

동일초점현미경을 이용한 비쇼그렌건성안 각막 미세구조의 변화 및 임상증상과의 관계

Corneal Microstructural Changes in Non-Sjögren Dry Eye Using Confocal Microscopy: Clinical Correlation

최은영¹ · 김태임^{1,2} · 서경률^{1,2} · 김응권^{1,2} · 이형근^{1,2}

Eun Young Choi, MD¹, Tae Im Kim, MD, PhD^{1,2}, Kyoung Yul Seo, MD, PhD^{1,2},
Eung Kweon Kim, MD, PhD^{1,2}, Hyung Keun Lee, MD^{1,2}

연세대학교 의과대학 안과학교실 시기능개발연구소¹, 연세대학교 의과대학 안과학교실 각막이상증연구소²

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

Purpose: To investigate the relationship between changes of corneal epithelium and subbasal nerves in non-Sjögren dry eye using *in vivo* confocal microscope (IVCM) and self-reported clinical symptoms.

Methods: The present study included 40 patients with dry eye and 18 healthy control subjects. The dry eye group underwent an evaluation of dry eye symptoms using visual analogue scale (VAS) score and was subdivided into 2 groups; score 0-5 as the low VAS score (LVS) group and score 6 - 10 as the high VAS score (HVS) group. The tear film break-up time, fluorescein staining, Schirmer test and microstructural imaging of epithelium, and subbasal nerve at cornea center with IVCM were performed on both eyes of each patient. Twenty-three normal eyes and 54 eyes of dry eye patients were included in the study. Cell densities and morphological characteristics were analyzed using ImageJ and NeuronJ softwares.

Results: Both LVS and HVS groups had decreased cell density of superficial, intermediate, and basal epithelium ($p < 0.001$). Intermediate epithelial cells were more decreased in the dry eye group with more severe symptoms ($p < 0.0001$). Subbasal nerve density ($p < 0.005$) was more decreased and nerve beadings, tortuosity, and reflectivity increased in the HVS group than both LVS and control groups ($p < 0.05$).

Conclusions: The alterations of corneal cellular level in dry eye patients visualized using IVCM are correlated with pathology and clinical symptoms and may be useful objective criteria in diagnosis and monitoring treatment efficacy.

J Korean Ophthalmol Soc 2015;56(5):680-686

Key Words: Confocal microscopy, Dry eye, *In vivo* confocal microscopy (IVCM), Non-Sjögren dry eye

■ Received: 2014. 8. 23.

■ Revised: 2014. 11. 24.

■ Accepted: 2015. 4. 20.

■ Address reprint requests to **Hyung Keun Lee, MD**
Department of Ophthalmology, Yonsei University Gangnam
Severance Hospital, #211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul
135-720, Korea
Tel: 82-2-2019-3440, Fax: 82-2-3463-1049
E-mail: shadik@yuhs.ac

* This study was presented as an oral presentation at the 111th
Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2014.

* This study was supported by a grant of the Korean Health
Technology R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Korea
(HI13C0055).

건성안의 유병률은 전체인구의 30-50%로,¹⁻³ 건성안은 안과 의사가 접하는 가장 흔한 안질환 중의 하나일 뿐만 아니라, 일상 생활에 미치는 영향이 크다.^{4,5} Yamada et al⁶에 따르면, 2011년에 건성안으로 인한 업무 생산성 저하로 사무직원 한 명당 75만 원의 손실이 발생했고, Uchino et al⁷은 시각 장비 사용이 잦은 직업군에서 같은 해 일인당 625만 원의 손해가 있었다고 보고했다. 하지만, 현재 건성안 진단을 위해 시행되는 대부분의 검사들은 증상과의 연관성이 떨어지고 재현성이 낮다는 한계가 있다.^{1,8,9}

동일초점현미경(confocal microscopy)은 빛의 경로에 바

늘구멍을 설치해 광원 레이저에서 조직에 반사되는 빛 중 조직의 초점과 일치하는 빛만 사용하는 현미경이다.¹⁰ 따라서 조직의 단층별로 고해상도의 세포단위 화상을 얻을 수 있을 뿐만 아니라, 생체 각막을 비침습적으로 분석할 수 있다는 장점이 있다. 최근 10년간 이 장비를 이용해 건성안 각막의 미세구조 변화를 기술한 연구가 있었으며, 임상에서 건성안의 병태생리를 파악할 수 있는 유용한 도구로 주목 받고 있다.^{11,12}

이 장비를 이용한 이전 연구에 의하면 정상안에 비해 건성안의 각막상피세포 밀도가 낮았고,^{9,13} 기저하신경의 밀도에 대해서는 상반된 결과들이 있었지만,¹⁴⁻¹⁷ 공통적으로 건성안에서 기저하신경의 구조적인 변화가 관찰됐다.^{9,15} 그러나 기존 연구들은 대부분 쇼그렌증후군 환자를 대상으로 시행되었고 건성안을 증상에 따라 구분하지 않았으며, 국내에서는 동일초점현미경으로 건성안이 연구된 바가 없었다. 이에 본 저자들은 국내에서는 처음으로 건성안 각막의 미세구조 변화를 분석했으며, 각막상피 및 기저하신경의 병리학적인 변화와 자각증상과의 관계를 분석하여 보고하고자 한다.

대상과 방법

2013년 5월부터 2014년 6월까지 강남 세브란스병원 안과에서 통원치료 중인 건성안 환자 40명과 정상 대조군 18명을 대상으로 연구를 진행했다. 건성안은 건성안 증상이 있으면서 형광염색상 눈물막파괴시간(fluorescein tear breakup time, FBUT)이 5초 미만이거나, 자각증상이 있으면서 쉬르머 검사(Schirmer test) 결과가 10 mm 미만인 경우 또는 안구 자각증상이 있고 각막상피병변이 있어 세극등 현미경상 형광염색으로 확인되는 경우로 정의했다. 대상 환자 후보들 중 쇼그렌증후군 및 기타 결체조직질환의 유무를 확인하기 위해 혈액검사서에서 자가항체(anti-SSA/Ro, anti-SSB/La) 존재여부를 확인하거나 류마티스 전문의의 진료를 받았고, American-European Consensus Group에서 제안한 쇼그렌증후군 기준에¹⁸ 해당하는 경우는 본 연구에서 제외했다. 설문문을 통해 비쇼그렌 건성안 환자군의 자각증상을 visual analogue scale (VAS) 통증지수로 수치화해서 0점에서 5점을 낮은 통증지수군(low VAS score group, LVS) 20명과, 6에서 10점은 높은 통증지수군(high VAS score group, HVS) 20명으로 구분했다. 각막에 영향을 줄 수 있는 당뇨나 스티븐스-존슨 증후군 등의 전신질환이 있는 자, 건성안 외 다른 각막 질환을 가진 자, 각막독성이 알려진 전신 약물치료를 받거나 녹내장 점안약을 사용 중인 자, 콘택트 렌즈 사용자 및 안과 수술력이 있는 자는 연구 대상에서 제외했다.

기본적으로 모든 대상자는 건성안 자각증상점수 설문 조사 및 시력 측정을 받았다. 플루레신(fluorescein) 염색약을 이용하여 각막을 염색한 후 눈물막 파괴시간을 측정한 후 Oxford scheme을 이용하여 각막염색점수의 등급을 나누고 쉬르머 검사를 시행했다. 이후 동일초점현미경을 이용해 각막 중심부에서 각막 단층을 촬영했다. 검사는 모든 참가자의 양안을 대상으로 진행되었다. 연구 대상에서 제외되지 않는 경우에 한해서 동일초점현미경으로 얻은 화상의 질이 높은 눈만을 선택했고 결과적으로 정상안 23안, 낮은 통증지수군 건성안 26안과 높은 통증지수군 건성안 28안이 분석에 포함되었다.

동일초점현미경 촬영은 레이저스캐닝 방식의 Heidelberg Retina Tomograph II with Rostock Cornea Module (HRT II/RCM, Heidelberg Engineering, Dossenheim, Germany)을 이용했다. 검사는 피험자 눈의 하측 결막낭에 알카인 0.5% 점안액(Proparacaine HCl 5 mg/mL, Alcon Korea, Seoul, Korea)을 점안하여 마취한 후 각막의 중심부에서 시행됐고 옴타젤 0.01% 점안액(Cetrimide 0.1 mg/g, Samil Pharm., Seoul, Korea)을 편평형 검사 렌즈와 각막 사이에 사용했다. 검사 장비에 피험자의 이마와 턱을 고정한 후 검사 렌즈를 전진하여 각막 표면에 젤이 닿게 한 후 수동으로 초점을 조절하여 각막 상피층과 기저하층에서 각각 최소 30장의 영상을 얻었다. 구성 세포의 형태학적인 특징을 바탕으로 각막의 단층을 구분했고,¹¹ 분석을 위해 각 층을 대표할 수 있으면서 가장 초점이 잘 맞는 3장의 영상을 선택했다. 표준 이미지 크기는 384×384 pixels, 검사 영역은 400×400 μm , 해상도는 10 $\mu\text{m}/\text{pixel}$ 이었다. ImageJ (Version 1.48, NIH, Maryland, USA)와 격자창을 이용해 각막의 표층상피층, 중간상피층 및 기저상피층의 세포 수를 센 후 세포 수/ mm^2 의 단위로 밀도를 계산했다. 이어 NeuronJ (Version 1.4.2, Meijering, Rotterdam, The Netherlands)를 이용해 기저하층의 신경을 분석했다. 기저하신경의 밀도는 단일 프레임 내 모든 신경의 길이를 합한 후 $\mu\text{m}/\text{mm}^2$ 의 단위로 계산했다. 염주화 정도는 신경 1 mm당 염주화된 수로 계산했다. 기저하신경의 반사성과 비틀림 정도는 Oliveira-Soto and Efron¹⁹의 척도를 이용해 등급 0에서 4로 분류했다.

통계 분석은 SPSS 18.0 소프트웨어(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용했다. 일원배치 분산분석(One-way analysis of variance, ANOVA)을 이용해 세 군 간의 모든 변수를 비교했다. 연령, 성별, logMAR 최대교정시력, 건성안 유병기간, 점안약 치료기간, 눈물막파괴시간, 각막염색점수 및 통증지수의 분석에는 Kruskal-Wallis 사후검정을, 그 외 모든 변수에는 Bonferroni의 사후검정을 사용했다. 각막염색점수 및 각막상피 밀도 간의 상관관계는 Spearman 순위상관분석을

이용하여 비교 분석하였다. p 값이 0.05 이하인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 판정했다.

결 과

정상 대조군과 두 건성안군은 연령($p=0.37$), 성별($p=0.53$)에서 유의한 차이가 없었다(Table 1). 최대교정시력($p=0.21$), 건성안 유병기간($p=0.32$) 및 점안약 치료기간($p=0.67$)도 세 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1). 쉬르머 검사를 이용해 측정한 기본눈물분비량은 정상안에 비해 두 건성안군이 적었으나($p<0.001$), 두 건성안군 간에는 유의한 차이가 없었다($p=0.44$) (Table 1). 눈물막 파괴시간은 높은

통증지수군이 낮은 통증지수군($p<0.05$) 및 대조군보다($p<0.001$) 유의하게 짧았고, 형광염색점수는 높은 통증지수군이 대조군보다($p<0.05$) 높았으나, 낮은 통증지수군은 대조군 및 높은 통증지수군과 유의한 차이를 보이지 않았다($p>0.05$) (Table 1).

각막 표층상피세포와 기저상피세포의 밀도는 두 건성안군이 대조군보다 유의하게 낮았고($p<0.001$), 높고 낮은 통증지수군 간에는 표층상피세포와($p=0.17$) 기저상피세포($p=0.06$) 모두 유의한 밀도의 차이가 없었다(Table 2, Fig. 1). 중간상피세포의 밀도는 높은 통증지수군이 낮은 통증지수군 및 정상안군보다 유의하게 낮았다($p<0.0001$) (Table 2, Fig. 1). 또한 표층상피세포 밀도는 각막염색점수와 음의 상관관계

Table 1. Demographic data and clinical test results

	Control	LVS	HVS	p -value
Eyes (n)	23	26	28	N/A
Age (years)	47.87 ± 15.93	54.39 ± 11.28	50.38 ± 15.62	0.37
Sex (M/F)	7/11	4/16	9/11	0.53
BCVA (log MAR)	0.02 ± 0.07	0.03 ± 0.08	0.02 ± 0.05	0.21
Duration of dry eye (months)		41.78 ± 52.76	27.11 ± 26.44	0.32
Time of treatment (months)		18.40 ± 23.06	15.28 ± 19.37	0.67
Schirmer test (mm/5 min)	12.8 ± 2.50	6.00 ± 1.41	5.13 ± 0.89	<0.001 ^{*,†} ; 0.44 [‡]
FTBUT (s)	7.5 ± 2.64	3.00 ± 0.69	1.94 ± 1.00	<0.001 ^{*,†} , <0.05 [‡]
Oxford scheme grade	0.13 ± 0.34	1.61 ± 1.24	1.94 ± 0.92	0.06 [*] , <0.05 [†] , 0.14 [‡]
VAS score	0.17 ± 0.49	2.56 ± 1.42	7.25 ± 1.00	<0.001 ^{*,†,‡}

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated; Data in parentheses are 95% confidence interval; p -value is by ANOVA. LVS = low VAS score; HVS = high VAS score; N/A = not applicable; BCVA = best corrected visual acuity; FTBUT = fluorescein tear breakup time; VAS = visual analogue scale; ANOVA = analysis of variance.

*Control vs. LVS; †Control vs. HVS; ‡LVS vs. HVS.

Table 2. Cell densities of corneal superficial, intermediate, and basal epithelium by IVCN analysis

	Epithelium		
	superficial (cells/mm ²)	Intermediate (cells/mm ²)	Basal (cells/mm ²)
Control	1,234 ± 149	6,931 ± 126	11,478 ± 586
LVS	864 ± 51	5,832 ± 232	9,023 ± 222
HVS	789 ± 31	5,316 ± 265	8,688 ± 209
p -value	<0.001 ^{*,†} ; 0.17 [‡]	<0.0001 ^{*,†,‡}	<0.001 ^{*,†} ; 0.06 [‡]

Values are presented as mean ± SD; Data in parentheses are 95% confidence interval; p -value is by ANOVA.

IVCM = *in vivo* confocal microscope; LVS = low visual analogue scale score; HVS = high visual analogue scale score; ANOVA = analysis of variance.

*Control vs. LVS; †Control vs. HVS; ‡LVS vs. HVS.

Table 3. Density and morphological characteristics of corneal subbasal nerve by IVCN analysis

	Subbasal nerve			
	Density (μm/mm ²)	Beading (No./mm)	Tortuosity (grade, 0-4)	Reflectivity (grade, 0-4)
Control	12,030.05 ± 2,203.55	178.70 ± 27.39	1.6 ± 0.6	2.3 ± 0.6
LVS	10,434.00 ± 2,347.73	302.72 ± 18.04	3.0 ± 0.6	2.8 ± 0.5
HVS	9,884.56 ± 2,548.56	329.38 ± 24.13	3.7 ± 0.5	3.0 ± 0.4
p -value	<0.005 ^{*,†,‡}	<0.001 ^{*,†} ; <0.01 [‡]	<0.001 ^{*,†} ; <0.05 [‡]	<0.05 ^{*,†} ; 0.72 [‡]

Values are presented as mean ± SD; Data in parentheses are 95% confidence interval; p -value is by ANOVA.

IVCM = *in vivo* confocal microscope; LVS = low visual analogue scale score; HVS = high visual analogue scale score.

*Control vs. LVS; †Control vs. HVS; ‡LVS vs. HVS.

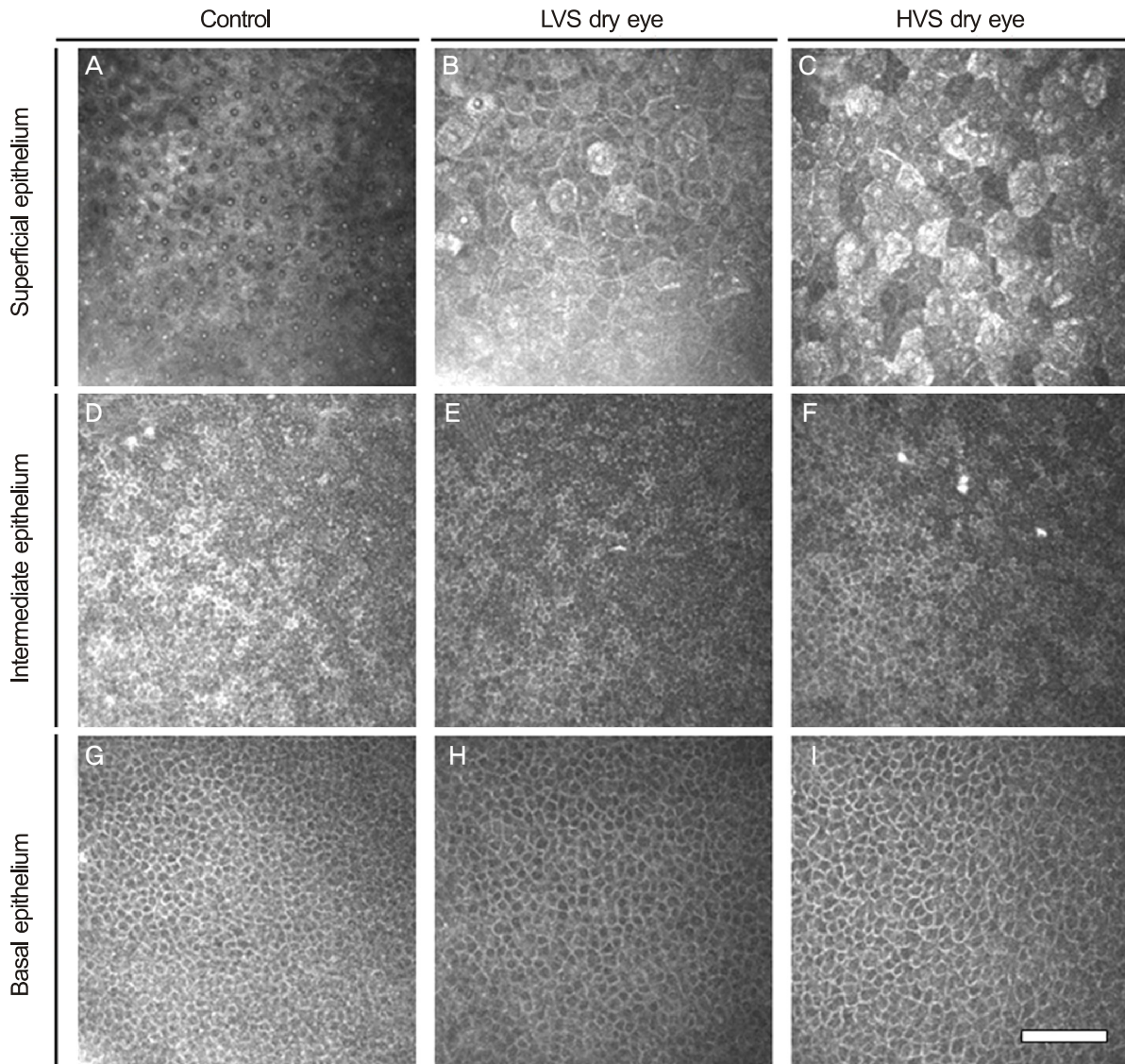


Figure 1. *In vivo* confocal images of cornea. Superficial epithelium. Compared with (A), (B), and (C) had more decreased cell density. (A) Showing regularly arranged cells with dark nuclei. (B) and (C) showing squamous metaplasia, hyperreflectivity as compared to control. Intermediate epithelium. Compared with (D) and (E), (F) had more decreased cell density. Basal epithelium. Compared with (G), (H) and (I) had more decreased cell density. Bar, 100 μ m. LVS = low visual analogue scale score; HVS = high visual analogue scale score.

를 나타냈다($r=-0.66$, $p=0.01$).

기저하신경의 밀도 또한 두 건성안군에서 대조군보다 유의하게 낮았고($p<0.005$), 통증지수가 높은 군이 낮은 군보다 낮았다($p<0.005$) (Table 3, Fig. 2). 기저하신경의 형태학적 특징을 비교해 보면 염주화되고 비틀린 정도는 대조군, 낮은 통증지수군, 그리고 높은 통증지수군의 순서로 증가했다($p<0.05$) (Table 3, Fig. 2). 기저하신경의 반사성은 대조군보다 두 건성안군이 높았으나($p<0.05$), 통증지수에 따라서는 유의한 차이가 나지 않았다($p=0.72$) (Table 3, Fig. 2).

고 찰

건성안의 발생에 눈물의 안정성 파괴가 연관되어 있다고 알려졌고,²⁰ 현재 임상에서 건성안의 진단 및 평가를 위해 쉬르머 기본눈물분비검사와 형광색소염색을 통한 눈물막 파괴시간 측정이 시행되고 있다. 본 연구결과 쉬르머 기본눈물량과 눈물막파괴시간은 건성안군에서 대조군보다 감소한 결과를 보였으나, 통증지수가 높고 낮은 군 간에는 유의한 차이가 없었다. 따라서 두 검사는 건성안 진단에는 유용할 수 있지만, 건성안의 증상과는 연관성이 낮다는 한계점이 있다. 반면 각막상피세포 밀도의 감소는 건성안에서

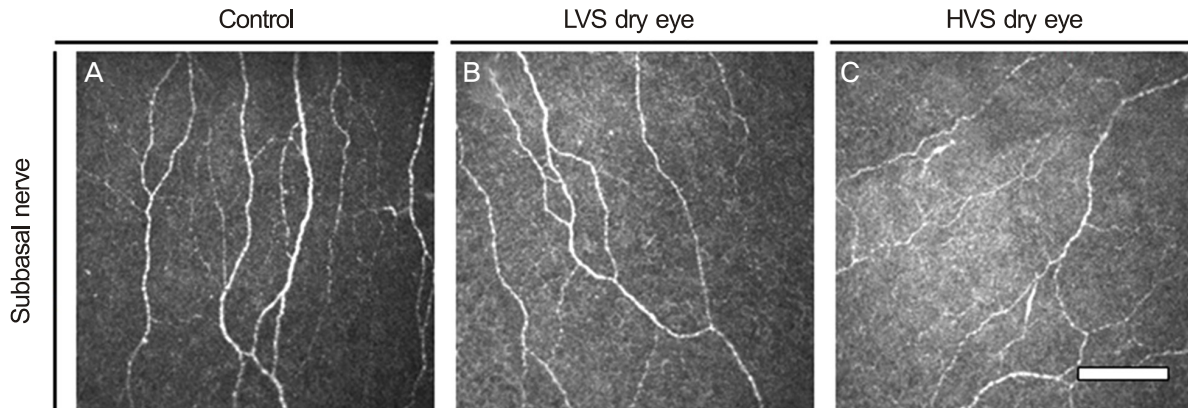


Figure 2. *In vivo* confocal images of cornea. Subbasal nerve. Compared with (A) and (B), (C) had more decreased subbasal nerve density and had more increased subbasal nerve beadings, tortuosity, and reflectivity. Bar, 100 μ m. LVS = low visual analogue scale score; HVS = high visual analogue scale score.

정상안보다 심했으며 자각증상과도 연관성을 보였다.

동일초점현미경으로 분석한 결과 건성안은 정상안에 비해 표층, 중간 및 기저상피세포가 감소되어 있었고, 표층상피세포의 밀도는 각막염색점수와 음의 상관관계를 보였다. 결과에는 기술하지 않았지만, 표층상피세포의 경우 건성안에서 핵과 세포질이 크게 관찰되고, 핵과 세포벽의 반사성이 증가되어 있었다. 표층상피세포의 탈락으로 세포대사가 활성화되고 편평상피화생이 진행되었기 때문이며,^{11,12} 건성안의 병리에 표층상피세포병증이 연관됨을 확인할 수 있었다. 건성안에서 기저상피세포의 감소는 상피재생의 속도가 표층상피세포의 손상을 보상할 수 있을 만큼 충분하지 못함을 시사한다.

기저하신경은 건성안에서 정상안보다 밀도가 낮았고 형태학적 변화가 동반됐으며, 이러한 변화는 통증지수가 높은 군에서 보다 심하게 관찰됐다. 낮은 기저하신경 밀도는 건성안 환자의 각막 민감도가 정상인보다 낮은^{17,21} 이유를 설명할 수 있는 결과이나, 건성안 증상의 자각에는 기저하신경의 분포 외 다른 요소들이 관여할 수 있음을 시사한다. Shim et al²²은 건성안 증상과 눈물의 프로스타글란딘 (prostaglandin) 농도가 연관 있음을 밝혔고, Parra et al²³은 각막의 냉각수용체가 눈물분비량을 조절함으로써 건성안 증상 유발에 관여한다고 보고했다. 기저하신경의 형태 변화는 건성안의 병리로 신경이 손상됨에 따라, 신경세포의 대사가 활성화되고 비정형 형태로 재생되는^{9,13} 비율이 증가하기 때문으로 보인다. 동일초점현미경을 이용한 기존 연구들을 고찰해 보면 건성안에서 기저하신경의 형태변화는 본 연구와 유사하게 관찰됐으나,^{9,24} 밀도변화에 대해서는 상반된 결과들이 있었다. 본 연구결과를 포함하여 기저하신경의 밀도가 건성안에서 감소한다는 연구 결과가 있었던 반면에,^{16,17} 증가하거나,¹⁵ 변화 없다는^{14,25} 보고 또한 있었

다. 그러나 연구대상의 차이 때문에 결과들을 단순비교하기 어렵다. 대부분의 연구들이 쇼그렌건성안만을 대상으로 하거나, 쇼그렌 및 비쇼그렌건성안 환자가 혼재된 군에서 시행됐고, 건성안군을 증상에 따라 구분한 연구는 거의 없었다. 또한 세극스캐닝 방식의 동일초점현미경을 사용한 연구의 경우 본 연구에서 사용한 레이저스캐닝보다 해상도가 떨어져 기저하신경의 밀도 차이가 간과됐을 가능성도 있다. 본 연구와 유사한 조건에서 시행된 Labbé et al²⁴의 연구는 건성안 증상이 심할수록 기저하신경이 감소한다는 결과를 제시했었다.

동일초점현미경 검사는 피험자의 각막과 렌즈가 접촉한 상태로 수 분간 진행되기 때문에 피험자가 잘 협조하지 못하면 각막 층별로 양질의 충분한 수의 화상 결과를 얻을 수 없다는 한계가 있었다. 각막단층의 초점을 수동으로 맞추면서 촬영했기 때문에 결과 화상의 정확한 깊이를 측정할 수 없어 형태학적인 특징을 바탕으로 층을 구분하여 분석할 수밖에 없었으며, 조직학적 염색이나 분자생물학적 정량 등은 불가능했다. 건성안군에 어떤 안과적 치료도 받지 않았던 환자는 없었으며 인공눈물 사용 중인 환자 24명, 항생제 점안약 사용 중인 환자 5명, 스테로이드 성분의 안약 치료 중인 환자가 25명으로 혼재되어 있었다. 기존의 치료에도 불구하고 건성안의 기준을 만족하는 환자만이 연구대상으로 선택됐으나 스테로이드 점안약의 경우 각막 염증반응을 감소시켜 건성안 각막의 미세구조 변화가 저평가되었을 가능성이 있다. 추후 건성안에서 스테로이드 점안약 치료에 따른 각막의 미세구조 변화를 고찰하는 연구가 필요하다.

본 저자들은 한국인 비쇼그렌건성안 환자를 대상으로 각막 미세구조를 처음으로 분석했다. 그 결과 건성안에서 상피세포와 기저하신경의 밀도가 정상안보다 낮고, 기저하신

경의 구조적인 변화가 관찰되며, 이러한 변화들이 건성안 자각증상과 연관 있음을 밝혔다. 동일초점현미경 검사는 다른 진단도구에 비해 재현성이 높고,^{11,12} 화상 결과를 얻을 수 있어 조직학적 수준의 변화를 직접 확인할 수 있다. ImageJ 프로그램을 이용하면 어렵지 않게 즉각적인 화상 분석 또한 가능해서, 다양한 미세구조의 변화를 객관적으로 수치화해서 비교할 수 있다. 건성안 각막의 미세구조의 변화가 건성안을 진단하고 치료의 효과를 평가하는 데 객관적인 지표로 이용될 수 있는 가능성은 있지만 그에 대해서는 추가적인 임상연구가 필요하다.

REFERENCES

- 1) Uchino M, Schaumberg DA, Dogru M, et al. Prevalence of dry eye disease among Japanese visual display terminal users. *Ophthalmology* 2008;115:1982-8.
- 2) Guo B, Lu P, Chen X, et al. Prevalence of dry eye disease in Mongolians at high altitude in China: the Henan eye study. *Ophthalmic Epidemiol* 2010;17:234-41.
- 3) Kim WJ, Kim HS, Kim MS. Current trends in the recognition and treatment of dry eye: a survey of ophthalmologists. *J Korean Ophthalmol Soc* 2007;48:1614-22.
- 4) Schiffman RM, Walt JG, Jacobsen G, et al. Utility assessment among patients with dry eye disease. *Ophthalmology* 2003;110:1412-9.
- 5) Buchholz P, Steeds CS, Stern LS, et al. Utility assessment to measure the impact of dry eye disease. *Ocul Surf* 2006;4:155-61.
- 6) Yamada M, Mizuno Y, Shigeyasu C. Impact of dry eye on work productivity. *Clinicoecon Outcomes Res* 2012;4:307-12.
- 7) Uchino M, Uchino Y, Dogru M, et al. Dry eye disease and work productivity loss in visual display users: the Osaka study. *Am J Ophthalmol* 2014;157:294-300.
- 8) Cho BJ, Lee JH, Shim OJ. The relation between clinical manifestations of dry eye patients and their BUTs. *J Korean Ophthalmol Soc* 1992;33:297-302.
- 9) Zhang X, Chen Q, Chen W, et al. Tear dynamics and corneal confocal microscopy of subjects with mild self-reported office dry eye. *Ophthalmology* 2011;118:902-7.
- 10) Cavanagh HD, Jester JV, Essepian J, et al. Confocal microscopy of the living eye. *CLAO J* 1990;16:65-73.
- 11) Alhatem A, Cavalcanti B, Hamrah P. In vivo confocal microscopy in dry eye disease and related conditions. *Semin Ophthalmol* 2012;27:138-48.
- 12) Qazi Y, Aggarwal S, Hamrah P. Image-guided evaluation and monitoring of treatment response in patients with dry eye disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252:857-72.
- 13) Benítez del Castillo JM, Wasfy MA, Fernandez C, Garcia-Sanchez J. An in vivo confocal masked study on corneal epithelium and subbasal nerves in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:3030-5.
- 14) Tuominen IS, Kontinen YT, Vesaluoma MH, et al. Corneal innervation and morphology in primary Sjögren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2545-9.
- 15) Zhang M, Chen J, Luo L, et al. Altered corneal nerves in aqueous tear deficiency viewed by in vivo confocal microscopy. *Cornea* 2005;24:818-24.
- 16) Villani E, Galimberti D, Viola F, et al. The cornea in Sjogren's syndrome: an in vivo confocal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:2017-22.
- 17) Labbé A, Alalwani H, Van Went C, et al. The relationship between subbasal nerve morphology and corneal sensation in ocular surface disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:4926-31.
- 18) Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-8.
- 19) Oliveira-Soto L, Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. *Cornea* 2001;20:374-84.
- 20) Wang J, Palakuru JR, Aquavella JV. Correlations among upper and lower tear menisci, noninvasive tear break-up time, and the Schirmer test. *Am J Ophthalmol* 2008;145:795-800.
- 21) Hoşal BM, Ornek N, Zilelioğlu G, Elhan AH. Morphology of corneal nerves and corneal sensation in dry eye: a preliminary study. *Eye (Lond)* 2005;19:1276-9.
- 22) Shim J, Park C, Lee HS, et al. Change in prostaglandin expression levels and synthesizing activities in dry eye disease. *Ophthalmology* 2012;119:2211-9.
- 23) Parra A, Madrid R, Echevarria D, et al. Ocular surface wetness is regulated by TRPM8-dependent cold thermoreceptors of the cornea. *Nat Med* 2010;16:1396-9.
- 24) Labbé A, Liang Q, Wang Z, et al. Corneal nerve structure and function in patients with non-sjogren dry eye: clinical correlations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:5144-50.
- 25) Erdélyi B, Kraak R, Zhivov A, et al. In vivo confocal laser scanning microscopy of the cornea in dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:39-44.

= 국문초록 =

동일초점현미경을 이용한 비쇼그렌건성안 각막 미세구조의 변화 및 임상증상과의 관계

목적: 동일초점현미경을 이용해 비쇼그렌건성안 환자에서 관찰되는 각막 상피세포와 기저하신경의 변화와 임상 증상과의 관계를 알아본다.

대상과 방법: 건성안 환자 40명과 정상인 18명이 연구에 참여했다. 설문을 통해 건성안 증상을 visual analogue scale (VAS) 통증지수로 평가해서 0점에서 5점을 낮은 통증지수군(low VAS score group, LVS), 6점에서 10점을 높은 통증지수군(high VAS score group, HVS)으로 구분했다. 모든 피험자의 양안을 대상으로 쉬르머 검사, 눈물막파괴시간 및 각막염색점수 검사를 시행한 후, 동일초점현미경을 이용해 각막 중심부에서 상피층과 기저하신경의 미세구조를 촬영했다. 정상안 23안과 건성안 54안이 분석에 포함되었다. ImageJ와 NeuronJ 프로그램을 이용해 세포의 밀도와 형태학적 특징을 분석했다.

결과: 대조군에 비해 두 건성안군에서 표층, 중간 및 기저상피세포의 밀도가 유의하게 감소해 있었다($p < 0.001$). 중간상피세포는 증상이 심한 건성안군에서 보다 낮은 밀도로 관찰되었다($p < 0.0001$). 기저하신경의 밀도는 높은 통증지수군에서 대조군 및 낮은 통증지수군에 비해 낮았고($p < 0.005$), 신경의 염주화, 비틀림 정도 및 반사성은 높은 통증지수군에서 대조군 및 낮은 통증지수군보다 높게 나타났다($p < 0.05$).

결론: 동일초점현미경으로 분석한 건성안 환자 각막의 세포 수준의 변화는 건성안의 병리 및 임상증상과 연관성이 있다. 이는 건성안 환자의 진단 및 치료 반응 평가에 보다 객관적인 지표가 될 수 있다.

〈대한안과학회지 2015;56(5):680-686〉