

Interstitial Pneumonitis를 동반한 Sjögren's 증후군 1예

순천향대학교 의과대학 내과학교실, 임상병리학교실*

박준영 · 이규락 · 이상무 · 김현태 · 어수택
정연태 · 김용훈 · 박춘식 · 진소영*

= Abstract =

A Case of Sjögren's Syndrome with Intersititial Pneumonitis

Jun Young Park, M.D., Kyu Rak Yi, M.D., Sang Moo Lee, M.D., Hyeon Tae Kim, M.D.
Soo Taek Uh, M.D., Yeontae Chung, M.D., Yong Hun Kim, M.D.
Choon Sik Park, M.D. and So Young Jin, M.D.*

Department of Internal Medicine and Anatomical Pathology*, College of Medicine,
Soonchunghyang University, Seoul, Korea

Sjögren's syndrome (SS) is an immunologic disorder characterized by progressive destruction of the exocrine glands due to infiltration of lymphocyte resulting in mucosal and conjunctival dryness accompanied by a variety of autoimmune phenomena. And SS is divided into primary and secondary by accompanying collagen vascular diseases.

In Korea, only a few cases of primary SS and primary SS with interstitial pneumonitis have been documented.

Recently we experinced a suspected case of primary SS with interstitial pneumonitis diagnosed by sublabial and open lung biopsy, Schirmer's test and slit lamp test.

Key Words: Sjögren's syndrome, Interstitial pneumonitis

서 론

Sjögren's 증후군은 여러가지 전신적인 증상이 합병된 질환이며, T 및 B 림프구의 타액선 및 누선의 침윤을 특징으로 하는 만성 염증성 질환으로 이물선(gland)들의 점진적인 파괴에 의해서 건성 각결막염(keratoconjunctivitis sicca), 구내건조증(xerostomia)이 특징적으로 나타나는 질병이다¹⁾. Sjögren's 증후군은 일반적으로 primary(원발성)와 secondary(이차성)로 나뉘어지며, 원발성 Sjögren's 증후군은 여자이며 나이가 50세 이상이고 보통 구강, 눈, 피부등의 건조증을 동반하게 된다²⁾. 반면 이차성 Sjögren's 증후군은 류마치스양 관절염, 공피증, 전신 홍반성 루푸스등 결체조직 질환

(connective tissue disease)에 동반되어 건성 각결막염, 구내 건조증등이 동반된다. 특히 류마치스양 관절염의 경우 1/3의 환자에서 이차성 Sjögren's 증후군이 나타난다고 한다^{1,3-5)}.

국내에서 교원성혈관 질환에 동반된 이차성 Sjögren's 증후군의 보고^{6,7)}는 다수 있으나, 유등⁷⁾이 원발성 Sjögren's 증후군에 동반된 미만성 폐색성 세기관지염의 보고 외에는 원발성 Sjögren's 증후군에 동반된 폐질환의 예는 거의 없는 것으로 알려져 있다. 최근 호흡곤란, 심한 각막 및 구내건조증을 호소하는 39세의 여자 환자에서 간질성 폐렴을 동반하면서 원발성 Sjögren's 증후군으로 생각되는 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 김○자, 39세, 여자.

주 소 : 운동시 호흡곤란(1년), 구내건조(4개월).

현병력 : 상기 환자는 내원 12개월전부터 갑자기 grade III의 호흡곤란이 발생하였고 호흡곤란의 정도는 점점 심해져 최근 4개월전부터는 grade IV 정도의 심한 호흡곤란을 느꼈으나, 안정시는 호흡곤란을 느끼지 못하였다. 그리고 내원 4개월전부터는 마른 기침이 있으면서 전신 쇠약이 동반되어 개인 병원에서 흉부 X-선 촬영상 정상소견을 보여 대중적인 치료를 받았으나 호전은 없었으며, 마른 기침이 서서히 나타나며 구내 갈증이 심해져 항상 물을 휴대할 정도로 심해졌고, 흉통과 손끝이 차가워지는 증상이 동시에 나타나기 시작하였다. 환자는 내원 7일 전부터는 일상생활에 지장을 줄 정도의 구내건조, 기침, 운동시 호흡곤란이 있어 내원하였다. 환자는 식욕부진, 복부 불편감, 두통, 체중감소(5개월간 12%) 등이 동반되어 있었다.

과거력 및 가족력 : 특이사항 없었음.

사회력 : 가정주부이며 비흡연가였고, 음주도 하지 않음.

이학적 소견 : 내원당시 혈압 130 mmHg, 맥박수 96 회/분, 체온 37°C, 호흡수 28회/분이었고, 청색증은 없었으나 만성병색 소견 보였으며 의식은 명료하였다. 두경부 소견에서 결막의 창백이나 공막의 황달은 없었고 각막이나 결막의 충혈소견은 없었으나, 안과에서 시행한 biomicroscopy (slit lamp)상 각막과 결막의 미란(erosion)이 관찰되었다. 경부 임파절은 만져지지 않았으나 혀 및 입술은 마른 상태였다. 흉부 청진 소견에서 심음은 잡음없이 규칙적이었으나 양 폐하에서 호흡음 감소와 호기 및 흡기 모두에서 수포음이 청진되었다. 복부 소견에서는 간, 비장등은 만져지지 않았으나 경미한 상복부 압통이 있었다. 내진 소견에서는 자궁 경부의 미란(cervical erosion)이 있었다. 그리고 곤봉지는 관찰되지 않았다.

검사실 소견 : 말초 혈액 검사에서 백혈구 9.600/mm³ (다핵구 76%, 임파구 14%, 단핵구 3%), 혈색소 12.9 g/dL, 혈소판 412,000/mm³, 적혈구 침강 속도(ESR) 46 mm/hr이었다. 소변 및 대변 검사상 특이소견 없었다. 혈청 생화학 검사에서 총단백 7.5 gr%, albumin

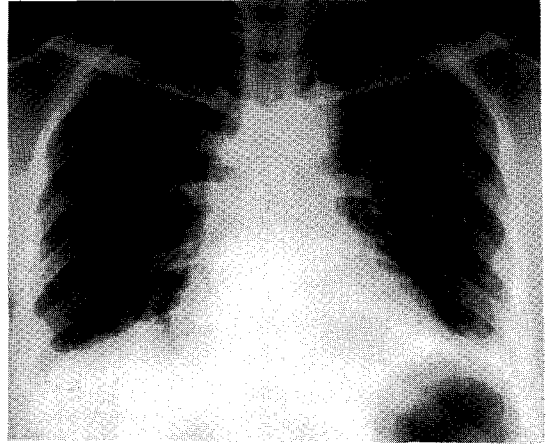


Fig. 1. Chest P-A shows increased interstitial markings on both lower lung field and blunting of both costophrenic angle.



Fig. 2. Thin section computerized tomogram shows multiple fine nodular densities and conglomerated alveolar densities in left lower lung field.

3.6 gr%와는 정상 소견을 보였다. 혈청단백 전기영동경사상 A/G ratio의 역전 및 γ -globulin의 증가소견을 보였다. 말초양상(peripheral pattern)의 antinuclear antibody가 양성이었으며, 그 이외에 LE cell, RA factor, cryoglobuline, Anti Ds-DNA, VDRL은 음성이었다. 조직 적합 항원 검사에서 HLA-DRw14, DRw52, DQw1, DQw3 양성이었다. 안정시 대기상의 동맥혈 가스 분석상 PH:7.407, PaO₂:94.4 mmHg, PaCO₂:37.5 mmHg, HCO₃⁻:23.8 mmol/L이었다.

폐기능 검사 : 입원 당시의 폐기능 검사상 FVC 1.27 L(예측치의 44%), FEV₁ 1.13 L(예측치의 49%), FEV₁/FVC 88%, DLco 5.5 mL/min/mmHg(예측치의 32%), DLco/VA 2.96 L/min/mmHg(예측치의 67%)의 소견을 보였다.

방사선 소견 : 흉부 전면 및 측면 X선상의 간질성 음영이 양측 폐하부에서 관찰되었으며, 양측 늑횡경막과의 둔화가 같이 동반되었다(Fig. 1). Thin section computerized tomogram상 좌하엽의 후분절 및 전분절의 영역에서 미세한 결절성 음영의 증가 및 폐포성 음



Fig. 3. Thermogram shows decreased temperature on 2nd and 3rd of left hand and 2nd, 3rd, and 5th finger of right hand.

영의 증가가 같이 관찰되었다(Fig. 2).

기관지 내시경 검사 : 기관지내 병변은 없었으며, 좌폐의 설상엽에서 시행한 기관지 폐포세척 소견상 총 세포수는 9.3×10^6 개였고, 대식세포는 79%, 임파구 4%, 호중구 17%였다. 경기관지 폐생검은 시행하지 않았다.

그외의 보조 검사 : Schirmer 검사상 우안은 14 mm/min, 좌안은 23 mm/min을 보였고, 자기온도도(thermogram)상 왼손의 두번째, 세번째 손가락의 혈류감소, 오른손의 두번째, 세번째, 다섯번째 손가락의 혈류감소 소견을 보였다(Fig. 3).

병리학적 소견 :

입술 생검 : 생검된 조직은 점액성으로 구성된 소타액선 조직으로서 면적은 4mm²이었다. 간질 부종과 만성 염증세포의 침윤이 주로 분비관 주위로 관찰되었고(Fig. 4) 침윤된 염증세포의 종류는 주로 림프구와 형질세포였으며 소수의 조직구도 관찰되었다. 50개이상의 염증세포가 침윤된 focus가 8군데 관찰되어 focus score는 2로 Chilsholm과 Mason등의 기준⁸⁾에 충족되는 소견이었다.

폐쇄기 생검 : 육안적으로 2.5×2×2 cm 크기의 회백색의 폐조직으로 기화가 되어있지 않고 촉진상 군데군데 단단한 부위가 만져져 정상적인 스펀지양 모습은 찾아볼 수 없었다. 조직학적 소견은 부위에 따라 매우 다양하였다. 폐포가 제대로 확장되고 비어 있으면서 간질은 얇아 정상적인 폐실질 소견을 보이는 부위도 있었으나(Fig. 5) 대부분은 다양한 정도의 간질성 염증반응과 섬

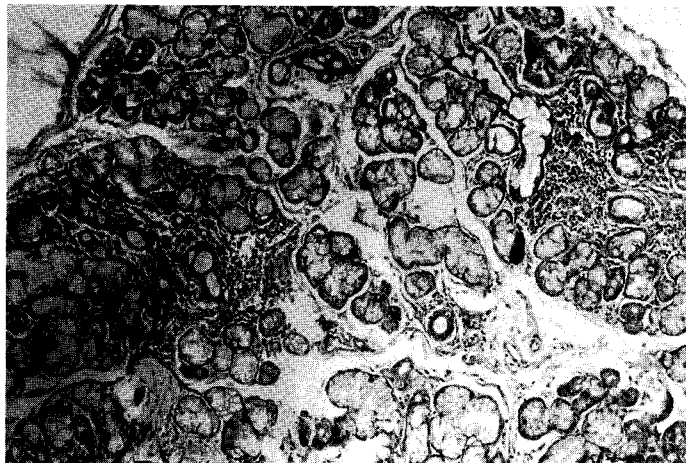


Fig. 4. Microphotograph of the lip shows interstitial edema and periductal infiltration of chronic inflammatory cells (H-E, ×40).

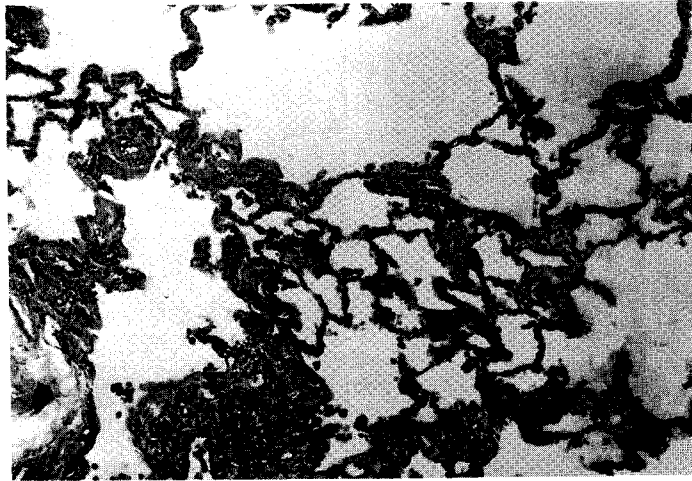


Fig. 5. Low magnification reveals alternating patchy distribution of areas of normal or interstitial inflammation and fibrosis(H-E, ×40).

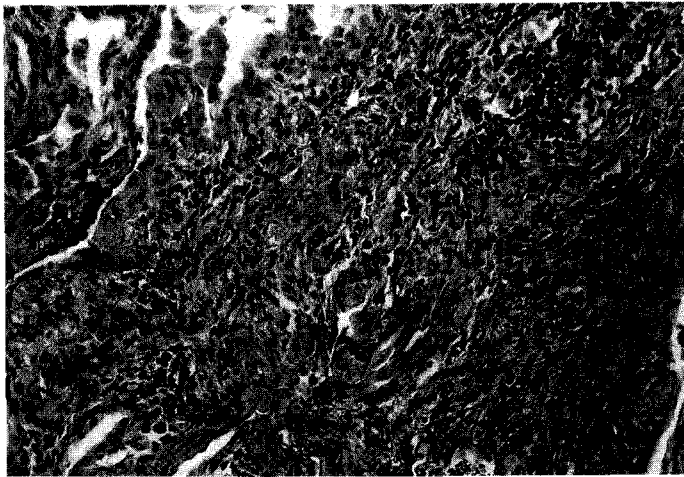


Fig. 6. Section shows interstitial thickening by infiltration of chronic inflammatory cells and fibrosis (H-E, ×40).

유화 소견이 관찰되었다(Fig. 6). 소수의 만성 염증세포의 침윤에 의한 결미한 폐포벽의 비후만이 있는 부위로부터, 심한 림프구의 침윤, 섬유아세포의 증식 및 교원섬유의 침착으로 간질의 심한 비후와 폐포세포의 증식이 있는 부위까지 반점상으로 교차되어 있었다. 부위에 따라서는 거의 폐포강이 남아 있지 않고 심한 염증 반응과 섬유화에 의해 고형성 조직으로 대치되어 있으며 미세기관지양 구조의 증식만이 관찰되어 현미경적 벌집양 소견이 존재하였다(Fig. 7). Masson's trichrome 염색상 부위에 따라 다양한 정도의 교원섬유의 침착과 평활근의

증식이 확인되었다.

치료 및 경과 : 입원 20일째부터 스테로이드 투여가 시작되었고, 스테로이드 사용 20일 후 시행한 폐기능 검사상 FVC 1.47 L(예측치의 47%), FEV₁ 1.35 L(예측치의 48%), FEV₁/FVC 91%, DLco 9.0 mL/min/mmHg(예측치의 51%), DLco/VA 4.09 L/min/mmHg(예측치의 94%)을 보였으며, 호흡곤란 및 기침의 증세는 호전을 보였으나, 손끝이 차거워지는 증상은 지속되었다. 현재 외래에서 유지 용량의 스테로이드로 증상의 악화없이 계속 추적 관찰중에 있다.

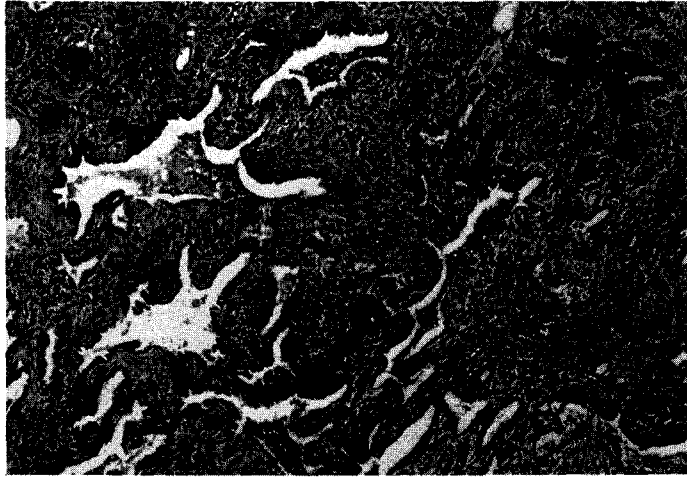


Fig. 7. Section shows microscopic honey-comb appearance (H-E, $\times 40$).

고 찰

Sjögren's 증후군은 T세포와 B세포에 의해 타액선이나 누선과 같은 외분비선의 점진적인 침범과 파괴로 오는 자가면역학적 질환으로 점막이나 결막의 건조가 특징적이며 호흡기, 위장관, 질, 피부에서도 분비가 감소된다^{1,9,10}. 이에는 외분비선만을 침범하는 선형(glandular type)과 다른 조직을 침범하는 선외형(extraglandular type)이 있으며 다른 결합조직과 동반여부에 따라 크게 두가지로 나누는데 다른 교원성 질환을 동반하지 않은 원발형과 류마치스형 관절염과 같은 교원성 질환과 동반된 경우를 이차형 Sjögren's 증후군으로 나눈다. Baradna와 Talal 등¹¹의 기준에 의하면, 원발성 Sjögren's 증후군의 경우 첫째, keratoconjunctivitis sicca가 있으면서 침샘의 조직검사상 임파구의 침윤이 보이고, 둘째 감상선염, 폐렴등의 선외형의 장기침범이 있고, 셋째 HLA-B8 그리고 HLA-DR3 양성이며, 넷째 antinuclear antibody가 양성이며, 다섯째 rheumatic disorder가 없어야 한다고 하였다. 본 저자들의 예에서는 관절통이나 피부병변등 다른 교원성 질환을 동반하지 않고 있으며, 심한 구강 건조증과 누액의 감소를 보이면서 침샘 검사상 림프구의 침윤이 관찰되고 폐렴이 동반되어 있다. 다만 본 증례에서는 조직적합 항원검사서 상기 기준에 맞지 않는 점, 그리고 손에서 Raynaud 현상을 나타낸 점이 상기 기준에 부합되지 않는

다. 하지만 비록 Raynaud 현상이 교원성 질환에서 나타나는 임상소견이지만, 그리고 교원성 질환이 없는 경우 나타나는 Raynaud 현상이 교원성 질환으로 이행될 수 있다는 보고는 있으나 확실하게 증명된 것은 아니다^{12,13}. 또한 Sjögren's 증후군의 경우 leukocytoclasia에 의해 혈관염이 동반될 수 있다는 점¹⁴이 Raynaud 현상이 있다고 해서 이차성 Sjögren's 증후군이라고 단정할 수 없다는 점이다. 따라서 본 증례의 경우 다른 교원성 질환없이 발생한 원발성 Sjögren's 증후군이라고 생각할 수 있을 것으로 사료된다.

국내에서는 유등⁷이 원발성 Sjögren's 증후군에 동반된 폐색성 세기관지염을 보고하였지만, 본 증례에서처럼 idiopathic pulmonary fibrosis가 동반된 예는 없었다. 또한 유등은 먼저 호흡기 질환의 추적 검사에서 Sjögren's 증후군을 진단하게 되었으나, 본 예에서는 먼저 Sjögren's 증후군을 의심한 후 폐의 병변을 추적 검사한 것이 차이점이다. Sjögren's 증후군 환자 9%에서 간질성 폐렴이 동반되는 등 호흡계 침범이 있고 이중 반수에서 폐쇄증상을 나타내거나 폐쇄능의 장애를 동반한다고 보고있다^{15,16}. Wiedmann등¹⁷에 의하면 일차성 Sjögren's 증후군 36명을 대상으로 연구한 결과 22%에서 작은 기도(small airway)질환이 있었고 8%에서 큰 기도(large airway)폐색이 동반되어 있음을 보고하였다. Segal등¹⁸에 의하면 Sjögren's 증후군 환자 20명중 12명에게서 비정상적인 폐기능 소견이 있음을 관찰하였고, 이런 환자들에게서 미만성 간질성 침윤의 흉부 X선

소견을 볼 수 있었다. 본 증례에서도 제한성 폐기능 및 폐 확산능의 감소 소견을 보여주며, 흉부 X-선 소견상 미만성 간질성 폐렴의 양상을 보여 상기 보고자들과 일치하는 소견이었다. 또한 Sjögren's 증후군 환자에게 동반된 간질성 폐질환의 병리학적 소견은 가장 흔히 림프구성 간질성 폐렴의 형태로 나타나며¹⁶⁾ 그의 idiopathic pulmonary fibrosis나 유전분종의 소견을 보일 수 있다. 림프구성 간질성 폐렴의 경우 이와 비슷한 임파구 침윤이 가성림프종(pseudolymphoma)이나 악성 림프종(malignant lymphoma)에서도 나타날 수 있으므로 감별 진단이 필요하다^{9,10)}. 간질성 폐렴이 동반된 Sjögren's 증후군의 경우 진단은 건성 각막염, 구강건조증 등의 임상증상이나 검사실 소견, Schirmer's 검사, slit lamp 검사, 타액선 생검 및 개흉술에 의한 폐조직 생검으로 진단해야 하며¹⁹⁾, 유육종증(sarcoidosis), 임파종, 유전분종(amyloidosis), 후천성 면역 결핍증(AIDS), 이식조직에 대한 거부반응시 나타나는 간질성 폐렴과 감별 진단해야 하며, 본 증례에서도 개흉 폐생검 및 여러 검사로 다른 미만성 간질성 폐질환을 구별할 수 있었다. 그리고 Sjögren's 증후군과 동반되는 간질성 폐렴은 귀, 코, 세기관지의 점액 분비 장애로 인한 호흡기계 침범증상들이 나타나는데 기관지 건조증(xerotrachea), 림프구성 간질성 폐렴, 늑막흉수, 기관지 확장증, 폐 결절등이 생길 수 있으나¹⁷⁾, 본 예에서는 간질성 폐렴외에는 호흡기계 증상이 나타나지 않았다.

Sjögren's 증후군 환자들에게서 볼 수 있는 조직 파괴에 대한 병리학적 기전에 대해 확실하게 밝혀진 바는 없다. 그러나 비정상적인 세포면역계 활성화나 저클론성(oligoclonal) B세포 활성화에 의하여 면역 조절기능이 결핍되어 생기는 임파구 침윤이나 면역 복합체의 침전에 의해서 조직파괴가 이루어진다. 이러한 비정상적인 면역조절기능으로 각막 및 구내건조증, 간질성 신염, 간질성 폐렴, 뇌막염등이 생기거나 고감마글로불린 혈증(hypergammaglobulinemia), 면역복합체, 자가 면역 항체의 증가등을 초래하게 된다⁹⁾. 특히 고감마글로불린 혈증은 56%에서 나타난다고 보고하고 있으며, 이는 타액선 조직에서 IgE, IgM 형태의 많은 면역글로불린이 생성되기 때문이라고 본다^{20,21)}. 그리고 Sjögren's 증후군에서 볼 수 있는 자가 면역 항체로는²²⁾ rheumatoid factor, antinuclear antibody, SS-A (Anti-Ro), SS-B (Anti-Ra)가 있으면 75%이상의 환자에서 rheumatoid

factor 양성, 대부분의 환자에게서 antinuclear antibody가 양성으로 나타난다. 본 증례의 경우 rheumatoid factor는 양성이면서 antinuclear antibody가 음성인 점은 아마도 원발성 Sjögren's 증후군에 의한 경우이기 때문으로 사료된다.

Sjögren's 증후군은 30~40대의 여자에게 많이 나타나며 두가지 조직적합 항원인 HLA-Dw3이 75%, HLA-B8이 55%에서 동반되는 것으로 보고하고 있으나¹²⁾, 본 증례의 경우 HLA-DRw14, DRw52, DQw1, DQw3 양성으로 판명되어 추후 계속적인 관찰이 필요할 것으로 사료된다.

간질성 폐렴을 동반하는 Sjögren's 증후군 환자들에게서 치료는 병의 진행이 양호하여 인공 눈물의 사용이나 구강 청정제등을 사용하는 보존적인 치료로 증상 호전을 보이는 경우가 있고 스테로이드 사용이 필요한 경우가 있는데 대개 반응에서 치료효과를 보인다^{23,24)}. 그리고 예후는 대개 좋은 것으로 되어 있다. 본 예에서는 건성각막염, 구강건조증 등의 임상증상을 보이고 냉수(ice-water)에 손을 담갔을때 양성반응 즉 혈류 순환 장애소견이 있는 Raynaud 현상이 나타났으나, 스테로이드를 투여함으로써 증상의 호전 및 폐 확산능의 증가를 관찰할 수 있었으며, 현재 증세의 악화없이 외래에서 추적관찰 중에 있다.

결 론

Sjögren's 증후군은 원발성 및 이차성으로 분류하며, 원발성의 경우 다른 교원성 질환없이 림프구의 여러 장기(organ) 침범에 의한 자가면역 질환이며, 이차성 Sjögren's 증후군은 교원성 질환에 동반되는 질환이다. 현재 국내에서는 원발성 Sjögren's 증후군의 보고도 드물며, 특히 간질성 폐렴을 동반된 경우는 드물다. 저자들은 운동시 호흡곤란 및 구내 건조를 호소하는 39세 여자환자에서 하순부 조직 검사상 림프구의 침윤 및 개흉 폐생검상 미만성 간질성 폐렴, Schirmer's 및 slit lamp 검사상 양성소견을 보여, 원발성 Sjögren's 증후군으로 생각되며, 동시에 간질성 폐렴이 동반된 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Bardana EJ, Montanaro A: Sjögren's syndrome: a rheumatic disorder with prominent manifestations. *Annals of Allergy* **64**:3, 1990
- 2) Talal T: Sjögren syndrome and pseudolymphoma. *Hosp Prac* **23**:71, 1988
- 3) Schall GL, Asofsky R, Anderson LG, Talal N: Sjögren's syndrome. Newer aspects of research, diagnosis, and therapy. *Ann Intern Med* **75**:937, 1971
- 4) Shearn MA: Sjögren's syndrome in association with scleroderma. *Ann Intern Med* **92**:212, 1980
- 5) 전영수, 김우중, 김호연, 이경식, 김동집, 양기화 : 공피증이 동반된 1예. *대한내과학회잡지* **30**:551, 1986
- 6) 김병수, 이규백, 이은주, 김해량, 조원용, 김형규, 원남희 : Sjogren 증후군을 동반한 전신성 진행성 경화증 1예. *대한내과학회잡지* **37**:708, 1987
- 7) 유홍욱, 신원창, 박영우, 김동순, 고일항 : Sjogren씨 증후군에 동반된 미만성 폐색성 세기관지염-간질성폐염 증후군 1예. *대한내과학회잡지* **34**:549, 1988
- 8) Chilsholm DM, Mason DK: Labial salivary gland biopsy in Sjögren's diasese. *J Clin Pathol* **21**:549, 1988
- 9) Fix RI, Howell FV, Bone RC, Michelson P: Primary Sjögren's syndrome: Clinical and immunopathologic features. *Semin Arthritis Rheum* **14**:77, 1984
- 10) Pittsley RA, Daniels TE, Fye KH, Michalski JP, Talal N: Autoimmune exocrinopathy: A new definition of Sjögren's syndrome confirmed by labial salivary gland biopsy. *Arch Rheum* **21**:584, 1978
- 11) Talal N: Sjogren's syndrome. *Clin Aspects Autoimmunity* **3**:6, 1989
- 12) Winstone EL, Parier KM, Miller KB, Salem DN, Creager MA: Nifedipine as a therapeutic modality for Raynaud's phenomenon. *Arth Rheum* **26**:1177, 1983
- 13) 김우중, 송춘익, 현영, 김호연, 이경식, 김동집 : Raynaud 현상을 동반한 교원성 질환에 대한 고찰. *대한내과학회잡지* **31**:94, 1986
- 14) Whaley K, Alspaugh MA: Sjögren's syndrome, Kelly WM, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. *Text-book of rheumatology*, 2nd ED, p956, Philadelphia, WB Saunders Co, 1985
- 15) Oxholm P, Bundgaard A, Madsen E: Pulmonary function in patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheum Int* **2**:179, 1982
- 16) Strimlan CV, Rosenow EC, Divertie MB, Harrison EG: Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Chest* **70**:354, 1976
- 17) Wiedmann HP, Matthay RA: Pulmonary manifestations of the collagen vascular disease. *Clin Chest Med* **10**:677, 1989
- 18) Segal I, Fink G, Machtey I, Gura V, Spitzer SA: Pulmonary function abnormalities in Sjögren's syndrome and the sicca complex. *Thorax* **36**:286, 1981
- 19) Whygaarden JB, Smith LH, Bennet JC: *Cecil Text-book of Medicine*, 19th ed., Philadelphia, WH. Saunders Co, p 1535-37, 1992
- 20) Allacon-segovia D, FBH bein E, Abru zo JL, Heimer R: Serum hyperviscosity in Sjogren's syndrome. *Ann Intern Med* **80**:35, 1974
- 21) Anderson LG, Cummings NA, Asofsky R, Hylton MB, Tarpley TM, Tomasi TB, Wolf-Schall GL, Talal N: Salivary gland immunoglobulin and rheumatoid factor synthesis in Sjogren' syndrome. *Am J Med* **3**:465, 1972
- 22) Harley JB, Alexander EL, Bias WB, Fox OF, Provost TT, Reichlin M, Yamagata H, Arnett FCL: Anti Ro (SS-A) and anti La (SS-B) in patients with Sjögren's syndrome. *Arch Rheum* **29**:196, 1986
- 23) Vissink A, S-Gravenmade EJ, Panders AK, Vermey A: Treatment of hyposalivation. *Ear, Nose, Throat J* **67**:179, 1988
- 24) Fox RI, Michelson J, Chan R: Beneficial effect of artificial tears made from autologous serum. *Arth Rheum* **27**:459, 1984