

てんかんの突然死 (SUDEP)



東北大学病院 てんかん科
神一敬



2024年度第2回てんかん診療支援コーディネーター研修会 2024年12月22日



Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP)



- 定義・発症率
- 危険因子
- 原因・病態
- 予防・啓発活動

2024年度第2回てんかん診療支援コーディネーター研修会 2024年12月22日



Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP)



- 定義・発症率
- 危険因子
- 原因・病態
- 予防・啓発活動

2024年度第2回てんかん診療支援コーディネーター研修会 2024年12月22日

てんかん患者の死因

- 突然死のリスクは健常者の25倍前後
- 転倒・転落などの発作関連事故、溺水、自殺に加え、原因不明の突然死の存在が古くから知られている

Devinsky O, et al. Neurology, 2016

SUDEPの定義

- ▶ 良好な状況にあるてんかん患者に起きる、突然の、予期せぬ、外傷や溺水が原因ではない死
- ▶ てんかん重積による死は除外
- ▶ 死亡時の目撃情報など発作に伴うものであることを示す証拠の有無は不問
- ▶ 剖検により“definite SUDEP”と診断
剖検なしだと“probable SUDEP”の診断

Nashef L, et al. Epilepsia, 2012

SUDEPの発症率

地域ベースの疫学研究

小児 0.22人/年間1,000人

成人 1.2人/年間1,000人

Harden C, et al. Neurology, 2017

薬剤抵抗性てんかん 4～10人/年間1,000人

Asadi-Pooya AA, Sperling MR. J Clin Neurophysiol, 2009



Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP)



- 定義・発症率
- 危険因子
- 原因・病態
- 予防・啓発活動

2024年度第2回てんかん診療支援コーディネーター研修会 2024年12月22日

SUDEPの危険因子

危険因子	オッズ比	信頼水準
強直間代発作あり vs なし	10	中等度
強直間代発作の頻度 年1-2回の強直間代発作 年3回以上の強直間代発作	5.07 15.46	高度
1~5年の間に 少なくとも1回は発作がある状態	4.7	中等度
薬剤抵抗性にも関わらず 抗てんかん薬が追加されていない状態	6	中等度
夜間の監視 (リスク減少)	0.4	中等度
夜間のlistening device使用 (リスク減少)	0.1	中等度

Harden C, et al. Neurology, 2017より改変；神一敬. Epilepsy, 2021

厚労科研 今井班「稀少てんかんの診療指針と包括医療の研究」 てんかんの死因に関する横断調査研究

- 研究代表者：神 一敬（東北大学）
- 目的：わが国におけるてんかん患者の死因を調査し、SUDEPの割合、SUDEPに至った患者の臨床的特徴および死亡状況を明らかにする
- 対象：てんかんと診断された症例のうち、死亡が確認された症例
- 研究・調査項目：対象症例について、診療録および家族からの聴取より以下の情報を取得する
 - ✓ 死因
 - ✓ 突然死の状況
 - ✓ 背景情報：死亡時年齢、性別、発症年齢、てんかん分類、発達遅滞、主な発作型、発作頻度、強直間代発作の頻度、てんかん重積の既往、最終発作からの期間、AED服用数、抗精神病薬、ベンゾジアゼピン系薬剤、同居人の有無、ベッドパートナーの有無、剖検の有無と種類
- 電子データ収集システムによるWEB入力



Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP)



- 定義・発症率
- 危険因子
- **原因・病態**
- 予防・啓発活動

Neuro-Cardio-Respiratory connection



Neuronal



Respiratory

Cardiac



Manolis TA, et al. Seizure, 2019

MORTEMUS

MORTality in Epilepsy Monitoring Unit Study

- 147 EMU (欧州, イスラエル, 豪州, ニュージーランド)
- ビデオ脳波モニタリング: 133,788件
- 70%は成人てんかん患者
49%は術前評価
- 術前評価例の入院期間: 平均9日
入院期間の41%はモニタリング外

Ryvlin P, et al. Lancet Neurol, 2013

MORTEMUS

MORTality in Epilepsy Monitoring Unit Study

心肺停止 29例

- SUDEP 16例 (11例はモニタリング中)

Definite 8例 ←剖検にて確定診断

Probable 8例

- Near SUDEP 9例 (5例はモニタリング中)

- Non-SUDEP 4例

クモ膜下出血 2例, 心筋梗塞 1例, 硬膜下電極による脳浮腫 1例

• Ryvlin P, et al. Lancet Neurol, 2013 •

MORTEMUS

MORTality in Epilepsy Monitoring Unit Study

VEEG中のSUDEP 10例

✓ 年齢: 19~62歳; 性別: 男 6例

✓ 局在診断: 側頭葉 8例

✓ 発作型: 強直間代発作 10例

✓ 心肺停止に至る経時的な推移:

EPINVB → 無呼吸 → 心静止 7例

EPINVB → 早期の心肺停止 3例

*EPINVB = 発作後早期に生じる自律神経系の遮断

• Ryvlin P, et al. Lancet Neurol, 2013 •

MORTEMUS

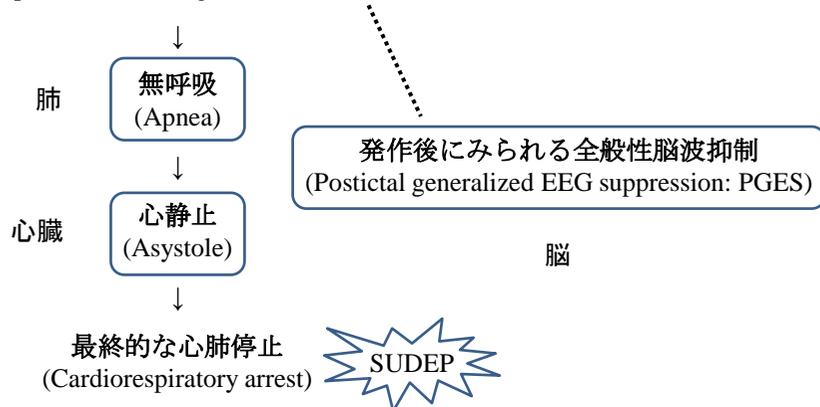
MORTality in Epilepsy Monitoring Unit Study

- SUDEPの病態は依然として不明
“EPINVB → 無呼吸 → 心静止”
全例でPGESを認めたが、
常に酸素飽和度の低下が先行
- EMUにおけるSUDEPの発生率
病院外で起きる確率と同程度 (5.1/1000)
→ 約10000件に1件の頻度
減薬・断薬により起り易くなる？
モニタリング中、特に夜間のsupervisionが重要



Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study

発作後早期に生じる自律神経系の遮断
(Early postictal neurovegetative breakdown)



Ryvlin P, et al. Lancet Neurol, 2013をもとに作成；神一敬. Epilepsy, 2021

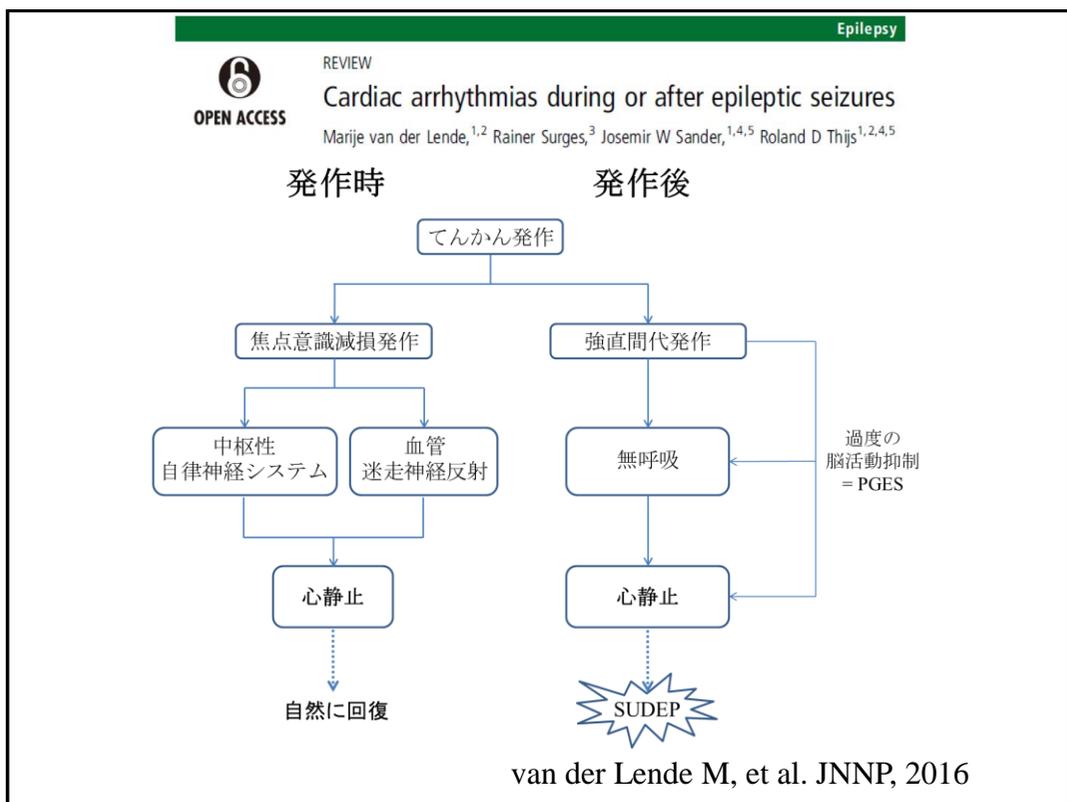
Long-Term Follow-Up of Ictal Asystole in Temporal Lobe Epilepsy: Is Permanent Pacemaker Therapy Needed?

RITSUKO KOHNO, M.D., Ph.D.,* HARUHIKO ABE, M.D., Ph.D.,* NAOKI AKAMATSU, M.D., Ph.D.,† and DAVID G. BENDITT, M.D.‡

発作時心静止を呈した側頭葉てんかん 6例の長期フォロー

- 4例のペースメーカー装着患者では…
 - 23～37年の経過中、心室ペーシングの作動記録なし
- 2例の植込み型ループレコーダー装着患者では…
 - 5～7年の経過中、症状のある徐脈性不整脈は記録されず

Kohno R, et al. J Cardiovasc Electrophysiol, 2016



ARTICLE

Limbic and paralimbic structures driving ictal central apnea

術前評価のためSEEGを行った焦点てんかん 19例（18-69歳）

13例において、扁桃体、海馬頭部・体部、海馬傍回 前部、紡錘状回 前内側部の電気刺激で中枢性無呼吸が誘発された

Lacuey N, et al. Neurol, 2019

ARTICLE

Postconvulsive central apnea as a biomarker for sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP)

強直間代発作が記録されたてんかん 87例（焦点 65例）

発作時中枢性無呼吸 (ICA) : 49発作 (40%) / 121発作 23例

発作後中枢性無呼吸 (PCCA) : 31発作 (22%) / 140発作 22例

Near-SUDEP 2例、probable SUDEP 1例で PCCA がみられた

Vilella L, et al. Neurol, 2019

Neuro-Cardio-Respiratory connection



PGES



Postictal central apnea

Postictal asystole



Manolis TA, et al. Seizure, 2019



TOHOKU
UNIVERSITY

Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP)



- 定義・発症率
- 危険因子
- 原因・病態
- 予防・啓発活動

SUDEPの予防

- ▶ 良好な服薬アドヒアランスを保ち、発作消失を維持することが重要
- ▶ 夜間の監視があればSUDEPのリスクを軽減可能
監視者が発作に気づき、患者に刺激を加えることで呼吸停止を防ぐことができる
- ▶ 寝室を共用できる夜間の監視体制
発作時の物音をモニターできるlistening deviceの設置

Harden C, et al. Neurology, 2017

SUDEPの啓発活動

- ▶ 欧米では患者・家族に対するSUDEPの説明をどの時期に、どのように行うかも既に議論されているが、わが国ではコンセンサスが得られていない

Panelli RJ. Epilepsy Behav, 2020

- ▶ SUDEPの発症率について説明する際、無用に不安を駆り立てることのないよう工夫が必要である

「発症する割合だけでなく発症しない割合」

「抗てんかん薬の規則正しい服薬により強直間代発作が起きなければリスクを軽減できること」

Harden C, et al. Neurology, 2017

てんかん周辺の新しい研究や気になる話題の情報にクローズアップ！ 不定期で皆さんにお届けします。



東北大学大学院医学系研究科
てんかん学分野

准教授 神一敬



スーデップ
SUDEPを知っていますか？
～てんかんにおける突然死を正しく理解するために～

神一敬. 『波』 6月号, 2021



Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP)



- 定義・発症率
- 危険因子
- 原因・病態
- 予防・啓発活動