

オーナー，動物看護師，臨床獣医師のための

# 犬と猫のてんかん読本

～ペットのてんかんとつきあってゆくために～

第3版

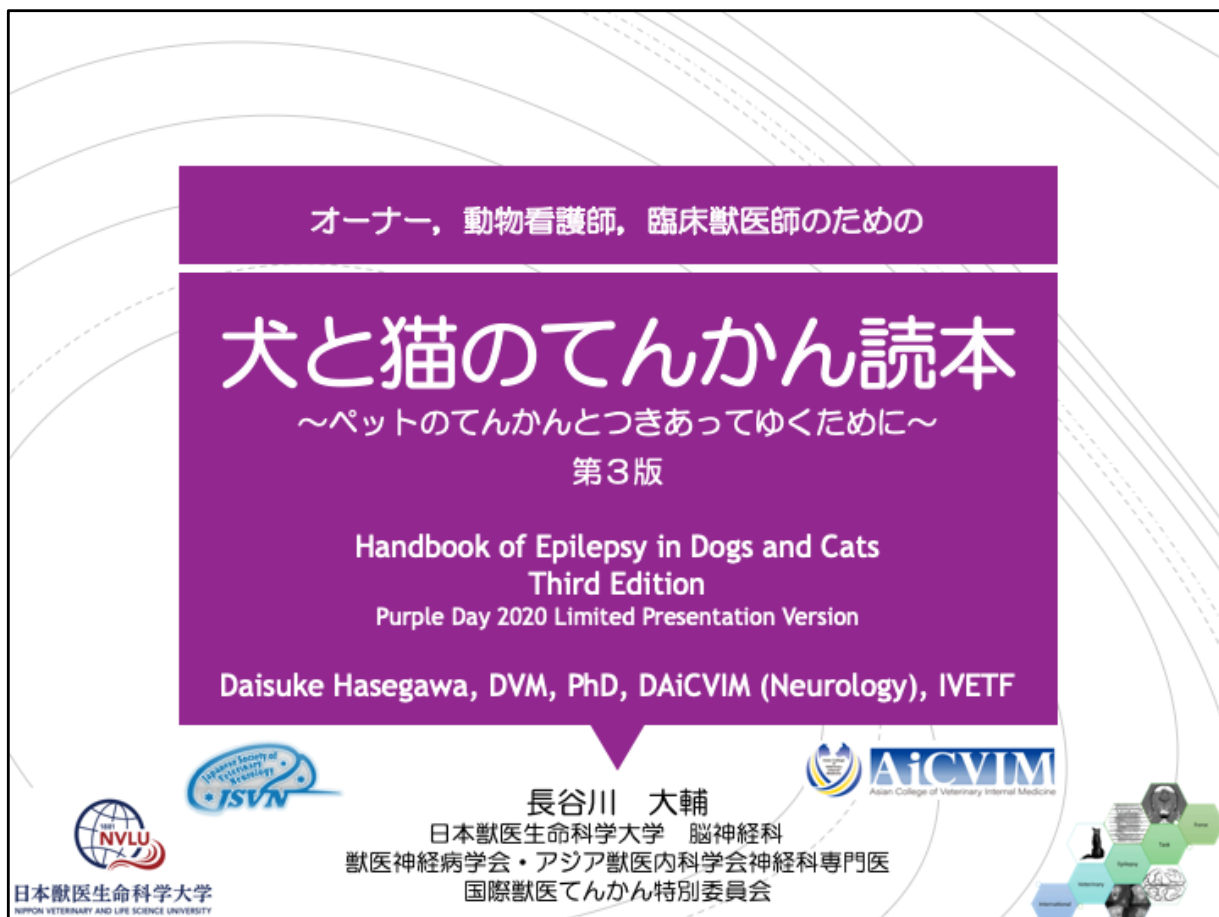
Handbook of Epilepsy in Dogs and Cats  
Third Edition  
Purple Day 2020 Limited Presentation Version

Daisuke Hasegawa, DVM, PhD, DAiCVIM (Neurology), IVETF

長谷川 大輔

日本獣医生命科学大学 脳神経科  
獣医神経病学会・アジア獣医内科学会神経科専門医  
国際獣医てんかん特別委員会





はじめは始まり～

このプレゼンテーション版てんかん読本ではスライドに書き切れなかったことや注釈，個人的な意見，豆知識，日頃の愚痴などがこのノートの部分に書かれています。

このスペースの文章は，分量によって文字のサイズがまちまちですが，ご勘弁下さい。

まず本書（PDF）は無料公開しておりますが，著作権は私にあります。自由に拡散して頂いて構いませんが，スライド内の内容（図や写真など）を勝手にどこかへ公開したりしないで下さい。

また読者のオーナーさんの飼われている犬猫のてんかん・治療に関する質問は一切受け付けませんので，ご了承下さい。私は自身で診察もしていない子に対して言える事はありません。かかりつけの病院・担当医にご相談下さい。

ちなみにこの表紙にあるロゴは左から大学（NVLU），獣医神経病学会（JSVN），アジア獣医内科学会（AiCVIM），そして国際獣医てんかん特別委員会（IVETF）のものです

## はじめに

- このプレゼンテーションは、これまでPDFの冊子体として、ネット上で公開していた『犬と猫のてんかん読本』の第3版として、2020年のパープルデー用の講演用としてスライドショー化したものです。
  - パープルデーとはてんかんへの理解をふかめようとして世界中で広がったてんかん啓蒙キャンペーンの1つで、毎年3月26日に「紫のもの」を身につけます。
  - また別に「世界てんかんの日」もバレンタインデー直前の月曜日に設けられています。
  - ちなみにてんかん読本の第1版は2003年に、第2版は2007年に公開していますので、なんと13年ぶりの公開です（ネットで検索するとどこかに落ちているかも）。
- てんかんペットのオーナーさんには自身の勉強用として、動物看護師さんと獣医さんには基礎知識とオーナーさんへの説明用としてご利用下さい。
  - 基本的にオーナーさんが理解しやすいよう、小難しい定義や用語、薬用量などは省略あるいは言い換えています。
  - より詳しく勉強するには獣医学の成書\*1や論文\*2をお読み下さい。

\*1 DeRisio L, Platt S編著. 「CANINE AND FELINE EPILEPSY: Diagnosis and Management」 CABI, 2014

\*1 Sanders S著. 「Seizures in Dogs and Cats」 Wiley Blackwell, 2015

\*2 Berendt M, et al. International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. BMC Veterinary Research 2015;11:182 (日本語版は[https://shinkei.com/pdf/20170122\\_2.pdf](https://shinkei.com/pdf/20170122_2.pdf))

\*2 DeRisio L, et al. International veterinary epilepsy task force consensus proposal: diagnostic approach to epilepsy in dogs. BMC Veterinary Research 2015;11:148 (日本語版は[https://shinkei.com/pdf/20170122\\_3.pdf](https://shinkei.com/pdf/20170122_3.pdf))

\*2 Hulsmeyer VI, et al. International veterinary epilepsy task force's current understanding of idiopathic epilepsy of genetic or suspected genetic origin in purebred dogs. BMC Veterinary Research 2015;11:175

\*2 Bhatti SFM, et al. International veterinary epilepsy task force consensus proposal: medical treatment of canine epilepsy in Europe. BMC Veterinary Research 2015;11:176 (日本語版は[https://shinkei.com/pdf/20170122\\_4.pdf](https://shinkei.com/pdf/20170122_4.pdf))

\*2 Potschka H, et al. International veterinary epilepsy task force consensus proposal: outcome of therapeutic interventions in canine and feline epilepsy. BMC Veterinary Research 2015;11:177

\*2 Rusbridge C, et al. International veterinary epilepsy task force recommendations for a veterinary epilepsy-specific MRI protocol. BMC Veterinary Research 2015;11:194

\*2 Matiasek K, et al. International veterinary epilepsy task force recommendations for systemic sampling and processing of brains from epileptic dogs and cats. BMC Veterinary Research 2015;11:216

\*2 Podell M, et al. 2015 ACVIM Small Animal Consensus Statement on Seizure Management in Dogs. Journal of Veterinary Internal Medicine 2016;30:477-490

## 第2版（2007年）から大きく変わったこと

- 医学界（ヒト）のてんかんは「国際抗てんかん連盟（ILAE）」\*1という国際組織が、てんかんの定義や分類、様々なガイドラインなどを規程・公表しています。2015年には、ついに獣医界にも国際的なてんかん組織、「国際獣医てんかん特別委員会（IVETF）」\*2が設立され、動物（主に犬・猫）のてんかんの定義や分類、診断基準などを、ILAEに倣って規定しました＝この第3版はIVETFの規程に沿っててんかんを解説します。IVETFのホームページは [www.ivetf.org](http://www.ivetf.org)
- また今まで欧米にしか専門医制度（ACVIM \*3, ECVN\*4）はありませんでしたが、2017年からアジアの専門医制度（AiCVIM）\*5が設立されました。
- 幾つか新しいお薬（抗てんかん薬）や薬以外の治療法も紹介できるようになりました。
- 犬でも幾つかのてんかん遺伝子が判ってきました\*6。

\*1 ILAE: International League Against Epilepsy

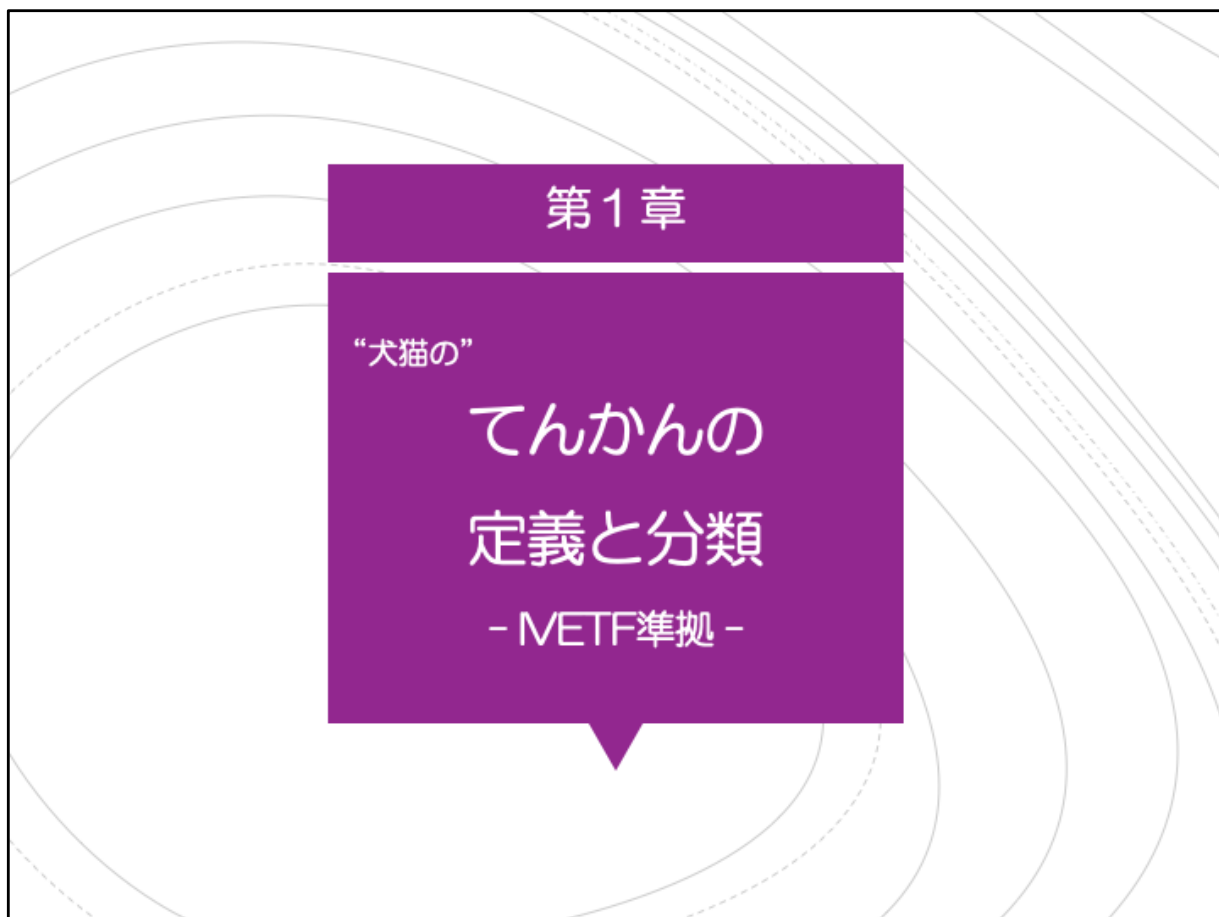
\*2 IVETF: International Veterinary Epilepsy Task Force. ちなみに日本からは私長谷川（日獣大）と齋藤弥代子先生（麻布大）がメンバーとなっています。

\*3 ACVIM: American College of Veterinary Internal Medicine（米国獣医内科学会）。ACVIMの専門医（diplomate）をDACVIMと略し、特に神経科専門医はDACVIM (Neurology)と表記します。内科系の学会ですが、なぜか神経科は外科もやらなくてはなりません。日本人では金園農一先生（どうぶつの総合病院）がおられます。

\*4 ECVN: European College of Veterinary Neurology（欧州獣医神経病学会）。同様に専門医はDECVNと表記されます。日本人は・・・多分今のところいません。

\*5 AiCVIM: Asian College of Veterinary Internal Medicine（アジア獣医内科学会）。アメリカのACVIMと同様、神経科は外科もやります。表記はDAiCVIM (Neurology)。現在、日本人としては日本大学の北川勝人先生、伊藤大介先生、麻布大の齋藤弥代子先生、岐阜大の神志那弘明先生と私となっています。

\*6 ただし、極限られた犬種でのみ見つかっているので、誰も彼も検査する／できるということではありません。詳細は後で出てきます。



あくまで、このてんかん読本およびその内容は「犬猫の」ものですので、人のてんかんの定義や分類、その他諸々異なる事があります。人間のてんかんの方の知識がある方（医療関係者など）は、人との違いを学んで頂ければと思います。  
では・・・

## 「てんかん」の定義

### ■ てんかん (Epilepsy) とは

- てんかん発作を起こす恒久的な素因によって特徴付けられた脳の疾患

と唱われていますが、これは難しいので、以下の様に覚えて下さい。

### ■ “24時間以上の間隔をあけて、すくなくとも2回以上の（非誘発性の）てんかん発作が認められる脳の病気”です。

- なので、1回だけの発作ではまだ「てんかん」とは言えません。
- それとポイントは“脳の病気”と言うことです。
- 「てんかん発作」の定義は次のスライドで。

この定義は人も動物も変わりありません。

ポイントは「24時間以上あけて2回以上のてんかん発作」。

たとえば、①ペットショップから購入してきたワンちゃんが、3日後にけいれんをおこしたとしても、その時点ではまだ「てんかん」とは診断できません。また②階段から落ちた子が、その1時間後にけいれんを起こしても、それを「てんかん」とは診断できません。そのような子達が、1週間後、あるいは1年後にまた同じようなけいれんを起こしたとき、その時初めて「てんかん」と診断されます。さらに、特に①のような子は「てんかん」ではない可能性が高いです。それは後で述べます。

## 「てんかん発作」の定義

### ■ てんかん発作 (epileptic seizure)

「脳ニューロンにおける通常は自己終息性の過剰に同期したてんかん性活動の表れ。これは脳における異常に過剰な、あるいは同期したてんかん性ニューロン活動に起因した、けいれん、または焦点性運動性、自律神経性、あるいは行動的な特性を有する短いエピソードによって特徴付けられる」

- むむむ、難しいですね・・・
- 「自己終息性」は勝手に始まって勝手に終わることです。
- 「過剰に同期したてんかん性活動の表れ」とは、脳の神経細胞（ニューロン）たちが異常興奮して、一緒に、なんんら周りも巻き込んで大騒ぎしているといったイメージでしょうか。
- その後のけいれん、・・・は後程解説します。



## ちょっとちがう「発作」＝反応性発作

- てんかん発作は「勝手に始まって勝手に終わる」、自己終息性＝非誘発性の脳自体が原因の発作です。
- でも、たとえば何かの中毒や低血糖、低酸素、肝臓や腎臓が悪すぎる（肝性脳症や腎性脳症）、低カルシウムなど脳以外の臓器や全身、あるいは脳を取り巻く環境がおかしくなっても、やはりけいれんなどの発作が起こります。
- このような脳以外が異常で、その結果おこる発作のことを「反応性発作（reactive seizure）」あるいは「誘発性発作」と言い、てんかん発作とは区別します。

先ほど例に出した、「①ペットショップから購入してきたワンちゃんが、3日後にけいれんをおこしたとしても、その時点ではまだ「てんかん」とは診断できません。」の場合（たいていは数ヶ月齢の子犬だと思いますが）、とりあえず病院に連れて行きますよね？そうすると血液検査などを行います。その結果、低血糖症だとか高アンモニア血症だとかが見つかります。そうすると①の子でみられたけいれんは「てんかん」によるてんかん発作ではなく、「反応性発作」という診断になり、治療は低血糖や高アンモニア血症に向けられます。またこのような反応性発作は、原因（すなわち低血糖や高アンモニア血症など）が治療されれば、発作もでなくなるのが一般的です。ただし、診断が遅れて、反応性発作およびその原因が見つからないまま、ずーっと発作を繰り返していると、いつしか脳に発作を起こす回路が完成してしまい、原因が治療されても後遺症として発作だけが残ることも「まれに」あります。そうなった場合はこの後説明する「構造的てんかん」として扱われます。

## まぎらわしい言葉＝「反射性てんかん／発作」

- 脳が原因の「てんかん発作」でも、ときどき「何かが引き金」になっておこる発作があります。それが「**反射性てんかん reflex epilepsy**」または「**反射性発作 reflex seizure**」です。
- 例えば、「動物病院やトリミングに行くと必ず発作が起こる」、「金属音のような高い音が鳴ると必ず発作がおこる」、フラッシュのような「**光が点滅すると必ず発作がおこる**」などです。
- これもある意味、誘発性発作ではあるのですが、「脳が原因」なので「てんかん発作」です（反応性発作ではありません）

人の反射性てんかんにはもっと色々興味深いものがあります。「テレビゲームてんかん」、「囲碁てんかん」、「音楽てんかん（しかも特定の曲目だったり）」、「絵画てんかん」、「執筆てんかん」、「食事てんかん」、「痛みてんかん」・・・もうなんでもござれですね。動物でも「玄関のチャイムてんかん」、「テレビのリモコンでスイッチオンてんかん」などあったりするので、発作が起こる直前の共通項を色々探してみるのも良いかも知れません。

## 「てんかん」の分類

- 「てんかん」（病気）はその原因によって以下の様に分類されます

### 1. 特発性てんかん\* Idiopathic Epilepsy

…脳波以外の検査では、明らかな異常が見つからないてんかん

### 2. 構造的てんかん Structural Epilepsy

…MRI検査, 脳脊髄液検査, 抗体検査などで脳に明らかな異常があつて起こるてんかん（以前の症候性てんかん）

次のスライドからそれぞれを詳しく解説します。

\* よくオーナーの方（ときどき獣医師でも！）で「突発性てんかん」と覚えている人が多いようですが、「突発性（とっぱつせい）」ではなく、「特発性（とくはつせい）」ですので、お間違えなく。突発性は突然おこること、特発性は原因がよく判らないことの意。

## 1. 特発性てんかん Idiopathic Epilepsy

- 以前は「遺伝的要因（および脳波）以外に発作の原因が  
あきらかではないてんかん」というものでしたが、2015  
年のIVETFの分類では「特発性てんかん」に以下3つの  
下位分類を設けました；

1. 遺伝性てんかん genetic epilepsy\*
2. おそらく遺伝性てんかん suspected genetic epilepsy
3. 原因不明の（特発性）てんかん unknown cause

でも、「特発性てんかん」の大きな定義（上記下線部）は変わりませ  
んし、よっぽどでない限り獣医さんから言い渡される診断名は  
「特発性てんかん」のみ（下位分類までは言わない）であることが  
普通です。理由は次のスライド

\* 英語「genetic epilepsy」を直訳するとスライドのとおり「遺伝性てんか  
ん」となります。しかし「遺伝性」という言葉は、世間で非常に誤解を受け  
ています。Geneticは「遺伝子の異常で起こる」という意味であり、必ずしも  
「家族性＝子供に引き継がれる」というわけではなく、「突然変異」など家  
族性とは関係なく起こるものも含まれます。でもこの「遺伝性＝家族で継承さ  
れる」という誤解が、てんかん患者さんに差別や恥辱を生んでしまい、社会  
的な問題を引き起こしています。そのため、人の方（日本てんかん学会）で  
はgenetic epilepsyを遺伝性ではなく、「素因性てんかん」と訳しています。  
しかしながら、我々獣医の方ではブリーディング・コントロール（遺伝性の  
疾患を可能な限り発生させないように繁殖をコントロールすること）が重要  
であり、オーナーさんやブリーダーさんに正しい知識をもって犬猫の繁殖に  
携わって欲しいと思いますので、あえて直訳の「遺伝性てんかん」という言  
葉を用いることにしました。

## 1.1 遺伝性てんかん

- 「遺伝性てんかん」はその原因（または関連）遺伝子がはっきりとしているてんかんを指します。

- 犬では以下3犬種、3種類のてんかん遺伝子が同定されています

- ラゴット・ロマニョーロ：LG12遺伝子の異常

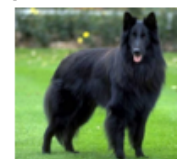
- ベルジアン・シェパード：ADAM23遺伝子の異常

- ローデシアン・リッジバック：DIRAS1遺伝子の異常



↑ラゴット・ロマニョーロ

↓ベルジアン・シェパード



- この他に「特発性てんかん」には分類されませんが、以下の2つも遺伝性の「構造的てんかん」として知られています

- ラフォラ病（進行性ミオクロニーてんかん）\*1：

EPM2B (NHLRC1) 遺伝子の異常

- スタンダード・プードルの発作を伴う新生児脳症 (NEWS\*2)：

ATF2遺伝子の異常



↑ローデシアン・リッジバック

- ちなみにまだ猫の遺伝性てんかんは見つかってません

遺伝性てんかんと判明している3犬種のうち、ベルジアン・シェパードを除いては日本で馴染みのない犬種ですよ。私も会ったことがありません。なので日本ではほとんどいないと思います。

またこれらの遺伝子検査は大学などの幾つかの研究機関でしか行えませんが、いつでもだれでもっていうわけにはいきませんし、これらの犬種のてんかんが必ずその遺伝子異常によるてんかんとも限りません。

\*1 ラフォラ病はワイヤーヘアード・ミニチュア・ダックスフント

(WHMD) で初めて遺伝子が同定されたので、WHMDが有名ですが、その他の犬種でも散見されますから、特定の犬種のみではありません。また「特発性てんかん」ではなく、「構造的てんかん」に含まれるのは、ラフォリンという物質が細胞内に蓄積して、細胞の形が変化すること、それらは脳だけでなく肝臓や汗腺、乳腺、パッドでもみられることから「構造的てんかん」に分類されます。

\*2 NEWS：Neonatal Encephalopathy with Seizure

## 1.2 おそらく遺伝性てんかん

- 「おそらく遺伝性てんかん」は、原因・関連遺伝子はまだ同定されていないものの、家系図解析から家族性があるいは疫学調査によって遺伝性が強く示唆されるものを指します。
  - 下線部＝同一品種内でのてんかん発生率が2%を超える場合
  - おそらく遺伝性てんかんと考えられる犬種は以下の通り；  
フィニッシュ・スピッツ、ゴールデン・レトリバー；ハンガリアン・ピズラ；アイリッシュ・ウルフハウンド；シェットランド・シープドッグ；スタンダード・プードル；ポーター・テリア；ポーター・コリー；プチ・パセット・グリフォン・バンデーン；イタリアン・スピノーネ；ラブラドル・レトリバー；オーストラリアン・シェパード；パーニーズ・マウンテン・ドッグ；キャバリア・KC・スパニエル；コリー；ダルメシアン；イングリッシュ・スプリンガー・スパニエル；シャーマン・シェパード；ビーグル；ダックスフンド；キースホンド；シベリアン・ハスキー；スタフォードシャー・ブル・テリア；シッパキー
  - 猫でも「家族性てんかん」が見つかっています

みていただくと判るとおり、かなり多くの犬種がこれに相当します。つまりは「流行犬種」です。なので、動物の繁殖にはブリーディング・コントロールが必要なのです。しかしながら、てんかんのブリーディング・コントロールが難しいのは、てんかんを発症するのが、性成熟（子供を作れるようになること）してからの場合が多いことです。つまりてんかんを発症する前に既に繁殖してしまっているということです。前スライドにある正真正銘の「遺伝性てんかん」であれば、交配前に遺伝子検査をすることで繁殖の可否を判定することができるのですが、ですから、この「おそらく遺伝性てんかん」の各犬種における遺伝子解析（原因遺伝子や関連遺伝子を見つける研究）が重要になることは言うまでもありません。大学や研究機関、獣医師からそのような研究の申し出があった場合は、是非ご協力頂きたいと思えます。

### 1.3 原因不明の（特発性）てんかん

- いわゆる以前からの「特発性てんかん」がこれにあたります。すなわち；
  - 遺伝性てんかんに当てはまる3犬種ではない。またはその犬種でも遺伝子検査をしたら陰性（正常）だった
  - 「おそらく遺伝性てんかん」として知られる犬種（前スライド）ではない
  - 家系図調査をしても親や親戚にてんかんがない。または家系図調査をしていない／できない
    - おそらく遺伝性てんかんリストにある犬種であっても、そうでなくても
  - でも、IVETFによる「特発性てんかんの診断基準」（後述）を満たしている
  - IVETFの診断基準から一部外れているが、構造的てんかん（後述）でもない\*1
- 多くのてんかんの犬と約半数のてんかん猫がここに分類されます\*2

\*1 非常に難しいのが「特発性てんかんの診断基準」から一部外れているが、様々な検査をしても「構造的てんかん」でもない場合です。IVETFの原著（Berendt M, et al. International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. BMC Veterinary Research 2015;11:182 [日本語版は

[https://shinkei.com/pdf/20170122\\_2.pdf](https://shinkei.com/pdf/20170122_2.pdf)）では、特発性てんかん、構造的てんかんとは別に（特発性てんかんの下位分類ではない）もう1つの「原因不明のてんかん」と言うのがあり、それに該当するものです。ただし、これは「現在の検査技術では発見できない構造的てんかん」と言い換えることもできます。たとえば、未知のウイルスによるものだったり、現在のMRI装置の精度では見つけれない微小な構造異常（細胞配列のわずかな異常や奇形とか、小さすぎてみえない脳梗塞とか）があつたりする場合があります。

\*2 てんかんの犬の約6-7割、猫の約5-6割が特発性てんかんと診断されます。後で詳しく出てきます。

## 2. 構造的てんかん Structural Epilepsy

- 「構造的てんかん」は、頭蓋内あるいは脳の病態によって引き起こされるてんかん発作を（24時間以上あけて2回以上）示すもの。画像診断、脳脊髄液検査、DNA検査、病理検査などで確認される（以前の症候性てんかん）。
  
- 下線部に該当するものとは以下の様なものです
  - 脳血管障害：脳梗塞や脳出血の後遺症としてのてんかん
  - 炎症性・感染性疾患：いわゆる脳炎\*1に続発するてんかん
  - 外傷性：頭部外傷後にでるてんかん（外傷性てんかん）\*2
  - 奇形性・発生性疾患：水頭症、滑脳症、多小脳回などの脳奇形にともなうてんかん
  - 腫瘍性疾患：脳腫瘍（髄膜腫やグリオーマなど）に続発するてんかん
  - 変性性疾患：ラフォラ病、ライソゾーム病、認知症などに関連して生じるてんかん

すなわち前述の「特発性てんかん」以外の脳の病気によっててんかん発作が起こっているものが「構造的てんかん」となります。ようするに構造的てんかんの動物たちは二重の診断名があるということになるわけです。たとえば「脳腫瘍」と「構造的てんかん」のように。でも、一般的には「脳腫瘍」って診断になりますよね。「構造的てんかん」はてんかんの視点から考えたときに使う言葉です。ただし、たとえば「脳腫瘍」でも、外科手術や放射線治療などで脳腫瘍がなくなっても、てんかん発作だけが後遺症として残る場合があります。この場合の診断名はもはや「構造的てんかん」だけになります。この良い例は脳血管障害や頭部外傷からのてんかんです。脳血管障害や頭部外傷というのはその時だけに起こって終わる病態であって、脳腫瘍や脳炎のように（治療しなければ）進行性に悪化していく病態ではありません。でもてんかん発作だけが残って続きます。そうなると脳に古傷が残っているので「構造的てんかん」となります。

\*1 脳炎と一言と言っても色々あって、まず感染性脳炎と非感染性（特発性）脳炎に分かれます。感染性脳炎としては細菌（鼻や耳、あるいは傷からの侵入が多い）によるもの、真菌（カビ類；アスペルギルスが多い）によるもの、ウイルス（犬ジステンパーや猫伝染性腹膜炎（FIP）ウイルスが多い）によるものなどです。一方、非感染性脳炎としては、最近ではひとまとめに起源不明の髄膜脳脊髄炎（MUO）などとよばれますが、壊死性髄膜脳炎（NME；以前のバグ脳炎）や壊死性白質脳炎（NLE）、あるいは肉芽腫性髄膜脳脊髄炎（GME）など免疫異常によるものが一般的です。最近では猫でも免疫介在性の脳炎（自己免疫性辺縁系脳炎＝ヒトでは代表的な構造的てんかんの1つです）も見つかっています。

\*2 「外傷性てんかん」は外傷直後に発作を「直後てんかん」、受傷後1週間以内に起こる「早期てんかん」、1週間以降になって起こる「晩期てんかん」と分類されますが、真のてんかんと言えるのは「晩期てんかん」です。



## 「てんかん発作」の分類＝発作型分類

- さて、これまでは「てんかん」という病気の「原因による分類」でしたが、てんかんではもう一つ、「てんかん発作」という「（発作）症状\*による分類」があります。
- 発作症状によるてんかん発作の違いを「**発作型 seizure type**」といい、なので「発作型分類」とよばれます。
- てんかん発作の定義で出てきた「…けいれん、または焦点性運動性、自律神経性、あるいは行動的な特性を有する短いエピソードによって特徴付けられる」という文言に名前をつけて区別したものに なります。

\* 医学用語ってのは少し面倒くさいところがあって、「症状」（英語では symptom）とは患者自らが自覚して（他人・医者に）訴えることのできる現象のことを指します。一方で、他者から見てわかるような（患者自身が自覚しているかしていないかは関係ない）現象は「徴候」（英語では sign）と言います。例えば、「頭痛」、「悪寒」、「吐き気」、「幻聴」、「幻覚」などは患者本人しか判らないので「症状」となり、「運動失調（ふらつき）」、「震え」、「けいれん」、「流涎」、「発熱」などは他者がみても（あるいは客観的数値として）判るので「徴候」となります。なので、動物で見られるのはほとんど全て「徴候」ということになるのですが、擬人化の進んだペットの世界では、多くの人が（オーナーも獣医も）「症状」といいます。で、人のてんかんではよく「発作症状」ということもあるのですが、先ほどの症状と徴候の定義からすると、これは非常に難しい言葉ですね。次のスライドから説明しますが、てんかん発作には本人にしか判らない症状の部分（幻覚や幻聴、異臭、上腹部不快感など）もあれば、けいれんや特徴的な手や足の位置を示す徴候の部分もあります。なので、症状と徴候の両者を合わせた「症候」または「症候学 semiology」という言葉が一番適当です。だから「発作症候」が正しいのでしょうか。ただし「症候群」になるとまた話は別で・・・話が脱線しすぎたのでこの辺で止めます。

## 発作型分類

■ てんかん発作はまず以下の2つに大別されます

### 1. 焦点性発作 focal seizure (FS)

- 脳のある一部分で発作が起こる＝症状も部分的。
- 発作を起こす場所を「焦点」または「てんかん原性領域」といいます
- 時間的・空間的に広がる事がある。
- 意識がある場合とない場合がある。



### 2. 全般発作 generalized seizure (GS)

- 発作の始まりから脳全体が一斉に発作を起こす。
- 通常は全身がけいれんし、意識も最初からない。
- 数秒から数分で終わるのが普通。



まず大きく焦点性発作と全般発作に大別されます。

焦点性発作とは脳のある一部分（焦点）で起こる発作のことで、発作症状もその焦点が本来担う脳機能の（主として亢進した）症状が出ます。例えば図にあるように右の運動野と呼ばれるところで発作が起これば、発作症状は反対側（左）の前足や後ろ足のけいれん（ひきつけ）が生じる、といった具合です。また焦点性発作は周囲に広がっていく場合もあり、それに伴って発作症状も少しずつ変化することがあります。また発作を起こしている部位が意識に関係する所だったり、そこを巻き込んだりすれば意識が無くなったりします。

一方、全般発作は発作の始まりから脳全域が一斉に興奮するタイプの発作で、左右差のない、両側性の発作症状が出て、全身がけいれんし（けいれんしないのこともあります）、意識も最初から無くなり、失禁や脱糞といったことも一般的に起こります。通常は一瞬から2-3分で終わります。発作型分類は焦点性発作も全般発作もさらに細かい分類があるので、次のスライドから各々少し詳しく解説していきます。

## 1. 焦点性発作

■ 焦点性発作はさらに以下の様に分類されます;

1.1 運動性発作 focal motor seizure (FMS)

1.2 自律神経性発作 focal autonomic seizure (FAS)

1.3 行動性発作 focal behavioral seizure (FBS)

1' 焦点性発作から全般発作への進展

FS evolving into GS



先ほど出した例のように身体の一部（片側の顔や手足）にけいれんなどの動きのある症状がでるものを（焦点性）運動発作といいます。

発作の焦点が自律神経機能を司るような場所で起これば、発作症状は瞳孔散大、流涎などが見られ、（焦点性）自律神経発作とよばれます。

問題は1.3としてあげられている、行動性発作です。本来、人のてんかん発作型分類ではここに「感覚性発作」というのが出てきます。これが前スライドでコメントしたような、「幻聴が聞こえる」「幻覚が見える」などといった発作です。この場合の焦点は「聴覚野」だったり「視覚野」だったりするわけです。しかしながらこれらの感覚発作はまさに「症状」であって、本人が通告してくれないと他人には判りません。ということは、動物では感覚発作は、あったとしても、正直わからないのです。でも、もし動物に幻覚が見えたり、幻聴が聞こえたりしたら、どうなるでしょう？動物は何かしらの行動を示すのではないかと考えられます；たとえば吠え立てたり、空中に向かって咬み付いたり、首をかしげて何かに注目したり。ということで、獣医療では感覚発作の代わりに、行動性発作という分類を設けたわけです。この行動性発作は一件てんかん発作のようには見えないので、まれではありますが、オーナーさんにはその子の独特な「癖」と思われていることもあります。

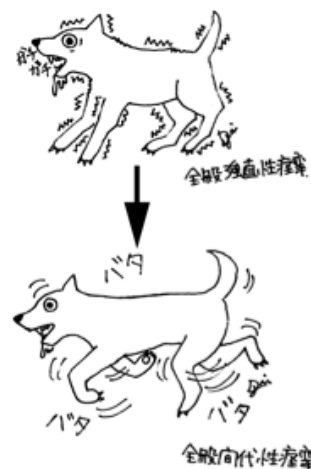
また焦点性発作は発作が最初の焦点部位から周囲へ広がってくる場合があります。なので、たとえば右前足のひきつけだけだったのが、だんだん右の後足もひきつけを起こし始めて、さらに反対側の足もけいれんし始めて・・・みたいに、そしてそれがついに脳全体に広がることもあって、そうすると次に説明する全般発作へと移行します。これを以前は「二次性全般化」と呼んでいたのですが、現在は「焦点性発作から全般発作への進展」といいます。ただしこの焦点性発作から全般発作への進展は、焦点性発作に分類されます。

## 2. 全般発作

■ 全般発作は以下の様に分類されています；

### 2.1 けいれん性全般発作 convulsive seizure

- 2.1.1 強直間代性発作 tonic-clonic seizure (GTCS)
- 2.1.2 強直性発作 tonic seizure
- 2.1.3 間代性発作 clonic seizure
- 2.1.4 ミオクロニー発作 myoclonic seizure



### 2.2 非けいれん性全般発作 Non-convulsive seizure

- 2.2.1 脱力発作 atonic seizure
- 2.2.2 欠神発作 absence seizure

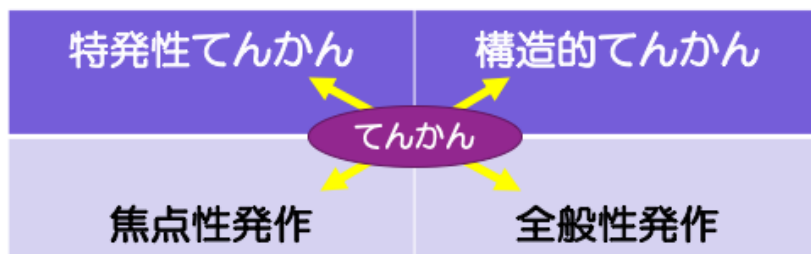
「てんかん発作」や「けいれん」として世間一般的に認識されているのが「けいれん性全般発作」，特にそのうちの「強直間代性発作」だと思えます。これを「大発作」という人もいます。睡眠中あるいは入眠時や寝起き時に多いですが（もちろんそうでないことも多々あります），突然口を大きく開け，全身に力が入ってビーンととなつて，小刻みにプルプルふるえ，（ここまでを強直性発作），そこから次第に四肢や口がガクガク・バタバタ大きく動き始めて（これを間代性発作），次第に弱くなって終わっていくものです。たいてい強直性発作の間に失禁したり脱糞したりします。このように強直性発作から間代性発作になって終わるものを強直間代性発作といい，強直性発作だけでおわれば強直性発作，最初っから間代性発作で終わってしまえば間代性発作となります。ミオクロニー発作は，言葉にするのは難しいですが，全身が瞬間的に電撃的にビクンビクンとなる感じです。ここまでがけいれん性の全般発作です。

一方，獣医療ではまれなので（or気付かないので）あまり知られていませんが，けいれんしない全般発作もあります。それが脱力発作と欠神発作です。脱力発作は瞬間的に全身の筋肉の力が抜け，（立っている場合）ストンと床に落ちてしまいます。でも一瞬です。すぐに復帰します。欠神発作は，たぶん見ただ目で気付くことはほとんど無いと思えますが，一瞬の一時停止状態です。行動中にピタッと止まって，すぐに回復するものです。ちなみに欠神発作のことを「小発作」というのですが，多くのオーナー，獣医師が小発作＝焦点性発作と考えています。これは違います。

これら全般発作，焦点性発作はとりあえず発作症状から分けますが，本来は脳波上でどうなっているのか（ある一部で発作波がでていいるのか，脳全域で発作波がでていいるのか）というのが正しい診断になります（でも獣医で脳波をとる・とれることは非常にまれです）。

## てんかんの診断名

- ということで、てんかんには「原因分類」と「発作型分類」の2軸があります。



- そのため、この子は「全般発作の特発性てんかん」とか「焦点性発作の構造的てんかん」という診断となります
- 構造的てんかんの場合は、さらにその原因疾患の診断名もついて来ます
  - 例：焦点性発作を示す脳梗塞が原因の構造的てんかん、など

ここで1つ挙げておかなければならないのは「てんかん症候群 epileptic (epileptic) syndrome」という言葉です。この言葉は人のてんかんではよく用いられる用語ですが、現在獣医の方では定義されていません。「てんかん症候群」を平たく言えば、ここで説明した「病因分類」＝特発性か構造的かということなのですが、人ではさらに細かく分類されています。例えば脳波臨床症候群といって、脳波所見と臨床的特徴からほぼ確実に識別できるてんかん；ウエスト症候群だとかレノックス・ガストー症候群だとかだったり、あるいは特定症候群といって、特定の病変や原因があって臨床的にも非常に明確なてんかん；海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかんや視床下部過誤腫の笑い発作だとかがあります。私は犬や猫でもこの様な症候群があると思っています。例えば猫の側頭葉てんかん、猫聴原性反射性てんかん、ポメラニアンジストニア姿勢を伴う焦点性運動発作なんてのがその候補です。たぶん、5年先、10年先になれば動物でもてんかん症候群が一般化するのではないかと思います。

## その他の重要な用語

### ■ 発作間欠期

発作と発作の間の期間。すなわち、発作を起こしていない正常な状態の時。

### ■ 発作後期、発作後徴候

実際の発作が終わって、正常な状態（発作間欠期）に戻るまでの間、その時に見られる症状。例えば発作後しばらく徘徊するとか、目が見えていないとか。

### ■ 群発発作（群発）cluster seizures（CS）

24時間以内に2回以上の孤立した発作が起こること。ただし、発作と発作の間には正常な状態に戻る。例えば1日に5回発作が起こるとか。

### ■ てんかん発作重積（重積）status epilepticus（SE）

次の何れかの状態に当てはまるときにSEという；

□ 1回の発作が終わったら、正常な状態に戻る前に次の発作が連続して起こる場合

□ 1回の発作の持続時間が5分以上続くとき

\*けいれんのない重積の時、非けいれん性発作重積（NCSE）という

\*重積と重篤な群発は命に関わることもあり、緊急状態として扱われます。

スライドに載せきれなかったので、ここに書きますが、発作のサイクルを表す言葉で、「前駆徴候 prodrome」，「前兆 aura」というものもあります。

前駆徴候は発作が起こる前の現象で、発作の開始に先行してみられる主観的・客観的な臨床上の変化です。まだ発作ではありません。前駆徴候は（発作後徴候もそうですが）その子によってあったり、なかったりしますが、良く聞くのが不安そうにしている、すり寄ってくる、どこかへ隠れて怯えているなどです。比較的長い（数時間から数日）です。

一方、前兆は上述の前駆徴候と間違われがちですが、これは発作そのものです。人でいう感覚性発作に含まれます。恐怖、攻撃性、注視、異常感覚に応じた行動変化を示します＝行動性発作です。オーナーさん（ときどき獣医師も）は「けいれん」のみが発作だと思っていて、その直前に見られる数秒から数分の行動性発作を「前兆」と言っているのです。現在、人のILAEも獣医師のIVETFもこの前兆という言葉の使用は推奨していません。でも前駆徴候より言いやすいので、またはオーナーさんがそう言うので/そういった方がわかりやすいので、未だによく使われているのが現状です。

ということで、てんかんの患者さんは「発作間欠期」（普段の状態：長い）→（「前駆徴候」（数時間くらい））→「発作（発作期）」（数分）→（「発作後徴候」（数分～数日））→「発作間欠期」というサイクルを繰り返していることとなります。



定義や分類，用語の解説が終わったところで，では診断の方法に入っていきます。診断の手続きはIVETFの診断基準に従って説明していきます。

## 発作(?)が起こった

- 我が家の犬または猫にてんかん発作(らしき症状)が起こりました。まず初めて見たときは(特に全般発作は)ビックリして、「このまま逝ってしまうのではないか…」などと思ってしまったり。でも通常は数分で終わるのですが\*。
- もし可能ならスマホで動画を撮りましょう。
- たいていの場合は、動物病院へ連れて行きます。
- その後、獣医師はどのように診断を進めていくのかを解説していきます。

\* 初めての発作が重積や群発ということも時々あります。その時はすぐに病院へ行きましょう。

\* 特に初めて発作をみたときには、オーナーさんも動揺して、慌てふためいています。そのため実は1分の発作が3分や5分に感じてしまうことは多々あります。発作を見慣れてきたら(?)落ち着いて正確に時間を計ってみましょう。



## てんかん診断の流れ

1. まずは問診
2. 身体検査・神経学的検査
3. 血液検査・尿検査
4. (必要に応じてレントゲン検査や超音波・心電図検査など)
5. (必要に応じて) MRIと脳脊髄液検査
6. (必要に応じて) 脳波検査

大雑把な流れはこんな感じです。各々詳しく解説していきます。

## 1. 問診 その1

- まず、オーナーさんが目撃した・言っている「発作」が、てんかん発作なのかどうか？-実はこれが一番重要です
  - 動画があるのがベストです。動画がないと、オーナーさんの言葉で説明してもらうこととなりますが、これがなかなか難しい。特に初めての時はオーナーさんも気が動転しているので細かい所は覚えてない・見ていない
  - オーナーさんの言う「発作」が必ずしも「てんかん発作」ではない  
オーナーさんが「発作」や「けいれん」と言ってくる他の病態には以下の様なものがあります
    - ふるえ（振戦）やミオクローヌス（ミオクロニー発作に似てますが、身体の一部の筋肉がピクンピクンします）などの不随意運動
    - 前庭障害（首が左右何れかに曲がって、くるくる回ったり、七転八倒する）
    - 失神（たいていは心臓の病気、不整脈による脳貧血です）
    - 筋肉疾患（重症筋無力症など）
    - ナルコレプシー（喜びの感情に関連した一時的な全身性の脱力）

## 1. 問診 その2

- 獣医師が発作の状況を（動画または話から）確認した後、特に以下の点について質問します
  - （改めて）どんな発作の症状だったか？-特に発作の始まり方\*1
  - 初めて発作を起こしたのか？以前にもあったか？
  - 初めて発作を起こした時の年齢
  - 1回の発作の持続時間
  - 発作の頻度は？ 例：1ヵ月に1回，1年に2回など
  - 発作を起こす前に気付くことは？（決まった時間や寝ているとき，食事の前後，決まった環境などの有無）
  - 発作後の状態（すぐに回復するのか，発作後徴候があるのか）
  - 特殊な食べ物や特殊な生活環境
  - ワクチン接種やこれまでの病歴（以前頭を強く打ったとか）
- 他にも色々聞くことはありますが\*2，上記の項目については聴かれても答えられるように用意しておくといいですね

\*1 発作の始まり方が重要なのは，焦点性発作からの全般発作への進展なのか，最初から全般発作なのかを見極めるためです。動画が重要と言いましたが，たいていは発作が始まってから動画を撮影しはじめるので，本当の最初の症状は動画に写っていないことがほとんどです。全般発作になってしまうと，焦点性発作から進展したのも最初から全般発作のものも見分けがつかせません。

\*2 IVETFではより詳しい状況を得るための問診票を例示しています。相当細かいので，ここでは省きますが，知りたい方は以下の論文を参照して下さい（DeRisio L, et al. International veterinary epilepsy task force consensus proposal: diagnostic approach to epilepsy in dogs. BMC Veterinary Research 2015;11:148（日本語版は [https://shinkei.com/pdf/20170122\\_3.pdf](https://shinkei.com/pdf/20170122_3.pdf)））

## 2. 身体検査と神経学的検査

- 問診の後、通常は身体検査と神経学的検査を行います。
- 重要なのは、いつ行われるかです
  - 発作直後（すなわち発作後期）の場合は様々な異常が出ている場合があり、信頼性は低いです＝数日経ってから＝完全な発作間欠期にある状態で検査する必要があります
- 身体検査では
  - 体温、心拍数、呼吸数、CRT（毛細血管再充満時間）
  - 聴診（心音、肺音、呼吸音など）
  - 全身の視診および触診、など
- 神経学的検査では
  - 意識レベル、認知能、姿勢、歩行、不随意運動などの観察（Hands-off検査）
  - 姿勢反応の検査、（脊髓反射検査）、脳神経検査、など（Hands-on検査）
- これらの検査は特別な装置などを使わないので、それほどお金はかかりません

### 3. 血液検査・尿検査・・・その前に

- 身体検査，神経学的検査が終わると次に血液検査と尿検査・・・という流れになりますが，ここからは結構検査費用がかかってきます。
- でも，検査すべきです．その理由として「てんかんの診断基準」のお話を挟みます
  - 特発性てんかんの診断は基本的に「除外診断」です．除外診断とは，色々検査して，あれでもない，これでもない，と他の病気を否定して行って，最期に特発性てんかんが残るという方法です
  - なので検査すればするほど，その診断精度（信頼性）が高くなる＝検査すればするほど本人にはストレスがかかるし，お金もかかる・・・どこまで検査すれば良いのか？
  - そこで，2015年にIVETFが「犬の特発性てんかんの診断基準」を公表しました．現在，てんかんの診断はこの診断基準に則って行うことが推奨されています

## IVETFによる犬の特発性てんかんの診断基準

- IVETFは「特発性てんかん」の診断を3つの信頼レベルに分けました；
  1. 信頼レベルⅠ（一般動物病院レベル）
  2. 信頼レベルⅡ（MRI装置を有する二次診療施設レベル）
  3. 信頼レベルⅢ（脳波検査ができるてんかん／神経科専門医レベル）
  
- 上記のレベルが上がれば、「特発性てんかん」の診断精度が上がっていきます
  
- そのレベル毎に、「反応性発作」や「構造的てんかん」を診断or除外していくことができます

猫の診断基準は現在IVETFの方で準備中です。多少発症年齢や検査項目（猫の場合はウイルス検査やトキソプラズマ症に対する検査が入るかも）は変わってくるかと思いますが、概ね犬のものと類似したものになると思われます。

## IVETF診断基準 信頼レベルI

- 以下の項目に全て合致する場合、**信頼レベルI**の「**特発性てんかん**」と診断されます
- **24時間以上あけて2回以上のてんかん発作**がある（てんかんの定義です）
- 初めての発作の**発症年齢が6ヵ月以上6歳以下**（犬）
  - 猫ではまだ決定されてませんが、7歳以下というのが有力
- 発作間欠期の**身体検査、神経学的検査、ミニマム・データベースの血液検査、尿検査**に明らかな異常が認められない
  - この血液検査と尿検査の検査項目は次のスライド
- 家族歴（親兄弟に同様の発作を起こす子がいる）がある場合はより信頼度が高くなります

獣医師には朗報です。逆に、この基準に（すべて）当てはまっていれば、IVETFの基準に則って「特発性てんかん」と診断して良いというお墨付きです。簡単でしょ？

## METF信頼レベル I における血液検査・尿検査

- ミニマム・データベース (MDB) の血液検査項目
  - 全血球計算 (CBC)
  - 電解質 (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>)
  - 血清化学項目: Ca (カルシウム), P (リン), ALT (アラニンアミノトランスフェラーゼ), ALP (アルカリフォスファターゼ), Bil (ビリルビン), BUN (尿素窒素), Cre (クレアチニン), TP (総蛋白), Alb (アルブミン), Glu (グルコース), TCho (総コレステロール), TG (トリグリセライド)
  - および絶食時のTBA (総胆汁酸) またはNH<sub>3</sub> (アンモニア)
- 尿検査項目
  - 尿比重, 尿蛋白, 尿糖, pH, 尿沈渣
- これらの検査を行うことでたいていの「反応性発作」の原因を除外出来ます
  - これらの検査は一般の動物病院で検査可能です (院内・外注)
  - これらの検査には1~2万円前後の費用がかかります

重要なのは、先のスライドにも挙げましたが、いつ検査をするかです。たいていのオーナーさんは発作直後に連れてきます (特に初診は)。ここで神経学的検査や上記の血液検査を行うと、まあたいてい何かしらひっかかります。よくあるのが、低血糖 (または高血糖)、高アンモニアです。先生が気を利かせてCK (クレアチンキナーゼ) なんか測ったりすると、これも高値に出がちです。もちろん、この時の低血糖や高アンモニアを一時的に (対症療法的に) 治療してもらっても構いません。でも、最低でも1日、できれば数日経ってから改めて上記の全項目検査をしてみてください。発作直後に見られた血糖値やアンモニア、CKの上昇は、発作の原因ではなく、発作 (過剰な筋活動) の結果であることが多いのです。

さて、完全な発作間欠期にこれらの項目に異常が出てきたら、さあ、その原因を追及しましょう。てんかんではない可能性がグンと高くなります。本当に低血糖? インスリノーマ? 門脈シャント? 腎疾患? はたまた中毒?? てんかんであれば、特発性であれ、構造的てんかんであれ、これらの血液検査・尿検査にはまず異常は認められません。



## IVETF診断基準 信頼レベルⅡ

- 信頼レベルⅡに合致しているがより診断精度を上げたい場合、あるいはレベルⅡで年齢が合致しない場合\*1や神経学的検査に異常がある場合\*2などに進みます。以下の検査でも異常がなければ、**信頼レベルⅡの「特発性てんかん」**と診断されます。
  - 絶食時・食後のTBA\*3
  - 脳の**MRI検査**\*4
  - **脳脊髄液（CSF）検査**\*5
  
- これらの検査を行うことで、**構造的てんかん（と一部の反応性発作）の除外または診断**が出来ます
  - MRI検査とCSF検査はMRIのある二次診療施設へ行く必要があります
  - MRI検査とCSF検査には全身麻酔が必要になります
  - MRI検査とCSF検査には10万円前後の費用がかかります

\*1 6ヵ月齢未満では脳奇形や感染症などによる構造的てんかん、7歳以上だと、脳腫瘍や脳血管障害などによる構造的てんかんの可能性が高くなります。ただ個人的に、日本ではT.プードル、M.ダックス、チワワ、パグ、ヨークシャーテリアなど特発性脳炎（MUO）が好発する犬種が一杯います。残念ながらてんかんの発症好発年齢（6ヵ月～6歳）とMUOの好発年齢が被っています。なので最初発作だけでも後から発作以外の神経症状が出てくることがあるので、信頼レベルⅠで診断した子は頻繁に（来院の度に）神経学的検査を行い、少しでも異常が出たらすぐにMRI検査を考慮しましょう。

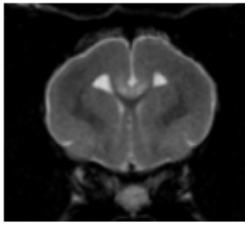
\*2 ここで言う神経学的異常は「前脳徴候」を示唆する所見です。前脳徴候とは、意識レベル・認知機能の低下、性格の変化、旋回、徘徊、頭部押し付け行動、病変と反対側の姿勢反応の低下、対光反射が正常な視覚障害などです。

\*3 肝性脳症を除外するためです。他に腹部のレントゲンや超音波を併用しても良いでしょう。

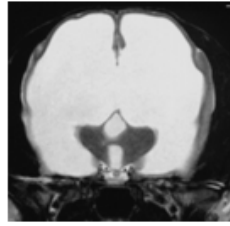
\*4 IVETFはてんかん患者専用のMRI撮影プロトコル（Rusbridge C, et al. International Veterinary Epilepsy Task Force recommendations for a veterinary epilepsy-specific MRI protocol. BMC Vet Res 11:194, 2015）も提言しています。ただそれに沿って撮影してくれる施設は少ないかも知れません。

\*5 CSF検査の項目は、最低限、色調、細胞数、細胞診、蛋白濃度です。その他サンプル量が十分に残っているなら、各種抗体検査やPCR、生化学検査を追加します。

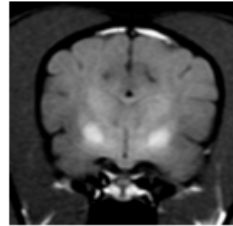
## MRIで見つかる構造的てんかん



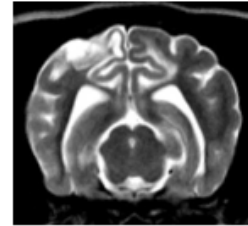
脳奇形（滑脳症）



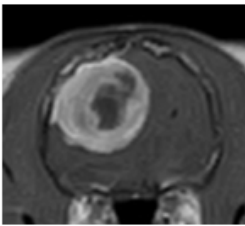
脳奇形（水頭症）



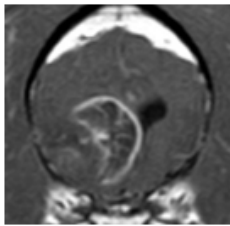
肝性脳症  
（反応性発作）



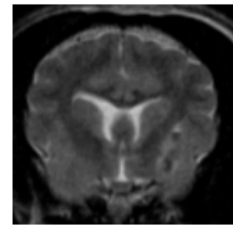
脳炎（壊死性脳炎）



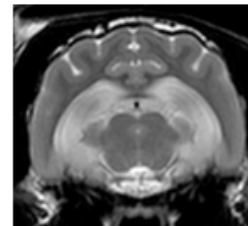
脳腫瘍（髄膜腫）



脳腫瘍（グリオマ）



頭部外傷による  
脳挫傷・出血

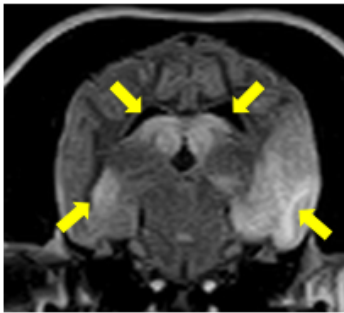


猫辺縁系脳炎

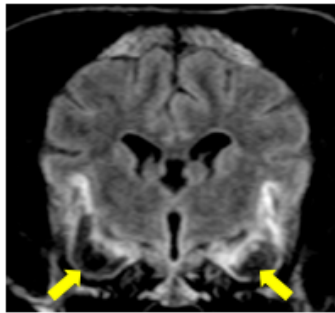
ここに挙げたMRIの例はすべて（頭部外傷は除く）「発作」を主訴に来院した子達の画像です。まあ、たいていの子は神経学的検査にも異常が出ていましたが、構造的てんかんの原因疾患は治療できる疾患もあれば、できない疾患もあり、さらにはてんかん治療以外の治療が不要な場合もあります。

## 特発性てんかんでも見られるMRI異常

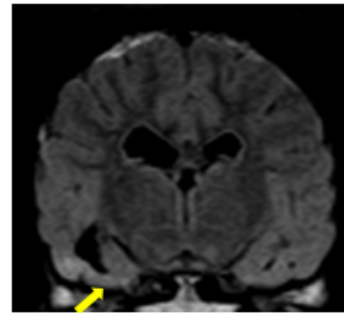
- 普通、MRIでも異常がないのが特発性てんかんですが、例外が幾つかあります。
  - 重積時および重積後に認められる発作性脳損傷
  - 重積後や慢性的な発作反復による海馬の萎縮（海馬硬化）



症例1  
発作重積後数日目のMRI  
左側頭葉と左右海馬が  
腫れて白くなっている



症例2  
重積から2ヵ月目のMRI  
両側の扁桃体が壊死脱落  
し、穴が空いている



症例3  
慢性的に高頻度の発作が  
起こっている症例のMRI  
右海馬が萎縮している

発作によって傷害されやすい脳の間所があります。それが海馬、扁桃体、帯状回といった大脳辺縁系とよばれる発生学的に古い脳です。ここに挙げた例は皆かなり重度の損傷（＝発作性脳損傷）を示していますが、血液検査と同じように、単発の発作や群発発作であっても、発作の直後であれば軽い異常が見られる場合もあります。ただしそのような場合は一過性で、しばらく後に検査すると異常は消えてしまっています。脳脊髄液でも同じ事が言えて、発作直後にはわずかな細胞数増多や蛋白濃度の上昇があったりしますが、これも数週間後に検査すれば消えています。

## METF診断基準 信頼レベルⅢ

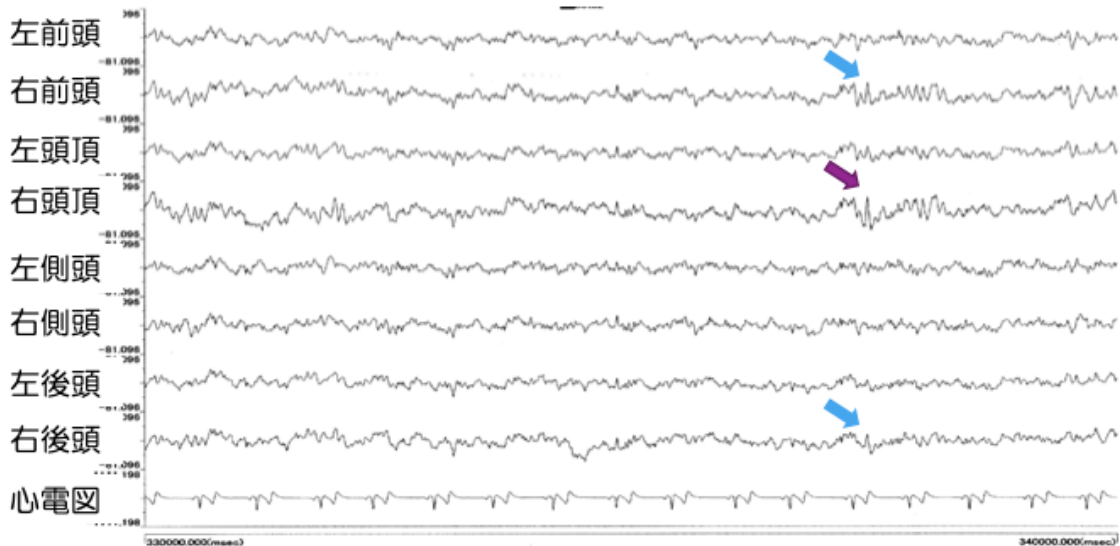
- 信頼レベルⅠおよびⅡをクリアして、さらに特発性てんかんの診断精度を高めたい場合には、信頼レベルⅢとして**脳波（EEG）検査**を行います。
  - 脳波は獣医療で一般的ではありません（脳波計を持っている病院は極端に少ないです⇒人のてんかん診断では必須検査です）。
  - 動物の脳波検査は一般に鎮静をかけて行います。
  - 費用は2～5万円前後
- これまでの検査は異常がない＝特発性てんかんでしたが、脳波検査では、**特定の異常が出ればてんかん**です。
  - 棘波、鋭波などのてんかん性異常波や脳波中に発作が出れば発作時脳波がとらえられます。
  - ただし、犬猫の脳波検査は人のそれに比べ測定が難しいので、**異常が出なかったとしてもてんかんではないと言いきれません\***。

人間の場合、触ってもらえば判りますが、頭皮の下にはすぐ頭蓋骨があって、その下には脳があるわけで、頭皮上に貼り付けた電極から脳の電位をきれいに拾うことができます。しかし犬猫の場合、特に中型犬以上になると、これも触ってもらえば判りますが、頭皮の下にはこれでもか！といわんばかりの分厚い筋肉（側頭筋・咬筋）が頭蓋骨表面を被っています。さらに加えて中身の脳と比べ頭蓋骨が厚く、また前頭部には前頭洞という大きな空間があります（人間にも前頭洞はありますが、非常にわずかです）。ですので、頭皮から脳までの距離が遠く、また間の筋肉からの電気（筋電図）を拾ってしまい、人のようにきれいな脳波が記録できないことが多いのです。

\* 人のてんかん患者さんでも必ず脳波異常があるわけではありません。

## てんかんの脳波（発作間欠期の脳波）

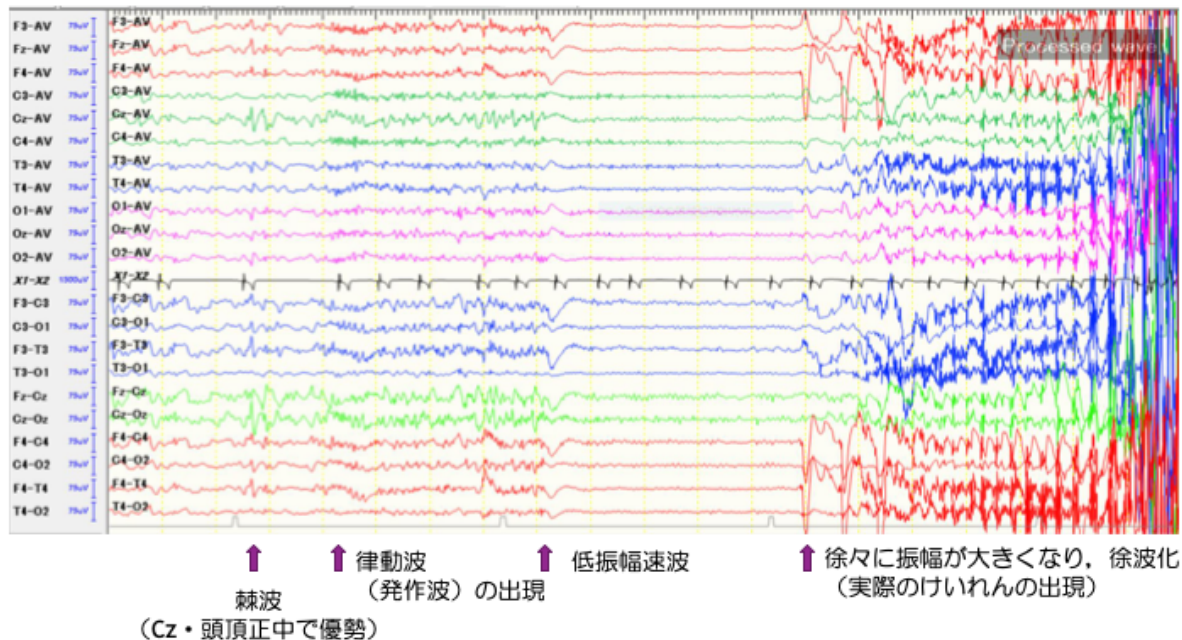
頭皮上に幾つも電極をつけて脳の電気活動を観察する検査です



この症例では右頭頂部に鋭く高い波（紫矢印）＝棘波（スパイク）が見られます。それが右前頭部，右後頭部でもより小さく捉えられています（水色矢印）。この症例は右頭頂部に焦点を有する焦点性発作を起こすてんかんと考えられます。

## てんかんの脳波（発作時脳波）

脳波測定中に記録された全般発作の発作時脳波



この症例の脳波は最初の矢印で示しているように棘波が頭頂正中優位に出ますから、最終的には全般強直間代性発作になりますが、焦点性発作から全般発作への進展と考えられます。ただ最後の矢印のところまで、身体はどこも動いてませんから、見た目の症状が出る10秒くらい前（この画面1枚が20秒です）から脳では発作が起きていることが判ります。

## 話を戻して3, 4, 5, 6

- というわけで、最初にお話しした診断の流れの
  3. 血液検査・尿検査 = 信頼度Ⅰの検査
  4. (必要に応じてレントゲン検査や超音波・心電図検査など\*)
  5. (必要に応じて) MRIと脳脊髄液検査 = 信頼度Ⅱの検査
  6. (必要に応じて) 脳波検査 = 信頼度Ⅲの検査というのは現在、IVETFの診断基準に組み込まれているわけです。
  
- とりあえず信頼度Ⅰまでの検査は、一般の動物病院で可能ですので、そこまでは検査して；
  - 信頼度Ⅰの範囲で特発性てんかんとなれば、Ⅱ、Ⅲに進むか、治療に入るかどうかはオーナーさんと獣医師で相談して決めましょう
  - 信頼度Ⅰに外れるような場合は、各々異常な項目から疑われる病態に対して精査(すなわち4)あるいはⅡ、Ⅲの検査を行いましょう

\* この4は信頼度Ⅰで異常が見つかった場合に、それらの原因追及として行われる種々の検査です。レントゲンや超音波、心電図以外にも、その疑われる病態によって、内分泌(ホルモン)の検査や感染症に関する検査など様々なものが含まれます。

## 犬のてんかんの分布 その1

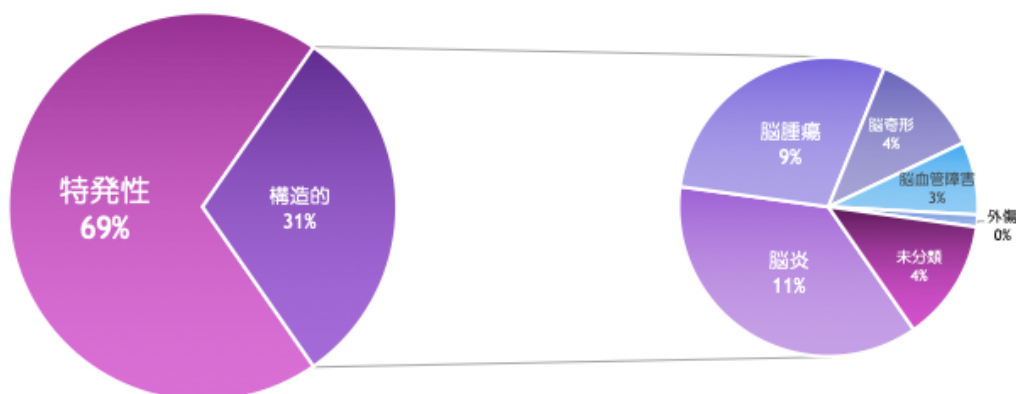
- これまで話したような診断法・分類法を用いて、2003年から2013年の10年間の私の大学の犬のてんかん症例を解析しました。 Hamamoto Y et al. BMC Vet Res 2017
- 発作を主訴として大学神経科を受診した犬のは
  - 472頭（発作が主訴の犬）／19,193頭（10年間の大学初診犬頭数）＝2.5%
  - この472頭中、反応性発作だったのは5頭、1%でした。
  - 実際にデータが残っていて、てんかんと診断されたのは358頭（358/19193=）1.87%でした。
    - ただし、これは大学の神経科という特別な所ですので、一般の動物病院と比べ高い値だと思います。
    - 一般動物病院でのてんかん患者数は、日本では正確なデータはありませんが、国土面積の似たイギリスでは0.62%、スウェーデンでは0.75%というデータがあるので、おそらく日本も一般動物病院では0.7%前後と思っています。

猫のてんかん発生率は犬より低く、0.5%以下と考えられています。なので、我々も犬の解析の際、同時に猫の統計解析をしようとしたが、例数が少なすぎて断念しました。



## 犬のてんかんの分布 その2

- ではそのてんかん358頭の内訳は・・・
  - IVETF信頼度Ⅱまでという条件を満たしていたのは248頭
  - 検査内容が不十分だったのが110頭（31%）
- 特発性てんかん 172/358頭（48%）；172/248頭（69%）
- 構造的てんかん 76/358頭（21%）；76/248頭（31%）



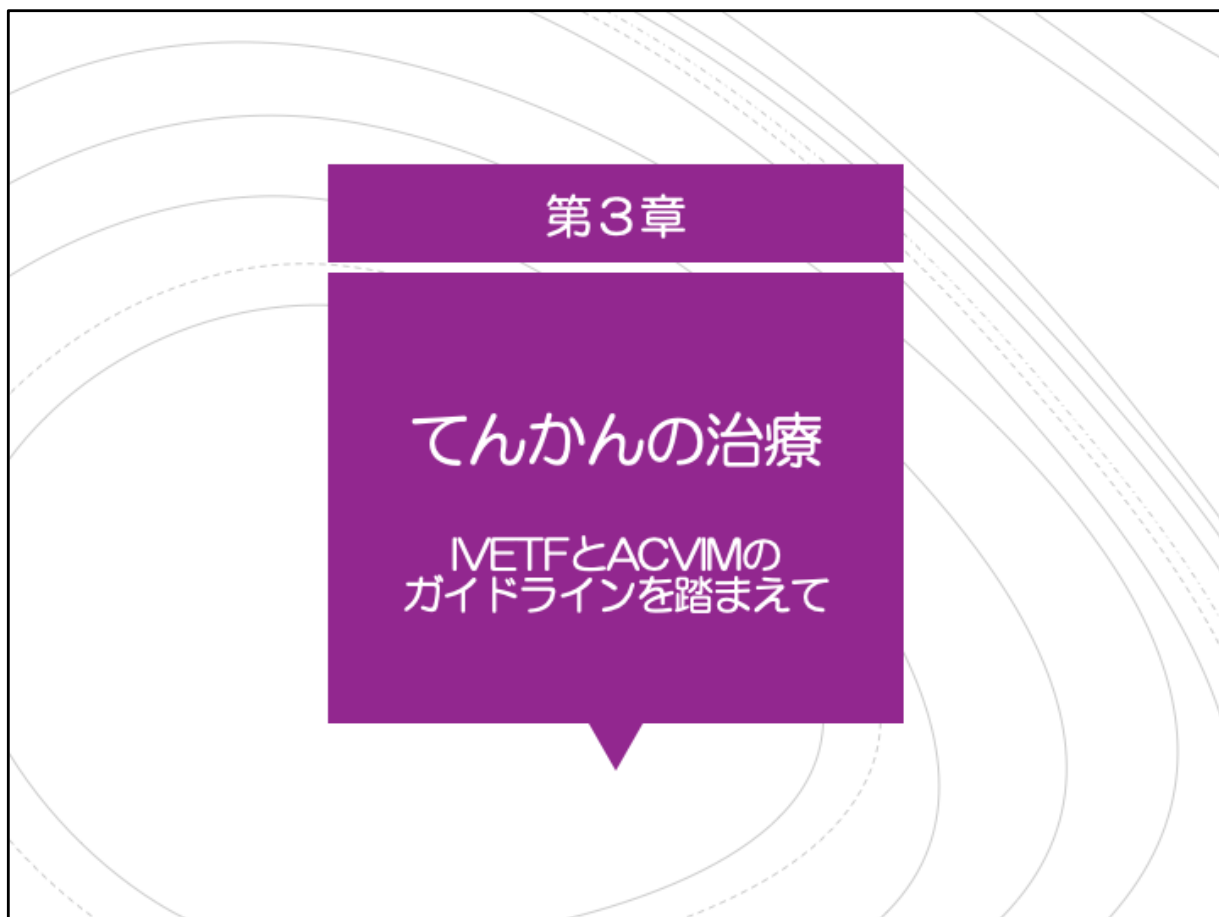
構造的てんかんの内訳では、脳炎によるものが最も多かったという結果です。でもこれは日本ならでは（日本だけではないと思いますが）の結果だと思っています。すなわち脳炎を好発する小型犬が飼育頭数の大多数を占めるからです。これが欧米に行くと脳炎よりも脳腫瘍の方が多くなります。欧米では中型犬から大型犬が多く、それらの犬は脳炎が少なく脳腫瘍が多い傾向にあります。ずっと後に寿命の話も出てきますが、やはり日本＝小型犬＝長寿、欧米＝大型犬＝短命という図式が見えてきます。

## 猫のてんかんの分布

- 2010年のDr. Pakozdy（オーストリア・大学病院）による125頭のてんかん猫の解析を一部改変
  - Pakozdy A, et al. J Feline Med Surg 2010
- 特発性 47頭（38%）
- 構造的 39頭（31%）
  - 脳腫瘍16（12.8%）；海馬壊死14（11.2%）；脳炎7（5.6%）；脳変性4（3.2%）；頭部外傷1（0.8%）；脳血管障害1（0.8%）
- 反応性 39頭（31%）
  - 中毒8（6.4%）；低酸素症5（4%）；多血症4（3.2%）；腎不全3（2.4%）；甲状腺機能亢進症3（2.4%）；高血圧2（1.6%）；高浸透圧2（1.6%）；肝性脳症2（1.6%）；糖尿病2（1.6%）；低血糖1（0.8%）；イレウス1（0.8%）

猫では犬に比べ構造的てんかんや反応性発作の割合が高くなります。このデータでは特発性の方が若干多いですが、個人的な印象としては構造的てんかんの方が多いと思っています。なので、猫が発作を起こした時は要注意。逆に獣医は腕の見せ所です。

ちなみに、これオーストリアのウィーン大学動物病院の5年間のデータです。Dr. Pakozdyの所にはなんでそんなに発作を起こす猫が集まるのか、と疑問に思うほどです。もしかしたら、ウィーン大では一次診療も行っているのかも知れません。私達の大学は二次ないし三次診療なので、反応性発作はほとんど来ません（一般の動物病院で診断・治療されるので）。



それではてんかんの治療の話に移りましょう。IVETFとACVIMのガイドラインにある程度そって説明しますが、私なりの、あるいは日本でのてんかん治療とって下さい。もちろん主治医によって考え方や薬の使い方など若干変わってくることは当然です。オーナーさんもここで書かれていることが絶対とは思わないで下さい。私は皆さんのかかりつけ医ではありませんので（笑）

## てんかんを治療する意義

- てんかん発作を繰り返し起こすことで脳が壊れるのを防ぐため
  - 発作によって少しずつ神経細胞は死んでいきます…てんかんではない動物よりも早くボケます（認知症）
  - 重積や重度の群発ではより重大な脳損傷を起こします…発作性脳損傷、海馬壊死
- てんかんの重篤化・難治化を防ぐため
  - 一般的に、てんかんは治療しないでいると頻度と強さ（重篤度）が増していきます（＝キンドリング現象\*）
  - 頻度が多くなると、重篤度が増すと、治療しにくくなります（＝難治化）
- 患者（犬・猫）およびオーナー家族のQOLの維持・向上
  - 患者の肉体的・精神的ストレス
  - オーナーさんの精神的・経済的負担

\* ここで言う「キンドリング現象」とは広義の意味で用いています。狭義の（本来の）キンドリング現象とは、脳の一部に1日1回数秒の電気刺激を加えていくと、何日か後（これは動物種によって異なります）には発作が出始めて、ついには刺激しなくても自然に発作がでるようになる（＝てんかん原性を獲得するという）という実験研究のことを指します。1960-80年代に盛んに研究されたこの方法は、非常に重要であり、てんかんがどうして起こるのかの解明に大きく貢献しました。たとえば反応性発作の所で、反応性発作でも原因治療がされずに何度も発作を起こしていると、いつしか発作を起こす回路が脳に完成しててんかんになる、といましたが、まさにコレです。てんかん発作は起こせば起こすほど次の発作を起こしやすくしていきます。また初めは1つだった焦点が、発作を繰り返している内に他の場所にもできてしまうこともあります（転移現象）。特に反対側の大脳半球の同じ場所に焦点が転移した場合は鏡像焦点 mirror focusなんてよばれたりします。

## てんかん治療の目標

- 人のてんかんでの治療目標は；発作ゼロ・副作用ゼロ・不安ゼロ\*1
- もちろん，獣医療でも上記の様になるのが最も理想的ですが，実際的には  
「日常生活（臨床的・神経学的）に明らかな異常やQOLの悪化を伴わずに，発作頻度を6ヵ月に1回（少なくとも3ヵ月に1回）以下の頻度でコントロールすること」
- また，治療（開始・変更）後の有効性は，一般的に，治療開始前（変更前）の発作頻度より，50%以上減少することを指標にしています\*2
  - 例えば，1ヵ月に2回の発作があった子が，治療することで2ヵ月に1回の発作になった（15日に1回→60日に1回＝発作頻度が1/4に減少＝75%減）＝有効
  - でも，まだ2ヵ月に1回なので，3ヵ月に1回を目指す

\*1 私の敬愛する東北大学てんかん学分野教授・中里信和先生のお言葉です。書籍「ねころんで読めるてんかん診療」（メディカ出版）はお奨めです（もちろん人のてんかんの話ですが）。

\*2 てんかん治療の有効性判別にこの「50%以上の発作減少」がよく用いられますが，これはあくまで頻度だけを指標としています。実際には，発作頻度はそれほど変わらないが，「1回の発作時間が短くなった」，「これまでいつも全般発作になっていたが，治療後からは焦点性発作だけになった」というのも，もちろん治療効果として認められます。

## てんかんの治療法

1. 無治療（経過観察）
2. 避妊・去勢手術
3. 生活環境・誘発環境の改善（可能な場合）
4. 抗てんかん薬療法 antiepileptic drug (AED)
5. 食事・サプリメント療法
6. てんかん外科
7. 伝統医学（針灸など）

まず1の無治療（経過観察）ですが、これは発作が数年から1年に1回程度あるかないか、というような非常に発作頻度が少ない場合（あるいはまだ1、2回しか発作を起こしておらず、頻度が不明な場合）です。この様な場合、たとえば抗てんかん薬などを処方しても、発作がないのが薬を飲んでいるからなのか、飲まなくても発作が来ないだけなのか、（薬の効果があるのかないのか）が判断できませんし、もし薬の効果ではないのだとしたら、そのために薬を毎日飲むことで起こる副作用のリスクや経済的負担、薬の投薬の手間を考えると、患者にとってもオーナーにとってもマイナス面しかないですよ。なので頻度が極端に少ない犬猫の場合は無治療で経過観察し、発作頻度が治療対象になったら治療を開始するという事です。

次の2の避妊・去勢手術ですが、これは一部（まれ）のてんかん動物で、性周期（生理）によって発作が増えたりする症例がいるから、というのと、（遺伝的な要因が疑われる）特発性てんかんの子孫を増やさないため、という2つの目的があります。1つ目の方は性ホルモン（とくにエストロゲン）の変動がてんかん発作の閾値（でやすさ）に関連していることが知られています。ただ2019年にヨーロッパのラブラドルとボーダーコリーで行われた研究では避妊去勢とてんかん発生率との間に明らかな因果関係は得られませんでした（Meervenne S, et al. Vet J 2019）。それでも私は、実際に性周期で発作が増減する子では、および2つ目の理由から避妊去勢をお奨めしています。一部のオーナーさん（獣医師も）は避妊去勢時の麻酔が心配で・・・という方もおられますが、麻酔に使用する薬を選べば問題ありませんので、（獣医師がその子がてんかんであることを知っていれば）心配しないで大丈夫です。

3の生活環境・誘発環境の改善、というのは、特に反射性てんかんの患者さんです。高い音やフラッシュ光で発作を起こすような場合は、もちろんそれらを避けるべきです。動物病院やトリミングに行くとき必ず発作を起こすような場合は、（可能なら）往診にしてもらうなどの工夫もありかも知れません。とはいえ、時々オーナーさんのおっしゃる「気圧の変化が」とか「雷が」とかは避けようにも避けられませんよね。それと反射性てんかんとは少し異なりますが、やはりストレスが多いと発作が増える子もいます。またアレルギー持ちでかつてんかん持ちだと、アレルギーとの接触で発作が起きやすくなったりします。この辺も改善できるような事があれば、改善するべきです。

4の抗てんかん薬療法が、事実上、犬猫のてんかん治療となります。この後解説します。

5、6については抗てんかん薬療法の解説の後に少しご紹介します。

7の針灸ですが、てんかんに効くという報告もありますが、ごめんなさい。私自身がそちらの方に疎く、また報告はあるものの、皆さんに広く紹介できるほどの高いエビデンスがあるわけではないので、このてんかん読本からは除外します。ご興味のある方は伝統医学の専門家に聞いてみて下さい。

## いつ治療を始めるのか？

- IVETFとACVIMはてんかんの治療介入（抗てんかん薬の開始）について以下の様な指針を提言しています
- 1. 6ヵ月に2回以上のてんかん発作があるとき
- 2. てんかん発作重積あるいは群発発作の場合
- 3. 発作後徴候が特に重篤あるいは24時間以上続く場合
  - たとえば失明や攻撃性の亢進などの発作後徴候
- 4. 発作頻度・持続時間が3回の発作間欠期に渡って悪化してきている場合
  - たとえばいままで6ヵ月に1回だったのが、前回は3ヵ月で発作、今回は1ヵ月で発作が出た、というような場合
  - または以前は1分内の発作が、前々回は2分、前回は3分、今回は5分、というように長くなってきた場合
- 5. 構造的てんかんが明らかな場合

ちなみに、多くの書物では抗てんかん薬（AED）という言葉が使われますが（この読本もAEDを使いますが）、少し昔の書物では「抗けいれん薬」anticonvulsant drug（ACD）と書かれていたり、あるいは最近の書物では「抗発作薬」antiseizure drug（ASD）と書かれていたりします。歴史的に「てんかん発作」は「けいれん」だけではない、ということからACDからAEDに変わったのですが、AED（抗てんかん薬）と言っても、「発作」を止めるだけであって、「てんかん」を根本から治しているわけではない、ということで現在はAEDからASDに変わろうとしています。また、それでは「てんかんを根本から治す薬」、あるいは「てんかんを予防する薬」があるのか？ということですが、現在多くの研究者・製薬会社がそれらの研究に励んでいます。それらの薬は「抗てんかん原性薬」antiepileptogenic drug（？結局はAED??）なんて呼ばれるようになるかも知れません。

## 抗てんかん薬療法の原則 その1

- ゴールド・スタンダードは有効性が高いと考えられている（エビデンスの高い）\* **1種類の薬の単剤療法**です。
  - 1つの薬を、初期用量から開始し、コントロール出来なければ、すこしずつ増量していき、その薬の最大許容量（治療域の上限）まで使います。2剤目を試すのはその後です。
  - もちろん1剤目の比較的少ない量でも、副作用が強くなる場合は他の薬への変更を考えます。
  - 1つの薬だけで治療できた方が、副作用が出たときに原因がわかりやすい、経済的である、相互作用など複雑なことを考えないで良い、などのメリットがあります。
  - 多剤併用（2種類以上の薬を併用）はあくまで「しかたなく」

\* 以前は「第1選択薬」「第2選択薬」・・・と言われてましたが、最近は「ファーストライン」「セカンドライン」・・・と呼ばれるようになってきました。

あとで各々の薬については詳しく説明しますが、こんな感じです。

ファーストライン：犬フェノバルビタール、ゾニサミド、イメピトイン  
猫フェノバルビタール

セカンドライン：犬臭化カリウム、レベチラセタム  
猫レベチラセタム

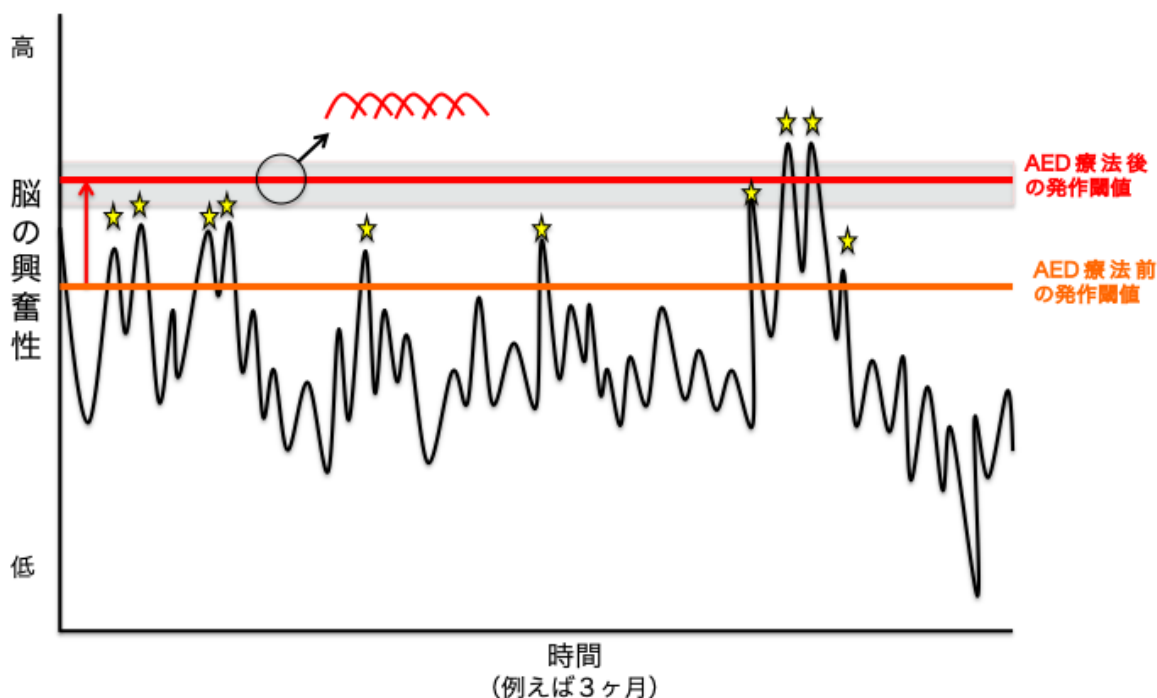
サードライン：犬ガバペンチン、プレガバリン  
猫ゾニサミド、ガバペンチン、プレガバリン、  
ジアゼパム、ロラゼパム



## 抗てんかん薬療法の原則 その2

- 一般的に、すぐには効かない&定期的な投薬による安定が必要
  - よく用いられる抗てんかん薬はある程度の期間薬を飲んで、身体の中で薬の濃度が安定しないと効果が発揮されません
  - 薬の濃度のことを「血中濃度」といいます
  - 薬の濃度が安定していることを「定常状態」といいます
  - 薬を飲み始めてから血中濃度が定常状態になるまで要する期間を「定常状態到達時間」といいます
  - 1日2回または1日3回の薬は、厳密には12時間毎または8時間毎ですが、前後2、3時間ずれるのはいっこうに構いません。
  - それよりも「忘れずに」決まった回数飲むことが重要です。
    - 例えば、いつも夜7時に飲ませているのを忘れてて、気付いたら夜10時だった。そしたらすぐに飲ませましょう
  - 最近発作がないからといって、勝手に投薬を止めたり、薬の量を減らしたりするのは厳禁です
    - 必ず獣医師と相談して、獣医師の指導のもとに行ってください

## 抗てんかん薬の考え方 その1 (抗閾値作用)



この図はいつも私がこれから初めて抗てんかん薬療法を始めようというオーナーさんに説明するときに使っているものです。

縦軸に脳の興奮性の高低、横軸に時間、この図では3ヵ月間としています。縦の脳の興奮性というのは、あくまで「脳細胞達の」という意味であって、行動上の興奮とは異なります。脳も日によって、時間によって、あるいは季節によって、様々な浮き沈みをしています。この脳の興奮が、たとえばオレンジのラインを超えるようなときに発作が起こるとします。このとき、このオレンジのラインを「発作閾値」と呼びます。現在、この閾値を超える興奮はこの3ヵ月間に10回あります(星印)・・・3ヵ月に10回・・・多いです。明らかに治療対象です。

そこで抗てんかん薬を飲みます。そうするとこの発作閾値が赤いラインまで上昇します。すると、3ヵ月に10回あった発作が、赤いラインを超すのが2回、すなわち3ヵ月に2回

(80%発作減)になるわけです。50%以上発作が減ってますから、治療が効いているということになりますね。このように閾値を上げる作用のことを「抗閾値作用」と呼んでいます。

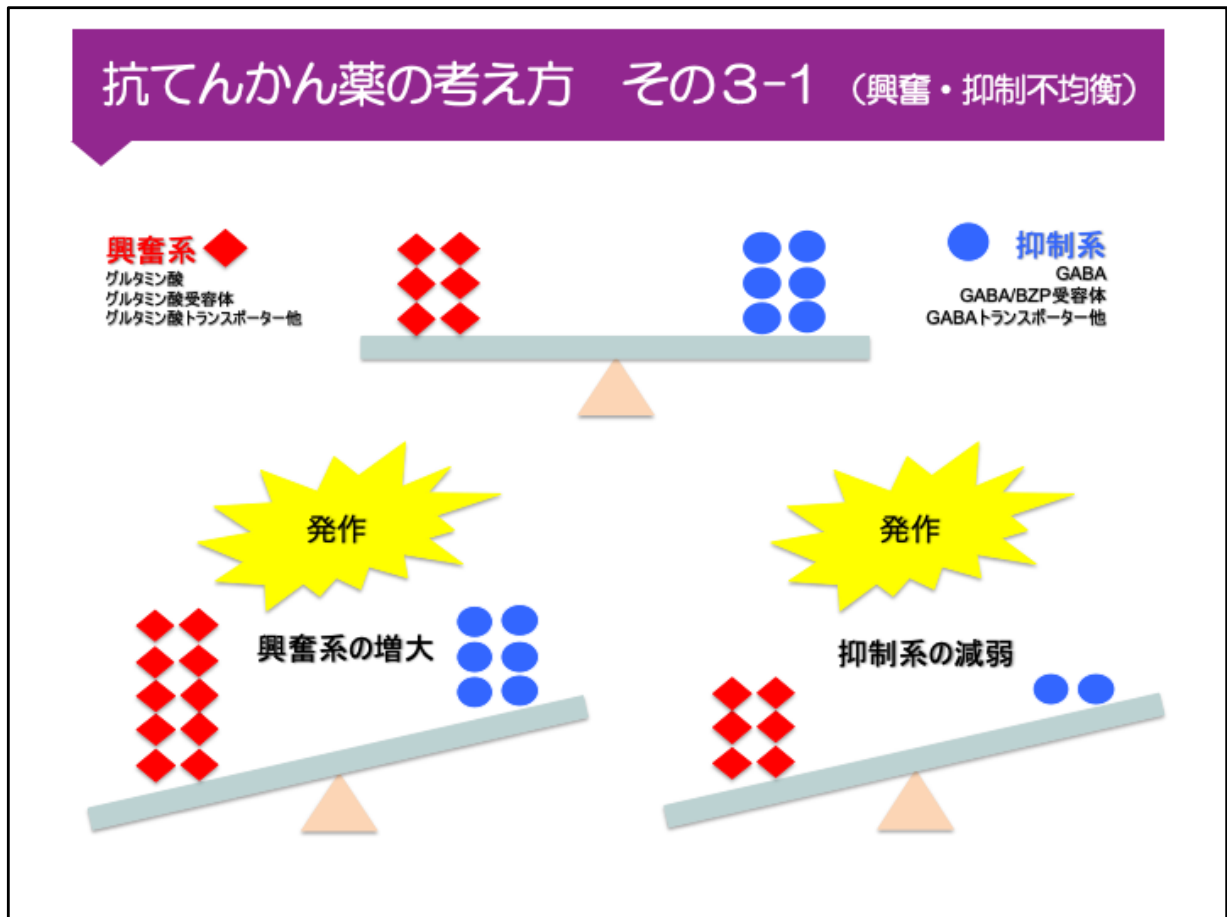
そして、この上昇した赤い発作閾値というのは、拡大してみると(黒丸矢印のところ)、1日2回反復して薬を飲むことである程度一定の位置を保つ＝定常状態を維持するというようになります。このことから、抗てんかん薬は定期的に飲んでいかないといけないのがわかりになると思います。飲み忘れてしまったり、突然やめたりすると、この定常状態を保った赤い発作閾値がガクンと下がってしまいかねないのです。

それと、赤いラインの周りにグレーの帯が掛かっていますが、これがいわゆる「治療域の血中濃度」あるいは「有効血中濃度」と呼ばれている血中濃度の範囲です。このグレーの帯より低いと、あまり発作は抑えられないし、このグレーの帯より高くしてしまうと(発作はなくなるかも知れませんが)副作用が強くなってしまふという範囲を示しています。

ちなみにこの図には示せませんでした。初めて薬を飲み始めるとき、当然血中濃度はゼロなので、赤い発作閾値のライン＝治療域の範囲まで血中濃度が上がるのには何日間か(定常状態到達時間)を必要とします。この定常状態到達時間や治療域濃度は薬の種類によって異なります。

## 抗てんかん薬の考え方 その2（抗拡延作用）

- 抗てんかん薬の作用には、前の「抗閾値作用」の他に「抗拡延作用」というものがあります。
- 判りやすくするために、すっごく大きな視点で考えれば、「焦点性発作が広がって全般発作になるのを防ぐ」というのが抗拡延作用の極端な考え方です。
- でも実際には、細胞レベル、さらには細胞膜レベルでの興奮伝達（興奮の拡がり）を抑制する作用のことです。



このスライドは、てんかん発作の起こるメカニズムを簡単に示したものです。これも初めて抗てんかん薬療法を始める方に説明するときによく使うものです。

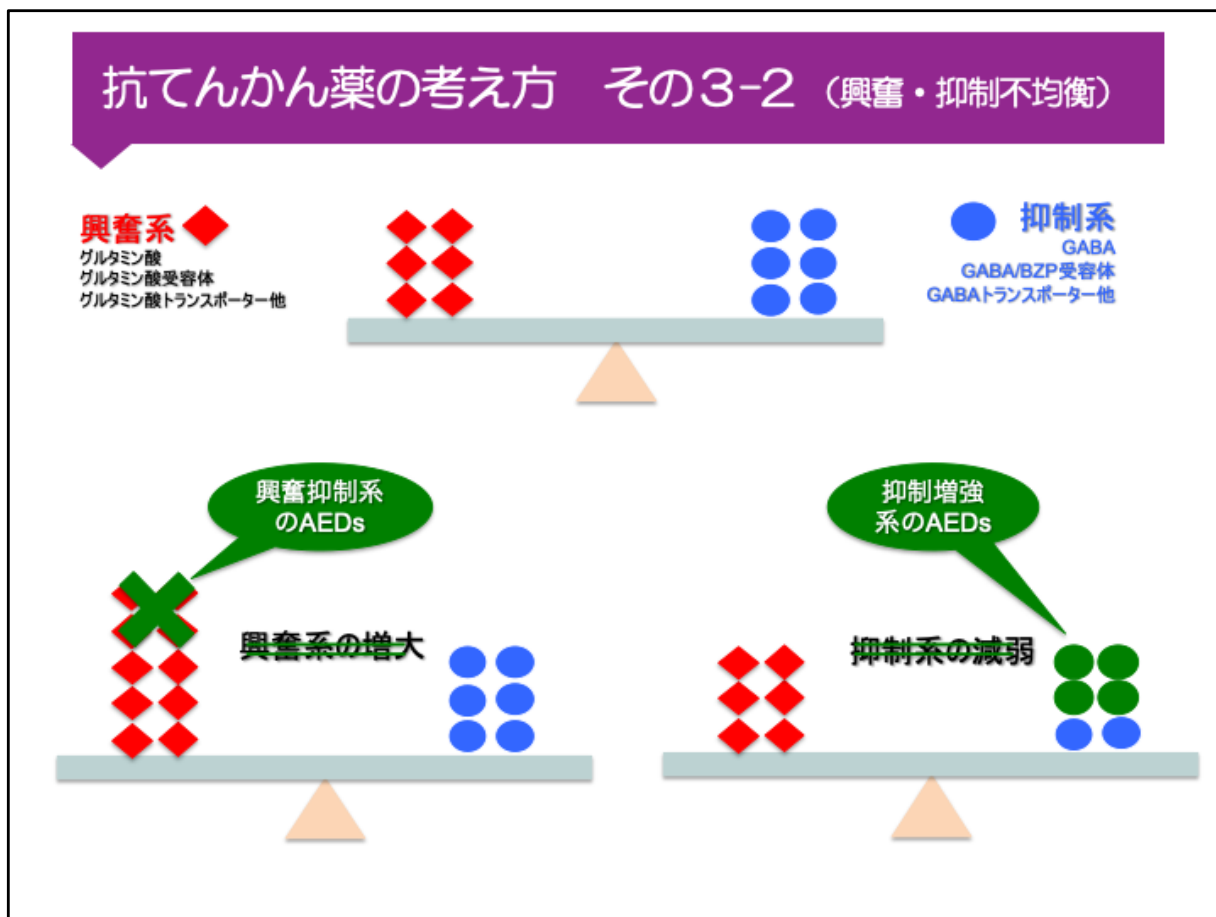
上の段のシーソー、赤い菱形が6つと青い丸が6つで釣り合っているものが、正常な脳だと思って下さい。赤い菱形は脳の興奮に関わる物質、代表的なものとしてグルタミン酸（興奮性神経伝達物質）とその受容体などを示し、青い丸は逆に脳の抑制に関わる物質、代表的なものとしてGABA（ギャバ）やその受容体などです。正常な脳ではこの興奮性の物質と抑制性の物質の数がそろっていて、平衡が保たれています。

これが例えば下段左のように、何かが原因で、興奮性の物質が増えてしまったら（抑制性の物質は変わらずでも）、脳は興奮に傾いて発作が起きてしまいます（＝興奮系の増大）。

一方、下段右のように、興奮性の物質は変わらなくても、何らかの原因で抑制性の物質の量が減ってしまっても（＝抑制系の減弱）、結果的に脳は興奮性に傾いて発作が起きてしまいます。

実はこの考え方は簡単ですが、てんかん学において非常に重要な考え方で、「興奮-抑制バランス excitatory (E)/inhibitory (I) balance」あるいは「興奮/抑制不均衡 E/I imbalance」と呼ばれています。

・・・抗てんかん薬は次のスライドで出てきます



ここで、これらの興奮・抑制の不均衡を是正するのが「抗てんかん薬」ということになります。

下段左図のように、興奮性の物質が増えてしまって興奮性の増大によって発作が起こるのを、興奮性の物質を減らしてやって脳のシーソーを平衡に戻す薬があったり、下段右図のように、抑制性の物質が減ってしまって抑制系が減弱して発作が起こっているのを、抑制性の物質を増やしてやって脳のシーソーを平衡に戻す薬があったりするわけです。

前者を興奮を抑える薬＝興奮抑制系の抗てんかん薬、後者を抑制を強める薬＝抑制増強系の抗てんかん薬、といいます。

多くの薬が多少なりとも両方の作用を兼ね備えてはいますが、たいていはどっちかの作用が優勢なものが多いです。

これらの考え方、すなわち「抗閾値作用」、「抗拡延作用」、「興奮抑制薬／抑制増強薬」についてはこの後の各抗てんかん薬を紹介する際にコメントしていきます。

## 犬で推奨される抗てんかん薬 (ACVIM)

### ■ 2016年にACVIMが提言した犬で推奨される抗てんかん薬

● Podell M, et al. J Vet Intern Med 2016を一部改変

AED	単剤の推奨		血中濃度 モニタリ ング	リスクタイプ				併用の推奨	
	レベル	グレード		1	2	3	4	レベル	グレード
フェノバルビタール	I	A	必要	+	+	+	-	IV	B
臭化カリウム	I	B	必要	+	+	+	-	II	B
イメピトイン	I	A	不要	+	-	-	-	III	C
レベチラセタム	IV	C	不要	+	-	-	-	IV <sup>b</sup>	B
ゾニサミド	III	C	必要	+	+	-	-	III	B

レベル I: 6ヶ月以上の盲目無作為化臨床研究において $\geq 50\%$ の有効率

II: 12週以上かつ15例以上の非盲目無作為化or非盲目非無作為化臨床研究で $\geq 50\%$ の有効率

III: 症例報告, 学会発表などで, 15例以下の非盲目非無作為化臨床研究で $\geq 50\%$ の有効率

IV: 専門医の治療経験のみ

グレード A: 強く推奨度, 効果的である

B: 中等度の推奨度, おそらく効果的である

C: 低い推奨度, 効果的か不明

D: 推奨できない, 無効であり, 患者に有害

リスクタイプ 1: 用量依存性に薬理学的な作用に直接関連した予測可能な副作用

2: 予測不能な(特異体質的な), かつ生命を脅かす可能性のある副作用

3: 長期治療による蓄積性の, かつ生命を脅かす可能性のある副作用

4: 遅発性(発がん性あるいは催奇形性)および生命を脅かす副作用

## 猫で推奨される抗てんかん薬

- 現在のところ、猫の抗てんかん薬についてはIVETFもACVIMも提言やガイドラインは出していません
- 多くの猫における抗てんかん薬に関する研究をまとめた論文（システマティック・レビュー）\*1では、効果と安全性について図のような階級ピラミッドが示されました\*2
- 私自身の使用順は
  1. フェノバルビタール
  2. レベチラセタム\*3
  3. ソニサミド\*4
  4. ジアゼパム\*5／ロラゼパム／ガバペンチン



\*1 Charalambous M, et al. BMC Vet Res 2018

\*2 このピラミッドには実際的には猫では使用出来ないAED, すなわちプリミドン, フェニトイン, バルプロ酸, 臭化カリウムも書いてあるので, 間違ってもこれらを使用しないように

\*3 猫聴原性反射性てんかんの場合はレベチラセタムを最初に使う

\*4 イメピトンが日本で販売されていて, 自分自身で使用感が判ればここにイメピトンが入ってくるかも知れない

\*5 ジアゼパムはかなり古くから猫のてんかんによく使われてきました. あまりに当たり前に使われてきたので, ちゃんと研究・報告がされておらず, 逆に非常にまれな副作用が起こったときだけ論文が出てくる. そのために安全性は最下位になってしまっているが, おそらく臭化カリウムやフェニトインよりも重大な副作用が起こるリスクは低い(低頻度)だと(私は)考えている. あー, あとジアゼパムは食欲が増すので, 昔はよく食欲増進剤としても用いられていました(てんかんと関係なく). で, 食欲がもどってジアゼパムを切ると(てんかんの子ではなくても)発作が出ることもありましたが, いわゆる離脱発作と呼ばれるものですが(このために多くのAEDはすぐに止めることができない), おそらくジアゼパムが最も離脱発作を起こす危険性のあるAEDだと思っています.

## フェノバルビタール phenobarbital (PB)



- 製品名：フェノバル、フェノバルビタール
- タイプ：抑制増強系，抗閾値
- 初期用量：2-3 mg/kg, BID\*1～
- 治療域濃度：15-35 µg/ml (≤30 µg/mlを推奨) \*2
- 定常状態到達時間：約14日間
- メリット○・デメリット▼
  - 欧米においてファーストラインとして用いられている
  - 獣医療で最も古くから使用されているため，良くも悪くも情報が多い
  - 多くのてんかん型，発作型に効果がある
  - 浅く（軽く），長く効いている麻酔薬のようなもの
  - 注射薬があるため，経口投与出来ない場合でも投与が可能
  - ▼副作用（鎮静，多食，運動失調，肝障害）が多い
  - ▼肝臓での自動酵素誘導が顕著で，他の薬剤\*3との相互作用が多い
  - ▼その酵素誘導のため，PB自身の代謝も早くなり，だんだん効きにくく／用量が増える\*4

\*1 BIDとは1日2回という意味です。SIDは1日に1回，TIDは1日3回，QIDは1日4回です。EOD（今回は出てきませんが）は1日おきにという意味です。

\*2 PBは血中濃度35µg/mlを超えると，ほぼ必ず肝障害が出てくるのが知られています。なので30以下あたりで抑えておくのが良いと思います。

\*3 他の薬剤の中には同じ抗てんかん薬であるゾニサミドやレベチラセタムなどが含まれます，抗てんかん薬以外にも実に様々な薬に影響を及ぼします。

\*4 PBはチトクロームP450という酵素をガンガン作り出します。これによって上述した他の薬やPB自身も代謝（消化）されていきます。そのためにPBもだんだん代謝速度が速くなっていき，同じ量では血中濃度を保てなくなることもあります。そうすると用量を増やしたり，あるいは1日3回の投与が必要になったりします。まただいたい3mg/kg以上の容量でPBを服用していると，これも酵素誘導のため血液検査でALPという肝臓のマーカー項目が上がってきます。でもこれは肝臓が悪くなったわけではなく，PBを飲んでいるからです。従ってPBを飲んでいる子の肝臓のモニタリングには他の検査項目，ALTやTBAなどが用いられます。



## 臭化カリウム potassium bromide (KBr)

■ 製品名：臭化カリウム



■ タイプ：抑制増強系，抗閾値

■ 初期用量：15-20 mg/kg, BID または 30-40 mg/kg, SID

■ 治療域濃度：単剤 1.0-3.0 mg/dl，併用時 0.8-2.5 mg/dl

■ 定常状態到達時間：約3ヵ月 (!) \*1

■ メリット○・デメリット▼

○代謝に肝臓を利用しないので，肝臓が悪い子に利用可能＝併用薬として使いやすい

○比較的多くのてんかん型，発作型に効果がある

○1日1回の投与でも十分に定常状態を保てる\*2

▼定常状態到達まで時間がかかり，速効性がない\*3

▼肝臓は使わないが，腎臓から排泄されるので，腎臓が悪い子には注意が必要

▼食事（塩分\*4）や点滴などの影響を強く受ける\*5＝食事の変更時に注意が必要

▼猫では肺炎を起こすことが多く，使えない\*6

▼多食，性格の変化，嘔吐～膀胱などの副作用が多い

\*1 臭化カリウムは定常状態に到達するまでに，なんと3ヵ月くらいかかります。途中1ヵ月くらいの所で血中濃度を測定すると，だいたいそれが3ヵ月後の半分くらいの濃度と言われています。でも，個人的な使用感としては血中濃度が安定するには時間がかかりますが，効果は1-2週間で出てくる様に思っています。

\*2 なので非常に長ーく，ゆーくりと薬物が代謝されます。そのため1日1回の投与でもOKですし，たとえ1回飲み忘れたり，あるいは急に中断しても，ゆーくりとなくなっていくので重大な問題は起こりにくいです。

\*3 ということで，本当に効果を判定するまでには3ヵ月もかかりますから，速く発作を止めたい場合には不向きです。でもどうしても臭化カリウムを効かせたい場合には負荷投与という方法もあります（その場合は通常入院して行います）。

\*4 臭化カリウムKBrはK<sup>+</sup>とBr<sup>-</sup>で構成されています。塩はNaClでNa<sup>+</sup>とCl<sup>-</sup>です。神経細胞の興奮が収まるのにはこのCl<sup>-</sup>が必要なのですが，Br<sup>-</sup>はCl<sup>-</sup>の代わりとしてより早く強く興奮を抑える事ができます。という話は置いておいて，実は多くの動物病院にある電解質（Na, K, Cl）測定器はCl<sup>-</sup>とBr<sup>-</sup>を見分けることができません。そのためKBrを飲んでる子で電解質を測定するとCl<sup>-</sup>の値が異常に高く出ます。でも本当は高くない。獣医師がこれを知っていないと，Cl<sup>-</sup>が高すぎるので，KBrを中止しましょう！なんて話になってしまいます（残念ですが，ときどきあります）。

\*5 逆に臭化カリウムが（間違っ）多く入りすぎてしまい，中毒症状（プロマイド中毒）が出てしまった時には，生理食塩水を点滴すれば比較的速やかに改善させることが可能です。

\*6 実際，猫にも臭化カリウムは効きます。しかし約4割の症例でしつこい（原因が臭化カリウムだと気付かないでいると死んでしまうような）肺炎を起こします。なので基本的には禁忌とされています。

## イメピトイン imepitoin (IMP)

- 製品名：ペクシオン\*1（日本未発売）
- タイプ：抑制増強，抗閾値（少し抗拡延）
- 初期用量：10-15 mg/kg, BID
- 治療域濃度・定常状態到達時間：測定の必要なし・1日
- メリット○・デメリット▼
  - 獣医療で最も新しいAED：ちゃんとした開発時の研究がある
  - 薬事承認的には「孤発性の特発性てんかん」のみ
  - 有効性はPBにやや劣る\*2
  - すぐ効いて，すぐ切れる\*3
  - 副作用は少ない
  - ▼併用や群発，重積，構造的てんかん，猫でのエビデンスが少ない
  - ▼現時点で日本で販売されていない（獣医師の個人輸入）\*4



\*1 実はイメピトインは日本で動物薬として承認は下りています。でもなぜかメーカーが販売を開始しません。元々は人の抗てんかん薬として開発されたものでしたが，途中から動物薬として試験され，犬で承認された薬です。

\*2 ヨーロッパでの販売当初は有効率76%（PBは83%，ZNSは75%，KBrは65%です）と言われてましたが，最近ヨーロッパからの報告を見ると，どうもそこまで高くないようです。

\*3 この薬が面白いのは，実はIMP自体は2-3時間で代謝されてしまうのに，抗てんかん作用は12時間以上持続するということです。本来なら1日4回以上は飲まないといけないのですが，ときどきこういう薬もあるのが事実です。

\*4 私は大学に勤務しているという性格上，大学は海外薬の購入が非常に面倒なので，使ったことはありません。でも一般開業あるいは大学ではない二次診療施設では個人輸入で仕入れることが可能ですので，実際に使用されている先生は日本にもちらほらいます。

## レベチラセタム levetiracetam (LEV)

- 製品名：イーケプラ（海外ではジェネリックあり）
- タイプ：興奮抑制，抗拡張メイン，抗閾値あり
- 初期用量：20 mg/kg, TID（！）
- 治療域濃度・定常状態到達時間：測定の必要なし・1日
- メリット○・デメリット▼
  - 比較的新しいAEDで，安全性が高い，
  - 他のAEDとは作用する場所が違う\*1ので，併用薬として使いやすい，
  - 静注薬があり，経口投与出来ないときでも投与できる
  - すぐに効いて，すぐ切れる
  - 海外では徐放剤\*2もあり，それを使えば1日2回でも利用可能
  - 猫の聴原性反射てんかん，犬のミオクローヌス，犬猫の脱力発作に良く効く\*3
  - ▼当初，単剤でも良く効くと言われたが，犬での単剤はあまり効かない
  - ▼1日3回の投与，および高価な価格はオーナーにとって大きな負担
  - ▼PBと併用する場合，用量を増やす必要がある\*4
  - ▼副作用は少ないが，3剤目，4剤目で使うと強い鎮静が突如である事が多い\*5



\*1 多くの抗てんかん薬はシナプス後膜といって，神経伝達物質（グルタミン酸やGABA）を受け取る側（受容体）に作用するのですが，LEVはシナプス前膜（神経伝達物質を放出する側）に作用します。なので効いてる場所（作用点）が他のAEDと違うので，相互作用を起こしにくく，他のAEDと併用しやすいのです。

\*2 LEVが使いづらい1つの難点が1日3回投与という点です。しかし海外では徐放剤といって，ゆっくり溶けるタイプの製剤があります（Keppra-XRやLevetiracetam-ER）。これも一般開業病院などで個人輸入してもらえば使用可能かと思います。

\*3 以前はピラセタムというAEDが使われてましたが，現在はLEVをよく使います。ラフォラ病でもLEVがよく使われます。すぐ効いて，すぐ切れるので，また副作用もほとんど無いので試しに使ってみることもあります。

\*4 はい，出ました。PBによる酵素誘導のため，LEVの代謝が早まります。そのため，PBと併用する場合にはLEVを単剤で使用する際の1.5倍くらいの投与量が推奨されます。

\*5 まあ，3剤目，4剤目になると出てもおかしくはないのですが，それがLEVのせいなのかどうかははっきりしません。でもLEVを後から（3剤目，4剤目に）使うと多いように感じています。

## ゾニサミド zonisamide (ZNS)

- 製品名：コンセーブ，エピレス，エクセグラン，ゾニサミド
- タイプ：興奮抑制，抗拡張メイン，少し抗閾値
- 初期用量：犬 2.5-5.0mg/kg, BID；猫 2.5 mg/kg, SID or BID\*1
- 治療域濃度：犬 10-40 µg/ml；猫 ~35 µg/ml
- 定常状態到達時間：犬 5日；猫 7日
- メリット○・デメリット▼



- 日本で開発され，日本では長く使われている\*2 (▼海外ではそれほどでもない)
- PBより若干狭いが，多くのてんかん型，発作型に有効
- 興奮抑制系であり，他のAEDと併用しやすい
- PBやKBrに比べ定常状態到達時間が短く，比較的早く効く
- 犬では副作用が少なく，酵素誘導もないため相互作用も少ない
- ▼エビデンスが少ないので，海外での評価がやや低い
- ▼注射薬がないため，重積時などの経口投与が出来ない状態では維持が難しい\*3
- ▼PBと併用する場合，用量を増やす必要がある\*4
- ▼猫では治療域が狭く，食欲不振～廃絶の副作用が出やすい

\*1 猫では理論上1日1回でも定常状態を保っていくことはできるので，SIDでも良いです。ここに書いてある2.5mg/kgは1日量ですのでBIDで処方する時は1.25mg/kg, BIDから開始するという事です。

\*2 ZNSは日本ではファーストラインです。でも海外ではサードライン。これは日本からの研究論文（エビデンス）が不足していることと，欧米での発売が日本からは10年以上遅れたということがあります。

\*3 コンセーブ錠であれば（他の製品はNG），50°Cくらいのお湯に溶いて，直腸内注入することも可能（その場合経口投与量の1.5倍程度の量）です。ただ重積などの時は経鼻胃カテーテルを入れて，そちらから通常量を入れる方が良いと個人的には思っています。

\*4 はい，また出ました。これもPBの酵素誘導による作用で，ZNSの代謝速度が速くなります。このため，単剤投与の投与量の1.5～2倍量を投与する必要があります。

## 犬猫で用いられるその他の抗てんかん薬

- 以下の薬剤はエビデンスレベルが低く、大々的に推奨できるものではないが、使用されることがある（サード、フォースライン）
- ガバペンチン（GBP）およびプレガバリン（PGB）-犬・猫
  - 興奮抑制・抑制増強の両方の作用を持つが、他のAEDに比べ抗てんかん作用が弱い
  - そのため他のAEDの補助薬的な併用
  - むしろ神経痛に対する鎮痛薬、猫での鎮静薬として用いられることが多い
  - GBPは1日3回、PGBは1日2回
- フェルバメート（FBM）-犬-日本未発売
  - 欧米ではサードラインで用いられることもある。まだエビデンス少ない。
  - 1日3回投与が必要、PBやGBPと相互作用あり。
- ジアゼパム（DZP）・クロナゼパム（CZP）・ロラゼパム（LZP）-猫
  - 猫では常用のAEDとして利用可能だが、犬ではすぐに効かなくなる（耐性）ので常用できない
  - DZP、LZPあるいはミダゾラム（MDZ）の注射薬があり、重積時のファーストラインとして用いられる（この場合は犬でも猫でも利用可能）
- エトサクシミド（ESM）およびピラセタム（PRC）-犬
  - 臨床的なエビデンスはほとんど無いが、脱力発作やミオクロニー発作に有効性がある
- トピラマート（TPM）-犬
  - PB+KBrで難治な10例の犬で約50%がコントロール出来たという報告あり

## 犬猫では使用できない抗てんかん薬

- 以下に挙げる抗てんかん薬（人用）は人間と犬または猫での薬物動態や代謝経路の違いから犬猫では利用できないものです。人間のお医者さんや薬剤師さんから「てんかんなら…」と勧められても、犬猫には与えないでください！
  - カルバマゼピン [テグレトールなど]
  - バルプロ酸 [デパケン, セレニカなど]
  - フェニトイン [ヒダントール, アレピアチンなど]
  - プリミドン [マイソリンなど]
  - ラモトリギン [ラミクタール]
  - 人用の新しいAED…犬猫で使えるかどうか, ちゃんと試験されていないため

これ, 医療関係者の方々, 注意して下さいね! 餅は餅屋です. 下手にテグレやデパケン, アレピアチンを動物に勧めないで下さい.

## 抗てんかん薬の変更・併用療法（獣医師用）

- まずファーストラインのうち1つを上限まで単剤で使う
  - 例えば最初にZNSを選択した場合、血中濃度が40 $\mu$ g/ml前後まで使ってみる
- で効果がない場合、2番目の薬をファーストラインあるいはセカンドラインから選択
  - ZNSでうまくコントロール出来ない場合、KBrを2番目に選択
- 最初の薬の用量を変えないまま、2番目の薬を初期用量で開始（ここで一旦2剤併用になる）
- 2番目の薬が治療域濃度まで到達したら、しばらく観察（2-3ヵ月）
- 2番目の薬へ変更するなら、最初の薬を2-4週間毎に20-25%ずつ減量していき断薬。ただし減薬中に発作の悪化があればその直前の用量で2剤併用
  - ZNSにKBrを追加して数ヶ月、発作がうまくコントロール出来ていたら、ZNSを数週間毎に少しずつ減らしていく
- 2剤併用で行くならそのままか、最初の薬が上限の場合は20-25%減らして、2番目の薬で調整
- 2番目の薬（単剤または併用）でもコントロールがつかない場合は、3剤目をセカンドまたはサードラインから選択
  - ZNS+KBrでうまく行かない場合、PBかLEV、あるいはIMPを3剤目として選択追加

## 難治性（薬剤抵抗性）てんかん

- 人のてんかんでは2剤の適切な抗てんかん薬を適切に使用しても1～2年間発作がコントロール出来ない場合を「難治性てんかん」または「薬剤抵抗性てんかん」とよんでいます
  - 人てんかんの約30%が難治性てんかんです
  
- 犬猫のてんかんでも同様と考えられていますが、明確な定義はありません
  - 現実的には3剤、4剤と使われるケースも多々あります
  - 私達の中では犬（PB, ZNS, KBr, LEV）・猫（PB, LEV, ZNS, DZP）とも使用可能な4剤中3剤を適切に用いても発作が3ヵ月に1回以下にならない場合を難治性てんかんとしています
  - 犬では人と同様約30%が難治性てんかんです。猫では判ってませんが少ないでしょう。
  
- では、難治性てんかんではその先どのような治療が考えられるか

人のてんかんでは第1選択薬で47%の患者がコントロールでき、第2あるいは第3選択薬で14%がさらにコントロールできるのですが、2剤併用や3剤目からはたった3%しかコントロール出来るようになる人が増えない、という衝撃的かつすごく有名な研究があります（Kwan et al. N Eng J Med 2000）。このために2剤・2年以上あーだこーだAEDをいじって時間を浪費するよりも、他の方法、特にてんかん外科を早い段階から考慮した方が良い、というのが現在主流の考え方です。



## 抗てんかん薬以外の治療法1 食事療法

- 人では、特に小児の難治性てんかんに対して、高脂質・低非脂質の「**ケトン食**」による食事療法があります。
  - 脂質：非脂質（炭水化物＋蛋白質）＝3：1～4：1になるような食事
- 犬でも最近、体内でのケトン生成を容易にするMCTオイル（ココナッツオイル）を利用した「**MCTケトン食**」が特発性てんかんの難治例で発作頻度・回数を減少させることが報告されました。
- この研究報告を受けて、犬特発性てんかんを対象とした療法食が開発・販売されるようになりました。
  - Purina社『ニューロケア』
  - ニューロケアにはMCTの他にDHA, EPAといった認知症にも効果のあるオメガ3脂肪酸も含まれています\*
  - 個人的に、難治性てんかん、発作頻度に限らず、てんかんの子であれば、これを基本食にして良いと考えています。



食事療法、というより「絶食」や「断食」によっててんかん発作が少なくなる・なくなるということは、実は紀元前から知られていることなんです。それが1920年代になってやっと科学的に証明されて、少しずつ進んで、70年代から本格的に注目を集め、いまでは日本でも保険収載されるようになったのが「てんかん食（ケトン食）」なのです。なので犬のMCTケトン食は古くて新しい治療法の1つです。

\* てんかん患者（犬）はてんかんではない犬に比べ認知症になるのが早いことが知られています。なのでそういった意味でもこの療法食は良いですね。

## 抗てんかん薬以外の治療法2 カンナビジオール

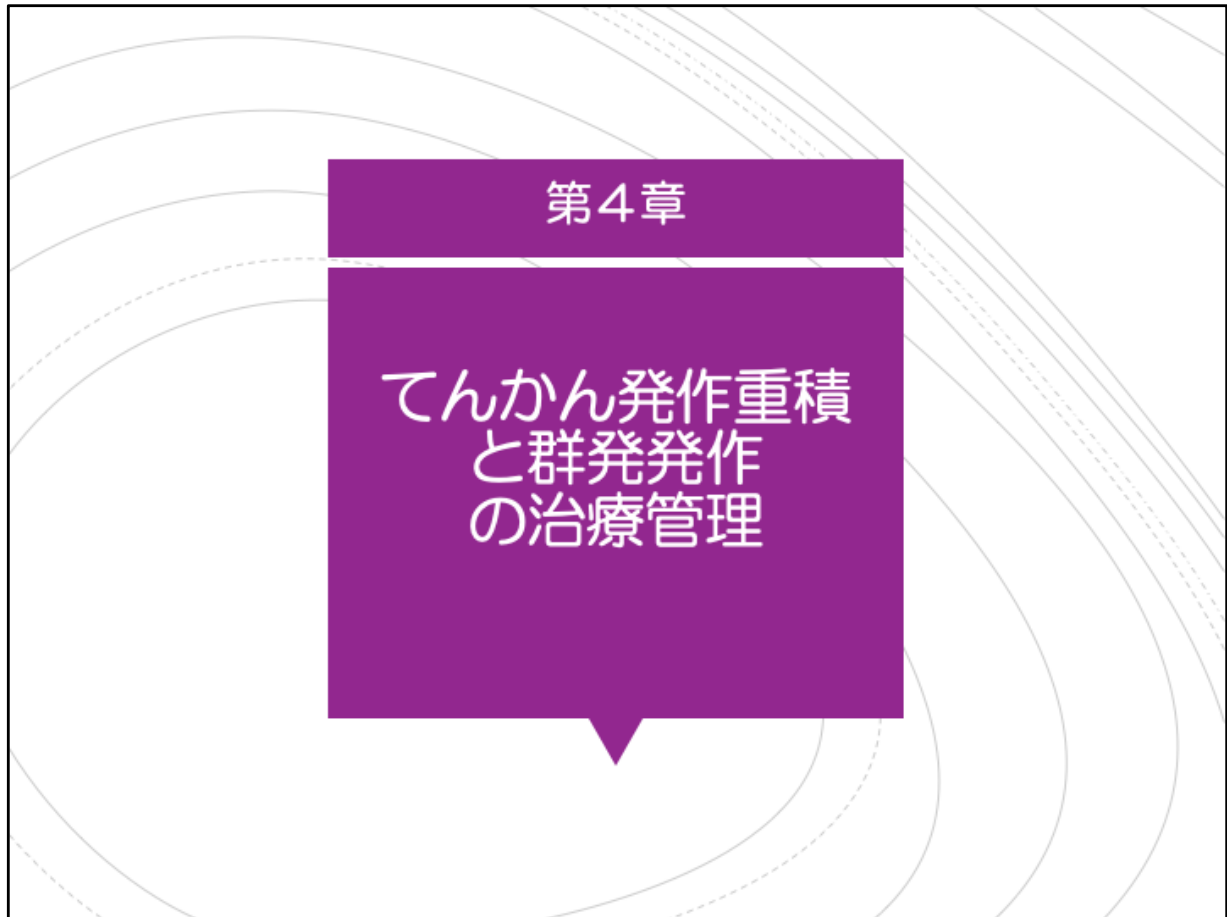
- 食事療法に含まれるのか、サプリメントか、抗てんかん薬とっていいのかわからない、いわゆる医療用マリファナとして知られる**カンナビジオール (CBD)** オイルが、やはり人の小児難治性てんかんに対して利用されています
  - 欧米では医療承認を受けて用いられていますが、日本ではまだ承認が下りていません
  - 日本で市販されているCBDオイルはあくまでサプリメントであり、医薬品ではありません
- 犬（猫も？）でもマリファナ合法国・州ではCBDオイルを用いたてんかん治療が試みられています
  - まだ情報が少なく推奨できるほどのエビデンスはありません
  - 日本で市販されているCBDオイルの犬猫への使用はオーナーまたは獣医師の裁量に任せられています

欧米の医学領域では小児の難治性てんかん症候群であるウエスト症候群、レノックス・ガストー症候群に対して、EPIDIOLEXというオイル製剤が医療認可を受けて実際に治療に用いられています。日本でもこの医療用CBDが必要な小児患者さんは多く、できるだけ早く承認されればと思っています。

## 抗てんかん薬以外の治療法3 てんかん外科

- 人の難治性てんかんでは、手術によるてんかん発作の抑制＝「てんかん外科」が一般的に行われています
- てんかん外科には大きく3つのタイプに分かれます
  - **切除外科**・・・発作焦点を様々な検査を駆使して決定し、その場所を開頭手術で取り除く方法。てんかんが完全に治る可能性あり。
    - 代表的手術：内側側頭葉てんかんに対する扁桃体海馬切除術
  - **遮断外科**・・・発作焦点が外科的に切除出来ない場所にある、または焦点が決定できないときに、神経線維の連絡を遮断して、発作の拡がりを抑える方法。発作の頻度と重篤度を緩和する手術。
    - 代表的手術：全般発作に対する脳梁離断術
  - **神経修飾療法**・・・脳内あるいは脳外の特定の神経を電気（または磁気）刺激することで発作閾値を挙げたり、発作を消散させててんかんを緩和する手術。
    - 代表的手術：全般発作に対する迷走神経刺激（VNS）療法
- 現在、私達の研究班が世界に先駆けて犬猫の難治性てんかんに対し、これらの治療を開始しました！\*

\* 日本学術振興会から交付される科学研究費補助基金（通称、科研費）の助成を受けて、私が研究代表者となって「小動物臨床におけるてんかん外科の導入」（課題番号17H01507）という研究課題が現在進行中（H29～R3年度）です。共同研究者には麻布大学の齋藤弥代子先生、日本大学の北川勝人先生、どうぶつの総合病院の金園農一先生、東京大学の内田和幸先生（病理担当）が入っています。まだまだ症例数は少ないですが、てんかん外科の効果を実感しつつあります。近い将来、犬猫でもてんかん外科が一般的に行われるようになることを期待して下さい。



次はてんかんの救急でもある重積と群発のお話しです

## 重積と群発のおさらい

第1章の最後に重積と群発の用語解説をしました：

### ■ 群発発作（群発） cluster seizures (CS)

24時間以内に2回以上の孤立した発作が起こること。ただし、発作と発作の間には正常な状態に戻る。例えば1日に5回発作が起こるとか。

### ■ てんかん発作重積（重積） status epilepticus (SE)

次の何れかの状態に当てはまるときにSEという：

- 1回の発作が終わったら、正常な状態に戻る前に次の発作が連続して起こる場合
- 1回の発作の持続時間が5分以上続くとき

\*けいれんのない重積の時、非けいれん性発作重積（NCSE）という

### ■ 重積と重篤な群発（概ね1日に5回～10回以上の発作）は、最悪の場合、命に関わることもあり、神経科の緊急状態（エマージェンシー）として扱われます。これらが起こったときにはすぐに病院へ連れて行きます

- 長時間にわたる発作重積は、脳自体の損傷に加え、心臓、循環、筋肉、腎臓、呼吸および肺に障害を引き起こし、最終的には重篤な脳圧の亢進、心筋虚血、多臓器不全などで死に至る場合があります

現在、人の救急医療においても非けいれん性発作重積（NCSE）が注目されています。ICUやERに運び込まれる、意識不明で昏迷あるいは昏睡の状態の患者さんなのですが、頭部外傷などの既往もなく、また血液検査等にも意識障害を起こすような病態がない場合。通常のMRIでもそれほど明らかな異常がなく、脳卒中でもない。これまで救急の現場では脳波検査はあまり行われていなかったのですが、前述のような患者さんで脳波をとってみると、発作時脳波がバッチリ記録される。脳波をとって初めてけいれんのない重積（NCSE）だということが判り、抗てんかん薬で治療すると治るといふ。また脳外科手術後に麻酔からの覚めが悪く、意識がはっきり戻らないなどという時もNCSEだったりすることがあるそうです。そのような報告が相次ぎ、救急医療の現場でも最近脳波検査が頻繁に利用されてきています。獣医療においてNCSEの報告はまだまだ少ないですが、私も数例経験しています。これから注目されていく病態の1つです。

## 重積と群発の発生率と予後

- 発生率については以下の様な報告があります
  - てんかんの犬（特発性と構造的）の59%が重積を経験\*1
    - 我々の大学10年間の解析\*2では21%でした。
  - 特発性てんかんの犬の5%が重積を、41%が群発を経験する\*3
    - 我々の大学10年間の解析\*2では特発性の11%が重積、21%が群発を経験してました
  - 犬の重積の原因の内訳\*4として約30%が特発性、32-35%が構造的、10%前後が反応性発作、25-30%が原因不明
  - 猫では特発性てんかんの19%、構造的てんかんの40%が重積を発症\*5
  
- 予後については
  - 重積を経験した犬の方が、経験していない犬よりも生存期間が短い
    - 死亡時年齢\*1 = 重積あり8.3歳 vs. 重積なし11.3歳
    - 生存期間（発症～死亡）\*2 = 重積なし7.3年；群発のみ7.3年；重積のみ9.2年；群発＋重積5.3年
    - 反応性発作（中毒）による重積の予後は良い（85%は生還）\*6
    - 脳腫瘍や脳炎による構造的てんかんでの重積の予後は悪い\*7
    - 6時間以内に発作を抑制できなかった重積（＝難治性重積）の予後は悪い\*7

\*1 Saito M, et al. J Am Vet Med Assoc 2001

\*2 Hamamoto Y, et al. BMC Vet Res 2017

\*3 Monterio R, et al. J Small Anim Pract 2012

\*4 色んな論文をまとめてみるとこんな感じになりました

\*5 Pakozdy A, et al. J Feline Med Surg 2010

\*6 Zimmermann R, et al. J Vet Intern Med 2009

\*7 Platt S. Canine and Feline Epilepsy, 2014

## 重積の分類

- 重積（SE）はその治療に対する反応性によって以下の様に分類されることが多くなってきました；
- Early SE（早期重積）・・・ベンゾジアゼピン（ジアゼパムやミダゾラム）で30分以内に発作を止められた場合
- Established SE（確定した重積）・・・ベンゾジアゼピンや他の抗てんかん薬で1時間以内に発作を止められた場合
- Refractory SE（難治重積）・・・1時間以内に止めれない場合
- Super refractory SE（超難治重積）・・・24時間以上の全身麻酔でも止まらない、あるいは再燃する場合

## 重積の治療（病院での基本的な流れ）

1. 先ずはジアゼパム（DZP）かミダゾラム（MDZ）の静脈注射
  - 静脈注射出来ない場合、鼻腔内噴霧\*1あるいは筋肉内注射
  - 1回で止まらない場合、すぐに再燃する場合は3回まで繰り返す
2. レベチラセタム（LEV）またはフェノバルビタール（PB）の静脈注射
  - 1.で止まらなければ、LEVかPB\*2の静注を行う
  - PBを普段から常用している場合はPBは使わない
  - LEV、PBの他にホスフェニトインの静注も利用可能
3. DZP/MDZの持続点滴またはプロポフォールの持続点滴を12～24時間（全身麻酔）
  - 可能であれば脳波モニタリングを行う\*3
  - 投薬・誤嚥防止のため経鼻胃カテーテルを設置すべき\*4
  - これらの持続点滴でも止まらない場合は、イソフルレンによる吸入麻酔を併用

\*1 けいれん性の全般発作重積の場合、患者はけいれんしているので静脈注射をするための血管確保が難しい場合も少なくありません。そこでMDZ（DZPでも可）の鼻腔内噴霧が有効になります。MDZ鼻腔内噴霧については、次のスライドで解説します。

\*2 PBの注射薬を30分～1時間間隔で3～4回反復静脈投与することで、一気に治療域濃度まで血中濃度を引き上げます（負荷投与）。たいていの子はこれで軽い麻酔状態（深い睡眠状態）になります。

\*3 脳波モニタリングを行うことで、確実に発作が止められているかどうかをチェックできます。これまでに何度か出てきましたが、身体が動いてなくても脳内では発作が起こっているという状況があり、こればかりは脳波をとらないと判別できません。脳波モニタリングが出来ない場合は、手術ができるくらいの深い麻酔状態にするのが無難です。

\*4 重積に陥ってしまうと、普段口から飲んでる常用の抗てんかん薬が飲めなくなります＝いつもの抗てんかん薬の定常状態を保てなくなる。それではかえって発作が起こりやすくなってしまうため、常用の抗てんかん薬は重積中でも継続する必要があります。PB、LEVは注射薬がありますが、ZNS、KBr、IMPには注射薬がありません。このため、鼻から胃までカテーテルを通して、そこからお湯などに経口投与薬を溶いて流し込みます。



## 重積だ！自宅でできること？

- これまで、多くの獣医師はジアゼパムの座薬を処方してきました  
⇒いま起こっている重積を止めるには遅すぎる
  - 群発の場合は次に来る発作を抑える意味はあります
- 最近、「ミダゾラムの鼻腔内噴霧」が経腸投与より圧倒的に速く、  
静脈内投与とほぼ同じ速効性と効果を示すことが示されました
  - Charalumbous M, et al. J Vet Intern Med 2017 and 2019
  - 静脈注射の準備をしている時間を考えると鼻腔内噴霧の方が圧倒的に早く行えます
  - このセットを処方して\*  
もらっておけば、自宅で前スライドの1. を行うことができます
  - そしたら、病院へGO！



図に示したようなデバイスを注射シリンジの先につけて、注射筒を押すと、先端からミスト状に薬液が噴出するものを使います。クラゲ？みたいな円錐状のものはシリコンで、鼻に押し当てても痛くない&鼻の奥に入らないようになっています。鼻の中に入ったMDZのミストは鼻の中に分布する神経（嗅神経または三叉神経）を介して直接脳内に入ります。そのために血液を介して脳へ到達する静脈注射や直腸注入よりも早く脳に作用すると言われていま

す。  
\* 処方する際に問題点もあります。ミダゾラムの注射液はたいていの場合ガラス製のアンプル（パキッと割って使う小さいガラス容器）に入ってます。それと注射針が必要になります。これをオーナーさんに渡してアンプルを割る際にケガをしたり、（ないとは思いたいですが）万が一悪用されたりしたら問題です。ミダゾラムはバイアル（瓶）のものもあるので、それとプラスチック製の針を渡すという手もありますが、それだと犬猫には量が多すぎ（1回に使う量が少なすぎ）るという難点もあります。

## いつも群発発作になってしまう場合

- 特発性てんかんの子で、もちろんいつもPBやZNS, KBrなどを飲んでいるのだけど、一度発作が起こると、毎回必ず数日間の間、発作が群発してしまうような子がいます。
- このような群発の場合には、レベチラセタム（LEV）を群発する期間だけ追加で飲むという方法（LEVパルス）があります\*
  - 1回目の発作、あるいは必ず発作になるであろう前駆徴候をオーナーが確認したら、普段の薬に加え、LEV 20mg/kg TIDを開始。
  - その後、発作が48時間無い状態が達成できるまでの間LEVを継続し、達成できたらLEV終了

この方法で、結構多くの群発の子が最初の1, 2回の発作だけで、群発を回避できたりします。ただLEVのところでも書いたように、LEVが3剤目、4剤目だったりすると、強い鎮静がかかったりすることもあります。あまりにも強い鎮静がかかる場合には用量を少なくするか、中止しましょう。

\* Packer RM, et al. BMC Vet Res 2015

第5章

てんかんの予後  
と  
てんかん動物  
との生活

## てんかん動物の予後

- 最初からたびたび例に出してきた、大学病院10年間での統計データ (Hamamoto Y, et al. BMC Vet Res 2017) によると,
- 犬の特発性てんかん (64頭) の死亡時年齢は13.5歳 (11.5-15.2歳)
  - 生存期間 (発作発症～死亡まで) は10.4年 (8.9-11.9年)
  - 発作頻度が3ヵ月に1回以下だと12歳, 3ヵ月2回以上だと9歳\*1
- 犬の構造的てんかん (35頭) の死亡時年齢は10.9歳でしたが,
  - 脳炎では死亡時年齢8.2歳, 生存期間4.5年
  - 脳腫瘍では死亡時年齢10.8歳, 生存期間1.1年
  - 脳血管障害では死亡時年齢16.9歳
- 現在, 日本で飼育されている犬全体の平均寿命は14.3歳\*2
  - ちなみに北米 (アメリカ+カナダ) 10.1歳, イギリス11歳 (2007年) だそうです
- 特発性てんかんで発作が3ヵ月1回以下にコントロールされていれば, 普通の犬と変わらない寿命を迎えることができる。

\*1 特発性てんかん64頭の死亡時年齢が13.5歳であるのに, 3ヵ月1回以下の子の死亡時年齢が12歳と下がってしまうのは, 統計学的な検定において予後のアンケート結果が得られなかった長寿の子が抜けたためです。

\*2 2014-2017年の5年間の一般社団法人ペットフード協会 (2018年) 調べ。また最初の方でいいましたが, これは日本が小型犬・日本犬が多いのが長寿の1つの要因になっていると思います。てんかんとは異なりますが, 認知症の犬が多いのも, 日本では長寿犬が多いからと思います。

## てんかん動物と付き合っていくために

- てんかん，特に特発性てんかんは，基本的に治る病気ではありません。そのためにその子の一生涯をてんかんとつきあっていくこととなります
  - 治療も一生涯になることがほとんどです。
  - てんかんが治療により寛解し，抗てんかん薬をやめれるのは10%いるかないか
  
- でも，怖い病気ではないことは前のスライドで示しました
  - 重積や群発，構造的てんかんでは怖いこともあります・・・
  
- ただし，てんかんの治療が成功するためには＝その子が良い人生（犬生・猫生）を送るためには，オーナーさん**ご家族の理解・協力・治療への参加が絶対条件\***なのです

\* 患者やそのご家族が治療に対し積極的に理解し，医者（獣医師）の指示を遵守し，服薬・投薬することをコンプライアンスまたはアドヒアランスと言います。コンプライアンスはどちらかというところ「患者が医者の指示にどの程度従うか」という意味合いが強く，医者側の視点で物事を考えている場合です。これに対し，アドヒアランスは患者自身が病気や治療法を理解して，治療へ積極的に参加する（治療に執着する）というものです。最近はアドヒアランスの方がよく用いられるようになってきています。

## 発作が起こったとき

- 初めててんかん発作，特に全般強直間代性発作を見たときには，誰もがショックを受け，「このまま逝ってしまうのではないか」，「苦しそう，早く助けてあげたい」と思うでしょう。
- でも実際は1-2分で終わりますし，普通死なないですし，また苦しきくないです（たぶん）。
  - 重積は除きます。すぐに病院に連れて行きましょう！
  - 意識消失を伴う発作の場合は苦しきくないですが，正気に戻ったときに不思議がったり，なんでこんなに疲れているんだ！と思ったりしているかも知れませんが（あるいは発作中にどこかぶつけて，痛いと思ったり）
- なので，発作が起きたときは冷静に対処し・見守りましょう
  - 周囲の危険なものや小さいお子様などを遠ざける
  - 動画を撮る\*，時間を記録する・計る，発作の症状を細かく観察する
  - 身体の周りにクッションなどをおいて，頭や身体をぶつけても痛くないようにする

\* 動画を撮るときに，よくすごくアップでけいれんしている足だけを撮ったりする方がいますが，こちらとしては全体像や顔の動きを見たいので，画角に身体全体が入って，かつ出来れば表情が判るような動画が最も良いです。ですから発作の無い常日頃から，その子の動画を撮る練習をしておきましょう。また，スマホで撮るとき，どうしても後で縦長の画面になってしまうので，出来ればスマホを横向きにして撮影してもらえると（こちらとしては）非常にありがたいです。

## ダメ。ゼッタイ。

※このタイトルは財団法人麻薬・覚せい剤乱用防止センターの標語からのバクリです。すみません。

- 意識障害のある発作，とくに全般発作中の動物に，

### 『手を出してはいけません』

- 人の方が大ケガをする危険性があります。
  - よく「人間は本来のパワーを半分も使ってないのだ」なんて聞いたりしますが，強直間代性発作中は100%パワー全開で全身が活動してます！
- 特に口周り，口の中に手を入れたり，タオルを咬ませようとしてはいけません。
  - 「舌をかんだら大変だから，タオルをかませて」なんて言いますが，迷信と思って下さい。特に犬猫はペロが長いですから，多少咬んだところで大したことありません。
  - 「草履を持ってきて，頭に載せろ」というのも迷信ですが，それくらいの余裕があって良いと思います（草履を探している内に発作は終わるよという意味）

## 発作が起きそうなき・起きるのが判るとき

- てんかん動物の中にはときどき、オーナーさんが気付くような発作の前触れの症状（前駆徴候）を示す子があります
  - 不安がってすり寄ってくる
  - どこかに隠れてしまう
  - 怒り出す＝この場合は既に発作が始まっている場合がありますので要注意
- このような前駆徴候がある場合で、かつ意識がまだしっかりとしているのなら、優しく声がけしたり、抱き上げて愛撫してやったりしてみましょう
  - それだけで発作に至らずに終わることもあります
  - またそのようになる時に共通点がないか探してみましょう
- 逆にこの様な時に脅かしたり、叱ったり、大きな音を立てたりなど、興奮させるようなことは避けましょう



## 発作が終わったら

- 本人が自ら動き出したり、目がしっかり合うようになるまで、静かに見守りましょう
- 意識がはっきりと戻ってから、うまく立てなかったり、ふらついてぶつかったりするときは介助したり、なだめたりしてやりましょう
- 夏場など、発作後にハアハアいってたりする場合は水を含んだタオルや水枕などで冷やしてやりましょう
- ときどき、発作直後にまだふらついているのにドカ食い（狂ったように食べる）・バク飲（狂ったように飲む）する子がありますが（発作後徴候です）、あまり良いことではありません（誤嚥する危険性）ので、ちゃんと意識や足下がしっかりするまでは食事やお水のお皿は下げてください
- 忘れないうちにカレンダーやメモ、てんかん日記などをつけましょう
- 初めての時、あるいは群発や重積の時は病院に連絡して指示を仰ぎましょう

## 必ずかかりつけ病院・かかりつけ医を作しましょう

- てんかん治療の成功は、もちろんオーナー家族のアドヒアランスも重要ですが、もう1つの鍵は「かかりつけ病院」\*1・「かかりつけ医」\*1です
  - 何かあれば、すぐに対応してくれるのはかかりつけの病院・かかりつけの先生
  - かかりつけ医と夜間救急の場合について相談しておきましょう
  - 他の病気の治療（薬）や麻酔で、てんかんに使ってはいけないものがあります。なので、その子がてんかんであることを知らない病院や先生はNG
- 獣医師側も「かかりつけ医」を中心に動きます
  - 院内スタッフとかかりつけ医（担当医）の連携
  - 夜間救急病院とかかりつけ医の連携
  - 二次病院・三次病院・専門医とかかりつけ医の連携
  - 動物関連施設（訓練士、トリミング、ホテル）とかかりつけ医の連携
  - 引っ越し等で病院を変える時は必ず前任医から新しい病院へ連絡（引き継ぎ）する必要があります

\*1 改めてハッキリと言っておきます。「私はかかりつけ医にはなりません」.

## てんかん日記をつけましょう

- いつ、どんな、どれくらいの発作が起こったのかを記録できる専用の手帳や日記を用意しましょう
  - 薬の飲ませ忘れ防止にもつながります
  - 共通の状況が見えてくることもあります（反射性てんかん）
- これらの情報は時々獣医師に提示しましょう
  - 非常に役立ちます
  - 発作頻度のチェック、治療がうまくいっているのか否か
- 製薬会社メーカーが出している日記帳やアプリもあります
  - 写真はDSファーマアニマルヘルス社が静岡の渡辺直之先生の監修の下作成したてんかん日記（かかりつけの病院からもらって下さい）
  - 人のてんかん用アプリ（無料）を使ってみても良いかも知れません
    - インターネットで「てんかん アプリ」で検索してみてください
    - UCBから「Epi Diary」、エーザイから「EMILY」、GSKから「My Diary」などのアプリが出ています
  - 英語ですが動物用てんかんアプリも英国Royal Veterinary Collegeが出しています
    - RVC Pet Epilepsy Tracker（無料）



## 日常生活で気をつけること

- 普段（発作間欠期）は全く普通の子です。特に制限はありません。
  - ワクチン，避妊去勢も普通通り\*1
  - 散歩，食事\*2,3，訓練，ドッグラン，カフェ，アジリティ，トリミング，ホテル，も普通で良いです。
  - 上記下線部の場合，スタッフには必ず「この子はてんかん持ちです」と告知しておきましょう＝なのでトリミングやホテルはかかりつけ病院併設のところがオススメです
  - 「水泳」「水遊び」は要注意です。水中で発作を起こすと溺れます
  - 睡眠中に発作を起こす子の場合，階段の上，ロフトの上，吹き抜けの近くで寝ないように配慮して下さい。発作で落下する可能性あり。
- 反射性てんかん，アレルギーもちのてんかんでは原因となる環境・状況やアレルギーとの接触を極力避けましょう
- どんなにうまく発作がコントロールされてても半年に1回は健康診断（血液検査と血中濃度測定を含む）

\*1 ワクチンや避妊去勢手術もかかりつけ医で行いましょう。

\*2 もちろん，アレルギーや他の病気のための療法食あるいは食事制限がある時は獣医師の指示に従いましょう。

\*3 また臭化カリウムを飲んでいる場合は，食事内容や食事の変更に注意が必要です。かかりつけ医と相談して下さい。

## 患者教育（クライアント・エデュケーション）

- これは獣医師が患者家族にお伝えすべき事項をIVETFが提言しているもの\*ですが、オーナーさんのアドヒアランス向上のためにも、知っておいた方が良いと思います（ほとんどがこの読本で説明してきたことですが）。以下の点についてかかりつけ医とよく話しておきましょう。
- オーナーおよびペットの日常生活がてんかんに及ぼす影響
- 抗てんかん薬療法が不可欠であり、しばしば生涯治療になること
- 抗てんかん薬療法の目的
- 抗てんかん薬の定期的な投与の重要性
- 抗てんかん薬の用量調整は獣医師の診療によって行うこと
- 抗てんかん薬の副作用について
- てんかん日記をつけることの重要性
- 定期的な血液検査と抗てんかん薬の血中濃度モニタリングの重要性
- 最適な発作コントロールに到達するための治療修飾の必要性
- てんかん発作重積や群発発作の危険性と自宅での対処法
- 診断・治療にかかる費用
- 他の薬および抗てんかん薬同士での薬物相互作用（飲み合わせ）について
- 離脱発作（突然抗てんかん薬を止めてしまった時に起こる重篤な発作）の危険性
- 食事や点滴、消化器疾患が抗てんかん薬に影響する可能性と食事の変更についての注意点

\* Bhatti SFM, et al. International veterinary epilepsy task force consensus proposal: medical treatment of canine epilepsy in Europe. BMC Veterinary Research 2015;11:176（日本語版は [https://shinkei.com/pdf/20170122\\_4.pdf](https://shinkei.com/pdf/20170122_4.pdf)）



このプレゼンテーションは、実はこのような形にするつもりはなく、本当は2020年3月22日にAcorn獣医神経病クリニック・奥野征一先生の音頭で群馬県前橋市で開催を予定していた初の「アニマル・パープルデー」での市民講演向けのスライドになるはずでした。しかし、新型コロナウイルスの感染拡大防止策のため中止となってしまいました。そこで10年以上ほったらかしていた「てんかん読本」の第3版として公表することにしました。来年は必ずどこかで「アニマル・パープルデー」を開催したいと考えています。その際は、どうぞ皆様も紫のものを身につけて、ご参加頂けたらと思います。また2月14日のバレンタインデーも「世界てんかんの日」です。チョコだけでなく、てんかんのことも忘れずに。

この読本がてんかんの犬猫、そのオーナーさんの生活に役立って頂ければ幸いです。

2020年3月26日  
日本獣医生命科学大学  
長谷川 大輔

おわりに



なお、最初にも注意として申し上げましたが、繰り返し本書（PDF）は無料公開しておりますが、著作権は私にあります。自由に拡散して頂いて構いませんが、スライド内の内容（図や写真など）を勝手にどこかへ公開したりしないで下さい。また読者のオーナーさんの飼われている犬猫のてんかん・治療に関する質問は一切受け付けませんので、ご了承下さい。私は自身で診察もしていない子に対して言える事はありません。かかりつけの病院・担当医にご相談下さい。

一般社団法人Purple Day Japan <https://www.purpledag-jp.net>  
一般社団法人 日本てんかん学会 <https://square.umin.ac.jp/jes/>  
公団社団法人 日本てんかん協会 <https://www.jea-net.jp>

著者略歴



長谷川 大輔

経歴

- 1974年 千葉県八千代市生まれ
- 1993年 私立成田高等学校卒業
- 1999年 日本獣医畜産大学卒業
- 2003年 同 大学院修了
- 2003年 同 助手
- 2008年 日本獣医生命科学大学（校名変更）講師
- 2014年 同 准教授
- 2019年 同 教授（現在に至る）

所属学会

- 日本獣医神経病学会・評議員・専門医
- アジア獣医内科学会・神経科専門医
- International Veterinary Epilepsy Task Force Member
- 日本獣医学会・評議員
- 日本てんかん学会・評議員
- 日本てんかん外科学会

受賞歴

- 梅野信吉賞（日本獣医生命科学大学・2011）
- Juhn and Mary Wada奨励賞（日本てんかん学会・2016）
- George Fleming Prize（The Veterinary Journal・2016）
- 研究褒賞（てんかん治療研究振興財団・2018）

