

# International Society of Nephrology/Renal Pathology Society의 루푸스신염의 2003 분류법

박문향

한양대학교 의과대학 병리학교실

책임저자 : 박 문 향  
우 133-791 서울시 성동구 행당동 17  
한양대학교 의과대학 병리학교실  
전화: 02-2260-8249  
Fax: 02-2296-7502  
E-mail: parkmh@hanyang.ac.kr

## International Society of Nephrology/Renal Pathology Society 2003 Classification of Lupus Nephritis

Moon Hyang Park

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

The new revised classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus under the auspice of the International Society of Nephrology and the Renal Pathology Society (ISN/RPS) was proposed in 2003. The revised classification preserves the simplicity of the original WHO classification, incorporates selective refinements concerning activity and chronicity from the 1982 and 1995 revisions, and adds a number of new modifications. Overall, it bears a strong similarity to the 1974 classification, but introduces several important modifications concerning quantitative and qualitative differences between class III and IV lesions. The new classification provides a clear and unequivocal description of the various lesions and classes of lupus nephritis as well as definitions for diagnostic terms. This review is introduced the ISN/RPS 2003 classification which will facilitates accurate communication between pathologists and clinicians.

**Key Words** : Lupus nephritis; Classification; Kidney; Biopsy

전신성 홍반성 루푸스(SLE) 환자의 신생검에서 관찰되는 형태학적 변화는 사구체, 세관사이질 및 혈관의 병변 등으로 나타난다. 사구체의 병변만으로도 미세한 사구체간부(mesangium)의 변화에서부터 미만성 증식성 사구체신염 등으로 다양하여 WHO에서 1974년에 다섯 가지 형태학적인 변화를 기초로 한 분류에서 시작하여,<sup>1</sup> 발전을 거듭하면서 많은 변형들이 알려지게 되었고 임상적인 연관성을 보고하였다.<sup>2</sup> 루푸스에 관한 여러 새로운 병인적인 지식들로 인해 신생검을 해석하고 임상적인 연관성을 이해하는데 지속적으로 도전을 받게 되었다. 원래의 WHO 분류는 1980년 4월 파리에서 국제소아신질환학회(International Society of Kidney Disease of Children, ISKDC)의 병리자문단 모임에서 검토되어 1982년에 수정 후 보고하여, 이 1982년 분류를 ISKDC/WHO 분류라고 부르게 되었다.<sup>3</sup> 1995년에 좀더 고쳐진 자세한 분류가 만들어졌으며,<sup>4</sup> 2002년 5월 미국 뉴욕 Columbia 대학에서 국제적으로 유명한 병리의사와 임상신장학계의 대표적인 23명의 국제신장학회(International Society of Nephrology, ISN)와 신장병리연구회(Renal Pathology Society, RPS) 대표 등이 모여서 3일간의 의견일치회의를 통하여 결정한 최근 ISN/

RPS에서 2003년 분류가 신장학 분야의 두 개의 잡지인 Kidney International과 Journal of American Society of Nephrology에 동시에 발표되었다.<sup>5,6</sup> 루푸스신염에 대한 분류가 약 40년 동안의 변화한 과정으로 보아, 이번 새로운 분류가 진전된 작업으로 생각되지만, 루푸스신염의 병인, 사구체손상의 특이한 과정, 임상-병리적 연관성과 치료방법들에 관한 새로운 정보가 추가되면 더 변경이 될 가능성이 있다.

새로운 분류는 SLE에서 나타나는 여러 가지 형태의 신손상에 대한 병인의 이해를 기본적으로 반영하였다. 루푸스신염의 분류는 환자의 치료와 타 기관 간의 치료의 결과와 예후를 비교하는데 매우 중요하다. 병리의사들이 SLE 환자의 루푸스신염의 여러 다른 유형에 대한 정의가 일치하게 되고, 다른 기관 간의 신생검을 해석하는 방법과 보고양식을 통일하는 것이 매우 중요하다. 이런 목적을 감안하여 여러 병리학자, 신장내과의사와 류마티스 의사들이 새로운 분류를 만들게 되었다. 본 논문은 이들이 제안한 분류를 소개하고 설명하고자 한다.

## 본 론

### SLE의 원인

SLE는 여러 장기를 침범하는 자가면역 질환으로 그 원인과 병인에 대해서 완전하게 잘 알려져 있지 않다. SLE에서 자가면역의 발생은 자가반응성 림프구의 증추성 또는 말초성 사체가 불완전하여서 다발성 자가항체 특이성을 유도하게 된다.<sup>7</sup> 잘못 조절된 세포자멸사와 사멸을 일으킨 세포나 핵의 잔여물의 부적절한 제거로 인해 이런 핵과 세포막 성분이 면역계에 지속적으로 노출되어 자가면역성을 유발할 수 있다.<sup>8</sup> DNA, 다른 핵항원 및 막성 인산지질에 대한 자가면역의 특징적인 발생이 전술한 두 가지 기전을 지지한다.<sup>9,10</sup> 유전적인 소인에 부가하여 변형된 면역조절 인자나 환경적인 자극이 어떤 사람들에서는 자가면역 현상을 유발하기도 한다. 최근의 연구에서 유럽계 미국인과 아프리카계 미국인을 포함하는 어떤 인종 군에서 SLE에서 신장 질환이 발생하는데 특별한 유전적인 연관성이 있다고 하였다.<sup>11</sup>

### SLE에서 조직손상의 병인

SLE의 원인은 완전하게 이해되고 있지는 않지만, 여러 형태의 조직손상은 여러 가지 기전이 단독으로 또는 함께 작용하여서 루푸스신염의 다양한 유형을 만들어 내는 것으로 알려져 있다. 자가항체들이 Fc 수용체-매개성 염증에 의하거나,<sup>12</sup> 직접적 세포독성에 의해 세포와 조직 손상을 유발하게 된다. 후자는 항체매개성 용혈성 빈혈이나 혈소판저하에서 보는 것처럼 대개 보체-의존성이다. 신장에서는 세포외기질 성분이나 세포표면의 당단백질 같은 내인성 항원들이 자가항체 결합의 표적으로 작용하게 된다. 추가로 루푸스신염에서 신손상은 자가항체가 순환하는 항원과 결합하여서 순환하는 미리 형성된 면역복합체를 만들거나, 자가항체가 사구체와 혈관벽에 순환하다가 침착된 항원과 결합하여 제자리(in situ) 면역 복합체를 이루게 된다. 이는 nucleosomes와 antidouble-stranded DNA 자가항체에서 보인다.<sup>9</sup> 이어서 Fc 수용체와 보체가 결합되면 염증과 세포독성 반응이 개시된다. 이런 세포독성이 막신병증에서는 족세포(podocytes)에서 일어나는데, 여기에서 제자리 면역 복합체 형성이 사구체 기저막의 바깥쪽, 즉 상피하를 따라서 일어난다. 모세혈관내 세포증식성이나 삼출성 염증반응의 예에서는 모세혈관내의 세포를 향하여 일어나서 내피세포하에 면역복합체가 형성된다. 직접적인 면역복합체-매개 세포나 조직손상에 부가하여, 항인지질이나 한냉글로블린 활성에 대한 자가항체가 또한 SLE에서 혈전성 및 염증성 혈관병소를 유도하기도 한다.<sup>13</sup> 항중성구세포항원항체(ANCA)는 루푸스신염의 일부에서 기술되었으며 현미경적 다발혈관염(microscopic polyangiitis)이나 Wegener 육아종증에서 기술된 것처럼 “불충분 면역성(pauci-immune)” 중성구-의존성 기전에 의한 혈관염이나 사구체신염을 유발하기도 한다.<sup>14</sup> 항-내피세포항

체 같이 특이성이 잘 알려지지 않은 다른 자가항체들이 루푸스신염의 어떤 유형에서 병인으로 작용할 수도 있을 것이다.

### 사구체 손상의 유형

신장에서 보는 여러 가지 자가면역과 면역복합체질환의 실험적 모델과 사람의 신생검에서 관찰되는 것을 기본으로, 면역복합체-매개로 인한 손상으로 나타나는 사구체 병변의 유형은 면역글로블린의 축적 위치와 그의 항원 특이성, 보체나 serine proteinases와의 결합과 활성 능력, 그리고 세포성 염증반응을 일으키는 능력에 연관이 있다.<sup>15</sup> 손상의 양상은 세 군으로 나눌 수 있다.

#### 사구체간질 양성(Mesangial pattern)

IgA 신병증이나 사구체간질증식 루푸스신염에서 보는 것같이 사구체간질세포증식과 기질의 축적이 사구체간질에 면역복합체가 침착한 결과 일어난다.

#### 내피성 양성(Endothelial pattern)

내피성 양상은 삼출성 성분으로 백혈구의 축적과, 내피세포 손상, 모세혈관내세포 증식이 있다. 이 형태는 흔히 모세혈관벽의 파괴, 경도나 현저한 면역복합체 침착, 다양한 정도의 혈관관계 포증식과 초승달 형성 등을 동반하게 된다. 이 군의 예로는 심한 감염후사구체신염, 항사구체기저막 질환(Anti-GBM disease), 전신성 혈관염, 모세혈관내세포증식형의 루푸스신염이 있다. 모세혈관내 사구체손상에는 미만성 전체성 유형을 현미경적 다발혈관염에서 보는 것처럼 초점성 분절성 유형과 다른 병인적인 기전이 작용할 것으로 간주되므로 이를 구분하게 된다. 내피성 양상의 손상은 악성 고혈압에서의 전단-부하(shear-stress), verocytotoxin-유발성 혈전성 미세혈관병증에서의 세균성 독소, SLE에 동반하는 루푸스 항응고제 증후군에서의 혈전 발생같은 비면역성 기전에 의해 발생할 수도 있다. 내피하에 면역복합체가 지속적으로 축적되면 더 심한 손상을 일으키게 되고 세포성 이입과 사구체기저막(GBM)이 이중으로 변하는 것(replication)과 같은 만성 변화가 일어나게 된다. 이런 모세혈관내 변화는 사구체간질의 병변(mesangial pathology)과 동반된다. 사구체간질부위는 내피하 공간과 직접 연결되어 순환하는 면역복합체가 닿을 수 있기 때문이다. 이렇게 복합적인 사구체간질모세관 혹은 막증식성 유형의 손상은 특히 만성기 루푸스신염에 흔하게 나타난다.

#### 상피성 양성(Epithelial pattern)

상피성 양상에는 항체와 보체가 족세포에 세포독성을 유발하여 특발성 혹은 SLE-동반성 막사구체병증(membranous glomerulonephropathy)에서 보는 것 같은 비삼출성, 비증식성 모세관벽 병소를 유발한다.

이런 세 가지 주된 형태학적 유형의 일반적인 임상적 발현은 사구체병변의 위치와 특성으로 인해 예측할 수 있다. 사구체간질

병변을 보이는 경우는 현미경 혈뇨, 신증후군 보다는 적은 양의 단백뇨로 나타나며 잘 유지되거나 약간의 사구체여과율(GFR)이 감소되는 증상으로 나타난다. 모세혈관내 유형(endocapillary pattern)에서는 GFR의 급격한 감소, 혈뇨 및 경도 내지 증등도의 단백뇨가 특징이며, 막성 유형(membranous pattern)에서는 현저한 단백뇨로 흔히 신증후군으로 나타나며 GFR이 잘 유지되거나 점차 감소되는 특징을 보인다. 이런 세 가지 형태의 손상은 원인에 무관하게 일련의 대부분의 사구체질환들이 포함되며, SLE에서 주된 아형의 사구체 침범에도 적용된다. 다른 사구체질환에서와 같이, 루푸스사구체신염에서도 여러 가지 다른 형태학적 양상들이 공존하여 더욱 복합적인 임상적 발현을 보이는 경우도 드물지 않다.

**루푸스신염의 분류의 역사**

1950년대에 신생검과 1960년대에 면역형광현미경과 전자현미경적 기술이 소개되어 실험적 혈청병(serum sickness)과 다른 모델에 의한 면역-매개성 사구체손상에 대한 기전에 대해 알려지게 되면서, SLE에서 여러 가지 신손상의 유형을 인지하게 되었고, 이를 분류하는데 기본이 되었다. 1964년에 초점분절사구체신염, 미만증식사구체신염과 막사구체신병증이 다른 종류의 병이라는 것을 인지하게 되었고,<sup>16,17</sup> 이어서 1970년대에 사구체간질 병소가 알려졌다.<sup>18</sup>

처음 WHO 분류가 1974년 Dr. Pirani와 Pollak에 의해 뉴욕 주 버팔로에서 만들어져서, 1975년에 발간되었고 1978년에 임상 소견과 비교하며 조직학적 분류의 의미를 강조하는 논문이 발표되었다(Table 1).<sup>1</sup> 이 분류는 주로 사구체 병변만 기술하였다. Class I은 사구체의 병변이 광학현미경(LM), 면역형광현미경(IF)이나 전자현미경(EM)에서 전혀 없는 경우에 적용하였다. Class II는 순수하게 사구체간질에만 면역침착이 있는 경우로 사구체간질의 세포증식여부에 따라 Class IIa와 IIb 두 아형으로 분류하였다. Class III 병소는 증식성 사구체신염으로 사구체의 50% 이하만 침범하는 경우인 반면, class IV는 사구체의 50% 이상에 변화가 있는 경우로 정의하였다. 이때는 class III와 class IV 병소간에 질적인 차이는 자세히 기술하지 않았다. 막성 루푸

**Table 1.** Original World Health Organization (WHO) classification of lupus nephritis (1974)

Class I	Normal glomeruli (by LM, IF, EM)
Class II	Purely mesangial disease a. Normocellular mesangial by LM but mesangial deposits by IF or EM b. Mesangial hypercellularity with mesangial deposits by IF or EM
Class III	Focal proliferative glomerulonephritis (<50%)
Class IV	Diffuse proliferative glomerulonephritis (>50%)
Class V	Membranous glomerulonephritis

LM, light microscopy; IF, Immunofluorescence; EM, Electron microscopy.

스신염은 class V로 분류하였다. 세뇨관간질과 혈관병소는 이 분류에는 포함하지 않았다.

1982년에 WHO 분류는 국제소아신장병학회(ISKDC)에 의해 수정되었다.<sup>3</sup> 이때 class I은 증식이 없는 사구체의 세포수가 정상인 경우로 사구체간질 면역침착 여부에 따라 이를 Ia와 Ib 두 군으로 세분하였다. Class II는 사구체간질 증식성 사구체신염으로 하였고 사구체간질세포증식의 정도에 따라 두 군으로 세분하였다. Class III는 괴사성 병소가 동반된 초점성 분절성 사구체신염을 의미하였고, class IV는 침범된 사구체의 백분율에는 관계 없이 미만성 사구체신염에 사용하였다. Class IV 내에서 심한 사구체간질 증식, 모세혈관내증식이 없이 광범위한 내피하 면역침착을 보이는 변형으로 세분하였다. 또한 1982년 분류는 class III와 IV에서 사구체 손상을 활동성, 만성, 혼합형으로 있는지 여부에 따라 세분하였다. Class V는 막사구체신염을 의미하였는데 이를 순수한 막사구체신염, 사구체간질세포증가를 동반한 경우, 초점성 증식(class III)과 미만성 증식성(class IV) 루푸스 신염이 동반되었는지에 기본을 두고 세분하였다. 이 분류에서는 class VI를 진행된 경화성 사구체신염을 의미하기위해 새롭게 도입되었는데 진행된 경화를 보이는 사구체의 백분율(%)에 대한 규정은 없었다. 이와 같은 다수의 세분된 분류와 혼합된 분류를 사용하는 일부 병리의사가 번거롭게 여기고 임상 의들과의 효율적인 의사소통이 잘 안 되었다. 이로서 많은 병리의사가 이전의 1974년 WHO 분류를 계속 사용하기도 하였다. 활동성과 만성 신장 병소에 대한 개념은 Pirani 등<sup>19</sup>에 의해 처음으로 소개되었고, 그 후 Morel-Maroger 등<sup>20</sup>에 의해 다듬어졌다. 이를 바탕으로 NIH에서 Austin 등<sup>21,22</sup>은 활동도와 만성도를 반정량적으로 점수화하는 방법을 도입하여 주어진 각각의 예의 형태학적 변화에 추가하여 치료와 예후를 예측하는 지침으로 사용하였다. 활성도와 만성도 점수는 많은 병리의사에 의해 루푸스신염의 WHO 분류에 보조적으로 사용하고 있으나 이런 지표의 재연성과 예측 가능성에 대해 일부에서는 의문을 제기하기도 하였다.<sup>23</sup>

1995년에는 전신성 혈관염에 대한 사구체 손상의 특징적 병소인 분절성 사구체모세혈관벽 괴사의 의의에 대해 다시 관심을 모으게 되었다.<sup>24</sup> 어떤 연구자들은 분절성 사구체 괴사가 침범된 사구체의 백분율에 무관하게 class III 병소의 소견으로 정의되어야 한다고 하였다. 그 후 Najafi 등<sup>24</sup>에 의한 연구에서 사구체의 50% 이상을 침범한 미만성 분절성 괴사성 사구체신염을 심한 형의 class III로 간주하였고 이는 다른 형의 class IV에 비해서 나쁜 예후를 나타낸다고 주장하였다.

**루푸스 신염의 분류: 새로운 제안**

최근에 원래의 1974 WHO 분류에서 1982년과 1995년에 WHO 분류(Table 2)가 수정된 이래 축적된 임상병리적 그리고 병인적인 지식을 적용하고 일관성이 없거나 애매한 점을 배제하기위해 새롭게 수정된 분류를 제안하였다(Table 3, 4). 이 수정된 분류

는 원래의 WHO 분류의 단순함을 유지하면서, 1982년과 1995년의 수정안에서 활동성과 만성도에 관한 것을 선택적으로 융합하여, 몇 가지 새로운 조정을 추가하였다. 전체적으로는 1974년 분류와 매우 유사점한 점이 있지만, class III와 IV 병소 간에 양적 그리고 질적인 차이를 감안한 몇 가지 중요한 조정을 시도하였다. 주된 목적은 정의(definitions)를 표준화하고, 임상적으로 관련된 병변을 강조하고, 기관 간에 일정하고 재연성이 있는 보고를 하도록 권장하는 것이다. 앞서의 분류와 같이 이번 새 분류도 사구체 병리에 주로 기본을 두고 있다. 어떤 유의한 혈관이나 세관사 이질성 병리가 있는 경우에는 진단에 따로 기입하여 보고하도록 강력히 권장하였다. 전제조건으로 조직표본제작과 조직병리 기술이 적절성이 믿을 만한 분류를 하기 위해 필수적임을 강조하였다.

**Table 2.** World Health Organization morphological classification of lupus nephritis (modified in 1982, 1995)

Class I	Normal glomeruli (a) Nil (by all techniques) (b) Normal by LM, but deposits by EM or IF
Class II	Pure mesangial alterations (mesangiopathy) (a) Mesangial widening and/or mild hypercellularity (+) (b) Moderate hypercellularity (++)
Class III	Focal segmental glomerulonephritis (associated with mild or moderate mesangial alteration) (a) Active necrotizing lesions (b) Active and sclerosing lesions (c) Sclerosing lesions
Class IV	Diffuse glomerulonephritis (severe mesangial, endocapillary, mesangiocapillary proliferation and/or extensive subendothelial deposits) (a) Without segmental lesions (b) With active necrotizing lesions (c) With active and sclerosing lesions (d) With sclerosing lesions
Class V	Diffuse membranous glomerulonephritis (a) Pure membranous glomerulonephritis (b) Associated with lesions of category II (a or b)
Class VI	Advanced sclerosing glomerulonephritis

EM, Electron microscopy; IF, immunofluorescence; LM, light microscopy.

**Table 4.** Abbreviated International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) classification of lupus nephritis (2003)

Class I	Minimal mesangial lupus nephritis
Class II	Mesangial proliferative lupus nephritis
Class III	Focal lupus nephritis*
Class IV	Diffuse segmental (IV-S) or global (IV-G) lupus nephritis <sup>†</sup>
Class V	Membranous lupus nephritis <sup>‡</sup>
Class VI	Advanced sclerosing lupus nephritis

Indicate and grade (mild, moderate, severe) tubular atrophy, interstitial inflammation and fibrosis, severity of arteriosclerosis or other vascular lesions.

\*Indicate the proportion of glomeruli with active and with sclerotic lesions;

<sup>†</sup>Indicate the proportion of glomeruli with fibrinoid necrosis and cellular crescents; <sup>‡</sup>Class V may occur in combination with class III or IV, in which case both will be diagnosed.

정확한 병리적 분석을 위하여서는 조직이 잘 고정되고, 기술을 갖춘 병리사에 의해 제작되어서 3 micron으로 절제하고 여러 개의 절편을 제작하는 것이 중요하다. 적절한 조직 취급과 특수염색을

**Table 3.** International society of nephrology/renal pathology society 2003 classification of lupus nephritis

Class I	Minimal mesangial lupus nephritis Normal glomeruli by light microscopy, but mesangial immune deposits by immunofluorescence
Class II	Mesangial proliferative lupus nephritis Purely mesangial hypercellularity of any degree or mesangial matrix expansion by light microscopy, with mesangial immune deposits A few isolated subepithelial or subendothelial deposits may be visible by immunofluorescence or electron microscopy, but not by light microscopy
Class III	Focal lupus nephritis Active or inactive focal, segmental or global endo or extracapillary glomerulonephritis involving <50% of all glomeruli, typically with focal subendothelial immune deposits, with or without mesangial alterations Class III (A) Active lesions: focal proliferative lupus nephritis Class III (A/C) Active and chronic lesions: focal proliferative lupus nephritis Class III (C) Chronic inactive lesions with glomerular scars
Class IV	Diffuse lupus nephritis Active or inactive focal, segmental or global endo- or extracapillary glomerulonephritis involving >50% of all glomeruli, typically with diffuse subendothelial immune deposits, with or without mesangial alterations. This is divided into diffuse segmental when (IV-S) lupus nephritis ≥50% of the involved glomeruli have segmental lesions (<50% of tuft involvement), and diffuse global (IV-G) when ≥50% of the involved glomeruli have global lesions (≥50% of tuft involvement). This class includes cases with diffuse wire loops but with little or no glomerular proliferation Class IV-S (A) Active lesions: diffuse segmental proliferative lupus nephritis Class IV-G (A) Active lesions: diffuse global proliferative lupus nephritis Class IV-S (A/C) Active and chronic lesions: diffuse segmental proliferative and sclerosing lupus nephritis Class IV-G (A/C) Active and chronic lesions: diffuse global proliferative and sclerosing lupus nephritis Class IV-S (C) Chronic inactive lesions with scars: diffuse segmental sclerosing lupus nephritis Class IV-G (C) Chronic inactive lesions with scars: diffuse global sclerosing lupus nephritis
Class V	Membranous lupus nephritis Global or segmental subepithelial immune deposits or their morphological sequelae by light microscopy, with or without mesangial alteration Class V lupus may occur in combination with classes III or IV in which case both will be diagnosed Class V lupus may show advanced sclerosis
Class VI	Advanced sclerotic lupus nephritis ≥90% of glomeruli globally sclerosed without residual activity

하는 것이 사구체의 수, 세포수, 모세혈관의 변화를 정확하고 완전하게 평가하는데 필수적이다.

초점성 병변을 공정하게 평가하기 위해서는 광학현미경 분석에 적어도 10개의 사구체가 포함되어야 한다.<sup>25</sup> 면역형광현미경 검사는 완전한 신생검을 분석하는데 필요하며, IgG, IgA, IgM isotype과 kappa와 lambda 경쇄, 보체로 C3 및 C1q에 대한 면역염색을 포함하여야 한다고 하였다. 면역형광으로 나타나는 루푸스신염에 해당하는 사구체의 면역 침착은 주로 polyclonal IgG와 C3이며, 대부분에서 C1q를 포함하며 IgA와 IgM이 다양하게 같이 침착된다. 만일 사구체의 면역글로블린이 IgA나 IgM에 국한한다면, 혈청검사와 임상소견에 연관하여 루푸스신염 보다는

Table 5. Definitions

Diffuse: A lesion involving most (>50%) glomeruli
Focal: A lesion involving <50% of glomeruli
Global: A lesion involving > half of the glomerular tuft
Segmental: A lesion involving < half of the glomerular tuft
Mesangial hypercellularity: At least three mesangial cells per mesangial region in a 3 micron thick section
Endocapillary proliferation: Endocapillary hypercellularity due to increased number of mesangial cells, endothelial cells, and infiltrating monocytes, and causing narrowing of the glomerular capillary lumina
Extracapillary proliferation or cellular crescent: Extracapillary cell proliferation of more than two cell layers occupying one fourth or more of the glomerular capsular circumference
Karyorrhexis: Presence of apoptotic, pyknotic, and fragmented nuclei
Necrosis: A lesion characterized by fragmentation of nuclei or disruption of the GBM, often associated with the presence of fibrin-rich material
Hyaline thrombi: Intracapillary eosinophilic material of a homogeneous consistency by which immunofluorescence has been shown to consist of immune deposits
Proportion of involved glomeruli: Intended to indicate the percentage of total glomeruli affected by lupus nephritis, including the glomeruli that are sclerosed due to lupus nephritis, but excluding ischemic glomeruli with inadequate perfusion due to vascular pathology separate from lupus nephritis

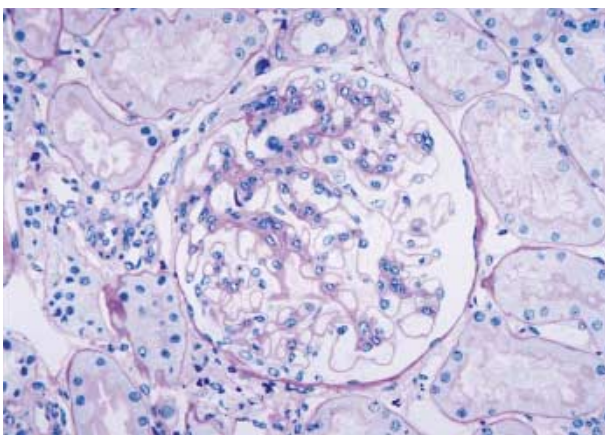


Fig. 1. Lupus nephritis class II. A glomerulus shows mild mesangial hypercellularity due to mesangial proliferation (PAS).

다른 진단적 가능성을 생각하여야한다. 저자는 면역형광검사시 C4를 추가하여 시행하고 있으며, C1q와 비슷하게 침착을 보인다. 최근에 알려진 IgG의 아형들로 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4를 추가하면 막사구체신병증과 루푸스신염 class V간의 감별에 도움이 된다. 사구체 이외의 구조에 과립성 면역침착이 특히 class III나 class IV 같은 증식성 병소에서 여러 정도로 관찰되며 루푸스신염을 진단하는데 도움이 되는 소견이다.

루푸스신염의 분류와 진단에서 전자현미경의 역할을 무시할 수는 없으며 일부의 예에서는 중요하기도 하지만,<sup>26,27</sup> 세계적으로 많은 기관에서 전자현미경 시설을 쉽게 이용할 수 없는 경우 경험있는 병리의사가 광학현미경과 면역형광 검사결과를 합하여 루푸스신염을 진단하는 것을 허용하여야 한다고 지적한 점이 이번 에 분류를 보다 널리 사용하도록 하고자 하는 의도로 생각한다. 그러나 필요에 따라 전자현미경적 감사를 시행하기 위해 신피질 조직 표본을 적절히 고정하여 보관할 것을 권유하였다.

이번 분류를 제안하면서 진단적 용어에 대한 정의를 정리하여 혼돈을 최소화하려는 노력을 하였고 이는 Table 5에 정리되어 있다.

Class I

Class I은 면역복합체가 사구체간질에 축적을 보이는 경미한 사구체간질 루푸스신염으로 정의한다. 면역복합체의 축적은 광학현미경적 변화가 없이 면역형광현미경으로, 또는 면역형광과 전자현미경으로 확인한다. 광학현미경, 면역형광과 전자현미경에 의한 신 변화가 완전히 없는 경우는 더 이상 class I으로 분류하지 않는다. 이것은 1974년 WHO 분류와 다른 점이다. 1974년 WHO 분류에서 class IIa에 해당하는 경우와 1982년 ISKDC 분류에서 class Ib나 IIa가 여기에 속한다.

Class II

Class II는 어느 정도의 사구체간질세포증식을 특징으로 하는

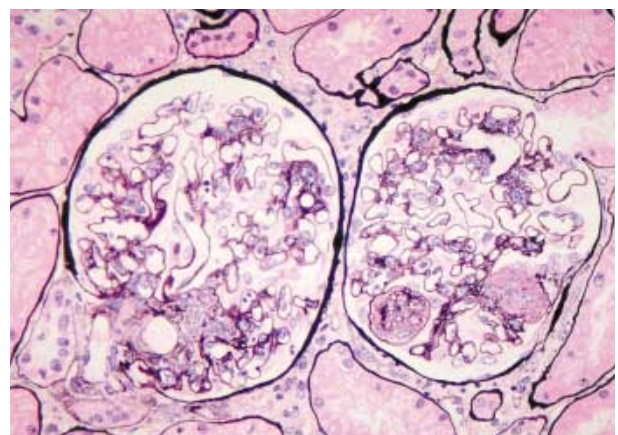


Fig. 2. Lupus nephritis class III (A). Two glomeruli show mesangial hypercellularity and one glomerulus with segmental endocapillary hypercellularity and early segmental necrosis (methenamine silver).

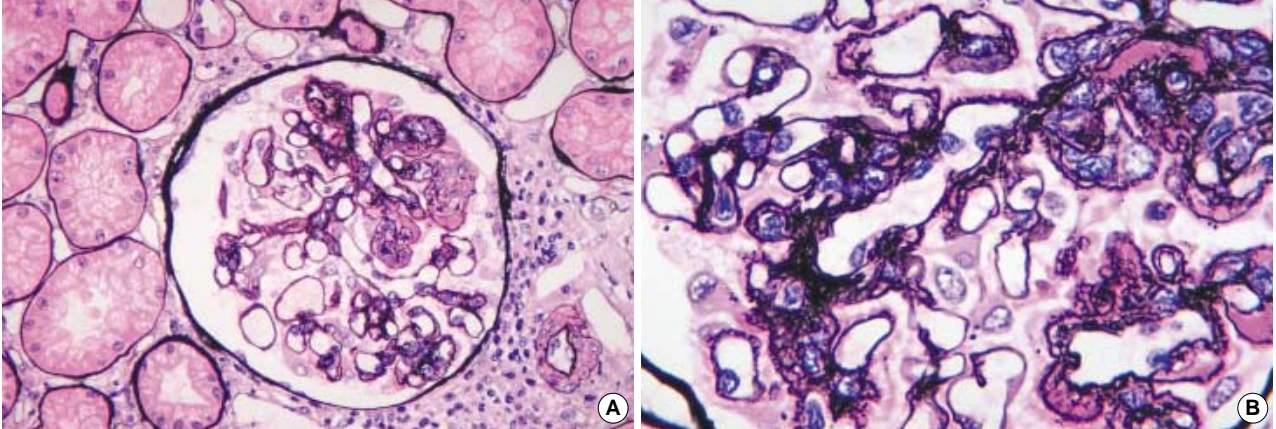


Fig. 3. Lupus nephritis class V and III (A). Note segmental endocapillary proliferation and diffuse thickening of glomerular capillary walls with 'spikes' (methenamine silver).

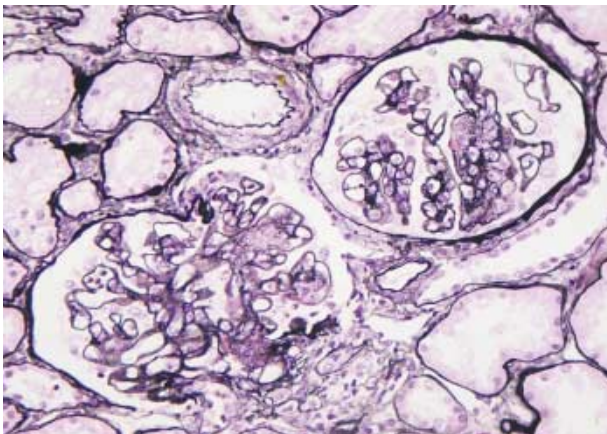


Fig. 4. Lupus nephritis class IV-S (A) Two glomeruli show segmental endocapillary and mesangial hypercellularity, and leukocyte influx (methenamine silver).

사구체간질증식성 루푸스신염으로 정의한다(Fig. 1). 사구체간질세포증식은 3 micron 두께의 절편에서 사구체간질에 3개 또는 그 이상의 사구체간질세포로 정의한다. 면역형광과 전자현미경에서 class II인 일부의 예에서는 드물게 말초모세혈관을 침범하는 소수의 작은 면역침착이 있을 수 있다. 그러나 광학현미경상으로 내피하 침착이 조금이라도 보이면 내피하침착의 범위와 분포에 따라서 class III나 class IV로 하여야 한다. 비슷하게 전체 또는 분절성 사구체 반흔이 있다면 이는 이전의 사구체 모세혈관 증식, 괴사 또는 초승달 형성의 후유 병변이므로 class II라고 해서는 안되고, 반흔을 보이는 사구체의 수에 따라서 class III 또는 class IV에 일치하게 진단하여야 한다.

**Class III**

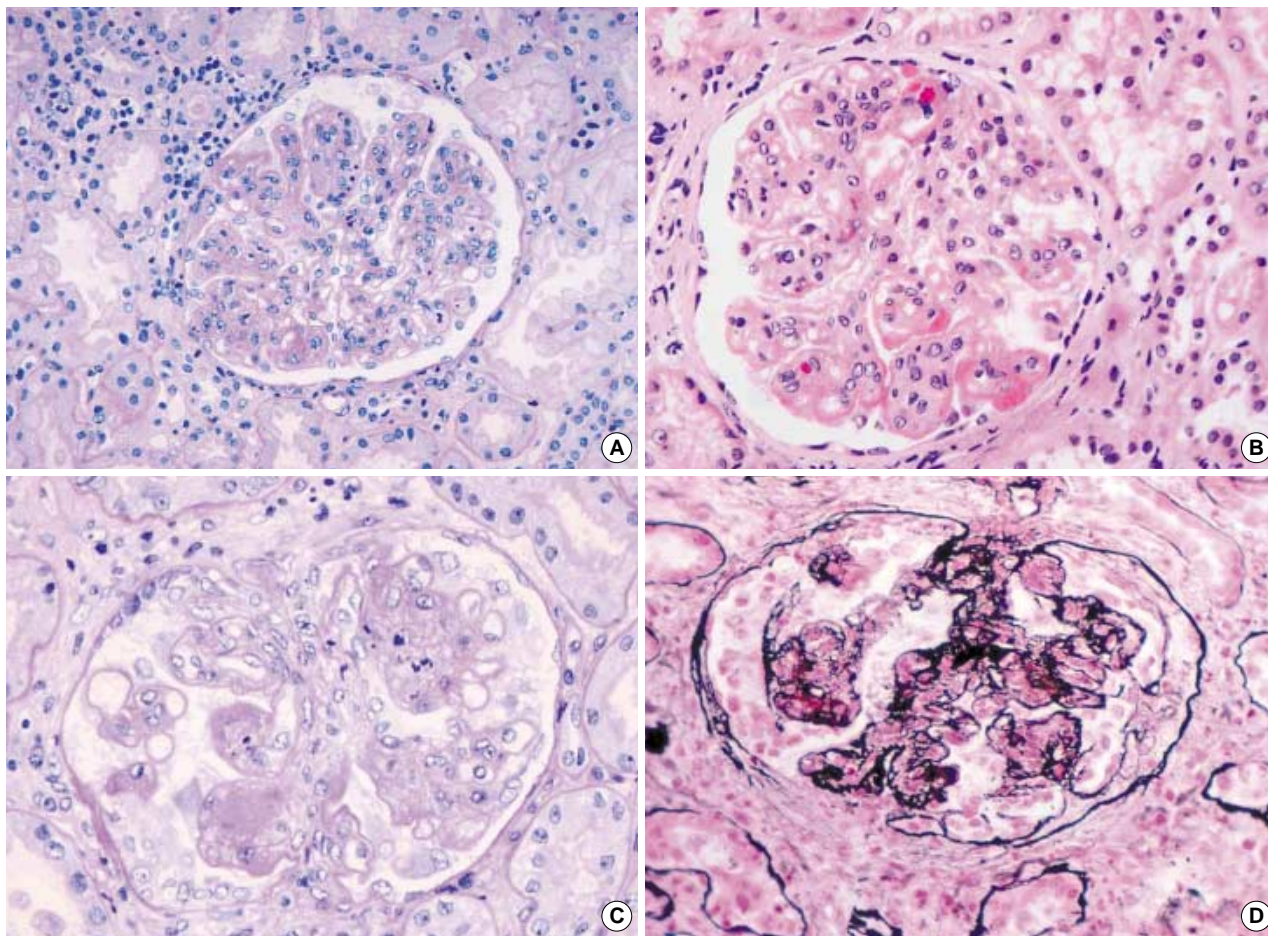
Class III는 모든 사구체 수의 50% 이하를 침범하는 초점성 루푸스신염으로 정의한다. 침범된 사구체는 대개 분절성 모세혈관내세포 증식성 병변으로 나타나거나 비활동성 사구체 반흔으

로, 모세혈관의 괴사와 초승달형성이 있거나 없고, 대부분 분절성으로 분포된 내피하 침착을 나타낸다(Fig. 2). 병소의 범위를 평가할 때 활동성과 경화성 병소 두 가지를 가진 사구체를 모두 세어야 한다. 초점성 또는 미만성 사구체간질 변화(즉 사구체간질세포증식이나 사구체간질 면역침착)는 초점성 사구체 병소에서 동반될 수 있다. 본 분류를 위해 7개의 다른 기관의 50개의 연속적인 루푸스 신염의 예, 즉 총 350예를 병리의사에 의해 평가한 연구에서 class III 병소는 거의 예외 없이 분절성이었고 드물게 전체적인 것으로 나타났다. 모세혈관내 증식이 없이 분절성 모세혈관괴사가 특징인 혈관염 같은 병소는 드물었다.

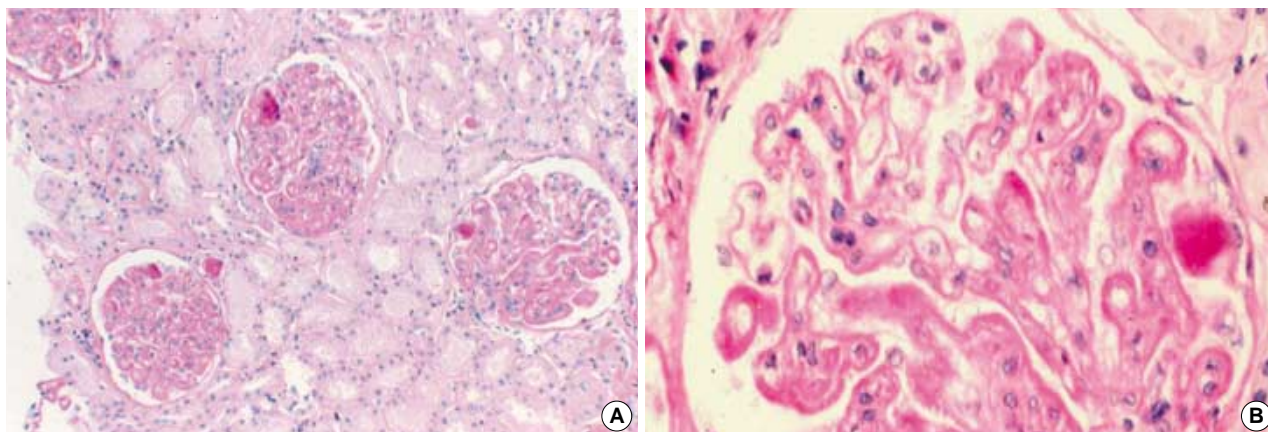
진단보고서 내용에 활성도와 만성도는 반드시 기술하여야 한다. 진단부분에는 활동성과 만성 병소, 섬유성 괴사나 초승달형성을 보이는 사구체의 정도를 표시하여야 한다. 또한 세관사이질 또는 혈관의 병리를 진단에 표시하여야 한다. Class III과 class V가 혼합된 특별한 진단은 광학현미경과 면역형광현미경으로 50% 이상의 사구체에 막성 병변이 사구체 모세혈관에 적어도 50% 이상 미만성으로 침범된 경우라야 한다(Fig. 3).

**Class IV**

Class IV는 생검에서 50% 이상의 사구체에 침범한 미만성 루푸스신염으로 정의한다. 다음에 기술하는 병소가 분절성이면 사구체 모세혈관용치(tuft)의 적어도 반은 보존된(sparing) 경우로 정의하고, 전체적(global)인 경우는 사구체 모세혈관의 반 이상이 침범된 경우로 정의한다. 이 class IV는 침범된 사구체의 50% 이상이 분절성 병소를 가질 때는 미만성 분절성(diffuse segmental) 루푸스신염(class IV-S)으로 침범된 사구체의 50% 이상이 전체적(global) 병소를 가진 경우는 미만성 전체성(diffuse global) 루푸스신염(class IV-G)으로 세분하여야 한다. Class IV-S는 분절성 모세혈관내세포증식으로 모세혈관내강이 좁아지고 괴사가 있거나 없을 수 있고(Fig. 4) 비슷한 분포의 사구체 반흔이 남을 수 있다. Class IV-G는 미만성으로 전체사



**Fig. 5.** (A) Lupus nephritis class IV-G (A). A glomerulus shows global endocapillary and mesangial hypercellularity, matrix expansion, leukocytic infiltration and segmental wireloop lesion. Interstitial infiltration of lymphocytes and plasma cells is seen. (B) Lupus nephritis class IV-G (A). A glomerulus shows global endocapillary proliferation, leukocyte influx, thickened capillary walls with wireloop lesions and hyaline thrombi. (C) Lupus nephritis, class IV-G (A/C). A glomerulus showing global endocapillary proliferation, matrix expansion with apoptotic bodies and tuft adhesion (PAS). (D) Lupus nephritis, class IV-G (A/C). Noted a glomerulus with global endo- and extracapillary proliferation, double contour, segmental sclerosis, and focal disruption of Bowman's capsule. Marked interstitial inflammatory infiltration and tubular atrophy are associated (methenamine silver).



**Fig. 6.** (A) Lupus nephritis class IV-G (A) Most glomeruli with widespread wireloop lesions, but without marked endocapillary leukocyte influx or hypercellularity (PAS). (B) Higher magnification illustrates a glomerulus with wireloops (PAS).

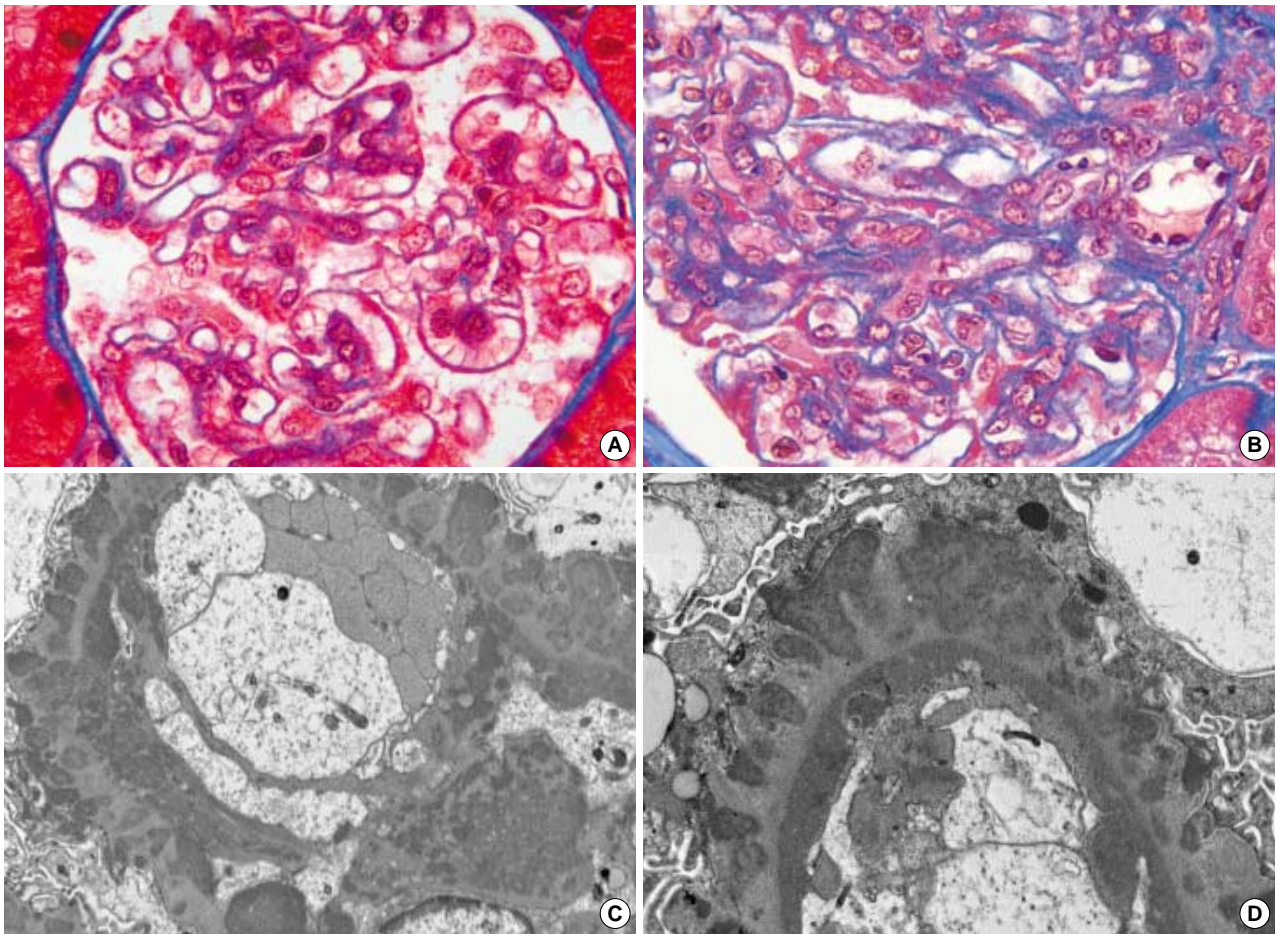


Fig. 7. Lupus nephritis class V. (A) Membranous lupus nephritis shows thickened glomerular capillary wall with subepithelial fuchsinophilic deposits (Masson's trichrome). (B) Closeup view of membranous lupus nephritis shows massive subepithelial fuchsinophilic deposits along the peripheral capillary loops (Masson's trichrome,  $\times 1,000$ ). (C and D) Electron microscopic photos reveal numerous subepithelial electron dense deposits scattered along the glomerular capillary loops. There are mesangial deposits and occasional subendothelial electron deposits, suggesting lupus nephritis class V and early III (Original magnification, (C)  $\times 10,000$ , (D)  $\times 18,000$ ).

구체 모세혈관내, 모세혈관의 또는 사구체간질모세혈관(endocapillary, extracapillary and mesangiocapillary) 증식이 있거나 광범위한 루우프모양 병변('wireloops')이 특징이다. 핵과괴(karyorrhexis), 모세혈관괴 괴사, 초승달형성과 같은 활동성 병소를 class IV-G에서 볼 수 있다(Fig. 5A-C). 드물게 증식이 약하게 혹은 거의 없고 미만성과 전체적으로 광범위한 내피하 사구체 침착이 있는 경우(Fig. 6)도 이 군에 포함하도록 한다. 분절성과 전체적 병소를 새롭게 세분한 것은 미만성 분절성 루푸스신염이 미만성 전체성 루푸스신염에 비해 다른 경과를 보인다는 근거에 의거한다. 앞에서 언급한 일곱 개의 다른 기관에서 시행한 연구에서 135예의 class IV라고 한 생검들 가운데 35%가 주로 분절성 분포를 나타냈고 반면에 65%는 주로 전체사구체를 침범하는 분포를 보였다. 이 연구에서 섬유양 괴사는 대개 모세혈관내세포수 증가와 동반하였고 이는 동일한 병인적 기전의 더 심한 표현으로 간주된다.

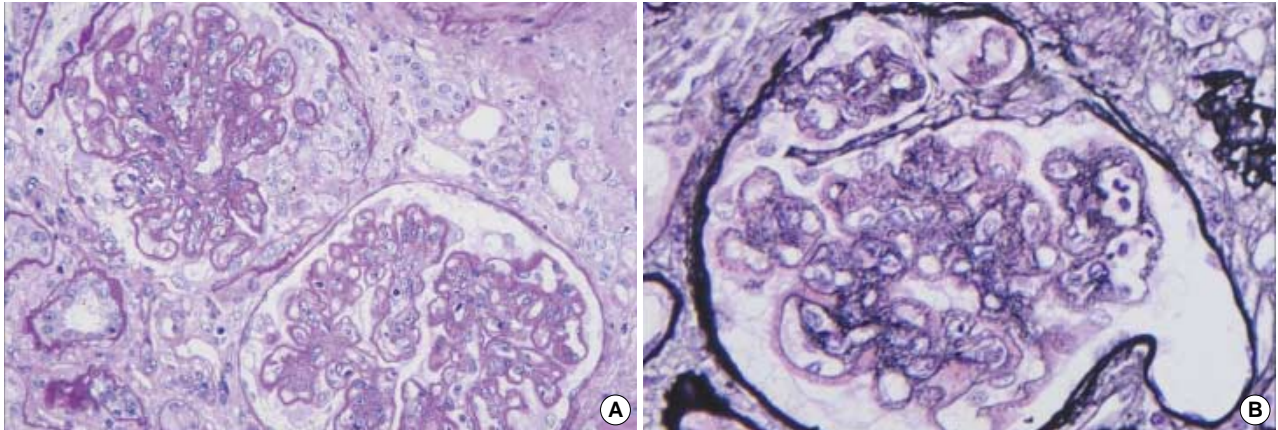
Class IV의 진단보고서에도 역시 활동성과 만성도의 내용을

반드시 기술하여야 한다. 진단부분에 활동성과 만성 병소가 침범한 사구체와 섬유양 괴사와 초승달이 침범한 사구체의 빈도를 표시하여야 한다(Fig. 5D). 또한 세관, 사이질 및 혈관의 병리를 진단 부분에 보고하여야 한다. 산제된 상피하 침착은 class IV 생검에서 흔하게 보인다. 그러므로 class IV와 class V의 혼합형으로 진단하려면 상피하 침착이 LM 이나 IF에서 적어도 50%의 사구체에서 사구체 모세혈관괴리의 50% 이상을 침범한 경우에만 진단을 할 수 있다. 병소의 범위를 평가하는데 있어서, 활동성과 경화성 병소 두 가지를 함께 고려하여야 한다. 예를 들면, 20개의 사구체가 포함된 신생검에서 분절성 활동성 병소가 4개에 그리고 분절성 비활동성 반흔이 보이는 병소가 10개에서 있다면 class IV-S 루푸스신염으로 기술하여야 한다.

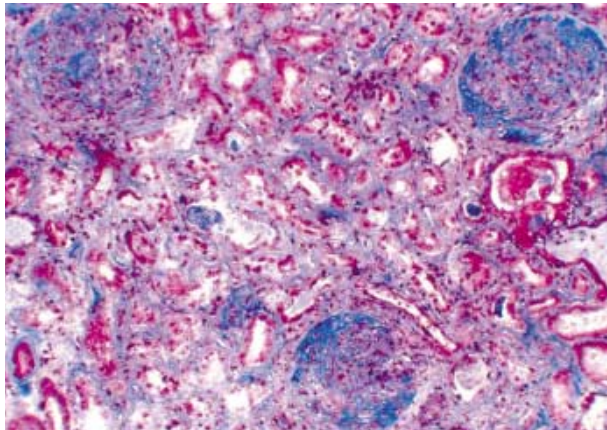
#### Class V

Class V는 전체적 혹은 분절성으로 연속된 과립상 상피하 면역복합체가 모세혈관벽을 따라서 있고 흔히 사구체간질에 면역





**Fig. 8.** Lupus nephritis class III (A) and V. (A) Glomeruli showing membranous lupus nephritis with diffuse thickening of glomerular capillary wall combined with segmental endocapillary and mesangial hypercellularity and early cellular crescents (PAS). (B) Note subepithelial deposits and 'spikes' with tuft adhesion (methenamine silver).



**Fig. 9.** Lupus nephritis class IV-G (C). Most glomeruli show advanced sclerotic change with fibrocellular and fibrous crescents. Diffuse tubular atrophy and interstitial fibrosis can be seen (Masson's trichrome).

침착이 동반되는 막성 루푸스신염으로 정의한다. 사구체간질세포수가 어느 정도 증가되는 경우는 class V에서 흔히 볼 수 있다 (Fig. 7A, B). IF나 EM에서 소수의 산재된 내피하 면역침착이 동정되기도 한다(Fig. 7C, D). 만일 LM에서 내피하 면역침착이 보인다면 내피하 침착은 그 분포된 정도에 따라서 루푸스신염 class III and V 또는 class IV and V로 혼합된 진단을 하여야 한다. 미만성으로 분포된 막성 병소(LM이나 IF 상 50% 이상의 사구체에 모세혈관고리의 50% 이상 침범)가 활동성인 class III 또는 class IV와 동반된 경우(Fig. 8)는 두 가지 진단을 진단 부분에 같이 보고하여야 한다. Class V가 만성으로 진행되면 증식성 루푸스신염이 동반되지 않고도 분절성 혹은 전체적 사구체 경화가 발생된다. 그러나 만일 사구체 반흔이 이전의 증식성, 괴사성 혹은 초승달 형성 사구체 병소의 후유증으로 판단되면 사구체의 반흔의 분포에 따라서 class III and class V 또는 class IV and class V라는 혼합된 표현을 진단에 적용하여야 한다.

**Class VI**

Class VI는 진행된 루푸스신염으로 사구체의 90%나 그 이상의 사구체경화가 있는 생검을 의미하며 경화가 루푸스신염에 의한 것이라는 임상 혹은 병리적 근거가 있을 때를 의미한다. 진행되는 활동성 사구체 병의 근거가 없어야 한다. Class VI는 만성 class III, class IV (Fig. 9)나 class V 루푸스신염의 진행된 병기를 나타내기도 한다. 두 번 이상으로 연속적 신생검의 도움이 없이 경화성 사구체 병소의 진행을 결정하기는 불가능하다.

**루푸스신염 환자의 신생검보고서의 권고사항**

뉴욕에서 시행한 의견일치 회의를 통하여 신생검소견은 자세하고 정리된 형식으로 정확하게 보고하는 것이 임상과의 분명한 의사소통을 촉진하는데 기본적이며 필수조건임을 알게 되었다. 광학현미경, 전자현미경, 면역형광현미경에 의한 양적 및 질적으로 모든 소견을 자세하게 기술한 후 루푸스신염의 class를 결정하고, 섬유양 괴사 나 초승달형성 같은 심한 활동성 병소가 침범된 사구체와 다른 활동성과 만성 병소를 가진 사구체의 백분율을 포함하여 진단 부분에 요약하여야 한다. 세관 위축, 사이질 염증과 섬유화 같은 세관사이질의 변화(Fig. 9)와 혈관 병 즉 혈관침착, 혈전, 혈관염, 경화증 등을 기술하고 진단에 그 정도를 경도, 중등도, 고도(mild, moderate, severe)로 나누어서 기술하여야 한다. Table 5에 루푸스신염에서 신생검 해석에 적용되어야 할 표준화된 정의를 기술하였다. 루푸스신염의 여러 가지 활성도와 만성도의 기준되는 사항을 요약하면, 활동성 병소로는 백혈구 침윤이 있거나 없거나 모세혈관내세포증식으로 내강이 좁아지는 것, 핵파괴(karyorrhexis), 섬유소양 괴사, 사구체기저막 파열, 세포성이나 섬유세포성 반월형성, 광학현미경상 관찰되는 내피하 침착(wireloops), 내강 속에 면역침착물(hyaline thrombi) 등이며, 만성병소로는 사구체경화증은 분절성이나 전체적 사구체경화, 섬유성 유착, 섬유성 반월형성 등으로 이런 소견의 정도

Table 6. Activity and chronicity index (by Austin *et al.*)

Index of activity (0-24)	Index of chronicity (0-12)
Endocapillary hypercellularity (0-3)	Sclerotic glomeruli (0-3)
Leukocyte infiltration (0-3)	Fibrous crescents (0-3)
Subendothelial hyaline deposits (0-3)	Tubular atrophy (0-3)
Fibrinoid necrosis/ karyorrhexis (0-3) x 2	Interstitial fibrosis (0-3)
Cellular crescents (0-3) x 2	
Interstitial inflammation (0-3)	

를 기술하여야 한다. 활성도와 만성도의 세관사이질과 혈관의 표지자들도 또한 적용할 수 있다. 상기한 활동성과 만성 병소들을 보고서에 기술할 때 활성도와 만성도는 Austin 등<sup>21</sup>이 고안한 방법 (Table 6)을 이용하여 반정량적으로 점수를 주거나 각 기관에서 좋아하는 방법에 따라서 시행할 수 있다. 활동성 병소를 평가한 지수는 환자의 치료에 기준이 되며, 만성도가 높을수록 신부전으로 진행될 가능성이 높다.

각 환자에서 재신생검시에도 유사한 방법을 적용하여야 한다. 이런 경우에는 이전 생검과 비교하여야 하며 등급(class), 활성도, 만성도에서 중요한 변화를 강조하여야 한다.

최종적으로, 신생검 소견은 그 자체로는 SLE를 진단하는데 사용할 수는 없음을 인지하여야 한다. 환자의 혈청소견을 포함하는 완전한 임상적 발현에 의거하여 신생검 소견을 해석하여야 한다.

### 새로운 분류에 대한 의견

본 논문에서는 국제신장학회와 신장병리연구회 주관으로 그동안의 복잡한 루푸스신염의 수정된 2003 분류를 소개하였다. 신장병리연구회에서 발표한 논문에서는 새로운 분류를 좀더 정확하고 자세한 기준을 정하여 활용하도록 제안하였다.<sup>5,6</sup> 그동안 원래의 WHO 분류에 근간을 두고, 진단시 활성도와 만성도를 평가하여 왔다면 크게 달라진 부분은 없고 쉽게 새로운 분류를 적용할 수 있을 것으로 생각한다. 새로운 분류에서의 한계점은 원 논문에서도 지적하였지만 LM과 IF 만으로 평가한 사구체의 병변을 기준으로 한 분류이다. EM의 소견은 분류에 포함시키지 않았는데 그 이유는 EM 시설이 없는 기관에서 새로운 분류를 널리 사용하지 못하게 되는 점을 고려하였다. 그러나 EM을 실시하는 기관에서는 부가적으로 사용하면 더 정확한 분류를 하는데 도움이 될 것으로 생각한다. 환자의 신기능 저하는 사구체의 병이 심한 경우 대부분 세관 위축, 사이질 섬유화 등의 소견이 동반된다. 또한 괴사성 혈관염이나 혈전성 미세혈관병 등이 환자의 예후와 치료반응에 매우 중요한 영향을 준다.<sup>28</sup> 그러므로 이런 소견을 병리보고서에 추가하여 잘 기술하는 것이 바람직하다. EM을 시행하면 사구체에 다양한 정도의 면역침착을 여러 위치에서 확인 가능하므로 이는 루푸스신염의 분류에 중요하다. 저자는 LM이나 IF에서 잘 관찰되지 않았던 내피하 침착이 EM에서 뚜렷이 보이는 경우 class III의 초기로 경미한 경우로 생

각하며 이런 환자는 내피하 침착이 없이 혈관간부에 국한된 병변만 있는 class II 환자보다 주의 깊게 추적하는 것이 필요하리라 생각한다. 또한 사구체 이외의 세관 주변 간질내의 모세혈관 기저막이나 세관 기저막, Bowman 피막, 사이질 및 세동맥벽 등에 다양한 정도로 면역복합체의 침착이 다른 면역복합체질환과 달리 루푸스신염인 경우에 면역형광이나 전자현미경 검사로 관찰할 수 있다.<sup>29</sup> 이 새로운 분류에서도 세관사이질의 병변으로 세관 위축, 사이질 염증과 섬유화에 대한 기술을 권고하였다. 사구체의 병변이 심하지 않은 경우에도 세관사이질의 병변이 주되는 사이질신염의 형태로 나올 수 있고, 사구체 외의 면역복합체의 침착에 대한 소견이나 세관사이질신염에 대해서는 분류에 포함되지 않았다. 이런 경우는 드물지만, 사구체의 면역침착이 있는 경우 면역형광이나 전자현미경 보고서에 기술하여 언급하는 것이 바람직하다. 본 논문이 발표된 후 새로운 분류에 대한 의견이 나오고 있으며,<sup>28,30</sup> Yokoyama 등<sup>31</sup>은 새로운 분류를 가지고 60예를 분석하여 비교한 결과 높은 일치율을 보였다고 하였다. 우선 2003년의 새로운 루푸스신염 분류에서는 서로 겹치지 않게 14가지 종류로 간결하게 제안한 분류로 1982년과 1995년 WHO 분류에서의 애매했던 점을 대폭 줄이게 되어 병리보고서의 재현성을 높일 수 있게 될 것이다. SLE의 진단은 혈청검사나 임상양상에 의한 진단기준에 따라 정하는 것이며 신생검 소견 자체만으로는 진단을 할 수 없음을 인지하여야 한다. 신생검 소견은 환자의 전반적인 임상적 발현을 참고하여 임상가가 판단해야 한다. 신생검의 소견과 진단이 치료에 따라 변형(transformation) 될 수 있으므로 필요에 따라 재생검이 요구될 경우 새로운 분류에 따른 동일한 기준에 의거하여 병의 진행상태를 비교하고 치료의 방침을 정하여야 한다.

### 결론

루푸스 신염 환자는 장기간 치료를 요하며 신장침범이 환자의 생명에 미치는 영향의 크다. 새로운 루푸스 신염에 대한 ISN/RPS 주관의 분류는 병변을 좀더 정확하게 정의하고 분류의 기준을 확실하게 함으로써 병리의사와 임상가의 간의 의사소통을 원활하게 하였고 타 기관으로 환자가 이송되는 경우나 경과도중 재생검을 시행할 경우에 이전 생검과 비교하기 쉽도록 병리소견의 기술과 활동성과 경화되는 사구체의 병소를 반정량적으로 평가하도록 하였고, 세뇨관 위축, 간질의 염증과 섬유화, 혈관의 병변 등을 등급화(grading)하도록 하였다. 앞으로 루푸스신염의 병인에 대해 더 밝혀져서 분류가 변화될 가능성이 있으나, 신생검 소견을 좀더 자세하고 정리된 형식으로 정확하게 보고한다면 임상 의사의 의사소통의 질을 높일 수 있을 것이다. 그리하여 환자를 제대로 구분한 후 역학적, 예후 및 치료를 연구 분석하는데 효과적인 결과를 가져 올 것으로 예상되며, 이런 방법으로 환자를 구분하여서 일정한 치료를 시도하고 그 예후를 평가할 수 있을 것

으로 생각한다.

### 참고문헌

1. McCluskey RT. In sommers SC, ed. *Kidney Pathology Decennial 1966-1975*, East Norwalk, CT: Appleton-Century-Crofts, 1975: 435.
2. Appel GB, Silva FG, Pirani CL, Meltzer JJ, Estes D. Renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE): a study of 56 patients emphasizing histologic classification. *Medicine (Baltimore)*. 1978; 57: 371-410.
3. Churg J, Sobin LH. *Renal Disease: Classification and Atlas of Glomerular Disease*, Tokyo, Igaku-Shoin, 1982.
4. Churg J, Bernstein J, Glassock RJ. *Renal Disease: Classification and Atlas of Glomerular Diseases*, 2nd Ed., New York, Igaku-Shoin, 1995.
5. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, *et al.* International Society of Nephrology Working Group on the Classification of Lupus Nephritis; Renal Pathology Society Working Group on the Classification of Lupus Nephritis. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int*. 2004; 65: 521-30.
6. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, *et al.* The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 241-50.
7. Mecklenbrauker I, Saijo K, Zheng NY, Leitges M, Tarakhovsky A. Protein kinase C controls self-antigen-induced B-cell tolerance. *Nature* 2002; 416: 860-5.
8. Stuart L, Hughes J. Apoptosis and autoimmunity. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 697-700.
9. Berden JH. Lupus nephritis. *Kidney Int* 1997; 52: 538-58.
10. Walport MJ, Davies KA, Botto M. C1q and systemic lupus erythematosus. *Immunobiology* 1998; 199: 265-85.
11. Lea J. Lupus nephritis in African Americans. *Am J Med Sci* 2002; 323: 85-9.
12. Clynes R, Dumitru C, Ravetch JV. Uncoupling of immune complex formation and kidney damage in autoimmune glomerulonephritis. *Science* 1998; 279: 1052-4.
13. Dugas E, Nochy D, Huong du LT, *et al.* Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 42-52.
14. Marshall S, Dressler R, D'Agati V. Membranous lupus nephritis with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated segmental necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 119-24.
15. Fries JW, Mendrick DL, Rennke HG. Determinants of immune complex-mediated glomerulonephritis. *Kidney Int* 1988; 34: 333-45.
16. Pollak VE, Pirani C, Schwartz FD. The natural history of the renal manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Lab Clin Med* 1964; 63: 537-50.
17. Baldwin DS, Lowenstein J, Rothfield NJ, Gallo GR, McCluskey RT. The clinical course of proliferative and membranous forms of lupus nephritis. *Ann Intern Med* 1970; 73: 929-42.
18. 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.
19. Pirani CL, Pollak VE, Schwartz FD. The reproducibility of semiquantitative analysis of renal histology. *Nephron* 1964; 1: 230-7.
20. Morel-Maroger L, Mery JP, Droz D, *et al.* The course of lupus nephritis: Contribution of serial renal biopsies. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1976; 6: 79-118.
21. 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.
22. Austin HA 3rd, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TT, Balow JE. Diffuse proliferative lupus nephritis: Identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney Int* 1984; 25: 689-95.
23. Schwartz MM, Lan SP, Bernstein J, *et al.* Role of pathology indices in the management of severe lupus glomerulonephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *Kidney Int* 1992; 42: 743-8.
24. Najafi CC, Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, Reichlin M, Evans J. Significance of histologic patterns of glomerular injury upon long-term prognosis in severe lupus glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001; 59: 2156-63.
25. Corwin HL, Schwartz MM, Lewis E. The importance of sample size in the interpretation of the renal biopsy. *Am J Nephrol* 1988; 8: 85-93.
26. Pirani CL, Olesnick L. Role of electronmicroscopy in the classification of lupus nephritis. *Am J Kidney Dis*. 1982; 2 (Suppl 1): 150-63.
27. Herrera GA. The value of electron microscopy in the diagnosis and clinical management of lupus nephritis. *Ultrastruct Pathol* 1999; 23: 63-77.
28. Glassock RJ. Reclassification of lupus glomerulonephritis: back to the future. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 501-3.
29. Park MH, D'Agati V, Appel GB, Pirani CL. Tubulointerstitial disease in lupus nephritis: relationship to immune deposits, interstitial inflammation, glomerular changes, renal function, and prognosis. *Nephron* 1986; 44: 309-19.
30. Mittal B, Rennke H, Singh AK. The role of kidney biopsy in the management of lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 1-8.
31. Yokoyama H, Wada T, Hara A, *et al.* The outcome and a new ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis in Japanese. *Kidney Int* 2004; 66: 2382-8.