

한국인 성인 Henoch-Schönlein Purpura 환자의 임상적 특징

연세대학교 의과대학 내과학교실

강 윤 · 하유정 · 이광훈 · 정상윤 · 이상원 · 이수곤 · 박용범

= Abstract =

Clinical Manifestations of Korean Adult Patients with Henoch-Schönlein Purpura

Yoon Kang, You-Jung Ha, Kwang-Hoon Lee, Sang-Youn Jung,
Sang-Won Lee, Soo-Kon Lee, Yong-Beom Park

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Objective: We investigated the clinical data and analyzed the significant prognostic factors for outcomes in Korean adult patients with Henoch-Schönlein Purpura (HSP).

Methods: We retrospectively reviewed the medical records of 52 patients over 20 years-old, who visited the Yonsei University Severance Hospital from December 1999 to November 2009, and fulfilled the classification criteria for HSP. We investigated the epidemiologic data, clinical features, renal biopsy findings, laboratory results and disease outcomes.

Results: The median age was 43.5 (20~83) years old and 29 out of 52 patients (55.8%) were male. HSP exhibited seasonal variation and most frequently developed in winter (42.3%), followed by spring (25.0%). Upper respiratory infection was the most common known preceding event for HSP development. Skin manifestations were observed in all subjects, followed by kidney (80.8%), gastro-intestine (57.7%) and joints (26.9%). After a median follow-up period 14.5 (1~227) months, 12 patients experienced HSP relapse (23.1%), and 7 patients had chronic renal failure (13.4%). Univariate analysis showed that renal insufficiency ($p=0.002$) and nephritic syndrome ($p=0.026$) at diagnosis were significantly related to the development of chronic renal failure. Of the two parameters, only initial renal insufficiency was found to be a significant predictive value for chronic renal failure (OR=28.7, $p=0.001$, 95% confidential interval 3.6~225.3).

Conclusion: Renal insufficiency at diagnosis may be a useful predictive factor for progression

<접수일 : 2010년 4월 30일, 수정일 (1차 : 2010년 5월 6일, 2차 : 2010년 5월 7일) 심사통과일 : 2010년 5월 8일 >

※통신저자 : 박 용 범

서울시 서대문구 성산로 250

연세대학교 의과대학 내과학교실

Tel : 02) 2228-1967, Fax : 02) 393-5420, E-mail : yongbpark@yuhs.ac

to chronic renal failure in Korean adult patients with HSP.

Key Words: Henoch-Schönlein Purpura, Adult, Clinical manifestation, Prognosis, Chronic renal failure

서 론

Henoch-Schönlein purpura (HSP) 는 IgA를 포함한 면역 복합체의 침착으로 작은 혈관을 침범하는 전신적 혈관염이다 (1,2). 전형적인 증상으로는 자반증, 관절통, 복통 및 위장관 출혈, 신염 등이 있으며, 드물게 중추신경계 침범, 폐출혈 등을 보이기도 한다 (3,4). 신장 침범은 말기 신부전으로 진행할 수 있는 심각한 합병증으로, 정도에 따라 장기적인 예후에 주요한 영향을 미친다 (5-8).

HSP는 주로 소아에서 발병하며, 연간 100,000명의 소아당 15명 꼴로 나타나는 것으로 보고되었고, 어른에서는 발병율이 훨씬 더 낮다고 알려져 있다 (5). 소아에서 HSP에 대하여 많은 연구들이 진행되었던 반면, 어른에서 임상 양상이나 예후 등에 대하여 현재까지 많이 알려져 있지 않은 편이다.

1970년대에 성인 HSP 환자를 대상으로 한 소규모의 연구들이 시작되었고, 성인에서는 높은 신장 침범 비율을 보이며, 말기 신부전 또는 만성 신장 질환으로 진행되는 비율이 높은 양상을 보였다 (9). 이러한 연구들은 어른에서 HSP의 임상 양상은 소아와 다르다는 인식을 불러 일으켰고, 이후에 더 큰 규모의 연구들이 진행되게끔 하였다.

Blanco 등이 후향적으로 103명의 소아와 38명의 성인 HSP 환자를 조사한 결과, 어른에서 더 호흡기 감염의 빈도가 낮고, 복통의 정도는 경하나, 관절 증상은 심하고, 신장 침범의 빈도가 높고 양상이 더 심각하게 나타났다 (4). Garcia-Porrúa 등이 28명의 HSP 성인 환자를 5.5년 추적한 연구에서는 남자가 많았고, 여름에 발병하는 경향이 높았으며, 36%에서 신장 침범을 보인 것으로 보고되었다 (10). Garcia-Porrúa 등이 HSP 73명의 소아와 31명의 성인을 21년간 후향적으로 비교한 연구에서는, 성인에서 남자가 더 많았고, 여름에 발병하는 경향이 높았으며, 관절통이 심하였으나, 관절염은 덜한 경향을 보였고, 신장 침

범 비율이 높고, 더 심한 것으로 나타났다 (11). 한편 Uppal 등이 20명의 어른 HSP 환자와 82명의 소아 및 청소년 HSP 환자군을 비교한 결과에서는 성별과 발병 계절의 차이는 없었으며, 신장 침범과 백혈구 증가증이 어른에서 의미 있게 높게 나타났으며, 면역억제제 및 스테로이드 치료율과 재원 일수가 더 높게 나타났다 (12). 한국인을 대상으로 한 임상연구에서는 Hong 등은 149명의 소아, 38명의 청소년, 18명의 성인을 조사하여 성인에서 대변 잠혈반응 검사 양성 빈도가 높고, 신장 침범 빈도가 높으며, 신장 침범의 예후가 상대적으로 나쁘다고 보고하였다 (13). Kwon 등은 성인에서 중증 급성 신부전 및 전신 장기 침범으로 사망한 예가 드물지 않아 발병 초기에 적극적인 진단 및 치료의 필요성을 강조하였다 (14).

이렇게 성인에서 발생한 HSP의 임상 양상 및 예후에 대한 관심이 높아지고 있으나, 아직 한국인 성인 HSP 환자군에 대한 특징을 분석한 연구들은 많지 않은 상태이다 (13-16). 따라서 본 연구에서는 한국인 성인 HSP 환자군을 대상으로 임상 양상을 분석하고 예후와 관련된 인자를 조사해 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 1999년 12월부터 2009년 11월까지 HSP로 진단 받고 입원 또는 외래 치료하였던 20세 이상의 환자 52명을 대상으로 의무기록을 통한 후향적 연구를 시행하였다.

2. 방법

1) 진단기준

HSP의 진단 기준은 European League against Rheumatism/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/Paediatric Rheumatology European Society (EULAR/PRINTO/PRES) criteria에 따라 (17), 주로 하지를 침범한 자반 또는 점상출혈이 있으며, 다음 4

가지 ① 보통, ② 조직검사 상 IgA 침착을 보이는 백혈구과괴양 혈관염 소견 또는 IgA 침착을 보이는 증식성 사구체신염, ③ 관절염 또는 관절통, ④ 신장 침범(혈뇨 또는 단백뇨) 중 한가지를 만족하면 HSP가 진단되는 것으로 하였다. 미국 류마티스학회는 다음 4가지 ① 연령 20세 이하, ② 축지되는 자반, ③ 보통, ④ 조직검사 상 혈관의 과립구 침착 중 2가지를 만족하면 진단이 되는데 (18), 여기에는 HSP의 주 증상인 관절 증상과 신장 침범이 빠져 있고, 연령이 20세 이하라는 진단 기준은 20세 이상의 성인을 대상으로 하는 본 연구에 있어서 진단기준으로 이용하기에 알맞지 않았다. EULAR/PRINTO/PReS criteria는 소아를 대상으로 설정된 기준이기는 하나, 현재 성인 HSP의 진단 기준이 없고 연령이 진단 기준에 포함되어 있지 않아 본 연구 환자 대상군의 진단 기준으로 가장 적절할 것으로 판단되어 이용하였다.

2) 임상적 특성

대상 환자의 병력 기록을 통해 성별과 진단시 연령, 선행 상기도 감염 및 악성 종양 동반 여부, 약물 투여력, 계절별 발생 빈도, 고혈압 동반 여부, 주요 임상 증상의 양상, 스테로이드 및 면역억제제의 투여 여부, 경과에 대하여 검토하였다.

3) 신장 침범

신장 침범 양상은 다음과 같이 정의하였다. ① 현미경적 혈뇨: >5 RBC/HPF, ② 육안적 혈뇨: >1,500 RBC/HPF, ③ 신증후군 범위에 미치지 못하는 단백뇨: 300 mg/day 이상, 3.5 g/day 이하, ④ 신증후군: 단백뇨 >3.5 g/day, 혈중 알부민 <3 g/dL, 부종, ⑤ 신부전(renal insufficiency): Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 공식으로 계산한 사구체 여과율이 60 mL/min/1.73 m² 미만으로 하였다.

4) 관절 침범

관절 침범은 환자가 명확한 관절의 관절통을 호소할 때 또는 이학적 검사 상에서 관절염이 관찰될 때로 정의하였다.

5) 검사실 소견

검사실 소견으로는 진단 당시의 말초혈액 소견, 적혈구침강속도(ESR), C-반응성 단백(CRP), IgA의 농도, 소변검사, 신조직 검사 결과 기록을 참조하였고 기준치의 정의는 다음과 같다; ① 백혈구 증다증:

WBC >11,000/mm³, ② 빈혈: 남자 Hb <13 g/dL, 여자 Hb <12 g/dL, ③ 혈소판 감소증: platelet <150,000/mm³, ④ ESR의 증가: >20 mm/hour, ⑤ CRP의 증가: >8 mg/dL, ⑥ IgA 증가: >400 mg/dL. 신 조직검사는 광학 현미경상 조직학적 등급을 International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC)의 분류를 따라 6등급으로 나누었다 (19).

6) 예후 분석

각 환자의 마지막 추적관찰 시점에서 임상 경과에 대하여 검토하여 완치(complete recovery), 재발(relapse) 여부, 혈뇨나 단백뇨의 지속 여부, 만성신부전(chronic renal failure)으로의 진행 여부에 대해 조사하였다. 완치는 마지막 추적 관찰 시점에서 증상 및 후유증이 남지 않는 경우로 정의하였고, 재발은 임상 증상이 완전히 소실된 상태가 1개월 이상 유지되었다가 다시 증상이 발현된 경우로 하였다. 만성신부전은 MDRD 공식으로 계산한 사구체 여과율이 60 mL/min/1.73 m² 미만으로 3개월 이상 지속된 경우로 정의하였고, 말기신부전은 신대치 요법을 시행하는 경우로 정의하였다.

3. 통계 분석

통계학적 분석은 SPSS 12.0 (SPSS Inc., Chicago, USA)을 이용하였다. HSP의 신장 침범에서 만성신부전의 진행에 기여하는 인자를 알아보기 위해 단변량 분석에서 chi-square test 또는 Fisher's exact test를 시행 후 p값이 0.2 미만인 인자를 대상으로 다변량 분석을 진행하였다. 다변량 분석에 multiple logistic regression을 이용하였고, 전진 선택법(forward selection)으로 시행하였다. p값이 0.05보다 작을 때 통계적으로 의미 있는 것으로 해석하였다.

결 과

1. 임상적 특성

대상 환자는 남자 29명, 여자 23명으로 남:녀 비는 1.26:1이었고, 중간 연령은 43.5세로 연령 분포는 20세에서 83세로 다양하였다. 계절에 따른 발병율은 겨울(22예: 42.3%), 봄(13예: 25%), 여름(11예: 21.2%), 가을(6예: 11.5%)의 순이었다. 발병 인자의 하나로 거론되는 상기도 감염 선행은 13예(25%)에서

있었고, 발병 전 약물 복용은 11예(11.5%)에서 관찰되었으며, 복용한 약물의 종류로는 non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), furosemide, warfarin, 결핵약 등이 있었다. 중앙이 동반되었던 경우는 5예(9.6%)였으며, 각각 간암이 3예, 십이지장암이 1예, 조기위암이 1예 동반되었다. 진단 당시 고혈압을 동반하였던 경우는 19예(36.5%)에서 있었다(표 1).

2. 임상 양상

1) 피부 병변

피부 병변은 52예(100%) 모두에서 관찰되었고, 관절 침범은 14예(26.9%)에서, 위장관 침범은 30예(57.7%), 신장 침범은 42예(80.8%)에서 관찰되었다. 주 증상 외에 말초성 신경염이 1예(1.9%)에서 동반되었다(표 2).

피부 병변은 모두 자반 또는 점상출혈의 형태로 나타났으며, 모두 하지를 침범하였다. 하지에만 분포한 경우가 25예(48.1%)로 가장 많았으며, 이어 상, 하지를 동시 침범한 경우가 14예(26.9%), 상, 하지 및 몸통을 침범한 경우가 10예(19.2%), 하지와 몸통

을 침범한 경우는 3예(5.8%)에서 관찰되었다. 16예(30.8%)에서 피부 조직검사를 시행하였으며, 대부분이 HSP의 전형적인 소견인 백혈구과괴양 혈관염 소견을 보였다.

2) 관절 침범

관절 침범 양상은 소수관절염이 9예(17.3%), 단관절염이 3예(5.8%), 다발성관절염이 2예(3.8%)로 나타났다. 침범한 관절은 무릎과 발목이 가장 흔하였으며, 이 외에 팔꿈치, 손목, 손가락 관절을 침범한 경우도 있었다.

3) 위장관 침범

위장관 침범으로 인한 가장 흔한 증상은 복통으로 26예(50%)에서 관찰되었다. 혈변은 9예(17.3%), 설사는 7예(13.5%)에서 동반되었으며, 복부 불편감은 4예(7.7%)에서 나타났다. 상부 내시경 검사 9예, 하부 내시경 검사 6예, 복부 전산화단층촬영 11예, 복부 초음파 1예, 복부 혈관조영술 1예 등을 시행받았고, 상기 검사를 중복하여 진행한 경우도 있었다. 상부 내시경 상에서 점막의 홍반성 변화, 점막 부종, 점막 미란 등의 염증 소견이 9예에서 관찰되었고, 모세혈

Table 1. Clinical and demographic characteristics of 52 adults with HSP

	Patients (N=52)
Sex (%)	
Male	29 (55.8)
Female	23 (44.2)
Median age (year)	43.5 (20~83)
Season of initial presentation (%)	
Spring	13 (25.0)
Summer	11 (21.2)
Autumn	6 (11.5)
Winter	22 (42.3)
Predisposing factor (%)	
URI	13 (25.0)
Drug	6 (11.5)
Tumor	5 (9.6)
Pancreatitis	1 (1.9)
Food poisoning	1 (1.9)
Unknown	26 (50.0)
Hypertension (%)	
Yes	19 (36.5)
No	33 (63.5)

URI: upper respiratory infection

Table 2. Clinical features of 52 adults with HSP

	Patients (%)
Skin manifestations	52 (100.0)
Lower extremities only	25 (48.1)
Lower and upper extremities	14 (26.9)
Lower extremities and trunk	3 (5.8)
Lower and upper extremities and trunk	10 (19.2)
Joint manifestations	14 (26.9)
Monoarthritis	3 (5.8)
Oligoarthritis	9 (17.3)
Polyarthritis	2 (3.8)
GI manifestations	30 (57.7)
Abdominal discomfort	4 (7.7)
Abdominal pain	26 (50)
Diarrhea	7 (13.5)
Hematochezia	9 (17.3)
Renal manifestations	42 (80.8)
Microscopic hematuria	38 (73.1)
Gross hematuria	5 (9.6)
Nonnephrotic range proteinuria	21 (40.4)
Nephrotic syndrome	6 (11.5)
Renal insufficiency	6 (11.5)

GI: gastrointestinal

관확장증이 1예, 위궤양이 3예, 십이지장궤양이 3예에서 관찰되었다. 하루 내시경상 장점막의 홍반성 변화 등의 염증 변화만 관찰된 경우는 4예, 궤양이 동반된 경우는 3예가 있었으며 모두 회장 말단부에 위치하고 있었다. 복부 전산화단층촬영에서 장벽의 비후, 부종, 허혈성 변화 등의 염증성 변화가 10예, 장중첩증이 1예 관찰되었으며, 염증 소견이 관찰되지 않은 경우도 1예가 있었다. 복부 초음파를 시행한 1예에서 회장 말단부위의 비후 소견이 관찰되었고, 복부 혈관조영술을 시행한 1예에서 상행결장의 염증 소견이 관찰되었다. 상기 검사에서 염증 소견은 전 장에 걸쳐 관찰되었고, 특정 부위에서 호발하는 경향은 보이지 않았다.

4) 신장 침범

신장 침범 양상으로는 현미경적 혈뇨를 보이는 경우가 38예(73.1%)로 가장 많았으며, 육안적 혈뇨는 5예(9.6%), 신증후군 범위에 미치지 못하는 단백뇨가 21예(40.4%), 신증후군 6예(11.5%), 신부전 6예(11.5%)로 나타났다.

신조직검사를 시행한 23예(44.2%) 중에서, grade III가 15예(65.2%)로 가장 많았고, grade II가 5예(21.7%), grade I, IV는 각각 2예(8.7%), 1예(4.3%)로 관찰되었으며, grade V, VI는 없었다(표 3).

5) 검사실 소견

검사실 소견에서 백혈구 증다증은 19예(36.5%), 빈혈 17예(32.7%), 혈소판 감소증 2예(3.8%)의 빈도를 보였고, ESR 상승 24예(60.0%), CRP 상승 28예(63.6%), IgA 상승 12예(29.3%)로 관찰되었다(표 4).

Table 3. Renal biopsy findings of 23 adults with HSP nephritis

Grade	Patients (%)
I	2 (8.7)
II	5 (21.7)
III	15 (65.2)
IV	1 (4.3)
V	0 (0)
VI	0 (0)

Renal biopsy findings were classified into one of six subtypes by the classification of international study of kidney disease in children (ISKDC)

3. 치료

스테로이드나 면역억제제 치료를 받은 경우는 30예(57.7%)이었고, 이 중 스테로이드 충격요법 2예, 고용량 스테로이드 투여가 14예에서 시행되었으며, 나머지는 소량에서 중등도 용량의 스테로이드를 투여 받았다. 스테로이드를 투여 받은 환자 중 5명이 면역억제제를 병행 투여 받았으며, 4예에서 azathioprine, 1예에서 cyclophosphamide를 투여 받았다. 스테로이드 충격요법을 시행한 경우, 1예에서 신장 침범으로 급성신부전, 신증후군이 동반되어 있었고, 신조직검사상 grade III 소견을 보였으며, 위장관 침범으로 회장의 염증과 함께 혈변 증상을 보였다. 다른 1예에서는 신장 침범으로 현미경적 혈뇨, 신증후군에 미치지 못하는 단백뇨가 있으며 신조직검사상 grade III 소견이었고, 위장관 침범으로 십이지장, 공장, 회장에 염증 및 허혈성 변화와 함께 혈변 증상을 보였다. 고용량 스테로이드를 투여 받은 환자는 신장 침범이나 위장관 침범 증상이 심각한 경우였다. 마지막 추적관찰 시점에서 스테로이드나 면역억제제를 지속 유지하고 있던 경우는 9명이었다.

Table 4. Laboratory findings of 52 adults with HSP

	Patients (%)
Leukocytosis	19/52 (36.5)
Anemia	17/52 (32.7)
Thrombocytopenia	2/52 (3.8)
Increased ESR	24/40 (60.0)
Increased CRP	28/44 (63.6)
Increased IgA	12/41 (29.3)

ESR: erythrocyte sediment rate, CRP: C-reactive protein

Table 5. Outcome of 52 adults with HSP at last follow up

Follow up months	Months
Mean	33.5 ± 40.8
Median	14.5
Range	1 ~ 227
Outcome	Patients (%)
Complete recovery	19 (36.6)
Relapse	12 (23.1)
Persistent hematuria or proteinuria	26 (50.0)
Chronic renal failure	7 (13.4)

4. 경과 및 예후

환자들의 평균 추적관찰 기간은 33.5±40.8개월이었고, 1개월에서 227개월까지 다양하였다. 마지막 추

Table 6. Univariate & multivariate analysis of factors associated with chronic renal failure

Factors	N (%)	p
Sex		
Male	5/29 (17.2)	0.444
Female	2/23 (8.7)	
Age (year)		
≤50	2/30 (6.7)	0.119
>50	5/22 (22.7)	
Hypertension		
No	3/33 (9.1)	0.4
Yes	4/19 (21.1)	
Arthralgia		
No	7/38 (18.4)	0.169
Yes	0/14 (0.0)	
GI involvement		
No	4/22 (18.2)	0.438
Yes	3/30 (10.0)	
Leukocytosis		
No	5/33 (15.2)	1.0
Yes	2/19 (10.5)	
Anemia		
No	3/35 (8.6)	0.198
Yes	4/17 (23.5)	
Thrombocytopenia		
No	7/50 (14.0)	1.0
Yes	0/2 (0.0)	
Immunosuppressant		
No	2/22 (9.1)	0.685
Yes	5/30 (16.7)	
Hematuria		
No	0/9 (0.0)	0.331
Yes	7/43 (16.3)	
Proteinuria		
No	1/25 (4.0)	0.101
Yes	6/27 (22.2)	
Renal insufficiency		
No	3/46 (6.5)	0.002*
Yes	4/6 (66.7)	
Nephrotic syndrome		
No	4/46 (8.7)	0.026*
Yes	3/6 (50.0)	

*p<0.05

적관찰 시점 전까지 사이에 재발이 있었던 경우는 12예(23.1%)에서 관찰되었다. 마지막 추적관찰 시점에서 완치 소견을 보인 경우는 19예(36.6%), 혈뇨나 단백뇨가 지속되었던 경우 26예(50%), 만성신부전으로 진행한 경우 7예(13.4%)이었다(표 5). 만성신부전으로 진행된 7예 중 2예는 말기신부전까지 진행하여 1예는 복막투석을 시작하였고, 다른 1예는 혈액투석을 하던 중 신이식을 받았다.

5. 신장침범 예후와 관련된 인자 분석

개별 역학적 특성, 임상 양상, 치료 여부 중에서 만성신부전으로 진행되는 데에 기여하는 인자를 단변량 분석을 통하여 추정하였다. HSP 진단 당시 신부전(p=0.002) 및 신증후군(p=0.026) 동반 여부에 따라 만성신부전으로 진행한 군과 그렇지 않은 군에 통계적으로 유의한 차이를 보였다(표 6). 단변량 분석에서 확인된 유의한 인자들을 대상으로 다변량 분석을 시행하였을 때, 진단 당시 동반된 신부전은 만성신부전으로의 진행을 예측하는 독립적인 인자로 확인되었다(OR=28.7, p=0.001, 95% CI=3.6~225.3)(표 7).

고 찰

HSP는 소혈관에 IgA가 침착되며 발생하는 백혈구 파괴양 혈관염으로 주로 자반을 동반하며 관절, 위장관, 신장 침범을 동반한다. 주로 15세 이하의 소아에서 호발하는 것으로 알려져 있으며, 성인의 경우 발병률은 100,000명당 1.3명으로 보고된 바가 있으나(20), 아직 명확히 알려져 있지는 않다.

성별 분포는 보고된 연구마다 달랐으나, 일반적으로 남자가 더 많았고(4,10,11,13,15,16,21,22), 여자가 약간 더 많다고 보고한 연구도 있었다(12,14,23). 본 연구에서는 남자가 약간 더 많은 양상을 보였다.

Table 7. Multivariate analysis of factors associated with chronic renal failure

Factors	OR (95% CI)	p
Renal insufficiency	28.7 (3.6~225.3)	0.001*

*Multiple logistic regression by forward selection method
CI: confidence interval, OR: odd ratio

주요 발병하는 계절은 소아의 경우 겨울이 흔하며 이는 상기도 바이러스 감염에 의한 병인론과 관련이 있을 것으로 추정된다 (23). 한편 어른을 대상으로 한 연구 중 국내에서는 Kwon 등은 봄에 (14), Hong 등 (13)과 Kim 등 (15)은 가을에 호발함을 보고하였다. 외국의 경우 이스라엘에서는 겨울에 호발하였고 (23), 쿠웨이트에서는 겨울과 가을에 호발함을 보고하였으나 (12), 스페인에서는 여름에 호발하였다 (4, 11). 이처럼 겨울 외에 다른 계절에 발병하는 것에 대해서는 다른 병원체 감염에 의한 가능성 (9,24), 악성 종양에 의한 병인론 (9) 및 약물에 의한 유발 가능성 (9)이 제시되었다. 가능성 있는 병원체로는 hepatitis B (25), parvovirus B19 (26), Staphylococcus (27), Streptococcus species (28) 등이 거론되었고, 악성 종양 중 선암 (29,30), 림프종 (29,31,32), IgA 골수종 (33-35)에 의한 항원에 노출되어 IgA 면역복합체를 생성, HSP를 일으킬 수 있는 것으로 보고되었으며, 약물 중 quinolone, clarithromycin 등이 가능성 있는 유발 인자로 제시되었다 (36). 본 연구에서는 겨울에 호발하는 것이 관찰되었고, 상기도 감염이 25%에서 동반되어 있었던 상황으로, 상기도 바이러스 감염과의 연관성을 추정해 볼 수 있으며, 발병 전 약물 투여는 11.5%, 종양이 9.6%에서 동반되어 있었고, 약물 및 종양에 의한 발병 가능성도 고려해 볼 수 있겠다.

피부 병변은 HSP 환자의 진단에 중요한 소견으로 주로 자반의 형태로 나타난다. Kwon 등의 연구에서 환자 모두 자반은 하지를 항상 침범하였고 (14), 외국에서도 이러한 양상이 나타났으며 (10,11,37), 하지 외의 부위까지 침범하는 경우는 58%로 알려져 있는데 (38), 본 연구에서도 이와 유사하게 모두 하지를 침범하며, 하지 외의 부위까지의 침범은 51.9%로 관찰되었다.

성인에서 관절 침범 빈도는 외국에서 55~64%로 보고되었고 (10-12,37), 국내에서 15~48%로 보고되었으며 (13-16), 본 연구에서는 26.9%로 나타났다. 외국에 비해 국내 연구에서 관절 침범 빈도가 낮은 비율로 나타났고, 본 연구도 외국보다 낮은 비율을 보였다. Pillebout 등에 따르면 흔히 대칭적으로 나타나며 주로 무릎과 발목을 침범하는데 (37), Kwon 등에서도 이러한 양상을 보였고 (14), 본 연구에서도

이와 같은 양상을 관찰할 수 있었다. 임상적으로 관절 증상은 관절염 없이 관절통만 호소하는 경우가 많고, 대부분 후유증 없이 자연 소실되는 경과를 밟는다 (39).

성인에서 위장관 침범의 빈도는 외국에서 48~85.7% (4,10-12,37,40), 국내에서 42~77.8%로 보고되었고 (13-16), 본 연구에서는 57.7%로 관찰되었다. 외국에서 보고된 바에 따르면 복통이 가장 흔한 증상으로 70~100%에서 동반 가능하며, 출혈은 27~50%에서 수반되는 양상을 보인다(10-12,37). 본 연구에서도 복통 86.7% (26/30), 출혈 30% (9/30) 소견이 관찰되어 이전의 연구들과 유사한 양상을 보였다.

신장 침범은 HSP의 가장 심각한 합병증으로, 소아에서는 20~28%가 발생하고 70~80%에서 단독 혈뇨 또는 경한 단백뇨의 양상으로 나타난 후 1달 내에 회복되는 반면 (22), 성인에서는 30~80%가 발생하는 것으로 보고되었으며 (6), 본 연구에서는 80.8%로 관찰되었다. 신장 침범의 예후에 대하여 Blanco 등은 성인에서 신증상 빈도와 신장 침범의 중증도는 유의하게 높았지만 평균 21.8개월의 추적 관찰 상 89.2%에서 완전 회복을 보였다고 보고하여 성인에서도 비교적 양호한 예후를 시사하였다 (4). 반면에 Garrica-Porrúa 등은 소아는 신부전 합병증 없이 약 10%에서 신증상의 지속만을 보인데 반하여 성인은 약 40%에서 신증상이 지속되고 10%는 만성신부전 및 말기신부전을 보였다고 보고하였다 (10). Pillebout 등은 HSP 신염이 있었던 성인 250명을 15년 이상 관찰한 보고에서 신증상의 회복은 20%밖에 안 되었고 27%에서 만성신부전, 11%에서 말기신부전으로 진행되어 성인에서의 신염이 예후가 나쁘다고 하였다 (37). Coppo 등은 HSP 신염으로 진단된 136명의 성인과 83명의 소아를 1년 이상 추적 관찰하여 만성신부전으로 진행한 소아는 4.8%인데 비하여 성인은 10.3%로 관찰되었고, 말기신부전으로 진행한 소아는 7.2%, 성인은 13.2%로 성인에서의 예후가 나쁜 것을 알 수 있었다 (22). 국내에서 Kim 등은 HSP 신염이 있던 소아 81명과 성인 25명을 추적 관찰하였을 때 말기신부전으로 진행한 비율은 소아 3.7%, 성인 4%이었고, 양군간에 경과가 다르지 않다고 보고하였으나 (15), Hong 등의 연구에서는 소아 149명, 청소년 38명, 성인 18명을 비교하여 신장 침범이 소아 30.9%,

청소년 60.5%, 성인 83.3%로 성인에서 침범 비율이 높고, 추적 관찰 종료 시점에서 신증상의 회복은 소아 19.6%, 청소년 26.1%, 성인 0%, 신부전으로의 진행은 소아 0%, 청소년 4.3%, 성인 13.3% 소견으로 성인에서 나쁜 예후를 보고하였다 (13). Kim 등은 HSP 신염을 진단 받은 81명의 성인을 추적 관찰하여 신증상의 회복은 32.1%에 불과하였으며, 만성신부전으로의 진행은 22.2%에서 관찰되었다고 보고하였다 (16). 본 연구에서는 13.4%가 만성신부전으로 이행한 양상이 관찰되었다.

본 연구에서는 단변량 분석에서 만성신부전으로의 진행을 예측할 위험인자로 HSP의 진단 시 신부전을 동반한 경우, 신증후군을 동반한 경우가 추정되었으나, 다변량 분석을 통하여 진단 시 신부전을 동반한 경우가 의미 있는 위험인자로 분석되었다. Pillebout 등의 연구에서는 진단 시 혈청 크레아티닌 1.2 mg/dL 초과, 단백뇨, 신조직검사상 interstitial fibrosis, glomerular fibrinoid necrosis, glomerular sclerosis 등의 높은 비율을 만성신부전으로 진행할 독립적인 위험인자로 보고하였다 (37). Coppo 등의 연구에서는 소아보다 성인에서, 남자보다 여자에서, 추적관찰 기간 내의 평균 단백뇨의 양이 많을수록 말기신부전으로 진행하여 투석을 하게 될 가능성이 높음을 보고하였다 (22). 한편 신조직검사는 예후와 관련이 없었다. Kim 등의 연구에서는 진단 시 신기능 저하, 고혈압이 동반되어 있을 때 만성신부전으로 진행할 위험이 높다고 보고하였다 (16). 본 연구의 결과는 Pillebout 등의 연구에서 진단 당시 혈청 크레아티닌이 1.2 mg/dL 초과인 경우 (37), Kim 등의 연구에서 진단 시 신기능 저하가 동반된 경우 (16) 만성신부전으로 진행할 위험이 높아진다고 보고한 것과 맥을 같이하며, 진단 당시 동반된 신기능의 저하는 나쁜 예후를 예측하는 위험인자로 볼 수 있다. 한편 본 연구에서는 신조직검사 소견에 따라 grade가 높은 군과 grade가 낮은 군은 만성신부전으로의 이행에 있어 차이를 보이지 않았다. 이는 신조직검사가 23예(44.2%)에서만 이루어졌고, 환자마다 신조직검사가 이루어진 시점이 질병의 경과에 있어서 동일한 시점이 아니었기 때문에 조직검사 소견으로 신장침범의 예후를 설명하기에는 제한이 있을 것으로 생각된다.

기존의 한국인 성인 HSP에 대한 연구들은 환자군

의 수가 비교적 적고, 대상군이 상이했다 (13-16). Hong 등은 20세 이상을 분석하였으나 (13) 다른 연구들은 15세 이상을 성인으로 분석하였다 (14-16). 본 연구는 20세 이상의 환자 52명을 대상으로 임상양상을 밝혔고, 예후인자를 분석하였다. 하지만 외국의 대규모 연구에 비하여 대상 환자수가 작고, 추적 관찰 기간이 환자마다 다르며, 추적 기간이 짧은 환자들이 포함된 제한점이 있다. 성인에서 HSP는 소아보다 발병률이 낮아 한 기관에서 대규모 연구를 진행하는 것은 쉽지 않다. 따라서 성인 HSP 환자에 대해 다기관 협동으로 연구를 진행한다면 한국인 성인 HSP 환자의 임상 및 예후 인자에 대해 더 많은 정보를 얻는데 큰 도움이 될 것으로 생각된다.

결 론

본 연구를 통해 한국인 성인 HSP 환자군의 임상양상을 밝히고, 예후와 관련된 위험인자를 분석하였다. 한국인 성인 HSP 환자군에서 주 증상 중 피부 증상, 위장관 증상, 신장 침범은 외국의 연구와 비슷한 양상 및 침범 비율을 보였으나, 관절 침범은 비율이 낮았다. 진단 당시 동반된 신기능 부전은 추후 만성 신부전으로의 진행을 예측하는 위험인자로 분석되었다. 성인 HSP 환자에서 진단 당시 신기능 부전을 보이는 환자의 경우 예후가 좋지 않을 가능성이 높음을 고려하여, 좀더 적극적인 치료와 추적관찰이 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

- 1) Kauffmann RH, Herrmann WA, Meyer CJ, Daha MR, Van Es LA. Circulating IgA-immune complexes in Henoch-Schonlein purpura. A longitudinal study of their relationship to disease activity and vascular deposition of IgA. *Am J Med* 1980;69:859-66.
- 2) O'Donoghue DJ, Darvill A, Ballardie FW. Mesangial cell autoantigens in immunoglobulin A nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. *J Clin Invest* 1991; 88:1522-30.
- 3) Saulsbury FT. Henoch-Schonlein purpura in children. Report of 100 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:395-409.
- 4) Blanco R, Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde

- V, Garcia-Fuentes M, Gonzalez-Gay MA. Henoch-Schonlein purpura in adulthood and childhood: two different expressions of the same syndrome. *Arthritis Rheum* 1997;40:859-64.
- 5) de Almeida JL, Campos LM, Paim LB, Leone C, Koch VH, Silva CA. Renal involvement in Henoch-Schonlein purpura: a multivariate analysis of initial prognostic factors. *J Pediatr (Rio J)* 2007;83:259-66.
 - 6) Kaku Y, Nohara K, Honda S. Renal involvement in Henoch-Schonlein purpura: a multivariate analysis of prognostic factors. *Kidney Int* 1998;53:1755-9.
 - 7) Sano H, Izumida M, Shimizu H, Ogawa Y. Risk factors of renal involvement and significant proteinuria in Henoch-Schonlein purpura. *Eur J Pediatr* 2002;161:196-201.
 - 8) Shin JI, Park JM, Shin YH, Hwang DH, Kim JH, Lee JS. Predictive factors for nephritis, relapse, and significant proteinuria in childhood Henoch-Schonlein purpura. *Scand J Rheumatol* 2006;35:56-60.
 - 9) Kellerman PS. Henoch-Schonlein purpura in adults. *Am J Kidney Dis* 2006;48:1009-16.
 - 10) Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Louzao C, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Predictive factors for renal sequelae in adults with Henoch-Schonlein purpura. *J Rheumatol* 2001;28:1019-24.
 - 11) Garcia-Porrúa C, Calvino MC, Llorca J, Couselo JM, Gonzalez-Gay MA. Henoch-Schonlein purpura in children and adults: clinical differences in a defined population. *Semin Arthritis Rheum* 2002;32:149-56.
 - 12) Uppal SS, Hussain MA, Al-Raqum HA, Nampoory MR, Al-Saeid K, Al-Assousi A, et al. Henoch-Schonlein's purpura in adults versus children/adolescents: a comparative study. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24 Suppl:26-30S.
 - 13) Hong JH, Na HJ, Namgoong MK, Choi SO, Han BG, Jung SH, et al. Different Clinical Courses of Henoch-Schonlein Purpura in Children, Adolescents and Adults. *Korean J Pediatr* 2005;48:1244-51.
 - 14) Kwon EH, Kim SJ, Na MA, Jung YS, Lee DW, Lee SB, et al. A clinicopathological study of the adult Henoch-Schonlein Purpura. *Korean J Med* 2003;65:323-34.
 - 15) Kim KE, Shin YH, Shin JI, Park JM, Lee JS, Jeong HJ. Clinical Comparison of Henoch-Schonlein Purpura Nephritis in Children and Adults. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2003;7:157-65.
 - 16) Kim NH, Ham YR, Yoon JH, Jung JY, Kim ES, Chung S, et al. Henoch-Schonlein Nephritis in Adults: Renal Outcomes and Prognostic Factors. *Korean J Nephrol* 2009;28:570-8.
 - 17) Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakaloglu A, Herlin T, Brik R, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010;69:798-806.
 - 18) Mills JA, Michel BA, Bloch DA, Calabrese LH, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schonlein purpura. *Arthritis Rheum* 1990;33:1114-21.
 - 19) Counahan R, Winterborn MH, White RH, Heaton JM, Meadow SR, Bluett NH, et al. Prognosis of Henoch-Schonlein nephritis in children. *Br Med J* 1977;2:11-4.
 - 20) Watts RA, Jolliffe VA, Grattan CE, Elliott J, Lockwood M, Scott DG. Cutaneous vasculitis in a defined population--clinical and epidemiological associations. *J Rheumatol* 1998;25:920-4.
 - 21) Uthman I, Kassak K, Nasr FW. Henoch-Schonlein purpura in adulthood and childhood: comment on the article by Blanco et al. *Arthritis Rheum* 1998;41:1518-20.
 - 22) Coppo R, Andrulli S, Amore A, Gianoglio B, Conti G, Peruzzi L, et al. Predictors of outcome in Henoch-Schonlein nephritis in children and adults. *Am J Kidney Dis* 2006;47:993-1003.
 - 23) Ilan Y, Naparstek Y. Schonlein-Henoch syndrome in adults and children. *Semin Arthritis Rheum* 1991;21:103-9.
 - 24) Ilan Y, Naparstek Y. Henoch Schonlein purpura in children and adults: is it one entity? *Semin Arthritis Rheum* 2002;32:139-40.
 - 25) Ergin S, Sanli Erdogan B, Turgut H, Evliyaoglu D, Yalcin AN. Relapsing Henoch-Schonlein purpura in an adult patient associated with hepatitis B virus infection. *J Dermatol* 2005;32:839-42.
 - 26) Veraldi S, Mancuso R, Rizzitelli G, Gianotti R, Ferrante P. Henoch-Schonlein syndrome associated with human Parvovirus B19 primary infection. *Eur J Dermatol* 1999;9:232-3.
 - 27) Saurina A, Botey A, Sole M, Vera M, Pou M, Torras A, et al. Henoch-Schonlein purpura nephritis associated with coagulase-negative staphylococci sepsis in a patient with myeloma. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2441-2.
 - 28) Galaria NA, Lopresti NP, Magro CM. Henoch-Schonlein purpura secondary to subacute bacterial

- endocarditis. *Cutis* 2002;69:269-73.
- 29) Pertuiset E, Liote F, Launay-Russ E, Kemiche F, Cerf-Payrastre I, Chesneau AM. Adult Henoch-Schönlein purpura associated with malignancy. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29:360-7.
- 30) Weiler-Bisig D, Ettlin G, Brink T, Arnold W, Glatz-Krieger K, Fischer A. Henoch-schönlein purpura associated with esophagus carcinoma and adenocarcinoma of the lung. *Clin Nephrol* 2005;63:302-4.
- 31) Day C, Savage CO, Jones EL, Cockwell P. Henoch-Schönlein nephritis and non-Hodgkin's lymphoma. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1080-1.
- 32) Blanco P, Denisi R, Rispal P, Deminiere C, Pellegrin JL, Leng B, et al. Henoch-Schönlein purpura associated with segmental and focal proliferative glomerulonephritis in a patient with Hodgkin's disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:179-80.
- 33) Arrizabalaga P, Saurina A, Sole M, Blade J. Henoch-Schönlein IgA glomerulonephritis complicating myeloma kidneys: case report. *Ann Hematol* 2003;82:526-8.
- 34) Van Der Helm-Van Mil AH, Smith AC, Pouria S, Tarelli E, Brunskill NJ, Eikenboom HC. Immunoglobulin A multiple myeloma presenting with Henoch-Schönlein purpura associated with reduced sialylation of IgA1. *Br J Haematol* 2003;122:915-7.
- 35) Zickerman AM, Allen AC, Talwar V, Olczak SA, Brownlee A, Holland M, et al. IgA myeloma presenting as Henoch-Schönlein purpura with nephritis. *Am J Kidney Dis* 2000;36:E19.
- 36) Borrás-Blasco J, Enriquez R, Amoros F, Cabezuelo JB, Navarro-Ruiz A, Perez M, et al. Henoch-Schönlein purpura associated with clarithromycin. Case report and review of literature. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003;41:213-6.
- 37) Pillebout E, Thervet E, Hill G, Alberti C, Vanhille P, Nochy D. Henoch-Schönlein Purpura in adults: outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1271-8.
- 38) Piette WW. What is Schönlein-Henoch purpura, and why should we care? *Arch Dermatol* 1997;133:515-8.
- 39) Szer IS. Henoch-Schönlein purpura. *Curr Opin Rheumatol* 1994;6:25-31.
- 40) Shrestha S, Sumingan N, Tan J, Alhous H, McWilliam L, Ballardie F. Henoch Schönlein purpura with nephritis in adults: adverse prognostic indicators in a UK population. *QJM* 2006;99:253-65.