

고중성지방혈증 급성췌장염의 최신 지견

단국대학교 의과대학 내과학교실

김홍자

An Update on Hypertriglyceridemia-Induced Acute Pancreatitis

Hong Ja Kim

Department of Internal Medicine, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

Hypertriglyceridemia a major cause of acute pancreatitis, accounting for up to 10% of all cases. The pathophysiological mechanism of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis (HTGP) is presumed to involve the hydrolysis of triglycerides by pancreatic lipase resulting in an excess of free fatty acids and elevated chylomicrons, which are thought to increase plasma viscosity and induce ischemia and inflammation in pancreatic tissue. Although the clinical course of HTGP is similar to other forms of acute pancreatitis, the clinical severity and associated complications are significantly higher in patients with HTGP. Therefore, an accurate diagnosis is essential for treatment and prevention of disease recurrence. At present, there are no approved guidelines for the management of HTGP. Different treatment modalities such as apheresis/plasmapheresis, insulin, heparin, fibric acids, and omega-3 fatty acids have been successfully implemented to reduce serum triglycerides. Following acute phase management, lifestyle modifications including dietary adjustments and drug therapy are important for the long-term management of HTGP and the prevention of relapse. Additional studies are required to produce generalized and efficient treatment guidelines for HTGP.

(Korean J Med 2018;93:518-524)

Keywords: Hypertriglyceridemia; Acute pancreatitis

서 론

급성췌장염은 1-2일이면 회복되는 경미한 염증부터 다발성 장기 부전과 동반된 심한 궤사로 20-50% 이상의 사망률을 보이는 중증의 췌장염까지 다양한 임상 경과를 보이는 췌

장의 급성 염증성 질환이다[1-3]. 담석과 알코올이 가장 흔한 원인이며 생활습관의 서구화로 증가하고 있는 대사증후군의 일환인 고중성지방혈증(hypertriglyceridemia)은 급성췌장염 원인의 10% 이상을 차지한다[4-9].

고중성지방혈증이 원인이 되어 발생하는 고중성지방혈증

Received: 2018. 9. 28

Accepted: 2018. 10. 1

Correspondence to Hong Ja Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Dankook University College of Medicine, 201 Manghyang-ro, Dongnam-gu, Cheonan 31116, Korea
Tel: +82-41-550-3917, Fax: +82-41-550-7058, E-mail: hjkimjung@hotmail.com

Copyright © 2018 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

급성췌장염(hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis, HTGP)의 정확한 병태생리학적 기전은 아직도 명확하지 않으나 췌장에서 분비된 리파아제가 과도한 중성지방을 가수분해할 때 방출된 과량의 유리지방산(free fatty acids, FFA)과 카일로마이크론(chylomicron)이 혈장 점도를 증가시키고 이는 췌장 조직의 국소적인 허혈과 췌장의 염증을 촉발시키는 것으로 알려져 있다[9,10]. HTGP의 임상 증상은 다른 원인에 의한 급성췌장염과 유사하나 임상 경과가 더중하여 더 높은 합병증과 사망률, 재발률을 보이므로[5-9], 초기의 정확한 진단은 적절한 치료와 재발 예방에 필수적이다. 이 논고에서는 급성 HTGP의 원인, 임상 특징, 치료 및 관리에 대하여 알아보고자 한다.

본 론

고중성지방혈증 및 고중성지방혈증 췌장염의 정의

고중성지방혈증은 공복시 혈중 중성지방의 농도가 150 mg/dL 이상일 때로 정의한다. 증가된 정도에 따라, 경도, 중증도, 고도, 최고도로 나눌 수 있으며 각각에 대한 혈중 중성지방의 기준은 아래와 같다[9].

경도 중성지방혈증; 150-199 mg/dL, 1.7-2.2 mmol/L

중등도 중성지방혈증; 200-999 mg/dL, 2.3-11.2 mmol/L

고도 중성지방혈증; 1,000-1,999 mg/dL, 11.3-22.5 mmol/L

최고도 중성지방혈증; $\geq 2,000$ mg/dL, > 22.6 mmol/L

HTGP는 통상적으로 1,000 mg/dL 이상의 고도 중성지방혈증 소견을 보이며 췌장염을 유발할 만한 다른 원인(담석, 음주, 약물 및 기타)이 동반되지 않은 급성췌장염으로 정의한다. 일반적으로 중성지방 농도가 증가할수록 급성췌장염의 발생 위험도는 증가하는 것으로 알려져 있어, 보고에 따르면 정도의 고중성지방혈증의 경우 급성췌장염 발생 위험은 낮으나, 혈중 중성지방이 500 mg/dL 이상일 때 수치 증가와 함께 췌장염 발생의 위험도도 점진적으로 증가하여 1,000 mg/dL 이상에서는 위험도가 급격히 증가한다. 급성췌장염 발생의 위험은 혈청 중성지방 $> 1,000$ mg/dL인 경우 약 5%, 중성지방이 $> 2,000$ mg/dL인 경우에는 10-20%로 보고되고 있다[9-12]. 그러나 HTGP의 진단시 1,000 mg/dL의 수치는 절대적 기준은 아니며 연구자에 따라 조금씩 다른 기준값을 사용하여 정의하고 있다[13].

고중성지방혈증의 원인

다양한 일차성(유전성) 고중성지방혈증 및 중성지방 증가를 유발하는 질환에 의한 이차성 고중성지방혈증이 급성췌장염 발생과 관련이 있다. Fredrickson 분류에 따른 5형의 고지혈증 중 특히 I형 고지혈증(카일로마이크론, 중성지방 증가), IV형 고지혈증(극저밀도 지단백질[very low-density lipoprotein, VLDL], 중성지방 증가) 및 V형 고지혈증(카일로마이크론, VLDL 증가)시 동반되는 고중성지방혈증이 급성췌장염의 위험을 증가시킨다[14]. I형 고지혈증은 lipoprotein lipase의 상염색체 열성 유전인자 결핍에 기인한 가족성 카일로마이크론혈증으로, 흔히 유아기에 다른 악화 요인 없이 급성췌장염이 발생하는 반면, IV형 및 V형 고지혈증 환자의 혈중 중성지방은 환경적 또는 호르몬적 요인이 동반되지 않은 경우 일반적으로 급성췌장염을 일으킬 정도로 충분히 상승하지 않으며 대개 성인기에 다른 요인이 동반되면 급성췌장염이 발현된다.

중성지방 증가를 초래하는 질환에 의하여 이차적으로 고중성지방혈증이 발생하는 경우로는 조절되지 않은 당뇨, 임신, 과도한 알코올 섭취, 약물, 비만 등이 있다[15-18]. 흔히 이차성 고중성지방혈증 단독으로는 HTGP를 초래할 만큼의 과도한 고중성지방혈증이 발생하지 않으나 일차성 고지혈증이 동반된 경우 혈중 중성지방 상승이 증강되어 HTGP를 유발할 수 있다.

조절되지 않은 당뇨병(1형 및 2형)과 당뇨병성 케톤산증이 HTGP를 유발할 수 있다[16,19]. 1형 당뇨병의 인슐린 결핍은 지방 조직에서 지방 분해를 유도하여 FFA를 방출시키고, 간으로의 증가된 FFA의 전달은 말초 조직에서 lipoprotein lipase의 활성저하와 VLDL의 고출력을 유도하여 고중성지방혈증을 초래한다. 2형 당뇨병의 고인슐린혈증 및 인슐린저항성 역시 중성지방 생성 증가와 혈중 중성지방 제거 저하로 고중성지방혈증을 유발한다. 낮은 혈청 pH (7.1 이하)와 높은 음이온 갭으로 특징지어지는 중증 대사 산증인 당뇨병 케톤산증은 혈청 중성지방의 현저한 상승을 촉발하고 이는 급성췌장염을 유발시킬 수 있다.

임신 중 발생하는 대부분의 HTGP의 경우는 가족성 고중성지방혈증과 관련되어 있다[20]. 임신 중 분비된 에스트로젠에 의한 lipoprotein lipase 활성도 감소와 VLDL 합성 증가는 카일로마이크론과 중성지방의 증가를 초래하는데 이는 임신 후반기의 태아의 정상적 성장 및 발달에 필요하다. 일반적으로 임신 3기의 혈중 중성지방 수치는 비임신기의 2-3배

까지 증가하지만 총 혈중 중성지방 수치는 300 mg/dL를 초과하지 않고 이는 급성췌장염을 유발하기에 충분하지 않은 수준이다. 그러나 가족성 고중성지방혈증이 동반된 경우 현저한 중성지방의 상승으로 HTGP 발생 위험이 있으며, 드물게 임신 전 이상 지질 병력이 없는 경우에서도 급성췌장염의 발생 보고가 있다[21].

알코올이 직접적으로 HTGP를 유발하는지는 불분명하다. 7,915명의 남성과 여성을 대상으로 한 알코올 섭취량과 혈액 생화학 지표와의 관계를 본 연구에 따르면 거의 음주하지 않은 군과 하루 3-9회 이상 음주군을 비교하였을 때 227 mg/dL 이상의 고중성지방혈증 유병률이 8%에서 20%로 증가하여 알코올은 혈중 중성지방 농도를 용량 의존적으로 증가시킨다고 보고하였으나[22], 또 다른 연구에 따르면 알코올 섭취에 의한 중성지방의 상승은 일시적이며 췌장염의 원인보다는 부수현상(epiphenomenon)으로 추정되어, 알코올과 HTGP가 직접적으로 관련되어 있기보다 평소 고지혈증이 있던 환자가 음주와 함께 섭취한 고지방식이 등 악화 요인이 동반될 경우 현저한 고중성지방혈증이 초래되고 이는 HTGP를 촉발할 수 있는 것으로 추정된다[23].

에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 조절제인 호르몬 보충제 tamoxifen은 혈청 중성지방 수치를 높여 주의를 요하는데 타목시펜 복용 후 유발된 급성췌장염에 대한 보고들이 있다[17]. 그외 혈청 중성지방 농도를 증가시킬 수 있는 약물들로 클로미펜, 프로테아제 억제제, 항 레트로바이러스제, 프로포폴, 올란자핀, 미르타자핀, 레티노이드, 티아지드이노제 및 베타차단제 등이 있으며 이들 약물 복용 후 유발된 급성췌장염의 보고들이 있다[24-26].

병인

HTGP의 병인은 아직도 불분명하나 2가지 병인이 유력하게 제시되고 있다. 첫째, HTGP의 유발 원인으로 중성지방의 분해 산물인 독성 FFA가 HTGP를 촉발한다는 가설로, 혈중 FFA는 적정 농도를 넘어선 고농도에서 혈소판, 혈관내피 및 췌장 선포세포(acinar cell)의 손상을 유발하여 췌장 허혈 및 산증이 발생하고 이는 췌장내 트립시노오젠을 활성화시켜 급성췌장염을 촉발시킨다는 가설이다. 둘째, 중성지방의 분해로 증가된 카일로마이크론이 혈액의 점도를 높이고 이는 모세혈관의 폐색과 허혈을 유도하여 급성췌장염을 촉발시킨다는 가설이다. 두 가지가 함께 HTGP 발생에 기여할 가능성이 높다[27,28].

임상 특징

HTGP는 모든 급성췌장염 중 1-14%, 임신 중 급성췌장염의 56%를 차지한다[3,5,6]. HTGP와 다른 원인의 췌장염 사이에는 몇몇 인구통계학적 차이가 있는데 일례로 400건의 급성췌장염에 대한 전향적 연구에서 HTGP 환자는 더 젊고(44세 vs. 52세), 남성에게 호발하며(65% vs. 45%), 비만인 경우(57% vs. 34%), 당뇨병이 동반된 경우(38% vs. 17%)에 흔히 발생하였다[29].

HTGP의 초기 증상은 심한 상복부 복통, 메스꺼움 및 구토 등 다른 원인으로 인한 급성췌장염과 유사하다. 메타분석을 위하여 선택된 연구들 간의 HTGP 정의나 췌장염 중증도 정의 등이 표준화되지 않아 논란은 있으나 HTGP에 관한 34개 연구를 메타분석한 보고에 따르면, HTGP는 다른 췌장염과 비교하여 더 중증의 경과를 보이는 것으로 추정된다[9]. 고중성지방혈증과 췌장염 중증도의 상관관계를 보기 위하여 400명의 급성췌장염 환자를 대상으로 한 코호트 연구에서 고중성지방혈증의 정도에 따라 정상적인 중성지방 수치의 환자와 비교할 때 지속적인 장기 기능부전을 일으킬 가능성이 더 높음을 보고하였고(정상 중성지방 17%; 경도 중성지방 30%; 중증도 중성지방 39%; 고도, 최고도 중성지방 48%; $p_{trend} < 0.001$) [29], 1,539명의 급성췌장염 환자를 대상으로 중성지방의 수치와 췌장염과의 관계를 조사한 다른 연구에서도 중증 췌장염의 발생빈도(경도 중성지방 4% vs. 중증도 중성지방 8% vs. 고도, 최고도 중성지방 12%; $p_{trend} < 0.001$) 및 지속적인 장기 부전, 다발성 장기 부전 및 지속적인 전신 염증반응증후군을 가진 환자의 비율이 고중성지방혈증의 정도에 따라 증가하여($p_{trend} < 0.001$), 혈중 중성지방이 급성췌장염의 중증도 및 예후와 관련 가능성을 제시하였다[6]. 그러나 HTGP의 중증도는 중성지방 가수분해로 인한 지방 독성뿐 아니라 췌장 리파아제 활성정도, 혈청에서 FFA 제거 효율 및 췌장염 자체에 의한 염증 반응 정도 등 여러 요소에 영향을 받는 것으로 알려져 혈중 중성지방 수치뿐 아니라 다양한 요소들이 중증도에 기여할 것으로 추정된다[30,31].

진단

HTGP의 진단은 다른 병인의 급성췌장염과 동일하여; 1) 급성 상복부 통증, 2) 혈청 아밀라아제나 리파아제가 정상 상한치의 3배 이상 상승, 3) 조영 증강 CT 또는 복부 초음파 검사에서 급성췌장염의 특징적 영상 소견 존재의 3항목 중 2가지 이상을 만족할 때로 정의한다[1]. 급성췌장염 및 고중성지방

혈증의 위험인자, 즉 당뇨병, 과도한 음주, 비만, 임신, 이전의 췌장염, 고중성지방혈증의 가족력이 있는 경우 HTGP를 의심해야 한다. 고중성지방혈증이 급성췌장염의 근본적인 병인으로 간주되기 위해서는 혈청 중성지방 농도 $> 1,000 \text{ mg/dL}$ (11.2 mmol/L)이며 담석, 음주, 약물 등의 다른 췌장염의 원인 요인이 없는 경우 진단할 수 있다. 그러나 500 mg/dL 이상으로 상승된 중성지방 수치는 아밀라아제 및 리파제 활성도 측정에 간섭을 일으켜 효소 수치가 실제보다 낮게 측정될 수 있어 결과 해석에 주의를 요한다. 이 경우 혈청 아밀라아제 시료를 연속 희석하면 중성지방 간섭을 줄일 수 있다[29,32]. 또한 대부분의 경우, 중성지방혈증은 일시적이며 급성할 경우 빠르게 회복되어 병인에 따라 2-3일 이내에 거의 정상으로 회복되므로 췌장염의 원인으로 고중성지방혈증이 의심되는 경우 복통 발생시부터 24시간 이내에 혈중 중성지방을 측정하는 것이 효과적이다.

치료법 및 치료 전략

HTGP의 초기 치료는 다른 원인에 의한 췌장염 치료와 동일하게 금식, 초기 대량 정맥 수액 공급, 통증 조절, 적절한 영양 공급 등이 필수적이다. 이와 더불어 병인인 중성지방 제거 치료가 필요한데 HTGP 환자에서 중성지방 감소를 위한 주요 치료법으로 혈장교환술(therapeutic plasma exchange, TPE), 인슐린, 헤파린 등이 제시되고 있으나 치료법에 대한 무작위 대조군 연구 등 적절한 임상연구가 부족하여 현재까지 공인된 HTGP 치료 가이드라인은 없다[33,34].

TPE, apheresis/plasmapheresis

혈중 중성지방을 낮추고 중성지방의 분해 독소 산물인 FFA를 제거하는 것을 목표로 하는 TPE는 고농도의 중성지방을 단기간에 효과적으로 제거하기 위하여 선택할 수 있다. 실제 TPE의 효과는 중성지방의 제거뿐 아니라 급성췌장염의 초기에 방출되는 전신 염증 매개체인 interleukin-1과 tumor necrosis factor- α 의 제거에도 기여한다는 보고 등을 근거로 중성지방혈증 $\geq 2,000 \text{ mg/dL}$ 이면서 2012년 개정된 아틀란타 분류에 따른 중증 췌장염에 해당할 경우 TPE를 1차 치료 중 하나로 권하고 있다[35-37].

그러나 HTGP 환자에서 혈장교환의 유용성을 뒷받침하는 증거는 대부분 관찰 연구나 증례 보고를 근거로 하고 있고 무작위 시험은 부족한 실정이다[38-42]. TPE는 고가의 치료이며 중심정맥관의 삽입에 따른 감염, 아나필락시스, 항응고

제 사용에 따른 출혈의 위험성 등을 내포하고 있을 뿐 아니라, 94명의 HTGP 환자를 대상으로 TPE를 시행한 60명과 시행하지 않은 34명을 비교한 연구에서 TPE 여부에 따른 합병증 발생률, 사망률 차이는 발견되지 않았다는 Chen 등의 보고 및 유사한 결과를 보인 몇몇 연구 결과를 감안해 볼 때 [43,44], 향후 TPE가 표준 치료로 인정받기 위해서는 무작위 임상시험이 필요하며 이를 통하여 적절한 적응증, 방법 등에 대한 정립이 필요하다.

인슐린

인슐린은 카일로마이크론과 VLDL의 대사를 촉진하여 글리세롤과 지방산으로 분해시키는 역할을 하는 lipoprotein lipase를 활성화시킴으로써 혈중 중성지방을 감소시키며, 또한 지방세포에서 중성지방을 분해하여 혈중으로 FFA를 방출시키는 주요 효소인 지방세포의 리파아제를 억제하여 혈중 중성지방을 감소시킨다[45,46].

HTGP가 조절되지 않는 당뇨병 환자에게 동반되는 경우가 흔하고 이 경우 인슐린 투여는 중성지방 및 혈당을 동시에 저하시킬 수 있어 효과적이다. 인슐린의 중성지방 감소 효과는 주로 증례 보고를 통하여 증명되어 있으며 3.5-4일에 걸쳐 중성지방 수치를 500 mg/dL 미만으로 낮추는데, 정맥 인슐린 주입이 HTGP에서 피하 인슐린보다 적정 농도 조절에 더 효과적인 것으로 보고되고 있다[47,48]. 일반적으로 $0.1-0.3 \text{ units/kg/hour}$ 의 속도로 규칙적인 인슐린을 정맥 주사하여 $150-200 \text{ mg/dL}$ 혈당치 도달을 목표로 하며 저혈당 예방을 위하여 별도의 5% 포도당 수액 주입이 필요하다. 그러나 현재까지 인슐린의 중성지방 감소 효과는 대부분 작은 규모의 증례 보고 수준이므로 일차 치료로 확립되기 위해서는 잘 계획된 무작위 연구가 필요하다.

헤파린

HTGP 치료로 항응고제인 헤파린 사용은 논란의 여지가 있다. 헤파린은 이론적으로 혈관내피에 존재하는 lipoprotein lipase의 방출을 자극하여 중성지방을 FFA로 분해함으로써 중성지방의 혈중 농도를 감소시킨다[49]. 그러나 혈중 lipoprotein lipase의 증가는 간에서 lipoprotein lipase의 파괴를 증가시키고 이는 오히려 혈중 lipoprotein lipase의 감소와 이로 인한 혈중 카일로마이크론의 증가를 촉발한다. 이처럼 사용 초기 단기간에만 관찰되는 일시적 경향의 중성지방 감소 효과와 HTGP의 병인으로 주목되는 FFA의 역설적 증가, 헤파린 사용에 따른 출혈의 위험성 등으로 HTGP 치료로 헤파

린 단독 사용은 다소 유보적이다. 그러나 최근 중증의 HTGP 환자에서 치료 효과를 강화하고 헤파린의 지연 부작용을 최소화하는 방법으로, 인슐린과 함께 치료 초기 단기간의 헤파린의 병용 사용이 시도되어 좋은 효과를 보고하고 있다[50,51]. 향후 HTGP에서의 헤파린 사용에 대해서는 무작위 대조 임상연구가 필요하다.

치료 전략

혈청 중성지방 농도 > 1,000 mg/dL 이상의 HTGP 환자로 전신 염증 또는 장기 기능 장애 악화 또는 다발성 장기 부전의 징후가 있는 환자의 경우 초기 TPE는 일차 치료로 권고되며 중성지방 수치가 < 500 mg/dL 이하가 될 때까지 시행하는 것이 도움이 된다. 심각한 중증도가 아닌 경우 정맥내 인슐린 치료가 권고되나 인슐린과 단기간의 헤파린 병용 투여도 한 방법이다. 모든 과정은 지속적인 혈중 중성지방의 모니터링이 필요하며 중성지방 수치가 500 mg/dL일 때 중단하는 것이 안전하다.

고중성지방혈증의 장기 관리

데이터베이스를 이용한 연구에 따르면 평균 혈중 중성지방을 500 mg/dL 미만으로 낮추지 못할 경우 췌장염 발생 가능성이 유의하게 높았고(hazard ratio 1.79, 95% CI 1.47-2.18) [52], 후속 연구에서 혈중 중성지방이 500 mg/dL 이상인 환자에서 중성지방 수치를 200 mg/dL 미만으로 낮출 경우 그렇지 못한 경우보다 급성췌장염의 빈도를 100인년(person-year) 당 1.1회에서 0.4회로 낮춤을 보고하였다(adjusted incidence rate ratio 0.45; 95% CI, 0.34-0.60) [53]. 이러한 연구 결과들을 바탕으로 HTGP의 초기 치료 후 일단 중성지방 수치가 500 mg/dL 이하로 떨어지고 나면 HTGP 합병증 예방 및 재발 예방을 위하여 혈청 중성지방 수치를 200 mg/dL 이하로 유지하는 치료를 시작하는 것이 권장되며 약물 치료와 식이 지방 제한, 체중 조절, 유산소 운동, 혈중 중성지방 증가 약물 회피, 금주, 당뇨병 환자의 엄격한 혈당 조절 등 비약물적 중재가 포함된다.

약물적 치료로 지질강하제 중 fibrates가 가장 효과적인 1차 치료제로 추천된다[54]. Fibrates, statins, niacin과 omega-3 지방산은 중성지방 수치를 각각 36.3%, 10-18%, 20%, 25-33.8% 낮춘다[55,56]. Fibrates의 약 부작용으로 근육병증, 담석증, 일시적 크레아틴의 상승 등이 있으나 심각한 부작용은 드물며 statin과 병용하는 경우 횡문근융해증의 위험도가 증가하므로 주의를 요한다.

Omega-3 지방산은 비교적 안전하고 효과적인 약제로 중간사슬 중성지방과 함께 omega-3 지방산을 병용 치료한 임상연구에서 1주 사용 후 중성지방 수치의 67%가 감소함을 보고하였다[57]. 고농도 niacin 치료도 비교적 효과적인 중성지방 감소를 보이거나 소양감, 위장관 불편감, 고혈당, 간효소 수치 상승과 같은 잦은 약제 부작용으로 사용이 제한된다.

결론

일차성(유전성) 고중성지방혈증 또는 조절되지 않은 당뇨병, 과도한 음주, 임신 등에 의하여 유발된 이차성 고중성지방혈증은 HTGP를 초래할 수 있다. 비록 HTGP의 증상은 다른 원인에 의한 췌장염과 유사하나 더 중증의 임상 경과를 보이므로 정확한 진단 및 이에 따른 적절한 치료가 예후 향상에 필수적이다. 급성기 치료법으로 금식, 수액, 통증 조절 등의 통상적인 췌장염 치료와 함께 혈중 중성지방 제거 치료로 TPE, 인슐린, 헤파린 등이 적절하게 사용될 수 있으며 재발 예방을 위하여 지속적인 지질강하제의 복용과 생활습관 개선을 위한 노력이 필요하다. 아직까지 HTGP의 치료에 관한 만족스러운 무작위 대조군 임상시험이 부족하며 이로 인하여 치료에 관한 인정받는 가이드라인이 없어 향후 관련 연구가 시급하다.

중심 단어: 고중성지방혈증; 급성췌장염

REFERENCES

1. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. Lancet 2015;386:85-96.
2. Xiao AY, Tan ML, Wu LM, et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. Lancet Gastroenterol Hepatol 2016;1:45-55.
3. Zhu Y, Pan X, Zeng H, et al. A study on the etiology, severity, and mortality of 3260 patients with acute pancreatitis according to the revised Atlanta classification in Jiangxi, China over an 8-year period. Pancreas 2017;46:504-509.
4. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD 3rd. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. Am J Gastroenterol 1995;90:2134-2139.
5. Koutroumpakis E, Slivka A, Furlan A, et al. Management and outcomes of acute pancreatitis patients over the last decade: a US tertiary-center experience. Pancreatolgy 2017;17:32-40.

6. Wan J, He W, Zhu Y, et al. Stratified analysis and clinical significance of elevated serum triglyceride levels in early acute pancreatitis: a retrospective study. *Lipids Health Dis* 2017;16:124.
7. Lloret Linares C, Pelletier AL, Czernichow S, et al. Acute pancreatitis in a cohort of 129 patients referred for severe hypertriglyceridemia. *Pancreas* 2008;37:13-2.
8. Vipperl K, Somerville C, Furlan A, et al. Clinical profile and natural course in a large cohort of patients with hypertriglyceridemia and pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51:77-85.
9. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:2969-2989.
10. Preiss D, Tikkanen MJ, Welsh P, et al. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis. *JAMA* 2012;308:804-811.
11. Lindkvist B, Appelros S, Regnér S, Manjer J. A prospective cohort study on risk of acute pancreatitis related to serum triglycerides, cholesterol and fasting glucose. *Pancreatol* 2012; 12:317-324.
12. Murphy MJ, Sheng X, MacDonald TM, Wei L. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. *JAMA Intern Med* 2013;173:162-164.
13. Carr RA, Rejowski BJ, Cote GA, Pitt HA, Zyromski NJ. Systematic review of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: a more virulent etiology? *Pancreatol* 2016; 16:469-476.
14. Fredrickson DS. An international classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias. *Ann Intern Med* 1971;75:471-472.
15. Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:54-62.
16. Rivellese AA, De Natale C, Di Marino L, et al. Exogenous and endogenous postprandial lipid abnormalities in type 2 diabetic patients with optimal blood glucose control and optimal fasting triglyceride levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2153-2159.
17. Alagozlu H, Cindoruk M, Unal S. Tamoxifen-induced severe hypertriglyceridaemia and acute pancreatitis. *Clin Drug Investig* 2006;26:297-302.
18. Jin J, Yu YH, Zhong M, Zhang GW. Analyzing and identifying risk factors for acute pancreatitis with different etiologies in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28:267-271.
19. Nair S, Yadav D, Pitchumoni CS. Association of diabetic ketoacidosis and acute pancreatitis: observations in 100 consecutive episodes of DKA. *Am J Gastroenterol* 2000;95: 2795-2800.
20. Ducarme G, Maire F, Chatel P, Luton D, Hammel P. Acute pancreatitis during pregnancy: a review. *J Perinatol* 2014; 34:87-94.
21. Eskandar O, Eckford S, Roberts TL. Severe, gestational, non-familial, non-genetic hypertriglyceridemia. *J Obstet Gynaecol Res* 2007;33:186-189.
22. Whitfield JB, Hensley WJ, Bryden D, Gallagher H. Some laboratory correlates of drinking habits. *Ann Clin Biochem* 1978;15:297-303.
23. Haber PS, Wilson JS, Apte MV, Hall W, Goumas K, Pirola RC. Lipid intolerance does not account for susceptibility to alcoholic and gallstone pancreatitis. *Gastroenterology* 1994; 106:742-748.
24. Durrington PN, Cairns SA. Acute-pancreatitis: a complication of beta-blockade. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;284: 1016.
25. Waage C, Carlsson H, Nielsen EW. Olanzapine-induced pancreatitis: a case report. *JOP* 2004;5:388-391.
26. Chapman SJ, Woolley IJ, Visvanathan K, Korman TM. Acute pancreatitis caused by tipranavir/ritonavir-induced hypertriglyceridaemia. *AIDS* 2007;21:532-533.
27. Valdivielso P, Ramírez-Bueno A, Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *Eur J Intern Med* 2014;25:689-694.
28. Ewald N, Hardt PD, Kloer HU. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol* 2009;20:497-504.
29. Nawaz H, Koutroumpakis E, Easler J, et al. Elevated serum triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1497-1503.
30. Navina S, Acharya C, DeLany JP, et al. Lipotoxicity causes multisystem organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity. *Sci Transl Med* 2011;3:107-110.
31. Dominguez-Muñoz JE, Malferteiner P, Ditschuneit HH, et al. Hyperlipidemia in acute pancreatitis. Relationship with etiology, onset, and severity of the disease. *Int J Pancreatol* 1991;10:261-267.
32. Fallat RW, Vester JW, Glueck CJ. Suppression of amylase activity by hypertriglyceridemia. *JAMA* 1973;225:1331-1334.
33. Rawla P, Sunkara T, Thandra KC, Gaduputi V. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: updated review of current treatment and preventive strategies. *Clin J Gastroenterol* 2018 Jun 18 [Epub]. <https://dx.doi.org/10.1007/s12328-018-0881-1>.
34. de Pretis N, Amodio A, Frulloni L. Hypertriglyceridemic pancreatitis: epidemiology, pathophysiology and clinical management. *United European Gastroenterol J* 2018;6:649-655.
35. Click B, Ketchum AM, Turner R, Whitcomb DC, Papachristou GI, Yadav D. The role of apheresis in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreatol* 2015;15:313-320.

36. Gavva C, Sarode R, Agrawal D, Burner J. Therapeutic plasma exchange for hypertriglyceridemia induced pancreatitis: a rapid and practical approach. *Transfus Apher Sci* 2016; 54:99-102.
37. Ewald N, Kloer HU. Severe hypertriglyceridemia: an indication for apheresis? *Atherosclerosis Suppl* 2009;10:49-52.
38. Joglekar K, Brannick B, Kadaria D, Sodhi A. Therapeutic plasmapheresis for hypertriglyceridemia-associated acute pancreatitis: case series and review of the literature. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2017;8:59-65.
39. Furuya T, Komatsu M, Takahashi K, et al. Plasma exchange for hypertriglyceridemic acute necrotizing pancreatitis: report of two cases. *Ther Apher* 2002;6:454-458.
40. Kyriakidis AV, Raitsiou B, Sakagianni A, et al. Management of acute severe hyperlipidemic pancreatitis. *Digestion* 2006;73:259-264.
41. Stefanutti C, Di Giacomo S, Labbadia G. Timing clinical events in the treatment of pancreatitis and hypertriglyceridemia with therapeutic plasmapheresis. *Transfus Apher Sci* 2011;45:3-7.
42. Nakhoda S, Zimrin AB, Baer MR, Law JY. Use of the APACHE II score to assess impact of therapeutic plasma exchange for critically ill patients with hypertriglyceride-induced pancreatitis. *Transfus Apher Sci* 2017;56:123-126.
43. Gubensek J, Buturovic-Ponikvar J, Romozi K, Ponikvar R. Factors affecting outcome in acute hypertriglyceridemic pancreatitis treated with plasma exchange: an observational cohort study. *PLoS One* 2014;9:e102748.
44. Chen JH, Yeh JH, Lai HW, Liao CS. Therapeutic plasma exchange in patients with hyperlipidemic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2004;10:2272-2274.
45. Eckel RH. Lipoprotein lipase. A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. *N Engl J Med* 1989;320: 1060-1068.
46. Goldberg IJ. Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. *J Lipid Res* 1996;37:693-707.
47. Jabbar MA, Zuhri-Yafi MI, Larrea J. Insulin therapy for a non-diabetic patient with severe hypertriglyceridemia. *J Am Coll Nutr* 1998;17:458-461.
48. 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.
49. 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.
50. 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 Chile* 2001;129:1373-1378.
51. Kuchay MS, Farooqui KJ, Bano T, Khandelwal M, Gill H, Mithal A. Heparin and insulin in the management of hypertriglyceridemia-associated pancreatitis: case series and literature review. *Arch Endocrinol Metab* 2017;61:198-201.
52. Christian JB, Arondekar B, Buysman EK, Jacobson TA, Snipes RG, Horwitz RI. Determining triglyceride reductions needed for clinical impact in severe hypertriglyceridemia. *Am J Med* 2014;127:36-44.e1.
53. Eskandar O, Eckford S, Roberts TL. Severe, gestational, non-familial, non-genetic hypertriglyceridemia. *J Obstet Gynaecol Res* 2007;33:186-189.
54. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
55. Ito MK. Long-chain omega-3 fatty acids, fibrates and niacin as therapeutic options in the treatment of hypertriglyceridemia: a review of the literature. *Atherosclerosis* 2015;242:647-656.
56. Birjmohun RS, Hutten BA, Kastelein JJ, Stroes ES. Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:185-197.
57. Hauenschild A, Bretzel RG, Schnell-Kretschmer H, Kloer HU, Hardt PD, Ewald N. Successful treatment of severe hypertriglyceridemia with a formula diet rich in omega-3 fatty acids and medium-chain triglycerides. *Ann Nutr Metab* 2010;56:170-175.