

総 説

島葉てんかん Part 2.

薬剤抵抗例における術前検査・定位的頭蓋内脳波・外科治療

萩原 綱一*

福岡山王病院てんかん・すいみんセンター

要旨: 島葉てんかんを正しく識別することは、薬剤抵抗性焦点てんかんの診断と治療における大きな課題である。他葉起始のてんかんと間違われやすい症状が多いことに加え、頭皮上脳波や画像検査で直接的な根拠が掴みにくい。MRI で明らかな病変を認めない側頭葉てんかん、前頭葉てんかん、頭頂葉てんかんの症例では、島葉起始の可能性に常に留意する必要がある。定位的頭蓋内脳波を用いて発作起始領域（島葉起始）を同定し、他の脳部位から起始している可能性を適切に除外するためには、島葉の機能局在と機能的結合をよく考えて電極を留置しなければならない。焦点診断に頭蓋内脳波が必要な症例の多くは島葉てんかんの鑑別を要すると認識すべきである。

Key words: 島葉てんかん, 薬剤抵抗性焦点てんかん, 解剖・脳波・臨床相関, 定位的頭蓋内脳波, 外科治療

I. はじめに

島葉てんかん (Insular lobe epilepsy) でよくみられる臨床像には、大きく二つに分けて、島葉を中心としたシルビウス裂近傍の感覚症状や内臓症状を呈する発作を前景とする場合と、運動ネットワークを介した発作伝播により運動亢進（過運動）発作を前景とする場合がある^{1)~4)}。前者の場合は、他覚的に分かりにくい症状のため非てんかん性症状と見なされてしまったり、側頭葉や頭頂葉の発作症状と間違われたりすることが多い^{1)~4)}。一方で後者の場合は、前頭葉てんかんと間違えられやすく、無益な前頭葉手術を受けていることさえある^{1)~5)}。痛み発作は稀な発作症候であるが、島葉てんかんに特異的な発作型であることが分かった^{6)~9)}。さらに、島葉は発作時徐脈¹⁰⁾¹¹⁾、笑い発作¹²⁾¹³⁾、恍惚発作^{14)~16)} など多様な発作症候に関係する脳領域の一つでもあることも分かり、実に幅広い発作症候において島葉が関与している。したがって、焦点てんかんの診療において島葉てんかんの知識は不可欠である。抗てんかん発作薬を2剤試みても一定期間（1年以上もしくは治療前の最長発作間隔の3倍以上）発作を抑制できない薬剤抵抗例¹⁷⁾においては外科治療の適応を検討するが、その際には常に島葉起始の可能性に留意しながら精査する必要がある。

島葉てんかんの知識と定位的頭蓋内脳波 (stereo-electroencephalography, 以下 SEEG と略記) の普及は切り離して説明することはできない。SEEG により脳深部の発作起始を捉えることが可能になったことで、シルビウス裂奥深くに位置する島葉の機能局在と発作症候の対応の理解が急速に進み^{2)3)18)~20)}、その知識の蓄積が SEEG を用いた焦点診断・治療戦略のさらなる向上につながっている。つまり、島葉てんかん

の十分な知識と経験がなければ頭蓋内脳波を使いこなして適切な外科治療につなげることはできない。

症候学からの診断アプローチについては Part 1 で詳述した。島葉てんかんの診断には症候学が最も重要だが、画像検査や頭皮上脳波で局在が明確でない側頭葉てんかん、前頭葉てんかん、頭頂葉てんかん疑いの症例や、発作症状が多彩な焦点てんかん症例では、島葉てんかんの可能性を検討/除外する必要がある。本稿では、術前検査および SEEG を施行する際に島葉てんかんを見逃さないために必要な知識、そして外科治療の選択肢について詳述する。

II. 薬剤抵抗例の非侵襲的術前検査—島葉てんかんにおける有用性—

薬剤抵抗性焦点てんかんにおいて外科治療を検討する場合、まず非侵襲的検査で発作起始領域 (ictal onset zone ないし seizure onset zone) および切除範囲の同定が可能かどうかを検討する。発作起始領域は、発作時の脳波記録（頭皮上ないし頭蓋内）や発作時 SPECT 等で客観的に示すことができるものと定義されている²¹⁾²²⁾。一方で、切除手術によって完全な発作消失を得るためには、発作起始領域の切除のみでは不十分なことが多く、それに潜在的なてんかん原性領域 (potential epileptogenic zone) を併せた領域—てんかん原性領域 (epileptogenic zone)—の切除が必要である²¹⁾²²⁾。ただ、潜在的なてんかん原性領域は術後に発作が再発してはじめて存在が証明できるものであり、事前に同定ないし除外できる検査はない²¹⁾²²⁾。そのため、術前の臨床情報を総動員し、てんかん原性領域の“推定”に努めている²¹⁾²²⁾。

(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.

©2024 Japanese Society of Neurology



頭皮上脳波

頭皮上脳波では約 8 割以上の症例でてんかん性放電を認める²³⁾。側頭部や前頭側頭部に分布する棘波や発作波を認めることが多く、後方領域（頭頂～後頭部）に限局した異常を認めることは稀である⁴⁾²³⁾。頭皮上で捉えられる脳波異常の多くは島葉の外に分布する易興奮領域や伝播ネットワークを反映した所見である。シルビウス裂奥深くに位置する島葉の脳波異常を頭皮上脳波で捉えることは難しい。つまり、島葉てんかんに特徴的な頭皮上脳波所見はなく、他葉のてんかんに似た所見を呈する。島葉に限局した発作、すなわち感覚症状や内臓症状などの自覚症状が主体で他覚症状の乏しい焦点意識保持発作を呈する症例では、発作間欠期・発作時ともに頭皮上脳波では異常が見えないことがある（Fig. 1）⁴⁾²³⁾。そのような場合、発作症候が典型的であれば、むしろ脳波異常が見えないことが島葉てんかんの傍証になる。一方で、もし症候学の知識がなければ心因性非てんかん性発作と間違えることになる。また、運動亢進（過運動）発作を呈する場合には、激しい運動症状のアーチファクトで発作時脳波の判読が困難な場合が多い⁴⁾⁵⁾²³⁾。運動症状に 5 秒以上先行する臨床徴候（前兆を感じていることを示唆する表情・行動変化、両側広汎性の脳波活動の抑制や、睡眠中であれば睡眠徐波の中断など）がみられることが診断の手がかりになることがある⁵⁾²⁴⁾。

MRI

限局性皮質異形成（focal cortical dysplasia, 以下 FCD と略記）（Fig. 1）、腫瘍、血管奇形、萎縮やグリオーシス（血管障害、脳炎、外傷などによる陳旧病変）などの病変が見られることがある⁴⁾²⁵⁾。手術症例に限れば、非腫瘍性病変の中では FCD の頻度が最も高く、それに次いで海綿状血管腫やグリオーシスが多い⁴⁾。ただし、疑いをもって見なければ気が付かない程度の信号異常を呈する症例や（Fig. 1）、全く異常を認めない症例も珍しくない²⁶⁾。

PET

発作間欠時の糖代謝をみる核医学検査であり、^[18F] fluorodeoxy glucose (FDG) を用いた FDG-PET が外科治療を必要とする難治性焦点てんかんに対して保険適用となる。PET は MRI で分かりにくい FCD の検出に役立つ⁴⁾。また、症候学や脳波からは判断できなかった側方性に関する貴重な情報が得られることもあるので、術前に必ず行う検査の一つである。ただし、発作伝播領域（側頭葉、前頭葉、帯状回、弁蓋皮質）を含んだ広汎な異常域を呈したり、伝播領域の異常がめだつ一方で島葉には異常がみられなかったりすることもあるので注意が必要である。つまり、PET の所見のみから発作起始領域を結論することはできない。例えば、側頭葉（あるいは前頭葉）と島葉の両方に異常域が広がっている場合、どちらが発作起始領域の可能性が高いのかを判別することはできない²⁷⁾。島葉起始であっても側頭葉や前頭葉の異常の方がめだつケースが珍しくない⁴⁾²⁷⁾。島葉の一部に限局した小さな異常域（FCD）は初見では見逃されていることがよくあり（Fig. 1）、他の臨床データを参照しながら繰り返し慎重に読影すること（= “second look”）が重要である²⁸⁾。

異常検出に加え正確な解剖学的位置情報の把握には PET/MRI 融合画像が有用である（Fig. 1）²⁷⁾²⁸⁾。MRI で病変が見えない症例においては、PET 異常域を標的にして頭蓋内電極を留置したり、頭蓋内脳波の所見に PET 異常域を加味して切除範囲を設定したりする場合がよくある。

SPECT

^{99m}Tc-ethylene cysteinyl dimer (ECD) や ^{99m}Tc-hexamethyl propyleneamine oxime (HMPAO) を用いた発作時の脳血流計測（= 発作時 SPECT）から島葉起始の可能性を支持する有力な所見が得られることがある⁴⁾²⁷⁾²⁹⁾。解析・結果提示方法としては、発作時 SPECT と発作間欠期 SPECT の差分画像から求めた血流上昇域を MRI 上に重ね合わせて表示する SISCOM (Subtraction Ictal SPECT Co-registered to MRI) がよく用いられる⁴⁾²⁷⁾²⁹⁾。ただし、必ずしも発作起始（島葉）が描出されるとは限らず、発作伝播領域、それも複数箇所が描出されたり、有意な局在情報が得られなかったりすることもある⁴⁾²⁷⁾。PET と同様に、他の臨床情報を踏まえて総合的に解釈する必要がある。

脳磁図 (magnetoencephalography, 以下 MEG と略記)

大錐体細胞の先端樹状突起にシナプス後電位が生じると、脱分極した興奮部位から非興奮部に向かって流れる細胞内電流と、非興奮部から脱分極部位へ帰還する細胞外電流が発生する。後者を記録しているのが脳波であるのに対し、前者に伴う磁場を記録しているのが MEG である³⁰⁾。樹状突起は皮質表層に向かって垂直方向に規則正しく配列されており、細胞内電流は皮質表層に対して垂直方向に流れる。電気活動と磁場の間には“右ねじの法則”で知られる相互関係があり、電流の流れる方向に向かってねじを回すように、周囲に右回りの磁場が発生する³⁰⁾³¹⁾。MEG で捉えることができるのは、頭皮に対して垂直方向の磁場成分に限られる³⁰⁾³¹⁾。そのため、MEG は脳表よりも脳溝内の皮質で生じた磁場を主に反映している³⁰⁾³¹⁾。磁場は距離の二乗に比例して減衰するため、脳深部になるほど活動を捉えにくくなる³⁰⁾³¹⁾。脳波と異なり脳脊髄液・骨・皮膚などの伝導率の異なる組織の影響を受けないという利点がある。なお、術前精査として行う場合に 1 回限り算定可能である。

頭皮に対する島皮質の方向と深さ（距離）を考えると、一見、MEG では棘波を捉えにくいように見えるかもしれない。しかし、島葉てんかんにおいても MEG の有用性が示されている³²⁾³³⁾。島葉は平滑な構造ではなく、入り組んだ皮質から成り、かつ緩やかな錐体型をしているため、MEG で捉えられる方向の磁場も生じる。また、深さによる磁場強度の減衰はあるものの、伝導率の影響を全く受けないという MEG の利点が幸いしていると考えられる。時に、島葉起源の可能性を支持する有力な情報が PET でも発作時 SPECT でもなく MEG から得られることもある³²⁾。

III. SEEG—島葉てんかんを見逃さないために留意すべきこと—

なぜ SEEG が必要なのか？

前述の如く、島葉てんかんはしばしば側頭葉てんかん、前頭葉てんかん、頭頂葉てんかんとの鑑別が必要になり、非侵襲的

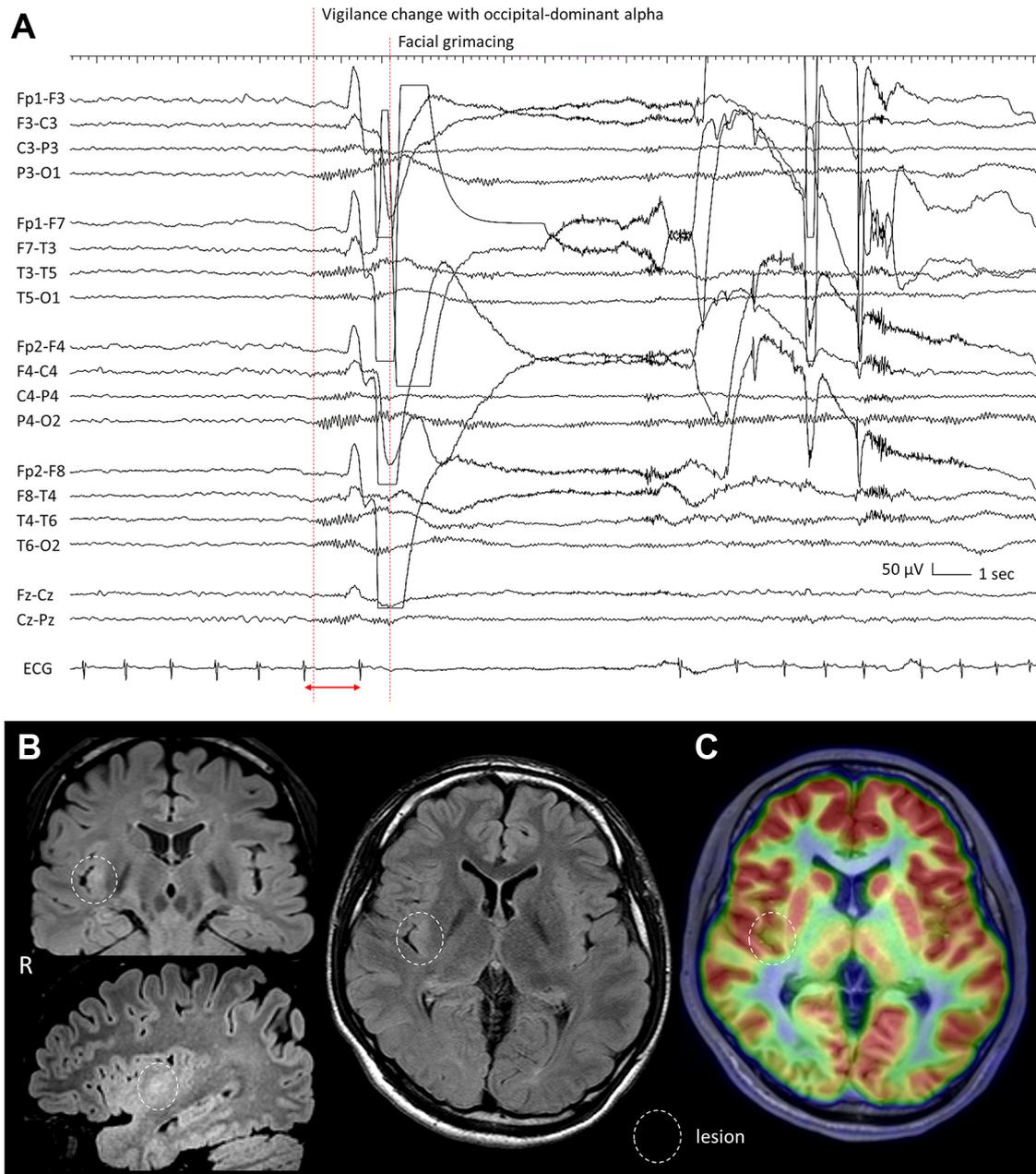


Fig. 1 A 25-year-old right-handed male with insular lobe epilepsy.

He started to experience brief episodes of left facial pain at the age of 20. His pain was like “being stabbed with an ice pick” around the left perinasal area and adjacent cheek, then it was followed by dysesthesias in the left limbs. He occasionally had syncopal episodes following these sensations. Long-term video-EEG monitoring revealed that each seizure onset was characterized by a sudden prolongation of R-R intervals concomitant with a change in background EEG activity (reflecting vigilance change due to a left perinasal tingling sensation), immediately followed by asystole and then facial grimacing due to the above-described painful somatosensory symptoms. (A) Ictal scalp EEG with asystole. The red bidirectional arrow indicates a prolonged R-R interval, which was immediately followed by asystole for 8 seconds. The EEG merely showed awakening with aura (i.e., the left perinasal tingling sensation) and then artifacts due to facial grimacing reflecting pain. (B) Brain MR images showing a subtle FLAIR-hyperintensity (indicated by the dotted circles) in the right posterior insula. (C) A [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose PET showing a small hypometabolism corresponding to the insular lesion on MRI. Reprinted from *Seizure*, Vol. 91, Hagiwara et al., Ictal asystole as a manifestation of pure insular epilepsy, p192-195., Copyright (2021) (DOI: 10.1016/j.seizure.2021.06.026)¹¹⁾, with permission from Elsevier.

検査の段階で診断が確定していて切除範囲まで決められる例は稀である。したがって、大部分の症例では頭蓋内脳波検査 (SEEG) を介して診断されている。また、病変がはっきりとしている場合においても、切除範囲とシルビウス裂近傍の機能野

との位置関係を調べるために頭蓋内脳波検査が必要になることが多い。

シルビウス裂奥深くに位置している島葉の発作波を直接捉えるためには、硬膜下電極ではなく、SEEGを用いる必要がある

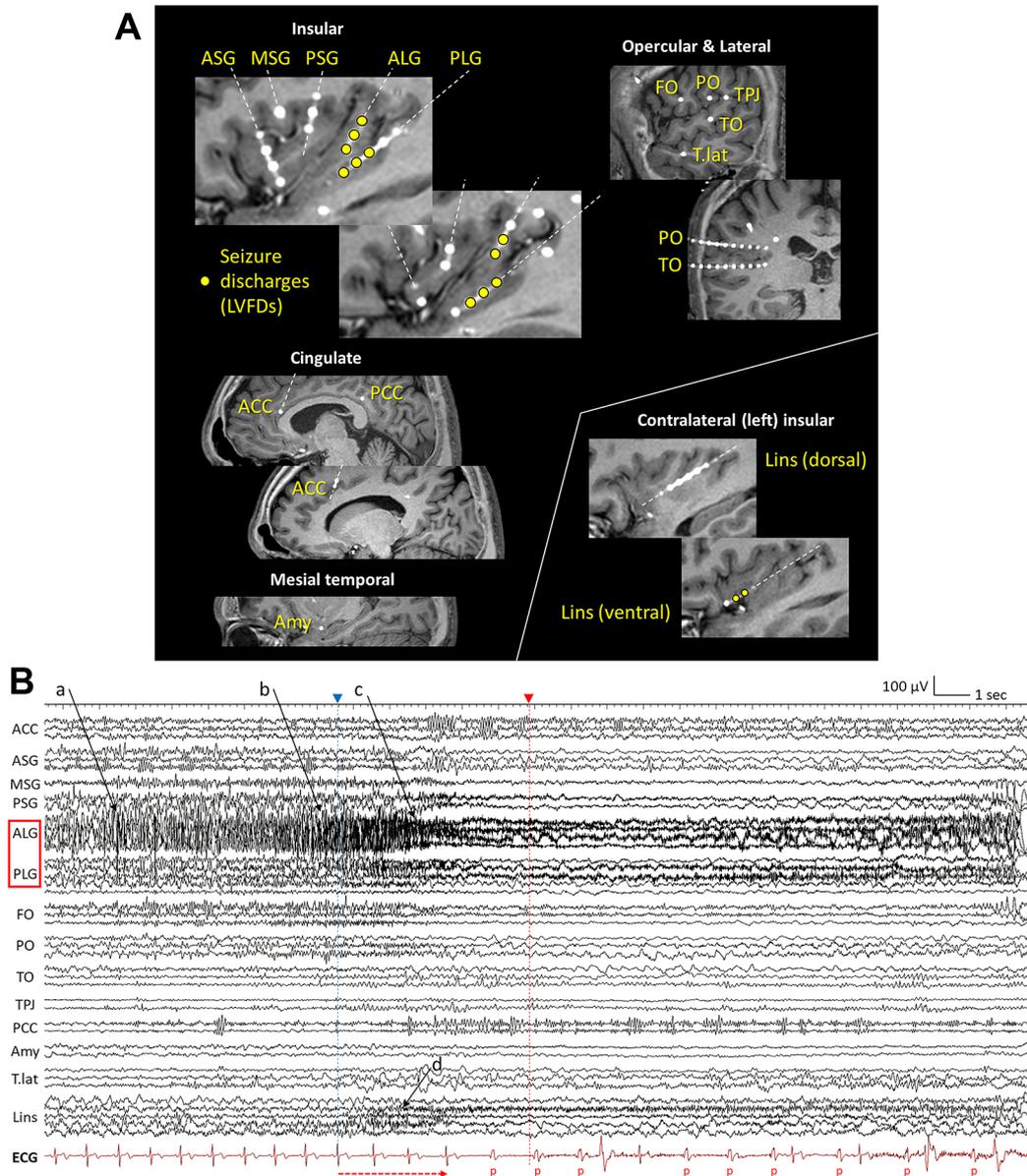


Fig. 2 SEEG-recorded ictal asystole in the same patient.

(A) SEEG electrode positions. (B) Ictal SEEG with asystole. The ALG of the right insula showed gradual acceleration of rhythm (arrow with a letter 'a') and then further acceleration developing into pre-ictal bursts (arrow with a letter 'b'), which rapidly transitioned into low-voltage fast discharges (LVFDs) in the ALG and PLG (arrow with a letter 'c') (these two electrodes are highlighted with a red rectangle). There was a subtle contralateral propagation to the left insula, in particular in its ventral portion (arrow with a letter 'd'). The blue inverted arrowhead indicates the ictal onset with prolongation of R-R intervals (see the red dotted arrow) immediately preceding asystole. Note that the patient already had a cardiac pacemaker at the time of SEEG recording, and thus the asystole was compensated by the ventricular pacing (indicated by the letters 'p'). The behavioral change due to the pain sensation occurred at the timepoint with the red inverted arrowhead. Abbreviations: ACC, anterior cingulate cortex; ALG, anterior long gyrus; Amy, amygdala; ASG, anterior short gyrus; FO, frontal operculum; Lins, left insula; MSG, middle short gyrus; PCC, posterior cingulate cortex; PLG, posterior long gyrus; PO, parietal operculum; PSG, posterior short gyrus; T.lat, lateral temporal cortex; TO, temporal operculum; TPJ, temporo-parietal junction. Reprinted from *Seizure*, Vol. 91, Hagiwara et al., Ictal asystole as a manifestation of pure insular epilepsy, p192-195., Copyright (2021) (DOI: 10.1016/j.seizure.2021.06.026)¹¹⁾, with permission from Elsevier.

(Fig. 2). SEEGは定局的に電極を脳内に留置して皮質内脳波を記録する方法であり、TalairachとBancaudによって1950年代終わり～1970年代初めにかけてフランスで考案・確立され^{34)～37)}、イタリア、カナダ(モントリオール)でも用いられるようになった。開頭を要さず、葉や半球を跨いだ電極留置や、

硬膜下電極では困難であった脳溝内や深部構造(側頭葉内側(海馬・扁桃体)、帯状回、シルビウス裂内(島・弁蓋領域)、側脳室周囲異所性灰白質)への電極留置も可能であることから、近年世界中で急速に普及している。このような探索範囲の広さ・自由度により、発作起始領域と発作伝播領域を含めた広いネッ

トワークを探索しやすくなり³⁸⁾³⁹⁾、発作症候と脳部位の対応の理解が深まった。特に、深部脳領域の発作起始の同定が可能になったのが非常に大きな利点であり、島葉てんかんの存在が再認識される大きな原動力となった。そして近年、島葉てんかんの発作症候の理解が深まり、他の葉のてんかんと紛らわしい症例(“great mimicker”)の経験も蓄積したことが、頭蓋内脳波を用いた焦点診断の戦略に大きな影響をもたらしている。

島葉に電極留置が必要な症例

島葉てんかんでみられる発作症候が多彩であること、島葉特有の症状が発作伝播先の症状でマスクされて分かりにくいことも多いことから、島葉起始の可能性に注意しなければならない症例にしばしば直面する。頭蓋内脳波検査を施行する難治性焦点てんかんでは、以下の場合に島葉・弁蓋部へ電極を留置する必要がある⁴⁰⁾：

- ①発作症状から島葉・弁蓋部の関与を疑う場合
- ②術後も改善がみられない側頭葉てんかんや前頭葉てんかん
- ③Temporal ‘plus’ epilepsy (てんかん原性領域が島葉に広がっていることが予想される場合)⁴¹⁾
- ④MRI でてんかん原性病変を認めない前頭葉てんかん、側頭葉てんかん、頭頂葉てんかん
- ⑤Sleep-related hyperkinetic (hypermotor) epilepsy (SHE)
- ⑥切除範囲同定が必要な島葉病変 (FCD, 海綿状血管腫など)

一方で、島葉への電極留置の必要性がないのは、後頭葉てんかんであることが明確な場合や、島葉・弁蓋部から離れた病変で解剖・脳波・臨床相関が説明できる場合である⁴⁰⁾。つまり、頭蓋内脳波検査を行う症例では島葉に電極留置を必要とする場合が必要としない場合に比べて圧倒的に多い。時に、海馬硬化症があっても島葉起始の発作を認める場合もあるため、MRI 所見のみから島葉起始の可能性を除外してしまわないように注意が必要である⁴¹⁾。

島葉に関する電極留置部位の考え方

電極留置部位は島葉のどこでもよいというわけではない。実際に電極留置を計画してみると実感できるが、1~2本の電極で全体を網羅できるほど島葉は小さな領域ではない (Fig. 2)。発作症候や伝播領域 (他葉との解剖学的・機能的結合) が島葉内の部位によって異なることを理解した上で、適切な部位に留置しなければ発作起始領域を見逃してしまう。内臓感覚・内臓運動症状を呈する場合に電極留置が必要な部位は島葉前部 (前・中・後短回) である。その中でも腹側は内側側頭葉てんかんと類似の上腹部症状を呈しやすく¹⁸⁾¹⁹⁾⁴²⁾⁴³⁾、側頭葉との結びつきが強い部位である⁴¹⁾⁴³⁾。つまり、病変がはっきりしない側頭葉てんかんではこの部位に電極留置を検討する必要がある。一方で、咽喉頭の締め付け感、喉頭狭窄、流涎などの症状がみられる場合は中短回・後短回および前頭弁蓋を含む領域に留置する²⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。体性感覚症状の場合には島葉後部 (前・後長回) と頭頂弁蓋 (二次体性感覚野) に留置する²⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。痛覚発作の場合は特に島葉後部背側とそれに隣接する頭頂弁蓋内側が重要である⁶⁾⁷⁾¹⁹⁾²⁰⁾⁴⁴⁾。その他の感覚症状については、聴覚症状では後長

回~側頭弁蓋に²⁾¹⁹⁾、味覚/嗅覚症状では後短回 (特に中心島溝近傍) に²⁾¹⁹⁾⁴⁵⁾、前庭覚症状では島後部を含むシルビウス裂後方領域に留置を検討する⁴⁶⁾⁴⁷⁾。前短回の背側のみが発作に関与している場合は自覚症状が乏しく、すぐさま前頭葉に伝播して運動亢進 (過運動) 症状を呈することが多い⁴⁸⁾。ただし、島前部から起始する発作だけではなく、島葉中~後部から起始する発作でも運動亢進 (過運動) 症状を呈することがあり⁵⁾⁴⁹⁾⁵⁰⁾、総じて島葉背側寄りに発作起始領域があることが多い^{5)48)~50)}。島葉起始の SHE では、島葉特有の感覚・内臓症状が運動症状でマスクされてしまうことや、睡眠中で自覚が乏しいことが多いため、島葉起始の可能性を簡単に否定してしまわないよう注意が必要である²⁾⁵⁾⁵⁰⁾。前頭葉との解剖学的・機能的結合は島葉内の部位による違いがあり、島葉前部の発作は前頭眼窩野・前頭前野・前帯状回に伝播しやすく、島葉後部の発作は運動前野・補足運動野・中帯状回に伝播しやすい (Fig. 3, 4)⁵⁾⁵⁰⁾。言い換えれば、運動症状の特徴によって島葉内の電極留置部位も調整する必要があるということである。

島葉への電極留置方法には、orthogonal (矢状断に垂直) と oblique (矢状断に平行) の二つのアプローチがある (Fig. 2)⁴⁰⁾。前者は弁蓋部を通して島葉に刺入する軌道であり、後者は頭部正中に近いところから島葉の面に可能な限り沿って刺入する軌道である。つまり、島葉と弁蓋部を同時にサンプリングするには前者が、島葉のサンプリングをできるだけ増やすには後者が用いられる。上述のごとく、島葉のどこからでも発作が起こりうることを、しばしば近接する弁蓋部へ伝播することを考慮すると、島葉を十分サンプリングしつつ弁蓋部もサンプリングする必要がある。そのため、しばしば orthogonal と oblique を併用する。発作起始領域が島葉だけに限局しているのか、それとも弁蓋部にも広がって分布しているのかを明確にすることは、外科治療の範囲とアプローチの仕方を決める上で重要である⁵¹⁾。なお、一つの島回だけに限局した小さな発作起始領域の場合もあるため、島葉てんかんの可能性を強く疑う場合はできるだけ密な電極留置を心掛ける必要がある (Fig. 2)⁴⁰⁾。また、対側の島葉へ早期に伝播するため、発作症状や術前検査の結果から側方性が明確でない症例では両側の島葉に留置する必要がある¹⁾⁵²⁾。

最後に重要な点として、豊富な解剖学的・機能的結合を介して発作開始後早期に島葉外へ伝播することが多いため⁵⁰⁾、症候学および術前検査所見から鑑別に挙がる (結合のある) 脳領域にも電極を留置しなければ、島葉起始の確実な診断を下すことはできない。

判読の際の留意点

島葉発作の発作起始パターンは、他の焦点てんかんの場合⁵³⁾と同様に低振幅速波 (low voltage fast activity) を呈する場合は多いが^{18)50)54)~56)}、律動性の棘徐波から始まるような、低振幅速波とは異なるパターンを呈する場合もある⁵⁵⁾⁵⁶⁾。臨床症状との相関や経時的变化を考慮しながら判読する必要がある。発作起始が島葉内の一つの回、それも一部に限局していることも珍しくないため⁴⁰⁾、見逃さないように慎重に判読が必要である。脳部位によって背景脳波活動に違いがあるため⁵⁷⁾、解剖学的領域

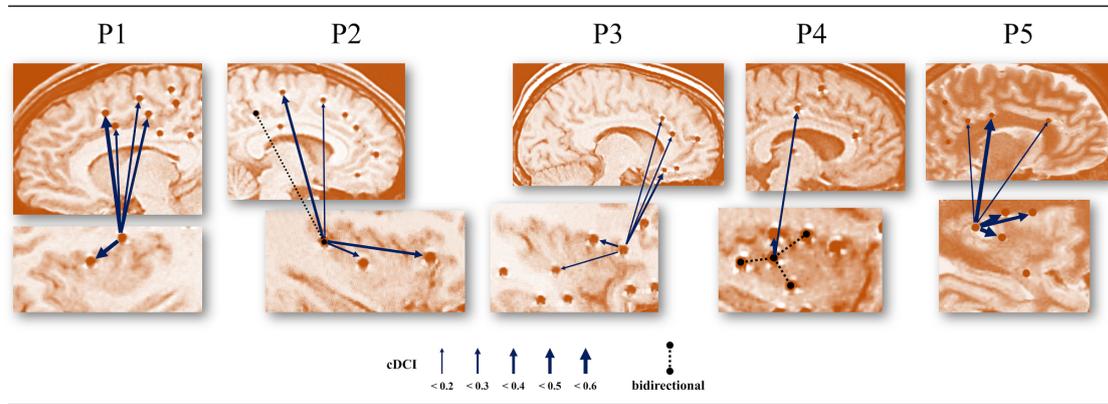


Fig. 3 Examples of insulo-frontomesial propagation pathways objectified by a directed connectivity index (cDCI) (see Hagiwara et al., 2017⁵⁰) for clinical and methodological details).

In accordance with the structural-functional connections (see Part. 1 for details), seizures involving the anterior region of the insula tend to propagate towards the anterior frontomesial/cingulate regions (e.g., orbitofrontal, prefrontal, anterior cingulate regions), whereas those originating from the posterior region of the insula propagate preferentially towards the posterior frontomesial/cingulate regions (e.g., pre-SMA/SMA). Reprinted and modified from *Clinical Neurophysiology*, Vol. 128, Hagiwara et al., How can we explain the frontal presentation of insular lobe epilepsy? The impact of non-linear analysis of insular seizures, p780-791., Copyright (2017) (DOI: 10.1016/j.clinph.2017.01.022)⁵⁰, with permission from Elsevier.

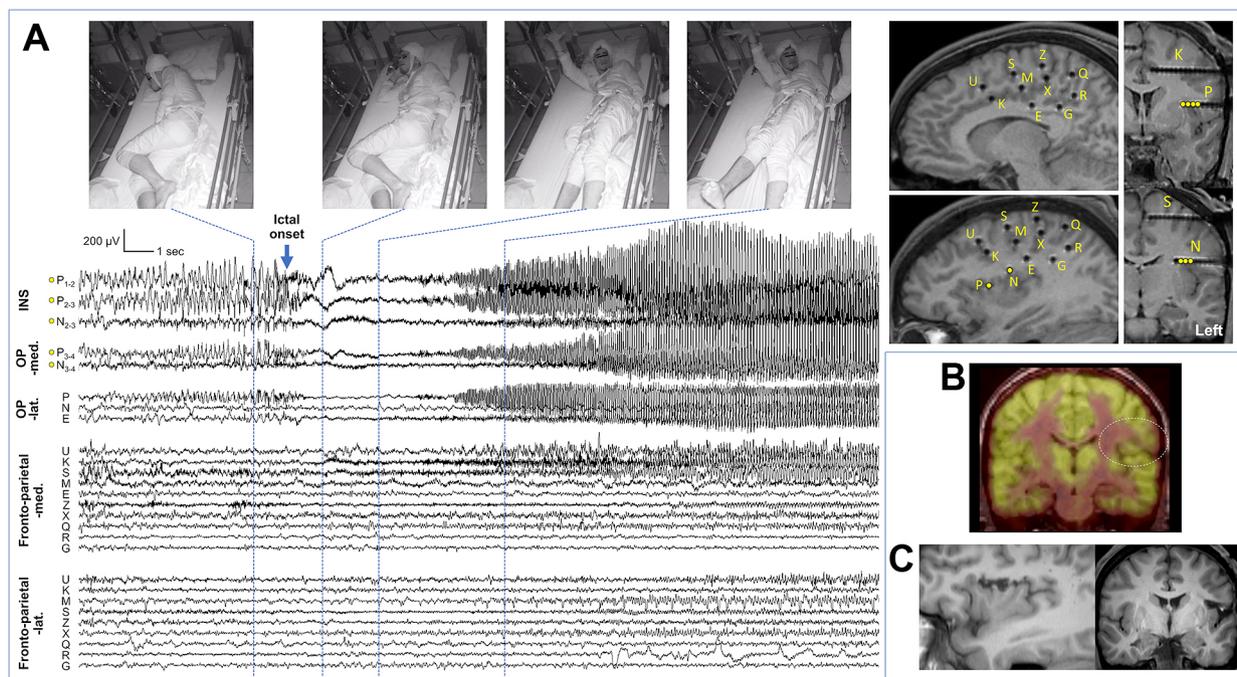


Fig. 4 An example of sleep-related hyperkinetic (hypermotor) epilepsy (SHE) of insular lobe onset.

17-year-old male with epilepsy onset at age 9. (A) His seizures presented with tonic-dystonic contraction and elevation of the right arm and leg. Brief grimacing suggesting aversive sensation was observed before the motor symptoms. He could have paresthesia in the right limbs during rare daytime seizures. SEEG demonstrated ictal discharges in the middle and posterior short gyri of the left insula and adjacent medial operculum (the yellow contacts), and then propagation to the SMA and midcingulate region. Direct stimulation of the insulo-opercular region reproduced a habitual seizure. Although brain MRI was normal, FDG-PET disclosed left peri-sylvian hypometabolism (B, the dotted circle). He remained seizure-free for 9 months after radiofrequency-thermocoagulation using the insular contacts, and has been completely seizure-free for more than 3 years after the insulo-opercular corticectomy (C). Fragmented specimens precluded a reliable histological diagnosis, but the interictal SEEG (semi-continuous spiking) suggested cortical dysplasia type 2. INS, insula; OP, operculum. Reproduced 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)⁵¹. Copyright © Cambridge University Press 2022. All rights reserved.

ごとに並べ替えたモニタージュを作ったり、表示振幅を調整したりしながら判読するとよい。なお、ハムフィルターを用いると低振幅速波が分かりにくくなるので原則用いない⁵⁸⁾。

皮質内電気刺激

SEEG においては、切除範囲と言語・運動機能野の位置関係の把握を目的とした皮質内電気刺激だけではなく、発作起始領域の確認のために発作誘発試験を積極的に行っている⁵⁸⁾⁵⁹⁾。頭蓋内脳波検査ではサンプリングバイアス（電極留置をしていない場所の情報は得られないこと）が問題として常に付きまとうため、刺激により誘発された症状・発作波が自然に生じた発作と同じかどうかを確認することで発作起始領域であることの証左を積み重ねている⁵⁸⁾⁵⁹⁾。この皮質内電気刺激の経験の蓄積により島葉の機能局在や発作症状が明らかになったことは Part 1 で述べた通りである。刺激のパラメータについては、隣り合った二つの電極を用いた双極（bipolar）・二相性（biphasic）刺激を用い、①高周波トレイン刺激（刺激頻度 50 Hz、パルス幅 0.5～1 ミリ秒、刺激強度 0.5～5 mA、刺激持続時間 3～8 秒）と②低周波トレイン刺激（刺激頻度 1 Hz、パルス幅 0.5～3 ミリ秒、刺激強度 0.5～4 mA、刺激持続時間 20～60 秒）の二つを使い分けている⁵⁸⁾。①は発作誘発および機能マッピング全般に用いられる⁵⁸⁾。②は海馬や FCD における発作誘発や、運動機能マッピングに用いられる⁵⁸⁾。島葉後部の刺激では痛みを誘発することがあるため⁷⁾²⁰⁾、非常に小さな刺激強度から小刻みに上げていくようにしている施設もある（例：0.2 mA から 0.4 mA 刻み）⁷⁾²⁰⁾。

IV. 島葉てんかんの外科治療

1940～50 年代の Penfield らの先駆的研究により、側頭葉切除後に島葉に棘波が残存する症例があること、島葉を刺激すると側頭葉発作と類似の上腹部症状が誘発されることが分かり、側頭葉てんかんの術後予後不良群には島葉の関与があると考えられるようになった⁴²⁾⁶⁰⁾。その仮説に基づき、側頭葉切除後に島葉に棘波が残存する症例に対して島葉の追加切除が試みられた⁴²⁾⁶⁰⁾。しかし、当時の手術成績をレビューした報告では、側頭葉切除に島葉の切除を追加した場合は合併症率（主に片麻痺）が高く、明らかな予後改善効果を示せなかったため⁶¹⁾、島葉への興味を大きく損なわせることになってしまった。ただし、その報告を詳しく読むと、側頭葉切除後に島葉に残存する棘波の頻度・振幅と予後の間には負の相関があったことが分かる⁶¹⁾。また、再手術症例に限ってみた場合には、島葉の切除を行った患者群は行わなかった群に比べて予後が良かったことも分かる⁶¹⁾。長い年月を経た 2000 年、Isnard らが SEEG で島葉起始の発作を実際に捉えたことにより、島葉てんかんの重要性が再認識されることになった⁴³⁾。その後、島葉てんかんの理解が飛躍的に進んだのは Part 1 で述べた通りである。

島葉・弁蓋部の切除では、穿通枝の傷害により放線冠や基底核に梗塞を生じるリスクや、優位半球では言語障害のリスクもある。合併症の多くは一過性だが、永続的な後遺症を残すことが多かった過去の歴史もあるため、他の葉の手術に比べて敬遠されやすい。しかし最近の症例経験の蓄積により、良好な手術

成績（発作寛解率 76.9%）を達成し、かつ合併症率を低く抑えることができる施設も出てきている（症例数 44 名中、永続的な神経症状に限れば 4 例（9.1%）；うち運動麻痺は 1 例（2.3%）、失語は 0 名（0%）⁶²⁾⁶³⁾。最近のメタアナリシスでは、発作寛解率が 66.3%、永続的な合併症率は 7.8%（うち運動麻痺 5%、言語障害 1.4%）と報告されている⁶⁴⁾。切除範囲に島葉だけでなく弁蓋部が含まれると合併症のリスクが高まるため⁶³⁾、SEEG を行う際は両者を十分にサンプリングし、切除範囲を慎重に定める必要がある。

開頭切除術に代わる手法としては、定位ラジオ波温熱凝固術やレーザーアブレーションが用いられている^{65)～67)}。これらは侵襲度や合併症リスクが低いこと、そのため開頭手術と違って繰り返し行いやすいこと、開頭手術の前に診断的治療として使えること、などのメリットがある⁶⁵⁾⁶⁶⁾。島葉内に限局した小さな発作起始領域がよい適応である⁶⁷⁾。

V. 結語

薬剤抵抗性焦点てんかんにおいて、特に焦点診断に頭蓋内脳波を必要とする難しい症例では、多くの症例で島葉てんかんを鑑別に挙げて慎重に精査する必要がある。側頭葉・前頭葉・頭頂葉・後頭葉の四つの葉に分けて外科治療戦略を考えていた時代は過ぎ去り、“第 5 の葉”である島葉を含めた戦略を考える時代となった。昨今 SEEG の急速な普及が進んでいる中、島葉てんかんについての十分な理解が的確な焦点診断と適切な外科治療の選択への重要な鍵であることを深く認識しなければならない。

文 献

- 1) Jobst BC, Gonzalez-Martinez J, Isnard J, et al. The insula and its epilepsies. *Epilepsy Curr* 2019;19:11-21.
- 2) Isnard J, Hagiwara K, Montavont A, et al. Semiology of insular lobe seizures. *Rev Neurol (Paris)* 2019;175:144-149.
- 3) 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.
- 4) Obaid S, Zerouali Y, Nguyen DK. Insular epilepsy: semiology and noninvasive investigations. *J Clin Neurophysiol* 2017;34: 315-323.
- 5) 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.
- 6) Isnard J, Magnin M, Jung J, et al. Does the insula tell our brain that we are in pain? *Pain* 2011;152:946-951.
- 7) Montavont A, Mauguière F, Mazzola L, et al. On the origin of painful somatosensory seizures. *Neurology* 2015;84:594-601.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Catenox H, Mauguière F, Guénot M, et al. Recording the insula during ictal asystole. *Int J Cardiol* 2013;169:e28-e30.
 - 11) Hagiwara K, Okadome T, Mukaino T, et al. Ictal asystole as a manifestation of pure insular epilepsy. *Seizure* 2021;91:192-195.
 - 12) 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.
 - 13) Mirandola L, Cantalupo G, d'Orsi G, et al. Ictal semiology of gelastic seizures. *Epilepsy Behav* 2023;140:109025.
 - 14) Picard F, Craig AD. Ecstatic epileptic seizures: a potential window on the neural basis for human self-awareness. *Epilepsy Behav* 2009;16:539-546.
 - 15) Picard F. State of belief, subjective certainty and bliss as a product of cortical dysfunction. *Cortex* 2013;49:2494-2500.
 - 16) Picard F, Scavarda D, Bartolomei F. Induction of a sense of bliss by electrical stimulation of the anterior insula. *Cortex* 2013;49:2935-2937.
 - 17) Kwan P, Arzimanoglu A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51:1069-1077.
 - 18) Isnard J, Guénot M, Sindou M, et al. Clinical manifestations of insular lobe seizures: a stereo-electroencephalographic study. *Epilepsia* 2004;45:1079-1090.
 - 19) 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.
 - 20) 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.
 - 21) Rosenow F, Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 2001;124:1683-1700.
 - 22) Jehi L. The epileptogenic zone: concept and definition. *Epilepsy Curr* 2018;18:12-16.
 - 23) 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.
 - 24) 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.
 - 25) Chevrier MC, Bard C, Guilbert F, et al. Structural abnormalities in patients with insular/peri-insular epilepsy: spectrum, frequency, and pharmacoresistance. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34:2152-2156.
 - 26) Bouthillier A, Nguyen DK. Epilepsy surgeries requiring an operculoinsular cortectomy: operative technique and results. *Neurosurgery* 2017;81:602-612.
 - 27) Chassoux F, Soucy J-P. PET and SPECT in insular epilepsy. In: Nguyen D, Isnard J, Kahane P, editors. *Insular Epilepsies*. Cambridge: Cambridge University Press; 2022. p. 179-193.
 - 28) Tóth M, Barsi P, Tóth Z, et al. The role of hybrid FDG-PET/MRI on decision-making in presurgical evaluation of drug-resistant epilepsy. *BMC Neurol* 2021;21:363.
 - 29) Sala-Padro J, Fong M, Rahman Z, et al. A study of perfusion changes with Insula Epilepsy using SPECT. *Seizure* 2019;69:44-50.
 - 30) Hagiwara K, Tobimatsu S. [Principles and clinical applications of magnetoencephalography]. *Fukuoka Igaku Zasshi* 2010;101:135-141.
 - 31) Kharkar S, Knowlton R. Magnetoencephalography in the presurgical evaluation of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2015;46:19-26.
 - 32) Mohamed IS, Gibbs SA, Robert M, et al. The utility of magnetoencephalography in the presurgical evaluation of refractory insular epilepsy. *Epilepsia* 2013;54:1950-1959.
 - 33) Yu T, Ni D, Zhang X, et al. The role of magnetoencephalography in the presurgical evaluation of patients with MRI-negative operculo-insular epilepsy. *Seizure* 2018;61:104-110.
 - 34) Bancaud J. Apport de l'exploration fonctionnelle par voie stéréotaxique à la chirurgie de l'épilepsie. *Neurochirurgie* 1959;5:5-112.
 - 35) Bancaud J, Talairach J, Bonis A, et al. La stéréoencéphalographie dans l'épilepsie. Informations neurophysio-pathologiques apportées par l'investigation fonctionnelle stéréotaxique. Paris: Masson; 1965. p. 321.
 - 36) Talairach J, Bancaud J. Stereotaxic approach to epilepsy. Methodology of anatomo-functional stereotaxic investigations. *Progr Neurol Surg* 1973;5:297-354.
 - 37) Talairach J, Bancaud J, Szikla G, et al. Approche nouvelle de la neurochirurgie de l'épilepsie. Méthodologie stéréotaxique et résultats thérapeutiques. *Neurochirurgie* 1974;20:1-240.
 - 38) Kahane P, Landré E, Minotti L, et al. The Bancaud and Talairach view on the epileptogenic zone: a working hypothesis. *Epileptic Disord* 2006;8:S16-S26.
 - 39) Bartolomei F, Lagarde S, Wendling F, et al. Defining epileptogenic networks: contribution of SEEG and signal analysis. *Epilepsia* 2017;58:1131-1147.
 - 40) Ryvlin P, Picard F. Invasive investigation of insular epilepsy: indications and preplanning. In: Nguyen D, Isnard J, Kahane P, editors. *Insular Epilepsies*. Cambridge: Cambridge University Press; 2022. p. 203-210.
 - 41) 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.
 - 42) Penfield W, Faulk ME. The insula; further observations on its function. *Brain* 1955;78:445-470.
 - 43) Isnard J, Guénot M, Ostrowsky K, et al. The role of the insular cortex in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2000;48:614-623.
 - 44) 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.
 - 45) Mazzola L, Royet JP, Catenox H, et al. Gustatory and olfactory responses to stimulation of the human insula. *Ann Neurol* 2017;82:360-370.
 - 46) Mazzola L, Lopez C, Faillenot I, et al. Vestibular responses to direct stimulation of the human insular cortex. *Ann Neurol* 2014;76:609-619.
 - 47) Beniczky S, Tatum WO, Blumenfeld H, et al. Seizure semiology: ILAE glossary of terms and their significance. *Epileptic Disord* 2022;24:447-495.

- 48) 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.
- 49) 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.
- 50) 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.
- 51) 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.
- 52) Unnwongse K, Jehi L, Bulacio J, et al. Contralateral insular involvement producing false lateralizing signs in bitemporal epilepsy: a stereo-encephalography case report. *Seizure* 2012; 21:816-819.
- 53) Lagarde S, Buzori S, Trebuchon A, et al. The repertoire of seizure onset patterns in human focal epilepsies: determinants and prognostic values. *Epilepsia* 2019;60:85-95.
- 54) Ryvlin P, Picard F. Invasive investigation of insular cortex epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2017;34:328-332.
- 55) Levy A, Yen Tran TP, Boucher O, et al. Operculo-insular epilepsy: scalp and intracranial electroencephalographic findings. *J Clin Neurophysiol* 2017;34:438-447.
- 56) Di Giacomo R, Uribe-San-Martin R, Mai R, et al. Stereo-EEG ictal/interictal patterns and underlying pathologies. *Seizure* 2019; 72:54-60.
- 57) Frauscher B, von Ellenrieder N, Zelman R, et al. Atlas of the normal intracranial electroencephalogram: neurophysiological awake activity in different cortical areas. *Brain* 2018;141: 1130-1144.
- 58) Isnard J, Taussig D, Bartolomei F, et al. French guidelines on stereoelectroencephalography (SEEG). *Neurophysiol Clin* 2018; 48:5-13.
- 59) Trébuchon A, Chauvel P. Electrical Stimulation for seizure induction and functional mapping in stereoelectroencephalography. *J Clin Neurophysiol* 2016;33:511-521.
- 60) Guillaume J, Mazars G. Technique de résection de l'insula dans les épilepsies insulaires. *Rev Neurol (Paris)* 1949;81:900-903.
- 61) Silfvenius H, Gloor P, Rasmussen T. Evaluation of insular ablation in surgical treatment of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1964;5:307-320.
- 62) Bouthillier A, Weil AG, Martineau L, et al. Operculoinsular cortectomy for refractory epilepsy. Part 1: Is it effective? *J Neurosurg* 2019:1-10.
- 63) Bouthillier A, Weil AG, Martineau L, et al. Operculoinsular cortectomy for refractory epilepsy. Part 2: Is it safe? *J Neurosurg* 2019:1-11.
- 64) Obaid S, Chen JS, Ibrahim GM, et al. Predictors of outcomes after surgery for medically intractable insular epilepsy: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Epilepsia Open* 2023;8:12-31.
- 65) Bourdillon P, Devaux B, Job-Chapron AS, et al. SEEG-guided radiofrequency thermocoagulation. *Neurophysiol Clin* 2018;48: 59-64.
- 66) Vetkas A, Germann J, Boutet A, et al. Laser interstitial thermal therapy for the treatment of insular lesions: a systematic review. *Front Neurol* 2023;13:1024075.
- 67) Mullatti N, Landre E, Mellerio C, et al. Stereotactic thermocoagulation for insular epilepsy: lessons from successes and failures. *Epilepsia* 2019;60:1565-1579.

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 2: presurgical evaluation & surgical interventions with stereo-electroencephalography

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

Epilepsy and Sleep Center, Fukuoka Sanno Hospital

Abstract: Identification of insular lobe epilepsy (ILE) presents a major clinical challenge in the diagnosis and treatment of drug-resistant focal epilepsies. ILE has diverse clinical presentations due to the multifaceted functions of the insula. Surface EEG findings do not provide straightforward information to predict this deeply-situated origin of seizures; they are even misleading, masquerading as those of other focal epilepsies, such as temporal and frontal ones. Non-invasive imagings may disclose insular abnormalities, but extra-insular abnormalities can coexist or even stand out. Careful reading and a second-look guided by other clinical information are crucial in order not to miss subtle insulo-opercular abnormalities. Furthermore, a possible insular origin of seizures should be considered in MRI-negative frontal/temporal/parietal epilepsies. Therefore, exploration/exclusion of insular-origin seizures is necessary for a great majority of surgical candidates. As for the stereo-electroencephalography, considered as the gold standard method for intra-cranial EEG investigations with suspicion of ILE, planning of electrode positions/trajectories require sufficient knowledge of the functional localization and anatomo-functional connectivity of the insula. Dense sampling within the insula is required in patients with probable ILE, because the seizure-onset zone can be restricted to a single insular gyrus or even a part of it. It is also crucial to explore extra-insular regions on the basis of non-invasive investigation results while considering their anatomo-functional relationships with the insula. From a surgical perspective, differentiating seizures strictly confined to the insula from those extending to the opercula is of particular importance. Pure insular seizures can be treated with less invasive measures, such as radiofrequency thermocoagulation. To conclude, close attention must be paid to the possibility of ILE throughout the diagnostic workup. The precise identification/exclusion of ILE is a prerequisite to provide appropriate and effective surgical treatment in pharmaco-resistant focal epilepsies.

Key words: insular lobe epilepsy, pharmaco-resistant, anatomo-electro-clinical correlation, stereo-electroencephalography (SEEG), surgery

Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2024;64:540-549

doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-001930-2