

쉐그렌증후군의 임상 증례

경북대학교 치과대학 구강내과학 교실*, 구강병리학 교실**

최재갑*·윤상철*·박희경**

목 차

- I. 서 론
- II. 증 례
- III. 고 찰
- IV. 요 약
- 참고문헌
- 영문초록
- 사진부도

I. 서 론

쉐그렌증후군은 외분비선이 림프구의 침윤에 의해서 파괴되고 누액과 타액의 분비가 현저히 감소되거나 중단됨으로써 건성 각결막염과 심한 구강건조증을 나타내는 만성 염증성 자가면역성 질환이며¹⁾, 자가면역성 질환중에는 류마치스양 관절염에 이은 두번째의 높은 발생빈도를 나타낸다²⁾. 이 질병에 관한 최초의 언급은 이미 1892년 누선과 이하선, 그리고 악하선의 양측성 무통성 종창을 나타내는 환자 한 명의 증례를 보고한 Johann Mikulicz에 의해서 이루어진 바가 있으나³⁾, 이 질병에 관한 본격적이고 체계적인 연구는 1933년 스웨덴의 안과의사인 Henrik Sjögren이 건성각결막염과 구강건조증, 그리고 류마치스양 관절염을 동시에 나타내는 19명의 여자 환자에 관해서 자세히 보고한 이래로 시작되었다고 할 수 있다⁴⁾. 특히 그는 각막의 검사를 위해 Rose bengal 염색법을 사용하였으며 '건성각결

막염'이라는 용어를 처음으로 소개하였다.

1954년 Morgan⁵⁾은 병리조직시편을 검사한 결과 Mikulicz병과 쉐그렌증후군은 동일한 질병임을 증명하였으며, 과거에 Mikulicz병이라고 불리우던 타액선과 누선의 만성 종창은 복잡한 증상을 나타내는 쉐그렌증후군의 한 가지 변형이라고 하였다. 1964년 무렵에는 쉐그렌증후군이 두 가지 형태로 인식되기 시작하였는데, 즉 외분비선만을 침범하는 원발성 쉐그렌증후군과 외분비선의 침범과 더불어 결체조직질환을 동반하는 이차성 쉐그렌증후군으로 구분되었다²⁾. 이차성 쉐그렌증후군에서 동반되는 결체조직질환으로는 류마치스양 관절염을 비롯하여 전신성 홍반성 낭창, 진행성 전신성 경화증, 다발성 근염 등이 있다. 그밖에도 일부의 환자에서는 전신적인 림프조직증식, 가성림프종 혹은 림프양 악성질환 등을 나타내기도 한다.

이와같이 쉐그렌증후군은 그 임상적 양상이 매우 복잡하게 나타나기 때문에 정확한 진단에 있어서 어려움이 많으며, 학자들마다 서로 다른 진단기준이 적용되기도 하였다^{6, 8)}. 1986년 덴마크의 코펜하겐에서 개최된 '쉐그렌증후군에 관한 제1차 국제세미나'에서는 종래에 사용되어 오던 여러가지 진단기준을 정리하고 최신의 연구성과를 참조하여 쉐그렌증후군에 관한 새로운 진단 및 분류 기준을 제안하였다 (Table 1)⁹⁾. 이 기준에 의하면 1) 객관적으로 증명되는 건성 각결막염; 2) 객관적으로 증명되는 구강건조증; 3) 소타액선생검에서 림프구의 광범위한 침윤의 확

인; 4) 전신적인 자가면역반응의 증거 등의 4가지 소견이 모두 나타나고 기존의 림프종, Graft-versus-host disease, 후천성 면역결핍증, Sarcoidosis 등과 같은 배제요인이 없을 때 '명백한 쉐그렌증후군'으로 진단할 수 있으며, 위의 4가지 소견중에 3가지만 나타나고 배제요인이 없는 경우를 '가능한 쉐그렌증후군'으로 진단할 수 있다고 하였다.

저자들은 경북대학교병원 구강내과에 구강건조증을 주소로 내원한 65세의 여자 환자에 대해서 임상적 진찰, 소타액선생검, 면역혈청학적 검사, 일반혈액검사, 타액선선평도촬영 등을 시행한 결과 상기의 진단기준에 합치될 수 있는 소견을 얻었으며 '명백한 쉐그렌증후군'의 진단범주에 포함시킬 수 있었다. 이와 같은 여러가지 방법에 의해서 쉐그렌증후군을 진단한 예가 국내에서는 비교적 흔하지 않았기 때문에 이 환자에 대한 임상증례를 쉐그렌증후군에 관한 문헌고찰과 함께 보고하고자 하는 바이다.

II. 증 례

1. 환자:
이 OO, 여자, 65세, 무직
2. 주소:
3년 동안 지속된 구강건조증
3. 현증:
3년전 부터 구강건조증을 느끼기 시작하였으며 식사시에는 항상 밥을 물에 말아먹어야 하였다. 혀바늘이 자주 돌아나고 구각염이 잘 발생하였다. 내원하기 2개월전 부터 양측 이하선의 종창이 나타났으며 얼마전 부터는 눈의 가려움증이 나타나기 시작하였다.
4. 과거력:
약 10년전 부터 양쪽 고관절과 양쪽 슬관절 부위에 통증이 있었으며 이를 치료하기 위하여 한

Table 1. Proposed Criteria for Diagnosis of Sjögren's Syndrome

<p>Criteria for inclusion</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Keratoconjunctivitis sicca <ol style="list-style-type: none"> a. Decreased tear flow rate, using Schirmer's test (<9mm of wetting in 5 minutes), and b. Increased staining with rose bengal or fluorescein dye 2. Xerostomia <ol style="list-style-type: none"> a. Symptomatic xerostomia, and b. Decreased basal and stimulated salivary flow rate 3. Extensive lymphocytic infiltrate on minor salivary gland biopsy (focus score of at least 2/4 mm², using the Greenspan scale) obtained through normal buccal mucosa 4. Laboratory evidence of a systemic autoimmune disease <ol style="list-style-type: none"> a. Positive rheumatoid factor (titer ≥ 1:160), or b. Positive antinuclear antibody (titer ≥ 1:160), or c. Positive SS-A or SS-B antibody <p>Exclusions</p> <ul style="list-style-type: none"> Preexisting lymphoma Graft-versus-host disease Acquired immunodeficiency disease Sarcoidosis

약을 복용한 적이 있다. 왼쪽 고관절에는 금침을 삽입하기도 하였다.

5. 개인력:

음주 및 흡연은 하지 않으며 그밖의 특이사항은 없다.

6. 구강내 소견:

구강점막과 혀는 위축되어 있으며 표면에서 타액의 흐름을 볼 수 없었다. 양측의 이하선 부위를 여러 차례 자극을 하여도 이하선관의 개구부에서 타액의 누출을 전혀 관찰 할 수 없었다.

7. 구강외 소견:

양측의 이하선 부위에 종창이 있으나 촉진시 압통을 나타내지는 않았다 (Fig. 1). 입의 좌우측에 구각염의 소견이 있었다.

8. 임상혈액검사 소견:

WBC	6.02 x 10 ³ /μL
RBC	3.70 x 10 ⁶ /μL
HGB	11.4 g/dL
HCT	34.8 %
PLT	226 x 10 ³ /μL
ESR	45

9. 임상면역검사 소견:

ANA (+)
anti-SS-A (+)
anti-SS-B (+)
RA factor; 0.24 IU/mL

10. 안과적 검사 소견(Schirmer's test):

우측; 0 mm
좌측; 4 mm

11. 타액선섭광도촬영 소견:

Technetium pertechnetate (99^mTcO₄)를 이용하여 타액선의 섭광도촬영을 실시한 결과 양측 이하선과 악하선에서 동위원소의 관류와 흡수가 현저히 감소되어 있었으며 전신성 타액선염의

소견을 보여주었다.

12. 병리조직학적검사 소견:

하순부의 생검을 통해서 채취한 소타액선의 병리조직학적 소견은 초점성 림프구성 타액선염을 시사하였다. 소타액선의 엽상 구조는 잘 보존되어 있었고 정상적으로 보이는 선방 주위로 심한 림프구의 국소적 침윤이 관찰되었다. 도관은 조금 확장되었으며, 상피근상피도는 관찰되지 않았다. focus score는 3 foci/4mm²이었다. 그 외 간질의 섬유화나 선방위축은 관찰되지 않았다 (Fig. 2, 3).

13. 진단:

이상의 진찰 및 검사 결과를 종합하면 이 환자의 소견은 '쉐그렌증후군에 관한 제 1 차 국제심포지움'에서 제시한 쉐그렌증후군의 진단기준에 의하여 '명백한 쉐그렌증후군'으로 진단할 수 있었다.

14. 치료 및 경과:

구강건조증의 완화를 위해서 증류수로 구강을 자주 양치하도록 하였으며 타액의 분비를 촉진시키기 위하여 무설탕껌을 씹고 레몬을 섭취하도록 하였다. 안구건조증을 경감시키기 위해서 안과용 외용약(Povidone)을 하루 3-4회 점안하도록 하였다. 이하선의 부종을 치료하기 위해서 부신피질호르몬제제를 사용하였는데 약제 투여 후 부종의 상당한 감소가 나타났다.

III. 고 찰

쉐그렌증후군은 일반적으로 노인에게서 많이 발생하며 진단시의 평균연령은 50세이다. 또한 환자의 90% 이상은 여자라는 점이 진단에 있어서 중요한 참고가 된다¹⁰⁾. 쉐그렌증후군의 초기 증상은 이차성인 경우와 원발성인 경우에 있어서 약간의 차이가 있는데, 즉 이차성의 쉐그렌증후군은 주로 만성 류마치스양 관절염을 가진 환자에게서 잠행성으로 진행되어 구강과 눈의 건조감을 서서히 점진적으로 나타내는데 비해, 원

발성 슈그렌증후군의 경우에는 건강한 사람에게서 구강과 눈의 심한 건조감을 비교적 빠르게 나타내면서 종종 발작성의 이하선염을 동반한다. 상기 증례의 경우에는 약 10여년전부터 류마치스양 관절염의 증상이 있었으며 최근 약 3년전부터 구강의 건조감이 서서히 나타나는 것으로 보아 이차성 슈그렌증후군의 가능성이 더 크다고 볼 수 있다.

건성 각결막염은 류마치스양 관절염을 가진 환자의 10-15%에서 발생하며, 이것의 가장 흔한 증상은 눈에 모래가 들어간 듯한 이물감을 호소하는 것이다¹¹⁾. 그밖에 눈의 작열감, 가려움, 발적, 광과민성 등의 증상을 나타내기도 한다. 누액분비량의 측정은 Schirmer's test로 할 수 있는데, 5분 동안 여과지를 통해서 흐르는 누액의 거리가 40세 이하의 사람에서는 15mm가 정상치이며 40세 이상의 사람에서는 10-15mm가 정상치이다¹²⁾. 9mm 이하인 경우를 누액분비의 감소로 판정한다⁹⁾. 상기 환자에서는 Schirmer's test 결과 좌측 눈에서는 약 4mm정도로 측정되었지만 우측 눈에서는 누액의 흐름을 거의 확인 할 수 없었기 때문에 누액분비의 심한 감소가 있음을 알 수 있었다. Fluorescein 이나 Rose Bengal 용액을 이용한 각막의 염색은 각막상피면의 손상 여부를 확인할 수 있게 해주며 건성 각결막염의 진단에 있어서 Schirmer's test보다 좀 더 신뢰할 수 있는 방법이라고 할 수 있다.

타액분비의 감소는 환자로서하여금 저작, 연하, 발음에 있어서 매우 큰 고통을 느끼게 할 뿐 아니라 혀, 협점막, 그리고 입술 부위의 균열과 궤양, 광범성 치아우식증, 구강칸디다증 등을 유발할 수 있기 때문에 슈그렌증후군 환자의 관리에 있어서 가장 관심을 기울여야만 하는 증상중의 하나이다^{13,14)}. 타액분비량의 평가는 구강내에 잔존하는 타액의 양을 육안적으로 관찰하거나 일정 시간 동안 파라핀을 씹게하면서 흘러내리는 타액을 계량컵에 모아서 그 양을 측정하는 방법이 이용될 수 있으나 이러한 방법은 비교적 오차가 크다고 할 수 있으며, Stensen씨 관의 개구부에 흡인컵을 붙여서 이하선 타액의 흐름을 정량적으로 측정하는 것이 좀 더 정확한 평가방법이라

고 할 수 있다. 일반적으로 3분 동안 1.5mL 이상의 타액이 흘러나오면 정상적인 것으로 볼 수 있다⁹⁾. 상기 환자의 경우에는 구강내에서 잔존 타액을 거의 확인할 수 없었으며 이하선 부위를 자극하거나 신맛을 느끼게 한 경우에도 Stensen씨 관의 개구부에서 타액의 유출이 거의 일어나지 않았다.

그밖에 타액선조영촬영술¹⁵⁾이나 Technetium pertechnetate(^{99m}TcO₄)를 이용한 타액선의 섬광도촬영술¹⁵⁻¹⁷⁾ 등이 타액선의 기능을 평가하는데 이용될 수 있다. 타액선섬광도촬영에서 슈그렌증후군이 있는 경우에는 ^{99m}TcO₄의 총흡수량이 감소되고 흡수속도가 떨어지며 타액내로의 배출 속도도 느리게 나타난다. Arrago등¹⁶⁾은 타액선섬광도촬영이, 비록 특이성이 높은 것은 아니지만, 슈그렌증후군으로 의심되는 환자에 대하여 타액선에 대한 미세한 손상을 찾아내는데 있어서 임상적 자료나 조직학적 자료에 비해 대단히 민감한 방법이라고 하였다.

소타액선의 생검은 타액선의 파괴적인 림프구 침윤을 조직학적으로 확인할 수 있도록 해주는 것으로서 슈그렌증후군의 진단에 있어서 가장 정확도가 높은 방법이다¹⁸⁻²⁰⁾. 생검 부위의 선정과 생검 시편의 크기가 중요한데, 외상이나 점막염이 없는 하순에서 최소한 4개의 타액선 소엽을 떼어내어야만 정확한 조직학적 판정을 내릴 수 있다. 슈그렌증후군의 환자에서 나타나는 타액선의 특징적인 조직학적 소견은 다발성의 군집으로 나타나는 림프구의 심한 침윤이다. 50개 이상의 림프구가 모인 것을 focus라고 부르고 4mm²의 선조직당 최소한 2개 이상의 focus가 나타날 때 슈그렌증후군으로 판정할 수 있다⁹⁾.

끝으로 슈그렌증후군의 진단에 있어서 자가항체의 검출을 통한 자가면역반응의 유무를 확인할 필요가 있다. 슈그렌증후군이 있는 경우에, RA factor는 75-90%에서 발견되고 항핵항체(ANA)는 50-80%에서 양성으로 나타난다. 핵단백 SS-B (혹은 La)에 대한 자가항체는 원발성 슈그렌증후군 환자의 60%에서 나타나고, 핵단백 SS-A (혹은 Ro)에 대한 자가항체는 슈그렌증후군에 대한 특이성이 다소 떨어진다¹¹⁾.

그밖에 쉐그렌증후군에 대한 혈액학적 소견으로는 빈혈 (25%), 백혈구감소증 (30%) 등이 있으며, 특히 90% 이상의 환자에서 적혈구침강율이 증가하는 것은 진단학적으로 주목할만한 소견이라고 할 수 있다.

쉐그렌증후군의 치료는 주로 대증적인 방법이 이용되고 있으며 만성 안구건조증과 구강건조증에 의한 국소적인 손상과 고통을 줄여주는데 초점이 맞추어지고 있다. 이를 위해서 타액분비촉진제²¹⁾나 인공누액, 혹은 인공타액^{22, 23)} 등이 사용되고 있다. 노인들이 흔히 사용하고 있는 이노제나 항고혈압제는 누액과 타액의 분비를 더욱 감소시킬 수 있기 때문에 주의를 요한다. 구강건조증이 있는 경우에는 광범성 치아우식증이 발생할 우려가 있기 때문에 확실한 치태조절과 불소의 국소도포를 정기적으로 시행할 필요가 있다. 심한 기능장애나 생명에 위협적인 합병증이 발생하였을 경우에는 부신피질호르몬요법이나 면역억제요법이 사용될 수 있다.

IV. 요약

저자들은 경북대학교병원 구강내과에 구강건조증을 주소로 내원한 65세의 여자 환자에 대해서 임상적 진찰, 소타액선생검, 면역혈청학적 검사, 일반혈액검사, 타액선섬광도촬영술 등을 시행한 결과, 건성 각결막염, 구강건조증, 소타액선의 림프구침윤, 자가항체의 검출 등의 소견을 얻었으며 이는 '쉐그렌증후군에 관한 제1차 국제세미나'에서 제시한 '명백한 쉐그렌증후군'의 진단기준에 합치될 수 있는 소견이었다.

쉐그렌증후군의 가장 흔한 초기증상이 점진적으로 발생하는 눈과 구강의 건조감이기 때문에 치과의사들은 이 질병의 진단에 있어서 매우 중요한 위치에 있다고 할 수 있으며, 그뿐 아니라 쉐그렌증후군에 의해서 나타나는 여러가지 구강합병증의 예방과 관리에 대해서도 관심을 기울이고 적절한 대책을 준비하여야 할 것으로 사료된다.

참고 문헌

1. Moutsopoulos, H. M.: Sjögren's syndrome (sicca syndrome): current issues, *Ann. Intern. Med.*, 92: 212-226, 1980.
2. Bloch, K. J., Buchanan, W. W., Wohl, M. J., and Bunim, J. J.: Sjögren's syndrome, a clinical, pathologic, and serological study of sixty-two cases, *Medicine (Baltimore)*, 44:187-231, 1965.
3. Mikulicz, J. H.: Über eine eigenartige symmetrische Erkrankung der Tranenund Mundspeicheldrüsen, *Beitr. Chir. Fortschr.*, 610-630, 1892. (Cited from reference 9).
4. Sjögren, H.: Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca (Keratitis filiformis bei hypofunktion der Tranendrüsen), *Acta Ophthal.*, 11:1, 1933. (Cited from reference 10).
5. Morgan, W.S.: The probable systemic nature of Mikulicz's disease and its relation to Sjögren's syndrome, *N. Engl. J. Med.*, 251:5-10, 1954.
6. Manthorpe, R., Oxholm, P., Prause, J. U., and Schiødt, M.: The Copenhagen criteria for Sjögren's syndrome, *Scand. J. Rheumatol. Suppl.*, 61:19-21, 1986.
7. Skopouli, F. N., Drosos, A.A., Papaioannou, T., and Moutsopoulos, H. M.: Preliminary diagnostic criteria for Sjögren's syndrome, *Scand. J. Rheumatol. Suppl.*, 61:22-25, 1986.
8. Homma, M., Tojo, T., Akizuki, M., and Yagamata, H.: Criteria for Sjögren's syndrome in Japan, *Scand. J. Rheumatol. Suppl.*, 61:26-27, 1986.
9. Robinson, C. A., Curd, J. G., Kozin, F., and Howell, F. V.: Sjögren's syndrome proposed criteria for classification, *Arthritis Rheum.* 29(5):577-585, 1986.
10. Talal, N.: Sjögren's syndrome: Historical overview and clinical spectrum of disease, *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 18:507-515, 1992.
11. Talal, N.: Overview of Sjögren's syndrome, *J. Dent. Res.*, 66(Spec. Iss.):672-674, 1987.
12. Langlais, K. P., Bricker, S. L., Cottone, J. A., and Baker, B. R.: Oral diagnosis, oral medicine, and treatment planning, p.42, W. B. Saunders Co., 1984, Philadelphia.
13. Sreebny, L. M. and Valadini, A.: Xerostomia a neglected symptom, *Arch. Intern. Med.*, 147:1333-1337, 1987.

-
14. Atkinson, J. C. and Fox, P.C.: Sjögren's syndrome: oral and dental considerations, *J. Am. Dent. Assoc.*, 124:74-86, 1993.
 15. Wang, S. L., Zou, Z. J., Yu, S. F., and Zhu, J.R.: Recurrent swelling of parotid glands and Sjögren's syndrome, *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 22:362-365, 1993.
 16. Arrago, J. P., Rain, J. D., Brocheriou, C., and Rocher, F.: Scintigraphy of the salivary glands in Sjögren's syndrome, *J. Clin. Pathol.*, 40:1463-1467, 1987.
 17. Kohn, W. G., Ship, J. A., Atkinson, J. C., Patton, L. L., and Fox, P. C.: Salivary gland ^{99m}Tc-scintigraphy: a grading scale and correlation with major salivary gland flow rates, *J. Oral Pathol. Med.*, 21:70-74, 1992.
 18. Vitali, C. et al.: Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European community, *Arthritis Rheum.*, 36:340-347, 1993.
 19. Daniels, T. E.: Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome, *Arthritis Rheum.*, 27:147-156, 1984.
 20. Wise, C. M., Agudelo, C. A., Semble, E. L., Stump, T. E., and Woodruff, R. D.: Comparison of parotid and minor salivary gland biopsy specimens in the diagnosis of Sjögren's syndrome, *Arthritis Rheum.*, 31:662-666, 1988.
 21. Rhodus, N. L. and Schuh, M. J.: Effect of pilocarpine on salivary flow in patients with Sjögren's syndrome, *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 72:545-549, 1991.
 22. Johannes 's-Gravenmade, E. and Vissink, A.: Mucin-containing lozenges in the treatment of intraoral problems associated with Sjögren's syndrome, a double-blind crossover study in 42 patients, *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 75:466-471, 1993.
 23. Levine, M. J., Aguirre, A., Hatton, M. N., and Tabak, L. A.: Artificial salivas: present and future, *J. Dent. Res.*, 66(Spec. Iss.):693-698, 1987.

ABSTRACT

A Case Report of Sjögren's Syndrome

J.K. Choi, D.D.S., M.S.D., Ph.D.^{*}, S.C. Yoon, D.D.S., M.S.D.^{*}, H.K. Park, D.D.S., M.S.D., Ph.D.^{**}

Department of Oral Medicine^{}, Department of Oral Pathology^{**}, School of Dentistry, Kyungpook National University.*

We diagnosed a patient with chronic dry mouth for 3 years as 'definite Sjögren's syndrome' by the criteria for diagnosis of Sjögren's syndrome proposed by the 1st international seminar on Sjögren's syndrome. The clinical, immunologic, hematologic, scintigraphic, and histopathologic examinations were performed. The patient showed severe xerostomia, keratoconjunctivitis sicca, severe infiltration of lymphocytes in minor salivary glands, and evidences of autoantibodies. Preexisting lymphoma, graft-versus-host disease, acquired immunodeficiency disease, and sarcoidosis were excluded by the patient's history and clinical findings.

LEGENDS FOR FIGURES



Fig. 1. The patient showed non-tender bilateral parotid swellings.

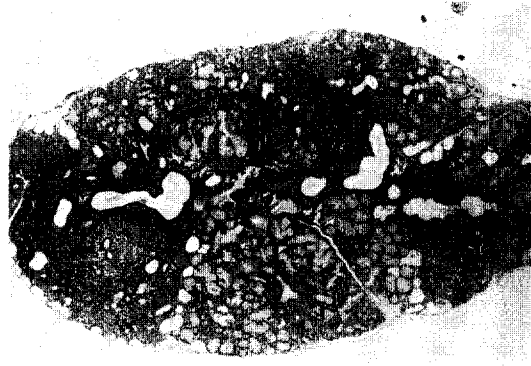


Fig. 2. Focal lymphocytic sialadenitis in labial salivary glands (LSG) biopsy from a 65-year-old patient with Sjögren's syndrome. Note the presence of lymphocytic infiltrates (arrows) adjacent to the normal-appearing acini. However, the epimyoeplithelial islands are not evident. LSG focus score is 3 foci/4 mm² (x 40).

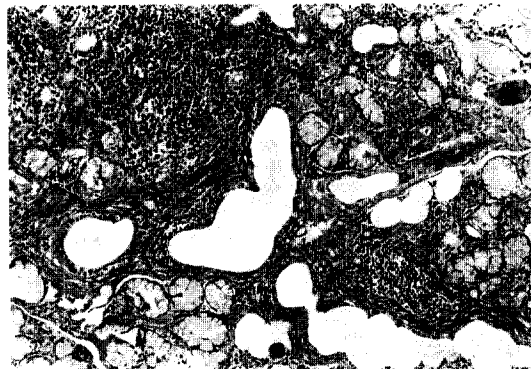


Fig. 3. Note slight dilation of duct and larger foci of lymphocytic infiltrates (x 100).