

눈물 지질층 두께와 안구표면임상인자 간의 상관관계 분석

Correlation Analysis of Tear Film Lipid Layer Thickness and Ocular Surface Disease Index

김래영¹ · 나경선^{1,2} · 박율리^{1,2} · 김현승^{1,2}

Rae Young Kim, MD¹, Kyung Sun Na, MD, PhD^{1,2}, Yu Li Park, MD^{1,2}, Hyun Seung Kim, MD, PhD^{1,2}

가톨릭대학교 의과대학 안과학교실¹, 가톨릭대학교 여의도성모병원 안과²

Department of Ophthalmology, College of Medicine, The Catholic University of Korea¹, Seoul, Korea

Department of Ophthalmology, The Catholic University of Korea Yeouido St. Mary's Hospital², Seoul, Korea

Purpose: To analyze the relationship between ocular surface disease index and tear film lipid layer thickness (LLT) using a LipiView II® (LipiView® Ocular Surface Interferometer, TearScience®, Morrisville, NC, USA) interferometer.

Methods: Forty-nine patients diagnosed with dry eye syndrome were recruited for this prospective study. Patients completed ocular surface disease index questionnaires. We performed slit lamp examination, Schirmer test, corneal and conjunctival fluorescein staining, measured tear film break-up time, and graded meibomian gland dysfunction. Tear LLT, blinking time, and dynamic meibomian imaging were analyzed using a LipiView II® ocular interferometer. To control for missing data, we analyzed four sets of imputed data via the multiple imputation method and performed Pearson correlation analysis. Patients were assigned to one of two LLT categories (LLT < 60 or LLT ≥ 60) and Chi-square test was performed.

Results: Among ocular surface disease parameters, tear film break-up time (tBUT) had a statistically significant correlation with average and maximum LLT (average LLT; $p = 0.008$, 0.035 , 0.006 , 0.049 , maximum LLT; $p = 0.006$, 0.042 , 0.020 , 0.049 , Pearson correlation analysis with multiple imputation) but there was no significant correlation with minimum LLT (minimum LLT; $p = 0.048$, 0.090 , 0.079 , 0.039). Of the patients with a relatively thick average LLT or maximum LLT (LLT ≥ 60 nm), 80% and 88% had a tBUT < 10, respectively. Conversely, 39% and 47% of patients with relatively thin average LLT (LLT < 60 nm) had a tBUT < 10 (average LLT; $p = 0.013$, maximum LLT; $p = 0.039$).

Conclusions: Average LLT and maximum LLT were significantly correlated with tBUT. Patients with a relatively thin average or maximum LLT tended to have a shorter tBUT. Based on these results, measuring tear film LLT using a LipiView II® interferometer may be useful in the diagnosis and follow-up of patients with evaporative dry eye.

J Korean Ophthalmol Soc 2017;58(7):788-796

Keywords: Dry eye syndrome, Interferometry, Lipid layer thickness, Lipiview, Meibomian gland dysfunction

■ Received: 2016. 11. 17. ■ Revised: 2017. 5. 6.

■ Accepted: 2017. 6. 27.

■ Address reprint requests to Hyun Seung Kim, MD, PhD
Department of Ophthalmology, The Catholic University of Korea Yeouido St. Mary's Hospital, #10, 63-ro, Yeongdeungpo-gu, Seoul 07345, Korea
Tel: 82-2-3379-1243, Fax: 82-2-761-6869
E-mail: Sara514@catholic.ac.kr

* This study was presented as a narration at the 115th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2016.

* Conflicts of Interest: The authors have no conflicts to disclose.

마이봄샘에서 분비되는 마이봄은 눈물막의 안정을 유지하는 역할을 하며 마이봄샘기능부전은 마이봄샘의 폐쇄 혹은 마이봄 분비 저하를 일으켜 마이봄의 정상적인 지질 구성 및 분비량의 변화를 일으키게 되어¹⁻⁴ 눈물막 증발 건성안의 주요 원인으로 보고되어 있다.^{5,6} 따라서 건성안 환자에서 마이봄샘기능부전의 동반 여부를 적절히 평가하는 것이 진단과 치료 및 경과 확인에 도움이 될 수 있다.^{5,7}

임상적으로 마이봄샘기능부전을 진단하는 방법으로 마이봄샘 및 눈꺼풀 테의 형태적인 변화를 관찰하거나 분비 기능을 측정하는 방법이 있다.⁶ 세극등 현미경하에서 눈꺼풀 테 및 마이봄샘 배출구를 관찰하며 물리적인 압력을 가하여 분비되는 마이봄의 특성을 평가하고,⁸ 마이봄샘 촬영기를 이용하여 형태이상 및 탈락, 배출구의 상태를 관찰할 수 있다.^{8,9} 기존에는 마이봄샘의 기능부전을 정량화하기 위한 노력으로 증발계(evapometry), 간섭계(interferometry), 마이봄 측정계(meibometry) 등의 방법이 사용되었다. Foulks and Bron⁶의 논문에서 소개된 바와 같이 증발계는 눈을 뜬 상태에서 안구 표면의 수분 증발량을 측정하는 방법이며, 간섭계는 빛의 간섭현상을 이용하여 두께를 측정하고, 마이봄 측정계는 하안검 중심부에 플라스틱 테이프를 부착하여 마이봄을 직접 얻을 수 있고 정량화할 수 있는 방법이다.¹⁰

LipiView II[®] 간섭계(LipiView[®] Ocular Surface Interferometer, TearScience[®], Morrisville, NC, USA)는 눈물막 지질층 두께를 자동화하여 측정하는 장비로서, 간섭계는 위에서 소개된 것과 같이 광원에서 나오는 빛이 눈물 지질층의 표면과 후면에서 반사되어 발생하는 빛의 간섭 현상을 이용하여 빛 파의 미세한 색을 분석하여 눈물막의 지질 두께를 정량화할 수 있으며 비침습적이라는 장점이 있다.^{8,11,12} 따라서 최근 이를 이용하여 마이봄샘 기능장애를 객관적으로 평가하고자 하는 시도가 있었다.¹² 그러나 아직 LipiView II[®] 간섭계를 통해 도출하는 수치의 해석 및 임상적인 적용에 대한 기준에 대한 합의가 널리 이루어지지 않아 임상적인 적용에 어려움이 있다.¹² 따라서 본 연구는 LipiView II[®] 간섭계를 이용하여 측정한 눈물 지질층 두께 및 눈 깜박임 횟수와 임상적으로 사용되는 눈물막 불안정성 평가 지표, 안구 표면질환지표(ocular surface disease index, OSDI)와의 상관성을 분석하여 기존 연구들에서의 결과와 비교하고자 하였다.

대상과 방법

2015년 10월부터 2015년 11월까지 본원에 내원한 건성안 환자 49명 총 49안을 대상으로 연구를 진행하였다. 건성안은 International Dry Eye WorkShop (DEWS)의 Definition and Classification Subcommittee에서 2007년에 제시된 기준에 따라 정의하였으며¹³, DEWS 분류상 중증도 2, 3, 4인 환자를 대상으로 하였다. 각막, 결막, 눈꺼풀에 알레르기성 질환, 감염 질환, 자가 면역 질환을 동반한 경우 및 각결막의 염증 질환이 합병된 경우, 안과적 수술 병력이 있는 환자의 경우 연구 대상에서 제외하였다. 대상 환자들은 헬싱키 선언(Declaration of Helsinki)에 입각한 설명을

듣고 자발적인 동의하에 시험에 참여하였으며, 임상시험윤리위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 획득하였다(승인번호: SC15TISI0125). 모든 환자에서 의무기록을 통한 기본적인 안과적, 전신적 병력 청취, 최대 교정시력 측정, 공기 안압계 측정 및 세극등 현미경 검사를 시행하였다.

LipiView II[®] 간섭계를 이용하여 눈물 지질층 두께 측정, 동적 투과조명 마이봄샘 촬영 및 눈 깜박임 횟수를 기록하였다. LipiView II[®] 간섭계 측정의 경우, 본원에서는 20초간의 측정을 통해 눈물 지질층 두께의 평균, 최대, 최소치 및 표준편차, 총 눈 깜박임 횟수(total blinking) 및 불완전 눈 깜박임(partial blinking) 횟수, 이중 조영 마이봄샘 촬영 영상을 얻었다. LipiView II[®] 간섭계는 최대 수치를 100 nm까지만 제공하기 때문에 본 연구에서는 최대치 측정을 위해 최대 눈물 지질층 두께의 경우 Image J 프로그램을 이용하여 결맞음으로 제공되는 그래프를 수치 환산하여 측정하였다.

LipiView II[®] 간섭계 촬영은 단일 검사자에 의해 시행되었으며 이미 알려진 건성안의 임상적 지표와의 연관성을 알아보기 위해 연구에 참여한 임상 의 두 명 중 한 사람이 눈물막 파괴 시간 측정, 쉬르머 검사, 각막 및 결막 형광 염색 검사, 또한 마이봄샘기능부전의 정도 평가를 시행하였다. 쉬르머 검사 및 눈물막 파괴 시간 측정, 각결막 형광 염색 검사는 Jeon et al¹⁴의 논문에서 소개된 바와 같은 방법으로 측정하였으며 마이봄샘기능부전은 Atria et al¹⁵에 따른 분류를 참조하여 평가하였다.

본 연구는 49명의 대상 환자 중 49명에서 LipiView II[®] 간섭계 검사를 시행하였고 21명의 환자에서 OSDI 설문조사, 38안에서 눈물막 파괴 시간 측정, 31안에서 쉬르머 검사를 시행하였다. 통계적 분석을 위해 각각의 환자에서 우안의 검사결과만을 선택하여 검사결과를 분석하였다. 측정값들이 서로 어떠한 상관성을 가지는지 확인하기 위해 Pearson 상관 분석을 시행하였으며 눈물막 파괴 시간, 쉬르머 검사와 눈물 지질층 두께에서 나이와 성별을 제한 변수로 설정한 편상관분석을 시행하였다.

또한 본 연구는 눈물막 증발 건성안에서 눈물 지질층 두께 측정의 진단적 가치를 알아보기 위하여 평균, 최소, 최대 눈물 지질층 두께가 상대적으로 얇은 환자군(LLT < 60 nm)과, 상대적으로 두꺼운 환자군(LLT ≥ 60 nm)으로 나누어 이들 각각의 군에서 쉬르머 검사가 5 mm 미만 혹은 이상인 경우 및 tear break-up time (tBUT) 10초 미만 혹은 10초 이상인 경우의 비율이 유의한 차이를 보이는지를 카이제곱 분석을 이용하여 확인하였다.

상관관계 분석을 위해 눈물막 파괴 시간, 각결막 형광염

색, 쉬르머 검사의 경우 결측값 분석을 통해 이들의 분포가 임의적임을 확인하였으며($p=0.972$, Estimate statistics of missing data analysis) 결측값 다중 대체(multiple imputation)를 통해 4개의 결측값 대체 모델을 만들어 분석을 시행하였다. 4개 모델 모두에서 p 값이 0.05 미만을 나타내는 경우만 유의한 상관관계를 보이는 것으로 정의하였다. OSDI 검사의 경우 결측값 비율이 높았기 때문에 결측값 대체를 시행하지 않고 OSDI 검사를 시행한 환자에 한해서 소집단 분석을 시행하였다. 결측값이 없는 측정값은 대체를 시행하지 않고 분석하였으며 카이제곱 분석은 결측값 대체를 이용하지 않고 소집단 분석을 시행하였다. 통계 분석은 IBM SPSS 24.0 software (IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 이용하였으며, p 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 의의가 있는 수치로 정의하였다.

결 과

건성안환자 49명, 총 49안을 대상으로 분석을 시행하였다. 환자의 평균 연령은 48.15 ± 15.69 세였으며 남성이 18명, 여성이 31명 포함되었다. 49안에서 측정된 눈물 지질층의 두께는 평균 79.55 ± 37.31 nm, 최댓값 93.30 ± 37.11 nm, 최솟값 62.70 ± 32.33 nm (평균 \pm 표준편차)였다, 우선 전체 환자에서 안구 표면 질환 지표와 LipiView II® 간섭계로 측정된 값을 관찰하였다(Table 1).

Pearson 상관분석 및 편상관분석을 통해 각 지표들의 상관관계를 분석하였다(Table 2, 3). Table 2는 쉬르머 검사와 눈물막 파괴 시간의 결측값을 대체한 4개의 자료에서 상관관계 분석을 보여주는 것으로 눈물막 파괴 시간의 경우 평균 및 최대 눈물 지질층 두께와 유의한 양의 상관관계를 보였으나(average LLT; $r=0.376$ [$p=0.008$], $r=0.220$ [$p=0.035$], $r=0.390$ [$p=0.006$], $r=0.276$ [$p=0.049$], maximum LLT;

$r=0.390$ [$p=0.006$], $r=0.178$ [$p=0.042$], $r=0.331$ [$p=0.020$], $r=0.279$ [$p=0.049$]) 최소 눈물 지질층 두께 및 최대와 최소 눈물 지질층 두께의 차와는 4개의 분석에서 일정하게 유의하지 않았다(minimum LLT; $r=0.284$ [$p=0.048$], $r=0.179$ [$p=0.090$], $r=0.254$ [$p=0.079$], $r=0.297$ [$p=0.039$], maximum LLT - minimum LLT; $r=-0.322$ [$p=0.024$], $r=0.199$ [$p=0.051$], $r=0.249$ [$p=0.096$], $r=0.035$ [$p=0.913$]). 쉬르머 검사와 각결막 염색 등급, 하안검 마이봄샘기능부전 정도의 경우 평균, 최대, 최소 눈물 지질층 두께 모두와 일정하게 유의한 상관관계를 보이지 않았다(Table 2, Table 3). 나이 및 성별에 따른 영향을 배제하기 위하여 나이 및 성별을 보정한 편상관분석을 시행하였으며, 이에서도 눈물막 파괴 시간과 평균 및 최대 눈물 지질층 두께와의 유의한 상관관계를 보임을 확인하였다(Table 3, Fig. 1, 2). 총 눈 깜박임 횟수의 경우 평균 지질층 두께와 일정한 음의 상관관계를 보였으나 통계적으로 유의한 결과를 보이지 않았으며, 각결막 염색 등급은 총 눈 깜박임과 불완전 눈 깜박임 횟수 모두와 일정한 양의 상관관계를 나타내었으나 통계적으로 유의하지 않았다(Table 2).

또한 평균, 최소, 최대 눈물 지질층 두께를 60 nm 미만과 60 nm 이상으로 나눈 두 군에서 쉬르머검사와 눈물막 파괴 시간 값에 따른 분포를 분석하였을 때 평균 및 최대 눈물 지질층 두께가 60 nm 미만으로 상대적으로 얇은 환자에서 tBUT 값이 10초 이하로 단축된 경우가 각각 80%, 88%로 눈물 지질층 두께가 60 nm 이상인 경우에서의 39%, 47%보다 유의하게 높게 나타났다(Fig. 3, $p=0.013$, $p=0.039$). 쉬르머 검사 결과(Schirmer test <5 mm, Schirmer test ≥ 5 mm)의 분포는 평균 및 최대 눈물 지질층 두께의 값에 따른 유의한 분포의 차이를 보이지 않았다(Fig. 3, $p=0.619$, $p=0.606$).

OSDI를 시행한 환자만을 대상으로, 눈물 지질층 두께가 60 nm 이상인 경우와 미만인 두 군으로 나누고 건성안 증

Table 1. Clinical characteristics of patients

Characteristics	Value (range)*
Age (years)	48.15 ± 15.69 (18-72)
Sex (male:female)	18:31
Schirmer's test (mm)	8.45 ± 7.80 (2-20)
tBUT (sec)	5.00 ± 3.43 (1-10)
Average LLT (nm)	79.55 ± 37.31 (25-140)
Maximum LLT (nm)	93.30 ± 37.11 (29-150)
Minimum LLT (nm)	62.70 ± 32.33 (23-115)
Total blinking (times/20 sec)	5.80 ± 3.24 (2-12)
Partial blinking (times/20 sec)	3.30 ± 2.36 (0-9)
Partial blinking/total blinking ratio	0.59 ± 0.31 (0-1)

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

tBUT = tear break-up time; LLT = lipid layer thickness; sec = second.

*Range: minimum value-maximum value.

Table 2. Correlation analysis among LLT and clinical factors using 4 sets of implantation data

	Data set	Average LLT	Maximum LLT	Minimum LLT	Difference [‡]	Total blink	Partial blink
Schirmer test	1	0.149 (0.307)	0.050 (0.733)	0.229 (0.114)	0.361* (0.011)	-0.383* (0.007)	-0.157 (-0.554)
	2	0.125 (0.221)	0.047 (0.646)	0.147 (0.147)	0.199 (0.005)	-0.370 [†] (0.000)	-0.213 [†] (0.009)
	3	0.044 (0.765)	-0.031 (0.933)	0.056 (0.700)	-0.191 (0.199)	-0.356* (0.012)	0.170 (0.243)
	4	0.155 (0.297)	0.074 (0.615)	0.221 (0.128)	-0.291* (0.043)	-0.271 (0.060)	-0.292* (0.042)
tBUT	1	0.376 [†] (0.008)	0.390 [†] (0.006)	0.284* (0.048)	-0.322* (0.024)	-0.114 (0.435)	-0.109 (0.456)
	2	0.220* (0.035)	0.178* (0.042)	0.179 (0.090)	0.199 (0.051)	0.247* (0.014)	-0.071 (0.499)
	3	0.390 [†] (0.006)	0.331* (0.020)	0.254 (0.079)	0.249 (0.096)	0.245 (0.090)	-0.044 (0.765)
	4	0.276* (0.049)	0.279* (0.049)	0.297* (0.039)	0.035 (0.913)	-0.198 (0.177)	-0.203 (0.162)
Staining grade	1	0.148 (0.311)	0.186 (0.202)	0.035 (0.811)	0.364* (0.101)	0.160 (0.582)	0.123 (0.399)
	2	0.221* (0.029)	0.195 (0.069)	0.252* (0.012)	0.206* (0.042)	0.196 (0.067)	0.213* (0.035)
	3	0.220 (0.129)	0.239 (0.099)	0.192 (0.211)	0.179 (0.217)	0.209 (0.152)	0.170 (0.243)
	4	0.220 (0.129)	0.290* (0.044)	0.152 (0.296)	0.383* (0.010)	0.169 (0.247)	0.264 (0.067)
LL MGD grade		-0.015 (0.916)	-0.018 (0.959)	0.000 (0.999)	-0.017 (0.906)	-0.017 (0.909)	0.107 (0.465)

Values are presented as correlation coefficient *r* (*p*-value) unless otherwise indicated. *p*-values were calculated by Pearson's correlation test. LLT = lipid layer thickness; tBUT = tear break-up time; LL MGD grade = lower lid meibomian gland dysfunction grade.

**p*-value < 0.05; [†]*p*-value < 0.01; [‡]Difference = Maximum LLT - Minimum LLT.

Table 3. Partial correlation analysis controlling for age and sex of the subject using 4 sets of implantation data

	Data set	Average LLT	Maximum LLT	Minimum LLT	Difference [‡]	Total blink	Partial blink
Schirmer test	1	0.203 (0.171)	0.123 (0.410)	0.270 (0.066)	-0.315* (0.031)	-0.397* (0.006)	-0.270 (-0.067)
	2	0.133 (0.198)	0.049 (0.633)	0.150 (0.144)	-0.222* (0.030)	-0.370 [†] (0.000)	-0.300 [†] (0.003)
	3	0.041 (0.784)	-0.049 (0.743)	0.051 (0.733)	-0.238 (0.108)	-0.357* (0.014)	0.300* (0.041)
	4	0.164 (0.272)	0.102 (0.469)	0.241 (0.102)	-0.301* (0.040)	-0.287* (0.049)	-0.218* (0.140)
tBUT	1	0.396 [†] (0.006)	0.396 [†] (0.006)	0.286 (0.051)	-0.320* (0.028)	-0.114 (0.445)	-0.208 (0.162)
	2	0.309 [†] (0.002)	0.273* (0.007)	0.188 (0.066)	0.241* (0.018)	0.246* (0.016)	-0.069 (0.505)
	3	0.414 [†] (0.004)	0.361* (0.013)	0.263 (0.074)	0.288 (0.050)	0.245 (0.097)	-0.047 (0.752)
	4	0.242* (0.018)	0.259* (0.035)	0.288 (0.050)	-0.020 (0.891)	-0.207 (0.162)	-0.136 (0.363)

Values are presented as *r* (*p*-value) unless otherwise indicated. *p*-values were calculated by partial correlation analysis.

LLT = lipid layer thickness; tBUT = tear break-up time.

**p*-value < 0.05; [†]*p*-value < 0.01; [‡]Difference = Maximum LLT - Minimum LLT.

상이 거의 없는 경우(OSDI 점수 13 미만), 증상이 경미하거나 중등도인 경우(OSDI 점수 13 이상 33 미만인 경우), 증상이 심한 경우(33 이상)에서 각각 두 군의 분포가 차이

를 보이는지를 카이제곱 분석을 통해 확인하였다. 평균, 최대, 최소 눈물 지질층 두께 모두에서 분포의 유의한 차이가 없었으며(average LLT; *p*=0.052, maximum LLT; *p*=0.062,

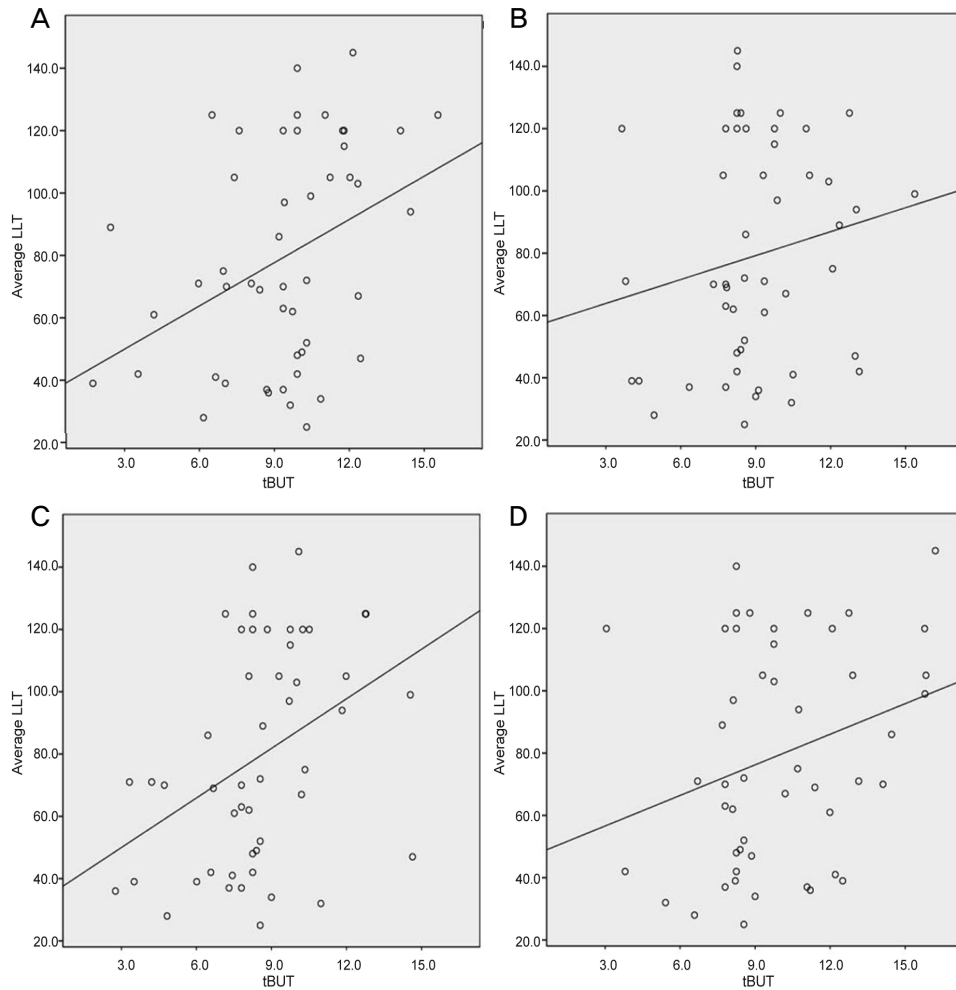


Figure 1. Pearson correlation scatter plot of tear break-up time (tBUT) and average lipid layer thickness (LLT) using implanted data set 1 (A), 2 (B), 3 (C), and 4 (D). (A) $r = 0.376$, p -value = 0.008. (B) $r = 0.220$, p -value = 0.035. (C) $r = 0.390$, p -value = 0.006. (D) $r = 0.276$, p -value = 0.049. p -values were calculated by Pearson correlation test.

minimum; $p=0.630$, Chi-square test), 중등도에 따른 분포의 경향성도 보이지 않았다(average LLT; $p=0.448$, maximum LLT; $p=0.948$, minimum; $p=0.353$, linear-by-linear association).

고 찰

본 연구에서는 기존에 마이봄샘기능부전이 눈물막의 불안정성을 초래하여 건성안의 원인이 된다고 알려진 것^{16,17}을 바탕으로 건성안 환자를 대상으로 LipiView II® 간섭계를 이용하여 측정한 눈물 지질층 두께를 임상적으로 흔하게 사용되는 안구 표면질환 평가 지표들과 상관분석하였으며, tBUT값이 평균 및 최대 눈물 지질층 두께값과 통계적으로 유의한 양의 상관관계가 있음을 확인하였다. 기존의 연구에서도 큰 tBUT값을 가지는 경우 눈물 지질층 두께가 얇아져 있지 않음을 시사하여, tBUT값 측정과 눈물 지질층

두께가 연관이 있는 것으로 알려졌다¹⁸⁻²² Isreb et al²¹의 연구는 눈물 지질층 두께의 정량화 방법에 있어서 본 연구와 차이가 있으나 눈물 지질층 두께값과 Schirmer test, tBUT 간의 유의한 양의 상관관계를 보고한 바 있다. 이는 눈물 지질층이 눈물층의 안정성 유지에 관여하여 양의 상관성을 보인 것으로 해석해 볼 수 있으며 기존 여러 연구에서도 눈물 지질층의 양적, 질적인 상태가 건성안 및 마이봄샘의 기능과 연관성이 있음이 밝혀져 있다.^{5,21-24}

쉬르머 검사는 기존에 5분을 시행하였을 때 눈물 생산량을 주로 반영하는 검사로 알려져 있으나 Tomlinson et al⁸에 의해 짧은 시간 동안 검사를 진행하는 경우 안구 표면의 눈물의 양을 반영할 수 있는 수치로 제시된 바 있다. 또한 Nichols et al^{22,25}은 쉬르머검사와 안구표면 안정성 및 tBUT 검사 간에 유의한 상관관계를 보고한 바 있다. 그러나 본 연구에서는 쉬르머 검사는 평균 및 최대 눈물 지질층 두께와 일정한 양의 상관관계를 보였으나 통계적으로 유의하지

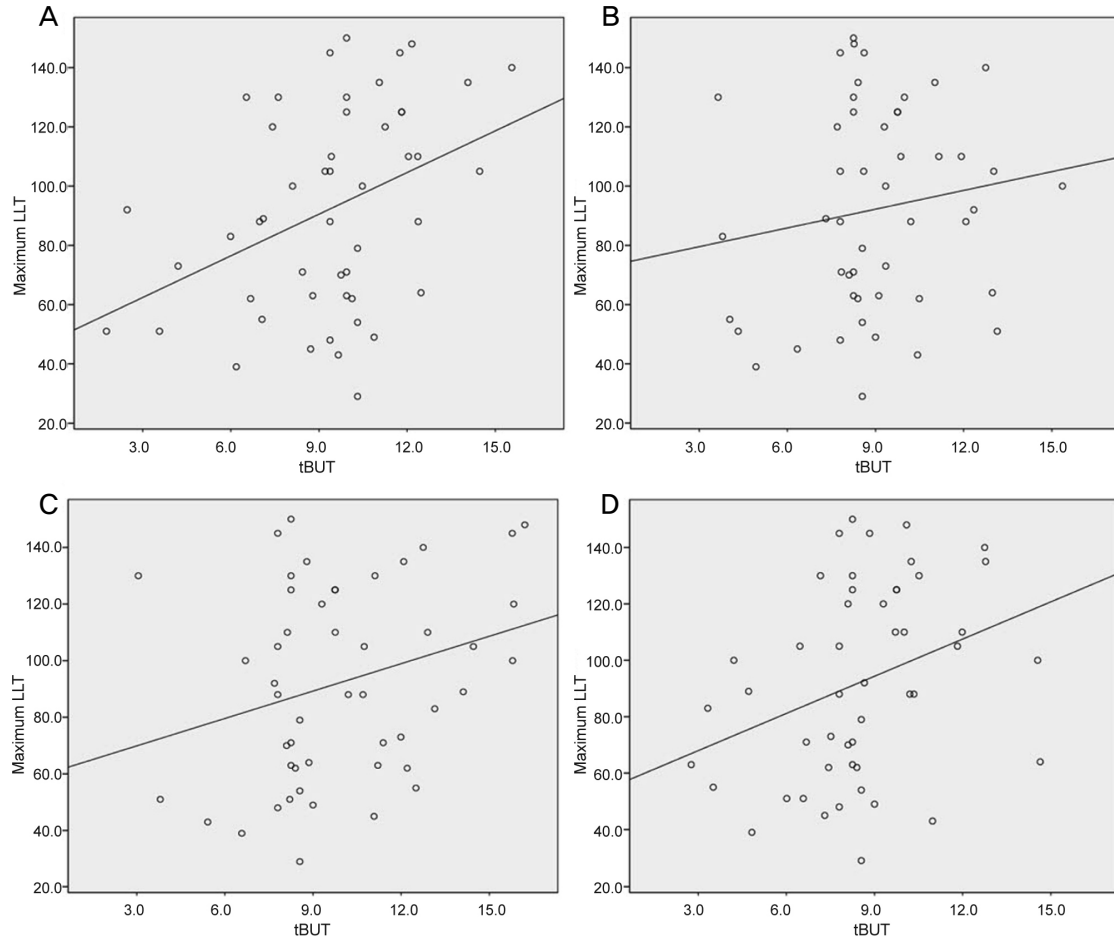


Figure 2. Pearson correlation scatter plot of tear break-up time (tBUT) and maximum lipid layer thickness (LLT) using implanted data set 1 (A), 2 (B), 3 (C), and 4 (D). (A) $r = 0.390$, p -value = 0.006. (B) $r = 0.178$, p -value = 0.042. (C) $r = 0.331$, p -value = 0.020. (D) $r = 0.279$, p -value = 0.049. p -values were calculated by Pearson correlation test.

않아 이를 확인할 수 없었다. 이는 결측값 등의 영향을 고려하여 향후 많은 수의 환자를 대상으로 한 분석을 통한 확인이 필요하다.

눈물 지질층은 극성, 비극성인 지질의 특징에 따라 층의 형태를 띠고 있으며²³ 눈 깜박임 발생 시 상안검이 하측으로 내려가면서 아코디언 형태(concertina-wise)로 접혔다가 상안검이 올라갈 때 다시 펴지는 모양을 띠게 된다고 알려져 있다.²⁶ 이를 고려하면 눈물 지질층의 최댓값이나 최솟값의 경우 눈물 지질층의 펴짐(unfolding)이 덜 완전하게 일어난 상태에서 측정될 가능성이 있으므로 순간적인 최대치보다는 전체의 평균값이 눈물막의 안정성과 관련이 있는 지표를 잘 반영할 수 있을 것으로 생각해 볼 수 있다.

그러나 본 연구에서는 최대 및 평균 눈물 지질층 두께에서 모두 건성안의 지표인 눈물막 파괴 시간과 유의한 연관성을 보였으며, 이는 LipiView II® 간섭계의 측정 방식이 빛의 간섭현상을 이용하기 때문에 눈물 지질층의 최댓값이 눈 깜박임에 의한 상안검의 움직임이 어느 정도 끝난 다음

측정되기 때문에 평균값과 유사하게 눈물막 파괴 시간과 상관관계를 보였을 것으로 생각된다.

Blackie et al¹¹은 137명을 대상으로 초기 형태의 안구 표면 간섭계를 통한 눈물 지질층 두께와 표준 건성안 환자 평가(Standard Patient Evaluation of Eye Dryness, SPEED)로 측정된 증상 간에 유의한 상관관계를 보고하였으며 Finis et al¹²은 마이봄샘의 형태와 눈물 지질층 두께의 유의한 상관성을 보고하였으나 본 연구에서는 임상적으로 측정된 마이봄샘기능부전 정도 및 OSDI 점수에서 최대, 최소, 평균 눈물 지질층 두께 모두와 유의한 상관관계를 보이지 않았다. 또한 이를 확인하기 위해 본 연구의 대상환자 중 OSDI 설문조사를 시행한 환자만을 대상으로 눈물 지질층 두께에 따라 2개 군으로 나누어(LLT <60 nm, LLT ≥60 nm) 각각의 군에서 증상 중증도에 따른 분포의 차이를 분석한 결과에서도 유의한 차이를 보이지 않았다.

이는, 위의 두 연구는 본 연구와 같이 건성안 환자를 대상으로 연구를 시행하였으나 본 연구보다 많은 환자를 대

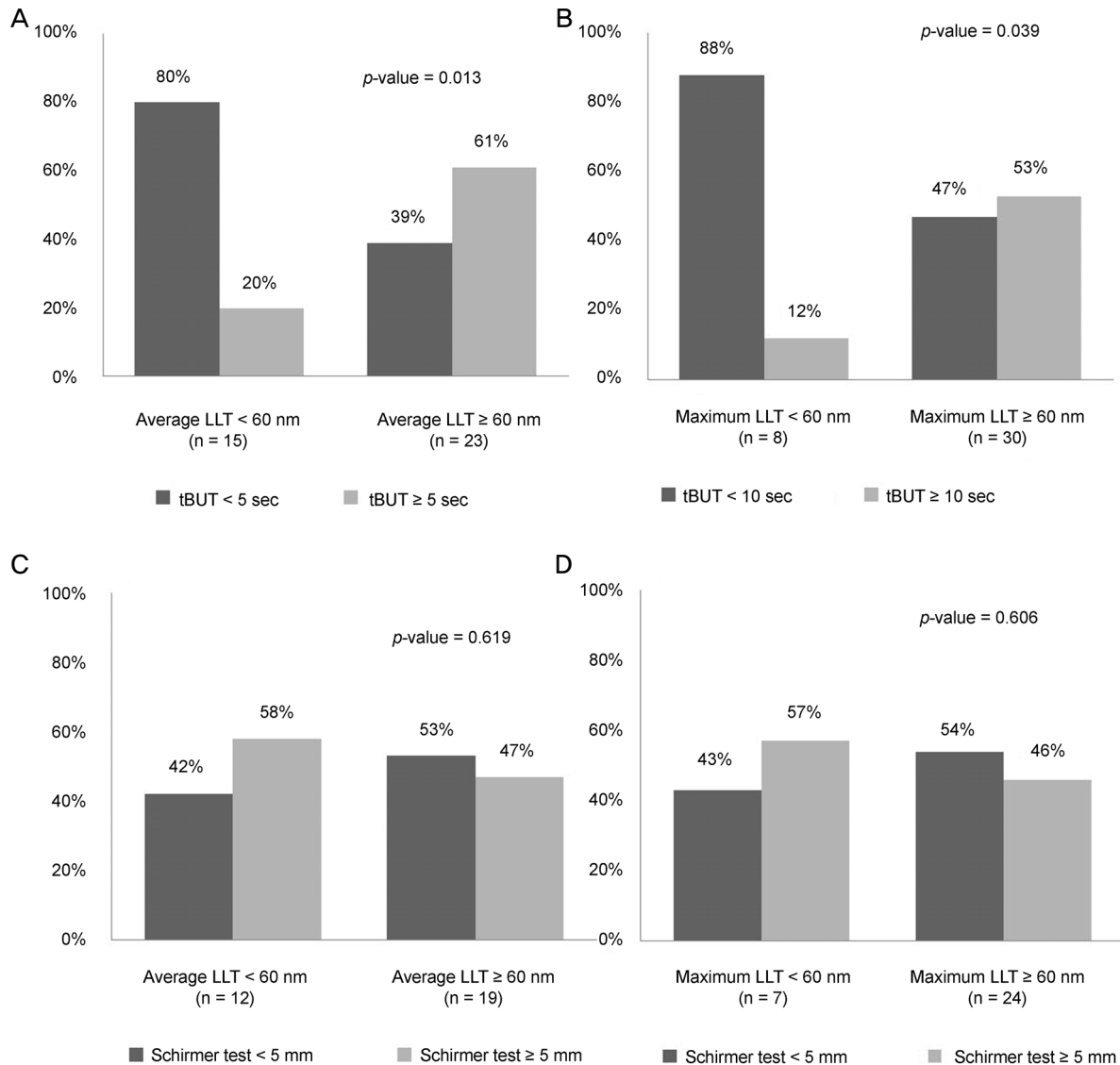


Figure 3. The percentage of patients with shorten (< 10 sec) or normal (≥10 sec) tear break-up time (tBUT) in each relatively thin lipid layer thickness (LLT) (< 60 nm) or relatively thick LLT (≥60 nm) (A: average LLT, B: maximum LLT). The percentage of patients with shorten (< 5 mm) or normal (≥5 mm) Schirmer test in each relatively thin LLT (< 60 nm) or relatively thick LLT (≥60 nm) (C: average LLT, D: maximum LLT). *p*-values were calculated by Chi-square test.

상으로 분석을 시행하였기 때문에 다른 결과를 보였을 수 있다. 또한, 중등도의 측면에서도 위의 두 연구는 대상 환자를 설정하지 않았으나 본 연구에서는 DEWS 분류 중 중등도 2, 3, 4 건성안을 진단받은 환자군만을 대상으로 하여 대상 환자의 구성 면에서도 차이가 있을 수 있다.

또한 Finis et al¹²의 연구의 경우 110명 199안을 대상으로 하여 일부 환자에서 양안의 분석 결과를 포함하였으나 본 연구에서는 단안의 결과만을 대상으로 분석을 시행하였기 때문에 다른 결과를 보였을 것으로 생각해 볼 수 있다. 또한 본 연구에서 평균 눈물 지질층 두께가 눈물막 증발 건성안의 지표인 눈물막 파괴 시간과 유의한 양의 상관성이

있는 결과를 보였으나, 이는 건성안을 직접 반영하는 수치는 아니며 환자의 증상에 관여하는 다양한 요인이 작용하였기 때문에 OSDI와는 유의한 상관성을 보이지 않은 것으로 생각된다.

본 연구는 49명 총 49안을 대상으로 시행한 연구였으나 모든 환자에서 안구 표면에 대한 검사가 이루어지지 않았으므로 발생한 결측값의 영향을 받을 수 있다는 점, 건성안 환자만을 연구 대상으로 포함하였다는 점에서 정상인의 눈물 지질층 값을 통계적으로 반영할 수 없었다는 점 및 여러 차례 반복 검사를 통한 개인의 눈물 지질층 두께 및 안구 표면상태의 변화를 반영할 수 없었다는 점에서 한계가 있

다. 이에 대해서는 추후 좀 더 넓은 범위의 증상 및 임상적 소견을 가진 환자군 및 정상인을 대상으로 충분한 경과관찰 및 측정 과정을 통해 비교 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구를 통하여 건성안 환자에서 LipiView II®를 이용한 최대 및 평균 눈물 지질층 두께가 tBUT 값과 유의한 상관관계를 보인다는 점에서 LipiView II® 간섭계를 이용한 눈물 지질층 두께 측정이 건성안 진단 및 경과관찰에 도움을 줄 수 있음을 확인하였고 추후 정상안 및 마이봄샘기능 부전 환자군에 대해서는 비교 연구가 더 필요하겠다.

REFERENCES

- Shine WE, McCulley JP. The role of cholesterol in chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:2272-80.
- Shine WE, McCulley JP. Role of wax ester fatty alcohols in chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:3515-21.
- Shine WE, McCulley JP. Keratoconjunctivitis sicca associated with meibomian secretion polar lipid abnormality. *Arch Ophthalmol* 1998;116:849-52.
- Shine WE, McCulley JP. Polar lipids in human meibomian gland secretions. *Curr Eye Res* 2003;26:89-94.
- Bron AJ, Tiffany JM. The contribution of meibomian disease to dry eye. *Ocul Surf* 2004;2:149-65.
- Foulks GN, Bron AJ. Meibomian gland dysfunction: a clinical scheme for description, diagnosis, classification, and grading. *Ocul Surf* 2003;1:107-26.
- Geerling G, Tauber J, Baudouin C, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:2050-64.
- Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the diagnosis subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:2006-49.
- Greiner JV, Glonek T, Korb DR, et al. Volume of the human and rabbit meibomian gland system. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:339-43.
- Chew CK, Jansweijer C, Tiffany JM, et al. An instrument for quantifying meibomian lipid on the lid margin: the Meibometer. *Curr Eye Res* 1993;12:247-54.
- Blackie CA, Solomon JD, Scaffidi RC, et al. The relationship between dry eye symptoms and lipid layer thickness. *Cornea* 2009;28:789-94.
- Finis D, Pischel N, Schrader S, Geerling G. Evaluation of lipid layer thickness measurement of the tear film as a diagnostic tool for Meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2013;32:1549-53.
- 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.
- Jeon SJ, Baek JW, Doh SH, Chung SK. Tear meniscus evaluation using optical coherence tomography in meibomian gland dysfunction patients. *J Korean Ophthalmol Soc* 2015;56:1684-91.
- Arita R, Itoh K, Inoue K, Amano S. Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population. *Ophthalmology* 2008;115:911-5.
- Mathers WD. Ocular evaporation in meibomian gland dysfunction and dry eye. *Ophthalmology* 1993;100:347-51.
- Mathers WD, Lane JA. Meibomian gland lipids, evaporation, and tear film stability. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:349-60.
- Craig JP, Tomlinson A. Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation. *Optom Vis Sci* 1997;74:8-13.
- Eom Y, Lee JS, Kang SY, et al. Correlation between quantitative measurements of tear film lipid layer thickness and meibomian gland loss in patients with obstructive meibomian gland dysfunction and normal controls. *Am J Ophthalmol* 2013;155:1104-10.e2.
- Goto E, Dogru M, Fukagawa K, et al. Successful tear lipid layer treatment for refractory dry eye in office workers by low-dose lipid application on the full-length eyelid margin. *Am J Ophthalmol* 2006;142:264-70.
- Isreb MA, Greiner JV, Korb DR, et al. Correlation of lipid layer thickness measurements with fluorescein tear film break-up time and Schirmer's test. *Eye (Lond)* 2003;17:79-83.
- Nichols JJ, Nichols KK, Puent B, et al. Evaluation of tear film interference patterns and measures of tear break-up time. *Optom Vis Sci* 2002;79:363-9.
- Korb DR, Blackie CA. Meibomian gland diagnostic expressibility: correlation with dry eye symptoms and gland location. *Cornea* 2008;27:1142-7.
- Mishima S, Maurice DM. The oily layer of the tear film and evaporation from the corneal surface. *Exp Eye Res* 1961;1:39-45.
- Nichols KK, Nichols JJ, Lynn Mitchell G. The relation between tear film tests in patients with dry eye disease. *Ophthalmic Physiol Opt* 2003;23:553-60.
- Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, et al. Functional aspects of the tear film lipid layer. *Exp Eye Res* 2004;78:347-60.

= 국문초록 =

눈물 지질층 두께와 안구표면임상인자 간의 상관관계 분석

목적: LipiView II® 간섭계(LipiView® Ocular Surface Interferometer, TearScience®, Morrisville, NC, USA)를 이용하여 측정한 눈물 지질층 두께(tear film lipid layer thickness, tear film LLT)를 임상적으로 이용되는 안구 표면 질환의 지표들과 비교하여 상관관계를 분석하고자 한다.

대상과 방법: 건성안을 진단받은 환자 49명을 대상으로 전향적 연구를 시행하였다. 환자들은 안구표면질환지표(ocular surface disease index, OSDI) 설문조사를 받았다. 세극등 현미경 검사, 눈물막 파괴 시간(tear film break-up time, tBUT) 측정, 쉬르머 검사(Schirmer test), 각막 및 결막 형광 염색, 마이봄샘기능부전에 대한 평가를 시행하였다. LipiView II® 간섭계를 통한 눈물 지질층 두께, 동적 투과조명 마이봄샘 촬영 및 눈 깜박임 횟수를 측정하였다. 결측값을 보정하기 위해 다중대체 방법을 사용하여 4개의 결측값 대체 모델을 만들어 Pearson 상관 분석을 시행하였다. 눈물 지질층 두께에 따라 환자들을 두 군으로 구분(LLT <60 nm, LLT ≥60 nm)하여 카이제곱 교차 분석을 시행하였다.

결과: 안구 표면 질환의 지표 중 눈물막 파괴 시간이 눈물 지질층 두께의 평균, 최댓값과 유의한 상관관계를 보였으며(average LLT: $p=0.008$, 0.035 , 0.006 , 0.049 , maximum LLT: $p=0.006$, 0.042 , 0.020 , 0.049 , Pearson correlation analysis with multiple imputation) 최솟값과는 유의한 관계가 없었다(minimum LLT: $p=0.048$, 0.090 , 0.079 , 0.039). 평균 및 최대 눈물 지질층 두께가 상대적으로 얇게 측정된 환자군(LLT <60 nm)에서는 각각 80%와 88%의 환자에서 tBUT가 10초 미만인 값을 보였고 이와 대조적으로 상대적으로 눈물 지질층 두께가 두껍게 측정된 환자군(LLT ≥60 nm)에서는 각각 39%, 47%의 환자에서 tBUT가 10초 미만으로 나타났다.

결론: 건성안 환자에서 눈물 지질층 두께의 평균 및 최댓값은 눈물막 파괴시간과 유의한 상관관계를 보였고 평균, 최대 눈물 지질층 두께가 상대적으로 얇은 환자에서 눈물막 파괴 시간이 단축된 경향을 보였다. 이는 눈물막 증발 건성안 환자에서 LipiView II® 간섭계를 이용한 평균 눈물 지질층 두께를 측정하는 것이 진단 및 경과관찰에 도움을 줄 수 있음을 보여준다.

(대한안과학회지 2017;58(7):788-796)