

난치성 소아 간질에서 케톤생성 식이요법이 혈중 지질 농도에 미치는 영향*

Lipid Profiles in Patient with Ketogenic Diet for Intractable Childhood Epilepsy

박중채² · 박미정¹ · 김흥동¹

Jung Chae Park, M.D.,² Mee Jung Park, M.D.¹ and Heung Dong Kim, M.D., Ph.D.¹

ABSTRACT

Purpose : Ketogenic diet has been frequently used in the treatment of intractable childhood epilepsy since proven strong antiepileptic effects. Because of prolonged maintenance of high fat diet, long-term side effects of hyperlipidemia and atherosclerosis has been concerned, but there are no sufficient data revealing lipid profile from ketogenic diet. This study is intended to investigate the changes of lipid profiles in patients with ketogenic diet. **Methods** : Sixty-six children (0.8-14.7 yrs, mean age 4.6±3.6 yrs, 33 males and 33 females) with intractable epilepsy treated with the classic (4 : 1) ketogenic diet were studied at Inje University Sang-gye Paik Hospital, from January 1997 to July 2001. Follow-up period was more than 1year (range : 1-2 yrs). Cholesterol, HDL-cholesterol and Triglyceride (TG) concentrations were measured at 1 day, 7 days, 6 months, 12 months, 18 months and 24 months, and LDL-cholesterol concentrations were measured. **Results** : 1) Total cholesterol concentrations were significantly increased from 7 days to 24 months after ketogenic diet than that before ketogenic diet ($p<0.05$). 2) HDL-cholesterol concentrations were not significantly changed for 2 years. 3) LDL-cholesterol concentrations were significantly increased at 6 months (119.9 mg/dL, $p<0.05$), and 24 months (128.0 mg/dL, $p<0.05$). 4) TG concentrations were significantly increased at 7 days (164.9 mg/dL, $p<0.05$), 6 months (209.7 mg/dL, $p<0.01$), and 12 months (192.0 mg/dL, $p<0.01$), and were normalized at 18 months, 24 months. **Conclusion** : Most of lipid profiles were significantly changed during ketogenic diet. Long-term complication for cardio-vascular diseases should be further investigated. (**J Korean Epilep Soc 6 : 124-127, 2002**)

KEY WORDS : Ketogenic diet · Lipid profiles · Intractable childhood epilepsy.

서 론

케톤생성 식이요법은 금식에 의해 발작이 조절되는 경험적인 관찰을 배경으로 이러한 항경련 효과를 지속시키기 위해 개발된 치료 방법이며,¹⁾ 기존의 치료에 전혀 조절되지 않는 일부 난치성 소아 간질 환자들에서 탁월한 항경련 효과가 보고되면서 1990년대 중반부터 세계적으로 광범위하게 사용되고 있다.²⁾ 그러나 케톤생성 식이요법은 장기

간 지방 : 비지방의 섭취 비율을 4 : 1로 유지하는 고지방 식이로서, 이러한 고지방 식이의 장기간 유지가 지질 대사에 어떠한 영향을 미치는지, 그리고 이러한 지방 대사 이상이 얼마나 지속되고 다른 합병증을 유발하는지 등에 대한 연구가 아직 부족한 상태이다. 저자들은 케톤생성 식이요법을 시행하는 환자에서 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 중성지방 농도를 장기간 추적 검사하여 그 변화를 관찰함으로써 케톤생성 식이요법이 지질 대사에 미치는 영향 및 그 안정성을 조사하고자 하였다.

대상 및 방법

1997년 1월부터 2001년 7월까지 상계백병원 소아과에서 난치성 간질로 진단되어 지방질 4 g 대 탄수화물과 단백질 1 g 비율로 유지하는 고지방 케톤생성 식이요법을 시행한 환자 중 1년 이상 식이요법을 지속하였던 남아 33명과 여아 33명 총 66명을 대상으로 하였다(Table 1). 각 방문

본 논문은 2001학년도 인제대학교 학술연구 조성비의 지원에 의한 연구임.

¹⁾인제대학교 의과대학 상계백병원 소아과학교실, 간질센터
Department of Pediatrics and Epilepsy Center, Inje University Sang-gye Paik Hospital, Seoul, Korea

²⁾소아간질병원 소아과
Department of Pediatrics, Sowha Children's Hospital, Seoul, Korea

교신처 : 김흥동, 139-707 서울 노원구 상계7동 761-1
TEL : (02) 950-1080 · FAX : (02) 951-1216
E-mail : hdkimmd@sanggyepaik.ac.kr

Table 1. Clinical profiles of patients

No. of case	66 (M : 33, F : 33)
Age (yrs)	4.6 ± 3.6 (range 0.8–14.7)
Seizure duration (yrs)	3.1 ± 2.7 (range 0.3–12.8)
Height SDS*	0.18 ± 0.99
Weight SDS*	0.17 ± 1.18
BMI (kg/m ²)	17.0 ± 2.8 (range 12.8–25.7)

* : SDS (Standard deviation score) = (실측 측정 - 표준 측정) / SD

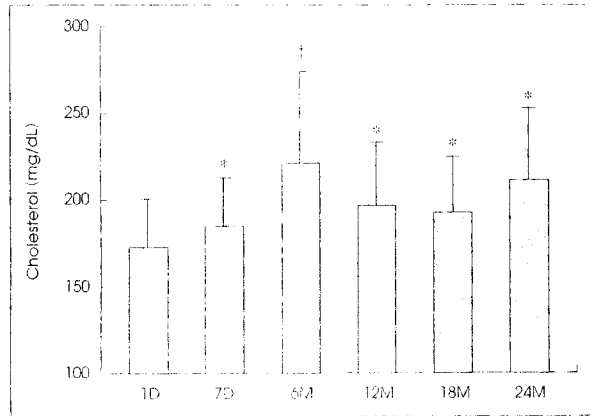


Fig. 1. Changes of total cholesterol concentration. D : day, M : month, * : $p < 0.05$ vs. 1 day, † : $p < 0.01$ vs. 1 day.

시기마다 체중 및 신장을 측정하고 체질량 지수(Body mass index)를 구하며 체질량 지수는 체중(kg)/[신장(m)]²로 계산하였다. 총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, 중성지방 농도를 케톤생성 식이요법 시작일과, 시행 후 7일, 6개월, 12개월, 18개월, 24개월에 12시간의 공복 상태에서 채혈하여 총 콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤 농도는 자동분석기(Autoanalyzer Hitachi 747, Hitachi Ltd. Tokyo, Japan)를 이용하여 효소법으로 측정하고 LDL-콜레스테롤 농도는 Friedwald 법에 의해 계산하였다. 각 검사들의 분별 한계치는 총 콜레스테롤은 200 mg/dL 이상, 중성지방은 150 mg/dL 이상, LDL-콜레스테롤은 130 mg/dL 이상, HDL-콜레스테롤은 40 mg/dL 이하를 기준으로 사용하였다.⁶⁾ 통계 분석은 SAS 통계 프로그램(version 6.12)을 이용하여 측정된 검사치의 변화를 multivariate-ANOVA test로 분석하였으며 p-value 0.05 이하를 통계적으로 유의한 변화로 간주하였다.

결 과

1. 임상적 특징

평균 발작 시작 연령은 4.6 ± 3.6세(8개월~14년 7개월)이며, 평균 발작 기간은 3.1 ± 2.7년(3개월~12년 8개월)이

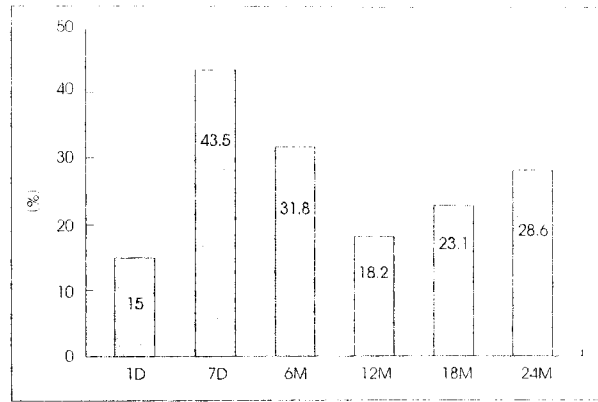


Fig. 2. Percentage of hypercholesterolemia. D : day, M : month.

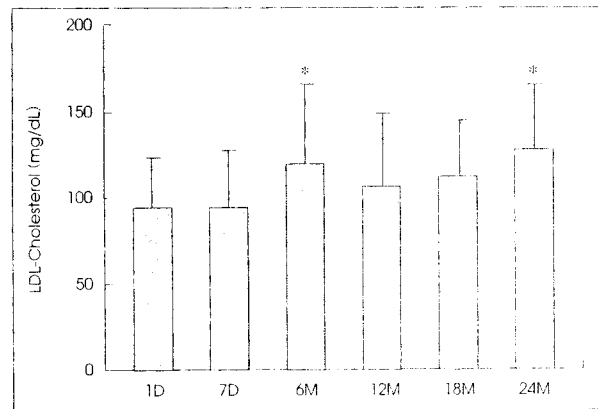


Fig. 3. Changes of LDL-cholesterol concentration. D : day, M : month, * : $p < 0.05$ vs. 1 day.

었고, 평균 BMI는 17.0 ± 2.8 kg/m²(12.8~25.7)이었다 (Table 1).

2. 혈중 지질농도의 변동

총 콜레스테롤 농도는 시작일(172.7 mg/dL)에 비해 케톤생성 식이요법 7일(184.7 mg/dL, $p < 0.05$), 6개월(222.0 mg/dL, $p < 0.01$), 12개월(196.8 mg/dL, $p < 0.05$), 18개월(192.8 mg/dL, $p < 0.05$), 24개월(211.7 mg/dL, $p < 0.05$). 모든 기간에서 유의하게 증가하였다(Fig. 1). 혈중 콜레스테롤 농도가 200 mg/dL 이상인 고콜레스테롤혈증의 비율은 시작일(15%)에 비해 케톤생성 식이요법 7일에(43.5%) 가장 높았고, 6개월(31.8%), 12개월(18.2%), 18개월(23.1%), 24개월(28.6%)에도 여전히 높은 상태를 유지하였다(Fig. 2). HDL-콜레스테롤 농도는 시작일(60.8 mg/dL)과 케톤생성 식이요법 7일(61.2 mg/dL), 6개월(63 mg/dL), 12개월(57.9 mg/dL), 18개월(57.7 mg/dL), 24개월(57 mg/dL)의 2년 동안 유의한 변화가 없었고, LDL-콜레스테롤 농도는 시작일(94.9 mg/dL), 케톤생성 식이요법 7일(94.9 mg/dL), 6개월(119.9 mg/dL, $p < 0.05$), 12개월

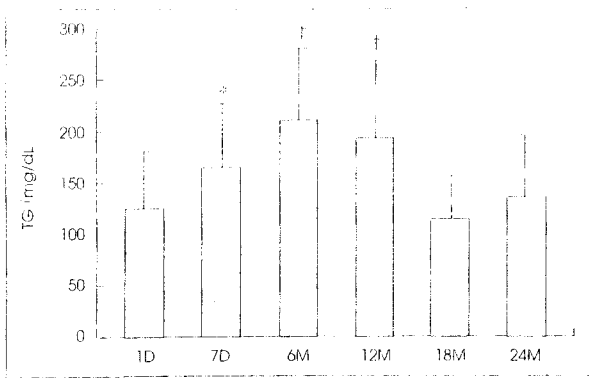


Fig. 4. Changes of triglyceride concentration. D : day, M : month. * : $p < 0.05$ vs. 1 day, † : $p < 0.01$ vs. 1 day.

(106.5 mg/dL), 18개월(112.6 mg/dL), 24개월(128.0 mg/dL, $p < 0.05$)로 시작일에 비해 6개월, 24개월에 유의하게 증가하였다(Fig. 3). 중성 지방의 농도는 시작일(124.6 mg/dL)에 비해 7일(164.9 mg/dL, $p < 0.05$), 6개월(209.7 mg/dL, $p < 0.01$), 12개월(192.0 mg/dL, $p < 0.01$)에 유의하게 증가하였고, 18개월(112.4 mg/dL) 이후 정상화되었다(Fig. 4).

고 찰

난치성 간질은 적절한 약물치료에도 불구하고 조절이 되지 않는 발작을 말하며, 이러한 난치성 간질을 치료하기 위해 새로운 약제의 개발, 수술적 치료 등 여러 가지 방법들이 시도되고 있지만 아직 많은 수의 간질 환자들은 이러한 방법으로 조절되지 않고 있다. 케톤생성 식이요법은 기존의 어떠한 약물치료에도 반응하지 않는 난치성 간질에서 신경계 부작용을 최소화하면서 매우 우수한 항 경련작용을 나타내어 최근 활발하게 적용되고 있는 치료법이다. 국내에서도 1995년 처음으로 케톤생성 식이요법이 시도된 이후 기존의 항경련제에 잘 조절되지 않은 난치성 소아간질 환자에서 발작이 완전히 조절되거나 현저하게 발작 횟수가 줄어든 것을 관찰하여 효과적이고 부작용이 적은 좋은 치료법으로 보고되고 있다.^{6,7)}

케톤생성 식이요법의 항경련 작용에 대한 기전은 아직까지 확실히 규명되어 있지 않지만, 케톤생성 식이요법에 의해 유발된 케토시스가 뇌 에너지 대사 변화, 세포막 지질 구성의 변화, 신경 전달 및 신경 조절 물질에 대한 변화를 유도하여 결과적으로 항경련 작용을 하는 것으로 생각하고 있다.^{8,9)} Appleton과 DeVivo¹⁰⁾는 케톤생성 식이요법에 관한 동물 실험에서 성숙한 쥐에게 10~20일 동안 4:1의 고지방 식이를 시행한 결과 전기충격에 의한 발작 발생 역치가

상승함을 관찰하였고, 계속된 연구에서 이들의 뇌에 beta-hydroxybutyrate, acetoacetate가 증가되어 있는 사실과 주된 에너지원(energy source)이 탄수화물에서 지방으로 바뀌는 대사적응을 겪으면서 에너지 효율성이 높아져 세포 내 에너지 보존량이 증가되어 있음을 보고하였다. 즉 당분 해작용이 억제되고 TCA회로의 효소와 기질들이 ATP/ADP의 상대적 비율을 증가시키도록 변화되어 항경련 작용을 하는 것으로 추정하였다.¹¹⁾ 그러나 Al-Mudallal 등¹²⁾은 케톤생성 식이요법을 시행한 성숙한 쥐에서 대조군과 비교 시 대뇌에서의 pH, 포도당, 젖산, ATP, phosphocreatine, gamma-aminobutyrate(GABA) 농도의 차이가 없었고 beta-hydroxybutyrate, acetoacetate가 구조적으로 GABA와 유사하여 케토시스가 중추신경계의 주요 억제성 신경전달물질인 GABA와 비슷한 작용을 한다고 설명하였다. 이렇게 케톤생성 식이요법의 항간질 효과의 기전에 대한 일차적인 견해는 없지만 난치성 간질 환자에서 탁월한 항경련 효과가 입증되어 최근 치료법으로 사용이 확산되고 있다.

케톤생성 식이요법은 고전적 케톤생성 식이와 MCT(medium chain triglyceride)를 사용하는 식이, 그리고 변형 MCT식이요법(modified MCT diet)의 3가지로 구분할 수 있다. 고전적 4:1 케톤생성 식이는 열량을 일반 권장량의 약 75%로 약간 제한하는 가운데 지방질 4 g 내 탄수화물과 단백질 1 g의 비율로 유지하는 방법이다.¹³⁾ MCT 식이는 Huttenlocher 등¹⁴⁾에 의해 제안되었는데, 열량 공급을 일반 권장량으로 유지하는 상태에서 전체 열량의 60%를 중쇄 트리글리세라이드(medium-chain triglyceride, MCT)로 보충하는 방법이며 식이 중에 octanoic acid와 decanoic acid의 함유량이 많아 단위 열량당 케톤을 더 효과적으로 생성할 수 있으며, 혈청 콜레스테롤 농도가 비교적 안정적으로 유지되는 장점이 있다.^{15,16)}

변형 MCT식이요법은 Schwartz 등¹⁷⁾에 의해 1989년에 소개되었는데, 식이의 30%를 MCT로 공급하고 41%를 장쇄 포화지방(long-chain saturated fat)으로 공급하는 방식이며 그들은 이 세 가지 식이요법 시행 후 3주째 환자군과 정상 식이를 하는 대조군의 총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, VLDL-콜레스테롤의 변화를 조사하였는데 유의한 증가는 없었고, 모두 비슷한 정도의 경련 조절 효과를 보인다고 발표하였다.

그러나 고지방식이 장기 지속된다면 고지혈증 및 이에 따른 동맥 경화증 등 심혈관계 질환의 부작용이 우려되나 이에 대한 체계화된 연구는 많지 않다. 동물 실험 연구에서는 중성지방, 에스테르화 지방산(esterified fatty acid)은 증가하고 인지질은 변화가 없으며 총 콜레스테롤은 감

수한다는 보고가 있고,¹⁹⁾ 고지방식이를 하는 동안 고지혈증이 2~3주경에 평형상태를 이루어 지속되는 것이 관찰되었다.²⁰⁾ 정상 성인을 대상으로 한 연구²¹⁾에서는 고지방식이를 하는 군과 정상 식이를 하는 군의 혈청 지질 변화와 심혈관 질환 위험 인자를 3주째, 6주째 비교한 결과 유의한 차이가 없었다. 한편 사고로 인한 사망 후 심장 부검 연구 결과를 보면 관상동맥에서 동맥경화증의 진행 정도가 소아에서도 혈중 중성지방 농도, 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 총 콜레스테롤/HDL 콜레스테롤 비와 양적인 상관 관계가 있음이 보고되기도 하였지만,²⁰⁾ 고지방식이를 약 2년 후 정상식으로 환원하면 죽상(atheroma)이 생성되었더라도 흡수될 것이라는 의견도 제시되고 있다.²¹⁾ 또한 케톤생성 식이요법 시행 후 총 콜레스테롤 증가는 6개월동안 지속되거나,²²⁾ 총 콜레스테롤과 중성지방의 유의한 증가가 21개월동안 지속되었다는 보고도 있다.²³⁾ Livingston 등²⁴⁾은 소아간질로 케톤생성 식이요법을 시행한 40~45세 성인을 대상으로 한 연구에서 장기간 추적 조사결과 죽상경화증에

의한 혈압의 변화나 심혈관계 합병증이 없었다고 보고하였으나, 지질대사와 연관된 장기간 부작용에 대한 대규모의 연구는 아직 많지 않다. 또한 과중성 지방혈증에 의해 급성 췌장염이 발생한다는 보고^{25,26)}가 있으며, 본 환자 중에서도 급성 췌장염이 발생하여 식이요법을 중단한 1례를 경험하였다.

본 연구를 통하여 약2년간의 케톤생성 식이요법 기간동안 총 콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤이 유의하게 증가하였고 중성지방도 1년 동안 유의하게 증가하였지만, 심혈관계나 다른 기관에 미치는 합병증에 대해서는 보다 장기적인 연구가 필요하리라 사료된다.

중심 단어 : 케톤생성 · 식이요법 · 지질 농도 · 난치성 소아간질.

- 논문접수일 : 2002년 11월 9일
- 심사통과일 : 2003년 2월 14일

REFERENCES

1) Wilder RM. The effects of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Proc* 1921;2:307-8.
 2) 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.
 3) Vining EPG, Freeman JM, Ballaban-Gil K, et al. A multicenter study of the efficacy of the ketogenic diet. *Arch Neurol* 1998; 55:1433-7.
 4) Nordli DR Jr, Kuroda MM, Carroll J, et al. Experience with the ketogenic diet in infants. *Pediatrics* 2001;108:129-33.
 5) Committee on Nutrition. Cholesterol in Childhood. *Pediatrics* 1998;101:141-7.
 6) 김홍동. 난치성 소아 간질에서 케톤성 식이요법의 효과. *대한간질학회지* 1998; 2:127-33.
 7) 김영래 · 김홍동. 케톤식이요법으로 6개월이상 완전히 발작이 조절된 난치성 소아간질의 임상특징 및 뇌파특성. *대한소아신경학회지* 2000;8:242-9.
 8) Schwartzkroin PA. Mechanisms underlying the anti epileptic efficacy of the ketogenic diet. *Epilepsy Res* 1999;37:171-80.
 9) Statstrom CE, Spencer S. The ketogenic diet: a therapy in search of explanation.

Neurology 2000;54:282-3.
 10) Appleton DB, DeVivo DC. An animal model for the ketogenic diet. *Epilepsia* 1974; 15:211-27.
 11) DeVivo DC, Leckie MP, Ferrendelli JS, McDougal DB. Chronic ketosis and cerebral metabolism. *Ann Neurol* 1978;3:331-7.
 12) Al-Mudallal AS, LaManna JC, Lust WD, Harik SI. Diet-induced ketosis does not cause cerebral acidosis. *Epilepsia* 1996;37: 258-61.
 13) Gasch AT. Use of traditional ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *J Am Diet Assoc* 1990;90:1433-4.
 14) Huttenlocher PR, Wilbourn AJ, Aignore JM. Medium-chain triglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy. *Neurology* 1971;1:1097-103.
 15) Gordon N. Medium-chain triglycerides in a ketogenic diet. *Dev Med Child Neurol* 1977;19:535-8.
 16) Trauner DA. Medium-chain triglycerides diet in intractable seizure disorder. *Neurology* 1985;35:23-8.
 17) 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.
 18) Dekaban AS. Plasma lipids in epileptic children treated with the high fat diet. *Arch Neurol* 1996;15:177-84.

19) Sharman MJ, Kraemer WJ, Love DM, Avery NG, Gomez AL, Scheett TP. A ketogenic diet favorably affects serum biomarkers for cardiovascular disease in normal-weight men. *J Nutr* 2002;132:1879-85.
 20) Epstein LH, Wing RR, Valoski A. Childhood obesity. *Pediatr Clin North Am* 1985; 32:363-79.
 21) Swink TD, Vining EPG, Freeman JM. The ketogenic diet: 1997. *Adv Pediatr* 1997; 44:297-329.
 22) Vining EPG, Kwiterovich P, Hsieh S, Casey J, Freeman J. The effect of the ketogenic diet on plasma cholesterol. *Epilepsia* 1996;37:S107.
 23) Chesney D, Brouhard BH, Wyllie E, Powaski K. Biochemical abnormalities of the ketogenic diet in children. *Clin Pediatr* 1999;38:107-9.
 24) Livingstone S, Pauli LL, Pruce I. Ketogenic diet in the treatment of childhood epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 1977;19: 833-4.
 25) Toskes PP. Hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1990;19: 783-91.
 26) Stewart WA, Gordon K, Camfield P. Acute pancreatitis causing death in a child on the ketogenic diet. *J Child Neurol* 2001; 16:682.