

2024年度（第49回）學術研究振興資金 學術研究報告

学 校 名	日 本 獣 医 生 命 科 学 大 学	研究所名等	
研 究 課 題	獣医てんかん外科の発展に資する包括研究 ー臨床に則した基礎的研究とてんかん外科症例の予後調査ー	研 究 分 野	農 学
キ ー ワ ー ド	①てんかん ②てんかん外科 ③犬 ④猫 ⑤脳波 ⑥MRI		

○研究代表者

氏 名	所 属	職 名	役 割 分 担
長 谷 川 大 輔	日 本 獣 医 生 命 科 学 大 学 大 獣 医 学 部	教 授	総括, 実験, 成果発表

○研究分担者

[illegible]

獣医てんかん外科の発展に資する包括研究

―臨床に則した基礎的研究とてんかん外科症例の予後調査―

1. 研究の目的

申請者が過去 20 年に渡る長期の研究実績の果てに、遂に実現可能となった難治性てんかんの犬および猫に対するてんかん外科をさらに発展、そして獣医臨床に定着化させるため、下記 2. の研究計画に基づくより精度の高い基礎実験と、実際の臨床例におけるてんかん外科手術およびその長期的予後調査を遂行する。

2. 研究の計画

2024 年度は以下の研究計画の下に行われた。

- ① 家族性側頭葉てんかん猫 (FSEC) における海馬切除術とその発作転帰、合併症の検討
前年度からの継続で、今年度に2頭での海馬切除術を実施する。
- ② 非侵襲的てんかん原性領域同定のための脳波-機能的MRI同時計測 (EEG-fMRI) ; FSECを用いた半臨床的実用化の検討
前年度に確立した麻酔プロトコルを用い、FSECに対しEEG-fMRIを行い、頭皮上脳波との一致性・相違性などについて検討する。
- ③ 獣医臨床例における実践的なてんかん外科および追跡調査
既にてんかん外科を実施した症例の追跡調査および新規症例でのてんかん外科の実施とその追跡調査を継続して行う。
- ④ 獣医療における定位温熱凝固術の確立 (科研費基盤研究Bとの連携)
上記①のこれまでの経過から、犬猫の海馬切除術の成功には多大な熟練が必要であり、我々は実施できるようになったとしても、一般の獣医療で容易に普及できるほどの汎用性はないと考えられた。我々の最終目標はてんかん外科を臨床獣医療に定着させ、多くの難治性てんかん患者を救済できるような治療法の確立である。従って、我々だけが手術できてもこの術式の普及は困難であることから、より容易にかつ非侵襲的にてんかん外科が実施できることを鑑みた結果、定位温熱凝固術の導入がその解決法になりうると考えた。この考えを科研費研究として申請したところ採択されたため、これまでの我々の研究内容、特に②のEEG-fMRIをリンクさせ研究に臨むこととした。

3. 研究の成果

- ① 家族性側頭葉てんかん猫 (FSEC) における海馬切除術とその発作転帰、合併症の検討
前年度から引き続き、FSECに対する海馬切除術を2頭で実施した。猫の（肉眼的にはほぼ正常な）片側海馬の切除が可能であった。術後、対側の視覚障害および一時的な顔面麻痺を見るものの、その他に明らかな神経学的異常は認められず、脳波上も切除側のてんかん性異常波の減少が認められた。現在経過観察中であり、観察期間の1年が経過した時点（2025年6月）で安楽殺を行い、病理組織学的評価を実施する予定である。この病理学的評価の後、猫における海馬切除術として学術誌に投稿し公表する計画である。
- ② 非侵襲的てんかん原性領域同定のための脳波-機能的MRI同時計測 (EEG-fMRI) ; FSECを用いた半臨床的実用化の検討
前年度に確立したEEG-fMRI用の鎮静・麻酔プロトコル（メデトミジン・ロクロニウム・セボフルラン）にて、10頭のFSECでEEG-fMRIを各3回ずつ実施した（合計30撮影）。MRI撮像中も安定した脳波記録が可能であり、撮影後の後処理にてMRIによるパルスアーチファクト除去することでSpikeの検出が可能であった。12分間の撮影・記録中に出現したSpikeを含む時相（各3秒）とその他の時相との事象関連fMRI解析を実施したところ、BOLD信号のp値（ <0.05 ）およびクラスター（3ボクセル以上）が大腦領域に位置したものは67%（20/30回）であった。MRI撮影前の頭皮上脳波の結果（電極単位-概ね脳葉単位）と一致する場合、およそ半数（55% ; 6/11回）は海馬・扁桃体領域にBOLD活性を認

めた。FSEC全体の群解析では、これまでのFSECにおける脳波解析の結果（Hasegawa et al. 2014）と同様、最大p値（ <0.001 ）は左頭頂皮質および最大クラスター（ $K=17$ ）は左海馬領域に位置していた。この結果は2025年6月の獣医神経病学会にて公表予定である。

③ 獣医臨床例における実践的なてんかん外科および追跡調査

2024年度には2例の新規症例（2024年7月と2025年2月；いずれも脳梁離断術）および過去施術例5例（死亡例を除く）の追跡調査を実施した。今年度の2例で犬の脳梁離断術が10例となり（第1例、第2例は既に術後5年を超え、現在発作なく生存している）、これら2例が術後1年を超えた時点（2026年2月）で、犬の薬剤抵抗性てんかんにおける脳梁離断術10例の長期予後として学術誌にて公表予定である。

④ 獣医療における定位温熱凝固術の確立（科研費基盤研究Bとの連携）

2024年度に新たに採択された科研費基盤研究B「犬猫の薬剤抵抗性てんかんに対する定位温熱凝固術の確立」は本研究、特に①海馬切除術、②EEG-fMRIとの関連が深い。すなわち、頭蓋内脳波あるいはEEG-fMRIでてんかん原性焦点を同定し、その領域を温熱凝固するという流れである。2024年度の科研費予算は全て温熱凝固装置の購入で支出してしまったため、本研究の予算の一部を用いて予備研究（非生体実験）に必要な経費を捻出し、非生体実験（3Dプリンタで作成した犬猫の頭蓋モデルを利用し、定位電極刺入シミュレーション）および深部脳波同時測定温熱凝固電極の開発を行った。

⑤ 犬猫におけるてんかん発作に関連した事故の調査

当初の研究計画には無かったが、てんかん外科の啓発活動の一環として（人のてんかんでは発作による転倒事故の多さ・重篤度がてんかん外科を早期実施する理由の1つに挙げられている）、犬猫のてんかん発作に関連して生じる事故（患者犬・患者猫自身に生じる怪我や事故、飼い主家族や周囲環境に与える外傷や破損など）についててんかんの犬猫を飼育する飼い主へのアンケート調査を実施した（回答数229件）。その結果、犬よりも猫での事故が多いこと、難治例（多剤併用例）で事故が多いこと、全般発作での事故が多いことが判明した。この結果は2025年6月の獣医神経病学会で公表した後、アンケート回答者にも結果報告を行う予定である。

4. 研究の反省・考察

本来は2022年度から始まった本研究計画では、本年度（2024年度）に上記①、②、③の研究成果を取り纏め、年度内に学会あるいは学術誌に公表する計画であったが、2022年度には共同研究者の異動、2023年には本研究の実働を予定していた大学院生の退学、2024年度にはポストドクターの異動といった予定外のマンパワー不足および代表者本人の学内業務の増加による研究時間不足により、全ての計画が少しずつ遅れ遅れとなり、研究自体は確実に進んでいたものの、年度内での公表という目標は果たせなかった（③の部分的な内容については学術誌に2024年度内に投稿済、2025年4月現在審査中である）。しかしながら、実質的な研究は終了しており、残すは観察期間終了を待ち、最終的評価を行って公表する段階まで進めたことは非常に大きく、また本年度から始まった科研費研究に上手くバトンタッチできる研究年度であったと自負している。特に、世界で初めて生体での猫海馬切除術の成功（①）、世界で初めての犬猫でのEEG-fMRIの撮影（②）は今後公表することで、国際的な獣医神経学領域に大きなインパクトを与えることになると考えている。また、本研究に伴ったてんかん外科の啓発活動が実を結びつつあり、海外からの講演招聘や我々の研究およびてんかん外科手術の見学といった獣医てんかん外科の国際的な拡がりを見せており、本報告書の執筆現在（2025年4月）、3つの国際的な共同研究が決定、また書類ベースであるものの話し合いが進んでいる。今後、我々の研究を基に、世界的に犬猫のてんかん外科が展開されていくものと期待できる。

5. 研究発表

(1) 学会誌等

- ① James FK, Wrzoseck M, Hasegawa D. Electroencephalography and other neuroelectrophysiologic studies in post-MRI generation veterinary medicine [Editorial]. *Frontiers in Veterinary Science* 11: 1396967, 2024.

- ② Saito M, Nomura A, Hasegawa D, et al. Clinical efficacy and tolerability of zonisamide monotherapy in dogs with newly diagnosed idiopathic epilepsy: Prospective open-label uncontrolled multicenter trial. Journal of Veterinary Internal Medicine. JVIM 38 : 2228-2236, 2024.

(2) 口頭発表

- ① 長谷川大輔. てんかん診療の基本原則；分類と診断. 獣医神経病学会2024 (2024. 6. 9, 那覇) .
- ② 長谷川大輔. 難治性てんかんに対する外科治療-てんかん外科：獣医療におけるてんかん外科 1 -術前評価と頭蓋内手術. 第108回日本獣医麻酔外科学会 (2024. 6. 23, 大宮)
- ③ 長谷川大輔. 犬猫の癲癇・脳腫瘍の診断治療. 2024台湾獣医外科専科医学会 (2024. 7. 27-28, 台中)

(3) 出版物

- ①長谷川大輔. てんかん発作とその類症鑑別. In: 伊藤大介, 長谷川大輔監修. エッセンシャル犬と猫の神経病診療, pp. 74-100, 2004, 緑書房.