

거짓비늘증후군에서 혈청 호모시스테인 농도와 관상동맥심질환의 위험도 분석

Analysis of Serum Homocysteine and Risk of Coronary Heart Disease in Patients with Pseudoexfoliation Syndrome

구병영¹ · 추지희¹ · 임수호² · 차순철¹

Byoung Young Gu, MD¹, Ji Hee Chu, MD¹, Su Ho Lim, MD², Soon Cheol Cha, MD, PhD¹

영남대학교 의과대학 안과학교실¹, 대구보훈병원 안과²

Department of Ophthalmology, Yeungnam University College of Medicine¹, Daegu, Korea

Department of Ophthalmology, Daegu Veterans Hospital², Daegu, Korea

Purpose: To investigate levels of serum homocysteine in patients with pseudoexfoliation syndrome and the association between serum homocysteine levels and risk of coronary heart disease.

Methods: From March 2013 to September 2013, 37 patients with pseudoexfoliation syndrome and 59 age-matched patients (control group) were enrolled in this prospective study. Serum homocysteine levels were compared between the 2 groups. We compared the estimated 10-year risk of coronary heart disease based on Framingham risk score between the 2 groups. Additionally, we analyzed correlations between risk of coronary heart disease and serum homocysteine levels.

Results: The mean homocysteine level of patients with pseudoexfoliation syndrome was significantly higher than the control group ($13.3 \pm 6.8 \mu\text{mol/L}$ vs. $10.0 \pm 5.2 \mu\text{mol/L}$, $p = 0.009$). The rate of high risk defined as a 10-year coronary heart disease risk $>20\%$ in the patients with pseudoexfoliation syndrome was significantly higher than in the control group (21.4% vs. 4.4% , $p = 0.048$). Correlation between serum homocysteine levels and estimated 10-year risk of coronary heart disease was statistically significant ($r = 0.578$, $p < 0.001$).

Conclusions: Hyperhomocysteinemia and high risk of coronary heart disease were observed in patients with pseudoexfoliation syndrome. Therefore, we suggest efforts to prevent coronary heart disease in pseudoexfoliation syndrome patients with hyperhomocysteinemia are necessary.

J Korean Ophthalmol Soc 2016;57(3):461-467

Keywords: Coronary heart disease, Exfoliation syndrome, Framingham risk score, Homocysteine, Pseudoexfoliation syndrome

거짓비늘증후군은 비정상적 세포외 섬유성물질인 비늘

물질의 침착이 수정체, 홍채, 섬유주를 포함한 전안부 여러 부위에서 관찰되는 질환이다.^{1,2} 거짓비늘증후군은 개방각 녹내장을 일으키는 주요한 원인으로 알려져 있으며, 백내장과 섬모체소대의 약화, 각막내피부전, 폐쇄각녹내장 등을 초래할 수 있다.² 비늘물질은 안구 내 조직뿐만 아니라 피부와 폐, 심장, 간, 담낭, 신장, 혈관, 뇌막, 안와의 결체조직 등 안구 외 조직에서도 관찰된다.^{3,4} 이처럼 비늘물질이 안구 외 조직에서도 발견되는 점은 거짓비늘증후군이 전신적인 질환과 관련 있음을 시사한다.⁵

■ Received: 2015. 8. 20. ■ Revised: 2015. 10. 30.

■ Accepted: 2016. 2. 9.

■ Address reprint requests to **Soon Cheol Cha, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Yeungnam University Medical Center, #170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 42415, Korea
Tel: 82-53-620-3442, Fax: 82-53-626-5936
E-mail: sccha@yumail.ac.kr

* This study was presented as a narration at the 110th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2013.

© 2016 The Korean Ophthalmological Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

호모시스테인은 생체 내에서 메티오닌(methionine)이 대사되는 과정 중에 생성되는 아미노산이다.⁶ 호모시스테인은 산화스트레스와 혈관내피세포 기능장애를 유도하여 혈관의 죽상경화를 유발하며, 혈소판 응집과 혈액응고인자의 작용에 관여하여 혈전생성을 증가시킨다.⁷ 여러 연구에서 고호모시스테인혈증이 관상동맥질환, 뇌혈관질환, 말초동맥질환 등 혈관 질환의 독립적인 위험인자임이 잘 알려져 있다.⁸⁻¹¹

거짓비늘증후군에서도 심혈관질환, 뇌혈관질환, 대동맥류 등 전신적 혈관질환과의 관련성이 꾸준히 보고되었다.¹²⁻¹⁵ 특히 거짓비늘증후군 환자의 혈청, 전방 및 눈물에서 호모시스테인의 농도가 증가한다는 연구 결과가 있다.^{16,17} 이와 관련해, 국내에서도 거짓비늘증후군 환자에서 혈청 호모시스테인이 높았다는 보고가 있다.¹⁸ 하지만 거짓비늘증후군 환자의 전신적 혈관질환 발생 위험에 대한 연구는 아직까지 없었다.

전신적 혈관질환 발생 위험도를 평가하는 대표적인 지침으로 미국의 프래밍햄 위험점수(Framingham risk score)가 있다. 프래밍햄 위험점수는 프래밍햄 심장연구(Framingham heart study)에서 확인된 심혈관질환의 위험인자들을 대규모 코호트 연구 결과로부터 만들어진 방정식에 대입해 향후 10년간 심혈관질환의 발생 위험률을 예측할 수 있도록 한 것이다.¹⁹⁻²² 개정된 The Third National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (NCEP-ATP III)에 따르면, 20세 이상의 성인에서 성별에 따라 연령, 흡연 여부, 고혈압 치료 유무, 수축기 혈압, 총 콜레스테롤 및 고밀도 지질단백 콜레스테롤(high-density lipoprotein cholesterol)을 각각 점수화하여 향후 10년간 심각한 관상동맥심장질환(hard coronary heart disease)에 의한 발생 및 사망의 위험도를 평가할 수 있다.¹⁹

이에 저자들은 거짓비늘증후군 환자의 전신적 혈관질환 발생의 위험도를 알아보기 위해 거짓비늘증후군 환자의 혈청 호모시스테인의 농도를 측정하고, 프래밍햄 위험점수를 산출하여 대조군과 비교함으로써 관상동맥심장질환의 위험도를 조사하였다. 아울러 혈청 호모시스테인의 농도와 관상동맥심장질환의 위험도 간에 어떠한 상관관계가 있는지 알아보고자 하였다.

대상과 방법

2013년 3월부터 2013년 9월까지 본원 안과 외래를 방문한 거짓비늘증후군 환자 37명과 비슷한 연령대의 거짓비늘증후군이 없는 환자(대조군) 59명을 대상으로 전향적 연구

를 시행하였다. 본 연구와 관련된 모든 절차는 본원 연구윤리심의위원회의 승인(영남대학교병원, YUH-13-0413-O50)을 받은 후 시행되었으며, 검사에 대한 설명 및 동의서 작성의 절차를 거친 후 실시하였다. 환자의 과거력을 조사하여 고호모시스테인혈증을 유발할 수 있는 신부전, 간부전, 악성 종양, 망막혈관질환, 안구 내 염증질환이 있는 환자는 제외하였다. 또한 호모시스테인 농도에 영향을 미칠 수 있는 Methotrexate, Phenytoin, Carbamazepine, Theophylline, Niacin, Colestipol, 호르몬제제, 면역억제제, 항우울제, 엽산과 비타민 복용자는 대상에서 제외하였다. 프래밍햄 위험점수 분석을 위해 심혈관질환(심근경색, 관상동맥질환, 협심증)과 뇌혈관 질환(뇌경색, 뇌출혈, 일과성 뇌허혈 발작)으로 진단 받았거나 치료 중인 환자들도 대상에서 제외하였다.

96명의 모든 환자에게 시력검사 및 굴절검사, 세극등현미경검사, 골드만 압평안압계를 이용한 안압검사, 전방각경검사, 안저검사, 초음파 각막측정계를 이용한 중심부 각막두께 측정검사, 자동 시야 검사(Humphrey Visual Field Analyzer; Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA, USA)를 포함한 포괄적 안과 검사를 시행하였다. 거짓비늘증후군의 진단은 세극등현미경검사서 동공 가장자리에 전형적인 비늘물질의 침착을 관찰할 수 있거나, 산동 후 수정체전방의 3가지 지역(반투명 원반상의 중앙부, 중간 투명부위, 주변부 과립부위)에 특징적 비늘물질의 침착이 관찰되는 경우로 하였다. 당뇨, 고혈압, 심혈관 및 뇌혈관 질환의 유무, 흡연력에 대한 과거력 조사를 하였으며, 10분간 안정한 상태에서 앉은 자세로 자동 혈압계로 혈압을 측정하고, 8시간 이상 공복상태에서 총 콜레스테롤, 고밀도 지질단백 콜레스테롤, 혈청 호모시스테인을 포함한 혈액검사를 시행하였다. 혈청 호모시스테인 농도는 정맥혈을 plain tube에 채취한 후 원심 분리(2,500 rpm, 10 min)시키고 효소순환법(enzyme cycling method; AMS SpA Inc., Guidonia, Rome, Italy)을 이용하여 정량측정하였다.

프래밍햄 위험점수는 NCEP-ATP III 지침에 따라 나이, 성별, 총 콜레스테롤, 고밀도 지질단백 콜레스테롤, 흡연, 수축기 혈압, 고혈압치료 유무에 따른 항목별 점수를 모두 더하여 이에 대응하는 관상동맥심장질환 10년 위험도를 산출하였다.¹⁹ 지침에 따라 10년 위험도가 10% 미만일 경우 저위험군, 10% 이상 20% 이하일 경우 중등도위험군, 20%를 초과할 경우 고위험군으로 분류하였다. 전체 대상자 중에서 당뇨를 가진 환자는 계산 여부에 관계 없이 고위험군으로 분류되는 지침에 따라 위험점수를 산출할 때는 분석에서 제외하였다.

거짓비늘증후군 환자와 대조군 간의 비교를 위해 성별 및 나이, 당뇨 유무, 고혈압 유무, 수축기 혈압, 흡연력, 총 콜레스테롤, 고밀도 지질단백 콜레스테롤, 혈청 호모시스테인

농도, 심근경색 및 심장마비에 대한 10년 위험도를 카이제곱검정과 독립변수 T-검정을 이용하여 분석하였다. 두 군 간의 관상동맥심질환 10년 위험도의 평균을 비교할 때 1% 미만은 0%로, 30% 이상은 30%로 간주하여 분석하였다.^{23,24} 성별에 따라 프래밍햄 위험점수 계산 기준이 다른 점을 감안해 두 군 간에 공분산분석(Analysis of covariance)을 시행하여 관상동맥심질환 10년 위험도를 보정하였다. 대조군 내에서도 질환별 혈청 호모시스테인 농도를 Kruskal-Wallis 검정을 통해 분석하였고 사후 검정은 Mann Whitney U-test를 이용하여 이루어졌다. 당노를 가진 환자를 제외한 모든 대상에 대해, 산출된 관상동맥심질환 10년 위험도에 따라 혈청 호모시스테인 농도의 일원배치분산분석을 시행하였다. 혈청 호모시스테인 농도와 관상동맥심질환의 위험도 간에 상관관계는 Pearson 상관분석으로 평가하였다. 자료의 통계 분석은 SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였고, 통계 수치는 평균 \pm 표준편차로 표시하였다. 모든 경우에서 p -value가 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의성이 있다고 판정하였다.

결 과

전체 대상자 96명(남자 47명, 여자 49명) 중 거짓비늘증후군 환자는 37명(남자 22명, 여자 15명), 대조군은 59명(남자 25명, 여자 34명)이었으며 두 군 간의 성비는 유의한 차이를 보이지 않았다($p>0.05$). 평균 연령은 거짓비늘증후

군 환자가 70.8 ± 9.3 세, 대조군이 66.9 ± 9.9 세로, 두 군 간의 유의한 차이는 없었다. 그 외에 당뇨병의 유무, 고혈압의 유무, 수축기 혈압, 흡연력, 총 콜레스테롤, 고밀도 지질단백 콜레스테롤 모두 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

평균 혈청 호모시스테인 농도는 거짓비늘증후군 환자에서 대조군과 비교해서 통계적으로 유의하게 높았다($13.3 \pm 6.8 \mu\text{mol/L}$ vs. $10.0 \pm 5.2 \mu\text{mol/L}$, $p=0.009$). 대조군은 백내장 29명, 고안압개방각녹내장 19명, 정상안압녹내장 6명, 폐쇄각녹내장 5명으로 구성되어 있었으며, 각각의 혈청 호모시스테인 농도는 $10.5 \pm 6.3 \mu\text{mol/L}$, $9.7 \pm 3.4 \mu\text{mol/L}$, $10.1 \pm 4.4 \mu\text{mol/L}$, $7.4 \pm 5.5 \mu\text{mol/L}$ 였다(Table 2). 대조군에서 각 질환 간 혈청 호모시스테인 농도에는 차이가 없었다($p=0.534$).

관상동맥심질환 10년 위험도의 평균값은 거짓비늘증후군 환자에서는 $13.1 \pm 8.6\%$, 대조군에서는 $8.6 \pm 7.1\%$ 로 거짓비늘증후군 환자에서 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 높았다($p=0.007$). 성별의 효과를 보정한 공분산분석에서도 거짓비늘증후군 환자에서 대조군보다 유의하게 높은 위험도를 보였다($p=0.032$). 거짓비늘증후군 환자와 대조군을 산출된 관상동맥심질환 10년 위험도에 따라 각각 저위험군($<10\%$), 중등도위험군($10\text{-}20\%$), 고위험군($>20\%$)으로 나누어 분석한 결과, 그 비율에 유의한 차이가 있었으며($p=0.010$, Table 3), 발생위험도가 20% 초과인 고위험군의 비율(21.4%)이 대조군(4.4%)에 비해서 높았다($p=0.048$). 관상동

Table 1. Characteristics for risk factors used in coronary heart disease risk models

Characteristics	XFS (n = 37)	Control (n = 59)	p-value
Age (years)	70.8 ± 9.3	66.9 ± 9.9	0.057*
Sex (male/female)	22/15	25/34	0.286†
Diabetes (n, %)	9 (24.3)	14 (23.7)	0.947†
Hypertension (n, %)	16 (43.2)	18 (30.5)	0.204†
Systolic BP (mm Hg)	126.5 ± 16.7	126.3 ± 17.4	0.952*
Current smoker (n, %)	4 (10.8)	3 (5.1)	0.294‡
Total cholesterol (mg/dL)	189.0 ± 31.9	194.0 ± 48.2	0.536*
HDL-cholesterol (mg/dL)	49.7 ± 13.8	50.0 ± 17.0	0.939*

Values are presented as mean \pm SD unless otherwise indicated.

XFS = pseudoexfoliation syndrome; BP = blood pressure; HDL = high-density lipoprotein

*Independent t-test; †Pearson's chi-square test; ‡Fisher's exact test.

Table 2. Comparison of serum homocysteine levels between XFS group and control group

XFS (n = 37)	Control (n = 59)				p-value
	Cataract (n = 29)	POAG (n = 19)	NTG (n = 6)	CACG (n = 5)	
13.3 ± 6.8		10.0 ± 5.2			0.009*
	10.5 ± 6.3	9.7 ± 3.4	10.1 ± 4.4	7.4 ± 5.5	0.534†

Values are presented as mean \pm SD ($\mu\text{mol/L}$).

XFS = pseudoexfoliation syndrome; POAG = primary open angle glaucoma; NTG = normal tension glaucoma; CACG = chronic angle closure glaucoma.

*Independent t-test; †Kruskal-Wallis test.

Table 3. Proportion of Framingham 10-year coronary heart disease risk categories in XFS group and control group

Group	Risk category			p-value
	Low risk (<10%)	Intermediate risk (10-20%)	High risk (>20%)	
XFS	10 (35.7)	12 (42.9)	6 (21.4)	0.010*
Control	31 (68.9)	12 (26.7)	2 (4.4)	

Values are presented as n (%).

XFS = pseudoexfoliation syndrome.

*Pearson's chi-square test.

Table 4. Comparison of serum homocysteine levels among Framingham 10-year coronary heart disease risk categories

	Low risk (<10%)	Intermediate risk (10-20%)	High risk (>20%)	p-value*
All patients	7.6 ± 3.3	11.7 ± 4.2	16.1 ± 7.6	p < 0.001
XFS	7.8 ± 3.1	12.9 ± 4.2	17.6 ± 8.2	p = 0.003
Control	7.6 ± 3.4	10.6 ± 4.1	11.7 ± 3.8	p = 0.031

Values are presented as mean ± SD (μmol/L).

XFS = pseudoexfoliation syndrome.

*One-way analysis of variance (ANOVA).

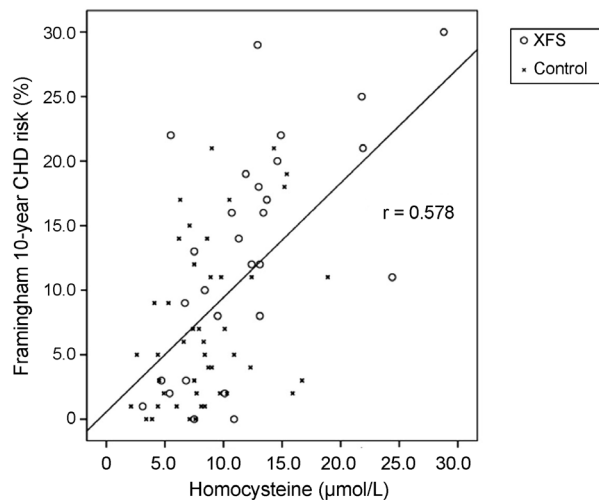


Figure 1. Correlations between risk of coronary heart disease and serum homocysteine levels. Serum homocysteine levels were positively correlated to Framingham 10-year coronary heart disease risk in all subjects without diabetics (N = 73, r = 0.578, p < 0.001, Pearson's correlation coefficient). CHD = coronary heart disease; XFS = pseudoexfoliation syndrome.

맥심질환 10년 위험도에 따른 혈청 호모시스테인 농도를 분석하였을 때, 고위험군에서 혈청 호모시스테인 농도가 높았으며 이는 통계적으로 유의하였다($p < 0.001$, Table 4). 부집단 분석(subgroup analysis)에서 거짓비늘증후군과 대조군 모두 고위험군에서 호모시스테인의 농도가 높았다($p = 0.003$, $p = 0.031$). 하지만 고위험군에서 두 군 간의 평균 혈청 호모시스테인 농도에는 차이가 없었다($p = 0.317$, Mann Whitney U-test). 거짓비늘증후군 환자와 대조군 전체에서 혈청 호모시스테인 농도와 관상동맥심질환 위험도와의 관련성을 분석한 결과, 양의 상관관계를 보였다($r = 0.578$, $p < 0.001$; Fig. 1).

고 찰

본 연구는 거짓비늘증후군 환자에서 혈청 호모시스테인 농도를 조사하고, 관상동맥심질환의 위험도를 알아본 연구이다. 거짓비늘증후군 환자와 대조군에서 혈청 호모시스테인 농도를 비교한 결과, 거짓비늘증후군 환자에서 통계적으로 유의하게 혈청 호모시스테인이 높게 나타났다. 이는 혈청 호모시스테인이 거짓비늘증후군 또는 비늘녹내장 환자에서 높다는 기존의 연구 결과와 일치한다.²⁵⁻²⁷ 다만 본 연구에서는 거짓비늘증후군 환자의 평균 혈청 호모시스테인 농도가 $13.3 \pm 6.8 \mu\text{mol/L}$ 로 다른 연구 결과에 비해 약간 낮은 수치를 보였다.²⁶⁻²⁸ 본 연구에서는 호모시스테인 측정 방법으로 효소순환법을 사용하였기 때문에 면역분석법을 사용한 연구결과와 다소 차이가 날 수 있으며, 검사 방법에 따라 결과가 다를 수 있다고 한 기존의 연구로 이 같은 차이를 설명할 수 있다.²⁹ 또한 호모시스테인의 대사과정이나, 인종, 녹내장의 중증도, 병력의 차이, 영양 상태 등 여러 환경적 요인뿐 아니라 대사효소와 관련된 선천성 질환 등 유전적 요인이 작용하는 복잡한 과정이기 때문일 것으로 설명한 보고도 있다.¹⁸ 호모시스테인혈증은 심근경색과 뇌경색의 독립적인 위험인자로 알려져 있으며,^{30,31} 망막동맥폐쇄나 망막정맥폐쇄와 같은 망막혈관질환과 비동맥염성안저혈신경병증의 발생과도 깊은 관련이 있다.^{8,32} 이러한 결과를 거짓비늘증후군 환자에서의 관상동맥심질환의 높은 발생률과 관련지어 설명하였으나 실제 관상동맥심질환의 발생과 관련된 임상적인 검사를 적용하지는 않았다.

본 연구에서는 거짓비늘증후군 환자에서 관상동맥심질환의 위험도를 알아보기 위하여 프래밍햄 위험점수를 이용한 결과, 거짓비늘증후군 환자에서 고위험군의 비율이

더 높게 나타났으며 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 이 같은 결과는 거짓비늘증후군과 심혈관질환 및 뇌혈관질환 발생의 깊은 관련성이 있다는 기존의 여러 연구와 일치한다.¹³⁻¹⁵ Blue Mountains Eye Study¹³에서는 거짓비늘증후군과 고혈압, 협심증, 심근경색, 뇌경색의 과거력이 통계적으로 유의하게 양의 상관관계가 있음을 보고하였으며 이는 거짓비늘증후군과 관상동맥질환 간의 양의 상관관계를 확인한 단면연구의 결과와도 일맥상통한다.³³ 최근 발표된 메타분석에서도 거짓비늘증후군은 혈관 관련 질환 발생률이 높은 것으로 나타났다.¹² 거짓비늘증후군과 혈관질환의 발생과 관련해 아직 명확히 밝혀진 기전은 없다. 다만 몇 가지 가설이 제시되고 있는데, 우선 비늘물질이 혈관 세포 부근에 축적되면서 정상 혈관 세포막을 파괴하고, 혈관의 섬유화 및 혈관 내피세포의 기능이상을 가져온다는 연구가 있다.³⁴ 거짓비늘증후군 환자에서 고호모시스테인혈증을 보이는 경향으로부터, 호모시스테인에 의한 동맥 혈관벽에 있는 탄성조직(elastic structure)의 분해와 신경세포(neural cell)의 사멸로 혈관질환의 발생을 설명하는 연구도 있다.³⁵ 그 외에 섬유아세포 성장인자(fibroblastic growth factor)의 과다발현, matrix metalloproteinases (MMPs)와 MMPs의 조직억제제 간의 불균형, 혈청 내의 높은 항인지질항체 농도 등이 제시된다.^{36,37}

심혈관질환 위험도 평가방법은 그동안 여러 가지로 제시되었으나, 현재까지 많은 보고들이 프래밍햄 연구의 방식을 차용하고 있다.^{19,21,38} 프래밍햄 연구에서 심혈관질환의 여러 전통적인 위험인자들을 확인하였고, 이를 대규모 코호트 연구 결과로부터 만들어진 방정식에 대입해 향후 10년 내 심혈관질환의 발생위험률을 예측할 수 있도록 하였다. 본 연구에서는 심혈관계 영상학적 검사가 필요 없고, 비교적 간편한 설문과 혈액 채취 후 분석만으로 알아볼 수 있어 용이한 프래밍햄 위험점수를 가지고 관상동맥심질환의 위험성을 분석하였다.

혈청 호모시스테인 농도가 프래밍햄 위험점수를 이용해 산출한 관상동맥심질환 위험도와 양의 상관관계($r=0.578$, $p<0.001$)를 보였다. 이는 한국인에게서 혈청 호모시스테인 농도와 관상동맥심질환의 발생 위험도 간의 양의 상관관계를 보였다는 기존의 연구 결과와 일치한다.²⁴ 혈청 호모시스테인 농도와 관상동맥질환 발생과 관련된 또 다른 연구에서는 혈청 호모시스테인 농도가 5 $\mu\text{mol/L}$ 증가함에 따라 관상동맥질환 발생 위험이 20%까지 증가한다는 보고가 있다.³⁹ 특히 본 연구에서는, 건강 검진에서 심혈관질환이 없었던 일반인들을 대상으로 한 기존 연구($r=0.292$)보다 높은 수준의 양의 상관관계를 보였다.²⁴ 이는 거짓비늘증후군 환자가 심혈관질환의 발생 위험이 일반인보다 더 크기 때문이라

추측된다. 산출된 관상동맥심질환의 발생 위험도와 혈청 호모시스테인이 양의 상관관계를 보이는 소견으로 보아 거짓비늘증후군 환자에서 혈청 호모시스테인의 농도를 감소시키는 것이 도움이 될 것으로 생각한다. 고호모시스테인 혈증의 치료는 하루 400 μg 의 엽산을 단독 처방하거나 혈청 비타민 B₆, 비타민 B₁₂를 함께 처방하기도 한다.⁴⁰ 이러한 치료는 비교적 낮은 가격으로 호모시스테인 농도를 효과적으로 낮출 수 있는 치료이나 혈청 호모시스테인의 농도 감소가 관상동맥심질환의 발생을 감소시킬 수 있는지에 대한 결과가 아직까지 뚜렷하지 않아 이러한 치료의 효과에 대해서는 논란이 있으며 좀 더 연구가 필요한 실정이다.

본 연구의 제한점으로는 프래밍햄 위험점수가 20세 이상 79세 이하 환자를 대상으로 분석하여 만들어진 것이라 본 연구의 대상자 중 80세 이상은 일률적으로 나이 항목에서 최고점을 받았다는 점이다. 따라서 본 연구에 포함된 일부 80세 이상의 환자(거짓비늘증후군 2명, 대조군 1명)들이 위험도 분석에 영향을 끼쳤을 수 있다. 남녀의 비율 역시 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없으나 성별에 따라 기준이 달라지는 프래밍햄 위험점수 계산법을 감안하면 대조군을 선정할 때 연령 이외에 성별을 짚기까지 못한 점도 한계점이다. 그 외에도 프래밍햄 위험점수가 아시아인을 대상으로 만들어진 지침이 아닌 점도 들 수 있겠다.

결론적으로, 거짓비늘증후군에서 혈청 호모시스테인의 농도가 높았으며, 거짓비늘증후군에서 관상동맥심질환의 발생률과 관련이 높음을 확인하였다. 그러므로 거짓비늘증후군 환자에서 혈청 호모시스테인의 농도가 높은 경우 향후 심혈관질환의 발생 가능성을 고려하여 내과적 진료의 권유가 필요하겠다. 향후 보다 많은 증례와 또 다른 심혈관계위험도 모델을 가지고 거짓비늘증후군의 병태생리와 심혈관질환과의 관계를 규명하기 위한 추가적인 연구가 필요하다고 생각한다.

REFERENCES

- 1) Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U. Exfoliation (pseudoexfoliation) syndrome: toward a new understanding. *Proceedings of the First International Think Tank. Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:213-7.
- 2) Ritch R, Schlotzer-Schrehardt U. Exfoliation syndrome. *Surv Ophthalmol* 2001;45:265-315.
- 3) Schlötzer-Schrehardt UM, Koca MR, Naumann GO, Volkholz H. Pseudoexfoliation syndrome. Ocular manifestation of a systemic disorder? *Arch Ophthalmol* 1992;110:1752-6.
- 4) Streten BW, Li ZY, Wallace RN, et al. Pseudoexfoliative fibrilopathy in visceral organs of a patient with pseudoexfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1757-62.
- 5) Tarkkanen A. Is exfoliation syndrome a sign of systemic vascular disease? *Acta Ophthalmol* 2008;86:832-6.

- 6) Mujumdar VS, Aru GM, Tyagi SC. Induction of oxidative stress by homocyst(e)ine impairs endothelial function. *J Cell Biochem* 2001;82:491-500.
- 7) Hankey GJ, Eikelboom JW, Ho WK, van Bockxmeer FM. Clinical usefulness of plasma homocysteine in vascular disease. *Med J Aust* 2004;181:314-8.
- 8) 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.
- 9) Clarke R, Daly L, Robinson K, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991;324:1149-55.
- 10) Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2015-22.
- 11) Brown BA, Marx JL, Ward TP, et al. Homocysteine: a risk factor for retinal venous occlusive disease. *Ophthalmology* 2002;109:287-90.
- 12) Wang W, He M, Zhou M, Zhang X. Ocular pseudoexfoliation syndrome and vascular disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e92767.
- 13) Mitchell P, Wang JJ, Smith W. Association of pseudoexfoliation syndrome with increased vascular risk. *Am J Ophthalmol* 1997;124:685-7.
- 14) Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 2006;141:921-37.
- 15) Citirik M, Acaroglu G, Batman C, et al. A possible link between the pseudoexfoliation syndrome and coronary artery disease. *Eye (Lond)* 2007;21:11-5.
- 16) 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.
- 17) Roedl JB, Bleich S, Reulbach U, et al. Homocysteine in tear fluid of patients with pseudoexfoliation glaucoma. *J Glaucoma* 2007;16:234-9.
- 18) Choo BJ, Hwang YH, Lee JH, Kim TJ. Comparison of serum homocysteine, vitamin B12, vitamin B6 and folate levels in different glaucoma types. *J Korean Ophthalmol Soc* 2013;54:104-11.
- 19) National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
- 20) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
- 21) Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
- 22) Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1976;38:46-51.
- 23) Kim Y, Hwang I, Kang HC. The relation of coronary artery calcium scores with Framingham risk scores. *J Korean Acad Fam Med* 2008;29:762-7.
- 24) Kim HJ, Min HG, Kim YL, Lee SK. Correlation between serum homocysteine level and Framingham risk score. *Korean J Fam Pract* 2014;4:227-31.
- 25) Vessani RM, Ritch R, Liebmann JM, Jofe M. Plasma homocysteine is elevated in patients with exfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 2003;136:41-6.
- 26) 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.
- 27) Leibovitch I, Kurtz S, Shemesh G, et al. Hyperhomocystinemia in pseudoexfoliation glaucoma. *J Glaucoma* 2003;12:36-9.
- 28) Saricaoglu MS, Karakurt A, Sengun A, Hasiripi H. Plasma homocysteine levels and vitamin B status in patients with Pseudoexfoliation syndrome. *Saudi Med J* 2006;27:833-7.
- 29) Tranchina L, Centofanti M, Oddone F, et al. Levels of plasma homocysteine in pseudoexfoliation glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:443-8.
- 30) Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, et al. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992;268:877-81.
- 31) Perry IJ, Refsum H, Morris RW, et al. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet* 1995;346:1395-8.
- 32) Vine AK. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2000;129:640-4.
- 33) Andrikopoulos GK, Mela EK, Georgakopoulos CD, et al. Pseudoexfoliation syndrome prevalence in Greek patients with cataract and its association to glaucoma and coronary artery disease. *Eye (Lond)* 2009;23:442-7.
- 34) Katsi V, Pavlidis AN, Kallistratos MS, et al. Cardiovascular repercussions of the pseudoexfoliation syndrome. *N Am J Med Sci* 2013;5:454-9.
- 35) Zakrzewski PA, Mackenzie PJ, Tsai G, et al. Does an association exist between pseudoexfoliation syndrome and chronic kidney disease? *J Glaucoma* 2012;21:562-6.
- 36) Browne JG, Ho SL, Kane R, et al. Connective tissue growth factor is increased in pseudoexfoliation glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:3660-6.
- 37) Djordjević-Jocić J, Zlatanović G, Veselinović D, et al. Transforming growth factor beta1, matrix-metalloproteinase-2 and its tissue inhibitor in patients with pseudoexfoliation glaucoma/syndrome. *Vojnosanit Pregl* 2012;69:231-6.
- 38) Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991;121(1 Pt 2):293-8.
- 39) Humphrey LL, Fu R, Rogers K, et al. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1203-12.
- 40) Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. *BMJ* 1998;316:894-8.

= 국문초록 =

거짓비늘증후군에서 혈청 호모시스테인 농도와 관상동맥심질환의 위험도 분석

목적: 거짓비늘증후군 환자에서 혈청 호모시스테인 농도를 조사하여 관상동맥심질환의 위험도와 연관성을 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 2013년 3월부터 2013년 9월까지 영남대학교병원 안과 외래를 방문한 거짓비늘증후군 환자 37명과 비슷한 연령대의 거짓비늘증후군이 없는 환자(대조군) 59명을 대상으로 전향적 연구를 시행하였다. 거짓비늘증후군 환자와 대조군에서 정맥혈을 채취하여 측정된 혈청 호모시스테인 농도를 비교 분석하였다. 프래밍햄 위험점수(Framingham risk score)를 이용하여 산출한 관상동맥심질환 10년 위험도를 두 군 간에 비교하였다. 아울러 혈청 호모시스테인 농도와 관상동맥심질환 10년 위험도 사이의 상관관계를 조사하였다.

결과: 거짓비늘증후군 환자의 평균 혈청 호모시스테인 농도는 $13.3 \pm 6.8 \mu\text{mol/L}$ 였으며 대조군($10.0 \pm 5.2 \mu\text{mol/L}$)에 비하여 통계적으로 유의하게 높았다($p=0.009$). 관상동맥심질환 10년 위험도가 20% 초과인 고위험군의 비율은 거짓비늘증후군 환자에서 21.4%로, 대조군의 4.4%에 비하여 통계적으로 유의하게 높았다($p=0.048$). 거짓비늘증후군 환자와 대조군 전체에서, 혈청 호모시스테인 농도와 산출된 관상동맥심질환 10년 위험도 사이에는 양의 상관관계를 보였다($r=0.578$, $p<0.001$).

결론: 거짓비늘증후군 환자에서 혈청 호모시스테인 농도가 높고, 관상동맥심질환 위험도가 큰 것으로 나타났다. 따라서 고호모시스테인혈증을 보이는 거짓비늘증후군 환자에서 관상동맥심질환의 발생을 예방하기 위한 노력이 필요할 것으로 생각된다.

〈대한안과학회지 2016;57(3):461-467〉
