

## —特集 [てんかん医療の現状と未来 (9)]—



## 犬猫のてんかん

長谷川大輔

日本獣医生命科学大学獣医放射線学研究室

## 1. はじめに

てんかん、あるいはてんかん発作は脳のあるほぼすべての生物で起こりうる脳の生理学的機能障害である。もちろん野生動物でもその発生の報告はあるが、おそらくは生存が難しいのか（補食されるためか、淘汰されるのか）、発生頻度は不明であり、非常にまれなものと思える。一方、獣医療の対象となるペットとして飼育されている犬や猫において、てんかんは最も遭遇頻度の高い脳疾患である。てんかんの発生率は、犬で全体の約0.6~1.0%<sup>1,2</sup>、猫で0.04~0.5%<sup>3</sup>と推定され、特に犬の特定犬種では2~5%を超える場合もある<sup>4</sup>。この総説では獣医小動物臨床における犬と猫のてんかんについて、特に人のてんかんとの違いを意識しながら概説する。

## 2. 犬猫のてんかん分類

獣医学においてもてんかんの定義は人のそれと同じであり、最近の国際抗てんかん連盟 (ILAE)<sup>5</sup> による提言に従って「24時間以上あけて少なくとも2回以上の非誘発性てんかん発作が生じる病態」と一般的に認識されている。しかしながら、てんかん型（病因分類）や発作型分類になると、人における最新のもの<sup>6,7</sup>とはいくらか異なってくる。獣医療におけるてんかん分類は国際獣医てんかんタスクフォース (International Veterinary Epilepsy Task Force; IVETF) が2015年にILAEの2010および2014の分類を下地に規定しており<sup>8</sup>、著者もそのメンバーである。

まずてんかんの病因分類（表1）について、現在人の分類では素因性 genetic、構造的 structural、感染性 infectious、代謝性 metabolic、免疫性 immune、病因不明 unknown に分けられるが<sup>6</sup>、犬猫では特発性 idiopathic、構造的 structural、病因不明 unknown に大きく分けられ、特発性の下位分類として遺伝性 genetic、おそらく遺伝性 suspected genetic、原因不明 unknown cause が作られている。また感染性、免疫性は構造的に分類される一方、代謝性はてんかん分類からは除外され、反応性発作 reactive seizures（非てんかん性）として定義されている。日本てんかん学

会によるILAE分類の邦訳では genetic を、様々な観点から「素因性」と翻訳しているが、獣医学ではあえて直訳の「遺伝性」を用いている。これは犬猫、特に犬では上述のように、ある特定の品種では発生率が2~5%を超えているという事実に基づく。人ではあり得ない話だが、獣医では現在のペット人気で、流行犬種が過繁殖される、あるいはコンテストで優勝した個体を基にした繁殖が行われ、それに伴いててんかん発生率が上昇する。このような状況を鑑みたとき、語弊を恐れずあえて「遺伝性」という言葉を用いた方が、犬猫の繁殖者（ブリーダー）に注意喚起が行えるのである。すなわち動物では適切なブリーディングコントロールによっててんかんを含む多くの疾患をある程度抑制できると考えられる。

次に発作型分類であるが（表2）、人のそれと同様に大分類は焦点性発作と全般性発作、（起始不明）、分類不能に分類されるものの<sup>7</sup>、下位分類に違いがある。それは動物では明確にできない、意識の有無と認知、感覚の発作である。そのため獣医学では意識保持/減損の区別はせず、また認知発作や感覚発作は行動性発作 behavioral seizures に一括される<sup>8</sup>。物を言わぬ動物では、患者本人の訴えが必要な視覚性あるいは聴覚性の発作は第三者である人間が見ても判断できない。それゆえ、もし動物にそれらの感覚発作が認められた場合は、行動に何かしらの異常が出ると考えられるため、行動性発作が作られたという経緯である。動物の発作型に関して、以前は飼い主からの訴えのみから類推する他なかったが、スマートフォンやウェブカメラの時代となり状況は一変、非常に多彩な発作徴候を確認できるようになり、さらには失神やジスキネジアといった非てんかん性の発作性エピソードとの判別も可能になってきた。

なお、犬猫のてんかん分類には「てんかん症候群」は定義されていない。人の小児で認められるようなてんかん症候群はこれまで明らかにされておらず、強いていけば特定の犬種で多い発作型（シェットランド・シープドッグの脱力発作やポメラニアンの子グストニー肢位様の焦点性運動発作など）と猫で内側側頭葉てん

表1 犬猫のてんかん型（病因）分類

特発性 Idiopathic	構造的 Structural	病因不明 Unknown etiology	反応性発作(非てんかん) Reactive seizures
1. 遺伝性 genetic - 原因遺伝子が同定されているか、家系図解析により遺伝性が明確なもの	変性性 degenerative 奇形性 anomalous 腫瘍性 neoplastic 炎症性・免疫性 inflammatory/immune		代謝性 metabolic 中毒性 toxic
2. おそらく遺伝性 suspected genetic - 品種内発生率が2%を超えている場合、あるいは家系図解析により家族性が強く疑われるもの	外傷性 traumatic 血管性 vascular		
3. 原因不明 unknown cause - 上記以外であるが、特発性てんかんの診断基準を満たすもの			

表2 犬猫の発作型分類

焦点性 focal	全般性 generalized	分類不能 unclassified
運動性 motor 自律神経性 autonomic 行動性 behavioral	けいれん性 convulsive 強直間代性 tonic-clonic 強直性 tonic 間代性 clonic ミオクロニー myoclonic	
	非けいれん性 non-convulsive 脱力 atonic 欠神 absence	

かんが明らかになっている程度である。

### 3. てんかんの診断

てんかんに限ってのことではないが、上述のように患者本人が話すことができないのみならず、動物の診療行為、特に検査には鎮静や全身麻酔が必要になるといことが、人での診療と大きく異なることであろう。したがって、人の乳幼児の診療に近いものがある。情報はすべて飼い主（乳幼児でいう親）から聞き出すことから始まるわけであるが、発作に関連した様々な点を聴取しなくてはならない。てんかん発作か否か、発作型は何か、については上述の通り現在は発作時の動画が最も信頼性が高い。しかしながら、飼い主は動物に異変が生じていることに気付いてから撮影を始めるので、seizure onsetを捉えることは難しく、また気付くのも全般化してからのことが多いため、短い焦点性発作は見逃されていることも多い。

犬猫のてんかん診断は、基本的には特発性てんかんの診断に向けた除外診断であり、その過程で反応性発

作や構造的てんかんが診断/除外されていくことになる。また診療施設や獣医師により診断技術や装置に大きな偏りもあるため、現在は前出のIVETFが特発性てんかんの診断基準を定めている<sup>9</sup>。以下に犬の特発性てんかんの診断基準を解説する。猫のそれは現在IVETFで協議中であるが、犬のものとそう大きく変わるものではない。

IVETFは犬の特発性てんかんの診断基準として、信頼度（診断精度）による3段階システム 3-tier systemを採用した。Tier I, II, IIIはそれぞれ一般の開業動物病院、二次診療施設（大学病院や紹介病院）、専門医レベルと考えて良いだろう。

●Tier I（信頼レベル1）：以下の条件を満たす場合、Tier Iレベルでの特発性てんかんと診断される。

- ①24時間以上あけて2回以上のてんかん発作（てんかんの定義）
- ②初発発作の発症年齢が6か月齢以上、6歳以下（犬の場合；猫ではいくらか変わる可能性がある）
- ③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 (MDB) の血液検査\*および尿検査に特異所見が認められない。

\*血液検査項目: CBC, Na, K, Cl, Ca, P, ALT, ALP, Bil, Cre, BUN, TP, Alb, Glu, T-Cho, TG, TBA または NH<sub>3</sub>

●Tier II (信頼レベル 2): 上記 Tier I に加えて以下の条件が揃えば, Tier II レベルでの特発性てんかん

- ①食前および食後の TBA に異常がない
- ②Conventional (Structural) MRI で異常がない
- ③脳脊髄液 (CSF) 検査に異常がない

●Tier III (信頼レベル 3): Tier I, II に加え, 脳波検査にて特徴的なてんかん性異常波 (interictal epileptic discharges) または発作時脳波が検出される

このように, Tier I レベルで血液検査, 尿検査で代謝性や中毒性といった非てんかん性の反応性発作の除外と, 神経学的検査による構造的てんかんのある程度の除外を行うことで, 一般の動物病院ではおおむね特発性てんかんの診断が行われる。飼い主の要望や獣医師によってさらに診断精度を高めたい場合, あるいは Tier I で発症年齢が合致しない, 神経学的異常が認められる場合では MRI を中心とした Tier II, さらには Tier III の脳波検査へと進むことになる。人のてんかん診断 (あるいは発作型分類) のゴールドスタンダードである脳波検査が最後の最後になって出てくることに驚かれる方もおられるかと思うが, これが獣医療でのてんかん診療である。MRI や CSF 検査には全身麻酔が, 脳波検査には鎮静が必要であり, またいずれも検査費用は高額で, 脳波に至っては脳波計を設備している病院は大学ですら少ないのが現状である。さらに脳波も人と異なり, 頭蓋骨と皮膚の間には顕著に発達した側頭筋および咬筋が存在し, 脳波判読を大きく妨げる。また脳波を読める獣医師が少ないのも追い打ちを掛ける。

前項で, 犬の特発性てんかんの下位分類で遺伝性およびおそらく遺伝性があるとした。遺伝性のもは原因遺伝子が判明しているものを指すが, 現在犬猫で分かっているてんかん原因遺伝子は極めて少ない。実際には 3 犬種, 3 遺伝子のみであり, ラゴット・ロマニョーロの *LG12* 変異<sup>10</sup>, ベルジアン・シェパードにおける *ADAM23* 変異<sup>11</sup>, そしてローデシアン・リッジバックの *DIRAS1* 変異<sup>12</sup> である。また分類上は構造的てんかんに含まれるが複数の犬種でラフォラ病 (進行性ミオクローニートンかん) が *EPM2B* のリピーター変異で生じることが分かっている<sup>13</sup>。一方で, おそらく遺伝性てんかんは品種内でのてんかん発生率が 2% を超え

るものとされるが, これには多くの犬種が該当し, 本邦でも人気のゴールデン・レトリバーやラブラドル・レトリバー, シェットランド・シープドッグ, プードル, ボーダー・コリー, キャバリア・キング・チャールズ・スパニエル, ダルメシアン, バーニーズ・マウンテンドッグ, ビーグル, ダックスフンド, ハスキーなどが含まれる<sup>4</sup>。猫で原因遺伝子が特定されているてんかんはないものの, 著者の研究室では世界唯一家族性が証明されている側頭葉てんかんの猫家系を系統維持している<sup>14,15</sup>。

上記の特発性てんかんの診断途中で, 反応性発作および構造的てんかんが明らかとなるが, 犬猫で多いのは代謝性としては先天性の門脈体循環シャントに起因した肝性脳症, 幼齢期の低血糖であり, 構造的てんかんとしては水頭症や皮質形成不全などによる奇形性疾患, 脳腫瘍 (髄膜腫とグリオーマ), 免疫介在性の脳炎, 頭部外傷あるいは高齢発症では脳血管障害や認知症に関連したてんかんである。猫では最近になって人と相同と思われる, 主として *LGII-VGKC* 複合体に対する自己抗体を有した自己免疫性辺縁系脳炎が明らかとなっている (本邦ではまれであるが欧州に多い)<sup>16,17</sup>。

犬では特発性てんかんが多く (約 7 割), 構造的てんかんは少ない (約 3 割)<sup>2</sup>。猫では特発性と構造的がおおよそ半々か, 若干構造的てんかんが多い<sup>18,19</sup>。犬の構造的てんかんでは脳炎と脳腫瘍, 猫では腫瘍, 特に髄膜腫が多い。人の構造的てんかんで代表的な皮質形成不全は, 犬猫ではまれで, 滑脳症, 多小脳回, 裂脳症, 異所性灰白質などの症例報告はあるが<sup>20</sup>, 人でよくてんかん外科の対象となる限局性皮質形成不全 (FCD) の診断・報告はほとんどない。外傷後てんかん, 脳卒中後てんかんも報告はあるが, 比較的多い。

#### 4. 治療

犬猫のてんかんの治療は専ら抗てんかん発作薬 (ASM) による発作コントロールである。人では就学・就労や運転免許等の社会活動への適応が求められるため, 「発作ゼロ・副作用ゼロ・悩みゼロ」がてんかん治療の目的となるが, 動物, 特にペットの犬猫ではそのような社会活動を必要としないため, もちろん理想は人と同様であるものの, 現実的には「動物および飼い主の QOL を著しく低下させることなく, 発作頻度・重篤度および ASM による副作用を許容できる範囲に抑える」ことが目標となる。具体的には 3 か月に 1 回以下の発作頻度, 群発発作や発作重積の発生抑制が大きな目標である。以前の調査において, 犬の飼い主が許容できる発作頻度は 3 か月に 1 回以下と示され

ており<sup>21</sup>, またこの頻度の発作でコントロールされているてんかんの犬は, 犬全体の平均寿命と相違なく生存することが分かっている<sup>2</sup>.

前述の IVETF はそのコンセンサスレポートのなかで, ASM 開始のタイミングについて, 1) 6 か月に 2 回以上の発作がある場合, 2) 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, 4) 発作頻度または持続時間が悪化してきている場合, 5) 構造的てんかんが明らかな場合, と提言している<sup>22</sup>.

犬猫では上述の通り発作型分類が発達していないこと, およびてんかん症候群が確立されていないこと, に加え人と犬, 猫の各々で薬物動態や耐性, 忍容性の動物種差から利用可能な ASM が限定される. 犬で利用可能な ASM は<sup>22</sup> (おおむね推奨順に) フェノバルビタール, ゾニサミド, (イメピトイン), レベチラセタム, 臭化カリウム, (フェルバメート), ガバペンチン/プレガバリン, トピラマートであり, 猫では<sup>23</sup> フェノバルビタール, レベチラセタム, (イメピトイン), ゾニサミド, ジアゼパム, ガバペンチン/プレガバリンである (イメピトイン, フェルバメートは日本未発売の薬である). 人で一般的に用いられているカルバマゼピンとバルプロ酸, あるいはフェニトインは動物種による薬物動態の違いから利用できない; これは多くの読者である医療関係者の方々によく知っておいていただきたい. 一般の方々=飼い主は何故か獣医師よりも医師・薬剤師の方を信頼する傾向があり, 「知り合いの医師 (薬剤師) からてんかんならカルバマゼピンとかバルプロ酸じゃない」と言われた (あるいはインターネットに書いてあった) といつて, それらを犬猫に与え発作が抑制できない, 嘔吐や運動失調などの副作用が出て動物病院に来院することがある. これは非常に由々しき問題であり, 犬猫の治療は獣医に任せていただきたい. 餅は餅屋である. したがって, 本稿では上述した犬猫で利用可能な ASM についても詳細な用量等についての記載は避けておく. 詳細を知りたい方は獣医学書や参考文献にあるような獣医学文献を参照していただきたい.

### 5. 薬剤抵抗性てんかんとその他の治療

興味深いことに, 犬では人に比べ利用可能な ASM が限られているにも関わらず, 適切な ASM 治療を行っても発作コントロールが不能な, いわゆる薬剤抵抗性 (難治性) てんかんの割合は人のそれとほとんど同じで約 30% である (猫ではおそらく 10~20%)<sup>20</sup>. これは人で ASM の世代が変わっても, 第 3 選択薬以降

では治療反応率が延びない<sup>24,25</sup>, という事実を間接的に支持し, 動物種を超えたてんかん脳の特性と表現しても過言ではないだろう.

これまで獣医療ではてんかんに対する治療は ASM のみであり, 薬剤抵抗性てんかんの犬猫患者は合併症や過剰な多剤併用とそれに伴う多大な副作用により (動物も飼い主も) 著しく低下した QOL に陥るか, あるいは獣医療では認められている安楽死を選択する他なかった. しかしながら, 最近の獣医療の高度化, 飼い主のペットの健康に対する意識の向上, インターネットの普及による情報共有速度の亢進, などが相まって, 犬猫の薬剤抵抗性てんかんにも幾つかの期待できる治療法が人医療から導入されつつある.

その 1 つは現在著者が最も精力を注いでいる外科治療, てんかん外科である. 著者は大学院時代より犬猫のてんかん外科を目指して様々な研究を行い<sup>20</sup>, 2017 年度から犬猫のてんかん外科プロジェクトを立ち上げ, ついに実際の薬剤抵抗性てんかんの犬猫症例に対するてんかん外科を世界で初めて成功, 2021 年に複数の症例報告を公表するに至った<sup>26-29</sup>. 紙面の関係上詳細は割愛するが, 猫での側頭葉海馬切除術<sup>26</sup> と脳梁離断術<sup>27</sup>, 犬での脳梁離断術<sup>28</sup> および迷走神経刺激 (VNS)<sup>29</sup> である. 現在症例数, 実施術式ともにまだまだ少ないが, 将来的には人のてんかん外科と同様, 薬剤抵抗性てんかんの患者にはより早期からてんかん外科を適用し, 上述のような不幸な結末に至ってしまうてんかんの犬猫とその飼い主を救済していきたいと考えている.

てんかん外科の他に, 現在注目されているのが, 中鎖トリグリセリド (MCT) オイルを用いたケトン食療法とカンナビジオール (CBD) オイルによるサプリメント療法である. 特に前者は犬の薬剤抵抗性てんかん患者における発作頻度を有意に減少させるというエビデンスが得られ, 現在では MCT を配合した犬のてんかん療法食が製品化, 販売に至っている<sup>30-32</sup>. CBD の有効性については現在様々な地域で基礎研究や臨床試験が実施されている最中である<sup>33,34</sup>.

### 6. 犬猫のてんかんの予後

これまで述べてきたように, 犬では約 7 割の患者が ASM により妥当な発作コントロール (3 か月に 1 回以下の発作頻度) が得られ, それらの特発性てんかんの犬患者 (犬特発性てんかん患者の平均寿命は 13.5 歳) は, 犬全体の平均寿命 (日本で 13.7 歳, 欧米は 10~12 歳: これは日本に長寿傾向である小型犬や日本犬が多く, 欧米では比較的短命な大型犬が多く飼育されているためである) を全うすることができる<sup>2</sup>. 早期死亡の

リスクファクターとして、3か月に2回以上の発作頻度、焦点性発作、群発発作、発作重積、構造的てんかん等が挙げられる。

一方猫のてんかんにおける長期的な予後調査は行われていないものの、文献にもよるが8~9割の患者はフェノバルビタールを主としたASMによく反応し、seizure freeとなる患者も少なくない。著者自身の診療でも15歳を超えているてんかん猫患者は時々診るので、発作コントロールさえされていれば、犬と同様ほぼ寿命を全うできると考えて良いだろう。

## 7. おわりに

冒頭でも述べたように、てんかんは犬、猫、人に関わらず共通した脳の生理学的機能障害である。また現在の人のでんかん医療・てんかん研究の礎は、犬猫を含めた多くの動物実験から得られた知見によって成り立っている。医療・獣医療の高度化、分子生物技術の発達、動物愛護法に代表される世情の変化、One-HealthやSDGsの概念の定着、ICTの普及といった様々な研究環境の変化が起こっている。われわれはすでに、人—動物、医学—獣医学、基礎—臨床、日本—海外などといった垣根に捕らわれることない、真のdiversityの世の中に在る。てんかんに限らず、これからは人と動物、人医療と獣医療で双方向性のtranslational research/medicineが普遍的な時代になるだろう。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

## 文 献

- Heske L, Nødtvedt A, Jäderlund KH, et al.: A cohort study of epilepsy among 665,000 insured dogs: Incidence, mortality and survival after diagnosis. *Vet J* 2014; 202: 471-476.
- Hamamoto Y, Hasegawa D, Mizoguchi S, et al.: Retrospective epidemiological study of canine epilepsy in Japan using the International Veterinary Epilepsy Task Force classification 2015 (2003-2013): etiological distribution, risk factors, survival time, and lifespan. *BMC Vet Res* 2016; 12: 248.
- O'Neill DG, Phillipps SA, Egan JR, et al.: Epidemiology of recurrent seizure disorders and epilepsy in cats under primary veterinary care in the United Kingdom. *J Vet Intern Med* 2020; 34: 2582-2594.
- Hülsmeier VI, Fishcer A, Mandigers PJJ, et al.: International veterinary epilepsy task force's current understanding of idiopathic epilepsy of genetic or suspected genetic origin in purebred dogs. *BMC Vet Res* 2015; 11: 175.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al.: ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 475-482.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla, et al.: ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58: 512-521.
- Fisher RS, Cross JH, French JA, et al.: Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58: 522-530.
- Berendt M, Farquhar RG, Mandigers PJJ, et al.: International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC Vet Res* 2015; 11: 182.
- De Risio L, Bhatti S, Munana S, et al.: International veterinary epilepsy task force consensus proposal: diagnostic approach to epilepsy in dogs. *BMC Vet Res* 2015; 11: 148.
- Seppälä EH, Jokinen TS, Fukata M, et al.: LGI truncation causes a remitting focal epilepsy in dogs. *PLoS Genet* 2011; 7: e1002194.
- Seppälä EH, Koskinen LLE, Gullov CH, et al.: Identification of a novel idiopathic epilepsy locus in Belgian Shepherd dogs. *PLoS One* 2012; 7: e33549.
- Wielaender F, Sarviaho R, James F, et al.: Generalized myoclonic epilepsy with photosensitivity in juvenile dogs caused by a defective DIRAS family GTPase 1. *PNAS* 2017; 114: 2669-2674.
- Lohi H, Young EJ, Fitzmaurice SN, et al.: Expanded repeat in canine epilepsy. *Science* 2005; 307: 81.
- Kuwabara T, Hasegawa D, Ogawa F, et al.: A familial spontaneous epileptic feline strain: A novel model of idiopathic/genetic epilepsy. *Epilepsy Res* 2010; 92: 85-88.
- Hasegawa D, Mizoguchi S, Kuwabara T, et al.: Electroencephalographic features of familial spontaneous epileptic cats. *Epilepsy Res* 2014; 108: 1018-1025.
- Pakozdy A, Glantschinigg U, Leschnik M, et al.: EEG-confirmed epileptic activity in a cat with VGKC-complex/LGI1 antibody-associated limbic encephalitis. *Epileptic Disord* 2014; 16: 116-120.
- Hasegawa D, Ohnishi Y, Koyama E, et al.: Deleted in colorectal cancer (netrin-1 receptor) antibodies and limbic encephalitis in a cat with hippocampal necrosis. *J Vet Intern Med* 2019; 33: 1440-1445.
- Pakozdy A, Leschnik M, Sarchahi A, et al.: Clinical comparison of primary versus secondary epilepsy in 125 cats. *J Feline Med Surg* 2010; 12: 910-916.
- Schriefel S, Steinberg TA, Matiassek K, et al.: Etiologic classification of seizures, signalment, clinical signs, and outcome in cats with seizure disorders: 91 cases (2000-2004). *J Am Vet Med Assoc* 2008; 233: 1591-1597.
- 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.
- Chang Y, Mellor DJ, Anderson TJ. Idiopathic epilepsy in dogs: owners' perspectives on management with phenobarbitone and/or potassium bromide. *J Small Anim Pract* 2006; 47: 574-581.
- Bhatti SFM, De Risio L, Munana K, et al.: International veterinary epilepsy task force

- consensus proposal: medical treatment of canine epilepsy in Europe. *BMC Vet Res* 2015; 11: 176.
23. Charalambous M, Pakozdy A, Bhatti SF, et al.: Systematic review of antiepileptic drugs' safety and effectiveness in feline epilepsy. *BMC Vet Res* 2018; 14: 64.
  24. Kwan PA, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *New Eng J Med* 2000; 342: 314-319.
  25. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment outcome in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol* 2018; 75: 279-286.
  26. 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.
  27. Hasegawa D, Asada R, Mizuno S, et al.: Corpus callosotomy in a cat with drug-resistant epilepsy of unknown cause. *Front Vet Sci* 2021; 8: 745063.
  28. 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: 1462.
  29. Hirashima J, Saito M, Igarashi H, et al.: 1-year follow-up of vagus nerve stimulation in a dog with drug-resistant epilepsy. *Front Vet Sci* 2021; 8: 708407.
  30. Law TH, Davies ESS, Pan Y, et al.: A randomised trial of a medium-chain TAG diet as treatment for dogs with idiopathic epilepsy. *Brit J Nutrit* 2015; 114: 1438-1447.
  31. Berk BA, Law TH, Packer RMA, et al.: A multicenter randomized controlled trial of medium-chain triglyceride dietary supplementation on epilepsy in dogs. *J Vet Intern Med* 2020; 34: 1248-1259.
  32. Molina J, Jean-Philippe C, Conboy L, et al.: Efficacy of medium chain triglyceride oil dietary supplementation in reducing seizure frequency in dogs with idiopathic epilepsy without cluster seizures: a non-blinded, prospective clinical trial. *Vet Rec* 2020; 187: 356.
  33. McGrath S, Bartner LR, Rao 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 Vet Med Assoc* 2019; 254: 1301-1308.
  34. Polidoro D, Temmerman R, Devreese M, et al.: Pharmacokinetics of cannabidiol following intranasal, intrarectal, and oral administration in healthy dogs. *Front Vet Sci* 2022; 9: 899940.

(受付：2022年7月20日)

(受理：2022年8月12日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。