

小児科診療 UP-to-DATE

2020年6月16日放送

難治てんかんに対するケトン食療法の現状と課題

静岡てんかん・神経医療センター
 病院長 高橋 幸利

【てんかんとは】

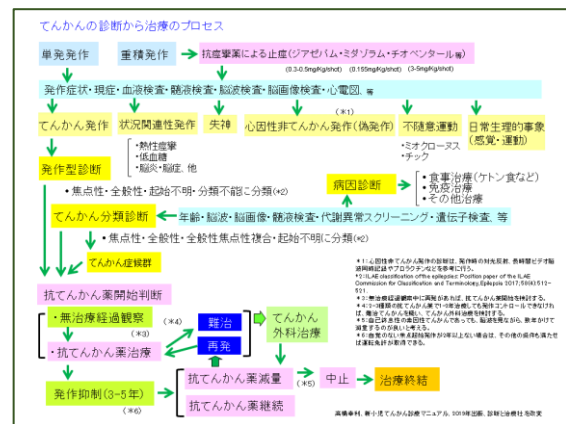
まず、最初にてんかんについてお話させていただきます。

てんかん発作というのは、脳における過剰または同期性の異常なニューロン活性化による一過性の徴候、または症状と定義されています。

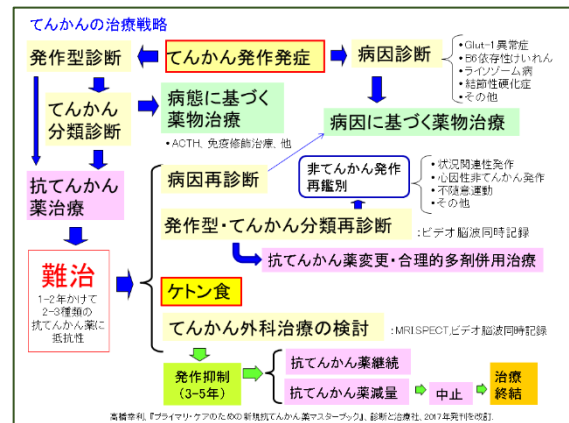
てんかんは、てんかん発作を引き起こす持続性の素因と、それによる神経生物学的、認知的、心理学的、社会的な帰結を特徴とする脳の障害とされています。日本における有病率の調査では、およそ1,000人当たり6人とされています。

さて、てんかん発作が単発の発作、あるいは重積発作として発病すると、まずそれがてんかん発作なのか、あるいは状況関連性発作や失神、心因性非てんかん発作などのてんかん発作以外の症状なのかを鑑別していきますが、てんかん発作ということになると、発作型の診断、てんかん分類の診断、そしててんかん症候群の診断が行われて、必要な症例において抗てんかん薬の治療が開始されるという手順になります。

抗てんかん薬による治療においては、英国のデータによりますと、約63%で発作が抑制されますが、37%の症例は残念ながら発作が難治に経過するとされています。



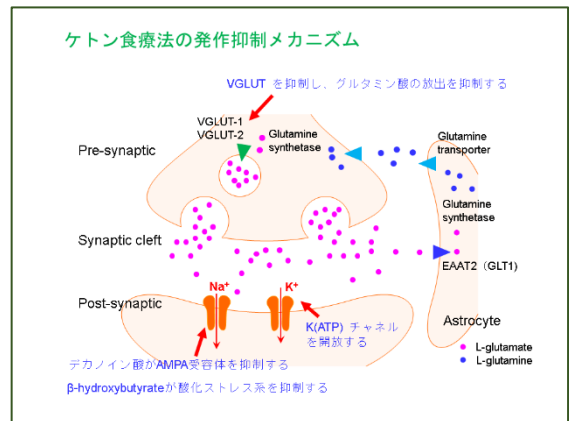
さて、そういった難治の症例に対する治療は、どのような戦略になるかという点、まず病因を見直すこと、そして発作型やてんかんの分類を見直して、新たな別の薬を検討すること、あるいはてんかん外科治療として、脳の一部を切除するような治療ができないかを検討しますが、そのような治療が難しい症例においては、ケトン食療法という食餌療法が検討されます。



【てんかん発作とケトン体】

さて、次にてんかん発作とケトン体についてお話しします。

てんかんには色々な原因がありますが、それらが神経細胞の興奮性を獲得したり抑制系のニューロンの機能低下につながったり、神経ネットワークの再構成をおこしてくると、活動電位バーストの同期化と伝搬がおこり、集団として神経細胞が興奮するようになり、てんかん原性獲得という状況になります。そして、てんかん原性獲得の次に、発作原性変化という生物学的変化がおこると一回一回のてんかん発作がおこってきます。そのメカニズムとしては、カリウムイオンやグルタミン酸がシナプスのところで増加することが知られています。そのようなグルタミン酸やカリウムにどのようにケトン体が作用するかというと、VGLUT 1 (Vesicular Glutamate Transporter 1) という分子に対して、グルタミン酸の放出を抑制する、あるいはデカノイン酸がAMPA型受容体を抑制する、あるいはカリウムチャンネルを解放させる、あるいはβ-ヒドロキシ酪酸が酸化ストレス系を抑制する等、色々なメカニズムでケトン食療法は発作原性あるいはてんかん原性に作用すると考えられています。



【ケトン食について】

次にケトン食にはどんなものがあるかお話しします。

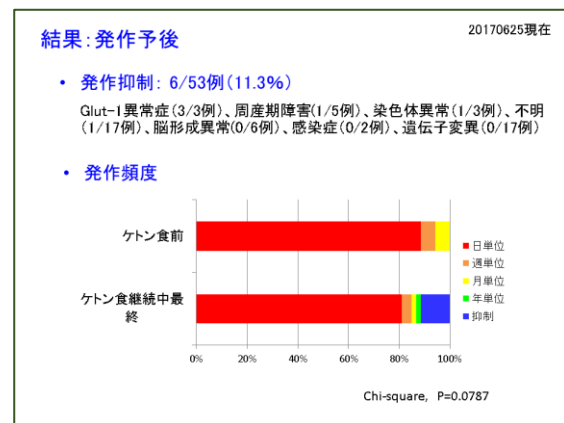
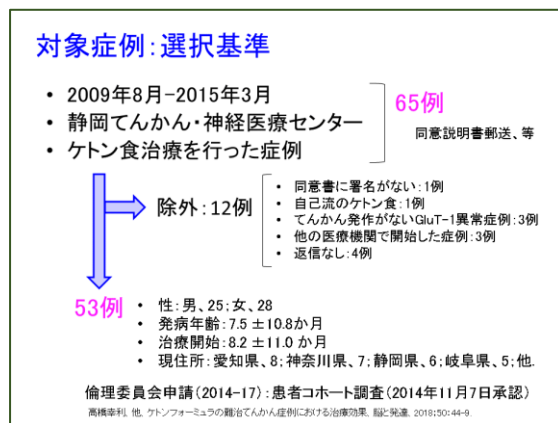
皆さんが食事として摂られる脂肪酸はアシル CoA それからアセチル CoA に代謝され、ミトコンドリア内でケトン体となって、また血液の中に出てきます。そのようなケトン体にはβ-ヒドロキシ酪酸とかアセト酢酸とかアセトンというものがありますが、エネルギー代謝に使われていきます。



ケトン食は脂肪から主に代謝されてできますので、ケトン食は脂肪の多い食事となっています。分類からすると、古典的なケトン食、緩和ケトン食、修正アトキン食などのケトン食療法があり、脂肪の量がそれぞれ異なっております。

このようなケトン食のてんかん発作に対する抑制効果について次にお話します。

当院の65例中、同意の得られた53例について検討しました。その中では、発作抑制率すなわち、てんかん発作が止まった方の割合は53例中の6例、11.3%という発作抑制率でした。著効を示した患者さんのてんかんの病因はグルコーストランスポーター1異常症、周産期障害、染色体異常、不明などでしたが、てんかん症候群別にみると、グルコーストランスポーター1異常症、



あるいは全般性てんかん、焦点性てんかんで発作が抑制されていきました。

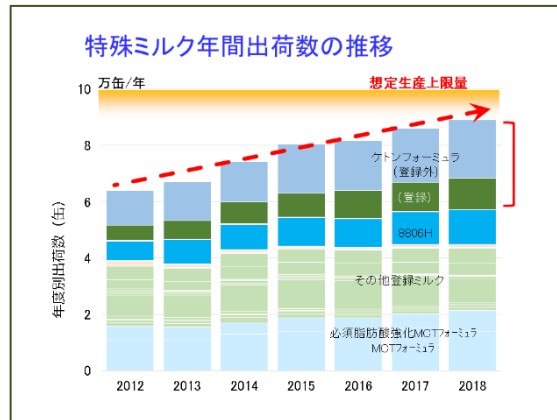
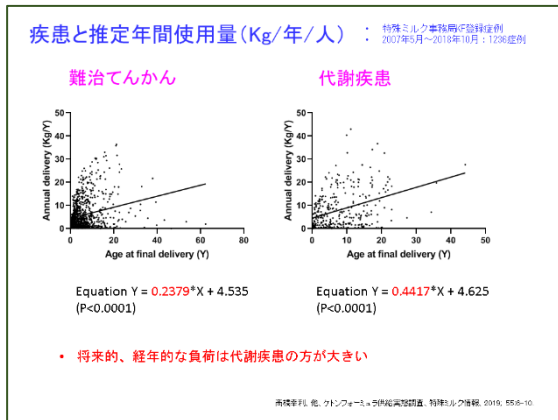
発作が抑制されなくても、日単位の発作が週単位に、週単位の発作が月単位と発作頻度が減った症例も数多くみられます。

通常の抗てんかん薬、例えばラモトリギンやレベチラセタム、トピラマートは、発作抑制率がおおよそ10%程度で、ケトン食とほぼ同等の抑制率で、ケトン食は抗てんかん薬に引けを取らない有効性を示しています。最近ではこのような有効性に着目して、世界でケトン食療法をうける症例が非常に増えております。

【ケトンフォーミュラの現状】

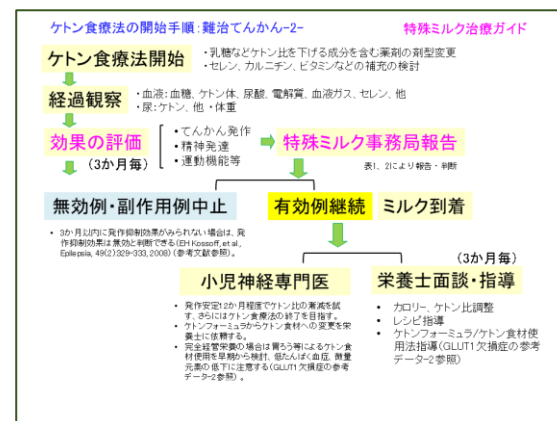
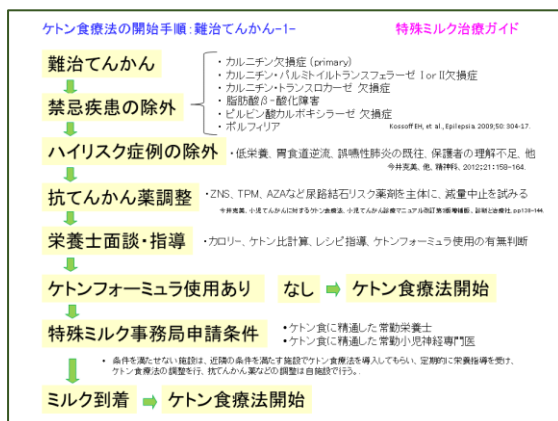
次にケトンフォーミュラの現状についてお話します。

ケトンフォーミュラは明治乳業が社会貢献の一環として製造しています。代謝異常に対する登録特殊ミルクとしてのケトンフォーミュラと、乳幼児の難治てんかんに対する登録外特殊ミルクとしてのケトンフォーミュラがあります。これらは特殊ミルク事務局に連絡し、病院に送付してもらうことで使用が可能となっています。そして、ケトンフォーミュラは年間約8,000Kgが生産供給されていますが、その66%は難治てんかんの症例に使用されています。難治てんかん症例では、幅広い年齢で使われていますが、年齢が若いところでは少量の使用量の方が主体ですが、成人期に至る若年成人においては非常にたくさんの量を使っている方があり、これらの方々には主に経管栄養によってケトン食療法を行っている方かと思えます。そして、難治てんかんに対するケトンフォーミュラも代謝異常に対するケトンフォーミュラも、今後年齢とともに使用量が増えること



を考えると、経管栄養の方を主体として使用量・供給量のかなりの増加が推測されています。これは、大きな問題で、生産する生乳メーカーの生産上限量である年間 10 万缶をまもなく超えてしまうのではないかと危惧しており、ケトンフォーミュラの効率的な節約モードでの使用を考えないといけない時期に至っています。

そこで、我々は特殊ミルク治療ガイドを作成し、その節約を成し遂げたいと思っています。例えば、難治てんかんの方ですと、まず禁忌疾患の除外、カルニチン欠損症といった代謝異常症の



中には禁忌のものがあります。それを除外し、次にハイリスク症例、低栄養や胃食道逆流のあるような症例を除外し、さらに抗てんかん薬治療をまず調整し、尿路結石を起こすような薬剤を主体に減量中止を試みます。その後、栄養士と面談指導いただき、カロリーやケトン比などの指導を受け、ケトンフォーミュラ使用の有無の判断をすることになります。一部の症例では、ケトンフォーミュラを用いなくてもケトン食が可能ですので、そのような症例ではケトンフォーミュラではなく、なるべく食材を使ったケトン食療法を試みていただくと良いかと思えます。その後、ケトンフォーミュラを使用するというになると、特殊ミルク事務局に申請をし、使用することになります。使用開始後も効果の判定を十分に行い、てんかん発作や精神発達や運動機能の向上がみられる症例については、特殊ミルク事務局にデータを報告し、有効例については継続使用をすることになります。そして、担当医師や栄養士におかれてはなるべくケトンフォーミュラからケトン食材への変更をご指導いただき、希少な特殊ミルクであるケトンフォーミュラの節約にご協力いただければと思っています。

今後はてんかん発作や発達や運動機能等に対する効果をチェックしながら特殊ミルクの使用を継続していただきたいと考えています。今は特殊ミルクで困っているのは生乳メーカーだけです、数年後、使用量がどんどん増えることを抑制できなければ、多くの患者さんが均等にミルクの供給を受けることができない、あるいは新たに特殊ミルクによる治療を開始できないという事態が想定され、私も臨床医の一人として危惧しています。

多くの小児神経科医あるいは小児科医の方のご理解を得て、特殊ミルクであるケトンフォーミュラを大切に使って、より重要な患者さんの治療が滞ることのないよう努めていきたいと思っています。

日本小児神経科医会 治療用ミルク安全情報委員会
特殊ミルク共同安全管理委員会
次海敏博

治療用ミルク応援プロジェクト
<http://milk.main.jp/>

かけがえない今を、
輝ける未来に繋ぐ
治療用ミルク

現在「困っているのは
乳業メーカーだけ」

将来「本当に困るのは
患者家族」
という事態を避けるために

「小児科診療 UP-to-DATE」

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