

폐경기 여성의 호르몬 대체요법이 안구건조증상에 미치는 영향: 전향적 연구보고

문정현¹ · 정지웅² · 신경환¹ · 백혜정¹

가천의과학대학교 길병원 안과학교실¹, 국군함평병원 안과²

목적: 폐경기 여성에서 병합 호르몬 대체요법이 안구건조증에 미치는 효과에 대해 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 건강한 폐경기 여성 36명 72안을 대상으로 3개월간의 전향적인 추적관찰을 통해 쉬르머검사와 눈물막 파괴시간과 각막 형광염색 및 자각증상검사를 호르몬 대체요법 시행 전과 시행 후 1개월, 3개월에 시행하여 각 검사치를 비교하였다. 모든 대상환자들은 에스트로겐과 프로게스테론으로 지속적 병합 호르몬 대체요법을 시행 받았다.

결과: 자각증상점수는 치료 전 2.10 ± 0.79 에서 치료 1개월 후 1.32 ± 0.84 , 3개월 후 0.88 ± 0.67 로 감소하였으며($p < 0.001$), 눈물막 파괴 시간은 치료 전 6.04 ± 2.54 초에서 치료 1개월 후 7.99 ± 2.43 , 3개월 후 8.93 ± 2.20 으로 의미 있게 증가하였다($p < 0.001$). 형광염색검사에서는 치료 전 0.94 ± 0.71 에서 치료 1개월 후 0.42 ± 0.60 , 3개월 후 0.22 ± 0.42 로 유의하게 감소하였다($p < 0.001$).

결론: 폐경기 여성에 있어 에스트로겐과 프로게스테론 병합 호르몬 대체요법은 안구건조증을 유의하게 호전시켜 줌을 알 수 있었다. (대한안과학회지 2010;51(2):175-179)

안구건조증은 눈물분비가 부족한 경우와 마이봄샘 질환 등에 의한 눈물 증발이 많은 경우 발생하는 안질환 중의 하나로 염증세포의 침윤과 염증 사이토카인의 증가로 인해 안구 표면에 만성적인 염증상태를 조성하여 여러 자각증상을 나타내는 것으로 알려져 있다.^{1,2} 안구건조증이 남성보다 여성에서 많고 특히 폐경 후에 잘 나타나며 쇼그렌증후군 환자의 약 90%가 여성인 것으로 보아 성호르몬과 연관이 있을 것으로 생각되며 성호르몬의 변화로 인한 안구의 불편감이나 시력의 변화 등이 보고되고 있으며, 실험을 통해 눈물샘과 마이봄샘과 눈의 결막조직 등에 에스트로겐, 안드로겐, 프로게스테론 수용체가 있음이 밝혀졌다.^{3,4} 폐경기 여성의 호르몬 변화와 호르몬 대체요법 역시 안구건조증상과 관련됨이 최근 들어 보고되고 있으나 호르몬 치료가 안구건조증을 악화시키거나 반대로 호전시킨다고 주장하는 저자들의 상반된 의견으로 아직은 확립된 결과가 없는 상태다.⁵⁻⁸ 국내에서도 Kim et al⁹의 연구에 의하면 폐경기 여성에서 호르몬 대체요법을 시행한 환자들이 호르몬 대체요법을 받지 않는 여성과 비교할 때 안구건조증상의 발현 정도가 유의하게 증가하였다고 하였다. 하지만 호르몬 치료가

안구건조증상을 악화시킨다고 결론을 내리는 경우는 대부분 후향적 연구조사의 결과로 검사대상을 단면적으로만 분석해서 얻은 결과로 전향적으로 대상군을 추적관찰하며 변화를 분석한 연구가 국내에서는 아직까지 없는 실정이다. 이에 저자는 전향적 연구조사를 통해 폐경으로 진단받은 환자에서 호르몬 대체요법이 안구건조증과 눈물분비검사 결과에 미치는 영향에 대해 알아보고자 하였다.

대상과 방법

2007년 2월부터 2007년 7월까지 가천의대 여성센터 웰빙클리닉에서 폐경으로 진단받고 호르몬 대체요법 예정인 여성들 중 안구건조증으로 안과외래를 방문한 환자 42명 중 최소 3개월 이상 추적관찰이 가능하고 이전에 호르몬 치료를 받은 경험이 있거나 호르몬 치료에 금기인 경우를 제외한 36명 72안을 대상으로 전향적 조사를 실시하였다. 폐경의 진단은 월경이 12개월 이상 멈춘 상태이며 혈청 에스트라디올 농도가 40 pg/ml 미만인 경우로 하였다. 대상 모두에서 호르몬 치료는 에스트로겐(estradiol valerate, 크리멘®) 하루 1정(2 mg)과 프로게스테론(progesterone, 프로기노바®) 하루 1정(2 mg)을 30일간 투여하는 지속적 병합요법으로 시행하였다. 각 환자에서 폐경 진단일로부터 호르몬 치료 시작까지의 기간을 알아보았고 안구건조증상의 변화를 비교하기 위해 호르몬 치료 전과 치료 후 1개월

■ 접 수 일: 2009년 6월 19일 ■ 심사통과일: 2009년 10월 19일

■ 책임저자: 백 혜 정

인천시 남동구 구월동 1198
가천의과학대학교 길병원 안과
Tel: 032-460-3364, Fax: 032-460-3358
E-mail: hjpaik@gilhospital.com

Table 1. Symptoms of dry eye and symptom score

Symptom	Score
1. Dryness	0 (Absent): no abnormal sensation
2. Tearing	1 (Mild): aware of intermittent sensation
3. Injection	2 (Moderate): more frequent but less than constant symptom
4. Sting Sensation	3 (Severe): constant awareness of sensation
5. Visual blurring	
6. Eye strain	
7. Foreign body sensation	
8. Photophobia	
9. Itching	
10. Headache	

및 3개월 후의 자각증상점수, 쉬르머검사를 통한 기본 눈물 분비검사, 눈물막 파괴시간, 형광색소염색을 통한 각막상피 병증검사를 시행하여 그 결과를 비교하였다. 추적관찰 기간 동안 호르몬 병합요법 외에 인공누액 등 다른 안구건조증 치료는 시행하지 않았다. 안구건조와 직접적인 관련이 없는 안구의 급성 감염 또는 염증이 있는 경우, 약물에 의한 독성이 있는 경우, 최근 3개월 이내에 안구 수술을 받은 경우, 알레르기가 있는 경우에서처럼 폐경 외에 안구건조증의 원인이 될 수 있는 경우는 연구대상에서 제외하였다. 본 연구

는 가천의과대학교 길병원 임상연구관리규정과 헬싱키 선언을 준수하였고 모든 환자에서 본 연구 및 검사에 대해 충분한 설명을 한 뒤 개개인의 동의를 얻었다.

쉬르머검사는 점안마취를 하지 않은 상태에서 5×35mm 크기의 Whatman 여과검사지를 하결막낭 외측 1/3 지점에 삽입한 후 5분 뒤에 여과지를 접은 부위로부터 염색된 부분까지의 길이를 측정하였다. 10분 정도 경과된 후에 눈물막 파괴시간을 측정하기 위해 적색진 형광검사지를 결막낭에 접촉시킨 후 피검자가 수 초간 몇 번 눈을 깜박이게 하였다. 마지막으로 완전히 깜박인 시점부터 염색된 눈물막층에서 검은 점, 구멍, 또는 줄의 형태로 형광 색소 염색의 결손이 관찰될 때까지 시간을 3회 측정하여 그 평균값을 초로 기록하였다. 각막상피병증의 정도는 형광색소 염색으로 평가하였으며, 염색된 면적을 점수화하여 각각을 0부터 3까지로 구분하고 이를 수치로 나타내었다. 염색이 되지 않은 경우를 0, 각막의 1/3 미만인 경우를 1, 1/3과 2/3 사이를 2, 2/3 이상을 3으로 나타내었다. 자각증상점수는 일반적인 건성안의 증상 10개 항목 중 가장 주요한 증상을 한 가지만 택하여 0부터 3까지의 점수로 분류하였는데, 증상이 없을 때를 0, 불편감이 없는 정도의 증상을 1, 그리고 중등도의 증상을 느끼면 2, 일상생활에 장애를 주는 매우 심한 증상을 3으로 하였다(Table 1). 통계는 한글 SPSS 12.0에서 Wilcoxon Signed Ranks Test를 이용하였으며, p 값이 0.05 이하인 경우를 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

Table 2. Demography of patients

Demography	Values
Age (years)	
Mean±SD	50.50±2.54
Range	44~56
Menarche age (years)	
Mean±SD	15.44±1.39
Range	13~18
Menopause age (years)	
Mean±SD	48.64±2.77
Range	42~53
Duration between menopause and HRT* (months)	
Mean±SD	13.17±10.90
Range	2~50
Comorbidity	
Diabetes	13 (36.1%)
Hypertension	8 (22.2%)

* HRT=hormone replacement therapy.

Table 3. Chief complaints of dry symptom before hormone replacement therapy (N=72)

Dry eye symptom	No. of eyes (%)
Eye strain	30 (41)
Dryness	16 (22)
Foreign body sensation	12 (17)
Tearing	6 (8)
Itching	4 (6)
Photophobia	4 (6)

결 과

대상 환자들의 평균 연령은 50.50±2.54세였고, 평균 초경연령은 15.44±1.39세, 폐경연령은 48.64±2.77세였다. 폐경으로 진단받은 후 호르몬 치료기간까지의 평균 기간은 13.17±10.90개월이었다(Table 2). 환자들이 호소하는 주 증상으로 피로감을 호소하는 경우가 15명(41%)으로 가장 많았고, 그 다음 건조감 8명(22%), 이물감 6명(17%), 눈

Table 4. Changes of tear break-up time and Schirmer test before and after hormone replacement therapy in post-menopausal women

	Before treatment	1 month after treatment	3 months after treatment	p^*	p^\dagger
Tear break up time (sec)	6.04±2.54	7.99±2.43	8.93±2.20	<0.001	<0.001
Schirmer test (mm)	10.90±4.19	11.56±3.86	11.38±3.72	0.039	0.142
Symptom score	2.10±0.79	1.32±0.84	0.88±0.67	<0.001	<0.001
Fluorescein staining score	0.94±0.71	0.42±0.60	0.22±0.42	<0.001	<0.001

* p =difference between before and 1 month after using hormone replacement therapy; $^\dagger p$ =difference between before and 3 months after using hormone replacement therapy.

물 3명(8%), 눈부심 2명(6%), 소양감 2명(6%)의 순으로 많은 빈도를 보였다(Table 3). 호르몬 치료 전과 치료 후 1개월 및 3개월의 검사 값을 보면, 자각증상점수는 치료 전 2.10 ± 0.79 에서 치료 1개월 후 1.32 ± 0.84 , 3개월 후 0.88 ± 0.67 로 감소하였으며($p < 0.001$), 눈물막 파괴시간은 치료 전 6.04 ± 2.54 초에서 치료 1개월 후 7.99 ± 2.43 , 3개월 후 8.93 ± 2.20 으로 의미 있게 증가하였다($p < 0.001$). 쉬르머 검사는 치료 전 10.90 ± 4.19 mm와 치료 1개월 후 11.56 ± 3.86 mm로 유의한 차이를 보였으나($p = 0.039$), 3개월 후는 0.88 ± 0.6 mm로 치료 전과 비교해 유의한 차이를 보이지 않았다($p = 0.142$). 형광염색검사에서는 치료 전 0.94 ± 0.71 에서 치료 1개월 후 0.42 ± 0.60 , 3개월 후 0.22 ± 0.42 로 유의하게 감소하였다($p < 0.001$)(Table 4).

고 찰

눈물막은 점액층, 수성층, 지질층으로 총 3층으로 이루어져 있는데, 어떤 원인으로 눈물층의 안정성을 상실하는 경우 안구건조증이 발생할 수 있다.¹⁰ 또한 안구건조증 환자들에서는 결막염과 외안부질환이 흔히 동반되므로 눈부심과 시력저하, 이물감 같은 다양한 안과적 증상을 호소한다.¹¹ 본 연구에서는 눈부심과 시력저하보다는 주 증상으로 피로감, 건조감, 이물감이 비교적 많았다. 이렇게 일반인의 주증상과 다른 양상의 불편함을 보인 것에 대해서는 폐경기 환자에 있어서 안구건조증상이 결막염이나 동반질환에 의한 것보다는 성호르몬의 영향을 주로 받아서 눈물막의 안정성이 상실되어 발생한 것으로 생각된다.

한편, 눈물막 형성은 스테로이드 호르몬에 의해 많은 영향을 받는 것으로 알려져 있는데, Kramer et al¹²은 각막과 결막 상피와 마이봄샘 속에 에스트로겐과 안드로겐 수용체가 존재하여 성 호르몬이 이를 매개로 하여 일정한 조절을 하여 안표면의 항상성(homeostasis)에 중추적 역할을 수행한다고 보고하였다. 즉, 에스트로겐이 결막상피의 성숙에 영향을 끼치며 눈물샘의 세포고사(apoptosis)와 관련된 유전자와 눈물의 분비활동을 증가시키는 안드로겐에 대한 역

제 효과를 나타냄으로써 일정한 눈물 양을 유지 한다는 것이다. 폐경기 이후의 호르몬 변화에 의해 안구건조증상이 잘 나타나는 것으로 알려져 있지만, 호르몬 대체요법과 안구건조증상의 관련성에 대해서는 일치된 견해를 보이지 않고 있는 실정이다. Chia et al⁵은 에스트로겐을 이용한 호르몬 대체요법이 관절염, 천식, 통풍, 당뇨병, 스테로이드의 사용, 항우울제의 복용과 마찬가지로 유의하게 안구건조증을 유발할 수 있는데 이는 누선의 위축과 이로 인한 눈물 분비의 감소를 유발할 수 있기 때문이라 하였다. 국내에서도 Kim et al⁹이 폐경기 여성에서 호르몬 대체요법을 시행한 환자들에서 안구건조증상의 정도 차이를 분석하였는데, 호르몬 대체요법의 종류나 총기간이 안구건조증상의 정도에는 영향을 미치지 않는다고, 호르몬 대체요법을 받지 않는 폐경기 여성과 비교하면 안구건조증상의 발현 정도가 유의하게 증가하였다고 하였다. 하지만 호르몬 치료가 안구건조증상을 악화시킨다고 결론을 내리는 경우는 대부분 후향적 연구조사의 결과로 검사대상을 단면적으로만 분석해서 얻은 결과로 전향적으로 대상군을 추적관찰하며 변화를 분석한 연구들과는 견해의 차이가 있다. 아직 국내에서는 전향적 연구보고가 없으나 Pelit et al⁷의 전향적 연구보고에 의하면 병합 호르몬대치요법을 시작하기 3개월 전과 3개월 후의 쉬르머검사는 유의한 차이가 없었으나, 눈물막 파괴시간검사상 호르몬 대체요법 후 유의하게 증가되며, 결막에서 얻은 조직검사상 술잔 세포의 수가 많아져 안구건조증상을 완화할 수 있다고 하였고, Evans et al⁶에 의하면 에스트로겐을 이용한 호르몬 대체요법 후 눈물샘에서 분비되는 tear lipocalin의 양이 증가하면 이것이 지방층의 안정성에 관여하여 안구건조증상을 경감시킨다고 하였다. 본 연구에서도 호르몬 대체요법을 시작하기 전과 1개월, 3개월 후의 검사에서 쉬르머검사를 제외한 자각증상점수와 눈물막 파괴검사 및 형광염색을 이용한 각막상피병증검사 모두에서 유의한 차이를 보이며 호르몬 대체요법이 안구건조증을 완화시킴을 보여주었다. 쉬르머 검사가 주 눈물샘의 기능을 알 수 있는 검사이며, 눈물막 파괴시간은 마이봄샘과 술잔세포의 기본 분비에 관계되는 검사임을 감안하였을 때,

에스트로겐과 프로게스테론 복합 호르몬 요법이 주 눈물샘보다는 마이봄샘이나 결막의 술잔세포에 영향을 주어 안구건조증상을 완화시킨 것으로 생각된다.^{13,14} 결막상피는 에스트로겐 농도에 영향을 받아 에스트로겐 결핍시 술잔세포가 감소하여 이로 인해 눈물막이 불안정해질 수 있다.⁷ 또한 월경주기 시 발생하는 호르몬 변동에 따라 결막상피에 일어나던 주기적인 세포성숙이 폐경 이후 소실되어 결막상피의 위축과 편평상피화생이 일어나고 이것이 에스트라디올 치료로 호전되었다는 기존의 보고에서, 호르몬 대체요법으로 결막상피의 성숙이 유도되어 술잔세포의 수가 회복되었을 가능성을 고려할 수 있다.^{12,15} 하지만 쉬르머검사의 경우 검사지를 결막낭에 삽입할 때 결막에 부착되는 검사지의 면적에 따라 측정치가 달라지고, 측정이 완료되었다 하더라도 적셔진 strip의 끝이 불규칙한 경우 측정자간에 오차가 발생할 수 있는 문제로 재현성에 대해 논란이 있으므로 이러한 기전은 추후 논의해야 하겠다.¹⁶ 본 연구의 제한점은 저자들이 치료 3개월째 혈중 에스트라디올 농도를 측정하지 않았다는 점이다. 이는 환자들 사이의 생체적합성의 차이 문제를 야기할 수 있다. 또한 제한된 표본량과 추적기간, 안구건조증상의 비교시 시행한 검사수의 다양성의 부족 및 호르몬 치료를 받지 않은 군과의 비교가 없었던 점, 그리고 에스트로겐 단독요법에 의해 치료한 경우와의 비교 역시 제한점으로 남는다. 추후의 연구에서는 좀 더 다양한 변수를 이용한 비교분석 및 긴 경과 관찰과 많은 표본양을 통한 연구뿐만 아니라 여러 종류의 호르몬 요법에 의한 안구건조증상의 차이 및 결막술잔세포와 마이봄샘의 조직학적 자료의 분석, 치료효과의 차이 등에 관한 고찰이 필요할 것이다.

결론적으로 폐경기 여성에서 안구 건조증의 악화는 주로 성호르몬의 영향으로 눈물막의 안정성의 파괴로 나타나며 이 경우 에스트로겐과 프로게스테론 병합 호르몬 대체요법이 이러한 안구건조증의 증상을 완화시키고 치료에 도움이 되는 것으로 보인다.

참고문헌

- 1) Gamache DA, Dimitrijevic SD, Weimer LK, et al. Secretion of proinflammatory cytokines by human conjunctival epithelial cells. *Ocul Immunol Inflamm* 1997;5:117-28.
- 2) Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995;21:221-32.
- 3) Guttridge NM. Change in ocular and visual variables during the menstrual cycle. *Ophthalmic Physiol Opt* 1994;14:38-48.
- 4) Wickham LA, Geo J, Toda I, et al. Identification of androgen, estrogen and progesterone receptor mRNAs in the eye. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:146-53.
- 5) Chia EM, Mitchell P, Rochtchina E, et al. Prevalence and associations of dry eye syndrome in an older population: The Blue Mountains Eye Study. *Clin Experiment Ophthalmol* 2003;31:229-32.
- 6) Evans V, Millar TJ, Eden JA, Willcox MD. Menopause, hormone replacement therapy and tear function. *Adv Exp Med Biol* 2002; 506:1029-33.
- 7) Pelit A, Bagis T, Kayaselcuk F, et al. Tear function tests and conjunctival impression cytology before and after hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Eur J Ophthalmol* 2003; 13:337-42.
- 8) Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, et al. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *JAMA* 2001;286:2114-9.
- 9) Kim SC, Suh Y, Chung SK. Relationship between dry eye syndrome and hormone replacement therapy in postmenopausal women. *J Korean Ophthalmol Soc* 2004;45:552-6.
- 10) Lee HB, Rhee SW. Tear film break up time in normal Korean. *J Korean Ophthalmol Soc* 1981;22:729-31.
- 11) Nelson JD, Farris RL. Sodium hyaluronate and polyvinyl alcohol artificial tear preparations. *Arch Ophthalmol* 1988;106:484-7.
- 12) Kramer P, Lubkin V, Potter W, et al. Cyclic changes in conjunctival smears from menstruating females. *Ophthalmology* 1990; 97:303-7.
- 13) Farris RL, Gilbard JP, Stuchell RN, Mandel ID. Diagnostic test in keratoconjunctivitis sicca. *CLAO J* 1983;9:23-8.
- 14) Lucca JA, Nunez JN, Farris RL. A comparison of diagnostic tests for keratoconjunctivitis sicca: lactoplate, Schirmer, and tear osmolarity. *CLAO J* 1990;16:109-12.
- 15) Vavilis D, Agorastos T, Vakiani M, et al. The effect of transdermal estradiol on the conjunctiva in postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;72:93-6.
- 16) Clinch TE, Benedetto DA, Felberg NT, et al. Schirmer test: a closer look. *Arch Ophthalmol* 1983;101:1383-6.

=ABSTRACT=

Effect of Hormone Replacement Therapy on Dry Eye Syndrome in Postmenopausal Women: A Prospective Study

Jung Hyun Moon, MD¹, Jee Woong Jung, MD², Kyung Hwan Shin, MD, PhD¹, Hye Jung Paik, MD, PhD¹

Department of Ophthalmology, Gachon University Gil Medical Center¹, Incheon, Korea
Department of Ophthalmology, The Armed Forces Hangeul Hospital², Hangeul, Korea

Purpose: To evaluate the effects of conjugated hormone replacement therapy (HRT) on dry eye syndrome in postmenopausal women.

Methods: Thirty-six healthy postmenopausal women (72 eyes) were included in this three-month prospective study. Schirmer test, tear film break-up time (BUT), fluorescein staining score and symptom score were performed on all patients at the time of enrollment, one month and three months after initiation of HRT. All patients received HRT consisting of conjugated estrogen and progesterone taken orally in a continuous combined regimen.

Results: Symptom score significantly decreased from 2.10 ± 0.79 before HRT to 1.32 ± 0.84 after one month and to 0.88 ± 0.67 after three months ($p < 0.001$). In addition, tear film BUT measurements significantly increased from 6.04 ± 2.54 seconds to 7.99 ± 2.43 seconds after one month and to 8.93 ± 2.20 after three months ($p < 0.001$). The fluorescein staining score was 0.94 ± 0.71 before HRT and decreased to 0.42 ± 0.60 after one month and to 0.22 ± 0.42 after three months ($p < 0.001$).

Conclusions: Hormone replacement therapy consisting of conjugated estrogen and progesterone significantly improved the symptoms and signs of dry eye syndrome in postmenopausal women.

J Korean Ophthalmol Soc 2010;51(2):175-179

Key Words: Dry eye syndrome, Hormone replacement therapy, Postmenopausal woman

Address reprint requests to Hye Jung Paik, MD, PhD

Department of Ophthalmology, Gachon University Gil Medical Center

#1198 Guwol-dong, Namdong-gu, Incheon 405-760, Korea

Tel: 82-32-460-3364, Fax: 82-32-460-3358, E-mail: hjpaik@gilhospital.com