

루푸스신염의 진단과 치료에 관한 국내 설문조사 결과

이 신 석

전남대학교 의과대학 류마티스내과학교실

Survey Results on Diagnosis and Treatment of Lupus Nephritis

Shin-Seok Lee

Department of Rheumatology, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

루푸스신염은 전신홍반루푸스(이하 루푸스) 환자의 25~75%에서 발생하고 루푸스 환자의 주된 사망원인중의 하나로 최근 질병의 병태생리에 관한 연구와 새로운 면역억제제의 등장으로 루푸스 자체의 예후는 개선되었지만 루푸스신염의 예후는 크게 변한 것이 없다 (1). 아직까지도 루푸스신염으로 인한 만성신부전이 환자의 10~15%에서 발생하여 혈액투석이나 복막투석과 같은 신대체요법, 신이식을 필요로 한다. 루푸스신염은 만성신부전과 같은 신장의 직접적인 손상 이외에도 심근경색과 같은 심혈관질환을 초래하여 루푸스 환자의 또 다른 사망 원인으로 작용한다. 최근 들어 루푸스신염의 예후를 개선하기 위해 다양한 면역억제제와 생물학적 제제들을 사용한 임상시험들이 활발하게 진행되고 있고 이러한 임상시험의 결과들이 축적됨에 따라 2012년 6월에는 미국류마티스학회(American College of Rheumatology, 이하 ACR)가, 2012년 11월에는 유럽류마티스학회(European League Against Rheumatism, 이하 EULAR)가 루푸스신염의 치료에 관한 새로운 진료지침을 발표하였다 (2,3). 미국과 유럽의 류마티스학회 외에도 세계신장학회의 임상진료지침개발기구인 Kidney Disease Improving Global Outcomes (이하 KDIGO)에서는 2002년에 이어 10년만인 2012년에 새로운 진료지침을 발표했고 2013년에는 아시아지역(Asian Lupus Nephritis Network, 이하 ALNN)에서도 새로운 진료지침이 발표되었다 (4,5). 루푸스

신염은 인종과 지역에 따라 발생률, 유병률, 활성도, 중증도, 예후, 그리고 약제에 따른 치료반응이 서로 다르고 특히, 의료보험과 관련된 경제적인 문제가 존재하기 때문에 이들 진료지침간에는 권고사항에 서로 차이를 보일 수 밖에 없다. 최근 주 등 (6)은 국내 류마티스내과의사들을 대상으로 루푸스신염의 진단과 치료에 관한 설문조사를 실시하여 그 결과를 발표하였다. 4개의 환자 시나리오를 사용하여 조직검사의 시기, 제 3형과 제 4형 루푸스신염의 관해유도치료와 유지치료, 그리고 제 5형 루푸스신염의 치료약제에 대해 조사하였다. 국내의 루푸스신염 환자들을 대상으로 잘 짜여진 무작위대조임상시험이 많지 않고 루푸스신염에 관한 국내의 임상진료지침이 아직 개발되어있지 않은 상황에서 국내의 현황을 파악할 수 있는 중요한 자료라고 생각되고 향후 임상진료지침을 개발하는데 필요한 기초자료를 제시했다는 점에서도 의미 있는 시도로 보인다.

1982년에 발표되고 1997년에 수정된 ACR의 루푸스 분류기준에 의하면 24시간 요 단백이 500 mg 이상이거나 단순 요 검사에서 3+ 이상의 단백뇨, 혹은 세포원주들이 현미경적으로 관찰될 때 루푸스신염으로 진단할 수 있다. 확진을 위해서는 신 생검이 필수적인데 신 생검은 조직학적인 분류를 통해 신장 침범의 유형뿐 만 아니라 활성도와 만성도 정도를 알 수 있다. 신장 침범의 유형은 예후와 아주 밀접한 관계가 있기 때문에 앞서 언급된 모든 임상진료지침에

<Received : August 5, 2013, Accepted : August 7, 2013>

Corresponding to : Shin-Seok Lee, Department of Rheumatology, Chonnam National University Medical School, 42, Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 501-757, Korea. E-mail : shinseok@chonnam.ac.kr

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

Copyright © 2013 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.

서는 신장 침범의 유형에 따라 각기 다른 치료방법을 제시하고 있다. 활성도 지수 가운데 crescent나 fibrinoid necrosis가 있는 경우에는 좀 더 강력한 면역억제치료를 하도록 여러 진료지침들에서 권고하고 있고 만성도 지수 가운데 tubular atrophy나 tubulointerstitial fibrosis가 있는 경우에는 만성신부전의 가장 강력한 위험인자로 잘 알려져 있다 (7). 단백뇨, 혈뇨, 또는 농뇨의 정도로는 앞서 언급된 신장 침범의 유형과 활성도, 만성도 지수들을 예측하기 어렵기 때문에 루푸스신염의 진단과 치료를 위해서는 신 생검이 필수적이라고 할 수 있다. ACR에서는 24시간 요 단백이 1.0 g 이상이거나 24시간 요 단백이 0.5 g 이상이면서 혈뇨(≥ 5 RBCs/HPF) 또는 세포원주가 동반되는 경우 그리고 다른 원인이 없이 혈청 크레아티닌 수치가 증가하는 경우에는 반드시 신 생검을 하도록 권고하고 있다. EULAR에서도 24시간 요 단백이 0.5 g 이상이면서 혈뇨 또는 세포원주가 있는 경우에는 반드시 신 생검을 하도록 권고하고 있다. 한편, KDIGO에서는 치료시작 시점 뿐 만 아니라 치료시작 3개월에 단백뇨가 악화되거나 혈청 크레아티닌이 상승하는 경우에도 신 생검을 반복하도록 권고하고 있다. 주 등 (6)의 설문조사 결과를 보면 단회뇨 단백/크레아티닌비가 1.5인 환자 시나리오에서 응답자의 54%에서만 즉시 신 생검을 시행하겠다고 답변을 했고 22.9%에서는 면역억제치료를 반응이 없을 때, 10.4%에서는 코르티코스테로이드 용량을 하루 20 mg 이하로 감량하고 나서 시행을 하겠다고 하였으며 4.2%에서는 아예 신 생검이 필요 없다고 답을 했다. 특히, 5년 이상 경험이 있는 의사들에서 즉시 신 생검을 시행하겠다는 비율이 23.8%로 5년 미만의 경험이 있는 의사들의 77.8%에 비해 현저히 낮은 것을 보면 국내에서는 신 생검에 대한 인식이 상당히 낮은 것을 알 수 있고 향후 교육 등을 통해 신 생검의 중요성이 부각될 필요가 있다고 본다.

제 3형과 제 4형 루푸스신염 환자의 관해유도치료를 관한 임상진료지침들을 살펴보면 먼저 ACR에서는 500~1,000 mg의 메틸프레드니솔론 충격요법을 3일간 시행한 후에 하루 0.5~1 mg/kg의 고용량 코르티코스테로이드와 함께 mycophenolate mofetil (이하 MMF)을 경구 투여하거나 NIH 프로토콜을 사용한 정주 cyclophosphamide (이하 CYC) 충격요법을 권장하고 있다. 흑인과 히스패닉에서는 MMF에 비해 CYC 충격요법의 효과가 떨어지기 때문에 이들 환자에서는 MMF가 CYC보다 더 선호된다고 하였다 (8). EULAR에서는 500~750 mg의 메틸프레드니솔론 충격요법을 3일간 시행한 후에 하루 0.5 mg/kg의 코르티코스테로이드와 함께 MMF를 경구 투여하거나 Euro-Lupus 임상시험에서 사용한 저용량 CYC 충격요법을 권장하고 있다. 유럽에 있는 백인들을 대상으로 한 임상시험에서 저용량 CYC 충격요법이 고용량 CYC 충격요법과 동일한 치료효과를 보인다는 임상시험 결과를 근거로 저용량 CYC 충격요법을 관해유도치료로 권고하고 있지만 (9) 유럽에 있는

백인들보다 훨씬 더 심한 임상경과를 보이는 흑인과 아시아인에서는 아직 임상시험이 진행된 적이 없고 EULAR에서도 신 생검에서 crescent나 fibrinoid necrosis가 있는 경우에는 NIH 프로토콜을 사용한 고용량 CYC 충격요법을 권고하고 있기 때문에 이를 다른 인종과 지역에서도 그대로 적용하는 것은 문제가 있다고 본다. 한편, KDIGO의 임상진료지침을 보면 관해유도치료로 고용량 코르티코스테로이드와 함께 CYC 또는 MMF를 사용하도록 권고하고 있는데 CYC는 고용량 충격요법, 저용량 충격요법, 경구 투여 모두 다 가능하다고 하였다. 하지만 ALMS 연구를 비롯하여 CYC와 MMF의 효과를 직접 비교한 여러 연구들에서 조직학적으로 심한 병변을 가지고 있는 환자가 거의 포함되지 않았고 만성신부전과 같은 장기 평가지표들에 대한 연구결과가 없는 점을 들어 MMF 보다는 CYC를 기반으로 한 치료가 더 선호된다고 하였다. ALNN의 진료지침을 보면 KDIGO의 진료지침처럼 관해유도치료로 고용량 코르티코스테로이드와 함께 CYC 또는 MMF를 사용하도록 권고하고 있다. MMF의 경우 아시아인에서 치료효과가 입증되어있지만 (10,11) 앞서 언급된 이유들과 함께 대부분의 아시아지역 국가들에서 MMF가 보험급여가 되지 않는다는 점을 들어 MMF보다는 CYC를 기반으로 한 치료가 더 선호된다고 하였다. MMF를 초기치료로 사용하게 된다면 하루 1.5~2 g 정도의 적은 용량으로도 가능하다고 하였고 서양의 진료지침들과는 달리 tacrolimus 또는 저용량의 MMF와 tacrolimus를 병용 투여하는 것도 가능한 치료방법으로 제시하고 있다. 주 등 (6)의 국내 설문조사 결과를 보면 응답자의 50%가 고용량 CYC 충격요법을 관해유도치료로 사용하겠다고 응답하였고 35%에서는 저용량 CYC 충격요법을, 나머지 15%에서는 MMF를 사용하겠다고 응답하였다. 환자 시나리오에서 crescent 유무와 같은 조직학적인 소견을 제시하지 않았음에도 불구하고 CYC를 기반으로 한 치료가 MMF에 비해 압도적으로 많았던 것은 국내에서 MMF가 보험급여가 되지 않는 것과 관련이 있는 것으로 보인다.

제 3형과 제 4형 루푸스신염 환자에서 관해 후 유지치료에 관한 임상진료지침들을 살펴보면 ACR, EULAR, KDIGO 모두 저용량 코르티코스테로이드와 함께 하루 1~2 g의 MMF 또는 하루 2 mg/kg의 azathioprine (이하 AZA)을 사용하도록 권고하고 있다. 유럽에 있는 백인들을 대상으로 한 MAINTAIN 연구에서는 4년 추적관찰 후 두 약제 간에 사망률, 재발률, 만성신부전의 빈도, 혈청 크레아티닌의 배가 등과 같은 평가지표들에 있어서 차이가 없었지만 (12) 좀 더 대규모로 진행된 ALMS 연구에서는 3년 추적관찰 후 MMF가 AZA에 비해 종합적인 평가지표(사망, 만성신부전, 혈청 크레아티닌의 배가, 악화)뿐 만 아니라 개별 평가지표에서도 더 좋은 임상결과를 보였다 (13). 최근 중국에서 진행된 임상시험을 보면 MMF로 관해유도가 된 환자에서 24개월 이내에 AZA로 교체하여 유지요법을 하는

경우에는 그렇지 않은 경우에 비해 신 재발의 위험이 높다고 하였다 (14). 이런 맥락에서 EULAR에서는 MMF로 관해 유도치료를 시작한 경우에는 적어도 3년 이상 MMF를 유지하도록 권고하고 있다. 한편, KDIGO에서는 MMF나 AZA를 복용할 수 없는 경우에는 cyclosporine, tacrolimus와 같은 칼시뉴린 억제제를 사용하도록 권고하고 있다. 주 등 (6)의 국내 설문조사 결과를 보면 MMF와 코르티코스테로이드로 유지요법을 하겠다는 응답자가 31%로 가장 많았고 그 다음으로는 AZA와 코르티코스테로이드(29%), AZA 단독(20.8%), MMF 단독(10.4%), CYC와 코르티코스테로이드(6.3%), cyclosporine과 코르티코스테로이드(2.1%)의 순이었다. 유지요법에 대해 이렇게 다양한 응답이 나왔다는 것은 유지요법에 대한 인식이 상당히 낮다는 것을 입증하는 결과로 볼 수 있다. 또한 심포지엄 후에 다시 설문을 진행했을 때에는 상당수의 응답자가 좀 더 근거가 있는 쪽으로 답변을 바꾸었는데 이것은 앞으로 지속적인 교육의 필요성을 시사한다고 할 수 있다.

제 5형 루푸스신염 환자의 치료에 관한 임상진료지침들을 살펴보면 ACR과 EULAR 모두 공통적으로 하루 0.5 mg/kg의 프레드니손과 함께 하루 2~3 g의 MMF를 적어도 6개월간 투여하도록 권고하고 있다. 반면, KDIGO와 ALNN에서는 코르티코스테로이드와 함께 CYC, 칼시뉴린 억제제, MMF, 또는 AZA를 투여하도록 권고하고 있다. 제 5형 루푸스신염에서 진행된 24개의 임상시험을 메타분석한 결과를 보면 코르티코스테로이드와 면역억제제를 병용 투여한 군이 코르티코스테로이드 단독 투여 군보다 완전 관해와 부분관해를 유도하는데 더 효과적인 것으로 되어 있어 제 5형 루푸스신염에서는 코르티코스테로이드와 면역억제제를 반드시 병용 투여해야 한다고 할 수 있다 (15). 하지만 어떤 면역억제제를 사용할 것인가에 대해서는 진료지침마다 차이가 있어 ACR과 EULAR에서는 MMF를, KDIGO와 ALNN에서는 MMF에 국한하지 않고 거의 모든 면역억제제를 사용할 수 있다고 하였다. 실제로 아시아 지역 환자들을 대상으로 한 임상시험만 놓고 보더라도 코르티코스테로이드와 CYC, AZA, MMF, 혹은 tacrolimus를 병용 투여했을 때 코르티코스테로이드 단독 투여보다 더 효과적이라는 연구결과들이 많기 때문에 KDIGO와 ALNN에서는 MMF에 국한하지 않고 다양한 면역억제제를 제 5형 루푸스신염의 치료에 사용할 수 있다고 한 것으로 판단된다 (16,17). 주 등 (6)의 국내 설문조사 결과를 보면 tacrolimus로 제 5형 루푸스신염을 치료하겠다는 응답이 35.4%로 가장 많았고 그 다음으로는 면역억제제 사용 없이 관찰하겠다는 응답이 29.2%로 많았다. 심포지엄 후에 다시 설문을 진행했을 때에는 tacrolimus로 치료하겠다는 응답이 75%로 증가하여 기존의 여러 진료지침들에서 권고하는 있는 내용들과는 상당히 거리가 있고 편향된 결과로 받아들여진다.

기존에 발표된 루푸스신염의 임상진료지침들을 비교해

보면 진료지침이 발표된 지역과 발표학회에 따라 서로 차이가 있고 주 등 (6)의 국내 설문조사 결과와 비교해보더라도 국내의 진단과 치료 현황이 기존의 진료지침들과는 상당히 거리가 있다는 것을 알 수 있다. 따라서 국내의 루푸스신염 환자들을 대상으로 한 임상연구들을 수집하고 국내의 보건의료 서비스 환경을 고려하여 의료진과 환자의 의사결정에 도움을 줄 수 있는 한국형 임상진료지침의 개발이 시급하다고 본다. 또한 한국형 임상진료지침이 개발된다면 이를 보급하고 전파하는 일도 개발 못지않게 중요하다고 할 수 있다.

2008년 미국 국립보건원에서 발간한 보고서를 보면 중개연구는 제 1형 중개연구와 제 2형 중개연구로 구분할 수 있고 제 1형 중개연구는 “bench to bedside”의 개념으로 이해해야 하고 제 2형 중개연구는 임상연구를 통해 확보된 지식들을 실제 진료실, 학교, 공중보건 현장에 적용하는 것이라고 정의하였다 (18). 과거에 비해 많은 임상시험과 임상연구들이 활발하게 진행되고 있고 여기에서 밝혀진 연구결과들이 임상진료지침의 형태로 속속 발표되고 있지만 실제 진료현장에서는 이와 동떨어진 진료를 하고 있다는 것이 미국 보건당국의 인식인 것이고 앞으로는 제 2형 중개연구에 보다 많은 연구비를 투자하는 쪽으로 정책을 바꾸겠다는 것이다. 이러한 문제는 비단 미국에만 국한된 것은 아니고 미국보다 의료환경이 더 열악한 국내에서는 오히려 흔하게 벌어지고 있는 문제라고 생각된다. 어찌 보면 주 등 (6)이 발표한 루푸스신염의 진단과 치료에 관한 국내 설문조사 결과도 이러한 문제점을 드러내 보인 하나의 실 예에 속하지 않을까 싶다. 국내에서도 이러한 문제에 대한 인식이 폭넓게 확산되어 이를 개선하기 위한 방안을 강구하는 다각적인 노력이 필요하다고 본다.

References

1. Croca SC, Rodrigues T, Isenberg DA. Assessment of a lupus nephritis cohort over a 30-year period. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1424-30.
2. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:797-808.
3. Bertias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, et al; European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1771-82.
4. Kidney Disease. Improving global outcomes. (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Glomerulonephritis. *Kidney Int*

- 2012;2 Suppl:139-274.
5. 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. *Nephrology (Carlton)* 2013. [Epub ahead of print].
 6. Joo YB, Sung YK, Park YB, Suh CH, Shim SC, Lee YH, et al. Diagnosis and treatment of lupus nephritis: survey results on four important issues. *J Rheum Dis* 2013;20: 156-65.
 7. Hsieh C, Chang A, Brandt D, Guttikonda R, Utset TO, Clark MR. Predicting outcomes of lupus nephritis with tubulointerstitial inflammation and scarring. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:865-74.
 8. Isenberg D, Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Jayne D, et al. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:128-40.
 9. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2010;69:61-4.
 10. Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RW, Fang GX, Ji YL, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med* 2000;343: 1156-62.
 11. 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.
 12. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Petrovic R, et al; MAINTAIN Nephritis Trial Group. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69: 2083-9.
 13. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al; ALMS Group. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2011;365:1886-95.
 14. Yap DY, Ma MK, Mok MM, Tang CS, Chan TM. Long-term data on corticosteroids and mycophenolate mofetil treatment in lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:480-6.
 15. Swan JT, Riche DM, Riche KD, Majithia V. Systematic review and meta-analysis of immunosuppressant therapy clinical trials in membranous lupus nephritis. *J Investig Med* 2011;59:246-58.
 16. Szeto CC, Kwan BC, Lai FM, Tam LS, Li EK, Chow KM, et al. Tacrolimus for the treatment of systemic lupus erythematosus with pure class V nephritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1678-81.
 17. Yap DY, Yu X, Chen XM, Lu F, Chen N, Li XW, et al. Pilot 24 month study to compare mycophenolate mofetil and tacrolimus in the treatment of membranous lupus nephritis with nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton)* 2012;17:352-7.
 18. Woolf SH. The meaning of translational research and why it matters. *JAMA* 2008;299:211-3.