

소아 루프스 신염의 임상양상 및 치료결과

연세대학교 의과대학 소아과학교실
박지민, 신재일, 김병길, 이재승

=Abstract=

Clinical Manifestation and Treatment Outcome of Lupus Nephritis in Children

Jee Min Park, M.D., Jae IL Shin, M.D., Jae Seung Lee, M.D., Pyung Kil Kim, M.D.

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

Purpose: Systemic lupus erythematosus(SLE) is an autoimmune disease with multi-system involvement and renal damage is a major cause of morbidity and mortality in children. Renal involvement is more common and severe in children than in adults. Therefore, renal biopsy plays a crucial role in planning effective therapy. In this study, we investigated the clinical and pathological findings of lupus nephritis in children to aid clinical care of the disease.

Methods: The clinical and pathological data of 40 patients who were diagnosed as SLE with renal involvement in Shinchon Severance Hospital from Jan. 1990 to Sep. 2002 were analyzed retrospectively.

Results: The ratio of male to female patients was 1:3 and the median age at diagnosis was 12.1(2-18) years old. FANA(95.0%), anti-ds DNA antibody(87.5%), malar rash(80.0%) were the most common findings among the classification criteria by ARA. Microscopic hematuria with proteinuria(75.0%), nephrotic syndrome(55.0%), and microscopic hematuria alone(15.0%) were the most common renal presentations in the respective order at diagnosis. There were 27 cases with WHO class IV lupus nephritis confirmed by renal biopsy and 3 cases with pathological changes of WHO class type. Different treatment modalities were carried out : prednisolone only in 5 cases, prednisolone+azathioprine in 9 cases, prednisolone+azathioprine+intravenous cyclophosphamide in 14 cases, prednisolone+cyclosporine A+intravenous cyclophosphamide in 12 cases, plasma exchange in 9 cases and intravenous gamma-globulin in 2 cases. The average follow-up period was

51.8±40.5 months. During follow-up, 4 patients expired. The risk factors associated with mortality were male, WHO class IV and acute renal failure at diagnosis.

Conclusion: Renal involvement was noted in 63.5% of childhood SLE, and 67.5% of renal lesion was WHO class IV lupus nephritis which is known to be associated with a poor prognosis. Therefore aggressive treatment employing immunosuppressant during the early stages of disease could be helpful in improving long-term prognosis. But careful attention should be given to optimize the treatment due to unique problems associated with growth, psychosocial development and gonadal toxicity, especially in children. (J Korean Soc Pediatr Nephrol 2002;10:155-68)

Key Words: Lupus nephritis, WHO class IV, Aggressive treatment

서 론

대상 및 방법

전신성 홍반성 낭창(systemic lupus erythematosus, SLE)은 여러장기를 침범하는 자가면역성 질환으로 소아에서 신염의 동반빈도는 30-70%로 보고되고 있다¹⁾. 1960년도에 20-30%밖에 못 미치던 루프스 신염 환자들의 장기 생존율은 여러 가지 면역억제제의 적극적인 사용의 도입으로 1990년도 이후에는 80%이상의 수준으로 향상되었다. 현재 고용량의 스테로이드 단독 사용은 더 이상 의미를 잃어가고 있으나 다른 면역억제제를 사용할 때는 약물의 부작용을 항상 염두에 두고 치료해야 할 것이다. 이에 저자들은 소아에서 루프스 신염 환아들에 대한 장기 추적 관찰을 통하여 예후의 향상을 기대하고자 본 연구를 시행하였다.

1. 대상

1990년 1월부터 2002년 9월까지 12년 8개월 동안 연세대학교 소아과에 입원한 SLE 환자 63례중 신생검으로 낭창성 신염을 진단받았던 40례의 환아를 대상으로 의무기록을 후향적으로 고찰하였다. SLE의 진단은 1982년 미국 류마티즘 학회(ARA)에서 권유한 SLE의 분류기준 11가지 중에서 4가지 이상을 만족할 때로 하였으며, 루프스 신염은 요검사상 이상소견이 있어 신생검상 조직학적 이상 소견이 발견된 40명을 대상으로 하였다. 10례에서는 추적 관찰 신생검을 시행하였다.

2. 치료 방법

치료원칙은 유도요법으로 methylprednisolone(M-P) pulse therapy를 체중 kg당 30 mg 씩 격일로 6회 투여한 뒤, prednisolone(PD)을 1일 체중 kg당 2 mg씩 하루에 세 번으로 나누어 매일 투여하였다. Steroid sparing agent로는 azathioprine (AZA, 2 mg/kg)이나 cyclosporine A(CsA, 5 mg/kg)를 사용하였

접수 : 2002년 10월 1일, 승인 : 2002년 10월 19일
책임저자 : 이재승
서울특별시 서대문구 신촌동 134
전화 : (02) 361-5517 FAX : (02) 393-9118
E-mail : jsyonse@yumc.yonsei.ac.kr

으며 CsA를 1년 이상 투약시는 추적 관찰 신생검을 시행하여 신독성의 유무를 보았다. 정맥 cyclophosphamide(CTX)는 WHO class IV 신염이거나 신증상이 심한 class III 신염 시에 6개월에 1번씩, 그리고 그 뒤 2년동안 3개월에 1번씩 투여받는 것을 원칙으로 하였다.

모든 환아는 1개월에 한번씩 내원하여 진찰, 생화학검사, 혈청학, 면역학적 검사를 시행하는 것을 원칙으로 하였고 C3, C4와 항ds DNA항체를 시행하여 재발이 의심되면 입원하여 M-P pulse therapy를 시행하였다.

3. 통계 분석

각각의 환자에서 성별, 빈혈, 혈소판 감소, 보체 저하, WHO class IV의 조직소견, 신증후군, 신부전, 고혈압 동반시의 사망률과의 관련은 명목 척도에 대한 비교로 Chi-square test를 이용하였고, 생존률은 Kaplan-meier 법으로 구하였다. 통계 프로그램은 SPSS 10.0을 이용하였고 통계학적 유의성은 유의수준 0.05 이하로 하였다.

결 과

1. 발병연령 및 성비

루프스 신염으로 진단시의 평균 발병연령은 12.1세(2년-18세)였고 전체 40명중 남아 10명, 여아 30명으로 성비는 1:3이었으며 대상환아 중 31명(77.5%)이 10세 이상이었다(Fig. 1). 첫 증상후 SLE로 진단되기까지의 기간은 평균 1년 8개월(1개월-5년4개월)이었으며 36명(90.0%)은 SLE 진단 당시 루프스 신염이 같이 동반되어 있었고 4명(10.0%)은 질병의 경과 도중 루프스 신염이 발생하였다(4개월-1년 4개월). SLE로 확진되기 전에 6례는 용혈성 빈혈, 4례는 불명열, 2례는 특발성 혈소판 감소증으로 진단되었었고, 아토피성 피부염으로 진단되었던 2례와 동상으로 진단되었던 1례는 피부 생검으로 SLE를 확진하였다.

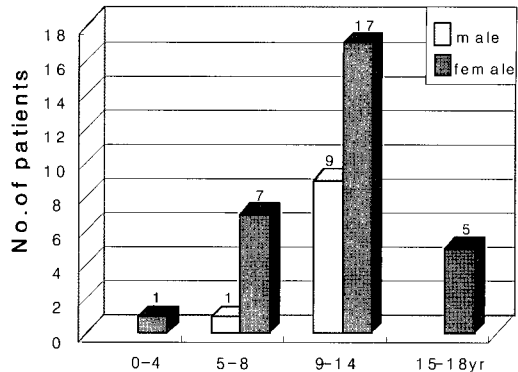


Fig. 1. Age and sex distribution in lupus nephritis

2. 임상양상

SLE의 ARA 기준중 항목별 양성률은 형광항핵항체(95.0%), 항ds DNA항체(87.5%), 나비모양 홍반(80.0%)의 순이었다 (Table 1).

Table 1. Incidence of positive major criteria except renal disorder in systemic lupus erythematosus

*ARA criteria	No. of patients (%)
Malar rash	32 (80.0)
Discoid rash	4 (10.0)
Photosensitivity	12 (30.0)
Oral ulcer	15 (37.5)
Arthralgia	17 (42.5)
Serositis	12 (30.0)
Neurologic disease	3 (7.5)
Hematologic disease	24 (60.0)
Immunologic disease	
anti-dsDNA Ab(+)	35 (87.5)
LE cell(+)	14 (35.0)
anti-sm Ab(+)	20 (50.0)
VDRL(+)	6 (15.0)
ANA positive	38 (95.0)

*ARA(American Rheumatism Association, 1982)

3. 신장증상 및 신생검 소견

신장증상은 정의상 100%의 빈도를 보여 제외하여 따로 분석하였다. 단백뇨와 현미경적 혈뇨가 75.0%로 가장 많았고 신증후군이 55.0%, 혈뇨 단독 15.0%, 단백뇨 단독 7.5%, 신부전 7.5%, 육안적 혈뇨 2.5%의 순이었다 (Table 2).

Table 2. Initial renal presentation of Lupus nephritis

Renal presentation	No. of patients (%)
Microscopic hematuria and proteinuria	30 (75.0)
nephrotic syndrome	22 (55.0)
Microscopic hematuria only	6 (15.0)
Proteinuria only	3 (7.5)
Renal failure	3 (7.5)
Gross hematuria	1 (2.5)

신생검 소견은 WHO class IV가 27례, class III가 7례, class IIa가 2례, class IIb가 2례, class V가 2례의 순으로 관찰되었다 (Table 3).

Table 3. Type of renal pathology at initial presentation (n=40)

WHO class	No. of cases (%)
I	0 (0.0)
IIa	2 (5.0)
IIb	2 (5.0)
III	7 (17.5)
IV	27 (67.5)
V	2 (5.0)

10례에서 추적 관찰 신생검을 시행하였고 이 중 3례에서 조직소견이 바뀌었으며 이 중 1례에서는 첫 생검시 class IV의 소견이 3년

6개월 후 class III로, 다른 1례는 class V가 2년 10개월 후 class IIb로, 다른 1례는 class IIa에서 1년 10개월 후에 class V로 바뀌었다. 1례에서는 CsA 복용 1년 후에 조직학적으로 신독성 소견을 보여 투약을 중지하였다.

4. 치료방법 및 현재 상태

전체 40명의 환자중 5명은 PD 단독요법으로 치료를 하였으며, 9명은 PD+AZA, 14명에서는 PD+AZA+정맥 CTX, 12명에서는 PD+CsA+정맥 CTX로 치료하였으며, 9례에서 혈장 교환술을 시행하였고 2례에서는 정맥 글로불린을 사용하였다. 환자의 평균 추적 관찰 기간은 51.8±40.5개월이었고 5년 생존률은 86.4%였으며, (Fig. 2) 사망은 4례에서 있었는데

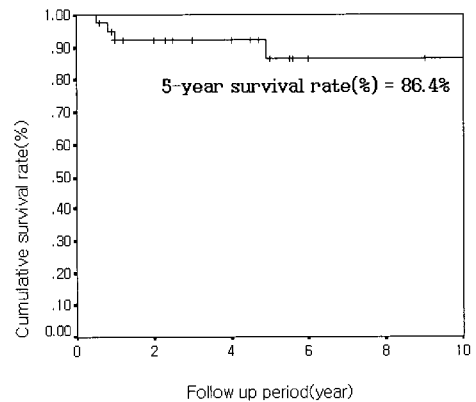


Fig. 2. Survival rate in lupus nephritis

이들의 추적 관찰기간은 최소 6개월에서 최대 4년 10개월 사이였고 사망환아의 신생검 조직소견은 모두 WHO class IV였다. 사망환아 4례중 1례는 남아로 연령 11년 4개월에 SLE 및 루프스 신염, 급성 신부전으로 진단되어 치료중 8개월만에 사망하였고 사망당시 사인은 폐렴 및 폐출혈이었다. 다른 1례는 남아로 연령 13년 9개월에 SLE 및 루프스 신염으로 진단받고 만성신부전으로 진행되어 만성 복막투석을 시행받던 환아로 요독증으로

Table 4. Outcome of lupus nephritis with different treatment modalities (n=40)

	PD	PD+AZA	PD+AZA+i.v. CTX	PD+CsA+i.v. CTX	P-Vaus	Total
No. of patients	5	9	14	12		40
Remission	4	5	10	9	NS	28
Proteinuria>1g	1	1	3	3	NS	8
CRF	0	0	1*	0	NS	1
Relapse/6mon	0.23	0.32	0.52	0.34	NS	0.42
Expired	1	2	1*	0	NS	4
Mean F/U (months)	54±34	52±45	67±55	34±28		50±40

* NS : Not significant

Table 5. Complication associated with treatment drugs in lupus nephritis

Drug	Complication	No. of patients (%)
Prednisolone (n=40)	Cushing syndrome	26 (65.0)
	Infection	22 (55.0)
	Growth failure	12 (30.0)
	Avascular necrosis	1 (2.5)
	Cataract	1 (2.5)
Azathioprine (n=23)	Leukopenia	14 (60.8)
	Infection	6 (26.0)
	Hepatitis	2 (8.7)
Cyclophosphamide (n=26)	Alopecia	22 (84.6)
	Infection	16 (61.5)
	Leukopenia	2 (7.7)
	Amenorrhea	1 (3.8)
Cyclosporine (n=12)	Hypertrichosis	12 (100.0)
	Gingival hypertrophy	4 (33.3)
	Hypertension	3 (25.0)
	Nephrotoxicity	1 (8.3)

4년 10개월만에 사망하였다. 다른 1례는 남아로 연령 12년 3개월에 SLE 및 루프스 신염, 급성 신부전으로 진단되어 치료받던 중 1년 2개월만에 폐혈증으로 사망하였다. 다른 1례는 여아로 연령 8년 1개월에 SLE 및 루프스 신염으로 진단되었고, 치료 6개월만에 중추신경계 루프스로 사망하였다. 사망환자 4례(10.0%)를 제외한 36례 중 현재 관해중인 환자는 28례(70.0%)이며, 8례(20.0%)는 현재 1g이상의 단백뇨를 보이고 있다 (Table 4).

5. 치료에 따른 합병증

치료약제에 따른 합병증은 Table 5와 같다. PD를 사용하였을 때는 Cushing증후군(65.0%)이 가장 많았으며, 그외 감염(55.0%), 성장장애(30.0%), 무혈관성 괴사(2.5%), 백내장(2.5%)순이었다. AZA는 백혈구감소증(60.8%)이 가장 많았으며, 그외 감염(26.0%), 간염(8.7%)의 순이었다. CTX는 탈모증(84.6%)이 가장 많았으며, 그외 감염(61.5%), 백혈구감소증(7.7%), 무월경(3.8%)의 순이었다. CsA는 다모증(100%)이 모두 있었으며, 그외 치은비대증(33.3%), 고혈압(25.0%), 조직학적 신독성(1%)의 순이었다(Table 5). 감염은 Herpes zoster가 55.0%로 가장 많았으며, 그외 Epstein-barr(20.0%), Mycoplasma (15.0%), Candida(10.0%)의 순이었다 (Table 6).

6. 사망과 관계된 예후인자

첫 진단당시의 성별, 빈혈, 혈소판 저하, 보체 저하, WHO class(type IV), 신증후군, 급성 신부전, 고혈압의 인자들과 사망과의 관련성을 Chi-square test를 이용하여 분석하였으며 진단 당시 남아, WHO class IV, 급성 신부전은 사망률이 높은 것으로 나타났다 (Table 7).

Table 6. Infectious complication during treatment

	Site	Organism	No. of patients (%)
Virus	Skin	Herpes zoster	22 (55.0)
	Septicemia	Epstein-barr	8 (20.0)
Bacteria	Lung	S. aureus	1 (2.5)
	Lung	Mycoplasma	6 (15.0)
	Septicemia	Serratia	1 (2.5)
	urinary tract	E. coli	2 (5.0)
	Liver abscess	No organism	1 (2.5)
Fungus	Oral cavity	Candida	4 (10.0)

고 찰

SLE는 만성 비감염성 자가면역 질환으로, 소아에서 성인에 비해 증상이 심하고 신장과 신경계의 침범이 흔하다. 소아 연령에서 루프스 신염의 빈도는 30-70%로 보고되고 있으나¹⁾ 이는 임상적으로 증상이 나타나는 경우에 한한 것이며, 실제로 신염의 증상이 없는 환자에서도 신생검을 시행하면 조직학적 이상이 100% 나타나는 것으로 보아 거의 모든 SLE 환자에서 신장침범이 있는 것으로 생각되어 진다²⁾. 또한 SLE 환자에서 신염의 발생은 임상경과 및 예후를 좌우하는 중요한 요인으로 알려져 있다^{3,4)}.

루프스 신염의 발병기전에 대해서는 아직 불명이나 자가 항체에 대한 면역 복합체가 사구체에 침착되어 신염을 일으키는 것으로 알려져 있다. B-cell의 이상조절(dysregulation)이 T-cell의 기능을 변화시키는 것이라는 가설이 있으나 아직 확립된 바 없으며 HLA와의 연관성등도 거론되고 있다. Soto 등¹⁸⁾은 apoptosis가 감소하는 것은 미만성 증식성 사

Table 7. Difference of survival associated with various factors at diagnosis

		Survival (n=36)	Death (n=4)	P-value
Sex	Male	7	3	0.04
	Female	29	1	
Hemoglobin	10 g/dL ↑	20	2	0.45
	10 g/dL ↓	16	2	
Platelet	100 k/uL ↑	15	2	0.27
	100 k/uL ↓	21	2	
Complement	Normal C3	10	1	0.52
	Low C3	26	3	
WHO Class	Class IV	23	4	0.01
	Other class	13	0	
Nephrotic SD	(+)	4	1	0.49
	(-)	33	2	
Renal failure	(+)	1	2	0.02
	(-)	35	2	
Hypertension	(+)	3	1	0.452
	(-)	33	3	

구체 신염(diffuse proliferative glomerulonephritis)의 가장 중요한 특징이라고 하였다. 보체 역시 루프스 신염의 발병기전에 있어 중요한 요소로 C2, C4, C1q, C1r등의 선천성 보체 결핍증은 매우 어린 나이에 SLE를 유발할 수 있다고 한다^{19,20}. 본원에서도 루프스 신염으로 진단되었던 가장 최소 연령은 2세로 환자의 어머니가 SLE의 병력이 있었다.

루프스 신염은 모든 연령층에서 발생할 수 있지만 대부분 10세 이후에, 특히 사춘기 이후에 발병하며 남녀 비율은 약 1:4-5로 여아에 흔한 것으로 보고되고 있으며⁵ 이는 성인의 1:8-13에 비해 낮은 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 남녀비가 1:3으로 나타났다.

SLE의 진단은 1982년 미국 류마티즘 학회⁶

에서 정한 기준에 따랐고 11개중 4개 이상을 만족할 때 진단하였다. 본 연구에서는 ARA 기준 중에서 형광 항핵항체(95.0%), 항dsDNA항체(87.5%), 나비모양 홍반(80.0%)순으로 양성률을 보였는데 이는 국내에서 최 등⁷의 보고와 유사하였다. 본 연구에서 SLE로 진단 받기까지의 평균기간은 1년 8개월(1개월-5년 4개월)이었으며, 3례에서는 피부생검으로 SLE 진단 후 소아과로 전과되었다. 안면발진은 본 연구에서 80.0%로 김 등⁸의 연구와 유사하였다. 루프스 신염에서 신장 침범의 임상양상은 무증상의 요검사 이상소견으로부터 신증후군, 신부전에 이르기까지 매우 다양하였다. 소아의 루프스 신염에서 신증후군은 약 반수에서 보고되고 있으며, 본 연구

에서는 55.0%로 나타났다. Bakkaloglu 등²⁰⁾은 71명의 환자중 25%에서 신부전을 보고했으나 본 연구에서는 급성신부전 환자가 7.5%로 적은 수를 차지하였다. 육안적 혈뇨는 루프스 신염 때 매우 드문 것으로 알려져 있는데 본 연구에서는 1례에서 있었다. 또한 혈전증의 병력이 있는 경우에는 반드시 antiphospholipid 항체 검사를 시행해야 한다. Lim 등³⁾은 WHO class IV형 미만성 증식성 사구체 신염 때는 남자, 높은 chronicity index, 초기의 신부전 등이 나쁜 예후인자라고 하였고, Baqi 등⁴⁾은 소아의 루프스 신염에서 진단당시 WHO class IV형 미만성 증식성 사구체 신염, 고혈압, 높은 혈중 크레아티닌 농도, 낮은 C3농도는 말기 신부전으로 진행할 위험이 높다고 하였다. 본 연구에서는 말기 신부전으로 진행된 환자가 1례 있었으며 만성 복막 투석 치료중 요독증으로 사망하였다. 사망과 관련된 예후인자를 분석한 결과 남아, WHO class IV형의 조직소견, 진단당시 급성신부전이 높은 사망률을 보였는데 모두 위의 보고들과 유사한 것을 알 수 있었다.

루프스 신염 환자에서 조직학적 소견은 임상소견과 항상 일치하는 것이 아니기 때문에 신생검은 매우 중요하다고 할 수 있다. 급성 지표(activity index)와 만성 지표(chronicity index)는 임상적 결정과 치료에 매우 중요한데 높은 만성 지표가 특히 루프스 신염에서 나쁜 예후와 관련이 있다고 한다¹⁾. 이러한 병리 소견은 사구체에만 국한되는 것이 아니라 세뇨관과 간질의 병변, 그리고 혈관의 변화가 있을 수도 있다고 한다. 또한 루프스 신염의 치료는 조직학적 소견에 따라 약물이 달라지기 때문에 그만큼 신생검 소견이 중요하다고 하겠다. 또한 적절한 치료 혹은 악화로 조직소견의 변화가 올 수 있기 때문에 임상 양상의 변화가 있으면 항상 신장 재조직 검사를 꼭 염두에 두어야 하겠다. 본 연구에

서는 3례에서 조직소견이 바뀌었으며 2례는 WHO class II과 V사이의 변화였고, 다른 1례는 WHO class IV에서 WHO class III로 변화였다.

루프스 신염의 치료방법은 현재까지 많은 발전을 하여 Pollak 등⁹⁾이 고용량 스테로이드를 사용하여 생존율의 증가를 보고한 이후, 스테로이드가 루프스 신염의 치료에 근간을 이루어 왔으나 장기간 사용으로 인한 부작용으로 AZA나 CTX를 같이 병용하는 방향으로 발전해 왔다. 고용량 스테로이드를 장기간 투여할 경우 성인에서 감염, 골다공증, 골괴사, 동맥경화증의 악화, 백내장 등이 생길 수 있다고 한다¹⁰⁾. 소아에서는 감염, 성장장애 등이 생길 수 있는데 본 연구에서는 Cushing 증후군(65.0%), 성장장애(30.0%)로 소아의 정신사회적 발달에도 안 좋은 영향을 미치고 있음을 알 수 있었다. 고용량 스테로이드를 장기간 투여한 환자 1례에서 백내장이 발생하였으며 수술 후 현재 경과 관찰 중이다. Arkachaisri 등¹¹⁾은 스테로이드 장기투여 환자의 골다공증 예방을 위하여 운동, 비타민 D나 칼슘을 예방적으로 복용할 것을 권장하고 있다.

1986년 Astin 등¹²⁾이 WHO class IV의 병리 소견일 때 여러 가지 면역억제제 중 CTX가 가장 좋다고 보고한 이후 많은 기관에서 정맥 CTX의 좋은 성적을 보고하였다¹³⁻¹⁵⁾. CTX의 부작용으로는 출혈성 방광염, 백혈구 감소증, 탈모증, 감염, 불임 등 여러 가지가 있으나 급성기의 감염과 장기 치료로 인한 불임이 가장 문제가 된다. CTX로 인한 출혈성 방광염의 빈도는 매우 낮아 본 연구에서 한례도 없었는데 이는 CTX 투여시 항상 충분한 수분공급과 mesna를 사용하기 때문으로 생각된다. CTX 치료후 부작용으로는 감염이 61.5%로 상당히 높았고, 이중 Herpes zoster가 84.6%로 가장 많아 CTX 치료후에

는 항상 이 점을 염두에 두어야 하겠다. 또한 CTX을 썼던 2례의 환자에서 심한 간농양과 Epstein-barr 바이러스 감염 및 중증 패혈증으로 장기간 심폐소생술 및 기계호흡을 시행 받았고, 이들은 CTX 투여를 중단하였다.

루프스 신염의 치료는 크게 두가지로 생각할 수 있는데, 심한 생명을 위협하는 급성기의 치료와 부작용을 최소로 하는 장기적인 치료이다. Niaudet¹⁾는 루프스 신염의 조직학적 소견에 따른 치료방법을 제시하였는데 class I과 II는 특별한 치료를 요하지 않고, class III일 경우 사구체가 20%정도 침범되면 특별한 치료를 요하지 않지만, 40%이상 침범시 class IV에 준해서 치료해야 한다고 하였다. Class V의 치료는 controversy가 있으나 Niaudet¹⁾는 1,3,5개월에 M-P pulse 치료 후 경구 PD를 0.5 mg/kg로 쓰고, 2,4,6 개월에 chlorambucil을 0.2 mg/kg로 쓸 것을 제안하였다. Class V, 막성 신염 (membranous nephropathy)이 순수하게 V형만 있고, 소량의 단백뇨만 동반한 경우에는 좋은 예후를 가진다고 하였다.

Class IV의 치료는 스테로이드와 같이 정맥 CTX을 첫 6개월동안 1개월에 한번씩 투여한 후 2년동안 3개월에 한번씩 투여하는 것이 가장 널리 알려진 방법이나 그 투여경로나 기간에 대해서는 보고자들마다 다른 견해를 보이고 있다. 1991년 NIH에서 루프스 신염 환자 111명을 대상으로 16년간 장기 추적관찰한 결과 정맥 CTX와 경구 CTX 사이에는 장기 예후에 의미있는 차이는 보이지 않는다고 하였다²⁴⁾. 그러나 최근 몇몇 연구들은 정맥 CTX가 경구보다 더 우수하다고 주장하였다.^{25,26)} Niaudet¹⁾는 심한 루프스 신염 때 M-P pulse 치료를 세 번 연속한 다음 경구 PD를 1.5 mg/kg로 쓰면서 6개월 동안은 1개월에 한번씩 정맥 CTX 치료를 한다고 하였다. 또한 활성도가 조절되면 PD 용량을 감

소시키면서 AZA를 추가하고 6개월 뒤에는 2번째 신생검을 시행하여 향후 치료를 계획한다고 하였다. 정맥으로 CTX 투여는 750 mg/m²으로 시작하여 혈청 백혈구수치가 3000/mm²으로 떨어지기 전까지는 1000 mg/m²까지 증량시킨다. 정맥 CTX과 경구 CTX의 치료효과는 아직까지 논란이 많지만 경구 CTX 투여시 불임의 위험이 더 높다고 한다. 난소 독성은 여아들에게 심각한 부작용으로 무월경의 위험은 환아가 치료를 시작한 나이와 전체 치료받은 횟수와 관계가 있다고 한다²²⁾. CTX에 의한 무월경은 25세 이상, 15회 이상의 CTX 치료를 받을 때 빈도가 증가한다고 하였으나 단기간 사용한 경우 약물을 끊으면 1년 안에 가역적으로 돌아온다고 하였다. 본 연구에서 1례의 무월경이 있었고 CTX의 축적 용량(cumulative dose)은 150 mg/kg였으나 치료를 시작한 나이가 18세였고 약물을 끊은지 3개월만에 회복되었다. 남아에서 정맥 CTX의 생식기 독성은 아직까지 연구된 바 없으나 원발성 신증후군 환자에서 축적 용량이 200 mg/kg 이상일 경우 위험성이 증가한다고 한다.

CsA는 T-cell의 증식을 억제하여 IL-2, IL-3, interferon gamma등의 cytokine 분비를 억제시킨다. 루프스 신염은 표면적으로 hypergammaglobulinemia, 자가항체 생성, 면역복합체 침착 등으로 B-cell 질환으로 보이지만 사실 T-cell 역할의 중요성도 이미 동물 실험에서 증명되었다. 마우스의 SLE 모델에서 CD4+T-cell의 고같은 질병의 발현을 차단시키고, 흉선(thymus)이 없는 마우스는 SLE를 일으키지 않는다²³⁾. Griffiths 등²⁷⁾은 CsA는 루프스 신염 때 질병의 활성도를 호전시키고, 항ds DNA항체, 보체, 단백뇨등을 감소시키는 steroid sparing agent로 스테로이드 용량을 50% 정도 줄일 수 있는 좋은 면역 조절 약제라고 하였다. 루프스 신염 환

아에서 CsA의 치료는 1981년 Isenberg에 의해 처음 시도되었고 고용량(10-15 mg/kg)을 사용한 5명의 환자중 3명이 고혈압, 신장장애, 혈관 부종등 심각한 부작용이 발생했다. 그 후 Manger, Tokuda, Caccavo 등²⁸⁻³⁰⁾에 의해 저용량(5 mg/kg이하) CsA를 루프스 신염 환자에게 투여하여 좋은 효과를 보았고, 고혈압, 신기능 장애 등이 나타났지만 이는 용량 감소, 항고혈압 제제 투여로 호전되었으며 다모증 역시 용량 감소로 조절되었다. CsA는 처음부터 신기능 이상이 있거나, 조절되지 않는 고혈압, 감염, 중앙 환아에게는 금기이며, 1년 이상 투여할 경우 신생검을 시행하여 간질성 섬유화나 세뇨관 위축 등 신장의 구조적 변화가 왔는지 살펴 보아야 한다. 본 연구에서도 CsA를 1년 쓴 환자 1례에서 신생검상 조직학적 독성이 확인되어 투약을 중지하였다. 결론적으로 CsA는 루프스 신염 때 좋은 면역억제제이기는 하나 randomized controlled trial이 없고 연구된 수가 적어서 처음부터 steroid sparing agent로 쓰기에는 바람직하지 못한 것 같다. 본 연구에서도 CsA를 12례에서 사용하였는데 이들은 모두 AZA를 처음에 사용하다가 바꾼 경우였다. 현재 BILAG(British Isles Lupus Assessment Group)에서 CsA와 AZA의 효과를 비교하는 다기관 공동연구가 진행중에 있다.

AZA의 치료기전은 신사구체에 침착된 면역복합체의 크기 감소 및 특성 변화, 항염작용에 의한 것으로 생각된다. AZA는 2-3 mg/kg로 투여시 스테로이드의 용량을 감소시킬 수 있고 고혈압, 고지혈증, 감염등 장기간 스테로이드의 치료에 따른 부작용을 줄일 수 있다. AZA의 가장 흔한 부작용은 골수억제로 투여후 7-14일 후에 나타나나 큰 문제를 일으키지 않는 것으로 되어있다. 본 연구에서도 60.8%의 환아에서 백혈구감소증이 나타났으나 모두 일시적인 것으로 회복 되었다.

AZA는 부작용이 적고 비용이 저렴한 면역억제제로 steroid sparing agent중 가장 적절한 약으로 사료된다.

M-P pulse치료는 루프스 신염 환아에서 매우 효과적인데, Horoshi 등³¹⁾은 6명의 심한 루프스 신염 환아에서 M-P pulse를 연속 3번(1주일에 3일 연속), 3주간 시행한 후 경구 PD와 경구 CTX로 치료하여 좋은 성적을 거두었다고 한다. 이중 2명에서는 경구 PD를 사용하지 않고도 M-P pulse 치료와 경구 CTX가 미만성 증식성 사구체 신염 초기에 염증성 손상을 개선시키는데 중요한 역할을 한다고 하였다.

혈장교환술(plasma exchange)은 루프스 신염 때 면역복합체를 제거하는 목적으로 사용되어왔다. 그러나 지금까지의 연구결과³²⁾는 치료효과가 뚜렷하지 않은 것으로 나타났고 본 연구에서도 마찬가지였다.

최근 루프스 신염의 새로운 치료로는 mycophenolate mofetil(MMF)과 FK506등이 소수에서 선택적으로 치료에 성공을 거두었지만, 아직까지 소아에서 대조군 연구가 되어있지 않아 더 많은 연구가 필요할 것이다³⁰⁾. 성인에서 MMF의 randomized controlled 연구를 2000년에 Chan 등³⁶⁾이 보고하였는데 42명의 환아에서 경구용 CTX와 PD를 쓴 그룹과 MMF를 쓴 그룹을 비교한 결과 관해율은 서로 비슷하였으나 감염은 CTX 그룹에서 의미 있게 많았고, 무월경, 탈모증, 백혈구 감소등의 부작용은 CTX 그룹에서만 있었다고 한다.

정맥 글로불린^{34,35)}은 현재까지 루프스 신염에서 효과가 있다는 보고가 있어 본 연구에서도 2례의 환아에서 사용하였는데 단백뇨가 줄어들고 임상증상의 호전이 있었으나 더 많은 장기적 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다. 그밖에 시도되고 있는 치료는 CD40, 골수이식 등이 있으나 아직 실험단계이다.

루프스 신염 환아에서 말기 신부전(end

stage renal failure)의 빈도는 진단 후 5년후에 약 20%라고 한다^{37,38)}. 본 연구에서는 1례의 말기 신부전이 있었으나 사망하였다. 루프스 신염에서 말기 신부전의 치료 선택은 신이식으로서 치료성적은 다른 질병의 환아와 비슷하고³⁹⁻⁴¹⁾ 재발은 드물다고 한다.

한 글 요 약

목적 : 전신성 홍반성 낭창(Systemic lupus erythematosus, SLE)은 여러장기를 침범하는 자가면역성 질환으로 신장의 손상이 본 질환의 예후를 좌우하는 주요원인이다. 특히 소아에서 루프스 신염은 성인보다 그 빈도가 높고, 증상이 심하므로, 신생검은 효과적인 치료의 계획을 위해서 중요한 수기이다. 이에 저자는 소아연령에서 루프스 신염의 임상적 병리학적 특성 및 치료방법에 대해 전반적으로 고찰하여 예후의 향상을 기대하고자 한다.

방법 : 1990년 1월부터 2002년 9월까지 소아과에서 전신성 홍반성 낭창으로 진단받은 63례의 환아중 신생검을 시행하여 루프스 신염으로 진단되었던 40례를 대상으로 의무기록을 후향적으로 고찰하였다.

결과 : 환아의 남녀비는 1:3이었고 진단당시 평균발병 연령은 12.1(2-18)세였다. ARA 기준중에서는 형광 항핵항체(95.0%), 항dsDNA항체(87.5%), 나비모양 홍반(80.0%)의 순이었다. 가장 흔한 신장증상은 단백뇨와 현미경적 혈뇨(75.0%), 신증후군(55.0%), 현미경적 혈뇨 단독(15.0%)의 순이었고, 신생검상 27례(67.5%)에서 WHO Class IV 병변이 관찰되었고 3례에서 추적 관찰 신생검에서 조직소견이 바뀌었다. 치료는 prednisolone 단독 5례, prednisolone+azathioprine 9례, prednisolone+azathioprine+정맥cyclophosphamide 14례, prednisolone+cyclosporineA+정맥 cyclophosphamide 12례였고, 9례에서 혈장 교환

술을 시행하였다. 환아들의 평균 추적관찰은 51.8±40.5개월이었고 사망은 4례에서 있었다. 사망과 관련된 위험인자로 진단당시 성별이 남아일 때, WHO class IV의 조직소견, 급성 신부전을 동반할 때 의미있는 것으로 나타났다.

결론 : SLE 환아 중 루프스 신염의 빈도는 63.5%였으며 그중 67.5%가 예후가 불량한 WHO Class IV로 확인되었다. 따라서 신염의 초기에 적극적인 면역억제제 사용이 장기 예후 향상에 도움을 주리라고 생각된다. 하지만 소아기에 성장, 정신 사회적 발달, 생식기의 독성 등도 중요한 문제이므로 항상 적절한 치료를 위해 세심한 관심을 쏟아야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Niaudet P. Treatment of lupus nephritis in children. *Pediatr Nephrol* 2000;14:158-66
2. Kashgarain M. The role of the kidney biopsy in the treatment of lupus nephritis. *Ren Fail* 1996;18:765-73
3. Lim CS, Chin HJ, Jung YC, Kim YS, Ahn C, Han JS. Prognostic factor of diffuse proliferative lupus nephritis. *Clin Nephrol* 1999;52:139-47
4. Baqi N, Moazami S, Singh A, Ahmad H, Balachandra S, Tejani A. Lupus nephritis in children: a longitudinal study of prognostic factor and therapy. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:924-9
5. Celemajer DS, Thorner PS, Baumal R. Sex difference in childhood lupus nephritis. *Am J Dis Child* 1984;138:586-8
6. Tan EM, Chohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schal-

- ler JG, Talal N, Winchester RJ : The 1982 revised criteria for classification of SLE. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-7
7. 민재홍, 백경훈, 박경미, 김정수, 하일수, 정해일, 최용. 소아 루프스 신염에 대한 기초검사. *대한 소아신장학회지* 1999;3: 80-7
 8. 이지숙, 김지홍, 이재승, 김병길, 정현주. 소아 낭창성 신염의 임상양상 및 Azathioprine의 치료효과. *대한 신장학회지* 1998; 17:879-86
 9. Pollak VE, Pinari CL, Schwartz FD: The natural history of the renal manifestation of systemic lupus erythematosus. *J Lab Clin Med* 1964;63:537-50
 10. Chatham WW, Kimberly RP. Treatment of lupus with corticosteroid. *Lupus* 2001; 10:140-7
 11. Arkachaisri T, Lehman TJ. Systemic lupus erythematosus and related disorder of childhood. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11:384-92
 12. Austin HA, Kippel JH, Barlow LJE, Le Riche NGH, Steinberg AD, Plotz PH, Decker JL: Therapy of lupus nephritis: controlled trial of prednisolone and cytotoxic drug. *N Eng J Med* 1986;314:614-9
 13. McCune WJ, Globus J, Zeldes W, Bohlke P, Dunne R, Fox DA. Clinical and immunologic effects of monthly administration of intravenous cyclophosphamide in severe systemic lupus nephritis. *N Eng J Med* 1988;318:1423-31
 14. Valeri A, Radhakrishnan J, Estes D, D'Agati V, Kopelman R, Pernis A, Flis R, Pirani C, Appel GB. Intravenous pulse cyclophosphamide treatment of severe lupus nephritis: a prospective five-year study. *Clin Nephrol* 1994;42:71-8
 15. Lehman TJ, Onel K. Intermittent intravenous cyclophosphamide arrests progression of the renal chronicity index in childhood systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 2000;136:243-7
 16. Appel GB, D'Aquati V. Massry and Glassock's Textbook of nephrology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Co,2001;777-81
 17. Cameron JS. Lupus and lupus nephritis in children. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1993;22:59-119
 18. Soto H, Mosquera J, Rodriguez-Iturbe B, Henriquez La, Roche C, Pinto A, Apoptosis in proliferative glomerulonephritis: decreased expression in lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:273-80
 19. Sandborg CI. Childhood systemic lupus erythematosus and neonatal lupus syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 1998;10:481-7
 20. Topaloglu R, Bakkaloglu A, Slinsby JH et al. Molecular basis of hereditary C1q deficiency associated with SLE and IgA nephropathy in a Turkish family. *Kidney Int* 1996;50:635-42
 21. Bakkaloglu A. Lupus nephropathy in children. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16 (Suppl 6):126-8
 22. Boumpas DT, Austin HA, Vaughan EM, Yarboro CH, Kippel JH, Barlow JE. Risk of sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus treated with intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med* 1993;119:366-9
 23. Mihara M, Ohsugi Y, Saito K et al. Immunologic abnormality in NZB/NZW F1

- mice: thymus independent occurrence of B cell abnormality and requirement for T cell in the development of autoimmune disease, as evidenced by an analysis of the athymic nude individuals. *J Immunol* 1998;141:85-90
24. Steinberg AD, Steinberg AC: Long term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisolone only. *Arthritis Rheum* 1991;34:945-50
 25. Bansal VK, Beto JA. Treatment of lupus nephritis: a meta-analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis* 1997;29:193-9
 26. Emere S, Bilge I, Sirin A et al. Lupus nephritis in children: prognostic significance of clinicopathological findings. *Nephron* 2001;87:118-26
 27. Griffiths B, Emery P. The treatment of lupus with cyclosporine A. *Lupus* 2001; 10:165-70
 28. Manger K, Kalden JR, Manger B. Cyclosporine A in the treatment of systemic lupus erythematosus: results of an open clinical study. *Br J Rheumatol* 1996; 35:669-75
 29. Tokuda M, Kurata N, Mizoguchi MJ, Inoh M, Seto K, Kinashi M, Takahara J. Effect of low-dose cyclosporine A on systemic lupus erythematosus disease activity. *Arthritis Rheum* 1994;37:551-8
 30. Caccavo D, Lagana B, Mitterhofer AP et al. The long term treatment of systemic lupus erythematosus with cyclosporine A. *Arthritis Rheum* 1997;40:27-35
 31. Hiroshi Tanaka, Takashi Tateyama, Shinobu Waga. Methylprednisolone pulse therapy in Japanese children with severe lupus nephritis. *Pediatr Nephrol* 2001;16: 817-9
 32. Lews EJ, Hunsicker LG, Lan SP, Rohde RD, Lachin JM. A controlled trial of plasmapheresis therapy during severe lupus nephritis. *N Engl J Med* 1992;326: 1373-9
 33. Balow JE, Boumpas DT, Austin HA. New prospects for treatment of lupus nephritis. *Semin Nephrol* 2000;0:32-9
 34. Lin CY, Hsu HC, Chiang H. Improvement of histological and immunological changes in steroid and immunosuppressive drug-resistant lupus nephritis by high dose Ig G. *Nephron* 1989;53:303-10
 35. Olier A, Hernandez E, Gallar P, Vigil A. High-dose intravenous gamma-globulin in systemic lupus erythematosus(letter). *Nephron* 1992;62:465-6
 36. Chan TM, Li FK, Tang CSO et al. Efficacy of Mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2000;343:1156-62
 37. Cheigh JS, Stenzl KH. End stage renal disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis* 1993;21:2-8
 38. Berden JHM. Lupus nephritis. *Kidney Int* 1997;52:538-58
 39. Nossent JC, Swaak AJC, Berden JHM. Systemic lupus erythematosus after renal transplantation: patient and graft survival and disease activity. *Ann Intern Med* 1991;114:183-8
 40. Gross JA, Cole BR, Jendrisak MD, McCullough CS, So SKS, Windus DW, Hanto DW. Renal transplantation for systemic lupus erythematosus and recurrent

- lupus nephritis. A single center experience and review of the literature. *Transplantation* 1991;52:805-10
41. Mojcik CF, Klippel JH. End stage renal disease and systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1996;101:100-7