

第 1 部

# 総論

# 総論 1

## 熱性けいれん(熱性発作)の定義

### 目 要約

おもに生後満6か月から満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。

### 目 解説

本ガイドラインにおける「熱性けいれん(熱性発作)」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“convulsion”，すなわち運動発作たるけいれんに限られるような誤解を招きがちであり、本来はそれ以外の発作を含む用語である“seizure”に対応して「熱性発作」とするのが望ましい。一方で日本語の「発作」が脳の神経細胞の過剰な興奮による“epileptic seizure”のみを指す用語ではないこと、「熱性けいれん」が長きにわたり一般的に使用されている用語であることから、本ガイドラインでは「熱性けいれん(熱性発作)」と併記することとした。以下文中では「熱性けいれん」と記載するが、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・状態の定義をみたさないもの」と定めた<sup>2)</sup>。米国小児科学会(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)や胃腸炎関連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** : 1009-1012.
- 2) Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1993 ; **34** : 592-596.
- 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** : 769-772.
- 4) Subcommittee on Febrile Seizures ; American Academy of Pediatrics. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics* 2011 ; **127** : 389-394.
- 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** : 207-215.

# 総論2

## 単純型熱性けいれんと 複雑型熱性けいれん

### 目 要約

熱性けいれんのうち、以下の3要素を1つ以上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) 焦点発作 (部分発作)
- 2) 15分以上持続する発作
- 3) 同一発熱機会の、通常は24時間以内に複数回反復する発作

### 目 解説

複雑型熱性けいれん、すなわち complex febrile seizures 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、のち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、複雑型熱性けいれんという用語は用いられていないが、てんかん発症に関する要注意因子の1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1つ以上)」が示されている<sup>4)</sup>。これらは元来熱性けいれんの急性期対応等で用いることを目的とした分類ではなく、てんかん発症に関連する因子の一部を3要素として取り上げて提唱された分類であること、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は含まれないことに留意されたい。しかしながら、熱性けいれんに関連する国内外の文献では、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、本ガイドラインの解説文でも用いられている用語であることから定義の整理は必要だと考えられ、改めてその分類を示すこととした。疫学的には、従来熱性けいれんの1/4から1/3程度が複雑型とする報告が多い<sup>1), 5-7)</sup>。

救急外来などの急性期対応において、単純型と複雑型の区別が髄膜炎や急性脳症の鑑別や検査、入院適応の判断材料に用いられることが散見される。遷延性の有熱時発作については、CQ1やCQ2で解説したように髄膜炎、急性脳症の鑑別や検査、入院の判断に用いてよいと考えられる。一方で、焦点性要素をもつ発作や同一発熱機会の発作の反復も同様に扱ってよいかについては、複雑型熱性けいれんがてんかん発症関連因子の一部であるという元来の分類の意義を認識したうえで、別に議論されるべきだと考えられる。

複雑型熱性けいれんの定義の要素1)の焦点発作とは、発作中のいずれかの段階に、体の一部分に優位にみられる焦点性要素をもった運動発作や、半身けいれんや眼球偏位など左右差のある発作が観察される場合を指す。しかし、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、焦点性の要素の判断は時に困難である。106例の熱性けいれん患児の発作を詳細に検討した結果、81例で焦点性要素を認めたとの報告もあり<sup>8)</sup>、熱性けいれんは従来考えられているよりも焦点発作の割合が高い可能性も指摘されている。発作の目撃者が医療者であっても判断のむずかしい要素であり、複雑型熱性けいれん自体が、臨床的に正確さを欠く分類であることは認識すべきである。

複雑型熱性けいれんの定義の要素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はいない。そもそも、観察者が発作の開始時から目撃し、さらに発作の終了を適切に判断して持続時間を正確に評価するのは困難であり、実際には多くの研究がこの限界を前提とせざるをえない。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、強直間代性発作が5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、「同一発熱機会の反復」すなわち、発熱性疾患の1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。

以上の複雑型熱性けいれんの3要素は、てんかん発症に関連する因子の一部にすぎないこと、複雑型熱性けいれんであっても大多数はてんかんを発症しないことは、改めて認識すべきである。また、3要素それぞれのとてんかん発症との関連は一樣ではなく、同等に扱うべきではない。多数の複雑型熱性けいれん患者を扱った複数の研究で、3要素のなかでは焦点発作の要素を有する場合に、最もてんかん発症との関連が強いと報告されている<sup>6, 7, 9)</sup>。焦点性要素をもつ熱性けいれんを経験した児がのちにてんかんを発症した場合、焦点てんかんとなる傾向も指摘されている<sup>6)</sup>。他の2要素についてはてんかん発症との関連において重要ではないとする報告もあり<sup>9)</sup>、個々の要素について改めて検討する必要があると考えられる。

## 文献

- 1) Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizure. *N Engl J Med* 1976; **295**: 1029-1033.
- 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**: 769-772.
- 3) Subcommittee on Febrile Seizures; American Academy of Pediatrics. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics* 2011; **127**: 389-394.
- 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**: 207-215.
- 5) Berg AT, Shinnar S. Complex febrile seizures. *Epilepsia* 1996; **37**: 126-133.
- 6) Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, Kurland LT. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med* 1987; **316**: 493-498.
- 7) 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**: 339-345.
- 8) Takasu M, Kubota T, Tsuji T, et al. The semiology of febrile seizures: Focal features are frequent. *Epilepsy Behav* 2017; **73**: 59-63.
- 9) Pavlidou E, Panteliadis C. Prognostic factors for subsequent epilepsy in children with febrile seizures. *Epilepsia* 2013; **54**: 2101-2107.

# 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。持続時間について2段階の定義があり強直間代性の発作であればt1 (time point 1)が5分，t2 (time point 2)が30分以上とされる。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(t1)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。また発作が30分以上，持続または意識なく反復する場合(t2)は，長期的後遺症にも注意する必要がある重積状態とする。

### 解説

#### 2015年に国際抗てんかん連盟が提案したてんかん重積状態の定義

ILAEは2015年に新しいてんかん重積状態の定義を提案した<sup>1)</sup>。新しい定義では持続時間を2段階に設定しており，強直間代性の発作であれば5分をt1 (time point 1)，30分をt2 (time point 2)としている。意識減損を伴う焦点発作では10分をt1，60分以上をt2としている。t1は発作が遷延し自然に止まらなくなってきており薬剤投与を必要とする段階，t2は長期予後に影響する脳障害の危険性がある段階である。

治療開始基準という観点の5～10分の定義(t1)と，疫学研究や脳障害を引き起こしうる時間としての30～60分以上の定義(t2)を混同しないことが重要である。乳幼児や熱性けいれんにおいてはまだ十分なデータはなく，熱性けいれんには強直間代発作を呈さない焦点発作も含まれるが，定義を複雑にすることは初期対応を行う医療者に混乱をきたす可能性がある。そのため本ガイドラインでは熱性けいれん重積状態の operational definition (実地用定義)を，強直間代発作に準じて熱性けいれんが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タイミング(t1)，30分以上を脳障害を引き起こされうる持続時間(t2)とするのが適当と考える。熱性けいれん重積状態において発作が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である。

#### これまでの経緯

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す，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>2)</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>3)</sup>。これは、動物実験で長時間の発作が起こ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う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>4)</sup>。

最近では、時間の定義を10分または5分とする意見がある。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>5)</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>6)</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。以上のような議論を踏まえて、ILAEは2015年に前述の2段階の新しいてんかん重積状態の実地用定義を提案した<sup>1)</sup>。

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(CQ 4-1)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time point 1とは別であることに留意していただきたい。

また、けいれん発作のあとに、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、焦点発作(部分発作)が持続している可能性と発作が終了したあとの症状の可能性<sup>7, 8)</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えないと考えられる。

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があるが、疫学研究や脳障害を引き起こしうる時間としての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) Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE task force on classification of status epilepticus. *Epilepsia* 2015 ; **56** : 1515-1523.
- 2) 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.
- 3) Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1993 ; **34** : 592-596.
- 4) Shinnar S, Pellock JM, Berg AT, et al. Short-term outcomes of children with febrile status epilepticus. *Epilepsia* 2001 ; **42** : 47-53.
- 5) Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 1999 ; **40** : 120-122.
- 6) 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** : 164-169.
- 7) Yamamoto N. Prolonged nonepileptic twilight state with convulsive manifestations after febrile convulsions : A clinical and electroencephalographic study. *Epilepsia* 1996 ; **37** : 31-35.
- 8) Specchio N, Cusmai R, Volkov J, Montaldo P, Vigevano F. Occurrence of a prolonged nonepileptic motor status after a febrile seizure. *Epilepsia* 2006 ; **47** : 1079-1081.

# 総論4 熱性けいれんの遺伝、 遺伝子

## 目 要約

1. わが国での熱性けいれんの有病率は最大 9% と欧米に比較して高く、人種差がみられる。
2. 熱性けいれんの家族歴では罹患頻度は第 1 度近親者(両親, 同胞)で高く、わが国では同胞間では 19.9% と両親との一致率 13.9% よりも高い。
3. 熱性けいれんを疾患スペクトラムにもつ GEFS+ は 20% で *SCN1A*, 8% で *SCN1B*, 9% で *GABRG2* 遺伝子に異常がみられるが、6 割以上は単一遺伝子に異常がみられない。

## 目 解説

熱性けいれんの有病率は幅があるがわが国では 3.4~9.3%<sup>1-3)</sup>, インドでは 10%<sup>4)</sup>, 英国では 2.3%<sup>5)</sup>, 米国では 2~5%<sup>6)</sup>, 最も高いのはグアムで 14%<sup>7)</sup> と地域による有病率の違いには遺伝学的な背景があると考えられる。

熱性けいれんの児における第 1 度近親者(両親, 同胞)での家族歴は熱性けいれんを発症する最も大きな危険因子となる。1997 年にオランダより 129 人の熱性けいれん発端者の家族を対象に行われた研究では熱性けいれんの発端者の第 1 度近親者(両親, 同胞)の 6.9% が熱性けいれんを経験していた<sup>8)</sup>。そのうち、再発する発端者の家族での第 1 度近親者の熱性けいれんの頻度は 12.3%, 再発しなかった熱性けいれんの発端者の家族での第 1 度近親者の熱性けいれんの頻度は 5.6% と 2 倍以上の有意な差がみられ、再発する熱性けいれん発端者の家族でのリスクの増加がみられる。熱性けいれんの発端者の同胞間での発症の頻度は 10.4%(95%CI 6.0 ± 18)と西ヨーロッパでの熱性けいれんの頻度(4%)の 2 倍以上高い頻度であった。再発する熱性けいれん発端者の兄弟・姉妹での発症頻度は 16% のリスクであった。両親のいずれかが熱性けいれんの既往がある場合に、その子どもの 25% が熱性けいれんを発症していた。わが国での熱性けいれんの頻度は、7~11% と高いため、諸外国の報告数値は必ずしもあてはまらない可能性がある<sup>2, 9)</sup>。わが国では 1979 年に福山らによる東京女子医大での 309 人の熱性けいれん発端者に対する近親者での遺伝研究により、熱性けいれんの発端者の同胞での発症の頻度は 19.9%, 両親のいずれかの罹患頻度は 13.9% と同胞での頻度は高かった<sup>9)</sup>。ちなみに第 2 度近親者である叔父母での発症頻度は 3.9%, 祖父母で 0.7% であった。発端者の熱性けいれんを単純型と複雑型に分類した場合での比較では、両親いずれかの罹患頻度は単純型 11.4%, 複雑型 14.4%, 同胞では単純型 16.8%, 複雑型 21.6%, 叔父母では単純型 3.6%, 複雑型 4.2%, 祖父母では単純型 0.2%, 複雑型 0.9% となり、発端者が複雑型熱性けいれんで罹患頻度が高い傾向があったが単純型と複雑型の間での有意差はみられなかった。しかし、近親者に熱性けいれんをもつ患者の 42.7% は単純型で、65.3% は複雑型で有意差があった( $\chi^2 + 13.56$ ,  $p < 0.01$ )。遺伝的機序の強さを示す研究として双胎研究が行われるが、米国、ノルウェー、デンマークの双胎



47,626組のなかで少なくとも1人に熱性けいれんがみられた双胎の熱性けいれんの一致率は一卵性双胎0.33, 二卵性双胎0.11と一卵性双胎での一致率が有意に高い結果となった<sup>10</sup>。オーストラリアの少なくとも1人に熱性けいれんがみられた双胎179組においても熱性けいれんの一致率(一致した双胎の割合)は、一卵性双生児で0.62(45%), 二卵性双生児で0.16(9%)と同じく一卵性双生児で有意に高かった<sup>11</sup>。熱性けいれんでは、近親者での発症頻度が高く、一卵性双生児での一致率が高いことから遺伝的機序の関与が認められる。

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、無熱性てんかん発作を起こす熱性けいれんプラス(febrile seizures plus : FS+)や熱性けいれんを疾患スペクトラムの最軽症として少なくとも1人含む家族性の素因性てんかん熱性けいれんプラス(genetic epilepsy with febrile seizures plus : GEFS+)では1998年に初めて常染色体優性遺伝形式をとるタスマニアの大家系で電位依存性ナトリウムイオンチャネルの $\beta 1$ サブユニットをコードするSCN1B遺伝子の異常がみられた<sup>12</sup>。2018年のZhangらの報告によるとGEFS+でのSCN1B遺伝子異常は101家系中8家系の8%に認められた<sup>13</sup>。2000年にフランスの2家系で同じく電位依存性ナトリウムイオンチャネルの $\alpha 1$ サブユニットをコードするSCN1A遺伝子の異常が同定された<sup>14</sup>。2018年のZhangらの報告によるとSCN1A遺伝子異常はGEFS+の147家系中28家系の19%に認められた<sup>13</sup>。SCN1A遺伝子の病的バリエーションは乳児期に発熱を契機に発症する発達性てんかん性脳症であるDravet症候群の70~80%に認める<sup>15, 16</sup>。Dravet症候群はGEFS+の疾患スペクトラムで最重症病型である。典型的にはDravet症候群ではミスセンスとトランケーションバリエーションがみられるが、GEFS+ではミスセンスバリエーションがみられる<sup>17</sup>。Dravet症候群での病的バリエーションは約95%がde novoである<sup>18, 19</sup>。

2001年にBaulacらによりフランスのGEFS+家系でGABA<sub>A</sub>受容体の $\gamma 2$ サブユニットをコードするGABRG2に熱性けいれんと無熱性のてんかんの表現型に一致してミスセンスバリエーションを認めることを報告した<sup>20</sup>。現在では、GEFS+家系の約9%にGABRG2遺伝子に病的バリエーションを認める。GEFS+ではほかに少数ではあるが、GABRD, STX1B, HCN1, HCN2遺伝子での病的バリエーションの報告がある<sup>18, 21-23</sup>。しかし、6割以上の症例では単一遺伝子での病的バリエーションはみられておらず、熱性けいれんを含めGEFS+の遺伝的要因は単一遺伝子による完全浸透率の常染色体優性遺伝はまれでありPolygenicまたはOligogenic modelが示唆されている。

## 文献

- 1) 大田原俊輔, 石田純郎, 山磨康子, 岡 鉄次, 吉田治美, 松田 都. 熱性痙攣に関する研究. I. 玉野市における熱性痙攣の神経疫学調査. 脳研究会誌 1984 ; 6 : 365-372.
- 2) Tsuboi T. Epidemiology of febrile and afebrile convulsions in children in Japan. *Neurology* 1984 ; 34 : 175-181.
- 3) 清水 晃, 重永博登志, 野矢淳子, 杉浦宏政, 隅田展廣. 川崎市保育園における熱性けいれんの調査～特に有病率と治療の現状について. 小児保健研究 2003 ; 62 : 365-372.
- 4) Hackett R, Hackett L, Bhakta P. Febrile seizures in a south Indian district : incidence and associations. *Dev Med Child Neurol* 1997 ; 39 : 380-384.
- 5) Verity CM, Butler NR, Golding J. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. I--Prevalence and recurrence in the first five years of life. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985 ; 290 : 1307-1310.
- 6) Annegers JF, Blakley SA, Hauser WA, Kurland LT. Recurrence of febrile convulsions in a population-based cohort. *Epilepsy Res* 1990 ; 5 : 209-216.
- 7) Stanhope JM, Brody JA, Brink E, Morris CE. Convulsions among the Chamorro people of Guam, Mariana Islands. II. Febrile convulsions. *Am Epidemiol* 1972 ; 95 : 299-304.
- 8) van Esch A, Steyerberg EW, van Duijn CM, Offringa M, Derksen-Lubsen G, van Steensel-Moll HA. Prediction of febrile seizures in siblings : a practical approach. *Eur J Pediatr* 1998 ; 157 : 340-344.
- 9) Fukuyama Y, Kagawa K, Tanaka K. A genetic study of febrile convulsions. *Eur Neurol* 1979 ; 18 : 166-182.
- 10) Kjeldsen MJ, Corey LA, Solaas MH, et al. Genetic factors in seizures : a population-based study of 47, 626 US, Norwegian and Danish twin pairs. *Twin Res Hum Genet* 2005 ; 8 : 138-147.
- 11) Eckhaus J, Lawrence KM, Helbig I, et al. Genetics of febrile seizure subtypes and syndromes : a twin study. *Epilepsy Res* 2013 ; 105 : 103-109.
- 12) Wallace RH, Wang DW, Singh R, et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na<sup>+</sup>-channel beta1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet* 1998 ; 19 : 366-370.

- 13) Zhang YH, Burgess R, Malone JP, et al. Genetic epilepsy with febrile seizures plus : Refining the spectrum. *Neurology* 2017 ; **89** : 1210-1219.
- 14) Escayg A, MacDonald BT, Meisler MH, et al. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. *Nat Genet* 2000 ; **24** : 343-345.
- 15) Depienne C, Trouillard O, Saint-Martin C, et al. Spectrum of SCN1A gene mutations associated with Dravet syndrome : analysis of 333 patients. *J Med Genet* 2009 ; **46** : 183-191.
- 16) Harkin LA, McMahon JM, Iona X, et al. The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies. *Brain* 2007 ; **130**(Pt 3) : 843-852.
- 17) Zuberi SM, Brunklaus A, Birch R, Reavey E, Duncan J, Forbes GH. Genotype-phenotype associations in SCN1A-related epilepsies. *Neurology* 2011 ; **76** : 594-600.
- 18) Dibbens LM, Reid CA, Hodgson B, et al. Augmented currents of an HCN2 variant in patients with febrile seizure syndromes. *Ann Neurol* 2010 ; **67** : 542-546.
- 19) Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, van Broeckhoven C, De Jonghe P. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001 ; **68** : 1327-1332.
- 20) Baulac S, Huberfeld G, Gourfinkel-An I, et al. First genetic evidence of GABA(A) receptor dysfunction in epilepsy : a mutation in the gamma2-subunit gene. *Nat Genet* 2001 ; **28** : 46-48.
- 21) Marini C, Porro A, Rastetter A, et al. HCN1 mutation spectrum : from neonatal epileptic encephalopathy to benign generalized epilepsy and beyond. *Brain* 2018 ; **141** : 3160-3178.
- 22) Schubert J, Siekierska A, Langlois M, et al. Mutations in STX1B, encoding a presynaptic protein, cause fever-associated epilepsy syndromes. *Nat Genet* 2014 ; **46** : 1327-1332.
- 23) Dibbens LM, Feng H-J, Richards MC, et al. GABRD encoding a protein for extra- or peri-synaptic GABAA receptors is a susceptibility locus for generalized epilepsies. *Hum Mol Genet* 2004 ; **13** : 1315-1319.

# 総論5

## 熱性けいれんの再発頻度 と再発予測因子

### 目 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) 熱性けいれん家族歴(両親, 同胞)
  - 2) 若年発症(生後12か月未満)
  - 3) 短時間の発熱 - 発作間隔(1時間以内)
  - 4) 発作時非高体温(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。

### 目 解説

熱性けいれんの診療において最も重要なことは、熱性けいれんが基本的に良性疾患であることを保護者が理解できるように説明することである。熱性けいれんの有病率は諸外国ではおおむね2～5%と報告<sup>1-3)</sup>されている。わが国では7～11%<sup>4, 5)</sup>と諸外国より有病率が高い報告があり、その要因として人種差、民族差、環境要因が言及されている。しかし、根拠となるデータが保健所の健診時統計か単一施設のものであるため、残念ながら疫学的な見地から十分に正確なデータとはいえない<sup>6)</sup>。わが国において疫学的に最も信頼できると思われる岡山県玉野市の全数調査<sup>6)</sup>では5歳までの調査で有病率が3.4%で、欧米のデータと同程度であった。

熱性けいれんの診療で次に重要なことは、今後の発熱時における発作予防の要不要と再発時の対応に関して、保護者の不安に応じて対策を決めることである。個々の症例における予防的治療の必要度を判断し、不要な薬物治療、特に継続的な予防内服治療を回避することが重要である。そのためには熱性けいれんの再発率、ならびに再発に関連する因子や、その後のてんかん発症にかかわる因子を正しく理解しておくことが求められる。本項では熱性けいれん再発の予測因子、ならびに次項の総論6では熱性けいれん後のてんかん発症関連因子について、2015年の「熱性けいれん診療ガイドライン」<sup>7)</sup>初版策定時の解説に加え、その後2020年までの研究を追加し解説する。なお、本ガイドラインでは、熱性けいれん再発に関して海外論文で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、初版から引き続き“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避け“関連因子”という用語を用いる。

まず、熱性けいれんの再発に関して最も重要なことは、過半数の症例では生涯を通じて再発を認めないことである。Nelsonらの報告<sup>8)</sup>にはじまり、これまでに報告された多様な人種、民族を含ん

だ報告においても、熱性けいれんの再発率は24.2～40.4%<sup>9-16)</sup>で、Nelsonら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<sup>17)</sup>されており、従来の報告の妥当性を示している。

熱性けいれんの再発予測因子(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)<sup>18)</sup>では、Bergらのメタアナリシス<sup>19)</sup>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%に達するとしている。前方視的多施設共同研究として428例を2年以上経過観察し再発予測因子を検討したBergらの報告<sup>9)</sup>では、①両親いずれかの熱性けいれん家族歴、②18か月以前の発症、のほかに、新たに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2因子を追加し、合計4因子を再発予測因子としてあげた。そして、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。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<sup>20)</sup>している。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も明らかにした<sup>20)</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<sup>14)</sup>でも、①両親いずれかの熱性けいれん家族歴(特に母親)、②18か月未満の発症、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焦点発作、⑧同一発熱機会の複数発作が再発予測因子として報告された。1年間のみの観察期間だが528例を対象としたKumarらの前方視的検討でも32.9%が再発し、①家族歴、②18か月未満発症、③短時間の発熱 - 発作間隔、④発作時体温が101°F(≒38℃)以下があげられた<sup>16)</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 to 6.4)と報告<sup>10)</sup>された。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、多数の総説<sup>21-27)</sup>においても再発予測因子として記載されている。以上から、短時間の発熱 - 発作間隔、ならびに発作時非高体温であることは、患児の発熱時の発作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。さらに、最近の報告では家族歴に関しては、第1度近親者として両親とともに同胞の既往の重要性が明らかとなっている<sup>25-28)</sup>。また、従来から若年発症の再発リスクが高いことは明らかで、若年発症がリスク因子にあげられている。若年発症のリスク因子の境界値として、研究によって12か月未満<sup>19)</sup>、15か月未満<sup>29)</sup>、18か月未満<sup>14, 16)</sup>と様々である。熱性けいれんは良性疾患であることから、再発予防のための薬剤投与を過剰にしない観点が重要と考えられ、今回も再発リスクの対象をより限定化するために前回のガイドラインと同様に12か月未満とした。

今回の改訂では、上述の変化を踏まえ、現時点でエビデンスレベルの高い熱性けいれんの再発予測因子は以下の4因子をあげる。

- 1) 熱性けいれん家族歴(両親、同胞)
- 2) 若年発症(生後12か月未満)
- 3) 短時間の発熱 - 発作間隔(1時間以内)
- 4) 発作時非高体温(39℃以下)

なお、( )内の基準値は上記の研究、総説等において共通、もしくは重複の値を引用しているため、今後の研究成果と再発予測因子の意義の観点から改訂されるべきものと考えられる。

上記の4因子以外に、熱性けいれんの再発に関連する因子として、頻回の発熱機会、集団保育児であること、(同一発熱機会の)反復発作の既往、焦点発作等の複雑型要素、神経学的異常、発達遅滞等も報告されている。頻回の発熱機会と熱性けいれん再発の関連に関しては、Tarkkaら<sup>11)</sup>は相対

危険度が1.2(95%CI 1.1 to 1.3), van Stuijvenbergら<sup>13)</sup>はオッズ比が1.8(95%CI 1.4 to 2.4)と報告した。Pavlidouら<sup>14)</sup>も頻回の発熱機会は再発予測因子であるとしており、発熱機会と熱性けいれん再発の関連性は高い。しかし、発熱時の発作閾値が低い児において、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、初回発作時における、今後の再発を予測する因子としては意義が乏しいと思われる。今回も再発予測因子には加えなかった。しかし、高頻度の発熱機会と再発の関連性が高いことは、臨床的には極めて重要である。すなわち、予防接種は発熱機会を減少させることにつながり、熱性けいれん再発予防の重要な手段となりえる可能性を示している。熱性けいれん再発を減少させるためにも、熱性けいれん既往児に予防接種を積極的に行うべきである。集団保育も再発と関連する因子<sup>25, 26)</sup>にあげられているが、頻回の発熱機会との関連が強いと考えられており、今回は再発予測因子には含まなかった。複雑型の要素である遷延性発作、焦点発作、同一発熱機会に複数回の反復発作、ならびに発達遅滞、神経学的異常も熱性けいれん再発との関連性が報告されている<sup>14, 24, 26)</sup>。これら複雑型の各要素と発達遅滞、神経学的異常等の器質的疾患を示唆する因子は、次項のてんかん発症関連因子でもある。これらの因子に関して再発因子に加えている報告と総説<sup>14, 24-26)</sup>があるが、複雑型の要素すべてということではなくそれぞれの報告において再発因子とする複雑型要素が異なる。反対に複雑型と単純型では再発のリスクに差がないとする報告<sup>30)</sup>もあり、他国のガイドラインと総説<sup>23, 27, 31)</sup>においても再発因子としていないこともある。以上から、複雑型の各要素と発達遅滞、神経学的異常等の器質的疾患を示唆する因子は、単なる熱性けいれんとしての再発予測因子というよりも、てんかんの発熱時再発のリスクも含んでいること、ならびに再発予測因子としてのエビデンス価値は不十分と考えられ、今回、熱性けいれんの再発予測因子としては追加しなかった。

## 文献

- 1) Hauser WA. The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia* 1994 ; **35** (Suppl 2) : S1-6.
- 2) Sillanpää M, Camfield P, Camfield C, et al. Incidence of febrile seizures in Finland : prospective population-based study. *Pediatr Neurol* 2008 ; **38** : 391-394.
- 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** : 911-918.
- 4) Tsuboi T. Epidemiology of febrile and afebrile convulsions in children in Japan. *Neurology* 1984 ; **34** : 175-181.
- 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) 大田原俊輔, 石田純郎, 山磨康子, 岡 鉄次, 吉田治美, 松田 都. 熱性痙攣に関する研究. I. 玉野市における熱性痙攣の神経疫学調査. 脳研究会誌 1984 ; **6** : 365-372.
- 7) 熱性けいれん診療ガイドライン策定委員会, 編. 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. 東京 : 診断と治療社, 2015.
- 8) Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *N Engl J Med* 1976 ; **295** : 1029-1033.
- 9) Berg AT, Shinnar S, Daresky AS, et al. Predictors of recurrent febrile seizures. A prospective cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997 ; **151** : 371-378.
- 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** : 91-96.
- 11) Tarkka R, Rantala H, Uhari M, Pokka T. Risk of recurrence and outcome after the first febrile seizure. *Pediatr Neurol* 1998 ; **18** : 218-220.
- 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** : 179-186.
- 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** : 52-55.
- 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** : e1477-1484.
- 16) Kumar N, Midha T, Rao YK. Risk factors of recurrence of febrile seizures in children in a tertiary care hospital in Kanpur : A one year follow up study. *Ann Indian Acad Neurol* 2019 ; **22** : 31-36.
- 17) Offringa M, Newton R. Prophylactic drug management for febrile seizures in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; **4** : CD003031.
- 18) 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.
- 19) Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, Leventhal JM. Predictors of recurrent febrile seizures : a metaanalytic review. *J Pediatr* 1990 ; **116** : 329-337.
- 20) Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, et al. A prospective study of recurrent febrile seizures. *N Engl J Med* 1992 ; **327** : 1122-1127.

- 21) Shinnar S, O'Dell C. Febrile seizures. *Pediatr Ann* 2004 ; **33** : 394-401.
- 22) Waruiru C, Appleton R. Febrile seizures : an update. *Arch Dis Child* 2004 ; **89** : 751-756.
- 23) 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.
- 24) Pavlidou E, Hagel C, Panteliadis C. Febrile seizures : recent developments and unanswered questions. *Childs Nerv Syst* 2013 ; **29** : 2011-2017.
- 25) Patel N, Ram D, Swiderska N, Mewasingh LD, Newton RW, Offringa M. Febrile seizures. *BMJ* 2015 ; **351** : h4240.
- 26) Leung AK, Hon KL, Leung TN. Febrile seizures : an overview. *Drugs Context* 2018 ; **7** : 212536.
- 27) Smith DK, Sadler KP, Benedum M. Febrile Seizures : Risks, Evaluation, and Prognosis. *Am Fam Physician* 2019 ; **99** : 445-450.
- 28) Canpolat M, Per H, Gumus H, Elmali F, Kumandas S. Investigating the prevalence of febrile convulsion in Kayseri, Turkey : An assessment of the risk factors for recurrence of febrile convulsion and for development of epilepsy. *Seizure* 2018 ; **55** : 36-47.
- 29) Knudsen FU. Recurrence risk after first febrile seizure and effect of short term diazepam prophylaxis. *Arch Dis Child* 1985 ; **60** : 1045-1049.
- 30) Offringa M, Bossuyt PM, Lubsen J, et al. Risk factors for seizure recurrence in children with febrile seizures : a pooled analysis of individual patient data from five studies. *J Pediatr* 1994 ; **124** : 574-584.
- 31) Armon K, Stephenson T, MacFaul R, Hemingway P, Werneke U, Smith S. An evidence and consensus based guideline for the management of a child after a seizure. *Emerg Med J* 2003 ; **20** : 13-20.

# 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

### 目 要約

1. 熱性けいれんの既往を有する児が、のち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%)に比し高い。  
ただし、保護者への説明においては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として以下の5因子をあげる。
  - 1) 発達・神経学的異常
  - 2) てんかん家族歴(両親・同胞)
  - 3) 複雑型熱性けいれん(i:焦点発作, ii:発作持続が15分以上, iii:同一発熱機会の反復, のいずれか1つ以上)
  - 4) 短時間の発熱 - 発作間隔(1時間以内)
  - 5) 3歳以降の熱性けいれん発症
 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%, 1因子のみの場合は2%, 2～3因子を認める場合は10%であった。4)短時間の発熱 - 発作間隔, 5)3歳以降の熱性けいれん発症では、てんかん発症の相対危険度はそれぞれおおむね2倍, 3倍以上とされている。

### 目 解説

最も重要なことは、熱性けいれんの患児の大多数はてんかんに進展しないことである。しかしながら一部の熱性けいれん患児はのちにてんかんを発症し、その確率は熱性けいれんの既往がない児に比し高い。無熱性発作を2回以上繰り返すことをてんかん発症とすると、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関連して高い発症率が報告されている。181例の熱性けいれん患児を前方視的に20年以上にわたり調査した英国のThe National General Practice Study of Epilepsyでは、熱性けいれん後てんかん発症率は6.7%(95%CI 4 to 11)で、標準化罹患比率は9.7(95%CI 5.7 to 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なった<sup>2)</sup>。このように熱性けいれん既往児のてんかんの発症率は確かに高いが、全体の10%程度を占めるにすぎない。保護者への説明においては、残りの90%程度はてんかんを発症しないことの理解を促し、むやみに不安を増長しないことが肝要である。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、その“変化”の予防ができないことの理解が必要となる。

熱性けいれんプラス(FS+)でナトリウムチャンネル異常が明らかになっているように、有熱時、無熱時に共通病態のもとで初発発作が発熱時であり、その後無熱時でも発作が生じ、“てんかん”が顕在化すると考えるべきであろう。そのため、無熱時発作の発症後に、てんかんとしての治療を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、実地臨床上の意味は乏しいのかもしれない。ただし、熱性けいれん重積時の適切な対応はてんかん進展予防としての意義を有している可能性が高いことは常に留意すべきである。ここでは、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、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解説する。

1996年改訂版の熱性けいれんの指導ガイドライン<sup>3)</sup>では、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と発達遅滞<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(複雑型3要素)<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1つも認めない症例(熱性けいれん症例の60%)はてんかん発症が1%であるが、1因子陽性的の場合(34%)は2%、2~3因子陽性的の場合(6%)はてんかん発症が10%だったと報告した<sup>5)</sup>。さらに①、②、③すべての因子を有する場合はほぼ50%がてんかんを発症することが複数の研究で報告されている<sup>6, 9)</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>8-15)</sup>が多数行われたが、いずれも上記のNelsonら<sup>4, 5)</sup>の研究結果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詳細な検討を行い、家族歴に関しては特に母親の家族歴、複雑型熱性けいれんの要素のなかでも焦点性所見が、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>15)</sup>。また、のちに発症するてんかんの発作型が全般発作の場合はてんかん家族歴との関連性が高く、焦点発作(部分発作)は複雑型熱性けいれんとの関連性が高かった<sup>6, 13, 15)</sup>。複雑型熱性けいれんであれば、てんかん発症は10~20%<sup>1)</sup>とされ、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%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>6)</sup>。④短時間の発熱-発作間隔は、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>10, 14-16)</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が、報告数、引用する総説数が1時間以内とするものが多かったことから、短時間としての閾値は熱性けいれん再発予測因子と同じ1時間以内とした。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思われる。Pavlidouらは500例以上の多数例を対象として、熱性けいれん児のてんかん発症と関連する因子に関して前方視的に詳細な検討を行い、てんかん家族歴、複雑型熱性けいれんのほかに3歳以降の熱性けいれん発症が関連因子として報告した<sup>15)</sup>。その後、後方視的検討<sup>17, 18)</sup>では3歳以降の発症を熱性けいれん後てんかん発症と関連する因子としての報告が続き、最近では多数の総説、治療指針<sup>19-22)</sup>でてんかん発症関連因子の1つに列挙されている。

このほか、複数の研究において、3回、もしくは4回以上の熱性けいれん再発症例においててんかん発症の可能性が高いとされている<sup>12, 15, 23)</sup>。てんかん発症関連因子は、熱性けいれん発症初期の段階で保護者へてんかんの発症リスクを説明すべき因子としてあげている。そのため3回、4回と再発を繰り返したあとに追加となる本要素は、初発時より確認できる他の要素と異なるため、本ガイドラインではてんかん発症関連因子に追加しなかった。この要素の解釈において重要なことは、熱性けいれんの頻回再発の直接的な結果としててんかん発症がもたらされるわけ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。このことは、



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、予防接種前の予防法を、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理解していただくとともに、保護者が安心して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** : 610-621.
- 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** : 1166-1170.
- 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** : 1029-1033.
- 5) Nelson KB, Ellenberg JH. Prognosis in children with febrile seizures. *Pediatrics* 1978 ; **61** : 720-727.
- 6) Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, Kurland LT. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med* 1987 ; **316** : 493-498.
- 7) Verity CM, Golding J. Risk of epilepsy after febrile convulsions : a national cohort study. *BMJ* 1991 ; **303** : 1373-1376.
- 8) Sapir D, Leitner Y, Harel S, Kramer U. Unprovoked seizures after complex febrile convulsions. *Brain Dev* 2000 ; **22** : 484-486.
- 9) Trinka E, Unterrainer J, Haberlandt E, et al. Childhood febrile convulsions-which factors determine the subsequent epilepsy syndrome? A retrospective study. *Epilepsy Res* 2002 ; **50** : 283-292.
- 10) Berg AT, Shinnar S. Unprovoked seizures in children with febrile seizures : short-term outcome. *Neurology* 1996 ; **47** : 562-568.
- 11) 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** : 91-96.
- 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** : 179-186.
- 13) 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** : 339-345.
- 14) 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** : 520-523.
- 15) Pavlidou E, Panteliadis C. Prognostic factors for subsequent epilepsy in children with febrile seizures. *Epilepsia* 2013 ; **54** : 2101-2107.
- 16) Canpolat M, Per H, Gumus H, Elmali F, Kumandas S. Investigating the prevalence of febrile convulsion in Kayseri, Turkey : an assessment of the risk factors for recurrence of febrile convulsion and for development of epilepsy. *Seizure* 2018 ; **55** : 36-47.
- 17) Hwang G, Kang HS, Park SY, Han KH, Kim SH. Predictors of unprovoked seizure after febrile seizure : short-term outcomes. *Brain Dev* 2015 ; **37** : 315-321.
- 18) Kim H, Byun SH, Kim JS, et al. Clinical and EEG risk factors for subsequent epilepsy in patients with complex febrile seizures. *Epilepsy Res* 2013 ; **105** : 158-163.
- 19) Pavlidou E, Hagel C, Panteliadis C. Febrile seizures : recent developments and unanswered questions. *Childs Nerv Syst* 2013 ; **29** : 2011-2017.
- 20) Patel N, Ram D, Swiderska N, Mewasingh LD, Newton RW, Offringa M. Febrile seizures. *BMJ* 2015 ; **351** : h4240.
- 21) Leung AK, Hon KL, Leung TN. Febrile seizures : an overview. *Drugs Context* 2018 ; **7** : 212536.
- 22) Smith DK, Sadler KP, Benedum M. Febrile Seizures : Risks, Evaluation, and Prognosis. *Am Fam Physician* 2019 ; **99** : 445-450.
- 23) Choi YJ, Jung JY, Kim JH, et al. Febrile seizures : Are they truly benign? Longitudinal analysis of risk factors and future risk of afebrile epileptic seizure based on the national sample cohort in South Korea, 2002-2013. *Seizure* 2019 ; **64** : 77-83.

# 総論7 年長児の有熱時発作

## 要約

熱性けいれんは通常生後満60か月までの乳幼児期の発作と定義するが、それ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。ただし、満60か月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(febrile seizures plus : FS+)やてんかんに念頭に、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児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、年齢の上限は規定しなかった。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60か月を超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、多数例を対象として検討した研究は極めて少ない。

年長児が有熱時発作を経験した際、その後の有熱時発作の再発と、無熱時発作やてんかんの発症が臨床問題となる。有熱時発作を起こした年長児50例についての検討では、その後の有熱時発作の再発回数は少なく10歳までには消失すると報告されている<sup>2)</sup>。また、満5歳を超えて有熱時発作を起こした505例を解析した後ろ向きの研究では、大多数(92.1%)はその後有熱時発作を繰り返しておらず、再発をみた患者でもほとんどは1回のみで、2回の再発をみたのはわずか2例(0.4%)と、再発の頻度が低いことを報告している<sup>3)</sup>。この研究では、年長児の有熱時発作のうち45%は5歳代に起こっており、9歳を超えた有熱時発作はわずか5.6%にすぎなかったと報告されている。研究によって再発率に差があるものの、いずれも10歳頃までには有熱時発作がみられなくなることが示されている。

無熱時発作の発症については、有熱時発作をきたした年長児50例<sup>2)</sup>、222例<sup>4)</sup>、44例<sup>5)</sup>と64例<sup>6)</sup>を対象とした4つの研究では、無熱時発作の発症率がそれぞれ10%、15.8%、18.1%と18.8%であり、単純型熱性けいれんより高率であったと報告されている。いずれも限られた施設で行われた研究であるため、発作の再発可能性や無熱時発作あるいは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, 6, 7)</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、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、無熱性発作を起こす「熱性けいれんプラス(febrile seizures plus : FS+)」には注意が必要である。無熱性発作には、強直間代発作、ミオクロニー発作、脱力発作、欠神発作などの全般起始発作、焦点起始発作が認められ、症例によって異なる<sup>8)</sup>。また、熱感受性発作を有するてんかんを含む家族性の症候群を、素因性てんかん熱性けいれんプラス(genetic epilepsy with febrile seizures plus : GEFS+)というが、同一家系内でも表現型は様々である(総論4熱性けいれんの遺伝、遺伝子参照)。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。生後60か月を超えて有熱時発作を反復した場合や無熱時発作を発症した場合には、FS+や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** : 30-38.
- 2) Webb DW, Jones RR, Manzur AY, Farrell K. Retrospective study of late febrile seizures. *Pediatr Neurol* 1999 ; **20** : 270-273.
- 3) Ogino M, Kashiwagi M, Tanabe T, et al. Clinical findings in patients with febrile seizure after 5 years of age : A retrospective study. *Brain Dev* 2020 ; **42** : 449-456.
- 4) Pavone L, Cavazzuti GB, Incorpora G, et al. Late febrile convulsions : a clinical follow-up. *Brain Dev* 1989 ; **11** : 183-185.
- 5) 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** : 811-813.
- 6) Gencpinar P, Yavuz H, Bozkurt Ö, Haspolat Ş, Duman Ö. The risk of subsequent epilepsy in children with febrile seizure after 5 years of age. *Seizure* 2017 ; **53** : 62-65.
- 7) 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.
- 8) Zhang Y-H, Burgess R, Malone JP, et al. Genetic epilepsy with febrile seizures plus : Refining the spectrum. *Neurology* 2017 ; **89** : 1210-1219.