

2023.7.23 てんかん診療支援コーディネーター研修会

ケトン食療法とケトンフォーミュラの課題

なばため
青天目 信

大阪大学大学院医学系研究科小児科学
大阪大学医学部附属病院てんかんセンター

日本小児神経学会社会保険・薬事委員会 薬事小委員会
ケトンフォーミュラ使用基準作成WG

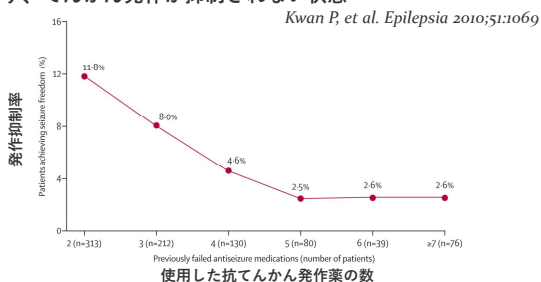
COI開示

発表者名：青天目信

演題発表内容に関連して、発表者に開示すべき
COI関係にある企業等はありません。

薬物抵抗性てんかんとは

適切な2種類の抗てんかん発作薬を、十分に用いたにもかかわらず、てんかん発作が抑制されない状態



2種類よりはもう少し頑張っても良い
Perucca E, et al. *Lancet Neurol* in press

薬物抵抗性てんかんであると紹介されたら・・・

1. 非てんかん性発作の除外
2. 抗てんかん発作薬が適切・十分に使用されたか確認
3. てんかんの原因となる疾患の診断、対応
Glut1欠損症に対する**ケトン食療法**など、疾患特異的な治療
てんかん外科手術
遺伝子診断による病巣切除術適応の除外
4. 薬物療法、緩和的てんかん外科、**食事療法**の適応・調整

Perucca E, et al. *Lancet Neurol* in press

ケトン食療法とは

炭水化物制限+脂質摂取→ケトン体産生を促す食事療法

断食によりてんかんが改善する
炭水化物制限+脂質摂取で絶食に似た状態になる
→ 炭水化物・蛋白質制限+脂質摂取でてんかんが改善
= **ケトン食療法**の誕生

Wheless, JW. *Epilepsia* 2008,
Kossoff, EH, et al. *The Ketogenic and Modified Atkins Diets* 2016

2016年 てんかん食として保険収載された
適応疾患 難治てんかん
グルコーストランスポーター1 (Glut1)欠損症
ピルビン酸脱水素酵素(PDHC)欠損症

ケトン食の具体例

<p>普通の小児食</p>	<p>ケトン比2:1のケトン食</p>
<p><献立></p> <ul style="list-style-type: none"> ・豚肉のオイスター炒め ・アロココーのあんかけ ・ポテトサラダ ・米飯 	<p><献立></p> <ul style="list-style-type: none"> ・サンマのかば焼き ・サラダ ・じゃがいも味噌汁 ・クリーム

ケトン比とは？

高脂肪・低炭水化物の度合いを示す数値

日本では、異なる2つの式が使われている

$$(1) \text{ケトン比} = \frac{\text{脂肪の重量(F)}}{\text{炭水化物(C)+タンパク質(P)の重量}}$$

$$(2) \text{Woodyattのケトン比} = \frac{0.46P + 0.9F}{C + 0.58P + 0.1F}$$

関西などでは (1)
東京女子医大、静岡てんかんセンターなどでは (2)

目安なので、一貫していれば、どちらでも問題ない
医師と栄養士で、方針統一が重要

症例1 結節性硬化症 7歳女児

【家族歴・周生期歴】 特記事項なし

【現病歴】

4か月 West症候群を発症、精査にて結節性硬化症と診断
ACTHの効果は一時的で、VB6, ZNS, TPMが無効
10か月 VGB内服して1か月で spasms 消失
2歳6か月 焦点強直発作が毎日出現
CLB, LTG, LEV, GBP, PHT, NZP無効
4歳10か月～6歳7か月 everolimusが有効 でも副作用で断念
7歳1か月 ケトン食療法を導入した

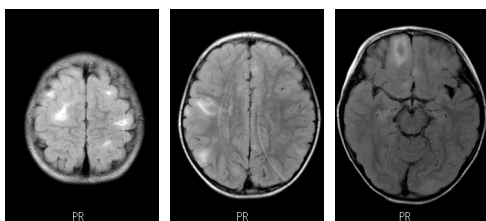
【現症】

中等度知的障害、自閉症、白斑

【発作症状】

右上肢屈曲・左上肢伸展させる強直発作
時に転倒して、顔面を受傷

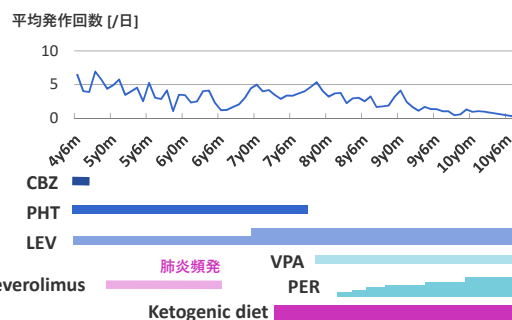
症例1 結節性硬化症 7歳女児



【頭部MRI】多発性に皮質結節が散在

(自験例)

症例1 結節性硬化症 7歳女児



everolimusで発作は半減。中止後、発作が重症化
ケトン食開始後、発作の程度がかなり軽くなった

ケトン食療法の適応

乳児から成人まで、ケトン食は実施可能
てんかん外科切除適応症例は、先に手術を考慮すべき
発作型や脳波異常の種類で、効果の予測は難しい

禁忌

脂肪酸代謝異常 ポルフィリン
カルニチン代謝異常 ビルビリン酸カルボキシラーゼ欠損症

特に有効なもの

GLUT1欠損症
PDHC欠損症
ミオクローニー失立てんかん
結節性硬化症
Rett症候群
Dravet症候群
West症候群
経管栄養児

有効例の報告のあるもの

一部のミトコンドリア異常症
糖原病V型
Landau-Kleffner症候群
Lafora病
亜急性硬化性全脳炎

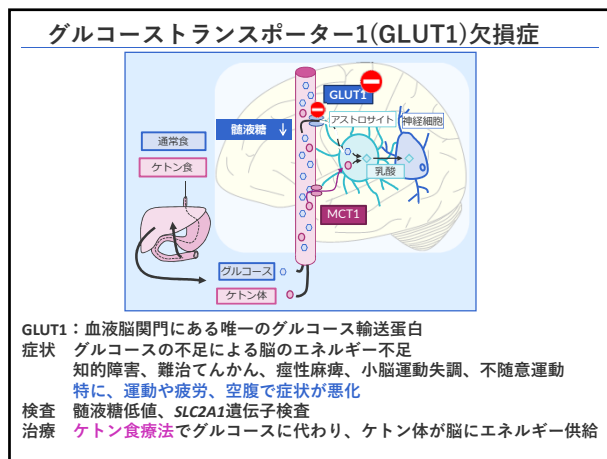
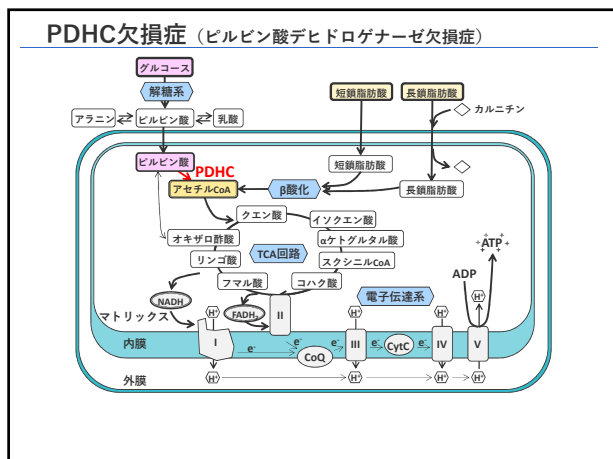
Kossoff EH, et al. Epilepsia 2009

主要な適応疾患でのエビデンス

ケトン食を開始後3か月以上経過した時点で
てんかん発作が50%以上減少した患者の割合

GLUT1欠損症 ¹⁻⁸⁾	76.5~100%
PDHC欠損症 ⁹⁻¹²⁾	顕著に有効
ミオクローニー失立てんかん ¹³⁻¹⁷⁾	54.0~83.0%
結節性硬化症 ¹⁸⁻²¹⁾	45.3~91.6%
Rett症候群 ²²⁻²⁴⁾	症例報告で有効
Dravet症候群 ²⁵⁻³¹⁾	38.5~85.0%
West症候群 ³²⁻³⁸⁾	27.3~83.3%

1) Leary LD, et al. Epilepsia, 2003, 2) Klopffer J, et al. Neuroepidemiology, 2005, 3) Ito Y, et al. Dev Med Child Neurol, 2001, 4) Pung AW, et al. Epilepsia, 2002, 5) Fujii Y, et al. Brain Dev, 2005, 6) Kass IR, et al. Seizure, 2006, 7) Ogami H, et al. Eur J Paediatr Neurol, 2008, 8) Schwannje M, et al. J Inher Metab Dis, 2000, 9) Weckler D, et al. Neurology, 1997, 10) Sofou R, et al. J Inher Metab Dis, 2007, 11) Pasha-Pereira H, et al. Orphanet J Rare Dis, 2000, 12) Awers H, et al. Orphanet J Rare Dis, 2001, 13) Simard-Tremblay E, et al. Seizure, 2005, 14) Palmer S, et al. Paediatr Neurol, 2008, 15) Steinger E, et al. Epilepsy Res, 2007, 16) Wiemer-Kruel A, et al. Epilepsia, 2007, 17) Nishida K, et al. Epilepsia, 2001, 18) Kossoff EH, et al. Epilepsia, 2005, 19) Park S, et al. J Epilepsy Res, 2007, 20) Yoon SE, et al. Epilepsy Res, 2000, 21) Tang Y, et al. Front Neurol, 2002, 22) Leinhardt GM, et al. J Child Neurol, 2003, 23) Haas RH, et al. Am J Med Genet, 1986, 24) Giampietro PP, et al. Child Nerv Syst, 2006, 25) Caraballo RH, et al. Epilepsia, 2005, 26) Nabbout R, et al. Epilepsia, 2011, 27) Dressler A, et al. Epilepsy Res, 2005, 28) Ni Y, et al. Seizure, 2008, 29) Liu PT, et al. Epilepsy Behav, 2009, 30) Tian XJ, et al. Front Neurol, 2010, 31) Yu M, et al. Nutrition, 2012, 32) Hirono Y, et al. Brain Dev, 2008, 33) Hussain S, et al. Seizure, 2006, 34) Preciso G, et al. Acta Neurol Scand, 2008, 35) Dressler A, et al. Epilepsia, 2006, 36) Dressler A, et al. Epilepsia, 2005, 37) Sharma S, et al. J Child Neurol, 2002, 38) Sharma S, et al. Indian J Paediatr, 2002



症例 2 Glut1欠損症 9歳男児

【家族歴・周生期歴】特記事項なし

【発達歴】頸定6か月、寝返り4か月、独歩1歳6か月、単語2歳半
4歳時の知能検査(田中ビネー)は55。

【現病歴】4か月時以降、両眼の異常運動あり
2歳時 運動失調・失調性歩行が著明になった
6歳時 運動失調が空腹時増悪、食事で改善
髄液糖 38 mg/dL ↓、血糖 102 mg/dL、髄液糖/血糖比 0.37

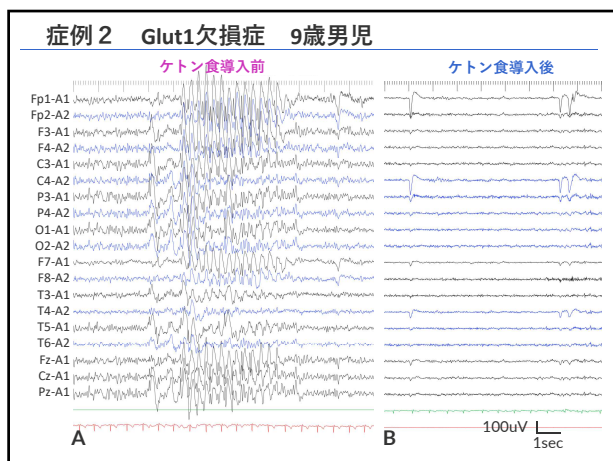
神経症状が出現するたびに頻回に補食

9歳時 ケトン食療法を導入するために入院
身長134.1 cm (+0.3 SD)、体重53.4 kg (+3.5 SD)、BMI 29.7

症例 2 Glut1欠損症 9歳男児

AST	52 U/L
ALT	102 U/L
γGT	50 U/L
ALP	1105 U/L
LDH	257 U/L
ChE	432 U/L
T-Cho	169 mg/dL
TG	537 mg/dL
T-Bil	0.3 mg/dL
Glu	111 mg/dL
HDL-C	28 mg/dL
LDL-C	91 mg/dL
M2BPGi	(-)
HbA1c	5.4 %
IRI	120.5 uIU/mL
C peptide	10.5 ng/mL

腹部エコー
肝腎コントラスト陽性



ケトン食の役割分担

医師	病態理解に基づく治療全体の計画・評価 全身管理
栄養士	実行面での教育と評価

医師	ケトン食適応判断 ケトン食種と強度の設定 導入時の全身管理 合併症対策 治療効果判定 継続・中止・終結判断
栄養士	指示に沿った食事内容設定 入院時のメニュー設定 食材管理 患者教育 調理計算法、食材選択 調理内容評価・再指導

ケトン食の実際

適応を決定
 ケトン食種、強度、カロリー・摂取蛋白質を設定
 カロリーは日常の摂取カロリーを食事内容から算出
 蛋白質 おおむね1g/kg

入院
 開始前評価

治療開始
 ケトン比を徐々に上げる 1:1 → 1.5:1 → 2:1
 副作用や血中ケトン体値を見ながら上げる
 βヒドロキシ酪酸(BHB)目標値 2000-3000 μmol/L以上

合併症対策
 初期に多い合併症は
 食思不振、腹痛、下痢・便秘、嘔吐、摂食拒否
 高尿酸血症

ケトン食の実際

患者教育 → 退院
 食事の設定が決まったら、患者・家族教育
 食事の基本的な考え方・計算法の教育
 食材選択法、栄養成分表示の解釈法
 最終決定後、さらに1週間入院し、その間のメニューを渡す

栄養成分表示	(100gあたり)
エネルギー	● kcal
たんぱく質	● g
脂質	● g
炭水化物	● g
糖質	● g
食物繊維	● g
食塩相当量	● g

ケトン食の実際

退院後
 3-4週間くらい作ると何とか作れるようになる
 1~3か月後に栄養指導で自宅での食事を確認

効果判定、継続・中止・終結
 難治てんかんの有効例では、通常2-3年継続する
 Glut1欠損症では、基本的には成人後も続ける

調理状況の評価と調整・指導
 血中・尿中ケトン体进行评估
 食事の評価


合併症管理、トラブルシューティング

ケトンフォーミュラについて

特殊ミルクの1つ
 白湯に溶かすだけでケトン食用のミルクになる
 (ケトン比3.0:1)

炭水化物	8.8g
蛋白質	15.0g
脂質	71.8g

ビタミン・ミネラルを添加
 水分で練ると粉のようにも使える



特徴
 ミルクとして飲み、パウダーとしてパンなどの材料に使える
 通常のケトン食ができない患者でも、食べられることがある
 患者には無償で提供

ケトンフォーミュラでできること

どうしても油を摂れない患者さんに、食べられる食事を作る
 メニュー:
 コロッケ (中は水切りした豆腐、衣は低糖パンをすりおろした自家製パン粉)
 サラダ、味噌汁 (MCTオイル5g 味噌汁横のオイルを入れる)

ケトンフォーミュラのある時
 KFの蒸しパンあり
 KF15gをミルクとして飲む
 ケトン比1.5:1, 650Kcal, P 23g, F 55g, C 14g

ケトンフォーミュラがない時
 蒸しパンの分の脂質はオイル15gに
 ミルクの分の脂質は生クリーム30gに
 ケトン比1.5:1, 641Kcal, P 20g, F 54g, C 17g



粉末状の油も市販されているが、こうした主食状の形態には調理できず、代用品にはならない

ケトンフォーミュラによりケトン食療法の継続が可能に

ケトンフォーミュラのある時
 この食事以外に
 KF15gで作ったミルクを1日2回飲む

ケトンフォーミュラがない時
 パンやピザ、ケトンミルクの代わりに
 1日当たり油140gを飲む



H30/7/10夕食
 パンにKF60g、あとは炒め物

H30/7/11朝食
 ピザにKF50g、他は炒め物

H30/7/10昼食(お弁当)

ケトン食は油っぽい食事だが、KFがなければ、さらに油を摂らないといけない

彩りを良いのは、おいしくないケトン食を少しでも楽しむため

特殊ミルクとは

先天代謝異常等の特定の疾患の患者の治療に必要な栄養を摂るために栄養成分を調整した医療用のミルク
(特定のアミノ酸のみを除去するなど)

明治 森永 雪印の各乳業会社が、社会貢献として生産・供給
登録ミルク 国が生産費用の約半額を負担
登録外ミルク 乳業会社が全額負担

課題

- 各会社で生産ラインは限定
- 各種先天代謝異常症患者のアミノ酸源として不可欠
- 欠品は許されない
- 他の特殊ミルク(アミノ酸など)の混入は許されない
- 徹底した品質管理とスケジュールが不可欠

・近年、需要が増えて生産限界を超えつつある

ケトンフォーミュラ申請書改訂版

2020年、難治てんかんにケトンフォーミュラを申請する時には、補足申請書が必要になった

発作や重積回数、発達・認知の改善を報告
有効と判断できない場合には、ケトンフォーミュラの申請ができなくなった

補足書、様式には記載しない場合があります。

申請書提出先: 特殊ミルク事務局 (〒100-0001 東京都千代田区千代田1-1-1) 電話: 03-5561-1111

申請書提出先: 特殊ミルク事務局 (〒100-0001 東京都千代田区千代田1-1-1) 電話: 03-5561-1111

ケトンフォーミュラ供給難症申請書 (難治てんかん継続用)

申請者: 〇〇〇〇株式会社 | 申請日: 〇〇/〇〇/〇〇 | 申請種別: 〇〇 | 〇〇 | 〇〇 | 〇〇

1. 申請者情報

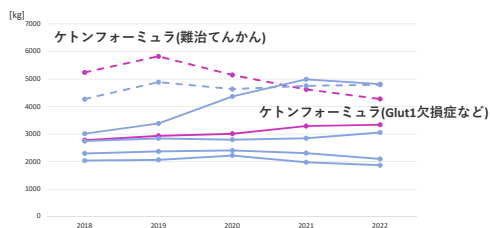
2. 難症・発作の経過と対応

項目	ケトン量	発作回数	認知・発達	対応
申請前	〇.〇	〇	〇	〇
申請後	〇.〇	〇	〇	〇

3. 申請理由

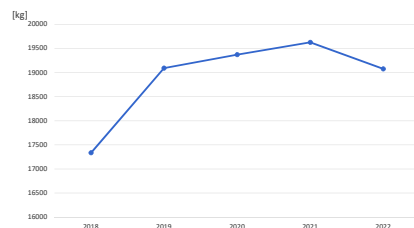
4. 申請内容

生産量上位の特殊ミルクの年次推移



難治てんかんに対するケトンフォーミュラの申請量は増加していたが、2020年以降は減少傾向

明治の主要ミルクの合計生産量の年次推移



特殊ミルク全体としては生産量は上昇傾向
乳業会社としては、患者の健康維持に不可欠のミルクを、責任を持って安定供給を続けたい

特殊ミルク事務局から要請され、日本小児神経学会で現在の補足申請書の改訂版を作成中

まとめ

ケトン食療は、様々な薬剤抵抗性てんかんで有効例があり、試みるべき

医師と栄養士の多職種協働が不可欠、かつ有効な治療である

ケトンフォーミュラの無駄のない利用・申請にご協力を