

## 쇼그렌 증후군의 최신 치료동향

김진석

제주대학교 의학전문대학원 내과학교실

## Abstract

## Novel therapeutic agents for Sjögren's syndrome

Jinseok Kim

Departments of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

Sjögren's syndrome (SS) is a chronic autoimmune disorder of the exocrine gland that predominantly affects salivary and lacrimal glands. The principal target is the tubular epithelium of salivary and lacrimal glands, leading to the characteristic symptoms of dry eyes and mouth. The decreased functional capacity of the lacrimal and salivary glands which is the result of the inflammatory process and lymphocytic infiltration observed in SS. SS is one of the three most common autoimmune disorders, but there are currently no effective systemic therapies. Recent studies have broadened our understanding of the etiopathogenesis and immunopathology of primary SS. Systemic therapy includes treatment of the underlying systemic disorder with steroidal and non-steroidal agents, disease modifying drugs, and cytotoxic therapy to address the extra glandular manifestations. In spite of intensive research in other systemic treatments including biologic therapies, there is limited evidence to support their use in routine clinical practice. This article reviews existing data on the use of local and systemic treatments for glandular and extraglandular manifestations of primary SS. (J Med Life Sci 2009;6:87-91)

**Key Words :** Sjögren's syndrome, Tumor necrosis factor- $\alpha$ , Rituximab

## 서론

쇼그렌 증후군은 외분비선에 염증을 특징으로 하는 자가면역 질환으로, 침샘이나 눈물샘의 관상피(tubular epithelium)를 침범하여 전형적 증상인 구강 및 안구건조를 일으킨다<sup>1)</sup>. 외분비병증은 피부, 호흡기, 비노생식기를 포함한 광범위한 분비선침범을 일으킬 수 있다. 환자의 1/3에서 면역복합체와 혈관염으로 인해 선외증상(extraglandular manifestation)을 일으켜 관절염, 간질성 폐질환, 신장질환, 신경계침범 등 전신증상이 발생한다. 이처럼 쇼그렌 증후군의 임상증상은 매우 다양하지만 아직까지 신뢰할 만한 치료가 없고, 환자 개개인의 증상에 따라 보존적 치료를 시행하고 있다. 그러므로 본 저자는 쇼그렌 증후군의 증상에 따른 치료 및 최근 시도되고 있는 치료에 대해 기술하고자 한다.

## 병인

대부분 자가면역질환처럼 병인에 대해 잘 알 수 없지만, 쇼그

렌 증후군의 유전적 소인이 있는 사람이 감염과 같은 환경적인 요인에 의해 촉발될 것으로 생각하고 있다<sup>2)</sup>. 쇼그렌 증후군 가계와 쌍생아에 대한 연구에서 쇼그렌 증후군의 유전적 소인을 볼 수 있었고, 최근 minor HLA의 변이인 HA-1이 쇼그렌 증후군의 위험을 감소한다는 결과가 있었다<sup>3)</sup>. 하지만 Fas, FasL, TNF- $\alpha$ , IL-1 수용체 길항제 등의 유전자다형태(genetic polymorphism)에 대한 연구에서는 연관성을 찾을 수 없었다. 쇼그렌 증후군의 병인에 주목받고 있는 감염은 EBV, HTLV-1과 C형 간염 바이러스이고, 최근 그리스에서 시행된 대규모 연구에서는 coxsackievirus가 중요한 병인으로 지목되었다<sup>4)</sup>. 환자의 대부분이 여성인 점을 고려한 성호르몬의 연관성 역시 중요하게 고려된다. 여기에서 estrogen보다 androgen의 역할이 강조되는 데, androgenic hormone은 자가면역질환으로부터 보호 역할을 하고 이 호르몬 결핍된 여성이 병에 민감하다는 것이다. B세포의 활성 증가가 병인에 중요한 요인으로 잘 알려진 사실로 Id3<sup>-/-</sup> mice에서 보듯 B세포의 고갈은 쇼그렌 증후군과 관련된 증상호전을 기대할 수 있다.

## 진단 및 감별진단

쇼그렌 증후군의 진단은 구강과 안구증상에 대한 몇 가지 질문과 눈물과 침샘의 기능 저하에 대한 검사상의 증거와 같은 외분비병증과 침샘조직검사 상 의미 있는 염증세포침윤 그리고

Address for correspondence : Jinseok Kim  
Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, 66 Jejudaehakno, 690-756, Jeju, Korea  
E-mail : slera@jejunu.ac.kr

Ro, La에 대한 항체의 존재로 결정한다. 현재 사용하고 있는 진단기준은 20년 이상 아주 유용하게 사용하고 있는 몇 안 되는 분류기준에 속한다. 2002년 American/European Consensus criteria가 새로 소개 되었는데(Table 1), 여기서는 진단을 위해선 침샘조직검사 또는 Ro, La에 대한 항체의 존재가 반드시 있어야 하고 나머지 기준에서 3개 이상 만족해야 한다고 하였다. 또한 과거력 상 두경부 방사선치료, C 형간염, AIDS, 임파선 종양, 유분전증(sarcoidosis), GVHD, 항콜린약제 사용 등을 배제해야 한다고 하였다. 그러나 Prince 등<sup>6)</sup>이 쇼그렌 증상을 가지는 220명의 환자를 대상으로 한 연구에 의하면 위 질환들은 1%정도로 매우 드물었고, 15%되는 환자에서 dry eyes and mouth symptoms (DEMS)으로 가장 감별되어야 할 군으로 지목되었다. DEMS는 쇼그렌 증후군과 증상이 매우 유사하여, 진단기준 증상에 대한 질문, 피로와 통증에서 높은 점수를 얻었고 ANA 양성, 갑상선기능이상을 보였다. 하지만 Ro, La에 대한 항체는 모두 음성이었다. 따라서 DEMS는 만성피로증후군, 섬유근통 또는 자가면역성 갑상선질환을 앓는 군으로 결론을 내리고, ANA positive chronic fatigue syndrome or fibromyalgia로 기술하였다. 또한 Prince 등<sup>6)</sup>은 Ro/La negative 쇼그렌 증후군도 DEMS에 속하며, DEMS는 가장 감별해야 할 질환으로 강조하였다.

**쇼그렌 증후군의 치료**

지난 수세기 동안 쇼그렌 증후군의 치료목적은 침샘과 눈물샘의 기능을 회복시키는 것이었다. 많은 연구에도 불구하고 아직까지 증상별 치료수준으로 만족할 만한 결과를 얻지 못하고 있다. 현재 시행되고 있는 치료는 구강 및 안구건조에 대한 일반적 치료(general measure), 대체요법(replacement), 자극요법(stimulation), 질병-변환 약물(disease-modifying drug)로 나눌

수 있다. 또한 외분비증상에 대한 치료와 선외증상에 대한 치료로 구분하기도 한다. Cholinergic muscarinic agonist인 pilocarpine과 cevimeline의 경구제제가 FDA에서 승인을 얻어 사용되고 있고 구강 및 안구건조 증상의 임상적 호전을 가져오고 있지만, 분비기능이 남아있는 경우에만 효과를 보인다. 생물학적 제제를 비롯한 질병-변환 약제는 여러 연구가 시행되고 있으나 괄목할 만한 성과를 얻은 약제는 아직 없는 듯 하다.

**구강 및 안구건조 치료**

구강건조 증상이 있는 환자는 항상 물을 가지고 다니면서 입이 마르지 않도록 하고, 구강청결을 유지하게 해야 한다. 이를 위해선 구강세척제(antibacterial mouthwashes), topical fluoride, xyritol, 인공침 등을 사용할 수 있다. 대부분 환자 자신이 구강건조에 대한 가장 좋은 대처방법을 스스로 터득하고 있으므로 구강건조에 따른 합병증이 생기지 않도록 교육하는 것이 중요하다. 인공침은 스프레이나 드롭(lozenge) 형태로 사용되며, 이중 Luborant는 중성 pH에 fluoride가 함유가 되어서 치아보호효과가 있어 가장 추천되는 제품이고, Moisturing gel은 한 연구에서 증상호전에 가장 좋았다고 한다. 하지만 위와 같은 제품들은 국내에서 구하기가 어렵고 환자들 또한 인공침을 이용하기 보다는 간단히 물을 마시거나 설탕이 함유되지 않은 자이리론 껌을 선호한다. 인공눈물은 완충제(buffer)와 염분(salt)의 차이에 따라 종류가 다양하며 개인마다 선호하는 제품이 다르다. 방부제(preservative)가 들어 있는 제품은 일반인들이 사용하는데 아무 문제가 없지만, 방부제에 민감한 사람들은 Liquifilm 같은 방부제가 없는 제품을 권장한다. 일반적인 인공누액에도 호전이 없는 환자들은 아세틸시스테인 같은 점액제거액(mucolytics)이 함유된 제품을 사용할 수 있고, 증상이 심한 환자들은 사이클로스포린,

Table 1. Proforma as an aid to the clinical diagnosis of Sjögren's syndrome (based on the American-European Consensus Group classification criteria, 2002)

I. Ocular symptoms (a positive response to any one of the following):	
1. Have you had daily, persistent, troublesome dry eyes for more than 3 months?	(Y/N)
2. Do you have a recurrent sensation of sand or gravel in the eyes?	(Y/N)
3. Do you use a tear substitute more than three times a day?	(Y/N)
II. Oral symptoms (a positive response to any one of the following):	
1. Have you had daily feeling of dry mouth for more than 3 months?	(Y/N)
2. Do you have a recurrent or persistently swollen salivary glands as an adult?	(Y/N)
3. Do you frequently drink liquids to aid in swallowing dry foods?	(Y/N)
III. Schirmer's I test	/
	R: mm
	L: mm
IV. Unstimulated whole salivary flow (5 min)	mL
V. Auto-antibodies to:	Ro (SS-A)
	La (SS-B)
VI. Lip biopsy	
Inclusion: four out of the six, including either V, VI or both	
Exclusion: any patient with past head and neck radiation treatment, hepatitis C infection, acquired immunodeficiency disease, pre-existing lymphoma, sarcoidosis, graft vs host disease, use of anticholinergic drugs.	

스테로이드, 오메가 3 필수 지방산등이 함유된 항염점액제 사용을 권장한다.

쇼그렌 증후군에서 침과 눈물의 분비 저하는 염증에 의한 기능 저하 때문이라고 알려져 있어 자극제(stimulant)를 사용하는 것은 효과를 볼 수 있다. Pilocarpine이 가장 널리 사용되며 5mg 하루 한번으로 시작해서 4회까지 증량을 한다<sup>7)</sup>. 대개 6주가 되면 증상호전을 보이며 6주가 지나도 증상호전이 없으면 사용을 중지한다. 부작용으로는 안면홍조, 발한, 설사, 빈뇨 등이 발생할 수 있다. 최근 muscarinic 수용체에 작용을 하는 cevimeline hydrochloride가 FDA 승인을 받아 사용되고 있다<sup>8)</sup>. 이 약제는 외분비선에 특이 많은 M1, M3 수용체에 작용을 하여 pilocarpine 보다 좀 더 선택적으로 작용하는 것으로 알려져 있다.

## Disease-modifying Agent

### 1. 스테로이드

스테로이드가 자가면역 및 류마티스 질환에 광범위하게 사용되고 있지만 쇼그렌 증후군의 외분비기능장애에 대한 효과는 거의 없는 것으로 알려져 있다. Fox 등<sup>9)</sup>은 24명의 일차성 쇼그렌 증후군 환자를 대상으로 double-blind placebo-controlled 연구를 시행을 하였는데, prednisolone 30 mg 이틀에 한번 준 군과 placebo를 준 군을 6개월간 치료 후 비교하였다. 스테로이드 군에서 구강건조 증상의 호전이 있었지만 침샘 기능검사는 양군에 차이가 없었고, 치료 6개월 후 다시 실시한 입술조직검사에서도 그룹간의 차이가 없었다. 하지만 Miyawaki 등<sup>10)</sup>의 연구에서는 prednisolone 15 mg으로 시작하여 5-7.5 mg을 유지한 경우 침샘분비능력이 치료 1개월부터 증가하여 3개월째 두 배로 증가하였으며, 이후 감소하기는 하였지만 기저치보다 의미 있게 증가하였다. 또한 IgG, IgA, IgM, anti-SSA/La, anti-SSB/Ro, IgM RF 모두 감소되는 소견을 보였다. 이 두 연구결과의 차이는 double-blind 와 open-label, 추적기간의 차이 그리고 침샘기능검사가 다르다는 점이 있어 결론을 내리기가 어렵지만, 전문가들은 저용량의 스테로이드가 분비선의 부종 등 염증을 감소시키고 증상호전을 시키는 것에 동의하면서도 병의 진행에는 영향을 미치지 못한다고 생각한다.

### 2. 항말라리아제(hydroxychlorquine, HCQ)

HCQ는 외분비기능호전에 대한 객관적인 증거가 없음에도 불구하고 현재 일차 쇼그렌 증후군에서 널리 사용되고 있다. Kruize 등<sup>11)</sup>의 연구에서 위약과 비교해서 증상호전과 눈물과 침샘 기능에서 의미 있는 차이를 보이지 않았지만 IgG, IgM의 의미 있는 감소를 보였고 ESR은 감소되는 경향을 보였다. Fox 등<sup>9)</sup>의 연구에서는 구강 및 안구건조증상, 피로 관절통의 호전을 보였고, rose bengal score와 눈꺼풀염(blepharitis)의 호전을 보였지만, Shirmer 검사에서는 차이가 없었다. 또한 IgG, RF 등의 감소 등 혈청학적 호전을 보였다. 이렇게 다른 결과를 보이는 것은 이중맹검법의 적용, 다른 진단기준 사용, 기능검사의 차이, 연구대상의 차이 등 여러 변수가 있었기 때문이라고 생각된다. 결

론적으로 HCQ는 피로, 관절증상의 호전을 보이거나 건조증상을 좋아지게 하지는 않는 것 같고, 좀더 대규모의 무작위 통제 연구(randomized controlled trial)가 필요하다고 사료된다.

### 3. 경구면역억제제(oral immunosuppressive agent)

Skopouli 등<sup>12)</sup>은 일차성 쇼그렌 증후군으로 진단된 18명의 환자에서 MTX 10-15 mg을 일주에 한번, 1년을 투여한 후 구강 및 안구건조의 호전과 이차성 부종의 감소, 마른 기침의 호전을 보였지만 기능검사의 호전을 관찰할 수는 없었다고 보고하였다. Azathioprine은 루푸스 유사증상과 침샘과 눈물샘에 임파구 침범을 보이는 NZB/NZW F1 hybrid mice에서 질병의 초기(14주)와 후기(26주) 모두에서 외분비선 조직검사 상 병리학적 호전이 관찰되었다고 하였다<sup>13)</sup>. 하지만 Price 등<sup>14)</sup>은 azathioprine을 1 mg/kg/day로 6개월간 투여 받은 19명의 쇼그렌 증후군 환자에서 임상적 지표, 검사소견, 조직검사 소견 모두에서 호전을 관찰할 수 없었다고 하였다. Dorso 등<sup>15)</sup>이 발표한 사이클로스포린에 대한 연구에서는 경구로 투여 받은 환자에서 증상의 호전은 있었지만, 객관적인 검사지표의 호전은 없었지만 안점안약을 투여 받은 환자에서는 안구건조 증상 호전 및 눈물 생산의 증가가 관찰되었다. 사이클로스포린보다 calcineurin 억제기능이 강한 tacrolimus의 동물실험에서는 조직학적 호전을 보였다. 쇼그렌 증후군에서 면역억제제의 치료는 아직 믿을 만한 연구가 없어 향후 좀더 광범위한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

### 4. 경구 interferon-alpha (IFN-α)

쇼그렌 증후군에서 병인은 알 수 없지만 바이러스 감염 같은 환경적요인도 중요한 병인으로 생각되어진다. 바이러스 감염에 의해 선천면역이 활성화되고 이에 따라 수지상세포 및 T 세포의 활성화에 따라 IFN-α가 감소하고, 쇼그렌 환자에서 IFN-α가 감소되어있는 사실에 근거하여 경구 IFN 치료도 시도되고 있다. Ship 등<sup>16)</sup>에 의하면 450 U 투여 군에서 의미 있는 증상호전과 기능개선 등이 관찰되었다. 또한 쇼그렌 증후군 환자에서 역전사효소 기능을 가진 p24 단백질에 대한 항체가 발견되고, 분비선 조직검사에서 retrovirus-like particle의 관찰이 보여 zidobudine을 사용한 연구도 있었다<sup>17)</sup>. 이 연구에서도 의미 있는 증상 호전과 눈물샘 기능 개선이 관찰되었으나 침샘기능에 대한 검사는 하지 않았다.

### 5. 호르몬 보충요법(Hormone replacement)

쇼그렌 환자의 대부분이 여자이고, androgen이 자가면역으로부터 보호한다는 점을 고려해 Nandrolone을 치료에 시도한 연구 결과가 있었으나 의미 있는 결과를 얻지 못하였다. 또한 DHEA 치료도 증상 및 기능개선에 의미 있는 결과를 얻지 못하였다.

### 6. 생물학 제제(Biologic agent)

Infliximab에 대한 연구에서 투여 받은 16명의 환자 모두에서 의사 및 환자의 전반적 평가(physician and patient global assessment), 압통관절 수, 피로 등의 증상호전을 보였고, USF

(unstimulated flow rate)도 의미 있게 개선되었다<sup>18)</sup>. 하지만 etanercept에 대한 결과는 증상, 기능검사 및 검사실소견의 호전이 관찰되지 않았다<sup>19)</sup>. 이 두 결과 모두 결과를 얻지 못하여, TNF 길항제는 쇼그렌 증후군의 외분비병증 치료보다 선외증상이 적응증이 될 것으로 사료된다.

고감마글로블린혈증과 함께 B세포의 활성은 쇼그렌 증후군 병인의 중요한 특징 중 하나이다. 따라서 항 B세포 항체인 rituximab을 치료로 시도한 연구에서 의미 있는 증상호전과 침샘 기능 개선을 보여 시도해 볼 만한 치료로 여겨진다<sup>20)</sup>.

### 요약 및 결론

최근 쇼그렌 증후군에 대한 연구 성과는 20년 이상 사용되어 왔던 진단기준의 변화와 감별진단으로 DEMS의 인식을 들 수 있다. 면역억제제와 생물학적 치료 등 새로운 치료에 대한 여러 연구가 있었지만 외분비병증에 대한 효과는 미미하였고, 이는 대상환자의 수, 진단기준, 이중맹검법, 추적기간, 기능검사의 차이 등 믿을 만한 연구가 아니었기 때문에 결론을 내리기가 어렵다. 외분비병증에 대한 효과 보다는 선외증상 개선에 면역억제제와 생물학적 치료제가 도움이 되는 것은 분명하며 향후 외분비병증을 표적으로 하는 연구가 좀 더 필요할 것으로 사료된다.

### 참고 문헌

- 1) Manoussakis MN, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: autoimmune epithelitis. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000;14:73-95.
- 2) Bolstad AI, Jonsson R. Genetic aspects of Sjögren's syndrome. *Arthritis Res* 2002;4:353-9.
- 3) Harangi M, Kaminski WE, Fleck M, OrsE, Zeher M, Kiss E, et al. Homozygosity for the 168His variant of the minor histocompatibility antigen HA-1 is associated with reduced risk of primary Sjögren's syndrome. *Eur J Immunol* 2005;35:305-17.
- 4) Triantafyllopoulou A, Tapinos N, Moutsopoulos HM. Evidence for coxsackievirus infection in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2004;50:2897-902.
- 5) Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European consensus group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-8.
- 6) Price EJ, Venables PJ. Dry eyes and mouth syndrome—a subgroup of patients presenting with sicca symptoms. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:416-22.
- 7) Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, LeVeque FG, Salisbury PL 3rd, Tran-Johnson TK, et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren syndrome: a randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial. P92-01 Study Group. *Arch Intern Med* 1999;159:174-81.
- 8) Petrone D, Condemi JJ, Fife R, Gluck O, Cohen S, Dalgin P. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjögren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum* 2002;46:748-54.
- 9) Fox PC, Datiles M, Atkinson JC, Macynski AA, Scott J, Fletcher D, et al. Prednisone and piroxicam for treatment of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:149-56.
- 10) Miyawaki S, Nishiyama S, Matoba K. Efficacy of low-dose prednisolone maintenance for saliva production and serological abnormalities in patients with primary Sjögren's syndrome. *Intern Med* 1999;38:938-43.
- 11) Kruijze AA, HeréRJ, Kallenberg CG, van Bijsterveld OP, van der Heide A, Kater L, et al. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome: a two year, double blind cross over trial. *Ann Rheum Dis* 1993;52:60-4.
- 12) Skopouli FN, Jagiello P, Tsifetaki N, Moutsopoulos HM. Methotrexate in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:555-8.
- 13) Yeoman CM, Franklin CD. The treatment of Sjögren's disease in NZB/NZW F1 hybrid mice with azathioprine: a two-stage study. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12:49-53.
- 14) Price EJ, Rigby SP, Clancy U, Venables PJ. A double blind placebo controlled trial of azathioprine in the treatment of primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1998;25:896-9.
- 15) Drosos AA, Skopouli FN, Costopoulos JS, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM. Cyclosporin A (CyA) in primary Sjögren's syndrome: a double blind study. *Ann Rheum Dis* 1986;45:732-5.
- 16) Ship JA, Fox PC, Michalek JE, Cummins MJ, Richards AB. Treatment of primary Sjögren's syndrome with low-dose natural human interferon- $\alpha$  administered by the oral mucosal route: a phase II clinical trial. IFN Protocol Study Group. *J Interferon Cytokine Res* 1999;19:943-51.
- 17) Steinfeld SD, Demols P, Van Vooren JP, Cogan E, Appelboom T. Zidovudine in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:814-7.
- 18) Steinfeld SD, Demols P, Appelboom T. Infliximab in primary Sjögren's syndrome: one-year followup. *Arthritis Rheum* 2002;46:3301-3.
- 19) Sankar V, Brennan MT, Kok MR, Leakan RA, Smith JA, Manny J, et al. Etanercept in Sjögren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-

Jinseok Kim

controlled pilot clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:2240-5.

20) Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FK, Roodenburg JL,

Wolbink GJ, Mansour K, et al. Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: an open-label phase II study. *Arthritis Rheum* 2005;52:2740-50.