

한국인 성인 Henoch-Schönlein Purpura에서 초기의 혈변과 신장 침범은 중요한 예후 인자

배창범 · 이진우 · 김현아 · 정주양 · 김한결 · 이미연 · 안선주
박혜린 · 이호진 · 강은정 · 이민정 · 김세란 · 서창희

아주대학교 의과대학 류마티스내과학교실

Initial Hematochezia and Kidney Involvement are Important Prognostic Factors of Adult Onset Henoch-Schönlein Purpura in Korea

Chang-Bum Bae, Jin-Woo Lee, Hyoun-Ah Kim, Ju-Yang Jung, Han Gyeol Kim, Mi Yeon Lee, Seun Joo Ahn, Hae-lin Park, Hyo-Jin Lee, Eunjung Kang, Min-Jeong Lee, Sei Rhan Kim, Chang-Hee Suh

Department of Rheumatology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Objective. Henoch-Schönlein purpura (HSP) is a systemic vasculitis, characterized by small-vessel leukocytoclastic vasculitis with the deposition of immune complexes containing IgA. It is the most common acute vasculitic disorder affecting children but is relatively uncommon in adults. We investigated the clinical features and factors affecting the prognosis of adult HSP in Korea.

Methods. From 1996 to 2011 seventy patients over 15 years of age with HSP were retrospectively analyzed.

Results. Thirty eight patients (54.3%) were female and the age at disease onset ranged from 15 to 75 years (35.0±15.8 years). Purpuric skin rash was observed in all patients and arthralgia was present in 34 patients (48.6%). GI symptoms and kidney involvements were observed in 28 patients (40.0%) and 34 patients (48.6%), respectively. Complete remission was achieved in 46 patients (65.7%).

The remission group showed a lower incidence of hematochezia ($p=0.044$), hematuria ($p=0.008$), and proteinuria ($p=0.011$) at diagnosis than the no remission group. About 10% of adult HSP patient progressed to chronic kidney disease (CKD), which showed higher a incidence of nephrotic range proteinuria. Only nephrotic range proteinuria at diagnosis was a significant risk factor for CKD (OR=16.7, $p=0.008$, 95% CI=2.1~133.1).

Conclusion. Hematochezia, hematuria and proteinuria at the diagnosis of HSP are important prognostic factors in predicting remission. In addition, HSP patients with nephrotic range proteinuria at diagnosis have an increased risk of renal failure.

Key Words. Henoch-Schönlein purpura, Remission, Proteinuria, Prognosis

서 론

Henoch-Schönlein purpura (HSP)는 전신성 혈관염으로 자반성 발진, 위장관 증상, 관절통 및 신염 등의 다양한 임상

양상을 보이는 질환이다. 질환의 기전으로 혈청에서 면역글로불린 A (IgA)의 농도 증가, 혈관벽과 신장의 메산지움에 IgA의 침착이 나타나기 때문에 IgA가 발생기전에 중요

<Received : June 11, 2012, Revised : August 15, 2012, Accepted : August 28, 2012>

Corresponding to : Chang-Hee Suh, Department of Rheumatology, Ajou University School of Medicine, San 5, Wonchon-dong, Yeongtong-gu, Suwon 443-721, Korea. E-mail : chsuh@ajou.ac.kr

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

Copyright © 2012 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.

한 역할을 하는 것으로 알려져 있다 (1-3). 전 연령에서 발병이 가능하나 주로 10세 이하의 소아에서 발생 빈도가 높은 것으로 알려져 있으며, 대부분 자연적으로 회복되는 경과를 보인다 (3). 또한 소아에서는 겨울에 주로 호발하고 호흡기 감염이 선행하며 대부분 자연 치유되는 경과를 보여, 바이러스 항원이 병인에 중요한 역할을 한다고 알려져 있다 (4). 하지만 성인 HSP는 소아 HSP에 비해 신장 침범이 더 흔하여 예후가 나쁘며 위장관 출혈도 더 흔한 것으로 보고되고 있다 (5-7).

HSP 환자들에서 주로 문제가 되는 것은 신염이며, 장기적인 예후는 신장 침범의 정도에 따라 결정되며 일부에서는 말기 신부전으로 진행할 수 있다 (8-10). 또한 신장 조직의 병리학적 소견은 신장 증상과 장기적인 예후에 상당한 관련성이 있는 것으로 보고되었다 (11,12). HSP 신염은 혈뇨 또는 단백뇨를 보이며 예후는 비교적 나쁘지 않다고 알려져 있으나, 발병 당시 심할수록 좋지 않은 예후를 나타내는 것으로 보고되고 있다 (13). Kim 등은 소아와 성인 HSP 환자들에게서 진단 당시 신증후군 범위의 단백뇨가 있거나 조직학적 등급이 높을수록 나쁜 예후를 보고하였다 (14). Kang 등은 성인 HSP 환자에서 진단 당시 동반된 신기능 부전은 추후 만성 콩팥병으로의 진행을 예측하는 위험인자로 분석하였다 (15). 이에 저자들은 성인 HSP 환자를 대상으로 임상 양상과 경과를 분석하여 예후에 영향을 주는 인자들을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

대상

환자는 1996년 12월부터 2011년 12월까지 병원에 내원하여 HSP로 진단받은 15세 이상의 환자 70명을 대상으로 병력지 기록을 토대로 후향적으로 조사하였으며 입원하거나 외래에 내원한 경우를 모두 포함하였다. HSP 진단은 주로 하지를 침범한 특징적인 자반성 병변을 보이며, 다음의 세 가지 증상 즉 관절통 또는 관절염을 포함하는 관절 증상, 복통 또는 혈변 등의 위장관 증상, 혈뇨 또는 단백뇨를 보이는 소변검사 이상의 신장 침범 중 1개 이상을 만족하는 경우를 HSP로 진단하였다 (16).

방법

모든 대상환자의 의무기록을 참고하여 성별과 진단되었을 때의 나이, 계절별 발생빈도, 선행 상기도 감염 유무, 주요 임상증상의 양상, 스테로이드 또는 면역억제제 등을 사용한 치료와 임상 경과 및 완치 또는 재발여부를 검토하였다.

피부 증상: 환자피부에 관찰되는 특징적인 자반 및 점상 출혈 등으로 정의하였으며 침범부위는 하지, 상지, 몸통, 기타부위로 나누어 조사하였다.

관절 증상: 환자가 관절의 통증을 호소하는 경우에 관절염으로, 신체 검사에서 압통이나 부종이 관찰될 때 관절염으

로 정의하였다.

위장관 증상: 환자가 복통을 호소하거나 흑색변 또는 혈변 등의 증상을 보일 때로 정의하였다.

신장 침범: 신장 침범은 다음과 같이 정의하였다.

(1) 현미경적 혈뇨: >5 red blood cells (RBC)/high power field (HPF), (2) 육안적 혈뇨: >1,500 RBC/HPF, (3) 신증후군 범위 이하의 단백뇨: 요단백검사에서 dipstick 2+ 이상 관찰되거나 요단백 3.5 g/day 이하, (4) 신증후군 범위의 단백뇨: 요단백 3.5 g/day 이상.

검사실 소견: 검사실 소견으로는 진단되었을 때 말초혈액 검사, 혈액응고검사, 간기능검사, 신기능검사, C 반응성 단백(C-reactive protein, CRP), 혈중 보체(C3, C4), IgA의 농도, 항스트렙토리신-O (Antistreptolysin-O, ASO) 검사, 소변검사, 일일 요단백검사 및 신장 조직검사가 시행된 환자의 신장 조직검사 결과 기록 등을 참조하였다.

예후 분석: 모든 환자에서 마지막 추적관찰 시점에서 보이는 소견을 기준으로 하였다. 증상 및 후유증이 남지 않은 경우를 완치로 정의하였고 임상증상이 완전히 소실된 상태가 1개월 이상 유지되었다가 추적 관찰하였을 때 한번 이상 다시 증상이 나타난 경우를 재발로 정의하였다. 만성 콩팥병 class 3 이하를 만성 콩팥병으로 정의하였고 혈액 투석이나 복막투석, 신장이식을 시작한 경우 말기 신부전으로 정의하였다.

통계 분석: 통계학적 분석은 SPSS 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하여 임상 양상과 치료 약물에 따른 HSP 완치군과 비완치군에서의 차이 및 만성 콩팥병으로의 진행에 대한 차이를 각각 비교하기 위해 Fisher's exact test를 시행하였고 p-value 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 차이가 있다고 해석하였다. 또한 이 단계에서 의미있는 차이를 보인 임상 양상들에 대해 multiple logistic regression을 시행하여 HSP 신염으로 진단되었을 때 만성 콩팥병 또는 말기 신부전으로 진행을 예측할 수 있는 위험인자를 조사하였다.

결 과

발병양상

남성 32명, 여성 38명으로 남녀성비는 1 : 1.2였고, 연령은 15~75세의 분포를 보였으며 평균 연령은 35.0±15.8세였다(Table 1). 전체 환자 중 40세 미만인 50명(71.4%)이었고 15세~19세 군이 14명(20.0%)로 가장 높은 비율을 차지하였으며 전반적으로 15세부터 75세까지 고른 분포를 나타내었다. 계절에 따른 발병률은 봄(22예: 31.4%), 가을(19예: 27.1%), 겨울(15예: 21.4%), 여름(14예: 20.0%)의 순으로 나타났다. HSP 발병 4주 이내 상기도 감염은 21예(30.0%)에서 관찰되었으며, 감기약을 포함하여 약물 복용력이 있는 경우는 27예(38.6%)였다.

임상증상

모든 환자에서 점상 출혈 및 자반증이 발생하였고, 69명(98.6%)에서 하지에 침범된 소견을 보였다(Table 2). 상지는 17명(24.3%), 몸통은 6명(8.6%), 기타 부위로 얼굴침범은 1명(1.4%)에서 있었다. 피부 조직검사는 21명(30.0%)에서 시행되었고 대부분이 백혈구과과양 혈관염 소견이었다. 관절 증상은 34명(48.6%)에서 동반되었으며 그 중 무릎이 22명(31.4%), 발목이 11명(15.7%)으로 주로 하지 관절통을 호소하였으며, 팔꿈치 4명(5.7%), 어깨 1명(1.4%)에서 통증을 호소하였다. 이 중 관절염으로 확인된 환자는 16명(22.8%)이었다.

위장관 증상은 28명(40.0%)에서 복통으로 나타났고 이들 중 11명(15.7%)에서는 위장관 출혈이 동반되어 흑색변(6예, 8.6%), 혈변(5예, 7.1%)으로 나타났다. 상부 내시경검사

는 8명, 하부 내시경검사는 5명, 그리고 복부 전산화단층촬영은 4명에서 시행되었다. 상부 내시경검사결과는 대부분이 출혈성 위염, 미란성 십이지장염, 미란성 위염을 보였고 1명에서 십이지장궤양이 관찰되었다. 하부 내시경검사결과에서는, 전 예에서 장점막의 염증성 변화만이 관찰되었고 궤양은 관찰되지 않았다. 복부 전산화단층촬영에서 장벽의 부종, 염증성 변화가 3명에서 보였고 1명에서는 특이소견이 보이지 않았다.

소변검사에서 혈뇨 또는 단백뇨를 보인 경우 신장 침범으로 정하였고 34명(48.6%)에서 관찰되었다. 혈뇨를 보인 환자는 25명(35.7%)이며 그 중 현미경적 혈뇨를 보인 경우가 20명(28.6%), 육안적 혈뇨가 5명(7.1%)에서 나타났다. 단백뇨를 보인 32명(45.7%)에서 신증후군 범위에 미치지 못하는 단백뇨가 25명(35.7%), 신증후군범위의 단백뇨는 7명(10.0%)에서 관찰되었다. 그리고 14명(20%)의 환자에서 신장 조직검사를 시행하여 grade III 6명(42.9%)가 가장 빈도가 높았고 grade II 5명(35.7%), grade IV가 3명(21.4%)으로 확인되었다.

말초혈액검사에서 백혈구 증가증은 32명(45.7%), 빈혈은 13명(18.6%), 적혈구침강속도의 상승은 33명(50.8%), CRP의 상승은 28명(41.8%)이 보였다(Table 3). AST의 상승은 5명(7.1%), ALT의 상승은 9명(12.9%)이었고, C3의 감소는 5명(8.9%), IgA의 상승은 22명(37.3%), ASO의 상승은 6명

Table 1. Clinical and demographic characteristics of 70 patients

	Mean or number (%)
Sex (F/M)	38 (54.3)/32 (45.7)
Age (years)	35.0±15.8
Season of initial presentation	
Spring	22 (31.4)
Summer	14 (20.0)
Autumn	19 (27.1)
Winter	15 (21.4)
Predisposing factor	
Upper respiratory infection	21 (30.0)
Drug	27 (38.6)

Table 2. Clinical features of 70 patients

	Number (%)
Skin manifestations	70 (100.0)
Lower extremities	69 (98.6)
Upper extremities	17 (24.3)
Trunk	6 (8.6)
Others	1 (1.4)
Joint manifestations	34 (48.6)
Knee	22 (31.4)
Ankle	11 (15.7)
Elbow	4 (5.7)
Shoulder	1 (1.4)
Others	3 (4.3)
Gastrointestinal manifestations	28 (40.0)
Abdomen pain	28 (40.0)
Gastrointestinal bleeding	11 (15.7)
Melena	6 (8.6)
Hematochezia	5 (7.1)
Renal manifestations	34 (48.6)
Microscopic hematuria	20 (28.6)
Gross hematuria	5 (7.1)
Nonnephrotic range proteinuria	25 (35.7)
Nephrotic range proteinuria	7 (10.0)

Table 3. Laboratory findings of 70 patients

Laboratory findings	Number (%)
Leukocytosis (WBC >11×10 ³ mm ³)	32/70 (45.7)
Anemia (hemoglobin <12.0 g/dL)	13/70 (18.6)
Thrombocytopenia (platelet <134×10 ³ /uL)	1/70 (1.4)
Increased ESR (>20 mm/hr)	33/65 (50.8)
Increased CRP (>0.8 mg/dL)	28/67 (41.8)
Increased AST (>40 U/L)	5/70 (7.1)
Increased ALT (>41 U/L)	9/70 (12.9)
Decreased C3 (<90 mg/dL)	5/56 (8.9)
Decreased C4 (<9 mg/dL)	0/56 (0)
Increased IgA (>365 mg/dL)	22/59 (37.3)
Increased ASO (>200 U/mL)	6/29 (20.7)

WBC: white blood cell, ESR: erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protein, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine transaminases, C: complement, IgA: immunoglobulin A, ASO: anti-streptolysin O

Table 4. Outcome of 70 patients at last follow up

Outcome	Number (%)
Complete recovery	46 (65.7)
Relapse	16 (22.9)
Persistent hematuria or proteinuria	8 (11.4)
Chronic kidney disease	6 (8.6)
End stage renal disease	3 (4.3)

Table 5. Clinical characteristics and treatment according to complete remission

	No remission (n=24)	Complete remission (n=46)	p-value
Arthralgia	13 (54.2%)	21 (45.7%)	0.616
Abdomen pain	12 (50.0%)	16 (34.8%)	0.304
Melena	2 (8%)	4 (8.7%)	1.000
Hematochezia	4 (16.7%)	1 (2.2%)	0.044
Hematuria	14 (58.3%)	11 (23.9%)	0.008
Microscopic hematuria	11 (45.8%)	9 (19.6%)	0.028
Gross hematuria	3 (12.5%)	2 (4.3%)	0.33
Proteinuria	16 (66.7%)	15 (32.6%)	0.011
Nonnephrotic range	10 (41.7%)	14 (30.4%)	0.429
Nephrotic range	6 (25.0%)	1 (2.2%)	0.005
Steroid	23 (95.8%)	42 (91.3%)	0.654
Steroid+Immunosuppressant	9 (37.5%)	4 (8.6%)	0.007

Steroid: prednisolone, Immunosuppressant: cyclophosphamide or azathioprine. These data were assessed using Fisher's exact test.

Table 6. Clinical characteristics and treatment of HSP patients with nephritis

	No CKD (n=28)	CKD (n=6)	p-value
Arthralgia	11 (39.3%)	3 (50.0%)	0.672
Abdomen pain	15 (53.6%)	2 (33.3%)	0.656
Melena	1 (3.6%)	1 (16.7%)	0.326
Hematochezia	4 (14.3%)	0 (0.0%)	1.000
Hematuria	21 (75.0%)	5 (83.3%)	1.000
Microscopic hematuria	18 (64.3%)	2 (33.3%)	0.202
Gross hematuria	3 (10.7%)	2 (33.3%)	0.205
Proteinuria	27 (96.4%)	5 (83.3%)	0.326
Nonnephrotic range	24 (85.7%)	1 (16.7%)	0.002
Nephrotic range	3 (10.7%)	4 (66.7%)	0.01
Renal biopsy findings			
Grade II	4 (14.3%)	1 (16.7%)	1.000
Grade III	4 (14.3%)	2 (33.3%)	0.281
Grade IV	2 (7.1%)	1 (16.7%)	0.453
Steroid	27 (96.4%)	6 (100%)	1.000
Steroid+Immunosuppressant	9 (32.1%)	1 (16.7%)	0.644

CKD: chronic kidney disease, Renal biopsy findings classified by ISKDC, ISKDC: international study of kidney diseases in children, Steroid: prednisolone, Immunosuppressant: cyclophosphamide or azathioprine. These data were assessed using Fisher's exact test

(20.7%)에서 보였다.

치료 및 예후

환자들의 평균 추적기간은 22.5±19.4개월이었으며, 마지막 추적관찰하였을 때 완치된 환자는 46명(65.7%)이었으며, 재발을 보인 환자는 16명(22.9%), 단 한번도 정상 요소견을 보이지 않고 지속적으로 혈뇨나 단백뇨를 보인 경우는 8명(11.4%)이었다(Table 4). 전체 환자 중 최종적으로 만성 콩팥병으로 진행한 환자는 6명(8.6%)였으며, 이 중 3명(4.3%)은 말기신부전으로 진행하여 1명은 혈액투석 중이며 나머지 2명은 복막투석을 시작하였으며 그 중 1명은 신장 이식수술을 시행받았다. 치료는 65명(92.9%)의 환자에서 스테로이드(corticosteroid)를 투여하였고, 그 중 소량에서 중등도 용량의 스테로이드를 투여받은 환자는 43명

(61.4%), 고용량 스테로이드를 투여받은 환자는 16명(22.9%), 스테로이드 충격요법을 시행받은 환자는 6명(8.6%)이었다. 스테로이드 사용 유무에 따른 완치여부나 만성콩팥병으로의 진행은 유의한 차이가 없었다(Table 5, 6). 하이드록시클로로퀸(hydroxychloroquine)은 44명(62.9%), 비스테로이드성 소염진통제는 26명(37.1%), 콜치신(colchicine)은 18명(25.7%)에서 사용되었고 역시 차이가 없었다. 스테로이드와 함께 사용한 면역억제제는 사이클로포스파마이드(cyclophosphamide) 또는 아자티오프린(azathioprine)이었으며 각각 8명(11.4%), 7명(10.0%)에서 사용되었다. 면역억제제를 투여한 환자 수가 완치군에 비해 비완치군에서 유의하게 높게 나타났고(p=0.007) 만성 콩팥병으로 진행되지 않은 군에서 면역억제제를 투여한 환자 수가 더 높게 나타났지만 통계학적으로 유의한 차이는 아니었다

(Table 5, 6). 그 외 보존적 치료로 제산제, 위점막 보호제, 지사제, 진경제 등이 투여되었으며 단백뇨를 지속적으로 보인 환자 6명(8.6%)에서는 안지오텐신수용체 억제제가 사용되었다.

완치 및 만성 신부전의 예측 인자

HSP 완치와 관련된 인자를 알아보기 위해 진단되었을 때의 임상증상을 비교하여, 비완치군에서 혈변(16.7% vs. 2.2%, $p=0.044$) 및 혈뇨(58.3% vs. 23.9%, $p=0.008$), 단백뇨(66.7% vs. 32.6%, $p=0.011$)를 보인 환자가 완치군에 비해 유의하게 그 빈도가 높은 것을 확인하였다(Table 5). 특히 현미경적 혈뇨(45.8% vs. 19.6%, $p=0.028$)와 신증후군 범위의 단백뇨(25.0% vs. 2.2%, $p=0.005$)를 보인 환자가 비완치군에서 흔하였다. 진단되었을 때의 혈청학적 검사는 완치군과 비완치군 사이에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 신장 침범을 보인 HSP 환자에서 진단되었을 때 신증후군 범위의 단백뇨를 보인 환자에서는 만성 콩팥병 및 말기 신부전으로 진행이 유의하게 높았다(10.7% vs. 66.7%, $p=0.01$) (Table 6). 신장 조직검사 결과에 따른 만성 콩팥병으로의 진행에 차이는 관찰되지 않았다. 또한 HSP 신염 환자에서 만성 콩팥병 또는 말기 신부전으로 진행을 예측할 수 있는 위험인자를 찾기 위한 다변량분석에서 진단되었을 때의 신증후군 범위의 단백뇨는 만성 콩팥병으로 진행할 수 있는 독립적인 위험인자로 확인되었다($OR=16.7$, $p=0.008$, $CI=2.1 \sim 133.1$).

고 찰

HSP는 1837년 Schönlein이 자반과 관절통이 동반된 예를 처음 보고하였고, Henoch이 피부자반, 복통, 관절통, 신염이 동반된 증후군으로 발견한 이후 꾸준히 연구되어왔다. 병인기전으로 활동성 HSP 환자에서 IgA 분비세포 증가 및 IgA 면역복합체가 관찰되어 IgA 면역복합체가 보체계를 활성화시켜 내피세포 손상을 일으키는 것으로 알려져 있으나, 최근에는 혈소판 응집에 필요한 ADP (adenosine diphosphate)분비가 억제되어 있다는 연구결과도 발표되었다(17). 원인이 아직 확실히 규명되지는 않았으나, 환자의 약 50%에서 혈청 내 IgA의 증가를 보이며 환자의 말초혈액에서 IgA 표현 림프구가 많이 나타나 관련이 있다는 보고도 있다(18,19).

HSP가 소아에서 잘 나타난다는 점은 조직학적으로 유사한 IgA 신증이 성인에서 호발하는 점과 비교되는 주된 차이점으로써(20), 면역체계가 미숙한 소아에서는 전신적인 발병양상을 보이는 HSP를 유발하고 성숙한 성인에서는 신장 조직에 국한되어 IgA 신증을 나타낼 수 있음을 보고한 바 있다(21). 특히 HSP는 선행질환으로 상기도 감염이 많은 것으로 알려져 있다(22,23). 본 연구에서도 상기도 감염이 선행된 경우가 31.2%로 높은 빈도를 보였고 항

연쇄상구균 항체치가 20.7%에서 증가되어 HSP의 발병률이 항연쇄상구균 항체 양성인 환자에서 음성인 환자보다 10배 이상 높다는 보고 등을 고려할 때 연쇄상구균 감염과 HSP와의 관련성을 시사한다(24).

HSP는 봄과 가을에 주로 발생이 되는 편으로 이 시기에 호발하는 상기도 감염과의 연관성을 생각해 볼 수 있고 본 연구에서도 HSP 진단이 봄 22예(31.4%), 가을 19예(27.1%)로 여름, 겨울에 비해 빈도가 높고 전체 HSP 환자 중 30.0%에서 상기도 감염이 발견되어 둘 사이에 관련이 있음을 시사한다. 약물 복용 과거력은 38.6%로 높았으나 이는 약에 의한 증상 발현보다는 상기도 감염에 대한 약물치료가 주된 원인으로 생각된다. HSP는 증상이 비교적 가볍고 자연 치유되는 경우도 많아서 개인병원에서 치료하거나 혹은 자가에서 경과 관찰하는 경우까지 고려한다면 실제 빈도는 현재 발표되는 연구 결과보다 더 많을 것이다. 피부 증상은 HSP 환자 대부분에서 나타나며 진단에 필수적인 요소이다. 주로 첫번째 증상으로 나타나지만 관절통이나 복통 등 다른 증상이 먼저 나타날 경우에 진단이 지연될 수 있어 주의를 요한다(9). 전형적인 피부 병변은 주로 하지를 침범하며, 본 연구에서도 98.6%가 하지를 침범했으며 상지(24.3%)와 몸통(8.6%)의 발현 빈도는 낮았다. 주된 조직학적 소견은 혈관벽의 괴사와 진피의 모세혈관 주위로의 염증세포 침윤을 보이는 백혈구과괴양 혈관염으로 알려져 있다(20). 본 연구에서도 피부조직검사를 시행한 21명(30.0%)에서 이와 같은 소견으로 발견되었다.

HSP는 주로 무릎, 발목 관절을 침범하고 관절염보다는 관절통만을 호소하는 경우가 많으며 대부분 시간이 지나면서 자연 소실되는 경과를 취한다고 알려져 있다(21). 국내에 보고된 HSP 환자의 경우, 관절 침범의 빈도는 15~48%이었고 그 중에서 무릎 또는 발목 통증을 호소하는 경우가 60~80%보고되었다(25). 본 연구에서도 48.6%가 관절 통증을 호소하였고, 그 중에서도 무릎(64.7%)이 가장 많은 빈도를 차지하여 기존의 보고와 유사한 결과를 나타내었다. 하지만 관절통을 호소하는 환자 중 관절 신체 검사에 의해 관절염으로 확인된 경우가 22.8%로 비교적 높은 빈도를 보였다.

HSP 환자의 60~80%에서 소화기 증상이 나타나고 가장 흔한 증상은 복통이며 출혈은 복통 환자 중 30~50%에서 동반된다고 알려져 있다(5,9). 복통의 원인으로는 체액, 혈액의 장벽 점막 하부의 혈관 외 유출에 의한 것으로 생각된다(21). 이 외에도 과민성 대장염, 급성궤장염, 소장천공, 장관경색, 장중첩증 등의 합병증이 드물지만 발생가능하며 심한 혈관염으로 인해 소장 전벽 괴사를 유발한 보고도 있었다(26). 본 연구에서는 소화기증상을 나타낸 전체 환자(40.0%)에서 복통을 호소하여 빈도가 비교적 낮았으나, 흑색변, 혈변 등의 출혈소견은 복통 환자 중 39.2%에서 나타나 유사한 결과를 보였다.

HSP에서 신장 침범의 정도는 예후에 중요한 영향을 미치

는 것으로 알려져 있다. 신장 침범에 따른 임상 양상은 매우 다양하여 현미경적 혈뇨, 육안적 혈뇨, 경증의 단백뇨, 신증후군 범위의 단백뇨, 전형적인 만성 콩팥병에 이르기까지 매우 다양하다. 주로 현미경적 혈뇨가 가장 흔하여 80%에서 4주 이내 관찰이 가능하며 95%가 3달 이내 관찰이 된다 (27). 현미경적 혈뇨와 육안적 혈뇨의 빈도는 각각 80%, 10%이며 단백뇨의 빈도는 82.8%에서 보고된 바 있다 (9). 본 연구에서는 단백뇨가 45.7%로 빈도가 가장 많았으며 현미경적 혈뇨는 28.6%, 육안적 혈뇨는 7.1%로 빈도가 낮게 관찰되었다.

HSP 신염의 신장 조직 소견은 IgA의 메산지움 침착으로 IgA 신염과 비슷한 것으로 알려져 있으며 HSP 신염에서 광학현미경 및 면역형광소견상 사구체에 피브린 침착이 더 흔하다고 보고되었다 (20). HSP 신염과 IgA 신염의 임상적인 차이점은 IgA 신염은 신장 외의 타기관을 잘 침범하지 않지만 HSP는 신장 이외에도 피부, 위장관, 관절을 침범한다는 점이며 호발 연령에서도 IgA 신염은 주로 15~30세인 반면에 HSP 신염은 주로 소아에서 발병한다는 점이 다르다.

HSP는 신장 침범이 있는 경우에 만성 콩팥병을 거쳐서 말기 신부전으로 이행할 가능성이 있기 때문에 신장 침범의 유무를 확인하는 것은 매우 중요하다 (28). 신장 침범은 30~50%에서 수 개월 또는 수 년 동안 혈뇨나 단백뇨를 보이며 1~3%에서 말기 신부전으로 진행된다는 보고가 있으며 주로 혈뇨만을 나타내는 경우는 예후가 좋지만 단백뇨를 동반한 혈뇨의 경우 50% 이상에서 만성 콩팥병으로 이행된다는 결과도 있다 (29,30). Coppo 등은 HSP 신염으로 진단된 136명의 성인과 83명의 소아를 비교하여 만성 콩팥병으로 진행된 빈도를 조사하였는데 소아는 4.8%였으나 성인은 10.3%로 관찰됨을 보고하여 성인에서 좋지 않은 예후를 나타냄을 밝혔다 (31). Jeong 등은 HSP 신염의 위험인자로 북부증상, 지속성 자반, 남자를 보고하였다 (32). Goldstein 등은 HSP 신염환자들을 20년 이상 추적하여 초기 임상상으로 급성 신부전, 신증후군 또는 급성 신염의 경과를 보일 경우 점진적인 신기능 장애의 빈도가 높다고 하였는데 (33), 본 연구에서도 약 10%의 HSP 환자에서 만성 콩팥병으로 진행하였으며, 다변량분석으로 신증후군 범위의 단백뇨가 만성 콩팥병으로의 진행을 예측하는데 중요한 위험인자임을 확인하였다.

말초혈액검사에서 백혈구 증가빈도는 21.7~57.6%, 빈혈은 4.3~6%, ESR과 CRP의 상승은 76.1%, 43%로 보고된 적이 있었고 본 연구에서는 백혈구 증가와 빈혈이 각각 45.7%, 18.6%로 관찰되었으며 ESR과 CRP는 50.8%, 41.8%로 유사하게 측정되었다 (5). IgA는 발병 2주 이내에 혈중 최고치를 보이며 환자의 50~60%에서 증가를 보이는데 본 연구에서는 37.3%로 관찰되었다 (9). Trygstad 등은 IgA가 상승된 환자군에서 장기적인 예후가 좋다고 보고하였으나, 다른 연구에서는 반대의 결과가 나오기도 하였다

(18). HSP가 혈청 C3, C4의 활성화와 관련되어 보체가 감소한다는 보고도 있었지만 본 연구에서는 C3 감소만이 8.9%로 나타나 빈도가 높지 않았다. 이러한 C3 감소와 신장 침범의 중증도는 큰 연관성을 찾기 어려웠다는 보고도 있었고 본 연구에서도 역시 찾을 수 없었다 (34).

HSP는 평균 4주 정도가 지나면서 경과가 호전되기 시작하며, 환자의 1/3에서는 재발을 하지만 일반적으로 6개월 이내 대부분 호전되는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 HSP 환자들의 추적관찰 기간동안 65.7%에서 완치를, 22.9%에서 재발하였으며 11.4%에서 지속적인 혈뇨 및 단백뇨 소견을 보였다. HSP치료에 대한 연구 결과들을 살펴보면 Mollica 등이 HSP환자 168명을 대상으로 한 전향적인 연구에서는 경구 스테로이드 복용은 신장 침범을 줄이는데 예방적 효과가 있다고 보고하였으나 Ronkainen 등은 경구 스테로이드가 신장 침범 이외의 증상 완화에는 효과가 있으나 신장 침범의 발생 빈도에 영향을 주지는 못한다고 하는 등 일치하는 결과를 보이지 않고 있다 (35,36). Hong과 Ha는 스테로이드 사용 유무에 따른 신장 침범의 발생빈도 및 임상 양상과도 관련성이 적어 신장 침범에 대한 스테로이드 예방효과는 없다고 보고한 바 있다 (37). 본 연구에서도 스테로이드 사용 여부와 임상 양상의 재발 및 만성 콩팥병과는 통계적인 유의성은 없었으며 이는 환자 대부분이 스테로이드를 사용하여 비교의 어려움이 원인이라 생각된다. 단백뇨의 심한 정도와 임상 양상을 고려하여 조절한 스테로이드 용량에 따른 재발 및 만성 콩팥병으로의 진행에 대한 차이도 발견되지 않았다. HSP신염의 경우 스테로이드 외에도 사이클로포스파마이드, 아자티오프린, 사이클로스포린 등의 면역억제제가 사용되고 있으며 (38), 본 연구에서는 비완치군에서 스테로이드와 함께 면역억제제를 사용한 비율이 유의하게 높았는데 이는 증상이 재발하는 경우 면역억제제를 추가 투여하여 발생한 결과로 생각된다. HSP에서 신장 침범이 장기 예후에 중요하므로 신장 침범의 위험 인자를 밝히고자 하는 연구들이 있었으며 나이가 많을수록, 위장관 증상이 심할수록 신장 침범의 정도가 심하다는 보고가 있었고 관절 증상이나 피부 증상의 정도는 상관성이 떨어지는 것으로 보고하였다 (39-41). 본 연구에서는 진단시 보인 임상소견과 환자의 예후 관계를 분석하여 예측 인자를 알아보고자 하였고 비완치군에서 완치군에 비해 진단시 혈변, 혈뇨, 단백뇨소견이 나타나는 빈도가 유의하게 높게 나와 이러한 증상들이 나타난 경우에는 재발의 빈도가 높을 가능성이 있어 좀 더 주의 깊은 추적관찰이 필요하겠다.

본 연구의 제한점으로는 외국의 대규모 연구에 비해 대상환자 수가 70명으로 적었고, 환자마다 추적관찰 기간이 다르며 환자의 마지막 관찰시점이 환자들의 자의적인 외래방문으로 인해 불규칙하다는 점 등이 있었다.

HSP는 일반적으로 예후가 좋은 병으로 알려져 있으나, 본 연구에서 밝힌 바와 같이 진단 당시 신증후군 범위의

단백뇨가 있을 경우 HSP 신염에서 만성 콩팥병으로 진행될 가능성이 높기 때문에 진단 초기에 심한 단백뇨가 있을 경우 안지오텐신수용체 억제제 등을 사용하여 단백뇨 조절 및 고혈압이 있을 경우, 철저한 혈압 관리가 필요하다. 정기적인 외래 추적 관찰이 반드시 필요하며 이러한 노력에도 불구하고 단백뇨가 호전되지 않을 경우 고용량 스테로이드 및 면역 억제제를 포함하는 적극적인 치료를 고려해야 하며 치료의 시작 시기, 약물의 종류와 용량에 따른 예후를 비교하기 위해 많은 HSP 환자를 대상으로 대규모 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결 론

성인 HSP 환자의 1/3은 지속적인 증상을 보이거나 재발하였으며, 진단되었을 때 혈변이나 혈뇨, 단백뇨 등이 동반된 경우에 좋지 않은 예후를 보였다. 특히 만성 콩팥병을 예측할 수 있는 위험인자는 진단되었을 때의 신증후군 범위의 단백뇨임을 확인하였다. 따라서 초기에 심한 단백뇨를 보이는 HSP 환자는 향후 신장 질환이 악화될 가능성을 고려하여 보다 적극적인 치료가 필요하겠다.

참고문헌

1. Tsai CC, Giangiacoimo J, Zuckner J. Letter: Dermal IgA deposits in Henoch-Schönlein purpura and Berger's nephritis. *Lancet* 1975;1:342-3.
2. Davin JC, Weening JJ. Henoch-Schönlein purpura nephritis: an update. *Eur J Pediatr* 2001;160:689-95.
3. Tizard EJ. Henoch-Schönlein purpura. *Arch Dis Child* 1999;80:380-3.
4. Ilan Y, Naparstek Y. Henoch-Schönlein purpura in children and adults: is it one entity? *Semin Arthritis Rheum* 2002;32:139-40.
5. Blanco R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, García-Fuentes M, González-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in adulthood and childhood: two different expressions of the same syndrome. *Arthritis Rheum* 1997;40:859-64.
6. Michel BA, Hunder GG, Bloch DA, Calabrese LH. Hypersensitivity vasculitis and Henoch-Schönlein purpura: a comparison between the 2 disorders. *J Rheumatol* 1992;19:721-8.
7. García-Porrúa C, Calviño MC, Llorca J, Couselo JM, González-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in children and adults: clinical differences in a defined population. *Semin Arthritis Rheum* 2002;32:149-56.
8. Silverstein DM, Greifer I, Folkert V, Bennett B, Corey HE, Spitzer A. Sequential occurrence of IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura: support for common pathogenesis. *Pediatr Nephrol* 1994;8:752-3.
9. Pillebout E, Thervet E, Hill G, Alberti C, Vanhille P, Nochy D. Henoch-Schönlein Purpura in adults: outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1271-8.
10. Allen AC, Willis FR, Beattie TJ, Feehally J. Abnormal IgA glycosylation in Henoch-Schönlein purpura restricted to patients with clinical nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:930-4.
11. Rieu P, Noël LH. Henoch-Schönlein nephritis in children and adults. Morphological features and clinicopathological correlations. *Ann Med Interne (Paris)* 1999;150:151-9.
12. Glasgow EF. Renal changes in Henoch-Schönlein purpura. *Arch Dis Child* 1970;45:151.
13. Counahan R, Winterborn MH, White RH, Heaton JM, Meadow SR, Bluett NH, et al. Prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in children. *Br Med J* 1977;2:11-4.
14. Kim KE, Shin YH, Shin JI, Park JM, Lee JS, Jeong HJ. Clinical comparison of henoch-schonlein purpura nephritis in children and adults. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2003;7:157-65.
15. Kang Y, Ha YJ, Lee KH, Jung SY, Lee SW, Lee SK, et al. Clinical manifestations of korean adult patients with Henoch-Schönlein purpura. *Korean Rheum Assoc* 2010;17:133-42.
16. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010;69:798-806.
17. Culic S, Jakl R, Metlicic V, Paukovic-Sekulic B, Resic B, Culic V, et al. Platelet function analysis in children with Schönlein-Henoch syndrome. *Arch Med Res* 2001;32:268-72.
18. Trygstad CW, Stiehm ER. Elevated serum IgA globulin in anaphylactoid purpura. *Pediatrics* 1971;47:1023-8.
19. Casanueva B, Rodriguez-Valverde V, Merino J, Arias M, Garcia-Fuentes M. Increased IgA-producing cells in the blood of patients with active Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum* 1983;26:854-60.
20. Davin JC, Ten Berge IJ, Weening JJ. What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis? *Kidney Int* 2001;59:823-34.
21. Szer IS. Henoch-Schönlein purpura. *Curr Opin Rheumatol* 1994;6:25-31.
22. Baselga E, Drolet BA, Esterly NB. Purpura in infants and children. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:673-705.
23. Robson WL, Leung AK. Henoch-Schönlein purpura. *Adv Pediatr* 1994;41:163-94.
24. al-Sheyyab M, Batiha A, el-Shanti H, Daoud A. Henoch-Schonlein purpura and streptococcal infection: a prospective case-control study. *Ann Trop Paediatr* 1999;19:253-5.
25. Kwon EH, Kim SJ, Na MA, Jung YS, Lee DW, Lee SB, et al. A clinicopathological study of the adult Henoch-Schönlein Purpura. *Korean J Intern Med* 2003;65:323-34.
26. Choong CK, Beasley SW. Intra-abdominal manifestations of Henoch-Schönlein purpura. *J Paediatr Child Health* 1998;34:405-9.
27. Rigante D, Candelli M, Federico G, Bartolozzi F, Porri MG, Stabile A. Predictive factors of renal involvement or relapsing disease in children with Henoch-Schönlein

- purpura. *Rheumatol Int* 2005;25:45-8.
28. Austin HA 3rd, Balow JE. Henoch-Schönlein nephritis: prognostic features and the challenge of therapy. *Am J Kidney Dis* 1983;2:512-20.
 29. White RH. Henoch-Schönlein nephritis. A disease with significant late sequelae. *Nephron* 1994;68:1-9.
 30. Saulsbury FT. Clinical update: Henoch-Schönlein purpura. *Lancet* 2007;369:976-8.
 31. Coppo R, Andrulli S, Amore A, Gianoglio B, Conti G, Peruzzi L, et al. Predictors of outcome in Henoch-Schönlein nephritis in children and adults. *Am J Kidney Dis* 2006;47:993-1003.
 32. Jeong YK, Ha HK, Yoon CH, Gong G, Kim PN, Lee MG, et al. Gastrointestinal involvement in Henoch-Schönlein syndrome: CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:965-8.
 33. Goldstein AR, White RH, Akuse R, Chantler C. Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein nephritis. *Lancet* 1992;339:280-2.
 34. Islek I, Muslu A, Dagdemir A, Dilber C. Is low serum complement 3 in Henoch Schönlein purpura unusual and of prognostic value? *Eur J Pediatr* 2001;160:397-8.
 35. Mollica F, Li Volti S, Garozzo R, Russo G. Effectiveness of early prednisone treatment in preventing the development of nephropathy in anaphylactoid purpura. *Eur J Pediatr* 1992;151:140-4.
 36. Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Antikainen M, Merenmies J, Rajantie J, et al. Early prednisone therapy in Henoch-Schönlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2006;149:241-7.
 37. Hong EJ, Ha TS. The effect of steroid on renal involvement in Henoch-Schonlein Purpura. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2007;11:185-94.
 38. Huang DC, Yang YH, Lin YT, Chiang BL. Cyclosporin A therapy for steroid-dependent Henoch-Schönlein purpura. *J Microbiol Immunol Infect* 2003;36:61-4.
 39. Allen DM, Diamond LK, Howell DA. Anaphylactoid purpura in children (Schonlein-Henoch syndrome): review with a follow-up of the renal complications. *AMA J Dis Child* 1960;99:833-54.
 40. Counahan R, Cameron JS. Henoch-Schönlein nephritis. *Contrib Nephrol* 1977;7:143-65.
 41. Koskimies O, Mir S, Rapola J, Vilska J. Henoch-Schönlein nephritis: long-term prognosis of unselected patients. *Arch Dis Child* 1981;56:482-4.