

分担研究課題

治療用特殊ミルクの効率的運用に関する研究

研究分担者 大浦敏博（東北大学小児科非常勤講師・仙台市立病院）

ケトンフォーミュラ 817-B の難治性てんかんに対する有効性

研究協力者 高橋幸利（静岡てんかん・神経医療センター 副院長）

研究要旨

難治性てんかんの中でも極めて発作頻度が高く、重複障害併存例を多数含む53例において、ケトン食療法の有効性を検討した。

53例中6例(11.3%)で発作が抑制され、6例の内訳はGlut-1異常症(3例)、周産期障害(1例)、染色体異常(1例)、脳形成異常(1例)を病因とする症例であった。ケトン食療法前後で入院日数が 14.5 ± 27 日(/3か月間)減少し(Wilcoxon matched-pairs signed rank test, $P=0.0017$)、救急受診が 1.1 ± 2.1 回(/3か月間)減少し($P=0.0006$)、救急搬送は 1.1 ± 2.1 回(/3か月間)減少した($P=0.0002$)。就園就学日数は 1.2 ± 1.9 日(/1週間)増加した($P=0.0195$)。

ケトン食療法は難治性てんかん症例の発作に対する医学的効果に優れ、入院日数などの短縮を可能にしており、経済社会的な貢献も大きい。

研究協力者：

今井克美（静岡てんかん・神経医療センター 臨床研究部長）

太田晶子（臨床研究部）

岡村和彦、杉浦真季、名切佑花、山田志帆、竹浪千景（静岡てんかん・神経医療センター 栄養管理室）

ケトン食療法の歴史は古いが、発作抑制機序は最近になって明らかとなった。ケトン体はシナプス終末にあるグルタミン酸トランスポーターのCl⁻イオンと置換してグルタミン酸のシナプス小胞へのトランスポーターによる搬入を抑制でき、最終的にシナプスへのグルタミン酸放出を減少させることでてんかん発作を起こす興奮性伝達を抑制できると推定されている。ケトン食療法の発作抑制効果は、50%発作減少率では41%と報告があり(Kang 2005)、最近発売された新規抗てんかん薬と同等である。

ケトン食療法は乳幼児では特殊ミルクであるケトンフォーミュラ(817-B)主体で、年長児では高脂肪食材と817-Bの併用で行われており、817-Bはケトン食療法に不可欠な特殊ミルクである。

本研究では難治性てんかんの中でも極めて発作頻度が高く、重複障害併存例を多数含む53例において、ケトン食療法の有効性を検討した。

A. 研究目的

てんかんの病因・病態には様々なものがあり、てんかん治療で先ず行われる抗てんかん薬治療では37%が発作抑制に至らず、難治性てんかんとなる。難治性てんかん症例の発作予後改善のために種々の治療が試みられていて、MRI画像等にて限局した発作焦点が同定できる症例では、てんかん外科治療が行われる。乳児期発病で遺伝子変異等が原因となる頻回の部分発作を有する症例や、West症候群のような通常てんかん焦点が同定しにくいてんかん症候群では、てんかん外科治療は難しく、ケトン食療法などを検討することになる。

B. 研究方法

2009年8月～2015年3月の間に、静岡てんかん・神経医療センターにおいてケトン食療法を行った症例で、コホート調査に文章で同意された53例について、てんかん診断などの患者基本情報、発作頻度、発達レベル、医療状況、就学就園状況などを調査し、当センター初診前3か月間の状況(ケトン食療法前)と、ケトン食療法導入後当センター最終退院後3か月間の状況(ケトン食療法後)を統計的に比較した。

(倫理面への配慮)

静岡てんかん・神経医療センター倫理委員会に「患者コホート調査」を申請し、許可を得た方法で文書同意を取得し、研究を行った(2014-17)(2014年11月7日承認)。

C. 研究結果

1. 患者属性

53例の内訳は男25例、女28例で、発病月齢は 7.5 ± 10.8 か月(平均 \pm SD)であった。ケトン食療法開始月例は 50.2 ± 29.6 か月、てんかん診断の内訳はWest症候群(18例)、部分てんかん(15例)、Dravet症候群(10例)、症候性全般てんかん(6例)、Glut-1異常症(3例)、MPSI(Migrating partial seizures in infancy)(1例)であった。てんかん発作頻度は日単位の症例が大多数で、運動機能障害、知的発達障害も重度の症例が多かった。ケトン食療法の継続日数は 663.0 ± 717.3 日であった。

2. 発作予後

53例中6例(11.3%)は発作が抑制され、内訳は、Glut-1異常症(3例)、周産期障害(1例)、染色体異常(1例)、脳形成異常(1例)を病因とする症例であった(図1)。

ケトン食療法前とケトン食療法導入後の発作頻度を比較すると、前後ともに日単位が多く有意差はわずかに出なかった(χ^2 -square, $P=0.0787$)。

3. 医療経済効果

ケトン食療法前の入院日数は 21.8 ± 30.7 日/3か月間(36例)で、ケトン食療法後の入院日数は

5.2 ± 12.4 日/3か月(36例)で、ケトン食療法前後35例での比較では有意に減少した(Wilcoxon matched-pairs signed rank test, $P=0.0017$) (図2)。

ケトン食療法前の救急受診回数は 1.2 ± 2.1 回/3か月間(36例)で、ケトン食療法後の救急受診回数は 0.2 ± 0.9 回/3か月(36例)で、ケトン食療法前後33例での比較では有意に減少した(Wilcoxon matched-pairs signed rank test, $P=0.0006$)。

ケトン食療法前の救急搬送回数は 0.9 ± 1.7 回/3か月間(36例)で、ケトン食療法後の救急搬送回数は 0.2 ± 0.8 回/3か月(36例)で、ケトン食療法前後33例での比較では有意に減少した(Wilcoxon matched-pairs signed rank test, $P=0.0002$)。

ケトン食療法前の就園就学出席日数は 2.6 ± 2.3 日/週(13例)で、ケトン食療法後の救就園就学出席日数は 4.2 ± 1.5 日/週(35例)で、ケトン食療法前後19例での比較では有意に増加した(Wilcoxon matched-pairs signed rank test, $P=0.0195$)。

D. 考察

難治性てんかんの中でも極めて発作頻度が高く、運動機能障害、知的発達障害も重度のものを併存する症例を多数含む53例において、ケトン食療法の有効性を検討した。

てんかん発作に対する効果は、発作抑制率(SFR)が11.3%と、当センターの6歳以下の局在関連性てんかん症例でのレベチラセタム、トピラマートのSFRが16%、17%であることを考えると、ケトン食療法のSFRは新規抗てんかん薬に匹敵するSFRと言える。今回の53例では重篤な副作用がなかったことも考えると、高脂血症、尿路結石、胃腸症状や成長に対する影響を注意深く観察しながら、難治性てんかん症例にケトン食療法試みることは有用で、検討すべき治療法であると言える。発作頻度を日単位、週単位、月単位、年単位、抑制に分類した場合のケトン食療法前後で

の発作頻度の変化に有意差はなかったが、日単位の発作頻度の症例が多く、1日の発作回数は減っても、日単位には変わらないためであったと推測している。

ケトン食療法を導入し退院後、入院日数、救急受診回数、救急搬送回数が減少しており、恐らくは群発発作や重積発作が減少して、緊急対応が必要な状況が緩和され、自宅でも対応が可能となったためと思われる。ケトン食療法はてんかん発作の属性も改善できると推測できた。

ケトン食療法で発作が減少し、35例では3か月間の入院日数が 14.5 ± 27 日（平均 \pm SD）減少したことから、入院医療費を4万円/日として推定すると患者一人当たり232.2万円/年の節減となる(表1)。特にWest症候群、症候性全般てんかん症例で節減効果が大きかった。3か月間の救急受診の減少は33例で 1.1 ± 2.1 回みられ、救急受診料を1万円/1回として推定すると患者一人当たり4.4万円/年の節減となる。特に局在関連性てんかん症例で節減効果が大きかった。3か月間の救急搬送の減少は33例で 1.1 ± 2.1 回みられ、救急搬送料をパリの価格である2万円/30分として推定すると患者一人当たり4.4万円/年の節減となる。特に局在関連性てんかん、Dravet症候群症例で節減効果が大きかった。

1週間の就園就学日数の増加は19例で 1.2 ± 1.9 日（平均 \pm SD）みられ、就園就学でパートに母親が就けるとすると、自給1000円として推定すると患者一人当たり27.8万円/年の収入増となる。特に症候性全般てんかん症例で収入増効果が大きかった。

これらの医療社会経済的効果を合算すると、ケトン食療法を行うことで一人当たり平均年270万円の効果が推定できる。その他にも医薬品の節約効果、福祉予算の節約効果、特別支援教育の費用節減、救急医療対策経費の節減も可能となり、年間300万円程度の医療社会経済的効果があると推測する。817-Bは年間100例に供給されており、3億円の医療社会経済的効果を生んでいることになる。2014年度には5500kg供給されていて、基

準単価を19円/gとすると、1億円/年の費用となり、費用の3倍の効果があると推測できるので、ケトンフォーミュラ817-B供給のために税金を投入する意義は大きいと考える。

E. 結論

ケトン食療法は難治性てんかん症例のてんかん発作抑制、てんかん発作属性改善などの医学的効果に優れ、入院日数の短縮や救急受診の減少などを可能にしており、保護者の就労も可能にしている。以上より医療経済社会的な貢献は大きく、ケトンフォーミュラ817-Bの安定供給対策は国策として取り組んでいくべきである。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hiroshi Sakuma, Yukitoshi Takahashi, et al., Intrathecal overproduction of pro-inflammatory cytokines and chemokines in febrile infection related refractory status epilepticus, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2015; 86: 820-822.
- 2) Amiko Hakuta, Yukitoshi Takahashi, et al., Reduction of IL-10 production by B cells in intractable toxic epidermal necrolysis, *J Dermatology*, 2015; 42: 804-808.
- 3) Takahiro Furukawa, Yukitoshi Takahashi, et al., CSF cytokine profile distinguishes multifocal motor neuropathy from progressive muscular atrophy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015; 2(5): e138.
- 4) Kaori Morimoto, Yukitoshi Takahashi, T et al., Analysis of a child who developed abnormal neuropsychiatric symptoms after administration of oseltamivir: a case

- report. *BMC Neurol.* 2015; 15: 130.
- 5) Daisuke Kurita, Yukitoshi Takahashi, et al., Deterioration of clinical features of a patient with autism spectrum disorder after anti-NMDA-receptor encephalitis, *Psychiatry Clin Neurosci.* 2015; 69(8): 507.
 - 6) Ryohei Takahashi, Yukitoshi Takahashi, et al., Determination of stiripentol in plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection, *Japanese Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*, 2015; 41(9): 643-650.
 - 7) Matsumoto R, Takahashi Y, et al., Possible induction of multiple seizure foci due to parietal tumour and anti-NMDAR antibody. *Epileptic Disord.* 2015; 17(1): 89-94.
 - 8) Nahoko Kaniwa, Yukitoshi Takahashi, et al., Drugs causing severe ocular surface involvements in Japanese patients with Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis, *Allergology International*, 2015; 64: 379-381.
 - 9) Shinsaku Yoshitomi, Yukitoshi Takahashi, et al., Three patients manifesting early infantile epileptic spasms associated with 2q24.3 microduplications, *Brain & Development*, 2015; 37: 874-879.
 - 10) Kazuyuki Inoue, Yukitoshi Takahashi, et al., Influence of glutamine synthetase gene polymorphisms on the development of hyperammonemia during valproic acid-based therapy, *Seizure* 2015; 33: 76-80.
 - 11) Tetsuhiro Fukuyama, Yukitoshi Takahashi, et al., Semi-quantitative analyses of antibodies to N-methyl-D-aspartate type glutamate receptor subunits (GluN2B & GluN1) in the clinical course of Rasmussen syndrome, *Epilepsy Res.* 2015; 113: 34-43.
 - 12) Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, et al., Individualized phenytoin therapy for pediatric Japanese epilepsy patients based on CYP2C9 and CYP2C19 genotypes, *Therapeutic Drug Monitoring*, 2015; 37(2): 229-235.
 - 13) Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, et al., Influence of uridine diphosphate glucuronosyltransferase inducers and inhibitors on the plasma lamotrigine concentration in pediatric patients with refractory epilepsy, *Drug Metab Pharmacokinet.* 2015; 30(3): 214-220.
 - 14) Masaki Yoshimura, Yukitoshi Takahashi, et al., An analysis of epileptic negative myoclonus by magnetoencephalography, *Epilepsy Res.* 2015; 110: 139-45.
 - 15) Norimichi Higurashi, Yukitoshi Takahashi, et al., Immediate suppression of seizure clusters by corticosteroids in PCDH19 female epilepsy, *Seizure.* 2015; 27: 1-5.
 - 16) Yoshiki Kawamura, Yukitoshi Takahashi, et al., Pathogenic role of human herpesvirus 6B infection in mesial temporal lobe epilepsy, *J Infect Dis.* 2015; 212(7): 1014-21.
 - 17) Takashi Hosaka, Kiyotaka Nakamagoe, Yukitoshi Takahashi, Naomi Mamada, Akira Tamaoka, Opsoclonus associated with autoantibodies to glutamate receptors 2, *Neurol Sci.* 2015; 36(9): 1741-2.
 - 18) Tomoyuki Saito, Yukitoshi Takahashi, et al., Brain FDG-PET reflecting clinical course of depression induced by systemic lupus erythematosus: two case reports, *J Neurol Sci.* 2015; 358(1-2): 464-466.
 - 19) Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, et al., Changing incidence of hyperammonemia in Japan from 2006 to 2013: Expansion of new antiepileptic drugs

reduces the risk of hyperammonemia, Eur J Clin Pharmacol. 2015; 71(12): 1517-1524.

20) Akiko Tamasaki, Yukitoshi Takahashi, et al., wn syndrome, Brain & Development, in press.

21) Keiko Maekawa, Yukitoshi Takahashi, et al., HLA-A*31:01-tagging SNPs in the extended HLA region: A simple screening method for prediction of carbamazepine-related Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in Japanese, Pharmacogenomics, in press.

22) Akihiko Miyauchi, Yukitoshi Takahashi, et al., A case of anti-NMDAR encephalitis presented hypotensive shock during plasma exchange, Brain & Development, in press.

2. 学会発表

1) 高橋幸利、プランルカストの難治てんかんへの臨床効果、シンポジウム：神経-グリア伝達の基礎：新たなバイオマーカーとしての炎症性反応物質の役割、第 49 回日本てんかん学会、2015 年 10 月 29 -11 月 1 日、長崎.

2) 高橋幸利、森達夫、NMDA 型グルタミン酸受容体抗体の役割：基礎-臨床、モーニングセミナー：自己免疫性脳炎とてんかん、第 49 回日本てんかん学会、2015 年 10 月 29 -11 月 1 日、長崎.

3) 高橋 幸利、ケトンフォーミュラ 817-B の難治性てんかんに対する有効性、第 2 回治療用ミルク安定供給のためのワークショップ、2015 年 12 月 13 日、東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

2015 年 8 月 28 日、NMDA 型グルタミン酸受容体抗体による記憶障害モデルマウスの開発、発明者：高橋幸利 特願 2015-168646、出願：財団法人ヒューマンサイエンス振興財団.

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

A) 発作抑制: 6/53例(11.3%)

Glut-1異常症(3例)、周産期障害(1例)、染色体異常(1例)、
脳形成異常(1例)

B) 発作頻度

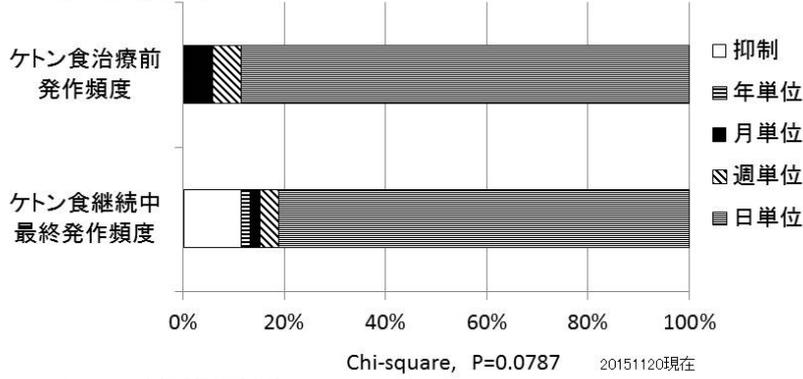


図1. 発作予後

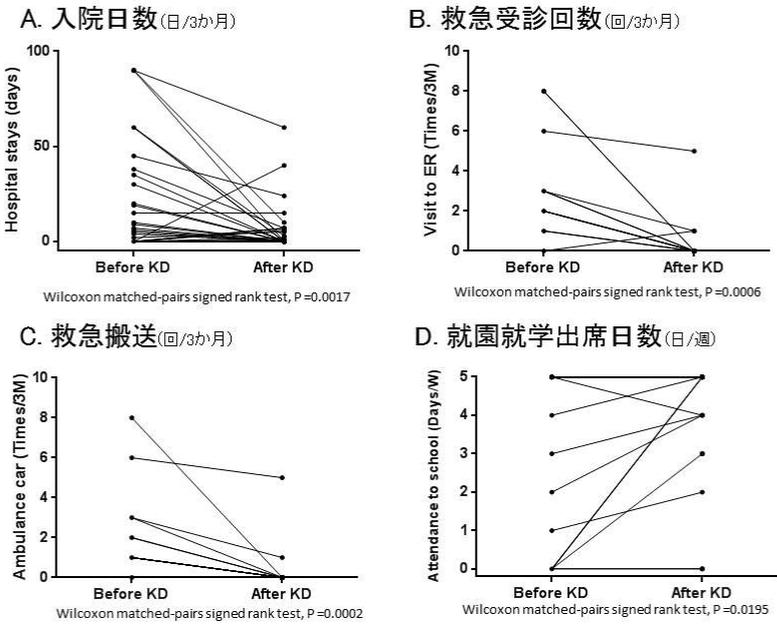


図2. 医療社会効果

20151120現在

表1. 医療経済効果

単位: 万円(1年間)

	症例数	入院医療費減少		救急受診医療費		救急搬送費		就園就学効果	
		全症例	患者一人	全症例	患者一人	全症例	患者一人	全症例	患者一人
全症例	53	¥8,128.0 /35例	¥232.2	¥144.0 /33例	¥4.4	¥288.0 /33例	¥8.7	¥528.0 /19例	¥27.8
Dravet症候群	10	¥2,240.0 /10例	¥224.0	¥60.0 /9例	¥6.7	¥88.0 /9例	¥9.8	¥48.0 /2例	¥24.0
West症候群	18	¥2,832.0 /8例	¥354.0	¥8.0 /9例	¥0.9	¥16.0 /9例	¥1.8	¥48.0 /4例	¥12.0
局在関連性てんかん	15	¥1,520.0 /8例	¥190.0	¥80.0 /8例	¥10.0	¥80.0 /8例	¥10.0	¥120.0 /6例	¥15.0
症候性全般てんかん	6	¥1,536.0 /5例	¥307.2	¥-4.0 /3例	¥-1.3	¥0.0 /3例	¥0.0	¥240.0 /2例	¥120.0
Glut-1異常症	3	¥-112.0 /3例	¥-37.3	¥0.0 /3例	¥0.0	¥8.0 /3例	¥2.7	¥0.0 /2例	¥0.0

+MPSI: 1例

2015/11/20現在