

第 2 部

各論

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

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

解説

てんかん重積状態の治療について、熱性けいれんに限った報告は少ないため、てんかんなどほかの原因も含めた小児の発作の初期治療で用いられる第一選択薬について検討した結果を記載する。なお、**総論 3** で述べたようにてんかん重積状態の持続時間の定義は 30 分よりも短くされる傾向があり、乳幼児においてはまだ十分なデータはないが、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。

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後の症状の可能性がある^{1, 2)}。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。

発作を止めるための第一選択の静注薬としてはジアゼパム、ミダゾラム、ロラゼパムがある。以下の解説のようにこれらの 3 種類の静注薬はいずれも小児のてんかん重積状態の治療の有効性が示されており、発作が 5 分以上続いている場合はジアゼパム、ミダゾラム、ロラゼパムのいずれかを静注すべきである。またミダゾラムの口腔、鼻腔、筋注投与は、ジアゼパム静注と同等の発作消失

効果があり、静注ルート確保の時間も含めればミダゾラム非静注薬を用いた場合のほうが発作消失までの時間が短いとの報告があるため、静脈ルートの確保に時間を要すると考えられる場合にはミダゾラムの非静脈投与を行うべきである。2021年現在、日本ではミダゾラムの口腔用液は市販されているが、ミダゾラムの鼻腔投与薬は市販されておらず、ミダゾラムの筋注も麻酔前投薬としての承認のみである。

なお、第一選択薬で止まらない場合の治療薬については本学会にて作成された「小児けいれん重積治療ガイドライン」にゆずるとして、本ガイドラインでは取り扱わなかった。

ジアゼパム静注

前方視的ランダム化比較試験で小児の発作に対するジアゼパム静注とミダゾラム鼻腔投与または筋注、ロラゼパム静注を比較した研究において、ジアゼパム 0.2~0.4 mg/kg(体重)の静注で 54~100%の発作は消失しており、熱性けいれんの報告では 92%で発作が消失している³⁻⁶⁾。Mahmoudianらは受診時に発作が持続している小児 70人においてジアゼパム 0.2 mg/kg 静注かミダゾラム 0.2 mg/kg 鼻腔投与を行い、全例で 10分以内に発作は止まり、同等の有効性があると報告している⁶⁾。Chamberlainらは 10分以上発作が持続している小児 24人にジアゼパム 0.3 mg/kg(最大 10 mg)静注かミダゾラム 0.2 mg/kg(最大 7 mg)筋注を行い、ジアゼパム静注群とミダゾラム筋注群それぞれ 1人を除いて発作が消失したとしている⁴⁾。Appletonらは受診時に発作が持続している小児 86人にジアゼパム 0.3~0.4 mg/kg 静注(静脈ラインが確保できないときは注腸)かロラゼパム 0.05~0.1 mg/kg 静注(静脈ラインが確保できないときは注腸)を行い、ジアゼパム静注では 54%の発作が 1回の静注で消失、ロラゼパム静注では 70%の発作が 1回の静注で消失し、ロラゼパムのほうが有効性は高かったと報告している³⁾。Lahatらは 10分以上発作が持続している熱性けいれんの小児 44人 52機会にジアゼパム 0.3 mg/kg(最大 10 mg)静注かミダゾラム 0.2 mg/kg(最大 10 mg)の鼻腔投与を行い、ジアゼパム静注群 26機会中 24機会(92%)、ミダゾラム鼻腔投与群 26機会中 23機会(88%)で発作が消失したと報告している⁵⁾。

上記の報告において、発作持続以外でジアゼパム静注による呼吸抑制、徐脈などの副作用は認められていない³⁻⁶⁾。

ミダゾラム静注

てんかん重積状態の適応が承認されたミダゾラム静注薬が 2014年 12月に市販された。ミダゾラム、ロラゼパム、ジアゼパムを第一選択薬として小児の発作に使用した前方視的ランダム化比較試験が 1つ確認された⁷⁾。Gathwalaらはミダゾラム 0.1 mg/kg、ロラゼパム 0.1 mg/kg、ジアゼパム 0.3 mg/kgを第一選択薬としてそれぞれ 40例に使用し、発作が消失するまでの時間には 3剤で有意差はなく、発作の再発率にも有意差はなかったと報告している⁷⁾。また、呼吸抑制や過剰な傾眠はジアゼパムに多く、ミダゾラムとロラゼパムには差はなかったとしている。

日本における後方視的な観察研究では、Hayashiらは小児のてんかん重積状態に対する後方視的な観察研究を行い、第一選択でミダゾラムの静注をした 70人においては 74%の発作が消失したと報告している⁸⁾。吉川らはけいれん重積状態に対してミダゾラムの静注を行った小児の後方視的な観察研究を行い、第一選択薬でミダゾラムの静注をした 42機会のうち 35機会(83%)で発作が消失したと報告している⁹⁾。

Hayashiらの報告では 10%の機会にミダゾラム静注によると考えられる呼吸抑制⁸⁾、吉川らの報告では 89機会中 1例で興奮状態、1例で呼吸抑制が認められた⁹⁾。

ロラゼパム静注

てんかん重積状態の適応が承認されたロラゼパム静注薬が 2019年 2月に市販された。小児の発作に対するロラゼパム静注とジアゼパム静注を比較した前方視的ランダム化比較試験が 3つ確認さ

れた^{3, 7, 10}。Appleton らの報告では、最初の静注から 7～8 分で発作が続いていて 2 回目の静注を必要とした患者はロラゼパム群 27 例で 30%、ジアゼパム群 34 例で 35% と、ロラゼパムのほうが薬剤追加例が少なかった³。Chamberlain らの報告では 10 分以内に発作消失し 30 分以内の発作再発がみられなかった例はロラゼパム 133 例のうち 72.9%、ジアゼパム 140 例のうち 72.1% で、両者に有意な差はみられなかった¹⁰。Gathwala らの報告では、ミダゾラム 0.1 mg/kg、ロラゼパム 0.1 mg/kg、ジアゼパム 0.3 mg/kg を第一選択薬としてそれぞれ 40 例に使用し、発作が消失するまでの時間には 3 剤で有意差はなく、発作の再発率にも有意差はなかったと報告している⁷。

有害事象については、Appleton らの報告では呼吸抑制はロラゼパム群で 1 人(4%)、ジアゼパム群で 7 人(21%)。Chamberlain らの報告では、呼吸補助を必要とした例がロラゼパム群で 17.6%、ジアゼパム群で 16.0% と差はみられず、ロラゼパム群で傾眠が多かったとしている。Gathwala らの報告では呼吸抑制はジアゼパム群の 1 人のみ、過剰な傾眠はジアゼパム群で有意に多かった〔ロラゼパム 4 人(10%)、ジアゼパム 18 人(45%)、ミダゾラム 3 人(7.5%)〕。

上記の 3 つの論文について行われたシステマティックレビューが Cochrane Database Syst Rev に掲載されている¹¹。このシステマティックレビューによれば、静注薬はいずれも有効で有害事象は少ないとされている。ただしロラゼパムはジアゼパムより呼吸抑制が少ないとされている¹¹。

静注以外の投与方法

日本においてミダゾラムの口腔投与薬が 2020 年 12 月に市販された。ジアゼパムの注腸用液剤、ミダゾラムの鼻腔投与薬は市販されておらず、ミダゾラムの筋注も麻酔前投薬としての承認のみである。なお、ジアゼパムの固形の坐剤は有効血中濃度に達するのが投与後約 30 分と報告されており¹²、吸収に時間がかかり液剤と同等には扱えないことに注意していただきたい。

ミダゾラム口腔投与とジアゼパム静注のランダム化比較試験では、静脈ルートを確保する時間を含めると、発作消失までの時間はミダゾラム口腔投与で 2.39 ± 1.04 分、ジアゼパム静注で 2.98 ± 1.01 分と、ミダゾラム口腔投与のほうが短かったと報告されている¹³。また、いずれの群も重大な有害事象はなかったとされている。

ミダゾラム筋注とジアゼパム静注またはロラゼパム静注のランダム化比較試験では、ミダゾラム筋注はジアゼパム静注やロラゼパム静注と同等以上の有効性があると報告されている^{4, 12}。呼吸障害などの安全性はミダゾラム筋注とジアゼパム静注やロラゼパム静注で差はなかったと報告されている^{4, 14, 15}。

ミダゾラム鼻腔投与とジアゼパム静注のランダム化比較試験では、ミダゾラム鼻腔投与はジアゼパム静注と同等の効果があり^{5, 6, 16}、病院到着から発作停止までの時間はミダゾラム鼻腔投与のほうが短かったとの報告がある^{5, 16}。

小児の発作に対するジアゼパム注腸とミダゾラム口腔投与の前方視的ランダム化比較試験では、両者の有効性及び投与から発作が止まるまでの時間には有意差はなかったとの報告^{17, 18}、またはミダゾラム口腔投与のほうが有効性が高く発作が速く消失するとの報告がある^{19, 20}。呼吸や循環合併症はミダゾラム口腔投与とジアゼパム注腸で有意な差はみられていない¹⁷⁻¹⁹。

システマティックレビューにおいても、ミダゾラムの口腔、鼻腔投与、筋注はジアゼパムの静注と同等の効果があり、速く投与ができるため速く効くことが報告されている^{11, 19-21}。またミダゾラム口腔投与はジアゼパム注腸と同等以上の効果があり、速く効くことが報告されている^{11, 21-23}。

以上から、ミダゾラムの鼻腔投与、口腔投与、筋注、ジアゼパムの注腸は静脈ルートが確保できていない小児における発作の治療として有効と考えられる。

ジアゼパムの固形の坐剤は有効血中濃度に達するのが投与後約 30 分と報告されており⁹、早急に発作を止める目的には向かないが、施設の体制や安全上から静注薬の使用が困難な場合はジアゼパム坐剤を使用しておくことで二次医療機関へ搬送する間に効果がみられる可能性がある。

なお、抱水クロラール坐剤と注腸用キットはわが国において「静脈注射が困難なけいれん重積状

態」の適応が認可されている。特に抱水クロラール注腸用キットは液剤を直接注腸できるので速効性が期待される。ただし、2021年12月時点においては軽症胃腸炎に伴うけいれん群発などに使用した報告はあるが、小児のてんかん重積の第一選択薬としての多数例の検討はまだみられない。

文献検索式

● PubMed

- #01 "Status Epilepticus/drug therapy" [Majr] OR "Seizures, Febrile/drug therapy" [Majr]
 #02 "Anticonvulsants/administration and dosage" [Majr] OR "Anticonvulsants/therapeutic use" [Majr] OR "Midazolam/administration and dosage" [Majr] OR "Diazepam/therapeutic use" [Mesh] OR "Chloral Hydrate" [Mesh]
 #03 (Seizure*[TI] OR "Status Epilepticus" [TI]) AND (Anticonvulsant*[TIAB] OR Midazolam [TIAB] OR Diazepam [TIAB] OR "Chloral Hydrate" [TIAB]) AND (treatment [TI] OR therap* [TI])
 #04 (#1 AND #2) OR #3, #05 #4 AND 1983 : 2021 [DP], #06 #5 AND (JAPANESE [LA] OR ENGLISH [LA])
 #07 #6 AND ("Meta-Analysis" [PT] OR "Meta-Analysis as Topic" [Mesh] OR "meta-analysis" [TIAB])
 #08 #6 AND ("Cochrane Database Syst Rev" [TA] OR "Systematic Review" [PT] OR "Systematic Reviews as Topic" [Mesh] OR "systematic review" [TIAB])
 #09 #6 AND ("Practice Guideline" [PT] OR "Practice Guidelines as Topic" [Mesh] OR "Consensus" [Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic" [Mesh] OR "Consensus Development Conference" [PT] OR guideline*[TI] OR consensus [TI])
 #10 #7 OR #8 OR #9
 #11 #6 AND ("Randomized Controlled Trial" [PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic" [Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline [SB]))
 #12 #6 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])
 #13 (#11 OR #12) NOT #10
 検索結果 215 件

● 医中誌

- #01 てんかん重積状態 /TH and (SH= 治療, 薬物療法)
 #02 熱性けいれん /TH and (SH= 治療, 薬物療法)
 #03 抗けいれん剤 /TH or Midazolam/TH or Diazepam/TH or "Chloral Hydrate" /TH
 #04 (#1 or #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 (抗けいれん剤 /TI or 抗てんかん剤 /TI or 抗けいれん薬 /TI or 抗てんかん薬 /TI or 抗痙攣剤 /TI or 抗痙攣薬 /TI or 抗癲癇剤 /TI or 抗癲癇薬 /TI or Midazolam /TI or ミダゾラム /TI or Diazepam /TI or ジアゼパム /TI or "Chloral Hydrate" /TI or 抱水クロラール /TI)
 #06 #4 or #5, #07 #6 and (PDAT=1983 : 2021), #08 #7 and (PT= 原著論文, 総説)
 検索結果 411 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。
 ▶文献は2013年1月に検索し、2013年3月に追加検索を行った。2021年のガイドラインの改訂において2021年1月に追加検索を行った。

文献

- 1) Yamamoto N. Prolonged nonepileptic twilight state with convulsive manifestations after febrile convulsions : a clinical and electroencephalographic study. *Epilepsia* 1996 ; **37** : 31-35.
- 2) Specchio N, Cusmai R, Volkov J, Montaldo P, Vigeveno F. Occurrence of a prolonged nonepileptic motor status after a febrile seizure. *Epilepsia* 2006 ; **47** : 1079-1081.
- 3) Appleton R, Sweeney A, Choonara I, Robson J, Molyneux E. Lorazepam versus diazepam in the acute treatment of epileptic seizures and status epilepticus. *Dev Med Child Neurol* 1995 ; **37** : 682-688.
- 4) Chamberlain JM, Altieri MA, Futterman C, Young GM, Ochsenschlager DW, Waisman Y. A prospective, randomized study comparing intramuscular midazolam with intravenous diazepam for the treatment of seizures in children. *Pediatr Emerg Care* 1997 ; **13** : 92-94.
- 5) Lahat E, Goldman M, Barr J, Bistritzer T, Berkovitch M. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children : prospective randomised study. *BMJ* 2000 ; **321** : 83-86.
- 6) Mahmoudian T, Zadeh MM. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating acute seizures in children. *Epilepsy Behav* 2004 ; **5** : 253-255.
- 7) Gathwala G, Goel M, Singh J, Mittal K. Intravenous diazepam, midazolam and lorazepam in acute seizure control. *Indian J Pediatr* 2012 ; **79** : 327-332.
- 8) Hayashi K, Osawa M, Aihara M, et al. Efficacy of intravenous midazolam for status epilepticus in childhood. *Pediatr Neurol* 2007 ; **36** : 366-372.

- 9) 吉川秀人, 山崎佐和子. 小児けいれん重積症に対するミダゾラム静注療法の検討. てんかん研 2004 ; **22** : 180-185.
- 10) Chamberlain JM, Okada P, Holsti M, et al. Lorazepam vs diazepam for pediatric status epilepticus : a randomized clinical trial. *JAMA* 2014 ; **311** : 1652-1660.
- 11) McTague A, Martland T, Appleton R. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 ; **1** : CD001905.
- 12) Minagawa K, Miura H, Mizuno S, Shirai H. Pharmacokinetics of rectal diazepam in the prevention of recurrent febrile convulsions. *Brain Dev* 1986 ; **8** : 53-59.
- 13) Talukdar B, Chakrabarty B. Efficacy of buccal midazolam compared to intravenous diazepam in controlling convulsions in children : a randomized controlled trial. *Brain Dev* 2009 ; **31** : 744-749.
- 14) Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2012 ; **366** : 591-600.
- 15) Shah I, Deshmukh CT. Intramuscular midazolam vs intravenous diazepam for acute seizures. *Indian J Pediatr* 2005 ; **72** : 667-670.
- 16) Javadzadeh M, Sheibani K, Hashemieh M, Saneifard H. Intranasal midazolam compared with intravenous diazepam in patients suffering from acute seizure : a randomized clinical trial. *Iran J Pediatr* 2012 ; **22** : 1-8.
- 17) Scott RC, Besag FM, Neville BG. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence : a randomised trial. *Lancet* 1999 ; **353** : 623-626.
- 18) Baysun S, Aydin OF, Atmaca E, Güner YKY. A comparison of buccal midazolam and rectal diazepam for the acute treatment of seizures. *Clin Pediatr (Phila)* 2005 ; **44** : 771-776.
- 19) McIntyre J, Robertson S, Norris E, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children : a randomised controlled trial. *Lancet* 2005 ; **366** : 205-210.
- 20) Ashrafi MR, Khosroshahi N, Karimi P, et al. Efficacy and usability of buccal midazolam in controlling acute prolonged convulsive seizures in children. *Eur J Paediatr Neurol* 2010 ; **14** : 434-438.
- 21) Appleton R, Macleod S, Martland T. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 ; **3** : CD001905.
- 22) Sofou K, Kristjánsdóttir R, Papachatzakis NE, Ahmadzadeh A, Uvebrant P. Management of prolonged seizures and status epilepticus in childhood : a systematic review. *J Child Neurol* 2009 ; **24** : 918-926.
- 23) McMullan J, Sasson C, Pancioli A, Silbergleit R. Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults : a meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2010 ; **17** : 575-582.

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

解説

てんかん重積状態で来院した患者において発熱がみられても、発熱はてんかん発作の結果である場合もあり、有熱時発作に限らず広くてんかん重積状態の原因を鑑別の念頭におく必要がある。そのため、一般血液生化学、アンモニア、血液ガス分析などの血液検査は有用である。ただし本 CQ では、それらを行ったあとの遷延性の有熱時発作における頭部画像、脳波、髄液検査に焦点を当てて解説する。特に、急性脳炎・脳症、細菌性髄膜炎の鑑別について、熱性けいれん重積状態による海馬の障害の検出という 2 つの観点に分けて述べる。

なお、総論 3 で記載したように熱性けいれん重積状態の持続時間の定義には、5 分以上持続している場合(t1)と、発作が 30 分以上持続または意識なく反復する場合(t2)の 2 つの time point がある。本章における画像、髄液検査、脳波検査などの対象は t2 の 30 分以上持続または意識なく反復する発作が中心となる。

急性脳炎・脳症、細菌性髄膜炎の鑑別のための検査

発熱時のてんかん重積状態がみられる急性脳症が知られており、熱性けいれん重積状態との鑑別が重要である。Takanashi らが報告した「二相性けいれんと拡散低下を呈する急性脳症(AESD)」では、発熱時の重積発作がみられたあとに、様々な程度の意識障害が数日続き、4~6 病日に発作が再発、群発する。AESD では最初の重積発作がみられたときの頭部 MRI 検査は正常のことが多いが、数日後の発作群発がみられたときには拡散強調像で両側または片側の皮質下白質の高信号がみられる¹⁾。Yamanouchi らも前頭葉優位の皮質下白質に拡散強調像で高信号を示す急性脳症を「前頭葉を主として障害する乳幼児急性脳症(AIEF)」として報告している²⁾。けいれん重積型急性脳症とよばれる急性脳症も同様の病態である。これらの報告から、熱性けいれん重積状態と考えられても意識

の回復不良、発作の再発がみられる場合は、初回頭脳 MRI 検査が正常でも、頭脳 MRI 検査の再度の撮像が有用である。

発熱時けいれん重積状態がみられる急性脳症では急性期の脳波検査で徐波やてんかん(性)放電〔てんかん(性)発射〕がみられる頻度は高く(16 例中 15 例)、脳波検査も急性脳症の鑑別に有用と考えられる¹⁾。なお、熱性けいれんにおける脳波検査の有用性については CQ 3-1 に記載されているので参照していただきたい。30 分以上の有熱時のてんかん重積状態がみられた小児において、意識回復までの時間や血液検査として静脈血ガス pH、ALT、血糖、クレアチニン、アンモニアを用いたスコアによって急性脳症と熱性けいれん重積を鑑別する試みも報告されている³⁾。

CQ 1-1 で述べたように単純型、複雑型を含め髄液検査は神経学的異常や髄膜刺激症状などを伴わない熱性けいれんでは通常は必要ではないと考えられるが、発熱に伴う重積発作では通常の熱性けいれんよりも細菌性髄膜炎の頻度が高いとの報告がある。Chin らの報告では、発熱時のけいれん重積状態を起こした 24 例中の 9 例で髄液検査が行われ 4 例(17%)で細菌性髄膜炎がみられた⁴⁾。4 例中 1 例は水頭症に対する VP シャントが留置されている患者だったが、残りの 3 例は発症前は健常で髄膜刺激症状もみられなかった。このことから熱性けいれん重積状態においては、全例で髄液検査が必要とはいえないが、重積発作でない熱性けいれんよりも髄液検査の適応を考慮してよいと考えられる。

熱性けいれん重積状態における頭脳 MRI 検査、脳波検査、髄液検査

熱性けいれん重積状態とのちの側頭葉てんかんの発症の関連には多くの議論があり、側頭葉てんかん発症の予測に役立つかを検討するために熱性けいれん重積状態における頭脳 MRI 検査や脳波検査の検討がされている。米国では FEBSTAT study とよばれる 30 分以上の熱性けいれん重積状態のみられた 199 例の前方視的多施設共同研究が行われており、頭脳 MRI 所見や脳波検査についての報告がある。ただし、側頭葉てんかん発症の予測に役立つには長期間の経過観察が必要で、まだ結論は出ていない。

熱性けいれん重積状態を起こしたあと、数日以内の頭脳 MRI 検査(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、所見がみられる頻度は報告により 2~64% と開きがある⁵⁻⁹⁾。この頻度の違いは撮像時期、撮像方法(T2 強調像、拡散強調像)、画像の評価基準、発作の持続時間などの違いによるかもしれない。FEBSTAT study では 30 分以上の熱性けいれん重積状態のみられた小児 199 例中 22 例(11%)で発作後 72 時間以内の T2 強調像で海馬の高信号がみられた⁸⁾。また海馬の形成異常は 199 例中 20 例でみられ海馬の回転異常が 15 例と最も多かった⁸⁾。Provenzale らの報告では 30 分以上の熱性けいれん重積状態の 72 時間以内の T2 強調像で 11 例中 7 例(64%)に海馬の高信号がみられた⁶⁾。Hesdorffer らの報告では 15 分以上の熱性けいれんの 72 時間以内の頭脳 MRI 検査で 21 例中 7 例で皮質下構造の高信号などを含む異常がみられた⁵⁾。Yokoi らの報告では 30 分以上の熱性けいれん重積状態の 72 時間以内の拡散強調像で 22 例中 6 例で片側海馬の高信号がみられた⁹⁾。一方で Tanabe らの報告では 15 分以上の熱性けいれん 52 例で 1 週間以内に頭脳 MRI 検査を行い 1 例でのみ T2 強調像、FLAIR 像で片側海馬の高信号がみられた⁷⁾。ただし、これらの所見が将来の側頭葉てんかん発症の予測という臨床的な有用性をもつかはまだ明らかでない。

30 分以上の熱性けいれん重積状態の後 72 時間以内の脳波検査で 199 例中 90 例(45%)に異常がみられると報告されている¹⁰⁾。多くみられる脳波検査所見は局在性の徐波(199 例中 47 例)、局在性の背景活動抑制(199 例中 25 例)で、特に側頭部に認められやすい。てんかん放電は 13 例(6.5%)にみられた。局在性徐波は焦点発作(部分発作)や T2 強調像で海馬の高信号のある患者でみられやすく、局在性抑制も T2 強調像で海馬の高信号のある患者でみられやすかった。

熱性けいれん重積状態における髄液検査が FEBSTAT study において 136 例で行われ、細胞数が 4/mm² 以上のことは 7%、髄液蛋白が 60 mg/dL より高かったのは 2.3% のみと報告されている¹¹⁾。熱性けいれん重積状態において髄液細胞数や蛋白が増加することはまれであり、髄液検査所見は急

性脳炎、髄膜炎との鑑別に有用と考えられる。

文献検索式

- PubMed
#01 (“Status Epilepticus/pathology” [Majr] OR “Seizures, Febrile/pathology” [Majr]) AND (“Magnetic Resonance Imaging” [Mesh] OR “Electroencephalography” [Mesh])
#02 (“Status Epilepticus/cerebrospinal fluid” [Mesh] OR “Seizures, Febrile/cerebrospinal fluid” [Mesh]) AND (“Status Epilepticus” [Mesh] OR “Seizures, Febrile” [Mesh]) AND “Spinal Puncture” [Mesh])
#03 “Child” [Mesh] OR “Infant” [Mesh] , #04 (#1 OR #2) AND #3
#05 (“status epilepticus” [TI] OR “febrile seizure” [TI]) AND (“magnetic resonance imaging” [TIAB] OR MRI [TIAB] OR “cerebrospinal fluid” [TIAB] OR CSF [TIAB] OR electroencephalography [TIAB] OR Electroencephalogram* [TIAB] OR EEG [TIAB] OR “spinal puncture” [TIAB]) AND (child* [TIAB] OR infant* [TIAB] OR girl* [TIAB] OR boy [TIAB] OR pediatric* [TIAB] OR paediatric* [TIAB])
#06 #4 OR #5, #07 #6 AND 1983 : 2021 [DP], #08 #7 AND (JAPANESE [LA] OR ENGLISH [LA])
検索結果 499 件
- 医中誌
#01 てんかん重積状態 /TH or 熱性けいれん /TH
#02 MRI/TH or 脳波記録法 /TH or 髄液 /TH or 脊椎穿刺 /TH
#03 #1 and #2, #04 #3 and 小児 /TH, #05 #3 and (CK= 新生児, 乳児(1~23ヶ月), 幼児(2~5), 小児(6~12), 青年期(13~18))
#06 (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 (“Magnetic Resonance Imaging” /TA or MRI /TA or 脳波 /TA or EEG /TA or 脳電位 /TA or 脳電図 /TA or 髄液 /TA or 腰椎穿刺 /TA or 脊椎穿刺 /TA) and (小児 /TA or 子供 /TA or 子ども /TA or こども /TA or 患児 /TA or 乳児 /TA or 幼児 /TA) and (診断 /TA or 検査 /TA)
#07 #4 or #5 or #6, #08 #7 and (PDAT=1983 : 2021), #09 #8 and (PT= 原著論文, 総説)
検索結果 384 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。
▶文献は2013年1月に検索し、2014年3月に追加検索を行った。2021年のガイドラインの改訂において2021年1月に追加検索を行った。

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) 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.
- 4) Chin RFM, Neville BGR, Scott RC. Meningitis is a common cause of convulsive status epilepticus with fever. *Arch Dis Child* 2005 ; **90** : 66-69.
- 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) Provenzale JM, Barboriak DP, VanLandingham K, MacFall J, Delong D, Lewis DV. Hippocampal MRI signal hyperintensity after febrile status epilepticus is predictive of subsequent mesial temporal sclerosis. *AJR Am J Roentgenol* 2008 ; **190** : 976-983.
- 7) Tanabe T, Hara K, Shimakawa S, Fukui M, Tamai H. Hippocampal damage after prolonged febrile seizure : one case in a consecutive prospective series. *Epilepsia* 2011 ; **52** : 837-840.
- 8) Shinnar S, Bello JA, Chan S, et al. MRI abnormalities following febrile status epilepticus in children : the FEBSTAT study. *Neurology* 2012 ; **79** : 871-877.
- 9) Yokoi S, Kidokoro H, Yamamoto H, et al. Hippocampal diffusion abnormality after febrile status epilepticus is related to subsequent epilepsy. *Epilepsia* 2019 ; **60** : 1306-1316.
- 10) Nordli Jr DR, Moshé SL, Shinnar S, et al. Acute EEG findings in children with febrile status epilepticus : results of the FEBSTAT study. *Neurology* 2012 ; **79** : 2180-2186.
- 11) Frank LM, Shinnar S, Hesdorffer DC, et al. Cerebrospinal fluid findings in children with fever-associated status epilepticus : results of the consequences of prolonged febrile seizures (FEBSTAT) study. *J Pediatr* 2012 ; **161** : 1169-1171.