

ケトン食療法 ～過去から未来へ～

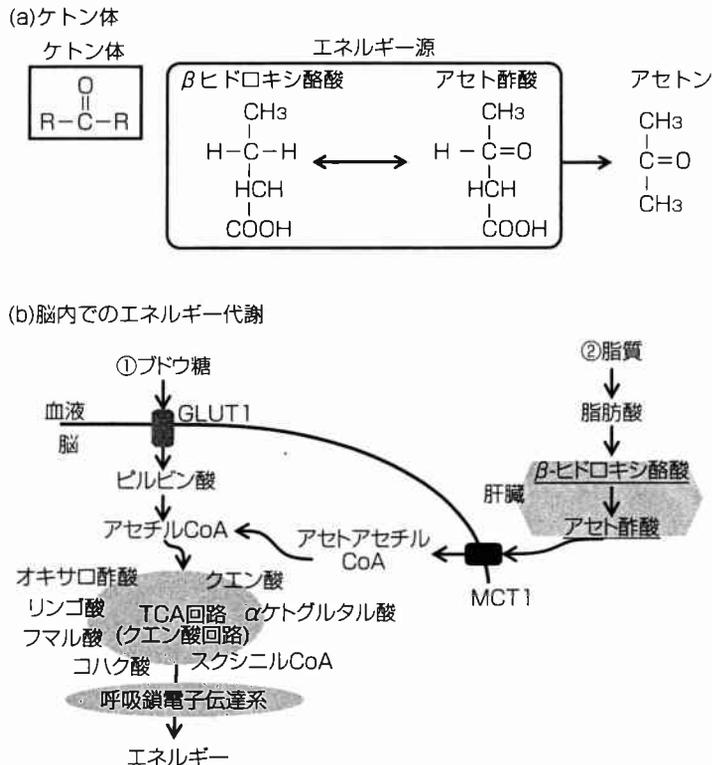
滋賀県立小児保健医療センター くまだともひろ 熊田知浩

はじめに

一般的に「ケトン体」というと医療現場では悪いイメージがつきまとう。重度の脱水状態のときに尿中のケトン体が強陽性になったり、糖尿病のコントロールが悪いとケトン体が体内で増えて血液が酸性に傾く「糖尿病性ケトアシドーシス」になって危険な状態に陥ったり、といった具合である。しかし近年、ケトン体を体内で産生させる食事療法である「ケトン食」が“認知機能の改善に効果がある”“ダイエット(減量)効果がある”などの話題が巷間で取り上げられ、ケトン体やケトン食が良いイメージで注目を浴びている。そもそも、ケトン食は難治てんかんや一部の先天代謝異常症に対する食事療法として古くから行われていたが、その存在を知るのはこれらの疾患の治療を担う一部の小児科医(小児神経科医)に限られていた。本稿では小児神経科医としてケトン食に関わってきた筆者の経験から、ケトン食とその適応疾患について概説し、ケトン食の今後の方向性を展望したい。

1. ケトン食とは

ケトン食とは脂質を多く含み炭水化物を制限した献立によって体内でケトン体を産生させる食事療法である。ケトン体とはR-C(=O)-R'の構造を持つ有機化合物の総称で、生体内ではβヒドロキシ酪酸、アセト酢酸、アセトンがケトン体に属する(図1(a))。化学構造的にはβヒドロキシ酪酸はC=O基を持たないが、βヒドロキシ酪酸脱水素酵素の作用でアセト酢酸と双方向性に変換されるのでケトン体に含める。アセトンは気体のため、体内でエネルギーとなりうるケトン体はアセト酢酸とβヒドロキシ酪酸である¹⁾。ケトン体は飢餓状態等で糖質がエネルギーに変換されない場合のみ脂肪酸が肝臓で代謝され産生される。脳の神経細胞は普段はブドウ糖を取り込んでエネルギーを産生している。すなわち、取り込まれたブドウ糖はピルビン酸を経てアセチルCoAとなりクエ



※ケトン体(β-ヒドロキシ酪酸、アセト酢酸)は飢餓状態等で糖質がエネルギーに変換されない場合のみ脂質から産生される(糖質が十分あれば産生されない)。

図1

ン酸回路からミトコンドリア電子伝達系でエネルギーを産生する。飢餓状態等でブドウ糖が枯渇しているときは肝臓で産生されたケトン体が神経細胞に取り込まれアセトアセチルCoAからアセチルCoAとなり、以下同様の経路でエネルギーを産生する(図1(b))。

ケトン食は古来より難治てんかんの治療に用いられてきた。経験的に飢餓状態でてんかん発作が抑制されることがヒポクラテスの時代から知られており、飢餓に似た状態(ケトン体が産生される状態)を作り出す食事としてケトン食が考え出されたのである。一方、てんかん以外にもケトン食が有効な疾患がある。それはケトン体を脳内でブドウ糖の代替エネルギーとして利用することが治療となる疾患で、グルコース輸送体1型欠損症、ピルビン酸脱水素酵素複合体欠損症など、脳内でブドウ糖をエネルギーに変換できない先天性代謝異常症である。近年はアルツハイマー病や脳腫瘍などに対してもこの代替エネルギーの視点から治療応用が試みられている。

2. 難治てんかんとケトン食

てんかんとは、種々の原因により大脳ニューロンが過

剰に興奮し、繰り返し発作(てんかん発作)を起こす慢性的な脳の疾患である。脳内の興奮性神経伝達物質(グルタミン酸など)と抑制性神経伝達物質(GABA)のバランスが崩れる(興奮性>抑制性)ことで起こると考えられている。てんかん患者は約100人に1人の割合で存在し、その3割は抗てんかん薬による薬物療法で発作を抑制できない、いわゆる「難治てんかん」である。薬剤抵抗性の難治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。外科治療の適応のない、または外科治療を患者が希望しない場合、非外科的治療法として有用なのがケトン食である。ケトン食の抗痙攣作用については、興奮性伝達物質であるグルタミン酸の放出を抑制する、抑制性伝達物質であるGABAの産生を促進する、脂肪酸自体が抗痙攣作用を有する、糖質摂取が少なく血糖が安定することが神経細胞膜の安定化につながる、など多様な作用機序が報告されている。

ケトン食とは具体的には、摂取する脂質と非脂質(炭水化物とタンパク質の和)の重量比(ケトン比とよぶ)を3:1~4:1に設定する食事である。1日の総摂取カロリーや水分量も制限する。ケトン食は難治てんかん患者の3~5割に有効である。効果は多くがケトン食開始1

通常の病院食		古典的ケトン食		修正アトキンズ食		低グリセミック指数食	
							
材料	分量(g)	材料	分量(g)	材料	分量(g)	材料	分量(g)
ごはん		ハンバーグ		アボガドサラダ		焼餅	
白米	140	たけのこ	20	アボガド	20	心づ	50
煮魚		豚ばらミンチ	30	トマト	20	塩	少々
さば	70	たまねぎ	5	たまねぎ	5	麻婆豆腐	25
砂糖	3	ちくわ	10	なたね油	8	みつば	2
濃口醤油	4	いんげん	10	酢	5	豚バラスライス	50
料理酒	1	ゴマ油	2	塩	少々	キャベツ	30
土生菜	5	砂糖	3	コショウ	少々	サラダ油	5
もやし	5	薄口醤油	4	なたね油	1	塩	少々
もやし(生)	60	フルーツ		ワカメスープ		みそ汁	
ピーマン	5	ケチャップ	3	糸こんにゃく	20	信州味噌	5
白角ハム	10	マヨネーズ	5	わかめ	5	油揚げ	10
ノンオイル中華	10	生クリーム	5	まいたけ	10	だし	150
				青ねぎ	3	塩	少々
				コンソメ	1.2		
				水	150		
				塩	0.3		
				コショウ	少々		
				なたね油	5		
タンパク質	24.1g	タンパク質	10.5g	タンパク質	26.5g	タンパク質	18.1g
炭水化物	77.6g	炭水化物	6.3g	炭水化物	3.9g	炭水化物	17.9g
脂質	11.8g	脂質	50.2g	脂質	35.8g	脂質	37.8g
カロリー	520Kcal	カロリー	520Kcal	カロリー	480Kcal	カロリー	480Kcal
ケトン比	0.1:1	ケトン比	3.5:1	ケトン比	1.2:1	ケトン比	1.2:1

図2 さまざまなケトン食

カ月以内に認められ、有効な場合は2～3年間継続することが勧められている²⁾。しかし、炭水化物、タンパク質制限が厳格で栄養が脂質に偏りすぎる(1日摂取カロリーの2～4%が炭水化物、6～8%がタンパク質、90%が脂質)ため、長期継続が困難であることが欠点である。この欠点を補うために上述のケトン食(「古典的ケトン食」とよばれている)に代わって1970年代にMCTを摂取カロリーの40～55%含むことで脂質全体の摂取量を60～70%まで減らした「中鎖脂肪酸(MCT)ケトン食」、2000年代に炭水化物を1日10～30gに制限する以外、水分、総摂取カロリー、タンパク質の制限を必要としない「modified Atkins diet(修正アトキンズ食)」、炭水化物制限を50～60gに緩和する代わりにglycemic indexの低いものに限定して用いる「low glycemic index treatment(低グリセミック指数食)」などのいわゆる「緩和ケトン食」が考案され、各々一定の効果をあげている³⁾。図2にはほぼ同じカロリーの普通食(病院食)、古典的ケトン食、修正アトキンズ食、低グリセミック指数食の昼食を比較した。古典的ケトン食より修正アトキンズ食、低グリセミック指数食の方が食材の種類が多く、より通常の食事に近く食べやすくなっている。

3. 先天代謝異常症とケトン食

先天代謝異常症の中には、ブドウ糖を神経細胞のエネルギーとして利用できない疾患がある。代表的なのはグルコース輸送体1型欠損症(glucose transporter type 1 deficiency: GLUT1欠損症)とピルビン酸脱水素酵素複合体欠損症(pyruvate dehydrogenase complex deficiency: PDHC欠損症)である。これらの疾患に対し、ケトン食療方は脳におけるブドウ糖の代替エネルギーとしてケトン体を利用する目的で用いられている。GLUT1欠損症は中枢神経系に分布するGLUT1のブドウ糖取り込みが障害されているため、またPDHC欠損症はブドウ糖から産生されるピルビン酸がアセチルCoAに異化されないため、最終的にミトコンドリアでのエネルギー産生が障害され、発達遅滞、難治てんかん、小脳失調など多彩な神経症状を呈する。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、特に脳の発達途上でエネルギー消費量が多い10歳代まではこれらの疾患ではケトン食療法を継続することが勧められている⁴⁾。

4. ケトン食のその他の疾患への応用

欧米では脳腫瘍に対する集学的治療の一環としてケト

ン食が試みられている⁵⁾。腫瘍細胞は分裂増殖の速度が正常細胞より速いため、正常細胞よりかなりの量の糖質を取り込んでエネルギーに変換しており、ケトン体は利用できない。したがってケトン食により正常細胞は生き残るが、腫瘍細胞はエネルギーが枯渇し十分増殖できなくなる。

また、アルツハイマー病では、神経細胞のブドウ糖利用が障害されていることが認知機能の低下を悪化させているとされており、ケトン食によりケトン体を代替エネルギーとして利用することで症状の改善が期待できる⁶⁾。米国ではケトン体を産生しうる中鎖脂肪酸中性脂肪のカプリル酸トリグリセリドがアルツハイマー病の治療に有効な医療食(medical food)としてFDAに認可されている。

その他、ケトン食によるミトコンドリア機能の改善、抗酸化作用、神経保護作用などを期待してミトコンドリア病、パーキンソン病、頭部外傷、慢性頭痛、自閉症などの疾患に対する臨床研究も行われている⁷⁾。

なお、昨今はケトン食がダイエット(減量)法の1つとして取り上げられることもあるようだ。たしかにケトン食は究極の糖質制限食であり、「糖質制限ダイエット」として減量効果を認めることは事実である。しかしケトン食をダイエット法として安易に行うのは非常に危険であると考え。筆者らはケトン食治療を始める場合、患者さんに1カ月程入院してもらい、副作用に留意して慎重に導入している。ケトン食開始時は低血糖や代謝性アシドーシスなどの重篤な合併症が起こりやすく、厳密な管理が必要だからである。もしダイエット法として行うのであれば、ケトン体が産生されない程度の糖質制限食(バーンスタイン式など)を行うことをお勧めする。

5. ケトン食の今後の展望

ケトン食の歴史を振り返ってみると、ヒポクラテスやキリストの時代にてんかんの治療法として経験的に知られていた「絶食療法」が1920年代にケトン比を3:1～4:1にする古典的ケトン食という食事療法に姿を変え、1970年代以降、MCTケトン食、修正アトキンズ食、低グリセミック指数食といった、より制限を緩和し食べやすくなった変法を生み出しながら、現在に至っている⁸⁾。今後ケトン食はどこに向かって発展していくのであろうか？

2008年から開催されているケトン食に関する国際シンポジウムで常に話題に上るのが「ケトン食の錠剤(ketogenic pill)が作れないか？」というテーマである。

ケトン食の効果は科学的に実証されているものの、難点は食事を作る側も食べる側も労力や我慢といったストレスに耐え続けなければならないという点である。通常の食事を続けながら、ある薬を服用すればケトン体が産生されケトン食と同じ効果がある、とすれば患者家族に多大な恩恵がもたらされる。すでに、動物実験ではマウスに通常の食事を摂取させながらケトンエステルを服用させることで体内のケトン体を維持し痙攣を抑制できたという研究成果が報告されている⁹⁾。また、一部の中鎖脂肪酸がケトン体産生によらずに直接脳内の興奮系回路を抑制することがわかり、より強力な抗痙攣作用を有する中鎖脂肪酸について研究が進んでいる¹⁰⁾。今後、これらの研究開発が進み、ケトン食を必要とする多くの人たちがその恩恵を受けられる日が来ることを期待したい。

《 《 《 《 参考文献 》 》 》 》 》

- 1) 藤井達哉編：ケトン食の基礎から実践まで、診断と治療社(2011)
- 2) Kossoff EH, *et al.*: Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet, Recommendation of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia*, 50, 304-317(2009)
- 3) Miranda MJ, *et al.*: Alternative diets to the classical ketogenic diet—can we be more liberal? *Epilepsy Res*, 100, 278-85(2012)
- 4) 熊田知浩：グルコーストランスポーター1欠損症,ピルビン酸脱水素酵素複合体欠損症,特殊ミルクの適応症と食事療法のガイドライン(平成24年度厚生労働科学特別研究事業)66-74
- 5) Rieger J, *et al.*: ERGO a pilot study of ketogenic diet in recurrent glioblastoma. *Int J Oncol*, 44, 1843-1852(2014)
- 6) Newport MT. Alzheimer's Disease "What if there was a cure?" *Basic Health Publications, Inc* (2011)
- 7) Stafstrom CE, *et al.*: The ketogenic diet as a treatment paradigm for diverse neurological disorders, *Front Pharmacol*, 3, 59(2012)
- 8) Kumada T: Modified Atkins diet and low glycemic index treatment for medication-resistant epilepsy, current trends in ketogenic diet., *J Neurol Neurophysiol*, S2 (online article) (2013)
- 9) D'Agostino DP, *et al.*: Therapeutic ketosis with ketone ester delays central nervous system oxygen toxicity seizures in rats., *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 304, 829-836(2013)

- 10) Chang P, *et al.*: Seizure control by derivatives of medium chain fatty acids associated with the ketogenic diet show novel branching-point structure for enhanced potency., *J Pharmacol Exp Ther.*, 352, 43-52(2015)



くまだ・ともひろ / Tomohiro Kumada

滋賀県立小児保健医療センター 小児科医
長

1998年 京都大学医学部卒業、同年 京都大学医学部附属病院小児科研修医、1999年～2001年 市立島田市民病院小児科研修医、医員、2002年 滋賀県立小児保健医療センター小児科医員、2003年～2006年 京都大学大学院医学研究科発達小児科学講座、2007年～滋賀県立小児保健医療センター小児科医長

著書・論文：(ケトン食に関連したもの)

- ① Modified Atkins diet for the treatment of nonconvulsive status epilepticus in children. *J Child Neurol*, 25, 485-9(2010)
- ② Efficacy and tolerability of modified Atkins diet in Japanese children with medication-resistant epilepsy. *Brain Dev.* 34, 32-8(2010)
- ③ 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, 44, 50-54(2012)
- ④ Glycemic index treatment using Japanese foods in a girl with Lennox-Gastaut syndrome *Pediatr Neurol*, 48, 390-2 (2013)
- ⑤ Modified Atkins diet and low glycemic index treatment for medication-resistant epilepsy: current trends in ketogenic diet, *J Neurol Neurophysiol*, S2 (online article) (2013)
- ⑥ 藤井達哉編：ケトン食の基礎から実践まで、診断と治療社(2011)「修正アトキンズ食」p.50-61「低グリセミック指数食」p.62-66、「処方された薬の糖分について」p.175-196
- ⑦ 特殊ミルクの適応症と食事療法のガイドライン(平成24年度厚生労働科学特別研究事業)「H. 小児神経疾患」p.59-74