

사이클로포스파마이드 충격요법 후 증식성 루푸스 신염의 임상경과와 관해 및 재발의 예측인자

연세대학교 의과대학 내과학교실

박민찬 · 이상원 · 박용범 · 최규현 · 이수곤

= Abstract =

Clinical Outcome and Predictive Factors for Remission and Relapse of Proliferative Lupus Nephritis after Intravenous Cyclophosphamide Pulse Therapy

Min-Chan Park, Sang-Won Lee, Yong-Beom Park, Kyu Hun Choi, Soo-Kon Lee

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

Objective: This study was designed to investigate the clinical outcomes of proliferative lupus nephritis and to identify the predictive factors of remission and relapse of proliferative lupus nephritis after intravenous cyclophosphamide (IVCYC) pulse therapy.

Methods: Seventy-four patients with proliferative lupus nephritis that had been diagnosed by renal biopsy and treated with IVCYC pulse therapy were studied. Their demographic data, clinical manifestations, laboratory findings, disease activity index, damage index, activity and chronicity indices of renal pathology, and treatment modalities were evaluated. Clinical outcomes of lupus nephritis were assessed by defined criteria.

Results: Remission or response were achieved in 79.7% of patients with proliferative lupus nephritis (remission in 32.4% and response in 47.3%, respectively), and 30.5% of those with remission or response experienced relapse or flare of lupus nephritis (relapse in 20.8% of those with remission and flare in 37.1% of those with response) after IVCYC pulse therapy. High creatinine clearance at diagnosis of lupus nephritis, short lag time from diagnosis of lupus nephritis to initiation of immunosuppressive treatment, and long-term cyclophosphamide pulse therapy were the independent predictive factors for remission or response. Long lag time from

<접수일 : 2004년 3월 10일, 심사통과일 : 2004년 5월 14일 >

※통신저자 : 박 용 범

서울시 서대문구 신촌동 134번지

연세대학교 의과대학 내과학교실

Tel : 02) 361-5485, Fax : 02) 393-6884, E-mail : yongbpark@yumc.yonsei.ac.kr

completion of immunosuppressive treatment to onset of remission or response, and incomplete cyclophosphamide were the independent risk factors for relapse or flare of lupus nephritis.

Conclusion: Good renal function and early initiation of long-term IVCYC pulse therapy are important in induction of remission or response, while delayed remission or response and incomplete immunosuppressive treatment is strongly associated with poor outcome.

Key Words: Lupus nephritis, Cyclophosphamide, Remission, Relapse, Predictive factor

서 론

루푸스 신염은 전신성 홍반성 루푸스(systemic lupus erythematosus, SLE)에 동반되는 흔한 합병증으로, SLE 환자의 약 50~60%에서 질병의 경과 중에 루푸스 신염을 경험하게 되는데 루푸스 신염 자체가 SLE 환자에 있어서 불량한 예후를 나타내어 SLE로 인한 사망의 18~40%가 루푸스 신염에 의해 일어나는 것으로 보고되었다¹⁻⁵⁾. 루푸스 신염은 경한 단백뇨에서부터 말기 신부전에 이르기까지 다양하게 나타날 수 있으며 World Health Organization (WHO)의 분류에 의하면, 조직학적 특성에 따라 6가지로 분류되는데 그 중 III형과 IV형으로 분류되는 증식성 루푸스 신염의 경우, 그 예후가 나쁘며 치료를 받지 않을 경우에는 약 40%의 환자에서 5년 후에 말기 신부전으로 진행되는 것으로 알려져 있다^{4,6)}.

증식성 루푸스 신염의 경우, 말기 신부전으로 진행되는 것을 예방하기 위해 다양한 면역억제 치료가 시도되어 왔으며 최근까지의 연구들에 의하면, 경정맥 사이클로포스파마이드(cyclophosphamide) 충격요법을 장기간 시행할 경우, 스테로이드 단독투여나 단기간의 사이클로포스파마이드 충격요법에 비해 루푸스 신염이 재발하거나 말기 신부전으로 진행되는 것을 예방하는 데 효과적이라고 보고하였다⁷⁻¹¹⁾.

하지만 사이클로포스파마이드 충격요법을 비롯한 면역억제치료를 시행하여도 일부 환자에서는 루푸스 신염이 치료에 반응하지 않거나¹²⁻¹⁴⁾ 관해가 유도된 후에 다시 재발하여 말기 신부전으로 진행될 수 있는 것으로 보고되었다¹³⁻¹⁶⁾. 이러한 신기능의 저하는 신염의 반복적인 재발로 인해 신 손상이 축적되거나 사이클로스포린(cyclosporine) 등의 면역억제 치료제의 부작용으로 인해 초래될 수 있다고 보고되어^{12,14)} 증식성 루푸스 신염 환자에서 질병의 악화와 치료

후 재발에 관련된 인자들을 알아보는 것이 루푸스 신염의 악화와 재발을 예측하고 이를 예방하는 데 중요할 것으로 생각된다.

본 연구에서는 증식성 루푸스 신염으로 진단되고 면역억제 치료를 받은 한국인 SLE 환자에서 루푸스 신염의 임상경과를 조사하고 사이클로포스파마이드 충격요법 후 관해와 재발에 관련된 인자들을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1992년 10월부터 2001년 10월 사이에 내원하여 SLE로 진단받은 환자들 중 신장 조직검사를 통해 증식성 루푸스 신염으로 진단받고 사이클로포스파마이드 충격요법을 시행받은 74명의 환자들을 대상으로 하였다. 모든 대상 환자들은 1997년 개정된 미국 류마티스학회의 SLE 진단기준¹⁷⁾을 만족하였으며 소변검사상 단백질 3+ 이상이거나 24시간 요단백 배출량이 500 mg/일 이상인 경우에 임상적으로 루푸스 신염으로 진단하였고¹⁷⁾ 이들 중 24시간 요단백 배출량이 1.0 g/일 이상인 경우에 신조직검사를 시행하였다. 신조직검사 결과 비증식성 루푸스 신염으로 진단되거나 사이클로포스파마이드 충격요법을 시행받지 않은 환자들은 제외하였다.

2. 방법

대상 환자들의 의무기록을 후향적으로 조사하였으며 임상적으로 루푸스 신염이 진단된 시점을 기준으로 하여 SLE의 이환기간, SLE에서 동반될 수 있는 점막피부 병변, 관절염, 장막염, 신경계 침범 여부 등의 임상양상과 혈액학적 이상소견 및 면역학적 이상소견을 알아보았다. 혈액학적 이상소견으로는 백혈구감소증($<4,000/mm^3$), 림프구감소증($<1,500/mm^3$),

혈소판감소증($<1 \times 10^6/mm^3$)과 용혈성 빈혈의 유무 및 헤모글로빈과 헤마토크리트 수치를 알아보았다. 면역학적 이상소견으로는, 항핵항체, 항dsDNA 항체, 항Sm 항체, 항cardiolipin 항체 IgG와 IgM의 양성여부 및 항체가와 항RNP 항체, 항Ro 항체, 항La 항체, lupus anticoagulant 양성 여부를 조사하였다. 그 외의 검사실 소견으로 혈 중 요소와 크레아티닌 농도, 크레아티닌 청소율, 24시간 요단백 배출량, 적혈구 침강속도(ESR, modified Westergren법), C3, C4와 CH50 농도를 측정하였고 신조직검사 결과에서 activity index와 chronicity index 각 항목들의 종류와 점수를 알아보았다. 루푸스 신염 진단 당시의 SLE disease activity index (SLEDAI)¹⁸⁾와 damage index (SLICC/ACR, Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology)¹⁹⁾를 평가하였고 루푸스 신염 진단 시점에서 사이클로포스파마이드 충격요법의 시작 시점까지 소요된 기간, 투여 횟수, 투여된 사이클로포스파마이드의 용량, 부작용 여부, 치료 시작 시점에서 관해에 이르기까지의 기간과 관해유도 후 재발한 경우에는 관해유도 시점으로부터 재발에 이르기까지의 소요기간을 조사하였다.

증식성 루푸스 신염의 관해와 재발의 평가는 1998년 Boumpas와 Balow²⁰⁾가 제안한 기준에 의거하여 시행하였다. 루푸스 신염의 완전관해(remission)는 최소한 6개월 이상 요검사상 혈뇨와 cast가 없으며 24시간 요단백 배출량이 1.0 g/일 미만으로 유지되는 경우로 정의하였고 루푸스 신염의 부분관해(response)는 6개월 이상 혈뇨가 50% 이상, 10/HPF 이하로 감소되고, 단백뇨는 치료 전의 요단백 배출량이 3.0 g/일 이하였다면 1.0 g/일 이하로 감소하고 치료 전 요단백 배출량이 3.0 g/일 이상이었다면 50% 이상 감소하면서 3.0 g/일 이하로 유지되는 경우로 정의하였다. 치료로 인해 완전관해가 유도되었다가 재발(relapse)하거나 부분관해 후 악화(flare)된 경우는, 요단백 배출량이 2.0 g/일 이상으로 증가되거나 관해 판정 시 요단백 배출량이 3.5 g/일 이상인 경우는 요단백 배출량이 2배 이상으로 증가된 경우, 혈뇨가 50% 이상 증가되고 적혈구가 5/HPF 이상 관찰되는 경우, 또는 혈청 크레아티닌 수치가 관해 판정 시보다 30% 이상 증가되는 경우로 정의하였으며 재발/악화의 소견은 최소한 1개월 이상 지속되는 경우로

정의하였다.

3. 통계처리

모든 자료의 통계처리는 Window용 SPSS package (version 10.0)를 이용하였으며 자료값은 평균±표준편차로 표기하였다. 면역억제치료 후 관해가 유도된 환자군과 치료에 반응을 보이지 않은 환자군 간에, 그리고 관해가 유도된 환자들 중 완전관해가 유도된 환자군과 부분관해가 유도된 환자군 간에 대상환자의 임상적 특성, SLE 이환기간, 검사실 소견, SLEDAI, damage index (SLICC/ACR), 신 조직검사 소견, 면역억제치료의 종류 및 치료기간의 비교는 chi-square test 또는 independent t-test를 통해 검정하였다. 면역억제치료 후 관해 유도 및 재발과 연관된 인자들은 로지스틱 회귀분석을 통해 검정하였다. 각 검정의 유의도는 0.05 미만으로 하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특징

임상적으로 루푸스 신염을 진단받고 조직검사를 통해 증식성 루푸스 신염으로 확진되기까지의 소요기간은 1.0 ± 1.1 개월(1일~21개월)이었으며 루푸스 신염 III형으로 진단된 환자는 30명(40.5%), IV형으로 진단된 환자는 44명(59.5%)이었다. 루푸스 신염 III형인 환자 중 여자는 28명, 남자는 3명이었으며 임상적으로 루푸스 신염을 진단받을 당시의 평균연령은 29.3 ± 5.8 세(14~49세)였으며 SLE의 평균 이환기간은 26.2 ± 16.9 개월(1~88개월)이었다. 루푸스 신염 IV형인 환자 중 여자는 40명, 남자는 4명이었고 평균연령은 29.7 ± 7.2 세(14~47세)였으며 SLE의 평균 이환기간은 25.5 ± 16.1 개월(1~180개월)이었다.

루푸스 신염 진단 당시의 임상양상, 혈액검사 소견, SLEDAI, damage index (SLICC/ACR) 및 신 조직검사상 activity index와 chronicity index의 항목과 점수는 루푸스 신염 III형으로 진단된 환자군과 IV형으로 진단된 환자군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

2. 치료 방법

증식성 루푸스 신염으로 진단된 환자들의 임상적

루푸스 신염의 진단시점으로부터 사이클로포스파마이드 충격요법 시작 시점까지의 평균 소요기간은 2.5 ± 1.7 개월(1일~39개월)이었다. 사이클로포스파마이드 충격요법을 시행받은 74명의 환자들 중, 루푸스 신염 진단 후 최초 6개월간 매달 사이클로포스파마이드 충격요법을 시행받고 이후 18개월간 사이클로포스파마이드 충격요법을 3개월 간격으로 시행받은 환자는 35명으로, 평균 952.7 ± 182.2 mg/충격요법의 사이클로포스파마이드가 총 12회 투여되었다. 2년 동안 치료를 유지하지 못하고 도중에 중단한 환자는 39명으로 사이클로포스파마이드의 부작용이 발생하여 중단한 환자는 21명, 환자의 거부로 인해 중단한 경우는 18명이었으며 평균 977.1 ± 213.4 mg/충격요법의 사이클로포스파마이드가 투여되었고 평균 충격요법 시행횟수는 6.8 ± 2.1 회(2~11회)이었다. 사이클로포스파마이드 충격요법을 도중에 중단한 환자들 중, 아자시오프린(azathioprine)이나 사이클로스포린 경구투여로 전환한 환자는 각각 26명과 11명이었으며 아자시오프린으로 전환한 환자들의 평균 아자시오프린 투여기간은 33.4 ± 30.7 개월(1~156개월)이었고 사이클로스포린으로 전환한 환자들의 평균 사이클로스포린 투여기간은 39.8 ± 25.2 개월(15~67개월)이었다. 나머지 2명의 환자들에서는 단백뇨가 소실되어 면역억제치료를 더 이상 시행하지 않았다.

3. 면역억제치료 후 임상경과

증식성 루푸스 신염으로 진단받고 사이클로포스파마이드 충격요법을 받은 후 완전 혹은 부분관해가 유도된 환자는 전부 59명(79.7%)으로, 이 중 완전관해가 유도된 경우는 24명(32.4%), 부분관해가 유도된 경우는 35명(47.3%)이었으며 치료에 반응이 없었던 경우는 15명(20.3%)이었다(표 1). 완전관해가 유도된 경우는 치료 시작시점으로부터 28.3 ± 9.7 개월, 그리고 치료 종료시점으로부터는 8.8 ± 3.8 개월 후에 완전관해가 유도되었고, 부분관해가 유도된 경우는 치료 시작시점으로부터 33.1 ± 11.2 개월, 그리고 치료 종료시점으로부터는 평균 11.7 ± 5.2 개월이 경과한 후에 부분관해가 유도된 것으로 나타나 치료시작 시점이나 종료시점을 기준으로 볼 때, 부분관해에 비해 완전관해가 비교적 빨리 유도되는 것으로 나타났으나 두 기간 간에 통계적 유의성은 보이지 않았다. 관해

가 유도된 59명의 환자들 중 재발한 경우는 18명(30.5%)으로 완전관해가 유도된 24명 중 재발한 경우는 5명(20.8%)이었고 부분관해가 유도된 35명 중에서는 13명(37.1%)에서 루푸스 신염이 악화되었다(표 1). 관해 유도 후 재발 혹은 악화되는 환자군에서 부분관해 후 악화된 경우가 완전관해 후 재발한 경우보다 비교적 많고, 완전관해 후 재발한 경우는 관해 유도 후 평균 24.3 ± 7.6 개월 후에, 부분관해 후 악화된 경우는 평균 20.4 ± 8.8 개월 후에 루푸스 신염이 악화된 것으로 조사되어 부분관해 후 악화되는 경우가 완전관해 후 재발하는 경우에 비해 비교적 빨리 나타나는 것으로 보이나, 완전관해가 유도된 환자군과 부분관해가 유도된 환자군 간에 재발률이나 재발 시점까지의 소요기간은 통계적 유의성을 보이지는 않았다.

24개월간 사이클로포스파마이드 충격요법을 시행받은 35명의 환자들 중, 완전관해와 부분관해가 유도된 환자는 각각 15명(42.9%)과 18명(51.4%)이었고 치료에 반응이 없었던 환자는 2명(5.7%)이었으며 각각 2명(13.3%)과 5명(27.8%)에서 완전관해와 부분관해 후에 재발 혹은 악화되었다. 사이클로포스파마이드 충격요법 도중 치료를 중단한 39명의 환자들 중, 완전관해와 부분관해가 유도된 환자는 각각 9명(25.7%)과 17명(43.6%)이었고 치료에 반응을 보이지 않은 환자는 11명(28.2%)이었으며 재발한 경우는 각각 5명(55.6%)과 11명(64.7%)에서 완전관해와 부분관해 후에 재발 혹은 악화되었다. 사이클로포스파마이드 충격요법을 중단한 후 아자시오프린으로 전환한 26명의 환자들 중, 완전관해는 5명(19.2%), 부분관해는 13명(50.0%)에서 유도되었고 치료에 반응이 없는 환자는 8명(30.8%)이었으며 완전관해 후 재발한 환자는 2명(40.0%), 부분관해 후 악화된 환자는 8명(61.5%)이었다. 사이클로스포린을 투여한 11명의 환자들 중, 완전관해는 2명(18.2%), 부분관해는 4명(36.4%)에서 유도되었으며 치료에 반응이 없는 환자는 5명(45.5%)이었고 완전관해 후 재발한 환자는 1명(50.0%), 부분관해 후 악화된 환자는 3명(75.0%)이었다(표 1).

4. 치료 후 관해유도와 관련된 인자

치료에 반응을 보이지 않은 환자군에 비하여 면역

Table 1. Clinical outcomes of proliferative lupus nephritis according to treatment modality

| | Complete IVCYC pulse therapy (n=35) | Incomplete IVCYC pulse therapy (n=39) | | |
|--------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|----------------------|----------------------------|
| | | Azathioprine (n=26) | Cyclosporin A (n=11) | No further treatment (n=2) |
| Remission (n=24) | 15 (42.9%) | 5 (19.2%) | 2 (18.2%) | 2 (100%) |
| Relapse (n=5) | 2 (13.3%)* | 2 (40.0%)* | 1 (50.0%)* | 1 (50.0%)* |
| Response (n=35) | 18 (51.4%) | 13 (50.0%) | 4 (36.4%) | 0 (0%) |
| Flare (n=13) | 5 (27.8%)** | 7 (53.8%)** | 2 (50.0%)** | 0 (0%) |
| No response (n=15) | 2 (5.7%) | 8 (30.8%) | 5 (45.5%) | 0 (0%) |

*Percentage means the number from those with remission, **Percentage means the number from those with response
IVCYC: intravenous cyclophosphamide

억제치료를 받은 후 완전관해 혹은 부분관해가 유도된 환자군에서 루푸스 신염 진단 당시의 크레아티닌 청소율이 높았고 damage index (SLICC/ACR)는 낮았으며 루푸스 신염 진단으로부터 사이클로포스파마이드 충격요법 시작 시점까지의 소요시간은 짧았고 24개월 동안 사이클로포스파마이드 충격요법을 시행받은 경우가 유의하게 많은 것으로 조사되었다(각각 $p < 0.05$). 반면 루푸스 신염 진단 당시의 연령, SLE의 이환기간, 임상양상, 크레아티닌 청소율 이외의 검사실소견, 면역학적 이상소견, SLEDAI, 신조직검사상의 activity index와 chronicity index는 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 사이클로포스파마이드 충격요법을 도중에 중단한 환자들에서, 중단되기 전까지 시행되었던 사이클로포스파마이드 충격요법의 기간이나 이후에 대체된 치료의 종류 및 그 투여기간 역시 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다(표 2).

면역억제치료 후 부분관해가 유도된 환자군에 비하여 완전관해가 유도된 환자군에서 루푸스 신염 진단 당시의 크레아티닌 청소율이 높고 신조직검사상 chronicity index는 유의하게 낮았으며, 루푸스 신염 진단 시점으로부터 면역억제치료 시작 시점 간의 소요시간이 완전관해가 유도된 환자군에서 유의하게 짧은 것으로 조사되었다(각각 $p < 0.05$). 하지만 루푸스 신염 진단 당시의 연령, SLE의 이환기간, 임상양상, 크레아티닌 청소율 이외의 검사실소견, 면역학적 이상소견, SLEDAI, damage index (SLICC/ACR), 신조직검사상의 activity index 및 투여한 치료의 종류와 투여기간은 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았

다(표 3).

면역억제치료 후 완전 혹은 부분관해 유도와 관련된 예측인자를 알아보기 위해 시행한 로지스틱 회귀 분석 결과, 루푸스 신염 진단 당시의 크레아티닌 청소율($\beta=0.70$, $SE=0.50$, $p=0.019$), 루푸스 신염 진단 시점으로부터 면역억제치료 시작 시점 간의 소요기간($\beta=1.10$, $SE=0.55$, $p=0.020$), 그리고 24개월간 사이클로포스파마이드 충격요법을 시행한 경우($\beta=0.60$, $SE=0.28$, $p=0.029$)가 관해 유도 여부와 독립적으로 연관된 인자인 것으로 조사되었다.

5. 관해유도 후 재발과 관련된 인자

관해유도 후 루푸스 신염이 재발하지 않은 환자군에 비하여 재발한 환자군에서 루푸스 신염 진단 당시의 크레아티닌 청소율이 낮았으며 루푸스 신염 진단 시점부터 치료 시작 시점 간의 소요기간 및 치료 종료 시점으로부터 관해 유도 시점 간의 소요기간은 유의하게 긴 것으로 조사되었다(각각 $p < 0.05$). 또한 재발한 환자군에서 사이클로포스파마이드 충격요법을 24개월간 시행받지 못하고 도중에 중단한 경우가 유의하게 많은 것으로 조사되었다($p < 0.05$). 반면 루푸스 신염 진단 당시의 연령, SLE의 이환기간, 임상양상, 크레아티닌 청소율 이외의 검사실소견, 면역학적 이상소견, SLEDAI, damage index (SLICC/ACR)와 신조직검사상의 activity index 및 chronicity index는 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 사이클로포스파마이드 충격요법을 도중에 중단한 환자들에서, 중단되기 전까지 시행되었던 사이클로포스파마

이드 충격요법의 기간이나 이후에 대체된 치료의 종류 및 그 투여기간 역시 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다(표 4).

관해유도 후 재발 혹은 악화와 관련된 위험인자를 알아보기 위해 시행한 로지스틱 회귀분석 결과, 치료 종료시점으로부터 관해유도 시점 간의 소요기간이 긴 경우($\beta=0.88$, $SE=0.68$, $p=0.044$)와 사이클로포

스파마이드 충격요법을 도중에 중단한 경우($\beta=1.02$, $SE=0.90$, $p=0.18$)에 재발이 흔하며, 24개월간 사이클로포스파마이드 충격요법을 시행한 경우($\beta=1.31$, $SE=0.83$, $p=0.22$)에 유의하게 재발이 드문 것으로 조사되었다.

Table 2. Comparisons of clinical and laboratory parameters between those with remission or response and those without response

| Parameters | With remission or response (n=59) | Without response (n=15) | p* |
|---|-----------------------------------|-------------------------|-------|
| Age at SLE diagnosis (year) | 26.4±9.9 | 28.2±8.9 | NS |
| SLE duration (month) | 26.0±13.4 | 27.2±11.5 | NS |
| BUN (mg/dL) | 16.3±8.5 | 12.6±8.0 | NS |
| Creatinine (mg/dL) | 1.2±0.7 | 1.2±0.8 | NS |
| Creatinine clearance (mL/min/m ²) | 63.5±27.2 | 35.9±19.7 | 0.015 |
| Amount of proteinuria (mg/day) | 3311.4±1614.2 | 3469.4±1849.2 | NS |
| C3 (mg/dL) | 29.7±15.8 | 29.6±14.9 | NS |
| C4 (mg/dL) | 10.3±7.8 | 9.7±6.9 | NS |
| Positive anti-dsDNA antibody | 37 (62.7%) | 10 (66.7%) | NS |
| Anti-dsDNA antibody titer (IU/L) | 201.5±99.1 | 211.1±69.3 | NS |
| Positive lupus anticoagulant | 9 (15.2%) | 2 (13.3%) | NS |
| Positive anticardiolipon Ab IgG | 10 (16.9%) | 3 (20.0%) | NS |
| Positive anticardiolipon Ab IgM | 5 (8.5%) | 1 (6.7%) | NS |
| SLEDAI | 11.4±5.7 | 15.6±3.7 | NS |
| Damage index (SLICC/ACR) | 1.3±0.8 | 2.9±0.6 | 0.040 |
| Activity index on pathology | 7.8±5.0 | 10.3±5.5 | NS |
| Chronicity index on pathology | 2.3±1.1 | 3.2±2.0 | NS |
| Lag time from diagnosis to treatment (month) | 2.5±1.4 | 9.6±7.6 | 0.018 |
| Treatment modality | | | |
| Complete IVCYC pulse therapy | 33 (55.9%) | 2 (13.3%) | 0.003 |
| Incomplete IVCYC pulse therapy | 26 (44.1%) | 13 (86.7%) | 0.003 |
| Subsequent AZA therapy | 20 (33.9%) | 6 (40.0%) | NS |
| Duration (month) | 34.2±14.9 | 30.2±5.0 | NS |
| Subsequent CSA therapy | 8 (13.6%) | 3 (20.0%) | NS |
| Duration (month) | 45.7±27.2 | 32.9±19.9 | NS |

*Calculated by chi-square test or independent t-test. SLEDAI: SLE disease activity index, SLICC/ACR: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology, IVCYC: intravenous cyclophosphamide, AZA: azathioprine, CSA: cyclosporin A, NS: not significant, Remission: stabilization or improvement in renal function, resolution of urine sediment abnormalities (absence of hematuria and cellular casts), proteinuria <1 g/day and normalization (ideally) of complement C₃ for at least 6 months, Response: stabilization or improvement in renal function, ≥50% decrease in hematuria (but less than 10 RBC per HPF), and significant change in proteinuria (≥50% decrease if baseline nephrotic range, but to less than 3 g/day; ≤1 g/day if baseline non-nephrotic) for at least 6 months.

Table 3. Comparisons of clinical and laboratory parameters between those with remission and those with response

| Parameters | With remission (n=24) | With response (n=35) | P* |
|---|--------------------------|-------------------------|-------|
| Age at SLE diagnosis (year) | 26.8±10.4 | 27.7±8.7 | NS |
| SLE duration (month) | 25.5±16.1 | 29.2±21.9 | NS |
| BUN (mg/dL) | 13.6±9.8 | 19.0±13.1 | NS |
| Creatinine (mg/dL) | 1.4±0.7 | 1.2±0.8 | NS |
| Creatinine clearance (mL/min/m ²) | 71.8±29.9 | 54.5±27.4 | 0.033 |
| Amount of proteinuria (mg/day) | 2893.8±589.3 | 2920.0±683.5 | NS |
| C3 (mg/dL) | 28.5±17.8 | 28.0±12.5 | NS |
| C4 (mg/dL) | 12.2±6.8 | 12.8±7.4 | NS |
| Positive anti-dsDNA antibody | 15 (62.5%) | 27 (77.1%) | NS |
| Anti-dsDNA antibody titer (IU/L) | 380.0±215.4 | 346.5±239.8 | NS |
| Positive lupus anticoagulant | 2 (8.3%) | 4 (11.4%) | NS |
| Positive anticardiolipon Ab IgG | 2 (8.3%) | 6 (17.1%) | NS |
| Positive anticardiolipon Ab IgM | 1 (4.2%) | 2 (5.7%) | NS |
| SLEDAI | 15.2±6.6 | 12.4±4.2 | NS |
| Damage index (SLICC/ACR) | 2.2±2.4 | 2.9±0.9 | NS |
| Activity index on pathology | 10.4±4.6 | 8.4±5.0 | NS |
| Chronicity index on pathology | 2.1±1.9 | 3.3±2.4 | 0.039 |
| Lag time from diagnosis to treatment (month) | 1.2±1.0 | 6.0±2.4 | 0.022 |
| Treatment modality | | | |
| Complete IVCYC pulse therapy | 14 (58.3%) | 16 (45.7%) | NS |
| Incomplete IVCYC pulse therapy | 11 (45.8%) | 19 (54.3%) | NS |
| Subsequent AZA therapy | 6 (25.0%) | 14 (40.0%) | NS |
| Duration (month) | 41.0±10.0 | 33.9±13.0 | NS |
| Subsequent CSA therapy | 3 (12.5%) | 5 (14.3%) | NS |
| Duration (month) | 53.1±21.8 | 41.0±36.8 | NS |

*Calculated by chi-square test or independent t-test. SLEDAI: SLE disease activity index, SLICC/ACR: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology, IVCYC: intravenous cyclophosphamide, AZA: azathioprine, CSA: cyclosporin A, NS: not significant, Remission: stabilization or improvement in renal function, resolution of urine sediment abnormalities (absence of hematuria and cellular casts), proteinuria <1 g/day and normalization (ideally) of complement C₃ for at least 6 months, Response: stabilization or improvement in renal function, ≥50% decrease in hematuria (but less than 10 RBC per HPF), and significant change in proteinuria (≥50% decrease if baseline nephrotic range, but to less than 3 g/day; ≤1 g/day if baseline non-nephrotic) for at least 6 months.

고 찰

SLE 환자에서 증식성 루푸스 신염이 병발한 경우, 말기 신부전으로 진행되는 것을 예방하기 위해 강력한 면역억제 치료를 시행하는 것이 필요하며 최근까지의 보고에 의하면, 스테로이드 단독 치료보다는 사이클로포스파마이드 충격요법을 시행하는 것이 보다 효과적이고 또한 단기간의 사이클로포스파마이드

충격요법보다는 24개월 간의 장기적인 사이클로포스파마이드 충격요법이 말기 신부전의 예방에 있어서 효과적인 것으로 증명되었다⁷⁻¹¹⁾. 하지만 일부 증식성 루푸스 신염 환자의 경우, 강력한 면역억제 치료를 받았음에도 불구하고 치료에 반응을 보이지 않거나 치료에 반응을 보인 후에 다시 루푸스 신염이 재발하는 경우를 경험할 수 있다. 이전의 보고들에 의하면, 사이클로포스파마이드 충격요법을 받은 환자의 25~37%에서 치료에 반응이 없이 루푸스 신염이

Table 4. Comparison of laboratory and clinical parameters, treatment modality between those with relapse or flare and those without relapse or flare

| Parameters | With relapse or flare (n=23) | Without relapse or flare (n=36) | P* |
|---|------------------------------|---------------------------------|-------|
| Age at SLE diagnosis (year) | 27.1±6.1 | 27.0±8.0 | NS |
| SLE duration (month) | 26.4±11.1 | 25.2±11.9 | NS |
| BUN (mg/dL) | 17.7±10.0 | 15.3±8.8 | NS |
| Creatinine (mg/dL) | 1.5±0.6 | 1.3±0.7 | NS |
| Creatinine clearance (mL/min/m ²) | 50.5±27.4 | 77.8±29.9 | 0.040 |
| Amount of proteinuria (mg/day) | 2593.8±780.1 | 2620.0±555.3 | NS |
| C3 (mg/dL) | 26.9±10.8 | 28.4±12.0 | NS |
| C4 (mg/dL) | 9.9±2.9 | 13.4±6.1 | NS |
| Positive anti-dsDNA antibody | 15 (65.2%) | 22 (61.1%) | NS |
| Anti-dsDNA antibody titer (IU/L) | 400.0±201.3 | 368.0±251.2 | NS |
| Positive lupus anticoagulant | 4 (17.4%) | 5 (13.9%) | NS |
| Positive anticardiolipin Ab IgG | 3 (13.0%) | 7 (19.4%) | NS |
| Positive anticardiolipin Ab IgM | 2 (8.7%) | 3 (8.3%) | NS |
| SLEDAI | 13.1±5.5 | 10.0±6.0 | NS |
| Damage index (SLICC/ACR) | 1.5±0.7 | 1.2±0.8 | NS |
| Activity index on pathology | 8.8±4.6 | 6.9±5.0 | NS |
| Chronicity index on pathology | 2.7±1.0 | 2.0±1.4 | NS |
| Lag time from diagnosis to treatment (month) | 3.9±1.7 | 1.4±1.9 | 0.031 |
| Lag time from treatment completion to remission or response (month) | 13.4±6.0 | 5.5±4.9 | 0.017 |
| Treatment modality | | | |
| Complete IVCYC pulse therapy | 7 (30.4%) | 25 (69.4%) | 0.003 |
| Incomplete IVCYC pulse therapy | 16 (69.6%) | 10 (27.8%) | 0.002 |
| Subsequent AZA therapy | 10 (43.5%) | 8 (22.2%) | NS |
| Duration (month) | 35.7±10.0 | 33.4±14.2 | NS |
| Subsequent CSA therapy | 4 (17.4%) | 2 (5.6%) | NS |
| Duration (month) | 41.0±26.8 | 61.0±5.5 | NS |
| No further treatment | 2 (8.7%) | 0 | NS |

*Calculated by chi-square test or independent t-test. SLEDAI: SLE disease activity index, SLICC/ACR: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology, IVCYC: intravenous cyclophosphamide, AZA: azathioprinem, CSA: cyclosporin A, NS: not significant. Relapse or flare: >2 g increase in 24 hour proteinuria, or doubling if >3.5 g/day after response, or increased activity in urine sediment (≥50% increase in hematuria and ≥5 RBC/HPF with or without reappearance of cellular casts, or ≥30% increase in serum creatinine over a period of at least 1 month

진행할 수 있으며^{9,10,13,14} 루푸스 신염 진단 당시의 크레아티닌 수치가 높은 경우, 24시간 요단백 배출량이 많은 경우, 신조직검사상 activity 혹은 chronicity index가 높은 경우, 그리고 루푸스 신염 진단 후 면역억제치료가 늦게 시작된 경우 등에서 면역억제치료에 반응하지 않을 가능성이 높은 것으로 보고

하였다^{13,21-24}. 하지만 이러한 보고들은 루푸스 신염의 치료 후 관해 혹은 재발을 평가하는 기준이 서로 다르고 모든 대상 환자에 있어서 사이클로포스파마이드 충격요법을 시행한 것이 아니므로, 현재 중식성 루푸스 신염의 치료로 널리 이용되고 있는 24개월간의 사이클로포스파마이드 충격요법 후의 루푸스

신염의 임상경과를 정확히 반영하기 힘들 것으로 생각된다. 1998년 Boumpas와 Balow²⁰⁾는 루푸스 신염의 임상경과에 대한 연구들을 분석하고 루푸스 신염의 치료 후 관해 유도 혹은 재발의 기준을 제시하였고 이 기준에 의거하여 Illei 등¹⁴⁾은 면역억제치료를 받은 환자의 63%에서 완전 혹은 부분관해가 유도되는 것으로 보고하였다. 본 연구에서도 이러한 기준에 의거하여 루푸스 신염 환자들의 임상경과를 분석하였으며 사이클로포스파마이드 충격요법을 받은 후 완전 혹은 부분관해가 유도된 경우는 전체 79.7%로, 완전관해가 유도된 경우는 32.4%, 부분관해가 유도된 경우는 47.3%로 조사되었으며 치료에 반응이 없었던 경우는 20.8%였다. 본 연구의 결과는 Illei 등이 보고한 결과에 비하여 관해 유도율이 높은 것으로 조사되어 비교적 양호한 임상경과를 보이고 있는데, Illei 등의 보고에서는 사이클로포스파마이드 충격요법을 받지 않고 부신피질 호르몬제(glucocorticoid) 충격요법만을 시행받은 환자들이 포함되어 있으며 사이클로포스파마이드 충격요법을 받은 환자들 중에서도 6개월 미만 동안만 치료를 받은 환자 수가 다수 포함되어 있어 이러한 차이가 나타난 것으로 생각된다. 본 연구에서는 증식성 루푸스 신염의 사이클로포스파마이드 충격요법에 대한 치료 반응성과 연관된 독립적인 위험인자들을 조사해본 결과, 루푸스 신염 진단 당시의 신기능이 저하되어 있거나, 치료가 늦어진 경우, 그리고 사이클로포스파마이드 충격요법을 도중에 중단한 경우에 치료에 반응하지 않을 가능성이 높은 것으로 조사되어 이전의 연구들이 보고한 결과^{13,21-24)}와 유사한 것으로 생각되며 이러한 결과들과 더불어 가능한 한 조기에 24개월간의 장기적인 사이클로포스파마이드 충격요법을 시행하는 것이 루푸스 신염의 관해유도에 중요한 영향을 미칠 것으로 생각된다.

관해 유도 후 재발 혹은 악화된 경우에 있어서 이전의 보고들에 의하면, 면역억제치료를 반응을 보인 환자들 중에서도 23~45%는 관해유도 후에 루푸스 신염이 다시 재발하는 것으로 보고하였으며¹³⁻¹⁶⁾ 루푸스 신염 진단 당시의 크레아티닌 수치가 높거나 면역억제치료 후 관해유도가 늦은 경우, 그리고 완전관해에 비하여 부분관해가 유도된 경우에서 치료 후 재발이 흔한 것으로 보고되었다^{13-16,25)}. 본 연구에

서는 관해가 유도된 환자들 중 30.5%에서 루푸스 신염이 재발 혹은 악화된 것으로 조사되었다. 완전관해가 유도된 환자들 중 재발한 환자는 20.8%, 부분관해가 유도된 환자들 중 악화된 환자는 37.1%로 완전관해 후 재발률이 부분관해 후 악화율보다 다소 낮은 것으로 조사되었고 재발 혹은 악화의 시점도 부분관해 후 악화된 경우가 완전관해 후 재발한 경우보다 빨리 나타나는 것으로 조사되었으나 완전관해 혹은 부분관해 여부 및 재발과 악화의 시점 간의 차이는 통계적 유의성을 보이지는 않았다. 반면 루푸스 신염 진단 당시의 크레아티닌 청소율이 낮거나 치료가 늦어진 경우, 치료 후 관해유도가 늦은 경우와 사이클로포스파마이드 충격요법을 도중에 중단한 경우가 재발한 환자군에서 유의하게 많았으며 그 중 관해유도가 늦은 경우와 사이클로포스파마이드 충격요법을 도중에 중단한 경우가 루푸스 신염의 재발과 연관된 독립적인 위험인자로 조사되어 24개월간의 사이클로포스파마이드 충격요법 시행 여부가 관해유도에 있어서뿐만 아니라 재발의 감소에 있어서도 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다.

치료방법에 따른 관해 유도율은 사이클로포스파마이드 충격요법을 24개월간 시행받았을 경우, 94.3%의 환자에서 완전 혹은 부분관해가 유도되었으며 그 중 완전관해는 42.9%, 부분관해는 51.4%에서 유도된 것으로 조사된 반면, 사이클로포스파마이드 충격요법을 도중에 중단한 경우는 비록 이후에 아자시오프린이나 사이클로스포린을 투여하면서 면역억제치료를 유지하였으나 66.7%에서만 관해가 유도되고 33.3%에서는 치료에 반응이 없었으며 완전관해 유도율도 23.1%로 장기간의 사이클로포스파마이드 충격요법을 시행받은 군에 비해 낮은 것으로 조사되었다. 또한 관해유도 후 재발한 경우도 24개월간 사이클로포스파마이드 충격요법을 시행한 경우는 15.2%에서만 루푸스 신염이 재발 혹은 악화되는 것으로 조사된 반면, 도중에 중단한 경우는 50.0%의 환자에서 루푸스 신염이 재발 혹은 악화되는 것으로 조사되었으며 사이클로포스파마이드 충격요법을 중단한 후에 대체된 아자시오프린이나 사이클로스포린의 투여 여부나 투여기간 역시 관해 유도나 재발방지에 유의한 영향을 나타내지는 못하는 것으로 조사되었다.

이상의 결과로 볼 때, 사이클로포스파마이드 충격요법 후 루푸스 신염 환자의 79.7%에서 완전 혹은 부분관해가 유도되며 루푸스 신염 진단 당시의 신기능이 양호할수록, 그리고 가능한 한 조기에 24개월의 사이클로포스파마이드 충격요법을 시행할 경우에 관해의 가능성이 높아지며 관해유도 후에도 30.5%의 환자에서 루푸스 신염이 재발할 수 있으며 특히, 관해유도가 늦은 경우와 24개월간 사이클로포스파마이드 충격요법을 받지 않은 경우에 유의하게 재발률이 높은 것을 알 수 있었다.

결 론

루푸스 신염 환자에서 면역억제치료 후 그 임상경과에 대한 분석은 이전부터 보고되어왔으나 루푸스 신염의 관해와 재발에 대한 표준화된 기준에 의거하여 장기간의 사이클로포스파마이드 충격요법을 시행 받은 환자들을 대상으로 이루어진 연구는 드물다. 본 연구에서는 증식성 루푸스 신염의 관해와 재발을 규정하는 객관적인 기준²⁰⁾에 의거하여 사이클로포스파마이드 충격요법 시행 후 루푸스 신염의 임상 경과를 분석하였으며, 가능한 한 조기에 신기능이 양호하게 유지되는 상태에서 24개월간의 장기적인 사이클로포스파마이드 충격요법을 시행하는 것이 루푸스 신염의 관해유도에 필요하며, 또한 사이클로포스파마이드 충격요법을 통하여 빠른 관해를 유도하는 것이 루푸스 신염의 재발을 억제하는 데 중요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Boumpas DT, Austin HA, Fessler BJ, Balow JE, Klippel JH, Lockshin MD. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 1: Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary, and hematologic disease. *Ann Intern Med* 1995;122:940-50.
- 2) Austin HA, Balow JE. Natural history and treatment of lupus nephritis. *Semin Nephrol* 1999;19:2-11.
- 3) Rosner S, Ginzler EM, Diamond HS, Weiner M, Schlesinger M, Fries JF, et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. II. Cause of death. *Arthritis Rheum* 1982;25:612-9.
- 4) Karsh J, Klippel JH, Balow JE, Decker JL. Mortality in lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 1979; 22:764-9.
- 5) Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:299-308.
- 6) Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, Antonovich MM, Balow JE. Diffuse proliferative lupus nephritis: Identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney Int* 1984;25: 689-95.
- 7) Donadio JV, Holley KE, Ferguson RH, Ilstrup DM. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide. *N Engl J Med* 1978;299: 1151-5.
- 8) Austin HA, Klippel JH, Balow JE, le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986;314:614-9.
- 9) Boumpas DT, Austin HA, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992;340:741-5.
- 10) Gourley MF, Austin HA, Scott D, Yarboro CH, Vaughan EM, Muir J, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125:549-57.
- 11) Bansal VK, Beto JA. Treatment of lupus nephritis: a meta-analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis* 1997;29:193-9.
- 12) Grande JP. Mechanisms of progression of renal damage in lupus nephritis: pathogenesis of renal scarring. *Lupus* 1998;7:604-10.
- 13) Ioannidis JPA, Boki KA, Katsorida ME, Drosos AA, Skopouli FN, Boletis JN, et al. Remission, relapse, and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. *Kidney Intern* 2000;57:258-64.
- 14) Illei GG, Takada K, Parkin D, Austin HA, Crane M, Yarboro CH, et al. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy: long-term followup of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. *Arthritis Rheum* 2002;46:995-1002.

- 15) Ciruelo E, de la Cruz J, Lopez I, Gomez-Reino J. Cumulative rate of relapse of lupus nephritis after successful treatment with cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1996;39:2028-34.
- 16) El Hachmi M, Jadoul M, Lefebvre C, Depresseux G, Houssiau FA. Relapses of lupus nephritis: incidence, risk factors, serology and impact on outcome. *Lupus* 2003;12:692-6.
- 17) Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter]. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
- 18) Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992;35:630-40.
- 19) Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39:363-9.
- 20) Boumpas DT, Balow JE. Outcome criteria for lupus nephritis trials: A critical overview. *Lupus* 1998;7:622-9.
- 21) Austin HA, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE. High-risk features of lupus nephritis: importance of race and clinical and histological factors in 166 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1620-8.
- 22) Conlon PJ, Fischer CA, Levesque MC, Smith SR, St Clair EW, Allen NB, et al. Clinical, biochemical and pathological predictors of poor response to intravenous cyclophosphamide in patients with proliferative lupus nephritis. *Clin Nephrol* 1996;46:170-5.
- 23) Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, Reichlin M, Evans J, Rohde RD. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. *Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Am J Kidney Dis* 2000;35:904-14.
- 24) Mok CC, Ho CT, Chan KW, Lau CS, Wong RW. Outcome and prognostic indicators of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with sequential oral cyclophosphamide and azathioprine. *Arthritis Rheum* 2002;46:1003-13.
- 25) Austin HA, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histologic data. *Kidney Int* 1994;45:544-50.