

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
（総合）分担研究報告書

- けいれん重積の予後関連因子に関する研究
- 本邦における小児けいれん重積診療ガイドラインの策定
- 脳波によるけいれん重積型（二相性）急性脳症と熱性けいれん重積の鑑別法の開発

研究分担者 前垣義弘 鳥取大学医学部脳神経小児科

研究要旨

けいれん重積型（二相性）急性脳症（AESD）と熱性けいれん（FS）の発症早期の鑑別のために脳波コヒーレンス解析を行った。大脳半球間の解析：側頭部間で波のコヒーレンス値がAESD群で優位に低値であった。大脳半球内：右前頭極部 右前頭部間および右前頭極部－右後頭部間、右前頭極部 右側頭部間で波のコヒーレンス値が有意に低値であった。AESDにおいて、後遺症群は非後遺症群に比べて波が左半球内の複数の脳部位間でコヒーレンス値が有意に低値であった。この結果から、視覚的には類似しているAESDとFSの脳波においてもコヒーレンスには違いがあり、鑑別法に利用できる可能性が示唆された。

けいれん重積状態の予後関連因子に関する研究

A．研究目的

小児てんかん重積状態（SE）の発生頻度や病因、予後に関してはこれまで病院調査のみであった。本研究では、鳥取県を中心とした多施設の救急病院における疫学調査を行い予SEの後関連因子を明らかにする。

B．研究方法

鳥取県内の全ての病院小児科と県外病院を受診したSE小児例を対象に調査を実施した。2006.1.1-2009.12.31の4年間に生じた初発のSEを調査対象とした。調査内容：臨床症状や検査データを前方視的に統一した調査票に匿名化して記載した。SE定義：30分以上持続する発作、あるいは発作が30分以上にわたり反復し、意識障害を伴う場合とした。年齢：1ヶ月～16歳。（倫理面への配慮）倫理委員会の承認を得たうえで実施した。

C．研究結果

初発のてんかん重積状態の発生頻度は小児10万あたり年間43.4人であり、欧米に比べ高かった。本邦では、熱性けいれん重積と急性脳症が多いのがその理由である。病因分類では、熱性けいれん、慢性症候性、急性症候性、特発性の順に多かった。後遺症はすべて急性症候性であり、急性脳症が最も多かった。急性脳症では、二相性脳症が半数以上を占め、高率に脳障害を来した。

予後関連因子：多変量解析による予後関連因子は、年齢（2y）、難治性発作、血糖異常（<61 or >250 mg/dL）、AST>56U/L、CRP>2.0mg/dlであった。

D．考察

本邦のけいれん重積で予後不良の原因は急性脳症であることが判明した。早期の確定診断は困難であるが、予後関連因子による早期の予測は可能であることが示唆された。

E．結論

本邦のけいれん重積の発生頻度は欧米よりも高く、予後不良は急性脳症が最大の原因である。

F．研究発表

1. 論文発表
Brain Dev. 37(5). Early predictors of status epilepticus-associated mortality and morbidity in children. 2015 May;37(5):478-86. Maegaki Y, Kurozawa Y, et al.; Status Epilepticus Study Group.

Brain Dev. 37(5). Effect of levetiracetam in acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures during acute and chronic phase. 2015 May;471-7. Ueda R, Saito Y, Ohno K, Maruta K, Matsunami K, Saiki Y, Sokota T, Sugihara S, Nishimura Y, Tamasaki A, Narita A, Imamura A, Maegaki Y.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

II 本邦における小児けいれん重積診療ガイドラインの策定

本邦における小児けいれん重積診療ガイドラインを日本小児神経学会小児けいれん重積診療ガイドライン策定委員会と共同で策定を行った。平成27年度にクリニカル・クエスチョンを設定し、エビデンス(論文)の収集と評価を行った。28年度に推奨文作成を行った。関連学会や患者団体へ外部評価を、ならびに小児神経学会の有識者へ査読を実施した。平成29年度に、公開した。

III. けいれん重積型急性脳症と熱性けいれん重積の早期鑑別に関する研究

A. 研究目的

けいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)は、けいれん重積で発症することが多く、発症初期には頭部MRIを含めて診断に特異的な検査所見がないため、熱性けいれん重積(FS)の鑑別が困難である。本研究では、発症初期のAESDとFSの脳波をコンピュータにて定量的に解析し、客観的で信頼性の高い解析法を開発することを目的とする。

B. 研究方法

全国7施設からAESD8例とFS14例のデジタル保存脳波を解析した(年齢1歳1か月~5歳2か月)。症例ごとに、アーチファクトを認めない10秒(1エポック)の脳波を6エポック合計して解析した。
(倫理面への配慮)
鳥取大学を研究代表施設とする倫理委員会の承認を得たうえで、連携施設の倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

AESD群とFS群で以下の解析結果を認めた。
大脳半球間の解析:側頭部間で波のコヒーレンス値がAESD群で優位に低値であった。大脳半球内:右前頭極部 右前頭部間および右前頭極部-右後頭部、右前頭極部 右側頭部間で波のコヒーレンス値が有意に低値であった。AESDにおいて、後遺症群は非後遺症群に比べて波が左半球内の複数の脳部位間でコヒーレンス値が有意に低値であった。

D. 考察

視覚的には類似しているAESDとFSの脳波に利用できる可能性が示唆された。今回の解析は、グループ間の有意差検定であり、今後は個人の判定が可能となる解析法を開発を目指して研究を行う予定である。

E. 結論

AESDでは発症後急性期より脳の機能的結合性が低下していることが示唆された。
けいれん重積症例に対して脳波コヒーレンス解析を行うことで発症早期に、診断と予後予測を行うことが可能になる可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表
Natsume J, Hamano SI, Iyoda K, Kanemura H, Kubota M, Mimaki M, Niijima S, Tanabe T, Yoshinaga H, Kojimahara N, Komaki H, Sugai K, Fukuda T, Maegaki Y, Sugie H. New guidelines for management of febrile seizures in Japan. Brain Dev. 2017 ;39(1):2-9.
Kuya K, Fujii S, Miyoshi F, Ohno K, Shinohara Y, Maegaki Y, Ogawa T. A case of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion: Utility of arterial spin labeling sequence. Brain Dev. 2017 ;39(1):84-88.
Hirayama Y, Saito Y, Maegaki Y; Status Epilepticus Study Group. "Symptomatic" infection-associated acute encephalopathy in children with underlying neurological disorders. Brain Dev. 39(3):243-247. 2017
小児けいれん重積 治療ガイドライン2017 小児けいれん重積治療策定委員会編集 診断と治療社

2. 学会発表
大栗聖由, 斎藤義朗, 廣岡保明, 前垣義弘. けいれん重積型脳症と熱性けいれん重積の早期鑑別. 第59回日本小児神経学会総会. 平成29年6月15-17日. 大阪

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし