

Henoch-Schönlein 자반증 환자에서 신침범에 대한 위험인자 분석 및 tumor necrosis factor- α 의 의의

충북대학교 의과대학 소아과학교실
송영준, 하태선

< 한 글 요약 >

목 적 : Henoch-Schönlein(HS) 자반증에서 신증상은 가장 심각한 증상이고 HS 자반증의 예후와 관련되어 중요성이 강조되고 있다. 이에 대하여 immunoglobulins, 보체계, interleukin(IL)-1, interleukin(IL)-6 또는 tumor necrosis factor(TNF)- α 등과 같은 pro-inflammatory cytokines 등의 병인론적 연구가 진행되고 있다.

본 연구의 목적은 HS 자반증의 임상 증상들을 신침범 유무에 따라 비교하여 신침범의 임상적 위험인자를 알아보고자 하였고 급성기와 회복기 혈청 및 뇨중 TNF- α 의 농도를 각각 측정하여 신침범 환자에서 병인론적 역할을 검증해 보고자 하였다.

대상 및 방법 : 1998년 3월부터 1999년 4월까지 충북대학교병원 소아과를 방문한 HS 자반증 환자 12명, HS 신염 환자 7명, 연령별 대조군 5명을 대상으로 환자의 연령, 성별, 전구증상, 복통, 관절통, 자반의 정도와 지속기간, 스테로이드의 사용유무 등에 따른 신증상 발현의 상관관계를 조사하였다. 또한 대상 환자들의 혈청은 내원 당시 채혈하여 3,000 g, 5분 동안 원심분리하여 -20°C에 보관하였으며 소변은 내원 당시 채취하여 -20°C에 보관 후, R & D system(Mineapolis, USA)의 Quantikine™ human TNF- α immunoassay kit를 이용하여 TNF- α 의 농도를 측정하였다.

결 과 : 임상인자 중 자반이 4주 이상 지속되는 지속성 자반증 환자에서 신염 발생율이 의미있게 높았으며 ($P=0.0018$), 복통이나 관절통 등으로 인하여 급성기에 사용한 스테로이드는 신염의 발생율과는 연관성이 없었고 자반의 지속기간에도 영향을 주지 않았다. 급성기 혈청 TNF- α 는 신염을 동반한 HS 자반증 환자에서 연령별 대조군이나 신염이 없는 HS 자반증 환자보다 의미있게 증가하였으나($P=0.027$, $P=0.012$) 뇨중 TNF- α 농도는 연관성을 발견할 수 없었다. 또한 혈청 TNF- α 의 상승과 임상적 위험인자와의 연관성을 조사해 보았을 때 지속적 자반군에서 통계적으로 유의한 증가를 보였다($P=0.038$)

결 론 : 혈청 TNF- α 농도는 HS 자반증에서 신염의 발생과 관련이 있으므로 임상적 위험인자로 자반의 지속기간과 함께 HS 자반증 환자의 신침범에 대한 예측인자로 활용할 수 있을 것이며 따라서 HS 신염의 예방과 치료에 있어서 TNF- α 에 대한 생성억제제나 특이항체 등의 이용가능성에 대한 연구가 필요할 것이다.

서 론

Henoch-Schönlein(HS) 자반증은 소아의 전신성 혈관염을 일으키는 질환중 가장 많은 빈도를 보이며 주로 피부, 위장관, 관절 및 신장 등을 침범하는 것으로 알려져 있다¹⁾. 이 중 신장의 침범은 HS 자반증 환자의 약 25%-50% 정도에서 발생하며 대부분 예후가 양호한 것으로 보고되고 있지만 일부 환자에서 말기 신부전으로 진행할 수 있으며 이는 소아영역에서 만성신부전의 주된 원인중 한가지로 알려져 있다^{2,3)}. 따라서 HS 자반증 환자에서 신침범 유무는 예후를 결정하는 중요한 인자로 생각할 수 있으며 이를 결정하는 예후인자들을 알아보고자 하는 연구들이 발표되고 있다. Yoshitsugu 등⁴⁾에 의하여 위장관증상의 경중, 자반증의 지속기간, 낮은 혈중 coagulation factor XIII의 활

로 알려져 있다¹⁾. 이 중 신장의 침범은 HS 자반증 환자의 약 25%-50% 정도에서 발생하며 대부분 예후가 양호한 것으로 보고되고 있지만 일부 환자에서 말기 신부전으로 진행할 수 있으며 이는 소아영역에서 만성신부전의 주된 원인중 한가지로 알려져 있다^{2,3)}. 따라서 HS 자반증 환자에서 신침범 유무는 예후를 결정하는 중요한 인자로 생각할 수 있으며 이를 결정하는 예후인자들을 알아보고자 하는 연구들이 발표되고 있다. Yoshitsugu 등⁴⁾에 의하여 위장관증상의 경중, 자반증의 지속기간, 낮은 혈중 coagulation factor XIII의 활

접수: 1999년 13월 3일, 승인: 1999년 13월 3일
책임저자: 하태선, 충북대 소아과학교실
전화 : (0431) 269-6047, 269-6374 FAX: (0431) 264-6620

성도, 부신피질호르몬의 투여유무 등을 신장침범의 위험인자로 보고하였다. 최근에는 이러한 임상적인 위험인자 이외에도 신사구체의 염증과 조직손상을 일으키는 면역학적 기전에 대한 연구가 보고되고 있다.

Bradley 등⁵⁾은 전신성 혈관염의 병리기전으로 interleukin(IL)-1, interleukin(IL)-6, tumor necrosis factor(TNF)- α 등의 pro-inflammatory cytokines이 혈관 내피세포(vascular endothelial cell)에서 분비되어 염증 반응이 시작되고 chemokines의 분비를 자극하여 염증 세포들을 염증부위로 모이게 하며 또한, 혈관내피세포에 cell adhesion molecules의 발현을 유도하여 혈관벽으로 염증벽으로 염증세포의 침습을 용이하게 함으로써 질환의 진행과정에 중요한 역할을 할 것으로 추론하였다. 특히 interleukin-1(IL-1)과 tumor necrosis factor- α (TNF- α)는 이러한 질환에서 intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1)과 vascular cell adhesion molecule-1(VCAM-1)의 발현을 유도하는 것으로 알려져 있으며, Söylemezoğlu 등⁶⁾은 HS 자반증 환자에서 회복기와 비교시 급성기에서 circulating ICAM-1의 증가를 입증하였다. Ortiz 등⁷⁾은 신사구체질환에서 TNF- α 는 내인성 신세포(intrinsic renal cells)와 침습성 식세포(infiltrating phagocytes)에 의해 분비되어 세포손상, 화학주성(chemotactic properties) 및 다른 염증매개체(inflammatory mediators)의 분비조절 등으로 신사구체 손상의 병리기전에 중요한 역할을 한다고 보았다. 따라서, HS 자반증과 같은 혈관염에서 TNF- α 와 같은 cytokine은 염증성 반응을 유발하며 신사구체염과도 연관성이 있을 것이라는 추론을 할 수 있다.

본 연구에서는 HS 자반증 환자의 임상증상들을 신침범 유무에 따라 비교하여 신침범의 위험인자를 알아보고자 하였고 급성기와 회복기 혈청 및 뇨중 TNF- α 의 농도를 각각 측정하여 신침범 환자 및 연령별 대조군과 비교함으로써 본 질환에 있어서 TNF- α 의 역할과 신침범의 위험인자인지를 검증해 보고자 하였다.

대상 및 방법

1998년 3월부터 1999년 4월까지 충북대학교병원 소아과를 방문하여 검체채취가 가능했던 HS 자반증 환자 12명, HS 신염 환자 7명, 연령별 대조군 5명을 대상으로 하였다. HS 자반증 환자는 특징적인 자반과 복통이나 관절염 등의 임상증상들을 통하여 진단하였다. 환자들의 분포는 남아 7명, 여아 5명이며 평균 연

령은 7.3세(범위:3년 6개월-11년 7개월)였다. HS 신염은 HS 자반증 환자중 소변검사상 현미경적혈뇨(>5RBCs/HPF)등의 이상소견을 보인 환자로 정의하였고 이들은 남아 5명, 여아 2명으로 평균 연령은 8.3세(범위:5년-14년 9개월)였다.

연령별 대조군은 문진상 과거에 신장질환을 앓은 적이 없으며 진찰소견상 감염의 소견이 없는 소아들을 대상으로 하였다. 대상환자들의 임상기록을 성별, 연령, 전구증상, 자반의 정도와 기간, 복통, 관절통, 스테로이드의 사용유무에 따라 통계적 고찰을 시행하였는데, 자반의 정도는 침범영역을 체표면적에 따라, 관절통은 침범 관절과 부종 및 압통의 정도에 따라 각각 0점에서 5점으로 점수화하였고 혈변이나 위장관계 합병증이 있었던 예가 없어 복통의 유무를 위장관침범의 기준으로 하였다. 자반의 기간은 4주를 경계로 그 이상을 지속성 자반증으로 정의하였다. 스테로이드의 사용은 심한 복통이나 관절통이 있었던 환자를 대상으로 투여하였고 증상이 완화되는 대로 중단하였다. 대상 환자들의 혈청은 내원 당시 채혈하여 3,000 g, 5분 동안 원심 분리하여 -20°C에 보관하였으며 소변은 내원 당시 채취하여 -20°C에 보관하였다. 본 연구에서 시행한 ELISA 방법을 간략하게 설명하면 R & D system(Mineapolis, USA)의 Quantikine™ human TNF- α immunoassay kit를 이용하였는데 TNF- α 에 대한 murine monoclonal antibody가 도포된 polystyrene microplate에 각 well당 50 μ l의 buffered protein이 함유된 assay diluent와 200 μ l의 환자 혈청을 넣은 뒤 실온에서 2시간동안 반응시켰다. 이를 wash buffer로 3회 세척한 후 여기에 각 well당 200 μ l의 TNF- α peroxidase conjugate를 넣고 실온에서 다시 2시간동안 반응시킨 후 wash buffer로 3회 세척하였다. 이후 각 well당 200 μ l의 substrate solution을 넣고 20분간 반응시키고 50 μ l의 2 N sulfuric acid를 넣어 반응을 중단시킨 후 30분 이내에 microplate reader(Bio-reader550, USA)로 판독하였다. 각 농도는 standard TNF- α 를 이용하여 얻은 표준곡선을 통하여 결정하였다. 얻어진 임상자료 및 TNF- α 치 등의 자료는 평균±표준편차로 표현하였으며 대조군과 함께 SAS(Statistical Analsis System)를 이용하여 t-test, Fisher's exact test, Wilcoxon rank sum test를 시행하였으며 유의 수준은 $P<0.05$ 를 기준으로 하였다.

결 과

1. 임상양상

HS 자반증 환자 및 HS 신염 환자의 성별, 연령, 전구증상, 자반의 지속기간, 자반의 범위, 복통, 관절통, 스테로이드의 사용유무에 따라 신침범에 대한 발생비율을 조사하였다(Table 1). HS 자반증 환자는 남아 7명(58.3%) 여아 5명으로 평균 연령은 7.3 ± 3.0 세였고, HS 신염 환자는 남아 5명(71.4%) 여아 2명, 평균 연령은 8.3 ± 3.5 세로 두 군에서 의미있는 차이는 없었다. 전구증상으로는 HS 자반증, HS 신염 환자에서 상기도염이 각각 6례(50%), 3례(42.9%)가 있었고 의미있는 차이는 없었다. 자반의 지속기간은 발현 후 4주 이상 지속되는 경우를 지속성 자반증(persistent purpura)으로 정의하였고 HS 자반증 환자는 평균 12.1 ± 3.6 일로 지속성 자반을 보인 환자는 없었으나 HS 신염 환자에

서는 평균 30.3 ± 7.5 일로 5명(71.4%)의 환자에서 지속성 자반을 보여 두 군간에 의미있는 차이를 보였다($P=0.0018$) HS 자반증과 HS 신염 환자에서 자반의 범위는 각각 2.3 ± 0.9 , 3.0 ± 1.0 그리고 관절통은 각각 2.3 ± 1.9 , 2.6 ± 1.8 로 모두 의미있는 차이는 없었다. 복통은 HS 자반증, HS 신염 환자에서 각각 72.7%, 85.7%의 비율로 동반되었으나 유의한 차이는 없었다. 스테로이드의 복용은 복통이나 관절통이 심한 경우 증상이 호전될때까지 사용하였는데 HS 자반증과 HS 신염 환자에서 각각 50%, 42.9%로 유의한 차이가 없었다.

2. TNF- α 치의 변화

연령별 대조군, HS 자반증 환자, HS 신염 환자의 혈청 및 뇨중 TNF- α 의 평균치는 Table 2에서와 같다. 연령별 대조군의 혈청 및 뇨중 TNF- α 치에 대한 대상 환자의 TNF- α 치의 비율을 비교하였을 때 급성기 HS

Table 1. A statistical analysis of the clinical risk factors of renal involvement of HS purpura.

Risk factor	HS purpura(12)	HS nephritis(7)	P-value*
Boys	7(58.3%)	5(71.4%)	0.6560
Preceding events	50.0%	42.9%	1.0000
Persistent purpura	0.0%	71.4%	0.0018
Abdominal pain	72.7%	85.7%	1.0000
Steroid treatment	50.0%	42.9%	1.0000

Risk factor	HS purpura (mean \pm S.D.)	HS nephritis (mean \pm S.D.)	P-value**
Age	7.3 ± 3.0	8.3 ± 3.5	0.605
Involved skin area	2.3 ± 0.9	3.0 ± 1.0	0.114
Severity of Joint pain	2.3 ± 1.9	2.6 ± 1.8	0.773
Duration of steroid Tx.	2.6 ± 3.5	1.3 ± 2.6	0.204

* $P < 0.05$ by Fisher's Exact test, ** $P < 0.05$ by Wilcoxon Rank Sum test

Table 2. The concentration of TNF- α in the serum and urine of HS purpura, HS nephritis, and control.

TNF- α	HS purpura		HS nephritis	Control
	acute	convol.	acute	
Serum (pg/ml)	6.3 ± 1.3	11.7 ± 11.5	11.5 ± 7.0	6.0 ± 1.3
Urine (pg/ml)	5.8 ± 1.4	6.4 ± 1.5	9.7 ± 9.6	5.2 ± 0.4

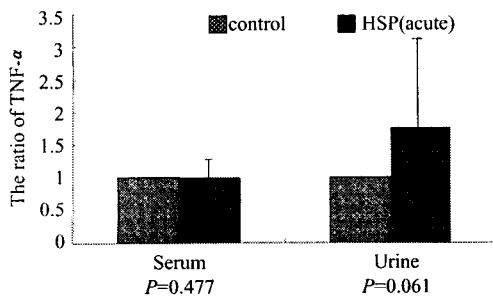


Fig 1. The correlation of TNF- α concentration in serum and urine between acute stage of HS purpura patients and age-matched controls.

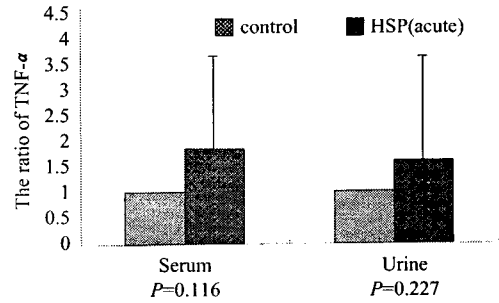


Fig 2. The correlation of TNF- α concentration in serum and urine between convalescent stage of HS purpura patients and age-matched controls.

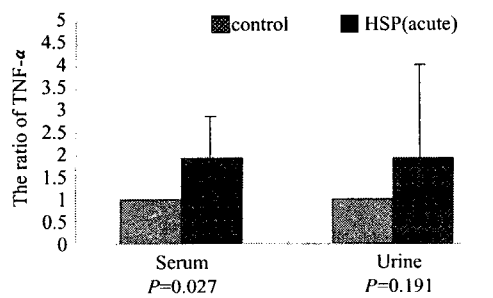


Fig 3. The correlation of TNF- α concentration in serum and urine between acute stage of HS nephritis patients and age-matched controls.

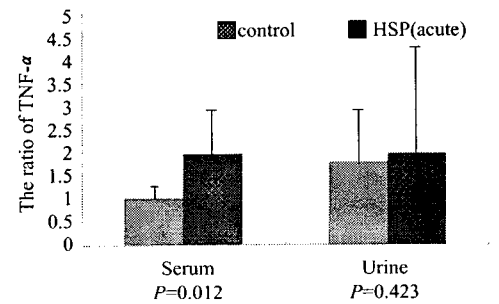


Fig 4. The correlation of TNF- α concentration in serum and urine between acute stage of HS purpura and HS nephritis patients.

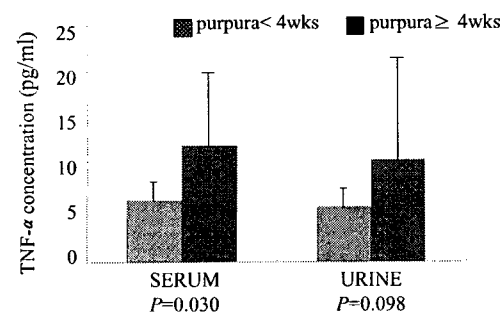


Fig 5. The correlation between TNF- α concentration and persistent purpura.

자반증 환자에서는 각각 0.9 ± 0.2 , 1.8 ± 1.2 이었고 (Fig.1), 회복기 HS 자반증 환자에서는 각각 1.8 ± 1.7 ,

1.6 ± 1.9 (Fig. 2)로 급성기의 뇨중 TNF- α 치의 비율과 회복기의 혈청 및 뇨중 TNF- α 치의 비율은 각각 연령별 대조군보다 1.75배, 1.81배, 1.57배 높았으나 통계적으로 유의한 수준은 아니었다 ($P=0.061$, $P=0.116$, $P=0.227$).

연령별 대조군의 혈청 및 뇨중 TNF- α 치에 대한 급성기 HS 신염 환자의 TNF- α 치의 비율은 각각 1.9 ± 0.9 , 1.9 ± 2.3 (Fig. 3)로 HS 신염 환자의 혈청 TNF- α 치가 연령별 대조군에 비해 의미있게 높았고 ($P=0.027$), 연령별 대조군의 혈청 및 뇨중 TNF- α 에 대한 HS 자반증 환자와 HS 신염 환자의 TNF- α 치의 비율을 비교했을 때 HS 신염 환자의 혈청에서 HS 자반증 환자의 혈청 TNF- α 치보다 의미있게 높았다 ($P=0.012$, Fig. 4).

자반의 지속기간이 4주 이상인 환자군과 4주 이하인 환자군의 TNF- α 는 각각 혈청에서는 12.3 ± 7.8 , 6.5

±1.4, 뇨중에는 10.8±10.8, 5.7±1.3으로 혈청 TNF- α 치가 지속성 자반군에서 통계적으로 의미있는 증가를 보였다 ($P=0.03$, Fig. 5). 그러나 자반의 지속기간과 스테로이드 사용유무와의 연관성은 없었다.

고 찰

HS 자반증 환자에서 예후에는 신침범의 유무가 중요하며 이와 관련된 위험인자를 찾기 위한 연구가 많이 진행되고 있다¹⁴⁾. 본 연구에서도 대상환자들의 혈중, 뇨중 TNF- α 농도의 변화 및 임상증상들과 신침범 유무와의 연관성을 알아보려고 하였다.

자반은 비교적 대칭성으로 주로 하지와 둔부에 발생하고 상지 및 체부로 퍼질 수 있다. 전형적인 양상은 반점상 구진의 자반으로 그 외에 담마진, 반점, 부종 등도 나타나는데 안정 후 보행하면 다시 생기는 경향이 있다⁸⁾. 부종은 특히 3세 이하의 유아에서 잘 나타나고 혈관염의 정도에 비례한다⁹⁾. 본 대상환아에서는 정의대로 모든 환자에서 자반이 동반되었으며 자반이 생긴 범위는 체표면적의 40-60% 정도였고 지속기간은 73.7%가 4주 이내였으나 HS 신염 환자군에서는 71.4%가 4주이상 지속되는 소견을 보여 자반의 지속기간과 신장염 발생간에 유의한 상관관계를 보였다. 이는 Yoshitsugu 등⁴⁾의 신침범 위험인자에 대한 보고와 유사한 결과이다. 관절 증상은 주로 슬관절, 족관절에 흔하며 소관절의 침범은 드물다¹⁰⁾. 25%에서 관절통이 피부부종보다 선행될 수 있고 단순한 종창으로부터 심한 운동제한까지도 볼 수 있으나, 관절주의 손상이므로 심한 후유증을 남기지 않았다¹¹⁾. 저자의 경우 63.2%에서 관절통을 동반하였으며, 주관절 또는 소관절 그리고 부종 및 압통의 유무에 따라 1점에서 5점까지 증상의 정도를 점수화하여 신염의 발생과의 상관관계를 알아보려고 하였으나 유의한 차이는 없었다.

위장관 증상은 35%-85%에서 나타나는 것으로 보고되고 있는데⁹⁾, 본 연구의 대상환아의 경우 73.3%에서 복통을 호소하였으며 육안적 혈변 등 합병증을 동반하지는 않았고 신염과의 연관성도 없었다.

신증상은 가장 심각한 증상이며 HS 자반증의 예후와 관련되어 중요성이 강조되고 있다.

West 등¹²⁾에 의하면 신증상의 정도는 신장기능에 영향을 미치지 않는 경한 혈뇨 및 단백뇨나, 광범위한 반월체를 사구체내에 형성하여 심한 신부전증 및 신증후군까지 초래하여 치료를 안하면 사망에 이를 수

있을 정도로 심한 경우도 있다. 또한 투석을 받는 소아의 원인중에서 15%를 차지하며 사망률이 1-3%나 된다는 보고도 있다¹³⁾. 신증상의 빈도는 저자에 따라 차이가 있으며 적게는 20%에서 많게는 85%까지 다양하게 보고하고 있다¹⁴⁾. 신증상은 일반적으로 다른 증상이 나타난 후에 생기지만 때로는 혈뇨가 HS 자반증의 첫 증상일 때도 있다¹⁵⁾. 80%의 환자에서 신증상은 발병 후 4주 내에 나타나며 나머지 대부분의 환자에서도 8주 이내에 소변검사에 이상이 나타난다¹⁵⁾. Hona 등¹⁶⁾은 9세 이상의 환자에서 신증상의 발생 빈도가 높고 혈변을 보인 경우 신염의 발생이 7.5배 더 많이 발생한다고 보고하였고 Lanzkowsky 등⁹⁾은 신증상의 심한 정도는 다른 증상의 심한 정도와는 관계가 없으며 6세 이상에서 신염이 발생하거나, 신증후군의 발생, 사구체에서 50%이상 반월체형성시 예후가 불량하다고 하였다. Yoshitsugu 등⁴⁾은 신증상에 대한 위험인자를 알아보기 위한 multivariate analysis에서 복통의 정도, 자반의 지속기간, 혈중 coagulation factor XIII의 감소 등을 위험인자로 보고하였고 스테로이드의 사용은 신장침범의 위험을 감소시킨다고 보고하였다. 본 레에서는 자반이 4주 이상 지속되는 지속성 자반증 환자에서 신염 발생률이 의미있게 높았으며 복통, 관절통 등으로 인해 급성기에 스테로이드를 사용한 결과 신염의 발생률과는 연관성이 없었고 자반의 지속기간에도 영향을 주지 않았다. 그러나 본 연구에서는 스테로이드의 투여가 신증상의 예방 목적이나 자반증을 완화시키려는 의도로 투여하지는 않았고 그 사용기간도 일정하지 않아 정확한 연관성을 파악하기엔 어려움이 있다. 신염의 발생을 예방하기 위해 Molica 등¹⁶⁾은 질병 초기에 prednisolone 1mg/kg/day를 2주 동안 투여시 신염 발생을 예방할 수 있다고 보고하였고 이에 따라 모든 HS 자반증 환아에게서 질병의 초기에 스테로이드를 투여 해야 된다고 하였으나 Glassock 등¹⁷⁾은 HS 자반증의 전반적인 질병경과가 양호하다는 관점에서 초기부터 적극적인 치료는 일반적으로 불필요하다고 하였다. 본 저자들도 모든 HS 자반증이 있는 환자에서 초기부터 적극적인 치료엔 동의하지 않으나 보다 많은 대상환아와 적절한 위험인자의 설정을 바탕으로 연구가 진행된다면 임상적으로 신염 발생의 고위험군을 질병 초기에 파악하여 예방할 수 있으리라 생각된다.

HS 자반증은 소아 영역의 전신성 혈관염으로 생각되고 있으며, 병변조직과 혈청 및 뇨중 cytokines의 활성도가 증가되어 본 질환의 병인론과의 연관성을

시사하는 연구결과들이 보고되고 있다. Besbas 등¹⁸⁾은 HS 자반증의 피부조직에 대한 면역조직화학적 연구상 TNF- α 가 염색되며 급성기 혈청중 TNF- α 치가 신염이 있는 환자에서 의미있게 증가하였음을 보여 TNF- α 가 HS 자반증과 신염의 발생에 중요한 인자라고 하였다. TNF- α 은 다양한 면역 또는 비면역적 자극에 의해 침습된 단핵구와 대식세포와 신세포에 의해 분비되어 혈류와 사구체 여과율을 감소시키고 모세관의 방어벽 작용을 변화시키며 모세혈관에 혈전형성 및 염증세포의 침습을 항진시킴으로 신손상을 유발하는 것으로 보고있다¹⁹⁾.

Ortiz 등⁷⁾은 실험적 신사구체염 모델에서 외인성 TNF- α 나 endotoxin 과 같은 내인성 TNF- α 의 분비를 항진시키는 물질을 투여시 신손상의 정도가 증가하는 것을 확인하였고 또한 TNF- α 의 작용을 차단할 수 있는 특이항체나 soluble receptor 또는 억제제(inhibitor)를 투여시 신손상 정도가 회복됨을 입증하였다. 따라서 HS 자반증과 같은 질환에서 TNF- α 의 상승이 병의 진행과정과 신손상의 발생에 밀접한 연관성이 있음을 알 수 있으며 본 레에서도 신염을 동반한 HS 자반증 환자보다 혈청 TNF- α 치의 의미있는 증가를 확인할 수 있었다. 뇨중 TNF- α 의 평균치도 신염을 동반한 환자에서 증가되었으나 대상환자가 너무 적어 표준편차가 커졌고 통계적인 유의수준에는 미치지 못하였지만 더 많은 연구가 이루어지면 의미있는 결과를 확인할 수 있으리라 생각된다. 또한 혈청 TNF- α 의 상승과 임상적 위험인자와의 연관성을 조사해 보았을 때 지속성 자반군에서 통계적으로 유의한 증가를 보였다. 따라서 자반의 지속기간이 길수록 신염의 발생비율이 높은 것은 혈중 TNF- α 등의 pro-inflammatory cytokines의 증가가 지속되고 이로 인하여 신장의 사구체에 손상을 유발하여 HS 신염이 발생하는 것으로 생각된다.

Rostoker 등²⁰⁾에 의하면 HS 신염의 진행과정에 있어서 TNF- α 와 soluble receptor의 불균형이 중요한 역할을 하며 혈뇨 또는 단백뇨와 신장의 조직학적 소견과도 일치하는 것으로 보고하였다.

결론적으로, TNF- α 는 HS 자반증에서 신염의 발생에 중요한 역할을 하며 임상적인 위험인자인 자반의 지속기간에 함께 HS 자반증 환자에서 신증상 발현에 대한 예측인자로 이용할 수 있으며, 향후 HS 신염의 예방과 치료에 있어서 TNF- α 에 대한 생성억제제나 특이항체 등의 이용 가능성에 대한 연구가 필요한 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Cassidy JT, Petty RE: Vasculitis, Henoch-Schonlein purpura. In: Cassidy JT, Petty RE, deitors. Pediatric Rheumatology. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company;1995. p. 384-8
2. Koskimises O, Sergi M, Rapola J, Vilska J: Henoch-Schönlein purpura nephritis: long term prognosis of unselected patients. Arch Dis Child 56:482-4, 1981
3. Yoshikawa N, White RHR, Carmeron AH: Prognostic significance of the glomerular changes in Henoch-Schönlein purpura nephritis. Clin Nephrol 16:223-9, 1981
4. Yoshitsugu K, Kaoru N, Sunao H: Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: A multivariate analysis of prognostic factors. Kidney Int 53:1755-9, 1998
5. Bradley JR, Lockwood CM, Thiru S: Endothelial cell activation in patients with systemic vasculitis. Q J Med 87:741-5, 1994
6. Söylemezoglu O, Sultan N, Gursel T, Buyan N, Hasanoglu E: Circulating adhesion molecules ICAM-1, E-Selectin and von Willebrand factor in Henoch-Schönlein purpura. Arch Dis Child 75:507-11, 1996
7. Ortiz A, Bustos C, Alonso J, Alcazar R, Lopez-Armada MJ, Plaza JJ, Gonzalez E, Egi do J: Involvement of tumor necrosis factor-alpha in the pathogenesis of experimental and human glomerulonephritis. Adv Nephrol Necker Hosp 24:53-77, 1995
8. 강은희, 강원웅, 이택세, 한기창: Henoch-Schönlein 증후군에 대한 임상적 고찰. 소아과 24:63-71, 1981
9. Lanzkowsky S, Lanzkowsky L, Lanzkowsky P: Henoch-Schönlein purpura. Pediatr Rev 13:130-7, 1992
10. Wintrobe MM, Lee GR, Boggs DR, Bithell TC, Foester J, Athens JW, Lukens JN. Clinical Hematology. 8th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1981; 46:1072-7

11. Ilona S, Szer: Henoch-Schonlein purpura. *Curr Opin Rheumatol* 6:25-31, 1994
12. West CD, McAdams AJ: The chronic glomerulonephritis of childhood. *J Pdeiatr* 93:1-6, 1978
13. Meadow SR: The prognosis of Henoch-Schönlein nephritis. *Clin Nephrol* 9:87-92, 1978
14. Jenis EH, Loventhal DT: *Kidney biopsy interpretation*. Philadelphia, F.A. Davis co., 1977, p. 169
15. Meadow SR, Glasgow EF, White RHR, Monctieff MW, Cameron JS, Ogg CS: Schönle in-Henoch nephritis. *Q J Med* 41:241-8, 1972
16. Mollica F, Livolti L, Garozzo R, Russo G: Effectiveness of early prednisone treatment in preventing the development of nephropathy in anaphylactoid purpura. *Eur J Pediatr* 151:140-4, 1992
17. Glasscock RJ, Cohen AH, Adler SG: Secondary glomerular diseases, in *The Kidney*. 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp. 1498-1596
18. Besbas N, Saatci U, Ruacan S, Ozen S, Sungur A, Bakkaloglu A, ELNahas AM: The role of cytokines in Henoch-Schölein purpura. *Scand J Rheumatol* 26:456-60, 1997
19. Laurent B, Raymond A : Tumor necrosis factor in renal injury. *Miner Electro Metab* 21:336-41, 1995
20. Rostoker G, Rymer JC, Bagnard G, Petit-phar M, Griuncelli M, Pilatte Y: Imbalances in serum proinflammatory cytokines and their soluble receptors: a putative role in the progression of idiopathic IgA nephropathy(IgAN) and Henoch-Schönlein purpura nephritis, and a potential target of immunoglobulin therapy? *Clin Exp Immunol* 114(3): 468-76, 1998

= Abstract =

The Analysis of Risk Factors and Significance of Tumor Necrosis Factor(TNF)- α in Henoch-Schönlein Nephritis

Young-Jun Song, Tae-Sun Ha.

Department of Pediatrics, Chungbuk National University, College of Medicine, Cheongju, Korea

Purpose: Renal involvement is the most important prognostic factor of HSP. Therefore, the pathogenesis and prognostic factors in renal involvement have been studied by many researchers. The aim of this study was to evaluate the clinical risk factors and the role of TNF- α in renal involvement of HS purpura.

Methods: The subjects of this study were 12 patients of HS purpura, 7 patients of Hs nephritis, and 5 age-matched controls. We have analysed the risk factors for renal involvement in clinical symptoms and collected the sera and urines of all subjects in acute and convalescent stage. The concentration of TNF- α in the collected sera and urines were measured by sandwich ELISA and compared with that of age-matched controls.

Results: Statistical analysis showed that persistent purpura increased the risk of developing renal involvement ($P=0.0018$). and serum TNF- α levels in the acute stage of patients with renal involvement(11.45 ± 7.01 pg/ml) were significantly higher than those of without renal involvement(6.32 ± 1.31 pg/ml) and of age-matched controls(5.99 ± 1.34 pg/ml)($P=0.012, 0.027$, respectively). However, urine TNF- α levels have no correlation with renal involvement. On investigation of serum TNF- α levels in acute stage of HS purpura, persistent purpura had a significantly higher increase($P=0.038$).

Conclusion: Serum concentration of TNF- α is a risk factor and has a predictable value along with clinical risk factors, such as, persistent purpura for renal involvement in HS purpura. Also, the effectiveness of the specific treatment for antagonizing TNF- α in HS nephritis may need further study.

Key words : Henoch-Schönlein purpura, Nephritis, Tumor necrosis factor- α , Risk factors.