

난치성 소아 간질에서 케톤성 식이요법의 효과

The Efficacy of Ketogenic Diet in Intractable Childhood Epilepsy

김 흥 동

Heung Dong Kim, M.D., Ph.D.

ABSTRACT

Purpose : Ketogenic diet is one of the effective anti-epileptic treatments for intractable childhood epilepsy. This study was performed to reveal the anti-epileptic efficacy, complication, tolerance, and other neurological effects of ketogenic diet. **Methods** : Classic 4 : 1 ketogenic diet was introduced to 49 patients with intractable childhood epilepsy. Anti-epileptic efficacies were studied according to seizure classifications and epileptic syndromes, and other clinical features such as complications and tolerances were observed. **Results** : Complete seizure control was observed in 18 patients (36.7%), and seizure reduction over 90% was obtained in 9 patients (18.4%). Ketogenic diet was most effective in infantile spasm with seizure free rate of 60%, and least effective in Lennox-Gastaut syndrome with seizure free rate of 26.7%. Improved cognitive function was noticed in 63.2% of patients, and improved behavior was seen in 27.8% of 18 patients with behavior disorder. Gastrointestinal complications such as vomiting and diarrhea was combined in 67.3%, controlled by symptomatic medications. Lipoid pneumonia was complicated in 4 patients, and prolonged increase of serum uric acid over 1 month was seen in 3 patients. Ketogenic diet was difficult to be maintained for a long duration especially in patients with incomplete seizure control. **Conclusion** : Ketogenic diet was relatively safe and highly effective anti-epileptic treatment in many patients with intractable childhood epilepsy. Complete seizure reduction rate was highest in infantile spasm. (J Korean Epilep Soc 2 : 127-133, 1998)

KEY WORDS : Epilepsy · Ketogenic diet · Intractable childhood epilepsy · Infantile spasm · Lennox-Gastaut syndrome · Complication.

서 론

케톤성 식이요법은 아직 정확한 작용 기전이 밝혀져 있지 않은 난치성 간질에 대해 최근 다시 활발하게 이용되고 있는 치료 방법이다. 소아 연령의 난치성 간질의 치료로서 흔히 사용되는 고용량 항경련제의 장기적인 투여는 인지 기능의 영구적인 저하를 초래할 수 있고,¹⁾ 이 시기에 발생하는 난치성 간질의 상당수가 간질로 인한 인지 기능 저하를 함께 초래하는 간질성 뇌증으로 발생하므로,²⁾ 소아 연령의 간질에서 약물에 대한 부작용을 최소화 하면서 적극적인 간질 치료를 시행하는 것은 환자의 정신 기능 발달을 보전하기 위해 필수적이라고 할 수 있다.

인제대학교 의과대학 부속 상계백병원 소아과학교실, 간질센터
Department of Pediatrics and Epilepsy Center, Inje University College of Medicine, Sang-gye Paik Hospital, Seoul, Korea

교신저자 : 김흥동, 139-707 서울 노원구 상계7동 761-1
TEL : (02) 950-1080 · FAX : (02) 952-6267

케톤성 식이요법은 기존의 약물 치료에 전혀 반응하지 않는 난치성 간질 환자의 일부에서 발작을 완전히 조절하거나 매우 강력하게 억제시키는 것으로 알려져 있으나, 국내에서는 아직까지 보고되어 있지 않은 상태이다. 이에 저자는 케톤성 식이요법이 우리나라의 식생활 문화에서 난치성 간질을 치료하기 위해 적절하게 사용될 수 있는 상태인지, 또 난치성 간질에 대한 치료로서 얼마만큼 효과적인지, 그리고 치명적인 부작용 없이 안전하게 사용될 수 있는 방법인지 등에 대하여 조사하기 위하여 본 연구를 시행하였다.

방 법**1. 연구대상**

1995년 7월부터 1998년 6월까지 인제대학교 상계백병원 소아과 및 간질센터에서 기존의 약물 치료에 조절되지 않는 난치성 간질 환자들 중 케톤성 식이요법을 시행하여 3개월 이상 유지된 49명의 환자를 대상으로 하였다.

2. 연구방법

대상 환자들은 초기 케톤화가 관찰될 때까지 입원시켜 2~4일간 금식을 시행하였고, 소변 검사상 케톤이 강하게 나타나면 고전적 4:1 케톤성 식이요법을 적은 양부터 차차 적응시키면서 투여하였다. 특별한 합병증이 없을 경우에 총 입원 기간은 7~10일 정도 소요되었고, 기간 중에 충분한 교육을 시행하여, 집에서 지속할 수 있는 상태가 되면 퇴원시켜 외래로 추적 관찰하였다. 케톤성 식이요법을 시행하기 전에 사용하고 있던 항경련제는 당분을 포함하지 않은 제제로 교환하여 동일량으로 유지하였고, 입원 기간 중에는 정기적으로 CBC, 혈청 전해질 검사, BUN/Creatinin, 간기능 검사, 혈당 검사, 혈청 요산 농도 검사, 혈중 지질 검사, 소변 검사 등을 시행하였다. 퇴원 후 첫 한달 동안은 상기 검사를 2주에 한 번씩, 이후에는 3개월까지 1개월에 한 번씩 시행하였고, 그 이후에는 특별한 문제가 없는한 2~3개월에 한번씩 시행하였다. 또 외래 추적 관찰 기간 동안 체중 및 신장을 계측하여 성장 및 영양 공급에 가급적 균형을 유지하도록 식이 열량 및 성분비를 조절하였다. 항경련제는 케톤성 식이요법 시행후 3개월 이상 발작이 완전히 억제된 환자들에서 한가지씩 감량하여 중단하였다.

대상 환자들을 발작 형태 또는 간질 증후군에 따라 구분하여, 각 간질 군에 대한 케톤성 식이요법의 항경련 효과에 대해 조사하였고, 발작 이외의 대뇌 기능에 미치는 영향 및 부작용 등에 대하여 함께 조사하였다. 환자의 인지 기능과 행동 장애의 변화는 보호자의 관찰 소견에 따라 평가하였다.

추적 기간은 3개월에서 36개월까지였고, 평균 추적 기간은 8.1±3.6개월이었다.

결 과

1. 대상 환자의 성별 및 연령 분포

총 49례의 대상 환자 중 남아가 28례, 여아가 21례로 남아가 여아 보다 많았다. 연령은 2개월에서 14세까지 분포하였으며, 1세 이하가 3례, 1세에서 5세 사이가 32례, 5세에서 10세 사이가 10례였고, 10세 이상이 4례로, 1세에서 5세 사이의 연령 분포가 가장 많았다(Table 1).

2. 대상 환자의 분류

간질 또는 발작의 종류에 따른 분류를 보면, 영아 연속성 간질 12례, Lennox-Gastaut 증후군이 15례, 난치성 부분성 간

Table 1. Age and sex distribution of intractable childhood epilepsy

Age(yr.)	Sex		Total
	Male	Female	
≤1	2	1	3
1-5	18	14	32
5-10	6	4	10
≥10	2	2	4
Total	28	21	49

Table 2. Classification of intractable childhood epilepsy treated by ketogenic diet

Types of epilepsy	No. of patients (n=49)
Infantile spasm	10
Lennox-Gastaut syndrome	15
Partial seizure	12
Generalized seizure	12

Table 3. Effects of ketogenic diet in intractable childhood epilepsy

Reduction of seizures	No. of patients (%) (n=49)
Seizure free	18 (36.7)
Over 90%	9 (18.4)
50-90%	10 (20.4)
Under 50%	12 (24.5)

Table 4. Seizure reduction after ketogenic diet according to type of epilepsy

Reduction of seizures	Type of epilepsy			
	IS (n=10)	LGS (n=15)	PS (n=12)	GS (n=12)
Seizure free(%)	6 (60)	4 (26.7)	5 (41.7)	5 (41.7)
Over 90% (%)	2 (20)	2 (13.3)	1 (8.3)	2 (16.7)
50-90% (%)	1 (10)	4 (26.7)	3 (25.0)	2 (16.7)
Under 50% (%)	1 (10)	5 (33.3)	3 (25.0)	3 (25.0)

IS : infantile spasm LGS : Lennox-Gastaut syndrome
PS : partial seizure GS : generalized seizure

질이 12례, 난치성 전신성 간질이 12례였다. 난치성 전신성 간질 12례 중에는 뇌 당 이송 단백질 결핍증(hypoglycorrhacia) 1례와 중증 영아형 근간대 간질(severe myoclonic epilepsy in infancy) 4례가 포함되었다(Table 2).

3. 발작에 대한 효과

케톤성 식이요법이 투여된 후 발작의 감소 정도를 조사해 본 결과, 전체 환자 중 발작이 완전히 억제된 경우가 18례(36.7%)였고, 90% 이상 발작이 감소된 경우가 9례(18.4%), 50~90% 정도 감소한 경우가 10례(20.4%), 50% 이하로 발작이 감소한 경우가 12례(24.5%)였다(Table 3). 케톤성 식이요법 이후에 발작이 더 악화된 경우는 없었다.

간질의 종류에 대한 효과를 살펴보면, 영아 연속성의 경우

전체 10례의 환자 중 6례(60%)에서 발작이 완전히 억제되었고, 2례(20%)의 환자에서 발작이 90% 이상 감소하였으며, 1례(10%)에서는 50~90% 사이, 1례(10%)에서는 50% 이하의 발작 감소율을 보였다(Table 4).

Lennox-Gastaut 증후군의 경우에는 전체 15례의 환자 중, 4례(26.7%)에서 발작이 완전히 억제되었고, 2례(13.3%)에서 90% 이상 발작이 감소하였으며, 4례(26.7%)에서 50~90% 사이, 5례(33.3%)에서 50% 이하의 발작 감소율을 보여 비교적 항경련 효과가 떨어지는 것으로 관찰되었다.

난치성 부분성 간질 환자 12례에 대한 결과를 보면, 전체 환자 중 5례(41.7%)에서 발작이 완전히 억제되었고, 90% 이상 발작이 감소한 례가 1례(8.3%), 50~90% 감소한 경우가 3례(25%), 50% 이하로 발작이 감소한 경우가 3례(25%)였다.

난치성 전신성 간질 환자 12례에 대한 결과 역시 전체 환자 중 5례(41.7%)에서 발작이 완전히 억제되었고, 90% 이상 발작이 감소한 례가 2례(16.7%), 50~90% 감소한 경우가 2례(16.7%), 50% 이하로 발작이 감소한 경우가 3례(25%)로 나타났다.

4. 간질의 분류에 따른 항경련 작용의 차이

간질의 분류에 따른 케톤성 식이요법의 항경련 효과의 차이를 비교해 보면, 영아 연속의 경우 전체의 60%에서 발작이 완전히 억제되어 가장 효과적인 것으로 나타났다(Fig. 1). 그러나 Lennox-Gastaut 증후군의 경우에는 전체의 26.7%에서만 발작이 완전히 억제되는 것으로 나타나, 비교적 덜 효과적인 것으로 관찰되었다. 난치성 부분성 간질과 난치성 전신성 간질의 경우에는 모두 41.7%의 환자에서 발작

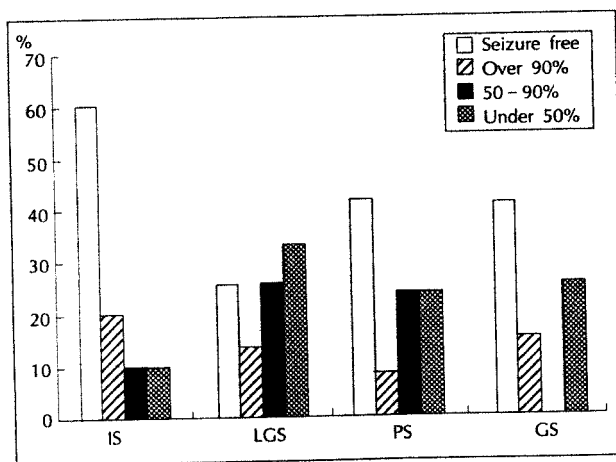


Fig. 1. Seizure reduction after ketogenic diet according to epilepsy type.

이 완전히 억제되는 것으로 관찰되어 비교적 효과적인 것으로 나타났다.

5. 인지 기능 및 행동 장애에 대한 영향

케톤성 식이요법을 시행한 이후 환자의 인지 기능이 향상되었던 경우가 전체 환자 중 31례(63.2%)에서 관찰되었고, 과잉 운동, 난폭한 행동 등의 행동 장애가 있었던 환자 18례 중에서 이러한 행동의 호전이 관찰된 경우가 5례(27.8%)로 나타났다(Table 5). 그러나, 인지 기능이 저하되거나 행동 장애가 악화된 경우는 한례도 없었다.

6. 합병증

케톤성 식이요법과 동반된 합병증으로는 오심, 구토, 설사 등의 소화기 증상이 전체 환자의 67.3%인 33례에서 동반되었으나, 대증적 약물 치료에 의해 모두 회복되었고, 이러한 증상들은 해개 일시적으로 나타났으며, 이러한 부작용으로 케톤성 식이요법을 중단한 례는 없었다(Table 6). 전체 환자 중 4례에서 지방 흡인성 폐렴이 병발하였고, 이 중 1례는 동반된 바이러스성 폐렴에 의한 호흡 부전증에 의해 사망하였다. 케톤성 식이요법 시행후 2~3주 이내의 일시적인 요산 혈증은 거의 대부분의 환자에서 관찰되었으나, 요산 혈증이 1개월 이상 지속된 경우는 3례(6.1%)에서만 있었으며, allopurinol의 일시적인 투여로 모두 호전되었다. 금식 기간 중에 저혈당증이 나타났던 경우는 2례(4.1%)였으나, 모두 일시적이었고 후유증은 동반되지 않았다.

7. 케톤성 식이요법의 유지 기간

케톤성 식이요법의 장기간 유지는 매우 어려워 발작이 완전히 억제된 경우를 제외하고는 지속하기가 힘들었다. 실제로 3~6개월 동안 유지하고 있었던 환자 35례 중 25례(71.4%)가 이 기간 중 식이 요법을 중단하였고, 6~12개월 동안

Table 5. Effects on behavior and cognitive function after ketogenic diet

	No. of patients (%)
Improved cognition (n=49)	31 (63.2)
Improved behavior (n=18)	5 (27.8)

Table 6. Complication of ketogenic diet in intractable childhood epilepsy

Complication	No. of patients (%) (n=49)
G- I disorder	33 (67.3)
Lipoid pneumonia	4 (8.2)*
Uric acidemia	3 (6.1)
Hypoglycemia	2 (4.1)

*One case died due to combined viral pneumonia

Table 7. Maintenance duration of ketogenic diet in intractable childhood epilepsy

Duration (mo.)	No. of patients (n=49)
3 - 6	35(25)*
6 - 12	10(5)*
12 - 24	3(1)*
24 - 36	1(1)*

*Discontinued during treatment

안 유지하고 있던 환자 10례 중에도 5례(50%)가 이 기간 중 중단하였다(Table 7). 1년 이상 유지하였던 4례 중에서는 자의로 중단한 경우가 1례(25%)로 환자가 이 식이요법을 유지하는 것이 초기에는 매우 힘들지만 어느 정도 적응하고 발작 억제가 확실하게 관찰될 경우에는 대부분 오랜 기간 유지시킬 수 있는 것으로 관찰되었다.

고 찰

케톤성 식이요법은 역사상 가장 오래된 항경련 치료이며, 금식에 의해 발작이 억제된다는 오래된 경험을 바탕으로 1911년 Guelpa 및 Marie³⁾가 금식의 항경련 효과를 처음으로 증명함으로써 관심이 시작되었다. 1921년 Geylin⁴⁾이 26명의 간질 환자들에게 주기적 금식을 시행하여 금식 기간 중에 발작이 감소하는 것을 관찰하여 금식이 발작 조절에 도움이 되는 것을 다시 증명하였고, 같은 해에 Wilder⁵⁾가 간질 환자들을 금식시킨 후 고지방 저탄수화물 식이를 시도하여 금식에 의해 형성된 케토시스와 이에 따른 항경련 효과가 지속되는 것을 증명함으로써, 케톤성 식이요법이 항경련 치료로 사용되게 되었다. 그러나 1900년대 중반에 항경련제가 출현하고 항경련제가 간질의 주된 치료법으로 등장하면서, 케톤성 식이요법은 방법상의 어려움 때문에 점차 사용이 제한되어 왔다. 그러나 케톤성 식이요법은 1990년대 중반에 기존의 항경련제에 전혀 조절되지 않던 난치성 소아 간질 환자의 일부에서 탁월한 항경련 효과가 증명되고, 이 결과가 널리 알려짐에 따라 다시 전 세계적으로 활발하게 사용되기 시작하였다.

케톤성 식이요법이 어떻게 항경련 작용을 하는지에 대해서는 아직까지도 확실히 규명되어 있지 않지만, 지금까지의 연구 결과로는 금식에 의해 유발된 뇌세포의 대사 변화 상태가 결과적으로 항경련 작용을 하는 것으로 생각하고 있다. 즉 뇌세포는 정상시에는 당을 에너지원으로 사용하지만, 금식에 의해 당이 소진된 상태에서는 지방으로부터 만

들어진 케톤체들을 에너지원으로 사용하게 되며, 그 결과 뇌세포내의 에너지 생산이 효율적으로 되고, 에너지 저장량이 증가하게 된다. 이렇게 세포내 에너지 대사 상태가 변화함에 따라 뇌세포의 기능이 향상되고 그 결과로 항경련 작용이 나타난다고 추정되고 있다. 이러한 가정은 여러 동물 연구에서 증명되었는데, 실제로 Appleton 및 DeVivo⁶⁾는 케톤성 식이요법에 관한 동물 실험에서 생쥐를 굶긴 후 4:1의 고지방식이를 시행한 결과 전기충격에 의한 발작 발생 역치가 상승함을 관찰하였고, 또한 DeVivo 등⁷⁾은 계속된 연구에서 이들의 뇌에 많은 양의 케톤체가 포함되어 있는 사실과 세포내의 대사 성향의 변화로 세포내 열량의 보존량이 증가되어 있음을 보고하였다. 즉 세포내 ATP/ADP 비율이 증가하고, c-AMP의 양이 감소하며, 당분해작용이 억제되고 세포내 환경이 좀더 산화되기 쉬운 상태로 변화함으로써, 이러한 변화가 항경련 작용을 하는 것으로 추정하였다. 다른 연구에서 이러한 항경련 효과는 성숙한 생쥐에서 보다 미성숙 생쥐에서 훨씬 강력하게 나타나는 것으로 관찰되어,^{8,9)} 사람에서 케톤성 식이요법의 항경련 작용이 성인에 비해 소아에서 훨씬 강력하게 나타나는 것과 동일한 결과를 보여주고 있다.

케톤성 식이요법은 고전적 4:1 케톤성 식이와 MCT 식이의 두 가지로 크게 구분할 수 있다. 고전적 4:1 케톤성 식이는 열량을 75 Cal/kg로 약간 제한하면서 지방질 4g 대 탄수화물과 단백질의 합 1g의 비율로 식사를 공급하는 방법이다.¹⁰⁾ 고전적 케톤성 식이요법은 탄수화물을 매우 제한하므로 음식에 대한 거부감이 심할 수 있으나, 설사나 복통 등 음식 자체로 인한 부작용은 훨씬 적은 것으로 알려져 있다. 이에 비해 MCT 식이는 열량 공급을 일반 권장량으로 유지하고 전체 열량의 60%를 MCT로 보충하는 방법으로, 고전적 케톤식에 비해 방법상 간편한 장점이 있다.¹¹⁻¹³⁾ MCT 요법은 비용이 상대적으로 많이 들지만, 식이중에 좀 더 많은 탄수화물과 단백질이 허용되어 음식에 대한 거부감을 줄일 수 있고, 칼로리당 케톤을 더 효과적으로 형성할 수 있는 octanoic acid와 decanoic acid가 많이 포함되어 있는 장점이 있으며, 혈청 콜레스테롤(cholesterol) 농도가 비교적 안정적으로 유지되는 이점이 있다.^{12,13)} 또 케토시스가 고전적 케톤성 식이요법에 비해 보다 신속하게 나타나고 잘 유지되지만, 소화 장애, 복통, 설사 등 음식에 의한 소화기 부작용은 훨씬 더 심한 것으로 알려져 있다.^{12,13)} 이 두 식이 방법들의 항경련 효과에 대한 직접적인 비교 연구 결과는

아직 부족하지만, 두 식이 방법의 항경련 효과는 유사한 발작 종류에 동일한 결과를 보이는 것으로 보고되고 있다.¹⁴⁾ 본 연구에서는 MCT에 의한 소화기계 부작용을 최소화하기 위하여, 고전적 케톤성 식이요법을 시행하였다.

케톤성 식이요법의 대상 환자는 기본적으로 모든 난치성 간질 환자라고 할 수 있다. 발작의 분류에 따르면 근간대성 발작과 영아 연속, 무강직성(atonic) 발작, Lennox-Gastaut 증후군과 동반된 혼합 발작 등에 비교적 효과적인 것으로 알려져 있다.¹⁵⁾¹⁶⁾ 대발작을 포함한 경련성 발작에도 어느 정도 유효하지만, 소아 결신 발작(absence seizure)이나 복합 부분 발작(complex partial seizure)에는 효과가 떨어지는 것으로 보고되고 있다.¹⁷⁾ 본 연구에서는 영아 연속, Lennox-Gastaut 증후군 등 기존의 항경련제들을 최대 용량으로 투여하였음에도 발작이 지속되었던 난치성 간질 환자 모두를 대상으로 하였다.

최근 난치성 간질의 치료로서 수술 요법이 많이 적용되고 있지만, 수술 요법의 경우 복합 부분 발작에 대한 측두엽 절제술을 제외하고는 수술에 따른 발작의 완치율이 아직 보장되어 있지 않고, 많은 경비가 요구되기 때문에 수술 요법의 대상 환자라 하더라도 케톤성 식이요법을 우선적으로 시행하는 것이 권장되고 있다. 실제 케톤성 식이요법이 항경련 치료에 효과적이지 그렇지 못한지는 2개월 이내에 결정되므로, 케톤성 식이요법이 발작 조절에 전혀 도움이 안된다 하더라도 그 기간 동안 수술적 치료를 연기하는 것이 환자의 치료에 부담이 된다고 할 수는 없다. 실제로 확실한 수술 치료 대상인 환자의 경우에도 케톤성 식이요법으로 발작이 완전히 조절되는 사례가 있고, 수술적 치료로 발작 조절에 실패한 환자에서 후에 케톤성 식이요법을 시행하여 발작이 완치되는 경우도 있기 때문에, 소아 연령의 난치성 간질 증신생피질발생(neocortical origin)의 발작이라면 수술적 치료에 앞서 케톤성 식이요법을 시도하는 것이 바람직하다고 할 수 있다. 또 케톤성 식이요법은 탄수화물과 단백질 성분을 지속적으로 제한해야 하는 기술적 어려움 때문에, 스스로 절제하지 못하는 정상 지능의 아동에게는 유지시키기가 힘들고, 1세 이하 연령에서 시행하는 것 역시 기술적으로 어려운 것으로 알려져 있다. 또한 식이 섭취 장애나 가족들의 협조가 어려운 환자에게는 역시 시행하기 어렵다. 본 연구에서는 1세 이하 환자 3례에서 시행하였으며, 생후 2개월에 뇌 당 이송 단백질 결핍증(hypoglycorrachia)로 진단된 환자는 식이요법에 적응하지 못하여, 치료를 자의로 중단한

후 사망하였고, ACTH 2회 이상의 치료에 완해되지 않은 10~12개월 사이의 영아 연속 환자 2례에서 케톤성 식이요법을 시행하여 1례에서는 완전한 발작 완해를 유도할 수 있었으며, 1례에서는 발작 횟수를 90% 이상 억제시키는 것이 가능하였다. 1세 이하에서 시행한 영아 연속 환자에서 식이요법에 따르는 특별한 문제점은 관찰되지 않았다. 또 초등학교 및 중학교에 재학 중인 정상 지능을 가진 10세 이상의 환자에서 유지시키는 것도 역시 매우 어려운 것으로 알려져 있으나, 본 연구에서 3례의 환자에서 시행하여 발작이 모두 완전히 억제된 상태로 유지가 되고 있어, 환자와 가족들의 적극적인 의지가 있을 경우에는 어떠한 상태라도 케톤성 식이요법은 다른 방법의 간질 치료에 반응하지 않는 경우라면 우선적으로 고려되어야 할 치료 방법이라고 할 수 있다.

케톤성 식이요법의 항경련 효과는 보고자마다 차이가 있으나, 다른 약물 치료에 전혀 반응하지 않는 난치성 간질 환자의 약 반수에서 발작 횟수를 완전히 또는 현저하게 감소시키는 것으로 알려져 있다.¹⁷⁾ Livingstone¹⁸⁾이 975명의 근간대 발작, 일차성 전신성 간질, 영아 연속 환자들을 대상으로 시행한 결과를 보면, 전체 환자의 54%에서 발작이 완전히 소실되었고, 26%에서 현저하게 억제된 것으로 나타나 있다. Kinsman 등¹⁹⁾이 1992년 뇌성마비, 정신지체 등의 심한 장애를 동반한 난치성 간질 환자 58명을 대상으로 시행한 결과에서는 전체 환자의 29%에서 발작이 완전히 억제되고, 38%의 환자에서 50%이상 발작이 감소되었던 것으로 나타났다. 본 연구의 결과는 전체 난치성 간질 환자의 36.7%에서 발작이 완전히 억제되었고, 18.4%에서 발작 횟수가 90% 이상 감소하여, 전체의 55.1%에서 현저하게 호전된 것으로 나타나, 기존의 결과와 유사한 항경련 효과를 보인 것으로 관찰되었다.

케톤성 식이요법은 근간대성 발작, 영아 연속, 무강직성(atonic) 발작 등의 전신성 발작과 여러 종류의 발작이 혼합되어 있는 전신성 간질 증후군에 더 효과적이고, 측두엽성 복합 부분 발작이나 결신 발작의 조절에는 가장 효과가 떨어지는 것으로 알려져 있다.¹⁵⁾¹⁷⁾ 본 연구에서는 영아 연속에 가장 효과적이고, 전신성 발작과 부분성 발작에는 모두 비교적 효과적인 것으로 나타났으며, Lennox-Gastaut 증후군에서 가장 효과가 떨어지는 것으로 관찰되었다.

케톤성 식이요법은 항경련 작용뿐만 아니라 행동 이상이나 인지 기능에도 도움을 주는 것으로 알려져 있는데, 일부의 보고에 따르면 약 25%의 환자에서 집중력 결핍 과잉 행

동 등의 행동 이상이 호전을 보인 것으로 보고되고 있고, 33%에서 인지능력이 향상되는 것이 관찰되고 있다.¹⁵⁾ 이러한 행동이나 인지 기능의 향상이 케톤성 식이요법 자체에 의해 나타나는지, 사용하는 약물의 감량에 의한 것인지, 또는 발작의 감소에 의한 것인지 등은 확실치 않지만, 발작의 횟수나 약물 사용의 변화 없이도 인지 기능이 향상되는 사례들이 많이 있기 때문에 케톤성 식이요법 자체가 주된 작용을 하고 있다고 생각할 수 있다. 본 연구의 결과 역시 비록 보호자의 관찰에 따른 결과이기는 하지만 환자의 인지능력의 개선이 전체의 63.2%에서 관찰되었고, 과잉 운동 및 공격적 행동이 있었던 환자 18례 중 5례(27.8%)에서 행동의 호전이 관찰되어 케톤성 식이요법이 발작 뿐만 아니라 인지 기능이나 행동 장애에도 도움이 되는 것으로 나타났다.

케톤성 식이요법의 합병증으로는 위장관계 증상이 가장 흔하여 식욕 저하, 음식 거부, 구토, 변비 및 설사 등의 증상이 동반될 수 있으며, 지방식이 종류의 조절 또는 약물 투여 등으로 증상을 완화시킬 수 있다. 또 약간의 성장 장애나 골밀도 저하 등이 동반되기도 하나, 식이요법 중지 후에는 정상화되는 것으로 알려져 있고, vitamin D의 보조요법으로 방지할 수 있다.¹⁷⁾ 일부에서 요로 결석의 발생, 또는 혈중 요산의 증가에 의한 통풍의 발생 등이 보고되고 있으나,²⁰⁾ 혈중 요산 증가는 대부분 일과성으로 나타난다. 간혹 혈중 요산이 계속 증가되어 있을 때 수분의 섭취를 늘려주는 것 만으로도 요로 결석을 예방할 수 있는 것으로 알려져 있고, allopurinol 같은 약제가 도움이 되기도 한다. 또한 중성 과립 백혈구의 기능이 in vitro에서 약화되는 것으로 알려져 있지만,²¹⁾ 실제 임상에서 감염에 더 쉽게 노출된다는 보고는 없다. 혈중 alanine의 감소로 일부에서 케톤성 저혈당증이 동반되기도 하지만 소아에서는 거의 발견되지 않는다.¹⁴⁾ 고지방식이의 오랜 기간 유지에 따른 심혈관계질환의 동반 여부는 현재까지의 장기간 추적 조사결과 영향을 미치지 않는 것으로 알려져 있으며, 혈중 지질의 변화도 혈중 cholesterol과 HDL-cholesterol의 농도가 함께 증가하여 심혈관계에 부담을 완화시키는 것으로 보고되어 있다.¹⁸⁾¹⁹⁾ 본 연구에서 관찰된 합병증으로는 오심, 구토, 설사 등의 소화기 증상이 가장 많이 나타나, 전체 환자의 67.3%에서 관찰되었으나, 소화기계에 대한 약물요법과 지방 식이의 조절로 모두에서 회복되었다. 지방 식이의 성분으로서 액상의 지방을 투여한 환자 4명에서 지방 흡인성 폐렴이 합병되었고, 이 중 1례는 동반된 바이러스성 폐렴으로 사망하여, 이에 대한 세심

한 주의가 요구될 것으로 사료된다. 즉 위식도 역류가 의심되는 환자 또는 식사중 사래가 자주 걸리는 병력이 있는 환자들에서는 이들이 특히 정선 지체가 동반되어 있을 때에는, 액상 지방의 투여는 가급적 피하여야 하며, 고형 지방이 투여된다 하더라도 정기적인 흉부 방사선 촬영을 통해 지방 흡인성 폐렴이 합병되는지에 대해 확인하여야 할 것이다.

케톤성 식이요법을 시작한 이후에는 지속적으로 지방과 비지방의 비를 4 : 1로 유지시켜야 항경련 효과가 지속되며, 과다한 당분을 섭취할 경우 케토시스는 급격히 감소되거나 소실되고, 이에 따라 항경련 작용도 급격히 저하된다. 즉 케톤 식이의 실패는 지속적 케토시스 유지의 실패가 가장 큰 원인으로 식이요법의 철저한 준수가 이루어지지 않을 때 일어난다. 그러나 실제 임상에서는 이러한 식사를 계속 지속하는 것이 매우 힘들기 때문에 중도에 포기하는 경우가 많다. 본 연구에서도 식이요법 시작 후 1년 이내에 포기해버린 경우가 66.7%로 나타나, 오랜 기간 유지하기가 매우 힘든 것을 반영하고 있다고 할 것이다. 이들의 대부분은 케톤성 식이요법의 효과가 완전하지 못하거나, 부적절한 식이유지로 인해 발작이 자주 재발하는데 대한 실망감 때문에 중단하였고, 케톤성 식이요법 자체의 합병증에 의하여 중단한 경우는 지방 흡인성 폐렴이 동반된 2례만이 있었다. 그러므로 케톤성 식이요법의 성공을 위해서는 보호자와 주변 사람의 적극적인 동참이 필수적이며, 이를 위해서 의료기관의 지속적인 도움과 환자 보호자들간의 유대 모임 등 환자 보호자의 심리적 부담을 줄여줄 수 있는 여러 방법들이 모색되어야 할 것으로 사료된다.

결 론

이상에서 살펴본 바와 같이 케톤성 식이요법은 아직까지 그 작용 기전이 명확히 규명되어 있지는 않지만 기존의 일반적인 약물 요법들에 반응하지 않는 난치성 간질 환자들의 일부에서 매우 효과적인 항경련 작용을 보이기 때문에, 이들 난치성 간질 환자들의 치료를 위해 반드시 고려되어야 할 방법으로 사료된다.

중심 단어 : 간질 · 케톤성 식이요법 · 영아 연속 · Lennox-Gastaut 증후군.

- 논문접수일 : 1999년 1월 13일
- 심사완료일 : 1999년 1월 25일

REFERENCES

- 1) Farwell JR, Lee YJ, Hirtz DG, Sulzbacher SI, Ellenberg JH, Nelson KB. Phenobarbital for febrile seizures-effects on intelligence and on seizure recurrence. *N Engl J Med* 1990; 322:364-9.
- 2) Dalla Bernadina B, Colamaria V, Capovilla G, Bondavalli S. Nosological classification of epilepsies in the first three years of life. In Nistico G, Di Perri R, Mainardi H. eds. *Epilepsy: An update on research and therapy*. New York: Alan R Liss, 1983:165-83.
- 3) Guelpa G, Marie A. La lutte contre l'épilepsie par la desintoxication ar par la reeducation alimentaire. *Revue de Terrapie Medico-Chirurgicale* 1911:78:8-13.
- 4) Geylin HR. Fasting as a method for treating epilepsy. *Med Rec* 1921:99:1037-9.
- 5) Wilder RM. The effects of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Bull* 1921:2:307-8.
- 6) Appleton DB, DeVivo DC. An animal model for the ketogenic diet. *Epilepsia* 1974;15:211-27.
- 7) DeVivo DC, Leckie MP, Ferrendelli JS, McDougal DB, Jr. Chronic ketosis and cerebral metabolism. *Ann Neurol* 1978;36:331-7.
- 8) Uhlemann ER, Neims AH. Anticonvulsant properties of the ketogenic diet in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1972;180:231-8.
- 9) Dahlquist G, Persson B. The rate of cerebral utilization of glucose, ketone bodies and oxygen: A comparative in vivo study of infant and adult rats. *Pediatr Res* 1976;10:910-7.
- 10) Gasch AT. Use of traditional ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *J Am Diet Assoc* 1990;90:1433-4.
- 11) Huttenlocher PR, Wilbourn AJ, Aignore JM. Medium-chain triglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy. *Neurology* 1971;1:1097-103.
- 12) Gordon N. Medium-chain triglycerides in a ketogenic diet. *Dev Med Child Neurol* 1977;19:535-8.
- 13) Trauner DA. Medium-chain triglyceride diet in intractable seizure disorder. *Neurology* 1985;35:23-8.
- 14) Schwartz RM, Boyes S, Aynsley-Green A. Metabolic effects of three ketogenic diets in the treatment of severe epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 1989;31:152-60.
- 15) Kinsman SL, Vining EPG, Quaskey SA, Mellits D, Freeman JM. Efficacy of the ketogenic diet for intractable seizure disorders: Review of 58 cases. *Epilepsia* 1992;33:1132-6.
- 16) Schwartz RM, Eaton J, Bower BD, Aynsley-Green A. Ketogenic diets in the treatment of epilepsy: Short term clinical effects. *Dev Med Child Neurol* 1989;31:145-51.
- 17) Vining EP. Ketogenic diet. In Engel J Jr., Pedley TA, ed. *Epilepsy: A comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:1339-44.
- 18) Livingston S, Pauli LL, Puce I. Ketogenic diet in the treatment of childhood epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 1977;19:833-4.
- 19) Dekaban AS. Plasma lipids in epileptic children treated with the high fat diet. *Arch Neurol* 1996;15:177-84.
- 20) Herzberg GZ, Fivush BA, Kinsman SL, Gearhart JP. Urolithiasis associated with the ketogenic diet. *J Pediatr* 1990;117:743-5.
- 21) Woody RC, Steel RW, Knapple WL. Impaired neutrophil function in children with seizures treated with the ketogenic diet. *J Pediatr* 1989;115:427-30.