쇼그렌증후군의 최신지견

정주양 · 서창희

아주대학교 의과대학 류마티스내과학교실

Update of Sjögren's Syndrome

Ju-Yang Jung, Chang-Hee Suh

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

We reviewed the recent findings in diagnosis, pathogenesis and management of Sjögren's syndrome. New diagnostic classification criteria for Sjögren's syndrome were published by the American College of Rheumatology in 2012, and validation was completed. Salivary gland ultrasonography has been examined as a diagnostic and prognostic marker for Sjögren's syndrome, and the results have revealed that it has high specificity and low sensitivity. Disease activity assessment tools for Sjögren's syndrome have been developed and validated for upcoming clinical trials. Several associated genes were identified by genome-wide association studies, with large cohorts in Europe and China. Several single nucleotide polymorphisms of Sjögren's syndrome are related to germinal center formation and lymphoma development. New treatment modalities, including interleukin-1 receptor antagonist, anti-CD20, anti-BAFF/Blys, and CTLA4-immunoglobulin were investigated, but the optimal therapeutic compounds have yet to be found. (*J Rheum Dis* 2015;22:146-153)

Key Words. Sjögren's Syndrome, Classification, Ultrasonography, Genes, Therapy

서론

쇼그렌증후군은 만성 자가면역 질환으로 면역계의 비정상적인 활성화로 침샘과 눈물샘이 염증세포의 침윤에 의해 파괴되어 구강건조와 안구건조의 증상을 유발하는 질환이다. 주로 림프구의 침윤이 특징적인 병리기전이며 항-Ro (Sjögren's syndrome A, SSA) 항체와 항-La (Sjögren's syndrome B, SSB) 항체가 주요한 자가항체로 알려져 있다. 만성 염증반응이 외분비샘에 발생하면서 눈마름과 입마름을 유발하지만 그 외에도 만성적인 피로감과 관절통, 근육통 등의 비특이적인 전외 증상들이 동반된다. 원발성 쇼그렌증후군의 유병률은 십만 명당 3.9~5.9명이고 남자에 비하여 여자에게서 10~20배 자주 발생한다[1]. 주로 40대와 50대에서 가장 많이 발생한다고 알려지며 65세 이

상의 고령에서의 유병률이 6%~14%까지 보고되고 있으나 노화에 따른 침샘 분비의 감소, 다양한 약제의 사용, 동반질환에 의한 침분비 저하 등의 요인들이 고령에서의 유병률에 영향을 끼칠 것으로 예상된다. 이차성 쇼그렌증후군은 전신홍반루푸스에서 6.5%~19%, 류마티스관절염에서는 26%~31%에서 동반된다. 원발성 쇼그렌증후군에서는 악성 종양의 발생이 증가되는 것으로 알려져 있는데 최근 체계적 문헌고찰에 의하면 비호지킨림프종(상대위험도 13.76)과 갑상선암(상대위험도 2.58)의 발병이 증가된다고 한다[2]. 쇼그렌증후군과 관련된 유전 인자는 대표적으로 type I 인터페론(interferon, IFN) 경로에서 중요한 전사인자인 IFN 조절인자 5 (IFN regulatory factor 5, IRF5)와 type II IFN 경로에서 중요한 신호전달 및 활성화하는 단백질을 인코딩하는 signal transducer and activator of

Received : May 10, 2015, Revised : May 28, 2015, Accepted : May 28, 2015

Corresponding to : Chang-Hee Suh, Department of Rheumatology, Ajou University School of Medicine, 164 Worldcup-ro, Yeongtong-gu, Suwon 443-749, Korea. E-mail : chsuh@ajou.ac.kr

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

Copyright © 2015 by The Korean College of Rheumatology. All rights reserved.

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.

transcription 4 (STAT4)이다[3]. Epstein-Barr virus 등의 바이러스로부터 유입된 RNA가 toll like receptor (TLR)을 통해 type I IFN의 발현을 증가시키고, type I IFN에 의하여 활성화된 수지상세포와 자연살해세포 등의 면역세포와 샘 내 상피세포에서 B세포 활성화인자(B cell activating factor, BAFF)가 분비된다. BAFF는 B세포를 활성화시켜 항-Ro/La 항체와 류마티스인자가 증가되는 데 기여하고[4], 종양괴사인자(tumor necrosis factor, TNF)- α 와 인터루킨(interleukin, IL)-6, IL-12 등의 사이토카인도 자가면역 B세포를 활성화시키고 염증 반응을 매개한다[5]. 항-Ro/La 항체는 면역 복합체를 형성하고 면역세포의 TLR 또는 Fc 수용체에 결합하여 IFN- α 의 생산을 촉진하여 면역반응의 활성화를 지속시킨다[6].

저자들은 쇼그렌증후군에 대하여 분류기준과 진단방법, 활성도 평가, 병인기전, 치료에 대하여 2012년부터 최근까지 발표된 주요 연구들을 정리하고자 한다.

본 론

분류기준

1960년대 중반부터 쇼그렌증후군에 대한 분류기준이 약 12개 가량이 발표되었지만 1993년 발표되고 2002년 개정된 미국-유럽 합의 그룹(American-European Consensus Group, AECG)의 분류기준은 현재까지 널리 사용되고 있다[7,8]. 2012년 미국류마티스학회(American College of Rheumatology, ACR)에서는 새로운 분류기준을 발표하였는데, 이는 건성각결막염(keratoconjunctivitis sicca), 림프구성 침샘염, 자가항체 양성의 3개의 기준 중 2개 이상이 해당되면 쇼그렌증후군으로 분류하도록 하였다[9]. AECG 분류기준은 구강건조, 안구건조의 증상이 포함되어 있으나, ACR 분류기준에서는 환자의 주관적인 증상을 배제하고 림프구의 침샘염 침윤과 안구염색점수(ocular staining score, OSS)가 포함되어 좀 더 객관적인 면이 강화되었다(Table 1) [10]. 또한 자가 항체에서도 항-Ro/La 항체 외에도 류마티스인자나 항핵항체 양성도 포함되어 이차성 쇼그렌증후군을 따로 구분하지 않았다. 하지만 질병초기에 안구염색점수나 조직검사에서 분류기준을 만족하지 못할 경우 조기 진단을 할 수 없다는 문제점이 있다. 미국의 오클라호마주와 미네소타주의 쇼그렌증후군 코호트를 대상으로 두 분류기준을 비교한 연구를 살펴보면 AECG와 ACR의 분류기준 중 한 개라도 쇼그렌증후군에 해당하였던 303명 중 244명(81%)이 두 분류기준에 해당하였고 유전자 분석에서는 정상인과 구별되고 두 군 간에는 비슷한 유전발현양상을 보였다[10]. AECG 분류기준에만 해당하였던 환자들 중 26명(74%)은 침샘 조직검사 점수는 1점 이상이었으며 ACR 분류기준에만 해당한 환자는 각막염색점수의 차이를 보였다. 결론적으로 두 분류기준 중 하나라도 해당한 환자들은 유전적으로 정상인과는

구별되는 차이를 가지고 이를 공유하고 있으며 어떠한 분류기준이 더 우월하다고 할 수 없었다. 또한 ACR 분류기준은 안구염색점수와 조직검사가 시행되어야 하는데 각 검사들을 시행할 전문가가 필요하지만, AECG 분류기준에서 필요한 서머(Schirmer)검사나 비자극타액속도검사의 경우 특별한 장비나 전문가가 없이도 검사의 시행이 가능하다.

새로운 검사

쇼그렌증후군의 진단을 위한 서머검사나 안구표면염색점수를 통해 눈물샘의 침범을 확인하고 타액흐름을 측정하거나 아랫입술부위의 침샘조직검사(labial salivary gland biopsy)를 하여 침샘의 침범을 확인할 수 있다[11]. 침샘 조직검사는 샘 내의 림프구의 침윤을 확인할 수 있다는 장점이 있지만 검사 시 통증이 발생하고 검사 후에 드물지만 아랫입술의 감각의 저하와 같은 합병증이 발생할 수 있다. 조직검사를 대체할 수 있는 영상학적검사로 타액선 조영술(sialography)이 시행되어 왔는데 최근 침샘의 침범을 확인하기 위한 초음파검사의 유용성이 연구되었다[12]. 현재로서 연구마다 각자 다른 평가 체계가 사용되었는데, 쇼그렌증후군에 해당한 소견으로 공통적으로 조직실질의 저에코성 음영이 해당하지만 그 외 다른 소견들이 평가 기준마다 차이를 보인다[13-15]. 2014년 ACR에서 소개된 단순 점수체계로 약 절반의 원발성 쇼그렌증후군 환자의 침샘 초음파검사서 쇼그렌증후군에 해당한 소견이 관찰되었으며 이는 각각 98%의 특이도와 양성예측률, 그리고 52%와 53%의 민감도와 음성예측률을 보였다[16]. 침샘 초음파검사는 경제적이고 비침습적인 검사로 유용하나 검사자의 주관적인 인식과 해석에 의존적이다. 이러한 단점을 보완하기 위해서는 보다 대규모 환자를 대상으로 쇼그렌증후군을 구별해낼 수 있는 점수체계를 수립하는 것이 중요할 것이며, 2012년부터 쇼그렌증후군의 침샘 초음파검사 소견을 정립하기 위한 다국적 연구가 시작되어 초음파검사가 추가된 쇼그렌증후군의 분류체계가 나올 것으로 기대된다[17,18].

2000년 중반부터 쇼그렌증후군에서 항 muscarine 수용체 유형 3 항체(anti-M3R antibody)가 연구되어 다양한 코호트에서의 진단지표로서의 가치를 보는 임상자료가 발표되었고, 최근 체계적 문헌고찰을 통하여 항-M3R 항체에 대한 분석이 발표되었다[19]. 11개 연구의 메타분석을 통하여 살펴본 쇼그렌증후군의 진단에서 항-M3R 항체는 민감도는 0.43 (95% confidence interval [CI], 0.28~0.58), 특이도는 0.95 (95% CI, 0.91~0.97)이었고, area under the curve (AUC)는 0.89 (95% CI, 0.86~0.92)로 진단적 가치를 보였다.

타액단백분석

실험기법의 발전에 따라 단백질분석이 다양한 질환의 병리

Table 1. The revised American-European Consensus Group (AECG) classification criteria and the American College of Rheumatology (ACR) classification criteria for Sjögren's syndrome (SS)

AECG Classification	ACR Classification
Inclusion criteria	
I. Ocular symptoms: a positive response to at least one of the following questions: 1. Have you had daily, persistent, troublesome dry eyes for more than 3 months? 2. Do you have a recurrent sensation of sand or gravel in the eyes? 3. Do you use tear substitutes more than 3 times a day?	None
II. Oral symptoms: a positive response to at least one of the following questions: 1. Have you had a daily feeling of dry mouth for more than 3 months? 2. Have you had recurrently or persistently swollen salivary glands as an adult? 3. Do you frequently drink liquids to aid in swallowing dry food?	None
III. Ocular signs - that is, objective evidence of ocular involvement defined as a positive result for at least one of the following two tests: 1. Schirmer's I test, performed without anesthesia (≤ 5 mm in 5 minutes) 2. Rose Bengal score or other ocular dye score (≥ 4 according to van Bijsterveld's scoring system)	Keratoconjunctivitis sicca with ocular staining score ≥ 3 (assuming that individual is not currently using daily eye drops for glaucoma and has not had corneal surgery or cosmetic eyelid surgery in the last 5 years)
IV. Histopathology: in minor salivary glands (obtained through normal appearing mucosa) focal lymphocytic sialadenitis, evaluated by an expert histopathologist, with a focus score ≥ 1 , defined as number of lymphocytic foci (which are adjacent to normal-appearing mucous acini and contain more than 50 lymphocytes) per 4 mm^2 of glandular tissue	Labial salivary gland biopsy exhibiting focal lymphocytic sialadenitis with a focus score ≥ 1 focus/ 4 mm^2
V. Salivary gland involvement: objective evidence of salivary gland involvement defined by a positive result for at least one of the following diagnostic tests: 1. Unstimulated whole salivary flow (≤ 1.5 ml in 15 min) 2. Parotid sialography showing the presence of diffuse sialectasias (punctate, cavitory or destructive pattern), without evidence of obstruction in major ducts 3. Salivary scintigraphy showing delayed uptake, reduced concentration and/or delayed excretion of tracer	None
VI. Autoantibodies: presence in the serum of the following autoantibodies: 1. Antibodies to Ro (SSA) or La (SSB) antigens, or both	Positive serum anti-SSA/Ro and/or anti-SSB/La or (positive rheumatoid factor and ANA titer $\geq 1:320$)
Classification rules	
For Primary SS: In patients without any potentially associated disease, primary SS may be defined as follows: a. 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 b. The presence of any 3 of the 4 objective criteria items (that is, items III, IV, V, VI) c. The classification tree procedure represents a valid alternative method for classification, although it should be more properly used in clinical-epidemiological survey	For Sjögren's Syndrome: The classification of SS, which applies to individuals with signs/symptoms that may be suggestive of SS, will be met in patients who have at least 2 of the 3 objective features previously described

Table 1. Continued

For Secondary SS:	
In patients with a potentially associated disease (for instance, another well defined connective tissue disease), the presence of item 1 or item II plus any 2 from among items III, IV and V may be considered as indicative of secondary SS	Eliminated the distinction between primary and secondary forms of SS
Exclusion criteria	
1. Past head and neck radiation treatment	Prior diagnosis of any of the following conditions would exclude participation in SS studies or therapeutic trials because of overlapping clinical features or interference with criteria tests:
2. Hepatitis C infection	
3. Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)	
4. Pre-existing lymphoma	
5. Sarcoidosis	
6. Graft versus host disease	
7. Use of anticholinergic drugs (since a time shorter than 4-fold the half life of the drug)	
	1. History of head and neck radiation treatment
	2. Hepatitis C infection
	3. Acquired Immunodeficiency Syndrome
	4. Sarcoidosis
	5. Amyloidosis
	6. Graft versus host disease
	7. IgG4-related disease

AECG: American-European Consensus Group, ACR: American College of Rheumatology. Cited from the article Rasmussen et al. (Ann Rheum Dis 2014;73:31-8) [10].

기전을 밝히거나 진단기법을 개발하는 데 활용되고 있는데, 타액의 단백분석을 통해 타액선의 생화학적 상태를 파악하고 타액 내 진단표지자로서의 단백을 찾는 연구의 결과가 발표되었다[20]. 쇼그렌증후군에서 다르게 발현된 단백질 유형은 B세포 면역반응, 대식세포 분화, T세포 특이 주화성(chemoraxis)에 관련되어 있었고, IL-4와 IL-5, clusterin, 섬유아세포성장인자(fibroblast growth factor, FGF)-4 등이 주요한 표지자로 나타났다. 그러나 이는 다양한 장기침범을 보이는 질환군을 대변하지 못하고 단백질 표지자들의 변화가 타액분비의 속도와 상관없이 침범의 기능을 대변하지 못한다는 제한점을 가지고 있다[21].

질병의 활성화도 평가

만성 자가면역질환의 치료와 관리, 그리고 임상연구에서 질병의 활성화도를 잘 반영할 수 있는 평가방법이 중요하다. 쇼그렌증후군에서는 증상에 기반하여 Profile of Fatigue and Discomfort (PROFAD), Sicca Symptoms Inventory (SSI), SS Disease Activity Index (SSDAI), Sjögren's Systemic Clinical Activity Index (SSCAI) 등이 있었으나 그 평가 방법이 복잡하고 어렵다는 단점이 있다[22]. 2010년과 2011년 유럽류마티스학회(European League Against Rheumatism, EULAR)에서는 쇼그렌증후군의 활성화도를 평가하는 지표를 소개하였다[23,24]. 환자가 자각하는 증상으로 이루어진 지표(EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index, ESSPRI)와 의사가 평가하는 질병의 활성화도(EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index, ESSDAI)로 나누어진다. ESSPRI는 일상생활의 장

에는 있을 수 있지만 합병증을 야기하지 않는 증상인 건조함과 피로감, 통증 등이 포함된 매우 간단한 지표로 그동안 사용되었던 SSI나 PROFAD와 좋은 상관관계를 보였다[24]. ESSDAI는 심각한 합병증을 낳을 수 있는 증상을 포함하여 전신 증상과 림프병증, 샘 침범, 관절, 피부, 호흡기, 신장, 근육, 신경계, 혈액계, 생물학적 이상으로 나누어 각 0~18점까지 활성화도를 평가하여 합산한다[23]. 두 지표는 쇼그렌증후군의 활성화도를 잘 대변하는 지표로서 입증되었는데, 전신증상은 질병의 활성화도가 호전되면 민감하게 변하는데 반하여, 환자의 평가는 그 차이가 미미하여 두 개의 상호보완적 평가체계가 독립적으로 평가되어야 할 것이다[25]. 임상연구에서 사용할 경우, 전신 침범을 평가할 때는 ESSDAI 5점 이상의 중증도의 활성화도를 보이는 환자를 대상으로 하고 적어도 3점 이상 호전될 때에 치료의 반응이라고 정의하며, 환자가 호소하는 증상의 경우에서도 ESSPRI 5점 이상의 환자를 대상으로 적어도 1점 이상이나 15% 이상의 향상을 치료의 반응으로 보기를 권하였다[26].

병리기전

최근 수년 사이 쇼그렌증후군에서 주요한 유전변이연구의 결과가 발표되었는데 이는 genome-wide association study (GWAS)와 유전변이에서의 기능 연구, 전신홍반루푸스와 유전변이 비교, 유전변이를 바탕으로 병인기전을 밝히는 연구들이 진행되었다[27]. 2011년 스웨덴과 노르웨이의 540명의 쇼그렌증후군환자를 대상으로 GWAS를 통하여 1,536개의 단일염기변이(single nucleotide

polymorphism, SNP)를 찾았다[28]. 기존의 알려진 유전자 외에 early B cell factor (EBF1) gene, B-lymphoid tyrosine kinase (BLK), tumor necrosis factor superfamily member-4 (TNFSF4)가 새롭게 밝혀졌고 이들은 모두 B세포의 분화와 활성화에 관여한다. 2013년 중국에서 약 1,800명의 대규모 환자를 대상으로 GWAS를 발표하였는데, 이전에 유럽에서 밝혀진 주요조직적합성복합체(major histocompatibility complex, MHC), STAT4, TNF- α -induced protein 3 (TNFAIP3) 외에 7q11.23에 위치한 general transcription factor Iii (GTF2I)가 원발성 쇼그렌증후군의 유발 유전자임을 밝혔다[29]. Sjögren's syndrome genetics network (SGENE)라는 다국적 코호트를 대상으로 한 GWAS연구에서는 6p21에 위치한 인간 조직적합성항원(human leukocyte antigen, HLA), IRF5-transportin 3 (TNPO3), STAT4, IL12A, family with sequence similarity 167, member A (FAM167A), BLK, DEAD box helicase 6 (DDX6), CXC motif receptor 5 (CXCR5), TNFAIP3 interacting protein 1 (TNIP1)과의 연관성을 밝혔다[30]. IRF5, STAT4, IL12A는 type I IFN 반응을 시사하고 BLK는 B세포 수용체의 신호전달체계 및 발달에 관여하는 유전인자이며, CXCR5는 기억 B세포와 조력 T세포에 발현하는 B세포의 화학주성물질(chemoattractant)로 알려져 있다. 이러한 결과를 종합해보면 선천면역과 후천면역이 모두 쇼그렌증후군의 발생에 관여하고 있음을 시사해준다.

쇼그렌증후군의 약 25%에서 발견되는 배중심(germinal center)의 형성에 관련된 chemokine ligand 11 (CCL11) 내의 2개의 염기변이가 밝혀졌는데, CCL11은 호산구의 케모카인(chemokine)인 eotaxin의 유전자로 B세포 활성화와 배중심의 형성에 관여한다. 이를 통해 배중심을 형성하는 질환은 쇼그렌증후군 내의 다른 아형임을 시사한다[31].

쇼그렌증후군에서는 림프종의 발병이 증가된다. 최근 쇼그렌증후군에서 림프종 발병을 일으키는 인자로서 A20이라는 nuclear factor- κ B (NF- κ B) pathway를 활성화를 조절하는 단백을 인코딩하는 TNFAIP3의 염기서열변이가 관련이 있음이 발표되었다[32]. 쇼그렌증후군에서 TNFAIP3의 exonic variant가 있는 경우 림프종의 발생이 증가하였고(odds ratio 3.26) 이러한 유전 이상은 특히 점막관련 림프조직 림프종(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT lymphoma)이 동반된 쇼그렌증후군의 77%에서 발견되었다. 림프종에서 발견되는 TNFAIP3변이를 통해서 A20의 기능이상 및 이로 인한 NF- κ B의 과활성화가 림프종의 형성에 기여할 것으로 추측된다.

최근 항-Ro/La 항체와 항핵항체, 류마티스인자 등의 형성과 병의 발병 및 증상의 발생과의 관계를 360명의 대상을 통해 연구하였는데 약 66%의 환자들이 증상이 발병하기 전에 자가항체들을 가지고 있었다[33]. 항핵항체와

류마티스인자, 항-Ro 항체가 순서로 체크되었으며 항체형성과 증상 발생사이의 시간간격은 평균적으로 4~6년이 소요되었고 각 자가항체 별로 차이는 없었다. 이를 통해 쇼그렌증후군이 발병하기 전에 이미 자가면역의 이상이 형성되었음을 알 수 있다.

쇼그렌증후군의 발병에서 IL-21이 작용하는 것으로 제시되고 있다[34]. 2011년 국내 연구진에 의하여 쇼그렌증후군 환자들의 혈액에서 IL-21이 증가되었고 환자의 침샘 내의 IL-21과 그 수용체의 발현이 증가됨이 밝혀졌다[35]. 또한 동물모델 및 환자의 침샘 내 IL-21 관련 RNA 발현의 변화가 확인되었다[36,37].

치료

현재까지 쇼그렌증후군의 치료는 증상을 줄여주는 정도에 그치고 있었고 면역억제제가 뚜렷한 효과를 보이지 않았다[38]. 류마티스관절염 등 다른 자가면역 질환에서 생물학적 제제가 널리 사용되면서 쇼그렌증후군에서도 B세포 및 각종 사이토카인의 작용을 차단하는 다양한 생물학적 제제들이 연구되었다[39].

B세포의 활성화와 자가항체의 생성을 차단하는 항-CD20 항체인 리툭시맵(rituximab)은 몇 개의 무작위 대조시험(randomized controlled trial과 개방표지시험(open-label test)을 통하여 그 효과가 시험되었다. Tolerance and efficacy of rituximab in primary Sjögren's syndrome (TEARS)라는 연구에서는 120명의 쇼그렌증후군 환자를 대상으로 무작위 대조시험을 시행하였고, 24주 평가 시점에서 대조군에 비하여 리툭시맵 치료군에서 유의할만한 호전을 보이지 못하였지만 6주 평가 시점에서 통증이 감소된 환자의 비율이 치료군에서 유의하게 증가되었다(22.4% vs. 9.1%, $p=0.036$) [40]. 이후 이 연구에서 28명의 환자를 침샘 초음파를 통해서 분석을 하였는데 6개월 뒤 검사에서 귀밑샘의 에코성의 향상이 투여군의 50%, 위약군에서 7%에서 관찰되었고 턱밑샘의 에코성의 호전은 투여군의 35%, 위약군의 16%에서 관찰되었으나 침샘의 크기나 혈관신생에는 차이가 없었다[40].

항-BAFF 항체인 벨리무맵(belimumab)의 쇼그렌증후군에서의 효용성과 안정성을 보기 위해 유럽에서 전향적 1년간 개방표지(open-label)연구가 시행되었고, 최근 보고에 따르면 총 30명의 환자 중 18명(60%)에서 건조함과 통증, 피로감, 의사의 평가, B세포 활성표지자에서 호전을 보였고, ESSDAI (8.8 vs. 5.59, $p<0.0001$)와 ESSPRI (6.44 vs. 5.56, $p=0.01$)에서 모두 유의한 향상을 보였다[41].

CTLA-4의 면역글로불린 단백질인 아바타셉트(abatacept)를 15명의 환자에게 투여한 개방표지연구에서 ESSDAI와 ESSPRI, 류마티스인자, 면역글로불린 G 수치가 치료 중에는 감소하였다가 치료 후 증가되었고 치료 중 피로감이나 건강관련 삶의 질(health-related quality of life, HR-QoL)이 향상되었다[42].

Table 2. Clinical trials for the treatment of Sjögren's syndrome

Drug	Type of study	Patient (n) /period	Enrollment date	Study location	Result
Rituximab	RCT	30/48 wk	August 2006 to September 2007	Netherland	Improvement of stimulated whole saliva flow rate
Rituximab	RCT	120/24 wk	March 2008 to January 2011	France	No significant difference
Rituximab	RCT	110/48 wk	August 2011 to December 2013	UK	No result
Belimumab	Open-label	30/52 wk	March 2010 to June 2012	Europe	Improvement in dryness, fatigue, VAS
Abatacept	Open-label	15/48 wk	August 2010 to May 2012	Netherland	Decreased ESSDAI and ESPRI
Low dose cyclosporin A	Open-label	30/16 wk	March 2010 to October 2014	Germany	Decreased ESSDAI, ESSPRI RF, IgG during treatment
CFZ533	RCT	30/12 wk	October 2014 to July 2016	USA, Europe	No result
SS-1 (Chinese herbal formula)	RCT	60/7 mo	February 2014 to January 2016	Taiwan	Ongoing
VAY736	RCT	30/12 wk	May 2014 to June 2017	USA, Europe	Ongoing
AMG557/MEDI5872	RCT	42/12 wk	January 2014 to November 2016	USA	Ongoing
Baminercept	RCT	72/24 wk	July 2012 to May 2015	USA	Ongoing
Tocilizumab	RCT	110/24 wk	July 2013 to March 2017	France	Ongoing

ESSDAI: EULAR Sjögren's syndrome disease activity index, ESSPRI: EULAR Sjögren's syndrome patient reported index, IgG: immunoglobulin G, RCT: randomized controlled trial, RF: rheumatoid factor, VAS: visual analogue scale.

최근 수년간 이러한 생물학적 제제의 임상시험들이 진행되어 그 결과들이 보고되었고 현재에도 북아메리카와 유럽 등에서 다른 질환에서 사용 중이거나 새로 개발된 생물학적 제제의 효과 및 안정성을 보기 위한 임상시험들이 진행 중이다(Table 2) [43].

결론

최근 3, 4년간의 쇼그렌증후군에 대한 다양한 분야의 연구결과들을 살펴보았다. 향후 미국류마티스학회와 유럽류마티스학회 공동의 새로운 진단기준이 발표될 것으로 기대된다.

한국인 쇼그렌증후군을 대상으로 앞서 소개한 유전 변이가 확인되어야 할 것이며 그 외 다른 유전 변이가 존재하는지도 확인이 필요하다. 쇼그렌증후군에서 발병에 관여하는 유전 인자와 관련된 염증매개물질, 세포내 신호전달계 등이 연구되었지만 병인기전의 많은 부분이 밝혀지지 않았다. 몇몇 약제들이 쇼그렌증후군에서 임상 연구되었지만 효과가 입증된 약제는 없는 상태이다. 질병 특이적인

최적의 약제가 개발되기 위해서 질병의 병리적 기전이 더 밝혀져야 할 것이다.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

1. Patel R, Shahane A. The epidemiology of Sjögren's syndrome. Clin Epidemiol 2014;6:247-55.
2. Liang Y, Yang Z, Qin B, Zhong R. Primary Sjögren's syndrome and malignancy risk: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis 2014;73:1151-6.
3. Nordmark G, Kristjansdottir G, Theander E, Eriksson P, Brun JG, Wang C, et al. Additive effects of the major risk alleles of IRF5 and STAT4 in primary Sjögren's syndrome. Genes Immun 2009;10:68-76.
4. Mariette X, Roux S, Zhang J, Bengoufa D, Lavie F, Zhou T, et al. The level of BLyS (BAFF) correlates with the titre of

- autoantibodies in human Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003;62:168-71.
15. Roescher N, Tak PP, Illei GG. Cytokines in Sjögren's syndrome: potential therapeutic targets. *Ann Rheum Dis* 2010;69:945-8.
16. Nocturne G, Mariette X. Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9:544-56.
17. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al; European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. 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.
18. Sankar V, Noll JL, Brennan MT. Diagnosis of Sjögren's syndrome: American-European and the American College of Rheumatology classification criteria. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2014;26:13-22.
19. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, et al; Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) Research Groups. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:475-87.
20. Rasmussen A, Ice JA, Li H, Grundahl K, Kelly JA, Radfar L, et al. Comparison of the American-European Consensus Group Sjögren's syndrome classification criteria to newly proposed American College of Rheumatology criteria in a large, carefully characterised sicca cohort. *Ann Rheum Dis* 2014;73:31-8.
21. Lee YH, Song GG. A meta-analysis of the diagnostic value of minor salivary gland biopsy for primary Sjögren's syndrome. *J Rheum Dis* 2014;21:303-10.
22. Wernicke D, Hess H, Gromnica-Ihle E, Krause A, Schmidt WA. Ultrasonography of salivary glands: a highly specific imaging procedure for diagnosis of Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2008;35:285-93.
23. Takagi Y, Kimura Y, Nakamura H, Sasaki M, Eguchi K, Nakamura T. Salivary gland ultrasonography: can it be an alternative to sialography as an imaging modality for Sjögren's syndrome? *Ann Rheum Dis* 2010;69:1321-4.
24. Cornec D, Jousse-Joulin S, Pers JO, Marhadour T, Cochenier B, Boissramé-Gastrin S, et al. Contribution of salivary gland ultrasonography to the diagnosis of Sjögren's syndrome: toward new diagnostic criteria? *Arthritis Rheum* 2013;65:216-25.
25. Obinata K, Sato T, Ohmori K, Shindo M, Nakamura M. A comparison of diagnostic tools for Sjögren syndrome, with emphasis on sialography, histopathology, and ultrasonography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;109:129-34.
26. Theander E, Mandl T. Primary Sjögren's syndrome: diagnostic and prognostic value of salivary gland ultrasonography using a simplified scoring system. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:1102-7.
27. Goules AV, Tzioufas AG. Imaging: diagnostic value of ultrasonography in Sjögren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:450-2.
28. Cornec D, Jousse-Joulin S, Saraux A, Devauchelle-Pensec V. Salivary gland ultrasound to diagnose Sjögren's syndrome: a claim to standardize the procedure. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:199-200.
29. Deng C, Hu C, Chen S, Li J, Wen X, Wu Z, et al. Meta-analysis of anti-muscarinic receptor type 3 antibodies for the diagnosis of Sjögren syndrome. *PLoS One* 2015;10:e0116744.
30. Delaleu N, Mydel P, Kwee I, Brun JG, Jonsson MV, Jonsson R. High fidelity between saliva proteomics and the biologic state of salivary glands defines biomarker signatures for primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:1084-95.
31. Tzioufas AG, Kapsogeorgou EK. Biomarkers. Saliva proteomics is a promising tool to study Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:202-3.
32. Seror R, Bootsma H, Bowman SJ, Dörner T, Gottenberg JE, Mariette X, et al. Outcome measures for primary Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 2012;39:97-102.
33. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E, et al; EULAR Sjögren's Task Force. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1103-9.
34. Seror R, Ravaud P, Mariette X, Bootsma H, Theander E, Hansen A, et al; EULAR Sjögren's Task Force. EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2011;70:968-72.
35. Seror R, Theander E, Brun JG, Ramos-Casals M, Valim V, Dörner T, et al; EULAR Sjögren's Task Force. Validation of EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis* 2015;74:859-66.
36. Seror R, Bootsma H, Saraux A, Bowman SJ, Theander E, Brun JG, et al; on behalf of the EULAR Sjögren's Task Force. Defining disease activity states and clinically meaningful improvement in primary Sjögren's syndrome with EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient-reported indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis* 2014 Dec 5 [Epub]. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206008.
37. Burbelo PD, Ambatipudi K, Alevizos I. Genome-wide association studies in Sjögren's syndrome: What do the genes tell us about disease pathogenesis? *Autoimmun Rev* 2014;13:756-61.
38. Nordmark G, Kristjansdottir G, Theander E, Appel S, Eriksson P, Vasaitis L, et al. Association of EBF1, FAM167A(C8orf13)-BLK and TNFSF4 gene variants with primary Sjögren's syndrome. *Genes Immun* 2011;12:100-9.
39. Li Y, Zhang K, Chen H, Sun F, Xu J, Wu Z, et al. A genome-wide association study in Han Chinese identifies a susceptibility locus for primary Sjögren's syndrome at 7q11.23. *Nat Genet* 2013;45:1361-5.
40. Lessard CJ, Li H, Adrianto I, Ice JA, Rasmussen A, Grundahl KM, et al. Variants at multiple loci implicated in both innate and adaptive immune responses are associated with Sjögren's syndrome. *Nat Genet* 2013;45:1284-92.
41. Reksten TR, Johnsen SJ, Jonsson MV, Omdal R, Brun JG, Theander E, et al. Genetic associations to germinal centre formation in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1253-8.

32. Nocturne G, Boudaoud S, Miceli-Richard C, Viengchareun S, Lazure T, Nititham J, et al. Germline and somatic genetic variations of TNFAIP3 in lymphoma complicating primary Sjögren's syndrome. *Blood* 2013;122:4068-76.
33. Jonsson R, Theander E, Sjöström B, Brokstad K, Henriksson G. Autoantibodies present before symptom onset in primary Sjögren syndrome. *JAMA* 2013 6; 310:1854-5.
34. Kwok SK, Lee J, Yu D, Kang KY, Cho M, Kim HR, et al. A pathogenetic role for IL-21 in primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:368-74.
35. Kang KY, Kim HO, Kwok SK, Ju JH, Park KS, Sun DI, et al. Impact of interleukin-21 in the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome: increased serum levels of interleukin-21 and its expression in the labial salivary glands. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R179.
36. Liu H, Liu G, Gong L, Zhang Y, Jiang G. Local suppression of IL-21 in submandibular glands retards the development of Sjögren's syndrome in non-obese diabetic mice. *J Oral Pathol Med* 2012;41:728-35.
37. Mavragani CP, Schini M, Gravani F, Kaltsas G, Moutsopoulos HM. Brief report: adrenal autoimmunity in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2012;64: 4066-71.
38. Gottenberg JE, Ravaud P, Puéchal X, Le Guern V, Sibilia J, Goeb V, et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312: 249-58.
39. Sada PR, Isenberg D, Ciurtin C. Biologic treatment in Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54: 219-30.
40. Jousse-Joulin S, Devauchelle-Pensec V, Cornec D, Marhadour T, Bressollette L, Geste S, et al. Brief report: ultrasonographic assessment of salivary gland response to rituximab in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:1623-8.
41. Mariette X, Seror R, Quartuccio L, Baron G, Salvin S, Fabris M, et al. Efficacy and safety of belimumab in primary Sjögren's syndrome: results of the BELISS open-label phase II study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:526-31.
42. Meiners PM, Vissink A, Kroese FG, Spijkervet FK, Smitt-Kamminga NS, Abdulahad WH, et al. Abatacept treatment reduces disease activity in early primary Sjögren's syndrome (open-label proof of concept ASAP study). *Ann Rheum Dis* 2014;73:1393-6.
43. ClinicalTrials.gov. A service of the U.S. National Institutes of Health [Internet]. Bethesda (MD): the NIH National Library of Medicine, c2015 [cited 2015 May 7]. Available from: <http://clinicaltrials.gov>.