Lennox Gastaut 증후군으로 케톤 식이요법을 받는 환자의 마취 관리 - 증례보고 -

가천의과대학교 길병원 마취통증의학교실

곽현정 · 장영진 · 안규열 · 이경천

Anesthetic Management of a Pediatric Patient on the Ketogenic Diet -A case report-

Hyun Jeong Kwak, M.D., Young Jin Chang, M.D., Gyu Yul An, M.D., and Kyung Cheon Lee, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Gil Medical Center, Gachon Medical School, Incheon, Korea

The ketogenic diet is a nonpharmacologic treatment for refractory childhood epilepsy. This high fat, low protein-carbohydrate content diet produces a ketotic state. During its perioperative period, blood glucose should be monitored frequently and maintained at the lower limit in children on the ketogenic diet undergoing general anesthesia. Also, it is important to monitor serum pH or bicarbonate levels because of the risk of metabolic acidosis. For major surgery, one should consider obtaining perioperative serum chemistry, including electrolytes, calcium and albumin. We report that a pediatric dental caries patient on the ketogenic diet can safely undergo general anesthesia without increased risk of perioperative complications or increased seizure frequency. (Korean J Anesthesiol 2005; 48: 328~31)

Key Words: anesthesia, epilepsy, ketogenic diet.

Lennox-Gastaut 증후군은 소아의 간질성 뇌질환(epileptic encephalopathy)으로 뇌파 검사 상 전반적인 slow spike wave 가 나타나며, 임상적으로는 다양한 형태의 간질 발작과 지능 발달의 저하가 나타나는 것이 특징이다.¹⁾ 이러한 간질 치료에 있어서 고지방, 저탄수화물, 저단백질로 구성된 케톤 식이요법(ketogenic diet)은 1920년대에 소개되어, 약물치료에 잘 반응하지 않는 난치성 간질(childhood refractory epilepsy)이 있는 소아 환자에서 비약물 치료의 하나로 시행되고 있다.²⁾ 최근 이 식이 요법에 대한 관심이 증가되고 있고, 많은 난치성 간질 환자들이 전신마취를 필요로 하는 여러 시술을 받고 있다. 이런 환자들은 전신마취 중 대사성 산증의 발생 위험이 높고, 엄격한 혈당 조절을 필요로 하기 때문에 수액과 약물 사용에 세심한 주의를 필요로 하는 등의 마취과적 이해가 필요하다.

저자들은 Lennox-Gastaut 증후군으로 케톤 식이요법을 시행 중인 4세 환아에서 중증 치아 우식증의 치료를 위한 전신마취를 경험하였는데, 아직까지는 국내에서 보고된 바가

없어 수술 전후의 마취 관리에 대해 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

4년 6개월 된 21 kg의 남자 환아로 Lennox-Gastaut 증후군으로 케톤 식이요법을 시행하기 위해 본원에 입원하였다. 환아는 2년 전 교통사고로 인한 뇌경막하 출혈로 수술 받았으며, 이 후 발생한 간질 발작으로 여러 가지 항간질제(antiepileptic drugs)로 약물치료를 받았으나, 발작이 하루 십여 차례 정도 발생할 정도로 잘 조절되지 않아 케톤 식이요법 시행을 위해 본원 소아 신경과에 입원하였다. 입원 기간 중 중증의 치아우식증이 진단되었으나 국소마취만으로는 치료가 불가능하여 전신마취 하에 시술을 진행하기로 하였다. 환아는 케톤 식이요법을 시작한지 16일째로 일일 칼로리 섭취량은 60-65 kcal/kg/day였고, 지방 대 탄수화물과 단백질의 비율은 3 : 1이었다. 항간질제로 valprolate 300 mg/day, vigabatrin 500 mg/day, topiramate 100 mg/day, clonazepam 0.5 mg/day, zonisamide 180 mg/day를 투약하고 있었다.

수술 전 심전도와 흉부 X선 검사 상 특이 소견은 없었고, 혈액 검사 소견에서도 Ca^{2+} 4.63 mg/dl, Mg^{2+} 1.46 mg/dl, albumin 4.2 g/dl, total protein 6.3 g/dl로 정상 소견을 보였으

논문접수일 : 2004년 7월 13일

책임저자 : 이경천, 인천광역시 남동구 구월동 1198번지

가천의과대학 길병원 마취통증의학과, 우편번호: 405-760

Tel: 032-460-3637, Fax: 032-467-9302

E-mail: hyun615@hanmail.net

나, 소변검사 상 creatinine에 대한 칼슘의 비율이 0.24로 정상보다 증가되어있는 고칼슘뇨증(hypercalciuria)의 소견을 보였다. 술 전 금식 시간은 10시간이었고, 경구 항간질약제는 술 전 valproate 300 mg 정주로 대체하였으며, 수액은 0.45% 생리식염수를 사용하였다.

마취 전 투약으로 glycopyrrolate 0.08 mg을 근주하였고, 수술 직전 검사한 혈당은 83 mg/dl이었다. 수술실에 도착한 후 측정된 혈압은 95/50 mmHg, 심박수는 115 beats/min, 산소포화도는 99%로 안정적이었다. 미리 포화 시킨 마취회로로 sevoflurane 6 vol%, N₂O 3 L/min, O₂ 3 L/min을 마스크로 호흡시키면서 fentanyl 50 µg을 정주한 후, 자발 호흡이 없어졌을 때 후두경을 이용한 경비 기관내 삽관을 시행하였다. 마취 유지는 N₂O-O₂ 2 L/min와 sevoflurane (1.8-2.0 vol%)로 하였으며, 호기말이산화탄소분압이 30 mmHg 정도로 유지되도록 기계호흡을 조절하여 시행하였다. 수술 중 혈압 95-105/50-60 mmHg, 심박수는 100-110 beats/min, SaO₂ 98-99%로 안정적으로 유지되었다. 수술 시작 40분 후에 시행된 동맥혈가스 검사상 FiO₂ 0.5에서 pH 7.45, PaCO₂ 29 mmHg, PaO₂ 238 mmHg, SaO₂ 99.9%, HCO₃⁻ 20 mM, BE -4.1 mM이었으며, Ca²⁺ 3.4 mg/dl로 정상치보다 약간 낮았고, 수술 종료 30분 전에 측정된 혈당은 87 mg/dl이었다. 술 전 케톤 식이요법 중에 측정된 혈당이 70-90 mg/dl로 유지되었기 때문에 수술기 동안의 혈당도 이 수준에서 유지하기로 하고 혈당 조절을 위한 다른 처치는 하지 않았다. 수술 중 출혈과 산소포화도 감소 등 특별한 문제는 없었으며, 총 마취시간은 140분이었다. 수술 종료 후 기관내 튜브를 발관한 후 회복실로 이송하였고, 더 이상의 추가 진통제 투여는 하지 않았다.

수술 후 병실에서 측정된 혈당은 74 mg/dl, Ca²⁺은 4.5 mg/dl로 이 후 낮은 정상 한계치로 유지되었다. 술 후 이틀째부터 다시 케톤 식이요법을 시행하였으며, 경구 항간질약제도 다시 투약하였으며, 환아는 간질 발작이 상당히 감소된 상태로 술 후 4일째 별다른 합병증 없이 퇴원하였다.

고 찰

케톤 식이요법은 1921년 일부 간질 환자에서 금식기간 중에 발작이 사라지는 것에 착안하여 시작되었는데, 최근 이 식이요법은 약물에 반응하지 않는 난치성 소아 간질의 치료에 하나로 다시 각광받고 있다.^{3,4)} 이 식이요법의 그 기전은 아직까지 확실하게 밝혀지지 않았지만, 체내의 케톤체의 농도를 높이고 혈당을 낮추면, 신경세포에 공급되는 주 영양소가 포도당에서 케톤체로 바뀌면서 세포막의 흥분성(excitability)을 감소시켜 항간질 작용을 나타내는 것으로 추측하고 있다.^{4,5)} 특히 소아는 케톤체의 생산능력이 성인보다

훨씬 커서 소아의 간질에서 이 식이요법의 성공률이 더 높다고 한다.⁵⁾

이런 환아의 마취전 환자 평가에서는 대부분이 장기간의 여러 항간질약제를 복용하면서 식이 요법을 병용하게 되므로, valproic acid 또는 carbamazepine 복용에 따른 골수 기능 저하나 간기능 장애에 관한 기본적인 검사가 필수적이다. 또한 식이요법 시행 중 1주에서 2년 사이에는 신장 결석, 수용성비타민 결핍, 과요산혈증, 저칼슘혈증, 아미노산 수치 감소 등의 합병증이 나타날 수 있으므로 이에 대한 확인도 필요하며,⁵⁾ 특히 valproic acid의 복용을 병행한 환아에서 심한 저알부민혈증이 보고된 바 있으므로 주의를 기울여야 한다.⁶⁾ 본 환아에서는 신장 결석이 발견되지 않았지만 고칼슘뇨증이 있었는데, 케톤 식이를 하는 환아에서 흔히 발생하는 대사성 산증에 의해 신장에서 칼슘의 재흡수가 억제되기 때문에 고칼슘뇨증이 생기는 것으로 추측하고 있으며,^{7,8)} 이로 인해 신장결석의 발생 위험이 높아지기 때문에 적절한 수분섭취와 정기적인 신장 초음파 검사가 필요하다. 본 증례에서 수술 중 Ca²⁺농도의 일시적인 감소가 있었는데, 이는 술중 과환기에 따라 pH 상승으로 인해 발생한 것으로 사료되며 본 환아의 식이와 관련된 합병증으로 보기는 어려울 것으로 생각되었다.

케톤 식이를 하는 환아들 대부분이 약물치료에 반응하지 않는 간질의 과거력을 가지고 있으므로 수술 전 식이 요법을 줄이거나 중단하는 것보다는 계속 유지하며 일반적인 금식 기준을 적용하는 것이 바람직하다.⁹⁾ 수술 전에 금식으로 인한 저혈당의 발생의 위험은 있으나, 갑작스런 식이요법의 중단과 많은 양의 포도당 공급은 체내의 케톤체의 농도를 급격히 감소시켜 돌연한 간질 발작(breakthrough seizure)을 일으킬 수 있으므로, 혈당을 낮은 정상 한계치로 유지하기 위해 자주 감시하면서 금식기간 중에는 포도당이나 카페인인 없는 수액을 공급하는 것이 중요하다. 본 환아는 수술기 동안 0.45% 생리식염수 공급만으로 혈당이 70-90 mg/kg로 유지되어, 특별한 다른 처치 없이 혈당을 유지할 수 있었다. Hinton 등은¹⁰⁾ 소수술을 시행 받은 소아 환자에서 halothane을 이용한 흡입마취를 시행한 경우 수술 중 케톤증(ketosis)이 잘 유지되었고 저혈당도 나타나지 않았다고 하였다. 장시간동안 칼로리 섭취가 없는 상태에서도 환아의 혈당이 안정적으로 유지되는 이유는 케톤증 상태에서 당 조절이 다르게 이루어지기 때문으로 추측하고 있는데, Johnson 등은¹¹⁾ 동물 실험을 통해 식이 요법으로 생긴 케톤증은 인슐린으로 유발되는 저혈당을 예방하는 효과가 있다고 보고한 바 있다. 금식 중에는 적절한 수분 공급이 필요하지만, 케톤체가 너무 희석되지 않도록 30-50 ml/kg/day를 넘지 않도록 권장하고 있어,¹²⁾ 본 증례의 환아도 0.45% 생리식염수를 25 ml/kg/day로 공급하였다.

마취전투약으로 소아에서 사용되는 대부분의 시럽은 많은 양의 설탕을 포함하고 있으므로 주의해야 하는데, Feldstein은¹³⁾ 케톤 식이를 하는 환아를 위해 탄수화물이 포함된 200여개의 약물에 대한 목록을 발표하기도 하였다. 본 증례에서는 시술 중 구강내 분비물 감소를 위해 항콜린제제인 glycopyrrolate만을 근주하고 다른 마취전투약은 하지 않았다. 또한 수술 중 사용되는 혈액제제에도 많은 탄수화물이 포함되어 있으므로, 수혈이 필요한 경우에는 전혈보다는 항응고보존제인 citrate phosphate dextrose adenine (CPDA-1)이 적은 농축적혈구를 사용하는 것이 바람직하다.

심한 스트레스나 다른 질병의 발생으로 인해 탈수가 지속될 경우에는 케톤증이 너무 심해지거나 대사성 산증이 나타나게 된다. 심한 케톤증은 수술 후에 구역이나 구토, 소변량의 감소, 대사성 산증, 빈호흡(Kussmaul breathing)과 기면의 증상으로 나타날 수 있으므로, 자주 혈액과 소변의 케톤분석을 시행하고 혈당을 측정해야 한다. 임상 증상을 동반한 심한 케톤산뇨증(ketoaciduria, > 160 mg/dl)이 생기면, 포도당이 함유된 수액공급을 고려하여야 한다.¹⁴⁾

케톤 식이를 하는 환아에서는 수술 중 대사성 산증이 발생하기 쉬운데, 특히 장시간의 수술에서 잘 나타나는 것으로 보고되었다.⁹⁾ 따라서 수술이 길어지면 pH와 HCO₃⁻ 농도를 자주 측정하면서, 필요에 따라 중탄산염을 정주하여 주술기에 산-염기의 평형이 잘 유지되도록 주의를 기울여야 한다. 수술 전 항간질 약제로 사용되는 topiramate도 탄산탈수효소(carbonic anhydrase) 억제 작용이 있어 체내의 HCO₃⁻ 농도를 저하시키고 대사성 산증을 유발할 수 있다는 연구가 있으나,¹⁵⁾ Valencia 등은⁹⁾ topiramate의 복용 환자에서 전신 마취 중 산증을 더 많이 나타내지는 않았다고 하였다. 본 환아에서 수술 중 시행한 동맥혈 가스 검사 소견에서 호흡성 알칼리증을 동반한 경한 대사성 산증을 보였는데, 장시간의 수술이 아니었던 점을 고려할 때 수술 전 복용했던 topiramate의 영향도 배제할 수는 없으며, 이 약제를 복용하는 환자에서는 대사성 산증이 발생하지 않도록 좀 더 세심한 주의가 필요하다고 생각된다.

Sevoflurane은 용량에 비례하여 간질모양 뇌파 발현을 증가시키고,¹⁶⁾ 소아에서 흡입마취 유도시에 간질양 뇌파를 보였다고 보고된 바 있다.¹⁷⁾ 그러나 Iijima 등은¹⁸⁾ 간질 환아에서 과호흡을 시키고 N₂O를 병용하여 사용하면 sevoflurane으로 인한 간질발작 발현을 억제할 수 있다고 하였다. 또한 sevoflurane은 다른 흡입마취제와 마찬가지로 포도당으로 자극되는 인슐린 분비를 저해하는 것으로 알려져 있어,¹⁹⁾ 수술 중 혈당 조절에 영향을 줄 수 있다. Saho 등은²⁰⁾ sevoflurane이 다른 흡입마취제와 마찬가지로 insulin 분비를 가역적으로 억제하지만, isoflurane이나 halothane 등의 다른 마취제에 비해 혈액 용해도가 낮아 마취 후 insulin 분비의 회

복도 빠르기 때문에 insulin 분비 장애를 가진 환자에서 유리할 수 있다고 하였다. 본 증례에서는 환아가 받을 시술이 근이완을 필요로 하지 않는 것이고 외국의 증례에서도 sevoflurane의 사용이 케톤 식이를 하는 환자에서 안전하게 사용된 바 있어,⁹⁾ sevoflurane으로 흡입마취유도 및 유지를 하기로 하고, 호기말이산화탄소분압을 30 mmHg 정도로 과호흡을 유도하면서 sevoflurane을 사용하였는데 주술기 동안 간질발작은 나타나지 않았으며 혈당도 정상 한계치 수준에서 유지할 수 있었다.

저자들은 Lennox-Gastaut 증후군으로 여러 항간질약제와 케톤 식이요법을 병용하고 있는 환아의 전신 마취를 경험하였는데, 간질 발작의 악화와 대사성 산증의 발생 등의 합병증을 피하기 위해서는 식이 요법과 항간질 약물 복용에 따른 합병증 유무를 확인하고 주술기에 혈당 조절과 감시, 산-염기 평형 유지 등에 주의가 필요하다고 사료된다.

참 고 문 헌

1. Markand ON: Lennox-Gastaut syndrome (childhood epileptic encephalopathy). J Clin Neurophysiol 2003; 20: 426-41.
2. Nordli D: The ketogenic diet: Uses and abuses. Neurology 2002; 58: S21-4.
3. Freeman JM, Vining EP, Pillas DJ, Pyzik PL, Casey JC, Kelly LM: The efficacy of the ketogenic diet-1998: a prospective evaluation of intervention in 150 children. Pediatrics 1998; 102: 1358-63.
4. Kinsman SL, Vining EP, Quaskey SA, Mellits D, Freeman JM: Efficacy of the ketogenic diet for intractable seizure disorders: review of 58 cases. Epilepsia 1992; 33: 1132-6.
5. Swink TD, Vining EP, Freeman JM: The ketogenic diet: 1997. Adv Pediatr 1997; 44: 297-329.
6. Ballaban-Gil K, Callahan C, O'Dell C, Pappo M, Moshe S, Shinnar S: Complications of the ketogenic diet. Epilepsia 1998; 39: 744-8.
7. Furth SL, Casey JC, Pyzik PL, Neu AM, Docimo SG, Vining EP, et al: Risk factors for urolithiasis in children on the ketogenic diet. Pediatr Nephrol 2000; 15: 125-8.
8. Bushinsky DA: Nephrolithiasis. J Am Soc Nephrol 1998; 9: 917-24.
9. Valencia I, Pfeifer H, Thiele EA: General anesthesia and the ketogenic diet: clinical experience in nine patients. Epilepsia 2002; 43: 525-9.
10. Hinton W, Schwartz RH, Loach AB: Diet induced ketosis in epilepsy and anaesthesia. Metabolic changes in three patients on a ketogenic diet. Anaesthesia 1982; 37: 39-42.
11. Johnson WA, Weiner MW: Protective effects of ketogenic diets on signs of hypoglycemia. Diabetes 1978; 27: 1087-91.
12. Nordli DR Jr, De Vivo DC: The ketogenic diet revisited: back to the future. Epilepsia 1997; 38: 743-9.
13. Feldstein TJ: Carbohydrate and alcohol content of 200 oral liquid

- medications for use in patients receiving ketogenic diets. *Pediatrics* 1996; 97: 506-11.
14. McNeely JK: Perioperative management of a paediatric patient on the ketogenic diet. *Paediatr Anaesth* 2000; 10: 103-6.
15. Takeoka M, Holmes GL, Thiele E, Bourgeois BF, Helmers SL, Duffy FH, et al: Topiramate and metabolic acidosis in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 387-92.
16. Jaaskelainen SK, Kaisti K, Suni L, Hinkka S, Scheinin H: Sevoflurane is epileptogenic in healthy subjects at surgical levels of anesthesia. *Neurology* 2003; 61: 1073-8.
17. Vakkuri A, Yli-Hankala A, Sarkela M, Lindgren L, Mennander S, Korttila K, et al: Sevoflurane mask induction of anaesthesia is associated with epileptiform EEG in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 805-11.
18. Iijima T, Nakamura Z, Iwao Y, Sankawa H: The epileptogenic properties of the volatile anesthetics sevoflurane and isoflurane in patients with epilepsy. *Anesth Analg* 2000; 91: 989-95.
19. Iwasaka H, Itoh K, Miyakawa H, Kitano T, Taniguchi K, Honda N: Glucose intolerance during prolonged sevoflurane anaesthesia. *Can J Anaesth* 1996; 43: 1059-61.
20. Saho S, Kadota Y, Sameshima T, Miyao J, Tsurumaru T, Yoshimura N: The effects of sevoflurane anesthesia on insulin secretion and glucose metabolism in pigs. *Anesth Analg* 1997; 84: 1359-65.