

신조직 검사로 입증된 루푸스 신염에 대한 치료 효과 및 예후 인자에 대한 후향적 연구

연세대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실*

이찬희 · 서창희 · 이충원 · 이원기 · 이지수 · 박용범 · 송정식
송창호 · 정현주* · 최규현 · 이호영 · 한대석 · 이수곤

— Abstract —

Therapeutic Outcome and Prognostic Factor of Biopsy-Proven Lupus Nephritis -Retrospective Analysis

Chan Hee Lee, Chang Hee Suh, Choong Won Lee, Won Ki Lee,
Jisoo Lee, Yong Beom Park, Jung Sik Song, Chang Ho Song,
Hyeon Joo Jeong*, Kyu Hun Choi**, Ho Young Lee**,
Dae Suk Han**, and Soo Kon Lee

*Division of Rheumatology and Nephrology**, Department of Internal Medicine,
Department of Pathology*, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Objectives : To evaluate the clinicopathologic character, therapeutic outcome, and prognostic factor of biopsy-proven lupus nephritis.

Methods : Biopsy proven lupus nephritis patients who were admitted at Yonsei Medical Center from January 1986 to June 1997 were included in this study. We retrospectively reviewed the medical records. Patients were treated with steroid regimen with or without cyclophosphamide. According to the therapeutic response, patients were divided into two groups: therapeutic response group and therapeutic nonresponse group.

Results : The results are as follows;

<접수일 : 1998년 6월 26일, 심사통과일 : 1998년 12월 28일>

*통신저자 : 이 수 곤
서울특별시 서대문구 신촌동 134번지
연세대학교 의과대학 내과학교실

1. Among 68 biopsy-proven lupus nephritis cases, 54 patients who were treated at least 6 months were included in this study.
2. The mean follow up duration was 51 months. Mean serum creatinine was 1.4mg/dl, 24-hour proteinuria was 4,868mg, and anti-DNA antibody was positive in 76% at the time of renal biopsy.
3. Diffuse proliferative nephritis was the most common pathologic findings(32 cases, 59%). Activity index was highest in diffuse proliferative nephritis.
4. Overall 5-year renal survival rate was 25% and there was no difference between steroid single therapy and cyclophosphamide combination therapy. In diffuse proliferative nephritis, 5-year renal survival rate was 18% and there was no difference according to treatment.
5. Factor affecting therapeutic response was pathologic classification; diffuse proliferative nephritis was associated with poor therapeutic response(p=0.032).
6. Six patients(11%) progressed to end stage renal disease.
7. Major complications with treatment were infections including herpes zoster.

Conclusion : In our series of lupus nephritis, diffuse proliferative nephritis was poor prognostic factor.

Key Words : Lupus nephritis, Therapeutic outcome, Prognostic factor

서 론

전신성 홍반성 루푸스는 여러 종류의 자가항체형성과 이로 인한 면역반응에 의해 인체의 여러 장기가 침범되는 질환이다. 이 질환의 경과 중 신장, 중추신경계 및 심장의 침범여부가 예후에 중요한 영향을 미치는데 특히 신장의 침범은 약물의 투여로 증상의 완화를 보이는 경우 말기 신부전으로의 진행을 억제할 수 있다.

루푸스 신염의 분류는 여러 가지 방법이 제시되었으나, 병리조직학적 특징이 사구체를 포함하여 세뇨관, 간질조직 및 혈관 등의 신장구조물에 침범하여 나타나므로 이들의 광학, 면역 형광 및 전자현미경 소견을 포함하여 분류한 WHO 분류법이 신병변의 정도와 임상경과 및 예후를 예측하고 치료방법을 결정하는데 가장 좋은 지침이 되어왔다¹⁾. 따라서 루푸스 신염의 생존율을 높이기 위해서는 경미한 루푸스 신염의 조기진단과 함께 병리소견에 따른 적절한 치

료가 중요하나, 신조직 검사로 확인된 루푸스 신염에 관한 국내의 문헌보고는 미미한 상태이다^{2,5)}. 이에 저자들은 신조직 검사를 시행한 루푸스 신염 환자를 WHO 분류법에 따라 비교하여 각각의 조직학적 분류에 따른 임상적 특징과 치료법의 효과를 알아보았다.

대상 환자 및 연구 방법

1. 대상환자

1986년 1월부터 1997년 6월 사이에 전신성 홍반성 루푸스로 진단 받은 환자 중 루푸스 신염의 소견이 있었으며, 그 중 신조직 검사를 시행 받고 6개월 이상 추적관찰이 가능하였던 환자를 대상으로 하였다.

2. 방법

루푸스 신염은 1982년 제정된 American College of Rheumatology의 기준으로⁶⁾ 24시간 뇨단백이 500mg 이상이거나, 비정상적인 요 침사의 검출이 있

는 경우로 하였다. 루푸스 신염에 합당한 소견이 보이는 환자에서 신조직 검사를 시행하여 활동성 지수, 만성화 지수를 측정하였고, WHO 분류에 따른 조직학적 변화를 미소변화, 매산지움 증식성 신염, 국소성 증식성 신염, 미만성 증식성 신염, 막성 신염으로 분류하였다⁷⁾.

임상소견으로는 루푸스 신염 진단 당시의 성별, 연령, 루푸스를 진단 받은 후 루푸스 신염을 진단받기까지의 기간, 단백뇨, 혈청 보체농도, 항 DNA 항체, 크레아티닌 청소율, 혈청노소 및 크레아티닌치, 치료에 대한 반응도 등을 분석하였다.

치료에 대한 반응여부에 따라 치료에 반응하는 군과 치료에 반응하지 않는 군으로 나누었다. 치료에 반응하는 군은 혈청 크레아티닌 상승이 치료 전에 비해 2배 미만이거나, 24시간 뇨검사에서 노단백이 1g 미만이면서 치료 전에 비하여 증가 정도가 2배 미만인 경우로 하였으며, 위의 조건에 합당하지 않는 경우를 치료에 반응하지 않는 군으로 정의하였다⁴⁾. 또한 신장 생존 기간은 신대체 요법(renal replacement therapy)이 필요하기 전까지의 기간으로 정의하였다.

스테로이드 단독 치료군에는 스테로이드 충격요법을 시행 받았거나, 프레드니솔론을 경구로 투여한 경우를 모두 포함하였다. 스테로이드와 면역억제제 병합 치료군은 스테로이드와 함께 면역억제제를 같이 사용한 경우로 하였다. 면역억제제로 cyclophosphamide를 사용한 경우 정주치료군은 NIH protocol에 따라 적어도 6개월 이상 치료 받은 경우에만 포함을 시켰으며 사용한 용량은 cyclophosphamide 0.5-1.0g/m²/month×6month)였고, 경구로 투여한 경우에는 cyclophosphamide를 1-2mg/day로 시작하였으며, 추적치료기간 동안에는 백혈구 숫자에 따라 용량을 조절하였고 역시 적어도 6개월 이상 치료 받은 경우에만 포함시켰다.

통계방법으로는 SPSS(statistical package for the social science) package program을 사용하였다. 각 군 사이의 성별, 항 DNA 항체 양성율, WHO class, 치료 방법의 비교에는 Chi-square test를 사용하였고, 나이, 혈청 크레아티닌, 24시간 단백뇨, 활성도, 만성도 비교를 위한 통계처리로 t-

test를 이용하였으며, 치료전과 치료후의 항 DNA 항체의 변화는 Wilcoxon signed rank t-test를 이용하였고, 5년 신장 생존 유지율의 비교는 Kaplan-Meyer test를 이용하였으며, p값은 0.05 이하를 의미 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 대상환자의 특성

1986년 1월부터 1997년 6월까지 본원에서 전신성 홍반성 루푸스로 진단받은 환자 200명 중 91명에서 루푸스 신염의 소견이 있었으며, 그 중 신조직 검사를 시행 받고 치료를 6개월 이상 받았으며 추적관찰이 가능하였던 환자는 54명이었다. 이들의 평균연령은 28.6세였고, 남녀의 비는 1:17로 여성에서 많았다. 전신성 홍반성 루푸스를 진단 받고 루푸스 신염을 진단 받기까지의 기간은 0-96개월 사이로, 평균 12개월이었다. 루푸스 신염을 진단 받고 치료하기까지의 평균 기간은 1.15±3.12개월이며, 반응군과 비반응군에서 각각 1.28±3.34개월, 0.38±1.06개월로 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 치료 후 평균추적관찰기간은 51개월이었다. 루푸스 신염을 진단 받을 당시의 혈청 크레아티닌치는 1.4mg/dl로 정상보다 약간 증가된 소견을 보였으며, 24시간 뇨단백은 평균 4,868mg이었다. 항 DNA 항체의 양성율은 전체 54명의 환자 중 41명(76%)에서 양성반응을 보였다(Table 1). 54명 환자 모두에서 WHO class는 분류가 가능하였으며, 50명의 환자는 활동성 지수와 만성화 지수가 확인되었다.

WHO 분류법에 따르면, class IV(diffuse proliferative nephritis)가 32명으로 가장 많았으며, 다음이 class III(focal proliferative nephritis)로 10명이었다. 활동성 지수는 class IV가 10.5로 가장 높았고, 만성화 지수 역시 class IV가 2.7로 가장 높았다(Table 2). 또한 스테로이드 단독 치료군과 스테로이드-면역억제제 병합 치료군 간의 임상적 소견이나, 검사실 결과에서 유의한 차이를 보이지 않았다.

2. 치료 및 경과

프레드니솔론 단독 치료군 18예, 프레드니솔론과

cyclophosphamide 경구 치료군 6예, 프레드니솔론과 cyclophosphamide 정주 투여군 25예, 프레드니솔론과 azathioprine 치료군 1예, 혈장 교환술 후 프레드니솔론과 cyclophosphamide 정주 투여군이 4예였다. 그 중 미만성 증식성 신염 환자의 치료 방법은 프레드니솔론 단독 치료 6예, 프레드니솔론과 cyclophosphamide 경구 투여군 4예, 프레드니솔론과 cyclophosphamide 정주 투여군 19예, 혈장 교환술 후 프레드니솔론과 cyclophosphamide 정주 투여군이 3예였다.

이들을 스테로이드 단독 치료군과 cyclophosphamide 병합 치료군으로 나누어 비교한 신장 생존률은 각각 22%, 31%로 두 군간에 큰 차이를 보

이지 않았으며, 평균 5년 신장 생존 유지율은 25%였다(Fig. 1). 이들 중 WHO class IV인 경우를 분리하여 두 치료군 간의 신장 생존률을 비교한 결과, 스테로이드 단독치료군이 6명이었고, cyclophosphamide 병합치료군이 26예였다. 이 두 군의 신장 생존률은 각각 17%, 23%로 큰 차이를 보이지 않았으며, 평균 5년 신장 생존 유지율은 18%였다(Fig. 2).

3. 치료에 영향을 주는 인자

치료 반응여부에 영향을 미치는 인자를 알아보고자 치료에 반응하는 군과 반응하지 않는 군으로 나누어 각각의 인자를 비교하여 보았다.

치료에 반응을 보인 환자는 46명(85%)이었고, 반응을 보이지 않은 환자는 8명(15%)이었다. 임상적인 인자로 환자들의 나이, 남녀의 비율, 추적관찰기간은 두 군 사이에 큰 차이를 보이지 않았다. 루푸스 신염 진단당시 혈청 크레아티닌 치, 24시간 뇨단

Table 1. Clinical and laboratory findings of patients with lupus nephritis

n=54	
Mean age (years)	28.6(range: 15-49)
Male:female	1:17
Duration from Dx of SLE to Dx of nephritis (months)	12(range: 0-96)
Serum creatinine (mg/dl)	1.4±0.5
Proteinuria (mg/day)	4,868±7,156
Positivity of anti-DNA antibody (%)	76

Table 2. Renal pathologic findings

WHO class	Number	Activity index	Chronicity index
II	3	3.7±1.5	1.7±2.1
III	10	4.4±2.2	1.5±0.7
IV	32	10.5±3.8	2.7±2.2
V	9	5.3±3.3	2.3±2.4

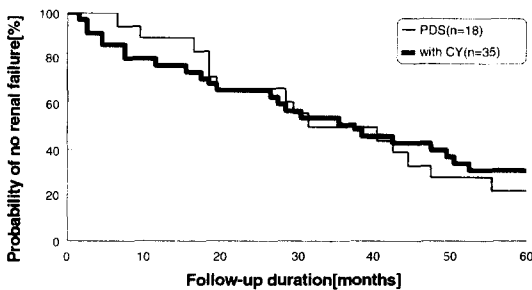


Fig. 1. Comparison of cumulative probabilities of no renal failure in prednisolone single therapy(PDS) and cyclophosphamide combination therapy(with CY) groups(p=0.63) in biopsy proven lupus nephritis.

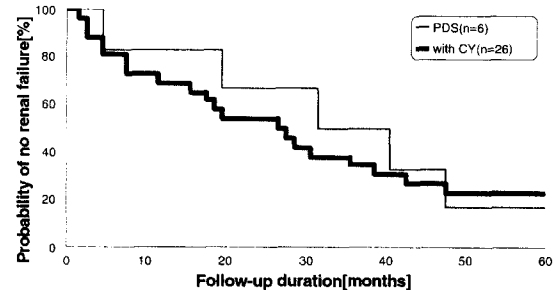


Fig. 2. Comparison of cumulative probabilities of no renal failure in prednisolone single therapy(PDS) and cyclophosphamide combination therapy(with CY) groups(p=0.95) in class IV lupus nephritis.

Table 3. Factors affecting therapeutic response

	Responder (n=46)	Nonresponder (n=8)
Clinical finding		
Age (years)	29.1±9.8	25.6±6.2
Male sex, no	3 (7%)	0 (0%)
Laboratory data		
s-Cr (mg/dl)	1.42±1.06	1.49±0.72
Proteinuria (mg/day)	4980±7710	4223±2264
anti-DNA antibody, no	35 (76%)	6 (75%)
Renal pathology		
WHO class IV, no	25 (54%)	7 (88%)*#
Activity index	7.7±4.5	10.9±3.1*
Chronicity index	2.3±2.1	2.4±1.9
Including CY Tx, no	29 (63%)	5 (63%)

*p<0.05 by simple regression analysis
s-Cr= serum creatinine

p<0.05 by multiple regression analysis
CY= cyclophosphamide

Table 4. Complications possibly related with treatment

	n=18*
Infection	8
Herpes zoster	5
M. tuberculosis	3
Urinary tract infection	3
Pneumonia	1
Salmonellosis	1
Avascular necrosis	3
Cataract	2

*Two patients had 2 complications.

백량, 항 DNA 항체의 양성률도 두 군간에 차이를 보이지 않았다. 신조직 검사 소견에서 WHO class IV 가 차지하는 비율이 비반응군에서 88%로 반응군의 54%보다 높았으며 (p=0.015), 활동성 지수 역시 비반응군에서 10.9로 반응군의 7.7보다 높았다 (p=0.041). 그러나 만성화 지수에는 큰 차이를 보이지 않았으며, cyclophosphamide가 포함된 치료를 받은 환자는 두 군 모두 63%로 동일하였다. 다중회귀분석 결과에서 미만성 증식성 신염이 유의하게 치료에 대한 반응여부에 영향을 주는 것으로 확인되었다 (p=0.032, Table 3).

말기 신부전으로 이행된 환자는 11%인 6명으로 미만성 증식성 루푸스 신염 환자가 5예, 막성 신염 환자가 1예였다.

4. 부작용

치료와 관련된 부작용은 16명의 환자에서 발생하였으며, 2명의 환자에서는 2건의 부작용이 발생하여 총 18건 발생하였다. 감염은 13건으로, 대상포진이 5건, 결핵 3건, 요로감염 3건, 폐렴 1건, 살모넬라 감염이 1건이었다. 그 외에 무혈성 골 괴사, 백내장이 각각 3건, 2건 있었다. Cyclophosphamide가 포함된 치료를 받은 군에서 12건의 부작용이 발생하였다 (Table 4).

고 찰

스테로이드와 면역억제제 등의 사용으로 최근 들어 루푸스 신염의 예후가 향상되는 추세이기는 하나^{7,14}, 여전히 루푸스 신염은 전신성 홍반성 루푸스의 주된 사망원인이 되고 있다. 그러나, 루푸스 신염의 생존률을 높이기 위한 적절한 치료방침에 대해서는 아직 정립이 되어 있지 않은 상태이다.

전신성 홍반성 루푸스의 남녀비는 1:9 정도이며, 루푸스 신염은 전신성 홍반성 루푸스환자의 약 37-

90%에서 발생하는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 전신성 홍반성 루푸스 환자의 41%에서 루푸스 신염이 발생하였으며, 남녀비가 1:17로 여자환자에서 훨씬 높은 빈도를 보였다. 또한 환자들이 전신성 홍반성 루푸스를 진단 받고 루푸스 신염을 진단 받기까지의 기간이 평균 12개월로, Donadio 등이¹⁵⁾ 보고한 34개월에 비하여 짧은 것으로 보아 발병한 후 전신성 홍반성 루푸스로 진단 되기까지의 기간이 길었기 때문일 것으로 생각된다. 반면, 대부분의 환자들이 루푸스 신염을 진단 받은 직후(평균 1개월) 치료를 시작하였다.

환자들의 혈청 creatinine치가 1.4mg/dl로 정상치의 상한계인 것으로 보아 루푸스 신염의 진단 당시 이미 환자들의 신장기능은 다소 감소되어 있는 것을 알 수 있었다. 루푸스 신염의 활성도를 평가하는 지표로 크레아티닌치, 24시간 소변량, 크레아티닌 청소율, 항 DNA 항체가 제시되었는데^{11,16)}, 본 연구에서는 치료 전과 치료 후 추적 관찰한 항 DNA 항체가의 titration이 실시된 환자 16명을 대상으로 비교해 보면, 치료에 반응이 있는 군(12예)에서의 항 DNA 항체가는 188에서 60으로 감소하였고, 치료에 반응이 없었던 군(4예)에서는 50에서 100으로 증가하여 루푸스 신염의 활성도와 관련되는 경향을 보였다.

Pollak과 Kant는 루푸스 신염의 예후에 영향을 줄 수 있는 인자로 임상적 지표, 검사실 지표, 병리학적 지표 등을 제시하였다⁶⁾. 그 중 나이, 성별, 인종과 같은 임상적 지표보다는 검사실 지표가 예후와 더 관련이 있는 것으로 보고하였으며^{17,18)} 예후와 관련이 있는 것으로 알려진 검사실 지표에는 크레아티닌치, 24시간 뇨단백량, 크레아티닌 청소율, 항 DNA 항체가, 혈청 보체치 등이 있는데^{18,20)}, 여기에 대해서는 반대되는 보고도 있는 상태이다⁶⁾. 또한 신조직 검사소견이 예후를 예측하는 인자로 많은 도움이 되는 것으로 알려져 있다. 그 중에서도 WHO class 분류법에 의한 분류 중 미만성 증식성 신염의 예후가 가장 좋지 않은 것으로 되어 있다^{21,22)}. 만성화 지수가 높을 경우 만성 신부전으로 이행될 가능성이 높으며, 활동성 지수는 치료를 시행했을 때 가역적인 부분을 대변하는 것으로 이 역시 신부전에 대한 예후 인자로

알려져 있다.

루푸스 신염에 관한 국내 보고 중 예후인자에 관한 연구는 김지훈 등의 보고가 유일한 것으로 예후 인자로 작용하리라고 생각되었던 연령, 활동성 지수, 만성화 지수, 병합치료여부는 환자의 치료결과에 의의 있는 영향을 미치지 못하는 못하였으며, 단지 만성 신부전으로 진행된 4명의 환자에서 만성화 지수가 높았고, 평균추적기간이 짧았으며, 초기 치료로 적극적인 병합요법을 받은 환자의 수가 적었다는 결론만을 내렸다⁴⁾.

본 연구에서 환자들의 병리학적 소견을 보면, 국내 다른 논문들과^{2,5)} 유사하게 미만성 증식성 신염이 다른 class보다 많은 부분을 차지하였고, 활동성 지수와 만성화 지수 역시 다른 class보다 미만성 증식성 신염에서 높았다⁴⁾. 또한 치료에 반응하는 군에 비해 치료에 반응하지 않는 군에서 미만성 증식성 신염 환자의 수가 많았고, 활동성 지수가 높았고, 다중 회귀 분석을 통해서 미만성 증식성 신염이 예후와 관련된 유일한 독립인자로 확인되었다. 반면, 루푸스 신염의 예후를 예측하는데 있어 임상적 지표나, 검사실 지표가 도움이 되지 않았다. 그 중 혈청 보체나 항 DNA 항체가는 일관성 있는 검사가 진행되지 않아 이에 대해서는 추후 연구가 필요할 것으로 생각된다.

루푸스 신염의 예후에 영향을 줄 수 있을 것으로 생각되는 치료방법에 대한 비교는 아직 이견이 많은 상태이다. Steinberg 등의 연구결과는 스테로이드 단독치료군이 cyclophosphamide 병합치료군에 비해 만성 신부전으로 더 잘 진행된다고 하였으나^{12,23)}, Donadio 등의 연구결과에서는 만성 신부전으로 진행하는데 두 군간에 차이를 보이지 않았고^{15,24)}, 두 연구 모두 신장 생존률에는 차이가 없는 것을 보고하였다. 본 연구 결과는 스테로이드 단독치료군이나, 병합치료군간에 신장기능 유지율에는 큰 차이를 보이지 않아, Donadio 등의 연구와 비슷한 결과를 얻었다.

루푸스 신염 환자에서의 5년 신장 생존률은 Boumpas 등이 52-85%(평균 66%), Valeri 등이 80%로 보고하였으며^{9,14)}, 이 결과들과 비교해 보면 본 연구의 25%보다 높은 것을 알 수 있었다. 이는 대상 환자들의 루푸스 신염 진단 당시 크레아티닌치

상승과 연관이 있을 것으로 생각되나, 이에 대해서는 전향적 연구가 보강되어야 할 것으로 생각되며, 그래야만, 한국인 루푸스 신염의 특성 여부에 대해서도 평가할 수 있을 것으로 생각된다. 한편, 말기 신부전으로의 이행률은 20% 정도로 본 연구결과와 다른 연구 결과들이 큰 차이를 보이지 않았으며, 역시 미만성 증식성 신염에서 말기 신부전으로의 이행 빈도가 가장 높음을 알 수 있었다^{8,9,15,24)}. 그러나, 루푸스 신염의 치료 목표는 단기적으로 루푸스 신염의 활성도를 줄이는 것 이외에, 장기적으로는 만성 신부전으로 이행하는 것을 줄이는 것이므로 단기 추적 관찰과 함께 장기 추적관찰로 치료효과를 평가하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

일반적으로 루푸스 신염의 치료에 사용되는 스테로이드나 면역억제제는 여러 가지 부작용을 일으킨다. 본 연구에서 가장 흔한 부작용은 감염이었으며, 전체 16명에서 부작용이 발생하였으며, 그 중에서 50%가 cyclophosphamide 병합치료군에서 발생하였으므로 면역억제제의 사용이 많은 부작용을 일으키는 것을 알 수 있었다. 생리불순이나 무월경이 치료와 관련되어 나타나는 흔한 부작용으로 알려져 있으나^{9,23,25,26)}, 본 연구에서는 나타나지 않았다. 이는 이런 증상에 대한 의사의 관심도가 적음으로 인해서 병력지에 기록되지 않아서 후향적 병력지 분석과정에서 실제보다 낮게 평가되었을 것으로 생각된다.

또한 가임기 여성에서 cyclophosphamide 병합 치료시 발생하는 문제인 난소 부전을 줄이는 방안으로 제시되는 것 중의 하나가 스테로이드와 아자치오퓨린 병합 치료이다²³⁾. 본 연구에서는 스테로이드와 아자치오퓨린 병합 치료를 받은 환자가 1예로 다른 면역억제 요법들과 비교하기에는 다소 무리가 있으나, 향후 전향적 연구를 시행할 예정이다.

본 연구결과를 토대로 한다면 루푸스 신염의 예후에 영향을 미치는 것은 루푸스 신염의 진단당시 WHO 분류로 생각되며, 그 중에서도 진단당시 미만성 증식성 신염으로 진단된 경우가 루푸스 신염이 치료에 반응하지 않는 것을 예측하는 가장 중요한 인자로 생각된다. 적극적인 면역억제요법은 예후와는 큰 관련이 없는 것으로 생각되며, 이는 Donadio, Baqi 등의 보고와도 같은 결과이나^{15,27)}, 본 연구의 여러

가지 제한점을 개선한다면 면역억제요법이 루푸스 신염의 치료에 어떤 영향을 줄 것인지에 대한 해답을 좀더 명확하게 얻을 수 있을 것으로 생각된다. 우선 환자들의 루푸스 신염 진단당시 혈청 크레아티닌치가 높았다는 것, cyclophosphamide 병합치료군을 단기치료군과 장기치료군으로 나누어 비교하지 않은 점이다. 이것으로 인해 다른 나라의 결과들과 비교해 볼 때 5년 신장 기능 유지율이 낮은 것을 설명할 수 있는 인자로 생각되며, 이로 인해 각각의 치료법에 따른 신장기능 유지율이 차이를 보이지 않을 수도 있을 것으로 생각된다. 따라서 신기능이 정상적으로 유지되고 있는 환자들에서 루푸스 신염이 진단된 직후부터, 즉 조기에 적극적인 치료를 시작하며, 병합요법으로 구분된 환자들은 다시 장기 병합요법군과 단기 병합요법군으로 나누어 장기간 추적관찰하여 비교하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

결 론

전신성 홍반성 루푸스의 흔한 소견인 루푸스 신염은 WHO 분류법에 따라 5가지 유형으로 나누며, 각각의 임상 양상과 예후에 차이가 있는 것으로 알려져 있다. 저자들은 1986년 1월부터 1997년 6월까지 연세의료원에서 루푸스 신염으로 진단 받은 환자 91명 중 신조직 검사를 시행하고 치료를 받았던 54명의 환자를 대상으로 루푸스 신염 환자의 임상적 특징, 병리학적 특징, 치료 및 예후를 WHO 분류법에 따라 비교하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

결과:

1. 대상환자의 평균연령은 28.6세였고, 남녀의 비는 1:17였으며, 평균추적관찰기간은 51개월이었다.
2. 루푸스 신염은 전신성 홍반성 루푸스를 진단 받은 후 평균 12개월 뒤 발생하였으며, 루푸스 신염을 진단 받을 당시의 혈청 크레아티닌치는 1.4mg/dl, 24시간 뇨단백은 4,868mg, 항 DNA 항체의 양성율은 76%였다.
3. WHO 분류법에 따른 분류는 매산지움 증식성 신염이 3예, 국소성 증식성 신염이 10예, 미만성 증식성 신염이 32예, 막성 신염이 9예였으며, 활동성

지수는 class IV가 10.5로 가장 높았고, 만성화 지수 역시 class IV가 2.7로 가장 높았다.

4. 스테로이드 단독요법을 받은 환자는 18명, cyclophosphamide 병합요법을 받은 환자는 35예였으며, 두군간의 신장 생존률에는 큰 차이를 보이지 않았으며, 5년신장 생존유지율은 25%였다. 이들 중 WHO class IV인 경우를 분리하여 각 치료군간의 신장 생존률을 비교한 결과 신장 생존률에는 큰 차이를 보이지 않았고, 5년 신장생존 유지율은 18%였다.

5. 치료에 반응을 보인 환자는 46명이었고, 반응을 보이지 않은 환자는 8명이었으며 나이, 남자의 비율, 혈청 크레아티닌 치, 24시간 노단백량, 항DNA 항체의 양성률, 만성화 지수, cyclophosphamide가 포함된 치료를 받은 환자들에게는 역시 큰 차이를 보이지 않았다. 그러나, 신조직 검사소견상, WHO class IV가 차지하는 비율이 비반응군에서 88%로 반응군의 54%보다 높았으며 ($p < 0.05$), 활동성 지수 역시 비반응군에서 10.9로 반응군의 7.7보다 높았으며 ($p < 0.05$), 다중 회귀 분석을 통해서 미만성 증식성 신염이 예후와 관련된 유일한 독립인자로 확인되었다 ($p < 0.05$).

6. 말기 신부전으로 이행된 환자는 11%인 6예로 미만성 증식성 루푸스 신염환자가 5예, 막성 신염환자가 1예였다.

7. 치료와 관련된 부작용은 18건이 발생하였으며, 대상 포진을 포함한 감염이 13예로 가장 많았다.

이상의 결과로 루푸스 신염 중 미만성 증식성 신염은 예후가 불량하여 치료에 대한 반응도에 영향을 줄 것으로 사료되며, 면역억제요법이 루푸스 신염의 치료에 어떤 영향을 줄 것인지에 대해서는 보다 많은 환자를 대상으로 한 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Golbus J, Mucune WJ. Lupus nephritis, classification, prognosis, immunopathogenesis, and treatment. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;20:213-42.
- 2) 김금미, 최규복, 윤견일. 낭창성 신염환자의 임상추적 관찰. *이화의학지* 1992;15:81-8.
- 3) 김 원, 곽재용, 이창환, 박성광, 강성귀. 루푸스 신염의 임상적 연구. *대한신장학회지* 1993;12:588-97.
- 4) 김지훈, 강경원, 강종명, 박문향. 낭창성 신염의 임상 및 병리학적 연구; 예후인자들에 관한 연관성 분석. *대한신장학회지* 1994;13:533-46.
- 5) 정인권, 편도철, 양영란, 김홍기, 이시래. 낭창성 신염의 임상적 및 병리학적 고찰. *대한신장학회지* 1989; 8:445-55.
- 6) Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-7.
- 7) Edmund JL, Lawrence GH, Lan SP, Richard DR, John ML. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. *N Engl J Med* 1992;326:1373-9.
- 8) Balow JE, Austin HA, Muenz LR et al. Effect of treatment on the evolution of renal abnormalities in lupus nephritis. *N Engl J Med* 1984;311:491-5.
- 9) Boumpas DT, Austin HA, Vaughn EM et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992;340:741-5.
- 10) Ciruelo E, Cruz J, Lopex I, Gomez-Reino JJ. Cumulative rate of relapse of lupus nephritis after successful treatment with cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1996;39:2028-34.
- 11) McCune WJ. Cytotoxic drugs. In Wallace DJ, Hahn BH. *Dubois' Lupus erythematosus*, 5th ed. Maryland:Williams and Wilkins, 1997: 1164-9.
- 12) Schroeder JO, Euler HH, Loffler H. Synchronization of plasmapheresis and pulse cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *Ann Int Med* 1987;107:344-6.
- 13) 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* 1991;34:945-50.
- 14) Valeri A, Radhakrishnan R, Estes D et al. Intravenous pulse cyclophosphamide treat-

- ment of severe lupus nephritis: a prospective five-year study. *Clin Nephrol* 1994;42:71-8.
- 15) Donadio JV, Holley KE, Ferguson RH, Ilstrup DM. Diffuse proliferative lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide. *N Engl J Med* 1978;299:1151-5.
 - 16) Pollak VE, Kant KS. Systemic lupus erythematosus and the kidney. In Lahita R, ed. *Systemic lupus erythematosus*. New York: Churchill Livingstone 1992:683-705.
 - 17) Austin HA, Muenz LR, Joyce KM et al. Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. *Am J Med* 1983;75:382-91.
 - 18) Wallace DJ, Podell TE, Weiner JM et al. Lupus nephritis. Experience with 230 patients in a private practice from 1950-1980. *Am J Med* 1982;72:209-20.
 - 19) Pillemer SR, Austin HA, Tsokos GC et al. Lupus nephritis: Association between serology and renal biopsy measures. *J Rheumatol* 1988;15:284-8.
 - 20) Whiting-O'Keefe Q, Henke JE, Shearn MA et al. The information content from renal biopsy in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1982;96:718-23.
 - 21) Appel GB, Cohen DJ, Pirani CL, Melter JL, Estes D. Long-term follow-up of patients with lupus nephritis: A study based on the classification of the World Health Organization. *Am J Med* 1987;83:877-85.
 - 22) Hill GS, Hinglais N, Iron F, Bach JF. Systemic lupus erythematosus: Morphologic correlations and clinical data at the time of biopsy. *Am J Med* 1978;64:61-78.
 - 23) Austin HA, Klippel JH, Balow JE et al. Therapy of lupus nephritis. *N Engl J Med* 1986;314:614-9.
 - 24) Donadio JV, Richard JG. Immunosuppressive drug therapy in lupus nephritis. *Am J Kid Dis* 1993;21:239-50.
 - 25) Boumpas DT, Austin HA, Vaughan EM. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide. *Ann Intern Med* 1993;119:366-9.
 - 26) Wang CL, Wang F, Bosco JJ. Ovarian failure in oral cyclophosphamide treatment for systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995;4:11-4.
 - 27) Baqi N, Moazami S, Singh A, Ahmad H, Balachandra S, Tejani A. Lupus nephritis in children: a longitudinal study of prognostic factors and therapy. *J Am Society Nephrol* 1996;7:924-9.