

## 미만성 증식성 낭창성 신염의 임상상 및 예후인자

연세대학교 의과대학 내과학교실, 신장질환연구소, 류마티스내과\*

송현용 · 황재하 · 노현정 · 류동렬 · 유태현 · 송영수 · 김주성 · 노현진  
신석균 · 이찬희\* · 최규현 · 이수곤\* · 하성규 · 이호영 · 한대석

### (요 약)

전신성 홍반성 낭창의 이환율 및 사망률에 가장 영향을 주는 것은 낭창성 신염이며 이중 가장 빈도가 높은 경우는 미만성 증식성 낭창성 신염이나 치료가 어렵고 예후가 나쁜 것으로 알려져 있다. 이에 연구자들은 1986년 3월부터 1997년 8월까지 연세의료원 신촌세브란스병원에서 낭창성 신염으로 진단받은 환자 91명중 신생점으로 미만성 증식성 낭창성 신염으로 진단받고 12개월 이상 추적 관찰이 가능했던 36명을 대상으로 치료에 따른 임상결과에 따라 임상상, 생화학적, 면역학적 및 병리학적 인자에 대해 후향적으로 조사하였다.

- 1) 대상환자의 평균연령은 27.4(15-46)세였고, 평균 추적 관찰기간은 51개월이었다.
- 2) 낭창성 신염은 전신성 홍반성 낭창을 진단받은 후 평균 9.7(0-94)개월 뒤 발생하였으며, 신염 유병 기간은 39.2(2-188)개월이었다.
- 3) 프레드니솔론 단독 치료 9예, 프레드니솔론과 cyclophosphamide 경구 투여군 5예, 프레드니솔론과 cyclophosphamide 정주 치료군 15예, 혈장교환술 후 프레드니솔론과 cyclophosphamide 정주 투여군 5예, 프레드니솔론과 cyclophosphamide 정주 투여 후 경구 투여군 2예였다.
- 4) 신염의 진단당시 혈청 크레아티닌은 1.6mg/dl, 단백뇨 4,873mg/day, anti-DNA antibody 양성율은 81%, 고혈압은 13예에서 있었다.
- 5) 활성도 지표는 10.4(3-20), 만성도 지표는 2.8(0-10)였다.
- 6) 치료 후 낭창성 신염은 5예에서 완치되었고, 신기능이나 신증후군이 호전된 경우가 9예, 유지된 경우가 10예, 악화된 경우가 12예였고 이중 말기 신부전으로 이완된 환자는 5예, 사망한 경우가 6예였다.
- 7) 5년 신장 기능 유지율은 80%였으며 치료방법에 따른 차이는 없었다.
- 8) 치료 반응군에 비해 치료에 반응하지 않는 군에서 신염 발생까지의 기간이 길었으며(3.1개월 vs 13.8개월), 혈청크레아티닌수치(0.9mg/dl vs 1.9mg/dl)가 높았다.
- 9) 치료에 따른 합병증으로는 감염이 6예, 대상포진이 2예, 무혈관성골괴사 3예, 백내장 2예였다.

이상의 결과로 미만성 증식성 낭창성 신염의 치료에 대한 반응은 전신성 홍반성 낭창 발병 후 신염 발생까지의 기간과 진단시 또는 치료 시작시 고질소혈증이 관련이 있으며 보다 많은 환자를 대상으로 한 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

\* 본 연구는 제50차 추계내과학술대회에서 발표하였음.  
책임저자: 최규현 서울시 서대문구 신촌동 134번지  
연세대학교 의과대학 내과학교실  
Tel: 02)361-5437, Fax: 02)393-6884  
E-mail: khchoi6@yumc.yonsei.ac.kr

### 서 론

전신성 홍반성 낭창(systemic lupus erythemato-

sus)은 면역 복합체와 보체의 상호 작용에 의하여 병변이 발생되며 유전학적, 면역학적, 호르몬 혹은 환경 요인에 의해 여러 종류의 자가 항체 형성과 이로 인한 면역 반응에 의해 인체의 여러 장기가 침범되는 자가 면역성 질환이다. 이 질환의 경과중 신장, 중추 신경계 및 심장의 침범은 예후에 중요한 영향을 미치며 특히 신장의 침범은 약물의 투여에 의하여 중상의 완화를 보이며 환자의 이환율 및 사망률에 가장 큰 영향을 미친다.

낭창성 신염은 병의 경과중 임상적으로 혈뇨, 단백뇨, 혈청 크레아티닌의 상승 등의 이상소견을 보일 때 의심할 수 있는데 초기에 환자의 3-9%, 관찰 기간 중 35-90% 정도에서 발생하나 임상적으로 증상이 없는 경우라도 조직학적 이상소견은 거의 100%에서 나타난다<sup>1)</sup>. 낭창성 신염의 분류는 병리학적 소견에 따라 세계 보건 기구(WHO) 분류에 의해 5가지로 나누고 있으며 유형에 따라 임상 소견, 경과, 치료 및 예후가 다르고 이중 제 4형인 미만성 증식성 낭창성 신염은 빈도가 가장 높으나 치료가 어렵고 예후가 나쁜 것으로 알려져 있다.

이에 저자들은 신생검을 시행하여 미만성 증식성 낭창성 신염으로 진단받고 12개월 이상 추적 관찰이 가능했던 환자를 대상으로 치료에 대한 반응에 따라 그들의 임상상, 생화학적 지표, 면역학적 지표 및 병리학 소견을 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

1986년 3월부터 1997년 8월까지 연세의료원 신촌 세브란스 병원에서 전신성 홍반성 낭창으로 치료를 받았던 환자중 임상적으로 미국 류마치스 학회(American Rheumatism Association)의 기준<sup>2)</sup>에 따라 낭창성 신염의 소견이 있었던 91명중 신생검을 시행한 76명의 환자에서 미만성 증식성 낭창성 신염의 조직학적 소견을 보이며 6개월 이상 치료와 12개월 이상 추적 관찰이 가능했던 환자 36명을 대상으로 하였다.

### 2. 연구

낭창성 신염은 1982년 제정된 미국 류마치스 학회(American Rheumatism Association)의 기준<sup>2)</sup>에 따라 다른 신장 질환이 없이 소변검사(Albustix)상 단백

뇨가 지속적으로 양성으로 검출되거나 24시간 뇨단백이 500mg 이상인 경우, 비정상적인 뇨 침사의 검출 혹은 현미경적 혈뇨로 고배율 검사에서 적혈구가 5개 이상인 경우로 하였다. 낭창성 신염에 합당한 소견을 보이는 환자에서 경피적 신생검을 시행하여 세계 보건 기구의 분류에 따른 조직학적 변화로 제 4형 미만성 증식성 낭창성 신염을 진단하고 이들의 활동성 지수(activity index), 만성화 지수(chronicity index)를 측정하였다. 임상소견으로 낭창성 신염 진단 당시의 성별, 연령, 낭창을 진단받고 낭창성 신염을 진단받기까지의 기간, 일반 뇨검사, 생화학적 검사, 혈청 보체 농도, 항-DNA 항체, 단백뇨, 크레아티닌 청소율, 치료에 따른 반응도 및 신염의 유병 기간 등을 후향적으로 관찰하였다.

고혈압은 2회 이상 측정된 혈압이 140/90mmHg 이상이거나 항고혈압제를 복용하고 있었던 경우로 정의하였고 신생검 당시의 혈청 크레아티닌이 1.4mg/dL를 초과한 경우를 고질소혈증으로 정의하였다. 치료에 대한 반응여부는 치료에 반응하는 군과 치료에 반응하지 않는 군으로 나누었으며 치료에 반응하는 군은 혈청 크레아티닌 상승치가 치료 기간중 2배 이상 증가하지 않거나 24시간 뇨검사에서 뇨단백이 1gm 미만이면서 치료 전에 비하여 증가치가 2배 미만인 경우로 하였으며<sup>3)</sup> 위에 조건에 합당하지 않은 경우를 치료에 반응하지 않는 군으로 정의하였다.

스테로이드 단독 투여군에는 스테로이드 충격 요법을 시행 받았거나 프레드니솔론을 경구로 투여한 경우를 모두 포함하였다. 스테로이드와 면역 억제제 병합 투여군은 스테로이드와 함께 면역 억제제를 같이 사용한 경우로 하였고 면역 억제제로 cyclophosphamide를 사용한 경우 정주 투여군은 NIH protocol에 따라 적어도 6개월 이상 치료 받은 경우에만 포함을 시켰으며 사용한 용량은 0.5-1.0gm/m<sup>2</sup>/month로 6개월간 치료 하였고 경구로 투여한 경우는 1-2mg/kg/day로 시작 하였고 추적 관찰기간동안에는 백혈구 숫자에 따라 용량을 조절하였고 역시 6개월 이상 치료받은 경우에만 포함시켰다.

통계처리는 각 군간의 비교는 chi-square test, t-test를 이용하였으며 신장 생존 유지율의 비교는 Kaplan-Meyer test를 이용하였고 결과는 p<0.05 이하를 유의가 있는 것으로 하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

1986년 3월부터 1997년 8월까지 본원에서 전신성 홍반성 낭창을 진단받은 환자 212명중 91명에서 낭창성 신염의 소견이 있었으며(43%), 그중 신조직 검사를 시행받고 치료를 6개월 이상 받았으며 12개월 이상 추적 관찰이 가능하였던 미만성 증식성 낭창성 신염 환자는 36명이었다. 이들의 평균 연령은 27.4세(15-46세)였고, 남녀의 비는 1:35로 여성에서 많았다. 전신성 홍반성 낭창을 진단받고 평균 9.7개월(0-94개월) 뒤에 신염이 발생하였으며 신염을 진단받고 치료하기까지의 평균 기간은  $1.02 \pm 2.14$ 개월이며 반응군과 비반응군에서 각각  $1.17 \pm 2.97$ 개월,  $0.32 \pm 1.12$ 개월로 의미있는 차이를 보이지 않았다. 치료 후 평균 추적 관찰 기간은 51개월이었다.

낭창성 신염의 평균 유병 기간은 39.2개월(2-188개월)이었고 신염 진단 당시에 고혈압은 13예(36%)에서 동반되어 있었다(Table 1).

혈청 크레아티닌치는  $1.6\text{mg/dL}$ ( $0.7-6.7\text{mg/dL}$ )로 정상보다 약간 증가된 소견을 보였고 항 DNA항체 양

Table 1. Clinical Findings of Patients with DPLN

n=36	
Mean age(years)	27.4(range: 15-46)
Male:Female	1:35
Duration from SLE to nephritis(months)	9.7(range: 0-94)
Nephritis duration(months)	39.2(range: 2-188)
Hypertension(%)	13(36%)
Follow-up duration(months)	51(range: 12-188)

DPLN: Diffuse Proliferative Lupus Nephritis

Table 2. Laboratory and Pathologic Findings of Patients

n=36	
C <sub>3</sub> (mg/dL)	28.5(range: 10-67)
C <sub>4</sub> (mg/dL)	10.9(range: 3-26)
Positivity of anti-DNA(%)	29(81)
Creatinine(mg/dL)	1.6(range: 0.7-6.7)
Urine protein(mg/day)	4,873(range: 150-45,600)
Activity index	10.4(range: 3-20)
Chronicity index	2.8(range: 0-10)

성율은 29예(81%), 평균 C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>는 각각  $28.5\text{mg/dL}$ ( $10-67\text{mg/dL}$ ),  $10.9\text{mg/dL}$ ( $3-26\text{mg/dL}$ )이었으며 저보체가의 빈도는 C<sub>3</sub>의 경우 31예(86%), C<sub>4</sub>의 경우 22예(61%)였고 4시간 뇨 단백은  $4,873\text{mg}$ ( $150-45,600\text{mg}$ )였으며 32예에서 활동성 지수 및 만성화 지수가 확인되었고 활동성 지수는  $10.4(3-20)$ , 만성화 지수는  $2.8(0-10)$ 이었다(Table 2).

대상 환자중 치료에 반응이 있었던 군은 24예(67%)였고 치료에 반응하지 않은 군은 12예(33%)였으며 추적 관찰 기간동안 치료에 반응 후 신염의 재발이 있었던 경우가 5예(21%)이었으며, 사망한 경우가 6명(17%)으로 이중 치료에 반응한 군에서 1예가 사망하였고 치료에 반응하지 않는 군에서 5예가 사망하였으며 말기 신부전으로 이완된 예가 5예(14%)였다(Table 3).

2. 치료 및 경과

프레드니솔론 단독 투여 9예, 프레드니솔론과 cyclophosphamide 경구 투여군 5예, 프레드니솔론과 cyclophosphamide 정주 투여군 15예, 혈장 교환술 후 프레드니솔론과 cyclophosphamide 정주 투여군 5예, 프레드니솔론과 cyclophosphamide 정주 투여 후 경구 투여군 2예로 cyclophosphamide가 포함된 치료를 받은 경우가 27예(75%)였다. 이들을 스테로이드 단독 치료군과 cyclophosphamide 병합 치료군으로 나누어 비교한 5년 신장 생존율은 76%와 83%로 두 군간의 차이는 없었으며 평균 신장 생존율은 80%였다(Fig. 1).

3. 각 군간의 비교 연구

치료에 반응을 보인 군과 비반응군 간의 임상상중 나이, 고혈압 동반여부, 신염 유병기간 및 면역 억제제가 포함된 치료를 받은 여부에는 차이가 없었으며 전신성 홍반성 낭창을 진단받고 낭창성 신염이 발생될 때까지의 기간이 치료에 반응이 있었던 군에서 평균

Table 3. Status of the Patients at the End of the Study

	Overall	Good outcome	Bad outcome
Under observation	18	14	4
Lost to follow up	12	9	3
ESRD	5		5
Death	6	1	5

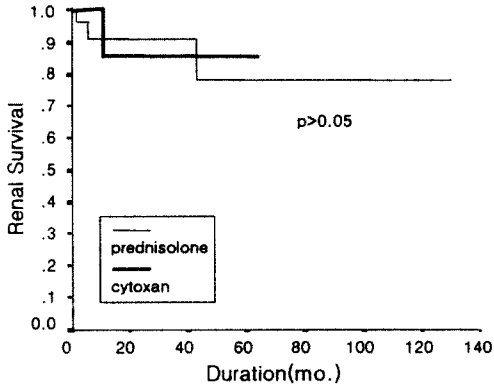


Fig. 1. Therapeutic response rate between treatment differences.

Table 4. Factors Affecting Therapeutic Response

	Responder (n=24)	Nonresponder (n=12)
<b>Clinical Findings</b>		
Age(years)	29.2	24.9
Hypertension(%)	7(29)	6(50)
SLE-Nephritis duration* (months)	3.1	13.8
Nephritis duration(months)	24.8	42.4
<b>Lab data</b>		
Creatinine*(mg/dL)	0.9	1.9
Urine protein(mg/day)	4,006	5,425
Anti-DNA titer(mg/dL)	122	395
C <sub>3</sub> (mg/dL)	27.0	32.6
C <sub>4</sub> (mg/dL)	10.9	11.2
CIC(mg/dL)	135.0	162.6
<b>Pathologic Findings</b>		
Activity index	10.2	11.6
Chronicity index	2.9	3.0
Including CY Treatment(%)	19(79)	8(67)

\*p<0.05

3.1개월로 비반응군의 13.8개월보다 짧았다. 낭창성 신염을 진단받을 당시의 24시간 뇨 단백 배설, 항 DNA 항체가, 혈청 보체치 및 순환 면역 복합체 수치 차이는 없었으나 혈청 크레아티닌 치는 치료 반응군에서 0.9mg/dL로 치료 비반응군의 1.9mg/dL보다 낮았다. 병리학적 소견인 활성도 지수 및 만성화 지수도 두 군간의 차이가 없었다(Table 4).

Table 5. Complications Related with Treatment

	n=12(%)
Herpes zoster	2(17)
Other infections	6(50)
Avascular necrosis	2(25)
Cataract	2(17)

#### 4. 치료에 따른 부작용

치료에 관련된 부작용은 12예(33%)에서 발생하였으며 대상포진 2예, 폐렴 2예, 폐결핵 2예, 요로감염 1예, 살모넬라 감염 1예로 감염이 8예(67%)로 가장 많았고 그 외에 무혈관성 골괴사 3예(25%), 백내장 2예(16%) 이었고 이중 1명은 대상 포진 및 백내장이 같이 동반되었다(Table 5).

#### 고 찰

전신성 홍반성 낭창은 면역 복합체와 보체의 활성화에 의해 생긴 여러 종류의 자가 항체가 신체의 여러 장기를 침범하여 다양한 임상 양상을 나타내는 자가 면역 질환으로 발병 혹은 진단은 20대에 최고의 빈도를 보이고 남녀비는 1:9 정도<sup>4)</sup>이다. 낭창의 활성도는 스테로이드와 면역 억제제 등의 사용으로 없어지고 이에 따라 낭창의 생존율이 증가됨에 따라 신장, 중추 신경계 혹은 심장의 침범이 환자의 예후에 중요한 인자가 되며 특히 신장의 침범은 적극적인 치료에 의해 호전이 가능하기 때문에 장기간의 유병률 및 생존율에 가장 중요한 영향을 미친다. 그러나 아직도 낭창성 신염은 전신성 홍반성 낭창의 주된 사망원인이 되고 있으며 생존율을 높이기 위한 적절한 치료 방침에 대해서는 정립이 되어있지 않은 상태이다.

낭창성 신염은 주로 사구체의 기저막에 있는 제 4형 교원질의 핵산에 대해 항체가 결합한 뒤 C<sub>3</sub>나 C<sub>1q</sub>가 결합하여 보체계가 활성화되며 면역 복합체와 보체가 사구체의 기저막이나 혈관 간질에 침착하여 신조직의 손상을 입힘으로써 발생한다. 신장 침범의 빈도는 그 기준에 따라 달라질수 있으며 임상적으로 단백뇨, 뇨침사, 비정상적인 신기능 등이 있는 경우가 35-90%까지 다양하게 보고되고 있고 신생검을 시행한 경우 그 빈도가 더 증가하여 90% 이상에서 신장의 이상을 보인다<sup>1)</sup>. 낭창성 신염의 빈도는 전신성 홍반성 낭창이

시작되고 1년 이내에는 WHO 분류중 제 4형인 미만성 증식성 낭창성 신염이 가장 많이 발생하며 추적 관찰 기간 중 제 4형이나 제 2형으로의 조직 소견 변화를 나타내는 경우가 많다<sup>5)</sup>. 본 연구에는 전신성 홍반성 낭창 환자의 43%에서 신염이 동반되어 있었으며 신생검을 시행한 환자중 미만성 증식성 낭창성 신염을 보인 경우가 64명중 36예(56%)로 가장 많았으며 이는 Kaufmann 등<sup>6)</sup>이 보고한 31%보다는 많았으나 Tateno 연구<sup>7)</sup>에서의 65%보다는 적었다.

낭창성 신염을 진단 받을 당시의 환자들의 평균 연령은 27.4세였고 전신성 홍반성 낭창이 발견되고 평균 9.7개월 뒤 낭창성 신염이 발병하였으며 이는 Donadio 등<sup>8)</sup>이 보고한 34개월에 비하여 짧은 것은 아마도 전신성 홍반성 낭창의 진단이 늦어졌기 때문으로 사료된다.

낭창성 신염의 활성도를 평가하는 지표로 혈청 크레아티닌 치, 24시간 단백 배설량, 크레아티닌 청소율, 항 DNA항체가, 혈청 보체치 및 면역 복합체가 제시되었으며 혈청 면역 복합체는 신염의 활동성과 중증도를 나타내는 지표이며 특히 C<sub>3</sub>는 C<sub>4</sub>보다 신염의 활동성과 관계가 깊다고 하였다. Schur 등<sup>9)</sup>은 낭창성 신염의 활성도가 혈청 항 DNA항체의 상승과 C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> 및 CH50의 보체치의 감소와 밀접한 관계가 있다고 하였으나 Austin 등<sup>10)</sup>은 예후의 예측인자로서 혈청 보체치는 유의성이 없다고 보고하였다. 항 DNA항체는 40-92%에서 나타나며<sup>27)</sup> 본 연구에서도 81%의 양성율을 보이고 있다. 낭창성 신염을 치료하기 전과 치료 후 항 DNA항체의 역치가 조사되었던 환자 16명을 대상으로 비교해 보면, 치료에 반응이 있었던 군에서 188mg/dL에서 60mg/dL로 감소하였고 치료에 반응이 없었던 군에서 50mg/dL에서 100mg/dL으로 증가하여 낭창성 신염의 활성도와 관련되는 경향을 보였으며 치료에 반응한 군과 치료에 반응이 없었던 군의 평균 항 DNA항체가는 122mg/dL와 395mg/dL로 나타났으나 통계적 유의성은 없었다.

낭창성 신염의 예후에 관계된 연구로 제 4형 미만성 증식성 낭창성 신염이 예후가 나쁘며 이증 고질소혈증이 있고 내과적 면역 복합체 침착이 있는 경우에 예후가 나쁘다<sup>11, 12)</sup> 고 하였다. Silva 등<sup>13)</sup>은 WHO 분류에서 비정상 검사소견의 빈도를 관찰하여 class가 높을수록 혈뇨, 단백뇨, 신장기능의 장애빈도가 높으며 신증후군은 미만성 증식성 신염에서 68%, 막성 신염에서 67%가 관찰됨을 보고하였고 나이, 성별, 인종과

같은 임상적 지표보다 검사실 지표가 예후와 더 관련이 있으며<sup>14, 15)</sup> 혈청 크레아티닌 치, 24시간 뇨 단백량, 크레아티닌 청소율, 항 DNA항체가 및 혈청 보체치가 관련되어 있으며 신증후군이 심할수록 신부전이 잘 동반되어 임상 경과가 불량하다<sup>15-17)</sup>고 하였으나 Appel 등<sup>18)</sup>은 비신증후군보다 신증후군에서 신생존율이 더 불량하였지만, 완전 관해를 보인 경우 그렇지 않은 경우보다 신생존율이 더 좋은 결과를 보인다고 하였으며 조직형에 따른 예후가 적절한 요법으로 호전시킬수 있으며 면역 억제 요법이 환자의 예후 인자에 영향을 준다는 보고도 있어 적절한 면역 요법 및 보존적 치료가 예후에 중요하다. 예후를 결정함에 있어서 신생검으로 조직학적 변화를 관찰하여 조직학적 분류와 만성도 및 활성도가 지표로 이용되고 있으며 WHO 분류는 사구체의 조직학적인 소견만으로 분류하였으므로 급성 염증 반응과 만성 가역적인 변화에 대한 소견이 정확하게 반영되어 있지 않으므로 사구체 이외의 신세뇨관, 간질 조직, 혈관 등의 병리소견을 같이 사용하여 예후 판정에 이용하고 있다. 만성화 지수가 높은 경우 즉 광범위한 사구체 경화증, 섬유성 반월 형성, 세뇨관 위축 및 간질의 섬유화가 있는 경우 만성 신부전으로 이행할 가능성이 높으며 활동성 지수는 치료를 시행했을 때 가역적인 부분을 대변하는 것으로 알려져 있으나<sup>10, 11, 14)</sup> 일부에서는 만성화 지수 및 활성도 지수가 WHO 분류와 유의있는 차이가 없으며 만성화를 시사하는 소견들이 예후 예측인자로서 유용하지 않다는 보고<sup>28)</sup>도 있고 Mitjavila 등<sup>23)</sup>은 항 DNA항체의 상승 및 CH 100의 감소가 증식성 신염의 지표가 되며 WHO 분류시 제 3형 및 제 4형과 만성화 지수가 높은 경우 예후가 나쁘다고 하였으며 Mosca 등<sup>29)</sup>은 미만성 증식성 신염에서 만성 병변이 신생존율과 관련이 있으나 활동성 병변 및 다른 임상적, 혈액학적 지표 및 면역적 지표는 예후와 관련이 없다고 하였고 Cameron 등<sup>19)</sup>은 장기간의 추적으로 각 군간의 차이가 없다고 보고하였다. 국내에서도 김 등<sup>3)</sup>은 연령, 활동성 지수, 만성화 지수, 병합 치료 여부는 환자의 치료 결과에 유의있는 영향을 미치지 못했으며 단지 만성 신부전으로 진행된 4명의 환자에서 만성화 지수가 높았고 평균 추적 관찰 기간이 짧았으며 조기 치료로 적극적인 병합요법을 받은 환자수가 적다는 결론만을 내렸다. 본 연구에서 환자들의 평균 혈청 크레아티닌치는 1.6mg/dL로 이미 신염 진단시 신장 기능이 떨어져 있음을 알수 있었으

며 치료에 반응하지 않는 군에서 1.9mg/dL로 치료에 반응한 군의 0.9mg/dL보다 높음을 알수 있었고 이는 다른 보고와 같이 고질소혈증 혹은 신기능의 저하가 예후에 관련됨을 나타낸다. 또한 전신성 낭창성 홍반을 진단받고 낭창성 신염이 발생한 기간이 치료에 반응한 군에서 3.1개월로 치료에 반응하지 않은 군의 13.8개월보다 짧았는데 이는 신염의 발견이 늦게 되거나 병변이 더욱 진행된 상태에서 발견되어 치료에 반응을 하지 않는 것으로 생각된다. 반면, 낭창성 신염의 예후를 예측하는데 있어 임상적 지표나 검사실 지표 및 병리학적 지표가 도움이 되지는 않았다.

낭창성 신염의 예후에 영향을 줄수 있을 것으로 생각되는 치료 방법에 대한 비교는 아직 이견이 많은 상태이다. 세포 독성 약제의 정맥 요법 후 유지 요법의 필요성에 대한 연구로 Dimitrios 등<sup>20)</sup>은 스테로이드 충격 요법만 받은 군이 단기 cyclophosphamide 충격 요법군보다 혈청 크레아티닌이 두배로 되는 시간이 더 빨랐으며 장기 cyclophosphamide 충격 요법군이 단기 투여군보다 신기능 장애가 가속화될 가능성이 적다고 주장하였고 국내 보고<sup>30)</sup>에서도 cyclophosphamide 요법이 완전 관해에 스테로이드 단독 요법보다 더 우수한 것으로 보고하고 있다. Donadio 등<sup>8)</sup>은 고용량의 스테로이드 단독 사용군과 cyclophosphamide 및 저용량의 스테로이드 사용군에서 사망률의 차이는 없었으나 병합요법군에서 낮은 재발율과 높은 신장 생존율을 보고하였고 신부전에 대한 독립적 변수로 항 DNA 항체가, 소변의 단백 배설량, 빈혈 및 젊은 나이 등이 관련되며 이들 변수를 교정했을 때 WHO 분류는 중요하지 않다<sup>21)</sup>고 하였다. 그러나 Steinberg 등<sup>22)</sup>은 스테로이드 단독 투여군과 cyclophosphamide 병합투여군 간의 신장 생존율은 차이가 없다고 보고하였으며 본 연구에서도 cyclophosphamide 병합투여가 치료의 반응여부를 결정짓지 못했으며 스테로이드 단독 치료군과 병합 요법군간의 신장기능 유지율에는 큰 차이를 보이지 않았다.

혈장 교환 수혈을 시행하여 혈장내에서 조직의 손상을 일으키는 항원, 항체 및 면역 복합체를 제거할수 있는데 이 경우 단독으로는 항 DNA 항체의 rebound 때문에 치료 중단시 효과가 떨어지므로 세포 독성 약제인 cyclophosphamide, azathioprine 및 vincristine과 같이 사용시 보조적인 효과를 볼수 있으며 약 80% 정도에서 면역학적 임상적 호전을 볼수 있다.

낭창성 신염의 5년 신장 생존율은 Dimitrios 등<sup>20)</sup>이 52-85%(평균 66%), Valeri 등<sup>24)</sup>이 80%로 보고하고 있으며 말기 신부전으로의 이행율은 20% 정도이며 Neumann 등<sup>25)</sup>은 5년 후 말기신부전으로 이행하는 위험도가 제 3형인 경우 0%, 제 4형인 경우 9%, 제 5형인 경우 16%라고 하였다. 본 연구에서도 추적 관찰기간동안 말기 신부전으로 이행한 경우가 5명으로 14%의 빈도로 나타나 다른 연구와 비슷하게 나타났다. 치료에 따른 차이를 비교해 보면 치료에 반응한 군과 치료에 반응하지 않은 군에서 cyclophosphamide가 포함된 병합투여의 빈도는 79%와 67%로 치료 반응군에서 약간 높았으나 통계적 유의성은 없었으며 5년 신장 유지율도 스테로이드 단독 투여군에서 76%, 병합투여군에서 83%로 차이가 없었다. 낭창성 신염의 치료 목표는 단기적으로는 신염의 활성도를 줄이고 장기적으로는 만성 신부전으로 이행하는 것을 줄이는 것이므로 단기 추적 관찰과 함께 장기 추적 관찰로 치료 효과를 평가하는 것이 필요할 것으로 사료된다.

Wallace 등<sup>15)</sup>은 전신성 홍반성 낭창의 사망원인중 신질환에 의한 경우가 32%, 감염이 26%를 차지하며 2년을 기준으로 하여 초기에는 활동적인 낭창 및 패혈증이 많고 후기에는 혈관질환이 많다고 보고하였고 Donadio 등<sup>21)</sup>은 모든 WHO 분류군에서 심혈관계 질환에 의한 사망이 48%이며 다음으로 감염, 신부전 및 암에 의한 사망이라고 하였다. 본 연구에서도 추적 관찰기간동안 사망한 경우가 6명으로 치료 반응군에서 1명, 치료에 반응하지 않은 군에서 5명이었고 활동성 낭창으로 인한 사망이 2예, 감염에 의한 패혈증으로 사망한 경우가 3예로 대부분을 차지하였다.

치료에 따른 합병증은 스테로이드나 면역 억제제에 의한 부작용에 의해 다양하게 나타나고 감염에 의한 합병증이 가장 많으며 무혈관성 골괴사는 보고자에 따라 많게는 52%까지 관찰되며 주로 대퇴 골두에 발생하는데 혈관 경련, 혈관염 또는 스테로이드 치료가 허혈이 있는 미세혈관을 막음으로써 생기며 통계적 의의는 없지만 Raynaud 현상과 혈관염이 있는 환자에서 잘 생긴다는 보고<sup>26)</sup>가 있다. 본 연구에서 치료에 따른 합병증은 모두 12예(33%)에서 발병하였으나 주로 병합 투여군에서 발생하였고 대상포진 2예, 폐렴 2예, 폐결핵 2예, 요로감염 1예, 살모넬라 감염 1예로 감염이 8예(67%)로 가장 많았고 그 외에 무혈관성 골괴사 3예(25%), 백내장 2예(16%)이었고 이중 1명은 대상 포

진 및 백내장이 같이 동반되었다.

본 연구의 결과로 낭창성 신염증 미만성 증식성 낭창성 신염의 예후에 영향을 주는 것은 신염 진단 당시의 신기능이 정상이며 신염의 발병기간이 짧을수록 예후가 좋은 것을 알수 있었고 면역 억제제 등의 적극적인 병합요법이 치료 반응과는 상관이 없음을 알수 있었으나 이 연구에서 혈청 크레아티닌치에 따라 치료의 방법이 다르지 않고 또한 cyclophosphamide를 포함한 병합 요법군을 단기 치료군과 장기 치료군으로 구별하여 비교하지 못해 앞으로 낭창성 신염의 치료에 더 많은 환자를 대상으로 하여 protocol화한 전향적 무작위적 이중 맹검법에 따른 스테로이드 단독 투여군과 면역 억제제를 사용한 복합 치료군의 치료 효과 및 병합 요법군의 단기 치료와 장기 치료의 효과를 비교 분석하여 미만성 증식성 낭창성 신염의 예후를 결정하는 좀더 정확한 인자를 알아보고 면역 억제제 사용으로 인한 여러 부작용에 대한 연구 및 세포 독성이 나타나지 않는 적절한 양의 결정이 중요할 것으로 사료된다.

= Abstract =

### Clinical Outcome and Prognostic Factors of Biopsy-proven Diffuse Proliferative Lupus Nephritis

Hyun-Yong Song, M.D., Jae-Ha Hwang, M.D.  
Hyun-Jung Roh, M.D., Dong-Ryeol Ryu, M.D.  
Tae-Hyun Yoo, M.D., Young-Su Song, M.D.  
Joo-Seong Kim, M.D., Hyunjin Noh, M.D.  
Suk-Kyun Shin, M.D., Chan-Hee Lee, M.D.\*  
Kyun-Hun Choi, M.D., Soo-Kon Lee, M.D.\*  
Sung-Kyu Ha, M.D., Ho-Yung Lee, M.D.  
and Dae-Suk Han, M.D.

Division of Nephrology, Division of Rheumatology\*,  
Department of Internal Medicine, Institute of Kidney  
Disease, Yonsei University College of Medicine

Lupus nephritis is a major cause of morbidity and mortality arising from systemic lupus erythematosus. It is generally acknowledged that the presence of diffuse proliferative lupus nephritis(DPLN) is highly predictive of a poor prognosis in terms of renal and patient outcome on survival. The objective of this study was to evaluate the clinicopathologic characteristics, renal outcome according to therapeutic regimen, and prognostic factors of biopsy-proven diffuse proliferative lupus nephritis. Among the biopsy-proven lupus nephritis pa-

tients who were admitted to Yonsei University Medical Center from January 1986 to June 1997, 36 patients who were diagnosed DPLN by renal biopsy and treated for at least 6 months and regularly followed-up for at least 12 months were included. We retrospectively reviewed the medical recorders. Patients were treated with steroid regimen with or without cyclophosphamide. According to the therapeutic response, patients were divided into two groups: a therapeutic response group(n=24), and a therapeutic non-response group(n=12). The mean age of the patients was 27.4 years and the mean follow-up duration was 51 months. Lupus nephritis developed at a mean 9.7 months after SLE diagnosis and mean duration of nephritis was 39.2 months. Mean serum creatinine was 1.6mg/dL, 24 hour proteinuria was 4,873mg, and anti-DNA antibody was positive in 81% of patients at the time of renal biopsy. Activity index and chronicity index were 10.4 and 2.8, respectively. Overall 5 year renal survival rate was 75% and no difference between steroid single therapy and cyclophosphamide combination therapy was observed. Factors affecting therapeutic response included delayed development of nephritis(3.1 vs 13.8 months,  $p<0.05$ ) and elevated serum creatinine level(0.9 vs 1.9mg/dL,  $p<0.05$ ), which were associated with poor therapeutic response. Other clinicopathologic, biochemical and immunologic parameters were not different between the therapeutic response group and the therapeutic non-response group. In conclusion, delayed development of lupus nephritis and elevated serum creatinine at nephritis presentation are poor prognostic factors of DPLN, but further randomized prospective study(including divided cytoxan intravenous pulse therapy and oral therapy, with long-term follow-up) is necessary.

**Key Words:** Diffuse proliferative lupus nephritis, Prognostic factor, Treatment modality, Outcome

### 참고문헌

- 1) McClaskey RT: The value of the renal biopsy in lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 25:867-875, 1982
- 2) Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al.: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25:1271-1277, 1982
- 3) 김지훈, 강경원, 강종명, 박문향: 낭창성 신염의 임상 및 병리학적 연구: 예후 인자들에 관한 연관성 분석. *대한신장학회지* 13:533-546, 1984
- 4) Barlow JE, Austin HA, Moenz LR, Joyce KM, et al.: Effect of treatment on evolution of renal

- abnormalities in lupus nephritis. *N Engl J Med* 311:491-495, 1981
- 5) Baldwin DS, Gluck MC, Lowenstein J, Gallo G : Lupus nephritis: Clinical course as related to morphologic forms and their transitions. *Am J Med* 62:12-30, 1977
  - 6) Kaufmann LD, Gomez Reino JJ, Heinecke HH, Gorovec DD : Male lupus, retrospective analysis of clinical and laboratory features of 52 patients with a review of the literature. *Seminars Arthritis Rheum* 18:189-197, 1989
  - 7) Tateno S, Hiki Y, Hamaguchi K, Tsuchida H, et al. : Study of lupus nephritis in males. *QJ Med* 81:1031-1039, 1991
  - 8) 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* 299:1151-1155, 1978
  - 9) Schur PH, Sandson J : Immunologic factors and clinical activity in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 278:533-538, 1968
  - 10) Austin HAI, Dimitrios T, Boumpas Ellen MV, James EB : Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: Contributions of clinical and histologic data. *Kidney Int* 45:544-550, 1994
  - 11) Austin HA, Klippel JH, Balow JE, et al. : Therapy of lupus nephritis: Controlled trial of prednisolone and cytotoxic agents. *N Engl J Med* 314:614-619, 1986
  - 12) Adler SG, Cohen AH, Glasscock RJ : Secondary glomerular disease. In Brenner BM, Rector FC Jr eds. : The Kidney, 5th edition, WB Saunders, Philadelphia, pp1498-1516, 1996
  - 13) Silva FG : The nephropathies of systemic lupus erythematosus. In Wallane DJ Dubois EL eds. Dubois' lupus erythematosus. 3rd ed. p 105, Philadelphia, Lea and Feibiger, 1987
  - 14) Austin HA, Moenz LR, Joyce KM, et al. : Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. *Am J Med* 75:382-391, 1983
  - 15) Wallace DJ, Podell TE, Weiner JM, et al. : Lupus nephritis Experience with 230 patients in a private practices from 1950-1980. *Am J Med* 72:209-220, 1982
  - 16) Pillemer SR, Austin HA, Tsokos GC, et al. : Lupus nephritis: Association between serology and renal biopsy. *J Rheumatol* 15:284-288, 1988
  - 17) Whiting O'Keefe Q, Henke JE, Shearn MA, et al. : The information content from renal biopsy in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 96:718-723, 1982
  - 18) Appel GB, Cohen DJ, Pirani CL, Meltzer JI, Estes D : Long-term follow-up of patients with lupus nephritis. *Am J Med* 83:877-885, 1987
  - 19) Cameron JS, Turner DR, Ogy CS, Williams DG, et al. : Systemic lupus erythematosus: A long-term study. *QJ Med* 189:1-24, 1979
  - 20) Dimitrios TB, Austin HAI, Ellen MV, John HK, et al. : Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 340:741-745, 1992
  - 21) Donadio JV Jr, Hart GM, Bergstralh EJ, Holley KE : Prognostic determinants in lupus nephritis: A long-term clinicopathologic study. *Lupus* 4:109-115, 1995
  - 22) Steinberg AD, Steinberg SC : Long term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that included cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. *Arthritis Rheum* 43:945-950, 1991
  - 23) Mitjvavilia F, Pac V, Moga I, Poveda R, et al. : Clinicopathologic correlations and prognostic factors in lupus nephritis. *Clin Experiment Rheum* 15:625-631, 1997
  - 24) Valeri A, Radhakrishnam R, Estes D, D'Agati V, et al. : Intravenous pulse cyclophosphamide treatment of severe lupus nephritis: A prospective five-year study. *Clin Nephrol* 42:71-78, 1994
  - 25) Neumann K, Wallace DJ, Azen C, et al. : Lupus in 1980s: III. influence of clinical variables, biopsy and treatment on the outcome in 150 patients with lupus nephritis seem at single center. *Seminar Arthritis Rheum* 25:47-55, 1995
  - 26) Klippel JH, Gerber LH, Pollak L, Decker JL : Avascular necrosis in systemic lupus nephritis, silent symmetric osteonecrosis. *Am J Med* 67:83-87, 1979
  - 27) Weinstin A, Borrdwell B, Stone B, Tibetts C, Rothfield NF : Antibodies to native DNA and serum complement(C<sub>3</sub>) level: Application to diagnosis with classification of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 74:206-212, 1983
  - 28) 이문형, 정동균, 함영환, 최규현, 이호영, 한대석, 이광훈, 정현주, 최인준 : 낭창성 신염의 임상 및 병리학적 고찰. *대한신장학회지* 7:315-322, 1988
  - 29) Mosca M, Pasquariello A, Tavoni A, et al. : Predictors of renal outcome in diffuse proliferative glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 6:371-378, 1997
  - 30) 김원, 박재용, 이창환, 박성광, 강성귀 : 루푸스 신염의 임상적 연구. *대한신장학회지* 12:588-597, 1993