

루푸스신염의 병리학적 및 임상 경과에 대한 검색

서울대학교 의과대학 병리학교실

유 종 우 · 이 현 순

Histopathologic Analysis of the Repeated Renal Biopsies in the Course of Lupus Nephropathy

Chong Woo Yoo, M.D. and Hyun Soon Lee, M.D.

Department of Pathology, Seoul National University College of Medicine

Lupus nephropathy shows a variable clinical course including remission, relapse and progression to renal failure. To examine the clinical or morphological parameters which might be related to the progression of lupus nephropathy, we have analyzed renal biopsies of 19 patients (M : F=5 : 14), who underwent repeated renal biopsies by morphology and morphometry. The average age of the patients was 22.8 ± 9.0 years. The mean interval between two biopsies was 34.5 ± 13.3 months. The first renal biopsies of these patients were diagnosed with WHO class IV (74%), class II (11%), class I (5%), class III (5%), and class V (5%). According to the clinical data the patients were divided into 3 groups, static, relapsing and progressive. At the time of the first biopsies, the amount of proteinuria in both the static and relapsing groups was significantly higher than that in the progressive group ($P < 0.05$). The volume density of the renal cortical interstitium of the first biopsies in the progressive group was significantly greater than that in the static and relapsing groups ($0.14 \pm 0.07 \mu\text{m}^3/\mu\text{m}^3$ vs. $0.05 \pm 0.02 \mu\text{m}^3/\mu\text{m}^3$, $P < 0.05$; $0.14 \pm 0.07 \mu\text{m}^3/\mu\text{m}^3$ vs. $0.05 \pm 0.04 \mu\text{m}^3/\mu\text{m}^3$, $P < 0.05$). The activity index of the second biopsies in the relapsing group was significantly higher than that in the static group (2.7 ± 0.6 vs 1.2 ± 1.0 , $P < 0.05$). In the progressive group, the percentage of glomeruli with global sclerosis and the volume density of the renal cortical interstitium in the second biopsies was elevated over the first biopsies ($P < 0.05$). Half of the patients in the static and relapsing groups underwent a morphologic transformation on the second biopsy. However, of the 7 patients in the progressive group, only one showed a transformation from WHO class IV to class III, suggesting that the transformation is not related to the progression of lupus nephropathy. These results suggest that interstitial expansion and heavy proteinuria at the time of the first renal biopsy may bode for poor prognosis in lupus nephropathy. Furthermore, they suggest that an increased histologic activity index could be related to the

접 수: 1996년 11월 5일, 게재승인: 1997년 4월 15일

주 소: 서울시 종로구 연건동 28, 우편번호 110-799

서울대학교 의과대학 병리학교실, 이현순

*이 연구는 서울대학교병원 1995년도 지정연구비의 보조로 이루어짐.

relapse of the disease. (Korean J Pathol 1997; 31: 436~445)

Key Words: Lupus nephropathy, Repeated renal biopsies, Histologic activity, Interstitial fibrosis, Proteinuria

서 론

전신성 홍반성루푸스(systemic lupus erythematosus, SLE)는 전신을 침범하는 자가면역 질환으로서 만성적인 면역복합체의 형성과 조직 침착을 특징으로 하며 호전과 재발을 반복하는 양상을 보인다¹. 이 질환이 신장을 침범하여 증상을 나타내는 경우는 전체 환자의 약 40~75% 정도로서 경미한 요침사의 변화로부터 급성 신염과 신부전에 이르기까지 다양하나², 조직학적으로는 거의 모든 환자에서 사구체 내의 병변이 확인된다¹. 스테로이드와 면역억제제의 도입으로 치료 효과가 많이 향상되었음에도 불구하고, 루푸스신염은 SLE를 가진 환자의 예후를 좌우하는 중요한 인자로서 패혈증과 더불어 이들 환자의 가장 흔한 사망 원인의 하나이다^{3,4}.

루푸스신염은 대표적인 면역복합체 신염으로서, 광학현미경 검사에서는 정상으로 보이나 면역형광 현미경 또는 전자현미경 검사상 경미한 면역복합체의 침착물이 사구체의 메산지움에 나타나는 변화로부터 심한 증식성 또는 반월체성 사구체신염에 이르기까지 다양한 조직학적 양상을 보인다⁵. 따라서 여러 가지의 병리조직학적 분류의 방법이 제시되었으나 1975년 발표된 국제보건기구(World Health Organization, WHO)의 분류가 널리 쓰이고 있다^{6,7}. WHO 분류에 의한 등급은 임상 소견과 무관하게 가장 중요한 예후 인자로 확인되었으며⁸, 미만성 증식형(WHO class IV)을 보이는 환자에서 예후가 가장 나쁜 것으로 알려져 있다^{9,10}.

일부의 반대 의견에도 불구하고¹¹ 지난 30여년간의 연구 결과를 토대로 신장 생검은 루푸스신염의 예후와 치료 방침의 결정에 중요한 정보를 제공하는 것으로 생각된다^{2,4}. 특히 반복적인 신생검을 통하여 루푸스신염의 자연 경과와 치료 효과를 이해하기 위한 많은 시도가 이루어진 바, 대부분 WHO

등급이 어떻게 변화되는가를 살펴보고 조직학적 소견과 임상적 소견과의 연관성을 밝히는 연구 보고를 하고 있다^{8,9,12~25}. SLE의 치료에 면역억제제가 본격적으로 도입되기 전에는 첫 신생검 당시의 조직학적 소견이 예후와 직결되며^{26,27}, 재생검을 하더라도 조직학적 등급의 변화는 비교적 드물고²⁷, 병변이 보다 더 심한 방향으로 진행된다고까지 보고되었다^{8,13,14}. 그러나 SLE에 대한 치료 방법이 개선됨에 따라 첫 생검 당시 관찰되는 WHO 등급이 예후를 결정짓는 요인은 아니며^{28~30}, 재생검시의 WHO 등급이 첫 생검 때의 그것보다도 좋은 방향으로 변화한다는 보고가 나타나게 되었다^{16,17,19,20,23,25,31}.

그러나 이상의 연구들은 치료에 따른 WHO 등급의 변화만을 너무 강조한 나머지, 실제로 루푸스신염 환자에서 가장 문제가 되는 재발 및 신기능의 악화에 영향을 미치는 임상 및 병리 조직학적 인자에 대해서는 거의 주의를 기울이지 않았다. 이에 저자들은 첫 생검후 지속적인 요검사의 이상을 보이거나 단백뇨가 소실 후 재발되었거나 또는 신기능이 악화되어 추적 신생검을 시행한 19예의 루푸스신염 환자를 대상으로 하여 이들의 임상 진행 경로와 연관된 형태학적 및 임상적 특징을 조사함으로써 만성적인 루푸스신염의 재발과 진행에 관여하는 병리학적 지표를 찾아 내려고 하였다.

재료 및 방법

1. 환 자

1988년 1월부터 1995년 4월까지 서울대학교병원 병리과에 신장 조직의 병리학적 검사가 의뢰된 루푸스신염 환자 중에서 두번 이상 신생검을 시행한 24예의 환자 중 재생검 당시 완전히 단백뇨가 소실된 5예를 제외한 19예를 대상으로 하였다. SLE의 임상적인 진단은 malar rash, discoid rash, 피부의 광과민성, 구강의 궤양, 관절염, 장막염, 신경학적, 신

장학적, 혈액학적 및 면역학적 이상의 존재, 그리고 항핵항체(antinuclear antibody)의 유무에 따라서 이 가운데 시기에 관계없이 4개 이상의 소견을 보인 경우에 가능하였다³². 이들 각각의 환자에서 연령, 성별, 두 생검간의 시간 차이, 그리고 혈압, 혈청의 총 단백질, 알부민, 요질소, 크레아티닌 및 보체등의 농도, 항DNA 항체치, 항핵항체의 유무, 요침사의 정도, 24시간 뇨단백양과 크레아티닌 청소율 등의 임상 검사치와 치료 방법 등을 조사하였다. 생검 당시의 수축기와 이완기 혈압이 각각 140 mmHg와 90 mmHg 이상인 경우를 고혈압으로 정의하였고, 24시간 뇨단백양이 3.5 gm 이상인 경우를 신증후군범위의 단백뇨로 간주하였다. 신기능이상은 혈청 크레아티닌 농도가 1.5 mg/dl 이상인 경우를 기준으로 하였다.

첫 생검 이후의 질병의 경과 및 추적 생검을 시행한 당시의 임상 소견에 따라 환자들을 세 군으로 나누었다. 제 1군은 지속적 소변 이상군으로서, 첫 생검으로 진단받은 후에 임상적인 증상이나 검사 수치가 더 이상 악화되지는 않았으나 지속적인 단백뇨나 혈뇨를 보이는 경우이다. 제 2군은 단백뇨 재발군으로서, 첫 생검으로 진단받은 후 임상적인 증상이나 요검사 소견이 거의 정상에 가깝게 호전되었다가 재생검 당시 하루 1그램 이상의 단백뇨가 다시 나타나는 경우로 정의하였다. 제 3군은 신기능 악화군으로서, 첫 생검후부터 서서히 진행되는 임상 경로를 밟아 재생검 당시 혈청 크레아티닌 농도가 1.5 mg/dl 이상이거나 크레아티닌 청소율이 60 ml/min/1.73 m² 이하로 감소한 환자를 포함하였다.

2. 병리조직학적 검색

신생검 조직은 생검 즉시 삼분되어 광학현미경, 전자현미경 및 면역형광현미경적 검사가 시행되었다.

1) 광학현미경적 검색: 광학현미경용 조직을 쟈커 용액에서 2시간 고정하고 수돗물로 수세한 후 알코올로 단계적인 탈수과정을 거쳐 파라핀에 포매하여 2.5 μ m의 두께로 연속 박절하고 hematoxylin-eosin (H&E) 염색과 periodic acid-Schiff(PAS) 염색을 시행하였다. 침생검 검체에서 관찰되는 모든 사구체의 수를 기록하여 그 가운데서 반월체의 형성, 분절성 경화증 및 전경화증이 관찰되는 사구체의 비를 백분율(%)로 표시하였다. 루푸스신염의 활성화도 지수는

광학현미경적 소견중 메산지움의 과세포성, 모세혈관내의 침착물, 사구체 내의 다형핵백혈구의 수, 핵붕괴의 정도, 국소성 또는 섬유소성 괴사와 세포성 반월체의 정도에 따라 0에서 4+까지 등급을 정하였다^{33,34}.

2) 전자현미경적 검색: 전자현미경용 조직은 glutaraldehyde에 고정한 후 1% osmium tetroxide에서 후고정한 다음 epon으로 포매하였다. 포매된 조직에서 1 μ m 두께의 절편을 얻고 1% toluidine blue로 염색한 후 경화성 변화가 없고 절단면이 중심부를 통과하는 신사구체를 선택하여 LKB ultramicrotome을 이용한 초미세박절을 얻었다. 이것을 uranyl acetate와 lead citrate로 염색한 다음 Hitachi 투과전자현미경으로 관찰하였다. 전자현미경 상에서 나타나는 침착물의 위치에 따라 메산지움(mesangial), 내피하(subendothelial), 외피하(subepithelial) 침착물로 구분하였고 침착물의 정도에 따라 0에서 3+까지 등급을 나누었다.

3) 면역형광현미경적 검색: 생검된 조직의 일부를 액체질소를 사용하여 동결후 동결절편박절기로 3~4 μ m 두께로 박절하였다. 5분간 아세톤으로 고정후 사람의 IgG, IgA, IgM, C3, C4, C1q 및 fibrinogen에 대한 항체에 fluorescein isothiocyanate(FITC)가 부착된 면역형광항체(Dako Corporation, Santa Barbara, CA)로 염색하여 형광현미경을 이용하여 관찰하였다. 면역형광성은 0에서 4+까지 등급을 매겨 표기하였고 사구체에서 형광이 나타나는 위치를 메산지움과 주변부로 구별하여 표시하였다.

4) 병리조직학적 지표: 병리학적 진단은 위의 검사 결과와 전자현미경 및 면역형광현미경적 소견을 통합하여 WHO 분류법^{6,7}에 따라서 class I에서 class V까지 등급을 분류하였다. 즉 조직학적으로 정상이면서 면역침착물이 없는 경우를 class I, 메산지움에만 국한된 침착물이 존재하나 세포 증식이 없는 경우를 class IIA, 메산지움에 면역침착물이 존재하고 세포증식도 있으면 IIB, 내피하의 침착물이 존재하면서 메산지움과 주변부의 세포 증식을 보이는 사구체가 전체의 50% 이하인 국소성 증식형 사구체신염을 class III, class III의 병변을 보이는 사구체가 50% 이상인 미만성 증식형 사구체신염을 class IV, 그리고 과량의 외피하 침착물이 특징인 막성 사구체신염을 class V로 정하였다.

신피질의 간질용적비(volume density of renal cortical

interstitium, Vv(int/cortex)]는 광학현미경 상에서 보이는 신피질 면적에 대한 간질의 면적 비로 정의하였다. 각 표본에 대하여 400배 시야에서 대안렌즈에 부착된 100점 분할 분획자를 이용하여 무작위로 10 시야에서 계측을 시행하였다. 신사구체, 세뇨관, 간질 사이의 모세혈관 등은 계측에서 제외하고 간질만을 포함시켜, 피질부의 간질에 떨어지는 점의 갯수(Pi)를 구하고 이를 시야 전체의 점의 갯수에 대한 비율로 표시하여 간질용적비를 구하였다.

$$Vv(int/cortex) = \frac{\sum Pi}{100 \times 10} (\mu m^3/\mu m^3)$$

3. 통계적 방법

각 환자군 내에서의 임상검사치 및 형태학적 계측치들의 변화는 Wilcoxon's signed-rank test를 사용하여 검증하였고, 환자군들 간의 임상검사치 및 형태학적 계측치들의 비교는 Wilcoxon's rank sum test와 ANOVA를 사용하였다. 결과는 평균치(mean)±표준편차(SD)로 표시하였으며 P-value가 0.05 이하인 경우를 의미있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 임상 소견

추적 신생검을 시행한 19명의 루푸스신염 환자들에서 첫생검 당시의 연령 분포는 10세에서 40세 사이로 평균 연령이 23±9세였고 남녀 비율은 5:14로 여성이 많았으며, 첫 생검과 추적 생검 사이의 기간은 8개월에서 58개월까지 평균 35±13개월이었다. 첫 생검시 2명의 환자가 고혈압을 보였고 재생검시에는 8명이 고혈압으로 진단되었다. 신증후군범위의 단백뇨는 첫 생검시 8명이었고, 재생검시는 4명이었다. 신기능이상에 해당되는 혈청 크레아티닌 농도의 상승을 보이는 경우는 첫 생검시 5명이었고, 재생검시도 5명으로 모두 신기능 악화군에 포함되어 있었다. 전체 환자를 대상으로 두 생검 당시의 임상 검사 수치들을 비교한 결과, 재생검시 수축기의 혈압이 유의하게 높아졌고 항 DNA항체치가 유의하게 낮아진 것으로 나타났으며 다른 항목의 변화는 의미가 없는 것으로 판단되었다.

이들 환자들을 세 군으로 나누어 그 임상상을 살펴보면 신기능 악화군에서 첫 생검시의 단백뇨 양은 5.8±2.2 g/day로 다른 두 군에 비하여 유의하게

Table 1. Clinical characteristics of patients with lupus nephropathy at initial and repeated biopsies

Clinical characteristics	Static(n=6)		Relapsing(n=6)		Progressive(n=7)	
	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd
Age at 1st biopsy(yr)	24.1 ± 9.6		18.1 ± 7.1		25.9 ± 9.5	
Male : Female	0 : 6		2 : 4		3 : 4	
Interval between 2 biopsies(mo)	32.7 ± 16.3		44.5 ± 3.9		27.6 ± 11.6	
Blood pressure(mmHg)						
systolic	118 ± 15	128 ± 10 ^a	116 ± 5	125 ± 9 ^a	118 ± 19 ^c	143 ± 8
diastolic	80 ± 13	85 ± 12	78 ± 8	85 ± 11	80 ± 12	92 ± 10
Serum creatinine(mg/dl)	0.77 ± 0.08	0.77 ± 0.12 ^a	1.46 ± 0.64	0.88 ± 0.17 ^a	1.22 ± 0.79	2.68 ± 0.79
Serum albumin(g/dl)	2.63 ± 0.82	3.05 ± 0.82	3.10 ± 1.32	3.12 ± 0.99	2.09 ± 0.32	2.09 ± 0.30
Urine protein(g/24hr)	2.52 ± 1.67 ^b	1.52 ± 1.24	1.58 ± 1.51 ^b	4.84 ± 3.69	5.81 ± 2.22	3.68 ± 3.19
Creatinine clearance (ml/min)	71.2 ± 13.6	101.0 ± 27.6 ^a	57.4 ± 21.7	70.4 ± 17.4	65.9 ± 43.6	35.9 ± 19.1

Values are mean ± SD.

^a P<0.05 vs. progressive group, 2nd biopsy

^b P<0.05 vs. progressive group, 1st biopsy

^c P<0.05 vs. 2nd biopsy

Table 2. Transformation of WHO classes on repeated biopsy

Patients groups	Number of patients	Number of patients with transformation	Class on 1st biopsy					Class on 2nd biopsy				
			I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V
Static	6	3	1	1	-	4	-	-	1	-	4	1
Relapsing	6	3	-	1	1	4	-	-	-	1	5	-
Progressive	7	1	-	-	-	6	1	-	-	1	5	1
Total	19	7	1	2	1	14	1	0	1	2	14	2

Table 3. Morphologic characteristics of patients with lupus nephropathy at initial and repeated biopsies

Characteristics	Static(n=6)		Relapsing(n=6)		Progressive(n=7)	
	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd
Activity Index	1.2 ± 1.1	1.2 ± 1.0 ^a	1.3 ± 0.8	2.7 ± 0.6	2.2 ± 1.0	1.9 ± 0.6
% of glomeruli with sclerosis						
segmental	0.3 ± 0.8	2.5 ± 4.3	1.3 ± 2.1	3.7 ± 4.8	5.6 ± 7.9	10.4 ± 8.6
global	2.3 ± 5.2	6.5 ± 10.1 ^b	7.3 ± 14.2	9.5 ± 9.1 ^b	2.6 ± 6.0 ^d	39.6 ± 26.8
Volume density of cortical interstitium	0.05 ± 0.02 ^c	0.05 ± 0.03 ^b	0.05 ± 0.04 ^c	0.15 ± 0.10	0.14 ± 0.07 ^d	0.25 ± 0.10

Values are mean ± SD.

^a P < 0.05, vs. relapsing group, 2nd biopsy

^b P < 0.05, vs. progressive group, 2nd biopsy

^c P < 0.05, vs. progressive group, 1st biopsy

^d P < 0.05, vs. 2nd biopsy

높았다(p < 0.05). 또한 신기능 악화군은 재생검시에 수축기 혈압 및 혈청의 크레아티닌 농도가 다른 두 군에 비하여 유의하게 높았고(p < 0.05), 알부민의 농도 및 크레아티닌 청소율은 단백뇨 재발군 및 지속적 소변 이상군 각각에 대해 유의하게 떨어져 있었다(p < 0.05)(Table 1). 또한 환자군 별로 두 생검 사이의 임상상을 비교한 결과 신기능 악화군에서 수축기 혈압이 첫 생검 때에 비해 재생검 시에 유의하게 높아진 것이 관찰되었다(118 ± 19 vs. 143 ± 8 mmHg, p < 0.05)(Table 1).

2. WHO 등급의 변화

추적 생검시 WHO 등급의 변화는 19예의 전체 환자 중 7예(36%)에서 관찰되었다(Table 2). 등급의 변화가 없었던 12예 중 11예는 class IV 였으며 1예는

class V였다. 등급의 변화는 class I 1예가 class V로, class II 2예가 class IV로, class III 1예가 class IV로, 그리고 class IV 3예 가운데서 1예가 class II로, 2예가 class III로 변화함이 관찰되었다. 환자군별로 비교하였을 때 신기능 악화군의 7예 중 1예에서 WHO 등급의 변화가 관찰되어 타군에 비해 상대적으로 등급 변화의 빈도가 낮았으나 이는 통계학적으로 유의하지 않았다.

3. 형태학적 소견

신기능 악화군은 첫 생검시 6예에서 WHO class IV, 1예에서 WHO class V를 보인 바, 활성도 지수가 다른 두 군보다 높은 경향을 보였으나 통계적 의미는 없었다(Table 3, Fig. 1). 또한 첫 생검조직의 신피질의 간질용적비는 0.14 ± 0.07 μm³/μm³로서 0.05 ±

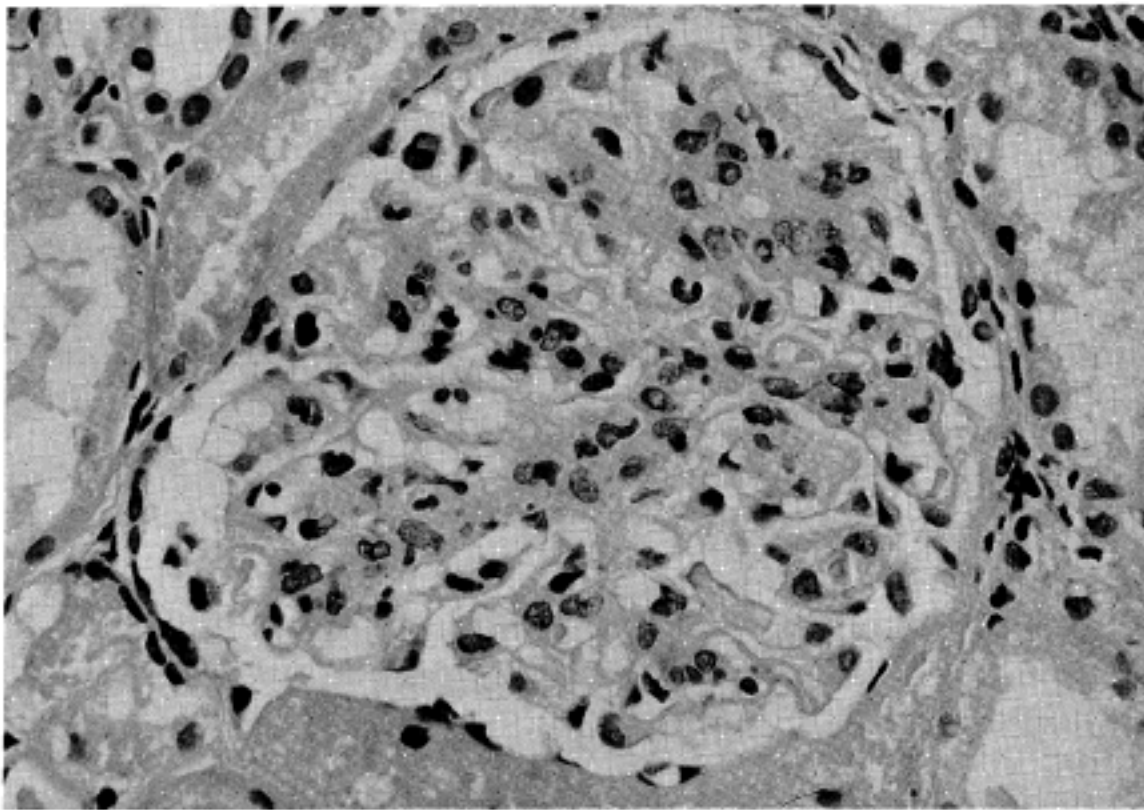


Fig 1. A glomerulus from a patient in the progressive group showing moderate mesangial cell proliferation and segmental loop necrosis with nuclear debris.

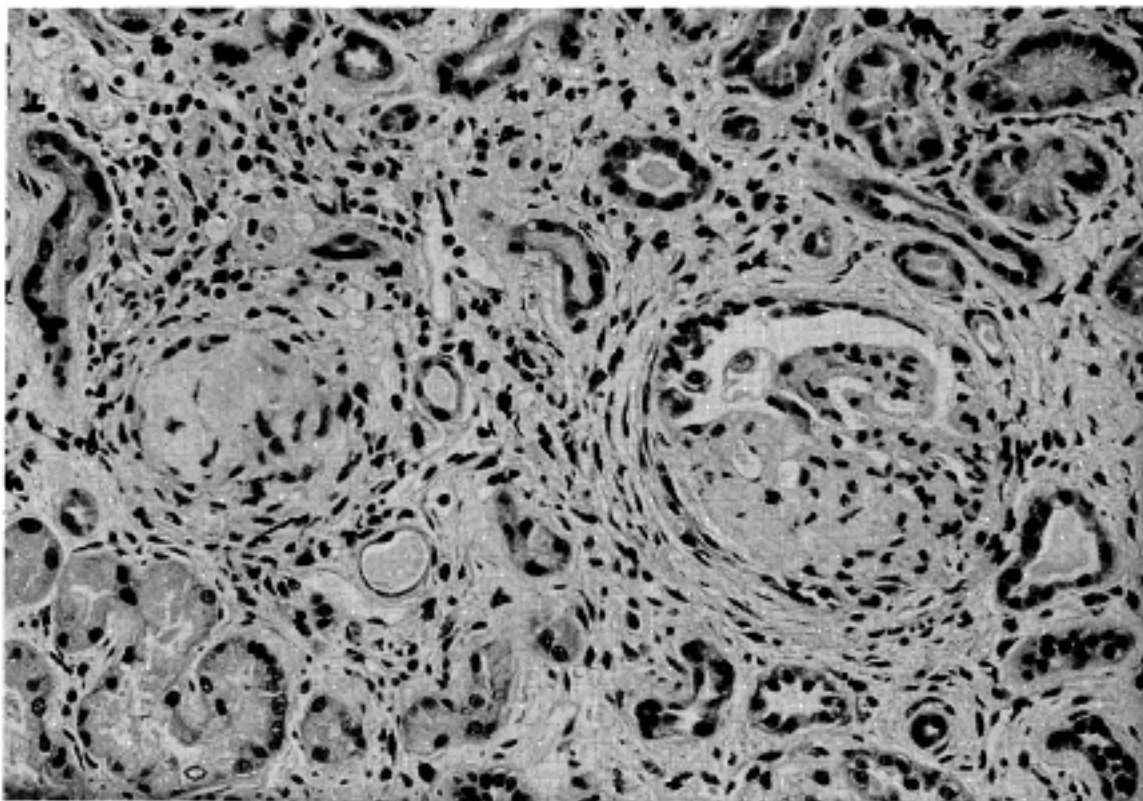


Fig 2. Second renal biopsy from the same patient of Fig 1, showing severe glomerulosclerosis, tubular atrophy, and interstitial fibrosis.

0.02 $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^3$ 와 $0.05 \pm 0.04 \mu\text{m}^3/\mu\text{m}^3$ 의 수치를 보이는 지속적 소변 이상균 및 단백뇨 재발군에 비해 유의하게 높았다($p < 0.05$). 단백뇨 재발군에서는 재생검조직의 활성화도 지수가 2.7 ± 0.6 으로 첫 생검조직의 1.3 ± 0.8 에 비해 증가하는 경향을 보였고($p > 0.05$), 특히 지속적 소변 이상균의 활성화도 지수보다 유의하게 높았다($p < 0.05$). 또한 재생검조직에서 경화증을 보이는 사구체의 비율은 신기능 악화군에서 50.0

$\pm 22.4\%$ 로써 다른 두 군에 비해 유의하게 증가하였다. 신피질의 간질용적비도 신기능 악화군에서 지속적 소변 이상균의 그것에 비해 유의하게 증가하였다($p < 0.05$). 환자군별로 두 생검 사이의 변화를 비교하였을 때, 신기능 악화군의 재생검조직에서 경화증을 보이는 사구체비와 신피질의 간질용적비가 첫 생검조직에 비해 유의하게 증가하였다($p < 0.05$) (Fig. 2). 그러나 나머지 두 환자군에서는 두 생검

사이에 유의한 형태적 차이가 관찰되지 않았다.

고 찰

신생검을 통한 루푸스신염의 진단에 있어 WHO 등급법^{6,7}은 서론에서 밝힌 바와 같은 실용성에도 불구하고 사구체의 병변만이 기준이 되었기 때문에 세뇨관, 간질, 그리고 혈관의 병변이 상대적으로 간과되었다는 한계를 지닌 것으로 평가된다³. 80년대에 들어서 신생검의 조직학적 소견에 대한 여러 가지의 반정량적인 형태학적 분석 가운데서 Austin 등²⁸이 제안한 활성화도 지수(activity index)와 만성도 지수(chronicity index)가 임상 소견과 연관성을 가지면서 예후와도 관련이 있는 것으로 알려졌다^{23,29,35,36,37}. 그러나, 이러한 지수들은 병변의 강도를 나타내는 가역적인 소견과 병변의 만성적 진행을 의미하는 비가역적 변화를 각각 반정량적인 방법으로 표시한 것으로, 병리 의사들간의 해석 차이가 커서 평가의 기준이 지나치게 주관적이라는 의견도 제시된 바 있다^{38,39}. 본 연구에서는 이러한 문제를 줄이기 위해 신피질의 간질용적비를 정량화하여 측정할 바 이 지수가 예후에 매우 중요한 인자임을 제시하므로써 루푸스신염의 예후에 있어 만성도 지수가 중요함을 간접적으로 지지하고 있다.

앞에서 언급한 바와 같이 루푸스신염에서 신장생검의 중요성이 널리 인정되었음에도 불구하고 반복적인 신생검을 통한 연구는 비교적 적은 편이었는데, 이는 신생검의 결과를 통하여 장기적인 예후를 추정하는 것이 가능한가에 대한 의구심 등이 원인이었다^{4,25}. 또한, 이들 연구마저도 WHO 등급의 변화를 위주로 수행되었기 때문에 임상적인 예후와 관련한 형태학적인 변화의 자세한 평가는 어려운 일이었다.

실제로 반복적인 신생검을 대상으로 한 연구들은 주로 WHO 등급의 변화 양상과 이와 유관한 임상적 및 형태학적 지표들을 조사하였고^{9,13,14,17,18,19,24}, 기존의 WHO 등급 이외에도 조직학적으로 다른 예후 결정 인자가 존재하는가를 살펴보았으며^{8,12,14,20,23}, 또한 치료 방법의 차이에 따른 조직학적 소견과 예후의 변화를 조사하는 것^{16,19} 등에 국한되어 있었다.

먼저 WHO 등급의 변화를 살펴 보면, Baldwin 등²⁷은 재생검시의 형태학적 변화가 10% 이내의 매우

적은 수에서 발견된다고 하였으며, 많은 연구자들이 사구체간질성 병변에서 국소성 증식형으로, 더 나아가 미만성 증식형 병변과 같은 보다 심한 방향으로 진행된다고 보고하였다^{9,13,14}. 그러나, 면역억제제와 같은 치료 방법의 개선으로 말미암아, WHO 등급의 변화는 보고자에 따라 10~55%의 환자에서 관찰되었고^{2,8,17,25,40}, 병변의 진행도 치료 효과에 따라서 호전되는 양상을 보인다는 연구 결과들이 주류를 이루게 되었다^{16,17,19,25}. 본 연구에서 WHO 등급의 변화는 36%에서 관찰되었으나 기존의 연구 결과와는 재생검의 목적 및 기준이 일치하지 않아 비교하기 곤란하였다. 또한 환자의 임상 경과에 따른 등급의 변화도 숫자가 작아서 그 의미를 찾기가 어려웠다.

그외 예후 결정인자에 대한 연구로는 실제로 WHO 등급이 소개되기 전에도 Duzovne 등¹²과 Zimmerman 등¹⁴이 전자현미경적 검색을 통하여 내피하 침착물의 정도가 심할수록 병변의 활성화도는 증가하며 나쁜 예후를 보이는 반면, 오래 생존하는 환자에서는 내피하 침착물은 소멸되고 외피하 침착물의 정도가 증가한다는 보고를 한 바 있다. Esdaile 등²⁵은 42예의 반복 신생검의 결과를 토대로 재생검시 관찰되는 전자현미경 상의 내피하 또는 사구체간질 침착물이 가장 강력한 예후 인자임을 주장하였다. 그러나 이들 면역침착물을 예후와 연관짓기 위해서는 보다 자세한 형태계측학적 연구가 따라야 한다고 생각된다.

반복 신생검을 통해 면역억제제가 조직학적 병변 및 예후에 주는 영향을 조사한 보고도 있다. Balow 등¹⁶은 면역억제제가 병변의 만성화에 따른 섬유화를 감소시켰기 때문에 환자의 예후는 좋아졌다고 주장하였고, Stamenkovic 등¹⁹도 반복 생검한 13예 가운데서 10예가 장기 추적 결과 정상적인 신기능을 보이는 것을 관찰하고 '체계적인 생검'과 즉각적인 치료의 중요성을 주장하였다. 이상에서 언급된 루푸스신염의 경과에 영향을 주는 조직학적 지표 외에도 본 연구에서는 단백뇨의 중요성이 관찰된 바, Zimmerman 등¹⁴도 조직학적 소견 상의 악화군에서 안정군에 비하여 첫 생검시 더 많은 단백뇨를 보인다고 보고하였다.

지난 10년간 루푸스신염의 예후에 관한 많은 연구가 있었다. 밝혀진 임상적 예후 인자들로는 혈청 크레아티닌 농도와 24시간 뇨단백의 양이 대표적이며 그외에도 발병시 환자의 나이, 고혈압을 비롯한

다른 질병의 존재, 치료에 대한 환자의 반응, 그리고 SLE활성도 등이 있다⁴¹. 병리학적 인자로는 WHO 등급을 비롯하여 병변의 활성도, 만성도, 그리고 관간질의 침범 여부가 유용한 것으로 알려져 있다⁴¹.

본 연구에서는 추적 신생검을 시행한 환자들 중 19예를 선정하여 첫 생검시 관찰되는 어떠한 임상적 및 병리학적 지표가 임상 경과에 영향을 미치는가를 조사하였다. 먼저 임상적 지표로서는 24시간 단백뇨의 양이 신기능 악화군에서 다른 두 환자군에 비하여 유의하게 높아서 루푸스신염으로 인한 신기능 손실과의 연관성을 짐작할 수 있었다. 그 외 임상적 지표 중 첫 생검시 세 환자군 간의 차이를 보이는 것은 없었다. 재생검시의 임상적 지표 가운데서는 수축기 혈압이 신기능 악화군에서 유의하게 높아서 전반적인 신기능의 저하를 반영하는 소견으로 해석하였다. 또한, 병리학적 지표로서 첫 생검시의 신피질의 간질용적비가 역시 신기능 악화군에서 유의하게 높아서 신피질내 실질의 상대적인 감소가 신기능의 지속적인 손실을 초래할 가능성을 제시하였다. 실제로 루푸스신염이 아닌 일반적인 신염에서 신기능과 간질의 섬유화가 밀접한 연관 관계가 있음은 잘 알려져 있다⁴¹. 나아가 본 연구의 결과는 이제까지 반정량적으로 계산되던 만성도 지수 중 간질의 섬유화를 정량화한 신피질의 간질용적비가 루푸스신염의 객관적 예후 인자로 사용될 수 있음을 암시한다고 생각한다.

한편 단백뇨 재발군의 재생검 조직에서 관찰되는 활성도 지수는 첫 생검에 비해서도 증가하는 경향을 보이고, 지속적 소변 이상군에 비해 유의하게 높은 바, 신사구체 병변의 활성도의 증가가 단백뇨의 재발에 연관함을 시사하고 있다. 이제까지 활성도 지수는 조직학적인 예후 인자로만 알려져 있었으며 본 연구에서와 같이 일단 질병의 관해를 보였던 환자가 다시 재발할 경우 더욱 심한 활성도를 보인다는 사실은 이제까지 알려진 바 없었다. 더욱 많은 증례들에 대한 추적 관찰을 통하여 재발하는 루푸스신염의 임상적 조직학적 특징을 파악하는 것도 중요할 것으로 사료되었다. 그리고 신기능 악화의 임상 경로를 보인 환자들은 재생검 조직에서 사구체 경화증의 비율 및 신피질의 간질용적비가 첫 생검에 비해 유의하게 증가된 바 만성 진행성의 임상상과 잘 일치하는 소견이라 하겠다.

결론적으로 본 연구의 결과는 루푸스신염 환자에서 첫 생검시 신피질내 간질의 용적비의 증가와 단백뇨 양의 증가가 루푸스신염의 예후에 나쁜 영향을 주며, 재생검시 신사구체 병변의 활성도의 증가는 단백뇨의 재발과 연관함을 제시하였다.

결 론

추적 신생검을 시행한 루푸스신염 환자 19예를 대상으로 임상 경과에 영향을 미치는 병리학적 및 임상적 지표를 조사한 바, 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) 신기능 악화군에서는 첫 생검시의 단백뇨양 및 신피질의 간질용적비와 재생검시의 수축기 혈압이 지속적 소변 이상군 및 단백뇨 재발군에 비해 의미 있게 높았다.
 - 2) 단백뇨 재발군의 재생검에서 관찰되는 활성도 지수가 지속적 소변 이상군의 그것에 비해 유의하게 증가되었다.
 - 3) 신기능 악화군의 재생검 조직에서 경화증을 보이는 신사구체의 비율 및 신피질의 간질용적비가 첫 생검에 비해 유의하게 증가되어 있었다.
 - 4) WHO 등급의 변화는 7예(36%)에서 관찰되었으나 임상 경과에 따른 유의성을 찾을 수 없었다.
- 이상의 결과들을 종합하여 첫 생검시 신피질내 간질의 용적비의 증가와 단백뇨 양의 증가가 루푸스신염의 예후에 나쁜 영향을 주며 재생검에서 신사구체 병변의 활성도의 증가는 단백뇨의 재발과 연관하다고 결론지었다.

참 고 문 헌

1. Appel GB, Valeri A. The course and treatment of lupus nephritis. *Annu Rev Med* 1994; 45: 525-37
2. Adu D, Cameron JS. Lupus nephritis. *Clin Rheum Dis* 1982; 8: 153-82
3. Kashgarian M, Hayslett JP. Renal involvement in systemic lupus erythematosus, In *Renal Pathology*. 2nd ed. Tisher CC and Brenner BM eds. Philadelphia: JB Lippincott, 1994: 442-71.
4. Golbus J, McCune WJ. Lupus nephritis: Classification, prognosis, immunopathogenesis, and treatment. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 213-42
5. Baldwin DS. Clinical usefulness of the morphological

- classification of lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1982; 2: 142-49.
6. McCluskey RT. Lupus nephritis, In *Kidney Pathology Decennial*. Sommers SC eds. New York: Appleton Century Crofts, 1975: 435-60.
 7. Churg J, Sobin DH. *Renal disease: Classification and atlas of glomerular diseases*. Tokyo: Igaku-Shoin, 1982: 127-49.
 8. 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* 1978; 57: 371-410.
 9. Baldwin DS, Gluck MC, Lowenstein J, Gallo GR. Lupus nephritis: Clinical course as related to morphologic forms and their transitions. *Am J Med* 1977; 62: 12-30.
 10. Appel GB, Cohen DJ, Pirani CL, et al. Long-term follow-up of patients with lupus nephritis; A study based on the classification of the World Health Organization. *Am J Med* 1987; 83: 877-85.
 11. Fries JF, Porta J, Liang MH. Marginal benefit of renal biopsy in systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1978; 138: 1386-9.
 12. Dujovne I, Pollak VE, Pirani CL, Dillard MG. The distribution and character of glomerular deposits in systemic lupus erythematosus. *Kidney Int* 1972; 2: 33-50.
 13. Ginzler EM, Nicastrì AD, Chen CK, et al. Progression of mesangial and focal to diffuse lupus nephritis. *N Eng J Med* 1974; 291: 693-6.
 14. Zimmerman SW, Jenkins PG, Shelp WD, et al. Progression from minimal or focal to diffuse proliferative lupus nephritis. *Lab Invest* 1975; 32: 665-72.
 15. Morel-Maroger L, Mery JP, Droz D, et al. The course of lupus nephritis: Contribution of serial renal biopsies. *Adv Nephrol* 1976; 6: 79-118.
 16. Balow JE, Austin HA III, Muenz LR, et al. Effect of treatment on the evolution of renal abnormalities in lupus nephritis. *N Engl J Med* 1984; 311: 491-5.
 17. Lee HS, Mujais SK, Kasinath BS, Spargo BH, Katz AI. Course of renal pathology in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1984; 77: 612-20.
 18. Banfi G, Mazzucco G, Di Belgiojoso GB, et al. Morphological parameters in lupus nephritis: Their relevance for classification and relationship with clinical and histological findings and outcome. *Q J Med* 1985; 217: 153-68.
 19. Stamenkovic I, Favre H, Donath A, Assimacopoulos A, Chatelanat F. Renal biopsy in SLE irrespective of clinical findings: Long-term follow-up. *Clin Nephrol* 1986; 26: 109-15.
 20. Rush PJ, Baumal R, Shore A, Balfe JW, Schreiber M. Correlation of renal histology with outcome in children with lupus nephritis. *Kidney Int* 1986; 29: 1066-71.
 21. Leaker B, Fairley KF, Dowling J, et al. Lupus nephritis: Clinical and pathological correlation. *Q J Med* 1987; 62: 163-79.
 22. Pillemer SR, Austin HA III, Tsokos GC, et al. Lupus nephritis: Association between serology and biopsy measures. *J Rheumatol* 1988; 15: 284-8.
 23. Tateno S, Hiki Y, Hamaguchi K, Tsuchida H, Shigematsu H, Kobayashi Y. Study of lupus nephritis in males. *Q J Med* 1991; 81: 1031-9.
 24. Derksen RH, Hene RJ, Kater L. The long-term clinical outcome of 56 patients with biopsy-proven lupus nephritis followed at a single center. *Lupus* 1992; 1: 97-103.
 25. Esdaile JM, Joseph L, MacKenzie T, Kashgarian M, Hayslett JP. The pathogenesis and prognosis of lupus nephritis: Information from repeat renal biopsy. *Sem Arthritis Rheum* 1993; 23: 135-48.
 26. Pollak VE, Pirani CL, Schwartz FD. The natural history of the renal manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Lab Clin Med* 1964; 63: 537-50.
 27. Baldwin DS, Lowenstein J, Rothfield NF, Gallo G, McCluskey RT. The clinical course of the proliferative and membranous forms of lupus nephritis. *Ann Intern Med* 1970; 73: 929-42.
 28. Austin HA III, Muenz LR, Joyce KM, et al. Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. *Am J Med* 1983; 75: 382-91.
 29. 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* 1989; 72: 779-833.
 30. Nossent HC, Henzen-Logmans SC, Vroom TM, et al. Contribution of renal biopsy data in predicting outcome in lupus nephritis; Analysis of 116 patients. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 970-7.
 31. Cameron JS, Turner DR, Ogg CS, et al. Systemic lupus with nephritis: A long-term study. *Q J Med* 1979; 189: 1-24.
 32. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-7.
 33. Pirani CL, Pollak VE, Schwartz FD. The reproducibility of semiquantitative analysis of renal histology.

- Nephron 1964; 1: 230-7.
34. Lee HS, Spargo BH. A renal biopsy study of lupus nephropathy in the United States and Korea. *Am J Kidney Dis* 1985; 5: 242-50.
 35. Magil AB, Puterman ML, Ballon HS, et al. Prognostic factors in diffuse proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 1988; 34: 511-7.
 36. Gladman DD, Urowitz MB, Cole E, et al. Kidney biopsy in SLE; I. A clinical-morphologic evaluation. *Q J Med* 1989; 73: 1125-33.
 37. Austin HA III, Boumpas DT, Vaughan EM, et al. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: Contributions of clinical and histologic data. *Kidney Int* 1994; 45: 544-50.
 38. Schwartz MM, Bernstein J, Hill GS, Holley K, Phillips EA, the Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Predictive value of renal pathology in diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Kidney Int* 1989; 36: 891-6.
 39. Schwartz MM, Lan SP, Bernstein J, et al. Irreproducibility of the activity and chronicity indices limits their utility in the management of lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 374-7.
 40. Mahajan SK, Ordonez NG, Spargo BH, Katz AI. Changing histopathology patterns in lupus nephropathy. *Clin Nephrol* 1978; 10: 1-8.
 41. Bohle A, Muller GA, Wehrmann M, Mackensen-Haen S, Xiao JC. Pathogenesis of chronic renal failure in the primary glomerulopathies, renal vasculopathies, and chronic interstitial nephritides. *Kidney Int* 1996; 49 (Suppl): 2-9.
-