

# ケトン食はなぜ効くの？

---

岡山大学病院小児神経科

柴田 敬, 吉永 治美



# 本日の内容

---

- 1. てんかんとは？ケトン食とは？
- 2. ケトン食の歴史
- 3. てんかんとケトン食
- 4. GLUT1異常症
- 5. その他の病気とケトン食

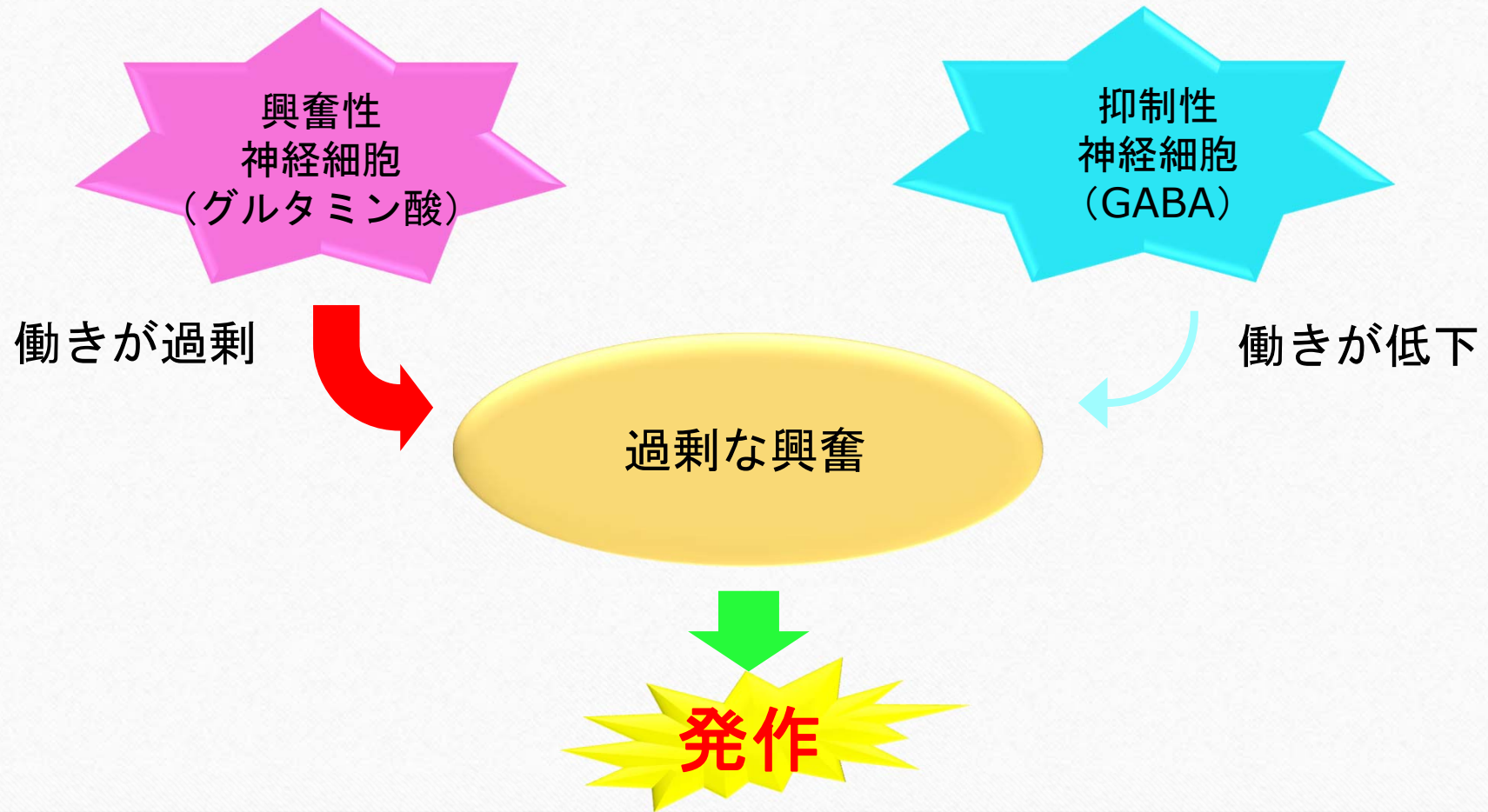
# てんかんとは？

---

- てんかん発作を繰り返す脳の慢性疾患
- 脳の神経細胞に突然発生する過剰な電氣的興奮により発作が生じる
- いわゆる「けいれん」だけではなく、意識混濁のみであったり、視覚や聴覚の異常、自律神経の異常など様々
- てんかんを起こす原因も様々  
感染症や低酸素、脳卒中、外傷などによる脳の障害、形成異常、先天代謝異常、染色体・遺伝子の異常から原因がはっきりしないものまで様々  
遺伝的な要因でてんかんになりやすい家系の人も



# てんかん発作の起こる仕組み



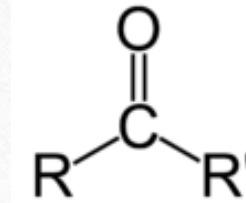
# てんかんの治療

---

- 抗てんかん薬
- てんかん外科手術
- ケトン食療法
- その他



# ケトン体



- ケトン体はグルコース不足の際に活躍する第2のエネルギー源.
- 脂肪やたんぱく質を原料として，主に肝臓で作られる.
- ケトン食は糖質を減らし，脂肪を増やすことで，体内でのケトン体の産生を促すように考えられた食事.

# 本日の内容

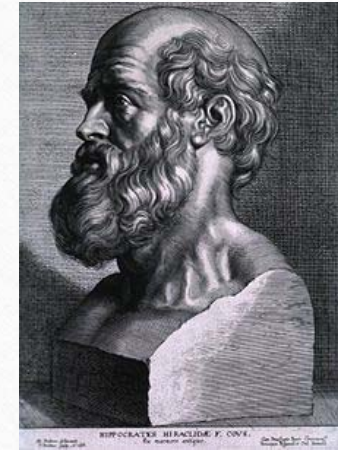
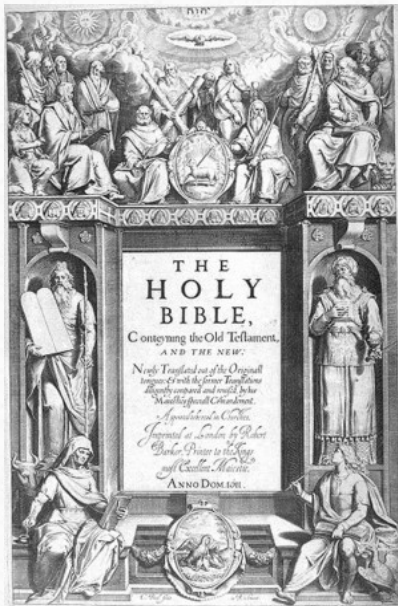
---

- 1. てんかんとは？ケトン食とは？
- 2. ケトン食の歴史
- 3. てんかんとケトン食
- 4. GLUT1異常症
- 5. その他の病気とケトン食



## ケトン食の歴史①

古くはヒポクラテスが神聖病を断食により治療したとの記述あり。  
(神聖病は今で言うところのてんかんのこと。)



ヒポクラテス（古代ギリシャの医師）  
紀元前460年頃－紀元前370年頃

聖書の中にもてんかんに祈りと断食により治療せよという  
記載がある。



## ケトン食の歴史②

- ✓ 1911年にはフランスのGuelpa先生, Marie先生が, 1921年にはアメリカのGeyelin先生がてんかん患者さんに断食を実施し発作が改善したことを報告した.
- ✓ 1921年にはアメリカのWoodyatt先生が絶食や高脂肪・低炭水化物の食事です体内でケトン体が産生されることを示した.
- ✓ 同じく1921年にメイヨークリニックのWilder先生が, ケトン血症によりてんかん発作が改善させることを報告した.
- ✓ しかし, その後次々に新しい抗てんかん薬が開発させるにつれ, ケトン食は次第に廃れていった.
- ✓ 1971年にアメリカのHuttenlocher先生がMCTケトン食を考案した.
- ✓ 1994年のアメリカのテレビ番組で難治てんかんの幼児があらゆる手段を講じても発作が止まらなかったのを, ケトン食療法を受けたところ発作が完全に消失し発達も伸びたと報道された. この後, ケトン食療法は再評価されることとなった.
- ✓ さらに, 1991年にはDe Vivo先生らがグルコーストランスポーター1 (GLUT1) 欠損症を初めて報告した.  
GLUT1欠損症の唯一の治療法がケトン食療法であり, ケトン食への関心が高まることとなった.
- ✓ 2003年にはJohns Hopkins大学のKossoff先生らが修正アトキンス食を考案した.

# 本日の内容

---

- 1. てんかんとは？ケトン食とは？
- 2. ケトン食の歴史
- 3. てんかんとケトン食
- 4. GLUT1異常症
- 5. その他の病気とケトン食



## てんかんとケトン食①

### どのようなてんかんがケトン食療法の適応となるか

難治性てんかん：

2剤以上の抗てんかん薬を十分な量，十分な期間使用しても効果が不十分な患者さん。

ただし，West症候群などのてんかん性脳症などでは早めに検討して良い。

てんかん外科の適応のある患者さんでは外科手術が優先される。

### やってはいけない人

脂肪酸β酸化障害，カルニチン欠損症，ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症，ポルフィリン症など



## てんかんとケトン食②

### ケトン食の有効性

2剤以上の抗てんかん薬で改善しなかった2-16歳の患者145人を無作為に割り付け、治療開始3か月の時点で評価

	ケトン食群 (n=73)	コントロール群 (n=72)	p value
90%以上発作が減少	5 (7%)	0 (0%)	0.0582
50%以上発作が減少 (90%以上の人も含む)	28 (38%)	4 (6%)	<0.0001
発作の減少が50%以下*	45 (62%)	68 (94%)	<0.0001

\* 途中で脱落した人やデータが不十分な人も含む (ケトン食群19人, コントロール群23人)

Neal EG, et al. Lancet Neurol 2008; 7: 500-506.より改変して引用

### どんなてんかんに効くか

あらゆるてんかんに有効である可能性があるが、Dravet症候群 (乳児重症ミオクロニーてんかん)、West症候群、ミオクロニー脱力発作てんかん (Doose症候群)、結節性硬化症、Rett症候群などが特に効果が期待できると言われている。



## てんかんとケトン食③

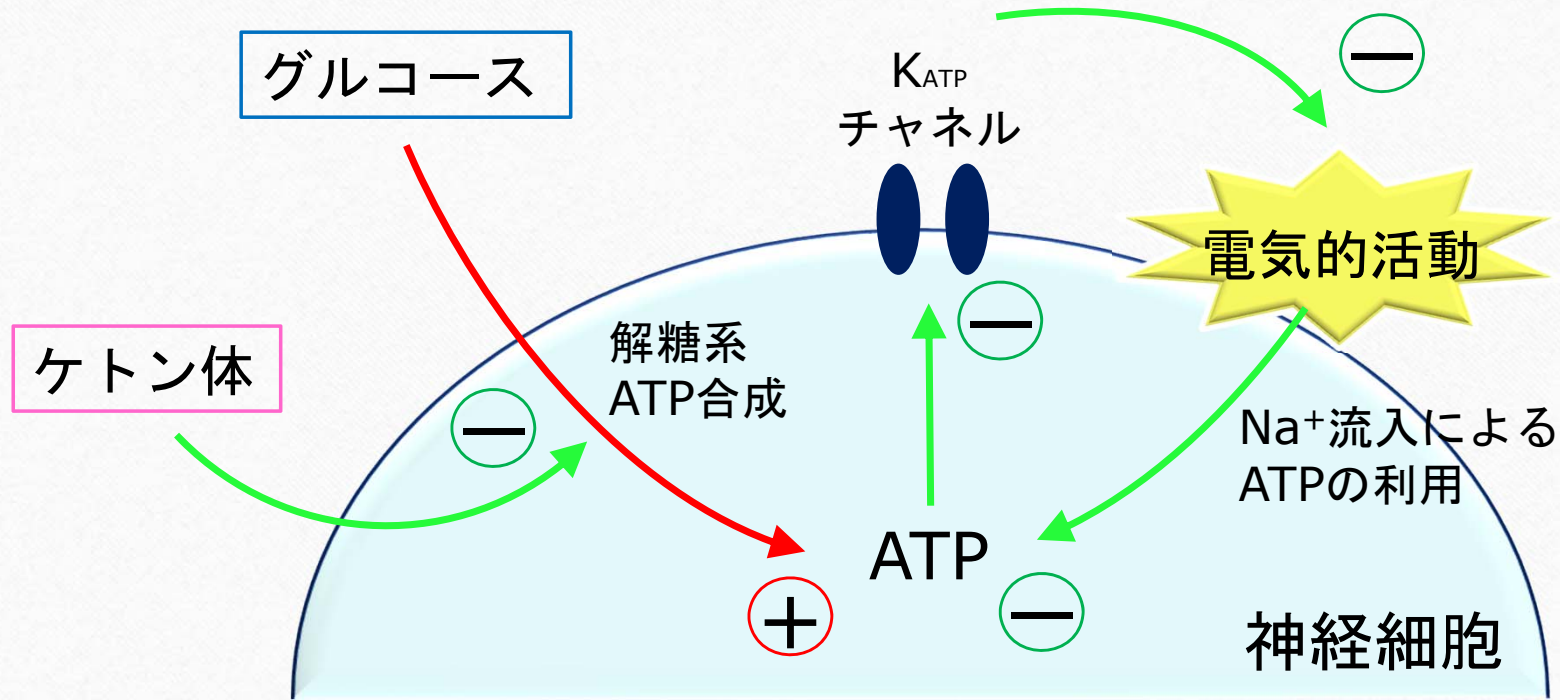
### 効果判定と継続・中止

ケトン食有効例の約90%では開始1か月以内に何らかの効果を認める。  
3か月を超えて効果の出る患者さんはいない。  
⇒3か月続けてみて効果がなければ中止。

効果があった例では2,3年を目安に治療の終了を検討する。  
発作が完全に止まっていない、再発が危惧される場合などはそれ以上の  
長期の継続も可能。  
ただし、長期治療では成長への影響や高コレステロール血症、腎結石、  
骨密度低下などの副作用に注意が必要

発作消失した例で、2年間の治療後、中止した場合の再発率は20%であった  
と報告されている。

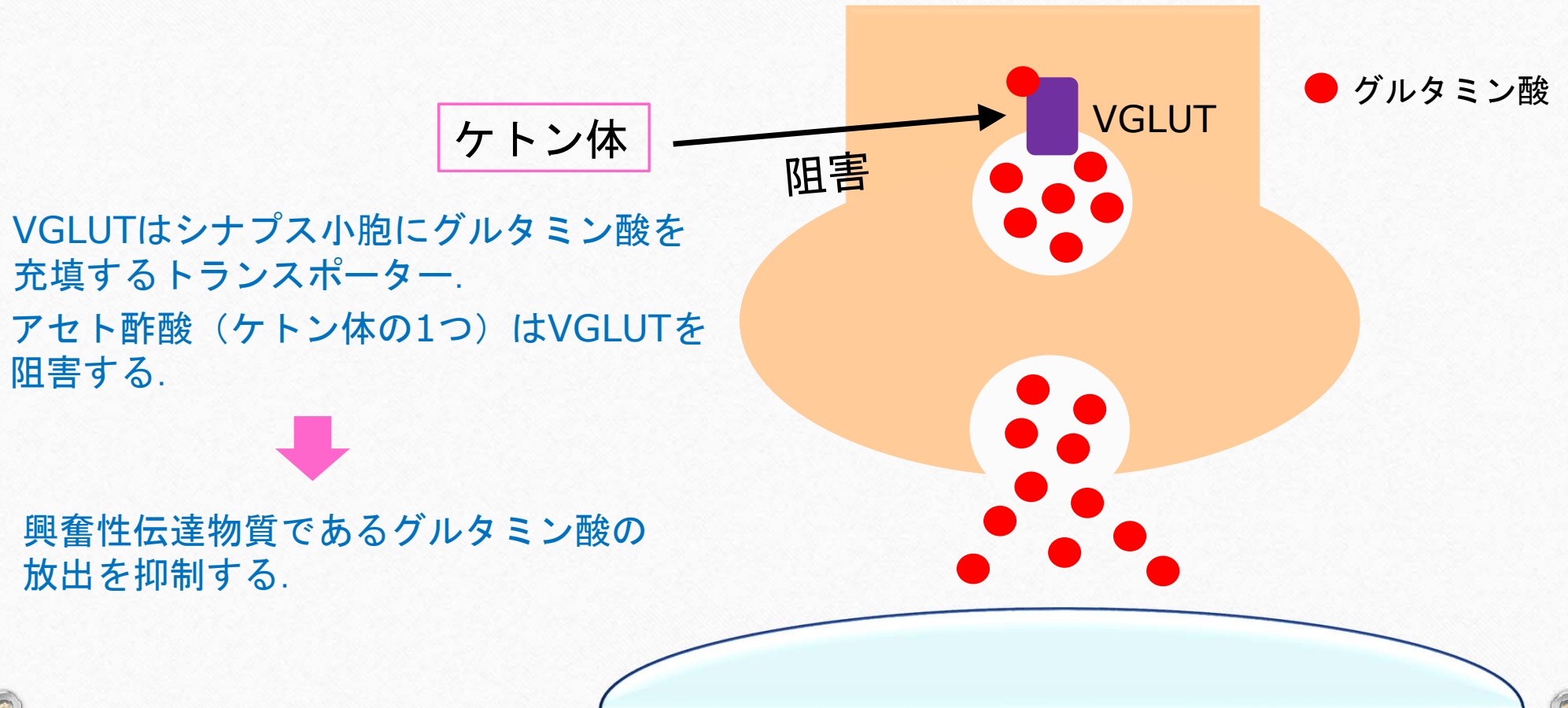
# ケトン食の作用機序① ATP感受性カリウムチャネル説



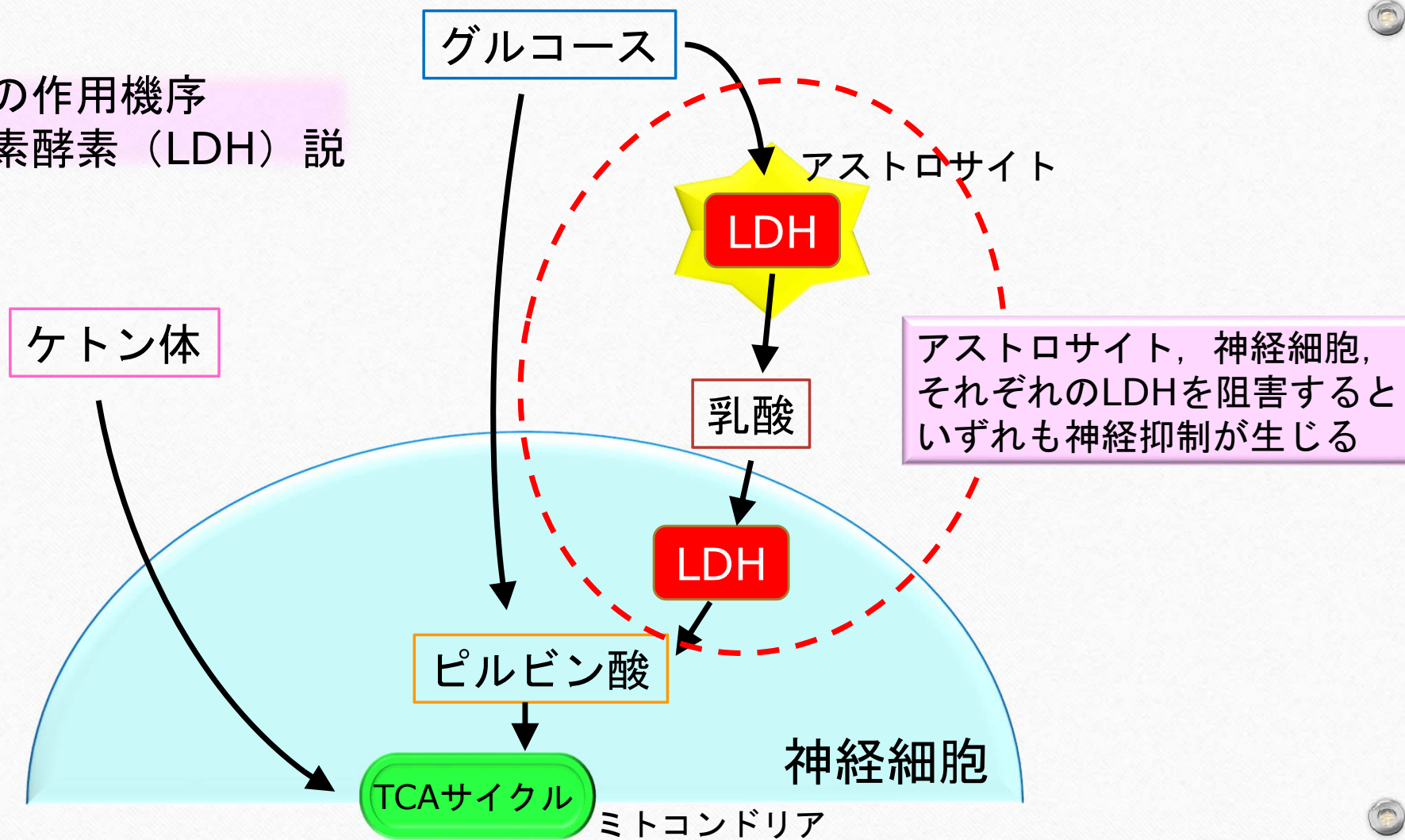
$K_{ATP}$ チャネル：ATP感受性カリウムチャネル ⇒ 神経抑制を担い、ATPの減少により開く。



## ② ケトン食の作用機序② 小胞型グルタミン酸トランスポーター（VGLUT）説



ケトン食の作用機序  
乳酸脱水素酵素 (LDH) 説





# 本日の内容

---

- 1. てんかんとは？ケトン食とは？
- 2. ケトン食の歴史
- 3. てんかんとケトン食
- 4. GLUT1異常症
- 5. その他の病気とケトン食

# GLUT1異常症（欠損症）

---

- グルコーストランスポーター1（GLUT1）は脳内にブドウ糖を取り込むために必要な蛋白.
- GLUT1が上手く働かないと脳にブドウ糖が取り込めず，エネルギー不足になってしまう.
- GLUT1異常症では脳のエネルギー不足から，難治性の多彩なてんかん発作，小頭症，発達遅滞，眼球運動異常，失調，ジストニアなどをきたす.



# GLUT1異常症とケトン食

---

- ケトン体はGLUT1とは関係なく脳内に取り込まれてエネルギー源となる。
- ケトン食療法を行うことで脳のエネルギー不足が解消され、症状が改善する。
- GLUT1異常症ではケトン食療法が第一選択！
- GLUT1異常症では通常のケトン食より低いケトン比でも症状が改善することが多い。

# 本日の内容

---

- 1. てんかんとは？ケトン食とは？
- 2. ケトン食の歴史
- 3. てんかんとケトン食
- 4. GLUT1異常症
- 5. その他の病気とケトン食



## (脳の) 悪性腫瘍

---

- がん細胞はエネルギー産生を糖代謝に依存している.
- がん細胞はケトン体をエネルギーとして上手く使えない.
- インスリン/IGF-1ががん細胞の発育を促進する.



ケトン体をエネルギー源とすることで、腫瘍細胞を弱らせることができる.

# アルツハイマー病など

---

- アルツハイマー病に冒された脳ではブドウ糖が上手く使えなくなっている。  
⇒ケトン体をエネルギーにすることで脳の機能を回復させる。
- ケトン体が活性酸素や炎症から神経細胞を保護してくれる。
- 中鎖脂肪酸を摂取したアルツハイマー病の患者グループで記憶力低下の改善がみられたという報告がある。



# まとめ

---

- ケトン食療法は薬剤抵抗性のてんかんに対しても効果が期待できる。
- GLUT1異常症においてはケトン食療法が第一選択。
- ケトン体は他の疾患においても注目されつつある？