

II. 小児神経疾患

はじめに

ケトン食療法とは体内でケトン体が多く産生されるように考案された食事療法である。従来から行われている方法は摂取エネルギー、水分を制限し、炭水化物、たんぱく質の割合を減らし、脂質の割合を増やし、ケトン比（[脂質]:[炭水化物+タンパク質]の重量比）を3:1~4:1に設定する方法で、古典的ケトン食と呼ばれる。近年は古典的ケトン食以外にも、中鎖脂肪酸（MCT）を用いたMCTケトン食、炭水化物摂取量の制限を厳格（10~30g/日）にする以外の制限を設けない修正アトキンス食、炭水化物摂取制限を緩和する代わりにグリセミック指数の低いものに限定する低グリセミック指数食などの変法も用いられるようになってきた。また古典的ケトン食も導入時に絶食期間を設けない、摂取エネルギー量や水分制限を行わない、ケトン比を下げる、など様々な修正法が行われている。

ケトンフォーミュラ[®](817-B)はケトン食用に明治乳業が開発した特殊ミルクで、本邦でケトン食を行う患者、特に古典的ケトン食を行う患者の多くがこの特殊ミルクを利用している。本研究ではケトンフォーミュラ[®]を用いることの多い古典的ケトン食の有効性について小児難治性てんかん、グルコーストランスポーター1（Glucose transporter 1, GLUT1）欠損症、ピルビン酸脱水素酵素複合体（Pyruvate dehydrogenase complex, PDHC）欠損症の3疾患ごとに評価する。

1. 小児難治性てんかん

1) 概念

てんかんは慢性の脳の疾患で、脳の神経細胞が過剰に興奮するために発作が反復性に起こるものである。発作は突然起こり、普通とは異なる身体症状や意識、運動および感覚の変化が生じる。

難治性てんかんは、そのてんかん症候群または発作型に対し適切とされている主な抗てんかん薬2~3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態と定義される。MRI等で頭蓋内病変があれば難治化しやすく、また変性疾患や代謝性疾患に伴うてんかん、結節性硬化症などの神経皮膚症候群に伴うてんかん、Infantile spasms（West症候群）、Lennox-Gastaut症候群、Dravet症候群などのてんかん症候群は、抗てんかん薬を十分に使用しても抑制困難である。てんかん患者の2~3割が難治性てんかんである¹⁾。

2) 経過と予後

難治性てんかん患者の知能予後および社会的予後は、てんかん発作を持たない者より不良であり、学業、就労、結婚等の面で大きな不利益がある。予期せぬ突然死（sudden unexpected death in epilepsy）も一般人より多い¹⁾。

3) 治療

薬剤抵抗性の難治性てんかん患者に対する治療は、まず外科的なてんかん焦点切除の適否を検討する。適応がない場合、根本治療ではないが発作症状を緩和する外科治療として、脳梁離断術、大脳半球離断術、軟膜下多切術などを考慮する。また2010年に保険適応になった迷走神経刺激術も一つの選択肢になる¹⁾。これら侵襲的治療の適応のない、または侵襲的治療を患者が希望されない場合、非侵襲的治療法として有用なのがケトン食療法である。また、これまではケトン食療法は「あらゆる治療を試みた後に残された最後の希望」と捉えられる傾向が強かったが、近年、特に欧米や韓国では、早期に試みることを薦める議論も増えている²⁾。

4) ケトン食の有効性

コクランデータベースでは、5つの無作為化比較対照試験、7つの前方視的研究、4つの後方視的研究について言及しており、以下のように結論づけている³⁾。「小児においてケトン食は短期または中

期的にはけいれん抑制効果を認め、その効果は最近の抗てんかん薬に匹敵する。手術適応がなく薬物抵抗性のでんかんではケトン食はけいれん抑制効果がある。しかし多くの小児で忍容性が低い。中止に至る主な理由は胃腸障害と食事の嫌悪である。」

また、イギリスのNational Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) が2012年に出したてんかんに関するガイドラインは2004年から更新され、今回新たに治療の項目にケトン食（「小児と若年者で適正な抗てんかん薬治療に抵抗性の場合に考慮する」）が追加された⁴⁾。

国際的にもInternational Ketogenic Diet Study Groupが、標準的な治療法（治療前の評価、治療法の選択、導入、サプリメントの補充、継続、副作用のモニタリング、中止等について）のコンセンサスを形成している⁵⁾。

てんかん全体に対するケトン食療法の有効性に関して最もエビデンスの高い研究は、Nealらが行った無作為化比較対照試験で、2～16歳で毎日発作があり2剤以上の抗てんかん薬に抵抗性の小児を無作為にケトン食治療群と普通食継続群の2群に割り付け、3ヶ月後に両群間の発作減少率を比較したものである⁶⁾。ベースラインと比較した平均発作頻度の割合（62% vs 136.9%）、50%以上発作頻度減少した患者数の割合（38% vs 6%）、90%以上発作頻度減少した患者数の割合（7% vs 0%）、と全てのパラメーターにおいてケトン食群が普通食継続群より発作抑制率は有意に高く、ケトン食は薬剤抵抗性の小児のてんかん治療に有用であると結論づけている。

また、メタアナリシス研究では、Kossoffらが1998-2008年に出版された20症例以上を対象とした前方視的または後方視的研究論文20編を集計し、1335症例で6ヶ月後の50%以上発作頻度減少患者割合は56%、90%以上発作頻度減少患者割合は24%であり、3-6年、6-12年継続しても有効性は低下しなかった、と報告している⁷⁾。

本邦からは小国らが後方視的研究で1984-2007年にケトン食療法を受けた54人（ケトン食開始年齢は6ヶ月～15歳、中央値4歳、治療期間は1ヶ月から最長7年）で開始1年後、18.5%が発作消失、35%が50%以上発作頻度減少を認めた、と報告している⁸⁾。なお、本邦では2010年に日本神経学会が中心となり、日本てんかん学会、日本神経治療学会、日本小児神経学会の協力によりてんかん治療ガイドラインが作成されたが、その全項目を通して「ケトン食」の文字は認められず、海外での普及状況と大きな差違を認める¹⁾。

また、てんかん症候群別にみると、下記の症候群で特にケトン食の有効性が認められている⁹⁾。（GLUT1欠損症、PDHC欠損症に伴うてんかんについては別項参照）

① Infantile spasms (West症候群)

Johns Hopkins大学病院での前方視的研究では、104人のinfantile spasms（平均年齢1.2歳、症候性74人）でケトン食を開始し、50%以上発作頻度減少した患者割合は6ヶ月後64%、1-2年後77%で、37%の患者がケトン食開始後平均2.4ヶ月で発作消失し少なくとも6ヶ月間発作消失状態を維持できていた⁹⁾。米国のInfantile spasms working groupによるInfantile spasmsに関するガイドラインでのケトン食の位置づけは「第一選択薬とするにはエビデンスが不十分だが、第一選択薬（ACTH、Vigabatrin）が無効または施行できない場合の第二選択薬の1つとしてのコンセンサスを形成している」というものである¹⁰⁾。

② Doose症候群

小国らの後方視的研究では、ケトン食を26人に試み、15人（58%）が発作消失、9人（35%）が50%以上発作頻度減少を認め、Doose症候群に有効性の高い治療はケトン食、ACTH、ESMの順であった、と結論づけている¹¹⁾。

③ Dravet症候群

Nabboutらによる後方視的研究では、15人の患者（3歳以上）にケトン食を行い、1ヶ月後に10人（66%）が75%以上発作頻度減少を認め、そのうち8人は3ヶ月、6ヶ月後も効果を維持、6人は9ヶ月後も効果を維持できた。5人（33%）は12ヶ月以上ケトン食を継続し1人は発作消失した¹²⁾。

④ レット症候群に伴うてんかん

Haasらは7人にケトン食（MCTケトン食）を行い、5人で発作の改善と、軽度の行動異常、運動機能の改善を認めたと報告している¹³⁾。

⑤ 結節性硬化症に伴うてんかん

Kossoffらの後方視的研究によると、12人（8ヶ月-18歳）にケトン食を行い、6ヶ月後に11人（92%）が50%以上発作頻度減少を、8人（67%）が90%以上発作頻度減少を認め、5人は少なくとも5ヶ月間発作消失を認めている¹⁴⁾。

なお、以下の疾患に伴うてんかんに対してはケトン食療法は絶対的禁忌である⁵⁾。

原発性カルニチン欠損症、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ（CPT）I/II欠損症、カルニチントランスロカーゼ欠損症、β酸化異常症[中鎖アシルCoA脱水素酵素（MCAD）欠損症、極長鎖アシルCoA脱水素酵素（ VLCAD）欠損症、短鎖アシルCoA脱水素酵素（SCAD）欠損症、3-ヒドロキシアシル-CoA脱水素酵素欠損症等]、ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症、ポルフィリン症。

5) ケトン食の抗けいれん作用の機序

ケトン食の抗けいれん作用については多くの基礎研究、臨床研究の結果から様々な機序が推定されている。①ケトン体自身による作用、②糖質制限による血糖安定化に伴う作用、③遊離脂肪酸（特に多価不飽和脂肪酸：PUFAs）による作用、④エネルギー代謝の修飾による間接的な神経伝達物質への作用、に大きく分類される¹⁵⁾。（図1）

① ケトン体自身による抗けいれん作用

ケトン体そのものの直接的な抗けいれん作用については明確にはわかっていなかったが、近年小胞グルタミン酸輸送体（VGLUT）のクロライドイオン結合部位にアセト酢酸が競合的に結合し、クロライドイオンによるVGLUTの開口、グルタミン酸のシナプス間隙への放出を抑制することが本邦の基礎研究から明らかになった¹⁶⁾。

② 糖制限による作用

ケトン食中は血糖が安定しインスリン分泌が低下する。そのため、KATP チャンネルが開き神経細胞、グリア細胞を過分極させ抑制的に働く。また、解糖系の強力な抑制物質である2-deoxy-D-glucoseが強力な抗けいれん作用を有することも、ケトン食の糖質制限による抗けいれん作用を裏付けている¹⁷⁾。

③ 遊離脂肪酸の作用

遊離脂肪酸、特に多価不飽和脂肪酸（PUFAs）は電位依存性Na、Ca チャンネルに直接作用しK2P チャンネルと Na/K-ATPase を活性化する、Uncoupling proteinsを活性化し活性酸素産生を抑制する、ミトコンドリアの生合成を促進しエネルギーを貯蓄しシナプス機能を安定化させる、などの様々な抗けいれん作用を有することが示されている¹⁵⁾。

④ エネルギー代謝の修飾による間接的な作用

ケトン食によるエネルギー代謝の変化が脳内のTCA回路内におけるアミノ酸代謝を修飾した結果、グルタミン酸が増加し、グルタミン酸脱炭酸酵素（GAD）による反応を受けGABAの産生が亢進する。またGADもケトン食中は増加する¹⁸⁾。臨床研究においても、ケトン食治療中でのてんかん患者で髄液検査を行ったところ、発作抑制率の高い患者ほど髄液中のGABA濃度が高かったという報告がある¹⁹⁾。

私たちがGABA-A受容体のリガンドである $[^{11}\text{C}]$ Flumazenil (FMZ) を用いたFMZ-PET検査でケトン食の前後で大脳皮質全体のFMZの集積が上昇していることからケトン食によるGABA神経伝達系の機能亢進の機序を推定している²⁰⁾。

6) 特殊ミルクの有用性

乳児または経管栄養児にケトン食を行うにあたってはケトン食用特殊ミルクが必須である。年長児で固形食を経口摂取できる場合、脂質が多く炭水化物を少量しか含まない食材を用いてケトン食を作成できるが、ケトン食用特殊ミルクを一部利用することにより、よりバラエティに富んだ食事献立を作成することが可能になる²¹⁾。

ケトン食の効果についての論文は多く出ているが、ケトン食用特殊ミルクに限定しての報告は少ない。韓国のKetonia[®] (Namyang社) を用いた前方視的研究ではKetonia[®] でケトン比4:1のケトン食用特殊ミルクを作成し28人の小児にケトン食を行い、3ヶ月後の発作頻度も16人(57.1%)が50%以上発作頻度減少し、うち9人(32.1%)が発作消失を認めた²²⁾。Kossoffらは、米国のケトン食用特殊ミルク(Ross社のCarbohydrate-free formula、Polycose formula、Mead Johnson社のMircrolipid)を用いたケトン食療法の有効性について後方視的に研究し以下のように優れた有効性、忍容性を示している²³⁾。ケトン食治療を行った226人のうちの61人(27%)がケトン食用特殊ミルクで全栄養を補っていた。61人中31人は経口哺乳の乳児(平均年齢1.1歳)、残り30人は経管栄養児(平均年齢3.8歳)で全例ケトン比が3:1~4:1のケトン食療法が行われていた。12ヶ月時に59%が90%以上発作頻度減少を認め、脱落者はいなかった。一方でケトン食用特殊ミルクを用いないケトン食を行った患者は30%が12ヶ月までに食事制限の厳しさのために脱落していた。

本邦で用いられるケトン食用特殊ミルクであるケトンフォーミュラ[®]を用いたケトン食に限定しての有効性等に関する研究論文はみあたらない。ちなみに、当院で2008年から2012年までケトン食療法を行った難治性てんかん患者32人のうち、ケトンフォーミュラ[®]のみでケトン食を行ったのは13人(0歳8ヶ月~20歳4ヶ月、中央値3歳4ヶ月、経口哺乳2人、経管栄養11人、全例ケトン比3:1のケトン食)で、そのうち4人(31%)で90%以上発作頻度減少を認めている。(未発表データ)

7) 特殊ミルクの問題点

ケトンフォーミュラ[®]は哺乳中の乳児の介護者にとっては容易に準備できるケトン食ではあるが、美味しいとは言えず、Ketonia[®]等国外のケトン食用特殊ミルクに比べると飲みにくい。飲めない場合は糖質を含まない甘味料などで味付けをする等、介護者が個別に工夫をされているが、今後、有効性だけでなく忍容性の評価も、特殊ミルクの開発、改良段階から必要であると考えられる。また、ケトンフォーミュラ[®]は本邦でしか使用されていないが、ケトンフォーミュラ[®]自体の有効性、副作用等について十分評価できる研究が本邦で行われておらず、今後の検討課題である。

8) 食事療法のポイント

① 導入方法

従来の古典的ケトン食は36~48時間の絶食期間を設け、その後に3:1~4:1のケトン食を目標摂取カロリーの1/3の量から開始し翌日には2/3に、その翌日には全量摂取する²⁴⁾。摂取カロリー、水分量は年齢、体重、運動能等から必要量を決定する。古典的ケトン食の場合、必要カロリー量の75~90%に制限するが、制限を加えない修正法でも十分な効果は期待できる。また絶食期間を設けず、開始日から目標カロリー量を摂取しケトン比を1:1から2:1、3:1と徐々に上げていく方法もある。

なお、絶食期間の有無に関わらず、導入初期は低血糖、脱水、代謝性アシドーシス等の副作用が強く出現する危険性があり、入院での導入が望ましい。Bergqvistらは1~14歳の難治性てんかんの小児48人でケトン食を絶食期間において開始する群と絶食期間をおかずに徐々に開始する群に無作為に割り付け、3ヶ月後に有効性と副作用について比較した。その結果、50%以上発作頻度が減少した

患者割合（58% vs 67%）、発作消失を認めた患者割合（21% vs 21%）は両群間で有意差なく、体重減少、低血糖、脱水、アシドーシスの出現頻度は絶食期間をおく群の方が有意に高く、絶食期間を置かずに徐々にケトン食を開始する方が有効性を保ちながらより少ない副作用で治療を行えた²⁵⁾。

②効果判定

古典的ケトン食の場合、有効例のうち約75%が治療開始後14日以内、約90%が23日以内に有効性が明らかになり、残りの症例も3ヶ月以内には有効性が明らかになっていることより、少なくとも3ヶ月間は治療を継続するように薦められている²⁶⁾。

③継続中の問題

継続中のケトン比はどの程度が良いか、ということに関して、Seoらは66人の小児難治てんかん患者を無作為に2群に割り付け、各々ケトン比が3:1と4:1のケトン食で治療を行い、3ヶ月後に有効性と忍容性を比較したところ、発作消失例の割合（55% vs 30.5%）、胃腸症状（副作用）の出現した割合（35% vs 13.9%）ともに4:1ケトン食の方が有意に高く、4:1ケトン食の方が3:1ケトン食より忍容性は低いものの有効性は高いと述べている²⁷⁾。また、長期継続にあたっては、ケトン体のモニタリング（家庭で尿定性検査による尿中ケトン体評価、病院で血清ケトン体評価）以外に副作用に対する定期的なモニタリングと不足する微量元素を補うためにサプリメントの服用が必要である。以下に注意すべき副作用と評価法、対応について述べる。

a) 消化器系症状

悪心、嘔吐、食欲低下（代謝性アシドーシスや胃排泄遅延に関連）、便秘（食物繊維摂取不足）、下痢（脂肪過多による吸収障害）などの症状が半数以上に認められる。下痢より便秘の頻度が高い。便秘に対しては、水分、食物繊維（吸収されない）を十分に摂取する他、下剤、浣腸などで対応する。下痢が重度の場合は脂質割合を減らす。また稀な合併症として膵炎、脂肪肝の症例報告がある。

b) 代謝性アシドーシス

重度になると悪心、嘔吐、食欲低下、全身倦怠感などのため治療継続できなくなる可能性がある。代謝性アシドーシスを増悪させる薬剤（トピラマート、ゾニサミド、スルチアム、アセタゾラミド）との併用は避ける方が良い。代謝性アシドーシスは消化器症状や骨密度にも影響を与えることに留意する。

c) 低血糖

導入期に起こりやすいが、長期継続中に体調不良等何らかの理由で突然食事摂取できない状態が続いたときにも起こりやすい。症候性の重度な低血糖は一旦食事療法を中断してでも糖質補充等で是正する必要がある。

e) 高脂血症

高脂肪食を長期間摂取するため、LDLコレステロールや中性脂肪が上昇する。導入後早期に上昇しやすいが、徐々に自然に改善することが多い。

f) 腎結石

尿酸結石が多い。クエン酸を内服し尿のpHのアルカリ化をはかって予防する。定期的に腎エコーや尿検査（カルシウム／クレアチニン比）でモニターする²⁸⁾。なお、トピラマート、ゾニサミドなど尿路結石を起こしやすい抗てんかん薬とケトン食を併用しても結石が発生する頻度は上がらないことが前方視的研究により示されている²⁹⁾。

g) 骨粗鬆症、易骨折性

カルシウム、リン、マグネシウム等の金属元素の摂取量低下や代謝性アシドーシスによる骨融解などにより骨密度が減少、易骨折性をきたす。これら金属元素やビタミンDをサプリメントで補充、骨密度を定期的に評価することが望ましい^{30) 31)}。

h) 心臓疾患

セレン欠乏による拡張型心筋症やQT延長症候群の報告がある³²⁾³³⁾。死亡例が報告されているため³³⁾、血清セレン濃度を測定し、定期的に心電図、心エコーを評価する。欠乏時はサプリメントで補充する。高脂血症に伴う冠動脈疾患の報告はない。

i) カルニチン欠乏

特にバルプロ酸を併用中の場合、低カルニチン血症のリスクがある。血清カルニチン測定、カルニチン補充を行う。ケトン食を行った患者全例カルニチンの補充が必要という訳ではない³⁴⁾。

j) その他の微量元素欠乏

鉄、亜鉛、銅、などの金属元素や水溶性ビタミンが欠乏する可能性に留意し、定期的な採血等によるモニタリングが必要である。不足した元素の補充を行う³⁵⁾。なお、ケトンフォーミュラ[®]の長期使用でどの微量元素がどの程度不足しやすいか、十分に調べられていない。私たちはケトンフォーミュラ[®]を用いたケトン食療法を行った6人における治療前と6ヵ月後の血清セレン、亜鉛と銅濃度の変化および各々の1日摂取量を調べた結果、治療前に比べて血清セレン濃度は有意に低下、セレン、亜鉛、銅の1日摂取量の減少を認め、定期的な評価と不足例での補充が必要であると結論づけた³⁶⁾。

④中止時期

一般的には効果を認めたら抗てんかん薬治療と同様に2～3年継続し、徐々に中止して行くことが薦められている⁵⁾。しかし結節性硬化症に伴うてんかんの場合、食事療法中止後再発する可能性が高いためさらに長期継続が薦められている³⁷⁾。逆にWest症候群の場合、Kangらは発作消失群のケトン食継続期間を8ヶ月間と2年間の2群に無作為に割り付けたところ、両群間に再発率に有意差がなく、West症候群の場合は短期間でケトン食を中止できると述べている³⁸⁾。どの程度長期間安全にケトン食を継続可能か、という問題については不明である。しかし、けいれん発作が劇的に減少していたが発作消失に至らなかったためにケトン食療法を6年以上続けている26例についての報告³⁹⁾や、20年余にわたってケトン食治療を継続したという1患者の症例報告がある⁴⁰⁾。

9) 治療に関する今後の展望

国際的には、2008年から2年に1回、ケトン食に関する国際学会 (International symposium of dietary therapies for epilepsy and other neurological disorders) が開催され、制限を緩和したケトン食 (修正アトキンス食、低グリセミック指数食) の適応、ケトン食治療対象の拡大 (難治性のけいれん重積に対する緊急治療、成人の難治性てんかんに対する治療、脳腫瘍に対する治療など)、など活発な議論が行われている。

参考文献

- 1) 日本神経学会 てんかん治療ガイドライン 2010 医学書院
- 2) 伊藤進 他. 小児難治性てんかんに対するケトン食療法-「最後の選択肢」から「早期の選択肢へ」. Brain and Nerve 2011; 63: 393-400
- 3) Levy RG et al. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 3. Art. No.: CD001903. DOI: 10.1002/14651858.CD001903.pub2.)
- 4) Delgado V et al. Diagnosis and management of the epilepsies in adults and children: summary of updated NICE guidance. BMJ 2012; 344: E281 doi: 10.1136/bmj.e281 (Published 26 January 2012)
- 5) Kossoff EH et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. Epilepsia 2009; 50: 304-317

- 6) Neal EG et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomized controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 500-506
- 7) Kossoff EH et al. Ketogenic diets: Evidence for short- and long-term efficacy. *Neurotherapeuticus* 2009; 6: 406-414
- 8) 小国美也子 他. 小児難治性てんかんに対するケトン食治療の再検討. *脳と発達* 2009; 41: 339-342
- 9) Hong AM et al. Infantile spasms treated with the ketogenic diet: Prospective single-center experience in 104 consecutive infants. *Epilepsia* 2010; 51: 1403-1407
- 10) Pellock JM et al. Infantile spasms: A U.S. consensus report. *Epilepsia* 2010; 51: 2175-2189
- 11) Oguni H et al. Treatment and long-term prognosis of myoclonic-astatic epilepsy of early childhood. *Neuropediatrics* 2002; 33: 122-132
- 12) Nabbout R et al. Ketogenic diet also benefits Dravet syndrome patients receiving stiripentol: A prospective pilot study. *Epilepsia* 2011; 52: e54-e57
- 13) Haas RH et al. Therapeutic effects of a ketogenic diet in Rett syndrome. *Am J Med Genet* 1986; Suppl 1:225-246
- 14) Kossoff EH et al. Tuberous sclerosis complex and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2005; 46: 1684-1686
- 15) Bough KJ et al. Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2007; 48: 43-58
- 16) Juge N et al. Metabolic Control of Vesicular Glutamate Transport and Release. *Neuron* 2010; 68: 99-112
- 17) Garriga-Cant M et al. 2-Deoxy-D-glucose reduces epilepsy progression by NRSF-CtBP-dependent metabolic regulation of chromatin structure. *Nat Neurosci* 2006; 11: 1382-1387
- 18) Yudkoff M et al. Brain amino acid metabolism and ketosis. *J Neurosci Res* 2001; 66: 272-281.
- 19) Dahlin M et al. The ketogenic diet influences the levels of excitatory and inhibitory amino acids in the CSF in children with refractory epilepsy. *Epilepsy Res* 2005;64:115-125
- 20) 熊田知浩他. Flumazenil-PET所見の変化からみたケトン食の抗けいれん作用についての考察. *脳と発達* 2012; 44: 50-54
- 21) 藤井達哉 編. ケトン食の基礎から実践まで. 2011 診断と治療社
- 22) Lee YJ et al. Usefulness of liquid ketogenic milk for intractable childhood epilepsy. *E-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and metabolism* 2010, e1-e5
- 23) Kossoff EH. Benefits of an All-Liquid Ketogenic Diet. *Epilepsia* 2004; 45: 1163 (original letters)
- 24) Kossoff EH et al. Ketogenic diets. Treatment for epilepsy and other disorders. Fifth edi. 2011 demosHEALTH.
- 25) Bergqvist AGC et al. Fasting versus gradual initiation of the ketogenic diet: A prospective, randomized clinical trial of efficacy. *Epilepsia* 2005; 46: 1810-1819
- 26) Kossoff EH et al. When do seizures usually improve with the ketogenic diet? *Epilepsia* 2008; 49: 329-333

- 27) Seo JH et al. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet according to lipid: nonlipid ratios-comparison of 3:1 with 4:1 diet. *Epilepsia* 2007; 48: 801-805
- 28) McNally MA et al. Empiric use of potassium citrate reduces kidney-stone incidence with the ketogenic diet. *Pediatrics* 2009; 124: e300-e304
- 29) Kossoff EH et al. Kidney stones, carbonic anhydrase inhibitors, and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2002; 43: 1168-1171
- 30) Bergqvist AGC et al. Progressive bone mineral content loss in children with intractable epilepsy treated with the ketogenic diet. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1678-1684
- 31) Bergqvist AGC et al. Vitamin D status in children with intractable epilepsy, and impact of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2007; 48: 66-71
- 32) Bergqvist agc et al. Selenium deficiency associated with cardiomyopathy: a complication of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2003; 44: 618-620.
- 33) Bank IM et al. Sudden cardiac death in association with the ketogenic diet. *Pediatr Neurol*. 2008; 39: 429-431
- 34) Berry-Kravis E et al. Carnitine levels and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2001; 42: 1445-1451
- 35) Neal EG et al. Carnitine, nutritional supplementation and discontinuation of ketogenic diet therapies. *Epilepsy Res* 2012; 100: 267-271
- 36) 林安里 他. ケトンフォーミュラによるケトン食療法中の血清セレン、亜鉛、銅の変化. *脳と発達* 2013 in press
- 37) Martinez CC et al. Discontinuing the ketogenic diet in seizure-free children: recurrence and risk factors. *Epilepsia* 2007; 48: 187-190
- 38) Kang HC et al. Comparison of short- versus long-term ketogenic diet for intractable infantile spasms. *Epilepsia* 2011; 52: 781-787
- 39) Groesbeck DK et al. Long-term use of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 978-981
- 40) Kossoff EH et al. Home-guided use of the ketogenic diet in a patient for more than 20 years. *Pediatr Neurol* 2007; 36: 424-425

2. グルコーストランスポーター1欠損症

2. グルコーストランスポーター1欠損症

1) 概念

ブドウ糖はヒトの脳にとって主要なエネルギー源である。食事により摂取された炭水化物はブドウ糖に分解され吸収、血液中に移行し、血管内皮細胞とグリア細胞にある促進性輸送体であるグルコーストランスポーター1 (GLUT1) を介して脳血管関門から中枢神経系の細胞に供給され、ピルビン酸からアセチルCoAに変化してTCA回路に入りエネルギー産生に寄与する。このGLUT1は染色体の1p34.2に位置するSLC2A1遺伝子によってコードされる。GLUT1欠損症はGLUT1のブドウ糖取り込み障害に伴う中枢神経系でのエネルギー欠乏により乳児期早期より薬剤抵抗性けいれん、後天性小頭症、運動失調、痙性、発達遅滞を伴い髄液糖が低値（血糖値正常）である、という特徴を持つ疾患として、1991年にDeVivoらによって最初に報告された¹⁾。

本邦でも2004年に複数の施設から報告され、以後本疾患の概念が急速に広まった²⁾³⁾。最近では成人の発作性運動誘発性ジストニア (DYT18) や発作性ヒョレオアテトーシス/痙直型 (DYT9) がSLC2A1遺伝子異常により起こることがわかり、疾患概念の広がりを見せている⁴⁾⁵⁾。

2) 病態生理 (図2)

血液中のブドウ糖は血管内皮細胞とグリア細胞にあるGLUT1を介して脳血管関門を通過し、グリア細胞に取り込まれる。グリア細胞内でブドウ糖は解糖系を經由してピルビン酸になり、アセチルCoAに変化してTCA回路に入りエネルギーを産生する。ピルビン酸の一部は乳酸に変化し、MCT1/4とMCT2を介して神経細胞に取り込まれ、神経細胞内で乳酸はピルビン酸に変化しアセチルCoAとしてTCA回路へ入る。

GLUT1欠損症の患者ではSLC2A1遺伝子の異常が片側アレルにあり、haploinsufficiencyによりGLUT1の機能が低下していると考えられている⁶⁾。その結果、グリア細胞へのGLUT1を介したブドウ糖の取り込みが阻害されるため、神経細胞がエネルギー枯渇状態となり、様々な中枢神経症状を呈する。ケトン食はケトン体 (アセト酢酸) がMCT1を介して神経細胞に取り込まれアセチルCoAに変換されてTCA回路に入ること、エネルギー産生を代替し、効果を発揮する。GLUT1は主に赤血球、脳血管関門 (血管内皮細胞とグリア細胞)、胎児組織に発現している。赤血球へのブドウ糖取り込み障害による臨床的な問題は起こらない。しかし赤血球を用いたブドウ糖の取り込み試験 (3-OMG赤血球取り込み試験) は本疾患の診断に用いられる⁷⁾。

3) 臨床症状

典型例では後天性小頭症、発達遅滞、てんかんを乳児期より合併する。小脳失調症状や不随意運動 (企図ジストニア、ヒョレア、企図振戦、ミオクロヌなど)、異常眼球運動 (オプソクロヌス) などを合併することも多い。症状は、空腹時に悪化することが多い。運動、疲労時に悪化することもある⁷⁾。

約9割の患者がてんかんを発症する。てんかん合併例の多くが乳児期早期に発症する。発作型は多彩で複数の発作型をもつ患者が多く、全身強直間代発作、欠神発作、複雑部分発作、ミオクロニー発作、脱力発作などが多い⁸⁾。ミオクロニー失立てんかん (Doose症候群) の5%、4歳以下で発症する欠神てんかんの10%でSLC2A1遺伝子の異常を認めている⁹⁾¹⁰⁾。

4) 検査

・髄液検査：空腹時の髄液糖が40mg/dl未満、髄液糖/血糖比が0.45未満 (正常は0.6~0.7) である。髄液糖低値時は通常乳酸値は嫌氣的解糖を反映して上昇するが、本疾患では正常~低下するのが特徴である。なお、髄液検査は4~6時間の絶食後、体内の糖代謝が安定した状態で行う必要がある。また、ストレスによる血糖上昇を防ぐため血糖測定は髄液検査前に行うことに留意する⁷⁾。

・3-OMG赤血球取り込み試験：本疾患では赤血球膜のGlut-1の活性が低下しており、3-OMGの取り込み

速度が低下している⁷⁾。

・遺伝子検査：SLC2A1の遺伝子異常が見つければ、原則的に診断は確定する。約70-80%の患者で遺伝変異が同定されている。100以上の変異が同定されており、変異の種類は多様である。いずれの変異も片側のSLC2A1アレルの機能喪失または機能低下である。約10箇所のホットスポットが同定されている。これらの遺伝子異常は大部分が新規突然変異である¹¹⁾。

その他、頭部MRIでT2強調画像やFLAIRが像で皮質下白質に小さい斑点状の高信号域を認めることがある¹²⁾。また、空腹時の脳波で異常が出やすく、食事摂取（糖負荷）により脳波異常が改善することもある¹³⁾。

5) 診断

乳児期早期からのてんかん、発達遅滞、後天性小頭症などを認めた場合、髄液検査を行い、髄液糖が低値であれば本疾患を強く疑う。確定診断は3-OMG赤血球の取り込み試験またはSLC2A1の遺伝子解析で行う¹⁴⁾。なお、T295Mの変異を有する症例では例外的に3-OMG取り込みが正常であるため、3-OMG取り込み試験だけでは診断できない¹⁵⁾。

6) 合併症

中枢神経系以外の症状は認めない。

7) 治療

現在、ケトン食が唯一の有効な治療法である。ケトン食は、ケトン体からの代替エネルギー供給により神経細胞のエネルギー枯渇状態が改善されることで、てんかんのみならず、不随意運動や失調など種々の神経症状が改善する¹¹⁾。もちろん、てんかんに対してはケトン食の抗けいれん作用（難治性てんかんの項参照）も期待できる。Klepperら¹⁶⁾による15人の前方視的研究およびPongら⁸⁾による78人の後方視的研究によれば、てんかん発作は約7割がケトン食のみで抑制される。ケトン食で発作が抑制できない場合、抗てんかん薬を付加することでさらなる改善が期待できる。しかし、抗てんかん薬のみの治療には抵抗性である。フェノバルビタール、ジアゼパム、バルプロ酸、カフェイン、三環系抗うつ薬などはGLUT1の機能を抑制するため、避けるべきである¹⁴⁾。

8) 特殊ミルクの有用性

ケトン食の有効性に関してエビデンスレベルの高い論文（無作為化比較対照試験など）はないが、ケトン食がGLUT1欠損症にとって唯一の有効な治療であることは理論的、経験的に確立された所見であり、無作為化比較試験等は倫理的観点から行えないためと思われる。また、ケトン食用特殊ミルクに限定した研究は、ケトンフォーミュラ[®]を含めて行われていないが、哺乳栄養の乳児にとってはケトン食用特殊ミルクの使用以外にケトン食を行う代替法はないため、乳児期の治療成績については、ケトン食用特殊ミルクの成績と考えるとよいと思われる。なお、GLUT1欠損症に対してはケトンフォーミュラ[®]は登録特殊ミルクとして認可されている。

9) 食事療法のポイント

ケトン食の施行方法は基本的には難治性てんかんと同じである。ケトン食は可能な限り早期に開始すべきである。3-OMG赤血球の取り込み試験や遺伝子検査で診断確定していなくても、髄液所見から臨床的に本疾患を強く疑った時点で開始すべきである。なお、古典的ケトン食のみならず、制限を緩めた修正アトキンズ食でも有効性を示す報告が本邦からもなされている¹⁷⁾。どのくらいの強さ（ケトン比）のケトン食が発達途上の脳に十分なエネルギーを供給するのに必要なのか（ケトン比3:1~4:1まで必要か、修正アトキンズ食や低グリセミック指数食など制限を緩和したケトン食でも十分か）、まだわかっていない⁷⁾。継続期間については、理論的には一生継続することが望ましいのであろうが、実際は本疾患が認知されたのは1990年代と比較的最近であるため、長期継続に関する報告は未だ認めておらず、現時点では不明であると言わざるを得ない。しかし、脳のケトン体の利用効率は乳幼児

期は成人の4倍以上と高いため¹⁸⁾、少なくとも脳の発達途上でエネルギー消費量が多い10歳台まではケトン食を継続することが望ましいという意見が多い¹⁹⁾。しかし、私たちは29歳で診断され、ケトン食（ケトン比1:1）を開始し、失調や振戦等の症状が著明に改善したという症例を経験しており³⁾、成人においてもケトン食は必要であると考えられる。

10) 治療に関する今後の展望

ケトン食の適切な継続期間、長期継続時に起こりうる問題は乳児期に診断確定し、成人期に達する患者が増加していく今後、明らかにすべき課題である。

参考文献

- 1) De Vivo DC et al. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizure, and developmental delay. *New Eng J Med* 1991; 325: 703-709
- 2) Ito Y et al. Clinical presentation, EEG studies, and novel mutations in two cases of GLUT1 deficiency syndrome in Japan. *Brain Dev* 2005; 27:311-317
- 3) Fujii T et al. Three Japanese patients with glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Brain Dev* 2007; 29: 92-97
- 4) Suls A et al. Paroxysmal exercise-induced dyskinesia and epilepsy is due to mutations in SLC2A1, encoding the glucose transporter GLUT1. *Brain* 2008; 131: 1831-1844
- 5) Weber YG et al. Paroxysmal choreoathetosis/spasticity (DYT9) is caused by a GLUT1 defect. *Neurology* 2011; 77: 959-964
- 6) Verrotti A et al. Glut1 deficiency: When to suspect and how to diagnose? *Eur J Pediatr Neurol* 2012; 16: 3-9
- 7) Klepper J. GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice. *Epilepsy Res* 2012; 100: 272-277
- 8) Pong AW et al. Glucose transporter type 1 deficiency syndrome: Epilepsy phenotypes and outcomes. *Epilepsia* 2012; 53: 1503-1510
- 9) Mullen SA et al. Absence epilepsies with widely variable onset are a key feature of familial GLUT1 deficiency. *Neurology* 2010;75: 432-440
- 10) Mullen SA et al. Glucose transporter 1 deficiency as a treatable cause of myoclonic astatic epilepsy. *Arch Neurol* 2011; 68: 1152-1155
- 11) Leen WG et al. Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain* 2010; 133: 655-670
- 12) 神尾範子 他. グルコーストランスポーター1 (Glut-1) 異常症における頭部MRI所見：多発性皮質下T2延長性小病変の経時的検討. *脳と発達* 2006; 38: 54-56
- 13) von Moers A et al. EEG features of glut-1 deficiency syndrome. *Epilepsia* 2002; 43: 941-945
- 14) Klepper J et al. GLUT1 deficiency syndrome-2007 update. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49: 707-716
- 15) Fujii T et al. T295M-associated Glut1 deficiency syndrome with normal erythrocyte 3-OMG uptake. *Brain Dev* 2011; 33: 316-320
- 16) Klepper J et al. Seizure control and acceptance of the ketogenic diet in GLUT1 deficiency syndrome: a 2- to 5-year follow up of 15 children enrolled prospectively. *Neuropedi-*

iatrics 2005; 36: 302-308

17) Ito Y et al. A modified Atkins diet is promising as a treatment for glucose transporter type 1 deficiency syndrome. Dev Med Child Neurol 2011; 53: 658-63

18) Cremer JE. Substrate utilization and brain development. J cerebr Blood Flow Metab. 1982; 2: 394-407

19) Klepper J. Glucose transporter deficiency syndrome (GLUT1DS) and the ketogenic diet. Epilepsia 2008; 49: 46-49

3. ピルビン酸脱水素酵素複合体欠損症

1) 概念

ピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC) はピルビン酸からアセチルCoAを不可逆的に合成する酵素で、ブドウ糖が解糖系からミトコンドリア内の好気性代謝経路 (TCA回路から電子伝達系) へ至る律速段階して機能している。PDHC欠損症では解糖系からのエネルギー代謝が障害される結果、発達遅滞、難治てんかん、小脳失調、ジストニア、異常眼球運動など多彩な神経症状を呈する¹⁾。

PDHCはピルビン酸脱水素酵素 (E1)、ジヒドロリポアミド・トランスアセチラーゼ (E2)、ジヒドロリポアミド脱水素酵素 (E3)、E3結合タンパク (E3BP)、ピルビン酸脱水素酵素キナーゼ (PDK)、ピルビン酸脱水素酵素ホスファターゼ (PDP) の6つの酵素の複合体である。E1のサブユニットであるE1 α の欠損症がPDHC欠損症の大部分を占める。E1 α の遺伝子はXp22.2-p22.1にコードされ、E1 α 欠損症はX染色体連鎖性遺伝形式をとるが、女性も症状が出ることが多い。E1 β の遺伝子は3p13-q23にコードされ、E1 β 欠損症は常染色体劣性遺伝である。その他のサブユニットでは、PDP欠損症、E2欠損症、E3欠損症、E3BP欠損症が報告されている²⁾³⁾。

2) 病態生理 (図3)

PDHC欠損症では炭水化物から解糖系を経てピルビン酸が産生されるが、ピルビン酸はアセチルCoAに異化されないため、TCA回路に入れず、ミトコンドリアでのエネルギー産生が障害され、様々な神経症状を呈する。その影響は脳の構造、機能の両面に影響を及ぼす。胎児期の脳の形成過程での慢性的なエネルギー障害により神経細胞の遊走や分化が障害され、脳梁形成不全や脳室周囲や小脳の異所性灰白質、小頭症、脳室拡大、水頭症などの脳奇形を呈することがある。また急性のエネルギー障害による神経細胞障害、細胞死の結果、中脳被蓋、歯状核、視床などの灰白質に破壊性病変が現れ、Leigh症候群の様相を呈する⁴⁾。

3) 臨床症状と予後

a) E1 α 欠損症

E1 α 欠損症はPDHC欠損症の大部分を占める。DeBrosseらは遺伝子変異が明らかになった例の90%がE1 α 欠損症であったと述べている⁵⁾。臨床症状は多彩であるが、以下の4つのパターンに分類される⁶⁾。(1)特徴的な顔貌、大脳の形成異常 (脳梁形成不全や脳室拡大が多い) を伴い、新生児期から重度の神経学的異常を呈する女児、(2)基底核の対称性壊死病変を伴うLeigh症候群様のパターンを呈する男児、(3)長期生存し慢性的に再発を繰り返す失調症状を呈する男児、(4)発作性ジストニアを伴う脳性麻痺様の先天性運動障害。

女児はX染色体不活化により発症すると考えられており、男女比はほぼ同じである。女児は(1)の型が多く、男児より神経学的予後の不良例が多い。また、全体として生命予後は不良例が多く、4歳までの死亡例が多い。主な死因は重度の乳酸アシドーシス、呼吸不全、感染である⁵⁾。

てんかんは乳児期早期にWest症候群で発症して難治に経過する例と成長後に全般てんかんを発症する例があるが、後者は抗てんかん薬やケトン食に反応しやすい⁴⁾。West症候群は(2)の女兒に発症しやすく、男児発症は稀である⁷⁾。

b) その他のサブユニット欠損症

E1 β 欠損症、E2欠損症、E3欠損症、PDP欠損症、E3BP欠損症で、各々数例ずつの報告がある。発達遅滞と乳児期早期の乳酸アシドーシス、脳梁形成不全、けいれん、低緊張など、症状は多彩である⁵⁾。

4) 検査

血液中や髄液中のピルビン酸が著増する。それに伴い、乳酸とアラニンも増加する。特に炭水化物負荷後にこれらの増加は顕著になる。乳酸／ピルビン酸比は正常(15以下)である⁵⁾。

5) 診断

精神運動発達遅滞、痙攣、筋緊張低下等の臨床症状に高乳酸血症(乳酸／ピルビン酸比の上昇なし)を伴う場合、本症を鑑別に挙げる。さらに男児でLeigh症候群様の特徴(感染後の退行、基底核の対称性病変など)を伴う場合、女兒で脳形成異常やWest症候群を伴う場合に留意する。PDHC欠損症の確定診断はリンパ球または皮膚線維芽細胞の酵素活性測定や遺伝子解析によってなされる⁴⁾⁶⁾。

6) 合併症

神経系以外の臓器は侵されない。

7) 治療

①ビタミンB1大量療法

ビタミンB1はE1 α の補酵素で、E1 α にはビタミンB1の結合部位がある。E1 α 欠損症のうち、その部分の変異例ではビタミンB1大量療法によりE1 α との結合不全が補完され、劇的な効果が期待できる⁸⁾⁹⁾。

②ジクロロ酢酸ナトリウム(DCA)

DCAはピルビン酸脱水素酵素のリン酸化を抑制するPDKを抑制するため、ピルビン酸脱水素酵素の活性が上がり、乳酸アシドーシスの改善が期待されるが、実際には効果は一定しない⁴⁾⁸⁾。

③ピルビン酸

ピルビン酸は細胞質で不足しているNADを補うことで抑制されていた解糖系を回復させ、さらにDCAと同様にPDKを抑制しピルビン酸脱水素酵素の活性を上げることで治療効果があると推定されている。古賀らはE1 α 欠損症でLeigh脳症を発症した男児にDCAの効果が乏しかったためピルビン酸を投与し、発達とてんかん発作の改善を認めたと報告している¹⁰⁾。

④ケトン食

ケトン食では理論的には、食事に多く含まれる脂肪酸の β 酸化によりアセチルCoAが合成される。また、脂肪酸から産生されたケトン体もPDHCをバイパスして直接アセチルCoAの供給源となり、TCA回路に入り、炭水化物代謝に依存することなくエネルギー産生に寄与できる(図3)。さらに摂取する炭水化物が減少することで血中、細胞内の乳酸、ピルビン酸値が低下することも症状の改善に寄与している¹¹⁾。もちろん、てんかんに対してはケトン食の抗けいれん作用(難治性てんかんの項参照)も期待できる。文献上、ケトン食がPDHC欠損症の兄弟の血中乳酸レベル、退行の程度を減少させ、成長および発達の速度を伸ばした、という症例報告が1976年に既に認められている¹²⁾。その後もケトン食でけいれん発作や発達の改善が得られたとする症例報告が現在まで散見される¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。残念ながら、これまでPDHC欠損症に対するケトン食の有効性に関する論文はほとんどが症例報告で、それ以外は後方視的に複数例まとめた報告がある程度である。WexlerらはE1欠損症の7人の男児(過去に症例報告された児4人¹²⁾¹³⁾を含む)のケトン食療法について後方視的にまとめており、発症早期より厳しい炭水化物制限を加えた方が、発達上の、または生命予後の改善の効果が高かった旨報告して

いる¹¹⁾。Weberらはさらに11人を追加し計18人の食事内容を後方視的に検討しているが、結果として統一した食事プロトコルはなく、脂質、炭水化物、タンパク質の割合はまちまちであり¹⁷⁾、食事療法の有効性については検討されていない。また、PDHC欠損症371例をまとめた総説でも、ケトン食療法を行ったのは19例である、という記載のみで具体的な方法や治療成績については触れられていない³⁾。このようにPDHC欠損症に対するケトン食療法は、有効性を示唆する十分な理論的な背景にも関わらず、実際の臨床においては、これまで前方視的研究は行われておらず、ケトン食の有効性について十分なエビデンスは得られていない³⁾¹⁷⁾。

8) 特殊ミルクの有用性

海外の特殊ミルクを用いた症例報告は認められる¹¹⁾¹⁷⁾。他疾患と同様、本邦でケトンフォーミュラ[®]を用いた症例報告は文献上はないが、同様な効果が期待できると思われる。ケトンフォーミュラ[®]はPDHC欠損症に対してはGLUT1欠損症と同様に登録特殊ミルクとして認可されている。

9) 食事療法のポイント

ケトン食の施行方法は基本的には難治性てんかんと同じである。GLUT1欠損症と同様、理論的には一生継続することが望ましいのであろうが、どの年齢まで有効性が高いのかわかっていない。また、どのくらいの強さ（ケトン比）のケトン食が発達途上の脳に十分なエネルギーを供給するのに必要なのかも不明である。

10) 治療に関する今後の展望

PDHC欠損症に対するケトン食の評価については、臨床面でのエビデンスは症例報告レベルにとどまっており、大人数での前方視的研究が必要である。

参考文献

- 1) Brown GK et al. The clinical and biochemical spectrum of human pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *Ann N Y Acad Sci* 1989; 573: 360-368
- 2) Robinson BH. Lactic acidemia and mitochondrial disease. *Mol Genet Metab*. 2006; 89: 3-13
- 3) Patel KP et al. The spectrum of pyruvate dehydrogenase complex deficiency: clinical, biochemical and genetic features in 371 patients. *Mol Genet Metab* 2012; 105: 34-43.
- 4) Prasad C et al. Pyruvate dehydrogenase deficiency and epilepsy. *Brain Dev* 2011; 33: 856-865
- 5) DeBrosse S et al. Spectrum of neurological and survival outcomes in pyruvate dehydrogenase complex (PDC) deficiency: Lack of correlation with genotype. *Mol Genet Metab* 2012; 107: 394-402
- 6) Barnerias C et al. Pyruvate dehydrogenase complex deficiency: four neurological phenotypes with differing pathogenesis. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: e1-9
- 7) 内藤悦雄 他. West症候群を発症したピルビン酸脱水素酵素複合体異常症の臨床・生化学的所見. *日児誌* 2000; 104: 341-345
- 8) Naito E, et al. Concomitant administration of sodium dichloroacetate and thiamine in west syndrome caused by thiamine-responsive pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *J Neurol Sci* 1999; 171: 56-59
- 9) 内藤悦雄 他. ビタミンB1反応性高乳酸血症12例におけるピルビン酸脱水素酵素複合体異常の検討. *日児誌* 1996; 100: 732-736
- 10) Koga Y et al. Beneficial effect of pyruvate therapy on Leigh syndrome due to a novel mutation in PDH E1 α gene. *Brain Dev* 2012; 34: 87-91

- 11) Wexler ID et al. Outcome of pyruvate dehydrogenase deficiency treated with ketogenic diets. Studies in patients with identical mutations. *Neurology* 1997; 49: 1655-1661
- 12) Falk RE et al. Ketogenic diet in the management of pyruvate dehydrogenase deficiency. *Pediatrics* 1976; 58: 713-721
- 13) Kerr DS et al. A deficiency of both subunits of pyruvate dehydrogenase which is not expressed in fibroblasts. *Pediatr Res* 1988; 24: 95-100
- 14) Wijburg FA et al. Leigh syndrome associated with a deficiency of the pyruvate dehydrogenase complex: results of treatment with a ketogenic diet. *Neuropediatrics* 1992; 23: 147-152
- 15) El-Gharbawy AH et al. Follow up of a child with pyruvate dehydrogenase deficiency on a less restrictive ketogenic diet. *Mol Genet Metab* 2011; 102: 214-215
- 16) Di Pisa V et al. Case report of pyruvate dehydrogenase deficiency with unusual increase of fats during ketogenic diet treatment. *J Child Neurol* 2012; 27: 1593-1596
- 17) Weber TA et al. Caveats when considering ketogenic diets for the treatment of pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *J Pediatr* 2001; 138: 390-395

図1: ケトン食療法の作用機序

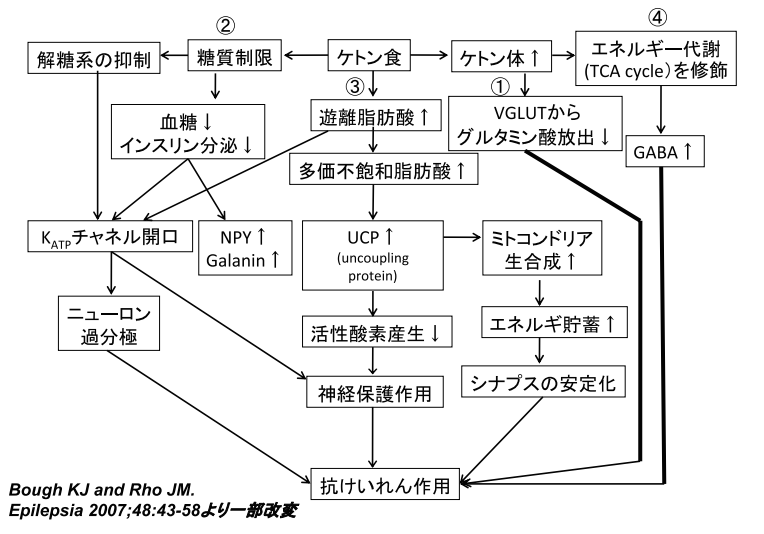


図2: Glut1欠損症の病態生理

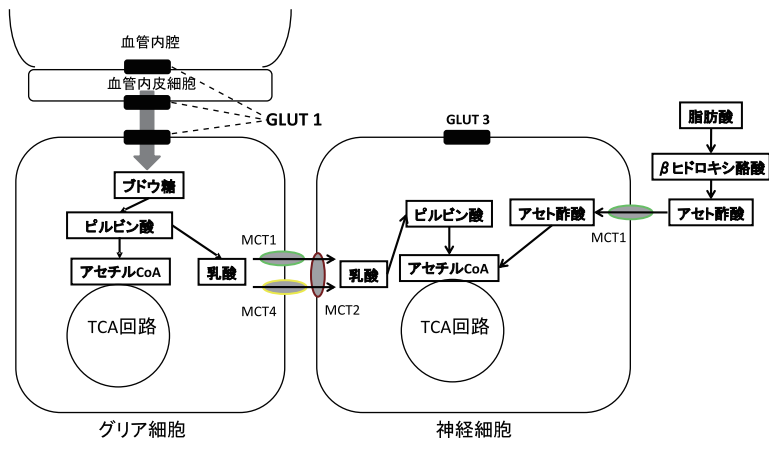


図3: PDHC欠損症の病態生理

