

—— 研究助成報告 ——

Dravet症候群の発熱及び有熱時発作に関する前方視的検討

伊 藤 進^{1,2)}, 黒 岩 ルビー²⁾

要旨 : Dravet症候群は、体温上昇によりてんかん発作が誘発されるが、体温と発作の関係について詳細に検討した報告はない。本研究では、その関係性について解明することを目的とする。当科またはドラベ症候群患者家族会に通院、所属する患児とその保護者を対象に、調査票を配布、回収した。計33名の患児について中間解析した。発作は、発熱初日では55.5% (無熱日20.3%) と有意に多く、発熱過敏性を認めた。また、37℃後半では41.2%、38℃台では70.5%、39℃以上では90.1%と有意に多く、温度依存性を認めた。さらに、発作による緊急受診は有熱日では10.7% (無熱日0.1%)、うち、緊急入院は92.6% (無熱日23.1%) と有意に多かった。また、受診時の発作型は69.0%が強直間代発作、発作回数は45.1%が2回以上、16.7%が重積発作であった。受診後の治療はミダゾラム持続静注が最も多かった。今後は、発熱の早期発見、早期介入のためのデバイス、薬剤の検討が重要と考える。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2022 ; 33 : 53-60

Key Words : 発熱過敏性, 温度依存性, 緊急受診, 治療, ミダゾラム

序論

Dravet症候群は、乳児期に発症する発達性てんかん性脳症であり、7~8割に電位依存性ナトリウムチャンネル $\alpha 1$ サブユニットをコードするSCN1A遺伝子の変異等が同定される¹⁾。本症候群の特徴として、感染症等による発熱のみならず入浴等の環境温による体温上昇により、強直間代発作等のてんかん発作が容易に誘発されることが経験的によく知られており、診断基準やスクリーニングの一項目ともなっている²⁾。また、時に群発発作や重積発作に発展するために、緊急受診・治療を必要とすることも多く、さらに、発熱、重積発作から急性脳症に発展して致死的となることもある³⁾。

しかし、Dravet症候群における実際の体温と発作の関係について詳細に検討した報告は乏

しく、重要な課題の一つとなっている。

そこで、本研究では、Dravet症候群の発熱及び有熱時発作について前方視的に検討し、その関係性、特性について解明することにより、発作、重積発作、急性脳症の予防に寄与することを目的とする。

対象及び方法

対象は、東京女子医科大学小児科に通院中、または、ドラベ症候群患者家族会に所属する、Dravet症候群と診断された患児とその保護者とした。

方法は、患児保護者に、診断、発作、治療等についての調査票及び毎日の体温と発作についての調査票を配布、回収した。体温と発作についての調査票の記入は開始日より最長2年間とした。また、体温は、37.5℃以上を発熱と定義

¹⁾ 東京女子医科大学 小児科
〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1)

²⁾ ドラベ症候群患者家族会

Tab. 1 患児背景

患児数	33名
男女別	男児17名, 女児16名
年齢	2~14歳 (中央値5歳)
SCN1A変異・欠失	23名 (69.7%)
他変異・欠失	SCN1B 1名, SCN2A 1名*, PCDH19 1名* (*SCN1A変異・欠失と重複)
無熱時群発発作歴	11名 (33.3%)
無熱時重積発作歴	21名 (63.6%)
有熱時発作歴	33名 (100.0%)
有熱時群発発作歴	27名 (81.8%)
有熱時重積発作歴	27名 (81.8%)
有熱時群発・重積発作歴なし	2名 (6.1%)
脳症歴	2名 (6.1%)

し、単一機種の体温計（オムロン電子体温計 MC-682, オムロン株式会社, 京都市）を配布し、原則として本体体温計により腋窩温を測定した。

本研究は、東京女子医科大学倫理審査委員会の承認（承認番号5299）、ドラベ症候群患者家族会理事会の承認の上、患児保護者より書面による同意を得た上で実施した。

結果

1. 患児背景

2019年12月から2021年9月までの期間において、詳細な患児情報並びに30日間以上の体温及び発作情報が得られた患児について、中間解析を実施した。

計33名の患児（開始時年齢2~14歳〔中央値5歳〕, 男児17名〔51.5%〕）を解析した（Tab. 1）。23名（69.7%）にSCN1A遺伝子変異・欠失, 1名にSCN1B遺伝子変異, 各1名にSCN2A, PCDH19遺伝子とSCN1A遺伝子との重複欠失・変異を認めた。

開始時点で、11名（33.3%）に無熱時群発発作, 21名（63.6%）に無熱時重積発作, 全33名（100%）に有熱時発作, 各27名（81.8%）に有熱時群発発作, 有熱時重積発作（2名〔6.1%〕は群発・重積発作ともになし）, 2名（6.1%）に脳症の既往を認めた。なお、群発発作は「発作が1時間3回以上あり、その間に意識が戻る場合」、重積発作は「発作が30分以上持続または

反復し意識が戻らない、または、5分以上持続し注射処置を受けた場合」と定義した。

また、治療について、全33名（100%）が抗てんかん薬を内服（1~5剤, 中央値4剤）しており、29名（87.9%）がバルプロ酸ナトリウム, 25名（75.8%）がクロバザム, 24名（72.7%）がスチリペンツール, 13名（39.4%）が臭化カリウム, 10名（30.3%）がトピラマート, 4名（12.1%）がペランパネル, 各2名（6.1%）がクロナゼパム, ゾニサミド, レベチラセタム, 各1名（3.0%）がアセタゾラミド, エトスクシミド, ニトラゼパム, フェノバルビタールを内服していた（重複あり）。また、2名（6.1%）がケトン食療法を併用していた。

2. 体温及び発作の解析日数

体温について、解析日数は計14,383日（1患児あたり35~595日〔中央値477日〕）, うち、発熱日数は308日（2.1%）（同0~66日〔6日〕, 観察期間あたり割合0.0~11.3%〔中央値1.4%〕）, 最高体温37.5℃~37.9℃は158日（1.1%）（同0~47日〔2日〕, 0.0~8.0%〔0.5%〕）, 同38.0℃~38.9℃は103日（0.7%）（同0~16日〔3日〕, 0.0~2.7%〔0.6%〕）, 同39.0℃以上は42日（0.3%）（同0~7日〔0日〕, 0.0~2.9%〔0.0%〕）であった。また、発熱期間は1日間143日（71.1%）, 2~3日間44日（21.9%）, 4日間以上14日（7.0%）であった。

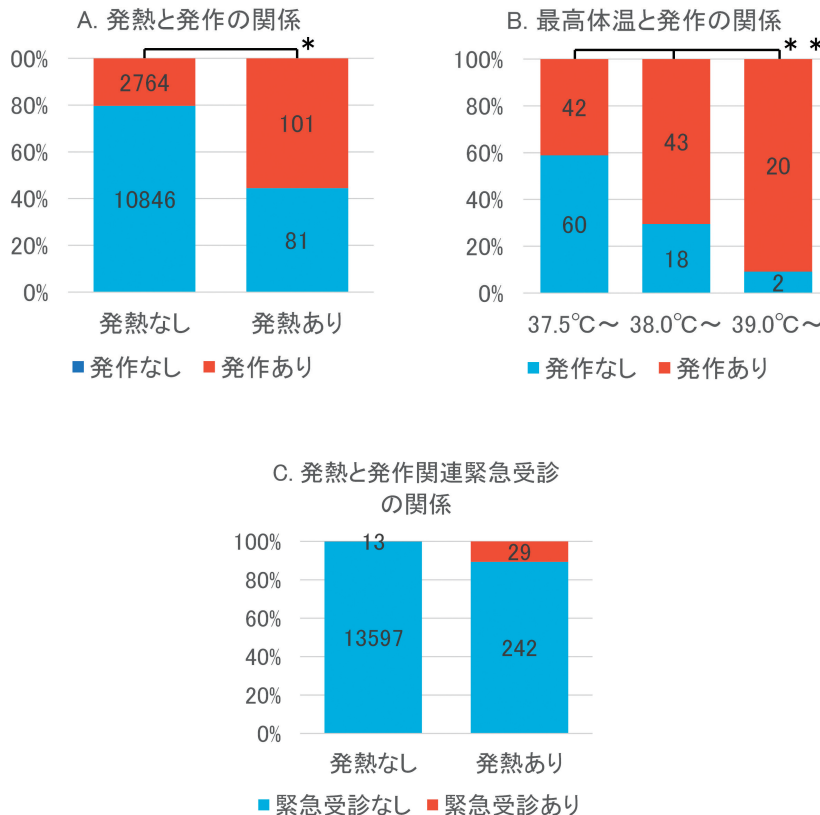


Fig. 1 発熱、発作、緊急受診の関係

A. 発熱と発作の関係

無熱日の13,610日中2,764日（20.3%）、発熱初日の182日中101日（55.5%）で発作を認めた（ χ^2 検定, $P < 0.001^*$ ）

B. 最高体温と発作の関係

37.5℃～37.9℃の102機会中42機会（41.2%）、38.0℃～38.9℃の61機会中43機会（70.5%）、39.0℃以上の22機会中20機会（90.1%）で発作を認めた（ χ^2 検定, $P < 0.0001^{**}$ ）

C. 発熱と発作関連緊急受診の関係

無熱日の13,610日中13日（0.1%）、発熱日の271日中29日（10.7%）で発作に関連した緊急受診を認めた（ χ^2 検定, $P < 0.001^*$ ）

発作について、解析日数は計14,567日（1患者あたり35～595日，中央値474日），うち，有発作日数は3,186日（21.9%）（同0～559日〔31日〕，観察期間あたり割合0～97.9%〔中央値8.2%〕）であった。

また，体温及び発作の両者について，欠損値なく解析可能であった日数は計13,881日（96.5%）であった。

3. 発熱、発作、緊急受診の関係

発熱と発作の関係について，無熱日では

13,610日中2,764日（20.3%），発熱初日では182日中101日（55.5%）で発作を認め，無熱日と比較して発熱初日は有意に発作が多かった（ χ^2 検定, $P < 0.001$ ）（Fig. 1A）。

また，最高体温と発作の関係について，37.5℃～37.9℃の微熱では102機会中42機会（41.2%），38.0℃～38.9℃の発熱では61機会中43機会（70.5%），39.0℃以上の高熱では22機会中20機会（90.1%）で発作を認め，最高体温と発作との間には有意な関係を認めた（ χ^2 検定, $P < 0.0001$ ）（Fig. 1B）。

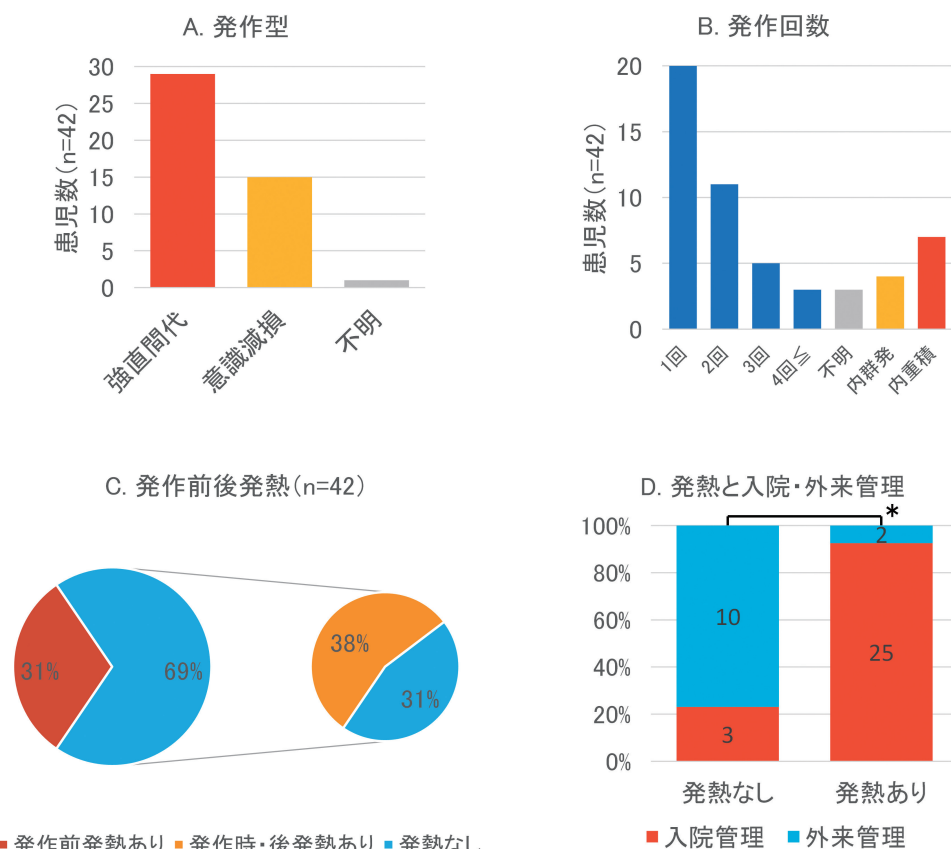


Fig. 2 緊急受診時の発作，発熱，入院管理の関係

A. 発作型

29回 (69.0%) が強直間代発作，15回 (59.5%) が意識減損発作 (重複あり)，1回 (2.4%) が不明であった

B. 発作回数

受診20回 (47.6%) が発作1回，受診11回 (26.1%) が発作2回，受診5回 (11.9%) が発作3回，受診3回 (7.1%) が発作4回以上，受診3回 (7.1%) は不明であり，うち，群発発作は4回 (9.5%)，重積発作は7回 (16.7%) であった

C. 発作前後発熱

発作前に13回 (31.0%) で発熱が認識されており，発作時・発作後にさらなる16回 (38.1%) で発熱を認めた

D. 発熱と入院・外来管理

発熱のない13回中3回 (23.1%)，発熱のある27回中25回 (92.6%) で入院管理となった (Fisherの正確検定， $P < 0.001^*$)

さらに，発作と緊急受診の関係について，発作に関連した緊急受診日数計42日 (0.3%) (1患者あたり0~6回 [中央値0回]) のうち，無熱日は13,610日中13日 (0.1%)，発熱日は271日中29日 (10.7%) であり，無熱時発作と比較して有熱時発作では有意に緊急受診が多かった (χ^2 検定， $P < 0.001$) (Fig. 1C)。

4. 緊急受診時の状況及び発作，発熱，入院管理の関係

緊急受診は，15名 (45.5%) に認め，受診回数計42回 (1患者あたり1~6回 [中央値3回])，受診時年齢2~7歳 (中央値4歳) であった。

発作出現場所は，35回 (83.3%) が自宅，3回 (7.1%) が外出先，1回 (2.4%) が保育・教

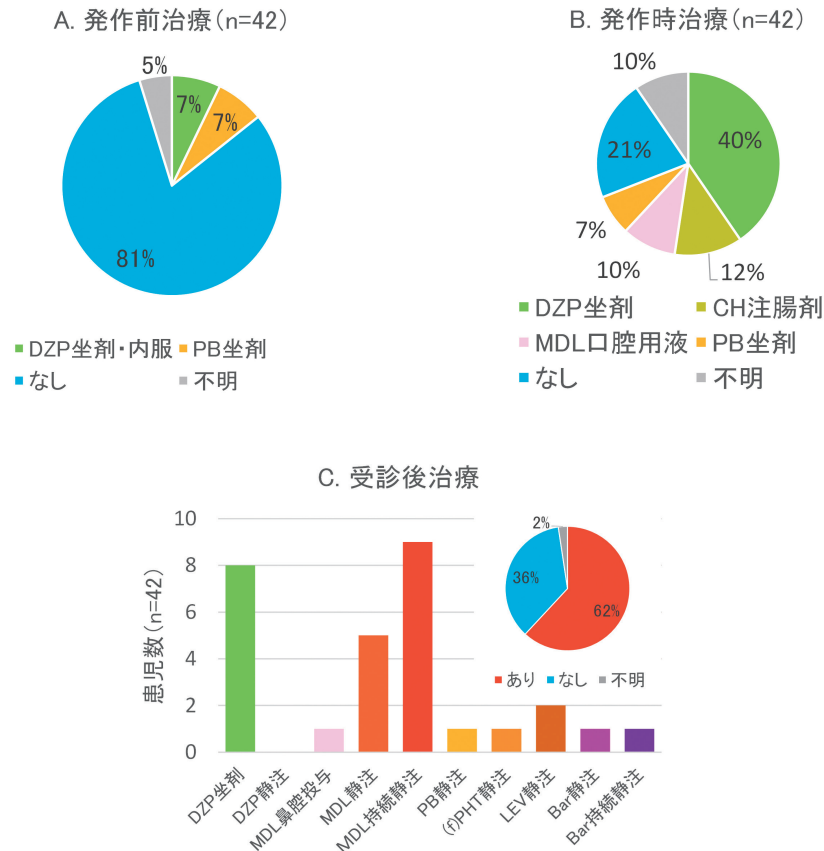


Fig. 3 緊急受診時の発作前、発作時、受診後治療

A. 発作前予防

42回中6回 (14.3%) で抗発作薬の頓用対応があり (2回 [4.8%] は不明), 3回 (7.1%) はジアゼパム坐剤もしくは内服, 3回 (7.1%) はフェノバルビタール坐剤であった

B. 発作時治療

29回 (69.0%) で抗発作薬の頓用対応があり (4回 [9.5%] は不明), 17回 (40.5%) がジアゼパム坐剤, 5回 (11.9%) が抱水クロラール注腸剤, 4回 (9.5%) がミダゾラム口腔用液, 3回 (7.1%) がフェノバルビタール坐剤であった

C. 受診後治療

26回 (61.9%) で抗発作薬の頓用対応があり (1回 [2.4%] は不明), 9回 (21.4%) がミダゾラム持続静注, 8回 (19.0%) がジアゼパム坐剤, 5回 (11.9%) がミダゾラム静注, 2回 (4.8%) がレベチラセタム静注, 各1回 (2.4%) がミダゾラム鼻腔投与, フェノバルビタール静注, (ホス) フェントイン静注, バルビツール酸静注, バルビツール酸持続静注であった (重複あり)

Bar: バルビツール酸, CH: 抱水クロラール, DZP: ジアゼパム, (f)PHT: ホスフェントイン, LEV: レベチラセタム, MDL: ミダゾラム, PB: フェノバルビタール

育機関, 3回 (7.1%) は不明であった。また, 受診方法は, 24回 (57.1%) が救急車, 14回 (33.3%) が自家用車, 2回 (4.8%) が徒歩, 2回 (4.8%) は不明であった。また, 受診病院は, 35回 (83.3%) が主管理病院, 6回 (14.3%) が既紹介病院, 1回 (2.4%) は不明であった。

発作型は, 29回 (69.0%) が強直間代発作, 15回 (59.5%) が意識減損発作 (重複あり), 1回 (2.4%) が不明であった (Fig. 2A)。また, 受診時までの発作回数は, 受診20回 (47.6%) が発作1回, 受診11回 (26.1%) が発作2回, 受診5回 (11.9%) が発作3回, 受診3回 (7.1%)

が発作4回以上、受診3回（7.1%）は不明であり、うち、群発発作は4回（9.5%）、重積発作は7回（16.7%、ミダゾラム口腔用液使用例含む）であった（Fig. 2B）。

また、発熱について、発作前に13回（31.0%）で発熱が認識されており、発作時・発作後にさらなる16回（38.1%）で発熱を認めた（Fig. 2C）。また、発熱のない13回中3回（23.1%）、発熱のある27回中25回（92.6%）で入院管理となり、無熱時発作と比較して有熱時発作は有意に入院管理が多かった（Fisherの正確検定、 $P < 0.001$ ）（Fig. 2D）。また、入院日数は2～22日間（中央値4日間）であった。

5. 緊急受診時の発作前予防、発作時・受診後治療

発作前予防について、42回中6回（14.3%）で抗発作薬の頓用対応があり（2回〔4.8%〕は不明）、3回（7.1%）はジアゼパム坐剤もしくは内服、3回（7.1%）はフェノバルビタール坐剤であった（Fig. 3A）。

発作時治療について、29回（69.0%）で抗発作薬の頓用対応があり（4回〔9.5%〕は不明）、17回（40.5%）がジアゼパム坐剤、5回（11.9%）が抱水クロラル注腸剤、4回（9.5%）がミダゾラム口腔用液、3回（7.1%）がフェノバルビタール坐剤であった（Fig. 3B）。

受診後治療について、26回（61.9%）で抗発作薬の頓用対応があり（1回〔2.4%〕は不明）、9回（21.4%）がミダゾラム持続静注、8回（19.0%）がジアゼパム坐剤、5回（11.9%）がミダゾラム静注、2回（4.8%）がレベチラセタム静注、各1回（2.4%）がミダゾラム鼻腔投与、フェノバルビタール静注、（ホス）フェニトイン静注、バルビツール酸静注、バルビツール酸持続静注であった（重複あり）（Fig. 3C）。

考察

本研究の中間解析では、Dravet症候群においては、発熱過敏性があり、発熱初日には5割以上の患児で発作が出現すること、さらに、温度依存性の関係があり、37℃後半の微熱では約4割、38℃台の発熱では約7割、39℃以上の高熱

では約9割の患児で発作が誘発されることが明らかとなった。また、発熱時には発作が重症化しやすく、約1割の患児で緊急受診、うち9割以上で入院管理を必要とすること、一方、無熱時には発作に関連した緊急受診はまれであり、緊急受診後の入院管理も約2割に留まることが明らかとなった。ただし、緊急受診を必要とする発作において、約7割の患児に発熱を認めるものの、発作前の発熱の認識は半数以下に留まっていた。

以上からは、Dravet症候群においては、発熱の早期発見が重要であるとともに、緊急受診を必要とする発作時は発熱がある、あるいは、発熱する可能性が高いこと、発熱時の発作は重症化しやすいことの認識が重要であることが示唆された。近年、Dravet症候群の発熱過敏性の機序について、変異チャネルの活性化及び速い不活性化の温度依存性の不安定化も報告されている⁴⁾。今後は、発熱の早期発見、体温（脳温）上昇への早期介入のためのデバイス、解熱薬含む薬剤の検討が重要と考える。

緊急受診時の治療について、発作前予防としては約1割でジアゼパム坐剤、フェノバルビタール坐剤が各々使用されているのみであった。これは、発作前の発熱の認識が半数以下に留まること、実際には発作予防に有効性の高い薬剤がないこと⁵⁾が一因と考えられる。

また、発作時治療としては、従来のジアゼパム坐剤、抱水クロラル注腸剤、フェノバルビタール坐剤の他、2020年12月に本邦でも上市されたミダゾラム口腔用液も使用されるようになってきている。ミダゾラム口腔用液は、てんかん重積状態に対して高い有効性のエビデンスがあり保護者が使用できる唯一の薬剤であり⁶⁾、今後は本邦でも普及していくことが期待される⁷⁾。しかし、Dravet症候群においては、本研究では発作は自宅で出現することが多いものの、一方、我々の先行研究では保育所通園時間内に約2割でてんかん重積、半数で救急車搬送を経験している⁸⁾。2022年3月時点ではミダゾラム口腔用液の保育・教育機関における投与は整備されていないが、治療の遅延は後遺障害、死亡の原因となることから、早期の整備が

強く望まれる。

また、受診後治療としては、様々な抗発作薬が使用されているが、ミダゾラム持続静注が最も多く使用されていた。Dravet症候群においては、ジアゼパムよりもミダゾラムの方が有効性が高いことが示唆されている⁵⁾。今後は、特にてんかん重積時には、自宅や保育・教育機関におけるミダゾラム口腔用液による初期治療、医療機関におけるミダゾラム静注、持続静注による二次治療が、治療の標準手順の一つとなり得ると考える。

結論

Dravet症候群においては、発熱過敏性、温度依存性のてんかん発作、有熱時発作の重症化を認めた。今後は、発熱の早期発見、早期介入のためのデバイス、薬剤の検討が重要と考える。

謝辞

本研究に多大なご協力をいただきました、Dravet症候群の患児とその保護者に深謝申し上げます。

文献

- 1) Dravet C, Bureau M, Oguni H, Çokar Ö, Guerrini R. Dravet syndrome (previously severe myoclonic epilepsy in infancy). In : Bureau M, Genton P, Dravet C, Delgado-Escueta A, Guerrini R, Tassirani CA, et al., eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence* (6th edition), Montrouge : Éditions John Libbey Eurotext, 2019 : 139-171.
- 2) Hattori J, Ouchida M, Ono J, Miyake S, Maniwa S, Mimaki N, et al. A screening test for the prediction of Dravet syndrome before one year of age. *Epilepsia* 2008 ; **49** : 626-633.
- 3) Okumura A, Uematsu M, Imataka G, Tanaka M, Okanishi T, Kubota T, et al. Acute encephalopathy in children with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2012 ; **53** : 79-86.
- 4) Peters C, Rosch RE, Hughes E, Rubens PC. Temperature-dependent changes in neuronal dynamics in a patient with an SCN1A mutation and hyperthermia induced seizures. *Sci Rep* 2016 ; **6** : 31879.
- 5) Tanabe T, Awaya Y, Matsuishi T, Iyoda K, Nagai T, Kurihara M, et al. Management of and prophylaxis against status epilepticus in children with severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI ; Dravet syndrome) --a nationwide questionnaire survey in Japan. *Brain Dev* 2008 ; **30** : 629-635.
- 6) McTague A, Martland T, Appleton R. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 ; **1** : CD001905.
- 7) 小児けいれん重積治療ガイドライン策定ワーキンググループ. けいれん発作に対して重症化を防ぐために早期に治療介入することは必要か. 小児けいれん重積治療ガイドライン2017. 東京 : 診断と治療社, 2017 : 18-23.
- 8) 伊藤進, 黒岩ルビー, 浅川奈緒子, 本田香織, 森祐子, 林優子. 乳児期発症難治性てんかんにおける保育所就園及び保護者就業についての実態調査. *てんかん研究* 2018 ; **36** : 42-51.

