대한안과학회지 2009년 제 50 권 제 8 호
J Korean Ophthalmol Soc 2009;50(8):1167-1173
DOI : 10.3341/jkos.2009.50.8.1167

혈액투석 중인 만성신부전 환자에서 눈물막 및 안구표면의 변화에 관한 연구

이승현[1] · 김효린[2] · 윤경철[1]

전남대학교 의과대학 안과학교실[1], 전남대학교 대학원 보건협동과정[2]

목적: 혈액투석을 시행받는 만성신부전 환자의 눈물지표의 변화에 대해 알아보고자 하였다.
대상과 방법: 만성신부전으로 혈액투석 중인 환자 25명과 정상대조군 15명을 대상으로 눈물막파괴시간, 기본눈물분비량, 각막지각, 눈물청소율, 각막상피병증, 결막압흔검사 소견을 비교하였으며, 국소적, 전신적 인자와 눈물지표와의 관계에 대해 조사하였다.
결과: 환자군과 정상인에서 눈물막파괴시간, 기본눈물분비량, 눈물청소율, 결막의 편평상피화 정도 및 결막술잔세포의 밀도는 각각 7.7±3.8과 11.1±2.9 sec, 7.0±3.1과 14.0±6.2 mm, 3.5±1.2와 4.5±0.7, 1.5±0.6과 0.3±0.5, 6.5±1.7과 24.3±21.4 cells/mm^{2}였고, 환자군에서 혈청과 눈물의 오스몰 농도는 정상군보다 높았다. 혈청 및 눈물 오스몰 농도는 기본눈물분비량, 각막지각, 술잔세포밀도와 관계가 있었으며, 혈청 크레아틴 농도가 증가할수록 술잔세포의 밀도는 감소하였다(p<0.05).
결론: 혈액투석을 받는 만성신부전 환자에서 건성안이 발생할 수 있으므로 오스몰 농도가 높은 경우 건성안에 대한 주의깊은 관찰이 필요하다.
〈대한안과학회지 2009:50(8):1167-1173〉

만성신부전의 원인 질환으로는 당뇨병과 고혈압이 대부분을 차지하며, 당뇨병의 안구 합병증으로는 당뇨망막병증, 백내장, 각막병증 및 안검염 등이 있고 고혈압은 망막병증 및 시신경 병증을 유발할 수 있다고 알려져 있다.[1-5] 만성신부전의 치료로 주로 사용되는 치료법인 혈액투석은 저혈압, 근경련, 투석불균형증후군, 흉통과 부정맥, 고혈압, 간질발작 등 여러 가지 합병증을 야기할 수 있으며, 이러한 신체적인 문제들은 체액의 제거로 인한 저혈압과 세포외 전해질의 변화와 관련이 있다.[6,7] 또한, 만성신부전 환자에서 장기간의 혈액투석은 안구의 여러 변화를 유발할 수 있다. 혈액내 전해질의 변화는 눈물의 오스몰 농도를 증가시키고 각결막의 칼슘침착을 유발하며, 이로 인해 안구 표면에서의 염증반응이 활성화되고 염증 관련 매개체들이 눈물로 분비되어 안구표면 상피를 손상시키게 되어 세포사멸, 결막술잔세포 소실, 뮤신 분비 이상이 초래되고 눈물막이 불안정해진다. 이 외에도 백내장, 삼출성 망막박리, 시신경 병증도 발생할 수 있다고 알려져 있다.[8-12]

지금까지 만성신부전 환자에서 눈물 삼투압증가와 건성안 발생에 관한 연구가 일부 있었으나, 그 결과가 다양하고 혈액 또는 눈물지표와의 관련성에 대한 조사는 미흡하였다.[13-16] 따라서 본 연구는 혈액투석 중인 만성신부전 환자와 정상 대조군에서 혈중요소질소, 혈청 내 크레아틴, 칼슘, 인, 오스몰 농도를 측정하고, 눈물층과 안구표면의 변화 및 눈물 오스몰 농도를 알아보고자 하였으며, 전신적 인자와 안구표면인자와의 상관관계에 대하여 알아보고자 하였다.

■ 접 수 일: 2008년 12월 18일 ■ 심사통과일: 2009년 5월 26일

■ 책 임 저 자: 윤 경 철
전남대학교 의과대학 안과학교실
광주광역시 동구 학동 8번지
Tel: 062-220-6742, Fax: 062-227-1642
E-mail: kcyoon@chonnam.ac.kr

대상과 방법

2006년 4월부터 2007년 11월까지 본원에서 만성신부전으로 최소 3개월 이상 혈액투석을 시행하고 있는 환자 25명 50안과 혈액검사와 소변검사에서 정상 신기능을 가진 15명 30안을 정상대조군으로 하여 조사하였다. 복막투석을 받거나 급성 안구표면이나 눈꺼풀의 이상 또는 염증이 있는 경우, 콘택트렌즈를 사용하는 경우, 알레르기 질환 또는 약물에 의한 독성이 있는 경우, 스테로이드나 면역억제를 사용하고 있는 경우는 환자군의 대상에서 제외하였으며, 전신 또는 국소적 질환이 있는 경우는 대조군의 대상에서 제외하였다. 모든 환자에서 개개인의 동의를 얻은 후 검사하였다.

대상자의 혈액요소질소, 혈청 내 크레아틴, 칼슘, 인 농도 및 혈청 오스몰 농도를 측정하였고 검체는 투석직전에 동정맥루의 동맥측에서 채취하였으며, 혈액화학검사는 Auto analyzer 736-20 (Hitachi, Japan)으로 시행하였다.

대상자의 눈물막파괴시간, 기본눈물분비량, 각막지각, 눈물청소율, 각막상피병증, 결막편평상피화생 정도 및 결막술

잔세포의 밀도 그리고 눈물의 오스몰 농도를 조사하였다. 눈물막파괴시간 측정은 0.5% fluorescein 염색액 10 μL를 결막낭에 점적하고 피검자가 수초간 몇 번 동안 눈을 깜박이게 한 후 염색된 눈물막 층에서 검은 점, 구멍, 또는 줄의 형태로 형광 색소 염색의 결손이 관찰될 때까지 시간을 세극등현미경의 코발트블루 광원을 이용하여 측정하였다. 기본 눈물분비량은 0.5% proparacaine hydrochloride (Alcaine, Fort Worth, Tx, USA)로 점안 마취 후 결막에 자극이 없는 것을 확인 후 남은 눈물을 면봉으로 제거한 다음, 쉬르머검사지(Colorbar, Eagle Vision, TN, USA)를 외측 결막낭에 넣고 5분 후에 적셔진 길이를 측정하였다. 각막지각은 각막의 정중앙에 Cochet-Bonnet 각막지각계(Luneau, Chartres, France)의 나일론 섬유를 수직으로 압박하여 환자가 지각하는 최대길이를 측정하였으며 3회 반복하여 평균치로 하였다.[17]

눈물청소율은 0.5% fluorescein과 0.5% proparacaine hydrochloride (Alcaine)를 혼합한 용액 10 μL를 결막낭에 점적한 5분 후 쉬르머검사지를 외측 결막낭의 1/3 지점에 넣고, 5분 경과 후 염색액이 희석되는 정도를 표준검사지와 비교하였다. 표준검사지는 각각 1, 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64, 1/128, 1/256로 희석한 8단계로 형광색소의 농도가 연해짐에 따라 구분하고 염색정도의 수치적인 비교를 위하여 $\log_2^{-1}$값으로 변환하였다.[18] 각막상피병증의 정도는 형광색소염색 후 각막상피병증의 면적과 밀도를 점수화하여 이를 곱한 수치로 평가하였다.[20] 면적점수는 염색이 되지 않은 경우, 각막의 1/3 이하, 1/3과 2/3 사이, 2/3 이상 염색되는 경우를 각각 0, 1, 2, 3으로 하였고, 밀도점수는 염색이 되지 않은 경우를 0, 경도를 1, 중등도를 2, 밀도가 높고 병변이 겹치는 경우를 3으로 나타내었다.[19,20]

결막압흔검사는 0.5% proparacaine hydrochloride로 점안마취 후 6.2 mm 직경의 cellulose acetate 여과지(MFS membrane filter, Advante MFS, USA)를 적당한 원형크기로 자른 다음 각막윤부에 인접한 상이측 구결막에 2~3초간 압박하였다.[17] 여과지를 조심스럽게 접촉면으로부터 떼어낸 후 젤라틴이 코팅된 유리슬라이드 위에 놓고 다른 슬라이드로 밀착 후 떼어내고 95% 에탄올로 고정한 다음 Periodic Acid Shiff (PAS) 염색을 시행하였다. 광학 현미경하에서 400배로 확대하여 편평상피화생의 정도는 Nelson[21]의 분류에 따라 grade 0, 1, 2, 3으로 나누었고, 술잔세포의 밀도는 제곱 밀리미터 당 세포의 수로 나타내었다.

환자군과 정상 대조군의 눈물 오스몰 농도를 측정하기 위해 직경 10 μL의 유리모세관(Marienfeld, Lauda-Königshofen, Germany)을 이용하여 환자의 하측 결막낭에서 자극을 최소화하여 500 μL 이상의 눈물을 채취하였고, 마이크로튜브에 담아 -70℃에 보관한 후 삼투압계(FISKE one-ten, FISKE, USA)를 이용하여 분석하였다. 환자군의 각결막의 칼슘침착의 정도를 조사하기 위해 Porter and Crombie[13] 분류를 따랐으며, 침착이 없는 경우를 0, 결막에만 침착이 있는 경우를 1, 각막 및 결막에 불규칙적인 침착이 있는 경우를 2, 결막 침착 외에 각막에 한 줄, 두 줄, 세 줄의 칼슘침착이 있는 경우를 각각 3, 4, 5로 구분하였다.

결과 분석을 위한 통계 방법으로 Mann-Whitney U test 를 사용하였고, p-value가 0.05 이하인 경우를 의미 있는 것으로 하였다. 혈청학적 인자와 눈물지표와의 상관관계는 Spearman correlation coefficients를 이용하여 분석하였다.

결 과

혈액투석을 받고 있는 만성신부전 환자는 남자 14명 여자 11명으로 총 25명이었고 나이는 53.6±11.8세(36~73세)였으며, 대조군은 남자 10명, 여자 5명으로 총 15명이었고 나이는 46.3±17.4세(34~67세)(p=0.09)였다. 혈액투석을 받고 있는 만성신부전환자의 기저질환으로 고혈압 8명(32%), 당뇨병 5명(20%), 고혈압과 당뇨병이 모두 있는 환자가 9명(36%), 기저질환이 없는 환자가 3(12%)명이었으며, 혈액투석 기간은 평균 4.0±1.3년(3.2~7.1년)이었다.

혈액투석을 받고 있는 만성신부전 환자와 정상 대조군에서 혈중요소질소는 61.2±25.7 mg/dL와 15.7±5.9 mg/dL (p<0.01), 혈청 크레아틴은 8.94±3.08 mg/dL와 0.8±0.3 mg/dL (p<0.01), 혈청 오스몰 농도는 각각 307.4±12.4

Table 1. Comparison of serum BUN, Cr, Ca, P and osmolarity between the chronic renal failure-hemodialysis and control groups

	CRF* group (mean±SD)	Control group (mean±SD)	p value
Serum BUN (mg/dL)	61.19±25.68	15.73±5.86	<0.01
Serum Cr (mg/dL)	8.94±3.08	0.79±0.32	<0.01
Serum Ca (mEq/L)	4.42±0.55	4.43±0.33	0.73
Serum P (mg/dL)	5.02±1.50	3.63±0.56	0.07
Serum osmolarity (mOsm/kg)	307.36±12.41	287.75±6.70	0.01

* CRF=chronic renal failure.

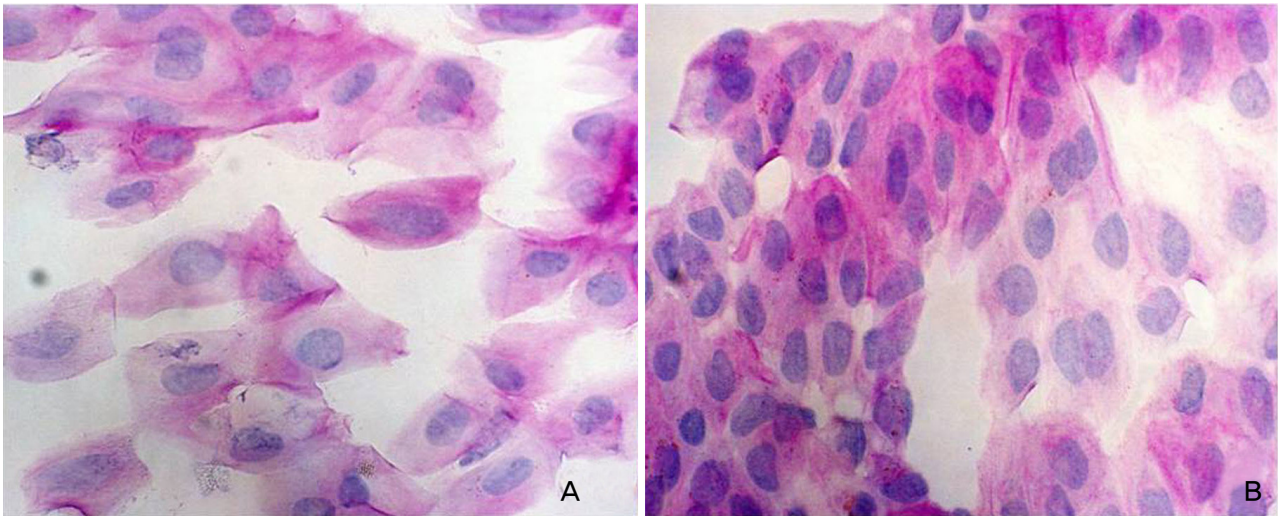


Figure 1. Impression cytologic findings. (A) Specimen from a patient with chronic renal failure undergoing hemodialysis shows a loss of goblet cells and large, polygonal epithelial cells. (B) Specimen from a normal subject shows many periodic acid-Schiff positive goblet cells and small, round epithelial cells.

mOsm/kg와 287.8±6.7 mOsm/kg (p=0.01)으로 의미 있는 차이를 보였으나, 혈청 칼슘농도와 인농도는 각각 4.4±0.6 mEq/L와 4.4±0.3 mEq/L (p=0.732), 5.0±1.5 mEq/L와 3.6±0.6 mEq/L (p=0.07)로 유의한 차이가 없었다(Table 1). 또한, 혈액투석을 받고 있는 만성신부전 환자에서 당뇨가 있는 군과 당뇨가 없는 군 간의 혈중요소질소와 혈청 크레아틴은 의미 있는 차이가 없었다(p>0.05, Table 2).

혈액투석을 받고 있는 만성신부전 환자의 눈물막파괴시간, 기본눈물분비량은 각각 7.7±3.8 sec, 7.0±3.1 mm로 대조군의 11.1±2.9 sec (p<0.01), 14.0±6.2 mm (p<0.01)보다 의미 있게 높았다. 눈물청소율은 혈액투석을 받고 있는 만성신부전 환자에서 3.5±1.2, 대조군에서는 4.5±0.7 (p<0.01)로 두 군 간에 의미 있는 차이를 보였다. 또한 결막의 편평상피화 정도 및 결막술잔세포의 밀도(Fig. 1)는 환자군에서 각각 1.5±0.6, 6.5±1.7 cells/mm^2, 대조군에서는 0.3±0.5 (p=0.04), 24.3±21.4 cells/mm^2 (p=0.01)로 두 군 간에 유의한 상관성이 있었으나, 각막지각과 각막상피병증은 각각 58.6±2.3 mm, 1.0±1.6으로 대조군의 59.5

Table 2. Comparison of serum BUN, Cr between the DM patients and the other patients in the chronic renal failure-hemodialysis group

	CRF* with DM (mean±SD)	CRF without DM (mean±SD)	p value
Serum BUN (mg/dL)	62.99±23.68	59.98±21.22	0.15
Serum Cr (mg/dL)	7.24±2.90	9.11±2.55	0.09

* CRF=chronic renal failure.

Table 3. Comparison of tear film and ocular surface parameters between the chronic renal faliure-hemodialysis and control groups

	CRF* group (mean±SD)	Control group (mean±SD)	p value
BUT† (sec)	7.65±3.82	11.08±2.87	0.01
BST‡ (mm)	6.95±3.06	14.00±6.22	<0.01
CST§ (mm)	58.61±2.30	59.50±1.58	0.28
TCR‖ $(Log_2)^{-1}$	3.45±1.19	4.54±0.66	0.01
Keratoepitheliopathy	1.00±1.56	0.95±0.10	0.31
Squamous metaplasia (grade)	1.50±0.58	0.33±0.52	0.04
GCD# (cells/mm^2)	6.5±1.73	24.33±21.44	0.01
Tear osmolarity (mOsm/kg)	322.80±10.76	295.75±6.75	0.014

* CRF=chronic renal failure; † BUT=tear break-up time; ‡ BST=basal tear secretion; § CST=corneal sensation; ‖ TCR=tear clearance rate; # GCD=goblet cell density.

±1.6 mm (p=0.73), 1.0±0.1 (p=0.07)과 유의한 차이가 없었다(Table 3). 또한, 혈액투석을 받고 있는 만성신부전 환자에서 당뇨가 있는 군과 당뇨가 없는 군 간의 눈물막파괴시간, 기본눈물분비량, 각막지각, 눈물청소율, 각막상피병증, 결막의 편평상피화 정도, 결막술잔세포의 밀도, 그리고 눈물의 오스몰 농도는 의미 있는 차이가 없었다(p>0.05, Table 4).

혈액투석을 받고 있는 만성신부전 환자군에서 각결막의 칼슘침착정도는 grade 0이 48%, grade 1이 24%, grade 2가 16%, grade 3이 8% 그리고 grade 4가 4%였다. 각각에서 혈청 칼슘 농도는 4.2±0.3 mEq/L, 4.7±0.8 mEq/L, 5.1±0.9 mEq/L, 4.5±0.1 mEq/L, 4.5±0.0 mEq/L로 측정되었으며 혈청 칼슘농도가 올라갈수록 각결막의 칼슘침착정도가 심해지는 양상을 보였다(r=0.54, p=0.03, Fig. 2).

혈청 오스몰 농도는 기본눈물분비량(r=−0.77, p<0.01), 각막지각(r=−0.57, p=0.04), 결막술잔세포밀도(r=−0.90, p=0.04)와 음의 상관관계가 있었고 눈물막파괴시간(r=−0.17, p=0.58), 눈물청소율(r=−0.14, p=0.73), 각막상피병증(r=−0.10, p=0.76), 편평상피화생정도(r=0.09, p=0.45)와는 상관성이 없었다. 눈물 오스몰 농도는 기본눈물분비량(r=−0.80, p=0.01), 각막지각(r=−0.707, p=0.01), 결막술잔세포(r=−0.99, p<0.01)와는 음의 상관관계가 있었고 눈물막파괴시간(r=−0.32, p=0.60), 눈물청소율(r=−0.78, p=0.23), 각막상피병증(r=−0.31, p=0.61), 편평상피화정도(r=0.45, p=0.99)와는 상관성이 없었다. 혈청 크레아틴은 결막술잔세포(r=−0.90, p=0.04)와는 음의 상관관계가 있었으나, 기본눈물분비량(r=0.03, p=0.89), 눈물막파괴시간(r=0.27, p=0.22), 각막지각(r=0.30, p=0.18), 눈물청소율(r=−0.29, p=0.27), 각막상피병증(r=−0.12, p=0.58), 편평상피화정도(r=−0.22, p=0.72)와는 상관성이 없었다. 각결막의 칼슘침착정도, 혈중요소질소, 칼슘, 인의 농도는 눈물막 및 안구표면지표와 유의한 관계가 없었다(p>0.05).

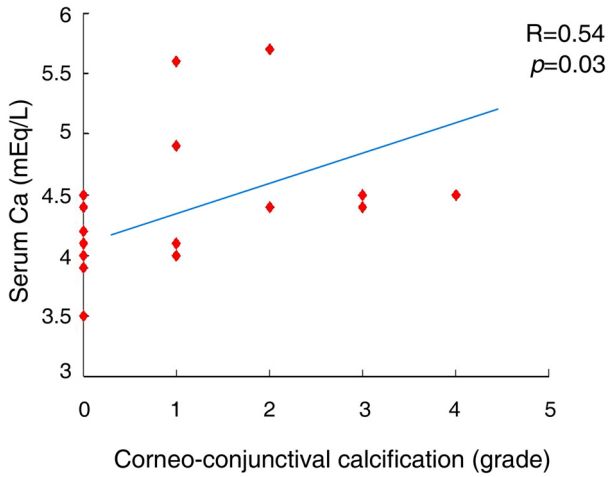


Figure 2. Correlation between corneo-conjunctival calcification (grade) and serum calcium (mEq/L) in chronic renal failure patients undergoing hemodialysis.

고 찰

만성신부전의 원인 질환들로는 여러 질환이 알려져 있으나 국내에서는 당뇨병과 고혈압이 대부분을 차지한다. 당뇨병의 안구 합병증으로 당뇨망막병증, 백내장, 녹내장, 각막병증, 굴절변화 및 만성 안검염 등이 있다. 이 중 당뇨각막병증은 부적절한 눈물분비, 각막지각의 감소, 재생상피의 부적절한 부착에 의해 유발된다고 하였다.[23,24] 당뇨환자의 안구표면은 각막지각 감소 및 비정상적인 눈물막파괴시간, 비정상적인 기본눈물분비 및 결막상피화생과 저밀도의 술잔세포수를 보이며, 이러한 결과들로 인해 당뇨병 환자들의 안구표면이 건성안과 유사한 소견을 나타낸다.[25-28] 따라서 당뇨환자들의 특징적인 안구표면의 변화와 동반하여 신부전 진행으로 투석을 시행 받는 경우, 체액 및 눈물의 고삼투압은 안구 표면에 다양한 영향을 미칠 수 있다. 고혈압 환자에서 눈에 대한 연구로 고혈압성 망막병증, 망막정맥

Table 4. Comparison of tear film and ocular surface parameters between the DM patients and the other patients in the chronic renal failure-hemodialysis group

	CRF with DM (mean±SD)	CRF without DM (mean±SD)	p value
BUT† (sec)	7.12±3.44	7.98±3.87	0.22
BST‡ (mm)	7.21±2.97	6.57±3.82	0.14
CST§ (mm)	59.22±1.97	58.32±1.46	0.75
TCR‖ (Log_2)$^{-1}$	3.31±1.10	3.67±1.22	0.35
Keratoepitheliopathy	1.10±1.42	0.97±1.27	0.41
Squamous metaplasia (grade)	1.48±0.53	1.52±0.60	0.52
GCD# (cells/mm^2)	6.9±1.28	5.95±1.99	0.15
Tear osmolarity (mOsm/kg)	319.76±11.89	326.33±9.74	0.55

*CRF=chronic renal failure; †BUT=tear break-up time; ‡BST=basal tear secretion; §CST=corneal sensation; ‖TCR=tear clearance rate; #GCD=goblet cell density.

www.ophthalmology.org

및 동맥의 폐쇄, 허혈성 시신경병증, 녹내장 및 연령관련황반변성과 관련이 있다는 보고는 있었지만 안구표면에 관한 연구는 없다.[29,30]

원인 질환에 상관없이 혈액투석을 받고 있는 만성신부전 환자의 안구 표면은 안구충혈을 동반한 칼슘침착과 건성안이 비교적 흔하다고 보고되고 있다.[2-5] Vignanelli and Stucchi[31]는 만성적으로 혈액투석을 받는 환자에서 대개 눈꺼풀틈새에 의해 노출된 각막윤부 주위에 주로 병변이 있으며 이는 상대적으로 노출된 안구표면에 CO_2의 확산에 의해 알칼리성이 높아지기 때문이라고 하였다.

투석 중인 만성신부전 환자들의 눈물인자와 안구표면 지표에 대한 연구로 Charlton et al[16]은 안구건조증상이 없는 눈물은 오스몰 농도가 증가되어 있으나 실제적으로 환자들은 증상을 느끼지 못한다고 보고하였으며, 이는 눈물속에 높은 농도로 존재하는 요소의 안 표면 보호작용에 기인한다고 하였다. Demir et al[32]은 투석을 받는 환자에서 결막의 상피화생이 증가했고 결막변화의 정도는 투석기간과 관계가 있다고 하였다. 또한 Ozdemir et al[14]은 만성신부전 환자 42명, 정상 대조군 20명을 대상으로 만성신부전 환자에서는 정상인에 비해 눈물막파괴시간의 감소, 로즈벵갈염색, 결막편평상피화생 및 각결막의 칼슘침착이 증가한다고 하였고 결막상피화생과 각결막의 칼슘침착은 각각 안구표면의 눈물지표와 의미 있는 관계가 없었고 안구건조증상과는 유의한 상관성이 있었다고 발표하였다. 본 연구에서는 투석을 받고 있는 만성신부전 환자에서 정상인에 비해 기본눈물분비량, 눈물막파괴시간, 눈물청소율 그리고 결막술잔세포의 밀도가 감소했고 결막편평상피화생이 증가하여 건성안의 소견을 보였으며, 이는 높은 오스몰 농도의 눈물이 안구표면에서의 염증 반응을 활성화 시키고 염증 관련 매개체들이 눈물로 분비되어 안구 표면 상피를 손상시키게 되어 세포 사멸, 술잔세포 소실, 뮤신 분비 이상이 초래되고 눈물막의 불안정성이 유발된다는 기존의 연구결과와 부합하는 결과이다.[33] 각막지각과 각막상피병증은 두 군에서 유의한 차이가 없었는데, 이는 요소의 각막상피 보호작용에 의한 것으로 생각된다.

일부 보고에서 각결막의 칼슘침착의 정도는 신대체요법의 기간, 혈청 인의 생산과 관계가 있다고 하였지만 혈청 칼슘의 농도와는 관계가 없다고 하였다.[34,35] Oto et al[36]은 만성신부전 환자와 정상인의 눈물에서 칼슘농도의 차이가 없고, 칼슘의 침착정도와 눈물의 칼슘농도는 연관성이 없어 환자에 있어 눈물내의 칼슘농도는 안표면의 칼슘침착의 발생을 진단하는데 의미가 없다고 하였다. 그러나 Aktas et al[12]은 혈청 칼슘과 인의 농도와 결막의 석회화는 유의한 상관관계가 있다고 하였다. 본 연구에서는 투석을 시행 받는 만성신부전 환자의 혈청 칼슘 농도와 각결막의 칼슘침착의 정도는 유의한 상관관계가 있었다.

용액의 오스몰 농도를 좌우하는 것은 나트륨, 혈중요소질소, 그리고 포도당 농도이다. 혈액투석을 받는 환자의 눈물의 오스몰 농도는 눈물 내의 요소의 증가와 투석 후 눈물의 생산 감소에 의해 증가하며 결과적으로 각막과 결막의 상피변화를 초래할 수 있다. 건성안 환자에서 눈물의 삼투압이 증가한다고 알려져 있고, 이 경우 눈물의 고삼투압은 눈물내 나트륨 농도와 밀접한 관련이 있다.[36] 이러한 눈물의 고삼투압이 건성안의 발생과 연관이 있다는 여러 연구가 있었으며 특히 Tomlinson et al[37]은 눈물의 오스몰 농도가 316 mOsmol/L 이상인 경우를 고삼투압으로 정의하고 이를 이용한 건성안의 진단은 기존의 진단 기준인 기본눈물분비량 측정이나 로즈벵갈염색 등에 비해 정확하다고 하였다. Gilbard et al[38]은 눈물의 삼투압이 정상인과 건성안에서 각각 304±10.4 (295-309) mOsm/L와 343±32.3 (312-424) mOsm/L, Farris et al[39]은 304.4±7.2 mOsm/L와 329.6±17 mOsm/L, Ogasawara et al[40]은 296.4±30 mOsm/L와 324±41 mOsm/L라고 하였으며, 고삼투압은 질환의 유발에 중요한 역할을 한다고 하였다. 그러나 일반적인 건성안 환자에서와는 달리 만성신부전 환자의 눈물의 삼투압 증가는 요소의 증가에 기인한다.[16] 요소는 피부에서 케라틴을 부드럽게 하고, 보습작용이 있으며 상피화를 촉진시키는 특성이 있으며 안표면에 대해서는 섬유모세포의 작용을 감소시킴과 점액용해작용이 있어 안구 표면에 대한 보호 효과가 있어 투석을 시행 받는 환자의 경우 비록 삼투압이 높다고 하더라도 눈물내의 요소에 의한 각막 보호효과가 있다.[1,18,41-43] 본 연구에서도 투석을 받고 있는 환자들의 평균 눈물의 오스몰 농도는 정상인 비해 높았고 혈청 오스몰 농도와 비례하여 높았다. 또한 혈청과 눈물의 오스몰 농도는 기본눈물분비량, 각막지각, 술잔세포의 밀도와 유의한 상관관계가 있었으며, 혈청 크레아틴 농도는 결막술잔세포의 밀도와 상관관계가 있었다. 이는 투석을 받고 있는 만성신부전 환자에서 눈물의 오스몰 농도 증가는 안표면에 염증반응을 유발하여 건성안을 야기 시킨다는 기존의 연구결과와 부합하는 결과이며, 눈물의 오스몰 농도가 각막상피병증과 의미 있는 상관성을 보이지 않았던 것은 요소의 안구구표면 보호작용때문이었을 것으로 생각된다. 이와 같이 만성적인 안구표면의 염증성 변화에도 불구하고 투석중인 만성신부전환자들은 각막상피병증의 정도가 심하지 않기 때문에 안구불편감을 호소하지 않을 수 있다. 본 연구에서 눈물지표와 상관성이 있었던 혈청과 눈물의 오스몰 농도 및 혈청 크레아틴과 같은 전신적 인자들은 증상이 없는 환자들에게도 안과적 검사의 필요성을 설명하는 데 도움이 될 수 있을 것이다. 하지만 본 연구에

서 눈물의 오스몰 농도의 증가에도 불구하고 눈물막파괴시간과 눈물청소율은 의미 있는 변화를 보이지 않았다. 이에 대해서는 향후 더 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요할 것이다. 또한 당뇨병은 안구표면의 변화를 일으키는 질환으로 알려져 있지만 본 연구에서는 투석중인 신부전환자 25명 중 당뇨가 있는 14명과 당뇨가 없는 11명 간에 전신적 인자와 국소적 인자의 의미있는 차이가 없었다. 그 이유는 당뇨가 안구표면에 미치는 영향보다 만성신부전에 의한 영향이 충분히 크기 때문에 본 연구에서 당뇨는 의미 있는 편견으로 작용하지 않았을 것으로 사료된다.

요약하면 혈액투석을 시행 받는 만성신부전 환자에서는 기본눈물분비량, 눈물막파괴시간, 눈물청소율 등의 눈물지표의 감소와 결막의 편평상피화생, 결막의 술잔세포 감소 등의 안구표면인자가 변하며, 혈청 및 눈물의 오스몰 농도는 증가하여 건성안의 발생 위험이 높다고 할 수 있다. 혈청 칼슘농도는 각결막의 칼슘침착의 정도와 의미 있는 상관관계가 있었고 혈청 오스몰 농도와 눈물의 오스몰 농도는 기본눈물분비량, 각막지각, 결막술잔세포밀도와 유의한 상관관계가 있었다. 따라서 혈액투석을 받고 있는 환자에서 혈청 및 눈물의 오스몰 농도나 크레아틴이 높을 때는 안구표면의 검사가 필요하며 눈물막 및 안구표면의 관리에도 관심을 기울여야 할 것으로 생각된다.

참고문헌

1) Rechtman E, Harris A. An update on diabetic retinopathy. Harefuah 2007;146:872-7.
2) Knox DL, Hanneken AM, Hollows FC, et al. Uremic optic neuropathy. Arch Ophthalmol 1988;106:50-4.
3) Klaassen-Broekema N, van Bijsterveld OP. Red eyes in renal failure. Br J Ophthalmol 1992;76:268-71.
4) Abrams JD. Corneal and other ocular findings in patients on intermittent dialysis for renal failure. Proc R Soc Med 1966;59: 533-4.
5) Wang GL, Zhang F, Peng XY, Meng SM. The study of clinical characteristic of nonischemic central retinal vein occlusion. Zhonghua Yan Ke Za Zhi 2008;44:152-6.
6) Brancati FL, Whelton PK, Randall BL, et al. Risk of end-stage renal disease in diabetes mellitus: a prospective cohort study of men screened for MRFIT. Multiple Risk Factor Intervention Trial. JAMA 1997;278:2069-74.
7) Comstock TJ. Renal dialysis. In: Young LY, Koda-Kimble MA, eds. Applied therapeutics: The clinical use of drugs, 6th ed. Vancouver: WA, 1995; v. 31. chap. 1-15.
8) Guy J, Johnston PK, Corbett JJ, et al. Treatment of visual loss in pseudotumor cerebri associated with uremia. Neurology 1990;40: 28-32.
9) Walsh FB, Brown AB. Bilateral blindness of sudden onset. Trans Ophthalmol Soc 1963;23:13-27.
10) Olivieri NF, Buncic RJ, Chew E, et al. Visual and auditory neurotoxicity in patients receiving subcutaneous desferrioxamine infusions. N Engl J Med 1986;314:869-73.
11) Dursun D, Demirhan B, Oto S, Aydın P. Impression cytology of the conjunctival epithelium in patients with chronic renal failure. Br J Ophthalmol 2000;84:225-7.
12) Aktaş Z, Ozdek S, Asli Dinç U, et al. Alterations in ocular surface and corneal thickness in relation to metabolic control in patients with chronic renal failure. Nephrology 200712:380-5.
13) Porter R, Crombie AL. Corneal and conjunctival calcification in chronic renal failure. Br J Ophthalmol 1973;57 339-43.
14) Ozdemir M, Bakaris S, Ozdemir G, et al. Ocular surface disorders and tear function changes in patients with chronic renal failure. Can J Ophthalmol 2004;39:526-32.
15) Bakaris S, Ozdemir M, Isik IO, et al. Impression cytology changes and corneoconjunctival calcification in patients with chronic renal failure. Acta Cyto 2005;49:1-6.
16) Charlton JF, Schwab IR, Stuchell R. Tear hyperosmolarity in renal dialysis patients asymptomatic for dry eye. Cornea 1996;15: 335-9.
17) Yoon KC, Im SK, Park YG, et al. Application of umbilical cord serum eyedrops for the treatment of dry eye syndrome. Cornea 2006;25:268-72.
18) Yoon KC, Heo H, Im SK, et al. Comparison of autologous serum and umbilical cord serum eye drops for dry eye syndrome. Am J Ophthalmol 2007;144:86-92.
19) Yoon KC, Jeong IY, Im SK, et al. Therapeutic effect of umbilical cord serum eyedrops for the treatment of dry eye associated with graft-versus-host disease. Bone Marrow Transplant 2007;39:231-5.
20) Yoon KC, Im SK, Seo MS. Changes of tear film and ocular surface in diabetes mellitus. Korean J Ophthalmol 2004;18:168-74.
21) Nelson JD. Impression cytology. Cornea 1988;7:71-81.
22) Inoue K, Kato S, Ohara C, et al. Ocular and systemic factors relevant to diabetic keratoepitheliopathy. Cornea 2001;20:798-801.
23) Tsubota K. Tear dynamics and dry eye. Prog Retin Eye Res 1998; 17:565-96.
24) Kaido M, Goto E, Dogru M, Tsubota K. Punctal occlusion for Stevens-Johnson syndrome. Ophthalmology 2004;111:895-900.
25) Schultz RO, Matsuda M, Yee RW, et al. Corneal endothelial changes in type 1 and type II diabetes mellitus. Am J Ophthalmol 1984;98:401-10.
26) Herse PR. A review of manifestations of diabetes mellitus in the anterior eye and cornea. Am J Optom Physiol Optics 1988;65: 224-30.
27) Hatchell DL, Magolan JJ Jr, Besson MJ, et al. Damage to the epithelial basement membrane in the corneas of diabetic rabbits. Arch Ophthalmol 1983;101:469-71.
28) Friend J, Thoft RA. The diabetic cornea. Int Ophthalmol Clin 1984;24:111-23.
29) Wong TY, Mitchell P. The eye in hypertension. Lancet 2007; 369:425-35.
30) Schubert HD. Ocular manifestations of systemic hypertension. Curr Opin Ophthalmol 1998;9:69-72.
31) Vignanelli M, Stucchi CA. Conjunctival calcification in patients in chronic hemodialysis. Morphologic, clinical and epidemiologic study. J Fr Ophtalmol 1988;11:483-92.
32) Demir N, Altay M, Ozer E, et al. Duration of renal failure as risk factor for conjunctival squamous metaplasia. Acta Cytol 2008;52: 309-12.

33) The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). Ocul Surf 2007;5:75-92.
34) Seyahi N, Altiparmak MR, Kahveci A, et al. Association of conjunctival and corneal calcification with vascular calcification in dialysis patients. Am J Kidney Dis 2005;45:550-6.
35) Pahor D, Hojs R, Gracner B. Conjunctival and corneal changes in chronic renal failure patients treated with maintenance hemodialysis. Ophthalmologica 1995;209:14-6.
36) Oto S, Aydin P, Haberal A, et al. Is tear calcium an indicator of ocular calcification in patients with chronic renal failure? Eur J Ophthalmol 1997;7:181-4.
37) 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.
38) Gilbard JP, Farris RL, Santamaria J II. Osmolarity of tear microvolumes in keratoconjunctivitis sicca. Arch Ophthalmol 1978; 96:677-81.
39) Farris RL, Gilbard JP, Stutchell RN, Mandel ID. Diagnostic testsin keratoconjunctivitis sicca. CLAO J 1990;9:23-8.
40) Ogasawara K, Mitsubayashi K, Tsuru T, Karube I. Electrical conductivity of tear fluid in healthy persons and keratoconjunctivitis sicca patients measured by a flexible conductimetric sensor. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1996;234:542-6.
41) Mastman GJ, Baldes EJ, Henderson JW. The total osmotic pressure of tears in normal and various pathologic conditions. Arch Ophthalmol 1961;65:509-13.
42) Broekema N, van Bijsterveld OP, de Bos Kuil RJ. Intraocular pressure during haemodialysis. Ophthalmologica 1988;197:60-4.

=ABSTRACT=

Tear Film and Ocular Surface Changes in Chronic Renal Failure Patients Undergoing Hemodialysis

Seung Hyun Lee, MD[1], Hyo Rin Kim, RN[2], Kyung Chul Yoon, MD, PhD[1]

Department of Ophthalmology, Chonnam National University Medical School[1], Gwangju, Korea
Department of Public Health, Graduate School Chonnam National University[2], Gwangju, Korea

Purpose: To evaluate the changes of tear film and ocular surface in patients with chronic renal failure (CRF) undergoing hemodialysis.
Methods: In 50 eyes of 25 CRF patients undergoing hemodialysis and 30 eyes of 15 control subjects, tear break-up time (BUT), basal tear secretion (BST), corneal sensation, tear clearance rate (TCR), keratoepitheliopathy and impression cytology findings were compared. Correlation between the above parameters and local or systemic factors was analyzed.
Results: Tear BUT, BST, TCR, conjunctival squamous metaplasia and conjunctival goblet cell density in the patient and control groups were 7.7±3.8 and 11.1±2.9 sec, 7.0±3.1 and 14.0±6.2 mm, 3.5±1.2 and 4.5±0.7, 1.5±0.6 and 0.3±0.5, 6.5±1.7 and 24.3±21.4 cells/mm^2. Osmolarity in serum and tears of the patient group was higher than that of the control group. Serum and tear osmolarity correlated with BST, corneal sensation and conjunctival goblet cell density, and serum creatine level correlated with conjunctival goblet cell density (p<0.05).
Conclusions: Patients with CRF undergoing hemodialysis have an increased risk of dry eye and thus, serum and tear osmolarity in dry eye patients should be closely monitored.
J Korean Ophthalmol Soc 2009;50(8):1167-1173

Key Words: Chronic renal failure, Dry eye syndrome

Address reprint requests to **Kyung-Chul Yoon, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Chonnam National University Medical School and Hospital
#8 Hak-dong, Dong-gu, Gwangju 501-757, Korea
Tel: 82-62-220-6742, Fax: 82-62-227-1642, E-mail: kcyoon@chonnam.ac.kr