

낭창성 신염의 임상적 고찰 및 사망과 관련된 예후 인자에 대한 분석

제주대학교 의과대학 내과학교실, 서울대학교 의과대학 내과학교실*

진 호 준 · 김 성 권*

〈요 약〉

목적 : 저자 등은 전신성 홍반성 낭창의 사망과 관련된 중요한 예후 인자인 신염 환자들의 임상 양상, 사망률 및 사망과 관련된 예후 인자에 대한 후향적 임상 연구를 시행하였다.

대상 및 방법 : 대상 환자는 1973년 1월부터 1995년 1월까지 서울대학교병원에 입원 또는 외래 진료를 받고 있는 환자 중 국제 질병 기호로 환자를 1차 선정하고 이들의 의무 기록지를 고찰하여 1982년 미국 류마티스학회가 제시한 전신성 홍반성 낭창의 진단 기준을 4개 이상 만족하고 소변 검사에서 세포성 원주가 발견되거나 3+ 이상의 단백뇨 혹은 24시간 소변 검사에서 단백뇨가 500mg 이상인 221명의 환자로 정하였다. 이들의 성별, 진단 당시 연령, 진단까지의 기간, 진단된 시기, 추적 기간, 각종 검사 결과, 병리 소견 및 최종 추적시 검사 소견을 조사하였고, 신염의 관해, 신기능의 악화, 말기 신부전으로의 이행률 및 사망률을 조사하였다. 생존율은 Kaplan-Meier 법으로 구하였고 각 임상 소견, 검사 소견, 병리 소견, 치료 방법에 따른 환자군의 생존율은 log-rank test로 비교하였으며 사망과 관련된 다변량 분석은 Cox's proportional hazard model을 적용하여 분석하였다.

결 과 : 대상 환자의 연령은 27.7 ± 10.4 세이었고 성비는 1:8.6으로 여자가 많았다. 진단시 피부 증상이 가장 많았고 고혈압은 21.7%, 신부전은 21.6%, 신증후군은 37.7%에서 관찰되었다. 신생검에서 정상 소견인 환자가 1.3%, 메산지움 신염인 환자가 8.8%, 국소성 증식성 신염인 환자가 6.3%, 미만성 증식성 신염인 환자가 65.4%, 막성 신염인 환자가 13.2%이었고 막성 신염과 미만성 증식성 신염이 함께 나타난 환자가 5.0%이었다. 이러한 임상 및 병리조직학적 소견은 기존의 외국 보고와 큰 차이를 보이지 않았다. 신염의 관해는 31.3%의 환자에서 있었고 신기능의 악화는 13.7%, 말기 신부전으로 이행한 환자는 3.2%이었으며 사망한 환자는 12.7%이었다. 1년 누적 생존율은 91.0%, 5년 86.2%, 10년 78.3%이었으며, 사망 원인 중 감염에 의한 경우가 53.6%로 가장 흔하였다. 진단시 신부전이 있는 경우와 스테로이드 단독으로 치료한 경우 사망률이 높았으며 Cox's proportional hazard model에 의한 다변량 분석시 치료 방법에 따라 사망률의 차이를 보였고 스테로이드 단독으로 치료한 경우가 세포 독성 약물과 스테로이드를 병합 사용한 경우 보다 사망과 관련이 깊었다.

결 론 : 국내의 단일 의료기관에서 진단된 낭창성 신염 환자들의 임상 및 병리학적 소견은 외국의 환자와 유사한 양상을 보였으며 사망에 중요한 영향을 미치는 인자는 진단시 신기능의 정도와 치료 방법이었다. 그러므로 위험 인자가 있는 낭창성 신염 환자는 치료 초기에 고용량의 스테로이드와 세포 독성 약물을 병합한 적극적인 치료가 필요하리라 사료된다.

서 론

책임저자: 김성권 서울시 종로구 연건동 28번지
서울대학교병원 내과
Tel: 02)750-1141, Fax: 02)762-9662

전신성 홍반성 낭창 환자에서 신염은 29%에서

65% 정도의 유병률로 나타나며 사망과 관련된 중요한 예후 인자로 보고되고 있다¹⁾. 낭창성 신염의 예후는 1950년대 저용량의 스테로이드로 치료한 경우 5년 이상의 생존을 거의 기대할 수 없었으나, 1970년대 이후 세포 독성 약물과 스테로이드의 병합 요법 도입과 항생제 및 항고혈압제의 개발로 호전되어 5년 생존율이 90% 이상 보고되고 있다²⁾. 낭창성 신염의 예후는 인종간, 지역간 차이가 있으며 특히 흑인 자체가 경제적 능력과는 독립된 예후 인자로 보고되고 있다³⁾. 우리나라의 경우 전신성 홍반성 낭창 환자의 약 60%에서 신염이 동반되며 약 10%의 사망률이 보고되고 있으나⁴⁾, 사망과 관련된 예후 인자에 대한 보고는 미흡한 실정이다. 저자 등은 최근 12년간 서울대학교병원에서 추적 진료된 전신성 홍반성 낭창 환자 중 신염이 동반된 221명의 환자를 대상으로 임상상, 병리소견 및 사망률을 조사하고, 사망과 관련된 예후 인자를 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

대상 및 방법

1. 대상

전신성 홍반성 낭창 환자의 선정은 1973년 1월부터 1995년 1월까지 서울대학교병원에 입원 또는 외래 진료를 받고 있는 환자 중 국제 질병 분류 기호로 컴퓨터를 조회하여 선별한 후 이들의 의무 기록지를 후향적으로 고찰하였다. 이들 중 1982년 미국 류마티스 학회가 제시한 전신성 홍반성 낭창의 진단 기준을 4개 이상 만족하고 진단 당시의 임상 소견이 확인 가능한 환자를 대상으로 정하였다. 낭창성 신염의 기준은 전신성 홍반성 낭창 진단 당시의 소변 검사에서 세포성 원주가 발견되거나 3+ 이상의 단백뇨 혹은 24시간 소변 검사에서 단백뇨가 500mg 이상인 경우로 정하였다. 총 758명의 환자가 컴퓨터로 조회되었으며 이들 중 194명 환자의 의무 기록지는 열람이 불가능하였다. 열람 가능한 564명의 환자에서 339명의 환자가 전신성 홍반성 낭창 환자로 확인되었으며 이중 낭창성 신염 환자는 221명이었다.

2. 방법

1) 임상 및 검사 소견

대상 환자들의 의무 기록지를 후향적으로 분석하였다. 조사 항목으로는 성별, 진단 당시 연령, 진단까지

의 기간, 진단된 시기, 추적 기간, 각종 검사 성적을 조사하였다. 진단 당시의 연령은 20세 미만, 20세에서 30세 미만, 30세에서 40세 미만, 40세에서 50세 미만, 50세 이상으로 세분하였고 진단된 시기는 1985년 이전, 1985년에서 1990년 이전, 1990년에서 1995년 이전으로 세분하였다. 발열은 체온이 37.3°C 이상인 경우로 정하였고 이완기 고혈압은 이완기 혈압 90mmHg 이상, 수축기 고혈압은 수축기 혈압 140mmHg 이상, 고혈압은 혈압이 140/90mmHg 이상이거나 혈압 조절 목적으로 고혈압 약제를 복용하고 있는 경우로 정하였다. 백혈구 감소, 자가 면역성 용혈성 빈혈, 혈소판 감소, 림프구 감소, 흉막염, 심낭염 등의 기준은 미국 류마티스 학회에서 결정한 전신성 홍반성 낭창 진단 기준을 따랐으며 빈혈은 혈색소의 농도가 10mg/dL 미만으로 정하였고 적혈구 침강율의 증가는 40mm/시간을 기준으로 구분하였다. 고질소혈증은 혈청 크레아티닌 1.4mg/dL 이상인 경우로, 신증후군은 하루 3.0g 이상의 단백뇨가 있는 경우로 정하였다.

2) 신조직 검사

신조직 검사는 초음파 유도하에 경피적으로 시행하였다. 신조직은 Zenker 고정액에 고정된 후 paraffin에 포매하여 hematoxylin & eosin, periodic acid-schiff, Silver methenamine과 Masson's trichrome 염색을 하여 광학 현미경으로 검경하였다. 면역 형광 검사는 IgA, IgG, IgM, C3, C4, C1q, fibrinogen에 대한 fluorescein isothiocyanate 부착 항 면역 글로불린을 사용한 직접 면역 형광법을 이용하였으며 전자 현미경 검사는 glutaraldehyde 고정 후 uranylacetate와 lead nitrate로 염색한 초박질 절편으로 관찰하였다.

조직의 분류는 WHO 분류법에 따라 정상(Class I), 메산지움 신염(Class IIa, IIb), 국소성 증식성 신염(Class III), 미만성 증식성 신염(Class IV), 막성 신염(Class V)으로 구분하였다.

3) 치료 방법

치료 방법에 따라 세군으로 나누어 비교 분석하였다. 스테로이드 단독 치료군은 하루 1mg/kg의 prednisolone으로 치료한 경우로 하였고, 스테로이드와 세포 독성 약제의 복합 경구 요법은 하루 1mg/kg의 prednisolone으로 2개월 이상 치료하고 1-2mg/kg cyclophosphamide 혹은 1-2mg/kg azathioprine으로 2개월 이상 사용한 경우로 정하였으며, 스테로이드와

cyclophosphamide의 정주 요법은 하루 1mg/kg의 prednisolone을 2개월 이상 투약하고 0.5-0.75g/(m² 체표면적) 용량의 cyclophosphamide를 3회 이상 정주한 경우로 정하였다. Cyclophosphamide의 정주 요법은 치료 시작 후 6회 동안은 매달 1회씩 정주하였고 그 이후는 3개월에 1회씩 정주하였다.

4) 임상 경과

마지막 추적 시기의 혈압, 체온 및 검사 결과를 조사하였다. 낭창성 신염의 임상적 관해는 소변 검사에서 단백뇨가 검출되지 않거나 24시간 소변 검사에서 단백뇨가 500mg 미만이며, 요원주가 검출되지 않고 혈뇨가 고배율 검경 상 5개 미만이고 혈청 크레아티닌 수치가 1.4mg/dL 미만으로 유지되는 상태가 3개월 이상인 경우로 정하였다. 신염의 재발은 관해가 있었던 환자에서 신염의 소견이 3개월 이상 나타나는 경우로 정하였고 재발까지의 기간을 조사하였다. 신기능의 악화는 진단시 혈청 크레아티닌과 최종 혈청 크레아티닌의 비가 2.0 이상이고 최종 혈청 크레아티닌의 농도가 1.4mg/dL 이상인 경우로 정하였으며 말기 신부전은 혈청 크레아티닌이 3개월 이상 10.0mg/dL 이상이거나 지속적인 투석 혹은 신이식을 시행 받았던 경우로 정하였다.

5) 통계 분석

각각의 환자군에서 임상 소견, 검사 소견, 병리 소견, 치료 방법 등의 변수를 비교 분석하는 경우 명목 척도에 대한 비교는 Chi-square test로 하였고 연속 변수는 one-way ANOVA test로 하였다. 각 변수의 통계적 기술은 "평균±표준편차"로 기술하였다. 진단 시점으로부터의 생존율은 Kaplan-Meier 법으로 구하였고 각 임상 소견, 검사 소견, 병리 소견, 치료에 따른 환자군의 생존율은 log-rank test로 비교하였다. Log-rank test상 차이를 보이는 변수들간에 regression test를 실시하여 변수간의 상관성을 조사하였다. Log-rank test상 의미 있는 변수 중 상관성이 없는 변수들에서 Cox's proportional hazard model을 적용하여 사망과 관련된 다변량 분석을 시행하였다. 통계 프로그램은 SPSS version 7.5를 이용하였고 통계적 의미는 유의수준 0.05 이하로 정하였다.

결 과

1. 진단 당시 임상 양상

1) 연령 및 성비

진단 당시 연령은 27.7±10.4세이었고 20세 미만이 21.7%(48명), 20세에서 30세 미만이 42.1%(93명), 30세에서 40세 미만이 24.9%(55명), 40세에서 50세 미만이 7.7%(17명), 50세 이상이 3.6%(8명)이었다. 남자 대 여자의 성비는 1:8.6(23명:198명)이었고 남자의 연령은 27.2±10.8세, 여자의 연령은 27.7±10.3세이었으며 성별에 따른 연령의 차이는 없었다.

2) 임상 양상

증상 발현 후 진단까지 기간은 16.2±23.4개월이었고 추적기간은 42.5±40.2개월이었다. 진단된 시점별로 구분하면 1985년 이전이 17.6%(39명), 1985년에서 1990년 이전이 41.2%(91명), 1990년 이후에 진단된 환자가 41.2%(91명)이었다. 1982년 미국 류마티스 학회의 진단 기준의 만족하는 갯수는 5.6±1.2(범위 4-9)개 이었고 임상 증상 중 피부증상이 가장 많은 빈도를 차지하였다(Table 1). 발열은 68.4%의 환자에서

Table 1. The Incidence of ARA Criteria at Diagnosis

Criteria	Number of patients	Incidence (%)
Malar rash	132/221	59.7
Discoid rash	19/207	9.2
Photosensitivity	60/216	27.8
Oral ulcer	67/219	30.6
Arthritis	83/219	37.9
Pleuritis	59/221	26.7
Pericarditis	53/221	24.0
Proteinuria	213/221	96.4
Urine cellular cast	87/221	39.4
Seizure	15/221	6.8
Psychosis	10/221	4.5
Leukopenia	95/221	43.0
Lymphopenia	107/221	48.4
Thrombocytopenia	60/219	27.4
Positive LE cell	105/174	60.3
Positive anti ds DNA antibody	175/211	82.9
False positive VDRL	16/213	7.5
Positive FANA	194/211	91.9

관찰되었고 수축기 고혈압은 24.0%, 이완기 고혈압은 36.9%, 고혈압은 21.7%의 환자에서 나타났다(Table 2).

3) 검사 소견(Table 2)

진단 당시 소변 검사에서 과립성 원주, 적혈구 원주, 백혈구 원주를 포함한 세포성 원주를 보이는 환자는 39.4%이었고 알부스틱 검사 결과 2+ 이상인 환자는 76.3%이었으며 적혈구가 고배율 검경상 5개 이상으로 관찰된 환자는 84.3%이었다. 24시간 소변 검사를 시행한 199명의 환자에서 하루 500mg에서 1g의 단백뇨를 보이는 환자는 21.6%, 1g에서 2g의 단백뇨는 21.1%, 2g에서 3g의 단백뇨는 11.6%, 3g 이상의 단백뇨를 보이는 신증후군 환자는 37.7%이었다.

혈청 크레아티닌이 1.4mg/dL 이상인 환자는 21.6%이었고 이중 3.0mg/dL 이상이었던 환자는 6.0%이

었다. 크레아티닌 청소율이 90mL/min 이상인 환자는 25.0%이었고 30mL/min 미만의 환자는 11.4%를 차지하였다. 혈액 검사에서는 빈혈, 림프구 감소, 백혈구 감소, 혈소판 감소 순으로 이상 소견을 보였고 망상 적혈구 수가 검사된 71명의 환자 중 22.5%(16명)의 환자에서 용혈성 빈혈의 소견을 보였다. 면역학적 검사에서는 항핵항체가 91.9%에서 양성이었으며 항 DNA항체가 82.9%, LE세포가 60.3%에서 양성이었다.

4. 신조직 검사 소견(Table 2)

총 159명의 환자에서 신조직 검사를 시행하였으며 진단 후 신조직 검사를 시행하기까지의 기간은 2.7±9.8개월이었다. 정상 소견인 환자가 1.3%(2명), 메사지움 신염인 환자가 8.8%(14명), 국소성 증식성 신염인 환자가 6.3%(10명), 미만성 증식성 신염인 환자가

Table 2. The Vital Signs and Laboratory Findings at Diagnosis

Finding			Finding		
Group	Patient	Percent	Group	Patient	Percent
Vital sing			Renal function test		
DBP(mmHg)			BUN(mg/dL)		
≥90	80/217	36.9	Creatinine(mg/dL))		
SBP(mmHg)			<1.4	171/218	78.4
≥140	52/217	24.0	1.4-3.0	34/218	15.6
Hypertension	47/217	21.7	≥3.0	13/219	6.0
Body Temperature(℃)			CCr(mL/min)		
≥37.3	143/209	68.4	<30	20/176	11.4
Hematologic parameters			30-60	66/176	37.5
WBC(mm ³)			60-90	46/176	26.1
<4,000	95/221	43.0	≥90	44/176	25.0
Hemoglobin(g/dL)			Daily urine protein(g/day)		
<10	107/218	49.1	<0.5	16/199	8.0
Platelet(×10 ³ /mm ³)			0.5-1.0	43/199	21.6
≥100	159/219	72.6	1.0-2.0	42/199	21.1
100-50	42/219	19.2	2.0-3.0	23/199	11.6
<50	18/219	8.2	≥3.0	75/199	37.7
ESR(mm/hour)			Renal Pathology		
≥40	137/207	66.2	WHO LN class I	2/159	1.2
Urinalysis			WHO LN class II	14/159	8.8
Albuminuria(dipstick)			WHO LN class III	10/159	6.3
≥2+	167/219	76.3	WHO LN class IV	104/1596	5.4
Hematuria			WHO LN class IV+V	8/159	5.0
≥5/HPF	183/217	84.3	WHO LN class V	21/159	13.2
Cellular cast	87/221	39.4			
Immunological parameters					
Decreased C3	150/209	71.8			
Decrease C4	143/210	68.1			
Decreased CH50	158/199	79.4			

65.4%(104명), 막성 신염인 환자가 13.2%(21명)이었고 막성 신염과 미만성 증식성 신염이 함께 나타난 환자가 5.0%(8명)로 미만성 증식성 신염 환자가 가장 많았다.

2. 임상 경과

1) 임상적 관해

신염의 관해가 있었던 환자는 31.3%(67/214명)이었으며 관해가 오기까지의 기간은 진단 후 25.1 ± 20.8 개월이었다. 관해가 있었던 환자에서 사망률이 현저히 낮았으며(2/67명 대 24/147명, $p=0.006$) 말기 신부전으로 진행한 환자는 없었다(0/67명 대 7/147명, $p=0.10$). 관해가 있었던 환자 67명 중 재발 유무를 추적할 수 있었던 65명의 환자 중 27.7%(18명)의 환자에서 신염의 재발이 있었으며 재발까지의 기간은 27.2 ± 15.1 개월(4-56개월)이었다. 재발 유무에 따라 사망률은 차이가 없었다($p>0.05$).

2) 신기능의 악화

진단시와 마지막 추적시 혈청 크레아티닌을 검사하였던 168명의 환자 중 13.7%(23명)의 환자에서 신기능의 악화가 관찰되었다. 이들의 진단시 혈청 크레아티닌은 1.0 ± 0.5 mg/dL(0.3-2.2mg/dL)이었고 마지막 추적시에는 5.8 ± 4.8 mg/dL(1.4-16.9mg/dL)이었다. 이들의 사망률은 신기능 악화가 없었던 환자 보다 높았다(8/23명 대 14/145명, $p=0.003$). 말기 신부전으로 진행한 환자는 3.2%(7/220명)이었으며 말기 신부전으로

진행하였던 기간은 39.9 ± 45.7 개월(0.1-121개월)이었다. 이중 1명은 진단시 말기 신부전이었으며, 다른 2명은 12개월 이내 말기 신부전으로 진행하였다. 말기 신부전의 치료로 6명은 혈액 투석을 시행 받았으며 1명은 말기 신부전 진단 4개월 후 신이식을 시행 받았다. 말기 신부전으로 진행한 환자 중 사망한 환자는 없었다.

3) 치료(Table 3)

스테로이드 단독으로 치료받은 환자가 53.8%(119/221명), 스테로이드와 경구 세포 독성 약물(cyclophosphamide, azathioprine)을 투여 받은 환자가 30.3%, cyclophosphamide 정주 요법을 받은 환자가 15.8%(35/221명)이었으며 이들은 11 ± 4.6 회(3-20회)의 정주 요법을 받았다. 스테로이드 단독으로 치료받은 환자는 나머지 환자군에 비하여 1990년대 이전에 진단된 경우가 많았다. Cyclophosphamide 정주 요법을 받은 환자가 스테로이드 단독으로 치료받은 환자에 비하여 연령, 성비, 고혈압의 빈도, 혈청 크레아티닌 농도 등은 차이가 없었으나 진단시 24시간 단백뇨 양이 많았으며 신조직 검사 소견에서 미만성 증식성 신염의 빈도가 많았다.

4) 합병증

치료 도중 합병증은 55.2%(122/221명)의 환자에서 총 225회의 병력이 있었다. 이중 감염이 77.8%(175회)로 가장 많았고 무혈성 골괴사가 7.1%(16회), 이차성 당뇨병이 3.1%(7회) 있었다. Cyclophosphamide 정주 요법을 받은 2명의 환자에서 각각 자궁경부암과

Table 3. The Difference of Clinical Findings of Treatment Group at Diagnosis

	Pd only(119)	Pd+oral(67)	Pd+iv(35)	p
Follow-up period(month)*	$33.3 \pm 33.5^{1)}$	$58.0 \pm 46.1^{2)}$	$44.1 \pm 41.0^{1, 2)}$	0.00
24hr proteinuria(g/day)*	$2.9 \pm 2.6^{1)}$	$3.3 \pm 3.6^{1)}$	$4.8 \pm 4.7^{2)}$	0.02
Diagnosed period [†]				0.02
-1985 year	16(13.4)	19(28.4)	4(11.4)	
1985-1990	58(48.7)	21(31.3)	12(34.3)	
1990-1995	45(37.8)	27(40.3)	19(54.3)	
Renal pathology [†]				
WHO class I	2(2.7)	0(0)	0(0)	
WHO class II	7(9.3)	7(14)	0(0)	
WHO class III	5(6.7)	5(10)	0(0)	
WHO class IV	$42(56.0)^{1)}$	$30(60)^{1)}$	$132(94.1)^{2)}$	0.00
WHO class V	14(18.7)	5(10)	2(5.9)	
WHO class IV+V	5(6.7)	3(6.0)	0(0)	
Death [†]	$21(17.6)^{1)}$	$6(9.0)^{1, 2)}$	$1(2.9)^{2)}$	0.04

*Mean±standard deviation, [†]Number(%)

무릎 연골의 연골모세포종(chondroblastoma)이 발생하였다. 자궁경부암을 진단 받은 환자는 미만성 증식성 신염 환자로 cyclophosphamide 정주 요법 시작 24개월 후(13회의 정주) 신염의 관해와 함께 종양의 발생이 있었으며 신염의 재발은 없었다. 연골모세포종 환자는 미만성 증식성 낭창성 신염 환자로 cyclophosphamide 정주 요법 시작 9개월 후(8회의 정주) 종양이 발생하였으며 신염은 11개월 치료 후 관해가 되었으나 관해 16개월 후 재발이 되었으며 최종 추적시 신기능은 정상으로 유지되고 있었다(Table 4).

감염 중 원인균을 알 수 없었던 예는 21.1%(37/175회)이었고 원인균이 규명된 사례 중 바이러스에 의한 예가 23.4%(41/175회)로 가장 많았고, 그 중 대상포진 바이러스에 의한 피부 감염이 가장 많았다(16.0%, 28/175회). 그람 음성 세균에 의한 감염은 22.3%(39/175회), 그람 양성 세균에 의한 감염은 13.1%(23/175회), 마이코박테리움에 의한 감염은 13.7%(23/175회), 진균에 의한 감염은 5.7%(10/175회)이었고 간흡충에 의한 감염이 0.6%(1/175회)이었다(Table 5). 세포 독성 약물과 스테로이드 병합 요법치료를 받은 환자에서 합병증은 67.2%(45/67명)에서 있었고 스테로이드 단독 요법을 받은 환자는 50.4%(60/119명), cyclophosphamide 정주와 스테로이드 병합 요법을 받은 환자는 48.6%(17/35명)에서 합병증이 발생하여 세포 독성 약물과 스테로이드 병합 요법을 한 경우 합병증이 높은 경향을 보였다(p=0.06, chisquare test).

3. 사망률과 사망과 관련된 예후 인자 분석

1) 사망률과 사망 원인

추적기간은 42.5±40.2개월이었고 6개월 미만으로 추적된 환자는 17.2%(38/221명)이었다. 사망한 환자

Table 5. The Cause of Infection in SLE Patients during Follow-up Period

Species	Number	Percent
Bacteria		
Gram positive	23	13.1
Streptococci, unknown	1	0.6
Streptococcus, coagulase negative	5	2.9
Streptococcus viridance	2	1.1
Streptococcus pneumoniae	1	0.6
Staphylococcus aureus	2	1.1
Staphylococcus epidermidis	5	2.9
Enterococcus	7	4.0
Corynebacterium	1	0.6
Gram negative	39	22.3
Salmonella	8	4.6
Escherichia coli	18	10.3
Pseudomonas	8	4.6
Serratia marscens	1	0.6
Hemophilus influenza	1	0.6
Lactobacillus	1	0.6
Microlocus	1	0.6
Unknown species	1	0.6
Mycobacterium tuberculosis	24	13.7
Fungus	10	5.7
Candida albicans	7	4.0
Unknown species	2	1.1
Cryptococcus neoformans	1	0.4
Virus	41	23.4
HZV	28	16.0
HSV	6	3.4
HPV	3	1.7
Adenovirus	1	0.6
CMV	1	0.6
HBV	1	0.6
HCV	1	0.6
Clonorchis cinensis	1	0.6
Unknown	37	21.1

Table 4. The Complication of SLE Patient during Follow-up Period

Symptom	Number	Percent
Infection	175	77.8
Avascular necrosis	16	7.1
Secondary diabetes mellitus	7	3.1
Artificial abortion	2	0.9
Cervix cancer in situ	1	0.4
Chondroblastoma	1	0.4
Others	23	10.3
Total number of complication.	225	100

Table 6. The Causes of Death

Cause	Number	Percent
Infection	15	53.6
Sepsis	13	46.4
Pneumonia	2	7.1
Disease activity	12	42.9
CNS symptom	8	28.6
Lung hemorrhage	2	7.1
Renal failure	1	3.6
Ileal perforation	1	3.6
Sudden death	1	3.6

는 전체 환자에서 12.7%(28/221명)이었고 사망까지의 기간은 17.8±26.4개월이었다. 진단 후 1개월 이내에 사망한 환자가 17.9%(5/28명), 1개월에서 24개월 이내 사망한 환자가 64.2%(18/28명), 24개월에서 60개월 이내 사망한 환자가 7.1%(2/28명), 60개월 이후에 사망한 환자가 10.7%(3/28명)이었다. 환자들의 누적 생존율은 1년에 91.0%, 5년 86.2%, 10년 78.3%이었다(Fig. 1). 사망 원인 중 감염에 의한 경우가 53.6%이었고 질병 활성도에 의한 사망은 42.9%이었다. 이

외에 자택에서 급사한 경우가 1명 있었다(Table 6). 감염에 의하여 사망한 경우 원인 균으로는 진균 4명, 포도상 구균 3명, 연쇄상구균 1명, *Enterococcus* 1명, *Salmonella* 1명, *Pseudomonas aeruginosa* 1명, *Adenovirus* 1명이었고 원인균이 밝혀지지 않은 경우가 3명이었다.

2) 사망에 영향을 미치는 변수에 대한 분석 및 변수 상호간의 연관성 분석(logistic regression)

Log-rank test로 단변량 분석을 시행한 결과 초기

Table 7. The Log-rank Test for Patients' Survival

Group	Survival rate(%)				p	
	Number	1 year	5 year	10 year		
Age(years)	<20	48	91.1	91.1	82.1	>0.05
	20-30	93	90.5	83.8	79.8	
	30-40	55	93.6	87.1	69.7	
	40-50	17	93.8	87.1	87.1	
	≥50	8	72.9	72.9	—	
Sex	Male	23	81.5	81.5	—	>0.05
	Female	198	92.1	86.7	80.2	
Diagnosed time	-1985 year	39	83.3	78.7	39.3	>0.05
	1985-1990	91	93.5	87.2	80.1	
	1990-1995	91	91.9	88.8	84.3	
Initial fever	Absent	66	91.7	86.9	86.9	>0.05
	Present	218	90.8	85.6	75.1	
Initial hypertension	Absent	170	90.4	85.8	72.3	>0.05
	Present	47	92.6	86.5	86.5	
Initial malar rash	Absent	89	91.5	90.0	90.0	>0.05
	Present	132	90.7	83.9	71.3	
Initial discoid rash	Absent	188	92.0	86.3	81.9	>0.05
	Present	19	80.4	80.4	—	
Initial photosensitivity	Absent	156	91.5	85.1	74.5	>0.05
	Present	60	91.1	89.3	89.3	
Initial oral ulcer	Absent	152	93.5	88.5	81.6	>0.05
	Present	67	87.0	82.4	74.2	
Initial arthritis	Absent	136	88.5	83.1	74.5	>0.05
	Present	83	94.8	90.5	84.5	
Initial pleuritis	Absent	162	91.0	86.2	77.1	>0.05
	Present	59	91.1	86.5	86.5	

치료 방법에 따라 사망률의 차이를 보였다. 스테로이드 단독 요법에 비하여 스테로이드와 세포 독성 약제의 복합 경구 요법 혹은 스테로이드와 cyclophosphamide의 정주의 병합 요법을 사용한 환자들에서 사망률이 낮았다. 그러나 스테로이드와 세포 독성 약제의 복합 경구 요법을 시행한 경우와 스테로이드와 cyclophosphamide의 정주 요법을 시행한 경우에는 사망률의 차이는 없었다. 진단시 신부전이 있는 경우

신기능이 정상인 환자에 비하여 사망률이 높았다 (Table 7-9, Fig. 2, 3).

단변량 분석으로 의미 있었던 신부전의 유무, 치료 방법과 연령, 성별 등의 변수들간에 logistic regression을 시행한 결과 각 변수들 간에 연관성은 없었다.

신부전의 유무, 치료 방법, 성별, 연령 변수들을 Cox's hazard proportional model에 적용하여 다변량 분석을 시행한 결과 사망과 관련된 독립적인 예후

Table 8. The Log-rank Test for Patients' Survival

Group	Survival rate(%)				p
	Number	1 year	5 year	10 year	
Initial pericarditis					
Absent	168	92.3	87.0	77.8	>0.05
Present	53	86.6	84.1	84.1	
CNS symptoms at diagnosis					
Absent	196	91.5	87.4	80.3	>0.05
Present	25	87.5	77.7	66.6	
Initial ESR					
<40mm/hr	70	87.5	80.0	72.0	>0.05
≥40mm/hr	137	94.2	90.1	81.2	
Initial anemia					
Absent	111	93.9	90.0	86.5	>0.05
Present	107	87.7	82.3	68.8	
Initial leukopenia					
Absent	126	91.4	89.2	89.2	>0.05
Present	95	90.6	82.5	67.0	
Initial lymphopenia					
Absent	197	91.0	86.5	82.1	>0.05
Present	20	95.0	95.0	95.0	
Initial thrombocytopenia					
Absent	159	92.2	88.5	81.1	>0.05
Present	60	87.5	79.7	69.5	
Urine albuminuria by albustick					
<2+	52	92.1	87.7	87.7	>0.05
≥2+	167	91.4	86.5	77.7	
Initial urinary cast					
Absent	134	93.4	88.1	88.1	>0.05
Present	87	87.2	83.1	67.6	
Initial nephrotic syndrome					
Absent	124	93.7	89.0	82.7	>0.05
Present	75	92.6	86.0	79.9	
Initial renal failure					
Absent	171	91.7	87.4	87.4	0.05
Present	47	87.8	81.0	56.3	
Initial LE cell					
Absent	69	92.5	88.1	81.8	>0.05
Present	105	93.7	88.2	76.8	

Table 9. The Log-rank Test for Patients' Survival

Group	Survival rate(%)				p
	Number	1 year	5 year	10 year	
Initial anti ds DNA antibody					
Absent	36	90.8	90.8	90.8	>0.05
Present	175	92.5	87.6	70.1	
Initial false positive VDRL					
Absent	196	92.2	87.4	82.5	>0.05
Present	16	72.5	72.5	—	
Initial FANA					
Absent	17	93.4	85.9	92.6	>0.05
Present	194	90.9	86.1	83.9	
Initial decreased C3 activity					
Absent	59	94.7	92.6	92.6	>0.05
Present	150	91.0	84.8	74.0	
Initial decreased C4 activity					
Absent	67	91.6	84.7	79.1	>0.05
Present	143	92.4	88.3	79.7	
Initial decreased CH50 activity					
Absent	41	97.5	94.4	94.4	>0.05
Present	158	91.7	87.2	81.9	
Initial sum of ARA criteria					
4-5	108	91.8	86.0	81.9	>0.05
6-7	97	91.0	86.4	74.4	
≥8	16	85.7	85.7	—	
WHO classification of renal pathologic findings					
LN 1, 2	16	93.6	85.2	85.2	>0.05
LN 3, 4, 4+5	122	91.5	85.8	80.8	
LN 5	21	95.2	95.2	—	
Treatment					
PD*	119	85.8	78.5	72.5	0.01
PD+oral*	67	95.1	93.1	82.0	
PD+iv*	35	100	96.8	96.8	

*PD: Prednisolone only therapy, PD+oral: Prednisolone and oral cytotoxic agent therapy, PD+iv: Prednisolone and cyclophosphamide pulse therapy

인자는 초기 치료 방법이였다(Table 10).

고 찰

단일 의료기관을 방문한 낭창성 신염 환자에 대한 후향적 고찰 결과 신염의 관해는 31.3%의 환자에서 관찰되었고 말기 신부전으로 진행한 환자는 3.2%이었으며 사망한 환자는 12.7%로 환자들의 5년 누적 생존율은 86.2%이었다.

본원의 전신성 홍반성 낭창 환자 중 신염의 빈도가

65.2%(221/339명)로 외국의¹⁾ 29%에서 65% 정도의 유병률 보다 다소 높은 것은 대상 환자가 주로 신장 내과에서 추적된 환자가 많은 부분을 차지하였고 3차 의료기관에서 실시한 연구이기 때문이라 사료되며, 한국인에서 신염의 유병률이 다른 인종과 차이가 있는지에 대한 것은 향후 연구가 필요하리라 생각된다. 진단시 환자에서 관찰되는 증상 중 피부 증상이 가장 많은 것은 다른 보고와 유사하며⁵⁾ 고혈압^{6,7)}, 신중후군⁸⁻¹¹⁾, 신부전¹⁰⁻¹²⁾의 빈도 역시 외국의 보고와 유사하였다. 신조직 검사에서 증식성 신염 소견을 보이는

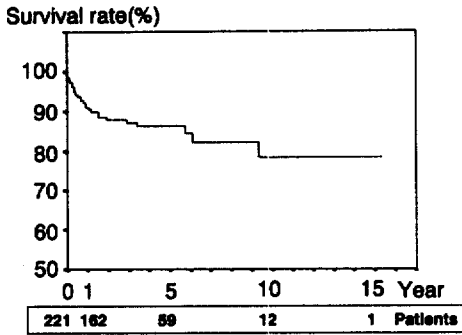


Fig. 1. Survival curve for all patients.

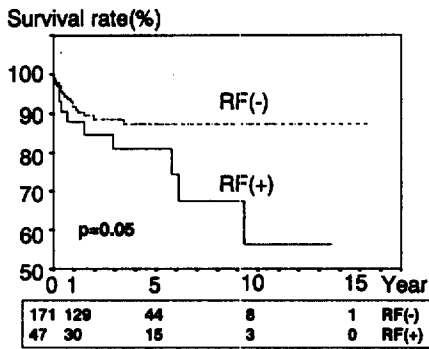


Fig. 2. Survival curve according to initial renal failure.

WHO class III, IV, IV+V의 빈도는 76.7%로 외국의 50% 내외의 보고 보다^{8, 11, 13, 14)} 많았으나 Austin 등¹⁰⁾의 70.6%와는 유사하였다. 이러한 차이는 각 진료 기관을 방문하는 환자의 성격, 대상 환자의 선정 방법 및 신염의 기준 등의 차이가 중요한 원인이 되리라 생각된다.

Mok 등⁸⁾은 신염의 관해율을 64%로 보고하였고 Levey 등¹⁵⁾은 22%로 보고하였으며 국내에서는 김 등⁹⁾과 정 등¹⁶⁾이 14%와 31%로 각각 보고하였다. 관해의 정도가 서로 차이가 있는 것은 각 보고마다 환자군의 차이가 있으며 관해의 기준이 상이하기 때문이라고 사료된다. 관해의 기준이 유사한 Mok 등⁸⁾과 Levey 등¹⁵⁾의 보고에서 후자인 경우 진단시 신부전과 고혈압이 있는 환자가 많았으며, 본 보고와 관해 기준과 환자의 특성이 유사한 김 등⁹⁾의 보고에서는 관해 정도가 31%로 유사하였다. 관해의 정도는 신조직 검사 소견과⁸⁾ 신부전 유무에¹⁵⁾ 따라 차이가 있으며 Mok 등⁸⁾에 의하면 치료 1년 이내 관해 유무는 말기 신부

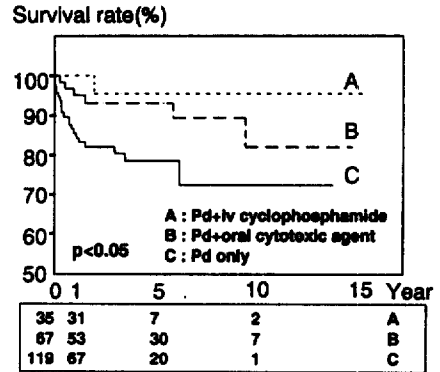


Fig. 3. Survival curve according to treatment modality.

Table 10. The Result of Multivariate Analysis for Patients' Survival

Variable	Wald	p	Exp (B)	C.I. of low	Exp(B) high
Treatment modality	8.01	0.02			
PD+oral*	4.76	0.03	0.36	0.14	0.90
PD+iv*	4.07	0.04	0.13	0.02	0.94
Renal failure	—	0.06	—	—	—
Sex	—	0.06	—	—	—
Age	—	0.78	—	—	—

*PD+oral: Prednisolone and oral cytotoxic agent therapy, PD+iv: prednisolone and cyclophosphamide pulse therapy

전으로의 진행과 관련된 예후 인자이었다. 본 보고에서도 관해가 온 환자군이 관해가 없었던 환자군 보다 말기 신부전으로 진행되는 경향이 낮게 조사되었다.

본 보고의 사망률은 12.7%로 Neumann 등¹³⁾, Shayakul 등⁵⁾의 보고와 GISNEL¹¹⁾의 연구 결과인 11.1-15.6%와 유사하였다. Wallace 등¹⁷⁾과 Karsh 등¹⁸⁾은 1980년대 초기에 낭창성 신염의 사망원인 중 가장 흔한 것은 감염과 요독증이라고 보고하였으나 최근에는 요독증에 의한 사망 원인은 감소하고 있는 추세이며^{13, 18)} 장기간 추적된 환자에서 심혈관계 합병증에 의한 사망이 증가하는 추세이다^{13, 19)}. 이는 스테로이드에 의하여 혈중 지질 농도 증가, 혈압의 상승 및 혈당의 증가 등, 심혈관계 위험 인자가 증가함으로 유추할 수 있다¹³⁾. 본 보고에서 가장 흔한 사망 원인은 감염이었고 요독증에 의한 사망은 드물었으며 심혈관계에 의한 사망이라 추정되는 급사 1예가 있었다.

지난 40년간 낭창성 신염 환자의 예후는 지속적인 호전을 보였다. 저용량의 스테로이드만을 사용한 1950년대 초기에는 5년 생존율 거의 기대할 수 없었으나²⁰⁾, 1970년대에는 세포 독성 약물과 새로운 항고혈압제 및 항생제의 사용으로 60-80%의 5년 생존율을 기대하게 되었으며 1990년대에는 80% 이상으로^{13, 18)} 보고되고 있다. 본 연구의 5년 생존율은 86.2%로 Bono 등⁷⁾의 84%와 유사하였고 Neumann 등¹³⁾의 97% 보다는 낮았다. Neumann 등¹³⁾의 보고에서 생존율이 높은 것은 대상 환자가 1980년 이후에 진단된 환자였고 신조직 검사상 증식성 신염 환자 대부분에게 고용량의 스테로이드와 세포 독성 약물이 사용되었기 때문이라 생각된다.

낭창성 신염 환자의 사망과 관련된 예후 인자에 대한 다양한 연구가 시행되었으나 각 보고마다 다소의 이견을 보이고 있다.

연령에 대한 연구 중 Esdaile 등¹²⁾은 진단시 연령이 적은 환자가 신부전에 의한 사망률이 높다고 하였으나 상반되는 연구 결과도 있다²¹⁾. Esdaile 등¹²⁾은 연령이 적은 환자에서 단백뇨 양이 많고 혈청 크레아티닌이 높아 신부전에 의한 사망이 많았다고 보고하였으나 본 연구에서는 연령에 따른 혈압, 혈청 크레아티닌 농도 및 24시간 단백뇨 양의 차이가 없었으며 사망률의 차이도 없었다. 본 연구에서 50세 이상의 고령 환자는 8명으로 빈도가 적어 고령에 따른 사망률의 차이는 비교하기 어려웠다.

Shayakul 등⁵⁾은 569명의 신염 환자에 대한 후향적 연구에서 혈압이 160/90mmHg 이상인 경우를 고혈압으로 정의하고 사망과 관련된 독립적인 예후 인자로 보고하였으나 Appel 등²²⁾은 고혈압은 신염 환자의 사망과는 관련이 없다고 보고하였다. 본 연구에서는 고혈압의 진단 기준을 140/90mmHg 이상으로 정의한 경우 사망과는 관련이 없었다. 그러나 진단시의 고혈압이 초기의 심한 증식성 신염 혹은 다른 인자에 의하여 유발되고 이러한 병변이 세포 독성 약물과 스테로이드에 의하여 효과적으로 조절되어 고혈압이 조절되었다면 진단시 고혈압 자체가 사망에 미치는 효과는 상쇄될 수 있으리라 생각되며²²⁾ 여타 신염 환자와 유사하게 고혈압의 조절은 낭창성 신염 환자에서도 여전히 중요하리라 생각된다.

심한 단백뇨는 여러 연구 결과 신염 환자의 사망과 관련된 예후 인자로 보고되었으나^{12, 17, 22, 23)} 관련이 없

다는 보고도 있다⁵⁾. 본 연구에서는 신증후군의 생존율은 신증후군이 아닌 환자와 차이가 없었다. 그러나 신증후군 환자 중 신염이 완전 관해된 환자를 제외하고 지속적으로 단백뇨가 배출되는 환자는 진단시 신증후군이 없었던 환자에 비하여 사망률이 높았다. 그러므로 치료에 반응하지 않고 지속되는 신증후군인 경우에는 환자의 사망과 깊은 관련이 있으리라 생각된다.

낭창성 신염에서 신부전은 여러 연구에서 사망과 관련된 예후 인자로 보고되었다^{5, 17, 23)}. Shayakul 등의⁵⁾ 보고에서는 진단시 신부전의 빈도가 41.3%로 다른 연구 결과 보다 많았으므로 신부전이 환자의 사망에 미치는 영향이, 진단이 늦어짐으로써 발생하는 이차적인 현상일 수도 있었다. 그러나 본 연구에서는 신부전의 환자의 빈도는 21.6%로 다른 보고의 24-25%¹⁰⁻¹²⁾과 유사하였고 신부전이 없는 환자와 비교하여 진단까지 기간의 차이가 없었으나 사망률이 높았다. 특히 신부전 환자 중 혈청 크레아티닌의 호전이 없는 환자에서 사망률은 더욱 높았다. 신부전이 환자의 사망과 관련이 없었다고 보고한 Appel 등²²⁾의 연구에서는 진단시 혈청 크레아티닌이 1.5mg/dL 이상인 환자의 수가 불충분하였다.

많은 연구에서 미만성 증식성 신염 환자에서 사망률이 높음을 보고하고 있다^{5, 12)}. 본 연구에서는 병리학적 소견이 WHO class III, IV, IV+V인 환자에서 사망률이 다소 높았으나 통계적 의의는 없었다. 대상 환자 중 비증식성 신염 환자 보다 증식성 신염 환자가 세포 독성 약제로 치료받은 경우가 많았으며 세포 독성 약물을 사용한 환자는 스테로이드 단독으로 치료한 경우 보다 사망한 환자수가 적었으므로 치료 방법에 의하여 병리 소견에 따른 사망률의 차이가 상쇄되어 나타났을 가능성이 있다. 실제로 세포 독성 약물 치료를 시행하지 않은 증식성 신염 환자와 비증식성 신염 환자의 사망률을 비교하는 경우 증식성 신염의 환자의 사망률이 높았다.

낭창성 신염의 치료에서 세포 독성 약물의 도입은 항생제, 항고혈압제와 더불어 신기능 보존과 생존율의 향상을 가져왔다. NIH 연구 결과²⁴⁾ 세포 독성 약물을 사용하는 경우 스테로이드 단독으로 치료하는 경우보다 사구체 위축과 경화의 빈도가 적었으며 말기 신부전으로 진행되는 빈도가 적었다^{25, 26)}. 고용량의 스테로이드를 한달에 한번씩 정주하는 치료 방법은 cyclophosphamide 정주 요법에 비하여 신기능 보존이

어려웠으며²⁷⁾ 스테로이드와 cyclophosphamide 정주 요법을 병행하는 경우 cyclophosphamide 정주 요법에 비하여 신염의 관해가 많았고 재발이 적은 경향을 보였다²⁸⁾. Cyclophosphamide 정주 요법의 기간에 대한 확립된 견해는 아직 없으나 Austin 등²⁷⁾은 2년간 정주하는 요법이 6개월 정주 요법에 비하여 신기능 보존 효과는 차이가 없었으나 신염의 재발이 적음을 관찰하였고 6개월 이상의 정주 요법을 권고하였다. 그러나 낭창성 신염의 병리학적 소견이 경미하고 신기능이 정상인 경우 초기의 적극적인 치료가 신기능의 보존에 도움이 되지는 않으며 순수한 막성 신염인 경우 세포 독성 약물의 사용에 대하여 일치된 소견은 없다¹⁹⁾. 본 보고에서는 46.2%의 환자가 세포 독성 약물 치료를 받았으며 15.8%의 환자가 3회 이상의 cyclophosphamide 정주 요법을 시행 받았다. Cyclophosphamide 정주 요법을 시행 받은 환자가 스테로이드 단독 요법으로 치료받은 환자 보다 진단시 단백뇨 양이 많았고 병리학적으로 증식성 신염이 많았으나 오히려 사망한 환자가 적어 기존의 보고와 유사한 소견을 보였다. 그러나 cyclophosphamide 정주 요법은 비교적 최근에 시행되었으므로 스테로이드 단독으로 치료받은 환자와 cyclophosphamide 정주 요법으로 치료받은 환자의 진단 시기는 차이가 있다. Bono 등⁷⁾은 1963년에서 1975년 사이에 진단된 환자 보다 1976년에서 1986년 사이에 진단된 환자의 생존율이 높다고 보고하였고 Appel 등²²⁾도 환자의 사망과 관련된 예후 인자로 진단 시점이 중요함을 보고하였다. 그러므로 본 연구 결과 관찰된 치료 방법에 따른 사망률의 차이는 전반적인 의료 수준의 향상에 의한 생존율 개선 효과가 내재되어 있을 가능성이 있으며, 전체 환자의 추적기간이 길지 않아 장기간에 걸친 치료 효과의 판정에는 어려움이 있다.

낭창성 신염을 치료하는 경우가 치료하지 않는 경우에 비하여 루프스에 의한 합병증을 감소시킬 수 있으며⁷⁾ 치료한 환자의 약 50%에서 합병증을 경험한다고 알려져 있다¹⁹⁾. 가장 많은 합병증은 감염으로 대상 포진에 의한 감염이 많은 빈도를 차지하며^{6, 7, 29)}. 세포 독성 약물에 의한 출혈성 방광염과 악성 종양은 그 빈도가 적은 것으로 알려져 있다³¹⁾. 본 보고에서는 55.2%의 환자에서 합병증이 관찰되었고 경구 세포 독성 약물과 스테로이드 병합 요법을 한 경우에 가장 많았다. 감염이 가장 많은 빈도를 차지하였고 이중 바

이러스, 특히 대상 포진 바이러스에 의한 감염이 많았으며 악성 종양은 자궁경부암 1예가 있었고 출혈성 방광염은 없었다.

결론적으로 국내의 단일 의료 기관에서 진단된 낭창성 신염 환자들의 사망에 중요한 영향을 미치는 인자는 진단시 신기능의 정도와 치료 방법이었다. 특히 진단시 신부전 혹은 신증후군 있거나 병리학적 소견이 증식성 신염인 경우에도 세포 독성 약물과 스테로이드의 병합 치료로써 신염의 관해를 유도할 수 있었으며 관해가 되지 않은 환자는 높은 사망률을 보였다. 그러므로 위험 인자가 있는 낭창성 신염 환자는 치료 초기에 고용량의 스테로이드와 세포 독성 약물을 병합한 적극적인 치료가 필요하리라 생각된다.

= Abstract =

The Clinicopathologic Findings and Prognostic Factors Related to Death of Patients with Lupus Nephritis

Ho Jun Chin, M.D. and
Suhnggwon Kim, M.D., Ph.D.*

Department of Internal Medicine,
College of Medicine, Cheju National University, Cheju,
Seoul National University*, Seoul, Korea

Objectives: Of 339 patients with systemic lupus erythematosus(SLE) observed at Seoul National University Hospital in Seoul, 221 fulfilled criteria for lupus nephritis. We evaluated the clinicopathologic findings, outcomes and prognostic factors of patients' survival.

Methods: We searched computer system of our center using disease code for SLE from January 1973 to January 1995 and found 339 SLE patients among whom there were 221 definite lupus nephritis patients. We retrospectively reviewed medical records and investigated the influence of multiple prognostic factors on patients' survival using Cox hazard function analysis.

Results: Of 221 patients, 89.6% were female. The mean age of onset of SLE was 27.7 ± 10.4 years and the mean follow-up duration was 42.5 ± 40.2 months. The most frequent symptoms at diagnosis were skin manifestations. Hypertension was diagnosed in 21.7% of patients and 21.6% had serum creatinine greater than 1.4mg/dL. Overall, 37.7% were nephrotic. Renal biopsy performed on 159 patients showed the following World Health Organization Class distribution: Class I 1.3%, class II 8.8%, class III 6.3%, class IV 65.4%, class V 13.2%, class IV+V 5.0%. Remission

of nephritis was observed in 31.3% of patients. At the last follow-up period, there were 23 patients with deteriorated renal function among 168 patients and renal failure developed in 3.2%. Twenty eight patients died, primarily from infection, with 86.2% and 78.3% 5-year and 10-year survival rates, respectively. Initial presence of renal insufficiency (serum creatinine $\geq 1.4\text{mg/dL}$) and treatment with prednisolone only were most important in predicting patients' survival. Combination treatment of high dose prednisolone and cytotoxic drug (azathioprine, oral cyclophosphamide, or iv cyclophosphamide) appeared to be beneficial for nephritis. Treatment modality was only independent risk factor associated with lower survival probability.

Conclusion : The characteristics of our patients were not so different from those of others. Treatment modality and renal function were important predictors of fatality. Treatment with high dose prednisolone and cytotoxic drug improved the clinical outcome of lupus nephritis, as compared with prednisolone alone.

Key Words : Lupus nephritis, Renal insufficiency, Cytotoxic drug

참 고 문 헌

- 1) Wallace DJ, Hahn BH, Klippel JH, Lupus Nephritis. In: Wallace DJ, Hahn BH ed. DuBois' Lupus Erythematosus 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins p1054, 1997
- 2) Ponticelli C, Eucelli P, Moroni G, Gagnoli L, Bafni G, Pasquali S: Long Term Prognosis of Diffuse Lupus Nephritis. *Clin Nephrol* 28:263-267, 1987
- 3) Studenski D, Allen NB, Caldwell DS, Rice JR, Pjolissou RP: Survival in Systemic Lupus Erythematosus: A Multivariate Analysis of Demographic Factors. *Arthritis rheum* 30:1326-1331, 1987
- 4) 양진모, 이여민, 강숙영, 윤영석, 김호연, 방병기: 낭창성 신염환자의 임상 추적 관찰. *대한신장학회지* 7(3):323-328, 1988
- 5) Shayakul C, Leena O, Chirawong P, Nimmanit S, Parichatikanond P, Laohapand T, Vasuvattakul S, Vareesangthip K, Vanichakam S, Malasit P, MRCP, Nilwarangkur S: Lupus Nephritis in Thailand: Clinicopathologic Findings and Outcome in 569 Patients. *Am J Kidney Dis* 26(2):300-307, 1997
- 6) Bakir AA, Levy PS, Dunea G: The Prognosis of Lupus Nephritis in African-Americans: A Retrospective Analysis. *Am J Kidney Dis* 24(2):159-171, 1994
- 7) Bono L, Cameron JS, Hicks JA: The very long-term prognosis and complications of lupus nephritis and its treatment. *Q J Med* 92:211-218, 1999
- 8) Mok CC, Wong RWS, Lau CS: Lupus Nephritis in Southern Chinese Patients: Clinicopathologic Findings and Long-Term Outcome. *Am J Kidney Dis* 34(2):315-323, 1999
- 9) 김 원, 광재용, 이창환, 박성광, 강성귀: 루푸스 신염의 임상적 연구. *대한신장학회지* 12(4):588-597, 1993
- 10) Austin HA, III, Muenz LR, Joyce KM, Anthony TA, Kullick ME, Klippel JH, Decker JL, Balow JE: Prognostic Factors in Lupus Nephritis. *Am J Med* 75:382-391, 1983
- 11) GISNEL: Lupus Nephritis: Prognostic Factors and Probability of Maintaining Life-Supporting Renal Function 10 Years After the Diagnosis. *Am J Kidney Dis* 19(5):473-479, 1992
- 12) Esdaile JM, Levinton C, Federgreen W, Hayslett JP, Kashgarian M: The Clinical and Renal Biopsy Predictors of Long-Term Outcome in Lupus Nephritis: A Study of 87 Patients and Review of the Literature. *Q J Med* 269:779-833, 1989
- 13) Neumann K, Wallace DJ, Azen C, Nessim S, Fichman M, Metzger AL, Klinenberg JR: Lupus in the 1980s: III. Influence of Clinical Variables, Biopsy, and Treatment on the Outcome in 150 Patients With Lupus Nephritis Seen at a Single Center. *Semin Arthritis Rheum* 25(1):47-55, 1995
- 14) Ward MM, Studenski S: Clinical Prognostic Factors in Lupus Nephritis. *Arch Intern Med* 152: 2082-2088, 1992
- 15) Levey AS, Lan SP, Corwin HL, Kasinath BS, Lachin J, Neilson EG, Hunsicker LG, Lewis EJ, LNCSG: Progression and Remission of Renal Disease in the Lupus Nephritis Collaborative Study. *Ann Intern Med* 116:114-123, 1992
- 16) 정동균, 이호영, 함영환, 김미림, 최규현, 한대석: 낭창성 신염 환자에서 단백뇨의 임상적의의. *대한신장학회지* 7(2):329-337, 1988
- 17) Wallace DJ, Podell TE, Weiner JM, Cox ME, Kinerberg JR, Forouzesh S, Dubois EL: Lupus Nephritis: Experience with 230 patients in a private practice from 1950 to 1980. *Am J Med* 72: 209-220, 1982
- 18) Karsh J, Klippel JH, Balow JE, Decker TL: Mortality in lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 22: 764-769, 1979
- 19) Cameron JS: Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol* 10:413-424, 1999
- 20) Dubois EL, Commons RR, Starr P, Stein CS Jr, Morrison R: Corticotropin and cortisone treatment for systemic lupus erythematosus. *JAMA* 149:

- 995-1002, 1952
- 21) Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J: Mortality Studies in Systemic Lupus Erythematosus. Results from a Single Center. II. Predictor Variables for Mortality. *J Rheumatol* 22: 1265-1270, 1995
 - 22) Appel GB, Cohen DJ, Pirani CL, Meltzer JI, Estes D: Long-Term Follow-Up of Patients with Lupus Nephritis. *Am J Med* 83:877-885, 1987
 - 23) Glinzler EM, Diamond HS, Weine M, Schlesinger M, Fries JF, Wasner C, Medsger TA, Jr, Ziegler G, Klippel JH, Hadler NM, Albert DA, Hess EV, Spencer-Green G, Grayzel A, Worth D, Hahn BH, Barnett EV: A Multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25:601-611, 1982
 - 24) Balow JE, Austin HA III, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TT, Klippel JH, Steinberg AD, Plotz PH, Decker JL: Effect of treatment on the evolution of renal abnormalities in lupus nephritis. *N Engl J Med* 311:491-495, 1984
 - 25) Austin HA III, Klippel JH, Balow JE, LE Riche N, Steinberg AD, Plotz PH, Decker JL: Therapy of lupus nephritis: Controlled trial of prednisolone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 314:614-619, 1986
 - 26) Steinberg AD, Steinberg SC: Long-Term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisolone only. *Arthritis Rheum* 34:945-950, 1991
 - 27) Austin HA III, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE: Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: Contributions of clinical and histologic data. *Kidney Int* 45:544-550, 1994
 - 28) Gourley MF, Austin HA III, Scott D, Yarboro CH, Vaughan EM, Muir J, Boumpas DT, Klippel JH, Balow JE, Steinberg AD: Methylprednisolone and Cyclophosphamide, Alone or in Combination, in Patients with Lupus Nephritis: A Randomized, Controlled Trial. *Ann Intern Med* 125(7):549-557, 1996
 - 29) Dooley MA, Hogan S, Jennette C, Falk R: Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: Poor renal survival in black Americans. *Kidney Int* 51:1188-1195, 1997
 - 30) Boumpas DT, Austin HA III, Vaughan EM, Yarboro CH, Klippel JH, Balow JE: Risk of sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus treated with intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med* 119: 366-369, 1993
 - 31) 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* 42(2):71-78, 1994