

特 集

当院における熱性けいれんの臨床像

岡山赤十字病院 小児科

後藤振一郎

(令和4年9月9日受稿)

熱性けいれんとは主に生後6～60か月までの乳幼児期におこる、通常は38℃以上の発熱に伴う発作性疾患(けいれん性、非けいれん性を含む)で、髄膜炎などの中枢神経感染症、代謝異常、その他の明らかな発作の原因がみられないもので、てんかんの既往のあるものは除外されるものとされる。誘因は感染に伴う免疫反応と体温上昇、発熱時におけるIL-1βなどの脳内サイトカイン・神経伝達物質の産生と異常反応・GABA神経系などの神経ネットワークの未熟性・温度感受性イオンチャンネルの活性化などの説が唱えられている。有病率は諸外国では概ね2～5%とされているが本邦では7～10%とより高い有病率の報告が多く、人種・民族差、地域差が言及されている¹⁾。

当院は2次・3次救急病院として小児の救急患者を受け入れているがけいれん性疾患も多い。今回2020年4月1日～2021年3月31日の間当院を熱性けいれんで受診した患者を診療録より後方視的に検討しその臨床像を熱性けいれん診療ガイドライン2015²⁾に準拠して解析した。

対 象

新規けいれん性疾患・意識障害病名登録症例のうち熱性けいれんは218例(延べ人数)と過半数を占めていた(図1)。救急車で受診120例(55%)が多く、入院54例(25%)であった。発熱の原因としては突発性発疹症が17例で最も多かった。

年 齢 分 布 (図2)

発症年齢は5か月から6歳7か月にわたっており中央値は1歳10か月であった。

熱性けいれんは通常生後60か月までの乳幼児期の発作と定義するが、満5歳を超える年長児の有熱時発作についても、年齢以外の定義を満たす場合には熱性けいれんと同様に対応してよい。ただ

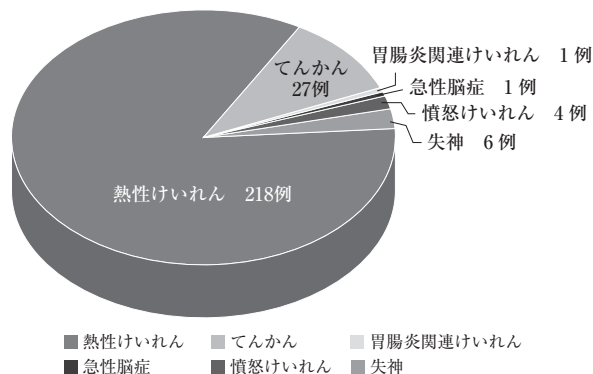


図1 2020年度けいれん性疾患・意識障害病名登録症例の内訳

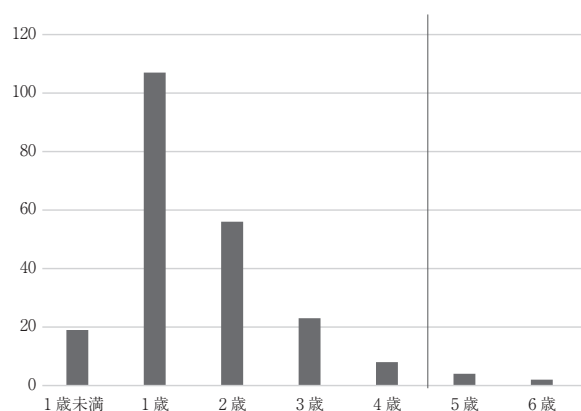


図2 年齢分布 中央値 1歳10か月

し、5歳以後に発作を反復した場合や無熱時発作を発症した場合には、熱性けいれんプラス(genetic epilepsy with febrile seizures plus: GEFS+)などのてんかみを念頭に、専門医への紹介を考慮とされている。今回の検討では5歳4例、6歳2例の6例が該当し、これは全体の2.9%に当たるが問診上からは熱性けいれんプラスは否定的であった。

発 作 回 数 歴

熱性けいれんの再発率は約30%と言われている。しかしガイドラインでは1) 両親いずれかの

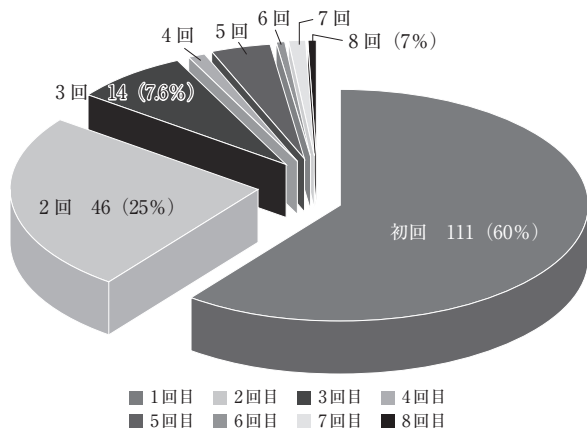


図3 発作回数 (n=184)

表1 単純型熱性けいれんと複雑型熱性けいれん

熱性けいれんのうち、以下の3項目の一つ以上をもつものを複雑型熱性けいれんと定義し、これらのいずれにも該当しないものを単純型熱性けいれんとする。

- 1) 焦点性発作（部分発作）の要素
- 2) 15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

1) は左右差のある発作のみならずけいれんを伴わず意識障害を呈する発作を含む

熱性けいれん家族歴、2) 1歳未満の発症、3) 短時間の発熱・発作間隔、4) 発作時体温が39℃以下のいずれかの因子を有する場合、再発の確率は2倍以上となるとされ、再発予測因子をもたない熱性けいれんの再発率は約15%である。再発の時期としては7割が1年以内で9割が2年以内とされている。

診療録に記録のある184例のうち1回（初回）111例（60%）、2回46例（25%）が大半を占めた。3回以上は27例（15%）であった（図3）。また観察期間内に複数回の熱性けいれんを認めたのは17例（7.8%）に見られた。これらの症例で再発予測因子は両親の家族歴5例（29%）、1歳未満の発症4例（24%）に見られた。

単純型熱性けいれんと複雑型熱性けいれん

熱性けいれんのうち、1) 焦点性発作（部分発作）の要素（左右差のある発作のみならずけいれんを伴わず意識障害を呈する発作を含む）、2) 15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3項目の1

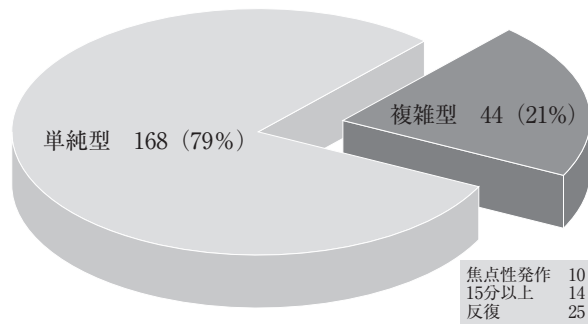


図4 単純型熱性けいれんと複雑型熱性けいれん

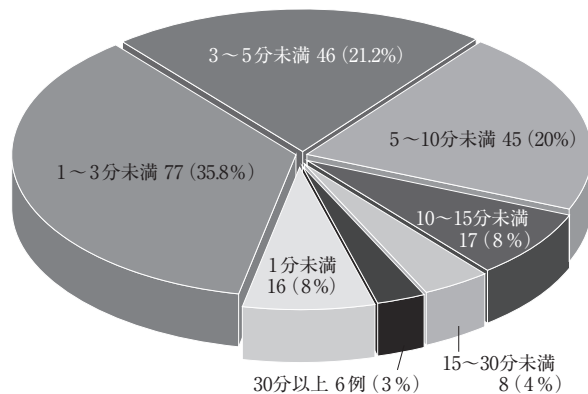


図5 けいれん持続時間

つ以上をもつものは複雑型熱性けいれんと定義され、これらのいずれにも該当しないものを単純型熱性けいれんとされている（表1）。

今回の症例では単純型168例（79%）複雑型44例（21%）と単純型が大部分であった。複雑型の内訳は焦点性発作10例、15分以上の遷延発作14例、24時間以内の反復25例と反復例が多かった（図4）。

けいれん持続時間

診療録の記載から1：1分未満 2：1分以上3分未満 3：3分以上5分未満 4：5分以上10分未満 5：10分以上15分未満 6：15分以上30分未満 7：30分以上に分類した。3までの5分未満が139例（65%）と過半数を占めた。15分以上30分未満の遷延発作は8例（4%）で30分以上の重積例は6例（3%）であった。この中で実際に抗けいれん薬を静脈内投与し止癒した例は重積例の4例のみで他は自然に頓挫していた（図5）。

けいれん再発の危険因子と予防

熱性けいれん予防として発熱時にジアゼパム坐薬を使用することが多い。ガイドライン（表2）で使用が推奨されているのは遷延性発作（持続時

間 15分以上)の場合と i. 焦点性発作 (部分発作) または24時間以内に反復する ii. 熱性けいれん出現前より存在する神経学的異常, 発達遅滞 iii. 熱性けいれんまたはてんかんの家族歴 iv. 12か月未満 v. 発熱後1時間未満での発作 vi. 38℃未満での発作のうち2つ以上を満たした熱性けいれんが2回以上反復した場合に施行が推奨されている。今回の症例では熱性けいれん・てんかんの両親の家族歴 43例 (21%) 兄弟の家族歴 28例 (14%) 12か月未満の症例 20例 (9%) 熱性けいれん出現前より存在する神経学的異常, 発達遅滞 3例 (1.5%) 持続時間15分以上の発作10例 (5%) 38℃未満での発作5例 (5%) であった。vの因子は診療録よりは判断できなかった。遷延性発作と条件2つ以上を満たすのは30例であった。

これらの因子を検討すると次回発熱時にジアゼパム坐薬使用が推奨される例は今回が初回例を除く20例 (10%) という結果となった。予防期間は一般には2年間もしくは5歳くらいまでが一般的である。

また今回の調査でジアゼパム坐薬を予防的に使用したにもかかわらず熱性けいれんを起こした例が3例あり予防のための抗てんかん薬継続内服が考慮される。

表2 熱性けいれん予防の薬物治療

①発熱時のジアゼパム坐薬投与
1: 熱性けいれんの再発予防の有効性は高い。しかし副反応も存在し、ルーチンに使用する必要はない
2: 以下の適応基準1) または2) を満たす場合に使用する
適応基準
1) 遷延性発作 (持続時間 15分以上)
2) 次の i ~ iv のうち2つ以上を満たした熱性けいれんが2回以上反復した場合
i. 焦点性発作 (部分発作) または24時間以内に反復する
ii. 熱性けいれん出現前より存在する神経学的異常, 発達遅滞
iii. 熱性けいれんまたはてんかんの家族歴
iv. 発熱後1時間未満での発作
v. 38℃未満での発作
②抗てんかん薬の継続内服
原則推奨されないがジアゼパム坐薬による予防を図ったにもかかわらず遷延発作 (15分以上) を認める場合や繰り返し発作がみられる場合に考慮
バルプロ酸・フェノバルビタール 1~2年間

検 査

ガイドラインでは髄膜刺激症状, 30分以上の意識障害, 大泉門膨隆など細菌性髄膜炎をはじめとする中枢神経感染症を疑う所見を認める例では髄液検査を積極的に行うとされている。また血液検査をルーチンで行う必要はなく, 全身状態不良などにより重症感染症を疑う場合, けいれん後の意識障害が遷延する場合, 脱水を疑う所見がある場合などに血清電解質, 血糖値, 白血球数, 血液培養を考慮する。

発達の遅れを認める場合, 発作後麻痺を認める場合, 焦点性発作 (部分発作) や遷延性発作 (持続時間15分) 以上の場合などは, 頭部MRI検査を考慮するとされている。

今回の症例では血液検査70例, 頭部MRI5例, 脳波12例, 髄液検査1例に施行されていた。血液検査をみると血清ナトリウム 平均値134mEq/L (127-150) と全体的に低値であった。他の検査に関しては明らかな異常所見を認めなかった。熱性けいれんの既往がある小児のその後のてんかん発症頻度とてんかん発症関連因子を表3に示すが, てんかん移行例もなかった。

考 察

今回の調査では発症年齢は中央値1歳10か月とこれまでの報告とほぼ合致した結果であった。発作回数は85%が2回以下と頻回再発者は少ないが10%は発熱時にジアゼパム坐薬によるけいれん予防の必要性が示唆された。また持続時間に関してはほとんどが15分未満であり, 当院到着時には無症状例がほとんどであった。大多数が短時間で練

表3 熱性けいれんの既往がある小児のその後のてんかん発症頻度とてんかん発症関連因子

1) 熱性けいれん発症前の神経学的異常
2) 両親・同胞におけるてんかん家族歴
3) 複雑型熱性けいれん (i. 焦点性発作 (部分発作), ii. 発作持続が15分以上, iii. 一発熱機会内の再発のいずれか1つ以上)
4) 短時間の発熱-発作間隔 (概ね1時間以内)
1~3) の因子に関して, いずれの因子も認めない場合のてんかん発症率は1.0%
1因子認める場合は2%
2~3因子の場合は10%
4) はてんかん発症の相対危険度は概ね2倍

り返すことなく終息しているが遷延発作する例も少数ではあるが存在した。

熱性けいれんの持続時間は2つのピークがあるという報告があり8割は平均けいれん時間3.8分であるが17.7%は平均39.8分の重積がみられ、自然頓挫しないことも知られている³⁾。

患者の約1割の患児でMRI検査での海馬のT2highがあり、そのうち半数に海馬障害が認められたとの報告もあり⁴⁾、遷延発作を抑制する必要がある。ガイドラインでは一般にけいれん発作は5～10分以内に自然に止まることが多く、それより長く続く発作は治療を行わなければ30分以上持続する可能性が高くなるため、けいれん発作が5分以上持続している場合、薬物治療の開始を考慮すべき熱性けいれん重積のoperational definition（実地用定義）としている。また今回10例は15分以上の遷延発作を認めていたが、8例は経過中に頓挫していた。

こういった自然に頓挫する遷延発作はけいれん性運動を伴う遷延性非てんかん性もうろう状態（Non-Epileptic Twilight State with Convulsive Manifestation : NETC）に当てはまる可能もありそうである。これは熱性けいれん後に多く見られ、3歳以上の年長児に多く強直姿勢や全身の筋緊張亢進、眼球偏位などのけいれん様運動がみられる。チアノーゼはなく最初は刺激しても反応に乏しい

が、時間経過とともに徐々に反応がみられるようになる状態と定義されており、けいれん発作、急性脳症との鑑別のため積極的に脳波検査が求められる⁴⁾。

今回の調査期間はCOVID-19流行が始まった時期で、外出制限などもあり感染症の流行が極めて少なかったこともあり例年よりも症例数は少なかった印象がある。2022年度はCOVID-19第7波到来があり熱性けいれんも増加している印象があるので引き続き調査をして行きたい。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

文 献

- 1) Tsuboi T : Epidemiology of febrile and afebrile convulsions in children in Japan. *Neurology* **34** (2) : 175-181, 1984.
- 2) 日本小児神経学会：熱性けいれん診療ガイドライン2015. 診断と治療社、東京、2015.
- 3) Hesedorffer DC, Benn EK, et al : Distribution of febrile seizure duration and assonitions with development. *Ann. Neurol.* **70** : 93-100, 2011.
- 4) Yamamoto N : Prolonged nonepileptic twilight state with convulsive manifestations after febrile convulsions : a clinical and electroencephagographic study. *Epilepsy* **37**(1) : 31-35, 1996.