

## 総 説

# 島葉てんかん Part 1. 症候学

萩原 綱一\*

福岡山王病院てんかん・すいみんセンター

**要旨:** 島葉は第5の葉と呼ばれ、シルビウス裂深部にあるが故に機能的役割や発作症状の探索が困難であった。しかし、定位的頭蓋内脳波の普及により島葉てんかんの理解は急激に進んだ。島葉は多様な機能と豊富な解剖機能的結合を有するため、島葉てんかんの臨床像は多彩である。体性感覚症状（特に痛み）や喉頭絞扼感などの特徴的な症状を呈する場合もあれば、これらの自覚症状の乏しい運動亢進（過運動）発作を呈する場合もある。脳神経内科医はてんかん診療の最前線として島葉てんかんの正確な知識を持ち、他葉のてんかんや非てんかん性症状と鑑別する必要がある。島葉は文字通りの“島”ではなく、多面的役割を持つ重要なハブとして認識すべきである。

**Key words:** 島葉てんかん, 機能局在, 症候学, 定位的頭蓋内脳波

## I. はじめに

1940~1950年代の術中皮質電気刺激を用いた検討の中で、Penfieldらは島葉の刺激により消化器症状が誘発されることを示した<sup>1)2)</sup>。そして、当時の先駆的な脳外科医（Guillaume & Mazars）とともに、側頭葉てんかんの術後に発作が残存する症例の中に島葉を起源とするてんかんが存在する可能性を指摘していた<sup>1)~3)</sup>。また、島葉の刺激で頭頂葉と似た体性感覚症状がしばしば誘発されることもPenfieldらによって示されていた<sup>2)</sup>。しかし、その当時は定位的に電極を脳内に留置する方法＝定位的頭蓋内脳波（stereo-electroencephalography, 以下SEEGと略記）が導入されておらず、術中脳波だけが皮質脳波を直接記録する手段であったため、シルビウス裂奥深くにある島葉の発作を長期間モニタリングしながら捉えることはできず、実際の発作症候を発作波やその解剖学的位置に結び付けて理解すること（= anatomico-electro-clinical correlation）は不可能であった。その上、側頭葉切除に島葉切除を追加しても当時は明らかな予後改善に繋がらなかったことや、合併症率が高かったことも島葉への関心を薄れさせてしまった<sup>4)</sup>。そのため、1989年版のILAE（国際抗てんかん連盟）によるてんかん症候群分類以前から葉として認識されていたのにも関わらず<sup>5)</sup>、非常に長い年月にわたって島葉てんかんの存在は忘れ去られ、症候性局在関連てんかんにはあたかも側頭葉てんかん、前頭葉てんかん、頭頂葉てんかん、後頭葉てんかんの四つの分類しか存在しないように考えられてきた。成書の中で島葉てんかんに関する記述がほぼ皆無なのはそのような紆余曲折した歴史のためである。

SEEGで島葉を探索する技術が確立した1990年代後半、島葉てんかんの存在が再認識されるようになった。特に2000年代

初めにIsnardらが島葉発作の特徴を提唱して以降、島葉てんかんに関する知識は飛躍的に発展した<sup>6)7)</sup>。島葉は他の葉や皮質下領域と豊富な解剖学的・機能的結合を有しており<sup>8)9)</sup>、感覚情報処理（体性感覚、前庭覚、聴覚、味覚、嗅覚）や内臓感覚・運動をはじめとして、自律神経調節、言語機能、内受容感覚、認知機能（自己認識、共感、社会情緒的意思決定）に至るまで幅広い役割に携わっている<sup>10)~13)</sup>。そのため、島葉てんかんの発作症状は多彩である。加えて、豊富なネットワークを介した発作伝播により、側頭葉てんかん、前頭葉てんかん、頭頂葉てんかんと間違われやすい臨床像を呈することも多く、“Great mimicker”とも呼ばれる<sup>14)</sup>。他の疾患や心因性非てんかん性発作と誤診されたり、誤った焦点診断を受けたりしていることが多く、島葉てんかんの患者はしばしば非常に長い道のり（“オアッセイ”）を経て診断に辿り着く場合が多い<sup>14)</sup>。薬剤抵抗例では外科的介入方法やその予後も異なってくるため、初診を担当することの多い脳神経内科医は島葉てんかんの存在を意識した診療が必要である。

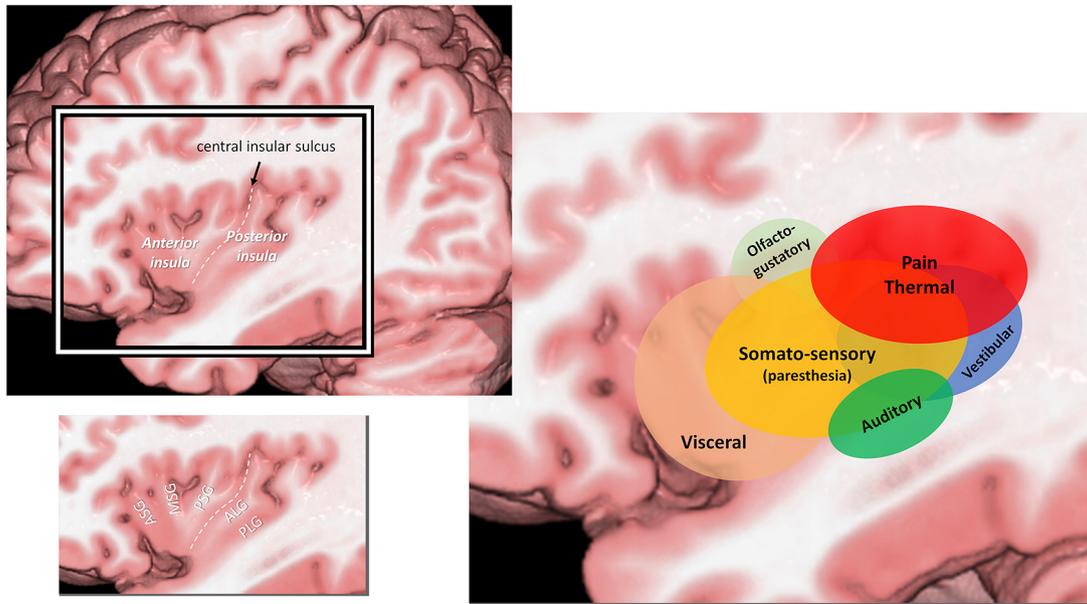
本邦では脳回の一つとして“島回（Insular gyrus）”の名が用いられるのをしばしば見かけるが、英文文献上では“Insular lobe（島葉）”、“Insular cortex（島皮質）”、ないし“Insula（島）”の名が主に用いられている<sup>5)10)15)16)</sup>。また、この場所を起源とするてんかん（発作）には、Insular lobe epilepsy (seizure), Insular epilepsy (seizure), あるいは隣接する弁蓋部も含めて Insulo-opercular epilepsy (seizure) の名が用いられている<sup>7)14)17)18)</sup>。他葉と異なる多面的な役割や特有の機能・症状が明らかになり<sup>10)12)16)</sup>、もはや隠された孤島（hidden ‘island’）という捉え方はされていないため<sup>16)19)</sup>、本稿では“島葉てんかん”の名を用いて記載する。

(Received October 2, 2023; Accepted April 5, 2024; Published online in J-STAGE on July 27, 2024)

This article is available in Japanese with an abstract in English at [www.jstage.jst.go.jp/browse/clinicalneuroi](http://www.jstage.jst.go.jp/browse/clinicalneuroi).

©2024 Japanese Society of Neurology





**Fig. 1** The insular anatomy and a schematic representation of insular symptoms and corresponding subregions. Abbreviations: ALG, anterior long gyrus; ASG, anterior short gyrus; MSG, middle short gyrus; PLG, posterior long gyrus; PSG, posterior short gyrus.

本稿は、島葉てんかんについての知識を広めるべく、邦文としては初めて詳述する。なお、本稿は2編構成であり、Part. 1では症候学からの診断アプローチについて述べ、外科治療に主眼を置いた検査とその見方、SEEG、および外科治療選択肢についてはPart. 2で述べる。

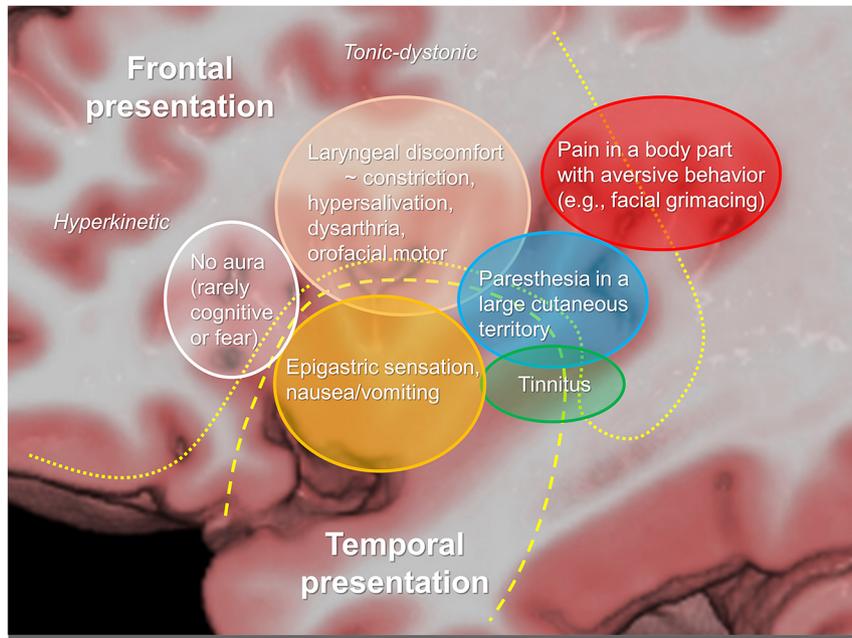
## II. 島葉の解剖・機能局在・機能連関

シルビウス裂を成す前頭・頭頂・側頭弁蓋に完全に覆い隠されたこの領域は、発見者の名前にちなんで“the island of Reil”と呼ばれていた<sup>5)</sup>。その後、“the central lobe”, “intersylvian convolutions”, “the fifth lobe of the brain”などの異なる名が現れたが(後者は現在でも別名として併記されることがある), island (島)を意味するラテン語の‘Insula’を用いて“Insular lobe (島葉)”, “Insular cortex (島皮質)”, ないし単に“Insula (島)”と呼ばれるようになった<sup>5)10)15)16)</sup>。島葉は中心島溝 (central insular sulcus) を境に、大きく前部 (anterior insula) と後部 (posterior insula) の二つの領域に分かれ、前部には三つの短回 (anterior/middle/posterior short gyri), 後部には二つの長回 (anterior/posterior long gyri) がある (Fig. 1)<sup>20)</sup>。細胞構築上は、顆粒細胞層が存在する顆粒島皮質 (granular insular cortex), 顆粒細胞層の発達が不十分な不全顆粒島皮質 (dysgranular insular cortex), 顆粒細胞層を欠く無顆粒島皮質 (agranular cortex) の三つの領域に分かれ<sup>10)11)21)</sup>。この順番に後背側から前腹側に並んでいる<sup>10)11)21)</sup>。ヒトでは不全顆粒島皮質が最も広い<sup>21)</sup>。

島葉の機能局在に関する知識は、Penfieldの術中皮質電気刺激を用いた先駆的研究に始まり<sup>2)</sup>、その後のSEEGの普及とそれを用いた皮質内電気刺激のデータの蓄積により飛躍的に向上した (Fig. 1)。島葉前～中部は内臓感覚や内臓運動との関わりが強い<sup>2)6)7)22)~24)</sup>。一方で、島葉後方3分の2の領域は体性感覚

情報処理に関わっている<sup>6)7)22)~25)</sup>。一次体性感覚野と大きく異なる特徴として、脊髄視床路を介した温・冷・痛覚の入力を密に受けており<sup>26)</sup>、温・冷覚は中心島溝周辺～頭頂弁蓋内側に、痛覚は島葉後部背側～頭頂弁蓋内側に局在が示されている<sup>24)27)</sup>。島葉は多感覚領域であり、体性感覚の他にも、聴覚、前庭覚、味覚、嗅覚情報処理にも関わっている<sup>10)11)24)28)29)</sup>。聴覚は後下部(後長回)<sup>24)</sup>、前庭覚は後部<sup>24)29)</sup>、味覚・嗅覚は中部(特に後短回付近)に局在が示されている<sup>24)28)</sup>。また、島葉は心血管自律神経機能や内受容感覚に携わる主要な脳領域の一つである<sup>12)30)31)</sup>。さらに、自己認識、共感、社会情緒的意思決定を含む認知機能に関して重要な役割を担っていることが明らかにされており<sup>10)~12)24)</sup>、言語機能のネットワークの一部でもある<sup>10)11)24)</sup>。

島葉は広範な解剖学的結合を有し、前方(吻側)・後方(尾側)・腹側・背側で異なる結合パターンを有していることがトラクトグラフィを用いて示されている。背側領域の最も前方は前頭前野と結合が豊富であり、後方に移動するにしたがって運動前野、補足運動野、一次運動・感覚野、さらに後方に位置する楔前部まで結合がある<sup>8)32)</sup>。腹側領域の最も前方は側頭葉の前方や前頭眼窩領域と結合を有し、後方になるにつれて側頭葉の後方から後頭葉にかけての領域と結合が強くなる<sup>8)32)</sup>。扁桃体は腹側との結合が強く、一方で海馬は後背側を含む広い領域と結合している<sup>8)32)</sup>。帯状回との結合も豊富であり、島葉の前方になるほど前帯状回と結合が豊富で、後方になるほど後帯状回との結合が強くなる<sup>8)32)</sup>。また、基底核や視床とも豊富な結合を有していることも示されている<sup>9)32)</sup>。機能的MRIや皮質-皮質間誘発電位を用いた機能的結合の観点からも同様の結合パターンが示されている<sup>33)~37)</sup>。



**Fig. 2** Common semiologic patterns in insular lobe epilepsy.

These semiologic patterns can occur in succession or in combination. Frontal (hyperkinetic/hypermotor) presentations are usually seen in seizures of dorsal insular onset, whereas temporal presentations (i.e., insulo-temporal/temporo-insular/temporal-plus seizures) are often associated with the antero-ventral insular subregions.

### III. 発作症状

#### 島葉および隣接する弁蓋部の発作症状

##### 体性感覚症状

体性感覚症状は最も頻度が高く<sup>17)18)38)</sup>、島葉後部(後方3分の2の領域)の発作で生じる(Fig. 1)<sup>6)7)22)~25)</sup>。じんじん、あるいは弱い電気が走ったような感覚が自覚されることが多い。範囲は狭いこともあるが(例:口周囲, 手, 足), 多くの場合で一次体性感覚野(S1)や二次体性感覚野(S2)の感覚症状よりも広い皮膚領域に分布し(例:上下肢), 時に両側性に分布することもある<sup>18)22)24)25)39)</sup>。さらに、島葉とS2では極めて例外的ながら同側性の場合もある<sup>23)~25)39)40)</sup>。症状の部位が移動したり広がったりすることがあるが、S1の場合とは異なり、Jacksonian marchのような連続性ははっきりしない<sup>18)38)</sup>。このことは、島葉にも体部位による局在の差異(四肢よりも頭部が尾側に位置)があるもののS1ほど詳細な体部位再現はないことを反映している<sup>24)41)</sup>。時に熱感、冷感、痛みを生じることもあり、これらの性状の感覚症状は島葉後部起始の発作に極めて特徴的である(痛覚発作についての詳細は後述する)<sup>42)43)</sup>。

上述の特徴が乏しく頭頂葉発作との鑑別が容易でない場合は、その他の症状を参考にするとよい。島葉は多感覚領域であるため<sup>10)11)24)</sup>、複数のモダリティの症状が組み合わさって生じることが多い(例:上肢のしびれ+嘔気, 上下肢しびれ+耳鳴り)(Fig. 2)。

##### 内臓感覚・運動症状

島葉の前~中部の発作では咽喉頭の締め付け感~狭窄を生



**Fig. 3** An example of dyspnea due to laryngeal constriction (Isnard sign).

Reproduced from Isnard et al., *Semiology of insular lobe seizures. Revue Neurologique*, 2019; 175(3):144-149 (<https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.12.002>)<sup>17)</sup>. Copyright © (2018) Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

じる(Fig. 1)<sup>7)17)18)38)</sup>。呼吸苦しさをしばしば伴い、自覚的に軽い息苦しさを感じられる程度のこともあれば、喉頭狭窄(laryngeal constriction)に至ることもある(しばしば“strangulation”や“choking”と表現される自覚症状があり、窒息することを恐れて喉に手を持っていく様を“Isnard sign”と呼ぶ)(Fig. 3)<sup>7)17)18)</sup>。著明な喉頭狭窄を呈する時には前頭弁蓋にも発作波が伝播して

いることが多い<sup>17)</sup>。後述する睡眠関連運動亢進（過運動）てんかんを前景とする場合には見逃されやすく、発作中に微かな咽頭音や喉頭狭窄音が聴取されたり、発作終了時に喘ぐことから喉頭狭窄による呼吸困難があったことが分かったりするので、発作時ビデオの注意深い観察が必要である<sup>17)</sup>。一方で、喉頭狭窄が前景にある場合は睡眠時無呼吸症候群と間違われるような無呼吸と SpO<sub>2</sub>（経皮的動脈血酸素飽和度）低下を夜間に繰り返すことがある<sup>44)45)</sup>。

島葉の腹側前方の発作では内側側頭葉てんかんと類似した内臓感覚症状もよくみられ、心窩部不快（時に込み上がる）、腹部ないし胸部の重い感じ、胸部の絞扼感、嘔気、まれには腹痛を自覚することもある<sup>17)18)38)</sup>。このことは、Penfield が術中皮質刺激を用いて脳機能局在を探索した 1940～1950 年代から知られており<sup>2)</sup>、SEEG を用いた皮質内電気刺激や発作記録によって確かめられた<sup>6)7)24)</sup>。画像や SEEG なしに内側側頭葉起始の腹部症状と島葉起始のそれを見分けることは困難なことが多い。しかし、前者では速やかに意識減損に至るため自覚が一定しないのに対し、後者では発作初期に意識保持されている時間が比較的長く、症状をはっきりと説明できることが多い<sup>38)</sup>。さらに感覚症状（体性感覚、聴覚、前庭覚、味覚）を伴っていれば島葉てんかんの可能性が濃厚となる。内臓運動症状は比較的稀だが、えずいたり、嘔吐したり（ictal vomiting）することがあり、特に発作開始初期にこれらの症状がみられる場合は島葉起始の可能性が高い<sup>46)</sup>。

### 痛覚発作

体性痛（somatic pain）を主訴とする発作（= painful somatosensory seizure）は島葉後部背側とそれに隣接する頭頂弁蓋内側から始まる発作に極めて特異的な症状である（Fig. 1）<sup>42)43)</sup>。後者を二次体性感覚野（S2）として記述されていることが多いが、厳密に痛みに関連する領域は頭頂弁蓋の内側領域の一部（OP3）であり<sup>47)48)</sup>、外側領域（OP1 = S2 proper および OP4）ではないため<sup>47)48)</sup>、最近の成書にならい、以下 PIMO（posterior insular and medial parietal operculum）とする<sup>47)</sup>。Penfield は側頭葉切除後に露出されている範囲の島皮質しか刺激できなかったため<sup>2)</sup>、島葉後部背側に痛みを誘発できる領域があることは見逃されていた。SEEG の普及に伴い、この部位の発作を捉えたり、電気刺激をしたり、誘発電位を記録したりすることも容易となり、てんかんだけでなく痛覚研究の分野においても非常に大きな進歩をもたらされた。PIMO は、脊髄視床路を介した痛覚入力最も多い皮質領域である<sup>26)47)48)</sup>。そのことを裏付けるように、末梢痛覚線維の刺激による誘発電位の潜時が大脳皮質領域の中で最も早く<sup>49)～52)</sup>、とりわけ島葉後部は痛みの強さに応じた反応性を示す<sup>53)54)</sup>。PIMO の病変は痛覚に選択的な知覚障害や中枢性疼痛を来す<sup>55)56)</sup>。さらには、PIMO が皮質内電気刺激により痛みを誘発できる唯一の皮質領域であることも証明されている<sup>27)</sup>。総じて、PIMO は体性痛の皮質情報処理に欠かせない領域であり<sup>47)</sup>、痛覚発作の起点として唯一無二の役割を担っている。

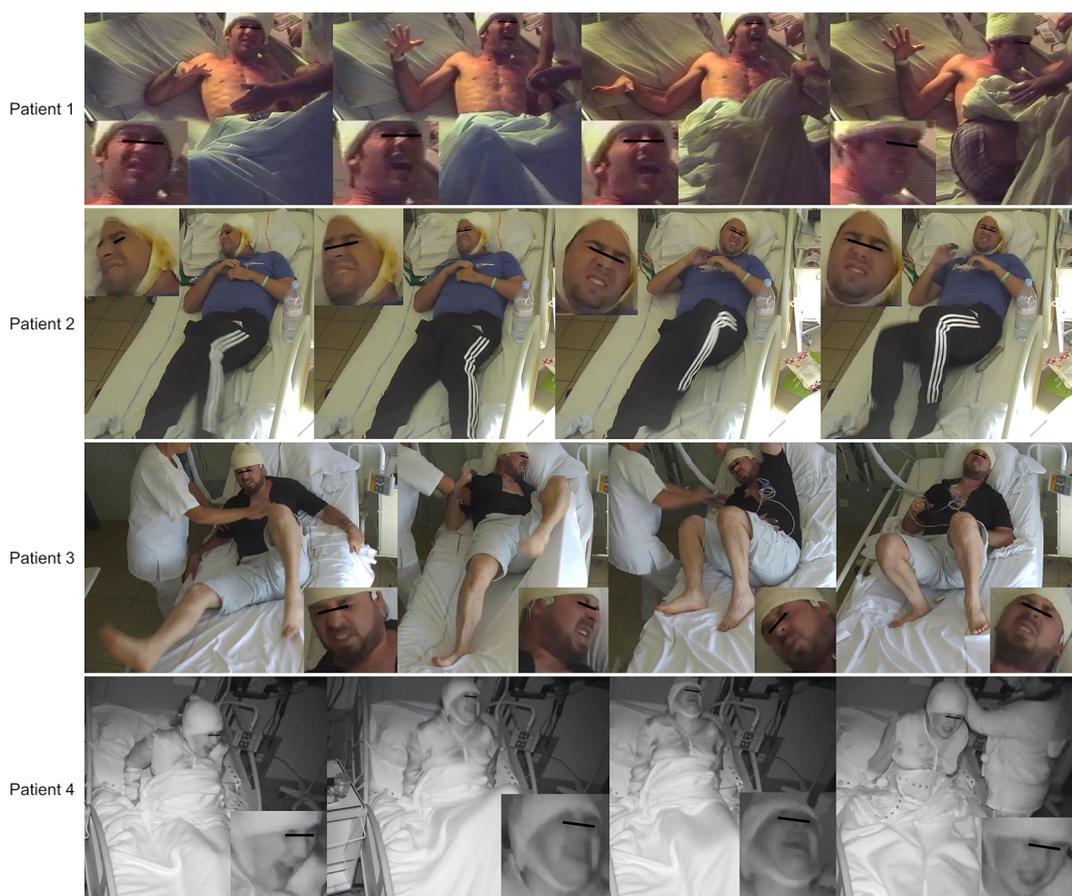
痛覚発作は稀な発作症候である<sup>57)</sup>。痛みが唯一の発作症状である場合があり<sup>42)57)</sup>、頭皮上脳波では発作波が見えないことが

多く、他の疾患による神経痛と誤診されやすい。てんかん性の痛みかどうかを判断するには、てんかん発作の基本的な特徴、つまり、持続時間、始まり方・終わりが突然かどうか、症状の内容・分布がステレオタイプかどうか、症状の起きやすい時間帯（例：他の疾患では説明しにくい夜間・就寝中）について注意しながら問診するとよい。痛みの性状は、焼けるような、ナイフで刺されるような、引き裂かれるような、拍動性の、などと表現されることが多い。分布については、通常は焦点の対側だが、時に両側性のこともある<sup>43)57)</sup>。極まれに同側性の分布を呈することもあると考えられているが、現時点では報告が乏しく逸話的である<sup>57)</sup>。S1 の感覚症状とは異なり、顔面/上肢/体幹/下肢の複数の領域にわたることが多く、Jacksonian march は呈さない<sup>43)57)</sup>。痛みの持続時間は短い、数秒～十数秒持続することが多く、神経痛のような瞬間的な痛みではない。発作中に顔をしかめたり、呻き/叫び声を挙げたり、のたうちまわったり、痛みのある肢を突っ張らせたりする嫌悪行動を伴う（Fig. 4）<sup>43)57)</sup>。通常は意識保持発作であり、意識減損発作や全身痙攣に進展することは少ない<sup>43)57)</sup>。

まれに痛みの自覚を欠き、嫌悪行動だけを呈する特異な発作型もみられる（= “isolated symbolism for pain”）（Fig. 4）<sup>58)</sup>。これは、Berthier ら<sup>59)</sup>が報告した “pain asymbolia”（痛覚はあるが、それに対する情動や嫌悪行動を欠く状態）とは真逆の解離現象が島葉後部の発作で起こりうることを意味している。ヒトが痛みを経験するには、知覚・認知・情動・行動を含む多次元の情報処理が複数の脳領域（所謂 Pain matrix）の間で適切なタイミングで行われる必要があるが<sup>51)60)</sup>、発作による病的な脳賦活では感覚と情動・嫌悪行動の間に解離が生じうると考えられる<sup>58)</sup>。痛みの訴えだけに頼らず、しかめ面などの不快な感覚を思わせる嫌悪行動がみられた場合には島葉後部起始の発作を疑う必要がある。

SEEG で実際に発作を記録すると、島葉と同じく Pain matrix に含まれる前帯状回への発作伝播を認めることがあるが<sup>42)58)</sup>、痛みとの経時的相関はなく、この領域の刺激によって痛みが再現されることもない<sup>27)43)61)62)</sup>。前帯状回は回避・嫌悪行動に関与していると考えられている<sup>47)</sup>。

ここまで述べた体性痛ほど局在徴候としての特異度は高くないが、発作時腹痛（painful abdominal seizure）や発作時頭痛（ictal epileptic headache）についても島葉の関与があることが示唆されている<sup>57)</sup>。発作時腹痛に関しては、島葉前～中部の皮質内電気刺激で腹部症状（収縮ないし重い感覚）が誘発されることから島葉の関与の可能性が指摘されている<sup>24)</sup>。ただ、前帯状回の刺激でも腹部不快（焼けるような感覚）を生じることがある<sup>62)</sup>。さらに、頭皮上脳波で記録されたてんかん性放電しか根拠として示されていないが、側頭葉（とくに扁桃体）の関与を指摘している報告もあり<sup>57)</sup>。体性痛ほど島葉に特異的な症状ではないと言える。発作時頭痛はさらに稀な症状である<sup>63)</sup>。硬膜、静脈洞、髄膜・軟膜動脈に分布する三叉神経終末を介して頭痛を生じることがよく知られているが、脳実質に由来する頭痛もあることが示唆されている。脳実質から頭痛を生じることではないというのが一般的な考えであるが、Penfield らは開頭術中の脳実質の刺激で極稀に頭痛が生じうることを指摘してい



**Fig. 4** Ictal pain behavior ('symbolism for pain').

All patients showed grimacing (highlighted in each sample) with motor agitation suggesting a painful experience. Note that, while their motor behaviors were stereotyped for all seizures, subjective pain was absent or inconsistent (only reported by Patients 1 and 3 for a proportion of their seizures). Reproduced and adapted with permission from Wolters Kluwer Health, Inc.: Hagiwara et al., Pain behavior without pain sensation: an epileptic syndrome of "symbolism for pain"?, *PAIN*, 161;3:502-508, 2020 (DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001741)<sup>58</sup>. Copyright © (2019) International Association for the Study of Pain. All rights reserved.

た<sup>64</sup>). このことは最近の SEEG を用いた研究において再検討され、前帯状回、内側側頭葉、ないし島葉の皮質内電気刺激をした際に、非常に稀だが頭痛が誘発されている<sup>65</sup>). 刺激同側の三叉神経領域に鋭い痛みを生じる硬膜、静脈洞、髄膜・軟膜動脈由来の頭痛とは異なり<sup>66</sup>), 両側や刺激対側にさまざまな性状の頭痛が見られた<sup>65</sup>). 実際の発作時頭痛の性状や側方性にも決まった特徴はなく<sup>63</sup>), 非特異的な頭部違和感 ("cephalic aura") として訴えられることもある<sup>65</sup>). なお、腹痛や頭痛が唯一の発作症状であることは極めて稀であり、他の発作症候を伴っていることが殆どである<sup>63)67)68</sup>). 発作時腹痛や発作時頭痛の発現には、島葉・前帯状回・扁桃体を共通して含む自律神経 (内臓痛) と体性痛のネットワーク間の並列的・相互的な情報処理が基盤となっていると考えられている<sup>57</sup>).

#### その他の島葉・弁蓋部症状

多感覚領域である島葉の発作では、聴覚、前庭覚、味覚、嗅覚症状を来すこともある<sup>17)18)28)29)38</sup>). これら一つ一つは島葉てんかんで見られる症状ではない。具体的には、聴覚症状に

ついては上側頭回や Heschl 回、嗅覚症状については側頭葉内側 (扁桃体) や前頭眼窩野の関与を疑うことが多い<sup>69)70</sup>). また、前庭覚については頭頂葉てんかんでの報告が比較的多いものの、局在徴候としての価値は他の感覚症状に比べて低いとされている<sup>69)70</sup>). しかし、上述の体性感覚や内臓症状を含む多彩な感覚症状の中から複数のモダリティの症状が同時に生じることが島葉てんかんに特徴的である。

聴覚症状は島葉の後下部 (後長回) の関与を疑う症状である<sup>17)24</sup>). 単純な音から成る耳鳴りのことが多く、時に耳周囲の感覚症状を伴うことがある<sup>17)24</sup>). 前庭覚症状は単独の前兆として自覚されることは殆どないが、島葉後部の発作でみられる症状の一つであり、自分の体が移動したり (上昇/落下)、頭や体が回ったりしているように感じられることが多い<sup>17)24)29</sup>). 味覚症状は稀であるが、局在徴候としての特異度が比較的高い症状であり、中心溝の下方に位置する島葉中部 (特に後短回) の関与を強く示唆する発作徴候である<sup>17)24)28</sup>). 金属の味など、不快な味として自覚されることが多い。さらに稀だが、不快な臭いも同領域の関与で生じることがある<sup>17)24)28</sup>).

流涎 (hypersalivation) は、島葉から前頭弁蓋に発作が伝播した時に生じ、時に構音障害を伴う<sup>17)18)</sup>。島葉自体の症状ではないものの、シルビウス裂近傍の発作を強く示唆する徴候である。

発語障害も島葉発作で生じうる症状の一つである。不明瞭言語 (slurred speech)、構音障害 (dysarthric speech)、さらに発語停止 (speech arrest) の様相を呈することもある<sup>7)17)18)24)</sup>。島葉中部の関与で生じることがあり、優位半球・劣位半球のいずれでも生じうる<sup>24)</sup>。

発作伝播による症状

運動亢進 (過運動) 発作

頭蓋内脳波、特に SEEG の経験の蓄積により、これまで夜間前頭葉てんかんと呼ばれてきた一群の理解が大きく進んだ。運動症状を前景とする発作の 3 分の 1 は前頭葉以外から起始していることが分かり<sup>71)</sup>、側頭葉<sup>72)73)</sup>、島葉<sup>74)~76)</sup>、そして稀には頭頂葉<sup>77)78)</sup> から起始する場合もある。また、“夜間”という特定の時間帯に限らず、正しくはノンレム睡眠期に発作が起こりやすいことから、近年、睡眠関連運動亢進 (過運動) てんかん (sleep-related hyperkinetic (hypermotor) epilepsy, 以下 SHE と略記) という新しい呼称が提唱された (Fig. 5)<sup>79)80)</sup>。島葉てんかんでは運動亢進 (過運動) 発作を呈する症例は珍しくなく、SHE の鑑別の一つとして極めて重要である<sup>81)</sup>。

島葉起始の SHE の最初の報告例<sup>74)82)</sup> では、島葉特有の自覚症状はみられず、MRI も異常なく、かつ運動症状と PET の所見からは前頭葉内側ないし前頭眼窩野起始の可能性が疑われていた。島葉起始の可能性は想定されていなかったが、前頭弁蓋に留置した電極が島葉前上方にまで届いており、そこから偶然に

も発作起始が捉えられた。島葉起始の SHE でははっきりした画像異常を認めない症例も珍しくない<sup>22)74)82)83)</sup>。そのため、病変が明確でない“前頭葉”てんかんでは、常に島葉起始の可能性に留意が必要である。

島葉起始の SHE は、群発する傾向があることや、意識保持されていることが多いことなど、他の葉を起源とする SHE と共通した特徴を有する<sup>71)74)75)81)</sup>。島葉てんかんに関する十分な知識および実際の経験がなければ前頭葉てんかんと誤診しやすく、時に無益な前頭葉切除術を受けていることさえある。また、島葉がシルビウス裂奥深くに位置していることや、運動症状によるアーチファクトのため、発作間欠期・発作時ともに脳波異常が捉えにくいことが多く、睡眠随伴症や心因性非てんかん性発作と間違われやすい。そのため、島葉起始の SHE の患者は正しい診断に辿り着くまでに非常に長い道のりを経ていることが多い。

島葉特有の症状が前景にある場合に比べて、島葉起始の SHE を前頭葉のそれと鑑別するのは容易ではない<sup>84)</sup>。島葉の症状で頻度が高いものは感覚・内臓症状であり (上述)、自覚的な訴えがなければ分からないものが多い。覚醒度の比較的高い時に起こる発作もあれば自覚できるが、睡眠中の発作では自覚されにくく、加えて、激しい運動症状によってマスクされてしまいやすい。そのため、島葉起始の SHE を見逃さないためには、自覚症状だけに頼るのではなく、“他覚的”症状の有無をよく観察する必要がある<sup>17)81)</sup>。例えば、発作中に僅かな咽頭音が聞こえたり、発作終了時に喘ぐように呼吸再開したりする様子が見られた場合は喉頭収縮を疑う。また、発作開始時に一瞬みられる苦悶表情から痛覚発作を疑ったり、流涎のため口元を拭ったりす

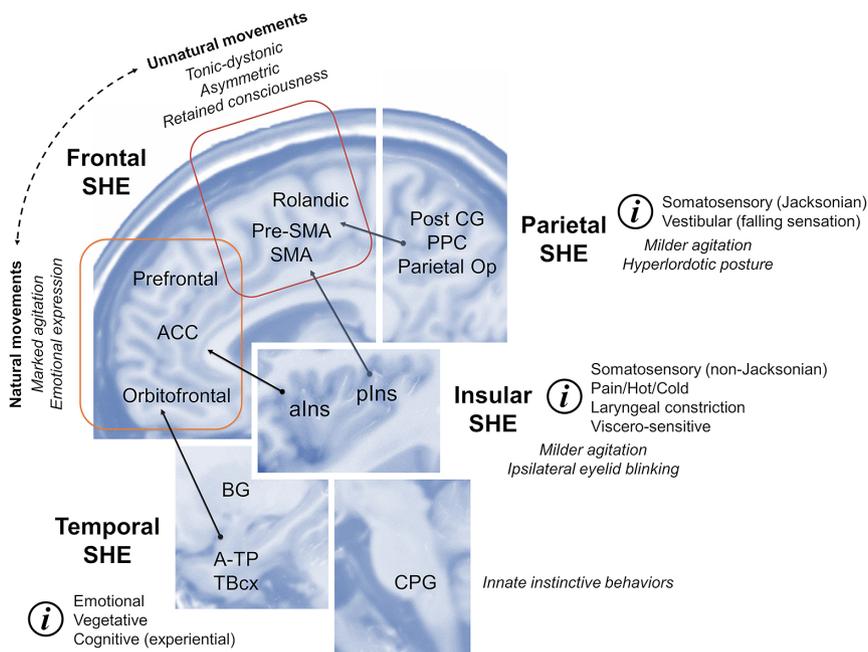


Fig. 5 Sleep-related hyperkinetic (hypermotor) epilepsies (SHE) of different origins.

A, amygdala; ACC, anterior cingulate cortex; alns, anterior insula; BG, basal ganglia; CG, central gyrus; CPG, central pattern generator; Op, operculum; plns, posterior insula; PPC, posterior parietal cortex; SHE, sleep-related hyperkinetic (hypermotor) epilepsy; TBcx, temporo-basal cortex; TP, temporal pole.



**Fig. 6** Examples of motor symptoms in sleep-related hyperkinetic (hypermotor) seizures of insular lobe onset.

(Upper images) Tonic-dystonic contraction and elevation of the right arm and leg. (Lower images) Complex hyperkinetic movements with dystonic contractions. The latter initially involved the left limbs and later bilateral limbs. Reproduced and adapted with permission of the licensor through PLSclear: Hagiwara et al., Insular-Origin Seizures with a Hypermotor Presentation. In: Nguyen D, Isnard J, Kahane P, eds. *Insular Epilepsies*. Cambridge University Press; 2022:118-133 (doi:10.1017/9781108772396.012)<sup>81</sup>. Copyright © Cambridge University Press 2022. All rights reserved.

る様子から島葉・弁蓋部の関与を疑うこともある<sup>17)81)</sup>。間接的な情報にはなるが、島葉起始の SHE では、発作開始(覚醒・開眼、背景脳波活動の抑制、表情変化、など)から運動症状が顕著になるまでに潜時(>5秒)があることや<sup>85)</sup>、両側強直間代発作になりにくいことも手掛かりになる<sup>17)81)</sup>。ただし、発作記録のために減薬・断薬すると潜時が短くなり、両側強直間代発作に移行することもある。長時間ビデオ脳波モニタリング検査においては、できるだけ多くの発作を記録し、他覚的症状を含めて注意深く解析することを心掛けなければならない。

運動症状のパターンは前頭葉起源のそれと同じスペクトラムを有し、①運動亢進を主体とするものから、②ジストニア様もしくは強直性姿勢を主体とするものまでみられる(Fig. 6)<sup>71)81)</sup>。前者(①)は、四肢近位部および体幹を含み、無目的だがステレオタイプな動作を呈し、のたうち回るような複雑な身振りや、ペダルをこいだり・蹴ったり・腰を揺らしたり・体幹を捻じったりといった繰り返しの動作がみられる。前頭葉てんかんの場合に比べてやや大人しく、ベッドから飛び出るといったことは稀である<sup>18)</sup>。恐怖・怒りなどの陰性感情や痛みなどの不快な感覚に対する嫌悪行動を呈しているように見えることがあるが、そのような感情や感覚を実際に自覚していることもあれば、していないこともある(前述の痛覚発作に関する記述も参照)<sup>58)71)81)</sup>。後者(②)は非対称性の強直・ジストニア様姿勢を呈し、しばしば補足運動野発作のように一側ないし両側の上肢を挙上することがある。補足運動野の発作を疑うも MRI でてんかん原性病変を認めない場合は、島葉起源の可能性を検討する必要がある<sup>17)18)76)</sup>。乳児～幼児期の小児例では非対称性のスパズムを呈することもある<sup>86)87)</sup>。

島葉起始の SHE では焦点と同側の瞬目を伴うことがある<sup>17)18)88)</sup>。後頭葉てんかん、後頭側頭葉てんかん、側頭葉てんかんでみられる瞬目よりも速い動きで、眼裂が狭小化したスバ

ズムの様相を呈することが多い。対側の顔面の間代性痙攣が同時に見られることもある。同側の瞬目が生じるメカニズムとしては、非交差性線維の関与、三叉神経や顔面神経への接触伝導(ephaptic activation)、基底核・脳幹などの皮質下領域の関与などが議論されている<sup>17)88)</sup>。

これらの運動症状を前景とする発作では、島葉の背側(シルビウス裂より上方)に発作起始領域があることが多い<sup>74)~76)</sup>。島葉起始の SHE の最初の報告では島葉前部に発作起始領域を認めたが<sup>74)</sup>、のちに島葉後部から起始する発作も SHE を呈することが分かった<sup>75)76)86)</sup>。通常、運動症状が現れる時には前頭葉内側や帯状回に発作伝播を認める<sup>74)~76)86)</sup>。この伝播経路は、島葉と前頭葉内側や帯状回との解剖的・機能的結合から理解できる<sup>8)32)~36)</sup>。島葉前部の発作は前頭葉内側の前方領域(前頭眼窩野、前頭前野、前帯状回)に伝播して運動亢進発作(上述の①)を呈しやすく、一方で島葉後部の発作は後方領域(運動前野、補足運動野、中帯状回)に伝播してジストニア様もしくは強直性姿勢(②)を呈しやすい(Fig. 5; Part. 2 の Fig. 3 も参照)<sup>76)</sup>。

しかし、前頭葉への伝播だけで運動症状を説明できないこともある。睡眠随伴症と SHE には神経行動学的に類似点が指摘されており、いずれの病態にも基底核を介した皮質下の中枢パターン発生器(central pattern generator: CPG)の活性化が関与している可能性が考えられている<sup>89)90)</sup>。実際、島葉と基底核の間には解剖的・機能的結合があることが示されており<sup>9)32)91)92)</sup>、さらに、線条体の発作波や、皮質領域のそれとの同期が SEEG で捉えられている<sup>93)94)</sup>。特に、体を揺らすようなステレオタイプな動作、回避・嫌悪行動、防御・攻撃的行動のような、生来的な動作を呈する発作においてこのような伝播経路が関わっている可能性があると考えられる<sup>17)58)95)96)</sup>。

Temporal 'plus' epilepsy

Temporal 'plus' epilepsy とは、側頭葉に加えて、前頭眼窩皮質、島葉、前頭・頭頂弁蓋部、ないし側頭頭頂接合部を含む、広く複雑なてんかん原性領域（あるいはネットワーク）を形成した一群を指した概念である<sup>97)~100)</sup>。島葉は側頭葉と豊富な結合があり、島葉起始の発作が側頭葉に伝播したり、その逆に側頭葉起始の発作が島葉に伝播したりする症例がよく見られる<sup>6)</sup>。冒頭で述べたように、側頭葉切除後に発作が残存する症例において島葉起始の症例が存在する可能性が1940~1950年代すでに指摘されていたが<sup>1)~3)</sup>、SEEG技術の向上により2000年になってようやくそれが証明され<sup>6)</sup>、島葉てんかんの存在が再認識される大きな転機となった。発作開始後早い段階で上述の島葉～弁蓋部の症状や運動亢進症状がみられる、脳波所見が典型的でない（例えば、脳波異常が見えない、あるいは、側頭部だけでなく前頭部～中心部に広く分布する（つまりシルビウス裂を跨いで分布する）発作波がみられる場合）、あるいは側頭葉起始と考えられる発作症状を呈するにも関わらず画像異常がはっきりしない症例においては、島葉起始の発作が側頭葉に伝播している可能性（＝島葉てんかん）、あるいは、てんかん原性領域/ネットワークが側頭葉～島葉に跨って分布している可能性（＝Temporal 'plus' epilepsy）を疑う必要がある<sup>97)~100)</sup>。これらの症例では、明らかな海馬硬化症を認めない限り、SEEGを必要とする。ただし、島葉てんかんでも二次的な海馬硬化症が認められることがあるため<sup>6)7)22)</sup>、画像所見のみを根拠に島葉てんかんの可能性を安易に除外してはならない。島葉起始の発作と側頭葉起始の発作が同一患者で認められ、症候学的には区別できないこともある<sup>6)</sup>。

その他の稀な発作症状

発作時徐脈

島葉は、前・中帯状回、扁桃体、海馬とともに心血管系自律神経調節に携わる主要な皮質領域である<sup>101)102)</sup>。頻度は稀だが、島葉発作により徐脈性不整脈を生じることがあり、これまでに洞徐脈<sup>103)~105)</sup>、房室ブロック<sup>106)</sup>、心静止<sup>105)107)~109)</sup>を来した例が報告されており、うち2例はSEEGを用いて島葉の発作波と心静止を記録した報告である<sup>108)109)</sup>。最初のSEEG症例は扁桃体・海馬起始の発作が島葉に伝播した症例であったが<sup>108)</sup>、最近になって島葉に限局した発作波で心静止を来した症例が報告された（Part. 2のFig. 1とFig. 2を参照）<sup>109)</sup>。この症例では右島葉後部に発作起始領域があり、左島葉腹側に僅かな伝播がみられたが、他の脳領域には伝播していなかった。すなわち、純粋な島葉発作が心静止を惹起しうることが初めて示された<sup>109)</sup>。

Oppenheimerらの術中皮質電気刺激のデータ<sup>30)</sup>から、右島葉が交感神経機能（頻脈）、左島葉が副交感神経機能（徐脈）に関わっていると議論されることが多い。しかし、実は左右どちらの刺激でも徐脈/頻脈のいずれも生じることがあり<sup>30)</sup>、SEEGを用いて島葉の刺激を行った最近の報告では、徐脈・頻脈の誘発頻度に左右差は認められなかった<sup>31)</sup>。実際、前述の発作時徐脈・心静止の報告例には、左島葉・右島葉起始どちらの症例もみられ、側方性を判断する根拠にはならない。また、発作時徐脈・心静止は側頭葉てんかんの症例で経験されることが圧倒的に多

く<sup>110)</sup>、島葉てんかんに特異的な症状ではないことにも留意する必要がある。なお、発作時頻脈に関しては、扁桃体・海馬が主な役割を担っており、島葉の関与は必須ではないことがSEEGのデータから示されている<sup>111)</sup>。

心血管系自律神経調節との密接な繋がりから、島葉がSudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP)の発症に関わっている可能性が指摘されている<sup>112)</sup>。しかし発作時心静止が致死であることは殆どない<sup>110)</sup>。これまでにSUDEPに至った島葉てんかんの報告が2例あるが、いずれもSHEを呈した症例で、発作時徐脈や心静止は伴っていなかった<sup>74)75)82)</sup>。焦点発作の症候としての発作時心静止や無呼吸は、全身強直間代痙攣後にみられる心静止・無呼吸とは臨床背景・病態機序が異なり、SUDEPの直接的なリスクにはなりにくいと考えられている<sup>113)114)</sup>。

恍惚発作

恍惚発作（ecstatic seizure）は至福感blissや明晰感mental clarity（自己認識の向上や鮮明な外界認知）などの神秘体験に近いような感覚を特徴とする極めて稀な症状であり、ドストエフスキーてんかんとしても知られている<sup>115)116)</sup>。恍惚発作は長らく側頭葉が関係する症状と考えられていた<sup>115)117)</sup>。しかし近年、発作時SPECTで島葉の活性化を認めた例や<sup>117)118)</sup>、島葉中部背側の皮質内電気刺激により同症状が誘発された例が複数報告されている<sup>116)119)~121)</sup>。過去1例のみだが、恍惚感の自覚に一致して海馬から島葉中部背側に発作伝播を認め、さらに同部位の刺激で後発射（afterdischarge）なしに全く同じ恍惚感が再現された症例も報告されている<sup>119)</sup>。後発射が誘発された場合は、刺激部位に関連した症状のみならず、後発射が伝播した遠隔部位の症状の可能性もあるが<sup>122)</sup>、後者の可能性は否定されているということである。つまり、島葉中部背側が恍惚感を生じさせる機能を有していることを支持する証拠であると言える。ただ、島葉の皮質内電気刺激により誘発される症状の中で恍惚感は極めて例外的であるため<sup>24)</sup>、広く分布したネットワークの一部を担っていると考えた方がよいのかもしれない<sup>123)124)</sup>。

笑い発作

視床下部過誤腫で生じることがよく知られているが、前頭葉てんかん、側頭葉てんかん、頭頂葉てんかん、島葉てんかんでも生じることがある<sup>125)126)</sup>。島葉てんかんについては、主に島葉前部～前頭弁蓋を発作起始とした症例が報告されており<sup>125)</sup>、同領域の切除で発作寛解に至った症例もある<sup>127)</sup>。皮質（内）電気刺激を用いた検討では、前帯状回<sup>128)</sup>、側頭葉底面<sup>129)</sup>、上前頭回（補足運動野前方ないし運動前野）<sup>130)131)</sup>、前頭弁蓋<sup>132)133)</sup>、島葉後部<sup>134)</sup>の刺激で笑いが誘発されうることが示されており、症候原性ネットワークは広く分布していることが分かる。視床下部過誤腫で生じる笑いでは情動を伴うことは少ないが<sup>135)</sup>、上述の皮質領域に関係する笑いでは前頭弁蓋<sup>133)</sup>を除いて愉快さ（mirth）を伴った報告がよく見られる<sup>128)~130)132)134)</sup>。

最近の報告によれば、視床下部過誤腫では眼と口の動きのある自然な笑い（いわゆる“Duchenne display”）に見えることが多いのに対して、それ以外の脳部位では口の動きだけの場合が比較的多いようである<sup>126)</sup>。自然な笑いには前帯状回・島葉腹側

前方・扁桃体・視床下部・中脳水道周囲灰白質などが主に関与しているのに対して、随意的な笑いには補足運動野・前頭弁蓋などの運動関連領域の関与が強いと考えられており<sup>136)</sup>、視床下部過誤腫では前者のネットワークが賦活されやすいのではと著者らは推察している<sup>126)</sup>。笑い方の違いに加えて、視床下部過誤腫では不随意に生じた笑いを恥ずかしがっているような、眼（時に口）を手で覆い隠すような仕草（“Hand-o-face sign”）がよく見られたとしている<sup>126)</sup>。一方、視床下部過誤腫以外では、笑い以外の発作症状を伴うことが多い<sup>126)</sup>。

島葉に関する報告はまだ少ない。島葉発作の特徴を最初にまとめた Isnard らの報告では内臓・体性感覚症状に加えて mirth を自覚した症例が含まれていた<sup>7)</sup>。一方で、その後の報告例では mirth を伴わない笑いを呈している<sup>125)127)</sup>。島葉の皮質内電気刺激で笑いを誘発したのはまだ 1 例のみであり、実際の発作では島葉前部の関与が示唆されているのとは対照的に<sup>125)127)</sup>、後部の刺激で誘発された<sup>134)</sup>。しかし、後発射の有無については言及されていないため<sup>134)</sup>、島葉前部や前頭弁蓋に後発射が伝播して笑いが生じた可能性は否定できていない。今後さらなる症例の蓄積による検討が必要である。

#### 反射性発作

極めて稀だが、体性感覚刺激<sup>137)138)</sup>、聴覚刺激<sup>138)</sup>、味覚刺激<sup>139)</sup> がトリガーとなった反射性発作の症例が報告されている。いずれも島葉内のそれぞれの感覚モダリティに対応した領域に発作起始領域が同定された。

## IV. 診断・治療の概要

頭皮上脳波では前頭～側頭部に発作間欠棘波や発作波を認めることが多く、側頭葉や前頭葉てんかんを装っていることが多い<sup>38)140)</sup>。しかし、感覚症状や内臓症状のみを呈する焦点意識保持発作では、島葉以外への伝播が乏しく、頭皮上からは脳波異常が見えないことが多い<sup>38)140)</sup>。また、SHE を呈する場合は運動症状によるアーチファクトのため発作時脳波の判読が難しいことがしばしばである<sup>38)81)140)</sup>。MRI や機能画像（PET、SPECT、脳磁図）を用いることで島葉てんかんの可能性を示唆する所見が得られることもあるが、いずれの検査でも明らかな異常を認めないこともある。つまり、島葉てんかんは心因性非てんかん性発作、てんかん以外の神経症状（神経根症状、etc）、睡眠時随伴症などと間違われやすい<sup>14)17)38)</sup>。最終的に症候学だけが頼りの場合もあるため、上述の発作症状の特徴を十分理解した上で、詳細な問診と発作時ビデオの注意深い観察が必須である。

抗てんかん発作薬による内科的治療については、他の焦点てんかんに準じる。焦点てんかんの診断がついていても、側頭葉てんかん、前頭葉てんかん、ないし頭頂葉てんかんとして区別されずに治療されていることが多いのが現状である。

薬剤抵抗例における外科治療を目的とした検査とその見方、SEEG、および外科治療選択肢については Part. 2 で詳述する。

## V. 結語

島葉は多様な機能と豊富な解剖的・機能的結合を持つため、島葉てんかんの発作症状も多彩である。てんかん診療の最前線として、脳神経内科医は島葉てんかんの正確な知識を持ち、非てんかん性症状と鑑別できなければならない。また、他の焦点てんかんと鑑別し、薬剤抵抗性の場合は適切な外科治療につなげなければならない。文字通りの孤立した“島”や小さな脳回の一部で生じる稀な発作ではなく、多面的な役割を有する重要なハブから生じるてんかんとして認識すべきである。

## 文 献

- 1) Penfield W. Ferrier Lecture: Some observations of the cerebral cortex of man. *Proc Roy Soc B* 1947;134:329-347.
- 2) Penfield W, Faulk ME. The insula; further observations on its function. *Brain* 1955;78:445-470.
- 3) Guillaume J, Mazars G, Mazars Y. Indications chirurgicales dans les épilepsies dites “temporales.” *Rev Neurol* 1953;88:461-501.
- 4) Silfvenius H, Gloor P, Rasmussen T. Evaluation of insular ablation in surgical treatment of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1964; 5:307-320.
- 5) Augustine JR. The insular lobe in primates including humans. *Neurol Res* 1985;7:2-10.
- 6) Isnard J, Guénot M, Ostrowsky K, et al. The role of the insular cortex in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2000;48:614-623.
- 7) Isnard J, Guénot M, Sindou M, et al. Clinical manifestations of insular lobe seizures: a stereo-electroencephalographic study. *Epilepsia* 2004;45:1079-1090.
- 8) Ghaziri J, Tucholka A, Girard G, et al. The corticocortical structural connectivity of the human insula. *Cereb Cortex* 2017; 27:1216-1228.
- 9) Ghaziri J, Tucholka A, Girard G, et al. Subcortical structural connectivity of insular subregions. *Sci Rep* 2018;8:8596.
- 10) Augustine JR. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res Brain Res Rev* 1996; 22:229-244.
- 11) Nieuwenhuys R. The insular cortex: a review. *Prog Brain Res* 2012;195:123-163.
- 12) Benarroch EE. Insular cortex: functional complexity and clinical correlations. *Neurology* 2019;93:932-938.
- 13) Mazzola L, Rheims S. Ictal and Interictal cardiac manifestations in epilepsy. A review of their relation with an altered central control of autonomic functions and with the risk of SUDEP. *Front Neurol* 2021;12:642645.
- 14) Jobst BC, Gonzalez-Martinez J, Isnard J, et al. The Insula and Its Epilepsies. *Epilepsy Curr* 2019;19:11-21.
- 15) Stephani C, Fernandez-Baca Vaca G, Maciunas R, et al. Functional neuroanatomy of the insular lobe. *Brain Struct Funct* 2011;216:137-149.
- 16) Gogolla N. The insular cortex. *Curr Biol*. 2017;27:R580-R586.
- 17) Isnard J, Hagiwara K, Montavont A, et al. Semiology of insular lobe seizures. *Rev Neurol (Paris)* 2019;175:144-149.
- 18) Martineau L, Nguyen D, Isnard J. Clinical presentation of insulo-opercular epilepsy in adults. In: Nguyen D, Isnard J, Kahane P,

- editors. *Insular Epilepsies*. Cambridge: Cambridge University Press; 2022. p. 67-81.
- 19) Craig AD. Once an island, now the focus of attention. *Brain Struct Funct* 2010;214:395-396.
  - 20) Türe U, Yaşargil DC, Al-Mefty O, et al. Topographic anatomy of the insular region. *J Neurosurg* 1999;90:720-733.
  - 21) Morel A, Gallay MN, Baechler A, et al. The human insula: architectonic organization and postmortem MRI registration. *Neuroscience* 2013;236:117-135.
  - 22) Nguyen DK, Nguyen DB, Malak R, et al. Revisiting the role of the insula in refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:510-520.
  - 23) Afif A, Minotti L, Kahane P, et al. Anatomofunctional organization of the insular cortex: a study using intracerebral electrical stimulation in epileptic patients. *Epilepsia* 2010;51:2305-2315.
  - 24) Mazzola L, Mauguière F, Isnard J. Electrical stimulations of the human insula: their contribution to the ictal semiology of insular seizures. *J Clin Neurophysiol* 2017;34:307-314.
  - 25) Pugnaghi M, Meletti S, Castana L, et al. Features of somatosensory manifestations induced by intracranial electrical stimulations of the human insula. *Clin Neurophysiol* 2011;122:2049-2058.
  - 26) Dum RP, Levinthal DJ, Strick PL. The spinothalamic system targets motor and sensory areas in the cerebral cortex of monkeys. *J Neurosci* 2009;29:14223-14235.
  - 27) Mazzola L, Isnard J, Peyron R, et al. Stimulation of the human cortex and the experience of pain: Wilder Penfield's observations revisited. *Brain* 2012;135:631-640.
  - 28) Mazzola L, Royet JP, Catenoix H, et al. Gustatory and olfactory responses to stimulation of the human insula. *Ann Neurol* 2017;82:360-370.
  - 29) Mazzola L, Lopez C, Faillenot I, et al. Vestibular responses to direct stimulation of the human insular cortex. *Ann Neurol* 2014;76:609-619.
  - 30) Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP, et al. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology* 1992;42:1727-1732.
  - 31) Chouchou F, Mauguière F, Vallayer O, et al. How the insula speaks to the heart: cardiac responses to insular stimulation in humans. *Hum Brain Mapp* 2019;40:2611-2622.
  - 32) Ghaziri J, Fei P, Petit L, et al. Structural connectivity of the insula. In Nguyen D, Isnard J, Kahane P, editors. *Insular Epilepsies*. Cambridge: Cambridge University Press; 2022. p. 31-39.
  - 33) Taylor KS, Seminowicz DA, Davis KD. Two systems of resting state connectivity between the insula and cingulate cortex. *Hum Brain Mapp* 2009;30:2731-2745.
  - 34) Cauda F, D'Agata F, Sacco K, et al. Functional connectivity of the insula in the resting brain. *Neuroimage* 2011;55:8-23.
  - 35) Deen B, Pitskel NB, Pelphrey KA. Three systems of insular functional connectivity identified with cluster analysis. *Cereb Cortex* 2011;21:1498-1506.
  - 36) Ayoubian L, Lemaréchal J, David O. Functional Connectivity of the Insula. In Nguyen D, Isnard J, Kahane P, editors. *Insular Epilepsies*. Cambridge: Cambridge University Press; 2022. p. 40-51.
  - 37) Wang R, Mo F, Shen Y, et al. Functional connectivity gradients of the insula to different cerebral systems. *Hum Brain Mapp* 2023;44:790-800.
  - 38) Obaid S, Zerouali Y, Nguyen DK. Insular epilepsy: semiology and noninvasive investigations. *J Clin Neurophysiol* 2017;34:315-323.
  - 39) Mazzola L, Isnard J, Mauguière F. Somatosensory and pain responses to stimulation of the second somatosensory area (SII) in humans. A comparison with SI and insular responses. *Cereb Cortex* 2006;16:960-968.
  - 40) Bouthillier A, Nguyen DK. Epilepsy surgeries requiring an operculoinsular cortectomy: operative technique and results. *Neurosurgery* 2017;81:602-612.
  - 41) Ostrowsky K, Magnin M, Ryvlin P, et al. Representation of pain and somatic sensation in the human insula: a study of responses to direct electrical cortical stimulation. *Cereb Cortex* 2002;12:376-385.
  - 42) Isnard J, Magnin M, Jung J, et al. Does the insula tell our brain that we are in pain? *Pain* 2011;152:946-951.
  - 43) Montavont A, Mauguière F, Mazzola L, et al. On the origin of painful somatosensory seizures. *Neurology* 2015;84:594-601.
  - 44) Nesbitt AD, Kosky CA, Leschziner GD. Insular seizures causing sleep-related breathlessness. *Lancet* 2013;382:1756.
  - 45) Künstler ECS, Schwab M, Rupprecht S. A 37-year-old man with structural focal epilepsy and paroxysmal nocturnal breathing arrests. *Chest* 2022;161:e309-e312.
  - 46) Catenoix H, Isnard J, Guénot M, et al. The role of the anterior insular cortex in ictal vomiting: a stereotactic electroencephalography study. *Epilepsy Behav* 2008;13:560-563.
  - 47) Garcia-Larrea L, Mauguière F. Pain syndromes and the parietal lobe. *Handb Clin Neurol* 2018;151:207-223.
  - 48) Garcia-Larrea L. The posterior insular-opercular region and the search of a primary cortex for pain. *Neurophysiol Clin* 2012;42:299-313.
  - 49) Ohara S, Crone NE, Weiss N, et al. Amplitudes of laser evoked potential recorded from primary somatosensory, parasyllian and medial frontal cortex are graded with stimulus intensity. *Pain* 2004;110:318-328.
  - 50) Frot M, Faillenot I, Mauguière F. Processing of nociceptive input from posterior to anterior insula in humans. *Hum Brain Mapp* 2014;35:5486-5499.
  - 51) Bastuji H, Frot M, Perchet C, et al. Pain networks from the inside: spatiotemporal analysis of brain responses leading from nociception to conscious perception. *Hum Brain Mapp* 2016;37:4301-4315.
  - 52) Hagiwara K, Perchet C, Frot M, et al. Insular-limbic dissociation to intra-epidermal electrical A $\delta$  activation: A comparative study with thermo-nociceptive laser stimulation. *Eur J Neurosci* 2018;48:3186-3198.
  - 53) Frot M, Magnin M, Mauguière F, et al. Human SII and posterior insula differently encode thermal laser stimuli. *Cereb Cortex* 2007;17:610-620.
  - 54) Segerdahl AR, Mezue M, Okell TW, et al. The dorsal posterior insula subserves a fundamental role in human pain. *Nat Neurosci* 2015;18:499-500.
  - 55) Greenspan JD, Lee RR, Lenz FA. Pain sensitivity alterations as a function of lesion location in the parasyllian cortex. *Pain* 1999;81:273-282.
  - 56) Garcia-Larrea L, Perchet C, Creac'h C, et al. Operculo-insular pain (parasyllian pain): a distinct central pain syndrome. *Brain*

- 2010;133:2528-2539.
- 57) Montavont A, Mazzola L, Demarquay G, et al. Are painful seizures specific to insular epilepsy? In: Nguyen D, Isnard J, Kahane P, editors. *Insular Epilepsies*. Cambridge: Cambridge University Press; 2022. p. 98-109.
  - 58) Hagiwara K, Garcia-Larrea L, Tremblay L, et al. Pain behavior without pain sensation: an epileptic syndrome of “symbolism for pain”? *Pain* 2020;161:502-508.
  - 59) Berthier M, Starkstein S, Leiguarda R. Asymbolia for pain: a sensory-limbic disconnection syndrome. *Ann Neurol* 1988;24:41-49.
  - 60) Garcia-Larrea L, Peyron R. Pain matrices and neuropathic pain matrices: a review. *Pain* 2013;154:S29-S43.
  - 61) Selimbeyoglu A, Parvizi J. Electrical stimulation of the human brain: perceptual and behavioral phenomena reported in the old and new literature. *Front Hum Neurosci* 2010;4:46.
  - 62) Caruana F, Gerbella M, Avanzini P, et al. Motor and emotional behaviours elicited by electrical stimulation of the human cingulate cortex. *Brain* 2018;141:3035-3051.
  - 63) Cianchetti C, Dainese F, Ledda MG, et al. Epileptic headache: a rare form of painful seizure. *Seizure* 2017;52:169-175.
  - 64) Penfield W, Boldrey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 1937;60:389-443.
  - 65) Hotolean E, Mazzola L, Rheims S, et al. Headaches provoked by cortical stimulation: their localizing value in focal epileptic seizures. *Epilepsy Behav* 2021;122:108125.
  - 66) Fontaine D, Almairac F, Santucci S, et al. Dural and pial pain-sensitive structures in humans: new inputs from awake craniotomies. *Brain* 2018;141:1040-1048.
  - 67) Garcia-Herrero D, Fernández-Torre JL, Barrasa J, et al. Abdominal epilepsy in an adolescent with bilateral perisylvian polymicrogyria. *Epilepsia* 1998;39:1370-1374.
  - 68) Lo Bianco G, Thomson S, Vigneri S, et al. Abdominal epilepsy, a rare cause of abdominal pain: the need to investigate thoroughly as opposed to making rapid attributions of psychogenic causality. *J Pain Res* 2020;13:457-460.
  - 69) Turek G, Skjei K. Seizure semiology, localization, and the 2017 ILAE seizure classification. *Epilepsy Behav* 2022;126:108455.
  - 70) Beniczky S, Tatum WO, Blumenfeld H, et al. Seizure semiology: ILAE glossary of terms and their significance. *Epileptic Disord* 2022;24:447-495.
  - 71) Gibbs SA, Proserpio P, Francione S, et al. Clinical features of sleep-related hypermotor epilepsy in relation to the seizure-onset zone: a review of 135 surgically treated cases. *Epilepsia* 2019;60:707-717.
  - 72) Nobili L, Cossu M, Mai R, et al. Sleep-related hyperkinetic seizures of temporal lobe origin. *Neurology* 2004;62:482-485.
  - 73) Wang L, Mathews GC, Whetsell WO, et al. Hypermotor seizures in patients with temporal pole lesions. *Epilepsy Res* 2008;82:93-98.
  - 74) Ryvlin P, Minotti L, Demarquay G, et al. Nocturnal hypermotor seizures, suggesting frontal lobe epilepsy, can originate in the insula. *Epilepsia* 2006;47:755-765.
  - 75) Proserpio P, Cossu M, Francione S, et al. Insular-opercular seizures manifesting with sleep-related paroxysmal motor behaviors: a stereo-EEG study. *Epilepsia* 2011;52:1781-1791.
  - 76) Hagiwara K, Jung J, Bouet R, et al. How can we explain the frontal presentation of insular lobe epilepsy? The impact of non-linear analysis of insular seizures. *Clin Neurophysiol* 2017;128:780-791.
  - 77) Gibbs SA, Figorilli M, Casaceli G, et al. Sleep related hypermotor seizures with a right parietal onset. *J Clin Sleep Med* 2015;11:953-955.
  - 78) Montavont A, Kahane P, Catenox H, et al. Hypermotor seizures in lateral and mesial parietal epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013;28:408-412.
  - 79) Tinuper P, Bisulli F, Cross JH, et al. Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. *Neurology* 2016;86:1834-1842.
  - 80) Riney K, Bogacz A, Somerville E, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022;63:1443-1474.
  - 81) Hagiwara K, Gibbs S, Rheims S, et al. Insular-origin seizures with a hypermotor presentation. In: Nguyen D, Isnard J, Kahane P, editors. *Insular Epilepsies*. Cambridge: Cambridge University Press; 2022. p. 118-133.
  - 82) Ryvlin P. Avoid falling into the depths of the insular trap. *Epileptic Disord* 2006;8:S37-S56.
  - 83) Döbesberger J, Ortler M, Unterberger I, et al. Successful surgical treatment of insular epilepsy with nocturnal hypermotor seizures. *Epilepsia* 2008;49:159-162.
  - 84) Hagiwara K, Isnard J. Comment on: “Ictal semiology of epileptic seizures with insulo-opercular genesis”—clinical challenges in differentiating insulo-opercular from other origin seizures. *J Neurol* 2022;269:5151-5152.
  - 85) Gibbs SA, Proserpio P, Francione S, et al. Seizure duration and latency of hypermotor manifestations distinguish frontal from extrafrontal onset in sleep-related hypermotor epilepsy. *Epilepsia* 2018;59:e130-e134.
  - 86) Dylgjeri S, Taussig D, Chipaux M, et al. Insular and insulo-opercular epilepsy in childhood: an SEEG study. *Seizure* 2014;23:300-308.
  - 87) Duchowny M, Taussig D, Dimova P. Clinical presentation of insulo-opercular epilepsy in children. In: Nguyen D, Isnard J, Kahane P, editors. *Insular Epilepsies*. Cambridge: Cambridge University Press; 2022. p. 82-97.
  - 88) Lagarde S, Dirani M, Trebuchon A, et al. Ictal blinking in focal seizures: insights from SEEG recordings. *Seizure* 2020;81:21-28.
  - 89) Tassinari CA, Rubboli G, Gardella E, et al. Central pattern generators for a common semiology in fronto-limbic seizures and in parasomnias. A neuroethologic approach. *Neurol Sci* 2005;26:s225-s232.
  - 90) Tassinari CA, Cantalupo G, Högl B, et al. Neuroethological approach to frontolimbic epileptic seizures and parasomnias: The same central pattern generators for the same behaviours. *Rev Neurol (Paris)* 2009;165:762-768.
  - 91) Chikama M, McFarland NR, Amaral DG, et al. Insular cortical projections to functional regions of the striatum correlate with cortical cytoarchitectonic organization in the primate. *J Neurosci* 1997;17:9686-9705.
  - 92) Obaid S, Rheault F, Edde M, et al. Structural connectivity

- alterations in operculo-insular epilepsy. *Brain Sci* 2021;11:1041.
- 93) Aupy J, Wendling F, Taylor K, et al. Cortico-striatal synchronization in human focal seizures. *Brain* 2019;142:1282-1295.
  - 94) Pizzo F, Roehri N, Giusiano B, et al. The ictal signature of thalamus and basal ganglia in focal epilepsy: a SEEG study. *Neurology* 2021;96:e280-e293.
  - 95) McGonigal A, Bartolomei F, Chauvel P. On seizure semiology. *Epilepsia* 2021;62:2019-2035.
  - 96) Bartolomei F, Lagarde S, Lambert I, et al. Brain connectivity changes during ictal aggression (a strangulation attempt). *Epileptic Disord* 2017;19:367-373.
  - 97) Ryvlin P, Kahane P. The hidden causes of surgery-resistant temporal lobe epilepsy: extratemporal or temporal plus? *Curr Opin Neurol* 2005;18:125-127.
  - 98) Barba C, Barbati G, Minotti L, et al. Ictal clinical and scalp-EEG findings differentiating temporal lobe epilepsies from temporal 'plus' epilepsies. *Brain* 2007;130:1957-1967.
  - 99) Barba C, Rheims S, Minotti L, et al. Temporal plus epilepsy is a major determinant of temporal lobe surgery failures. *Brain* 2016;139:444-451.
  - 100) Kahane P, Bartolomei F. Temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: lessons from depth EEG recordings. *Epilepsia* 2010;51:59-62.
  - 101) Oppenheimer S, Cechetto D. The insular cortex and the regulation of cardiac function. *Compr Physiol* 2016;6:1081-1133.
  - 102) Mazzola L, Mauguière F, Chouchou F. Central control of cardiac activity as assessed by intra-cerebral recordings and stimulations. *Neurophysiol Clin* 2023;53:102849.
  - 103) Seeck M, Zaim S, Chaves-Vischer V, et al. Ictal bradycardia in a young child with focal cortical dysplasia in the right insular cortex. *Eur J Paediatr Neurol* 2003;7:177-181.
  - 104) Chiosa V, Granziera C, Spinelli L, et al. Successful surgical resection in non-lesional operculo-insular epilepsy without intracranial monitoring. *Epileptic Disord* 2013;15:148-157.
  - 105) Tayah T, Savard M, Desbiens R, et al. Ictal bradycardia and asystole in an adult with a focal left insular lesion. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115:1885-1887.
  - 106) Surges R, Scott CA, Walker MC. Peri-ictal atrioventricular conduction block in a patient with a lesion in the left insula: case report and review of the literature. *Epilepsy Behav* 2009;16:347-349.
  - 107) Lanz M, Oehl B, Brandt A, et al. Seizure induced cardiac asystole in epilepsy patients undergoing long term video-EEG monitoring. *Seizure* 2011;20:167-172.
  - 108) Catenox H, Mauguière F, Guénot M, et al. Recording the insula during ictal asystole. *Int J Cardiol* 2013;169:e28-e30.
  - 109) Hagiwara K, Okadome T, Mukaino T, et al. Ictal asystole as a manifestation of pure insular epilepsy. *Seizure* 2021;91:192-195.
  - 110) Tényi D, Gyimesi C, Kupó P, et al. Ictal asystole: a systematic review. *Epilepsia* 2017;58:356-362.
  - 111) Chouchou F, Bouet R, Pichot V, et al. The neural bases of ictal tachycardia in temporal lobe seizures. *Clin Neurophysiol* 2017;128:1810-1819.
  - 112) Lacuey N, Zonjy B, Theerannaew W, et al. Left-insular damage, autonomic instability, and sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2016;55:170-173.
  - 113) van der Lende M, Surges R, Sander JW, et al. Cardiac arrhythmias during or after epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:69-74.
  - 114) Thijs RD, Ryvlin P, Surges R. Autonomic manifestations of epilepsy: emerging pathways to sudden death? *Nat Rev Neurol* 2021;17:774-788.
  - 115) Cirignotta F, Todesco CV, Lugaresi E. Temporal lobe epilepsy with ecstatic seizures (so-called Dostoevsky epilepsy). *Epilepsia* 1980;21:705-710.
  - 116) Gschwind M, Picard F. Ecstatic Epileptic seizures: a glimpse into the multiple roles of the insula. *Front Behav Neurosci* 2016;10:21.
  - 117) Picard F, Craig AD. Ecstatic epileptic seizures: a potential window on the neural basis for human self-awareness. *Epilepsy Behav* 2009;16:539-546.
  - 118) Picard F. State of belief, subjective certainty and bliss as a product of cortical dysfunction. *Cortex* 2013;49:2494-2500.
  - 119) Picard F, Scavarda D, Bartolomei F. Induction of a sense of bliss by electrical stimulation of the anterior insula. *Cortex* 2013;49:2935-2937.
  - 120) Bartolomei F, Lagarde S, Scavarda D, et al. The role of the dorsal anterior insula in ecstatic sensation revealed by direct electrical brain stimulation. *Brain Stimul* 2019;12:1121-1126.
  - 121) Nenchu U, Spinelli L, Vulliemoz S, et al. Insular stimulation produces mental clarity and bliss. *Ann Neurol* 2022;91:289-292.
  - 122) Lesser RP, Lüders H, Klem G, et al. Cortical afterdischarge and functional response thresholds: results of extraoperative testing. *Epilepsia* 1984;25:615-621.
  - 123) Guillory SA, Bujarski KA. Exploring emotions using invasive methods: review of 60 years of human intracranial electrophysiology. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2014;9:1880-1889.
  - 124) Hagiwara K, Isnard J, Peyron R, et al. Theta-burst-induced seizures reported by Lenoir et al.: Anterior or posterior insular seizures? *Brain Stimul* 2019;12:200-201.
  - 125) Tran TP, Truong VT, Wilk M, et al. Different localizations underlying cortical gelastic epilepsy: case series and review of literature. *Epilepsy Behav* 2014;35:34-41.
  - 126) Mirandola L, Cantalupo G, d'Orsi G, et al. Ictal semiology of gelastic seizures. *Epilepsy Behav* 2023;140:109025.
  - 127) Gras-Combe G, Minotti L, Hoffmann D, et al. Surgery for Nontumoral insular epilepsy explored by stereoelectroencephalography. *Neurosurgery* 2016;79:578-588.
  - 128) Caruana F, Avanzini P, Gozzo F, et al. Mirth and laughter elicited by electrical stimulation of the human anterior cingulate cortex. *Cortex* 2015;71:323-331.
  - 129) Yamao Y, Matsumoto R, Kunieda T, et al. Neural correlates of mirth and laughter: a direct electrical cortical stimulation study. *Cortex* 2015;66:134-140.
  - 130) Krolak-Salmon P, Hénaff MA, Vighetto A, et al. Experiencing and detecting happiness in humans: the role of the supplementary motor area. *Ann Neurol* 2006;59:196-199.
  - 131) Schmitt JJ, Janszky J, Woermann F, et al. Laughter and the mesial and lateral premotor cortex. *Epilepsy Behav* 2006;8:773-775.
  - 132) Fernández-Baca Vaca G, Lüders HO, Basha MM, et al. Mirth and laughter elicited during brain stimulation. *Epileptic Disord* 2011;13:435-440.
  - 133) Caruana F, Gozzo F, Pelliccia V, et al. Smile and laughter

- elicited by electrical stimulation of the frontal operculum. *Neuropsychologia* 2016;89:364-370.
- 134) Yan H, Liu C, Yu T, et al. Mirth and laughter induced by electrical stimulation of the posterior insula. *J Clin Neurosci* 2019;61:269-271.
- 135) Kameyama S, Masuda H, Murakami H. Ictogenesis and symptomatogenesis of gelastic seizures in hypothalamic hamartomas: an ictal SPECT study. *Epilepsia* 2010;51:2270-2279.
- 136) Talami F, Vaudano AE, Meletti S. Motor and limbic system contribution to emotional laughter across the lifespan. *Cereb Cortex* 2020;30:3381-3391.
- 137) Gras-Combe G, Minotti L, Hoffmann D, et al. Surgery for nontumoral insular epilepsy explored by stereoelectroencephalography. *Neurosurgery* 2016;79:578-588.
- 138) Xiao H, Tran TP, Pétrin M, et al. Reflex operculoinsular seizures. *Epileptic Disord* 2016;18:19-25.
- 139) Blauwblomme T, Kahane P, Minotti L, et al. Multimodal imaging reveals the role of  $\gamma$  activity in eating-reflex seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:1171-1173.
- 140) Pana R, Martineau L, Mohamed I, et al. Noninvasive electrophysiological investigations in insular epilepsy. In: Nguyen D, Isnard J, Kahane P, editors. *Insular Epilepsies*. Cambridge: Cambridge University Press; 2022. p. 141-162.

**謝辞**：島葉てんかんについて貴重な知識と経験を与えて下さった Jean Isnard 先生（Hospices Civils de Lyon, Neurological Hospital, Department of Functional Neurology and Epileptology, Lyon, France）に深謝致します。

**COI**：著者に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

**\*Corresponding author**：萩原綱一

福岡山王病院てんかん・すいみんセンター（〒814-0001 福岡県福岡市早良区百道浜 3-6-45）

## Insular lobe epilepsy. Part 1: semiology

Koichi Hagiwara, M.D., Ph.D.

Epilepsy and Sleep Center, Fukuoka Sanno Hospital

**Abstract:** The insula is often referred to as “the fifth lobe” of the brain, and its accessibility used to be very limited due to the deep location under the opercula as well as the sylvian vasculature. It was not until the availability of modern stereo-electroencephalography (SEEG) technique that the intracranial electrodes could be safely and chronically implanted within the insula, thereby enabling anatomic-electro-clinical correlations in seizures of this deep origin. Since the first report of SEEG-recorded insular seizures in late 1990s, the knowledge of insular lobe epilepsy (ILE) has rapidly expanded. Being on the frontline for the diagnosis and management of epilepsy, neurologists should have a precise understanding of ILE to differentiate it from epilepsies of other lobes or non-epileptic conditions. Owing to the multimodal nature and rich anatomic-functional connections of the insula, ILE has a wide range of clinical presentations. The following symptoms should heighten the suspicion of ILE: somatosensory symptoms involving a large/bilateral cutaneous territory or taking on thermal/painful character, and cervico-laryngeal discomfort. The latter ranges from slight dyspnea to a strong sensation of strangulation (laryngeal constriction). Other symptoms include epigastric discomfort/nausea, hypersalivation, auditory, vestibular, gustatory, and aphasic symptoms. However, most of these insulo-opercular symptoms can easily be masked by those of extra-insular seizure propagation. Indeed, sleep-related hyperkinetic (hypermotor) epilepsy (SHE) is a common clinical presentation of ILE, which shows predominant hyperkinetic and/or tonic-dystonic features that are often indistinguishable from those of fronto-mesial seizures. Subtle objective signs, such as constrictive throat noise (i.e., laryngeal constriction) or aversive behavior (e.g., facial grimacing suggesting pain), are often the sole clue in diagnosing insular SHE. Insular-origin seizures should also be considered in temporal-like seizures without frank anatomic-electro-clinical correlations. All in all, ILE is not the epilepsy of an isolated island but rather of a crucial hub involved in the multifaceted roles of the brain.

**Key words:** insular lobe epilepsy, functional localization, semiology, stereo-electroencephalography (SEEG)

*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2024;64:527-539

doi: 10.5692/clinicalneurology-001930-1