てんかん治療のための良性脳腫瘍治療

國枝 武治¹⁾²⁾, 菊池 隆幸²⁾, 吉田 和道²⁾

1) 愛媛大学医学部脳神経外科, 2) 京都大学医学部脳神経外科

Treatment of Benign Brain Tumor for Good Seizure Control

Takeharu Kunieda, M.D., Ph.D.¹⁾²⁾, Takayuki Kikuchi, M.D., Ph.D.²⁾, and Kazumichi Yoshida, M.D., Ph.D.²⁾

1) Department of Neurosurgery, Ehime University, 2) Department of Neurosurgery, Kyoto University

According to the Guideline, an MRI scan is recommended to search for intracranial lesions in cases of new-onset unprovoked seizure. Actually, seizure is a relatively common symptom in lesional cases, such as brain tumor. The possible comorbidity rate of epilepsy and tumor is reported to be 29–60% and 20–35% in meningiomas and metastatic tumors, respectively. And more than 80% of low grade glioma patients suffer from epilepsy, a rate that is even more frequent than in malignant cases (29–49%). Perhaps the tumors with the most well-known clinical pathology of all epileptic tumors are glioneural tumors. These tumors are believed to be epileptogenic by nature, and complete ablation of the epileptogenic area is necessary in any attempt to improve seizure control. On the other hand, the ILAE (International League Against Epilepsy) proposed a new classification for focal cortex dysplasia (FCD) in 2011. Under this classification FCD co-exists with and/or is close to the tumor (FCD Type IIIb). Such new clinical criteria were proposed, because subtle FCD undetectable with MRI could be epileptogenic in some tumor cases. Surgical success relies upon the complete resection of the epileptogenic areas and perfect protection of the functional areas at the same time. Pre-surgical evaluation, such as functional MRI and DTI (diffusion tensor imaging) tractography is required for safe surgery. And moreover, intraoperative mapping of the cortex with stimulating and recording electrodes is now widely employed in the resection of lesions involving or adjacent to the eloquent areas, especially with awake craniotomy.

As for conservative therapy of epilepsy along with brain tumors, there are few prospective studies concerning the choice of antiepileptic drug. Finally, there is no clinical evidence for the prophylactic use of antiepileptic drugs for brain tumor cases without seizure.

(Received May 11, 2016; accepted June 27, 2016)

Key words : brain tumor, epilepsy, benign tumor, treatment strategy, antiepileptic drug**Jpn J Neurosurg (Tokyo) 25 : 660–668, 2016**

「てんかん」

初めに、「てんかん発作（けいれん性だけでなく、非けいれん性のこともある）」と「てんかん」が同一でないことを認識する必要がある。前者は、単一の発作自体を示しており、繰り返してこれを起こす病態を指して、「てん

かん」と称する。WHO（世界保健機関）の定義では、「種々の病因によってもたらされる慢性的脳疾患であって、大脳ニューロンの過剰な放電に由来する反復性の発作を主徴とし、それに変異に富んだ臨床ならびに検査所見の表出が伴う」とされている。つまり、脳が直接引き起こすものであるが、その原因はさまざまであり、その

連絡先：國枝武治，〒791-0295 東温市志津川 愛媛大学医学部脳神経外科

Address reprint requests to: Takeharu Kunieda, M.D., Department of Neurosurgery, Ehime University, Shitsukawa, Toon-shi, Ehime 791-0295, Japan

中でも急性期の一時的なものではなく、繰り返す慢性の病気を指す。特定の急性期にのみ発作がみられる状態は、急性症候性発作と呼ばれ、区別されている。国際てんかん連盟 (ILAE) は、より実用的な臨床定義に変更することにした。その内容は、①24 時間以上の間隔を空けて 2 回以上の非誘発性発作が生じる、②1 回の非誘発性発作が生じて、その後 10 年間にわたる発作再発率が 2 回の非誘発性発作後の一般的な再発リスク (60%以上) と同程度である、③てんかん症候群と診断されているのうちのいずれかというものである⁹⁾。誘因が特定できない初めての発作を起こした症例において、発作再発の確率は 30~50% と高い¹⁴⁾ため、頭蓋内病変検索のために MRI をはじめとする画像診断を行うことが推奨されている⁵²⁾。

脳腫瘍とてんかん (症候性てんかん)

けいれん発作は、脳腫瘍症例によくみられる症状の 1 つであり、てんかん症例の 4% には脳腫瘍の合併があり、初発症状がけいれん発作である脳腫瘍は 20~40% と報告されている¹⁵⁾。また、腫瘍病理によって合併率に差があることが報告されており、転移性よりも原発性、それも良性のものに頻度が高い。たとえば、髄膜腫で 29~60%、転移性脳腫瘍で 20~35% と、原発髄内腫瘍以外では比較的ばらつきが大きい報告が目立つ。一方で、神経膠腫群では、悪性のものが比較的頻度が低いものに対して、良性のもので高い合併率が報告されている⁵⁴⁾。中でも、oligodendroglioma はよく知られている⁶⁾¹⁹⁾。最も頻度が高いものとして、胚芽異形成性神経上皮腫瘍 (dysembryoplastic neuroepithelial tumor: DNT) と神経節膠腫 (ganglioglioma) がある (Table 1)。

切除術の適応と切除範囲

これらの neuroglial tumor は、内因性にてんかん原性を有すると考えられており、早期に外科的介入を行うことが、けいれん発作のコントロールを良好にし、抗てんかん薬治療による副作用を軽減させるものと指摘されている⁸⁾¹¹⁾⁶¹⁾。神経節膠腫では、腫瘍増大が 16% に、悪性転化は 5% にみられる⁴²⁾ことを考慮すると、より積極的に検討すべきである。次に頻度が高い良性の神経膠腫においても、状況は大きく変わらない⁷⁾⁴⁵⁾。けいれん発作の病歴が長いこと、島葉に腫瘍が存在すること、機能領域に近接して存在することが、術後の発作予後に関する独立した予測因子である⁴¹⁾。この点からも、外科的治療介入を躊躇する必要は感じないが、実臨床で術前に病理診

Table 1 Seizure frequency depending on type of brain tumor

Pathological diagnosis	Frequency (%)
Dysembryoplastic neuroepithelial tumor	100
Ganglioglioma	80-90
Low grade astrocytoma	75
Oligodendroglioma	53
Meningioma	29-60
Anaplastic astrocytoma	43
Glioblastoma multiforme	25
Metastasis	20-35

断を判断することは困難である。

薬剤で十分なコントロールが困難な難治性てんかんに対する外科治療は、画像診断の発展に伴って適応を広げ、側頭葉てんかで 60~90%⁵⁹⁾、側頭葉外てんかんでも 40~60% の症例で、良好な術後発作コントロールが得られている⁵¹⁾。しかし、良好な治療成績には、てんかんの原因領域である「てんかん焦点」の同定と切除が重要となる⁴⁾⁵⁶⁾が、単一で焦点診断が可能な非侵襲的検査手法は現在までに存在しない。MRI 画像で異常の認められない皮質異形成があることは知られており⁵⁷⁾、焦点としての切除範囲の同定には困難が伴う。実際、2011 年に新たに提唱された皮質異形成の分類では、腫瘍に合併するものが 1 項目に挙げられている¹⁾ (FCD Type IIIb) (Table 2)。これらの多くは、腫瘍自体がてんかん原性をもつというよりも、合併する皮質異形成が要因となっているのである。良好な発作予後につながる最適な外科的治療戦略には、侵襲的検査も含めた、てんかん原性領域の十分な評価が重要となる²⁰⁾。

そのため、治療適応と切除範囲は、機能障害の危険性に配慮して判断することが望ましい (Fig. 1)。

機能温存の工夫

腫瘍性病変に関連する難治性てんかん症例を例示する (Fig. 2~4)。病変は比較的深部に存在しており、複数の抗てんかん薬内服でも発作コントロールが困難であった (Fig. 2)。病変進行は確認できなかったが、難治性であるため、外科的治療適応と判断された。良好な発作予後を得る目的と周囲の機能領域を温存する目的を両立させるために、深部電極を併用した電極留置を計画して、慢性頭蓋内電極留置を行った (Fig. 3)。2 週間の留置期間中に発作時脳波を記録して、その解析から、腫瘍性病変周囲の切除範囲を決定した (Fig. 4)。摘出腫瘍の病理診断は、DNT であった。術後、神経脱落症状なく、2 年以上

Table 2 FCD (focal cortical dysplasia) classification (ILAE: International League Against Epilepsy)⁴⁾

Type I	Malformation with abnormal cortical layering Type Ia: radial dyslamination of the neocortex Type Ib: tangential dyslamination
Type II	Disrupted cortical lamination and specific cytologic abnormalities Type Iia: cortical dyslamination and dysmorphic neurons without balloon cells Type Iib: cortical dyslamination and dysmorphic neurons with balloon cells
Type III	Cortical lamination abnormalities associated with a principal lesion Type IIIa: with hippocampal sclerosis Type IIIb: with epilepsy-associated tumors Type IIIc: with vascular malformations Type IIId: with other principal lesion acquired in early life

Fig. 1 Timing of decision making for surgery (modified from 42)

発作症状も消失しており、抗てんかん薬の減量・断薬が可能となった。

本症例のように、発作以外に症状がないような症例では、術後の生活に影響を与えるような機能障害は避ける必要があり、機能温存のための工夫も求められる。ヒトの脳皮質機能は、運動野や言語野など各領域に機能分化しており、個々の皮質機能野に関しては、非侵襲的機能画像（機能的MRI）・皮質電気刺激により、詳細な機能図を作成することが可能である。特に、1992年にプロポフォールによる静脈麻酔を併用した覚醒下手術が報告されて以降²⁾⁴⁸⁾、術中に患者を覚醒状態にして、神経機

能評価と手術操作を同時に行う覚醒下手術が広まっている。さらに、複数の関連脳皮質が階層的・並立的に機能していることから、おのおのの脳皮質機能に加え、皮質下に走行する神経線維連絡路の解明と、その温存に有用な検査技法の確立が求められている。現在でも、覚醒下手術での症状監視以外に、MRIによる拡散強調画像を用いた tractography (DTI tractography) と電気刺激の手法を用いた皮質下刺激法が行われている。DTI tractography は、非侵襲的に脳内の白質線維連絡路を同定する方法であり、近年脳神経外科手術へ応用されている¹⁸⁾⁴⁰⁾。この手法は、脳構造に基づいて起こる水分子の

28 years old female

- Semiology : gazing, automatism, impairment of consciousness
- Medication (daily) : CBZ 600 mg, LEV 1,500 mg, CZP 1 mg
- Sz frequency : 3-4/day
- Interictal scalp EEG
 - Bilateral frontal spikes, Rt. fronto-temporal intermittent delta activity
- Ictal scalp EEG
 - Starts with Rt. fronto-temporal rhythmic theta activity, Rt. frontocentral paroxysmal fast activity

Fig. 2 A intractable epilepsy case with a medial parietal lesion

拡散現象の異方性をもとに、大脳白質内の線維連絡を計算上推定するものである。白質連絡線維を直接評価する方法としては皮質下電気刺激法が挙げられる。これは、大脳白質に電気刺激を与え、筋の収縮や言語停止などの臨床症状の出現を確認することで刺激部位の機能を同定するものである。一方で、大脳皮質に単発電気刺激を与え、cortico-cortical propagation と想定される短潜時の皮質誘発電位を隣接もしくは遠隔の皮質より記録することにより、皮質領域同士の機能的結合を同定する皮質-皮質誘発電位 (CCEP) がある。より直接的な方法で評価できるという利点を持ち、脳領域間の機能的連関を評価する手法として期待されている²¹⁾³¹⁾³²⁾⁶⁰⁾。

内科的治療

発作の既往がある脳腫瘍症例に対する抗てんかん薬の発作抑制効果は報告されている¹⁰⁾¹⁶⁾。けいれん発作頻度と脳腫瘍治療に関する研究は複数ある¹⁶⁾³⁶⁾⁵⁸⁾が、代表的

な薬剤であるバルプロ酸ナトリウム (以下, VPA) やフェニトイン (以下, PHT) による予防効果は否定されており⁵⁾¹³⁾、術後の発作と最も強い関連があるのは、術前の発作の有無であることが示されている¹⁷⁾。American Association of Neurology では、脳腫瘍症例への予防的投与には否定的なガイドラインを作成している¹²⁾。また、European Federation of Neurological Societies および European Association for Neuro-Oncology のガイドラインでは、発作がある患者への投与が勧められるが、そうでない患者への予防的投与にメリットはなく、後療法における併用に関して考慮すべきであるとしている⁴⁹⁾。つまり、脳腫瘍症例の抗てんかん薬に関する前向き研究は少なく、予防的薬物治療の有効性に関して定まっていない。

薬剤選択についても決まっていないが、理想的な薬剤としては、副作用なく発作を抑え、薬理作用・薬物動態の点で術後に必要となる化学療法との相互作用がなく、脳保護作用などの副次的作用があるものと考えられる。一般に、初発てんかん発作に使用する薬剤としては、

Fig. 3 Presurgical planning of depth electrodes (upper), and surgical procedures for electrodes implantation (lower).

カルバマゼピン（以下、CBZ）、PHT と VPA が第 1 選択となる。脳神経外科領域の手術症例に対する抗てんかん薬として、発作抑制とともにフリーラジカルスカベンジャーとしての副次的な脳保護作用がある点から、ゾニサミド（以下、ZNS）を候補に挙げる報告もある²³⁾。部分てんかん症例での比較研究である SANAD 研究では LTG が CBZ に優れているとした²⁴⁾が、新規抗てんかん薬について、有効性に有意な差異を認めなかった³⁾。

一方、旧薬の多くは他剤との相互作用があることが知られており、肝臓での代謝に関与するためと考えられる (Fig. 3)⁵³⁾。そのため、後療法が必要となる可能性のある症例では、薬剤選択に注意が必要である。薬物動態をみると、PHT、CBZ、フェノバルビタール（以下、PB）は酵素誘導を起こすことが知られており、VPA は大半が肝臓で代謝される。新規抗てんかん薬として、本邦でも 2006 年にガバペンチン（GBP）、2007 年にトピラメート（TPM）、2008 年にラモトリジン（LTG）、2010 年にはレベチラセタム（LEV）が承認されている。脳腫瘍症例で

の新薬の臨床研究は、Table 3 のように複数の報告があるが、観察研究や後方視的なものが多く、推奨される薬剤が定まるには至っていない。

まとめ

けいれん発作は、脳腫瘍に合併しやすい症状の 1 つであり、病理所見によって腫瘍性状が異なり、合併率に差がある。しかし、術前に病理診断を確定することは困難であり、実際の外科治療の適応と切除範囲は、個々の症例に応じて、機能障害の危険性に配慮して判断することが望ましい。また、実臨床では、機能温存に配慮した術前評価や術中の工夫が求められる。

てんかんのコントロールには、内科的治療も効果が期待できる。しかし、脳腫瘍症例での抗てんかん薬に関する前向き研究は少なく、予防的薬物治療に関して、有効性は確認できていない。また、後療法への影響を踏まえて、抗てんかん薬を考慮することが推奨されているが、

Fig. 4 Case presentation
Invasive EEG monitoring for ictal EEG (left), and pre-/post-surgical MRI scan (right).

Fig. 5 Interaction of antiepileptic drugs (Modified from 47)

Table 3 Clinical studies of new antiepileptic drugs for brain tumor cases

Year	Study design	n	AEDs	Suggested conclusion on new AEDs	Reference
2003	Observational	18	LEV	Efficacy in add-on therapy	55)
2006	Observational	19	LEV	Safety in add-on therapy	25)
2006	Retrospective	41	LEV	Efficacy and safety in add-on therapy	38)
2007	Retrospective	13	LEV	Efficacy and safety in add-on therapy	37)
2007	Prophylaxis	150	OXC	Safety in prophylactic therapy	33)
2008	Retrospective	105	LEV, PHT	Non-inferiority and safety	35)
2008	Retrospective	47	TPM	Safety in AED exchange	30)
2009	Pilot study	29	LEV, PHT	Safety in AED exchange	22)
2009	Retrospective	70	OXC	Non-inferiority and safety	29)
2009	Retrospective	9	PGB	Efficacy and safety in monotherapy	39)
2010	Retrospective	76	LEV, PHT	Non-inferiority and safety	34)
2010	Retrospective	82	LEV	Efficacy and safety in monotherapy	43)
2010	Prospective	25	LEV	Non-inferiority	50)
2011	Retrospective	14	LCM	Safety in add-on therapy	26)
2012	Prospective	25	OXC	Efficacy and safety in monotherapy	27)
2012	Retrospective	25	PGB	Efficacy and safety in add-on therapy	28)
2013	Retrospective	70	LCM	Efficacy and safety in add-on therapy	46)
2014	Randomized	27	LEV, PGB	Non-inferiority	44)

n : number of patients, OXC : oxcarbazepine, PGB : pregabalin, LCM : lacosamide, AEDs : anti-epileptic drugs

具体的な薬剤に定まてはいない。

著者全員は日本脳神経外科学会へのCOI自己申告の登録を完了しており、筆頭著者が昨年1～12月において本論文に關して開示すべきCOIは下記のとおりです。

大塚製薬株式会社より寄付金（年間合計200万円）

文 献

- Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters HV, Palmini A, Jacques TS, Avanzini G, Barkovich AJ, Battaglia G, Becker A, Cepeda C, Cendes F, Colombo N, Crino P, Cross JH, Delalande O, Dubeau F, Duncan J, Guerrini R, Kahane P, Mathern G, Najm I, Ozkara C, Raybaud C, Represa A, Roper SN, Salamon N, Schulze-Bonhage A, Tassi L, Vezzani A, Spreafico R : The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias : a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia* **52** : 158-174, 2011.
- Cohen-Gadol AA, Britton JW, Collignon FP, Bates LM, Cascino GD, Meyer FB : Nonlesional central lobule seizures : use of awake cortical mapping and subdural grid monitoring for resection of seizure focus. *J Neurosurg* **98** : 1255-1262, 2003.
- Costa J, Fareleira F, Ascensão R, Borges M, Sampaio C, Vaz-Carneiro A : Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy : a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* **52** : 1280-1291, 2011.
- de Oliveira RS, Santos MV, Terra VC, Sakamoto AC, Machado HR : Tailored resections for intractable rolandic cortex epilepsy in children : a single-center experience with 48 consecutive cases. *Childs Nerv Syst* **27** : 779-785, 2011.
- De Santis A, Villani R, Sinisi M, Stocchetti N, Perucca E : Add-on phenytoin fails to prevent early seizures after surgery for supratentorial brain tumors : a randomized controlled study. *Epilepsia* **43** : 175-182, 2002.
- DeAngelis LM : Brain tumors. *N Engl J Med* **344** : 114-123, 2001.
- Englot DJ, Berger MS, Barbaro NM, Chang EF : Predictors of seizure freedom after resection of supratentorial low-grade gliomas. A review. *J Neurosurg* **115** : 240-244, 2011.
- Englot DJ, Berger MS, Barbaro NM, Chang EF : Factors associated with seizure freedom in the surgical resection of glioneuronal tumors. *Epilepsia* **53** : 51-57, 2012.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S : ILAE official report : a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* **55** : 475-482, 2014.
- Franceschetti S, Binelli S, Casazza M, Lodrini S, Panzica F, Pluchino F, Solero CL, Avanzini G : Influence of surgery and antiepileptic drugs on seizures symptomatic of cerebral tumours. *Acta Neurochir (Wien)* **103** : 47-51, 1990.
- Giulioni M, Rubboli G, Marucci G, Martinoni M, Volpi L, Michelucci R, Marliani AF, Bisulli F, Tinuper P, Castana L, Sartori I, Calbucci F : Seizure outcome of epilepsy surgery in focal epilepsies associated with temporomesial glioneuronal tumors : lesionectomy compared with tailored resection. *J Neurosurg* **111** : 1275-1282, 2009.
- Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Recht LD, Wen PY, Chamberlain MC, Grossman SA, Cairncross JG : Practice parameter : anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* **54** : 1886-1893, 2000.
- Glantz MJ, Cole BF, Friedberg MH, Lathi E, Choy H, Furie K, Akerley W, Wahlberg L, Lekos A, Louis S : A randomized, blinded, placebo-controlled trial of divalproex sodium prophylaxis in adults with newly diagnosed brain tumors. *Neurology* **46** : 985-991, 1996.

- 14) Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia* **34** : 592-596, 1993.
- 15) Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT : Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota : 1935-1984. *Epilepsia* **34** : 453-468, 1993.
- 16) Hildebrand J, Lecaillon C, Perennes J, Delattre JY : Epileptic seizures during follow-up of patients treated for primary brain tumors. *Neurology* **65** : 212-215, 2005.
- 17) Hwang SL, Lieu AS, Kuo TH, Lin CL, Chang CZ, Huang TY, Howng SL : Preoperative and postoperative seizures in patients with astrocytic tumours : analysis of incidence and influencing factors. *J Clin Neurosci* **8** : 426-429, 2001.
- 18) Kamada K, Houkin K, Takeuchi F, Ishii N, Ikeda J, Sawamura Y, Kuriki S, Kawaguchi H, Iwasaki Y : Visualization of the eloquent motor system by integration of MEG, functional, and anisotropic diffusion-weighted MRI in functional neuro-navigation. *Surg Neurol* **59** : 352-361 ; discussion 361-352, 2003.
- 19) Kargiotis O, Markoula S, Kyritsis AP : Epilepsy in the cancer patient. *Cancer Chemother Pharmacol* **67** : 489-501, 2011.
- 20) Kudr M, Krsek P, Marusic P, Tomasek M, Trnka J, Michalova K, Jaruskova M, Sanda J, Kyncl M, Zamecnik J, Rybar J, Jahodova A, Mohapl M, Komarek V, Tichy M : SISCOM and FDG-PET in patients with non-lesional extratemporal epilepsy : correlation with intracranial EEG, histology, and seizure outcome. *Epileptic Disord* **15** : 3-13, 2013.
- 21) Kunieda T, Yamao Y, Kikuchi T, Matsumoto R : New approach for exploring cerebral functional connectivity : Review of cortico-cortical evoked potential. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, **55** : 374-382, 2015.
- 22) Lim DA, Tarapore P, Chang E, Burt M, Chakalian L, Barbaro N, Chang S, Lamborn KR, McDermott MW : Safety and feasibility of switching from phenytoin to levetiracetam monotherapy for glioma-related seizure control following craniotomy : a randomized phase II pilot study. *J Neurooncol* **93** : 349-354, 2009.
- 23) Manaka S, Ishijima B, Mayanagi Y : Postoperative seizures : epidemiology, pathology, and prophylaxis. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **43** : 589-600 ; discussion 600, 2003.
- 24) Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, Cramp C, Cockerell OC, Cooper PN, Doughty J, Eaton B, Gamble C, Goulding PJ, Howell SJ, Hughes A, Jackson M, Jacoby A, Kellett M, Lawson GR, Leach JP, Nicolaides P, Roberts R, Shackley P, Shen J, Smith DF, Smith PE, Smith CT, Vanoli A, Williamson PR : The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy : an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* **369** : 1000-1015, 2007.
- 25) Maschio M, Albani F, Baruzzi A, Zarabla A, Dinapoli L, Pace A, Pompili A, Carapella CM, Occhipinti E, Jandolo B : Levetiracetam therapy in patients with brain tumour and epilepsy. *J Neurooncol* **80** : 97-100, 2006.
- 26) Maschio M, Dinapoli L, Mingoa M, Sperati F, Pace A, Pompili A, Carapella CM, Vidiri A, Muti P : Lacosamide as add-on in brain tumor-related epilepsy : preliminary report on efficacy and tolerability. *J Neurol* **258** : 2100-2104, 2011.
- 27) Maschio M, Dinapoli L, Sperati F, Fabi A, Pace A, Vidiri A, Muti P : Oxcarbazepine monotherapy in patients with brain tumor-related epilepsy : open-label pilot study for assessing the efficacy, tolerability and impact on quality of life. *J Neurooncol* **106** : 651-656, 2012.
- 28) Maschio M, Dinapoli L, Sperati F, Pace A, Fabi A, Vidiri A, Pompili A, Carapella CM : Effect of pregabalin add-on treatment on seizure control, quality of life, and anxiety in patients with brain tumour-related epilepsy : a pilot study. *Epileptic Disord* **14** : 388-397, 2012.
- 29) Maschio M, Dinapoli L, Vidiri A, Pace A, Fabi A, Pompili A, Carapella MC, Jandolo B : The role side effects play in the choice of antiepileptic therapy in brain tumor-related epilepsy : a comparative study on traditional antiepileptic drugs versus oxcarbazepine. *J Exp Clin Cancer Res* **28** : 60, 2009.
- 30) Maschio M, Dinapoli L, Zarabla A, Pompili A, Carapella CM, Pace A, Giannarelli D, Occhipinti E, Jandolo B : Outcome and tolerability of topiramate in brain tumor associated epilepsy. *J Neurooncol* **86** : 61-70, 2008.
- 31) Matsumoto R, Nair DR, LaPresto E, Bingaman W, Shibasaki H, Lüders HO : Functional connectivity in human cortical motor system : a cortico-cortical evoked potential study. *Brain* **130** (Pt 1) : 181-197, 2007.
- 32) Matsumoto R, Nair DR, LaPresto E, Najm I, Bingaman W, Shibasaki H, Lüders HO : Functional connectivity in the human language system : a cortico-cortical evoked potential study. *Brain* **127** (Pt 10) : 2316-2330, 2004.
- 33) Mauro AM, Bompreszi C, Morresi S, Provinciali L, Formica F, Iacoangeli M, Scerrati M : Prevention of early postoperative seizures in patients with primary brain tumors : preliminary experience with oxcarbazepine. *J Neurooncol* **81** : 279-285, 2007.
- 34) Merrell RT, Anderson SK, Meyer FB, Lachance DH : Seizures in patients with glioma treated with phenytoin and levetiracetam. *J Neurosurg* **113** : 1176-1181, 2010.
- 35) Milligan TA, Hurwitz S, Bromfield EB : Efficacy and tolerability of levetiracetam versus phenytoin after supratentorial neurosurgery. *Neurology* **71** : 665-669, 2008.
- 36) Moots PL, Maciunas RJ, Eisert DR, Parker RA, Laporte K, Abou-Khalil B : The course of seizure disorders in patients with malignant gliomas. *Arch Neurol* **52** : 717-724, 1995.
- 37) Newton HB, Dalton J, Goldlust S, Pearl D : Retrospective analysis of the efficacy and tolerability of levetiracetam in patients with metastatic brain tumors. *J Neurooncol* **84** : 293-296, 2007.
- 38) Newton HB, Goldlust SA, Pearl D : Retrospective analysis of the efficacy and tolerability of levetiracetam in brain tumor patients. *J Neurooncol* **78** : 99-102, 2006.
- 39) Novy J, Stupp R, Rossetti AO : Pregabalin in patients with primary brain tumors and seizures : a preliminary observation. *Clin Neurol Neurosurg* **111** : 171-173, 2009.
- 40) Okada T, Mikuni N, Miki Y, Kikuta K, Urayama S, Hanakawa T, Fushimi Y, Yamamoto A, Kanagaki M, Fukuyama H, Hashimoto N, Togashi K : Corticospinal tract localization : integration of diffusion-tensor tractography at 3-T MR imaging with intraoperative white matter stimulation mapping—preliminary results. *Radiology* **240** : 849-857, 2006.
- 41) Pallud J, Audureau E, Blonski M, Sanai N, Bauchet L, Fontaine D, Mandonnet E, Dezamis E, Psimaras D, Guyotat J, Peruzzi P, Page P, Gal B, Párraga E, Baron MH, Vlaicu M, Guillemin R, Devaux B, Duffau H, Taillandier L, Capelle L, Huberfeld G : Epileptic seizures in diffuse low-grade gliomas in adults. *Brain* **137** (Pt 2) : 449-462, 2014.
- 42) Rheims S, Ducray F, Ryvlin P : Choosing the tumoral epilepsy surgery candidate. *Epilepsia* **54** Suppl 9 : 91-96, 2013.

- 43) Rosati A, Buttolo L, Stefani R, Todeschini A, Cenzato M, Padovani A : Efficacy and safety of levetiracetam in patients with glioma : a clinical prospective study. *Arch Neurol* **67** : 343-346, 2010.
- 44) Rossetti AO, Jeckelmann S, Novy J, Roth P, Weller M, Stupp R : Levetiracetam and pregabalin for antiepileptic monotherapy in patients with primary brain tumors. A phase II randomized study. *Neuro Oncol* **16** : 584-588, 2014.
- 45) Rydenhag B, Flink R, Malmgren K : Surgical outcomes in patients with epileptogenic tumours and cavernomas in Sweden : good seizure control but late referrals. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **84** : 49-53, 2013.
- 46) Saria MG, Corle C, Hu J, Rudnick JD, Phuphanich S, Mrugala MM, Crew LK, Bota DA, Dan Fu B, Kim RY, Brown T, Feely H, Brechlin J, Brown BD, Drappatz J, Wen PY, Chen CC, Carter B, Lee JW, Kesari S : Retrospective analysis of the tolerability and activity of lacosamide in patients with brain tumors : clinical article. *J Neurosurg* **118** : 1183-1187, 2013.
- 47) 佐藤岳史, 池田昭夫, 柴崎 浩 : てんかん. 橋本信夫編著 : 脳神経外科臨床指針. 中外医学社, 東京, 2002, pp.20-33.
- 48) Silbergeld DL, Mueller WM, Colley PS, Ojemann GA, Lettich E : Use of propofol (Diprivan) for awake craniotomies : technical note. *Surg Neurol* **38** : 271-272, 1992.
- 49) Soffietti R, Baumert BG, Bello L, von Deimling A, Duffau H, Frénay M, Grisold W, Grant R, Graus F, Hoang-Xuan K, Klein M, Melin B, Rees J, Siegel T, Smits A, Stupp R, Wick W ; European Federation of Neurological Societies : Guidelines on management of low-grade gliomas : report of an EFNS-EANO Task Force. *Eur J Neurol* **17** : 1124-1133, 2010.
- 50) Szaflarski JP, Sangha KS, Lindsell CJ, Shutter LA : Prospective, randomized, single-blinded comparative trial of intravenous levetiracetam versus phenytoin for seizure prophylaxis. *Neurocrit Care* **12** : 165-172, 2010.
- 51) Téllez-Zenteno JF, Hernández Ronquillo L, Moien-Afshari F, Wiebe S : Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy : a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res* **89** : 310-318, 2010.
- 52) 「てんかん治療ガイドライン」作成委員会編 : てんかん治療ガイドライン 2010. 医学書院, 東京, 2010, pp.20-21.
- 53) 「てんかん治療ガイドライン」作成委員会編 : てんかん治療ガイドライン 2010. 医学書院, 東京, 2010, pp.38-39.
- 54) van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ : Epilepsy in patients with brain tumours : epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol* **6** : 421-430, 2007.
- 55) Wagner GL, Wilms EB, Van Donselaar CA, Vecht Ch J : Levetiracetam : preliminary experience in patients with primary brain tumours. *Seizure* **12** : 585-586, 2003.
- 56) Wagner J, Urbach H, Niehusmann P, von Lehe M, Elger CE, Wellmer J : Focal cortical dysplasia type IIb : completeness of cortical, not subcortical, resection is necessary for seizure freedom. *Epilepsia* **52** : 1418-1424, 2011.
- 57) Wang ZI, Alexopoulos AV, Jones SE, Jaisani Z, Najm IM, Prayson RA : The pathology of magnetic-resonance-imaging-negative epilepsy. *Mod Pathol* **26** : 1051-1058, 2013.
- 58) Wick W, Menn O, Meisner C, Steinbach J, Hermsisson M, Tatagiba M, Weller M : Pharmacotherapy of epileptic seizures in glioma patients : who, when, why and how long? *Onkologie* **28** : 391-396, 2005.
- 59) Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M : A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* **345** : 311-318, 2001.
- 60) Yamao Y, Matsumoto R, Kunieda T, Arakawa Y, Kobayashi K, Usami K, Shibata S, Kikuchi T, Sawamoto N, Mikuni N, Ikeda A, Fukuyama H, Miyamoto S : Intraoperative dorsal language network mapping by using single-pulse electrical stimulation. *Hum Brain Mapp* **35** : 4345-4361, 2014.
- 61) Yang I, Chang EF, Han SJ, Barry JJ, Fang S, Tihan T, Barbaro NM, Parsa AT : Early surgical intervention in adult patients with ganglioglioma is associated with improved clinical seizure outcomes. *J Clin Neurosci* **18** : 29-33, 2011.

要 旨

てんかん治療のための良性脳腫瘍治療

國枝 武治 菊池 隆幸 吉田 和道

初めてけいれん発作を起こした患者では、頭蓋内病変検索のために画像診断を行うことがてんかん治療ガイドラインで推奨され、特に MRI は重要である。実際、けいれん発作は脳腫瘍患者によくみられる症状であり、髄膜腫で 29~60%、転移性脳腫瘍で 20~35%、髄内腫瘍である神経膠腫においては、良性で 80%以上、悪性で 29~49%に認められると報告されている。最も頻度が高いのは、glioneuronal tumor であった。これらは、腫瘍自体にてんかん原性があると考えられており、病変の摘出が良好な発作予後に必要である。一方、2011 年に提唱された皮質異形成の分類で、腫瘍に合併する 1 項目が挙げられている (FCD Type IIIb) ように、腫瘍自体がてんかん原性をもつというよりも、合併する皮質異形成が要因となることもある。この場合には、良好な発作予後につながる最適な外科的治療戦略には、焦点部位の十分な評価が重要となるため、機能野との関連で治療適応や切除範囲を検討することになる。外科治療後も、けいれん発作がみられると、術後の日常生活や治療継続に影響を及ぼす一方で、発作以外に症状がないような症例では、術後の生活に影響を与えるような機能障害は避ける必要があり、機能温存のための工夫が求められる。また、脳腫瘍症例の抗てんかん薬に関する前向き研究は少なく、発作のない症例に対する予防的薬物治療に関してもわかっていない。

脳外誌 25 : 660-668, 2016