

## 재발된 루푸스 신장염에서 증식성 병변에서 비증식성 병변으로의 전환 1예

박진주 · 광지영 · 정주양 · 고보람 · 김현아 · 서창희

아주대학교 의과대학 류마티스내과학교실

### Transformation of Recurred Lupus Nephritis from Class IV to Class V

Jin-Ju Park, Ji-Yeong Kwak, Ju-Yang Jung, Bo-Ram Koh, Hyoun-Ah Kim, Chang-Hee Suh

Department of Rheumatology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

There are numerous studies about the transformation of renal pathology during lupus nephritis progression. A number of researchers suggest that patients with previous proliferative glomerulonephritis may not need to repeat renal biopsy in relation to treatment strategies. However, the pathology of renal biopsy could offer important information to clinicians about the progression of disease. Here, we report a rare case of the conversion of ISN/RPS classification from a proliferative lesion to a wholly non-proliferative lesion. A 40-year-old female was admitted complaining of generalized edema for 1 month. At the age

of 33 she had been diagnosed as SLE with proliferative lupus nephritis. The renal remission was induced with corticosteroid pulse therapy and 12 cycles of intravenous cyclophosphamide treatment. The repeated renal biopsy revealed class V lupus nephritis compared with referential biopsy of class IV-G. A better prognosis is expected with lower activity and a lower chronicity index. Repeat renal biopsy may give useful information relating to the prognosis of nephritis.

**Key Words.** Lupus nephritis, Biopsy, Prognosis

#### 서 론

루푸스 신장염은 전신홍반루푸스를 진단받은 환자에서 흔하게 동반되는 합병증으로 루푸스의 전체 경과 중에서 약 50~60% 정도의 환자들이 경험하는 것으로 알려져 있다. 다른 임상증상에 비해 루푸스 신장염이 동반된 경우에 불량한 예후를 보이고 있으며 특히 병리학적 소견으로 ISN/RPS 분류에서 class III/IV로 나뉘는 증식성 병변 (proliferative lesion)을 보이는 환자에서 예후가 나쁜 것으로 알려져 있다. 루푸스 신장염의 재발의 빈도는 27~66%로 다양하게 나타난다 (1). 재발하였을 때 신장의 두 번째 조직검사를 통해 병리전환을 확인하는 것은 치료와 예후

에 많은 정보를 줄 수 있다.

저자 등은 루푸스 신장염에서 증식성 병변인 광범위 증식 사구체 신염으로 처음 진단받은 후 재발되어 재조직검사에서 비증식성 병변인 막성 루푸스 신염으로 병리 소견이 전환된 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

#### 증 례

**환 자:** 40세 여자

**주 소:** 얼굴 부종, 하지 부종

**현병력:** 한 달간의 얼굴 및 하지 부종이 있어 시행한 소변

<Received : October 5, 2011, Revised (1st: October 18, 2011, 2nd: October 23, 2011), Accepted : October 26, 2011>  
Corresponding to : Chang-Hee Suh, Department of Rheumatology, Ajou University School of Medicine, San 5, Woncheon-dong, Yeongtong-gu, Suwon 443-721, Korea. E-mail : chsuh@ajou.ac.kr

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2012 by The Korean College of Rheumatology

This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

검사에서 단백뇨가 증가되어 내원하였다.

**과거력:** 환자는 7년 전 자연분만 후 전신부종 및 좌위 호흡이 발생하여 타 병원에서 시행한 소변 검사에서 단백뇨가 있어, 본원 신장내과에서 신장 조직검사를 통해 루푸스 신장염(ISN/RPS class IV-G)을 진단받았다. 류마티스 내과에서 스테로이드 충격 요법 및 사이클로포스파마이드(cyclophosphamide) 치료를 시작으로 2년간에 걸쳐 12차례의 사이클로포스파마이드 치료하였고, 그 후 완전 관해를 보여 외래에서 정기적으로 추적 관찰 하고 있었다.

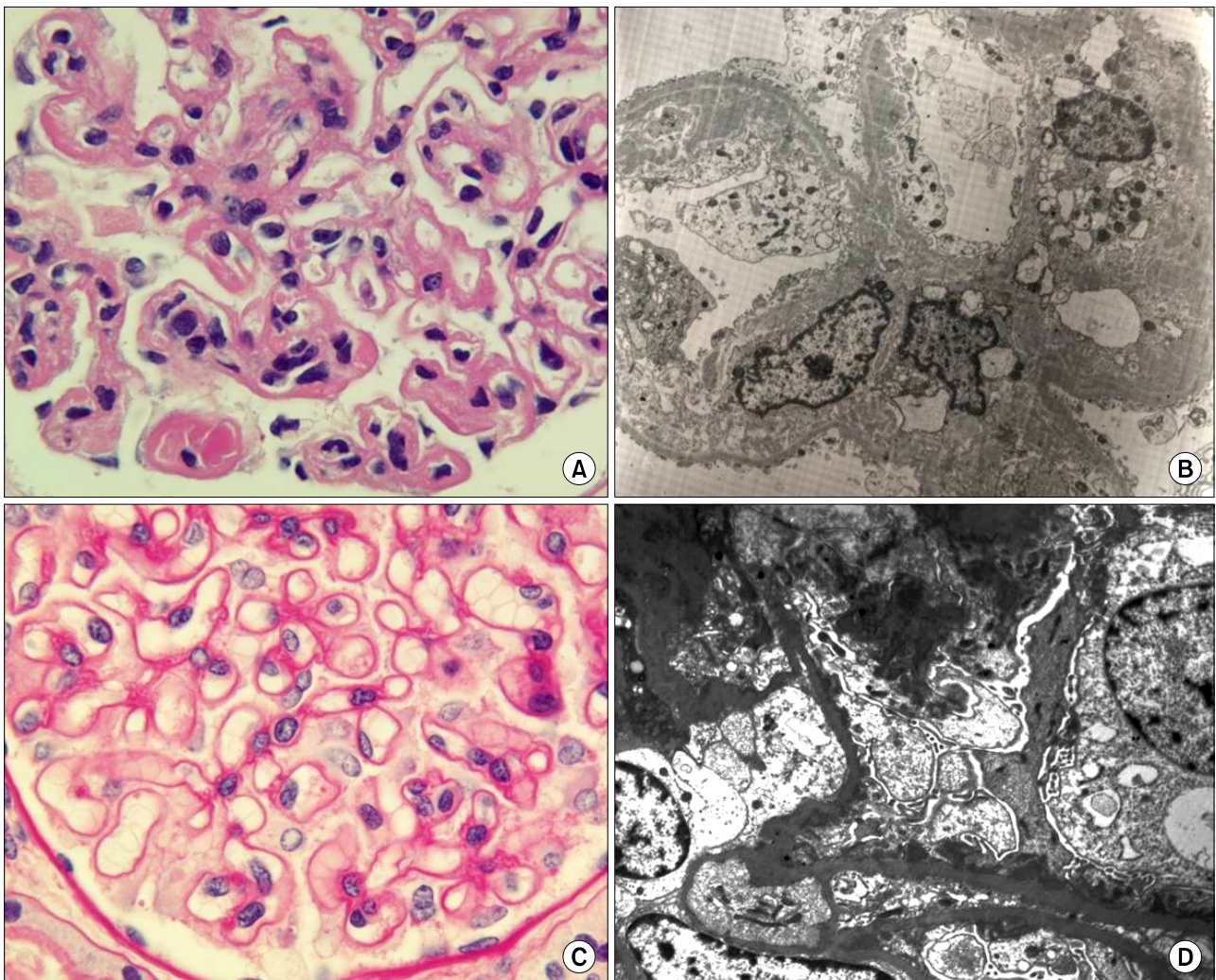
**사회력 및 가족력:** 특이사항 없었다.

**이학적 소견:** 내원 당시 환자는 급성 병색을 보였으며, 활력 징후는 혈압 110/75 mmHg, 호흡수 20회/분, 맥박수 85회/분, 체온 37°C이었다. 두정부 검사에서 이상소견은 없었으

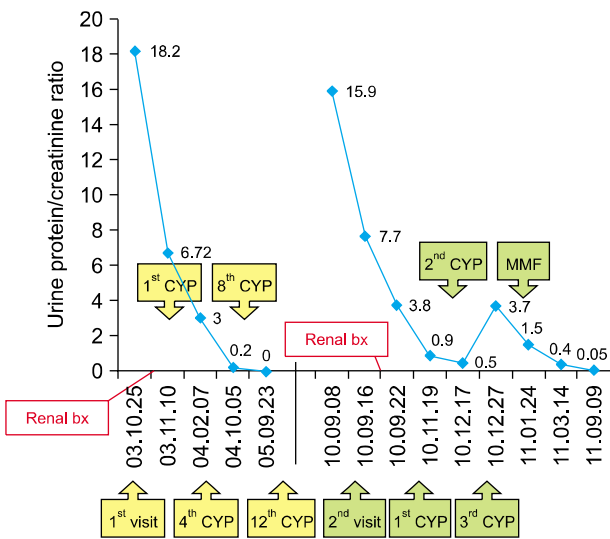
며 흉부 청진에서 호흡음은 정상이었고, 심잡음은 청진되지 않았다. 복부검사서 장음은 항진되지 않았고 부드럽고 편평하였으나 양측 하지에 함요 부종이 관찰되었다.

**검사실 소견:** 7년 전 단백뇨를 주소로 내원하였을 당시에 혈청 검사에서 항핵항체 양성(speckled pattern, 1 : 2,560) 및 항 RNP항체, 항 smith 항체 그리고 항 ds-DNA 항체가 양성소견으로 보였으며, 항 Ro 항체, 항 La 항체, 항 카디오리핀 항체, 루푸스 항응고인자는 음성이었다. 혈청 Complement 3 (C3)는 76 mg/dL (90~180 mg/dL)로 감소되어 있었으며, Complement 4 (C4)는 15 mg/dL (9~37 mg/dL)로 정상이었다. 임의뇨(random urine) 중 단백/크레아티닌 비율은 18.23 mg/mg 이었다.

두 번째 입원하여 시행한 혈액검사에서 백혈구 4,000/mm<sup>3</sup>



**Figure 1.** Pathologic findings of renal biopsies. (A) First biopsy: The glomerulus shows marked hypercellularity due to mesangial and endocapillary proliferation, and inflammatory cell infiltration. Hyaline thrombi are clearly observed in capillary lumen (H&E, ×400). (B) First biopsy: Electron microscopy image shows electron dense deposits at mesangium and subendothelial layer. (C) Second biopsy: No significant mesangial matrix widening, mesangial cell proliferation and endocapillary wall thickness are shown (H&E, ×400). (D) Second biopsy: Electron dense deposits are observed at mesangium and subepithelial locations along the glomerular basement membranes by electron microscopy.



**Figure 2.** Changes of proteinuria according to treatment with cyclophosphamide and mycophenolate mofetil. The renal re-biopsy was performed and proteinuria was improved significantly after 3 cycles of cyclophosphamide and mycophenolate mofetil administration. CYP: cyclophosphamide, MMF: mycophenolate mofetil.

(호중구 52.5%), 혈색소 12.1 g/dL, 혈소판 266,000/mm<sup>3</sup>이었고 생화학 검사에서 Na 143 mMol/L, K 4.1 mMol/L, BUN 13.7 mg/dL, 크레아티닌 0.7 mg/dL, AST 16 U/L, ALT 10 U/L였다. 면역 혈청 검사에서 항 ds-DNA 항체 11 IU/mL (0~7 IU/mL), C3 158 mg/dL, C4 32 mg/dL였으며, 적혈구 침강속도는 28 mm/hr, C-반응단백은 0.03 mg/dL였다. 임의뇨 중 단백/크레아티닌 비율은 15.9 mg/mg로 확인되었다.

**방사선학 소견:** 흉부 방사선 사진에서 이상은 없었다.  
**병리학 소견:** 7년 전 신장 조직검사에서 광학 현미경상 18개의 사구체를 포함하였고 메산지움 및 모세혈관 내 세포증식으로 인한 확장을 보였고, 혈관 내 하이알린 혈전이 관찰되며, 면역형광 염색에서 IgG, IgA, C3, C4, C1q가 혈관벽과 메산지움을 따라 강하게 염색되어 있고, IgM과 섬유소원(fibrinogen) 역시 염색이 되었다. 전자 현미경에서 메산지움, 내피하층에 전자 고밀도 침착물이 관찰되었으며 세뇨관의 간질과 혈관에는 침착물이 관찰되지 않았다. ISN/RPS 2003 분류에 의해 광범위 증식 사구체 신염(class IV-G, activity index 15/24, chronicity index 0/12)으로 진단되었다.

두 번째 입원하여 시행한 신장 조직검사에서 광학 현미경으로 11개의 사구체를 분석하였고, 지난번과 달리 메산지움의 세포증식소견은 보이지 않았으며, 모세혈관벽은 의미 있는 비후를 보이지 않았고, 돌기 및 이중윤곽도 관찰되지 않았다. 면역 형광 염색에서는 모세혈관벽과 메산지움을 따라 IgG가 강하게 그리고 IgA, IgM, C3, C1q가 약하게 염색되어 있었다. 전자 현미경에서 전자 고밀도 침착물이 메산지움과 사구체 기저막, 상피 하에 침착되었고 이

로써 ISN/RPS 분류 중 막 사구체 신염(class V, activity index 1/24, chronicity index 0/12)으로 진단되었다(Figure 1).

**임상경과:** 입원 1일째 신장 조직검사를 시행하였다. 조직결과 확인 전까지 경험적인 치료로서 스테로이드 충격요법을 5일 시행하였으나 단백뇨가 지속되어(3.8 g/day), 사이클로포스파마이드 750 mg을 주사하였고 입원 8일째 경구 스테로이드(프레드니솔론 60 mg/day)로 바꾸어 퇴원하였다. 이후로도 2차례의 사이클로포스파마이드 주사 치료를 시행하였고 환자의 단백뇨는 0.9 g/day으로 감소하다가 1달 후 다시 3.6 g/day로 증가하여 프레드니솔론과 함께 마이코페놀레이트 모페틸(Mycophenolate mofetil) 2 g로 치료를 변경하였다. 요단백이 점차 감소하여 최근 0.043 g/day로 측정되었으며, 이에 따라 프레드니솔론 5 mg, 마이코페놀레이트 모페틸 1.5 g까지 감량하였고, 다른 증상발현 없이 외래 경과추적 중이다(Figure 2).

**고 찰**

루푸스 신장염의 임상증상은 무증상 단백뇨에서부터 혈뇨를 동반한 급속진행 사구체 신염에 이르기까지 다양하게 나타나며, 실제로 연구결과 루푸스를 진단받은 환자에서 발병기간 동안 많게는 60%까지 신장침범을 경험하며 이들 중 25~50%는 처음 진단받을 때 신장침범을 동반하였다 (1,2). 루푸스 환자의 신장염 동반여부는 예후의 결정적인 요소인데, 일찍 진단하여 치료하는 것이 말기 신부전으로의 진행을 예방할 수 있기 때문에, 적절한 시기에 신장 조직검사를 시행하는 것이 중요하다 (3-5). 또한 Christopher-Stine 등은 신장 조직검사를 통해 크레아티닌 청소율 및 혈청 크레아티닌이 정상인 루푸스 환자 중 1 g/day 미만의 단백뇨를 보이거나, 비정상적인 요침사를 보이는 환자에서 77%의 루푸스 신장염 진단율을 보고하였는데, 루푸스 신장염의 초기 진단에서 신장 조직검사의 중요성은 많은 저자들이 보고해 오고 있다 (6).

루푸스 신장염의 재발의 경우, 임상적인 연구들을 살펴보면 그 빈도가 27%에서 66%사이로 나타났고 이는 루푸스 신장염의 재발이 드물지 않게 발생하는 것을 말해주고 있다 (7). 루푸스 신장염이 재발하였을 때 시행한 신장 조직검사를 이용한 임상연구에서 이전의 WHO 분류 기준에 따른 병리 소견이 다른 종류로 전환되는 경우는 26~50%로 나타났다 (8). 여러 저자들은 첫 조직검사에서 증식성 병변을 보일 경우 재조직검사에서 예후가 좋은 비증식성 병변으로 병리 전환되는 경우는 통계상 확인하였을 때 극히 드물며 (7,9), Alsuwaida 등에 의하면 처음 및 재조직검사를 시행한 77명의 환자 중에서 41.6%는 이전과 같은 병리 소견을 얻었고, 처음 조직소견에서 단일 형태의 ISN/RPS class II~V 환자 중에서는 20%에서 전환된 병리소견을 보였으나 class V 단일 형태로 전환된 예는 하나도 없었다 (10).

신장 조직검사에 따른 합병증의 발생은 재조직검사를 하

는 데 있어서 의료진 및 환자에게 부담이 되는 한 요인이 다. Eiro 등이 2004년에 시행한 신장 조직검사에 따른 합병증에 관한 연구에서 가장 흔한 합병증으로 혈중(37.8%)에 이어 육안적 혈뇨, 통증, 실혈, 신부전 등을 꼽았으며 고혈압이나 아밀로이드증을 가진 환자에게 더욱 호발하는 것으로 조사되었다 (11). 또한 헤마토크리트가 낮거나 혈청 크레아티닌 수치가 높은 것도 합병증의 예측인자가 되며, 루푸스 환자에서 흔하게 투약하는 비스테로이드성 소염제나 항혈전제, 항혈소판제도 합병증을 악화시킬 수 있어 이러한 위험인자가 있는 경우에는 조금 더 조심스럽게 경과 관찰이 필요하며, 시술 전 응고검사의 교정 및 투약의 조절을 통해 위험도를 줄이는 노력이 가능하다 (1). 최근 영상기술 및 시술과 관련한 기구 등의 발달로 점차 합병증은 감소하고 있어 그 부담은 실상 줄어들고 있다 (1,12,13).

처음 발병하였을 때 증식성 병변을 보였던 환자가 호전되었다가 재발했을 때에 재조직검사를 통해 얻은 조직병리에 관한 정보는 증식성 병변으로 나오든지, 예후가 양호한 비증식성 병변이든지 간에 치료 계획 및 예후의 예측에 유용하게 반영될 수 있다 (8,9).

Moroni 등은 임상 연구를 통해 혈청 크레아티닌 수치가 지속적으로 상승하는 악화를 보이는 루푸스 신장염 환자에서 재조직검사를 통해 crescent 및 chronicity index를 확인하여 장기간의 예후를 예측할 수 있다고 발표하였다 (8). 또한 다른 연구자는 조직의 activity index의 감소 및 전자밀도 침착물의 감소로서 조직소견이 호전된 것을 설명할 수 있으며, 메산지움 세포 및 내피세포의 침착물의 감소는 신부전, 사망 등으로 진행할 위험이 낮은 좋은 예후인자라고 언급하였고, 이를 근거로 본 증례의 환자는 재조직검사로 확인한 병리 결과가 activity index 1/24와 chronicity index 0/12로 좋은 예후를 가질 것으로 예상된다 (14).

본 증례의 경우 단백뇨의 지속으로 인하여 불가피하게 증식성 병변에 준하여 치료하였으나, 추가적인 잇점으로 재조직검사를 통해 루푸스 신장염의 재발에 대한 치료를 어떤 수준으로 시작할 지에 관한 결정에 도움을 줄 수 있다는 것을 꼽을 수 있겠다. 사이클로포스파마이드의 사용은 널리 알려진 대로 가임기 여성에서 난소 부전을 가져올 수 있으며, 악성 종양의 발생 등을 유발 할 수 있는 독성을 가진 약제이며, 마이코페놀레이트 모페틸이나 사이클로스포린(cyclosporin) 등의 추가적인 면역억제제의 사용은 환자를 감염에 취약하게 만들며, 이는 사망과도 연관된 중요 합병증이므로 재발이 진단되었을 때 1차 약제의 선택은 매우 조심스럽다 (15). 이전에 증식성 병변으로 진단받았던 환자였다고 하더라도 재조직검사에서 좋은 예후를 예측할 수 있는 결과가 나오고, 임상 경과가 뒷받침 된다면 면역억제제의 과다 노출로부터 환자를 보호할 수 있는 도움이 될 만한 과정이라고 여겨진다.

본 증례의 환자는 7년 전 처음 루푸스 신장염(광범위 증식 사구체 신염)으로 조직검사에서 확진 되어 스테로이드

충격요법 및 12차례의 사이클로포스파마이드 치료 후 완전 관해를 보이다가 5년 만에 재발하여 재조직검사에서 막 사구체 신염으로 진단받았다. 재발하였을 때 혈청 크레아티닌은 정상범위에 있었으나 전신부종과 함께 임의뇨에서 15.9 g/day의 단백뇨로 임원하여 재조직검사 후에 스테로이드 충격요법을 시행하였고 병리결과 비증식성 병변으로 확인하였기에 단백뇨가 호전되었다면 스테로이드 유지요법이 가능했을 것으로 기대하였다. 그러나 단백뇨가 지속되어 사이클로포스파마이드 치료를 시작하였고 3차 치료 후에도 호전되던 단백뇨가 다시 증가하여 마이코페놀레이트 모페틸로 약제를 변경하여 점차 단백뇨가 호전되었으며, 이에 따라 스테로이드 및 마이코페놀레이트 모페틸을 감량하고 있는 상태이다. 재조직검사의 결과를 고려할 때 신장염의 치료에 대한 예후도 좋으리라고 기대하고 있다.

## 요 약

저자들은 재발한 루푸스 신장염에서 신장 재조직검사를 통하여 증식성 병변(ISN/RPS class IV)에서 비증식성 병변(ISN/RPS class V)으로의 병리 전환하는 임상적으로 드문 증례를 경험하였기에 이와 함께 재조직검사에 대한 의의를 보고하는 바이다.

## 참고문헌

- Bihl GR, Petri M, Fine DM. Kidney biopsy in lupus nephritis: look before you leap. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1749-52.
- Seshan SV, Jennette JC. Renal disease in systemic lupus erythematosus with emphasis on classification of lupus glomerulonephritis: advances and implications. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:233-48.
- Fiehn C. Early diagnosis and treatment in lupus nephritis: how we can influence the risk for terminal renal failure. *J Rheumatol* 2006;33:1464-6.
- Faurschou M, Starklint H, Halberg P, Jacobsen S. Prognostic factors in lupus nephritis: diagnostic and therapeutic delay increases the risk of terminal renal failure. *J Rheumatol* 2006;33:1563-9.
- Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:241-50.
- Christopher-Stine L, Siedner M, Lin J, Haas M, Parekh H, Petri M, et al. Renal biopsy in lupus patients with low levels of proteinuria. *J Rheumatol* 2007;34:332-5.
- Sidiropoulos PI, Kritikos HD, Boumpas DT. Lupus nephritis flares. *Lupus* 2005;14:49-52.
- Moroni G, Pasquali S, Quaglini S, Banfi G, Casanova S, Maccario M, et al. Clinical and prognostic value of serial renal biopsies in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:530-9.
- Daleboudt GM, Bajema IM, Goemaere NN, van Laar JM, Buijn JA, Berger SP. The clinical relevance of a repeat

- biopsy in lupus nephritis flares. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3712-7.
10. Alsuwaida A, Husain S, Alghonaim M, Aloudah N, Alwakeel J, Ullah A, et al. Strategy for second kidney biopsy in patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1472-8.
  11. Eiro M, Katoh T, Watanabe T. Risk factors for bleeding complications in percutaneous renal biopsy. *Clin Exp Nephrol* 2005;9:40-5.
  12. Wiseman DA, Hawkins R, Numerow LM, Taub KJ. Percutaneous renal biopsy utilizing real time, ultrasonic guidance and a semiautomated biopsy device. *Kidney Int* 1990;38:347-9.
  13. Whittier WL, Korbet SM. Timing of complications in percutaneous renal biopsy. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:142-7.
  14. Esdaile JM, Joseph L, MacKenzie T, Kashgarian M, Hayslett JP. The pathogenesis and prognosis of lupus nephritis: information from repeat renal biopsy. *Semin Arthritis Rheum* 1993;23:135-48.
  15. Lightstone L. Lupus nephritis: where are we now? *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:252-6.