

전신성 루푸스의 치료

유 대 현*

서 론

전신성 루푸스는 아직 원인이 밝혀지지 않은 전신성 만성 염증 질환이다. 따라서 이 질환을 완치할 수 있는 치료법은 현재로서는 없으며, 치료는 나타난 임상 증상을 제거하고, 질병의 진행으로 인한 여러 장기의 손상을 최대한 억제하는데 있다. 과거와는 달리 전신성 루푸스의 치료는 부신피질 호르몬과 면역억제제의 사용이 가능해지고, 기타 전반적인 의학의 발전으로 인하여 현재는 10년 생존율이 90% 이상으로 보고되고 있다.

이 질환은 증상의 악화와 완화를 반복하는 것이 특징이기 때문에 이 질환의 치료법은 1) 지속적인 만성질환에 대한 치료와 2) 여러 가지 다양한 급성 병증에 대한 치료로 구분되어야 한다. 전신성 루푸스의 치료는 4가지 측면으로 크게 구분할 수 있으며 1) 일반 요법 2) 약물 요법 3) 정신적인 보조 요법 및 4) 수술 요법으로 구분할 수 있다.

1. 일반요법

이 질환은 햇빛, 특히 자외선(UV-B)에 노출되면 피부질환 뿐만 아니라 질환 자체의 활성도가

심해진다고 한다. 그러므로 일광에 대한 노출을 자제하고 5분 이상 야외에 나가는 것은 삼가야 한다. 야외에서는 반드시 일광 차단제를 사용하여야 하고 긴 팔 옷, 챙이 큰 모자 등을 착용토록 한다. 식이요법으로는 대개 짜지 않은 음식이 권해지고, Celery, 무화과, Parsley 등은 피하는 것이 좋다. 이외에도 적당한 운동 특히 보행, 수영, 자전거 타기 등이 권해지고, 그럼으로써 근육의 약화나 약제에 의한 골다공증을 예방할 수 있다. 환자들은 대개 감염에 민감하므로, 치과 치료, 비뇨기과적 검사나 치료를 하기 전에 예방적으로 항생제 투여가 필요하다. 이런 환자에서 흔히 나타나는 피로감은 일상생활이나 사회생활을 하는데 어려움을 느끼게 한다. 피로는 여러 가지 원인에 의해 발생하므로 감별 진단이 우선해야 하고, 적당한 운동과 휴식을 반복하여 단련하면 증상의 호전을 유도할 수 있다. 이외에도 장기적으로 고혈압이나, 고지혈증의 치료가 필요하다.

모든 루푸스 환자는 임상 증상의 정도에 따라 1주-수주간의 간격으로 정기적으로 관찰되고, 제반 치료는 질병의 활성도를 근거로 하여 결정되어야 한다. 임상 증상이나 검사 소견은 질병의 만성적인 후유증에 의한 것인지, 질병의 활성도에 의한 것인지를 감별하여야 하고, 치료를 해야 할 것인지

* 한양대학교 의과대학 류마티스내과, 류마티스센터

에 대한 판단이 서야 한다. 질병의 활성도를 측정하는 데는 여러 가지 방법이 있으나, SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)를 예로 들면 임상적 소견 및 검사 사실 소견에 따라 가중치를 두어 정량적인 점수로 환산하여 질환의 진행 정도를 파악한다. 정기적인 검사로는 일반 혈액검사, 생화학 검사, 소변 검사가 기본이 되고, C3, C4, CH50, Anti-DNA 항체가, 혈청 보체의 분해 산물 등의 검사를 이용하여, 질환의 검사 소견과 임상 증상과의 연관성이 있는 환자에서는 예방적인 치료를 증상이 있기 전에 미리 시도해 볼 수 있다.

2. 정신적인 보조요법

이 질환에 대한 교육이 치료에 대단히 중요하지만 간과하고 지나치기 쉽다. 대부분의 환자가 가임기에 있는 젊은 여성이고, 질병에 대한 공포 및 장애에 대한 불안감에 싸여있으며, 병이 악화할 때는 정신적인 스트레스나 신체적인 손상이 동반된다. 이때는 환우회나 사회사업적 측면의 상담과 교육이 향후 치료에 대한 반응, 적극성을 좌우할 수 있다. 아울러 일부에서 정상인보다 다수에서 인식의 장애가 동반되고, 이 질환 자체로도 정신과적 증상을 호소하기도 하므로 이런 점에서 보조적인 치료가 필요하다.

3. 약물치료

약물치료는 환자가 가진 임상 증상에 따라 사용하는 약제의 종류와 용량이 달라진다. 임상 증상은 대단히 다양하고, 각 증상의 발현 빈도도 서로 다르다. 임상 증상은 생명을 위협할 수 있는 주증상과 임상적으로 심각한 지경까지는 가지 않는 경미한 증상으로 나눌 수 있다(표 1). 전자의 경우에는 고용량의 부신피질 호르몬제제가 필요하고, 이에 반응하지 않을 때는 다양한 면역억제제, 기타 실험적인 치료법 등 강력하고 공격적인 치료가 필요하다. 후자의 경우에는 보조적 요법이나, 적은 용량의 부신피질 호르몬제제로 조절이 가능하다. 전신성 루푸스의 치료에 쓰이는 약제를

정리해 보면 다음과 같다.

〈표 1〉 Major versus Non-major organ involvement in SLE

Non-major organ SLE	Major organ SLE
Alopecia	Glomerulonephritis
Fever	CNS disease
Rash	Myocarditis
Arthritis	Pneumonitis
Myositis	Thrombocytopenic purpura
Peripheral neuropathy	Marked hemolytic anemia
Lymphadenopathy	Severe granulocytopenia
Autoimmune hepatitis	Mesenteric vasculitis
Skin vasculitis	
Serositis	
Episcleritis	

(1) 소염진통제

약 80%정도 전신성 루푸스 환자가 이 약제를 사용하고 있으며, 근육통, 관절염 증상의 완화 및 기타 증상에 이용된다. 고혈압, 신기능의 장애, 간기능의 장애, 위장관 부작용 등이 발생할 수 있으며 간혹 acetaminophen 같은 단순한 진통제를 사용하기도 한다.

(2) 항말라리아제

초기부터 이 질환의 치료에 사용되었고, 현재는 부작용의 빈도가 가장 낮은 약제인 hydroxychlorquine이 가장 널리 사용되고 있다. 피부 증상, 골근육계 증상, 인식장애, 장막염 등의 가벼운 증상과 고지질혈증이나 항인지질 항체에 의한 조기 동맥경화증, 아울러 전체적인 질환의 진행을 억제하기 위한 목적으로 주로 사용되고 있다. 한 연구에서는 임상적으로 안정된 루푸스 환자에서 hydroxychlorquine을 사용한 군과 사용하지 않은 군으로 나누어 비교하였을 때, hydroxychlorquine을 사용한 군에서 급성 악화의 빈도가 현저하게 줄어든 사실을 보고한 바 있다. 그러므로 항말라리아제제는 전신성 루푸스의 치료에 기본이 되는 약제로 생각할 수 있다.

용량은 5~6.5mg/kg(대개 300-400mg/일)으로 시작하여 최소한 2년간 질환이 안정될 때까지 사용하고 그 후 약 200mg/일 정도로 감량하

여 사용한다. 최소한 6개월~1년 간격으로 안저 검사로 망막의 독성을 확인하여야 하며, 기타 근육병증, 위장관장애, 피부착색이 나타나기도 한다.

(3) 스테로이드

부신피질 호르몬제제는 전신성 루푸스의 다양한 증상의 치료에 사용된다. 임상증상을 모두에서 말한 주증상과 부증상으로 구분한다면, 주증상이 있을 때는 고용량의 부신피질 호르몬제제, prednisone 1~1.5mg/kg 용량을 사용하고, 필요한 경우에는 cyclophosphamide, azathioprine 등의 면역억제제를 병합한다. 심한 경우에는 methylprednisolone(solumedrol) 1g을 정맥주사하는 충격요법을 3일 연속으로 시도하기로 하며, 심한 신기능장애 때는 정기적인 cyclophosphamide 정맥 주사가 치료에 도움이 된다.

생명의 위협이 없는 여러 가지 증상에는 대개 하루 0.5mg/kg 이하의 prednisone을 사용하고 증상이 개선되면 빨리 감량을 시도하여 최소한의 필요량만 유지하도록 한다. 약제의 용량을 감량할 때는 대개 일주일 단위로 10-15% 내외로 감량해 나가는 것이 좋고, 과도한 감량은 steroid withdrawal syndrome을 유발하여 증상의 악화인지 섬유조직염의 증상의 발병인지 구분하기 쉽지 않다. 임상 증상이 개선되어도 하루 30mg 이상의 prednisone이 필요할 때는 면역억제제를 병합 사용하여, 필요한 스테로이드의 양을 줄여서 약제에 의한 합병증을 예방해야 한다.

약 10-30%의 환자에서는 methotrexate, cyclophosphamide, azathioprine 등의 면역억제제가 사용된다. MTX는 7.5~25mg/주의 용량으로 사용되며 주로 관절염의 치료에 쓰이고, 일부 신장 병변의 치료에도 사용된다. Azathioprine은 신장염, 자가면역성 간염, 피부질환, 관절염 등에 사용되며 증상의 개선에 필요한 스테로이드의 용량을 줄이는 효과가 있다. 대개 1일 50-200mg을 사용하며 정기적인 혈액검사, 간기능검사가 필요하다. Cyclophosphamide는 신장병증 외에도 심한 폐장염 및 출혈, 중추신경계 침범, 자가 면역성 용혈성 빈혈 등의 치료에 사용된다. 일부에서는 cyclosporin A을 치료에 이용하는 경우도 있다.

(4) 기타 실험적인 치료법

가) Apheresis(plasmapheresis, leukoplasmapheresis, cryopheresis)

일반적으로 이 치료는 hyperviscosity syndrome, cryoglobulinemia, thrombotic thrombocytopenic purpura 때 사용하는 것으로 알려져 있다. 그러나 이러한 치료가 과연 일반적인 방법보다 루푸스의 치료에 더 우수한 효과를 보이는지는 확실하지 않으나, 일반적인 치료에 반응하지 않는 경우에 시도해 볼 수 있다. 이 방법은 혈중의 면역복합체, 면역글로불린, 자가 항체를 제거할 수 있지만, 곧 그 혈청치가 반동으로 증가하므로 고용량의 cyclophosphamide 병합치료로서 면역 기능을 억제할 필요가 있다. 최근에는 자가 항체만 제거하기 위한 immunoabsorbent column을 사용하는 시도도 있다.

나) Total lymphoid irradiation

극히 일부의 환자에게 실험적으로 시도해 본바, 림프구 특히 CD4(+) T 세포의 감소를 수개월에서 수년간 유도하여, 면역 기능을 효과적으로 억제할 수 있었다. 따라서 임상 증상의 호전을 관찰하였으나, 감염, 급성 백혈병, 고혈압, 심혈관계 질환의 빈도가 높은 단점이 있다.

4. 수술적 치료

보고에 차이가 있지만 약 15% 내외의 환자에서 osteonecrosis(avascular necrosis)가 발생하고, 루푸스에서 잘 나타나는 다발성 관절염과는 달리 고관절이나 견관절의 통증이나 운동장애가 있을 때 의심해 봐야 한다. 심한 무혈관 괴사증이 있을 때는 초기에는 decompression core surgery가 효과가 있고 말기에는 결국 전 관절대치술을 시행해야 한다. 심한 혈관염으로 인한 mesenteric vasculitis 때는 침범된 부위를 절제하여 치료하며, 심한 심낭염으로 인한 cardiac tamponade에는 심낭절제술 등이 필요할 수도 있다.

5. 예후와 사망률

전신성 루푸스의 사망에는 여러 가지 요인이 작용

하며 질병의 초기에는 질환의 활성도 때문에, 후기에는 치료의 합병증이나, 고혈압, 당뇨, 감염, 심혈관 합병증으로 주로 사망에 이른다고 한다.

20세기 초에는 2년 생존율이 50%였으나 스테로이드의 사용과 다양한 면역억제제, 투석요법, 항생제의 등장 등 의학의 전반적인 발전으로 인하여 현재는 90% 이상의 환자들이 10년 이상 생존한다. 그러나 심각한 전신 증상이 있는 환자는 15년 생존율이 60%로 감소한다. 현재 증상이 경미한 환자의 20%는 5년내 증상이 생길 수 있으며 그중 2-10%은 거의 증상이 없이 치유된다.

6. 임상에서 흔히 직면하는 문제

1) 발열

열은 전신성 루푸스 환자에게 흔히 경험하는 임상 증상의 하나이며, 열이 있을 때는 질환의 활성도에 의한 것인지, 또는 감염 또는 다른 원인에 의한 것인지를 구별하여야 한다. 만약 환자가 스테로이드와 면역억제제를 투여하고 있다면 감염의 가능성을 먼저 생각해야 하며, 임상적으로 shaking fever가 있거나, 혈액 검사상 백혈구, 특히 호중구 증다증, CRP양성 등의 소견은 감염의 가능성을 시사하는 소견이다. 치료는 질병의 활동성에 의할 때는 약제의 용량을 조금만 올려도 반응한다. 감염의 경우에는 가능한 검체의 미생물학적 검사를 시행하고, 결과가 나올 때까지는 경험적인 치료를 해야 한다.

2) 심한 피부 증상

피부 질환은 대개 항말라리아제제로 잘 반응하지만 8주간 치료에도 반응하지 않으면, 다른 치료를 강구해야 한다. 약제를 잘 복용하는 데도 증상이 지속되면, 피부 증상을 악화시키는 sulfonyleurea, penicillamine, thiazide 등의 다른 약제의 사용을 확인하고, 스테로이드의 국소 도포나 병변내에 triamcinolone acetate를 주사하기도 한다. 이외에도 항말라리아제제를 복합 투여하는 방법, dapsone(100-250mg/day), synthetic retinoid(1mg/kg/day), gold(auranofin), clofazimine(100mg/day), thalidomide

(100mg/day), interferon- α , 기타 cytotoxic agent를 사용하기도 한다.

3) 신경학적 증상

전신성 루푸스 환자는 대단히 다양한 정신과적, 신경학적인 증상을 나타낼 수 있다. 이때 가장 문제가 되는 것은 이 증상이 과연 루푸스의 중추신경계 침범에 의한 것인지, 아니면 다른 원인에 의한 것인지에 대한 감별이다. 감별을 위하여 뇌 단층촬영, 자기 공명 촬영, PET, EEG 등의 검사가 동원된다. 루푸스 환자에게 인식 장애는 질병의 활성에 의해 생기는 수가 많으므로, 치료의 대상이 되며, 경련이 있을 때는 항경련제를 투여하고, 정신과적 증상에 따라 항우울제나 anti-psychotic drug를 사용한다. 이와 함께 활성화된 질환 자체의 치료를 위하여 prednisone, cyclophosphamide, azathioprine 등을 단독 또는 복합하여 사용할 수 있고, 저용량의 cyclophosphamide를 일주에 한번 투여하는 방법도 소개되고 있다. 특히 항인 지질항체에 의한 증상이라고 의심되면, 저용량의 aspirin, 항응고제(heparin, wafarin)을 스테로이드와 병합하거나 단독으로 투여한다.

4) 혈소판 감소증

약 1/4에서 생기는 혈소판 감소증은 대개 고용량의 스테로이드에 반응하며 혈소판의 수가 50,000/ml일 때는 다른 증상이 없으면 치료하지 않아도 된다. 처음에는 충격요법을 쓸수도 있으며, 스테로이드를 투여하고 2-4주후에도 혈소판의 상승이 없으면 다른 치료를 시도하여야 한다. IV gamma-globulin(400mg/kg/day, 2-5일 연속)을 스테로이드와 병합 투여하면 혈소판 감소증에 효과가 있으며, danazol(400-800mg/day, 6개월 이상 투여하고 2개월 이내에 반응하면 감량), cyclophosphamide, azathioprine 등을 사용한다. 루푸스 환자에서는 비장적출술은 ITP의 경우와는 달리 큰 효과를 기대하지 못한다.

5) 임신과 루푸스

가임 연령의 여성에게 잘 생기는 질환이므로,

질병의 활성이 높거나 teratogenic drug를 사용할 때는 항상 임신에 대한 주의를 기울여야 한다. 전체적으로 임신하면, 루푸스의 활성도가 증가한다는 보고가 많지만, 임신하지 않은 루푸스 환자군과 비교해 보면, 큰 차이가 없다는 보고도 있다. 대개 루푸스 환자의 임신은 약 반 수에서 정상 분만하고, 약 20%에서 증상이 나빠진다고 한다. 그러나 루푸스 환자의 임신은 활성도의 증가 가능성과 함께, 조산, 미숙, 태아 사망, 임신 중독 증, 신생아 루푸스 등의 문제를 동반하기 때문에

산과적으로 고위험군의 임신에 속하며, 임신 상태에서는 일단 태아를 30주 이상, 1500g 이상으로 성장시키도록 하기 위해, 정기적인 철저한 추적관찰이 필요하다. 무엇보다도 임신은 루푸스가 안정된 상태에서 하는 것이 최선이며, 임신 중에 증상이 악화되면 prednisone으로 치료하고, 일부에서는 항말라리아제제를 임신 중에도 계속 사용하는 경우도 있다. 항인지질 항체가 양성인 경우에는 저용량의 aspirin이나 저용량의 heparin을 단독 또는 prednisone과 병합하여 사용한다.