

21년간의 루푸스 신염 치료 경험 단일 기관 성적

계명대학교 의과대학 내과학교실¹, 병리학교실², 계명대학교 신장연구소

김정은¹·황은아¹·윤정수¹·장미현¹·김상현¹·한승엽¹·박성배¹·김현철¹·최미선²

Treatment of Lupus Nephritis: A 21 Year, Single Center Experience

Jung Eun Kim, M.D.¹, Eun Ah Hwang, M.D.¹, Jeong Soo Yoon, M.D.¹
Mi Hyun Jang, M.D.¹, Sang Hyun Kim, M.D.¹, Seung Yeup Han, M.D.¹
Sung Bae Park, M.D.¹, Hyun Chul Kim, M.D.¹ and Mi Sun Choe, M.D.²

Department of Internal Medicine¹ and Pathology²,
Keimyung University School of Medicine, Kidney Institute

Purpose : Renal disease is the major cause of mortality and morbidity in systemic lupus erythematosus. The aim of this study was to examine the therapeutic outcome of patients with lupus nephritis (LN) for 21 years.

Methods : We conducted a retrospective study of 100 patients with biopsy proven LN who were admitted at Keimyung University Dongsan Hospital between 1985 and 2006, and were followed with a mean of 73 months. We diagnosed renal pathology according to WHO 1995 classification, and analyzed the therapeutic and long-term outcome of patients with LN treated with steroid alone or steroid with intravenous cyclophosphamide (CYC).

Results : The mean age at the time of renal biopsy was 28. 3 years and male to female ratio was 1:9.9. The initial therapy consisted of steroid alone in 69 patients and steroid with intravenous CYC in 31 patients. The proportion of diffuse proliferative LN and titer of anti ds-DNA were significantly higher in patients treated with steroid and CYC than in patients with steroid alone. The percentage of patients with clinical response was significantly higher in patients with steroid and CYC than in patients with steroid alone ($p=0.018$). The patients who experienced clinical response had an excellent long term outcome compared with those who had no clinical response.

Conclusion : The clinical response was significantly higher in CYC combination regimen than steroid alone. The response to therapy in LN was an important factor for long-term prognosis. The early diagnosis and aggressive treatment with immunosuppressive agents are valuable for better outcome in patient with LN.

Key Words : Lupus nephritis, Cyclophosphamide, Steroid

서 론

전신성 홍반성 낭창 (systemic lupus erythematosus, SLE, 이하 루푸스)은 여러 종류의 자가항체 형성과 이로 인

한 면역반응에 의해 인체 여러 장기가 침범되는 질환이다. 특히, 신장 침범은 이들 환자의 사망과 이병에 주된 원인이 되고 있다. 저용량의 스테로이드로만 치료하였던 1950년대는 5년 환자 생존율이 매우 낮았으나, 세포독성 약제와 스테로이드의 병합 치료가 도입된 1970년대 이후 5년 환자 생존율이 90% 이상으로 향상되었다^{1, 2)}. 특히 신장침범이 심한 경우, 적극적인 세포독성 약제 치료로 단백뇨 배설이 감소된 환자에서 예후가 양호하다는 연구들^{3, 4)}이 있어 루푸스 신염 환자

접수 : 2008년 10월 8일, 승인 : 2009년 2월 10일
책임저자 : 김현철 대구광역시 중구 동산동 194번지
계명대학교 의과대학 내과학교실
Tel : 053)250-7355, Fax : 053)254-8168
E-mail : k780121@dsmc.or.kr

들에서 세포독성 약제와 스테로이드 병합치료의 사용이 보편화되어 있다.

저자들은 21년에 걸쳐 계명대학교 동산병원 신장내과에서 신생검을 통해 루푸스 신염으로 진단받고 스테로이드 단독 또는 스테로이드와 세포독성 약물인 cyclophosphamide (이하 CYC)와 병합치료를 받은 100명의 환자들에 대한 치료 경험을 보고하고자 한다.

대상 및 방법

1. 대 상

1985년 9월부터 2006년 1월까지 약 21년간 계명대학교 동산병원 신장내과에서 신생검을 통해 루푸스 신염으로 진단 받은 환자 100명을 대상으로 이들의 의무기록을 후향적으로 분석하였다.

2. 루푸스 신염의 진단 및 분류

루푸스 진단은 1982년 미국 류마티스학회가 제시한 진단 기준⁵⁾에 따랐으며 루푸스 신염의 분류는 1995년 개정된 WHO 분류기준에 따라 분류하였다^{6, 7)}. 요약된 분류법은 아래와 같다.

Class I: 정상 (Normal)

Class II: 메산지움 변화 (Pure mesangial alterations)

Class III: 초점분절성 신염 (Focal segmental glomerulonephritis)

Class IV: 미만성 신염 (Diffuse glomerulonephritis)

Class V: 미만성 막성신염 (Diffuse membranous glomerulonephritis)

Class VI: 진행성 경화성 사구체신염 (Advanced sclerosing glomerulonephritis)

3. 루푸스 신염의 치료

루푸스 신염의 치료로 스테로이드 단독 치료의 경우 프레드니솔론 1 mg/kg을 경구로 8주간 투여하고 이후 3~4개월에 걸쳐 0.25 mg/kg까지 단계적으로 감량하는 것을 원칙으로 하였다. 스테로이드와 CYC 병합치료는 스테로이드의 경우 프레드니솔론 1 mg/kg을 경구 투여함과 동시에 CYC를 0.75 g/m²씩 매일 1회씩 정맥주사를 6개월간 투여하고, 그

이후는 3개월마다 CYC 정맥주사를 총 2년까지 계속하는 것을 원칙으로 하였다. 그러나 치료 경과 중 3회 이상 CYC를 투여받은 환자 모두를 병합치료군에 포함하였다. 신생검에서 미만성 변화를 보이는 경우는 스테로이드와 CYC 병합치료를 시행하는 것을 원칙으로 하였으며 초점분절성 변화 또는 막성 신염이 우세한 경우는 스테로이드 단독 치료를 하는 것을 원칙으로 하였다.

4. 정 의

치료 후 임상 경과는 완전 관해는 24시간 요단백 배설량이 0.5 g이하인 경우로, 부분 관해는 24시간 요단백 배설량이 진단 당시와 비교하여 50% 이상 감소하였을 때로, 지속적 신염은 치료에도 불구하고 단백뇨 배설량이 감소하지 않거나 혈청 크레아티닌치가 증가하는 경우로, 신기능 부전은 혈청 크레아티닌치가 1.5 mg/dL를 초과한 경우로 정의하였다.

치료 후 완전 관해 또는 부분 관해를 보이는 경우는 치료 반응군으로 분류하였고 그 외 지속적 신염 상태, 만성 신부전 또는 말기 신부전증으로 진행한 경우는 치료 무반응군으로 분류하였다.

5. 통계 처리

자료는 모두 평균±표준편차로 표시하였고, 치료법에 따른 환자군 간의 비교는 SPSS 12.0 (Window 용)을 이용하여 모수 검정의 경우 Student's t-test를, 비모수 검정의 경우 Mann-Whitney U-검정을 시행하였다. 치료법 및 반응 여부에 따른 신생존율은 Kaplan-Meier 생존곡선을 이용하여 비교하였으며 통계학적 유의수준은 p값이 0.05 미만으로 하였다.

결 과

1. 일반적인 특성 및 검사실 소견

신생검 당시 환자의 임상적 특징은 Table 1과 같다. 대상 환자의 평균 연령은 28.3±11.6세 (최소 11세, 최고 73세) 남녀비는 1:9.9였다. 신증후군 범위의 단백뇨가 동반된 환자가 65예, 고혈압이 동반된 환자가 22예, 신기능 부전이 동반된 환자가 26예 있었다. 전체 환자의 평균 추적 기간은 73.2±62.8개월 (최단 0.7개월, 최장 250.1개월) 이었다.

신생검 당시 환자들의 평균 헤모글로빈치는 9.6 ± 2.2 g/dL, 백혈구수치 $5.9 \pm 3.9 \times 10^3/\mu\text{L}$, 혈소판수치 $189.6 \pm 114.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ 였다. 1일 총 요단백 배설량은 4.9 ± 4.0 g/일, 혈뇨 75%, 농뇨 59%였으며 평균 혈청 크레아티닌 치는 1.4 ± 1.0 mg/dL 였다. 평균 anti ds-DNA 농도는 95.7 ± 102.9 IU/mg, C3 32.9 ± 22.7 mg/dL, C4 13.4 ± 11.4 mg/dL 였다 (Table 1).

2. WHO 분류에 따른 조직학적 유형

전체 100명의 환자의 신생검 소견을 후향적으로 재분류하였을 때 Class IV 미만성 루푸스 신염이 52예로 가장 많았으며 그 다음은 Class V 막성 루푸스 신염 23예, Class II 메산지움 증식성 루푸스 신염이 11예 있었으며 Class III 국소성 루푸스 신염 9예 있었다. 그 외 Class IV와 Class V가 같이 있는 경우가 4예, Class III와 Class V가 같이 있는 경우가 1예씩 있었다 (Table 2). 생검 시기에 따른 미만성 루푸스 신염의 비율은 1990년 이전 63.6%, 2000년 이전 59.4%, 2000년 이후 40%로 최근 들어 감소하는 추세를 보였다.

3. 치료 및 경과

연구 기간 동안 스테로이드 단독치료를 받은 환자가 69예 (이하 단독치료군), 스테로이드 및 CYC 병합치료를 받은 환자가 31예 (이하 병합치료군) 있었다 (Table 3). 병합치료군

Table 1. Demographics and Laboratory Findings of Study Population

No. of patients	100
Age, year (range)	28.3 ± 11.6 (11-73)
Male : Female	1:9.9
Nephrotic range proteinuria	65
Hypertension	22
Renal insufficiency	26
Follow-up duration, mos (range)	73.2 ± 62.8 (0.7-250.1)
Laboratory Findings	
Hb, g/dl	9.6 ± 2.2
WBC, $\times 10^3/\mu\text{L}$	5.9 ± 3.9
Platelet, $\times 10^3/\mu\text{L}$	189.6 ± 114.6
24 hr protein excretion, g/day	4.9 ± 4.0
Hematuria (%)	75 (75)
Pyuria (%)	59 (59)
Serum creatinine, mg/dl	1.4 ± 1.0
Anti ds-DNA, IU/mg	95.7 ± 102.9
C3, mg/dL	32.9 ± 22.7
C4, mg/dL	13.4 ± 11.4

에서 CYC정맥주사를 평균 7.6 ± 3.1 회 (최소 3회, 최장 14회) 투여 받았으며 6회 미만으로 투여받은 환자는 9예 (30%) 있었다. 신생검을 시행받은 시기를 1990년 이전, 1990-2000년, 2000년 이후의 세 시기로 나누었을 때 병합치료군의 환자 비율은 각각 18.2%, 29.8%, 36%로 증가하는 경향을 보였다.

단독치료군과 병합치료군의 임상적인 특성은 Table 4와 같다. 연령, 남녀비, 신생검 당시 혈청 크레아티닌 치 및 1일 총 요단백 배설량에는 양군 사이에 유의한 차이가 없었으나 Class IV비율은 단독치료군 43.5%, 병합치료군 71.0%로 병합치료군에서 유의하게 높았으며 ($p=0.017$), 혈중anti-ds DNA치는 단독치료군 78.2 ± 102.2 IU/mg, 병합치료군 132.0 ± 96.1 IU/mg로 병합치료군에서 유의하게 높았다 ($p=0.003$).

치료법에 따른 임상경과는 Table 5와 같다. 단독치료군 69예 중 44.9%에서 치료에 반응을 보인 반면 병합치료군에서는 31예 중 71.0%에서 치료에 반응을 보여 병합치료군에서 치료반응율이 유의하게 높았다 ($p=0.018$). 치료에 반응을

Table 2. Renal histology on Initial Biopsy According to WHO Classification

Renal histology	No. of patients
Class I	0
Class II	11
Class III	9
Class IV	52
Class V	23
Class III+V	1
Class IV+V	4
Total	100

Table 3. Initial Treatment in Lupus Nephritis Patients

Treatment modality	No. of patients
Steroid only (%)	69 (69)
Class I	3
Class II	8
Class III	7
Class IV	30
Class V	19
Class IV+V	2
Steroid+IV CYC (%)	31 (31)
Class III	2
Class IV	22
Class V	4
Class III+V	1
Class IV+V	2

Abbreviation : IV CYC, intravenous cyclophosphamide

Table 4. Comparisons between Steroid Group and Steroid with Intravenous Cyclophosphamide Group

	Steroid (n=69)	Steroid+IV CYC (n=31)	p value
Clinical findings			
Age, year	29.4±12.9	25.8±7.7	NS
Male (%)	6 (8.7)	3 (9.7)	NS
Hypertension (%)	15 (21.7)	7 (22.6)	NS
Class IV (%)	30 (43.5)	22 (71.0)	0.017
Laboratory findings			
Serum creatinine, mg/mL	1.5±1.2	1.3±0.6	NS
Proteinuria, g/day	4.7±3.8	5.4±4.3	NS
Anti ds-DNA, IU/mg	78.2±102.2	132.0±96.1	0.003

Abbreviation : IV CYC, intravenous cyclophosphamide; NS, not significant

Table 5. Clinical Outcomes according to Treatment Modality

	Steroid (n=69)	Steroid+IV CYC (n=31)	p value
Responder (%)	31 (44.9)	22 (71.0)	0.018
CR (%)	26 (83.9)	19 (86.4)	NS
PR (%)	5 (16.1)	3 (13.6)	NS
Non-responder (%)	38 (55.1)	9 (29.0)	0.018
PD (%)	10 (26.3)	2 (22.2)	NS
(RI) CRF (%)	10 (26.3)	3 (33.4)	NS
ESRD (%)	19 (50.0)	4 (44.4)	NS
Relapse (%)	9 (13.0)	6 (19.4)	NS

Abbreviations : IV CYC, intravenous cyclophosphamide; CR, complete remission; PR, partial remission; PD, persistent disease or progressive disease; (RI) CRF, (renal insufficiency) chronic renal failure; ESRD, end stage renal disease; NS, not significant

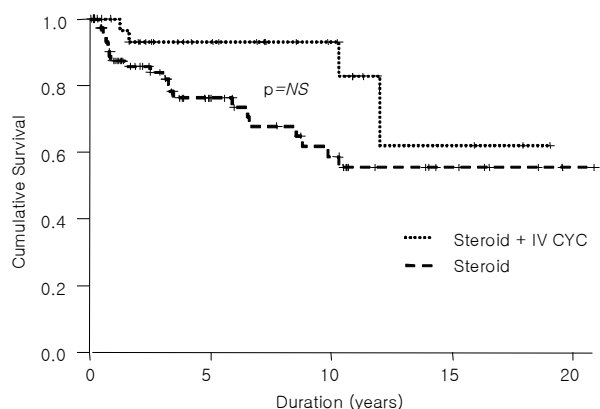


Fig. 1. Renal survival curve according to treatment modality. Abbreviation : IV CYC, intravenous cyclophosphamide.

보인 환자 중 완전 관해가 유도된 환자는 단독치료군에서는 31예 중 83.9%, 병합치료군 22예 중 86.4%로 양 군 간에 유의한 차이는 없었다. 치료에 반응을 보이지 않은 환자수는 단독치료군 38예 (55.1%), 병합치료군 9예 (29%)로 병합치료군에서 유의하게 낮았다 ($p=0.018$). 말기신부전으로 진행한 환자는 단독치료군에서 18예 (26.1%), 병합치료군 4예 (12.9

%)로 병합치료군에서 낮았으나 통계적으로 유의한 정도는 아니었다. 질병의 재발은 단독치료군에서 9예 (13.0%), 병합치료군 6예 (19.4%)로 병합치료군에서 높았으나 통계적으로 유의한 정도는 아니었다.

치료법에 따른 5년 및 10년 신생존율이 단독치료군에서는 각각 76.5%, 63%, 병합치료군에서는 92.9%로 병합치료군에서 높은 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다 (Fig 1). 치료에 반응을 보이지 않는 환자들 중 2명이 이후 mycophenolate mofetil 치료로 전환하였다.

질환 및 치료에 의한 합병증은 단독치료군에서 19예 (27.4%), 병합치료군에서 10예 (32.3%)로 양군이 비슷하였다. 양군 모두에서 감염성 합병증의 빈도가 가장 높아 단독치료군의 경우 19예 중 63.2%에서 있었으며, 병합치료군의 경우 10예 중 50%가 감염성 합병증이였다. 단독치료군에서 감염성 합병증은 Varicella zoster virus 감염이 7예로 가장 많았고, 그 외 결핵 2예, 화농성 관절염 2예, 폐혈증이 1예씩 있었다. 병합치료군에서 감염성 합병증은 Varicella zoster virus 감염 2예, 거대세포바이러스 폐렴, 심부 농양, 폐혈증이 각각 1예씩 있었다. 비감염성 합병증에는 단독치료군의 경우 무혈성

골괴사 2예, 심부정맥혈전증 3예, 자궁경부암 및 심혈관계 질환이 각각 1예씩 있었다. 병합치료군의 비감염성 합병증으로는 무혈성 골괴사가 3예 있었으며 그 외 심부정맥혈전증 및 자궁경부암이 각각 1예씩 있었다 (Table 6).

4. 치료 반응에 따른 신생존율 및 관련 인자

치료방법에 관계없이 치료에 반응을 보인 환자 (이하 치료 반응군) 53예와 치료에 반응을 보이지 않은 환자 47예 (이하 치료 무반응군)의 임상적 특징을 비교하였다 (Table 7). 환자 연령, 남녀비, 생검 당시 고혈압의 동반 여부, Class IV의

비율, 신생검 당시 신기능, 1일 요단백 배설량, anti-ds DNA 농도는 양 군 사이에 차이가 없었다. 치료 반응군에서 병합 치료를 받은 환자는 22예 (41.5%)로 치료 무반응군의 9예 (19.1%)에 비해 치료 반응군에서 유의하게 높았으며 ($p=0.018$), 말기신부전증으로의 진행은 치료 반응군에서는 1예 (1.9%)에 불과하였으나 치료 무반응군에서는 22예 (46.8%)로 유의하게 높았다 ($p=0.000$). 또한 치료 반응 여부에 따른 신생존율은 완전 관해 또는 부분 관해를 보인 환자의 경우 5년 및 10년 신생존율이 모두 100%임에 비해 관해를 보이지 않은 환자의 경우는 5년 및 10년 신생존율이 62.5%, 37.7%로 완전 관해 및 부분 관해 환자군에 비해 유의하게 낮았다 ($p=0.000$, Fig 2).

Table 6. Complications of Disease and Treatment

Complication	Steroid (n=69)	Steroid+IV CYC (n=31)
Infection (%)	12 (17.4)	5 (16.1)
herpes zoster	7	2
M. tuberculosis	2	0
pyogenic arthritis	2	0
abscess	0	1
sepsis	1	1
CMV pneumonia	0	1
Avascular necrosis (%)	2 (2.9)	3 (9.7)
Deep vein thrombosis (%)	3 (4.3)	1 (3.2)
Cervical cancer (%)	1 (1.4)	1 (3.2)
Coronary disease (%)	1 (1.4)	0 (0.0)
Total	19 (27.4)	10 (32.3)

Abbreviations : IV CYC, intravenous cyclophosphamide; CR, complete remission; PR, partial remission; PD, persistent disease or progressive disease; (RI) CRF, (renal insufficiency) chronic renal failure; ESRD, end stage renal disease; NS, not significant

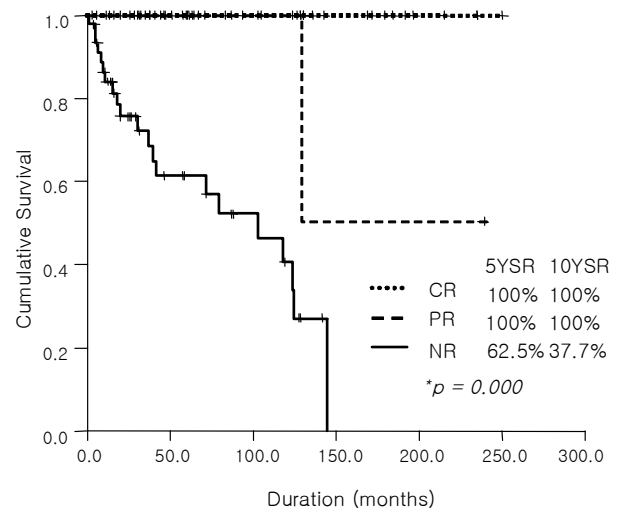


Fig. 2. Renal survival curve according to response of treatment. *tested by Log rank.

Table 7. Comparisons between Responder and Non-responder Group

	Steroid (n=53)	Steroid+IV CYC (n=47)	p value
Clinical findings			
Age, year	27.5±9.4	29.2±13.8	NS
Male (%)	2 (3.8)	7 (14.9)	NS
Hypertension (%)	9 (17.0)	13 (27.7)	NS
No. of class IV (%)	26 (49.0)	26 (55.3)	NS
Laboratory findings			
Serum creatinine, mg/dl	1.2±0.5	1.7±1.3	NS
Proteinuria, g/day	4.4±3.5	5.5±4.4	NS
Anti ds-DNA, IU/mg	92.8±89.2	98.7±116.5	NS
Combination therapy (%)	22 (41.5)	9 (19.1)	0.018
Outcome			
ESRD (%)	1 (1.9)	22 (46.8)	0.000

Abbreviation : ESRD, endstage renal disease; NS, not significant

고찰

루푸스 환자의 이병 및 사망의 주된 원인으로 알려져 있는 루푸스 신염은 1970년대 이전에는 5년 생존율이 55%로 불량하였으나^{5, 8)} 1970년대 이후부터 신대체요법의 발달과 더불어 루푸스 신염의 치료로 세포독성 약제의 적극적인 도입으로 인해 이들 환자의 생존율이 80% 이상으로 현저히 향상되었다⁹⁻¹¹⁾. 최근 루푸스 환자 1,000명을 대상으로 한 유럽의 다기관 연구에서 10년 환자 생존율이 루푸스 신염이 동반된 경우 88%, 루푸스 신염이 동반되지 않는 경우 94%로 향상되어 있어 이제는 신장 침범여부가 이들 환자의 생존율에 절대적인 영향을 미치지 못하고 있다¹²⁾. 그러나 아직도 미만성 루푸스 신염 환자의 약 10-26%는 치료에도 불구하고 말기 신부전으로 진행되고 있다⁹⁾.

루푸스 신염의 치료로는 스테로이드 단독 치료보다는 스테로이드와 CYC의 병합치료가 루푸스 신염 환자의 예후를 향상시키는 효과적인 치료로 받아들여지고 있다¹³⁻¹⁵⁾. Felson 등¹⁵⁾은 총 263명의 루푸스 신염 환자를 대상으로 한 메타 분석에서 스테로이드 단독치료군에 비해 CYC 또는 azathioprine (이하 AZA) 병합치료군에서 신부전으로의 진행을 및 관련 사망률이 유의하게 낮음을 보고하면서 면역억제제 병합요법이 루푸스 신염의 효과적인 치료라고 주장하였다. 또한 909명의 환자를 포함한 또 다른 대규모 메타 분석에서는 CYC 병합치료를 받은 환자에서 스테로이드 단독치료를 받은 환자에 비해 신기능의 악화위험성이 유의하게 낮음을 보고하였다¹⁶⁾. 마찬가지로 미국 국립보건원 주도로 시행된 연구들에서도^{14, 17)} 루푸스 신염에서 CYC 정맥 투여가 신기능 보전에 매우 효과적이라는 결과를 보고한 바 있다. 국내에서도 Chin 등¹⁸⁾이 221명의 루푸스 신염 환자들을 대상으로 한 연구에서 스테로이드와 CYC 정맥 투여를 병행한 환자에서 스테로이드 단독으로 치료한 환자에 비해 환자의 사망률이 낮음을 보고하였다.

반면에 이와 상반된 연구 결과도 있는데, 국내의 Lee 등¹⁹⁾은 스테로이드 단독치료의 경우 환자의 신생존율이 22%, 병합치료의 경우 31%로 양군 사이에 유의한 차이가 없음을 보고하였고, Song 등²⁰⁾도 스테로이드 단독치료군과 CYC 병합투여군간의 신장 생존율에 차이가 없음을 보고하였다. Baqi 등²¹⁾도 소아 루푸스 환자를 대상으로 한 연구에서 스테로이드 단독치료군의 45%, 병합치료군 56.7%에서 말기신부전으로 진행하여 두 치료방법간에 유의한 차이가 없었다고 하였

다. 본 연구에서는 anti-ds DNA의 역가와 미만성 루푸스 신염의 빈도가 병합치료군에서 유의하게 높음에도 불구하고 단독치료군에 비해 치료 반응율이 유의하게 높았으며, 5년 신생존율 또한 단독치료군에서 79.6%, 병합치료군 92.9%로 높은 경향을 보였다.

CYC 치료는 다른 종류의 세포독성약제에 비해 신기능 보존에는 비교적 효과적인 치료임에 비해 성선기능 저하증, 감염 등의 발생 빈도가 높은 것으로 알려져 있다²²⁻²⁴⁾. CYC의 장기 투여는 골수기능저하, 출혈성 방광염, 기회 감염, 악성 신생물의 출현, 성선기능 저하증과 같은 약제와 관련된 심각한 합병증을 초래한다^{13, 22-25)}. 본 연구에서 전체 합병증 발생율은 29%였으며 그 중 감염이 17%로 가장 흔한 합병증이었으며 치료 방법에 따른 차이는 없었다. 이는 국내 Lee 등¹⁹⁾이 스테로이드 또는 병합 치료를 받은 환자에서 전체 합병증 발생율을 약 33%로 보고한 것과 비슷한 결과이며, Mok 등²⁵⁾도 CYC경구 또는 주사로 치료 받은 루푸스 신염 환자의 장기 추적에서 감염 합병증의 발생율을 약 19%로 보고하여 본 연구와 비슷하였다. 반면에 Illei 등¹³⁾은 CYC 단독 혹은 병합치료를 받은 환자에서 조기 폐경과 같은 조기 성선기능 저하가 50-60%에서 발생하였으며 Herpes zoster 감염 또한 25-30%에서 발생하였다고 하여 매우 높은 합병증 발생율을 보고하였다. 이는 앞서 다른 연구와 달리 Illei 등¹³⁾의 연구가 전향적인 대조 연구였기 때문으로 생각된다.

최근 루푸스 신염의 치료로 mycophenolate mofetil (이하 MMF)가 효과적이라는 보고들이 있다. Chan 등²⁶⁾은 경구 CYC 또는 MMF를 투여한 후 AZA로 1년간 유지 치료를 시행하였을 때 초기 치료 반응율은 양 군간에 유의한 차이가 없었으나 같은 환자를 대상으로 장기 추적한 성적에서 MMF군에서 초기 재발율이 높음을 보고하였다²⁷⁾. Hu 등²⁸⁾은 CYC 정맥 투여군에 비해 MMF 투여군에서 단백뇨, 혈뇨 및 혈청 자가항체의 역가 감소, 사구체 면역 침착정도가 유의하게 감소하였다고 보고하였다. Contreras 등²⁹⁾은 59명의 루푸스 신염 환자를 대상으로 CYC 정맥 주사로 유도 치료한 후 유지 요법으로 3개월마다 CYC을 정맥 주사한 군, AZA 투여군, MMF 투여군으로 나누어 비교하였을 때, CYC 유지 치료군에 비해 MMF 및 AZA 유지군에서 보다 효과적이면서 안전함을 보고하였다. 국내의 Kim 등³⁰⁾은 관해 유도 치료로 CYC와 MMF의 효과를 비교한 연구에서 양 군 사이에 유의한 차이가 없었다고 하였다. 따라서 MMF는 루푸스 신염의 관해 유도 또는 유지 치료로 비교적 효과적이고 안전한 치료약제로 생각되나 현재까지 연구들은 비교적 적은 수

의 환자를 대상으로 한 연구들이어서 MMF의 효과 및 안정성 입증을 위해서는 대규모의 환자군을 대상으로 하는 전향적인 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

루푸스 신염의 예후와 관련된 인자로는 인종, 사회경제적 환경, 고혈압, 신생검상 활동성 및 만성화 지수, 진단 당시 신기능, 초기 치료에 대한 반응 등이 알려져 있다^{22, 31, 32}. Hous-siau 등³³은 치료 시작 후 3-6개월 이내 치료 반응을 보인 환자에서 장기 예후가 양호하다고 하면서 특히, 6개월째 단백뇨의 감소 정도가 예후의 강력한 예측인자라고 하였다. 본 연구에서도 치료 반응군에서 치료 무반응군에 비해 양호한 예후를 보였다. 즉, 치료 반응군에서는 21년간 추적기간 중 단 1예에서만 말기신부전으로 진행하였으나, 치료 무반응군에서는 5년 및 10년 신생존율이 각각 62.5% 및 37.7%에 불과하였으며 15년 이후에는 모든 환자가 말기신부전으로 진행하였다. 이는 Chen 등³⁴이 중증의 루푸스 신염 환자들을 대상으로 스테로이드와 CYC의 병합치료를 시행하여 완전 관해 혹은 부분 관해와 같은 반응을 보인 환자군에서 무반응군에 비해 신생존율이 유의하게 높음을 발표한 것과 유사한 결과이다.

결론적으로 루푸스 신염 환자에서 스테로이드 및 CYC 병합치료는 스테로이드 단독 치료에 비해 치료 반응율이 유의하게 높았으며, 치료에 반응이 있는 경우 장기 예후는 매우 양호할 것으로 생각된다. 본 연구에서 치료에 따른 합병증은 감염을 제외하고는 비교적 낮은 빈도를 보였는데 이는 본 연구가 후향적인 연구라는 한계점이 있기 때문으로 생각한다. 따라서 향후 CYC 병합치료를 합병증 발생에 대한 체계적이고 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

요 약

목 적 : 루푸스 환자에서 흔히 합병되는 루푸스 신염은 이들 환자의 사망과 이병의 중요한 요인이 된다. 저자들은 단일 기관에서 약 21년간 루푸스 신염을 치료한 경험이 있어 이를 보고하고자 한다.

방 법 : 1985년 9월부터 2006년 1월까지 계명대 동산병원에서 신생검을 통해 루푸스 신염으로 확진받고 스테로이드 단독 또는 CYC 병합치료를 받은 환자 100명을 대상으로 치료 효과 및 합병증을 후향적으로 조사하였다.

결 과 : 환자의 평균 연령은 28.3±11.6세, 남녀비는 1:9.9, 평균 추적기간은 73.2±62.8개월이었다. 신생검 당시 평균 혈청 크레아티닌 치는 1.4±1.0 mg/dL, 1일 요단백 배설량은

4.9±4.0 g, anti ds-DNA 농도는 95.7±102.9 IU/mg였으며 혈뇨 75%, 농뇨 59%, 고혈압이 22%에서 동반되어 있었다. WHO분류를 적용하였을 때 Class IV 루푸스 신염이 52%로 가장 많았고, Class V 23%, Class II 11%, Class III 9%순이었다. 연구 기간 동안 스테로이드 단독치료를 받은 환자가 69예, 스테로이드 및 CYC 병합치료를 받은 환자가 31예 있었다. 단독치료군과 병합치료군의 환자 연령, 남성의 비율, 신생검 당시 혈청 크레아티닌 치 및 1일 요단백 배설량에는 유의한 차이가 없었으나, Class IV의 빈도가 병합치료군에서 유의하게 높았으며 ($p=0.017$), anti ds-DNA역가 또한 병합치료군에서 유의하게 높았다 ($p=0.003$). 치료에 따른 임상 경과는 스테로이드 단독치료군은 44.9%, 병합치료군에서는 71%에서 치료에 반응을 보여 병합치료군에서 치료 반응율이 유의하게 높았다 ($p=0.018$). 치료에 따른 합병증의 빈도는 양 군간에 유의한 차이가 없었다. 치료법에 관계없이 치료 반응 여부에 따른 신생존율은 완전 관해 및 부분 관해를 보인 환자의 경우 5년 및 10년 신생존율이 모두 100%임에 비해, 관해를 보이지 않은 환자의 경우는 5년 및 10년 신생존율이 62.5%, 37.7%로 완전 관해 및 부분 관해 환자군에 비해 유의하게 낮았다 ($p=0.000$).

결론적으로 루푸스 신염 환자에서 스테로이드 및 CYC 병합치료를 받은 환자에서 치료 반응율이 높았으며, 치료 반응군에서 장기 신생존율이 유의하게 높았다. 따라서 루푸스 신염 환자에서 신생검을 통한 조기 진단과 적극적인 치료를 통한 관해 유도가 이들 환자의 예후를 향상시키는 데 도움이 될 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

- 1) Mavragani CP, Moutsopoulos HM: Lupus nephritis: current issues. *Ann Rheum Dis* 62:795-798, 2003
- 2) Ponticelli C, Zucchelli P, Moroni G, Gagnoli L, Banfi G, Pasquali S: Long-term prognosis of diffuse lupus nephritis. *Clin Nephrol* 28:263-271, 1987
- 3) Fraenkel L, MacKenzie T, Joseph L, Kashgarian M, Hayslett JP, Esdaile JM: Response to treatment as a predictor of longterm outcome in patients with lupus nephritis. *J Rheumatol* 21:2052-2057, 1994
- 4) Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, Reichlin M, Evans J, Rohde RD: Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. Lupus nephritis collaborative study group. *Am J Kidney Dis* 35:904-914, 2000
- 5) Pollak VE, Pirani CL, Schwartz FD: The natural history of the renal manifestations of systemic lupus

- erythematosus. *J Lab Clin Med* 63:537-550, 1964
- 6) Golbus J, McCune WJ: Lupus nephritis. Classification, prognosis, immunopathogenesis, and treatment. *Rheum Dis Clin North Am* 20:213-242, 1994
- 7) Churg J, Bernstein J, Glassock FJ: Renal disease: Classification and atlas of glomerular diseases, 2nd Ed., New York, Igakyshein, 1995
- 8) Estes D, Christian CL: The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *Medicine (Baltimore)* 50: 85-95, 1971
- 9) Cameron JS: Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 10: 413-424, 1999
- 10) Appel GB, Cohen DJ, Pirani CL, Meltzer JI, Estes D: Long-term follow-up of patients with lupus nephritis. A study based on the classification of the World Health Organization. *Am J Med* 83:877-885, 1987
- 11) Mok CC: Prognostic factors in lupus nephritis. *Lupus* 14:39-44, 2005
- 12) Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, Meja JC, Aydinoglu AO, Chwalinska-Sadowska H, de Ramn E, Fernandez-Nebro A, Galeazzi M, Valen M, Mathieu A, Houssiau F, Caro N, Alba P, Ramos-Casals M, Ingelmo M, Hughes GR: European working party on systemic lupus erythematosus: Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 82:299-308, 2003
- 13) Illei GG, Austin HA, Crane M, Collins L, Gourley MF, Yarboro CH, Vaughan EM, Kuroiwa T, Danning CL, Steinberg AD, Klippel JH, Balow JE, Boumpas DT: Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 135:248-257, 2001
- 14) Austin HA 3rd, Klippel JH, Balow JE, Le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, Decker JL: Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 314:614-619, 1986
- 15) Felson DT, Anderson J: Evidence for the superiority of immunosuppressive drugs and prednisone over prednisone alone in lupus nephritis. Results of a pooled analysis. *N Engl J Med* 311:1528-1533, 1984
- 16) Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RC: Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 43:197-208, 2004
- 17) Boumpas DT, Austin HA 3rd, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH, Balow JE: Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 340:741-745, 1992
- 18) Chin HJ, Kim SG: The clinicopathologic findings and prognostic factors related to death of patients with lupus nephritis. *Korean J Nephrol* 19:1129-1142, 2000
- 19) Lee CH, Suh CH, Lee CW, Lee WK, Lee J, Park YB, Song JS, Song CH, Jeong HJ, Choi KH, Lee HY, Han DS, Lee SK: Therapeutic outcome and prognostic factor of biopsy-proven lupus nephritis-retrospective analysis. *J Korean Rheum Assoc* 6:14-22, 1999
- 20) Song HY, Hwang JH, Rho HJ, Ryu DR, Yoo TH, Song YS, Kim JS, Noh HJ, Shin SK, Lee CH, Choi KH, Lee SK, Ha SK, Lee HY, Han DS: Clinical outcome and prognostic factors of biopsy-proven diffuse proliferative lupus nephritis. *Korean J Nephrol* 19: 83-90, 2000
- 21) 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* 7:924-929, 1996
- 22) Houssiau FA: Management of lupus nephritis: an update. *J Am Soc Nephrol* 15:2694-2704, 2004
- 23) Mok CC, Lau CS, Wong RW: Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. *Arthritis Rheum* 41:831-837, 1998
- 24) Katsifis GE, Tzioufas AG: Ovarian failure in systemic lupus erythematosus patients treated with pulsed intravenous cyclophosphamide. *Lupus* 13:673-678, 2004
- 25) Mok CC, Ying KY, Ng WL, Lee KW, To CH, Lau CS, Wong RW, Au TC: Long-term outcome of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with cyclophosphamide. *Am J Med* 119:355, 2006
- 26) Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RW, Fang GX, Ji YL, Lau CS, Wong AK, Tong MK, Chan KW, Lai KN: Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med* 343:1156-1162, 2000
- 27) Chan TM, Wong WS, Lau CS, Tsang EWK, Ji YL, Mok MY, Tong MKL, Wong AKM, Lai KN: Prolonged follow-up of patients with diffuse proliferative lupus nephritis (DPLN) treated with prednisolone and mycophenolate mofetil (MMF) [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 12:195A, 2001
- 28) Hu W, Liu Z, Chen H, Tang Z, Wang Q, Shen K, Li L: Mycophenolate mofetil vs cyclophosphamide therapy for patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Chin Med J (Engl)* 115:705-709, 2002
- 29) Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O'Nan P, Roth D: Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 350:971-980, 2004
- 30) Kim YK, Do YS, Choi SY, Jang EH, Lee JE, Cha HS, Huh W, Kim DJ, Oh HY, Kwon GY, Koh EM, Kim

- YG: Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for the initial induction therapy of lupus nephritis; Clinical observations. *Korean J Nephrol* 26: 160–166, 2007
- 31) Dooley MA, Hogan S, Jennette C, Falk R: Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: poor renal survival in black americans. Glomerular disease collaborative network. *Kidney Int* 51:1188–1195, 1997
 - 32) Austin HA 3rd, 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* 10:1620–1628, 1995
 - 33) Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, Abramovicz D, Blockmans D, Mathieu A, Direskeneli H, Galeazzi M, Gl A, Levy Y, Petera P, Popovic R, Petrovic R, Sinico RA, Cattaneo R, Font J, Depresseux G, Cosyns JP, Cervera R: Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term followup of patients in the euro-lupus nephritis Trial. *Arthritis Rheum* 50:3934–3940, 2004
 - 34) Chen YE, Korbet SM, Katz RS, Schwartz MM, Lewis EJ: Collaborative study group: Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 3:46–53, 2008