

Mycophenolate Mofetil과 Cyclophosphamide의 증식성 루푸스 신염 치료 효과 비교

연세대학교 의과대학 내과학교실 신장내과, 신장질환 연구소¹, 류마티스내과²

문성진¹ · 김동기¹ · 박선영¹ · 장제현¹ · 김현욱¹ · 이정은¹ · 한승혁¹ · 고광일¹ · 김동현¹
김찬호¹ · 이상원² · 김범석¹ · 강신욱¹ · 한대석¹ · 이호영¹ · 박용범² · 이수곤² · 최규현¹

A comparison study between mycophenolate mofetil and cyclophosphamide for treatment of proliferative lupus nephritis

Sung Jin Moon, M.D.¹, Dong Ki Kim, M.D.¹, Sun Young Park, M.D.¹, Jae Hyun Chang, M.D.¹,
Hyun-Wook Kim, M.D.¹, Jung Eun Lee, M.D.¹, Seung Hyeok Han, M.D.¹, Kwang Il Ko, M.D.¹,
Dong Hyun Kim, M.D.¹, Chan Ho Kim, M.D.¹, Sang Won Lee, M.D.², Beom Suk Kim, M.D.¹,
Shin-Wook Kang, M.D.¹, Dae-Suk Han, M.D.¹, Ho Yung Lee, M.D.¹, Yong Beom Park, M.D.²,
Soo Kon Lee, M.D.² and Kyu Hun Choi, M.D.¹

*Division of Nephrology¹ and Rheumatology², Department of Internal Medicine,
The Institute of Kidney Disease, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Background/Aims : Our study aimed to evaluate the efficacy of MMF as compared with intravenous cyclophosphamide as induction therapy for proliferative lupus nephritis in Koreans.

Methods : Forty-three patients who were diagnosed with proliferative lupus nephritis (WHO Class III and IV) between Jan 2000 and Dec 2006 were included in this study. Nineteen patients were treated with oral MMF (initial dose: 1.0 g/day and then it was increased to 2.0 g/day) and 24 patients were treated with 0.75-1.0 g/m² of monthly intravenous cyclophosphamide (CP) followed by subsequent treatment with oral corticosteroid (initial dose 1 mg/kg/day and then it was slowly tapered down) for 6 months. The demographic and laboratory findings, the response rate and the adverse events were reviewed retrospectively and these were compared between the two groups.

Results : A complete response occurred in 7 out of the 19 patients (36.8%) treated with MMF and in 8 out of the 24 patients (33.3%) treated with CP, and the difference was not significantly different between the two groups ($p=0.66$). A partial response was achieved in 52.6% and 45.8%, respectively. There were no significant differences of the laboratory findings such as serum albumin, C3, C4, the urine protein/creatinine ratio and serum creatinine after treatment for 6 months. In addition, both groups had similar rates of adverse events.

Conclusions : Our study showed that for the treatment of lupus nephritis, MMF was as effective as IV cyclophosphamide with similar adverse events. This finding suggests that MMF could be an alternative treatment for active lupus nephritis as induction therapy. (Korean J Med 74:640-647, 2008)

Key Words : Lupus nephritis; Mycophenolate mofetil; Cyclophosphamide

• Received : 2007. 11. 16

• Accepted : 2008. 2. 11

• Correspondence to : Kyu Hun Choi, M.D., Ph. D., Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 250 Sungsan-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea E-mail : khchoi6@yuhs.ac

서 론

루푸스 환자에서 신장의 침범은 약 40~75%에서 발생하며, 사망의 주된 원인 중의 하나이다¹⁾. 이전의 여러 연구에서 증식성 루푸스 신염(WHO class III, IV)은 예후가 안 좋은 것으로 알려져 있으며, 이들 환자에서 말기신부전으로의 진행을 막기 위한 적극적인 치료가 요구되었다²⁾. 스테로이드와 함께 고용량의 cyclophosphamide 충격요법이 심한 루푸스 신염의 표준 치료로 알려져 왔으며³⁾, 최근 저용량의 cyclophosphamide 치료에 이은 azathioprine 유지요법의 효과도 보고된 바가 있다⁴⁾. 하지만 위의 치료는 모두 백혈구 감소증, 탈모증, 중증 감염, 생식기능 장애, 출혈성 방광염, 그리고 악성종양의 위험성 등과 같은 심각한 부작용의 발생과 연관이 있어⁵⁾, 좀더 부작용이 적고 효과적인 치료 요법에 대한 연구가 필요한 것으로 사료된다.

Mycophenolate mofetil (MMF)은 상대적으로 선택적인 림프구 증식 억제제로, 최근 신이식 후의 면역조절, 루푸스 신염, 다른 자가면역 질환의 치료에 널리 사용되고 있다. 증식성 루푸스 신염의 치료에 있어서 MMF의 사용에 따른 효과는 국외에서는 다양한 보고가 있었으나⁶⁻⁸⁾, 국내 환자를 대상으로 한 충분한 연구가 진행된 바 없다. 김⁹⁾, 장¹⁰⁾ 등의 연구에서는 루푸스 신염 환자를 대상으로 관해율을 조사하였으나 절반 이상의 환자에서 MMF가 다른 면역억제제와 동시에 혹은 연속적으로 투여되어 단독적인 MMF의 효과를 관찰하기에는 무리가 있었으며, 가장 최근에 발표된 김 등¹¹⁾의 연구만이 MMF의 효과를 세포독성 약제와 직접적으로 비교한 연구였다.

루푸스 신염의 최선의 치료 방법은 빠른 관해의 유도와 효과적인 재발방지, 그리고 신기능의 보전을 수반한다. 하지만 재발 방지와 신기능의 보호 효과는 치료 초기에 쉽게 관찰하기 어려운 단점이 있다. 이에 본 저자들은 급성 질병 활성도에 대한 MMF의 효과를 알아보기 위하여, 증식성 루푸스 신염 환자의 관해 요법에서 표준 치료로 알려져 있는 고용량 cyclophosphamide 충격 요법과 MMF 치료의 효과를 비교해 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상 및 치료방법

2000년 1월부터 2006년 12월까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스 병원에서 신장 조직검사를 통하여 WHO 분

류기준에 따른 class III, IV의 루푸스 신염을 진단받은 환자 중 3개월 이상의 고용량의 cyclophosphamide 충격 요법 이나(cyclophosphamide군), MMF 치료를 받았던(MMF군) 18세 이상의 성인 환자를 대상으로 하였다.

혈청 크레아티닌 수치가 3 mg/dL 이상이거나, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 공식으로 계산된 사구체 여과율이 30 mL/min/1.73 m² 이하인 경우, 조직 검사상 사구체 경화 정도가 50% 이상인 경우, chronic index가 4 이상인 경우, 백혈구 수치가 2×10⁹/L 이하인 경우, 임신부나 수유 중인 경우, 임상적으로 중요한 감염이 있거나, 최근 3개월 이내에 cyclophosphamide나 MMF 혹은 다른 면역억제제 치료를 받은 경우는 대상에서 제외하였다.

MMF의 경우 일일 경구로 750~1,000 mg으로 시작하여, 부작용이 없을 경우 점차 일일 2,000 mg까지 증량하였으며, 복용 중 부작용 발생시에는 복용을 중단하거나 1,000 mg까지 감량하였다. Cyclophosphamide의 정맥투여는 BSA당 0.75~1.0 g/m²를 매달 투여하였으며, 정맥주사 일주일 후 백혈구 수치가 2.5×10⁹/L 이하인 경우에는 다음 cyclophosphamide 투여시 용량을 25% 감량하였다. 모든 대상 환자에서 루푸스 신염 진단 후 메틸프레드니솔론 1 g을 정맥으로 3일간 투여하였으며, 이후 경구 프레드니솔론 0.5~1.0 mg/kg/day을 1개월간 병용 투여하였고, 이후 1~2주 간격으로 일일 10 mg에 도달할 때까지 감량하였다.

2. 치료 효과 판정

대상 환자의 나이, 성별 등의 demographic factor와 혈액 검사, 소변 검사, 부작용 등을 후향적으로 조사하였다. 치료 반응과 효과를 알아보기 위하여 혈액 검사와 소변 검사는 치료 시작 시점과 이후 매달마다 시행하였다. 혈액 검사로는 백혈구수, 헤모글로빈, 혈소판 수치, AST, ALT, 혈중 요소 질소, 크레아티닌, 혈청 알부민, 항 ds-DNA 항체, C3, C4 등을 조사하였고, 소변 검사는 일반 소변검사를 통해 혈뇨, 단백뇨 유무와 요 침사를 관찰하였으며, 단백뇨의 정도를 알기 위하여 24시간 소변 단백뇨 검사를 우선으로 하였으나, 24시간 소변 검사가 여의치 않을 경우 요단백/크레아티닌 비를 가지고 일일 단백뇨의 정도를 추정하였다. 조직검사상의 activity index와 chronicity index를 조사하였으며¹²⁾, 진단 당시의 systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI)를 평가하였다¹³⁾.

치료 효과 판정을 위해 6개월 뒤의 관해의 정도를 비교하였으며, 치료 기간 동안 약물과 관계된 부작용을 함께 조

Table 1. Baseline characteristics of the patients of both groups

	MMF Group (n=19)	CP Group (n=24)
Age (years)	27.5±8.2	32.9±9.4
No. females (%)	19 (100)	22 (91.7)
Renal histology		
Class III, n (%)	3 (15.8%)	3 (12.5%)
Class IV, n (%)	16 (84.2%)	21 (87.5%)
Activity index	9.68±4.15	12.2±3.63 [†]
Chronicity index	1.42±2.04	1.32±1.00
WBC count (/mm ³)	5,713±3,404	7,310±4,002
Hemoglobin (g/dL)	9.6±1.2	9.7±1.8
Platelet count (/mm ³)	196±67	218±94
Serum albumin (g/dL)	2.8±0.7	2.4±0.4
Serum creatinine (mg/dL)	0.9±0.4	1.3±0.5 [†]
Serum C3 (mg/dL)	42.2±18.0	32.1±17.4
Serum C4 (mg/dL)	6.9±4.5	7.2±11.0
Anti-ds DNA antibody (AU)	439±247	500±261
Proteinuria (g/day)	4.42±3.88	6.32±3.62
Total SLEDAI score	15.0±4.2	14.3±3.0

MMF, mycophenolate mofetil; CP, cyclophosphamide; SLEDAI, systemic lupus erythematosus disease activity index

[†]p<0.05 vs. MMF group

사하였다. 완전 관해는 소변검사상 활동성 요 침사 소견이 없으면서 24시간 요중 단백뇨 300 mg/day 이하(혹은 요단백/크레아티닌 비 ≤0.3)이고, 정상 혈청 알부민 수치와 안정적인 크레아티닌 수치를 보이는 경우로 정의하였다. 불완전 관해는 요단백/크레아티닌 비가 0.3~2.9 사이에 있으며, 혈청 알부민 수치가 적어도 3.0 g/dL 이상이고, 안정된 신기능을 보이는 경우로 정의하였다. 안정된 신기능이란 혈청 크레아티닌 수치의 변화가 기저치의 25% 이내에 있을 때로 정의하였다. 치료 실패는 요단백/크레아티닌 비가 3.0 이상이거나, 혈청 알부민 수치가 3보다 낮은 경우 또는 혈청 크레아티닌 수치가 기저치 보다 25% 이상 증가한 경우로 정의하였다. 또한 단백뇨와 혈청 크레아티닌, 알부민 이외에 질병 활성도와 치료 효과를 예측할 수 있는 치료 전과 치료 6개월 후의 혈액, 면역, 생화학 검사 결과를 비교하여 양군 사이에 차이가 있는지 알아보았으며, 완전 관해에 영향을 미치는 인자에 대해서도 조사하였다. 부가적으로 최근까지 추적관찰된 환자의 장기예후에 대해서도 조사하였다.

3. 통계 분석

통계 처리는 SPSS 13.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) 프로그램을 사용하였다. 데이터는 평균±표준 편차로 표시

되었으며, MMF군과 CP군 사이의 비교는 연속변수일 경우 *t*-test, 비 연속 변수일 경우 chi-square test를 사용하였고, 투약 전후의 검사 수치 비교는 paired *t*-test를 사용하였다. 또한 완전 관해에 영향을 미치는 인자를 알아보기 위해 완전 관해 환자과 그 이외의 환자로 나눈 뒤 양 군 사이에 단변량 분석을 통해 의미있는 변수를 찾아 보았으며, *p* 값이 0.1 이하이거나 의미가 있을 것으로 생각되는 인자인 나이, 일일 단백질량, chronicity index으로 보정한 로지스틱 분석을 시행하였다. *p*<0.05 일 때 통계적으로 유의 하다고 판정하였다.

결 과

1. 임상적 특성

2000년 1월부터 2006년 12월까지 본원에서 루푸스 신염 (WHO class III, IV)으로 치료를 받은 환자는 총 48명이었으며, 이 중 18세 이하인 5명을 제외한 43명의 환자가 연구에 포함되었다. 본원에 MMF가 처음 소개된 것은 2003년 12월로 이 시점 이전의 환자 20명은 모두 cyclophosphamide 치료를 받았으며, 이후로는 19명의 환자가 MMF치료를 4명의 환자가 cyclophosphamide 치료를 받았다. MMF 복용 환자 중 7명의 환자가 합병증 등의 이유로 복용을 일시 중단하

Table 2. Adverse events during 6 months

	MMF Group (n=19)	CP Group (n=24)
Neutropenia No. (%)	3 (15.8)	2 (8.3)
Anemia No. (%)	4 (21.1)	5 (20.8)
Pneumonia No. (%)	1 (5.3)	2 (8.3)
Herpes zoster No. (%)	4 (21.1)	3 (12.5)
Dysmenorrhea No. (%)	1 (5.3)	0 (0.0)
Skin rash No. (%)	1 (5.3)	1 (4.2)
Allopecia No. (%)	2 (10.6)	3 (12.5)
Pulmonary thromboembolism No. (%)	0 (0.0)	1 (4.2)

MMF, mycophenolate mofetil; CP, cyclophosphamide

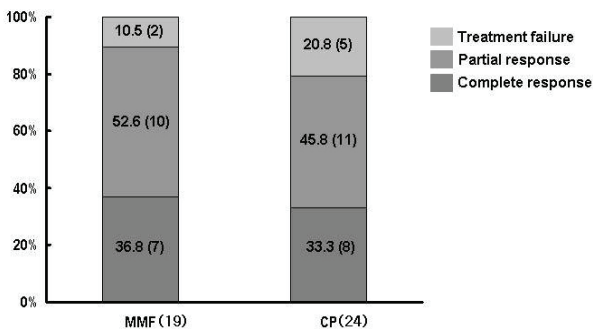


Figure 1. Treatment response after 6 months. There were no differences in the treatment response rate between the two groups. The data is shown as percentages (number of patients).

거나 하루 1,000 mg으로 감량하여 투여하였으며, 12명의 환자가 하루 2,000 mg의 MMF를 6개월 이상 복용하였다. MMF의 평균 투여 기간은 13 (3~32)개월이었으며, 유지 및 최종 용량은 1567±495 mg이었다.

43명 환자의 치료 시작 시점에 있어서의 임상적 특성은 표 1과 같다. 양 군에서 연령, 성별, 혈청 알부민, 혈청 C3, C4 수치, 항-ds DNA 항체, 일일 단백뇨량, SLEDAI score 등에는 차이가 없었으나, cyclophosphamide군에서 activity index (12.2±3.63 vs. 9.68±4.15, $p<0.05$)와 혈청 크레아티닌 수치(1.3±0.5 vs. 0.9±0.4 mg/dL, $p<0.05$)가 통계적으로 유의하게 높았다.

2. 6개월 후 치료 반응 결과

6개월 후의 치료 반응 정도를 살펴보면 MMF군에서는 완전 관해, 불완전 관해, 치료 실패 순으로 각각 7명(36.8%), 10명(52.6%), 2명(10.5%)이었으며, cyclophosphamide군에서

는 8명(33.3%), 11명(45.8%), 5명(20.8%)으로 양 군 간에 치료반응의 차이는 보이지 않았다($p=0.66$) (그림 1).

3. 합병증 발생 빈도의 차이

6개월간의 치료 중 발생한 합병증을 살펴보면, MMF군에서는 백혈구 감소증 3예, 빈혈 4예, 폐렴 1예, 대상포진 4예, 생리 불순과 피부발진이 각각 1예, 탈모가 2예에서 관찰되었으며, CP군에서는 백혈구 감소증 2예, 빈혈 5예, 폐렴 2예, 대상포진 3예, 피부발진 1예, 탈모 3예, 폐색전증 1예가 관찰되었다(표 2). 양 군 사이에 통계적으로 유의한 합병증 발생 빈도의 차이는 없었다.

4. 6개월간의 혈액, 면역, 생화학 검사 결과의 변화

양 군 모두에서 6개월 후 헤모글로빈, 혈청 알부민이 통계적으로 유의하게 증가하였으며, 혈청 C3, C4 수치와 항-dsDNA 항체, 일일 단백뇨의 정도는 통계적으로 유의하게 감소하였다(표 3). Cyclophosphamide군에서 연구 시작시점에 높았던 혈청 크레아티닌 수치는 6개월 후 유의하게 감소하였으며(1.3±0.5 vs. 0.9±0.3 mg/dL, $p<0.01$), MMF군의 혈청 크레아티닌 수치와 의미있는 차이가 없었다. 기저치의 혈청 크레아티닌 수치가 비정상(serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL)이었던 환자는 각 군에 2명씩 모두 4명이었으며(MMF군: 1.7, 1.9 mg/dL, cyclophosphamide군: 1.8, 2.7 mg/dL), 모두 치료 후 정상 수치로 감소하였다.

6개월 후의 일일 단백뇨의 정도는 양 군에서 차이가 없었으나, 혈청 알부민 수치는 MMF군에서 높았다(4.1±0.6 vs. 3.6±0.6 g/dL, $p<0.05$).

Table 3. Serial changes of the biochemical parameters between baseline and 6 months

	MMF Group (n=19)		CP group (n=24)	
	Baseline	6 months	Baseline	6 months
Serum CRP (mg/dL)	0.37±0.56	0.21±0.16	0.34±0.31	0.14±0.08
WBC count (/mm ³)	5713±3404	6925±2731	7310±4002	7286±3021
Hemoglobin (g/dL)	9.6±1.2	11.6±1.3*	9.7±1.8	11.7±1.1*
Platelet count (/mm ³)	196±67	273±94*	218±94	237±59
ESR (mm/h)	25.2±22.9	16.8±13.2	24.9±18.6	25.2±14.9
Serum albumin (g/dL)	2.8±0.7	4.1±0.6*	2.4±0.4	3.6±0.6 [†] *
Serum creatinine (mg/dL)	0.9±0.4	0.8±0.3	1.3±0.5 [†]	0.9±0.3*
Serum C3 (mg/dL)	42.2±18.0	76.3±17.9*	32.1±17.4	77.3±20.5*
Serum C4 (mg/dL)	6.9±4.5	16.1±7.9*	7.2±11.0	17.0±6.5*
Anti-dsDNA antibody (AU)	439±247	188±138*	500±261	128±108*
Proteinuria (g/day)	4.42±3.88	1.48±1.37 [†]	6.32±3.62	2.07±3.24*

MMF, mycophenolate mofetil; CP, cyclophosphamide; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sediment rate
^{*}*p*<0.01 vs. baseline in the same group; [†]*p*<0.05 vs. baseline in the same group; [‡]*p*<0.05 vs. the MMF group

5. 완전 관해에 영향을 미치는 인자

완전 관해 환자와 그 이외의 환자로 나누어 보았을 때 나이, WHO classification (III vs. IV), activity index, 혈청 알부민, 크레아티닌, C3, C4, 항-ds DNA 항체, SLEDAI score는 양 군 간에 차이가 없었으나, 일일 단백뇨량이 완전 관해 환자에서 낮은 경향을 보였고(0.73±0.70 vs. 1.78±1.86, *p*=0.058), chronicity index만이 완전 관해 환자에서 통계적으로 유의하게 낮음을 관찰할 수 있었다(0.73±0.70 vs. 1.78±1.86, *p*=0.044). 그러나 나이, 일일 단백뇨량, chronicity index로 보정한 다변량 로지스틱 분석에서는 의미를 찾을 수 없었다(data not shown).

6. 장기 예후

MMF 환자군에서 2007년 9월 혹은 최종 관찰 시점까지, 6개월 이후의 추적관찰 결과를 보면 평균 관찰기간은 21.3 (6.1-48.5)개월로 11명의 환자에서 완전 관해 소견을 보였으며, 불완전 관해는 6명, 치료 실패는 2명이었다. 15명의 환자가 2007년 9월까지 외래 추적관찰 중으로, 그 중 3명은 azathioprin, cyclophosphamide 등의 다른 약제로 전환하였으며 12명의 환자가 특별한 문제 없이 MMF를 유지 중이다.

고찰

본 연구는 증식성 루푸스 신염의 치료에 있어서 기존의 표준 치료로 알려져 있는 고용량 cyclophosphamide 증격요

법과 MMF의 효과와 부작용을 비교하고자 하였다. 기존의 국외 보고에서는 증식성 루푸스 신염에서 MMF와 cyclophosphamide의 효과 비교에 관한 여러 연구가 있어왔으나, 국내에서는 아직까지 이에 대한 연구가 드문 실정이다. Cyclophosphamide 치료가 미만성 증식성 루푸스 신염을 가진 환자에서 표준치료 임에도 불구하고, 백혈구 감소증, 감염 등의 여러 가지 합병증과 연관이 되어 있으며, 5~15%의 환자에서 치료에 저항성을 가지고^{3, 14, 15)}, 또한 cyclophosphamide 저항성 루푸스 신염의 치료에 MMF가 효과가 있음이 보고된 바 있어^{16, 17)}, 최근 증식성 루푸스 신염의 치료에 있어서 MMF가 많은 주목을 받아 왔다. Ginzler 등⁷⁾은 140명의 활동성 루푸스 신염환자에서 MMF와 cyclophosphamide를 6개월간 투여 후 효과를 비교하였을 때 MMF군에서 완전 관해율이 더 높았음을 보고한 바 있다(22.5% vs. 5.8%). 국내에서는 루푸스 신염에서 MMF의 치료 경험에 대한 세 편의 논문이 보고되었으나, 이 중 두 논문에서 만성 루푸스 신염 환자가 포함되어 있었고, 또 한 논문에서는 절반 이상의 환자에서 azathioprine이나 methotrexate 같은 다른 종류의 면역 억제제를 동시에 사용하여 본 연구의 결과와는 약간의 차이가 있었다^{9, 10)}.

본 연구는 6개월간의 관해 유도 요법 시행 후 MMF와 cyclophosphamide로 치료한 양 군 모두에서 헤모글로빈, 혈청 알부민, 크레아티닌, C3, C4, 항 DNA 항체, 일일 단백뇨의 양에 있어 호전이 있음을 보여 주었다. 또한 관해율이 있어서도 총 관해율이 83.7% (MMF군; 89.5% vs. cyclopho-

sphamide군; 79.2%), 완전 관해율이 34.9% (MMF군; 36.8% vs. cyclophosphamide군; 33.3%)로 양 군 간에 의미있는 차이가 없었으며, 부작용의 빈도에도 차이가 없음을 보여 주었다.

관해율에 있어서는 이전에 Chan¹⁸⁾, Ong⁸⁾ 등이 발표한 관해율 보다는 약간 높은 수치로, 이는 인종에 따른 관해율의 차이에 기인할 수 있으며, 외국의 보고보다 낮은 chronicity index 수치 또한 하나의 이유로 생각될 수 있다. Chronicity index가 낮다는 것은 환자를 조기에 발견하였다는 의미이고 이는 약물에 대한 치료 반응이 더 좋을 수 있다는 것을 의미한다^{14, 18)}. 본 연구에서도 비록 단변량 분석에서만 의미가 있었으나, 완전 관해에 영향을 주는 인자로서 chronicity index가 유일하게 의미가 있는 인자였다.

MMF는 mycophenolic acid (MPA)의 전구체로서 inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH)를 억제한다. 이 효소는 guanosine 염기를 생성하는데 중요하며, 주로 다른 세포 보다는 T, B 임파구에서 중요하게 작용한다. 더욱이 MPA는 다른 대부분의 세포에서 발현되는 제 1형 IMPDH에 비해, 활성화된 임파구에서 주로 발현되는 제 2형 IMPDH를 5 배나 강하게 억제하여 임파구에서 더욱 강력한 세포증식 억제 작용을 하며, 이러한 점이 MPA가 면역억제제로서 작용하는 중요 기전이라 하겠다¹⁹⁾. 또한 위와 같은 이유로 세포독성 제제인 cyclophosphamide에 비해 MMF의 사용으로 인한 약성종양의 위험성은 거의 없으며, 오심, 구토, 설사와 같은 위장관계 부작용 외에 심각한 혈액, 간, 혹은 신장 독성이 보고된 바 없으며, 감염의 위험성도 낮음이 보고되었다^{7, 8)}. 본 연구에서는 중요한 감염이나 혈액학적 합병증에 있어서 양 군 간에 차이점을 발견할 수 없었다. 그러나 위장관계 합병증에 관한 기록을 찾을 수 없었는데, 이는 실제로 합병증의 발생이 적었다기 보다는 백혈구 감소증이나 감염과 같은 심한 합병증에 비해 중요성이 낮다고 생각되어 의무기록이 누락되었을 가능성이 가장 크며, 이는 후향적 연구의 한계점이라고 생각된다.

본 연구는 몇 가지 단점을 가지고 있다. 첫째 단일기관에서 소수의 환자를 대상으로 하였다. 둘째 전향적인 무작위 배정 연구가 아닌 후향적인 연구였다. 지금까지 루푸스 신염 환자에서 MMF를 사용한 관해요법에 대한 전향적인 무작위 배정 연구는 4건이 알려져 있다. Chan 등¹⁸⁾은 미만성 증식성 루푸스 신염 환자 42명을 대상으로 MMF를 투여한 환자와 cyclophosphamide와 azathioprine을 순차적으로 투여한 환자를 12개월 동안 추적관찰하여 양 군 간에 관해율에 차이가 없음을 보고하였으며, Ong 등⁸⁾도 증식성 루푸스 신

염환자 44명을 대상으로 한 연구에서 MMF군의 경우 총관해율과 완전관해율이 58%와 26%로, cyclophosphamide군의 52%, 12%와 유의한 차이를 보이지 않았으나, chronicity index의 경우 cyclophosphamide군에서만 유의한 증가를 보였다고 보고하였다.

셋째 baseline의 임상적 특성에서 보면 cyclophosphamide군에서 activity index와 혈청 크레아티닌이 통계적으로 유의하게 높았다. 이는 cyclophosphamide군에 좀 더 심한 환자가 많이 포함되어 상대적으로 MMF의 효과가 낮게 평가되었을 가능성을 완전히 배제할 수 없다.

넷째 activity index나 chronicity index의 변화를 관찰할 수 있는 follow-up 신장 조직검사를 시행하지 않았으며, SLEDAI score도 baseline에만 조사되어 단백뇨와 혈액검사 이외에 루푸스 신염의 호전을 관찰할 수 있는 다른 검사 방법들에 대한 조사가 부족하였다.

다섯째 연구 기간이 비교적 짧았으며, 유도 요법의 효과만을 비교하였다. 대부분의 MMF에 관한 연구가 관해유도 요법에 관한 것으로, Contreras 등이 59명의 루푸스 신염 환자에서 정맥 cyclophosphamide 투여로 관해 유도 후 유지요법으로서 정맥 cyclophosphamide와 azathioprine, MMF를 비교하였을 때 72개월 event-free survival과 relapse-free survival이 MMF군에서 유의하게 높음을 보고한 바 있으나, 루푸스 신염 환자에서 유지 요법에 대한 MMF의 유효성에 대하여는 좀 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 증식성 루푸스 신염의 관해 유도 치료에 있어 MMF는 cyclophosphamide 치료와 비교하여 관해율 및 부작용의 차이가 없었다. 비록 이번 연구가 후향적인 연구로서 결론을 내리기에는 많은 한계점이 있으나, 우리나라에서 루푸스 신염의 치료에 있어서 MMF 치료가 cyclophosphamide 치료를 대체할 수 있는 가능성을 보여주는 연구라 할 수 있겠다. 향후 루푸스 신염 환자의 치료에 있어 관해 유도와 유지 요법에 관한 잘 계획된 전향적 연구가 필요 할 것으로 생각된다.

요 약

목적 : 루푸스 신염은 루푸스 환자에서 사망의 주된 원인 중의 하나로 고용량 cyclophosphamide 충격 요법이 그 표준 치료로 알려져 있다. 그러나 이러한 치료법은 부작용이 심하여, 좀 더 부작용이 적고 효과적인 치료방법에 대한 연구가 필요하였다. MMF는 상대적으로 선택적인 림프구 증식 억제제로, 최근 신이식 후의 면역조절, 루푸스 신염,

다른 자가면역 질환의 치료에 널리 사용되고 있다. 증식성 루푸스성 신염의 치료에 있어서 MMF 사용에 따른 효과는 국외에서는 다양한 보고가 있었으나 국외에서는 연구가 드문 실정이다. 이에 본 연구자들은 증식성 루푸스 신염 환자의 관해 요법에 있어서 고용량 cyclophosphamide 충격 요법과 MMF 치료의 효과를 비교해 보고자 하였다.

방법 : 2000년 1월부터 2006년 12월까지 연세대학교 의과대학 세브란스 병원에서 증식성 루푸스 신염으로 진단 받은 43명의 환자를 대상으로 고용량 cyclophosphamide 충격 요법을 받은 환자군(CP군)과 MMF 치료를 받은 환자군(MMF군)으로 나누어 양 군 간에 관해 정도, 합병증의 발생 빈도와 치료 시작 후 6개월간의 혈액, 면역, 생화학 검사 결과의 변화를 후향적으로 조사하였다.

결과 : 대상 환자는 MMF군 19명, CP군 24명이었다. 완전 관해는 MMF군에서 8명(33.3%), CP군에서 7명(36.8%)이었으며($p>0.05$), 불완전 관해는 MMF군에서 10명(52.6%), CP군에서 11명(45.8%)로 양 군 사이에 통계적으로 의미있는 차이를 보이지 않았다. 헤모글로빈, 크레아티닌, C-reactive protein, ESR, C3, C4, 일일 단백뇨량으로 살펴본 혈액, 면역, 생화학, 소변 검사 결과의 변화는 양 군 사이에 유의한 차이가 없었다. 또한 백혈구 감소증, 감염 등과 같은 합병증의 발생 빈도에 있어서도 유의있는 차이가 없었다.

결론 : 결론적으로 증식성 루푸스 신염의 관해 유도 치료에 있어 MMF는 cyclophosphamide 치료와 비교하여 관해율 및 부작용의 차이가 없었다. 이번 연구는 비록 후향적 연구라는 단점이 있지만, 우리나라에서 루푸스 신염의 치료에 있어서 MMF 치료가 cyclophosphamide 치료를 대체할 수 있는 가능성을 보여주는 연구라 할 수 있겠다.

중심 단어 : 루푸스 신염; Mycophenolate mofetil; Cyclophosphamide

REFERENCES

- 1) Ward MM, Pyun E, Studenski S. Mortality risks associated with specific clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 156:1337-1344, 1996
- 2) Yoo CW, Kim MK, Lee HS. Predictors of renal outcome in diffuse proliferative lupus nephropathy: data from repeat renal biopsy. *Nephrol Dial Transplant* 15:1604-1608, 2000
- 3) Gourley MF, Austin HA 3rd, Scott D, Yarboro CH, Vaughan EM, Muir J, Boumpas DT, Klippel JH, Balow JE, Steinberg AD. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in

combination, in patients with lupus nephritis: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 125:549-557, 1996

- 4) Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed Ede R, Danieli MG, Abramovicz D, Blockmans D, Mathieu A, Direskeneli H, Galeazzi M, Gul A, Levy Y, Petera P, Popovic R, Petrovic R, Sinico RA, Cattaneo R, Font J, Depresseux G, Cosyns JP, Cervera R. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 46:2121-2131, 2002
- 5) Kang I, Park SH. Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. *Curr Opin Rheumatol* 15:528-534, 2003
- 6) Chan TM, Tse KC, Tang CS, Mok MY, Li FK. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 16:1076-1084, 2005
- 7) Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, Petri M, Gilkeson GS, Wallace DJ, Weisman MH, Appel GB. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 353:2219-2228, 2005
- 8) Ong LM, Hooi LS, Lim TO, Goh BL, Ahmad G, Ghazalli R, Teo SM, Wong HS, Tan SY, Shaariah W, Tan CC, Morad Z. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. *Nephrology* 10:504-510, 2005
- 9) 김해림, 김상현, 김성동, 박경수, 윤종현, 김완욱, 홍연식, 이상현, 박성환, 조철수, 김호연. 루푸스 신염의 치료에 있어서 Mycophenolate mofetil의 효과와 안전성. *대한류마티스학회지* 11:235-246, 2004
- 10) 장은희, 도연실, 최소연, 김범, 김정아, 김민욱, 김현진, 여호명, 이정은, 허우성, 김대중, 김윤구, 오하영. 중증 만성 신병증과 미만성 증식성 루푸스 신염에서 Mycophenolate mofetil 치료 경험. *대한신장학회지* 24:763-771, 2005
- 11) 김용균, 도연실, 최소연, 장은희, 이정은, 차훈석, 허우성, 김대중, 오하영, 권기영, 고은미, 김윤구. 루푸스 신염 관해 유도 치료로서 Mycophenolate mofetil과 cyclophosphamide 치료 효과. *대한신장학회지* 26:160-166, 2007
- 12) Austin HA 3rd, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TT, Balow JE. Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney Int* 25:689-695, 1984
- 13) Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI: a disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum* 35:630-640, 1992
- 14) Chan TM, Li FK, Wong RW, Wong KL, Chan KW, Cheng IK. Sequential therapy for diffuse proliferative and membranous lupus nephritis: cyclophosphamide and prednisolone

- followed by azathioprine and prednisolone. Nephron 71:321-327, 1995*
- 15) Mok CC, Ho CT, Siu YP, Chan KW, Kwan TH, Lau CS, Wong RW, Au TC. *Treatment of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis: a comparison of two cyclophosphamide-containing regimens. Am J Kidney Dis 38:256-264, 2001*
- 16) Fu YF, Liu GL. *Mycophenolate mofetil therapy for children with lupus nephritis refractory to both intravenous cyclophosphamide and cyclosporine. Clin Nephrol 55:318-321, 2001*
- 17) Navas-Parejo A, Espigares MJ, Alhosni A, Garcia-Valdecasas J. *Response to mycophenolate mofetil in a case of lupus nephropathy resistant to cyclophosphamide IV and cyclosporin A. Nefrologia 21:516-517, 2001*
- 18) Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RW, Fang GX, Ji YL, Lau CS, Wong AK, Tong MK, Chan KW, Lai KN. *Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. N Engl J Med 343:1156-1162, 2000*
- 19) Allison AC, Eugui EM. *Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. Immunopharmacology 47:85-118, 2000*