

熱性けいれん (熱性発作)

診療ガイドライン

2023

監修 日本小児神経学会

編集 熱性けいれん診療ガイドライン
改訂ワーキンググループ

熱性けいれん (熱性発作)

診療ガイドライン

2023

監修 日本小児神経学会

編集 熱性けいれん診療ガイドライン
改訂ワーキンググループ

熱性けいれん (熱性発作)

診療ガイドライン

2023

監修 日本小児神経学会

編集 熱性けいれん診療ガイドライン
改訂ワーキンググループ

発刊にあたって

日本小児神経学会では、小児神経疾患に対し一定の標準化された医療が提供できるように、エビデンスに基づいた診療ガイドラインを策定する目的で、2011年にガイドライン統括委員会(以下統括委員会)を発足させました。現在では、統括委員会のもと、各ガイドライン策定ワーキンググループ(WG)、同・改訂WG、および2018年に発足したシステムティックレビュー小委員会とともに、ガイドラインの作成を行っています。

Minds 診療ガイドライン作成の手法に則った本学会最初の診療ガイドラインとして、「熱性けいれん診療ガイドライン 2015」が刊行されました。「熱性けいれん診療ガイドライン 2015」は、その後策定した「小児急性脳症診療ガイドライン 2016」、「小児けいれん重積治療ガイドライン 2017」とともに、医療者のみでなく、患者さんやご家族の意思決定のサポートとして、広く活用されています。

治療の進歩や、治療介入に対するエビデンスの蓄積、倫理観の変化などにより、クリニカルクエスチョン(CQ)や、CQに対するエビデンス総体や推奨は必然的に変化しますので、診療ガイドラインは、アップデートされたエビデンスに基づき改訂されることが求められます。また、Mindsによる診療ガイドライン作成手法もまた、国際基準に沿って改訂され、現在では、システムティックレビューによるエビデンス総体の評価と、益と害のバランスを勘案した推奨の提示が必須となっていますので、診療ガイドラインは、アップデートされた作成手法に則り改訂される必要があります。

日本小児神経学会では、新規ガイドライン策定に加え、既刊のガイドライン改訂の準備を進めてきました。熱性けいれん診療ガイドライン策定WG、および同・改訂WGでは、名古屋大学 夏目 淳委員長のもと、「熱性けいれん診療ガイドライン 2015の医療提供者の意思決定への影響について」発刊後調査が実施されました。その調査結果や、医療者やご家族から寄せられた意見を踏まえ、また、新たにシステムティックレビューも実施され、このたび「熱性けいれん(熱性発作)診療ガイドライン 2023」を上梓する運びとなりました。

本学会では、広く活用していただけるよう、周知に尽力してまいります。診療にあたる医師や、診療を受ける方にとり、このガイドラインが有用なものであることを願っております。

なお、この診療ガイドラインは、決して画一的な治療法を示したものではなく、守らなければならない規則でもありません。患者さんへの治療計画は、個々に総合的に判断して決定されることが原則であり、推奨はその参考にすぎません。

最後に、多くの時間と労力を費やし、改訂作業を遂行された、熱性けいれん診療ガイドライン改訂WGの夏目 淳委員長をはじめ、改訂WG委員の諸先生、システムティックレビュー小委員会、評価委員の先生方、外部評価をいただきました諸学会の先生方、パブリックコメントをいただきました先生方、刊行にあたり、きめ細かいご支援をいただきました「診断と治療社」の皆様へ深謝申し上げます。

2022年11月

日本小児神経学会
理事長 加藤 光広
ガイドライン統括委員会担当理事 前垣 義弘
ガイドライン統括委員会前委員長 福田 冬季子
ガイドライン統括委員会委員長 柏木 充

序文(2023)

熱性けいれんは小児期にみられる最も一般的な神経疾患の1つで、特に日本では欧米に比べて高い頻度で見られます。研修医から救急医、一般開業医まで多くの医師が熱性けいれんの患者の診療にかかわりますが、誰でもはじめて目の前でけいれん発作をみれば動揺をし、対処法や鑑別に悩むものです。また、再度の発作に対する家族の不安への対応、ジアゼパム予防投与の適応、予防接種など、一般診療医が日常診療で困り疑問を感じることも多くあります。本ガイドラインを使用していただく対象は一般診療医、救急医などの必ずしも神経学を専門としない医師であり、クリニカルクエストション(CQ)もそうした観点で選定しました。

熱性けいれんの診療は近年大きな変貌を遂げています。たとえば30年前には初発の熱性けいれんの患者が受診すれば細菌性髄膜炎の鑑別のために髄液検査を行うことも多くありましたが、現在はワクチンの進歩に伴い細菌性髄膜炎の頻度が減り熱性けいれんの初期対応は変化しています。また発症時は熱性けいれんの重積状態と鑑別を要しますが、のちに急性脳症と診断される二相性けいれんと拡散低下を呈する急性脳症(AESD)も知られるようになりました。日本小児神経学会では、こうした医学の進歩、新たな研究成果を取り入れられるように、客観的、網羅的に論文の評価を行って2015年に「熱性けいれん診療ガイドライン2015」(ガイドライン2015)を発行しました。ガイドライン2015の策定委員会は当初、静岡県立こども病院の故 愛波秀男先生を委員長として発足する予定でしたが、私が委員長を引き継ぎ2012年に委員会を発足し策定を行いました。日本小児神経学会からは本ガイドラインに続いて「小児急性脳症診療ガイドライン2016」、「小児けいれん重積治療ガイドライン2017」が発行され、この3つのガイドラインが熱性けいれん、急性脳症、てんかん重積状態という関連する病態の診療指針を相補的に示しています。

一方で、ガイドライン2015の発行後には、皆さんから多くの意見をいただきました。たとえば熱性けいれんを起こして救急外来を受診し発作は治まっている際のジアゼパム坐剤の使用の是非、脳波検査の適応、発熱時ジアゼパム坐剤予防投与基準など様々な考え、意見があることがわかりました。これらの診療方針決定には単なる科学的、医学的根拠のみならず、患者家族の心理的不安、社会状況も加味して判断することが必要です。ガイドラインも医学研究の結果に加えて様々な立場の人の価値観も考慮して作成、改訂がされていくべきものです。このたびの改訂版「熱性けいれん(熱性発作)診療ガイドライン2023」は全体の構成は大きく変更せずいわゆるマイナーチェンジになっています。そのためガイドライン2015に対して寄せられた多くの意見のすべては反映できていないかも知れませんが、それでも、CQの内容の更新に加え、熱性けいれんの遺伝に関する項目の追加、保護者向けの発熱時ジアゼパム坐剤予防投与のパンフレットの例や海外の熱性けいれんのガイドラインの紹介を加えるなど、より使いやすいものを目指しての工夫を行いました。また、ガイドラインのタイトルに熱性発作という用語を加えています。これは熱性けいれんには強直間代を示さない非けいれん性の発作があり、英語の febrile seizure にあたる熱性発作としたほうが非けいれん性発作を含む用語として適切と考えたためです。タイトルの変更が熱性けいれんの正しい理解にもつながればと考えています。

最近のガイドラインの策定では重要臨床課題、フォアグラウンドクエストションはシステムティックレビュー(SR)を行うことが求められます。しかし熱性けいれんの診療においては多くのCQについてエビデンスが不十分でSRを行うことが困難でした。このたびの改訂ではSRを施行できていないCQはバックグラウンドクエストションとして、推奨文は示さずに代わりに要約の記載になっていることにも留意下さい。そのなかで、熱性けいれんの再発予防のために解熱薬を使用すべきかについてはSRを行い推奨の決定を行いました。不慣れなSRの作業を進めていくなかで、Mindsの皆さんにはオ

ンデマンドセミナーやガイドライン作成相談の開催などで多くの助言をいただきました。日本小児神経学会では SR 小委員会が組織されており、今後の本ガイドラインの改訂や他のガイドラインの作成のためにも SR チームの更なる充実が期待されます。

自分にとってガイドライン 2015 は初めてのガイドライン作成で、このたびの改訂作業も初めての経験でしたが、日本小児神経学会のガイドライン改訂 WG、ガイドライン統括委員会、SR 小委員会、外部評価やパブリックコメントをいただいた皆様、および Minds の皆様の助言をいただき、改訂を進めることができました。ガイドライン 2015 および改訂版のガイドライン 2023 の作成に協力いただいた皆さんにこの場を借りてお礼を申し上げます。

2022 年 11 月

日本小児神経学会
熱性けいれん診療ガイドライン改訂ワーキンググループ委員長 夏目 淳

序文(2015)

熱性けいれんは小児期にみられる最も一般的な神経疾患の一つで、特に日本では欧米に比べて高い頻度で見られます。研修医から救急医、一般開業医まで多くの医師が熱性けいれんの患者の診療にかかわりますが、誰でもはじめて目の前でけいれん発作をみれば動揺をし、対処法や鑑別に悩むものです。また、再度の発作に対する家族の不安への対応、ジアゼパム予防投与の適応、予防接種など、一般診療医が日常診療で困り疑問を感じることも多くあります。本ガイドラインを使用していただく対象は一般診療医、救急医などの必ずしも神経学を専門としない医師であり、クリニカルクエストジョン(CQ)もそうした観点で選定しました。

熱性けいれんの診療は近年大きな変貌を遂げています。たとえば20年前には初発の熱性けいれんの患者が受診すれば細菌性髄膜炎の鑑別のために髄液検査を行うことも多くありましたが、現在はワクチンの進歩に伴い細菌性髄膜炎の頻度が減り熱性けいれんの初期対応は変化しています。また発症時は熱性けいれんの重積状態と思われるような急性脳症と診断される二相性けいれんと拡散低下を呈する急性脳症(AESD)も知られるようになりました。本ガイドラインはこうした医学の進歩、新たな研究成果を取り入れられるように、客観的、網羅的に論文の評価を行って作成されました。

一方で、熱性けいれんには今でも解決されていない臨床的、研究的問題も多くあります。たとえば側頭葉てんかんと乳幼児期の熱性けいれん重積状態の関連には議論があり、多くの臨床研究や動物実験などが行われています。また熱性けいれんにかかわる遺伝子も報告されていますが、多くの熱性けいれんの患者においては遺伝形式は複雑で未解明です。本ガイドラインの作成においても十分なエビデンスがみつけれないCQも多くありました。そうしたCQについては委員会で議論を重ねて、委員会において推奨グレードの投票を行い、偏りのない意見となるように努めました。ガイドラインの内容について違った意見をもつ読者の方もいると思いますが、本ガイドラインの策定がきっかけとなりさらなる議論や臨床研究が進み、熱性けいれんの患者さんたちがこれまで以上に適切な医療を受けられるようになることを期待しています。

本ガイドライン策定委員会は当初、静岡県立こども病院の故愛波秀男先生を委員長として発足する予定でしたが、私が委員長を引き継ぎ2012年に委員会を発足しました。自分にとってガイドライン策定にかかわるのははじめての経験でとまどうことも多くありましたが、当時のガイドライン統括委員長(現担当理事)である杉江秀夫先生、「てんかん治療ガイドライン2010」(監修 日本神経学会)の作成などにかかわってこられた須貝研司先生、「デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン2014」(監修 日本神経学会)の作成委員であった小牧宏文先生をアドバイザーに迎え、策定委員会の皆さんの力添えもあって本ガイドラインを完成させることができました。策定委員会に参加いただいた小島原典子先生にはガイドライン作成の基本からご指導いただき大きな助けとなりました。また外部評価やパブリックコメントでも多くのご意見をいただき大変参考になりました。本ガイドライン策定に協力いただいた皆さんにこの場を借りてお礼を申し上げます。

2015年3月

日本小児神経学会
熱性けいれん診療ガイドライン策定委員会委員長 夏目 淳

1 ガイドライン作成および改訂の背景

熱性けいれんは小児によくみられる疾患で、一般小児科医、内科医、救急医、研修医などが診療する機会が多い。基本的には予後良好なことが多い疾患である一方で、初期対応、再発予防法、検査の必要性、家族の不安に対する対応、予防接種など医師がとまどうことも多い。そのため、標準化された適切な診療を行うための指針、ガイドラインが求められる。

それに答えるため、熱性けいれん懇話会が1988年に「熱性けいれんの治療指針」を提示し、1996年に「熱性けいれんの指導ガイドライン」として改訂が行われた。このガイドラインは長年多くの医師の診療の助けとなってきた。

海外では、米國小児科学会(American Academy of Pediatrics : AAP)の分科会が1996年に初発の単純型熱性けいれんにおける腰椎穿刺や脳波検査の適応などの指針を雑誌 *Pediatrics* に掲載し、2011年にはそれを改訂したガイドラインを掲載している。1996年の指針では髄液検査を比較的強く推奨していたのに対して、2011年の改訂では髄膜刺激症状や中枢神経感染症が疑われる症状があるものに限定するなど、大きな内容の修正がみられた。

日本においても最近の臨床研究・報告を加味した新しいガイドラインが必要と考え、2015年に日本小児神経学会から「熱性けいれん診療ガイドライン2015」(以下、ガイドライン2015)を発行した。近年のガイドライン作成においては医療情報サービス Minds(マインズ)から客観性のあるエビデンスに基づいた作成方法が推奨されており、ガイドライン2015もMindsの手法に基づいてガイドライン作成を行ったことが1988年、1996年の「熱性けいれんの指導ガイドライン」と異なる点である。そしてガイドライン2015を発行してから7年が経ち、新しい臨床研究・報告を検討してガイドラインの改訂を行った。改訂されたガイドラインは「熱性けいれん(熱性発作)診療ガイドライン2023」(以下、ガイドライン2023)として発行した。

2 ガイドラインの目的と対象、利用者

本ガイドラインの目的は、広く一般診療に従事する医師が熱性けいれんの診療を行うのに役立つ指針を示すことにある。対象となる患者は、熱性けいれんを起こした小児であり、てんかんなど他の発作性疾患は対象としていない。本ガイドラインの利用者は、一般の小児科医、内科医、開業医、救急医などを想定している。そのため、ガイドラインの内容は初期対応や一般診療にかかわることにはばっており、難治性発作の治療や特殊検査など専門性の高い課題は取り扱っていないことに留意いただきたい。

3 熱性けいれんの健康上の課題

熱性けいれんを起こした小児における健康上の課題は以下のものがある。①熱性けいれんを起こして救急外来を受診した際の救急対応、②脳波、画像などの検査の適応、③熱性けいれんを起こしたことがある小児における熱性けいれん再発予防薬や解熱剤の適応、④熱性けいれんを起こしたことがある小児において注意すべき薬剤、⑤熱性けいれんを起こしたことがある小児における予防接種。いずれも一般小児科医、内科医、救急医などの対応が必要な課題であり、本ガイドラインではこれらを臨床課題として取り扱った。

4 ガイドライン作成および改訂の資金源と委員の利益相反について

ガイドラインの作成および改訂は日本小児神経学会の経費負担により行われた。ガイドラインの売り上げによる利益は作成にかかった経費として充当するものとする。ガイドライン作成にかかわ

る熱性けいれん診療ガイドライン改訂ワーキンググループ(以下、ガイドライン改訂 WG)およびガイドライン統括委員会の委員長、委員、担当理事は「役員・委員長・倫理委員・COI委員のCOI自己申告書」(https://www.childneuro.jp/modules/about/index.php?content_id=6 参照)を日本小児神経学会理事長に提出した。ガイドライン改訂 WG 委員長の夏目 淳は愛知県からの寄付金で運営されている名古屋大学大学院医学系研究科障害児(者)医療学寄附講座の教員であり、愛知県と利益相反関係にあるが、愛知県は本ガイドラインの作成、改訂に一切介入していない。日本小児神経学会の定めるCOI自己申告基準にてそのほかに経済的、アカデミックCOIは、ガイドライン統括委員会、本ガイドライン改訂 WG、外部評価委員において認めなかった。以上の方法によって、推奨決定を含めたガイドライン作成過程に影響を及ぼすCOIがないことを注意深く確認して改訂作業を行った。

5 ガイドライン作成・改訂の組織

本ガイドライン作成および改訂は日本小児神経学会のガイドライン統括委員会によって決定され、2017年にガイドライン改訂WGが組織された。ガイドライン策定WGおよび改訂WGは大学病院、小児病院、総合病院のほか個人医院で働いている医師など幅広い立場の医師によって構成された。またクリニカルクエスチョン(CQ)の決定においてはパネル会議として、ガイドライン改訂WGの委員のほかに一般小児科医、救急担当医、看護師、保育士、幼稚園教諭、患者保護者を加えたパネル会議を開催して様々なステークホルダーの意見を集約した。特に医療従事者のみならず、患者保護者や保育士、幼稚園教諭などの熱性けいれんに対する不安や医師に対する希望などの聴取を行った。その結果、救急医からは病院で経過観察する時間の設定、救急外来で検討すべき因子、保育士、看護師、患者家族からはジアゼパム坐剤の保育園での預かり時の問題点、ジアゼパム坐剤を使用する熱の基準、解熱薬との混同、保護者の発作時対応の記載などについて意見があり、ガイドライン改訂の参考にした。

6 ガイドラインの作成および改訂方法

1 「熱性けいれん診療ガイドライン 2015」の作成方法

ガイドライン 2015 の作成においてはガイドライン策定WGで臨床課題のリストアップを行い、取り扱うCQを決定し、各CQにおいて客観的・網羅的に文献検索するキーワードを検討した。文献検索は日本医学図書館協会に依頼し、原則として2013年1月に検索し、追加検索を行ったCQについてはCQごとに記載した。PubMedおよび医学中央雑誌、Cochrane Library Systematic Reviewから網羅的、系統的に検索を行った。検索期間は1983年以降、言語は英語と日本語に絞らなかつた。また1996年に熱性けいれん懇話会で策定された「熱性けいれんの指導ガイドライン」、米国におけるAAP分科会が策定したガイドラインなども参考とし、必要に応じてハンドサーチも行った。検索された文献についての一次スクリーニングは、CQに関連の低い文献の削除を目的として、動物実験、熱性けいれん以外のけいれん発作についての論文などを除外した。一次スクリーニングで選択された論文についてはフルテキストを手配し、構造化抄録を作成して、複数の委員で二次スクリーニングを行った。二次スクリーニングでは少数の症例報告や日本では使用できない薬剤など、CQに対するエビデンスとならない文献を除外した。二次スクリーニングで採用された論文について委員会でエビデンスレベルの評価を行った。熱性けいれんは良性の経過をたどることが多い疾患のため、大規模なランダム化比較試験や高いエビデンスレベルの文献が少ないCQもみられた。その場合はエキスパートオピニオンとして推奨されている内容についても委員会で客観的に評価して検討した。そのうえで、各CQを担当した委員が要約、推奨文、解説文の案を作成した。要約、推奨文はガイドラインを使用する医師がCQについての推奨を短時間でわかるように簡潔に作成し、解説文では推奨文の根拠となる論文の紹介や考察を記載した。各委員が要約、推奨、解説についてプレゼンテーションを行い、WGで検討、修正を行った。

ガイドライン 2015 は Minds のガイドライン作成の手引き 2007 を参照して、エビデンスレベルの評価は、Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 におけるエビデンスレベル(表 1)を用い、「デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン」作成委員会で作成された日本語訳を活用した。推奨グレードは AHCPR(現 AHRQ)によるグレードを採用した。

2 ガイドライン 2015 発行後の経緯

熱性けいれん診療ガイドライン策定 WG ではガイドライン 2015 の発行後に、日本小児神経学会の英文誌である Brain & Development 誌に英文総説としてガイドライン 2015 の英文版を掲載し(Brain Dev 2017 ; 39 : 2-9), またガイドライン 2015 発行の診療行動への影響の全国調査を行った(Brain Dev 2020 ; 42 : 28-34). それらの活動を踏まえ、日本小児神経学会では 2017 年にガイドライン改訂 WG を発足し、ガイドライン 2015 の改訂作業を行ってきた。その目的は、ガイドライン 2015 作成以降の新しい臨床研究の知見を評価し、またガイドライン 2015 に対しての読者からの意見も反映させて、より役立つガイドラインを作成することである。改訂されるガイドラインにおいても、ガイドラインの目的は、広く一般診療に従事する医師が熱性けいれんの診療を行うのに役立つ指針を示すことにあることに変わりはない。使用していただく対象は、一般の小児科医、内科医、開業医、救急医などである。そのため、ガイドラインの内容は初期対応や一般診療にかかわることに絞っており、難治性発作の治療や特殊検査など専門性の高いことは取り扱っていない。

3 ガイドラインのタイトル

新しいガイドラインのタイトルを「熱性けいれん(熱性発作)診療ガイドライン 2023」とした。熱性けいれんは febrile convulsion の日本語訳で長く国内で使用されてきた用語ではあるが、近年英語では febrile seizure という用語が多く用いられている。これは熱性けいれんにおいても強直間代を示さない非けいれん性の発作があり、convulsion よりも seizure のほうが適切なためと考えられる。日本語でも熱性発作としたほうが非けいれん性発作を含む用語として適切であろう。ただし、熱性けいれんは医療従事者に限らず広く知られた用語であり、このたびの改訂ですべてを熱性発作としてしまうのは読者が混乱する可能性があるため本文中の熱性けいれんという用語はそのままとして、表題を「熱性けいれん(熱性発作)診療ガイドライン 2023」とすることで熱性発作という用語を知っていただくきっかけとしたい。その他の用語の修正や整理としては、同一発熱性疾患罹患中に発作を繰り返すものは反復、別の発熱機会に発作が再度起こるものは再発と用語を区別した。

4 ガイドライン 2023(ガイドライン 2015 の改訂)の作成方法

ガイドライン改訂 WG の委員長を含む 11 名の委員がガイドライン 2015 のクリニカルクエスチョン(CQ)の再検討、文献の一次・二次スクリーニング、推奨文、要約、解説文の案の作成を行った。ガイドライン改訂 WG ではまず取り扱う CQ の再検討を行った。熱性けいれんは医療関係者に限らず保護者や保育士など子どもに接する様々な人がかわる疾患であるため、CQ の決定に際しては改訂 WG のメンバーに加えて熱性けいれんを起こした小児の保護者、保育士、幼稚園教諭、看護師、救急医、神経学を専門としない小児科医を加えたパネル会議を開催した。その結果、解熱薬の使用についてはシステマティックレビューを行ってエビデンスの質を評価すること、脳波についてはガイドライン 2015 よりもさらに詳しく検討を行い CQ の数を増やすことが決定された。また総論においては熱性けいれんの遺伝、遺伝子についての解説を加えることにした。また参考資料として海外のガイドラインの解説、保護者向けの発熱時ジアゼパム予防投与のパンフレットの例も作成した。

ガイドライン 2023 への改訂における文献検索はガイドライン 2015 で検索した 2013 年 12 月 31 日以降の文献を加えた 2020 年 12 月 31 日までの検索を行った。あらためて日本医学図書館協会に 1983/01/01 ~ 2020/12/31 に発行された文献の検索を 2021 年 4 月に依頼し、客観的・網羅的な文献の抽出を行った。検索データベースはガイドライン 2015 と同様に PubMed, 医学中央雑誌, Cochrane Library Systematic Review からキーワードを用いて網羅的、系統的に行った。また必要に応じてハンドサーチで確認された文献も加え、海外のガイドラインも参考にした。

ガイドラインの改訂の過程では Minds のガイドライン作成ワークショップへの参加、オンデマンドセミナーの開催、ガイドライン作成相談を企画し、Minds のガイドライン作成の方法論に沿って改訂作業を行った。ガイドライン 2015 は「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007」に基づいて作成が行われたが、このたびの改訂では「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」をもとに作成を行った。作成の手引き 2014 以降に Minds からさらに新しい手引きが発行されてはいるが、ガイドライン作成途中で作成方法を変更するのはむずかしいため、参考とする手引きは 2014 年版として作成を進めた。手引き 2014 に基づいたことによるガイドライン 2015 との大きな違いは、これまでの CQ がバックグラウンドクエスションとフォアグラウンドクエスションに分かれたことである。バックグラウンドクエスションとなった CQ ではガイドライン 2015 で推奨として記載した内容は要約として示した。バックグラウンドクエスションとなった CQ の要約については、ガイドライン 2015 の作成時と同様に Minds の手引き 2007 に従ってガイドライン改訂 WG の委員全員で一部の意見に偏らないように各文献の内容やエビデンスレベルの評価を行い要約を決定した。

5 システマティックレビュー

フォアグラウンドクエスションに設定した解熱薬の適応(CQ 6-1)については日本小児神経学会のシステマティックレビュー小委員会に所属するシステマティックレビューチームによるシステマティックレビューを経てガイドライン改訂 WG およびパネル会議で推奨を検討した。PICO を設定したのちの文献検索では、熱性けいれんの既往がある小児において発熱時の解熱薬使用の有無による熱性けいれんの再発頻度について検討したランダム化比較試験を抽出した。抽出された各文献について Risk of bias の評価、メタアナリシスを経て、エビデンス総体の質の評価を行った。詳細については CQ 6-1 および資料 CQ 6-1-01～06 を参照いただきたい。

6 推奨の作成

システマティックレビューチームによるサマリーレポートをもとに、推奨作成を行った。推奨の決定においてはエビデンス総体の質、利益と害のバランス、患者の価値観などを考慮し推奨のグレーディングの検討を行った。本項においても詳細は CQ 6-1 および資料 CQ 6-1-01～06 を参照いただきたい。

7 外部評価

ガイドライン改訂 WG による要約、推奨文、推奨グレード、解説文が完成してから、日本小児科学会、日本小児科医会、日本小児保健協会、日本小児アレルギー学会、日本小児感染症学会、日本小児救急医学会、日本外来小児科学会に外部評価を依頼した。外部評価として、国際抗てんかん連盟の提唱する用語を用いること、システマティックレビューから除外した論文の除外理由、ジアゼパム坐剤の有効血中濃度維持時間などについて意見や質問があり、修正を行った。一方で新型コロナウイルスの影響についての記載の要望があったが、今後新たなエビデンスが多く発表されてくることが予想されるため、ガイドライン改訂時点での不確定な情報の記載は行わず、今後の検討課題であることの記載にとどめた。パブリックコメントは日本小児神経学会ホームページ上で学会員から収集し、ガイドライン案の修正を行った。熱性けいれん重積状態の定義、熱性けいれん再発予測因子、発熱時ジアゼパム坐剤投与の適応基準などについて意見や質問があり、説明や修正を行った。日本小児神経学会内の 3 名の評価者からも意見をいただき対応を行った。熱性けいれんは患者数が多い一方で、多くの患者で経過が良好なため本ガイドラインの外部評価を依頼するのに適切な患者団体を見つけられなかったが、熱性けいれんを起こしたことがある小児の保護者にパネル会議に参加いただくことで、本ガイドライン案に対する意見、要望をうかがい、最終案に反映させた。さらに AGREE II に沿ったガイドライン公開前評価を Minds に依頼し、その結果に基づいて最終的な修正を行った。公開前評価では、パネル会議に患者家族が参加していることなど利害関係者のガイドライン作成参加、およびガイドライン 2015 発刊後の意見を収集して改訂に役立てていることについて評価が高かった。一方で、外部評価や改訂手続きの詳細かつ明瞭な記載、評価結果がガイドライン作成過程にどのように活用されたか、今後の課題の明確な記載、COI の開示結果と対応な

どについて指摘を受け、追加記載や修正を行った。

7 今後の課題と方針

7年ぶりのガイドライン改訂を行ったが、臨床的には重要なCQでもエビデンスの高い文献が少なく、システマティックレビューが困難な臨床課題が多くみられた。良性な経過をたどることが多いとされる熱性けいれんの診療にも解決されるべき多くの課題があることが明らかになった。以下に今後の課題や方針について記載する。

1 エビデンス

発熱時ジアゼパム坐剤予防投与の対象基準、脳波検査の診療判断における有用性、有熱時発作で来院した際のジアゼパム坐剤投与など、重要な臨床課題であってもエビデンスレベルの高い文献が不十分なものが多くみられた。そのため、脳波検査の適応など改訂作業の初期にはシステマティックレビューを検討したが施行できなかったCQが存在した。結果としてシステマティックレビューによる推奨の決定ができたものはCQ6-1 解熱薬の使用のみになり、他のCQはバックグラウンドクエスションとして推奨ではなく要約としてガイドライン改訂WGの最終意見を記載した。システマティックレビューを行えなかったが重要な臨床課題と考えられる項目については、今後のエビデンス構築を意識した臨床研究の遂行が必要である。本ガイドラインが今後の臨床研究活性化のきっかけとなることを期待している。

2 ガイドライン活用促進の方策

本ガイドラインの効果的な普及のために、ホームページでの告知、関連学会や地域の研究会での講演などを行う予定である。

3 ガイドライン普及、活用状況のモニタリング

ガイドライン公開後モニタリング、新しい臨床研究の成果や医療状況の変化を踏まえて、今後も継続的に熱性けいれん診療ガイドラインの改訂を行うことが望まれる。ガイドライン2015の発行後には全国の日本小児科学会専門医へのアンケート調査でガイドライン公開後の熱性けいれんの検査、治療選択の変化などについてモニタリングを行った。このたびの改訂においても診療行動の変化や患者への効果の調査を検討したい。

4 今後のガイドライン改訂

ガイドライン2015の発行から2年後の2017年にガイドライン改訂WGを発足し5年かけて今回のガイドライン改訂を行った。次の改訂は、新しいエビデンスや社会状況、本ガイドラインに対する評価をみて、日本小児神経学会ガイドライン統括委員会で検討されることになるであろう。

熱性けいれん(熱性発作)診療ガイドライン 2023 作成組織

監修

日本小児神経学会

編集

熱性けいれん診療ガイドライン改訂ワーキンググループ

熱性けいれん診療ガイドライン改訂ワーキンググループ

■委員長

夏目 淳 名古屋大学大学院医学系研究科 障害児(者)医療学寄附講座(愛知県)

■委員

石井 敦士 国際医療福祉大学福岡保健医療学部, 福岡山王病院小児科(福岡県)
岡 牧郎 国立成育医療研究センターこころの診療部 児童・思春期メンタルヘルス診療科(東京都)
柏木 充 市立ひらかた病院小児科(大阪府)
金村 英秋 東邦大学医療センター佐倉病院小児科(千葉県)
久保田雅也 島田療育センター小児科(東京都)
田中 雅大 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院小児科(愛知県)
田邊 卓也 田辺こどもクリニック(大阪府)
浜野晋一郎 埼玉県立小児医療センター神経科(埼玉県)
三牧 正和 帝京大学医学部小児科(東京都)
吉田 登 順天堂大学医学部附属練馬病院小児科(東京都)

日本小児神経学会ガイドライン統括委員会

■担当理事

前垣 義弘 鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経小児科学分野

■前委員長

福田冬季子 浜松医科大学医学部医学科浜松成育医療学講座

■委員長

柏木 充 市立ひらかた病院小児科

■委員

稲垣 真澄 鳥取県立鳥取療育園
是松 聖悟 埼玉医科大学総合医療センター小児科

白石 秀明 北海道大学病院小児科・てんかんセンター

■アドバイザー

福田冬季子 浜松医科大学医学部医学科浜松成育医療学講座

パネル会議メンバー

森脇とみ子 順天堂大学医学部附属練馬病院 看護師
安田 有 ピノキオ幼児舎 保育士
森下 史子 ピノキオ幼児舎 保育士
藤木ゆかり 熱性けいれん患者家族
佐藤 牧子 枝光会駒場幼稚園 教諭
前川 貴伸 国立成育医療研究センター総合診療部・総合診療科
植松 悟子 国立成育医療研究センター総合診療部・救急診療科

システマティックレビューチーム

柏木 充 市立ひらかた病院小児科
田中 雅大 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院小児科
吉田 登 順天堂大学医学部附属練馬病院小児科

評価委員

飯沼 一宇 東北大学名誉教授
橋本 清 日本医科大学名誉教授
渡辺 一功 名古屋大学名誉教授

外部評価

日本小児科学会
日本小児科医会
日本小児アレルギー学会
日本小児感染症学会
日本小児救急医学会
日本外来小児科学会

Minds ガイドライン作成相談

森實 敏夫 日本医療機能評価機構 客員研究主幹

目次

発刊にあたって	iii
序文(2023)	iv
序文(2015)	vi
Introduction	vii
熱性けいれん(熱性発作)診療ガイドライン 2023 作成組織	xii
CQ・推奨・要約一覧	xvi

第1部 総論

総論 1 熱性けいれん(熱性発作)の定義	2
総論 2 単純型熱性けいれんと複雑型熱性けいれん	4
総論 3 熱性けいれん重積状態の定義	6
総論 4 熱性けいれんの遺伝、遺伝子	8
総論 5 熱性けいれんの再発頻度と再発予測因子	11
総論 6 熱性けいれん患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	15
総論 7 年長児の有熱時発作	18

第2部 各論

1. 初期対応

CQ1-1 有熱時発作を認め救急受診した場合に髄液検査は必要か	22
CQ1-2 有熱時発作を認め救急受診した場合に血液検査は必要か	26
CQ1-3 有熱時発作を認め救急受診した場合に頭部画像検査は必要か	29
CQ1-4 有熱時発作を起こした小児において入院(入院可能な病院への搬送)を考慮する目安は何か	31
CQ1-5 来院時に熱性けいれんが止まっている場合に外来でジアゼパム坐剤を使用したほうがよいか	34
●有熱時発作の初期対応フローチャート	36

2. 熱性けいれん重積状態

CQ2-1 熱性けいれん重積状態の初期治療薬は何か	38
CQ2-2 遷延性の有熱時発作を起こした小児において有用な検査は何か	43

3. 脳波検査

CQ3-1	熱性けいれんの既往がある小児において脳波検査はてんかん発症や熱性けいれん再発の予測に有用か	48
CQ3-2	熱性けいれんを起こした小児における脳波異常にはどのようなものがあるか	51
CQ3-3	熱性けいれんを起こした小児において、脳波異常がみられやすい患児の臨床的特徴はあるか	54

4. 治療 (1) 発熱時のジアゼパム坐剤

CQ4-1	熱性けいれんの既往がある小児において発熱時のジアゼパム投与は必要か。適応基準は何か	58
CQ4-2	発熱時のジアゼパムの投与量、投与方法、投与対象期間および使用上の注意事項は何か	62
●参考資料 1	ジアゼパム坐剤の使用法の養育者への説明について	65

5. 治療 (2) 抗てんかん薬内服

CQ5-1	熱性けいれんの既往がある小児において抗てんかん薬の継続的内服を行うべきか	68
-------	--------------------------------------	----

6. 治療 (3) 解熱薬

CQ6-1	熱性けいれんの再発予防のために解熱薬を使用すべきか	72
-------	---------------------------	----

7. 注意すべき薬剤

CQ7-1	熱性けいれんの既往がある小児で注意すべき薬剤は何か	86
	1. 発熱性疾患に罹患中に鎮静性抗ヒスタミン薬を使用してよいか	
	2. テオフィリン等のキサンチン製剤を使用してよいか	
●参考資料 2	抗ヒスタミン薬と発作に関して	90

8. 予防接種

CQ8-1	熱性けいれんの既往がある小児は予防接種をうけてよいか	94
CQ8-2	発熱が誘発されやすいワクチンの種別は何か。またその発熱時期はいつ頃が多いか	96
CQ8-3	熱性けいれんの既往がある小児に予防接種を行う場合、最終発作からの経過観察期間をどれくらいあげればよいか	99
●参考資料 3	海外のガイドライン	101

索引		105
----	--	-----

CQ・推奨・要約一覧

1. 初期対応

CQ 1-1 有熱時発作を認め救急受診した場合に髄液検査は必要か

要約

1. 髄液検査をルーチンに行う必要はない
2. 遷延性の有熱時発作、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

CQ 1-2 有熱時発作を認め救急受診した場合に血液検査は必要か

要約

1. 血液検査をルーチンに行う必要はない
2. 全身状態不良などにより重症感染症を疑う場合、発作後の意識障害が持続する場合、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
3. 遷延性の有熱時発作、発作後の意識障害の持続などがあり、急性脳症との鑑別を要する際は、血清AST、ALTなどの生化学検査および血糖値などを考慮する

CQ 1-3 有熱時発作を認め救急受診した場合に頭部画像検査は必要か

要約

1. ルーチンに頭部CT/MRI検査を行う必要はない
2. 発症前からの発達の遅れを認める場合、発作後麻痺を認める場合、焦点発作(部分発作)や遷延性発作の場合などは、頭部CT/MRI検査を考慮する

CQ 1-4 有熱時発作を起こした小児において入院(入院可能な病院への搬送)を考慮する目安は何か

要約

1. 有熱時発作を起こして受診した患者における入院の基準は施設や地域によって異なるが、以下の項目が入院を考慮する目安となる
 - 1) 発作が5分以上続いて抗てんかん薬の静注を必要とする場合
 - 2) 髄膜刺激症状、発作後30分以上の意識障害、大泉門膨隆がみられたり、中枢神経感染症が疑われる場合
 - 3) 全身状態が不良、または脱水所見がみられる場合
 - 4) 発作が同一発熱機会に繰り返しみられる場合
 - 5) 上記以外でも診療した医師が入院が必要と考える場合

CQ 1-5 来院時に熱性けいれんが止まっている場合に外来でジアゼパム坐剤を使用したほうがよいか

要約

1. 来院時に熱性けいれんが止まっている場合、外来でルーチンにジアゼパム坐剤を入れる必要はない

2. 熱性けいれん重積状態

CQ 2-1 熱性けいれん重積状態の初期治療薬は何か

要約

1. 発作が5分以上持続している場合、ジアゼパム、ミダゾラム、ロラゼパムのいずれかの静注、またはミダゾラムの口腔投与を行うか、静注が可能な施設に搬送する
2. いずれも呼吸抑制には注意をする

参考投与量

- ・ジアゼパム(セルシン[®]、ホリゾン[®])
0.3~0.5 mg/kgを緩徐に静脈内投与(添付文書では小児用量の規定はない)
- ・ミダゾラム(ミダフレッサ[®])
0.15 mg/kgを1 mg/分の速度で緩徐に静脈内投与
- ・ロラゼパム(ロラピタ[®])
0.05 mg/kg(最大4 mg)を2 mg/分の速度で緩徐に静脈内投与
- ・ミダゾラム口腔用液(ブコラム[®])

修正在胎 52 週(在胎週数+出生後週数)以上 1 歳未満 2.5 mg, 1 歳以上 5 歳未満 5 mg, 5 歳以上 10 歳未満 7.5 mg, 10 歳以上 18 歳未満 10 mg を頬粘膜投与

CQ 2-2 遷延性の有熱時発作を起こした小児において有用な検査は何か

要約

1. 遷延性の有熱時発作を起こした小児において、意識障害が持続する場合や発作の再発がみられる場合は、発症時の頭部 MRI 検査が正常でも急性脳症の鑑別のために頭部 MRI の再検査や脳波検査が有用である
2. 遷延性の有熱時発作を起こした小児においては、細菌性髄膜炎などの中枢神経感染症の鑑別のため髄液検査を考慮する
3. 熱性けいれん重積状態では発症後数日以内の頭部 MRI (T2 強調像, 拡散強調像) で海馬の高信号がみられることがあるが、これが将来の側頭葉てんかん発症の予測に役立つかはまだわかっていない

3. 脳波検査

CQ 3-1 熱性けいれんの既往がある小児において脳波検査はてんかん発症や熱性けいれん再発の予測に有用か

要約

1. 脳波検査はてんかん発症、熱性けいれん再発の予測に有用であるという報告はあるが、脳波異常に対して治療を開始することのてんかん発症、熱性けいれん再発の予防における臨床的意義は確立していない
2. 単純型熱性けいれんを起こした小児に対して脳波検査をルーチンに行う必要はない

CQ 3-2 熱性けいれんを起こした小児における脳波異常にはどのようなものがあるか

要約

1. 熱性けいれんをきたした小児のうち、13～45% に脳波異常がみられる
2. 熱性けいれんに特異的な脳波異常はない

CQ 3-3 熱性けいれんを起こした小児において、脳波異常がみられやすい患児の臨床的特徴はあるか

要約

1. 複雑型熱性けいれんではてんかん放電がみられやすい
2. 将来のてんかん発症予測を目的とする場合、脳波検査は発作後 7 日以降にとると特異性が上がる

4. 治療(1) 発熱時のジアゼパム坐剤

CQ 4-1 熱性けいれんの既往がある小児において発熱時のジアゼパム投与は必要か。適応基準は何か

要約

1. 熱性けいれんの再発予防の有効性は高い。しかし、熱性けいれんの良性疾患という観点と高い有害事象の出現から、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)
または
 - 2) 次の i～vi のうち 2 つ以上を満たした熱性けいれんが 2 回以上起こった場合
 - i. 焦点発作(部分発作)または 24 時間以内に反復する発作の存在
 - 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. 初回発作が生後 12 か月未満
 - v. 発熱後 1 時間未満での発作の存在
 - vi. 38℃未満の発熱に伴う発作の存在

CQ 4-2 発熱時のジアゼパムの投与量, 投与方法, 投与対象期間および使用上の注意事項は何か

要約

1. 37.5℃を目安として、1 回 0.4～0.5 mg/kg(最大 10 mg) を挿肛し、発熱が持続していれば 8 時間後に同量を追加する
2. 鎮静・ふらつきなどの副反応の出現に留意し、これらの既往がある場合は少量投与にするなどの配慮を行いつつ注意深い観察が必要である。使用による鎮静のため、髄膜炎、脳炎・脳症の鑑別が困難になる場合があることに

- も留意する
3. 最終発作から1～2年、もしくは4～5歳までの投与がよいと考えられるが明確なエビデンスはない

5. 治療(2) 抗てんかん薬内服

CQ 5-1 熱性けいれんの既往がある小児において抗てんかん薬の継続的内服を行うべきか

要約

1. 熱性けいれんの良性疾患という観点と高い有害事象の出現から、抗てんかん薬の継続的内服は原則推奨されない
2. ジアゼパム坐剤による予防を図ったにもかかわらず長時間(15分以上)の発作を認める場合やジアゼパム坐剤の予防投与を行っても繰り返し発作がみられる場合、ジアゼパム坐剤の使用が間に合わず繰り返し発作がみられる場合は抗てんかん薬の継続的内服を考慮する

6. 治療(3) 解熱薬

CQ 6-1 熱性けいれんの再発予防のために解熱薬を使用すべきか

推奨

1. 発熱時の解熱薬使用が熱性けいれん再発を予防できるとするエビデンスはなく再発予防のための使用は推奨されない(解熱薬使用後の熱の再上昇による熱性けいれん再発のエビデンスはない。また、発熱による患者の苦痛や不快感を軽減し、全身状態の改善を図り、家族の不安を緩和するために解熱薬を投与することはほかの発熱性疾患と同様に行ってよい)。

GRADE 2C 推奨の強さ「弱い推奨」/ エビデンスの確実性「低」

7. 注意すべき薬剤

CQ 7-1 熱性けいれんの既往がある小児で注意すべき薬剤は何か

1. 発熱性疾患に罹患中に鎮静性抗ヒスタミン薬を使用してよいか
2. テオフィリン等のキサンチン製剤を使用してよいか

要約

1. 熱性けいれんの既往のある小児に対しては発熱性疾患罹患中における鎮静性抗ヒスタミン薬使用は熱性けいれんの持続時間を長くする可能性があり注意を要する
2. 熱性けいれんの既往のある小児に対してはテオフィリン等のキサンチン製剤使用は熱性けいれんの持続時間を長くする可能性があり推奨されない。特に発作の既往を有する場合、3歳以下では推奨されない。また鎮静性抗ヒスタミン薬との併用は状態をより悪化させる可能性があり注意を要する

8. 予防接種

CQ 8-1 熱性けいれんの既往がある小児は予防接種をうけてよいか

要約

1. 現行の予防接種はすべて接種してよい。ただし、個別にワクチンの有用性と起こりうる副反応、および具体的な対応策を事前に十分説明し、保護者に同意を得ておく

CQ 8-2 発熱が誘発されやすいワクチンの種別は何か。またその発熱時期はいつ頃が多いか

要約

1. 麻疹ワクチンや小児用肺炎球菌ワクチン接種後の発熱率が比較的高いが、他のワクチン接種後にも発熱する可能性は考慮すべきである
2. 発熱時期は、麻疹(麻疹を含む混合ワクチン)などの生ワクチンは接種後2週間以内(特に7～10日)が多く、小児用肺炎球菌ワクチン、Hib ワクチン、DPT-IPV ワクチン(DPT を含む混合ワクチン)、日本脳炎などの不活化ワクチンは1週間以内(特に0～2日)がほとんどである

CQ 8-3 熱性けいれんの既往がある小児に予防接種を行う場合、最終発作からの経過観察期間をどれくらいあげればよいか

要約

1. 当日の体調に留意すればすべての予防接種を最終発作からの期間にかかわらず速やかに接種してよい
2. 他疾患との鑑別のために最終発作からの経過観察期間が必要な場合がある