

비당뇨병 환자에서 인슐린 정주로 치료한 고중성지방혈증에 의한 급성 췌장염 1예

전남대학교 의과대학 내과학교실

박선영 · 정진욱 · 조동근 · 이완식 · 김현수 · 최성규 · 류종선 · 정민영

Hypertriglyceridemia-Induced Pancreatitis Treated with Insulin in a Nondiabetic Patient

Seon Young Park, M.D., Jin Ook Chung, M.D., Dong Keun Cho, M.D., Wan Sik Lee, M.D.,
Hyun Soo Kim, M.D., Sung-Kyu Choi, M.D., Jong-Sun Rew, M.D., and Min Young Chung, M.D.

Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Heparin and/or insulin stimulate lipoprotein lipase and are known to decrease serum triglyceride level. However, their efficacy in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis in nondiabetic patients is not well documented. We report a case of hypertriglyceridemia-induced pancreatitis in 43-year-old nondiabetic woman in whom treatment with insulin was accompanied by reduction in serum triglyceride level and the resolution of pancreatitis. She presented to the emergency department with abdominal pain and biochemical evidence of acute pancreatitis. Her medical history was unremarkable. There was no history of alcohol consumption, and biliary imaging was not remarkable. Subsequent laboratory investigation revealed marked hypertriglyceridemia (1,951 mg/dL), impaired fasting glucose, and normal HbA1c level. The Ranson's score and APACHE II score were 1 and 4. Abdominal CT showed diffuse enlargement of pancreas, peripancreatic fat infiltration, and multiple fluid collections around the pancreas. We treated the patient with the infusion of 5% dextrose and 1.5 unit/hr regular insulin to reduce serum triglyceride level. The level of serum triglyceride was decreased to 305 mg/dL on day 5. During the remainder of hospitalization, her clinical symptoms and laboratory values gradually improved. (*Korean J Gastroenterol* 2010;55:399-403)

Key Words: Hypertriglyceridemia; Pancreatitis; Insulin

서 론

고중성지방혈증은 급성 췌장염의 드문 원인으로 1-4%를 차지하며, 그 정도가 심할 경우 생명을 위협하는 합병증을 유발할 수 있다.¹ 혈청 중성지방 수치가 1,000 mg/dL 이상

증가할 경우 고중성지방혈증에 의한 급성 췌장염의 위험요소가 된다.^{1,2} 치료는 저지방 식이와 지질강하제이나, 급성기에는 고중성지방혈증의 교정을 위해 혈장분리반출술이나 지단백 성분 채집술 등을 초치료로 사용하기도 하며, 보고된 몇몇 증례들에서 헤파린 정주나 인슐린 투여가 도움이

접수: 2009년 6월 9일, 승인: 2010년 1월 16일
연락처: 류종선, 501-757, 광주시 동구 학1동 8
전남대학교 의과대학 내과학교실
Tel: (062) 220-6296, Fax: (062) 228-1330
E-mail: jsrew@chonnam.ac.kr

Correspondence to: Jong-Sun Rew, M.D.
Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, 8, Hak 1-dong, Dong-gu, Gwangju 501-757, Korea
Tel: +82-62-220-6296, Fax: +82-62-228-1330
E-mail: jsrew@chonnam.ac.kr

된다고 한다.³ 저자들은 비당뇨병 환자에서 고중성지방혈증에 의한 급성췌장염을 인슐린 정주로 치료한 1예를 경험하였기에 보고한다.

증 례

43세 여자 환자가 입원 1일 전부터 시작된 지속적인 심와부와 좌상복부 통증을 주소로 내원하였다. 환자는 1주일에 맥주 1병을 마시는 음주력을 가지고 있었으며, 흡연은 하지 않았다. 최근 약물 복용력은 없었으며, 가족력은 특이 소견 없었다. 입원 당시 혈압은 100/60 mmHg, 맥박수 110회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 38.4°C였다. 신체질량지수는 21.36 kg/m² (키 156 cm, 몸무게 52 kg)이었으며, 급성 병색을 보이고 있었다. 의식은 명료하였으며, 피부와 혀는 매우 건조하였고, 피부에 황색종이나 황색판 및 발진 황색종은 관찰되지 않았다. 갑상선은 만져지지 않았다. 복부는 전반적으로 팽창되어 있었으며, Turner 징후나 Cullen 징후는 없었다. 장음은 감소되었고 심와부와 좌상복부에 압통과 반발통이 있었다. 입원 당시 말초혈액검사에서 백혈구 12,600/mm³, 혈색소 13.4 g/dL, 혈소판 302,000/mm³이었고, 생화학 검사에서 총 빌리루빈 1.6 mg/dL, Alkaline phosphatase 72 U/L, AST 38 U/L, ALT 10 U/L, r-GT 31 U/L, LDH 749 U/L, 총 단백 6.6 g/dL, 알부민 3.6 g/dL, BUN 11.6 mg/dL, 크레아티닌 0.6 mg/dL, 혈청 아밀라아제 280 U/L, 리파아제 542 U/L이었으며, 급성 반응기 물질인 CRP는 33.8 mg/dL이었고, 소변검사에서 요당 및 케톤뇨증은 없었으며, 동맥혈 검사에서 pH 7.398, pCO₂ 30.0 mmHg, pO₂ 96.9 mmHg, HCO₃⁻ 18.1 mmol/L, SaO₂ 97.8%였다. 당화혈색소는 5.8%였고, 혈당은

156 mg/dL, 총 콜레스테롤 527 mg/dL, 중성지방 1,951 mg/dL, LDL 42 mg/dL, HDL 45 mg/dL이었다. 채취한 혈액을 원심 분리하여 관찰하였을 때, 혼탁한 혈청을 관찰하였으며, 입원 2일째 시행한 전기영동 검사에서 총콜레스테롤과 중성지방이 함께 상승하는 제 III형에 가까운 고지혈증을 확인하였다(Fig. 1). 자가면역 항체인 ANA (antinuclear antibody)와 류마티스 인자는 음성이었으며 IgG 878 mg/dL, IgG4 0.01 g/L (0.06-1.12 g/L)이었다. 내원 당시 Ranson's score는 1이었고, APACH II score는 4였다. 복부 CT에서 Balthazar CT grade E에 해당하는 췌장의 부종과 췌장 주변

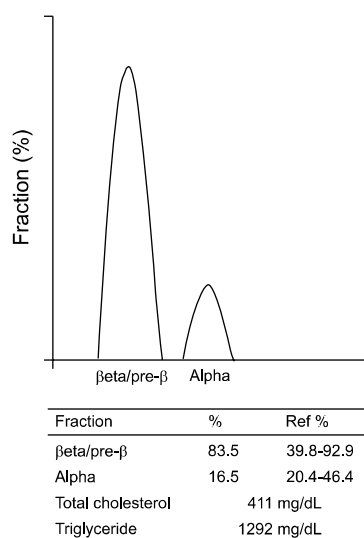


Fig. 1. Lipoprotein electrophoresis. It showed type III hyperlipoproteinemia pattern during acute phase.

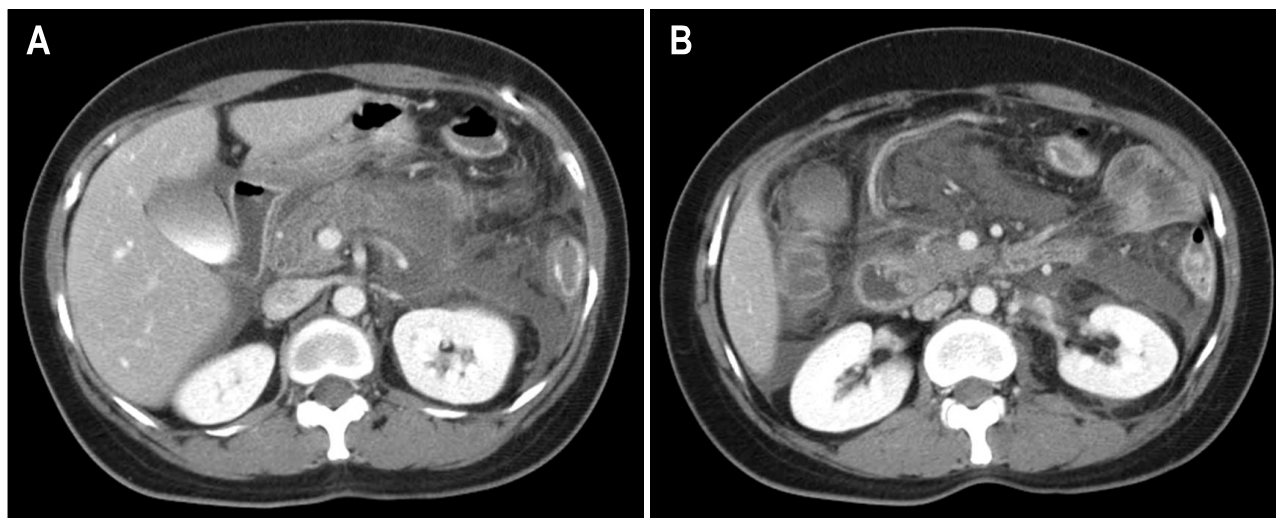


Fig. 2. Abdominal computed tomography (CT). (A) Initial abdominal CT showed diffuse enlargement of pancreas and peripancreatic fat infiltration. (B) It showed multiple fluid collections in the peripancreatic, perisplenic, and pararenal space.

조직으로의 지방음영 침범 및 주변의 복수를 확인하였으며, 총담관 및 췌관의 충만 결손, 확장 및 협착 등은 없었다(Fig. 2). 고중성지방혈증으로 인한 급성 췌장염으로 진단하였고, 금식과 충분한 수액공급의 보전 치료와 함께 고중성지방혈증의 빠른 교정을 위해 regular insulin을 1.5 U/hr의 속도로 정주를 시작하였으며, 이에 따른 저혈당 예방을 위해 포도당 주입속도를 조절하였다. 환자는 입원 3일째 복통이 호전되어 저지방 식이를 시작하였으며, 지질 강하제 투약을 시작하였다. 입원 5일째 중성지방이 305 mg/dL까지 감소하여 인슐린 정주를 중단하였으며, 지속적인 보존 치료 후 호전되었다. 환자는 지질 강하제를 유지하며 퇴원하였고, 치료 75일째 시행한 공복혈당은 108 mg/dL, 공복 인슐린 7.3 μ U/mL로 계산한 homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)은 1.94였고, 중성지방은 208 mg/dL, 지질단백 지방분해효소(lipoprotein lipase)는 362 ng/mL (140-353 ng/mL)이었다. 환자는 현재까지 합병증 없이 외래 추적 관찰 중이다.

고 찰

급성 췌장염은 췌장의 염증성 질환으로 흔한 원인에는 담석, 알코올, 고중성지방혈증, 역행성 담췌관조영술, 외상, 수술, 약물, 오디조임근 기능장애 등이 있다. 이번 환자의 경우 알코올과 약물의 복용력 및 외상 및 수술의 과거력이 없었고, 복부 CT에서 췌장염 외에는 이상 소견이 없었으며, 자가면역 항체와 IgG와 IgG4의 상승이 없어 다른 원인을 배제하여 고중성지방혈증이 췌장염을 일으켰을 것으로 생각하였다.

고중성지방혈증의 원인에는 지질단백 대사에 장애를 일으키는 유전적 원인인 일차 원인과 이차 원인이 있다. 지질단백질은 전기영동 형태에 따라 5가지로 분류하며 이 중 제 I, IV, V형이 췌장염과 관련될 수 있고, 제 I형과 제 V형은 약화 요인없이 급성 췌장염을 일으킬 수 있으며, 제 IV형의 경우 대부분 혈중 중성 지방을 상승시키는 이차 원인이 있다. 총 콜레스테롤과 중성 지방이 함께 상승되어 있는 제 III형의 경우 주로 관상동맥질환이나 말초혈관의 동맥경화를 일으킨다고 알려져 있으며, 드물지만 apolipoprotein E2/E2 homozygote형을 가지고 있는 임신부에서 췌장염을 동반한다고 몇몇 증례에서 보고되어 있다.^{4,5} 이번 증례의 경우 전기영동검사에서 III형에 가까운 형태를 나타내었으나, 특이할 만한 가족력이 없었으며, 임신 당시 큰 이상이 없어 apolipoprotein 유전자다형성검사는 시행하지 않았다. 하지만 지속적인 지질단백의 양상 변화를 확인할 필요가 있으리라 생각한다. 고중성지방혈증의 이차 원인에는 당뇨병, 과량의 알코올 섭취, 갑상선 기능 저하증, 신증후군, 담관폐쇄, 피임

약 복용 및 임신, 에스트로젠 유도제, 타목시펜, 레티노이드, thiazide 등의 약물복용 등이 있다.³ 대개 당뇨병과 췌장염의 관계는 명확하지는 않지만, 당뇨병 환자의 1/3에서 중성지방 농도가 증가되어 있으며 잘 조절되지 않는 당뇨병 환자에서 초저밀도지질단백이 증가되는 제 IV형 고지혈증에 의해 췌장염이 발생할 수 있다. 제 I형 당뇨병 경우 지질단백질 리파아제의 정상적인 합성에 인슐린이 필요하기 때문에 지질단백 지방분해효소의 현저한 활성도 감소로 인하여 고중성지방혈증이 발생할 수 있으며, 제 II형 당뇨병의 경우는 고인슐린혈증과 인슐린 저항성에 의해 중성 지방의 생성이 증가하고 제거는 감소하여 고중성지방혈증이 발생한다.⁶ 이번 환자의 경우 체질량지수가 정상이었으며, 밝혀진 이차 원인은 없었다. 하지만, 회복 후 여러 차례 확인한 공복혈당의 상승이 있어 공복혈당부전(impaired fasting glucose)으로 진단할 수 있었다. 인슐린저항성은 제 II형 당뇨병의 발생에 주된 역할을 할 뿐만 아니라 이와 관련된 고혈압, 비만, 관상동맥질환, 이상지질혈증 등의 주요 보건문제와 더불어 이들 대사질환과 심장혈관질환들의 집합체로 정의되는 대사증후군의 핵심적인 원인요소로 잘 알려져 있다. 인슐린 저항성을 측정하는 직접적인 방법으로 고인슐린혈증 정상혈당 글루코스 클램프법과 인슐린 억제 검사법이 있으며, 대리 지표로 HOMA-IR과 QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index) 등이 있다. HOMA는 글루코스와 인슐린의 역동학 사이의 상관관계에 대한 모델로 1985년 개발되었으며,⁷ 인슐린 저항성이 없는 정상 기준치에 대해서는 각 보고마다 차이가 있다. 신체질량 지수에 따라 분류한 HOMA-IR에 대한 보고에 따르면, 이번 환자의 경우와 같이 신체질량지수가 25 kg/m² 미만인 경우 각각의 중앙값이 정상대조군에서 0.9 (25-75% 0.6-1.3), 공복혈당부전이나 내당능장애를 동반한 군에서 1.4 (25-75% 1.0-1.7), 당뇨병환자군에서 2.1 (1.2-4.2)을 나타냈다.⁸ 이번 환자의 경우 HOMA-IR이 1.94로 같은 신체질량지수를 갖는 정상대조군보다 높은 값을 보이고 있었고, 공복혈당 부전을 동반하고 있었으므로 인슐린 저항성이 고중성지방혈증의 발생에 관여하였으리라 생각한다.

고중성지방혈증이 급성 췌장염을 일으키는 기전은 아직 명확히 밝혀지지 않았으나, 한 가지 가설은 유미미립(chylomicrons)과 초저밀도지질단백에 의해 운반된 중성지방이 췌장에서 만들어진 리파아제에 의해 가수분해되고 유리 지방산(free fatty acid)이 생성되어 모세혈관에 미세혈전을 형성하여 췌장의 샘파리세포와 췌장의 모세혈관막을 파괴하고, 국소 허혈을 일으킬 수 있으며, 이때 생성되는 염증매개체와 유리기(free radicals)들이 췌장의 허혈과 산혈증을 악화시켜 발생하는 것으로 알려져 있다. 또 하나의 가설로는 고농도의 유미미립으로 췌장 모세혈관 내의 점성이 높아져 췌장 모세혈관 내의 혈류 장애를 일으켜 췌장염의 발생을 초래한

다고 알려져 있다.⁹

고지혈증이 동반된 췌장염의 경과 및 예후는 일반적인 췌장염과 큰 차이가 없다고 알려져 있다.^{9,10} 고중성지방혈증에 의한 췌장염에 관한 한 연구에서 혈중 중성지방의 중앙값은 3,300 mg/dL (600-17,700 mg/dL)였으며, 아밀라제의 중앙값은 309 U/L (17-3,250 U/L), 리파아제의 중앙값은 100 U/L (12-4,980 U/L)였다. CT에서 췌장주위의 액체 저류가 84%, 가성낭종이 37%, 괴사가 15%에서 있었다.¹ 심한 고중성지방혈증이 췌장조직의 손상을 계속 야기시켜 췌장염을 악화시킬 수 있고, 급성 췌장염에서의 호흡부전을 가져올 수 있다는 보고가 있다.^{10,11} 또한 동물 실험 모델에서 췌장의 부종과 췌사를 일으켜 악화시킨다는 보고가 있다.^{10,11} 이처럼 보고마다 다소 차이가 있으나, 여러 증례 보고들에서 빠른 임상경과의 호전을 위해 중성지방을 500 mg/dL 미만으로 유지하는 것이 도움이 된다고 알려져 있다.^{2,3}

고중성지방혈증의 빠른 교정을 위해 사용되는 방법으로 혈장분리반출술이나 지질단백 성분 채집술 등이 도움이 될 수 있으나, 경험이 부족하고 보고된 증례마다 상이한 결과들을 보여 2007년 개정된 미국 Apheresis 협회(American Society of apheresis)의 치료적 성분채집술 분류(Guidelines for Therapeutic Apheresis Clinical Privileges)에서는 고중성지방혈증에 의한 췌장염을 카테고리 3의 권고로 분류하고 있으며,¹² Tsuang 등³은 고중성지방혈증에 의한 췌장염에서 고혈당이 없을 때 성분채집술 먼저 고려할 수 있다고 하였다. 하지만, 고가의 장비와 기술이 필요하여 모든 병원에서 할 수 없다는 제한점 등이 있겠다.

고중성지방혈증의 교정을 위한 또 하나의 방법으로 지질단백 지방분해효소 활성도를 높이기 위해 인슐린과 헤파린을 투여하는 것이다. 인슐린은 지질단백 지방분해효소의 활성도를 높여 유미미립의 분해를 촉진시키며, 동물 지방세포에서 지질단백 지방분해효소의 mRNA를 증가시키는 것으로 알려져 있다.¹³⁻¹⁵ 헤파린은 내피세포에서 지질단백 지방분해효소의 분비를 촉진시키는 것으로 알려져 있다.¹⁶ 이제까지 보고된 문헌고찰에 의하면 당뇨병이 없는 환자에서 고중성지방혈증에 의한 췌장염의 치료로 고중성지방혈증의 교정을 위해 인슐린 단독 치료를 한 경우는 4예,¹⁷⁻²⁰ 인슐린과 헤파린 병합 치료를 한 경우가 4예 정도 있다.²¹⁻²³ 인슐린 단독 치료를 한 4예의 증례를 살펴 보면 대상 환자의 나이는 13-55세이며, 남자가 2명이었다. 내원 당시 중성지방은 1,808-10,560 mg/dL이었으며, 인슐린 투여는 2명에서 정맥내 투여를, 2명에서 피하투여를 하였다. 사용된 인슐린 용량은 정맥 투여를 한 경우는 3-9 unit/hr, 피하투여를 한 경우는 0.1 unit/kg 또는 4 unit/4 hr으로 주기적 혈당 검사와 저혈당 증세를 관찰하면서 혈당이 200 mg/dL 미만으로 유지되도록 5-10% dextrose 주입속도를 조절하였다. 이번 증례에서는 기

존에 사용하였던 용량보다는 적은 1.5 unit/hr의 인슐린을 정맥 투여하였다. 모든 증례에서 중대한 합병증은 없었으며, 보존 치료로 호전되었다.

이번 증례는 국내에서 비당뇨병 환자에서 고중성지방혈증으로 인한 췌장염 치료로 인슐린을 사용한 첫 증례보고이다. 아직까지 보고된 증례수가 적어서 앞으로 지질단백 지방분해효소의 활성도를 높이기 위해 어떤 투여 방법이 효율적이며, 어느 정도의 투여 용량이 필요한지 결정하기 위해서는 보다 많은 증례수를 가진 연구가 필요하겠다.

참고문헌

1. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD 3rd. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1995;90:2134-2139.
2. Toskes PP. Hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1990;19:783-791.
3. Tsuang W, Navaneethan U, Ruiz L, Palascak JB, Gelrud A. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. *Am J Gastroenterol* 2009;104:984-991.
4. Chuang TY, Chao CL, Lin BJ, Lu SC. Gestational hyperlipidemic pancreatitis caused by type III hyperlipoproteinemia with apolipoprotein E2/E2 homozygote. *Pancreas* 2009;38:716-717.
5. Muller DP, Pavlou C, Whitelaw AG, McLintock D. The effect of pregnancy and two different contraceptive pills on serum lipids and lipoproteins in a woman with a type III hyperlipoproteinaemia pattern. *Br J Obstet Gynaecol* 1978;85:127-133.
6. Yoon YK, Ji JH, Mun BS. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. *Korean J Gastroenterol* 2008;51:309-313.
7. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.
8. Radikova Z, Koska J, Huckova M, et al. Insulin sensitivity indices: a proposal of cut-off points for simple identification of insulin-resistant subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114:249-256.
9. Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:54-62.
10. Kim YJ, Kim HJ, Kim HC, Kim SJ, Park SH. A case of acute hyperlipidemic pancreatitis in a patient suspected of familial combined hyperlipidemia. *Korean J Med* 2005;69:197-201.
11. Kimura T, Toung JK, Margolis S, Permutt S, Cameron JL. Respiratory failure in acute pancreatitis: a possible role for

- triglycerides. *Ann Surg* 1979;189:509-514.
12. Warshaw AL, Lesser PB, Rie M, Cullen DJ. The pathogenesis of pulmonary edema in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1975;182:505-510.
13. Hofbauer B, Friess H, Weber A, et al. Hyperlipaemia intensifies the course of acute oedematous and acute necrotising pancreatitis in the rat. *Gut* 1996;38:753-758.
14. Brian Haig TH. Experimental pancreatitis intensified by a high fat diet. *Surg Gynecol Obstet* 1970;131:914-918.
15. Szczepiorkowski ZM, Bandarenko N, Kim HC, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice: evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2007;22:106-175.
16. Eckel RH. Lipoprotein lipase. A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. *N Engl J Med* 1989;320:1060-1068.
17. Goldberg IJ. Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. *J Lipid Res* 1996;37:693-707.
18. Ong JM, Kirchgesner TG, Schotz MC, Kern PA. Insulin increases the synthetic rate and messenger RNA level of lipoprotein lipase in isolated rat adipocytes. *J Biol Chem* 1988;263:12933-12938.
19. Korn ED. Clearing factor, a heparin-activated lipoprotein lipase. I. Isolation and characterization of the enzyme from normal rat heart. *J Biol Chem* 1955;215:1-14.
20. Berger Z, Quera R, Poniachik J, Oksenberg D, Guerrero J. Heparin and insulin treatment of acute pancreatitis caused by hypertriglyceridemia. Experience of 5 cases. *Rev Med Chil* 2001;129:1373-1378.
21. Monga A, Arora A, Makkar RP, Gupta AK. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis--treatment with heparin and insulin. *Indian J Gastroenterol* 2003;22:102-103.
22. Mikhail N, Trivedi K, Page C, Wali S, Cope D. Treatment of severe hypertriglyceridemia in nondiabetic patients with insulin. *Am J Emerg Med* 2005;23:415-417.
23. Jain P, Rai RR, Udawat H, Nijhawan S, Mathur A. Insulin and heparin in treatment of hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007;13:2642-2643.