

原 著

## West 症候群に対するケトン食療法の有効性について

東京女子医科大学小児科

ヒラノ ヨシコ オグニ ヒロカズ ナガタ サトル  
平野 嘉子・小國 弘量・永田 智

(受理 平成27年5月18日)

## Efficacy of the Ketogenic Diet for West Syndrome

Yoshiko HIRANO, Hirokazu OGUNI and Satoru NAGATA

Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University

**Purpose:** The ketogenic diet (KD) is a high-fat, low-carbohydrate and controlled protein diet. KD represents one of the approaches used to treat children with intractable epilepsy. Recent studies have provided valuable information on the efficacy of KD for the treatment of epileptic spasms (ES). In the present study, we showed the efficacy of KD for West syndrome resistant to ACTH (adrenocorticotrophic hormone) therapy. **Methods:** We initiated KD in 8 patients (4 boys, 4 girls). The mean age at the onset of epilepsy was 4 months (0 to 15 months). Multiple underlying etiologies were identified including lissencephaly, Down's syndrome, focal cortical dysplasia and suspected slowly progressive degenerative disorders. **Results:** In 6 patients, hypsarrhythmia disappeared 1 month after the introduction of KD. The disappearance of ES was achieved in 2 patients, with a more than 80% decrease in 5, and no change was in 1. Psychomotor development advanced in 6 patients after ES and hypsarrhythmia had improved. Vomiting was observed as a side effect in 4 patients and was attributed to rapid ketosis in early period of KD introduction. In addition, a nasogastric tube was introduced in all patients because of inactivity and gastrointestinal complications due to severe ketoacidosis or refusal to eat due to the tastelessness of KD. **Conclusion:** We herein demonstrated that KD was a very effective treatment for West syndrome resistant to ACTH therapy. However, side effects need to be considered in future studies.

**Key Words:** ketogenic diet, West syndrome, epileptic spasms, ACTH therapy, side effects

## 緒 言

小児てんかんの予後は一般的に良好で80%以上の患者は思春期までに軽快するとされている。一方で、抗てんかん薬で発作を抑制できず、頻回の発作のため発達の退行や精神遅滞を呈するような破局型の経過をたどる群も一部存在する。その場合、内科的にはACTH療法や食事療法など、外科的には焦点切除術や脳梁離断術、迷走神経刺激療法が検討される。食事療法に関しては、ヒポクラテスの時代から断食や絶食などで、てんかん発作が改善することが知られており、1921年にWilderらが、発作抑制効果

にケトーシスが関与していると考え、高脂肪・低炭水化物食によるケトン食療法を考案した<sup>1)</sup>。ケトン食の原型は古典的ケトン食であり、数日間の絶食後に、熱量と水分量を通常の80%程度に制限し、ケトン体を産生しやすい脂肪(向ケトン)を80%、タンパク量を15%程度、糖分(反ケトン)を5%程度とし、向ケトンと反ケトンの比を4:1に設定する、非常に厳格な食事である。乳児や経管栄養患者の場合は、ケトンフォーミュラ(明治乳業、ケトン比3:1, 100gあたり脂質71.8g, タンパク15.0g, 糖質8.8g)を用いる<sup>2)</sup>。非常に厳格な食事療法であることや、抗て

✉: 平野嘉子 〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1 東京女子医科大学小児科学教室  
E-mail: yoshikohirano00@gmail.com

んかん薬の開発により、一時は衰退したケトン食療法だが、近年、小児の難治性てんかんに対する有効性が再評価され、再び積極的に検討されるようになった。とくに、乳児のてんかん性スパズムス (epileptic spasms: ES) では、非常に有効であるという報告が相次いでいる。

ES は年齢依存性のてんかん性脳症患者に合併する発作型のひとつであり、乳児期発症の難治てんかんの代表である West 症候群に特異的に認められる。日本では、West 症候群の治療は ACTH 療法が主流であり、ケトン食療法は Lennox-Gastaut 症候群を初めとする幼児期以降の難治てんかに試みられることが多かった。一方、欧米では vigabatrin や経口ステロイド剤が頻用されており、また韓国では ACTH が入手困難なことより、欧米、特に米国と同様の治療法が選択されてきた<sup>34)</sup>。近年、米国の一部や韓国において West 症候群の初期治療として積極的にケトン食療法が試みられ、その有効性が相次いで報告されるようになった<sup>56)</sup>。その有効率に関しては、オープン研究の結果の比較に過ぎないが、ACTH 療法のほうが高いとする報告が多い。わが国では初期に ACTH 療法を施行しているが、ACTH 療法が無効な場合のケトン食療法の有効性は明らかでない。今回、われわれは West 症候群のうち、ACTH 療法無効もしくは原疾患が重篤であり ACTH 療法は危険を伴うため施行できない患者に対して、ケトン食療法を施行した。その有効性や副作用についての検討結果を報告する。

#### 対象および方法

対象は、2011 年 11 月より 2012 年 12 月までに東京女子医科大学病院小児科でケトンフォーミュラあるいは古典的ケトン食療法を行った West 症候群 8 例である。West 症候群は、①乳児期発症、②精神運動発達遅滞または退行、③単発もしくは群発する ES、④ hypsarrhythmia の定義をすべて満たしているものとした。基礎疾患、てんかん発症月齢、ケトン食療法前の治療、ケトン食療法開始月齢、有効性、副作用、継続期間、転帰について後方視的に検討した。ケトン食療法の効果判定は、治療開始前後の脳波所見と発作回数を比較して判定した。脳波所見では hypsarrhythmia 消失の有無、発作回数では、発作減少または軽減 80% 以上を著効、50% 以上を有効、50% 以下を無効とし、逆に 50% 以上増加した場合を悪化とした。ケトン食の導入、維持は主にケトンフォーミュラを用いた。絶食期間は乳幼児のため設

けなかった。

#### 症 例

**患者：**2 歳 1 か月、男児 (Fig. 1)。

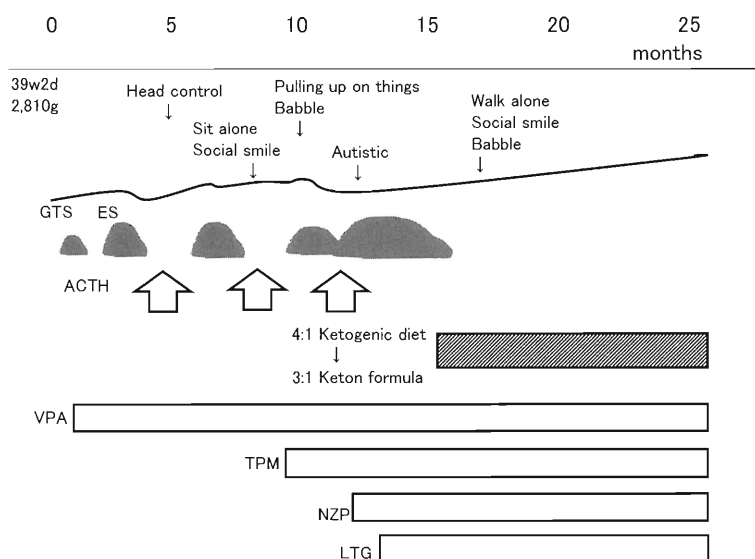
**家族歴：**姉に単純型熱性けいれんの既往、その他神経筋疾患の家族歴なし。

**既往歴：**周産期異常なし。

**現病歴：**生後 2 か月より、眼球偏位と全身強直発作が出現し、バルプロ酸ナトリウム (sodium valproate: VPA) が開始となった。3 か月より、ES が出現し、脳波上 hypsarrhythmia を認めたため、West 症候群と診断され、ACTH 療法が施行された。ES, hypsarrhythmia とともに消失し、定頸を獲得した。7 か月時に再発し、再度 ACTH 療法を行ったところ、ES は消失したが脳波異常は残存した。しかし、あやし笑いや坐位を獲得するなど発達の促進がみられた。10 か月時に ES が再発し、topiramate (TPM) が開始となった。それでも喃語やつかまり立ちを獲得したが、1 歳過ぎに再び脳波が hypsarrhythmia となり、つかまり立ちが消失した。3 回目の ACTH 療法を行うも、hypsarrhythmia は改善せず、自閉傾向が強くなった。1 歳 2 か月時に当科初診となった。Nitrazepam (NZP), lamotrigine (LTG) で発作は消失せず、1 歳 4 か月より 4:1 古典的ケトン食療法を施行した。治療開始 2 週間後には ES が 80% 以上減少し、1 ヶ月後には hypsarrhythmia も消失した (Fig. 2)。ただし、導入期に著明なケトアシドーシスによる嘔吐と活気不良、摂食拒否による脱水、腎結石による血尿を認め、経管栄養を余儀なくされ、食事内容を 4:1 ケトン食から 3:1 のケトンフォーミュラに変更した。慢性期には繰り返しケトアシドーシスの増悪による嘔吐と全身状態不良をきたし、入退院を繰り返したが、発達は促進され、周囲に対する反応は良好となり、喃語やあやし笑いが盛んとなり、つたい歩きが再びみられるようになった。

#### 結 果

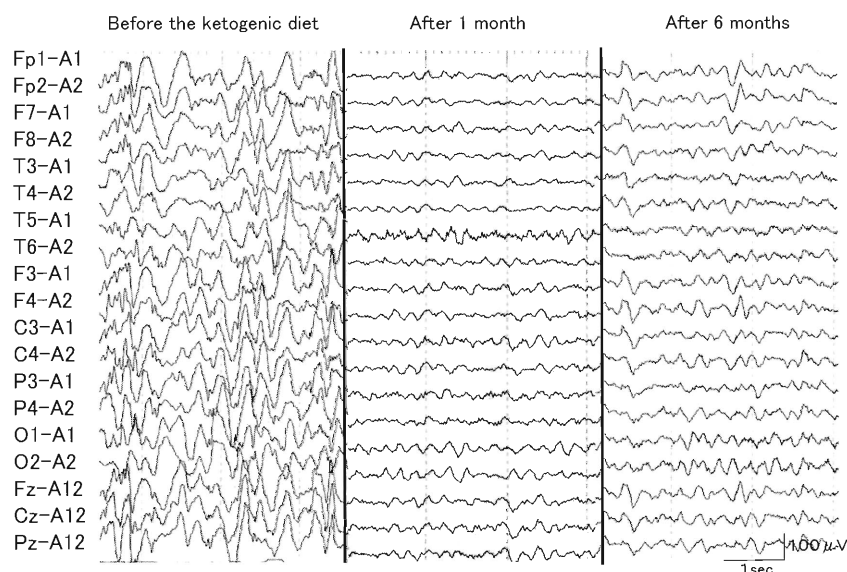
当該期間中にケトン食治療を施行した患者は 8 例 (男児 4, 女児 4) であった。てんかん発症月齢は平均 4 (0~15) か月であり、基礎疾患は、滑脳症、Down 症候群が 1 例、皮質形成異常が 2 例、進行性変性疾患 3 例、不明 1 例であった。ケトン食療法前の治療として 6 例で ACTH 療法を施行していたが、2 例は不変、1 例は一時的に ES が減少したが脳波は不変であり、3 例は 3 ヶ月以内に再発した。2 例は原因不明の進行性変性疾患であり、ACTH 療法を施行できなかった。また、6 例に VitB6 を施行したが無効であ



**Fig. 1** Clinical course

The patient was a 25-months-old boy. Epileptic spasms began at 3 months old, and could not be control with ACTH therapy. The ketogenic diet was initiated when he was 14 months old. Epileptic spasms subsequently disappeared, and his psychomotor development advanced.

ES: epileptic spasms, GTS: generalized tonic seizure, VPA: sodium valproate, TPM: topiramate, NZP: nitrazepam, LTG: lamotrigine.



**Fig. 2** The evolution of interictal electroencephalography (EEG)

EEG showed hypsarrhythmia before the ketogenic diet. After 1 month, hypsarrhythmia had disappeared and this state has since been maintained.

り、そのほかの抗てんかん薬も3剤以上使用したが治療抵抗性であった。脳波所見は全例で hypsarrhythmia であった (Table 1)。

### 1. ケトン食療法の導入

ケトン食開始は平均 23 (9~40) ヲ月、ACTH 施行例では施行後平均 13 (3~30) ヲ月経て導入され

た。ケトン食開始前より経管栄養であった3例はケトンフォーミュラで開始し、経口摂取可能であった4例のうち3例は管理栄養士により調理された古典的ケトン食を導入、1例はミルク栄養児であったため経口にてケトンフォーミュラを開始した。必要タンパク量を 1.5~2 g/kg で設定し、熱量は乳幼児の

Table 1 Clinical features of our patients

Patient No.	Gender	Age in the study (months)	Underlying etiologies	Onset age of epilepsy (months)	Seizure types	AED used before the ketogenic diet	Response to ACTH
1	Male	25	Cortical dysplasia	2	ES	VPA, TPM, NZP, LTG, ACTH (3 <sup>rd</sup> )	Transient electroclinical response with 3 ACTH courses
2	Female	26	Lissencephaly	2	ES GTS	PB, VB6, VPA, ZNS, CLB, LTG, LEV, ACTH	Transient clinical response for 10 months
3	Male	18	Down's syndrome	4	ES	VPA, CZP, ZNS, ACTH	No electroclinical response
4	Male	21	Cortical dysplasia	7	ES	ZNS, TPM, NZP, VPA, LTG, VB6, ACTH	Transient clinical response for 3 months
5	Male	36	Suspected slowly progressive degenerative disorder	15	ES	VPA, CLB, VGB, VB6, TPM, NZP	-
6	Female	24	Unknown	2	ES	VPA, ZNS, NZP, TPM, VB6, ACTH (2 <sup>nd</sup> )	Transient clinical response for 3 months
7	Female	50	Suspected slowly progressive degenerative disorder	3	ES GTS	Vit B6, $\gamma$ glb, VPA, TPM, CZP, LTG, CLB, LEV, GBP, ACTH (2 <sup>nd</sup> )	No electroclinical response
8	Female	42	Suspected slowly progressive degenerative disorder	0 (10 days)	ES	PB, ZNS, TPM, Vit B6, LTG, NZP	-

Multiple underlying etiologies were identified. All patients had intractable epileptic spasms and severe psychomotor retardation.

ES: epileptic spasms, GTS: generalized tonic seizure, VPA: sodium valproate, TPM: topiramate, NZP: nitrazepam, LTG: lamotrigine, PB: phenobarbital, VB6: Vitamin B6, ZNS: zonisamide, CLB: clobazam, LEV: levetiracetam, CZP: clonazepam,  $\gamma$  glb:  $\gamma$  globulin, GBP: Gabapentin.

エネルギー所要量の8~9割とし、水分量は制限せずに導入した。また、乳児であるため、絶食期間を設けずにケトン食療法を開始した。

## 2. 効果

開始2週間後、1例でESが消失、3例で80%以上の減少を認め、4ヵ月後には7例で80%以上のESの減少または消失を認めた。脳波上のhypsarrhythmiaは、6例で開始後1ヵ月に消失、1例は3ヵ月に消失した。発達の促進は6例にみられた。原因不明の神経変性疾患の1例は、ESは80%以上減少し、hypsarrhythmiaも消失しているにもかかわらず発達の退行がみられたが、その程度は緩やかになった印象があった。もう1例の神経変性疾患の患者は、発作、脳波、発達などすべてが不変であった(Table 2)。ケトン食は平均7.4 (0.5~14)ヵ月継続したが、7例でESは減少または消失のまま、hypsarrhythmiaも消失のまま経過した。

## 3. 副作用

急性期では、開始翌日より血糖は低下し、2~3日後に全例で急激なケトosisによる活気不良を認めた。低血糖は4~5日で改善し、また重篤な低血糖症状を認めた者はいなかった。4例でケトosisによる嘔吐を認めた。1例は摂食拒否も併発し、腎前性脱水、尿中Ca/Cr増加による腎結石をきたした。やむなく経管栄養とし、4:1のケトン食から3:1の

ケトンフォーミュラに変更した。1例は、劇的な脳波の改善を認めたが、活動性が高がるとともに抑制困難な体幹のジストニアが頻回となり、中止せざるをえなかった。

慢性期では、高度のケトアシドーシスによる活気低下が3例、頻回の嘔吐が2例、便秘・下痢など消化器症状が2例、発育障害が3例(体重増加不良2例、体重増加過剰1例)、であった。また、長期間継続した結果、経管栄養ではなかった例のうち、1例でケトンフォーミュラ哺乳困難、残り3例で水分摂取不良をきたし、食事内容を工夫したが、それでも改善せず、アシドーシスの増悪や尿量現象を認めたため、水分のみ経管栄養で注入することとなった。よって、ケトン食療法導入後は全例が経管栄養を必要とした(Table 3)。

## 考 察

ケトン食療法の歴史は古く、古代の書物にも、てんかん発作には断食が有効であると記載されている。これを初めて科学的に証明したのが、Guelphaら(1911)、Geyelin(1921)らであり、彼らは難治てんかん患者に長期間の絶食をすることで発作の抑制を試みた。その後、絶食によりケトン体が産生されることをWoodyattが報告し(1921)、Wilderがこれをケトン食療法と名付け(1921)、てんかん診療に利用した。その後、新たな抗てんかん薬の開発により、

**Table 2** Effects of the ketogenic diet

Patient No.	Age when started KD (months)	Interval between ACTH and KD (months)	Type of KD (ratio)	The transformation of seizures		The transformation of interictal EEG		Psychomotor development
				ES	Period up to improvements	Hypsarrhythmia	Period to improvements	
1	17	3	Classical (4:1)	Decrease of 80 %	2 weeks	Disappeared	1 month	Advancement
2	20	5	Keton formula (3:1)	Decrease of 80 %	1 month	Disappeared	1 month	Advancement
3	9	12	Classical (4:1)	Disappeared	2 weeks	Disappeared	1 month	Advancement
4	14	24	Classical (4:1)	Disappeared	4 months	Disappeared	1 month	Advancement
5	26	-	Classical (4:1)	Decrease of 80 %	2 months	Disappeared	3 months	No change
6	20	6	Keton formula (3:1)	Decrease of 80 %	2 weeks	Disappeared	1 month	Advancement
7	40	30	Keton formula (3:1)	No change	No change	No change	-	No change
8	40	-	Keton formula (3:1)	Decrease of 80 %	2 weeks	Disappeared	1 month	Advancement

Hypsarrhythmia and epileptic spasms disappeared in the early stages following introduction of the diet. Psychomotor development subsequently advanced.

KD: ketogenic diet, ES: epileptic spasms.

**Table 3** Side effects and outcome

Patient No.	The duration of KD (month)	Side effects	Outcomes
1	9	Acute phase: inactive, vomiting, dehydration, refusal to eat, urine Ca/Cr ↑, hematuria Chronic phase: severe ketoacidosis, refusal to eat, body weight ↓	Introduction of a nasogastric tube A change in the ratio of KD 3:1 → 2:1
2	7	Acute phase: inactive, urine Ca/Cr ↑ Chronic phase: Vomiting, constipation, K ↓	Ongoing
3	12	Acute phase: inactive, vomiting Chronic phase: vomiting, constipation, refusal to eat, body weight ↓	A change in the ratio of KD 3:1 → 2:1
4	8	Acute phase: inactive Chronic phase: inactive, AST ↑ ALT ↑, TG ↑, urine Ca/Cr ↑, body weight ↑, refusal to eat	Introduction of a nasogastric tube A change in the ratio of KD 3:1 → 2:1 → discontinuance
5	14	Acute phase: inactive, vomiting Chronic phase: inactive, refusal to eat	Introduction of a nasogastric tube
6	4	Acute phase: inactive, vomiting Chronic phase: refusal to eat	Introduction of a nasogastric tube
7	6	Acute phase: inactive Chronic phase: inactive, TSH ↑ fT3 ↓ fT4 ↓	Discontinuance
8	0.5	Acute phase: severe dystonia	Discontinuance

Patients were inactive and had gastrointestinal complications due to severe ketoacidosis or refusal to eat due to tastelessness of the ketogenic diet.

一時は治療法の選択肢から外れたが、1994年に米国でケトン食を普及する目的で Charlie 基金が設立され、ケトン食療法は難治てんかんに有効な治療法として再び注目されるようになった<sup>1)</sup>。当科での歴史も古く、田島らは1978年に51例にケトン食療法を行

い、その有効性を報告し<sup>2)</sup>、また、小國らは1984年から2007年までにケトン食療法を施行した難治てんかん患者について報告している。小國らは、ESをきたす症候群では、west 症候群から Lennox-Gastaut 症候群への移行途中にケトン食を導入すると80%

の有効率が得られたと報告した<sup>8)</sup>。

近年、ケトン食療法は、乳児のてんかん性スパズムに非常に有効とされる報告が相次いでいる。Kossoff らは、ACTH 療法とケトン食療法を比較した結果、治療開始1ヵ月後の有効性は ACTH 療法のほうが勝るが、長期経過での副作用の出現率と再発率は高く、ケトン食療法のほうが長期的には安全で有効な治療法であると報告した<sup>9)</sup>。今回、ACTH 療法に抵抗性の West 症候群に対しケトン食療法を施行したところ、全例で劇的な効果が得られ、ACTH 療法無効の患者に対するケトン食療法の有効性が証明され、今後、West 症候群の治療として、ケトン食療法が上位に位置付けられる可能性が示唆された。

一方、幼児期以降にケトン食療法を試みる例に比べ、特に慢性期の副作用が顕在化した。ケトン食の慢性期の副作用としては、ビタミン欠乏、成長障害、脂質異常症、腎結石などが報告されているが、心筋症や不整脈など重篤な副作用が出現することはまれである。今回は、乳児または幼児期早期であることから絶食期間を設けずにケトン食療法を開始したが、幼児期以降と同様、血中ケトンが上昇し、尿ケトンが陽性になるにしたがって、著明な活気低下と嘔吐がみられた。それらは1~2週間で改善を認めたが、改善するまでの間に輸液が必要となるなどの治療を要する場合があった。慢性期には、幼児期以降にもみられる消化器症状や発育障害だけでなく、悪心や味の悪さが原因と考えられる摂食拒否が全例に認められ、経口摂取群でも経管栄養を余儀なくされた。われわれは以前、難治てんかんに対するケトン食療法を報告し、その有効性からケトン比4:1(古典的)で導入すべきであるとした。しかし、Seo らは乳児のESに対しては、その副作用の観点から4:1より3:1が望ましいと報告している<sup>10)</sup>。また、Kang らは、ESに対するケトン食療法を、継続期間6~8ヵ月と2年間で比較し、同程度の長期効果が得られること、短期間のほうがより副作用が少ないことを報告している<sup>11)</sup>。われわれは、当初ケトーシスの維持は4:1よりケトン比が低いと難しいのではないかと危惧したが、3:1であっても全例で良好なケトーシスが得られることが判明した。また、必要蛋白量が多い乳児では、ケトン比4:1での長期継続には限界があった。そのためミルク栄養児の場合は3:1のケトンフォーミュラにて導入可能と考えられたが、一方でケトンフォーミュラは中鎖脂肪酸を多く含むため、嘔吐などの消化器症状が出現し、長期的

には持続困難であった。さらに、ケトン食特有の味の問題については、全年齢の患者に共通することであるが、米など炭水化物主体の日本の食文化にとって、高脂肪・低炭水化物の食事を継続することは非常に負担であり、十分な発作抑制効果があっても継続できない場合がある。今回の検討にて、乳児でも同様の問題が起こることが確認され、長期継続に向けて、日本の食文化に合った食事内容の検討が必要であると考えられた。また、近年では修正アトキンス療法と呼ばれる緩和ケトン食療法が注目されている<sup>12)</sup>。修正アトキンス療法は糖質だけを制限するものであり、蛋白制限がないため発育障害の問題が緩和され、また味の問題も少なく、長期継続しやすい食事療法である。しかし、一方で古典的ケトン食やケトンフォーミュラに比べ脂質量が少なくなるため、ケトーシスの程度は強くはない。修正アトキンス療法で、どの程度ESを抑制できるかは、今後の検討課題であるが、ケトーシスの程度よりも長期継続することに意義があるのであれば修正アトキンス療法も検討していくべきであろうと考えられた。

## 結 論

今回、ACTH 療法無効の West 症候群に対し、ケトン食療法を施行した。症例数は少ないものの、発作・脳波の改善において非常に有効であることが確認され、今後は ACTH 療法無効例にも試みる価値があると考えられた。一方、ケトン食療法の長期継続にて、摂食困難、消化器症状、高度のケトーシス、高脂血症、発育障害などの副作用がみられ、今後、食事内容も含め、長期継続にむけての治療方針の検討が必要と考えられた。

## 謝 辞

本研究は、一般社団法人至誠会「近内友子賞」の助成によって行った。

利益相反に相当する事項はない。

## 文 献

- 1) **Wheless JW**: History and origin of the ketogenic diet. *In* Epilepsy and the ketogenic diet (Stafstrom CE, Rho JM eds), pp31-50, Humana Press, New York (2004)
- 2) **今井克美**: ケトン食の実際とその他の代替療法。「子どものけいれん・てんかん」(奥村彰久, 浜野晋一郎編), pp230-235, 中山書店, 東京 (2013)
- 3) **Wheless JW, Clarke DF, Carpenter D**: Treatment of pediatric epilepsy: expert opinion, 2005. *J Child Neurol* **20**: S1-S56, 2005

- 4) **Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A et al:** Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord* **9**: 353–412, 2007
  - 5) **Eun SH, Kang HC, Kim DW et al:** Ketogenic diet for treatment of infantile spasms. *Brain Dev* **28**: 566–571, 2006
  - 6) **Hong AM, Turner Z, Hamdy RF et al:** Infantile spasms treated with the ketogenic diet: prospective single-center experience in 104 consecutive infants. *Epilepsia* **51**: 1403–1407, 2010
  - 7) **田島節子:** 小児難治性てんかんのケトン食療法に関する研究. *脳と発達* **9**: 124–144, 1977
  - 8) **小国美也子, 小国弘量, 伊藤 進ほか:** 小児難治性てんかんに対するケトン食療法の再検討. *脳と発達* **41**: 339–342, 2009
  - 9) **Kossoff EH, Hedderick EF, Turner Z et al:** A case-control evaluation of the ketogenic diet versus ACTH for new-onset infantile spasms. *Epilepsia* **49**: 1504–1509, 2008
  - 10) **Seo JH, Lee YM, Lee JS et al:** Efficacy and tolerability of the ketogenic diet according to lipid: non-lipid ratios—comparison of 3:1 with 4:1 diet. *Epilepsia* **48**: 801–805, 2007
  - 11) **Kang HC, Lee YJ, Lee JS et al:** Comparison of short- versus long-term ketogenic diet for intractable infantile spasms. *Epilepsia* **52**: 781–787, 2011
  - 12) **Kossoff EH, Dorward JL:** The modified Atkins diet. *Epilepsia* **49**: 37–41, 2008
-