

Sjögren 증후군의 임상적 고찰

연세대학교 의과대학 내과학교실 류마티스내과

이충원 · 이원기 · 이지수 · 이찬희
송창호 · 서창희 · 박용범 · 이수곤

— Abstract —

Clinical Analysis of Sjögren's Syndrome

Choong Won Lee, M.D., Won Ki Lee, M.D., Jisoo Lee, M.D.,
Chan Hee Lee, M.D., Chang Ho Song, M.D., Chang Hee Suh, M.D.,
Yong Beom Park, M.D., Soo Kon Lee, M.D.

*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Objectives : To investigate the clinical characteristics of Sjögren's syndrome (SS).

Methods : We retrospectively reviewed 59 patients with SS in the period from January 1986 to January 1997. European Epidemiology Center criteria was used to diagnose SS.

Results : Thirty-one primary SS and 28 secondary SS patients were included in this study. There were 57 females and 2 males, the mean age was 45.2 ± 12.3 years (24 to 70 years). Patients with secondary SS were associated with rheumatoid arthritis (n=10), systemic lupus erythematosus (n=7), scleroderma (n=5), mixed connective tissue disease (n=3), and myositis (n=3). The common presenting symptoms were dry mouth in 92% and dry eyes in 90% of patients. Other symptom and signs included fatigue (27%), lymphadenopathy (22%) and parotid gland swelling (10%). The commonly presented autoantibodies were antinuclear antibody (83%) and rheumatoid factor (57%). Anti-Ro was positive in 49% (25/51) and anti-La in 37% (19/51). Anti-La positivity was significantly higher in primary SS (52%) compared to secondary SS (21%) ($p < 0.05$). Schirmer test was positive in 98% (44/45), salivary radiosintigraphy in 74% (25/34), and lower lip biopsy in 47% (16/34). Extraglandular manifestations, such as Raynaud's phe-

nomenon, vasculitis, glomerulonephritis, vaginal dryness, renal tubular acidosis, and primary biliary cirrhosis, were more frequently presented in primary SS compared to secondary SS ($p < 0.05$).

Conclusion : The sex, age, and clinical manifestation of primary SS were similar with secondary SS, but extraglandular manifestations and anti-La antibody positivity were more frequent in primary SS.

Key Words : Sjögren's syndrome, Clinical characteristics, Autoantibodies, Diagnostic tests

서 론

대상 및 방법

1. 대상 및 방법

Sjögren 증후군은 누액선, 타액선과 같은 외분비선에 입파구의 침착으로 인한 기능적 파괴에 의한 건조 각막염(keratoconjunctivitis sicca)과 구내건조증(xerostomia)이 특징인 자가면역 질환이다^{15,20}.

대부분 여성에서 발생하며 구내 및 안건조감과 같은 건조증(sicca complex)이 자가면역 질환에 동반되지 않는 경우를 원발성 Sjögren 증후군, 다른 자가면역 질환에 동반되어 나타난 경우를 이차성 Sjögren 증후군이라 한다^{6,20}. 그러나 질병 초기에 원발성과 이차성 Sjögren 증후군을 감별하기 힘든 경우가 많으며 임상적 특징과 자가항체가 감별에 도움이 된다¹⁴. 원발성 Sjögren 증후군은 분비선의 증상으로 혈관염, 갑상선염, 사구체 신염, 간질성 폐렴, 입파선암이 동반될 수 있으며^{3,5,16,19}, 자가항체 중에서 항SS-A항체, 항SS-B항체의 출현 빈도가 높다고 알려져 있다. 이차성 Sjögren 증후군은 류마티스 관절염, 전신성 홍반성 루푸스, 경피증, 다발성 근염 등에 동반되어 나타난다^{4,5,6,14,15,20}. 아직까지 정립된 진단 기준이 없어 진단 기준과¹⁶ 방법에^{7,12,24} 따라서 발병 빈도, 진단 시기, 치료 및 예후에 차이를 보이고 있다^{16,29}. 이에 저자들은 Sjögren 증후군의 임상적 특징을 조사하고 원발성과 이차성 Sjögren 증후군간의 차이점을 찾아보고자 본 연구를 시작하였다.

1986년 1월부터 1997년 1월 사이에 연세대학교 의과대학 부속 세브란스병원에서 외래 및 입원한 환자에서 European Epidemiology Center(EEC)진단 기준에 의해 Sjögren 증후군으로 진단 받은 환자의 입원기록을 후향적으로 조사하였다. 두경부에 방사선 조사, 이노제, 항히스타민제, 항정신제, 세포독성 약물을 복용, 입파선암, 유육종증, 조직이식 거부에 발생한 구강 건조증은 본 연구대상에서 제외하였다.

Sjögren 증후군은 EEC진단 기준에 의해 "Probable", "Definite"으로 분류하였고 진단 당시에 다른 자가면역 질환이 동반되지 않은 경우에 원발성 Sjögren 증후군, 류마티스 관절염, 전신성 홍반성 루푸스, 경피증, 혼합 교원성 질환, 다발성 근염 등에 동반되어 진단된 경우에 이차성 Sjögren 증후군으로 분류하였다. 전신성 홍반성 루푸스는 1982년 개정된 미국류마티스학회의 진단 기준³⁰, 류마티스 관절염은 1987년 개정된 미국류마티스학회의 진단 기준, 전신성 경화증은 Mais 예비적 진단 기준²⁹, 혼합성 결합조직 질환은 Sharp 진단 기준에²⁷ 준하여 진단하였다.

원발성 Sjögren 증후군에서는 증상발현 후 진단될 때까지의 유병 기간과 이차성 Sjögren 증후군은 동반된 자가면역질환에서 이환 되는데 소요된 이환 기간을 조사하였다. 자가항체 검사는 항핵항체(Antinuclear antibody, ANA), 류마티스 인자(Rheumatoid factor, RF), 항dsDNA항체와 효소

면역법을 이용한 ENA, 즉 항SS-A(Ro)항체, 항SS-B(La)항체, 항Sm항체, 항RNP항체의 양성 여부를 조사하였다. Schirmer 검사는 양쪽 하안검에 25mm 길이의 여과지대(filter paper strip)를 설치 후 5분 동안 5mm 이하로 눈물이 여과지대를 적실때 양성으로 판정하였다.

Rose bengal검사서 rose bengal dye가 각막 표면상에 4군데 이상 염색(4 score)되면 양성으로 간주하였고 타액선 신티그라피는 이하선 혹은 악하선에 나트륨 퍼테크네이트(sodium pertechnate) Tc 99m의 배설이 저하된 경우를 양성으로 간주하였다. 하순 타액선생검은 입파구가 50개 이상 모여있는 병소(Focus)가 타액선조직 4mm²당 한 개 이상인 경우를 병소 타액선염이라 정의하며, 이 병소 타액선염이 한 개 이상인 경우를 양성으로 간주한다^{1,8,9,11,15,17,22}. 타액선 생검조직 병리소견에 따라서 병소(focus) 타액선염이 한 개 이상 관찰된 경우를 Group I, 선포위축(acinar atrophy) 혹은 섬유화가 관찰된 경우를 Group II, 표재성 입파구 침착을 보이는 비특이적 염증을 Group III, 타액선이 포함되지 않거나 정상인 조직을 Group IV으로 분류하였다.

통계처리를 위해 SPSS(statistical package for the social science)를 이용한 컴퓨터 분석을 시행하였다. 두 질병간의 차이는 카이스퀘어 검정(chi-square analysis)을 이용하였고 p-value는 0.05 이하를 유의있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 임상적 소견

Sjögren 증후군으로 진단된 환자 59예중에서 원발성 Sjögren 증후군은 31예, 이차성 Sjögren 증후군은 28예이었다. 여자는 57예(97%), 남자는 2예이었다. 연령 분포는 24세에서 70세였고 평균 45.2 ± 12.3세이었다. 원발성 Sjögren 증후군에서 유병 기간은 평균 37.9개월(범위:1-120개월)이었으며 이차성 Sjögren 증후군에서 이환 기간은 평균 72.6개월(범위:6 - 216개월)이었다(Table 1).

분비선 증상은 구내건조(92%), 안건조(90%), 안이물감(25%), 이하선 종창감(8.5%) 순이었고, 전신 증상은 관절통(37%), 피로(27%), 근육통(10%) 순이었다. 임상 징후는 결막 염증반응(24%), 이하선 종창(10%), 충치(8%)였으며 원발성과 이차성 Sjögren 증후군간의 통계학적 유의한 차이는 없었다(Table 1).

이차성 Sjögren 증후군은 28예 중에서 동반된 자가면역질환은 류마티스 관절염이 10예로 가장 많았고 전신성 홍반성 루푸스 7예, 경피증 5예, 피부근염/다발성 근염 3예, 혼합성 결합조직 질환 3예 순이었다.

2. 분비선의 증상 및 징후

전체 Sjögren 증후군 환자 59예 중에서 레이노 현상이 15예(25%)로 가장 많았고 입파선 종창 13예

Table 1. Patient characteristics and clinical manifestation in Sjögren's syndrome.

Groups	Primary SS (n=31)	Secondary SS (n=28)	P value
Male/Female(Female %)	0/31(100)	2/26(93)	NS
Age, Mean ± SD(Range, yrs)	47.2±11.6(24-64)	43.1±13.1(24-70)	NS
Dry eye, no. (%)	26(84)	27(96)	NS
Sandy feeling in eyes	6(19)	9(32)	NS
Inflammatory reaction in eyes	4(13)	10 (36)	NS
Dry mouth	30(97)	24(86)	NS
Caries	2(7)	2(7)	NS
Parotid gland swelling	4(13)	2(7)	NS
Arthralgia	17(59)	5(18)	NS

SS; Sjögren's syndrome NS; not significant

(22%), 혈관염 6예(10%), 관절염 6예(10%), 중추 신경성 질환 4예(6%), 사구체 신염 3예(5%), 원발성 담즙성 간경변증 2예(3%), 신세뇨관 산성증 2예(3%), 만성 기관지염 2예(3%), 간질성 폐렴과 말초 신경증이 각각 1예 순으로 동반되었다. 분비선의 증상 및 징후는 원발성 Sjögren 증후군 31예중 22예(71%), 이차성 Sjögren 증후군 28예중 5예(19%)에서 분비선의 증상이 나타나 원발성 Sjögren 증후군에서 호발함을 관찰하였다($p<0.05$) (Fig. 1).

3. 검사실 소견

전체 Sjögren 증후군 59예 중에서 항핵항체 (>1:160)가 양성인 경우는 83%(38/59), 류마티스 인자 양성은 53%(31/59)였다. 항SS-A항체를 시행한 51예 가운데 25예가 양성(49%), 항SS-B항체를

시행한 51예 가운데 19예가 양성(37%)이었다. 항 RNP항체를 시행한 39예 중에서 10예(26%), 항 Sm 항체를 시행한 39예 중에서 3예(8%)가 모두 이차성 Sjögren 증후군에서 양성이었다. 항SS-B항체는 원발성 Sjögren 증후군에서 52%(14/27), 이차성 Sjögren 증후군에서 21%(5/24), 원발성 Sjögren 증후군에서 이차성 Sjögren 증후군에서 보다 높은 빈도로 나타났다($p<0.05$) (Table 2).

적혈구 침강율 상승은 30예(51%), CRP 상승은 10예(17%)였다. 다크론성 감마증은 18예(31%)에서 양성으로 나타났다.

Schirmer 검사를 실시한 45예중 44예(98%)가 양성이었으며, 타액선 스티그래프를 실시한 44예중 34예(77%)가 좌측 혹은 우측 타액선에 방사선 동위 원소 배출이 저하되었고 Rose bengal 검사를 실시

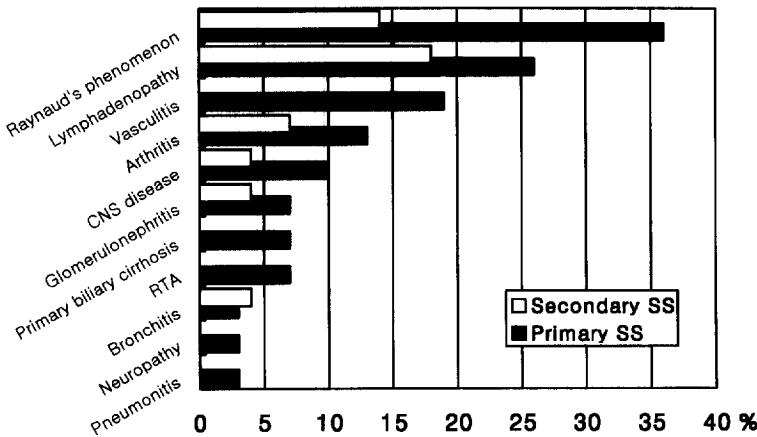


Fig. 1. Extraglandular manifestations of Sjögren's syndrome. Primary SS is more associated with extraglandular manifestations than secondary SS, RTA; renal tubular acidosis, CNS; central nervous system, SS; Sjögren's syndrome.

Table 2. Autoantibodies in Sjögren's syndrome.

Groups	Primary SS (n=31)	Secondary SS (n=28)	P value
Antinuclear antibody no. (%)	18(86)	20(87)	NS
Rheumatoid factor	20(65)	11(39)	NS
Anti-DNA	0	5(22)	NS
Anti-SS-A (Ro)	14/27 (52)	11/24(46)	NS
Anti-SS-B (La)	14/27 (52)	5/24 (21)	$p<0.05$
Anti-Sm	0	3/21 (14)	NS
Anti-RNP	3/18(17)	7/21 (33)	NS

SS; Sjögren's syndrome, NS; not significant

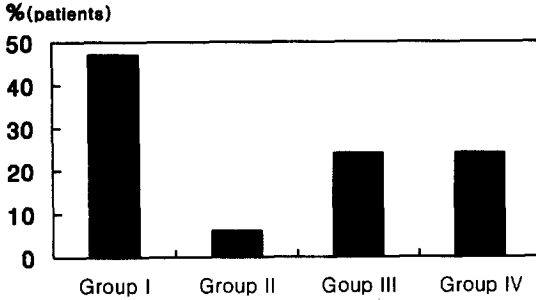


Fig. 2. Results of lower lip biopsy in Sjögren's syndrome.

- Group I; focal lymphadenitisl focus,
- Group II; fibrosis or acinar atrophy,
- Group III; nonspecific superficial lymphocytes infiltration,
- Group IV; improper specimen.

한 2예 모두 양성 소견을 보였다. 구순 타액선 조직 검사를 실시한 34예중 Group I 16예(47%), Group II 2예(6%), Group III 8예(24%), Group IV 8예(24%) 소견을 나타냈다(Fig. 2).

고찰

1892년 Mikulicz²³⁾가 양측 누액선, 이하선, 악하선 종창을 보인 환자를 보고하였고 이 환자의 현미경 소견에서 선포위축(acinar atrophy)과 입파구들이 광범위하게 침착된 소견을 보여 이후 유사한 소견을 보이는 질환을 "Mikulicz 질환"이라고 불렀지만 애매모호해서 진단적, 치료적 의의를 갖지 못했고 그 중 일부는 입파선암, 유육종증, 결핵으로 간주되었다^{16,25)}. 1933년 Henrik Sjögren¹⁶⁾이 건성 각막염을 보인 19예를 보고하면서 Sjögren 증후군이라 하였다. 1953년 Morgan과 Castleman^{6,27)}이 "Mikulicz질환"과 "Sjögren 증후군"이 조직학적으로 유사함을 지적하였다. 1956년 Bloch등이 다른 자가면역질환 동반 유무에 따라 원발성 Sjögren 증후군과 이차성 Sjögren 증후군으로 구분하였다. 이후 Sjögren 증후군의 진단 기준은 몇 가지가 제안되었는데 미주쪽은 이하선 조직검사에서 조직소견을 중시하여 San Francisco 진단 기준¹³⁾, San Diego 진단 기준¹⁵⁾을 제시하였고, 유럽쪽은 구강 및 안구건

조와 같은 임상 증상을 중시하여 Copenhagen 진단 기준¹⁴⁾, European Epidemiology Center (EEC) 진단 기준³²⁾ 제시하였지만, 현재는 보편적으로 EEC 진단 기준을 사용하고 있으며 본 연구에도 이 진단 기준을 사용하였다. EEC 진단 기준은 첫째, 3개월 이상 지속되는 안건조증, 안이물감 혹은 하루 3회 이상 인공눈물을 넣어야 하는 경우, 둘째, 3개월 이상 지속되는 구내 건조감, 지속적인 이하선 종창 혹은 구내 건조로 빈번히 물을 마셔야 하는 경우, 셋째, Schirmer 검사양성 혹은 Rose bengal 검사가 4점 이상인 경우, 넷째, 타액선 신티그라피 혹은 타액선 조영사진에서 양성이거나 비자극성 타액분비가 15분 동안 1.5ml 이하인 경우, 다섯째, 부타액선 생검상 한 개 이상의 병소타액선염, 여섯째, 항핵항체, 항SS-A항체, 항SS-B항체, 혹은 류마티스양 인자가 양성인 경우의 여섯가지 조건중에서 3가지가 맞는 경우 "Probable", 4가지 이상 양성인 경우 "Definite"로 분류하였다. EEC 진단 기준에 따른 59예의 Sjögren 증후군 중에서 원발성 Sjögren 증후군은 31예, 이차성 Sjögren 증후군은 28예이었으며 "Definite" Sjögren 증후군 경우는 54예, "Probable" Sjögren 증후군 경우는 5예였다. 본 연구에서는 여성에서 원발성 Sjögren 증후군 100%, 이차성 Sjögren 증후군에서 93% 발생하였고 각각 95%와 94%로 보고한 Vital³³⁾ 등의 보고와 유사한 결과를 보였지만, 평균연령은 원발성 Sjögren증후군에서 47.2±11.6세, 이차성 Sjögren 증후군에서 43.1±13.1세에서 발생하였고 각각 54±14세와 56±13세로 보고한 Vital 등의 보고보다 다소 낮은 연령에서 발생하였다.

안구 증상으로는 안건조(90%), 이물감(25%), 결막염증(24%) 순으로 보였고, 구강 증상은 구내건조(92%), 이하선 종창(10%), 충치(8%), 구내 칸디다증(3%) 순으로 나타났다. 전신증상으로는 관절통(37%), 피로감(27%), 근육통(10%) 등이 나타났다. 다른 보고자들과^{10,11,24,29)} 차이가 없었고 원발성과 이차성 Sjögren 증후군간에도 유의한 차이는 없었다.

분비선의 증상은 원발성 Sjögren 증후군 환자에서 자주 관찰된다^{6,16,19,29)}. 본 연구에서 원발성 Sjögren 증후군에서 이차성 Sjögren 증후군의 19%보다 높은

71%에서 나타났으며 레이노 현상(11예), 입파선종창(8예), 혈관염(8예), 관절염(4예), 중추성 신경증(3예), 원발성 담즙성 간경변증(2예), 사구체 신염(2예), 세노관 산증(2예), 말초신경증(1예), 간질성 폐렴(1예), 만성 기관지염(1예) 순으로 발생하였고 이차성 Sjögren 증후군에서는 레이노 현상(4예), 입파선 종창(5예), 류마티스 관절염 환자를 제외한 관절염(2예), 그의 사구체 신염, 중추성 신경증이 각각 1예씩 발생하였다. 이러한 결과는 다른 연구자들의^{13,16,19,26,29} 결과와 유사하였지만 본 연구에서는 입파선암이 동반된 예가 없는 것이 차이가 있었다.

질병의 초기 혹은 다수의 장기가 침범된 경우에 원발성 Sjögren 증후군과 이차성 Sjögren 증후군을 구별하기가 어려울 때 자가항체 검사가 도움이 된다. 특히 항SS-B항체가 원발성 Sjögren 증후군에서 이차성 Sjögren 증후군에 비해 높은 빈도로 양성율을 보여 이 항체 측정이 두 가지 Sjögren 증후군의 감별에 도움이 될 수 있을 것으로 사료된다^{15,30}. 항dsDNA항체와 항Sm항체는 원발성 Sjögren 증후군에서 매우 드물며 주로 전신성 홍반성 루푸스에서 양성으로 출현한다¹⁴. 본 연구에서는 이차성 Sjögren 증후군 환자에서만 항dsDNA는 22%, 항Sm항체는 11%으로 나타났다. 그러나 이런 항체가 양성인 경우 전신성 홍반성 루푸스의 1982년 미국류마티스학회 진단 기준에 완전히 만족하지 않더라도 이차성 Sjögren 증후군 환자로 분류하였다. 항SS-A항체와 항SS-B항체는 원발성 Sjögren 증후군과 전신성 홍반성 루푸스와 연관된 이차성 Sjögren 증후군에서 대부분 양성으로 보이며 다수의 장기 기관을 침범함으로써 건조증이 뚜렷하지 않을 때 Sjögren 증후군을 진단하는데 도움을 준다^{2,14,28}.

Schirmer 검사와 Rose bengal 검사는 민감도가 각각 98%와 100%로 Sjögren 증후군을 진단 검사로서 우수함을 관찰하였다. 타 연구자의³⁰ 민감도 75.1%와 63.6%에 비해 높은 민감도를 보인 것은 대상 환자들의 병행행정도가 높았음에 기인할 것으로 생각된다. 타액선 신티그라피는 77%의 민감도를 보인 예민한 비침습 보조검사 수단이며, 침습적 검사인 구순 타액선 생검은 47%의 민감도를 보였고 타 보고자의³⁰ 민감도(82.4%)보다 낮은 것

은 적절한 조직 표본이¹⁵ 되기 위한 4개 이상의 타액선 소엽(Salivary gland lobule)이 포함되지 않은 조직 생검의 부적절함(24%)으로 사료된다. 구순 타액선 생검이 가장 특이적 검사로 간주되지만 정상인, 중근무력증, 다른 결합조직 질환에도 병소 타액선염이 보일 수 있기 때문에 진단적 가치는 타 질환에 비해 떨어진다^{18,21}.

결론적으로 원발성과 이차성 Sjögren 증후군은 성별, 발병 연령과 구강 및 안구 증세에 있어서 차이를 보이지 않으나 원발성 Sjögren 증후군에서 분비선의 증상과 항SS-B항체의 발현빈도가 이차성 Sjögren 증후군보다 높게 나타남이 관찰되었으며 Schirmer 검사, Rose bengal 검사 및 신티그라피가 진단에 도움이 되는 비침습 검사임을 알 수 있었다.

결 론

저자들은 1986년 1월부터 1997년 1월까지 연세대학교 세브란스 병원에서 Sjögren증후군으로 진단된 59명 환자를 대상으로 성별, 나이, 유병 기간, 이환 기간, 임상 증상, 자가항체, 검사방법에 대하여 입원기록을 후향적으로 조사를 하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 대상환자 59명중 원발성 Sjögren 증후군 31명, 이차성 Sjögren 증후군 28명이었다.
2. 이차성 Sjögren 증후군과 연관된 자가면역 질환은 류마티스 관절염(10예), 전신성 홍반성 루푸스(7예), 경피증(5예), 다발성 및 피부근염(3예), 혼합성 결합조직 질환(3예)이었다.
3. 환자의 대부분은 여자(97%)였고 발생 연령은 24세에서 70세, 평균 45.2±12.3세이다.
4. 원발성 Sjögren 증후군에서 유병 기간은 평균 37.9개월, 이차성 Sjögren 증후군에서 이환 기간은 평균 72.6개월이었다.
5. 임상 증상은 구내건조증(92%), 안구건조증(90%)이 가장 흔한 증상이며, 분비선의 증상 및 징후는 원발성 Sjögren 증후군이(71%)에서 이차성 Sjögren 증후군(19%)보다 호발하였다.
6. 자가항체 중에서 항핵항체(83%)가 가장 많이 출현하였고 항SS-B항체는 원발성 Sjögren 증후군

(52%)에서 이차성 Sjögren 증후군(21%)보다 흔히 양성이었다.

7. 진단검사 중에서 Schirmer 검사의 민감도 98%였지만 구순 타액선생검의 민감도는 47%이었다.

REFERENCES

- 1) 김혜옥, 김현조, 최종일, 김경례, 이형석 : Sjögren's 증후군 환자에서의 구순 타액선 생검의 의의. 대한 이비인후과잡지 34:136-142, 1991
- 2) Alexander EL, Arnett FC, Provost TY, Stevens MB : Sjögren's syndrome : Association of Anti SS-A antibodies with vasculitis, hematologic abnormalities and serologic hypersensitivity. *Ann Int Med* 98:155-159, 1983
- 3) Amussen K, Andersen V, Bendixen G, Schiødt M : A new model for classification of disease modification in primary Sjögren's syndrome: evaluation in a retrospective long-term study. *J Int Med* 239:475-482, 1996
- 4) Andonopulos AP, Drosos A, Skopouli F, Acritidis NC, Moutsopoulos HM: Secondary Sjögren's syndrome in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 14:1098-1103, 1987
- 5) Andonopulos AP, Drosos A, Skopouli F: Secondary Sjögren's syndrome in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 17:201-204, 1990
- 6) Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ, Bunim JJ: Sjögren's syndrome : A clinical, pathological and serological study of 62 cases. *Medicine (Baltimore)* 44:187-231, 1965
- 7) Bodeutsch C, de Wilde PCM, Kater L, van Houwelingen JC, van den Hoogen FHJ, Kruize AA, Hene RJ, van de Putte LB, Vooijs GP: Quantitative immunohistologic criteria are superior to the lymphocytic focus score criterion for the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 35:1075-1087, 1992
- 8) Chan EKL, Andrade LEC : Antinuclear antibody in Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 18:551-571, 1992
- 9) Chisholm DM, Mason DK: Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease. *J Clin Pathol* 21:656-660, 1968
- 10) Constantopoulos SH, Tsianos EV, Moutsopoulos HM : Pulmonary and gastrointestinal manifestation of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 18:507-515, 1992
- 11) Daniels TE : Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome : assessment as a diagnostic criterion in 362 suspected cases. *Arthritis Rheum* 27:147-156, 1984
- 12) Daniels TE, Fox PC : Salivary and oral components of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 18:571-591, 1992
- 13) Daniels TE, Silverman S, Michalaski JP, Greenspan BS, Path MRC, Sylvester RA, Talal N, Calif SF: The oral component of Sjögren's syndrome. *Oral Surg* 39:875-885, 1975
- 14) Fox RI, Howell FV, Bone RC, Michelson P: Primary Sjögren's syndrome : Clinical immunopathologic feature. *Semin Arthritis Rheum* 14:77-105, 1984
- 15) Fox RI, Robinson CA, Curd JG, Kozin F, Howell FV: Sjögren's syndrome : Proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum* 29:577-585, 1986
- 16) Fox RI, Saito I: Criteria for diagnosis of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 20:391-407, 1994
- 17) Fox RI: Fifth international symposium on Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 39:195-196, 1996
- 18) Fox RI : Treatment of the patient with Sjögren's syndrome: *Rheum Dis Clin North Am* 18:699-709, 1992
- 19) Haralampos M, Moutsopoulos : Sjögren's syndrome. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 13th ed. New York : McGraw-Hill Book, 1991 : 1662-1664
- 20) Kruize AA, Hene RJ, Vander HA, Bodeutsch C, de Wilde PCM, van Bijsterveld OP, de Jong J, Feltkamp TEW, Kater L, Bijlsma JWJ: Long term follow-up of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 39:297-303, 1996
- 21) Lindahl G, Lefvert A, Hedfors E: Periductal lymphocytic infiltrates in salivary glands in myasthenia gravis patient lacking Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol* :66:95-102, 1986
- 22) Mais AT, Rodnan GP, Medsger TA, Alterman RD, D'Angelo WA, Fries JF, LeRoy EC, Kirsner AB, MacKenzie AH,

- McShane DJ, Myers AR, Sharp GC: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis(scleroderma). *Arthritis Rheum* 23:581-590, 1980
- 23) Mikulicz JH: Uber eine eigenartige symmetrische Erkrankug der Tranenund Mundspeicheldrusen. *Beitr Chir Fortschr* 610-630, 1892
- 24) Mitchell HF: Ocular manifestations of Sjögren's syndrome, Keratoconjunctivitis sicca. *Rheum Dis Clin North Am* 18:591-6, 1992
- 25) Morgan WS, Castleman B: A clinicopathologic study of Mickuliz's disease. *Am J Pathol* 29:471-504, 1953
- 26) Provost TT, Watson R: Cutaneous manifestation of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 18:609-616, 1992
- 27) Sharp GC, Irwin WS, Tan EM, Gould RG, Holman HR: Mixed connective tissue disease: An apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific extractable nuclear antigen. *Am J Med* 52:148-159, 1972
- 28) Takaya M, Ichikawa Y: Isotypes and subtypes of anti SS-A, SS-B antibodies in different subgroups of Sjögren's syndrome. *Jap J Clin Med* 53:2429-33, 1995.
- 29) Talax N: Sjögren's syndrome: Historical overview and clinical spectrum of disease. *Rheum Dis Clin North Am* 18:507-515, 1992
- 30) Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rotherfield JF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ: 1982 revised ACR criteria. *Arthritis Rheum* 25:1271-1277, 1982
- 31) Venables PJW, Charles PJ, Buchnam RRC, Tung YI, Mumford PA, Schrieber L, Room GRW, Maini R: Quantitation and detection of isotypes of Anti-SS-B antibodies by ELISA and Farr assay using affinity purified antigens. *Arthritis Rheum* 26:146-154, 1983
- 32) Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balstieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, Bjerrum KB, Braga S, Coll J, de Vita S, Drosos AA, Ehrenfeld M, Harton PY, Hay EM, Isenberg DA, Janin A, Kalden JR, Kater L: 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