

습성 연령관련황반변성 환자에서 안구 방수 내 비타민 D 분석

Analysis of 25-Hydroxy Vitamin D in the Aqueous Humor of Age-related Macular Degeneration Patients

송원석¹ · 윤원태² · 김용규¹ · 박성표¹

Won Seok Song, MD¹, Won Tae Yoon, MD², Yong-Kyu Kim, MD¹, Sung Pyo Park, MD, PhD¹

한림대학교 강동성심병원 안과학교실¹, 고성군 보건소²

Department of Ophthalmology, Hallym University Kangdong Sacred Heart Hospital¹, Seoul, Korea
Goseong Public Health Center², Goseong, Korea

Purpose: We examined aqueous humor levels of 25-hydroxyvitamin D (vitamin D) in patients with age-related macular degeneration to investigate possible relationships between aqueous humor vitamin D levels and clinical manifestations.

Methods: Patients > 50 years of age, 52 eyes of 34 patients with age-related macular degeneration, and 23 eyes of 17 patients treated with cataract surgery without retinal disease, were examined for aqueous humor vitamin D levels and compared. The experimental group was divided into two groups according to the median value of aqueous humor vitamin D levels. We compared the clinical manifestations of macular degeneration in both groups and identified relationships between aqueous humor vitamin D levels and clinical features.

Results: Vitamin D levels in the aqueous humor were significantly lower in the experimental group than in the control group (experimental, 10.03 ± 10.1 ng/mL vs. control group, 40.8 ± 16.4 ng/mL; $p < 0.001$). Patients with high vitamin D levels in the macular degeneration group had a higher percentage of fibrovascular pigment epithelial detachments than those in the low grade group (high grade group, 65% vs. low grade group, 27%; $p = 0.003$). Multiple linear regression analysis showed a significant correlation between vitamin D levels and the total number of anti-vascular endothelial growth factor intravitreal injections within 6 months (standardize coefficient, $\beta = -0.336$).

Conclusions: Patients with wet age-related macular degeneration had significantly lower vitamin D levels in the aqueous humor compared to control group subjects of similar ages. However, in patients with macular degeneration, low vitamin D levels were associated with a greater number of intravitreal injections, while higher levels of vitamin D may lead to more advanced forms of fibrovascular retinal pigment epithelium and related low vision. These relationships were not always constant, so further studies on the relationships between local vitamin D levels and ocular disorders are needed.

J Korean Ophthalmol Soc 2018;59(11):1024-1029

Keywords: Age-related macular degeneration, Aqueous humor, Vitamin D

■ Received: 2018. 7. 5. ■ Revised: 2018. 8. 20.

■ Accepted: 2018. 10. 22.

■ Address reprint requests to **Sung Pyo Park, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Hallym University Kangdong Sacred Heart Hospital, #150 Seongan-ro, Gangdong-gu, Seoul 05355, Korea
Tel: 82-2-2224-2274, Fax: 82-2-470-2088
E-mail: eyepyo@gmail.com

*This study was supported by a grant no.2016-01 from the Hallym University Kangdong Sacred Heart Hospital Fund (2016).

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

비타민 D는 초기에 인체 내 칼슘 항상성을 조절하는 호르몬으로 알려졌으나 이후 면역 조절, 세포 증식, 분화, 괴사, 혈관 신생을 조절하는 기능이 밝혀졌다.^{1,2} 많은 연구에서 건강을 유지하기 위해서는 적절한 체내 비타민 D 농도 유지가 필요하며, 비타민 D는 인체의 여러 장기에서 이용된다고 알려져 있다.^{1,3} 이러한 비타민 D는 식이 섭취를 통해 얻거나 ultraviolet B (UVB)에 노출된 피부에서 생성된다.^{3,4}

© 2018 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.

눈에서는 칼빈딘(calbindin)이라는 비타민 D 의존성 단백질에 의해서 비타민 D 표적세포의 존재가 처음 밝혀졌다.^{5,6} 이후 면역 조직 화학 염색을 통해 각막상피, 수정체, 섬모체, 망막색소상피, 각막내피, 신경절 세포층 및 망막 광수용체에서 비타민 D 수용체의 존재를 확인했다.^{4,6} 또한 각막 운부상피세포는 UVB에 노출되었을 때 피부와 유사한 기전으로 비타민 D를 생성하는 것으로 알려져 있다.⁴ 비타민 D 수산화효소가 안구에서 관찰되었으며,^{4,7} 눈물층, 안구 방수, 유리체에서 비타민 D 대사 산물이 발견되었다는 동물 연구 등을 종합해 볼 때 눈에서도 비타민 D 대사가 일어나고 있음을 추정해 볼 수 있다.⁸

비타민 D는 근시, 망막 아세포종, 연령관련황반변성, 당뇨 망막병증, 포도막염, 녹내장 및 여러 염증성안질환과 관련이 있다는 연구들이 있다.^{1,3,6,9} 특히 연령관련황반변성에서는 보체 활성화, 면역 세포 활성화 등 염증 반응이 질병의 병태 생리에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있는데,^{10,11} 비타민 D의 항염증, 항산화 작용과 관련하여 비타민 D의 연령관련황반변성에 대한 보호 작용에 관한 연구들이 보고되고 있다.^{10,12} 하지만 지금까지의 연구는 주로 혈청 내 비타민 D 수치를 기반으로 한 연구들로, 안구에서의 국소적인 비타민 D 농도와 질환과의 관련성에 대한 연구는 보고된 적이 없다. 최근 다양한 안구 방수 관련 연구들에서 안구 방수 내 항혈관내피세포 성장인자 및 염증성 사이토카인 농도는 황반변성, 당뇨망막부종, 분지 망막정맥폐쇄와 동반된 황반부종 등 여러 질환에서 혈액에서 측정된 값보다 질환의 활성도 및 예후 등과 더 유의한 상관관계를 보여 안구 방수에서 항혈관내피세포 성장인자나 염증성 사이토카인 등의 대사물질을 측정하는 것이 질병의 예후와 병태 생리를 확인하는데 도움이 됨을 확인하였다.^{13,14} 이에 본 연구진은 안구 방수에서 측정된 비타민 D 농도와 연령관련황반변성의 임상 양상과의 관련성에 대해 알아보고자 하였다.

대상과 방법

본 연구는 2014년 12월부터 2016년 8월까지 본원 안과 외래를 방문한 50세 이상의 습성 연령관련황반변성으로 유리체강 내 항혈관 내피세포 성장인자 주사 치료를 하는 환자 및 백내장수술을 받는 환자들을 대상으로 이루어졌다. 본 연구는 헬싱키선언을 준수하였으며, 강동성심병원 의학 연구윤리심의위원회(Institutional review board)의 승인하에 진행되었다(승인번호 2015-12-020).

연령관련황반변성 환자군은 습성 황반변성으로 진단받고, 유리체강 내 애플리버셉트(Aflibercept, Eylea®, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., New York, NY, USA) 또는 라니비주

맵(Ranibizumab, Lucentis®, Novartis AG, Basel, Switzerland) 주사를 시행 받고 6개월 이상 경과관찰한 환자군으로 정의하였다. 당뇨망막병증, 포도막염, 망막정맥폐쇄, 유전성 망막질환 등 기타 망막질환이 동반된 경우, 황반변성으로 6개월 이내에 유리체강 내 항혈관내피세포 성장인자주사 치료를 받은 경우는 제외하였다. 대조군의 경우 50세 이상의 백내장수술을 받은 환자로, 당뇨망막병증, 포도막염, 망막 정맥폐쇄 등 기타 망막 질환이 없는 환자로 정의하였다.

유리체강 내 주사는 두 명의 망막 전문가가 수행하였다. 유리체강 내 주사 직후, 30개이지 바늘을 이용하여 약 0.1 mL의 방수를 채취하였다. 대조군의 경우 백내장수술 시행 시 각막절개를 하기 직전 전방 천자를 시행하여 약 0.1 mL 방수를 채취하였다. 방수는 에펜도르프 튜브에 넣고 채취 직후에 액체 질소통에 보관하였다가 -70°C 냉동고에 이동하여 보관하였다. 방수의 25 (OH) 비타민 D 농도는 화학 발광에 의해 감지되는 자동화 경쟁 면역 분석법(25 [OH] 비타민 D ELISA kit, Enzo, Switzerland)을 이용하여 측정하였다.

모든 환자는 내원 시 최대교정시력 및 안압 측정, 전안부 검사, 안저검사를 시행하였으며, 황반변성환자군의 경우 형광안저혈관조영술(Topcon TRC-50DX, Topcon, Paramus, NJ, USA), 빛간섭단층촬영(spectral domain optical coherence tomography, Spectralis OCT®: Heidelberg engineering, Heidelberg, Germany)을 시행하였다. 환자마다 맥락막 신생혈관 여부, 망막 내 부종 및 망막하액 유무, 망막색소상피 이상 유무, 망막출혈 여부 등을 확인하였다. 황반변성 환자들은 1개월 혹은 2개월 간격으로 경과관찰하며, 황반변성의 활동성을 시사하는 징후(시력저하, 황반부종 및 망막하액 증가, 출혈)가 있을 경우 유리체강 내 항혈관내피세포 성장인자 주사치료를 pro re nata 방식으로 시행하였다.

안구 방수 내 비타민 D 농도 측정 후, 안구 방수 내 비타민 D 농도가 황반변성군과 대조군 간에 차이가 있는지 비교해 보았다(Student's *t*-test). 황반변성군 내에서 안구 방수의 비타민 D 농도에 따라 임상 양상의 차이가 있는지 알아보기 위해 황반변성군을 두 군으로 나누어 비교하였다. 안구 방수의 비타민 D 농도에 대한 정상 기준 값이 알려져 있지 않기에, 전체 52안의 중간값을 기준으로 수치가 낮은 군(1군)과 수치가 높은 군(2군)으로 각각 26안씩 나누어 비교하였다. 각 군 간에 시력, 중심황반부 두께, 황반하맥락막 두께, 망막부종 및 망막 하액유무의 비율, 망막색소상피박리의 형태, 6개월 내 총 주사 횟수 등의 임상 양상을 비교하였다(Student *t*-test 및 Chi-square test). 망막색소상피박리의 유형은 빛간섭단층촬영 소견에 기초하여 장액성, 혼합형, 섬유혈관성의 세 가지로 구분하였다. 장액성 망막색소상피박리는 뚜렷한 경계가 있는 돔 모양의 융기 안으로 깨

끗한 저음영이 보이는 경우로 정의하였으며, 섬유혈관성 망막색소상피박리는 다소 불규칙적인 망막색소상피 용기를 보이며, 내부에 고음영의 물질이 보이는 경우로 정의하였다. 혼합형은 장액성과 섬유혈관성의 소견이 혼재되어 있는 경우로 정의하였다. 중심 황반 두께 측정은 스펙트럼영역 빛간섭단층촬영 장비(spectral domain optical coherence tomography, Spectralis OCT[®]: Heidelberg engineering, Heidelberg, Germany)에 탑재된 프로그램(Heidelberg Eye, version 1.7.0.0; Heidelberg engineering, Heidelberg, Germany)을 이용하여 중심과 주위 직경 1 mm 영역의 평균 망막 두께를 측정된 값을 사용하였다. 황반하맥락막 두께는 빛간섭단층촬영 장비에 탑재된 프로그램을 이용하여 황반중심 부위에서 망막색소상피의 고음영 선과 맥락막-공막 경계까지의 거리를 재서 측정하였다. 또한 유리체강 내 주사 및 검체 채취 시와 한 달 후 내원하여 촬영한 스펙트럼영역 빛간섭단층촬영 장비(spectral domain optical coherence tomography, Spectralis OCT[®]: Heidelberg engineering, Heidelberg, Germany) 사진을 비교하여 망막 내 부종이나 망막 하액이 이전보다 감소한 경우 치료에 대한 반응이 있다고 정의하였다.

통계 분석은 Windows 용 SPSS 소프트웨어 버전 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하여 시행하였으며, *p*값이 0.05 미만인 경우 유의한 통계학적 의미가 있는 것으로 정의하였다. 다중 선형 회귀 분석을 이용하여 방수 비타민 D값과 관련이 있는 임상 요인에 대하여 평가하였다.

결 과

연구 기간 동안 황반변성군 52안(34명), 대조군 23안(17명),

총 75안(남자 38안, 여자 37안)이 모집되어 분석에 이용되었다. 황반변성군과 대조군 간에는 나이, 성별, 당뇨 및 고혈압 등 기저질환 유무에 있어 유의한 차이는 보이지 않았다. 환자군 52안 중에 44안이 거짓수정체안이었으며 나머지 안의 백내장 상태는 핵백내장 4안(50%), 피질백내장 1안(12.5%), 후낭하백내장 3안(37.5%)이었다. 대조군은 핵백내장 2안(8.6%), 피질백내장 14안(60.8%), 후낭하백내장 7안(30.4%)이었다. 황반변성군은 대조군에 비해 유의하게 시력이 낮았다(logMAR, 황반변성군 0.70 ± 0.46 vs. 대조군 0.44 ± 0.28, *p*=0.015). 황반변성군은 대조군에 비해 유의하게 안구 방수 내 비타민 D 농도가 낮았다(황반변성군 10.03 ± 10.1 ng/mL vs. 대조군 40.8 ± 16.4 ng/mL, *p*<0.001, Table 1).

황반변성군을 안구 방수 내 비타민 D 수치의 전체 중간값(6.70 ng/mL)을 기준으로 수치가 낮은 군과 높은 군으로 26안씩 분류를 하여 임상 양상을 비교하였다. 양 군 간에 나이, 성별, 당뇨 및 고혈압 등 기저질환 유무에 있어 유의한 차이는 보이지 않았다. 비타민 D가 낮은 군에서 시력이 좋은 경향을 보였다(logMAR, 높은 군 0.83 ± 0.09 vs. 낮은 군 0.55 ± 0.07, *p*=0.027). 기타 망막부종 비율, 망막하액 비율, 중심황반두께 및 중심 황반맥락막두께 등에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 비타민 D가 높은 군에서 낮은 군에 비해 섬유혈관성 망막색소상피박리 유형의 비율이 높았다(높은 군 65% vs. 낮은 군 27%, *p*=0.003, Table 2).

안구 방수의 비타민 D 수치와 관련된 임상 요인들을 알아보기 위해 다중 선형 회귀 분석을 시행하였다. 나이, 성별, 시력, 출혈 유무, 망막부종, 망막하액 유무, 망막색소상피박리 유형 등은 안구 방수의 비타민 D 농도와 유의한 관련성을 보이지 않았으며, 6개월 이내의 총 주사 횟수가 많을수록 비타민 D 수치가 낮은 것으로 나타났다(standardize

Table 1. Patients demographics and the aqueous humor 25-hydroxyvitamin D level between control and age-related macular degeneration patients

	Control (n = 23)	AMD (n = 52)	<i>p</i> -value
Age (years)	68.43 ± 10.9	72.17 ± 8.1	0.104
Male:Female	11:12	27:25	0.805
DM	10 (43.5)	11 (21.3)	0.057
HTN	12 (52.2)	21 (40.4)	0.450
Visual acuity (logMAR)	0.44 ± 0.28	0.70 ± 0.46	0.015*
Pseudophakia	0	44	<0.001*
Phakia			0.017*
Nuclear cataract	2 (8.6)	4 (50)	
Cortical cataract	14 (60.8)	1 (12.5)	
Posterior supcapsular cataract	7 (30.4)	3 (37.5)	
Intraocular pressure (mmHg)	12.3 ± 2.5	12.8 ± 2.2	0.422
25-hydroxyvitamin D level (ng/mL)	40.8 ± 16.4	10.03 ± 10.1	<0.001*

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%) unless otherwise indicated.

AMD = age related macular degeneration; DM = diabetic mellitus; HTN = hypertension.

*Statistically significant: *p* < 0.05.

coefficient $\beta=0.336$, $p=0.042$, Table 3).

고찰

이번 연구에서는 항혈관 내피세포 성장인자 주사치료를 받는 습성 연령관련황반변성 환자와 망막 질환이 없는 백내장수술 환자를 대상으로 안구 방수에서 비타민 D 농도를 측정하여 비교하여 보았다. 대조군에 비해 황반변성군에서 안구 방수 내 비타민 D 수치가 유의하게 낮아 낮은 비타민 D 수치가 질환 발생과 관련이 있을 가능성을 시사한다. 하지만 황반변성군 내에서 분석한 결과, 안구 방수의 비타민 D 수치가 상대적으로 높은 경우, 섬유혈관성 망막색소상피

박리가 더 많이 동반되었으며, 시력도 나쁜 경향을 보였다. 다변량 분석에 의하면 안구 방수의 비타민 D 수치가 낮을수록 6개월 이내 주사 횟수가 많은 경향을 보였다.

체내 비타민 D 수치와 연령관련황반변성과의 관계에 대해서는 여러 연구가 발표되었다. Kim et al¹⁵은 비타민 D 수치가 낮을수록 남성에서 후기 연령관련황반변성이 잘 발생한다고 보고하였다. Itty et al¹⁶은 습성 연령관련황반변성에서 비타민 D 수치가 낮았으며 비타민 D 결핍이 더 잦았다고 보고하였다. Singh et al¹⁷은 망막 섬유증을 동반한 연령관련황반변성 환자에서 비타민 D 수치가 더 낮았다고 보고하였다. 이러한 연구들에서는 공통적으로 혈중 비타민 D 수치가 낮을수록 연령관련황반변성 발생 위험이 높아짐을

Table 2. Difference in factors between two groups

Variables	Vit D group 1 (High level) (n = 26)	Vit D group 2 (Low level) (n = 26)	p-value*
Age (years)	72.85 ± 8.2	71.50 ± 8.1	0.555
Male:Female	14:12	13:13	0.781
25-hydroxyvitamin D level (ng/mL)	16.68 ± 2.0	3.38 ± 0.3	<0.001†
DM	4 (15)	7 (27)	0.308
HTN	12 (46)	9 (34)	0.397
Visual acuity (logMAR)	0.83 ± 0.09	0.55 ± 0.07	0.027†
Intraocular pressure (mmHg)	13.23 ± 0.4	12.31 ± 0.4	0.137
Retinal or vitreous hemorrhage	15 (57)	14 (54)	0.780
Intraretinal edema	4 (46)	6 (23)	0.080
Intraretinal edema response	4 (27)	4 (23)	0.749
Subretinal fluid	14 (54)	16 (61)	0.575
Subretinal fluid response	9 (35)	15 (58)	0.095
Central macular thickness (μm)	484.19 ± 40.2	414.81 ± 26.5	0.157
PED type			0.003†
Serous	4 (15)	2 (7)	
Mixed	5 (19)	17 (65)	
Fibrovascular	17 (65)	7 (27)	
Subfoveal choroidal thickness (μm)	163.75 ± 19.2	196.6 ± 18.5	0.225
Injection numbers in 6 months	0.54 ± 1.0	0.54 ± 1.1	0.803

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%).

DM = diabetic mellitus; HTN = hypertension; PED = pigment epithelial detachment.

*Calculated using independent sample *t*-test, Chi-square test; †Statistically significant: $p < 0.05$.

Table 3. Factors associated with aqueous vitamin D level in AMD patients assessed by multiple linear regression analysis

	Coefficient B	Standard error	Standardized coefficient β	p-value
Age (years)	0.120	0.249	0.097	0.633
Male:Female	1.103	3.357	0.055	0.744
Visual acuity (logMAR)	4.372	4.268	0.200	0.312
Retinal or vitreous hemorrhage	-0.304	2.929	-0.015	0.918
Intraretinal edema	1.520	3.193	0.072	0.637
Subretinal fluid	-0.420	2.973	-0.021	0.888
PED type	5.549	3.675	0.277	0.139
Subfoveal choroidal thickness (μm)	-0.001	0.020	-0.006	0.977
Injection in 6 months	-5.874	2.805	-0.336	0.042*

AMD = age related macular degeneration; PED = pigment epithelial detachment

*Statistically significant: $p < 0.05$.

시사하였다.^{10,12,15-19} 반면에 Wu et al²⁰은 체내 비타민 D 수준과 연령관련황반변성 위험성 사이에 유의미한 상관관계를 확인할 수 없었다고 보고하였다.²¹ 연령관련황반변성의 중증도에 따라 혈청 비타민 D와의 관련성이 차이가 나기도 했는데, 제3차 국민 건강 및 영양 조사 설문 조사를 이용한 연구에 따르면, 혈청 비타민 D 수치는 초기 연령관련황반변성 위험성과 반비례하지만 후기 연령관련황반변성과는 관련성을 보이지 않았다. 이 연구에서는 후기 연령관련황반변성 환자 수가 불충분하였다는 제한점이 있었다.¹² 또한 Brown and Akaichi²²는 백내장 종류에 따른 비타민 D 결핍 여부를 조사하였고 후낭하백내장의 경우 비타민 D 수치가 유의하게 낮았다고 보고하였다. 본 연구에서 백내장 종류 중 후낭하백내장의 비율은 환자군에서 37.5%, 대조군에서는 30.4%로 차이가 크지 않아 백내장 종류의 영향은 크지 않을 것으로 예상된다.

본 연구에서는 대조군에 비해 황반변성군의 안구 방수 내 비타민 D 수치가 유의하게 낮았다. 이러한 점은 체내 낮은 비타민 D 수치가 황반변성의 위험성을 높이는 방향으로 작용할 가능성을 시사한다. 본 연구에서는 황반변성군 내에서도 비타민 D 수치에 따라 임상 양상이 달라지는지 확인하였다. 다변량 분석 결과 안구 방수 내 비타민 D 수치는 이후 6개월 동안의 총 주사 횟수와 음의 상관관계를 보였다. 즉, 비타민 D 수치가 낮을수록 이후 6개월 동안 황반변성 재발에 따른 주사 횟수가 많아졌음을 나타낸다. 하지만 황반변성의 활동성을 나타내는 망막부종, 망막하액 및 출혈 등의 빈도나 중심황반두께 등과 비타민 D 수치 사이에는 유의한 관련성을 찾을 수 없었다. 특히 황반변성군을 안구 방수 내 비타민 D 수치에 따라 2군으로 나누었을 때, 비타민 D 수치가 높은 군에서 좀 더 진행된 형태인 섬유혈관성 망막색소상피박리 소견의 비율이 더 높았으며, 시력도 더 낮은 것으로 나타났다. 이러한 점들을 종합해 볼 때, 정상 대조군에 비해서는 황반변성 환자의 체내 비타민 D 수치가 낮아져 있으나, 황반변성 환자군 내에서 비타민 D 수치에 따른 임상 양상의 차이는 뚜렷하지 않았다. 동물 연구에서 혈중 비타민 D 수치가 안구 방수 내 비타민 D 수치와 관련성을 보인다는 연구가 보고되고 있으나, 아직 안구 방수에서의 비타민 D 수치에 대한 기준 값이 없는 상태이며, 이번 연구에 모집된 환자 수가 적어 충분한 결론을 내기에는 부족하였던 것으로 생각된다.⁸ 체내 비타민 D가 질병 발생이나 진행과 관련하여 어떠한 역할을 하는지에 대해 알기 위해서는 혈중 비타민 D 농도뿐 아니라 각 국소장기에서의 농도를 측정하여 연구를 진행할 필요가 있으며, 추후 보다 많은 숫자의 환자를 대상으로 한 연구가 필요하겠다.

본 연구는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 환자 수가 부족

하여 가설을 입증하기에 충분하지 않다. 둘째, 환자 혈액에서 비타민 D 수치를 측정하지 못해 안구 방수에서의 수치와의 관련성이나 임상 양상과의 비교를 하기 어려웠다. 셋째, 환자별 비타민 D 섭취량 및 야외 활동 정도에 관한 조사가 이루어지지 못해 각 환자별 비타민 D 섭취량 및 UVB에 의한 생성량 등을 파악하기 어려웠다. 향후 이러한 점을 보완하여 좀더 많은 수의 환자에서 관련 연구를 진행할 필요가 있겠다.

본 연구는 연령관련황반변성 환자의 안구 방수에서 비타민 D 수치를 측정하여 임상 양상과 비교하여 본 첫 번째 연구이다. 습성 연령관련황반변성 환자는 비슷한 연령대의 대조군에 비해 안구 방수 내 비타민 D 수치가 유의하게 낮았다. 황반변성 환자군 내에서는 낮은 안구 방수 내 비타민 D 수치가 이후 더 많은 유리체강 내 주사치료 횟수와 관련되었지만, 한편으로는 안구 방수 내 비타민 D 수치가 높은 경우 좀 더 진행된 형태인 섬유혈관성 망막색소상피박리 및 더 낮은 시력과 관련을 보이는 등 그 방향성은 일정하지 않았다. 체내 비타민 D가 연령관련황반변성의 병태 생리와 관련하여 어떤 역할을 하는지 알아보기 위해서는 혈중 비타민 D 수치뿐만 아니라 눈에서의 국소적인 농도도 중요할 것으로 판단되며, 이에 대한 향후 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Plum LA, DeLuca HF. Vitamin D, disease and therapeutic opportunities. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:941-55.
- 2) Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients* 2013;5:2502-21.
- 3) Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008;29:726-76.
- 4) Alsalem JA, Patel D, Susarla R, et al. Characterization of vitamin D production by human ocular barrier cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:2140-7.
- 5) Johnson JA, Grande JP, Roche PC, et al. Immuno-localization of the calcitriol receptor, calbindin-d28k and the plasma membrane calcium pump in the human eye. *Curr Eye Res* 1995;14:101-8.
- 6) Verstappen A, Parmentier M, Chirnoaga M, et al. Vitamin D-dependent calcium binding protein immunoreactivity in human retina. *Ophthalmic Res* 1986;18:209-14.
- 7) Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. Cytochrome p450-mediated metabolism of vitamin D. *J Lipid Res* 2014;55:13-31.
- 8) Lin Y, Ubels JL, Schotanus MP, et al. Enhancement of vitamin D metabolites in the eye following vitamin D3 supplementation and uv-b irradiation. *Curr Eye Res* 2012;37:871-8.
- 9) Millen AE, Meyers KJ, Liu Z, et al. Association between vitamin D status and age-related macular degeneration by genetic risk. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:1171-9.
- 10) Kawasaki R, Yasuda M, Song SJ, et al. The prevalence of age-re-

lated macular degeneration in asians: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2010;117:921-7.

11) Velez-Montoya R, Oliver SC, Olson JL, et al. Current knowledge and trends in age-related macular degeneration: Genetics, epidemiology, and prevention. *Retina* 2014;34:423-41.

12) Parekh N, Chappell RJ, Millen AE, et al. Association between vitamin D and age-related macular degeneration in the third national health and nutrition examination survey, 1988 through 1994. *Arch Ophthalmol* 2007;125:661-9.

13) Lee WJ, Kang MH, Seong M, Cho HY. Comparison of aqueous concentrations of angiogenic and inflammatory cytokines in diabetic macular oedema and macular oedema due to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2012;96:1426-30.

14) Kutuzova GD, Gabelt BT, Kiland JA, et al. 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D (3) and its analog, 2-methylene-19-nor-(20S)-1 α , 25-dihydroxyvitamin D (3) (2MD), suppress intraocular pressure in non-human primates. *Arch Biochem Biophys* 2012;518:53-60.

15) Kim EC, Han K, Jee D. Inverse relationship between high blood 25-hydroxyvitamin D and late stage of age-related macular degeneration in a representative korean population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:4823-31.

16) Itty S, Day S, Lyles KW, et al. Vitamin D deficiency in neovascular versus nonneovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2014;34:1779-86.

17) Singh A, Falk MK, Subhi Y, Sørensen TL. The association between plasma 25-hydroxyvitamin D and subgroups in age-related macular degeneration: a cross-sectional study. *PLoS One* 2013;8:e70948.

18) Golan S, Shalev V, Treister G, et al. Reconsidering the connection between vitamin D levels and age-related macular degeneration. *Eye (Lond)* 2011;25:1122-9.

19) Annweiler C, Drouet M, Duval GT, et al. Circulating vitamin D concentration and age-related macular degeneration: systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2016;88:101-12.

20) Wu W, Weng Y, Guo X, et al. The association between serum vitamin D levels and age-related macular degeneration: a systematic meta-analytic review. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:2168-77.

21) Cougnard-Gregoire A, Merle BM, Korobelnik JF, et al. Vitamin D deficiency in community-dwelling elderly is not associated with age-related macular degeneration. *J Nutr* 2015;145:1865-72.

22) Brown CJ, Akaichi F. Vitamin D deficiency and posterior subcapsular cataract. *Clin Ophthalmol* 2015;9:1093-8.

= 국문초록 =

습성 연령관련황반변성 환자에서 안구 방수 내 비타민 D 분석

목적: 습성 연령관련황반변성 환자의 방수 내 비타민 D 농도를 측정하여, 체내 비타민 D 농도가 질병의 임상 양상과 어떠한 관련성을 보이는지 알아보고자 한다.

대상과 방법: 50세 이상의 습성 연령관련황반변성 환자 34명 52안과, 망막 질환이 없는 백내장수술 환자 17명 23안에서 안구 방수를 채취하여 비타민 D 농도를 측정하고 비교하였다. 환자군을 안구 방수 내 비타민 D 수치의 중간값을 기준으로 수치가 높은 군과 낮은 군으로 나누어 황반변성과 관련된 여러 임상 양상과의 관련성을 살펴보았다.

결과: 황반변성군에서 대조군에 비해 안구 방수 내 비타민 D 농도가 유의하게 낮았다(황반변성군 10.03 ± 10.1 ng/mL vs. 대조군 40.8 ± 16.4 ng/mL, $p < 0.001$). 환자군 내에서 비타민 D 수치가 높은 군은 낮은 군에 비해 섬유혈관성 망막색소상피박리 유형의 비율이 높았다(높은 군 65% vs. 낮은 군 27%, $p = 0.003$). 다중 선형 회귀 분석 결과 안구 방수 내 비타민 D 수치와 6개월 이내 총 주사 횟수와 유의한 관련성을 보였다(standardize coefficient $\beta = 0.336$).

결론: 습성 연령관련황반변성 환자는 대조군에 비해 안구 방수 내 비타민 D 수치가 유의하게 낮았다. 하지만 환자군 내에서는 비타민 D 수치가 낮을 시 더 많은 유리체강 내 주사치료 횟수와 관련되는 한편, 수치가 높은 경우 섬유혈관성 망막색소상피박리 및 더 낮은 시력과 관련을 보이는 등 관련성은 일정하지 않았다. 눈에서의 국소적인 비타민 D 수치와 질환과의 관련성에 대한 추가 연구가 필요하겠다.

〈대한안과학회지 2018;59(11):1024-1029〉

송원석 / Won Seok Song

한림대학교 강동성심병원 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Hallym University Kangdong Sacred
Heart Hospital

