

녹내장 유형에 따른 혈청 호모시스테인, 비타민 B12, 비타민 B6 및 엽산 농도의 비교

주병주¹ · 황영훈² · 이주화³ · 김태진¹

인제대학교 의과대학 서울백병원 안과학교실¹, 건양대학교 김안과병원 안과학교실 명곡안연구소²,
인제대학교 의과대학 상계백병원 안과학교실³

목적: 정상안압녹내장, 거짓비늘녹내장 및 고안압성 개방각녹내장 환자의 혈청 호모시스테인, 비타민 B12, 비타민 B6 및 엽산 농도를 비교하고자 하였다.

대상과 방법: 정상인 32명, 정상안압녹내장 환자 35명, 거짓비늘녹내장 환자 22명 및 고안압성 개방각녹내장 환자 31명을 대상으로 공복 정맥혈을 채취한 후 혈청 호모시스테인, 비타민 B12, 비타민 B6 및 엽산 농도를 측정하였다. 네 군 간의 혈청 호모시스테인, 비타민 B12, 비타민 B6 및 엽산 농도를 일원배치 분산분석을 이용하여 비교하였다.

결과: 거짓비늘녹내장군과 고안압성 개방각녹내장군의 평균 호모시스테인 농도는 각각 17.91 ± 5.11 , 17.60 ± 3.89 $\mu\text{mol/l}$ 로 대조군에 비해 통계학적으로 유의하게 높았고($p=0.014$, $p=0.013$), 거짓비늘녹내장군과 고안압성 개방각녹내장군의 평균 비타민 B6 농도는 각각 17.67 ± 14.32 , 17.00 ± 10.58 nmol/l 로 대조군에 비해 통계학적으로 유의하게 낮았다($p=0.026$, $p=0.008$).

결론: 고호모시스테인혈증이 거짓비늘녹내장, 고안압성 개방각녹내장의 발생 또는 진행 기전에서 작용하는 위험인자로서의 가능성이 있다.

〈대한안과학회지 2013;54(1):104-111〉

녹내장은 망막 신경절 세포의 소멸과 그로 인한 시신경 유두, 망막신경섬유층과 시야에 이상을 나타내는 질환으로 아직까지 그 발병기전은 명확히 밝혀져 있지 않다. 망막 신경절 세포의 소멸의 원인으로 높은 안압에 의한 기계적 손상, 시신경유두로의 혈액 공급 장애, 세포독성 물질에 의한 직접적인 독성 작용 등이 제시되었다. 최근 연구에서는 혈관적 위험 인자 또한 미세순환 및 관류 장애를 일으켜 시신경유두에 녹내장성 손상을 초래하는 역할을 한다고 보고되었다.^{1,2}

호모시스테인은 망막 신경절 세포의 소멸, 세포외기질의 변화, 산화 스트레스, 혈관적 비조절로 인한 허혈성 손상과 같은 녹내장 관련 조직학적 변화를 일으키는 신경독소로 알려졌다.³⁻⁶ 또한 죽상경화 혈관질환의 독립적 위험 인자인 높은 혈청 호모시스테인 농도는 시신경유두의 미세혈관계의 변화를 일으키고, 혈관 수축작용, 혈관내피 직접적 손상, 혈소판 응집, 혈전생성작용, 혈관 평활근의 증식으로 시

신경 혈류 장애를 초래하며, 망막 신경절 세포의 자멸사 작용을 유발한다고 알려졌다.⁷⁻¹²

혈청 호모시스테인 농도 상승의 가장 중요한 유전적 인자로 메틸렌테트라하이드로엽산 환원효소(methylenetetrahydrofolate reductase) 유전자의 C677T 이형이 있으며,¹³ 중요한 비유전적 인자로는 혈청 비타민 B12, 비타민 B6, 엽산 농도가 있다.^{14,15} 그 외에도 비유전적 인자로 나이, 영양상태, 카페인, 니코틴, 고혈압, 당뇨, 약물 등을 들 수 있다.^{14,15} 비타민 B12, 비타민 B6, 엽산은 호모시스테인의 대사에 있어서 필수 조효소(coenzyme)로 호모시스테인에서 메티오닌(methionine)으로의 재메틸화 또는 호모시스테인에서의 황산염(sulfate) 및 글루타티온(glutathione)으로의 분해 작용에 관여해 세 조효소의 결핍은 혈청 호모시스테인 농도의 상승을 초래한다.¹⁶

최근 국외에서 진행된 연구들에서 녹내장 유형에 따른 혈청 호모시스테인, 비타민 B12, 비타민 B6 및 엽산 농도의 연관성에 대해서 다양한 결과가 도출된 데 반해,¹⁷⁻²⁰ 한 국인을 대상으로 한 연구결과는 없다. 또한 한국인에서 가장 흔한 녹내장으로 알려진 정상안압녹내장과 호모시스테인과의 연관성에 대한 연구는 많지 않다. 따라서 저자들은 정상안압녹내장, 거짓비늘녹내장 및 고안압성 개방각녹내장 환자를 대상으로 혈청 호모시스테인, 비타민 B12, 비타

■ 접수 일: 2012년 2월 10일 ■ 심사통과일: 2012년 7월 10일
■ 게재허가일: 2012년 10월 19일

■ 책임저자: 김 태 진
서울특별시 중구 마른대로 9
서울백병원 안과
Tel: 02-2270-0082, Fax: 02-2266-6159
E-mail: lasiklove@hanmail.net

민 B6 및 엽산 농도를 측정하여 비교해보고자 하였다.

대상과 방법

본 연구는 2010년 8월부터 2011년 8월까지 본원 안과 외래를 방문한 비슷한 연령대의 정상인 32명, 정상안압녹내장 환자 35명, 거짓비늘녹내장 환자 22명, 고안압성 개방각녹내장 환자 31명을 대상으로 전향적으로 시행하였다. 모든 대상자에 대해 시력 및 굴절검사, 골드만 압평안압계를 이용한 안압 측정, 세극등현미경검사, 전방각경검사, 초음파 각막측정계를 이용한 중심부 각막두께 측정, 자동 시야 검사(Humphrey Visual Field Analyzer; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA), 안저 검사를 시행하였다. 빛간섭단층촬영(Stratus OCT3, software version 3.0; Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA, USA)을 이용하여 시신경 유두함몰비를 측정해 녹내장의 진행 정도를 알아보았다. 고혈압, 당뇨, 고지질혈증, 심혈관 및 뇌혈관 질환의 유무를 알기 위해 전신검사 및 구체적인 과거력 조사를 하였다. 고호모시스테인 혈청 농도를 야기할 수 있는 당뇨, 고혈압, 심·뇌혈관계 질환, 신부전, 간부전, 안내 염증 환자, 망막혈관 질환자 및 비타민과 페니토인, 맥토티렉세이트, 호르몬제제, 면역억제제, 항우울제 복용자, 만성 알코올 남용자를 대상에서 제외하였다. 메틸렌테트라하이드로엽산 환원효소 C677T 유전자 변이로 인한 환원효소의 저활성은 호모시스테인의 메틸화를 저하시켜 고호모시스테인혈증을 야기시킬 수 있으나, 녹내장 유형에 따른 메틸렌테트라하이드로엽산 환원효소 C677T 유전자 변이 빈도차가 거의 없다는 최근 연구 결과를 토대로 본 연구에서는 유전자 분석을 시행하지 않았다.²¹ 본 연구와 관련된 모든 검사는 병원 윤리 위원회의 연구 승인을 받은 후 한 검사자에 의해서 대상자에게 설명하고 동의를 얻은 후 실시하였다.

각 군의 포함기준을 다음과 같이 정의하였다.

대조군

육안적으로 녹내장 소견은 없지만 판별을 원하는 건강한 자원자 중 안질환의 과거력 및 22 mmHg 이상의 안압 소견을 보인 과거력이 없으며 전방 수정체낭에 전형적인 거짓비늘 소견, 시신경 유두함몰, 녹내장성 시야 장애 소견이 없는 경우 대조군으로 정의하였다.

정상안압녹내장군

적어도 1안에 녹내장성 시신경 유두함몰과 함께 녹내장

성 시야 장애 소견이 있으며 안압약 사용 전 시간을 달리하여 여러 차례 측정된 안압이 22 mmHg 미만이고 전방각경 검사상 개방각 소견이 보일 경우 정상안압녹내장군으로 정의하였다.

거짓비늘녹내장군

거짓비늘녹내장은 섬유성 세포의 기질의 과도한 축적 및 미흡한 분해로 인해 안내 및 안외로의 진행형 축적으로 섬유유주에까지 영향을 미쳐 녹내장으로 진행되는 질환이다. 본 연구에서 적어도 1안의 전방 수정체낭에 전형적인 거짓비늘이 존재하며 녹내장성 시신경 유두함몰과 함께 녹내장성 시야 장애 소견이 있으며 안압약 사용 전 시간을 달리하여 여러 차례 측정된 안압 중 1회 이상 21 mmHg보다 높게 측정되고 전방각경검사상 개방각 소견이 보일 경우 거짓비늘 녹내장군으로 정의하였다.

고안압성 개방각녹내장군

적어도 1안에 녹내장성 시신경 유두함몰과 함께 녹내장성 시야 장애 소견이 있으며 안압약 사용 전 시간을 달리하여 여러 차례 측정된 안압 중 1회 이상 21 mmHg보다 높게 측정되고 전방각경검사상 개방각 소견이 보일 경우 고안압성 개방각녹내장군으로 정의하였다.

모든 대상자의 8시간 이상 공복 후의 정맥혈을 채취하여 혈청 호모시스테인, 비타민 B12, 비타민 B6 및 엽산 농도 측정하기 위해 헤파린 처리된 관에 채취한 표본을 원심 분리(3500 rpm, 10 min)시켜 생화학적 검사 전까지 -20℃의 온도에 보관하였다. 혈청 호모시스테인, 비타민 B12 및 엽산 농도의 측정은 화학발광 면역 측정법(chemiluminescent immunoassay; Siemens Health Care Diagnostic Inc., Berlin, Germany)을, 혈청 비타민 B6 농도의 측정은 고성능 액체 크로마토그래피 측정법(high performance liquid chromatography; Perkin Elmer, New York, NY, USA)을 사용하였다. 화학발광 면역 측정법은 항원-항체의 반응을 화학발광물질을 표지로 이용하는 측정법으로 본 연구에서는 최소 600 μL 이상의 혈청량으로 아크리디늄 에스테르(acridinium ester)를 화학발광물질로 이용해 이것이 분해되면서 나오는 빛을 검출기로 감지함으로써 상대적으로 측정하고자 하는 물질의 농도를 추산하였다. 고성능 액체 크로마토그래피 측정법은 혈청 성분들이 고유의 확산속도를 갖고 있어서, 각각의 성분들로 분리시켜 정성 분석하는 측정법으로 본 연구에서는 최소 200 μL 이상의 혈청량으로 여기파장 320 nm, 측정파장 415 nm의 형광검출기를 이용

해 저류시간(retention time) 3.57분의 혈청 비타민 B6의 농도를 측정하였다. 혈청 호모시스테인, 비타민 B12, 비타민 B6 및 엽산 농도의 정상 범위를 검사 기계 제조사의 프로토콜에 따라 각각 3.7-17.5 μmol/l, 211-946 pg/ml, 20-121 nmol/l 및 3.1-17.5 ng/ml로 정의하였다.

본 연구에서 녹내장 환자의 경우, 진단 전 평균 4회의 골드만 압평안압계를 이용한 양안의 평균 안압 측정치를 사용하였고 양안의 평균 구면렌즈대응치, 중심부 각막두께 측정치, 시신경 유두함몰비를 이용하였다.

이상의 과정을 통해 얻어진 자료를 바탕으로 네 군의 성별 및 나이 분포의 동질성과 녹내장 유형에 따른 혈청 호모시스테인, 비타민 B12, 비타민 B6 및 엽산 농도의 차이를 SAS Version 1.93을 이용한 카이제곱검정과 일원배치 분산분석으로 평가하였다. 그리고 네 군의 양안 평균 안압, 구면렌즈대응치, 중심부 각막두께, 시신경 유두함몰비의 차이를 일원배치 분산분석으로 평가하였다. 일원배치 분산분석에서 유의한 차이를 보인 경우, Tukey honestly significant

difference (HSD) test를 이용하여 사후분석을 시행하였다. 각 군에서 안압과 호모시스테인 농도의 관계를 Spearman 상관관계분석을 통해 알아보았다. 모든 경우에서 *p*값이 0.05 미만인 경우 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

한국인 120명(남자 68명, 여자 52명)이 포함되었고 전체 대상자의 평균 연령은 60 ± 6세였다. 각 대상군을 나이와 성별에 따라 비교한 결과, 각 군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(*p*>0.05)(Table 1). 각 녹내장군 간에 진단 전 양안의 평균 안압, 구면렌즈대응치, 중심부 각막두께, 녹내장의 진행 정도를 나타내는 시신경 유두함몰비를 비교한 결과, 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(*p*>0.05).

모든 대상군 간의 일원배치 분산분석에서 혈청 호모시스테인 농도(*p*=0.003)와 혈청 비타민 B6 농도(*p*=0.006)가 통계학적 유의한 차이를 보였다(Table 2). 거짓비늘녹내장

Table 1. Comparison of demographic and clinical characteristics among study groups

	Control (n = 32)	NTG (n = 35)	PXG (n = 22)	High-tension glaucoma (n = 31)	<i>p</i> -value
Age	60 ± 6 (50, 72)	59 ± 7 (48, 70)	62 ± 6 (52, 74)	60 ± 7 (48, 73)	0.216*
Sex (M/F)	18/14	20/15	13/9	17/14	0.992†
Intraocular pressure (mm Hg)	14.74 ± 2.24 (13.94, 15.55)	17.07 ± 1.57 (16.53, 17.61)	18.11 ± 2.00 (17.22, 19.00)	18.23 ± 1.90 (17.53, 18.92)	<0.001*
Spherical equivalent (diopter)	-0.62 ± 2.01 (-1.35, 0.10)	-0.70 ± 1.95 (-1.37, -0.03)	0.35 ± 1.37 (-0.25, 0.96)	-0.28 ± 1.73 (-0.91, 0.37)	0.210*
Central corneal thickness (μm)	552.75 ± 32.65 (540.98, 564.52)	546.84 ± 37.29 (534.03, 559.65)	520.89 ± 112.53 (471.00, 570.78)	549.77 ± 38.51 (535.65, 563.90)	0.155*
Cup-to-disc ratio	0.33 ± 0.06 (0.31, 0.35)	0.67 ± 0.07 (0.65, 0.70)	0.71 ± 0.11 (0.66, 0.76)	0.70 ± 0.08 (0.67, 0.73)	<0.001*

Values are presented as mean ± standard deviation (95% confidence interval).

NTG = normal-tension glaucoma; PXG = pseudoexfoliation glaucoma.

*One-way analysis of variance; †Chi-squared test.

Table 2. Mean ± standard deviation (95% confidence interval) of serum homocysteine, vitamin B12, vitamin B6 and folate in study groups

	Control (n = 32)	NTG (n = 35)	PXG (n = 22)	High-tension glaucoma (n = 31)	<i>p</i> -value*
Homocysteine (μmol/l)	14.15 ± 4.57 (12.51, 15.80)	15.17 ± 4.19 (13.73, 16.60)	17.91 ± 5.11 (15.64, 20.17)	17.60 ± 3.89 (16.17, 19.02)	0.003†
Vitamin B12 (pg/ml)	479.03 ± 216.83 (400.86, 557.21)	490.28 ± 198.33 (422.15, 558.41)	491.56 ± 241.69 (384.40, 598.71)	495.48 ± 225.83 (412.64, 578.31)	0.992
Vitamin B6 (nmol/l)	32.42 ± 30.56 (21.40, 43.44)	24.05 ± 10.78 (20.35, 27.76)	17.67 ± 14.32 (11.32, 24.02)	17.00 ± 10.58 (13.12, 20.88)	0.006‡
Folate (ng/ml)	9.83 ± 5.36 (7.90, 11.76)	9.34 ± 2.10 (8.62, 10.06)	10.36 ± 2.99 (9.04, 11.69)	11.34 ± 2.93 (10.27, 12.42)	0.141

Values are presented as mean ± standard deviation (95% confidence interval).

NTG = normal-tension glaucoma; PXG: pseudoexfoliation glaucoma.

*One-way analysis of variance with *post hoc* analysis; †Control > PXG/high-tension glaucoma with high IOP by *post hoc* analysis; ‡Control > PXG/ high-tension glaucoma with high IOP by *post hoc* analysis.

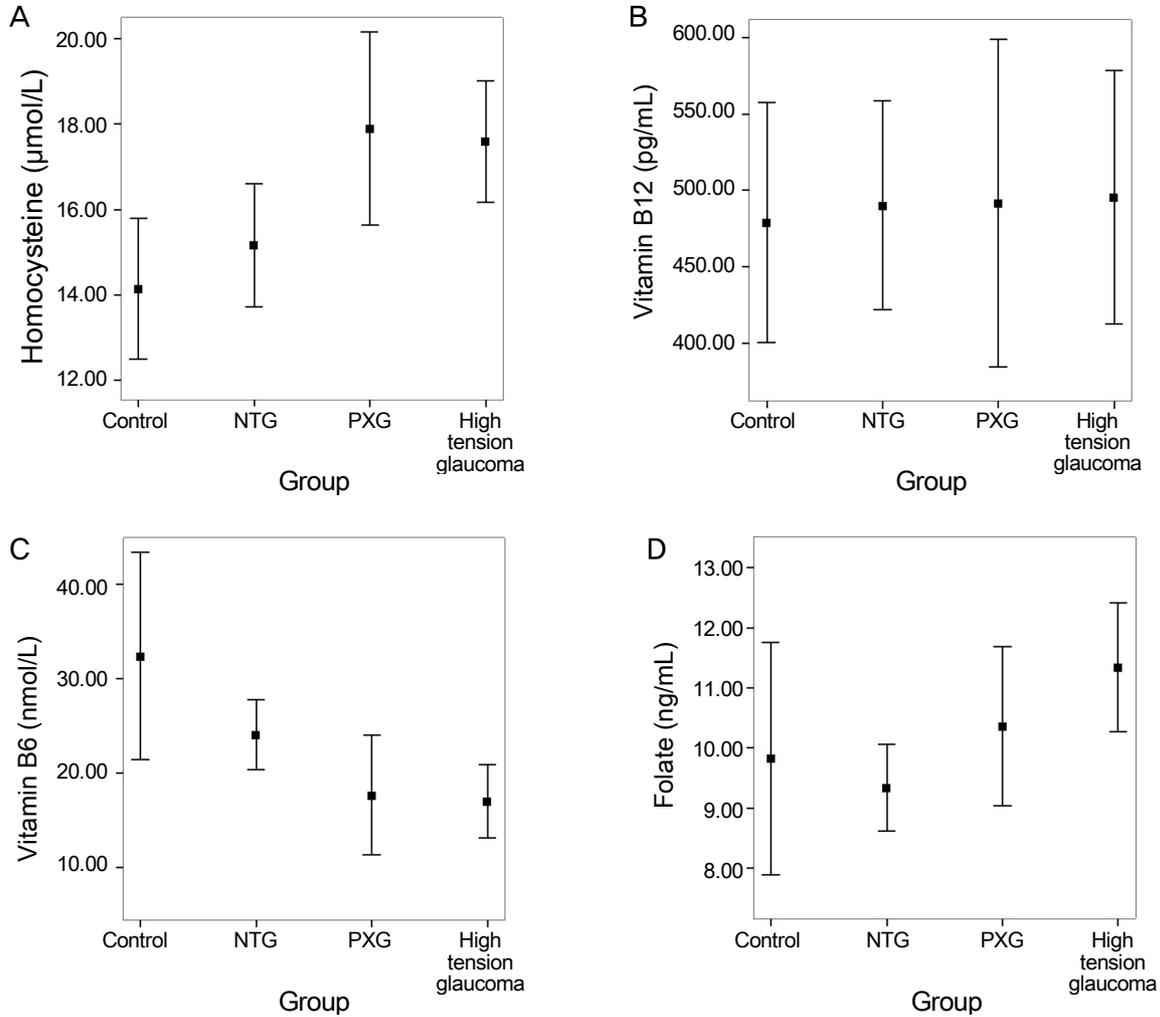


Figure 1. Distribution of serum homocysteine (A), vitamin B12 (B), vitamin B6 (C) and folate (D) levels in control, normal-tension glaucoma (NTG), pseudoexfoliation glaucoma (PXG) and high-tension glaucoma groups. Black squares indicate the mean values; vertical bars indicate the 95% confidence intervals.

군과 고안압성 개방각녹내장군의 평균 호모시스테인 농도는 각각 $17.91 \pm 5.11 \mu\text{mol/l}$, $17.60 \pm 3.89 \mu\text{mol/l}$ 로 대조군에 비해 통계학적으로 유의하게 높았다($p=0.014$, $p=0.013$). 대조군과 정상안압녹내장군의 평균 호모시스테인 농도는 각각 $14.15 \pm 4.57 \mu\text{mol/l}$, $15.17 \pm 4.19 \mu\text{mol/l}$ 로 두 군 간에 유의한 차이가 없었다($p=0.783$)(Table 2, Fig. 1A).

거짓비늘녹내장군과 고안압성 개방각녹내장군의 평균 비타민 B6 농도는 각각 $17.67 \pm 14.32 \text{ nmol/l}$, $17.00 \pm 10.58 \text{ nmol/l}$ 로 대조군에 비해 통계학적으로 유의하게 낮았다($p=0.026$, $p=0.008$). 대조군과 정상안압녹내장군의 평균 비타민 B6 농도는 각각 $32.42 \pm 30.56 \text{ nmol/l}$, $24.05 \pm 10.78 \text{ nmol/l}$ 로 두 군 간에 유의한 차이가 없었다($p=0.265$)(Table 2, Fig. 1C). 혈청 비타민 B12와 엽산 평균 농도는 각 군 간에 유의한 차이가 없었고($p=0.992$,

Table 3. Correlation between intraocular pressure and serum homocysteine in study groups

	Correlation coefficient	<i>p</i> -value*
Control	-0.197	0.280
NTG	0.132	0.449
PXG	0.099	0.663
High-tension glaucoma	0.086	0.646

NTG = normal-tension glaucoma; PXG = pseudoexfoliation glaucoma. *Spearman's correlation.

$p=0.141$), 모두 정상 범위 내에 유지되었다(Table 2, Fig. 1B, D).

각 군에서 안압과 호모시스테인 농도의 관계를 Spearman 상관관계 분석을 통해 알아본 결과, 유의한 상관관계를 보이지 않았다(대조군 $p=0.280$; 정상안압녹내장군 $p=0.449$; 거짓비늘녹내장군 $p=0.663$; 고안압성 개방각녹내장군 $p=0.646$)(Table 3).

고찰

고안압이 녹내장의 가장 중요한 위험인자로 알려졌지만 안압 조절에도 불구하고 녹내장이 진행되는 경우가 다수 발견된 점을 토대로 다른 악화 요인에 대한 연구들이 추진되어 왔다. 최근 연구에서는 미세순환 및 관류 장애를 일으켜 시신경유두에 녹내장성 손상을 초래할 수 있는 신경 독소인 호모시스테인이 위험인자로 대두되고 있다.^{9,12} 이는 고호모시스테인혈증이 죽상경화 혈관질환의 독립적 위험인자로 망막 동맥 및 정맥 폐쇄, 허혈성 시신경병증을 야기할 수 있다고 밝혀진 바 있어,²²⁻²⁶ 시신경 유두, 다발, 축삭로의 순환 및 관류 장애를 일으켜 녹내장성 손상을 진행시킬 수 있다는 가능성에 의한 것으로 판단된다.

최근 혈청 호모시스테인 농도와 녹내장 유형 간의 연관성에 대한 여러 국외 연구들이 진행되었는데 결과에 대해 논란의 여지가 있다. 몇몇 연구에서는 거짓비늘녹내장 환자에서만 유의하게 고호모시스테인혈증이 발견되었고,^{20,27-33} 방수(aqueous humor)와 눈물에서도 높은 농도의 호모시스테인이 측정되기도 하였다.^{34,35} 최근 다른 연구에서는 본 연구에서와 같이 거짓비늘녹내장 환자뿐 아니라 고안압성 개방각녹내장 환자에서도 유의한 고호모시스테인혈증 소견을 관찰할 수 있었고, 방수와 눈물에서도 높은 농도의 호모시스테인이 측정되었다.^{18-20,36,37} 또한 고안압성 개방각녹내장을 일종의 안혈관 질환으로 설명하고 있는 Altıntaş et al³⁰의 연구에서도 비슷한 결과를 보고하였다. 이와 같은 연관성은 높은 혈청 호모시스테인 농도가 시신경유두의 미세혈관계의 변화를 일으키고, 혈관 수축작용, 혈관내피 직접적 손상, 혈소판 응집, 혈전생성작용, 혈관 평활근의 증식으로 시신경 혈류 장애를 초래하며, 망막 신경절 세포의 자멸사 작용을 일으켜 거짓비늘녹내장과 고안압성 개방각녹내장의 녹내장성 손상의 진행에 있어서 상대적으로 큰 역할을 하는 것으로 판단된다.⁷⁻¹² 이전 연구에서 호모시스테인이 세린 엘라스틴 효소(serine elastase)의 활성화를 일으키고, 산화 라디칼(oxidative radicals)의 과생산을 일으켜 기질금속단백분해효소(matrix metalloproteinase)와 억제 효소(inhibitors)의 조절 장애를 야기해 거짓비늘증후군의 발병 요인으로 설명하였다.³⁸ 그리고 다른 연구에서는 고안압성 개방각녹내장 환자에서의 고호모시스테인혈증은 메틸렌테트라하이드로엽산 환원 효소 결핍의 부분적 작용으로 인한 현상으로 보고하기도 하였다.¹⁹ 그러나 아직 고호모시스테인혈증이 특정 녹내장의 요인 또는 결과인지에 대해서는 아직 논란의 여지가 있으며, 이를 증명하기 위해서는 보다 대단위의 추가적인 전향적인 연구가 필요하다.

Roedl et al³⁹의 연구에서는 거짓비늘녹내장군에서 다른

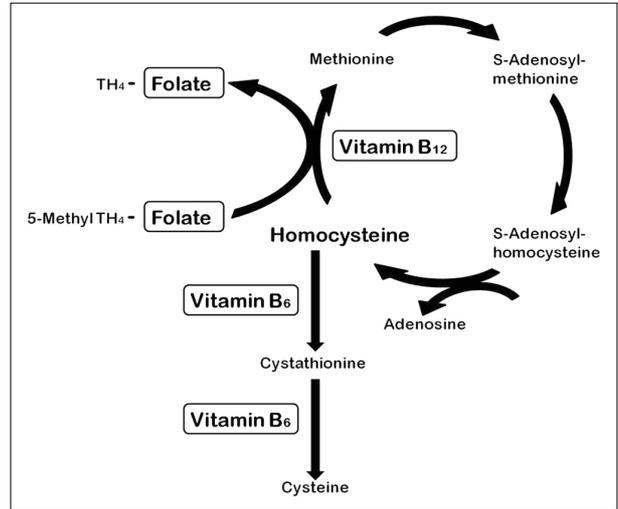


Figure 2. Pathways of homocysteine metabolism involving vitamin B12, vitamin B6 and folate.

군에 비해 혈청 비타민 B12 농도가 유의하게 감소한 결과가 발견되었지만, 본 연구에서는 혈청 비타민 B12 농도는 모든 군 간에 유의한 차이가 없었으며 모든 군에서 정상 범위를 유지하였다. 이는 Cumurcu et al²⁸과 Puustjärvi et al³⁶의 연구 결과가 뒷받침하며 두 녹내장군에서 상승된 호모시스테인의 보상적 분해대사를 위한 비타민 B12를 보조인자(cofactor)로 이용한 메티오닌으로의 호모시스테인의 재메틸화 과정이 활발하지 않기에 가능한 결과로 판단한다 (Fig. 2).

반면, 본 연구에서 거짓비늘녹내장군과 고안압성 개방각 녹내장군의 혈청 비타민 B6 농도는 대조군에 비해 통계학적으로 유의하게 감소하였고 평균치 또한 정상 범위보다 감소한 양상을 보였다. Puustjärvi et al³⁶은 혈청 비타민 B6 농도가 각 군 간에 유의한 차이가 없었다는 연구 결과를 발표하였지만, Roedl et al³⁹의 연구에서는 거짓비늘녹내장군에서 혈청 비타민 B6 농도의 유의한 감소 소견이 관찰되었다. 본 연구에서 두 녹내장군의 혈청 비타민 B6 농도의 유의한 감소는 두 군에서 상승된 호모시스테인의 보상적 분해대사를 위해 비타민 B6가 보조인자로 작용하는 시스테인(cysteine)으로의 분해대사가 다른 과정에 비해 활발히 진행되어 비타민 B6의 소모로 인한 결과로 추정해 볼 수 있었다(Fig. 2). 메티오닌은 인체 내에서 생합성되지 않아 섭취해야 하는 필수 아미노산인 반면에 시스테인은 생합성되는 비필수 아미노산이다.⁴⁰ 생합성되지 않기에 섭취한 메티오닌은 필요 시 호모시스테인, 시스테인으로 활용 후 남은 전환양만이 다시 재메틸화 과정을 통해 재생될 수 있다.⁴¹ 이러한 과정으로 인하여 상승된 혈청 호모시스테인 농도의 보상적 작용으로 비타민 B12를 이용한 메티오닌으로의 재

생과정보다는 비타민 B6를 통한 시스테인으로의 분해대사 과정이 보다 우세해 나타난 결과로 보인다. 자세한 관련성을 위해 대사 과정의 다른 보상 기전에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

혈청 엽산 농도 또한 모든 군 간에 유의한 차이가 없었으며, 모든 군에서 정상 범위를 유지하였는데, 이는 엽산을 보조인자로 사용하는 호모시스테인의 대사과정이 가역적이기에 호모시스테인의 농도에 별다른 영향을 받지 않은 것으로 판단한다(Fig. 2).^{27,39}

비록 정상안압녹내장군의 경우, 대조군에 비해 혈청 호모시스테인의 평균값은 높고, 혈청 비타민 B6의 평균값은 낮지만 이와 같은 호모시스테인의 보상적 대사과정의 역치를 벗어나지 않아 조효소와의 균형을 유지해 정상범위 내에 유지된 것으로 판단한다.

최근 연구들의 결과가 서로 일치하지 않는 것은 호모시스테인의 대사과정이 나이, 인종, 녹내장의 중증도, 다른 병력, 영양 상태 등 여러 환경적 요인뿐 아니라 대사효소와 관련된 선천성 질환 등 유전적 요인이 작용하는 복잡한 과정이기 때문일 것으로 생각한다. 따라서 향후 이에 대한 대담위의 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

결론적으로 고호모시스테인혈증이 거깃비늘녹내장, 고안압성 개방각녹내장 환자에게 높게 측정되었다. 이는 고호모시스테인혈증이 거깃비늘녹내장, 고안압성 개방각녹내장의 발생 또는 진행 기전에서 작용하는 위험인자로서의 가능성을 시사한다. 엽산을 포함한 비타민 보조제의 복용(0.5-5 mg/일)으로 혈청 호모시스테인 농도를 32% 감소시킬 수 있다는 점을 감안할 때,⁴² 녹내장 환자에게 정기적으로 혈청 호모시스테인 농도를 측정하고, 조절하는 것이 녹내장의 치료에 도움이 될 것으로 생각한다.

참고문헌

- 1) Flammer J, Orgül S, Costa VP, et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2002;21:359-93.
- 2) Hayreh SS. Blood flow in the optic nerve head and factors that may influence it. *Prog Retin Eye Res* 2001;20:595-624.
- 3) Ritch R. Exfoliation syndrome: beyond glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2008;126:859-61.
- 4) Carroll JF, Tyagi SC. Extracellular matrix remodeling in the heart of the homocysteinemic obese rabbit. *Am J Hypertens* 2005;18(5 Pt 1):692-8.
- 5) Mujumdar VS, Aru GM, Tyagi SC. Induction of oxidative stress by homocyst(e)ine impairs endothelial function. *J Cell Biochem* 2001;82:491-500.
- 6) Ramakrishnan S, Sulochana KN, Lakshmi S, et al. Biochemistry of homocysteine in health and diseases. *Indian J Biochem Biophys* 2006;43:275-83.
- 7) Finkelstein JD. The metabolism of homocysteine: pathways and

- regulation. *Eur J Pediatr* 1998;157:S40-4.
- 8) Biousse V, Newman NJ, Sternberg P Jr. Retinal vein occlusion and transient monocular visual loss associated with hyperhomocystinemia. *Am J Ophthalmol* 1997;124:257-60.
- 9) Cahill M, Karabatzaki M, Meleady R, et al. Raised plasma homocysteine as a risk factor for retinal vascular occlusive disease. *Br J Ophthalmol* 2000;84:154-7.
- 10) Pianka P, Almog Y, Man O, et al. Hyperhomocystinemia in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy, central retinal artery occlusion, and central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2000;107:1588-92.
- 11) Loewenstein A, Goldstein M, Winder A, et al. Retinal vein occlusion associated with methylenetetrahydrofolate reductase mutation. *Ophthalmology* 1999;106:1817-20.
- 12) Brown BA, Marx JL, Ward TP, et al. Homocysteine: a risk factor for retinal venous occlusive disease. *Ophthalmology* 2002;109:287-90.
- 13) Kang SS, Zhou J, Wong PW, et al. Intermediate homocysteinemia: a thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase. *Am J Hum Genet* 1988;43:414-21.
- 14) Jacques PF, Bostom AG, Wilson PW, et al. Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring cohort. *Am J Clin Nutr* 2001;73:613-21.
- 15) Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, et al. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993;270:2693-8.
- 16) Ueland PM, Nygård O, Vollset SE, Refsum H. The Hordaland Homocysteine Studies. *Lipids* 2001;36 Suppl:S33-9.
- 17) Vine AK, Stader J, Branham K, et al. Biomarkers of cardiovascular disease as risk factors for age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2005;112:2076-80.
- 18) Roedel JB, Bleich S, Schlötzer-Schrehardt U, et al. Increased homocysteine levels in tear fluid of patients with primary open-angle glaucoma. *Ophthalmic Res* 2008;40:249-56.
- 19) Bleich S, Jünemann A, von Ahnen N, et al. Homocysteine and risk of open-angle glaucoma. *J Neural Transm* 2002;109:1499-504.
- 20) Vessani RM, Ritch R, Liebmann JM, Jofe M. Plasma homocysteine is elevated in patients with exfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 2003;136:41-6.
- 21) Fan BJ, Chen T, Grosskreutz C, et al. Lack of association of polymorphisms in homocysteine metabolism genes with pseudoexfoliation syndrome and glaucoma. *Mol Vis* 2008;14:2484-91.
- 22) Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, et al. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest* 1993;91:308-18.
- 23) Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M, et al. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:6369-73.
- 24) Tang L, Mamotte CD, Van Bockxmeer FM, Taylor RR. The effect of homocysteine on DNA synthesis in cultured human vascular smooth muscle. *Atherosclerosis* 1998;136:169-73.
- 25) Rodgers GM, Conn MT. Homocysteine, an atherogenic stimulus, reduces protein C activation by arterial and venous endothelial cells. *Blood* 1990;75:895-901.
- 26) Rodgers GM, Kane WH. Activation of endogenous factor V by a homocysteine-induced vascular endothelial cell activator. *J Clin Invest* 1986;77:1909-16.
- 27) Clement CI, Goldberg I, Healey PR, Graham SL. Plasma homo-

- cysteine, MTHFR gene mutation, and open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 2009;18:73-8.
- 28) Cumurcu T, Sahin S, Aydin E. Serum homocysteine, vitamin B12 and folic acid levels in different types of glaucoma. *BMC Ophthalmol* 2006;6:6.
- 29) Leibovitch I, Kurtz S, Shemesh G, et al. Hyperhomocystinemia in pseudoexfoliation glaucoma. *J Glaucoma* 2003;12:36-9.
- 30) Altıntaş O, Maral H, Yüksel N, et al. Homocysteine and nitric oxide levels in plasma of patients with pseudoexfoliation syndrome, pseudoexfoliation glaucoma, and primary open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:677-83.
- 31) Fan BJ, Chen T, Grosskreutz C, et al. Lack of association of polymorphisms in homocysteine metabolism genes with pseudoexfoliation syndrome and glaucoma. *Mol Vis* 2008;14:2484-91.
- 32) Fingert JH, Kwon YH, Moore PA, et al. The C677T variant in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is not associated with disease in cohorts of pseudoexfoliation glaucoma and primary open-angle glaucoma patients from Iowa. *Ophthalmic Genet* 2006;27:39-41.
- 33) Turaçlı ME, Tekeli O, Ozdemir F, Akar N. Methylenetetrahydrofolate reductase 677 C-T and homocysteine levels in Turkish patients with pseudoexfoliation. *Clin Experiment Ophthalmol* 2005; 33:505-8.
- 34) Bleich S, Roedl J, Von Ahsen N, et al. Elevated homocysteine levels in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2004;138:162-4.
- 35) Roedl JB, Bleich S, Reulbach U, et al. Homocysteine in tear fluid of patients with pseudoexfoliation glaucoma. *J Glaucoma* 2007; 16:234-9.
- 36) Puustjärvi T, Blomster H, Kontkanen M, et al. Plasma and aqueous humour levels of homocysteine in exfoliation syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;242:749-54.
- 37) Roedl JB, Bleich S, Reulbach U, et al. Homocysteine levels in aqueous humor and plasma of patients with primary open-angle glaucoma. *J Neural Transm*. 2007;114:445-50.
- 38) Brunelli T, Prisco D, Fedi S, et al. High prevalence of mild hyperhomocysteinemia in patients with abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2000;32:531-6.
- 39) Roedl JB, Bleich S, Reulbach U, et al. Vitamin deficiency and hyperhomocysteinemia in pseudoexfoliation glaucoma. *J Neural Transm* 2007;114:571-5.
- 40) Brosnan JT, Brosnan ME. The sulfur-containing amino acids: an overview. *J Nutr* 2006;136(6 Suppl):1636S-40S.
- 41) Stipanuk MH, Ueki I. Dealing with methionine/homocysteine sulfur: cysteine metabolism to taurine and inorganic sulfur. *J Inherit Metab Dis* 2011;34:17-32.
- 42) Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999;354:407-13.

=ABSTRACT=

Comparison of Serum Homocysteine, Vitamin B12, Vitamin B6 and Folate Levels in Different Glaucoma Types

Byung Ju Choo, MD¹, Young Hoon Hwang, MD², Joo Hwa Lee, MD, PhD³, Tai Jin Kim, MD¹

Department of Ophthalmology, Seoul Paik Hospital, Inje University College of Medicine¹, Seoul, Korea

Department of Ophthalmology, Kim's Eye Hospital, Myung-Gok Eye Research Institute, Konyang University², Seoul, Korea

Department of Ophthalmology, Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine³, Seoul, Korea

Purpose: To compare the levels of serum homocysteine, vitamin B12, vitamin B6 and folate in patients with normal-tension glaucoma, pseudoexfoliation glaucoma and high-tension glaucoma.

Methods: Thirty-two healthy subjects, 35 patients with normal-tension glaucoma, 22 patients with pseudoexfoliation glaucoma and 31 patients with high-tension glaucoma were included in the present study. Fasting venous samples were collected from all the participants. The levels of serum homocysteine, vitamin B12, vitamin B6 and folate were measured. One-way analysis of variance was used for the comparison of homocysteine, vitamin B12, vitamin B6 and folate levels among the 4 groups.

Results: The mean homocysteine levels in the pseudoexfoliation glaucoma and high-tension glaucoma group were 17.91 ± 5.11 and 17.60 ± 3.89 $\mu\text{mol/l}$, respectively, which were significantly higher than that of the control group ($p = 0.014$, $p = 0.013$, respectively). The mean vitamin B6 levels in the pseudoexfoliation glaucoma and high-tension glaucoma group were 17.67 ± 14.32 and 17.00 ± 10.58 nmol/l , respectively, which were significantly lower than that of the control group ($p = 0.026$, $p = 0.008$, respectively).

Conclusions: Hyperhomocysteinemia may play a role as a risk factor in the development or progression of pseudoexfoliation glaucoma and high-tension glaucoma.

J Korean Ophthalmol Soc 2013;54(1):104-111

Key Words: High-tension glaucoma, Homocysteine, Normal-tension glaucoma, Pseudoexfoliation glaucoma, Vitamin B6

Address reprint requests to **Tai Jin Kim, MD**

Department of Ophthalmology, Seoul Paik Hospital

#9 Mareunnae-ro, Jung-gu, Seoul 100-032, Korea

Tel: 82-2-2270-0082, Fax: 82-2-2266-6159, E-mail: lasiklove@hanmail.net