

小児科診療 UP-to-DATE

2014年4月2日放送

再評価されているケトン食によるてんかんの治療法

東京女子医科大学 小児科
教授 小国 弘量

ケトン食療法の歴史

ケトン食療法は、小児期の難治性てんかんに対する治療法として、欧米では現在広く使用されている治療法です。てんかんに対する食事療法の歴史としては、1911年にフランスの内科医である Guelpa と Marie が 20 名のてんかん患者に対し 4 日間の絶食が発作の抑制に有効であることを初めて報告しました。その後、1921年にアメリカの内分泌科医である Geyelin が、整骨医の Conklin が実践していた絶食治療を参考に、20 日間に及ぶ絶食治療にて 26 名中 20 名のてんかん患者で発作が改善したことを報告しました。ここで初めて絶食がてんかん発作に有効であることが医学的に確認されました。

そして同年、シカゴの Woodyatt が絶食もしくは極端な低炭水化物、及び高脂質の食事の摂取により絶食と同様にケトン体が生成されることを報告しました。この Woodyatt の式を考案し、この式のように脂質、蛋白質、炭水化物の重量比が 2 以上の食事でケトン体産生が可能となることを示しました。

同時期に Mayo クリニックの Wilder も低炭水化物及び高脂質の食事によるケトン血症がてんかん患者に絶食と同様の効果を発揮することを見出し、この食事療法は「ケトン食療法 (ketogenic diet)」と命名されました。当時、抗てんかん薬は臭化カリウムとフェノバルビタールの 2 種類のみであり、ケトン食療法は新たな治療法として幅広く使用されるようになりました。しかし、1938年に抗てんかん薬のフェニトインが開発され、以降も次々と新しい抗てんかん薬が開発、使用可能になるにつれてケトン食療法は徐々に使用されなくなりました。そして 1970 年代から 80 年代には欧米でも本ケトン食療法はてんかん専門病院の一部でしか行われなくなりました。ケトン食療法が再び脚光を浴びたのは 1993 年のある出来事がきっかけでした。米国で 2 歳の男児 Charlie におきた頻回のてんかん発作が、最新の抗てんかん薬治療や外科治療にも関わらず抑制できず、ケトン食療法を試みたところ劇的に軽快したのです。翌年高名な映画製作者であった父は Charlie 基金を設立してケトン食療法の臨床研究の支援、書籍発刊の支援、映画の作成 ("First Do No Harm", 邦題:「誤診」) を通じた啓蒙活動を行い、ケトン食療法は再び広く知れ渡るようになりました。その支援をもとに 1998 年には、ケトン食の多施設共同前方視的研究、2003 年にはより

食べやすいケトン食療法の変法として修正アトキンス食療法が、2008年には低グリセミック指数食療法が考案されました。さらに2008年にはケトン食の有効性を客観的に評価する無作為化比較試験が行われ、ケトン食の有効性が科学的に初めて立証されました。2009年には国際的なケトン食療法コンセンサスグループが形成されそのケトン食療法の国際標準化が提唱されました。

ケトン食療法とはどのようなものか内容についてお話します。古典型ケトン食療法は、現在も最もよく使用されているケトン食療法です。脂質に対する炭水化物と蛋白質を合わせた重量の比率を4対1ないし3対1とした組成とし、一日の摂取総熱量を標準体重の約75%-85%に抑え、水分量を80%から90%に制限します。48時間程度の絶食の後にケトン食をまずは1/3程度摂取開始し、1-2日かけ全量摂取させます。ビタミン及びカルシウムが不足するため、総合ビタミン薬及びカルシウム薬を併用します。

内服薬は糖質を含有しない剤形に変更します。この食事以外は一切、間食や食事はとれません。

ケトン食療法の有効性

1998年以降の研究結果を総合するとケトン食療法の開始12か月後の発作抑制効果として、発作消失が5-10%、90%以上減少が10-27%、50%以上の減少が18-50%、継続率が33-55%という結果でした。あらゆる抗てんかん薬に治療抵抗性の難治てんかん小児が対象であることを考慮すると有効性が高く、また継続が可能な治療法であることがわかります。

東京女子医科大学小児科においても福山らが1968年より古典型ケトン食療法を導入し、以後、現在にいたるまで継続してきました。当科において1984-2007年までにケトン食療法を施行した54人の患者の有効性をみた結果を示します。ケトン食療法の変法のMCT療法あるいは古典的ケトン食治療を行い、12か月後の発作消失がそれぞれ14%、16%、50%以上減少が36%、33%と欧米とほぼ同様の結果を得ています。てんかんのタイプにより有効性は異なりますが、様々なてんかん型で有効であることがわかります。

ケトン食療法の抗けいれん作用の機序

まだ解明されていません。今までの研究では、ケトン体による抗けいれん作用、低炭水化物による抗けいれん作用、不飽和脂肪酸による抗けいれん作用、グルタミン酸トランスポーターを介した抗けいれん作用、などの幾つかの仮説が挙げられています。この機序が解明できれば、ケトン食という食事ではなくもう少し簡便で有効な治療法が考案できると考えられております。

ケトン食療法の適応

現在、ケトン食療法の適応としては、国際ケトン食療法コンセンサスグループの結論では、年

ケトン食療法の内容
古典型ケトン食療法

【特徴】

- 現在も最もよく使用されているケトン食療法

【方法】

- 脂質(g) : [炭水化物(g) + 蛋白質(g)] = 4 : 1ないし3 : 1 (4 : 1は標準法、3 : 1は緩和法)
 - 蛋白質は1g/kg/日程度
 - 総熱量を75~85%程度、水分量を80~90%程度に制限
 - 48時間程度の絶食の後に1/3量程度から摂取開始
 - 総合ビタミン薬及びカルシウム薬を併用
 - 内服薬は糖を含有しない剤形に変更

ケトン食療法の治療成績
古典型ケトン食療法

【成績】

前方視的研究による開始12か月後の評価

- 50%以上発作減少 18~50%
- 90%以上発作減少 10~27%
- 発作消失 5~10%

継続率 33~55%

Yining, et al., Arch Neurol 1998;55:1433-1437
Ireeman, et al., Pediatrics 1998;102:1358-1363
Neal, et al., Epilepsia 2009;50:1109-1117

年齢、性別を問わず、2～3種類の抗てんかん薬が無効であった小児、特に症候性全般てんかんを有する小児では、ケトン食療法の使用を積極的に考慮すべき、特に、點頭てんかん、Dravet 症候群、ミオクロニー失てんかん、結節性硬化症等のてんかん症候群の場合は、早期のケトン食療法開始を考慮するとよいというようにケトン食療法の導入が積極的に推奨されています。ケトン食療法は「最後の選択肢」から「早期からの選択肢」となりつつあります。

ケトン食療法の禁忌

高脂肪食となるために脂肪酸輸送障害及びβ酸化異常症では禁忌であり、またミトコンドリア病であるピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症や食事制限で悪化するポルフィリン症、相対的不適当としててんかん外科治療の適応があるてんかん、これはてんかん外科治療がより有効性があること、また患者及び保護者の低コンプライアンス、ではケトン体の維持が困難で治療効果があがらない、等です。

ケトン食療法の副作用

胃腸障害が多く、他に脱水、低血糖、電解質異常、高脂血症、高尿酸血症、腎結石、成長障害等が挙げられている。しかしいずれも導入初期の絶食、ケトン食導入時に多く、そのためケトン食療法の導入時には 1-2 週間入院しておこなうのが一般的である。長期継続により腎結石、高尿酸血症、また成長障害などの合併症が報告されているが重篤なものはないとされています。

ケトン食療法の変法

ケトン食療法の大きな問題点のひとつに食事内容の偏りからくる忍容性、つまり食べられずに継続が困難なことがあります。そのため、より食べやすい食事療法へ、ケトン食療法の変法が考案されています。MCT（中鎖脂肪酸トリグリセリド）ケトン食とは、ケトン体をだしやすい中鎖脂肪酸を多く使用し、ケトン比をさげより食べやすい食事内容にする変法です。修正 Atkins 食とは、炭水化物の極端な制限のみでカロリー、蛋白、脂肪の制限を少なくした変法です。低グリセミック指数食は、血糖が上がりにくいタイプの炭水化物を摂取することにより発作減少をめざします。このような変法は、考案されていますが、まだその実績は十分ではなく、主流は古典的ケトン食であるのが実情です。これは、4 : 1 ケトン食の夕食ですが、炭水化物の制限により、ごはんやパンはなく、野菜の上に大量のマヨ

ケトン食療法の適応

コンセンサスグループ*の結論

- 年齢、性別を問わず、2～3種類の抗てんかん薬が無効であった小児、特に症候性全般てんかんを有する小児では、ケトン食療法の使用を積極的に考慮すべきである。
- 特に、點頭てんかん、Dravet 症候群、ミオクロニー失てんかん、結節性硬化症等のてんかん症候群の場合は、早期のケトン食療法開始を考慮するとよい。

*Kossoff et al., Epilepsia 2009;50:304-311 (コンセンサスレポート)

ケトン食療法の禁忌

絶対的禁忌

- カルニチン代謝異常症
- β酸化異常症
- ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症
- ポルフィリン症

相対的不適当

- てんかん外科治療の適応があるてんかん
- 患者及び保護者の低コンプライアンス

Kossoff et al., Epilepsia 2009;50:304-311 (コンセンサスレポート)

ケトン食療法の副作用

胃腸障害	脱水
低血糖	電解質異常
高脂血症	高尿酸血症
腎結石	成長障害

Kang et al., Epilepsia 2004;45:1116-1123
Gruesbeck et al., Dev Med Child Neurol 2006;48:978-981

ネーズ、タンパク質と脂肪を使用した炒め物のみとなります。脂質が多いため食事のボリュームが少なく、空腹感や、食事内容の偏りからくる食べにくさが長期継続の困難な原因の一つです。これは修正アトキンス食の夕食で、この食事では炭水化物のみの制限で、カロリー、タンパク質の制限が緩いため、4:1食に比較し、幾分制限の緩い、多彩な食事内容が可能となります。

まとめ

ケトン食療法は最古のてんかん治療法ではあるが、種々の抗てんかん薬で抑制できない難治性てんかんに対しても効果が十分に期待できる。そのため、従来は「最後の選択肢 (last resort)」とされていたが、最近はより「早期からの選択肢」となりつつある。アジア各国を含む世界 45 カ国以上で使用されているが、本邦においては十分に普及していない。本邦においても数多くの施設で実施が可能となることを期待したい。

まとめ

- ケトン食療法は最古のてんかん治療法ではあるが、種々の抗てんかん薬で抑制できない難治性てんかんに対しても効果が十分に期待できる。
- 従来は「最後の選択肢 (last resort)」とされていたが、最近はより「早期からの選択肢」となりつつある。
- アジア各国を含む世界45カ国以上で使用されているが、本邦においては十分に普及していない。
- 本邦においても数多くの施設で実施が可能となることを期待したい。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>