

第 1 部

# 總論

## 熱性けいれんの定義

### 要約

主に生後6～60か月までの乳幼児期に起こる、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。

### 解説

本ガイドラインにおける「熱性けいれん」という用語は、febrile convulsionsではなく、febrile seizuresの訳語である。熱性けいれんという言葉の使用は、発作がけいれん性のものに限られるような誤解を招きがちであるが、長きにわたり一般的に使用されている用語であるため本ガイドラインでも踏襲することとした。非けいれん性の発作も含まれること、すなわち、脱力、一点凝視、眼球上転のみなどの発作が一部にみられることに注意する必要がある。

熱性けいれん、すなわち febrile seizures は、1980年の米国国立衛生研究所(National Institutes of Health: NIH)の consensus conferenceにおいて、「通常3か月から(満)5歳までの乳幼児期に起こる発熱に伴う発作で、頭蓋内感染症や明らかな発作の原因がみられず、無熱性の発作の既往がないもの」と定義された<sup>1)</sup>。さらに、1993年には国際抗てんかん連盟(International League Against Epilepsy: ILAE)が「生後1か月以後の小児に起こる中枢神経感染によらない発熱性疾患に伴う発作で、新生児発作やてんかん発作の既往のないもので、急性症候性発作をきたすほかの疾患・状態の定義をみたまないもの」と定めた<sup>2)</sup>。米國小児科学会(American Academy of Pediatrics: AAP)においては、1996年に「生後6か月から満5歳までの小児に起こる中枢神経感染によらない発熱に伴う発作」と定義し<sup>3)</sup>、さらに2011年のガイドラインの改訂の際「38℃以上の発熱に伴うけいれんで、中枢神経感染症がなく、生後6～60か月までの乳幼児期に起こる発作」と定義している<sup>4)</sup>。一方わが国においては、「熱性けいれんの指導ガイドライン」(1996年改訂版)で熱性けいれんは「通常38℃以上の発熱に伴って乳幼児に生ずる発作性疾患(けいれん性、非けいれん性を含む)で、中枢神経感染症、代謝異常、その他の明らかな発作の原因疾患(異常)のないもの」と定義されている<sup>5)</sup>。なお、これらの定義のなかで用いられている「発作」も、非けいれん性発

作を含む用語であることに改めて注意されたい。

以上のように、過去のいずれの定義においても、発熱に伴う乳幼児の発作であること、中枢神経感染症や代謝異常などの発作の原因となる疾患が明らかでないこと、無熱性の発作あるいはてんかんの既往のある児は除外されることは共通しており、本ガイドラインにおける定義でも必要な条件とした。一方、発作時の年齢や発熱の程度に関する記載については、過去の定義にはある程度のばらつきがある。また、本ガイドラインの策定にあたって参考にした諸研究においても、近年の論文を含め様々な定義が採用されているのが実情である。このことから、本ガイドラインにおいては、可能な限り臨床の現場で役立つ情報を提供するために、大多数の発作がみられる典型的な年齢層と発熱の程度を記載した。年齢の下限の目安については、熱性けいれんの初発時年齢が生後6か月未満であることはまれであり、この時期の有熱時発作については他疾患の鑑別が重要であるので、生後1か月や3か月ではなく6か月と定めた。また、過去の定義において、除外条件として「無熱性の発作の既往」があげられているが、憤怒けいれん(泣き入りひきつけ)や良性乳児けいれんなどの既往児の熱性けいれんが除外されてしまうため、本ガイドラインでは「てんかん」の既往と表現した。

## 文献

- 1) Consensus statement. Febrile seizures : long-term management of children with fever-associated seizures. *Pediatrics* 1980 ; **66** : 1009-12.
- 2) Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1993 ; **34** : 592-6.
- 3) Practice parameter : the neurodiagnostic evaluation of the child with a first simple febrile seizure. American Academy of Pediatrics. Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. *Pediatrics* 1996 ; **97** : 769-72.
- 4) American Academy of Pediatrics. Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. Clinical practice guideline-febrile seizures : guideline for the neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics* 2011 ; **127** : 389-94.
- 5) 福山幸夫, 関 亨, 大塚親哉, 三浦寿男, 原美智子. 熱性けいれんの指導ガイドライン. *小児臨* 1996 ; **49** : 207-15.

## 総論 2

## 単純型熱性けいれんと複雑型熱性けいれん

## 要約

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

## 解説

複雑型熱性けいれん、すなわち complex febrile seizure という用語は、1976年に Nelson と Ellenberg により用いられた<sup>1)</sup>。彼らは、多数の熱性けいれん既往児の調査を行い、「15分以上持続する発作、24時間以内の複数回の発作、焦点性の発作」のいずれかである場合を複雑型熱性けいれんと定義し、後のてんかん発症に関連することを示した。これらの研究に基づき、米国小児科学会(AAP)においては、1996年に単純型熱性けいれんを「持続時間が15分未満の全般性の発作で、24時間以内に複数回反復しないもの」と定義した<sup>2)</sup>。2011年のガイドラインの改訂の際にも、単純型熱性けいれんを同様に定義し、複雑型熱性けいれんは「焦点性の発作、15分以上持続する発作、24時間以内の複数回の発作の1項目以上を満たすもの」と定義している<sup>3)</sup>。一方わが国においては、「熱性けいれんの指導ガイドライン」(1996年改訂版)では、てんかん発症に関する要注意因子の一つとして「非定型発作(部分発作、発作の持続時間が15～20分以上、24時間以内の繰り返し、のいずれか一つ以上)」が示されており、複雑型熱性けいれんという用語は用いられていない<sup>4)</sup>。しかし、今回のガイドライン作成において参考にした文献では、単純型と複雑型の分類を前提にした研究が数多くみられること、実際の診療現場で広く使用されている用語であることから、ここに定義することとした。本来はてんかん発症に関連する因子の一つとして提唱されたこと、発作出現様式のみに基づいた定義であり年齢や家族歴の有無などほかの要素を考慮しないことに注意されたい。

複雑型熱性けいれんの定義の項目1)の焦点性発作の要素とは、体の一部分に優位にみられる焦点性運動発作や、半身けいれんや眼球偏位など左右差のある発作を指すが、一点凝視や動作停止のみでけいれんを伴わずに意識障害を呈する発作も含むことに注意が必要

である。

複雑型熱性けいれんの定義の項目 2) および 3) については、研究によって多少のばらつきがある。2) の持続時間を 15 分以上でなく 10 分以上と定める論文もあり、両者を併記する総説論文も散見される<sup>5)</sup>。「熱性けいれんの指導ガイドライン」(1996 年改訂版) の「非定型発作」の持続時間も、15～20 分以上と幅をもって定義されている<sup>4)</sup>。本ガイドラインの作成にあたって参考にした文献でも、複雑型熱性けいれんの持続時間は 10 分以上あるいは 15 分以上のいずれかで定義されており統一されていない。また、目撃者が発作の開始時からの持続時間を正確に評価することは一般的に困難であり、実際には多くの研究がこのことを前提とせざるを得ない。本ガイドラインでは、定義の曖昧さを排除するために、最初の提言と同様に 15 分以上の持続を基準とすることとした。なお、熱性けいれんの発作時の対応においては、5～10 分持続する場合には早期の治療介入を考慮すべきであり、熱性けいれん重積時対応の目安と複雑型熱性けいれんの定義とは区別すべきものである。

また、3) の発作の反復がみられる期間についても、「一発熱機会内の反復」すなわち、発熱性疾患の一回の罹病期間内の反復とするか、「24 時間以内の反復」とするか、研究によって定義のばらつきがある。熱性けいれんが反復する場合の多くは最初の発作から 24 時間以内にみられるものの、数日持続する発熱性のエピソードの間にみられる場合も含めて複雑型熱性けいれんと扱う論文が多い現状を踏まえ、上記の表現で定義するのが妥当だと考えられた。

## 文献

- 1) Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizure. *N Engl J Med* 1976 ; **295** : 1029-33.
- 2) Practice parameter : the neurodiagnostic evaluation of the child with a first simple febrile seizure. American Academy of Pediatrics. Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. *Pediatrics* 1996 ; **97** : 769-72.
- 3) Subcommittee on Febrile Seizures ; American Academy of Pediatrics Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics* 2011 ; **127** : 389-94.
- 4) 福山幸夫, 関 亨, 大塚親哉, 三浦寿男, 原美智子. 熱性けいれんの指導ガイドライン. *小児臨* 1996 ; **49** : 207-15.
- 5) Berg AT, Shinnar S. Complex febrile seizures. *Epilepsia* 1996 ; **37** : 126-33.

## 総論 3

## 熱性けいれん重積状態の定義

### 要約

熱性けいれんにおいて長時間持続する発作，または複数の発作でその間に脳機能が回復しないものを熱性けいれん重積状態とよぶ。30分以上と定義されることが多いが，持続時間の定義を短くすることが議論されている。乳幼児においてはまだ十分なデータはないが，本ガイドラインでは発作が5分以上持続している場合を薬物治療の開始を考慮すべき熱性けいれん重積状態の operational definition (実地用定義) とする。

### 解説

国際抗てんかん連盟(International League Against Epilepsy: ILAE)による1981年の報告では，てんかん重積状態は「単一の発作が十分な時間持続するか頻回に繰り返し，発作と発作の間に(脳機能の)回復がみられないもの」と定義され，具体的な時間の定義はされていなかった<sup>1)</sup>。なお，てんかん重積状態という用語はてんかん患者以外のけいれん発作に対しても使用される。その後の1993年のILAEの疫学研究のガイドラインにおいて，てんかん重積状態は「30分以上持続する発作，または複数の発作でその間に脳機能が回復しないもの」と定義され，時間の定義が30分とされた<sup>2)</sup>。これは，動物実験で長時間の発作が起きると中枢神経損傷が引き起こされるとの結果から，ヒトにおいても同様のことが起こり得るとの考えからである。熱性けいれんでてんかん重積状態に該当する発作が熱性けいれん重積状態であるが，多くの熱性けいれん重積状態の研究においては1993年のILAEの定義が用いられている<sup>3)</sup>。

しかし最近では，時間の定義を10分または5分と短くする意見がある。それは，ヒトにおけるけいれん発作は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，治療の判断の目安としては10分または5分が適当であるとの考えからである。Lowensteinらは成人および5歳以上の小児において，5分以上持続する単発または発作間に意識が回復しない複数回の全般性けいれん発作を operational definition (実地用定義) と定義している<sup>4)</sup>。ただし，Lowensteinらは同時に，乳幼児で特に発熱に伴う発作では5分以上(たとえば10～15分)の発作がみられるが十分なデータがなく，まだ実地用定義を定義することはできないとも述べている。DeLorenzoらは226人(成人135人，小児91人)の30分以上の重積発作の患者と81人の

10～29分の発作の患者を後方視的に比較し、致死率は重積群で19%で10～29分群の3.0%より有意に高く、小児の10～29分群では死亡例はみられなかったと報告している<sup>5)</sup>。また、重積群では93%の患者が薬物治療を必要とした一方で、10～29分群では43%が発作は自然頓挫し57%のみが薬物治療を必要とした。以上から DeLorenzo らは、10～29分発作が持続する患者も多くいて、これらの患者を重積の定義に含めるかにはさらなる研究が必要であると述べている。

なお、複雑型熱性けいれんの定義(総論2)や発熱時のジアゼパムの投与基準(CQ4-1)に記載されている15分以上の遷延性発作は熱性けいれんの再発やてんかん発症の関連因子として用いられているものであるため、けいれん発作を止める治療開始の目安である5分というてんかん重積状態の定義とは別であることに留意していただきたい。

また、けいれん発作の後に、強直した姿勢や体の一部の動き、眼球偏位が続いている場合には、焦点性発作(部分発作)が持続している可能性と発作が終了した後の症状の可能性がある<sup>6,7)</sup>。ただし発作時脳波の記録なしで一般診療医が両者を鑑別するのは困難であり、発作が止まっていないと考えられれば抗てんかん薬の投与をすることはやむを得ないと考えられる。

以上のようにてんかん重積状態の持続時間の定義については議論はあるが、疫学研究や脳障害を引き起こし得る時間としての30分の定義と、治療開始基準という観点の5～10分の定義を混同しないことが重要である。熱性けいれん重積状態においても発作が5分以上持続している場合には薬物治療の開始を考慮すべきと考えられる。

## 文献

- 1) Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981 ; **22** : 489-501.
- 2) Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1993 ; **34** : 592-6.
- 3) Shinnar S, Pellock JM, Berg AT, et al. Short-term outcomes of children with febrile status epilepticus. *Epilepsia* 2001 ; **42** : 47-53.
- 4) Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 1999 ; **40** : 120-2.
- 5) DeLorenzo RJ, Garnett LK, Towne AR, et al. Comparison of status epilepticus with prolonged seizure episodes lasting from 10 to 29 minutes. *Epilepsia* 1999 ; **40** : 164-9.
- 6) Yamamoto N. Prolonged nonepileptic twilight state with convulsive manifestations after febrile convulsions. A clinical and electroencephalographic study. *Epilepsia* 1996 ; **31** : 31-5.
- 7) Specchio N, Cusmai R, Volkov J, et al. Occurrence of a prolonged nonepileptic motor status after a febrile seizure. *Epilepsia* 2006 ; **47** : 1079-81.



## 総論 4

## 熱性けいれんの再発頻度と再発予測因子

### 要約

1. 熱性けいれんの再発予測因子は以下の 4 因子である。
  - 1) 両親いずれかの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 (概ね 1 時間以内)
  - 4) 発作時体温が 39℃以下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。
2. 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。なお、再発予測因子を有する症例も含めた熱性けいれん全体の再発率は約 30% である。

### 解説

熱性けいれんの診療で重要なことは、基本的に良性疾患であることを保護者に説明することである。その有病率は諸外国では概ね 2～5% と報告されている<sup>1~3)</sup>。わが国では 7～11% と諸外国より高い有病率の報告が多く<sup>4,5)</sup>、人種・民族差、地域差が言及されている。しかし、わが国の調査の多くは保健所の健診時統計か単一施設データであり、疫学的な見地からは十分に適切なデータとはいえないものが多い<sup>5)</sup>。わが国における最も信頼できると考えられる岡山県玉野市の全数調査では<sup>6)</sup>、5 歳までの調査で有病率が 3.4% であった。いずれにせよ、20～30 人の小児に 1 人以上の高頻度に認められる年齢依存性の疾患である。

次に重要なことは今後の発熱時に備えた予防的治療の要不要、再発時の対応、予防接種に関し、保護者の理解を促しその対応を決めることである。さらに、不要な薬物治療を回避し、個々の症例における予防的治療の必要度を医師が正しく認識し、予後を推測するために、熱性けいれんの再発率と再発に関連する因子、ならびにその後のてんかん発症にかかわる因子を医師が理解しておくことが重要である。現在まで、熱性けいれん懇話会が 1988 年に提示し<sup>7)</sup>、1996 年に改訂した「熱性けいれんの指導ガイドライン」<sup>8)</sup>(旧治療指針)が広く普及し活用されていた。この指導ガイドラインにおいて、熱性けいれん再発にかかわる因子と、その後のてんかん発症にかかわる因子が区別され明示された。しかし、この指導ガイドライン(1996 年改訂版)以降も、多くの研究が行われ新たな知見が蓄積されて



いる。本項、ならびに次の総論 5 では 1996 年のガイドライン改訂後、最近 20 年の研究を中心に熱性けいれん再発と、熱性けいれん後のてんかん発症にかかわる因子について解説する。なお、「熱性けいれんの指導ガイドライン」(1996 年改訂版)では危険因子という用語を忌避し「要注意因子」を用いている。本ガイドラインでは熱性けいれん再発に関する海外の論文において多く用いられている用語“predictor”との同一性、ならびにてんかん発症に関連する因子との区別を明確にするために再発に関しては“予測因子”、てんかん発症に関しては予測という用語を忌避し“関連因子”という用語を用いる<sup>8)</sup>。

まず、熱性けいれん再発率に関して、1996 年以降に行われた研究においても再発率は 24.2～40.4% で<sup>9)~15)</sup>、それ以前の報告と同等であった。2012 年の Cochrane review においても、9 研究 938 例の 2 年後の再発率は 29.7% と報告しており<sup>16)</sup>、従来の報告の妥当性を示している。

熱性けいれん再発の予測因子(以下、再発予測因子)に関して、熱性けいれんの指導ガイドライン(1996 年改訂版)では<sup>8)</sup>、Berg らのメタアナリシスを引用し、

① 1 歳未満の熱性けいれん発症

② 両親または片親の熱性けいれんの既往

の 2 項目をあげている。この 2 項目いずれかの因子を有する場合、再発率が 50% に達するとされている<sup>17)</sup>。1996 年以降で最も大規模な再発予測因子の検討は、428 例を 2 年以上経過観察した Berg らの前方視的多施設共同研究である。彼女らは再発予測因子として、①両親いずれかの熱性けいれん家族歴、② 18 か月以前の発症、のほかに、③短時間の発熱 - 発作間隔(1 時間以内)、④非高体温時の熱性けいれん、の 4 因子をあげた。初回発作時にいずれの因子も認めない場合、2 年以内の再発率は 14% にすぎないが、3 因子を認める場合の再発率は 63% に及ぶと報告した<sup>9)</sup>。Berg らは別の検討で、初回熱性けいれんが発熱認識から 1 時間以内に発症した場合は、それ以降の発症に比し再発が 2 倍になると報告している<sup>18)</sup>。さらに、発作時体温に関して、40.6℃ 以上では 1 年後再発率が 13% にすぎないのに対し、発作時体温が 38.3℃ 以下では再発率が 35% に達し、発作時体温が再発予測因子となることを明らかにした<sup>18)</sup>。Pavlidou らの 260 例を 2.5～7.5 年間にわたり経過観察した検討でも、①両親いずれかの熱性けいれん家族歴(特に母親)、② 18 か月以前の発症、のほかに、③短時間の発熱 - 発作間隔(12 時間以内)、④発作時体温が 39℃ 以下、さらに、⑤頻回の発熱機会、⑥周産期異常、⑦焦点性発作(部分発作)、⑧一発熱機会中の複数発作が再発予測因子として報告された<sup>14)</sup>。後方視的検討ではあるが、El-Radhi らの研究でも、初回熱性けいれんが 39℃ 以下であるときの再発相対危険度が 3.3(95%CI 1.7～6.4)と報告された<sup>10)</sup>。このように、最近の多数の検討で短時間の発熱 - 発作間隔と、発作時体温が 39℃ 以下は一致して再発予測因子とされており、他国の指導指針、総説においても再発予測因子として記載されている<sup>19)~21)</sup>。よって、短時間の発熱 - 発作間隔、ならびに初回熱性けいれん時体温が 39℃ 以下であることは、患児の発熱時の発作発症閾値の低さを反映しており、再発予測因子に加えられるべきであると考えられた。

以上から、現時点でレベルの高い熱性けいれんの再発予測因子は以下の 4 因子である。

- 1) 両親いずれかの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(概ね1時間以内)
- 4) 発作時体温が $39^{\circ}\text{C}$ 以下

また、これらの4因子による再発増加の程度は、1)または2)の因子がある場合は再発率が $50\%$ <sup>17)</sup>、3)に関して発熱から1時間以内に発作を生じた場合はそれ以降の場合に比し再発率が2倍<sup>18)</sup>、4)の体温が $39^{\circ}\text{C}$ 以下の場合にはそれ以上の症例に対し、相対危険度が $3.3$  (95%CI 1.7~6.4)<sup>10)</sup>であったと報告されている。

頻回の発熱機会と熱性けいれんの再発の関連に関しては、Tarkkaらは相対危険度が $1.2$  (95%CI 1.1~1.3)<sup>11)</sup>、van Stuijvenbergらはオッズ比が $1.8$  (95%CI 1.8~2.4)<sup>13)</sup>と報告した。Pavlidouらも頻回の発熱機会が再発予測因子としており<sup>14)</sup>、発熱機会と熱性けいれん再発の関連性は高い。しかし、発熱時の発作発症閾値が低い患児において、発熱機会が増加すれば再発の頻度が増すのは当然であり、初回発作時に再発を予測する観点としては意義が乏しいと考えられ、今回、再発予測因子には加えなかった。ただし、発熱機会と再発の関連性が高いことは、再発予防の観点においては極めて重要である。すなわち、再発予測因子を有し再発の可能性が高い熱性けいれん患児に予防接種を行うことは、発熱機会を減少させる重要な手段となり得る。熱性けいれんの再発を減少させるためにも、適切なワクチンの接種が重要である(CQ8-1, CQ8-3参照)。

## 文献

- 1) Hauser WA. The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia* 1994; **35**(suppl 2): 1-6.
- 2) Sillanpää M, Camfi eld P, Camfi eld C, et al. Incidence of febrile seizures in Finland: prospective population-based study. *Pediatr Neurol* 2008; **38**: 391-4.
- 3) Vestergaard M, Pedersen CB, Sidenius P, Olsen J, Christensen J. The long-term risk of epilepsy after febrile seizures in susceptible subgroups. *Am J Epidemiol* 2007; **165**: 911-8
- 4) Tsuboi T. Epidemiology of febrile and afebrile convulsions in children in Japan. *Neurology* 1984; **34**: 175-81
- 5) 香川和子, 福山幸夫. 熱性けいれんの頻度と遺伝. 二瓶健次, 編. 熱性けいれん, New Mook 小児科 2. 東京: 金原出版, 1992: 23-35.
- 6) Ohtahara S, Ishida S, Oka E, et al. Epilepsy and febrile convulsions in Okayama prefecture -A Neuroepidemiologic study - In: Fukuyama Y, Arima M, Maekawa K, Yamaguchi K, ed. *Child Neurology: Proceedings of the IYDP Commemorative International Symposium on Developmental Disabilities, Tokyo, September 26-27, 1981 (International congress series vol. 579)*. Amsterdam: Excerpta Medica 1982, 376-82.
- 7) 関 亨, 三浦寿男, 原美智子. 熱性けいれんの治療指針 - 治療法の展望と今後の課題 -. 小児臨 1988; **41**: 16-35.
- 8) 福山幸夫, 関 亨, 大塚親哉, 三浦寿男, 原美智子. 熱性けいれんの指導ガイドライン. 小児臨 1996; **49**: 207-15.
- 9) Berg AT, Shinnar S, Darefsky AS, et al. Predictors of recurrent febrile seizures. A prospective cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; **151**: 371-8.
- 10) El-Radhi AS. Lower degree of fever at the initial febrile convulsion is associated with increased risk of subsequent convulsions. *Eur J Paediatr Neurol* 1998; **2**: 91-6.
- 11) Tarkka R, Rantala H, Uhari M, Pokka T. Risk of recurrence and outcome after the first febrile seizure. *Pediatr Neurol* 1998; **18**: 218-20.
- 12) MacDonald BK, Johnson AL, Sander JW, Shorvon SD. Febrile convulsions in 220 children—neurological sequelae at 12 years follow-up. *Eur Neurol* 1999; **41**: 179-86.
- 13) van Stuijvenberg M, Jansen NE, Steyerberg EW, Derksen-Lubsen G, Moll HA. Frequency of fever episodes related to febrile seizure recurrence. *Acta Paediatr* 1999; **88**: 52-5.
- 14) Pavlidou E, Tzitiroidou M, Kontopoulos E, Panteliadis CP. Which factors determine febrile seizure recurrence? A prospective study. *Brain Dev* 2008; **30**: 7-13.

- 15) Martin ET, Kerin T, Christakis DA, et al. Redefining outcome of first seizures by acute illness. *Pediatrics* 2010 ; **126** : e1477-84.
- 16) Offringa M, Newton R. Prophylactic drug management for febrile seizures in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; **4** : CD003031.
- 17) Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, Leventhal JM. Predictors of recurrent febrile seizures ; a metaanalytic review. *J Pediatr* 1990 ; **116** : 329-37.
- 18) Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, et al. A prospective study of recurrent febrile seizures. *N Engl J Med* 1992 ; **327** : 1122-7.
- 19) Shinnar S, O'Dell C. Febrile seizures. *Pediatr Ann* 2004 ; **33** : 394-401.
- 20) Waruiru C, Appleton R. Febrile seizures : an update. *Arch Dis Child* 2004 ; **89** : 751-6.
- 21) Capovilla G, Mastrangelo M, Romeo A, Vigevano F. Recommendations for the management of "febrile seizures" : Ad Hoc Task Force of LICE Guidelines Commission. *Epilepsia* 2009 ; **50** (Suppl 1) : 2-6.

## 総論 5

## 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

### 要約

1. 熱性けいれんの既往がある小児が、後に誘因のない無熱性発作を2回以上繰り返す、すなわち熱性けいれん後てんかんの発症率は2.0～7.5%程度であり、一般人口におけるてんかん発症率(0.5～1.0%)に比し高い。  
ただし、保護者への説明においては、熱性けいれん患児の90%以上がてんかんを発症しないことの理解を促すように努める。
2. 熱性けいれん後のてんかん発症関連因子は以下の4因子である。
  - 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, のいずれか一つ以上)
  - 4) 短時間の発熱 - 発作間隔(概ね1時間以内)上記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は1.0%と一般人口のてんかん発症率と同等である。1因子認める場合は2.0%、2～3因子の場合は10%であった。4)短時間の発熱 - 発作間隔は、その後のてんかん発症の相対危険度は概ね2倍であった。

### 解説

熱性けいれんの既往を有する児が、後に誘因のない無熱性発作を2回以上繰り返すこと、すなわち、熱性けいれん後のてんかん発症率は2.0～7.5%程度<sup>1)</sup>とされ、多くの検討では調査期間の長さに相関し高い発症率が報告されている。英国の集団ベースの前方視的検討であるThe National General Practice Study of Epilepsyでは181例の熱性けいれん患児の20年以上にわたる調査の結果、熱性けいれん後のてんかん発症率は6.7%(95%CI 4.0～11%)で、標準化罹患比率は9.7(95%CI 5.7～16.4%)と算出され、一般人口のてんかん発症に対し約10倍高率であることが明らかにされた<sup>2)</sup>。このように熱性けいれん患児におけるてんかん発症率は高いが、保護者への説明においては保護者に安心をもたらせるよう、熱性けいれん患児の90%以上がてんかんを発症しないことの理解を促す必要性がある。同時に、熱性けいれんからてんかんに進展、移行するのではなく、予防できることではないこ

との理解が必要となる。すなわち、下記に述べるてんかん発症関連因子は、今後のてんかん発症予測には有用であるが、てんかん発症の予防には有用性はない。熱性けいれんプラス(genetic epilepsy with febrile seizures plus: GEFS+)でナトリウムチャネル遺伝子異常が明らかになっているように、共通の病態下で初発発作が発熱時であるだけで、その後に無熱時でも発作が生じ“てんかん”が顕在化するものも含まれる。てんかんとしての治療は無熱時発作の発症後に開始すれば十分であり、熱性けいれん時にてんかん発症をあらかじめ予測することは、実地臨床上は無意味といえる。熱性けいれん後のてんかん発症を防ぐという観点では、熱性けいれん重積状態の適切な対応のほうがより重要である。しかし、熱性けいれん患児の保護者が、その後のてんかん発症に関する不安を訴えることも少なくないため、ここでは保護者への説明のための基礎的知識として、てんかん発症関連因子に関しても言及する。

「熱性けいれんの指導ガイドライン」(1996年改訂版)では<sup>3)</sup>、Nelsonらの研究を引用し、①熱性けいれん発症前の神経学的異常<sup>4,5)</sup>、②てんかんの家族歴(両親・同胞)<sup>5)</sup>、③非定型発作<sup>4,5)</sup>をてんかん発症の要注意因子としてあげている。Nelsonらはこれらの因子を一つも認めない症例(熱性けいれん症例全体の60%)はてんかん発症が1.0%であるが、1因子陽性の場合(全体の34%)は2.0%、2～3因子陽性の場合(全体の6%)はてんかん発症が10%だったと報告した<sup>5)</sup>。なお、本ガイドラインでは、前項で述べた理由により、従来用いられている危険因子、要注意因子という用語ではなく、熱性けいれん再発に関しては“再発予測因子”、てんかん発症に関しては予測という用語を避け“てんかん発症関連因子”という用語を用いる。

わが国の指導ガイドラインが改訂された1996年以降にも、熱性けいれん後のてんかん発症関連因子に関する研究<sup>6～11)</sup>が多数行われたが、その結果はNelsonら<sup>4,5)</sup>の研究にほとんど一致した。そのなかで、Pavlidouらはより多数の因子に関し検討を行い、家族歴に関しては母親の家族歴、複雑型熱性けいれんの要素のなかでは焦点性所見が、てんかん発症関連因子として特に重要であることを明らかにした<sup>11)</sup>。また、後に発症するてんかんの発作型が全般発作の場合にはてんかん家族歴との関連性が高く<sup>9,12)</sup>、焦点性発作の場合は複雑型熱性けいれんとの関連性が高かったと報告した。複雑型熱性けいれんであれば、てんかん発症は10～20%とされ<sup>1)</sup>、なかでも複雑型熱性けいれんの3要素すべてを有する症例は熱性けいれん全体の1.0%にすぎないが、成人までにてんかんを発症する確率は50%に達する<sup>12)</sup>。新たに本ガイドラインで追加したてんかん発症関連因子、4)短時間の発熱-発作間隔(概ね1時間以内)は、複数の検討においててんかん発症に関し有意に関連することが示されている<sup>6,10,11)</sup>。ただし、短時間、という定義は、1時間以内、12時間以内など、個々の研究において異なっていた。短時間の発熱-発作間隔は熱性けいれん再発予測因子と重複し、発作発症閾値の低さを示す重要な要素と考えられる。

このほか、複数の研究において、てんかん発症と複数回の熱性けいれん再発が関連していることが報告されている<sup>8,11)</sup>。この結果の解釈において重要なことは、頻回に熱性けいれんを繰り返すことの結果として、てんかんが発症したのではないということである。少

なくとも一部はてんかんの初期症状として発熱時発作を繰り返しているであろうし、決して頻回の熱性けいれんの結果として、てんかんに“進展、移行”するのではない。このことに関して、保護者に安心をもたらせるよう、十分に理解を得ることが重要である。同時に、熱性けいれんの再発予防はてんかん発症を予防するものではないことの説明も必要と考えられる。

熱性けいれん再発予測因子、てんかん発症関連因子を理解することにより、個々の症例の予後を推定することが容易となる。このことにより、症例に応じた熱性けいれん再発予防、予防接種実施予定を、保護者と相談し、保護者とともに判断することができる。良性の疾患という特性を保護者に理解していただくとともに、保護者が安心し不要な投薬を回避できるよう、再発予測因子とてんかん発症関連因子の意義を理解し、個々の症例に応じた熱性けいれん診療が望まれる。

## 文献

- 1) Chungath M, Shorvon S. The mortality and morbidity of febrile seizures. *Nat Clin Pract Neurol* 2008 ; **4** : 610-21.
- 2) Neligan A, Bell GS, Giavasi C, et al. Long-term risk of developing epilepsy after febrile seizures : a prospective cohort study. *Neurology* 2012 ; **78** : 1166-70.
- 3) 福山幸夫, 関 亨, 大塚親哉, 三浦寿男, 原美智子. 熱性けいれんの指導ガイドライン. *小児臨* 1996 ; **49** : 207-215.
- 4) Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *N Engl J Med* 1976 ; **295** : 1029-33.
- 5) Nelson KB, Ellenberg JH. Prognosis in children with febrile seizures. *Pediatrics* 1978 ; **61** : 720-7.
- 6) Berg AT, Shinnar S. Unprovoked seizures in children with febrile seizures : short-term outcome. *Neurology* 1996 ; **47** : 562-8.
- 7) El-Radhi AS. Lower degree of fever at the initial febrile convulsion is associated with increased risk of subsequent convulsions. *Eur J Paediatr Neurol* 1998 ; **2** : 91-6.
- 8) MacDonald BK, Johnson AL, Sander JW, Shorvon SD. Febrile convulsions in 220 children—neurological sequelae at 12 years follow-up. *Eur Neurol* 1999 ; **41** : 179-86.
- 9) Birca A, Guy N, Fortier I, Cossette P, Lortie A, Carmant L. Genetic influence on the clinical characteristics and outcome of febrile seizures--a retrospective study. *Eur J Paediatr Neurol* 2005 ; **9** : 339-45.
- 10) Kanemura H, Sano F, Mizorogi S, Aoyagi K, Sugita K, Aihara M. Duration of recognized fever in febrile seizure predicts later development of epilepsy. *Pediatr Int* 2012 ; **54** : 520-3.
- 11) Pavlidou E, Panteliadis C. Prognostic factors for subsequent epilepsy in children with febrile seizures. *Epilepsia* 2013 ; **54** : 2101-7
- 12) Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, Kurland LT. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med* 1987 ; **316** : 493-8.



## 総論 6

## 年長児の有熱時発作

## 要約

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 歳を越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+)などのてんかんを念頭に、専門医への紹介を考慮する。

## 解説

熱性けいれんの発症年齢の上限を何歳までとするかについては、一定の見解がないのが実情であり、過去のガイドラインや総説においても年長の症例が必ずしも熱性けいれんではないとは明記されていない。本ガイドラインの熱性けいれんの定義においても好発年齢は示したが、年齢の上限を設定しなかった。インフルエンザ罹患などで、学童でも熱性けいれんと同様の有熱時発作をきたすことは時に観察される事実であり<sup>1)</sup>、たとえ初発年齢が満 5 歳を越えていても熱性けいれんと診断して報告することは少なくない。しかし、年長児の有熱時発作について検討した研究は実際には極めて少ない。

5 歳過ぎに有熱時発作を起こした 50 例についての検討で、その後の有熱時発作の反復回数は少なく 10 歳までには消失し、無熱時発作の発症も 10% と高率ではなかったと報告されている<sup>2)</sup>。一方、有熱時発作をきたした年長児 222 例<sup>3)</sup>と 44 例<sup>4)</sup>を対象とした二つのケースシリーズの検討では、無熱時発作の発症率がそれぞれ 15.8% と 18.1% であり、単純型熱性けいれんよりはるかに高率であったと報告されている。いずれの報告も限られた施設で行われた症例集積研究であるため、発作の再発可能性やてんかん発症率について明確な結論を導くことはできない。しかし、有熱時発作の反復回数は必ずしも多くなく、大多数の症例ではてんかんを発症せずに自然消退することから、年長児の有熱時発作の長期的管理においては、一般の熱性けいれんに準じて対応するのが妥当だと考えられた。

発症年齢の検討においては、学童期にはじめて有熱時発作を起こした症例と、乳幼児期に熱性けいれんを発症して学童期に至った場合とを比較した際に、無熱時発作の発症率や最終発作の年齢等の予後に差がないと報告されている<sup>2,5)</sup>。学童期の初発例、再発例のいずれの場合も、発症年齢にかかわらず熱性けいれんとみなして差し支えないと考えられた。



一方、6歳までに頻回に熱性けいれんを起こし、6歳以後にも有熱時発作が続くか、無熱性全般発作を起こす症候群「熱性けいれんプラス (genetic epilepsy with febrile seizures plus : GEFS+)」には注意が必要である。熱性けいれん、GEFS+、GEFS+に欠神発作やミオクロニー発作、脱力発作などの多彩な全般てんかんを合併する常染色体優性遺伝形式をとる家系が報告されている<sup>6)</sup>。年長児の有熱時発作の診療においては、GEFS+を念頭においた病歴聴取が重要で、経過や発作型に応じた治療方針決定が必要となる。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、GEFS+を含むてんかんの可能性を念頭に、専門医への紹介を考慮すべきである。

## 文献

- 1) Hara K, Tanabe T, Aomatsu T, et al. Febrile seizures associated with influenza A. *Brain Dev* 2007 ; **29** : 30-8.
- 2) Webb DW, Jones RR, Manzur AY, Farrell K. Retrospective study of late febrile seizures. *Pediatr Neurol* 1999 ; **20** : 270-3.
- 3) Pavone L, Cavazzuti GB, Incorpora G, et al. Late febrile convulsions : a clinical follow-up. *Brain Dev* 1989 ; **11** : 183-5.
- 4) Verrotti A, Giuva T, Cutarella R, Morgese G, Chiarelli F. Febrile convulsions after 5 years of age : long-term follow-up. *J Child Neurol* 2000 ; **15** : 811-3.
- 5) 藤原克彦, 上田育代, 生嶋 聡, 坂本 泉, 吉岡 博. 学齢期にみられる有熱性けいれんの検討. *小児臨* 1999 ; **52** : 79-83.
- 6) Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997 ; **120** : 479-90.