

83.

熱性けいれん

くさかり あきら
草刈 章

Key words : 熱性けいれん, 再発予防, 持続投与, 間歇投与, diazepam 坐剤

▶▶ はじめに

熱性けいれん(以下 FC)はその疫学や原因, 脳波, 生活指導, 治療, 予防接種などさまざまな問題を包含しているが, 限られた紙幅ではこれらの問題について詳しく論じることはできない。この役目は成書¹⁾に譲り, ここでは FC の治療や予防に関する最近の動向について簡単な解説を試みたい。

▶▶ 定義と分類

FC の定義は「熱性けいれん懇話会」²⁾によって述べられているものが簡潔でわかりやすい。このなかでは本症は「通常 38°C 以上の発熱に伴って乳幼児期に生ずるけいれんで, 中枢神経感染症, 水分・電解質不均衡など, けいれんの原因になる明らかな異常のないもの」と定義されている。また, 本症はさまざまな臨床像や背景因子をもつ患者からなり, 治療や予後を考察するには重症度に応じた分類が必要である。一般には, てんかんに移行する危険の高い群を複雑性, あるいは複合型, その低いものを単純性, または単純型に分類されている。諸家によってさまざまな分類が提唱されているが, ここでは福山(表 1)⁴⁾と大田原らのもの(表 2)⁵⁾を掲載する。

▶▶ 診断

FC は発熱に伴うけいれん発作であり, 鑑別診断で重要となるのは髄膜炎, 脳炎, 急性脳症などの疾患である。本症の患者は発作が治まってから来院することが多く, この場合は診断に苦慮することは少ない。発作が持続しているときには診断

は急を要し, けいれんを鎮める治療をしながら要領よく病歴の聴取や診察を行う必要がある。治療によって発作が治まってもすぐに帰宅させず, 意識の完全な回復や神経学的異常所見のないことを確認できるまで院内で観察する必要がある。20 分以上続くけいれんや意識障害の遷延, 除脳硬直肢位や髄膜刺激症状が認められる場合は, 血液, 脳脊髄液, CT や脳波などの検査が必要になる。また, ① 初回の発熱に伴うけいれんが 6 か月未満, ② 発熱からけいれんまでの時間が 24 時間以上, ③ 24 時間以内に 2 回以上の発作, ④ 部分発作などの条件は中枢神経感染症を示唆するものであり⁶⁾, 開業医の場合は躊躇せず十分な検査ができる病院に搬送すべきであろう。

▶▶ 治療と予防

FC の治療は発作の治療とその再発予防とに分けて考える。

1. 発作の治療

外来に発作が続いたまま運び込まれたり院内で発現した場合, 5 分以上持続しているときには, 家族の安心のためにもできるだけ早く抗けいれん治療を行わなければならない。この場合, diazepam (セルシン) の静注が第 1 選択となる。翼状針を用いて 0.3~0.5 mg/kg を 3 分かけてゆっくり静注する。静脈は確保しておき発作の遷延や再発がある場合, 適宜追加できるようにする。静脈確保が困難な乳幼児には diazepam 坐剤が有用である⁷⁾。0.5 mg/kg を投与した場合, 15~30 分で有効血中濃度に達し, 8 時間維持することが知られている⁸⁾。現在 4 mg, 6 mg, 10 mg を含む刑剤が和光堂(株)よりダイアップ坐剤として市販されている

くさかり小児科

〒359 所沢市東所沢 1-3-9)

表 1 熱性けいれんの分類

注 目 点	病 型	単 純 型	複 合 型
てんかんの家族歴		(-)	(+)~(-)
熱性けいれんの家族歴		(+)	(-)~(+)
分娩障害など脳障害の原因となりうる既往		(-)	(+)~(-)
発病年齢		6か月~4歳	不 定
発作の性状			
a. 持続時間		20分以下	不 定
b. 左右対称性		対 称 性	ときに非対称性
c. 発作終了後症状		(-)	ときに意識障害, 片麻痺など
発作の回数		多くても年に4回	不 定
発熱の程度		38.5℃以上	38.5℃以下で起こることもあり
経 過		7歳以後自然消失	7歳以後も存続
脳 波		正 常	異 常

(福山⁴⁾, 1984)

表 2 熱性けいれんの分類

	単純性熱性けいれん	複雑性熱性けいれん	てんかん性熱性けいれん
発作初発年齢	生後6か月~4歳	一項目以上「単純性」に 合致しない点のあるもの	不 問
発作の性状	左右対称性全般性けいれん		
発作の持続	10分以内		
発 熱	38℃以上		
発作頻度	計4回以内, 1日に複数の 発作を来さない		
てんかんの家族歴	な し		
神経学的異常, 脳障害の既往	な し		
発作間歇期脳波	てんかん波なし	てんかん波なし	てんかん波をみる

(山磨・大田原⁹⁾, 1983)

る。この治療にもかかわらず発作をくり返す場合は、さらに0.3 mg/kgを追加投与する。その後の再発を抑えるためには phenobarbital を5~10 mg/kgを坐剤、あるいは筋注で投与するのが有効である。しかし、このような症例は入院させる必要があるだろう。

2. 再発予防の意義

FCの患者の多数は1回だけの発作で終わっている。しかし、約1/3の患者は2回、あるいはそれ以上の発作をくり返すことが知られている。このようなことは家族の不安を大きくし、また往々にして予防接種の機会を逃すことになる。さらには、精神・神経学的発達に対する悪影響やてんかんへの移行の懸念もあり、発作の再発予防の治療が必要だとされている。しかし、実際には後者の懸念に対する治療の意義は乏しい。Ellenbergら⁹⁾

は多数の小児について追跡調査を行い、FCの患者においては乳児期に神経学的に異常のなかった群では7歳時のIQについて対照群と有意差がなかった、と述べている。また、FCからてんかんへの移行は2~4%ほどであると報告されているが、FC再発の予防はこの移行を抑制できるのではないかと期待されている。しかし、これに対しても否定的な成績を発表している研究者もいる^{10,11)}。結局、FC再発予防の主たる意義は親の不安軽減にあると考えられる。

3. 再発予防の適応と選択, 治療の実際

FCの患者の大部分は1回だけの発作を経験するだけであり、すべての患者が治療の対象になるのではない。一般的には、3回以上の発作発現者や再発頻度が高いと予測される者、あるいはてんかんへの移行の危険因子をもつ患者などが対象に

なる。また、親が再発に対して強い不安をもっている場合も予防の対象に加えるべきであろう。

予防治療には大きく分けて抗けいれん剤の持続投与と発熱時のみの間歇投与の二通りの方法がある。

持続投与には通常、phenobarbital 3~5 mg/kgの内服が用いられる。FCの再発予防にはたいへん有効であり、徒来から行われてきた最も一般的な治療である。しかし、行動異常や学習障害を伴うことがあるとの報告もあり¹²⁾、最近では、間歇投与で再発を充分抑止できない症例やてんかん移行の可能性が高い症例など、限られた症例に適応すべきであるとの意見もある¹³⁾。

欧米において、diazepam 坐剤の発熱時間歇投与はFCの再発予防に有効と報告され、本邦でも追試され¹⁴⁾、また広範な施設間臨床試験によりその有用性が確認された¹⁵⁾。しかし、すぐには厚生省の承認するところとならず、それにかわってdiazepam シロップを用いる方法が検討され、同様に有効性が確認された。熱性けいれん懇話会の治療指針でもこれを採用している。筆者の経験では、本剤に苦みがあり、必ずしもすべての患者が適時に服用できるとはかぎらなかった。diazepam 坐剤の薬価収載が待たれたところだが、本剤は1992(平成4)年7月に厚生省の承認を受け、前述したように和光堂^株より市販されている。本剤は家庭での保存や投与も容易であり、また投与後短時間に有効濃度に達するなど、この治療の目的に合致する性質をもっており、今後の主流になると思われる。

本剤の投与法はシロップと同じであり、発熱に気づいた時点でただちに0.5 mg/kgを投与する。体温測定のために、いたずらに時間を費やしてはいけない。その後に体温を測定し、さらに8時間後に高熱が続いていれば2回目の投与を行う。この2回の投与で約24時間の有効血中濃度が維持される。

治療法の選択は主治医の裁量によるが、FCの治療成績や予後を相互に比較し検討するには共通の基準に則って治療を行うことが望ましい。本邦には熱性けいれん懇話会の提唱した『熱性けいれんの治療指針』³⁾があり、現時点ではこれを参考に

するのが最もよいと思われ、文末に全文を掲載する。

▶ おわりに

FCは予後のよい疾患であるが、患者の保護者は再発や予後について強い不安をもっていることが多い。このため親への説明や指導も本症の診療の重要な部分を占める。そのために発熱時や発作時の注意、薬剤の使い方、連絡先などをくり返しくよく説明するとともに、具体的でわかりやすいパンフレットを作っておくのが便利である。

文 献

- 1) 福山幸夫編：熱性けいれん—最近の考え方、日本小児医事出版社、東京、1991
- 2) 二瓶健次編：NEW MOOK 小児科2、熱性けいれん、金原出版、東京、1992
- 3) 関 享、他：熱性けいれんの治療指針—治療法の展望と今後の課題。小児科臨床 41：16-35、1988
- 4) 福山幸夫：熱性けいれん。秋元波留夫、山内俊雄編：てんかん学、岩崎学術出版、東京、pp 139-43、1984
- 5) 山磨康子、大田原俊輔：熱性痙攣の脳波。臨床脳波 25：401-408、1983
- 6) 関 享、原 光宏：熱性けいれんの臨床。日本医師会雑誌 107：2020-2029、1992
- 7) 竹重博子、他：小児けいれん疾患の救急処置におけるジアゼパム坐剤の臨床効果と血中濃度について—静注法、経口法との比較。小児科臨床 35：131-144、1982
- 8) 皆川公夫、三浦寿男：乳幼児のdiazepam直腸内投与に関する臨床薬物動態学的検討。日児誌 88：1469-1476、1984
- 9) Ellenberg JH, Nelson KB：Febrile seizures and later intellectual performance. Arch Neurol 35：17-21、1978
- 10) 皆川公夫、水野 諭、三浦寿男：抗けいれん剤継続投与による熱性けいれんの再発予防の予後。小児科臨床 37：2304-2310、1984
- 11) Wolf SM, Forsythe A：Epilepsy and mental retardation following febrile seizures in childhood. Acta Paediatr Scand 78：291-295、1989
- 12) Addy DP：Prophylaxis and febrile convulsion. Arch Dis Child 56：81-83、1981
- 13) 三浦寿男：治療・予防。福山幸夫編：熱性けいれん—最近の考え方。日本小児医事出版社、東京、pp 97-116、1991
- 14) 白井宏幸、三浦寿男、皆川公夫：Diazepam 坐剤発熱時間歇投与による熱性けいれん再発予防効果に関する臨床的検討。日児誌 90：1535-1541、1986
- 15) 福山幸夫、他 WDM 研究会：ジアゼパム坐剤(WDM

熱性けいれんの治療指針 (熱性けいれん懇話会)

熱性けいれん懇話会 (世話人・福山幸夫) は, 熱性けいれんに関する内外の研究成績をふまえて, 現時点における本症の治療指針を提案するものである。

熱性けいれんは, 通常 38°C 以上の発熱に伴って乳幼児期に生ずるけいれんで, 中枢神経感染症, 水分・電解質不均衡など, けいれんの原因になる明らかな異常のないものをいう。

なお, 現時点では熱性けいれんの本態や発症機序またはてんかんと関連は明確ではないので, 今後の研究の進歩とともに, この治療指針も改定されていくものである。従って, それぞれの症例にあわせ, 医師がこの治療指針を参考として, より良いと思われる治療を行なうことが望まれる。

熱性けいれんの間歇期治療は, 抗けいれん薬持続投与, 抗けいれん薬間歇投与, 無処置に分かれる。それぞれの適応, 投与薬剤等について, 以下のごとく提案する。

I. 抗けいれん薬持続投与

1. 適応条件

下記の a~i の危険因子を有する熱性けいれんのなかで, 次の [1], [2], [3] のいずれかに該当するもの。

- [1] a, b, c のうちいずれかの 1 項目を含み 2 項目
- [2] a~i のうち 3 項目以上
- [3] 上記 [1], [2] に該当しないが医師が特に必要と認めるもの

危険因子

- a. 熱性けいれん発症前の明らかな神経学的異常もしくは発達遅滞 (脳性麻痺, 精神運動発達遅滞, 小頭症など)
- b. けいれんの持続が 15~20 分以上
- c. 焦点けいれん, または全身けいれんであるが一部もしくは部分優位けいれん
- d. 両親・同胞におけるてんかんもしくは無熱性けいれんの家族歴
- e. 初発年齢が 1 歳未満, 6 歳以後
- f. けいれんを 24 時間以内に 2~3 回以上繰り返す
- g. けいれん直前, 直後の体温が 37.5°C 未満
- h. 熱性けいれん自体は単純型 (福山分類) であっても年に 4~5 回以上繰り返す
- i. 脳波上のてんかん発射

2. 投与する抗けいれん薬

薬 剤	参考投与量
phenobarbital	3~5 mg/kg/日 分 2 (分 1 の場合は夕食後または就寝前)
valproate sodium	20~30 mg/kg/日 分 2

注: ① 血中濃度を参考にすることが望ましい

② phenobarbital を投与する場合には過動などの行動上の問題, また valproate sodium を用いる場合には, きわめてまれに認められる重篤な肝障害, ライ様症候群に留意すること

3. 投与期間

症例により異なるが、通常2年間、または4～5歳までを一応の目標とする

なお、抗けいれん薬持続投与の適応は、将来てんかんを発症する危険因子を多く有するか否かによって定められるが、一定期間抗けいれん薬を持続投与して熱性けいれんの再発を予防すれば、てんかんの発症を防げるか否かは現時点では未定であり、今後の検討を待たなければならない。

II. 抗けいれん薬間歇投与

1. 適応条件

- (1) 抗けいれん薬持続投与の項の危険因子a～iのいずれかを有するが、抗けいれん薬持続投与の適応条件を満足しないもの
- (2) 危険因子を有しない熱性けいれん単純型（福山分類）*で2～3回以上繰り返すもの
- (3) 上記(1), (2)に該当しないが、医師が認めたものおよび両親・保護者が希望するもの

2. 投与する抗けいれん薬

薬 剤	参考投与量
diazepam シロップ	0.5 mg/kg/回
chloral hydrate 坐薬	3歳未満 250 mg/回, 3歳以上 500 mg/回

注：① 抗けいれん薬投与の回数、間隔は個々の症例ごとの医師の判断によるが、通常 diazepam シロップ、chloral hydrate 坐薬は発熱初期に8時間間隔2回が推奨される。但し発熱が24時間以上持続する例ではさらに1～2回反復投与してもよい

- ② 解熱剤の投与は症例により医師の判断に委ねる
- ③ phenobarbital の間歇投与は内服、坐薬とも無効と思われる

III. 無処置

危険因子を有しない熱性けいれん単純型（福山分類）*1～2回のもの

* ただし、複合型のうち〔附〕の2)のみに該当するものも含む

* * *