

塩類喪失型であり、濃縮力低下から低張多尿となっているため、水分・塩分制限は有害となる⁴⁾⁶⁾⁷⁾。また、腎不全に伴う電解質異常である高カリウム・高リン血症に対しては、カリウムやリンの摂取量を調節する必要がある⁴⁾。低カリウム・中リンフォーミュラ（明治8806）は、以上の事象に対応できる特殊ミルクである。

低カリウム・中リンフォーミュラ（明治8806）は乳児期から幼児期（5歳頃）まで使用されており、月齢とともに離乳食や幼児食を併用して行く様にする。しかし小児CKD患者では、食思不振や嘔吐が高頻度に見られるため食事摂取が進まないことも多く、特殊ミルクへの依存度も高い現状がある。

7) 経過・予後

CKDでは対症療法が主体である。食事療法や薬物療法による各種電解質の補正、低身長に対する成長ホルモン投与などが行われ、末期腎不全にいたった場合は腎代替療法（腹膜透析、血液透析、腎移植）を行う。本邦では透析技術が優れており、また移植の成績も良好なことから生命予後は良好である。

8) 我が国における特殊ミルク使用の現状・有用性

低カリウム・中リンフォーミュラ（明治8806）はCKD患者用に開発されたミルクであり、高ナトリウム（Na=2.7mEq/100ml）、低カリウム（K=0.8mEq/100ml）、中リン（リン=24mg/100ml）の組成となっている（表2）。塩類喪失を伴う低形成・異形成腎患者に対して本邦では広く使用されており、腎不全に伴う電解質異常である高カリウム・高リン血症にも有効である。

腎不全用ミルクの有用性について、国内では小児腹膜透析治療マニュアルやCKD診療ガイド2012⁸⁾に記載されており、今後エビデンスに基づいたCKD診療ガイドライン2013（仮称）や慢性腎臓病に対する食事療法基準2013（仮称）などにも記載される。一方で、8806ミルク使用の有無によるランダム化比較試験などは存在しない。米国のKDOQIガイドライン⁴⁾では、乳児CKD患者には低リンフォーミュラを使用し、高カリウム血症の危険性があるときはカリウム摂取を制限すべきであるとしている。また多尿の小児では慢性的な血管内脱水を避け適正な成長を促すために水分およびナトリウムを補う必要があることが述べられている。オーストラリアのCARI CKDガイドライン⁶⁾でも、高ナトリウム腎臓病ミルクの使用が推奨されている。さらに多尿を呈する乳児CKD患者に対して十分な水分量とナトリウム補充ミルク（Na 2-4 mEq/100ml）を与えた結果、身長のSD値はコントロール群に較べて有意に上昇したという報告がある⁷⁾。ここで使用されているミルクのナトリウム濃度は低カリウム・中リンフォーミュラ（明治8806）とほぼ同等であった。

小児CKD患者において電解質補正のための薬剤（塩化ナトリウム、カリウム交換樹脂製剤、リン吸着剤など）は製剤の性質上内服させることが難しく、また多くは小児に保険適応がないという難点がある。そのため、特殊ミルクで電解質調整を行えることは大変有意義なことである。以上のように、低カリウム・中リンフォーミュラ（明治8806）は腎不全に伴う電解質異常に最適であり、乳幼児CKDの栄養管理上は欠かせない特殊ミルクである。

また、低カリウム・中リンフォーミュラ（明治8806）以外に腎疾患用の登録外特殊ミルクとして、低たんぱく・低ミネラルフォーミュラ（明治801）、中たんぱく・低ナトリウムフォーミュラ（明治502）、高たんぱく・低ナトリウムフォーミュラ（明治303）及び低蛋白質低塩乳（森永MP-2）がある。本来、低ナトリウムミルクは低形成・異形成腎が主体である小児CKDには不向きである。よってネフローゼ症候群用に低ナトリウムの502ミルク、急性腎不全時の一時避難用として低たんぱくミルク（801またはMP-2）が1つずつあれば対応可能と考えられる。また低リンミルクは登録特殊ミルクの明治720もしくは森永MM-5の使用で対応できると考える。

参考文献

- 1) Ishikura K et al: Pre-dialysis chronic kidney disease in children: results of a nation wide survey in Japan. *Nephrol Dial Transplant*, 2013 in press
- 2) U.S. renal data system, USRDS 2004 (2004) Annual data report: Atlas of end-stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, Bethesda, MD
- 3) MacDonald SP et al: Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Eng J Med* 350: 2654-2662, 2004
- 4) KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD. *Am J Kidney Dis* Vol 53, No 3, Suppl 2 (March), S61-S74, 2009
- 5) Uemura O et al: Age, gender, and body length effects on reference serum creatinine levels determined by an enzymatic method in Japanese children: a multicenter study. *Clin Exp nephrol* 15 (5): 694-699, 2011
- 6) Pollock C, Voss D, Hodson E et al. The CARI guidelines. Sodium chloride and water intake in children. *Nephrology (Carlton)* 10: S211-S212, 2005
- 7) Parekh RS, Flynn JT, Smoyer WE et al. Improved Growth in Young Children with Severe Chronic Renal Insufficiency Who Use Specified Nutritional Therapy. *J Am Soc Nephrol* 12: 2418-2426, 2001
- 8) 濱崎祐子. 生活指導・食事指導：小児. 日本腎臓学会編. CKD診療ガイド2012. 東京：東京医学社：p57-60, 2012

表1 年齢別の基準体位・推定エネルギー必要量・たんぱく摂取基準
(日本人の食事摂取基準 2010年版 より抜粋改訂)

年齢	基準体位				推定エネルギー必要量 (kcal/日)		たんぱく質推奨量 (g/日) [たんぱく/エネルギー比 %]#	
	男児		女児		男児	女児	男児	女児
	身長 (cm)	体重 (kg)	身長 (cm)	体重 (kg)				
0-5(月)	61.5	6.4	60.0	5.9	550	500	10* [7.2]	10* [8.0]
6-8(月)	69.7	8.5	68.1	7.8	650	600	15* [9.2]	15* [9.0]
9-11(月)	73.2	9.1	71.6	8.5	700	650	25* [14.3]	25* [15.4]
1-2(歳)	85.0	11.7	84.0	11.0	1000	900	20 [8.0]	20 [8.9]
3-5(歳)	103.4	16.2	103.2	16.2	1300	1250	25 [7.7]	25 [8.0]

たんぱく質推奨量からのエネルギー摂取/推定エネルギー必要量 で筆者が計算

* この部分のみ「目安量」での記載

表2 ミルク成分表 (通常調乳100 mL中)

製品名	低ナトリウム中リン フォーミュラ (明治 8806 ミルク®)	一般調製粉乳 (明治ほほえみ®)	母乳*
たんぱく質 g	1.9	1.6	1.26
脂質 g	2.6	3.4	3.56
糖質 g	9.8	7.9	-
灰分 g	0.38	0.3	-
エネルギー kcal	70	68	66
ナトリウム mg	63	19	13.5
(ナトリウム mEq/L)	27	8	6
カリウム mg	33	66	47
(カリウム mEq/L)	8	17	12
カルシウム mg	57	51	25
リン mg	24	28	15

* 「日本人の食事摂取基準」(2010年版)より引用 (p. 279, 表-3)

G. 小児内分泌疾患

1. 特発性高カルシウム血症

1) 概念

新生児、乳児期に高カルシウム (Ca) 血症を認めることは比較的まれである。その原因には、リン欠乏、ビタミンAやDの過剰、皮下脂肪壊死などのほか、先天的なものとしては、Ca感知受容体 (CaSR) の機能喪失により発症する家族性低Ca尿性高Ca血症やWilliams症候群などが知られている¹⁾。一方、通常一過性の高Ca血症でその原因が不明であるものは、特発性 (乳児) 高Ca血症と呼ばれていた。本疾患の原因は長く不明であったが、最近ビタミンD代謝にかかわる酵素の一つである24水酸化酵素遺伝子 (CYP24A1) の異常が原因であることが報告された²⁾。本疾患は常染色体劣性遺伝であり、予防的なビタミンD投与に伴い起こることが判明した。しかし、CYP24A1に変異を認めない例もあり³⁾、今後さらなる研究が待たれる。

2) 病態生理

ビタミンDは食事からの吸収もしくは皮膚での紫外線による変換により生成され、肝臓で25位、さらに腎尿細管で1 α 位が水酸化されて活性型ビタミンDが産生される。活性型ビタミンDは24水酸化酵素などの代謝を受け、不活性型へと変換されていく。CYP24A1の異常により先天的に24水酸化酵素の活性が低下している場合、活性型のビタミンDが増加し、この状態に加え予防的にビタミンDを摂取することにより腸管からのCa吸収が亢進するため、高カルシウム血症となる。

3) 臨床症状

高Ca血症の症状として、哺乳力低下、体重増加不良、嘔吐、脱水、発熱などが見られる。尿中Ca排泄増加により、腎結石も認められる。

4) 検査

血清Ca値は、著しく高値となる。尿中Ca排泄は増加、副甲状腺ホルモンは抑制され低値となるが、ビタミンD濃度は25(OH)ビタミンDが高値、1,25(OH)₂ビタミンDは高Ca血症にもかかわらず、正常〜高値である。超音波検査やCTにて腎髄質の石灰化や尿路結石を認める。

5) 診断

乳幼児期に見られる著しい高Ca血症で、他の原因を除外することにより、特発性高Ca血症と診断される。鑑別疾患としては、以下のものが挙げられる。家族性低Ca尿性高Ca血症では、尿中Ca低値、副甲状腺ホルモン高値などの検査所見や、家族歴から診断される。Williams症候群は、特徴的な顔貌や心血管系奇形 (大動脈弁上狭窄など) を伴い、FISH法にて診断可能である。リン欠乏、ビタミンAやビタミンDの過剰摂取は、詳細な病歴聴取による。

6) 合併症

高Ca尿症に伴い、腎石灰化、尿路結石を来す。

7) 治療

高Ca血症が著明な急性期には、輸液や利尿剤投与が行われ、ステロイド剤あるいはビスフォスフォネート投与は、血清Ca濃度を低下させるのに有効である⁴⁾。高Ca血症を認める間は、Ca摂取は制限する。ビタミンDを補充している場合は投与を中止する。

8) 経過と予後

急性期治療により血清Ca値が正常化すれば、予後は比較的良好である。適切な治療が行われない場合は死亡することもある。

9) 特殊ミルクの有用性

高Ca血症を認めるときには、ビタミンD及びCa摂取量の制限が必要である。その意味で、ビタミンD無添加・低カルシウムフォーミュラ (明治206) はビタミンDを除去し、Ca含有量を低くしてあるた

め、血清Ca濃度を低下させるのには有用である⁵⁾。海外ではこのような特殊ミルクを使用した報告は見当たらないが、本疾患の病態を考慮すれば治療に有用であると言える。低カルシウム乳（森永MM-4）もビタミンD無添加でCa含有量が少なく、明治206と同様の効果が期待できるが、標準調乳濃度で調乳した場合のCa量を比較すると、明治206（14%）は100ml中Ca 2.1mg、森永MM-4（13%）は100ml中Ca 2.6mgと明治206の方がわずかながらCaが少ない。

参考文献

- 1) 北中幸子：新生児内分泌学 6. カルシウム代謝. 小児内分泌学会編：小児内分泌学. 診断と治療社、141-144、2009.
- 2) Schlingmann KP, et al: Mutations in *CYP24A1* and idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med.* 365: 410-21, 2011.
- 3) Douber A, et al: Genetic defect in *CYP24A1*, the vitamin D 24-hydroxylase gene, in a patient with severe infantile hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 97: E268?E274, 2012.
- 4) Davies JH, et al: Investigation and management of hypercalcaemia in children. *Arch Dis Child* 97:533-538, 2012.
- 5) 曾根田明子他：乳児特発性高カルシウム血症と考えられる1例. *小児科臨床* 64、471-477、2011.

2. 副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症

1) 概念

副甲状腺ホルモン（PTH）は、血清カルシウム（Ca）値を上昇させ、血清リン値を低下させる働きにより、ビタミンDとともに血中Ca濃度の制御に関与している。PTHの分泌は、副甲状腺細胞膜表面にあるCa感受容体（CaSR）により調節されており、血中Caイオン濃度が低下すると分泌が促進され、血中Caイオン濃度が上昇すると抑制される。PTHは骨吸収を促進し、腎尿細管からのCa再吸収を促進するほか、近位尿細管での 1α 水酸化酵素活性を亢進しビタミンDを活性化型にする。

副甲状腺機能低下を来す疾患には、PTH分泌不全に基づく副甲状腺機能低下症と、PTHの標的臓器の不応性に基づく偽性副甲状腺機能低下症（PHP）とがあり、いずれもPTHの作用不全により低Ca高リン血症を来す。

2) 病態生理¹⁾

PTH分泌不全による副甲状腺機能低下症は、①副甲状腺発生異常、②PTH遺伝子の異常、③CaSR遺伝子の機能獲得型変異、④副甲状腺の破壊、⑤低マグネシウム血症に伴うものなどに分類される。副甲状腺発生異常には、副甲状腺機能低下症以外の身体症状を伴う22q11.2欠失症候群、HDR症候群、Kenny-Caffey症候群や、副甲状腺の欠損を来す常染色体性のもの、X連鎖性のものがある。PTH遺伝子の異常では、PTHの産生、分泌が障害されている。CaSR遺伝子の機能獲得型変異では、血清Caが低下しても正常と認識されるためPTH分泌が起こらず、低Ca血症を来し、腎からの尿中Ca排泄が増加する（常染色体優性低Ca血症 [ADH]）。また、後天性の副甲状腺機能低下症患者で、CaSR活性化型自己抗体によるADHと同様の病態も報告されている。副甲状腺の破壊の原因には、手術や放射線照射、多腺性自己免疫症候群1型（APS1）などがある。APS1は、慢性皮膚粘膜カンジダ症、副甲状腺機能低下症、副腎不全などを起こす。低マグネシウム血症ではPTH分泌が抑制され、標的組織での不応も来す。吸収不全や中心静脈栄養、薬剤性などの他、腎のマグネシウム再吸収に関与するCLDN16、TRPM6などの異常によるものがある。ミトコンドリア病においても、しばしば腎からのマグネシウム排泄増加により副甲状腺機能低下症を呈する。

PHPは、外因性PTHに対する尿中cAMP排泄増加反応を欠く1型と、尿中cAMP排泄は増加するがリン排泄を認めない2型に分類され、1型はAlbright hereditary osteodystrophy (AHO)を伴う1aと伴わない1bに分類される。PHP及び偽性偽性副甲状腺機能低下症 (PPHP) ではGNAS1に異常が認められる。GNAS1は、PTH/PTHrP受容体とその下流でcAMPを生成するアデニル酸シクラーゼとの間の情報伝達を司るGs α サブユニットをコードする。GNAS1は組織特異的な遺伝子刷り込み現象がみられるため、GNAS1異常の病態は複雑である。PHP1aでは、母由来のGNAS1に不活性型変異を認め、PPHPでは父由来の変異を有する。1bは、近位尿細管におけるPTH抵抗性のみを呈する。GNAS1の翻訳領域には変異が存在していないが、GNAS1上流のSTX16の欠失により、GNAS1のエクソンA/Bの脱メチル化が起き、腎近位尿細管におけるGs α の発現が減少していると考えられている。

3) 臨床症状

低Ca血症により、テタニー、感覚異常、痙攣、意識消失発作などの症状を認める。

PHP1aでは、低身長、肥満、皮下骨腫、円形顔貌、中手骨短縮などのAHOや精神発達遅滞を呈する。また、PHP1aではTSHやLHなど様々なホルモン不応症も来すことがあり、甲状腺機能低下症、性腺機能低下症を伴うこともある。

PHP1bではPTH不応症が主で他のホルモンの不応症やAHOを認めないとされていたが、近年、分子学的にはPHP1bでも1aと同様にTSH抵抗性やAHOを呈する症例が報告されており、臨床症状のみでのPHP1aと1bの鑑別は困難である。

4) 検査

低Ca血症、高リン血症を認める。インタクトPTHが30pg/ml未満の場合にはPTH分泌不全、30pg/ml以上の場合ではPHPを考えPTH負荷試験 (Ellsworth-Howard試験) を行う。頭部CTで大脳基底核の石灰化を認める。

5) 診断

上記症状、検査所見により診断する。ビタミンD欠乏症でも低Ca血症を認めることがあるが、25水酸化ビタミンD測定により確定できる。低Ca血症の鑑別診断指針²⁾を参考にすると簡便に診断できるが、乳児期では非典型的な検査所見を呈することもあるので注意が必要である。

6) 合併症

治療過剰により、腎石灰化や尿路結石を来すことがある。

7) 治療

活性型ビタミンD製剤を投与する。Ca製剤を補充することもある。血清Caは8mg/dl以上、尿中Ca排泄をCa/Cr比で0.3未満に維持する。重症例では、遠位尿細管でのCa再吸収を増加させるサイアザイド利尿薬を投与する場合もある³⁾。

テタニー、全身けいれんなど緊急時はグルコン酸Ca 0.5~1ml/kgを緩徐に投与する。徐脈が出現することがあり、心電図をモニターしながら慎重に投与する。

PHP1aで甲状腺機能低下症、性腺機能低下症を認める場合は、それぞれ甲状腺ホルモン、性腺ホルモン補充を行う⁴⁾。

8) 経過・予後

適切な治療を受けていれば、低Ca血症による症状を来すことなく生命予後も良好である。高度な腎石灰化により腎機能低下を来す場合がある。

9) 特殊ミルクの有用性

副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症いずれにおいても、治療の目的は低Ca血症に伴う症状を起ささないことである。そのためには、必要最小限の活性型ビタミンD製剤とCa製剤投与により、血清Ca濃度を維持することが肝要である。

一方、副甲状腺機能低下症で用いられる特殊ミルクには、リン含有量が少ない低リンフォーミュラ（明治720）、低リン乳（森永MM-5）、低カリウム・低リンフォーミュラ（明治8110）などがあり、これらは高リン血症に対して血清リン濃度を低下させる目的で使用されるものである。これらの特殊ミルクが有効であったとする報告が散見されるが⁵⁾⁶⁾、いずれも症例報告であり、海外の文献では副甲状腺機能低下症に同様の特殊ミルクを使用したとする報告は見当たらない。高リン血症は多くの場合軽度で無症状であり、活性型ビタミンD及びCa製剤投与継続に伴い血清リン濃度が低下してくる場合が多く⁷⁾、特殊ミルクの効果は限定的である。慢性的に高リン血症を認める場合には、低リンミルクが有効な可能性はある。

参考文献

- 1) 菅野潤子他：副甲状腺機能異常症. 小児疾患の診断治療基準 第4版 東京医学社 208-209, 2012.
- 2) Fukumoto S, et al: Causes and differential diagnosis of hypocalcemia--recommendation proposed by expert panel supported by ministry of health, labour and welfare, Japan. *Endocr J* 55:787-794, 2008.
- 3) 難波範行：副甲状腺機能低下症. 日本小児内分泌学会編：小児内分泌学. 診断と治療社 429-436, 2009.
- 4) Mantovani G: Pseudohypoparathyroidism: diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 96:3020-3030, 2011.
- 5) 小出武他：乳歯にエナメル質形成不全を認めた特発性副甲状腺機能低下症の1例. 小児歯科学雑誌 35:518-525, 1997.
- 6) 太田栄治他：低リンミルクが有効であった偽性副甲状腺機能低下症と思われる低出生体重児の一例（会議録）. 日児誌 109(2):274, 2005.
- 7) Bringham FR, et al: Hormones and disorders of mineral metabolism. In Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM (eds): *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th ed. Elsevier

3. 副腎皮質機能不全

はじめに

小児における副腎皮質機能不全は、主に先天性副腎過形成症や副腎低形成症などの先天性の副腎疾患で認められ、副腎皮質での糖質コルチコイド及び鉱質コルチコイドのステロイドホルモンの欠乏により起こる。ここでは、先天性副腎過形成症の大部分を占め、副腎皮質機能不全を示す代表的疾患である21水酸化酵素欠損症について述べる。

■21水酸化酵素欠損症

1) 概念

副腎皮質における21水酸化酵素の先天性な活性低下により、糖質コルチコイド（コルチゾール）と鉱質コルチコイド（アルドステロン）の欠乏を来し、副腎不全症状を来す。一方、コルチゾールの不足により下垂体からの副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）分泌が過剰となるため、副腎性アンドロゲンの産生増加のため、女児における男性化徴候や、男児での思春期早発症状を来す¹⁾。常染色体劣性遺伝であり、頻度は約1万5千人～2万人に一人である。我が国では新生児マス・スクリーニング対象疾患の一つである。

2) 病態生理

副腎皮質におけるホルモン合成は、コレステロールのミトコンドリアへの取り込みに始まり、多段階の代謝を経て行われる。21水酸化酵素は、糖質コルチコイド合成では17ヒドロキシprogesteron (17OHP) から11デオキシコルチゾールへ変換し、最終的にコルチゾールを産生する。また鉱質コルチコイド合成にも働き、progesteronからデオキシコルチコステロンへ変換し、最終的にアルドステロンを合成する。21水酸化酵素欠損症では、コルチゾール、アルドステロン欠乏のため、低血糖、血圧低下、低ナトリウム (Na) 血症、高カリウム (K) 血症、ショックなどの副腎不全症状を認める。

本症は21水酸化酵素の遺伝子CYP21A2 (P450c21B) の欠損、遺伝子変換、遺伝子変異によって引き起こされるが、遺伝子異常と変異酵素活性とが相関しており、それらが臨床症状の重症度とある程度関連するとされ、塩類喪失型、単純男性型、非古典型の病型に分類されている²⁾。

3) 臨床症状

塩喪失症状として、嘔吐、脱水、ショックを来し、適切に治療されないと死に至る。低血糖症状も認める。副腎性アンドロゲン過剰により、様々な程度の女兒の男性化兆候を認める(陰核肥大、陰唇癒合など)。またACTH分泌過剰に伴い、皮膚の色素沈着も見られる。低身長は、糖質コルチコイド投与量が過剰な場合に見られるが、治療が不十分で副腎性アンドロゲンが高値となった場合、思春期早発症状とともに骨成熟の進行のため最終身長が低くなることもある。

4) 検査

一般検査では、低Na血症、高K血症、低血糖、代謝性アシドーシスを認める。内分泌学的検査では、17OHP高値、尿中プレグナントリオール上昇、DHEAS高値、ACTH高値、血中レニン高値などを認める。

5) 診断

臨床症状に加え、上記の内分泌学的検査値の異常により診断される。尿ステロイドプロファイルでの17OHP代謝産物の高値、コルチゾール代謝産物の低値も参考になる。確定診断は、CYP21A2遺伝子解析による。

6) 合併症

適切に治療されていれば合併症は見られないが、糖質コルチコイドを過剰投与すると医原性クッシング症候群を来す。

7) 治療

治療の原則は、不足する糖質コルチコイド及び鉱質コルチコイドの生理的補充を行い、その結果アンドロゲン過剰分泌を抑制することである。ヒドロコルチゾンなどの糖質コルチコイドを投与し(急性期は静注、維持療法では内服)、塩喪失症状を認めるときは鉱質コルチコイド(フルドロコルチゾン)の併用を行う。乳児期で鉱質コルチコイド併用にも低Na血症が見られる場合、食塩の投与を行う。1999年の治療指針には、高Na低Kフォーミュラを人工乳と混合して与えることで、Naの付加投与、Kの減量投与もできると記載されている³⁾。

感染症などのストレス時には、糖質コルチコイドを維持量の2~3倍増量して投与することが必要である。

ショック、末梢循環不全などの重篤な症状を認める場合は、輸液と糖質コルチコイドの大量投与を行い、著しい高K血症を伴う場合は、陽イオン交換樹脂を投与したり、グルコース-インスリン療法を施行したりする。

女兒で外陰部異常を認める場合は、臏形成術、陰核形成術などを行う。

8) 経過・予後

新生児マス・スクリーニングで発見され、適切な治療が行われることにより、本症の予後は極めて良好になったが、経過中死亡例も報告されている⁴⁾。ストレス時の適切な対応が重要である。

9) 特殊ミルクの有用性

上記の通り、本症の治療の原則は必要十分量の糖質コルチコイドと鉱質コルチコイドを補充することである。乳児期に低Na血症を認めることはしばしばあるが、その場合は食塩の投与で十分コントロールできる。1999年に発表された我が国の治療指針には、高Na低Kフォーミュラの使用に関する記載があるが、現在臨床現場で用いられることは殆どなく、文献検索にても、特殊ミルクを使用した副腎過形成の報告は見つけることができなかった。東北大学病院小児科では過去10年間に11例の21水酸化酵素欠損症患者を経験しているが、全例低Na血症を認めたため糖質コルチコイドと鉱質コルチコイドを併用し、うち7例で食塩投与(0.4~1.5g/日)を要したが、生後4ヶ月から1歳4ヶ月までに中止可能であり、特殊ミルクを使用した例はなかった。

諸外国においては、明治低カリウム・高ナトリウムフォーミュラ(507-A)のような特殊ミルクを使用した報告は見当たらず、米国のガイドラインでも、塩喪失を認める例では食塩の併用投与が必要としている⁵⁾。

以上のような、我が国及び諸外国の状況を鑑み、副腎過形成の治療には特殊ミルク(明治低カリウム・高ナトリウムフォーミュラ及び森永低カリウム乳[MM-2])の意義は大きいとは言えない。

参考文献

- 1) Stewart PM and Krone NP: Congenital adrenal hyperplasia. In Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM (eds): Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Elsevier 523-533, 2011.
- 2) 田島敏広: 21水酸化酵素欠損症. 日本小児内分泌学会編: 小児内分泌学. 診断と治療社 342-347, 2009.
- 3) 楠田聡他: 新生児マス・スクリーニングで発見された先天性副腎過形成症(21-水酸化酵素欠損症)の治療指針(1999年改訂) 日児誌103, 698-701, 1999.
- 4) 小川英伸他 新生児マス・スクリーニング実施後にみられた先天性副腎過形成症死亡例の調査. 日児誌107, 1003-1006, 2003.
- 5) Speiser PW, et al: Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline *J Clin Endocrinol Metab* 95: 4133-4160, 2010

H. 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ズ食、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、大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もて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も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⁵⁾。（GLUT1欠損症、PDHC欠損症に伴うてんかんについては別項参照）

①Infantile 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⁾。

②Doose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⁾。

③Dravet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性に働く。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 を活性化し、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 $[^{11}C]$ Flumazenil (FMZ) を用いたFMZ-PET検査でケトン食の前後で脳皮質全体の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を置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

特にパ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 (修正アトキンズ食、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. *Neurotherapeutic* 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

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経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 (オブソクロヌス) 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%の患者で遺伝子異常が同定されている。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ス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、修正アトキンス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、実際に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-*