

전신성 홍반성 루푸스의 진단과 치료

CHA의과학대학교 분당차병원 류마티스내과

최 진 정

Diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus

Jin-Jung Choi, M.D.

Department of Internal Medicine, CHA Bundang Medical Center, CHA University School of Medicine,
Sungnam, Korea

서 론

전신성 홍반성 루푸스(systemic lupus erythematosus, SLE)는 특정 핵항원에 대한 자가항체 생성을 특징으로 하는 자가면역질환이다. 이런 자가항체들은 면역복합체를 형성시키고 조직에 침착되어 염증과 조직손상을 유발시키게 된다. 임상양상은 매우 다양하며, 젊은 가임기 여성에서 가장 많지만 성별과 나이, 인종의 구분없이 발생할 수 있다. 원인은 정확히 알려져 있지 않으나 감수성 유전자와 환경적 요인들의 상호작용에 의해서 비정상적인 면역반응이 유발됨으로써 발생한다. 이러한 면역반응에는 T 및 B 림프구의 과도한 반응성과 부적절한 조절로 인해서 비정상적인 면역반응을 보인다.

루푸스의 치료는 지난 한 세기 동안 생존률과 삶의 질에서 비약적인 발전을 가져왔다. 이런 발전은 비약물적 치료와 약물치료가 포함된다. 루푸스 치료의 전환점은 1950년대에 코르티코스테로이드의 발견과 사용이며, 1960년대와 1970년대에 신투석과 싸이클로포스파마이드에 있다. 비약적 발전의 핵심은 루푸스가 여러 증상과 징후가 모인 스펙트럼과 같은 질환(a spectrum of disease)이라는 것이며, 따라서 각기 환자의 개별적인 소견에 근거해서 치료해야 한다. 하나의 치료방법이 한 사람에게에는 맞지만 다른 사람에게에는 맞지 않을 수 있기 때문에 치료는 개인화(individualized) 되어야 한다. 루푸스의 성공적인 치료는 증상과 내재적인 염증의 치료에 기반하며 주요 장기침범 및 비가역적인 진행을 막거나 늦추

는데 목표로 한다. 최근에 바이오테크놀로지의 빠른 발전은 루푸스의 더욱 새롭고 특이적인 치료에 기여할 것으로 보인다.

진 단

루푸스의 진단은 특징적인 임상소견에 근거하며 자가항체를 포함하는 검사실소견이 도움이 된다. 임상증상은 매우 경미하고 간헐적인 양상으로부터 지속적이고 전격적인 양상까지 다양하다. 대부분은 임상적 악화가 반복되며 그 사이의 안정기를 갖게 된다. 대개 발열, 피로, 권태감, 식욕감퇴, 체중감소 등의 전신증상을 동반한다. 현재 사용되는 진단 기준은 미국 류마티스학회에서 제안하는 루푸스의 분류기준에 따른다(표 1). 진단기준은 11개의 기준항목 중에서 4개 이상의 항목이 확인되면, 환자가 루푸스를 가지고 있을 가능성이 높다(특이도와 민감도는 각각 90%와 75%). 많은 환자들에서 시간이 경과함에 따라 추가적으로 진단기준에 부합된다. 자가항체는 발병초기부터 발견될 수 있다. 항핵항체(antinuclear antibody, ANA)는 선별검사로 가장 적합하다. 항핵항체는 질병경과 중에서 95% 이상의 환자들에게서 양성이므로, 반복적으로 음성이 나오면 루푸스가 아닐 가능성을 시사한다. 항핵항체는 일부 정상인에서도 낮은 역가로 나타날 수 있으며 나이가 들수록 그 출현빈도는 증가한다. 이중나선(double stranded) DNA에 대한 고역가의 IgG 항체와 Sm 항원에 대한 항체는 모두 루푸스에 특이적이다. 따라서 합당한 임상증상이 있을

Table 1. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus

Malar rash	Fixed erythema, flat or raised, over the malar eminences
Discoid rash	Erythematous circular raised patches with adherent keratotic scaling and follicular plugging; atrophic scarring may occur
Photosensitivity	Exposure to ultraviolet light causes rash
Oral ulcers	Includes oral and nasopharyngeal ulcers, observed by physician
Arthritis	Nonerosive arthritis of two or more peripheral joints, with tenderness, swelling, or effusion
Renal disorder	Proteinuria>0.5g/d or ≥3+, or cellular casts
Neurologic disorder	Seizures or psychosis without other causes
Hematologic disorder	Hemolytic anemia or leukopenia (<4,000/ μ l) or lymphopenia (<1,500/ μ l) or thrombocytopenia (100,000/ μ l) in the absence of offending drugs
Immunologic disorder	Anti-dsDNA, anti-Sm, and/or anti-phospholipid
Antinuclear antibodies	An abnormal titer of ANA by immunofluorescence or an equivalent assay at any point in time in the absence of drugs known to induce ANAs

If ≥4 of these criteria, well documented, are present at any time in a patient's history, the diagnosis is likely to be SLE. Specificity is ~95%; sensitivity is ~75%.

Note: ANA, antinuclear antibodies; dsDNA, double-strand DNA, ECG, electrocardiography.

경우, 진단에 도움이 된다. 루푸스에 부합되는 임상증상없이 다양한 자가항체만 양성인 경우 루푸스로 진단해서는 안된다. 4개 이상의 진단항목을 충족시키지 못하지만 루푸스가 의심될 경우 lupus-like syndrome이라고 부르기도 한다.

치 료

루푸스의 성공적인 치료는 증상과 내재적인 염증의 치료에 기반한다. 비약물적 치료와 약물치료 모두가 필요하다. 비약물적 치료는 적절한 썬크림을 발라서 햇빛 노출을 피할 것, 면역억제제 복용 중 생백신을 피할 것, 포화지방이 적고 어유(fish oil)가 풍부한 식사를 할 것, 스트레스를 피할 것, 금연 등이 포함된다. 약물치료는 4개 종류의 약물 즉, 비스테로이드성 소염제, 항말라리아제, 코르티코스테로이드 및 세포독성 약제가 포함된다.

1. 비약물적 치료

일반적인 치료는 루푸스 악화(flare)의 발생과 진행을 제한시킬 수 있다. 많은 환자에서 가장 중요한 치료는 햇빛을 피하는 것이다. 특히 피부침범을 보이는 경우라면 더욱 강조된다. 자외선에 노출될 경우 sun protection factor (SPF) 25 이상의 자외선 차단크림을 사용하고 햇빛보호용 옷을 착용하는 것이 권장된다. 많은 자외선 노출은 광과민성 발진(photosensitive rash)뿐만 아니라 증상의 악화를 일으킨다. 또한 창문을 통한

자외선과 형광 등은 질환활성화를 일으킬 수 있으므로, 창문에 보호용 필름과 형광등에 차단막을 부착하여 위험을 줄이도록 한다.

외국여행에 대비한 백신접종은 금기는 아니지만 하루 10 mg 이상의 프레드니솔론을 복용하거나 면역억제제를 복용하는 사람에게서 생백신의 사용은 피해야 한다. 백신에 대한 면역반응은 질적 및 양적으로 건강한 사람과는 다르다. 에스트로젠 피임약을 많이 복용하는 것은 피하여야 하고, 소량의 에스트로젠이나 프로게스테론만 있는 피임약 혹은 다른 피임방법이 요구된다. 호르몬 대체요법은 일부 루푸스 환자에서 투약시작 직후 악화를 일으킬 수 있으므로 논란이 되고 있다. 그 밖의 일반적인 방법은 스트레스를 피하고 적절하게 휴식을 취하고 포화지방이 적은 어유(fish oil)를 많이 먹는 것이다. 루푸스 환자에서 항진된 동맥경화증으로 인한 조기 사망이 자주 발생된다. 따라서 금연과 같은 심장을 보호하는 생활방식이 필요하다.

2. 약물적 치료

약물적 치료는 크게 네 가지로 분류되고 자주 병용 투여된다.

- 비스테로이드성 소염제(Non-steroidal anti-inflammatory drugs)
- 항말라리아제(antimalarials)
- 코르티코스테로이드(corticosteroids)
- 세포독성 약제(cytotoxic drugs)

Table 2. Drug therapy in SLE

	NSAIDs	Antimalarials	Corticosteroids	Cytotoxic agents
Malaise	‡	†	†	‡
Fever	†	‡	†	‡
Serositis	†	‡	†	‡
Arthralgia	†	†	†	‡
Arthritis	†	†	†	†
Myalgia	†	†	†	‡
Myositis	‡	‡	†	†
Malar/discoid rash	‡	†	†	‡
Pneumonitis	‡	‡	†	†
Carditis	‡	‡	†	†
Vasculitis	‡	‡	†	†
CVS	‡	‡	§*	§
Renal	‡	‡	†	†
Hemolytic anemia	‡	‡	†	†
Thrombocytopenia	‡	‡	†	†
Raynauds	‡	‡	§	§
Alopecia	‡	‡	§	§

* widely prescribed though evidence regarding its efficacy is largely lacking.

† Usually beneficial; ‡, not beneficial; §, dubious/controversial; CNS, central nervous system.

약제들의 적응증과 잠재적인 부작용은 표 2와 표 3에 치료방침은 그림 1에 요약되어 있다. 그렇지만 치료를 할 때 권장되는 시작 용량과 치료의 기간은 매우 다양하다.

3. 비스테로이드성 소염제와 항말라리아제

일반적으로 경한 루푸스 환자에서 항말라리아제와 비스테로이드성 소염제가 자주 동시에 사용된다. 특히 열, 관절염, 근육통, 장막염(serositis)의 치료에 비스테로이드성 소염제가 일차적으로 사용된다. 신기능 장애나 무균성 뇌막염과 같은 부작용을 고려해야 한다. 신기능 장애가 있는 환자의 경우 신독성이 적은 술린닥(sulindac) 사용이 권장된다. 비스테로이드성 소염제는 소화성 궤양을 일으킬 수 있다. 비스테로이드성 소염제를 정규적으로 받는 환자는 misoprostol 혹은 proton pump inhibitor (PPI)와 같은 위장관보호제(gastroprotective agents)를 장기적으로 복용해야 한다. 특히 루푸스 신염(lupus nephritis) 환자에서 비스테로이드성 소염제로 인한 신독성에 세심한 주의를 기울여야 한다. 비스테로이드성 소염제만으로 증상이 잘 조절되지 않는 경우 항말라리아 약제를 추가할 수 있다. 항말라리아제 중에 하이드록시클로로퀸(hydroxychloroquine,

HCQ)이 추천된다. 하루 400 mg으로 시작하며 증상의 호전이 있으면 200 mg/day로 감량할 수 있다. 피로, 관절통, 관절염 및 발진이 주요 증상이고 주요장기(major organ)를 침범하지 않는 환자에서 가장 많이 쓰인다. 일부 연구에서는 하이드록시클로로퀸을 중단한 사람들이 피로, 관절통 및 발진 등을 동반한 악화가 많다고 보고한다. 초기 용량 400 mg에 환자들이 비교적 잘 견디며 최소 6~8주간 사용해야 치료효과가 나타난다. 드물게 망막독성이 있을 수 있지만 통상적인 용량에서 문제가 되지 않는다고 알려져 있다. 1년마다 안과 검사를 받도록 권장되기도 하지만 이를 뒷바침하는 자료는 충분하지 않다. 또한 하이드록시클로로퀸은 혈중 TG, VLDL, apolipoprotein C3 수준을 낮춰 주는 효과를 보인다. 따라서 루푸스 환자의 주요 사망원인으로 알려진 동맥경화증에 대해 심장보호 효과를 갖는다.

4. 코르티코스테로이드

항말라리아제와 비스테로이드성 소염제를 사용해서 관절염이나 피부발진을 치료하지 못할 때 비교적 저용량의 스테로이드(low dose corticosteroid)가 사용된다. 주요장기를 침범

Table 3. Major side effects of drugs commonly used in SLE

Drug	Side effect	Notes and possible protective strategies
NSAIDs	Gastrointestinal irritation/bleeding	Avoid using NSAIDs in patients with history of gastrointestinal bleed Co-use gastroprotective agents, for example, proton pump inhibitors Follow recent NICE guidelines regarding COX-2 specific drugs
Hydroxychloroquine	Retinopathy (rare)	Baseline assessment Retinopathy, usually reversible on stopping drug (regular monitoring may be beneficial)
Corticosteroids	Osteoporosis	Bone density scan quantification. Co-prescribe calcium/vitamin D supplements for most Patients on long term steroids. Some may need oral/IV bisphosphonates
	Hypertension	Monitor regularly and treat with standard antihypertensive agents
	Glucose intolerance	Checking urine for glucose is usually sufficient for monitoring
	Hirsutism	
Azathioprine	Susceptibility to infection	Particularly if also on azathioprine or cyclophosphamide Low threshold for aggressive antimicrobial therapy
	Bone marrow toxicity	Initially weekly and subsequently 4-6 weekly full blood count once stable dose Usually reversible when drug discontinued Avoid co-prescribing drugs which potentiate effect, for example, allopurinol, increased risk of leukopenia with captopril
	Liver dysfunction	Monitor liver function tests as per full blood count Effect usually reversible when drug discontinued
Cyclophosphamide	Bone marrow toxicity	Nadir in white count occurs 10 days after infusion. This value can be used to deduce whether next dose can be safely given or needs to be reduced
	Hemorrhagic cystitis	Good hydration (IV fluids if giving IV cyclophosphamide) Mesna is protective: oral or IV
	Increased risk of malignancy	Especially bladder carcinoma or lymphoma Seen less often with IV pulsed treatment presumably as cumulative dose tends to be less than oral therapy.
	Infertility/amenorrhea	Particularly in women over 30 years
	Nausea	Powerful antiemetics such as granisetron often necessary

COX, cyclo-oxygenase; IV, intravenous; NICE, National Institute of Clinical Excellence.

하여 생명을 위협할 수 있을 경우에 고용량의 스테로이드를 사용한다. 예를 들면 중증 자가면역성 용혈성 빈혈, 루푸스 신염, 폐간질염(pneumonitis), 심한 심외막염, 중추신경계를 침범한 신경정신루푸스 등이 해당된다. 투여 경로 및 초기용량은 침범장기와 중증도에 따라 다르며 또한 치료자마다 다르다. 일반적으로 스테로이드의 경구투여는 장기침범의 정도와 양상에 따라 다르다. 예를 들면 methylprednisolone 또는 hydrocortisone 근육주사는 관절통과 같은 경한 악화에 효과적일 수 있다. 스테로이드 충격요법(pulsed methylprednisolone)과 같은 정맥주사는 경구치료를 잘 듣지 않는 심각한 환자에서 하루 750 mg-1 g씩 3일 연속 투여한다. 주입속도는 3-4 시간에 걸쳐 천천히 주입시켜서 빈맥, 두통, 안면홍조와 같은 부작용을 최소화시켜 준다.

많은 루푸스 환자들에서 주요장기의 기능을 유지시키기 위해 다량의 스테로이드를 장기간 사용하는 것이 필요하다. 따라서 스테로이드로 인한 위대한 부작용들이 자주 발생되기 쉽다. 부작용으로 감염, 고지혈증, 고혈압, 골다공증, 당뇨병, 불면증, 탈모 등이 포함된다. 이런 부작용들은 특히 활성형 루푸스(active lupus)에서 중요한 의미를 갖는다. 즉, 감염은 루푸스 환자의 주요 사망원인이 될 수 있고, 활성형 루푸스 환자에서 동맥경화증의 발생이 증가한다. 또한 루푸스신염에서 철저한 고혈압조절이 필요하고, 세포독성 약제사용으로 인한 조기난소부전(premature ovarian failure)과 골다공증의 위험이 높아진다. 따라서 고용량의 스테로이드 사용으로 인한 잠재적인 위해성에 대한 지속적인 평가가 필요하다.

루푸스 환자는 같은 연령대의 건강인과 비교할 때 낮은

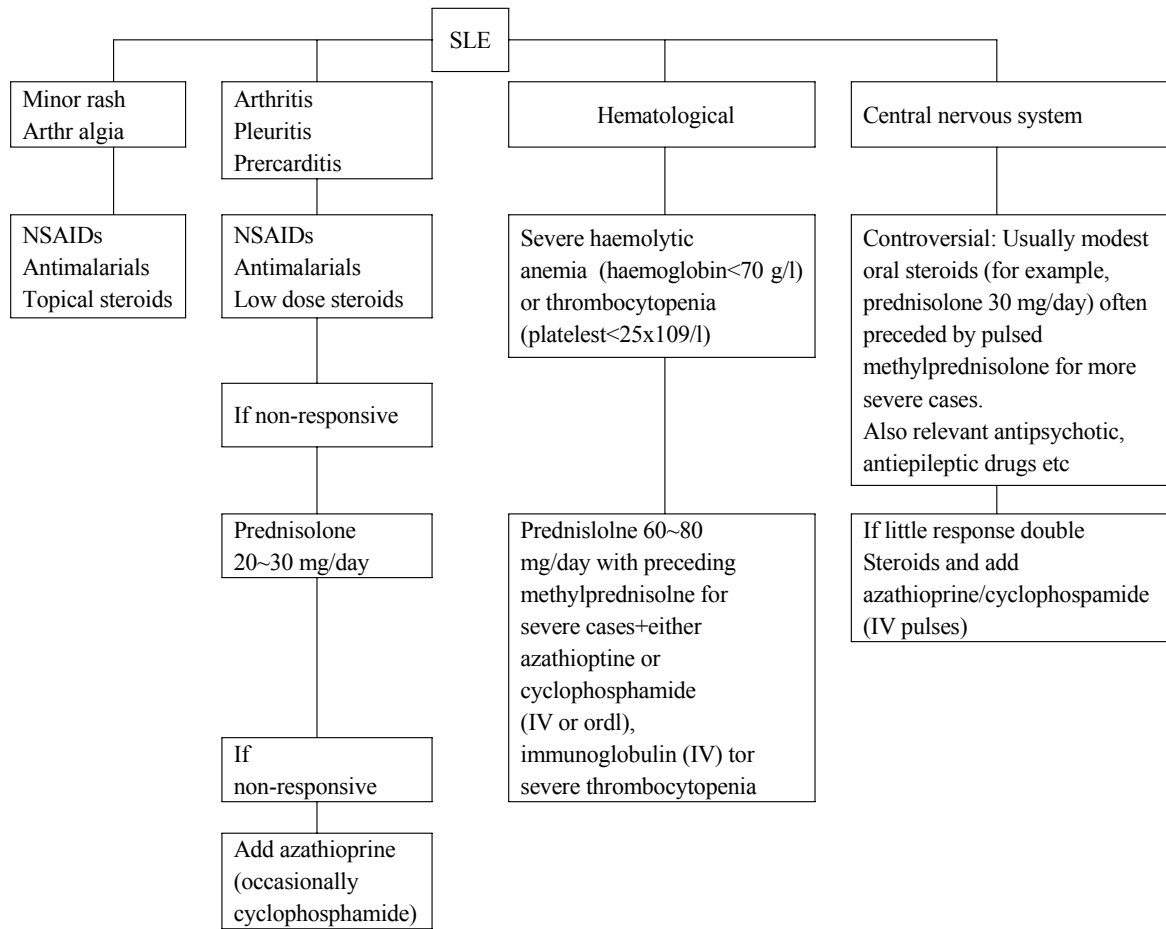


Figure 1. Management of systemic lupus erythematosus in adults.

골밀도를 보인다고 알려져 있다. 루푸스 환자는 골다공증의 위험도가 여러 요인으로 증가한다. 염증 그 자체와 질병과 관계된 합병증 그리고 이에 대한 치료에 의해서 증가된다. 따라서 골다공증의 다른 위험요인이 존재하는지 평가해야하고 생활방식에 대해서도 주의를 기울여야한다. 금연, 절제된 음주, 적절한 칼슘섭취, 비타민-D섭취, 적절한 운동에 대한 평가가 필요하다. 스테로이드와 골다공증의 관련성에 관한 다수의 연구에 따르면, 골절의 위험은 치료기간과 축적된 투여량과 관련된다. 그러므로 프레드니솔론 7.5 mg 이상을 매일 복용하는 환자는 칼슘과 비타민-D를 투여해 주고 골다공증의 예방교육을 실시하며 최소 2년마다 골밀도(BMD)를 측정하는 것이 권장된다. 일부 연구에서 비스포스포네이트를 사용할 시에 스테로이드로 인한 골감소와 척추골절의 위험도를 낮추는 데 효과가 있었다. 그래서 T-score -2.5 이하는 다른 금기가 없다면 비스포스포네이트를 사용하는 것이 권장된다.

5. 세포독성 약제

주요장기를 침범한 루푸스 환자는 종종 빠르게 진행될 수 있어서 즉시 다량의 세포독성약제 사용이 필요하다. 주요장기를 침범한 활성형 루푸스의 치료는 불가역적인 장기 손상을 막는것을 궁극적인 목표로 광범위의 면역억제제를 사용한다. 가장 자주 사용되는 약제는 아자티오프린(azathioprine)이나 싸이클로포스파마이드(cyclophosphamide)를 스테로이드와 병용투여하는 것이다. 신장은 활성형 루푸스에서 가장 위협받는 장기이다. 심각한 신장침범 환자에서 싸이클로포스파마이드 충격요법(IV pulse) 즉, 매달 6개월간 정주 후 연속해서 3개월 간격으로 2년간 주사하는 치료가 권장되고 있으나 methylprednisolone 충격요법 효과와 비교하여 종종 논란이 되어 왔다. 일부 연구자들은 methylprednisolone과 싸이클로포스파마이드를 같이 사용하는 것이 싸이클로포스파마이드 단독투여보다 우월하다고 보고한다. 그러나 싸이클

로포스파마이드의 사용은 구역감, 탈모, 불임 및 골수억제와 같은 심각한 부작용을 고려해야 한다. 유럽의 많은 연구그룹에서 경증(mild)이나 중등도에 해당되는 활동성 루푸스신염의 경우 경구로 프레드니솔론과 아자티오프린의 병용투여를 권장함으로써 추후 심한 루푸스신염의 경우 사용될 수 있는 사이클로포스파마이드 사용에 대비한다. 루푸스신염의 신장 조직 소견을 해석할 때 WHO 분류뿐만 아니라, 활성도(activity)와 만성도(chronicity)를 결정하는 것이 예후와 치료방침을 결정하는 데 유용한 척도로 사용된다. 다시 말해 신장조직검사는 안전한 치료의 수준을 정하는 데 도움이 된다. 또한 신장조직검사를 하기 전에 혈압을 적절하게 유지하는 것이 필요하다. 혈압조절에 어떤 면역억제제를 사용하든 루푸스신염을 효과적으로 치료하는데 중요한 요소이다. 항고혈압약의 병합사용은 종종 신기능의 불가역적 변화를 막을 수도 있다.

아자티오프린은 스테로이드를 적정용량으로 조절되지 않는 환자에서 병행투여하면 스테로이드의 용량을 줄일 수 있다. 예를 들면, 프레드니솔론 10 mg 복용으로 늑막통을 조절하는 환자에서 프레드니솔론 5 mg과 아자티오프린 100 mg을 복용시키면 증상없는 상태가 가능하다. 아자티오프린 최대용량은 2~3 mg/kg/day이지만 더 적은 용량으로도 충분한 효과를 얻을 수 있다. 아자티오프린은 50 mg을 하루에 사용하고 일주일에 25 mg씩 2~3 mg/kg/day가 될 때까지 증량할 수 있다.

메토트렉세이트(Methotrexate)는 류마티스 관절염의 제1선의 치료제이지만 루푸스 환자에서 스테로이드를 감량시켜 주는데 종종 사용될 수 있다. 메토트렉세이트는 피부염과 관절증상을 보이는 환자에서 하이드록시클로로퀸과 저용량의 스테로이드 치료에 불응할 경우 대체해 볼 수 있다.

마이코페놀레이트 모페틸(mycophenolate mofetil, MMF)은 림프구에 특이적인 억제제이며 중증의 루푸스 신염 환자에서 다른 세포독성약제에 듣지 않을 때 사용될 수 있다. 루푸스 신염 치료에서 사이클로포스파마이드와 프레드니솔론을 경구로 병합투여한 군과 MMF와 프레드니솔론을 병합투여한 군을 비교하였을 때 양 군 모두 유사한 호전율을 보였지만 MMF군에서 부작용이 훨씬 적게 나타났다. 따라서 루푸스신염에서 사이클로포스파마이드를 대신할 수 있는 치료제로 주목받고 있다.

그 외에 사이클로스포린(cyclosporin)은 저용량(2.5 mg/kg/day)으로 사용될 경우 질환활성도를 낮추어 주고 스테로이드 용량을 줄이는 효과를 보일 수 있다고 한다. 그러나 신독성이 있어서 심한 신기능감소를 보이는 환자에서는 피하는 것이 좋다.

6. 특별한 상황에서의 루푸스 치료

1) 임신

대부분의 루푸스 환자들은 가임기 여성으로 임신기간 중 치료는 중요하다. 약 25%에서 정상적인 만기(full term)임신을 갖지 못한다. 특히 항인지질항체증후군을 동반한 환자들은 반복적인 유산을 일으킬 수 있다. Ro와 La에 대한 항체가 양성인 산모는 낮은 확률이지만 신생아루푸스(neonatal lupus)를 가질 수 있다. 류마티스 관절염 환자와 대조적으로, 루푸스 환자는 임신기간 중에 비교적 낮은 질환활성도로 유지되는 경우가 많아서, 기존에 알려진 임신 중의 악화에 대해 논란이 많다. 따라서 세심한 모니터링이 요구되며 자간전증(pre-eclampsia) 증상이 있을 경우 루푸스 악화와 감별되어야 한다. 루푸스 환자의 임신 시 치료에 대해서 산부인과 의사와 함께 치료하는 것이 권장된다. 비스테로이드성 소염제, 항말라리아제, 고요량의 스테로이드 및 세포독성 약제 등은 임신 중에 사용되서는 안 된다. 루푸스의 활성도를 억제하는 데 코르티코스테로이드가 사용된다. 태반 효소 11- β -dehydrogenase2는 텍사메사손과 베타메사손보다는 프레드니손과 프레드니솔론을 더 효과적으로 비활성화시켜서 태아에 영향을 미치지 않게 한다. 따라서 임신부 루푸스 환자는 최소용량의 프레드니손이나 프레드니솔론으로 최단기간 조절해야 한다.

2) 항인지질항체 증후군

루푸스 환자의 약 25~35%는 항인지질항체 양성이지만, 약 10%에서 항인지질항체증후군을 갖는다. 정맥이나 동맥에 혈전증이 있거나 반복적으로 태아를 유산하고 적어도 2회 이상 항인지질항체 양성인 환자는 항인지질항체증후군이라 할 수 있으며 장기간 항응고 치료를 해야 한다. INR은 3.0을 유지하도록 권장된다.

3) 약제유발성 루푸스

루푸스와 유사한 질환을 유발시킬 수 있는 약제들이 알려져 있다. 이들 중에 고위험군인 procainamide, hydralazine, phenytoin 등이 있고 상대적으로 저위험군인 atenolol, enalapril, statin 등이 있다. 약제에 의한 루푸스는 항핵항체가 양성이고, 대부분 항히스톤항체(antihistone antibody)가 양성이다. 그렇지만 혈중 항ds DNA 항체와 보체감소증은 대부분 보이지 않는 것이 특징이다. 가장 핵심이 되는 치료는 의심되는 유발 약제를 중지하는 것이다. 중지 후 몇 일 또는 몇 주 내에 증상의 호전을 대부분 가져온다. 혈액학적 이상은 몇 달 뒤에

좋아질 수 있다. 만일 주요장기 침범이 있다면 스테로이드 투여가 필요할 수 있다. 지속적인 스테로이드 혹은 세포독성 약제가 필요한 경우는 거의 없다.

중심 단어: 전신성 홍반성 루푸스; 임신; 항인지질항체 증후군, 약제유발성 루푸스

REFERENCES

- 1) Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 358:929-939, 2008
- 2) D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 369:587-596, 2007
- 3) Fine DM. Pharmacological therapy of lupus nephritis. *JAMA* 293:3053-3060, 2005
- 4) Houssiau FA. Management of lupus nephritis: An update. *J Am Soc Nephrol* 15:2694-2704, 2004
- 5) Ioannou Y, Isenberg DA. Current concepts for the mangement of systemic lupus erythematosus in adults: a therapeutic challenge. *Postgrad Med J.* 78:599-606, 2002
- 6) Hahn BH. Systemic lupus erythematosus. In: Fauci AS, Harrison's *Internal Medicine*, 17th ed, MacGraw-Hill, 2075-2083, 2008
- 7) Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25:1271-1277, 1982
- 8) Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 40:1725, 1997