

症例レジストリに基づく急性脳症の早期診断・最適治療のための研究

研究協力者 西山 将広 兵庫県立こども病院 神経内科 医長
神戸大学大学院医学研究科 客員准教授
研究分担者 永瀬 裕朗 神戸大学大学院医学研究科 特命教授

研究要旨

急性脳症の早期診断・最適治療のための発熱に伴うけいれんまたは意識障害を呈する症例の多施設共同・前方視・連続症例レジストリに登録された症例で以下の二つの検討を行った。

- 1) 有熱性けいれん性発作後の意識障害持続時間と転帰の関係を検討したところ、転帰不良の割合は6時間以上で20.0%、24時間以上で31.5%であった。
- 2) 有熱性けいれん重積における転帰不良と関連する発症早期の臨床所見および検査所見の因子を探索した。対象201例のうち後遺症を18例(9.0%)に認め、後遺症と関連する因子は、難治性てんかん重積状態、意識障害持続時間、発症後6時間時点での意識障害遷延、けいれん持続時間、発症前の絶食時間、初回血液検査のAST、ALT、LDH、Cr、CK、NH₃、pH、BE、初回頭部CT異常所見であった。

臨床的判断に大きく寄与する重要な知見が得られた。症例数を蓄積し、精度を向上することで、ガイドラインに寄与するエビデンスが得られると考える。

A. 研究目的

けいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)をはじめとする急性脳症の早期診断は難しく治療法も未確立である。本研究では、発熱に伴うけいれんまたは意識障害を呈する症例のレジストリを構築することで、急性脳症の発病予測や早期診断を目指すとともに、後遺症軽減のための治療法を探索することを目的とする。

B. 研究方法

発熱に伴うけいれんまたは意識障害を主訴とした入院症例が登録される前向き多施設レジストリのデータベースを構築した。参加施設の医療者間での定期的な意見交換により入カールの確認、評価項目の最適化を行いながら症例蓄積を継続している。2022年9月末時点では、9施設が参加し、登録症例数は507例、うち急性脳症72例、AESD19例となった。今年度はこれらの症例を対象として、①有熱性けいれん性発作後の意識障害持続時間と転帰との関連、②発熱を伴う30分以上のけいれん性てんかん重積状態(FCSE)における転帰不良関連因子を検討した。

1) 熱性けいれん性発作後の意識障害持続時間と転帰との関連

507例中けいれん性発作なし、データ欠損例を除いた429例が有熱性けいれん性発作を認めた。これらの症例において6、12、

24時間以上意識障害が遷延する症例における後遺症の割合と最終診断の内訳を調べた。後遺症は入院前と退院1ヶ月時点でのPediatric Cerebral Performance Category Scale(PCPC)で評価し、1点以上の上昇を後遺症ありとした。

2) 発熱を伴う30分以上のけいれん性てんかん重積状態(FCSE)における転帰不良関連因子

507例中30分以上のFCSEは248例。そのうち入院前の神経学的異常、髄液細胞数增多例を除いた201例(最終診断:急性脳炎・脳症25例、熱性けいれん165例、その他11例)を対象として、転帰不良の割合、転帰不良関連因子を検討した。転帰不良(退院時死亡または神経学的後遺症)関連因子の統計解析にはMann-Whitney U test、Fisher exact testを用い、有意水準は $p < 0.05$ とした。

(倫理面への配慮)

本研究は神戸大学及び参加施設の倫理委員会で承認を受けた。いずれも診療録情報と余剰検体のみを扱う研究であり、研究対象者に対する不利益、危険性はない。また個人を特定できる情報は削除されたデータベースを用いるため、研究対象者への個別での同意取得は必要としない。研究内容についてはホームページで公開され、研究への情報提供拒否の機会を与えている。

C. 研究結果

1) 対象 429 例のうち 24 例で後遺症を認めた。後遺症の割合は、意識障害 6 時間以上で 20% (23/115 例)、12 時間以上で 26.7% (20/75 例)、24 時間以上で 31.5% (17/54 例) であった。最終診断が急性脳症の割合は意識障害 6 時間以上で 33.9% (39/115 例)、12 時間以上で 45.3% (34/75 例)、24 時間以上で 51.9% (17/54 例) であった。

2) 30 分以上の FCSE201 例中 18 例 (9.0%) で後遺症を認めた。死亡例は 1 例であった。転帰不良と関連した発症早期の臨床所見は (転帰不良 vs 転帰良好 中央値 (IQR))、発症前の絶食時間 (分) 330 (210-1260) vs 150 (60-284) ($p=0.00272$)、意識障害あり (発症 6 時間で GCS<15) 50% vs 20.5% ($p<0.001$)、意識障害持続時間 (分) 788 (639-2848) vs 226 (137-369) ($p=0.0176$)、けいれん持続時間 (分) 104 (52-2298) vs 52 (40-80) ($p=0.00515$)、難治性てんかん重積状態あり 58.8% vs 6.2% ($p<0.001$)。初回血液検査所見は AST (U/L) 46 (43-53) vs 38 (33-47) ($p=0.00412$)、ALT (U/L) 22.0 (17-31) vs 15.5 (13-20) ($p=0.0017$)、LDH (U/L) 372 (330-425) vs 306 (272-341) ($p<0.001$)、Cre (mg/dl) 0.4 (0.33-0.55) vs 0.3 (0.26-0.36) ($p=0.00124$)、CK (U/L) 209 (137-290) vs 120 (97-163) ($p=0.00252$)、NH₃ (μ g/dl) 99 (70-146) vs 64 (51-91) ($p=0.00376$)、pH 7.13 (6.92-7.29) vs 7.29 (7.05-7.37) ($p=0.0122$)、BE (mEq/L) -10.4 (-13.8- -8.7) vs -6.0 (-9.5- -3.2) ($p<0.001$)、初回頭脳 CT 異常あり 21.4% vs 2.5% ($p=0.00218$) であった。

D. 考察

熱性けいれん性発作後の意識障害持続時間と転帰との関連では、意識障害時間が長くなるほど後遺症、最終転帰が急性脳症となる割合が高くなった。熱性けいれんと急性脳症を区別する重要な特徴の一つに意識障害の遷延がある。鎮静剤なしで、24 時間以上意識障害が続く場合には定義上急性脳症と診断されるが、治療開始タイミングを考えるとより早期での判断が求められる。逆に判断時間が早くなればなるほど転帰不良、最終診断が急性脳症の割合が下がり治療不要な熱性けいれん例の割合が増える。このように熱性けいれん発作後に意識障害患者をいつまで経過観察が可能で、いつの時点で急性脳症疑いとしての治療を開始するのは臨床的に極めて重要であり、これ

までの多くの予後予測研究によって報告されてきたが、多施設前方視連続症例コホート研究は本報告が初めてである。意識障害が 6 時間続く症例では最終診断が急性脳症の割合は 33.9% (39/115 例)、後遺症を残す割合が 20% (23/115 例) であり、この時点での治療開始の検討が可能であると考えた。12 時間以上で 26.7% (20/75 例)、24 時間以上で 31.5% (17/54 例) であった。

30 分以上の FCSE の転帰不良と関連した発症早期の臨床所見、検査所見では、意識障害遷延、難治性てんかん重積状態、特に発症 6 時間の時点での意識障害は後遺症と関連することが再検証された。一方で、既報で関連があるとされた低年齢、高体温と後遺症との関連は認めなかった。AST, Cre, NH₃, アシデミアが後遺症と関連することは既報と一致した。今回新たに発症前の絶食時間の長さが後遺症と関連することが明らかになった。メカニズムはまだ明らかではないが、発熱時の栄養管理によって急性脳症発症が抑制できる可能性を今後検討したい。症例数が十分でなく、多変量解析ができていないことが限界であるが、症例蓄積ペースからは、今後 5 年程度で多変量解析が可能になると考えている。

E. 結論

急性脳症の早期診断・最適治療のための多施設前方視的連続症例レジストリにより、発熱に伴うけいれん、意識障害患者の転帰不良予測について既報よりも精度の高いデータが得られはじめた。今後数年で多変量解析が可能になると考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Tanaka T, Yamaguchi H, Ishida Y, Tomioka K, [Nishiyama M](#), Toyoshima D, Maruyama A, Takeda H, Kurosawa H, Tanaka R, Nozu K, [Nagase H](#). Clinical and laboratory characteristics of complex febrile seizures in the acute phase: a case-series study in Japan. BMC Neurol. 2023 Jan 18;23(1):28.

Tomioka K, [Nishiyama M](#), Tokumoto S, Yamaguchi H, Aoki K, Seino Y, Toyoshima D, Kurosawa H, Tada H, Sakuma H, Nozu K,

Maruyama A, Tanaka R, Iijima K, Nagase H. Time course of serum cytokine level changes within 72 h after onset in children with acute encephalopathy and febrile seizures. BMC Neurol. 2023 Jan 7;23(1):7.

Tomioka K, Nishiyama M, Nagase H, Ishida Y, Tanaka T, Tokumoto S, Yamaguchi H, Toyoshima D, Maruyama A, Fujita K, Aoki K, Seino Y, Nozu K, Nishimura N, Kurosawa H, Iijima K. Corrigendum to: "Detailed clinical course of fatal acute encephalopathy in children" [Brain Dev. 41(8) (2019) 691-698]. Brain Dev. 2022 Nov;44(10):771-772.

2. 学会発表

第64回日本小児神経学会総会 6月2日 - 5日 高崎

西山 将広, 発熱を伴うけいれん性てんかん重積状態における AESD および後遺症の予測, 日本小児神経学会優秀論文賞 ミニ講演

永瀬 裕朗, シンポジウム 小児急性脳症 up-to-date, 急性脳症 FACE レジストリ

西山 将広, 第1選択薬 (ベンゾジアゼピン系薬剤) を考える

学会委員会主催セミナー(1) 小児てんかん重積状態・けいれん重積状態治療ガイドライン改訂ワーキンググループ, 小児けいれん重積治療ガイドライン 2017 の改訂の要点

永瀬 裕朗, 非けいれん性てんかん重積状態 (NCSE) の考え方

学会委員会主催セミナー(1) 小児てんかん重積状態・けいれん重積状態治療ガイドライン改訂ワーキンググループ, 小児けいれん重積治療ガイドライン 2017 の改訂の要点

山口 宏, 西山 将広, 上田 拓耶, 本郷 裕斗, 徳元 翔一, 石田 悠介, 富岡 和美, 豊嶋 大作, 中川 卓, 高見 勇一, 黒澤 寛史, 丸山 あずさ, 野津 寛大, 永瀬 裕朗, 有熱性てんかん重積予後予測バイオマーカーとしての growth and differentiation factor-15

徳元 翔一, 上田 拓耶, 本郷 裕斗, 山口 宏, 石田 悠介, 富岡 和美, 西山 将

広, 豊嶋 大作, 丸山 あずさ, 野津 寛大, 石田 明人, 永瀬 裕朗, 熱性けいれんの持続時間によるサイトカインへの影響と経時的変化

西山 将広, 高梨 潤一, 本林 光雄, 服部 有香, 丸山 あずさ, 親里 嘉展, 高見 勇一, 永瀬裕朗, 前向き多施設レジストリより算出した6時間以上の意識障害遷延例における急性脳症と転帰不良の発生頻度

上田 拓耶, 本郷 裕斗, 石田 悠介, 西山 将広, 豊嶋 大作, 丸山 あずさ, 田中 亮二郎, 永瀬 裕朗, 小児てんかん重積に対するミダゾラム頬粘膜投与製剤の有効性と安全性 ~単一施設 29 機会の経験から~

本郷 裕斗, 上田 拓耶, 石田 悠介, 西山 将広, 豊嶋 大作, 丸山 あずさ, 田中 亮二郎, 永瀬 裕朗, ホスフェニトインによる有熱性けいれん重積後の発作再発予防の有効性

第55回日本てんかん学会学術集会 9月20日~22日 仙台

山口 宏, 花房 宏昭, 徳元 翔一, 富岡 和美, 西山 将広, 森貞 直哉, 野津 寛大, 永瀬 裕朗, てんかん重積状態・急性脳症における疾患原因遺伝子の同定の試み

西山 将広, 丸山 あずさ, 高梨 潤一, 本林 光雄, 服部 有香, 豊嶋 大作, 高見 勇一, 徳元 翔一, 永瀬 裕朗, 発熱を伴う30分以上のけいれん性てんかん重積状態における転帰不良の予測

第67回日本人類遺伝学会学術集会 12月14日~17日 横浜

山口 宏, 花房 宏昭, 徳元 翔一, 富岡 和美, 西山 将広, 丸山 あずさ, 森貞 直哉, 野津 寛大, 永瀬 裕朗, 有熱性てんかん重積・急性脳症に単一遺伝子疾患は存在するのか?

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし