熱性けいれんの前方視的研究「FEBSTAT study」への期待

小山 隆太

熱性けいれんは乳幼児期に最も頻繁に生じるけいれんである。そのため、熱性けいれんが将来の脳機能へ与える影響については強い関心が寄せられており、筆者もこの現象に関して実験科学的な立場から報告をおこなってきた(1, 2)。特に、熱性けいれんが海馬硬化を誘導し、将来の側頭葉てんかん発症に関与する可能性は50年以上も議論的になっている(3)。この問いに答えるべく、2002～2010年に大規模な熱性けいれんの前方視的研究「FEBSTAT (The Consequences of Prolonged Febrile Seizures in Childhood) study」がおこなわれ、近年、その成果が次々と報告されてきた(4-6)。本稿では、熱性けいれんとてんかんの関連に関する基礎的な知見と、FEBSTAT studyから得られた新たな知見を簡潔に紹介する。

熱性けいれんは、米国小児科学会の定義によれば、「38℃以上の発熱に伴うけいれんで、中枢神経感染症がなく、生後6ヵ月～60ヵ月までの乳幼児期におこる発作」である(7)。熱性けいれんは単純型と複雑型に大別され、単純型熱性けいれんは「持続時間が15分未満の全般性の発作で、24時間以内に複数回反復しないもの」であり、複雑型熱性けいれんは「焦点性の発作、15分以上持続する発作、もしくは24時間以内の複数回の発作の1項目以上を満たすもの」と定義される(7)。なお、単純型熱性けいれんが将来的なてんかんの発症につながることはほとんど無いとされてきたが、複雑型熱性けいれんが長期的な影響を残す可能性については、先述の通り議論が続いている。

内側側頭葉てんかんでは、海馬が重要な発作起始部位となるが、その海馬において海馬硬化と呼ばれる病理学的変性が確認されている。海馬硬化は、海馬の神経細胞(特にCA1野錐体細胞)の高度な脱落を特徴とし、核磁気共鳴画像(magnetic resonance imaging: MRI)では海馬の萎縮とT2強調画像の高信号として確認できる。過去の後方視的研究では、熱性けいれんと海馬硬化の間に関連が示されている一方で(8)、MRIを含む前方視的研究では、その関連が支持されていなかった(9)。この原因として、各研究における対象のばらつき(発作頻度、薬物療法の既往歴、追跡調

査期間の違いなど)がある。

FEBSTAT studyは、熱性けいれん重積(30分以上持続する発作で定義される)を有する、生後1ヵ月から6歳の199人の乳幼児を対象におこなわれた(4, 5)。FEBSTAT studyに2つの提携グループを加えた226人を研究対象としたLewisらの報告では、MRI画像解析により、熱性けいれん重積直後と、追跡調査時(1ヵ月後～2.5年後、中央値は1.07年)における海馬硬化が調査されている(6)。なお、海馬硬化の度合いはおもにT2高信号、海馬の萎縮および体積変化を指標として検証された。熱性けいれん重積直後には、22人(9.7%)で、CA1野領域における強いT2高信号が確認された。また、この22人のうち14人が追跡調査を受けたが、10人(74.1%)で海馬の萎縮が確認され、12人(85.7%)では海馬体積の減少が確認された。以上より、熱性けいれん重積後にT2高信号が観察された場合には、しばしば海馬硬化に進展することが示された。なお、今回の追跡調査期間中に16人(7.1%)がてんかん(側頭葉てんかんではない)を発症したが、側頭葉てんかんが生じるまでの潜時は非常に長いため、今後も継続した追跡調査が必須である。FEBSTAT studyを継続的にこなうにあたって、日々開発される最新技術を利用しながら、特に乳幼児期において、将来のてんかん発症を予測するためのバイオマーカーが発見されることが期待される。

著者の利益相反：開示すべき利益相反は無い。

文 献

- 1) Koyama R, et al. J Pharmacol Sci. 2010;113:14-22.
- 2) Koyama R, et al. Nat Med. 2012;18:1271-1278.
- 3) Mathern GW, et al. Prog Brain Res. 2002;135:237-251.
- 4) Hesdorffer DC, et al. Epilepsia. 2012;53:1471-1480.
- 5) Seinfeld S, et al. Epilepsia. 2014;55:388-395.
- 6) Lewis DV, et al. Ann Neurol. 2014;75:178-185.
- 7) American Academy of Pediatrics. Pediatrics. 2011;127:389-394.
- 8) Sagar HJ, et al. Ann Neurol. 1987;22:334-340.
- 9) Tarkka R, et al. Neurology. 2003;60:215-218.