

신증후군을 동반한 HSP 신염에서 Azathioprine의 치료 효과

연세대학교 의과대학 소아과학교실 및 병리학교실*

손 진태 · 김 지홍 · 김 병길 · 정 현주*

< 한 글 요약 >

목 적 : 신증후군을 동반한 Henoch-Schölein purpura(HSP) 신염은 예후가 매우 불량한 것으로 알려져 있으며, 스테로이드와 여러 가지 면역억제제가 치료제로 사용되어 왔으나 아직 효과적인 치료 방법에 대해서는 알려져 있지 않다. 이에 저자들은 신증후군을 동반한 HSP 신염에서의 azathioprine(AZA)의 치료 효과를 살펴보고자 본 연구를 시작 하였다.

방 법 : 신증을 동반한 HSP 신염으로 진단 받은 15명을 대상으로 prednisolone과 AZA를 8개월간 투여하여 치료 효과를 관찰하였다. AZA는 초기용량으로 2 mg/kg/day을 매일 2회 분복하였으며, 같은 기간동안 prednisolone을 0.5-1.0 mg/kg씩 격일로 투여하였다. 치료 전후에 신조직검사를 시행하여 조직 변화를 관찰하였고 AZA의 부작용의 여부를 관찰하였다.

결 과 : AZA 치료전 임상상태는 12례가 Meadow(1973)분류등급에 따라 C였으며, 3례는 B였다. 이중 12례(80.0%)에서 치료후 임상상태등급이 호전되었고, 2례(13.2%)는 변화를 보이지 않았으며, 1례(1.7%)는 악화된 소견을 보였다. 치료시작후 단백뇨의 완전관해는 8례(53.3%)에서 있었으며 이중 4례에서는 혈뇨가 지속되었으며, 부분관해는 4례(26.7%)에서 보였고, 단백뇨 및 혈뇨소실을 보이지 않은 경우는 3례(20.0%)였다. 치료시작후 평균 3개월(1개월-7개월)에서 단백뇨소실을 보였고, 혈뇨 소실은 10례(66.7%)에서 있었으며 치료시작후 평균 4.3개월(2.5개월-8.7개월)에 혈뇨소실을 보였다. 추적 신장조직검사상 4례에서 조직병리학적 및 면역조직화학적 호전을 보였다. AZA 치료중 합병증으로 나타날 수 있는 골수억제, 백혈구감소증, 간독성, 위장관 장애, 피부반점, 감염의 소견은 전례에서 나타나지 않았다.

결 론 : 신증을 동반한 HSP 신염의 치료에서 AZA의 치료효과는 임상적 뿐만 아니라 조직병리학적으로도 호전시키는 효과가 있는 것을 보여주었다. 그러나 조직학적 호전은 일부 예에서만 관찰되었고 또한 치료후 신염이 재발되는 경우가 있으므로 더 많은 환자를 대상으로한 장기간의 추적관찰 및 다른 약제와의 비교연구가 필요할 것으로 사료된다.

서 론

Henoch-Schölein purpura(HSP)는 임상적으로 비혈 소판 감소성 자반, 소화기 증상 및 관절염 등의 주요 증상과 신염을 동반하며 병리학적 소견으로 전신적, 미만성 소혈관염을 나타내는 증후군이다^{1,2}. 자반병은 대부분 수주내에 자연치유 내지, 약물에 의해 회복되는 경한 경과를 밟으나, 신장증세가 나타난 경우에는 수년 이상의 만성경과를 밟는 예를 볼 수 있으며 신장을 침범하는 경우는 보고자에 따라 10-100%로 매우 다양하고^{3,5}, 드물게 약 2% 정도에서 신부전으로 진

행하는 질환이다^{5,6}. 신염의 병인론으로 최근에는 immune-complex에 의한 소혈관의 염증반응으로 보는 면역학적 기전이 유력시 되고 있으며⁷, 만성 신염으로 이행될 경우 발병당시의 혈뇨의 정도, 단백뇨의 동반 여부 및 조직병리학상 사구체 병변의 정도에 따라 예후가 다양하다⁸. 이중에서도 신증후군을 동반하는 HSP 신염은 보고자에 따라 약 30-50%로 추정되며 그 예후가 매우 불량한 것으로 알려져 있고^{9,12}, 스테로이드와 일부 면역억제제가 치료제로 시도되어 왔으나 아직 효과적인 치료방법으로 알려져 있지 않다¹⁰.

AZA은 생리적 퓨린계인 adenine, guanine,

hypoxanthine 등의 유도체이며, 면역억제제로서 이용되는 약제로 주로 신장이식에서의 면역억제제와 류마치스성 관절염 및 전신성 홍반성 낭창 등의 자가 면역 질환의 치료제로 사용되어 왔으며¹⁴⁾ HSP 신염에서 AZA, cyclophosphamide를 사용한 보고가 있었으나 본증의 경과에 영향을 주지 못한다고 하였다¹⁵⁾.

따라서 저자들은 신증후군이 동반된 HSP 신염 환아에서 지금까지 특별한 치료지침이 없었으며, 단일 스테로이드 요법만으로 치료효과가 좋지않아 장기간의 스테로이드 및 AZA 병합에 의한 치료효과를 관찰하기 위해 본연구를 시행 하였다.

대상 및 방법

1992년 9월부터 1997년 8월까지 신증후군을 동반한 초발 또는 재발 HSP 신염으로 진단 받은 15명을 대상으로 AZA를 8개월간 투여하여 치료 효과를 관찰 하였다. AZA는 초기용량으로 2 mg/kg/day을 매일 2회 분복하였으며, 같은 기간 동안 prednisolone을 1일 0.5-1.0 mg/kg씩 격일로 투여하였다. 1개월간격으로 내원하여 이학적 검사, 생화학적 검사, 말초 혈액 검사 및 24시간 요단백량과 크레아티닌 청소율 등을 검사하여 AZA의 부작용 및 치료 효과를 관찰 하였다. AZA 치료 전후와 추적관찰시의 임상상태를 비교 하였으며 치료 전후에 신생검을 시행하여 조직 병리학적 소견의 변화를 비교하였다. AZA 투여 종료후에는 병용하였던 prednisolone을 격일로 투여하면서 1개월간격으로 단백뇨 및 혈뇨가 소실될때까지 외래추적관리 하였으며, 1개월 간격으로 내원하여 이학적

Table 1. Clinical status of Henoch-Schölein Purpura Nephritis

status	
A	<i>Normal</i> Normal physical examination; no urinary abnormality; normal renal fuction
B	<i>Minor urinary abnormality</i> Normal physical examination; hematuria(microscopic ± intermittent macroscopic and/or proteinuria)
C	<i>Active renal disease</i> Proteinuria > 1g/24hr ± hypertension; normmal renal fuction
D	<i>Renal insufficiency</i> GFR < 60ml/min/1.73m ² , actual or renal death(dialysis or transplantation)

Meadow SR, et al. Quart J Med 41:241-258, 1972

검사와 요검사를 통해 재발 여부를 관찰 하였다. 임상 상태의 기준은 Meadow 등¹⁶⁾에 의한 기준에 의하여 판정하였으며(Table 1), 조직병리학적 소견은 Heaton 등¹⁶⁾에 의해 보완된 국제소아신장병연구회(International Society of Kidney Disease in Children; ISKDC, 1978)의 분류에 의거하였다(Table 2). 신증후군은 ISKDC의 정의¹⁷⁾에 따라 다량의 단백뇨(≥ 40 mg/m²/h 또는 ≥ 960 mg/m²/24hrs) 및 저알부민혈중(≤ 2.5 g/dL)의 2가지 조건을 충족시킬때로 규정하였으며 치료 후 전신부종, 혈청검사 소견 및 단백뇨가 모두 정상이 된 경우를 완전관해, 전신부종은 호전되고 혈청검사 소견은 정상이 되었으나 잔유 단백뇨가 지속되는 경우를 부분관해라 정의하였고 중세의 호전이 없거나 검사 소견이 정상화되지 않은 경우를 비관해군이라 하였다.

Table 2. Pathologic Grade of Henoch-Schölein Purpura Nephritis

Grade	
I	Minimal change
II	Pure mesangial proliferation (a) Focal (b) Diffuse
III	Mesangial proliferative glomerulonephritis with less than 50 per cent crescents : (a) Focal (b) Diffuse
IV	Mesangial proliferative glomerulonephritis with 50-75 per cent crescents : (a) Focal (b) Diffuse
V	Mesangial proliferative glomerulonephritis with more than 75 per cent crescents : (a) Focal (b) Diffuse
VI	Membranoproliferative(mesangiocapillary) glomerulonephritis

International Society of Kidney Disease in Children , modified by Heaton et al. Histopathology 1:93-104, 1977

결 과

대상 환아 15명중 남아 13명, 여아 2명이었으며 자반병의 평균 발병연령은 7년 10개월(3년 8개월-15년 9개월)이었고, 신염이 나타난 평균 연령은 8년 1개

월(3년 8개월-15년 9개월)였으며, 자반병이후 신염이 발병할때까지의 기간은 평균 3.2개월 이었다. 전체 대상 환자 15명중 3명은 신증후군이 재발한 상태였다(Table 3).

AZA치료전 임상상태는 Meadow(1972) 분류등급²⁾에 따라 C가 12례였으며, B가 3례였다. 이중 12례(80.0%)에서 치료후 임상상태등급이 호전되었고, 2례(13.2%)는 변화를 보이지 않았으며, 1례(1.7%)에서는 악화된 소견을 보였다(Table 3). 치료전 임상 검사소견상 전례에서 nephrotic range 이상의 단백뇨를 보였으며(2686.3 ± 2064.6 mg/24hr/m²), 발병당시 전신부종은 2례(13.3%)에서 보였고, 혈뇨는 전례에서 보였으며 이중 육안적 혈뇨는 5례(33.3%)였고, 현미경적 혈뇨는 10례(66.7%)였다. 검사상 혈청 IgA는 15명 모두에서 222.8 ± 73.3 mg/dL으로 정상범위에 있었고 치료전 신부전을 보이는 환자는 없었다(Table 3).

치료 완료후 평균 12.7 ± 6.1 개월(범위: 2개월-20개월)의 추적검사기간동안 단백뇨의 완전관해는 8례(53.3%)에서 있었고 이중 4례에서는 혈뇨가 지속되었으며, 부분관해는 4례(26.7%)에서 보였고, 단백뇨 및 혈뇨소실을 보이지않은 경우는 3례(20.0%)였다. 치료시작후 평균 3개월(범위: 1개월-7개월)에서 단백뇨소실을 보였다. 치료시작후 평균 4.3개월(2.5개월-

Table 3. Clinical Features at Admission

Male : Female	13 : 2
Mean age of HSP onset	7 yr 10 months
Mean age of HSPN onset	8 yr 1 month
Mean time (onset of HSP to HSPN)	3.2 months
Proteinuria	
non nephrotic	0(0%)
nephrotic	15(100%)
Hematuria	
microscopic	10(66.7%)
gross	5(33.3%)
24hr urine protein	2686 ± 2064 mg/m ² /24hr
Serum IgA level	222.8 ± 73.3 mg/dL

8.7개월)에 10례(66.7%)에서 혈뇨소실을 보였다 (Table 4,5).

병리 조직학적 소견상 ISKDC분류에 따라 치료전 Grade III는 4례, Grade IIIa는 8례, Grade IIIb는 2례, Grade II는 1례이었으며, 추적 신장 조직검사를 시행한 11례중 조직병리학적으로 등급이 호전되는 경우는 1례(III-->II)가 있었으며, 조직면역학적인 호전은 3례

Table 4. Clinical and Pathological Status of Patients

No.	Age	Sex	Clinical status		Time to disappearance of proteinuria (months)	Pathologic class		Follow-up duration (months)	Last clinical status	Final outcome*
			before	After		before	after			
1.	8	2/12 M	C	B	8.0	IIIb	-	20	B	NR
2.	15	9/12 M	C	B	3.0	IIIb	IIIb	13	B	PR
3.	4	11/12 M	C	B	3.5	IIIa	IIIa	20	C	PR
4.	8	4/12 M	C	C	3.5	IIIa	-	4	C	CR
5.	3	7/12 M	B	B	3.0	III	II	21	B	CR
6.	7	9/12 M	C	A	2.5	III	III	16	B	CR
7.	7	7/12 M	C	B	3.5	IIIa	IIIa	14	B	NR
8.	11	11/12 F	C	B	1.0	IIIa	-	4	B	CR
9.	13	2/12 M	C	B	5.0	IIIa	III	19	B	NR
10.	8	10/12 M	C	A	1.0	IIIa	IIIa	12	A	CR
11.	8	10/12 M	C	A	3.0	III	IIIa	12	A	CR
12.	6	3/12 M	C	A	2.5	IIIa	-	5	B	CR
13.	5	7/12 F	B	B	2.0	III	-	6	B	PR
14.	11	5/12 M	B	C	2.5	IIIa	IIIa	12	B	PR
15.	7	1/12 M	C	A	3.0	II	II	2	A	CR

* CR ; complete remission, PR ; partial remission, NR ; non remission, PU ; proteinuria, HU ; hematuria

Table 5. Outcome of Treatment with Azathioprine(n=15)

Response	No. of Pts (%)
Complete remission of proteinuria	8(53.3)
Partial remission of proteinuria	4(26.7)
No response	3(20.0)
Remission of hematuria	10(66.7%)
No response	5(33.3%)

에서 관찰되었다(Table 6).

AZA치료전 다른 치료를 시행하지 않았던 환아가 7례였고, 1례에서는 Cyclosporine투여후 단백뇨 및 혈뇨가 지속되어 AZA를 투여하였으며, 나머지 7례에서는 AZA 치료전 prednisolone 2 mg/kg/day을 단독으로 경구 투여하였으나 평균 투여기간 1.4±0.62개월(범위: 0.5개월-2개월)동안 prednisolone을 단독으로 사용한 모든 예에서 단백뇨 및 혈뇨가 지속되었다(Table 7).

Table 6. Pathologic Findings Before and After Azathioprine Treatment

Case No.	Time of 1st biopsy after onset months	Time of 2nd biopsy after treatment month	ISKDC* Number of glomeruli (immunofluorescence)	Immunofluorescence investigation												
				mesangial					loop							
				IgG	IgA	IgM	C3	fibrinogen	IgG	IgA	Igm	C3	fibrinogen	IF change		
1	18		IIIb	14	-	++	++	++	++	++	-	-	-	++	-	NC**
		9	IIIb	9	-	++	++	++	++	++	-	-	-	++	-	
2	1		IIIb	34	-	+	±	±	+	±	-	-	-	-	-	IP***
		9	IIIb	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
3	1		IIIa	59	++	++	±	+	+	-	-	-	+	+	IP	
		10	IIIa	6	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-		
4	0.5		IIIa	47	++	++	±	-	++	-	-	-	-	-		
5	0.5		III	26	-	+	+	+	-	+	-	-	+	-	NC	
		8	II	12	-	±	±	+	-	±	-	-	±	-		
6	7.5		III	18	-	+	-	±	-	-	-	-	-	-	NC	
		10	III	17	±	+	±	-	+	-	-	-	-	-		
7	42		III	2	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-	NC	
		11	III	8	++	++	++	-	++	-	++	-	-	-		
8	3		IIIa	24	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-		
9	3		IIIa	21	-	++	-	+	-	-	-	-	-	-	NC	
		10	IIIa	14	±	++	±	+	+	-	-	-	-	-		
10	2		IIIa	7	-	+	-	+	±	-	-	-	-	-	NC	
		9	IIIa	19	-	±	-	-	-	-	-	+	-	-		
11	1		III	36	-	++	+	+	+	-	-	-	-	-	IP	
		10	IIIa	22	±	+	±	-	-	-	-	±	±	-		
12	1		IIIa	37	-	++	+	±	+	-	-	-	-	-		
13	1		III no glomeruli													
14	1		IIIa	19	±	++	-	±	±	-	-	-	-	-	NC	
		9	IIIa	27	±	+	-	-	+	-	-	-	±	-		
15	1.5		II	18	++	++	-	±	-	-	-	-	-	-	NC	
		9	II	46	+	+	±	+	-	-	-	-	-	-		

ISKDC*:International Study of Kidney Disease in Children, NC**; no change, IP***; improved upper raw of each paragraph; first biopsy, lower raw of each paragraph: second biopsy

AZA치료중 합병증으로 나타날 수 있는 골수억제, 백혈구감소증, 간독성, 위장관 장애, 피부반점, 감염의 소견은 보이지 않았다.

Table 7. Mode of Treatment

Treatment regimen	No. of patients
AZA due to steroid resistant	7
AZA due to CsA dependent	1
AZA without other prior therapy	7
Total	15

고 찰

Henoch-Schönlein purpura는 1832년 Schönlein이¹⁸⁾ 관절염과 자반증의 관계를 보고한 것과, Schönlein의 제자이며 독일 최초의 소아과 전문 의사인 Henoch가 1868년과¹⁹⁾ 1895년에²⁰⁾ 각각 위장관 증상과 신장병과의 중요한 관계를 첨가한데서 유래되어 Schönlein-Henoch syndrome 또는 vasculitis, Henoch-Schönlein purpura로 불리워 지며 과거에는 allergic 혹은 rheumatoid purpura라고 불리워지기도 하였다. 임상적으로 비혈소관감소성 피부 자반과 소화기 증상, 관절 증상 및 신 증상을 특징으로 하는 증후군이다¹⁾. HSP는 그 증상이 뚜렷하기 때문에 비교적 조기에 발견되어 치료할 수 있으나 여기서 합병되는 신침범은 관심을 갖고 꾸준히 관찰하지 않으면 지나쳐 버리거나 심한 증상이 수반되었을 때에야 비로소 알게 되는 수가 많으며²⁾ 신장을 침범하는 경우는 보고자에 따라 10-100%로 매우 다양하고^{3,5)}, 드물게 약 2% 정도에서 신부전으로 진행되는 질환이다^{5,6)}.

원인은 확실치 않으나 여러 인자가 관여되는 것으로 알려져있으며 대표적인 원인 인자로 약물²¹⁻²⁴⁾, 음식물²¹⁾, 감염²¹⁾, 박테리아 과민반응(연쇄상구균)²¹⁾, 예방접종(천연두²⁵⁾, 인플루엔자²⁶⁾, 곤충교자²⁷⁾, 한냉동²⁸⁾이 있다. 또 본증 환아들이 다른 환아들에 비해 과민반응의 빈도가 높다는 주장⁶⁾도 있고, 그렇지 않다는 주장²⁶⁾도 있다. 최근에 면역복합체에 의한 면역학적 기전으로 본증의 급성기에 약 50%에서 혈청내 IgA증가를 보이며²⁹⁾, 말초 혈액에서 IgA-표현 림프구 증가³⁰⁾와 한성글로불린혈증³¹⁾을 확인하였고, 면역형광 현미경하에서 소혈관벽과 mesangium에 IgA, C3, IgG 및 섬유소 등이 침착된 소견을 볼수 있으며 이것은 IgA와 C3가 properdin에 의해 유도되는 것인데, C1q와 C4는 볼 수

없어 보체 요소들이 alternative pathway를 통해 활성화되었다는 것을 의미한다³²⁾. 또한 본증의 급성기와 자반의 재발, 혈변 및 토혈이 있을 때 IgA의 의미있는 증가 소견을 보이며, 합병증이 없을때 3-16일후 정상화 된다³³⁾. 발병시에 IgM이 증가되어 있으면 신염이 잘 발생한다는 보고³³⁾도 있고, 신염이 있는 경우에는 IgG가 증가한다는 보고³²⁾도 있다. 그러므로 IgA함유 면역복합체가 Henoch-Schönlein 자반증의 병인으로 사료된다³⁴⁾. 본연구에서는 입원당시 혈중 IgA 농도가 평균 222.8±73.7 mg/dL로 전체 대상환자에서 정상범위를 유지하고 있었으며 IgM 및 IgG 치도 정상범위를 유지하고 있어 기존의 보고와는 다른 양상을 나타냈으며 신증이 동반된 심한 자반성 신염에서 혈중 면역글로불린치는 신염의 정도와 의미있는 상관관계를 보여주지 못하였다.

HSP 신염의 예후는 발병당시의 혈뇨의 정도, 단백뇨의 동반 여부 및 조직병리학적 소견에 따라 예후가 다양하다⁵⁾. Goldstein 등³⁵⁾은 장기 추적 관찰을 통해 발병 초기에 고혈압이 동반되었거나 단백뇨가 심한 경우, 또한 신장 기능의 저하가 있던 환자들은 대부분 예후가 좋지 않다고 보고 하였다. Bunchman 등³⁶⁾은 말기 신부전증으로 이행된 예들과 호전된 예들을 비교한 결과 말기 신부전증으로 이행된 예들이 발병 초기에 육안적 혈뇨의 빈도가 높은 것 이외에는 임상 소견이나 검사 소견에 차이가 없었으며 조직병리학적 소견에서는 반월체의 범위가 상대적으로 더 광범위한 것이 관찰되었다고 보고 하였다. 조직병리학적으로 반월체의 출현 정도 외에도 Yoshikawa 등³⁷⁾은 면역 복합체의 상피하 침착과 기저막의 국소 용해 등이 관찰되는 경우 예후가 나쁘다고 보고 하였으며 Levy 등³⁸⁾은 추적 신조직 검사상 면역 복합체의 침착이 지속되는 경우 예후가 나쁘다고 보고하였다. 본연구의 대상환자들은 발병당시 모든 예에서 신증후군 및 혈뇨를 동반하고 있었으며 육안적 혈뇨는 5례(33%)였고 고혈압 및 신부전을 나타낸 예는 없었으나 14례(93%)가 조직검사상 grade III 이상으로 나타났고 추적 신조직 검사상에서도 12례(80%)에서 면역복합체의 침착이 변화없이 지속되는 양상을 보여 앞서 여러 보고들을 통하여 기술한 말기신부전으로 이행할 수 있는 위험인자를 비교적 많이 나타내고 있었다.

HSP 신염의 치료에는 steroid, 면역억제제(AZA, cyclophosphamide, chlorambucil) 및 methylprednisolone pulse therapy 등이 쓰여졌으며 최근에는 IV globulin을 사용하여 임상적 증상의 호전과 면역복합체 침착의

감소를 관찰하였다는 보고가 있다^{7,39)}. Steroid는 복통, 관절통, 안면부 부종을 완화하고, 중추신경계에 도움을 주며, 위장관 부종을 감소시킴으로써 장폐색과 장중첩증, 장천공의 위험을 감소시킨다고 하나⁸⁾ 신염의 발생을 억제하지 못하는 것으로 알려져 있다⁴⁰⁾. Saulsbury⁴⁰⁾는 prednisolone을 투여한 HSP 환아와 치료하지 않은 HSP 환아에서 신염의 발생 빈도에는 차이가 없다고 하였다. 그러나 Mollica 등⁴¹⁾은 prednisolone을 체중 kg당 1 mg을 매일 2주간 투여받은 HSP 환아가 치료받지 않은 HSP 환아보다 신염의 발생이 의의있게 적게 발생한다고 하여 아직 논란의 여지가 있다. 본 연구에서는 AZA 치료시작전 steroid 단독 치료를 시행하였던 7례에서 모두 단백뇨 및 혈뇨의 호전을 관찰할 수 없어 자반성 신염 특히 신증이 동반된 신염에서 steroid 단독치료의 효과는 기대하기 어렵다고 여겨지나 steroid 단독치료군과 다른 약제와의 비교연구가 필요하리라 생각된다.

신장염이 동반된 경우 혈소판 응고 억제제로 dipyridamole을 사용하고 또 AZA, cyclophosphamide을 사용한 보고¹⁹⁾가 있으나, 아직 본증의 경과에 아무런 영향을 주지 못한다고 하였으며, 절대 안정이 급성 신염의 발생과 심각도를 감소시킨다는 보고⁴²⁾도 있었다. 신증후군을 동반하는 경우의 HSP 신염은 예후가 매우 불량한 것으로 알려져 있으며 스테로이드와 면역억제제가 치료제로 사용되어 왔으나 아직 효과적인 치료 방법에 대해서는 알려져 있지 않다¹¹⁾. 또한 Kim 등⁴³⁾들은 rifampin과 prednisolone을 사용하여 조기에 단백뇨가 없어지는 등, 임상적 증상의 호전과 면역 복합체의 침착의 감소를 관찰하였다고 하였으나 이러한 연구들은 대다수 대조군이 없거나 추적 기간이 짧으므로 치료 효과에 대해서는 보다 오랜 기간의 추적 관찰이 필요할 것으로 사료된다.

AZA는 생리적 퓨린계인 adenine, guanine, hypoxanthine 등의 유도체이며, 면역억제제로서 이용되는 약제이다. 이 약제의 정확한 약리작용은 알려져 있지 않지만, 퓨린 대사에 길항제(antagonist)로 작용하여 RNA와 DNA의 합성에 억제작용을 하며, nucleic acids와 작용(incorporation)하여 chromosome 파괴 및 nucleic acids의 기능 장애에 관여 하며, 또한 coenzyme 형성과 기능에 억제작용을 하여 세포대사에 관여하고 mitosis도 억제한다고 알려져있으며, 쉽게 위장관에 흡수되어 신장이식에서의 면역억제제, 류마치스성 관절염 및 전신성 홍반성 낭창 등의 자가 면역 질환에 쓰여 왔다⁴⁴⁾. HSP 신염에서의 AZA의 효

과에 대하여, 급속 진행성 자반성 신염 환자에서 다른 면역억제제와 함께 사용되어 효과를 나타낸 보고는 있었으나⁴⁴⁾ 신증후군이 동반된 자반성 신염 환아만을 대상으로한 치료 효과에 대한 연구결과는 보고된 바가 없었다. 본 연구에서는 치료기간 동안 대상환아 15례중 단백뇨의 완전관해는 8례(53.3%)에서 있었으며, 부분관해는 4례(26.7%)에서 보여 전체적인 관해율은 80%로 나타났으며, 치료시작후 평균 3개월(1개월-7개월)에 단백뇨소실을 보였다. 단백뇨 및 혈뇨소실을 보이지않은 경우는 3례(20.0%)에서 볼수 있었으며, 혈뇨소실은 10례(66.7%)에서 있었으며, 치료시작후 평균 4.3개월(2.5개월-8.7개월)에서 혈뇨소실을 보였고 조직 병리학적으로도 전체 15례중 3례에서 면역복합체의 감소가 관찰되어, 신증이 있는 HSP 신염에서 AZA는 단백뇨와 혈뇨의 관해 및 병의 경과를 호전시키는 효과가 있는 것으로 생각되어진다. 이러한 결과는 cyclophosphamide를 사용하여 치료하였던 Oner 등⁴⁵⁾의 보고에서 나타난 83%의 관해율 및 rifampin을 사용한 Kim 등⁴³⁾의 보고에서 보여준 85.7%의 관해율과 비교하여 별다른 차이가 없는 것으로 나타났다. 그러나 AZA의 부작용으로 나타날 수 있는 골수 억제 작용에 의한 백혈구 감소증, 빈혈, 혈소판 감소, 혹은 범혈구 감소증 및 그밖의 간세포 손상, 담 정체성 황달, 체장염등의 독성이¹²⁾ 본 연구에서는 한례도 나타나지 않아 치료독성에 있어서 8개월간의 장기간의 치료에도 비교적 안전한 약제로 생각되었다.

결론적으로 신증후군을 동반한 HSP 신염의 치료에서 AZA의 치료효과는 임상적 뿐만 아니라 조직병리학적으로도 호전시키는 효과가 있는 것을 보여주었다. 그러나 조직학적 변화가 일부 예에서만 관찰되었고 또한 치료후 신염이 재발되는 경우가 있으며, 추적 기간이 짧으므로 치료 효과에 대해서는 오랜 기간의 추적 관찰이 필요할 것으로 사료되며 더 많은 환자를 대상으로한 다른 약제와의 비교연구가 필요할 것으로 사료된다.

참고 문헌

- 1) Vaughans VC III, Behrman RE: *Nelson Textbook of Pediatrics, 13th ed WB Saunders Co, 1987 P527-528, p 1123*
- 2) Hathaway WE: *Anaphylactoid purpura: In Rudolph AM(Ed): Pediatrics, 17th ed connecticut, Appleton-Century-Crofts, 1982, p 114-1115*

- 3) Meadow, S.R., Glasgow, E.F., White, R.H.R., Moncrieff M.W., Cameron J.S. and Ogg C.S.: *Schonlein-Henönch nephritis. Quart J Med*, 163:241, 1972
- 4) Mark K : *Henoch purpura revisited. Am J Dis Child* 128:74-77,1974
- 5) Koskimies O, Rapola J, Savilahti E, Vilksa J: *Renal involvement in Shonlein-Henönch purpura. Acta paediatr Scand* 63:357-363, 1974
- 6) Allen DM, Diamond LK, and Howell DA: *Anaphylactoid purpura in children. Am J Dis Child* 99:833-854, 1960
- 7) Kauffmann RH, Herrmann W, Meijer CJLM, Daha MR, Van Es LA: *Circulating IgA-immune complexes in Henoch-Schonlein purpura, A longitudinal study on their relationship to disease activity and vascular deposition of IgA. Am J Med* 69:859-866, 1980
- 8) Meadow SR : *The prognosis of Henoch-Schonlein nephritis. Clin Nephrol* 9:87-90, 1978
- 9) Yoshikawa N, White RH, Cameron AH: *Prognostic significance of the glomerular changes in Henoch-Schonlein nephritis. Clin Nephrol* 16:223-229, 1981
- 10) Levy M, Broyer M, Arsan A, Levy-Bentollila D, Habib R: *Anaphylactoid purpura nephritis in childhood: Natural history and immunopathology. Adv Nephrol Necker Hosp* 6:183-224, 1976
- 11) Koskimies O, Mir S, Rapola J, Vilksa J: *Henoch-Schonlein nephritis: Long-term prognosis of unselected patients. Arch Dis Child* 56:482-484, 1981
- 12) 이수경, 권민중, 이재승, 김병길 : *IgA 신병증과 Henoch-Schonlein 자반증 신염의 임상 및 병리학적 연구. 대한신장학회지* 13: 547-559,1994
- 13) Austin HA 3d, Balow JE: *Henoch-Schonlein nephritis: Prognostic features and the challenge of therapy. Am J Kidney Dis* 2:512-520, 1983
- 14) McEvoy GK, Litvak K, Welsh OH; Azathioprine. In: *Drug information. ppl 2428-2431, American Hospital Formulary Service, 1994*
- 15) Medical Research Council Working Party: *Controlled trial of azathioprine and prednisone in chronic renal disease. British Med J* 2:239-241, 1971
- 16) Heaton JM, Turner DR, Cameron JS : *Localization of glomerular deposit in Henoch-Schonlein purpura nephritis. Histopathology* 1:93-104, 1997
- 17) A Report of the International study of Kidney Disease in Children: *Nephrotic syndrome in children, prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at the time of diagnosis and laboratory characteristics at the time of diagnosis. Kidney int* 13:159-165, 1978
- 18) Schonlein J L : *Allgemeine und specielle Pathologie und Therapie, Erlinger: Wuzburg, 1832, P 41. cited by Roy Meadow: Schonlein-Henoch syndrome, Arch Dis Child, 54:822, 1979*
- 19) Henoch E : *Verhandlungen a' rztlicher Gesellschafen. Berliner Klinische Wochenschrift, 5:517, 1868. cited by Roy Meadow: Schonlein-Henoch syndrome, Arch Dis Child, 54:822, 1979*
- 20) Henoch E : *Neuenter Abschnitt. III. Die ha' morrhagische Diathese-Purpura. In Vorlesungen u' ber Kinder-krankheiten, Hirschwald, Berlin, 1895, p. 847. cited by Roy Meadow : Schonlein-Henoch syndrome, Arch Dis Child, 54:822, 1979*
- 21) Ackroyd JF : *Allergic Purpura, including Purpura Due to Foods. drugs, and infections. Am J Med* 14:605-632, 1953
- 22) Van Arsdell PP Jr: *Adverse drug reactions in Middleton E Jr (Ed): Allergy, Principle and Practice, 1st ed. CV Mosby Co, 1978 p 1143*
- 23) Joel E. Fagan: *Henoch-Schonlein Purpura and gamma-Benzene Hexochloride. Pediatrics* 67:310-311, 1981
- 24) 윤태권, 이태훈, 신상만, 이상주: *아나필락시스양 자반증의 임상적 고찰 소아과* 24:1185-1192, 1985
- 25) Casteels Van Daele: *Vaccination and Henoch-Schonlein Purpura. New Eng J Med* 280:781, 1969
- 26) Ivan Damjanov, Joseph A Amato : *Progression of renal disease in Henoch-Schonolein Purpura after influenza vaccination. JAMA* 23:2555-2556, 1979
- 27) Sharan G, Anand RK, Sinha KP: *Schonlein-Henoch syndrome after insect bite. Br Med J* 1:656, 1966
- 28) Rogers PW, Bunn SM Jr, Kurtzman NA, White MG: *Schonlein-Henoch syndrome associated with exposure to cold. Arch Intern Med* 128:782-786, 1971
- 29) Trygstad CW, Stiehn ER: *Elevated serum IgA globulin in anaphylactoid purpura. Pediatrics*

57:1023-1028, 1971

- 30) Harumi Kuno-Sakai, Hideto Sakai, Yasuo Nomoto, Iwao Takatura, and Mikio Kimura: *Increase of IgA-bearing peripheral blood lymphocytes in children with Henoch-Schönlein purpura. Pdeiatr 64:918-922, 1981*
- 31) Garcia-Juente M, Chantler C, Williams DG: *Cryoglobulinemia in Henoch-Schonlein purpura. Br Med J 16:163-165, 1977*
- 32) Levinski RJ, Baratt TM: *IgA immune complexes in Henoch-Schonlein nephritis. Lancet 2:1100-1103, 1979*
- 33) Simila S, Kouvalainen K, Lanning M: *Serum immunoglobulin levels in the course of Anaphylactoid purpura in children. Acta Paedi Scandinavian 66:537-540, 1977*
- 34) Hall OP, Lawley TJ, Heck JA, Katz SI: *IgA containing circulating immune complexes in dermatitis herpetiformis, Henoch-Schonlein purpura, systemic lupus erythematosus and other diseases. Clin Exp Immunol 40:431-1980*
- 35) Goldstein AR, White RH, Akuse R, Chantler C: *Long-term follow-up of childhood Henoch-Schonlein nephritis. Lancet 339:280-282, 1992*
- 36) Bunchman TE, Mauer SM, Sibley RK, Vernier RL: *Anaphylactoid purpura: Characteristics of 16 patients who progressed to renal failure. Pediatr Nephrol 2:393-397, 1988*
- 37) Meadow SR, Glsagow EF, White RH, Moncrieff MW, Cameron JS, Ogg CS: *Henoch-Schonlein nephritis. Quart J Med 41:241-258, 1972*
- 38) White RH, Cameron JS, Trounce JR: *Immunosuppressive therapy in steroid-resistant proliferative glomerulonephritis accompanied by the nephrotic syndrome. Br Med J 2:853-860, 1966*
- 39) Cole BR, Brocklebank JT, Kienstra RA, Kissane JM, Robson AM: *'Pulse' methylprednisolone therapy in the treatment of severe glomerulonephritis. J Pediatr 88:307-314, 1976*
- 40) Saulsbury FT: *Corticosteroid therapy dose not prevent nephritis in Henoch-Schonlein purpura. Pediatr Nephrol 7:69-71, 1993*
- 41) Mollica F, Li Voti S, Garozzo R, Russo G : *Effectiveness of early prednisolone treatment in preventing the development of nephropathy in anaphylactoid purpura. Eur J Pediatr 151:140-144, 1992*
- 42) Gairdner D: *Schonlein-Henoch syndrome, Quart J Med, 17:95, 1948, cited by Roy Meadow: Schonlein-Henoch Syndrome. Arch Dis Child 54:522-524, 1979*
- 43) Kim PK, Kim KS, Lee JK, Lee JS, Jeong HJ, Choi IJ: *Rifampin therapy in Henoch-Schonlein purpura nephritis accompanied by nephrotic syndrome. Child Nephrol Urol 9:50-56, 1989*
- 44) Worth DP ; *Immunosuppression in rapidly progressive Henoch-Schonlein nephritis. Clin Nephrol 45: 135-136, 1996*
- 45) Oner A, Tmaztepe k, Erdogan O : *The effect of triple therapy on rapidly progressive type of Henoch-schonlein nephritis. Pediatr Nephrol 9:6-10, 1995*

= Abstract =

Azathioprine Therapy in Henoch-Schönlein Purpura Nephritis Accompanied by Nephrotic syndrome

Jin Tae Son, Ji Hong Kim, Pyung-Kil Kim, Hyeun Joo Chung*

Departments of Pediatrics and Pathology, College of Medicine,
The Institutue of Kidney Disease, Yonsei University, Seoul, Korea*

Treatment of Henoch-Schönlein purpura nephritis(HSPN) accomanied by nephrotic syndrome is still controversial, even though both corticosteroids and immunosuppressants have been used for therapy. Azathioprine(AZA) is a chemical analog of the physiologic purines-adenine, guanine, and hyoxanthine and an antagonist to purine metabolism which may inhibit RNA and DNA synthesis and is mainly used for immunosuppressive agent. We studied the effects of AZA in HSPN accompanied by nephrotic syndrome and evaluating the clinical status and histopathologic changes by sequential biopsies following the treatment.

Fifteen patients with nephrotic syndrome either initially or during the course of HSPN confirmed by renal biopsies were treated with AZA(2 mg/kg/day) and prednisolone (0.5-1 mg/kg/day qod) for 8months. Folow up renal biopsy was done after treatment in 11 patients.

The clinical status of the patients on admission were C(12 cases) and B(3 cases). Improvement of clinical status were showed in 12 cases, but 3 cases were not improved and 1 case was aggravated after AZA treatment. Complete remission of proteinuria were in 8 cases(53.3%), partial remission were in 4 cases(26.7%) and persistence of proteinuria and hematuria were in 3 cases(20.0%). The loss of hematuria were in 10 cases(66.7%). Histopathologically and immunopathologically, 4 cases were improved.

This study suggests that, although control studies are needed, AZA could be used in the treatment of HSPN accompanied by nephrotic syndrome. (**J Korean Soc of Pediatr Nephrol 2:41-49, 1998**)

Key Words : Henoch-Schönlein purpura nephritis, Nephrotic syndrome, Azathioprine