

## 원발쇼그렌증후군에서 눈물 오스몰 농도와 눈 및 전신질환 관련 인자의 상관관계

### Correlations between Tear Osmolarity and Ocular and Systemic Parameters in Primary Sjögren's Syndrome

윤도예<sup>1,2</sup> · 김주현<sup>2</sup> · 전현선<sup>2</sup> · 위원량<sup>1</sup> · 현준영<sup>1,2</sup>

Do Yeh Yoon, MD<sup>1,2</sup>, Joo Hyun Kim, MD<sup>2</sup>, Hyun Sun Jeon, MD<sup>2</sup>, Won Ryang Wee, MD<sup>1</sup>, Joon Young Hyon, MD<sup>1,2</sup>

서울대학교 의과대학 안과학교실<sup>1</sup>, 분당서울대학교병원 안과<sup>2</sup>

*Department of Ophthalmology, Seoul National University College of Medicine<sup>1</sup>, Seoul, Korea*

*Department of Ophthalmology, Seoul National University Bundang Hospital<sup>2</sup>, Seongnam, Korea*

**Purpose:** To investigate the relationships between tear osmolarity and various parameters for ocular and systemic disease in primary Sjögren's syndrome.

**Methods:** The medical records of 53 patients with primary Sjögren's syndrome were reviewed. Tear osmolarity using a TearLab® (TearLab™ Corp., San Diego, CA, USA) osmometer as well as other dry eye parameters such as tear break-up time, ocular staining score (Sjögren's International Collaboration Clinical Alliance [SICCA] ocular staining score, SICCA score), Schirmer-I score, symptoms with Ocular Surface Disease Index (OSDI), and Visual Analog Scale (VAS) were obtained. Systemic laboratory data and medication history were also collected. The correlations between the parameters were analyzed using the Spearman's rank correlation test.

**Results:** 53 patients with a mean age of  $54.1 \pm 13.2$  years and female predominance (96.23%) were enrolled. The majority of patients (28.3%) were receiving systemic therapy for severe Sjögren's syndrome. The tear osmolarity in Sjögren's syndrome patients was  $307 \pm 13.6$  (mOsm/L). Higher tear osmolarity was associated with lower tear film break-up time (BUT) scores and with higher SICCA scores. Tear osmolarity and the Schirmer test results were not significantly related. Higher tear osmolarity was paradoxically associated with lower VAS scores and lower OSDI scores. Neither current medication nor the salivary gland focus score showed significant associations with tear osmolarity. Although tear osmolarity was not associated with the SSA-Ro or SSA-LA titer, serum immunoglobulin G (IgG) level and serum erythrocyte sedimentation rate (ESR) level showed positive correlations with tear osmolarity.

**Conclusions:** Tear osmolarity is positively correlated with the severity of dry eye and was associated with lower symptom severity. The significant associations of tear osmolarity with IgG and ESR suggest that high tear osmolarity may be correlated with autoantibody load and the systemic inflammatory state.

J Korean Ophthalmol Soc 2017;58(8):903-910

**Keywords:** Dry eye syndrome, Ocular surface inflammation, Primary Sjögren's syndrome, Tear osmolarity

■ Received: 2017. 5. 18.

■ Revised: 2017. 6. 15.

■ Accepted: 2017. 7. 24.

■ Address reprint requests to **Joon Young Hyon, MD**  
Department of Ophthalmology, Seoul National University  
Bundang Hospital, #82 Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu,  
Seongnam 13620, Korea  
Tel: 82-31-787-7379, Fax: 82-31-787-4057  
E-mail: jyhyon@gmail.com

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

안구건조증은 안구의 불편감, 시력저하 등의 증상이 동반되고, 눈물층이 불안정하여 잠재적으로 안구 표면에 손상을 일으킬 수 있는 질환을 통칭하며, 눈물층 및 안구 표면에 관련된 여러 요인에 의하여 발생하는 복합성 질환이다. 안구건조증은 나이가 증가함에 따라 유병률이 증가하는 경향을 보이고, 여성 중 특히 폐경 이후의 여성에서 유

병률이 높은 경향을 보인다. 이외에도 Beaver Dam study<sup>1</sup>에서 발표한 바에 의하면 안구건조증의 위험인자로는 관절염 병력이 통계적으로 유의한 연관성을 보였으며, 갑상선 질환, 통풍, 당뇨 등의 전신질환들도 연관성이 있는 것으로 밝혀진 바 있다. 이외에 다른 연구에 의하면 안구건조증을 호소하는 환자의 25.9%에서 류마티스 관련 질환이 동반되어 있으며, 이러한 경우에 쇼그렌증후군이 42.1%에 달하는 것으로 알려진 바 있다.<sup>2,3</sup>

쇼그렌증후군은 만성적인 전신염증질환으로 주로 외분비샘에 전형적인 국소적 림프구 침윤을 보이며, 결과적으로 입마름, 안구건조증 등 다양한 임상 및 혈청학적 이상을 보이는 자가면역질환이다. 조직학적으로는 외분비샘에 림프구의 침윤이 일어나게 되고 결과적으로 외분비샘에서의 분비가 줄어들고 구강 점막이나, 안구 표면에 영향을 미치게 된다.

안구건조증의 진단은, 환자가 호소하는 이물감, 시력저하, 따가움 등의 증상을 안구표면장에 측정표를 이용하여 평가하고, 눈물막파괴시간, 각결막표면염색 검사, 슈르머검사 등 기본적인 안과 검사 지표를 확인함으로써 이루어진다. 최근에는 이러한 전통적인 검사법들 외에도 마이봄샘 기능 부전을 평가하기 위한 측정 장치인 Lipiview<sup>®</sup> (TearScience Inc., Morrisville, NC, USA)와, 눈물층의 삼투압 측정 장치인 TearLab<sup>®</sup> (TearLab<sup>™</sup> Corp., San Diego, CA, USA) 등을 이용한 새로운 진단 방법들이 함께 이루어지고 있다. 눈물 오스몰 농도가 안구건조증의 정도를 평가하는 데 좋은 지표임은 이미 여러 연구들을 통하여 알려진 바 있다.<sup>4,5</sup>

눈물 오스몰 농도가 높아지는 것은 여러 전염증 신호들을 야기하는 기전으로, 결과적으로는 안구표면의 염증 정도를 악화시키게 되며, 눈물 오스몰 농도는 역으로, 안구표면 염증 정도를 반영한다고 볼 수 있다. 이러한 안구표면 염증 정도를 나타내는 눈물 오스몰 농도가 전신적인 염증 상태와 연관성이 있는지 확인한 기존 연구는 없다는 점에 이 연구의 의의가 있다.

본 연구에서는 안구건조증 증후군 환자 중에서도 원발쇼그렌증후군 환자에서 안구표면의 염증 정도를 반영하는 눈물 오스몰 농도와 전신적인 염증상태를 반영하는 다른 전신적인 변수들과의 관련성을 보고자 하며, 눈물 오스몰 농도와 다른 안구 관련 지표들과의 연관성에 대하여도 알아보고자 한다.

## 대상과 방법

본 연구는 2016년 8월부터 2016년 10월까지 눈의 불편감으로 내원하거나, 류마티스에서 원발쇼그렌증후군 진단

후 협진 의뢰된 환자 중 원발쇼그렌증후군과 동반된 안구건조증을 처음 진단 받은 53명 106안을 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 본 연구는 헬싱키 선언을 준수하였고, 분당서울대학교병원 기관윤리심의위원회의 승인 아래 진행되었다.

의무기록을 통하여 환자의 성별, 진단 시 나이, 전신적 병력, 안과적 과거력에 대하여 조사하였고, 내원 당시 안구지표 및 안과 방문일에 가장 근접한 시점에서 시행된 전신지표를 확인하였다. 안구지표로는 시력, 안압, 기본적인 세극등 검사 외에 각결막표면염색 검사(Sjögren's International Collaboration Clinical Alliance [SICCA] score), 눈물막파괴시간, 슈르머검사, 눈물 오스몰 농도를 분석하였고, 건성안 증상점수로는 ocular surface disease index (OSDI)와 visual analog scale (VAS)를 분석하였다. 전신지표로는 혈청 C3, C4, 백혈구(white blood cell, WBC), 베타-2-마이크로글로불린(beta-2 microglobulin, B2M), 항-Ro (Sjögren's syndrome A, SSA) 항체와 항-La (Sjögren's syndrome B, SSB) 항체 등 전신 염증 상태를 반영하는 지표들을 분석하였고, 점안 당시 점안약제나, 전신적으로 투약 중인 스테로이드 및 면역억제제 등에 대해서도 정리하였다. 류마티스 내과와 협진 진료 중인 환자에 대해서는 타액 분비율 검사 및 침샘 조직검사 결과(salivary gland focus score)와 눈물 오스몰 농도가 연관성이 있는지 함께 분석하였다. 침샘조직검사는 침샘 내 림프구 침윤 정도로 판단하며 1점보다 높은 점수는 쇼그렌증후군의 침샘 침범 정도를 평가하는 가장 중요한 검사로 알려진 바 있다.<sup>6</sup>

검사 전 3개월 이내에 백내장 수술을 포함한 안구 수술을 받거나, 안구의 감염성 질환이 있거나, 안구건조증에 영향을 미칠 만한 눈꺼풀 이상, 안구표면의 염증성 질환 등 안과적 병력 혹은 안구 건강에 영향을 줄 수 있는 다른 전신 질환이 있거나, 녹내장 약제 등 안구건조증에 영향을 미칠 만한 약제를 점안하거나, 항콜린성 약제 등 안구건조증을 유발할 가능성이 있는 약제를 복용하는 경우는 그 대상에서 제외하였다.

주관적 증상에 대한 객관적 지표는 OSDI와 VAS 설문지로 측정하였으며, OSDI 설문지는 안구건조증 증상 관련 질문 5가지, 일상생활에 지장을 받은 정도를 확인하는 질문 4가지, 그리고 환경 자극 관련 질문 3가지로 구성되어 0점부터 100점으로 평가하였으며,<sup>7,8</sup> VAS 설문지는 설문 시행 시점에서 최근 2주간 눈이 건조한 증상, 눈에 모래가 들어간 것 같은 증상, 안구통에 대하여 전혀 증상이 없을 때를 0점, 가장 심했을 때를 100점으로 하여 세 항목에 대한 점수의 합으로 평가하였다.

객관적 안과 검사로 슈르머검사, 각결막표면염색 검사,

눈물막파괴시간, 눈물 오스몰 농도 등을 측정하여, 눈물 오스몰 농도와 나머지 지표들과 상관성을 분석하였다. 쉬르머검사는 점안 마취 없이 쉬르머 검사지(Eagle Vision, Memphis, TN, USA)를 하결막낭 이측 1/3 지점에 넣고 5분 후 눈물로 인해 젖은 부위의 길이를 밀리미터 단위로 측정하였다. 각결막표면염색 검사는 플루오레신(Fluorescein) 용액을 이용하여 염색하였으며 SICCA 점수를 기준으로 점수화하였다. 각막상피손상 정도의 평가는 표층점상각막미란이 없는 경우에는 0점, 1-5개가 있을 경우에는 1점, 6-30개에서는 2점, 30개를 초과하는 경우에는 3점으로 하여 점수화하였다. 결막상피손상의 정도는 안구결막의 내측과 가측을 각각 평가하여 0-9개의 점상 병변이 보이면 grade 0, 10-32개의 점상 병변이 보이면 grade 1, 33-100개의 병변이 보이면 grade 3, 100개를 초과하는 병변이 보이면 grade 4로 점수화하여, 각막상피손상 점수와 합하여 전체 점수로 평가하였다.<sup>9</sup> 눈물층파괴시간은 플루오레신 용액을 한 방울씩 점안한 후 피검자의 눈을 수초간 깜박이게 한 뒤, 염색된 눈물막 층에서 형광 색소 염색의 결손이 관찰될 때까지의 시간을 초 단위로 세극등현미경 코발트 블루광원을 통하여 측정하였다. Tearlab (TearLab™ Corp., San Diego, CA, USA) 오스몰 농도 측정기를 이용하여 양 눈의 가측하측 눈물층에서 50 nL의 눈물 표본을 채취하여 체외에서 측정하였다.

통계분석은 SPSS® version 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하였고, 눈물 오스몰 농도와 다른 인자들의 상관성을 분석할 때 Spearman rank-order correlation test를 이용하였다. 또한  $p$ -value < 0.05인 경우를 통계학적 의의가 있는 것으로 판정하였다.

## 결 과

본 연구에 참여하게 된 환자군 53명의 평균연령은 54.06세(최소 21세, 최대 82세)였으며 남자 2명, 여자 51명이었다. 환자군을 연령별로 나누어 보았을 때 50세 이상 연령군이 약 66% 정도를 차지하였다. 대상안에서 시행한 OSDI 점수, VAS 점수, 눈물막파괴시간, 쉬르머검사, 각결막표면염색 검사, 눈물 오스몰 농도는 Table 1과 같다. OSDI 점수는 평균  $45.36 \pm 24.88$ 점(최소 4.55점, 최대 93.75점)이었으며 VAS 점수는 평균  $14.45 \pm 8.15$ 점(최소 0.8점, 최대 30점)이었다. 눈물막파괴시간은 평균  $1.29 \pm 0.68$ 초였으며, 쉬르머검사는 평균  $6.74 \pm 4.38$  mm, 각결막표면염색 검사 점수는 평균  $4.88 \pm 3.72$ 점이었다. 눈물 오스몰 농도의 평균은  $306.96 \pm 13.59$  mOsm/L였다.

Figure 1은 눈물 오스몰 농도와 나머지 안구건조증 증상

**Table 1.** Clinical characteristics of study participants

Variable	Value
Participant	53
Female (n, %)	51 (96.23)
Male (n, %)	2 (3.77)
Age (years)	54.06 $\pm$ 13.20
20-30 (n, %)	2 (3.77)
30-40 (n, %)	9 (16.98)
40-50 (n, %)	7 (13.21)
50-60 (n, %)	20 (37.74)
>60 (n, %)	15 (28.30)
OSDI score	45.36 $\pm$ 24.88
VAS score	14.45 $\pm$ 8.15
Tear film break-up time (s)	1.29 $\pm$ 0.68
Schirmer I test (mm)	6.74 $\pm$ 4.38
SICCA score*	4.88 $\pm$ 3.72
Tear osmolality (mOsm/L)	306.96 $\pm$ 13.59

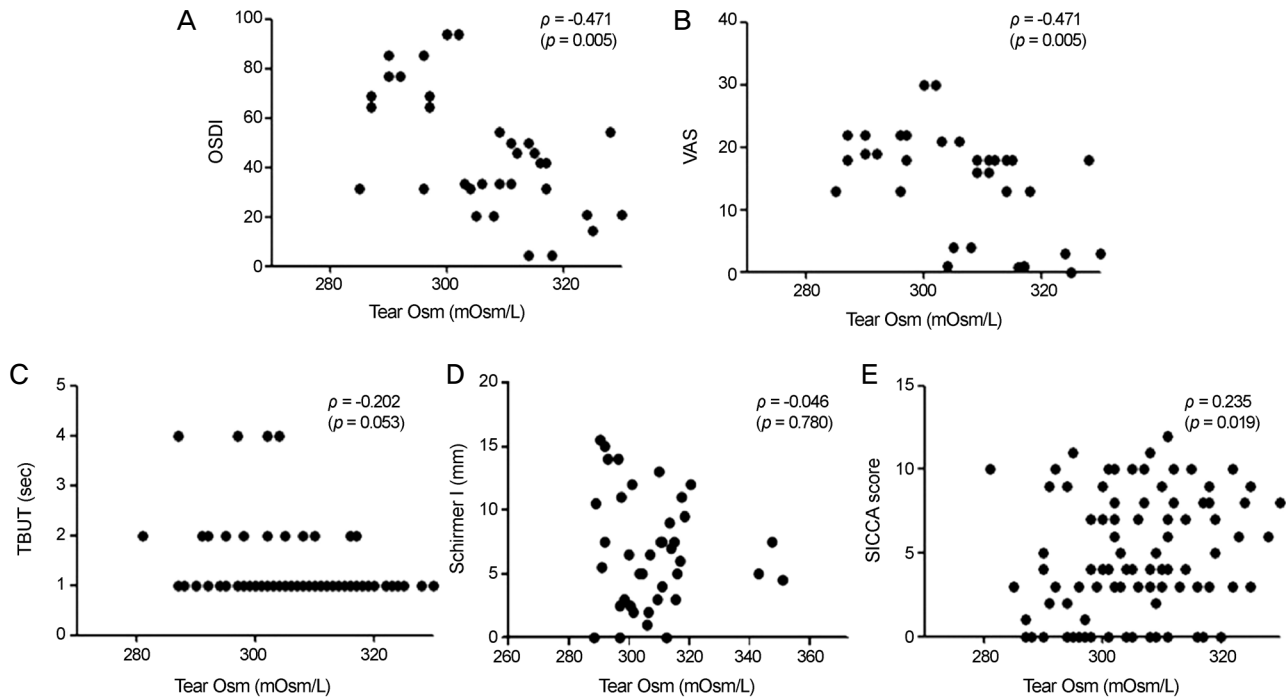
Values are presented as mean  $\pm$  SD or n (%) unless otherwise indicated.

OSDI = ocular surface disease index; VAS = visual analog scale.

\*By Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA).

지표 및 객관적 지표들과의 상관관계를 보여주는 산점도이며, Spearman rank-order correlation test를 이용하여 상관성을 분석하였다. OSDI 점수와 VAS 점수는 눈물 오스몰 농도와 통계적으로 유의한 음의 상관 관계를 보였다( $\rho = -0.471$ ,  $p = 0.005$ ). 눈물막파괴시간은 통계적으로 유의하지는 않지만 눈물 오스몰 농도와 음의 연관성을 보였으며( $\rho = -0.202$ ,  $p = 0.053$ ), 각결막표면염색검사는 통계적으로 유의한 양의 상관관계를 보였고( $\rho = 0.235$ ,  $p = 0.019$ ), 쉬르머검사와는 통계적으로 유의한 상관성을 보이지 않았다.

Table 2는 원발쇼그렌증후군 환자들의 자가항체를 포함한 혈청학적 검사와 눈물 오스몰 농도의 연관성을 보여주고 있으며, 혈청 C3, C4, WBC, 베타-2-마이크로글로불린, 항 Ro (SS-A)와 항 La (SS-B) 항체는 눈물 오스몰과 유의한 연관성을 보이지 않으나, 혈청 IgG ( $1,569.19 \pm 393.95$ ,  $\rho = 0.347$ ,  $p = 0.003$ )와 ESR ( $18.73 \pm 13.34$ ,  $\rho = 0.277$ ,  $p = 0.010$ )은 통계적으로 유의한 양의 상관 관계를 보였다. 눈물 오스몰을 측정하였을 때, 사이클로스포린 점안액, 스테로이드 점안액, 자가혈청안약의 점안 여부와 전신 스테로이드, 하이드록시퀴놀론 약제, 사이클로스포린 복용여부를 확인하였다. 사이클로스포린 점안액은 11명, 스테로이드 계열 점안액은 0명, 자가혈청안약은 5명이 점안 중이었고, 스테로이드 계열 복용약은 3명, 하이드록시퀴놀론 약제는 11명, 사이클로스포린 복용약은 2명이 복용 중이었다. 약제의 사용여부와 눈물 오스몰 농도는 유의한 연관성을 보이지는 않았다(Table 3). 평균 눈물 오스몰 농도는 약제를 사용하지 않았던 환자군에서는  $309.13 \pm 16.42$  (mOsm/L), 점안약만 사용한 환자군에서는  $309.38 \pm 16.45$  (mOsm/L),



**Figure 1.** Scatter plot showing significant correlations between tear film osmolarity and ocular and systemic parameters in primary Sjögren's syndrome. (A) Correlation between ocular surface disease index (OSDI) score and average tear film osmolarity ( $\rho = -0.471$ ,  $p = 0.005$ ). (B) Correlation between visual analog scale (VAS) score and average tear film osmolarity ( $\rho = -0.471$ ,  $p = 0.005$ ). (C) Correlation between average tear film break-up time (TBUT) and average tear film osmolarity ( $\rho = -0.202$ ,  $p = 0.053$ ). (D) Correlation between average Schirmer I test score and average tear film osmolarity ( $\rho = -0.046$ ,  $p = 0.780$ ). (E) Correlation between average average ocular staining score (SICCA score) and average tear film osmolarity ( $\rho = 0.235$ ,  $p = 0.019$ ). The Spearman rank-order correlation test was used to evaluate the relationship between variables.

**Table 2.** Correlation with Systemic laboratory test results (Serum)

Variable	Mean $\pm$ SD	Correlation with tear osmolarity	p-value
C3	100.95 $\pm$ 11.91	0.089	0.448
C4	21.15 $\pm$ 5.53	-0.510	0.667
WBC	4.71 $\pm$ 1.35	-0.420	0.699
B2M	2.25 $\pm$ 0.74	0.160	0.242
IgG	1,569.19 $\pm$ 393.95	0.347	0.003*
ESR	18.73 $\pm$ 13.34	0.277	0.010*
Anit-Ro/SSA Ab	57.75 $\pm$ 65.53	0.199	0.170
Anit-La/SSA Ab	13.19 $\pm$ 32.99	0.169	0.247

SD = standard deviation; C = complement component; WBC = white blood cell; B2M = beta-2 microglobulin; IgG = immunoglobulin G; ESR = erythrocyte sedimentation rate.

\*Statistically significant.

복용약만 복용한 군에서는  $306.45 \pm 8.65$  (mOsm/L)였고, 복용약과 점안약을 모두 사용했던 환자는 1명으로 평균 눈물 오스몰 농도는 313.5 (mOsm/L)였다. 복용약 약제의 사용여부와 눈물 오스몰 농도는 유의한 연관성을 보이지는 않았다(Table 3). Bonferroni 검정 및 Tukey honest significant difference (HSD) 검증을 이용하여 분석 시, 약제를 사용하지 않은 환자군과, 점안약만 점안한 환자군, 그리고

**Table 3.** Correlation with topical and systemic therapy

Variable	Correlation with tear osmolarity	p-value
Topical_Cyclosporin	0.027	0.846
Topical_AutoSerum	0.059	0.674
Oral_Steroid	0.050	0.737
Oral_Hydroxyquinolone	-0.138	0.360
Oral_Cyclosporin	0.265	0.075

**Table 4.** Correlation with salivary gland test results

Variable	Correlation with tear osmolarity	p-value
Salivary gland flow rate (unstimulated)	-0.169	0.690
Salivary gland flow rate (stimulated)	-0.132	0.756
Salivary gland focus score_Greenspan	-0.393	0.336
Salivary gland focus score_Chisholm mason	-0.185	0.660

복용약만 복용한 세 환자군들 간에 IgG, ESR 수치는 서로 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한 각 환자군들 간에 눈물 막파괴시간, 각결막표면염색 검사, 쉬르머검사, 안구건조증 증상지표의 유의한 차이는 없었다.

표에 따로 제시하지는 않았으나, 눈물양이 적어 눈물 오스몰 농도를 측정하지 못했던 9명 13안의 쉬르머검사 평균은  $3.69 \pm 2.87$  mm로, 눈물 오스몰 농도 측정이 가능했던 쉬르머검사 평균값( $6.74 \pm 4.38$  mm)과 차이를 보인다. 류마티스 내과에서 시행한 타액 분비율 검사 및 침샘 조직검사 결과와 눈물 오스몰 농도 역시 유의한 상관관계를 보이지 않았다(Table 4).

## 고 찰

쇼그렌증후군은 만성적인 전신염증질환으로 주로 외분비샘에 전형적인 국소적 림프구 침윤을 보이며, 결과적으로 입마름, 안구건조증 등 다양한 임상 및 혈청학적 이상을 보이는 자가면역 질환이다.<sup>10,11</sup> 쇼그렌증후군의 진단에는 안구/구강 증상 및 징후 외에도 조직학적, 혈청학적인 진단이 필요하다.<sup>12</sup> 이전의 한 연구에 따르면 임상적으로 의미 있는 안구건조증을 가진 10명의 환자 중 약 1명이 쇼그렌증후군으로 진단 받은 보고가 있으며,<sup>3</sup> 건성각결막염(keratoconjunctivitis sicca)은 쇼그렌증후군 환자에서 가장 주된 안구 발현 증상으로 많은 쇼그렌증후군 환자들이 안과 전문의를 일차적으로 찾게 된다.

쇼그렌증후군의 진단은 안구건조와 구강건조, 그리고 자가면역성의 존재를 기반으로 하는데, 2016년 발표된 쇼그렌증후군 진단 기준에서 안구 침범의 두 가지 객관적 척도는 1) 적어도 한 눈에서 5분 동안 시행한 쉬르머검사서 5 mm 이하의 결과를 보이는 것과 2) 각결막표면염색 검사에서 5점 이상, 또는 van Bijsterveld의 점수 시스템으로 계산하였을 때 4점 이상인 것으로 정의되었다.<sup>13,14</sup> 쉬르머검사는 눈물 생성 속도를 대표하며, 여전히 진단에 가장 주된 지표로 사용된다.<sup>8</sup>

눈물분비량을 평가하는 쉬르머검사와 달리 눈물 오스몰

은 빠르고 쉽고 정확하게 안구표면의 건조와 염증상태를 평가할 수 있는 장점이 있다. 쇼그렌증후군 환자에서 높은 눈물 오스몰 농도와 눈물층 불안정성은 안구 표면 스트레스를 촉진하여, 안구 표면에서 인터루킨-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ ), 종양 괴사 인자  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 및 매트릭스 금속 단백 분해 효소 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP-9)와 같은 전 염증 신호를 발생시킨다.<sup>15</sup> 이러한 전 염증성 사이토카인은 차례로 핵 인자 kappa-B (NF- $\kappa$ B) 신호 경로와 mitogen-activated protein kinase (MAPK) 연쇄반응과 같은 세포 내 효소를 활성화시킨다. 이는 결과적으로 상피 세포의 세포 사멸, 간세포의 소실, 점액 발현의 파괴를 특징으로 하는 각막 및 결막의 염증을 일으키게 된다. 따라서 이러한 기전으로 눈물 오스몰 농도는 안구 표면의 염증 상태를 반영한다고 볼 수 있다.

Tomlinson et al<sup>16</sup>은 초기 건성각결막염의 눈물 오스몰 농도 기준치는 308 mOsm/L, 중등도 및 중증 건성각결막염의 눈물 오스몰 농도 기준치는 316 mOsm/L로 제시한 바 있다. 다른 여러 연구들도 304-323 mOsm/L로 중등도 및 중증 건성각결막염의 눈물 오스몰 농도 기준치를 제시하였다.<sup>17-19</sup> 원발성 쇼그렌 환자에서 눈물오스몰 측정된 한 연구에서는  $301.9 \pm 11.40$  mOsm/L로 앞선 연구들보다 다소 낮은 수치를 보고한 바 있다.<sup>20</sup> 본 연구에서도 앞서 발표된 연구들과 비슷한 수치의 눈물 오스몰 농도값을 보인다. 여러 연구 결과들과 비교하였을 때 상대적으로 눈물 오스몰이 낮게 측정된 이유는 쉬르머검사 결과가 0 mm인, 높은 눈물 오스몰 농도를 가질 것으로 생각되는 환자들에서 눈물 양이 매우 적어 눈물 오스몰 농도를 측정할 수 없었기 때문에 평균 눈물 오스몰 농도를 계산할 때 제외된 것도 기인할 것이다. 하지만 앞선 건성각결막염에 대한 눈물 오스몰 농도 기준치와는 달리 쇼그렌증후군에 대하여 명확한 눈물 오스몰 농도 진단 기준치가 제시된 적은 없다. 이 연구에서 쇼그렌증후군 환자의 눈물 오스몰 농도는  $306.96 \pm 13.59$  mOsm/L로 본 기관에서 시행되었던 파일렛 연구 데이터에서 정상안의 눈물 오스몰 농도( $292.71 \pm 11.06$  mOsm/L)와 비쇼그렌증후군건성안 환자에서의 눈물 오스몰 농도( $300.77 \pm 16.21$  mOsm/L)에 비해 유의하게 높게 나타났다.

이번 연구에서는 두 가지 증상 점수가 눈물 오스몰 농도와 음의 상관관계를 보였다. 기존의 한 연구에 따르면 안구건조증 징후에 비해 증상이 심한 경우는, 만성통증증후군, 아토피 질환, 알레르기 질환, 항히스타민제 복용, 우울증 등이 연관이 있다고 하고, 징후에 비해 증상이 덜한 경우는 고령 혹은 안구건조증 중에서도 원발쇼그렌증후군인 경우로 보고된 바 있다.<sup>21,22</sup>

다른 연구에서는 본 연구와 같이 높은 눈물 오스몰 농도를 가진 환자들에서 더 낮은 증상 점수를 보인다고 보고하였는데, 줄어든 각막 지각이 심한 안구건조증이나, 쇼그렌 증후군의 특성임을 고려하였을 때 예측되는 결과이다.<sup>23</sup> 본 연구에서 보다 정확히 각막 지각을 평가하기 위하여 각막 지각계(ethesiometer) 등을 추가로 시행해 보았다면 확인이 가능하였겠지만, 후향적 연구이기에 한계가 있었다. 높은 증상 점수와 높은 눈물 오스몰 농도가 연관이 있다고 한 보고도 있는 것을 보면, 기존 설문의 객관성을 다시 평가하고, 수치화하는 방법을 개선할 필요성도 제시된다.<sup>20</sup>

일반적으로 낮은 쉬르머검사 수치는 수성 눈물 분비가 적어진 것을 의미하고, 이는 눈물 오스몰 농도를 높이기 때문에, 기존 보고에서처럼 눈물 오스몰 농도와 쉬르머검사는 음의 상관 관계를 보이게 된다. 이번 연구에서 통계적으로 유의하게 나오지 않은 점은, 연구 대상 표본수가 적으며, 쉬르머검사 수치가 많이 작을 경우에 눈물 오스몰 농도 측정이 안 된 경우가 총 13안 있었기 때문인 것으로 생각된다. 만일 이 대상안에서 눈물 오스몰 농도를 측정할 수 있었다면, 통계적으로 유의미하게 나왔을 것으로 생각된다.

쇼그렌증후군의 진단에 자가면역 항체의 유무도 중요한 지표이며, 항 Ro (SS-A)와 항 La (SS-B) 항체는 원발쇼그렌증후군 환자의 50-70%에서 양성으로 나타난다는 보고가 있다.<sup>24</sup> 이 두 항체는 진단 시 젊은 연령과, 긴 유병기간, 외분비샘의 중등도 이상의 기능장애, 반복적인 이차성 크기의 증가, 작은 침샘의 림프구 침윤이 심한 정도와 연관성을 보인다는 보고도 있다.<sup>25,26</sup> 항핵항체(antinuclear antibodies, ANA)는 원발쇼그렌증후군 환자의 59-85%에서 양성 소견을 보임이 보고되었고,<sup>27</sup> 이는 침범된 장기의 수와 연관이 있으며, 높은 감마글로불린혈증, 류마티스인자, 항 Ro/La 항체, 항지질 항체의 양성 소견과도 연관성이 있는 것으로 알려져 있다.<sup>28</sup> 류마티스 인자(Rheumatoid factor)는 쇼그렌증후군 환자의 36-74%에서 상승된 소견을 보이며,<sup>29,30</sup> 젊은 환자 연령, 침샘 조직검사 양성 소견과 연관이 있으며, 여성에서 더 높은 비율로 발현됨이 보고된 바 있다.<sup>31</sup>

하지만 위에서 다른 자가면역항체는 쇼그렌증후군에 특이적인 지표가 되지 않기 때문에, 쇼그렌증후군에 특이적인 자가면역항체에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다. 그 예로 무스카린 아세틸콜린 수용체 M3 (M3R)는 타액의 분비에 중요한 역할을 하는데, 이에 대한 항체(anti-MR3)가 쇼그렌증후군 환자에서 유의하게 높아져 있는 것이 보고가 되었고, 쇼그렌증후군 환자에서 타액 분비기능 장애와 연관이 있을 수 있다고 제시된 연구도 있다.<sup>32,33</sup>

본 연구에서 대상 환자들의 혈청 IgG, ESR 수치가 높게 나타났는데, 이는 쇼그렌증후군에서 전형적으로 높은 수치

를 보이는 것과 일치한다. 혈청 IgG 수치가 높아진 것은 림프구 활성도가 높음을 의미하며, 쇼그렌증후군 환자에서 혈청 ESR 수치와 함께 B세포 림프종 및 샘외 증상의 높은 유병률과 연관이 있음이 알려져 있다.<sup>34</sup> 이러한 수치들이 눈물 오스몰 농도와 유의한 상관관계가 있는 것으로 보아, 안구 표면 염증 상태를 반영하는 눈물 오스몰 농도로 전신 염증 상태의 정도를 유추할 수 있을 것이다. 또한 동물 모델에서 눈물샘 및 침샘의 칼리크라인(kallikrein)에 대한 항체가 원발쇼그렌증후군을 유발할 수 있다는 보고가 있으며, 실제로 원발쇼그렌증후군 환자에서 항-칼리크라인 항체 11 (Anti-Kallikrein 11)이 높아져 있는 것이 보고되어, 새로운 바이오마커로 제시되고 있다.<sup>35</sup> 이번 연구에서는 이러한 항체들에 대한 검사가 시행되지 않아, 확인을 하지는 못하였지만, 추후 눈물 오스몰과의 연관성을 확인해 볼 수 있을 것이다.

이번 연구는 불균등한 성별, 제한된 연령대의 작은 표본 크기로 인한 제한점이 있고, 이미 눈물 오스몰 농도 측정 시점에 점안액을 점안 중인 경우가 있었기 때문에, 아직 진단 받지 않고 치료를 시작하지 않은 쇼그렌증후군 환자에서의 눈물 오스몰 농도 값보다는 낮게 측정되었을 가능성이 있다. 또한 이번 연구에서는 양안에서 눈물 오스몰 농도를 단 한 번 측정하였으나, 기존 보고에 따르면 안구건조증이 없는 사람에서 연속적으로 눈물 오스몰을 측정했을 때 35 mOsm/L 정도 차이가 나는 것이 보고되었으며, 세 번 정도 연속한 검사의 평균은 비교적 안정적임을 밝혔다.<sup>36</sup> 이에 추후 여러 번 연속되어 측정된 수치를 이용한 연구를 하게 된다면 보다 정확한 결과를 얻을 수 있을 것이다.

결론적으로, 눈물 오스몰 농도는 안구 표면의 염증 정도를 나타내는 지표로서, 다른 안구 표면 손상 지표들과 연관성을 보이며, 전신 염증 상태 및 염증 정도를 나타내는 IgG 및 ESR과의 연관성으로 보아 눈물 오스몰 농도가 전신 염증 상태를 반영할 수 있음을 시사한다.

## REFERENCES

- 1) Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. Arch Ophthalmol 2000;118:1264-8.
- 2) Schargus M, Wolf F, Tony HP, et al. Correlation between tear film osmolality, dry eye disease, and rheumatoid arthritis. Cornea 2014;33:1257-61.
- 3) Akpek EK, Klimava A, Thorne JE, et al. Evaluation of patients with dry eye for presence of underlying Sjögren syndrome. Cornea 2009;28:493-7.
- 4) Sullivan BD, Whitmer D, Nichols KK, et al. An objective approach to dry eye disease severity. Invest Ophthalmol Vis Sci 2010;51:6125-30.
- 5) Schargus M, Ivanova S, Kakkassery V, et al. Correlation of tear

- film osmolarity and 2 different MMP-9 tests with common dry eye tests in a cohort of non-dry eye patients. *Cornea* 2015;34:739-44.
- 6) Segerberg-Konttinen M, Konttinen YT, Bergroth V. Focus score in the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl* 1986;61:47-51.
- 7) Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, et al. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2000;118:615-21.
- 8) Pflugfelder SC, Tseng SC, Sanabria O, et al. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea* 1998; 17:38-56.
- 9) Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, et al. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjögren's Syndrome International Registry. *Am J Ophthalmol* 2010;149:405-15.
- 10) Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet* 2005;366:321-31.
- 11) Baldini C, Talarico R, Tzioufas AG, Bombardieri S. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a critical review. *J Autoimmun* 2012;39:9-14.
- 12) 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.
- 13) Franceschini F, Cavazzana I, Andreoli L, Tincani A. The 2016 classification criteria for primary Sjögren's syndrome: what's new? *BMC Med* 2017;15:69.
- 14) Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis* 2017;76:9-16.
- 15) Luo L, Li DQ, Doshi A, et al. Experimental dry eye stimulates production of inflammatory cytokines and MMP-9 and activates MAPK signaling pathways on the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:4293-301.
- 16) 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.
- 17) Khanal S, Tomlinson A, McFadyen A, et al. Dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:1407-14.
- 18) Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, et al. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol* 2011;151:792-8.e1.
- 19) Versura P, Profazio V, Campos EC. Performance of tear osmolarity compared to previous diagnostic tests for dry eye diseases. *Curr Eye Res* 2010;35:553-64.
- 20) Utine CA, Bıçakçıl M, Yavuz S, Çiftçi F. Tear osmolarity measurements in dry eye related to primary Sjögren's syndrome. *Curr Eye Res* 2011;36:683-90.
- 21) Vehof J, Sillevius Smitt-Kamminga N, Nibourg SA, Hammond CJ. Predictors of discordance between symptoms and signs in dry eye disease. *Ophthalmology* 2017;124:280-6.
- 22) Bunya VY, Langelier N, Chen S, et al. Tear osmolarity in Sjögren syndrome. *Cornea* 2013;32:922-7.
- 23) Han SB, Hyon JY, Wee WR, et al. Reduced corneal sensitivity in patients with primary Sjögren's syndrome. *Acta Ophthalmol* 2010;88:e277-8.
- 24) Routsias JG, Tzioufas AG. Sjögren's syndrome—study of autoantigens and autoantibodies. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 32:238-51.
- 25) Tzioufas AG, Wassmuth R, Dafni UG, et al. Clinical, immunological, and immunogenetic aspects of autoantibody production against Ro/SSA, La/SSB and their linear epitopes in primary Sjögren's syndrome (pSS): a European multicentre study. *Ann Rheum Dis* 2002;61:398-404.
- 26) Tzioufas AG, Tatouli IP, Moutsopoulos HM. Autoantibodies in Sjögren's syndrome: clinical presentation and regulatory mechanisms. *Presse Med* 2012;41(9 Pt 2):e451-60.
- 27) Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, et al. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:210-9.
- 28) Fauchais AL, Martel C, Gondran G, et al. Immunological profile in primary Sjögren syndrome: clinical significance, prognosis and long-term evolution to other auto-immune disease. *Autoimmun Rev* 2010;9:595-9.
- 29) Nardi N, Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, et al. Circulating auto-antibodies against nuclear and non-nuclear antigens in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical significance in 335 patients. *Clin Rheumatol* 2006;25:341-6.
- 30) Martel C, Gondran G, Launay D, et al. Active immunological profile is associated with systemic Sjögren's syndrome. *J Clin Immunol* 2011;31:840-7.
- 31) Pertovaara M, Pukkala E, Laippala P, et al. A longitudinal cohort study of Finnish patients with primary Sjögren's syndrome: clinical, immunological, and epidemiological aspects. *Ann Rheum Dis* 2001;60:467-72.
- 32) Tsuboi H, Iizuka M, Asashima H, Sumida T. Anti-M3 muscarinic acetylcholine receptor antibodies and Sjögren's syndrome. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2013;36:77-85.
- 33) Tsuboi H, Matsumoto I, Wakamatsu E, et al. New epitopes and function of anti-M3 muscarinic acetylcholine receptor antibodies in patients with Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol* 2010; 162:53-61.
- 34) García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Jiménez-Hernández C, et al. Serologic features of primary Sjögren's syndrome: clinical and prognostic correlation. *Int J Clin Rheumatol* 2012;7:651-9.
- 35) El Annan J, Jiang G, Wang D, et al. Elevated immunoglobulin to tissue KLK11 in patients with Sjögren syndrome. *Cornea* 2013; 32:e90-3.
- 36) Khanal S, Millar TJ. Barriers to clinical uptake of tear osmolarity measurements. *Br J Ophthalmol* 2012;96:341-4.

= 국문초록 =

## 원발쇼그렌증후군에서 눈물 오스몰 농도와 눈 및 전신질환 관련 인자의 상관관계

**목적:** 원발쇼그렌증후군 환자에서 눈물 오스몰 농도와 눈 및 전신질환과 관련된 인자들의 관련성에 대하여 알아보고자 하였다.

**대상과 방법:** 원발쇼그렌증후군으로 진단받은 환자 중 3개월 이상 경과관찰한 총 53명을 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였다. TearLab<sup>®</sup> (TearLab<sup>™</sup> Corp., San Diego, CA, USA) 오스몰 농도 측정기를 이용한 눈물 오스몰 농도와, 각결막표면염색 검사, 안구표면장애 측정표(ocular surface disease index, OSDI) 및 시각통증척도(visual analogue scale, VAS)를 통한 증상점수, 눈물막 파괴시간, 쉬르머검사, 그리고 자가항체 등에 대하여 확인하였다.

**결과:** 53명의 환자는 여성의 비율이 96.23%였으며, 28.3%의 환자에서 중증 쇼그렌증후군에 대하여 류마티스 내과에서 전신적인 약제를 처방 받아 복용 중이었다. 쇼그렌증후군 환자에서 눈물 오스몰 농도는 평균  $307 \pm 13.6$  mOsm/L였다. 눈물 오스몰 농도가 높은 것은 눈물막 파괴시간과 음의 상관관계를 보였으나 통계적으로 유의하지 않았으며, 높은 각결막표면염색 검사 점수와 연관이 있었다. 눈물 오스몰 농도는 쉬르머검사 결과와 연관성이 없었으며 높은 눈물 오스몰 농도는 역설적으로 낮은 VAS 점수와 낮은 OSDI 점수와 관련성이 있었다. 눈물 오스몰 농도는 항 Ro (SS-A)와 항 La (SS-B) 항체 수치와는 연관성이 없었지만, 혈청 면역글로불린 G (immunoglobulin G, IgG) 수치( $p=0.347$ ,  $p=0.003$ )와 혈청 적혈구침강속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR) 수치( $p=0.277$ ,  $p=0.010$ )와 양의 상관 관계를 보였다.

**결론:** 눈물 오스몰 농도는 안구건조증의 중증도와 양의 상관 관계가 있으며, 낮은 증상 지표와 연관이 있다. 높은 눈물 오스몰 농도와 IgG, ESR 수치가 연관 있는 것은 자가항체 발현 정도와 전신적인 염증 정도와 연관 있을 것으로 생각된다.

〈대한안과학회지 2017;58(8):903-910〉