

인공눈물 점안 후 안구 표면 두께 간섭계를 이용한 눈물 지질층 두께의 변화 분석

Evaluation of Changes in Tear Film Lipid Layer Thickness Using Ocular Surface Interferometer after Artificial Tear Application

김서희¹ · 박시윤¹ · 지용우¹ · 서경률¹ · 김응권^{1,2} · 김태임^{1,2}

Seo Hee Kim, MD¹, Si Yoon Park, MD¹, Yong Woo Ji, MD¹, Kyoung Yul Seo, MD, PhD¹,
Eung Kweon Kim, MD, PhD^{1,2}, Tae-im Kim, MD, PhD^{1,2}

연세대학교 의과대학 안과학교실 시기능개발연구소¹, 연세대학교 의과대학 안과학교실 각막이상증연구소²

The Institute of Vision Research, Department of Ophthalmology, Yonsei University College of Medicine¹, Seoul, Korea
Corneal Dystrophy Research Institute, Department of Ophthalmology, Yonsei University College of Medicine², Seoul, Korea

Purpose: The changes in tear film lipid layer thickness (LLT) after artificial tears application using LipiView®II interferometer were assessed.

Methods: We performed a prospective study of patients with dry eye disease. All subjects underwent measurement of tear film break-up time, Schirmer test, ocular surface staining, meibomian gland evaluation, and subjective score assessment using the Ocular Surface Disease Index. All subjects were randomly assigned to 1 of 3 groups using table of random numbers (group 1, sodium hyaluronate [HA] 0.1% eye drops without preservatives; group 2, HA 0.3% eye drops without preservatives and group 3, HA 0.1% with benzalkonium chloride 0.003%). LLT was measured before, immediately after and 1 hr, 3 hrs, and 6 hrs after artificial tears application. Additionally, the patients were divided into 2 subgroups depending on the presence of meibomian gland dysfunction (MGD) and further evaluated.

Results: Significant change in LLT was observed at 3 hrs after artificial tears instillation. LLT in groups 1 and 2 showed significant changes over time ($p < 0.01$ and $p < 0.01$, respectively). However, LLT in group 3 showed no change. LLT was unchanged in patients without MGD. Conversely, in MGD patients, a significant difference in LLT between groups 1 and 2 was observed immediately after and 1 hr and 3 hrs after instillation of artificial tears ($p = 0.04$, $p < 0.01$ and $p = 0.02$, respectively) but not at 6 hrs. However, no significant difference in LLT between groups 1 and 3 was observed in MGD patients.

Conclusions: LLT after instillation of artificial tears measured using LipiView®II interferometer was affected by artificial tear concentration and presence of preservatives. Additionally, the presence of MGD can impact the pattern of LLT changes induced by artificial tear instillation. Therefore, LLT measurements using LipiView®II interferometer require at least a 6-hrs interval after use of eye drops, especially for patients with MGD or using artificial tears with preservatives.

J Korean Ophthalmol Soc 2016;57(12):1857-1865

Keywords: Artificial tears, Dry eye disease, LipiView®II interferometer, Meibomian gland dysfunction, Tear film lipid layer thickness

■ Received: 2016. 8. 4. ■ Revised: 2016. 10. 19.

■ Accepted: 2016. 11. 24.

■ Address reprint requests to **Tae-im Kim, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Severance Hospital, #50-1
Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea
Tel: 82-2-2228-3570, Fax: 82-2-312-0541
E-mail: tikim@yuhs.ac

눈물의 지질층은 각막과 공기 사이에서 매끄러운 광학면을 제공하고, 안구 표면에서 눈물이 증발되는 것을 방지하며 눈물층의 안정화에 기여한다. 또한 눈물이 균일하게 퍼지게 하는 작용을 함으로써 안구 표면을 보호하고 시력의 질을 유지하는 데 중요한 역할을 담당한다.¹⁻³ 따라서 눈물

의 지질층이 부족하거나 파괴되는 경우 눈물층의 안정성이 떨어지고 빠르게 증발해 눈 불편감과 안구 표면의 손상을 유발할 뿐 아니라 시력의 질을 저하시킨다. 최근 눈물층에 관한 관심이 증가되면서 더불어 눈물 지질층의 중요성이 강조되고 있다.^{4,5}

마이봄샘 기능부전(Meibomian gland dysfunction, MGD)은 마이봄샘의 만성적이고, 비정상적인 변화가 유발되는 질환을 통칭하며, 건성안을 일으키는 주요한 원인으로 알려져 있다.^{4,5} 또한 마이봄샘 관의 말단부위가 막히거나, 지질의 양적인 혹은 질적인 분비의 변화가 특징적으로 나타나고, 그로 인한 눈물 지질층의 불안정성이 유발되어 눈의 자극감, 안구 표면의 손상, 염증, 안구 표면 질환이 발생한다.^{4,5} 마이봄샘 기능부전 환자에서 눈물 지질층 두께가 정상인과는 다르게 측정될 것이라는 가능성은 이전부터 제시되었고,⁶⁻⁸ 눈물 지질층의 두께를 측정하여 진단에 활용하고자 하는 시도가 있었다. 또한 마이봄샘 기능부전의 치료 후 눈물 지질층 두께가 증가했다고 보고한 몇몇 연구를 바탕으로, 눈물 지질층의 두께가 마이봄샘 기능부전의 진단과 치료의 척도로 사용될 수 있을 것으로 기대된다.⁸⁻¹²

LipiView[®] II 간섭계(TearScience Inc., Morrisville, NC, USA)는 눈물 지질층의 두께를 측정할 수 있는 장비로, 최근 건성안과 마이봄샘 기능부전의 진단에 활용할 수 있는 하나의 도구로서 주목 받고 있다. LipiView[®] II 간섭계는 눈물의 수성층과 지질층 사이면에서의 반사 정도를 통해 눈물 지질층의 두께를 나노미터(nanometer) 단위로 측정하여 지질층 두께를 정량적으로 나타내는데 이미 반복 측정에 대한 재현성이 입증된 바 있다.¹³ 반면 LipiView[®] II 간섭계를 이용한 눈물 지질층두께를 측정 시, 눈물 지질층을 측정하기 전 적어도 24시간 안연고의 사용을 금해야 하며, 지질 성분이 함유된 점안액은 최소 12시간, 그 외 모든 점안액은 최소 4시간 동안의 사용을 지양하도록 권고하고 있으나, 이러한 권고 사항에도 불구하고, 측정 전 안약 사용이 눈물 지질층 두께에 어떠한 영향을 미치는지에 대해 알아본 연구는 부족하였다. 따라서 본 연구에서는 농도 및 보존제 유무에 따른 히알루론산 나트륨제제의 인공눈물 점안 후 LipiView[®] II 간섭계를 이용하여 눈물 지질층 두께의 시간에 따른 변화를 측정, 비교 분석함으로써, 인공눈물의 사용이 LipiView[®] II 간섭계를 이용한 검사 결과에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

대상과 방법

2015년 6월부터 2016년 7월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원 안과 외래를 방문한 환자 중 건성안 증상으로

로 내원한 환자를 대상으로 전향적 연구를 시행하였으며, 자발적인 참여의사에 따라 대상으로 선정되었다. 연구는 의학 연구윤리강령인 헬싱키선언을 준수하였으며, 본원 임상시험 윤리위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받았다.

모든 대상자에게 안약 점안 전 세극등 검사를 시행하였고, 안과적 감염질환 혹은 알레르기질환을 가진 자, 안 질환을 유발할 수 있는 혹은 관련이 있는 자가면역질환 및 전신질환이 있는 환자, 안과적 수술이나 안과적 외상을 받은 병력이 있는 환자, 콘택트렌즈를 사용하는 환자, 누점 폐쇄술 혹은 인공눈물제제 외의 다른 안약 및 안연고를 사용하고 있는 환자는 제외하였다. 인공눈물제제를 사용하고 있는 환자는 적어도 12시간 동안의 안약 점안을 금한 뒤 연구에 참여할 수 있도록 하였다.

첫 내원 시 모든 대상자에게 눈물층 파괴시간(tear break-up time), 제1형 쉬르머 검사(Schirmer test, type I), 각막 및 결막 형광 염색검사(Oxford corneal and conjunctival staining score), 안구표면질환지수(ocular surface disease index, OSDI) 설문조사를 시행하고, Nichols 등이 제시한 마이봄샘 기능부전 진단 기준에 따라 안검염의 정도를 평가하였다.^{4,14,15} 이후 2007년 Definition and Classification Subcommittee (DEWS)에서 제시한 기준^{16,17}을 따라 건성안 환자를 진단하였고, 건성안 중증도가 2단계 이상인 경우를 연구대상으로 하였다. 대상자를 난수표를 이용한 무작위 추출법을 이용하여 3군으로 나누어 농도와 보존제 포함유무가 다른 3 종류의 인공눈물의 군에 배정하였다(제1군: 보존제가 포함되지 않은 0.1% 히알루론산 나트륨제제 인공눈물, 제2군: 보존제가 포함되지 않은 0.3% 히알루론산 나트륨제제 인공눈물, 제3군: 0.003% 염소 벤잘코니움을 포함하는 0.1% 히알루론산 나트륨제제 인공눈물). 이후 첫 내원 다음 날에 각 대상자에게 해당 인공눈물을 점안하고, 점안 전, 직후, 1시간 후, 3시간 후, 6시간 후 눈물 지질층의 두께를 LipiView[®] II 간섭계를 이용하여 측정 후 비교 분석하였다(Fig. 1).

일정한 범위 내에서 눈물 지질층의 두께를 측정하였고, 그 위치는 대략적으로 눈물띠 하연에서 약 1 mm 위 부근에서 초점이 잘 맞도록 조정하였다(Fig. 2). 대상자에게는 안약 점안 후 6시간 내에 눈을 비비거나, 눈꺼풀 주변의 마사지를 하지 않을 것을 당부하고 연구를 진행하였으며, 안약 점안 직후 자극으로 인해 반사적으로 눈을 깜박이는 것을 최소화하고자 하안검 결막낭에 안약을 조심스럽게 점안하도록 하였다. 상기 모든 검사는 숙련된 한 명의 안과 전문의에 의해 시행되었고, 환자의 우안에서 얻은 결과만을 분석에 활용하였다.

73명의 환자 중 2명의 환자가 진단 기준에 부합하지 않

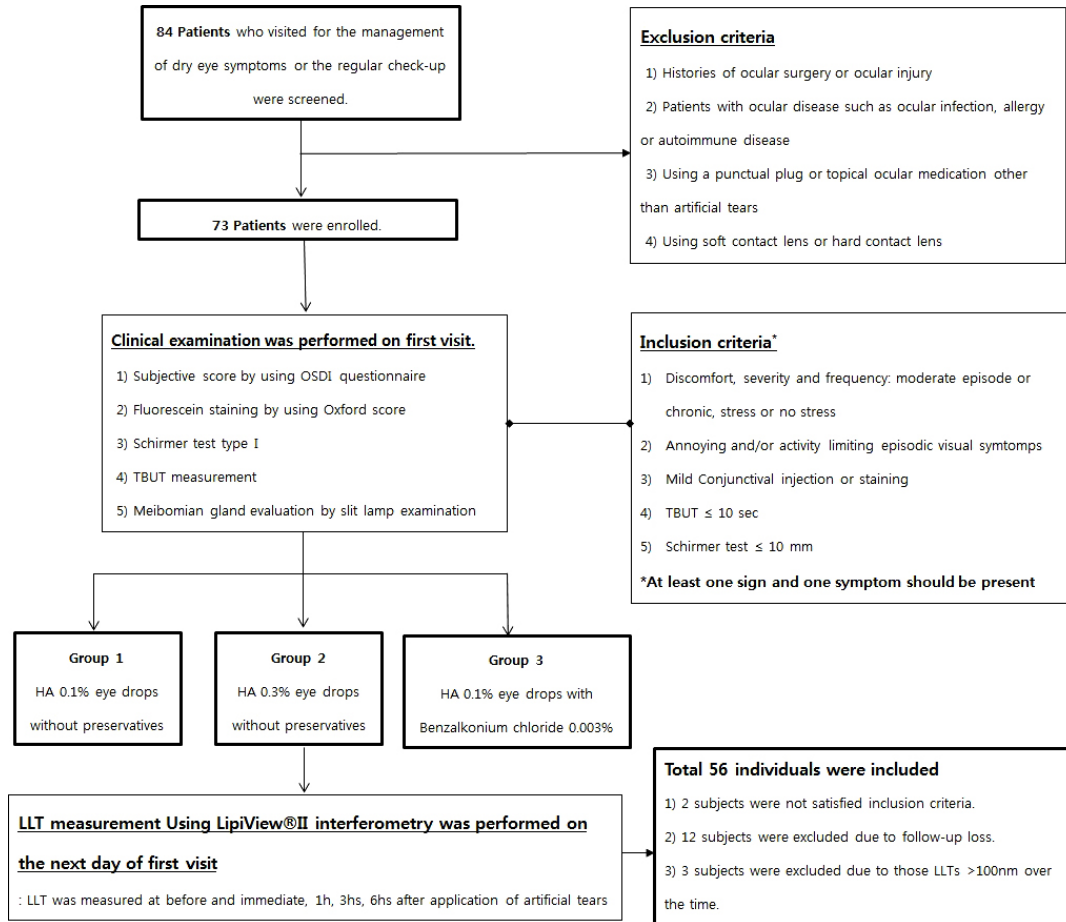


Figure 1. Schematic diagram of the study protocol. 84 patient were screened and total 56 patients were included. All subjects underwent measurement of tear film break-up time (TBUT), Schirmer test, ocular surface staining, meibomian gland evaluation, and subjective score assessment using Ocular Surface Disease Index (OSDI). Patients were randomly assigned to 1 of 3 groups using table of random numbers. Lipid layer thickness (LLT) was measured before, immediately after and 1 hr, 3 hrs, and 6 hrs after artificial tears application. HA = sodium hyaluronate; h(s) = hour(s).

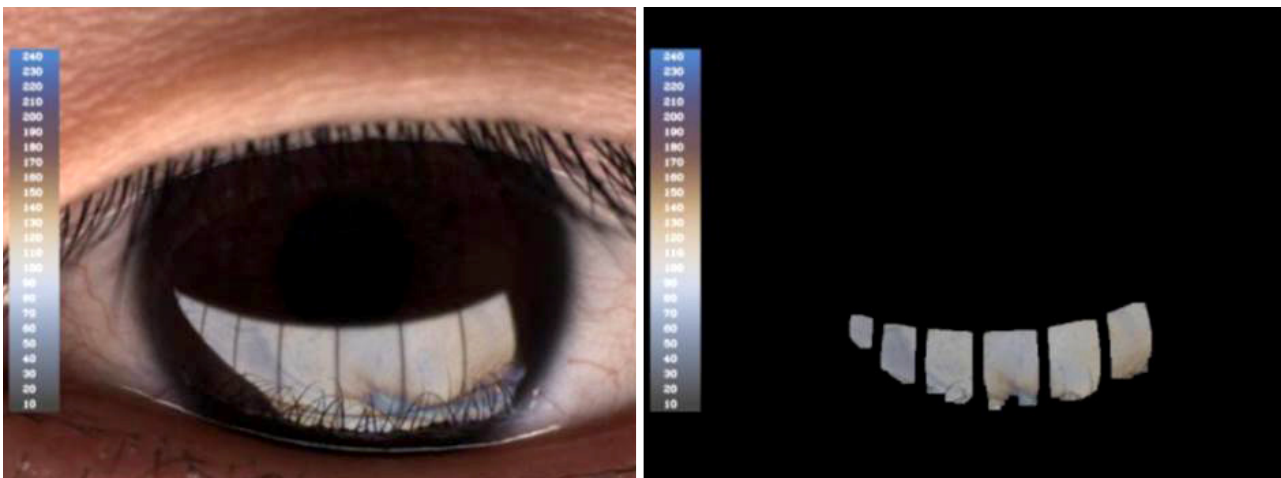


Figure 2. The analyzed image by Lipiview®II interferometer. The values are given in interferometric color units (ICUs) where in 1 ICU approximately reflects 1nm of the tear lipid layer thickness (LLT). The average LLT of this patient was 99 ICUs.

Table 1. Clinical characteristics of subjects

Variables	Group 1	Group 2	Group 3	<i>p</i> -value*
N (eyes)	18	20	18	
Age (years)	26.56 ± 1.85 (24-29)	27.62 ± 3.67 (23-41)	27.11 ± 2.90 (24-32)	0.54
BUT (sec)	6.56 ± 1.65 (4-11)	5.33 ± 1.56 (3-9)	6.00 ± 2.26 (3-11)	0.13
Schirmer test (mm)	14.11 ± 3.05 (10-20)	12.00 ± 2.17 (8-16)	13.11 ± 3.09 (8-18)	0.07
Corneal staining score	0.89 ± 0.90 (0-3)	0.52 ± 0.60 (0-2)	0.58 ± 0.51 (0-1)	0.22
Subjective score (OSDI)	17.67 ± 16.57 (8-70)	16.93 ± 15.77 (4.2-60)	14.75 ± 16.29 (4.2-60)	0.85
MGD grade	0.94 ± 0.73 (0-2)	1.10 ± 0.94 (0-2)	1.11 ± 0.99 (0-2)	0.83
Baseline LLT	64.76 ± 25.56 (26-100)	67.71 ± 23.72 (30-100)	61.15 ± 24.88 (31-100)	0.70

Values are presented as mean ± SD (range) unless otherwise indicated. 'Group 1' is 'Sodium hyaluronate (HA) 0.1% eye drops without preservatives', 'Group 2' is 'HA 0.3% eye drops without preservatives', and 'Group 3' is 'HA 0.1% with Benzalkonium chloride 0.003%'. BUT = tear film break-up time; OSDI = ocular surface disease index; MGD = Meibomian gland dysfunction; LLT=Lipid layer thickness.

**p*-value was calculated by analysis of variance (ANOVA) T-test.

Table 2. Tear film lipid layer thickness after application of artificial tears

Time	LLT (nm)			Overall P*	Post-hoc <i>p</i> -value* for time
	Group 1	Group 2	Group 3		
Baseline	64.76 ± 25.56 (26-100)	67.71 ± 23.72 (30-100)	61.15 ± 24.88 (31-100)	P _{group} = 0.09	Reference [†]
Immediate	65.11 ± 21.95 (39-100)	79.14 ± 25.03 (39-100)	58.53 ± 15.17 (36-95)		0.29
After 1 h	51.35 ± 15.51 (31-80)	73.76 ± 23.60 (28-100)	58.89 ± 18.09 (38-100)	P _{time} = 0.02	0.35
After 3 hs	52.41 ± 17.57 (26-100)	65.00 ± 25.09 (29-100)	55.57 ± 15.26 (33-100)	P _(group × time) < 0.01	0.03
After 6 hs	64.82 ± 22.94 (31-100)	60.57 ± 23.95 (26-100)	62.42 ± 19.83 (30-100)		0.52
<i>p</i> -value	<0.01	<0.01	0.71		

Values are presented as mean ± SD (range) unless otherwise indicated. 'Group 1' is 'Sodium hyaluronate (HA) 0.1% eye drops without preservatives', 'Group 2' is 'HA 0.3% eye drops without preservatives', and 'Group 3' is 'HA 0.1% with Benzalkonium chloride 0.003%'. LLT = lipid layer thickness; h(s) = hour(s).

**p*-values were calculated by Linear mixed model; [†]Reference value is initial LLT value (baseline).

아 제외되었고, 연구 도중 6시간 동안 총 5회에 걸친 눈물 지질층의 두께 측정에 실패한 12명의 환자와 눈물 지질층의 두께가 연속하여 100 nm 이상으로 측정된 3명의 환자는 분석에서 제외하였다. 이들을 다시 마이봄샘 기능부전 정도가 1단계 이상인 대상자를 안검염 군으로, 마이봄샘 기능부전 정도가 0단계인 환자를 비안검염 군으로 세분화하여 추가 분석을 시행하였다.

통계학적 분석은 SPSS 18.0 프로그램(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였으며, 방법으로는 세 군의 비교를 위해 Analysis of variance (ANOVA) T-test를 사용하고 Bonferroni 검정을 활용하였다. 또한 눈물 지질 두께의 변화 및 차이를 비교 분석하기 위해 선형복합모형(Linear mixed model)을

활용하여 분석하였다. 모든 통계 분석 시 *p*값의 유의 수준은 0.05 미만으로 정의하였다.

결 과

총 56명의 환자, 56안이 분석에 포함되었다. 피험자의 평균 나이는 제1군은 26.56 ± 1.85세, 제2군은 27.62 ± 3.67세, 제3군은 27.11 ± 2.90세였으며, 군 간의 유의한 차이를 보이지 않았다. 안약 점안 전 눈물층 파괴시간은 제1군에서 6.56 ± 1.65초, 제2군에서 5.33 ± 1.55초, 제3군에서 6.00 ± 2.26초로 측정되었으며, 제1형 쉬르머 검사는 각각 14.17 ± 3.12 mm, 12.00 ± 2.16 mm, 13.11 ± 3.09 mm였고 통계학

Table 3. Clinical variables of two subgroups: non-meibomian gland dysfunction (MGD) and MGD group

Variables	Non-MGD group (n = 19)				MGD group (n = 39)			
	Group 1	Group 2	Group 3	p-value*	Group 1	Group 2	Group 3	p-value*
N (eyes)	5	8	6		13	12	12	
Age (years)	27.08 ± 0.84 (27-29)	29.00 ± 4.96 (26-41)	25.67 ± 1.37 (24-27)	0.22	26.08 ± 1.93 (24-29)	26.77 ± 2.46 (23-29)	27.77 ± 3.22 (24-32)	0.26
BUT (sec)	5.60 ± 1.82 (4-8)	5.50 ± 1.77 (4-9)	5.67 ± 2.66 (3-9)	0.99	6.92 ± 1.50 (5-11)	5.23 ± 1.48 (3-8)	6.15 ± 2.15 (3-11)	0.06
Schirmer test (mm)	13.60 ± 2.30 (10-16)	12.13 ± 2.10 (10-16)	14.33 ± 2.81 (11-18)	0.24	14.31 ± 3.35 (10-20)	11.92 ± 2.29 (8-15)	12.54 ± 3.15 (8-17)	0.12
Corneal staining score	1.20 ± 0.84 (0-2)	0.75 ± 0.71 (0-2)	0.50 ± 0.55 (0-1)	0.28	0.77 ± 0.93 (0-3)	0.38 ± 0.56 (0-1)	0.62 ± 0.51 (0-1)	0.36
Subjective score (OSDI)	24.11 ± 25.73 (10-70)	11.72 ± 10.0 (4.2-27.0)	10.03 ± 2.26 (7.3-60)	0.25	15.20 ± 12.02 (8-54.16)	20.15 ± 18.07 (6.3-60)	16.93 ± 19.49 (4.2-60)	0.75
Baseline LLT (nm)	43.60 ± 22.12 (26-81)	72.13 ± 23.96 (30-100)	52.50 ± 28.49 (31-100)	0.14	64.76 ± 25.56 (26-100)	67.71 ± 23.72 (30-100)	61.15 ± 24.88 (31-100)	0.65
MGD grade	0	0	0		1.31 ± 0.48 (1-2)	1.77 ± 0.44 (1-2)	1.62 ± 0.77 (1-2)	0.13

Values are presented as mean ± SD (range) unless otherwise indicated. 'Group 1' is 'Sodium hyaluronate (HA) 0.1% eye drops without preservatives', 'Group 2' is 'HA 0.3% eye drops without preservatives', and 'Group 3' is 'HA 0.1% with Benzalkonium chloride 0.003%'. BUT = tear film break-up time; OSDI = ocular surface disease index; LLT = lipid layer thickness; MGD = Meibomian gland dysfunction. *p-value was calculated by analysis of variance (ANOVA) T-test.

적 차이는 없었다. 그 외에도 각막 및 결막 형광 염색검사, OSDI 설문조사, 마이봄샘 기능부전 정도, 안약 점안 전 눈물 지질층 두께 역시 각 군별로 차이를 보이지 않았다(Table 1).

각 군별로 안약 점안 직전, 직후, 1시간 후, 3시간 후, 6시간 후의 눈물 지질층 두께를 LipiView® II를 이용하여 측정하고 분석하였다. 인공눈물 점안 후 6시간 동안 눈물 지질층 두께의 변화는 각 군에 따라서는 유의한 차이가 없었으나($p=0.09$), 시간에 따른 변화가 확인되었다($p=0.02$). 인공눈물 점안 직후, 1시간째에는 인공눈물 점안 전과 비교하여 눈물 지질층의 두께 차이가 없었으나, 점안 후 3시간째에는 두께가 통계적으로 유의하게 낮아지는 것이 확인되었고($p=0.03$), 6시간 뒤에는 점안 전과 차이가 없었다. 또한 각 군별로 시간 경과에 따른 눈물 지질층의 두께 변화를 비교해 보았을 때에도 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p<0.01$). 한 군 내에서 시간에 따른 눈물 지질층의 두께 변화를 보았을 때, 제1군과 2군은 시간에 따라 유의한 변화가 관찰되었으나($p<0.01$, $p<0.01$), 제3군에서는 통계학적 차이가 없었다(Table 2).

안검염의 유무에 따라 환자군으로 세분화하여 분석하였고 전체 56안 중 안검염이 없는 경우는 19안이었으며, 안검염이 있는 안은 37안이였다. 각 군의 연령, 눈물층 파괴시간, 쉬르머 검사, OSDI 설문조사 및 인공눈물 점안 전 눈물 지질층의 두께는 모두 통계학적인 차이가 없었으며, 안검염 환자군의 안검염 정도 역시 동일하였다(Table 3).

안검염이 없는 환자군에서는 각 군에 따라 눈물 지질층의 두께 차이가 관찰되지 않았고, 안약 점안 후 시간에 따른

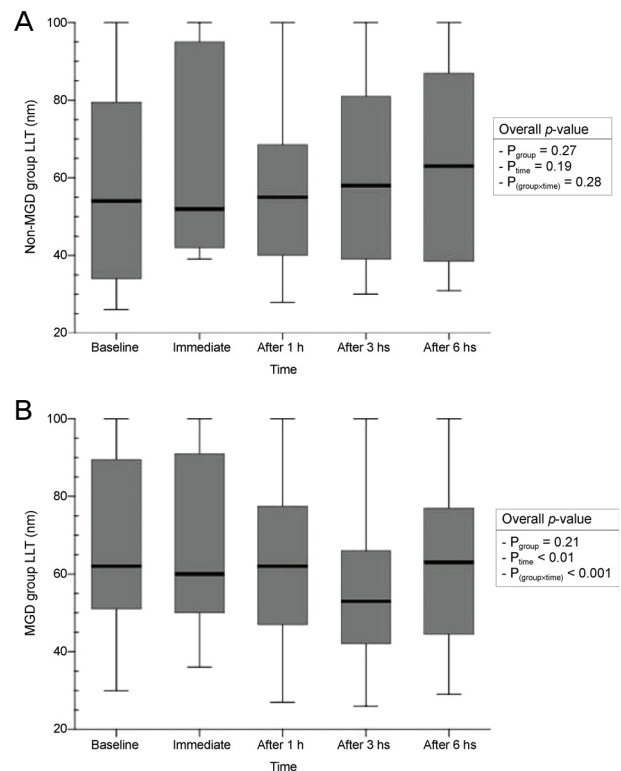


Figure 3. Box plot of lipid layer thickness (LLT) stratified by (A) non-Meibomian gland dysfunction (MGD) group and (B) MGD group. Horizontal lines in the boxes indicate the median; box limits show third quartile and first quartile. Maximum and minimum values are indicated by the top and the bottom whisker ends, respectively. Overall p-values were calculated by linear mixed model. h(s) = hour(s).

Table 4. Changes of tear film lipid layer thickness after application of artificial tears in meibomian gland dysfunction (MGD) group

	Time	Baseline	Immediate	After 1 h	After 3 hs	After 6 hs	<i>p</i> -value*
Group 1	LLT (nm)	64.76 ± 25.56 (26-100)	65.11 ± 21.95 (39-100)	51.35 ± 15.51 (31-80)	52.41 ± 17.57 (26-100)	64.82 ± 22.94 (31-100)	<0.01
	Post-hoc <i>P</i>	Reference [†]	0.48	<0.01	<0.01	0.74	
Group 2	LLT (nm)	67.71 ± 23.72 (30-100)	79.14 ± 25.03 (39-100)	73.76 ± 23.60 (28-100)	65.00 ± 25.09 (29-100)	60.57 ± 23.95 (26-100)	0.01
	Post-hoc <i>P</i>	Reference [†]	0.05	0.09	0.89	0.22	
Group 3	LLT (nm)	61.15 ± 24.88 (31-100)	58.53 ± 15.17 (36-95)	58.89 ± 18.09 (38-100)	55.57 ± 15.26 (33-100)	62.42 ± 19.83 (30-100)	0.45

Values are presented as mean ± SD (range) unless otherwise indicated. 'Group 1' is 'Sodium hyaluronate (HA) 0.1% eye drops without preservatives', 'Group 2' is 'HA 0.3% eye drops without preservatives' and 'Group 3' is 'HA 0.1% with Benzalkonium chloride 0.003%'.
h(s) = hour(s); LLT = lipid layer thickness.

**p*-value was calculated by Linear mixed model; [†]Reference value is initial LLT value (baseline).

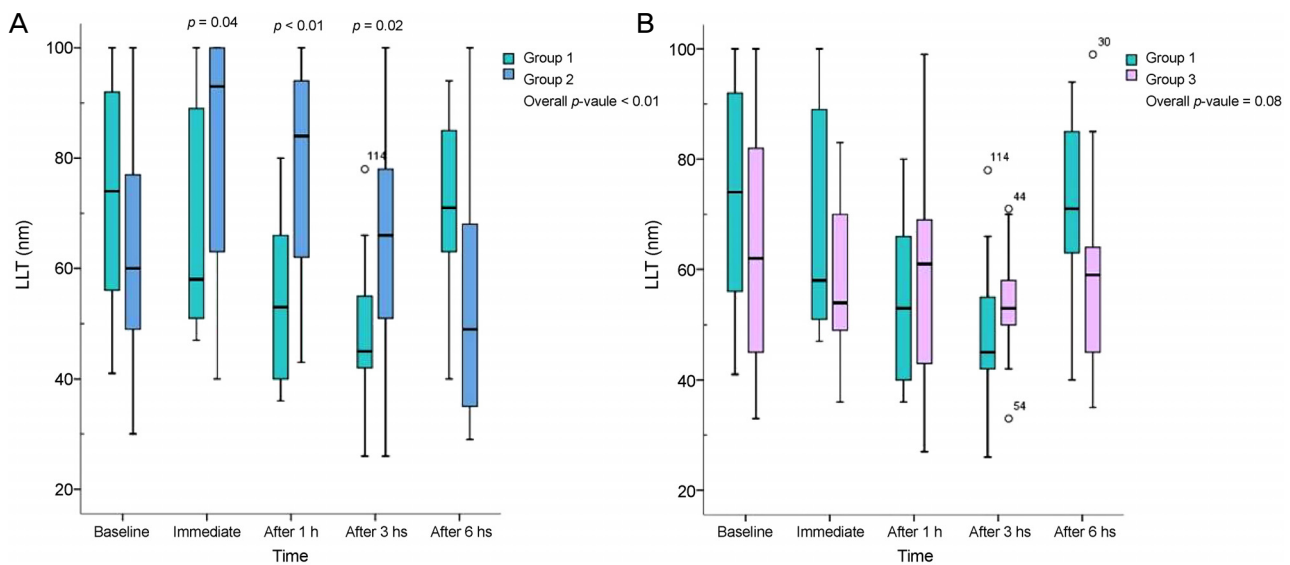


Figure 4. Box plots of lipid layer thickness (LLT) for comparison between two groups of Meibomian gland dysfunction patients. Figure (A) shows comparison between Group 1 and 2 and figure (B) shows Comparison between Group 1 and 3. Horizontal lines in the boxes indicate the median; box limits show third quartile and first quartile. Outliers (1.5 × 3 interquartile ranges) are indicated as circles. Maximum and minimum values are indicated by the top and the bottom whisker ends, respectively. *p*-values were calculated by Linear mixed model. h(s) = hour(s).

눈물 지질층의 두께 변화가 확인되지 않았다. 또한 군별로 시간에 따른 눈물 지질층 두께를 비교해 보았을 때에도 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 안검염이 있는 환자들은 각 군에 따른 눈물 지질층의 두께 차이는 없었으나, 시간 경과에 따라서는 지질층의 두께 변화가 관찰되었고($p < 0.01$), 군별로 인공눈물 점안 후 눈물 지질층의 변화를 비교해 보았을 때 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.001$) (Fig. 3).

안검염이 있는 제1군과 2군에서는 인공눈물 점안 후 시간 경과에 따라 눈물 지질층의 두께가 유의한 차이를 보였는데, 제1군은 인공눈물 점안 후 1시간 및 3시간째에 눈물 지질층의 두께가 감소하였고($p < 0.01$, $p < 0.01$), 제2군은 인공눈물 점안 직후 눈물 지질층의 두께가 유의하게 증가하였다($p = 0.05$). 반면 제3군에서는 인공눈물 점안 후 시간경

과에 따른 눈물 지질층의 두께 차이가 관찰되지 않았다 (Table 4).

안검염이 있는 제1군과 2군 간의 눈물 지질층의 두께 차이를 비교해보면, 두 군의 눈물 지질층 두께는 유의한 차이를 보였으며($p < 0.01$), 인공눈물 점안 직후 및 1시간 뒤, 3시간 뒤까지 두 군의 눈물 지질층 두께가 유의한 차이가 있었고, 제2군의 눈물 지질층 두께가 더 두꺼웠다(Fig. 4A). 하지만 제1군과 3군 간의 눈물 지질층의 두께는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(Fig. 4B).

고 찰

최근 마이봄샘 기능부전과 그와 연관된 질환에서 질환의 중증

도를 측정하기 위해 Meibography, Meibometer, Interferometer, Evaporimeter 등의 여러 장비들이 개발되고 있다. 눈물 지질층의 두께는 마이봄샘 기능부전 환자들의 진단 및 치료, 그리고 경과관찰 시 유용하게 활용할 수 있는 정보이며, LipiView®II 간섭계는 눈물 지질층 두께와 마이봄샘의 구조를 측정할 수 있는 새로운 측정 도구로서 최근 주목 받고 있는 장비이다.^{6,7}

LipiView®II 간섭계를 이용한 눈물 지질층의 측정 시, 눈물 지질층을 측정하기 전 적어도 24시간 안연고의 사용을 금해야 하며, 지질 성분이 함유된 점안액은 최소 12시간, 그 외 모든 점안액은 최소 4시간 동안의 사용을 지양하도록 권고하고 있다. 하지만 임상적으로 마이봄샘 기능부전 환자들에 많은 안약 및 치료제를 사용하고 있다는 점에서 이러한 권고 사항을 지키는 것에 한계가 있고, 실제로 안약의 점안이 눈물 지질층 두께를 측정하는 것에 어떠한 영향을 미치는지에 대한 연구는 거의 이루어진 바가 없었다.

본 연구에서는 임상에서 흔히 사용하는 농도의 인공눈물의 사용 및 보존제 유무가 눈물 지질층의 두께에 미치는 영향을 측정하였다. 건성안 및 안검염이 있는 환자군에서 인공눈물 내 히알루론산 나트륨의 농도 및 보존제의 유무에 따라 인공눈물을 점안한 뒤 눈물 지질층의 두께 변화 차이를 보였는데, 보존제가 포함되어 있지 않은 인공눈물을 점안하였을 때에는 6시간 동안 유의미한 눈물 지질층의 두께 차이가 확인되었고, 보존제가 포함된 인공눈물을 점안하는 경우에는 유의한 눈물지질층의 두께 차이를 보이지 않았다. 무보존제 인공눈물 점안하였을 때, 6시간 동안 눈물 지질층의 두께는 시간 경과에 따라 변화하였고, 특히 인공눈물 점안 후 3시간 내에서 유의한 눈물 지질층의 두께 변화가 관찰되었다. 안약 점안 6시간 뒤에는 인공눈물 점안 전과 눈물 지질층의 두께 차이가 없었다(Table 4). 또한 이러한 변화는 인공눈물 내 히알루론산 나트륨의 농도에 따라서 차이를 보였고, 고농도의 무보존제 인공눈물을 점안하였을 때 저농도의 무보존제를 점안한 것에 비해 점안 후 3시간째까지의 눈물 지질층의 두께가 두꺼운 것을 확인할 수 있었다(Fig. 4A). 보존제가 포함된 인공눈물을 점안한 경우에는 안검염 유무에 관계없이 6시간 동안 눈물 지질층의 두께가 개체별로 다른 경향성을 보였으며 일관성 있는 변화가 관찰되지 않았다.

본 연구에서 무보존제 0.3% 히알루론산 인공눈물을 점안하였을 때 눈물 지질층의 두께가 평균적으로 점안 직전에 비해 직후에 11.43 nm, 점안 1시간째에는 6.05 nm 증가하였다. 이전 연구에서 Schmidl et al¹⁸은 건성안 환자군에서 0.15% 무보존제 히알루론산 인공눈물을 점안하고 10분, 20분, 40분, 60분, 2시간, 4시간째의 눈물층의 두께를 빛간

섭단층촬영을 이용하여 측정하였고, 눈물층의 두께가 인공눈물 점안 전에 비해 점안 10분째에는 약 20% (480 nm), 1시간째에는 약 5% (120 nm) 증가한다는 연구 결과를 발표한 바 있다. 눈물층 전체에서 지질층이 약 1-4% 가량의 두께를 차지한다는 점을 고려하면^{19,20} 본 연구에서 확인된 눈물 지질층의 두께 변화와 Schmidl et al¹⁸의 연구 결과는 일치하는 것으로 추정할 수 있다.

본 연구에서 0.003% 염소 벤잘코니움을 보존제로 포함하는 인공눈물을 점안한 환자군은 인공눈물 점안 후 지질층의 두께 변화가 유의하지 않았다. 벤잘코니움은 4차 암모늄 음이온 복합체 구조의 화학물질로 계면활성제로서의 성질을 가지며 각막 상피에서 소수성의 세포벽과 세포막의 지질 안정성을 떨어뜨리는 작용을 한다.²¹⁻²⁴ 따라서 벤잘코니움을 포함하는 인공눈물을 점안 시 눈물 지질층의 두께가 개체별로 일관성 있는 변화가 관찰되지 않았던 까닭은 보존제와 눈물층의 지질 성분이 직접적인 상호작용을 함으로써 나타나는 차이라고 추정된다.

눈물 지질층의 두께를 측정 시 여러 요소들이 눈물 지질층에 영향을 줄 수 있다. 첫 번째로, 눈물 지질층 및 눈물층은 눈 깜박임에 의해 변화가 유발되는 동적인 구조이며,²⁵ 눈을 비비는 등의 마찰이 일시적으로 마이봄샘에서 지질의 분비를 유도하여 눈물 지질층의 두께가 두꺼워진다는 것이 알려져 있다.²⁶ 그 외에도 외부 환경의 습도가 눈물 지질층의 두께에 영향을 미친다는 연구가 있었다.²⁷

눈을 과도하게 깜박이거나, 눈을 비비는 등의 행동은 마이봄샘에 압력이 가해짐으로써 눈물층으로의 지질 분비가 과다하게 되는 요인으로 작용할 수 있다. 이러한 점에 착안하였을 때, 본 연구에서 확인되었던 안약 점안 후 6시간 동안의 유의한 눈물 지질층의 두께 차이에 안약 점안 후 눈 깜박임의 변화가 일부 기여하는 부분이 있었을 것으로 생각된다. 또한 무보존제 0.1% 히알루론산 나트륨제제 인공눈물을 점안한 군과 무보존제 0.3% 히알루론산 나트륨제제 인공눈물을 점안한 군이 시간에 따라 보이는 경향성이 달랐는데 이는 인공눈물의 농도에 따른 차이도 포함되어 있으나, 안약 사용 시의 점안감이 달라 이로 인해 반사적으로 눈을 깜박이는 횟수 및 강도의 차이를 완벽하게 제한할 수 없었기 때문에 그에 의한 영향이 일부 있었을 것이라고 생각된다.

눈물의 지질층과 눈물 두께는 눈 표면 전체에서 균일하지 않다.^{25,28} 눈물 지질층은 눈물피 바로 위에서 그 두께가 가장 두껍고, 각막 표면을 따라 위쪽으로 올라갈수록 얇아진다. 또한 눈의 깜박임에 따라 그 두께가 변화하게 된다. 따라서 눈물 지질층의 두께를 측정할 때, 일정한 위치에서 눈물층의 두께를 측정하는 것이 매우 중요하다. 본 저자들

은 앞서 기술한 것과 같이 검사자로 유발되는 측정오차를 최소화하였고, LipiView® 간섭계는 눈물 지질층의 두께를 측정하며 검사자 내 및 검사자 간 재현성이 입증된 바 있어¹³ 본 연구에서 측정한 눈물 지질층의 두께는 정확도와 신뢰도가 높다고 판단된다.

본 연구에서 각 군 간 안약 점안 전 지질층 두께와 마이봄샘 기능부전 점수, 쉬르머 검사, 눈물층 파괴 시간의 통계적으로 유의한 차이가 없었으나 이전 연구들에서 눈물 지질층의 두께와 마이봄샘 기능부전의 상관관계가 비교적 일관되게 밝혀진 바 있었고,^{6,8-12,15} 쉬르머 검사와 눈물 지질층 두께와의 상관성은 떨어진다는 것이 알려져 있다.⁶ 따라서 추후 LipiView® 간섭계를 이용하여 눈물 지질층 검사를 시행할 때 쉬르머 검사는 검사 결과의 분석에 영향을 미치지 않을 것으로 보인다.

본 연구에서는 습도가 눈물 지질층의 두께에 영향을 미칠 수 있다는 점에서 검사실의 습도를 약 30%에서 55% 정도로 유지하였으나, 안약을 점안 후 6시간 동안의 환자의 동선을 제한하지 못하였고 또한 약 1년의 기간에 걸쳐 실험을 진행하였기 때문에 계절에 따른 외부 환경의 습도 차이가 존재하였다는 점이 한계점으로 남는다.

본 연구에 실험에 참여했던 환자군의 평균 연령은 20-30 대의 대상으로, 비교적 젊은 대상자만을 포함하였다. 이것은 건성안 지표에 영향을 주는 다른 안과적 질환을 통제할 수 있다는 장점이 있었으나 모든 연령군을 통찰하는 실험 결과가 아니라는 점에서 한계점을 가진다. 하지만 본 연구는 마이봄샘 기능 부전 혹은 건성안 증상을 갖는 개체에서 인공눈물을 점안 후 6시간이라는 비교적 긴 시간 동안 눈물 지질층의 두께가 어떻게 변화하는지를 측정한 최초의 연구라는 점과, LipiView®II 간섭계라는 새로운 측정 도구의 활용법에 대해 고찰하였다는 점에서 의의를 지닌다.

결론적으로, LipiView®II 간섭계를 이용해 측정한 눈물 지질층 두께는 인공눈물의 농도와 보존제의 유무에 따라 수도 수치의 차이를 보였으며, 안검염의 유무에 따라 인공눈물 점안 후 눈물 지질층의 두께 변화 양상에 차이가 있었다. 이는 LipiView®II 간섭계로 눈물 지질층을 측정하는 경우 인공눈물 종류와 관계없이 적어도 6시간의 점안을 금해야 하며, 또한 안검염이 있는 환자군과 보존제를 포함하는 인공눈물을 사용하는 환자에서 더욱 유의해야 함을 시사한다.

REFERENCES

- 1) Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, et al. Functional aspects of the tear film lipid layer. *Exp Eye Res* 2004;78:347-60.
- 2) Craig JP, Tomlinson A. Importance of the lipid layer in human tear

- film stability and evaporation. *Optom Vis Sci* 1997;74:8-13.
- 3) Mishima S, Maurice DM. The oily layer of the tear film and evaporation from the corneal surface. *Exp Eye Res* 1961;1:39-45.
- 4) Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1930-7.
- 5) Nichols KK. The international workshop on meibomian gland dysfunction: introduction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1917-21.
- 6) Eom Y, Lee JS, Kang SY, et al. Correlation between quantitative measurements of tear film lipid layer thickness and meibomian gland loss in patients with obstructive meibomian gland dysfunction and normal controls. *Am J Ophthalmol* 2013;155:1104-10.e2.
- 7) Finis D, Pischel N, Schrader S, Geerling G. Evaluation of lipid layer thickness measurement of the tear film as a diagnostic tool for Meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2013;32:1549-53.
- 8) Korb DR, Greiner JV. Increase in tear film lipid layer thickness following treatment of meibomian gland dysfunction. *Adv Exp Med Biol* 1994;350:293-8.
- 9) Mitra M, Menon GJ, Casini A, et al. Tear film lipid layer thickness and ocular comfort after meibomian therapy via latent heat with a novel device in normal subjects. *Eye (Lond)* 2005;19:657-60.
- 10) Goto E, Tseng SC. Differentiation of lipid tear deficiency dry eye by kinetic analysis of tear interference images. *Arch Ophthalmol* 2003;121:173-80.
- 11) Spiteri A, Mitra M, Menon G, et al. Tear lipid layer thickness and ocular comfort with a novel device in dry eye patients with and without Sjögren's syndrome. *J Fr Ophtalmol* 2007;30:357-64.
- 12) Olson MC, Korb DR, Greiner JV. Increase in tear film lipid layer thickness following treatment with warm compresses in patients with meibomian gland dysfunction. *Eye Contact Lens* 2003;29:96-9.
- 13) Zhao Y, Tan CL, Tong L. Intra-observer and inter-observer repeatability of ocular surface interferometer in measuring lipid layer thickness. *BMC Ophthalmol* 2015;15:53.
- 14) Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1922-9.
- 15) Knop E, Knop N, Millar T, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1938-78.
- 16) Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome: a Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25:900-7.
- 17) The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007;5:75-92.
- 18) Schmid D, Schmetterer L, Witkowska KJ, et al. Tear film thickness after treatment with artificial tears in patients with moderate dry eye disease. *Cornea* 2015;34:421-6.
- 19) King-Smith PE, Fink BA, Hill RM, et al. The thickness of the tear film. *Curr Eye Res* 2004;29:357-68.
- 20) King-Smith PE, Fink BA, Fogt N, et al. The thickness of the human precorneal tear film: evidence from reflection spectra. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:3348-59.
- 21) Frezzotti P, Fogagnolo P, Haka G, et al. In vivo confocal microscopy of conjunctiva in preservative-free timolol 0.1% gel for-

- mulation therapy for glaucoma. Acta Ophthalmol 2014;92:e133-40.
- 22) Skaliky SE, Goldberg I, McCluskey P. Ocular surface disease and quality of life in patients with glaucoma. Am J Ophthalmol 2012;153:1-9.e2.
- 23) Friedlaender MH, Breshears D, Amoozgar B, et al. The dilution of benzalkonium chloride (BAK) in the tear film. Adv Ther 2006;23: 835-41.
- 24) Baudouin C, Labbé A, Liang H, et al. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. Prog Retin Eye Res 2010;29: 312-34.
- 25) Korb DR, Baron DF, Herman JP, et al. Tear film lipid layer thickness as a function of blinking. Cornea 1994;13:354-9.
- 26) Paugh JR, Knapp LL, Martinson JR, Hom MM. Meibomian therapy in problematic contact lens wear. Optom Vis Sci 1990;67: 803-6.
- 27) Korb DR, Greiner JV, Glonek T, et al. Effect of periocular humidity on the tear film lipid layer. Cornea 1996;15:129-34.
- 28) Benedetto DA, Clinch TE, Laibson PR. In vivo observation of tear dynamics using fluorophotometry. Arch Ophthalmol 1984;102:410-2.

= 국문초록 =

인공눈물 점안 후 안구 표면 두께 간섭계를 이용한 눈물 지질층 두께의 변화 분석

목적: 농도 및 보존제 유무에 따른 히알루론산 나트륨제제의 인공누액 점안 후 LipiView®II 간섭계(TearScience Inc., Morrisville, NC, USA)를 이용하여 눈물 지질층 두께의 시간에 따른 변화를 측정, 비교 분석함으로써, 인공눈물의 사용이 LipiView®II 검사 결과에 미치는 영향을 분석하고자 한다.

대상과 방법: 건강한 환자를 대상으로 전향적 연구를 시행하였다. 모든 대상자에게 눈물막 파괴 시간 측정, 쉬르머 검사, 각막 및 결막 형광염색 검사, 마이봄샘 기능부전 평가, ocular surface disease index 설문조사를 실시하였으며, 대상자를 난수표를 이용한 무작위 추출로 인공누액 종류에 따라 세 그룹(1군: 무보존제 0.1% 히알루론산 나트륨제제 인공눈물, 2군: 무보존제 0.3% 히알루론산 나트륨 인공눈물, 3군: 0.003% 염소 벤잘코니움을 포함하는 0.1% 히알루론산 나트륨제제 인공눈물)으로 나눠 각각의 인공눈물을 점안 전, 직후, 1, 3, 6시간 후의 눈물지질층의 두께를 LipiView®II 간섭계로 측정 후 비교 분석하였다. 안검염의 유무에 따라 두 군으로 나누어 눈물지질층의 두께를 추가로 분석하였다.

결과: 눈물 지질층의 두께를 측정한 결과, 인공눈물제제를 점안하고 3시간 뒤 눈물 지질층의 두께 변화가 유의하게 나타났다($p=0.03$). 제1군 및 2군에서 시간에 따른 눈물 지질층 두께의 변화가 유의하게 측정되었고($p<0.01$, $p<0.01$), 제3군에서는 눈물 지질층 두께 변화가 관찰되지 않았다($p=0.71$). 환자를 안검염 그룹과 비안검염그룹으로 세분화하여 분석해 보았을 때, 비안검염 그룹에서는 인공눈물 점안과 상관 없이 눈물지질층의 두께가 일정하였고($p=0.19$), 안검염 그룹에서는 제1군과 2군에서 인공눈물 점안 후 시간 경과에 따라 눈물지질층 두께가 변화하였다($p<0.01$, $p=0.01$). 안검염 그룹에서 제1군과 2군의 눈물 지질층의 두께를 비교하면, 인공눈물 점안 직후 및 1시간, 3시간 뒤까지 유의한 차이를 보였으며($p=0.04$, $p<0.01$, $p=0.02$), 6시간째에는 유의한 차이가 없었다. 제1군과 3군의 경우에는 시간별 차이가 없었다($p=0.08$).

결론: LipiView®II 간섭계를 이용해 측정한 눈물 지질층 두께는 인공눈물의 농도와 보존제의 유무에 따라서도 수치의 차이를 보였으며, 안검염의 유무에 따라서도 인공눈물 점안 후 눈물 지질층의 두께 변화 양상에 차이가 있었다. 이는 LipiView®II 간섭계로 눈물 지질층을 측정하는 경우 인공눈물 종류와 관계없이 적어도 6시간의 점안을 금해야 하며, 또한 안검염이 있는 환자군과 보존제를 포함하는 인공눈물을 사용하는 환자에서 더욱 유의해야 함을 시사한다.

(대한안과학회지 2016;57(12):1857-1865)
