てんかんの臨床

渡辺　直之
渡辺動物病院・静岡県

はじめに

再発性発作とは多種にわたる原因によって起こる急性の突発的な病的症状と解釈する．臨床的にはけいれんの発作がたびたび起こるという主訴で来院する場合が最も多いと考えられる．そして，疾患名にてんかんが与えられ，原因はジステンパー脳炎や脳腫瘍ということになった場合，本来ならば疾患名は脳腫瘍であり，その症状は脳腫瘍に起因した発作あるいは再発性発作という説明をする必要がある．既存のてんかん分類を用いた場合，原疾患の治療が必要となる脳疾患が症候性てんかんに分類されているためオーナーへの説明には注意が必要である．つまり上述のケースにおいて脳腫瘍で症候性てんかんであるという説明はオーナーの混乱を招き二つの病気を持っていると誤解されることがある．これには，てんかんという病気から発作の原因を探すのではなく，再発性発作という概念から各疾患の本質を捉えることで理解しやすい説明も可能になるのではないかと考えている．

再発性発作の分類

再発性発作には**てんかん**，**進行性脳疾患**，そして**非てんかん性発作**の 3 項目の原因が挙げられる．（**表 1.**）

てんかんの原因分類としては特発性，潜因性，そして症候性がある．**特発性てんかん**とは従来通り脳の器質性病変を除外されたものであり再発性発作以外の神経学的徴候を伴わない原因不明のものである．また遺伝が確認されている犬種も存在するが，臨床上は来院した個体の家系に同様の発作をもつ兄弟がいるかどうかを調べることになる．現在，人医における特発性てんかんで染色体検査により遺伝要因との関連が示唆されているてんかんも存在する．**潜因性てんかん**とは，症候性と推定されるが病因は不明で再発性発作以外の神経学的徴候を伴わないものである．この位置づけは今後の臨床検査や経過によっては，進行性脳疾患や特発性てんかんおよび症候性てんかん(本分類による)へと変わる可能性がある．　本分類による**症候性てんかん**とは，原因が確定した非進行性脳疾患(すでに器質化した病変は脳に存在する可能性がある)である. そして過去にうけた脳病変は器質化している可能性と非進行性の神経学的徴候を持ち合わせている場合も考えられる．従来から分類されている脳炎や腫瘍などは進行性脳疾患へ分類する．

2 項目目の**進行性脳疾患**には以下のものが挙げられる．先天性疾患(蓄積病，水頭症，滑脳症，皮質形成不全，クモ膜嚢胞)，腫瘍(原発性，転移性)，炎症性疾患(真菌性・原虫性・細菌性脳炎，迷入寄生，ジステンパー脳炎，肉芽腫性髄膜脳炎，壊死性脳炎，FIP・FIV 関連脳炎　or　原因不明髄膜脳炎，灰白脳脊髄炎), 血管障害(猫虚血性脳症, 梗塞, 出血)　例えば犬ジステンパー(CDV)脳炎に起因した再発性発作は，CDV によるけいれん発作ということになる．当院の例ではジステンパー脳炎(非典型例，典型例)，水頭症，壊死性髄膜脳炎(パグ，マルチーズ，ヨーキー)，腫瘍(転移性)，頭部外傷，原因不明脳炎，血管障害などが認められた．

そして 3 項目目の**非てんかん性発作**には，中毒，代謝性疾患，心肺疾患，神経原性，そして行動異常などがあげられる．代謝性疾患は症候性てんかんに分類されていたが，低 Ca 血症や低血糖などの病態は一般にてんかんへの分類しない．また，行動異常においては従来からてんかんと考えられていたいくつかの疾患が現在は強迫性障害に分類されている．リストは中毒(鉛，有機燐系農薬・殺虫剤，除草剤，なめくじ駆除剤)，代謝性(低血糖，低 Ca 血症，肝性脳症，尿毒症，高リポ蛋白血症(ミニチュアシュナウザー)，チアミン欠乏症，甲状腺機能低下症，副腎皮質機能低下症，褐色細胞腫，赤血球増加症，脱水症，電解質異常)，心疾患による失神(不整脈，洞不全症候群，先天性心疾患，心筋症など)，神経原性(ナルコレプシー，前庭疾患，重症筋無力症)，行動異常(スプリンガースパニエルの激怒症候群，活動性に関する問題，人の注意を引くための行動，強迫神経症)である．当院例での症例には低 Ca 血症，低血糖，MR，肝性脳症，不整脈（心室性期外収縮，洞不全症候群），アミノ酸代謝異常（イソ吉草酸血症）などが認められた．

以上の再発性発作分類では 1 項が脳の機能性異常による神経細胞の興奮が生理的に抑えられていない病態である，2 項目は進行性脳疾患に起因した神経細胞の興奮といえる，3 項目は，生理的恒常性維持を脱したためにおこる続発的な神経細胞の興奮，あるいは神経細胞過剰興奮に起因しない機能的脳疾患と定義できる．

発作型診断（病型診断）について

人医での病型診断は，有効薬剤の決定を行う指標となる．しかし，小動物領域では抗てんかん薬に使用可能な抗けいれん剤の種類が少ないことより，ほぼフェノバルビタールが第一次選択薬となっている．しかしデータの集積によりある程度適応薬剤等の関連がつかめる可能性も考えられる．

一般にてんかん発作という場合には強直間代性けいれんを示していることが多いと思われるが，詳細な観察をすることにより部分発作が最初に認められている場合がかなり存在する．これらの徴候を臨床症状から見分け分類することを病型診断という．

左右脳半球のどちらか一方にてんかん源焦点がある場合を部分発作という．この発作の始まりはてんかん源焦点が存在する側の脳の機能局在が症状となって現れることになる．てんかん源焦点が一般に存在する部位は，大脳皮質であり神経細胞が存在する位置ということになる．大脳皮質は脳表面を囲んでいるが，深部の大脳基底核(尾状核，被殻，淡蒼球)，そして視床・視床下部にも神経細胞は存在する．これらは肉眼的に灰白質と呼ばれている．

このような脳の深部にてんかん源焦点がある場合には，そこで起こった異常な電気発射が左右の脳に同時に広がると考えられ，これを中心脳性と呼び全般てんかんのメカニズムとして古くから知られている．部分発作と全般発作の大きな違いは，てんかん源焦点の位置とそれに関わる電気的発射の広がり方である．

部分発作は名の通りその異常興奮は，部分的に収まる．そして意識状態に影響を与えない．部分発作から始まった興奮が近隣の脳組織へ広がっていくと機能局在により臨床徴候には変化が現れる．例えば右の前肢に間代けいれんや強直けいれんが起こったり（単純部分発作），そのけいれんが同側の後肢へ移動したり（単純部分発作が他の部位へ移動していく状態を「マーチを伴う」と表現する），顔面のけいれんとして瞬目や間代性のひきつりが徐々に激しくなり，次いで咬筋の間代けいれんが起こり同時に泡沫が口腔から飛散，頭部の動揺も激しくなって全身性の強直けいれんへと発展する発作などはよく見

かけられる．この状態は，発作起始の顔面けいれん時には意識があると思われるが（単純部分発作），短時間の間に咬筋の間代けいれんへと移行しすでに意識の減損が認められる．そして，全身性けいれんへと移っていく（二次性全般化発作）．発作起始に頭部や体部を一側の方向へぎゅっと向けたり，あるいは回転する状態を向反発作と呼ぶ．発作起始に自律神経徴候が認められることが多い．突然の流涎，瞳孔散大から嘔吐するものやふさぎ込み一見腹部疼痛を思わせるような症状を呈するものなどがある．その後二次性全般化する場合がある．このような自律神経徴候以外の症状を伴わないものもある．また，突然性格が変わったように攻撃性を見せる例もある．

意識状態を維持している視床～網様体賦活系や辺縁系を巻き込むと意識がなくなる(複雑部分発作)．複雑部分発作の徴候としては，意識が無い状態であるのに関わらず全身けいれんをおこさず，流涎を飛ばしながら顎をくちゃくちゃしていたり，突然走り出したり，無生物などへの攻撃をしたりという行動を伴うことが多い(自動症)．特に猫のてんかん発作では，複雑部分発作が多く認められる．自動症は人のてんかんにおいて複雑部分発作と全般てんかんの発作後もうろう状態において認められる．小動物領域で自動症という用語は言及されていないが演者は同様の徴候と考えている．自動症の定義は行動している本人にはその意図または意識がないが，一連のまとまった行動が自動的に行われる状態である．犬猫で認められる自動症には，食行動自動症(咀嚼様運動，舌をぺちゃぺちゃ，嚥下運動)，表情性自動症(不安・恐怖などに対する表情，行動(攻撃))，身振り自動症(体を舐める)そして歩行性自動症(周囲を歩きまわる(排徊)，突然走り出す(疾走発作))などがある．このような部分発作，複雑部分発作はそれぞれ単独で起こる場合もあれば，単純から複雑へと移行する場合もあり最終的に二次性全般化と呼ばれる全身けいれんへと進行する場合もある．二次性全般化はいわゆる全般発作と同様である．最初の発作発現(発作起始)を観察できずに二次性全般化を起こしている動物を見た場合には，全般発作と誤診することになる．複雑部分発作で認められる咀嚼様運動は，単純部分発作でみられる咬筋の間代性けいれんとは別のものである．

全般発作は，最初から意識が無い状態で両側の大脳半球が異常興奮する場合である．全般発作には強直発作，間代発作，強直間代発作，そして脱力発作がある．これに人では欠神発作という状態が加わるが，犬猫での報告はない．これらの全般発作で全身性のけいれんを起こさない発作は，脱力発作と欠神発作である．脱力発作は名の通り突然の脱力から転倒したり伏臥位になってしまうような発作である．ナルコレプシー／カタプレキシーとの鑑別が必要となる．欠神発作の人での症状は，数秒間の意識障害のみである．何かしていた場合に，突然その動作を止め静止状態となり呼びかけにも反応しないが，数秒後には何事も無かったように続きの動作を継続することになる．また，この時，脳波上で特徴的な波形が観察される．

以上のような病型をその症状だけから判断するには飼主の観察が重要な助けとなることは言うまでもない．そのポイントは，とにかく発作起始はどこから始まったのか，意識状態は終わるまでどうなったかという点を強調することによりかなり信頼性のある情報を得ることができる．意識状態の判定には妥協が必要であるが，飼主の呼びかけに対する動物の反応を主観的に捉えることが最良の方法である．

これは補足であるが各種成書に使用されている前兆と前駆症状の定義には矛盾している部分が認められるので人での定義を挙げておく．前兆とは発作そのものであり，この時脳波には突発性異常波が観察される．前兆自体は数秒から１分以内で終わり，症状として顔や手足のごく軽いけいれんや皮膚の異常

感覚，聴覚，視覚，嗅覚などの異常が訴えられる．また，嘔気や恐怖感に襲われたりもする．前兆を起こす発作は部分発作であり意識があれば症状を自覚できる．前駆症状とは脳のてんかん病巣や脳全体の興奮性の高まり(脳波上の変化なし)がある場合の数日前から数時間前に認められる．部分・全般発作のどちらにも起こり，この時脳波異常は認められないのが特徴である．これらの前兆･前駆症状とも発作を予知できる徴候であるが，すべてにみられるわけではない．

再発性発作の調査

一般開業医が遭遇する再発性発作に関して当院の調査を行った．1996 年 5 月から 2000 年 12 月までの間に再発性発作を主訴に渡辺動物病院に来院した犬 45 症例を対象とした．発作の観察は死亡または行方不明になったものを除き最低 12 カ月の期間を必要とした．評価方法は以下の通りである．すべての症例は，初発発作以前の内科・外科病歴(外傷を受けていないか，ペットホテルをしていないかなどについて)，飼育環境，ワクチン接種やフィラリア予防，食事内容，運動状況，そして同居動物についての問診を受けた．

次に完全な身体検査，神経学的検査，そして臨床検査を行った．スクリーニング検査は CBC を自動血球計数器により，血液化学検査(TP, Alb, ALT, AST, ALP, TCho, TBil, Glu, BUN, Cre, Na, K, Cl, Ca, P, Lip, CK, NH_3)はドライケミストリー法で行った．その他，血中鉛濃度，尿検査，頭部 X 線検査も必要に応じて実施した．また特異検査として血中胆汁酸濃度，尿中代謝産物の検出を外注検査にて行った．また，画像検査として超音波検査を泉門開孔している症例に適応した．CT 検査はオーナーの希望があった場合に実施した．臨床的に心肺疾患を除外できない場合には，超音波検査により心臓を精査し胸部 X 線，および心電図検査を行った．

再発性発作以外の神経学的徴候を伴う症例には脳脊髄液検査を実施した．脳脊髄液は全身麻酔下で大槽からスパイナル針を用い採取した．検査項目は蛋白定量，細胞数，細胞種類，そして犬ジステンパーウイルス(CDV)IP(IgG)抗体について実施した．また，同時に血清中の CDVIgM 抗体とペアの CDVIp 抗体の測定も同時に行った．神経学的特異検査として発作間歇期に脳波検査を実施した．

鑑別診断から冒頭に述べた分類法を用い，各症例をてんかん，進行性脳疾患，非てんかん性発作に分類した．また，それぞれをてんかん群，進行性脳疾患群，そして非てんかん性発作群とした．

結果

再発性発作を主訴に来院した症例の性別は雄 27(去勢 4 頭を含む)頭，雌 18(避妊 2 頭を含む)頭の計 45 頭で 19 種の純血種と雑種であった．発作の初発年齢は，3 カ月齢から 7 歳 1 カ月齢であった．初発発作からの観察期間は最短で 1 カ月，最長が 144 カ月であった．

再発性発作の鑑別診断からてんかん群は 80%(35 頭)，進行性脳疾患群が 18%(8 頭)，そして非てんかん群が 4%(2 頭)であった．てんかん群の 35 頭の仮診断は，特発性 31%(14 頭)，そして症候性として潜因性 43%(19 頭)，非進行性脳疾患 4%(2 頭)であった． 進行性脳疾患群の原因疾患は，CDV 脳炎が 3 例，水頭症が 2 例，壊死性髄膜脳炎が 1 例，中枢神経系リンパ腫が 1 例，そして診断不能であったが脳疾患が 1 例の計 8 症例であった． CDV は抗体検査と死後剖検による病理組織学検査により診断した．水頭症は，2 症例とも泉門からのエコー検査で側脳室の重度拡張を認めた．壊死性髄膜脳炎と原発性中枢神

経リンパ腫は死後剖検による病理組織学検査により診断した．診断不能であった症例は，初診時てんかん重積状態で来院し，その後抗てんかん薬で落ち着いていたが 6 カ月後に群発発作で再入院した．右眼の外側腹側斜視および左側片麻痺が出現し再度の重積で死亡したことから進行性脳疾患が存在していたと診断した．　非てんかん群は Pekingese(イソ吉草酸血症)と Golden Retriever(強迫神経症)であった．Pekingese は発作症状が発作型分類に合致しないこと, 若齢であることから食後の発作が門脈シャントの可能性があること，また，門脈シャント除外後は先天的代謝性疾患を疑い，尿のガスマスクロマトグラフィーより正常尿では存在しないイソ吉草酸が検出できたことから除外診断が可能となった．Golden Retriever の発作症状は，発作中の呼びかけに反応すること，脳波所見および CT 検査からも異常が認められないことから除外診断したまた，両症例とも死亡後の剖検からも脳内疾患は認められていない．

発作型診断は非てんかん群の 2 症例を除外した 43 症例で行い，てんかん群およびてんかん群の特発性・症候性(潜因性と非進行性脳疾患)と進行性脳疾患群において適応した．

発作型診断は，79%を部分発作が占め，全般発作は残りの 18%であった．そして分類不能の 1 例は夜間就眠中に発作が起こるため発作起始を確認できなかった症例である．てんかん群 35 症例の発作型診断は，部分発作 74%，全般発作は 23%であった．一方，進行性脳疾患群 8 症例における発作型診断は，全例が部分発作を示した．てんかん群の特発性における発作型診断は，部分発作が 43%で全般性発作(57%)が部分発作の数を上回った．しかし症候性(潜因性と外傷性)における発作型診断に全般発作は認められず，分類不能を除くすべてが部分発作(95%)であり，進行性脳疾患に近い分類となった．部分発作を基準とした分類のてんかん群における特発性は(特発性部分)，単純部分発作からの二次性全般化が全てを占めた．一方，症候性の部分発作では単純部分発作単独の発作が認められ(25%)，残りは単純部分発作あるいは複雑部分発作からの二次性全般化(75%)であった．

発作型分類

部分発作で認められた発作型を臨床症状を基に分類した. 単純部分発作の臨床症状(二次性全般化へと進行したものを含む)は 20 症例に認められた．各々の臨床症状と発作型は発作起始が単肢や片側肢の強直あるいは間代痙攣で，これが他の肢へ移動するタイプ 30%(6 頭)，頭部や躯体が片側へ強直する向反を伴うタイプ 32%(6 頭)，片側顔面のチックや鼻梁の痙攣そして咀嚼筋の間代痙攣などの顔面痙攣から始まるタイプ 26%(5 頭)，突然の流涎，瞳孔散大，腹臥からの嘔吐や失禁・脱糞などの自律神経徴候を伴うタイプ 11%(2 頭)に分類された．7 症例に認められた複雑部分発作は，顔つきが変わり(意識減損)よろけて倒れ強直間代痙攣を起こした自動症を伴わないタイプ 17%(1 頭)，舌なめずりや泡沫をとばす咀嚼運動をする自動症を伴うタイプ 50%(3 頭)，あても無くふらつきまわる徘徊する自動症を伴うタイプ 33%(2 頭), そして恐怖を感じたような行動や触れることに対して攻撃してくるタイプ 5%(1 頭)に分類された．このなかで咀嚼運動をするタイプの 1 例は抗てんかん薬治療後，二次性全般化を伴わない複雑部分発作の重積を起こした．全般発作の 8 例は，強直間代発作 75%(6 頭)，強直発作 0%，そして間代発作 25%(2 頭)に分類された．

体重別分類にみた各群の割合は，てんかん群では 15kg 以上が 43%を占めたが，進行性脳疾患群においてはそのすべてが 15kg 未満で，15kg 以上の例は認められなかった．　性別分類にみた各群の割合は，てんかん群では雄が 69%，また進行性脳疾患群では雌が 75%を占めた．　初発年齢別分類にみた各群の割合は，特発性では 1 から 5 歳齢がすべてを占めたが，症候性では 1 から 5 歳齢が 52%と 5 歳齢以上が 43%であった．また 1 歳齢未満の発症が 5%存在した．進行性脳疾患群では 1 歳齢未満と 5 歳齢以上が

それぞれ 37.5%と同率でさらに 1 から 5 歳齢までの発症も 25%認められた．　単発・群発・重積発作別分類にみた各群において，てんかん群の中で特発性における重積発作(15%)を起こした症例は，必ず群発発作(15%)を伴っていた．また 25%が再発性単発発作であった．しかし，症候性においては，重積発作を起こしている症例すべてが群発発作を伴っているわけではなかった．また，進行性脳疾患群では，1 例を除くすべてが，群発発作(36%)，重積発作(32%)で両者の併発は３２％であった．　脳波所見別分類においては，てんかん群の 25%が正常という評価であった．一方，進行性脳疾患群に正常脳波は認められず，すべて異常脳波であった．てんかん群における特発性と症候性においても，特発性では 57%が正常脳波を占めたが，症候性では異常脳波のみであった．　生死別分類における各群の割合は，進行性脳疾患群の 87.5%が死亡していた．これらの発症から死亡までの期間は，1 カ月から 8 カ月間であった．また 1 頭の Papillon は水頭症に対する対症療法で治療後は経過も安定し生存している．特発性てんかんでは 36%が死亡したが，このうち原因不明の突然死とてんかん重積状態で死亡した 2 例以外は，てんかんに起因する死ではなかった．症候性で死亡した 3 例の原因は，てんかん重積状態が 2 例，そして消化器型リンパ腫 1 例であった．てんかんで死亡した 2 例で死亡率を計算すると 14%であった．

抗てんかん薬療法の要点

抗てんかん薬(AED)療法の目標は，最小の副作用で，発作頻度，持続時間，および発作の重篤度を軽減(50 %以上の軽減)することである．50 %以上の軽減を達成できたら 100 %の軽減へと完全なコントロールを目指す．しかし常に副作用には注意する必要がある．

治療の開始は再発性発作で頻度が増加した場合，発作回数が 1 カ月に 1 回以上ある場合，初めての発作であっても 1 日に 1 回以上ある場合，てんかん重積状態が起きた場合である．演者の最近の考えとしては 3 カ月に 1 回以上起きた場合には治療を勧めている．

現在，AED として使用される薬剤を以下に挙げておく．

PB：phenobarbital

犬および猫の第 1 選択薬である．てんかん重積状態や群発発作時などの例外を除いて最初は単独投与で与えていく．血中濃度は，2～3 週間で定常状態となるため投与後 3 週間以降で測定する．投与開始してから一過性の鎮静状態や行動の変化がみられることがある．これは約 2 週間位でなくなることを説明しておく必要がある．持続的な副作用として多飲多尿や多食，これに運動不足も加わり肥満傾向をしめすものが多いことに注意する．また演者は副作用として尿失禁を起こしたゴールデンレトリーバーを経験しており，ZNS への変更で尿失禁は認められなくなった．重篤な副作用として肝細胞毒性が出現する場合がある．一般的にこのような重度の肝障害は発現しないが，血中濃度測定を怠り高用量の PB を投薬した場合に出る確率がある．定期的な血液化学検査をしていくことで予防可能である．検査項目は最低でも AST・ALT・ALP について投与開始後 3～6 カ月で一度，以後 6 カ月毎に行う．また，血中濃度については発作頻度と副作用の関係を常に評価しながら，AED の用量を調整していく必要がある．

KBr：potasium bromide

PB との併用薬としての第 2 選択薬である．現時点で犬への報告が主体であるが．猫への応用も試験されているが用量用法は未確定である．KBr の適用は，PB の抗てんかん効果が認められなかった場合，

PBの副作用がPB継続の妨げになる場合である．PBの効果判定は，血中濃度が30？g/ml以上でも発作が継続している場合，また，たとえ発作が抑えられていた場合でも運動失調や嗜眠状態が続き日常生活を維持できていない場合，あるいは，PB の効果に関わらず肝酵素の上昇が顕著になってきた場合などである．臭化カリウム自体は試薬なので滅菌再蒸留水に溶解して200 mg/mlの溶液を調整しなければならない．PBの効果が認められない場合は，そのまま併用していくことになるがPBとの相乗作用があるので副作用には注意する必要がある．また，KBrが定常状態になるまで3-4カ月かかるため，この間頻回の発作が起こる可能性がある．このような時に，後の述べるCZPを併用し発作を出来る限り抑える必要がある．PBの副作用が強い場合には，発作の頻度を評価しながらKBrとCZPを併用しながらPBの用量を10 %減量し副作用の動向を観察する．近年国内経由海外でKBrの血中濃度をルーティンに測定できるようになった．犬は臭化物に対し耐性が高いと言われるが，PBとKBrの併用療法では，多飲，多食および嗜眠傾向が認められている．また，膵炎の報告もあるので長期使用には常に注意が必要である．

DZP：diazepam

犬では短い半減期と薬剤耐性の問題で単独投与に成り得ないDZPであるが，てんかん重積状態や群発発作を起こすような症例には非常に利点があるAEDである．群発発作とは，1日に数回発作を起こし，これが数日続く場合もある．とくに大型犬に多いため飼主の看護と精神的苦痛は大変なものであろうと考えられる．演者はDZPの坐薬を飼主に持たせ群発発作時の常備薬としている．OSUVTHでの研究によれば特発性てんかんおよび群発性発作の頻度減少，飼主の経費の節約，飼主の不安が減少したなどこの治療法が有効であることが証明されている．

猫ではPBの効果が認められないか，不完全な場合での第2選択薬として使用されている．最近，DZPの投与に伴って，急性の肝臓壊死が報告されている．投与5日後の肝酵素は必須検査である．

CZP：clonazepam

DZPと比べて犬での薬剤耐性が少ないと言われているCZPであるが，適用としては薬剤変更時の一時的併用剤として用いる．先に述べたようにPBとKBr併用時にKBrの効果発現までCZPを加え多剤併用療法としたり，後に述べるZNSへの移行時にも併用できる．注意として，CZPの長期投与後の急激な中止は犬で急性禁断症状を引き起こす可能性があるため，投与量を暫減していく必要がある．演者は最低2週間かけて暫減している．

ZNS：zonisamide

人医での部分発作の第2選択薬であるZNSは本邦で使用されているAEDである．その適用は，PBとKBrの併用療法においてもコントロールされなかったてんかん発作に使用され良好な結果を得た．また，副作用のためPBの継続が不可能な場合にも使用できる．血中濃度の測定は，1週間以後に行う．薬用量に関しては，演者の経験から初期投与量は2.5 ～5.0 mg/kg，bidで投与し，血中濃度と発作頻度を評価する．犬の毒性実験における無影響量は10 mg/kg/dayの1年間投与である．人での副作用は，急性において傾眠や意欲低下，慢性で肝障害や腎障害，また過敏症として発疹が認められている．演者の経験では今のところ認められていない．しかし未知なる薬剤であるため肝障害の評価は定期的に行うべきで

ある．猫での基礎研究も報告された．

タウリン：
自然発生てんかんの猫における脳内タウリン濃度が低く，これらにタウリンを経口投与したところ効果的であったという報告がある．タウリンは中枢神経系でのニューロトランスミッターなどに作用する主要なアミノ酸の一つである．演者の経験からもタウリン投与によりてんかん発作が減少すると考えているが，すべての症例でその発作をコントロールできるわけではない．しかし主な副作用も認められないため，第 1 選択薬に併用する方法が効果的である．

てんかんの説明
規則正しいリズムで流れている脳の中の電気が突然ショートを起こし，まるで頭の中に雷が走ったようになる状態の時にてんかん発作が起こっている．てんかんの動物の脳では常に小さな電気的ショートが起こっている．
このショートが脳のどこの部分にあってそれがどのようにどこまで広がるのかで，てんかん発作の症状がまったく変わってくるのである．例えば，左側の脳にある右手の運動に関係する神経にショートがあったとする．正常な時でもこのショートは少し活動しているのだが、周囲の神経細胞がそのショート回路を常に抑えようとしている．ところが、ある時まったく抑えが効かなくなりショート回路が周囲の神経細胞を巻き込んでしまうことになったりする．この時の臨床症状は、右手が自由に使えなくなり震えが起こったり，あるいはぎゅっと伸びたりすることになる．さらに，広がったショートは一気に左の脳から右の脳へも達したとする．この場合は、右手の自由が効かなくなったと思っているうちに意識がうすれて行きその後のことは覚えていないことになる．実際には、倒れてしまい全身性の激しいけいれんを起こしていることになるだろう．数分後けいれんはおさまりぐったりした状態になっている．やっと脳中をショートさせた電気的スパークはやんでいる状態とある．そして一時的ではあるが激しい放電を行った神経細胞は疲れきっているため、正常な活動を行うことができないでいる．神経細胞が回復すると、意識も戻り運動も正常にできるようになる．これは，一つの例であるがてんかん発作の症状と脳の中で何が起こっているのかは、ショート回路とそれがどうなるかで，それぞれの動物のてんかん発作自体が違うことになる．

PB 単独療法の見切り

- PB 血中濃度を 30 mg/ml 以上で最低 1 カ月間維持し，発作改善率が 50 %以上にならない場合
- PB の副作用が QOL を下げている場合
- PB を長期投与されていたが，究極の単独療法ではなかった場合
- 発作頻度が増している場合
  - 発作誘発現象

PB の長期投与における問題

- 肥満傾向

- PB に対する身体的依存性が高まる
  - PB の血中濃度低下に伴い，離脱性発作が起こる
    - 人では血中濃度が 15 - 20 mg/ml に低下した場合
- 機能的耐性の亢進：血中濃度が維持できていても，その効果が消失してしまうこと
  - BBB の輸送機構の変化により脳内への薬物流入が制限
  - 脳内における PB 受容体数の減少
  - てんかんの進行

難治性外傷てんかんの症例

症例：6 歳 4 カ月齢，雄，ポメラニアン(初診‘ 991019)

主訴：けいれん発作

現病歴：‘ 98/10 月位(初発)，月に 1 回程度の発作，紹介病院にてフェノバールの投与を受けている

内科歴･外科歴：‘ 96/06/23 交通事故にて来院→心肺蘇生術→仙腸関節脱臼整復

発作型診断：複雑部分発作からの二次性全般化

診断：外傷てんかん（症候性）

治 療 と 経 過 はスライド参照

ZNS+KBr 併用療法

- ZNS 単独療法を行い血中濃度が 30 mg/ml 以上で最低 2 カ月間維持した結果，発作改善率が 50 %以上なかった場合
- KB r の併用により ZNS の血中濃度が上昇する可能性がある
- KB r 併用後，2 週間単位で ZNS 血中濃度を測定し ZNS を減量していく(25〜50 %)
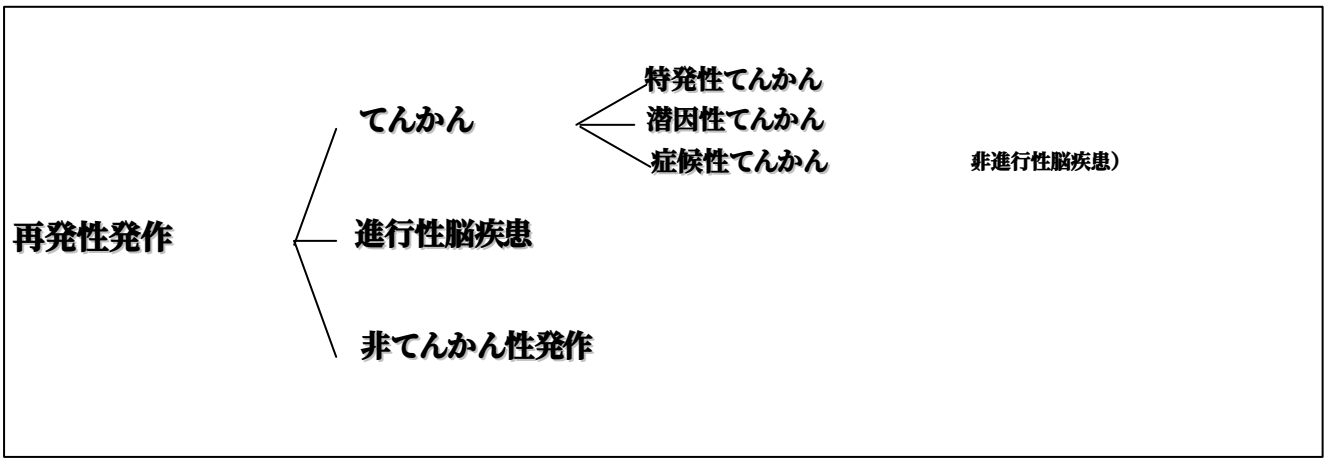
表 1. 再発性発作の分類