

## 1차 진료의를 위한 쇼그렌증후군

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 류마티스내과

곽 승 기

### Review of Sjögren's Syndrome for Primary Physicians

Seung-Ki Kwok

*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine,  
The Catholic University of Korea, Seoul, Korea*

Sjögren's syndrome is a chronic systemic autoimmune disease characterized by lymphocytic infiltration of the exocrine glands resulting in a dry mouth and eyes. The disease can present either alone or in association with other autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, and inflammatory myopathy. In addition to symptoms caused by exocrinopathy, about half of patients present with extraglandular (systemic) manifestations including arthritis, Raynaud's phenomenon, lymphadenopathy, vasculitis, peripheral neuropathy, and interstitial nephritis. Patients often suffer from severe fatigue, myalgia, and dryness, which lead to a poor quality of life. Physicians should be aware of the increased risk of lymphoma development in patients with Sjögren's syndrome. Currently, there are no drugs available that are able to improve the natural course of disease, making symptom relief the primary goal of therapy. Currently, pilocarpine is the only drug clinically proven for the treatment of dry eyes and mouth in patients with Sjögren's syndrome. (Korean J Med 2015;89:291-294)

**Keywords:** Sjögren's syndrome; Autoimmune diseases; Extraglandular manifestations; Lymphoma; Pilocarpine

#### 서 론

쇼그렌증후군은 침샘과 눈물샘 등 외분비샘의 림프구 침윤으로 인한 안구 건조, 구강 건조를 특징으로 하는 만성 자가면역 질환이다. 약 50%의 환자는 외분비샘의 기능장애뿐 아니라 관절염, 레이노 현상 등의 다양한 샘외증상(extraglandular manifestation)을 보이는 전신성 자가면역 질환이다. 쇼그렌증후군만으로 표현되는 경우 일차성 쇼그렌증후군이라고 하고

류마티스관절염, 전신홍반루푸스 등의 다른 자가면역질환과 동반되는 경우 이차성 쇼그렌증후군이라고 한다. 지난 40여 년 동안 쇼그렌증후군의 진단(분류)기준이 수차례 바뀌었고 환자의 질병 활성도를 평가하는 객관적인 지표가 없었으나 지난 수년 전부터 유럽류마티스학회를 중심으로 환자의 질병 활성도를 평가하는 지표들이 개발되었다. 임상적 쇼그렌증후군 환자를 치료할 때 악성 림프종의 위험도가 증가한다는 사실을 주지해야 한다. 또한 구강 건조, 안구 건조 외에

Correspondence to Seung-Ki Kwok, M.D., Ph.D.

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 06591, Korea

Tel: +82-2-2258-6014, Fax: +82-2-3476-2274, E-mail: seungki73@catholic.ac.kr

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

도 피로감, 근육통, 관절통을 호소하는 경우가 많아 삶의 질이 떨어지는 대표적인 질환이라 할 수 있다. 치료는 대부분 증상 조절이 주가 되고 현재까지 질병의 경과를 개선시키는 치료 약제는 없다. 현재 국내에서는 쇼그렌증후군의 치료에 적응증이 있는 약제는 pilocarpine이 유일하며 실제로 pilocarpine의 적절한 투여가 환자의 증상 호전에 도움이 될 수 있다.

## 본 론

### 발병기전

쇼그렌증후군의 발병기전은 류마티스관절염 등 다른 전신성 자가면역 질환처럼 어떤 한 가지로 설명할 수 없다. 질환의 표적 장기인 침샘, 눈물샘에는 림프구가 침윤되어 있으며 대부분은 CD4+ T림프구이다. 침샘의 생검에서 림프구 침윤 소견은 쇼그렌증후군의 병리학적인 특징이며 진단(분류)기준에도 포함되어 있다. 혈청에서 몇 가지 자가항체들이 나타나는데 그중에서 중요한 것은 항Ro (SS-A)항체, 항La (SS-B)항체, 류마티스인자, 항핵항체이다. 병인 조직의 병리학 소견과 다양한 자가항체의 발현에 근거하여 쇼그렌증후군 발병기전의 핵심은 T림프구, B림프구의 조절 장애라 할 수 있다. 그 외에 바이러스 감염, 염증성 사이토카인 등이 발병에 관여한다는 간접적인 증거들이 있다. 다른 자가면역질환과 비교하여 유전적 요인이 질병의 발생에 기여하는 바는 높지 않다. 최근에는 쇼그렌증후군의 발병 기전을 설명하는 데 있어서 침윤된 림프구의 관점이 아니고 외분비샘을 구성하는 상피 세포도 병인에 중요한 핵심 세포로서 인정받고 있다.

### 임상증상

쇼그렌증후군 환자의 거의 대부분은 외분비샘의 기능부전에 의한 분비샘 증상(glandular manifestation)을 나타낸다. 눈물의 분비 감소는 각막 및 안구결막 상피의 파괴를 일으켜 임상적으로 건성 각결막염(keratoconjunctivitis sicca)으로 나타난다. 이 경우 환자는 눈이 뻑뻑하고 모래 같은 이물감이 있거나 광과민성을 호소하기도 한다. 침샘의 침분비 감소로 인한 구강 건조증이 나타나며 귀밑샘의 비대가 나타날 수 있다. 그 외에 피부 건조증 및 질 분비물 감소로 인한 성교통이 비교적 흔하게 임상에서 경험할 수 있는 분비샘 증상이다.

전술한 바와 같이 쇼그렌증후군 환자는 분비샘 증상뿐 아니라 다양한 샘의 증상을 나타낸다. 그중에서도 가장 흔한 샘의 증상은 관절 증상이다. 일차성 쇼그렌증후군 환자의 약 50% 정도가 질병의 경과 중 관절염 혹은 관절통이 나타난다.

류마티스관절염과는 달리 X선 검사에서 골미란은 나타나지 않는다. 레이노 현상이 약 10-35% 환자에서 나타나는 것으로 알려져 있다. 그 외에 간질성 신염, 간 침범, 폐쇄성 기관지염, 축지 자색반(palpable purpura), 사구체신염, 말초신경병증 등이 드물게 나타날 수 있다. 또한 피로감, 전반적인 통증을 호소하는 일차성 쇼그렌증후군 환자를 경험하게 되는데 유럽류마티스학회에서는 건조, 통증, 피로감 3가지 항목에 대하여 환자가 호소하는 0부터 10까지의 visual analog scale의 평균값을 환자의 주관적인 질병활성도 지표로 이용하고 있다[1].

쇼그렌증후군 환자는 악성 림프종 발생 위험도가 매우 증가한다. 특히 지속적인 귀밑샘 비대, 자색반, 백혈구 감소, 한랭글로불린혈증, C4 감소, 그리고 침샘조직소견에서 ectopic germinal center가 있는 경우 그 위험도가 증가한다.

### 진단

지난 40여 년간 10개 이상의 쇼그렌증후군 분류기준이 제시되었다. 그중에서 2002년에 제시된 미국-유럽 공동 제안이 가장 널리 사용되고 있다(Table 1) [2]. 현재 국내에서 쇼그렌증후군으로 확진이 되면 희귀난치성 질환으로 등록이 가능한데 그 기준도 2002년 미국-유럽 공동 제안 기준을 따르고 있다. 이 기준은 주관적인 건조 증상에 많이 의존하고, Schirmer 검사, Rose Bengal 검사와 같이 민감도, 특이도가 다른 검사를 포함시키는 등의 문제점이 있다.

이에 2012년 미국류마티스학회에서는 환자의 주관적인 건조 증상을 배제하고 자가항체, ocular stain score, 침샘 조직검사 3가지 객관적인 항목 중 2가지 이상을 만족할 때 진단할 수 있도록 새로운 분류기준을 제시하였다(Table 2) [3]. Ocular stain score는 lissamine green으로 결막을 염색하고 fluorescein으로 각막을 염색하여 손상 정도를 평가하는 것인데 검사 자체가 번거롭고 시간이 많이 소모되어서 실제로 국내에서는 3차 병원을 포함한 안과의 일반적인 진료 행위에 포함되어 있지 않은 경우가 많다.

구강 건조, 안구 건조를 주증상으로 외래를 방문하는 환자들 중 쇼그렌증후군은 일부이고 다른 원인에 의한 경우인 경우가 많다. 특히 수면제 등의 정신건강의학과 약물을 복용할 경우 항콜린 작용이 있어서 구강 건조, 안구 건조를 호소할 수 있으므로 반드시 약물 복용력을 확인해야 한다. 그리고 실제로 임상에서는 극심한 안구 건조, 구강 건조를 호소하나 쇼그렌증후군의 분류기준을 완전히 충족시키지는 못하는 환자들도 존재한다. 예를 들어 자가항체는 음성이고 침샘 조직검사서 focus score가 1점은 되지 않지만 염증세포 침윤이 있

**Table 1. Revised international classification criteria for Sjögren's syndrome proposed by the American-European Consensus Group in 2000 [2]**

---

Ocular symptoms: a positive response to at least one of the following questions:

- Have you had daily, persistent, troublesome dry eyes for more than 3 mon?
- Do you have a recurrent sensation of sand or gravel in the eyes?
- Do you use tear substitutes more than 3 times a day?

Oral symptoms: a positive response to at least one of the following questions:

- Have you had a daily feeling of dry mouth for more than 3 mon?
- Have you had recurrently or persistently swollen salivary glands as an adult?
- Do you frequently drink liquids to aid in swallowing dry food?

Ocular signs: objective evidence of ocular involvement defined as a positive result for at least one of the following two tests:

- Schirmer's I test, performed without anesthesia ( $\leq 5$  mm in 5 min)
- Rose bengal score or other ocular dye score ( $\geq 4$  according to van Bijsterveld's scoring system)

Histopathology: in minor salivary glands (obtained through normal-appearing mucosa) focal lymphocytic sialoadenitis, evaluated by an expert histopathologist, with a focus score  $\geq 1$ , defined as a number of lymphocytic foci (which are adjacent to normal-appearing mucous acini and contain more than 50 lymphocytes) per  $4 \text{ mm}^2$  of glandular tissue

Salivary gland involvement: objective evidence of salivary gland involvement defined by a positive result for at least one of the following diagnostic tests:

- Unstimulated whole salivary flow ( $\leq 1.5$  mL in 15 min)
- Parotid sialography showing the presence of diffuse sialectasias (punctate, cavitory, or destructive pattern), without evidence of obstruction in the major ducts
- Salivary scintigraphy showing delayed uptake, reduced concentration, and/or delayed excretion of tracer

Autoantibodies: presence in the serum of the following autoantibodies:

- Antibodies to Ro (SSA) or La (SSB) antigens, or both

---

Exclusion criteria: Past head and neck radiation treatment, hepatitis C infection, acquired immunodeficiency disease (AIDS), preexisting lymphoma, sarcoidosis, graft versus host disease, and use of anticholinergic drugs (since a time shorter than 4-fold the half life of the drug); definition of primary SS: The presence of any 4 of the 6 items is indicative of primary SS, as long as either item IV (histopathology) or VI (serology) is positive, the presence of any 3 of the 4 objective criteria items (that is, items III, IV, V, VI); definition of secondary SS: In patients with a potentially associated disease (for instance, another well-defined connective tissue disease), the presence of item I or item II plus any 2 from among items III, IV, and V.

**Table 2. American College of Rheumatology classification criteria 2012 [3]**

---

Case definition requires at least 2 out of the following 3:

- Positive serum anti-SSA and/or anti-SSB or (positive rheumatoid factor and ANA  $\geq 1:320$ )
- Ocular staining score  $\geq 3$
- Presence of focal lymphocytic sialadenitis with focus score  $\geq 1$  focus/ $4 \text{ mm}^2$  in labial salivary gland biopsies

---

Exclusion criteria: Past head and neck radiation treatment, hepatitis C infection, acquired immunodeficiency disease (AIDS), preexisting lymphoma, sarcoidosis, graft versus host disease, use of anticholinergic drugs (since a time shorter than 4-fold the half-life of the drug), and IgG4 related disease.

고 안구 건조, 구강 건조 증상이 있고 침, 눈물의 분비는 감소한 경우가 이에 해당한다.

#### 치료

현재까지 불행히도 질병의 자연 경과를 호전시키는 약제는 없다. 쇼그렌증후군의 자가항체를 생성하는 B림프구를 표

적으로 하는 rituximab, belimumab에 대한 임상시험이 유럽을 중심으로 시도되었으나 아직까지 결과는 만족스럽지 않다[4,5]. 따라서 치료의 목표는 환자의 증상 조절에 있다. 현재 국내에서 쇼그렌증후군 환자의 건조증 치료에 적응증이 있고 보습효과가 되는 약제는 pilocarpine이 유일하다. Pilocarpine의 허가 용법은 5 mg의 용량을 하루에 4회 경구 투여하는 것이

지만[6] 처음부터 이 용량으로 투여하게 되면 땀이 많이 나거나 심계항진, 구역 등의 부작용을 호소하는 경우를 종종 경험하게 된다. 처음 pilocarpine을 투여할 때는 소량씩, 저자의 경우에는 2.5 mg을 1일 2-3회 투여해 보고 부작용이 없으면 증량한다. 50% 이상의 환자에서 구강 건조, 안구 건조 증상의 호전이 있다. 안구 건조의 경우 그 치료 방법이 인공 눈물 이외에 다양한 방법이 있으므로 가능하면 안과 전문의(특히 전 안부)의 진료를 받도록 환자를 의뢰하는 것이 좋다.

쇼그렌증후군 환자는 약물 치료 이외의 생활 습관 개선이 매우 중요하다. 물을 소량으로 자주 섭취하도록 해야 한다. 침의 양이 부족하여 충치 및 치주 질환이 증가하므로 구강 위생을 철저히 하도록 하고 카페인 많이 포함된 커피, 홍차, 녹차, 탄산음료는 구강에 자극이 되고 이노 작용을 촉진하여 구강 건조증을 악화시키므로 가능한 제한하도록 한다. 실내에서 가습기를 사용하도록 권고한다.

## 결 론

안구건조, 구강건조를 호소하는 환자를 진료할 때 흔하지는 않지만 쇼그렌증후군의 가능성을 염두에 두어야 한다. 특히 일차성 쇼그렌증후군 환자의 약 절반가량은 관절통, 레이노현상 등의 다양한 썬외증상이 나타날 수 있음을 인식해야 한다.

**중심 단어:** 쇼그렌증후군; 자가면역질환; 썬외증상; 림프종; 필로칼핀

## REFERENCES

1. Seror R, Ravaud P, Mariette X, et al. EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2011;70:968-972.
2. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-558.
3. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjogren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:475-487.
4. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, et al. Treatment of primary Sjogren syndrome with rituximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014;160:233-242.
5. Mariette X, Seror R, Quartuccio L, et al. Efficacy and safety of belimumab in primary Sjogren's syndrome: results of the BELISS open-label phase II study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:526-531.
6. Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjogren syndrome: a randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial. P92-01 Study Group. *Arch Intern Med* 1999;159:174-181.