

# 小児 熱性けいれん

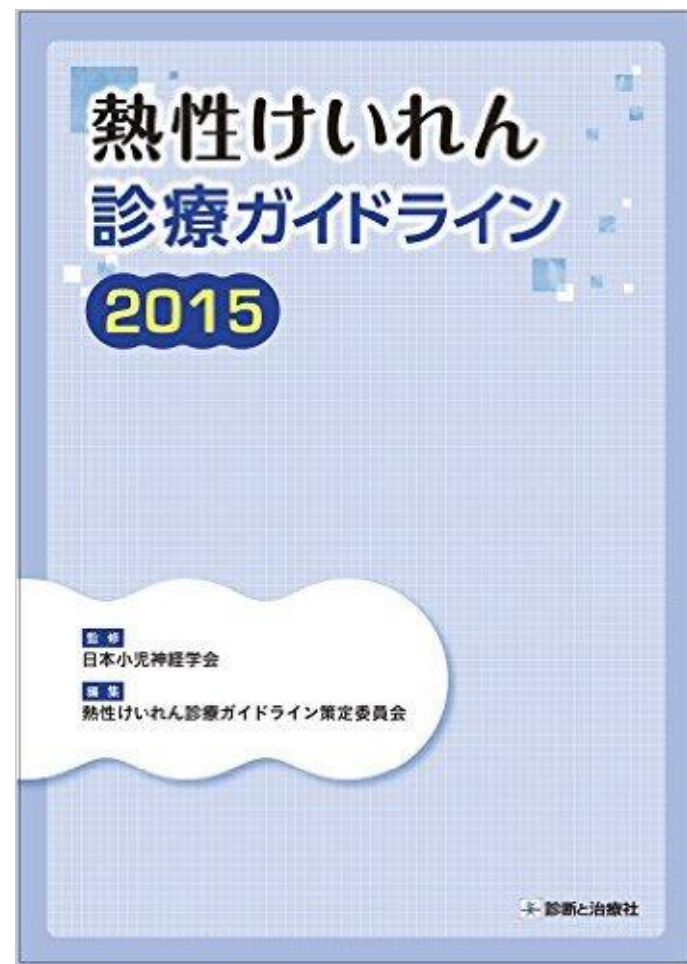
---

2015年11月16日ランチオンセミナー  
研修医 丸尾菜奈



# はじめに

- ・熱性けいれんは小児期のけいれんの中で最も高頻度にみられる疾患
- ・主に6か月～5歳の乳幼児期  
特に1～2歳に多い
- ・日本人の有病率:7～11%  
諸外国より高い
- ・1996年以來18年ぶりに診療ガイドラインが改訂された



# 熱性けいれんとは

## <定義>

主に生後6～60か月までの乳幼児に起こる、  
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）

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。

# 単純型と複雑型

3項目中1つ以上をもつものを“複雑型熱性けいれん”と定義

## 1) 焦点発作(部分発作)の要素

- ・体の一部分に優位にみられる焦点性運動発作
- ・半身けいれんや眼球偏位など左右差のある発作
- ・一点凝視や動作停止のみでけいれんを伴わない意識障害

## 2) 15分以上持続する発作

## 3) 一発熱機会内の、通常は24時間以内に複数回反復する発作

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

- ・複雑型はてんかん発症関連因子の一つ

# 熱性けいれん重積状態の定義

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

30分以上と定義されることが多い



# 初期対応:けいれんが頓挫している場合

髄膜刺激症状、意識障害、大泉門膨隆など中枢神経感染症を疑う所見

なし

全身状態不良  
脱水所見など

あり

頭部画像検査  
血液検査  
髄液検査

なし

当日のジアゼパム坐薬  
の予防投与はルーチン  
には不要

あり

血液検査

入院で精査加療

# 意識障害を疑うべき身体所見

- ・周囲の刺激に対する反応が乏しい
- ・異常な呼吸パターンの存在（神経障害、代謝障害を示す）
- ・目的のない四肢の運動、不随意運動
- ・姿勢異常（除脳硬直、除皮質硬直など）
- ・眼球運動障害（落葉現象、眼振など）
- ・瞳孔径と対光反射の異常
- ・眼底検査での異常（網膜出血、乳頭浮腫）

# 初期対応:けいれんが頓挫している場合

髄膜刺激症状、意識障害、大泉門膨隆など中枢神経感染症を疑う所見

なし

全身状態不良  
脱水所見など

あり

頭部画像検査  
血液検査  
髄液検査

なし

当日のジアゼパム坐薬  
の予防投与はルーチン  
には不要

あり

血液検査

入院で精査加療



# けいれん頓挫後に外来でジアゼパム坐薬を使用することの是非

→ジアゼパム坐薬(ダイアップ坐薬)をルーチンにいれる必要はない

## <メリット>

発作の再発率は、使用群 : 未使用群 = 2.1% : 14.8%

→発作の再発予防に一定の効果はある

## <デメリット>

- ・ジアゼパム坐薬未使用でも再発しない例も多い
- ・副作用によるふらつきでの転倒や、眠気により髄膜炎や急性脳症の症状がマスクされる危険性がある

# 初期対応：けいれんが持続している場合

気道確保、酸素投与、vital signチェック

血管確保

確保

確保困難

ジアゼパム(セルシン) 0.2~0.4mg/kg 静注  
ミダゾラム(ドルミカム) 0.1~0.3 mg/kg 静注

ジアゼパム(液剤)  
0.5mg/kg 注腸  
ミダゾラム 0.2mg/kg  
鼻腔・口腔投与、筋注

発作は止まったか？

止まらない

頓挫

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

頭部画像検査、髄液検査、脳波検査の適応を考慮

# 脳波検査は必要か？

- ・単純型熱性けいれん：ルーチンに行う必要はない
- ・複雑型熱性けいれん：てんかん放電の検出率が高いと報告されているが、てんかん発症予防の臨床的意義は確立していない

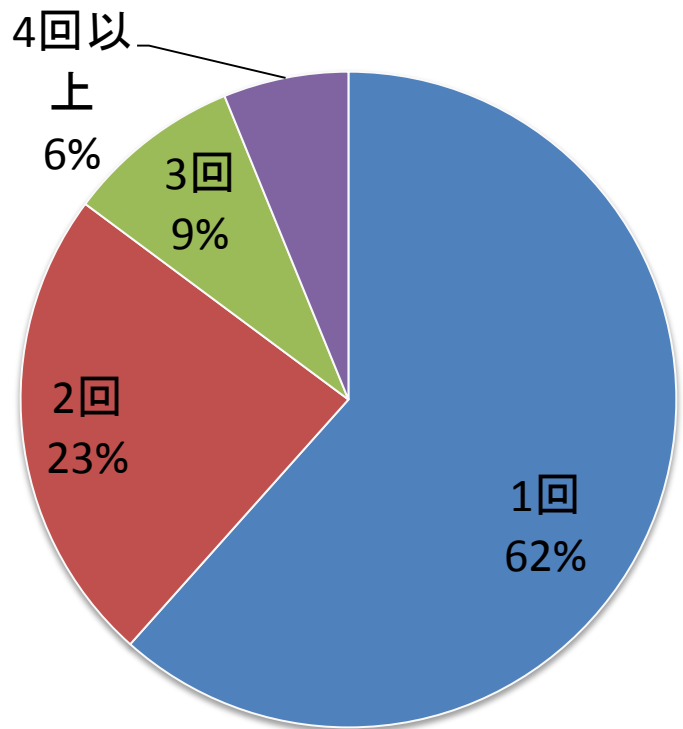
脳波異常のあった検査日	てんかん発症率
発作後2～6日目	37.5%
7～10日	66.7%
11日以降	100%



脳波検査は7日以降、  
正確さを増すには10日以降  
にとるべき

- ・有熱時発作において、意識の回復が悪い場合や発作の再発がみられる場合、急性脳症との鑑別には有用

# 熱性けいれんの予後：再発率



## 〈再発予測因子〉

- 1) 両親いずれかの熱性けいれん**家族歴**
- 2) **1歳未満**の発症
- 3) **短時間の発熱一発作間隔**  
(概ね1時間以内)
- 4) 発作時体温が**39°C以下**

いずれの因子も持たない場合、再発率は約15%  
いずれかの因子を有する場合、再発率は2倍以上

# 熱性けいれんの予後：てんかん発症

## 〈頻度〉

2.0～7.5%程度 （一般人口におけるてんかん発症率：0.5～1.0%）

## 〈てんかん発症関連因子〉

- 1) 熱性けいれん発症前の神経学的異常
- 2) 両親・同胞におけるてんかん家族歴
- 3) 複雑型熱性けいれん
- 4) 短時間の発熱－発作間隔（概ね1時間以内）

発症率    0因子：1%    1因子：2%    2～3因子：10%

# 再発予防：発熱時のジアゼパム投与

〈適応基準〉 1)または2)を満たす場合

- 1) 遷延性発作(持続時間15分以上)
- 2) 次のうち2つ以上を満たした熱性けいれんが2回以上反復した場合
  - i 焦点性発作(部分発作)または24時間以内に反復する
  - ii 熱性けいれん出現前より存在する神経学的異常、発達遅延
  - iii 熱性けいれんまたはてんかんの家族歴
  - iv 12か月未満
  - v 発熱後1時間未満での発作
  - vi 38°C未満での発作

# 再発予防：発熱時のジアゼパム投与

## <投与量・投与方法>

37.5°C以上の発熱時、1回0.4～0.5mg/kg(最大10mg)を挿肛  
発熱が持続していれば8時間後に同量を追加

## <副作用>

鎮静、ふらつき、脳炎・脳症の鑑別が困難になる場合がある

## <投与期間>

最終発作から1～2年、もしくは4～5歳まで

# 再発予防: 抗てんかん薬の継続的内服

## 〈適応〉

ジアゼパム坐薬の予防投与をはかっても、  
15分以上のけいれんや繰り返し発作がみられた場合

〈期間〉 1～2年

## 〈薬剤例〉

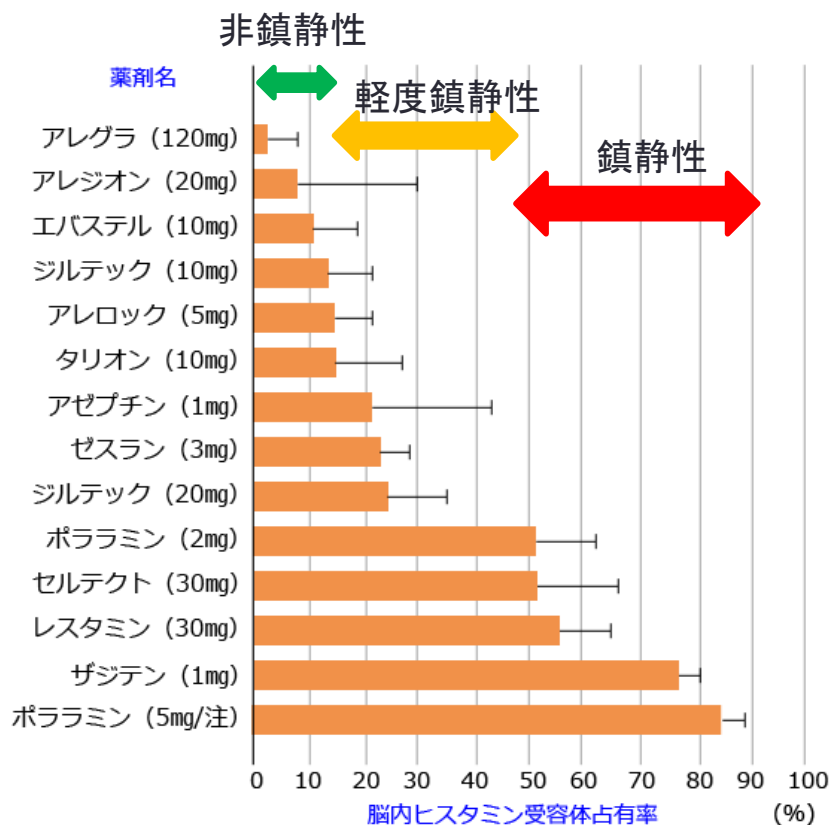
フェノバルビタール 5mg/kg/day 分1～2

バルプロ酸 20～30mg/kg/day 分2



# 発熱性疾患に罹患中に鎮静性抗ヒスタミン薬を使用するよいか

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推奨されない



■ 第1世代抗ヒスタミン薬  
脂溶性が高く血液脳関門を通過しやすく鎮静効果あり  
(レスタミン、ポララミン、ピレチア、アタラックスP、ペリアクチンなど)

■ 第2世代抗ヒスタミン薬:  
1983年以降に市販されたもの  
(ザジテン、アレジオン、アレグラ、アレロック、ザイザルなど)

# 抗ヒスタミン剤投与は痙攣発症までの時間を短縮し、痙攣持続時間を延長する

	無投与群	第一世代 抗ヒスタミン剤投与群	第二世代 抗ヒスタミン剤投与群
	(Mean±SD)	(Mean±SD)	(Mean±SD)
発熱から発症までの時間(時間)	4.27±1.36	2.5±0.79 *	3.01±0.37 *
痙攣の 持続時間(分)	4.5±4.3	9.3±14.2 *	6.0±6.1

\* : 無投与群と有意差あり

# 抗ヒスタミン剤投与は痙攣持続時間を延長し、 24時間以内の痙攣再発率を上げる

表1 各群の臨床的特徴

	H群 (29例)	NH群 (158例)
性別 (男:女)	1.63:1	1.32:1
月齢 中央値	21カ月	24カ月
けいれん既往回数 中央値	1回	1回
熱性けいれんの家族歴あり	10人 (34%)	51人 (29%)
発熱の原因	上気道炎 15例 (51%) インフルエンザ 5例 (17%) 腸炎 2例 (7%) 不明 6例	上気道炎 108例 (68%) インフルエンザ 13例 (8%) 腸炎 6例 (3%) 菌血症 1例 突発性発疹 1例 RSウイルス感染症 1例 不明 27例
24時間以内にけいれんの再発を認めた症例	7例 (24%)**	12例 (8%)
発熱からけいれんまでの時間 中央値	12時間*	6時間

24時間以内にけいれんの再発を認めた症例数に有意差あり ( $p < 0.01$ ,  $\chi^2$  test)

発熱からけいれんまでの時間に有意差あり ( $p < 0.05$ , Mann-Whitney's U test)

H群: 抗ヒスタミン剤を内服していた群

NH群: 抗ヒスタミン剤を内服していなかった群

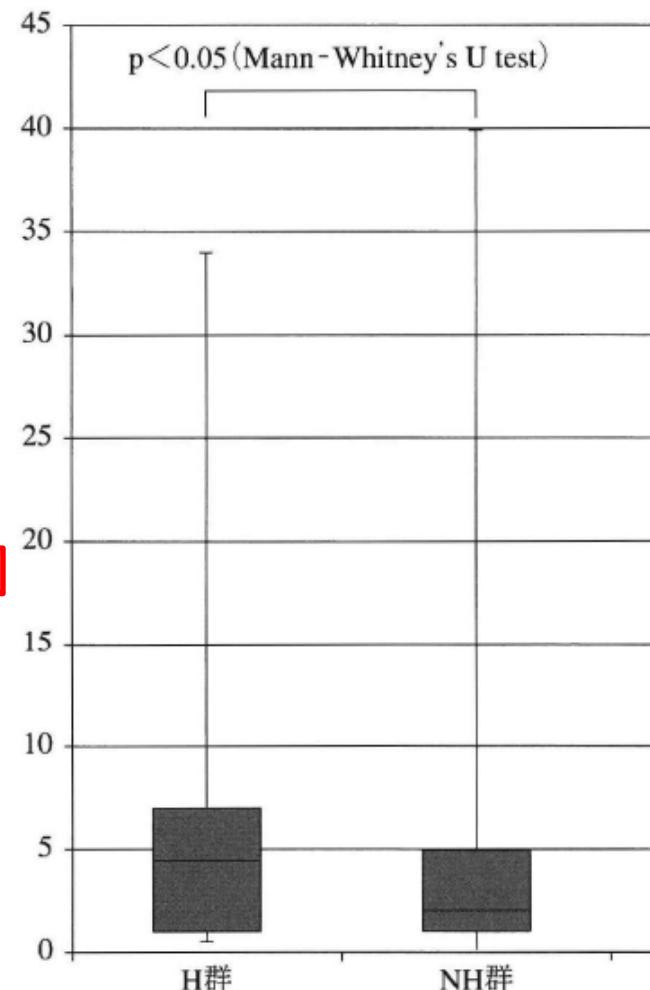


図1 各群のけいれん持続時間 (分)

下から最小値, 25%tile, 中央値, 75%tile, 最大値を示す。

# 発熱時、解熱剤を使用しても熱性けいれん再発予防効果はない

研究	対象	方法	再発率	
			使用群	未使用群
Uhari et al (1995)	アセトアミノフェン群 vs プラセボ群	二重盲検比較試験	16.4%	25.4%
Van Stuijvenberg et al (1998)	イブプロフェン群(111人) vs プラセボ群(119人)	二重盲検比較試験	35.7%	33%
Meremikwa et al (2002)	解熱剤使用群(197人) vs プラセボ群(34人)	システマティックレビュー	再発率を下げるというエビデンスなし	
Strengell et al (2009)	解熱剤使用群(34人) vs プラセボ群(197人)	二重盲検比較試験	23.4%	23.5%

発熱による苦痛や不快感を軽減する目的で解熱剤を使用することはあり得る

ジアゼパム坐薬→30分以上あけて→解熱剤(坐薬)

# 2014年10月から2015年9月の1年間における 当院熱性けいれん入院例のまとめ

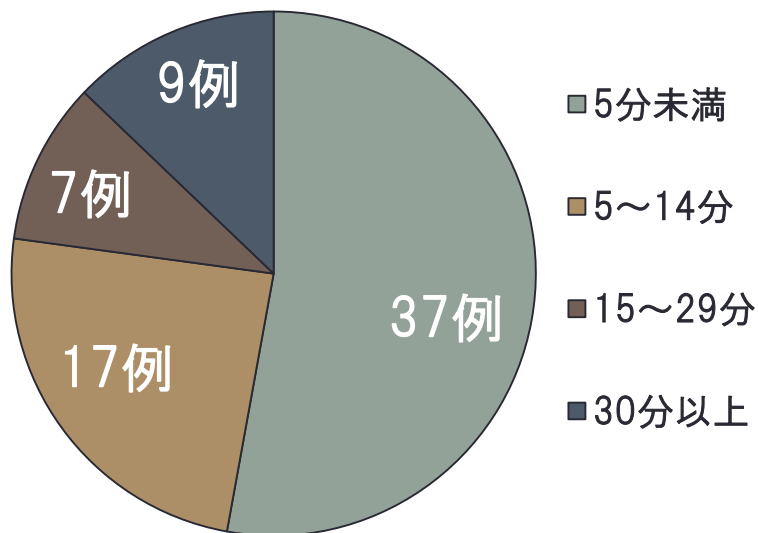


# 患者背景

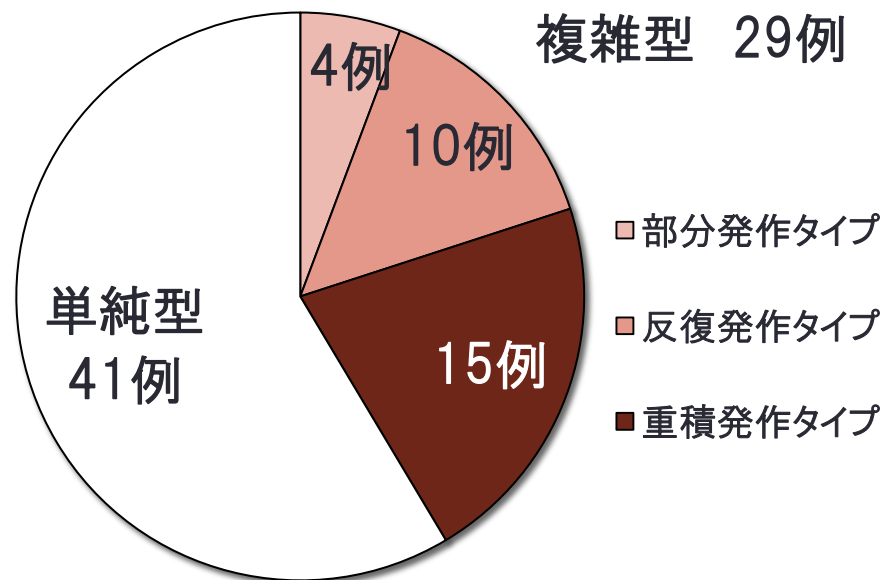
- 症例数 70例
- 性別(男:女) 41:29
- 発症時年齢(中央値) 24か月
- 熱性けいれんの家族歴 あり:40例 なし:11例 不明:19例

# けいれんの臨床像

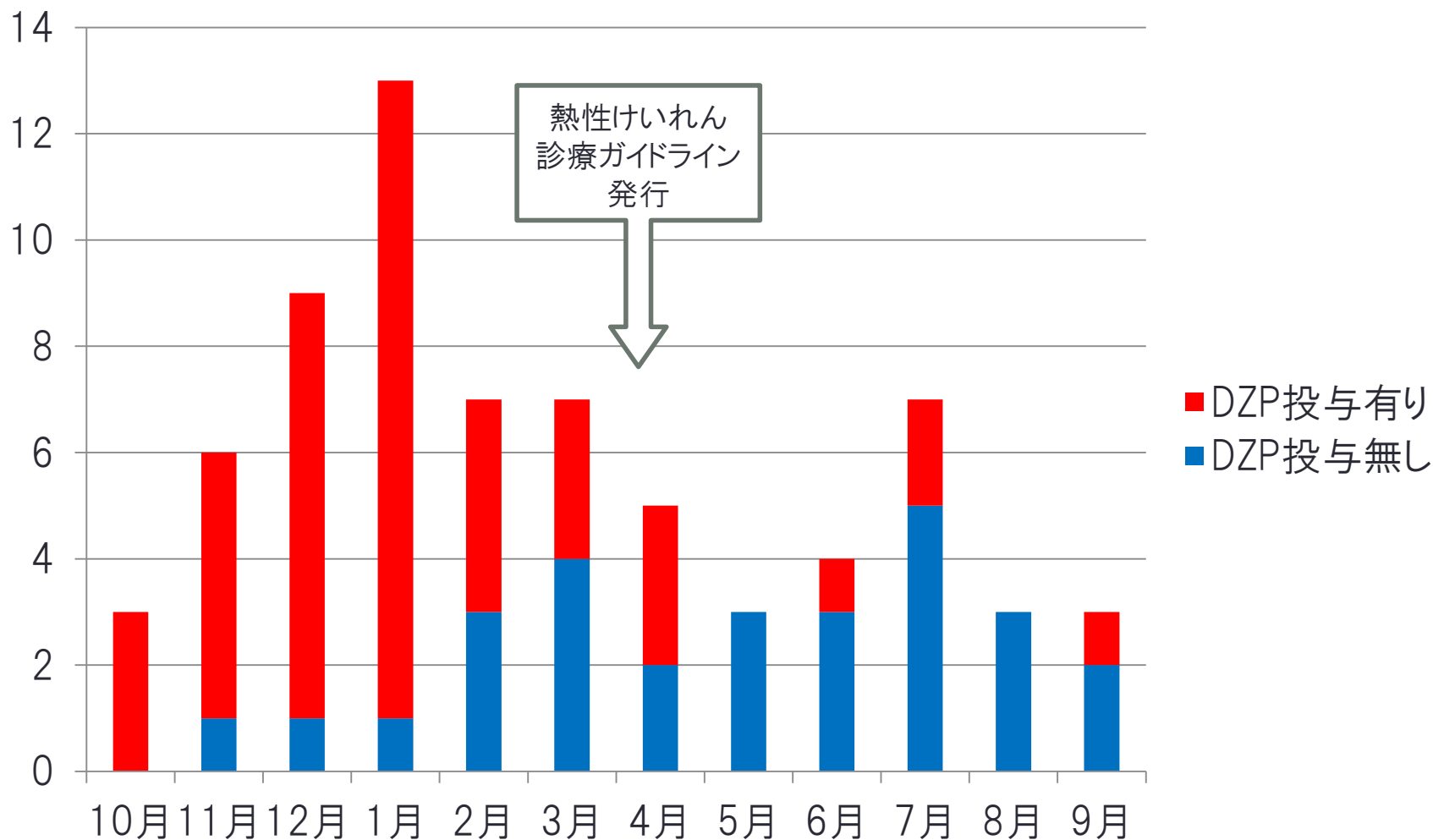
□ けいれん持続時間



□ 単純型or複雑型



# 月別入院数と けいれん頓挫後のジアゼパム坐剤使用状況





# 症例提示



# 症例:3歳9か月 男児

【主訴】 けいれん重積

【現病歴】 前日の夕方より咳嗽と37.6°Cの発熱あり。  
朝6時頃に両側間代性痙攣が出現し、10分以上持続しているため当院に救急車搬送となった。

【既往歴】 1歳6か月時に初回単純型熱性けいれん

【家族歴】 母に熱性けいれん既往あり、てんかんの既往なし

## 【経過】

・発症当日

6時 痙攣発症  
救急車で来院

〈救急外来にて〉

7時 意思疎通できず  
両側間代性発作持続  
瞳孔両側1cm散大

痙攣持続と判断

痙攣頓挫 JCS 100

ここまで1時間の痙攣重積

〈病棟へ移動〉

8時30分 2回目の発作出現

痙攣頓挫

## 【検査・処置】

- ・モニター装着 vital BT 38°C SpO2 96% (room air)
- ・酸素マスク 2L投与
- ・点滴確保と同時に採血

ジアゼパム(セルシン) 0.3mg/kg 静注

- 頭部CT  
明らかな出血や器質的異常なし
- 血液検査  
電解質異常なし 低血糖なし 高アンモニア血症なし  
RSV(+)

ミダゾラム(ドルミカム) 0.14mg/kg 静注  
2分後に 0.06mg/kg 静注追加

- 腰椎穿刺  
細胞数 1/μl 糖 96mg/dl 蛋白17mg/dl

## ■脳波

全般性に低振幅。速波20Hz程度持続するが、数か所は全般性高振幅徐波が出現する。睡眠紡錘波は12Hz程度のものが2か所あり。

脳浮腫予防目的に**マンニトール 5ml/kg × 2回/day 静注**  
ヘルペス性脳炎を否定できず**アシクロビル 15mg/kg × 3回/day 静注**

・午後より覚醒

・第4病日: 解熱

・第5病日: 退院

■脳波(2回目): 徐波は消失、異常なし

**発熱時ジアゼパム(ダイアップ坐薬)予防投与0.3mg/kgを指示**

〈発熱時のジアゼパム予防投与 適応基準〉

1) 遷延性発作(持続時間15分以上)

2) 次のうち2つ以上を満たした熱性けいれんが2回以上反復した場合

i 焦点性発作(部分発作)または24時間以内に反復する

ii 熱性けいれん出現前より存在する神経学的異常、発達遅延

iii 熱性けいれんまたはてんかんの家族歴

iv 12か月未満

v 発熱後1時間未満での発作

vi 38°C未満での発作

# 症例：初回発作から1年後

【主訴】 けいれん重積

【現病歴】 前日の深夜より発熱、咳嗽あり解熱剤を使用した。  
(ダイアップ予防投与は行なわれていなかった。)  
朝37度台の発熱と嘔吐がみられたため当番医を受診したところ、8:40頃待合室で痙攣。四肢は伸展硬直し眼球は正中固定であった。直ちにダイアップ坐薬およびセルシン静注をされたが痙攣が持続するため、救急車で当院搬送。

【経過】

・発症当日

8時40分 痙攣発症  
救急車で来院

〈救急外来にて〉

9時20分 閉眼、四肢屈曲  
上肢は間代性痙攣  
瞳孔両側散大  
対光反射遅延

痙攣持続と判断

痙攣頓挫

1時間の痙攣重積

〈病棟にて〉

10時

午後 覚醒 JCS 1~2

18時

【検査・処置】

・モニター装着

vital BT 41.1°C SpO2 100% (酸素マスク5L投与)

・点滴確保と同時に採血

セルシン 0.2mg/kg 静注

■血液検査

電解質異常なし 低血糖なし 高アンモニア血症なし

Flu A(+)

■脳波:

左側頭部が低振幅。徐波はあるが連続していない。  
棘波なし。

ダイアップ坐薬 0.3mg/kg 1回目 挿肛

マンニトール 12ml/kg/d 分3 静注

ペラミビル(ラピアクタ) 10mg/kg 静注

ダイアップ坐薬 0.3mg/kg 2回目 挿肛

・第3病日: 解熱、意識清明

・第4病日: 退院

・1か月後

- 脳波(2回目): 左半球に左中心部に局在して棘波あり
- 頭部MRI: 器質的異常なし

バルプロ酸(セレニカ) 20mg/kg/d 分2 内服開始  
(1年間内服する予定)

〈抗てんかん薬の継続的内服 適応〉

ジアゼパム坐薬の予防投与をはかっても、  
15分以上のけいれんや繰り返し発作がみられた場合

〈てんかん発症関連因子〉

- 1) 熱性けいれん発症前の神経学的異常
- 2) 両親・同胞におけるてんかん家族歴
- 3) 複雑型熱性けいれん
- 4) 短時間の発熱－発作間隔(概ね1時間以内)

→てんかん発症率は2%

# 結語

- ・これまで熱性けいれんの診療指針は施設間・医師間で様々であった
- ・1996年「熱性けいれんの指導ガイドライン」以来の、客観的エビデンスに基づいた「熱性けいれん診療ガイドライン」が2015年3月に発行された
- ・これにより施設間での治療指針が統一化されることが期待される
- ・今後はガイドライン改訂前後での治療選択の変化や、それによる予後への影響についても十分検証していく必要がある