

原著論文

複雑型熱性けいれんと鑑別を要したけいれん 重積型（二相性）脳症の2例

盛岡赤十字病院 小児科¹⁾・岩手医科大学小児科学講座²⁾

千田悠太郎¹⁾・外館玄一郎²⁾・梶原 和華¹⁾・高野 長邦¹⁾・赤坂真奈美²⁾

抄 録

【はじめに】

けいれん群発で発症し、病初期には複雑型熱性けいれんと鑑別が困難であったけいれん重積型（二相性）脳症の2例を報告する。

症例1は1歳の男児。1病日に発熱し、2病日にけいれんが群発した。インフルエンザウイルスB型による複雑型熱性けいれんを疑った。翌日に意識障害は改善し5病日に解熱したが、6病日にけいれんが群発し、けいれん重積型（二相性）脳症を疑った。症例2は、1歳の女児。1病日に発熱、2病日にけいれん重積状態になった。翌日に意識障害は改善し、第5病日に解熱し、突発性発疹による複雑型熱性けいれんを疑った。第6病日に意識障害とけいれんを認め、けいれん重積型（二相性）脳症を疑った。2例とも3次救急医療施設に搬送し、治療された。現在までにてんかんの発症や発達遅滞は認めない。

けいれん重積型（二相性）脳症は神経学的後遺症を残す割合が高いが、病初期に熱性けいれんと鑑別することは困難である。けいれん重積型（二相性）脳症予測スコアが高い児は、意識障害が改善しても、けいれん重積型（二相性）脳症の可能性を念頭に置き、第3～7病日は慎重に経過をみることが重要である。

索引語：複雑型熱性けいれん、けいれん重積型（二相性）脳症、早期診断スコア

熱性けいれんは乳児期に好発し、発熱に伴いけいれんを起こす疾患で、中枢神経感染症などその他の明らかな発作の原因はなく、神経学的予後は良好である。病態から単純型と複雑型に分けられ、①焦点性発作の要素がある、②15分以上持続する発作、③一発熱機会内の通常は24時間以内に複数回反復する発作、のうち一つ以上の項目を持つ場合は複雑型熱性けいれんと定義される¹⁾。

一方、急性脳症はインフルエンザ、突発性発疹、ウイルス性胃腸炎など日常的な感染症の経過中に意識障害が発症し、24時間以上遷延する疾患である²⁾。急性脳症の死亡率は5.6%、神経学的後遺症は35.6%と高く、小児期の後天性脳障害の主要な原因となっている³⁾。小児の急性脳症のなかには、けいれん後に意識障害を含めて一過性に症状が改善するが、その後再び神経症状の悪化をきたす、けいれん重積型（二相性）脳症（acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion：AESD）がしばしば報告されている。AESDは意識障害が改善するため、当初複雑型熱性けいれんと鑑別が困難である場合があり、注意を要する。また、急性脳症のなかでは最も頻度が高く、死亡率は1.4%と低いが、神経学的後遺症は66.2%と高い³⁾。

複雑型熱性けいれんとして入院し、のちにAESDと診断した2例の経過を報告する。

【症 例】

症例 1：1歳8か月

主訴：発熱，けいれん

既往歴：特記事項なし。

家族歴：姉が新生児期にけいれんがあり近医にてフォローアップ中。

現病歴：第1病日の夜から発熱があり，第2病日の朝に3分間の全身強直けいれんを起こしたため，当院を受診した。受診時は意識清明で，項部硬直はなかった。ウイルス抗原迅速検査でインフルエンザウイルスB型が陽性であった。単純型熱性けいれんと診断され帰宅したが，第2病日昼に3分間の全身強直けいれんを起こしたため，当院へ入院した。

現症：意識清明。体温 39.1℃，脈拍 180回/分，SpO₂ 98%（室内気），呼吸数 40回/分。咽頭発赤なし，呼吸音清明，項部硬直なし，麻痺なし。

血液検査所見（表1）：白血球数，CRP，トランスアミラーゼ，クレアチニン，アンモニアの上昇はなかった。

経過：第2病日夕方に全身間代けいれんを起こした。Midazolam（MDZ）を投与し，けいれんは3分で頓挫した。その後，意識は清明になり，けいれんはなく，第5病日に解熱した。しかし，第6病日朝から数分の意識障害を伴う右共同偏視を繰り返し，けいれんと判断した。MDZとphenobarbitalを投与したが，その後もけいれんが群発し，AESDを疑った。急性脳症で全身管理が必要と判断し，第7病日に3次救急医療機関へ搬送した。転院先医療機関でAESDと診断され，「小児急性脳症診療ガイドライン2016」⁴⁾に準じてMDZ，fosphenytoin，ビタミンB1，ビタミンB6，カルニチンが投与され

た。第7病日以降けいれんはなかった。第9病日の頭部MRI拡散強調画像（図1 a,b）で，左大脳半球の皮質に広範な高信号を認めた。神経学的な異常は認めず全身状態良好となったため，第12病日に退院した。2歳6か月の遠城寺式発達検査で発達指数は90と正常で，けいれんの再発はない。

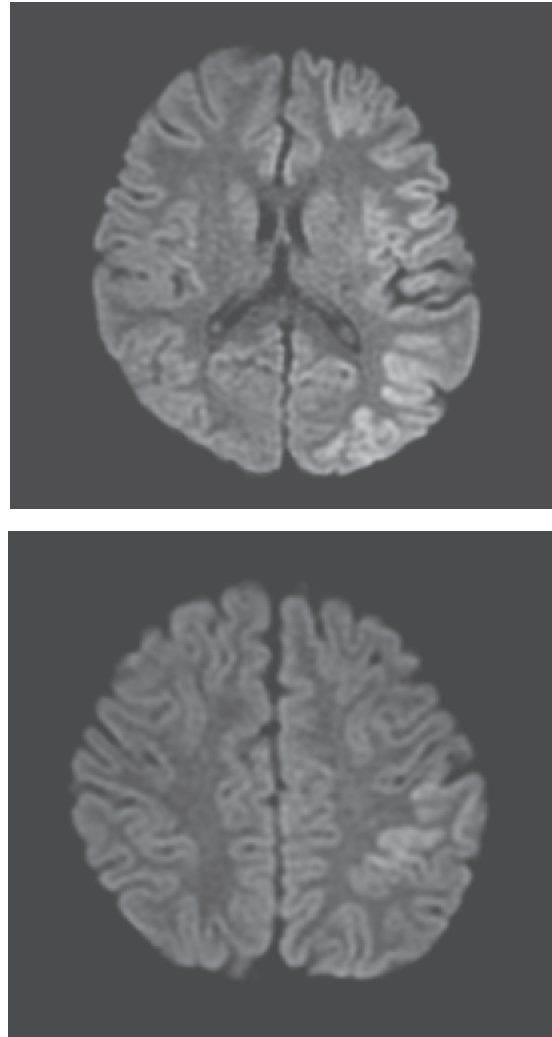


図1 a,b 頭部MRI拡散強調画像
左大脳半球の皮質に広範な高信号を認めた。

表1 症例1の児の入院時血液検査

【血算】		【生化学】			
WBC	9.35 × 10 ³ /μL	TP	6.7g/dL	BUN	15.1mg/dL
RBC	4.66 × 10 ⁶ /μL	Alb	4.3g/dL	Cre	0.20mg/dL
Hb	11.6g/dL	T-bil	0.15mg/dL	Na	133mEq/L
Plt	34.3 × 10 ⁴ /μL	AST	37IU/L	K	5.0mEq/L
		ALT	25IU/L	Cl	100mEq/L
		LDH	350IU/L	Ca	9.29mg/dL
		CK	75IU/L	NH ₃	62 μg/dL
				CRP	<0.14mg/dL

症例 2：1 歳 0 か月

主訴：発熱，鼻汁，嘔吐，けいれん。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：第 1 病日から発熱，第 2 病日の夕方にけいれんを起こしたため，当院を受診した。受診時は右上下肢の強直および右共同偏倚，舌を右前方に突き出す動きを認めた。けいれん重積の治療および精査のため入院した。

現症：体温 40.8℃，心拍数 180回/分，SpO₂ 98%（室内気），呼吸数 32回/分，項部硬直なし，右共同偏倚あり，右上下肢の強直あり。

血液検査所見（表 2）：CRP 1.64mg/dLと軽度上昇していた。白血球数，トランスアミラーゼ，クレアチニン，アンモニアの上昇はなかった。

経過：MDZ，fosphenytoinを順次投与したがけいれんは停止せず，thiopentalを投与し，けいれんは頓挫した。けいれんは約 2 時間持続した。頭部 CTは異常なかった。第 3 病日朝は意識清明であったが，同日夜に数分間の同様のけいれんを認め，自然頓挫した。第 4 病日はけいれんと意識障害はなく，第 5 病日に解熱した。解熱とともに紅色丘疹を認め，突発性発疹症と診断した。同日脳波検査を行ったが異常所見は認めなかった。しかし，第 6 病日の朝に意識障害と右共同偏倚を認め，AESDを疑った。急性脳症で全身管理が必要と判断し 3 次救急医療機関へ搬送した。転院先医療機関で二相性脳症と診断され，1 例目と同様にガイドラインに準じてfosphenytoin，ビタミンB1，ビタミンB6，ビタミンC，カルニチンが投与された。第 6 病日夜以降けいれんはなかった。第 9 病日の頭部MRI拡散強調

画像（図 2）で前頭葉から左頭頂後部に高信号が見られた。第10病日に退院し 1 歳 6 か月健診で発達は正常で，けいれんの再発はない。

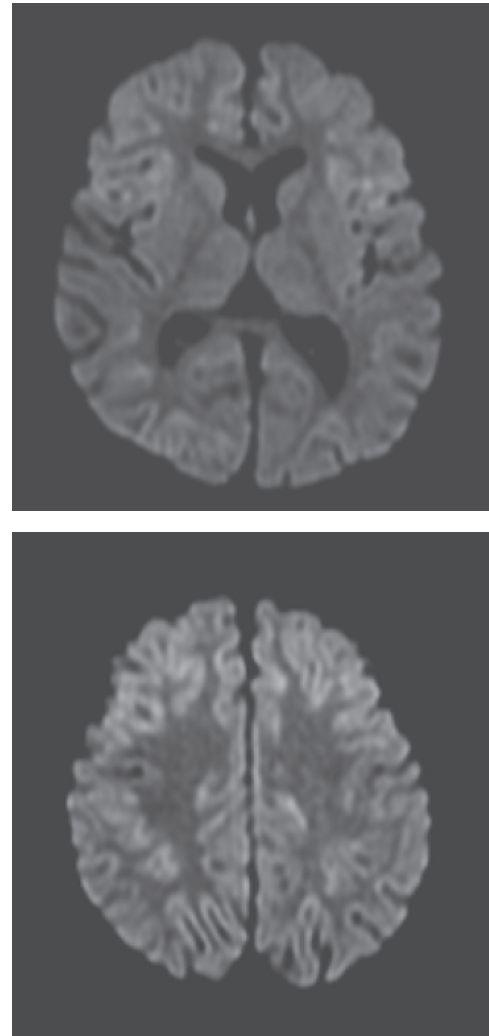


図 2 a,b 頭部MRI拡散強調画像
前頭葉から左頭頂後部に高信号が見られた。

表 2 症例 2 の児の入院時血液検査

【血算】		【生化学】			
WBC	8.0 × 10 ³ /μL	TP	6.6g/dL	BUN	12.1mg/dL
RBC	4.47 × 10 ⁶ /μL	Alb	4.3g/dL	Cre	0.34mg/dL
Hb	11.5g/dL	T-bil	0.32mg/dL	Na	133mEq/L
Plt	12.5 × 10 ⁴ /μL	AST	38U/L	K	4.3mEq/L
		ALT	12U/L	Cl	99mEq/L
		LDH	325U/L	Ca	8.99mg/dL
		CK	85U/L	CRP	1.64mg/dL

【考 察】

当院では、2年間（2019年1月～2021年1月）で147名の有熱性けいれん患者が受診し、そのうち本症例の2例が急性脳症のため、高次医療機関に搬送された。有熱時にけいれんを起こした小児で、①けいれん発作が5分以上続いて抗痙攣薬の静注を必要とする場合、②発作後30分以上の意識障害、髄膜刺激徴候や大泉門膨隆など中枢神経感染症が疑われる場合、③けいれん発作が1発熱機会内に繰り返し見られる場合には入院を考慮すべき¹⁾とされており、そのような症例は急性脳症や髄膜炎などの可能性があり、慎重な経過観察を要する。我々は入院後も注意深い経過観察を継続し、タイミングを逃すことなく急性脳症を疑ってすみやかに高次医療機関へ搬送することができ、2例とも現在までてんかんの発症や運動麻痺、発達遅滞は認めていない。

本邦における急性脳症の罹患数は年間400～700人と推定される。発症年齢は平均 1.7 ± 2.1 歳で乳児期に多い²⁾。発症前に先行感染するウイルスとして、ヒトヘルペスウイルス6型が38%、インフルエンザウイルス10%、ヒトヘルペスウイルス7型が2%、ロタウイルスが2%、RSウイルスが2%と報告されている²⁾。当院の症例は、2症例とも発症年齢は1歳で、症例1はインフルエンザウイルス、症例2は突発性発疹症（ヒトヘルペスウイルス6型疑い）が原因であった。これらは熱性けいれんを来しやすいウイルスでもあり、病初期に熱性けいれんと急性脳症を鑑別することは困難であった。急性脳症の症候群別ではAESDが29%（推定100～200人）と最も多く、次いで脳梁膨大部脳症16%、急性壊死性脳症4%、hemorrhagic shock and encephalopathy症候群2%、の順である²⁾。

AESDの診断基準を表3に示す。二相性の臨床経過と頭部MRI拡散強調画像で皮質下白質ないし皮質の高信号（bright tree appearance）を認めること、前頭部優位の病変であり中心前・後回は傷害されにくいこと（central sparing）がAESDの特徴である。発症機序はグルタミン酸などによる興奮毒性が想定されているが、機序は不明である³⁾。AESD

は初期のけいれんは重積で発症することが多い⁵⁾。症例2は初発けいれんの持続時間が約2時間と長かったが、症例1のように初発がけいれん群発の事もある。またAESDでは初発けいれんの後、意識は改善傾向になり約20～30%の症例では意識はほぼ清明になる²⁾。当院の症例は2例とも初発けいれんの後に意識は清明になったが、症例1、症例2とも第6病日にけいれんの再発と意識障害がみられた。以上より、けいれん重積のみならず、熱性けいれんの群発でもAESDを念頭に置く必要がある。

表3 AESD診断基準

<p>【臨床像】</p> <p>① 小児で感染症の有熱期に発症する。頭部外傷など他の誘因に基づく病態、他の脳症症候群、脳炎は除外する。</p> <p>② 発熱当日または翌日にけいれん（early seizure、多くはけいれん重積）で発症する。</p> <p>③ 3～7病日にけいれん（late seizure、多くは部分発作の群発）の再発、ないし意識障害の増悪を認める。</p> <p>【画像所見】</p> <p>④ 3～14病日に拡散強調画像で皮質下白質（bright tree appearance）ないし皮質に高信号を認める。中心溝周囲はしばしばスベアされる。</p> <p>⑤ 2週以降、前頭部、前頭・頭頂部にCT、MRIで残存病変ないし萎縮を、またはSPECTで血流低下を認める。中心溝周囲はしばしばスベアされる</p> <p>①②に加えて③④⑤のいずれかを満たした場合にAESDと診断する。</p>
--

AESDを早期予測するために地域中核病院でも検査可能な臨床スコアが提唱されている。Tadaraは熱性けいれん54人とAESD62人を後方視的に臨床経過、血液データを比較した。AESD群と比較し、年齢が1.5歳未満であること、Glasgow Coma Scaleスコアが14以下（Japan Coma Scaleスコアが1以上）であることがAESD発症の危険因子であり、意識レベル、年齢、けいれんの持続時間、気管挿管の施行、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、血糖値、クレアチニン値からなるAESD予測スコアシステムを提唱した⁶⁾（表4）。このスコアは合計が4点以上でAESDを予測できるという。またYokochiらは熱性けいれん重積で入院した213人の患者をAESD群と非AESD群で比較し、覚醒までの時間、pH、AST、CRE、血糖、アンモニア値からなるAESD予測スコアを提唱した⁷⁾（表5）。このスコアが4点以上でAESDを予測できるとしている。

いずれの臨床スコアとも当院で速やかに検査可能な検査項目のみで構成されているが、本症例では血糖値と血液ガスが採取されていなかった。この項目は地域中核病院や夜間、休日でも測定可能であるため、今後はAESDを予測するためにも検査することが重要である。また、Omataらによると発症早期にビタミンカクテル療法を行うことで脳障害を軽減する可能性が示唆されており⁸⁾、複雑型熱性けいれんの診断で意識が改善傾向である児に対しても、これらのスコアが高値の患者はAESDを念頭に置いて経過観察を行い、早期の治療介入を検討する必要がある。

表4 Tadaらの早期診断スコア

項目	スコア
1) けいれん 12～24時間後の意識状態	
GCS 15 or JCS 0	0点
GCS 14～9 or JCS 1～30	2点
GCS 8～3 or JCS 100～300	3点
2) 年齢 1.5歳以下	1点
3) 発作持続時間 40分以上	1点
4) 人工呼吸管理	1点
5) 入院時 AST 40U/L以上	1点
6) 入院時血糖 200mg/dL以上	1点
7) 入院時 Cre 0.35mg/dL以上	1点

表5 Yokochiらの早期診断スコア

項目	スコア
入院時 pH <7.014	1点
入院時の血清 ALT 28U/L以上	2点
入院時の血糖 228mg/dL以上	2点
覚醒するまでの時間 11時間以上	2点
入院時の血清 Cre 0.3mg/dL以上	1点
入院時のアンモニア 125 μ g/dL以上	2点

【まとめ】

AESDは第3～7病日に再びけいれんや意識障害をきたす。初回けいれんが30分以上のけいれん重積症例や同一発熱機会内に群発を認める症例、AESD予測スコアが高い症例では、解熱後でも二相性に意識障害やけいれんを起こすAESDを常に念頭に置いて、第3～7病日は慎重に経過を観察し、見逃すことなく高次医療機関に搬送することがその後の予後改善につながる可能性がある。

利益相反：本論文の全ての著者は、開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 日本小児神経学会・監修：熱性けいれん診療ガイドライン2015. 診断と治療社；P2-4
- 2) 日本小児神経学会・監修：小児急性脳症診療ガイドライン2016. 診断と治療社；P2
- 3) 高梨潤一：けいれん重積型（二相性）急性脳症 up-to-date. 日本小児科学会雑誌125巻1号, 2021. P1-10
- 4) 日本小児神経学会・監修：小児急性脳症診療ガイドライン2016. 診断と治療社；P92-100
- 5) Takanashi J. Two newly proposed infectious encephalitis/encephalopathy syndrome. Brain Dev. 2009. P512-528
- 6) Tada H, Takahashi J, Okuno H et al. Predictive score for early diagnosis of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD). J neuro Sci. 358 ; 2015. P62-65
- 7) Yokochi T, Takeuchi T, Mukai J, et al. Prediction of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion in patients with febrile status epilepticus. Brain Dev. 38 ; 2016. P217-224
- 8) Omata T, Fujii K, Takahashi J, et al. Drugs indicated for mitochondrial dysfunction as treatments for acute encephalopathy with onset of febrile convulsive status epilepticus. J Neuro Sci. 360 ; 2016. P57-60