



Demographics and Outcomes of Patients With Pediatric Febrile Convulsive Status Epilepticus

Nishiyama, Masahiro

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2018-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第7048号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1007048>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Demographics and Outcomes of Patients With Pediatric Febrile Convulsive Status Epilepticus

小児の有熱性けいれん重積における患者背景と予後

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
内科系講座 小児科学
(指導教員:飯島 一誠 教授)
西山 将広

【背景】

けいれん重積は死亡や神経学的後遺症を生じる神経学的緊急事態である。けいれん重積の原因として、急性症候性、遠隔症候性、有熱性などに分類され、低酸素・外傷・髄膜炎などの急性症候性けいれん重積において死亡や後遺症の割合が最も高いことが報告されている。また、有熱性けいれん重積 (Febrile Convulsive Status Epilepticus, FCSE) は小児での発症頻度が高く、アジア人で多く、片側けいれん・片麻痺・てんかん症候群や有熱性けいれん関連急性脳症 (Acute encephalopathy with inflammation-mediated status epilepticus, AEIMSE) などを生じ、後遺症をきたすことが知られている。しかしながら、FCSE における後遺症のリスク因子に関する報告は十分ではなく、特に急性期の臨床所見と後遺症との相関は不明である。

そこで、本研究では、小児の有熱性けいれん重積において、急性期の臨床所見と神経学的後遺症との相関を調べた。

【方法】

発熱に伴うけいれんまたは意識障害を主訴として、兵庫県立こども病院の小児集中治療室に入院した生後1か月から15歳までの患者についてコホートを形成した。コホートには内因性の神経疾患のみを含み、心肺停止や外傷などの外因性疾患を除外した。FCSEの症例対象基準は、(1) 30分以上のけいれん持続、または、間欠期に意識清明とならずに30分以上をかけて繰り返すけいれんを認め、(2) けいれん発症前後24時間以内に38℃以上の発熱を認めた症例とした。2002年10月から2013年12月の期間に該当した317例のうち、データ欠損のあった5例、髄膜脳炎10例、同一患者で反復した場合の2回目以降の49例を除外し、最終的に253例が対象となった。

年齢、性別、てんかんや知的障害などの神経学的既往歴、入院時体温、けいれん持続時間、発症後6時間・12時間での意識障害、入院時の頭部 Computed Tomography (CT)の異常所見、非けいれん性発作、発症後24時間以内の治療法、最終診断、死亡、神経学的後遺症を調査項目とした。発症とは神経症状が出現した時と定義した。意識障害は15点満点の Glasgow Coma Scale が15点未満の状態と定義した。頭部CTの異常所見は、脳奇形などの慢性異常と、脳溝狭小化や皮質白質境界不明瞭化などの急性異常とに区別した。

神経学的後遺症の有無により予後を判定し、神経学的後遺症の評価には Pediatric Cerebral Performance Category (PCPC) スケールを用いた。PCPCは6段階の評価尺度であり、1,正常; 2,軽度障害; 3,中等度障害; 4,高度障害; 5,植物状態; 6,脳死、と分類される。入院前のベースラインのPCPCと比べて、退院時のPCPCの数字が大きくなった場合を予後不良、数字の変化がなかった場合を予後良好と定義した。

統計解析には JMP ソフトウェア (SAS, Inc., Japan) を用いた。急性期の臨床所見に関して予後不良群と予後良好群で比較した。単変量解析で $p < 0.1$ の項目について、ステップワイズ法 (変数増加法) を用いて多変量ロジスティック回帰分析を行った。有意水準を $p < 0.05$ とした。

【結果】

患者背景

対象の 253 例の患者背景は、平均月齢 45 ± 40 か月、男児 128 例 (50.6%) で、神経学的既往歴として、てんかん 37 例 (14.6%)、知的障害 51 例 (20.2%)、熱性けいれん 82 例 (32.4%) であった。また、入院前のベースラインの PCPC1 は 195 例 (77.1%) で、PCPC2 が 25 例 (9.9%)、PCPC3 が 14 例 (5.6%)、PCPC4 が 16 例 (6.3%)、PCPC5 が 3 例 (1.2%) であった。

平均入院期間は 9.2 ± 17.8 日で、入院前に比べて退院時の PCPC が大きい予後不良は 32 例 (12.6%)、死亡退院は 3 例 (1.2%) であった。最終診断は AEIMSE が 32 例 (12.6%) で、そのうち、けいれん重積型急性脳症が 15 例 (6.0%) であった。

治療について、ベンゾジアゼピン系薬剤の経静脈投与が 212 例 (83.8%)、ホスフェニトイン 15 例 (5.9%)、バルビツレート系薬剤の経静脈投与が 59 例 (23.3%) で行われた。また、持続脳波モニタリングは 111 例 (43.9%)、挿管管理は 82 例 (32.4%)、脳低温・平温療法は 47 例 (18.6%) であった。

急性期の臨床所見と予後不良との相関

急性期の臨床所見のうち、単変量解析により予後不良との相関を認めた項目は、男性、てんかん既往歴の欠如、入院時体温 40°C 以上、けいれん持続時間 120 分以上、発症後 12 時間での意識障害、非けいれん性発作であった。一方、年齢、知的障害、熱性けいれん既往歴、頭部 CT の急性異常は予後不良との有意な相関を認めなかった。多変量ロジスティック回帰分析により予後不良との相関を認めた所見は、①てんかん既往歴の欠如：オッズ比 11.18 (95%信頼区間 2.08–209.01)、②入院時体温 40°C 以上：オッズ比 3.39 (95%信頼区間 1.14–10.40)、③発症後 12 時間での意識障害：オッズ比 41.85 (95%信頼区間 11.75–269.28) の 3 項目であった。

【考察】

本研究の特徴のひとつは、急性症候性発作を除外したことである。けいれん重積において、原因が心停止や外傷などの急性症候性であることは最大の予後不良因子であるが、それを除外した集団での予後不良因子の報告は少なく、特に FCSE に限定した報告はこれまで皆無であった。

もうひとつの特徴として、急性期の臨床所見に注目したことをあげる。急性期に判断できる臨床所見における予後不良因子を明らかにすることは、集中治療や特殊治療を行うか否かの治療層別化への応用という観点から重要である。入院時体温が高いことが予後不良と相関したことは、実験動物や人の研究において高体温が脳虚血などの様々な神経損傷を悪化させるという報告と一致する結果であったが、小児において高体温が予後不良と相関するということは本研究で初めて示された。

意識障害遷延が予後不良と相関したことは、非けいれん性発作重積の存在により説明できるかもしれない。非けいれん性発作重積が予後不良と相関することは複数の先行研究で報告されており、非けいれん性発作重積では意識障害を呈するからである。

てんかん既往歴の欠如と予後不良との相関関係は、複数の先行研究での報告があるが、逆に、てんかん既往歴と予後不良との相関関係を示す報告も一部に存在しており、本研究により結論を導くことはできなかった。

研究の限界として、以下の点をあげる。①急性期の臨床所見のうち、分単位での変化、発作型、体温の経時的変化などの詳細を調べることはできなかった。②兵庫県立こども病院は三次医療機関であるため、本研究での対象は人口ベースのコホートを反映しておらず、本研究での後遺症の比率は一般人口よりも高い可能性がある。③治療法の違いによる影響を検討していない。バルビツレート系薬剤の経静脈投与や脳低温・平温療法はより重症例に用いられることが多い。また、適切な治療を行ったかどうかで予後への影響が生じた可能性がある。④予後評価には PCPC の変化率を用いたが、公式の神経認知機能評価スケールに比べて客観性が欠如している。ただし、けいれん重積での予後不良因子を検討した先行研究では、全く評価スケールを用いずに主観的に判定した報告が多かったので、先行研究の大半に比べると客観性が高い。⑤予後を退院時までの所見で判定したが、数週から数か月後に回復する患者の存在について検討できなかった。以上の限界があるものの、本研究で急性期に判断できる予後不良因子が明らかとなったことは、FCSE での治療法選択に役立つ結果であると考えらる。

論文審査の結果の要旨			
受 付 番 号	甲 第 2740 号	氏 名	西山 将広
論 文 題 目 Title of Dissertation	Demographics and Outcomes of Patients With Pediatric Febrile Convulsive Status Epilepticus 小児の有熱性けいれん重積における患者背景と予後		
審 査 委 員 Examiner	主 査 曾 良 - 郎 Chief Examiner 副 査 西 尾 久 英 Vice-examiner 副 査 南 康 博 Vice-examiner		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

はじめに：
 けいれん重積は死亡や神経学的後遺症を生じる神経学的緊急事態である。けいれん重積の原因として、急性症候性、遠隔症候性、有熱性などに分類され、低酸素・外傷・髄膜炎などの急性症候性けいれん重積において死亡や後遺症の割合が最も高いことが報告されている。また、有熱性けいれん重積 (Febrile Convulsive Status Epilepticus, FCSE) は小児での発症頻度が高く、アジア人で多く、片側けいれん・片麻痺・てんかん症候群や有熱性けいれん関連急性脳症 (Acute encephalopathy with inflammation-mediated status epilepticus, AEIMSE) などを生じ、後遺症をきたすことが知られている。しかしながら、FCSE における後遺症のリスク因子に関する報告は十分ではなく、特に急性期の臨床所見と後遺症との相関は不明である。そこで、本研究では、小児の有熱性けいれん重積において、急性期の臨床所見と神経学的後遺症との相関を調べた。

方法：
 発熱に伴うけいれんまたは意識障害を主訴として、兵庫県立こども病院の小児集中治療室に入院した生後 1 か月から 15 歳までの患者についてコホートを形成した。FCSE の症例対象基準は、(1) 30 分以上のけいれん持続、または、間欠期に意識清明とならずに 30 分以上をかけて繰り返すけいれんを認め、(2) けいれん発症前後 24 時間以内に 38℃以上の発熱を認めた症例とした。2002 年 10 月から 2013 年 12 月の期間に該当した 317 例のうち、データ欠損のあった 5 例、髄膜炎 10 例、同一患者で反復した場合の 2 回目以降の 49 例を除外し、最終的に 253 例が対象となった。年齢、性別、てんかんや知的障害などの神経学的既往歴、入院時体温、けいれん持続時間、発症後 6 時間・12 時間での意識障害、入院時の頭部 Computed Tomography (CT) の異常所見、非けいれん性発作、発症後 24 時間以内の治療法、最終診断、死亡、神経学的後遺症を調査項目とした。発症とは神経症状が出現した時と定義した。意識障害は 15 点満点の Glasgow Coma Scale が 15 点未満の状態と定義した。神経学的後遺症の有無により予後を判定し、神経学的後遺症の評価には Pediatric Cerebral Performance Category (PCPC) スケールを用いた。PCPC は 6 段階の評価尺度であり、1,正常; 2,軽度障害; 3,中等度障害; 4,高度障害; 5,植物状態; 6,脳死、と分類される。入院前のベースラインの PCPC と比べて、退院時の PCPC の数字が大きくなった場合を予後不良、数字の変化がなかった場合を予後良好と定義した。統計解析には JMP ソフトウェア (SAS, Inc., Japan) を用いた。急性期の臨床所見に関して予後不良群と予後良好群で比較した。有意水準を $p < 0.05$ とした。

結果：
 患者背景
 対象の 253 例の患者背景は、平均月齢 45 ± 40 か月、男児 128 例 (50.6%) で、神経学的既往歴として、てんかん 37 例 (14.6%)、知的障害 51 例 (20.2%)、熱性けいれん 82 例 (32.4%) であった。また、入院前のベースラインの PCPC1 は 195 例 (77.1%) で、PCPC2 が 25 例 (9.9%)、PCPC3 が 14 例 (5.6%)、PCPC4 が 16 例 (6.3%)、PCPC5 が 3 例 (1.2%) であった。平均入院期間は 9.2 ± 17.8 日で、入院前に比べて退院時の PCPC が大きい予後不良は 32 例 (12.6%)、死亡退院は 3 例 (1.2%) であった。最終診断は AEIMSE が 32 例 (12.6%) で、そのうち、けいれん重積型急性脳症が 15 例 (6.0%) であった。

治療について、ベンゾジアゼピン系薬剤の経静脈投与が 212 例 (83.8%)、ホスフェニトイン 15 例 (5.9%)、バルビツレート系薬剤の経静脈投与が 59 例 (23.3%) で行われた。また、持続脳波モニタリングは 111 例 (43.9%)、挿管管理は 82 例 (32.4%)、脳低温・平温療法は 47 例 (18.6%) であった。

急性期の臨床所見と予後不良との相関

急性期の臨床所見のうち、単変量解析により予後不良との相関を認めた項目は、男性、てんかん既往歴の欠如、入院時体温 40℃以上、けいれん持続時間 120 分以上、発症後 12 時間での意識障害、非けいれん性発作であった。一方、年齢、知的障害、熱性けいれん既往歴、頭部 CT の急性異常は予後不良との有意な相関を認めなかった。多変量ロジスティック回帰分析により予後不良との相関を認めた所見は、①てんかん既往歴の欠如：オッズ比 11.18 (95%信頼区間 2.08–209.01)、②入院時体温 40℃以上：オッズ比 3.39 (95%信頼区間 1.14–10.40)、③発症後 12 時間での意識障害：オッズ比 41.85 (95%信頼区間 11.75–269.28) の 3 項目であった。

結論：

本研究において入院時体温が高いことが予後不良と相関したことは、実験動物や人の研究において高体温が脳虚血などの様々な神経損傷を悪化させるという報告と一致する結果であったが、小児において高体温が予後不良と相関するということは本研究で初めて示された。さらに意識障害遷延が予後不良と相関したことは、非けいれん性発作重積の存在により説明できるかもしれない。一方、てんかん既往歴の欠如と予後不良との相関関係は、本研究により結論を導くことはできなかった。

以上、

小児の有熱性けいれん重積 (FCSE) における後遺症のリスク因子に関する報告は十分ではなく、特に急性期の臨床所見と後遺症との相関は不明であることから、今回の研究では急性期の臨床所見と神経学的後遺症との相関について検討したものである。本研究において入院時体温が高いこと、意識障害遷延と予後不良との相関が示され、急性期に判断できる予後不良因子を明らかにしたことから価値ある業績と認める。よって、本研究者は、博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。