

犬猫の難治性てんかんにおける治療戦略の検討  
(Treatment Strategy Studies in Canine and Feline Refractory Epilepsy)

学位論文の内容の要約

日本獣医生命科学大学大学院獣医生命科学研究科

獣医学専攻博士課程平成 26 年入学

濱 本 裕 仁

(指導教授：藤田道郎)

てんかんは、人医療および獣医療において最も一般的な脳疾患の1つである。現在、てんかんの治療は、抗てんかん薬 (AED) による内科的治療が一般的であるが、適切な抗てんかん薬に反応しないものは難治性てんかん (あるいは薬剤抵抗性てんかん) と呼ばれ、人医療ではてんかん外科適用の基準となる。しかしながら、獣医療において難治性てんかんに対する外科的治療は行われておらず、その適応基準、手術部位となるてんかん原性領域 (EZ) の検出法、およびてんかん外科の術式および合併症はほとんど検討されていない。

EZ はてんかん外科において最も重要な概念であり、「てんかん発作がはじ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皮質部位」と定義される。EZ は5つの皮質異常域を術前に評価することにより推測でき、切除領域の決定に用いられている。これらの皮質異常域は、発作症候学により検出される症状発現域 (symptomatogenic zone)、発作間欠期のビデオ脳波、脳磁図により検出される発作間欠期興奮域 (irritative zone)、発作時のビデオ頭蓋内脳波や単一光子放射断層撮影 (SPECT) により検出される発作起始域 (seizure-onset zone)、磁気共鳴画像法 (MRI) により検出される構造異常域 (structural abnormal zone)、発作間欠期の単一光子放射断層撮影、陽電子放射断層撮影、functional MRI により検出される機能欠落域 (functional deficit zone) に分けられる。

獣医療におけるEZの検索法は未だ確立していない。2009年に発見された家族性自然発症性てんかん猫 (FSEC) は、世界で唯一の遺伝的背景をもつ自然発症のてんかん猫家系であり、海馬および扁桃体をEZとする内側側頭葉てんかん (MTLE) のモデル動物として考えられている。ヒトMTLEは最も一般的にてんかん外科が行われる難治性てんかんの1つであり、そのモデル動物であるFSECは獣医療におけるEZの評価に最も適していると考えられる。本研究は、獣医療における難治性てんかんの新たな治療法としててんかん外科の臨床導入を目的とし、外科適応基準の検討 (第2章)、FSECを用いたEZ推定における検査法の評価 (第3-5章) およびヒトMTLEに対して行われる前側頭葉切除術 (ATL) の術式および合併症の検討 (第6章) を行った。

## 第2章：本邦における犬猫のてんかんの回顧的疫学研究

本章では、日本獣医生命科学大学附属動物医療センターに来院したてんかんの犬猫を対象に回顧的疫学調査を行い、犬猫のてんかん外科適応基準を考察した。特発性てんかんの犬において、服用するAED数に関わらず $\geq 0.3$ 回/月の発作頻度および焦点性てんかん発作が生存予後に対するリスクファクターとして示された。本研究の $\geq 0.3$ 回/月のてんかん発作頻度は犬の難治性てんかんの基準1つとして考えることができる。また、焦点性てんかん発作は脳の限局的な興奮により引き起こされるため、焦点性のEZが疑われる。それゆえに、焦点性てんかん発作を持つ犬においてEZが術前に検出可能な場合、てんかん外科が推奨される1つの要因となる可能性がある。したがって、本研究は犬におけるてんかん外科適応基準として、「2-3剤以上の適切な抗てんかん薬に抵抗する場合 ( $\geq 0.3$ 回/月のてんかん発作頻度)、および/または各種検査において焦点性のてんかん原性領域と疑われる領域が検出できる場合」を提唱する。

## 第3章：Voxel-Based Morphometry を用いた家族性自然発症性てんかん猫における Structural Abnormal Zone の検索

Voxel-Based Morphometry (VBM) は、微小な脳の局所構造異常を検出するために人医療で開発された統計学的画像解析法である。Standard VBM 解析は、標準脳 (standard template) に対して対象画像を標準化することで同一空間における異常領域の評価が可能となる。本章では、健常猫 38 頭から猫の standard template および組織確率マップ (tissue probability maps) を作成し、これらのテンプレート画像を用いて 25 頭の FSECs と 12 頭の健常猫の standard VBM 解析を行った。本研究において、人医療で開発されたツールを用いて猫の standard template および tissue probability maps を作成することは可能であることが示された。しかしながら、tissue probability maps において、灰白質である嗅球領域が脳脊髄液に分割されるエラーが認められ、画像解像度の改善が必要と考えられる。FSEC 群と健常猫群の 2 群間比較では全ての領域に有意差は認められなかったが、FSEC 個体と健常猫群の解析において、5 頭の FSECs で EZ と推測される海馬および/または扁桃体の減少が認められた。Standard VBM 解析は、FSEC の

structural abnormal zone の検出が可能であり，獣医療においても，再現性の高い非侵襲的検出法として有用であると考えられる．

#### 第 4 章：家族性自然発症性てんかん猫を用いた発作直後の Diffusion および Perfusion MR パラメーターの変化

Seizure-onset zone は EZ に最も近似した領域とされるが，発作時のビデオ頭蓋内脳波や SPECT などの獣医療ではほとんど行われない検査を必要とする．本章では Diffusion および Perfusion MRI を用いて，FSEC における発作間欠期および発作直後の拡散および灌流の変化を評価し，functional deficit zone および拡大した seizure-onset zone の検出を評価した．発作間欠期における FSEC と健常猫の比較において，FSEC の海馬における灌流の低下が認められた．さらに，FSEC における発作間欠期と発作直後の比較において，発作直後の FSEC の海馬における低拡散および高灌流，扁桃核における高灌流が認められた．これらの結果は Diffusion および Perfusion MRI が FSEC の EZ を推測できることを示し，特に，結果のオーバーラップが少ない Perfusion MRI はてんかん発作および拡大した seizure-onset zone の検出力が高いことが示された．獣医療で一般的に用いられる MRI で利用可能な Diffusion および Perfusion の評価は，犬猫の EZ の推定に不可欠であると考えられる．

#### 第 5 章：家族性自然発症性てんかん猫を用いた Magnetic Resonance Spectroscopy によるてんかん原性領域の側方性検出およびゾニサミドによる代謝変化の評価

プロトン磁気共鳴スペクトロスコピー ( $^1\text{H-MRS}$ ) は脳内の代謝産物の非侵襲的測定が可能な測定法である．本章では，FSEC の左側および右側視床を対象に健常猫との比較を行った．さらに，てんかんの猫に対する AED としてエビデンスに乏しいゾニサミド (ZNS) の影響を検討するため，FSEC における ZNS による脳代謝産物の変化を調査した．FSEC の左右視床の比較において，総 N-アセチルアスパラギン酸 (tNAA) 比に有意な左右差が認められ，さらに，FSEC の右側視床は健常猫との比較において有意な低下が認められた．tNAA 比の低下は神経細胞障害を示すため，本研究で認められた FSEC の右視床における tNAA 比の低下は

てんかんに起因するものと考えられる。それゆえに、<sup>1</sup>H-MRS は EZ の側方性検出に有用である可能性がある。また、ZNS 投与下の FSEC においてグルタミンおよびグルタミン酸複合体比の低下が認められた。これは、ZNS の作用機序の 1 つであるグルタミン酸放出の抑制によるものと考えられる。それゆえに、ZNS はてんかんの猫の AED として有用である可能性がある。

## 第 6 章：健常犬を用いた前側頭葉切除術の術式および術後合併症の検討

ATL は、ヒトにおいて最も一般的な難治性てんかんである MTLE に用いられる術式であり、EZ 側の側頭葉前方と海馬吻側および扁桃体を切除する切除外科の一法である。本章では、健常犬に ATL を行い、その術式および合併症を調査した。7 頭中 5 頭で前側頭葉領域の切除に成功したが (71%)、このうち 1 頭は皮膚縫合終了時に原因不明の心拍停止のため安楽死が行われた。また、残りの 2 頭は中大脳動脈起始部からの制御不能な動脈性出血により切除中の安楽死を行った。術後生存した 4 頭のうち、最も多く認められた合併症は手術侵襲による同側側頭筋の萎縮と対側威嚇瞬き反応の消失あるいは低下であったが、切除領域以外の損傷を認めない 1 頭において、てんかん発作を含む手術侵襲による永続的な合併症は認められなかった。超音波吸引装置やナビゲーションシステムなどのマイクロサージェリーで用いられる器械の導入により、手術成功率の改善が認められた場合、ATL は犬におけるてんかん外科として確立できると考える。

獣医療の発展に伴い、犬猫のてんかん医療にも「外科治療」という転機が訪れようとしている。てんかん外科は、これまでに救うことの出来なかった難治性てんかんの犬猫に対して、新たな光を示すものである。さらに、てんかん罹患動物に対するてんかん外科は、病理組織学的評価を可能にし、てんかんにおける様々な病態生理学的機序の解明に貢献するだろう。本研究は獣医領域のてんかん外科実施のための有益な情報となり、将来的な臨床導入につながり得るものと考えられる。