



전신성 홍반성 루푸스

Systemic Lupus Erythematosus

박 성 환 | 가톨릭의대 류마티스내과 | Sung Hwan Park, MD

Department of Rheumatology, The Catholic University of Korea College of Medicine

E-mail : rapark@catholic.ac.kr

J Korean Med Assoc 2009; 52(7): 645 - 656

Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease characterized by the production of autoantibodies to components of the cell nucleus with diverse clinical manifestations, predominantly in women during reproductive years. SLE is caused by interaction between susceptibility genes and environmental factors, which result in abnormal immune response. SLE is caused by failure in regulating the production of pathogenic autoantibodies and the formation of immune complex. Abnormalities in the immune response regulation display a decreased ability to clear immune complexes and apoptotic cells. Genetic predisposition to SLE involves multiple genes. Genetic variants predisposing to SLE may influence clearance of immune complexes or apoptotic bodies, activation of B cells or T cells, and inflammation related to dendritic cell activation. Environmental factors that predispose to or activate SLE include ultraviolet B light, infection with Epstein-Barr virus, female gender, and exposure to estrogen-containing medications. The diagnosis of SLE is based on characteristic clinical features and autoantibodies. The diagnostic criteria of the American College of Rheumatology (ACR) reflect the major clinical features of the disease (mucocutaneous, articular, serosal, renal, neurologic) and incorporate the associated laboratory findings (hematologic and immunologic). Four or more criteria are required for diagnosis. There is no effective cure for SLE, and complete sustained remissions are rare. The treatment should be tailored based on the clinical manifestations in an individual patient. Conservative therapies for management of non-life-threatening manifestations of SLE comprise NSAIDs, corticosteroids and antimalarials. Treatment of severe organ damage requires immunosuppressive agents. Targeted biologic therapies are under development and appear to be promising.

Keywords: SLE; Autoantibody; Autoimmunity; Diagnosis; Treatment

핵심 용어: 전신성 홍반성 루푸스; 자가항체; 자가면역; 진단기준; 치료

전신성 홍반성 루푸스(Systemic Lupus erythematosus, 이하 '루푸스'로 칭함)는 다양한 자가항원에 대한 자가항체가 존재하여 피부, 신장, 신경계, 폐, 심장, 조혈기판과 근육, 관절을 침범하여 염증 반응과 조직 손상을 초래하는 전신 자가면역질환이다(1).

루푸스의 형태는 전신 장기를 침범하는 전신형과 피부에 국한되는 피부형, 항고혈압제 또는 부정맥 치료제 등 약제 사용 후 발생하는 약제 유발형 등으로 구분되며 약 10%의 환자는 한 종류 이상의 전신성 류마티스 질환의 증상을 가지는 복합 교원성 질환 또는 중복 증후군 형태로 나타난다(2).

역학

대한민국의 루푸스 유병률은 백인에서 보고되고 있는 0.05~0.1%의 유병률과 유사한 것으로 조사되었다(1, 3). 2004년, 2005년, 2006년 건강보험심사평가원 자료를 분석해 보면 루푸스 상병으로 진료가 이루어진 우리나라 환자는 15,000명에서 17,500명 내외로 점점 빈도가 증가하고 있으며 2009년에는 2만명 정도로 추정된다. 증상이 미약하거나 다른 사정으로 치료를 받지 않은 루푸스 환자를 고려하면 실제 유병률은 약간 증가할 수도 있다.

전신성 루푸스 환자의 경우는 90%가 여성이고 그 중 반수가 15~20세에 첫 증상을 보이며 대부분 15~44세 사이에 발병한다(1, 2). 부모나 형제 중 루푸스가 있는 경우는 루푸스 환자의 10% 이내이며, 루푸스 환자에서 태어난 아이의 5% 이내에서 병이 나타날 수 있다.

원인

루푸스는 아직까지 정확한 원인은 모르지만 감수성 유전자와 환경적 요인의 작용으로 비정상적인 면역반응이 나타나 병이 발생하는 것으로 생각한다(1, 2, 4, 5). 비정상적인 면역반응에는 T 림프구와 B 림프구의 과도한 반응과 과민반응, 항원 및 항체 반응의 조절이상 등을 포함한다. T, B 림프구의 과도한 반응은 표면의 HLA-D, CD40L과 같은 분자의 발현이 증가하여 1차 활성 신호를 유발하는 항원과 2차 신호를 통해 세포를 완전히 활성화시키는 분자들이 세포들을 쉽게 활성화시키는 것이다(1). 또한 IL-10, IL-6, IFN- α , IFN- γ 의 증가와 IL-2, TGF-B의 감소, CD4 $^{+}$ CD25 $^{+}$ Foxp3 $^{+}$ 조절 세포 및 CD8 $^{+}$ 억제 T 림프구의 기능 및 수적인 저하는 면역 반응과 염증 반응이 더욱 잘 나타나게 하는데 기여한다(4, 6). 병적인 자가항체는 다양한 자가항원에 대한 항체이며 이들 자가항체의 생산을 자극하는 항원은 선천 면역계를 자극할 수 있는 사멸 세포(nucleosome, Ro, La, RNP, phospholipid), 박테리아의 CpGDNA, 바이러스의 RNA, 활성화된 세포의 세포막 등에서 유래한다(1, 4). 이러한 비정상적인 면역반응의 결과 병적인 자가항체를 생산하며, 자

가항원과 자가항체의 면역 복합체를 형성, 표적 조직에 결합하여 면역글로불린이 덮여있는 순환세포를 파괴하거나, 보체 단백을 고정하거나 분해하며, 화학 주성 물질, 혈관에 작용하는 웨티드, 조직을 파괴하는 효소 등을 분비한다. 루푸스 환자들에서는 포식 작용과 세포사멸사한 세포와 면역복합체의 제거가 감소되어 있다(1). 루푸스 환자에서는 DNA/protein 또는 RNA/protein 복합체에 대한 다양한 자가항체가 존재한다. 선별 검사로 가장 많이 사용되는 자가항체는 항핵항체(antinuclear antibodies) 검사이며 루푸스 환자의 처음 증상이 시작될 때 95% 이상에서 발견된다. 항 dsDNA 항체는 DNA에 대한 항체이며 환자의 70% 내외에서 발견된다. 고 역가의 항dsDNA 항체는 루푸스에 특이도가 높다. 또한 신장 침범과 혈관염을 동반한 환자에서는 질병 활성도와 잘 일치하는 것으로 알려져 있다(1). 항Sm 항체는 25% 내외의 환자에서 양성 반응을 보이며 루푸스에 특이도가 높으며 특정 임상 증상과 연관되어 있지는 않다. 루푸스에 특이적이지는 않지만 항 RNP 항체, 항 Ro 항체, 항 La 항체, 항 histone 항체, 항인지질 항체, 항 neuronal 항체, 항 ribosomal P 항체 등 다양한 항체가 발견된다(1, 2).

루푸스는 다양한 유전자가 관여하는 질환이다. 일부 감수성 유전자는 HLA region (class II DR-DQ 유전자와 C2, C4를 발현하는 class III 유전자)에 위치한다(1, 4, 5). 루푸스와 관련된 HLA DR/DQ 유전자는 하나의 일배체형(haplotype)이 존재하는 경우 루푸스의 발병 위험도가 2배 증가하며, 2개 이상이 존재하면 4~6배 정도 증가한다. 세포사멸사한 세포를 제거하는 데 중요한 단백질도 유전적 소인에 기인한다. 보체계의 초기 구성요소인 C1q, C2, C4의 동종접합(homozygous) 결핍과 만노스 결합배위자(mannose-binding ligand)의 어떤 대립유전자는 루푸스의 발병 위험도를 증가시킨다(1, 5). C1q의 결핍은 루푸스의 감수성 유전자 중 가장 위험도를 증가시키는 유전자이지만 이 결핍은 드물다. HLA와 무관한 부분에서도 유전적 소인을 가지는 염색체 부위가 적어도 5개 알려져 있으며 이러한 부위 중 1번 염색체에 존재하는 것은 IgG의 일부와 결합하는 Fc γ 수용체를 표현하는 대립 유전자이다. 16번 염색체의 일부분은 루푸스, 류마티스 관절염, 건선, 크론병을 잘 발

Table 1. Frequency of various manifestations of systemic lupus erythematosus at disease onset and during the disease.

Manifestation	Onset (%)	During (%)
Arthralgia	77	85
Constitutional	53	77
Skin	53	78
Arthritis	44	63
Renal	38	74
Raynaud's phenomenon	33	60
Central nervous system	24	54
Vasculitis	23	56
Mucous membranes	21	52
Gastrointestinal	18	45
Lymphadenopathy	16	32
Pleurisy	16	30
Pericarditis	13	23
Lung	7	14
Nephritic syndrome	5	11
Azotemia	3	8
Myositis	3	3
Thrombophlebitis	2	6
Myocarditis	1	3
Pancreatitis	1	2

생시키는 유전자들을 포함하고 있어서, 다른 유전자와 상호 작용을 할 때 서로 다른 자가면역질환들을 잘 발생하게 하는 자가면역 유전자의 존재를 시사한다. 이러한 유전자 조합은 외부와 내부의 환경에 대한 면역 반응에 영향을 주는데 이러한 면역 반응이 너무 강하거나 너무 지속되면 자가면역성이 생기는 것이다(1).

여성 성별은 루프스에 걸리기 쉬우며, 에스토르겐이 포함된 경구 피임제나 호르몬 대체요법을 받은 여성도 루프스 발병 위험도가 2배 정도 높다(7, 8). Estradiol은 T 림프구와 B 림프구 수용체와 결합하여 림프구의 활성 및 생존을 증가시켜 면역 반응을 연장시킨다(1).

환경적 요인도 루프스 발병에 영향을 준다(4). 자외선의 노출은 약 70% 환자에서 루프스의 악화를 초래하는데 이는 keratinocyte와 다른 세포의 세포사멸시를 증가시키거나 항원성을 가질 수 있는 단백이나 DNA의 변화를 초래하여 나타나는 것으로 설명할 수 있다. Epstein-Barr virus (EBV) 같은 여러 종류의 감염이 항체 반응과 T 림프구 활성 같은 면역반응을 자극하며 자신(self)에 대해 교차 반응하기

나, 루프스에 이르는 자가면역 반응을 촉진시킬 수 있다. EBV는 루프스 환자에서 건강한 사람에 비해 감염이 많은 것으로 알려져 있으며 EBV는 B 림프구를 활성화시키며, 바이러스의 특정 구조가 루프스 환자에서 혼란 자가항체들의 splicesome의 서열과 유사한 아미노산 서열을 포함하고 있다. 유전적 감수성과 성별, 환경적 자극요인과의 상호작용에 의해 자가면역이 나타나는 것으로 생각된다. 병적인 자가항체가 최대한 많이 생산되기 위해서는 B 림프구는 T 림프구의 도움이 필요하며 이를 림프구의 기능은 정상에서는 여러 기전에 의해 억제 조절된다. 루프스 동물모델에 따르면 regulatory T 림프구나 자연살해세포같은 억제 조절 기능 세포의 생산이 비정상적이다.

임상 증상과 진단

진신 홍반 루프스는 장기 특이 자가면역질환과는 달리 여러 증상과 징후가 모여 하나의 질환으로 분류되는 질환이다. 발병시에도 다양한 증상으로 나타나며 질병 경과에 따라 나타나는 임상 증상과 소견도 다양하다(9, 10). 임상 증상이 시작될 때와 임상 경과중 관찰되는 다양한 임상증상의 종류와 빈도는 Table 1과 같다(2, 10). 이러한 다양한 소견 중 가장 흔히 관찰되는 소견은 혈청내 항핵 항체의 존재이며 이러한 검사실 소견과 임상 증상들을 종합하여 감별진단과 치료를 위한 진단 기준이 제시되기 시작하였으며 현재 가장 흔히 사용되는 진단 기준은 미국 류마티스학회에서 제안된 루프스의 분류 기준을 따른다(Table 2). 11가지의 분류 기준 중 4가지 기준 이상을 만족할 때 루프스로 진단한다(11). 진단을 위해 존재하는 임상 증상은 동시에 나타나지 않아도 무방하며, 진단 몇 개월 전에 관절염이나 혈소판 감소증이 나타났다 회복된 후 다른 임상증상들이 나타나 루프스로 진단되기도 한다. 이러한 진단 기준에는 속하지 않지

Table 2. The revised criteria for the diagnosis of systemic lupus erythematosus

Criterion	Definition
1. Malar rash: Fixed erythema, flat or raised, over the malar eminences, tending to spare the nasolabial folds	
2. Discoid rash: Erythematous raised patches with adherent keratotic scaling and follicular plugging; atrophic scarring may occur in older lesions	
3. Photosensitivity: Skin rash as a result of unusual reaction to sunlight, by patient history or physician observation	
4. Oral ulcers: Oral or nasopharyngeal ulceration, usually painless, observed by physician	
5. Arthritis: Nonerosive arthritis involving 2 or more peripheral joints, characterized by tenderness, swelling, or effusion	
6. Serositis	a) Pleuritis: convincing history of pleuritic pain or rubbing heard by a physician or evidence of pleural effusion OR b) Pericarditis: documented by ECG or rub or evidence of pericardial effusion
7. Renal disorder	a) Persistent proteinuria > 500 mg per day or $> 3 +$ if quantitation not performed OR b) Cellular casts: may be red cell, haemoglobin, granular, tubular, or mixed
8. Neurologic disorder	a) Seizures: in the absence of offending drugs or known metabolic derangements; e.g., uremia, ketoacidosis, or electrolyte imbalance OR b) Psychosis: in the absence of offending drugs or known metabolic derangements, e.g., uremia, ketoacidosis, or electrolyte imbalance
9. Hematologic disorder	a) Hemolytic anemia-with reticulocytosis OR b) Leukopenia: $< 4,000/\text{mm}^3$ total OR c) Lymphopenia: $< 1,500/\text{mm}^3$ on two or more occasions OR d) Thrombocytopenia: $< 100,000/\text{mm}^3$ in the absence of offending drugs
10. Immunologic disorder	a) Anti-DNA: antibody to native DNA in abnormal titre OR b) Anti- Sm: presence of antibody to Sm nuclear antigen OR c) Positive finding of antiphospholipid antibodies based on (1) an abnormal serum level of IgG or IgM anticardiolipin antibodies, (2) a positive test result for lupus anticoagulant using a standard method, or (3) a false-positive serologic test for syphilis known to be positive for at least 6 months and confirmed by Treponema pallidum immobilization or fluorescent treponemal antibody absorption test
11. ANA: Abnormal titer of ANA by immunofluorescence or equivalent assay at any point in time, in the absence of drugs known to be associated with drug-induced lupus syndrome	

This classification is based on 11 criteria. For the purpose of identifying patients in clinical studies, a person must have SLE if any 4 or more of the 11 criteria are present, serially or simultaneously, during any interval of observation (1). The modifications to criterion number 10 were made in 1997 (2).

만 비특이적 전신 증상인 피로, 발열, 체중 감소 등이 흔히 나타난다.

각각의 임상 증상을 살펴보면 다음과 같다.

1. 피부 점막 증상

피부 증상은 가장 흔히 침범되는 장기 중의 하나로 80~90%에서 나타난다. 루푸스의 분류기준 11가지 중 뺨의 발진, 원판성 발진, 광과민성, 구강궤양 4가지가 피부 증상으로 이러한 피부 증상으로도 진단 기준을 만족시킬 수 있다.

루푸스의 전형적인 피부소견은 피부 병변의 형태와 지속

경과 기간에 따라 만성, 아급성, 급성 피부 홍반 루푸스 3가지 형태로 구분한다. 만성 피부 홍반성 루푸스(chronic cutaneous LE, CCLE)의 가장 흔한 형태는 원판상 홍반(discoid rash)으로 15~30%에서 발생한다. 병변은 경계가 비교적 분명한 홍반으로 표면에 약간의 인설이 있고 때로는 확장된 모공까지 뻗치기도 한다. 전신 질환의 일부로 나타나지만 자가항체 없이 독립된 병변으로도 나타날 수 있고 2~10%는 루프스로 나타난다. 아급성 피부 홍반성 루푸스(subacute Cutaneous LE, SCLE)은 환자의 7~27%에서 볼 수 있으며 주로 백인 여자에서 흔히 발견된다. 어느 정도의

Table 3. Histologic classification of lupus nephritis according to the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society, 2003

WHO Type	
Class I	Minimal mesangial lupus nephritis Normal glomeruli by light microscopy, but mesangial immune deposits by immunofluorescence
Class II	<i>Mesangial proliferative nephritis</i> Purely mesangial hypercellularity of any degree of mesangial matrix expansion by light microscopy, with mesangial immune deposits 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, of global endocapillary or extracapillary glomerulonephritis involving < 50% of all glomeruli, typically with focal subendothelial immune deposits, with or without mesangial alterations
Class IV	Diffuse lupus nephritis Active or inactive diffuse, segmental, of global endocapillary or extracapillary glomerulonephritis involving < 50% of all glomeruli, typically with diffuse subendothelial immune deposits, with or without mesangial alterations. This class is subdivided into diffuse segmental(IV-S) lupus nephritis when \geq of the involved glomeruli have segmental lesions, and diffuse global(IV-G)lupus nephritis when \geq 50% of the involved glomeruli have global lesions. Segmental is defined as a glomerular lesion that involves less than half of the glomerular tuft. This class includes cases with diffuse wire loop deposits, but with little or no glomerular proliferation
Class V	Membranous lupus nephritis Global or segmental subepithelial immune deposits or their morphologic sequelae by light microscopy and by immunofluorescence or electron microscopy, With or without mesangial alterations Class V nephritis may occur in combination with class III or class IV, in which case both are diagnosed Class V nephritis may show advanced sclerotic lesions
Class VI	Advanced sclerotic lupus nephritis ≥ 90% of glomeruli globally sclerosed without residual activit

전신 증상을 가지는 루프스 환자에서 나타날 수 있는 피부 병변으로 구진, 인설성 홍반(papulosquamous/psoriasis-form) 또는 환상 홍반(Annular SCLE) 등으로 나타나며, 드물게는 두가지 병변이 함께 발생하기도 한다. 특징적으로 광선 노출 부위에 대칭적으로 발생하므로 상지의 신축부, 어깨 흉부의 윗부분, 등, 목 부위에 발생하며, 자외선에 의해 병변이 쉽게 유발되나 위축성 반흔은 남기지 않는다. 급성 피부 홍반성 루푸스(Acute Cutaneous LE, ACLE)의 가장 특징적인 병변은 뺨의 발진(malar rash)으로 이는 나비 모양의 코 상부를 포함한 대칭성 발진으로서 약간의 부종과 가벼운 인설을 가진다. 급성 발진은 전체 루푸스 환자의 30~60%에서 관찰된다. 병변은 비교적 급속히 발생하며, 산재된 홍반으로 시작하여 융합될 수 있다. 수 일간 지속되기도 하고 착색이 있는 피부에서는 염증 후의 변화가 나타나기도 한다. 대개 경계가 불분명하고 소양감도 거의 느끼지 않으며, 코입술 주름을 침범하지 않아 피부 균열과 감별이 된다. 나비 모양의 발진은 햇빛에 노출 후 악화되거나 시작되는 데 비해, 광파민 홍반 발진은 나비 모양의 발진이 없

이도 피부의 어느 부위에나 발생할 수 있다(9, 10). 따라서 광파민 반응과 나비 모양의 발진은 서로 독립적으로 하나의 기준으로 분류된다. 탈모가 루프스의 특징이며 대체로 광범위하거나 반점형으로 나타날 수 있고 가역적인 탈모, 반흔을 남기는 탈모 등을 나타낼 수 있다. 점막 증상은 가장 흔히 구강에 나타나며, 코, 항문, 생식기 등에 나타난다. 구강 병변은 혀와 볼점막, 윗 입천장 궤양이 특징적이다. 대부분은 통증이 없으나 중앙에 힘줄 부위가 발생할 수 있고 나중에 통증이 있는 궤양을 나타내기도 한다. 피부는 질병 활성도를 나타내는 중요한 표지자이므로 진찰시마다 두피, 귀의 뒤쪽, 입천장, 손가락 끝 등도 유심히 관찰해야 한다.

2. 근골격계 증상

관절통은 루프스 환자의 76~100%에서 관찰되는 가장 흔한 증상이다. 일부 환자는 관절염의 전형적인 증상인 부종이나 열감, 발진, 관절 운동 장애 등의 염증 소견없이 관절 통만 나타나는 경우도 있다. 관절통이나 관절염은 어느 관절이나 발생할 수 있으나 손의 작은 관절에 대칭적으로 나

타나는 경우가 흔하다. 관절염은 24시간 이내에 없어지는 경우도 있고 더욱 오래 지속되기도 한다. 일부 환자에서는 류마티스 관절염의 초기 증상으로 오진되기도 하지만 류마티스 관절염과 달리 골 미란이 드물며, 관절 변형도 드물다. 척골 변형이나 과屈곡, 과신전 등의 변형이 나타나기도 하지만 대부분 정상으로 회복 가능하다. 이러한 과도한 운동성 변형은 관절 주변 조직인 관절 캡슐이나 인대, 힘줄 등 관절 주변 조직의 변화에 따른 2차적인 변화로 인해 발생하며 Jaccoud 양 관절증으로 불리기도 한다. 무혈성 골괴사가 발생할 수 있으며, 특히 고관절에 국한되어 관절염을 호소하는 경우는 의심해 보아야 한다(9, 10). 빈도는 5~10%이며 대퇴 골두가 가장 흔히 침범되는 부위이기는 하나 다른 관절 부위에는 발생할 수 있다. 양측성으로 오는 경우가 많으나 동시에 양측 관절에 나타나지는 않는 경우도 많다. 대부분의 환자는 코르티코스테로이드 사용과 관련이 있으며, 레이노 현상, 작은 혈관의 혈관염, 지방 색전증, 항인지질 항체의 존재 등이 원인으로 제시되기도 한다. 전신적인 근육통과 근육 약화가 사두근(quadriceps) 또는 삼각근(deltoid)에서 관찰되는데 이런 경우 질병의 악화가 동반될 수 있다. 크레아티킨 키나아제의 상승을 동반하는 근육염은 15% 미만의 환자에서 발생한다.

3. 신장 증상(루푸스 신염, Lupus nephritis)

신장 증상은 루푸스 환자의 25~75%에서 발견된다. 신부전이나 신증후군이 발생하기 전까지는 루푸스 신염에 대해 특이적인 자각 증상은 없다. 루푸스 신염의 진단 기준은 24시간 요단백뇨량이 500 mg을 초과하거나, 요검사(dipstick test)에서 3(+) 이상의 단백뇨나 세포성 원주(red blood cells, heme, granular, tubular or mixd, cast)의 확인으로 명시하고 있다. 혈뇨(5 > 적혈구/HPF)나 감염의 증거가 없는 농뇨(5 > 백혈구/HPF)가 각각 혹은 함께 존재하거나 혈중 크레아티닌 농도가 증가되는 경우도 임상적으로 루푸스 신염을 진단할 수 있다. 따라서 신 질환 유무를 판단하기 위해서는 혈청 크레아티닌 농도 외에 요검사가 정기적으로 이루어져야 한다. 임상에서는 요 검사(dipstick test)에서 1(+)의 단백뇨가 존재하더라도 혈청 보체가 감소되고 항

dsDNA 항체가 양성인 경우에는 24시간 요 단백과 크레아티닌 검사를 시행하게 된다. 신 생검은 신 질환 진단에 있어서 보다 정확한 정보를 제공할 수 있다. 대부분의 루푸스 환자들은 신 조직에서 이상이 발견되지만 일부에서는 면역 형광 검사나 전자 현미경 검사와 같은 특수검사를 통해서만 이상 소견을 관찰할 수 있다. 신장 초음파 검사는 치료의 방향을 결정하는데 도움을 주는 또 다른 검사법이다. 신장의 크기가 작아지면서 애코가 증가하면 가역적 변화를 시사해 준다. 소변의 단백뇨 측정은 루푸스 신염의 활성도 평가에 결정적이다. 500 mg 이상의 새로운 단백뇨의 발생은 중요하지만 만성 신염의 경우에는 500~2,000 mg까지는 안정적인 것으로 평가하며 이런 경우 단백뇨가 기저치의 두배 이상 증가한 경우 악화된 것으로 여겨진다(9, 10).

고혈압은 신질환 활성도와 기능 장애를 반영하기 때문에 정기적인 혈압 측정이 꼭 필요하다.

세계보건기구(World Health Organization)는 루푸스 신염을 광학 현미경(light microscopy), 면역 형광 염색(immunofluorescence), 전자 현미경 검사(electron microscopy) 소견에서 관찰되는 변화에 따라서 분류하였으며 2003년 국제 신장학회와 신장병리학회에서는 더욱 개선된 개정 분류를 제시하였다(Table 2, 3). 메산지움 증식과 확장(mesangial hypercellularity and widening)을 포함한 메산지움 변화(Mesandial alterations)(WHO 2형)가 가장 흔한 변화이다. 증식성 변화(proliferative change)는 초점성(WHO 3형) 혹은 미만성 사구체 신염(WHO 4형) 형태를 보인다. 막성 변화(membranous lesion; WHO 5형)와 사구체 경화증(glomerulosclerosis; WHO 6형)을 보일 수도 있다(12). 메산지움성 병변(mesangial lesions)을 갖는 대부분의 환자들은 혈청 크레아티닌 상승이나 요검사의 이상과 같은 신 질환을 추정할 수 있는 임상 증상을 보이지 않지만 경우에 따라서는 뚜렷한 임상 증상을 보여 신 생검 결과 없이도 적극적인 치료를 시행할 수 있다. 3형과 4형 루푸스 신염의 경우 신 질환의 임상 양상을 보이면서 신기능이 저하되어 있다고 알려져 있으나 반드시 그렇지는 않다. 치료의 결정에 대하여 가장 중요한 것은 조직의 구조적인 형태의 다양성이다. 따라서 면역 형광 염색이나 전자

Table 4. Neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus

Central Nervous System
Aseptic meningitis
Cerebrovascular disease
Demyelinating syndrome
Headache (including migraine and benign intracranial hypertension)
Movement disorder(chorea)
Myelopathy
Seizure disorder
Acute confusional state
Anxiety disorder
Cognitive dysfunction
Mood disorder
psychosis
Peripheral Nervous System
Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (Guillain-Barre syndrome)
Autonomic disorder
Mononeuropathy, single/multiplex
Myasthenia gravis
Neuropathy, cranial
Plexopathy
Polyneuropathy

현미경에서 관찰되는 면역 복합체의 침착 위치가 추가적인 정보를 제공할 수 있다.

루푸스 신염의 평가에 있어서 신 조직 검사의 역할은 아직 논란의 여지가 있다. 그러나 양적 분류 체계(Quantitative classification system)을 사용하면 신 생검에서 보이는 조직의 형태가 예후와 치료 결정에 있어서 모두 중요함이 명확해진다. 만성 병소(chronic lesion)의 존재는 신장 및 환자 생존에 있어서 모두 나쁜 예후를 나타낸다. 활성형 병소(active lesion)의 존재는 적극적인 항염증 및 면역억제 치료가 필요함을 의미한다.

4. 뇌신경 증상

루푸스 환자의 약 2/3가 신경정신 증상을 나타낸다. 이러한 신경정신 증상의 기전은 아직까지 확실히 밝혀지지 않았지만 혈관병증에 의한 혈관의 폐쇄, 혈관염, 백혈구 응집이나 혈전증, 항체 매개성 신경세포 손상이나 기능 장애 등이 원인으로 제시되고 있다(2, 9, 10). 중추 신경계와 말초 신경계의 신경학적 증상과 자율신경계 증상, 정신과적 증상이

나타날 수 있으며 이 때 다른 원인에 의한 증상은 제외되어야 한다. 증상은 다른 장기의 활성도 증가와 함께 나타나기도 하며 독립적으로 나타나기도 한다. 미국 류마티스학회의 중추 신경계 증상 진단 기준에는 학회의 중추 신경계 증상 진단 기준에는 발작(seizure)과 정신병(psychosis)만 포함되어 있지만 다른 증상들도 진단에 중요할 수 있다는 보고가 증가하고 있다.

경미한 경우부터 생명을 위협하는 증상까지 다양한 형태로 나타나며 감염, 요독증, 고혈압, 약물의 부작용 등과 감별해야 한다. 미국 류마티스학회에서는 19가지의 신경 정신 루푸스의 분류기준을 제시하였으며(13) 이는 다음과 같다 (Table 4).

다양한 정신과적 증상이 나타나기도 하는데 기분 장애, 불안, 정신병 등이 포함된다. 만성 질환에 의한 스트레스, 약물, 감염, 대사장애에 의해서도 정신과적 증상이 나타나기 때문에 루푸스의 의한 것인지 감별이 어려울 수 있다. 주의력 결핍, 집중력 저하, 기억력 장애, 단어 선택의 어려움과 같은 인지 장애가 루푸스 환자에서 흔히 나타나며 이는 인지 장애 검사를 통해 진단할 수 있다. 중추 신경계의 신경학적 증상 중 광범위하게 나타나는 것은 초점성 발작과 대발작같은 발작이다. 두통은 루푸스 환자의 흔한 증상이지만 루푸스와의 연관성에 대해서는 논란이 있다(10). 루푸스 두통이란 마약성 진통제에 반응하지 않는 지속적이고 심한 두통으로 정의되어 왔지만 루푸스와는 상관없는 편두통도 같은 증세를 나타내어 최근에는 긴장성 두통, 편두통, 군발두통을 모두 분류에 포함시킨다. 척수병증과 무균성 뇌막염도 드물지만 발생한다. 무도병은 루푸스 환자에서 관찰되는 운동장애 중 흔한 형태로 대부분 항인지질 항체 양성과 관련되어 있다. 뇌신경 장애는 시력장애, 실명, 유두부종, 안구 진탕, 이명, 현기증, 안면 마비 등을 초래할 수 있다. 말초신경 증상으로 운

동성 신경증상, 감각성 신경 증상, 복합성, 운동-감각장애, 다발성 단신경염 등이 나타날 수 있다.

횡단성 척수염(transverse myelitis)는 급속히 진행하는 상행성 마비 또는 하반신 마비, 감각 이상, 조임근 조절 장애를 나타내는 류마티스 질환의 응급 증상이다. 뇌척수액 검사상 단백의 증가와 세포수 증가를 보이며 MRI 검사를 신속하게 시행해야 한다. 때로는 급성 탈수초 다발 신경병증(Guillain-Barre 증후군)이 관찰되기도 한다(9).

뇌신경 침범이 평가하기 위해서는 기본 혈액검사, 뇌척수액 검사, 방사선 검사, 발작이 있는 경우 뇌파 등의 검사가 필요하다. 신경정신 루푸스의 약 70%에서 비정상적 뇌파 소견이 관찰되며, 대개 전반적으로 느려진 뇌파나 국소적 이상이 발견될 수 있다. 인지 검사같은 정신 신경검사는 정신 과적 증상 진단에 도움을 준다. 뇌척수액 검사는 약 50%에서 단백질 상승이 나타나며, 30%에서는 단핵구가 증가하고 올리고 클론 밴드와 면역글로불린의 생성 증가가 나타날 수 있다. 뇌척수액 검사는 감염과 감별하는 데 도움이 되지만 루푸스의 신경 침범에서는 비특이적이다. 뇌척수액 내 antineuronal 항체는 뇌신경 침범을 시사한다. MRI는 CT 보다 더욱 예민한 검사이며 기능적 MRI, MR spectroscopic, PET-CT 검사가 추천된다. 불행하게도 MRI 검사 소견과 임상 증상과의 일치도는 낮은 편이다.

5. 장막염

루푸스에서 장막염은 흔하며 흉막염, 심낭염, 복막염 등이 형태로 발현된다. 흉막염은 루푸스 환자의 약 30~60%에서 발견된다. 흉막염이 있는 환자는 대개 흉막 통증을 호소하며 방사선학적 변화를 보인다. 흉막 삼출은 일반적으로 소량이지만 간혹 대량인 경우도 있으며, 종종 양측성이다. 흉막 삼출은 나이가 많은 환자이거나 약물 유발성 루푸스의 경우 더 흔하다. 흉막 삼출이 있을 때 감염 질환과 같은 다른 원인을 배제하기 위하여 치료를 시작하기 전에 흉마 천자를 시행하여야 한다. 흉수는 일반적으로 삼출액이며 포도당 농도는 정상 범위 내이다. 백혈구 수는 중등도로 증가되어 있으며, 급성기에는 중성구가 많으며, 후기에는 림프구가 많다. 심낭염은 루푸스 환자에서 흉막염보다 드물지

만 심장을 침범하는 가장 흔한 형태이다. 루푸스 환자에서 약 20~30%에서 발견된다. 심낭염의 진단은 종종 어렵고, 흉통이나 심낭 마찰음 등에 의존해야 한다. 심낭 삼출은 심낭염의 한 형태이고, 심낭 놀림증은 드물다. 심낭액은 중성구가 많은 백혈구 증가를 보이고, 포도당 농도는 매우 낮다. 심장 놀림증이 동반되거나 감염이 의심되는 환자는 심낭 천자를 해야 한다.

6. 폐 침범

루푸스에서 폐 침범의 형태는 루푸스 흉막염, 루푸스 폐장염, 폐 출혈, 폐 색전증, 폐동맥 고혈압 등이다.

루푸스 폐장염은 급성 또는 만성으로 발현한다. 급성 폐장염의 발열, 호흡곤란, 기침, 때로는 객혈로 나타나고, 활동성 루푸스의 다른 징후와 관련된다. 루푸스 폐장염의 만성적인 형태는 간질성 폐질환의 형태이며, 노작성 호흡곤란, 가래없는 기침, 폐 기저부의 나음이 특징적이다. 때로 루푸스 폐장염은 림프구성 간질성 폐렴의 형태를 보일 수 있다(2).

폐 출혈은 전신성 흉반성 루푸스의 드물지만 매우 심각한 징후이다. 이것은 폐 혈관염 때문인 것으로 생각된다. 출혈성 폐렴의 다른 원인을 감별해야 한다.

루푸스의 폐 침범은 폐동맥 고혈압 증후군으로 발현할 수 있는데, 이런 경우에는 호흡 곤란을 호소하지만 정상적인 흉부 방사선 소견을 보인다. 경한 저산소증을 보이고, 폐 기능 검사에서 재현성 폐질환의 형태이며, 이산화탄소의 확산 능이 감소되어 있다. 레이노 현상이 동반된 경우가 많다. 도플러 검사나 심도자 검사로 폐동맥 고혈압을 확인할 수 있다. 치료로는 전신적인 혈관확장제를 투여할 수 있으며, 예후는 일반적으로 나쁘다.

7. 심장 침범

루푸스의 심장 침범은 심낭염, 심근염, 심내막염, 관상동맥 질환의 형태로 나타나며 심낭염이 가장 흔한 형태이다. 심낭염의 전형적인 임상 증상은 기침, 앞으로 굽힘 등의 동작에 의해 악화되는 흉골하 또는 심장마 통증을 호소한다. 증상은 경증에서 중증까지 나타날 수 있다. 심장막 마찰음은 모든 환자에게서 들을 수 있는 것은 아니며, 일부 들을 수

없는 환자도 있으며 일부 증상이 없는 환자에서도 들을 수 있기도 하다. 심전도상 전형적인 T파의 이상이 관찰되지만 심초음파 검사가 가장 예민한 검사법이다. 심낭 삼출의 양은 소량 또는 중등도이며 심낭액은 중성구가 많은 백혈구 증가를 보이고 포도당 농도는 매우 낮다.

심근염은 부정맥, 전도장애, 설명되지 않는 심장 비대, 설명되지 않는 빈맥을 보이는 환자에서 의심해야 한다. 이러한 환자들은 대부분 심낭염이나 다른 활동성 루프스의 징후들이 동반되어 있다. 울혈성 심부전은 드물다. 동반된 고혈압과 스테로이드 사용과 관련이 있다. 도플러 심초음파를 통한 조사에서 활동성 루프스 환자의 64%, 비활동성 전신성 흥반성 루프스 환자의 14%에서 좌심실 이완 부전을 보인다.

루프스에서 관상동맥 심장 질환은 일차적으로 전신적으로 죽상 경화증의 한 형태이다. 루프스 환자에서 관상동맥의 죽상 경화증의 유병률은 높으며, 비교적 젊은 연령에서도 발생한다. 루프스의 이환율과 사망률의 중요한 원인이 되며 심근 경색증으로 인한 사망률은 성별, 연령 일치 대조군보다 10배 이상 높은 것으로 보고되고 있다(2, 10, 14). 부검 연구 결과에 따르면 루프스 환자는 40% 정도에서 심한 관상동맥 죽상 경화증 소견을 보였고, 연령 일치 대조군의 2%에 비하여 의미있게 증가되어 있었다. 이러한 관상동맥의 심한 죽상경화증과 관련된 위험인자로는 고글래스테를 혈중, 고혈압, 루프스 자체 등이 알려져 있다. 글루코코르티코이드의 사용이 혈장내 지질을 상승시키지만 항말라리아 제제는 혈장 콜레스테롤 저밀도 지질단백, 초저밀도 지질단백의 농도는 감소시킬 수 있다. 반면에 관상동맥염은 매우 드물며, 죽상경화증과 동시에 나타기도 한다. 관상동맥염은 일반적으로 활동성 루프스와 연관되나 드물게 비활동성 루프스에서도 발생한다.

8. 위장관 증상

위장관 증상은 루프스에서 매우 흔하지만 질병의 진단기준에는 포함되지 않고 있다. 다른 질환, 스트레스, 약제 등의 이차적인 원인을 감별해야 한다.

연하곤란은 2~6%의 환자에서 나타나고 특히 레이노 증상과 관련이 있다. 식욕부진, 오심, 구토, 설사가 활성도 높

은 환자 1/3에서 나타나고, 염증성 장질환, 감염, 약제 등에 의한 원인을 배제해야 한다. 복수는 8~11%의 환자에서 관찰되며, 신증, 간경변증, 울혈성 심부전증이 있는 경우는 무통성 누출액(Transudate)을 보이며, 삼출액은 통증이 있으며, 장막의 염증을 의미한다. 루프스 장염은 스테로이드에 대한 반응이 좋다(9).

췌장염은 루프스의 심각한 합병증으로 췌장의 혈관염, 다른 장기의 질병 활성도 증가, 피하지방 파사, 글루코코르티코이드, 아자티오프린 등의 약물사용 등에 의해 발생한다. 췌장염 없이 아밀라라제의 경미한 상승은 보일 수 있으며, 이 수치가 높은 경우 췌장염을 의심한다. 스테로이드가 우선적인 치료제이나 반대로 이 약제가 췌장염을 유발할 수도 있다. 복통이 있으면서 진찰시 압통이 없는 경우 허혈이나 장궤양을 고려한다. 단백뇨 없이 저알부민증, 하지부종 등이 있는 경우는 드물지만 단백 상실성 흡수장애를 생각해야 한다.

장간막 또는 장혈관염은 루프스에서 생명을 위협하는 심각한 합병증이고 대개 다장기침범 증세와 동반된다. 고용량의 스테로이드가 필요하고 범위가 광범위하거나 출혈이나 장 천공을 동반하는 경우 수술이 필요하다.

9. 간 증상

간비대증이 루프스 환자의 10~31%에서 나타나며, 황달은 1~4%의 환자에서 보이는데 용혈성 빈혈, 간염, 췌장염 등을 감별해야 한다. 간혈관염은 흔하지 않으나 Budd-Chiari syndrome은 항인지질 항체 증후군과 동반되어 나타날 수 있다(9). 간효소치 상승은 30~60%의 환자에서 보이고, 그 원인으로 질병의 활성도 증가, 감염, 살리실산염, 비스테로이드항염제, 아자티오프린, 메토트렉세이트 등의 루프스 치료 약제 사용 등이 있다. 3배 이상으로 상승하는 경우는 흔하지 않다.

자가면역성 간염은 간염 바이러스 음성이면서 만성 활동성 간염인 경우 고려한다. 특별한 유발 약물 사용없이 간효소치가 지속적으로 상승하는 경우 간 생검이 필요하다.

10. 안과 증상

눈에 나타나는 증상으로는 망막의 면화반(cotton-wool

Table 5. Indications for cytotoxic drug use in systemic lupus erythematosus

General
Involvement of major organs or extensive involvement of nonmajor organs (i.e., skin) refractory to first-line agents
Failure to respond to or inability to taper corticosteroids to acceptable dose for long-term use
Specific Organ Involvement
Renal
Proliferative or membranous nephritis (nephritic syndrome)
Hematologic
Severe thrombocytopenia (platelets < 20 X 10 ⁹ /μL)
Thrombotic thrombocytopenic purpura-like syndrome
Severe hemolytic or aplastic anemia, or immune neutropenia not responding to corticosteroids
Pulmonary
Lupus pneumonitis or alveolar hemorrhage
Cardiac
Myocarditis with decreased left ventricular function, pericarditis with impending tamponade
Gastrointestinal
Abdominal vasculitis
Nervous system
Transverse myelitis, cerebritis, psychosis refractory to corticosteroids, mononeuritis multiplex, severe peripheral neuropathy

spots)이 가장 흔한 증상이며, 각막과 결막의 침범으로 포도막염이나 공막염이 드물게 발생한다. 비교적 드물지만 루푸스 치료를 위해 사용하는 항말라리아 제제에 의한 망막 독성이 나타날 수 있고, 이는 질병의 경과 중 망막 손상으로 시력소실을 가져오는 경우보다 시력소실의 흔한 원인이다. 국소적 허혈로 인해 발생하는 면화반은 루푸스의 특이 병변은 아니며 망막의 뒷부분을 주로 침범하여 시신경을 종종 침범하기도 한다(10).

11. 검사실 소견

(1) 혈액 증상

전혈구 검사는 루푸스의 초기 진단과 루푸스 환자의 지속적인 평가에 가장 중요한 요소이다. 유발 약물이 없는 상태에서 혈구의 감소는 골수 기능의 억제에 기인하기 보다는 말초에서 파괴에 의한 2차적 결과이다. 빈혈이 가장 흔한 증상이다. 만성 질환과 관련된 빈혈이 80% 정도로 10% 미만의 환자에서 관찰되는 자가면역 용혈성 빈혈보다 흔하다. 철 결

핍성 빈혈이나 신 질환과 동반된 빈혈이 나타날 수 있다. Coombs 검사(직접, 간접)의 양성은 용혈 없이도 나타날 수 있다. 백혈구 감소는 50%에서 나타나며, 립프구 감소는 중성구 감소보다 흔하다. 백혈구 감소가 질병의 활성도를 일부 반영하고, 전신의 활성도를 나타내는 신호로 보고되고 있지만 백혈구의 감소가 다른 장기의 질병 활성도 증가나 감염의 위험도 증가를 의미하지는 않는다. 혈소판 감소증은 중등도로 50,000~100,000/mm³ 정도이며 만성적이고 증상이 없는 경우가 흔하다(10). 심한 경우는 20,000/mm³ 이하로 잇몸 출혈이나 점출혈 등이 나타날 수 있다. 일부 환자에서는 특정시기에 질병 활성도의 증상으로 혈소판 감소증만 나타날 수도 있다.

다행히도 혈소판의 질적인 장애가 있는 경우는 드물어 생명을 위협하는 출혈은 드물다. 혈소판 감소증 없이도 항혈소판 항체가 양성인 경우가 있다. 적혈구 침강속도는 종종 증가되어 있지만, 임상 활성도를 잘 반영하는 믿을만한 표지자로는 일반적으로는 인정되지 않는다. c-반응단백의 상승은 감염의 표지자로 생각되지만 절대적인 것으로 증명된 것은 아니다.

(2) 자가항체 검사

스크리닝 검사로 항핵 항체검사를 시행한다. 루푸스에서는 대부분 양성이기 때문에 처음부터 항핵 항체 역가를 검사하는 것이 좋다. 루푸스가 임상적으로 의심되고 보체 역가가 감소된 환자에서 항핵 항체가 음성이라면 추적 항핵 항체 검사를 의뢰하고 다른 자가항체 검사를 의뢰한다. Anti-Ro 항체, anti-La 항체, 항DNA 항체와 항인지질 항체 유무를 알기 위해서는 항cardiolipin IgG, 루푸스 항응고 인자, aPTT 검사, VDRL 검사를 실시하고 β_2 -GPI 항체 검사가 가능한 경우 이 검사를 실시한다.

치료 및 예후

루푸스를 완치하는 방법은 없으며 지속적이고 완전한 관해 역시 드물다(1, 15). 따라서 급성 및 심한 질병의 악화를 조절하는 대책을 세우고 증상을 적절하게 억제하고 장기의 손상을 예방하는 치료전략을 세워야 한다. 치료법의 선택은 환자 개개인의 임상 증상에 따라 개별화되어야 한다. 생명을 위협하고 장기 손상을 일으킬 수 있는 심한 증상인지, 아니면 치료로 회복할 수 있는 가역적인 증상인지에 따라 달라지며 질병과 치료로 인한 합병증을 예방할 수 있는 최선의 방법을 선택해야 한다. 생명의 위협이 없는 루푸스의 치료에 사용되는 보존적인 치료 약제로는 비스테로이드 항염제(NSAIDs)와 저용량의 글루코코르티코이드, 항말라리아제제 등이 있다. 관절통, 관절염, 피부 증상, 피로감 등이 주요 증상이다. 생명을 위협하고 장기 손상이 예측되는 루푸스의 치료에는 고용량의 글루코코르티코이드와 면역억제제가 사용된다. 아자티오프린, 싸이클로포스파마이드, 메토트렉세이트, 마이코페놀레이트 모메틸 등의 면역억제제가 사용되고 있으며 이를 약제가 필요한 경우는 Table 5 와 같다(2, 15).

루푸스의 발병기전에 근거하여 새로운 생물학적 제제가 개발되고 있으며 일부는 임상 시험에서 희망적인 결과를 보이고 있다. 활성화된 T 림프구 또는 B 림프구를 표적으로 한다. T 림프구 의존성 항원에 대한 B 림프구의 세포반응을 차단하는 CD40 리간드에 대한 단클론항체(anti-CD40L)와 활성 T 림프구와 항원 제공 세포와의 공동 자극인자에 대한 결합을 조절하는 CTLA4 Ig(아바타셉트) 등이 있다. 면역 관용원으로써 B세포 표면의 항dsDNA에 결합하여 항dsDNA 항체의 생성을 억제하는 LJP394, B세포 표면 수용체와 결합하여 B 림프구를 고갈시키는 anti-CD20, anti-CD22 등이 개발되었으며 B세포의 생존을 억제하거나 B 세포 자극을 억제하는 약물인 anti-BLys, anti-BAFF 등이 임상시험중이다. 또한 루푸스의 악화에 관여하는 사이토카인인 IL-6, IL-10, IL-4, IFN- α 를 억제하는 약제도 임상시험 중이다(2, 15~17).

루푸스의 예후는 루푸스로 진단받은 환자의 90% 이상이

진단 2년 후 생존해 있고 최근의 보고는 10년 생존율이 80~90%로 보고되고 있다(1). 환자의 사망은 진단 후 5년이 내에는 고용량의 스테로이드나 면역억제제 치료가 필요한 질병 활성도를 가진 환자에서 나타나며, 그 이후의 사망은 심혈관 질환으로 사망한다(9, 10).

참고문헌

1. Hahn BH. Systemic lupus erythematosus. In: Fauci AS, Harrison's rheumatology Seoul: McGraw-Hill, 2006: 69-83.
2. Tassilas IO, Boumpas DT. Clinical features and treatment of systemic lupus erythematosus. In: Firestein GS, Budd RC, Harris ED, McInnes IB, Ruddy S, Sergent JS, Kelley's textbook of rheumatology, 8th ed, Canada: Saunders, 2009: 1263-1300.
3. Park SH. Prevalence of systemic lupus erythematosus in Korea. The 28th annual congress of Korean rheumatism association 2008.
4. Hahn BH, Tsao B. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. In: Firestein GS, Budd RC, Harris ED, McInnes IB, Ruddy S, Sergent JS, Kelley's textbook of rheumatology, 8th ed, Canada: Saunders, 2009: 1233-1262.
5. Song YW, Pathogenesis and autoantibodies in systemic lupus erythematosus. In: Kim Ho Youn, Clinic Rheumatology, 1st ed, Seoul: Hankugeuhaksa, 2006: 364-371.
6. Kang HK, Datta SK. Regulatory T cells in lupus, Int Rev Immunol 2006; 25: 5-25
7. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, Lockshin M, Merrill JT, Belmont HM, Askanase AD, McCune WJ, Hearth-Holmes M, Dooley MA, Von Feldt J, Friedman A, Tan M, Davis J, Cronin M, Diamond B, Mackay M, Sigler L, Fillius M, Rupel A, Licciardi F, Buyon JP; OC-SELENA Trial. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 2005; 353: 2250-2258.
8. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Merrill JT, Sammaritano L, Lockshin M, Alarcón GS, Manzi S, Belmont HM, Askanase AD, Sigler L, Dooley MA, Von Feldt J, McCune WJ, Friedman A, Wachs J, Cronin M, Hearth-Holmes M, Tan M, Licciardi F. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. Ann Intern Med 2005; 142: 953-962.
9. Park SH. Clinical features in systemic lupus erythematosus. In: Kim Ho Youn, Clinic Rheumatology, 1st ed, Seoul: Hankugeuhaksa 2006: 372-387.

10. Buyon JP. Systemic lupus erythematosus A. clinical and laboratory features. In: Klipper JH. Primer on the rheumatic diseases, 13th ed, New York: Springer, 2008: 303-318.
11. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
12. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, Balow JE, Brujin JA, Cook T, Ferrario F, Foggo AB, Ginzler EM, Hebert L, Hill G, Hill P, Jennette JC, Kong NC, Lesavre P, Lockshin M, Looi LM, Makino H, Moura LA, Nagata M. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 241-250.
13. ACR Ad Hoc Committee on neuropsychiatric lupus nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes.
14. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fazio S, Linton MF, Raggi P, Stein CM. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349: 2407-2415.
15. Manzi S, Kao AH. Systemic lupus erythematosus C. treatment and Assessment. In: Klipper JH. Primer on the rheumatic diseases, 13th ed, New York: Springer, 2008: 327-338.
16. Looney RJ, Anolik J, Sanz I. B cells as therapeutic targets for rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 180-185.
17. Albert D, Dunham J, Khan S, Stansberry J, Kolasinski S, Tsai D, Pullman-Moor S, Barnack F, Striebich C, Looney RJ, Prak ET, Kimberly R, Zhang Y, Eisenberg R. Variability in the biological response to anti-CD20 B cell depletion in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1724-1731.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 전신성홍반성 루푸스의 임상적인 중요성을 재조명하고 역학, 원인, 임상증상 및 진단, 그리고 치료와 예후까지 광범위하게 세세하게 기술하고 있다. 루푸스는 아직까지 정확한 원인은 모르지만 현재까지 다양한 기초 및 임상연구로 그 실체가 서서히 드러나고 있다. 루푸스는 다양한 유전자가 관여하는 질환이며 특히 젊은 여성에 호발하고 자외선의 노출 등의 환경적 요인이 복합적으로 관여하여 발생하는 대표적인 기관 비특이적 자가면역질환이다. 루푸스는 특정 장기만 침범하는 질환이 아니고 신체의 거의 모든 장기를 침범할 수 있는 전신질환이라는 점에서 루푸스의 다양한 임상증상들을 숙지할 필요가 있다. 치료면에서도 현재 사용되는 루푸스의 치료 약제 뿐만 아니라 개발 중인 약제들도 소개하여 향후 루푸스의 치료 방향을 이해할 수 있게 기술되어 있다. 현재 임상에서 사용되는 루푸스의 치료 약제들은 효과와 더불어 다양한 부작용을 나타내고 있으며 루푸스의 치료를 위해 개발된 약제들이 아니다. 그러나 다양한 기초 및 임상연구의 결과로 그 원인이 하나씩 밝혀짐에 따라 본 논문에서 기술된 바와 같이 새로운 치료약제가 임상시험 중으로 개발되고 있는 것은 반가운 일이다. 그러나 임상시험 중인 약제들도 현재까지 뚜렷하게 루푸스에 효과를 보이고 있지 않아 향후 기초 및 임상연구에 대한 지속적인 노력이 필요함을 주지하여야 하겠다. 또한 최근 루푸스의 생존율이 개선되고 있는 것은 새로운 치료약제의 개발보다는 조기 진단과 조기 치료의 결과로 볼 수 있기 때문에 루푸스의 임상증상과 진단기준에 대한 올바른 이해가 무엇보다 중요하다고 할 수 있다.

[정리: 편집위원회]