

한국인 루푸스 임상연구의 현재와 미래

김 담 · 조수경 · 성윤경

한양대학교 류마티스병원 류마티스내과

The Present and Future of Clinical Research for Korean Lupus Patients

Dam Kim, Soo-Kyung Cho, Yoon-Kyoung Sung

Department of Rheumatology, Hanyang University Hospital for Rheumatic Diseases, Seoul, Korea

Systemic lupus erythematosus (SLE) is considered to be the prototype of systemic autoimmune disease because it involves the most immune cells and it can affect all organs of the human body. Despite the advances in understanding the etiology and pathogenesis of SLE, a sobering fact is that only a few drugs have been licensed for its treatment. This may be associated with the difficulties in performing clinical trials due to its diverse clinical manifestations and comorbidities of SLE, as well as difficulties in determining the disease outcome. To determine the natural course and drug response of SLE pa-

tients, various observational studies have been conducted in Western countries. However, in Korea, sufficiently powered prospective clinical studies are scarce. In this review, we conducted a systematic review to be aware of the current status of clinical studies in Korean SLE patients. Identifying the topics for clinical studies that have been performed helps determine how the clinical research should be conducted for Korean SLE patients.

Key Words. Lupus erythematosus, Systemic, Clinical study, Korean

서 론

전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus, 이하 루푸스)는 자가 항체 및 면역복합체에 의한 조직 손상을 특징으로 하는 대표적인 자가 면역 질환이다 (1). 루푸스의 유병률은 일반적으로 인종 및 지역에 따라 다양하게 나타나는데, 한국에서는 인구 약 10만 명 당 20명 전후로 전국에 약 12,000명의 치료중인 환자가 있는 것으로 알려져 있다 (2). 환자는 매우 다양한 임상 증상과 검사 소견을 나타내며, 이의 심각도에 따라 다양한 수준의 약물 치료가 이루어진다 (1).

1950년대 이후로 루푸스의 진단과 치료에 현격한 발전이 있었으며, 이로 인하여 5년 생존률은 약 50%에서 90% 이

상으로 상승되었고, 15년 및 20년 생존률도 약 80%에 이르는 것으로 알려져 있다 (3,4). 그러나, 루푸스는 여전히 일반인에 비해서는 매우 높은 사망률을 갖는 질환이며, 루푸스 자체뿐 아니라 치료 과정에서의 손상에 의해서 많은 동반 질환을 유발하게 된다 (5). 최신의 향상된 치료 과정에서 환자의 생존률은 다소 상승했을 지라도 환자들의 삶의 질이나 사회적 관점에서의 생산성 등 사회적 비용 또한 많이 증가하고 있다 (6,7).

따라서, 루푸스는 그 발병 기전과 치료의 메커니즘을 규명하는 기초연구만큼이나 환자의 임상 양상과 치료에 대한 반응 및 성과에 대한 임상연구가 무엇보다 중요한 질환 중의 하나이다. 이러한 필요성에 눈 뜬 구미 여러 나라에서는

<Received : April 9, 2014, Revised : April 24, 2014, Accepted : April 25, 2014>

Corresponding to : Yoon-Kyoung Sung, Department of Rheumatology, Hanyang University Hospital for Rheumatic Diseases, Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 133-792, Korea. E-mail : sungyk@hanyang.ac.kr

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

Copyright © 2014 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.

다양한 가설을 가지고, 다양한 형태의 임상연구를 진행해 왔고, 그 대표적인 형태가 전향적 코호트 연구이다. 그에 반해 우리나라에서는 주로 단면적 연구와 환자-대조군 형태의 연구가 많이 행해져 왔으며, 이러한 연구디자인의 차이는 병과 질환 경과에 대한 인과관계를 규명하고, 치료에 대한 반응을 규명하는데 어느 정도 제한점을 가지고 있다. 저자들은 현재까지 이루어진 한국인을 대상으로 한 루푸스 임상연구의 현황에 대해 체계적 문헌고찰(systematic review)의 형태를 통해서 검토하고, 이를 바탕으로 루푸스 임상연구의 나아갈 바에 대해서 고찰하고자 한다.

루푸스 연구의 현재

문헌 검색 전략

국내의 루푸스 환자를 대상으로 한 관찰 연구를 문헌 검색을 통해서 추출하여 각 연구에서 사용 중인 outcome을 파악하여 국내 루푸스 연구의 주요 관심 주제를 도출하기 위해 문헌 검색을 시행하였다. 국내 문헌은 코리아메드(<http://www.koreamed.org>)를 이용하여 검색하였다. 검색어는 "systemic lupus erythematosus"로 검색하였으며, limit으로 "clinical trial" or "comparative study" or "multicenter

study" or "original article" or "randomized controlled trial" and "Human"으로 설정하여 검색하였고, 이후 검색된 범위 내에서 불필요한 문헌을 수작업으로 제외하였다. 국외 문헌은 PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)를 이용하여 검색하였다. "lupus erythematosus, systemic[MeSH]" and "Korea"로 검색하였으며, 검색된 범위 내에서 불필요한 문헌은 수작업으로 제외하였다. 2013년 10월 27일 이전의 문헌들만을 대상으로 하였다(Figure 1).

이 연구들을 고찰하여 다음의 기준에 부합된 국내의 루푸스 환자를 대상으로 한 임상연구 문헌을 본 문헌고찰의 대상 논문으로 선정하였다: 1) 국내 루푸스 환자를 대상으로 한 연구로 2) 적절한 의료 결과(outcome)가 하나 이상 보고된 연구를 대상으로 한 연구를 선택하였으며, 1) 동물 실험 및 전임상시험 연구, 루푸스가 아닌 다른 질환에 대한 연구, 2) 원저가 아닌 연구, 3) 소아를 대상으로 한 연구, 4) 한국인을 대상으로 하지 않은 연구, 5) 전문 검색이 불가능한 연구, 6) 중복 문헌을 배제하였다.

주요 연구 형태

한국의 루푸스 환자들을 대상으로 한 임상 연구들은 대

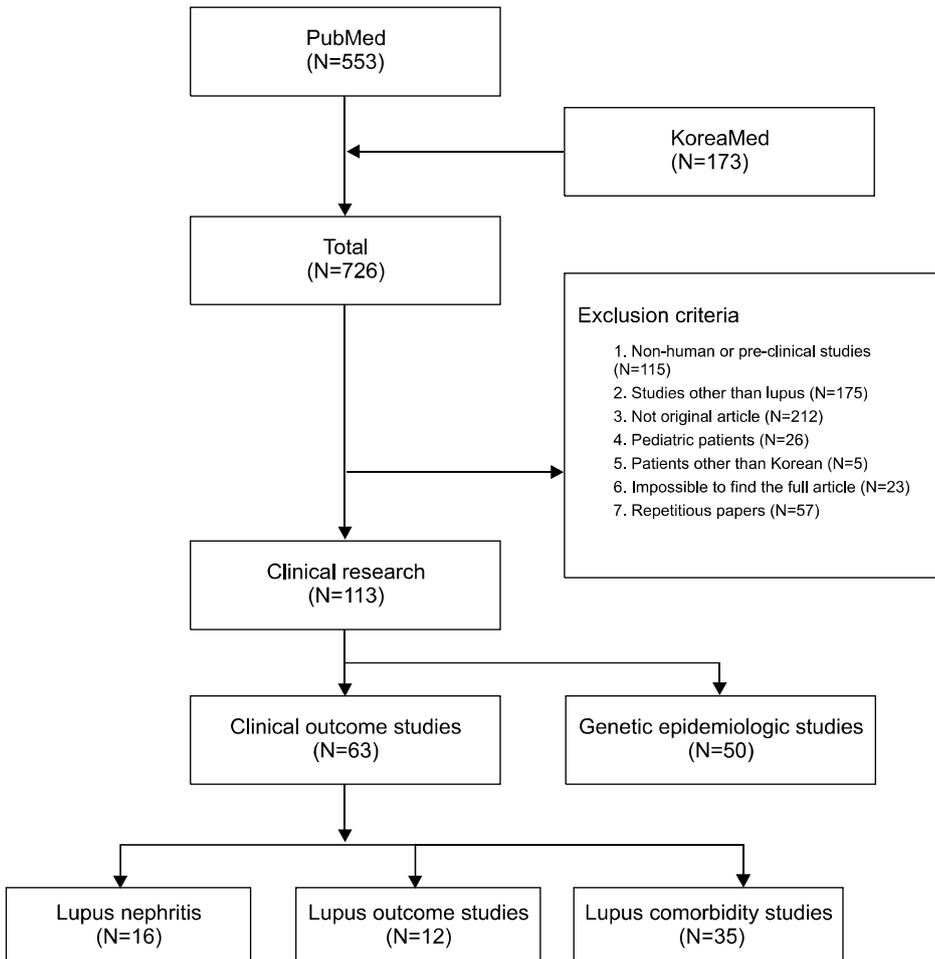


Figure 1. Selection of studies included in this review of systemic lupus erythematosus clinical researches.

부분 단면 연구나 환자 대조군 연구의 형태를 가지고 있었다. 많은 연구들이 의무기록 검토를 통한 연구로 진행되었으며, 코호트 연구는 루푸스 의료 성과를 연구한 몇 건의 연구 외에는 찾아볼 수 없었다. 본 논문에서는 연구 형태를 전향적, 후향적, 단면연구, 환자 대조군 연구로 구분하여 기술하였다.

유전 역학 연구는 대체로 환자 대조군 연구로 이루어졌고, 이에 대한 자세한 기술은 본 논문의 주제와 부합되지 않아 생략하도록 한다.

주요 연구 주제: 루푸스 신염

루푸스 신염은 약 60%의 환자에서 전체 질병 기간 중 이환된다고 알려져 있으며, 루푸스 환자의 주된 사망 원인 중 하나로 (8) 국내의 루푸스 임상연구의 주요 주제가 되고 있다. 루푸스 신염에 관한 연구는 표본수가 작은 전향적 연구 2편 외에는 모두 후향적으로 이루어진 연구이다 (Table 1). 루푸스 신염 환자들을 대상으로 한 전향적 연구들은 각각 4명과 7명의 환자들을 대상으로 한 약물의 효과나 안전성에 대한 연구였으며 (9,10), 이외에는 모두 후향적 연구들로 15~221명의 루푸스 신염 환자들을 대상으로 한 연구였다 (11-24).

한국인 루푸스 신염 연구에서 가장 중심이 되는 연구는 역시 저용량 사이클로포스파마이드(cyclophosphamide, CYC)와 마이코페놀레이트(mycophenolate mofetil, MMF)의 치료 효과에 관한 연구로서 한 연구에서 104명의 환자를 대상으로, 저용량 CYC 정맥 주사 치료(0.5 g monthly)가 고용량 (0.75~1.0 g/m²)의 약물 치료보다 효과가 떨어지지 않으며,

그 부작용은 더 적은 것을 확인하였다 (11). 이는 주로 Caucasian과 African American을 대상으로 연구되어 효과가 증명된 National Institutes of Health (NIH) 요법 (25)보다는 저용량의 Euro-Lupus Nephritis 프로토콜 (26) 혹은 그보다 더 적은 용량으로도 한국인 루푸스 신염환자에서 효과가 있음을 확인하였다는 데에 의미가 있다.

한편, CYC와 MMF의 치료효과가 유사하다고 하는 기존의 연구 (27,28)와는 다른 결과를 보인 연구도 수행되었는데, 루푸스 신염 환자 71명을 후향적으로 관찰하여, CYC와 MMF의 효과를 비교하였다 (12). 그 결과 CYC로 치료 받은 환자들은 MMF로 치료 받은 환자들에 비하여 만성 신부전으로의 이행률과 사망률이 낮아 루푸스 신염의 치료에 더 효과적이라고 주장하였다.

위에서 보듯 우리나라 루푸스 신염 환자에 대한 치료 약물의 효과와 안전성은 서양의 자료와는 다소 차이가 있을 것으로 예상되며, 따라서 이에 대해서는 좀 더 명확한 근거 창출이 필요하다. 즉, 선택 비탈림의 발생 가능성이 적은 무작위 임상시험이나 전향적 코호트의 수행이 필요할 수 있다.

이외에도 소수의 환자들을 대상으로 한 전향적 연구를 통해 기존의 치료에 반응하지 않는 불응성의 루푸스 신염 환자에서 rituximab (9) 및 tacrolimus (10)의 치료 효과에 대한 연구도 이루어졌으며, 루푸스 신염의 경과에 대한 연구들도 활발히 이루어졌다 (13-16). 이는 주로 신염의 결과로서의 만성 신부전의 위험 요인에 대한 연구 (13)와 완전 혹은 불완전 관해 환자에서 루푸스 신염의 재발 요인에 대한 연구라 할 수 있다 (14). 이외에도 루푸스 신염으로 인

Table 1. Summary of the studies about lupus nephritis clinical researches in Korea

No.	Ist. author	Year	Characteristics of population	Sample size	Outcome	Design
1	SJ Moon (14)	2013	Remission of LN	108	Renal relapse	Retrospective
2	SG Lee (17)	2012	LN class II	15	Progression to class III or IV	Retrospective
3	HS Koo (12)	2011	LN with MMF or CYC	71	Progression to ESRD or mortality	Retrospective
4	MW So (13)	2011	Proliferative LN	201	Renal relapse and CRF	Retrospective
5	SH Kang (15)	2011	ESRD with RRT, LN	59	Survival and complication	Retrospective
6	T Lee (10)	2010	Refractory diffuse proliferative LN	9	Safety and efficacy	Prospective
7	SJ You (18)	2009	LN	67	Pathologic diagnosis	Retrospective
8	JE Kim (19)	2009	Biopsy proven LN	100	Therapeutic outcome	Retrospective
9	SJ Moon (20)	2008	Proliferative LN	43	Effect of MMF vs. CYC	Retrospective
10	YG Kim (21)	2008	Diffuse proliferative LN treated with IV CYC	42	Response rates and lab. Indices	Retrospective
11	SS Seong (11)	2007	LN treated with IV CYC	104	Efficacy and adverse events	Retrospective
12	JY Youm (9)	2005	Refractory LN	4	Safety and efficacy of rituximab	Prospective
13	MC Park (16)	2004	Proliferative LN women treated with IV CYC	67	Amenorrhea, pregnancy and fetal outcome	Retrospective
14	YS Goo (22)	2004	ESRD with LN	45	Lupus activity	Retrospective
15	CW Yoo (23)	2000	Diffuse proliferative LN treated with IV CYC	21	Progression of renal pathology or function	Retrospective
16	HJ Jin (24)	2000	LN	221	Remission, mortality	Retrospective

LN: lupus nephritis, MMF: mycophenolate mofetil, CYC: cyclophosphamide, ESRD: end stage renal disease, CRF: chronic renal failure, RRT: renal replacement therapy, IV: intravenous.

한 만성 신부전 환자에서 신대체 요법의 종류에 따른 생존율과 합병증을 확인하거나 (15), CYC를 사용한 폐경 전의 여성 환자에서의 난소 부전, 임신과 출산에 대한 연구도 이루어졌다 (16).

이와 같이 현재까지 이루어진 임상연구의 내용을 보면, 루푸스 신염의 기존 치료제 및 신규치료제에 대한 관해율 등의 직접적인 효과 연구와 더불어, 약제의 독성에 대한 약물 역학 연구, 그리고 그런 과정을 통해서 이루어진 관해의 유지 여부 및 재발 요인, 최종 성과 지표 중 하나인 만성 신부전으로의 이행과 대체 요법 등이 주요 관심 주제임을 알 수 있다.

주요 연구 주제: 루푸스 의료 성과 연구

임상 연구의 꽃이라 할 수 있는 성과 연구(outcomes research) 및 자연사 연구 분야에서 국내 자료는 매우 드물다. 이는 사망이나 암 발생률 등의 의료 성과를 보기 위해서는 많은 수의 환자가 필요하고, 루푸스 환자에서의 활성도, 기능 장애 및 삶의 질 등을 측정하고자 하려면 전향적 연구의 형태가 유리하다는 점과 일맥상통하고 있다.

현재까지 한국인 루푸스 환자에서의 성과 연구는 크게 두 가지 형태로 나뉘고 있다. 첫 번째는 루푸스 환자의 사망, 암 발생, 장기 손상, 삶의 질 등의 자연사 관련 연구, 두 번째는 루푸스 환자의 출산 및 신생아에 대한 연구라 할 수 있다(Table 2).

루푸스의 자연사 관련 연구들은 101~914명의 비교적 많은 환자를 대상으로 하였으며, 루푸스 환자의 사망률, 암 발생률, 임상상에 대한 후향적 연구들이 주가 되었으며 (29-31), 오직 한 기관에서만 전향적 코호트를 활용한 사망률 및 암 발생률에 대한 연구 (32)와 장기 손상, 건강 관련 삶의 질에 대한 연구 (33,34)가 이루어졌다.

국내 코호트를 이용한 연구를 통하여 한국인 루푸스 환

자의 사망률은 596.0/100,000 person year, 표준화 사망비 (standardized mortality ratio, SMR)는 3.02로 제시되었고 (32), 이는 Yurkovich 등 (35)이 시행한 메타분석에서 추출한 루푸스 환자의 SMR 2.98과 일치하는 결과를 보였다. 암 발생률은 179.3/100,000 person year, 표준화 발생비 (standardized incidence ratio, SIR)는 1.04로, 기존의 메타분석을 통해서 제시된 SIR 1.16보다는 다소 낮게 제시되었다 (36). 그러나, 국내의 또 다른 연구에서는 한국인 루푸스 여성 환자에서의 암 발생률로 SIR 1.45를 제시하여 (30), 이에 대한 것도 좀 더 체계적인 연구가 필요하다.

루푸스의 또 하나의 대표적인 성과 지표는 장기 손상이라 할 수 있는데, 주로 Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SLICC/ACR DI)를 활용하여 측정하는 경우가 많다 (37). 이에 대한 연구를 통하여 루푸스 환자 중 41.5%의 환자가 1군데 이상의 손상을 가지고 있었으며, 고령, 긴 유병기간, CYC 치료가 손상과 연관되어 있음을 밝혔다 (33). 한편, 다양한 측정도구를 이용하여 측정한 건강 관련 삶의 질이 루푸스 환자들에서 건강한 대조군에 비해 현저히 낮은 것을 증명하였다 (34). 현재까지의 국내의 루푸스 의료 성과에 대한 연구는 다기관 전향적 연구가 부족하다는 측면에서 문제가 있으며, 상대적으로 손상 및 삶의 질, 그리고 환자들의 사회 경제적 부담을 성과 지표로 하는 연구가 매우 드물다는 데에 문제가 있다.

루푸스 환자의 대부분은 가임기 여성이기 때문에 임신과 출산은 또 하나의 중요한 관심사라 할 수 있다. 윤리적인 우려로 인해 대부분의 루푸스와 연관된 출산과 신생아에 대한 연구는 모두 후향적으로 이루어졌는데, 28~49명의 루푸스 산모에게서 태어난 신생아 연구가 있고 (38-40), 91~183명의 루푸스 산모 (41-43)를 대상으로 한 연구들이 있다. 환자의 항체 및 소견에 따른 임신의 결과에 대한 연구를 통

Table 2. Summary of the studies about lupus outcome clinical researches in Korea

No.	Ist. author	Year	Characteristics of population	Sample size	Design	Design
1	HS Ko (43)	2011	Pregnancies with SLE	183	Pregnancy outcome	Retrospective
2	KY Kang (29)	2011	SLE	101	Causes of death	Retrospective
3	KY Kang (30)	2010	SLE	914	Incidence of cancer	Retrospective
4	SY Kim (38)	2008	Full-term babies born to SLE mother	28	Neonatal prognosis	Retrospective
5	YK Sung (33)	2007	SLE	588	Prevalence of systemic damage (SDI)	Cross-sectional
6	HS Kang (39)	2006	Neonates born to SLE mother	29	Clinical characteristics and outcome	Retrospective
7	HS Baek (40)	2006	Neonates born to SLE mother	49	Incidence of congenital heart block and clinical outcome	Retrospective
8	BC Chun (32)	2005	SLE	466	Mortality and cancer incidence	Prospective
9	JH Shin (42)	2003	Pregnancies with SLE	49	Rate of flare and pregnancy loss or fetal outcome	Retrospective
10	YK Sung (34)	2002	SLE	111	Health-related QOL	Cross-sectional
11	WU Kim (41)	1997	Pregnancies with SLE	91	Pregnancy outcome	Retrospective
12	JH Chun (31)	1994	SLE	167	Prevalence and clinical manifestations	Retrospective

SLE: systemic lupus erythematosus, SDI: systemic damage index, QOL: quality of life.

해 임신시의 질환 악화가 dsDNA 양성과 관련이 있음을 보고하였고, 항 인지질 항체가 양성 시 태아 손실과 조산의 빈도가 증가함을 보고하였다 (41). 또 다른 연구에서는 47명의 루푸스 산모를 관찰하여 루푸스의 악화가 주로 임신 2기

에 가장 많이 나타나며, 항 인지질 항체와 임신 중의 루푸스 악화가 태아 손실과 조산의 예측 인자임을 제시하였다 (42). 가장 많은 환자인 183예의 임신 사례를 관찰한 연구에서도 역시 항 인지질 항체의 존재가 태아 손실과 조산의 위험을

Table 3. Summary of the studies about lupus comorbidity clinical researches in Korea

No.	Ist. author	Year	Characteristics of population	Sample size	Outcome	Design
1	SM Jung (52)	2013	PRES with SLE	15	Clinical profile and outcomes	Retrospective
2	SW Lee (68)	2013	SLE	160	Early serious infection	Retrospective
3	SY Bang (69)	2012	Refractory SLE treated with RTX	39	Effectiveness and safety	Retrospective
4	JM Kim (46)	2012	SLE with Idiopathic intracranial hypertension	8	Characteristics	Retrospective
5	JM Kim (70)	2012	SLE with HPS	15	Characteristics and outcome	Case-control
6	YJ Park (71)	2011	SLE	101	BMD	Case-control
7	YJ Ha (61)	2011	GDM with SLE	127	Risk of developing GDM	Retrospective
8	DH Oh (47)	2011	SLE with memory complaint	19	Neuropsychological test and brain SPECT	Retrospective
9	JM Kim (50)	2011	SLE with meningitis	20	Clinical features and outcome	Case-control
10	SK Kwok (55)	2011	SLE with DAH	21	Clinical features and outcome	Case-control
11	YH Lee (72)	2010	SLE	134	Prevalence of HPV	Cross-sectional
12	KS Woo (73)	2010	SLE	88	APS	Retrospective
13	CK Yoon (74)	2009	SLE	260	Retinopathy	Retrospective
14	MY Her (56)	2009	SLE with abnormal liver enzyme	46	Toxic hepatitis	Retrospective
15	YI Bae (58)	2009	SLE	117	Dermatologic manifestation	Retrospective
16	HJ Kim (53)	2009	SLE with invasive fungal infection	12	Nature and outcome	Retrospective
17	SJ Jeong (75)	2009	SLE	110	Infectious complication	Case-control
18	SK Kwok (76)	2009	SLE with TTP	26	Nature and outcome of TTP	Case-control
19	BY Kim (59)	2008	SLE	22	Audiovestibular manifestations	Retrospective
20	KC Oh (77)	2008	SLE with Neuropsychiatric symptoms	38	MR manifestations	Retrospective
21	YG Kim (78)	2008	SLE with protein-losing enteropathy, lupus enteritis, idiopathic PLE	7/15/11	Nature	Case-control
22	SK Kwok (79)	2007	SLE with acute abdominal pain	87	Lupus enteritis	Retrospective
23	BS Cho (49)	2007	NPSLE	25	Clinical and brain MRI	Case-control
24	SJ Yun (60)	2007	SLE	122	Hair loss pattern	Cross-sectional
25	SN Oh (57)	2004	SLE with osteonecrosis	37	MR imaging	Retrospective
26	JE Yun (54)	2002	SLE	283	M. Tuberculosis infection	Retrospective
27	CK Lee (44)	2002	SLE	175	Acute abdominal pain, lupus enteritis	Case-control
28	MK Lim (80)	2001	SLE	128	Serum ferritin, SLEDAI score	Prospective
29	CH Suh (81)	2001	SLE	173	Infection, disease activity, corticosteroid dose	Case-control
30	MK Lim (51)	2000	SLE	26	NPSLE and MR imaging, MR spectroscopy	Retrospective
31	HY Kim (82)	1999	SLE with tuberculosis	22	CXR and CT	Retrospective
32	WU Kim (45)	1999	SLE with ARDS	19	Cause of death, clinical characteristics	Case-control
33	JY Byun (83)	1999	SLE with acute abdominal pain	33	CT finding	Retrospective
34	CH Lee (48)	1996	NPSLE	24	Characteristics	Case-control
35	HI Yang (84)	1996	SLE	322	AVN	Retrospective

PRES: posterior reversible encephalopathy syndrome, SLE: systemic lupus erythematosus, RTX: rituximab, HPS: hemophagocytic syndrome, BMD: bone mineral density, GDM: glucocorticoid-induced diabetes mellitus, SPECT: single-photon emission computed tomography, DAH: diffuse alveolar hemorrhage, HPV: human papilloma virus, APS: anti-phospholipid antibody syndrome, TTP: thrombotic thrombocytopenic purpura, MR: magnetic resonance, PLE: protein losing enteropathy, NPSLE: neuropsychiatric systemic lupus erythematosus, M. Tuberculosis: mycobacterium tuberculosis, SLEDAI: systemic lupus erythematosus disease activity index, CXR: chest x-ray, CT: computed tomography, ARDS: adult respiratory distress syndrome, AVN: avascular necrosis.

높이고, 수태 시의 루푸스 활성도와 임신 기간 중의 루푸스 악화가 임신 성적에 악영향을 미치므로, 좋은 임신 성적을 위해 적어도 수태 4개월 전에 루푸스의 활성도가 안정화되는 것이 중요함을 밝혔다 (43). 이외에도 루푸스 산모의 출산에서의 완전 방실 블록 등의 심이상과 혈액학적 이상 등의 빈도 및 임상 증상을 관찰한 연구들도 있었다 (39,40). 이러한 임신과 출산은 그 결과가 태아에 직접적 영향을 미치기 때문에 체계적인 임상시험은 시행하기 힘들다. 그러나, 환자와 가족에게는 가장 관심이 높은 주제로서 약제의 중저 등으로 인해 환자에게 미치는 영향 또한 막대하다. 따라서, 체계적인 디자인을 통한 전향적 연구가 반드시 필요한 분야라 할 수 있다.

주요 연구 주제: 동반 질환

루푸스는 전신에 침범하는 질환으로 다양한 임상상을 가지며, 자가면역 기전과 사용하는 약제들로 인해 급성 및 만성 합병증도 많이 발생한다 (5). 국내의 루푸스 환자를 대상으로 한 임상 연구에서 가장 많은 빈도를 차지하는 것이 루푸스와 연관된 동반 질환에 관한 연구였으며 그 주제도 매우 다양했다.

관심 질환의 빈도에 따라 8~322명의 환자들을 대상으로 연구가 이루어졌으며, 후향적 연구와 후향적 환자-대조군 연구, 단면 연구, 1개의 전향적 연구가 있었다(Table 3). 대상 환자는 루푸스를 진단 받은 환자 중 해당 동반 질환을 함께 가지고 있는 환자들이었으며, 그 질환들은 각 분야에 걸쳐 다양하게 연구되고 있었다. 동반 질환은 크게 두 가지로 나누어 볼 수 있는데, 질환의 경과로서 나타나는 심각한 증상에 대한 연구와 치료 과정에서 발생할 수 있는 유해 반응에 대한 연구를 들 수 있다.

우선 루푸스의 증상에 대한 연구는 루푸스 환자의 급성 복통에 관한 연구가 있는데 (44) 루푸스 장염은 루푸스 환자들의 급성 복통 시 가장 흔한 원인이었으며, 모든 루푸스 장염 환자들은 고용량 스테로이드 치료에 좋은 반응을 보인 것으로 보고하였다. 한편, 성인성 호흡 부전 증후군 (adult respiratory distress syndrome, ARDS) 환자를 대상으로 한 연구에서는 (45), 루푸스 환자의 ARDS의 가장 흔한 원인이 그람 음성 간균이고, 루푸스가 아닌 ARDS 환자와 비교하여 루푸스 ARDS 환자들은 더 어린 나이에 발생하여 더 빠르게 진행되는 것을 보고하였다.

이외에도 특발성 두개 내 고혈압(idiopathic intracranial hypertension, IIP) (46), 기억 장애 (47), 신경정신 루푸스(neuropsychiatric lupus, NP lupus) (48-51), 가역성 후백질 뇌병변 증후군(posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) (52) 등의 신경계 증상과 관련된 연구가 많이 수행되었으며, 활성도 상승과 치료 과정의 면역억제와 관련된 뇌막염 (50), 침윤성 진균감염 (53), 결핵균 감염 (54) 등의 감염, 미만성 폐포 출혈(diffuse alveolar hemorrhage, DAH) (55), 간기능 이상 (56), 골괴사 (57), 피부 양상 (58), 이과적

증상(audiovestibular symptom) (59), 탈모 패턴 (60)까지 다양한 이슈에 대한 연구들로 동반 질환들의 임상 양상, 치료 결과, 위험 인자 등을 다루고 있다.

루푸스의 치료에 있어 스테로이드는 가장 흔히 사용되는 약물로, 주요 장기 침범 시 고용량의 스테로이드를 정맥 투여 한다. 또한 장기간의 스테로이드 사용도 드물지 않아 스테로이드로 인한 합병증이 루푸스 환자에서 높은 빈도로 나타날 수 있다. 스테로이드 유발 당뇨병(glucocorticoid-induced diabetes mellitus, GDM)은 고용량 스테로이드를 사용한 루푸스 환자의 12.6%에서 발생하였고, 고령, 당뇨의 가족력, MMF 사용, 고용량 스테로이드 치료 전의 스테로이드 복용량이 많은 환자에서 높은 빈도로 발생하는 것으로 보고하였다 (61).

루푸스 환자에서의 동반 질환에 관한 연구는 향후 환자의 생존률이 상승될수록 더욱 중요한 연구주제가 될 것으로 생각하며 이에 대한 체계적 연구는 환자의 예후 향상에 도움이 될 것으로 예상된다. 그러나, 동반 질환 및 심각한 유해 반응의 발생은 상당히 드물 가능성이 높기 때문에 다기관적 많은 환자를 이용한 연구가 바람직할 것으로 생각된다.

루푸스 연구의 미래

향후 루푸스 임상 연구의 방향은 세 가지로 나눌 수 있다. 첫째로 발병에 대한 연구를 들 수 있다. 일반인구에 있어서 루푸스 발병의 위험 요인은 다양한 가족 연구(family study)와 유전 연구(genetic study)를 통해 진행될 수 있는데, 기존의 유전 역학 연구뿐 아니라 발병을 유발 할 수 있는 요인(trigger factor)로서의 감염 질환, 호르몬 변화, 화학적 노출(chemical exposure), 생체정신사회학적 요인(biopsychosocial factor)에 대한 연구가 수행되어야 할 것이다. 이러한 환경적 요인은 인종적 요인에 더해서 국가와 환경에 따라서 매우 다양하게 나타날 수 있기 때문에 한국인에서의 연구 수행은 매우 가치가 높다고 할 수 있다.

둘째로 주요 기관 손상의 기전과 위험 요인을 규명하는 것이다. 루푸스 환자 치료의 가장 큰 목표 중 하나는 주요 장기의 손상으로 인한 기능 장애(functional disability)를 예방하는 것이다. 이러한 장기 손상의 위험 요인으로서의 임상 요인, 환경적 요인과 더불어 자가 항체의 유무, 그리고 이의 발생에 관여하는 유전적 요인에 대한 체계적 정보 수집과 분석이 필요하다 (62-67). 이와 함께 혈액과 체액을 통한 새로운 생물학적 표지자(biomarker)의 탐색에 대한 연구를 통해 환자의 치료 성과와 예후를 예측하는 연구가 수행되어야 한다. 유전학적 정보뿐 아니라 microarray와 proteomics를 활용한 표지자 발굴 및 특별한 임상상황에서의 의미 규명이 매우 중요하며, 따라서 실험실에서 시작되어 체계적 등록된 환자에서 검증하는 작업이 필요하다고 할 수 있다.

셋째로 조금 더 진전된 치료에 대한 연구가 필요하다. 한

국에서의 일차 목표는 기존의 증명된 면역억제 치료에 대한 국내 근거의 확보이다. 이는 표준화된 치료를 위해서 매우 중요한데, 새롭게 임상시험이 불가능하다면, 체계적인 관찰 연구가 필요하다. 이에는 새로 개발된 생물학적 제제에 대한 약물 역학 연구도 포함된다. 새로운 비면역 치료의 표적을 찾아내는 것이 필요하며, 손상된 장기에 대한 회복 및 동반 질환 관리를 위한 약제 개발 또한 필요하다. 이러한 연구는 루푸스 환자를 증상과 경과에 따라 체계적으로 분류하고, 이를 대상으로 한 뚜렷한 성과지표를 설정하는 과정이 필요하다.

결 론

루푸스 환자들에 대한 국내의 임상연구는 다양한 주제의 연구들이 이루어지고 있으며, 일정 부분 국내 근거 창출에 기여하고 있음을 알 수 있었다. 루푸스는 인종간의 차이가 큰 질환이므로 한국인에서의 진단과 치료 지침을 마련하기 위한 임상 연구는 꼭 필요한데, 현재까지 국내의 루푸스 임상 연구의 형태가 후향적 연구와 단면적 연구에 머물러 있는 것은 아쉬움이 크다. 루푸스는 대표적인 희귀 난치성 질환으로 환자의 자연사 연구와 진단 및 치료 근거의 확보를 위해서 전향적 관찰 연구가 매우 중요하다. 또한, 이러한 희귀질환이라는 특성 이외에도 환자의 다양한 임상 양상, 성과 지표 및 다양한 위험 요인 등을 고려할 때 다기관 연구를 통한 충분한 표본수의 확보가 필요할 것이다. 이를 통해 한국인 루푸스 환자에서의 환자 특성 규명과 주요 장기 손상의 새로운 생물학적 표지자의 발굴, 그리고 신규 치료에 대한 근거 확보가 가능한 훌륭한 임상 연구가 수행되기를 기대한다.

References

- D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2007;369:587-96.
- Shim JS, Sung YK, Joo YB, Lee HS, Bae SC. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in South Korea. *Rheumatol Int* 2013. [Epub ahead of print]
- Merrell M, Shulman LE. Determination of prognosis in chronic disease, illustrated by systemic lupus erythematosus. *J Chronic Dis* 1955;1:12-32.
- Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39:257-68.
- Bongu A, Chang E, Ramsey-Goldman R. Can morbidity and mortality of SLE be improved? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:313-32.
- Lau CS, Mak A. The socioeconomic burden of SLE. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:400-4.
- Slawsky KA, Fernandes AW, Fushfeld L, Manzi S, Goss TF. A structured literature review of the direct costs of adult systemic lupus erythematosus in the US. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:1224-32.
- Saxena R, Mahajan T, Mohan C. Lupus nephritis: current update. *Arthritis Res Ther* 2011;13:240.
- Youm JY, Sung YK, Uhm WS, Jun JB, Yoo DH, Bae SC. Rituximab Treatment for the Patient with Refractory Lupus Nephritis. *J Korean Rheum Assoc* 2005;12:251-62.
- Lee T, Oh KH, Joo KW, Kim YS, Ahn C, Han JS, et al. Tacrolimus is an alternative therapeutic option for the treatment of refractory lupus nephritis. *Lupus* 2010;19:974-80.
- Seong SS, Choi CB, Yun HR, Kim YJ, Sung YK, Bae SC. Effect of lower dose intravenous cyclophosphamide on remission induction in Korean patients with lupus nephritis. *Rheumatol Int* 2008;28:453-8.
- Koo HS, Kim YC, Lee SW, Kim DK, Oh KH, Joo KW, et al. The effects of cyclophosphamide and mycophenolate on end-stage renal disease and death of lupus nephritis. *Lupus* 2011;20:1442-9.
- So MW, Koo BS, Kim YG, Lee CK, Yoo B. Predictive value of remission status after 6 months induction therapy in patients with proliferative lupus nephritis: a retrospective analysis. *Clin Rheumatol* 2011;30:1399-405.
- Moon SJ, Park HS, Kwok SK, Ju J, Choi BS, Park KS, et al. Predictors of renal relapse in Korean patients with lupus nephritis who achieved remission six months following induction therapy. *Lupus* 2013;22:527-37.
- Kang SH, Chung BH, Choi SR, Lee JY, Park HS, Sun IO, et al. Comparison of clinical outcomes by different renal replacement therapy in patients with end-stage renal disease secondary to lupus nephritis. *Korean J Intern Med* 2011;26:60-7.
- Park MC, Park YB, Jung SY, Chung IH, Choi KH, Lee SK. Risk of ovarian failure and pregnancy outcome in patients with lupus nephritis treated with intravenous cyclophosphamide pulse therapy. *Lupus* 2004;13:569-74.
- Lee SG, Cho YM, So MW, Kim SS, Kim YG, Lee CK, et al. ISN/RPS 2003 class II mesangial proliferative lupus nephritis: a comparison between cases that progressed to class III or IV and cases that did not. *Rheumatol Int* 2012;32:2459-64.
- You SJ, Park JS, Kim JH, Park SK, Bae SC, Kim GH, et al. Clinicopathological Correlation of Lupus Nephritis. *Korean J Nephrol* 2009;28:410-7.
- Kim JE, Hwang EA, Yoon JS, Jang MH, Kim SH, Han SY, et al. Treatment of Lupus Nephritis: A 21 Year, Single Center Experience. *Korean J Nephrol* 2009;28:113-21.
- Moon SJ, Kim DK, Park SY, Chang JH, Kim HW, Lee JE, et al. A comparison study between mycophenolate mofetil and cyclophosphamide for treatment of proliferative lupus nephritis. *Korean J Med* 2008;74:640-7.
- Kim YG, Kim HW, Cho YM, Oh JS, Nah SS, Lee CK, et al. The difference between lupus nephritis class IV-G and IV-S in Koreans: focus on the response to cyclophosphamide induction treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:311-4.
- Goo YS, Park HC, Choi HY, Kim BS, Park YB, Lee SK, et al. The evolution of lupus activity among patients with

- end-stage renal disease secondary to lupus nephritis. *Yonsei Med J* 2004;45:199-206.
23. Yoo CW, Kim MK, Lee HS. Predictors of renal outcome in diffuse proliferative lupus nephropathy: data from repeat renal biopsy. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1604-8.
 24. Chin HJ, Kim SG. The Clinicopathologic Findings and Prognostic Factors Related to Death of Patients with Lupus Nephritis. *Korean J Nephrol* 2000;19:1129-42.
 25. Boumpas DT, Austin HA 3rd, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992;340:741-5.
 26. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed Ede R, Danieli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002;46:2121-31.
 27. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al; Aspreva Lupus Management Study Group. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1103-12.
 28. Chan TM, Tse KC, Tang CS, Mok MY, Li FK; Hong Kong Nephrology Study Group. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1076-84.
 29. Kang KY, Kwok SK, Ju JH, Park KS, Cho CS, Kim HY, et al. The causes of death in Korean patients with systemic lupus erythematosus over 11 years. *Lupus* 2011;20:989-97.
 30. Kang KY, Kim HO, Yoon HS, Lee J, Lee WC, Ko HJ, et al. Incidence of cancer among female patients with systemic lupus erythematosus in Korea. *Clin Rheumatol* 2010;29:381-8.
 31. Chun JH, Shin KC, Park CW, Doh GS, Lee CK, Hyun MS, et al. Clinical Manifestations On Systemic Lupus Erythematosus. *J Korean Rheum Assoc* 1994;1:159-68.
 32. Chun BC, Bae SC. Mortality and cancer incidence in Korean patients with systemic lupus erythematosus: results from the Hanyang lupus cohort in Seoul, Korea. *Lupus* 2005;14:635-8.
 33. Sung YK, Hur NW, Sinsky JL, Park D, Bae SC. Assessment of damage in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2007;34:987-91.
 34. Sung YK, Oh KT, Kwak EJ, Lee HS, Kim TH, Jun JB, et al. Health-Related Quality of Life in Korean Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Korean Rheum Assoc* 2002;9(Suppl):S84-95.
 35. Yurkovich M, Vostretsova K, Chen W, Aviña-Zubieta JA. Overall and cause-specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:608-16.
 36. Ni J, Qiu LJ, Hu LF, Cen H, Zhang M, Wen PF, et al. Lung, liver, prostate, bladder malignancies risk in systemic lupus erythematosus: evidence from a meta-analysis. *Lupus* 2014;23:284-92.
 37. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. Systemic lupus international collaborative clinics: development of a damage index in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992;19:1820-1.
 38. Kim SY, Lee JH. Prognosis of neonates in pregnant women with systemic lupus erythematosus. *Yonsei Med J* 2008;49:515-20.
 39. Kang HS, Song SE, Ma JS, Choi YY, Song TB. The Clinical Characteristics and Outcome of Neonates born to Systemic Lupus Erythematosus Mothers. *J Korean Soc Neonatol* 2006;13:139-48.
 40. Baek HS, Choi JH, Kim NS, Kim CR, Moon SJ. Outcome of pregnant mothers with systemic lupus erythematosus (focusing on congenital heart block). *Korean J Pediatr* 2006;49:381-7.
 41. Kim WU, Min JK, Kwun NK, Park SH, Hong YS, Lee SH, et al. Obstetric Outcomes in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Korean Rheum Assoc* 1997;4:131-8.
 42. Shin JH, Lee EY, Lee CK, Cho YS, Kim A, Yoo B, et al. Fetal outcome and clinical feature during pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Korean J Med* 2003;65:511-9.
 43. Ko HS, Ahn HY, Jang DG, Choi SK, Park YG, Park IY, et al. Pregnancy outcomes and appropriate timing of pregnancy in 183 pregnancies in Korean patients with SLE. *Int J Med Sci* 2011;8:577-83.
 44. Lee CK, Ahn MS, Lee EY, Shin JH, Cho YS, Ha HK, et al. Acute abdominal pain in systemic lupus erythematosus: focus on lupus enteritis (gastrointestinal vasculitis). *Ann Rheum Dis* 2002;61:547-50.
 45. Kim WU, Kim SI, Yoo WH, Park JH, Min JK, Kim SC, et al. Adult respiratory distress syndrome in systemic lupus erythematosus: causes and prognostic factors: a single center, retrospective study. *Lupus* 1999;8:552-7.
 46. Kim JM, Kwok SK, Ju JH, Kim HY, Park SH. Idiopathic intracranial hypertension as a significant cause of intractable headache in patients with systemic lupus erythematosus: a 15-year experience. *Lupus* 2012;21:542-7.
 47. Oh DH, Kim SH, Jung S, Sung YK, Bang SY, Bae SC, et al. Precuneus hypoperfusion plays an important role in memory impairment of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011;20:855-60.
 48. Lee CH, Lee JS, Song CH, Lee SK. Clinical Evaluation of Neuropsychiatric Lupus Erythematosus. *J Korean Rheum Assoc* 1996;3:126-33.
 49. Cho BS, Kim HS, Oh SJ, Koh HJ, Yoon CH, Jung SL, et al. Comparison of the clinical manifestations, brain MRI and prognosis between neuroBeçhet's disease and neuropsychiatric lupus. *Korean J Intern Med* 2007;22:77-86.
 50. Kim JM, Kim KJ, Yoon HS, Kwok SK, Ju JH, Park KS, et al. Meningitis in Korean patients with systemic lupus

- erythematosus: analysis of demographics, clinical features and outcomes; experience from affiliated hospitals of the Catholic University of Korea. *Lupus* 2011;20:531-6.
51. Lim MK, Suh CH, Kim HJ, Cho YK, Choi SH, Kang JH, et al. Systemic lupus erythematosus: brain MR imaging and single-voxel hydrogen 1 MR spectroscopy. *Radiology* 2000;217:43-9.
 52. Jung SM, Moon SJ, Kwok SK, Ju JH, Park KS, Park SH, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in Korean patients with systemic lupus erythematosus: risk factors and clinical outcome. *Lupus* 2013;22:885-91.
 53. Kim HJ, Park YJ, Kim WU, Park SH, Cho CS. Invasive fungal infections in patients with systemic lupus erythematosus: experience from affiliated hospitals of Catholic University of Korea. *Lupus* 2009;18:661-6.
 54. Yun JE, Lee SW, Kim TH, Jun JB, Jung S, Bae SC, et al. The incidence and clinical characteristics of Mycobacterium tuberculosis infection among systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients in Korea. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:127-32.
 55. Kwok SK, Moon SJ, Ju JH, Park KS, Kim WU, Cho CS, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: risk factors and clinical outcome: results from affiliated hospitals of Catholic University of Korea. *Lupus* 2011;20:102-7.
 56. Her M, Lee Y, Jung E, Kim T, Kim D. Liver enzyme abnormalities in systemic lupus erythematosus: a focus on toxic hepatitis. *Rheumatol Int* 2011;31:79-84.
 57. Oh SN, Jee WH, Cho SM, Kim SH, Kang HS, Ryu KN, et al. Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus: MR imaging and scintigraphic evaluation. *Clin Imaging* 2004;28:305-9.
 58. Bae YI, Yun SJ, Lee JB, Kim SJ, Won YH, Lee SC. A clinical and epidemiological study of lupus erythematosus at a tertiary referral dermatology clinic in Korea. *Lupus* 2009;18:1320-6.
 59. Kim BY, Kang MK, Ahn TJ, Lee TH, Choi JH. Otolgic Manifestations in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2008;51:416-21.
 60. Yun SJ, Lee JW, Yoon HJ, Lee SS, Kim SY, Lee JB, et al. Cross-sectional study of hair loss patterns in 122 Korean systemic lupus erythematosus patients: a frequent finding of non-scarring patch alopecia. *J Dermatol* 2007;34:451-5.
 61. Ha Y, Lee KH, Jung S, Lee SW, Lee SK, Park YB. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus in patients with systemic lupus erythematosus treated with high-dose glucocorticoid therapy. *Lupus* 2011;20:1027-34.
 62. González LA, Toloza SM, McGwin G Jr, Alarcón GS. Ethnicity in systemic lupus erythematosus (SLE): its influence on susceptibility and outcomes. *Lupus* 2013;22:1214-24.
 63. Mok CC, Yap DY, Navarra SV, Liu ZH, Zhao MH, Lu L, et al; Asian Lupus Nephritis Network (ALNN). Overview of lupus nephritis management guidelines and perspective from Asia. *Int J Rheum Dis* 2013;16:625-36.
 64. Gatto M, Kiss E, Naparstek Y, Doria A. In-/off-label use of biologic therapy in systemic lupus erythematosus. *BMC Med* 2014;12:30.
 65. ter Borg EJ, Horst G, Hummel EJ, Limburg PC, Kallenberg CG. Measurement of increases in anti-double-stranded DNA antibody levels as a predictor of disease exacerbation in systemic lupus erythematosus. A long-term, prospective study. *Arthritis Rheum* 1990;33:634-43.
 66. Akhter E, Burlingame RW, Seaman AL, Magder L, Petri M. Anti-C1q antibodies have higher correlation with flares of lupus nephritis than other serum markers. *Lupus* 2011;20:1267-74.
 67. Su D, Liu R, Li X, Sun L. Possible novel biomarkers of organ involvement in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2014. [Epub ahead of print]
 68. Lee SW, Park MC, Lee SK, Park YB. Adjusted neutropenia is associated with early serious infection in systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* 2013;23:509-15.
 69. Bang SY, Lee CK, Kang YM, Kim HA, Suh CH, Chung WT, et al. Multicenter retrospective analysis of the effectiveness and safety of rituximab in Korean patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Dis* 2012;2012:565039.
 70. Kim JM, Kwok SK, Ju JH, Kim HY, Park SH. Reactive hemophagocytic syndrome in adult Korean patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study and literature review. *J Rheumatol* 2012;39:86-93.
 71. Park YJ, Park BH, Min DJ, Kim WU. Risk Factors for Low Bone Mineral Density in Korean Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheum Dis* 2011;18:19-25.
 72. Lee YH, Choe JY, Park SH, Park YW, Lee SS, Kang YM, et al. Prevalence of human papilloma virus infections and cervical cytological abnormalities among Korean women with systemic lupus erythematosus. *J Korean Med Sci* 2010;25:1431-7.
 73. Woo KS, Kim KE, Kim JM, Han JY, Chung WT, Kim KH. Prevalence and clinical associations of lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, and anti-beta2-glycoprotein I antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Korean J Lab Med* 2010;30:38-44.
 74. Yoon CK, Park JH, Yu HG. Retinopathy Associated With Systemic Lupus Erythematosus. *J Korean Ophthalmol Soc* 2009;50:1215-20.
 75. Jeong SJ, Choi H, Lee HS, Han SH, Chin BS, Baek JH, et al. Incidence and risk factors of infection in a single cohort of 110 adults with systemic lupus erythematosus. *Scand J Infect Dis* 2009;41:268-74.
 76. Kwok SK, Ju JH, Cho CS, Kim HY, Park SH. Thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: risk factors and clinical outcome: a single centre study. *Lupus* 2009;18:16-21.
 77. Oh KC, Byun WM, Jang HW, Kim KR. MR Manifestations of the Brain in Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus Patients. *J Korean Radiol Soc*

- 2008;58:1-7.
78. Kim YG, Lee CK, Byeon JS, Myung SJ, Oh JS, Nah SS, et al. Serum cholesterol in idiopathic and lupus-related protein-losing enteropathy. *Lupus* 2008;17:575-9.
79. Kwok SK, Seo SH, Ju JH, Park KS, Yoon CH, Kim WU, et al. Lupus enteritis: clinical characteristics, risk factor for relapse and association with anti-endothelial cell antibody. *Lupus* 2007;16:803-9.
80. Lim MK, Lee CK, Ju YS, Cho YS, Lee MS, Yoo B, et al. Serum ferritin as a serologic marker of activity in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2001;20:89-93.
81. Suh CH, Jeong YS, Park HC, Lee CH, Lee J, Song CH, et al. Risk factors for infection and role of C-reactive protein in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:191-4.
82. Kim HY, Im JG, Goo JM, Lee JK, Song JW, Kim SK. Pulmonary tuberculosis in patients with systematic lupus erythematosus. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173:1639-42.
83. Byun JY, Ha HK, Yu SY, Min JK, Park SH, Kim HY, et al. CT features of systemic lupus erythematosus in patients with acute abdominal pain: emphasis on ischemic bowel disease. *Radiology* 1999;211:203-9.
84. Yang HI, Choi BS, Park SH, Lee SH, Cho CS, Kim HY. The Avascular Necrosis of Bone in Sle. *J Korean Rheum Assoc* 1996;3:118-25.