

전신성 홍반성 루푸스 산모의 출산아의 임상적 고찰 (완전 방실 블록을 중심으로)

한양대학교 의과대학 소아과학교실

백혜성 · 최재형 · 김남수 · 김창렬 · 문수지

Outcome of pregnant mothers with systemic lupus erythematosus (focusing on congenital heart block)

Hey Sung Baek, M.D., Jae Hyung Choi, M.D., Nam Su Kim, M.D.
Chang Ryul Kim, M.D. and Su Ji Moon, M.D.

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

Purpose : Neonatal lupus is characterized by congenital complete heart block(CCHB), cutaneous rash, and laboratory abnormalities in infants born to mothers with systemic lupus erythematosus(SLE). This study aims to examine the incidence of CCHB and clinical outcome in neonates born to mothers with SLE.

Methods : The study group consisted of 49 neonates, born from 57 pregnancies of 55 women with SLE, diagnosed at Hanyang University Hospital for the period between January 1997 and January 2005. Clinical and laboratory data were retrospectively identified from medical record.

Results : There were 5(8.8 percent) spontaneous abortions and one(1.8 percent) still births among 57 pregnancies of 55 mothers. Of 49 live births, 15(26.3 percent) were premature and eight(12.3 percent) were small for their gestational age. There was one(1.8 percent) CCHB suspected during pregnancy on fetal echocardiography in a fetus of mother with systemic lupus erythematosus and the fetus was not born by artificial abortion because of mother. There was no CCHB among EKG findings of 49 newborns. Laboratory testing showed hematologic abnormalities among 25.6 percent(10/39) of the babies. 5.1 percent(2/39) and 7.7 percent(3/39) of them were diagnosed as neutropenia, and thrombocytopenia was seen respectively. Anti-SSA(Ro) and antiphospholipid antibodies were predictive factors for prematurity($P=0.003$, $P=0.049$). Anticardiolipin antibodies were predictive factors for ventilatory care($P=0.018$).

Conclusion : The incidence of CCHB among neonates born to mothers with SLE, which was measured in this study, was lower than that in earlier studies. A high incidence of hematologic abnormalities was found in our study. It is suggested that careful examination should be made of skin for the diagnosis of neonatal lupus. (Korean J Pediatr 2006;49:381-387)

Key Words : SLE, Neonatal lupus, Congenital complete heart block, Anti-SSA/Ro, Anti-SSB/La antibodies

서론

전신성 홍반성 루푸스(SLE)는 자가항체와 면역 복합체에 의한 자가 면역 질환으로 가임기 여성에서 주로 발생한다¹⁾. 전신

성 홍반성 루푸스 산모에서 태어난 신생아에서는 신생아 홍반성 루푸스, 선천성 심블록, 피부 병변, 간질환, 혈소판 감소증, 중성구 감소증이 나타난다고 알려져 있다. 신생아 홍반성 루푸스는 재태기간 12주에서 16주 사이에 산모의 IgG 자가항체(주로 anti-SSA/Ro)가 태아에게로 넘어가서 발생한다. 선천성 완전 방실 블록은 신생아 홍반성 루푸스에서 가장 심각한 증상으로 산모의 자가 항체가 태반을 통과하여 심장 전도계(cardiac conduction system)에 비가역적인 손상을 입힘으로서 일어나는데 이러한 항체들 중 특히 항 SSA/Ro 항체가 발병전에 중요한

접수 : 2005년 11월 4일, 승인 : 2005년 12월 9일
책임저자 : 문수지, 한양대학교 의과대학 소아과학교실
Correspondence : Su Ji Moon, M.D.

Tel : 02)2290-8384, 2290-8380 Fax : 02)2297-2380
E-mail : moonsoojee@hanyang.ac.kr

것으로 알려져 있다. 자가항체 anti-SSA/Ro, anti-SSB/La가 선천성 완전 방실 블록으로 진단된 환아 산모의 혈청과 환아의 심장 조직에서 종종 검출된다고 보고되어 왔으며 모든 전신성 홍반성 루푸스 산모에서 선천성 완전 방실 블록의 빈도는 anti-SSA/Ro 항체가 있을 경우에 그 빈도가 증가한다고 보고되어 왔다²⁻⁷⁾.

루푸스와 임신과의 연관성은 크게 루푸스 활성도, 산과적인 문제, 태아의 문제로 구분할 수 있다. 임신이 SLE의 경과에 미치는 영향은 과거에는 임신 성적이 나쁠 뿐 아니라 산모에게도 SLE 악화로 치명적인 결과를 초래한다고 하였지만 최근 연구보고에서는 SLE가 합병된 산모에서는 SLE 경과의 심각한 악화 없이 임신 유지가 가능함이 보고되었다⁸⁻¹¹⁾. 또한 anti-SSA/Ro, anti-SSB/La 항체를 가진 전신성 홍반성 루푸스 산모에서 태어난 신생아 중 생명에 위협이 되는 선천성 완전 방실 블록이나 신생아 홍반성 루푸스는 드물음을 주장하고 있다^{12, 13)}. 이에 본 저자들은 전신성 홍반성 루푸스 산모의 출산아에서 선천성 완전 방실 블록의 빈도 및 출산아의 임상적 특징을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1997년 1월부터 2005년 1월까지 한양대학교병원 류마티스 병원과 산부인과에서 진료받은 전신성 홍반성 루푸스 산모 55명의 57회의 임신결과와 49례의 신생아에 대한 임상기록을 후향적으로 검토하였다. 모든 산모는 1997년에 개정된 American College of Rheumatology(ACR) 루푸스 분류기준을 만족하였다. 산모의 나이, 임신력, 자가 항체 anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, lupus anticoagulant(LAC), 항 cardiolipin 항체(aCL 항체) 유무를 기록하였다. 두 가지 항인지질 항체(LAC, aCL 항체) 중 한 가지라도 양성인 경우 antiphospholipid 항체(aPL 항체) 양성으로 간주하였다. 임신 중 루푸스의 경과를 임상적 증상과 증후, 혈액, 면역, 혈청학적 검사 수치를 바탕으로 평가하였다. 임신 중 임상 증상 악화(flare)는 새로운 루푸스의 증상, 증후가 나타나거나 기존의 증상이 악화되고, 혈액, 면역, 혈청학적 검사 수치가 악화되는 경우로 하였다. 루푸스 신염은 ACR 분류기준에 따라 하루 0.5 g 혹은 3+ 이상의 단백뇨가 나타나거나 소변에서 세포 원주가 관찰되는 경우 진단하였다. 신생아에서는 출생체중, 재태기간, 부당 경량아 여부, 심전도 소견, 출생 첫 24시간 이내의 혈액검사 소견 등에 대하여 조사 분석하였다. 동맥혈 가스 검사상 pH 7.0 이하, 5분 이상 경과된 Apgar score가 점수가 3점 이하이면서 출생 직후 신경학적 증상의 동반이 있고 다기관 기능부전 증상의 발현이 있는 경우 신생아 가사로 정의하였다. 정상 만삭아인 경우 혈색소 14.0 g/dL(정상 14-20 g/dL) 미만, 출생체중 1,500 g 미만의 미숙아인 경우 혈색소 13.0 g/dL(정상 13.0-18.5 g/dL) 미만을 빈혈로 정의하였다. 중성구 1,000/mm³ 미만을 중성구 감소증, 혈소판수 100,000/μL 미만을

혈소판 감소증으로 정의하였다.

SPSS를 이용하여 단변량 분석은 카이제곱 검정과 Fisher's exact 검정(양측 검정)을 시행하였고 유의 확률 P는 양측 검정 5% 미만을 의미 있는 항목으로 간주하였다.

결 과

1. 대상 산모의 특성

55명의 산모의 분만시 나이는 29.8세(범위 24-36세)였다. 모든 환자는 항핵항체(antinuclear antibody, ANA) 양성이었다. anti-SSA/Ro 항체는 40명에서 시행이 되었고, 그 중 20명에서 양성을 나타냈으며 anti-SSB/La 항체는 39명에서 시행이 되었고 그 중 2명에서 양성이었다. Lupus anticoagulant는 검사가 시행되었던 46명 중 4명에서 양성이고 항cardiolipin 항체는 55명 중 16명에서 양성이었다. 항인지질 항체 검사는 총 55명에서 시행되었고 18명에서 양성이었다(Table 1). 임신 진단시 루푸스 신염으로 진단되었던 산모는 12명(21.8%)이었고 임신성 고혈압으로 진단되었던 산모는 11명(20.0%)이었다. 5명(9.1%)의 산모가 루푸스 임상 증상 악화를 경험하였다. 과거 자연유산이나 사산의 기왕력이 있었던 산모는 11명(19.3%)이었다(Table 2).

2. 임신결과

57회의 임신 중 자연유산이 5례(8.8%)있었고 사산이 1례(1.8%), 인공유산이 2례(3.5%) 있었다. 2례의 인공유산 중 한례는 산모의 전신성 홍반성 루푸스 경과가 악화되어 임신 7주에 시행되었고 다른 한례는 산전 태아 심초음파상 완전 심방 블록 소견을 보여 임신 22주에 보호자 자의에 의해서 시행되었다. 49명

Table 1. Laboratory Findings of 55 Systemic Lupus Erythematosus Mothers

Autoantibody profile	No. of positive(%)
Antinuclear antibody	55/55(100)
Extractable nuclear antigen	
Anti-Ro antibody	20/40(50.0)
Anti-La antibody	2/39(5.1)
Antiphospholipid antibody	18/55(32.7)
Lupus anticoagulant	4/46(8.7)
Anticardiolipin antibody	16/55(29.1)

Table 2. Characteristics of 55 Systemic Lupus Erythematosus Mothers

	No. of patients(%)
Lupus nephritis	12(21.8)
Pregnancy induced hypertension	11(20.0)
Exacerbations of the lupus process	5(9.1)
Antiphospholipid antibody syndrome	1(1.8)
Past history of still birth or spontaneous abortion	11(19.3)

의 성공적인 출산 중 자연분만이 24례(49.0%), 제왕절개가 25례(51.0%)였다. 제왕절개가 시행되었던 2례는 태아 곤란증으로, 8례는 임신성 고혈압이 악화되어 응급 제왕 절개가 시행되었다(Table 3).

3. 신생아 합병증

전신성 홍반성 루푸스 산모 55명과 이들이 57회의 임신을 하여 태어난 49명의 신생아의 남녀비는 남아 24명, 여아 25명으로 남녀비의 차이는 없었다. 평균 재태기간은 37.8±3.9주, 평균 출생체중은 2,586±793 g이었고 1분 Apgar score가 3점 이하인 경우는 7례(14.3%) 있었다. 49명의 신생아 중 15명(30.6%)이 미숙아였고, 8명(16.3%)이 부당 경량아였다. 미숙아 중 30주 미만이 2명(13.3%), 31에서 32주 사이가 4명(26.7%), 33에서 34주가 3명(20.0%) 35-36주 사이가 6명(40.0%)이었다. 재태기간 24주 출생체중 800 g이었던 1명의 신생아가 신생아 호흡곤란증과 그 합병증으로 사망을 하였다. 태어난 신생아 중 2명이 신생아 가사로 진단되었다. 임신 중에 1명의 산모에서 간세포암이 진단되었는데 29주 800 g 미숙아를 출산하였고 출산아는 빈혈외에 다

른 합병증 없이 건강하였다. 항cardiolipin 항체 양성이고 과거 5회의 습관성 유산의 기왕력이 있는, 임신 전 항 인지질 항체 증후군을 진단받은 산모가 1명 있었는데, 31주 750 g의 미숙아, 부당경량아를 출산하였고 신생아 중환자실에서 치료 후 생존하였다. 49명의 신생아 중 19명(38.8%)의 신생아가 신생아 중환자실에서 치료를 받았고 이중 9명(16.3%)이 인공환기요법을 받았다. 49명의 출산아 중 신생아 루푸스의 임상조건인 선천성 심블록, 간질혈, 혈소판 감소증, 중성구 감소증의 혈액학적 이상을 조사하였고 10명에서 혈액학적 이상을 보여 10명의 신생아가 신생아 루푸스로 진단되었다. 55명의 전신성 홍반성 루푸스 산모의 57회의 임신에서 출생한 49명의 신생아 심전도 소견상 완전 방실 블록은 없었으며 모두 정상이었으나 임신 22주에 시행한 태아 심초음파상 선천성 완전 심방 블록을 진단 받고 보호자 자의에 의하여 인공 유산이 실시된 예가 1례 있었다(Fig. 1). 출산아 중 피부 발진이 있는 신생아는 1명도 없었다. 49명의 출산아 중 39명에서 생후 첫 24시간 이내에 혈액 검사가 시행되었고 10명(25.6%)에서 혈액학적 이상이 있었다. 이 중 빈혈이 8명(20.5%), 중성구 감소증이 2명(5.1%), 혈소판 감소증이 3명(7.7%) 있었다(Table 4).

Table 3. Obstetric Outcome of 57 Pregnancies

Outcome of pregnancy	No. of patients(%)
Spontaneous abortion	5(8.8)
Still birth	1(1.8)
Artificial abortion	2(3.5)
Live birth	49(86.0)
Type of delivery	
Vaginal delivery	24(49.0)
Cesarean section	25(51.0)
Fetal distress	2/25(8)
Exacerbation of pregnancy induced hypertension	8/25(32)
Prior cesarean section	9/25(36)
Labor dystocia	4/25(16)
Breech presentation	1/25(4)

4. 임신결과와 신생아 합병증에 영향을 주는 요인

산모에서 anti-SSA(Ro)항체가 양성인 경우 통계적으로 유의하게 미숙아 출산 빈도가 높았다($P=0.003$). anti-SSB(La)항체, LAC는 임신결과나 신생아 합병증에 유의한 영향을 주지 않았다. 유산이나 사산에 영향을 주는 것으로 알려져 있는 항cardiolipin항체(aCL 항체)의 경우 본 연구에서는 자연유산이나 사산에 모두 영향을 주지 않았다. aCL 항체가 양성인 경우 태어난 신생아에서 인공환기요법을 받은 빈도가 유의하게 높았다($P=0.018$). LAC나 aCL 두 가지 중 하나라도 양성인 경우 aPL 항체 양성으로 판단하고 검정한 결과 미숙아 출산 빈도가 유의하게 높았으나($P=0.049$) 자연유산이나 사산과는 통계적 유의성이 없었다. 산모가 임신 당시 루푸스 신염을 진단 받았던 경우 유의하게 미

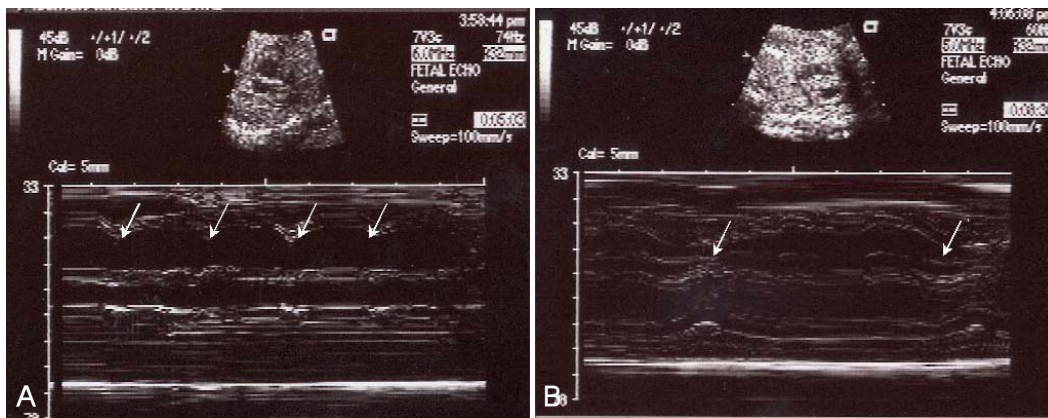


Fig. 1. M-mode echocardiogram in gestational age 22 weeks shows different rates of 150 bpm in atrium (A) and 50 bpm in ventricle (B): complete heart block.

숙아 출산 빈도와($P=0.001$) 신생아 중환자실에서 치료받은 빈도가 높았다($P=0.039$). 임신 중 루푸스 임상 증상 악화를 경험한 산모에서 신생아 중환자실에서 치료받은 빈도와($P=0.038$) 인공환기요법을 받은 빈도가 높았다($P=0.001$)(Table 5).

Table 4. Clinical Findings of Newborns

Sex(male : female)	24 : 25
Gestational age(weeks)	37.8±3.9
Birth weight(g)	2,586±793
1 min. Apgar score(≤3)	7(14.3%)
Vaginal delivery : Cesarean section	24 : 25
Twin	1
Prematurity	15/49(30.6%)
35-36 wk	6/15(40.0%)
33-34 wk	3/15(20.0%)
31-32 wk	4/15(26.7%)
<30 wk	2/15(13.3%)
Small for gestational age	8/49(16.3%)
Neonatal death	1/49(1.8%)
Birth asphyxia	2(3.5%)
NICU care	19/49(38.8%)
Ventilatory care	8/49(16.3%)
Neonatal lupus	10/49(25.6%)
Congenital heart block	0(0%)
Skin rash	0(0%)
Hematologic abnormalities	10/39(25.6%)
Anemia	8/39(20.5%)
Neutropenia	2/39(5.1%)
Thrombocytopenia	3/39(7.7%)

고 찰

전신성 홍반성 루푸스는 가임기의 젊은 여성에서 호발하는 가장 대표적인 전신성 자가면역질환이다. 전신성 홍반성 루푸스는 수정률을 저하시키지 않기 때문에 임신 중 가장 흔한 결체조직 질환으로 알려져 있다¹⁴. 루푸스 환자에서 임신은 과거부터 임신과 질환의 활성화도 및 산과적 문제와 관련하여 항상 관심의 대상이었다. 국내에서 Kim 등¹⁵은 루푸스 진단 후 임신한 군에서의 조산은 46.9%, 태아사망은 19.7%로 루푸스 진단 전 임신한 군의 7.7%, 3.6%보다 의미있게 높았음을 보고하였다. Shin 등¹⁶의 연구에서 루푸스 환자에서 임신결과는 조산 20.4%, 자궁내성장지체 10.2%, 자연유산 10.2%, 사산 4.1%로 나타났다. 본 연구에서는 8.8%의 자연유산, 1.8%의 사산, 26.3%의 조기분만, 12.3%의 태아발육지연의 빈도를 확인할 수 있었다. 이는 대조군과 비교가 없었으나 문헌에 보고된 일반 가임기 여성에서 6-8%의 조기분만¹⁷, 2-5%의 태아발육지연¹⁸, 10%의 자연유산¹⁷, 0.75%의 사산¹⁹과 비교할 때 조산, 자궁내 성장지체, 사산의 빈도가 높아 이전의 보고들^{15, 16}과 유사한 결과를 나타내었다.

태아는 신생아 루푸스에 이환될 수 있으나 그 빈도는 높지 않으며, 반드시 정기적인 산과적 검사가 필수적이다. 신생아 루푸스는 전신성 홍반성 루푸스 산모에서 태어난 신생아의 1-2%의 빈도로 발생하며 anti-SSA/Ro 항체가 양성인 전신성 홍반성 루푸스 산모에서는 15-20%까지 높은 빈도로 발생할 수 있다고 보고되어왔다¹². 신생아 루푸스 중 가장 문제가 되는 것은 선

Table 5. Correlation between Clinical Findings of Pregnants and Manifestations of 55 SLE Mothers in 57 Pregnancies*

	Anti-Ro		Anti-La		aPL		LAC		aCL		Lupus nephritis		Lupus flare	
	(+) n=20	(-) n=20	(+) n=2	(-) n=37	(+) n=18	(-) n=39	(+) n=4	(-) n=42	(+) n=16	(-) n=39	(+) n=12	(-) n=45	(+) n=5	(-) n=52
Spontaneous abortion	1	2	0	3	1	4	0	5	1	4	1	4	0	5
Still birth	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
Artificial abortion	1	0	0	1	1	1	0	2	1	1	1	1	0	2
Prematurity	8 [†]	0	1	7	4 [†]	6	1	7	3	6	7 [†]	8	3	12
Small for gestational age	4	3	1	6	3	5	1	5	3	5	0	8	0	8
Neonatal death	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
Birth asphyxia	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	2	1	0	3
NICU [†] care	9	4	1	12	8	10	3	9	7	10	7 [†]	12	4 [†]	15
Ventilatory care	2	1	0	3	1	4	1	4	1 [†]	4	4	4	4 [†]	4
Neonatal lupus	10	4	0	12	7	17	0	13	7	18	8	17	5	19
Congenital heart block	1	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	1
Skin rash	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hematologic abnormalities	4	2	0	5	3	8	0	6	3	8	3	8	2	9
Anemia	3	1	0	3	1	6	0	4	1	6	2	5	1	6
Neutropenia	1	0	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1
Thrombocytopenia	1	1	0	2	1	2	0	2	1	2	1	2	1	2

*No. of patients, [†] $P<0.05$ in Fisher's exact test and Chi-square test
aPL : antiphospholipid antibody, LAC : lupus coagulant, aCL : anticardiolipin antibody, NICU : Neonatal Intensive Care Unit

천성 완전 방실 블록에 의한 심장의 전도 장애이다. 선천성 완전 방실 블록은 신생아 2만명-2만 5천명당 1명의 빈도^{20, 21)}로 발견된다. Eronen 등²²⁾은 최근 코호트 연구에서 선천성 완전 방실 블록으로 진단된 신생아의 사망률을 16%로 보고하였고 사망한 환자의 73%가 생후 12개월내에 사망하였다고 보고하였다.

선천성 방실 블록 환자의 60-70%에서 산모의 자가면역 질환이 발견되며 80%에서 심장은 구조적으로 정상이다. 산모는 무증상의 전신성 홍반성 루푸스인 경우가 가장 많고 류마티스 관절염, 피부근염, 쇼그렌 증후군인 경우는 드물다. 선천성 완전 방실 블록은 산모의 IgG 항체(anti-SSA/Ro, anti-SSB/La)가 태아로 넘어가서 태아의 심전도계를 손상시키기 때문에 발생한다고 알려져 있다^{2-7, 23)}. 이런 변화가 일어나는 기전은 아직 명확하지는 않으나 세포 사멸을 일으키는 심장 근육세포가 SSA/Ro, SSB/La 항원을 세포 표면에 발현하면 모체에서 유래한 anti-SSA/Ro, anti-SSB/La 자가 항체가 결합하고, 이를 대식세포가 탐식함으로써 염증성 및 섬유화를 유도하는 사이토카인의 분비, myofibroblast로의 분화 촉진, 섬유화 현상이 나타난다고 생각된다²⁾. 완전 선천성 방실 블록은 임신 20주경에 발견되며, anti-SSA/Ro 항체가 양성인 산모는 정기적인 초음파 검사와 태아 심장 검사가 필요하며 정기적인 진찰이 중요하다. 또한 완전 방실 블록이 출생시에 나타나지 않고 생후 3-6개월에 나타나는 경우도 있으므로 출생 후에도 추적 관찰 조사가 필요하다. 본 연구에서 전신성 홍반성 루푸스 산모에서의 임신중 선천성 완전 방실 블록의 빈도는 1.8%로 조사되었다. 이러한 빈도는 이전에 발표되었던 연구보다는 낮은 빈도이지만 최근에 시행된 전향적 연구에서의 빈도와 비슷하다. 이전의 조사에서는 전신성 홍반성 루푸스 산모에서 태아와 신생아의 선천성 완전 방실 블록의 위험성을 5-20%의 높은 빈도로 제시하였는데 이는 연구가 후향적 성격을 가지기에 문제점이 있을 것으로 보인다^{24, 25)}. 최근의 연구보고서의 의하면 Cimaz 등¹²⁾은 anti-SSA/Ro 항체 양성인 산모 124명에게서 출생한 128명의 소아를 생후 6개월 이내에 추적 관찰하여 2명(1.6%)의 선천성 완전 방실 블록을 보고하였다. Brucato¹³⁾는 자가항체 anti-SSA/Ro를 가진 100명의 산모들을 조사하였는데 이중 원발성 쇼그렌 증후군(primary Sjogren's syndrome) 산모와 분류되지 않는 결체 조직 질환(undifferentiated connective tissue disease) 산모에서 출생한 2명의 신생아가 선천성 완전 방실 블록 환자였고, 53명의 전신성 홍반성 루푸스 산모의 신생아에서는 선천성 완전 방실 블록은 없었다고 보고하였다. 국내에서는 Kim 등¹⁵⁾이 전신성 홍반성 루푸스로 진단받은 산모 9명과 이들에게서 태어난 11례의 신생아를 조사하였는데 이중 자가항체 anti-SSA/Ro가 양성인 1명의 산모에서 출생한 신생아가 신생아 홍반성 루푸스였고 선천성 완전 방실 블록과 피부 색소침착이 있었음을 보고하였다.

선천성 루푸스의 심장 외 병변은 대부분에서 후향적 연구로부터 조사되었고 빈혈, 혈소판 감소증, 임상적 징후나 증상이 없는 비정상적인 간기능은 실제보다 낮게 조사되었다. 혈액학적 이상

은 무증상이고 대부분 1세 이내에 호전된다. Anti-SSA/Ro와 anti-SSB/La 항체는 신생아 루푸스에서 보이는 혈구 감소증의 원인이 될 수 있는데 이는 중성구막이 SLE 환자나 신생아 루푸스 환아에서 보이는 중성구 감소증으로 증명되는 Ro cross-reactive 64 kD protein을 포함하기 때문이고 Ro antigen은 또한 적혈구에도 존재한다^{28, 29)}. Cimaz¹²⁾는 anti-SSA/Ro 항체 양성인 산모에서 출생한 신생아의 혈액학적 이상이 있는 빈도를 27%로 높게 보고하였다. 또한 간비대나 황달 등의 증세가 없는 무증상의 간효소 증가의 빈도를 이전의 발표되었던 10%의 빈도보다 25%로 높게 발표하였다^{29, 30)}. 본 연구에서 49명의 신생아 중 39명의 신생아에서 생후 첫 24시간 이내에 일반혈액검사가 시행되었고 혈액학적 이상이 있는 환아는 10명(25.6%)으로 이중 빈혈이 8명(20.5%)으로 가장 많았으며 중성구 감소증이 2명(5.1%), 혈소판 감소증이 3명(7.7%)이었다.

신생아 루푸스에서 피부 병변은 생후 6주경 자외선에 노출 후 발생되어 3-4개월간 지속될 수 있으므로 피부 병변에 대한 주의 깊은 추적 관찰이 필요하다. 대부분 안면과 두피와 같은 노출부에 반점, 구진, 환상의 홍반성 낙설반이 생기고 때때로 몸통과 사지로 퍼진다. 거의 흉터없이 치유되지만 피부 색소침착, 중심부 위축이 일어날 수 있으나 모세관 확장증이나 포상반은 드물다³¹⁾. 감별 진단으로는 습진, 건선, 다형성 홍반, 광감각증이 동반된 유건성 피부염 등이 있다. 본 연구에서 임상기록상 피부 병변을 보인 환아는 없었으나, 피부 루푸스 병변은 처음에는 분만 손상이나 진균 감염, 습진으로 오진되는 경우가 많고, 특히 증상이 없는 초산 산모나 건강한 아이를 출산한 적이 있는 산모에서 출생하는 경우 진단이 늦어질 수 있기 때문에 본 연구에서 피부 루푸스 병변을 실제보다 낮게 조사했을 가능성이 있다.

전신성 홍반성 루푸스 산모의 임신 중 선천성 완전 방실 블록의 빈도는 1.8%로 그 빈도가 낮았다. 전신성 홍반성 루푸스 산모의 출산아 중 혈액학적 이상이 있는 빈도는 25.6%였고 빈혈의 빈도는 20.5%, 중성구 감소증과 혈소판 감소증의 빈도는 각각 5.1%, 7.7%였다. 본 연구에서 피부 병변 소견이 있는 신생아는 없었으나 소홀히 하기 쉬운 피부 병변에 대한 주의 깊은 추적 관찰로 신생아 홍반성 루푸스 진단에 관심을 가져야 할 것이다.

요 약

목적 : 신생아 루푸스는 전신성 홍반성 루푸스 산모의 자가항체가 태반을 통해 태아에게로 넘어가 임상 증상을 보이는 질환으로 선천성 완전 방실 블록, 피부 병변, 간질환, 혈구 감소증을 특징으로 하는 질환이다. 이에 저자들은 전신성 홍반성 루푸스 산모의 출산아에서 선천성 완전 방실 블록의 빈도 및 출산아의 임상적 특징을 알아보하고자 본 연구를 시행하였다.

방법 : 1997년 1월부터 2005년 1월까지 한양대학교병원 류마티스 병원과 산부인과에서 진료받은 산모 55명의 57회의 임신결

과와 태어난 49례의 신생아에 대한 임상기록을 후향적으로 검토하였다.

결 과 : 57례의 임신 중 5례(8.8%)의 자연유산, 1례(1.8%)의 사산이 있었고 15례(26.3%)의 조산, 8례(12.3%)의 부당 경량아의 빈도를 확인할 수 있었다. 57례의 임신 중 산전 초음파 검사에서 선천성 방실 블록 1례(1.8%)가 있었고 보호자 자의에 의해서 인공 유산이 행해졌다. 49례의 신생아 심전도 소견상 선천성 완전 방실 블록은 없었으며 모두 정상이었고 임상 기록상 피부 병변이 있는 신생아는 없었다. 49례의 출산아 중 39례에서 혈액 검사가 시행되었고 10례(25.6%)에서 혈액학적 이상이 있었다. 이 중 빈혈이 8례(20.5%), 중성구 감소증이 2례(5.1%), 혈소판 감소증이 3례(7.7%) 있었다. 자가 항체 anti-SSA(Ro)가 양성인 산모와 antiphospholipid 항체(aPL 항체)가 양성인 산모에서 미숙아 출산 빈도가 높았다($P=0.003$, $P=0.049$). 항cardiolipin 항체(aCL 항체) 양성인 산모의 출산아가 인공환기요법을 받은 빈도가 높았다($P=0.018$).

결 론 : 전신성 홍반성 루푸스 산모의 임신 중 선천성 완전 방실 블록의 빈도는 1.8%로 그 빈도가 낮았고 출산아 중 혈액학적 이상은 20% 이상에서 나타났다. 소홀히 하기 쉬운 피부 병변에 대한 주의 깊은 추적 관찰로 신생아 홍반성 루푸스 진단에 관심을 가져야 할 것이다.

References

- McCarty DJ, Manzi S, Medsger TA Jr, Ramsey-Goldman R, LaPorte RE, Kwok CK. Incidence of systemic lupus erythematosus: race and gender differences. *Arthritis Rheum* 1995;38:1260-70.
- Buyon JP, Clancy RM. Neonatal lupus: Review of proposed pathogenesis and clinical data from the US based research registry for neonatal lupus. *Autoimmunity* 2003;36:41-50.
- Brucato A, Buyon JP, Horsfall AC, Lee LA, Reichlin M. Fourth international workshop on neonatal lupus syndromes and the Ro/SSA-La/SSB System. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:130-6.
- Cimaz R, Catelli L, Luzzana C, Panzeri P, Merni PL. Neonatal lupus syndromes. *Isr Med Assoc J* 2000;2:228-31.
- Lee L. Neonatal lupus: clinical features, therapy, and pathogenesis. *Curr Rheum Rep* 2001;3:391-5.
- Buyon JP, Hiebert R, Copel J, Craft J, Friedman D, Katholi M, et al. Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1658-66.
- Waltuck J, Buyon J. Autoantibody-associated congenital heart block: outcome in mothers and children. *Ann Intern Med* 1994;120:544-51.
- Ellis FA, Bereston ES. Lupus erythematosus associated with pregnancy and menopause. *AMA Arch Derm Syphilol* 1952;65:170-6.
- Donaldson LB, De Alvarez RR. Further observations on lupus erythematosus associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1962;83:1461-73.
- Nossent HC, Swaak TJ. Systemic lupus erythematosus. VI. Analysis of the interrelationship with pregnancy. *J Rheumatol* 1990;17:771-6.
- Carmona F, Font J, Cervera R, Munoz F, Cararach V, Balasch J. Obstetrical outcome of pregnancy in patients with Systemic Lupus Erythematosus. A study of 60 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;83:137-42.
- Cimaz R, Spence DL, Hornberger L, Silverman ED. Incidence and spectrum of neonatal lupus erythematosus: a prospective study of infants born to mothers with anti-Ro autoantibodies. *J Pediatr* 2003;142:678-83.
- Brucato A, Frassi M, Franceschini F, Cimaz R, Faden D, Pisoni MP, et al. Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis: a prospective study of 100 women. *Arthritis Rheum* 2001;44:1832-5.
- Dombroski RA. Autoimmune disease in pregnancy. *Med Clin North Am* 1989;73:605-21.
- Kim WU, Min JK, Kwun NK, Park SH, Hong YS, Lee SH, et al. Obstetric outcomes in patients with systemic lupus erythematosus. *J Korean Rheum Assoc* 1997;4:131-8.
- Shin JH, Lee EY, Lee CK, Cho YS, Kim A, Yoo B, et al. Fetal outcome and clinical feature during pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Korean J Med* 2003;65:511-9.
- Cunningham FG, MacDonald PC, Grant NF, Levono KJ, Williams Obstetrics. 19th ed. Norwalk, CT: Appleton & Lange, 1993:401-30.
- Fernando A. Fetal growth retardation. Practical guide to high-risk pregnancy and delivery. 2nd ed. St. Louis: Mosby Tear Book, 1993:124-80.
- National Center for Health Statistics. Advance report of final mortality statistics: 1989. *Mon Vital Stat Rep* 1992;40:1-18.
- Michaelsson M, Engle MA. Congenital complete heart block: an international study of the natural history. *Cardiovasc Clin* 1972;4:85-101.
- Siren MK, Julkunen H, Kaaaja R. The increased incidence of isolated congenital heart block in Finland. *J Rheumatol* 1998;25:1262-4.
- Eronen M, Siren MK, Ekblad H, Tidanoja T, Julkunen H, Paavilainen T. Short and long term outcome of children with congenital complete heart block diagnosed in utero or as a newborn. *Pediatrics* 2000;106:1:86-91.
- Dubin A. Cardiac arrhythmias. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2004:1554-65.
- Ramsey-Goldman R, Hom D, Deng JS, Ziegler GC, Kahl LE, Steen VD, et al. Anti-SS-A antibodies and fetal outcome in maternal systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1986;29:1269-73.
- Fu LS, Hawang B, Lee BH. Newborns of Chinese mother with systemic lupus erythematosus(SLE). *Acta Paediatr Sin* 1992;33:341-9.
- Kim CR, Chang YP, Kim HS, Kim MJ, Kim BI, Choi JH, et al. Outcome in infants of mothers with systemic lupus erythematosus. *J Korean Pediatr Soc* 1993;36:791-804.
- Kanagasegar S, Climz R, Kurien BT, Brucato A, Scofield

- RH. Neonatal lupus manifests as isolated neutropenia and mildly abnormal liver functions. *J Rheumatol* 2002;29:187-91.
- 28) Rader MD, O'Brien C, Liu YS, Harley JB, Reichlin M. Heterogeneity of the Ro/SSA antigen: different molecular forms in lymphocytes and red blood cells. *J Clin Invest* 1989;83:1293-8.
- 29) Lee LA, Reichlin M, Ruyle SZ, Weston WL. Neonatal lupus liver disease. *Lupus* 1993;5:333-8.
- 30) Lee LA, Sokol RJ, Buyon JP. Hepatobiliary disease in neonatal lupus: prevalence and clinical characteristics in cases enrolled in a national registry. *Pediatrics* 2002;109:E11.
- 31) McCune AB, Weston WL, Lee LA. Maternal and fetal outcome in neonatal lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1987;106:518-23.