

A Clinical Study of Metabolic Acidosis in Benign Convulsions with Mild Gastroenteritis

Takahito INOUE, Yukiko IHARA, Yuko TOMONOH,
Noriko NAKAMURA, Shinya NINOMIYA, Takako FUJITA,
Hiroshi IDEGUCHI, Sawa YASUMOTO and Shinichi HIROSE

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Fukuoka University

Abstract : Benign convulsions with mild gastroenteritis (CwG) are a commonly observed convulsive disorder characterized by : (1) onset before 3 years of age ; (2) mild dehydration ; (3) frequent seizures ; (4) normal laboratory examination results ; (5) normal interictal electroencephalography ; and (6) a consistently good prognosis. While the etiology of CwG is currently unknown, blood gas analysis, a standard lab test procedure, has never been investigated as a possible cause. The aim of this study is to reveal the clinical features associated with the metabolic acidosis of CwG. Here, we report CwG the blood gas analyses in a retrospective clinical study of 52 children. Fifty-five patients were placed in two groups : the metabolic acidosis group (A), 25 patients, and the normal group (N), 27 patients. There were significant differences between the two groups' Base Excess. The A group's decreased markedly in comparison with the N group's. Average A decrease was -7.6 ± 2.6 mEq/L ; average N decrease was -3.7 ± 2.7 mEq/L. This, however, was the only significant difference between the two groups. Age of onset, number of seizures per episode, average seizure duration, seizure prognosis, level of blood glucose, serum Na^+ , serum K^+ , serum Cl^- , HCO_3^- and Anion Gap were similar in both groups. In this study, although the relationship between CwG and metabolic acidosis remained unclear, we found metabolic acidosis, which had not previously been recognized as a mild gastroenteritis, in 48% (25/52) of our CwG patients.

Key words : Benign Convulsions with Mild Gastroenteritis, Blood Gas Analysis, Metabolic Acidosis, Sodium Channel

軽症胃腸炎に伴うけいれんにおける代謝性アシドーシスを 伴った症例の臨床的検討

井上 貴仁 井原由紀子 友納 優子
中村 紀子 二之宮信也 藤田 貴子
井手口 博 安元 佐和 廣瀬 伸一

福岡大学医学部小児科

要旨 : 軽症胃腸炎に伴うけいれん (benign convulsions with mild gastroenteritis : CwG) は、乳幼児期に胃腸炎に伴ってけいれんを生じ、てんかんへの移行や神経学的後遺症を認めない予後良好な疾患である。しかし、けいれんを起こす機序は解明されていない。軽症胃腸炎に伴うけいれんの52例をアシドー

シス群と正常群の2群に分類し臨床的特徴と検査所見を比較検討した。血液ガス分析で25例(48%)に $\text{pH} < 7.35$ の代謝性アシドーシスがみられた。アシドーシス群で Base Excess が有意に低下していた。発症月齢, 発作回数, 発作持続時間, 血糖値, 血清 Na^+ , 血清 K^+ , 血清 Cl^- , Anion Gap (AG), HCO_3^- で2群間の有意差はみられなかった。CwG とアシドーシスとの関連は明らかにならなかったが, CwG では必ずしも軽症といえないアシドーシスを伴った症例が多く存在することが判明した。

キーワード: 軽症胃腸炎に伴うけいれん, 血液ガス分析, 代謝性アシドーシス, Na チャネル

はじめに

軽症胃腸炎に伴うけいれん (benign convulsions with mild gastroenteritis: CwG) は, 乳幼児期に胃腸炎に伴ってけいれんを生じ, てんかんへの移行や神経学的後遺症を認めない予後良好な疾患である。しかし, けいれんを起こす機序は解明されていない。CwG では電解質, 血糖, 髄液などの検査所見は正常と認識されているが, CwG における血液ガス分析の詳細な検討の報告はない。本症の特徴の1つとして, 血液検査は一般に正常と認識されているが¹⁾⁵⁾, 血液ガス分析の詳細な検討の報告はみあたらない。我々は血液ガス分析に着目し, その異常がCwG 発症に關与する可能性を考え, その臨床的特徴を見出すために血液ガス分析の検討を試みたので報告する。

対象と方法

1991年1月から2009年3月までに福岡大学病院小児科を受診し, 胃腸炎に伴いけいれんを呈し, 他に原因疾患がなく, 発症時発達が正常でCwG と診断した患者のうち, 初診時に血液ガス分析を行った52例を対象とした。対象の52例を, 代謝性アシドーシス ($\text{pH} < 7.35$) を認めた群 (A群) と正常 ($\text{pH} \geq 7.35$) だった群 (N群) の2群に分類した。A群は25例 (男児9例, 女児16例), N群27例 (男児9例, 女児18例) だった。 pH の平均 \pm 標準偏差 (SD) は, A群が 7.29 ± 0.04 , N群が 7.41 ± 0.05

だった。同定しえた胃腸炎の原因としては, 2群ともロタウイルスがもっとも多く, A群で10例(40%), N群で14例(52%) だった(表1)。外来および入院診療録をもとに発症月齢, 発作回数, 1回の発作持続時間, 治療, 発作予後, Base Excess (BE), Anion Gap (AG), HCO_3^- , 血糖値, 血清 Na^+ , 血清 K^+ , 血清 Cl^- の各項目を2群間で比較検討した。なお全例血液ガス分析は静脈血を用い, 血糖値, 血清 Na^+ , 血清 K^+ , 血清 Cl^- は血液ガス分析のため採血した際, 同時に採取し測定した。統計学的有意差の検定には t 検定を用いた。

結 果

発症月齢の平均 \pm SD は, A群が 20.2 ± 8.9 か月 (11か月 ~ 3歳9か月) に対しN群は 24.4 ± 9.4 か月 (1歳2か月 ~ 5歳1か月) で有意差はみられなかった。発作回数の平均 \pm SD は, A群 3.3 ± 1.7 回, N群 2.6 ± 1.3 回, 発作持続時間の平均 \pm SD はA群 2.5 ± 1.4 分, N群 4.1 ± 5.0 分で2群間の有意差はなかった(表2)。治療に関して, 無投薬の症例はA群で16例(64%), N群で17例(63%) だった(表1)。抗けいれん薬を投与した症例で使用した薬剤はA群ではカルバマゼピンが5例でもっとも多く, その他リドカイン3例, フェニトイン1例だった。N群で使用した薬剤はカルバマゼピンが6例, リドカイン1例, ジアゼパム1例, フェニトイン1例, フェノバルビタール1例だった。発作予後は全例再発例なく良好だった。

表1 対象とその背景

	A群 ($\text{pH} < 7.35$)		N群 ($\text{pH} \geq 7.35$)	
対象 (例)	25 (男児9, 女児16)		27 (男児9, 女児18)	
pH	7.29 ± 0.04		7.41 ± 0.05	
胃腸炎の原因 (例)	ロタウイルス	10	ロタウイルス	14
	アデノウイルス	1	サルモネラ	1
	サルモネラ	1	未同定	12
	未同定	13		
治療 (例)	なし	16	なし	17
	AED	9	AED	10

A群: 代謝性アシドーシス群, N群: 正常群, AED: antiepileptic drugs

表2 代謝性アシドーシス群と正常群の2群間の比較

	A群 (pH < 7.35) (n = 25)	N群 (pH 7.35) (n = 27)	P value
発症月齢 (か月)	20.2 ± 8.9	24.4 ± 9.6	NS
発作回数 (回)	3.3 ± 1.7	2.6 ± 1.3	NS
発作持続時間 (分)	2.5 ± 1.4	4.1 ± 5.0	NS
Base Excess (mEq/L)	- 7.57 ± 2.6	- 3.73 ± 2.7	p < 0.05
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	18.3 ± 3.0	19.6 ± 2.9	NS
Anion Gap (mEq/L)	18.5 ± 3.7	16.9 ± 3.8	NS

A群：代謝性アシドーシス群，N群：正常群，NS：not significant

血液ガス分析のBE，AG，HCO₃⁻のそれぞれの平均 ± SDは，A群ではBE：- 7.6 ± 2.6 mEq/L (基準値 ± 5 mEq/L)，HCO₃⁻：18.3 ± 3.0 mEq/L (基準値24 ± 2 mEq/L)，AG：18.5 ± 3.7 mEq/L (基準値12 ± 4 mEq/L)だった。A群25例のうち10例(40%)で炭酸水素ナトリウムの補正を要した。N群ではBE：- 3.7 ± 2.7 mEq/L，HCO₃⁻：19.6 ± 2.9 mEq/L，AG：16.9 ± 3.8 mEq/Lだった。A群でBEがN群に比べ有意に低下していた(P < 0.05)(表2)。BEが- 10 mEq/L以下の症例が，A群で6例(24%)，N群で1例(3.7%)存在した。

その他の検討項目の血糖値(A群：90.7 ± 27.2 mg/dL，N群：91.0 ± 28.4 mg/dL，P = 0.97)，血清Na⁺(A群：136.6 ± 3.5 mEq/L，N群：135.8 ± 2.9 mEq/L，P = 0.83)，血清K⁺(A群：4.1 ± 0.5 mEq/L，N群：4.1 ± 0.5 mEq/L，P = 0.81)，血清Cl⁻(A群：99.8 ± 3.5 mEq/L，N群：99.3 ± 2.7 mEq/L，P = 0.54)に2群間の差はみられなかった。

考 察

CwGは1982年諸岡により報告されて以来¹⁾，日本をはじめ東アジアを中心に多くの報告がある²⁾⁹⁾。その特徴は以下である。(1)6か月から3歳の小児における胃腸炎症状に伴っての全身性強直間代性けいれん，(2)5%未満の脱水所見，(3)けいれんはしばしば群発する，(4)電解質，血糖値，髄液検査に異常を認めない，(5)発作間歇期脳波は正常，(6)予後は良好で後遺症を残さない¹⁾⁵⁾。胃腸炎の原因はロタウイルスがよく知られているが，ノロウイルスや他の病原体による胃腸炎によっても本症は引き起こされる³⁾⁶⁾。日本ではロタウイルスによる胃腸炎罹患児の約3%にけいれんを生じるとされており³⁾⁴⁾⁷⁾，小児科領域では頻度の高いけいれん性疾患である。しかし，1989年のてんかん症候群の国際分類¹⁰⁾には分類されておらず，けいれんを起こす機序は解明されていない。

今回の血液ガス分析の結果，CwG患者52例中25例(48%)に代謝性アシドーシスがみられ，このうち10例(40%)で炭酸水素ナトリウムの補正を必要とした。さらに，A

群とN群間でBase Excess (BE)の差を認め，代謝性A群で有意に低下していた。BEは，すべての緩衝物質の総和を緩衝塩と考え，実際の緩衝塩から，体温37℃，pH 7.40，pCO₂ 40 mmHgにおける緩衝塩を引いた差と定義される¹¹⁾¹²⁾。生体内に塩基あるいは酸の過剰産生があると異常値をしめす。つまりBEがマイナスの値を示したときは，その絶対値分の塩基がpHの補正に必要ということの意味する¹¹⁾¹²⁾。今回の検討で，アシドーシス群においてBEが- 10 mEq/L以下の症例が多くみられていたことは，中等度以上の代謝性アシドーシスを伴った症例が多く存在することを裏付けるものと考えられる。小児における代謝性アシドーシスの原因疾患として，下痢が最も一般的な病因である¹³⁾。便からの重炭酸塩喪失に加え，腎臓での代償作用が不十分な場合に代謝性アシドーシスが生じる。さらに嘔吐・下痢によるナトリウムと水分の喪失の結果として体流量枯渇になり，還流量低下と乳酸アシドーシスが生じることにより，代謝性アシドーシスが悪化する¹³⁾。一般に，胃腸炎において重症の脱水症では，けいれんや意識障害など中枢神経症状を呈するが，今回の検討では臨床症状として重症脱水の症例はなく，全例臨床的には軽症脱水だった。それにもかかわらず，血液ガス分析で，約半数(48%)の症例に代謝性アシドーシスを認め，このうち37%で中等度の代謝性アシドーシスを認めたことは，これまで血液検査は正常と認識されているCwGの概念²⁾⁵⁾に新たに付加される事項となるものと考えた。

CwGの病因について，胃腸炎が関与していることは周知の事実であるが，その機序は解明されていない。奥村らは，ほぼ同時に発症したCwGの一卵性双生児例を報告し，素因を持った個体に胃腸炎という誘因が付加することでCwGを発症する可能性を示唆した¹⁴⁾。さらに，benign familial infantile seizureでNaチャネルの遺伝子異常を認める例が報告されている¹⁵⁾。Benign familial infantile seizureは発症年齢の違いはあるが，けいれん発作はしばしば群発し，発作間歇期の脳波は正常で，予後は良好であるなど，CwGとの類似性が認められる疾患である。また，市山らは，CwGに対するカルバマゼ

ピン療法の有効性を示し、その考察の中で、カルバマゼピンは Na チャネルを阻害しけいれん作用を発揮するという薬理学的作用機序があることから、CwG の原因として Na チャネルの関与の可能性を報告している¹⁶⁾。最近、我々は CwG の台湾人患者 12 例について、Na チャネル サブユニット 1 (SCN1A) の遺伝子変異を検索したが変異は見出せなかった¹⁷⁾。これまで、Na チャネルと代謝性アシドーシスの関連の報告はなく、今後 SCN1A の single nucleotide polymorphism (SNP) と CwG の発症の関連、さらに代謝性アシドーシスとの関連という病因解明に向けた課題について検討を進めていく必要がある。

その他の病因として、CwG 児の髄液からロタウイルスが検出され、中枢神経系への直接浸潤の可能性の報告もある¹⁸⁾。今回の検討では髄液検査を行った症例はおらず、髄液のウイルス学検索できなかった。しかし、CwG の胃腸炎の原因はロタウイルスだけではなく、その原因として頻度の高いノロウイルス⁶⁾ やこれ以外の病原体が髄液から検出されたとの報告はなく、すべての症例でウイルスの直接浸潤が起こっているか定かでない。その他、Nitric oxide (NO) の関与の報告¹⁹⁾ もあるが、まだ十分検討されていない。

今回の検討結果から CwG と代謝性アシドーシスとの関連について、発症月齢、発作回数、発作持続時間、発作予後の臨床症状やその他検査所見の正常群との差は見いだせず、アシドーシスがけいれん出現に関与しているのが明らかにすることはできなかった。けいれん発作において代謝性アシドーシスを呈する病態として、けいれん重積が挙げられる。その病態として、長時間に及ぶ筋の収縮により嫌気性代謝により代謝性アシドーシスを呈する可能性がある。しかし、CwG におけるけいれん発作は一般に短いとされており、今回の発作持続時間に関しての 2 群間の比較検討では、有意差はみられなかった。以上より、けいれん発作の結果として代謝性アシドーシスを来すことは考えにくく、今回の判明した代謝性アシドーシスの存在はけいれんの原因と関連があるものと考えられた。問題点として、発作から採血までの時間は一定しておらず、疾患の性格上、受診時期が各症例によって異なるため、採血のタイミングを一定にすることは困難であった。今後けいれん発作から採血までの時間の詳細な検討が必要と考えた。

今回の検討から、代謝性アシドーシスが CwG の原因と結論を出すには十分でないが、正常群と代謝性アシドーシス群では病態の違いが推測され、素因を基盤に胃腸炎という誘因が付加されることにより、この過程でアシドーシスを生じ、本症を発症している症例が存在している可能性が考えられた。

ウイルス性胃腸炎に随伴するものなのか、病因に關連

した何らかの要因によるものかは不明だが、CwG では臨床的に軽症の胃腸炎症例でも、必ずしも軽症といえない代謝性アシドーシスを伴った症例が多く存在することが判明した。この新たな事実は、小児科領域で遭遇する機会の多い CwG の病因解明の手がかりになる可能性が考えられた。

文 献

- 1) 諸岡啓一：軽症下痢とけいれん。小児科 23：131-137, 1982.
- 2) Komori H, Wada M, Eto M, Oki H, Aida K, Fujimoto T: Benign convulsions with mild gastroenteritis: a report of 10 recent cases detailing clinical varieties. Brain Dev 17: 334-337, 1995.
- 3) Abe T, Kobayashi M, Araki K, Kodama H, Fujita Y, Shinozaki T, Ushijima H: Infantile convulsions with mild gastroenteritis. Brain Dev 22: 301-306, 2000.
- 4) Uemura N, Okumura A, Negoro T, Watanabe K: Clinical features of benign convulsions with mild gastroenteritis. Brain Dev 24: 745-749, 2002.
- 5) Okumura A, Uemura N, Negoro T, Watanabe K: Efficacy of antiepileptic drugs in patients with benign convulsions with mild gastroenteritis. Brain Dev 26: 164-167, 2004.
- 6) Kawano G, Oshige K, Syutou S, Koteda Y, Yokoyama T, Kim BG, Mizuochi T, Nagai K, Matsuda K, Ohbu K, Matsuishi T: Benign infantile convulsions associated with mild gastroenteritis: a retrospective study of 39 cases including virological tests and efficacy of anticonvulsants. Brain Dev 29: 617-622, 2007.
- 7) 小俣 卓, 玉井和人, 黒崎知道, 中田慎一郎, 古島わかな, 本吉八重子, 高橋良仁, 星岡 明, 太田文夫, 河野陽一: 軽症胃腸炎に伴うけいれんの臨床的検討。日本小児科学会雑誌 106: 368-371, 2002.
- 8) Wong V: Acute gastroenteritis-related encephalopathy. J Child Neurol 16: 906-910, 2001.
- 9) Hung JJ, Wen HY, Yen MH, Chen HW, Yan DC, Lin KL, Lin SJ, Lin TY, Hsu CY: Rotavirus gastroenteritis associated with afebrile convulsion in children: clinical analysis of 40 cases. Chang Gung Med J 26: 654-659, 2003.
- 10) Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 30: 389-399, 1989.
- 11) 五十嵐隆: pH, HCO₃⁻, PO₂, PCO₂, BE の年齢別正常値。小児内科 30: 282-285, 1998.
- 12) 渋谷和彦: 血液ガス分析。五十嵐 隆・大園恵一・高橋孝雄 (編): 今日の小児診断指針 第 4 版, pp. 443-445, 医学書院 (東京), 2004.
- 13) Greenbaum LA: Acid-Base Balance. In: Behrman RE (ed), Nelson Textbook of Pediatrics 17th ed, pp. 223-242, WB Saunders (Philadelphia), 2004.
- 14) 奥村彰久, 加藤 徹, 早川文雄, 久野邦義, 渡辺一功: ほ

- ば同時に発症した「軽症下痢に伴うけいれん」の一卵性双生児例．脳と発達 31 : 59-62, 1999 .
- 15) Berkovic SF, Heron SE, Giordano L, Marini C, Guerrini R, Kaplan RE, Gambardella A, Steinlein OK, Grinton BE, Dean JT, Bordo L, Hodgson BL, Yamamoto T, Mulley JC, Zara F, Scheffer IE : Benign familial neonatal -infantile seizures : characterization of a new sodium channelopathy. *Ann Neurol* 55 : 550-572, 2004.
- 16) 市山高志, 松藤博紀, 末次尚子, 西河美希, 林 隆, 古川 漸 : 軽症胃腸炎関連けいれんに対する少量 carbamazepine 療法 . 脳と発達 37 : 493-497, 2005 .
- 17) Weng WC, Hirose S, Lee WT : Benign Convulsions With Mild Gastroenteritis : Is It Associated With Sodium Channel Gene SCN 1 A Mutation ? *J Child Neurol* Jun 2: 2010. [Epub ahead of print]
- 18) Nishimura S, Ushijima H, Nishimura S, Shiraishi H, Kanazawa C, Abe T, Kaneko K, Fukuyama Y : Detection of rotavirus in cerebrospinal fluid and blood of patients with convulsions and gastroenteritis by means of the reverse transcription polymerase chain reaction. *Brain Dev* 15 : 457-459, 1993.
- 19) Kawashima H, Inage Y, Ogihara M, Kashiwagi Y, Takekuma K, Hoshika A, Mori T, Watanabe Y : Serum and cerebrospinal fluid nitrite/nitrate levels in patients with rotavirus gastroenteritis induced convulsion. *Life Sci* 74 : 1397-1405, 2004.
- (平成22. 7. 7 受付, 22. 9.10受理)