

2

SUDEP—最近の話題

神 一敬 JIN, Kazutaka
東北大学大学院医学系研究科てんかん学分野准教授

1 SUDEP の定義・発生率

てんかん患者における突然死のリスクは健常者の25倍前後であると報告されている。てんかん患者の死因として、転倒・転落・熱傷などの発作関連事故、溺水、自殺などに加え、原因不明の突然死の存在が古くから知られている¹⁾。Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP: てんかんにおける予期せぬ突然死) と呼ばれ、てんかん患者の死因の20%以上を占めると報告されている²⁾。

SUDEP は、「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」と定義されている³⁾。死亡時の目撃情報はなくてもよい。また、発作に伴うものであることを示す証拠

の有無は問われないが、てんかん重積による死を除くとされている。剖検により死因が明らかでないことが確認された場合に definite SUDEP と診断され、剖検が行われていない場合には probable SUDEP の診断にとどまる。

SUDEP の発生率は、地域ベースの疫学研究によると、小児で年間1,000人の患者あたり0.22人、成人で年間1,000人の患者あたり1.2人であるが⁴⁾、てんかん外科治療の適応を検討するような薬剤抵抗性てんかんを対象とした調査では、年間1,000人の患者あたり4~10人程度まで上昇する⁵⁾。

表 1 Sudden unexpected death in epilepsy (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	高度
	年 3 回以上の強直間代発作	
1~5 年のあいだに少なくとも 1 回は発作がある状態	4.7	中等度
薬剤抵抗性にもかか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

(文献 4 より改変)

2 SUDEP の危険因子

SUDEP の危険因子として確立されているのは、強直間代発作(焦点起始両側強直間代発作を含む)の存在および頻度である⁴⁾(表 1)。強直間代発作の頻度が高いほどリスクが高くなると考えられている。①夜間の発作、②特定の抗てんかん薬の服用、③女性患者におけるラモトリギンの服用、④抗てんかん薬の服用歴がないこと、⑤服用歴のある抗てんかん薬の数、⑥心拍変動、⑦側頭葉外てんかん、⑧知的障害、⑨男性、⑩抗不安薬の服用も SUDEP の発生リスクを上昇させる因子として報告されているが、そのエビデンスは低い⁴⁾。

3 SUDEP の原因・病態

SUDEP の原因・病態はいまだ明らかにされていない。肺、心臓、脳のうち、いずれに生じる異常が SUDEP の発生に本質的で、最も重要な因子かという問いに対する答えは出ていない⁶⁾。長時間ビデオ脳波モニタリング検査中に偶然、SUDEP に至った患者の呼吸・心拍・脳波変化をまとめた多施設共同研究は、SUDEP の病態を考えるうえで重要な報告である⁷⁾。SUDEP に至る過程の始まりは、強直間代発作後早期に生じる自律神経系の遮断であり、それに対応して観

察される脳波所見が発作後全般性脳波抑制 (postictal generalized EEG suppression : PGES) である。これに引き続き、一過性の無呼吸、徐脈・一過性の心静止がみられたあとに、最終的に無呼吸、心静止、そして心肺停止に至ることが示された^{7,8)}(図 1)。

心機能と肺機能、両者の異常が直接の引き金となっているものと推測されているが、機能異常の出現に際して、心機能異常、すなわち不整脈と呼吸機能異常がどのように進展していくのかが論点となっている。SUDEP はこの両者を支配する脳幹の機能不全に起因している可能性が想定されている。遺伝的素因と誘因となる危険因子の併存により、SUDEP が出現するものと推察される⁹⁾。以下に SUDEP の病態を解明するうえで重要な新知見を、肺・心臓・脳の 3 つの観点に分けてまとめた。おのおの、てんかん患者における臨床研究、動物モデルにおける基礎研究¹⁰⁾の順に概説する。

1. 呼吸障害(肺)¹¹⁾

発作周辺期の呼吸障害は、SUDEP の発生に重要な役割を果たしていると考えられている。SUDEP の最終段階である心肺停止においては、呼吸停止が心停止に先行することが知られている⁷⁾。発作に関連した呼吸障害は、全てんかん発作の 3 分の 1 以上でみられる現象である^{12,13)}。全般発作、焦点発作のいずれにおい

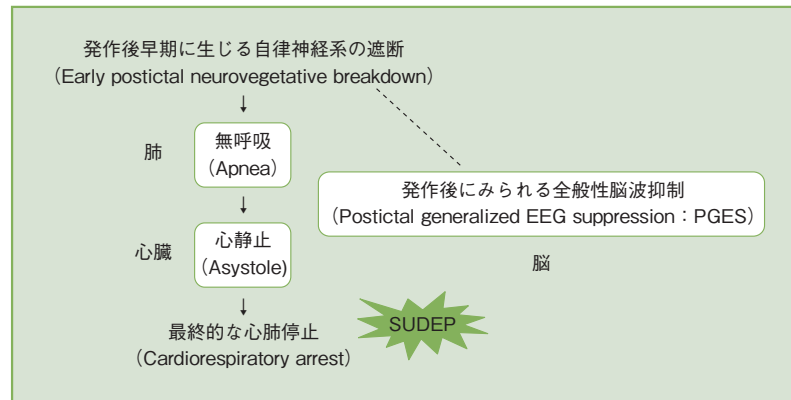


図1 Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) に至る過程
(文献7をもとに筆者作成)

でも観察される。発作周辺期における酸素飽和度の低下は、①男性、②側頭葉起始の発作、③右半球起始の発作、④発作が起始側から対側へ伝播した場合にみられやすいことが知られている¹²⁾。

DBA マウスは聴原発作を呈するてんかんを発症し、発作による呼吸停止から不整脈、突然死に至ることが知られ、SUDEP のモデルマウスと考えられている。この現象の、少なくとも一部には、セロトニン受容体の発現の違いが関与している^{14,15)}。そして、選択的セロトニン再取り込み阻害薬であるフルオキセチン(本邦未承認)、セルトラリン塩酸塩などを投与し、セロトニンを増加させると、発作による呼吸停止が起こりにくくなり、発作後の死亡率を下げられることが報告されている^{14,16)}。同様の現象は、中枢神経系のセロトニン神経が遺伝的に欠損している *Lmx1b*^{ff/ff} マウスでも報告されている¹⁷⁾。すなわち、*Lmx1b*^{ff/ff} マウスにおいて最大電気ショック発作後にみられる呼吸停止を、セロトニン作動薬の投与により予防できることが示されている。マウスにおけるこうした知見は、発作周辺期におけるセロトニン系の機能障害が、発作後の呼吸障害にとって重要な因子であることを示唆している。また、セロトニンだけでなく、ノルエピネフリン、アデノシンの関与も示唆されており¹⁸⁻²¹⁾、SUDEP のリスクを低下させるための治療薬開発に際してのター

ゲットにもなりうると考えられている。

SUDEP を起こすことが多い Dravet 症候群の疾患モデルである *SCN1A* 遺伝子変異マウスでは、延髄腹外側に存在する後台形核(retrotrapezoid nucleus: RTN)の神経興奮性の変化による低換気、無呼吸、高炭酸ガス換気応答の低下が報告されている²²⁾。また、この変異マウスの突然死は、人工呼吸の導入およびアトロピン硫酸塩水和物(以下、アトロピン)の脳室内投与により予防でき²³⁾、Dravet 症候群の SUDEP における中枢性無呼吸の関与を示す所見と考えられている。

2. 心機能障害(心臓)²⁴⁾

一般人口における突然死の原因として最も多いのは致死的な不整脈である²⁵⁾。しかし、長時間ビデオ脳波モニタリング中に SUDEP に至る過程を記録された患者において、致死的な不整脈が観察されることはまれである⁷⁾。心機能障害が単独で SUDEP を引き起こす可能性は低いが、呼吸機能や自律神経機能が不安定な状況においては、心機能障害が SUDEP 発症に重要な役割を果たすと考えられている。発作周辺期の心静止について、発作時心静止は基本的に自然に洞調律に回復するものであるのに対し、発作後心静止は SUDEP と関連しうると報告されている²⁶⁾。すなわち、発作時心静止の 99% が焦点意識減損発作でみられるのに対し、

発作後心静止の85%は焦点起始両側強直間代発作で見られる。また、発作後心静止の前にPGESを認めることは70%、無呼吸を認めることは100%と報告され、発作後心静止を認めた13例中7例がSUDEPで死亡しており、SUDEPの危険因子として注目する必要がある。

ピロカルピン誘発性てんかんモデルラット・マウス、カニン酸誘発性てんかんモデルラット、Wistar 聴原性発作モデルラットなど、多くの動物モデルで、心拍数上昇、迷走神経緊張の低下、QT 間隔のばらつき低下といった、発作に関連した心機能異常を示唆する所見が報告されている¹⁰⁾。しかし、これらとSUDEPとの直接の関連が証明されているわけではない。Dravet 症候群の疾患モデルである *SCN1A* 遺伝子変異マウスでは、先に述べた呼吸障害だけでなく、心機能障害も明らかである。すなわち、不整脈および安静時心拍変動の低下が見られる^{27,28)}。また、アトロピンあるいはN-メチルスコポラミン硫酸塩の投与がSUDEPに先行する発作時徐脈を改善する²⁷⁾。

3. 脳機能障害(脳)²⁹⁾

PGESは、「発作終了後30秒以内に、脳波活動が全般性に10 μ V以下に抑制された状態」と定義される³⁰⁾。長時間ビデオ脳波モニタリング中のSUDEP患者では、全例でPGESが認められており、SUDEPとの関連が示唆されている⁷⁾。また、PGESの持続時間が50秒以上の場合、SUDEPの発生リスクが上がることも示されている³⁰⁾。しかし、PGESは強直間代発作(焦点起始両側強直間代発作を含む)の27~82%、焦点意識減損・意識保持発作の1~2%にみられると報告されている^{30,31)}。強直間代発作に関しては、報告によるばらつきがあるものの、決してまれではない。また、同一患者の複数の発作において、PGESのみられる場合とみられない場合が混在することが報告されており、その解釈・意義は単純でないことも明らかになった³²⁾。PGESの存在がSUDEP発生の予測因子となるか否かはまだ結論が出ていない。

SCN1A 遺伝子変異マウスなどのモデルマウスにお

いて、脳幹におけるspreading depolarizationがSUDEPに関与していることが報告されている。複数のモデルマウスでspreading depolarizationに対する閾値が低いことがわかっている³³⁻³⁵⁾。特に、*RYR2*^{RQ/+}マウスでは、発作が起こることはまれであるが、ひとたび発作が起こると、頻回に無呼吸、脳幹におけるspreading depolarization、循環・呼吸不全をきたし、死に至ることが知られている³⁴⁾。大脳皮質・脳幹の自律神経系回路における、興奮増強による死と考えられている。

4 SUDEPの予防・啓発活動

1. 予防

強直間代発作の存在および頻度が危険因子であり、発作消失を維持するために良好な服薬アドヒアランスを保つことがSUDEPの予防につながる⁴⁾。また、夜間の監視があればSUDEPのリスクを軽減できることが知られている⁴⁾(表1)。強直間代発作後の呼吸抑制がSUDEPに先行することがわかっているため、夜間睡眠中の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と考えられている。したがって、寝室を共用できる夜間の監視体制や発作時の物音をモニターできるlistening deviceの設置が望ましいとされている⁴⁾。SUDEPの問題は、てんかんモニタリングユニットで長時間ビデオ脳波モニタリングを行う際の安全管理を考えるうえでも避けては通れない。夜間睡眠中に強直間代発作(焦点起始両側強直間代発作を含む)を起こす可能性が高い患者には、家族の付き添いを原則とし、それが難しい場合には、経皮的動脈血酸素飽和度および心電図モニタリングを行う夜間監視体制の確立が望ましいと考える。

2. 啓発活動

欧米では近年、注目が高まり、SUDEPに関する多くの論文が掲載され、学会でも活発な議論がなされているが、わが国での注目度はまだ低い^{6,8)}。欧米では、患者・家族に対するSUDEPの説明を、どの時期に、



どのように行うのかもすでに議論されているが³⁶⁾, わが国ではコンセンサスが得られていない. SUDEPの発症率について説明する際に, 発症する割合だけでなく発症しない割合も伝える, 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こらなければリスクを軽減できることを伝える, など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⁴⁾.

Reference

- 1) Devinsky O, Spruill T, Thurman D, et al. Recognizing and preventing epilepsy-related mortality : A call for action. *Neurology*. 2016 ; **86** : 779-86.
- 2) Thurman DJ, Hesdorffer DC, French JA. Sudden unexpected death in epilepsy : Assessing the public health burden. *Epilepsia*. 2014 ; **55** : 1479-85.
- 3) Nashef L, So EL, Ryvlin P, et al. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia*. 2012 ; **53** : 227-33.
- 4) Harden C, Tomson T, Gloss D, et al. Practice guideline summary : Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors : Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2017 ; **88** : 1674-80.
- 5) Asadi-Pooya AA, Sperling MR. Clinical features of sudden unexpected death in epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2009 ; **26** : 297-301.
- 6) 日本てんかん学会 編. てんかんにおける突然死(SUDEP). てんかん専門医ガイドブック 改訂第2版. 東京 : 診断と治療社 ; 2020. p.71-3.
- 7) Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units(MORTEMUS) : a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2013 ; **12** : 966-77.
- 8) 神 一敬. Sudden unexpected death in epilepsy(SUDEP). *Epilepsy*. 2015 ; **9** : 103-7.
- 9) 須藤敏彦. てんかんにおける突然死. 日本てんかん学会 編. てんかん学用語事典 改訂第2版. 東京 : 診断と治療社 ; 2017. p.139-40.
- 10) Li R, Buchanan GF. Scrying to understand sudden unexpected death in epilepsy : Insights from animal models. *Epilepsy Curr*. 2019 ; **19** : 390-6.
- 11) Kennedy JD, Seyal M. Respiratory pathophysiology with seizures and implications for sudden unexpected death in epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2015 ; **32** : 10-3.
- 12) Bateman LM, Li CS, Seyal M. Ictal hypoxemia in localization-related epilepsy : analysis of incidence, severity and risk factors. *Brain*. 2008 ; **131** : 3239-45.
- 13) Seyal M, Bateman LM, Albertson TE, et al. Respiratory changes with seizures in localization-related epilepsy : Analysis of periictal hypercapnia and airflow patterns. *Epilepsia*. 2010 ; **51** : 1359-64.
- 14) Feng HJ, Faingold CL. Abnormalities of serotonergic neurotransmission in animal models of SUDEP. *Epilepsy Behav*. 2017 ; **71** : 174-80.
- 15) Uteshev VV, Tupal S, Mhaskar Y, et al. Abnormal serotonin receptor expression in DBA/2 mice associated with susceptibility to sudden death due to respiratory arrest. *Epilepsy Res*. 2010 ; **88** : 183-8.
- 16) Tupal S, Faingold CL. Fenfluramine, a serotonin-releasing drug, prevents seizure-induced respiratory arrest and is anticonvulsant in the DBA/1 mouse model of SUDEP. *Epilepsia*. 2019 ; **60** : 485-94.
- 17) Buchanan GF, Murray NM, Hajek MA, et al. Serotonin neurones have anti-convulsant effects and reduce seizure-induced mortality. *J Physiol*. 2014 ; **592** : 4395-410.
- 18) Zhang H, Zhao H, Feng HJ. Atomoxetine, a norepinephrine reuptake inhibitor, reduces seizure-induced respiratory arrest. *Epilepsy Behav*. 2017 ; **73** : 6-9.
- 19) Zhao H, Cotten JF, Long X, et al. The effect of atomoxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor, on respiratory arrest and cardiorespiratory function in the DBA/1 mouse model of SUDEP. *Epilepsy Res*. 2017 ; **137** : 139-44.
- 20) Kruse SW, Dayton KG, Purnell BS, et al. Effect of monoamine reuptake inhibition and α_1 blockade on respiratory arrest and death following electroshock-induced seizures in mice. *Epilepsia*. 2019 ; **60** : 495-507.
- 21) Faingold CL, Randall M, Kommajosyula SP. Susceptibility to seizure-induced sudden death in DBA/2 mice is altered by adenosine. *Epilepsy Res*. 2016 ; **124** : 49-54.
- 22) Kuo FS, Cleary CM, LoTurco JJ, et al. Disordered breathing in a mouse model of Dravet syndrome. *Elife*. 2019 ; **8** : e43387.
- 23) Kim Y, Bravo E, Thirnbeck CK, et al. Severe peri-ictal respiratory dysfunction is common in Dravet syndrome. *J Clin Invest*. 2018 ; **128** : 1141-53.
- 24) Bermeo-Ovalle AC, Kennedy JD, Schuele SU. Cardiac and autonomic mechanisms contributing to SUDEP. *J Clin Neurophysiol*. 2015 ; **32** : 21-9.
- 25) Niemeijer MN, van den Berg ME, Eijgelsheim M, et al. Short-term QT variability markers for the prediction of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death : a systematic review. *Heart*. 2014 ; **100** : 1831-6.
- 26) van der Lende M, Surges R, Sander JW, et al. Cardiac ar-

- rhythmias during or after epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 ; **87** : 69-74.
- 27) Kalume F, Westenbroek RE, Cheah CS, et al. Sudden unexpected death in a mouse model of Dravet syndrome. *J Clin Invest*. 2013 ; **123** : 1798-808.
 - 28) Auerbach DS, Jones J, Clawson BC, et al. Altered cardiac electrophysiology and SUDEP in a model of Dravet syndrome. *PLoS One*. 2013 ; **8** : e77843.
 - 29) Rajakulendran S, Nashef L. Postictal generalized EEG suppression and SUDEP : A review. *J Clin Neurophysiol*. 2015 ; **32** : 14-20.
 - 30) Lhatoo SD, Faulkner HJ, Dembny K, et al. An electroclinical case-control study of sudden unexpected death in epilepsy. *Ann Neurol*. 2010 ; **68** : 787-96.
 - 31) Surges R, Strzelczyk A, Scott CA, et al. Postictal generalized electroencephalographic suppression is associated with generalized seizures. *Epilepsy Behav*. 2011 ; **21** : 271-4.
 - 32) Lamberts RJ, Gaitatzis A, Sander JW, et al. Postictal generalized EEG suppression : An inconsistent finding in people with multiple seizures. *Neurology*. 2013 ; **81** : 1252-6.
 - 33) Aiba I, Noebels JL. Spreading depolarization in the brainstem mediates sudden cardiorespiratory arrest in mouse SUDEP models. *Sci Transl Med*. 2015 ; **7** : 282ra46.
 - 34) Aiba I, Wehrens XH, Noebels JL. Leaky RyR2 channels unleash a brainstem spreading depolarization mechanism of sudden cardiac death. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016 ; **113** : E4895-903.
 - 35) Loonen ICM, Jansen NA, Cain SM, et al. Brainstem spreading depolarization and cortical dynamics during fatal seizures in Cacna1a S218L mice. *Brain*. 2019 ; **142** : 412-25.
 - 36) Panelli RJ. SUDEP : A global perspective. *Epilepsy Behav*. 2020 ; **103** : 106417.