



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「早期からの選択肢」へ

A Ketogenic Diet for Intractable Childhood Epilepsy;
As an Early Option as well as a Last Resort

伊藤 進* 小国 弘量*

Susumu Ito*, Hirokazu Oguni*

Abstract

Since the 1920s, a ketogenic diet, of low-carbohydrate, adequate-protein and high-fat content, has been used for the treatment of intractable childhood epilepsy. A decade ago this diet was tried as a last resort in the treatment of intractable epilepsy. However, recent advances in ketogenic diet have enabled it to become more commonly used worldwide even early in the course of epilepsy. Two less-restrictive ketogenic diets, namely, the modified Atkins diet and low-glycemic-index treatment, have been developed. These diets allow the patients and their families to choose a more liberal menu. Furthermore, a randomized controlled trial found that the ketogenic diet has a significant benefit, which strengthens the supportive evidence. Recently, an international consensus statement guiding optimal clinical management has been published, allowing clinicians to provide standardized treatment. There has also been increased interest in investigating the mechanisms of action of ketogenic diet using various experimental models. The authors review the history, efficacy, side effects, and possible mechanisms underlying the ketogenic diet, as well as the experience with the ketogenic diet at Tokyo Women's Medical University.

Key words: ketogenic diet, medium-chain triglycerides, MCT, modified Atkins diet, low-glycemic-index treatment

はじめに

小児てんかんに対する治療は成人のそれと同様であり、てんかん発作型やてんかん症候群に基づき抗てんかん薬を選択していく¹⁻³⁾。しかし、乳幼児期に発症するてんかんの中には、非常に難治に経過するてんかんや、さらにはてんかん性脳症 (epileptic encephalopathy) といわれる脳機能の進行性障害により重篤な認知障害や行動障害をもたらすとされるてんかんもある^{4,5)}。それらの難治性てんかんに対しては、種々の抗てんかん薬治療のみならず、適応があれば外科治療も選択される⁶⁾。また、食事療法の一つである「ケトン食療法」も治療選択肢となる⁷⁻¹³⁾。

ケトン食療法は低炭水化物および高脂質の特殊な食事療法であり、従来は患者とその家族のみならず医療者にも難解で困難な最後の選択肢 (last resort) であった。しかし、最近になり、制限を緩和したケトン食療法が相次いで考案され、忍容性が改善しつつある^{14,15)}。また、ケトン食療法の有効性を証明した無作為化比較試験の結果も報告され、近年のエビデンスを重視する医療においても有効な治療法の1つとしての地位が確立しつつある¹¹⁾。さらに、世界各国の小児てんかん専門医らで構成されるコンセンサスグループよりケトン食療法に関する推奨事項が公表され、プロトコルの標準化も進みつつある¹²⁾。本稿では古くて新しいてんかん治療法であるケトン食療法につき概説する。

* 東京女子医科大学小児科学〔〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1〕Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University, 8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8666, Japan

I. てんかんに対する食事療法の歴史

1. ケトン食療法の発展と衰退

てんかんに対する食事療法の歴史は紀元前にまで遡る。古代ギリシアの医師である Hippocrates は断食によりてんかん発作が抑制された症例を記述しており、また、新約聖書にもてんかん発作の治療には祈りと断食が必要であることが記述されていた¹⁶⁾。20世紀初頭に入り、1911年にフランスの内科医である Guelpa と Marie が20名のてんかん患者に対し4日間の絶食が発作の抑制に有効であることを報告した¹⁷⁾。その後、1921年にアメリカの内分泌科医である Geyelin が、整骨医の Conklin が実践していたてんかん患者に対する絶食を参考に、20日間に及ぶ絶食により26名中20名の患者で発作が改善したことを報告した¹⁸⁾。さらに、同年にシカゴの Woodyatt が絶食もしくは極端な低炭水化物および高脂質の食事の摂取によりケトン体が生成されることを報告し¹⁹⁾、同時期に Mayo クリニックの Wilder も低炭水化物および高脂質の食事によるケトン血症がてんかん患者に絶食と同様の効果を発揮することを見出し²⁰⁾、この食事療法は「ケトン食療法 (ketogenic diet)」と命名された。その頃から、ケトン食療法の1日あたりの組成は10~15gの炭水化物、体重あたり1gの蛋白質、ほかは脂質であり、現在の組成とほぼ同様であった²¹⁾。当時、抗てんかん薬は臭化カリウムとフェノバルビタールの2種類のみであり、ケトン食療法は新たな治療法として幅広く使用されるようになった。しかし、1938年にジフェニルヒダントインの有効性が報告されたことを契機に医師や研究者の関心は抗てんかん薬に向くようになり、さらに1967年には全般てんかんに有効なバルプロ酸ナトリウムが発売され、その後も新たな抗てんかん薬が次々と開発、使用されるようになり、ケトン食療法は徐々に使用されなくなっていった。その後、1971年には Chicago 大学の Huttenlocher が中鎖脂肪酸 (medium-chain triglycerides: MCT) オイルを使用したケトン食療法の变法を考案するなど改良も図られたが²²⁾、なおケトン食療法は一部の施設でのみ実施可能な特殊な治療法となっていた。

2. ケトン食療法の復興

ケトン食療法の復興はひとりの小児難治性てんかん患者が端緒となった。1993年のこと、2歳の男児 Charlie のてんかん発作は種々の抗てんかん薬治療や外科治療にも関わらず非常に難治に経過していたが、Johns Hop-

kins 大学にたどり着きケトン食療法を開始したところ即座に抑制された (Charlie の経過の詳細は <http://www.charlifoundation.org/> を参照されたい)。Charlie の父親は Charlie 基金を設立してケトン食療法の臨床研究の支援²³⁾、書籍発刊の支援²⁴⁾、映画の製作 (“First Do No Harm”, 邦題:「誤診」)を通じた啓蒙活動を行い、また、その経緯が雑誌や TV で紹介されたことにより、ケトン食療法は再び広く知れ渡るようになった。また、1998年には血液中から脳内にグルコースを輸送するグルコース輸送担体1型 (glucose transporter type 1: GLUT1) の異常による GLUT1 欠損症が報告され、ケトン食療法が代替エネルギー源としてのケトン体を確保するための唯一の治療法であることから医療者の注目を集めるようになった²⁴⁾。その後、ケトン食療法の变法も相次いで報告され、2003年には Johns Hopkins 大学の Kossoff らがアトキンス食療法 (modified Atkins diet) を¹⁴⁾、2005年には Harvard 大学の Pfeifer と Thiele が低グリセミック指数食療法 (low-glycemic-index treatment) を考案した¹⁵⁾。それらの結果、現在ではケトン食療法は世界45カ国以上で使用されるに至り²⁵⁾、米食文化のアジア圏においても韓国を中心に積極的に使用されてきている^{9,26-30)}。

II. ケトン食療法の機序

ケトン食療法の発見からおよそ1世紀が経過しようとしているにもかかわらず、抗けいれん作用の機序についてはいまだに解明されていない。しかし、さまざまな臨床研究および基礎研究が報告されており、ケトン体、低炭水化物、不飽和脂肪酸などによる複合的な機序が推定されている。

1. ケトン体による抗けいれん作用

ケトン体は β -ヒドロキシ酪酸 (beta-hydroxybutyrate)、アセト酢酸 (acetoacetate)、アセトン (acetone) の総称であり、飢餓状態において肝臓で脂肪酸から β 酸化により生成される。血中 β -ヒドロキシ酪酸濃度はてんかん発作の抑制とある程度の相関が報告されていることから治療効果を確認する1つの指標とされており、血中アセト酢酸濃度も同様に相関が報告されている^{31,32)}。しかし、てんかん動物モデルでは、アセト酢酸濃度と発作の抑制との相関は報告されているものの³³⁾、 β -ヒドロキシ酪酸濃度とは相関が確認されていない³⁴⁾。また、*in vitro* モデルでは、両者ともラットの海馬組織において興奮性シナプス後電位 (excitatory postsynaptic poten-

tial)を変化させず、直接の抗けいれん作用は確認されなかった³⁵⁾。しかし、最近になり、両者によりマウスおよびラットの黒質網様部の神経細胞の自然発火頻度が減少し、ATP (adenosine triphosphate) 感受性カリウムチャネル阻害薬の存在下および同ノックアウトマウスにおいては同様の現象を認めなかったことが報告され、同チャネルを介した抗けいれん作用が提唱されている³⁶⁾。また、揮発性のアセトンについてもてんかん動物モデルにおいて抗けいれん作用が報告されている³⁷⁾。

2. 低炭水化物による抗けいれん作用

ケトン食療法においては炭水化物が制限されることから、低炭水化物による抗けいれん作用も推定されている。実際に、本仮説により考案された低グリセミック指数食療法においては、てんかん発作の抑制は血中 β -ヒドロキシ酪酸高値とは相関せずに血糖低値と相関したと報告されている³⁸⁾。最近になり、2-deoxyglucose (2-DG) というグルコースリン酸イソメラーゼ (phosphoglucose isomerase) の阻害により解糖を抑制するグルコース類似物質が、いくつかのてんかん動物モデルにおいて発作を抑制することが報告され注目されている^{39,40)}。また、前述のATP感受性カリウムチャネルは、グルコース制限下において細胞内ATP減少により開孔して過分極させることが報告されており、けいれん閾値を上昇させると推定されている⁴¹⁾。

3. 不飽和脂肪酸による抗けいれん作用

ケトン食療法により多価不飽和脂肪酸の一種であるドコサヘキサエン酸 (docosahexanoic acid) やアラキドン酸 (arachidonic acid) などが血中で上昇し⁴²⁾、総脂肪酸値は発作の抑制と並行しているとの報告もある⁴³⁾。ドコサヘキサエン酸やエイコサペンタエン酸 (eicosapentaenoic acid) はマウスの海馬においてけいれん閾値を上昇させることが報告されており、ナトリウムチャネルやカルシウムチャネルの阻害による機序が推定されている⁴⁴⁾。

III. ケトン食療法の適応と禁忌

1. ケトン食療法の適応

最近になり、Charlie 基金より委託された9カ国26名の小児てんかん専門医および栄養士から構成されるコンセンサスグループより、ケトン食療法に関する推奨事項が公表された¹²⁾。それによると、年齢および性別にかかわらず、2種類ないし3種類の抗てんかん薬が無効であつ

た小児難治性てんかん患者、特に症候性全般てんかんの患者においては、ケトン食療法の導入を積極的に考慮すべきとしており、「最後の選択肢」から「早期からの選択肢」となりつつある。また、前述のGLUT1欠損症とミトコンドリア病のうちピルビン酸脱水素酵素複合体 (pyruvate dehydrogenase complex: PDHC) 欠損症の患者においては、ケトン体が脳への代替エネルギーとなるため有効な治療選択肢としている。一方、外科治療の適応となる小児難治性てんかん患者に対する効果は限定的とされている。

2. ケトン食療法の禁忌

長鎖脂肪酸はミトコンドリア内に輸送された後に β 酸化によりアセチルCoAを生成し、トリカルボン酸 (tricarboxylic acid: TCA) 回路によりエネルギー産生される一方で、肝臓においてケトン体も生成される。よって、脂肪酸輸送障害および β 酸化異常症では禁忌であり、ケトン食療法の導入前に鑑別除外する必要がある。また、PDHC欠損症以外のミトコンドリア病でも禁忌とされているが、安全に実施できたとする報告もある^{12,28)}。

IV. ケトン食療法の種類 (Table 1)

1. 古典型ケトン食療法

古典型ケトン食療法 (classical ketogenic diet) は現在も最もよく使用されているケトン食療法であり、脂質に対する炭水化物と蛋白質を合わせた重量の比率を4対1ないし3対1とした組成とし、総熱量を約75%、水分量を80~90%に制限する。糖質を厳格に制限するため、使用中の抗てんかん薬を含む内服薬自体に糖質成分が含まれている場合には含有されていない剤型などに変更する。また、ビタミンおよびカルシウムが不足するため、総合ビタミン薬およびカルシウム薬を処方する。48時間前後の絶食期間ののちにケトン食を開始し、1~2日以内に全量を摂取できるようにする方法が一般的である。1998年のViningらによる多施設共同前方視的研究においては、4対1ケトン食療法の開始3カ月後および1年後の効果は、発作消失がおのおの51名中6名(12%)および同5名(10%)、90%以上の発作減少がおのおの計15名(29%)および計11名(22%)、50%以上の発作減少がおのおの計28名(55%)および計20名(39%)であった⁷⁾。2003年のCochraneレビューでは、無作為化比較試験がないために信頼できるエビデンスはないと結論づけられていたが⁴⁵⁾、2008年にNealらによる無作為化比較試験によりその有効性が証明された¹¹⁾。本研究では、2~

Table 1 ケトン食療法の比較

ケトン食療法の種類	古典型ケトン食療法	MCT ケトン食療法	アトキンス食変法	低グリセミック指数食療法
報告者 (報告年)	Wilder (1921年) ²⁰⁾	Huttenlocher ら (1971年) ²²⁾	Kossoff ら (2003年) ¹⁴⁾	Pfeifer と Thiele (2005年) ¹⁵⁾
脂質：炭水化物+蛋白質	4 : 1	1.2 : 1	1.5 : 1	0.7 : 1
脂質	80%	MCT : 45% + LCT : 10%	60%	40%
炭水化物	5%	30%	10%	15%
蛋白質	15%	15%	30%	45%
評価期間	12カ月 ^{7,8,11)}	12カ月 ¹¹⁾	6カ月 ⁵²⁾	12カ月 (*2) ³⁸⁾
50%以上発作減少 (*3)	18~50%	22%	65%	継続患者の66%
90%以上発作減少 (*4)	10~27%	10%	35%	継続患者の44%
発作消失	5~10%	4%	19%	N. S.
継続率	30~55%	35%	80%	N. S.
特徴	<ul style="list-style-type: none"> 標準の方法 制限が厳格 長期評価が確立 	<ul style="list-style-type: none"> MCT オイルを使用 炭水化物・蛋白質制限を緩和 胃腸障害が高頻度とされる 	<ul style="list-style-type: none"> 体重減量法を応用 炭水化物制限, 脂質推奨のみ 長期評価が未確立 	<ul style="list-style-type: none"> 血糖上昇抑制効果を応用 食品種類・炭水化物制限のみ 長期評価が未確立

* 1 : 重量比ないし重量% * 2 : 後方視的研究 * 3 : 90%以上発作減少及び発作消失を含む * 4 : 発作消失を含む
 [略語] MCT : 中鎖脂肪酸 LCT : 長鎖脂肪酸 N. S. : 記載なし

16歳までの145名の小児難治性てんかん患者が無作為に振り分けられ、ケトン食療法群の73名のうち、さらに37名が4対1ないし3対1ケトン食療法、36名がMCTケトン食療法に振り分けられた。開始3カ月後にケトン食療法群54名および対照群49名が解析され、発作頻度はおのおの62.0%および136.9% ($p < 0.0001$) と有意に減少し、50%以上の発作減少はおのおの28名(38%)および4名(5%) ($p < 0.0001$)、うち90%以上の発作減少はおのおの5名(7%)および0名($p = 0.058$)であった。一方、5名は患者ないし家族の拒否、4名は副作用によりケトン食療法を継続できなかった。ほかの研究においても、ケトン食療法の継続率は半年後で70%前後、1年後で50%前後と報告されている^{7,8)}。

ケトン食療法の副作用としては胃腸障害が多く、ほかに脱水、低血糖、電解質異常、高脂血症、高尿酸血症、腎結石、成長障害などが挙げられている^{26,46)}。最近になり、ケトン食導入前の絶食期間を省略しても開始3カ月後の効果が同等で、かつ、脱水や低血糖の副作用が有意に減少したと報告された^{27,47)}。コンセンサスグループでは意見が一致しなかったが、効果の短期間での発現を重視する場合には副作用に留意しながら絶食とし、長期的な効果を重視する場合には絶食は不要としている¹²⁾。

2. MCT ケトン食療法

MCTは長鎖脂肪酸と比較してケトン体をより生成しやすい。この性質に基づき⁴⁸⁾、Huttenlocherらは古典型

ケトン食療法の忍容性の改善を目的にMCTケトン食療法を考案した²²⁾。MCTケトン療法では総熱量の60%をMCTオイルより摂取し、脂質に対する炭水化物と蛋白質を合わせた重量の比率を1.2対1とすることにより、炭水化物および蛋白質の制限を緩和している。その後の4対1ケトン食療法との比較研究においてもてんかん発作の抑制の効果は同等であったが⁴⁹⁾、副作用として胃腸障害の頻度が多く使用は限られていた。しかし、2009年のNealらの主に4対1の古典型ケトン食療法との無作為比較試験においては、効果ならびに忍容性は同等であったと報告されている⁵⁰⁾。

3. アトキンス食変法

体重減量法の1つであるアトキンス食療法 (Atkins diet) に基づき⁵¹⁾、2003年にKossoffらは炭水化物以外の制限を排除したアトキンス食変法を考案した¹⁴⁾。アトキンス食変法では炭水化物を1日10~20gに制限し脂質摂取を推奨するのみで、蛋白質、総熱量、水分は制限せず、絶食期間も不要としている。2003年に7~52歳まで6名の難治性てんかん患者において、2名で発作消失、さらに1名で90%以上の発作減少を報告した。さらに、2006年には3~18歳までの20名の小児難治性てんかん患者において施行している。その結果、開始6カ月後も継続できた16名(80%)のうち、4名(25%)で発作消失、計7名(44%)で90%以上の発作減少、計13名(81%)で50%以上の発作減少を報告し、古典型ケトン食療法と

Table 2 東京女子医科大学病院小児科におけるケトン食療法の成績

報告者 (報告年)	田島 (1977年) ^{55,56)}		福山ら (1984年) ⁵⁷⁾		小国ら (2009年) ⁵⁸⁾	
対象期間	1968~1973年		1982~1984年		1984~2007年	
患者数	51名		21名		54名	
患者年齢	2~11歳 (中央値4歳)		6カ月~11歳 (平均5歳1カ月)		6カ月~15歳 (中央値4歳)	
方法	4:1ケトン食療法		MCTケトン食療法		MCTケトン食療法 (42名) 4:1ケトン食療法 (12名)	
評価期間	12カ月	24カ月	12カ月	24カ月	12カ月	
50%以上発作減少 (*1)	24名 (47%)	11名 (22%)	7名 (33%)	6名 (29%)	15名 (36%)	4名 (33%)
90%以上発作減少 (*2)	17名 (33%)	8名 (16%)	N. S.	N. S.	N. S.	N. S.
発作消失	N. S.	N. S.	3名 (14%)	2名 (10%)	6名 (14%)	1名 (8%)
継続率	26名 (51%)	13名 (25%)	17名 (81%)	8名 (38%)	25名 (46%)	
てんかん発作型別	全般性強直間代発作		全般性強直間代発作		症候性全般てんかん	
もしくはてんかん	4/6名 (67%)		1/3名 (33%)		2/17名 (12%)	
症候群別による	ミオクロニー発作		ミオクロニー発作		症候性焦点性てんかん	
50%以上発作減少	15/23名 (65%)		3/3名 (100%)		2/8名 (25%)	
	点頭スパズム		強直発作		全般+焦点性発作てんかん	
	4/6名 (67%)		4/8名 (50%)		3/3名 (100%)	
	失立発作		脱力発作		West → Lennox-Gastaut 症候群 移行型	
	5/10名 (50%)		1/2名 (50%)		4/5名 (80%)	
	焦点性発作		非定型欠伸発作		Lennox-Gastaut 症候群	
	0/3名 (0%)		2/5名 (40%)		1/5名 (20%)	
	複雑部分発作		複雑部分発作		Dravet 症候群	
	2/3名 (67%)		4/6名 (67%)		6/13名 (46%)	
			二次性全般化発作		ミオクロニー失立てんかん	
			3/5名 (60%)		1/3名 (33%)	

* 1 : 90%以上発作減少及び発作消失を含む * 2 : 発作消失を含む

[略語] MCT : 中鎖脂肪酸 N. S. : 記載なし

同等の効果と忍容性の改善の可能性につき言及している⁵²⁾。また、2008年には18~53歳の30名の成人患者においても炭水化物を15gとして実施し、開始1カ月後および3カ月後に14名(47%)、6カ月後に10名(33%)の患者で50%以上の発作減少を報告している⁵³⁾。

4. 低グリセミック指数食療法

グリセミック指数 (glycemic index) は1981年に Jenkinsらにより提唱され、各食品について炭水化物50g相当を摂取したのち2時間の血糖値・時間曲線下面積から、グルコース50gを摂取した際の面積を100とした比率として算出する⁵⁴⁾。例えば、白米やパンは約70%、野菜類も約70%、フルーツ類は約50%、牛乳やヨーグルトは約35%、乾燥豆類は約30%などと報告している。2005年に Pfeifer と Thiele は、食品の種類をグリセミック指数50%未満のものに制限した低グリセミック指数食療法により、11名の難治性てんかんの患者において、4名(36%)で発作消失、計8名(73%)で50%以上の発作減少、また、ケトン食療法より変更した9名の患者におい

て、1名(11%)で発作消失、6名(67%)で発作減少を維持、2名(22%)で発作増悪を報告した¹⁵⁾。その後、2009年に Muzykewicz らは主に難治性のてんかん患者76名において、食品をグリセミック指数50%未満、炭水化物を1日40~60gに制限することを指導し、1カ月間継続患者の42%、1年間継続患者の66%で50%以上の発作減少を報告した。また、効果は血中 β -ヒドロキシ酪酸高値とは相関せず、血糖低値と相関し、副作用として3名の患者に倦怠を認めたのみであったが、24%の患者は食事制限の困難さにより継続できなかったとも報告した³⁹⁾。コンセンサスグループは、前述したアトキンス食療法とこの低グリセミック指数食療法は青年患者および成人患者に有益であるとしている¹²⁾。

V. 当科におけるケトン食療法の実施

当科においては、1968年より古典型ケトン食療法を導入し^{55,56)}、1982年からはMCTケトン食療法も導入している^{57,58)}。さらに、2007年からはアトキンス食療法も導

入し, GLUT1 欠損症へも応用している⁵⁹⁾。当科におけるケトン食療法の治療成績を Table 2 に提示する。

おわりに

主に小児難治性てんかんに対して使用されているケトン食療法について, その発見から復興までの歴史, 推定されている作用機序, 適応と禁忌, おのおの方法と成績, 当科における成績などを概説した。従来は「最後の選択肢」の場合が多かったが, 忍容性を改善した変法が考案され, また無作為化比較試験の結果よりその有効性がエビデンスとして確立され, コンセンサスグループによりその標準化が進められたことにより, 世界的に小児難治性てんかんに対する「早期からの選択肢」となりつつある。また, 本邦と同様に米食文化を主体とするアジア圏においても積極的に使用されるようになってきている。しかしながら, 本邦においては 1960~70 年代にかけて数多くの施設でこのケトン食療法が実施されていたものの, 欧米と同様に使用頻度がいったん減少した後は再度復興することなく現在に至っている。最近になり, てんかん外科手術数の増加や新規抗てんかん薬の導入により欧米との格差は縮まりつつあるが, ケトン食療法に対する考え方にはいまだ大きな隔りがあるようである。今後は本邦においても「最後の選択肢」ではなく「早期からの選択肢」として多くの専門施設で実施可能となることを期待したい。

文 献

- 1) Wheless JW, Clarke DF, Carpenter D: Treatment of pediatric epilepsy: expert opinion, 2005. *J Child Neurol* 20: S1-S56, 2005
- 2) Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, et al: ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 47: 1094-1120, 2006
- 3) Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D: Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord* 9: 353-412, 2007
- 4) Engel J Jr; International League Against Epilepsy (ILAE): A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 42: 796-803, 2001
- 5) Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, et al: Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 51: 676-685, 2010
- 6) Cross JH, Jayakar P, Nordli D, Delalande O, Duchowny M et al: Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommission for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia* 47: 952-959, 2006
- 7) Vining EP, Freeman JM, Ballaban-Gil K, Camfield CS, Camfield PR, et al: A multicenter study of the efficacy of the ketogenic diet. *Arch Neurol* 55: 1433-1437, 1998
- 8) Freeman JM, Vining EP, Pillas DJ, Pyzik PL, Casey JC, et al: The efficacy of the ketogenic diet-1998: a prospective evaluation of intervention in 150 children. *Pediatrics* 102: 1358-1363, 1998.
- 9) Kang HC, Kim YJ, Kim DW, Kim HD: Efficacy and safety of the ketogenic diet for intractable childhood epilepsy: Korean multicentric experience. *Epilepsia* 46: 272-279, 2005
- 10) Freeman JM, Kossoff EH, Hartman AL: The ketogenic diet: one decade later. *Pediatrics* 119: 535-543, 2007
- 11) Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, et al: The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomized controlled trial. *Lancet Neurol* 7: 500-506, 2008
- 12) Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, et al: Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia* 50: 304-317, 2009
- 13) Coppola G, Verrotti A, Ammendola E, Operto FF, Corte RD, et al: Ketogenic diet for the treatment of catastrophic epileptic encephalopathies in childhood. *Eur J Paediatr Neurol* 14: 229-234, 2010
- 14) Kossoff EH, Krauss GL, McGrogan JR, Freeman JM: Efficacy of the Atkins diet as therapy for intractable epilepsy. *Neurology* 61: 1789-1791, 2003
- 15) Pfeifer HH, Thiele EA: Low-glycemic-index treatment: a liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *Neurology* 65: 1810-1812, 2005
- 16) Wheless JW: History and origin of the ketogenic diet. In *Epilepsy and the ketogenic diet*. Stafstrom CE, Rho JM (Eds). Humana Press Inc, Totowa, 2004, pp31-50
- 17) Guelpa G, Marie A: La lutte contre l'épilepsie par la désintoxication et par la rééducation alimentaire. *Rev Ther Med Chir (Paris)* 78: 8-13, 1911
- 18) Geyelin HR: Fasting as a method for treating epilepsy. *Med Rec* 99: 1037-1039, 1921
- 19) Woodyatt RT: Objects and method of diet adjustment in diabetes. *Arch Intern Med* 28: 124-141, 1921
- 20) Wilder RM: The effect of ketonuria on the course of

- epilepsy. *Mayo Clin Bull* 2: 307, 1921
- 21) Peterman MG: The ketogenic diet in epilepsy. *JAMA* 84: 1979-1983, 1925
 - 22) Huttenlocher PR, Wilbourn AJ, Signore JM: Medium-chain triglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy. *Neurology* 21: 1097-1103, 1971
 - 23) Freeman JM, Kelly MT, Freeman JB: The epilepsy diet treatment: An introduction to the ketogenic diet. Demos Medical Publishing, New York, 1994
 - 24) Seidner G, Alvarez MG, Yeh JI, O'Driscoll KR, Klepper J, et al: GLUT-1 deficiency syndrome caused by haploinsufficiency of the blood-brain barrier hexose carrier. *Nat Genet* 18: 188-191, 1998
 - 25) Kossoff EH, McGrogan JR: Worldwide use of the ketogenic diet. *Epilepsia* 46: 280-289, 2005
 - 26) Kang HC, Chung DE, Kim DW, Kim HD: Early- and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia* 45: 1116-1123, 2004
 - 27) Kim DW, Kang HC, Park JC, Kim HD: Benefits of the nonfasting ketogenic diet compared with the initial fasting ketogenic diet. *Pediatrics* 114: 1627-1630, 2004
 - 28) Kang HC, Lee YM, Kim HD, Lee JS, Slama A: Safe and effective use of the ketogenic diet in children with epilepsy and mitochondrial respiratory chain complex defects. *Epilepsia* 48: 82-88, 2007
 - 29) Kang HC, Lee HS, You SJ, Kang du C, Ko TS, et al: Use of a modified Atkins diet in intractable childhood epilepsy. *Epilepsia* 48: 182-186, 2007
 - 30) Seo JH, Kim HD: Cultural challenges in using the ketogenic diet in Asian countries. *Epilepsia* 49: 50-52, 2008
 - 31) Huttenlocher PR: Ketonemia and seizures: metabolic and anticonvulsant effects of two ketogenic diets in childhood epilepsy. *Pediatr Res* 10: 536-540, 1976
 - 32) Gilbert DL, Pyzik PL, Freeman JM: The ketogenic diet: seizure control correlates better with serum beta-hydroxybutyrate than with urine ketones. *J Child Neurol* 15: 787-790, 2000
 - 33) Rho JM, Anderson GD, Donevan SD, White HS: Acetoacetate, acetone, and dibenzylamine (a contaminant in l-(+)-beta-hydroxybutyrate) exhibit direct anticonvulsant actions *in vivo*. *Epilepsia* 43: 358-361, 2002
 - 34) Likhodii SS, Musa K, Mendonca A, Dell C, Burnham WM, et al: Dietary fat, ketosis, and seizure resistance in rats on the ketogenic diet. *Epilepsia* 41: 1400-1410, 2000
 - 35) Thio LL, Wong M, Yamada KA: Ketone bodies do not directly alter excitatory or inhibitory hippocampal synaptic transmission. *Neurology* 54: 325-331, 2000
 - 36) Ma W, Berg J, Yellen G: Ketogenic diet metabolites reduce firing in central neurons by opening K(ATP) channels. *J Neurosci* 27: 3618-3625, 2007
 - 37) Likhodii SS, Serbenescu I, Cortez MA, Murphy P, Snead OC 3rd, et al: Anticonvulsant properties of acetone, a brain ketone elevated by the ketogenic diet. *Ann Neurol* 54: 219-226, 2003
 - 38) Muzykewicz DA, Lyczkowski DA, Memon N, Conant KD, Pfeifer HH, et al: Efficacy, safety, and tolerability of the low glycemic index treatment in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 50: 1118-1126, 2009
 - 39) Garriga-Canut M, Schoenike B, Qazi R, Bergendahl K, Daley TJ, et al: 2-Deoxy-D-glucose reduces epilepsy progression by NRSF-CtBP-dependent metabolic regulation of chromatin structure. *Nat Neurosci* 9: 1382-1387, 2006
 - 40) Stafstrom CE, Ockuly JC, Murphree L, Valley MT, Roopra A, et al: Anticonvulsant and antiepileptic actions of 2-deoxy-D-glucose in epilepsy models. *Ann Neurol* 65: 435-447, 2009
 - 41) Seino S, Miki T: Physiological and pathophysiological roles of ATP-sensitive K⁺ channels. *Prog Biophys Mol Biol* 81: 133-176, 2003
 - 42) Fraser DD, Whiting S, Andrew RD, Macdonald EA, Musa-Veloso K et al: Elevated polyunsaturated fatty acids in blood serum obtained from children on the ketogenic diet. *Neurology* 60: 1026-1029, 2003
 - 43) Dekaban AS: Plasma lipids in epileptic children treated with the high fat diet. *Arch Neurol* 15: 177-184, 1966
 - 44) Xiao Y, Li X: Polyunsaturated fatty acids modify mouse hippocampal neuronal excitability during excitotoxic or convulsant stimulation. *Brain Res* 846: 112-121, 1999
 - 45) Levy R, Cooper P: Ketogenic diet for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*: CD001903, 2003
 - 46) Groesbeck DK, Bluml RM, Kossoff EH: Long-term use of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 48: 978-981, 2006
 - 47) Bergqvist AG, Schall JI, Gallagher PR, Cnaan A, Stallings VA: Fasting versus gradual initiation of the ketogenic diet: a prospective, randomized clinical trial of efficacy. *Epilepsia* 46: 1810-1819, 2005
 - 48) Schön von H, Lippach I, Gelpke W: Stoffwechseluntersuchungen mit einem Mischglycerid der fettsäuren Mittlerer Kettenlänge. *Gastroenterologia* 91: 199-213, 1959
 - 49) Schwartz RH, Eaton J, Bower BD, Aynsley-Green A: Ketogenic diets in the treatment of epilepsy: short-term clinical effects. *Dev Med Child Neurol* 31: 145-151, 1989
 - 50) Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, et al: A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia* 50: 1109-1117,

2009

- 51) Atkins RC: Dr. Atkins' new diet revolution. Avon, New York, 2002
- 52) Kossoff EH, McGrogan JR, Bluml RM, Pillas DJ, Rubenstein JE, et al: A modified Atkins diet is effective for the treatment of intractable pediatric epilepsy. *Epilepsia* 47: 421-424, 2006
- 53) Kossoff EH, Rowley H, Sinha SR, Vining EP: A prospective study of the modified Atkins diet for intractable epilepsy in adults. *Epilepsia* 49: 316-319, 2008
- 54) Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, Barker H, Fielden H, et al: Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr* 34: 362-366, 1981
- 55) 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. 第1編: 臨床発作面よりみた飢餓及びケトン食療法の効果. *脳と発達* 9: 124-135, 1977
- 56) 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. 第2編: 飢餓及びケトン食療法中の脳波所見の推移に関する研究. *脳と発達* 9: 136-144, 1977
- 57) 福山幸夫, 早川武敏, 小国弘量: 小児難治性てんかん患者における中鎖脂肪酸使用ケトン食療法の臨床的検討—従来のケトン食療法との比較. 厚生省神経疾患研究委託費「難治性てんかんの成因と治療に関する研究」報告書. 1984, pp93-98
- 58) 小国美也子, 小国弘量, 伊藤 進, 伊藤 康, 大澤真木子: 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
- 59) Ito S, Oguni H, Ito Y, Ishigaki K, Ohinata J, et al: Modified Atkins diet therapy for a case with glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Brain Dev* 30: 226-228, 2008

違法コピーに注意!!

そのコピーは大丈夫ですか?

現代社会において、コピー（複写）はなくてはならないものになっていますが、その手軽さゆえに違法コピーが後を絶ちません。あなたが日常的に行っているコピーは大丈夫ですか？ 著作権法に定められた例外、つまり、個人または家庭内で使うために自らコピーする場合や図書館において調査研究等のため一部分をコピーする場合（著作権法第30、31条等）のごく限られた範囲以外のコピーは、すべて著作権者の許諾を得なければ違法となります。企業や研究施設等で職務上利用するコピーはすべて許諾が必要となりますので、ご注意ください。

違法コピーは健全な創作活動、出版活動の障害となり、ひいては文化・学術の発展を阻害する大きな要因となります。今一度、著作権についてお考えください。

許諾の手続きは簡単です!

医学や関連領域の出版物の多くは、(社)出版者著作権管理機構 **JCOPY** に複写権の管理・運営が委託されています。複写される場合は事前に **JCOPY** に連絡し許諾を得てください。

JCOPY (社) 出版者著作権管理機構

TEL03-3513-6969 FAX03-3513-6979 info@jcopy.or.jp



一般社団法人
日本医書出版協会

不正なコピーは 許さない!

Q&A サイト「それは違法かも。」

「これって違法？」著作権に関するよくある質問にわかりやすくお答えしています。

<http://www.ihokamo.net/>

情報受付窓口「不正コピー情報ポスト」

不正コピーなど、明らかに違法なものを見つけたら、こちらまで情報をお寄せください。

<https://www2.accsjp.or.jp/piracy/>
フリーダイヤル 0120-765-175



社団法人 コンピュータソフトウェア著作権協会
<http://www2.accsjp.or.jp/>