

氏名	荻野 元子
(ふりがな)	(おぎの もとこ)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第1152号
学位審査年月日	令和2年7月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Clinical findings in patients with febrile seizure after 5 years of age: a retrospective study (5歳以上で有熱時発作を有した児の臨床像について の後方視的検討)
論文審査委員	(主) 教授 鱈渕 昌彦 教授 瀧谷 公隆 教授 金沢 徹文

学位論文内容の要旨

《緒言》

熱性けいれん (FS) は中枢神経系に感染のない発熱に伴い、通常 6-60 ヶ月の小児にみられる疾患である。一部の患者は、インフルエンザ罹患などの発熱性疾患の経過中、5歳以降で発症した FS を経験することがある。既報では FS 患者の 95% が 5 歳の誕生日までに初回の FS を経験するとされている。6-60 ヶ月の FS に関しては多くの研究があるが、5歳以降に FS を有する小児 (Late FS: LFS) に関する研究は少なく、LFS の臨床像は明確ではない。そのため、臨床現場において、医療者、保護者ともに対応に苦慮することがある。本研究では、LFS 患者の臨床所見、予後、再発率、5歳前に発症した FS との相違などについて検討を行った。

《対象と方法》

対象は2004年1月から2014年12月の11年間に市立ひらかた病院に受診あるいは入院した発熱に伴うけいれん発作を有する小児とし、カルテ診療録をもとに、後方視的に検討した。LFSは38℃以上の発熱に伴う感染症の経過中にけいれん発作を有した児で、受診時の年齢が5歳から15歳未満の症例と定義した。なお、中枢神経感染症、急性の代謝性疾患、電解質異常に伴うけいれん、無熱性けいれんの既往、急性脳症、脳炎、経過中に38℃以下の体温であったもの、既にFSと診断され抗てんかん薬を内服中の児は除外した。

《結果》

対象期間中にLFSを含むFSは計4896人、5572機会であった。うち、3239人が初回の発作であった。LFSは計625機会、対象となった症例は計537機会、505人（男子349人、女子156人：5～14歳）であった。そのうち、入院となった症例は128人であった。

LFS症例のうち、5歳前のFSの既往は、319/460人の患者（69.3%）で認め、男児に多かった（69.1%）。けいれん持続時間は15分以下が87.4%であった。一親等以内のFSの家族歴は103/327人（31.5%）で認められた。LFS症例のうち、241/537症例（44.9%）は5歳台で発症し、発症数は年齢とともに徐々に減少し、9歳以降では30症例（5.6%）と著減した。対象期間中、474人（93.9%）は1回のみの発作で、再発を認めなかった。脳波検査で異常所見があったものは33/170人（19.4%）で、32/469人（6.8%）が15分以上のけいれん持続時間であった。24時間以内にけいれん発作が再発したものは27/469人（5.8%）であった。

また、5歳未満でのFS既往の有無で二群に分け、比較検討を行った。FSの家族歴の割合は、FS既往無し群よりも有り群の方が有意（ $p<0.001$ ）に高率であった。一方、焦点性発作は、FS既往有り群よりもFS既往無し群の方が有意（ $p=0.003$ ）に高率であった。LFSの最も多い熱源はインフルエンザ感染（34.1%）であり、特にインフルエンザA（24.1%）が多かった。期間中に無熱性けいれんが11人（21.8%）に認められた。てんかんの家族歴、

熱源、その後の無熱性けいれんの発症、脳波異常、発熱からけいれん発症までの時間、けいれん持続時間に関しては有意差を認めなかった。

LFS 再発の有無で、臨床像の比較検討を行った。5 歳前での 2 回以上の FS 既往は、LFS 再発無し群より LFS 再発有り群でより高率であった ($p=0.026$)。FS またはてんかんの家族歴、脳波異常、発熱からけいれん発作までの時間、けいれん持続時間に二群間で有意差は認めなかった。95%は 1 回のみでの再発で、98.3%が 15 分以内のけいれん時間であり、15/141 人 (10.6%) が 5 歳以降に初発したけいれん発作であった。

《考 察》

本研究では 500 人以上の LFS 症例について臨床像を解析した。今回の検討では 5 歳以上の LFS も珍しくないが、発症年齢とともに減少傾向であることが示された。FS 既往のある方が FS の家族歴が有意に高く、FS 既往のない方が焦点性発作の発症率が有意に高いことが示されたが、この結果は臨床の場での対応には影響はないと考えられた。FS 既往の有無に関わらず、LFS の臨床像に大きな差異は認めなかった。LFS の児の 90%以上で LFS は再発しなかった。

市立ひらかた病院は北河内地域に存在し、その中で 15 歳以下の小児救急、小児神経部門を有する唯一の病院である。2015 年の統計では、北河内地域における総人口の 12.2%が 15 歳以下の小児で、142,495 人であった。11 年間の対象期間中に 1 つの地域の総合病院に LFS の児が 500 人以上受診したことを考慮すると、LFS は比較的よくみられる疾患であることがわかるが、有病率を検証するにはさらなる疫学研究が必要である。

LFS の児の臨床像と、既報による臨床像を比較では、性別、発熱からけいれんまでの時間、発作の種類、けいれん持続時間、FS の家族歴は二群間で大きな差異は認めなかった。LFS 症例における FS の家族歴は 32%であり、FS の既報にあるものと同様の結果であった。この結果より、LFS が 5 歳未満の FS と同様の臨床所見を有していると考えられた。

FS 既往の有無で 2 群に分けた比較検討では、FS 既往のある群は既往の無い群より FS の家族歴が有意に多かった。一方、FS 既往のない群は、既往のある群より焦点性発作が有

意に多かった。この結果に関しても既報と同様であった。これまでに FS とてんかんの遺伝子的背景は重複している点があることが知られており、その中にも個人的なてんかん発症の素因と家族的な遺伝素因が混在している。FS 既往があり LFS を発症した児は、個人のとてんかん発症の素因より、家族的な遺伝素因が強く関連しており、一方、FS 既往がなく LFS を発症した児は、家族性の遺伝素因より、てんかん発症の遺伝子的背景がより関連していると考えた。さらに、LFS の再発の有無で 2 群に分けた比較検討では、LFS の再発のある群は再発のない群より 2 回以上の FS の既往が有意に多かった。この結果は、60 ヶ月未満で 1 回の FS があるよりも複数の FS がある方が、けいれん感受性が高く、60 ヶ月を超えても複数の LFS を起こすことが示唆された。LFS の児のその後の対応については、ジアゼパムの予防投与といった対応が常に必要である可能性は低いと考えられた。しかし、LFS の再発率は、FS 既往が 2 回以上ある児では 7.9%で見られ、60 ヶ月以上で初回の発作症状を経験した児では 10.6%で再発を認めた。60 ヶ月未満で FS を複数回繰り返した児、60 ヶ月以上で初回の発作症状を認めた児のいずれにおいても約 1 割で LFS を反復するという結果は、医療者、家族が周知しておく必要があると思われる。この研究には、後方視的検討である、抜けている、あるいは得られた情報も均てん化された調査法を用いていない、その後の経過をすべての症例では終えていないという 3 つの限界があった。

《結 語》

今回、500 人以上の小児における LFS の臨床像を集積した。FS と LFS の臨床像は類似しており、病態生理学的な背景に共通する点があることが示唆された。LFS の児の約 90% が 5 歳以上での再発は認めず、積極的な予防治療や介入は不要であると考えられた。

論文審査結果の要旨

熱性けいれん (FS) は中枢神経系に感染のない発熱に伴い、通常 6-60 ヶ月の小児にみられる疾患である。一部の患者では、インフルエンザ罹患などの発熱性疾患の経過中、5 歳以降で発症した FS を経験することがある。FS 患者の 95% が 5 歳の誕生日までに初回の FS を経験するとされ、6-60 ヶ月の FS に関しては多くの研究がある。しかし、5 歳以降に FS を有する小児 (Late FS: LFS) に対する研究は少なく、LFS の臨床像や予後などについては明確にされていない。そのため、今回 LFS の児について後方視的検討を行った。医療者にとって、LFS の臨床像や FS との差異を明確にすることは、患児や家族に対する適切な説明と介入の提供を可能とする。また、家族にとっても、その後の経過や対応を知ることができ、不安の軽減につながるため、両者にとって有益であると思われた。

本研究では 500 人以上の LFS 症例を解析している。結果、5 歳以上の LFS も珍しくないが、発症年齢とともに減少傾向であることが示され、LFS は 5 歳未満の FS と同様の病態であることが明らかになった。また、FS 既往の有無で比較すると、FS 既往のない方が焦点性発作の割合が高く、以後のてんかん発症と関連している可能性が示唆された。さらに、90% 以上の児で LFS の再発がないことより、予防的な治療介入の必要性は低いと考えられた。しかし、LFS の再発は、FS の既往が 2 回以上ある児では 7.9%、5 歳以上で初回発作を起こした児では 10.6% で認められたので、医療者は家族に対して周知しておく必要があると思われる。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Brain&Development 42(6): 449-456, 2020 Jun