

영아기에 반복성 췌장염을 보인 지질단백 지질분해 효소 결핍 1예

서울대학교 의과대학 소아과학교실

박혜진 · 최병삼 · 양혜란 · 장주영 · 고재성 · 신충호 · 양세원 · 서정기

A Case of Lipoprotein Lipase Deficiency in an Infant with Recurrent Pancreatitis

Hae Jin Park, M.D., Byeong Sam Choi, M.D., Hye Ran Yang, M.D.,
Ju Young Chang, M.D., Jae Sung Ko, M.D., Choong Ho Shin, M.D.,
Sei Won Yang, M.D. and Jeong Kee Seo, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Familial chylomicronemia syndrome is a rare disorder characterized by severe hypertriglyceridemia and fasting chylomicronemia. Causes of the syndrome include lipoprotein lipase (LPL) deficiency, apolipoprotein C-II deficiency, or the presence of inhibitors to LPL. We managed a 3-month-old girl who had recurrent acute pancreatitis caused by chylomicronemia. We report the first case of familial chylomicronemia in Korea caused by LPL deficiency in an infant with recurrent acute pancreatitis. (Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 12: 79~83)

Key Words: Chylomicronemia, Lipid, Lipoprotein lipase, Pancreatitis, Infant, Hypertriglyceridemia

서 론

가족성 킬로미크론혈증(Familial chylomicronemia)은 지질단백 대사(Lipoprotein metabolism)의 결함으로 1/100,000명의 비율로 발병하는 드문 질환이다¹⁾. 이 질환은 지질단백 지질분해효소(Lipoprotein lipase, LPL) 또는 아포지방단백 C-II(Apolipoprotein C-II, Apo C-II)의

결핍이나 LPL 억제제(LPL inhibitor)때문에 발생한다. 고중성지방혈증(hypertriglyceridemia)과 킬로미크론(chylomicron)혈증을 특징으로 하며 이로 인해 발진성 황색종(erythematous xanthoma), lipemia retinalis, 반복적인 췌장염이 발생한다. 저자들은 영아에서 반복적인 췌장염으로 발견되어 LPL 결핍으로 진단, 치료한 1예를 국내 최초로 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 정○○, 3개월, 여아
주 소: 내원 4일전 발생한 발열과 구토

접수 : 2009년 1월 31일, 승인 : 2009년 3월 10일
책임저자 : 서정기, 110-740, 서울시 종로구 연건동 28번지
서울대학교 의과대학 소아과학교실
Tel: 02-2072-3627, Fax: 02-743-3455
E-mail: jkseo@snu.ac.kr

과거력 및 현병력: 이전에 건강하였고, 모유 수유 중인 3개월 여아가 내원 4일전 발생한 발열과 구토로 타 병원 경유하여 내원하였다. 타 병원에서 혈액 검사 시행할 당시 혈청이 분홍색으로 지질혈증(lipemic plasma)의 양상을 보였고 C반응단백(CRP) 8.52 mg/dL로 상승하여 패혈증 의심 하에 입원하여 항생제 치료를 시행하였다. 이후 구토는 호전되었으나 발열이 지속되었고 간비장비대, 복부팽만이 발견되었으며 혈액 검사상 고중성지방혈증이 보고되어 추가적인 평가와 치료 위해 본원으로 전원되었다.

과거력 및 가족력: 출생 시 체중은 3.3 kg으로 50~75백분위수였으며 제태연령 40주에 제왕절개술로 출생하였고 이후 모유수유를 하였다. 예방접종은 예정대로 시행하였다. 형제는 없었으며 친할머니가 노년기에 발병한 당뇨와 고지혈증이 있었고 다른 가족력은 없었다.

신체 진찰: 내원 시 혈압은 75/36 mmHg, 체온은 37.1°C, 맥박수 156회/분, 호흡수 48회/분이었다. 체중은 6.8 kg (75백분위수), 신장 65.9 cm (>97백분위수)였다. 환아는 늘어져 있었고 복부팽만 관찰되었으며 간이 2 횡지로 촉진되었다. 장음은 정상적이었고 압통, 반발통은 없었다. 안과검진에서 lipemia retinalis가 관찰되었다(Fig. 1).

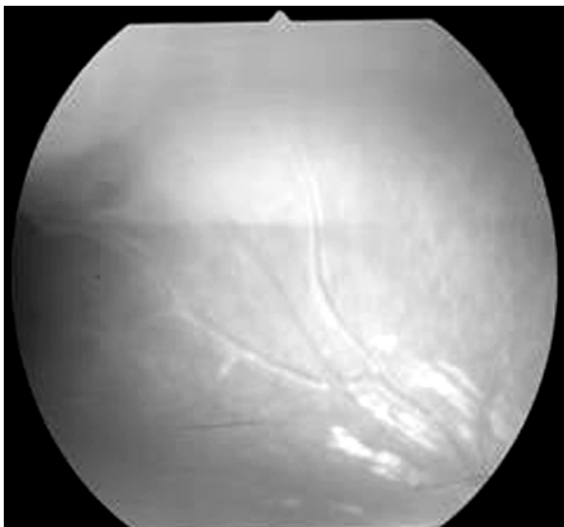


Fig. 1. Lipemia retinalis; Retinal arterioles and venules become distended and creamy white because of the scattering of light by the large chylomicrons.

검사소견: 혈액 검사시 지질혈증이 육안적으로 관찰되었고(Fig. 2), 중성지방(triglyceride, TG) 12,860 mg/dL, 콜레스테롤 600 mg/dL, 지질분해효소(lipase) 210 IU/L로 보고되었으며 복부 전산화 단층촬영(abdomen CT)에서 췌관 확장 및 염증 소견 보여 급성 췌장염으로 진단하였다(Fig. 3). 고중성지방혈증에 대해서 지질단백 전기영동 검사시 킬로미크론 4.1% (정상범위; 0~2%)로 상승되어 있었다. LPL 활성도는 <9 ng/mL (정상범위; 164~284 ng/mL)로 저하되었으며, Apo C-II

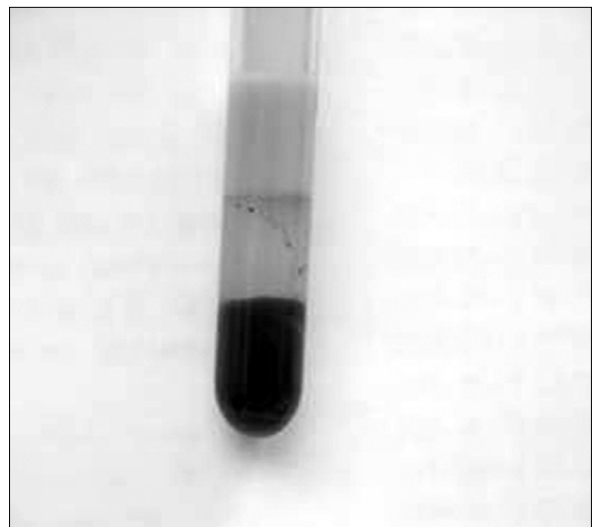


Fig. 2. Lipemic plasma (fasting blood).



Fig. 3. Abdomen CT showed peripancreatic fluid collection and pancreatic ductal dilatation. Fluid collection in retroperitoneum and small amount of ascites were found.

58.2 mg/dL (정상범위: 1.8~4.2 mg/dL)로 감소되지 않아 LPL 결핍으로 진단하였다.

치료 및 결과: 금식하도록 하고 항생제를 투여 후 발열, 구토는 호전되었고 지질분해효소 62 IU/L로 감소되었으며 이후 medium-chain triglyceride (MCT) 분유로 수유를 진행하였고 이후 별 다른 이상소견 없어 퇴원하였다.

경과: 퇴원 후 경과관찰 하였고 외래 검사상 콜레스테롤 548 mg/dL, 중성지방 1,100 mg/dL로 호전된 양상을 보였다. 그러나 생후 5개월부터 이유식을 진행하면서 고지방식을 먹었으며, 생후 7개월에 발열, 구토, 복부팽만, 보체는 증상으로 다시 내원하였다. 검사상 중성지방 6,631 mg/dL, 지질분해효소 186 IU/L, 복부 전산화 단층촬영에서 췌관 확장 및 췌장주위 액체 집적 소견 보여 급성췌장염으로 진단하였다. 다시 금식과 항생제 투여로 호전되어 MCT 분유와 저지방식으로 엄격히식이조절하며 외래경과 관찰한 결과 중성지방 1,000 mg/dL 정도로 유지되었다. 생후 10개월에 발열, 구토 증세로 다시 내원하였고, 검사상 중성지방 1,156 mg/dL, 지질분해효소 547 IU/L, 복부 전산화 단층촬영에서 췌장주위 액체 집적 소견 보여 세 번째로 급성췌장염을 진단받았다. 입원 치료 후 저지방식을 주로 하고, MCT 분유를 보조적으로 섭취하는 것으로 바꾸어 식이조절하며 외래 경과관찰 하였다. 외래에서 중성지방 <1,000 mg/dL로 유지하던 중, 18개월에 유아원을 다니다가 다른 아이들의 과자나 먹을 것을 나누어 먹고 다시 구토, 발열이 발생하여 내원하였다. 검사상 중성지방 1,625 mg/dL, 지질분해효소 422 IU/L, 복부 전산화 단층촬영에서 췌장염소견 관찰되었으며 다시 금식, 항생제 투여하였고 이후 저지방 고형식을 진행하였다. 생후 26개월 다섯 번째로 구토, 발열과 함께 중성지방 1,364 mg/dL, 지질분해효소 324 IU/L, 복부 전산화 단층촬영에서 급성췌장염 소견이 보였으나 만성췌장염의 소견은 없어 금식, 항생제 치료 후 호전되어 퇴원하였다. 이후 3세인 최근까지 중성지방 500 mg/dL 정도로 유지하며 췌장염은 더 이상 합병되지 않고 있다.

고 찰

가족성 킬로미크론혈증은 LPL 또는 Apo C-II의 결핍

이나 LPL 억제제의 존재로 발생하는 드문 상염색체열성 질환이다²⁾. LPL은 킬로미크론과 VLDL에 존재하는 중성지방의 1-,3-에스테르 결합을 가수분해하여 모노글리세리드(monoglycerides), 다이글리세리드(diglycerides), 지방산(fatty acid)으로 이화(catabolism)하는 역할을 하며, 그 유전자는 염색체 8p22에 위치하고 있다. Apo C-II는 LPL의 보조인자로서 중성지방과 지질단백의 대사에서 중요한 역할을 하며 그 유전자는 염색체 19에 위치한다³⁾.

킬로미크론혈증은 반복되는 복통, 급성 췌장염, 발진성 황색종, lipemia retinalis, 간비장비대가 관찰되며 복통은 특징적으로 고지방식이 한 이후 발생하는 경우가 많다. 일반적으로 가족성 킬로미크론혈증으로 인한 복통이나 췌장염은 학동전기나 청소년기에 발생하는 경우가 많으며³⁾ Truninger 등⁴⁾의 예에서도 각각 6세, 14세경부터 복통이 시작된 것으로 보고되고 있다. 그러나 영아기의 경우 혈액검사 중 고지혈증이 우연히 발견되어 진단되는 경우가 많지만³⁾ 본 증례에서는 영아기에 발생한 췌장염으로 내원하여 진단되었다. 본 증례에서는 식이조절의 실패로 반복적인 췌장염이 발생하였는데 이는 앞서 보고한 증례⁴⁾와 같으며, 환자는 성인이 될 때까지 복통과 급성췌장염의 악화와 호전이 반복되며, 성인이 된 이후 복통이 발생하면 자의로 1~2일 금식하면 증상이 호전되어 입원할 정도의 복통이나 췌장염은 발생하지 않았다.

간비장비대는 이들 장기에 지방이 축적되어 나타나는 것으로 치료 이후 회복되며, 발진성 황색종은 피부의 대식세포가 킬로미크론을 탐식하여 발생하는 황색구진으로 엉덩이나 팔, 다리에 나타나는데 이 역시 혈중 중성지방이 감소하면 사라진다. Lipemia retinalis는 중성지방이 4,000 mg/dL 이상일 때 발생하는 것으로 망막혈관이 흰색으로 보이는 증상이며 치료 시 회복되고 시력장애를 초래하지 않는 것으로 알려져 있다^{3,5)}.

가족성 킬로미크론혈증의 진단은 혈액 검사로 확인할 수 있으며 지질혈증, 공복시 혈중 중성지방의 상승(1,000 mg/dL 이상), 콜레스테롤의 상승, LPL 결핍, 혹은 Apo C-II의 결핍이 관찰된다^{3,6)}. 본 증례는 LPL 결핍으로 진단되었는데 LPL 결핍시에는 중성지방, 콜레스테롤, 킬로미크론의 증가와 HDL, LDL의 저하가 관찰되고 VLDL은 정상이거나 낮으며 LPL 활성이 저하되

어 있거나 없다. 유전자 검사를 시행하면 진단에 도움을 줄 수 있고 보통 LPL 유전자의 4, 5, 6 엑손(exon)의 과오돌연변이(missense mutation)가 많다^{3,4}. 만약 환자가 가족성 킬로미크론혈증이 진단되었을 경우 가족들도 검사를 시행하여 빠른 진단과 치료로 합병증을 예방하도록 한다.

치료는 공복시 혈중 중성지방을 500 mg/dL 이하로 유지하는 것을 목표로 하고 특히 췌장염 같은 합병증이 생기지 않도록 하는 것이 중요하다^{3,5,6}. 이를 위해서는 운동요법과 식이요법을 시행하고 필요 시 약물을 투여한다.

식이요법은 단독으로는 효과가 적을 수도 있으나 치료의 기본이 되는데 포화지방과 불포화지방 모두를 제한해야 한다. 하루 섭취하는 열량의 15%만을 지방으로 섭취해야 하며 만약 열량이 더 필요할 경우에는 MCT를 투여하는데 이는 MCT가 간문맥으로 직접 흡수되어 킬로미크론, 중성지방을 형성하지 않기 때문이다. 그러나 MCT를 투여할 경우 간섬유증(hepatic fibrosis)이 생기지 않도록 주의해야 한다³. 치료 약제로는 HMG-CoA reductase inhibitor, 니코틴산(Nicotinic acid), fibric acid 등이 있으며 보통 사춘기 이후에 투여를 시작한다^{3,7}. 보조요법으로 지용성 비타민, 항산화제, omega-3 fatty acid 등⁸을 사용할 수 있으며, 혈중 중성지방을 높일 수 있는 알코올, 에스트로젠, 이노제, beta adrenergic blocker 등은 피해야 한다. 이외에 다른 치료방법으로는 Lennertz 등⁹이 시도했던 혈장교환(plasma exchange), Baggio 등¹⁰이 보고한 Apo C-II의 투여 등이 있다. 또한 동물실험에서 아데노바이러스의존바이러스(adenovirus-associated virus)를 이용하여 LPL 유전자를 전달하는 방법으로 고중성지방혈증을 교정하였다는 보고가 있으며^{11,12} 임상적으로도 활용할 가능성이 있음이 보고되었다¹³.

요 약

반복적인 복통, 췌장염이 있을 때, 혈액검사에서 중성지방 등의 지질분석을 통해 가족성 킬로미크론혈증의 감별이 필요하며 필요시 LPL 활성도, apo C-II 검사를 실시해야 한다. 가족성 킬로미크론혈증으로 진단되었을 경우 식이요법과 약물요법으로 혈중 중성지방을

낮추어 반복적인 췌장염의 발생을 줄이도록 하며, 소아의 경우 식이요법이 어려우므로 보호자와 환자에 대한 교육 역시 중요하다.

참 고 문 헌

- 1) Mohandas MK, Jemila K, Ajith Krishnan AS, George TT. Familial chylomicronemia syndrome. *Indian J Pediatr* 2005;72:181.
- 2) Feoli-Fonseca Jc, Levy E, Godard M, Lamber M. Familial lipoprotein lipase deficiency in infancy: clinical biochemical and molecular study. *J Pediatr* 1998;133:417-23.
- 3) Santamarina-Fojo S. The familial chylomicronemia syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:551-67.
- 4) Truninger K, Schmid PA, Hoffmann MM, Bertschinger P, Ammann RW. Recurrent acute and chronic pancreatitis in two brothers with familial chylomicronemia syndrome. *Pancreas* 2006;32:215-9.
- 5) Leaf DA. Chylomicronemia and the chylomicronemia syndrome: a practical approach to management. *Am J Med* 2008;121:10-2.
- 6) Sugandhan S, Khandpur S, Sharma VK. Familial chylomicronemia syndrome. *Pediatr Dermatol* 2007;24:323-5.
- 7) Tonstad S, Thompson GR. Management of hyperlipidemia in the pediatric population. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2004;6:431-7.
- 8) Pschierer V, Richter WO, Schwandt P. Primary chylomicronemia in patients with severe familial hypertriglyceridemia responds to long-term treatment with (n-3) fatty acid. *J Nutr* 1995;125:1490-4.
- 9) Lennertz A, Parhofer KG, Samtleben W, Bosch T. Therapeutic plasma exchange in patients with chylomicronemia syndrome complicated by acute pancreatitis. *Ther Apher* 1999;3:227-33.
- 10) Baggio G, Manzato E, Gabelli C, Fellin R, Martini S, Enzi GB, et al. Apolipoprotein C-II deficiency syndrome. Clinical features, lipoprotein characterization, lipase activity, and correction of hypertriglyceridemia after apolipoprotein C-II administration in two affected patients. *J Clin Invest* 1986;77:520-7.
- 11) Ross CJ, Twisk J, Meulenberg JM, Liu G, van den Oever K, Moraal E, et al. Long term correction of murine lipoprotein lipase deficiency with AAV1-mediated gene transfer of the naturally occurring LPL (S447X) beneficial mutation. *Hum Gene Ther* 2005;15:906-19.
- 12) Ross J, Twisk J, Bakker AC, Miao F, Verbart D, Rip J, et al. Correction of feline lipoprotein lipase deficiency

with adeno-associated virus serotype 1-mediated gene transfer of the lipoprotein lipase S447X beneficial mutation. Hum Gene Ther 2006;17:487-99.

13) Rip J, Nierman MC, Sierts JA, Petersen W, Den Over

KV, Raalte DV. Gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: working toward clinical application. Hum Gene Ther 2005;16:1276-86.
