

소아 루프스 신염에 대한 기초 조사

서울대학교 의과대학 소아과학교실

민재홍, 백경훈, 박경미, 김정수, 하일수, 정해일, 김종근, 최 용

< 한 글 요 약 >

목 적 : 루프스 신염은 전신성 홍반성 낭창(systemic lupus erythematosus, SLE)의 가장 심각한 합병증 가운데 하나이지만, 소아 연령에서 루프스 신염에 대한 국내 연구는 미약한 실정이다. 본 연구는 루프스 신염 환자를 대상으로 빈도, 임상상, 치료반응, 예후 등에 대한 기초 조사를 실시하여 향후 전국 규모의 다기관 연구를 위한 기반 자료로 사용하기 위함이다.

방 법 : 1986년부터 1997년 11년 동안 서울대학교 어린이병원 소아과에 입원한 SLE 환자 53례 중 신생검상 루프스 신염이 확인된 46례를 대상으로 후향적 의무기록 고찰을 시행하였다.

결 과 : 1) 전체 남녀비는 1:2.5, 루프스 신염의 진단 당시 정중연령은 12.8세(2세 - 15세 8개월)이었다.

2) ARA 분류 기준 중 형광항핵항체 (85.7%), 항ds-DNA항체(78.0%), 나비모양 홍반 (60.8%) 등이 가장 빈번히 관찰되었으며, 기타 검사 소견중에서는 C3의 감소(88.9%)가 흔하였다.

3) 혈뇨 (87.0%)는 가장 흔한 신장 증상이었고, 신생검상 41례에서 WHO class IV 병변이 확인되었다.

4) Prednisolone, azathioprine, 경구 또는 정맥 cyclophosphamide 등을 단독 또는 병합치료 결과 대부분 환자에서 질환 활성도가 정상 혹은 중증도 이하로 조절되었으며, 치료 종류에 따른 반응도의 차이는 관찰할 수 없었다.

5) 감염은 치료 경과중 가장 흔한 합병증이었으며, 특히 Varicella-Zoster virus와 candida 감염증이 흔하였다.

결 론 : SLE 환자중 루프스 신염의 빈도는 87.0%이었고, 그중 89.1%가 장기적 예후가 불량한 WHO class IV로 확인되었다. 따라서 신염 초기의 적극적인 면역억제제 사용이 장기적 예후 향상에 도움을 주리라 사료되며, 이에 대한 장기간의 전향적-비교연구를 위하여 다기관 공동연구가 절실히 필요하다.

서 론

소아 연령에서의 전신성 홍반성 낭창(systemic lupus erythematosus, SLE)은 발병률이 10만명 중 0.4명¹⁾으로 보고되고 있어 흔하지는 않은 질환이지만, 성인에 비해 증상이 심하고, 빨리 진행하며, 장기적인 예후를 좌우하는 신장과 신경계의 침범이 흔하다. 소아 SLE에서 신염의 동반 빈도는 40~80%로 보고되고 있으며²⁾,

근래에 적극적인 면역억제제 치료가 도입된 이후 루프스 신염의 장기적 예후는 향상되고 있지만 아직 까지 이에 대한 소아 연령에서의 구체적 연구는 많지 않고, 특히 국내에서의 연구는 더욱 미약한 상태이다.^{3,4)} 저자들은 루프스 신염 환자를 대상으로 임상상, 조직학적 소견, 그리고 특히 최근 시도되고 있는 면역억제제 치료에 대한 반응 등을 고찰하고자 본 연구를 시행하였으며, 향후 이 결과를 토대로 한 전국 규모의 다기관 공동연구를 계획하고 있다.

대상 및 방법

1986년 6월부터 1997년 6월까지 11년 동안 서울대학교 어린이병원 소아과에 입원한 SLE 환자 53명 중

접수: 1999년 3월 2일, 승인: 1999년 3월 24일
책임저자: 최 용, 서울대 소아과학교실
Tel: 02-760-3624 Fax: 02-743-3455

※ 이 연구는 1996년도 서울대학교병원 의과계 지정진료
공동연구비 (2-96-312) 지원에 의한 결과임.

6명은 진단 당시 임상적으로 신염의 증거가 없어 신생검을 시행하지 않았고, 임상적 신염의 소견이 있어 신생검을 시행한 47명중 신생검 검체가 불충분 했던 1명을 제외한 46명을 대상으로 임상상, 검사소견, 치료에 대한 반응 등에 대하여 후향적 의무기록 고찰을 시행하였다. 신생검 소견은 국제보건기구(WHO)의 분류법에 의거하여 분류되었다. 대상 환자들의 평균 추적관찰 기간은 53.5±30.0개월이었다.

SLE의 임상적 진단은 1982년 미국 류마티즘 학회

(ARA)에서 권유한 SLE 분류기준 11가지 가운데 4가지 이상을 만족하였을 때로 하였으며, 루프스 신염의 진단은 신기능 감소, 고혈압, 또는 요검사상 이상 등 신염의 임상적 소견과 신생검을 통한 조직학적 이상이 확인될 때로 하였다. 3명에서는 치료과정 중 재조직검사를 시행하였다.

결 과

1. 발병 연령 및 성비

처음 SLE 진단시의 정중발병연령은 11.5세(2년~15년 8개월)였으며, 루프스 신염으로 진단될 때의 정중연령은 12.8세(2년~15년 8개월)였다. 전체 46명 중 36명(78.3%)에서는 SLE 진단 당시 이미 신염이 동반되어 있었고, 10명(21.7%)에서는 SLE의 경과 도중 신염이 발생하였는데 이들에게서 SLE 진단시부터 루프스 신염 발병까지의 기간은 2~40개월이었다.

전체적인 남녀비는 남아 13명, 여아 33명으로 1:2.5이었으며, 사춘기 전인 11세 이전의 남녀 환자수는 각각 6명, 12명이었고, 11세 이후 남녀 환자수는 각각 7명, 21명이었다.

2. 임상양상

대상 환자의 선택 정의상 100%의 빈도를 보인 신염의 증상을 제외한 ARA 분류기준 중에서는 혈광 항핵항체(85.7%)와 항ds DNA항체(78.0%) 양성률이 가장 높았으며 그밖에 나비모양 홍반 (60.8%), LE cell 양성 (58.3%), 혈액학적 이상 (54.4%), 신경학적 이상 (43.5%) 등의 순이었다 (Table 1).

ARA 분류 기준이외의 증상으로는 발열(59.6%)이 가장 많았으며, 그밖에 간비대, 전신 쇠약감, 소화기 증상, 근육통, 탈모, 그리고 비종대 등의 순으로 관찰되었다. 또한 질환의 경과중 폐색전증 3례, 뇌경색 1례, 비장경색 1례, 신정맥 혈전증 1례 등 6례에서 혈전색전증이 동반되었으며, methylprednisolone pulse 요법을 추가로 필요로 할 정도의 심한 용혈성 빈혈이 5례, 그밖에 말초피부괴사 2례, 장 혈관염 2례, 등이 관찰되고, 1례는 급성 신부전과 심낭압진에 의해 사망하였다.

기타 주요 검사 소견중에서는 C3의 감소 (88.9%), direct Coombs test 양성 (60.0%), 루프스 anticoagulant 양성 (31.8%), 항혈소판 항체 (29.4%), 항인지질 항체 (26.7%) 등이 관찰되었다 (Table 2).

한편 SLE로 확진이 되기 전에 6례는 류마티스

Table 1. Clinical manifestations except renal disorder at presentation - The 1982 revised criteria for classification of SLE by ARA -

Criteria	No.	(%)
Malar rash	28/46	(60.8)
Discoid rash	3/46	(6.5)
Photosensitivity	12/46	(26.0)
Oral ulcer	12/46	(26.0)
Serositis	15/46	(32.6)
Arthritis	14/46	(30.4)
Hematologic abnormality	25/46	(54.4)
Neurologic abnormality	20/46	(43.5)
Immunologic disorder		
anti-dsDNA antibody(+)	32/41	(78.6)
LE cell(+)	7/12	(58.3)
VDRL(+)	6/26	(23.1)
FANA(+)	36/42	(85.7)

ARA, American Rheumatism Association

Table 2. Other laboratory findings at presentation

Laboratory findings	No. of cases	(%)
Decreased C3	40/45	(88.9)
Anti-phospholipid antibody (+)	4/15	(26.7)
Lupus anticoagulant (+)	7/22	(31.8)
Prolonged PTT	2/25	(8.0)
Direct Coombs test (+)	15/25	(60.0)
Anti-platelet antibody (+)	5/17	(29.4)
Cryoglobulin (+)	4/13	(30.7)
Rheumatoid factor (+)	4/22	(18.0)

관절염으로, 3례는 특발성 신증후군으로, 1례는 류마티스 열로, 1례에 특발성 혈소판 감소증으로 오진되었었다.

Table 3. Presentation of renal disease

Renal presentation	No. of cases	(%)
Hematuria	40	(87.0)
Nephrotic syndrome	25	(54.3)
Hypertension	24	(52.2)
Decreased GFR	16	(34.8)
Proteinuria, nonnephrotic	16	(34.8)

Table 4. The types of renal pathology at presentation

WHO class	No. of cases (%)
I	-
IIa	1 (2.1)
IIb	2 (4.4)
III	2 (4.4)
IV	41 (89.1)
V	-

Table 5. Clinical status at the last follow-up in patients with diffuse proliferative lupus nephritis (WHO class IV) according to treatment modality

	PD (n=9)	PD→ PD+AZA (n=7)	PD→ i.v. CTX (n=16)	PD+AZA (n=2)	i.v. CTX (n=7)	total (n=41)
C3						
normal	6	5	9	1	5	26
35~70 mg/dL	2	1	6	1	2	12
< 35 mg/dL	1	1	1	-	-	3
Anti-ds-DNA Ab						
normal	7	2	6	-	3	18
10~100	2	4	9	2	3	20
> 100	-	1	1	-	1	3
died	-	1	-	-	-	1

PD, prednisolone; AZA, azathioprine; i.v.CTX, intravenous cyclophosphamide;

3. 신증상 및 신생검 소견

육안적 혹은 현미경적 혈뇨가 87.0%로 가장 많이 관찰되었고, 그밖에 신증후군 54.3%, 고혈압 52.2%, 신기능 감소 34.8%, 신증후군 범위 이하의 단백뇨 34.8%의 순이었다 (Table 3).

신생검 소견은 WHO class IV가 41례, class III가 2례, class IIb가 2례, class IIa가 1례의 순으로 관찰되었다 (Table 4). 치료 과정에서 두번의 신생검을 시행한 3례 중 1례에서는 첫 신생검시 class IIb의 소견이 1년 7개월 뒤 두번째 생검에서는 class IV로 조직소견이 바뀌었고, 다른 1례에서는 class III에서 4년 7개월 뒤 class IV로, 또 다른 1례에서는 class IV에서 4년 뒤 class V로, 3례 모두 조직소견이 바뀌었다.

4. 치료방법에 따른 반응

전체 46명의 환자 중 37명은 prednisolone (PD) 단독요법으로 치료를 시작하였으며, 이중 26명은 치료 도중 질병이 악화되어 azathioprine (AZA, 7례) 또는 경구 또는 정맥 투여 cyclophosphamide (CTX, 19례)를 같이 사용하였다. 한편 9명은 발병 초기부터 임상적 질환의 활성도가 높아 PD+AZA (2례) 또는 PD+CTX(7례)의 병합치료로 시작하였다.

신생검상 WHO class IV로서 심한 신염의 조직 소견을 보인 41명에서 치료 반응도를 살펴 보면 치료 방법에 따른 뚜렷한 차이 없이 대부분의 환자에서

Table 6. Infectious complications during treatment

	Site	Organism	No. of cases
Virus	Skin	Varicella-Zoster	13
	Mucosa	H. simplex	2
	Lung	M. tuberculosis	2
		S. aureus	1
Bacteria	Urinary tract	E. coli	1
		P. aeruginos	1
	Septicemia	Salmonellosis	1
Fungus	Oral cavity	Candida	6
	Esophagus	Candida	1

질환 활성도가 정상 혹은 중증도 이하로 조절되고 있었으며, 관찰 기간동안 급성신부전과 심낭염에 의한 사망 1례가 있었지만, 말기 신부전으로 진행된 환아는 없었다 (Table 5).

5. 치료에 따른 합병증

치료과정 중 감염이 28례로 가장 흔한 합병증이었으며, 이 가운데 Varicella-Zoster virus와 candida 감염증이 각각 13례와 7례로 가장 많이 관찰되었다 (Table 6).

Varicella-Zoster virus 감염은 CTX 사용중 5례, AZA 사용중 5례, PD 사용중 3례에서 발생하였고, candida 감염은 PD 사용중 5례 CTX 사용중 1례, AZA 사용중 1례에서 발생하였다. 그 밖에 PD에 의한 부작용으로는 쿠싱 증후군 (14례), 성장장애 (4례), 여드름 (4례), 무혈관성 골괴사 (3례), 백내장 (2례), 녹내장 (2례), 골조송증에 의한 병적골절 (2례), 그리고 무월경 (1례) 등이 관찰되었고, AZA의 경우 경도의 일시적 백혈구 감소증, CTX 정맥 투여의 경우 일시적 오심, 구토 등이 관찰되었다.

고 찰

일반적으로 소아 SLE는 성인보다 증상이 심각하고, 예후가 나쁘다고 알려져 있는데, 그 원인 중의 하나는 예후에 가장 많은 영향을 주는 신장, 신경계, 그리고

심혈관계의 침범이 소아에서 월등히 많기 때문이다^{6,9)}. 특히 신장은 SLE에서 가장 흔하게 침범하는 장기이며⁹⁾, 신염은 가장 심각한 합병증 가운데 하나로서 장기적 예후에 영향을 주는 주요 인자이다. 소아 연령에서 루푸스 신염의 빈도는 40~80%로 보고되고 있으나²⁾ 이는 임상적으로 증상이 나타나는 경우에 한한 것이며, 임상적으로 신염의 증상이 없는 환자에서도 신생검상 신장의 조직학적 이상이 관찰됨에 근거하면 거의 모든 SLE 환아에서 신장 침범이 있는 것으로 생각된다.¹⁰⁾ 한 보고에 따르면 SLE의 진단으로부터 신염의 증상이 나타나기까지 평균 기간은 1.4년이고¹¹⁾ 이보다 더 빠른 보고도 있다^{12,13)}. 본 연구에서는 진단 받을 당시 이미 신염의 증상을 보인 경우가 36례였고, 10례는 질병의 경과 도중 2개월에서 40개월까지의 기간에 걸쳐 신염의 증상이 관찰되었다. 이러한 초기 신염의 증상은 다른 류마티스 질환과의 감별에 도움이 될 것으로 생각된다. 임상적으로 신염의 증상은 현미경적 혈뇨가 80%정도로 가장 흔하지만 단독으로 발현하는 경우는 없고, 신증후군이 55%, 고혈압이 40%, 신기능 감소가 50% 정도의 빈도로 보고되고 있으며, 드물게 급성 신부전으로 발현하는 예도 있다⁶⁾. 또한 대부분의 요침사 검사에서 과립 혹은 적혈구 원주가 나타나며⁶⁾, 신세뇨관 기능 이상과¹⁴⁾ 고칼륨성 신세뇨관 산증이 관찰되기도 한다^{14,15)}.

현재 신생검의 조직학적 소견은 WHO의 분류법을 따르면서 National Institute of Health(NIH)에서 추천한 활동도(activity index)와 만성도(chronicity index)의 지표를 같이 첨가하여 환자의 임상경과나 예후를 예측하고 치료를 결정하는데 지표로 사용되고 있다^{16,17)}. 보고에 따라 약간의 차이는 있지만 class IV 병변이 가장 많으며, 그 뒤를 이어 class III, class II, class V의 순으로 보고되고 있다⁶⁾. 본 연구에서는 class IV의 빈도가 외국보다 월등히 많은 것으로 관찰되었지만 그 이유는 설명할 수 없었다. 또한 조직학적 소견은 치료에 의해서, 또는 자연적으로 바뀔 수 있으며, 본 연구에서도 추적 조직검사를 시행한 3례에서 모두 조직소견이 바뀌었다.

1960년대에 20~30%에도 못 미치던 SLE 환자의 5~10년 생존율이 1990년대에 80%를 넘어서게 된 것은 여러 치료제에 대한 조심스런 연구와 사용, 신기능의 장애가 있는 소아의 집중치료시설의 발전과, 말기 신부전 환아를 위한 투석이나 신장이식과 같은 치료 방법의 개선으로 인한 것이다. 하지만 현재까지 소아에서 사용되는 치료방법은 성인에서의 치료경험을

도입(extrapolation)하거나, 후향적으로 고찰된 자료, 보고서(case report), 비교 분석되지 않은 통계자료를 이용한 것들로서 소아연령에서의 독자적인 치료성적은 거의 없는 실정이다⁷⁾. 현재 루프스 신염 치료의 근간을 이루고 있는 steroid의 효과는 WHO class II와 V에서는 아직까지 확실히 밝혀지지 않았지만 class III와 IV에 대해서는 효과적 치료로 확인되어 있다. 1964년 Pollak 등¹⁸⁾이 고용량의 steroid가 루프스 신염의 예후에 영향을 미칠 수 있다는 것을 보고한 이후, 생존률이 급격히 증가하였다. 하지만 장기적 steroid 사용에 따르는 부작용과 더불어 AZA나 CTX과 같은 면역 억제제의 복합적인 사용이 장기적으로 신기능을 유지하고 말기 신부전으로의 진행을 방지하는데 더 효과적이라는 보고가 나오면서¹⁹⁾ 이제 고용량 steroid의 단독 사용은 점점 의미를 잃어가고 있다. Balow 등²⁰⁾은 면역 억제제를 사용한 환아에서 10년 이상 연속적인 신생검 결과를 분석하여 사구체와 간질의 경화가 지연된다는 보고를 하였으며, 1986년 Austin 등²¹⁾은 여러 면역 억제제중 정맥 CTX의 사용이 장기적 예후에 가장 좋다고 보고하였고, 1991년 NIH²²⁾에서는 미만성 증식성 루프스 신염 (diffuse proliferative lupus nephritis, DPLN) 환자의 16년간 추적관찰 결과 경구 CTX과 정맥 CTX 요법 사이에는 장기적 예후에 있어서 의미 있는 차이는 보이지 않았다고 하였다.

1992년 Boumpas 등²³⁾은 정맥 CTX을 장기간 사용하는 것이 단기간 사용하는 것보다 더 낫다는 결과를 보고하였다. 보고에 따라서는 AZA이 CTX보다 더 낫거나 혹은 비슷한 효과를 보이고 있어 DPLN의 일차적인 치료제로 추천되기도 하였다²⁴⁾. 하지만 이들 면역억제제들은 감염에 대한 저항력을 감소시키며, 특히 CTX는 종양 발생, 출혈성 방광염, 골수억제, 그리고 불임 등의 위험이 있기 때문에 1997년 Silverman 등²⁵⁾은 정맥 CTX를 모든 DPLN 환자의 치료에 일률적으로 사용하는 것 보다는 조직소견상 crescent 형성이 많아 빠르게 신부전으로 진행할 위험이 크거나, 신기능의 감소, 지속적인 고혈압, 그리고 심한 빈혈 등이 일차적으로 AZA과 steroid에 반응하지 않는 경우에 선택적으로 사용할 것을 주장하였다.

본 연구에서는 첫째, 임상적으로 혹은 조직학적으로 신염의 소견이 심한 환아 및 일차 PD 투여에 실패한 환자 등에서 선택적으로 정맥 CTX을 사용하였고, 둘째 만성 신부전으로의 진행 등 장기적 예후를 평가하기에 충분한 정도의 추적 기간이 안되었기 때문에 각 치료법간의 효과를 비교하기는 불가능하였다. 다만

정맥 CTX 등 적극적인 면역억제제 치료를 받은 증상이 더 심한 환자들이 증상이 경하였던 다른 환자와 비슷한 임상 경과를 보이는 것은 이러한 적극적인 면역억제제 치료의 효과에 대한 간접적 증거라고 사료된다. 또한 이같이 임상적 연구상의 여러 제한이 앞으로 계획중인 다기관 공동 연구의 중요성을 더욱 강조한다^{25,26)}

한편 루프스 신염의 임상상과 신생검의 조직학적 소견간의 연관성을 규명하려는 시도들이 있다. 과거에는 사구체에 국한되었던 조직학적 평가가 신세뇨관, 혈관, 그리고 간질로까지 확장되면서 Austin 등¹⁶⁾은 높은 활동도와 만성도가 말기 신부전으로 진행되는 중요한 예후인자임을 보고하였다. Baqi 등²⁰⁾은 말기 신부전으로 진행할 가장 중요한 위험 인자는 조직소견, 즉 class IV 병변 자체라고 하였고, 최근의 연구들도 class IV의 예후가 가장 좋지 않은 것으로 보고하고 있다^{28,30,31)}. Hill 등²⁷⁾은 단백뇨의 정도가 조직학적 병변과 비례함을 관찰하였으며, 루프스 신염의 발생 당시 이미 신증후군이 있는 환아의 장기적 예후가 그렇지 않은 환아들보다 나쁨이 관찰되었다²⁸⁾. 또한 치료시작 후 1년 이내에 단백뇨와 혈청 단백이 호전됨은 좋은 예후를 반영하였으며¹¹⁾, 혈뇨, 적혈구 원주, hyaline 원주, oval fat body 등 요침사 소견의 호전도 높은 생존율과 연관이 있는 것으로 관찰되었다^{11,27,29)}. Cameron 등²⁹⁾은 고혈압이 신염의 중증도와 연관이 있음을 보고하였는데, 신염 초기에 고혈압이 있었던 환아의 예후가 좋지 않으며, 반대로 혈압을 정상화시키면 생존율이 증가되는 것을 관찰하였고, 혈중 콜레스테롤을 낮게 유지하는 것도 생존율 향상과 연관이 있음이 확인되었다¹¹⁾. 혈청 보체는 루프스 신염의 활동성과 밀접한 연관이 있으며²²⁾ 항핵 항체 및 항 ds DNA 항체는 보체치에 비해 신염의 활성도를 정확히 반영하지는 못한다. 하지만 임상적 양상으로 조직학적 소견을 예측할 수 없을 뿐만 아니라, 심각한 조직학적인 신염이 있어도 전혀 임상증상을 나타내지 않는 경우를 보기도 한다. 따라서 모든 환아에서 신염 초기에 조직검사를 시행하는 것이 예후를 판단하는데 필수적이다. 루프스 신염을 가진 환아 중 5~22%는 투석과 신이식을 필요로하는 말기 신부전으로 이행하며, 미국에서는 전체 말기 신부전 환자중 루프스 신염이 1.4%를 차지한다³³⁾. 말기 신부전으로 진행한 후에는 혈청학적 및 임상적 활성도는 감소하는데, 그 기전은 정확히 알 수 없지만 아마도 요독증에 의한 세포성 면역과 체액성 면역의 저하와 신 분비 매개물질의 부족, 투석에 의한 효과, 또는 장기화된

수명에 의해 관찰되어진 질환의 자연경과가 아닌가 생각된다³³⁾. 투석이나 신이식을 포함한 말기 신부전의 생존율은 다른 원인에 의한 말기 신부전의 경우에 비해 차이는 없지만, 질환의 활성도가 심한 상태에서 신이식을 시행할 경우는 경과가 좋지 않아서 적어도 3개월 이상의 투석기간을 거쳐 질환의 활성도가 감소한 상태에서 신이식을 하는 것이 좋다. 신이식 후 드물지만 루프스 신염의 재발이 보고되어 있다³³⁾.

1970년대 후반과 1980년대 초까지 보고에 의하면 루프스 신염 환자의 사망원인으로 신질환이 32~40%로 가장 많았고, 감염이 16~23%, 심혈관 질환이 15~25%, 중추 신경계 침범으로 인한 사망이 10%이었다^{11,34)}. 하지만 최근에는 신질환 보다는 감염과 심혈관 질환이 주된 사망 원인으로 바뀌었다^{11,12,13)}. 활동성 SLE 환자는 감염이 되기 쉬우며³⁵⁾, 특히 Varicella-Zoster virus가 가장 흔한 감염의 원인이다. 또한 루프스 신염 환자는 혈압이 높고, 혈청 지질이 증가하며, 스테로이드 제제의 당뇨인성 특성으로 인하여 죽상경화성 혈관질환의 빈도가 증가한다²⁸⁾. 본 연구에서도 감염은 가장 흔한 합병증이었으며, 그 중 Varicella-Zoster virus와 candida 감염이 가장 많았다.

참 고 문 헌

1. Malleson PN: The incidence of childhood rheumatic disease in Canada. (abstract). *Clin Exp Rheumatol* 13:538, 1995
2. Patience H, White MD: Pediatric systemic lupus erythematosus and neonatal lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 20:119-27, 1994
3. 유한옥, 정해일, 이환중, 최용, 고광욱, 김용일: 소아의 전신성 홍반성 낭창에 대한 임상적 고찰. *소아과* 30:527-35, 1987
4. 김병길, 이재승, 이종균, 최인준, 정현주: 소아 낭창성 신염의 임상적 및 병리학적 고찰. 대한 신장학회잡지. 6:117-26, 1987
5. 안강모, 고재성, 박혜원, 하일수, 정해일, 김희주, 최용: 소아에서 발생한 낭창성 신염 (임상 양상 및 경과). *소아과* 37:842-9, 1994
6. Cameron JS: Lupus nephritis in childhood and adolescence. *Pediatr Nephrol* 8:230-49, 1994
7. Pistiner M, Wallace DJ, Nessim S, Metzger AL, Kleinenberg JR: Lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients. *Semin Arthritis*

- Rheum 21:55-64, 1991
8. Lehman TJA: Systemic lupus erythematosus in childhood and adolescence. In: Wallace DJ, Hahn BH, Quismorio FP, Klinenberg JR: Dubois' Lupus Erythematosus, 5th ed. Baltimore, Williams & Wilkins Co, 1997, p851-70
9. Boumpas DT, Austin HA III, 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* 122:940-50, 1995
10. Kashgarian M: Lupus nephritis: pathology, pathogenesis, clinical correlations, and prognosis. In: Wallace DJ, Hahn BH, Quismorio FP, Klinenberg JR: Dubois' Lupus Erythematosus, 5th ed. Baltimore, Williams & Wilkins Co, 1997, p1037-51
11. Wallace DJ, Podell TE, Weiner JM, Cox MB, Klinenberg JR, Forouzes S, Dubois EL: Lupus nephritis: experience with 230 patients in a private practice from 1950 to 1980. *Am J Med* 72:209-20, 1982
12. 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
13. Estes DE, Christian CL: The natural history of SLE by prospective analysis. *Medicine* (Baltimore) 50:85-95, 1971
14. Kozeny GA, Barr W, Bansal VK, Vertuno LL, Fresco R, Robinson J, Hano JE: Occurrence of renal tubular dysfunction in lupus nephritis. *Arch Intern Med* 147:891-5, 1987
15. Lee FO, Quismorio FP, Troum OM, Anderson PW, Do YS, Hsueh WA: Mechanisms of hyperkalemia in systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 148:397-401, 1989
16. Austin HA III, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TA, Kullick ME, Klippel JH, Decker JL, Balow JE: Prognostic factors in lupus nephritis: Contribution of renal histologic data. *Am J Med* 75:382-9, 1983

17. Silverman ED, Lang B: An overview of the treatment of childhood SLE. *Scand J Rheumatol* 26:241-6, 1997
18. Pollak VE, Pirani CL, Schwartz FD: The natural history of the renal manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Lab Clin Med* 63:537-50, 1964
19. Felson DT, Anderson J: Evidence for the superiority of immunosuppressive drugs and prednisone over prednisone alone in lupus nephritis. *N Engl J Med* 311:1528-33, 1984
20. Balow JE, Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, Antonyovich TA, Klippel JH, Steinberg AD, Plotz PH, Decker JL: Effect of treatment on the evolution of renal abnormalities in lupus nephritis. *N Engl J Med* 311:491-5, 1984
21. Austin HA III, Klippel JH, Balow JE, Le Riche NGH, Steinberg AD, Plotz PH, Decker JL: Therapy of lupus nephritis: controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 314:614-9, 1986
22. Steinberg AD, Steinberg SC: Long term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. *Arthritis Rheum* 34:945-50, 1991
23. Boumpas DT, Austin HA III, Vaughan EM: Controlled trial of pulse methylprednisolone with two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 2:741-5, 1992
24. Silverman ED, Lang B: An overview of the treatment of childhood SLE. *Scand J Rheumatol* 26:241-6, 1997
25. Austin HA III, 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* 10:1620-8, 1995
26. 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 Soc Nephrol* 7:924-6, 1996
27. Hill GS, Hinglais N, Tron F, Bach JF: Systemic lupus erythematosus: morphologic correlations with immunologic and clinical data at the time of biopsy. *Am J Med* 64:61-79, 1978
28. Neumann K, Wallace DJ, Azen C, Nessim S, Fichman M, Metzger AL, Klinenberg JR: Lupus in the 1980s: III. Influence of clinical variables, biopsy, and treatment on the outcome in 150 patients with lupus nephritis seen at a single center. *Semin Arthritis Rheum* 25:47-55, 1995
29. Cameron JS, Turner DR, Ogg CS: Systemic lupus with nephritis: a long term study. *Q J Med* 48:1-24, 1979
30. Levey AS, Lan SP, Corwin HL: Progression and remission of renal disease in the lupus nephritis collaborative study: result of treatment with prednisone and short-term oral cyclophosphamide. *Ann Intern Med* 116:114-23, 1992
31. Mc Laughlin J, Gladman DD, Urowitz MBI: Kidney biopsy in systemic lupus erythematosus. II: Survival analysis according to biopsy results. *Arthritis Rheum* 34:1268-73, 1991
32. Laitman RS, Glicklich D, Sablay LB, Grayzel AI, Barland P, Bank N: Effect of long-term normalization of serum complement levels on the course of lupus nephritis. *Am J Med* 87:132-8; 1989
33. Mojcik CF, Klippel JH: End-stage renal disease and systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 101:100-7, 1996
34. Karsh J, Klippel JH, Balow JE, Decker J: Mortality in lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 22:764-69, 1979
35. Ginzler E, Diamond H, Kaplan D, Weiner M, Schlesinger M, Seleznick M: Computer analysis of factors influencing frequency of infection in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 23:37-44, 1980

= Abstract =

The Basic Data Analysis of Lupus Nephritis in Children

Jae Hong Min, Kyung Hoon Paek, Kyung Mi Park, Jung Sue Kim, Il Soo Ha,

Hae Il Cheong, Joong Gon Kim, and Yong Choi

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Purposes : Renal involvement is a potentially serious complication of systemic lupus erythematosus (SLE). There have been only few studies of lupus nephritis in pediatric age. In this study, the clinical manifestations, pathologic findings, response to treatment, and clinical course of lupus nephritis in children were analyzed. And the results will provide basic data for future nation-wide prospective multi-center study.

Methods : The medical records of 46 children clinically and pathologically diagnosed to have lupus nephritis at Seoul National University Children's Hospital during 1986 to 1997 were analyzed retrospectively.

Results : 1) The median age of diagnosis of lupus nephritis was 12.8 years (2 years ~ 15year 8months), and the sex ratio was 1 : 2.5. 2) FANA (85.7%), anti-ds-DNA antibody (78.0%), and malar rash (60.8%) were the most common findings among the classification criteria by ARA. Decreased C3 was detected in 88.9% of patients. 3) Hematuria (87.0%) was the most common renal symptom, and WHO class IV lupus nephritis was identified in 41 cases by renal biopsy. 4) In most of patients, the disease activity was controlled relatively well with a single or combined therapy of prednisolone, azathioprine, or cyclophosphamide. The response revealed no difference according to the mode of treatment. 5) Infection, especially of Varicella-Zoster virus and candida, was the most common complication during the disease course.

Conclusion : The renal involvement was noted in 87.0% of childhood SLE, and 89.1% of renal lesions was WHO class IV lupus nephritis known to associated with poor long-term prognosis. So, aggressive treatment using immunosuppressants in the early disease course may be helpful to increase long-term prognosis of lupus nephritis. A prospective multi-center study is necessary to analyze the therapeutic efficacy of various treatment modalities.

Key Words : SLE, Children, Clinical Manifestation, Treatment