

犬猫の抗てんかん薬療法

長谷川 大輔

日本獣医生命科学大学

IVETFとACVIMのconsensus report



抗てんかん薬療法の始め時

- 6ヶ月に2回以上でてんかん発作があるとき
 - ◆ これまではおおよそ3ヶ月に2回以上だった
- 発作重積あるいは群発発作の場合
 - ◆ 発作重積 status epilepticus (SE) : 全般発作で5分以上、焦点性発作で10分以上持続する、あるいは正常な意識回復なしに次の発作が連続するもの
 - ◆ 群発発作 cluster seizures (CS) : 24時間以内に2回以上の発作が生じるもの

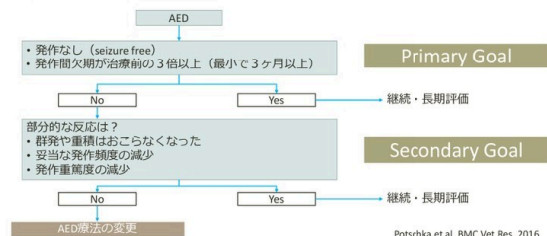
抗てんかん薬療法の始め時

- 発作後徴候が特に重篤（攻撃性や失明など）あるいは24時間以上続く場合
 - ◆ 発作頻度あるいは持続時間が増加している、または発作の重篤度が3発作間欠期に渡って悪化してきている
- 構造的てんかんが明らかな場合

抗てんかん薬療法の目標

- 最高の目標 = 発作ゼロ・副作用ゼロ・悩みゼロ
 - ◆ ヒトのてんかんではこのゴールを目指す
- 獣医療での理想的・合理的な目標 = 明らかな臨床的・神経学的異常と明らかな副作用・QOLの悪化を伴わずに発作頻度を6ヶ月に1回（最低3ヶ月に1回）以下の頻度でコントロールすること
- 初めの目標は治療開始前の発作頻度の50%以下にする
 - ◆ 重積や群発なし
 - ◆ 重篤度・持続時間・発作後期の軽減

AED療法の効果判定



どの薬を選ぶか (犬)

2015 ACVIM Recommendation

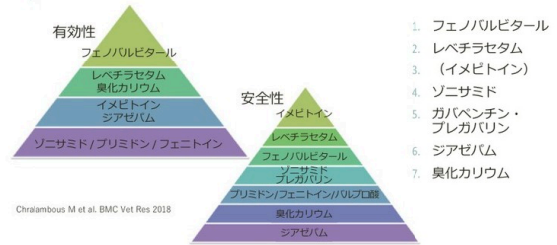
AED	単剤の推奨		血中濃度 monitoring	リスクタイプ				併用の推奨	
	レベル	グレード		1	2	3	4	レベル	グレード
フェノバルビタール	I	A	必要	+	+	+	-	IV	B
臭化カリウム	I	B	必要	+	+	+	-	II	B
イメピトイン	I	A	不要	+	-	-	-	III	C
レベチラセタム	IV	C	不要	+	-	-	-	I	B
ゾニサミド	III	C	必要	+	+	-	-	III	B

レベル I: 6ヶ月以上 (内は6ヶ月未満) の盲目前無作動化臨床研究において≥50%の有効率
 II: 12歳以上かつ15歳以上の非盲目前無作動化非盲目前無作動化臨床研究で≥50%の有効率
 III: 症例報告, 学会発表などで, 15例以下の非盲目前無作動化臨床研究で≥50%の有効率
 IV: 専門家の治療経験のみ

グレード A: 強く推奨, 効果的である B: 中等度の推奨度, おそらく効果的である C: 低い推奨度, 効果的か不明 D: 推奨できない, 無効であり, 悪化に有害

リスクタイプ 1: 用薬安全性に薬理学的な作用に直接関連した予測可能な副作用
 2: 予測不能な (特異体質的な), かつ生命を脅かす可能性のある副作用
 3: 長期治療による累積性の, かつ生命を脅かす可能性のある副作用
 4: 選別性 (発がんあるいは腫瘍形成) および生命を脅かす副作用

どの薬を選ぶか (猫)



抗てんかん薬療法の基本

■ゴールド・スタンダードは単剤療法

- 効果判定が容易
- 副作用の原因究明や対処が容易
- 相互作用をあまり気にしないでよい
- 経済的

■応用として多剤併用療法

- 合理的な併用
- 相互作用に注意

抗てんかん薬療法の基本

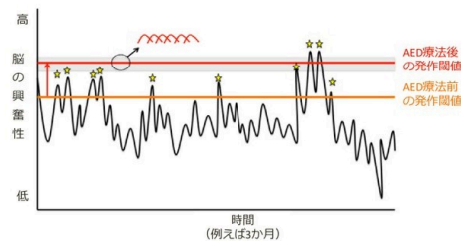
■発作コントロールが安定していても定期検診

- 少なくとも6ヶ月に1度はCBC, 生化学などをチェック
- 少なくとも1年に1度は血中濃度のモニタリング

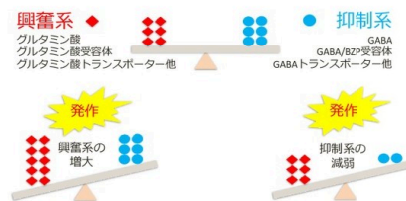
■離脱発作の危険性

- 多くのAEDsでは突然の投薬中止により, 重篤な発作が生じることが知られている
- このため, 通常は**緩徐な漸減からの休薬が必要**となる (切り替え時も)

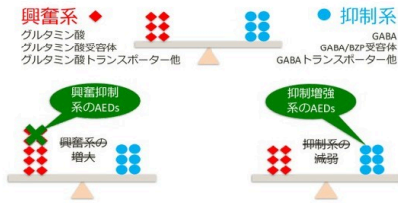
AED療法の概念 (ご家族用)



発作の起こるメカニズム (ご家族用)



抗てんかん薬のメカニズム (ご家族用)



抗てんかん薬の作用比較

AED	抗閾値作用		抗拡延作用	
	Na ⁺ Ch阻害	GABA/Cl ⁻ 促進	Ca ²⁺ Ch阻害	GLU抑制
フェニバルビタール		++	?	?
臭化カリウム		++		
ゾニサミド	+	(+)	++	(+)
ガバペンチン	(+)	(++)	(++)	(+)
イメピトイン		(++)		++
レチレトイン		++	+	

副作用の比較

副作用	フェニバルビタール	臭化カリウム	ゾニサミド	ガバペンチン	レチレトイン	イメピトイン
鎮静	+	+	±	±	±	+
運動失調	++	+	±	±	±	+
多食・体重増加	++	++				++
多飲・多尿	+	+				+
食欲不振			+		±	
嘔吐・下痢		+	+		±	±
肝障害	++		(±)			
血液障害	+					
皮膚炎・皮下膿瘍	±	+				
肺炎	±	++				
腎障害			(±)			
性格変化・行動異常		+			±	+

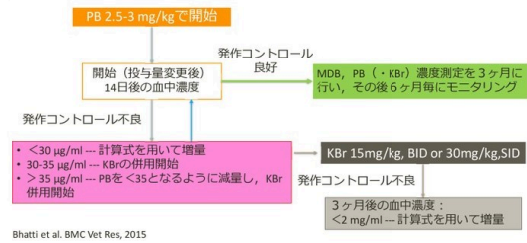
ゾニサミド・フェニバルビタール・臭化カリウム (犬)

	ゾニサミドZNS	フェニバルビタールPB	臭化カリウムKBr
タイプ	興奮抑制	抑制増強	抑制増強
初期投与量	2.5-5.0 mg/kg, BID	2-3 mg/kg, BID	20-40 mg/kg/日
最大投与量	15 mg/kg, BID	10 mg/kg, BID	60 mg/kg/日
定常到達	5日	14日	2-3ヶ月
有効血中濃度	10-40 µg/ml	15-30 µg/ml	1-3 mg/ml
増量	2-3 mg/kgずつ	1-2 mg/kgずつ	5-10 mg/kgずつ
増量計算 (日量)	新投与量 = (現在投与量 × 目標濃度 / 現在濃度) × 現在1日投与量	新投与量 = (目標濃度 / 現在濃度) × 現在1日投与量	追加量 = (目標濃度 - 現在濃度) × 0.02
利点	△副作用少ない △早い効能 △CYP誘導しない	△よく知られている △安い	△肝臓で代謝されない △安い
欠点	▼エピソード少ない ▼ちょっと高い	▼副作用多い ▼CYP誘導で相互作用多い ▼長期では薬物動態が変化	▼時間がかかる ▼幾つかの副作用 ▼食争 (塩素含量) の影響を受ける

レチレトイン・ガバペンチン・イメピトイン (犬)

	レチレトインLEV	ガバペンチンGBP フレガリンPGB	イメピトインIMP
タイプ	興奮抑制	(興奮抑制・抑制増強)	抑制増強
投与量	20-40 mg/kg, TID	GBP: 10-30 mg/kg, TID PGB: 2-4 mg/kg, BID-TID	10-30 mg/kg, BID
定常到達	1日	1~2日	1日
有効血中濃度 (10-20?)		(GBP: 4-16) (PGB: 2.8-8.3)	—
増量	5-10 mg/kgずつ	1-2 mg/kgずつ	5-10 mg/kgずつ
利点	△副作用少ない △早い効能 △血中濃度測定不要 △静注薬あり	△副作用少ない △鎮痛効果 △血中濃度測定不要	△血中濃度測定不要 △酵素誘導しない △離脱発作なし
欠点	▼エピソード少ない ▼高い ▼1日3回投与	▼抗てんかん作用弱い = 必ず他のAEDと併用 ▼GBPは1日3回投与	▼PBIに類似した副作用 (肝障害を除く)
PB±KBr(LEV)難治例に対する反応者率	54-64%	55-65%	単剤での有効率: 40-76%

ヨーロッパにおけるIVETFの推奨

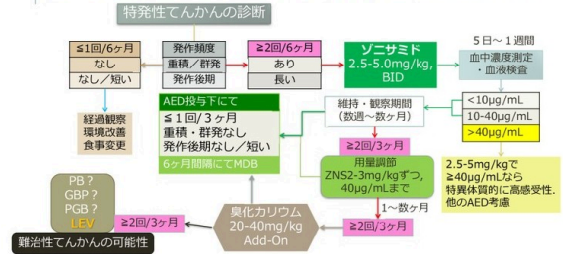


単剤での有効率

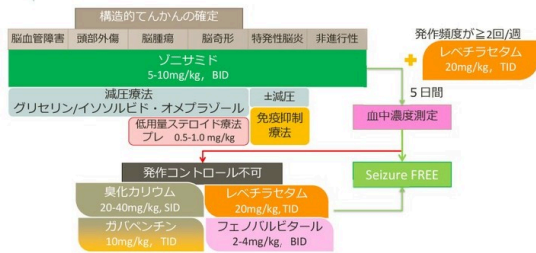


*From De Risio and Platt: Canine and Feline Epilepsy
**コンセプト*錠治験結果

私のAED療法 (犬の特発性てんかん)

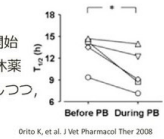


私のAED療法 (犬の構造的てんかん)



PBからZNSへの切り替え

- PBの血中濃度が30µg/mLに達しているにもかかわらず2回/3ヶ月以上の発作頻度
- PBにて許容できない副作用が出ている
- 現在のPB投与に加え、ZNSを5-10mg/kg, BIDを開始
- 1週間後にZNS血中濃度 (10-40µg/mL) を確認。
- 効果判定・・・発作がコントロールされていればPBの漸減開始
- PBは1-2週毎に25%程度ずつ漸減し、1-2ヶ月かけて休薬
- PBの休薬が完了してから2ヶ月後にZNS血中濃度を確認しつつ、ZNSの用量調節へ



犬てんかん治療の補助：MCT食

- 現在、犬のてんかん治療の補助として中鎖トリグリセリド (MCT) が注目されている
- AED療法を開始する前 (低頻度) から
- 通常のAED療法で難治な場合
- MCTは消化管で中鎖脂肪酸に分解、肝臓でのケトン体 (βヒドロキシ酪酸) に代謝され、ケトン体が脳において抗てんかん作用を有する
- MCTオイルを必要エネルギー量の6-9%になるように食事に添加
- PB/KBrで難治だった34例の18%が≥50%発作減少, 60%で発作減少 (Berk, 2020)
- OR
- Purina PRO PLAN "Neurocare" を与える
- PB/KBrで難治だった21例の43%が≥50%発作減少, 76%が発作減少 (Molina, 2020)



猫のAED療法

1. 特発性でも構造的でもフェノバルビタール (1-2 mg/kg, BID) で開始
 - FARS (聴源性反射てんかん) ならレベチラセタム (10 mg/kg, TID) で開始
2. フェノバルビタール濃度 30 µg/mlを目処に漸増
3. フェノバルビタール抵抗性ならばレベチラセタム (10 mg/kg, TID) 追加
 - レベチラセタム追加で効果があれば、フェノバルビタール漸減～休薬
 - レベチラセタムは5-10 mg/kgずつ, 30mg/kgまで増量
4. レベチラセタム抵抗性ならばゾニサミド (1.25-2.5 mg/kg, BID) 追加
 - ゾニサミド追加で効果があればレベチラセタム漸減～休薬
 - ゾニサミドは0.5-1 mg/kgずつ, 血中濃度が40 µg/mlを超えないor 10 mg/kg, BID範囲まで増量
5. ゾニサミドにも抵抗性or食欲廃絶ならばガバペンチンかジアゼパム
 - 10 mg/kg, BID-TID 0.25-0.5 mg/kg, BID

犬てんかんの生存期間 @JAPAN Hamamoto et al. 2016

