

아드레날린성 작용약물 관류 후의 코눈물관 내경의 변화

김영민 · 오동은

서울보훈병원 안과

목적: 코눈물관 주변에는 해면동과 같은 혈관이 존재하며 이들은 자율신경계에 의해 조절된다. 저자들은 눈물배출계의 자율신경계 작용과 관련하여 아드레날린성 작용약물이 코눈물관 내경 변화에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 눈물흘림 환자 가운데 코눈물관 폐쇄가 없는 환자 35명을 대상으로 하여 식염수를 관류한 후 눈물주머니조영술을 실시하였다. 이후 18명에게는 Alphagan-P®, 17명에게는 DL methylephedrine hydrochloride를 관류한 후 최대 작용시간에 맞춰 눈물주머니조영술을 재시행하였다.

결과: 식염수 관류 시와 비교하여 아드레날린성 작용약물 관류 시 코눈물관 내경의 유의한 확장을 보였다. 특히 눈물주머니보다는 코눈물관 쪽에서 저명했다. 두 약물 간에는 Alphagan-P® 관류군이 DL methylephedrine hydrochloride 관류군보다 내경이 더 확장되었으나 통계적 유의성은 없었다.

결론: 아드레날린성 작용약물은 코눈물관 내경을 확장시키는 것을 알 수 있으며 이에 근거하여 기능적 코눈물관 폐쇄 환자들의 치료의 한 방법으로 수술적 치료 이전에 아드레날린 작용성 약물의 관류를 고려해 볼 수 있겠다.

〈대한안과학회지 2010;51(8):1039-1046〉

눈물흘림은 임상에서 환자들이 흔하게 호소하는 증상 중의 하나로, 눈물흘림의 이유는 크게 눈물생성의 증가와 눈물배출기능의 저하로 나눌 수 있다. 눈물배출계의 기능을 조절하는 데에는 몇 가지 다른 기전이 작용한다. 먼저 눈물레군의 눈감박임과 관련된 active lacrimal pump는 널리 알려진 기전이며, 수동적인 “wringing out” 기전은¹ 눈물배출계 주위로 fibrillar structure가 안쪽으로 나선으로 배열됨으로써 이루어진다고 알려져 있다. 또한, 눈물배출계 상피에서 분비되는 뮤신이나 trefoil factor family (TFF) peptide와 같은 분비물질과^{2,3} 각종 물리적인 인자(즉, 모세혈관, 중력, 호흡, 눈물배출계 주변상피로의 흡수)도 작용하는 것으로 알려져 있다.⁴

Paulsen et al²⁻⁴에 의하면 눈물배출계에는 비강점막에서 발견되는 것과 유사한 해면체와 유사한 혈관 열기가 존재하고, 이와 더불어 혈관계를 조절하는 자율신경계에 의하여 코눈물관의 해면체 벽의 변화를 통하여 눈물배출의 기전에 관여한다고 제안하였다. 최근 Narioka and Ohashi^{5,6}

는, 아드레날린성 작용 약물이 코눈물관의 직경을 넓힌다고 보고한 바 있다. 하지만 국내에 이와 관련된 보고는 없었으며 이에 저자들은 국내 최초로 눈물배출계의 자율신경계 작용과 관련하여 아드레날린성 작용약물의 임상적용 가능성을 알아보고자 비교적 구하기 쉽고, 부작용이 적을 것으로 추측되는 약물인 비특이성 아드레날린성 작용약물과 알파2 아드레날린성 작용 약물을 이용하여 이 약물들이 눈물배출계의 내강 변화에 어떠한 영향을 미치는지 알아보고자 하였다.

대상과 방법

2009년 5월부터 2009년 7월까지 눈물흘림을 주소로 안과 외래를 방문한 환자 중 눈물길 관류검사에서 역류 없이 관류되는 환자를 대상으로 하였고, 일차 쉬르머검사 결과 10 mm 이상인 환자를 선택하여 안구건조증 환자를 배제한 후에 선택된 환자 35명 35안을 대상으로 하였다. 대상 환자 35명 중 남자는 33명, 여자는 2명이었고, 평균연령은 68.9 ± 10.1세(범위: 61~79세)였다. 환자 선별에 있어서, 눈물흘림 질환과 시행할 검사에 대한 위험성과 검사 후에 일어나는 기대 이익과 합병증에 대해서 충분한 상담을 하였으며 눈물흘림에 대한 환자의 주관적인 증상의 강도를 1-10(10이 최대강도)까지 측정하였고 눈물막 파괴시간, 쉬르머검사, 눈물길 관류검사, 염색약 소실검사를 사전 검사로 시

■ 접 수 일: 2010년 2월 18일 ■ 심사통과일: 2010년 6월 29일

■ 책임저자: 오 동 은

서울시 강동구 둔촌2동 6-2

서울보훈병원 안과

Tel: 02-2225-1884, Fax: 02-2225-1485

E-mail: Ezer75@hanmail.net

* 본 논문의 요지는 2009년 대한안과학회 제102회 학술대회에서 포스터로 발표되었음.

행하였다. 18안에서는 알파간 피(Alphagan-P® brimonidine tartrate ophthalmic solution 0.15%, α_2 adrenergic receptor agonist, Allergan, Waco, TX, U.S.A.)를 17안에서는 DL methylephedrine hydrochloride (10g 분말에 1L 생리식염수를 섞은 용액 1.0%, $\alpha_1, 2$ adrenergic receptor agonist, Kukjeon, Seoul, Korea)를 관류하기로 하였다. 실험군 각각의 약물 선택 및 좌우안의 결정은 무작위로 진행하였으며 한 명의 검사자에 의해 시행되었다. 안구 표면 질환, 녹내장, 코 염증질환, 비정상적인 눈꺼풀위치, 최근 안구외상이나 눈수술을 했던 환자들은 배제하였으며, 검사 약물의 부작용과 관련하여 기존 질환의 증상을 심하게 야기할 수 있는 호흡기계 염증, 심장 질환, 기관지 천식 환자들은 배제하였다. 또한, 검사 시행 전의 증상의 강도 측정 시와 마찬가지로 검사 시행 후, 첫 경과관찰 시(검사 후 3~7일 이내 방문하도록 함) 대상에게 인터뷰를 시행하여 환자들의 검사 후의 증상의 주관적 강도를 점수화시켜 증상의 강도를 측정하였다.

검사약물

검사 약물로는 알파간 피(alphagan-P® α_2 adrenergic receptor agonist; 녹내장 점안액, 최대 농도 도달시간 0.5~2시간, 신체 반감기 2시간)와 DL methylephedrine hydrochloride ($\alpha_1, 2$ adrenergic receptor agonist; 비충혈억제제, 최대 농도 도달시간 0.25~1시간, 신체 반감기 1시간)를 선택하였으며, 이들 약제의 선택 이유는 알파간 피의 경우 안과영역에서 녹내장으로 흔히 사용하고 있는 약제이며, 디엘 메칠에페드린 하이드로클로라이드의 경우 이비인후과영역에서 비충혈억제제로 흔히 사용하고 있는 약제로 약제에 의한 합병증과 위험성이 상대적으로 낮았기 때문이다.

눈물주머니조영술

모든 검사는 한 명의 검사자에 의해 시행되었으며 눈물주머니조영술은 디지털 방사선 시스템(DAR-8000i; Shimadzu

corporation, Kyoto, Japan)으로 시행하였다. 눈물주머니조영술 전 환자를 양와위(supine position)로 눕히고 27게이지 캐놀라를 이용하여 아래 눈물점으로 생리식염수를 관류하였다. 그 이후, 수용성 조영제 TELEBRIX® 30 meglumine (ioxitalamic acid) 0.5~1.0 ml를 아래 눈물점에서 27게이지 캐놀라로 서서히 주사하여 조영제의 흐름을 관찰하면서 X선 투시검사하에서 전후면(anteroposterior)과 사면(oblique)을 촬영하였다. 조영제의 주입은 최대한 저항없이 부드럽게 주입하였다. 1차 촬영 후 18명 18안에서는 알파간 피를 0.5 ml 관류하였으며(Group A), 17명 17안에서는 디엘 메칠에페드린 하이드로클로라이드 0.5 ml를 관류하였다(Group B). 약물의 최대 작용시간에 맞추어 알파간 피 관류 후 30분과 디엘 메칠에페드린 하이드로클로라이드 관류 1시간 경과 후에 다시 전후면과 사면을 조영제 주입 후 촬영하였다.

눈물주머니조영술 시행 후, 눈물주머니와 코눈물관을 공통눈물소관의 내측 지점에서 하스너 판막을 5개 지점으로 나누어서 공통눈물소관의 내측지점을 point 1으로 하스너 판막으로 생각되는 부위를 point 5으로 잡고 그 사이 간격을 3등분하여 각각 point 2, 3, 4로 나누어 측정하였다(Fig 1).

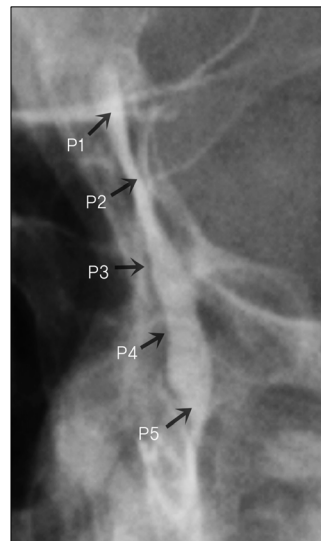


Figure 1. Measure points; point 1 in the internal position of common canaliculus, point 5 in the valve of Hasner.

Table 1. Result of the lumen width changes in the nasolacrimal drainage system at 5 points before and after Alphagan-P® irrigations (Group A)

variable	Anteroposterior Imaging		Increasing rate (%)	Oblique Imaging		Increasing rate (%)
	Before*	After*		Before*	After*	
P1	7.87 ± 2.14	8.77 ± 2.94 ^{†‡}	10.4	10.94 ± 3.89	11.82 ± 4.19 ^{†‡}	8.6
P2	4.29 ± 2.05	5.43 ± 1.98 ^{†‡}	33.9	4.84 ± 1.86	5.91 ± 2.06 ^{†§}	27.4
P3	5.72 ± 2.24	7.90 ± 3.21 ^{†§}	39.6	7.09 ± 3.83	9.22 ± 4.10 ^{†§}	36.8
P4	10.63 ± 4.51	15.10 ± 6.40 ^{†§}	44.0	11.02 ± 4.87	16.66 ± 6.61 ^{†§}	55.5
P5	5.88 ± 2.15	8.52 ± 2.80 ^{†§}	48.3	6.57 ± 2.50	9.31 ± 3.29 ^{†§}	46.4

* pixel; † paired *t*-test; ‡ *p* < 0.01; § *p* < 0.0001.

Table 2. Result of the lumen width of the nasolacrimal drainage system at 5 points before and after DL methylephedrine hydrochloride irrigations (Group B)

variable	Anteroposterior Imaging		Increasing rate (%)	Oblique Imaging		Increasing rate (%)
	Before*	After*		Before*	After*	
P1	8.38 ± 2.93	9.22 ± 3.24 ^{†‡}	10.4	10.51 ± 3.51	11.63 ± 3.97 ^{†‡}	11.0
P2	4.33 ± 2.39	5.63 ± 2.61 ^{†‡}	33.9	4.40 ± 1.44	5.94 ± 2.02 ^{†‡}	38.0
P3	6.31 ± 3.19	8.64 ± 4.61 ^{†§}	39.4	6.58 ± 2.97	8.33 ± 3.43 ^{†‡}	27.6
P4	10.28 ± 5.68	13.20 ± 6.52 ^{†§}	29.1	9.86 ± 6.23	13.77 ± 6.88 ^{†§}	46.6
P5	5.41 ± 1.26	7.41 ± 2.24 ^{†§}	36.0	5.79 ± 1.59	7.99 ± 2.50 ^{†§}	38.1

*pixel; †paired *t*-test; ‡*p*<0.01; §*p*<0.0001

모든 측정단위는 pixel이었다.

통계

통계 분석은 SAS 9.1 프로그램을 이용하여 각각의 대상 군을 대조 분석하였다. 각 약물의 투약 전, 후 평균값 비교는 paired *t*-test, 두 약물의 평균값 비교는 *t*-test, 구간별 증가 %의 비교는 one-way analysis of variance with a post-hoc Tukey test를 이용하여 비교 분석하였다. 계산에 있어서는 실제 측정된 pixel을 이용하였다.

결 과

아드레날린성 작용약물 관류 전 눈물주머니조영술

그룹 A (α2 아드레날린 수용체 작용약물군)에서 전후면 측정결과는 point 1에서 7.87 ± 2.14, point 2에서 4.29 ± 2.05, point 3에서 5.72 ± 2.24, point 4에서 10.63 ± 4.51, point 5에서 5.88 ± 2.15였다(Table 1). 그룹 B (비특이적 α 아드레날린 수용체 작용약물군) 전후면 측정결과는 point 1에서 8.38 ± 2.93, point 2에서 4.33 ± 2.39, point 3에서 6.31 ± 3.19, point 4에서 10.28 ± 5.68, point 5에서 5.41 ± 1.26였다(Table 2). 두 그룹 모두 식염수 관류후의 결과는 전후면과 사면 모두에서 point1과 point 4가 가장 넓은 부위였고, point 2가 가장 좁은 모양으로 이루어져 있었다(Fig 1).

아드레날린성 작용약물 관류 후 눈물주머니조영술

그룹 A에서 알파간 피 관류 후 전후면 측정결과는 point 1에서 8.77 ± 2.94, point 2에서 5.43 ± 1.98, point 3에서 7.90 ± 3.21, point 4에서 15.10 ± 6.40, point 5에서 8.52 ± 2.80였다(Table 1, Fig. 2, 3). 그룹 A에서 관류 전과 비교하여 관류 후 point 1에서 10.4%, point 2에서 33.9%, point 3에서 39.6%, point 4에서 44.0%, point 5에서

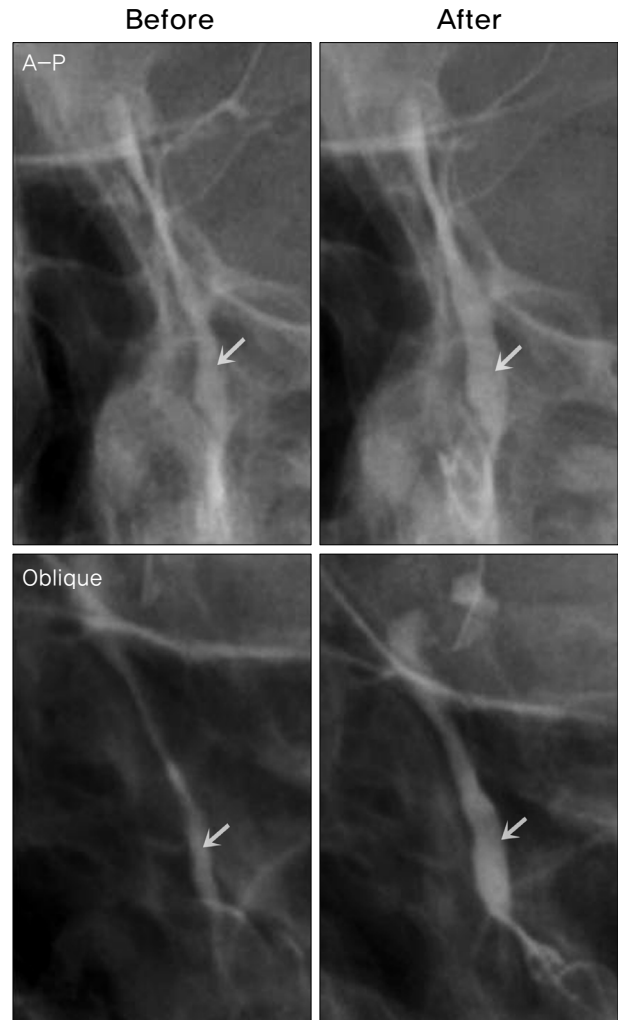


Figure 2. Dacryocystographic images of the nasolacrimal drainage system before and after Alphagan-P[®] irrigations. AP images in the upper photographs and oblique images in the lower photographs (The white arrows show the area of the biggest interval change).

48.3% 내경이 증가한 것으로 측정되었다. 그룹 B의 디엘 메칠에페드린 하이드로클로라이드 관류 후 전후면 측정결과 point 1에서 9.22 ± 3.24, point 2에서 5.63 ± 2.61, point 3에서 8.64 ± 4.61, point 4에서 13.20 ± 6.52, point 5에서 7.41 ± 2.24으로 측정되었다(Table 2, Fig. 3, 4). 그룹 B

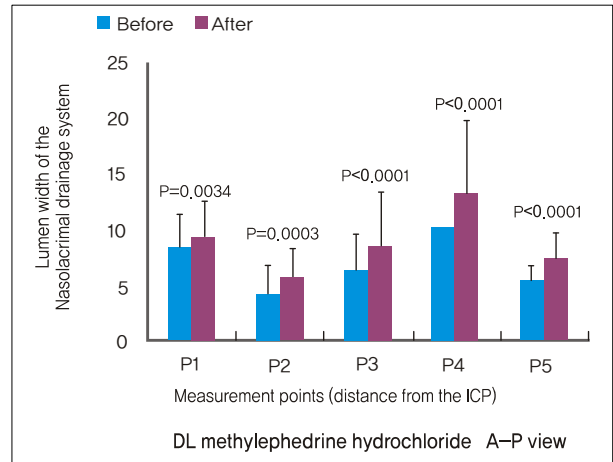
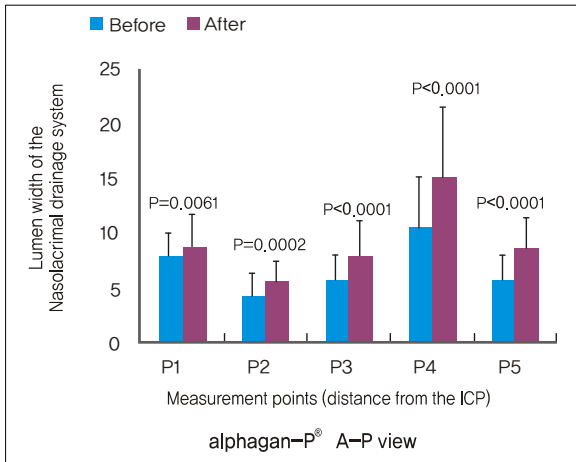


Figure 3. Comparison of the lumen widths of the nasolacrimal drainage system at 5 points before and after Alphagan-P® and DL methylephedrine hydrochloride irrigations.

에서도 관류 전과 비교하여 관류 후 point 1에서 10.4%, point 2에서 33.2%, point 3에서 39.4%, point 4에서 29.1%, point 5에서 36.0% 내경이 증가한 것으로 측정되었다. 두 약물 모두, 모든 point에서 내경이 관류 전후를 비교하여 통계적으로 유의한 확장을 보였다(Table 1, 2). 그룹 A와 그룹 B 간의 비교는 point 1, 2, 3에서는 두 그룹 간의 차이가 없었으나, point 4, 5에서 각각 44.0%, 29.0%와 48.3%, 36.0%로 $\alpha 2$ 아드레날린 수용체 작용약물군(Group A)에서 내경이 더 확장된 경향을 보였지만 이 역시 통계적으로 유의한 결과는 아니었다. 그룹 A와 그룹 B 모두 point 2, 3 보다 point 4, 5가 전후면과 사면 모두에서 좀 더 확장된 경향을 보였다($p<0.05$).

알파간 피 사용 시 알려지성 결막염, 결막충혈, 가려움, 작열감, 안검부종 등의 안과적 증상을 일으킬 수 있는 이상반응이 있다고 알려져 있으나 이번 실험의 환자군에서는 이상반응은 보이지 않았으며, 오히려 결막의 창백을 관찰할 수 있었다. 이는 아드레날린성 작용 약물의 기전인 혈관 수축으로 인한 증상으로 보여진다. 또한 알파간 피의 사용을 실험을 위해 1회만 사용하였기에 검사 당시와 경과관찰 모두에서 안과적 증상은 발견되지 않았다.

검사 시행 후, 첫 경과관찰 시 증상의 주관적 강도를 점수화시켜 알아본 결과, 관류 전 7.7점에서 관류 후 3.9점으로 증상의 호전을 보였다.

고 찰

눈물흘림은 임상에서 흔하게 접하게 되는 증상 중의 하나로 눈물배출계의 해부학적 폐쇄에 의한 경우도 있지만 기능성 눈물길 폐쇄 즉, 눈물길 관류 시의 눈물배출계 폐쇄를 보이지 않는 눈물흘림 환자군도 존재한다. 눈물배출계

폐쇄를 일으키는 병리학적인 기전에 대해서는 눈물배출계의 일차적인 만성염증과 눈주위의 염증, 비강 내의 염증과 기인하는 섬유성폐쇄가 원인으로 생각되고 있다.⁷⁻⁹ 그에 비하여 기능성 눈물길폐쇄의 기전에 의해서는 의견이 분분하다. 즉, 결막으로부터 pathogen이 눈물배출계로 들어가거나,¹⁰ 눈물배출계의 diverticula의 존재,¹¹ 혹은 비강점막의 감염이나 부비동의 염증과 관련¹²된다는 것이다. 이처럼 눈물흘림과 관련된 눈물배출계의 구성과 기능에 대한 해부학적인 구조와 이론적인 가설이 제시되고 있으나 눈물흘림을 일으키는 병태생리와 이들 과정들을 조절하는 조절기능에 대해서는 아직 뚜렷이 밝혀진 바 없다.^{1,13-15}

최근 들어 Paulsen 등은 기능성 눈물길폐쇄 환자들의 병태생리 기전으로 눈물배출계 주변의 특이한 혈관계의 존재와 신경학적 조절 기능에 대하여 기술하였다.¹³ 일찍부터 비강점막을 이루는 해면체의 존재는 잘 알려져 있다.^{1,13-16} 비강점막 중 특히 아래코선반에는 해면체라는 특수화된 혈관계가 존재하며 이는 주로 교감신경계의 조절을 받아 내강의 크기를 조절한다.¹⁷ Henle¹⁶는 1886년 처음으로 눈물배출계 주변에도 비강점막과 유사한 해면체 조직이 존재한다고 기술하였다. Paulsen et al과 Thale et al^{1,13,18}은 조직학적으로 눈물배출계 주변의 혈관계는 콜라겐다발과 탄성 섬유(elastic fiber), 망상섬유(reticular fiber)의 나선형구조로 이루어져 있고, 눈물배출계의 상피세포아래에는 seromucous gland가 존재한다고 보고하였다.^{19,20} 안와와 아래코선반사이의 2/3 정도의 점막에는 혈관열기가 존재하고, 혈관열기 주위에는 콜라겐다발의 나선구조로 둘러싸여 있다는 것이다.^{1,13,15} 이 혈관열기는 혈관 아래쪽으로의 혈류공급을 막거나 감소시키는 기능을 갖는 “barrier arteries”, 혈관 평활근의 나선형 배열에 의하여 혈관내강이 좁아져 있는 형태의 “throttle vein”과 이들 구조 때문에 혈류가 모



Figure 4. Dacryocystographic images of the lumen width of nasolacrimal drainage system before and after DL methylphenedrine hydrochloride irrigations. AP images in the upper photographs and obliques image in the lower photographs (The white arrows show the area of the biggest interval change).

여 많은 양의 혈액을 보관할 수 있는 정맥강(venous lacunae)으로 구성된 “capacitance veins”와 같은 특별한 동맥과 정맥을 포함하고 있다.^{1,13} 또한 이들 특수화된 혈관들은 기능적으로 해면체와 유사하며 혈류조절에 의하여 많은 양의 혈액이 오갈 수 있고, 해면체의 이완과 수축은 눈물길의 내강의 넓이에 영향을 줘서 눈물배출계의 눈물흐름에 중요한 역할을 할 것으로 여겨졌다.^{1,13} 비강점막내의 해면체가 자율신경계의 조절을 받는 것과 마찬가지로, 눈물배출계에 존재하는 해면체 주위에도 신경섬유열기와 신경단백질이 풍부하게 분포하여 해면체의 기능을 조절한다고 알려져 있다.^{1,13,15} Paulsen et al^{1,13,15}은 눈물배출계 해면체조직과 seromucous gland 주위로 밀집된 신경조직이 있음을 발견하였고, 이 신경조직들이 S-100 protein, neuron-specific

enolase 등과 같은 신경조직물질에 양성반응을 보임으로써 해면체의 신경조절과 더불어 눈물배출계 내강의 신경조절 가능성을 시사한 바 있다.

저자들은 눈물배출계 내강의 크기를 조절하는 자율신경계의 영향을 알아보기로 자 비특이성 α 아드레날린 수용체 작용약물과 α_2 아드레날린 수용체 작용약물을 사용하였다. 그 결과 두 군 모두에서 아드레날린 수용체 작용약물을 사용한 이후, 코눈물관의 직경이 코눈물관 전체에 걸쳐 통계상 유의하게 증가했음을 알 수 있었다(Fig. 2, 4). 이러한 변화는 수치상의 증가 외에도 한명의 검사자 및 실험대상군의 주관적인 인터뷰 동안에도 아드레날린 수용체 작용약물 주입 후에 눈물주머니조영술 시 염색약의 관류가 수월해졌음을 관찰할 수 있었다. Narioka and Ohashi^{5,6}는 α_1 아드레날린 수용체 작용약물인 5% phenylephrine가 코눈물관의 직경을 넓히고, α_1 아드레날린 수용체 길항제인 0.01% bunazosin hydrochloride가 코눈물관의 직경을 좁혔다고 보고한 바 있다. 눈물배출계 주위에 혈관열기와 seromucous gland내에는 아드레날린성 약물에 의한 혈관수축작용과 콜린성약물의 혈관확장작용이 있으며, 본 연구의 아드레날린 수용체 작용약물은 코눈물관 주위의 해면체 혈관열기의 수축을 일으킴으로써 코눈물관의 직경을 증가시켰음을 시사한다. 비강점막에는 α 와 β 아드레날린 수용체와 무스카린 콜린성수용체가 존재하며, 비강점막에서의 자율신경계 작용에는 교감신경계가 주된 작용을 하고, α 수용체에 의한 혈관 수축작용이 β 수용체에 의한 혈관확장작용보다 더 뚜렷함이 잘 알려져 있다.^{17,21} 비강점막과 눈물배출계에는 콜라겐다발의 나선형배열과 같은 강한 문합이 발견되었고,¹ 일찍이 Lindström²²은 코눈물관점막의 모양이 비강점막과 유사하고, 비강점막과 코눈물관 점막이 점차 합쳐지는 양상이라고 기술한 바 있다. 이러한 것을 종합해 보면 비강점막에서의 자율신경계조절기능과 눈물배출계의 자율신경계조절기능에 유사함이 존재할 것으로 추측할 수 있으며, 본 연구를 통해서도 아드레날린 수용체 작용약물이 해면체 혈관수축을 일으키고, 이는 눈물배출계에 작용하여 내강의 직경을 증가시켰음을 확인할 수 있었다.

다음으로 저자들은 아드레날린 수용체 작용약물의 비특이적 α 수용체 작용약물과 α_2 수용체 작용약물 간의 효과 차이를 알아보기로 하였다. 그 결과, 통계적인 유의성을 도출하지는 못하였지만, α_2 아드레날린 수용체 작용약물을 관류한 실험군이 비선택적 α 아드레날린 수용체 작용약물을 사용한 군보다 코눈물관의 직경의 증가 정도가 더 큰 것으로 나타났다. 눈물배출계의 신경학적 조절에 대한 연구는 비강점막에 대한 연구에 비해서는 미미하다.^{21-25,27} 앞서 기술한 바대로 눈물배출계의 해면체의 존재와 그 조절이 비

강점막의 해면체와 유사한 것으로 간주되는 바, 비강점막의 신경학적 조절은 교감신경계가 주로 작용을 하며 교감신경계 가운데서도 β 아드레날린 수용체에 의한 작용보다는 α 아드레날린 수용체에 의한 작용이 주된 역할을 하는 것을 앞서 기술한 바 있다.^{6,23-25} α 아드레날린 수용체에는 $\alpha 1$ 과 $\alpha 2$ 아드레날린 수용체가 있으며, $\alpha 1$ 수용체 작용제는 말초 혈관의 저항과 혈압을 상승시키는 작용과 혈관을 직접 수축시키는 작용이 있으며, $\alpha 2$ 수용체 작용제는 혈관에 포함된 postsynaptic $\alpha 2$ 수용체에 작용하여 혈관수축을 일으킨다.²⁶ 두 가지 수용체 가운데 어느 수용체가 해면체의 조절 기능에 더 많은 영향을 줄 것인지는 의견이 다양하다.^{6,23-26} 2001년 Kawarai and Koss²³는 비강점막에는 주로 $\alpha 1$ 아드레날린 수용체에 의한 혈관조절이 존재하며 $\alpha 2$ 아드레날린 수용체는 혈관의 “extrasynaptic”에서만 작용한다고 한 바 있지만, Corboz et al^{24,25,27}은 비강점막 혈관수축에는 $\alpha 2$ 아드레날린 수용체가 주된 작용을 한다고 하였다. 비선택성 아드레날린 수용체 작용약물이나 $\alpha 1$ 아드레날린 수용체 작용약물은 해면체의 “barrier arteries”와 “capacitance vein” 모두에 작용하지만 $\alpha 2$ 아드레날린 수용체 작용약물은 주로 정맥에 작용한다는 것이다.^{24,25,27} 비강점막의 해면체에는 정맥동이 차지하는 비율이 동맥에 비하여 3~4배 가량 많으므로 해면체의 조절기능에는 정맥의 기능이 더 중요할 것이고, 그렇다면 $\alpha 2$ 아드레날린 수용체에 의한 작용이 더 클 것으로 예상된다. 또한 $\alpha 2$ 수용체 작용약물은 비선택성 수용체 작용약물이나 $\alpha 1$ 수용체 작용약물에 비하여 고혈압, 불면증과 같은 전신 부작용의 위험이 적다는 장점이 있어 효과가 입증된다면 $\alpha 2$ 아드레날린 수용체 작용약물이 더 유리할 것으로 판단할 수 있겠다.²⁵ 저자들도 비선택성 α 아드레날린 수용체 작용약물과 $\alpha 2$ 아드레날린 수용체 작용약물 모두에서 해면체 혈관열기 수축에 따른 눈물배출계 직경의 증가를 유도할 수 있었고, 기존연구들과 마찬가지로^{24,25,27} $\alpha 2$ 수용체 작용약물이 비선택성 α 수용체 작용약물보다 정맥에 좀 더 유의하게 작용하여 그 효과가 큰 경향을 보임을 알 수 있었다. 하지만 Narioka and Ohashi^{5,6}는 눈물배출계 내의 $\alpha 1$ 수용체 작용제 및 길항제 연구를 통하여 눈물배출계 내의 해면체에 $\alpha 1$ 수용체 작용약물의 직경증가 효과를 보고한 바 있다. 아마도 α 아드레날린 수용체 작용약물이 해면체 조절을 통해 눈물관 직경증가에 효과가 있는 것은 어느 정도 입증된 것으로 생각되며, 앞으로 비강점막의 연구와 같이 눈물배출계에서의 $\alpha 1$ 과 $\alpha 2$ 아드레날린 수용체 작용약물 간의 효과비교가 필요할 것으로 사료된다.

마지막으로, α 아드레날린 수용체 작용약물의 관류한 후 코눈물관의 직경의 증가는 두 군 모두에서 누낭보다는 코눈물관 하부쪽에서 더 뚜렷이 나타났다($p<0.05$). 이는

Narioka and Ohashi^{5,6}의 결과와 동일하다. 앞서 언급했듯이 α 아드레날린 수용체 작용약물의 작용 부위는 해면체의 혈관열기이며 이러한 혈관열기 구조는 눈물배출계의 상부보다는 하부쪽에 더 많이 발달되어 있기 때문이다. 특히 비강점막의 아래코선반에 가장 잘 발달되어 있는 해면체 구조가 코눈물관의 하부쪽으로 연결되어 존재하는 것이 밝혀져 있는 것은 이러한 사실을 뒷받침한다.^{5,13} 또한, 코눈물관의 상부는 눈물뼈 안쪽에 존재하기 때문에 해면체의 양도 적지만 코눈물관 주변의 해면체가 확장하거나 수축할 수 있는 범위가 한정될 수 밖에 없다.

기능성 눈물길 폐쇄의 병태생리가 다양하며 뚜렷한 원인인자 또한 밝혀지지 않았다. 더구나 눈물배출계의 신경학적인 작용에 대한 연구 또한 미미하다. 본 연구 결과 눈물배출계에 α 아드레날린 수용체 작용약물은 코눈물관의 직경을 증가시켰고, 약물이 코눈물관에 작용하는 시간이 한정적이었지만, 3~7일 후의 경과관찰 시에 주관적인 증상호전을 경험하였다. 하지만, 이는 환자들에 의한 주관적인 결과이며 비교대조군의 설정이 없었다. 또한 눈물주머니조영술 검사에 의한 영향도 배제할 수 없다는 한계가 따른다. 주관적인 증상의 호전을 객관적인 결과로 도출하기 위해선 추가적인 연구가 필요하겠다. 기능성 눈물길폐쇄 환자의 경우에 코눈물관의 직경증가를 유발시키는 이들 약물의 관류술은 수술적인 치료 이전에 시도해 볼 수 있는 비침습적인 치료 방법의 하나로 고려할 수 있을 것이다. 더구나 $\alpha 2$ 아드레날린 수용체 작용약물은 임상에서도 구하기 쉽고 전신의 부작용 위험도도 적기 때문에 쉽게 시도할 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구에는 몇 가지 제한점이 있다. 먼저 눈물배출계의 영향을 줄 수 있는 약물을 사용한 환자나 안과질환을 가진 자를 배제하였으나, 환자군 선택에 있어 연령 및 성별에 있어 편이가 존재하여 그에 따른 검사 결과의 차이를 도출할 수는 없었다. 또한 검사자 1명으로 실험에서 나타날 수 있는 편이를 최소화하기 위해 노력했지만, 눈물주머니조영술 관류 시의 압력조절에서 환자군 간의 오차가 발생하였을 가능성이 있다. 그리고 눈물주머니조영술에서 픽셀의 정확한 수치를 mm 단위로 환산하지 못하여 모든 결과는 픽셀의 크기의 변화를 %로 분석하였다. 이는 코눈물관 직경의 정량분석에는 도움을 줄 수 없다는 한계가 있다. 저자들은 자율신경계 조절약물 가운데 비교적 구하기 쉽고 부작용 위험이 낮은 약물을 이용하였다. 약물의 관류가 기능성 눈물 흘림환자에서 수술 이전에 시도해 볼 수 있는 한가지 방법으로 사용하기 위해서는 앞으로 이들 약물들의 사용에 있어서 사용 간격이나 사용 용량에 대한 정량적인 추가 연구가 필요하겠다.

결론적으로, 눈물배출계의 직경은 주변에 존재하는 해면체의 신경조절과 관련하여 α 아드레날린 수용체 작용약물에 반응하여 직경의 증가를 가져왔음을 알 수 있었다. 이러한 변화는 비특이성 α 아드레날린 수용체 작용약물보다, α_2 아드레날린 수용체 작용약물에서 더 뚜렷하였으며, 해면체의 존재와 관련하여 눈물배출계 아래쪽에서 직경의 변화가 크다는 것을 알 수 있었다. 이에 근거하여 기능적 코눈물관 폐쇄를 보이는 환자들의 치료의 한 방법으로 수술적 치료 이전에 α 아드레날린 수용체 작용제의 관류를 고려해 볼 수 있을 것으로 생각되며, 앞으로 이와 연관된 약물의 지속적 투여 가능 여부와 약물의 최대 작용시간 등의 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

- Thale A, Paulsen F, Rochels R, Tillmann B. Functional anatomy of the human efferent tear ducts: a new theory of tear outflow mechanism. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1998;236: 674-8.
- Paulsen F, Corfield A, Hinz M, et al. Characterization of mucins in human lacrimal sac and nasolacrimal duct. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1807-13.
- Paulsen F, Hinz M, Schaudig U, et al. TFF-peptides in the human efferent tear ducts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:3359-64.
- Paulsen F. The human nasolacrimal ducts. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 2003;170:1-106.
- Narioka J, Ohashi Y. Changes in lumen width of nasolacrimal drainage system after adrenergic and cholinergic stimulation. *Am J Ophthalmol* 2006;141:689-98.
- Narioka J, Ohashi Y. Effects of adrenergic and cholinergic antagonists on diameter of nasolacrimal drainage system. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:1843-50.
- Linberg JV, McCormick SA. Primary acquired nasolacrimal duct obstruction. A clinical pathologic report and biopsy technique. *ophthalmology* 1986;93:1055-63.
- Mauriello JA Jr, Palydowycz S, DeLuca J. Clinicopathologic study of lacrimal sac and nasal mucosa in 44 patients with complete acquired nasolacrimal duct obstruction. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1992;8:13-21.
- Bartkey GB. Acquired lacrimal drainage obstruction : an etiologic classification system, case reports, and a review of the literature. Part 1. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1992;8:237-42.
- Summerskill WH. Problems of lacrimal obstruction; the rhinological approach. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1956;76:385-7.
- Melanová J. Diverticulum of lacrimal sac [in Czech]. *Ce Oftalmol* 1969;25:47-8.
- Traquair HM. Chronic dacryocystitis; its causation and treatment. *Arch Ophthalmol* 1941;26:165-80.
- Paulsen F, Hallmann U, Paulsen J, Thale A. Innervation of the cavernous body of the human efferent tear ducts and function in tear outflow mechanism. *J Anat* 2000;197:177-87.
- Paulsen F, Thale A, Maune S, Tillmann B. New insight into the pathophysiology of Primary acquired dacryostenosis. *Ophthalmology* 2001;108:2329-36.
- Ayub M, Thale A, Heddeich J, et al. The cavernous body of the human efferent tear ducts contributes to regularion of tear outflow. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4900-7.
- Henle J. *Handbuch der Eingeweidelehre des Menschen*. Braunschweig: Friedrich Vieweg 1866;707-15.
- Dahl R, Mygind N. Anatomy, physiology and function of the nasal cavities in health and disease. *Adv Drug Deliv Rev* 1998; 29:3-12.
- Thale A, Paulsen F, Rochles R, Tillmann B. Functional anatomy of human efferent tear ducts: a new theory of tear outflow mechanism. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236: 674-8.
- Joers K. Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie des Tränenschlauches. *Beiträge zur Augenheilk* 4:355-98.
- Paulsen F, Thale A, Kohla G, et al. Functioal anatomy of human lacrimal duct epithelium. *Anat and Embryol* 1998;198,1-12.
- Ishibe T, Yamashita T, Kumazawa T, Tanaka C. Adrenergic and cholinergic receptors in human nasal mucosa in cases of nasal allergy. *Arch Otorhinolaryngol* 1983;238:167-73.
- Lindström AE. Contribution to the knowledge of the incidence and treatment of the diseases of the lacrymal passages. *Acta Ophthalmol* 1923;1:131-46.
- Kawarai M, Koss MC. Sympathetic control of nasal blood flow in the rat mediated by alpha(1)-adrenoceptors. *Eur J Pharmacol* 2001; 413:255-62.
- Corboz MR, Mutter JC, Rivelli MA, et al. Alpha2-adrenoceptor agonists as nasal decongestants. *Pulm Pharmacol Ther* 2007;20: 149-56.
- Corboz MR, Rivelli MA, Mingo GG, et al. Mechanism of decongestant activity of alpha2-adrenoceptor agonists. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21:449-54.
- Brian B, Hoffman. Catecholamines, symphathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonist. In: Joel G. Hardman, Lee E. Limbird, Alfred Goodman Gilman, eds. *The pharmacological basis of therapeutics*. 10th ed. U.S.A.: McGraw-Hill, 2001; v.1.chap. 10.
- Corboz MR, Rivelli MA, Varty LM, et al. Pharmacological characterization of postjunctional alpha-adrenoceptor in human nasal mucosa. *Am J Rhinol* 2005;19:495-502.

=ABSTRACT=

Effects in Lumen Width of Nasolacrimal Drainage System After Adrenergic Drug Irrigation

Young Min Kim, MD, Dong-Eun Oh, MD

Department of Ophthalmology, Seoul Veterans Hospital, Seoul, Korea

Purpose: The lacrimal sac and nasolacrimal duct are surrounded by a wide cavernous system of veins and arteries, and the blood vessels of the cavernous body are innervated by the autonomic nervous system. The purpose of this study was to determine the effect of an adrenergic agonist on the lumen width of the nasolacrimal drainage system.

Methods: Dacryocystography was performed on 35 patients with only epiphora and not nasolacrimal duct obstruction. The anteroposterior (AP) diameters and the oblique diameters of the nasolacrimal ducts were measured. Next, 18 patients were infused with 0.5 ml Alphagan-P[®] (α -2 adrenergic receptor agonist), 17 patients were infused with 0.5 ml DL methylephedrine hydrochloride (α -1 and α -2 adrenergic receptor agonist), and dacryocystography was performed again to determine the change in the lumen width of the nasolacrimal drainage system.

Results: The α -adrenergics caused a significant increase in the lumen width of the nasolacrimal drainage system, and the changes were more pronounced in the nasolacrimal duct than in the lacrimal sac. Although the nasolacrimal duct widening was more notable in the Alphagan-P[®] infusion group than the DL methylephedrine hydrochloride infusion group, there was no significant statistical difference. Patients' subjective symptoms improved in both groups.

Conclusions: The α -adrenergics constrict the blood vessels of the cavernous body, leading to the increase in the lumen width of the nasolacrimal drainage system. This effect was more significant in the Alphagan-P[®] infusion group. In conclusion, infusion of α -adrenergics in patients with functional nasolacrimal duct obstruction can be considered as an alternative to surgical management.

J Korean Ophthalmol Soc 2010;51(8):1039-1046

Key Words: Adrenergic agonist, Autonomic nervous system, Cavernous system, Dacryocystography, Nasolacrimal duct

Address reprint requests to **Dong-Eun Oh, MD**

Department of Ophthalmology, Seoul Veterans Hospital

#6-2 Doonchon 2-dong, Gangdong-gu, Seoul 151-890, Korea.

Tel: 82-2-2225-1884, Fax: 82-2-2225-1485, E-mail: Ezer75@hanmail.net