

인공눈물 점안 횟수에 따른 눈물 내 총 단백질과 리포칼린 농도의 변화

Changes in Total Tear Protein and Lipocalin Concentration According to Frequency of Artificial Tear Usage

김종현¹ · 강정우² · 최민규² · 이규원¹ · 김재찬¹

Jong Heon Kim, MD¹, Jeong Woo Kang, MD², Min Gyu Choi, MD², Kyoo Won Lee, MD, PhD¹,
Jae Chan Kim, MD, PhD¹

제일안과병원¹, 중앙대학교 의과대학 안과학교실²

Cheil Eye Hospital¹, Daegu, Korea

Department of Ophthalmology, Chung-Ang University College of Medicine², Seoul, Korea

Purpose: To investigate the effect of frequent use of artificial tears on dry eye syndrome (DES) by analyzing the changes in total protein concentration, lipocalin concentration, and the ratio of lipocalin-to-total protein concentration in tears.

Methods: A prospective study was performed on 24 eyes of patients with DES and 24 eyes of control subjects. Artificial eye drops were applied a total of eight times (15-minutes intervals) to all participants. The concentrations of total protein and lipocalin in tears were analyzed before, and after one, two, four, and eight applications. The ratio of lipocalin-to-total protein concentration was also analyzed.

Results: Total tear protein concentration of 3.35 mg/mL had decreased to 3.16 mg/mL after use of artificial tears for control while it had decreased from 1.53 to 0.87 mg/mL for patients. Both groups showed significant decrease ($p = 0.04$, $p < 0.01$, respectively). Lipocalin concentration also showed significant decreases in both control and DES patients for all applications (from 1.15 to 0.85 mg/mL for control, and from 0.49 to 0.22 mg/mL for DES patients, both, $p < 0.01$). The change in the ratio of lipocalin-to-total protein concentration was significant in the control group ($p = 0.03$) but not in the patient group ($p = 0.21$).

Conclusions: A significant decrease was observed in the concentrations of total protein and lipocalin in the DES patient group. The ratio of lipocalin-to-total protein concentration was also significantly decreased when eye drops were applied four times. These results suggested that the frequent use of artificial eye drops exacerbated DES.

J Korean Ophthalmol Soc 2019;60(5):414-420

Keywords: Artificial tear, Dry eye syndrome, Lipocalin, Total tear protein

건성안증후군은 눈물 생성의 부족 및 눈물막의 과도한

증발로 인해 노출된 눈꺼풀틈새의 안구 표면 손상으로 눈의 불편감 및 자극증상을 일으키는 눈물막 질환이다.¹ 이에 대한 치료로 건성안증후군환자에서 인공눈물, 겔, 안연고, 윤활제 등을 이용한다.

■ Received: 2018. 11. 22. ■ Revised: 2019. 1. 29.

■ Accepted: 2019. 4. 23.

■ Address reprint requests to Jae Chan Kim, MD, PhD
Cheil Eye Hospital, #1 Ayang-ro, Dong-gu, Daegu 41196, Korea
Tel: 82-53-959-1751, Fax: 82-53-959-1758
E-mail: jck50ey@daum.net

눈물은 단백질, 효소, 지질, 대사산물, 전해질 등 다양한 성분으로 구성된다.^{2,4} 눈물 내 단백질은 안구 표면의 항상성을 유지해주며 외부 환경으로부터 방어 기능을 하므로 부족 시 건성안증후군의 악화에 관여할 것으로 생각되며

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

© 2019 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.

건성안증후군환자에서 눈물 내 단백질의 변화에 대한 연구가 계속 이루어져 왔다.^{5,7} 건성안증후군에서 인공눈물의 사용은 세척희석효과(washout and dilution effect)로 눈물 내 단백질을 감소시킬 수 있다고 보고되었다.⁸ 최근 단백질체학 기술의 발전으로 눈물에서 400가지 이상의 단백질이 검출되었는데 락토페린(lactoferrin), 리포칼린(lipocalin), 라이소자임(lysozyme), 분비면역글로불린 A (secretory immunoglobulin A)는 눈물샘에서 생성되는 눈물특이단백질로 건성안증후군환자에서 이들 단백질이 감소된다고 보고되었다.⁹⁻¹² 이 중 리포칼린은 눈물의 주요 단백질로서 눈물의 점성을 유지하고 눈물 내 지질과 결합하며 건성안증후군의 표지자로 기능을 하는 등 안구표면 건강을 유지하는 중요한 기능을 다양하게 가지고 있어 리포칼린에 주목하여 본 연구를 진행하였다.¹³

인공눈물 사용으로 눈물 내 단백질 양을 감소시키는 사실은 알려져 있으나 눈물 내 단백질과 눈물특이 단백질의 인공눈물 사용 횟수에 따른 감소 정도는 알려지지 않았다. 인공눈물의 용법으로 *pro re nata* (prn)를 사용하여 다수의 환자에서 인공눈물의 남용으로 인해 불편감을 호소하는 것을 볼 수 있었다. 그 사용 횟수 및 간격에 대한 정확한 논의가 이루어지지 않아 과도한 인공눈물의 사용으로 건성안증후군을 악화시킬 가능성이 제기되고 있다. 인공눈물의 반복 점안이 눈물 내 단백질을 감소시켜 건성안증후군을 악화시킬 것이라는 가설하에 본 연구를 시작하였다. 본 연구에서는 인공눈물 점안 횟수에 따른 눈물 내 단백질 농도와 눈물막의 안정화에 중요한 리포칼린 농도를 측정함으로써 눈물 내 필요한 단백질을 최소한 제거하면서 인공눈물의 건성안증후군에서의 치료 효과를 올릴 수 있는 적절한 인공눈물의 사용 횟수를 알아보고자 하였다.

대상과 방법

2017년 11월부터 2018년 2월까지 중앙대학교병원 안과 외래를 방문한 환자 중 건성안증후군 24안, 정상군 24안을 대상으로 진행하였으며 자발적인 참여 의사에 따라 대상자로 선정되었다. 연구는 의학연구윤리강령인 헬싱키선언을 준수하였으며, 중앙대학교병원 임상시험윤리위원회(Institutional Review Board, 승인번호: 1790-002-295)의 승인을 받았다. 모든 대상자에게 눈물층파괴시간(tear break-up time), 슈르머검사(Schirmer test), 각막 및 결막 형광 염색검사(Oxford corneal and conjunctival staining score), 안구표면질환지수(Ocular Surface Disease Index, OSDI) 설문조사를 시행하였다. 이후 눈물막파괴시간이 10초 이상이고 슈르머검사서 10 mm/5 minutes 이상의 기준을 충족하는 대상을 정상군

으로 선정하였으며, 눈물막파괴시간이 10초 미만이며 Oxford schema에서 Grade II와 III를 나타내는 대상을 환자군으로 선정하였다.^{14,15} 안과적 감염질환 혹은 알레르기질환을 가진 자, 안질환을 유발할 수 있는 혹은 관련이 있는 자가면역질환 및 전신질환이 있는 자, 안과적 수술이나 외상을 받은 병력이 있는 자, 누점폐쇄술 혹은 인공눈물제제 외의 다른 안약 및 연고를 사용하고 있는 자는 연구에서 제외하였다.

인공눈물로 히알유니 0.1% (Hyaluni, Taejoon Pharm, Seoul, Korea)를 환자군과 정상군에게 15분 간격으로 8회까지 1회에 1방울씩 점안하였으며 인공눈물 점안 전, 1회 점안 후, 2회 점안 후, 4회 점안 후, 8회 점안 후의 눈물 내 전체 단백질 농도와 리포칼린의 농도를 측정하였으며 각 시기의 눈물 내 총 단백질 농도에 대한 리포칼린 농도의 비를 구하였다. 점안 후 5분이 지난 시점에서 눈물을 수집하였으며 눈물의 수집 도구로는 모세관(capillary tube; Paul Marienfeld GmbH & Co. KG, Lauda-Konigshöfen, Germany)을 이용하였다.¹⁶ 수집된 눈물을 원심 분리한 뒤 BCA assay (BCA Protein Assay Kit, Thermo Scientific Inc., Rockford, IL, USA)을 이용하여 총 단백질 농도를 측정하였으며 리포칼린은 LCN1 ELISA Kit (Antibodies-Online, Inc., Dunwoody, GA, USA)를 이용하여 그 농도를 측정하였다.

통계학적 분석은 IBM SPSS ver. 23.0 프로그램(IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하였으며, 방법으로는 두군의 비교를 위해 Mann Whitney *U*-test를 사용하였다. 또한 눈물 내 총 단백질과 리포칼린의 농도 변화 및 차이를 비교 분석하기 위해 선형복합모형(linear mixed model)을 활용하여 분석하였다. 모든 통계 분석 시 *p*값의 유의 수준은 0.05 미만으로 정의하였다.

결 과

본 연구에는 환자군 24안, 정상군 24안이 포함되었다. 정상군의 평균 연령은 41.42 ± 14.6 세였으며 남자 8명, 여자 16명이었고 환자군의 평균 연령은 51.58 ± 17.87 세였으며 남자 4명, 여자 20명이었다. 환자군에서의 눈물층파괴시간은 3.33 ± 1.58 초, 슈르머 I 검사는 9.25 ± 5.09 mm, 안구표면질환지수 결과는 60.02 ± 13.71 점이었으며 정상군에서의 눈물층파괴시간은 14.88 ± 2.03 초, 슈르머 I 검사는 23.25 ± 2.98 mm, 안구표면질환지수 결과는 15.09 ± 5.31 점으로 Mann Whitney *U*-test를 사용한 검정하에 두 군 간에 유의한 차이를 보였다($p < 0.01$). 환자군에서 인공눈물 점안 전 눈물 내 총 단백질 농도는 1.53 ± 1.01 mg/mL, 인공눈물 점안 전 눈물 내 리포칼린 농도는 0.49 ± 0.34 mg/mL였으며,

정상군에서 인공눈물 점안 전 눈물 내 총 단백질 농도는 3.35 ± 0.62 mg/mL, 인공눈물 점안 전 눈물 내 리포칼린 농도는 1.15 ± 0.31 mg/mL로 인공눈물 점안 전 눈물 내 총 단백질 농도와 리포칼린 농도에서 두 군 간에 유의한 차이를 보였다($p < 0.01$). 인공눈물 점안 전 총 단백질 농도에 대한 리포칼린 농도의 비율은 환자군 0.36 ± 0.18 , 정상군

0.35 ± 0.09 로 두 군 간에 유의한 차이가 없었다($p = 0.93$) (Table 1).

각 군별로 인공눈물 점안 전, 1회, 2회, 4회, 8회 점안 후 눈물 내 총 단백질 농도와 리포칼린 농도를 측정하고 분석하였다. 정상군($p = 0.04$)과 환자군($p < 0.01$)에서 인공눈물 점안 횟수에 따라 눈물 내 총 단백질 농도의 유의한 변화를

Table 1. Clinical variables of two groups: dry eye group and control group

Variable	Dry eye group	Control group	<i>p</i> -value*
Eyes (number)	24	24	
BUT (seconds) [†]	3.33 ± 1.58	14.88 ± 2.03	< 0.01
Schirmer test 1 (mm)	9.25 ± 5.09	23.25 ± 2.98	< 0.01
OSDI	60.02 ± 13.71	15.09 ± 5.31	< 0.01
TTP (mg/mL)	1.53 ± 1.01	3.35 ± 0.62	< 0.01
LC (mg/mL)	0.49 ± 0.34	1.15 ± 0.31	< 0.01
LC/TTP	0.36 ± 0.18	0.35 ± 0.09	0.93

Values are presented as mean \pm standard deviation unless otherwise indicated.

BUT = break-up time; OSDI = ocular surface disease index; TTP = total tear protein concentration; LC = lipocalin concentration.

*Mann-Whitney's *U*-statics ($p < 0.05$); [†]tear film break-up time.

Table 2. Changes of total tear protein concentration after application of artificial tears

	Frequency of AT	Baseline	After 1 drop	After 2 drops	After 4 drops	After 8 drops	<i>p</i> -value*
Control group	TTP (mg/mL)	3.35 ± 0.63	3.00 ± 0.66	3.12 ± 0.70	2.80 ± 0.91	3.16 ± 0.79	0.04
Dry eye group	TTP (mg/mL)	1.53 ± 1.01	1.45 ± 0.96	1.44 ± 1.13	1.17 ± 0.77	0.87 ± 0.53	< 0.01

Values are presented as mean \pm standard deviation unless otherwise indicated.

AT = artificial tear; TTP = total tear protein concentration.

*Linear mixed model ($p < 0.05$).

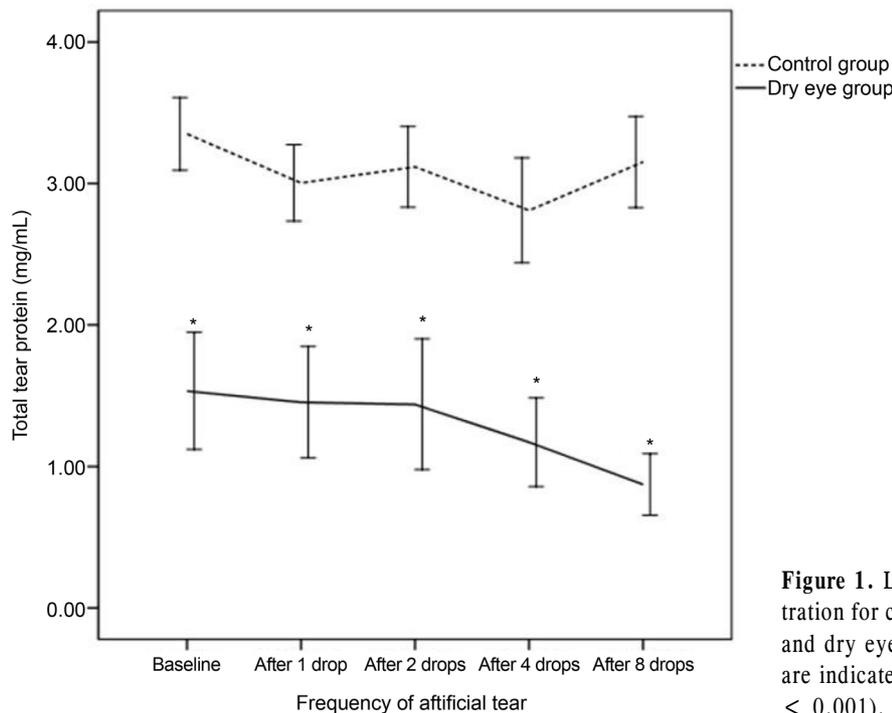


Figure 1. Lineal graph of total tear protein concentration for comparison between two groups of control and dry eye group. Standard errors of measurement are indicated by error bars. *Mann-Whitney *U*-test ($p < 0.001$).

보였다(Table 2). 정상군에서는 인공눈물 점안 횟수에 따라 눈물 내 총 단백질 농도가 감소와 증가를 반복하는 반면 환자군에서는 인공눈물 2회 점안까지는 눈물 내 총 단백질 농도가 유지되나 4회 점안 이후부터 눈물 내 총 단백질 농도의 급격한 감소를 보였다(Fig. 1).

눈물 내 리포칼린 농도 또한 인공눈물 점안 횟수에 따라 두 군 모두 유의한 변화를 보였다($p < 0.01$) (Table 3). 정상군에서는 인공눈물 1회, 2회 점안 후에 리포칼린 농도의 감소량이 큰 반면 환자군에서는 인공눈물 2회 점안 후까지는 리포칼린 농도가 유지되나 4회 점안 후부터 급격한 감소를

보이기 시작하였다(Fig. 2).

눈물 내 총 단백질 농도에 대한 리포칼린 농도의 비는 인공눈물 점안횟수에 따라 정상군($p=0.03$)에서는 유의한 감소를 보였으나 환자군($p=0.21$)에서는 유의한 변화를 보이지 않았다(Table 4). 정상군에서는 눈물 내 총 단백질 농도에 대한 리포칼린 농도의 비가 인공눈물 점안 횟수에 따라 증가와 감소를 반복하는 반면 환자군에서는 인공눈물 점안 2회 후까지는 증가하나 4회 후부터는 급격하게 감소하는 양상을 보였다(Fig. 3).

Table 3. Changes of tear lipocalin concentration after application of artificial tears

	Frequency of AT	Baseline	After 1 drop	After 2 drops	After 4 drops	After 8 drops	<i>p</i> -value*
Control group	LC (mg/mL)	1.15 ± 0.31	1.06 ± 0.34	0.92 ± 0.25	0.90 ± 0.37	0.85 ± 0.17	<0.01
Dry eye group	LC (mg/mL)	0.49 ± 0.34	0.44 ± 0.26	0.46 ± 0.44	0.38 ± 0.26	0.22 ± 0.15	<0.01

Values are presented as mean ± standard deviation unless otherwise indicated.

AT = artificial tear; LC = lipocalin concentration.

*Linear mixed model ($p < 0.05$).

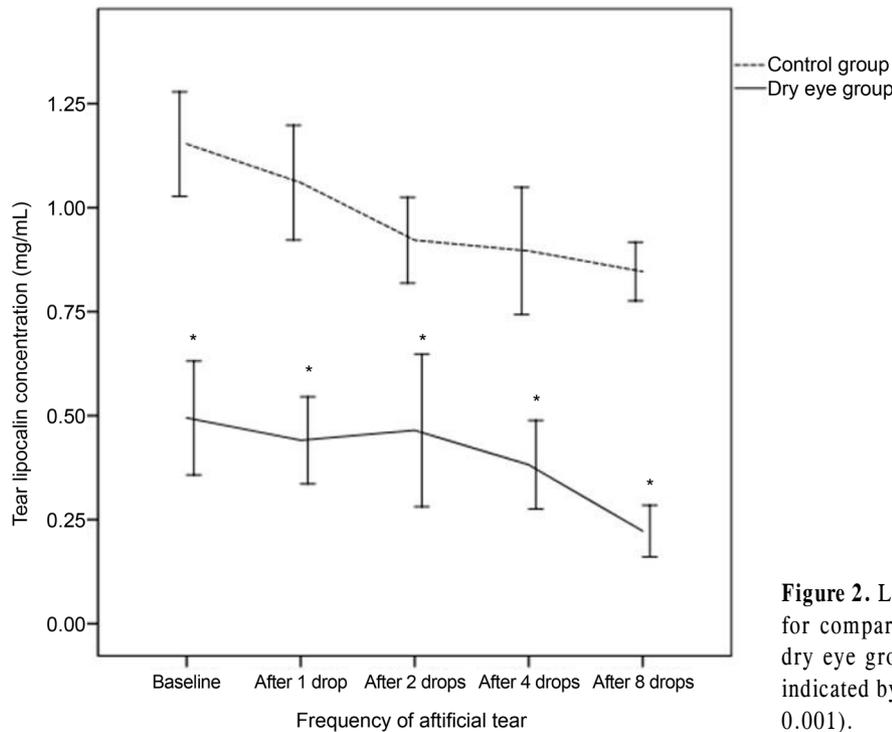


Figure 2. Lineal graph of tear lipocalin concentration for comparison between two groups of control and dry eye group. Standard errors of measurement are indicated by error bars. *Mann-Whitney *U*-test ($p < 0.001$).

Table 4. Changes of tear lipocalin concentration per total tear protein concentration after application of artificial tears

	Frequency of AT	Baseline	After 1 drop	After 2 drops	After 4 drops	After 8 drops	<i>p</i> -value*
Control group	LC per TTP	0.35 ± 0.09	0.36 ± 0.09	0.30 ± 0.08	0.32 ± 0.09	0.29 ± 0.08	0.03
Dry eye group	LC per TTP	0.36 ± 0.18	0.48 ± 0.47	0.49 ± 0.72	0.38 ± 0.31	0.31 ± 0.26	0.21

Values are presented as mean ± standard deviation unless otherwise indicated.

AT = artificial tear; LC = lipocalin concentration; TTP = total tear protein concentration.

*Linear mixed model ($p < 0.05$).

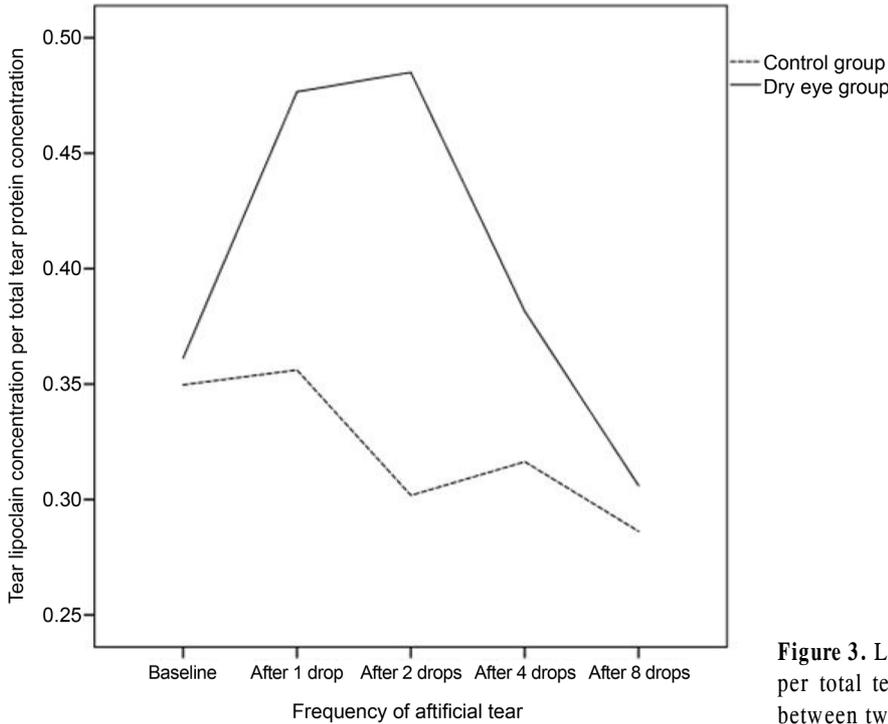


Figure 3. Lineal graph of tear lipoclain concentration per total tear protein concentration for comparison between two groups of control and dry eye group.

고찰

리포칼린은 눈물 내 총 단백질의 15-33%를 차지하며 눈물샘과 폰에브너선(von Ebner's gland)에서 생성되는 눈물 특이단백질이다.¹⁷⁻²⁰ 다양한 지질과 결합하고 눈물층의 표면장력에 기여하여 눈물층 안정성을 유지하는 역할을 한다.²¹⁻²⁴ 건성안에서는 리포칼린과 같은 눈물특이단백질이 감소하는데 치료를 위해 사용하는 인공눈물의 과도한 점안으로 눈물 내 단백질이 감소하여 건성안을 더욱 악화시킬 수 있다는 가능성이 제기되고 있다. Shigeyasu et al²⁵은 생리식염수(0.9% sodium chloride) 반복 점안 후 눈물 내 총 단백질 농도와 눈물특이단백질 농도의 감소를 보인다는 보고를 하였다. 하지만 건성안의 완화와 악화 사이의 인공눈물의 적정 점안 횟수에 대한 연구는 거의 이루어진 바가 없다. 본 연구에서는 과도한 인공눈물 점안에 의한 건성안의 악화를 예방하고자 인공눈물의 점안 횟수에 따른 눈물 내 총 단백질 농도와 리포칼린 농도의 변화를 관찰, 분석하였다.

이전 연구와 동일하게 본 연구에서도 건성안환자의 인공눈물 점안 전 눈물 내 총 단백질 농도와 리포칼린의 농도는 정상군에 비해 감소된 결과를 보였다(Table 1).⁹⁻¹¹ 인공눈물 점안 횟수에 따른 눈물 내 총 단백질 농도는 정상군에서는 감소와 증가를 반복하나 건성안 군에서는 인공눈물 4회 점안 이후부터 급격히 감소를 보였다. 이는 건성안에서 인공

눈물 점안으로 감소된 눈물 내 총 단백질의 회복이 정상군에 비해 잘 이루어지지 않는 것으로 추정할 수 있다(Fig. 1).

정상안에서는 리포칼린 농도가 인공눈물 1회, 2회 점안 후 크게 감소하며 그 감소 폭이 4회, 8회 점안 후에 줄어드는 결과를 보여 리포칼린 농도가 시간이 지남에 따라 회복되는 것으로 보였다. 하지만 건성안에서는 초반에 리포칼린 농도가 감소되는 정상안에서의 양상과 다르게 인공눈물 1회, 2회 점안 후까지는 눈물 내 리포칼린 농도가 유지되며 인공눈물 4회 점안 후부터 리포칼린 농도의 감소를 보여 인공눈물 4회 점안 이후부터는 건성안 악화에 직접적인 영향을 끼칠 것으로 생각된다(Fig. 2).

인공눈물 점안 횟수에 따른 눈물 내 총 단백질 농도에 대한 리포칼린 비를 분석한 결과에서 건성안과 정상안에서의 차이가 보다 확연히 드러나는데, 정상안에서는 인공눈물 점안에 의해 큰 증가 없이 감소되는 양상인 데에 반해 건성안에서는 인공눈물 1회, 2회 점안 후에는 비가 크게 증가하나 인공눈물 4회 점안 후부터는 급격하게 감소하는 것을 보였다(Fig. 3). 리포칼린 농도 분석과 함께 눈물 내 총 단백질 농도에 대한 리포칼린 비에서도 인공눈물 4회 이상의 점안은 건성안에서 치료보다는 악화에 더 큰 영향을 끼칠 것으로 판단된다.

본 연구에서는 인공눈물 점안 횟수에 따른 눈물 내 총 단백질 농도와 리포칼린 농도를 통해 건성안의 악화를 추정하여 직접적인 환자의 증상 악화는 알 수 없다는 한계점을

가진다. 따라서 이를 극복하기 위해서는 안구표면질환지수 (OSDI)와 같이 환자가 직접 느끼는 주관적인 증상의 변화를 알아보는 연구가 필요할 것으로 생각된다. 인공눈물의 점안 시 15분 간격으로 총 2시간 동안의 결과를 본 연구에서 분석하였는데 인공눈물 횡수에 대한 적정 기준을 마련하기 위해서는 보다 장시간의 연구가 필요하며 리포칼린의 다른 눈물 내 단백질의 분석 또한 필요할 것으로 판단된다. 본 연구에서 정상군의 평균 연령은 41.42 ± 14.6 세로 환자군의 평균 연령인 51.58 ± 17.87 과 차이를 보여 두 군 간에 연령이 측정치들에 미치는 영향을 배제하지 못하므로 연령을 보정한 추가 연구가 필요하고, 연구 대상 수의 제한으로 히알유니 0.1% (Hyaluni, Taejoon, Seoul, Korea)만을 사용하여 인공눈물의 종류에 따른 영향을 반영하지 못하므로 대규모 환자를 대상으로 다양한 인공눈물을 이용한 연구도 필요할 것으로 생각된다.

요약하면 건성안에서 짧은 시간에 다빈도의 인공눈물 점안은 눈물 내 총 단백질 농도 및 리포칼린의 농도를 감소시켜 치료를 위한 목적이 오히려 건성안을 악화시킬 수 있으며 이를 예방하기 위해 인공눈물 점안 횡수에 대한 기준이 필요하다. 본 연구는 인공눈물 적정 횡수에 대한 근거를 마련할 수 있다는 점에서 그 의의를 지니며 인공눈물을 15분 간격으로 연속하여 4회 이상 점안하는 것은 눈물 내 총 단백질 농도 및 리포칼린 농도의 급격한 감소를 야기시킨다는 결론을 얻었다. 이는 건성안환자에게 인공눈물 처방 시 인공눈물의 과도한 점안을 주의시켜야 함을 시사한다.

REFERENCES

- 1) Lemp MA. Report of the national eye institute/industry workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995;21:221-32.
- 2) Srinivasan S, Thangavelu M, Zhang L, et al. iTRAQ quantitative proteomics in the analysis of tears in dry eye patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:5052-9.
- 3) Ohashi Y, Dogru M, Tsubota K. Laboratory findings in tear fluid analysis. *Clin Chim Acta* 2006;369:17-28.
- 4) Van Haeringen NJ. Clinical biochemistry of tears. *Surv Ophthalmol* 1981;26:84-96.
- 5) Grus FH, Augustin AJ. Protein analysis methods in diagnosis of sicca syndrome. *Ophthalmologe* 2000;97:54-61.
- 6) Grus FH, Augustin AJ. Analysis of tear protein patterns by a neural network as a diagnostical tool for the detection of dry eyes. *Electrophoresis* 1999;20:875-80.
- 7) Kijlstra A, Kuizenga A. Analysis and function of the human tear proteins. *Adv Exp Med Biol* 1994;350:299-308.
- 8) Shigeyasu C, Yamada M, Akune Y. Influence of ophthalmic solutions on tear components. *Cornea* 2016;35 Suppl 1:S71-7.
- 9) Versura P, Nanni P, Bavelloni A, et al. Tear proteomics in evaporative dry eye disease. *Eye (Lond)* 2010;24:1396-402.
- 10) Versura P, Bavelloni A, Grillini M, et al. Diagnostic performance of a tear protein panel in early dry eye. *Mol Vis* 2013;19:1247-57.
- 11) Zhou L, Beuerman RW, Chan CM, et al. Identification of tear fluid biomarkers in dry eye syndrome using iTRAQ quantitative proteomics. *J Proteome Res* 2009;8:4889-905.
- 12) de Souza GA, Godoy LM, Mann M. Identification of 491 proteins in the tear fluid proteome reveals a large number of proteases and protease inhibitors. *Genome Biol* 2006;7:R72.
- 13) Dartt DA. Tear lipocalin: structure and function. *Ocul Surf* 2011;9:126-38.
- 14) Lemp MA, Hamill JR Jr. Factors affecting tear film breakup in normal eyes. *Arch Ophthalmol* 1973;89:103-5.
- 15) Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003;22:640-50.
- 16) Posa A, Bräuer L, Schicht M, et al. Schirmer strip vs. capillary tube method: non-invasive methods of obtaining proteins from tear fluid. *Ann Anat* 2013;195:137-42.
- 17) Fullard RJ, Kissner DM. Purification of the isoforms of tear specific prealbumin. *Curr Eye Res* 1991;10:613-28.
- 18) Inada K. Studies of human tear proteins. 3. Distribution of specific tear prealbumin in lacrimal glands and other ocular adnexa. *Jpn J Ophthalmol* 1984;28:315-30.
- 19) Bläker M, Kock K, Ahlers C, et al. Molecular cloning of human von Ebner's gland protein, a member of the lipocalin superfamily highly expressed in lingual salivary glands. *Biochim Biophys Acta* 1993;1172:131-7.
- 20) Redl B, Holzfeind P, Lottspeich F. cDNA cloning and sequencing reveals human tear prealbumin to be a member of the lipophilic-ligand carrier protein superfamily. *J Biol Chem* 1992;267:20282-7.
- 21) Glasgow BJ, Marshall G, Gasymov OK, et al. Tear lipocalins: potential lipid scavengers for the corneal surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:3100-7.
- 22) Glasgow BJ, Abduragimov AR, Farahbakhsh ZT, et al. Tear lipocalins bind a broad array of lipid ligands. *Curr Eye Res* 1995;14:363-72.
- 23) Gasymov OK, Abduragimov AR, Yusifov TN, Glasgow BJ. Binding studies of tear lipocalin: the role of the conserved tryptophan in maintaining structure, stability and ligand affinity. *Biochim Biophys Acta* 1999;1433:307-20.
- 24) Nagyová B, Tiffany JM. Components responsible for the surface tension of human tears. *Curr Eye Res* 1999;19:4-11.
- 25) Shigeyasu C, Hirano S, Akune Y, et al. Evaluation of the frequency of ophthalmic solution application: washout effects of topical saline application on tear components. *Curr Eye Res* 2013;38:722-8.

= 국문초록 =

인공눈물 점안 횟수에 따른 눈물 내 총 단백질과 리포칼린 농도의 변화

목적: 건성안증후군에서 인공눈물 점안 횟수에 따른 눈물 내 총 단백질의 농도, 리포칼린(Lipocalin)의 농도를 분석함으로써, 인공눈물의 빈번한 사용이 건성안증후군에 미치는 영향을 알아보려고 한다.

대상과 방법: 24안의 건성안환자군과 24안의 정상군을 대상으로 인공눈물을 15분 간격으로 8회 점안하였다. 인공눈물 점안 전과 1회, 2회, 4회, 8회 점안 후 각 시기의 눈물 내 총 단백질과 리포칼린 농도와 눈물 내 총 단백질 농도에 대한 리포칼린 농도의 비를 분석하였다.

결과: 인공눈물 점안 전후의 눈물 내 총 단백질 농도는 정상군은 3.35에서 3.16 mg/mL, 환자군은 1.53에서 0.87 mg/mL로 두 군 모두에서 유의한 감소를 보였다($p=0.04$, $p<0.01$). 리포칼린 농도 또한 정상군은 1.15에서 0.85 mg/mL, 환자군은 0.49에서 0.22 mg/mL로 유의한 감소를 보였다(모두, $p<0.01$). 총 단백질 농도에 대한 리포칼린 농도의 비는 정상군에서 유의한 감소를 보였으나($p=0.03$) 환자군에서는 유의한 변화를 보이지 않았다($p=0.21$).

결론: 건성안환자에서 인공눈물 점안 후 눈물 내 총 단백질 농도와 리포칼린 농도는 의미 있는 감소를 보였다. 특히 인공눈물 4회 점안 후 총 단백질 농도에 대한 리포칼린 농도의 비가 급격히 감소하는 결과가 짧은 시간에 다빈도의 인공눈물 사용이 건성안증후군의 악화를 야기할 가능성이 있다는 점을 시사한다.

〈대한안과학회지 2019;60(5):414-420〉

김종헌 / Jong Heon Kim

제일안과병원
Cheil Eye Hospital

