

## 전신성 홍반성 낭창의 임상상 및 병리 조직학적 분석

계명대학교 의과대학 내과학교실

박성배 · 김재석 · 주일 · 박재호 · 김현철

병리 학교실

### 이상속

임상병리학교실

### 김재통

### 서론

전신성 홍반성 낭창은 신체 여러 장기에 염증성 장애를 특징으로 하는 자가면역성 질환이며 여러 가지 특정한 자가항체 생성과 함께 다양한 임상상을 나타내며 임상증상의 완해와 악화가 반복되는 진행경과를 보이는 전신성 질환이다. 최근에 면역 학적 및 분자생물학적 기술의 적용으로 특정한 자가항체의 검출 방법의 발전과 새로운 진단기준의 적용으로 이 질환의 진단과 치료 분야에 많은 진전이 있었다. 1971년 미국 류마티즘 학회에서 전신성 홍반성 낭창의 진단과 분류를 위해서 예비적인 진단 기준을 설정하였으며<sup>1)</sup> 항핵항체를 포함한 새로운 면역 혈청학적 진단방법이 개발됨에 따라서 1982년 개정된 진단기준<sup>2)</sup>을 적용하여 특이도 및 민감도 모두를 96%으로 증가 시켰다<sup>3)</sup>. 질환 경과 중 신장 및 중추신경계 침범은 예후에 중대한 영향을 미치며 특히 신장 침범에 의한 낭창성 신염은 다양한 신장 병변과 신장 기능 장애를 일으킨다. 임상진행 경과와 신장 형태가 연관이 되므로 신장생검에 의한 병리 조직학적 분류 및 분석이 필요하며, 낭창성 신염의 WHO 분류법<sup>4)</sup>은 형태학적 분석 및 질환 정도의 반정량적 평가가 가능하여 현재 일반적으로 사용되어지고 있다.

전신성 홍반성 낭창은 국내에서는 비교적 드문 질환으

로 알려져 왔으나 60년대 초반부터 일부의 증례가 보고되기 시작하였으며<sup>5~11)</sup>, 최근에는 젊은 여성들에서 다수의 환자가 진단되고 있다. 이 질환 자체가 다양한 임상상을 나타내고 있어서 다른 질환과 감별 진단이 어려운 경우가 많으며<sup>12)</sup> 또한 국내에서는 현재 환자 발생이 증가되는 추세에 있으므로 보다 구체적이고 광범위한 조사를 통하여 국내에서의 전신성 홍반성 낭창의 특징에 대한 보다 더 상세한 연구가 필요하다.

저자들은 최근 6년간 계명 의대 내과학교실에서 전신성 홍반성 낭창으로 진단된 55예를 대상으로 하여 임상 및 병리 조직학적 소견을 분석 검토하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

### 대상 및 방법

1982년 1월부터 1988년 12월까지 계명대학교 의과대학 동산병원 내과에 전신성 홍반성 낭창으로 입원 가료하였던 55예의 임상상 및 이를 중 신장 생검을 시행한 26예의 병리조직학적 소견을 분석하였다.

전신성 홍반성 낭창의 진단 기준은 1982년 미국 류마티즘 학회에서 정한 진단기준<sup>2)</sup>에 의거하였으며, 병리 조직학적 분류는 광학현미경 소견을 중심으로 면역형광 및 전자현미경 소견을 포함하여 WHO 분류법<sup>3)</sup> 기준에 따라서 미소 변화성(class I), 메산지움증식성(class IIa 및 IIb), 국소성 증식성(class III), 미만성 증식성(class IV) 및 막성(class V)으로 구분하였다. 신장 생

\*이 논문은 1989년도 계명대학교 동산의료원 조사 연구비로 이루어 졌음.

**Table 1. Age Distribution of 55 Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE)**

Age	No. of Cases (%)
< 20	12 ( 21.8)
21~30	25 ( 45.5)
31~40	11 ( 20.0)
41~50	5 ( 9.1)
51~60	2 ( 3.6)
<b>Total</b>	<b>55 (100.0)</b>

Mean age :  $29.1 \pm 9.9$

**Table 2. Percentage of Positive Criteria Present in 55 Cases with SLE**

Criterion*	No. of cases (%)
1. Malar rash	34 ( 61.8)
2. Discoid rash	— —
3. Photosensitivity	16 ( 28.8)
4. Oral ulcer	10 ( 18.2)
5. Arthritis	14 ( 25.5)
6. Serositis	
a) Pleuritis	10 ( 18.2)
b) Pericarditis	9 ( 12.2)
7. Renal disorder	
a) Persistent proteinuria	46 ( 83.6)
b) Cellular cast	26 ( 47.3)
8. Neurologic disorder	
a) Seizures	5 ( 9.1)
b) Psychosis	4 ( 7.2)
9. Hematologic disorder	
a) Hemolytic anemia	3 ( 5.5)
b) Leukopenia	34 ( 61.8)
c) lymphopenia	30 ( 54.5)
d) Thrombocytopenia	12 ( 21.8)
10. Immunologic disorder	
a) Positive LE cell	20/53** ( 37.7)
b) Anti-DNA	24/32 ( 75.0)
c) False positive serologic test for syphilis	4/48 ( 8.3)
12. Antinuclear antibody	50/50 (100.0)

\* 1982 revised ARA criteria for classification of SLE.

\*\* No. of cases/No. of tested.

검을 시행한 예에서 치료후에 신장 기능 회복과 변화에 대한 경과 관찰 기준은 Hecht 등<sup>13)</sup>이 제시한 임상적 기준에 준하여 호전은 단백뇨 0.2 g/day 이하이며 혈청

**Table 3. Abnormal Laboratory Finding in 55 Cases with SLE**

Laboratory findings	Incidence (%)	
<b>Hematologic</b>		
Leukopenia	(< 4,000/mm <sup>3</sup> )	63.6
Lymphopenia	(< 1,500/mm <sup>3</sup> )	54.5
Anemia	(< 11 gm/dl)	80.0
Thrombocytopenia	(< 100,000/mm <sup>3</sup> )	38.2
C-ESR	(> 20 mm/hr)	63.8
<b>Blood chemistry</b>		
Hypoproteinemia	(> 5.5 gm/dl)	40.4
SGOT	(> 45 U/L)	29.6
SGPT	(> 45 U/L)	13.0
BUN	(> 20 mg/dl)	53.8
S. creatinine	(> 1.7 mg/dl)	26.9
<b>Immunologic</b>		
C3	(< 55 mg/dl)	76.9
C4	(< 20 mg/dl)	29.4
Rheumatic factor		17.6
Hyperglobulinemia	(> 4.0 g/dl)	23.1
Reverse A/G ratio		92.3
VDR		8.3
Antinuclear antibody		100.0
LE cell		37.7
Cryoglobulinemia		18.9

creatinine 1.5 mg/dl 이하로 정상 신기능으로 회복된 경우이며, 안정은 신기능은 정상이나 단백뇨는 3.0 g/day 이하로 배설되는 경우, 악화는 혈청 creatinine이 1.5 mg/dl 이상으로 지속되거나 혹은 단백뇨 3.0 g/day 이상으로 지속되는 경우로 하였다.

## 성 적

### 1. 연령 및 성별 분포

총 55명의 대상환자 중에서 1예를 제외한 54예가 모두 여성되었으며, 연령은 별로는 21~30세가 전체 45.5%를 차지하였다. 평균 연령은  $29.1 \pm 9.9$ 세이었다(Table 1).

### 2. 진단기준 항목별 양성률

1982년 개정된 미국 류마티즘 학회의 진단 기준에 의거한 각 항목별 양성률은 항핵항체 검사를 시행한 전 예

**Table 4. Clinical Manifestation in 55 Cases with SLE**

Abnormality	Incidence (%)
<b>Constitutional</b>	
Fatigue	52.7
Fever	60.0
Weight loss, anorexia	21.8
<b>Musculoskeletal</b>	
Arthritis, arthralgia	67.2
Myalgia, myositis	32.7
<b>Skin and mucous membrane</b>	
Butterfly rash	61.8
Alopecia	41.8
Photosensitivity	29.0
Raynaud's phenomenon	23.6
Mucosal ulcer	18.2
Edema or bullae	63.6
<b>Gastrintestinal</b>	18.2
<b>Serositis</b>	23.6
<b>Lymphoreticular</b>	
Splenomegaly	5.4
Hepatomegaly	10.9
<b>Hypertension</b>	14.5
<b>Bacterial infection</b>	9.1
<b>Central nervous system</b>	
Personality disorder	5.4
Seizures	10.9
Psychosis	9.1
Stroke	3.6
<b>Cardiac</b>	
Myocarditis	5.4
Murmur & valvular disease	12.7

에서 양성 반응을 보였으며, 지속적인 단백뇨 83.6%, 항 DNA항체 75%, 안면홍반 83.6%, 백혈구 감소증 61.8% 등의 양성률을 보였다(Table 2).

### 3. 주요 임상상

주요 임상상으로는 관절염 및 관절통이 67.2%, 부종 63.6%, 안면홍반 61.8%, 발열 60%, 피로감 52.7% 및 탈모 41.8% 등의 높은 발생 빈도를 나타내었다 (Table 3).

### 4. 주요 검사실 소견

밀초 혈액 검사 상에서 빈혈이 80%로 가장 많았으며 백혈구 감소증 48%, 임파구 감소증 54.5% 혈소판 감소 증 38.2%되었으며 생화학적 검사상에서는 저 단백혈증 이 40.4%, SGOT 상승 29.6%, SGPT 상승 13%에서

**Table 5. Degree of Renal Function in SLE Cases**

Degree	Incidence (%)
1. Daily proteinuria (g/day)	
< 1.0	28.6
1.0~3.5	26.5
>3.5	44.9
2. Creatinine clearance (ml/min)	
> 50	44.0
50~30	22.0
< 30	34.0
3. Serum creatinine (mg/dl)	
<1.7	73.1
1.7~3.0	17.3
>3.0	9.6

**Table 6. WHO-Classification of Renal Biopsies in 26 Cases with Lupus Nephritis**

	No. of Cases (%)
Class I	— —
Class IIa	3 ( 11.5)
Class IIb	7 ( 26.9)
Class III	1 ( 3.8)
Class IV	12 ( 46.2)
Class V	3 ( 11.5)
Total	26 (100.0)

볼 수 있었다. 면역학적 검사로써 C<sub>3</sub>보체 감소 76.9%, C<sub>4</sub>보체 감소 29.4%, A/G ratio 역전 92.3%, hyperglobulinemia 23.1%이며 LE세포 양성 37.7%, cryoglobulinemia 18.9%, rheumatoid factor 양성 17.6% 이었다(Table 4).

### 5. 신장기능 및 단백뇨 배설 정도

일일 3.5 g 이상의 대량 단백뇨를 보인 경우가 44.9%, 1.0~3.5 g의 단백뇨 26.5%, 1.0 g 미만의 단백뇨가 28.6% 이었다. 신기능 검사상에서 creatinine 청정율 50 ml/min 이상 44%, 30~50 ml/min 22%, 30 ml/min 이하 34% 이었으며, 혈청 creatinine 1.7 mg/dl 이하 73.1%, 1.7~3.0 mg/dl 17.3%, 3.0 mg/dl 이상인 경우가 9.6%이었다(Table 5).

Table 7. Clinicopathologic Correlations of Lupus Nephritis

	IIa (n=3)	IIb (n=7)	III (n=1)	IV (n=12)	V (n=3)
Age (mean)	18	26	39	30	26
Nephrotic syndrome	—	4	—	9	3
BP > 150/95 mmHg	—	—	—	4	1
S. Crea > 1.7 mg/dl*	—	—	—	2	—
Hematuria	2	3	1	11	2

\* Serum creatinine

Table 8. Follow-Up Observations of Lupus Nephritis

Class	n	Improved	Stable	Deteriorated	Death
IIa	3	1	1	1	—
IIb	7	1	3	1	2
III	1	—	1	—	—
IV	12	4	1	5	2
V	3	1	—	—	2
Total	26	7	6	7	6

\* Mean duration of follow-up: 13.8 ± 11.6 months.

\* Clinical categories by Hecht B et al.<sup>13)</sup>

## 6. 신장 생검 소견

신장 생검을 시행한 26예의 WHO 분류법에 의한 병리 조직학적 분류는 미만성 증식성 신염(class IV) 46.2%, 메산지움 증식성 신염(class IIa 및 IIb) 38.4%, 막성 신염(class V) 11.5%, 국소성 증식성 신염(class III) 3.8%이었다(Table 6).

## 7. 병리 조직학적 분류와 임상 상관 관계

신장 생검을 시행한 26예의 병리 조직학적 분류에 따른 임상상을 비교한 결과 막성 신염(class V) 및 미만성 증식성 신염(class IV)에서 신증후군, 고혈압, 신장기능의 저하, 혈뇨 등을 흔히 볼 수 있었다(Table 7).

또한 이들 신장 생검 시행한 군에서 스테로이드 제제 치료후 평균 13.8±11.6개월 추적 관찰 기간동안 신장기능의 호전 7예, 안정 6예, 악화 7예 및 사망의 경우가 6예 있었다(Table 8).

## 8. 임상 경과 및 예후

임상 경과의 추적 기간 동안 임상증상의 호전 47.2%,

Table 9. Clinical Outcome of 55 Cases with SLE

Outcome	No. of Cases (%)
Improved	26 (47.2)
Stationary	5 ( 9.1)
Worse	3 ( 5.5)
Death	11 (20.0)
Loss of follow-up	10 (18.2)

Table 10. Causes of Death in 11 Cases with SLE

Causes	No. of Cases (%)
Infection	6 ( 54.5)
Congestive heart failure	2 ( 18.2)
Subarachnoid hemorrhage	1 ( 9.1)
CNS involvement	1 ( 9.1)
Renal failure	1 ( 9.1)
Total	11 (100.0)

정지 9.1%, 악화 5.5% 및 사망이 20%이었다(Table 9). 사망한 11예에서 원인별로는 감염 6예, 울혈성 심부전 2예, 지주막하 출혈, 신부전, 중추 신경계침범 등이 각각 1예씩이었다(Table 10).

## 고 안

전신성 홍반성 낭창은 주로 20대 및 30대의 젊은 여성들에서 주로 발생하며 특정한 자가 항체 생성과 신체 전신의 장기 및 조직에 광범위한 침범으로 다양한 임상상을 나타내는 자가 면역성 질환이다. 낭창(lupus)이라는 용어는 라틴어원으로 약 7세기경 부터 피부의 병적인 상태를 기술하는데 사용되어 왔다<sup>14,15)</sup>. 18세기에 접어들면서 전신성 홍반성 낭창과 유사한 기록들이 기술되기 시작 하였으며 1872년 Kaposi<sup>16)</sup>에 의해서 처음으로 피부 병변과 함께 발열, 두통 및 폐침범, 뇌병증 등의 전신증상이 발생하여 완해와 재발의 반복 경과를 취하며 종국에는 사망하는 중독한 전신 질환으로 알려지게 되었다. 이어서 Osler<sup>17)</sup>에 의해서 신염, 심낭염, 심내막염 및 위장관 증상이 동반됨이 기술되었다. Keith 등<sup>18)</sup>이 신기능 장애와 신장의 병리 조직학적 소견을 포함한 신장 침범에 대하여 기술하였으며 Ginzler 등<sup>19)</sup>은 신장 조직에서 hematoxylin body에 관한 기술을 하였다. 면역

학적 진단 방법으로 Keil<sup>20)</sup>이 환자 혈청에서 Wasserman 반응의 위양성을 관찰하였고 1948년 Hargraves 등<sup>21)</sup>이 LE 세포를 발견하였으며 1957년 Friou<sup>22)</sup>가 환자의 혈청과 조직에 면역 형광 염색 기법을 적용하여 항 해항체를 검출 하므로 전신성 홍반성 낭창을 자가 면역성 질환으로 확립하는데 역사적 이정표를 세웠다.

전신성 홍반성 낭창은 전 세계적인 분포를 보이고 있으며 종족간, 지역간의 발생 빈도 및 유병률은 서로 상이한 보고들이 많이 있다<sup>23,24)</sup>. 북미지역에서는 흑인 여성에서 점차 발생 빈도가 증가되고 있으며, 아프리카 지역의 흑인 보다 더 많이 발생하는 것으로 알려져 있다. 북미의 Sioux 같은 일부 인디안 종족에서는 다른 종족보다 많이 발생되며 그 이유에 대해서는 충분한 설명을 못하고 있다<sup>25)</sup>. 동양에서는 전체적인 역학적 조사가 잘 안 알려져 있으나 일부 보고에서 질환의 비교적 높은 유병율이 예상되고 있다<sup>26,27)</sup>. 국내에서는 그 동안 매우 드문 질환으로 알려져 왔으나 60년대부터 일부 저자들에<sup>5~11)</sup> 의해서 증례가 보고되기 시작하여 최근에 다수의 종합적인 임상보고가<sup>28~37)</sup> 발표되고 있다. 이것은 이 질환의 다양한 임상적 특징으로 인하여 진단에 어려움이 있었으나 최근 혈청 면역학적 진단 방법의 발달과 함께 의학계의 관심도 증진으로 인하여 최근 국내에서도 전신성 홍반성 낭창의 진단예가 많아진 것으로 생각되며 본 연구에서도 대부분의 예가 최근 2~3년에 진단되었다. 연령적으로 보면 대개 20대 및 30대에서 대부분의 경우가 발생 하며<sup>38~42)</sup>, 평균 연령은 Dubois 등<sup>39)</sup>은 29.3세, Wallace 등<sup>42)</sup>은 27.9세로 보고하였다. 성별은 대부분의 저자들<sup>27,38,39,43~46)</sup>의 보고에서 여성에서 발생하며 빈도는 78~92%이다. 본 연구에서도 평균 연령이 29.1세 이었으며 20대 및 30대의 젊은 연령층이 65.5%로써 대부분을 차지 하였으며, 성별은 1예를 제외하고 전부 여성에서 발생하였다.

전신성 홍반성 낭창의 진단과 분류를 위해 1971년 미국 류마티즘 학회에서 예비적인 진단기준을 설정하여 특이도 78%, 민감도 87%로 증가시켰으며<sup>1)</sup> 최근 면역 혈청학적 진단 방법이 발전함에 따라서 항해항체 검사를 포함하여 3개의 혈청학적 방법을 추가하고 예비적 진단기준에서 탈모와 raynaud's syndrome을 제외하여 1982년 개정된 진단기준<sup>2)</sup>을 사용하여 특이도와 민감도를 각각 96%으로 증가시켰다<sup>3)</sup>. 그러나 전신성 홍반성 낭창의 진단적 문제는 아직도 어려운 점으로 남아있다.

예를 들면 발열, 선병증, 근육통과 같은 혼란 증상은 진단기준에 포함되어 있지 않으며, Levin 등<sup>47)</sup>은 관절염을 염격한 정의(nonerosive arthritis)와 개방적 정의(nondeforming arthritis)에 따라서 개정된 진단 기준에서는 각각 83%, 91% 차이가 남을 제시하였다. 혈청학적 검사에서 항해항체 양성은 Tan 등<sup>2)</sup>은 99% 양성을 보였으며 Estes 등<sup>40)</sup>도 87%의 높은 양성을 보고하였다. 반면 항 DNA항체는 덜 민감하여 50~70%의 양성을 보이나<sup>48)</sup> 매우 특이하여 진단 뿐 아니라 질환 경과 지표로 사용된다<sup>2,49)</sup>. Sm 항원은 전신성 홍반성 낭창에 매우 특이적으로 나타나며 빌현율은 20~30%이며 최근 연구에서 Sm 양성 환자에서 보다 더 심한 형태의 피부, 폐 및 심혈관염적 합병증의 질환이 심하여 신장 합병증은 드문 것으로 알려져 있다<sup>48,50)</sup>. 면역 혈청학적 진단 방법이 포함된 1982년 개정된 진단기준은 여러 가지의 진단적 문제점에도 불구하고 전신성 홍반성 낭창의 진단과 특징의 조명에 현재 일반적으로 혼히 사용되는 기본적인 기준으로 사용되고 있다<sup>51)</sup>.

전신성 홍반성 낭창의 임상증상은 매우 다양하며, 각각 증상의 발생빈도는 저자에 따라서 차이를 보이고 있으나 상호 유사한 경향을 볼 수 있다. 주요 증상을 보면 Dubois 등<sup>39)</sup>은 관절염 및 관절통이 92%로 가장 많았으며 그외 발열, LE 세포, 피부변화, 선병증, 빈혈, 위장관증상, 이상단백혈증, 근육통, 신장변화 및 백혈구 감소증이 높은 빈도를 나타내 보이고 있다. 본연구에서도 관절통 및 관절염이 67.2%로 가장 많은 증상으로 나타났으며 피부변화, 부종, 발열 및 피로감등의 증상들이 높은 빈도를 나타내었고, 빈혈과 신장의 변화는 80%이상에서 볼 수 있었다. 빈도는 낮지만 늑막염, 심낭염이 동반된 경우 국내에서는 결핵성 질환 및 타질환과의 감별진단이 필요하였다. 또한 북막의 염증으로 인하여 복수가 선행된 예도 관찰할 수 있었으며 이들 역시 타질환과 감별 진단이 요하였다. Bitran 등<sup>52)</sup>과 Jones 등<sup>53)</sup>은 북막 장막염의 양상으로써 복수가 발생하는 경우를 관찰하였으며, 고 용량 스테로이드와 cyclophosphamide 치료에 반응함을 보고 하였다. Klippen 등<sup>54)</sup>은 문헌 고찰을 통해 18%에서 정신기능장애를 보고하였고 혼히 볼 수 있는 신경정신계 침범으로 정신병, 우울증, 기질성 뇌증후군, 뇌졸증, 경련 및 밀초 신경염등이다. 본 연구에서도 신경계 침범으로 인한 전신성 경련과 정신이상 등의 중증 예를 10%미만에서 관찰하였다. 전신성 홍반성

낭창의 신장 침범은 단백뇨, 고혈압, 신증후군, 뇨침사, 고질소혈증 및 신장기능장애를 포함한 사구체 신염의 양상을 나타내며 이러한 낭창성신염의 발생은 임상경과 및 예후에 중대한 영향을 미친다. 임상적으로 전신성 홍반성 낭창으로 진단된 첫해에 약 50%에서 신장 질환이 관찰되며 시간이 지날수록 빈도는 점차 증가한다<sup>55,56)</sup>. 또한 신장 침범의 임상적 증거 없이도 다양한 신장 병변을 나타내 보이기도 한다<sup>57)</sup>. 낭창성 신염의 경우 높은 빈도의 사망율이 발생하고, 심한 신장 기능 장애를 보이며, 진행하여서 말기 신부전의 치료를 받거나 신부전으로 인하여 사망을 초래하기도 한다<sup>58)</sup>. 본 연구에서 83.6%에서 지속적인 단백뇨를 관찰하였으며 이중 44.9%는 신증후군 범주의 대량 단백뇨가 발생하였다. 56%에서는 creatinine 청정율이 50 ml/min이하의 감소를 나타내었고 신장 조직생검을 시행한 예의 23%에서 사망 환자가 발생하였다.

낭창성 신염의 병리 조직학적 특징들은 사구체를 포함하여 세뇨관, 간질조직 및 혈관등의 신장 구조물에 침범하여 나타나므로 이들을 광학, 면역형광 및 전자 현미경 소견을 포함하여 분류하며, 이들 소견들을 WHO 분류법<sup>4)</sup>에 의거하여 대부분의 경우 그동안 일반적으로 사용되었다. WHO 분류법은 낭창성 신염의 분류를 포함하여 임상결과, 예후판단 및 치료방법 결정에 유용하게 사용되어 왔다<sup>13,55)</sup>. WHO 분류법 보다 상세한 세분류가 International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC)<sup>59)</sup>를 위한 병리학 자문 모임에 의해서 개발되었으며 일반적인 임상적 이용 보다는 연구적 목적에 더 큰 가치를 지니고 있다. 그러나 이들 분류법에서는 사구체 병변을 강조하고 세뇨관, 간질조직 및 혈관 병변에 대해서는 다소 미흡한 점이 있다<sup>60)</sup>. 낭창성 신염의 WHO 분류법에 따른 병리조직 분류형의 빈도는 저자들에<sup>55,58,61~63)</sup> 따라서 차이는 있으나 1973년에서 83년까지 376예를 정리한 결과 미소 변화성(class I) 1%미만, 예산지음 증식성(class II<sub>a</sub> 및 II<sub>b</sub>) 26%, 국소성 증식성(class III) 18%, 미만성 증식성(class IV) 38%, 막성(class V) 16%, 만성 경화성 사구체 신염 2%로 나타났다<sup>64)</sup>. 국내 경우는 이등<sup>36)</sup>이 class IV가 60.1%의 높은 빈도를 나타내었고 양등<sup>37)</sup>도 class IV가 46.7%로 가장 높은 빈도를 보였다. 또한 이등<sup>65)</sup>은 미국과의 비교 연구에서 class IV가 백인 47.2%, 흑인 42.1%에 비해서 한국인은 77.8%로 매우 높게 나타났고 class III는 7.4%

로 매우 낮은 빈도를 보였다. 본 연구에서도 class IV가 46.2%로 가장 높은 빈도를 나타내었고 class III는 3.8%로 역시 매우 낮게 나타났다. class II<sub>a</sub> 및 II<sub>b</sub>는 38.4%을 차지 하였다. 또한 국내보고에서는 보다 더 활동성이며 중증의 낭창성 신염의 경우가 많음을 나타내 보이고 있다. WHO 분류법은 낭창성 신염의 예후 추정에 많은 도움을 준다. class II, III같은 경한 단계의 병변의 경우에는 class IV와 같은 미만성 증식이 심한 병변을 지닌 경우 보다 질환의 진행 경과가 좋은 것으로 알려져 있다. 조직 병리 분류형간의 예후를 보면 1950~60년 여러보고<sup>13,66~68)</sup>의 4년 생존율은 class II 84%, class V 85%이었다. 당시에는 다른 면역 억제제 치료 방법없이 스테로이드 단독 치료만 하였으며 최근에는 면역억제제를 포함한 여러가지 방법의 치료가 활발해져서 최근 보고들<sup>56,58,62,69~71)</sup>에서는 예후가 호전되어서 class III, IV가 65~75%로 알려져 있다. Baldwin<sup>56)</sup>은 class IV에서 고혈압 및 노동증이 발생하는 진행된 경과를 나타내는 불량한 예후를 보고하였다. 그러나 class II, V는 비교적 예후가 좋아서 60년대에 85%정도로 보고되었고 최근에도 이들 군에서 별 변화가 없다. class II 경우에는 신질환 자체 보다도 감염, 심혈관계 및 뇌합병증으로 사망했으며 특히 이들 사망 원인이 스테로이드 치료 자체와 연관되어 있어서 class II, V에서는 대량 스테로이드 치료가 적절치 못하다. 낭창성 신염의 경과중에 한 class에서 다른 class로 전환이 약 20~30%에서 일어나는 것으로 알려져 있다<sup>13,66,72~73)</sup>. 특히 이등<sup>73)</sup>은 56%의 전환이 발생함을 관찰하였으며 일반적으로 보다 덜 심한 class로 전환이 발생하는 것으로 알려져 있으나 일정한 규칙 없음을 보고하였다. 낭창성 신염의 병리조직학적 형태와 임상상, 검사실 소견과의 연관관계를 알기위해서 이미 여러 연구가 시도 되었다<sup>36,55,74~78)</sup>. Silva<sup>80)</sup>는 낭창성 신염의 WHO 분류에서의 비정상 검사소견의 빈도에서 class가 높을수록 혈뇨, 단백뇨, 신장기능장애 등의 빈도가 높으며 신증후군은 class IV 68%, class V 67%로 높은 발생 빈도를 보고 하였다. 그러나 임상상 및 검사실 소견으로 신장 병변의 형태와 정도를 예측할 수 없다. 최근 여러연구<sup>81~84)</sup>에서 사구체 병변이외도 면역 단백 복합체가 세뇨기저막, 간질 모세관벽, 고유 간질 조직에 상대적으로 많이 존재함을 보고하고 있어서 이를 WHO 분류만으로는 낭창성 신염의 임상상과 병리 조직학적 형태와의 연관 관계를 알 수 없다. 본 연구에

서 통계학적 의의는 없으나 class IV에서 대량의 단백뇨, 고혈압, 혈뇨 및 혈청 creatinine의 증가등의 심한 신장침범 및 신장기능 장애를 볼 수 있었으며 추적 관찰에서도 병변이 심한 class IV에서 신질환 경과가 악화된 경우를 많이 볼 수 있었다.

전신성 홍반성 낭창 치료 방법으로써 스테로이드 용법이 널리 사용되고 있다<sup>85,86)</sup>. 스테로이드 용법의 정확한 기전은 분명치 않으나 항염증 작용 및 면역반응 변화효과에 의해서 전신성 홍반성 낭창의 치료에 사용되어 왔다<sup>46)</sup>. “pulse요법”으로 알려진 대량 methylprednisolone의 정맥 주사법이 최근에 많이 이용되고 있으며<sup>87~91)</sup> 심한 전신성 홍반성 낭창의 경우, 특히 고용량 스테로이드 치료에 실패하거나 혹은 스테로이드 치료에도 악화되는 경우에 사용이 고려되고 있다<sup>90)</sup>. 면역 억제 치료제가 심한 활동성 질환의 치료와 정지기의 유지요법으로써 재발방지 혹은 만성 진행성 조직 손상 방지 목적으로 사용된다<sup>91)</sup>. 최근 cyclophosphamide의 정맥 “pulse” 치료가 낭창성 신염에서의 말기 신부전 진행의 위험을 감소시키고 약제 부작용도 없음을 보고 하였다<sup>92~94)</sup>. 그외 항응고 및 항 혈소판 약제가 미만성 증식성 사구체 변화와 불량한 예후를 지닌 낭창성 신염에서 사구체 혈전증이 동반된 경우에 사용된다<sup>85,86)</sup>. Jones 등<sup>95)</sup>이 혈장 교환법이 효과적임을 보고 한 이래 여러 보고에서 혈장 교환법이 치료에 도움이 됨을 보고하였다<sup>96~100)</sup>. 그외에 최근 시도되고 있는 치료법으로 cyclosporin-A<sup>101)</sup>, levamisole<sup>102)</sup>, 면역흡착법 등<sup>103,104)</sup>이 이용되고 있으며 보체 활성을 억제하는 protease inhibitor<sup>105)</sup>, prostaglandin투여 등<sup>106)</sup>이 시험되고 있다.

1982년 Coggins<sup>107)</sup>는 지난 30년간의 전신성 홍반성 낭창의 치료 형태의 변화와 생존율에 대해서 조사하였다. 50년대에 저용량 스테로이드를 사용하였으며 5년 생존율은 거의 무시할 정도였으며 50년대 후반부터 60년대 초반까지는 장기간 고용량 스테로이드 치료법을 적용하여 5년 생존율이 25%이었다. 60년대 중반에서 후반까지는 중등도 용량 스테로이드와 면역억제제인 azathioprine, cyclophosphamide을 광범위 사용하여 5년 생존율 40~70%이었고 70년대 이후 세포독성약제의 일시적 사용과 새로운 항생제 및 항고혈압제 사용으로 5년 생존율이 60~80% 유지되었다. Wallace 등<sup>73)</sup>은 낭창성 신염 230예의 조사에서 50년대는 5년 생존율 81%,

10년 생존율 65%, 60년대 각각 76%, 60%, 70년대 각각 86%, 76%이었으며 또한 전신성 홍반성 낭창에서 신염이 있는 군에서 5년 생존율 80% 10년 생존율 65%, 신염이 없는 군에서는 각각 94%, 87%로써 신염이 있는 군에서 전체적으로 없는 군보다 생존율이 낮았다. 전신성 홍반성 낭창의 사망원인의 대부분은 활동성 낭창성 신염이며 최근에는 점차 감소되고 있으며 다음으로 많은 원인은 감염이며 빈도는 증가되고 있다. 한때 높은 사망율을 나타낸 종추 신경계 질환은 적극적인 치료로 매우 적어졌으며 환자의 생존 기간이 길어짐에 따라 심혈관계 합병증으로 인한 사망이 증가되고 있다. Wallace 등<sup>42)</sup>의 보고에서 신질환 32%, 감염 26%로 대부분의 원인을 차지 하였으며 그외 심혈관계 질환 9%, 종추 신경계 낭창 6%, 위장관 혈관염 4%, 폐질환 2%, 원인미상 3%, 기타 18%로 나타났다. 본 연구에서는 감염이 54.5%로써 주된 사망원인 이었으며 울혈성 심부전 18.2%, 그외 지주막하 출혈, 종추 신경계 침범, 심부전이 각각 9.1%를 차지하였다.

## 결 론

최근 6년간 계명의대 동산병원 내과에 입원하여, 전신성 홍반성 낭창으로 진단받은 55예의 환자를 대상으로 임상상 및 경피성 신생검에 의한 병리 조직학적 소견을 분석하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

- 총 55명의 대상중 1예를 제외한 54예가 여성이었으며 21~30세가 전체 45.5%로 가장 많았고 평균 연령은  $29.1 \pm 9.9$ 세이었다.
- ARA 진단기준중 항핵항체가 전 예(100%)에서 양성이었으며 그 다음으로는 단백뇨 83.6%, 항 DNA 항체 75%, 안면홍반 61.8%, 백혈구 감소증 61.8%순으로 나타났다.
- 임상증상으로는 관절염 및 관절통이 67.2%, 부종 63.6%, 안면홍반 61.8%, 발열 60%, 폐로감 52.7%, 탈모 41.8%등의 높은 빈도를 보였다.
- 검사실 소견으로 혈액학적 소견은 빈혈 80%, 백혈구 감소증 48%, 임파구 감소증 54.5%, 혈소판 감소증 38.2%, 생화학적 검사상 저단백 혈증이 40.4%, SGOT 상승 29.6%, SGPT 상승 13%이었으며 면역학적 소견은 C<sub>3</sub>감소 76.9%, C<sub>4</sub>감소 29.4%, A/G ratio 역전 92.3%, hyperglobulinemia 23.1%, LE 세포양

성 37.7%, cryoglobulinemia 189%, rheumatoid factor 양성 17.6%이었다.

5) 일일 뇨단백 배설량은 1.0 g미만 28.6%, 1.0~3.5 g 26.5%, 3.5 g이상 44.9%이었고 신기능 검사상 creatinine 청정율이 분당 50 ml이상 44%, 30~50 ml 22%, 30 ml이하 34%이며, 혈청 creatinine 1.7 mg/dl 이하 73.1%, 1.7~3.0 mg/dl 17.3%, 3.0 mg/dl이상 9.6%이었다.

6) 신생검을 시행한 26예의 WHO 분류법에 의한 병리 조직 학적 분류는 class II<sub>a</sub> 3예(11.5%), II<sub>b</sub> 7예(26.9%), III 1예(3.8%), IV 12예(46.2%), V 3예(11.5%)이었다.

7) 신증후군, 고혈압, 신기능장애, 혈뇨등이 class IV 및 V에서 비교적 발생 빈도가 높았으며, 신생검 시행한 예에서 스테로이드 치료후 평균  $13.8 \pm 11.6$ 개월 추적관찰동안 신기능 호전 7예, 안정 6예, 악화 7예, 사망 6예이었다.

8) 임상경과의 추적기간동안 증상의 호전 47.2%, 정지 9.1%, 악화 5.5% 및 사망 20%이었고, 사망한 11예에서 원인별로 감염 6예, 울혈성 심부전 2예, 지주막하 출혈, 신부전, 중추신경계 침범등이 각각 1예이었다.

= Abstract =

**Clinical Manifestations and Renal Histopathology of Systemic Lupus Erythematosus**

Sung Bae Park, M.D., Jae Seok Kim, M.D.  
Il Joo, M.D., Jae Ho Park, M.D.  
and Hyun Chul Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Keimyung University  
School of Medicine, Taegu, Korea

Sang Sook Lee, M.D.

Department of Pathology

Jae Ryong Kim, M.D.

Department of Clinical Pathology

The epidemiology, diagnostic criteria, clinical manifestations, renal histopathology and clinicopathologic correlations in 55 cases of systemic lupus erythematosus (SLE) were analyzed. The patients studied

were admitted to Keimyung University Hospital from January 1982 through December 1988.

The results were as follow:

1) Of 55 cases all were female except for one. Those in the age group of 20 to 30 were 45.5%, and the mean age was  $29.1 \pm 9.9$  years old.

2) The percentage of positive criteria present in the 1982 revised ARA diagnostic criteria for classification of SLE revealed, among those with high percentage incidence that antinuclear antibody (ANA) was 100%, persistent proteinuria 83.6%, anti-DNA antibody 75%, malar rash 61.8%, and leukopenia 61.8%.

3) Cumulative percentage incidence of commonest clinical manifestations were arthritis & arthralgia 67.2 %, edema 63.6%, malar rash 61.8%, fever 60%, fatigue 52.7% and alopecia 41.8%.

4) Hematologic laboratory findings were anemia 80 %, leukopenia 48%, lymphopenia 54% and thrombocytopenia 38.2%; Blood chemistries were hypoproteinemia 40.4%, elevation of SGOT level 29.6%, elevation of SGPT level 13%, and in the immunologic laboratory findings, there was of the decreased C3 titer 79.6%, C4 titer 29.4%, reversed A/G ratio 92.3%, hyperglobulinemia 23.1%, LE cell preparation 37.7%, cryoglobulinemia 18.9%, and rheumatoid factor 17.6%.

5) Degree of daily proteinuria revealed that under 1.0 g/day was 28.6%, 1.0~3.5 g/day 26.5%, over 3.5 g/day 44.9%. Degree of renal function revealed that creatinine clearance over 50 ml/min was 44%, 30~50 ml/min 22%, under 30 ml/min 34%, serum creatinine under 1.7 mg/dl 73.1%, 1.7~3.0 mg/dl 17.3%, and over 3.0 mg/dl 9.6%.

6) The prevalence of different WHO classification of biopsies 26 cases with lupus nephritis were class II<sub>a</sub> 11.5%, II<sub>b</sub> 26.9%, III 3.8%, IV 46.2% and V 11.5%.

7) Relatively higher frequency of nephrotic syndrome, hypertension, renal function impairment, and hematuria were shown in class IV and V of lupus nephritis. During follow-up periods (mean  $13.8 \pm 11.6$  months) of the renal biopsied cases, improved renal function was found in 7 cases, 6 cases were stable, while 7 cases deteriorated and death occurred in 6 cases.

8) During clinical course of the SLE, improved clinical manifestations in 47.2%, no change in 9.1%, 5.5% were worse and death occurred in 20%.

9) Fatalities occurred in 11 cases of SLE. The main cause of death was infectious episodes (6 cases), while other causes of death were congestive heart failure (2 cases), subarachnoid hemorrhage, renal failure and CNS

involvement (1 cases of each).

## REFERENCES

- 1) Cohen AS, Reynold WE, Franklin EC, Kulka JP, Ropes MW, Schulman LE, Wallace SL: *Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus*. *Bull Rheum Dis* **21**:643, 1971
- 2) Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ: *The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus*. *Arthritis Rheum* **25**: 1271, 1982
- 3) Amelio RD: *Clinical diagnosis of systemic lupus erythematosus*. *Contrib Nephrol* **45**:181, 1985
- 4) Mc Clusky RT: *Lupus nephritis*. In Sommers SC, ed. *Kidney Pathology. Decennial*. p435, New York, Appleton & Lange, 1975
- 5) 이남주, 우태하 : *Lupus erythematosus*. 대한피부과학회지 **1**:55, 1960
- 6) 임선호 : *Lupus erythematosus* 2예. 최신의학 **4**:695, 1961
- 7) 도상희 : *Lupus erythematosus* 2예. 최신의학 **4**: 1017, 1961
- 8) 이남주 : 홍반성 낭창의 40예 보고 및 문현 고찰. 대한의학협회지 **6**:411, 1963
- 9) 이주형, 김영선, 채웅석 : 범발성 홍반성 낭창 8예의 임상적 고찰. 대한혈액학회잡지 **1**:57, 1966
- 10) 이주원, 이규신, 이승현, 황기석 : 전신성 홍반성 낭창에 병발된 급성 단구성 백혈병의 1예. 대한내과학회 잡지 **10**:543, 1967
- 11) 안용승, 안세민, 임평모, 고광도 : 심한 위장 증세를 동반한 별발성 홍반성 낭창. 대한내과학회 잡지 **10**: 315, 1967
- 12) 최성재, 한진석, 김소연, 이영열, 김성권, 이정상, 민현기, 이문호 : 기이한 증상으로 발현된 전신성 홍반성 낭창. 대한내과학회 잡지 **25**:684, 1982
- 13) Hecht B, Siegel N, Adler M, Kashgarian M, Hayslett JP: *Prognostic indices in lupus nephritis*. *Medicine* **55**:136, 1976
- 14) Talbott JH: *Historical background of discoid and systemic lupus erythematosus*. In Wallace DJ, Dubois EL, eds. *Dubois' lupus erythematosus*, 3rd ed. p3, Philadelphia, Lea & Febiger, 1987
- 15) Bitter TH: *Systemic lupus erythematosus. Historical background*. *Rheumatology* **5**:52, 1974
- 16) Kaposi M: *New reports on knowledge of lupus erythematosus (orig. in German)*. *Arch Dermat Syph* **4**:36, 1872
- 17) Osler W: *On the viscreal manifestations of the erythema group of skin disease*. *Am J Med Sci* **127**:1, 1904
- 18) Keith NM, Rowntree LG: *Study of renal complications of disseminated lupus erythematosus: Report of four cases*. *Trans Assoc Am Physicians* **37**:487, 1922
- 19) Ginzler AM, Fox TT: *Disseminated lupus erythematosus: Cutaneous manifestation of systemic disease (Libman-Sacks): Report of case*. *Arch Intern Med* **65**:26, 1940
- 20) Keil H: *Dermatomyositis and systemic lupus erythematosus: II. Comparative study of essential clinicopathologic features*. *Arch Intern Med* **66**:339, 1940
- 21) Hargraves MM, Richmond H, Morton R: *Presentation of two bone marrow elements: The "wart" cell and "L.E." cell*. *Mayo Clin Proc* **22**:25, 1948
- 22) Friou GJ: *Clinical application of lupus serum nucleoprotein reaction using fluorescent antibody technique*. *J Clin Invest* **36**:890, 1957
- 23) Wallace DJ, Dubois EL: *Definition, classification and epidemiology of systemic lupus erythematosus*. In Wallace DJ, Dubois EL, eds. *Dubois' lupus erythematosus*. 3rd ed. P15, Philadelphia, Lea & Febiger, 1987
- 24) Rothfield N: *Clinical features of systemic lupus erythematosus*. In Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, eds. *Textbook Rheumatology*. 2nd ed. p1070, Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1985
- 25) Morton RD, Gershwin ME, Brady C, Steinberg AD: *The incidence of SLE in North American Indians*. *J Rheumatol* **3**:186, 1976
- 26) Serdula MK, Rhoads GG: *Frequency of systemic lupus erythematosus in different ethnic groups in Hawaii*. *Arthritis Rheum* **22**:328, 1979
- 27) Hashimoto H, Shiokawa Y: *Changing patterns in the clinical features and prognosis of systemic lupus erythematosus-A Japanese experience*. *J Rheumatol* **9**: 386, 1982
- 28) 최진자, 정창선, 이청우, 이승찬, 허진득 : 전신성 홍반성 낭창의 임상적 고찰. 대한내과학회 잡지 **15**:161, 1972
- 29) 선우일남, 한지숙, 고윤웅, 김경석, 채웅석 : 한국에서의 전신성 홍반성 낭창에 관한 임상적 고찰. 대한내과학회 잡지 **19**:698, 1976
- 30) 황승덕, 최동섭, 박성우, 윤경우, 유석희, 민현기 :

- 낭창성 임상적 연구. 대한내과학회 잡지 **23**:1057, 1980
- 31) 전인기, 이재승, 김영균: 전신성 홍반성 낭창증의 임상적 연구. 대한피부과학회지 **19**:183, 1981
- 32) 이정복, 최정수, 이성락: 전신성 홍반성 낭창의 임상 및 검사 소견. 대한피부과학회지 **20**:685, 1982
- 33) 안규황, 한진석, 박정식, 김권배, 최성재, 이정상, 김용일: 낭창성 신염의 조직 병리학적 소견과 임상적 활동도의 비교 관찰. 대한내과학회 잡지 **26**:724, 1983
- 34) 전상일, 한지숙, 조철호, 박금수, 윤지우, 고윤웅: 전신성 홍반성 낭창에서의 생존율에 관한 연구. 대한내과학회 잡지 **30**:72, 1986
- 35) 박동준, 김호연, 김춘추, 이경식, 김동집: 전신성 홍반성 낭창의 임상상. 대한내과학회 잡지 **32**:56, 1987
- 36) 이문형, 정동균, 함영환, 최규현, 이호영, 한대석, 이광훈, 정현주, 최인준: 낭창성 신염의 임상 및 병리학적 고찰. 대한신장학회 잡지 **7**:315, 1988
- 37) 양진모, 이여민, 강숙영, 윤영석, 김호연, 방병기: 낭창성 신염 환자의 임상 추적 고찰. 대한신장학회 잡지 **7**:323, 1988
- 38) Harvey AM, Shulman LE, Tumulty A, Conley CL, Schoenrich EH: *Systemic lupus erythematosus: Review of the literature and clinical analysis of 138 cases.* Medicine **33**:291, 1954
- 39) Dubois EL, Tuffeanelli DL: *Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus.* JAMA **190**:104, 1964
- 40) Estes D, Christian CL: *The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis.* Medicine **50**:85, 1971
- 41) Kellum RE, Haserick JR: *Systemic lupus erythematosus. A statistical evaluation of mortality based on a consecutive series of 299 patients.* Arch Intern Med **113**:200, 1964
- 42) Wallace DJ, Podell TE, Weiner JM, Cox MB, Klinenberg JR, Foruzesh S, Dubois EL: *Lupus nephritis: Experience with 230 patients in a private practice from 1950 to 1980.* Am J Med **72**:209, 1982
- 43) Lee P, Urowitz MB, Bookman AAM, Koehler BE, Smythe HA, Gordon DA, Ogryzlo MA: *Systemic lupus erythematosus: A review of 110 cases with reference to nephritis, the nervous system, infections, aseptic necrosis and prognosis.* Q J Med **46**:1, 1977
- 44) Jessar RA, Lamont-Havers RW, Ragan C: *Natural history of lupus erythematosus disseminatus.* Ann Intern Med **38**:717, 1953
- 45) Shearn Ma, Pirofsky B: *Disseminated lupus erythematosus: analysis of 34 cases.* Arch Intern Med **90**:790, 1952
- 46) Urman JD, Rothfield NF: *Corticosteroid treatment in systemic lupus erythematosus: Survival studies.* JAMA **238**:2272, 1977
- 47) Levin RE, Weinstein A, Peterson M, Testa MA, Rothfield NF: *A comparison of the sensitivity of the 1971 and 1982 American Rheumatism Association Criteria for the classification of systemic lupus erythematosus.* Arthritis Rheum **27**:530, 1984
- 48) Mc Carty GA: *Autoantibodies and their relation to rheumatic disease.* Med Clin North Am **70**:237, 1986
- 49) Reichlin M: *Current perspectives on serological reactions in SLE patient.* Clin Exp Immunol **44**:1, 1981
- 50) Beaufils M, Kouki F, Mignon F, Camus JP, Morel-Maroger L, Richet G: *Clinical significance of anti-Sm antibodies in systemic lupus erythematosus.* Am J Med **74**:201, 1983
- 51) Pisetsky DS: *Systemic lupus erythematosus.* Med Clin North Am **70**:337, 1986
- 52) Bitran J, Mc Shane D, Ellman MH: *Ascites as the major manifestation of systemic lupus erythematosus.* Arthritis Rheum **19**:782, 1976
- 53) Jones PE, Rawchiffe P, White N, Segal AW: *Painless ascites in systemic lupus erythematosus.* Br Med J **1**:1513, 1977
- 54) Klippel JH, Zvaifler NJ: *Neuropsychiatric abnormalities in systemic lupus erythematosus.* Clin Rheum Dis **1**:621, 1975
- 55) Baldwin DS, Gluck MC, Lowenstein J, Gallo GR: *Lupus nephritis. Clinical course as related to morphologic forms and their transactions.* Am J Med **62**:12, 1977
- 56) Cameron JS, Turner DR, Ogg CS, Williams DG, Lessof MH, Chantler C, Leibowitz S: *Systemic lupus with nephritis: A long-term study.* Q J Med **48**:1, 1979
- 57) Cavallo T, Cameron WR, Lapenas D: *Immunopathology of early and clinically silent lupus nephropathy.* Am J Pathol **87**:1, 1977
- 58) Appel GB, Silva FG, Pirani CL, Meltzer JI, Estes D: *Renal involvement in systemic lupus erythematosus: A study of 56 patients emphasizing histologic classification.* Medicine **57**:371, 1978
- 59) Churg J, Sabin LH: *Renal disease. Classification and atlas of glomerular disease.* p127, Tokyo, Igaku-Shoin, 1982

- 60) Kashgarian M, Hayslett JP: *Renal involvement in systemic lupus erythematosus*. In Tisher CC, Brenner BM, eds. *Renal pathology with clinical and functional correlation*. p380, Philadelphia, J.B. Lippincott Co, 1989
- 61) Kants KS, Pollak VE, Weiss MA, Glueck HI, Miller MA, Hess EV: *Glomerular thrombosis in systemic lupus erythematosus: Prevalence and significance*. Medicine 60:71, 1981
- 62) Tateno S, Kobayashi Y, Shigematsu H, Hiki Y: *Study of lupus nephritis: Its classification and the significance of subendothelial deposits*. Q J Med 52: 311, 1983
- 63) Mery J Ph, Morel-Maroger L, Bulaert J, Richet G: *Clinical and anatomical evaluation of diffuse and focal glomerulonephritis in the courses of SLE*. J Urol Nephrol (Paris) 79:321, 1973
- 64) Pollak VE, Pirani CL: *The kidney in systemic lupus erythematosus*. In Wallace DJ, Dubois EL, eds. *Dubois' lupus erythematosus*. 3rd ed. P105, Philadelphia. Lea & Feibiger, 1987
- 65) Lee HS, Spargo BH: *A renal biopsy study of lupus nephropathy in the United States and Korea*. Am J Kidney Dis 5:242, 1985
- 66) Baldwin DS, Gluck MC, Lowenstein J, Gallo JR: *Lupus nephritis, clinical courses of the proliferative and membranous forms of lupus nephritis*. Ann Intern Med 73:929, 1970
- 67) Cheatum DE, Hurd ER, Strunk SW, Ziff M: *Renal histology and clinical course of SLE. A prospective study*. Arthritis Rheum 16:670, 1973
- 68) Zweiman B, Kornblum J, Cornog J, Hildreth EA: *The prognosis of lupus nephritis. Role of clinical pathologic correlations*. Ann Intern Med 69:441, 1968
- 69) Kawala K, Bernstein J, Shapiro H, Lewis EG, Schwartz MM: *Prognosis of lupus nephritis*. Kidney Int 27:142, 1985
- 70) Rosner S, Ginzler EM, Diamond HS, Weiner M, Schlesinger M, Fries JF, Wasner C, Medsger TA, Ziegler G, Klipper JH, Hader NM, Albert DA, Hess EV, Spencer-Green G, Grayzel A, Worth D, Hahn BH, Barnett EF: *A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. II. Causes of death*. Arthritis Rheum 25:612, 1982
- 71) Wallace DJ, Podell T, Weiner J, Klinenber JR, Forouzesh S, Dubois EL: *Systemic lupus erythematosus-survival patterns: Experience with 609 patients*. JAMA 245:934, 1981
- 72) Glassock RJ, Goldstein DA, Koss M, Kitridou R, Border WA: *Glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus*. Am J Nephrol 1:53, 1981
- 73) Lee HS, Mujais SK, Kasinath BS, Spargo BH, Katz AI: *Course of renal pathology in patients with systemic lupus erythematosus*. Am J Med 77:612, 1984
- 74) Donadio JV, Burgess JH, Holley KE: *Membranous lupus nephropathy: A Clinico-pathologic study*. Medicine 56:527, 1977
- 75) Grishman E, Porush JG, Lee SL, Churg J: *Renal biopsies lupus nephritis. Correlation of electron microscopic findings with clinical course*. Nephron 10:25, 1973
- 76) Magil AB, Ballon HS, Rae A: *Focal proliferative lupus nephritis. A clinicopathologic study using the WHO classification*. Am J Med 72:620, 1982
- 77) Sinniah R, Feng PH: *Lupus nephritis: Correlation between light, electron microscopic and immunofluorescent findings and renal function*. Clin Nephrol 6:430, 1976
- 78) Pirani CL: *Clinicopathologic correlations in lupus nephritis*. Contrib Nephrol 45:185, 1985
- 79) Leaker B, Fairley KF, Dowling J, Kincaid-Smith P: *Lupus nephritis: Clinical and pathological correlation*. Q J Med 62:163, 1987
- 80) Silva FG: *The nephropathies of systemic lupus erythematosus: In Rosen, ed. contemporary issues in surgical pathology*, p79, New York, Churchill Livingstone, 1983
- 81) Brengtjens JR, Sepulveda M, Baliah T, Bentzel C, Erlaner B, Elwoos C, Montes M, Hes KC, Andres GA: *Interstitial immune complex nephritis in patients with systemic lupus erythematosus*. Kidney Int 7:342, 1975
- 82) Lehmon DM, Wilson CB, Dixon FJ: *Extraglomerular immune deposits in human nephritis*. Am J Med 58:765, 1983
- 83) Park MH, Apple GB, Pirani CL: *Significance of tubulo-interstitial changes in lupus nephritis*. Kidney Int 23:196, 1983
- 84) Schwartz MM, Fennell JS, Lewis EJ: *Pathologic changes in the renal tubule in systemic lupus erythematosus*. Hum Pathol 13:534, 1982
- 85) Williams DG: *Treatment of lupus nephritis*. Contrib Nephrol 43:25, 1984
- 86) Williams DG: *New insights in systemic lupus erythematosus glomerulonephritis*. Contrib Nephrol 61:

- 131, 1988
- 87) Cathcart ES, Scheinberg MA, Idelson BA, Couser WG: *Beneficial effects of methylprednisolone "pulse" therapy in diffuse proliferative lupus nephritis.* *Lancet* **1**:163, 1976
- 88) Kimberley RP, Lockshin MD, Sherman RL, McDougal JS, Inman RD, Christian CL: *High-dose intravenous methylprednisolone pulse therapy in systemic lupus erythematosus.* *Am J Med* **70**:817, 1981
- 89) Dosa S, Cairns SA, Lawler W, Mallick NP, Slotki IN: *The treatment of lupus nephritis by methylprednisolone pulse therapy.* *Postgrad Med J* **54**:628, 1978
- 90) 민유홍, 선우일남, 고윤웅, 홍천수: 스테로이드 "pulse" 요법에 의한 중추신경계 침범 전신성 홍반성 낭창 환자 치료 2예. 대한내과학회 잡지 **28**:868, 1985
- 91) Sharon E, Kaplan D, Diamond HS: *Exacerbation of systemic lupus erythematosus after withdrawal of azathioprine therapy.* *M Engl J Med* **288**:122, 1973
- 92) Sessions SL, Kovarsky J: *Monthly intravenous cyclophosphamide in the treatment of severe systemic lupus erythematosus.* *Clin Exp Rheumatol* **2**:247, 1984
- 93) Austin HA, Klippel JH, Balow JE, Le Riche NGH, Steinberg AD, Plotz PH: *Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs.* *N Engl J Med* **314**:614, 1986
- 94) Steinberg AD: *The treatment of lupus nephritis.* *Kidney Int* **30**:769, 1986
- 95) Jones JV, Bucknall RC, Cumming RH, Asplin CM, Fraser ID, Bothamley J, Davis P, Hamblin TJ: *Plasmapheresis in the management of acute systemic lupus erythematosus?* *Lancet* **1**:709, 1976
- 96) Jones JV, Cumming RH, Bancon PA, Evers J, Fraser ID, Bothamley J, Tribe CR, Davis P, Hughes GRV: *Evidence for a therapeutic effect of plasmapheresis in patients with systemic lupus erythematosus.* *Q J Med* **48**:555, 1979
- 97) Jones JV, Robinson MF, Parciany RK, Layfer LF, Mc Leod B: *Therapeutic plasmapheresis in systemic lupus erythematosus: Arthritis Rheum* **24**:1113, 1981
- 98) Wei N, Hilstom DP, Lawley TJ, Steinberg AD, Klippel JH, Hall RP, Balow JE, Decker JL: *Randomized trial of plasma exchange in mild systemic lupus erythematosus.* *Lancet* **1**:17, 1983
- 99) Clarke WF, Lindsay RM, Ulan RA, Cordy PE, Linton AL: *Chronic plasma exchange therapy in SLE nephritis.* *Clin Nephrol* **16**:20, 1983
- 100) Wallace DJ, Goldfinger D, Savage G, Nichols S, Goodman D, Fichman M, Stewart M, Klinenberg JR: *Predictive value of clinical, laboratory, pathologic, and treatment variables in steroid/immunosuppressive resistant lupus nephritis.* *J Clin Apheresis* **4**:30, 1988
- 101) Feutren G, Querin S, Chatenoud L, Noel LH, Beaufain G, Tron F, Lesavre Ph, Bach JF: *The efforts of cyclosporin in twelve patients with severe systemic lupus erythematosus: In Schindler R, cyclosporin in autoimmune disease.* p366, Berlin, Springer, 1985
- 102) Hadidi T, Decker JL, El Nagdy L, Samy M: *Ineffectiveness of levamisole in systemic lupus erythematosus.* *Arthritis Rheum* **24**:60, 1981
- 103) Terman DS, Stewart I, Robinett J, Carr H, Harbeck R: *Specific removal of DNA antibodies in vivo with an extracorporeal immunoabsorbent.* *Clin Exp Immunol* **24**:231, 1988
- 104) Yang Y, Yu YT, Song JC, Qian SC, Qian SC, Quan WL, Shao XH, Cui RH, Wang JZ: *A New DNA immune adsorbent for hemoperfusion in SLE therapy: A clinical trial.* *Artif Organs* **12**:444, 1988
- 105) Kelley VE, Winkelstein A, Izui S, Dixon FJ: *Prostaglandin E inhibits T cell proliferation and renal disease in MLR/1 mice.* *Clin Immunol Immunopathol* **21**:190, 1981
- 106) Robinson DR, Prickett JD, Makoul GT, Steinberg AD, Colvin RB: *Dietary fish oil reduces progression of establishes renal disease in (NZB X NZW) F1 mice and delays renal disease in BX5B and MRL/1 strains.* *Arthritis Rheum* **29**:539, 1986
- 107) Coggins CH: *Overview of treatment of lupus nephropathy.* *Am J Kidney Dis* **2**:197, 1982