

각막지형도를 이용한 새로운 비침습적눈물막파괴시간 검사의 신뢰도 평가

Reliability of a New Non-invasive Tear Film Break-up Time Measurement Using a Keratograph

정성용 · 이상범

Seongyong Jeong, MD, Sang Bumm Lee, MD, PhD

영남대학교 의과대학 안과학교실

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

Purpose: To evaluate the repeatability of non-invasive tear film break-up time and identify its relationships with dry eye parameters.

Methods: A total of 100 participants (50 with dry eye, and 50 in the control group) were enrolled prospectively. Non-invasive keratograph first (NIKf-BUT) and average (NIKav-BUT) break-up times were evaluated 2 times using Keratograph 4 (Oculus, Wetzlar, Germany), and then tear film break-up time with fluorescein (FBUT) was measured. The correlation analyses were performed between non-invasive parameters (NIKf-BUT and NIKav-BUT) and FBUT. Intra-observer agreements of NIKf-BUT and NIKav-BUT were assessed using intraclass correlation coefficients (ICC). The receiver operating characteristic (ROC) curve technique was used to evaluate the non-invasive method in the diagnosis of dry eye.

Results: The correlation analyses revealed positive correlation between NIKav-BUT and FBUT in both groups (dry eye; $r = 0.66$, $p < 0.001$ and control group; $r = 0.77$, $p < 0.001$). The ICCs of NIKf-BUT and NIKav-BUT were 0.72 and 0.94 in the dry eye, respectively, and 0.70 and 0.91 in the control group. NIKav-BUT was not different from FBUT in either group. The areas under the ROC curves of NIKf-BUT and NIKav-BUT were 0.917 and 0.980, respectively.

Conclusions: The high ICCs verified the repeatability of NIKf-BUT and NIKav-BUT. NIKav-BUT showed no difference from FBUT and positive correlation with FBUT. NIK-BUT showed high diagnostic power and can be considered a new parameter to evaluate dry eye syndrome.

J Korean Ophthalmol Soc 2016;57(9):1354-1360

Keywords: Correlation, Dry eye, Keratograph 4, Non-invasive tear film break-up time, Repeatability

안구건조증은 눈물과 안구표면의 다양한 요인에 의해 발생하는 질환으로 안구불편감과 시각장애, 눈물막 이상을 초

래한다.¹ 안구건조증은 일반적으로 환자의 주관적 증상과 눈물생성, 눈물막 안정성, 각결막 손상정도로 평가한다.² 이 중에서 눈물막 안정성을 평가하는 눈물막파괴시간은 1969년 처음 소개된 이후 안구건조증 진단에 임상 지표로 널리 이용되었다.³

플루오레신 염색약을 이용하는 눈물막파괴시간(fluorescein tear film break-up time, FBUT)은 침습적 검사법에 해당한다. 플루오레신은 눈물막을 염색하여 코발트블루 광원에서 눈물막 결손을 쉽게 찾아낼 수 있게 해주지만, 눈물막 안정

■ Received: 2016. 4. 21. ■ Revised: 2016. 5. 25.

■ Accepted: 2016. 6. 27.

■ Address reprint requests to **Sang Bumm Lee, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Yeungnam University Hospital,
#170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 42415, Korea
Tel: 82-53-620-3445, Fax: 82-53-626-5936
E-mail: sbummlee@ynu.ac.kr

© 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.

성을 감소시켜 눈물막파괴시간에 영향을 미칠 수 있으며,^{4,5} 검사자의 주관적 판단에 의한 측정방법이라는 단점이 있다.

플루오레신은 눈물막에 미치는 영향을 배제하기 위해 Mengher et al⁶은 비침습눈물막파괴시간(non-invasive tear film break-up time, NIBUT)을 고안하였다. 이 검사는 원형의 투사장치치를 이용하여 각막에 방사형 직선들과 원들로 구성된 격자모양의 무늬를 투사하여 눈물막의 안정성을 측정하는 방법으로, 투사된 선에 왜곡이 나타날 때를 눈물막파괴시간으로 정의하였다. 한편, 검사자의 주관을 배제하기 위해 실시간 영상하에서 소프트웨어를 이용하는 눈물막파괴시간 측정법들이 고안되었으며, 그중 하나로 Keratograph 4 (Oculus, Wetzlar, Germany)는 객관적이고 일관된 눈물막파괴시간 평가가 가능하다. 그러나 그 재현성과 검사신뢰도, 기존 안구건조증 지표와의 관계를 밝히는 연구는 부족한 실정이다.⁷⁻⁹

이에 본 연구에서는 한국인에서 Keratograph 4를 이용한 비침습눈물막파괴시간의 신뢰도와 재현성을 평가하고자 하였으며, 그 값을 기존의 안구건조증 지표와 비교 분석해보고자 하였다.

대상과 방법

본 연구는 2015년 4월부터 10월까지 영남대학교병원 안과를 방문한 환자를 대상으로 하였다. 한국 안구건조증 진단기준²에 따라 안구건조증의 주관적 증상이 있으면서 눈물막파괴시간이 10초 미만이며, 플루오레신 염색으로 각결막 미란이 있는 경우를 안구건조증으로 진단하였다. 위의 기준에 따라 안구건조증군 50명 50안과 정상대조군 50명 50안을 전향적으로 선정하였다. 안구건조증군은 증상 호소가 더 심한 눈으로, 정상대조군은 무작위로 대상안을 선정하였다. 콘택트렌즈를 사용하고 있는 환자와 눈물점 마개를 시행한 환자, 안수술력이 있는 환자, 심한 안구 불편감

으로 눈을 뜨고 있기 힘들어 검사가 불가능한 환자, 한국 안구건조증 진단기준 level 3 이상인 환자는 대상에서 제외하였다. 본 연구는 대상 환자로부터 연구 참여에 대한 동의서를 받았고, 헬싱키선언(Declaration of Helsinki)을 준수하였으며 영남대학교병원 임상연구윤리위원회(institutional review board, IRB)의 승인을 얻었다(No. 2016-05-003).

대상자에게 다음의 순서대로 일련의 검사를 시행하였다. 먼저, 문진을 통해 대상자의 나이와 성별, 병력을 조사하였으며, 안구불편감의 주관적 평가를 위해 안구표면질환지수(ocular surface disease index, OSDI)를 사용하였다.¹⁰ OSDI는 12개의 문항으로 구성되며 각 문항에 0점에서 4점까지의 점수가 할당된다. OSDI 점수계산은 [(문항별 점수의 총합) × 100]/[(대상자가 응답한 문항의 수) × 4]로 하였으며 총점은 0점에서 100점까지 분포한다.

비침습적인 눈물막파괴시간 검사를 위해 Keratograph 4를 사용하였다. Keratograph 4는 각막지형도를 이용하여 비침습 눈물막파괴시간(non-invasive keratograph tear film break-up time, NIK-BUT)을 측정하는 장비이다. Keratograph 4는 각막 위에 22개의 동심원(placido ring)을 투사한 후, 내장된 소프트웨어를 이용하여 각막을 8개의 원과 24개의 방사형 직선으로 구분된 192개의 영역으로 분획한다(Fig. 1). 분획된 각 영역은 투사된 동심원이 일그러질 때 눈물막파괴시간이 기록된다. 첫 번째로 눈물막이 파괴되는 시간은 비침습첫눈물막파괴시간(non-invasive keratograph first break-up time, NIKf-BUT)으로 제시되며, 검사 종료 시까지 발생한 모든 지점의 눈물막파괴시간의 평균값으로 비침습평균눈물막파괴시간(non-invasive keratograph average break-up time, NIKav-BUT)이 제시된다.

NIK-BUT는 각 환자마다 30분 간격으로 2회 시행하였다. 한 명의 숙련된 검사자가 환자의 턱과 머리를 고정하고 정면을 주시하게 한 후 눈을 깜박거리도록 하였다. 이어서 눈

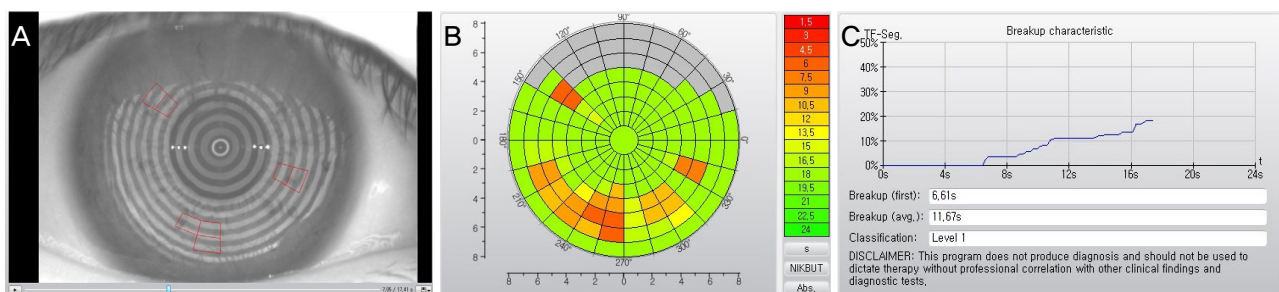


Figure 1. Representative image of non-invasive keratograph tear film break-up time (NIK-BUT) using Oculus Keratograph 4 (Oculus, Wetzlar, Germany). (A) A real time image recorded the entire course of break up process. Placido rings were reflected from surface of cornea and their distortions were recorded as the red-framed rectangular break-up units. (B) The final report was summarized as tear film break-up colour-code map. (C) Non-invasive keratograph first break-up time (NIKf-BUT), non-invasive keratograph average break-up time (NIKav-BUT) and break-up progress of break-up units were provided.

을 감게 한 다음 다시 눈을 크게 뜨게 하면 검사가 자동으로 시작되었다. 검사자는 환자에게 계속 눈을 뜨고 있도록 독려하였으며 환자가 눈을 감을 때 측정이 자동으로 종료되었다. 검사를 통해 자동으로 첫 번째 NIKf-BUT (1st NIKf-BUT)와 NIKav-BUT (1st NIKav-BUT)가 기록되었다. 30분 후에 동일한 검사자가 동일한 방법으로 검사를 반복하여 두 번째로 측정된 2nd NIKf-BUT와 2nd NIKav-BUT가 산출되었다. Keratograph에 의해 측정된 NIK-BUT는 소수 둘째 자리까지 제시되며, 결과분석은 소수 첫째 자리까지 값으로 처리하였다.

2nd NIK-BUT 검사를 마치고 30분 후, 플루오레신 염색을 통해 코발트블루 광원하 세극등에서 눈물막파괴시간을 확인하였다. 각결막의 염색은 fluorescein strip으로 대상자의 아래쪽 결막에 플루오레신을 묻히고 환자에게 눈을 깜박거리게 하여 각결막에 골고루 퍼지게 하였다. 플루오레신 염색을 이용한 눈물막파괴시간(fluorescein tear film break-up time, FBUT)은 환자에게 눈을 깜박거리게 한 후 눈을 감았다가 뜨게 하여 첫 결손이 생길 때까지의 시간으로 정의하였으며, 디지털 초시계를 이용하여 측정하였다. 각결막 염색을 확인하여 한국 안구건조증 진단기준에 따른 중증도를 분류하였다.

쉬르머검사를 통해 눈물분비기능을 평가하였다. 검사지 (Schirmer strip; Madhu instruments Pvt. Ltd, New Delhi, India)를 환자의 아래쪽 결막 이측부에 위치하게 한 후 환자가 눈을 감도록 하였다. 5분이 경과한 후 검사지를 회수하였으며 검사지가 젖은 부분까지의 눈금을 읽어서 기록하였다.

통계학적 분석으로 두 군의 연령과 FBUT, NIKf-BUT, NIKav-BUT, 쉬르머검사, OSDI 점수를 independent samples *t*-test 또는 paired samples *t*-test를 이용하여 비교하였으며, 두 군 간의 성별은 카이제곱 검정을 시행하여 비교하였다. NIK-BUT의 재현성을 평가하기 위해 급내상관계수 (Intra-class correlation coefficients, ICC)를 이용한 신뢰도 분석을 시행하였다. Box and whisker plot을 이용하여 NIK-BUT와 FBUT의 분포를 표현하였다. FBUT와 NIKf-BUT, NIKav-BUT, 쉬르머검사, OSDI 점수 간의 상관관계를 평가하기 위해 피어슨 상관계수(Pearson's correlation coefficients)를 구하였다. Receiver operating characteristic (ROC) curve를 이용하여 곡선아래면적(area under the curve, AUC) 및 cut-off value를 분석하였다. 통계분석 프로그램은 SPSS 20.0 for Windows (IBM Corp., Armonk, NY, USA)와 MedCalc (MedCalc software bvba, Ostend, Belgium)를 사용하였고 통계분석결과 *p*값이 0.05 미만인 경우를 통계적 유의성이 있다고 해석하였다.

결 과

총 100명 100안 중 정상대조군은 50명 50안, 안구건조증군은 50명 50안(level 1 30안, level 2 20안)이었다. 안구건조증군의 평균 나이는 54.6세였으며 그중 남자는 18명, 여자는 32명이었다. 정상대조군의 평균 나이는 52.8세였으며 남자는 23명, 여자는 27명이었다. 두 군 간의 연령과 성별 분포에는 유의한 차이가 없었다. 안구건조증군과 정상대조군 별로 FBUT, 1st NIKf-BUT, 1st NIKav-BUT, 2nd NIKf-BUT, 2nd NIKav-BUT, 쉬르머검사는 각 5.7초와 13.1초, 4.1초와 10.8초, 5.8초와 13.5초, 4.3초와 10.8초, 5.8초와 13.6초, 7.0 mm와 13.2 mm였고 모두 안구건조증군에서 유의하게 짧았다. OSDI는 두 군에서 각 40.1점, 25.1점으로 안구건조증군에서 유의하게 높았다(Table 1). NIKf-BUT와 NIKav-BUT의 ICC는 정상대조군에서 각 0.700과 0.912이었고, 안구건조증군에서 각 0.717과 0.943을 나타내어 높은 재현성을 보였으며, 통계적으로 유의하였다(*p*<0.001 in all parameters; Table 1).

NIK-BUT와 FBUT의 분포를 Box and whisker plot을 이용하여 확인한 결과, NIK-BUT는 두 군 모두에서 첫 번째 검사와 두 번째 검사 간에 유사한 분포를 보였다. 특히 NIKav-BUT의 Interquartile range (IQR)는 검사 간 차이가 거의 없었다. NIKf-BUT의 IQR은 안구건조증군이 정상대

Table 1. Demographics and ocular parameters of the study subjects

	Dry eye group	Control group	<i>p</i> -value
Eyes (n)	50	50	
Age (years)	54.6 ± 10.9	52.8 ± 11.8	0.347*
Gender (male:female)	18:32	23:27	0.309†
FBUT (seconds)	5.7 ± 1.7	13.1 ± 2.9	<0.001*
1st NIKf-BUT (sec)	4.1 ± 1.3	10.8 ± 4.9	<0.001*
1st NIKav-BUT (sec)	5.8 ± 2.0	13.5 ± 3.7	<0.001*
2nd NIKf-BUT (sec)	4.3 ± 1.5	10.8 ± 4.2	<0.001*
2nd NIKav-BUT (sec)	5.8 ± 2.1	13.6 ± 2.9	<0.001*
Schirmer test (mm/5 min)	7.0 ± 3.6	13.2 ± 5.6	<0.001*
OSDI score	40.1 ± 14.2	25.1 ± 13.3	<0.001*

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated. For the NIKf-BUT, the intraclass correlation coefficient between first and second examination was 0.717 in the dry eye and 0.700 in the control group. For the NIKav-BUT, the intraclass correlation coefficient between first and second examination was 0.943 in the dry eye and 0.912 in the control group.

FBUT = fluorescein tear film break-up time; NIKf-BUT = non-invasive keratograph first break-up time; NIKav-BUT = non-invasive keratograph average break-up time; OSDI = ocular surface disease index.

**p*-value based on independent sample *t*-test; †*p*-value based on chi-square test.

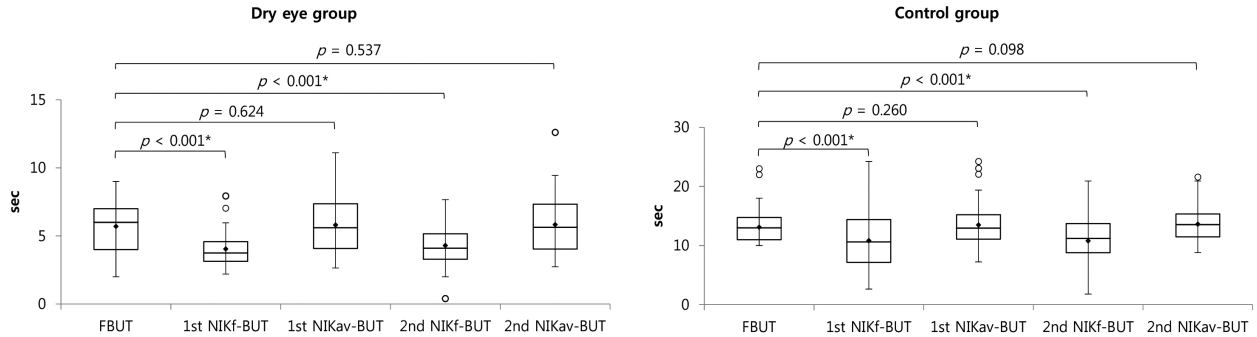


Figure 2. Distribution of non-invasive keratograph tear film break-up time (NIK-BUT) and tear film break-up time with fluorescein (FBUT) using box and whisker plot in the dry eye and control groups. The boxes include 50% of the measured values between 1st and 3rd quartiles and the median (horizontal line). The upper and lower fences indicate 1.5 times the interquartile range (IQR) from 3rd and 1st quartiles. The outliers which are more than 1.5 IQR from the box are shown as circles. The mean of each parameter are shown as diamond. Comparison between FBUT and NIK-BUTs was performed by paired sample *t*-test. NIKf-BUT = non-invasive keratograph first break-up time; NIKav-BUT = non-invasive keratograph average break-up time. **p*-value < 0.05 by paired sample *t*-test.

Table 2. Pearson's correlation coefficients for all reference methods

	FBUT	1st NIKf	1st NIKav	2nd NIKf	2nd NIKav	Schirmer	OSDI
FBUT	1	0.440 [†]	0.660 [†]	0.592 [†]	0.689 [†]	0.289 [*]	-0.046
1st NIKf	0.612 [†]	1	0.687 [†]	0.567 [†]	0.601 [†]	0.111	-0.118
1st NIKav	0.768 [†]	0.832 [†]	1	0.638 [†]	0.893 [†]	0.228	0.003
2nd NIKf	0.503 [†]	0.545 [†]	0.558 [†]	1	0.685 [†]	0.374 [†]	-0.052
2nd NIKav	0.724 [†]	0.654 [†]	0.860 [†]	0.730 [†]	1	0.206	0.063
Schirmer	0.377 [†]	0.230	0.311 [*]	0.247	0.337 [*]	1	-0.112
OSDI	-0.162	-0.309 [*]	-0.265	-0.270	-0.233	-0.045	1

Values in light gray background area represent correlation in the normal control group, and the other values represent correlation in the dry eye group.

FBUT = fluorescein tear film break-up time; NIKf = non-invasive keratograph first break-up time; NIKav = non-invasive keratograph average break-up time; OSDI = ocular surface disease index.

**p*-value < 0.05; [†]*p*-value < 0.01.

조군보다 더 좁은 분포를 보였다. 안구건조증군에서 1st NIKf-BUT ($p < 0.001$)와 2nd NIKf-BUT ($p < 0.001$)는 FBUT 보다 짧았으며, 1st NIKav-BUT ($p = 0.624$)와 2nd NIKav-BUT ($p = 0.537$)는 FBUT와 유의한 차이가 없었다. 정상대조군에서도 1st NIKf-BUT ($p < 0.001$)와 2nd NIKf-BUT ($p < 0.001$)는 FBUT보다 짧았으며, 1st NIKav-BUT ($p = 0.260$)와 2nd NIKav-BUT ($p = 0.098$)는 FBUT와 유의한 차이가 없었다(Fig. 2).

각 지표들 간의 상관관계를 평가하였다. FBUT와 NIKf-BUT 간에는 안구건조증군($r = 0.440$, $p < 0.001$ between FBUT and 1st NIKf-BUT & $r = 0.592$, $p < 0.001$ between FBUT and 2nd NIKf-BUT)과 정상대조군($r = 0.612$, $p < 0.001$ between FBUT and 1st NIKf-BUT & $r = 0.503$, $p < 0.001$ between FBUT and 2nd NIKf-BUT)에서 모두 중등도 양의 상관관계를 보였고, FBUT와 NIKav-BUT 간에는 안구건조증군($r = 0.660$, $p < 0.001$ between FBUT and 1st NIKav-BUT & $r = 0.689$, $p < 0.001$ between FBUT and 2nd NIKav-BUT)과

정상대조군($r = 0.768$, $p < 0.001$ between FBUT and 1st NIKav-BUT & $r = 0.724$, $p < 0.001$ between FBUT and 2nd NIKav-BUT)에서 모두 강한 양의 상관관계를 보였다. OSDI와 나머지 지표들 간에는 전반적으로 음의 상관관계를 보였으나 통계적으로 유의하지 않았다(Table 2).

NIK-BUT의 ROC curve를 Fig. 3에 나타내었다. NIKav-BUT의 AUC는 0.980으로 NIKf-BUT의 0.917보다 높았으며, 유의한 차이를 보였다($p = 0.032$). 각 지표의 cut-off value는 1st NIKf-BUT 5.2초(sensitivity 90%, specificity 80%), 1st NIKav-BUT 8.9초(sensitivity 94%, specificity 92%)이었다(Fig. 3).

고 찰

플루오레신을 이용한 눈물막파괴시간 검사는 안구건조증의 진단과 경과관찰에 널리 사용되고 있다.¹¹ 그러나 플루오레신이 눈물막의 안정성을 감소시키며 검사자가 주관

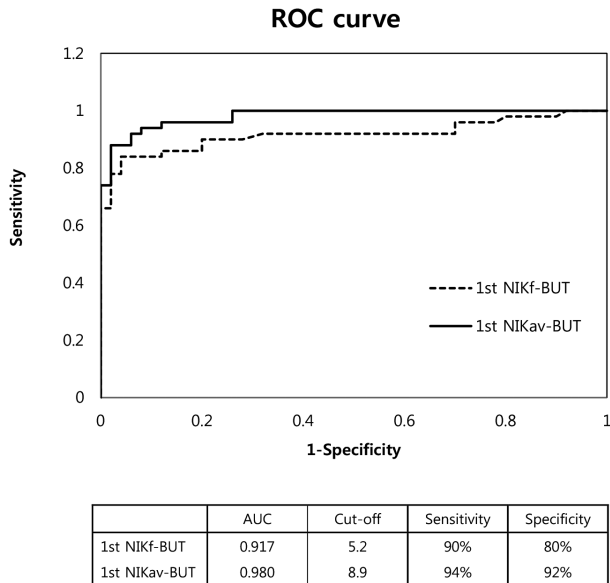


Figure 3. Receiver operating characteristic curve (ROC) of non-invasive keratograph tear film break-up time (NIK-BUT). The area under the curve (AUC) is 0.917 in 1st non-invasive keratograph first break-up time (NIKf-BUT) and 0.980 in 1st non-invasive keratograph average break-up time (NIKav-BUT). The cut-off value derived from ROC curve was provided. The difference of AUC between NIKf-BUT and NIKav-BUT was 0.063 and was significant ($p = 0.032$).

적으로 측정한다는 단점이 있다.^{4,5} 또한 동일 검사자가 시행하더라도 0.6-0.7 정도의 중등도 재현성을 보이는 것으로 보고되었다.^{12,13}

한편, Mengher et al⁶이 1985년 비침습눈물막파괴시간 검사를 제안한 이후 tear film lipid layer interferometry¹⁴, tearscope¹⁵ 등의 비침습검사방법들이 개발되었다. Mengher et al⁶은 격자무늬를 각막에 투사하여 반사된 상의 일그러짐을 측정하는 비침습눈물막파괴시간 검사를 고안하였다. 그들의 연구에 이용된 검사의 원리는 Keratograph 4와 유사하지만, 검사자가 주관적으로 평가한다는 점에서는 FBUT와 유사하다. 그리고 Keratograph 4는 각막지형도를 이용하여 비침습눈물막파괴시간 측정이 가능하며, 검사자의 주관적 오류와 플루오레신에 의한 눈물막 영향이 없어 임상적으로 유용성이 높다.

본 연구는 안구건조증 환자와 정상인을 대상으로 Keratograph 4를 이용한 비침습눈물막파괴시간 검사를 측정하여, 재현성과 진단력 및 기존 안구건조증 지표와의 관계를 분석하였다. NIKav-BUT의 ICC는 안구건조증군과 정상대조군에서 각 0.943, 0.912로 높은 재현성을 보였으며, NIKf-BUT의 ICC는 0.717, 0.700으로 비교적 높은 재현성을 보였다. 본 연구에서 확인된 ICC는 Hong et al⁸의 연구에서 85명을 대상으로 0.8 이상을 보인 것과 유사하였다. 다만 임상적

해석에서, 그들의 연구는 2일 간격으로 시행한 inter-visit ICC로 습도를 포함한 환경적 요인과 환자 상태 등이 반영된 결과로 유추되며, 본 연구의 ICC는 같은 날에 30분 간격으로 두 번 측정하여 얻은 결과임을 고려하여야 할 것으로 생각된다. 또한, Cox et al⁷은 60명의 환자들을 대상으로 NIKf-BUT, NIKav-BUT 및 FBUT를 1주일 간격으로 측정하여, 각 검사 값들의 방문 간 급내상관계수(inter-visit ICC)가 유사하게 나타남을 확인한 바 있다. 따라서 NIK-BUT의 intra-observer ICC가 높음을 본 연구를 통해 확인할 수 있었고, 또한 inter-visit ICC도 Cox et al⁷의 연구를 통해 높음이 확인되어 NIK-BUT는 FBUT를 대체하여 임상적으로 유용하게 사용할 수 있을 것으로 판단된다.

NIKf-BUT와 NIKav-BUT의 ICC는 안구건조증군(0.717, 0.943)이 정상대조군(0.700, 0.912)보다 다소 높았다. 이는 안구건조증군에서 눈물막파괴시간 변화 범위가 상대적으로 짧은 것과 정상대조군에서 반사눈물분비가 영향을 미친 것으로 설명할 수 있다. NIK-BUT는 본질적으로 미세한 눈물막의 일그러짐에도 영향을 받을 수 있으며,¹⁶ 특히 눈을 오래 뜨고 있으면 반사눈물분비 발생 확률이 높아져 눈물막 변동과 함께 NIK-BUT에 영향을 미칠 수 있다. 이와 같이 NIK-BUT 값 자체가 상대적으로 길어질 경우 그 변동성도 같이 커지는 경향에 대하여 이전의 연구⁷에서도 밝혀진 바 있다. 이에 따라 비침습눈물막파괴시간이 안구건조증 환자들에서 상대적으로 높은 재현성을 보인다는 점을 설명할 수 있을 것으로 생각된다. 실제로 이러한 경향은 본 연구의 NIKf-BUT 분포에서도 나타나는데, Fig. 2의 Box and whisker plot에서 FBUT와 비교한 NIKf-BUT의 IQR이 정상대조군에서 안구건조증군보다 넓게 분포함을 보여주는 것으로 설명이 가능하다.

본 연구에서 NIKf-BUT는 두 군 모두 FBUT보다 유의하게 짧았으며, Jiang et al⁹의 연구에서도 동일한 결과가 보고된 바 있다. 이 같은 결과의 설명으로, 우선 눈물막 결손(tear break)을 측정하는 FBUT와 달리 NIK-BUT는 이미지 소프트웨어를 이용하여 눈물막에 투영된 플라시도 링의 일그러짐을 측정하며 또한 육안으로 구별할 수 없는 수준의 눈물막 불안정 영역까지 측정이 가능하기 때문인 것으로 생각된다. 그리고 Keratograph 4를 이용한 측정방법이 0.01초 단위로 측정된다는 점과 light emitting diode (LED) 광원에서 방출되는 미약한 열 또한 NIKf-BUT가 짧아지는 결과에 영향을 미쳤을 것으로 생각된다.¹⁶

Keratograph 4는 NIKav-BUT라는 또 다른 지표를 제시하고 있다. NIKav-BUT는 검사시작과 종료 사이에서 발생하는 눈물막파괴시간의 평균값이다. 24개의 방사형 직선과 8개의 원으로 나누어진 192개의 영역은 일그러짐이 발생할

때마다 각 영역의 시간이 측정되고, 검사종료 후 자동으로 평균눈물막파괴시간이 산출된다. 본 연구에서 NIKav-BUT는 두 군 모두에서 FBUT와 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며, NIKav-BUT와 FBUT 간에는 차이가 없다는 것이 Jiang et al⁹의 연구에서도 동일하게 확인된 바 있다. 따라서 본 연구를 통해 NIKav-BUT는, 임상적으로 흔히 이용되는 FBUT를 대체하여 적용할 수 있을 것으로 보인다.

본 연구의 상관관계 분석에서, NIKf-BUT와 FBUT 간에는 중등도의 양의 상관관계를 보였으며, NIKav-BUT와 FBUT 간에는 강한 양의 상관관계를 보였다. 본 연구와 유사하게 Keratograph를 이용한 Jiang et al⁹의 연구와 Hong et al⁸의 연구에서 NIK-BUT와 FBUT 간에 중등도의 양의 상관관계가 있음이 보고된 바 있다. 반면, 1995년 이루어진 비침습눈물막파괴시간에 대한 과거의 연구에서 Cho and Douthwaite¹⁷는 Mengher et al⁶이 제안한 NIBUT의 측정값이 FBUT와 유의한 상관관계를 보이지 않음을 보고하였다. 이러한 상관관계의 불일치는 그 당시 연구에서 NIBUT 측정 시 검사자의 주관성이 개입되었을 가능성과, 각 연구에서 사용한 NIBUT 검사장비의 차이에 의한 것으로 생각된다. 본 연구를 포함하여 최근에 보고된 Keratograph를 사용한 연구^{8,9}에서는 상관관계에 대해 유사한 결과를 보였으며, 본 연구에서는 안구건조증군과 정상대조군의 상관관계를 나누어 분석하였으므로 그 임상적 가치가 더 크다고 할 수 있다. 따라서 본 연구는 NIKav-BUT가 FBUT를 대체하여 적용할 수 있음을 상관관계 분석에서도 확인하는 의미를 지닌다.

ROC 분석에서 본 연구의 NIKf-BUT와 NIKav-BUT의 cut-off value는 각 5.2초와 8.9초였으며, Hong et al⁸의 연구에서 NIKf-BUT의 cut-off value는 2.65초로 제시되었다. 안구건조증의 진단기준²에서 FBUT의 cut-off value는 일반적으로 알려진 10초로 적용되었으나, 본 연구의 결과를 포함하여 Keratograph를 이용한 연구들의 NIK-BUT cut-off value와는 차이를 나타내었다. 이에 따라 NIK-BUT의 cut-off value는 FBUT의 cut-off value와 구별되어 적용되어야 할 것이며, 더 큰 표본과 모든 안구건조증 level을 포함하는 추가적인 연구를 통해 밝혀져야 할 부분으로 생각된다. 또한, 본 연구에서 NIK-BUT의 AUC는 0.9 이상이었고, 특히 NIKav-BUT는 0.98의 높은 AUC를 보였다. Hong et al⁸의 연구에서도 NIK-BUT의 AUC가 0.8 이상임이 보고된 바 있어 NIK-BUT의 진단력이 높음을 확인할 수 있었다. 본 연구에서 제시된 NIK-BUT의 cut-off value에서 민감도는 90% 이상, 특이도는 80% 이상으로 우수한 결과를 보였으며, Hong et al⁸의 연구에서 제시된 민감도 84%, 특이도 76%와 유사하였다. 따라서 본 연구의 결과를 토대로 NIK-BUT는 높은

재현성과 진단력을 가지고, FBUT와 양의 상관관계를 만족하는 검사법이라고 할 수 있다.

현재까지 FBUT와 NIK-BUT의 관계를 밝히는 연구들이 부족한 실정을 감안하고, 본 연구를 통해 제시된 FBUT와 NIKf-BUT, NIKav-BUT의 기초적인 관계를 토대로 할 때 NIK-BUT는 임상적으로 안구건조증의 유용한 지표로 간편하게 이용될 수 있을 것으로 생각된다. 앞으로 충분한 환자수와 중등도 이상의 안구건조증을 대상으로 한 다각적인 연구가 진행된다면 보다 유용하고 실제적인 임상 지표로서의 해석이 가능할 것이다.

본 연구는 Keratograph 4를 이용한 비침습눈물막파괴시간의 재현성을 평가하였으나, 한국 안구건조증 진단기준에서 level 1, 2만을 포함하였으며 눈물막 검사의 반복 시행이 결과에 미치는 영향을 고려하지 않았다는 제한점을 가진다. 그리고, 본 연구에서는 안구건조증군과 정상대조군으로 구분하여 안구건조증 지표들을 비교하였지만, 안구건조증의 중증도에 따라 분석하지는 않았다. 안구건조증의 중증도에 따라 NIK-BUT의 평균에 차이가 있는지, 다른 안구건조증 지표와 상관관계를 보이는지에 대해서는 향후 질병 중증도를 포함한 추가적인 연구가 필요할 것이다.

결론적으로 비침습눈물막파괴시간은 검사자의 주관을 배제한 객관적인 검사로, 검사 간의 재현성이 확인되었으며 ROC curve에서 높은 진단력을 보였다. 또한 NIKav-BUT는 FBUT와 유의한 차이가 없었으며 중등도 이상의 양의 상관관계를 보였다. 따라서 비침습눈물막파괴시간은 직관적이면서도 임상적으로 간편하게 안구건조증 정도를 평가하는 새로운 지표로 유용하게 이용될 수 있을 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) Hyon JY, Kim HM, Lee D, et al. Korean guidelines for the diagnosis and management of dry eye: development and validation of clinical efficacy. Korean J Ophthalmol 2014;28:197-206.
- 3) Norn MS. Desiccation of the precorneal film. I. Corneal wetting-time. Acta Ophthalmol (Copenh) 1969;47:865-80.
- 4) Mengher LS, Bron AJ, Tonge SR, Gilbert DJ. Effect of fluorescein instillation on the pre-corneal tear film stability. Curr Eye Res 1985;4:9-12.
- 5) Patel S, Murray D, McKenzie A, et al. Effects of fluorescein on tear breakup time and on tear thinning time. Am J Optom Physiol Opt 1985;62:188-90.
- 6) Mengher LS, Bron AJ, Tonge SR, Gilbert DJ. A non-invasive instrument for clinical assessment of the pre-corneal tear film stability. Curr Eye Res 1985;4:1-7.
- 7) Cox SM, Nichols KK, Nichols JJ. Agreement between automated

- and traditional measures of tear film breakup. *Optom Vis Sci* 2015;92:e257-63.
- 8) Hong J, Sun X, Wei A, et al. Assessment of tear film stability in dry eye with a newly developed keratograph. *Cornea* 2013;32:716-21.
- 9) Jiang Y, Ye H, Xu J, Lu Y. Noninvasive Keratograph assessment of tear film break-up time and location in patients with age-related cataracts and dry eye syndrome. *J Int Med Res* 2014;42:494-502.
- 10) Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, et al. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2000;118:615-21.
- 11) Korb DR. Survey of preferred tests for diagnosis of the tear film and dry eye. *Cornea* 2000;19:483-6.
- 12) Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 2004;23:272-85.
- 13) Lee JH, Kee CW. The significance of tear film break-up time in the diagnosis of dry eye syndrome. *Korean J Ophthalmol* 1988;2:69-71.
- 14) Goto E, Tseng SC. Differentiation of lipid tear deficiency dry eye by kinetic analysis of tear interference images. *Arch Ophthalmol* 2003;121:173-80.
- 15) Guillon JP. Use of the Tearscope Plus and attachments in the routine examination of the marginal dry eye contact lens patient. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:859-67.
- 16) Best N, Drury L, Wolffsohn JS. Clinical evaluation of the Oculus Keratograph. *Cont Lens Anterior Eye* 2012;35:171-4.
- 17) Cho P, Douthwaite W. The relation between invasive and non-invasive tear break-up time. *Optom Vis Sci* 1995;72:17-22.

= 국문초록 =

각막지형도를 이용한 새로운 비침습적눈물막파괴시간 검사의 신뢰도 평가

목적: 비침습적눈물막파괴시간 검사의 재현성을 평가하고 기존 안구건조증 지표와의 관계를 분석해 보고자 하였다.

대상과 방법: 안구건조증군 50명과 정상대조군 50명을 전향적으로 모집하였다. Keratograph 4 (Oculus, Wetzlar, Germany)를 이용하여 눈물막 첫 파괴시간(non-invasive keratograph first break-up time, NIKf-BUT)과 평균 파괴시간(non-invasive keratograph average break-up time, NIKav-BUT)을 2회 반복 측정 후, 플루오레신 눈물막파괴시간(tear film break-up time with fluorescein, FBUT)을 측정하고 지표 간 상관관계를 분석하였다. NIKf-BUT와 NIKav-BUT의 급내상관계수와 곡선아래면적을 이용한 진단력을 평가하였다.

결과: NIKav-BUT는 두 군 모두 FBUT와 양의 상관관계를 보였다(dry eye; $r=0.66$, $p<0.001$ and control group; $r=0.77$, $p<0.001$). NIKf-BUT와 NIKav-BUT의 급내상관계수는 안구건조증군에서 각 0.72와 0.94였고, 대조군에서는 각 0.70과 0.91이었다. NIKav-BUT와 FBUT는 유의한 차이가 없었다. 곡선아래면적은 NIKf-BUT에서 0.917, NIKav-BUT에서 0.980이었다.

결론: NIKf-BUT와 NIKav-BUT는 재현성이 확인되었다. NIKav-BUT는 FBUT와 유의한 차이가 없었으며, 양의 상관관계를 만족하였다. 높은 진단력을 보인 NIK-BUT는 안구건조증 정도를 나타내는 새로운 지표로 유용하게 이용될 수 있을 것으로 생각된다.

〈대한안과학회지 2016;57(9):1354-1360〉
