

건성안증후군 환자의 주관적 증상 중증도와 관련있는 객관적 지표들

Objective Parameters Associated with Subjective Symptom Severity in Dry Eye Syndrome Patients

서민환 · 신주연 · 이도형 · 김진형

Min Hwan Seo, MD, Joo Youn Shin, MD, Do Hyung Lee, MD, PhD, Jin Hyoung Kim, MD, PhD

인제대학교 의과대학 일산백병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang, Korea

Purpose: To evaluate the correlation between the ocular surface disease index (OSDI score) and objectively quantifiable parameters in dry eye syndrome patients, and to assess environmental and lifestyle risk factors in severe OSDI patients.

Methods: The present study was retrograde and included 30 patients (30 eyes) diagnosed with dry eye syndrome at Ilsan Paik Hospital for the first time. Shirmer's test, corneal staining, and conjunctiva staining were assessed, and tear break-up time, meibum quality, and OSDI questionnaires were performed. We measured the lipid layer thickness in tear meniscus and counted the amount of partial eyelid blinking using Lipiview[®]. Moreover, we modified images of the lower lid meibography and calculated the percentage of meibomian glands outside the lower tarsal plate using the ImageJ[®] software. We analyzed the Pearson's correlation and performed a multiple linear regression analysis between the test values and OSDI. In addition, logistic regression analysis was used to determine the risk factors of the severe OSDI group, such as insomnia, level of computer use, and exposure to fully air-conditioned indoor environments.

Results: According to the Pearson's correlation analysis, quality of the meibum showed the highest statistically significant correlation with OSDI, followed by age, conjunctiva staining score, counts of partial blinking, and corneal staining score. The multiple linear regression analysis revealed that quality of the meibum and age were statistically significant factors affecting the OSDI score. Based on the logistic regression analysis, using a computer for more than 4 hours at a time exhibited a 7.43-fold odds ratio for severe OSDI (p -value = 0.029).

Conclusions: Meibomian gland dysfunction and age should be considered to be important factors, especially in treating dry eye syndrome patients who complain severely. Moreover, we should also consider environmental factors such as long-term computer use for the treatment of dry eye syndrome patients with severe symptoms.

J Korean Ophthalmol Soc 2017;58(3):259-267

Keywords: Dry eye syndrome, Meibomian gland dysfunction, Ocular surface disease index

■ Received: 2016. 11. 10. ■ Revised: 2017. 1. 6.
■ Accepted: 2017. 2. 21.

■ Address reprint requests to **Jin Hyoung Kim, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Inje University Ilsan Paik Hospital, #170 Juhwa-ro, Ilsanseo-gu, Goyang 10380, Korea
Tel: 82-31-910-7240, Fax: 82-31-911-7241
E-mail: jhk0924@hanmail.net

* This study was presented as a narration at the 115th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2016.

건성안증후군은 눈물막의 불안정성으로 인한 눈물막의 삼투압증가, 안구표면의 염증으로 발생하는 눈의 불편감 및 시력저하를 유발하는 복합성 질환이다. 원인은 눈물의 절대량이 부족한 경우와 증발이 많은 경우로 나누어진다.¹ 보고에 따라 다르지만 건성안증후군은, 우리나라에서 유행률이 10.4%에 이를 정도로 높고, 최근 고령화와 더불어 컴퓨터 사용 인구의 증가로 인해 안구건조함을 호소하며 내원하는 환자는 지속적으로 늘고 있는 추세이다.²⁻⁴ 기존의

독서, 텔레비전 시청과 최근의 컴퓨터와 스마트폰 사용 시에 안구건조함을 느끼게 되는 것은 이러한 활동을 하는 동안 눈꺼풀깜빡임횟수가 급격하게 줄어들어 눈물의 증발을 가속화시키고, 눈물의 원활한 공급이 저하되어 생긴 안구표면의 변화 때문으로 생각된다.⁵

건성안증후군의 진단은 이물감, 시력저하, 광시증과 같은 환자 증상이 중요하며, 쉬르머검사, 각결막염색과 눈물삼투압, 마이봄샘기능부전여부, 눈물막파괴시간 등 다양한 검사 결과를 토대로 하고 있다.⁶ 수성층부족으로 인한 건성안증후군에서는 쉬르머검사상 감소가 나타나고, 안구표면의 염증으로 인해 눈물막의 삼투압이 증가하며 이는 각막과 결막상피에 스트레스로 작용하여 각결막염색이 증가할 수 있다.^{7,8} 마이봄샘기능부전은 눈물층 증발을 유발하여 증발성 건성안증후군의 가장 흔한 원인이 되며 이는 눈물막파괴시간을 감소시킨다.⁹ 최근 들어 눈물층의 삼투압, 눈물단백질면역분석, 플루오레신눈물침소율과 같은 새로운 진단 기준이 등장하고 있으며, 간섭을 이용한 결막측정장치인 Lipiview® (TearScience Inc., Morrisville, NC, USA)를 사용하여 측정된 부분눈꺼풀깜빡임횟수와 눈물지질층두께를 통해 건성안증후군에 대한 새로운 접근이 이루어지고 있다. 하지만 여전히 건성안증후군 진단에는 전통적인 플루오레신 염색을 통한 눈물막파괴시간, 각결막염색검사 및 쉬르머검사가 중요하게 여겨지고 있다.¹⁰

그러나 건성안증후군 환자의 증상 중증도가 반드시 이러한 징후의 중증도와 일치하지 않는 경우가 종종 있다.⁶ 세극등현미경 상으로 각막염색이 심하지 않고 쉬르머검사 결과도 정상이지만 심한 안구불편감을 호소하는 환자가 있는 반면, 심한 각막징후가 있음에도 불구하고 증상을 거의 느끼지 않는 환자들도 있다. 따라서 건성안증후군의 진단에 사용하는 여러 가지 징후들 중에서 환자가 호소하는 증상 정도와 가장 밀접한 관련 요소가 무엇인지 파악하여 치료 시에 참고할 수 있다면, 만성복합질환인 건성안증후군 환자의 치료에 매우 유용한 정보가 될 수 있다. 이러한 맥락에서, 본 연구는 의사-환자 관계와 환자의 증상 완화에 도움이 되게 하기 위해 진행되었다.

대상과 방법

2015년 9월부터 2015년 12월까지 눈의 불편감을 주소로 본원 안과에 내원한 환자 중 이전에 타 병원에서 건성안증후군으로 진단받거나 인공눈액 등의 치료를 받은 적이 없으면서, 한국각막질환연구회 가이드라인에 따라 본원에서 건성안증후군으로 처음 진단하고 건성안증후군 초진 종합검사를 모두 시행했던 30명, 30안을 대상으로 후향적 연구

를 진행하였다.¹¹ 본 연구는 인제대학교 일산백병원 기관윤리심의위원회(Ilsan Paik Hospital Institutional Review Board, 승인번호: 2016-03-003-001)의 승인 아래 진행되었다. 검사 전 3개월 이내에 안구 수술을 받은 자, 중증의 안구 감염이나 다른 안과적 병력이 있었던 환자, 건성안증후군에 영향을 줄 수 있는 경구호르몬약제를 복용했던 사람, 건성안증후군 치료 목적 이외의 안약을 점안 중이었던 녹내장환자 및 알레르기결막염 환자는 제외하였다.¹² 본원의 건성안증후군 초진 종합검사는 초진 당시 환자의 전신적, 안과적 과거력 및 생활환경에 대한 문진, 시력, 안압, 세극등검사와 안구표면질환지수(Ocular Surface Disease Index, OSDI) 설문지, 쉬르머검사, 각막 및 결막염색검사, 눈물막파괴시간 검사, 마이봄의 질 검사 및 간섭을 이용한 안구표면측정장치인 LipiView®를 이용한 눈물층의 지질층두께측정, 부분 눈꺼풀깜빡임횟수, 마이봄샘 영상분석을 포함한다.

주관적 증상 중증도는 OSDI 설문지로 측정하였다. OSDI 설문지는 안구건조증 증상 관련 질문 3가지, 시야 관련 질문 6가지 그리고 환경 자극 관련 질문 3가지로 구성되어 있으며, 각 질문마다 0에서 4점으로 응답하여 각 점수의 총합을 답변한 질문 수로 나누어 전체 점수를 측정한다.¹³ 0점부터 100점으로 평가하며 점수가 클수록 증상이 심함을 나타낸다.¹⁴ 정상(0-12점), 경도(mild, 13-22점), 중등도(moderate, 23-32점), 중증(severe, 33점 이상)으로 등급을 나누고 있다.¹³

객관적 안과검사로 시행한 쉬르머검사, 각막 및 결막염색검사, 눈물막파괴시간검사, 마이봄의 질 검사와 LipiView®를 이용한 눈물층의 지질층두께 및 부분눈꺼풀깜빡임횟수, 하안검판에서 마이봄샘이 차지하는 백분율을 측정하였으며, 모든 검사는 우안과 좌안 중 무작위선택하여 OSDI 점수와 의 상관성을 분석하였다. 모든 검사는 단일 검사자(JH KIM)에 의해 시행되었다. 쉬르머검사는 점안 마취 없이 쉬르머검사지(Eagle Vision, Memphis, TN, USA)를 아랫눈꺼풀 바깥 1/3 지점에서 아랫눈꺼풀을 당긴 후, 검사지 접은 부분이 결막낭 내로 들어가게 한 뒤 5분간 접촉시킨 다음, 젖은 부위의 길이를 밀리미터 단위로 측정하였다.^{15,16} 각결막염색검사는 Fluorescein® (Haag-Streit international, Koniz, Switzerland)으로 염색하였으며, 미국국립안연구소(The National Eye Institute, NEI scale) 각결막염색기준으로 각막 5등분, 결막 6등분하여 염색이 되지 않는 0점부터 각결막표면결손이 심하여 염색구역이 치밀할수록 3점으로 점수를 부여하였다.¹⁷ 각막 총 15점, 결막 총 18점으로 표면결손의 중증도를 나타내었다.¹⁷ 눈물층파괴시간은 Fluorescein® 종이를 결막낭에 접촉하여 피검자의 눈을 수 초간 깜박이게 한 뒤, 염색된 눈물막 층에서 형광 색소 염색의 결손이 관찰될 때까지의 시간을 초 단위로 세극등현미경 코발트 블루광원을

Partial blink images

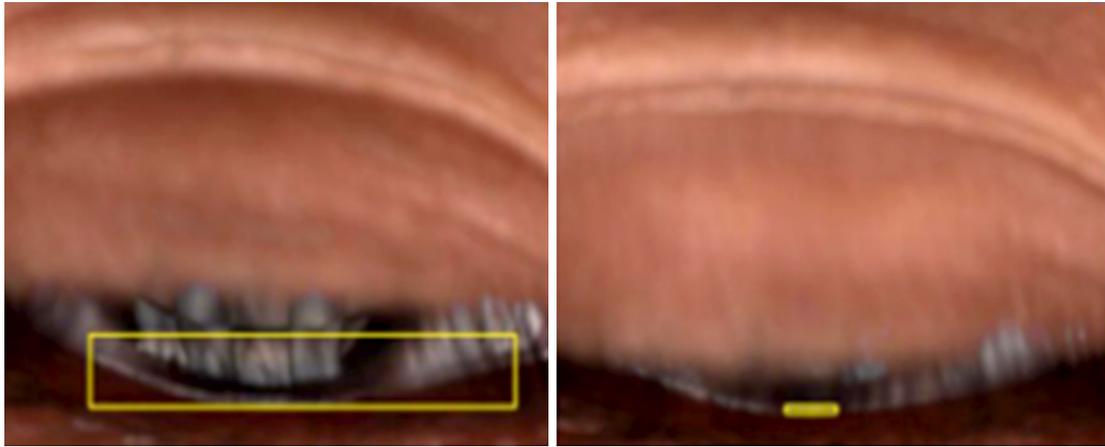


Figure 1. LipiView® (TearScience Inc., Morrisville, NC, USA) Image. Yellow box indicates partial blinking in both eye detecting light interference reflected from lipid layer in tear meniscus.

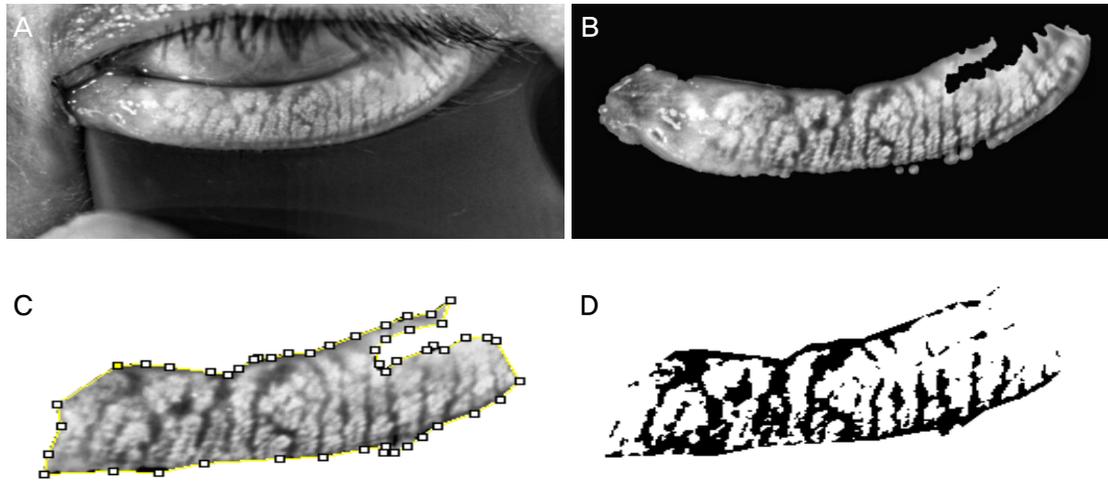


Figure 2. Method of modifying images of the original lower lid meibographs. (A) Original meibography of left eye, captured by LipiView®. (B) Modified image of lower lid from original meibography automatically by LipiView® inset setting. (C) Image of subtracted background, manually selected clear margin meibomian gland lesion, and excluded blurred-margin lesion medially and laterally from (B) image. (D) Binary modification of meibomian gland in selected lesion. Whitish lesion indicates meibomian glands.

통해 측정하였다.^{15,18} 마이봄샘은 윗눈꺼풀 가운데 1/3, 8개의 마이봄샘을 기준으로 마이봄 질에 대해 평가하였으며 맑은 액체일 때 0점, 탁한 액체 양상일 때 1점, 탁하면서 입자양상을 띠는 때 2점, 치약과 같은 양상일 때 3점으로 점수를 부여하였다.¹⁹ LipiView®는 눈물막 지방층에서 반사되는 빛의 간섭현상으로 평균 눈물막 지방층의 두께를 객관적으로 측정할 수 있는 장비이다.²⁰ 뿐만 아니라 이런 원리를 이용하여 부분눈꺼풀감빠임횟수를 측정할 수 있으며, 본원에서는 단위시간 20초 동안 상하안검이 완전히 닫히지 않는 횟수를 측정하였다(Fig. 1). 또한 LipiView®에서 얻은 마이봄샘촬영술(meibography)을 Image J® (NIH, Bethesda, MD, USA) 프로그램을 통해 하안검판에서 마이봄샘이 차지하는

백분율을 측정하여 OSDI 점수와의 상관성을 분석하였다(Fig. 2A, B). 하안검판 선택영역은 윤곽이 분명하지 않는 마이봄샘은 제외시킨 후 이측과 비측 첫 번째 마이봄샘을 기준으로 하였다(Fig. 2C). 이분화 작업을 통해 마이봄샘과 그 외의 하안검판은 흑백의 차이가 더욱 저명하게 나타났으며, Image J® 프로그램에서 제공하는 공간분석을 이용하여 선택영역에서의 마이봄샘이 차지하는 비율을 측정하였다(Fig. 2D). 객관적으로 정량화할 수 있는 이상의 안과검사소견들과 OSDI 점수 간의 상관관계를 위해 Pearson 상관분석을 하였으며, Pearson 분석에서 통계적으로 상관관계가 있다고 분석된 인자들과 OSDI 사이의 다중선형회귀분석을 시행하였다.

초진 환자들에게 생활양식 및 환경요소로 불면증, 하루 4 시간 이상의 컴퓨터 및 스마트폰 사용 여부, 6시간 이상의 냉온풍기 시간노출 유무를 조사하였고 각막관련 수술력 여부를 설문조사하였다. 각막관련수술은 검사 3개월 이전에 시행한 투명각막절개술을 사용한 백내장 수술, 레이저각막 절삭가공성형술(laser *in situ* keratomileusis, LASIK)과 같은 각막굴절수술, 안검내반교정술과 안검외반교정술과 같이 각막에 영향을 줄 수 있는 눈꺼풀수술들을 포함하였다. 중증도의 안구건조증상군에서 생활양식 및 환경요소, 수술력, 성별 등이 위험인자인지 알아보기 위하여 OSDI 32점 이상의 중증도군(n=21)과 32점 이하의 비중증도군(경도와 중도, n=9)으로 나누어, 각각의 요소들에 대해 단변량 로지스틱회귀분석을 시행하였다. 단변량 로지스틱회귀분석에서 유의한 값을 보이는 인자들에 대해서는 다변량 로지스틱회귀분석을 시행하기로 하였다. *p*값의 유의수준은 0.05 미만으로 하였고, 통계분석은 SPSS version 14.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였다.

결 과

본 연구에 참여하게 된 환자군 30명, 30안의 평균연령은 43.3세(최소 13세, 최대 78세)였으며 남자 11명, 여자 19명이었다. 대상안에서 시행한 쉬르머검사, 각막 및 결막염색 검사, 눈물막파괴시간검사와 마이봄의 질 검사, 간섭을 이용한 안구표면측정장치인 LipiView®를 이용한 눈물층의 지질층두께 및 부분눈꺼풀깜빡임횟수, 하안검판에 대한 마이봄샘의 비율(%)을 측정한 결과는 Table 1과 같다. OSDI 점수는 평균 52.06 ± 25.35점(최소 12.5점, 최대 93.8점)이었으며 OSDI 점수에 따른 중증도로 정상군은 없었으며 경도군은 4명, 중등도군은 5명, 중증군은 21명이었다(Table 2).

Pearson 상관분석 결과, 마이봄의 질과 나이, 결막염색점수, 부분눈꺼풀깜빡임횟수, 각막염색점수순으로 OSDI와 통계적으로 유의하게 높은 상관관계를 보였다(Table 3). 나이는

특히 음의 상관관계를 보여 나이가 어릴수록 건성안증후군으로 인한 주관적 중증도가 높음을 알 수 있었다. 다중선행 회귀분석 결과, 마이봄의 질(Quality of Meibum, MQ)과 나이(age)가 통계적으로 유의하게 OSDI에 영향을 주는 인자로 나타났다(MQ; $\beta=0.733$, $p\text{-value}<0.001$, age; $\beta=-0.302$, $p\text{-value}=0.02$).

OSDI 중증도와 생활양식 및 환경인자, 과거 각막 관련 수술력 여부, 성별 간의 관련성을 알아보기 위한 단변량 로지스틱 회귀분석결과, 유의한 인자는 4시간 이상의 컴퓨터 사용군(OR=7.43, 95% CI=1.23-45.00, $p=0.029$)이었다. 남

Table 2. OSDI severity grades of subjects

	OSDI score	N
Normal	0	0
Mild	14.63 ± 2.62	4
Moderate	30.13 ± 2.02	5
Severe	64.41 ± 19.23	21
Total	52.06 ± 25.35	30

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated. OSDI = Ocular Surface Disease Index.

Table 3. Pearson correlation coefficient with OSDI

	Correlation coefficient	<i>p</i> -value
Age (year)	-0.703	0.000*
MG area (%)	-0.285	0.149
LLT (μm)	-0.110	0.586
TBUT (seconds)	-0.063	0.755
Shirmer's test (mm)	0.345	0.078
Cornea stain (points)	0.438	0.022*
Conjunctiva stain (points)	0.671	0.000*
Counts of partial linking (counts for 20 seconds)	0.670	0.000*
MG quality (points)	0.899	0.000*

p-values were determined by Pearson correlation analysis.

OSDI = Ocular Surface Disease Index; MG area (%) = meibomian gland area/inferior tarsal plate × 100 (%); LLT = lipid layer thickness; TBUT = tear break-up time.

*Statistically significant ($p < 0.05$).

Table 1. Results of objective parameters of subjects

	Total subjects (n = 30)	Min	Max
Shirmer's test (mm)	5.93 ± 2.50	3.00	16.00
Cornea staining (points)	6.82 ± 4.36	1.00	15.00
Conjunctiva staining (points)	6.85 ± 4.24	1.00	18.00
TBUT (seconds)	3.98 ± 2.18	1.00	8.50
MG quality (points)	1.70 ± 1.17	0.00	3.00
LLT (μm)	82.00 ± 18.18	40.00	100.00
Partial blinking (counts)	5.72 ± 3.31	1.0	12
MG area (%)	52.76 ± 6.65	38.88	69.38

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

TBUT = tear break-up time; MG = meibomian gland; LLT = lipid layer thickness; MG area (%) = meibomian gland area/inferior tarsal plate × 100 (%).

Table 4. Results of univariate logistic regression analysis of lifestyle and environmental factors

	OR	95% CI	p-value
Air conditioner use > 6 hr	4.89	0.82-29.06	0.080
Presence of insomnia	4.89	0.82-29.06	0.080
Computer use > 4 hr	7.43	1.23-45.00	0.029*
History of ocular surgery	0.38	0.07-2.00	0.251
Gender	0.80	0.16-4.08	0.784

p-values were determined by univariate logistic regression.

OR = odds ratio; CI = confident interval; Air conditioner use > 6 hr = more than 6 hours of air conditioner use a day; Computer use > 4 hr = more than 4 hours of computer use a day.

*Statistically significant (p < 0.05).

자균(OR=0.796, 95% CI=0.16-4.08, p=0.784), 불면증 있는 군(OR=4.89, 95% CI=0.82-29.06, p=0.08), 6시간 이상의 냉난방 노출이 있는 군(OR=4.89, 95% CI=0.82-29.06, p=0.08) 안과수술력 있는 군(OR=0.375, 95% CI=0.07-2.00, p=0.251)은 모두 통계적 유의성을 보이지 않았다(Table 4). 통계적으로 유의한 인자가 단일인자여서 추가적으로 다변량 로지스틱 회귀분석은 시행하지 않았다.

고 찰

건성안증후군은 다요인성 질환으로 환자의 증상과 징후가 불일치하는 경우에는 더욱 치료방향 결정과 질병경과평가에 어려움이 많아진다. 최근 Moon et al²¹ 연구에서 안검염을 동반한 건성안증후군 환자에서 쉬르머검사, 각결막염색과, 안검염, 눈물막파괴시간과 안구표면질환지수 점수 사이의 상관관계를 알아보는 연구를 하였으며 안검염을 가장 상관성 높은 요소로 밝힌 바 있다. 본 연구는 더 나아가 증발형 건성안의 주요 요소인 눈물층의 지질층두께와 부분눈깜빡임횟수, 하안검판에서의 마이봄샘비율을 포함시켜, 보다 많은 건성안증후군의 객관적 요소들과 OSDI 사이의 상관성에 대해 분석하였으며, 다인자 통계분석을 통해 여러 가지 객관적 검사징후 중 환자의 주관적 증상 정도와 가장 상관관계가 높은 인자들에 대해 심층 분석하고자 하였다.

Pearson 상관분석 결과, OSDI와 통계적으로 유의한 상관관계를 보인 인자는 마이봄의 질, 나이, 결막염색점수, 부분눈깜빡임횟수, 각막염색점수 순이었고 다중선형회귀분석 결과, 마이봄의 질과 나이가 유의한 인자로 나온 것에 주목할 필요가 있다. 이는 마이봄의 질과 나이가 건성안증후군 환자의 증상중증도에 대한 설명력이 결막염색점수, 부분눈깜빡임횟수, 각막염색점수에 비해 더 높음을 의미하고 건성안증후군 환자 증상개선 여부에 중요한 인자로 작용한다고 볼 수 있다. Baudouin et al²²은 마이봄샘기능부전으로 인한 약의 순환 병태생리학에 대해 보고한 바 있다. 폐쇄성 마이봄샘기능부전은 샘의 과각질화 혹은 샘의 위축으로 마

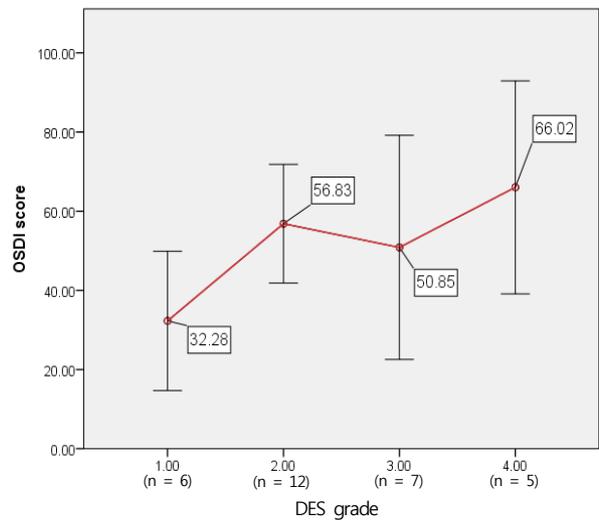


Figure 3. Ocular surface disease index (OSDI) score according to Korean dry eye syndrome (DES) guideline grade. Value in white box means OSDI average score of each group. OSDI score was not statistically in increasing trend from group 1 to 4 (p-value=0.057 > 0.05, based on Jonckheere-Terpstra test).

이봄관이 막힘으로써 마이봄의 양이 줄고 점성도가 증가하며, 눈물지질층이 눈물의 증발을 억제하지 못하여 증발성 건성안증후군을 유발한다.²² 그 결과 눈물의 삼투압이 올라감으로써 안구표면의 염증을 유발하는 마이봄샘기능부전은 Viso et al²³의 연구에 따르면 증상이 있는 건성안증후군 환자에서 다른 공존하는 안과질환들보다 증상과 징후 간의 가장 강한 상관관계를 나타내었다. Viso et al²³의 연구에서 사용한 설문지는 건성안증후군 관련 6가지 증상의 빈도를 묻는 질문에 답하는 방식으로, 건성안증후군 관련 증상에 대한 질문과 그로 인한 일상생활의 제약빈도, 증상악화한 경요인에 대해 물어보는 OSDI보다는 단순한 형태라 할 수 있다. 또한, Viso et al²³의 연구결과는 단순히 마이봄샘염의 유무 여부와 건성안증후군 증상과의 관계를 분석한 것과 비교하여, 본 연구에 포함된 30안에서는 더 상세하게 마이봄의 질을 수치화하였는데 이 또한 Viso et al²³의 연구와 일치하게 증상의 중증도와 강한 연관성을 보였다. 동일 설

Table 5. Age distribution of subjects of the study

Age (year)	Numbers (n = 30)	Percentage (%)
10-19	3	10.00
20-29	7	23.33
30-39	4	13.33
40-49	4	13.33
50-59	3	10.00
60-69	5	16.67
70-79	4	13.33

문지가 아님에도 불구하고 같은 결과를 보이는 것은 건성안증후군에서 마이봄샘기능부전이 환자의 증상에 가장 중요한 역할을 한다는 본 연구의 주장에 신뢰성을 높여준다. 2014년 발표된 한국형 건성안증후군 진단 및 치료에 관한 가이드라인은 안구증상이나 시각증상이 한 가지 이상 있으면서 객관적 징후(각결막염색점수, 눈물막파괴시간, 쉬르머 검사) 3가지 중 한 가지가 있을 경우 건성안증후군으로 진단하였다.¹¹ 객관적 징후 검사수치에 따른 중증도 산정기준이 서로 불일치하는 경우, 각결막점수를 기준으로 중증도를 나누어 경도일수록 1군, 중증일수록 4군으로 분류하였다. 결막충혈, 눈꺼풀염이나 눈물층이상은 중증도 산정기준에 포함시키지 않았다. 이 가이드라인에 따라 본 연구환자들의 분포도는 다음과 같다(Fig. 3). 대체적으로 중증도가 높아질수록 OSDI 점수는 높아지는 경향을 보이나 통계적으로 유의하지 않았다(p -value=0.057). 아시아 인구의 46%에서 70%까지 보고되는 높은 마이봄샘기능부전 환자 유병률을 고려할 때, 마이봄의 질도 한국인의 건성안증후군 중증도 등급과 관련하여 중요한 항목으로 생각되어야 하겠다.²²

또 한 가지 흥미로운 사실은 나이가 어릴수록 OSDI 점수가 높았다는 점이다. 본 연구는 10대부터 20-30대까지 포함하여 연구가 진행되었고 증상의 중증도는 나이가 어릴수록 높았다(Table 5). Vehof et al²⁴은 건성안증후군 증상이 있는 환자를 대상으로 한 연구에서, 높은 통증민감도(pain sensitivity), 낮은 통증역치(tolerance)가 눈물부족의 심각도와 각막표면세포괴사와 더불어 증상 중증도에 영향을 미친다고 밝힌 바 있다. 통증자극에 대한 불쾌감의 정도가 젊은 환자군보다 고령 환자군에서 유의하게 낮았다는 보고도 있다.²⁵ 이러한 연구결과를 토대로, 본 연구에서는 정량적인 통증각각검사를 시행하지 못하였지만 나이가 어릴수록 안구불편감을 더 크게 느낀다고 해석해 볼 수 있겠다. 건성안증후군은 나이가 많을수록 유병률이 증가하는 질환이며 Schein et al²⁶의 연구에 따르면 60대 이상의 노년층에서는 증상 정도가 나이에 따른 차이를 보이지 않았다고 보고한 바 있다. 소수이지만 10대에서 70대 후반까지의 다양한 연령층이 포함되어 있고, 60대 이하의 대상이 2/3을 넘는 본

연구에서 보여준 나이에 따른 증상 중증도 연관성은 더 이상 건성안증후군이 노년층만의 질환이 아닌 최근의 흐름과 더불어, 더 정확한 관련성을 알기 위해서 반드시 대상자의 숫자를 늘린 연구가 추가적으로 필요할 것으로 보인다. Moon et al²¹의 연구에서는 폐쇄성 마이봄샘염과 OSDI와의 상관관계에 대해 연구하였고, 중증의 안검염에서 나이 많은 남성 비율이 높은 점으로 보아 안드로젠이 낮을수록 건성안증후군 중증도가 심해진다고 밝힌 바 있다. 본 연구의 평균연령은 Moon et al²¹ 연구의 평균연령 55.44세보다 43.3세로 낮고 젊은 건성안증후군 환자를 기존의 다른 연구와 다르게 많이 포함시켰다. 또한 본 연구에서는 마이봄샘의 표현도(expressibility)로 안검염 중증도를 나눈 Moon et al²¹의 연구와 달리 마이봄의 질로 안검염을 평가하였다. 따라서 폐쇄성 마이봄샘기능부전뿐만 아니라 젊은 환자군의 왕성한 남성호르몬의 영향을 받는 과분비성 마이봄샘기능부전 환자도 상대적으로 많이 포함되었다. 그 결과, 나이가 많을수록 OSDI 점수가 높았던 Moon et al²¹의 결과와는 다르게 본 연구에서는 나이가 어릴수록 OSDI 점수가 더 높게 나오는 결과가 나왔을 것으로 생각된다.

눈깜빡임은 눈물층의 재분배가 이루어지게 함으로써 안구표면의 안정성 유지에 중요한 역할을 하게 된다.²⁷ 불완전한 눈깜빡임은 특히 외상력이 없는 환자군에서도 영화보기, 컴퓨터보기, 빠르게 바뀌는 글자를 봐야하는 시각작업에서 생길 수 있으며 이로 인해 눈물층파괴시간 감소와 각막염색이 증가한다는 연구가 보고된 바 있다.²⁸ 불완전한 눈깜빡임을 측정할 수 있는 LipiView[®]와 같은 안구표면측정장치가 건성안증후군의 증상 중증도 진단에 도움이 될 것으로 생각되며, 본원에서는 이를 환자 교육에 활용하여 좋은 효과를 얻었다. 각결막염색점수는 OSDI와 상관관계가 유의하였지만 다인자분석에서는 유의하지 않았다. Schein et al²⁶의 연구에서도 Rose Bengal 안구표면점수와 증상 중증도와 연관성이 낮다는 보고가 있었으며, 본 연구에서도 마이봄의 질과 나이 항목에 비해 각결막염색점수는 OSDI에 영향력이 상대적으로 낮다고 볼 수 있겠다.

본 연구에 포함된 요소 중 마이봄샘 면적 비율과 눈물지질층 두께, 눈물막 파괴시간은 마이봄의 질과 더불어 증발형 건성안증후군에서 서로 연관되어 있을 것으로 예상하였으나 증상 중증도와는 관련이 없었다. Korb and Blackie²⁹의 연구에 따르면, 마이봄샘은 비측 1/3 마이봄샘이 가장 분비성이 좋은 것으로 밝혀져 있다. 하지만 본 연구에서 안검 마이봄샘 면적 비율을 구하기 위해 Image J[®] 컴퓨터 작업 시, 윤곽이 분명하지 않은 비측과 이측 마이봄샘을 제외시키기 위하여, 분비성이 가장 좋은 비측 1/3 마이봄샘이 결과에 포함되지 않아 마이봄샘 면적 비율이 OSDI와 상관

성이 낮은 결과가 도출되었을 수 있겠다. 또한 눈물지질층 두께는 검사의 재현성이 떨어지는 점과 상한선이 100 nm로 제한되어 있기 때문에 마이봄샘에서 분비되는 지질의 양이 증가하여도 그 증가량을 그대로 정량화할 수 없는 LipiView[®] 검사장비의 제한점으로 건성안증후군 증상 중증도와 상관도가 낮게 측정된 것으로 생각된다. 눈물막과 피시간은 본 연구에서 단일 시험자에 의해 측정되었음에도 불구하고, 염색시료종이 Fluorescein[®]의 눈물층 내에서의 농도가 환자마다 완전히 동일하게 염색하기 어려운 점이 있다. Tomlinson의 연구³⁰에 따르면, Fluorescein[®]을 마이크로피펫으로 점안하여도 염색시료 자체의 불안정화효과 (destabilizing effect)로 눈물층에 고르게 퍼지기 어렵다고 밝힌 바 있는데, 이와 같은 현실적 제한점으로 OSDI와의 상관관계가 낮게 측정되었을 수 있겠다.

로지스틱회귀분석 결과, 4시간 이상의 컴퓨터사용군이 OSDI 비중증군에서보다 중증군에서 7.43배 높은 교차비를 보였다(p -value=0.029). 2010년부터 2012년 사이의 한국인을 대상으로 시행한 국민건강 영양조사에서 화이트칼라는 블루칼라보다 높은 건성안증후군 유병률을 보인다고 보고하였다.³¹ 또한 비디오 관련 종사자들의 경우, 마이봄샘기능부전이 안구불편함 정도와 강한 상관관계를 보인다는 연구결과도 있다.³² 두 가지 연구의 결과와 본 연구결과를 고려해 볼 때, 컴퓨터 작업을 주로 하는 사무직 건성안증후군 환자는 보다 적극적인 치료가 필요하겠다.

생활습관 변수에 있어서 통계적으로 유의하지 않았지만, 불면증이 있는 군과 6시간 이상 냉온풍 생활환경에 노출된 환자군 모두에서 OSDI 중증군에서의 교차비가 4.89로 높았다(각각 p -value=0.08). 전형적인 건성안증후군의 위험인자는 고령, 여성, 흡연, 콘택트렌즈사용, 굴절수술, 실내의 건조한 환경 등이 알려져 있다.³³⁻³⁵ 수면박탈은 눈물의 분비를 줄이고 눈물삼투압을 증가시키고 이로 인해 안구표면 질환을 일으켜 안구건조함을 유발한다고 알려져 있다.³⁶ 또한 지속적인 냉난방은 실내상대습도를 낮게 하고 이는 건성안증후군 증상을 일으킨다.³⁷ 건성안증후군 진단과 치료 시 수면위생과 실내환경요소 또한 중요히 고려해야 하며 환자교육에 이를 반드시 포함해야 할 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점은 연구에 포함된 환자의 OSDI가 대부분 중증군에 속해 있어서, 보다 많은 경도와 중도군의 건성안증후군 환자를 포함한 연구가 이루어져야 더욱 정확한 분석이 가능할 것으로 생각된다. 또한 저자들이 생활양식 및 환경인자로 지정한 요소들이 매우 제한적이라는 점 또한 추후 보완이 필요한 사항이다. 또한 본 연구의 설문지를 이용한 의학연구는 환자의 주관적 설문지에 따라 달라질 수 있어 연구결과가 유동적일 수 있을 것이다. 건성안증후

군 증상 정도를 측정하기 위한 설문지에는 측정심리학적으로 검증되어 건성안증후군 설문지로 오랫동안 인정받아온 본 연구의 OSDI를 비롯하여, the National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire (NEI VFQ-25), the McMonnies Dry Eye Questionnaire, the Short Form-12 (SF-12) Health Status Questionnaire 등의 많은 설문지가 있다.^{6,38} 최근에는 the Standard Patient Evaluation of Eye Dryness Questionnaire (SPEED)가 건성안증후군 진단 민감도, 특이도가 높아 역학조사에 유용하다는 연구결과가 보고되고 있다.^{38,39} 따라서 마이봄샘기능부전이 안구건조함 증상 정도에 끼치는 영향력이 크다는 본 연구의 결론을 더욱 뒷받침하기 위해 SPEED, McMonnies Dry Eye Questionnaire, NEI VFQ-25와 같은 다른 설문지를 통한 연구가 추후 더 필요할 수 있겠다.

결론적으로 건성안증후군 환자에서 마이봄샘기능부전이 심할수록, 나이가 어릴수록, 부분눈깜빡임횟수가 심할수록, 각결막염색정도가 심한 환자일수록 주관적 안구불편함이 심하였고, 이런 객관적 징후뿐만 아니라 불면증과 컴퓨터 사용, 장기간의 냉난방 사용과 같은 생활환경인자도 증상의 중증도와 관련이 있었다. 따라서 건성안증후군에서 객관적인 건성안 지표에 비해 주관적 불편한 증상이 심한 환자를 진료할 때는, 눈꺼풀 질환에 대한 진단 및 치료, 생활 환경 및 습관에 대한 교육이 중요하겠다.

REFERENCES

- 1) The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and classification subcommittee of the International Dry Eye Work Shop (2007). *Ocul Surf* 2007;5:75-92.
- 2) Ahn JM, Lee SH, Rim TH, et al. Prevalence of and risk factors associated with dry eye: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010-2011. *Am J Ophthalmol* 2014;158:1205-14.e7.
- 3) Roh HC, Lee JK, Kim M, et al. Systemic comorbidities of dry eye syndrome: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey V, 2010 to 2012. *Cornea* 2016;35:187-92.
- 4) Paulsen AJ, Cruickshanks KJ, Fischer ME, et al. Dry eye in the beaver dam offspring study: prevalence, risk factors, and health-related quality of life. *Am J Ophthalmol* 2014;157:799-806.
- 5) Barabino S, Labetoulle M, Rolando M, Messmer EM. Understanding symptoms and quality of life in patients with dry eye syndrome. *Ocul Surf* 2016;14:365-76.
- 6) Baudouin C, Aragona P, Van Setten G, et al. Diagnosing the severity of dry eye: a clear and practical algorithm. *Br J Ophthalmol* 2014;98:1168-76.
- 7) Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, et al. The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea* 1998;17:584-9.
- 8) Liu H, Begley C, Chen M, et al. A link between tear instability and

- hyperosmolarity in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:3671-9.
- 9) Kim DW, Kwon YA, Song SW, et al. Clinical usefulness of a thermal-massaging system for treatment of dry eye with meibomian gland dysfunction. *J Korean Ophthalmol Soc* 2013;54:1321-6.
- 10) Pflugfelder SC, Solomon A, Stern ME. The diagnosis and management of dry eye: a twenty-five-year review. *Cornea* 2000;19:644-9.
- 11) Hyon JY, Kim HM, Lee D, et al. Korean guidelines for the diagnosis and management of dry eye: development and validation of clinical efficacy. *Korean J Ophthalmol* 2014;28:197-206.
- 12) Sullivan DA, Jensen RV, Suzuki T, Richards SM. Do sex steroids exert sex-specific and/or opposite effects on gene expression in lacrimal and meibomian glands? *Mol Vis* 2009;15:1553-72.
- 13) Miller KL, Walt JG, Mink DR, et al. Minimal clinically important difference for the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol* 2010;128:94-101.
- 14) Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, et al. Reliability and validity of the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol* 2000;118:615-21.
- 15) Lee SJ, Kim HY, Park YM, Lee JS. Comparison of therapeutic effects of 3% diquafosol tetrasodium with aging in dry eye. *J Korean Ophthalmol Soc* 2016;57:734-41.
- 16) Tsubota K. Tear dynamics and dry eye. *Prog Retin Eye Res* 1998;17:565-96.
- 17) Chun SY, Park IK. Reliability of 4 clinical grading systems for corneal staining. *Am J Ophthalmol* 2014;157:1097-102.
- 18) Yoon KC, Im SK, Kim HG, You IC. Usefulness of double vital staining with 1% fluorescein and 1% lissamine green in patients with dry eye syndrome. *Cornea* 2011;30:972-6.
- 19) Bron AJ, Benjamin L, Snibson GR. Meibomian gland disease. Classification and grading of lid changes. *Eye (Lond)* 1991;5(Pt 4):395-411.
- 20) Kang DW, Eom YS, Rhim JW, et al. The effects of warm compression on eyelid temperature and lipid layer thickness of tear film. *J Korean Ophthalmol Soc* 2016;57:876-80.
- 21) Moon IH, Kim TI, Seo KY, et al. The relationship between subjective ocular discomfort and blepharitis severity in dry eye patients. *J Korean Ophthalmol Soc* 2016;57:1507-13.
- 22) Baudouin C, Messmer EM, Aragona P, et al. Revisiting the vicious circle of dry eye disease: a focus on the pathophysiology of meibomian gland dysfunction. *Br J Ophthalmol* 2016;100:300-6.
- 23) Viso E, Gude F, Rodríguez-Ares MT. The association of meibomian gland dysfunction and other common ocular diseases with dry eye: a population-based study in Spain. *Cornea* 2011;30:1-6.
- 24) Vehof J, Kozareva D, Hysi PG, et al. Relationship between dry eye symptoms and pain sensitivity. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:1304-8.
- 25) Petrini L, Matthiesen ST, Arendt-Nielsen L. The effect of age and gender on pressure pain thresholds and suprathreshold stimuli. *Perception* 2015;44:587-96.
- 26) Schein OD, Muñoz B, Tielsch JM, et al. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol* 1997;124:723-8.
- 27) Yoshioka E, Yamaguchi M, Shiraiishi A, et al. Influence of eyelid pressure on fluorescein staining of ocular surface in dry eyes. *Am J Ophthalmol* 2015;160:685-92.e1.
- 28) Himebaugh NL, Begley CG, Bradley A, Wilkinson JA. Blinking and tear break-up during four visual tasks. *Optom Vis Sci* 2009;86:E106-14.
- 29) Korb DR, Blackie CA. Meibomian gland diagnostic expressibility: correlation with dry eye symptoms and gland location. *Cornea* 2008;27:1142-7.
- 30) Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the diagnosis subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:2006-49.
- 31) Lee JH, Lee W, Yoon JH, et al. Relationship between symptoms of dry eye syndrome and occupational characteristics: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2010-2012. *BMC Ophthalmol* 2015;15:147.
- 32) Fenga C, Aragona P, Cacciola A, et al. Meibomian gland dysfunction and ocular discomfort in video display terminal workers. *Eye (Lond)* 2008;22:91-5.
- 33) Gayton JL. Etiology, prevalence, and treatment of dry eye disease. *Clin Ophthalmol* 2009;3:405-12.
- 34) Lee AJ, Lee J, Saw SM, et al. Prevalence and risk factors associated with dry eye symptoms: a population based study in Indonesia. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1347-51.
- 35) Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1264-8.
- 36) Lee YB, Koh JW, Hyon JY, et al. Sleep deprivation reduces tear secretion and impairs the tear film. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:3525-31.
- 37) Hwang SH, Choi YH, Paik HJ, et al. Potential importance of ozone in the association between outdoor air pollution and dry eye disease in South Korea. *JAMA Ophthalmol* 2016 Mar 10. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2016.0139. [Epub ahead of print]
- 38) Asiedu K, Kyei S, Mensah SN, et al. Ocular Surface Disease Index (OSDI) versus the Standard Patient Evaluation of Eye Dryness (SPEED): a study of a nonclinical sample. *Cornea* 2016;35:175-80.
- 39) Asiedu K. Rasch analysis of the standard patient evaluation of eye dryness questionnaire. *Eye Contact Lens* 2016 Jun 20. [Epub ahead of print]

= 국문초록 =

건성안증후군 환자의 주관적 증상 중증도와 관련있는 객관적 지표들

목적: 건성안증후군 환자의 증상 중증도 질문지 중 하나인 ocular surface disease index (OSDI) 점수와 객관적인 지표 사이의 상관관계를 알아보고, OSDI 중증군에 영향을 주는 생활환경요소 위험인자에 대해 알아보고자 한다.

대상과 방법: 본원에서 처음으로 건성안증후군 진단을 받은 총 30명(30안)을 대상으로 후향적 연구를 하였다. 슈르머검사, 각막 및 결막염색검사, 눈물막파괴시간검사, 마이봄의 질(Quality of Meibum)검사와 OSDI 설문조사를 하였다. 또한 결막측정장치인 Lipiview®를 사용하여 눈물지질층두께, 부분눈깜빡임횟수를 측정하였으며, 하안검판 마이봄샘촬영 후 Image J® 프로그램을 이용하여 하안검판에서 마이봄샘이 차지하는 백분율을 측정하였다. 각각의 안구지표들과 OSDI 점수 사이에 Pearson 상관분석, 다중선형회귀분석을 하였다. OSDI 중증군의 생활환경요소 위험인자에 대해 알아보고자, 성별과 함께 환자의 생활환경요소인 불면증, 컴퓨터사용력, 각막 관련수술, 냉난방환경노출 유무에 대해 로지스틱회귀분석을 하였다.

결과: Pearson 상관분석 결과, 마이봄의 질과 나이, 결막염색점수, 부분눈깜빡임횟수, 각막염색점수 순으로 OSDI와 높은 상관관계를 보였으며, 다중선형회귀분석 결과, 마이봄의 질과 나이가 OSDI에 영향을 주는 인자로 나타났다. 로지스틱회귀분석 결과, 4시간 이상 컴퓨터 사용군(교차비 7.43, p -value=0.02)이 유의한 생활환경요소 위험인자로 작용하였다.

결론: 중증 건성안증후군 환자 치료 시 마이봄샘기능부전, 나이 요소가 주관적 안구불편함의 중증도와 관련이 크다는 점과 증상이 심한 군에서는 장기간의 컴퓨터사용과 같은 생활환경인자 교정이 중요하다는 점에 대한 인지가 필요하다.

<대한안과학회지 2017;58(3):259-267>
