

## 한국인에서 익상편과 혈청 알칼리인산가수 분해효소와의 관계

### Nationwide Cross-sectional Study of Association between Pterygium and Alkaline Phosphatase in a Population from Korea

김현준 · 나상훈 · 김선웅 · 김수한

Hyun Joon Kim, MD, PhD, Sang Hoon Rah, MD, PhD, Sun Woong Kim, MD, PhD, Soo Han Kim, MD, PhD

연세대학교 원주의과대학 안과학교실

*Department of Ophthalmology, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea*

**Purpose:** We determined whether elevated serum alkaline phosphatase (ALP) was related to prevalence, location, type, length, and recurrence of pterygium in a population from the Republic of Korea.

**Methods:** A nationwide cross-sectional dataset, the Korean National Health and Nutrition Examination Survey (2008-2011), was used in this study. All participants were > 30 years of age and underwent the ALP test and ophthalmic evaluation ( $n = 22,359$ ). One-way analysis of variance, the chi-square test, and Fisher's exact test were used to compare characteristics and outcomes among participants. Multivariable logistic regression was used to examine the possible associations between serum ALP levels and various types of pterygium. Data were adjusted for known risk factors for development of pterygium and ALP elevation (age, sex, residence, sunlight exposure, drinking, smoking, hypertension, diabetes, BMI, AST, ALT, vitamin D, and HDL).

**Results:** The overall prevalence of pterygium was 8.1%, and participants with pterygium had higher levels of serum ALP ( $p < 0.001$ ). Participants with higher serum ALP had a significantly higher prevalence of all types of pterygium than those in the lower serum ALP quartiles. After adjusting for potential confounding factors, multivariate logistic regression analysis revealed that ALP was associated with the prevalence of pterygium (odds ratio [OR], 1.001;  $p = 0.038$ ). Trend analysis between the OR and ALP quartiles revealed a linear trend in overall prevalence and in the intermediate type of pterygium. Subgroup analysis revealed a stronger correlation in participants > 50 years of age. One-way analysis of variance revealed an association between the size of pterygium and serum ALP quartile levels. Serum ALP was not associated with recurrence of pterygium.

**Conclusions:** Increased serum ALP was associated with the prevalence and size of pterygium.

J Korean Ophthalmol Soc 2020;61(1):9-16

**Keywords:** Alkaline phosphatase, Korean National Health and Nutrition Examination Survey Pterygium

익상편은 각막에 나타나는 섬유혈관 조직의 성장으로 인한 양성 질환이다. 전반적인 유병률은 10.2%로 알려져 있

지만 연구 대상 인구 및 지역에 따라 크게 다르게 나타난다.<sup>1-5</sup> 비록 익상편은 양성 질환이지만, 익상편은 난시와 관련이 있으며 심한 경우에는 시축을 가릴 수 있다.<sup>6-8</sup> 따라서 진행된 익상편의 경우 수술적 치료가 필요하다.<sup>8</sup> 자외선에 지속적으로 노출되거나 성별, 연령, 야외작업 등이 익상편의 다양한 위험인자로 알려져 왔지만 정확한 병인기전은 현재도 불분명한 상태이다.<sup>9,10</sup>

알칼리인산가수 분해효소(alkaline phosphatases, ALP)는 혈관의 석회화를 억제하여 유기 인산염의 가수분해를 촉진하는 효소이다.<sup>11-13</sup> 알칼리인산가수 분해효소는 다양한 조

■ Received: 2019. 6. 20. ■ Revised: 2019. 7. 25.

■ Accepted: 2019. 12. 30.

■ Address reprint requests to **Soo Han Kim, MD, PhD**  
Department of Ophthalmology, Wonju Severance Christian Hospital, #20 Ilsan-ro, Wonju 26426, Korea  
Tel: 82-33-741-1346, Fax: 82-33-741-0460  
E-mail: Dingo84@yonsei.ac.kr

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

© 2020 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.

직에 존재하며, 주로 간, 뼈 그리고 신장에 있다.<sup>14</sup> 따라서 혈청 알칼리인산가수 분해효소가 증가는 간이나 뼈에 발생한 질환에서 임상진단에 사용된다.<sup>15</sup> 현재 혈청 알칼리인산가수 분해효소와 만성 질환 및 혈관 질환들의 관계에 대한 다양한 연구들이 진행되고 있다.<sup>16</sup> 그러나 안과적 질환과 알칼리인산가수 분해효소 간의 관계에 대해서는 많은 연구가 진행되고 있지 않은 상태이나,<sup>17,18</sup> 익상편 조직에서 정상 결막에 비하여 익상편에서 ALP의 농도가 증가되어 있는 것이 이전에 확인되었다.<sup>19</sup>

따라서 본 연구에서 저자들은 증가된 혈청 알칼리인산가수 분해효소와 익상편의 유병률, 크기 위치, 종류 및 재발률과의 관계에 대하여 알아보고자 본 연구를 진행하였으며, 나이나 야외작업이나 비타민 D 등 익상편의 발생과 연관이 있는 요인들을 보정하였으며 알칼리인산가수 분해효소에 영향을 줄 수 있는 성별이나 과거력들 또한 고려하였다.<sup>20-22</sup>

## 대상과 방법

본 연구는 헬싱키선언을 준수하였다. 연구에 관련한 IRB의 승인번호는 IRB 19-003로 원주세브란스기독병원에서 인준을 받았다. 원시 자료는 2010년에 시행한 한국 국립 건강 영양 조사를 이용하였다(KNHANES 2010; available online at <http://knhanes.cdc.go.kr>). 한국 국립 건강 영양 조사는 국가를 대상으로 한 단면조사연구로, 질병관리본부에서 시행되었다. 2008년부터 2011년까지의 혈청 알칼리인산가수 분해효소의 농도가 측정되었으면 안과 검사는 2008년부터 2012년간 진행되었다.

2008년부터 2011년까지 KNHANES의 총 조사는 47,497명이었으며, inclusion criteria는 다음과 같다. 1) 30세 이상으로, 2) ALP 검사를 시행하였고, 3) 안과 검사를 시행받은 환자를 대상으로 조사를 시행하고자 하였다. 최종적으로 22,359명의 환자를 대상으로 조사를 시행하였다.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the study participants

| Variable            | Total (n = 22,359) | No pterygium (n = 20,553) | With pterygium (n = 1,806) | p-value |
|---------------------|--------------------|---------------------------|----------------------------|---------|
| Age (years)         | 52.85              | 51.84                     | 64.33                      | <0.001* |
| Sex (male)          | 9,612 (43.0)       | 8,758 (42.6)              | 854 (47.3)                 | <0.001* |
| Residence (rural)   | 5,726 (25.6)       | 4,909 (23.9)              | 817 (45.2)                 | <0.001* |
| Sunlight exposure   |                    |                           |                            | <0.001* |
| < 2 hours           | 14,376 (65.2)      | 13,524 (66.7)             | 852 (47.5)                 |         |
| 2-5 hours           | 6,058 (27.5)       | 5,378 (26.5)              | 680 (37.9)                 |         |
| > 5 hours           | 1,630 (7.4)        | 1,369 (6.8)               | 261 (14.6)                 |         |
| Smoking             |                    |                           |                            | 0.011*  |
| Non-Smoker          | 12,906 (58.2)      | 11,890 (58.3)             | 1,016 (56.9)               |         |
| Former-Smoker       | 2,181 (9.8)        | 1,969 (9.7)               | 212 (11.9)                 |         |
| Current smoker      | 7,080 (31.9)       | 6,522 (32.0)              | 558 (31.2)                 |         |
| Drinking            |                    |                           |                            | <0.001* |
| > 1 drink/month     | 7,173 (38.5)       | 6,617 (38.3)              | 556 (41.5)                 |         |
| 1-4 drink/month     | 6,527 (35.0)       | 6,175 (35.7)              | 352 (26.2)                 |         |
| > 1 drink/week      | 4,937 (26.5)       | 4,505 (26.0)              | 433 (32.3)                 |         |
| Hypertention        | 5,403 (24.3)       | 4,750 (23.3)              | 653 (36.5)                 | <0.001* |
| Diabetes            | 1,999 (9.0)        | 1,779 (8.7)               | 220 (12.3)                 | <0.001* |
| Liver cirrhosis     | 59 (0.3)           | 52 (0.3)                  | 7 (0.4)                    | 0.331   |
| Hepatitis (HBV/HCV) | 387 (1.7)          | 356 (1.7)                 | 31 (1.7)                   | 1.000   |
| Arthritis           | 4,320 (19.5)       | 3,773 (18.5)              | 547 (30.6)                 | <0.001* |
| BMI                 | 23.77              | 23.76                     | 23.87                      | 0.196   |
| AST                 | 22.98              | 22.83                     | 24.75                      | <0.001* |
| ALT                 | 21.85              | 21.89                     | 21.41                      | 0.295   |
| Total Chol          | 190.88             | 190.71                    | 192.79                     | 0.020*  |
| HDL                 | 48.07              | 48.21                     | 46.50                      | <0.001* |
| TG                  | 139.01             | 138.2                     | 142.37                     | 0.177   |
| Vitamin D           | 19.32              | 19.14                     | 21.38                      | <0.001* |
| ALP                 | 227.22             | 225.24                    | 249.80                     | <0.001* |

Data are expressed as weighted means or weighted frequency (%) with standard errors.

HBV = hepatitis B virus; HCV = hepatitis C virus; BMI = body mass index; AST = aspartate aminotransferase; ALT = alanine aminotransferase; HDL = high-density lipoprotein cholesterol; TG = triglyceride; ALP = alkaline phosphatase.

\*p < 0.05, chi-squared test.

익상편에 대한 안검사는 안과 전문의 혹은 안과 전공의들 (Switzerland)를 이용하여 익상편의 유무를 조사하였고, 익이 slit-lamp examination (BQ-900, Haag-Streit AG, Koeniz, 상편이 있는 경우에는 익상편의 위치(비측, 이측, 양측)와

**Table 2.** The relation of ALP quartile to prevalence, type, location and recurrence of pterygium

| Variable   |              | ALP quartile |           |           |            | p-value* | p-value linear |
|------------|--------------|--------------|-----------|-----------|------------|----------|----------------|
|            |              | ALP 1        | ALP 2     | ALP 3     | ALP 4      |          |                |
| Prevalence | Unilateral   | 204 (3.6)    | 280 (5.0) | 334 (6.1) | 444 (8.0)  | <0.001   | <0.001         |
|            | Bilateral    | 87 (1.5)     | 108(1.9)  | 149 (2.7) | 200 (3.6)  | <0.001   | <0.001         |
| Type       | Atrophic     | 141 (2.5)    | 198 (3.5) | 219 (4.0) | 294 (5.3)  | <0.001   | <0.001         |
|            | Intermediate | 109 (1.9)    | 11 (2.5)  | 199 (3.6) | 259 (4.6)  | <0.001   | <0.001         |
| Location   | Fleshy       | 41 (0.7)     | 44 (0.8)  | 58 (1.1)  | 86 (1.5)   | <0.001   | <0.001         |
|            | Nasal        | 274 (4.9)    | 373 (6.6) | 460 (8.4) | 622 (11.2) | <0.001   | <0.001         |
|            | Temporal     | 14 (0.2)     | 7 (0.1)   | 14 (0.3)  | 15 (0.3)   | 0.133    | 0.528          |
|            | Double       | 2 (0)        | 2 (0)     | 6 (0.1)   | 3 (0.1)    | 0.327*   | 0.392          |
| Recurrence |              | 8 (9.9)      | 8 (8.2)   | 4 (3.0)   | 19 (10.1)  | 0.105    | 0.940          |

Values are presented as number (%). 'ALP 1' is <177 IU/L; 'ALP 2' is >177 IU/L, < 217 IU/L; 'ALP 3' is >217 IU/L, < 264 IU/L; 'ALP 4' is >264 IU/L.

ALP = alkaline phosphatase.

\*Fisher's exact test.

**Table 3.** Logistic regression analysis pterygium and associated demographic or clinical factors

| Variable            | Crude OR            | p-value* | Model 1             |          | Model 2             |          |
|---------------------|---------------------|----------|---------------------|----------|---------------------|----------|
|                     |                     |          | OR                  | p-value* | OR                  | p-value* |
| Age (years)         | 1.068 (1.064-1.072) | <0.001   | 1.065 (1.060-1.071) | <0.001   | 1.064 (1.059-1.070) | <0.001   |
| Sex (male)          | 1.208 (1.097-1.330) | <0.001   | 1.426 (1.192-1.705) | <0.001   | 1.331 (1.108-1.599) | 0.002    |
| Residence (rural)   | 2.633 (2.387-2.904) | <0.001   | 1.658 (1.460-1.882) | <0.001   | 1.560 (1.371-1.776) | <0.001   |
| Sunlight exposure   |                     |          |                     |          |                     |          |
| < 2 hours           | 1.00 (reference)    |          | 1.00 (reference)    |          | 1.00 (reference)    |          |
| 2-5 hours           | 2.007 (1.806-2.231) | <0.001   | 1.270 (1.112-1.451) | <0.001   | 1.194 (1.043-1.367) | 0.010    |
| > 5 hours           | 3.026 (2.606-3.514) | <0.001   | 1.427 (1.177-1.731) | <0.001   | 1.406 (1.157-1.709) | 0.001    |
| Drinking            |                     |          |                     |          |                     |          |
| > 1 drink/month     | 1.00 (reference)    |          | 1.00 (reference)    |          | 1.00 (reference)    |          |
| 1-4 drink/month     | 0.678 (0.591-0.779) | <0.001   | 0.971 (0.837-1.127) | 0.701    | 0.960 (0.824-1.115) | 0.596    |
| > 1 drink / week    | 1.144 (1.003-1.305) | 0.044    | 1.205 (1.034-1.404) | 0.017    | 1.190 (1.015-1.395) | 0.032    |
| Smoking             |                     |          |                     |          |                     |          |
| Non-Smoker          | 1.00 (reference)    |          | 1.00 (reference)    |          | 1.00 (reference)    |          |
| Former-Smoker       | 1.260 (1.079-1.472) | 0.004    | 0.727 (0.582-0.909) | 0.005    | 0.751 (0.600-0.940) | 0.012    |
| Current smoker      | 1.001 (0.899-1.115) | 0.982    | 0.787 (0.582-0.909) | 0.008    | 0.789 (0.659-0.943) | 0.009    |
| Hypertention        | 1.897 (1.714-2.100) | <0.001   | 0.977 (0.857-1.113) | 0.977    | 0.940 (0.822-1.075) | 0.366    |
| Diabetes            | 1.470 (1.266-1.706) | <0.001   | 0.897 (0.745-1.079) | 0.897    | 0.844 (0.734-1.065) | 0.195    |
| Liver cirrhosis     | 1.539 (0.698-3.393) | 0.285    | 1.052 (0.460-2.404) | 0.904    | 1.061 (0.463-2.430) | 0.888    |
| Hepatitis (HBV/HCV) | 0.994 (0.686-1.439) | 0.975    | 1.080 (0.712-1.638) | 0.718    | 1.078 (0.711-1.636) | 0.723    |
| Arthritis           | 1.944 (1.747-2.162) | <0.001   | 1.058 (0.916-1.221) | 0.443    | 1.017 (0.879-1.176) | 0.822    |
| BMI                 | 1.010 (0.995-1.025) | 0.196    | 1.025 (1.005-1.045) | 0.012    | 1.024 (1.003-1.045) | 0.025    |
| AST                 | 1.007 (1.004-1.010) | <0.001   | 1.003 (1.000-1.006) | 0.075    | 1.005 (1.000-1.011) | 0.040    |
| ALT                 | 0.998 (0.995-1.001) | 0.290    | 1.001 (0.999-1.004) | 0.311    | 0.997 (0.992-1.002) | 0.297    |
| Total Chol          | 1.002 (1.000-1.003) | <0.001   | 1.001 (0.999-1.002) | 0.416    | 1.001 (0.999-1.003) | 0.268    |
| HDL                 | 0.986 (0.995-1.001) | 0.290    | 0.993 (0.988-0.998) | 0.009    | 0.994 (0.988-0.999) | 0.027    |
| TG                  | 1.000 (1.000-1.001) | <0.001   | 1.000 (0.999-1.000) | 0.898    | 1.000 (0.999-1.000) | 0.218    |
| Vitamin D           | 1.042 (1.036-1.049) | <0.001   | 1.022 (1.014-1.031) | <0.001   | 1.023 (1.015-1.032) | <0.001   |
| ALP                 | 1.004 (1.003-1.004) | <0.001   | 1.001 (1.000-1.002) | 0.035    | 1.001 (1.000-1.002) | 0.038    |

'Model 1' is adjusted for age, sex, residence, sunlight exposure, drinking, smoking, hypertension and diabetes. 'Model 2' is adjusted for all factors in Model 1 and BMI, AST, ALT, Vitamin D and HDL.

OR = odd ratio; HBV = hepatitis B virus; HCV = hepatitis C virus; BMI = body mass index; AST = aspartate aminotransferase; ALT = alanine aminotransferase; HDL = high-density lipoprotein cholesterol; TG = triglyceride; ALP = alkaline phosphatase.

\*Logistic regression analysis.

익상편의 형태(위축성, 중간성, 다육질성)에 따라 분류하였다. 익상편의 크기는 병변의 윤부부터 끝까지의 최대 길이로 보았다. 익상편이 단안인 환자들은 병변안을 기준으로 조사를 하였고, 양안에 익상편을 가지고 있는 환자들의 경우 익상편의 크기가 더 큰 쪽을 기준으로 조사를 하였다.

만약 우안과 좌안 익상편의 크기가 동일한 경우에는 우안을 기준으로 조사를 하였다.

거주지는 동 혹은 읍면에 거주하는 것으로 구분하였다. 햇빛 노출 시간은 선글라스나 모자의 착용 없이 직접적인 태양광에 노출되는 시간을 설문지를 통하여 조사하였고,

**Table 4.** Odds ratios for association of pterygium and quantile of alkaline phosphatase

| Variable     | 1st Q     | 2nd Q                  | p-value  | 3rd Q                  | p-value | 4th Q                  | p-value | p-value linear |
|--------------|-----------|------------------------|----------|------------------------|---------|------------------------|---------|----------------|
| Prevalence   | Reference |                        |          |                        |         |                        |         |                |
| Crude OR     | 1.00      | 1.688<br>(1.571-1.805) | < 0.001* | 2.096<br>(1.717-2.475) | <0.001* | 2.751<br>(2.394-3.108) | <0.001* |                |
| Model 1      |           | 1.323<br>(1.291-1.355) | 0.004    | 1.254<br>(1.213-1.300) | 0.017*  | 1.310<br>(1.277-1.343) | 0.004*  |                |
| Model 2      |           | 1.304<br>(1.275-1.347) | 0.006    | 1.237<br>(1.209-1.281) | 0.026*  | 1.307<br>(1.280-1.340) | 0.005*  | 0.028*         |
| Unilateral   | Reference |                        |          |                        |         |                        |         |                |
| Crude OR     | 1.00      | 1.696<br>(1.580-1.817) | <0.001*  | 2.040<br>(1.684-2.410) | <0.001* | 2.634<br>(2.224-3.047) | <0.001* |                |
| Model 1      |           | 1.311<br>(1.291-1.355) | 0.014    | 1.213<br>(1.151-1.290) | 0.080   | 1.264<br>(1.208-1.317) | 0.032*  |                |
| Model 2      |           | 1.293<br>(1.274-1.328) | 0.021    | 1.200<br>(1.129-1.288) | 0.101   | 1.264<br>(1.213-1.326) | 0.034*  | 0.112          |
| Bilateral    | Reference |                        |          |                        |         |                        |         |                |
| Crude OR     | 1.00      | 1.596<br>(1.453-1.729) | 0.002*   | 2.080<br>(1.689-2.428) | <0.001* | 2.717<br>(2.357-3.053) | <0.001* |                |
| Model 1      |           | 1.314<br>(1.285-1.361) | 0.119    | 1.332<br>(1.284-1.388) | 0.092   | 1.385<br>(1.327-1.450) | 0.052   |                |
| Model 2      |           | 1.292<br>(1.250-1.347) | 1.145    | 1.309<br>(1.246-1.367) | 0.116   | 1.373<br>(1.336-1.447) | 0.061   | 0.099          |
| Atrophic     | Reference |                        |          |                        |         |                        |         |                |
| Crude OR     | 1.00      | 1.585<br>(1.249-1.851) | <0.001*  | 1.713<br>(1.391-1.990) | <0.001* | 2.344<br>(1.973-2.517) | <0.001* |                |
| Model 1      |           | 1.264<br>(1.199-1.327) | 0.072    | 1.096<br>(1.049-1.120) | 0.481   | 1.300<br>(1.264-1.332) | 0.038*  |                |
| Model 2      |           | 1.248<br>(1.175-1.318) | 0.086    | 1.085<br>(1.044-1.117) | 0.533   | 1.282<br>(1.247-1.314) | 0.053   | 0.153          |
| Intermediate | Reference |                        |          |                        |         |                        |         |                |
| Crude OR     | 1.00      | 1.795<br>(1.418-2.171) | <0.001*  | 2.462<br>(2.167-2.744) | <0.001* | 3.114<br>(2.809-3.424) | <0.001* |                |
| Model 1      |           | 1.358<br>(1.291-1.416) | 0.050    | 1.446<br>(1.405-1.480) | 0.015*  | 1.403<br>(1.378-1.442) | 0.025*  |                |
| Model 2      |           | 1.321<br>(1.258-1.381) | 0.076    | 1.435<br>(1.394-1.469) | 0.017*  | 1.430<br>(1.394-1.471) | 0.019*  | 0.028*         |
| Fleshy       | Reference |                        |          |                        |         |                        |         |                |
| Crude OR     | 1.00      | 1.504<br>(1.149-1.851) | 0.067    | 2.020<br>(1.784-2.267) | 0.001*  | 2.370<br>(2.101-2.663) | <0.001* |                |
| Model 1      |           | 1.317<br>(1.301-1.332) | 0.290    | 1.175<br>(1.125-1.259) | 0.532   | 0.983<br>(0.871-1.084) | 0.948   |                |
| Model 2      |           | 1.317<br>(1.301-1.332) | 0.291    | 1.134<br>(1.079-1.181) | 0.628   | 0.971<br>(0.861-1.072) | 0.911   | 0.580          |

\*Model 1' is Adjusted for age, sex, residence, sunlight exposure, drinking, smoking, hypertension and diabetes. \*Model 2' is Adjusted for all factors in Model 1 and BMI, AST, ALT, Vitamin D and HDL.

OR = odd ratio; BMI = body mass index; AST = aspartate aminotransferase; ALT = alanine aminotransferase; HDL = high-density lipoprotein cholesterol.

\*p < 0.05, multivariate logistic regression.

대상자들은 2시간 미만, 2시간에서 5시간, 5시간 이상이 문항 중에서 선택을 하였다. 동반질환으로 조사된 고혈압은 고혈압으로 약제를 복용 중인 경우 혹은 안정 후 측정된 수축기 혈압 140 또는 이완기 혈압 90 이상을 기준으로 하였다. 당뇨병의 유병은 의사진단을 받은 경우 또는 당뇨약제를 처방받은 경우 혹은 공복혈당이 126 이상인 경우로 정하였다. 간경변의 유병 여부는 설문은 통해서 조사하였다. 간염의 경우 Hepatitis B virus나 Hepatitis C virus에 감염되었던 적이 있었다고 응답한 경우 혹은 Electrochemiluminescence Immunoassay 방식으로 E-170 (Roche, Mannheim, Germany)을 이용하여 Hepatitis B virus의 surface antigen이 검출된 경우 혹은 Chemiluminescent Microparticle Immunoassay를 통하여 ARCHITECT i4000Sr (Abbott Medical GmbH, Eschborn, Germany)에서 Hepatitis C virus의 Ab가 검출된 경우로 정의하였다. 관절염의 유병은 설문지를 통하여 확인하였다. ALP는 Pureauto S ALP (Sekisui chemical Co., Ltd., Tokyo, Japan) 시약과 Hitachi Automatic Analyzer 7600 (Hitachi, Tokyo, Japan)을 이용하여 효소법으로 측정하였다.

통계는 SPSS version 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 이용하여 조사하였다. 복합표본추출 디자인을 고려하여 층화(stepwise), 추출 단위, 가중치를 사용한 분석을 시행하였다. 로지스틱 회귀분석을 통하여 익상편의 발생, 형태, 위치, 재발과 관련된 인자를 분석하였으며, 이후 다변량 분석을 실시하여 multivariate model 1은 나이, 성별, 거주지, 자외선 노출 정도, 음주, 흡연, 고혈압, 당뇨 같은 의미 있는 지표들을 모아 분석하였고, multivariate model 2는 다중공선성을 고려한 후 univariate에서 유의한 요인을 후보로 최종 적합한 모델을 선정해 주는 층화 방법을 사용하여 분석하였다. 나이, 성별, 직업, 거주지, 야외 활동 시간, Vitamin D, 고혈압, 당뇨, 간경변, 골다공증, 관절염(퇴행성, 류마티스성) 의사 진단 여부, 간 수치(aspartate aminotransferase [AST], alanine aminotransferase [ALT]), high-density lipoprotein cholesterol [HDL], low-density lipoprotein cholesterol (LDL), triglyceride (TG)를 함께 비교하였다. 알칼리인산가수 분해효소와 익상편의 크기를 비교하기 위하여 상관분석을 이용하였다. ALP가 상승되어 있는 경우 간에서 유발된 것인지 확인하기 위하여  $\gamma$ -GT를 함께 시행하는 경우가 많으나, 08-11 KNHANES 연구에  $\gamma$ -GT는 측정되어 있지 않아 연관된 변수에 포함시키지 못하였다.

## 결 과

총 조사 대상자인 22,359명 중 8.1%인 1,806명에서 익상

편이 관찰되었다. 1,262명(5.6%)은 단안에 익상편이 있었으며, 544명(2.4%)는 양안에 익상편이 있었다. 익상편 유형에 따른 인구학적인 구성은 다음과 같다(Table 1). 익상편이 있는 환자들은 나이가 더 많은 경향이 있었으며, 남성이 더 많았다. 시골에 거주하는 경우가 더 흔하였다. 음주를 많이 하는 군에서 더 흔하게 동반되었고, 흡연자에서 더 적은 경향이 있었다. 또한 혈압 당뇨, 관절염 등의 기저질환을 동반한 경우가 더 많았다. 혈청학적 검사에서 AST, Vitamin D, ALP가 유의하게 높았고, HDL은 유의하게 낮은 결과를 보였다.

알칼리인산가수 분해효소의 concentration quartile에 따른 익상편의 유병 여부 및 익상편의 위치, 형태, 재발 여부와 관계를 확인하였다(Table 2). ALP의 농도가 증가함에 따라 익상편의 유병률은 단안, 양안 모두 증가하는 양상을 나타냈다. ALP 농도 증가에 따라 위축형부터 Fleishy 형태까지 모든 익상편이 증가하는 경향이 나타났다. 위치에 따른 변화는 코 쪽에 위치한 익상편은 ALP의 증가에 따른 변화가 관찰되었으나, 귀 쪽과 양측에 위치한 익상편은 ALP의 농도 증가에 따른 변화가 관찰되지 않았다. ALP의 농도 변화에 따른 수술 후 재발은 차이를 보이지 않았다.

알칼리인산가수 분해효소가 익상편의 유병에 영향을 미치는 인자들을 확인하고자, multivariate logistic regression을 시행하였다(Table 3). 변수들을 보정하지 않은 상태에서 로지스틱 회귀분석 결과 익상편의 유병에는 나이, 성별, 거주지, 야외활동 시간, 흡연, 고혈압, 당뇨, AST, TG, Vitamin D와 함께 ALP가 관계 있는 것으로 나타났으며, 혼란변수들을 보정한 후에도 ALP는 익상편의 발생과 유의한 관계가 나타났으나 odds ratio [OR]의 크기가 작게 나타났다 (Model 1: OR, 1.001;  $p=0.001$ , Model 2: OR, 1.001;  $p=0.011$ ). 기타 익상편의 유병에 영향을 미치는 인자들로는 나이, 성별, 거주지, 야외활동시간, 흡연, BMI, AST, HDL, Vitamin D

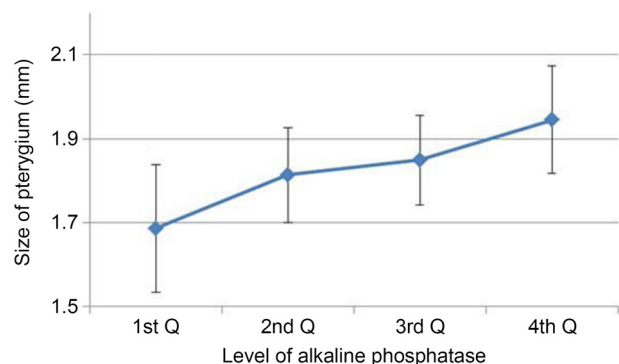


Figure 1. Association between alkaline phosphatase and size of pterygium. Linear trends in pterygium size.

가 관찰되었다.

각 이상편 그룹에서 이상편과 알칼리인산가수 분해효소의 농도 간의 관계를 확인하기 위하여 변수 논리 회귀분석이 시행되었다(Table 4). 다른 요인들에 대하여 보정 전후 모두에서 전체 이상편의 유병률, 단측 이상편 및 intermediate type의 이상편에서 증가된 알칼리인산가수 분해효소와 연관성을 보였다.

OR과 알칼리인산가수 분해효소 간의 경향 분석을 모든 요인을 보정한 model에서 시행하였다. 이상편의 유병률과 알칼리인산가수 분해효소의 농도에서 증가된 OR의 선형 경향을 보였다. 단측 및 양측 이상편에서 알칼리인산가수 분해효소가 증가된 경우 OR이 증가되는 경향을 보였으나 선형관계를 보이지는 않았다. 이상편의 평균 크기는 1.84 mm 였다. 이상편의 크기는 알칼리인산가수 분해효소와 선형관계를 보였으나, 첫 번째와 네 번째 그룹에서만 통계적으로 유의성을 보였다(Fig. 1).

## 고 찰

현재까지 전신 알칼리인산가수 분해효소의 농도와 이상편의 관계를 조사한 연구는 없다. 본 연구를 통하여 알칼리인산가수 분해효소가 상승되어 있는 경우에 혼란변수들의 보정 후에도 이상편이 호발하는 것을 확인할 수 있었다. 알칼리인산가수 분해효소의 농도에 따라 이상편 크기가 증가하는 것이 관찰되었으며, 농도에 따른 이상편 유병률의 선형성 또한 관찰되었다. 비록 알칼리인산가수 분해효소의 증가에 따른 이상편의 수술 후 재발까지 예측하지는 못하였으나, 다수의 대상군과 여러 가지 혼란 변수들의 보정 후에도 같은 결과가 관찰되었다.

알칼리인산가수 분해효소는 과거에는 간담도계 질환 골격계 질환의 marker로 사용되었으나, 최근에는 심혈관 질환, 혈압, 뇌졸중과도 연관이 있는 것으로 알려져 있다.<sup>11,12,15,18</sup> 알칼리인산가수 분해효소는 파이로인산염을 억제하여, 심혈관 질환에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.<sup>22</sup> 알칼리인산가수 분해효소는 혈관 석회화를 촉진시킨다.<sup>23-26</sup> 위와 같은 석회화는 이상편과 같은 단단한 조직의 형성 과정과 유사하다.<sup>24</sup> 또한, 알칼리인산가수 분해효소는 염증 과정에서도 증가하기 때문에 죽상경화증이나 plaque 생성의 위험요인으로 알려져 있다.<sup>11</sup> 또한 Bandyopadhyay et al<sup>19</sup>은 이상편 조직에서 정상 결막에 비하여 결과 모든 형태의 이상편에서 ALP의 농도가 상승되어 있고 세포내 DNA양은 감소되어 있는 것을 확인하였다.

알칼리인산가수 분해효소의 증가가 이상편 발생에 미치는 정확한 pathophysiology는 아직까지 알 수 없다. 하나의

가설은 증가된 알칼리인산가수 분해효소가 혈관조직변성을 유발하여 조직의 remodeling을 촉진할 수 있다는 것이다. 또 다른 가설은 증가된 알칼리인산가수 분해효소가 만성 염증을 유발하여 정상결막 조직의 변성을 유발할 수 있다는 것이다.<sup>27</sup> 또한 자외선 같은 외부자극이 알칼리인산가수 분해효소가 증가되어 있는 상황에서 결막의 변성들을 촉진할 수 있다. Pterygium의 여러 pathogenesis 중에 bone marrow의 progenitor cell이 ocular surface에 recruitment되어 신생혈관 생성을 유발하여 Pterygium을 발생시키고, ALP는 bone marrow에 주로 존재하는 enzyme으로 bone marrow가 활성화되어 증가하게 된다.<sup>27</sup>

이상편의 위치에 따른 분류 중 귀 쪽에 발생한 경우 혹은 코 쪽과 귀 쪽에 동시에 발생한 경우에는 알칼리인산가수 분해효소의 농도와 서로 상관관계를 보이지 않았다. 이는 귀 쪽이나 양측에 발생한 이상편의 유병률이 몹시 드물고, 다른 원인에 의하여 발생한 reactive pterygium의 가능성이 있어서인 것으로 보인다.<sup>28-30</sup>

본 연구는 한국인을 대상으로 시행된 연구임으로 Multiple ethnicity에서도 같은 영향이 있는지는 확인이 필요하다. 또한 단면연구로서 인과관계의 해석에 있어서 주의가 필요하다. 또한 ALP의 결과를 해석함에 있어서 임상적으로  $\gamma$ -GT를 함께 관찰하여 알칼리인산가수 분해효소의 상승이 간에 발생한 질환에 의한 것인지 여부를 평가하게 되나, 본 연구에서는  $\gamma$ -GT가 동반 시행되지 않아 그 원인을 평가하는 데 제한이 있다. 또한 이상편의 발생에 알칼리인산가수 분해효소의 역할이 명확치 않은 관계로 병태생리에 관한 추가적인 연구가 필요하다. 또한 저자들은 이전 연구에서 알려졌던 나이, 교외 거주, 햇빛 노출 시간 등의 인자가 이상편의 발생과 연관이 있으며 상승된 혈중 알칼리인산가수 분해효소 농도 역시 이상편의 발생과 관계가 있음을 확인하였다. 또한 알칼리인산가수 분해효소의 농도 증가에 따라 이상편의 크기 또한 증가하는 경향을 보였다. 따라서 이후에는 알칼리인산가수 분해효소와 이상편과의 관련성에 대해 추가적인 연구가 필요하겠다.

## REFERENCES

- 1) Liu L, Wu J, Geng J, et al. Geographical prevalence and risk factors for pterygium: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2013;3:e003787.
- 2) Saw SM, Tan D. Pterygium: prevalence, demography and risk factors. *Ophthalmic Epidemiol* 1999;6:219-28.
- 3) Cajucum-Uy H, Tong L, Wong TY, et al. The prevalence of and risk factors for pterygium in an urban Malay population: the Singapore Malay Eye Study (SiMES). *Br J Ophthalmol* 2010;94:977-81.
- 4) Wong TY, Foster PJ, Johnson GJ, et al. The prevalence and risk fac-

- tors for pterygium in an adult Chinese population in Singapore: the Tanjong Pagar survey. *Am J Ophthalmol* 2001;131:176-83.
- 5) Hilgers JH. Pterygium: its incidence, heredity and etiology. *Am J Ophthalmol* 1960;50:635-44.
- 6) Bahar I, Loya N, Weinberger D, Avisar R. Effect of pterygium surgery on corneal topography: a prospective study. *Cornea* 2004;23:113-7.
- 7) Ishioka M, Shimmura S, Yagi Y, Tsubota K. Pterygium and dry eye. *Ophthalmologica* 2001;215:209-11.
- 8) Fernandes M, Sangwan VS, Bansal AK, et al. Outcome of pterygium surgery: analysis over 14 years. *Eye (Lond)* 2005;19:1182-90.
- 9) Moran DJ, Hollows FC. Pterygium and ultraviolet radiation: a positive correlation. *Br J Ophthalmol* 1984;68:343-6.
- 10) Jee D, Kim EC, Cho E, Arroyo JG. Positive association between blood 25-hydroxyvitamin d levels and pterygium after control for sunlight exposure. *PLoS one* 2016;11:e0157501.
- 11) Webber M, Krishnan A, Thomas NG, Cheung BM. Association between serum alkaline phosphatase and C-reactive protein in the United States National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:167-73.
- 12) Schoppet M, Shanahan CM. Role for alkaline phosphatase as an inducer of vascular calcification in renal failure? *Kidney Int* 2008;73:989-91.
- 13) Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331:417-24.
- 14) Kabat EA, Furth J. A histochemical study of the distribution of alkaline phosphatase in various normal and neoplastic tissues. *Am J Pathol* 1941;17:303-18.
- 15) Tonelli M, Curhan G, Pfeffer M, et al. Relation between alkaline phosphatase, serum phosphate, and all-cause or cardiovascular mortality. *Circulation* 2009;120:1784-92.
- 16) Cheung BM, Ong KL, Cheung RV, et al. Association between plasma alkaline phosphatase and C-reactive protein in Hong Kong Chinese. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:523-7.
- 17) Ryu WS, Lee SH, Kim CK, et al. Increased serum alkaline phosphatase as a predictor of long-term mortality after stroke. *Neurology* 2010;75:1995-2002.
- 18) Wannamethee SG, Sattar N, Papcosta O, et al. Alkaline phosphatase, serum phosphate, and incident cardiovascular disease and total mortality in older men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:1070-6.
- 19) Bandyopadhyay SK, Mukhopadhyay S, Chatterjee A. Study of alkaline phosphatase activity and DNA content of pterygium tissue showing its degenerative character. *J Indian Med Assoc* 2011;109:899-902.
- 20) Keating FR Jr, Jones JD, Elveback LR, Randall RV. The relation of age and sex to distribution of values in healthy adults of serum calcium, inorganic phosphorus, magnesium, alkaline phosphatase, total proteins, albumin, and blood urea. *J Lab Clin Med* 1969;73:825-34.
- 21) Chan-Yeung M, Ferreira P, Frohlich J, et al. The effects of age, smoking, and alcohol on routine laboratory tests. *Am J Clin Pathol* 1981;75:320-6.
- 22) Gundberg CM, Looker AC, Nieman SD, Calvo MS. Patterns of osteocalcin and bone specific alkaline phosphatase by age, gender, and race or ethnicity. *Bone* 2002;31:703-8.
- 23) Lomashvili KA, Garg P, Narisawa S, et al. Upregulation of alkaline phosphatase and pyrophosphate hydrolysis: potential mechanism for uremic vascular calcification. *Kidney Int* 2008;73:1024-30.
- 24) Ketteler M, Giachelli C. Novel insights into vascular calcification. *Kidney Int Suppl* 2006;70:S5-9.
- 25) Golub EE, Boesze-Battaglia K. The role of alkaline phosphatase in mineralization. *Curr Opin Orthop* 2007;18:444-8.
- 26) Maldonado O, Demasi R, Maldonado Y, et al. Extremely high levels of alkaline phosphatase in hospitalized patients. *J Clin Gastroenterol* 1998;27:342-5.
- 27) Chui J, Di Girolamo N, Wakefield D, Coroneo MT. The pathogenesis of pterygium: current concepts and their therapeutic implications. *Ocul Surf* 2008;6:24-43.
- 28) Doležalová V. Is the occurrence of a temporal pterygium really so rare? *Ophthalmologica* 1977;174:88-91.
- 29) Ramasamy B, Quah SA, Wishart MS, Hiscott P. Temporal pterygium: benign or not? *Br J Ophthalmol* 2005;8:1533-4.
- 30) Awan KJ. The clinical significance of a single unilateral temporal pterygium. *Can J Ophthalmol* 1975;10:222-6.

= 국문초록 =

## 한국인에서 익상편과 혈청 알칼리인산가수 분해효소와의 관계

**목적:** 본 연구에서는 증가된 혈청 알칼리인산가수 분해효소(alkaline phosphatase, ALP)가 한국인 집단의 유병률, 위치, 종류, 길이, 재발 유무와 관련이 있는지를 조사하였다.

**대상과 방법:** 본 연구는 2008년부터 2011년에 시행한 한국 국립건강영양조사의 자료를 이용하였다. 알칼리인산가수 분해효소와 안과 검사를 동시에 시행한 30세 이상의 환자(n=22,359)를 대상으로 하였다. 단방향 분석, 카이 제곱 검정 및 피셔 정확한 검정을 사용하여 참가자의 특성과 결과를 비교하였다. 다변수 로지스틱 회귀 분석을 통해 혈청 ALP 수준과 다양한 유형의 익상편의 연관성을 조사하였다. 익상편 및 알칼리인산가수 분해효소 상승 발달에 대한 알려진 위험 인자(연령, 성별, 거주지, 햇빛 노출, 음주, 흡연, 고혈압, 당뇨병, 신체질량지수, 간 수치, 비타민 D 및 고밀도지단백질) 등을 보정하였다.

**결과:** 익상편의 유병률은 8.1%였고, 혈청 알칼리인산가수 분해효소는 익상편이 있는 환자에서 높았다( $p<0.001$ ). 잠재적 교란 인자를 보정한 후, 다변량 로지스틱 회귀 분석 결과 혈청 알칼리인산가수 분해효소는 익상편 유병률과 관련이 있었다(odds ratio [OR], 1.001;  $p=0.038$ ). OR와 혈청 알칼리인산가수 분해효소와의 경향 분석은 전반적인 유병률과 익상편의 중간 유형에서 선형 경향을 보였다. 혈청 ALP는 익상편 재발과의 관련성을 보이지 않았다.

**결론:** 혈청 알칼리인산가수 분해효소의 증가는 익상편의 유병률과 크기와 연관성을 보였다.

〈대한안과학회지 2020;61(1):9-16〉

김현준 / Hyun Joon Kim

연세대학교 원주医科大学 안과학교실  
Department of Ophthalmology,  
Yonsei University Wonju College of  
Medicine

