

스테로이드 감량 중 발생한 소아 루프스 신염의 악화 1 예

최정연 · 박용훈

영남대학교 의과대학 소아과학교실

One Case of Lupus Nephritis Flare in Child During Tapering the Steroid

Jung Youn Choi, Yong Hoon Park

Department of Pediatrics,
College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea

—Abstract—

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic multisystemic inflammatory autoimmune disease. Hematologic abnormality is more frequent and the frequency of using high dose steroid and immunosuppressant as treatment is higher in children, because the number of involved major organ is numerous and the disease progress is often rapid in the SLE of children. We reported an experience of lupus nephritis flare after tapering the steroid in 9 years old boy who was diagnosed focal proliferative glomerulonephritis.

Key Words: Systemic lupus erythematosus (SLE), Glomerulonephritis, Children.

서 론

전신성 홍반성 루프스는 전신의 다기관을 침범하는 자가면역 류마티스 질환으로 그 원인은 아직 불명확하나 유전, 환경, 호르몬 등의 복합 요소가 관여한다고 알려져 있다. 소아에서 전신성 홍반성 루프스는 전체 환자의 약 15~20%를 차지하고 있으며 8세 이전의 발병은 드물며, 여아에서 더 호발한다. 어른에서 발병

한 전신성 홍반성 루프스에 비해 소아에서 발병한 전신성 홍반성 루프스는 침범되는 기관이 많으며, 빠르게 진행되어 경과가 좋지 않다. 어른에서 발병한 전신성 홍반성 루프스는 심폐질환의 빈도가 더 높은 반면, 소아에서 발병한 전신성 홍반성 루프스는 혈액학적 장애의 빈도가 더 많이 동반되며, 혈청학적으로 anti-DNA 항체, anti-Sm 항체, anti-RNP 항체 양성 및 C3 감소는 더 빈번하며, 어른에 비해 고용량의

스테로이드 치료 및 면역 억제제의 사용의 필요성이 더 많았다고 보고되고 있다.^{1, 2)}

전신성 홍반성 루프스에서 질환의 중증도 및 예후는 신장 침범의 정도에 달려있다. 소아 전신성 홍반성 루프스 환자 중 약 30~80%에서 무증상의 혈뇨에서부터 신대체 요법이 필요한 심한 신부전에 이르기까지 다양한 루프스 신염의 증세를 보인다. 신생검에서 WHO class IV 인 미만성 증식성 사구체 신염이 약 50%로 가장 많고, 또한 치료에 완전하게 반응하였어도 신염의 악화를 가질 수 있는 것이 특징이다.^{3, 4)} 본 연구에서는 범혈구감소증을 주소로 내원한 9세 남아에서 국소성 증식성 사구체 신염 이후 스테로이드 감량 중 미만성 증식성 사구체 신염으로 진행한 신장의 악화를 경험하여 보고하고자 한다.

증 례

9세 남아가 내원 10일전부터 지속되는 열을 주소로 입원하였다. 출생 및 주산기의 특이 병력은 없었으며 내원 15일전 양 뺨에 홍반성 발진이 있어 개인병원서 알려지 진단받은 병력이 있었다. 내원 당시 체중은 26 kg (10-25 percentile), 신장은 131 cm (25-50 percentile)이었고, 활력 징후는 혈압이 100/60 mmHg, 호흡수는 18회/분, 체온은 38.2°C였다. 진찰 소견에서는 결막이 창백하였으며, 안면 홍조를 보였으며 구강의 궤양이 관찰되었으며 복부에서 간과 비장은 촉지되지 않았다. 혈액 검사에서 백혈구 1,400/mm³, 혈색소 10.2 g/dL, 혈소판 75,000/mm³으로 백혈구 감소증, 정구성 정상색소 빈혈, 혈소판 감소증이 있었으며, 일반화학 검사에서 BUN/Cr 25/0.7 mg/dL, AST/ALT 69/24 IU/L, 적혈구

침강속도 9 mm/h, C-반응성 단백질 0.6 mg/L이었다. 요 검사에서 비중 1.020, pH 6.0, 단백 음성, 적혈구 음성을 보였다. 범혈구감소증으로 골수 흡인 검사 및 생검을 시행하였으며, 정상 세포충실도를 보였다. 바이러스 감염 후 일시적인 범혈구감소증으로 진단되어 보존치료를 시행하였으며 재원 2일째부터 열은 없었고 전신 상태 호전되어 재원 4일째 퇴원하였다.

4개월 후 4일째 열이 지속되어 환아는 재입원하였다. 진찰 소견에서는 결막이 창백하였으며, 이전의 안면 홍조를 관찰되지 않았으나 구강의 궤양은 관찰되었다. 그 외 흉부, 복부 및 사지에서는 특이소견이 없었다. 혈액 검사에서 백혈구 2,080/mm³, 혈색소 9.3 g/dL, 혈소판 93,000/mm³으로 범혈구 감소증이 있었으며, 일반화학 검사에서 BUN/Cr 17.9/0.8 mg/dL, AST/ALT 51/17 IU/L, 적혈구 침강속도 65 mm/h, C-반응성 단백질 0.02 mg/L이었다. 요 검사에서 비중 1.020, pH 6.0, 단백 음성, 잠혈 (+)을 보였다. 환아는 중증 감염으로 항생제 치료 및 항진균제 치료를 시행하였다. 이후에도 열이 지속되었고 재원 12일째 복시 및 두통과 함께 구음장애, 왼편의 반부전 운동 저하를 보였다. 교뇌 중심부에 피사가 뇌자기공명영상에서 관찰되었으며 항핵항체는 1 : 1280으로 증가, LE 세포와 anti-DNA 항체, LE 세포는 양성, anti-Sm 항체는 음성, 혈중 보체 C3/C4 47.2/12.3 mg/dL로 감소되어 전신성 홍반성 루프스를 진단할 수 있었다(Fig. 1). 환아는 고용량의 스테로이드 치료를 시행하였으며 점차 의식이 호전되었으며 재원 14일째부터는 해열과 함께, 구음장애, 반부전 운동 저하도 호전되었다. 재원 31일째 신장 침범의 정도를 확인하기 위해 초음파 감시 하 경피적 신조직 검사를 시행하였다.

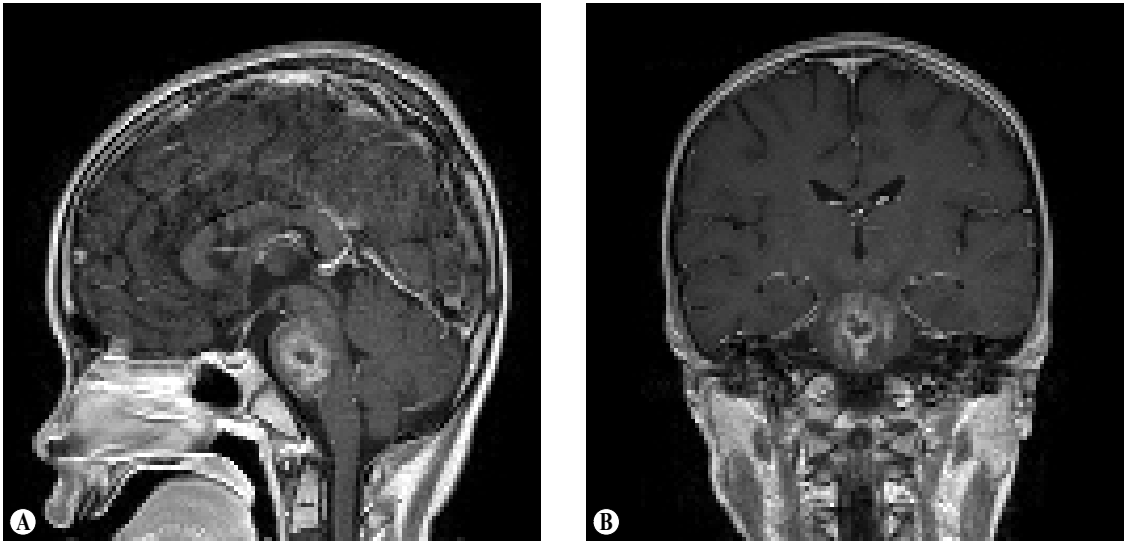


Fig. 1. T1-weighted magnetic resonance imaging (MRI) shows abnormal signal intensity with swelling at pons and midbrain. A. On sagittal view B. On coronal view.

신 조직 소견은 WHO class III로 부분적 세포 증식과 함께 국소 사구체 경화증이 동반되어 있었으며 면역 형광 현미경에서는 Ig G, C3, fibrinogen 침착이 관찰되었고 전자 현미경에서는 메산지움에 침착과 함께 부분적인 발돌기

융합이 있었다. 환이는 이후 신경학적 소견이 정상화 되었으며, 뇌자기 공명영상에서 이전의 비정상 소견은 완전히 소실되어 관찰되지 않았다(Fig. 2). 또한 백혈구 $6,670/\text{mm}^3$, 혈색소 10.0 g/dL , 혈소판 $219,000/\text{mm}^3$, C3/C4 $70.3/12.9$

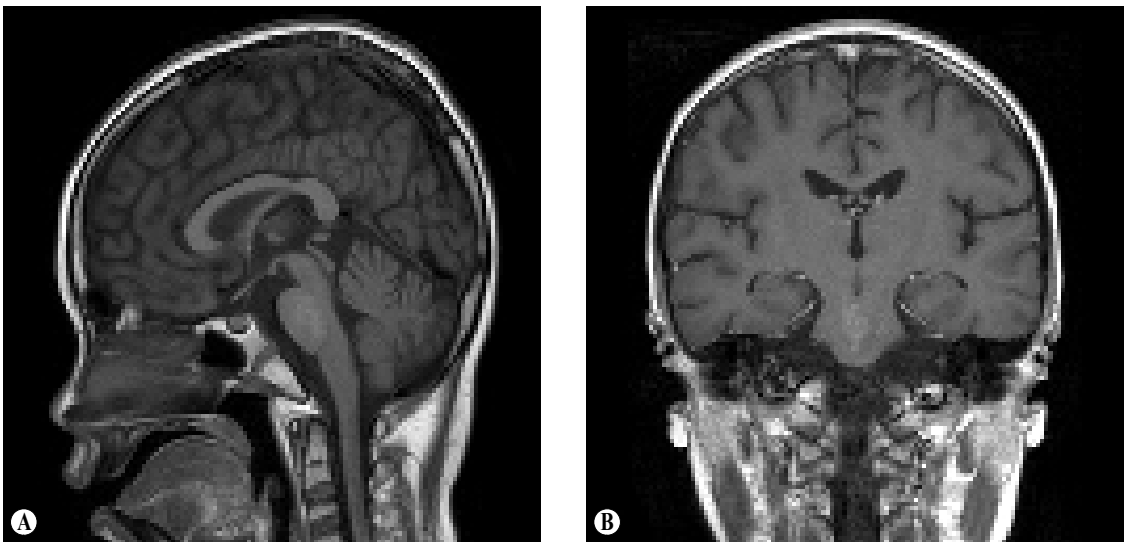


Fig. 2. T1-weighted magnetic resonance imaging (MRI) shows that previous noted abnormal signal intensity at pons and midbrain was completely cleared. A. On sagittal view B. On coronal view.

mg/dL로 호전되었고 전신 상태 양호하여 재원 38일째 퇴원하였다.

이후 환아는 약 6개월 동안 잘 지냈으나 스테로이드 감량하던 중 다시 양뺨에 홍반성 발진이 관찰되며 입안에 궤양이 있어 입원하였다. 혈액 검사에서 백혈구 $2,060/\text{mm}^3$, 혈색소 11.7 g/dL, 혈소판 $138,000/\text{mm}^3$, C3/C4 15.0/3.7 mg/dL 로 감소되어 있었으며 요 검사에서 비중 1.025, pH 6.0, 단백 음성, 잠혈 (+++), 적혈구 5-10/HPF 관찰되었다. 환아는 신장 조직 검사를 재시행하였으며, WHO class IV 미만성 세포 증식이 관찰되었다. 면역 현미경에서는 Ig G, C3, C1q, 전자 현미경에서는 내피하 및 메산지움의 침착이 관찰되었다. 환아는 Methysol ($500\text{mg}/\text{m}^2$) 충격 요법 3회 및 Cyclophosphamide ($500\text{mg}/\text{m}^2$) 정주 요법 시행하였으며 입안의 궤양 및 홍반성 발진, 범혈구 감소증 호전되어 재원 6일째 퇴원하였다.

환아는 매달 Cyclophosphamide ($500\text{mg}/\text{m}^2$) 정주 요법 6회 더 시행하였으며, 이후에는 3개월에 한번씩 Cyclophosphamide 정주 요법과 함께 스테로이드 병합요법 중으로 발병 후 15개월인 현재 요검사에서 잠혈 및 요단백은 관찰되지 않으며 백혈구 $6,430/\text{mm}^3$, 혈색소 13.9 g/dL, 혈소판 $404,000/\text{mm}^3$, C3/C4 108.8/26.6 mg/dL 로 정상화되었고 재발은 없었다.

고 찰

전신성 홍반성 루프스는 전신의 다기관을 침범하는 자가면역 류마티스 질환으로 안면 홍조, 원판상 발진, 광과민성, 구강 내 궤양, 2개 이상의 관절염, 장막염, 신 장애, 신경계 장애, 혈액학적 장애, 면역학적 장애, 항핵항체 등의

11가지 기준 중 4가지 이상의 기준을 만족할 때 진단될 수 있다.⁵⁾ 임상 증상은 매우 다양하며, 관절염과 광과민성 발진이 가장 흔히 나타나는 증상이나, 장막염, 신 장애, 중추 신경계 장애 등도 빈번하게 관찰된다.⁶⁾ 전신성 홍반성 루프스에서 나쁜 예후 인자로는 남자, 사춘기 이전 발병, 흑인, 빈혈, 지속적 고혈압, 신증후군, WHO class IV인 미만성 증식성 사구체신염, 초기의 신부전, 증가된 조직학적 index 등이 있으며 이중 임상 경과 및 예후를 좌우하는 중요한 요인은 신염의 발생 및 경과이다.^{7, 8)} 소아의 전신성 홍반성 루프스에서도 역시 안면 홍조 및 관절염이 가장 흔하게 나타나는 증상이나 어른에서 발병한 전신성 홍반성 루프스와 달리 루프스 신염의 빈도는 60~80%로 더 많아 예후는 더 불량하다고 알려져 있다.¹⁾

루프스 신염은 무증상적 혈뇨에서 신증후군, 급성 신부전, 만성 신부전 등 다양하며, 신장 조직 검사의 소견이 임상적 증상과 반드시 일치하는 것은 아니므로 신장 조직 검사는 매우 중요하다.⁷⁾ 루프스 신염의 치료 방법은 조직학적 소견에 따른다. WHO class I, II, 사구체가 20% 미만 침범한 class III 및 경한 단백뇨를 가진 순수한 class V에서는 특별한 치료가 필요하지 않으며, 40% 이상 침범한 class III, IV 및 메산지움의 미만성 증식을 동반하고 있는 일부 class V에서는 스테로이드 및 Cyclophosphamide 정주 요법을 시행한다.⁹⁾ 또한 루프스 신염은 적절한 치료가 시행되었을 때에도 재발 및 조직 소견의 변화가 올 수 있으므로 임상 양상의 변화가 있으면 반드시 신장 조직의 재검사를 생각해야 한다.^{10, 11)} 본 증례에서도 전신성 사구체 루프스 진단시에 신장 조직 검사에서는 20% 미만의 사구체를 침범한

국소성 사구체 신염이 있었으며 이후 스테로이드 감량 도중 7개월 후에는 안면 홍조, 구강내 궤양 및 현미경적 혈뇨가 다시 발생하여 신장 조직의 재검사를 시행하였으며 그 결과 미만성 증식성 사구체 신염으로 조직학적 형태의 변화를 확인 할 수 있었다.

대부분의 전신성 홍반성 루프스 환아는 스테로이드와 Hydroxycloquine을 첫 번째 치료 약물로 사용하고 있으며, 미만성 증식성 루프스 신염에서와 같이 신장, 중추신경계 등 주요 신체 장기를 침범하였을 때는 Cyclophosphamide 정주 요법이 이용된다.³⁾ 최근에 조기 진단과 치료로 루프스 신염의 예후가 과거에 비해 호전되었다고 보고되고 있으며 이러한 조기 진단과 치료 또한 예후를 결정하는 중요한 인자가 될 수 있다.¹²⁾ 진단 당시의 초기 증상으로는 안면 부종, 나비 모양의 안면 홍반, 발열 등이 알려져 있으며,⁶⁾ 본 증례의 환아에서도 첫 증상으로는 안면 홍조 이후 지속되는 발열과 함께 범혈구감소증이 동반되어 있었다. 예후에서 빠른 진단과 치료가 중요한 만큼 원인 불명의 발열 및 범혈구감소증 등이 존재할 때 백혈병 등 악성 종양의 가능성 만큼 자가 면역성 질환 특히 전신성 홍반성 루프스를 반드시 생각해야 한다는 것을 본 증례를 통해서 알 수 있었다.

루프스 신염과 더불어 소아의 전신성 홍반성 루프스에서 신경학적 이상 또한 많다. 신경계 이상은 두통, 경련, 정신병증, 말초 신경병증, 뇌혈관질환, 인지 장애, 감정 장애, 운동 장애 등의 증상을 포함하고 있으며 신경계 이상을 가진 환아의 경우 사망률과 이환률이 높아 역시 예후가 좋지 않다. 자기공명영상에서는 피질 위축, 뇌실주위의 백질 변화, 뇌실 확장, 대경색 등이 피질하 백질의 작은 반점과 함께 루

프스 신경정신병의 15~60%에서 나타난다.¹³⁻¹⁵⁾ 본 증례에서는 경련으로 신경학적 이상을 진단할 수 있었으며 자기공명영상에서는 교뇌, 중뇌에서 조영이 증가되어 있었으나, 뇌경색 및 백질 변화, 경색 등은 나타나지 않았다.

본 증례의 환아는 남아로 사춘기 이전에 발병하였으며, 경련이 동반되고, 신 조직 검사에서 미만성 증식성 사구체 신염을 보여 나쁜 예후인자를 가지고 있으나 비교적 빠른 진단과 스테로이드 및 Cyclophosphamide 치료를 시행하여 발병 후 15개월인 현재 다른 합병증 및 재발없이 잘 지내고 있어 조기 진단 및 치료의 중요성은 다시 한 번 확인 할 수 있었으나 경과 기간이 길지 않아 장기적 경과를 지켜봐야 하겠다.

참 고 문 헌

1. Stichweh D, Arce E, Pascual V. Update on pediatric systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2004 Sep 16(5):577-87.
2. Font J, Cervera R, Espinosa G, Pallarés L, Ramos-Casals M, Jiménez S, et al. Systemic lupus erythematosus (SLE) in childhood: analysis of clinical and immunological findings in 34 patients and comparison with SLE characteristics in adults. *Ann Rheum Dis* 1998 Aug 57(8):456-9.
3. Perfumo F, Martini A. Lupus nephritis in children. *Lupus* 2005;14(1):83-8.
4. Mok CC, Ying KY, Tang S, Leung CY, Lee KW, Ng WL, et al. Predictors and outcome of renal flares after successful cyclophosphamide treatment for diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2004 Aug; 50(8):2559-68.

5. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997 Sep;40(9):1725.
6. Fernando MM, Isenberg DA. How to monitor SLE in routine clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2005 Apr;64(4):524-7.
7. 박지민, 신재일, 김병길, 이재승. 소아 루프스 신염의 임상양상 및 치료결과. *대한소아신장학회지* 2002;10(2):155-68.
8. 김지태, 남영미, 이재승, 김동수. 소아에서 전신성 홍반성 낭창의 임상적 고찰. *소아과학회지* 2007;50(1):74-8.
9. Niaudet P. Treatment of lupus nephritis in children. *Pediatr Nephrol* 2000 Feb;14(2):158-66.
10. Illei GG, Takada K, Parkin D, Austin HA, Crane M, Yarboro CH, et al. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy: long-term followup of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. *Arthritis Rheum* 2002 Apr; 46(4):995-1002.
11. El Hachmi M, Jadoul M, Lefèbvre C, Depresseux G, Houssiau FA. Relapses of lupus nephritis: incidence, risk factors, serology and impact on outcome. *Lupus* 2003;12(9):692-6.
12. Fiehn C, Hajjar Y, Mueller K, Waldherr R, Ho AD, Andrassy K. Improved clinical outcome of lupus nephritis during the past decade: importance of early diagnosis and treatment. *Ann Rheum Dis* 2003 May;62(5):435-9.
13. Sibbitt WL Jr, Brandt JR, Johnson CR, Maldonado ME, Patel SR, Ford CC, et al. The incidence and prevalence of neuropsychiatric syndromes in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002 Jul;29(7): 1536-42.
14. 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 Oct;217 (1):43-9.
15. Peterson PL, Axford JS, Isenberg D. Imaging in CNS lupus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005 Oct;19(5):727-39.