

연령에 따른 안구건조증의 3% 디쿠아포솔나트륨 점안 효능 비교

Comparison of Therapeutic Effects of 3% Diquafosol Tetrasodium with Aging in Dry Eye

이석재¹ · 김호윤¹ · 박영민^{2,3} · 이종수¹

Seok Jae Lee, MD¹, Ho Yun Kim, MD¹, Young Min Park, MD^{2,3}, Jong Soo Lee, MD, PhD¹

부산대학교 의학전문대학원 안과학교실¹, 경상대학교 의학전문대학원 안과학교실², 창원 경상대학교병원³

Department of Ophthalmology, Pusan National University School of Medicine¹, Busan, Korea

Department of Ophthalmology, Gyeongsang National University School of Medicine², Jinju, Korea

Gyeongsang National University Changwon Hospital³, Changwon, Korea

Purpose: The aim of this study was to evaluate the clinical effect of 3% diquafosol in dry eye patients aged around 60 years.

Methods: In total, 68 patients with dry eye syndrome were divided by age into 2 groups, Group I (29 patients, 29 eyes) under the age of 60 years and Group II (39 patients, 39 eyes) over the age of 60 years. To evaluate the effectiveness of 3% diquafosol, we measured the tear film break-up time (tBUT), performed the Schirmer I test, and used the corneal staining score as an objective indicator and the ocular surface disease index (OSDI) score as a subjective indicator at initial visit, 1 month, 2 months, and 4 months.

Results: Significant improvements in the tear film break-up time, Schirmer I test, and OSDI were observed at 1, 2, and 4 months after treatment with 3% diquafosol tetrasodium in both dry eye groups, but significant difference in the corneal staining score were not observed ($p > 0.05$). There were statistically significant improvement between the 2 age groups in the tBUT at 1 month ($p = 0.012$), 2 months ($p = 0.005$), and 4 months ($p = 0.005$), and improvements in the Schirmer I test between the 2 age groups at 1 month ($p = 0.015$), 2 months ($p = 0.005$), and 4 months ($p = 0.005$) were also observed. But, there was no significant difference in the corneal staining score and OSDI score between the 2 groups at 1, 2, and 4 months ($p > 0.05$).

Conclusions: Topical 3% diquafosol tetrasodium administration was shown to be an effective treatment to improve clinical symptoms and objective indicators in dry eye patients regardless of age, showing significant improvements in tBUT and the Schirmer I test under the age of 60.

J Korean Ophthalmol Soc 2016;57(5):734-741

Keywords: Aging, Diquafosol, Dry eye syndrome

■ Received: 2016. 1. 28. ■ Revised: 2016. 3. 31.

■ Accepted: 2016. 4. 28.

■ Address reprint requests to **Jong Soo Lee, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Pusan National University
Hospital, #179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 49241, Korea
Tel: 82-51-240-7326, Fax: 82-51-240-7341
E-mail: jongsool@pusan.ac.kr

* This work was supported by clinical research grant from Pusan National University Hospital 2016.

안구건조증은 다인자성 질환으로 안 불편감, 시력장애 등의 다양한 증상을 유발할 수 있으며, 그 병리 기전은 눈물막의 불안정성과 눈물 생성 부족으로 생각된다.¹ 노령층의 안구건조증 빈도는 보고에 따라 다양하지만 대략 5-30%로 생각되며, 60세 이전에는 약 8.4%의 유병률을 보이지만, 70대에는 15%, 80대 이상에서는 20%로 나타나 연령이 증가할수록 안구건조증의 유병률 또한 증가하는 경향이 있다.² 노령층에서 안구건조증이 많이 발생하는 원인으로는 전신 질환, 전신적 혹은 국소적인 약제의 사용, 폐경기로 인한

호르몬의 변화, 인체와 연관된 염증반응과 산화작용으로 인한 스트레스, 그리고 안검의 이완 등을 들 수 있다.³⁻⁵ 안구건조증의 주요 위험인자로서 고령 및 체내 호르몬 변화가 지속적으로 고려되면서 인공누액, 스테로이드를 포함한 항면역제제, 자가항체 점안 및 오메가-3 복용 등과 같은 고식적 안구건조증 치료뿐만 아니라 눈물 분비 촉진제, 안드로젠, 에스트로젠, 테스토스테론 등 호르몬 보충 치료에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있으나,⁶ 나이와 관련하여 그 치료 결과를 분석한 연구는 매우 드물다.

3% 디쿠아포솔나트륨은 P2Y₂ 수용체 길항제로서 결막 상피세포에서 눈물 분비를 촉진시키고 결막 술잔세포에서 뮤신 당단백질 분비 증가를 유도하여, 눈물막의 안정성을 증가시키고 각결막의 상피장애를 호전시킬 수 있는 약제로 알려져 있다.⁷ 실제로 3% 디쿠아포솔나트륨 점안 후 수성 눈물생성부족(aqueous deficient) 안구건조증 환자에서 주관적 증상의 호전뿐만 아니라 눈물막 안정성 및 각결막 염색 등과 같은 객관적인 징후의 호전이 보고되었으며,⁸⁻¹⁰ 눈물막증발증가(evaporative) 안구건조증 환자에서도 눈물막파괴시간의 호전 및 안구표면의 긍정적 변화가 보고되었다.¹¹⁻¹³ 현재까지 3% 디쿠아포솔나트륨의 효능에 관하여 나이에 따른 치료효과를 비교한 연구는 드물다. 따라서 저자들은 안구건조증 환자에서 일차 약제로 선택할 수 있는 3% 디쿠아포솔나트륨 점안액의 임상 효과를 60세 이전과 60세 이상으로 구분하여 비교 분석하고자 하였다.

대상과 방법

2014년 3월부터 2015년 6월까지 부산대학교병원에서 안구건조증으로 진단되어 3% 디쿠아포솔나트륨 점안액(Diquas[®], Santen Inc., Osaka, Japan)을 단독으로 사용하고 4개월 이상 꾸준한 경과 관찰이 가능했던 환자 68명 68안의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 나이에 따른 3% 디쿠아포솔나트륨 점안액의 효과를 비교하기 위해, 60세를 기준으로 하여 60세 미만을 1군 29명(29안), 60세 이상을 2군 39명(39안)으로 나누었다. 이전에 3% 디쿠아포솔나트륨을 사용한 적이 없으며, 최초 방문 3개월 이내에 인공누액제제를 사용한 적이 없는 환자만을 대상으로 하였다. 최초 검사에서 눈물막파괴시간 5초 미만, 쉬르머 I 검사 10 mm 미만, 그리고 각결막염색에서 염색 점수 1점 이상인 경우만을 대상으로 하였으며, 진단 이후 3% 디쿠아포솔나트륨 점안액을 하루 네 번 점안하도록 하였다. 이전에 안구 손상, 활동성 안구 감염, 비건성 안구 염증이 있는 환자, 최근 3개월 이내에 안과 수술력 및 외상력이 있는 경우나 만 40세 미만인 환자는 연구 대상에서 제외하였다. 모든 환자들은 단안

을 연구에 이용하였으며, 양안 중 각결막염색 점수가 더 높은 안을 선택하였고, 양안의 각결막염색 점수가 같을 경우에는 우안을 선택하였다. 또한 쉬르머 검사, 눈물막파괴시간, 각막 및 결막염색 지수, ocular surface disease index (OSDI) 설문지 점수 등을 이용한 기존 문헌 보고의 분류 기준을 참고하여,¹⁴ 각 군 내 안구건조증 형태별 분포 차이 여부를 확인하였다.

3% 디쿠아포솔나트륨의 효용성 평가를 위해 최초 방문, 치료 후 1개월, 2개월, 4개월째 객관적인 지표로 눈물막파괴시간, 쉬르머 I 검사, 각막염색검사를 시행하였고, 검사는 가능한 한 명의 검사자가 수행하였다(Fig. 1). 눈물막파괴시간 측정은 형광검사지를 결막낭에 접촉하여 피검자의 눈을 수초간 압박이게 한 뒤 염색된 눈물막 층에서 형광 색소 염색의 결손이 관찰될 때까지의 시간을 초 단위로 세극등현미경 코발트 블루광원을 통해 측정하였다.¹⁵ 쉬르머 I 검사는 점안 마취 없이 쉬르머 검사지(Eagle Vision, Memphis, TN, USA)를 아랫눈꺼풀 바깥 1/3 지점에 아랫눈꺼풀을 당겨 걸어서 접은 부분이 결막낭 내로 들어가게 한 뒤 눈을 위로 보게 한 상태에서 눈을 감게 하였고 5분간 접촉시킨 다음 젖은 부위의 길이를 밀리미터 단위로 측정하였다.¹⁶ 각막상피병증의 정도는 플루레신 형광색소(Haag-Streit AG, K niz, Switzerland) 염색으로 평가하였으며 세극등현미경 검사에서 염색된 면적과 밀도를 점수화하여 각각 0 (no staining)부터 3 (intense staining)까지로 구분하고 이를 곱한 수치로 나타내었다. 면적점수는 염색이 되지 않은 경우를 0, 염색 면적이 각막 전체의 1/3 이하인 경우를 1, 1/3과 2/3 사이를 2, 2/3 이상을 3으로 하였고 밀도 점수는 염색이 되지 않는 경우를 0, 경도를 1, 중등도를 2, 밀도가 높으면서 병변이 서로 겹치는 경우를 3으로 나타내었다.¹⁷

주관적인 지표로는 OSDI 설문지를 시행하여 점수화하였다. 치료 후 1개월, 2개월, 그리고 4개월째의 검사 결과와 최초 방문 시의 검사 결과의 변화량을 토대로 나이에 따른 두 군 간의 차이 유무를 확인하고자 하였다. OSDI 설문지는 안구건조증 증상 관련 항목 3가지, 시야 관련 항목 6가지 그리고 환경 자극 관련 항목 3가지로 세분하였고, 각 항목에 대해 0에서 4점으로 하여 각 점수의 총합을 답변한 질문 수로 나누어 전체 점수를 계산하였다.¹⁸

통계처리를 위해 SPSS software ver. 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하였다. 두 군 내의 검사 결과의 변화량 분석을 위해 paired *t*-test를 사용하였으며 두 군 간 검사 결과의 변화량 비교를 위해 independent *t*-test를 사용하였다. 안구건조증 형태별 분포 차이 여부를 확인하기 위해서는 Chi-Square test를 이용하였다. *p*값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 의미있는 것으로 간주하였다.

결 과

안건조증의 1군(남자 11명, 여자 18명)의 평균 나이는 51.93 ± 8.13 세(range 44-59세), 2군(남자 8명, 여자 31명)의 평균 나이는 68.56 ± 5.11 세(range 60-83세)였다. 1군의 평균 최대교정시력(log MAR)은 0.09 ± 0.27 (range 0.00-0.30)이었으며, 2군의 평균 최대교정시력은 0.17 ± 0.25 (range 0.00-0.39)였다. 최초 방문 시의 평균 나이와 최대 교정시력 모두 두 군 사이에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다(각각 $p<0.001$ 그리고 $p<0.001$). 안구건조증 진단 당시 동반 신체 질환의 수에서 1군은 0.83 ± 1.12 개, 2군은 2.44 ± 1.56 개로 통계적으로 의미 있는 차이가 있었다($p<0.001$). 반면 치료 전의 쉬르머 I 검사는 1군에서 7.15 ± 2.43 mm, 2군에서 6.82 ± 2.75 로 유의한 차이가 관찰되지 않았으며($p=0.521$), 눈물막파괴시간 또한 1군에서는 4.60 ± 0.65 초, 2군에서는 4.43 ± 0.99 초로 의미 있는 차이를 보이지 않았

다($p=0.283$). 이에 더하여 각막염색 점수 역시 1군에서 1.52 ± 1.21 , 2군에서 1.68 ± 1.34 로 측정되어 두 군 사이 유의한 차이가 없었다($p=0.260$). 주관적인 증상을 나타낸 OSDI 점수 또한 두 군 사이에서 차이를 보이지 않았으며, 1군에서는 47.00 ± 23.59 점, 2군에서는 41.49 ± 20.60 점으로 확인되었다($p=0.200$) (Table 1). 1군 29안 중 12안은 눈물막증 발증가형 안구건조증이었으며, 8안은 수성눈물생성부족형 안구건조증이었고, 나머지 9안은 복합형이었다. 2군의 경우 39안 중 14안은 눈물막 증발증가형, 14안은 수성눈물생성부족형, 그리고 나머지 11안이 복합형 안구건조증에 해당되었다. 1군에서 2군에 비해 높은 비율의 눈물막증 발증가형 안구건조증이 관찰되었으나(41%, 36%), 양 군 간 안구건조증 형태에 따른 분포 차이는 없었다($p=0.493$).

눈물막파괴시간은 치료 후 1개월째 1군 6.82 ± 0.86 초, 2군 5.85 ± 0.79 초(각각 $p<0.001$ 그리고 $p<0.001$), 2개월째 1군 7.67 ± 0.83 초, 2군 6.57 ± 0.71 초(각각 $p<0.001$ 그리고

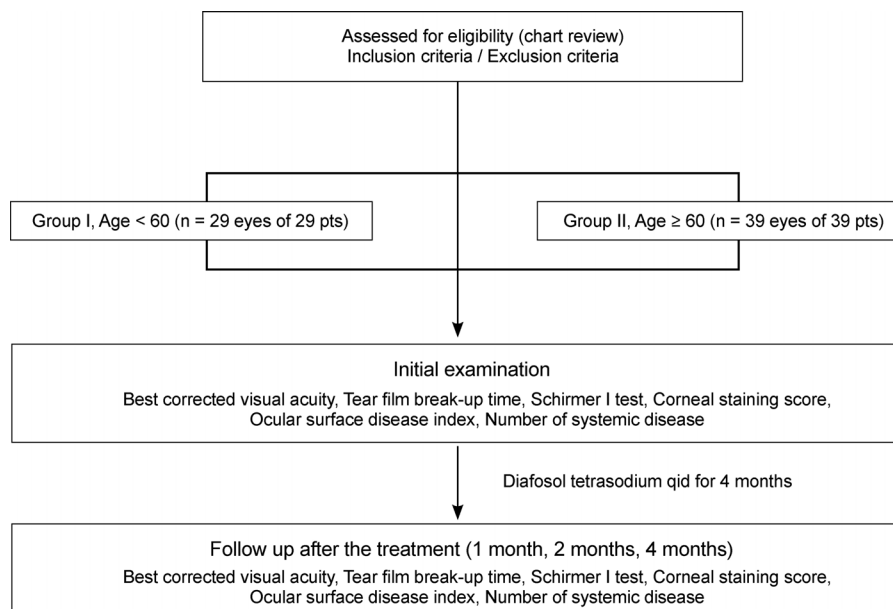


Figure 1. Flow chart of the study for the therapeutic effects of topical 3% diquafosol tetrasodium.

Table 1. Initial characteristics of each group with dry eye syndrome before treatment

	Group I (Age < 60)	Group II (Age ≥ 60)	p-value
Total No. of patients (eyes)	29 (29)	39 (39)	
Sex (male/female)	11/18	8/31	
Mean age at diagnosis(years)	51.93 ± 8.13	68.56 ± 5.11	$<0.001^*$
Mean BCVA at diagnosis (log MAR)	0.09 ± 0.27	0.17 ± 0.25	$<0.001^*$
Corneal staining score	1.52 ± 1.01	1.68 ± 1.04	0.260^*
Tear film break-up time (sec)	4.60 ± 0.65	4.43 ± 0.99	0.283^*
Schirmer I test (mm)	7.15 ± 2.43	6.82 ± 2.75	0.521^*
Ocular surface disease index	47.00 ± 23.59	41.49 ± 20.60	0.200^*
Total No. of systemic disease	0.83 ± 1.12	2.44 ± 1.56	$<0.001^*$

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

BCVA = best corrected visual acuity.

*Independent t-test.

$p < 0.001$), 4개월째 1군 8.87 ± 0.74 초, 2군 7.02 ± 0.88 초 (각각 $p < 0.001$ 그리고 $p < 0.001$)였으며, 모두 치료 전에 비해 통계적으로 유의한 향상을 보였다(Fig. 2A). 나이에 따른 두 군으로 나누어 비교한 결과에서는 치료 후 1개월째 ($p = 0.012$), 2개월째($p = 0.005$), 4개월째($p = 0.001$)로 1군에서 2군에 비해 통계적으로 유의한 호전을 보였다(Fig. 3A).

3% 디쿠아포솔나트륨 치료 후 쉬르머 I 검사는 1개월째 1군 8.31 ± 2.36 mm, 2군 7.53 ± 2.27 mm (각각 $p < 0.001$

그리고 $p < 0.001$), 2개월째 1군 8.92 ± 2.38 mm, 2군 8.11 ± 2.31 mm (각각 $p < 0.001$ 그리고 $p < 0.001$), 4개월째 1군 9.78 ± 2.52 mm, 2군 8.83 ± 2.30 mm (각각 $p < 0.001$ 그리고 $p < 0.001$)로 측정되었으며, 모두 치료 후 통계적으로 유의한 호전을 나타내었다(Fig. 2B). 나이에 따른 두 군으로 나누어 비교한 결과에서는 치료 후 1개월째($p = 0.015$), 2개월째($p = 0.005$), 4개월째($p = 0.005$)로 1군에서 2군에서보다 유의한 호전을 보였다(Fig. 3B).

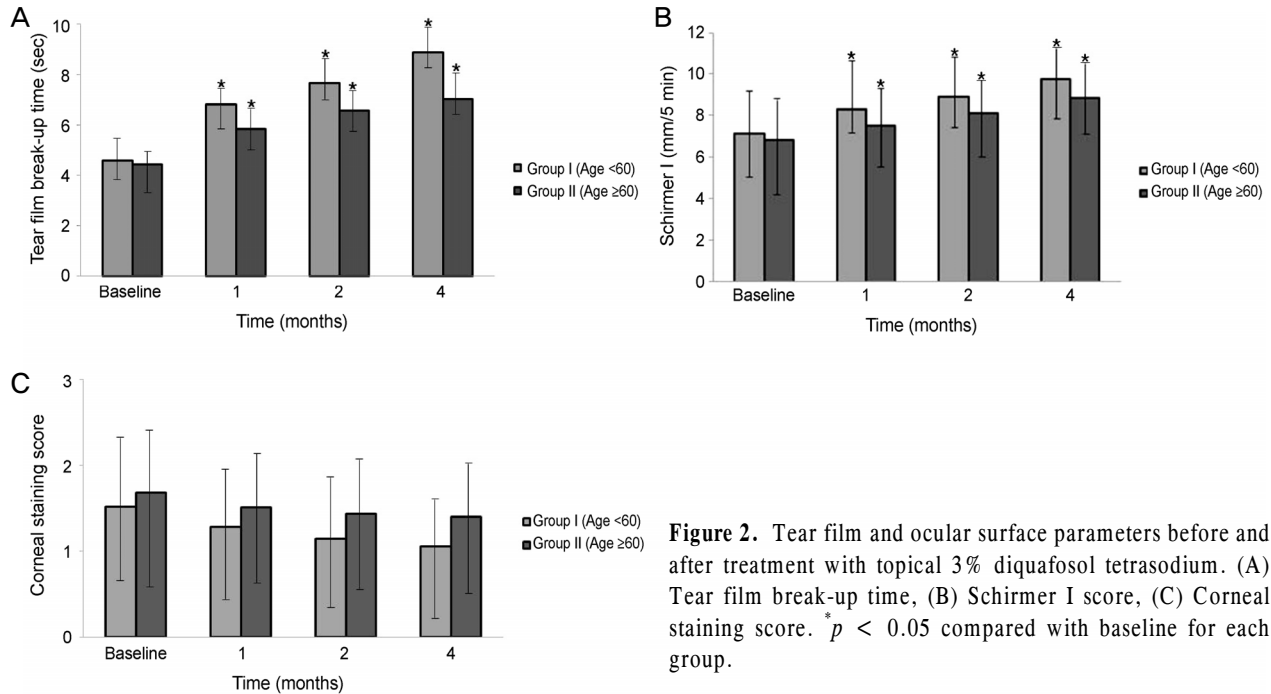


Figure 2. Tear film and ocular surface parameters before and after treatment with topical 3% diquafosol tetrasodium. (A) Tear film break-up time, (B) Schirmer I score, (C) Corneal staining score. * $p < 0.05$ compared with baseline for each group.

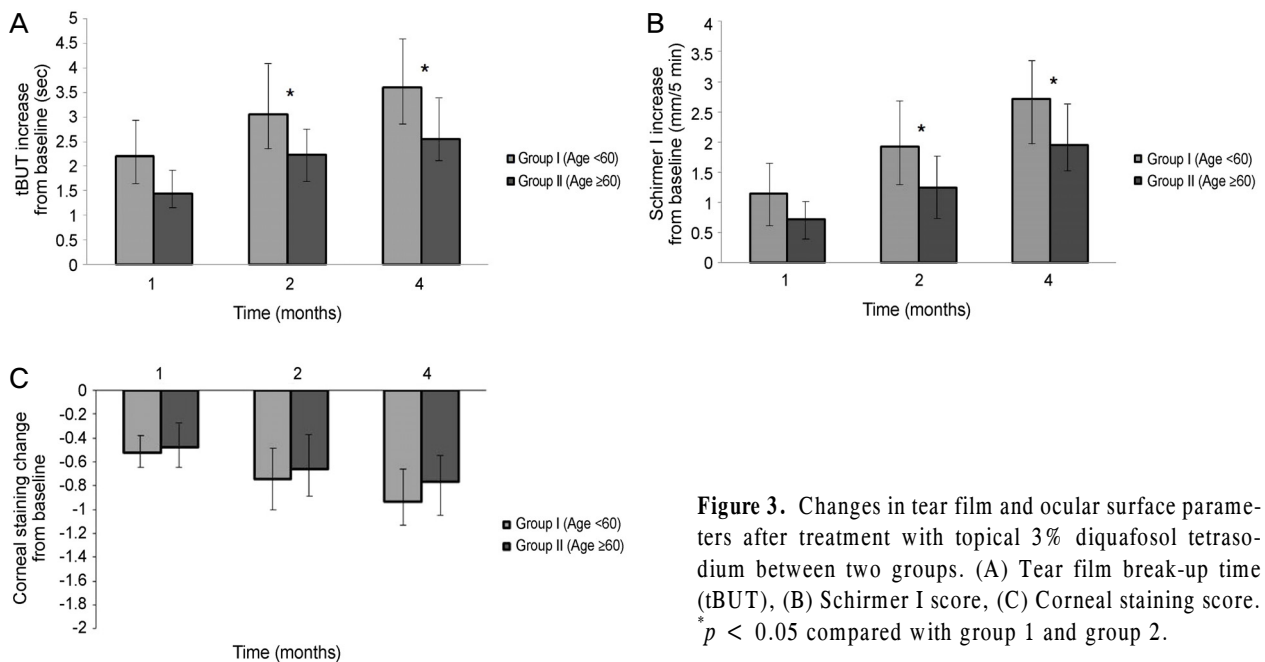


Figure 3. Changes in tear film and ocular surface parameters after treatment with topical 3% diquafosol tetrasodium between two groups. (A) Tear film break-up time (tBUT), (B) Schirmer I score, (C) Corneal staining score. * $p < 0.05$ compared with group 1 and group 2.

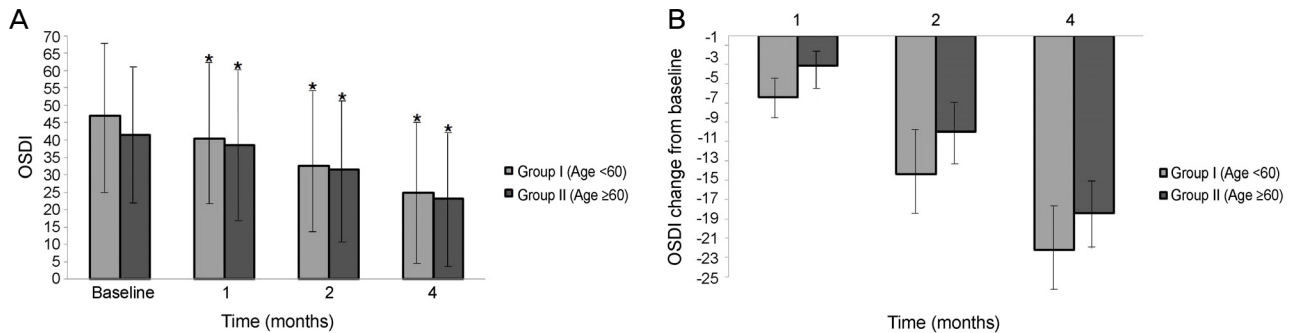


Figure 4. Changes of ocular surface disease index (OSDI) score before and after treatment with topical 3% diquafosol tetrasodium. (A) Significant improvement in OSDI score was observed at 1, 2, and 4 months after treatment with 3% diquafosol tetrasodium for each group. (B) There was no significant difference in the OSDI score between two groups at 1, 2, and 4 months. * $p < 0.05$ compared with baseline for each group.

각막염색점수의 결과의 경우 3% 디쿠아포솔나트륨 치료 후 유의한 호전이 관찰되지 않았으며, 1개월째 1군 1.28 ± 0.92 , 2군 1.51 ± 0.87 (각각 $p=0.265$ 그리고 $p=0.244$), 2개월째 1군 1.14 ± 0.78 , 2군 1.44 ± 0.81 (각각 $p=0.232$ 그리고 $p=0.288$), 4개월째 1군 1.05 ± 0.73 , 2군 1.40 ± 0.80 (각각 $p=0.251$ 그리고 $p=0.277$)였다(Fig. 2C). 나이에 따른 두 군으로 나누어 비교한 결과에서도 양군 사이에 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다($p>0.05$) (Fig. 3C).

OSDI 점수는 3% 디쿠아포솔나트륨 치료 후 경과 관찰 기간 동안 유의한 호전을 보였으며, 1개월째는 1군 40.53 ± 21.04 , 2군 38.45 ± 22.29 (각각 $p=0.001$ 그리고 $p=0.001$), 2개월째 1군 32.54 ± 20.75 , 2군 31.44 ± 20.31 (각각 $p=0.001$ 그리고 $p=0.001$), 4개월째 1군 24.88 ± 20.49 초, 2군 23.11 ± 19.24 초(각각 $p=0.001$ 그리고 $p=0.001$)였다. 그러나 나이에 따라 두 군으로 나누어 비교한 결과에서는 치료 후 1개월째, 2개월째, 4개월째 두 군 간 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다($p>0.05$) (Fig. 4).

고 찰

3% 디쿠아포솔나트륨 점안이 각결막에 미치는 영향과 그 효용성에 관한 보고는 동물 실험뿐만 아니라 많은 임상 연구를 통해 많이 발표되었다.⁷⁻¹³ 앞선 연구들에 의하면 3% 디쿠아포솔나트륨 점안 후 주관적인 지표로서 안구 건조증 증상과 시력이 유의하게 좋아졌다고 하였으며, 객관적인 지표인 눈물막 안정성, 각결막 염색 소견, 눈물막파괴 시간, 쉬르머 검사 등에서도 유의한 호전을 보였다고 하였다.^{19,20} 본 연구에서는 고령의 기준을 60세로 하였는데 안구 건조증과 연관되어 중심 각막의 민감도 감소,²¹ 퇴행성 안검내반 및 결막이완증³의 발생 등 고령과 관련된 퇴행성 변화들이 주로 60세를 기준으로 발생하기 때문에 본 연구

의 연령층을 60세로 구분하였다.²² 특히 최근 Gong et al²³의 발표에 의하면 3% 디쿠아포솔나트륨이 히알루론산 나트륨 성분의 인공누액보다 안구건조증의 객관적 지표 향상에 있어 더 좋은 효과를 보고하여, 본 연구에서는 안구건조증의 1차 치료제로써 3% 디쿠아포솔나트륨 점안액의 효과를 알아보려고 하였다.

본 연구에서 안구건조증 환자를 대상으로 3% 디쿠아포솔나트륨을 하루 4회 점안했을 때, 60세 미만을 대상으로 한 1군과 60세 이상을 대상으로 한 2군 모두 치료 후 1개월, 2개월, 4개월째 눈물막파괴시간 및 쉬르머 I 검사, OSDI 점수에서 통계적으로 유의한 호전을 보였다. 이는 안구건조증 환자에서 3% 디쿠아포솔나트륨 점안은 나이와 상관없이 유의한 효과를 보임을 보여준다. Yamaguchi et al²⁴ 연구에서도 동반질환이 없는 단순 안구 건조증 환자와 노인에게서 잘 나타나는 마이봄선 기능저하 또는 눈꺼풀 이완과 함께 동반된 안구건조증 환자를 대상으로 3% 디쿠아포솔나트륨을 단독 점안 후 2개월간 경과관찰한 결과 두 군 모두에서 각결막염색, 눈물막 파괴시간 및 안증상의 유의한 호전을 보고하여 본 연구와 유사한 결과를 발표한 바 있다. 하지만 안구건조증의 객관적 지표 중 하나인 각막염색점수의 경우에는 치료 후 유의한 호전이 관찰되지 않았다. 각막염색점수는 안구건조증의 진단과 예후를 나타내는 중요한 지표이며, 안구표면의 염증 여부를 나타내는 소견이라 할 수 있다. 3% 디쿠아포솔나트륨 사용 후 각막염색점수의 호전이 없었던 것에는 여러 가지 원인이 있을 수 있으나, 해당 약제에 포함된 보존제의 영향 또한 고려해야 할 것으로 생각된다. 하지만 각결막염색점수의 경우 결과의 해석이 주관적이고 결과의 재현성이 낮은 단점이 있는 것으로 알려져 객관적인 검사에 관한 필요성이 대두되고 있다.²⁵ 향후 추가 연구를 통해 눈물 내 사이토카인 측정 등을 통한 좀 더 객관적이고 높은 재현성을 가진 검사를 통해,

안구표면의 염증에 대한 3% 디쿠아포솔나트륨의 효과를 평가하는 것이 필요하다고 생각된다.

안구건조증은 눈물샘의 기능부전 및 염증성 파괴, 반사 눈물 분비의 변화, 각막 지각 감소 등에 의해 나타난다.²⁴ 노화에 따른 부적절한 눈물막 형성은 고장성의 눈물 상태를 야기하고 염증반응을 일으켜 Tumor necrosis factor- α 나 Interferon γ 와 같은 염증성 사이토카인에 의해 각막 상피세포 및 술잔세포의 사멸 및 퇴화를 일으키며 뮤신 생성의 부족도 함께 나타난다.^{26,27} 노인의 경우 쇼그렌 증후군, 류마티스성 관절염 등의 자가면역 질환의 높은 유병률, 각막 지각 능력의 감소, 신체 질환으로 인한 많은 수의 약제 사용이 눈물 생성 부족을 가속화시킨다.²⁸ 특히 18-44세 사이의 청장년층의 경우 10.8%에서 5개 이상의 약을 복용하거나 점안하는 반면 노년층은 47.5%로 증가하는데, 이 중 대표적으로 항우울제, 이뇨제, 도파민성 약제, 항대사제 등의 경구약과 Benzalkonium chloride 등의 보존제가 포함된 점안제나 녹내장 점안약이 안구건조증을 유발하는 것으로 보고된다.^{29,30} 또한 노화로 인한 간기능, 신기능 저하로 약제 청소율이 떨어지는 사실을 미루어 봤을 때,³¹ 체내 약제들의 반감기 및 민감도의 증가가 안구건조증을 가속화시킬 것으로 추론해 볼 수 있다. 본 연구에 의하면 1군에서 0.83 ± 1.12 개, 2군에서는 2.44 ± 1.56 개의 동반 신체 질환 수를 나타내어, 안구건조증 환자들의 경우 나이가 많을수록 유의하게 많은 신체 질환을 가지고 있는 것으로 밝혀졌다. 그러나 본 연구에서는 안구건조증 유발과 연관이 있다고 알려진 약제의 사용 여부나 사용 약제의 종류에 대한 자세한 평가가 이루어지지 않아 안구건조증과의 연관성을 논의하는데 한계가 있다.

3% 디쿠아포솔나트륨 치료 효과를 나이에 따라 나누어 호전량을 비교한 결과 치료 후 2개월, 4개월째 눈물막파괴 시간 및 쉬르머 I 검사에서 1군이 2군에 비해 통계적으로 많은 호전량을 보였다. 이는 나이가 적은 군에서 3% 디쿠아포솔나트륨의 치료 효과가 더 크다는 것을 시사한다. 이러한 나이에 따른 3% 디쿠아포솔나트륨의 유의한 효과 차이에는 앞서 기술한 노화와 관련된 안구건조증의 여러 가지 원인 인자들, 자가면역질환, 다제약제 사용, 약제청소율의 감소, 안드로젠 및 에스트로젠 농도의 감소, 마이봄선기능저하, 각막지각 감소 등의 복합적인 인자 등이 안구건조증의 증상을 복합적으로 심화 혹은 악화되도록 작용한 것에 기인한 것으로 추정되며 이에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 사료된다. 또한 본 연구의 경우 후향적 연구이고, 대상자의 수가 적었으며, 3% 디쿠아포솔나트륨만 단독 사용하던 환자를 대상으로 하였기에, 눈물막증발증가 형태의 안구건조증 환자가 높은 비율로 포함되어 있었을 가능성을

완전히 배제할 수는 없다. 3% 디쿠아포솔나트륨의 경우 최근 들어 수성눈물생성부족형 안구건조증 환자에서의 그 효과가 발표되고 있으나,³² 약제 사용 초기에만 해도 눈물막증발증가형 안구건조증 환자에서 더 효과적이라는 발표가 많았다.¹¹⁻¹³ 본 연구에 포함된 환자들의 경우 처방에 있어 표본선택편의(selection bias)가 존재하여 후향적으로 진행된 본 연구의 결과에 영향을 미쳤을 가능성이 있기에, 후속 연구로 객관적인 기준을 통해 안구건조증 형태에 따라 분류한 후, 안구건조증 형태별로 나이에 따른 3% 디쿠아포솔나트륨의 효과를 비교하는 연구가 진행 중에 있다.

본 연구에서는 안구건조증 환자의 나이에 따른 3% 디쿠아포솔나트륨의 단독효과에 대해서만 살펴보았기 때문에 다른 종류의 안구건조증 치료약제를 단독으로 사용한 군 또는 3% 디쿠아포솔나트륨과 다른 종류의 안구건조증 치료약제를 병용한 군의 나이에 따른 안구건조증 치료 효과 비교분석의 연구도 필요할 것으로 생각된다. 또한 본 연구는 대상자의 수가 적었고 경과관찰 기간이 4개월로 짧았다는 제한점도 있어, 향후 연구에서 다기관 연구를 통해 많은 수의 대상자에 대한 장기적인 추적관찰이 필요할 것으로 보인다.

결론적으로 3% 디쿠아포솔나트륨의 단독 점안은 나이와 상관없이 눈물생성 부족 및 눈물막 불안정성을 보이는 안구건조증 환자의 징후 및 증상을 개선시키는 데 효과적인 치료방법으로 생각되나, 60세 이전에 사용하는 것이 치료 효과가 크게 나타났다. 따라서 60세 이상의 노령층의 안구건조증을 치료할 때는 노화와 연관되어 있다고 알려진 안구건조증의 복합적인 원인인자들, 즉 안구 및 안와의 연령에 따른 변화, 퇴행성 질환의 유무 확인 및 전신적 약물의 사용력 조사, 혈중의 호르몬인 안드로젠, 에스트로젠 농도의 측정 등 필요한 보조적인 검사들을 함께 고려하여 치료하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) 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.
- 2) Paulsen AJ, Cruickshanks KJ, Fischer ME, et al. Dry eye in the beaver dam offspring study: prevalence, risk factors and health-related quality of life. *Am J Ophthalmol* 2014;157:799-806.
- 3) Damasceno RW, Oksaki MH, Dantas PE, Belfort R Jr. Involitional entropion and ectropion of the lower eyelid: prevalence and associated risk factors in the elderly population. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2011;27:317-20.
- 4) Sullivan DA, Jensen RV, Suzuki T, Richards SM. Do sex steroids exert sex-specific and/or opposite effects on gene expression in lacrimal and meibomian glands? *Mol Vis* 2009;15:1553-72.

- 5) Tsubota K, Kawashima M, Inaba T, et al. The antiaging approach for the treatment of dry eye. *Cornea* 2012;31 Suppl 1:S3-8.
- 6) Foulks GN. Pharmacological management of dry eye in the elderly patient. *Drugs Aging* 2008;25:105-18.
- 7) Fujihara T, Murakami T, Fujita H, et al. Improvement of corneal barrier function by the P2Y(2) agonist INS365 in a rat dry eye model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:96-100.
- 8) Matsumoto Y, Ohashi Y, Watanabe H, et al. Efficacy and safety of diquafosol ophthalmic solution in patients with dry eye syndrome: a Japanese phase 2 clinical trial. *Ophthalmology* 2012;119:1954-60.
- 9) Kamiya K, Nakanishi M, Ishii R, et al. Clinical evaluation of the additive effect of diquafosol tetrasodium on sodium hyaluronate monotherapy in patients with dry eye syndrome: a prospective, randomized, multicenter study. *Eye (Lond)* 2012;26:1363-8.
- 10) Takamura E, Tsubota K, Watanabe H, et al. A randomised, double-masked comparison study of diquafosol versus sodium hyaluronate ophthalmic solutions in dry eye patients. *Br J Ophthalmol* 2012;96:1310-5.
- 11) Kaido M, Uchino M, Kojima T, et al. Effects of diquafosol tetrasodium administration on visual function in short break-up time dry eye. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013;29:595-603.
- 12) Shimazaki-Den S, Iseda H, Dogru M, et al. Effects of diquafosol sodium eye drops on tear film stability in short BUT type of dry eye. *Cornea* 2013;32:1120-5.
- 13) Jung HH, Kang YS, Sung MS, Yoon KC. Clinical efficacy of topical 3% diquafosol tetrasodium in short tear film break-up time dry eye. *J Korean Ophthalmol Soc* 2015;56:339-44.
- 14) Lemp MA, Crews LA, Bron AJ, et al. Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. *Cornea* 2012;31:472-8.
- 15) Yoon KC, Im SK, Kim HG, You IC. Usefulness of double vital staining with 1% fluorescein and 1% lissamine green in patients with dry eye syndrome. *Cornea* 2011;30:972-6.
- 16) Tsubota K. Tear dynamics and dry eye. *Prog Retin Eye Res* 1998;17:565-96.
- 17) Kaido M, Goto E, Dogru M, Tsubota K. Punctal occlusion in the management of chronic Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalmology* 2004;111:895-900.
- 18) Miller KL, Walt JG, Mink DR, et al. Minimal clinically important difference for the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol* 2010;128:94-101.
- 19) Yamaguchi M, Nishijima T, Shimazaki J, et al. Clinical usefulness of diquafosol for real-world dry eye patients: a prospective, open-label, non-interventional, observational study. *Adv Ther* 2014;31:1169-81.
- 20) Koh S, Ikeda C, Takai Y, et al. Long-term results of treatment with diquafosol ophthalmic solution for aqueous-deficient dry eye. *Jpn J Ophthalmol* 2013;57:440-6.
- 21) Roszkowska AM, Colosi P, Ferreri FM, Galasso S. Age-related modifications of corneal sensitivity. *Ophthalmologica* 2004;218:350-5.
- 22) Sharma A, Hindman HB. Aging: a predisposition to dry eyes. *J Ophthalmol* 2014;2014:781683.
- 23) Gong L, Sun X, Ma Z, et al. A randomised, parallel-group comparison study of diquafosol ophthalmic solution in patients with dry eye in China and Singapore. *Br J Ophthalmol* 2015;99:903-8.
- 24) Yamaguchi M, Nishijima T, Shimazaki J, et al. Real-world assessment of diquafosol in dry eye patients with risk factors such as contact lens, meibomian gland dysfunction, and conjunctivochalasis: subgroup analysis from a prospective observational study. *Clin Ophthalmol* 2015;9:2251-6.
- 25) Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 2004;23:272-85.
- 26) Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, et al. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4309-15.
- 27) Zhang X, Chen W, De Paiva CS, et al. Interferon- γ exacerbates dry eye-induced apoptosis in conjunctiva through dual apoptotic pathways. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:6279-85.
- 28) Gu Q, Dillon CF, Burt VL. Prescription drug use continues to increase: U.S. prescription drug data for 2007-2008. *NCHS Data Brief* 2010;(42):1-8.
- 29) Somogyi A, Hewson D, Muirhead M, Bochner F. Amiloride disposition in geriatric patients: importance of renal function. *Br J Clin Pharmacol* 1990;29:1-8.
- 30) Zemba M, Papadatu CA, Enache VE, Sărbu LN. Ocular surface in glaucoma patients with topical treatment. *Oftalmologia* 2011;55:94-98.
- 31) Mangoni AA, Jackson SH. Age related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:6-14.
- 32) Koh S, Maeda N, Ikeda C, et al. Effect of diquafosol ophthalmic solution on the optical quality of the eyes in patients with aqueous-deficient dry eye. *Acta Ophthalmol* 2014;92:e671-5.

= 국문초록 =

연령에 따른 안구건조증의 3% 디쿠아포솔나트륨 점안 효능 비교

목적: 60세 전후의 안구건조증 환자에서 3% 디쿠아포솔나트륨 점안액의 나이에 따른 임상 효과를 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 68명의 환자를 나이에 따라 60세 미만을 1군 29명(29안), 60세 이상을 2군 39명(39안)으로 나누었다. 3% 디쿠아포솔나트륨의 효용성 평가를 위해 최초 방문, 치료 후 1개월, 2개월, 4개월째 객관적인 지표로 눈물막파괴시간, 쉬르머 I 검사, 각막염색검사를 시행하였고, 주관적인 지표로는 ocular surface disease index (OSDI) 설문지를 시행하여 점수화하였다.

결과: 안구건조증의 두 군 모두에서 3% 디쿠아포솔나트륨 치료 후 1개월, 2개월, 4개월째 눈물막파괴시간, 쉬르머 I 검사, 그리고 OSDI 점수의 유의한 호전이 관찰되었으나, 각막염색점수의 경우 치료 전과 유의한 차이를 보이지 않았다. 나이에 따른 두 군으로 나누어 비교한 결과에서 눈물막파괴시간은 치료 후 1개월째($p=0.012$), 2개월째($p=0.005$), 4개월째($p=0.001$)로 1군에서 2군에 비해 통계적으로 유의한 호전을 보였다. 쉬르머 I 검사의 경우 치료 후 1개월째($p=0.015$), 2개월째($p=0.005$), 4개월째($p=0.005$)로 1군에서 2군에서 보다 유의한 호전을 보였다. 그러나 각막염색점수의 결과와 OSDI 점수의 경우 치료 후 1개월째, 2개월째, 4개월째 두 군 간 유의한 차이는 보이지 않았다($p>0.05$).

결론: 3% 디쿠아포솔나트륨의 효능은 안구건조증 환자의 나이와 상관없이 임상적인 증상호전 및 객관적인 검사치의 개선을 나타내지만, 특히 60세 이전에서 눈물막파괴시간, 쉬르머 I 결과치가 유의하게 증가하는 것으로 나타났다.

〈대한안과학회지 2016;57(5):734-741〉
