



Early risk factors for mortality in children with seizure and/or impaired consciousness accompanied by fever without known etiology

Tomiooka, Kazumi

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2019-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第7343号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1007343>

※ 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

Early risk factors for mortality in children with seizure and/or impaired consciousness accompanied by fever without known etiology

小児の既知の原因のない有熱時けいれん/意識障害
における早期死亡リスク因子

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)
富岡 和美

【背景】

小児の有熱性けいれん/意識障害のうち既知の原因によるものを除外した疾患群 (seizure and/or impaired consciousness accompanied by fever without known etiology; SICF) は、熱性けいれん (febrile seizure; FS) と急性脳症 (acute encephalopathy; AE) が大部分を占める。両者の発症様式は有熱時のけいれん/意識障害であり同様であり、FS は意識障害が一過性であり後遺症を伴わない。一方、AE は 24 時以上続く意識障害、もしくは頭部画像異常により診断され、神経学的後遺症をしばしば伴い、死亡率は 5.6% である。発症後 24 時間以内に AE と FS を鑑別する術は頭部画像異常のみであるが、AE は多くの場合、頭部画像異常は発症後 24 時間以降に明らかになるため、現時点で FS と AE を発症後 24 時間以内に鑑別するのは困難である。しかし AE のうち、出血性ショック脳症 (HSES) などの一部の症候群では、診断前に多臓器不全 (MOF) を呈し致命的な状態に陥ることが少なくない。したがって小児 SICF における診断前の早期死亡予測は、AE による死亡の低減に有用な可能性がある。これまでに AE における予後リスク因子の報告はあるが、小児 SICF における発症早期の死亡リスク因子の報告はない。本研究の目的は、小児 SICF における発症 6 時間以内に得られる死亡リスク因子を同定することである。

【方法】

兵庫県立こども病院 (KCH) の倫理委員会の承認を得て行った。対象は 2002 年 10 月から 2015 年 9 月に SICF を呈し KCH の小児 ICU に入院した 1~15 歳とした。てんかん、既知の代謝障害、中枢神経感染症など既知の病因を認めるものは除外した。発症はけいれん/意識障害が最初に観察された時と定義した。我々は発症から 6 時間以内の臨床経過と検査データ (血液検査、頭部 CT 検査) および発症 24 時間以内の治療 (挿管、ステロイド治療、体温管理療法 (targeted temperature management; TTM)、抗てんかん薬数) をカルテから後方視的に評価した。神経学的予後の評価は退院時の小児脳機能カテゴリー尺度 (pediatric cerebral performance category scale; PCPC、評価は以下の 6 段階 1; 正常 2; 軽度障害 3; 中等度障害 (支援学級) 4; 重度障害 5; 昏睡、植物状態 6; 脳死) を用いました。患者を生存者 (PCPC1-5) と非生存者 (PCPC 6) の 2 群に分類しデータを比較した。血液検査を複数回行った場合は初回を採用した。

統計ソフトは EZR (自治医科大学附属埼玉医療センター) を使用し、Fischer 正確検定および Mann-whitney U 検定を用いて生存群および非生存者群で比較し単変量解析を行った。単変量解析で有意な差異が認められた変数に関してピアソンの相関係数を使用し、相関のある関数を除いた後に多変量回帰分析を行った。統計学的有意水準を $p < 0.05$ と設定した。

【結果】

患者背景

調査期間中に入院した SICF 患者 668 人が登録された。年齢は中央値 32 ヶ月 (1 ヶ月~15 才)、最終診断は FS (597 人、87.9%)、AE (67 人の、10.0%)、その他は急性脱髄脳脊髄炎および急性小脳失調であった。AE 67 例の症候群分類は二相性脳症 (acute encephalopathy with recurrent seiures and late reduced diffusion; AESD) 22 例、HSES 8 例、難治頻回部分発作重責型急性脳

炎 (acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures ; AERRPS) 5 例、ライ様症候群 (Reye-like syndrome) 4 例、急性壊死性脳症 (acute necrotizing encephalopathy; ANE) 2 例、分類不能 26 例だった。

非生存群

非生存群は 9 人 (1.3%) で、発症前 PCPC は 1 (5 例) 2 (2 例)、3 (1 例)、4 (1 例)、5 (2 例) であった。すべての患者は AE であり症候群分類は HSES (6 例)、ライ様症候群 (2 例)、ANE (1 例) であった。MOF、ショック、DIC は 7 例で、脳浮腫は 4 例で観察された。

単変量解析

非生存群および生存者群にそれぞれ 9 人および 659 人が含まれた。発作持続時間で有意差を認めたが、性別、年齢の中央値、FS の既往、発症前 PCPC、入院時体温、発症時の痙攣の有無、初回頭部 CT 異常の有無には差は認めなかった。血液検査では AST、ALT、LDH、Na および Lac において 2 群間で有意差を認めた。WBC、Hb、PLT、PT、CK、Ca²⁺、Glu、CRP では有意差はなかった。治療では、挿管とステロイド使用で有意差を認めたが、TTM と抗けいれん薬数に有意差はなかった。

多変量解析

単変量解析で有意差があった AST、ALT、および LDH はスピアマンの解析で強い相関を認めた。AST は AE での報告が多いため、ALT と LDH を除外した。挿管とステロイド投与はすべての非生存群で使用されていたので、これらも除外した。その結果 AST、Na、Lac、および発作持続時間の 4 項目で多変量ロジスティック回帰分析を行った。カットオフ値は以下のように決定した: AST > 90 IU/l、Na > 136 mEq/l、Lac > 2 mmol/l、および発作持続時間 > 60 分。AST および発作持続時間の閾値は、我々の以前の報告に基づいて決定した。Na は低ナトリウム血症の定義、Lac は正常範囲の上限に基づいて決定した。多変量解析により、発症後 6 時間以内の AST は SICF における死亡に関連した独立因子であると判明した。

【考察】

本研究は、小児 SICF の発症後 6 時間以内の死亡リスク因子を初めて明らかにした。SICF のほとんどは FS または AE と診断された。AE の死亡例は約 5% であり、しばしば劇症の臨床経過を示すので、患者は診断前に治療を開始される必要がある。したがって我々の知見は臨床医が介入を決定するのに役立つと考えられる。

非生存群の最終診断は HSES、ライ様症候群、および ANE であった。これらの症候群は炎症性サイトカインが主要な役割を果たすと考えられており、重症例ではショック、MOF、DIC などを来す。一般的に様々な疾患において、炎症性サイトカインはミトコンドリア障害を招き、最終的に臓器不全 (MOF)、代謝機能不全を引き起こす。その際、ミトコンドリア障害により Lac 上昇が、MOF により肝酵素上昇がもたらされる。本研究では単変量解析により、AST、Lac および他の逸脱酵素上昇が SICF の死亡と関連を認め、多変量解析では、AST が死亡の独立したリスク因子であると判明した。これらの結果は、炎症性サイ

トカインによりミトコンドリア機能不全が引き起こされ MOF に陥ったことを示唆していると考えられた。

発作持続時間は、単変量解析では非生存群が生存群より有意に長く、既報の結果と相違なかったが、多変量解析では死亡の独立したリスク因子であるとは示されなかった。この結果は、発作持続時間と Lac に相関があった可能性もあるが、発作持続時間と死亡率とは関連がないという報告もあり、発作持続時間が SICF の死亡に影響を及ぼすかは議論の余地がある。非生存群のサンプル数をより多く含む研究が必要である。

Na は単変量解析では生存群より非生存群で高かったが、多変量解析では低ナトリウム血症が存在しないこと (Na > 136 mEq/l) は死亡リスクの独立因子ではなかった。非生存群 9 例ののうち 6 例が HSES であり、HSES はしばしば嘔吐・下痢を伴うため、本研究の非生存群でも嘔吐・下痢による水分喪失が影響した可能性はある。一方、生存群の Na 中央値は 136 mEq/l であり正常下限であった。感染症などの急性疾患ではアルギニンバソプレッシン (AVP) が増加し低ナトリウム血症となる。動物実験において発熱は AVP を増加させ低ナトリウム血症を引き起こし、また AVP が内因性解熱剤としての役割を果たすという報告がある。我々の研究ではすべての患者が発熱を伴っていたが生存群より非生存群で AVP 産生が不十分であった可能性はある。2 群間の Na の差異に AVP が関連しているかはさらなる検証が必要である。

本研究での限界は、第一に FS が SICF 生存群の大部分を占めていたことである。臨床では AE は発症後 6 時間以内に診断できないため、臨床医は病初期は SICF の中で AE と FS を区別せずに管理しているため SICF の早期死亡リスク要因を調査するため本研究の対象に FS を含めた。したがって陽性および陰性的中率は生存群に FS を多数含むことの影響を受ける。しかしオッズ比、感度および特異度は FS の数に影響されることは少なく本研究の妥当性を裏付けている。第二に、本研究は単一施設での後方視的研究であり、患者数は特に非生存者群は少なかった。これらの限界のため、本研究では死亡予測因子を調査することはできなかった。予測因子を作成するにはより大きなサンプル数で多施設での研究が必要である。

【結論】

発症 6 時間以内の AST 上昇は SICF の死亡と関連していた。このことは死亡例の病態が炎症性サイトカイン増加に起因するミトコンドリア機能障害によって引き起こされるショック、MOF および DIC といった全身性炎症反応性症候群に関連することを示唆している。

論文審査の結果の要旨			
受 付 番 号	甲 第 2836 号	氏 名	富岡 和美
論 文 題 目 Title of Dissertation	Early risk factors for mortality in children with seizure and/or impaired consciousness accompanied by fever without known etiology 小児の既知の原因のない有熱時けいれん/意識障害における早期死亡リスク因子		
審 査 委 員 Examiner	主 査 菅 良 一 郎 Chief Examiner 副 査 溝 渕 知 司 Vice-examiner 副 査 古 屋 敷 智 之 Vice-examiner		

(要旨は1, 0 0 0字～2, 0 0 0字程度)

序論

小児の有熱性けいれん/意識障害のうち既知の原因によるものを除外した疾患群 (seizure and/or impaired consciousness accompanied by fever without known etiology; SICF) は、熱性けいれん (febrile seizure; FS) と急性脳症 (acute encephalopathy; AE) が大部分を占める。両者の発症様式は有熱時のけいれん/意識障害であり同様であり、FS は意識障害が一過性であり後遺症を伴わない。一方、AE は 24 時以上続く意識障害、もしくは頭部画像異常により診断され、神経学的後遺症をしばしば伴い、死亡率は 5.6%である。発症後 24 時間以内に AE と FS を鑑別する術は頭部画像異常のみであるが、AE は多くの場合、頭部画像異常は発症後 24 時間以降に明らかになるため、現時点で FS と AE を発症後 24 時間以内に鑑別するのは困難である。これまでに AE における予後リスク因子の報告はあるが、小児 SICF における発症早期の死亡リスク因子の報告はない。本研究の目的は、小児 SICF における発症 6 時間以内に得られる死亡リスク因子を同定することである。

方法

発症から 6 時間以内の臨床経過と検査データ (血液検査、頭部 CT 検査) および発症 24 時間以内の治療 (挿管、ステロイド治療、体温管理療法 (targeted temperature management; TTM)、抗てんかん薬数) をカルテから後方視的に評価した。神経学的予後の評価は退院時の小児脳機能カテゴリー尺度 (pediatric cerebral performance category scale; PCPC、評価は以下の 6 段階 1;正常 2;軽度障害 3;中等度障害 (支援学級) 4;重度障害 5;昏睡、植物状態 6;脳死) を用いました。患者を生存者 (PCPC1-5) と非生存者 (PCPC 6) の 2 群に分類しデータを比較した。血液検査を複数回行った場合は初回を採用した。

結果

単変量解析

非生存群および生存者群にそれぞれ 9 人および 659 人が含まれた。発作持続時間で有意差を認めたが、性別、年齢の中央値、FS の既往、発症前 PCPC、入院時体温、発症時の痙攣の有無、初回頭部 CT 異常の有無には差は認めなかった。血液検査では AST、ALT、LDH、Na および Lac において 2 群間で有意差を認めた。WBC、Hb、PLT、PT、CK、Ca²⁺、Glu、CRP では有意差はなかった。治療では、挿管とステロイド使用で有意差を認めたが、TTM と抗けいれん薬数に有意差はなかった。

多変量解析

単変量解析で有意差があった AST、ALT、および LDH はスピアマンの解析で強い相関を認めた。AST は AE での報告が多いため、ALT と LDH を除外した。挿管とステロイド投与はすべての非生存群で使用されていたので、これらも除外した。その結果 AST、Na、Lac、および発作持続時間の 4 項目で多変量ロジスティック回帰分析を行った。カットオフ値は以下のように決定した：AST> 90 IU/l、Na>136mEq/l、Lac>2mmol/l、および発作持続時間>60 分。AST および発作持続時間の閾値は、我々の以前の報告に基づいて決定した。Na は低ナトリウム血症の定義、Lac は正常範囲の上限に基づいて決定した。多変量解析により、発症後 6 時間以内の AST は SICF における死亡に関連した独立因子であると判明した。

考察

本研究は、小児 SICF の発症後 6 時間以内の死亡リスク因子を初めて明らかにした。SICF のほとんどは FS または AE と診断された。AE の死亡例は約 5% であり、しばしば劇症の臨床経過を示すので、患者は診断前に治療を開始される必要がある。したがって我々の知見は臨床医が介入を決定するのに役立つと考えられる。

非生存群の最終診断は HSES、ライ様症候群、および ANE であった。これらの症候群は炎症性サイトカインが主要な役割を果たすと考えられており、重症例ではショック、MOF、DIC などを来す。一般的に様々な疾患において、炎症性サイトカインはミトコンドリア障害を招き、最終的に臓器不全 (MOF)、代謝機能不全を引き起こす。その際、ミトコンドリア障害により Lac 上昇が、MOF により肝酵素上昇がもたらされる。本研究では単変量解析により、AST、Lac および他の逸脱酵素上昇が SICF の死亡と関連を認め、多変量解析では、AST が死亡の独立したリスク因子であると判明した。これらの結果は、炎症性サイトカインによりミトコンドリア機能不全が引き起こされ MOF に陥ったことを示唆していると考えられた。

以上

発症 6 時間以内の AST 上昇は SICF の死亡と関連していた。このことは死亡例の病態が炎症性サイトカイン増加に起因するミトコンドリア機能障害によって引き起こされるショック、MOF および DIC といった全身性炎症反応性症候群に関連することが示唆され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。