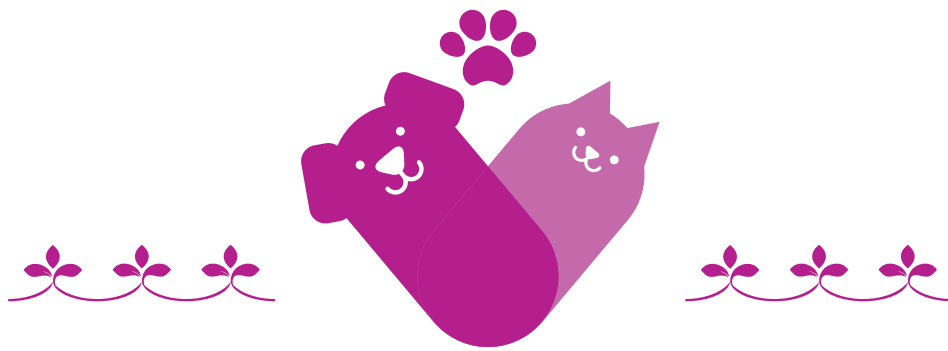




特集

犬・猫のてんかん診療アップデート

2016年のVet i No.16号特集「症候性てんかん—診断と治療—」から約10年を経て、アップデートされたてんかん診療を特集します。てんかん診療専門医の先生方に、10年の間に培われた最先端の知見と臨床を解説していただきます。

●コーディネーター：長谷川大輔先生
(日本獣医生命科学大学大学院 獣医臨床神経学／
アジア獣医内科学会神経科専門医／
International Veterinary Epilepsy Task Force)

序文

長谷川大輔 先生
(日本獣医生命科学大学大学院 獣医臨床神経学／アジア獣医内科学会神経科専門医／
International Veterinary Epilepsy Task Force) 4

抗てんかん発作薬 (ASM)

園田真子 先生
(麻布大学附属動物病院 神経科) 6

犬と猫のてんかんとCBD：基礎薬理から臨床応用まで

桑原孝幸 先生
(桑原動物病院 院長) 10

脳腸関連と食事療法

中塚一将 先生
(ネスレ日本株式会社 ネスレ ピュリナ ペットケア
ペットスペシャリティ事業統括部、学術部長) 13

てんかん重積および群発発作の治療管理

笹岡一慶 先生
(北海道大学大学院獣医学研究院附属動物病院 脳神経内科) 15

診断検査系—MRI—

濱本裕仁 先生
(酪農学園大学 獣医学群 獣医学類 伴侶動物外科学ユニット) 21

診断検査系—脳波・脳脊髄液検査—

平嶋洵也 先生
(日本動物高度医療センター 脳神経・整形外科) 26

てんかん外科

浅田李佳子 先生
(日本獣医生命科学大学 付属動物医療センター 助教)
平嶋洵也 先生
(日本動物高度医療センター 脳神経・整形外科) 30

特集

犬・猫のてんかん診療アップデート



序文

長谷川 大輔 先生 (日本獣医生命科学大学大学院 獣医臨床神経学／アジア獣医内科学会神経科専門医
／ International Veterinary Epilepsy Task Force)

周知の通り、てんかんは犬・猫ともに最も遭遇頻度の高い神経疾患である。人も含め、紀元前から知られている疾患であるにもかかわらず、様々な科学・医療技術が発展した現代においても、その病態、診断、治療に未解決の部分が多く残っている「古くて新しい」疾患である。獣医臨床において、2015年にてんかんを専門的に研究・診療している専門医からなる International Veterinary Epilepsy Task Force (IVETF) が設立、犬猫のてんかんにおける用語、分類、診断的アプローチ (犬)、抗てんかん薬療法 (犬) のコンセンサスレポート※が公表された (以下、IVETF2015とする)。このコンセンサスレポートにより、犬猫のてんかん診療はある程度世界的に標準化され、以降10年間、無数の獣医てんかん研究がこれに基づいて進められてきた。一方で、この10年という期間はIVETF2015における問題点や、2015年の時点では言及されなかった知見、新しいエビデンスの集積がなされ、今となってはIVETF2015が一時代前のコンセンサスであるように思える。IVETFもこのことは重々承知しており、新しいコンセンサスレポートの作成に向けて動き始めようと準備している。

さて、今回の特集は、昨年 (2025年) 10月に大阪で行われた第46回動物臨床医学会年次大会で筆者が講演した特別セミナー「犬猫てんかんアップデート2023-2025」をベースにして、ここ数年間 (3~5年) で明らかになってきた、あるいは公表された、犬・猫のてんかん診療に関わる各分野のアップデートについて、これからの本邦獣医神経病学を担う若手の先生方に、当人達の経験や考察を交えてご紹介いただく。

まずは本誌の主な読者である臨床獣医師のてんかん診

療へ直接的に関連する、抗てんかん発作薬 antiseizure medication (ASM) に関連したトピックについて、麻布大学附属動物病院にて神経科診療を担当されている園田真子先生にご執筆いただいた。ここ数年で出版された各種ASM文献についてコンパクトにまとめられており、また明日からの診療に役立つ情報もいくつか内包されていることから、読者には特に有用な情報となるだろう。

次に医療・獣医療のみならず様々なシーンで話題となっているカンナビジオール cannabidiol (CBD) について、基礎薬理からてんかん診療への臨床応用、特に犬や猫のてんかんにおける適用について、これまで報告されている治験の成績を含め、群馬県前橋市でてんかん専門診療も行っている桑原動物病院院長の桑原孝幸先生にご解説いただく。

3つ目は最近どの分野でも注目されている腸内微生物叢 microbiota、そして腸と脳の関連性を科学する腸脳連関 gut-brain axis (GBA) あるいは腸内微生物叢-腸-脳連関 (MGBA) と、GBAと直接的な関わりを有するてんかんの食事療法および糞便移植について、ネスレ日本 ネスレ ピュリナ ペットケア ペットスペシャリティ事業 総括部 学術部長の中塚一将先生にご執筆いただいた。

またIVETF2015以降、犬猫のてんかんに関して新しく提言されたものに、2023年に米国獣医内科学会 (ACVIM) より公表された「てんかん重積および群発発作の治療管理」についてのコンセンサスレポートがある。このコンセンサスレポートとその後の+αの情報について、北海道大学附属動物病院で脳神経内科の診療にあたっている笹岡一慶先生にご紹介・ご解説いただく。笹岡先生の語りかけのような論調で、コンセンサスにない豆知識も織り交ぜられており、ACVIMのコンセンサスがなぜそうなっているのかが理解できるだろう。

※ 本特集では原文が consensus proposal、consensus report、consensus statement (本来はそれぞれ若干ニュアンスが異なるが) のいずれであっても「コンセンサスレポート」との表記で統一した。

この10年間、当然てんかんの診断技術の方にも進化・発展が認められている。まずはMRI。IVETF2015ではてんかん症例に対する標準的なMRIの撮像プロトコルが紹介されていたが、MRIの進化についていくつかの新しい撮像法やてんかんでの応用についての記載はそれほどなされていなかった。今回IVETF2015のてんかん特異的MRIプロトコルとその後のてんかんMRI研究については、酪農学園大学伴侶動物外科学講師で、附属動物医療センターでは神経科診療を行っている濱本裕二先生にご紹介いただく。

次に脳波について、日本動物高度医療センターの脳神経・整形科に勤務している平嶋洵也先生にご執筆いただいた。特に脳波はIVETF2015において、特発性てんかんの診断基準TierⅢに指定されているものの、その普及率は低く、また統一した測定基準等が定まっていなかった。IVETF2015以降、脳波は徐々に認知・拡大されてきており、その現状についてご紹介いただく。加えて、IVETF診断基準のTierⅡの一部を成す脳脊髄液検査の新しい知見についても触れていただいている。

最後に手前味噌ではあるが、てんかん治療の最前線として、薬剤抵抗性てんかん（難治性てんかん）に対する

外科的治療、「てんかん外科」について紹介する。てんかん外科は2017年以降、筆者を代表とした獣医てんかん外科チーム Veterinary Epilepsy Surgery Team/trial (VEST) が世界に先立って研究を進めてきた治療法であり、世界的に注目を集めている。このてんかん外科については、VESTの若手メンバーである日本獣医生命科学大学附属動物医療センター助教の浅田李佳子先生と先出の平嶋洵也先生に、てんかん外科の概要と術式選択について、およびすでに本邦で臨床応用されている脳梁離断術と迷走神経刺激療法を中心にご紹介いただいた。

今回の特集はIVETF2015以降の犬猫てんかん研究をすべて網羅できているわけではないが、近い将来公表されるであろうIVETF202Xのコンセンサスレポートを理解するためのよい予備知識になるであろう。また、今回紹介したいくつか診断・治療法についてはIVETF2015を超えた最新のてんかん診療の実践に役立つものと思われる。読者の皆様には是非完読していただき、その知識と技術を、診療に、研究に、そしててんかんの犬猫とそのご家族に還元していただければ幸いである。

2026年6月吉日

特集

犬・猫のてんかん診療アップデート



抗てんかん発作薬（ASM）

園田 真子 先生（麻布大学附属動物病院 神経科）

はじめに

犬の抗てんかん発作薬（ASM）治療については、2015年に、IVETFより「International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: medical treatment of canine epilepsy in Europe」¹が、2016年にACVIMより「ACVIM Small Animal Consensus Statement on Seizure Management in Dogs」²が刊行されており、基本的にはこれらの声明に即した治療がエビデンスレベルの高い治療として推奨されている。IVETFのコンセンサスレポートについては、獣医神経病学会のHPに日本語訳も掲載されているので、ぜひご覧いただきたい（無料）。また、猫については、2018年に出版されたシステマティック・レビュー論文³が参考文献としてよくあげられている。しかしながら、これらの声明や文献が刊行されてからすでに10年程度が経過しているため、かなりのアップデートを要する。そこで、今回は、2023年以後に公表された論文を中心に引用しながら犬猫のASM治療のアップデート事項について紹介する。

ゾニサミド（ZNS）

日本で開発されたASMであり、2014年にコンセーブ[®]が動物用薬として承認された。国内ではすでに犬のASMとして最も多く処方されている⁴が、国外では承認されておらず、現状、第2または第3選択薬として使用されている。ACVIMのコンセンサスレポートが刊行された2016年時点では、3件の非盲検非対照試験と1件の単剤療法試験の報告しかなかったため、単剤療法での推奨度は低く（A～Dの4段階評価でC）、追加療法としての推奨度も中程度（B）とされ、効果的な治療でない可能性を指摘されていた。

アップデートとして、特筆すべきは、コンセーブ[®]開発時の特異性てんかん（IE）罹患犬におけるZNS単剤の治療結果に関する論文⁵である。この論文では、前向き非盲検非対照多施設試験が行われ、ZNS単剤療法の

有効性と忍容性が高いことを示している。論文上、発作減少率は76%、seizure free（発作なし）率は55%であることが示された。またこの研究では、有害事象は一過性かつ軽度であった。適切な開始投与量は2.5～5mg/kg PO q12hであるが、トラフ値での血中濃度を10～40μg/mLに維持することを提案している。つまり、ゾニサミドの投与量は通常、10mg/kg/回までとされているが、血中濃度が低い場合には、これを超えた投与量を用いることで、有効性が高まることを示している。日々の診療にご活用いただきたい。

さらに、最近になって、犬のZNSの血中濃度の推奨基準範囲（RI）に関する論文⁶も公表された。この研究は、ZNS単剤投与を3ヵ月以上行っている、非構造的てんかんの犬207頭における後ろ向き研究であり、治療反応群のトラフ値を解析した結果、推奨RIを10～55μg/mLとすることが提案された。この数値は従来、犬の治療指針として使用されてきた、人の推奨RI（10～40μg/mL）よりも上限が広範囲になっている。研究結果によると、ZNSの副作用は用量依存性ではなく、個体差が大きく、治療反応についても個体間で大きなばらつきが認められていた。したがって、血中濃度の評価は個体ごとに慎重に行うことが重要なのだが、ZNSの血中濃度が40μg/mLを超えていても、55μg/mL以下で、治療効果が不十分な場合には、増量が検討できるだろう。加えてコンセーブ[®]は製造販売後の使用成績調査（70症例）をもとに再審査申請が行われている。2025年1月に添付文書が改訂され、発作減少率は84%とされている⁷。

また、てんかん発作を呈した猫での有効性と副作用の発生率を調査した研究⁸も報告されている。この研究は57頭の猫で行われ、単剤療法（24頭）と併用療法（33頭）が混在しているが、全体的な反応率は56～77%であり、犬におけるZNSの有効性と同等であることを示していた。副作用については、発現率が低く、鎮静、運動失調、胃腸障害といった過去の報告と一致していた。ただし、副作用が消失するまで数週間（最大2～4週間）かかるという結果を示していたため、認識しておきたい。

また、この研究では投与量の中央値は、7.55mg/kg/day (範囲：3.8～17.7mg/kg) で、投与回数はq24hが37%、q12hが63%であった。猫のゾニサミドの半減期は約33時間であり、約1週間で定常状態に達する。この研究では、q12hの投与は、q24hの投与よりも副作用が増加する傾向を認め、発作頻度を減少させる強い効果はないことから、少なくとも、投与開始時についてはq24hの投与を選択することを提案していた。ただし、この研究は多施設共同後ろ向き研究であったため、猫での投与量や投与回数を決定するためには、前向き研究の結果が待たれる。また、追跡調査期間は最低3週間と短いことも念頭に入れておく必要がある。

IE罹患猫に対するZNSの有効性と安全性について調査した論文は国内からも発表された⁹。この研究は1施設における後ろ向き研究で、ZNSについては、単剤療法(3頭)と併用療法(6頭)が組み入れられ、調査期間は最低6ヵ月に設定されていた。併用療法を受けた1頭で治療効果がなく、単剤療法を受けた1頭では、てんかん発作頻度が3ヵ月に1回未満となる第1目標を達成しなかったが、群発発作やてんかん発作重積状態の消失あるいはてんかん発作頻度が50%以下になるという第2目標は達成していた。ZNSは猫の特発性てんかんの治療に使用できる可能性を示し、副作用として消化器症状を引き起こす可能性について言及していた。ただし、症例数が少なく一部の症例でASM濃度が測定されていないため、より広範な研究が待たれる。

フェノバルビタール (PB)

犬と猫のASM療法における世界的な第一選択薬であるPBはACVIMのコンセンサスレポート(犬)においても、推奨レベルAであり、最も高い評価を受けている。

PBにおける最近の研究で興味深いのは、IE罹患猫において、1日1回の投与で治療効果が得られたとする報告¹⁰である。平均投与量2.6mg/kg(範囲:1.4～3.8mg/kg) q24hでの投与で、9頭中8頭(88%)の猫で発作寛解が達成され、残り1頭で良好な発作コントロールが得られた。平均3.5年(範囲1.1～8年)の追跡期間があり、9頭中6頭はPB内服開始前に、月に1回以上のてんかん発作が認められていた点も注目される。しかしながら、血中濃度は全例で治療域の下限以下(<23μg/mL)であったこと、症例数が8頭と少なく、後ろ向き研究であったことを理解しておく必要がある。とはいえ、IEが疑われ、1日2回の投薬が困難な猫や家庭については、1日1回の投与を相談する根拠となり得そうだ。

また、臨床現場で比較的良好に遭遇するPB内服時の血球減少症に関して、猫における後ろ向き研究が公表された¹¹。69頭が組み入れられ、76.8%という高い発現率で血球減少症が認められ、好中球減少症(60%)、白血球減少症(49.3%)、血小板減少症(24.1%)、貧血(20.3%)の順に発現率が高かった。ただし、2頭を除き、軽度～中等度の減少であり、血球減少症による臨床徴候を示した症例はおらず、治療の変更はほとんどの場合必要ないことが強調されていた。重度の好中球減少(1,000/μL未満)を認める場合には、二次感染の可能性を考慮したり、ASMの変更を検討する必要があるが、遭遇頻度は低いと考えられる。

犬では、PBのブランドを切り替えた2頭のIE罹患犬において、投与量の変更がなかったにもかかわらず、運動失調などの副作用が生じた1例と、重度の群発発作が生じた1例の症例報告¹²があった。2症例とも血中PB濃度の大幅な変化が、切り替え前後で認められていた。症例数が少なく、正確な原因は不明とされているが、PBにかぎらず、ブランド切替時にはこういったことがおこり得ることを想定しておきたい。

犬におけるPBとフルコナゾールの薬物相互作用に関する論文¹³も発表されている。2頭の犬で併用によりPBの血中濃度が上昇し、副作用が生じたとの報告があった。フルコナゾールが有するCYP酵素阻害作用により、PBの血中濃度が上昇する可能性があることに留意されたい。また、PBが処方されている犬にZNSを追加するとPBの血中濃度が上昇した(10頭中9頭)という報告¹⁴も発表された。PBとZNSの併用時にはPBの副作用にも留意し、両者の血中濃度測定を行うことが重要と考えられた。

レベチラセタム (LEV)

ACVIMのコンセンサスレポートでは単剤使用については推奨レベルC、併用療法についても推奨レベルBと評価されている。

2023年にLEVに関するレビュー論文¹⁵が投稿された。この論文は総括すると、LEVは犬・猫において、忍容性が高いASMであり、獣医療での使用は増加傾向にあるものの、現時点では単剤療法としての役割は確立されていないという内容で、ACVIMのコンセンサスレポートから大きくアップデートされた印象はない。ただし、猫の聴原性反射てんかん(FARS)におけるミオクロニー発作については単剤使用の妥当性を示した。また、先天性門脈体循環シャントの手術前後での使用、低血糖発作(神経頭減少症)、外傷性脳損傷、認知機能障害が認めら

れる場合について、人や実験動物での報告をもとに、獣医療においても適応が拡大される可能性を示していた。

2024年には犬でもミオクロニー発作におけるLEVの有効性に関する論文¹⁶が発表された。この論文は単施設後ろ向き研究で特発性オクロニー発作と推定される犬5頭においてLEVが奏功したことを報告しており、ラフォラ病以外のミオクロニーてんかんについても、LEVを選択する根拠となり得そうだ。さらには高齢の猫における自然発症晩発性ミオクロニーてんかん（SLOME）においてもLEVが有効であったとする報告¹⁷がなされている。

また、LEVの徐放性製剤について、粉碎すると即放性製剤（一般的なLEV）に近い溶出結果を示すが、半分に分割した場合には、徐放性製剤に近い溶出結果を示すことが報告された¹⁸。現状、LEVの徐放性製剤は、500mg錠の輸入薬しかないため、分割により徐放特性が消失するなら、多くの小型犬では使用できないと考えられていたが、分割可能と判断されれば、小型犬においても、投与回数を減らすことができる徐放性製剤の使用が広がる可能性がある。ただし、*in vitro*の結果であるため、生体での実証が待たれる。

臭化カリウム（KBr）

ACVIMのコンセンサスレポートでは、単剤使用と併用療法の両方において、中程度の推奨レベルBと評価されている。

KBrについてもレビュー論文¹⁹が刊行されたが、基本的には既知の内容であった。論文の内容を総括するとKBrのよい点は、難治性のIE罹患犬での追加療法としての有効性が証明されていること、1日1回の投与でよいこと、肝機能低下を併発する犬などの特定の症例において、第一選択薬となり得ること、悪い点は副作用の重篤度が高いこと、特に猫では生命を脅かすレベルの好酸球性気管支炎の発症に関連すること、患者間での感受性が著しく異なるため、個々の患者にあわせた投与量調整を要すること、血中濃度の正確な測定が困難であること、食餌の変更で血中濃度に影響があること（臭化カリウムの薬物体内動態は塩化ナトリウムに類似し、かつ体液中濃度は総ハロゲン量として平衡しているので、低塩食では吸収が促進され、高塩食では吸収が阻害される）などがあげられていた。

イメピトイン（IMP）

ACVIMのコンセンサスレポートでは単剤使用について、PBと同じ推奨レベルAという最も高い評価を受け

ている。国内におけるアップデートとしては、2015年に犬用抗てんかん発作薬として承認された後、2024年より一部の動物病院に限定される形ではあるが、販売がスタートしたことだろう。ヨーロッパなどでは2013年以後、広く使用されてきたことから、犬に関するアップデートはあまりない。一方、猫では重要な報告²⁰があった。この論文は、猫のIE管理においてイメピトインがPBの有効な代替薬となり得るかどうかを評価しており、他施設共同、単盲検化、ランダム化、プラセボ対照試験が行われた。治療評価期間は15週間だった。イメピトイン群（30mg/kg BID、16頭）、フェノバルビタール群（2.5mg/kg BID、10頭）、プラセボ群（11頭、プラセボ投与開始後にてんかん発作が1回でも発現した場合、PB群またはIMP群に割り当てられる）に割り当てられ比較された。最終的な結果は、IMP、PBともに猫のIE治療において有効性と安全性を示した。てんかん発作頻度の減少は両群間で有意差は認められなかったが、PBは治療開始後の初回発作発生までの時間が延長した。副作用は両群とも多く認められたが、そのほとんどは中等度で一過性だった。なおIMPの副作用として、ALTの上昇、軽度の白血球減少、運動失調、沈鬱などが報告された。

その他

アメリカにおいて、一次診療施設におけるASM処方慣行が推察される調査が行われた²¹。全米に1,000を超える診療所を有するグループ病院を2020～2023年の間に受診した、IEが疑われる犬853頭が組み入れられ、第一選択薬はPB（34.9%）、LEV（31.3%）、ZNS（22.9%）、KBr（11.1%）の順であった。基本的にはACVIMのコンセンサスレポートの推奨事項に従っていることが推察されていた。この論文から日本、アメリカ、ヨーロッパとの相違点が感じられ、改めて、ASM治療において、薬へのアクセスのしやすさや各国の承認状況が影響することを感じさせる内容であった。

犬においてPB、ZNS、LEVの比較研究も行われた²²。IE犬100頭にLEV（n=34）、ZNS（31）、PB（35）の単剤療法を実施し、臨床転帰に関する飼い主の評価の比較を、単施設において後ろ向き研究として行っていた。結果は、ほとんどの飼い主が、IEを発症した犬にLEV、ZNS、またはPBの単剤療法を投与することで良好な転帰を得たと報告した。副作用については、PB群での発生率（77%）が高く、ZNS群での発生率（39%、 $P=0.0066$ ）が低かったが、QOLスコアについては、各群間の有意差は認められなかった。飼い主の視点からすれ

ば、3剤すべてが単剤療法の妥当な選択肢となる可能性が示唆されており、臨床現場での感覚に近い印象を受けた。

また、LEVの第二世代といわれるブリバラセタム (BRV) の薬物動態研究が健常猫で行われ、猫での忍容性が良好であることが示された²³。トピラマート (TPM) の徐放剤に関する薬物動態研究²⁴も健常猫で行われ、10mg/kg PO SID 30日間の投与で、定常状態の血中濃度を維持できた。しかしながら、臨床的に明らかな副作用は確認されなかったものの、8頭中4頭で潜在性貧血が確認され、安全性に疑問が生じる結果となった。これらの薬物動態研究は、猫でのASM治療に新しい選択肢が生まれることを期待させる内容であった。

おわりに

ZNSは、使用に際しエビデンスレベルが高まったと考えられるが、今後も新たな研究報告が続くことが予想される。また、猫での使用も広がりを見せている。同様にIMPについても猫での使用に関するエビデンスレベルの高い報告があがり、猫のASM治療における選択肢は確実に増えてきている。また、猫での投与方法について、PBおよびZNSで、q24hでの投与が検討されるような論文報告があり、続報が待たれる。LEVについては単剤使用での治療効果に関する論文報告が待たれるが、犬と猫の両方において、ミオクロニー発作での使用が推奨された。また、LEVの徐放性製剤が分割でも使用できる可能性がでてきており、こちらについても続報が待たれる。

参考文献

- Bhatti, S. F. M. et al. International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: Medical treatment of canine epilepsy in Europe. *BMC Vet. Res.* 11, (2015).
- Podell, M. et al. 2015 ACVIM Small Animal Consensus Statement on Seizure Management in Dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 30, 477–490 (2016).
- Charalambous, M., Pakozdy, A., Bhatti, S. F. M. & Volk, H. A. Systematic review of antiepileptic drugs' safety and effectiveness in feline epilepsy. *BMC Vet. Res.* 14, (2018).
- Mizuno, S., Asada, R. & Hasegawa, D. Questionnaire survey on the usage of antiseizure drugs for dogs and cats in Japanese veterinary hospitals (2020). *Veterinary Medicine and Science* vol. 8 1466–1471 Preprint at <https://doi.org/10.1002/vms3.810> (2022).
- Saito, M. et al. Clinical efficacy and tolerability of zonisamide monotherapy in dogs with newly diagnosed idiopathic epilepsy: Prospective open-label uncontrolled multicenter trial. *J. Vet. Intern. Med.* 38, 2228–2236 (2024).
- Thungrat K, et al. Efficacy of monotherapy with zonisamide and proposed reference interval in dogs with epilepsy: a cohort of 207 dogs (2011–2021). *J. Vet. Intern. Med.* 40, (2026).
- コンセーブ錠添付文書 [動物医薬品検査所：動物用医薬品データベース]
- Djani, D. M., Liou, M., Aravamuthan, S., Lau, V. & Cameron, S. A retrospective study of the efficacy of zonisamide in controlling seizures in 57 cats. *J. Vet. Intern. Med.* 38, 1092–1100 (2024).
- Yoshida, S., Maeda, S., Yonezawa, T. & Motegi, T. Evaluation of antiseizure medications including zonisamide in feline idiopathic epilepsy at a referral hospital in Japan. *Open Vet. J.* 13, 846–853 (2023).
- Mojarradi, A., De Decker, S. & Van Meervenne, S. Once-a-day oral treatment with phenobarbital in cats with presumptive idiopathic epilepsy. *J. Feline Med. Surg.* 25, (2023).
- Dohány, A., Gujja-de-Arespacochaga, A., Fux, D., Silberbauer, C. & Pakozdy, Á. A retrospective evaluation of phenobarbital-induced hematologic changes in 69 cats. *Vet. Clin. Pathol.* 52, 601–606 (2023).
- Abouzeid, J., De Risio, L., Stabile F. Does switching brands matter? Complications associated with switching between phenobarbital brands in two dogs with idiopathic epilepsy. *Vet. Rec. Case Reports* 11, (2023).
- Jaramillo, M. et al. Adverse Drug-Drug Interaction Between Phenobarbital and Fluconazole in Two Dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 39, (2025).
- Mahon, E., Marsh, O., Uriarte, A. & Stabile, F. The effect of oral zonisamide treatment on serum phenobarbital concentrations in epileptic dogs. *Front. Vet. Sci.* 11, (2024).
- Mastrocco, A., Prittie, J., West, C. & Clark, M. A review of the pharmacology and clinical applications of levetiracetam in dogs and cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 34, 9–22 (2024).
- Linder, J. et al. Use of levetiracetam for the successful treatment of suspected myoclonic seizures: five dogs (2016–2022). *Journal of Small Animal Practice* 65, 402–408 (2024).
- Liatis, T., Karpouzidou, A. & De Stefani, A. Spontaneous late-onset myoclonic epilepsy in cats: 15 cases (2015–2023). *J. Feline Med. Surg.* 27, (2025).
- Mondino, A., Nettifee, J. A., Papich, M. G. & Muñana, K. R. Dissolution Characteristics of Split and Crushed Levetiracetam Extended-Release Tablets in Comparison With Immediate-Release Formulation. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 48, 340–343 (2025).
- Gouveia, D., Mandigers, P. & Cherubini, G. B. Bromide: the good, the bad, and the ugly of the oldest antiseizure medication. *Frontiers in Veterinary Science* vol. 11 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1433191> (2024).
- Charalambous, M. et al. Antiseizure monotherapy with imepitoin or phenobarbital in feline idiopathic epilepsy: a multicenter, single-blinded, randomized and placebo-controlled study. *Front. Vet. Sci.* 13, (2026).
- Pompermaier, E., Morrison, J. A., Stabile, F. & De Risio, L. Retrospective study on canine idiopathic epilepsy treatment in primary care practices in the United States. *Front. Vet. Sci.* 13, (2026).
- Gristina, B. R., Waldron, R. J., Nettifee, J. A. & Muñana, K. R. Comparison of caregivers' assessments of clinical outcome in dogs with idiopathic epilepsy administered levetiracetam, zonisamide, or phenobarbital monotherapy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 261, 1020–1027 (2023).
- Jukier, T., Zhang, C., Arnold, R. D., Gross A. Single intravenous and oral dose pharmacokinetics of the antiseizure medication brivaracetam in healthy cats. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 47, 461–468 (2024).
- Graham, L. T. et al. The pharmacokinetics of single oral dose extended-release topiramate and adverse effects after multi-dose administration in healthy cats. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 46, 218–222 (2023).

特集

犬・猫のてんかん診療アップデート



犬と猫のてんかんとCBD： 基礎薬理から臨床応用まで

桑原 孝幸 先生（桑原動物病院 院長）

なぜCBDが話題となっているのか？

近年、医療・獣医療のみならず社会的にもカンナビジオール（cannabidiol：CBD）への関心が急速に高まっている。その背景には、欧米において人の小児難治性てんかん（Dravet症候群、Lennox-Gastaut症候群など）に対して高度精製CBD製剤（Epidiolex[®]）が承認され、臨床試験において発作頻度の減少が示されたことが大きい（日本では未承認薬）^{1, 2}。

一方、獣医領域においてCBD製剤の多くは医薬品ではなくサプリメントとして扱われており、医薬品と同等の有効性や品質管理が担保されているわけではない。さらに、飼い主主導でCBD製剤が導入されているケースも増加している。その結果、「CBD＝安全でよく効く」という有効性の過大評価（そもそもサプリメントなので有効性を論じることはできない）、製品間の品質差や副作用の過小評価が同時におこっている印象がある。したがって、一般臨床家としては、製剤特性（アイソレート、フルスペクトラム、ブロードスペクトラム）、製品の品質差、用量設定や副作用モニタリングなどを踏まえ、冷静に情報を整理した上で対応する必要がある。

本稿では、犬の薬剤抵抗性てんかんに対するCBDの臨床研究を整理し、現時点における臨床現場での現実的な活用法について解説する。

CBDの薬理学的背景： エンドカンナビノイドシステムと 抗けいれん作用について

CBDは、大麻草由来の植物性カンナビノイド（化学物質群）の一種である。代表的な成分として、精神活性作用を有する Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール（THC）と精神活性作用をほとんど示さないCBDが知られている。THCは麻薬取締法の規制対象となっているが、CBDは

精神作用以外の様々な作用を有し、かつ依存性が低いとされ、近年その医療応用の可能性が注目されている。

CBDが生体に作用する背景には、体内にあらかじめ存在する内因性調節系であるエンドカンナビノイドシステム（Endocannabinoid System：ECS）が存在する^{3, 6}。これはオピオイド受容体の発見とその後の内因性オピオイド（エンドルフィン）が同定された経緯と類似している。すなわち、CBDのような外因性物質という「鍵」が作用する背景には、生体内に本来備わった受容体を中心とした「鍵穴」による調節機構が存在している。

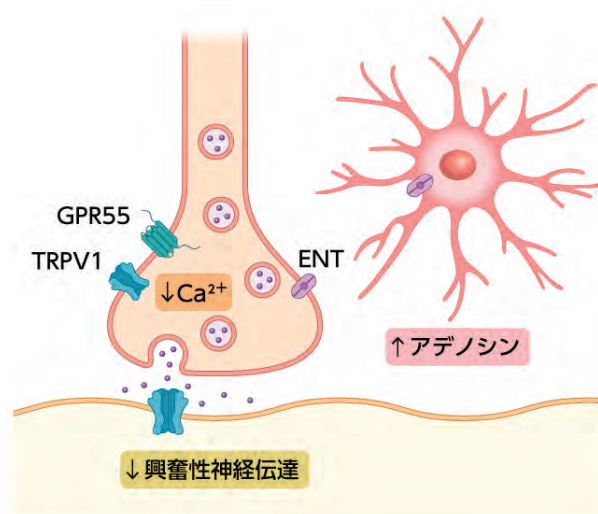


図1 CBDの抗てんかん作用における作用機序⁴

- ・CBDは、シナプス前細胞内カルシウム濃度の低下に基づいて神経細胞の興奮性を制限し、その結果、**神経伝達物質の過剰放出を防ぐことができる**と示唆されている。
- ・カルシウム濃度に対するこれらの効果は、Gタンパク質共役型受容体GPR55における機能的拮抗作用と一過性受容体電位バニロイド-1（TRPV1）の脱感作によって媒介されるという実験的証拠が示されている。
- ・さらに、CBDの作用機序として、細胞外アデノシン濃度への影響が提案されている。**アデノシンは内因性抗けいれん薬として作用し、発作の終息に寄与することができる**。
- ・アデノシンのこの作用は、カルシウムとカリウムのフラックスへの影響によって媒介されると提案されており、一方ではシナプス前神経伝達物質の放出に影響を与え、他方ではシナプス後の過分極に寄与し、グルタミン酸作動性NMDA受容体の活性化を低下させる。

ECSは、神経および免疫の機能を調整し、興奮と抑制のバランスを維持することで恒常性を保つシステムである³。ECSは主に、①CB1・CB2受容体、②内因性カンナビノイド（アナンダミド、2-AG）、③それらを分解する酵素（FAAHなど）から構成される^{3, 6}。特にCB1受容体は中枢神経系に豊富に発現し、内因性カンナビノイドがシナプス後部から逆行性に作用することで、神経伝達物質の放出を調整し、過剰な興奮を抑制する役割を担っている^{3, 4, 6}。

現在示唆されているCBDの抗けいれん機序としては、TRPV1受容体※1の調整、GPR55※2への拮抗作用、アデノシン再取り込み阻害、細胞内カルシウム動態の調節などが挙げられる^{4, 6}。これらはいずれも神経の興奮性を低下させる方向に働くと考えられている⁴。以上のことから、CBDは特定の単一チャネルのみを遮断する従来の抗てんかん発作薬とは異なり、複数のターゲットに干渉することで神経興奮の閾値を緩やかに修正・補助するモジュレーターとして位置づけられる。

犬の臨床研究からみたCBDの有用性

犬の薬剤抵抗性てんかんに対するCBDの臨床研究報告はまだ限られているが、2025年にCBDに関するシステマティック・レビューが報告⁵されたので、その情報から用量、有効性、副作用について解説する。

McGrath ら (JAVMA 2019)⁷

CBD群は2.5mg/kgをBID、12週間、既存抗てんかん薬へ追加投与された（ランダム化二重盲検試験）。この試験では、月間発作頻度は中央値で33%減少した（CBD前に平均4.0回/月→CBD後に平均2.7回/月）。

※1 TRPV1受容体

温度感受性Transient Receptor Potential (TRP) チャンネルは、感覚神経の細胞膜で強く発現し、温度のみならず多くの化学的・物理的刺激を感じるセンサーとして多様な生体機能に関わっている。TRPでもTRPV1、TRPV2、TRPV3、TRPV4、TRPA1、TRPM8が内因性カンナビノイドに応答する。CBDは、TRPV1/V2受容体とTRPV4受容体に対して、アゴニストとして結合し活性化させる。

※2 GPR55 (G-protein coupled receptor 55)

GPR55もGタンパク共役型受容体 (GPCR) であり、脳や副腎、脾臓、小腸などに存在している。炎症性の疼痛や神経因性疼痛や消化管機能の調整との関係が考えられているほか、骨代謝やがん細胞との関係性も注目されている。CBDはGPR55に対して、アンタゴニストとして拮抗的に働く。

ただし、 $\geq 50\%$ 発作減少率は、2/9頭でありプラセボ群と比較して有意差は認められなかった。また、血中CBD濃度が高いほど発作抑制効果が強まるという負の相関関係が明らかになった。副作用としては、ALP値の上昇や一部の犬に運動失調が認められたものの、深刻な行動変化はなかった。

Garcia ら (Front Vet Sci 2022)⁸

CBD/CBDA（カンナビジオール酸）リッチ抽出物を2mg/kg BIDで投与し、プラセボ群と比較したランダム化クロスオーバー試験では、発作頻度と発作日数ともに有意に減少した。さらに、 $\geq 50\%$ 発作減少率も43%（6/14頭）であった。また、ゾニサミド、フェノバルビタールや臭化カリウムの血清濃度におけるCBDの影響は認められなかったと報告されている。副作用は軽度のALP上昇、傾眠、軽度の運動失調が報告された。

Rozental ら (JVIM 2023)⁹

大規模な二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験で、薬剤抵抗性てんかん犬において初期試験の2.5mg/kg BID群では有意な治療効果が示されず、その後4.5mg/kg BIDへ増量した群では、総発作数と発作日数がプラセボより有意に改善した。ただし、 $\geq 50\%$ 発作減少率には有意差が認められなかった。この結果よりCBD治療には一定以上の濃度が必要であることが示唆された。副作用はALPとALT上昇が両用量で認められたこと、食欲低下と嘔吐が多いことが明らかとなった。

製剤に関する注意点

上記の3つの研究で使用されたCBD製剤は、純粋なCBDのみを含む「アイソレート」製品ではなく、CBDA、テルペン、超微量のTHCなどの他のカンナビノイドを含む「フルスペクトラム」製剤である。フルスペクトラム製剤はTHCが微量に含まれるため日本国内では使用・入手が制限される可能性がある。また、THC以外のカンナビノイドが複合的に含まれている「ブロードスペクトラム」製品も存在するが、海外輸入品の中には、THCが検出され問題となるケースも報告されている。これは製造工程においてTHCのみを完全に除去することが技術的に難しいことが一因と考えられる。さらに、CBD単独ではなく、他のカンナビノイドやテルペンと

の相互作用により薬理作用が増強される現象は「アントラージュ効果」と呼ばれている^{8, 9}。

以上のような背景から、現時点では「この用量が最適」と断定はできないが、筆者は、アイソレートのCBDサプリメントを低～中用量域の2～2.5mg/kg BIDで評価し、反応が乏しく副作用が許容される場合に限り、より高用量の4.5mg/kg BIDを検討している。ただし、いずれの段階でもALP/ALT（必要に応じて胆汁酸）を定期的にチェックしている。また本提案は、承認用量ではなく、あくまでも海外の論文で使用されたレンジを臨床的に読み替えた現実案である。

日本国内で流通しており、筆者自身が使用経験のある動物用のCBD製剤としては、CBDカゼインタブTM（販売元：共立製薬株式会社）あるいはペットノール（販売元：カルー株式会社）がある。CBDカゼインタブTMは、CBD（アイソレート）と加水分解牛由来カゼイン（カゼイン）をバランスよく配合した犬・猫用の健康補助食品であり、動物が自発的に食べてくれるように嗜好性を改良している。一方、ペットノールはCBD（アイソレート）とココナッツ由来のMCTオイルと配合された液状製品であり、無味無臭で味やにおいに敏感な動物にも与えやすい製品となっている。

猫のエビデンス：現時点では治験なし

本稿の執筆時点において、猫のてんかんに対する発作抑制効果を検証した臨床試験データは十分に報告されて

いない。一方で、健常猫を対象とした薬物動態および安全性の報告は存在し、給餌条件や製剤により血中濃度が大きく変動し得ることが示唆されている¹⁰。そのため、猫にCBDを提案する場合には、効果・用量・長期安全性については不明な点が多いことを明示し、補助的介入として位置づける必要がある。

おわりに

犬の薬剤抵抗性てんかんは、CBDの追加で発作頻度・発作日数が減る可能性があるが、 $\geq 50\%$ 発作減少率は一貫して高い数値ではないため、過大な期待はできない。つまり、CBDは多剤併用でもコントロールが困難な症例やQOL改善を目的とした補助療法としての位置づけが現実的である。また、肝酵素（ALT・ALP）上昇には注意が必要であり、導入前後の検査と継続モニタリングが必須となる。さらに、高用量投与では、食欲低下や嘔吐が増える可能性が示されている。

最後に、CBDは多領域で研究されている一方で、製品のTHC混入や受動曝露の可能性も含め安全性が完全に証明されているわけではないため、我々臨床家は、「軽いサプリ」としての扱いを避けるべきである。今後もCBDの認知度が高まると思われるが、さらなる大規模な無作為化盲検対照試験、アイソレートとフルスペクトラムの比較、長期投与時における有効性、適切な投与量、副作用や薬物相互作用の検討が必要である。

参考文献

1. FDA Approves First Drug Comprised of an Active Ingredient Derived from Marijuana to Treat Rare, Severe Forms of Epilepsy. FDA news release. 2018 June 25.
2. Maa E et al. The case for medical marijuana in epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Jun 55(6):783-786.
3. Zou S et al. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *Int J Mol Sci*. 2018 Mar 13;19(3):833.
4. Potschka H et al. Cannabidiol in canine epilepsy. *Vet J*. 2022 Dec 290:105913.
5. Jensen HA et al. Cannabidiol treatment for refractory idiopathic epilepsy in dogs: A systematic review with risk of bias assessment. *Prev Vet Med*. 2025 Dec 245:106649.
6. Ukai M et al. The clinical use of cannabidiol and cannabidiolic acid-rich hemp in veterinary medicine and lessons from human medicine. *J Am Vet Med Assoc*. 2023 Mar 23;261(5):623-631.
7. McGrath S et al. Randomized blinded controlled clinical trial to assess the effect of oral cannabidiol administration in addition to conventional antiepileptic treatment on seizure frequency in dogs with intractable idiopathic epilepsy. *J Am Vet Med Assoc*. 2019 Jun 1;254(11):1301-1308.
8. Garcia GA et al. Safety and efficacy of cannabidiol-cannabidiolic acid rich hemp extract in the treatment of refractory epileptic seizures in dogs. *Front Vet Sci*. 2022 Jul 29;9:939966.
9. Rozental AZ et al. The efficacy and safety of cannabidiol as adjunct treatment for drug-resistant idiopathic epilepsy in 51 dogs: A double-blinded crossover study. *J Vet Intern Med*. 2023 Nov-Dec;37(6):2291-2300.
10. Jukier T et al. Disposition of a single oral dose of a cannabidiol medication in healthy cats. *Front Vet Sci*. 2023 May 26;10:1181517.

特集

犬・猫のてんかん診療アップデート



脳腸連関と食事療法

中塚 一将 先生 (ネスレ日本株式会社 ネスレ ピュリナ ペットケア ペットスペシャリティ事業統括部、学術部長)

はじめに

てんかんの治療には様々な選択肢があるが、最も一般的で最初に導入するものとして抗発作薬を用いた治療が挙げられる。その他の選択肢としては栄養介入、てんかん外科、環境・ストレス管理などが挙げられ、これらを組み合わせながら治療していくことでよりよいアウトカムも期待できる。また、日本ではほとんど実施されていないが、海外では糞便移植もてんかん治療の選択肢として存在する。本項では、選択肢の1つとして脳腸連関と食事療法の視点から、てんかん治療について考える。

脳腸連関とは

腸は脳から独立した神経ネットワークを持ち、独立した活動ができるため「第二の脳」とも呼ばれる。しかし、

脳と腸は互いに影響を及ぼすことも知られており、この双方向の関係のことを「脳腸連関」と呼ぶ。この関係のなかには神経内分泌系、神経免疫系、神経系、体液性経路などを介する経路が存在し、腸と脳は相互に活動が調節され得る（図1）。この脳腸連関に関わる可能性が示されている疾患は多数あるが、認知機能不全、不安、てんかんなどもこのなかには含まれる^{1~4, 6}。

てんかんに対する食事療法と腸内細菌の関わり

ケトン食療は古くからてんかんの発作抑制効果が知られる治療アプローチの1つであるが、その作用機序の一端を腸内細菌叢が担うことが、UCLAの研究グループによって示されている⁴。てんかんモデルマウスを用いた研究が実施され、マウスに対するケトン食の給与によ

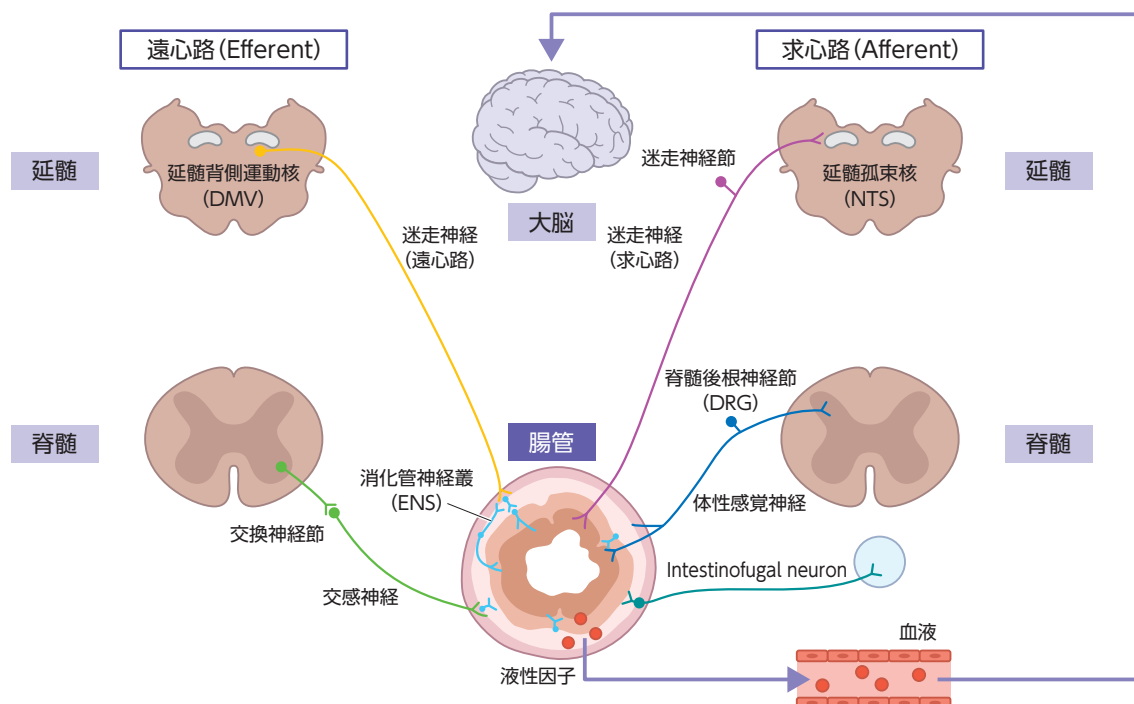


図1 脳腸連関の概要

り

特定の腸内細菌が増加し、それが発作抑制作用の発現に必要であるとしている。

別の研究では、特発性てんかんをもつ犬にMCT添加食を給与し、その後の16S rRNA解析により腸内細菌叢がどのように変化するか評価している⁵。この研究では、MCT添加食の給与により、腸内細菌のα多様性が有意に増加し、5-7N15株を含む*Bacteroidaceae*（神経保護・非攻撃行動に関連すると考えられている菌群）が増加したことが示されている。

1ヵ月間のMCT添加食の給与が薬剤感受性てんかん（drug-sensitive epilepsy : DSE）犬と薬剤抵抗性てんかん（drug-refractory epilepsy : DRE）犬にどのような影響を及ぼすのか検証したGarciaらの研究では、いずれの犬においても*Actinobacteria*を減少させるとともに、発作頻度の低下をもたらしたと報告されている⁶。さらに、DRE犬とDSE犬との間で、ベースラインにおける腸内細菌叢のパターンが異なることも示されている。DSE犬のベースラインの腸内細菌叢は非てんかん犬のものと類似しており、MCT添加食により*Firmicutes*門が減少し、*Bacteroidetes*門および*Fusobacteria*門は増加した。一方で、DRE犬ではこれとは逆の変化を示しており、MCT添加食がDREまたはDSEの犬間の腸内細菌叢の差異を軽減することに役立つ可能性が示唆されている。日本国内ではMCT添加食としてネスレ ピュリナ ペットケアよりニューロケア[®]が発売されている。

犬のてんかん治療の一環としての糞便移植

近年、てんかん治療における糞便微生物叢移植（FMT）の可能性が探られている。特にDREでは、不安行動や注意欠陥多動症（ADHD）様行動などの行動学的合併症が多く、生活の質（QOL）を大きく損なうとされる。こうした背景の中、Watananguraらのパイロット研究では、DREを有する犬9頭に対し、2週間間隔で3回のFMTを実施し、3・6ヵ月後まで追跡した⁷。その結果、ADHD様行動、不安・恐怖行動が改善し、QOLも向上したことが報告されている。さらに、尿中神経伝達物質の解析では、興奮性のアスパラギン酸・グルタミン酸の低下と、抑制性のGABAの上昇、ならびにGABA/グルタミン酸比の上昇が確認された。これらはFMTが腸内細菌叢を介して神経伝達に影響を与えた可能性を示唆している。一方で、発作頻度の改善は限定的であったと報告している。これは、FMTが主に「行動・精神症状の緩和」に寄与し、発作そのものへの効果は今後の研究課題であることを示している。

おわりに

てんかんに関連した脳腸連関と食事療法は確立途上であるものの、今後の研究が進展することでDREの患者に対する新たな治療選択肢の提供や、個別患者に対する最適な治療オプションの提供などに繋がることが期待されるであろう。

参考文献

1. Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2017). Gut-brain axis in 2016: Gut-brain axis in 2016: Brain-gut-microbiota axis - mood, metabolism and behaviour. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 14(2), 69-70. doi: 10.1038/nrgastro.2016.200
2. Köhler, C. A., Maes, M., Slyepchenko, A., Berk, M., Solmi, M., Lancot, K. L., & Carvalho, A. F. (2016). The gut-brain axis, including the microbiome, leaky gut and bacterial translocation: Mechanisms and pathophysiological role in Alzheimer's disease. *Current Pharmaceutical Design*, 22(40), 1-15. doi: 10.2174/1381612822666160907093807
3. McGowan, R. T. S., Barnett, H. R., Czarnecki-Maulden, G. L., Si, X., Perez-Camargo, G., & Martin, F. (2018). Tapping into those 'gut feelings' : Impact of BL999 (*Bifidobacterium longum*) on anxiety in dogs. *Veterinary Behavior Symposium Proceedings*, Denver, CO, pp. 8-9.
4. Christine A., Olson, Helen E., Vuong, Jessica M., Yano, Qingxing Y., Liang, David J., Nusbaum, Elaine Y. Hsiao. (2018). The Gut Microbiota Mediates the Anti-Seizure Effects of the Ketogenic Diet. *Cell Volume 173, Issue 7, 14 June 2018, Pages 1728-1741.e13*
5. Rachel Pilla., Tsz Hong Law., Yuanlong Pan., Brian M. Zanghi., Qinghong Li., Elizabeth J. Want., Jonathan A. Lidbury., Jan S. Suchodolski., Holger Andreas Volk. (2020) The Effects of a Ketogenic Medium-Chain Triglyceride Diet on the Feces in Dogs With Idiopathic Epilepsy. *Front. Vet. Sci.*, Volume 7
6. Sylvia Garcia-Belenguer., Laura Grasa., Jorge Palacio., Jon Moral., Belén Rosado. (2023) Effect of a Ketogenic Medium Chain Triglyceride-Enriched Diet on the Fecal Microbiota in Canine Idiopathic Epilepsy: A Pilot Study. *Vet. Sci.* 2023, 10(4), 245
7. Antja Watanangura., Sebastian Meller., Nareed Farhat., Jan S. Suchodolski., Rachel Pilla., Mohammad R. Khattab., Bruna C. Lopes., Andrea Bathen-Nöthen., Andrea Fischer., Holger A. Volk. (2024) Behavioral comorbidities treatment by fecal microbiota transplantation in canine epilepsy: a pilot study of a novel therapeutic approach. *Front. Vet. Sci.*, 21. Volume 11

特集

犬・猫のてんかん診療アップデート



てんかん重積および群発発作の治療管理

笹岡 一慶 先生（北海道大学大学院獣医学研究院附属動物病院 脳神経内科）

てんかん重積状態の概念のアップデート

てんかん重積状態（SE：Status epilepticus）を一言で表現するならば、「止まらないてんかん発作」である。

国際獣医てんかん特別委員会（IVETF：International veterinary epilepsy task force）のコンセンサスレポート¹では「てんかん重積状態は多くの患者における最も主要な発作型の持続時間を超えても臨床徴候が止まらないてんかん発作、あるいは発作間での中枢神経機能の回復がない反復性のてんかん発作」と定義され、さらに「(a)5分以上持続するてんかん発作、(b)意識の完全な回復なしに2回以上発生する全般てんかん発作」と臨床的に定義される。

IVETFの定義からみると「長いてんかん発作」であるが、本質を理解するにはちょっと遠い。病態理解には、2015年に国際抗てんかん連盟（ILAE：International league against epilepsy）が提唱した定義が助けになる。「てんかん重積状態とは、発作停止機構の破綻、あるいは（時点t1以降の）異常に遷延する発作を引き起こす機構が惹起された状態である。また発作型や持続時間によっては、（時点t2以降に）神経細胞死、神経細胞障害、神経ネットワーク変化を含む長期的な後遺症をもたらす状態である」という記載であり、時間の概念が定義のなかに含まれる²。キーワードは「発作停止機構の破綻」である。

てんかん発作は、複数の発作停止機構（膜電位の過分極、エネルギー枯渇、グルタミン酸枯渇、GABA過剰、同期性低下など）により自発的に終息する性質をその本質にもつ³。だからこそ、通常のてんかん発作は1～2分で、何もせずとも終息するのである。しかし、何らかの状況において発作停止機構が破綻すると勝手に止まらなくなってしまう。その病態こそが「てんかん重積状態」なのである。ILAEの定義内では、これ以上持続すると発作が自然に停止しがたいタイミングを時点t1、こ

れ以上神経興奮が長期化してしまうと後遺症を生じるタイミングを時点t2とし、時間的な概念を導入している。t2以降は神経細胞死を含む障害が生じうるので、t1を超えた場合にはt2に至る前に治療を開始し、t2に至らないようにすることが初期の治療コンセプトになる。強直間代性けいれんではt1が5分、t2が30分とされ、意識障害を伴う焦点性発作ではt1が10分、t2が60分以上とされる。

これらを踏まえ、てんかん重積状態の私なりの飼い主への説明としては、「通常のてんかん発作は1～2分で勝手に終わる性質があるが、たまにその止まるための仕組みが壊れることがあり、その時には勝手に止まらなくなってしまう。5分以上続く発作はそれ以上続く可能性があり、30分を超えてくると脳にダメージが出てきてしまう。そのままでは止まらない発作なので、薬剤で無理矢理止めてダメージに繋がらないようにする必要がある」となってくる。病態と治療点を合わせて説明することができる文言である。

てんかん重積状態のステージ

2023年に発表された米国獣医内科学会（ACVIM：American college of veterinary internal medicine）コンセンサスレポート⁴においても時間的な概念（ステージ）が用いられている（図1）。病態と治療（薬剤への感受性）から4ステージに分けて考えられており、発症から時間がどれくらい経過しているのかを意識して治療に臨む必要がある。

ステージ1

早期てんかん重積状態 Impending SE

通常のてんかん発作よりは長く持続しており、自己終息機構（発作停止機構）の破綻へと至る可能性を十分に考慮し治療介入を開始するステージ。1st line治療とし

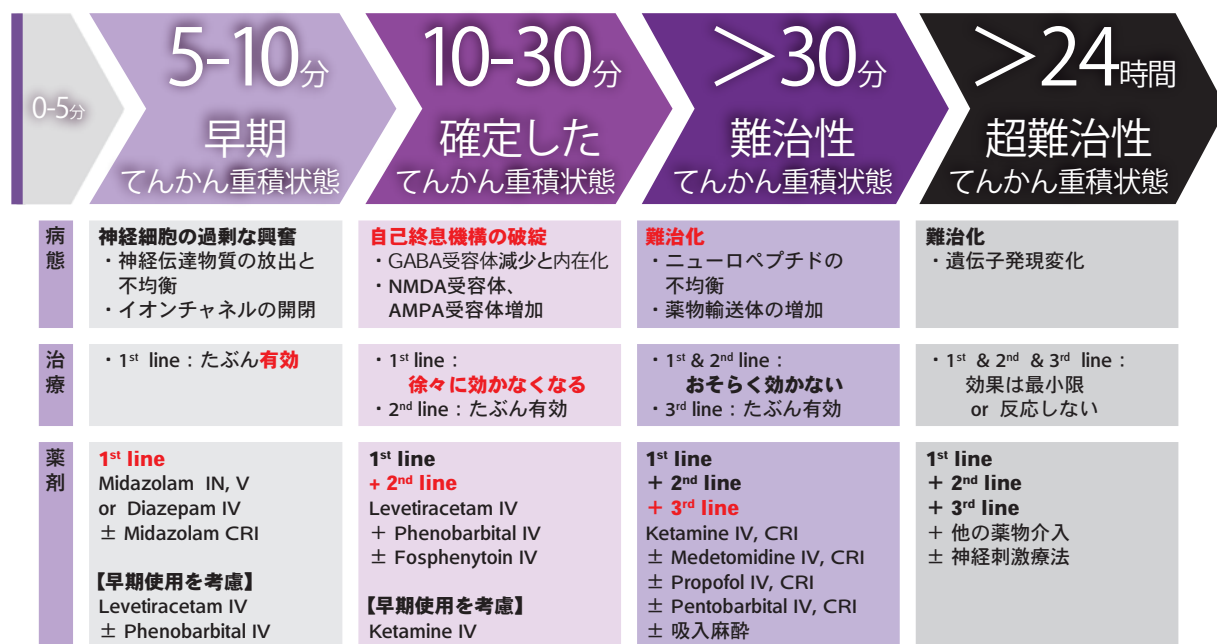


図1 てんかん重積状態のステージ

ては、即効性があり短時間作用のベンゾジアゼピンを使用する。静脈ルートが確保できている状況ならば、ジアゼパムやミダゾラムの静脈内投与、静脈ルート確保ができていない病院外（自宅）や外来ではミダゾラムの鼻腔内噴霧を行う。短時間作用であるベンゾジアゼピンの効果が下がっていくことを想定し、ベンゾジアゼピンよりはカバー時間が長いレベチラセタムやフェノバルビタールの使用を考慮する。

ステージ2

確定したてんかん重積状態 Established SE

10分を過ぎると勝手に止まることは期待しがたく、すなわち自己終息機構の破綻であり、てんかん重積状態として確定的なステージである。神経細胞傷害に至る前にてんかん発作を止めることが重要である。細胞レベルの病態としては、抑制系であるGABA受容体の細胞膜上での減少化が生じ、GABA作動であるベンゾジアゼピンが徐々に効果を発揮しなくなってくる。したがって、1st lineをくり返し使うのではなく、2nd line治療のレベチラセタム、フェノバルビタール、ホスフェニトインなどのやや長時間作用の抗てんかん発作薬を使用する。また、興奮系であるNMDA受容体やAMPA受容体が細胞膜上に増加してくるため、NMDA受容体拮抗薬であ

るケタミンの使用を考慮する。

ステージ3

難治性てんかん重積状態 Refractory SE

30分を超え、難治化し、かつ神経細胞の傷害が生じてくるステージである。ここに至るまでに1st lineと2nd lineが使用されているにもかかわらず発作が止まらないことから、これらの効果は限定的に留まっていると判断する。この状況では、麻酔薬を使用し、神経活動を強く抑制する必要がある。3rd lineとしてケタミン、メドミジン、プロポフォール、ペントバルビタール、吸入麻酔薬などの使用を考慮する。薬剤によっては呼吸停止や低血圧などの副作用が発生するため、挿管、人工呼吸管理、血圧管理などの介入が必要になってくる可能性がある。

ステージ4

超難治性てんかん重積状態 Super-refractory SE

ここに至るすべての治療を十分に施したにもかかわらず発作が止まらないステージである。このステージではエビデンスがある治療はない。マグネシウム投与、低体温療法、ステロイド、神経刺激療法（磁気刺激療法、迷走神経刺激療法）などが挙げられる。国内においては、

てんかん外科という選択肢も挙がってくる（同誌の平嶋先生、浅田先生の記事 p.00「てんかん外科」を参照されたい）。

てんかん重積状態の治療のアップデートいろいろ

各ステージで使用する薬の用量は、ACVIM コンセンサスを参照いただきたい。いくつかの知っておきたい治療とポイントについて五月雨式に紹介する。

ミダゾラムの鼻腔内噴霧 IN

ベンゾジアゼピンの1st line 治療としての選択肢の1つである。30～100 μm のミストを噴霧するデバイスを用いて（図2）、鼻腔内の奥まで薬剤を散布し、嗅神経／三叉神経から脳組織／CSF に薬剤が到達する。全身循環を介さず、さらに血液脳関門（BBB）も介さない。そのため急速な効果が期待できる。発作消失までの時間は、静脈投与64秒（8～300秒）と比べて鼻腔内投与33秒（12～294秒）と報告され、ほぼ同等と考えられる⁵。

注意したいのは、本法のキモはミダゾラムそのものというより鼻腔内噴霧デバイスを使用することにある。自宅での緊急用投与薬として処方することもあるが、その場合、飼い主には生理食塩水などで実際に噴霧の練習をしてもらい、デバイスに慣れてもらうことも重要だろう。小型犬で1回の投与量が少量の場合、ハブやデバイス内



図2 ミダゾラムの鼻腔内噴霧

のスペースが相対的に大きくなってしまい、必要量が鼻腔内に投与できていない可能性にも注意したい。短頭種などでもある程度練習が必要であろう。

ミダゾラムの定量持続点滴 CRI

用量調整や減薬といった治療コントロールしやすいベンゾジアゼピンの投与方法で、呼吸抑制が挿管を必要とするほど強く出ずに発作を抑制できる可能性がある⁶。

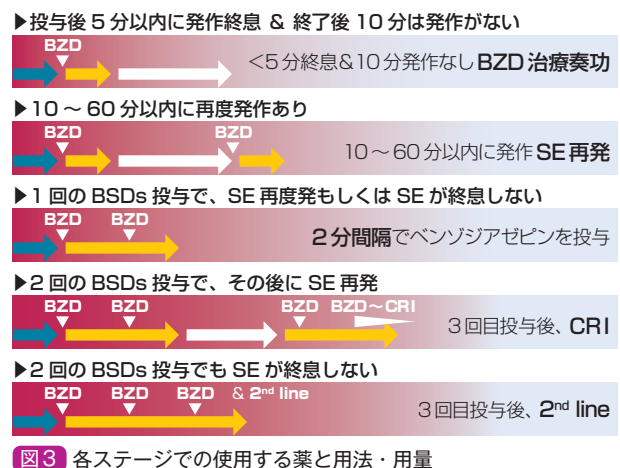
ACVIM コンセンサスレポート的には、ベンゾジアゼピンが効果を発揮するシュチュエーションのなかでの使用が推奨されている（図3）。

ジアゼパムの坐薬

海外にはゲル状の注腸製剤があり、薬物動態がよいのだが、日本で使用可能なジアゼパム坐薬（ダイアップ®）はてんかん発作の早期抑制効果を望みにくい。溶けて効果を出すまでに15分程度かかるとされる。つまり、目の前でおきている発作をすぐに止める効果は望みにくい。逆手にとって、一度発作をおこすと数時間以内に群発してしまうようなタイプの症例には好適応と考えられる。

ベンゾジアゼピンの種類

エビデンスの質がよいのは、ミダゾラム静脈投与、ミダゾラム鼻腔内噴霧、ジアゼパム静脈投与である。ジアゼパム定量持続点滴、ジアゼパム経直腸（ゲル製剤）、ロラゼパム静脈投与も中等度の確実性をもっている。ミダゾラムもジアゼパムもどちらも有効とされる。ACVIM



コンセンサスレポート的にはミダゾラムを推奨しており、確かに薬剤自体の安定性（遮光ではない、プラスチックへの吸着性がない、など）、ハンドリングのしやすさはジアゼパムよりも優れる。

投与経路の異なる2種類の

フェノバルビタール注射液

国内には筋肉注・皮下注のフェノバル®注射液（フェノバルビタール）と、静脈注のノーベルバル®静脈注（フェノバルビタールナトリウム）の2種類がある。前者は、静脈投与が原則禁忌とされる。水に溶けにくいフェノバルビタールを有機溶媒で溶解させているため、静脈内投与するとフェノバルビタールが結晶化して析出し、微細血管の塞栓症が生じる可能性が指摘されている。後者は水に溶けやすい成分として開発されたため、静脈投与が可能である。施設内で両方の薬剤が混在したとき、誤投与がおこり得るため十分に注意されたい。なお、薬価がまったく違うので、導入時には費用面も考慮するべきであろう。ACVIMコンセンサスレポートには静脈注のフェノバルビタールとして記載されている。

ホスフェニトイン

ベンゾジアゼピン投与後の2nd lineとして、レベチラセタム、フェノバルビタールと並んで長時間の効果を期待して使用される。国内でも入手可能だが、高額な点、嘔吐32%、不整脈9%の副作用が認められた点⁷には注意が必要である。

ケタミン

てんかん重積状態の分子生物学的病態が解明されるにつれ、GABA受容体、NMDA受容体が細胞膜上で増減することが明らかになり、機序の側面から着目されるようになった。GABA受容体をターゲットとできないステージではNMDA受容体が治療標的となりうるので、ケタミンを使用しようということである。しかしながら、ケタミン自体が発作誘発性を発揮するてんかんのタイプもあるため、1st line（ベンゾジアゼピン）や2nd line（フェノバルビタール、レベチラセタム）で効果が得られないてんかん重積状態に対して使用する意識をもっておきたい。あくまで、3rd lineの薬剤と理解しておきたい。

ケタミンは頭蓋内圧亢進を誘発するとされ、長らく頭蓋内疾患では禁忌と考えられていた。しかし、近年の研究では鎮静人工呼吸管理下では脳圧は上がらないとするものもあり⁸、頭部外傷での鎮静薬としても使用が検討されている。全身血圧、頭蓋内圧、脳灌流圧を意識し、脳血流を意識した麻酔コントロールが必須であろう。

イソフルラン

難治性てんかん重積状態、超難治性てんかん重積状態にイソフルラン麻酔を使い、発作自体は抑制できたと報告される⁹。しかしながら、27%の症例でイソフルランを切っていくと発作が再発するとのことであった。犬では様々な薬剤の後に、猫では比較的早い段階で発作コントロールを達成するために吸入麻酔薬の選択は取り得る。吸入麻酔薬から離脱する前に抗てんかん発作薬の血中濃度が十分に保たれている状況までもっていくことは必須である。

アルファキサロン

プロポフォールとの比較研究が報告されている。プロポフォールの発作消失が60%、アルファキサロンが50%とされ、同等に使えることが示された¹⁰。犬の症例を対象とした報告であるが、プロポフォールを長期間使いにくい猫での治療可能性に期待がもてる。

追加投与は不要、と判断するのはいつ？

ACVIMコンセンサスレポートによれば、治療内容が安定して24～48時間発作がない場合に、それ以上の追加投与は不要と判断する。あまり急ぎすぎてもよくないが、医療も含めて、その時間には根拠がない。合併症の発生など麻酔薬や鎮静をかけ続けることにリスクがある場合には、12時間程度ともされる。結局、ある程度の時間そのまま維持し、どこかで覚醒させてみて判断ということにはなる。

もう一点、「発作がない」とは何だろうか？ 多くの重積治療の研究において発作が止まったとは、運動徴候の消失を示す。運動徴候（＝けいれん）が止まることが最も重要であることに、異論はない。しかし、てんかん重積状態におけるけいれんが止まった後にも、脳波上の発作活動が継続していることがあり、これを非けいれん性てんかん重積（NCSE：non-convulsive status epilepticus）

と呼ぶ。これまで話してきたてんかん重積状態は、NCSEに対してけいれん性てんかん重積（CSE：convulsive status epilepticus）と呼ばれる。NCSEはCSEの治療後一定数の症例で生じるとされており、意識障害が遷延する原因になったりする。現状NCSEが難しい点は2点で、1つ目は脳波検査を実施しないと絶対に分からない点、2つ目は治療対象とするべきか、どこまで抑えるべきかの結論が人でも明確でない点、である。もし脳波計を保有している施設でてんかん重積状態をみている場合には、脳波検査を使用していただくと、バチバチに発作活動なのか、そこそこ収まっているのか、そのあたりは確認でき、複数の症例を重ねていくと治療結果との関連がみえてくるかもしれない。

どのように複数の薬剤を減薬していくのか？

ACVIMコンセンサスレポートによれば、減薬は一剤ずつで、基本的には最も新しく追加したものを順に減らしていく。吸入麻酔薬、プロポフォール・ペントバルビタールCRI、ケタミンCRI、メドミジンCRI、ベンゾジアゼピンCRIという順番になることが想定される。「吸入麻酔薬は比較的早く減薬してよい」と記載がある。一方、CRIの減薬は、一剤ずつで4～6時間毎に25～50%ずつ漸減する。つまり、とても時間をかける必要がある。途中で発作が再燃した場合、下げる直前の用量に戻して、24～48時間程度待ち、再度減薬を試みる。

2nd lineとして投与したレベチラセタムやフェノバルビタールは退院まで基本的に継続する。てんかんの場合は長期投与の用量に調整をしていく。反応性発作の場合、入院中は最小用量で継続しておく。

群発発作の治療

24時間に2回以上の発作がおこる場合が群発発作と定義される。しかし、1日に10回おこる場合と、朝6時と夜22時に2回おきた場合が同一の定義のなかに入っているのは違和感を覚える。高頻度ではてんかん重積状態に準じた対応が必要とされるが、明確な線引きはない。

12時間に3回以上の発作を急性反復性発作acute repetitive seizuresとしててんかん重積状態と共に治療を試みた報告はあるため¹¹、1つの参考にはなる。

高頻度の群発発作では、てんかん重積状態と同様に発作の抑制と予防が必要となる。これには、ベンゾジアゼピンやレベチラセタムが挙げられている。てんかん重積状態と異なる点をピックアップすると、経口投与が選択肢になる点、長時間作用型ベンゾジアゼピン（クロナゼパム）の存在、レベチラセタムパルス療法などが挙げられる。レベチラセタムパルス療法は、飼い主判断でスタートしてもらう治療で、最初の発作もしくは発作前症状の発現をトリガーとし、高用量のレベチラセタムを経口、経直腸、IMなどで投与開始する。その後、やや用量を下げてTIDのレベチラセタムを追加して内服し、48時間にわたって発作がなければレベチラセタムを休薬し、通常の抗てんかん発作薬の治療のみに戻す。常にレベチラセタムを内服し続けるのと同じくらいには発作頻度を抑えることができるのではないかと報告がある¹²。発作をおこす日数自体は少ないが、一度発作をおこすと群発発作に移行しやすい症例で上手くフィットすることがある。もちろん、ポイントのみの治療であるパルス療法だけでてんかんをコントロールすることはNGで、維持で継続内服する抗てんかん発作薬（ゾニサミドやフェノバルビタール、イメピトイン）がベースに必要である。

おわりに

ACVIMコンセンサスレポート⁴があまりによくまとまっているので、今後10年はこれを参考に診療を行うとよいと感じる。ぜひお手元に確保し、サプリメントデータまで読んでいただきたい。

また、冒頭で解説したとおり、てんかん重積状態を「長い」発作ではなく、「止まらない」発作と理解していただくと、飼い主への説明や治療への介入もすんなりいくのではないかと思います。

参考文献

1. Berendt M, Farquhar RG, Mandigers PJ, Pakozdy A, Bhatti SF, De Risio L, Fischer A, Long S, Matiassek K, Muñana K, Patterson EE, Penderis J, Platt S, Podell M, Potschka H, Pumarola MB, Rusbridge C, Stein VM, Tipold A, Volk HA. International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC Vet Res.* 2015 Aug 28;11:182. doi: 10.1186/s12917-015-0461-2. PMID: 26316133; PMCID: PMC4552272.
2. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, Shorvon S, Lowenstein DH. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia.* 2015 Oct;56(10):1515-23. doi: 10.1111/epi.13121. Epub 2015 Sep 4. PMID: 26336950.
3. Lado FA, Moshé SL. How do seizures stop? *Epilepsia.* 2008 Oct;49(10):1651-64. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01669.x. Epub 2008 May 21. PMID: 18503563; PMCID: PMC2738747.
4. Charalambous M, Muñana K, Patterson EE, Platt SR, Volk HA. ACVIM Consensus Statement on the management of status epilepticus and cluster seizures in dogs and cats. *J Vet Intern Med.* 2024 Jan-Feb;38(1):19-40. doi: 10.1111/jvim.16928. Epub 2023 Nov 3. PMID: 37921621; PMCID: PMC10800221.
5. Charalambous M, Volk HA, Tipold A, Erath J, Huenerfauth E, Gallucci A, Gandini G, Hasegawa D, Pancotto T, Rossmeis JH, Platt S, De Risio L, Coates JR, Musteata M, Tirrito F, Cozzi F, Porcarelli L, Corlazzoli D, Cappello R, Vanhaesebrouck A, Broeckx BJG, Van Ham L, Bhatti SFM. Comparison of intranasal versus intravenous midazolam for management of status epilepticus in dogs: A multi-center randomized parallel group clinical study. *J Vet Intern Med.* 2019 Nov;33(6):2709-2717. doi: 10.1111/jvim.15627. Epub 2019 Oct 3. PMID: 31580527; PMCID: PMC6872604.
6. Bray KY, Mariani CL, Early PJ, Muñana KR, Olby NJ. Continuous rate infusion of midazolam as emergent treatment for seizures in dogs. *J Vet Intern Med.* 2021 Jan;35(1):388-396. doi: 10.1111/jvim.15993. Epub 2020 Dec 16. PMID: 33325618; PMCID: PMC7848341.
7. Patterson EE, Leppik IE, Coles LD, Podell M, Vite CH, Bush W, Cloyd JC. Canine status epilepticus treated with fosphenytoin: A proof of principle study. *Epilepsia.* 2015 Jun;56(6):882-7. doi: 10.1111/epi.12994. Epub 2015 May 7. PMID: 25953073; PMCID: PMC4457548.
8. Himmelseher S, Durieux ME. Revising a dogma: ketamine for patients with neurological injury? *Anesth Analg.* 2005 Aug;101(2):524-534. doi: 10.1213/01.ANE.0000160585.43587.5B. PMID: 16037171.
9. Sarpekidou E, Polyzois G, Papageorgiou V, Savvas I, Polizopoulou Z, Kazakos G. Isoflurane treatment for refractory and super-refractory status epilepticus in dogs. *Front Vet Sci.* 2024 Mar 8;11:1338894. doi: 10.3389/fvets.2024.1338894. PMID: 38523714; PMCID: PMC10957526.
10. Al Kafaji T, Corda A, Charalambous M, Murgia E, Tartari I, Puci M, Debidia P, Gallucci A. Efficacy and safety of alfaxalone compared to propofol in canine refractory status epilepticus: a pilot study. *Front Vet Sci.* 2024 Jul 8;11:1383439. doi: 10.3389/fvets.2024.1383439. PMID: 39040816; PMCID: PMC11260799.
11. Hardy BT, Patterson EE, Cloyd JM, Hardy RM, Leppik IE. Double-masked, placebo-controlled study of intravenous levetiracetam for the treatment of status epilepticus and acute repetitive seizures in dogs. *J Vet Intern Med.* 2012 Mar-Apr;26(2):334-40. doi: 10.1111/j.1939-1676.2011.00868.x. Epub 2012 Feb 1. PMID: 22295898.
12. Packer RM, Nye G, Porter SE, Volk HA. Assessment into the usage of levetiracetam in a canine epilepsy clinic. *BMC Vet Res.* 2015 Feb 7;11:25. doi: 10.1186/s12917-015-0340-x. PMID: 25889090; PMCID: PMC4328478.

特集

犬・猫のてんかん診療アップデート



診断検査系—MRI—

濱本 裕仁 (酪農学園大学 獣医学群 獣医学類 伴侶動物外科学ユニット)

はじめに

磁気共鳴画像法 magnetic resonance imaging (MRI) は神経疾患において最も用いられる画像検査であろう。2015年に公表されたInternational Veterinary Epilepsy Task Force (IVETF) のコンセンサスレポートにおいても「International Veterinary Epilepsy Task Force recommendations for a veterinary epilepsy-specific MRI protocol」としてMRIのプロトコルが1つのセクションとして大きく扱われている¹。現在でも数多くの施設でMRIが撮像され、多くのてんかん患者の診断検査として用いられている。コンセンサスレポートの大きな目的は、世界中の施設で行われるMRIデータの標準化が画像クオリティの向上をうながし、さらなる知見あるいは正確な診断を生み出すことだと感じる。コンセンサスレポートの公表から約10年が経過し、その間に統一したプロトコルのもとで多くの論文が公表されている。本稿では、コンセンサスレポートの概略からはじめ、その後公表された論文を含めて、現在の犬猫のてんかんに対するMRI検査を考えていく。

MRIの適応

MRIを提案すべき症例とは構造的てんかんを疑う症例となる。つまり、以下の特発性てんかんの診断基準 (Tier I) に合致しない症例ではMRIを考慮する必要がある。

特発性てんかんの診断基準

- ①初発てんかん発作年齢が6ヵ月齢～6歳
- ②発作間欠期に身体検査および神経学的検査に脳病変を示唆する異常がない
- ③血液検査および尿検査にて発作の原因となる顕著な異常がない

一方、これらの基準を満たしている場合においても、てんかん発作重積や群発発作をもつ症例や単剤の抗てんかん発作薬の最大量に抵抗性を示す症例ではMRIを検討する必要がある。日本国内では飼育犬種を鑑み、起源不明の髄膜脳脊髄炎 (MUO) やグリオーマなど、若齢から中齢でも発症する疾患の好発犬種においては積極的にMRIが推奨されることが多い。短頭種と非短頭種を比較した報告においても、6ヵ月齢～6歳の年齢層では97%が特発性てんかと診断された非短頭種と比較して、短頭種では22%が炎症性疾患、18%が腫瘍性疾患と診断されているため¹⁷、コンセンサスレポートにプラスして好発犬種への注意喚起は必要となるだろう。Tier Iを満たすが、構造的てんかんの好発犬種において飼い主がMRIに消極的な場合に、筆者は神経学的検査の経時的な観察を推奨している。発作間欠期に正常な神経学的所見を示す6ヵ月齢～6歳の犬のMRIにおいて、構造的異常は約1.3%の症例でしか認められていない報告¹⁸から、神経学的検査において脳病変を示唆する異常の有無は最も重要な指標だと考えている。

てんかん特異的MRIプロトコル

IVETFコンセンサスレポートでは低磁場MRI (<1テスラ) と高磁場MRI (≥1テスラ) に分けて推奨プロトコルが提言されている (表1)。これらのプロトコルは矢状断から撮像がスタートし、解剖学的状態に従って横断像の断面が決定される (図1)。造影後の撮像は構造的な異常の可能性がある場合や獣医師の希望によるためオプションとしての位置づけであるものの、6～7シーケンスがてんかん特異的MRIプロトコルとして提案されている。高磁場MRIは低磁場MRIよりも静止磁場の安定性が高いため、画像のシグナルノイズ比 (SNR) が低く、高性能な画像を提供すると考えられてきた。しかしながら、静止磁場のみでSNRが決定しないことが判明し、

表1 IVETF コンセンサスレポート推奨てんかん特異的MRIプロトコル

低磁場でんかん特異的 MRI プロトコル
0.2T MRI の獣医てんかん特異的プロトコル スライス厚 4 mm 以下
➢ T1W—3 方向シーケンス 海馬長軸の同定が可能な矢状断像 海馬長軸に対して垂直な冠状断像 海馬長軸に対して平行な横断像
➢ T2W—海馬の角度に対し 2 方向のシーケンス 海馬長軸に対して垂直な冠状断像 海馬長軸に対して平行な横断像（オプション）
➢ FLAIR—海馬の角度に対し 1-2 方向のシーケンス 海馬長軸に対して垂直な冠状断像 海馬長軸に対して平行な横断像（オプション）
➢ 造影後 T1W 他の病変が示された / 臨床医の要求があった場合 病変が多くシーケンスで認められた場合

高磁場のてんかん特異的 MRI プロトコル
1.5T MRI の獣医てんかん特異的プロトコル スライス厚 3 mm 以下
➢ T2W—3 方向シーケンス 海馬長軸の同定が可能な矢状断像 海馬長軸に対して垂直な冠状断像 海馬長軸に対して平行な横断像
➢ FLAIR—海馬の角度に対し 1-2 方向のシーケンス 海馬長軸に対して垂直な冠状断像 海馬長軸に対して平行な横断像（オプション）
➢ T1W 1mm のボクセルサイズの 3D 撮影（可能であれば）あるいは 海馬長軸に対し垂直な T1W 冠状断面 造影後 T1W（他の病変が示された / 臨床医の要求があった場合）
➢ ヘモジエリン / 石灰化に感受性の高いシーケンス e.g. gradient echo 海馬長軸に平行な横断像

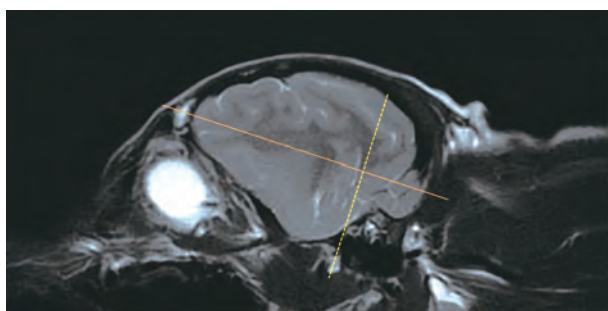


図1 断面決定に必要な傍正中断面の犬のT2強調矢状断像
海馬長軸に平行な角度（---黄）を横断像に用い、垂直方向（—橙）を冠状断として用いる

近年のソフトウェアとハードウェアの進歩により低磁場でもバランスの取れた画像を取得することが可能になっている¹¹。そのため、今後改訂されるであろうてんかん特異的プロトコルでは、低磁場MRIプロトコルを中心に改変があるかもしれない。

特発性てんかんのMRI

「特発性てんかんの診断では脳のMRIが正常であることを確認する」。これは大きく間違っていないが、正しくもない表現になる。特発性てんかんの診断の基本は除外診断であり、MRIでは脳にてんかん発作を引き起こす病変がないか確認することになる（図2）。MRIはマクロな構造的異常に対して高い感度をもつが、ミクロな病変に対しては大きな制限をもつ。つまり、特発性てんかん、あるいは病因不明てんかんはMRIで検出できないミクロ

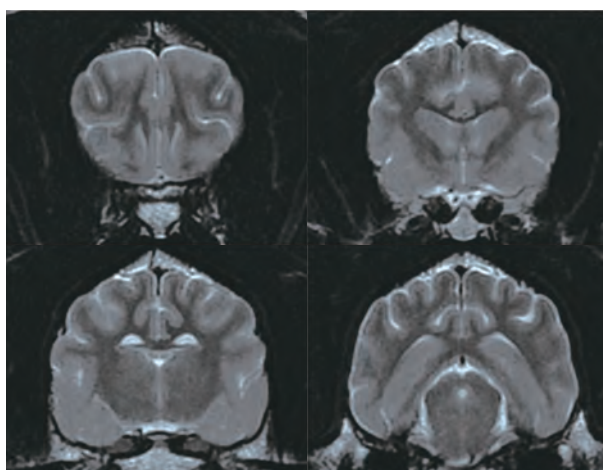
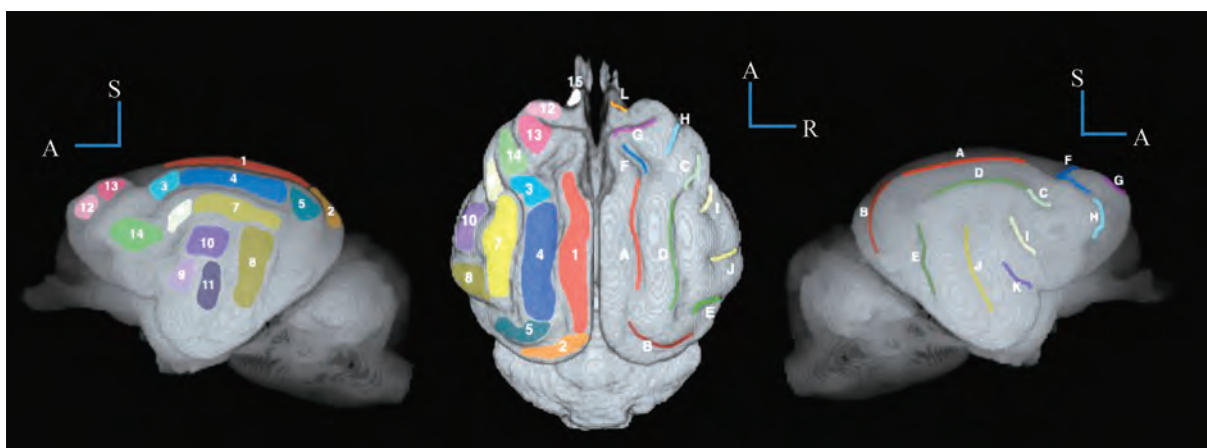


図2 特発性てんかんの犬のT2強調横断像
IVETF 信頼レベル Tier I を満たす柴犬のMRI。てんかん発作の原因となる明らかな異常がなく、左右差もほとんど認められない

な異常をもつため、検出可能な構造的病変を否定することで診断されている。人医療のてんかん診療では、通常のMRIでは検出できないてんかん原性領域（てんかん発作の原因となる領域）を推測するため、陽電子放出断層撮影（PET）や単一光子放射断層撮影（SPECT）などの様々な検査から多角的に検討する。しかしながら、獣医療におけるこれらの検査はほとんど行われていないため、構造画像以外のMRIを用いた代替方法が研究ベースで行われている。人のてんかん患者に用いられるてんかん外科などはこのてんかん原性領域の推測なくしては行うことはできず、MRIによるてんかん原性領域の描出は獣医療における新たな治療につながる可能性を秘めている。

これまでの特発性てんかんのMRI研究において、最も



日本獣医生命科学大学 長谷川大輔先生より提供

図3 同一空間に重ね合わせた猫の脳MRI画像

空間的な位置関係を揃えることにより標準脳が作成することが可能である。これらの画像の位置情報を基に、病変の位置関係の特定および範囲の決定に用いられる

変化が認められた領域は海馬かもしれない。人医療では内側側頭葉てんかんを代表とする薬剤抵抗性てんかんにおいて海馬硬化（海馬の神経細胞の脱落およびグリオーシス）が古くから報告されており、MRIの異常として確認することができる。この背景から2015年のてんかん特異的MRIプロトコルでは海馬の長軸に合わせた断面設定が推奨されており、犬猫のてんかん患者においても最も重要な解剖学的構造といえるであろう。獣医療においては、Kuwabara et al. (2010)⁶によりてんかんの犬の海馬容積に統計学的な左右差があることが報告されたことをきっかけに、その後も検討が続いている。しかしながら、近年の報告では健常犬と比較してもてんかんの犬の海馬に容積の減少を認めない報告も出てきている⁷。この一貫性のない解釈は研究の対象となった犬の重症度などが関連している可能性があるが、病理学的に犬で最も一般的なてんかんは、人の側頭葉てんかんとは異なるタイプの可能性がある⁸。一方で、猫のてんかんは側頭葉てんかんと類似し、病理学的にも海馬硬化が認められることが知られている⁹。そのため、MRIにおいててんかんの猫の海馬は肉眼的な変化が認められる可能性が高く、特に口部自動症などの辺縁系発作をもつ猫では海馬病変に十分に注意する必要がある¹⁰。国内での報告には限りがあるものの、電位依存性カリウムチャンネル(VGKC)に対する抗体（主に抗leucine-rich glioma-inactivated 1抗体）に関連した辺縁系発作を主体とする自己免疫性脳炎との鑑別を考える必要があるかもしれない²⁰。

近年の構造画像研究においては半自動容積測定が注目

を浴びている。この技術はMRI画像から灰白質および白質を自動抽出し、同一の空間座標に標準化することで個体間あるいは群間の領域比較を可能にする形態測定法である¹²（図3）。この方法を用いた研究において、全般性てんかんの犬のてんかん原性側の帯状回で領域の減少が認められている¹⁴。帯状回は拡散テンソル画像を用いた研究においても、てんかんと健常犬の間で限局的な変化として異常が検出されている¹⁵。てんかん患者において白質構造での拡散異方性（FA）の減少が知られており、てんかん原性領域に近づくにつれてより低くなるとされる¹⁶。てんかん原性領域は発作起始域（発作がおきる際に最初に異常が検出される領域）が最も近い領域とされるが¹⁹、この異常域を検出するためには頭蓋内に電極を挿入する頭蓋内ビデオ脳波測定が人医療では行われる。獣医療においては研究ベースで行われる手技であるため、拡散テンソル画像を用いた機能欠落域の検出がてんかん原性領域推測の重要な検査の1つとなるかもしれない。その他の報告においても、側頭葉にてんかん性放電を示す犬の一部では側頭葉の減少がおり得ることが示唆されている¹³。この報告は大脳辺縁系構造の減少ではないものの、側頭葉の異常放電を示すことから側頭葉てんかんの犬の異常領域として解釈される。現在の獣医療では発作起始にかかわらず特発性てんかんとして診断されるが、特発性てんかんにおいても様々なタイプの異常が認められはじめていることから、今後の脳波検査の普及とMRI解析の組み合わせによって側頭葉てんかんや前頭葉てんかんなど、特発性てんかんにおけるサブタイプ分類が行われるようになるかもしれない。しか

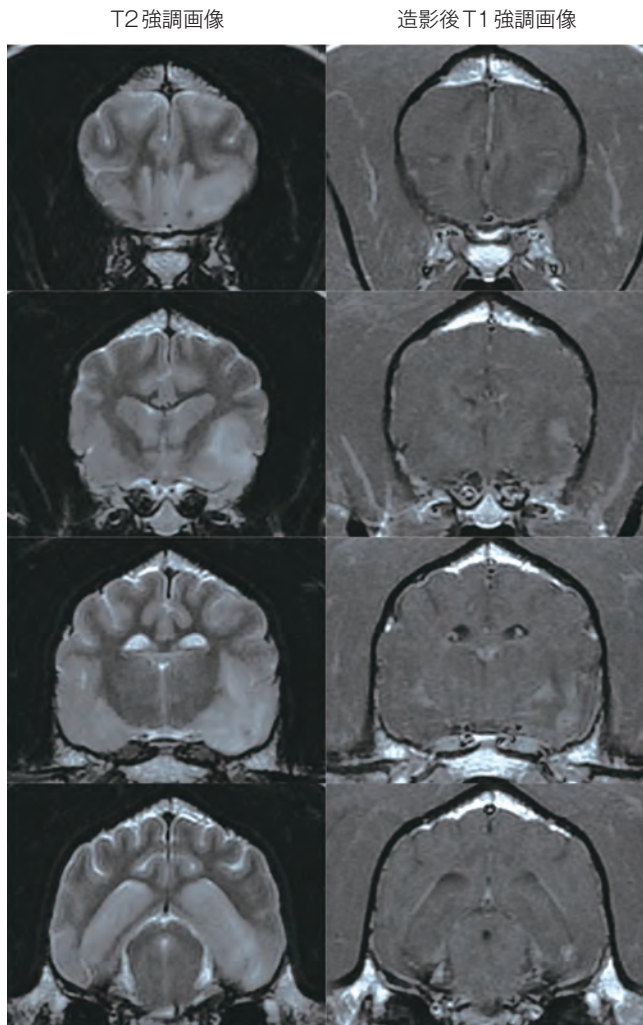


図4 てんかん重積後のMRI画像
てんかん重積状態の翌日のMRI画像（図2と同じ症例）。左側嗅球領域から梨状葉および両側海馬を中心にT2強調高信号、T1強調等～低信号、かつ一部に増強効果を認めるてんかん発作に関連する病変が認められた

しながら、これらのMRIで検出される異常領域がてんかん原性領域か否かを決定するためには、様々な要素から慎重に判断をくださなければならないことに注意したい。

てんかん発作による影響

てんかんの犬猫のMRIを撮像する際には、てんかん発作による障害が脳に異常信号として現れる可能性を忘れてはならない。一般的にてんかん発作による影響（発作後変

化）は発作の持続時間に依存し、T2強調画像にて高信号、FLAIR画像にて高信号、T1強調画像にて低信号かつ軽度の増強効果を示す左右対称性を示すことが多い（図4）。これらの異常信号を示す主な領域には、海馬、帯状回、梨状葉（扁桃体を含む）などの大脳辺縁系が多く報告されるが、その他にも後頭葉、前頭葉、視床枕核、尾状核、側頭・頭頂葉、嗅球領域などが挙げられている²。臨床的な要因として最終のてんかん発作からMRIまでの時間が短い場合に比較的検出されやすいことが示されているため³、稟告では最後におこしたてんかん発作を聴取することは重要な判断材料となる。これらの障害はエネルギー代謝の亢進や過灌流などの発作活動の結果として細胞障害性浮腫と血管原性浮腫が混在したものと考えられており、多くは可逆的なものとされる。人医療では30分のてんかん発作の持続が不可逆的な神経細胞の損傷や神経細胞死、神経ネットワークの変化や機能障害を引き起こすことが述べられている⁴。獣医療においても30分を超えるてんかん発作の場合には難治性てんかん重積状態（refractory status epilepticus; RSE）に移行する時間としてACVIMコンセンサスレポートに記載される⁵。このことから、難治性てんかん重積の症例ではこれらの領域にMRI異常が残存する可能性を考えるべきであろう。

おわりに

犬猫の神経疾患に対してMRIは最も有用な画像検査ツールである。コンセンサスレポートの公表から10年が経過し、様々なデータが報告されている。現行のシーケンスはT2強調画像、FLAIR画像、T1強調画像（造影を含む）が基準となっているが、拡散強調画像などの新しいシーケンスが追加で推奨される可能性がある。しかしながら、診断の基礎である「構造的異常の除外」の考え方は変わらないはずである。近年では、MRI装置をもつ施設が増え、迅速な撮像が可能になっている。特発性てんかんにも構造的な変化や撮像のタイミング次第で確認される異常があることにぜひ注目していただきたい。

参考文献

1. Rusbridge C, Long S, Jovanovik J, Milne M, Berendt M, Bhatti SF, De Risio L, Farquhar RG, Fischer A, Matiassek K, Muñana K, Patterson EE, Pakozdy A, Penderis J, Platt S, Podell M, Potschka H, Stein VM, Tipold A, Volk HA. International Veterinary Epilepsy Task Force recommendations for a veterinary epilepsy-specific MRI protocol. *BMC Vet Res*. 2015 Aug 28;11:194. doi: 10.1186/s12917-015-0466-x.
2. Nagendran A, McConnell JF, De Risio L, José-López R, Quintana RG, Robinson K, Platt SR, Masian DS, Maddox T, Gonçalves R. Peri-ictal magnetic resonance imaging characteristics in dogs with suspected idiopathic epilepsy. *J Vet Intern Med*. 2021 Mar;35(2):1008-1017. doi: 10.1111/jvim.16058.
3. Maeso C, Sánchez-Masian D, Ródenas S, Font C, Morales C, Dominguez E, Puig J, Arévalo-Serrano J, Montoliu P. Prevalence, distribution, and clinical associations of suspected postictal changes on brain magnetic resonance imaging in epileptic dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 2021 Nov 18;260(1):71-81. doi: 10.2460/javma.21.02.0088
4. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, Shorvon S, Lowenstein DH. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015 Oct;56(10):1515-23. doi: 10.1111/epi.13121.
5. Charalambous M, Muñana K, Patterson EE, Platt SR, Volk HA. ACVIM Consensus Statement on the management of status epilepticus and cluster seizures in dogs and cats. *J Vet Intern Med*. 2024 Jan-Feb;38(1):19-40. doi: 10.1111/jvim.16928.
6. Kuwabara T, Hasegawa D, Kobayashi M, Fujita M, Orima H. Clinical magnetic resonance volumetry of the hippocampus in 58 epileptic dogs. *Vet Radiol Ultrasound*. 2010 Sep-Oct;51(5):485-90. doi: 10.1111/j.1740-8261.2010.01700.x.
7. Lőrincz BA, Anson A, Handschuh S, Tichy A, Rowan C, Lőrincz BB, Garamvölgyi R. Hippocampal size did not differ between epileptic and non-epileptic dogs using volumetric and subjective methods. *Acta Vet Hung*. 2021 Apr 8;69(1):1-8. doi: 10.1556/004.2021.00006.
8. Buckmaster PS, Smith MO, Buckmaster CL, LeCouteur RA, Dudek FE. Absence of temporal lobe epilepsy pathology in dogs with medically intractable epilepsy. *J Vet Intern Med*. 2002 Jan-Feb;16(1):95-9. doi: 10.1892/0891-6640(2002)016<0095:aotlep>2.3.co;2.
9. Pakozdy A, Halasz P, Klang A, Lőrincz BA, Schmidt MJ, Glantschnigg-Eisl U, Binks S. Temporal lobe epilepsy in cats. *Vet J*. 2023 Jan;291:105941. doi: 10.1016/j.tvjl.2022.105941.
10. Claßen AC, Kneissl S, Lang J, Tichy A, Pakozdy A. Magnetic resonance features of the feline hippocampus in epileptic and non-epileptic cats: a blinded, retrospective, multi-observer study. *BMC Vet Res*. 2016 Aug 11;12(1):165. doi: 10.1186/s12917-016-0788-3.
11. Hori M, Hagiwara A, Goto M, Wada A, Aoki S. Low-Field Magnetic Resonance Imaging: Its History and Renaissance. *Invest Radiol*. 2021 Nov 1; 56(11): 669-679. doi: 10.1097/RLI.0000000000000810.
12. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry - the methods. *Neuroimage*. 2000 Jun; 11(6 Pt 1) : 805-21. doi: 10.1006/nimg.2000.0582.
13. Drobot PK, Banasik A, Owsieńska-Schmidt K, Wrzosek M, Podgórski P. Semiautomatic volumetry of the temporal lobes of the brain and correlation with electroencephalography results in dogs with assumed idiopathic epilepsy. *J Vet Intern Med*. 2025 Jan-Feb; 39(1): e17237. doi: 10.1111/jvim.17237.
14. Banasik A, Wrzosek M, Drobot P, Owsieńska-Schmidt K, Brewińska L, Zimny A, Podgórski P. Correlation between semiautomated magnetic resonance imaging volumetry of the cingulate gyrus and interictal epileptiform discharge lateralization in dogs with idiopathic epilepsy. *J Vet Intern Med*. 2024 Sep-Oct; 38(5): 2590-2602. doi: 10.1111/jvim.
15. Beckmann KM, Wang-Leandro A, Steffen F, Richter H, Dennler M, Bektas R, Carrera I, Haller S. Diffusion tensor-based analysis of white matter in dogs with idiopathic epilepsy. *Front Vet Sci*. 2023 Dec 18;10:1325521. doi: 10.3389/fvets.2023.1325521.
16. Kadler GT, Zur Linden A, Gaitero L, James FMK. Diffusion tensor imaging for detecting biomarkers of idiopathic epilepsy in dogs. *Front Vet Sci*. 2025 Jan 7;11:1480860. doi: 10.3389/fvets.2024.1480860.
17. Progger A, Khan S, Harris G. Prevalence of structural and idiopathic epilepsy in brachycephalic and non-brachycephalic dogs in the context of the International Veterinary Epilepsy Task Force guidelines. *J Small Anim Pract*. 2025 Aug;66(8):540-546. doi: 10.1111/jsap.13857.
18. Phillipps S, Gonçalves R. High-field MRI findings in epileptic dogs with a normal inter-ictal neurological examination. *Front Vet Sci*. 2025 Jan 15;11:1507861. doi: 10.3389/fvets.2024.1507861.
19. Lüders HO, Najm I, Nair D, Widdess-Walsh P, Bingman W. The epileptogenic zone: general principles. *Epileptic Disord*. 2006 Aug;8 Suppl 2:S1-9.
20. Flegel T, Matiassek K, Füsser M, Becker LF, Böttcher IC, Dietzel J, Gutmann S, Kalliwoda T, Loderstedt S, Tästensen C, Weiß V, Schulte LP, König JE. Complex partial seizures with orofacial involvement in 35 cats: MRI changes, cerebrospinal fluid analysis, voltage-gated potassium channel antibodies and survival. *J Feline Med Surg*. 2025 Sep; 27(9): 1098612X251365423. doi: 10.1177/1098612X251365423.

特集

犬・猫のてんかん診療アップデート



診断検査系ー脳波・脳脊髄液検査ー

平嶋 洵也 先生（日本動物高度医療センター 脳神経・整形外科）

はじめに

脳波検査は、International Veterinary Epilepsy Task Force (IVETF) が提唱している犬の特発性てんかんの診断基準において、最も診断信頼度の高いTier Ⅲに位置付けられている重要な検査である¹。しかしながら、検査装置の専門性の高さなどの理由から、獣医療ではまだかぎられた施設のみでしか脳波検査を実施することができず、普及しているとはいえないのが現状である。

しかし近年、犬や猫の脳波に関する研究報告が増加しており、犬猫のてんかん診断における脳波検査の臨床的な有用性が改めて注目されている。とはいえ、脳波検査はまだ一般的な検査ではないため、本稿ではまず脳波検査の基本的事項や適応に関して解説するとともに、最近の脳波に関する研究動向をご紹介します。また、脳脊髄液中のバイオマーカーとてんかんに関する研究も近年発表されているため、そちらもあわせて紹介する。

脳波検査

脳波検査とは

脳波とは、大脳皮質に存在する神経細胞が活動する際に生じる微弱な電気信号を波形として記録したものである。脳波を記録する装置を脳波計と呼ぶ。脳波検査とは、脳波計で記録した脳波の波形を解析することで、“大脳の機能を評価する検査”である（図1）。近年では、PETやSPECT、fMRIといった画像診断技術によって脳機能の評価が可能となってきたが、ベッドサイドでリアルタイムに脳の機能を調べることができる検査法は、現在も脳波検査のみである。

適応

獣医療において、脳波検査は主にてんかんの診断とてんかん発作重積状態（以下、重積）の管理に用いられている。



図1 脳波検査の様子

鎮静下の犬に針電極を設置し脳波を記録している

てんかんの診断

てんかん発作は大脳神経細胞の過剰興奮によって生じるため、その電気的変化を直接捉えることができる脳波検査は、てんかんの診断に非常に有用である。てんかん診断のゴールドスタンダードは、実際に発作がおきている最中の脳波を確認することである。そのため、人医療では、入院下で患者の様子をビデオ録画しながら脳波を連続記録する長時間ビデオ脳波モニタリングが行われることがある。しかし、獣医療でこの方法を実践するのは様々な理由からかなりハードルが高い。したがって、犬や猫では発作がおきていない時期である発作間欠期に脳波検査を30分間ほど行うことが一般的である。

てんかんに罹患する患者は、発作間欠期であっても、てんかん性異常波（Epileptiform discharges：ED(s)、または発作間欠期てんかん性異常波 interictal ED(s)：IED(s)）という異常脳波を散発的に認める傾向にある（図2）。したがって、発作間欠期の脳波検査にてEDが検出されると、その患者はてんかんである可能性が高い



図2 てんかん性異常波

黒枠内に棘波と呼ばれるてんかん性異常波を認める。てんかん性異常波は多くの場合先端が鋭く尖った形を呈し、背景の脳波から際立つという特徴がある

と考えることができる。特に、近年話題となることの多い発作性ジスキネジアのように、てんかんと鑑別が悩ましい発作性疾患において、脳波検査におけるED検出の有無は重要な鑑別ポイントとなる（発作性ジスキネジアであれば、一般的には脳波に異常はない）。ただし、特発性てんかんの犬に対する発作間欠期の脳波検査におけるEDの検出感度は20～86%²と、報告により大きな幅がある。この差は、犬を不動化する際に用いる鎮静剤や麻酔薬の違いが影響している可能性が高い。

我々が通常行っている脳波検査はあくまで発作間欠期における検査であるため、EDが検出できなかったからといって、てんかんを完全に否定することはできないことに注意する必要がある。また、犬では健康な個体にもEDが検出されることがある³。このような場合、検出されたEDが病的意義をもつかどうかを判定する指標として、脳波検査中のEDの出現頻度が挙げられる。2020年の報告では、てんかん発作の頻度が多い症例群におけるED出現頻度は4.5回/5分であったのに対し、健常群では0.15回/5分であった³。

脳波検査はてんかんの診断やその他の発作性疾患との鑑別に非常に有用であるものの、偽陰性や偽陽性になることもある。そのため脳波所見だけを鵜呑みにするのではなく、やはり実際の発作がこういった徴候なのかを加味しながら、総合的に判断する必要がある。

重積の管理

重積を管理する際に肝心なことは、発作を確実に抑制させることである。

基本的には、外見上のけいれんや運動徴候が消失していても発作は終息したものと考えられる。しかし、見た目のけいれんが止まっていたとしても、脳内では発作が継続していることがあり、このような状態は非けいれん性てんかん重積（Non-convulsive status epilepticus：NCSE）と呼ばれる。NCSEは、けいれんの消失後も長時間意識が回復しない場合に疑うことができるが、脳波検査にて発作波の確認を行わなければ診断は困難である。したがって、脳波をモニタリングし、脳波上でも発作が抑制されていることを確認することで、重積の管理はより適切かつ正確に行うことが可能となる。脳波計を所有している場合には、てんかんの診断のみではなく、重積管理においても積極的に脳波検査を実施すべきであろう。

検査法

脳波検査には皿電極もしくは針電極を用いる。皿電極は頭皮に、針電極は頭皮下に設置する。人では国際10-20法という標準化された電極配置法があり、どの施設でも同じ電極の配置で脳波検査が行われている。対して犬猫では、電極の設置位置にコンセンサスはなく、施設により異なっているのが現状である。これは、特に犬は犬種により頭蓋骨や脳の形態が異なるゆえに、最適な電極の設置位置に関してまだ議論の余地があるためである。筆者は、2016年に発表された電極の配置に従って脳波検査を行っている⁴（図3）。

犬猫は頭部への電極の設置を許容しないことがほとんどであり、脳波測定中に体動が生じるとアーティファクトにより脳波の判読が困難となってしまうことが多いため、基本的には鎮静下で脳波検査が実施される。使用する鎮静剤に関してもコンセンサスはまだ得られていないが、筆者は α_2 受容体作動薬であるメデトミジンを用いている。犬に対してメデトミジンを用いて脳波検査を行った報告ではED検出感度が80%と高いため³好んで使用しているが、心疾患を併発している症例ではメデトミジンが使いにくく、脳波検査の実施が難しいというデメリットがある。

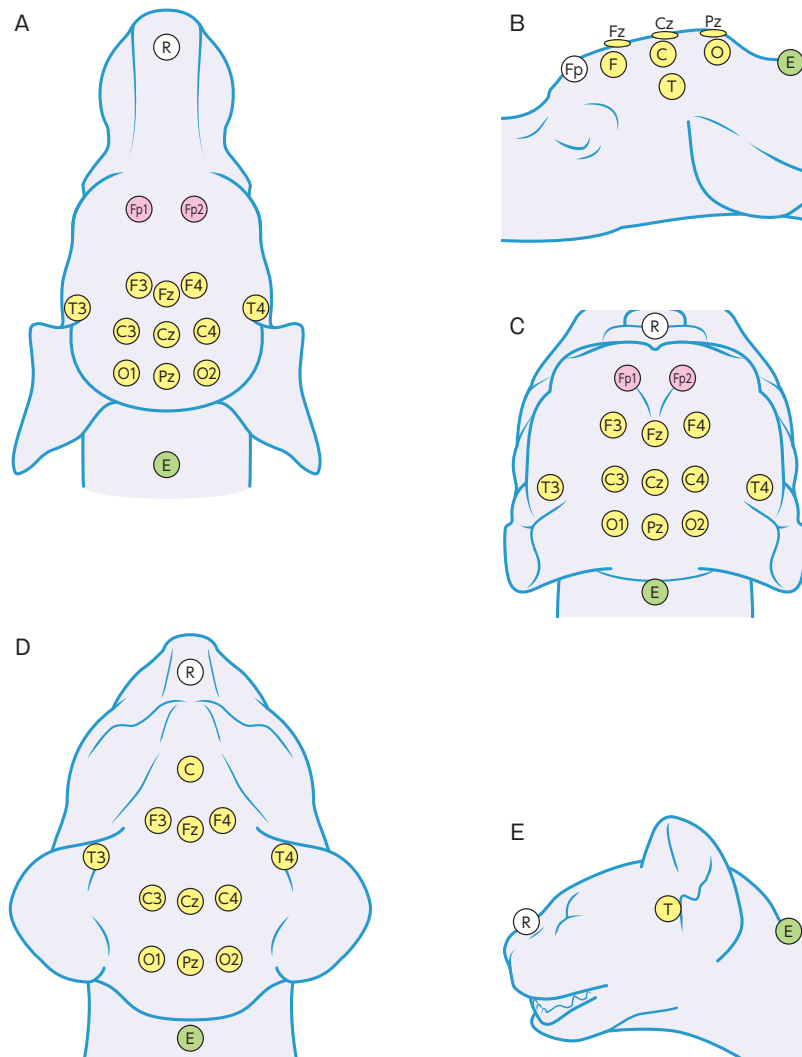


図3 電極の設置⁴

- A 犬の頭部を上から見た際の設置位置
 B 犬の頭部を左側から見た際の設置位置
 C 短頭種の頭部を上から見た際の設置位置
 D 猫の頭部を上から見た際の設置位置
 E 猫の頭部を左側から見た際の設置位置
 Fp：前頭極、F：前頭部、C：頭頂部、O：後頭部、T：側頭部
 Fz：正中前頭部、Cz：正中中心部、Pz：正中後頭部
 E：アース電極、R：基準電極

最近の脳波検査の動向

これまで述べてきたように、獣医療における脳波検査はあくまで発作間欠期に、鎮静下の犬猫に実施されている。しかしながら、鎮静剤や麻酔薬は脳波に一定の影響を与え、施設間の鎮静プロトコルの違いにより検査の普遍性に欠けてしまう。また、やはりてんかん診断の

ゴールドスタンダードは、発作時の脳波を実際の発作とともに記録することであり、犬猫のてんかん学が今後さらに発展するためには、発作時脳波の記録・収集が必須であると筆者は考えている。世界的にもそのような意識になってきているからか、覚醒下での脳波検査の手技やその有効性に関する報告が増えている。

そもそも、ベッドサイドで使用される脳波計のほとん

どは電極と有線で接続されるため、その時点で自由に動き回る犬猫に対して覚醒下で脳波検査を行うことがかなり難しいことは想像にたやすい。そんななか、2017年にワイヤレス脳波計を犬に用いたところ、鎮静せずとも判読可能な脳波の記録に成功し、58頭の犬でてんかんの診断が可能であったという結果が報告された⁵。その後2024年に、ワイヤレス脳波計を用いることで家庭でも24時間以上脳波を記録できたという結果や⁶、長時間ビデオ脳波モニタリングを実現するための電極を皮下や筋肉下に設置する技術が報告された⁷。また同年に、獣医療における脳波検査のプロトコルを統一することを目的に、ビデオで録画しながら覚醒下の犬猫の脳波を記録するための方法とその有効性が報告された⁸。

今後、ワイヤレス脳波計といった機器の進歩や研究の蓄積により、世界共通の脳波検査プロトコルが確立されていくことに期待したい。

脳脊髄液検査

脳脊髄液検査は、基本的には細胞数、細胞診、タンパク濃度を評価することにより、主に中枢神経系の炎症性疾患の診断または除外に用いられる。本検査は犬の特発性てんかんの診断にも用いられており、IVETFが提唱する犬の特発性てんかんの診断基準ではTier IIに分類さ

れている。特発性てんかんと診断するためには、脳脊髄液検査に異常が認められないことが求められる。

脳脊髄液は中枢神経系の状況を客観的に評価できるかぎられた手段の1つであるため、サイトカインなどの化学物質が、疾患のバイオマーカーになるかどうか盛んに研究されている。特発性てんかんに関連したものとしては、一酸化窒素（NO）や脂質代謝産物の解析が行われ、特発性てんかんの患者は健康犬よりも脳脊髄液のNOの濃度が高いということが判明した⁹。さらに、特発性てんかんと診断された一部の犬の脳脊髄液にて、特異的なオリゴクローナルバンドが検出されたことで、てんかんの病態には神経炎症が介在している個体も存在する可能性が示唆された¹⁰。脳脊髄液は、単なる診断ツールにとどまらず、病態解明の鍵を握る存在である可能性があることが判明し、今後の研究の発展が期待される。

おわりに

脳波検査がなければ、てんかんと診断することのできなかった症例を筆者も数多く経験している。現状ではまだかぎられた施設でのみ実施可能な検査であるものの、徴候のみではてんかん発作なのかどうか判断に悩む場合には、ぜひ脳波検査のことを思い出していただけると幸いである。

参考文献

1. De Risio L, Bhatti S, Muñana K, Penderis J, Stein V, Tipold A, Berendt M, Farquhar R, Fischer A, Long S, Mandigers PJ, Matiassek K, Packer RM, Pakozdy A, Patterson N, Platt S, Podell M, Potschka H, Batlle MP, Rusbridge C, Volk HA. International veterinary epilepsy task force consensus proposal: diagnostic approach to epilepsy in dogs. *Front Vet Sci*. 2015 Aug 28;11:148. doi: 10.1186/s12917-015-0462-1.
2. Thomas P and Fiona J. Electroencephalography. In: Vandenberghe H, Ives E, Granger N, ed. A practical guide to electrodiagnosis in dogs and cats. Oxfordshire: Libri Publishing; 2024. p. 257–325.
3. Utsugi S, Saito M, Sato T, Kunimi M. Relationship between interictal epileptiform discharges under medetomidine sedation and clinical seizures in canine idiopathic epilepsy. *Vet Rec*. 2020 Jul 25;187(2):67. doi: 10.1136/vr.104947.
4. Hasegawa D. Diagnostic techniques to detect the epileptogenic zone: Pathophysiological and presurgical analysis of epilepsy in dogs and cats. *Vet J*. 2016 Sep;215:64-75. doi: 10.1016/j.tvjl.2016.03.005.
5. James FMK, Cortez MA, Monteith G, Jokinen TS, Sanders S, Wielaender F, Fischer A, Lohi H. Diagnostic Utility of Wireless Video-Electroencephalography in Unsedated Dogs. *J Vet Intern Med*. 2017 Sep;31(5):1469-1476. doi: 10.1111/jvim.14789.
6. Folkard E, McKenna C, Monteith G, Niel L, Gaitero L, James FMK. Feasibility of in-home electroencephalographic and actigraphy recordings in dogs. *Front Vet Sci*. 2024 Jan 8;10:1240880. doi: 10.3389/fvets.2023.1240880.
7. Rogers CB, Meller S, Meyerhoff N, Volk HA. Comparative subcutaneous and submuscular implantation of an electroencephalography device for long term electroencephalographic monitoring in dogs. *Front Vet Sci*. 2024 Jul 12;11:1419792. doi: 10.3389/fvets.2024.1419792.
8. Lyon E, Pochat H, Blot S, Troupel T, Van Caenegem N, Besnard S, Escriviou C. Use of video-electroencephalography as a first-line examination in veterinary neurology: development and standardization of electroencephalography in unsedated dogs and cats. *Front Vet Sci*. 2024 Jan 26;11:1326165. doi: 10.3389/fvets.2024.1326165.
9. Yonezawa T, Takenouchi S, Motegi T, Miyazaki M, Nagata N, Kobayashi K, Yamada M, Murata T. Lipid metabolites and nitric oxide production in the cerebrospinal fluid and plasma of dogs with meningoencephalitis of unknown origin and idiopathic epilepsy: a pilot study. *Front Vet Sci*. 2024 Jun 25;11:1397868. doi: 10.3389/fvets.2024.1397868.
10. Föhr J, Prümmer JK, Maiolini A, Marti E, Jelcic I, Vidondo B, Ziegler M, Bathen-Nöthen A, Tipold A, Volk HA, Stein VM. Cerebrospinal fluid-specific oligoclonal bands in dogs with idiopathic epilepsy. *J Vet Intern Med*. 2025 Jan-Feb;39(1):e17265. doi: 10.1111/jvim.17265.

特集

犬・猫のてんかん診療アップデート



てんかん外科

浅田 李佳子 先生（日本獣医生命科学大学 附属動物医療センター 助教）

平嶋 洵也 先生（日本動物高度医療センター 脳神経・整形外科）

はじめに

てんかん外科治療および神経修飾療法は薬剤抵抗性てんかん（drug-resistant epilepsy：DRE）（難治性てんかん）に対する非薬物療法の一選択肢である。人医療におけるてんかん外科の歴史は古く、複数の術式で安定した手術成績が得られている他、神経修飾療法である迷走神経刺激療法（vagus nerve stimulation therapy：VNS）が2010年より、視床前核に対する深部脳刺激（deep brain stimulation：DBS）が2023年より日本国内で保険収載されている。しかしながら、人医療においてVNSおよびDBSの実施には資格認定を必要とし、専門性が高い。

獣医療におけるてんかん外科は、報告がごく少数に限られるものの、近年日本国内施設よりてんかん外科およびVNSの実施報告がなされており、今後犬猫のDRE治療の選択肢として普及することが期待される。本稿ではてんかん外科の概要および犬猫で実施報告のある代表的な治療法を紹介する。

てんかん外科総論

てんかん外科の適応

人医療、獣医療どちらにおいてもてんかんに対する第一選択は抗てんかん発作薬（anti-seizure medicine：ASM）を用いた内科的治療であるが、人および犬患者の約30%が2種類以上のASMを適切に使用しても発作コントロールが得られないDREであるとされる^{1、2}。

人医療において、一定期間継続するDRE患者に対しててんかん外科の実施が検討される。人のてんかん診療ガイドラインでは、成人の場合2年以上の治療経過のうち1年以上発作が抑制されない期間が持続する場合にてんかん外科の検討を推奨しているが、小児の場合発達や成長への影響をかんがみて、より早期の外科適応検討を行う場合もある³。

獣医療におけるてんかん外科の実施に関する基準は確

立されていない。てんかん外科は治療としてではあるが、脳に不可逆な外科侵襲を与えるため実施は慎重に決定するべきである。獣医療におけるDRE治療およびてんかん外科に関する報告^{2、4、5}を踏まえ、筆者は下記の条件に当てはまる場合にてんかん外科治療の実施検討が推奨されると考えている。

- ① 2～3剤以上のASMを適切な用量で一定期間使用しても、1回/3ヶ月以下の頻度に発作コントロールが不可能な症例：6ヶ月以上の治療経過が必要と考えるが、症例の年齢や経過に応じた判断が必要
- ② ASMの副作用が重篤で適切な用量（治療域内）でもQOLを維持した治療継続が困難で発作コントロールが不可能な症例
- ③ 手術適応の構造的病変を認めるDRE症例

てんかん外科の術式

てんかん外科は文字通り、てんかんに対する外科的アプローチの総称であり、DRE症例に対して発作の消失または頻度減少、発作徴候の軽減を目的として実施される。

てんかん外科には複数の術式が存在し、その性質から切除外科と遮断外科に大別される。切除外科は後述のてんかん原性領域またはてんかん原性領域と推定される構造異常領域の切除を実施する術式で、切除の達成により発作が消失する可能性がある根治的治療である。遮断外科は神経線維の連絡を遮断し発作の拡がりを抑える術式で、発作頻度および発作徴候の低減を目的として実施される緩和的治療である。神経修飾療法も発作の根治ではなく緩和を目的とした治療法である。神経修飾療法のうちVNSは脳外科手術ではないが神経刺激装置の植え込み手術が必要となるため広義のてんかん外科に含まれる。

てんかん原性領域と術式選択の流れ

てんかんを外科的に治療しようとする際、つまり手術

術式の選択には、内科治療時に必要となる情報（てんかんの病因診断や発作頻度など）に加えて、手術すべき場所＝「脳のどこからてんかん発作が生じているのか」を明確にする必要がある。このてんかんを生じる領域が「てんかん原性領域（発作焦点）」であり、てんかん発作が始まる必要十分な領域で、切除（あるいは完全遮断）によりてんかん発作の消失をもたらす最小の大脳皮質部位と定義される⁶。てんかん原性領域は概念であり、具体的な領域は病因や症例ごとに様々である。てんかん原性領域は画像検査や脳波検査、発作症候の検討などの複数の検査を組み合わせで推定される（表1）^{7, 8}。

てんかん外科術式は患者およびその家族の希望とてんかん原性領域を踏まえて決定される⁸。検査によりてんかん原性領域が同定可能であった場合、まずてんかん原性領域の切除（切除外科）による根治的治療を検討する。てんかん原性領域の切除により重篤な神経機能障害の発生が懸念される場合は、切除外科の実施は不可能と判断し、緩和外科の実施を検討する。てんかん原性領域の同定が不可能な場合も緩和外科の実施が推奨される。緩和外科の適応症例のうち開頭手術が推奨されない／希望しない症例に対しては神経修飾療法の実施を検討する（図1）。

表1 てんかん原性領域検索に使用される代表的モダリティ

検査法
発作症候学 ビデオ脳波
脳波 皮質電図 脳磁図
頭蓋内ビデオ EEG（侵襲的）
MRI
陽電子放射線断層撮影法（PET）
単一光子放射断層撮影（SPECT）
Functional MRI

※赤字は獣医療で報告がある、または実施可能な検査

獣医療で報告されているてんかん外科・神経修飾療法

2022年に犬のてんかんにおける神経外科のReviewが発表されており、獣医療で利用可能なモダリティを用いたてんかん原性領域検索と検討可能なてんかん外科術式の選択ストラテジーが提起された⁹。

切除外科

人医療において代表的なてんかん外科術式の1つが側頭葉てんかん症例に対する前側頭葉切除術（anterior temporal lobectomy：ATL）である。本術式適応の典型例である海馬硬化症を認める症例に対してATLを実施した場合、90%以上の症例で術後の発作消失が達成される¹⁰。獣医療においては犬に対する側頭葉領域構造の切除術式検討報告¹¹、猫てんかん症例に対する側頭葉切除術の実施報告¹²がなされている。また、構造的病変の切除も切除外科に含まれる。てんかん発作コントロールを目的とした脳腫瘍切除も広義のてんかん外科に含まれる。しかしながら腫瘍周辺の皮質領域もてんかん原性領域に含まれる可能性が高く、発作消失を目的とした手術を実施する場合、術中の脳波評価などを行い腫瘍実質に追加し腫瘍周囲のてんかん原性領域の拡大切除を実施する必要がある。

遮断外科

遮断外科の術式のうち、難治性全般発作症例に実施される脳梁離断術の犬猫症例への実施報告^{4, 13}およびてんかん原性領域が脳のeloquent areaにかかる場合に脳機能を温存しながら発作活動の伝播を遮断する軟膜下皮質多切術（multiple subpial transection：MST）のてんかん犬への実施報告がある⁹。

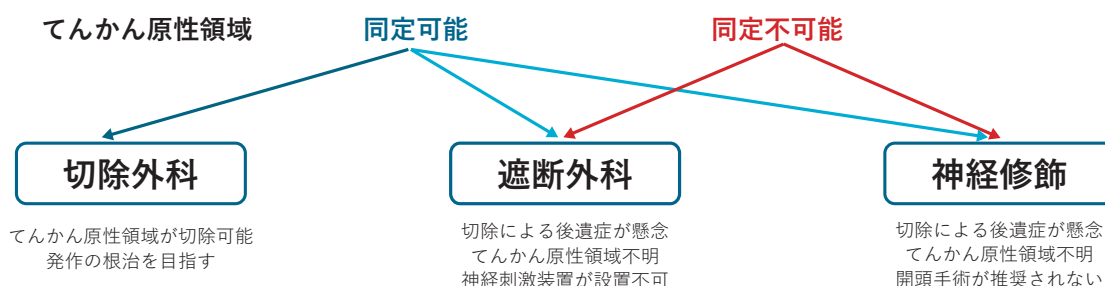


図1 薬剤抵抗性てんかん症例に対するてんかん外科術式検討の流れ

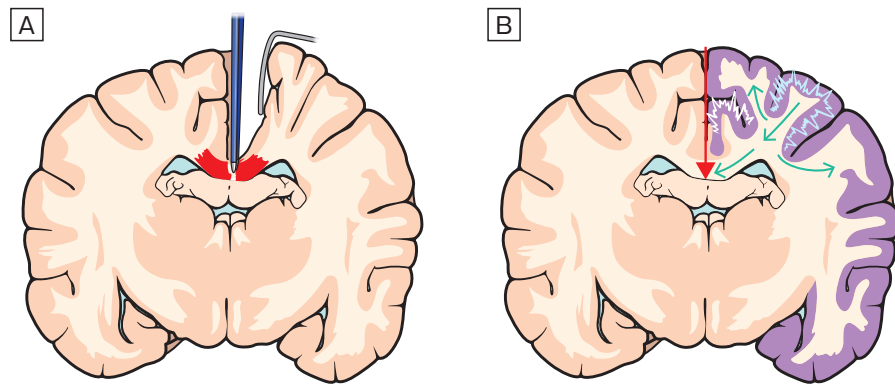


図2 脳梁離断術のイメージ
赤色の脳梁線維を離断することで (A)、全般発作発生時の発作の対側半球への伝播が妨げられる (B)

神経修飾療法（神経調節療法）

人医療において、日本ではVNSおよび視床前核DBSの実施がなされている。獣医療においては、VNS⁵の他にもDBS¹⁴や反復経頭蓋磁気刺激（repetitive transcranial magnetic stimulation：rTMS）¹⁶に関するてんかん犬への研究報告があるが、日本国内での臨床実施はVNS以外報告されていない。

てんかん外科各論

以下に各論として現在犬猫のてんかん外科で実施機会の多い脳梁離断術とVNSについて解説する。

脳梁離断術

遮断外科の代表格である脳梁離断術（corpus callosotomy）はてんかん外科のうち緩和外科に分類される。この術式の歴史は古く、1940年には人症例への実施報告がなされている¹⁶。獣医療において臨床例への脳梁離断術の論文報告がなされたのは2021年以降のため^{13、14}先進的治療という印象を受けるかもしれない。しかしながら脳梁領域へのアプローチ自体は歴史が古く、犬においても1749年の交連線維切断研究にはじまり¹⁷、1995年には脳梁離断術の術後合併症の研究報告がなされている¹⁸。現在まで獣医療においててんかん症例へ脳梁離断術が普及してこなかった理由は、手術モダリティの発展が必要であったためではなく（もちろん簡単な手術とはいわないが、他の脳外科手術と比較して最先端機器がなければ実施難易度がきわめて高い手術であるとはいえないだろう）、適応となる症例選択に必要なて

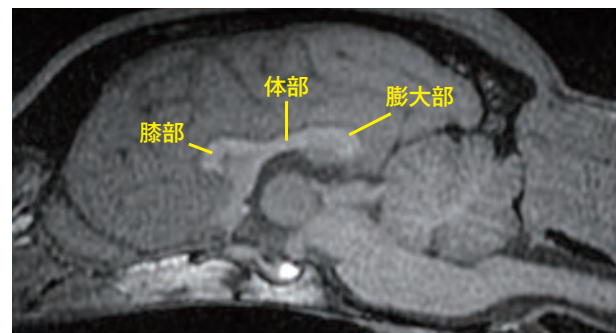


図3 正常ビーグル犬の脳梁構造（T1強調画像矢状断面）

んかんの診断・治療戦略やてんかん原性領域検索モダリティの発展不足にあった（適応症例の決定に必要な脳波検査やMRIの普及が不十分だった）と考える。よって、今後の獣医療において普及していく可能性があるてんかん外科術式の1つである脳梁離断術について概説する。

術式の概要

左右大脳皮質をつなぐ最大の交連線維である脳梁を離断することで発作の対側半球への波及を抑制することが本術式の主目的である（図2）。脳梁は解剖学的に膝部（前部）、体部（中部）、膨大部（尾部）に分割される（人は吻部を加えて4分割される）が、各部の区切りを視認して区別することは困難である（図3）。

脳梁離断術は脳梁線維を頭尾側方向に離断していく術式であるが（図4）、一度に脳梁全域を離断する一期的切除（一期的全離断）と脳梁の前半部または後半部のみを離断する部分切除がある（図5）。ヒト成人に一期的全離断を実施すると術後に言語障害などの重篤な合併症が生じる場合があるため、まず前半部の脳梁離断を実施し、治療効果が不十分であった場合に追加で後半部の離

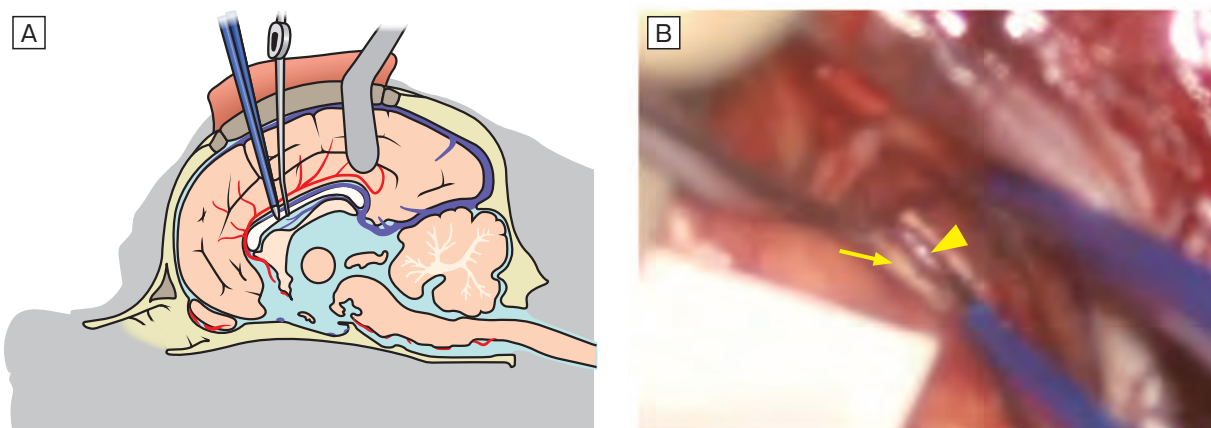


図4 脳梁離断のイメージイラスト (A) と手術時の脳梁 (B)

A：テント前-前頭洞領域の両側開頭を実施し、矢状静脈を避け硬膜切開し、帯状回領域奥の白質構造（脳梁）が視認できるまで腹側方向へ左右大脳半球を分離していく
B：白色の脳梁線維（→）と脳梁上の脳梁静脈（△）が視認できる。

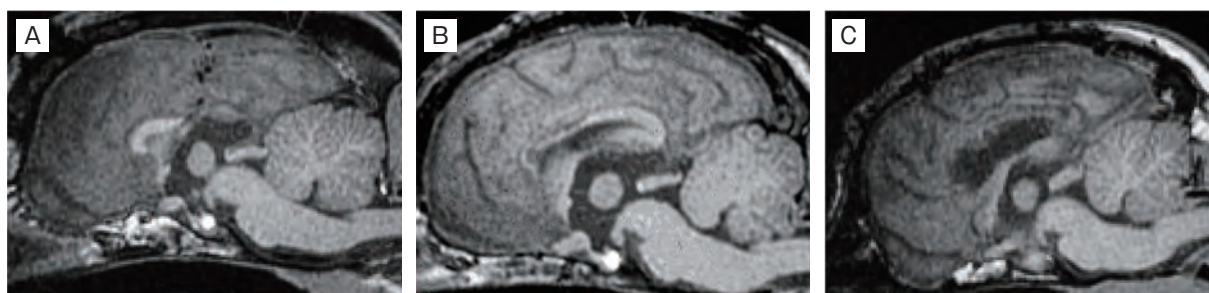


図5 犬の脳梁離断術症例のMRI（T1強調画像矢状断面）

A：脳梁後半部（体部＋膨大部）離断
B：脳梁前半部（膝部＋体部）離断
C：脳梁全離断

断を実施する二期的全離断を実施することが推奨されている。獣医療においては成犬に対する一期的全離断の実施においても重篤な術後合併症は報告されておらず^{4, 18}、一期的離断と二期的離断のどちらを実施すべきかのデータは得られていない。具体的な開頭術式と手術法に関しては筆者らの研究グループが報告を行なっているためそちらを参照されたい¹⁹。

適応症例

主に全般発作（脱力発作、ミオクロニー、欠神発作、強直間代性けいれん）などの発作型の症例において、およびてんかん原性領域が同定不能または複数領域に存在する場合に手術適応とされる。

人医療、特に小児症例における転倒発作の予防と頭部外傷の予防に最も効果的であるとされる。

獣医療では、てんかん原性領域が同定不可能な全般発作または焦点性発作からの強直間代性けいれんへの進展

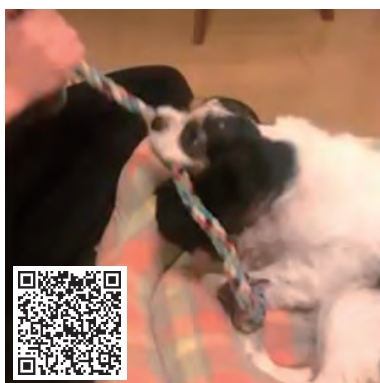
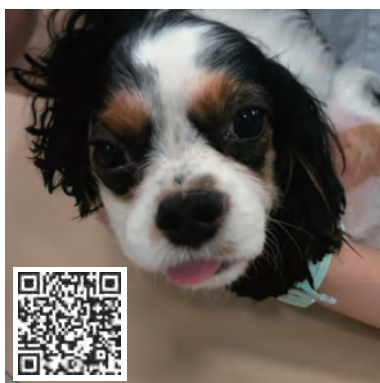
が適応と考えられる。経験上、動物のDRE症例は発作型が全般発作、画像上の構造異常領域を認めない、脳波上で全般性のてんかん性異常放電を認めるなど、てんかん原性領域が特定できない症例が多く、脳梁離断術またはVNSの実施検討が推奨されることが多い。

術後予後

脳梁離断による左右半球の連絡路の遮断は、理論上発作の全般化抑制に寄与すると考えられる。加えて、発作徴候の軽減のみでなく発作頻度の減少も報告されている。

人医療において、脳梁離断術を実施した転倒発作の小児症例の約60～80%で術後発作頻度が50%以上減少し²⁰、強直間代性発作の症例の50～70%の症例で発作が50%以上減少したとの報告がある^{20, 21}。

筆者らは脳梁離断術を実施したDRE犬3例中術後追跡期間中に生存していた2例に関して、術後1年以上の経過観察を実施し手術予後を報告した。手術後発作頻度



動画1 脳梁離断術実施症例の動画
(上：術前、下：術後)

は2症例とも大幅に減少し、術後1年経過時点での術前発作頻度と比較した発作減少率は76.7%および100%であった⁴。また、本報告で注目すべき点として、2症例とも脳梁離断術後の発作頻度の減少に加え、症例および飼い主のQOL改善が確認された。手術前後でASMの用量変更を行っていないにもかかわらず、症例の意識レベルと活動性が大幅に改善した（動画1）。猫に対する脳梁離断術は1例のDRE症例でのみ報告されている。犬での報告同様術後の発作頻度の減少（術前頻度と比較して76%減少）およびQOLと活動性の向上を認めた¹³。

術後合併症

人医療における脳梁離断術の死亡率は0.26%と非常に低い²⁰。犬における脳梁離断術の周術期死亡率は、6例の正常ビーグル犬で0%¹⁸、DRE犬3例で33%（2/3例が術直後に死亡）と報告されている⁴。日本獣医生命科学大学では2026年時点で前述の3例を含め計10例のDRE犬に対して脳梁離断術を実施しており、周術期の死亡率は20%（2/10例）であったが、死亡した2例は死後の病理解剖検査で脳梁離断術と死亡の直接の関係は証明されなかった。

その他、犬の脳梁離断術に関連して術直後の発作および一過性の神経学的異常（運動失調や片側の不全麻痺、認知機能低下）が報告された^{4, 18}。

1例の猫症例においても、術後1年間の経過観察期間において明らかな術後合併症は認められなかった¹³。

今後の展望

獣医療のDRE症例に対する脳梁離断術は発作軽減のみでなく頻度の減少や症例および飼い主のQOL向上に寄与する可能性がある。今後の症例数の蓄積による長期予後等の情報や犬猫での術式の確立が望まれる。

迷走神経刺激療法

迷走神経刺激療法（VNS）は神経修飾療法に分類され、頸部皮下に電気刺激装置を埋め込み、迷走神経を間欠的に電気刺激することによりてんかん発作を抑制する治療法である。開頭を必要としないことや、適用となる発作型が広いことは、てんかん原性領域の特定が困難なことが多い獣医領域にとって、大きな利点である。

VNSは人医療ですでに広く普及しているが、施行できるのはVNS資格認定専門医に限られ、きわめて専門性が高い。そのような背景もあり、獣医療では現在本邦の麻布大学とイギリスのブリストル大学にて行われているのみである。

迷走神経刺激療法の作用機序

迷走神経を刺激することでなぜてんかん発作が抑制されるのか。実は、このメカニズムの全貌は完全には解明されていない。様々な基礎研究の結果、その作用機序は迷走神経刺激による脳内の神経伝達物質濃度や細胞興奮性の調整によるものと考えられている。ラットを用いた実験により、脳幹に存在する青斑核のノルアドレナリンが枯渇するとVNSによる発作抑制作用が認められなくなることが報告された²²。したがって、VNSは青斑核に作用しノルアドレナリン系を介して発作を抑制すると考えられている。また、迷走神経刺激が視床を介して大脳皮質神経細胞の興奮性を下げると考えられている²³。このように、迷走神経を刺激することで脳内の複数の神経ネットワークが修飾されることから、VNSは神経修飾療法に分類されている。

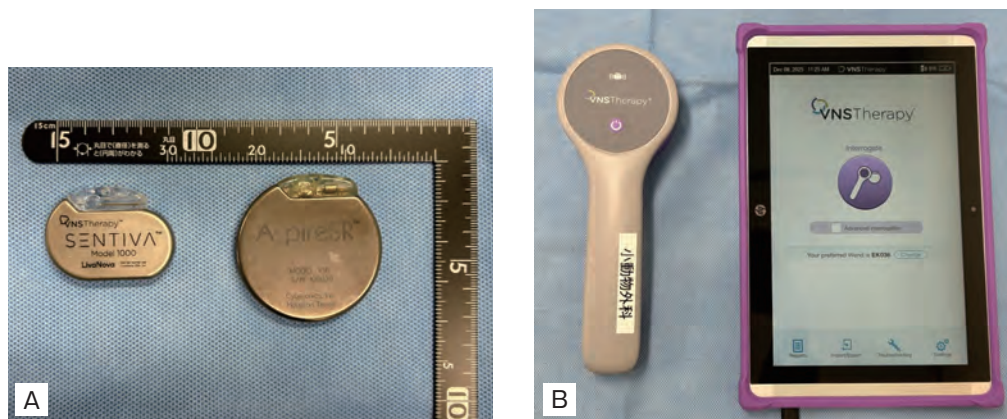


図6 迷走神経刺激法のデバイス

A：パルスジェネレータ

左：Sentiva™、右：ASpireSR™ (LivaNova, Texas, USA)

B：VNSプログラミングシステムM2000/M3000 (LivaNova, Texas, USA)

M2000を皮下のパルスジェネレータにかざし、M3000のタブレットで調整を行う

※麻布大学齋藤弥代子先生よりご提供

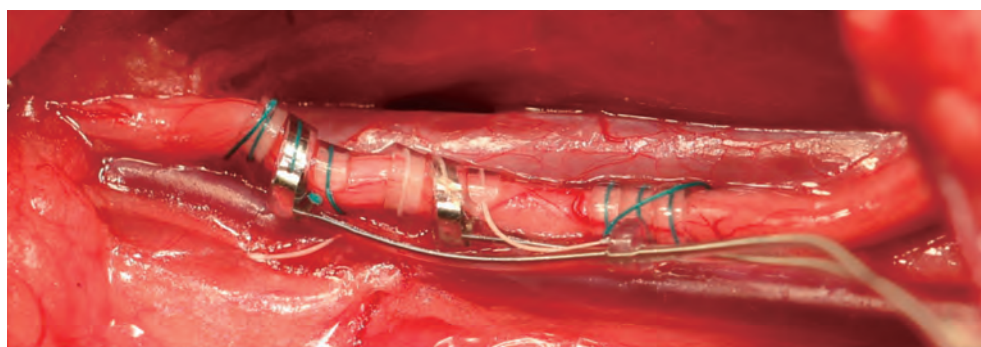


図7 術中写真

迷走交感神経幹に電極を巻き付けている ※麻布大学齋藤弥代子先生よりご提供

デバイスと手術手技

VNSに必要なデバイスは、電気刺激装置であるパルスジェネレータ、迷走神経を刺激する神経刺激用リード、電気刺激の出力などを調整するプログラミングワンドとタブレットである（図6）。また、パルスジェネレータを皮下に植え込み、電極を迷走神経に巻き付けるための手術が必要となる。左側頸静脈の背側を切開し、左の迷走交感神経幹を露出する（人は頸部の迷走神経と交感神経が分離しているが、犬は一体化しているため区別が不可能である。そのため厳密には迷走神経だけではなく交感神経も刺激している）。露出した迷走交感神経幹に電極を設置する（図7）。その後左頸部かつ肩甲骨の動きを妨げない位置に皮下ポケットを作成し、パルスジェネレータを埋め込む。パッサーを用いて電極を皮下に通し、電極とパルスジェネレータを接続して終了である（図8）。

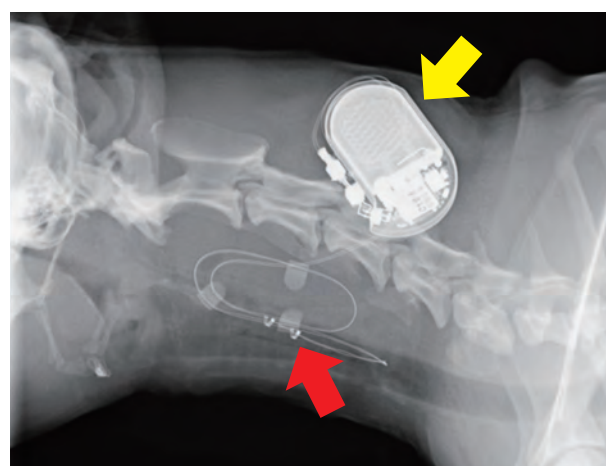


図8 術後のX線画像

肩甲骨前縁の頸部皮下にパルスジェネレータ（→）を植え込んでいる。

→：迷走交感神経幹に巻き付いている神経刺激用リード

※麻布大学齋藤弥代子先生よりご提供

刺激の実際

電気刺激のパラメータには出力電流 (mA)、1パルス幅 (μsec)、周波数 (Hz)、刺激ON/OFF時間がある。VNSでは、これらのパラメータを、さながら抗てんかん発作薬の血中濃度のように患者の発作状況や副作用の程度に応じて調整する。刺激は0.25mAから開始し、2週間ごとに0.25mAずつ上昇させていく。人医療では1.5～2.0mAまで上昇させていくが、犬では副作用の問題で人ほどの高出力には到達できないことも多い。

治療効果

人医療においてVNSには、①2/3の患者で発作が減少し、1/3の患者では効果が乏しい、②治療効果が時間をかけて増強するため、有効性の判定には2年間の観察が必要である、という特徴がある²⁴。

薬剤抵抗性てんかんの犬に対するVNS臨床研究の初報は2002年に発表されている²⁵。13週間のトライアルが行われ、5/9頭に発作頻度の減少を認めたことで、VNSの有効性が示唆された²⁵。その後しばらく研究は行われていなかったが、2017年より本邦にて日本獣医生命科学大学を中心に犬猫のてんかん外科に対する大規模な研究が展開されたことで、再びVNSが注目された。VNSの治療効果を適切に判定するには長期の観察期間が重要であると考えられることから、近年国内外から長期予後のデータが発表されては始めている。

筆者が報告した症例では、VNS開始から1年間の合計発作頻度は、VNS開始前6ヵ月間の発作頻度と比較して87%減少した⁵。また、発作頻度の経時的な減少傾向を認めたことから、VNSは犬においても人のように治療効果が段階的に高まっていく可能性があると考えられた。

その後ブリストル大学がVNSの長期的な前向き研究を発表している²⁶。この報告では、5/12頭がVNS開始1年以内に発作に関連する理由で安楽死となったものの、残り7頭はすべて発作頻度が50%以上減少した。VNSを開始してから発作頻度が半分以下になるまでの期間の中央値は37～48ヵ月であった。この報告でも、人同様VNSの効果が徐々に増大する特徴を示していた。

これらの結果から、VNSは犬の薬剤抵抗性てんかんに対しても有効な治療選択肢となり得ることが示唆される。さらに興味深い点として、犬のVNSに対する反応は、上

述した人における特徴に類似していることが明らかになった。てんかんに関しては犬と人の間で多くの共通点が指摘されてきたが、VNSにおいても同様の傾向が確認されつつある。こうした知見は、VNSを介したトランスレーショナルリサーチの発展を後押しする可能性がある。

その他の効果

人医療では、VNSには発作頻度を減少させる以外にも、抗うつ効果を有することが実証されており、情緒を安定させるという作用がある^{27、28}。実際に筆者も、治療開始前は落ち着きがなく常に忙しかった症例が、VNSを実施した後、だんだんと穏やかになり飼主もその症例本来の気質を取り戻したと感じたという症例を経験している⁵。

副作用

犬のVNSでは、植え込み手術中の刺激動作確認に伴う徐脈や心停止、迷走神経刺激による発咳が報告されている^{5、25、26}。

今後の展望

以上のように、薬剤抵抗性てんかんの犬に対してVNSは有効な治療法となると考える。しかしながら、どの症例に効果が認められるか事前に予測する手段はまだ研究段階であり、今後の進捗が期待される。人医療でさえVNSは資格保有者のみ実施が許可されているため、獣医療での普及にはまだまだ時間がかかるものと思われるものの、将来に期待したい。

おわりに

てんかん外科および神経修飾療法は、獣医療においてもDRE症例に対して実施できる選択肢となる可能性を秘めている。現状実施施設や術式が限られており気軽に実施を提案できる状況にはないが、内科的治療が困難な症例への「最後の砦」としてこれらの治療法が確立していく事が望まれる。もし読者の先生方でDREの治療に難渋した際、てんかん外科やVNSの実施を検討したい症例がいる際には専門施設への相談を検討していただきたい(2026年時点では日本獣医生命科学大学や麻布大学など、紹介前に各施設神経科獣医師への問い合わせを推奨する)。

参考文献

1. Kwan P, Arzimanoglou 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(6):1069-1077.
2. Muñana KR. Management of refractory epilepsy. *Top Companion Anim Med*. 2013;28(2):67-71.
3. 日本神経学会 監修, 「てんかん診療ガイドライン」作成委員会 編. てんかん診療ガイドライン2018. 東京: 医学書院, 2018.
4. Asada R, Mizuno S, Yu Y, et al. Corpus Callosotomy in 3 Cavalier King Charles Spaniel Dogs with Drug-Resistant Epilepsy. *Brain Sci*. 2021;11(11):1462. Published 2021 Nov 4.
5. Hirashima J, Saito M, Igarashi H, Takagi S, Hasegawa D. Case Report: 1-year follow-up of vagus nerve stimulation in a dog with drug-resistant epilepsy. *Frontiers in Veterinary Science*. 8: 708407 (2021)
6. Lüders HO, Najm I, Nair D, Widdess-Walsh P, Bingman W. The epileptogenic zone: general principles. *Epileptic Disord*. 2006;8 Suppl 2:S1-S9.
7. Hasegawa D. Diagnostic techniques to detect the epileptogenic zone: Pathophysiological and presurgical analysis of epilepsy in dogs and cats. *Vet J*. 2016;215:64-75.
8. Wieser HG. Epilepsy surgery. *Baillieres Clin Neurol*. 1996;5(4):849-875.
9. Hasegawa D, Saito M, Kitagawa M. Neurosurgery in canine epilepsy. *Vet J*. 2022;285:105852.
10. Sindou M, Guenot M, Isnard J, Ryvlin P, Fischer C, Mauguière F. Temporo-mesial epilepsy surgery: outcome and complications in 100 consecutive adult patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006;148(1):39-45. doi:10.1007/s00701-005-0644-x
11. Asada R, Hamamoto Y, Yu Y, et al. Ventrolateral temporal lobectomy in normal dogs as a counterpart to human anterior temporal lobectomy: a preliminary study on the surgical procedure and complications. *J Vet Med Sci*. 2021;83(10):1513-1520.
12. Hasegawa D, Asada R, Hamamoto Y, et al. Focal Cortical Resection and Hippocampectomy in a Cat With Drug-Resistant Structural Epilepsy. *Front Vet Sci*. 2021;8:719455. Published 2021 Jul 20.
13. Hasegawa D, Asada R, Mizuno S, Yu Y, Hamamoto Y, Kanazono S. Case Report: Corpus Callosotomy in a Cat With Drug-Resistant Epilepsy of Unknown Cause. *Front Vet Sci*. 2021;8:745063. Published 2021 Sep 29. doi:10.3389/fvets.2021.745063
14. Gregg NM, Sladky V, Nejedly P, Mivalt F, Kim I, Balzekas I, Sturges BK, Crowe C, Patterson EE, Van Gompel JJ, Lundstrom BN, Leyde K, Denison TJ, Brinkmann BH, Kremen V, Worrell GA. Thalamic deep brain stimulation modulates cycles of seizure risk in epilepsy. *Sci Rep*. 2021 Dec 20;11(1):24250.
15. Hünting D, Meller S, Twele F, et al. A comparative analysis and critical review of two rTMS treatment durations in dogs with drug-resistant idiopathic epilepsy. *BMC Vet Res*. 2026;22(1):54. Published 2026 Jan 19.
16. Van Whigenen We Herren RY : Surgical division of commissural pathways in the corpus callosum. *Arch Neural Psychiatry* 44:740-759,1940.
17. Baba H, Ono T, Toda T, et al. Historical Review and Surgical Indication of Corpus Callosotomy for Medically Intractable Epilepsies. *Jpn J Neurosurg* 16: 177-183, 2007.
18. Bagley RS, Baszler TV, Harrington ML, et al. Clinical effects of longitudinal division of the corpus callosum in normal dogs. *Vet Surg*. 1995;24(2):122-127.
19. Hasegawa D, Asada R, Miura T. Modified surgical procedure of corpus callosotomy: rostral corpus callosotomy via the transfrontal approach in dogs. *Front Vet Sci*. 2025;12:1649816. Published 2025 Aug 15.
20. Graham D, Tisdall MM, Gill D. Corpus callosotomy outcomes in pediatric patients: A systematic review. *Epilepsia*. 2016;57(7):1053-1068.
21. Asadi-Pooya AA, Sharan A, Nei M, Sperling MR. Corpus callosotomy. *Epilepsy Behav*. 2008;13(2):271-278.
22. Groves DA, Bowman EM, Brown VJ. Recordings from the rat locus coeruleus during acute vagal nerve stimulation in the anaesthetised rat. *Neurosci Lett* 2005; 379: 174-179.
23. Theodore WH, Fisher RS. Brain stimulation for epilepsy. *The Lancet Neurology* 2004; 3: 111-118.
24. 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会 (川合謙介, 須貝研司, 赤松直樹, 岡崎光俊, 亀山茂樹, 笹川睦男, 辻 貞俊, 前原健寿, 山本 仁) : てんかんに対する迷走神経 刺激療法の実施ガイドライン. *てんかん研究* 30: 68-72, 2012.
25. Muñana KR, Vitek SM, Tarver WB, Saito M, Skeen TD, Sharp NJH et al. Use of vagal nerve stimulation as a treatment for refractory epilepsy in dogs. *JAVMA*. (2002) 221: 971-983.
26. Harcourt-Brown TR, Carter M. Long-term outcome of epileptic dogs treated with implantable vagus nerve stimulators. *J Vet Intern Med*. 2023 Nov-Dec;37(6):2102-2108. doi: 10.1111/jvim.16908. Epub 2023 Oct 20.
27. Carreno FR, Frazer A. Vagal Nerve Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *Neurotherapeutics*. 2017 Jul;14(3):716-727. doi: 10.1007/s13311-017-0537-8.
28. Müller HHO, Lücke C, Moeller S, Philipsen A, Sperling W. Efficacy and long-term tuning parameters of vagus nerve stimulation in long-term treated depressive patients. *J Clin Neurosci*. 2017 Oct;44:340-341. doi: 10.1016/j.jocn.2017.06.020. Epub 2017 Jul 1.



(動物用医薬品) (劇) 犬用抗てんかん剤 (指定・要指示)

bah 物産アニマルヘルス

コンセーブ錠

CONSAVE® (ゾニサミド錠) 12.5mg/25mg/100mg

日本発
抗てんかん
発作薬



超小型犬 ~ 小型犬 に使いやすい

12.5mg錠 誕生!

(初回投与量は2.5~5mg/kgを1回量として1日2回)※

12.5mg錠 (原寸)

25mg錠 (原寸)

100mg錠 (原寸)



※使用上の注意および詳細は、添付文書を必ずご確認ください。

■製造販売元

物産アニマルヘルス株式会社

<https://www.bussan-ah.com>