

第 2 部

各論

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

解説

発熱に伴い発作を認めた症例における細菌性髄膜炎の頻度

発熱に伴い発作を認め救急外来を受診した症例の鑑別診断として，最も重要な疾患は中枢神経感染症である。近年わが国では Hib ワクチンや肺炎球菌ワクチンの普及に伴い，重症細菌感染症の頻度は低下しているが，細菌性髄膜炎は今なお見逃すことなく早期診断，治療が重要な疾患である。したがって，髄液検査の必要性を考慮する際には細菌性髄膜炎の頻度が参考になる。

Rossi らは生後 1 か月～6 歳までの初回有熱時発作 878 例中，245 例において髄液検査を施行し報告している。そのなかで，7 例で細菌性髄膜炎が診断され，特に 6 か月未満の幼少例では神経学的異常所見がなくとも細菌性髄膜炎の症例が存在することを強調している¹⁾。一方，Teach らは救急外来に 1 年間で受診した熱性けいれん症例 243 例(単純型 214 例，複雑型 29 例)を後方視的に検討し，髄液検査を施行した 66 例において，細菌性髄膜炎は 1 例も診断されなかった(0%，95%CI 0.0 to 4.5%)と報告している²⁾。

同様に，Trainor らは初回単純型熱性けいれんを呈し救急外来を受診した 455 症例を後方視的に検討し，135 症例(30%)において髄液検査が施行されたが，細菌が培養された症例はなかった(0%，95%CI 0.0 to 2.2%)と報告している³⁾。さらに，Teran らは単純型および複雑型熱性けいれん 225 例の検討で，1 歳未満の 39 例全例と複雑型の 37 例中 18 例に髄液検査を行ったが，結果はすべて無菌であったと報告している⁴⁾。このように，1990 年代以降は，熱性けいれん症例において細菌性髄膜炎が診断されることはほとんどないとされる報告が多くみられる。

それに対し，Kimia らは複雑型熱性けいれん症例のなかで診断された細菌性髄膜炎に関して報告している。それによると，1995～2008 年に救急外来を受診した 526 例の複雑型熱性けいれんにおいて，髄液検査が施行された 340 例(64%)のうち 3 例が細菌性髄膜炎と診断された(0.9%，95%CI 0.2 to 2.8%)。うち 2 例は傾眠傾向，反応性の低下，呼吸抑制，大泉門膨隆と頂部硬直などを認めたと報告されている⁵⁾。さらに，Heydarian らはイランにおける初回有熱時発作の生後 6～18 か月症例において，調査した 800 例中 453 例に髄液検査が施行され，うち 80 例(17.6%)が髄膜炎と診断されたと報告している。さらに 5 例(全対象中 0.625%，髄液検査施行された症例中 1.10%，髄膜炎と診断された症例中 6.25%)が細菌性髄膜炎と診断され，神経学的異常，発作後の意識障害，38.5℃

以上の高体温、ヘモグロビン 10.5 g/dL 以下が予測因子だったとしている⁶⁾。

以上の知見から、有熱時発作の場合、随伴する神経学的所見に留意して髄液検査の適応を判断することが妥当と考えられる。

米小児科学会ガイドラインの変遷

米小児科学会(American Academy of Pediatrics : AAP)の推奨するガイドラインは、その時点での系統的な文献レビューと専門家の意見を踏まえて作成されており、本ガイドラインの参考になる。細菌性髄膜炎は、特に乳児にとっては極めて重篤な疾患であるので、決して見逃しがないように、髄液検査の適応基準は低めに設定されてきた。特に幼少例ではけいれん以外の神経学的異常所見の有無にかかわらず、髄液検査の施行を強く推奨していた点が特異的であった。1996年に最初に提唱された、初回単純型熱性けいれんに対する推奨⁷⁾は以下のとおりである。

- ・ 12 か月未満の乳児においては細菌性髄膜炎を示唆する所見が欠如することがあるので、髄液検査は強く考慮されるべきである。
- ・ 12～18 か月の小児では、細菌性髄膜炎を示唆する症状や所見が得られにくいことがあるので、髄液検査は考慮されるべきである。
- ・ 18 か月以降の小児では、髄膜刺激症状など細菌性髄膜炎を示唆する所見や症状があるときに髄液検査を強く考慮されるべきである。
- ・ 抗菌薬がすでに投与されていれば、細菌性髄膜炎の所見・症状がマスクされる可能性があるので、髄液検査は強く推奨される。

それに対し Shaked らは、6～12 か月の初回単純型熱性けいれん症例 56 例の検討で、髄液検査は 28 例(50%)で施行されているにすぎず、結果もすべて無菌であったと報告している。すなわち、この年齢では全例に髄液検査を行うことを指示している 1996 年の AAP 推奨は、すでに救急外来では遵守されておらず、その必要もないと結論されている⁸⁾。Kimia らも、この AAP 推奨に強く反論している。すなわち、6～18 か月の初回単純型熱性けいれん 704 例の後方視的研究で、髄液検査は 271 例(38%)でのみ行われており、細菌性髄膜炎と診断された症例はなかったと報告している。すなわち、髄液検査はルーチンに施行する必要はないとしている⁹⁾。

AAP は 1996 年のガイドライン策定以降 2009 年までの文献検索を行い、改訂を行った¹⁰⁾。ここでは髄液検査をルーチンに行うのではなく、症状経過などを個別に判断して適応を検討するように大きく改訂された。以下に推奨を示す。

- ・ 髄膜刺激症状や細菌性髄膜炎を疑う症状経過がある症例に対しては髄液検査を施行すべきである。
- ・ Hib ワクチンや肺炎球菌ワクチンを接種されていない 6～12 か月の症例では、髄液検査をオプションとして検討する。
- ・ 熱性けいれん発症前に抗菌薬が投与される症例では、細菌性髄膜炎の症状がマスクされる可能性があるため、髄液検査をオプションとして検討する。

細菌性髄膜炎の頻度に対するワクチン接種や抗菌薬前投薬の影響

上記 AAP ガイドラインでは Hib ワクチン、肺炎球菌ワクチンの未接種例や抗菌薬が前投薬されている症例が、細菌性髄膜炎のハイリスク群として扱われている。ところが、熱性けいれんを発症した症例について、これらのワクチン接種の有無、あるいは、抗菌薬前投薬の有無により、実際に細菌性髄膜炎の発症率の差があるかどうかを比較検討した報告は存在しない。

Shaked ら、あるいは Kimia らは、ワクチンが導入されて細菌性髄膜炎が減少したという疫学的事実を背景に、熱性けいれん症例でも細菌性髄膜炎が診断される可能性は下がっていると推測している^{8,9)}。このような議論をもとに、逆に、ワクチン未接種例では細菌性髄膜炎のリスクが上がり、と推測している。上述の Heydariyan らの報告において、比較的高率(1.10%)に細菌性髄膜炎が診断

された理由に、イランにおいて肺炎球菌や Hib のワクチン接種がルーチンにはなされていないことが考察されている⁶⁾。熱性けいれん症例においては細菌性髄膜炎のような深刻な細菌感染症が極めてまれである、という近年の文献報告を参考にする際には、これらの検討が高いワクチン接種歴を背景になされていることを認識しておくべきである。

同様に、抗菌薬は細菌性髄膜炎の症状をマスクすることがある一方、細菌性髄膜炎発症を防ぐことはできないだろうとのエキスパートオピニオンが AAP 推奨に採用されている¹⁰⁾。

単純型と複雑型について

単純型に比し、複雑型熱性けいれんにおいて細菌性髄膜炎が診断される頻度が高い可能性が推測される。Chin らは発熱時のけいれん重積状態を起こした 24 例中 9 例で髄液検査が行われ、4 例(17%)で細菌性髄膜炎が診断されたことを報告しており¹¹⁾、特に遷延性の有熱時発作の際は細菌性髄膜炎との鑑別診断を慎重に行い、髄液検査の適応をより積極的に念頭におく必要があると考えられる。それに対し、一般に、複雑型熱性けいれんにおいても細菌性髄膜炎は極めてまれで、必ずしもハイリスク群とはいえないと考察している報告が多い^{2, 5)}。Teran らの最近の報告でも、複雑型熱性けいれんは過大評価されて過剰に検査をされている傾向にあるとしたうえで、熱性けいれんの背景に重篤な感染症があることはまれで、診断的評価は一律ではなく症例ごとに検討されるべきと考察している⁴⁾。したがって、髄液検査の適応に関してはあえて単純型と複雑型の区別を分けずに推奨文を作成した。今後は、複雑型熱性けいれんの三要素(焦点発作、遷延発作、同一発熱機会での反復)それぞれでのリスクの相違について分析する必要があると考えられる。

髄液検査施行前の頭部 CT 検査の必要性

頭蓋内圧亢進や脳内占拠性病変がある場合には、髄液検査施行により脳ヘルニアを促進させる危険性が指摘されているので、髄液検査施行前に頭部 CT/MRI 検査を行う必要があるかどうかに関して検討する。ただし、熱性けいれん症例を対象に調査した研究はなく、一般に髄液検査を施行する際の画像検査適応を検討した論文を紹介する。

Archer は 1965～1991 年までの MEDLINE 検索による文献レビューを行っている。典型的な細菌性髄膜炎に対して髄液検査を施行する際に頭部 CT 検査を施行する必要はないが、意識障害がみられる場合、巣症状がみられる場合、乳頭浮腫がみられる場合などは、頭部 CT 検査が必要であるとされている。しかし、たとえば乳頭浮腫がある場合でも、髄液検査施行によるリスクは、細菌性髄膜炎を診断・治療せずに経過することのリスクの 1/10～1/20 程度としている。そのため、もし頭部 CT 検査が施行できないときでも、迅速な髄液検査による診断の確定と適切な抗菌薬の投与が優先されるべきであると結論づけている¹²⁾。ただし、現在の日本では、救急病院において頭部 CT 検査は 24 時間迅速に検査できると考えられるので、頭部 CT 検査ができないことにより細菌性髄膜炎の診断・治療が遅れることはないはずである。van Crevel らは、疑うべき疾患により髄液検査自体の危険性と頭部 CT 検査の有用性が異なることを総括している。細菌性髄膜炎の診断のために行う髄液検査に危険性がある場合はほとんどないとしたうえで、昏睡状態である場合、乳頭浮腫がある場合、片麻痺がある場合などには頭部 CT 検査を行うことを推奨している¹³⁾。一方で、細菌性髄膜炎自体の経過で脳ヘルニアをきたすこともあるので、頭部 CT 検査を施行することで髄液検査の安全性が保証されるわけではないとの報告もあり、注意を要する¹⁴⁾。

以上より、診断されるべき疾患が細菌性髄膜炎であれば必ずしも頭部 CT 検査は必要ないが、頭蓋内圧亢進状態が適切に評価されない可能性や予期できない占拠性病変の可能性を考慮し、さらに、現在の日本の救急外来での頭部 CT 検査の普及状況を考慮して、髄液検査前には積極的に頭部 CT 検査を施行することが望ましい。ただし、頭部 CT 検査が施行しにくい場合、時間的制約などで髄液検査が優先される場合などは頭蓋内圧亢進や脳内占拠性病変を示唆する診察所見がないことを確認することで、頭部 CT 検査を行わずに髄液検査を施行することも可能である。また、頭部 CT 検

査を行うことによる被曝の影響にも配慮する必要がある。

文献検索式

- PubMed
Search ("Seizures, Febrile/blood" [Mesh] OR "Seizures, Febrile/cerebrospinal fluid" [Mesh])
Filters : Publication date from 1983/01/01 to 2020/12/31 ; English ; Japanese
検索結果 194 件
- 医中誌
(熱性けいれん /TH or 熱性けいれん /AL)and((血液学的検査 /TH or 血液学的検査 /AL)or(髄液 /TH or 髄液 /AL))and(PT= 会議録除く)
検索結果 121 件

▶さらに検索された文献の参考文献や総説などから得られ、委員会で検討して重要と判断した文献も加えた。

文献

- 1) Rossi LN, Brunelli G, Duzioni N, Rossi G. Lumbar puncture and febrile convulsions. *Helv Paediatr Acta* 1986 ; **41** : 19-24.
- 2) Teach SJ, Geil PA. Incidence of bacteremia, urinary tract infections, and unsuspected bacterial meningitis in children with febrile seizures. *Pediatr Emerg Care* 1999 ; **15** : 9-12.
- 3) Trainor JL, Hampers LC, Krug SE, Listernick R. Children with first-time simple febrile seizures are at low risk of serious bacterial illness. *Acad Emerg Med* 2001 ; **8** : 781-787.
- 4) Teran CG, Medows M, Wong SH, Rodriguez L, Varghese R. Febrile seizures : Current role of the laboratory investigation and source of the fever in the diagnostic approach. *Pediatr Emerg Care* 2012 ; **28** : 493-497.
- 5) Kimia A, Ben-Joseph EP, Rudloe T, et al. Yield of lumbar puncture among children who present with their first complex febrile seizure. *Pediatrics* 2010 ; **126** : 62-69.
- 6) Heydarian F, Ashrafzadeh F, Rostazadeh A. Predicting factors and prevalence of meningitis with first seizure and fever aged 6 to 18 months. *Neurosciences (Riyadh)* 2014 ; **19** : 297-300.
- 7) 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.
- 8) Shaked O, Garcia Peña BM, Linares MYR, Baker RL. Simple febrile seizures. Are the AAP guidelines regarding lumbar puncture being followed? *Pediatr Emerg Care* 2009 ; **25** : 8-11.
- 9) Kimia AA, Capraro AJ, Hummel D, Johnson P, Harper MB. Utility of lumbar puncture for first simple febrile seizure among children 6 to 18 months of age. *Pediatrics* 2009 ; **123** : 6-12.
- 10) Subcommittee on Febrile Seizures ; American Academy of Pediatrics. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics* 2011 ; **127** : 389-394.
- 11) Chin RFM, Neville BGR, Scott RC. Meningitis is a common cause of convulsive status epilepticus with fever. *Arch Dis Child* 2005 ; **90** : 66-69.
- 12) Archer BD. Computed tomography before lumbar puncture in acute meningitis : a review of the risks and benefits. *CMAJ* 1993 ; **148** : 961-965.
- 13) van Crevel H, Hijdra A, de Gans J. Lumbar puncture and the risk of herniation : when should we first perform CT? *J Neurol* 2002 ; **249** : 129-137.
- 14) Joffe AR. Lumbar puncture and brain herniation in acute bacterial meningitis : A review. *J Intensive Care Med* 2007 ; **22** : 194-207.

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

解説

熱性けいれんにおける菌血症の頻度

熱性けいれん症例に対して血液検査をする意義の1つが、重症細菌感染症の鑑別診断である。過去の報告でも菌血症の頻度に関するものが多くみられる。

McIntyre らは熱性けいれん症例に対しルーチンに血液培養を行った前方視的検討で、282 例中 12 例(4.3%)で菌血症が診断されたと報告している。菌血症のリスクは 2 歳未満の小児で高く、白血球数が 15,000/ μ L 以上に増多している例が多かった¹⁾。Teach らも 206 例の熱性けいれんに血液培養を施行し、うち 6 例で肺炎球菌が培養されたと報告している。すべて 3 歳未満で 39°C 以上の高体温を伴っていた²⁾。同様に、Trainor らも初回単純型熱性けいれんで救急受診した 315 例のうち 4 例(1.3%、95%CI 0.1 to 2.5%)で肺炎球菌が³⁾、Teran らは 205 症例中 1 例でサルモネラが検出されたと報告している⁴⁾。

菌血症に関連している要因としては年齢、熱の高さ、白血球数などが指摘されている。いずれも細菌性髄膜炎は合併しておらず、occult bacteremia(潜在性菌血症)の状態のようである。さらに、熱性けいれん症例と通常の発熱症例とで菌血症の頻度は大きく変わらないので、熱性けいれん症例は重症細菌感染症の特別なリスクではないと考察されていることが多い。

一方、Heydarian らの初回有熱時発作を呈した生後 6~18 か月児の検討では、髄液検査を施行した 453 例中 5 例(1.10%)が細菌性髄膜炎と診断され、発作後の意識障害の持続、神経学的異常所見、体温 38.5°C 以上とともに、白血球数増多(15,000/ μ L 以上、ヘモグロビン 10.5 mg/dL 以下が細菌性髄膜炎の有意な予測因子とされている⁵⁾。発作に随伴する神経学的所見に合わせて、血液検査が有用な指標となることもある。

血清電解質、血糖値、などの測定

単純型熱性けいれんに対する米国小児科学会(AAP)ガイドラインでは、1996 年⁶⁾および 2011 年⁷⁾

の改訂版において、一貫して、血清電解質、カルシウム、リン、マグネシウム、全血算、血糖値をルーチンに測定しないように推奨している。それによると、脱水により電解質異常を認める症例があるかもしれないが、慎重に診察所見をとり病歴を聴取することで疑うことができるとされている。また、発作後の意識障害が持続する場合は、血糖値測定がその原因検索に有用であることもあるが、発作そのものに対する検索としてルーチンに行う必要はないとしている。これらの検査は、発熱性疾患の原因検索、経過の評価として必要であれば個々の症例において施行を判断することが望ましい。

一方、遷延性の有熱時発作や発作後の意識障害が持続する例では急性脳症との鑑別診断が必要な場合もある。Motojima らは熱性けいれん症例に比し、急性脳症症例の急性期早期に血清 AST、ALT、LDH の有意な上昇がみられることを報告し⁸⁾、Tada らも急性脳症のなかで二相性けいれんと拡散低下を呈する急性脳症(AESD)の予測スコアの項目に意識レベル、年齢、発作持続時間、人工呼吸管理とともに、血清 AST 値(入院時 > 40 mEq/L)、血糖値(入院時 > 200 mg/dL)、クレアチニン値(入院時 > 0.35 mg/dL)を含めることを提唱している⁹⁾。さらに Yokochi らも AESD の早期診断のためのスコアとして pH < 7.014、ALT \geq 28 IU/L、血糖値 \geq 228 mg/dL、クレアチニン値 \geq 0.3 mg/dL、アンモニア \geq 125 μ g/dL を有用な指標としてあげている¹⁰⁾。したがって、発作持続時間やその後の意識障害が持続する場合などは積極的な血液検査の施行が必要と考えられる。

特に低ナトリウム血症について

熱性けいれん症例は血清ナトリウム値が低い傾向にあることが知られている。低ナトリウム血症は発熱に際し発作発症の感受性を増す可能性が考えられており、低張液での過剰輸液を行わないように注意を促している報告もある¹¹⁾。

低ナトリウム血症と同一発熱機会におけるけいれん反復との関連に関する議論がある。Hugen らは血清ナトリウム値が低い症例ほど同一発熱機会において発作を反復することが多いと報告し、熱性けいれん症例への救急外来での対応に参考になると指摘した¹²⁾。Kiviranta らも、同様に、単純型に比し複雑型熱性けいれんにおいて血清ナトリウム値は有意に低く、特に同一発熱機会での発作反復例において低値を認めたと報告している¹³⁾。それに対し、Thoman らは 24 時間以内の発作反復の有無により血清ナトリウム値の差異はなかったと報告し、熱性けいれん症例にルーチンに血清電解質を測定する意義はないと結論づけている¹¹⁾。24 時間以内の発作再発例で血清ナトリウム値が有意に低値であるとの最近の報告でも、その差が大きくなく(単回発作例 138 \pm 2.28 nmol/L に対し反復例 134 \pm 3.55 nmol/L, $p < 0.001$)、カットオフ値を 133.5 nmol/L に設定した際の感度 50.3%、特異度 43.1% と低く、臨床における有用性は乏しいとされている¹⁴⁾。さらに、Kubota らの報告では、単回群と反復群では血清ナトリウム値に有意な差は得られなかった¹⁵⁾。

比較的高頻度に経験する血清ナトリウム値の異常に関しても、その臨床的意義に関しては議論が分かれており、救急外来でルーチンに測定することの有用性は根拠が見つからない。

文献検索式

- PubMed
Search ("Seizures, Febrile/blood" [Mesh] OR "Seizures, Febrile/cerebrospinal fluid" [Mesh])
Filters : Publication date from 1983/01/01 to 2020/12/31 ; English ; Japanese
検索結果 194 件
- 医中誌
(熱性けいれん /TH or 熱性けいれん /AL))and((血液学的検査 /TH or 血液学的検査 /AL)or(髄液 /TH or 髄液 /AL)))and(PT= 会議録除く)
検索結果 121 件

▶ さらに検索された文献の参考文献や総説などから得られ、委員会で検討して重要と判断した文献も加えた。

- 1) McIntyre PB, Gray SV, Vance JC. Unsuspected bacterial infections in febrile convulsions. *Med J Aust* 1990 ; **152** : 183-186.
- 2) Teach SJ, Geil PA. Incidence of bacteremia, urinary tract infections, and unsuspected bacterial meningitis in children with febrile seizures. *Pediatr Emerg Care* 1999 ; **15** : 9-12.
- 3) Trainor JL, Hampers LC, Krug SE, Listernick R. Children with first-time simple febrile seizures are at low risk of serious bacterial illness. *Acad Emerg Med* 2001 ; **8** : 781-787.
- 4) Teran CG, Medows M, Wong SH, Rodriguez L, Varghese R. Febrile seizures : current role of the laboratory investigation and source of the fever in the diagnostic approach. *Pediatr Emerg Care* 2012 ; **28** : 493-497.
- 5) Heydarian F, Ashrafzadeh F, Rostazadeh A. Predicting factors and prevalence of meningitis with first seizure and fever aged 6 to 18 months. *Neurosciences (Riyadh)* 2014 ; **19** : 297-300.
- 6) 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.
- 7) Subcommittee on Febrile Seizures ; American Academy of Pediatrics. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics* 2011 ; **127** : 389-394.
- 8) Motojima Y, Nagura M, Asano Y, et al. Diagnostic and prognostic factors for acute encephalopathy. *Pediatr Int* 2016 ; **58** : 1188-1192.
- 9) Tada H, Takanashi J, Okuno H, et al. Predictive score for early diagnosis of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD). *J Neurol Sci* 2015 ; **358** : 62-65.
- 10) 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* 2016 ; **38** : 217-224.
- 11) Thoman JE, Duffner PK, Shucard JL. Do serum sodium levels predict febrile seizure recurrence within 24 hours? *Pediatr Neurol* 2004 ; **31** : 342-344.
- 12) Hugen CA, Oudesluys-Murphy AM, Hop WC. Serum sodium levels and probability of recurrent febrile convulsions. *Eur J Pediatr* 1995 ; **154** : 403-405.
- 13) Kiviranta T, Airaksinen EM. Low sodium levels in serum are associated with subsequent febrile seizures. *Acta Paediatr* 1995 ; **84** : 1372-1374.
- 14) Keleş Alp E, Elmaci AM. The association between serum sodium levels and febrile seizures recurrence : Is the degree of hyponatremia a risk factor? *J Pediatr Neurol* 2022 ; **20** : 24-27.
- 15) Kubota J, Higurashi N, Hirano D, et al. Predictors of recurrent febrile seizures during the same febrile illness in children with febrile seizures. *J Neurol Sci* 2020 ; **411** : 116682.

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

解説

有熱時発作における頭部 CT/MRI 検査の意義

有熱時発作を呈した症例が救急受診した際に、頭部 CT/MRI 検査を施行する必要があるかどうかに関して述べる。1996年の米国小児科学会(AAP)ガイドラインでは、初回単純型熱性けいれんに対して頭部 CT/MRI 検査はルーチンには施行すべきでない、と推奨しているが¹⁾、当時はまだ画像検査の普及が少なかったためか、十分な文献報告がなかったようである。以後、画像診断の進歩は著しいが、熱性けいれんに対する有用性はどのように考えられているだろうか。

Garvey らは、有熱時発作症例に比し、無熱時発作症例において画像検査異常が見つかる率がより高いと報告している²⁾。Yücel らは 159 例の複雑型熱性けいれん症例のうち、焦点発作あるいは発作後の神経学的異常所見の持続を認めた 36 症例に頭部 CT 検査を、脳波検査にて焦点性の異常を認めた 9 症例に頭部 MRI 検査をそれぞれ施行した。その結果、頭部 CT 検査で 5 例、頭部 MRI 検査で 2 例において、それぞれ異常所見を認めた。得られた所見は大脳皮質の萎縮、レンズ核の石灰化、白質軟化症などで、急性期の治療方針に影響を与えるものではなかった³⁾。Teng らは初回複雑型熱性けいれん 71 例に頭部 CT/MRI 検査を施行したが、同様に、緊急外科処置を含め何らかの治療介入を要するような異常所見を認めた症例は 1 例もなかったと報告している⁴⁾。頭部 MRI 検査に関しての Hesdorffer らの検討によると、発作発症 1 週間以内に施行した 159 例中 20 例(12.6%)において何らかの異常所見がみられ、単純型に比し発作時間が遷延する焦点発作を伴う場合に有意に異常が見つかりやすい(オッズ比 4.3, 95%CI 1.2 to 15.0)と報告している。異常所見としては皮質形成異常や皮質下の高信号域、白質の異常信号域など、熱性けいれん発症以前から有する異常が多く、くも膜嚢胞や脳室拡大のような発作との関連が低い所見もみられる。いずれも、熱性けいれんに対する救急外来での対応や治療介入に影響を与えないものである⁵⁾。Hesdorffer らは、その後の検討で、発作発症前から存在する MRI での形態的異常は将来、熱性けいれん重積が起こるリスク因子となることも報告しており⁶⁾、頭部 MRI は、むしろ、長期的予後との関連が議論されている。複雑型熱性けいれんに関する Kimia らの報告によると、救急外来で頭部 CT/MRI 検査を施行した 268 例中 4 例(1.5%, 95%CI 0.5 to 4.0%)で臨床的に問題となる異常所見を有しており、内訳は 2 例で脳内出血、1 例が急性散在性脳脊髄炎、1 例が局所性の脳浮腫だった。これらの症例は眼振、麻痺、意識障害

などを認めており、複雑型熱性けいれんでも、発作以外の神経学的所見を欠く場合には頭部 CT/MRI 検査で診断されるべき所見を有することは極めてまれであると結論づけている⁷⁾。2011 年の改訂版 AAP ガイドラインにおいても、単純型熱性けいれんに頭部 CT/MRI 検査はルーチンに施行すべきではないことが再確認されている⁸⁾。

これらの知見を考慮して、熱性けいれんは複雑型であっても、頭部 CT/MRI 検査の救急外来における有用性は極めて限定的であり、その適応は個々の症例で判断されるべきだと考える。ただし、発作後の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、急性脳症との鑑別を考慮し、頭部 MRI 検査を経時的に反復して施行する必要がある(CQ 2-2 参照)。

なお、髄液検査前の画像検査の適応についての考え方に関しては CQ 1-1 を参照されたい。

文献検索式

● PubMed

search(seizures, febrile/diagnosis [mesh] AND(diagnostic imaging OR diagnostic techniques, neurologic))Filters : Publication date from 1983/01/01 to 2020/12/31 ; English ; Japanese

検索結果 111 件

● 医中誌

((熱性けいれん /TH or 熱性けいれん /AL)and((画像診断 /TH or 画像診断 /AL)or(神経系診断 /TH or 神経系診断 /AL)))and (PT= 会議録除く and CK= 幼児(2~5), 小児(6~12), 青年期(13~18))

検索結果 165 件

▶ さらに検索された文献の参考文献や総説などから得られ、委員会で検討して重要と判断した文献も加えた。

文献

- 1) 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.
- 2) Garvey MA, Gaillard WD, Rusin JA, et al. Emergency brain computed tomography in children with seizures : Who is most likely benefit? *J Pediatr* 1998 ; **133** : 664-669.
- 3) Yücel O, Aka S, Yazicioglu L, Cerman O. Role of early EEG and neuroimaging in determination of prognosis in children with complex febrile seizure. *Pediatr Int* 2004 ; **46** : 463-467.
- 4) Teng D, Dayan P, Tyler S, et al. Risk of intracranial pathologic conditions requiring emergency intervention after a first complex febrile seizure episode among children. *Pediatrics* 2006 ; **117** : 304-308.
- 5) Hesdorffer DC, Chan S, Tian H, et al. Are MRI-detected brain abnormalities associated with febrile seizure type? *Epilepsia* 2008 ; **49** : 765-771.
- 6) Hesdorffer DC, Shinnar S, Lax DN, et al. Risk factors for subsequent febrile seizures in the FEBSTAT study. *Epilepsia* 2016 ; **57** : 1042-1047.
- 7) Kimia AA, Ben-Joseph E, Prabhu S, et al. Yield of emergency neuroimaging among children presenting with a first complex febrile seizure. *Pediatr Emerg Care* 2012 ; **28** : 316-321.
- 8) Subcommittee on Febrile Seizures ; American Academy of Pediatrics. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics* 2011 ; **127** : 389-394.

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

解説

熱性けいれんにおける入院適応は医学的な判断のみならず、医療機関の体制や地域性、家族の心配などの社会的要因によって異なる。しかし一般診療医にとって熱性けいれんで受診した患者を入院させたり入院が可能な医療機関に紹介するかは重要な問題であり、その目安となる項目を以下に記載する。

遷延する発作の場合

総論3およびCQ 2-1に記載したように、医療機関を受診した際に発作が5分以上持続している場合はジアゼパムの静注などの薬物投与が必要である。また、遷延する有熱時発作で発症する急性脳症も報告されており^{1,2)}、発作が遷延したり意識障害が持続する場合は急性脳症の可能性がある。発作が遷延した原因や発作の影響、薬剤投与による呼吸抑制などの副作用も考慮して入院での経過観察を考慮する。

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

CQ 1-1に記載したように、乳幼児の有熱時発作において細菌性髄膜炎がみられる頻度は低く³⁻⁵⁾、すべての熱性けいれんの患者を入院させて経過観察することは一般的には不要である。一方、Kimiaらの報告では526例の複雑型熱性けいれんのうち3例が細菌性髄膜炎と診断され、そのうち2例は傾眠、反応性の低下、呼吸抑制、大泉門膨隆と項部硬直などを認めたとされている⁶⁾。米国小児科学会(AAP)が2011年に示した単純型熱性けいれんについての指針においても、髄膜刺激症状や髄膜炎を疑う症状経過がある症例に対しては髄液検査を施行すべきであると推奨されている⁷⁾。これらからは、髄膜刺激症状、大泉門膨隆や神経学的異常所見(四肢の麻痺や眼球偏位など)

がみられる場合は髄膜炎など中枢神経感染症の可能性を考え、画像検査や髄液検査とあわせて入院適応も考慮するのがよいと考えられる。

また、Okumuraらは213回の熱性けいれんについて検討し、93%の発作では発作後30分未満で意識が回復していたと報告している⁸⁾。そのため、発作後に30分以上意識が回復しない場合は、急性脳症など熱性けいれん以外の原因も考慮し入院して経過をみる目安となるであろう。ただし発作後の意識障害の期間は過ぎてても患者はそのまま眠っている場合もあり、呼びかけや痛覚刺激などで意識レベルの評価を行うのがよい。

全身状態が不良、または脱水所見がみられる場合

CQ 1-2の血液検査の適応に記載したように、熱性けいれんで菌血症などの重症感染症を疑うような全身状態の不良がみられたり、脱水所見がみられる場合は血液検査とともに入院での治療が考慮される。

発作が同一発熱機会に繰り返しみられる場合

複雑型熱性けいれんにおいても細菌性髄膜炎の頻度は高くはない⁴⁾。ただしまれながら細菌性髄膜炎など中枢神経感染症の可能性を考慮して入院での経過観察をしてもよい。また発作が繰り返しみられる場合の患者家族の不安や、医療機関の体制、自宅と医療機関の距離などの地域性も考慮して入院適応は検討するのがよいであろう。

上記以外でも診療した医師が入院が必要と考える場合

上記以外の状況においても、現場の医師が入院が望ましいと考えれば入院での経過観察を行ってもよいと考えられる。入院適応には医学的理由以外に社会的側面も考慮される。

文献検索式

- PubMed
 - #01 "Seizures, Febrile" [Mesh] OR "Status Epilepticus" [Mesh]
 - #02 "Hospitalization" [Mesh] OR "Hospitals" [Mesh] OR "Emergency Service, Hospital" [Mesh]
 - #03 "Brain Diseases/diagnosis" [Majr] OR "Encephalitis, Viral/complications" [Majr] OR "Meningitis, Bacterial/epidemiology" [Majr] OR "Unconsciousness/epidemiology" [Majr] OR "Delirium/epidemiology" [Majr]
 - #04 "Child" [Mesh] OR "Infant" [Mesh], #05 #1 AND (#2 OR #3) AND #4
 - #06 ("status epilepticus" [TI] OR "febrile seizure" [TI]) AND (hospital* [TI] OR hospitali* [TIAB]) AND (child* [TIAB] OR infant* [TIAB] OR pediatric* [TIAB] OR paediatric* [TIAB])
 - #07 #5 OR #6, #08 #7 AND 1983 : 2021 [DP]
 - #09 #8 AND (JAPANESE [LA] OR ENGLISH [LA])
 - #10 #9 AND ("Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic" [Mesh] OR "Observational Study" [PT] OR "Observational Studies as Topic" [Mesh] OR (("clinical trial" [TIAB] OR "case control" [TIAB] OR "case comparison" [TIAB]) NOT medline [SB]))
 - 医中誌
 - #01 てんかん重積状態 /TH or 熱性けいれん /TH
 - #02 入院 /TH or 病院 /TH or 病院救急医療サービス /TH
 - #03 脳疾患 ; 診断 /TH or 脳炎 - ウイルス性 ; 合併症 /TH or 髄膜炎 - 細菌性 ; 疫学 /TH or 意識消失 ; 疫学 /TH or せん妄 ; 疫学 /TH
 - #04 #1 and (#2 or #3), #05 小児 /TH, #06 #4 and #5
 - #07 #4 and (CK= 新生児, 乳児(1~23ヶ月), 幼児(2~5), 小児(6~12), 青年期(13~18))
 - #08 (熱性けいれん /TI or 熱性痙攣 /TI or けいれん重積 /TI or てんかん重積 /TI or てんかん発作重積 /TI or 痙攣重積 /TI or 癲癇重積 /TI) and (入院 /TI or 搬送 /TI or 移送 /TI or 病院 /TI or 発作 /TI or 脳疾患 /TI or 脳炎 /TI or 髄膜炎 /TI or 意識消失 /TI or せん妄 /TI) and (小児 /TA or 子供 /TA or 子ども /TA or 患児 /TA or 乳児 /TA or 幼児 /TA)
 - #09 #6 or #7 or #8, #10 #9 and (PDAT=1983 : 2021)
 - #11 #10 and (PT= 原著論文, 総説)
- 検索結果 30件
- 検索結果 219件

▶さらに検索された文献の参考文献や総説などから得られ、委員会で検討して重要と判断した文献も加えた。

② 文献

- 1) Takanashi J, Oba H, Barkovich AJ, et al. Diffusion MRI abnormalities after prolonged febrile seizures with encephalopathy. *Neurology* 2006 ; **66** : 1304-1309 ; discussion 1291.
- 2) Yamanouchi H, Kawaguchi N, Mori M, et al. Acute infantile encephalopathy predominantly affecting the frontal lobes. *Pediatr Neurol* 2006 ; **34** : 93-100.
- 3) Teach SJ, Geil PA. Incidence of bacteremia, urinary tract infections, and unsuspected bacterial meningitis in children with febrile seizures. *Pediatr Emerg Care* 1999 ; **15** : 9-12.
- 4) Trainor JL, Hampers LC, Krug SE, Listernick R. Children with first-time simple febrile seizures are at low risk of serious bacterial illness. *Acad Emerg Med* 2001 ; **8** : 781-787.
- 5) Teran CG, Medows M, Wong SH, Rodriguez L, Varghese R. Febrile seizures : current role of the laboratory investigation and source of the fever in the diagnostic approach. *Pediatr Emerg Care* 2012 ; **28** : 493-497.
- 6) Kimia A, Ben-Joseph EP, Rudloe T, et al. Yield of lumbar puncture among children who present with their first complex febrile seizure. *Pediatrics* 2010 ; **126** : 62-69.
- 7) Subcommittee on Febrile Seizures ; American Academy of Pediatrics. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics* 2011 ; **127** : 389-394.
- 8) Okumura A, Uemura N, Suzuki M, Itomi K, Watanabe K. Unconsciousness and delirious behavior in children with febrile seizures. *Pediatr Neurol* 2004 ; **30** : 316-319.

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

解説

本項で記載するジアゼパム坐剤の投与は CQ 4-1 の発熱時のジアゼパム坐剤予防投与とは違った状況であり、あくまでも外来における応急処置であることに留意していただきたい。熱性けいれんを起こして受診した患者が1日以内に再度の発作を起こして外来を再診するのではという心配は多くの医師がもつものである。一方で、ジアゼパム坐剤の投与が意識レベルの評価を困難にしたり髄膜炎や急性脳症の診断を遅らせるのではないかという危惧も存在する。

ここでは、同一発熱機会の発作再発の予防効果と、髄膜炎や急性脳症の診断への影響に分けて記載をする。

同一発熱機会の熱性けいれんの再発の予防効果

Hirabayashi らは熱性けいれんを起こして病院を受診した 203 例において、外来でジアゼパム坐剤を使用していた時期と使用しなかった時期に分けて、両群で同一発熱機会での発作の再発率を後方視的に比較した。その結果、ジアゼパム坐剤を使用した 95 例では 2 例(2.1%)に再発があったのに対して、ジアゼパム坐剤を使用しなかった 108 例では 16 例(14.8%)に再発がみられ、ジアゼパム坐剤には有意な予防効果がみられた¹⁾。一方で田中らの後方視的観察研究ではジアゼパム坐剤の投与の有無で発作再発に有意な差がなかったと報告されているが、ジアゼパム坐剤使用の基準が決められておらず、結果には多くのバイアスが存在すると考えられる²⁾。船田らによる 341 例の後方視的検討では、ジアゼパム坐剤投与群 134 例で 24 時間以内の発作再発が 3 例(2.2%)、ジアゼパム坐剤非投与群 207 例では 24 時間以内の発作再発は 24 例(11.6%)とジアゼパム坐剤の有意な予防効果がみられた³⁾。これらの結果から、熱性けいれんを起こして来院した患者において外来でジアゼパム坐剤を使用することは発作の再発予防に一定の効果があると考えられる。ただし坐剤を入れなくても再発のみられない患者も多く、ジアゼパム坐剤によるふらつきでの転倒、ジアゼパム坐剤による眠気で髄膜炎や急性脳症の症状がマスクされる危険性などから、ルーチンに熱性けいれん全例においてジアゼパム坐剤を使用する必要はないであろう。

一方で Inoue らは、「熱性けいれん診療ガイドライン 2015」発行前のジアゼパム坐剤を使用することが多かった時期と、ガイドライン発行後のジアゼパム坐剤を使用しないことが多かった時期に分けて比較を行っている。その結果、ジアゼパム坐剤使用例が 2011～2015 年の 156/297 例(53%)から 2016～2018 年は 37/212 例(17%)に減少し、一方で 24 時間以内の熱性けいれん再発は 2011～

2015年の35/297人(12%)から2016～2018年は43/212例(20%)に増加したと報告している⁴⁾。それに伴い、患者の病院の受診、入院も2016～2018年に増加したとしている。

本ガイドラインで示した要約および解説文は、外来でのジアゼパム坐剤の使用を否定するものではなく、適応は各医療機関の体制や自宅と医療機関の距離などの地域性、家族の心配などを考慮して決めるのがよいと考えられる。

ジアゼパム坐剤使用による髄膜炎や急性脳症の診断への影響

有熱時発作を起こして来院した患者に外来でジアゼパム坐剤を使用することが髄膜炎や急性脳症などの診断に影響するかについては参考のできる文献が見つからなかった。これは、有熱時発作全体のうちで中枢神経感染症が原因の患者はまれで前方視的ランダム化比較試験や観察研究もむずかしいためと考えられる。外来でジアゼパム坐剤を使用する場合にはジアゼパム坐剤が意識レベルの低下や神経学的異常所見をマスクしてしまう可能性も考慮し、髄膜刺激症状、大泉門膨隆や神経学的異常所見(四肢の麻痺や眼球偏位など)などの中枢神経感染症を疑う所見がないかに留意したうえで使用するのが望ましい。

文献検索式

● PubMed

#01 "Seizures, Febrile/drug therapy" [Mesh] OR "Seizures, Febrile/prevention and control" [Mesh]

#02 "Diazepam" [Mesh], #03 "Suppositories" [Mesh], #04 #1 AND #2 AND #3

#05 ("febrile seizure" [TI] OR "febrile seizures" [TI] OR "febrile convulsion" [TI] OR "febrile convulsions" [TI]) AND diazepam [TI]

#06 #4 OR #5, #07 #6 AND 1983 : 2021 [DP], #08 #7 AND (JAPANESE [LA] OR ENGLISH [LA])

検索結果 43件

● 医中誌

#01 熱性けいれん /TH, #02 Diazepam/TH, #03 坐剤 /TH, #04 #1 and #2 and #3

#05 (熱性けいれん /TI or 熱性痙攣 /TI or けいれん重積 /TI or てんかん重積 /TI or てんかん発作重積 /TI or 痙攣重積 /TI or 癲癇重積 /TI) and (Diazepam /TI or ジアゼパム /TI) and (坐薬 /TA or 坐剤 /TA or 座薬 /TA)

#06 #4 or #5, #07 #6 and (PDAT=1983 : 2021)

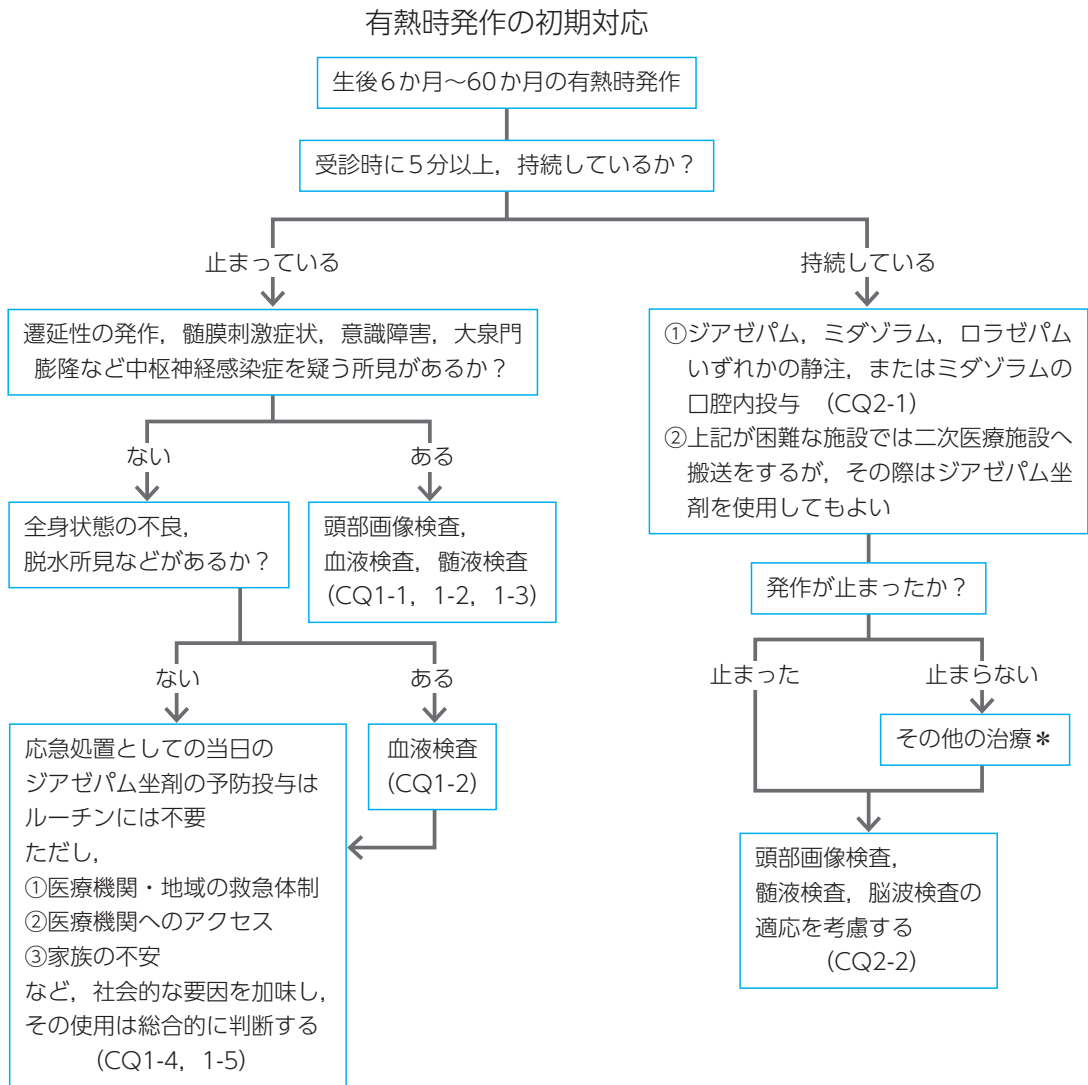
検索結果 145件

▶さらに検索された文献の参考文献や総説などから得られ、委員会で検討して重要と判断した文献も加えた。

文献

- 1) Hirabayashi Y, Okumura A, Kondo T, et al. Efficacy of a diazepam suppository at preventing febrile seizure recurrence during a single febrile illness. *Brain Dev* 2009 ; **31** : 414-418.
- 2) 田中政幸, 近江園善一. 有熱性けいれんの診断及び治療. *日小児会誌* 2009 ; **113** : 701-705.
- 3) 船田桂子, 田村雅人, 秋山奈緒, ら. 熱性けいれん頓挫後 24 時間以内の再発を予防するためのジアゼパム坐剤の効果. *小児臨* 2015 ; **68** : 1731-1736.
- 4) Inoue M, Adachi S, Kawakami I, Koga H. Change in the strategy for prophylactic diazepam use for febrile seizures and the impact on seizure recurrence within 24 h. *Seizure* 2020 ; **75** : 70-74.

●有熱時発作の初期対応フローチャート



抗てんかん薬の静注や画像検査、髄液検査、血液検査の施行が困難な医療機関の場合は二次医療機関へ搬送して行う。

*その他の治療：ミダゾラム持続静注、フェノバルビタール静注、ホスフェニトイン静注など
薬剤参考投与量

- ・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(プロラム[®])
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