

케톤 식이요법 후에 발생한 신장 결석 2례

인제대학교 의과대학 상계백병원 소아과, 연세대학교 의과대학 소아과학교실

정주영 · 구자욱 · 강훈철 · 김상우 · 김흥동*

Two Cases of Renal Stone Associated with Ketogenic Diet

Ju-Young Chung, M.D., Ja-Wook Koo, M.D., Hoon-Churl Kang, M.D.
Sang-Woo Kim, M.D. and Heung-Dong Kim, M.D.*

Department of Pediatrics, Sanggye Paik Hospital, College of Medicine, Inje University,
Department of Pediatrics*, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

Ketogenic diet is a high-fat, low-carbohydrate, low-protein diet used in the treatment of epilepsy since 1920's. Recently, it's use for intractable epilepsy in childhood has increased. Complications of ketogenic diet are known to include dehydration, vomiting, diarrhea, renal stones, metabolic derangement, hypercholesterolemia and refusal to eat. We experienced two cases of renal stones in children with intractable epilepsy during ketogenic diet. (*Korean J Pediatr* 2005;48:204-207)

Key Words : Ketogenic diet, Renal stone, Child

서 론

케톤 식이요법은 80년 전부터 간질의 치료에 이용되었으나 효과적인 항경련제들이 개발되어 사용되지 않았다. 하지만 1990년대부터 다제의 항경련제에 반응하지 않거나 부작용 때문에 항경련제를 복용할 수 없는 환아에게 소아 난치성 간질 환아에 대한 효과적인 치료법으로 다시 사용되기 시작하였다¹⁻⁵⁾. 케톤 식이요법은 식이 거부, 고콜레스테롤혈증, 성장부진, 고요산혈증, 산혈증, 신장 결석과 같은 합병증이 올 수 있으며 특히 신장 결석은 전체의 3-13%에서 발생하는 것으로 보고된다⁶⁾. 최근 국내에서도 난치성 간질 환아에게 케톤 식이요법이 많이 시도되고 있지만 합병증인 신장 결석에 대한 보고는 거의 없다⁷⁾. 이에 저자들은 난치성 간질 환자인 생후 12개월 남아와 생후 4세 남아에서 케톤 식이요법 후에 발생한 신장 결석 2례를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 레

증 레 1

환 아 : 김 ○○, 생후 12개월, 남아

주 소 : 현미경적 혈뇨

현병력 : 생후 6일부터 경련이 시작되어 본원에서 조기 영아 간질성 뇌병증으로 진단 받고 외래를 다니며 항경련제를 복용하였으나 하루 3-4회의 경련이 지속되었다. 생후 5개월부터 topamax를 추가하여 치료하였으나 호전은 없었다. 생후 7개월부터 케톤 식이요법을 시작하였으며 케톤 식이 시작 전에 복부 초음파 검사를 시행하여 정상 소견을 보였다. 치료 시작 2개월 후인 생후 9개월에 현미경적 혈뇨가 관찰되었다. 환아는 내원 5일 전에 기침과 발열이 시작되었고 외래에서 시행한 요검사에서 현미경적 혈뇨가 지속되어 입원하였다.

과거력 : 제태 기간 40주, 체중 3.25 kg로 정상 자연분만 출생하였다. 생후 6일째에 본원에 입원하여 패혈증, 경련성 질환, 급성 신부전, 좌측 수신증의 진단을 받았다.

가족력 : 경련성 질환, 혈뇨와 신장 결석의 가족력은 없었다.

진찰 소견 : 체중은 6.7 kg(3 백분위수 미만), 두위는 42 cm(3 백분위수 미만)였다. 두정부 및 흉부와 복부 진찰에서 이상 소견은 없었다. 사지 및 피부에 색소의 침착이나 감소는 없었다.

검사 소견 : 입원 당시 일반 혈액 검사는 혈색소 10.3 g/dL, 적혈구 용적 33.3%, 백혈구 9,320/mm³, 혈소판 33만이었다. 혈청 생화학 검사는 혈청 칼슘 8.6 mg/dL, 이온화 칼슘 1.11

본 논문의 요지는 2003년 제53차 대한소아과학회 추계학술대회에서 포스터 발표되었음.

접수 : 2004년 8월 9일, 승인 : 2004년 9월 23일

책임저자 : 구자욱, 인제대 상계백병원 소아과

Correspondence : Ja-Wook Koo, M.D.

Tel : 02)950-1074 Fax : 02)950-1955

E-mail : koojw9@sanggyepaik.ac.kr

mmol/L, 인 3.8 mg/dL, 요산 7.6 mg/dL, 총 콜레스테롤 344 mg/dL, 혈청 총단백 7.0 g/dL, 알부민 3.0 g/dL, 혈중 요소 질소/크레아티닌 10/0.5 mg/dL, alkaline phosphatase 292 IU/L, AST/ALT 53/25 IU/L, 혈청 Na/K/Cl 141/3.4/88 mEq/L였다. 요검사는 비중 1.010, pH 6.5, 케톤 3+, 적혈구 10-29/HPF이였으며 calcium oxalate 결정이 관찰되었다.

방사선 검사: 단순 복부 방사선 검사에서 석회화 소견은 없었으며 복부 초음파 검사에서 좌측 신우에 0.7 cm와 1 cm 크기의 신장 결석 2개가 관찰되었다(Fig. 1).

경과: 케톤 식이요법을 시작한 후에 경련의 빈도가 현저하게 감소하였다. 입원 3병일에 1차 체외 충격파 쇄석술을 시행하여 신장 결석의 크기가 감소하였다. 1개월 뒤 2차 체외 충격파 쇄석술을 시행하였으며 결석이 완전히 제거되었다.

증례 2

환아: 홍 ○○, 생후 48개월, 남아

주소: 육안적 혈뇨

현병력: 환아는 생후 36개월에 Lennox-Gastaut 증후군으로 진단되어 다제의 항경련제(topiramate, lamotrizine, valproic acid)를 복용하기 시작하였으나 호전되지 않았다. 내원 2개월 전부터 본원에서 케톤 식이요법을 시행 받았으며 내원 7일 전부터 간헐적인 육안적 혈뇨가 시작되어 본원에 입원하였다.

과거력: 체중 2.8 kg으로 정상 자연 분만 출생하였다. 생후 15개월에 경련이 시작되었으며 이후 발달 지연이 있었다.

가족력: 경련성 질환, 혈뇨와 신장 결석의 가족력은 없었다.

진찰 소견: 체중은 13.3 kg(3 백분위수 미만), 신장 85 cm(3 백분위수 미만), 혈압 100/70 mmHg, 맥박 126회/분, 호흡수 32회/분, 체온 37℃였다. 급성 병색은 없었으며 의식은 명료하였다. 두경부, 흉부와 복부 진찰에서 이상소견은 없었다. 사지와 피부에 색소 침착이나 감소, 연부 조직의 석회화 소견은 없었다.

검사 소견: 입원 당시 시행한 혈청 생화학 검사는 혈청 칼슘/

인 9.0/10.8 mg/dL, 요산 4.0 mg/dL, 혈청 총단백/알부민 7.8/4.1 g/dL, AST/ALT 24/1 U/L, alkaline phosphatase 136 U/L였다. 혈중 요소 질소/크레아티닌 10/0.4 mg/dL였으며 Na/K/Cl 144/3.8/109 mmol/L였다. 요검사는 비중 1.025, pH 6.0, 적혈구가 다수 관찰되었다. 24시간 소변 검사는 Ccr 23.4 mL/min/1.73m², 단백 14 mg, Na/K/Cl 27.3/8.5/19.6 mEq, 칼슘/인 228.9/137.2 mg, oxalate 8.9 mg, citrate 8 mg으로 과칼슘뇨(1.72 mg/kg/day) 소견을 보였다. 2개월 후에 시행한 생화학 검사에서 인은 5.4 mg/dL로 감소된 소견을 보였다.

방사선 소견: 신장 초음파 검사에서 우측 신장에 0.4×0.5 cm 크기의 신장 결석이 관찰되었다(Fig. 2).

경과: 입원 후 수액 요법과 potassium citrate 복용을 시작하였다. 혈뇨가 호전되어 입원 5병일에 퇴원하였다. 퇴원 한 달 후 배뇨통을 보여 시행한 신장 초음파 검사에서 우측 수신증, 요관 확장과 우측 요도 방광 이행부의 결석(0.3 cm)이 발견되었다. 통증이 지속되어 체외 초음파 쇄석술 예정이었으나 입원 3병일에 결석이 자연 배출되었다. 추적 신장 초음파 검사에서 결석은 없었으며 수신증과 요관 확장도 호전된 소견을 보였다

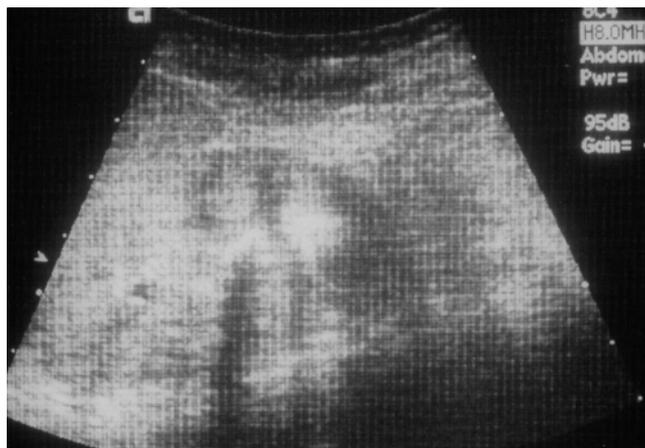


Fig. 1. Renal ultrasonography shows two echogenic spots in the left kidney of the case 1.

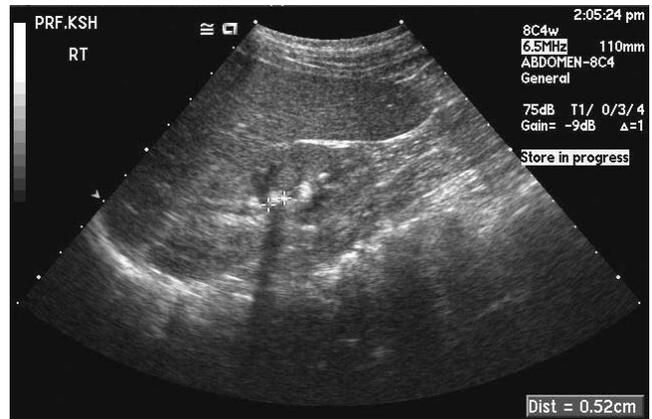


Fig. 2. Renal ultrasonography shows multiple echogenic spots in the right kidney of the case 2.

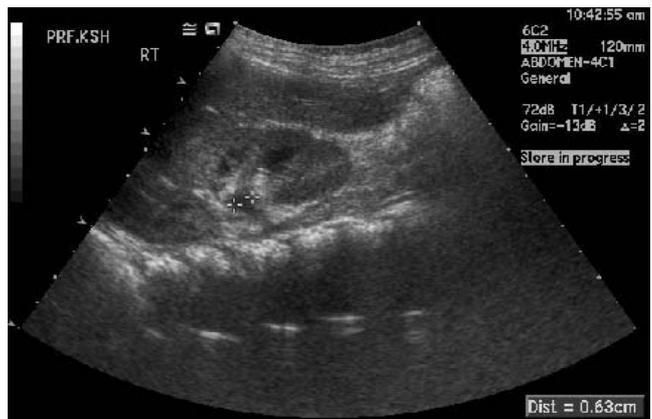


Fig. 3. Follow up renal sonography shows disappeared stone in the right kidney of the case 2.

다(Fig. 3).

고 찰

케톤 식이요법의 항경련 기전은 확실하지 않지만 아세트 아세트산(acetoacetic acid)의 진정효과, 전해질 및 산염기 균형의 파괴, 혈중 지방농도의 상승 및 탈수 등에 의한 것으로 추정된다⁸⁾.

케톤 식이요법은 난치성 간질환자에게 매우 효과적이지만 동반되는 합병증이 적지 않다. Ballana-Gil 등⁴⁾은 52명의 환자에게 케톤 식이요법을 시도하여 신장 결석(3-5%), 반복 감염(2%), 고요산혈증(2%), 고칼슘혈증(2%), 산혈증(2%), 고콜레스테롤혈증(29-59%), 기면과 식이 거부 등의 부작용을 보고하였으며 Sum 등⁹⁾은 44명에서 성장부진(66%), 고콜레스테롤혈증(59%), 신장 결석(3%)의 부작용을 보고하였다.

케톤 식이요법의 합병증인 신장 결석은 Livingstone 등¹⁰⁾이 처음 보고하였으며 케톤 식이요법을 받는 환자의 3-10%에서 발생하며 실제 빈도는 더 높을 것으로 생각되고 있다. Furth 등¹¹⁾은 케톤 식이요법 후 발생한 요결석 환자 18명(요산 결석, 칼슘 결석의 순)에 대한 보고에서 케톤 식이요법 시작한 연령이 어리거나 과칼슘뇨가 동반되는 경우 요결석이 발생 가능성이 높다고 하였다. Herzberg 등¹²⁾은 케톤 식이요법을 받는 환자 120명 중 4례의 요로결석(요산 결석 3례, 칼슘 결석 1례), Kielb 등¹³⁾은 103명 중 4례(칼슘 결석 3례, 요산 결석 1례)의 요로결석을 보고하였다. 본 연구에서 첫번째 증례는 요중 칼슘과 요중 요산이 측정되지 않았으며, 두번째 증례는 요중 칼슘 배설의 증가는 확인되었으나 결석의 성분 분석은 시행되지 않았다. 요산 결석은 성인에서는 요로결석의 3-13%를 차지하지만 소아에서는 비교적 드문(1.3-7.6%) 원인으로 알려져 있다¹⁴⁾. 케톤 식이요법을 시행 받은 난치성 간질환자는 대부분 특발성 과칼슘뇨증, 항경련제 부작용, 운동제한과 산증 등에 의해 뇨중 칼슘 배설이 증가한다. 음식을 하게 되면 산혈증으로 근위세뇨관의 citrate의 흡수가 증가하고 배설은 감소하여 결석 형성의 위험성이 증가한다¹⁴⁾. 케톤 식이요법을 받는 환자의 소변은 고 칼슘뇨증, 저 구연산요증, 낮은 요 pH에 의해 칼슘이나 요산이 과포화 되면서 결정에 달라붙어 결석이 형성된다. 또한 케톤 식이요법을 진행하며 동반되는 산혈증, 고 요산혈증과 고 요산뇨증도 결석의 발생을 촉진할 것으로 생각된다^{14, 15)}.

케톤 식이요법 후 신장 결석은 평균 17.5-18개월 후에 발생하기 때문에 케톤 식이요법 12개월, 24개월째에 신장 초음파 검사를 시행하는 것이 권장되고 있다.

항경련제 중 zonisamide는 carbonic anhydrase의 작용을 억제하며 요로결석이 발생할 수 있는 것으로 알려졌지만, Kossoff 등¹⁶⁾은 케톤 식이요법을 받는 환자 중에서 topiramate 또는 zonisamide 투여군과 대조군의 요로결석 발생률이 각각 6.7%와 6.3%로 큰 차이가 없다고 하였지만 신장 결석이 발생되면 carbonic anhydrase 억제제의 복용은 중단하는 것이 바람직할

것으로 생각된다.

결론적으로 케톤 식이요법과 상기 약제의 병용 요법으로 인한 신장결석의 발생을 예방하기 위해서는 수액 섭취량을 80-100% 증가시켜 소변량을 늘려 결석 형성을 억제하고, 요로결석의 가족력이 있거나 신장의 해부학적 이상이 있는 경우에는 소변을 알카리화하여 칼슘 결석의 형성을 억제하며, 소변 검사는 일주일, 소변 크레아티닌 청소율 검사는 3개월마다 시행하도록 권고되고 있다¹⁶⁾. 본 증례는 모두 topiramate를 장기간 복용하였으며 신장 결석 발생 후 복용을 중단하였다.

최근 난치성 간질 환자의 효과적인 치료방법으로 케톤 식이요법의 사용이 증가하고 있기 때문에 합병증으로 발생할 수 있는 신장 결석을 조기에 진단하기 위하여 정기적으로 신장 초음파 검사와 요검사를 시행하는 것이 필요하다.

요 약

저자들은 최근 난치성 간질 환자에서 많이 시도되고 있는 케톤 식이요법의 합병증으로 발생한 신장 결석 2례를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

References

- 1) Wilder RM. Effects of ketonuria on the course of epilepsy. *Mayo Clin Bull* 1921;10:341-57.
- 2) Kinsman SL, Vining EPG, Quasky SA, Mellits D, Freeman JM. Efficacy of the ketogenic diet for intractable seizure disorder:review of 58 cases. *Epilepsia* 1992;33:1132-6.
- 3) Nordli DR, De Vivo DC. The Ketogenic diet revisited :back to the future. *Epilepsia* 1997;38:743-9.
- 4) Klepper J, Leiendecker B, Bredhal R, Athanassoupolous S, Hein, Gerstein E, et al. Introduction of a ketogenic diet in a young infants. *J Inherit Metab Dis* 2002;25:449-60.
- 5) Freeman JM, Vining EPG, Pillas DJ, Pyzik PL, Casey JC, Kelly LM. The efficacy of the ketogenic diet :A prospective evaluation of intervention in 150 children. *Pediatr* 1998; 102:1358-63.
- 6) Ballanan-Gil K, Callahan C, O'Dell C, Pappo M, Moshe S, Shinnar S. Complication of ketogenic diet. *Epilepsia* 1998; 39:744-8.
- 7) Han HW, Kim KJ, Ha IS, Jung HI, Hwang YS, Choi Y. Three cases of urine abnormalities associated with ketogenic diet. *J Korean Pediatr Soc* 2001;44:709-13.
- 8) Phinney SD, Bistran BR, Wolfe RR, Blackburn GL. The human metabolic response to chronic ketosis without caloric restriction :physical and biochemical adaptation. *Metabolism* 1983;32:757-68.
- 9) Sum JM, Woch MA, McNeil T, Crawley TA, Hahn JS. Success and complication of the ketogenic diet for intractable childhood epilepsy. *Epilepsia* 1996;37:109.
- 10) Livingstone S. *Comprehensive management of epilepsy in infancy, childhood and adolescent*. 1st ed. Springfield. 1972: 378-405.

- 11) Furth SL, Casey JC, Pyzik PL, Neu AM, Docimo SG, Eileen PG, et al. Risk factors for urolithiasis in children on the ketogenic diet. *Pediatr Nephrol* 2000;15:125-8.
- 12) Herzberg GZ, Fivush BA, Kinsman SL, Gearhart JP. Urolithiasis associated with the ketogenic diet. *J Pediatr* 1990;117:743-5.
- 13) Kielb S, Koo HP, Bloom DA, Faerber GJ. Nephrolithiasis associated with the ketogenic diet. *J Urol* 2000;164:464-6.
- 14) Polinsky MS, Kaiser BA, Baluarte HJ. Urolithiasis in childhood. *Pediatr Clin North Am* 1987;34:683-710.
- 15) Baldree LA, Stapleton FB. Uric acid metabolism in children. *Pediatr Clin North Am* 1990;37:391-418.
- 16) Kossoff EH, Pyzik PL, Furth SL, Hladky HD, Freeman JM, Vining EP. Kidney stones, carbonic anhydrase inhibitors, and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2002;43:1168-71.