

주요 류머티스 질환의 보험의학적 이해

안심파라메딕

이신형, MD, FLMI

Review of rheumatic diseases in terms of insurance medicine

Ansim paramedic

Sinhyung Lee, MD, FLMI

ABSTRACT

Nowadays, Rheumatic diseases are increasing more and more. So, it's important knowing the pathophysiology and extra-risk of each rheumatic disease so as to do sound underwriting. Here is brief review and long-term prognosis of some rheumatic diseases such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, Sjögren syndrome, antiphospholipid syndrome, systemic sclerosis, ankylosing spondylitis, Takayasu's arteritis, and Behcet syndrome.

Key words : rheumatoid disease, underwriting, extra-risk

서론

우리 주변에 다양한 류머티스질환 환자들을 많이 볼 수 있다. 흔히 보는 질환이란 그만큼 환자가 많다는 뜻이며, 생명보험을 청약할 가능성도 따라서 올라갈 것이다. 류머티스질환은 질병의 분포가 다양할 뿐 아니라 그 예후 또한 이질적이다. 따라서 생명보험업계에서 의학적 위험평가를 제대로 할 수 있기 위해서는 이들 질환에 대한 정의와 함께 초과위험지표를 잘 알고 있어야 할 필요가 있는 것이다. 따라서 주요 류머티스질환의 기본적인 질병론을 비롯하여 각 질병의 예후 및 초과위험지표에 관하여 서술해 보고자 한다. 생명보험 언더라이터 및 보험의학 실무자들에게 도움이 될 수 있을 것으로 기대한다.

본론

1. 류머티스 관절염 (rheumatoid arthritis; RA)

1. 정의와 진단

RA란 원인 미상의 전신적인 염증성 질환으로 만성적인 활액막염과 관절증이 특징이다. 관절 외 증상인 피부, 심장, 호흡기계통, 안구 등을 침범하는 경우도 많다. RA의 병리기전은 아직 확실하게 밝혀지지 않았다. 외부적인 유발인자가 자가

면역 체계에 영향을 미쳐 나타난다고 추정할 뿐이다.

B림프세포가 류머티스인자(rheumatoid factor; RF)와 같은 자가항체를 생성할 뿐 아니라, CD4세포, 단핵성 포식세포, 섬유모세포, 파골세포 및 중성구들도 RA 발생에 있어서 중추적인 역할을 한다. 사이토카인 및 케모카인의 비정상적인 생성과 함께 TNF- α 나 인터루킨과 같은 다양한 염증 매개자의 역할도 점차 밝혀지고 있다.

RA의 발생률은 전세계적으로 보면 10,000명 당 3명 정도이고, 유병률은 1%, 연령증가에 따라 그 발생률이 증가하지만, 최고 발생 연령대는 35~50세이다. 여성이 남성 보다 3배 정도 많은데, 덴마크의 연구⁽¹⁾ 에 의하면, 자간전증이나 임신성고혈압 환자에서 RA 발생이 많았다고 하였다. 이유는 면역적응성과 관련된 것으로 예측하였다.

RA 진단에서 질병 특유의 검사항목은 없으나, 2010 ACR/EURAR 기준에 의거 Anticyclic citrullinated antibody(anti-CCP) 즉 anti-citrullinated protein antibody(ACPA)는 유용하다. 2010 ACR/EURAR의 RA 분류기준⁽²⁾ 은 4개 항목의 점수를 합치도록 되어 있다. 세부 내용을 살펴보면; 첫째 항목은 관절 침범 현황으로 검진 시 부종 또는 압통이 있는 경우이다. 대관절이란 견관절, 고관절, 슬관절 및 족관절이며, 소관절은 중수지관절, 근위 지관절, 제2~5 중족지관절, 무지 지관절, 그리고 완관절 등이다. 1개 대관절이면 0점, 2~10개 대관절이면 1점, 1~3개 소관절이면 2점, 4~10개 소관절이

접수 : 2012년 1월 3일 게재승인 : 2012년 2월 1일

교신저자 : 이신형 (leesh6505@naver.com)

면 3점이며 10개 이상 소관절을 침범하였다면 5점이다. 둘째는 혈청검사소견이다. RF음성 그리고 ACPA음성이면 0점, RF와 ACPA 모두 약 양성이면 2점, RF 강양성 또는 ACPA 강양성이면 3점이다. 검사 결과에서 음성이란 검사 결과의 IU 수치가 정상 상한(upper limit of normal; ULN) 이내에 존재하는 경우이다. 약 양성(low positivity)은 결과 수치가 ULN 이상이지만, ULN의 3배는 넘지 않는 경우이며, 강 양성(high positivity)이란 ULN의 3배 이상인 경우이다. RF항목이 양성 및 음성으로 양분되는 정성검사인 경우라면, 양성은 약 양성으로 계수한다. 셋째 항목은 급성기반응물질(acute phase reactant) 검사결과이다. CRP와 ESR 모두 정상이라면 0점, CRP 또는 ESR이 비정상이라면 1점이다. 정상과 비정상의 수치 범위는 당해 의료기관의 검사실 표준으로 정한다. 넷째 항목은 증상 지속 기간으로 6주 미만이면 0점, 6주 이상이면 1점이다. 총점이 6점 미만이면 RA라고 해서는 안 된다고 하였다.

2. 질병활성도 평가 체계

Disease Activity Score based on 28-joint evaluation, DAS-28이라는 평가 체계를 흔히 사용한다.

$DAS28 = 0.56\sqrt{TJC28} + 0.28\sqrt{SJC28} + 0.70\log(ESR) + 0.014(GH)$ 로 계산하는데, log(ESR)은 Westergren's ESR의 자연로그이며, GH는 General Health of patient's global assessment of disease activity on a visual analogue scale이다. 5.1점 초과이면 고도 질병 활동도이고, 3.2점 이하이면 저도 질병 활동도, 2.6점 이하라면 관해이다.

한편 CDAI(Clinical Disease Activity Index)는 TJC+SJC+PGA+EGA로 구하는데, 22점 초과이면 고도, 10~22점이면 중등도, 2.8~10점이면 저도, 2.8점 이하라면 관해이다. 이 외에도 평가체계는 더 있는데, 각 체계 별 장단점이 있는 실정이다. 최근 제시된 평가체계로는 동통있는 관절 1개 이하, 부종있는 관절 1개 이하, CRP 1mg/dl 이하이다.

의무기록부에 서술된 내용을 바탕으로 중증도를 평가할 수 있다는 내용의 연구⁽³⁾도 있다. 클레임 의료자문 영역에서 활용해 볼 수 있을 것으로 사료된다.

3. 보험의학적 위험

RA 환자의 예후는 치료 내역과 관계가 깊다. 10년 후 환자의 약 40%가 장애인 이 된다는데, 실제 연구 결과는 다양한 편이다. RA 환자의 초과사망률은 일반 인구 대비 약 2.5배 정도이며, 3혈관 관동맥질환 및 호지킨 병이 많이 병발되기도 한다. RA 환자의 초과사망률은 주로 감염, 혈관염, 영양 불량 때문인 것으로 알려져 있다. 하지만 RA의 초과사망률에서 그 무엇보다 중요한 것은 심혈관병이다.

최근의 대규모 연구⁽⁴⁾에 의하면, 항-TNF억제제 치료가 전통적인 비생물성 DMARD 보다 사망률을 개선시키지는 못한다

고 확인되었다. 또한 메타분석 연구⁽⁵⁾를 보면 항-TNF억제제 치료가 암 발생을 증가시키지 않는다고 하였다.

미국 미네소타 지역에서 시행된 1990년대 후반부터 2000년대 초반에 걸친 장기 추적 관찰연구⁽⁶⁾에 의하면, 1970년 대 이전부터 2000년대 초반 경까지의 사망률 변화 양상을 조사한 결과, 남성 일반인은 100인-년 당 1.2명에서 0.3명으로 감소 하였으나, RA환자군은 2.5명이었고, 여성 일반인은 100인-년 당 1.0명에서 0.2명으로 감소하였지만, 여성 RA환자는 2.4명으로 높은 결과였다.

2. 전신성홍반성낭창

(systemic lupus erythematosus; SLE)

SLE는 가임기 여성에게 주로 발생하는 악화와 호전을 반복하는 만성적이고 전신적인 염증성 질환이다. 핵 또는 세포질 항원에 대한 자가항체가 질병 발생의 원인이다. 다양한 장기를 침범할 수 있는데 피부, 관절, 신장, 혈구, 신경계 등이 흔하다.

1. 병리기전

자가항체로 인한 미세혈관 염증이 기본적인 병리 기전이 다. 유전, 인종 및 종족, 환경 등 다양한 요소가 질병 발생에 관여한다. 과거로부터 생각되던 자가항체의 발생 기전은 세포 자연사에 관여하는 아포프토시스 이상으로 인한 면역 관용의 장애이다. 또한 순환하는 면역복합체와 세포 표면에 결합하는 다양한 항체들은 미세혈관 구조에 면역 반응을 야기 하여 염증을 활성화 시킨다. 더불어 항원-항체 복합체는 피부나 신장의 기저막에 침착된다. 따라서 현증 SLE에서는 이들 부위에서 DNA, 면역글로블린, 보체 등에 대한 항핵항체를 확인할 수 있다. 혈청 항핵항체(antinuclear antibodies; ANA)는 거의 모든 현증 SLE 환자에서 양성이다. 이중나선 DNA(dsDNA)에 대한 항체는 SLE 진단에 있어서 특이도가 높다. 다클론성 B-세포 활성화나 특이 항원에 대한 항체 반응의 기전은 아직 확실치 않지만, SLE의 병리기전은 B-세포와 T-세포 및 수지상세포와 관계 깊을 것이라 추정된다. 세포독성 T-세포와 억제 T-세포는 감소하는 것으로 확인되었다. 다클론성 T-세포 세포용해성 활성화도 역시 감소하고, 도움 T-세포(CD4+)는 증가한다. 이 같은 면역 상태는 면역 관용을 손상시키며 실험동물 모델로 확인되었다. 최근에 출판된 종설 논문⁽⁷⁾에 의하면, 인터페론-알파와 전사인자 및 신호변동 체계도 SLE의 병리 기전에 관여한다고 설명하였다. 결론적으로 SLE의 발생기전은 선천적인 감수성에 환경적 요인이 추가되어 자가 면역 증식을 야기하고, 자가항체의 생성으로 이어진 후 결국 SLE로 발현된다는 내용으로 요약할 수 있겠다. 발생률에 관하여는; 미국에서는 연간 10만 명 당 52레라고 보고⁽⁸⁾되어 있는데 남녀비는 1:11 정도로 여성에게 많다.

2. 진단기준

널리 활용되고 있는 진단 기준은 1982년 미국류머티스학회(American college of Rheumatology; ACR)에서 제시⁽⁹⁾한 내용으로써 11개 항목 중 4개를 만족하면 SLE로 진단할 수 있다. 앞 글자를 따서 “SOAP BRAIN MD”로 쉽게 외운다는 내용은 의학도에게 친숙하다.

첫째 장막염(Serositis)은 흉막염이나 심전도, 영상검사로 진단된 심막염을 포함하고, 둘째 구강 궤양(Oral ulcers)은 구강 또는 구인두에 발생하는 무통성 궤양이다, 셋째 관절염(Arthritis)은 비미란성으로 압통과 부종을 동반한 두 개 이상의 말초 관절염으로 발현된다. 넷째 광과민성(Photosensitivity)은 광 노출 후 비정상적인 피부 변색이다. 다섯째 혈액질환(Blood disorders)은 백혈구감소증(1회 이상 <4,000/ μ l), 림프구감소증(1회 이상 <1,500/ μ l), 혈소판 감소증(투약 없이 <100,000/ μ l), 용혈성빈혈 등으로 나타난다. 여섯째 신장 침범(Renal involvement)는 단백뇨(>0.5g/d 혹은 소변 스틱 3+양성) 또는 세포원주 검출, 일곱째 항핵항체(Antinuclear antibody)양성은 약물 복용 없이 1:160 이상인 경우, 여덟째 면역학적 현상(Immunologic phenomena)으로 dsDNA, anti-Smith(Sm) 항체, 항인지질항체(anti-phospholipid antibody(anticardiolipin IgG/IgM 또는 lupus anticoagulant), 매독 검사와 LE세포(LE cell) 검사의 생물학적 가양성, 아홉째 신경학적 이상(Neurologic disorder)은 다른 원인 없는 발작 및 정신병, 열째 광대 발진(Malar rash)은 안면 코 주변 편평 혹은 융기형 홍반이다. 열한째 원반형 발진(Discoid rash)은 테두리가 뚜렷하고 케라틴 인설로 된 원형 융기형 고정성 홍반이다. 2003년 국제신장학회에서 제시⁽¹⁰⁾한 루푸스신장병의 조직 생검 소견 상 병기 분류는 Table1과 같다.

Table 1. Pathological classification of lupus nephritis

classification		Findings
Group I	marginal mesangial	Normal LM [*] , abnormal EM [†]
Group II	mesangial proliferative	excess cellularity on LM [*]
Group III	focal proliferative	<50% glomerular involvement
Group IV	diffuse proliferative	>50% glomerular involvement, need intensive therapy
Group V	Membranous	Nephrotic feature
Group VI	advanced sclerosing	Chronic glomerular sclerosis

*light microscopy, † electron microscopy

3. 보험의학적 위험

SLE 임상 양상의 특성이 악화와 호전을 반복하기 때문에 SLE의 예후 또한 매우 이질적이다. 최근 20년 동안 SLE의 사망률은 대폭 호전되었다. 1955년 이전에는 5년생존율이 50% 미만에 불과하였지만, 근래에는 10년 생존율이 90%를 상회하고⁽¹¹⁾, 15년 생존율이 80% 정도로 보고^{(12),(13)}되어 있다.

1970년 대에 Urowitz 등⁽¹⁴⁾은 SLE 사망률의 이점점설을 주

장하였다. 첫째 정점은 발병 후 5~10년 경의 초기 사망으로써 SLE가 중추신경계나 신장 및 심혈관계에 치명적인 침범에 따름이고 SLE 사망의 29%가 초기 사망이라 하였다. 한편, 후기 사망은 환자 연령 35세 이후인데 주로 급성심근경색이나 뇌졸중 등 죽상경화질환에 따른 사망이다. Manzi등⁽¹⁵⁾은 35~44세의 여성 SLE 환자들은 건강한 Framingham 여성 대조군에 비해 허혈성심질환의 발생률이 약 50배 높다고 하였다. SLE 환자들에게 왜 죽상경화 질환이 빈발하는가에 대한 이유는 다양하다. 내피세포 기능장애, 염증매개물질, 스테로이드 연관성 죽상경화, 이상지질혈증 등이 그 가능성으로 제기되어 있다.

한편, Danila⁽¹⁶⁾등은 미국에서 다인종으로 구성된 SLE 코호트를 대상으로 추적관찰 연구를 실시하였는데, 신장 침범이 사망에 영향을 미치는 요소라는 결론이었다. 이 자료를 출처 논문으로 사망률분석을 실시한 결과, 그 초과위험지표는 MR 731%, EDR 13%이었다(Table2).

Table 2. Mortality analysis of SLE (source article : Danila MI, et al⁽¹⁶⁾)

i	P	p	q	Age	q _m	q _f	q _{gnbld}	MR%	EDR%
1	0,98427	0,98427	0,01573	39	0,002183	0,001293	0,001384	1137	14
2	0,98034	0,99601	0,003995	40	0,002381	0,001425	0,001523	262	2
3	0,97247	0,99198	0,008023	41	0,002592	0,001563	0,001668	481	6
4	0,96854	0,99596	0,004044	42	0,002827	0,001713	0,001827	221	2
5	0,94495	0,97564	0,024362	43	0,003087	0,001877	0,002000	1218	22
6	0,93315	0,98752	0,012485	44	0,003369	0,002052	0,002186	571	10
7	0,91742	0,98314	0,016857	45	0,003662	0,002236	0,002381	708	14
8	0,90169	0,98285	0,017146	46	0,003970	0,002425	0,002583	664	15
9	0,87416	0,96947	0,030530	47	0,004309	0,002617	0,002790	1094	28
10	0,85450	0,97751	0,022494	48	0,004694	0,002812	0,003004	749	19
AnnMean		0,98440	0,015602				0,002135	731	13

3. 쇼그렌증후군(Sjögren syndrome; SS)

1. 정의

SS는 만성 염증성질환으로 외분비 기관에 림프구 침착을 일으켜 안구 및 구강의 건조증 또는 이하선비대 등이 나타날 수 있다. 분비선 이외의 침범도 가능한데 레이노현상, 근육통, 폐질환, 위장관질환, 빈혈이나 백혈구감소증, 림프병증, 신경병증, 혈관염, 신세뇨관산증 등이 발생할 수도 있다. 환자의 50% 이상에서는 피부건조증과 자반 또는 두드러기가 동반된다. 다른 류머티스 질환 없이 쇼그렌증후군 만 단독으로 발생하는 일차성과 SLE나 RA 등의 기타 류머티스질환과 병발되는 이차성으로 나눈다.

2. 검사실 소견

흔히 확인되는 이상 검사 소견들로는; ESR 증가, 빈혈, 백혈구감소, 호산구 증가, 과잉감마글로불린혈증, 항핵항체, 특히 anti-Ro와 anti-La, 류머티스인자, anti-alpha-fodrin antibody, 크레아티닌청소율 감소 등이다.

항-SSA/Ro 항체는 SS 환자의 50%에서 나타나는데 일차성

SS의 75%, 이차성 SS의 15%에서 확인된다. 따라서 SSA/Ro가 음성이라 하여 SS를 배제할 순 없다. 더불어 건강인의 50%에서도 SSA/Ro가 양성이라는 주장도 있어서 확진 수단으로 사용될 수 없는 검사 항목이다. 한편, anti-SSA/Ro와 anti-SSB/La의 역가로 질병 활동도를 예측해서도 안 된다.

현재, 확진을 위한 단독 검사로 인정되는 것은 부침샘 조직 생검(minor salivary gland biopsy)이다. 하지만 부정적인 견해가 전혀 없는 것은 아니다⁽¹⁷⁾. 조직 소견에서 검체 4mm 당 1개 이상의 림프세포의 국소 결집을 계수하는 점수체계를 이용할 경우 쇼그렌증후군 진단의 민감도는 63~81.8%, 특이도는 83.5~95%라고 하였다⁽¹⁸⁾.

쇼그렌증후군 환자에서 시행될 수 있는 조직검사들을 모아 보면; 최초 진단 시 부침샘생검, 악성종양을 배제하기 위해 이하선조직생검, 림프종을 배제하기 위한 림프절 절제생검 등을 흔히 경험한다.

3. 치료

대부분의 환자들은 국소적인 치료만으로도 어느 정도는 견디고 있다. 항-CD20 단클론성항체, rituximab의 이중맹검 무작위대조군연구⁽¹⁹⁾에 의하면 일차성쇼그렌증후군 환자에서 타액 유속과 눈선 기능의 호전이 확인되었다.

4. 보험의학적 위험

쇼그렌증후군은 미국에서는 SLE에 이어 두번째로 흔한 류머티스질환이다. 전체 인구의 0.1~4%가 이환되어 있는 실정이다. 국제적으로는 인종 및 종족에 관계없이 1~2백 만 명이 쇼그렌증후군으로 투병 중이다. 남녀비는 1:9로 여성에게 유행하다. 발병 시기는 40~50대이다.

예후는 쇼그렌증후군 자체로는 양호한 편이다. 불량한 경우는 류머티스질환 및 악성종양, 즉 SLE나 림프종 등의 동반이다.

쇼그렌증후군에서 림프종의 병발은 매우 중요하다. 쇼그렌증후군의 4.3%에서 비호지킨림프종이 병발하는데, 이는 일반 인구 집단 대비 18.9배의 초과 발생률을 의미한다. 림프종 진단의 중위 발생 연령은 58세이다. 쇼그렌증후군 발병 후 림프종 진단까지 걸리는 기간은 대략 7년 반 정도이다. 쇼그렌증후군에서 병발하는 비호지킨림프종의 가장 흔한 유형은 말트림프종이다. 부위는 타액선을 비롯하여 위장, 비인두, 피부, 간, 신장, 폐 등 다양하다. 20% 가량은 진단 당시 다발성이다. 쇼그렌증후군에서 림프종 병발이 높을 것으로 예상되는 인자로는; 구역 및 전신적 림프병증, 간비장비대, 자반 촉진, 백혈구감소증, 신기능저하, 류머티스인자 양성, 단클론성 감마병증, 단클론성 항핵글로불린혈증 등이다.

한편, 항인지질항체를 가진 쇼그렌증후군 환자들은 반복 유산이나 혈전증 등 항인지질증후군의 임상 증상을 나타낸다. SSA/Ro 양성인 산모가 출산한 자손은 신생아 루푸스나 선천

성 심장차단이 나타날 확률이 높다. 첫째 아이가 이환된 경우, 둘째 아이의 이환율은 15% 정도이다.

4. 항인지질증후군 (antiphospholipid syndrome; APS)

APS는 반복적인 정맥 또는 동맥혈전과 유산을 되풀이하는 양상으로 발현된다. 검사 소견으로는 막 음이온인지질(membrane anionicphospholipid)에서 기원된 항체들(anticardiolipin antibody, antiphosphatidylserine) 또는 그 혈장단백(대개 beta-2 glycoprotein I(apolipoprotein H) 수치가 증가하는 양상이다. APS의 정확한 병리기전은 잘 알지 못한다. 또한 항인지질항체(antiphospholipid antibody; aPL)가 APS를 일으키는가의 여부도 확실치 않은 실정이다. 건강인의 5%는 aPL을 보유하고 있기 때문이다. APS를 루푸스항응고인자증후군(Lupus anticoagulant syndrome; LA)이라고도 했는데, 이는 잘못된 명칭이다. 왜냐하면, APS는 항응고 합병증보다는 주로 혈전병증으로 발현되기 때문이다.

역학 관련 내용을 살펴보면, 건강 인구의 약 5%는 aPL 항체를 보유한다고 알려져 있고, 항카디오리핀항체(anticardiolipin antibody; aCL)도 고령층에서는 흔하다고 하였다. 따라서 일반 인구 집단에서 항체 검사 결과의 해석에 있어서는 주의를 기울여야 한다. 더불어 aPL항체는 SLE환자의 30~40%에서 양성이며 정작 APS 환자는 10%정도 만 양성이라는 점⁽²⁰⁾도 기억해야 한다.

APS 환자는 뇌졸중이나 심근경색의 발생률이 높다. 뇌졸중은 뇌혈관의 혈전 신생뿐 아니라 Libman-Sacks (sterile) 심내막염에서 기원하는 경우도 적지 않다. Libman-Sacks 심내막염이란 감염균 없이 발생하는 심내막염으로서 SLE환자에서 흔히 볼 수 있다⁽²¹⁾.

치명적인 경우는 드물지만, 진단 후 수일 내지 수주 만에 다발성 장기부전에 빠져 위중한 경우도 전혀 없는 것은 아니다. 파국 항인지질증후군(catastrophic APS)이란 짧은 기간에 동시다발적으로 장기 혈전이 진행되어 심각한 상태가 되는 경우를 말한다. 치명률이 50%라고 알려져 있다. Erkan 등⁽²²⁾은 기존의 논문^{(23),(24)}에 보고되었던 catastrophic APS 환자 130명과 새로이 등록한 6명 환자 등 총 136명을 조사하였다. 이들 중 63명(46%)은 최초 발현 시 사망하였고, 나머지 73명 중 58명에서 추적이 가능했는데, 38명(66%)은 67.2개월 추적 기간 동안 더 이상 APS 발생이 없었고, 11명(19%)은 APS 증상이 발생하였으나 생존하였다. catastrophic APS의 발생은 아무도 없었다. 58명 중 9명(16%)은 사망하였다. 이들의 사인은 다발장기부전이 3명, 골수섬유화증과 폐렴이 각 1명씩, APS연관 사망이 4명 등이었다.

보험의학 계열의 학술지에 출판된 논문으로는 미국에서 APS로 진단받은 28세 여성이 5만불, 10년 정기보험을 청약한 사례를 증례보고⁽²⁵⁾ 하였는데, 언더라이팅 관점에서는 각

청약자에 따라 과거 혈전 기왕력 여부와 치료 순응도 및 항체 역가 등을 면밀하게 검토할 것을 권유하였다.

5. 전신성 경화증(systemic sclerosis; SSc)

1. 질병론

경피증, scleroderma는 1752년 Carlo Curzio가 딱딱한 피부를 가진 환자를 처음 보고하였으며 1836년 Giovambattista Fantonetti가 경피증이라는 병명을 도입하였고, 1945년 Robert H Goetz는 경피증이 전신질환이라고 주장하였다. 그 후부터 이 질환은 진행성 전신질환으로 이해되고 있다.

경피증의 정의는 피부의 경결 및 비후 병변이 나타나고, 내부 장기에 만성염증과 섬유화 및 섬유증식성 혈관병증이 진행되는 전신 질환이다.

미국류머티스학회에서 제시한 진단기준은 주요소 1개 또는 부요소 2개가 있을 경우이다. 주요소는; 근위부 경피증 즉, 수지 또는 중수지관절 및 중족지관절 근위부 피부에 대칭성, 비후성 경결병변이 존재하고 이들 병변이 사지, 안면, 흉복부 전신으로 진행되는 경우를 의미한다. 부요소란; 수지 피부의 비후와 경결을 의미하는 수족지경화증(sclerodactyly), 지문 소실, 흉부단순방사선 촬영검사 상 양측 폐기저부 섬유화 병변 등이다.

2. 검사 소견

SSc의 면역학적 기전은 아직 확실하게 밝혀진 것은 아니지만, 다양한 면역 반응이 관여한다고 추정된다. 항핵 항체는 SSc 환자의 90~95%에서 양성이다. 유형은 보통 speckled 또는 centromere 형이다. Scl-70이라고도 알려진 topoisomerase I 항체는 미만성 증례에서 30% 가량 확인된다. Anticentromere 항체는 제한성 증례의 45~50%에서 양성이며 미만성증례에서는 대개 음성이다. Anti-RNP는 미만성에서 흔한데, 혼합결합조직병(mixed connective tissue disease; MCTD)이 동반된 환자에서 주로 나타난다. 더불어 이 항체는 골격계 침범례나 폐 침범례에서 많다고도 하였다. 혈액검사에서 미세혈관병 소견이 확인되는 경우는 신장 위기가 올 수 있다. 최근의 연구에 의하면 새로운 자가항체들이 질병발생 기전과 관련있다고 입증되고 있는데 이들 새로운 자가항체에는; antiendothelial cell(AECA), anti-fibrilin(FBN1), anti-matrix metalloproteinase (MMP)-1, MMP-3를 비롯하여 anti-platelet-derived growth factor receptor(PDGFr) 등이 소개되었다.

3. 임상 양상

피부경화의 치료 약물로 공식 승인된 것은 아직 없다. 경화증에 동반되는 폐고혈압은 매우 중요하다. 폐고혈압은 예후가 불량한 질환이기 때문이다. 폐고혈압 분류체계 상으로는 제I군 폐동맥고혈압 중 동반질환 아군에 속한다. 경화증 환자

의 추적관찰은 류머티스 전문의 보다는 심장내과나 신장내과 또는 소화기내과 등 동반 질환 진료가 편리한 전문의를 찾는 현상을 많이 본다. 최근 자가조혈모세포이식 치료의 효과가 보고⁽²⁶⁾된 바 있었다.

4. 보험의학적 위험

미국에서의 발생률은 일반인구 100만 명 당 240레이며, 여성이 남성보다 4~9배 정도 많다. 빈발연령은 30~50세이다. 국제적으로도 유사하다.

사망 및 이환은 폐고혈압, 간질성 폐질환, 신장 위기 등에 의한다. 평균 생존기간은 약 12년인데, 미만형과 피부제한형 및 장기침범형에 따라 다양하다. 10년생존율은 피부-제한형은 71%, 미만형은 21% 정도이며 조기 사망에 가장 큰 영향을 미치는 요소는 폐고혈압이다.

5. 기타

CREST 증후군이란 석회증(Calcinosis), 레이노현상(Raynaud phenomenon), 식도운동장애(Esophageal dysmotility), 수족지경화(Sclerodactyly), 모세혈관확장(Telangiectasia) 등의 증상이 복합적으로 나타나는 경피증의 세부 유형이다. 하지만 진료 현장에서는 경화증과 같은 의미로 사용되기도 한다. 2004년에 Nadashkevich등⁽²⁷⁾이 진단기준을 제시하였는데; 첫째 centromere protein, Scl-70(topo I), fibrilin 자가항체 양성, 둘째 양측 폐기저부 섬유화, 셋째 수지관절 구축 또는 prayer 사인, 넷째 완관절 근위부 피부 경화, 다섯째 피부석회증, 여섯째 레이노현상, 일곱째 하부식도 운동장애 또는 역류성식도염, 여덟째 수족지경화 또는 수족지비함요부증, 아홉째 모세혈관확장 이렇게 하면 ABCDCREST가 된다. 3개 이상 만족하면 확정적 경화증으로써 민감도 99%, 특이도 100%이다.

한편, Maricq와 Valter는 2005년 경화증의 또 다른 분류체계를 제시⁽²⁸⁾하였다. 제I형은 몸통을 포함한 주관절/슬관절 근위부 피부의 미만성 경화, 제II형은 몸통을 제외한 중수지/중족지관절 근위부 피부의 간헐적인 경화, 제III형은 수족지 경화만 있는 경우, 제IV형은 Scleroderma sine scleroderma, 장기침범이 있고 anticentromere 항체 음성이며, 모세혈관 확장도 없음, 제V형은 경화증의 증상을 나타내지만 특별한 유형으로 분류되기 어려운 경우 등으로 하였다. 그러나 활용도 측면에서 부정적인 의견⁽²⁹⁾도 있다.

CREST증후군의 치료는 경화증의 치료로 이해되고 있어서 단독 연구가 많지 않다. 제한적으로라도 정리해 본다면; 석회화는 55% 환자에서 저절로 호전된다고 보고되어 있고, 레이노 현상은 노출 부위의 적절한 보온이 예방책으로 권유된다. 식도운동장애의 치료 전략은 경화증을 동반치 아니한 식도운동장애 환자와 동일하다. 수족지경화증은 다양한 방법이 시도되고 있고, 모세혈관확장은 레이저 치료를 시행하고 있다⁽³⁰⁾.

6. 강직성척추염(ankylosing spondylitis; AS)

AS는 천장관절을 침범하는 만성적이고 다발성인 염증질환으로써 관절염을 비롯하여 근인대부착부 염증, 관절 외 장기 침범 등으로 발현된다. AS는 다양한 척추관절병증의 원형이다. 척추관절병증에는 반응성관절염을 비롯하여 건선형관절염, 염증성장질환에 관련된 척추관절병증, 미분류성 척추관절병증 등 여러 가지가 있다.

원인은 아직 확실하게 밝혀지지 않았으며 HLA B-27과 관련된 유전적인 요소가 중요하다고 추정된다⁽³¹⁾. 하지만 HLA B-27이 정확히 어떠한 역할을 하는가에 관하여는 잘 알지 못한다. 주된 침범 부위는 천장관절을 비롯한 축 골격 부위이며, 고관절이나 건관절 침범은 드물다. 간혹 말초 관절이나 근인대부착부 및 안구, 피부, 심혈관계 등 관절 외 장기를 침범하기도 한다. AS에서 천장관절의 염증은 CD4+와 CD8+ T-세포와 대식세포 등이 관여하는 만성 염증이다. 또한 TNF- α 나 TGF- β 등의 사이토카인 역시 근인대부착부염증 부위에서의 섬유화 및 골화에 관여한다.

역학에 관하여 살펴보면, 특정 인구 집단에서의 유병률은 그 구성원의 HLA B-27 보유 정도에 좌우한다. HLA B-27 양성 인구의 1 내지 2%에서 AS가 발병하는데, 직계 가족 중 HLA B-27 양성 AS가 있는 경우는 그 유병률이 15~20% 정도인 것으로 보고⁽³²⁾되어 있다.

AS를 포함한 척추관절염의 장기 예후는 RA 보다는 양호한 편이다. 불량한 예후가 예측되는 인자들로는; 말초 관절을 침범한 경우, 젊은 연령에서 발병, ESR 과상승, 비스테로이드성 항염증제(NSAIDs)에 반응이 불량한 환자 등이다. 심각한 장애를 초래하는 경우는 드물지만, 이동에 불편을 느끼는 경우가 47%라고 하였다. 대부분은 증상 발현 후 일하는데 장애가 거의 없지만, 37% 정도는 덜 힘든 직장으로 이직하는 것으로 조사되었다⁽³³⁾.

드문 경우이지만, 심혈관병이나 폐섬유화증 및 마미중후군과 같은 신경병증이나 유전분증과 같은 관절 외 증상이 발병된 환자는 대부분 AS에 장기간 이환된 경우이다. 이들은 일반 인구집단 대비 높은 사망률을 나타낸다⁽³⁴⁾. 어느 종설 논문⁽³⁵⁾에 의하면, 사망 원인은 심혈관계질환이 가장 많아서 일반 인구집단과 유사한 경향이고, 그 사망률은 일반인구 집단에 비해 약간 높다고 하였다. 초과위험지표를 산출키 위해 출처는 문으로 인용할만한 인구-중심 연구는 드문 실정이다. 한편, 최근의 연구⁽³⁶⁾에 의하면, 흡연력은 AS의 질병 활성도를 높이고 신체 기능을 저하시키는 것으로 확인되었다.

7. 다카야수동맥염(Takayasu arteritis)

다카야수동맥염이란 원인 미상의 전신성 대혈관염증으로써 주로 가임기 여성에게 나타난다. “대동맥 및 분지의 육아종성염증”이라는 용어로 표현기도 한다. 혈관조영 소견을 바탕으로 6가지 유형으로 나눈다⁽³⁷⁾. 제I형은 대동맥궁과

그 분지, 제IIa형은 상행대동맥과 대동맥궁 및 그 분지, 제IIb형은 제 IIa형에 흉부하행대동맥, 제IV형은 복부대동맥이나 신동맥 또는 둘 다, 제V형은 전체 대동맥 및 그 분지를 침범한 경우이다. 다카야수동맥염의 병리는 대동맥과 그 분지들을 포함하는 중대형혈관의 혈관염이다. 병소 부위 혈관은 협착과 폐쇄 또는 동맥류성 변성을 보인다. 동맥류성 병소는 대부분 협착을 야기한다. 장기적인 합병증으로는 신동맥 침범에 따른 고혈압이 흔하다. 대동맥판막 침범에 의한 대동맥판부전 및 폐고혈압도 흔하게 볼 수 있는 병발증이다. 그 외에도 뇌졸중, 뇌내출혈, 간질발작, 허혈, 장기부전, 고혈압합병증, 망막병증, 신혈관고혈압, 태아 손상 등이 가능하다. 더불어 장기간의 스테로이드 투여로 인한 합병증도 중요하다.

아시아인에게 많이 발병하며 남성보다 여성에게 1.6배 정도 더 많다. 평균 발병연령은 30세이고 15%는 40세 이후에 발병한다. 다카야수동맥염은 다양한 합병증을 야기하며, 치명적인 경우도 있다. 20% 정도는 자기-제한적 경과를 거치나, 나머지는 면역억제치료가 필요할 정도로 악화된다. 10년 생존율이 90%라고 알려져 있지만, 위중한 합병증이 병발한 경우라면 훨씬 불량해 진다⁽³⁸⁾.

2개 이상의 합병증이 동반된 경우 5년생존율이 69%, 10년 생존율은 36%이고, 합병증이 한 개라면 각각 100% 및 96%인 것으로 보고⁽³⁹⁾되어 있다.

8. 베체트병(Behçet disease)

베체트병이란 재발성구강궤양과 성기궤양 및 포도막염을 삼주징으로 하는 혈관염 계열의 류머티스질환이다. 터키의 피부과 의사, Hulusi Behçet가 1924년 처음 보고하였다. 병리기전은 자가면역 반응이라고 생각되고, 다양한 바이러스와 세균에 의한 면역반응으로부터 시작된다고 알려져 있다. Heat shock protein(HSP)나 T-세포 기원 사이토카인의 역할에 대한 연구^{(40),(41)}가 진행되고 있는 실정이다.

미국에서의 유병률은 인구 10만 명 당 0.12 내지 0.33례 정도로 보고⁽⁴²⁾되어 있고, 국제적으로는 실크로드를 거치는 중동과 중국에 이르는 지역에 높은 것으로 알려져 있다. 터키는 특히 높아서 인구 10만 명 당 420례 정도이다⁽⁴³⁾. 평균 발병연령대는 25~30세인데, 25세 이하에서 발병한 경우는 안구 침범이 흔하고 경과도 중증이라고 하였다. 여성이 5배 정도 더 많다.

다양한 역학 연구를 종합해 보면, 베체트병의 사망률은 5년 시점에서 약 16% 정도이다. 관동맥 또는 폐동맥의 동맥류 파열은 사망률을 높이는 요소이다. 터키에서 수행된 한 연구⁽⁴⁴⁾에 의하면, 신경 침범이 동반된 경우 사망률은 7년 시점에서 약 20%라고 하였다. 더불어 혈전증과 중추신경계 침범은 치명적일 수 있고, 안구 침범은 실명을 야기할 수 있다. Kural-Seyahi 등⁽⁴⁵⁾이 시행한 장기 추적관찰연구에 의하면, 총 387명 환자를 20여 년 추적하여 42명 사망 확인하였는데, 표준화사

망률(SMR)은 젊은 남성에서 특히 높은 것으로 확인되었다.

9. 한랭글로불린혈증 (cryoglobulinemia)

한랭글로불린이란 저온에서 가역적으로 침전이 발생하는 단일 또는 혼합 글로불린이다. 한랭글로불린혈증은 한랭글로불린이 혈액 내 존재하는 상태이다⁽⁴⁶⁾. 이로 인하여 신장이나 피부에 한랭글로불린을 포함하는 면역복합체가 침착되는 병리 현상이 진행된다.

Brouet 분류체계를 소개하면; 제I형 한랭글로불린혈증 또는 단순형 한랭글로불린혈증은 IgM이나 IgG 또는 IgA 및 경쇄 등의 단클론성 면역글로불린이 관여한다. 혼합형 한랭글로불린혈증인 제II형 및 제III형 한랭글로불린혈증은 류머티스 인자(rheumatoid factor;RF)를 포함하는 한랭글로불린이다. RF는 대개 IgM으로 구성된다. RF는 단클론성(제II형)이거나 다클론성(제III형)일 수 있다. 제II형과 제III형은 전체 한랭글로불린혈증의 80%를 차지한다.

한편, 기저질환의 유무에 따라 분류할 수도 있다. 기저 질환이 없으면서 한랭글로불린혈증만 있는 경우는 특발성 또는 본태성 한랭글로불린혈증이라고 한다. C형간염바이러스-연관성이나 혼합형 한랭글로불린혈증의 여부를 잘 살펴야 한다. 이차성 한랭글로불린혈증이란 림프증식성질환을 비롯하여 자가면역질환 및 감염질환에 동반된 한랭글로불린혈증을 말한다. 혼합형 한랭글로불린혈증인 제II형 및 제III형은 전신성홍반성낭창 및 쇼그렌증후군 또는 HCV 등의 바이러스감염에 병발된 한랭글로불린혈증이다.

특정 지역에서의 유병률은 그 지역의 HCV감염 정도와 관계 깊다. 한랭글로불린혈증의 이환과 사망(morbidity & mortality)은 동반 질환의 중증도에 좌우된다. 예를 들어 C형간염 환자인 경우 항바이러스 치료 후 바이러스 부하의 정도에 따라 예후가 달라진다. 그런데 신장이 침범되었거나 림프증식성질환이 동반된 경우는 예후가 불량하여 진단 10년 후 평균생존율이 50%에 불과하다. 신장질환이 병발된 경우의 생존율은 5년 추적 시 60%에서 7년 추적 시 30% 정도라고 다양하게 보고⁽⁴⁷⁾되어 있다. 림프증식성질환의 경우는 혼합형 한랭글로불린혈증에서 비장이나 골수에 양성 침윤이 나타날 수 있으며 B-세포 비호지킨림프종이 병발되기도 한다. 혼합형 한랭글로불린혈증에서의 악성림프종 발생률은 다양한데, 진단 후 5~10년 정도에 10%이하로부터 40%정도라고 알려져 있다.

10. 만성피로증후군(chronic fatigue syndrome: CFS)

CFS는 최근 관심이 집중되고 있지만 여전히 안개 속의 질병이다. 보험의학 실무에서 필요한 내용을 중심으로 살펴보고 하겠다. 질병의 정의 또한 시대에 따라 계속 개편되고 있는 실정이다. 먼저 CFS정의의 시조라 할 수 있는 1988년 CDC에서 제시한 내용을 소개한다. 주기준이 2개이고, 무기준은

증상기준 11개와 신체기준 3개로 구성되어 있다. 주기준은 첫째 새로이 발생된 피로감이 6개월 이상 지속되는데 일상생활활동력이 평소의 50% 이하인 경우, 둘째 피로감을 야기할 다른 원인이 배제된 경우이다. 무기준 중 증상기준 열한 개는; 첫째 미열(37.5~38.6℃), 둘째 인후통, 셋째 경부 또는 액와부 림프절 동통, 넷째 전신적인 근육위약, 다섯째 근육통, 여섯째 24시간 이상 지속되는 운동 후 피로, 일곱째 전신두통, 여덟째 이동성 관절통, 아홉째 광선공포증, 일과성암점, 건망증, 과민반응, 혼동, 사고곤란, 집중곤란, 우울증 등의 신경정신적 호소, 열째 수면장애, 열한째 수시간에서 수일 동안에 발현되는 급성증상발현 등이다. 신체기준 3개는; 첫째 미열, 둘째 비삼출성 인후염, 셋째 직경 2cm 이상의 촉진성 경부 또는 액와림프절 등이다. CFS의 확정진단은 2개 주기준을 만족하면서 8개의 증상기준을 만족하거나 6개 증상기준과 2개 신체기준을 만족하는 경우이다. 하지만 현실적인 한계가 많이 지적되었다.

지속적인 연구 끝에 결국 1994년에 미국의 CDC에서 개정안을 제시하였다. 새로이 시작된 피로감으로서 휴식으로 호전되지 아니하고 병전의 직업적, 사회적, 개인 활동 수준보다 현저히 저하된 상황과 동시에 하기 중 4개 이상의 증상이 동반된 경우로 정의하였다. 첫째 자기 스스로 보고한 단기 기억 및 집중 장애, 둘째 인후통, 셋째 동통성 경부 또는 액와림프절, 넷째 근육통, 다섯째 흉조나 부종이 없는 다발관절통, 새로운 성상 및 강도의 두통 발생, 여섯째 개운치 않은 수면, 일곱째 24시간 이상 지속되는 활동 후 권태 등이다.

피로를 호소하는 환자들은 매우 많지만 정작 CFS로 확진되는 경우는 드물다. 4000명을 대상으로 실시한 전향적 코호트 연구에서 유병률이 10만 명 당 75례 내지 267례 이었다. 진단 기준을 엄격하게 만족시키지 않는 경우의 유병률은 높아서 10만 명 당 1775례에서 6321례 범위였다.

11. 섬유근통(fibromyalgia: FM)

FM은 지속적이고 광범위한 동통과 강직 및 피로 등이 수면 장애나 인지기능장애 또는 우울증 및 불안장애 등과 동반되어 나타나는 복합적인 질환으로써 일상생활활동 장애를 야기하는 질병이다. 주로 젊은 여성에게 많다. 국제통증협회(International Association for the Study of Pain)에서는 동통을 “실질적 혹은 잠재적으로 조직 손상을 동반하는 기분 나쁜 감각 또는 경험”이라고 정의하였다⁽⁴⁸⁾. 또한 FM은 류머티스관절염이나 전신홍반성낭창 및 C형간염과 병발될 가능성도 높은 것으로 확인되었다^{(49),(50),(51)}. 여성에게 동통 역치가 비교적 낮은 이유에 관하여 Winfield⁽⁵²⁾는 여성의 호르몬 특성과 동통에 대한 반응 양상 및 우울감의 빈번한 동반 등을 중심으로 설명하였다. FM에서 수면장애는 약 70%에서 동반된다고 알려져 있다. 수면이란 생체 현상이 정지되는 과정이 아니며, 수면 도중 각종 물질의 생성 및 생화학적 반응이 계속

되는 바, FM에서의 수면장애는 다양한 장기에 손상을 야기할 수 있다. FM의 정확한 발생 원인은 미상이며, 다인자적이라는 정도만 알려져 있는 실정이다. 여러 이론 중 Engel⁽⁵³⁾의 생물정신사회적 모델(biopsychosocial model)이 재조명 되고 있다. 만성질환에서의 건강상태 및 결과는 생리, 정신, 사회적 조건과 연관된다는 주장이다.

예후는 만성적이고 반복 재발하는 특성을 가진다. 하지만, 치명적이거나 진행성질환으로는 보지 않는다. FM환자의 약 15%는 장애보험금을 수령하고 있는데, 장애율은 44%라고 하였다⁽⁵⁴⁾. 덴마크에서 시행된 전향적연구⁽⁵⁵⁾에 의하면, 16년 추적관찰 시 표준화사망률비(95% C.I.)가 자살 10.9(4.5~20.7), 간경화 및 담도계질환 6.4(2.3~13.9), 뇌혈관 질환 3.1(1.1~6.8)이었다고 보고되어 있는 실정이다.

REFERENCES

(1) Jorgensen KT, Pederson BV, Jacobson S, Biggar RJ, Frisch M. National cohort study of reproductive risk factors for rheumatoid arthritis in Denmark. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(2): 358-63.

(2) Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Arthritis Rheum* 2010; 62(9): 2569-81.

(3) Sato M, Schneeweiss S, Katz JN, Weinblatt ME, Avorn J, Ting G, et al. The validity of a rheumatoid arthritis medical record-based index of severity compared with the DAS28. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R57.

(4) Lunt M, Watson KD, Dixon WG, Symmons DP, Hyrich KL. No evidence of association between anti-tumor necrosis factor treatment and mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2010; 62(11): 3145-53.

(5) Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, Taylor P, van Vollenhoven R, Heatly R, et al. Malignancies associated with tumor necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systemic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(11): 1895-904.

(6) Gonzalez A, Kremers HM, Crowson CS, Nicola PJ, Davis JM III, Thorneau TM, et al. The widening mortality gap between rheumatoid arthritis patients and the general population. *Arthritis Rheum* 2007; 56(11): 3583-7.

(7) Bosch X. Systemic lupus erythematosus and the neutrophil. *New Engl J Med* 2011; 365(8): 758-60.

(8) Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus* 2006; 15(5): 308-18.

(9) Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ,

Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25(11): 1271-7.

(10) Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(2): 241-50.

(11) Trager J, Ward MM. Mortality and cause of death in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13(5): 345-51

(12) Abu-Sharka M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from single center. II. Predictor variables for mortality. *J Rheumatol* 1995; 22(7): 1265-70.

(13) Faurschou M, Dreyer L, Kamper AL, Starklint H, Jacobson S. long-term mortality and renal outcome in cohort of 100 patients with lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62(6): 873-80.

(14) Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976; 60(2): 221-5.

(15) Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA Jr, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rate of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with Framingham study. *Am J Epidemiol* 1997; 145(5): 408-15.

(16) Danila MI, Pons-Estel GJ, Zhang J, Vila LM, Reveille JD, Alarcon GS, et al. Renal damage is the most important predictor of mortality within the damage: data from LUMINA LXIV, multiethnic US cohort. *Rheumatol* 2009; 48: 542-5.

(17) Langerman AJ, Blair EA, Sweiss NJ, Taxy JB. Utility of lip biopsy in the diagnosis and treatment of Sjögren syndrome. *Laryngoscope* 2007; 117(6): 1004-8.

(18) Ramos-Casals M, Font J. Primary Sjogren's syndrome: current and emergent aetiopathogenic concepts. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44(11): 1354-67.

(19) Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, Spijkervet FK, Abdulahad W, Kamingna N, et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjogren syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62(4): 960-8.

(20) Lockshin MD. Update on antiphospholipid syndrome. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2006; 64(1-2): 57-9.

(21) Libman E, Sacks B. A hitherto undescribed form of valvular and mural endocarditis. *Arch Int Med* 1924; 33: 701-37.

- (22) Erkan D, Asherson RA, Espinosa G, Cervera R, Font J, Piette J-C, et al. Long term outcome of catastrophic antiphospholipid syndrome survivors. *Ann Rheum* 2003; 62: 530-3.
- (23) Anderson RA, Cervera R, Piette JC, Font J, Lie JT, Bulcoglu A, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine(Baltimore)* 1998; 77: 195-207.
- (24) Anderson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y, Espinosa G, Petri MA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine(Baltimore)* 2001; 80: 355-77.
- (25) Bilyeu JA. Antiphospholipid syndrome. *J Insur Med* 1997; 29: 49-51.
- (26) Vonk MC, Marjanovic Z, van den Hugen FH, Zohar S, Schattenberg AV, Fibbe WE, et al. long-term follow-up results after autologous stem cell transplantation for severe systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(1): 98-104.
- (27) Nadashkevich O, Davis P, Fritzler MJ. A proposal of criteria for the classification of systemic sclerosis. *Med Sci Monit* 2004; 10(11): CR15-21.
- (28) Maricq HR, Valter I. A working classification of scleroderma spectrum disorders: a proposal and the results of testing on a sample of patients. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22(3Sup33):S5-13.
- (29) Wolheim FA. Classification of systemic sclerosis. *Visions and reality. Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(10): 1212-6.
- (30) Alam M, Dover JS, Arnst KA. Treatment of facial telangiectasia with variable-pulse high-fluence pulsed-dye laser: comparison of efficacy with fluencies immediately above and below the purpura threshold. *Dermatol Surg* 2003; 29(7): 681-4.
- (31) Alvarez I, Lopez de Castro JA. HLA B-27 and immunogenetics of spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12(4): 248-53.
- (32) Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med* 2002; 136(12): 896-907.
- (33) Guillemin F, Briancon S, Pourel J, Gaucher A. Long-term disability and prolonged sick leaves as outcome measurements in ankylosing spondylitis. Possible predictive factors. *Arthritis Rheum* 1990; 33(7): 1001-6.
- (34) Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheum* 2002; 20(6Suppl 28):S16-22.
- (35) Prati C, Claudepierre P, Pham T, Wendling D. Mortality in spondyloarthritis. *Joint Bone Spin* 2011; 78(5): 466-70.
- (36) Matthey DL, Dawson SR, Healey EL, Packham JC. Relationship between smoking and patient-reported measures of disease outcome in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2011; 38(12): 208-15.
- (37) Hata A, Noda M, Noriwaki R, Numano F. Angiographic findings of Takayasu's arteritis: new classification. *Int J Cardiol* 1996; 54Sup: S155-63.
- (38) Phillip R, Luqmani R. mortality in systemic vasculitis: a systemic review. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26(Suppl51): S94-104.
- (39) Park MC, Lee SW, Park PB, Chung NS, Lee SK. Clinical characteristics and outcomes of Takayasu's arteritis: analysis of 108 patients using standardized criteria for diagnosis, activity assessment, and angiographic classification. *Scand J Rheumatol* 2005; 34(4): 284-92.
- (40) Emmi L, Brugnolo F, Salvati G, Marchione T. Immunopathological aspects of Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 213(6): 687-91.
- (41) Kaneco S, Suzuki N, Nagafuchi H, Nakajima T, Wakisaka S, et al. Characterization of T-cells specific for an epitope of human 60-kD heat shock protein(hsp) in patients with Behcet's disease(BD) in Japan. *Clin Expr Immunol* 1997; 108(12): 204-12.
- (42) Kause I, Yankevici A, Fraser A, Rosner I, Mader R, Zisman D, et al. Prevalence and clinical aspects of Behcet's disease in the north of Israel. *Clin Rheumatol* 2007; 26(4): 555-60.
- (43) Sakane T, Suzuki N, Takeno M. Innate and acquired immunity in Behcet's disease. Reggio Emilia, Italy, 7-9 October 1998. Program and Abstracts:57.
- (44) Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B. Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behcet Study Group. *Brain* 1999; 122(Pt11): 2171-82.
- (45) Kural-Seyahi E, Fresko I, Ozyazgan Y, Mat C, Hanuryudan V, Yurdakul S, et al. The long-term mortality and morbidity of Behcet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine(Baltimore)* 2003; 82(1): 60-76.
- (46) Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, Bosch X. The cryoglobulinemia. *Lancet* 2012; 379(9813): 348-60.
- (47) Beddhu S, Bastacky S, Johnson JP. The clinical and morphologic spectrum of renal cryoglobulinemia. *Medicine(Baltimore)* 2002; 81(5): 398-409.
- (48) Mersky H. Classification of chronic pain: description of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Pain* 1986; 24(Suppl1): S217.
- (49) Buskila D, Press J, Abu-Shakra M. Fibromyalgia in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical implications.

- Clin Rev Allergy Immunol 2003; 25(1): 25-8.
- (50) Wolfe F, Cathey MA, Kleinheksel SM. Fibrositis(fibromyalgia) in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1984; 11(6): 814-8.
- (51) Thompson ME, Barkhuizen A. Fibromyalgia, hepatitis C infection, and cytokine connection. Curr Pain Headache Rep 2003; 7(5): 342-7.
- (52) Winfield JB. Physiological determinants of fibromyalgia and related symptoms. Curr Rev Pain 2000; 4(4): 276-86.
- (53) Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. Science 1977; 196(4286): 129-36.
- (54) Winfield JB, Diamond HS. Fibromyalgia. Available on <http://emedicine.medscape.com/> Accessed at Mar-8, 2012.
- (55) Dreyer L, Kendall S, Danneskiold-Samsøe B, Bartels EM, Bliddal H. Mortality in a cohort of Danish patients with fibromyalgia: increased frequency of suicide. Arthritis Rheum 2010; 62(10): 3101-8