を有する例を示す。

3.6　扁桃体腫大検出における視覚的評価の再現性検証

表３に再現性検証の結果を示す。3 名の評価者の当初の分類時の結果との一致度は、カッパ係数でいずれも概ね 0.5 前後と中等度の一致であった（表３－１）。再現性検証時の評価者間での一致度はややばらつきがあり、中等度～良好な一致であった（表３－２）。

表３－１：扁桃体腫大検出における視覚的評価の再現性：過去の結果との比較

	評価者 A	**評価者 B**	**評価者 C**
AE 群(n=26)での一致度	20/26	22/26	23/26
対照群(n=18)での一致度	13/18	11/18	13/18
コーエンのカッパ係数	0.487	0.469	0.617
P 値	0.001	0.002	<0.001

表３－２：再現性検証時における評価者間での一致度（カッパ係数）

	評価者 A	**評価者 B**	**評価者 C**
評価者 A	-	0.430	0.764
評価者 B	0.430	-	0.552
評価者 C	0.764	0.552	-

4　考察

今回の研究で、我々は MRI で区別が難しい腫大扁桃体の腫瘍性病変と非腫瘍性病変を区別する目的で、^{11}C-メチオニン集積の評価を行った。加えて、先行研

究[11, 12]と同様に、扁桃体腫大は MRI における視覚的方法と定量的方法の両方で評価された。我々の知る限り、予備的ながら、本研究は扁桃体腫大の病理と ^{11}C-メチオニン PET の所見を比較した最初の研究であり、更に臨床的・神経画像的にも先行研究の結果をある程度確認でき、有意義であったと考える。

^{11}C-メチオニンの集積増加は 26 名の扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかん患者のうち 7 名に視覚的に認められ、半定量的解析により確認された。病理組織学的所見が得られた患者数は少なかったが、^{11}C-メチオニン集積と扁桃体の病理には関連が示唆された。対照群では手術を受けた 6 名全てが非腫瘍性病変を有し、^{11}C-メチオニン PET での集積を認めない点と矛盾しなかった。最終的に ^{11}C-メチオニン集積を認めなかった手術例 9 例は全例非腫瘍性の病理結果であり、^{11}C-メチオニン PET は腫瘍性病変の除外に有用である可能性がある。そのための L/C 比のカットオフ値は暫定的に 1.2 前後と見積もられたが、より正確な値の決定にはさらなる研究が必要と思われる。過去の研究では、^{11}C-メチオニンの集積と腫瘍性病変との関連性が強く示唆されている[22-24, 26, 30, 34]。今回の研究は、側頭葉てんかんにおける扁桃体腫大においても、^{11}C-メチオニン集積増加が腫瘍性病変を示唆する可能性を示した。加えて、^{11}C-メチオニンの集積増加の有無の 2 群間に、腫大した扁桃体の容積に有意差は見られなかった。それゆえ、非常に予備的ではあるものの、今回の結果からは ^{11}C-メチオニン PET が扁桃体腫大を伴

う患者群の臨床的な方針決定において価値ある情報を与えうると考えられる。

臨床的所見については、今回の扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかん患者は、対照群に比して、より遅い発症年齢と良好な薬剤反応性がみられた。特に 60 歳以上の高齢発症患者の割合が比較的高く（26 名中 11 名、42%）、扁桃体腫大に関する先行研究とも合致する[10-12, 35]。いくつかの報告で、高齢発症てんかんの 30-50%は原因が不明とされており[36-38]、これらの高齢発症の潜因性てんかんに一定数の腫瘍に関連した扁桃体腫大の群が含まれる可能性があり、そのような例においても ^{11}C-メチオニン PET が、MRI ではっきりと診断できない腫瘍性病変を同定できるかもしれない。

更に近年のメタ解析が先行研究に共通する事項をまとめており、その中では高い発症年齢、良好な薬剤反応性、二次性全般化発作がやや少ない傾向が示されている[15]。二次性全般化発作については、本研究では有意差はなかったものの、扁桃体腫大群ではやや少ない傾向が確認された（表 1 ：AE 群で 26 名中 5 名、対照群で 18 名中 8 名、p=0.07）。一方で、扁桃体は前頭前野と解剖学的・機能的に強くつながり、感情の調節にも関与している[16, 17]ため、前兆の症状についても特徴があるかもしれないが、本研究では前兆の内容については調査されておらず、前兆のある患者の割合はむしろやや少ない傾向がみられた（表 1 ：AE 群で 26 名中 14 名が前兆なし、対照群では 18 名中 5 名、p=0.09）。神経心理学的

な知見についても本研究では調査していないが、別のコホートを用いた我々の他の研究で海馬硬化と比べて有意差がなかったと報告している[18]。いずれにしても前兆や神経心理学的知見については先行研究にもあまり調査がなく、今後の大規模な研究が必要と考えられる。

MRI については、本研究では視覚的評価に基づいて扁桃体腫大を診断し、補助的に定量的解析を行った。結果的に AE 群の LI 値の平均は 0.111 であり、LI 値を用いた他の扁桃体腫大の研究でも 0.10 から 0.18 程度の値が報告されている[11, 18]。但し、対照群に比べて LI 値は有意に高値だったものの、オーバーラップも見られた点については、後述のように限界点として扱われる必要があるだろう。

側頭葉てんかんにおける腫大した扁桃体の組織病理学的所見を報告した研究はいくつか見られる。Kim らは 12 名の扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかんの手術例を報告し、8名に限局性皮質異形成、4名に低悪性度神経膠腫が確認された[19]。更にこの報告では 12 名中 4 名には海馬硬化も病理学的に確認されている。別の報告で腫大した扁桃体に非特異的グリオーシスがみられたとする報告もみられる[11, 12]。扁桃体腫大の患者群に腫瘍と形成異常の病理が混在し、また海馬硬化も一部の患者に見られるという点で、本研究の結果とも合致すると考える。

脳腫瘍患者におけるてんかんの頻度は 30%かそれ以上とされており[39]、胚

芽異形成性神経上皮腫瘍や神経節膠腫といった低悪性度で緩徐増大性の腫瘍が特にてんかん原性となりやすいと言われる[40, 41]。低悪性度神経膠腫によるてんかんは通常は薬剤抵抗性だが、いくつかの報告で、そういった患者の多くが手術により良好な発作予後が得られたとされている[39, 41]。しかしながら、脳腫瘍によるてんかんに対して、薬物療法と外科治療を前方視的に比較した研究はなく、それゆえこれらの患者群において手術を行う最適な時期は未だ議論の余地があると言われている[20]。一方で、低悪性度神経膠腫において経過観察的な管理に否定的なエビデンスも増えてきている。Mandonnet らは、未治療の低悪性度乏突起膠腫あるいは混合性神経膠腫は、前悪性状態においても持続的に増大すると報告している[21]。今回の我々の結果からは、扁桃体腫大の例の一定割合で ^{11}C-メチオニンの集積増加がみられ、これらの病変の一部には脳腫瘍が伴うと思われる。更に、6 例の扁桃体腫大を伴わない側頭葉てんかん患者においても、非腫瘍性病変と ^{11}C-メチオニンの非集積がみられ、^{11}C-メチオニン PET の腫瘍除外における有用性が示唆された。一方で、胚芽異形成性神経上皮腫瘍に関しては ^{11}C-メチオニン集積が見られなかったという例の報告もある[27, 28]。しかしながら、胚芽異形成性神経上皮腫瘍は MRI で高頻度に著明な T2 延長を呈するため、経験ある放射線科医であれば鑑別できるであろう。扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかん患者では比較的抗てんかん薬に良好な反応が見られる[10-12]ため、扁桃

体腫大のみの所見ではてんかん外科の適応となりにくい。しかしながら、腫瘍が疑われる患者では判断は変わってくるはずである。それゆえ、^{11}C-メチオニン PET は扁桃体腫大患者における腫瘍の早期発見のみならず、適切な臨床判断にも寄与する可能性が示唆される。

本研究では追加解析として、^{18}F-FDG-PET の定量解析も行った。^{18}F-FDG-PET はほとんどの患者で行われていたが、統計的に 3 群間での差は認められず、また病理組織所見の得られた例の中でも一定の傾向はみられなかった。^{18}F-FDG-PET は高悪性度腫瘍の同定に有用であり広く用いられているが、一方で低悪性度腫瘍の診断にはあまり有用でないことが知られている[42]。てんかんを生じる腫瘍は主に低悪性度腫瘍であることが多いため[39]、本研究のような扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかんの病理評価には、^{18}F-FDG-PET の有用性は低いと考えられる。一方で側頭葉てんかんの焦点同定においては ^{18}F-FDG-PET は非常に有用で広く用いられており、焦点側での糖代謝低下を検出することができる[43]。^{18}F-FDG-PET の L/C 比はいずれの群でも平均で 1 を下回り、焦点側の糖代謝低下を反映したものと考えられる。

今回の研究にはいくつかの限界が存在する。全体の症例数が比較的小さく、病理組織学的な診断が得られた例数は特に少ない。^{11}C-メチオニン集積増加のある扁桃体腫大群では 3 例のみであり、2 例は腫瘍であったが、1 例は限局性皮質異

形成であった。一方で、^{11}C-メチオニン非集積群でも 1 例の限局性皮質異形成がみられ、L/C 比も低かった。限局性皮質異形成における ^{11}C-メチオニン集積については、一般に脳腫瘍の集積より低いとされている[30]。しかしながら、^{11}C-メチオニン集積増加がみられたという一例報告もみられる[44]。限局性皮質異形成に ^{11}C-メチオニン集積増加がみられた正確な機序は不明だが、生じうる説明としては、血液脳関門の破綻が ^{11}C-メチオニンの細胞外スペースへの漏出をもたらした可能性がある[45]。あるいは、反応性グリオーシスによるアミノ酸輸送の変化などが、集積増加に関連した可能性もある。しかしながら、限局性皮質異形成におけるこれらの病態生理を支持する明確な証拠はなく、これを明らかにするには多施設研究を含む大きな規模で、病理組織学的所見と対比した研究が必要である。次に、扁桃体腫大の定義が視覚的評価に基づいており、定量解析は補助的であったことが、定義をあいまいにし得ると考えられる。また再現性検証時において視覚的評価による診断の一致度が中等度に留まったことも、本研究の限界点であろう。視覚的評価を優先することで実臨床に近い研究にはなり得たと考えるが、一方で定量解析での扁桃体腫大群と対照群の LI 値はある程度オーバーラップしていた。一症例においては、視覚的評価と反対側の扁桃体容積の方が高値であった（表２：23 番）。しかしながら、FreeSurfer などによる定量解析もいくつか問題があり、扁桃体に関しては用手的分割との相関が中等度に留ま

ったという報告もある[46]。あるいは対象者の年齢層が高かったため、非特異的な白質病変が増え、FreeSurfer による分割の正確性に問題をもたらした可能性もある。また海馬硬化で扁桃体容積の減少が見られる報告もあり[47]、海綿状血管腫を含め他の病態でも扁桃体の非対称は起こるのかもしれない。しかし、そういった扁桃体の非対称は、扁桃体腫大のみを伴う今回の研究対象の群とは異なるはずである。LI 値は対称性に関する比較的標準的なインデックスだが、今回のような研究では理想的なスケールではないかもしれない。また今回の方法や結果は、扁桃体腫大の定義や臨床的特徴、病理組織学的結果を含め、概して先行研究とも一貫している。そして実際のところ、扁桃体病理と ^{11}C-メチオニン集積については、LI 値に深刻な影響を受けないと考えられる。扁桃体腫大の定義の曖昧さに関する問題は決して無視できないものの、きわめて重大な問題点とは言えないと考える。更に既に蓄積された脳腫瘍に関する ^{11}C-メチオニン PET のエビデンスも、それが扁桃体腫大における腫瘍病変の早期発見や適切な臨床判断に潜在的に貢献するという我々の仮説を支持しうるであろう。

5　結論

今回の研究では、扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかん患者の一部に、腫大した扁桃体への ^{11}C-メチオニン集積増加が認められ、少数例で腫瘍病理との関連が予

備的に示唆された。臨床的には既報に準じた中高年発症や良好な薬剤反応性などが確認された。これらの知見が今後のこの分野のより良い理解や臨床の発展に寄与しうると考えられる。

謝辞

平素より精神神経科の中でのてんかん分野の重要性に御配慮いただき、私に機会を与えてくださった主任教授の笠井清登先生に心から感謝申し上げます。また、研究初期からご協力いただき現在は東京大学医学部附属病院精神神経科の谷口豪先生、本研究の中核である ^{11}C-メチオニン PET や解析について御指導いただいた国立精神・神経医療研究センターの伊藤公輝先生、私を神経放射線科医として雇用して頂き画像読影やデータ採集に御指導いただいた同センターの佐藤典子先生、画像解析について多くの助言と御指導をいただいた同センターの松田博史先生と太田深秀先生、臨床てんかん学を学ばせていただいた同センターの渡辺雅子先生にも感謝を申し上げます。そして同センター放射線診療部・脳病態統合イメージングセンター・てんかんセンターの皆様、何より研究に参加して下さった計 44 名の患者様に心から感謝を申し上げます。

引用文献

[1] Fisher, R.S., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P. and Engel, J., Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia 46:470-472: 2005.

[2] Engel, J., Jr. Introduction to temporal lobe epilepsy. Epilepsy Res 26:141-150: 1996.

[3] Hauser, W.A., Annegers, J.F. and Rocca, W.A. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. Mayo Clin Proc 71:576-586: 1996.

[4] Michelucci, R., Pasini, E. and Nobile, C. Lateral temporal lobe epilepsies: clinical and genetic features. Epilepsia 50 Suppl 5:52-54: 2009.

[5] Berg, A.T., Berkovic, S.F., Brodie, M.J., Buchhalter, J., Cross, J.H., van Emde Boas, W., Engel, J., French, J., Glauser, T.A., Mathern, G.W., Moshe, S.L., Nordli, D., Plouin, P. and Scheffer, I.E. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. Epilepsia 51:676-685: 2010.

[6] Blumcke, I. Neuropathology of focal epilepsies: a critical review. Epilepsy

Behav 15:34-39: 2009.

[7] Glauser, T., Ben-Menachem, E., Bourgeois, B., Cnaan, A., Guerreiro, C., Kalviainen, R., Mattson, R., French, J.A., Perucca, E., Tomson, T. and Guidelines, I.S.o.A. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia 54:551-563: 2013.

[8] Kwan, P. and Brodie, M.J. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med 342:314-319: 2000.

[9] Wiebe, S., Blume, W.T., Girvin, J.P. and Eliasziw, M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. N Engl J Med 345:311-318: 2001.

[10] Bower, S.P., Vogrin, S.J., Morris, K., Cox, I., Murphy, M., Kilpatrick, C.J. and Cook, M.J. Amygdala volumetry in "imaging-negative" temporal lobe epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 74:1245-1249: 2003.

[11] Mitsueda-Ono, T., Ikeda, A., Inouchi, M., Takaya, S., Matsumoto, R., Hanakawa, T., Sawamoto, N., Mikuni, N., Fukuyama, H. and Takahashi, R. Amygdalar enlargement in patients with temporal lobe epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 82:652-657: 2011.

[12] Takaya, S., Ikeda, A., Mitsueda-Ono, T., Matsumoto, R., Inouchi, M., Namiki, C., Oishi, N., Mikuni, N., Ishizu, K., Takahashi, R. and Fukuyama, H. Temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement: a morphologic and functional study. J

Neuroimaging 24:54-62: 2014.

[13] Kimura, Y., Sato, N., Saito, Y., Ito, K., Kamiya, K., Nakata, Y., Watanabe, M., Maikusa, N., Matsuda, H. and Sugimoto, H. Temporal lobe epilepsy with unilateral amygdala enlargement: morphometric MR analysis with clinical and pathological study. J Neuroimaging 25:175-183: 2015.

[14] Lv, R.J., Sun, Z.R., Cui, T., Guan, H.Z., Ren, H.T. and Shao, X.Q. Temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement: a subtype of temporal lobe epilepsy. BMC Neurol 14:194: 2014.

[15] Beh, S.M., Cook, M.J. and D'Souza, W.J. Isolated amygdala enlargement in temporal lobe epilepsy: A systematic review. Epilepsy Behav 60:33-41: 2016.

[16] Carmichael, S.T. and Price, J.L. Limbic connections of the orbital and medial prefrontal cortex in macaque monkeys. J Comp Neurol 363:615-641: 1995.

[17] Garcia, R., Vouimba, R.M., Baudry, M. and Thompson, R.F. The amygdala modulates prefrontal cortex activity relative to conditioned fear. Nature 402:294-296: 1999.

[18] Sone, D., Ota, M., Maikusa, N., Kimura, Y., Sumida, K., Yokoyama, K., Imabayashi, E., Watanabe, M., Watanabe, Y., Okazaki, M., Sato, N. and Matsuda, H. White matter abnormalities in patients with temporal lobe epilepsy and amygdala

enlargement: Comparison with hippocampal sclerosis and healthy subjects. Epilepsy Res 127:221-228: 2016.

[19] Kim, D.W., Lee, S.K., Chung, C.K., Koh, Y.C., Choe, G. and Lim, S.D. Clinical features and pathological characteristics of amygdala enlargement in mesial temporal lobe epilepsy. J Clin Neurosci 19:509-512: 2012.

[20] Whittle, I.R. The dilemma of low grade glioma. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75 Suppl 2:ii31-36: 2004.

[21] Mandonnet, E., Delattre, J.Y., Tanguy, M.L., Swanson, K.R., Carpentier, A.F., Duffau, H., Cornu, P., Van Effenterre, R., Alvord, E.C., Jr. and Capelle, L. Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas. Ann Neurol 53:524-528: 2003.

[22] Herholz, K., Holzer, T., Bauer, B., Schroder, R., Voges, J., Ernestus, R.I., Mendoza, G., Weber-Luxenburger, G., Lottgen, J., Thiel, A., Wienhard, K. and Heiss, W.D. 11C-methionine PET for differential diagnosis of low-grade gliomas. Neurology 50:1316-1322: 1998.

[23] Kaschten, B., Stevenaert, A., Sadzot, B., Deprez, M., Degueldre, C., Del Fiore, G., Luxen, A. and Reznik, M. Preoperative evaluation of 54 gliomas by PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and/or carbon-11-methionine. J Nucl Med 39:778-785:

1998.

[24] Chung, J.K., Kim, Y.K., Kim, S.K., Lee, Y.J., Paek, S., Yeo, J.S., Jeong, J.M., Lee, D.S., Jung, H.W. and Lee, M.C. Usefulness of 11C-methionine PET in the evaluation of brain lesions that are hypo- or isometabolic on 18F-FDG PET. Eur J Nucl Med Mol Imaging 29:176-182: 2002.

[25] Pirotte, B., Goldman, S., Massager, N., David, P., Wikler, D., Vandesteene, A., Salmon, I., Brotchi, J. and Levivier, M. Comparison of 18F-FDG and 11C-methionine for PET-guided stereotactic brain biopsy of gliomas. J Nucl Med 45:1293-1298: 2004.

[26] Singhal, T., Narayanan, T.K., Jacobs, M.P., Bal, C. and Mantil, J.C. 11C-methionine PET for grading and prognostication in gliomas: a comparison study with 18F-FDG PET and contrast enhancement on MRI. J Nucl Med 53:1709-1715: 2012.

[27] Maehara, T., Nariai, T., Arai, N., Kawai, K., Shimizu, H., Ishii, K., Ishiwata, K. and Ohno, K. Usefulness of [11C]methionine PET in the diagnosis of dysembryoplastic neuroepithelial tumor with temporal lobe epilepsy. Epilepsia 45:41-45: 2004.

[28] Rosenberg, D.S., Demarquay, G., Jouvet, A., Le Bars, D., Streichenberger, N., Sindou, M., Kopp, N., Mauguiere, F. and Ryvlin, P. [11C]-Methionine PET: dysembryoplastic neuroepithelial tumours compared with other epileptogenic brain neoplasms. J Neurol Neurosurg Psychiatry 76:1686-1692: 2005.

[29] Danfors, T., Ribom, D., Berntsson, S.G. and Smits, A. Epileptic seizures and survival in early disease of grade 2 gliomas. Eur J Neurol 16:823-831: 2009.

[30] Phi, J.H., Paeng, J.C., Lee, H.S., Wang, K.C., Cho, B.K., Lee, J.Y., Park, S.H., Lee, J., Lee, D.S. and Kim, S.K. Evaluation of focal cortical dysplasia and mixed neuronal and glial tumors in pediatric epilepsy patients using 18F-FDG and 11C-methionine pet. J Nucl Med 51:728-734: 2010.

[31] Isohashi, K., Shimosegawa, E., Kato, H., Kanai, Y., Naka, S., Fujino, K., Watabe, H. and Hatazawa, J. Optimization of [11C]methionine PET study: appropriate scan timing and effect of plasma amino acid concentrations on the SUV. EJNMMI Res 3:27: 2013.

[32] Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B. and Joliot, M. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. Neuroimage 15:273-289: 2002.

[33] Engel Jr., J., Van Ness, P.C., Rasmussen, T.B. and Ojemann, L.M. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Surgical treatment of the epilepsies (Ed J. Engel Jr.). Raven Press, New York, pp. 609–621: 1993.

[34] Pirotte, B., Goldman, S., Massager, N., David, P., Wikler, D., Lipszyc, M., Salmon, I., Brotchi, J. and Levivier, M. Combined use of 18F-fluorodeoxyglucose and

11C-methionine in 45 positron emission tomography-guided stereotactic brain biopsies. J Neurosurg 101:476-483: 2004.

[35] Soeder, B.M., Gleissner, U., Urbach, H., Clusmann, H., Elger, C.E., Vincent, A. and Bien, C.G. Causes, presentation and outcome of lesional adult onset mediotemporal lobe epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 80:894-899: 2009.

[36] Rowan, A.J., Ramsay, R.E., Collins, J.F., Pryor, F., Boardman, K.D., Uthman, B.M., Spitz, M., Frederick, T., Towne, A., Carter, G.S., Marks, W., Felicetta, J., Tomyanovich, M.L. and Group, V.A.C.S. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. Neurology 64:1868-1873: 2005.

[37] Besocke, A.G., Rosso, B., Cristiano, E., Valiensi, S.M., Garcia Mdel, C., Gonorazky, S.E. and Romano, L.M. Outcome of newly-diagnosed epilepsy in older patients. Epilepsy Behav 27:29-35: 2013.

[38] Tabatabaei, S.S., Delbari, A., Salman-Roghani, R., Shahgholi, L., Fadayevatan, R., Mokhber, N. and Lokk, J. Seizures and epilepsy in elderly patients of an urban area of Iran: clinical manifestation, differential diagnosis, etiology, and epilepsy subtypes. Neurol Sci 34:1441-1446: 2013.

[39] van Breemen, M.S., Wilms, E.B. and Vecht, C.J. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. Lancet Neurol 6:421-430: 2007.

[40] Hildebrand, J., Lecaille, C., Perennes, J. and Delattre, J.Y. Epileptic seizures during follow-up of patients treated for primary brain tumors. Neurology 65:212-215: 2005.

[41] Phi, J.H., Kim, S.K., Cho, B.K., Lee, S.Y., Park, S.Y., Park, S.J., Lee, S.K., Kim, K.J. and Chung, C.K. Long-term surgical outcomes of temporal lobe epilepsy associated with low-grade brain tumors. Cancer 115:5771-5779: 2009.

[42] Padma, M.V., Said, S., Jacobs, M., Hwang, D.R., Dunigan, K., Satter, M., Christian, B., Ruppert, J., Bernstein, T., Kraus, G. and Mantil, J.C. Prediction of pathology and survival by FDG PET in gliomas. J Neurooncol 64:227-237: 2003.

[43] Pittau, F., Grouiller, F., Spinelli, L., Seeck, M., Michel, C.M. and Vulliemoz, S. The role of functional neuroimaging in pre-surgical epilepsy evaluation. Front Neurol 5:31: 2014.

[44] Madakasira, P.V., Simkins, R., Narayanan, T., Dunigan, K., Poelstra, R.J. and Mantil, J. Cortical dysplasia localized by [11C]methionine positron emission tomography: case report. AJNR Am J Neuroradiol 23:844-846: 2002.

[45] Sasaki, M., Kuwabara, Y., Yoshida, T., Fukumura, T., Morioka, T., Nishio, S., Fukui, M. and Masuda, K. Carbon-11-methionine PET in focal cortical dysplasia: a comparison with fluorine-18-FDG PET and technetium-99m-ECD SPECT. J Nucl Med

39:974-977: 1998.

[46] Grimm, O., Pohlack, S., Cacciaglia, R., Winkelmann, T., Plichta, M.M., Demirakca, T. and Flor, H. Amygdalar and hippocampal volume: A comparison between manual segmentation, Freesurfer and VBM. J Neurosci Methods 253:254-261: 2015.

[47] Keller, S.S., Cresswell, P., Denby, C., Wieshmann, U., Eldridge, P., Baker, G. and Roberts, N. Persistent seizures following left temporal lobe surgery are associated with posterior and bilateral structural and functional brain abnormalities. Epilepsy Res 74:131-139: 2007.